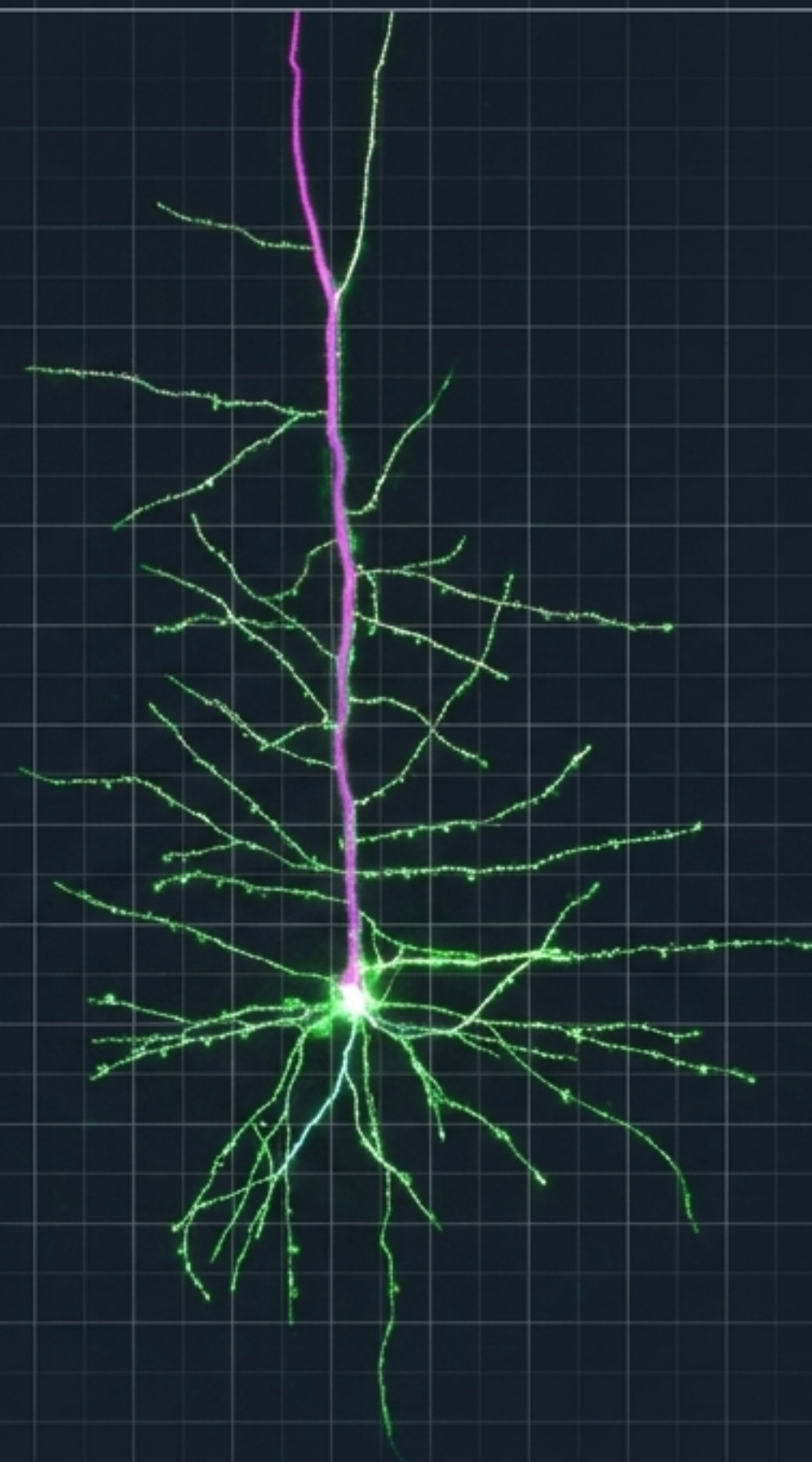


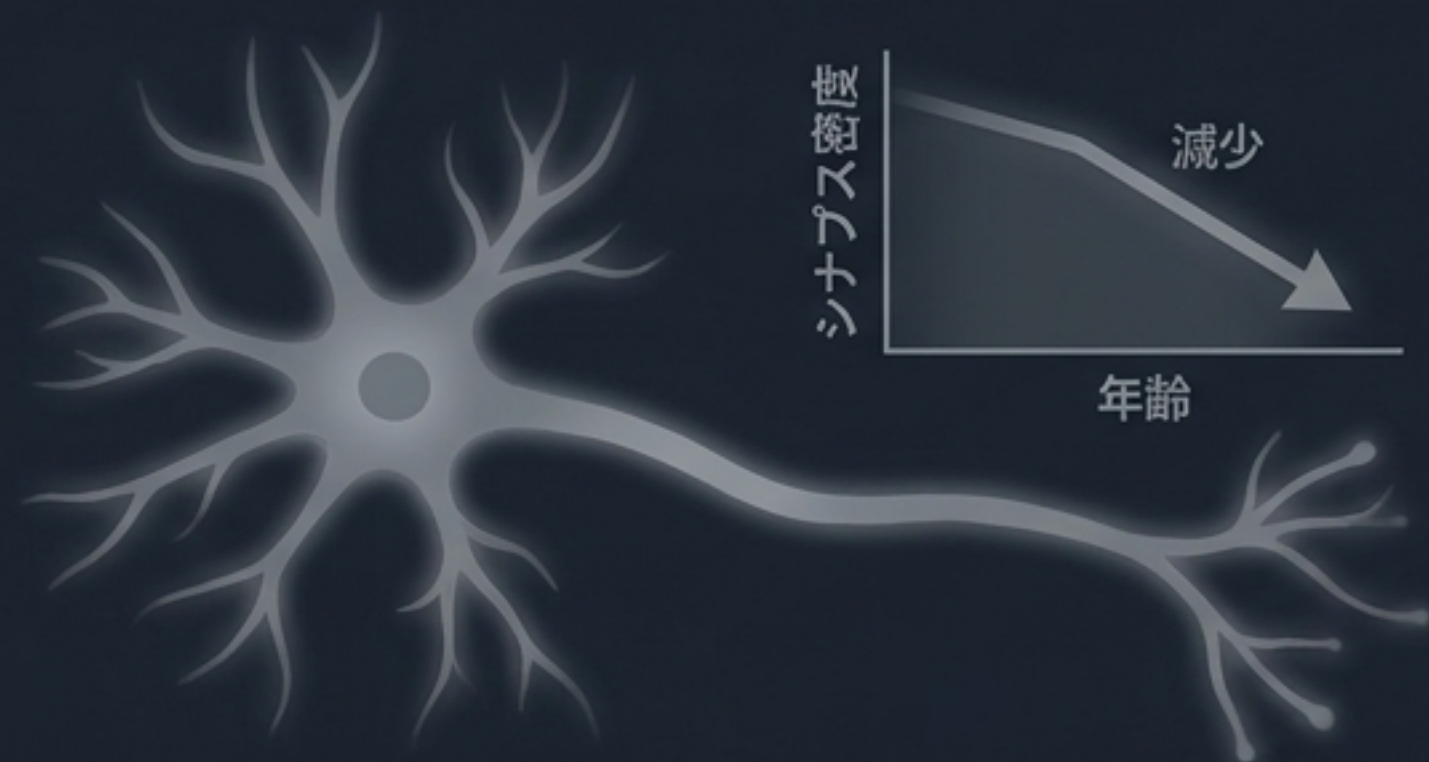
思春期における大脳皮質回路の「真の成熟」プロセス

単なるシナプスの「刈り込み」ではない。
超解像イメージングが解き明かす、
