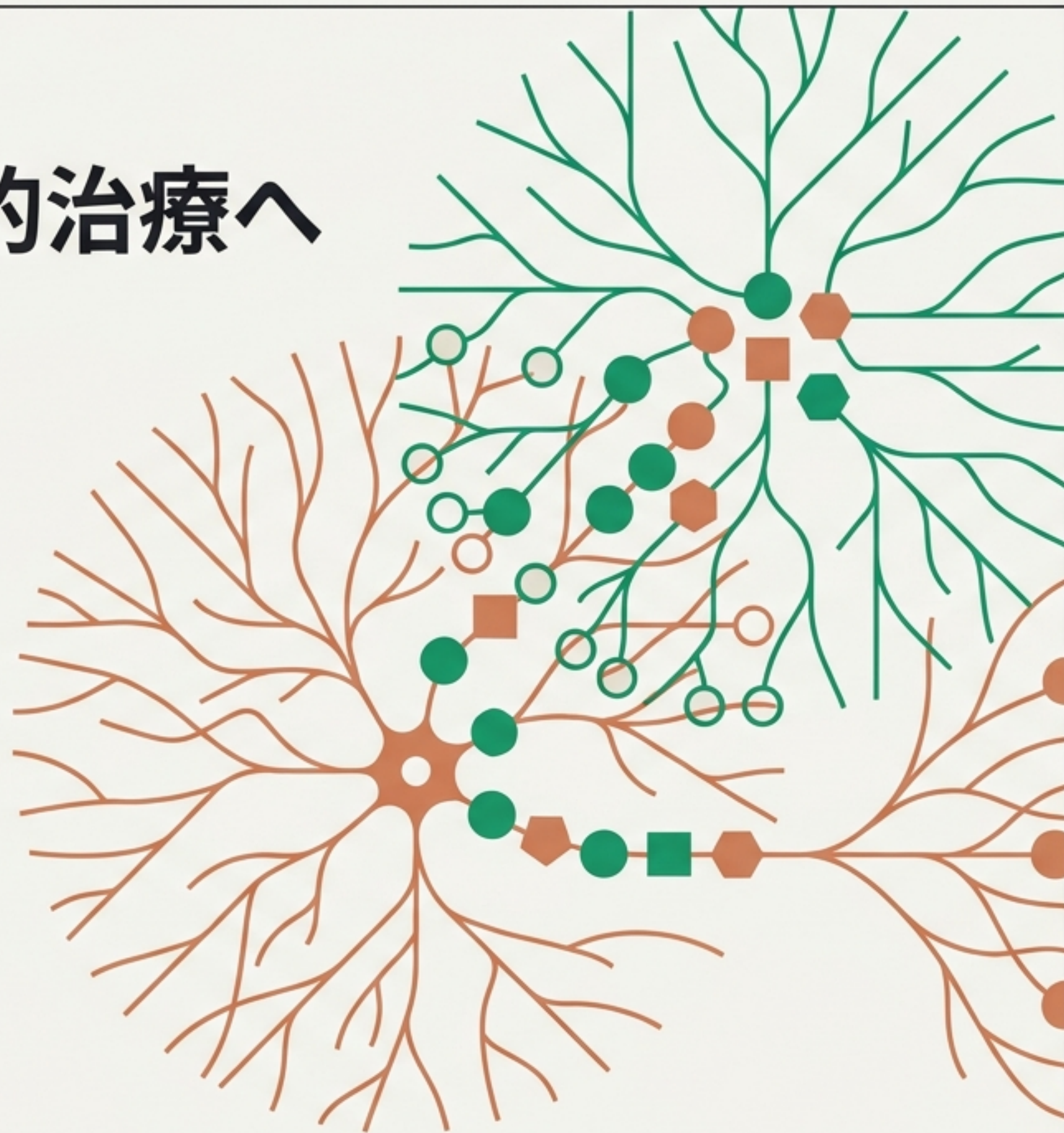


謎の「発熱効果」から標的治療へ

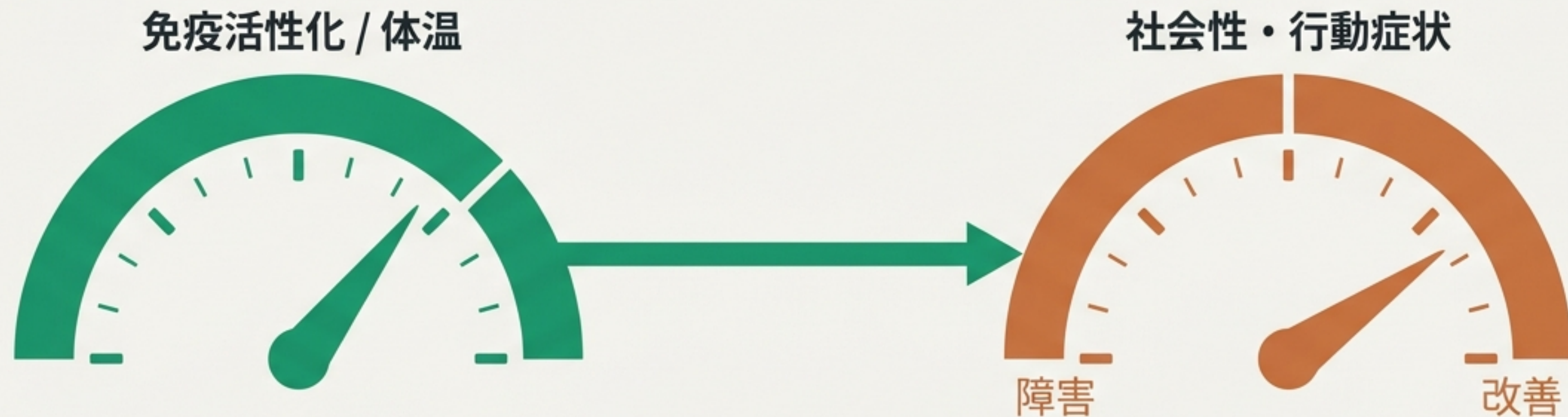
小脳ミクログリア由来IL-17Aによる
自閉スペクトラム症（ASD）の
神経・免疫メカニズムの解明

ミクログリアが産生するサイトカイン（IL-17A）が、小脳の神経活動を回復させ、ASDの社会性障害を改善する「鍵」となる。



臨床の謎：自閉スペクトラム症における「発熱効果 (Fever Effect)」

感染症による発熱時に、一部のASD患者において社会性や行動症状が一時的に劇的な改善を見せるという臨床的パラドックス。



免疫系はASDの症状を悪化させるだけでなく、緩和させる能力も秘めている。
このメカニズムを解明できれば、新たな治療標的となる。



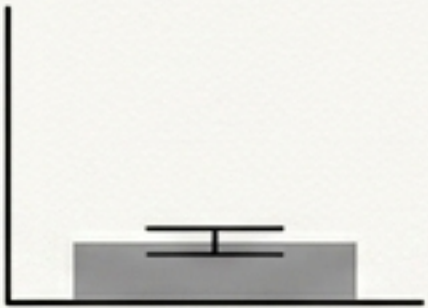
