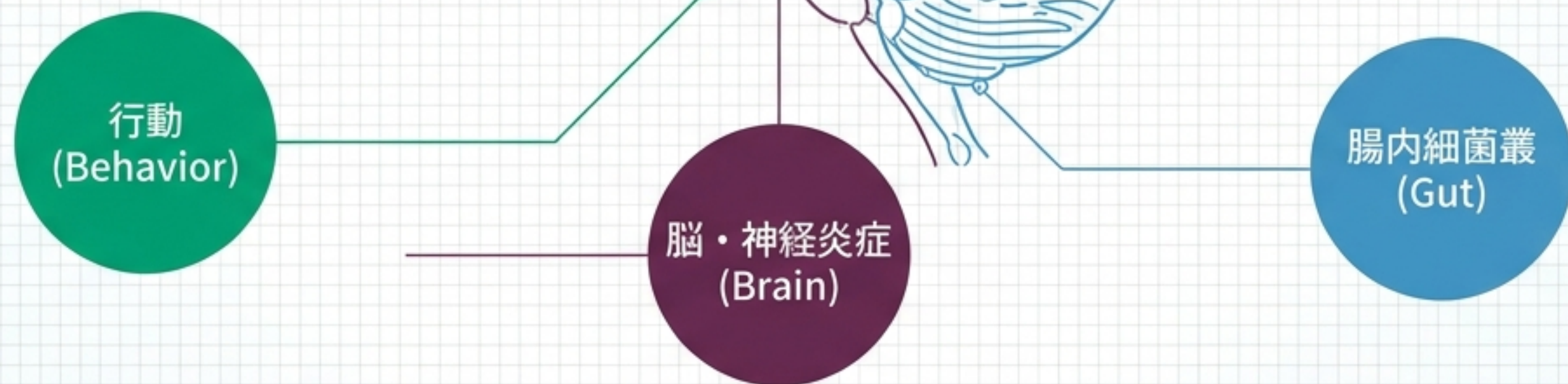


# 母体免疫活性化（MIA）が暴く自閉症スペクトラム障害の全貌

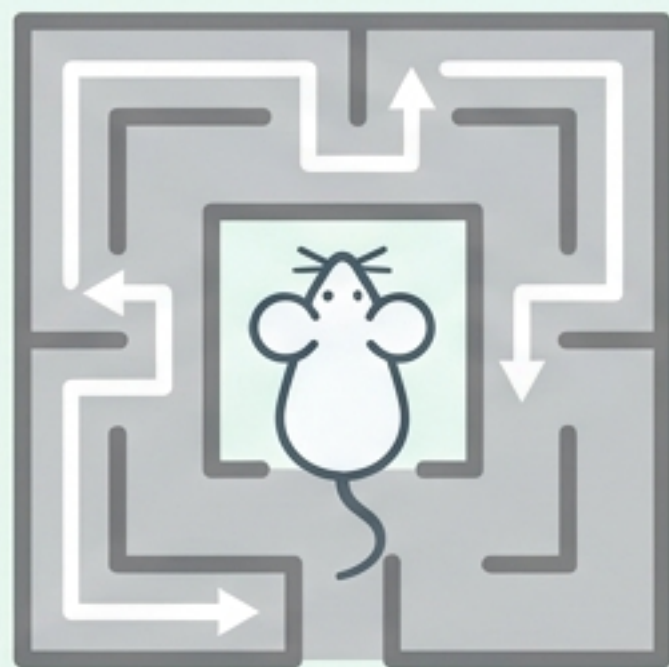
雌雄のマウスモデルにおける「行動」「神経炎症」「腸内細菌叢」の統合的解析



# 研究の核心：3つの生体システムの連動と「性差」の発見

## Pillar 1: 行動 (Behavior)

