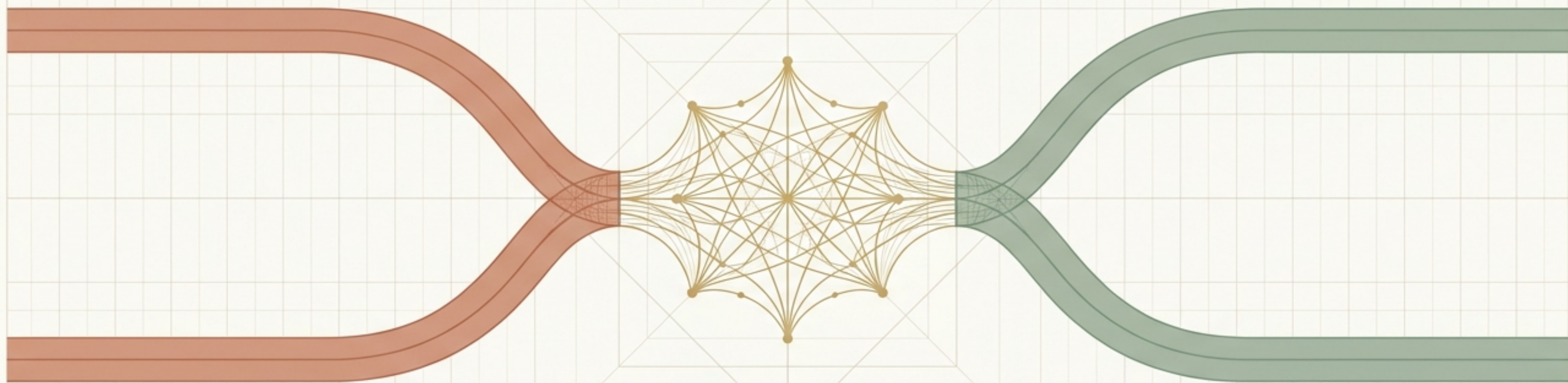




自閉スペクトラム症と統合失調症の交差点

ゲノム解析と患者由来ニューロン(iPSC)から紐解く、発達軌跡の分岐と収束

【論文サマリー】 Molecular Psychiatry (2024) | Uncovering convergence and divergence between autism and schizophrenia using genomic tools and patients' neurons

臨床的差異と生物学的共通性の パラドックス



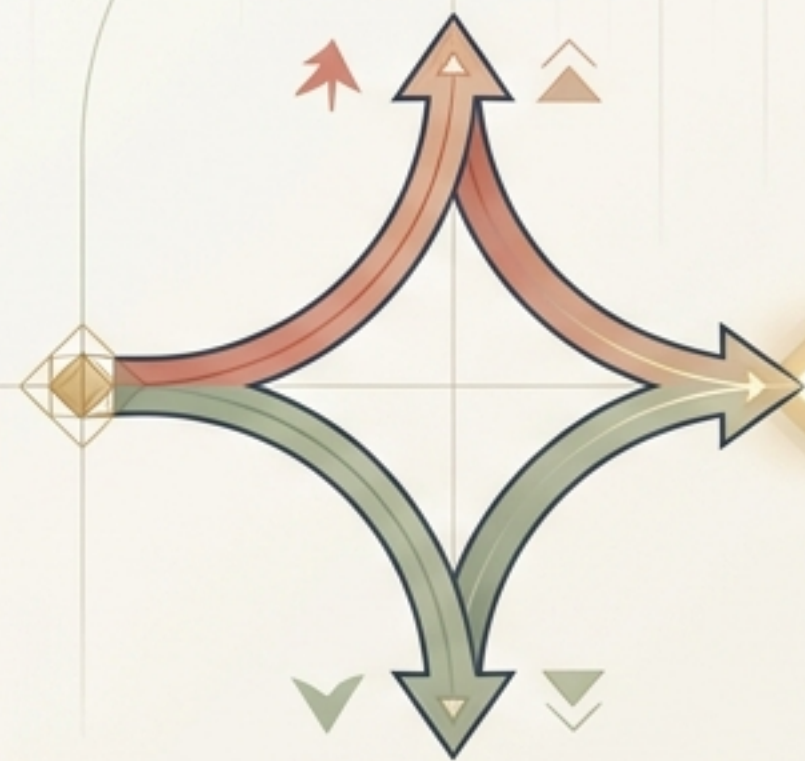
Clinical (臨床的特徴)

自閉スペクトラム症(ASD)は早期小児期に発症し、統合失調症(SCZ)は主に成人期に発症する。診断上は独立しているが、併存率は一般人口より高い。



Genetics (遺伝学)