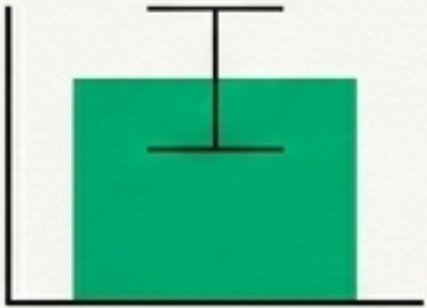
パラダイムシフト：神経免疫のハブとしての小脳

従来、末梢の炎症性因子と考えられてきたIL-17Aが、中枢神経系内で全く異なる保護的役割を果たすことが判明。

	従来の定説	新たな発見
産生源	末梢血のT細胞（Th17細胞）	中枢神経系のミクログリア単独
作用部位	全身・末梢組織	小脳脚I
役割	炎症性・病原性	保護的・代償性
ASDとの関連	母体免疫活性化（MIA）による発症要因	社会性障害を軽減する治療的シグナル

ベースラインの病理：Fmr1-KOマウスにおける診断マトリックス

脆弱X症候群（最も一般的な遺伝的ASDモデル）の小脳において、どのような異常が起きているのか？

	野生型 (WT)	Fmr1-KO (ASDモデル)
行動	正常な社会性と探索	新奇マウスへの関心低下、ビー玉隠し行動（反復行動）の増加
神経発火率		
IL-17Aレベル		