MIA（母体免疫活性化）は、雌雄両方の産子に自閉症（ASD）様行動を引き起こす。



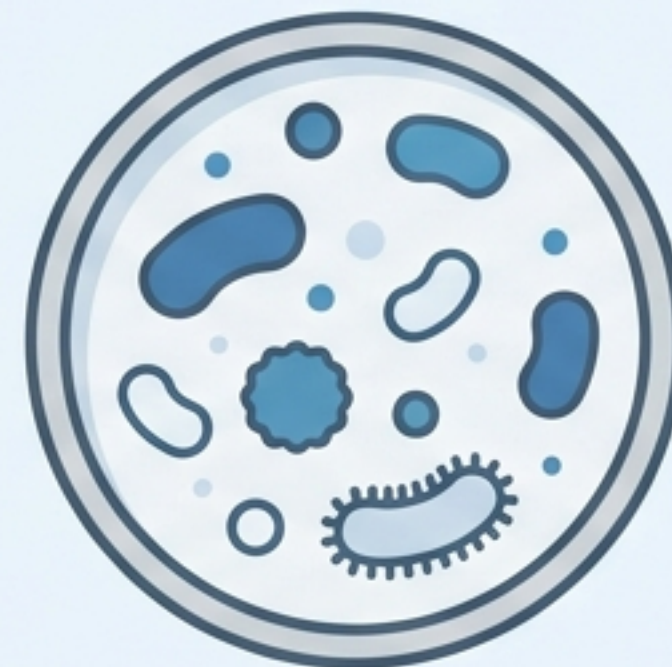
## Pillar 2: 脳/神経炎症 (Brain)

行動障害は同じでも、脳内（海馬・小脳）の免疫応答プロセスには顕著な性差が存在する。



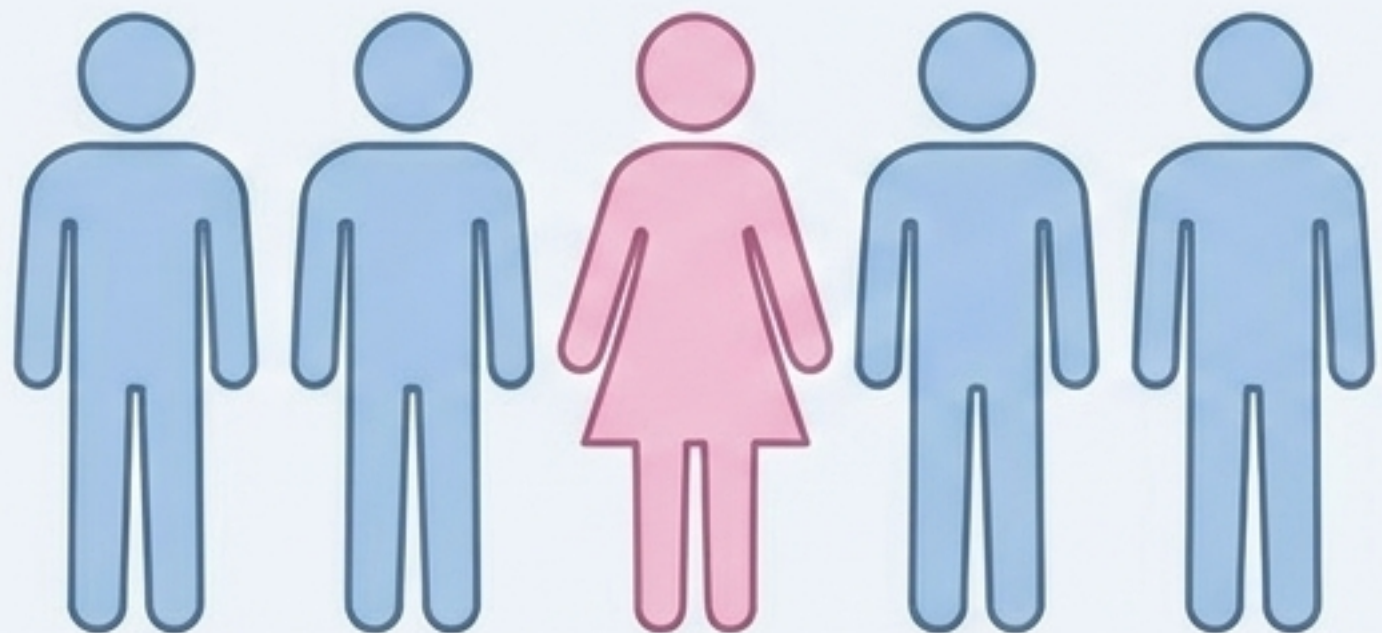
## Pillar 3: 腸内細菌叢 (Gut)