近年の大規模ゲノム解析により、両疾患のリスク遺伝子には驚くべき重複があることが判明している。



Cellular (細胞動態)

遺伝的基盤を共有しているにもかかわらず、細胞レベルでの初期発達は「正反対」の軌跡をたどる。しかし、最終的な成熟段階では「同一の」シナプス機能不全へと収束する。

2つのアプローチによる統合的メタ解析

Genomics (GWAS)

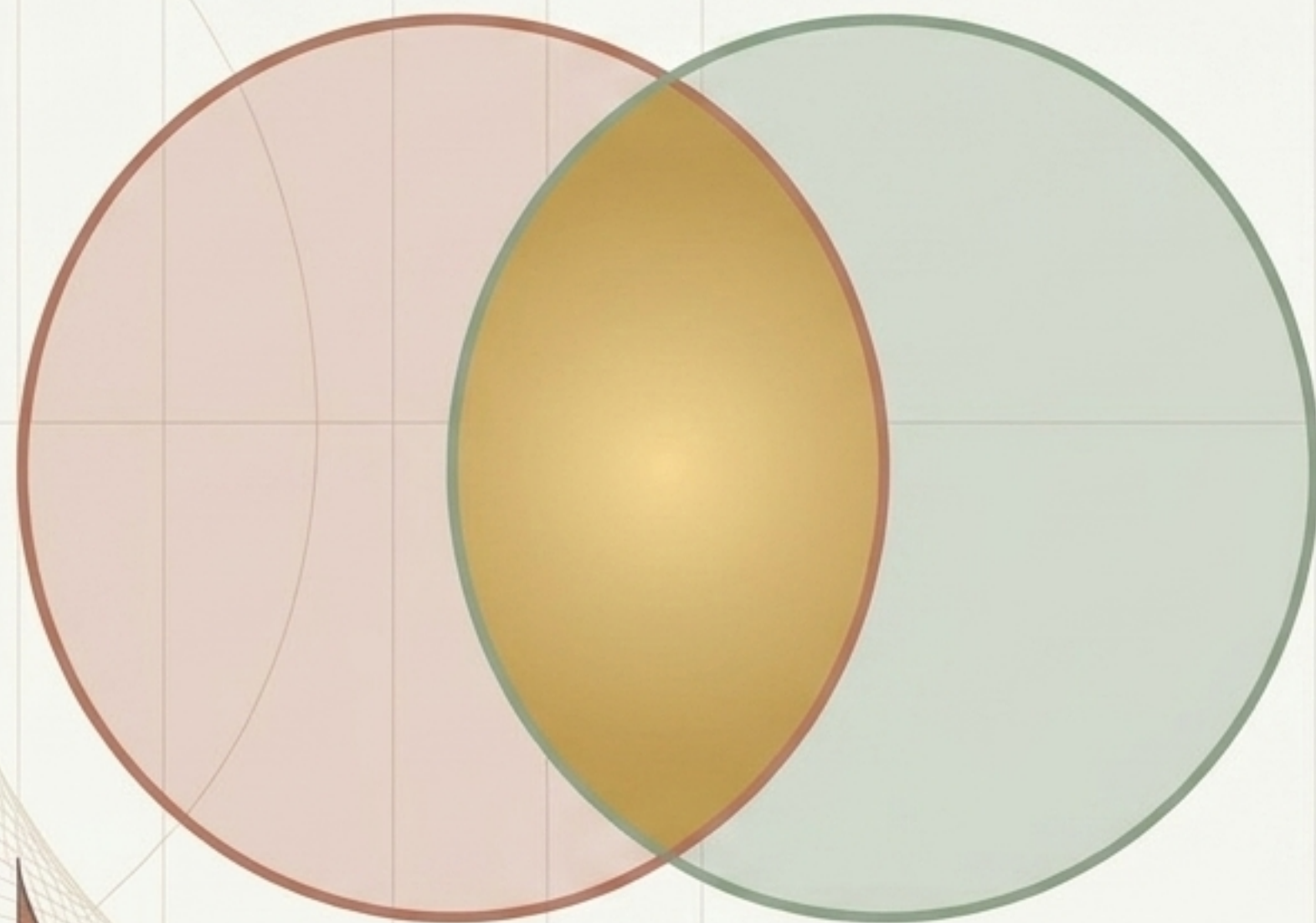
- ・ **ASD**研究: 17件 (305遺伝子)
- ・ **SCZ**研究: 86件 (1119遺伝子)
- ・ 脳発達障害データベース (DBD) とのクロスリファレンス

Cellular Models (iPSC)