コア・ディスカバリー：異常ではなく「代償的」なシグナル

驚くべきことに、Fmr1-KOマウスにおけるIL-17Aの上昇は、病因ではなく、脳が自ら正常な状態に戻そうとするSOSシグナルであった。

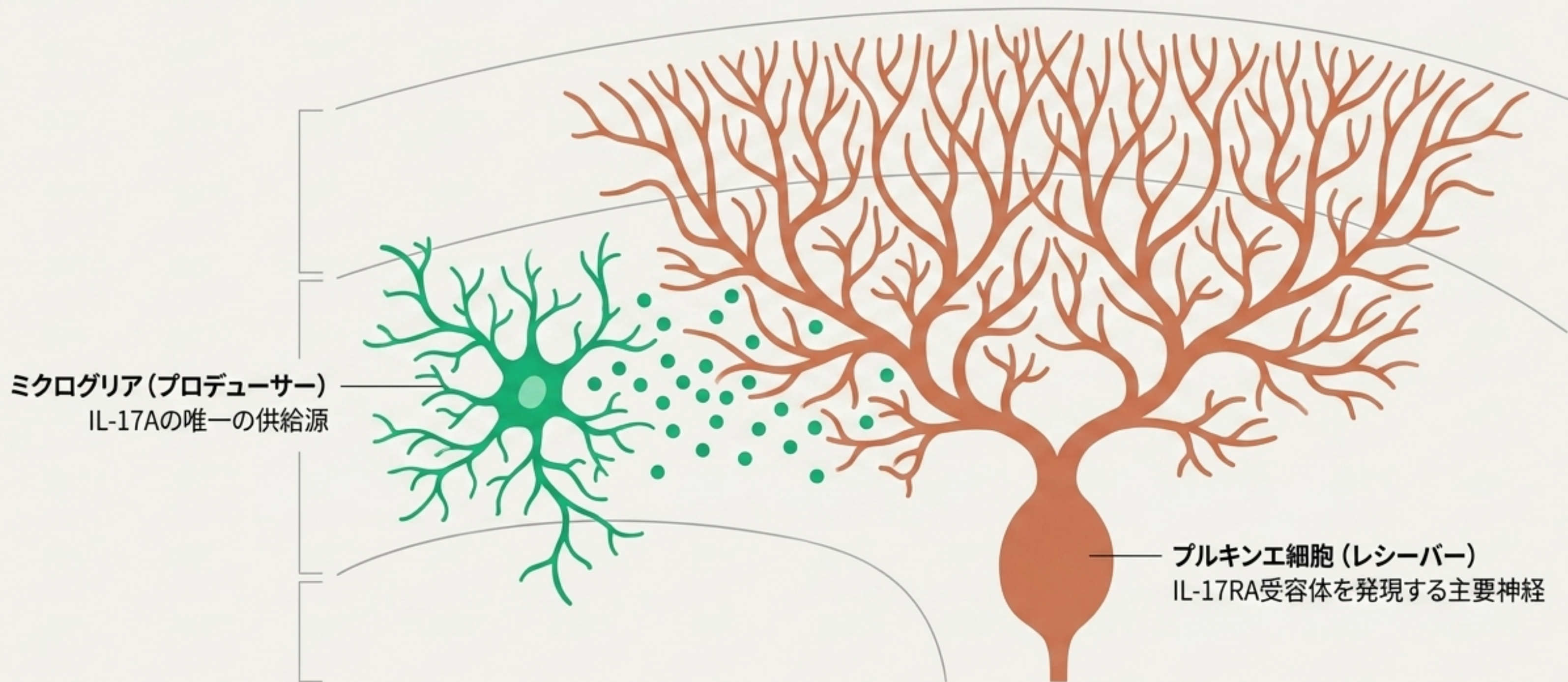


従来のアプローチでは「上昇した免疫因子＝悪」として阻害しようとするが、この発見は「IL-17Aのシグナルを強化することが治療に繋がる」という逆転の発想をもたらす。