L5 ETニューロンにおける局所的スパイン
形成と統合失調症への新しい視座。

[L5 ET Neuron Spine Mapping] | [SeeDB2 + Airyscan]



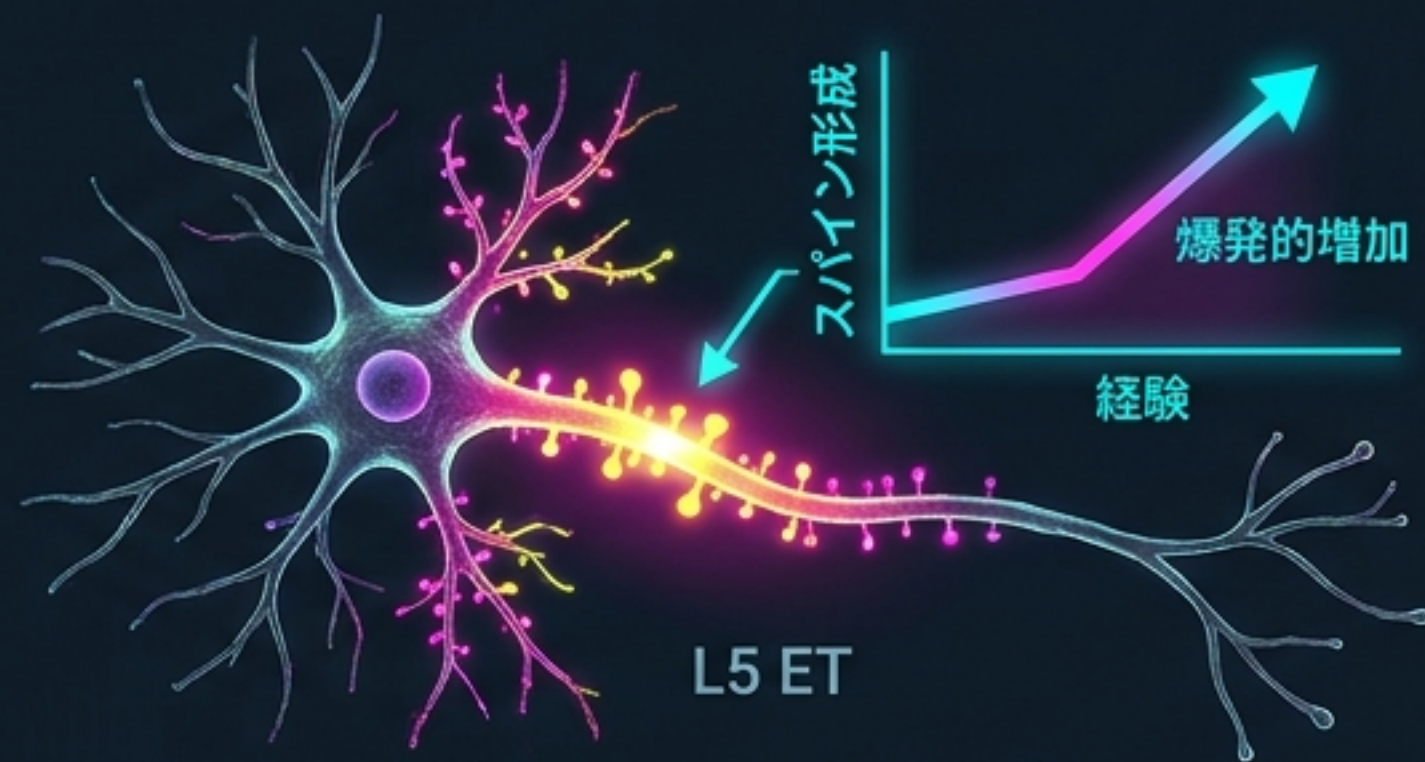
従来の定説 (The Conventional Model)