- ・ **ASD**患者由来iPSC研究: 51件を抽出・分析
- ・ **SCZ**患者由来iPSCの既存データセットとの詳細な比較

共通バリエーションの特定から、時間経過に伴う
ニューロンの形態的・機能的変化の追跡へ

リスク遺伝子の約75%が重複している



ASDに関連するGWAS遺伝子のうち、78% (239/305) がSCZにも関連。逆に、SCZに強く関連する遺伝子の74%がASDにも関連している。

複数の研究で報告された「強力に関連する遺伝子」23個のうち、74% (17/23) が両疾患で共有されている。

【重要な共有遺伝子】

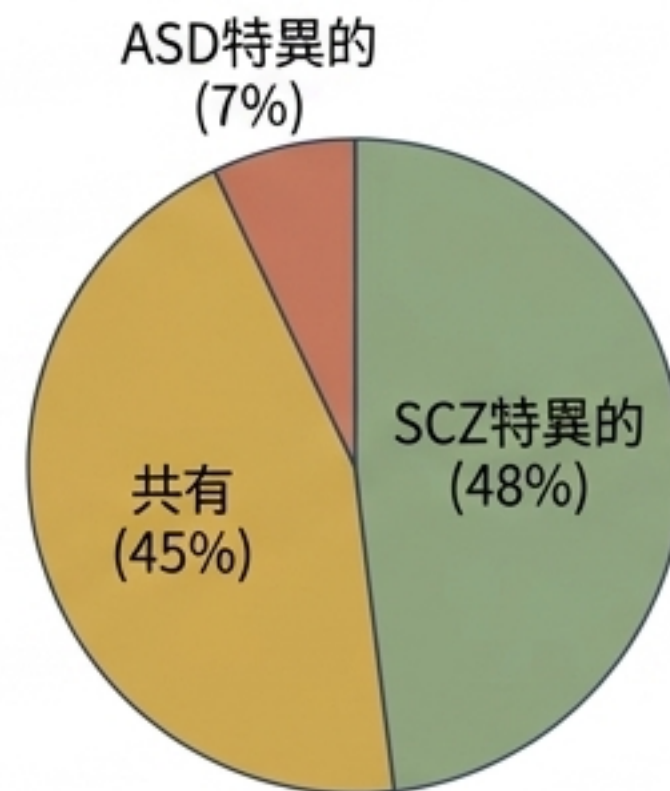
- CACNA1C, CACNB2: 電位依存性カルシウムチャンネル (神経活動に不可欠)
- GRIN2A: NMDA受容体サブユニット (興奮性神経伝達の要)
- MAD1L1, SORCS3 等

共通遺伝子内に潜む疾患特異的なシグネチャー (SNP)

遺伝子自体は共有されていても、変異が生じる詳細な位置 (SNP) が異なれば、疾患の表現型は変化する。



共有17遺伝子におけるSNP割合



Takeaway: 共通の遺伝的アーキテクチャを持ちながらも、局所的なバリエーションの違いが疾患の分岐を決定づける要因の一つとなる。

解剖学的発現マッピング： リスク遺伝子はどこで働くか

ASD GWAS & DBD 重複遺伝子



Highest Expression: 小脳 (Cerebellum)

Context: 小脳は運動制御を司る。ASD児の約80%に見られる早期の運動障害（眼球運動異常、姿勢の不安定さ等）との強い関連を示唆。

ASD & SCZ 共有遺伝子



Highest Expression: 大脳皮質 (Cerebral Cortex) および
大脳基底核 (Basal Ganglia)

Context: 高次認知機能、記憶、言語、社会的コミュニケーションを司る領域へ発現の比重が移行する。SCZにおける運動症状は原発的ではなく二次的なものが多いことと一致。

遺伝子から機能へ： iPSCモデルが不可欠な理由



限界 (The Limitation)