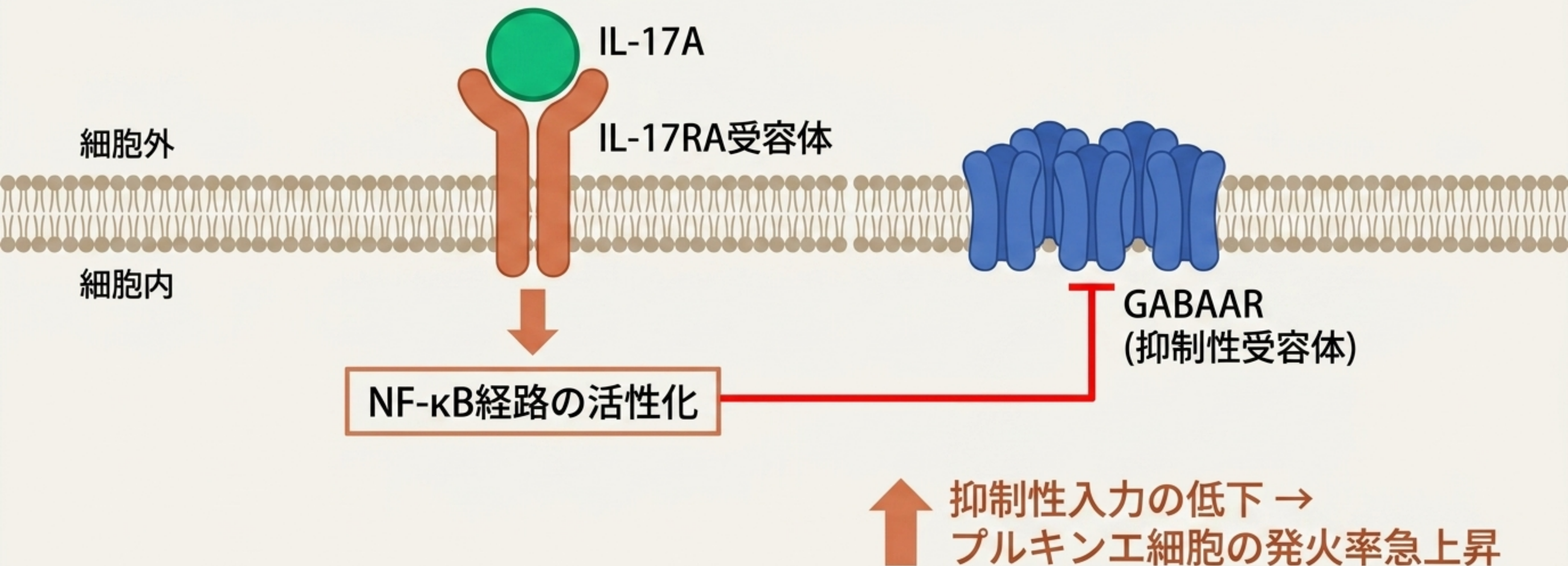
細胞のアクター：プロデューサーとレシーバー

この代償的メカニズムは、社会性認知に不可欠な脳領域「小脳脚I (Crus I)」という極めて局所的な空間で展開される。



細胞のハンドシェイク：神経免疫シナプスの分子メカニズム

ミクログリアからの免疫シグナルが、どのようにして神経細胞の電気的活動を書き換えるのか？

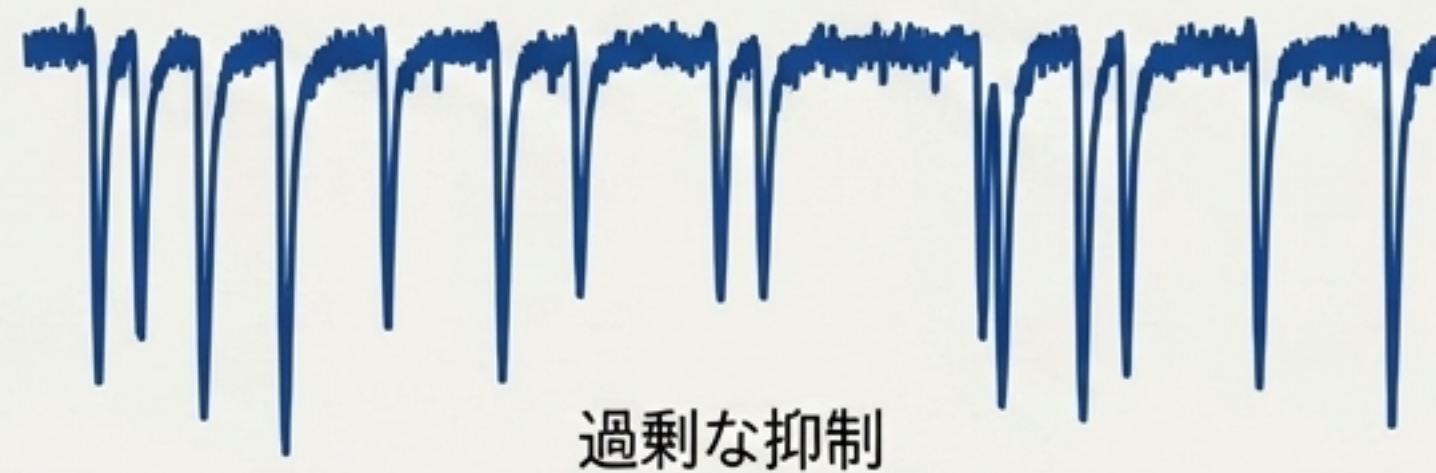


電気生理学的インパクト：プルキンエ細胞の興奮性回復

IL-17Aの投与は、過剰な抑制性シグナルを選択的に遮断し、神経発火を正常化させる。

