

非アポトーシス型カスパーゼ3：ミクログリアによるシナプス刈り込みの精密なナビゲーター

細胞死の「処刑人」が、いかにして脳内回路を破壊せずに再構築するのか

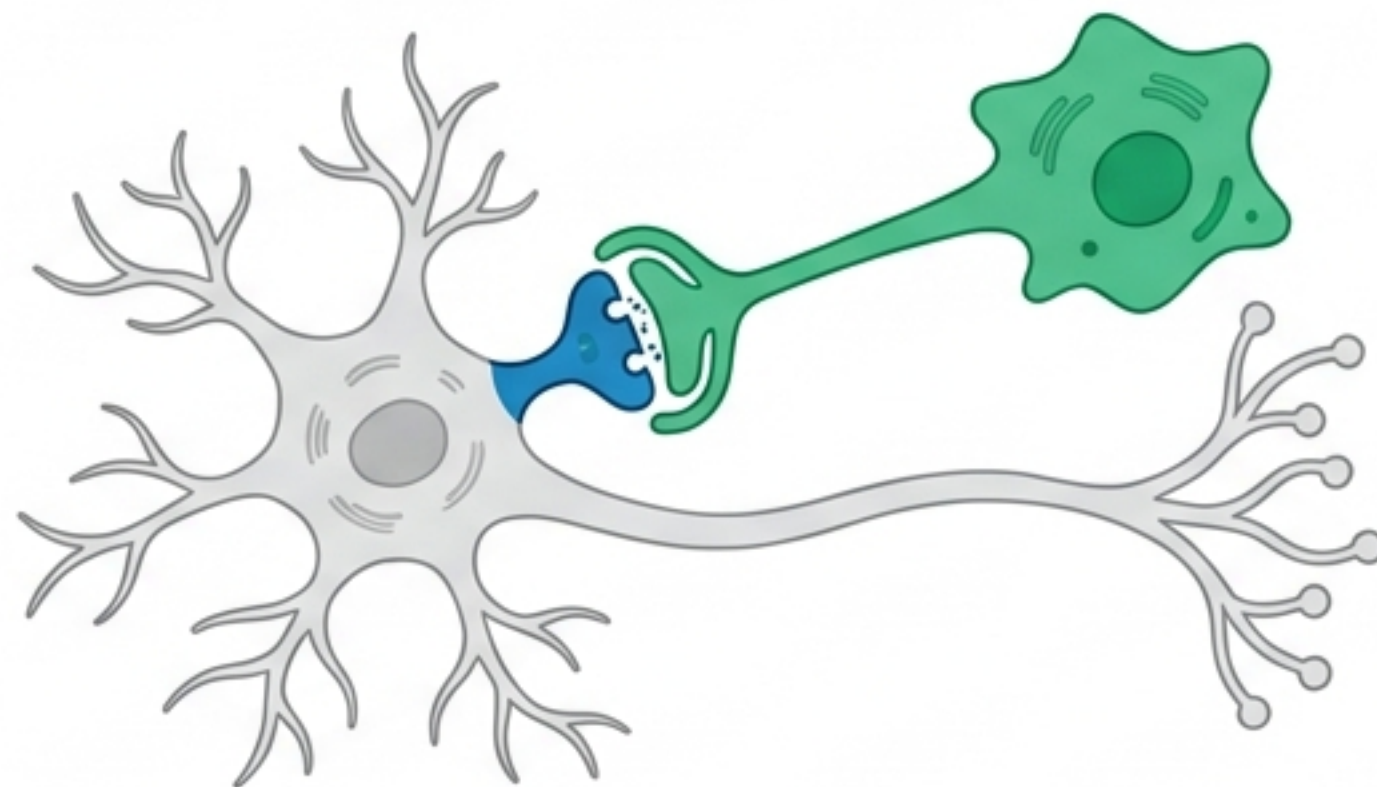
パラダイムシフト：「細胞死」から「局所リモデリング」へ

従来の見解（アポトーシス）