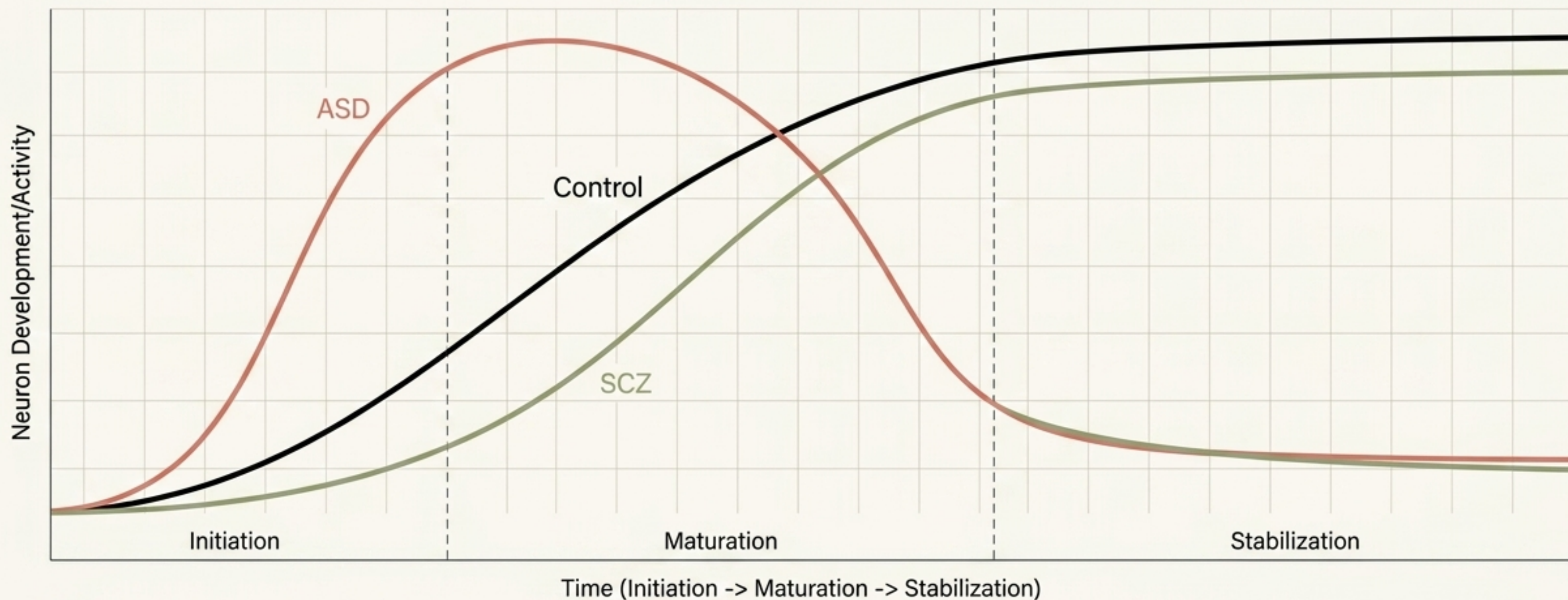
動物モデルでは、精神疾患に見られる複雑なヒト特有のポリジェニック（多遺伝子性）な特徴や臨床症状を完全に再現することは困難である。

iPSCの優位性 (The Advantage)

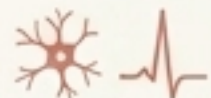
1. 患者自身の固有の遺伝的背景をすべて保持したニューロンを培養できる。
2. 神経細胞が形成されていく「時間的変化（ダイナミックな発達軌跡）」を試験管内で直接観察できる。

注記：分析されたASD研究の52.9%が線維芽細胞からのリプログラミングにより作製されている。

細胞の軌跡：分岐から収束へ



Phase 1: Initiation/Maturation (分岐)



ASDニューロンは急激な過剰発達を示す一方、SCZニューロンは発達が遅延する。対極のスタート。



Phase 2: Stabilization (収束)



時間の経過とともに、両者はともに健常コントロールを下回る軌跡を描き、同一の機能低下状態へと至る。

初期フェーズ（分岐）：正反対の表現型

ASD ニューロンの特徴 (過剰と興奮)