発達早期（離乳期）において、ヒトのASD患者と類似したディスビオシス（菌叢の乱れ）が発生する。



最大の発見 — 「症状（結果）は同じでも、そこに至る経路（神経炎症）は男女で異なる」

# なぜ「性差」と「母体感染」に注目するのか？



ASDの男女比は4:1。しかし、この強い性差の根底にある生物学的メカニズムは未解明である。



妊娠初期のウイルス感染模倣（MIA: 母体免疫活性化）が、胎児の脳の発達を不可逆的に変容させる主要な環境リスクファクターとなる。

# 実験ロードマップ：GD 12.5からPND 120までの軌跡

胎生期  
(Prenatal)

離乳期/思春期  
(Weaning/Puberty)

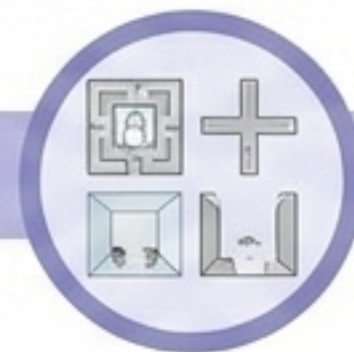
成体期  
(Adulthood)

GD 12.5

PND 28

PND 49-77

PND 120



母マウスへ Poly I:C (20 mg/kg) または生理食塩水 (Veh) を投与。

脳 (海馬・小脳の遺伝子発現) と腸 (糞便の16S rRNAシーケンス) を解析。