自発性抑制性シナプス後電流 (sIPSC)

投与前 (Fmr1-KO)

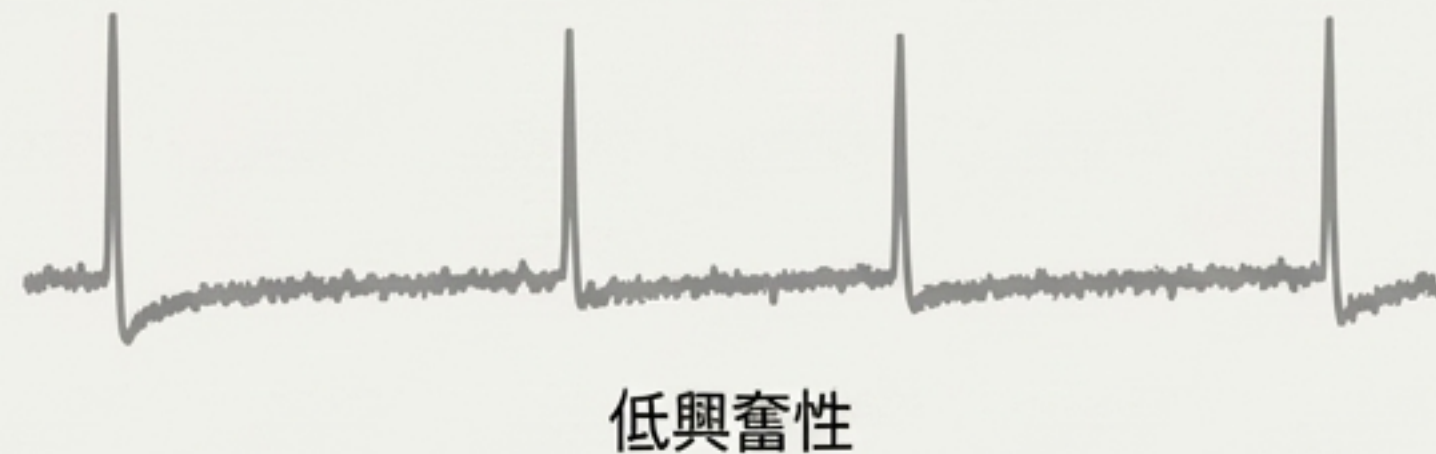


投与後 (Fmr1-KO + IL-17A)



自発発火率 (Spontaneous Firing Rate)

投与前 (Fmr1-KO)



投与後 (Fmr1-KO + IL-17A)



双方向の証明 I：健康な脳にASDを誘発する

IL-17Aシグナルが社会性に不可欠であることを証明するため、健常なマウスからこの経路を遮断した。

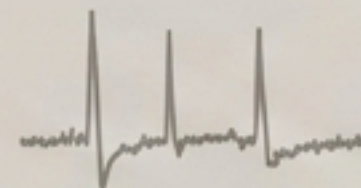
対象: 健常マウス (WT)