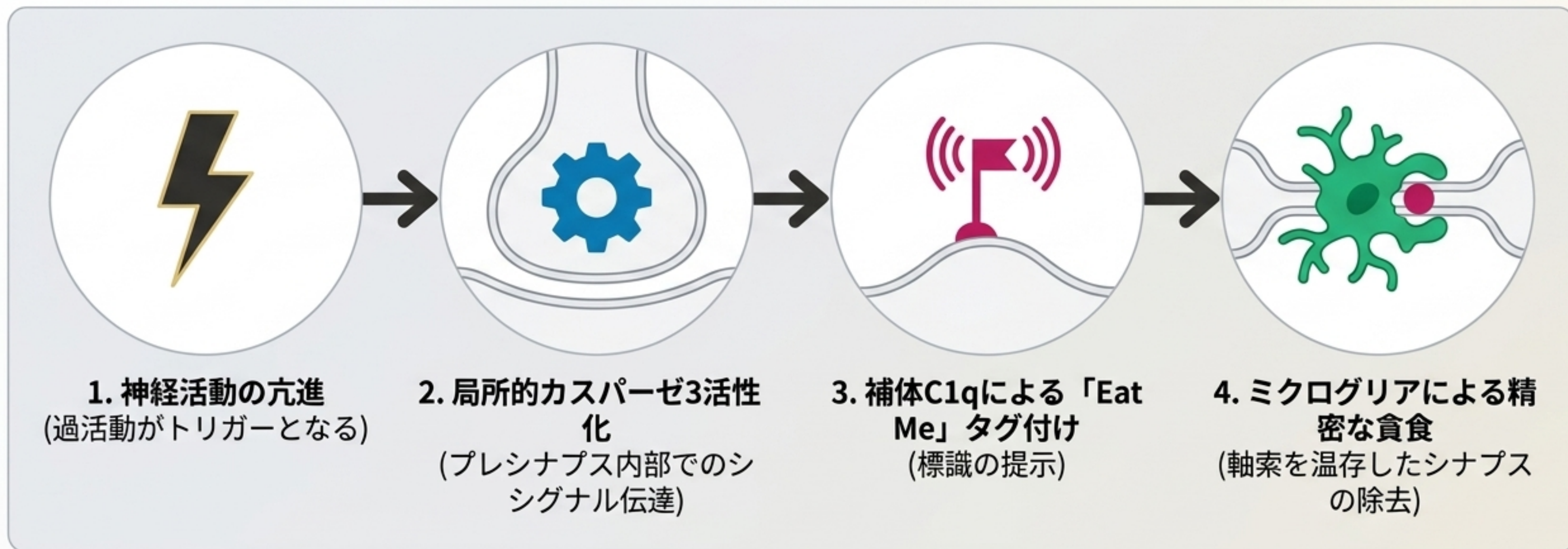
カスパーゼ3は細胞死の「処刑人」である。活性化されると、ニューロン全体が死滅・排除される。

新たな発見（非アポトーシス機能）

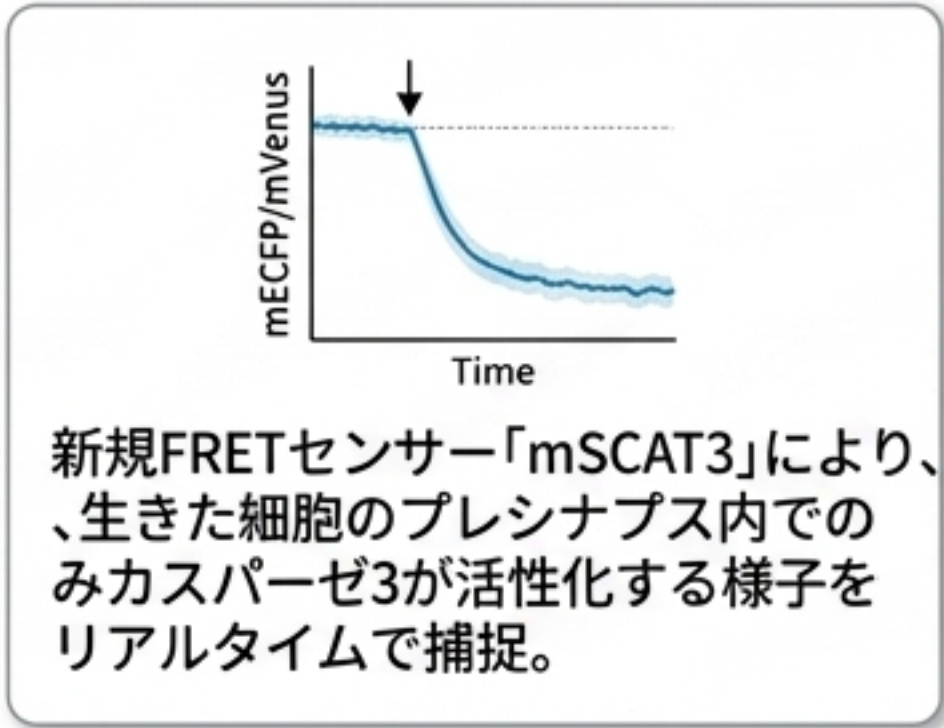
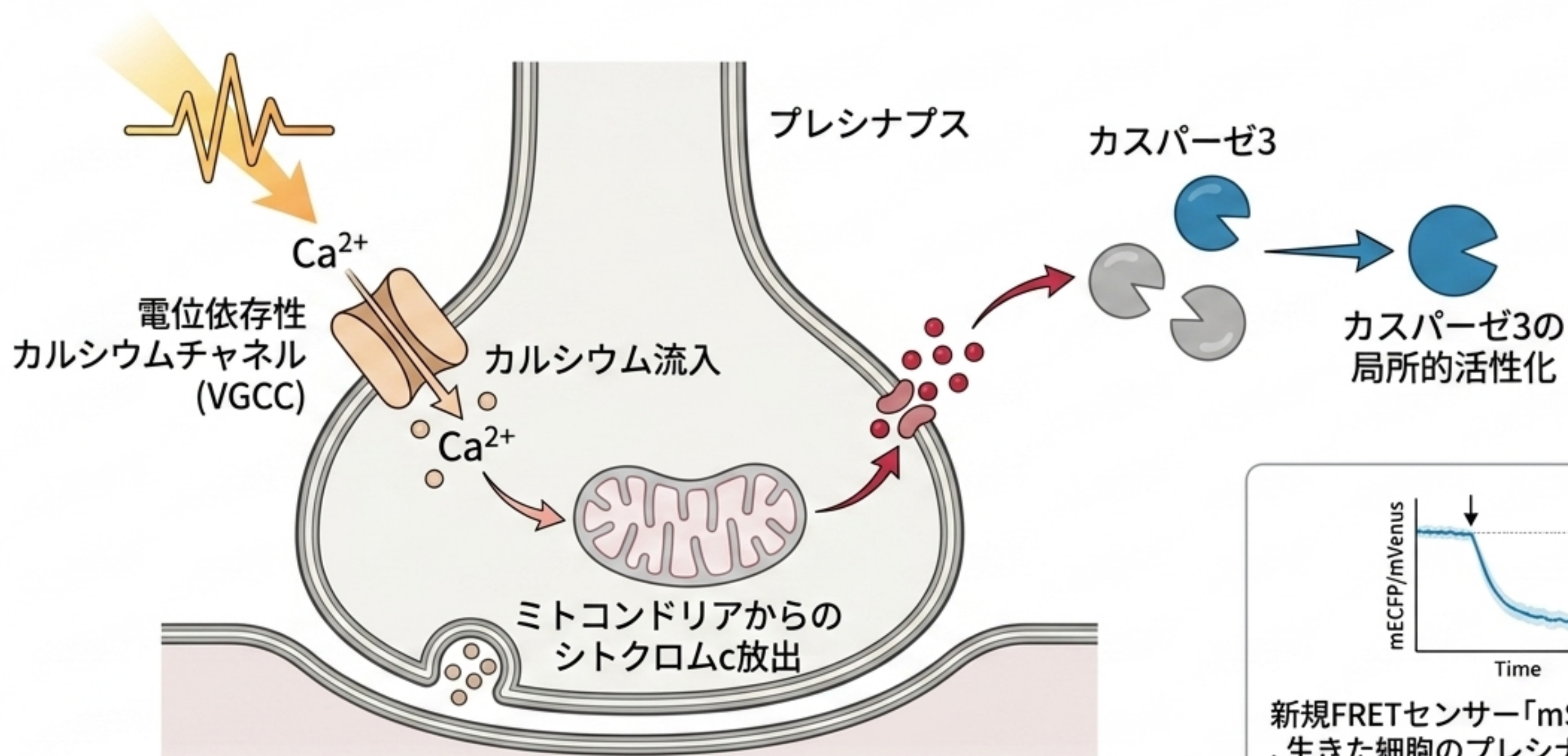