思春期＝過剰なシナプスの刈り込み
(Pruning) による回路の成熟

統合失調症は『刈り込みの過剰』が
原因であるという仮説

新たな発見 (The New Reality)

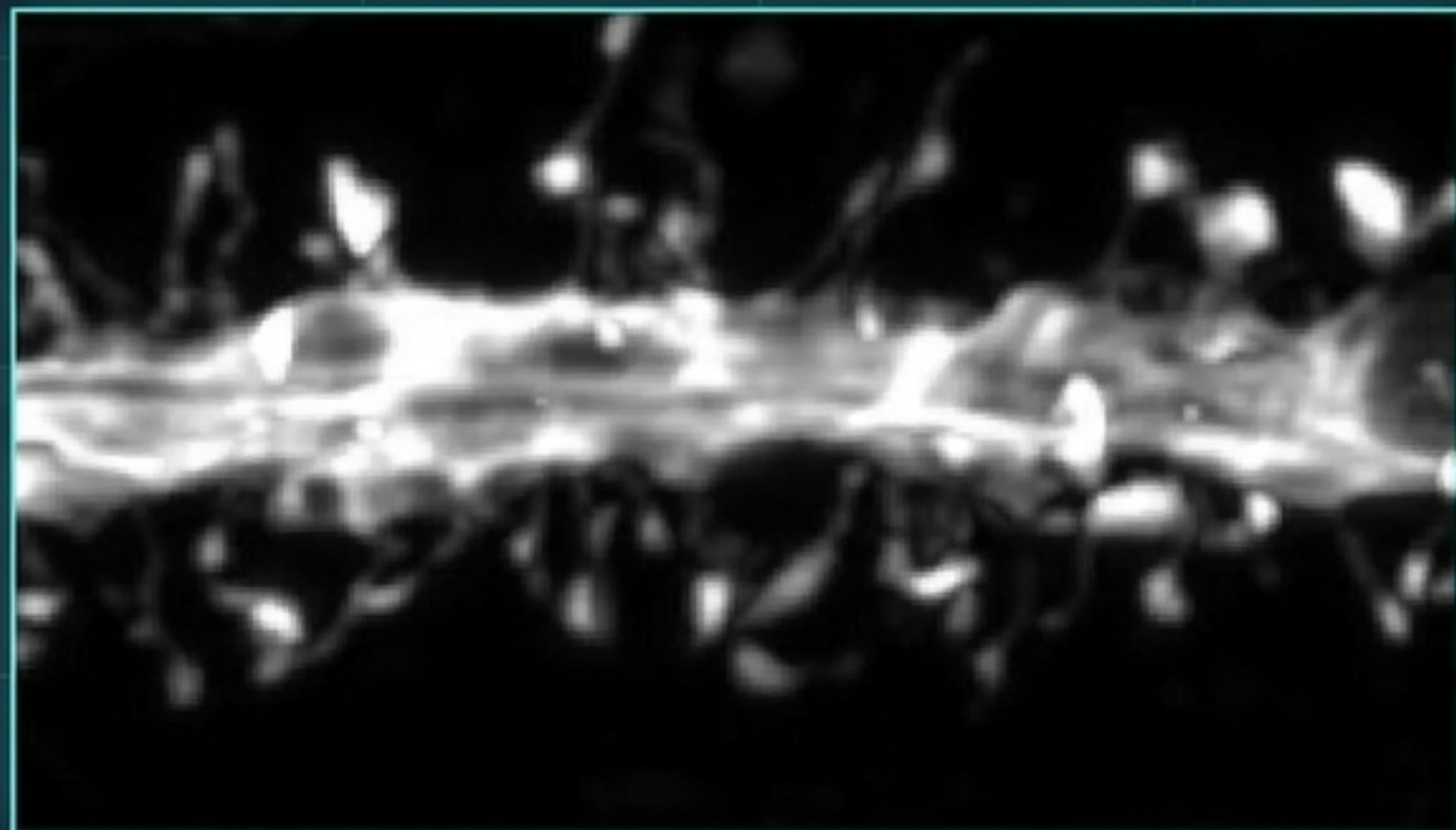


思春期＝特定部位における経験依存的な
スパインの『爆発的形成 (Formation)』

統合失調症は
『ホットスポット形成の不全』と強く関連

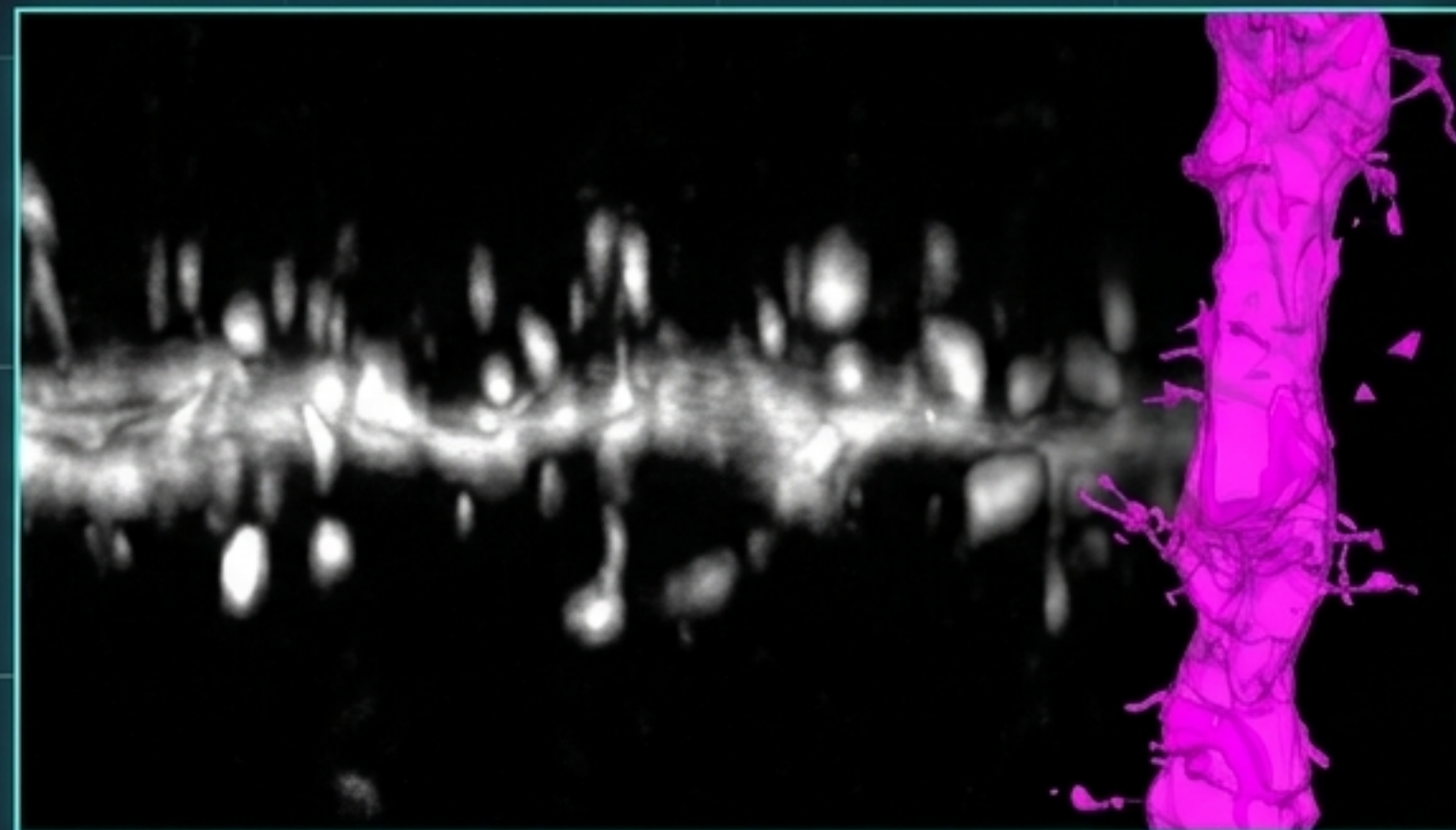