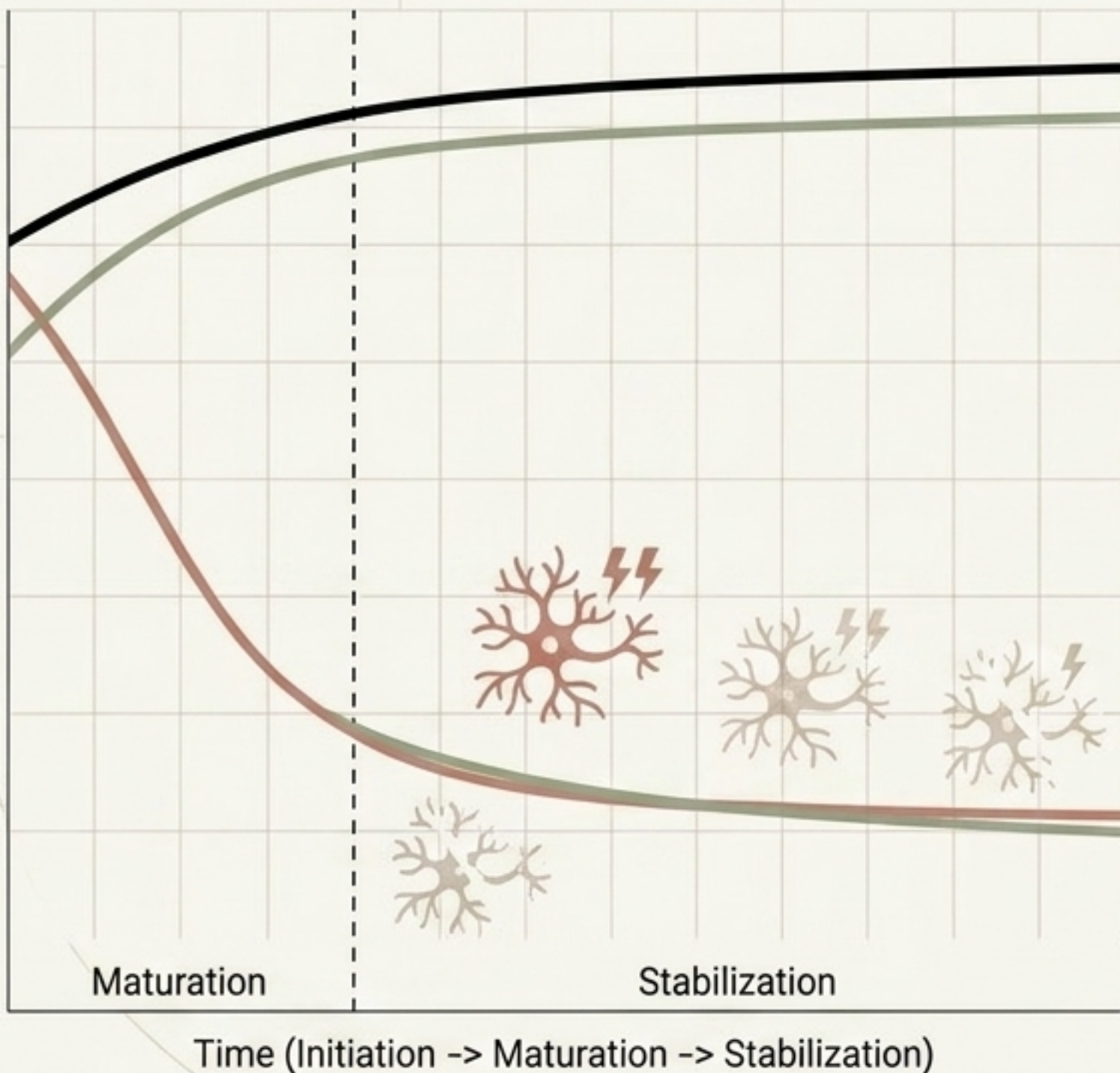
- 成熟速度: 加速 (Expedited maturation)
- 興奮性: 過活動 (Hyper-excitability) / Na⁺, K⁺ 電流の増加
- 形態: 樹状突起・神経突起の過剰な分岐 (Increased arborization)
- シナプス: 初期ネットワーク接続とシナプス活動の増加

SCZ ニューロンの特徴 (遅延と抑制)



- 成熟速度: 遅延 (Lagging development)
- 興奮性: 低活動 (Hypo-excitability) / 電流の減少
- 形態: 分岐の減少 (Less arborization)
- シナプス: 初期シナプス活動の低下

後期フェーズ（収束）：共通のシナプス機能不全



初期の発達段階では正反対の挙動を示したにもかかわらず、ニューロンが成熟するにつれて差異は消失する。

最終的な共通状態 (Shared Deficits):

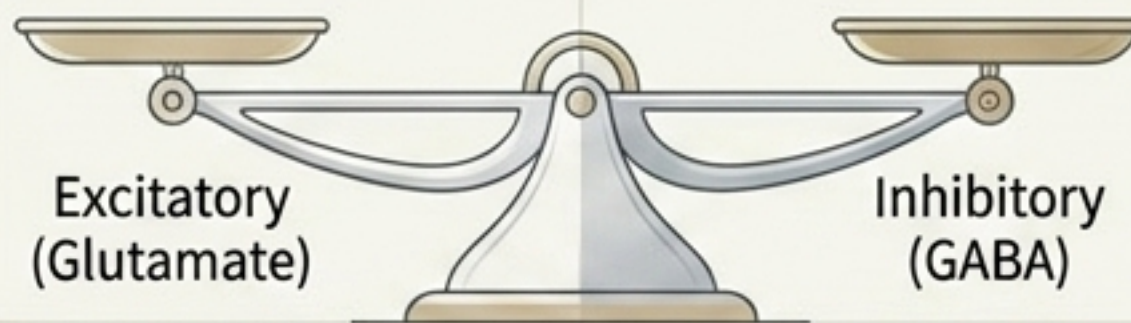
- ・ シナプス結合の喪失 (Loss of synaptic connections)
- ・ 電氣的電流の大幅な減少
- ・ 健常コントロールと比較した全体的な興奮性の低下
- ・ ネットワーク構成の単純化（分岐の減少）