カスパーゼ3は「精密なメス」として機能する。細胞を殺すことなく、プレシナプス（シナプス前終末）のみを局所的に刈り込む。

メカニズムの全体像：4つのステップ



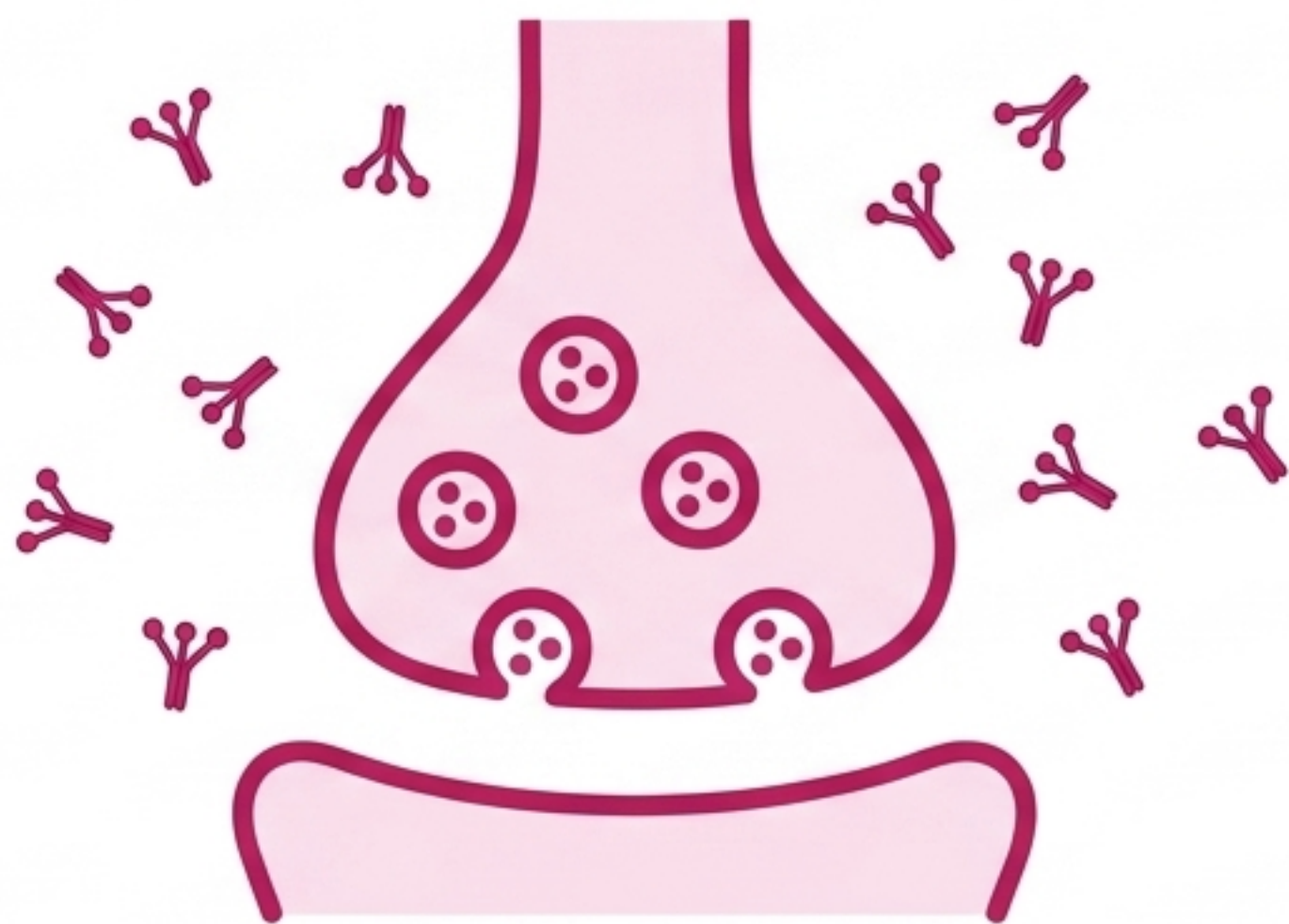
Step 1: 神経活動に依存した局所的な活性化