なぜこれまで見逃されていたのか？ → 光学顕微鏡のZ軸分解能の限界

従来の共焦点レーザー顕微鏡
(Conventional Microscopy)



Z軸方向の解像度が低く、太い樹状突起の上下に伸びるスパインを見落としていた(過小評価)。

SeeDB2組織透明化 + 超解像Airyscan
(Super-Resolution)



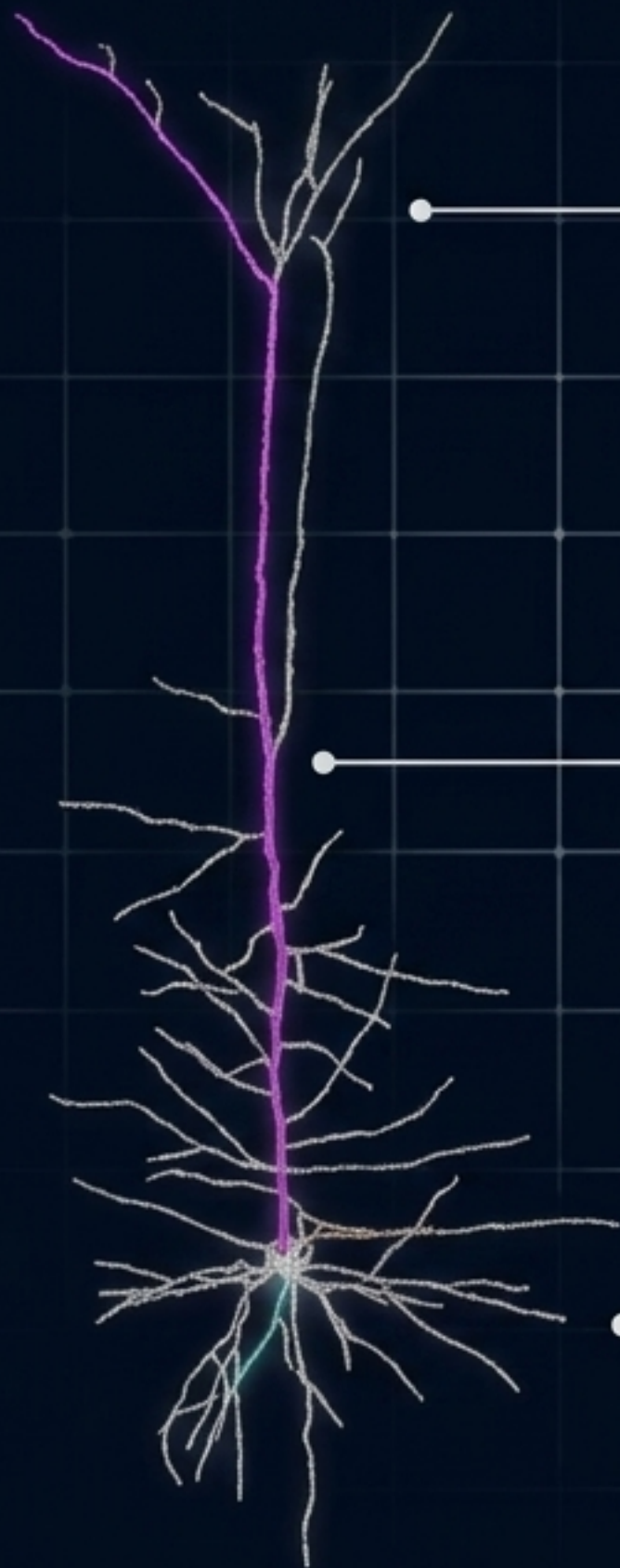
球面収差を最小化し、Z軸解像度
~300nmを達成。実際のスパイン密度は
従来の約10倍であった。