介入: 小脳プルキンエ細胞のIL-17RA
(受容体) をノックダウン



細胞レベルの結果

GABAARの抑制が外れ、神経発火率が低下



- 社会性の低下
- 反復行動の増加

結論：IL-17Aシグナルの欠如はASD様症状を引き起こす。

双方向の証明 II：脆弱X症候群の脳を救済する

逆に、ASDモデルマウスにIL-17Aを補充することで、症状は回復するのか？

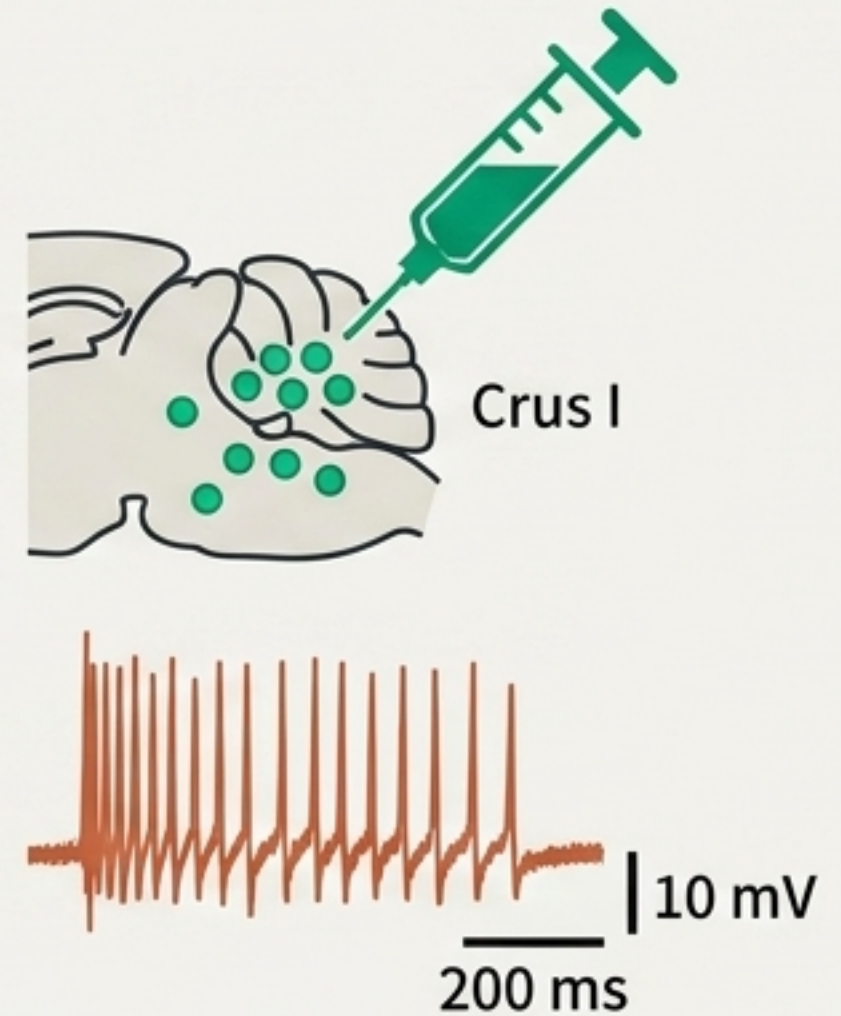
対象: ASDモデルマウス (Fmr1-KO)