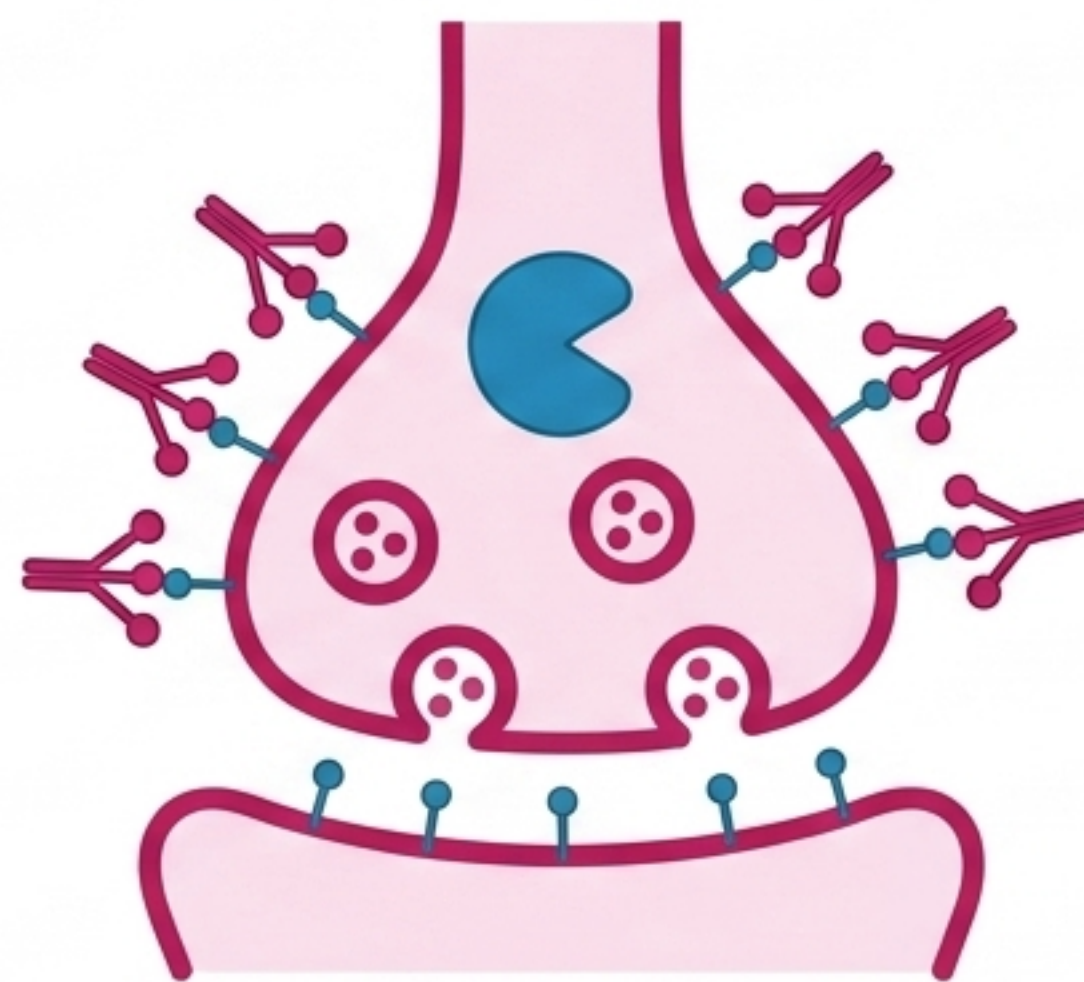
Step 2: C1q補体による「Eat Me」シグナルの提示

カスパーゼ3の活性化が必須条件となり、プレシナプス表面にホスファチジルセリン(PS)が露出し、補体C1qが結合する。「貪食せよ」という明確な標識（タグ）として機能する。