組織深部における完全な3Dスパインマッピングが、
かつてないスケールと精度で可能に。

The Illuminated Blueprint: L5 ET Neuron Morphology



Visual Index



Compartment 1

Apical Tufts (先端部)

トップダウン入力（高次皮質からのフィードバック）を受信。

Compartment 2

Apical Trunk / Bifurcation Point (主幹部 / 分岐点)

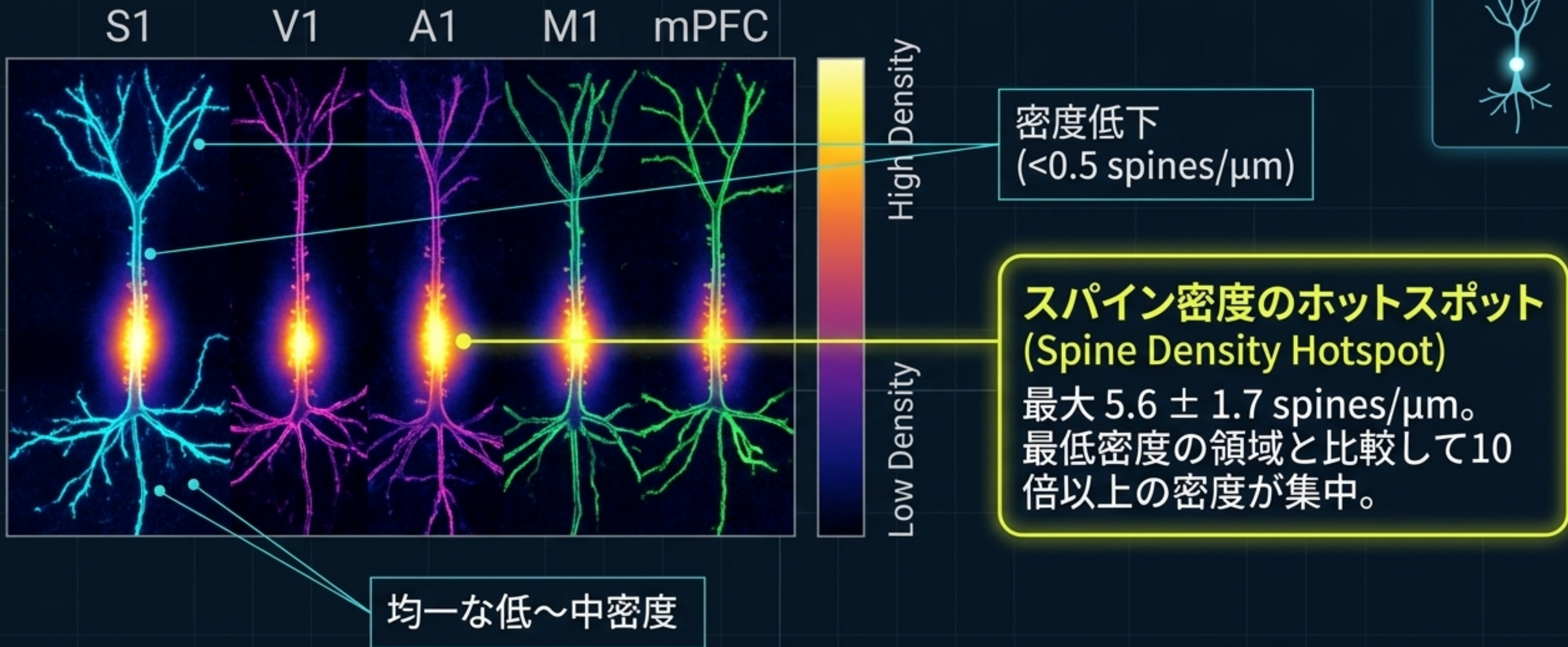
従来は「スパインが少ない」と考えられていた領域。

ここから、予想外のデータが出現する

Compartment 3

Basal Dendrites (基底樹状突起)

ボトムアップ入力（感覚視床からのフィードフォワード）を受信。



Cross-Check Panel

この特異な分布はL2/3ニューロンには存在せず、L5 ETニューロンに固有の構造的特徴である。

	P7 (幼少期)	P14	P21	Adult (成熟期)	
Apical Tufts					P14以降、穏やかに減少 (古典的な刈り込みモデル に合致)。
Apical Trunk Hotspot					思春期を通じて特異的に スパインが蓄積 (Formation) し続ける
Basal Dendrites					ほぼ変化なし、微減。