Conclusion: 両疾患は、最終的に「神経ネットワークの恒常性維持の破綻」という共通の結末を迎える。

メカニズム 1: 興奮/抑制 (E/I) バランス仮説

神経ネットワークの健全性は、興奮性ニューロンと抑制性ニューロンの比率 (E/I比) に依存している。

Normal (健常)



ASD 初期
(過興奮)



発生初期におけるE/I比の異常な上昇。その後、成熟期にかけてE/I比が急激に低下する代償的な変動が起きる。

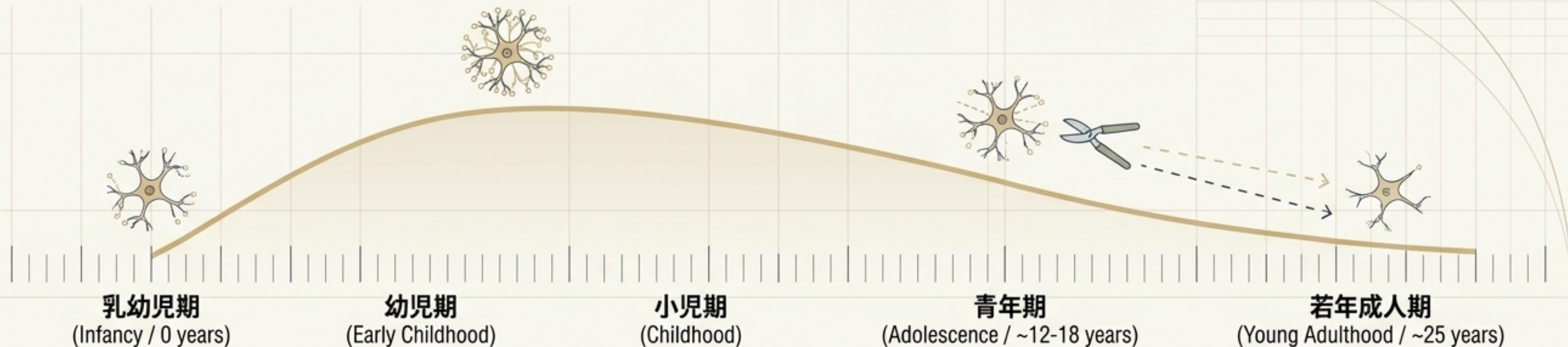
SCZ / ASD 後期
(抑制優位)



SCZは発生初期から一貫してE/I比が低下。
ASDも成熟期にはこの状態へ移行する。

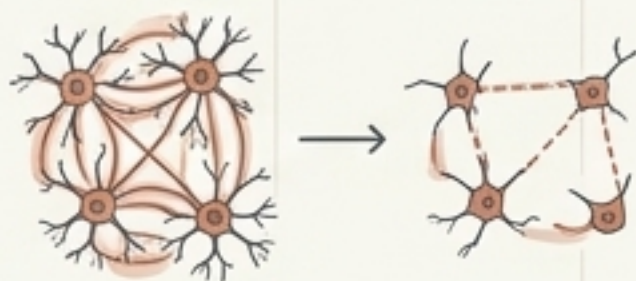
Takeaway: 最終的な成熟状態は、過剰な負担による疲弊 (ASD) か、初期からの形成不全 (SCZ) かの違いはあれど、E/Iバランスの崩壊に帰着する。

メカニズム 2: シナプス形成 vs. プルーニング (刈り込み)



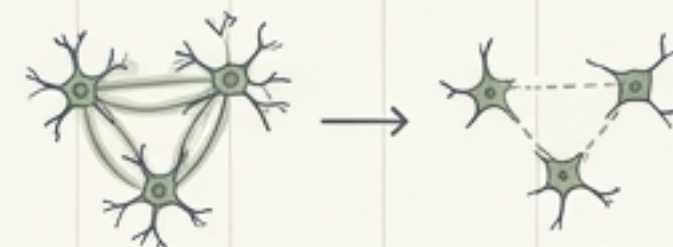
ASD モデル

- 初期段階での過剰なシナプス形成 (Synaptogenesis)。
- 後期における過剰かつ深刻なプルーニング (刈り込み) により、最終的に接続が枯渇する。