通常状態（C1qは結合しない）

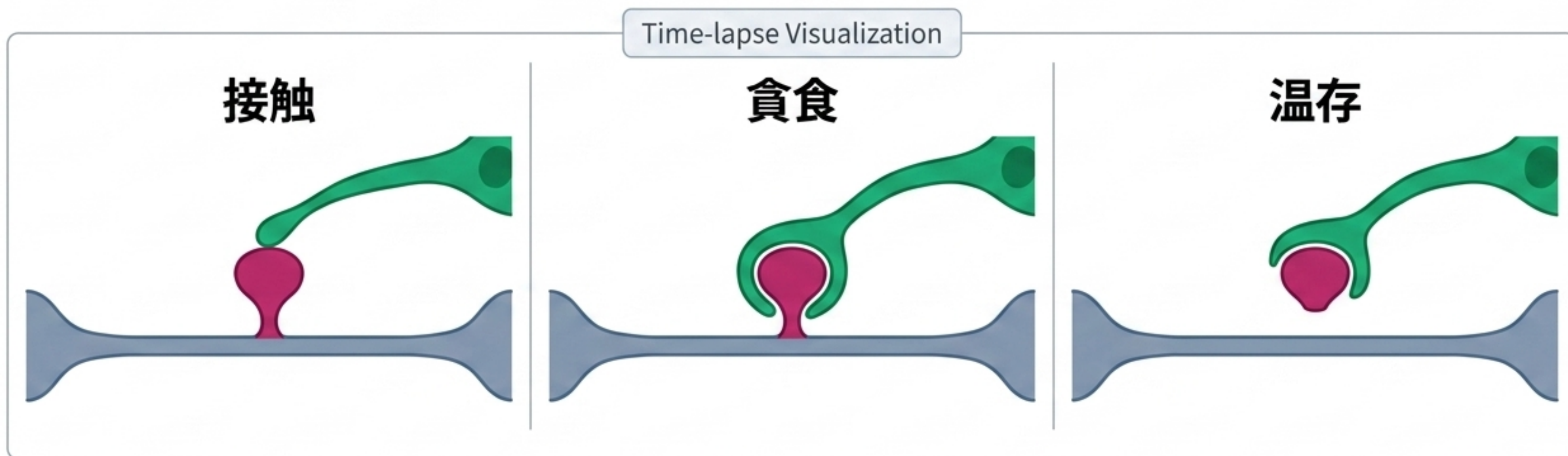


カスパーゼ3活性化後



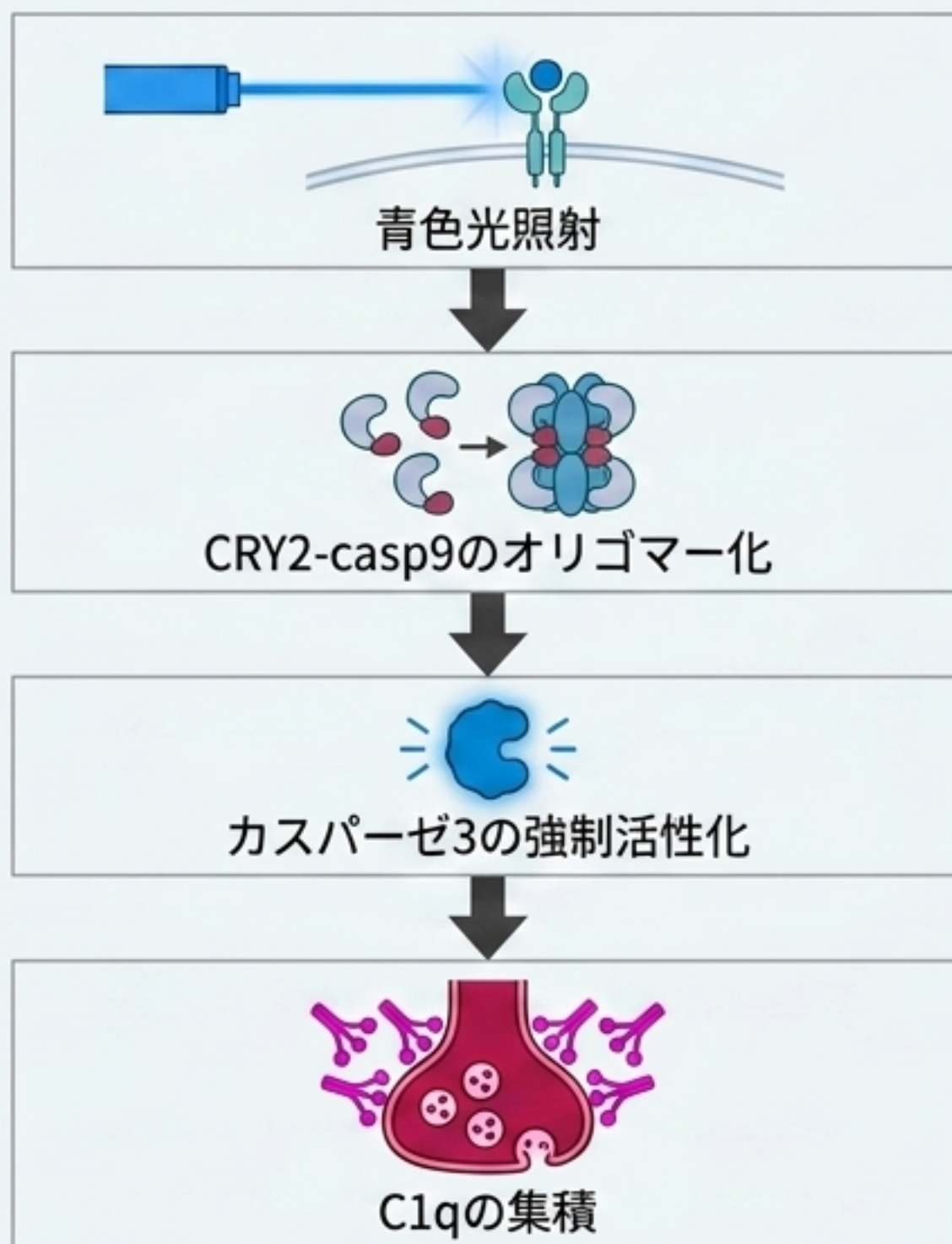
Step 3: 軸索を温存する超精密な貪食作用 (Phagocytosis)

C1qでタグ付けされたプレシナプスをミクログリアが選択的に貪食する。驚くべきことに、この過程で「軸索の切断 (Axonal shearing)」は一切起こらず、神経の主要な構造ネットワークは無傷に保たれる。