思春期の発達は「全体的な刈り込み」ではなく、
樹状突起コンパートメントごとの「高度に差別化された再構築」である。

Activation Circuit

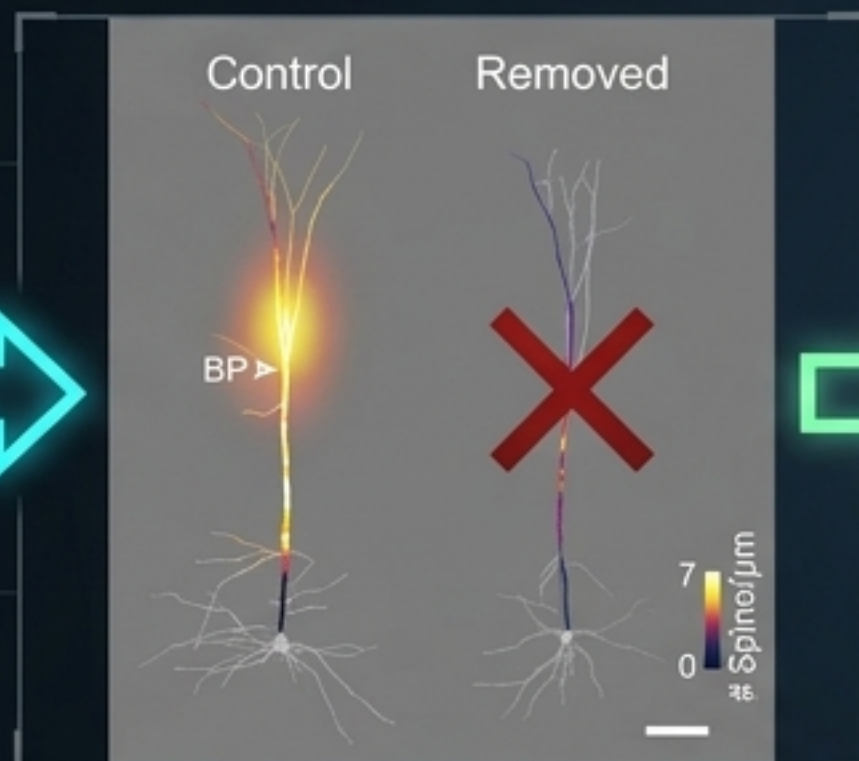


Visual Index

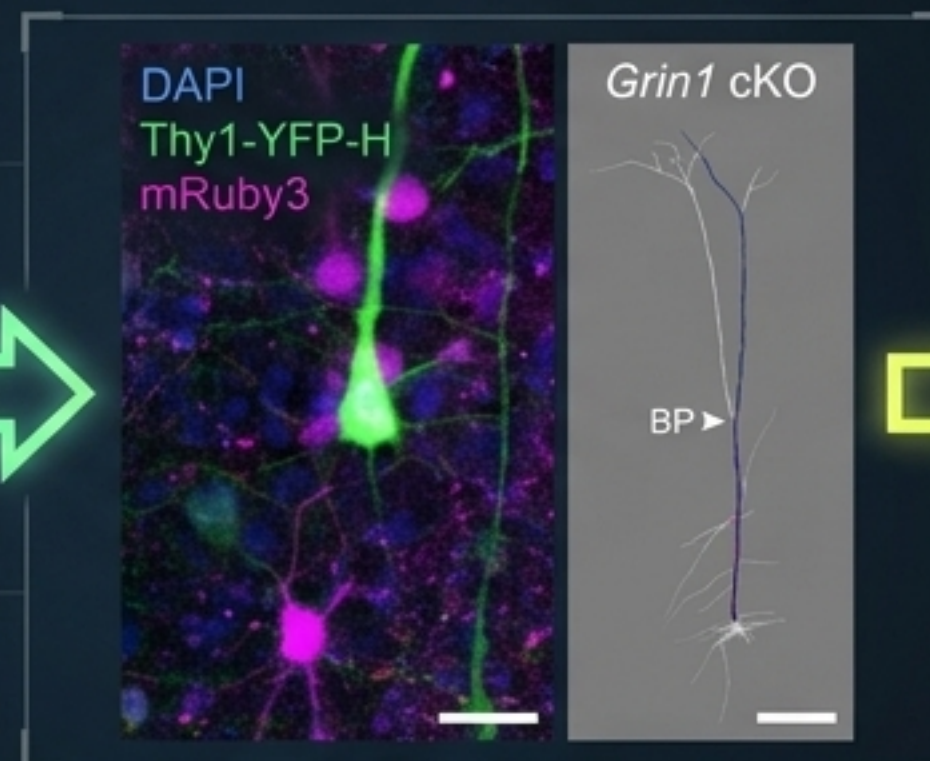
経験
(Sensory Experience)

受容体
(NMDAR Dependency)

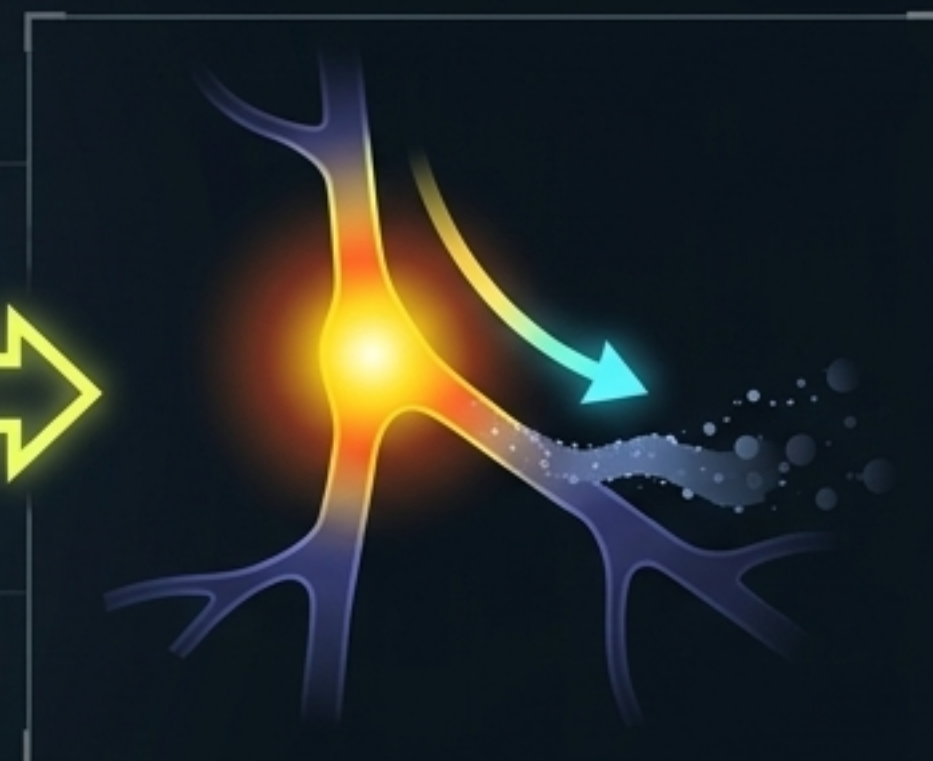
結果
(Mechanism)