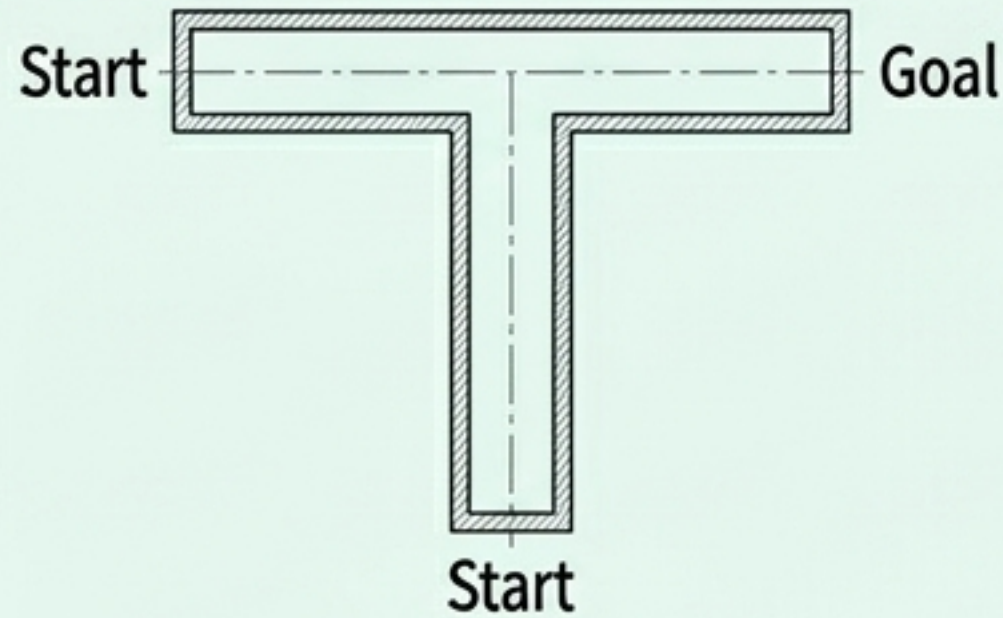
行動テスト (オープンフィールド、高架式十字迷路、3チャンバー、T迷路)。

行動テスト (PPI)、脳 (遺伝子発現)、腸 (16S rRNA) の最終解析。

**【重要】** すべての解析において、1腹から雌雄1匹ずつを抽出し、厳密な性別比較を実施。

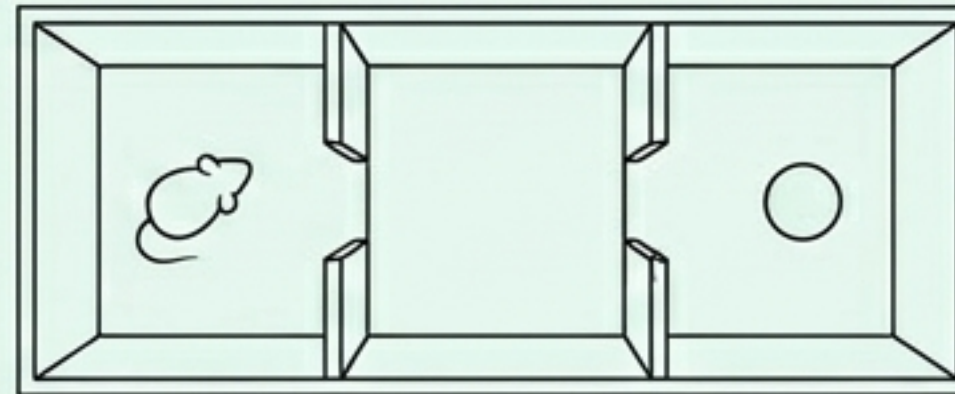
# Pillar 1: 行動 (Behavior) — ASD様症状の評価手法

## T迷路 (T-Maze)



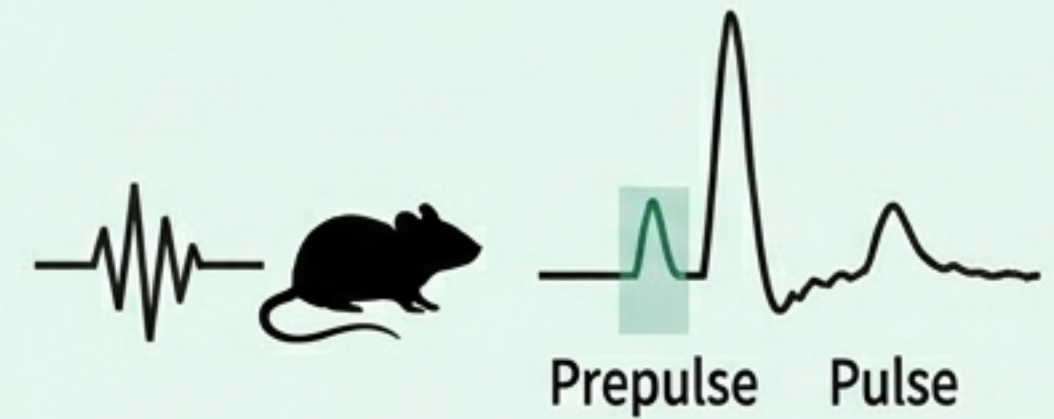
反復行動 (Perseverative behaviors) の評価。自発的交替行動の低下を測定する。

## 3チャンバー (3-Chamber)



社会性 (Sociability) の評価。他個体への関心と物体への執着の度合いを測定する。

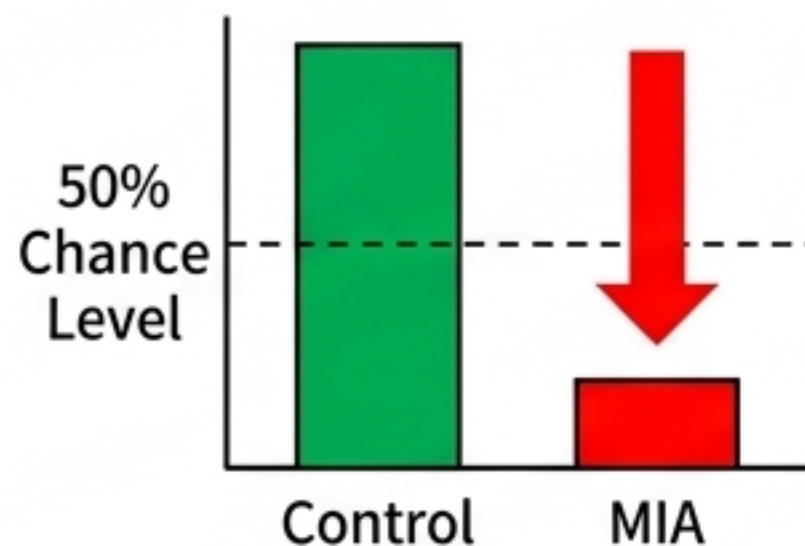
## PPI (プレパルス・インヒビション)