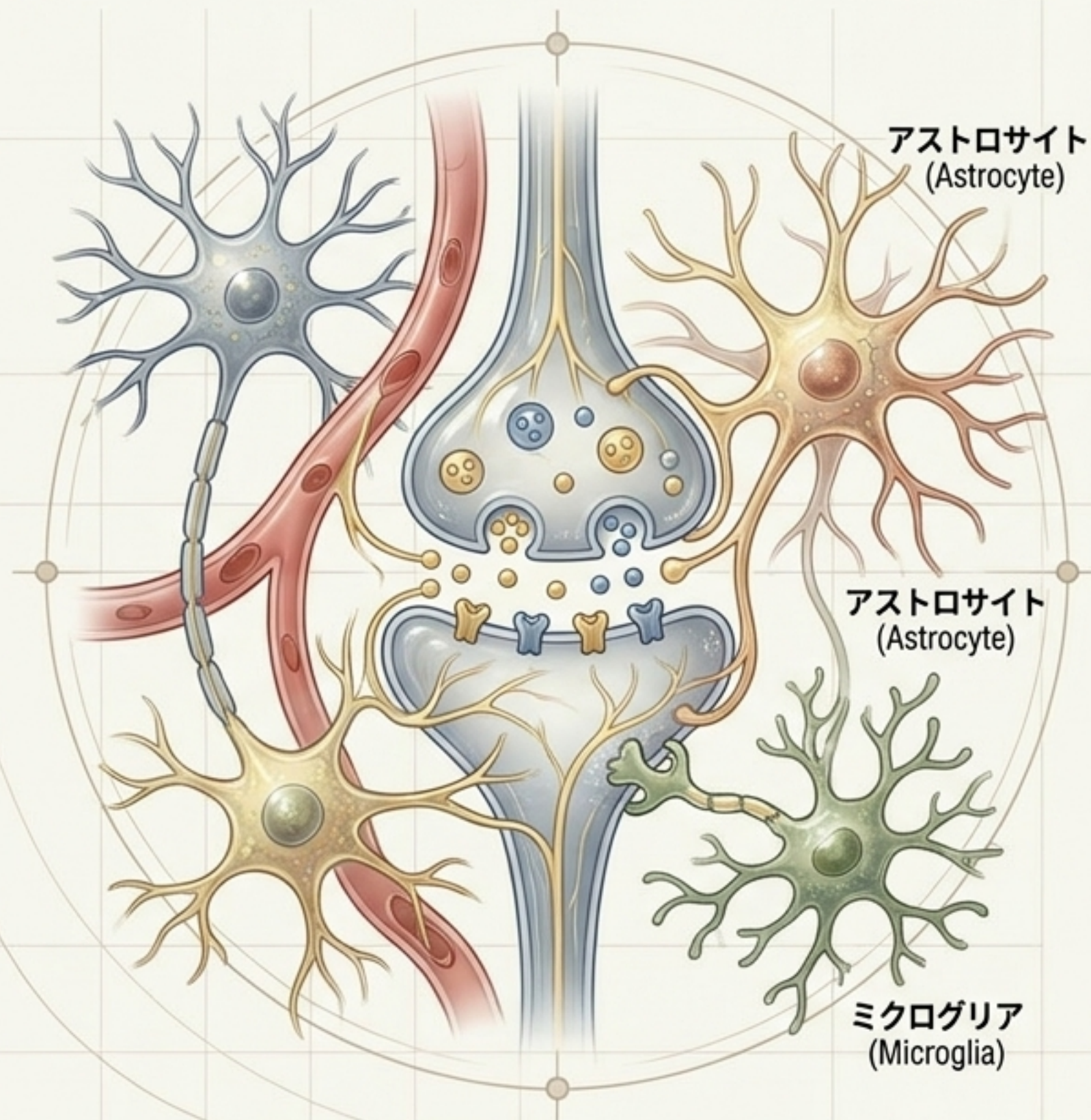
SCZ モデル

- 初期段階でのシナプス形成不足。
- その後、標準的または増加したプルーニングが行われ、極端な機能低下を招く。



臨床的意義 (Clinical Link): ASD患者において18~35歳 (活発なプルーニングが行われる時期) の間にSCZの併発率が有意に上昇するという疫学的証拠を、この細胞動態が裏付けている。