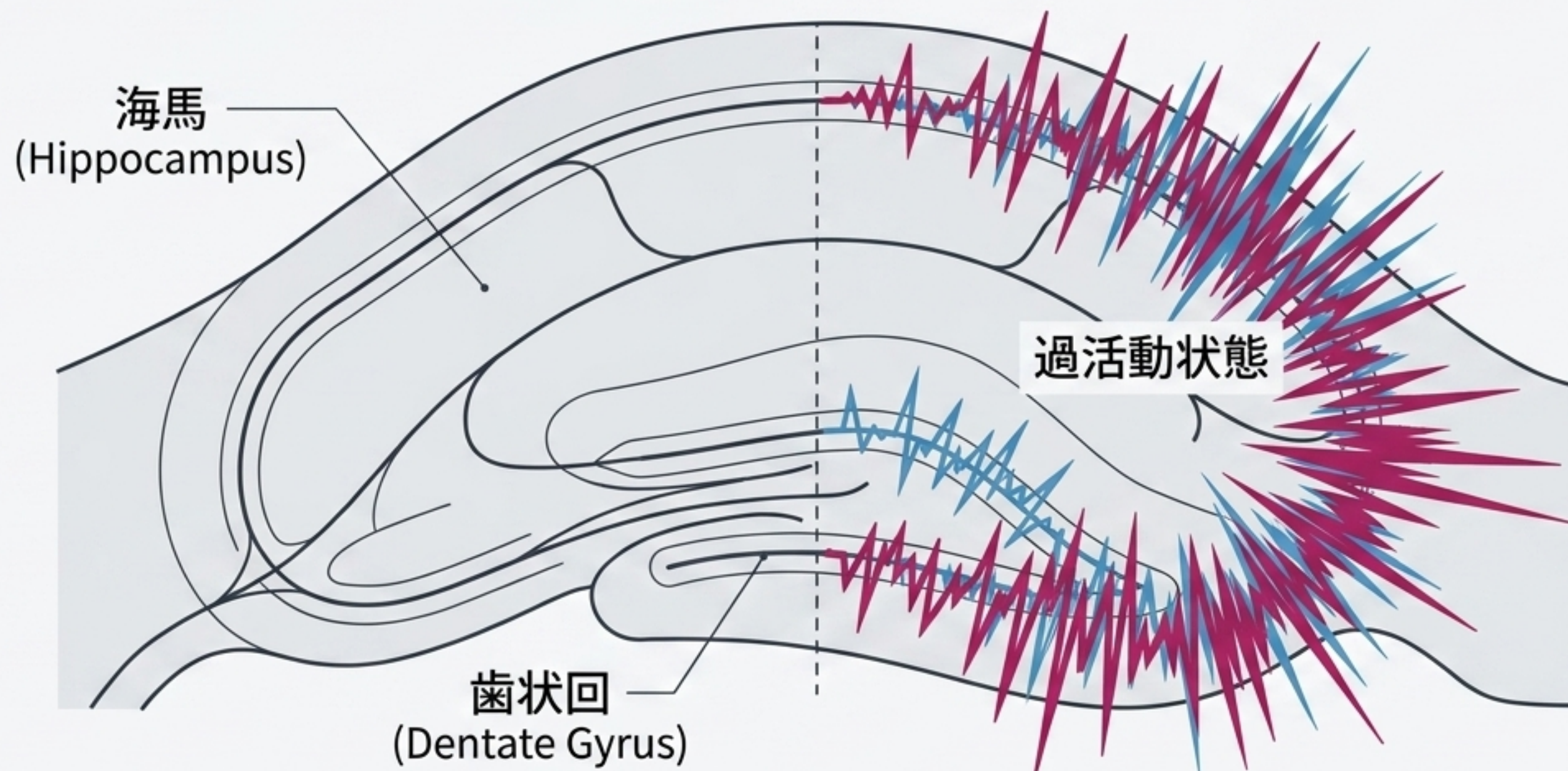
因果関係の証明：オプトジェネティクス（光遺伝学）による検証

神経活動や他のストレス因子を排除し、光照射で人為的にカスパーゼ3のみを活性化させた結果、C1qのタグ付けが誘導された。カスパーゼ3の活性化が「必要」かつ「十分」であることが証明された。



In Vivo モデルへの展開：熱性けいれん (Febrile Seizure)