感覚運動ゲーティング (Sensorimotor gating) の評価。微小な先行音による驚愕反応の抑制率を測定する。

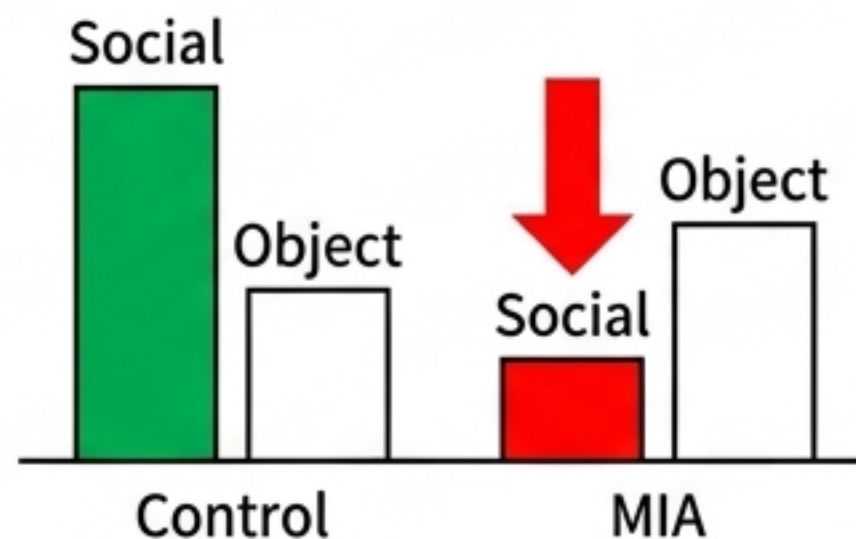
# 行動結果：MIAは雌雄両方に同等の行動障害を引き起こす

## 反復行動の増加 (T-Maze)



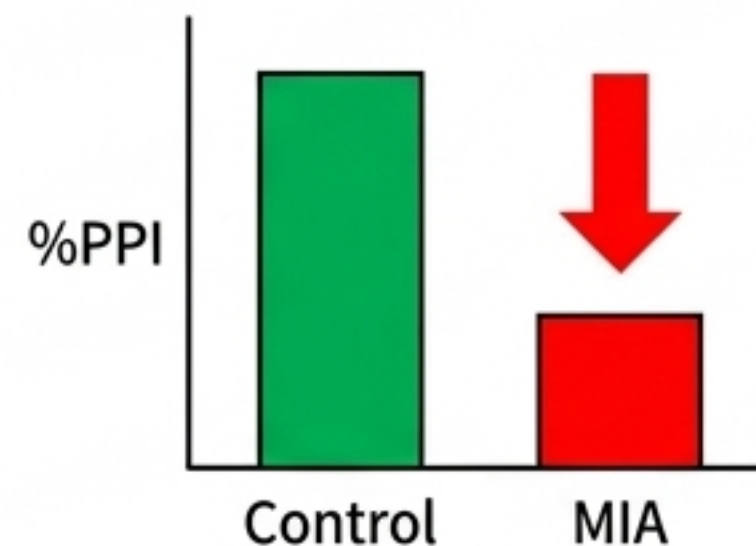
雌雄ともに自発的交替行動の割合が有意に低下。オスはチャンスレベル以下にまで悪化。

## 社会性の欠如 (3-Chamber)



雌雄ともに社会的刺激よりも「物体 (Object)」への関心が異常に高まる。

## 感覚過敏/ゲーティング障害 (PPI)



雌雄ともにPPI (驚愕反応の抑制率) パーセンテージが有意に減少。

【特記事項】歩行量 (オープンフィールド) や不安様行動 (高架式十字迷路) に変化はない。これらは純粋な『ASD様』の特異的な行動障害である。

## Pillar 2: 脳・神経炎症 (Neuroinflammation) — ミクログリアの性差



- ミクログリア：シナプス剪定や脳回路の成熟を司る中枢神経系の常在免疫細胞。

メスの成熟

オスの成熟

生理的な発達において、オスのミクログリア成熟はメスに比べて「遅れる」特徴がある。

発達タイムライン (Developmental Timeline)

**Core Question:** この発達のズレが存在する胎生期に、強力な免疫シグナル (MIA) を浴びると、雌雄の脳はそれぞれどう反応するのか？

# 思春期 (PND 28) の脳：メスに見られる激しい急性免疫応答

	海馬 (Hippocampus)	小脳 (Cerebellum)
メス (Female)	↑ ↑ ↑ 激増: TNF- $\alpha$ , IL-6, iNOS	↑ ↑ ↑ 激増: TREM2, CD68, GFAP
オス (Male)	低下: BDNF / 増加: ARG-1	増加: TNF- $\alpha$