新たな焦点：グリア細胞と神経炎症の関与

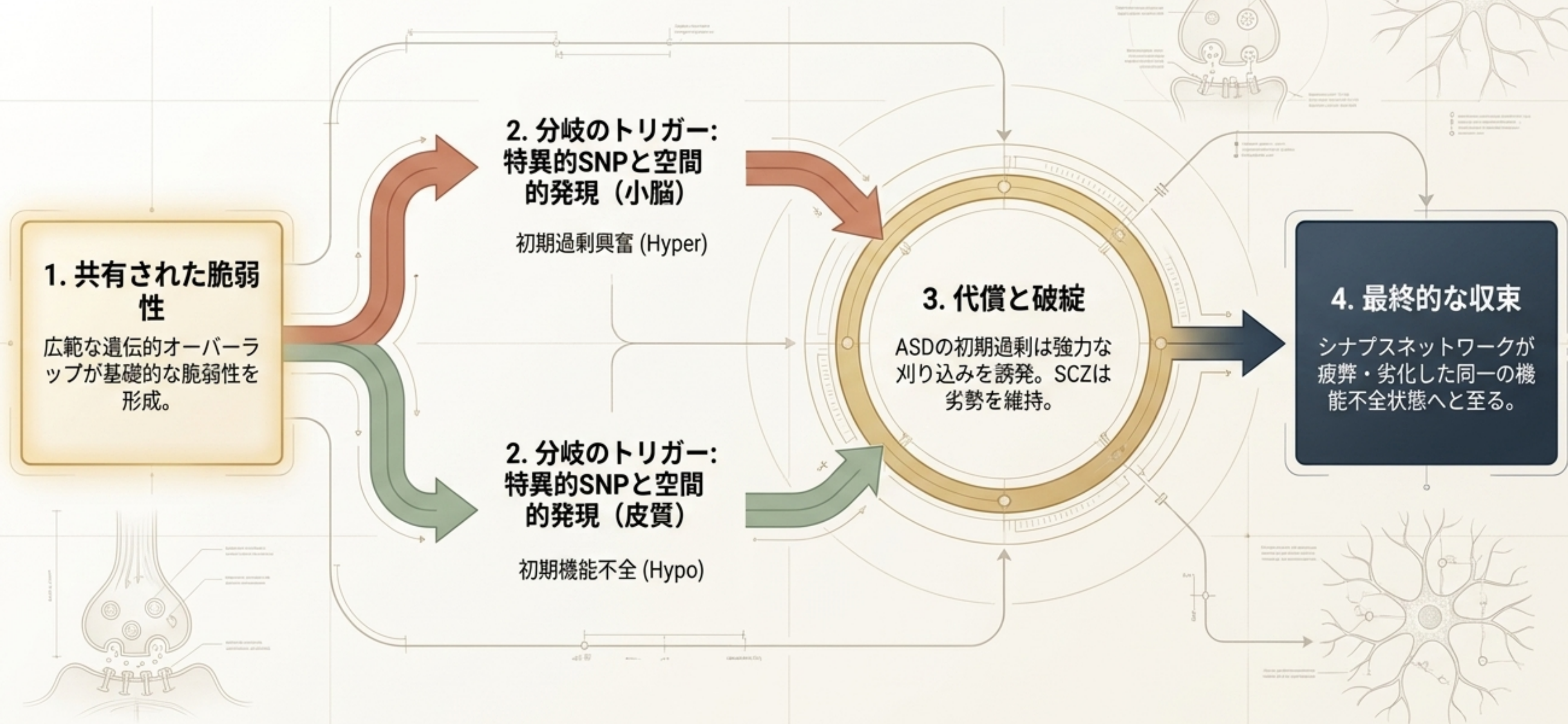


これまでのiPSC研究はニューロンに集中してきたが、シナプスの形成と刈り込みにはグリア細胞（アストロサイト、ミクログリア等）の働きが不可欠である。

ASDと**SCZ**の双方において、グリア細胞の活動異常と神経炎症プロセスが報告されている。慢性的な神経炎症は、神経の発達、シナプス可塑性、神経伝達に悪影響を及ぼし、両疾患の症状を悪化させる。

今後の展望: グリア細胞の分化プロトコルの確立が、両疾患の共通メカニズム解明の次なる鍵となる。

統合モデル：分岐と収束の生物学的設計図



結論と将来の展望

1. 遺伝と軌跡のパラドックスの解明

巨大な遺伝的重複は事実だが、細胞レベルでの「時間的発現 (Temporal expression)」こそが表現型の違いを生み出す。

2. 共通の治療標的としてのシナプス機能不全

出発点は逆でも、成熟期のシナプス欠損という終着点は同じである。これは両疾患における共通の治療アプローチの可能性を示唆している。

3. パラダイムシフト：動的介入へ

「どの遺伝子が関与しているか」という静的な診断から、「発達曲線のどのタイミングで介入すべきか」という動的な軌跡の追跡へと、精神疾患の理解をアップデートする必要がある。