ヒゲの除去 (感覚遮断) により、基底部のスパインは維持されるが、ホットスポットの形成のみが阻害される。



思春期特異的な Grin1 (NMDA受容体必須サブユニット) のノックアウト。

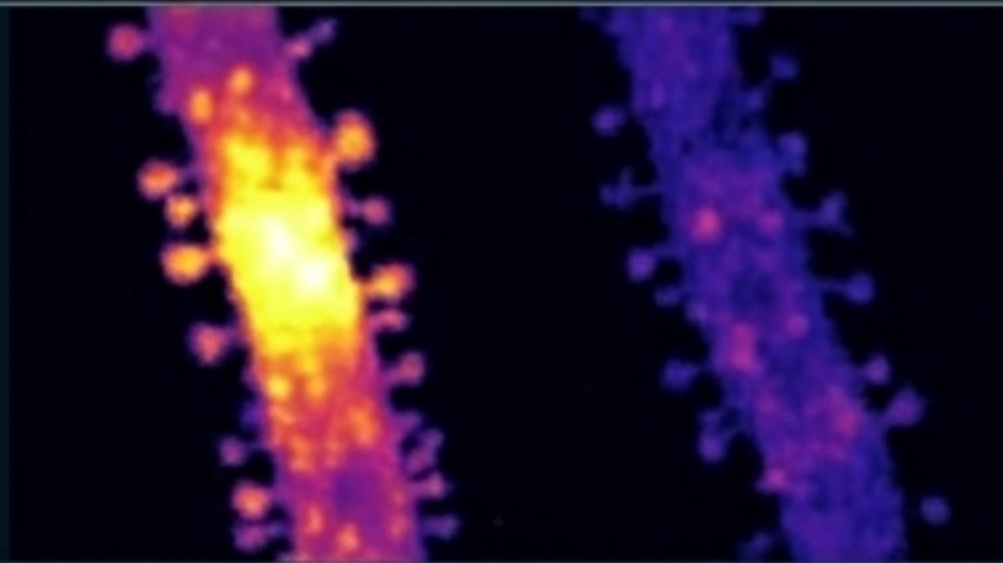


感覚入力に依存したNMDA受容体の活性化が、ホットスポット形成の必須条件である。



Visual Index

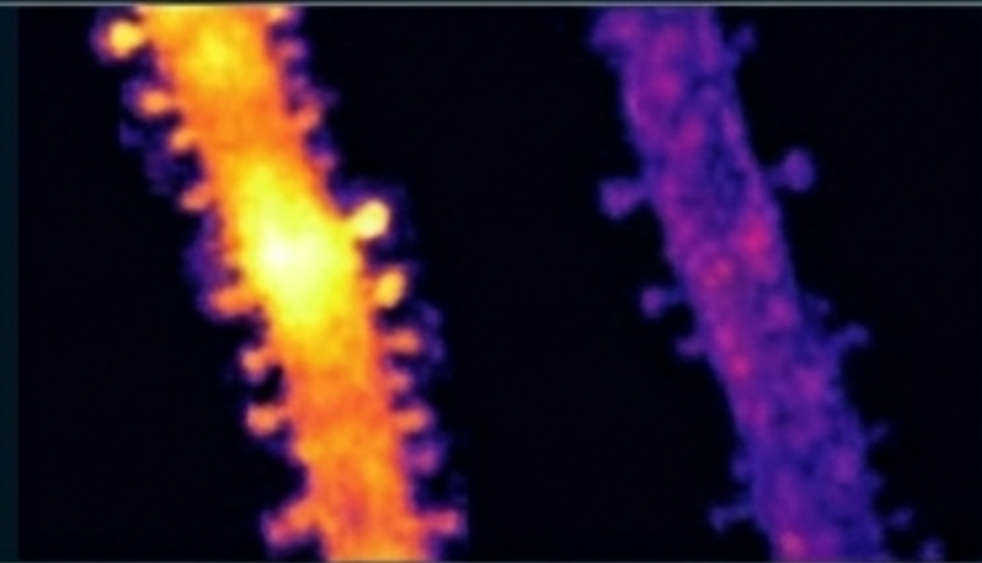
Hivep2 KO Model



転写因子 Hivep2 の欠損。

P14 (思春期前) では正常。Adult (成熟後) でホットスポットの形成が著しく障害される。

Setd1a cKO Model



ヒストンメチル基転移酵素 Setd1a の欠損
(統合失調症の強力なリスク因子)。

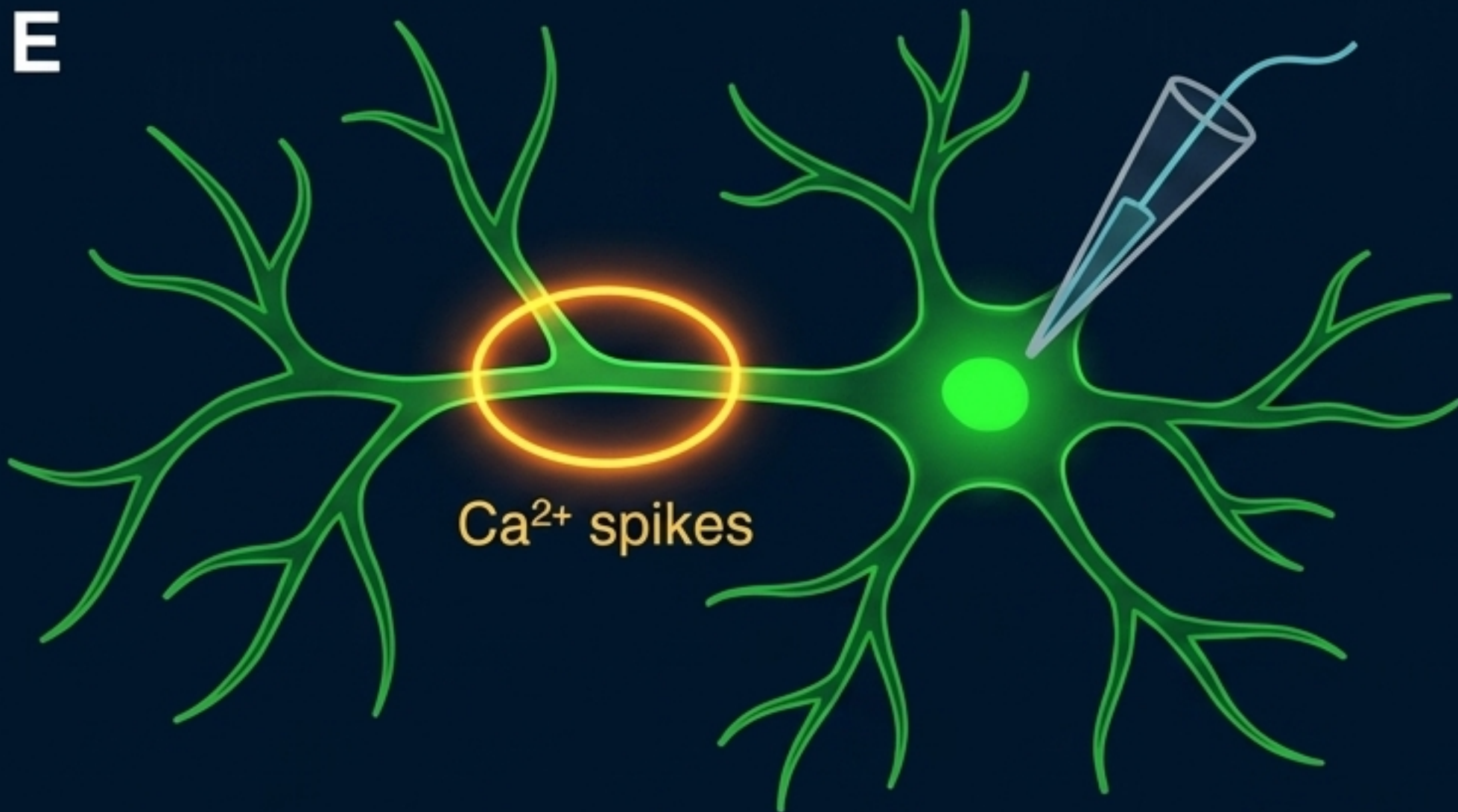
単一細胞レベルでの欠損でも同様に、
思春期以降のホットスポット形成が停止。

Key Takeaway: 統合失調症モデルにおける共通の表現型は、「**過剰な刈り込み**」ではなく、思春期における「**ホットスポット形成の不全**」である。

	[野生型 (Wild-type)]	[Grin1 cKO (NMDA阻害)]	[Hivep2 KO (転写因子)]	[Setd1a cKO (エピジェネティクス)]
幼少期のスパイン密度 (Childhood)	✓ (正常)	✓ (正常)	✓ (正常)	✓ (正常)
基底樹状突起のスパイン (Basal Dendrites)	✓ (正常)	✓ (正常)	✓ (正常)	✓ (正常)
ホットスポットの形成 (Hotspot Formation in Adolescence)	↑	✗ ↓ (形成不全)	✗ ↓ (形成不全)	✗ ↓ (形成不全)