**【Takeaway】** 思春期において、MIAの直撃を最も強く受け、炎症性サイトカインとグリア細胞活性化の嵐（サイトカインストーム）が起きているのは、圧倒的に『メスの脳』である。

# 成体期 (PND 120) の脳：小脳における慢性的な炎症への移行

	海馬 (Hippocampus)	小脳 (Cerebellum)
メス (Female)	沈静化 (ARG-1のみ低下)	慢性炎症: TNF- $\alpha$ , IL-6 増加 / BDNF 増加, IL-1 $\beta$ 低下
オス (Male)	沈静化 (ARG-1のみ低下)	慢性炎症: TNF- $\alpha$ , IL-6 増加 / TMEM119 増加

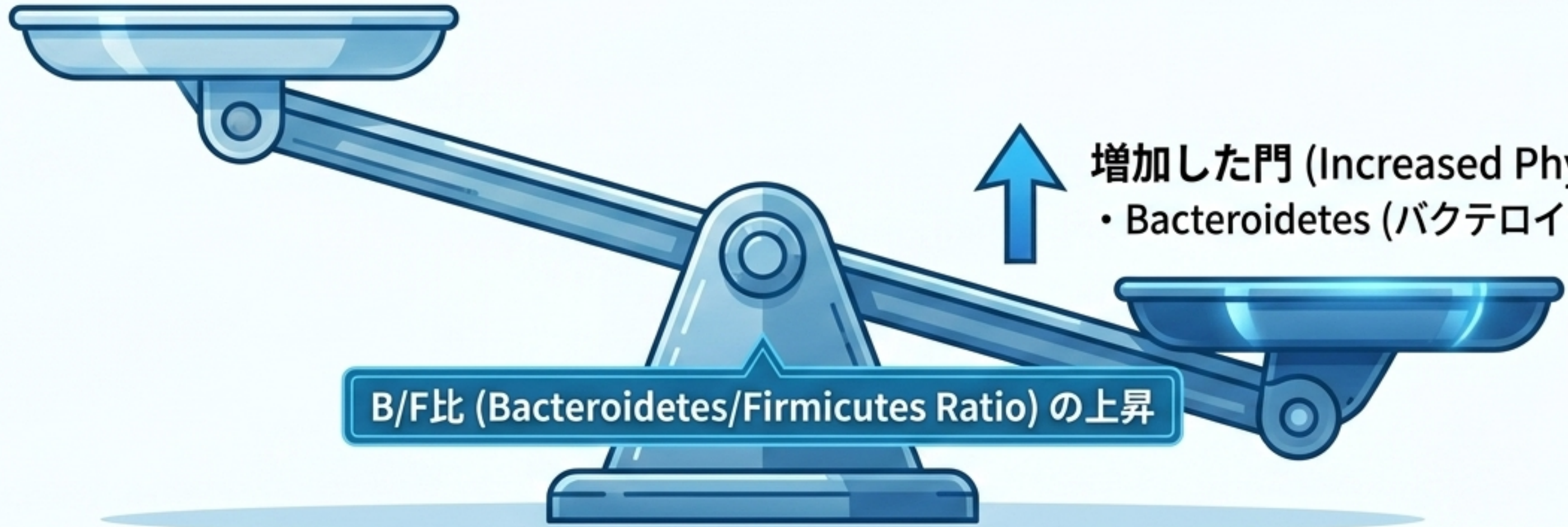
**【Takeaway】** 成体になると海馬の急性炎症は消退するが、社会的・認知的処理に関与する「小脳」には、TNF- $\alpha$ の持続的上昇を伴う慢性的な炎症が雌雄ともに残り続ける。

# Pillar 3: 腸内細菌叢 (Gut Microbiota) — 離乳期における劇的なシフト



減少した門 (Decreased Phyla):

- Verrucomicrobia (ベルコミクロビア門)
- Tenericutes (テネリクテス門)



増加した門 (Increased Phyla):

- Bacteroidetes (バクテロイデーテス門)

B/F比 (Bacteroidetes/Firmicutes Ratio) の上昇

この劇的なディスビオシス (菌叢の乱れ) は PND 28 (離乳期) で最も顕著であり、PND 120 (成体期) には大半が消失 (正常化) する。

# マウスモデルからヒトASD患者へのトランスレーション

## MIAマウス (PND 28)



増加 ↑: *Ruminococcus*,  
*Turicibacter*,  
*Bacteroides*

減少 ↓: *Akkermansia*,  
*Mycoplasma*

高い類似性  
(High Similarity)