培養細胞での発見は、生体内でどのように機能するのか？幼少期に見られる「熱性けいれん(FS)」のモデルマウスを用い、神経回路の極端な過活動状態における影響を検証した。



標的となるのは「抑制性シナプス」

熱性けいれん(FS)の直後、カスパーゼ3の活性化は「抑制性シナプス」特異的に発生する。その結果、ミクログリアが脳のブレーキである抑制性シナプスを選択的に除去し、興奮と抑制のバランスが大きく崩れる。

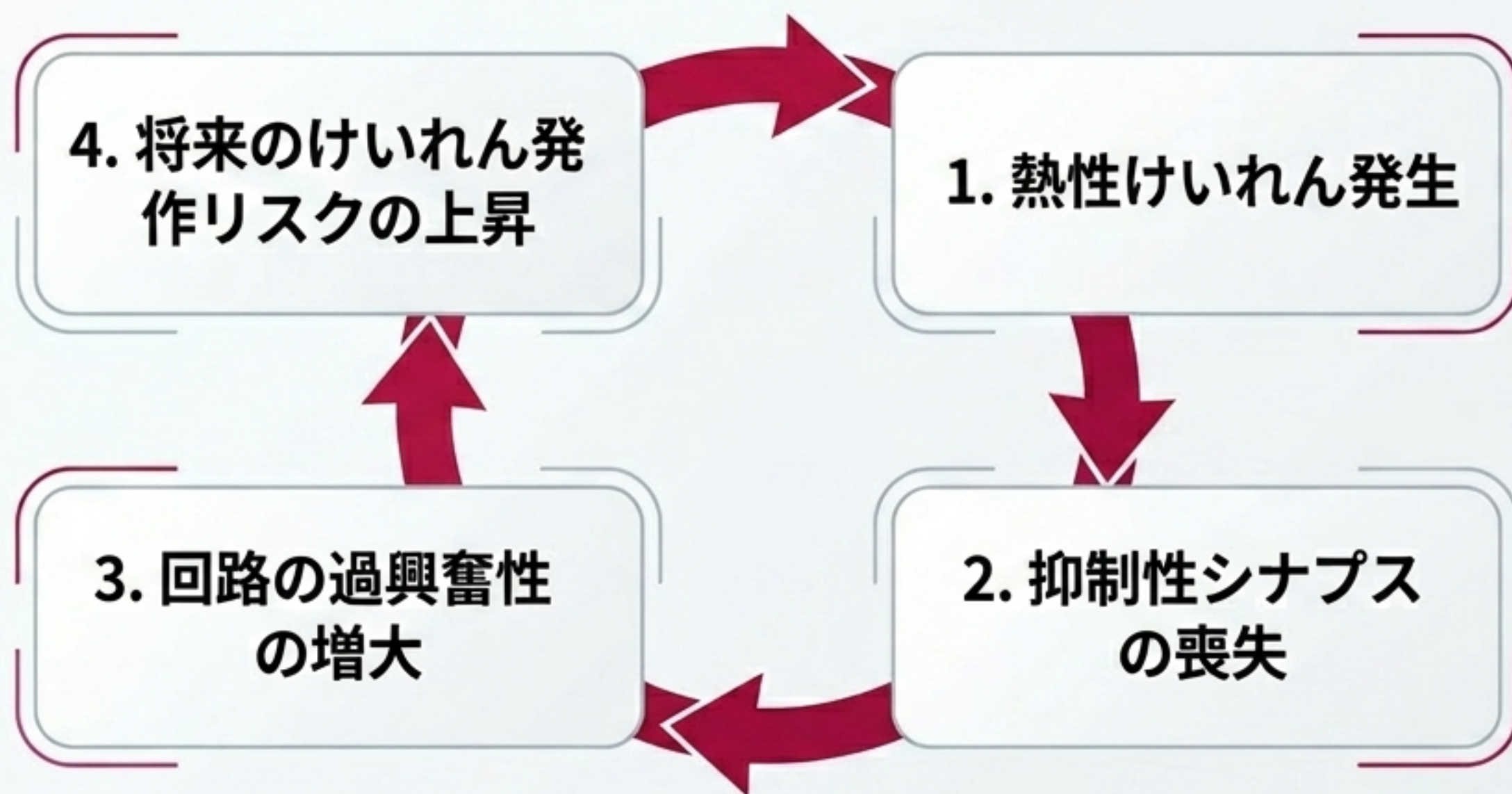
興奮性
(VGLUT1)