病因 (シナプス受容体、転写因子、エピジェネティクス) が異なっても、最終的な回路レベルの障害は「L5 ETニューロン・主幹部の形成不全」に収束する。

Illuminated Blueprint



Single



Doublet



Burst



独立した局所入力

ホットスポットは単なる「ケーブル」ではなく、独立したシナプス入力を受け取り、局所的なカルシウムスパイク (NMDA spikes) を発生させる。

発達に伴う機能獲得

思春期を経てホットスポットが成熟することで、強力な樹状突起カルシウムスパイク (Plateau potentials) とバースト発火が効率的に生成されるようになる。

トップダウン入力
(Top-down inputs)
皮質フィードバック

The Apical Amplifier (増幅器)

感覚入力
(Sensory inputs)
フィードフォワード



ホットスポットに蓄積したスパインは、トップダウンとボトムアップの入力を結びつける「機能的な架け橋」として機能する。この結合 (FF-FB coupling) が、意識的な感覚知覚を生み出す。統合失調症では、この架け橋が形成されないため、認知機能障害や幻覚が引き起こされる可能性がある。

思春期の脳発達に対する「新たな青写真」



[Method to Discovery]: 超解像組織透明化技術 (See DB2) が、従来の顕微鏡では見えなかった「スパイン密度のホットスポット」を可視化した。



[A New Paradigm]: 思春期は単なる刈り込みの時期ではなく、経験依存的な「局所回路の構築(Formation)」が起こる決定的な時期である。



[Clinical Implication]: 統合失調症における皮質機能障害の根底には、刈り込みの過剰ではなくこの「ホットスポットの形成不全」が存在する。