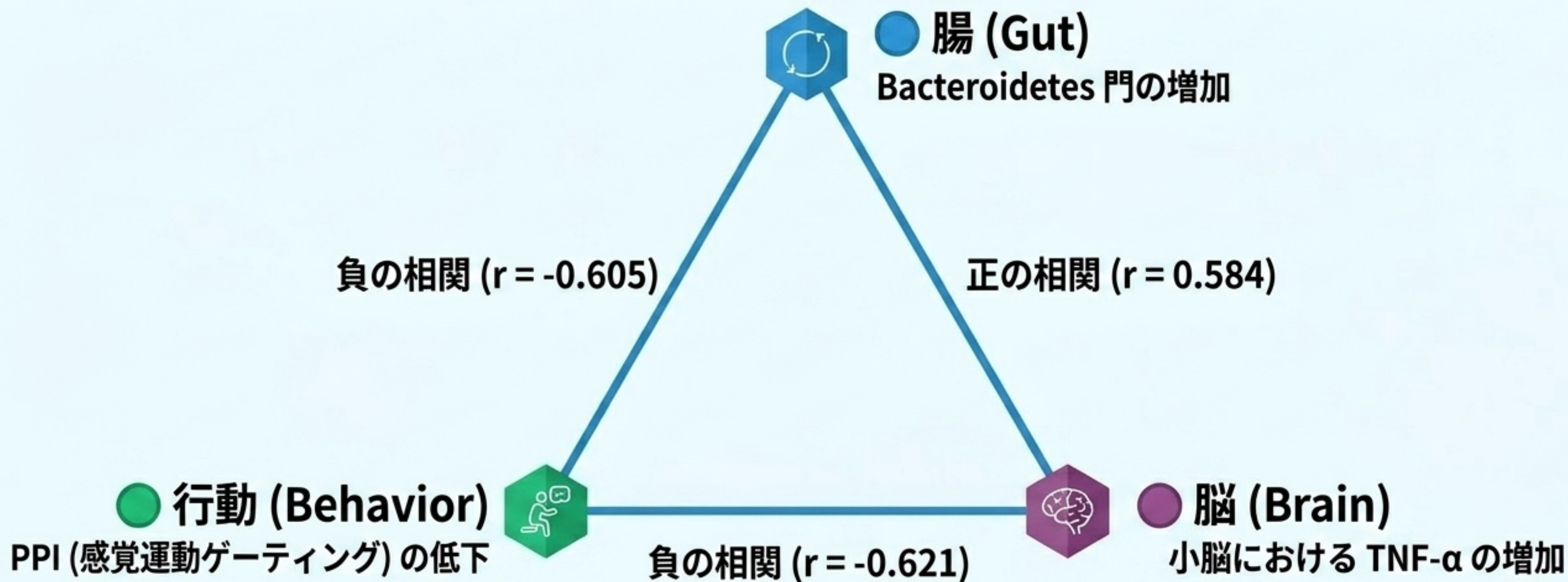
## ヒトASD患者の臨床データ



糞便解析において、上記と完全に一致する属レベルでの菌株の増減（ディスバイオシス）が報告されている。

【Insight】 離乳期の腸内細菌叢は「母体の細菌叢」を直接反映する。妊娠中の母体感染が、子の早期の腸内環境をヒトASDと同様のパターンへプログラミングしている可能性が高い。

# 腸-脳-行動のシステム統合 (Systems Synthesis)



**【結論】** これらは独立した現象ではない。腸の乱れ、脳の炎症、そして行動の障害は、一つの連動した巨大な病態ネットワークとして機能している。

# パラダイムシフト：「同じ結果、異なる経路 (Same Destination, Different Paths)」

比較的穏やかな初期免疫応答を経て、直接的に行動障害へ至る。



思春期における激しい特異な神経炎症プロセスを通過して、行動障害へ至る。

**【Key Message】** 表現型（行動）が同じだからといって、その背後にある生物学的メカニズムが同じとは限らない。

# 今後の前臨床研究への絶対的な提言

**MIA（母体免疫活性化）は、長期的な神経炎症と腸内ディスバイオシスを伴い、雌雄両方に自閉症様行動を誘発する極めて強力な疾患モデルである。**

**オスのみを使用した従来の前臨床実験デザインは、脆弱性メカニズムの半分を見落とす危険性がある。ASDや神経精神疾患の病態解明および創薬においては、両方の性別（Both Sexes）を含めることが不可欠である。**

[Read the Full Paper \(DOI\)](#)