抑制性
(VGAT)

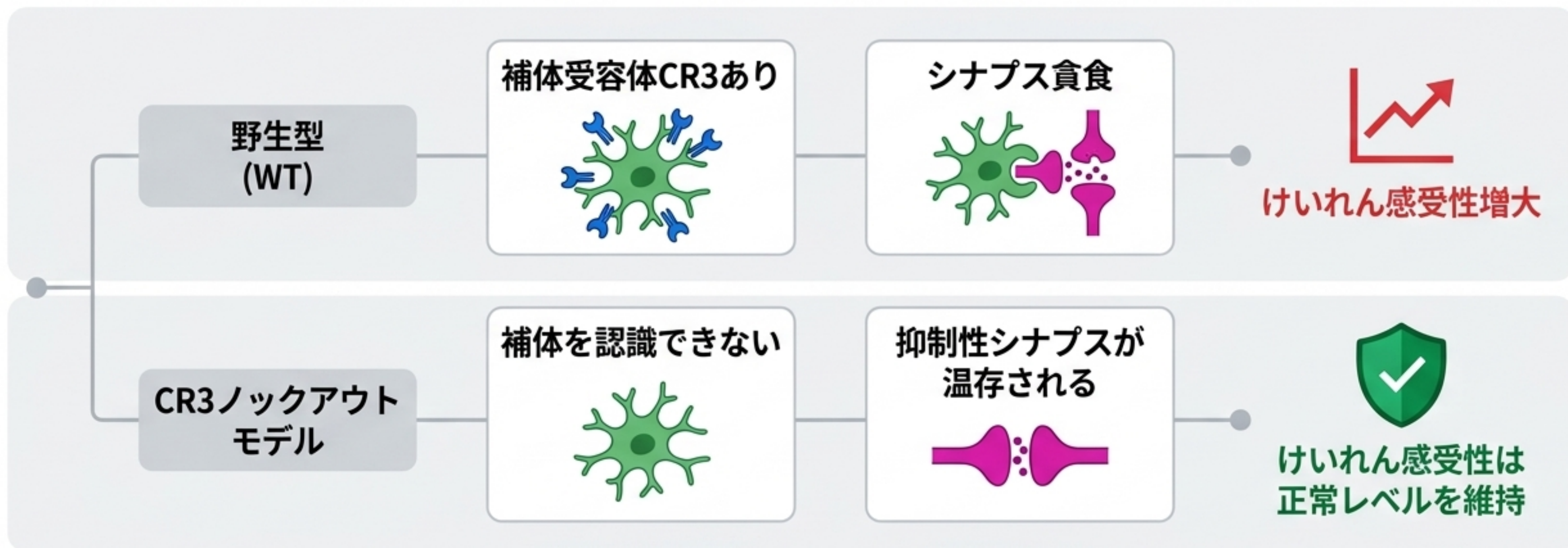
病理学的ループ：将来のけいれんに対する脆弱性

抑制性のブレーキが失われることで、回路全体が過敏になり、後発的な発作（カイニン酸誘発性けいれんなど）に対する感受性が著しく高まる。



レスキュー戦略：CR3受容体の欠損が回路を守る

ミクログリアの補体受容体(CR3)を遺伝的に欠損させると、この病理学的プロセスは完全に停止する。



より広範な神経科学へのパラダイムシフト



発達期の脳機能構築

脳発達における「正常なシナプス刈り込み」の基本メカニズムである可能性。



てんかん・けいれん性疾患

異常な過活動が引き起こす神経回路リモデリングと病態悪化の新たな治療標的。



神経変性疾患への応用

アルツハイマー病などにおいて観察される「過剰なシナプス喪失」を説明し得る共通の病態基盤。

結論

カスパーゼ3は単なる「死のシグナル」ではない。
生きた神経回路を精密に彫り上げる、
生きた神経回路を精密に彫り上げる、
ミクログリアのためのナビゲーターである。

この「非アポトーシスの機能」の理解は、脳の可塑性、
免疫応答、そして疾患治療における新たな扉を開く。