介入: 小脳脚IへのIL-17Aの直接投与

細胞レベルの結果: NF- κ B活性化により
GABAARが減少し、神経発火率が回復

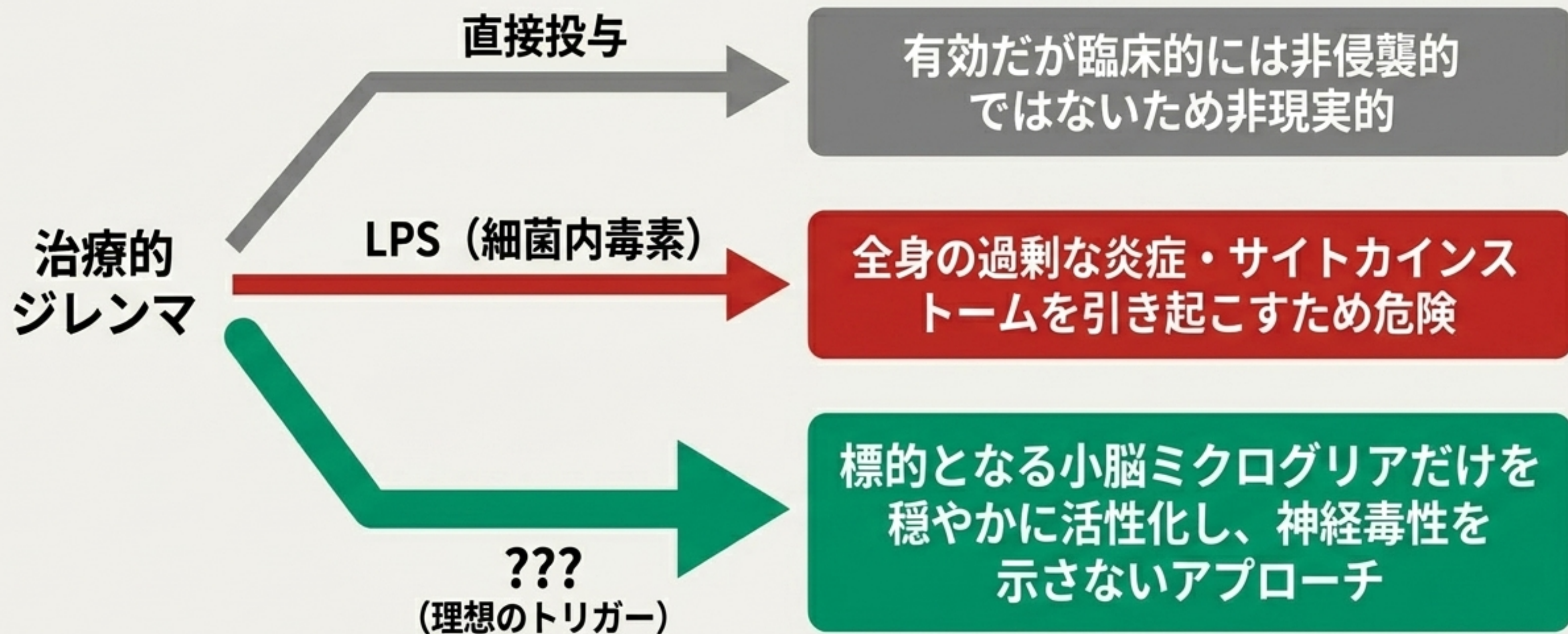
- ・ 社会性相互作用の劇的な改善
- ・ 反復行動の減少

結論: IL-17Aの補充はASD様症状を治療・救済する。



トランスレーショナルな目標：いかにして安全にスイッチを入れるか？

IL-17Aの直接投与は侵襲的である。治療応用に向けて、脳内のミクログリアに「自発的にIL-17Aを放出させる」安全なトリガーが必要不可欠であった。



Poly(I:C)：安全にスイッチを切り替えるウイルス模倣体

がん免疫療法でも実績のある合成二本鎖RNA「Poly(I:C)」が、理想的な免疫モジュレーターとして浮上。

LPS（バクテリア模倣）



IL-17Aの誘導
(効果なし)



炎症性サイトカイン
極めて高い (サイトカインストーム)



評価
不適格

Poly(I:C)（ウイルス模倣）



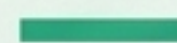
IL-17Aの誘導

(ミクログリアからの特異的放出を
強力に促進)



炎症性サイトカイン

わずかな上昇のみで安全



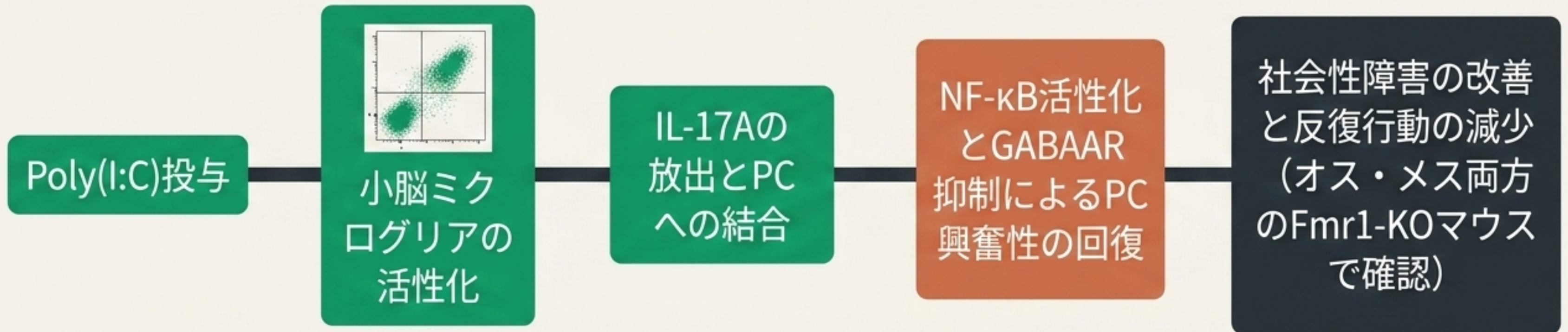
神経毒性

なし (プルキンエ細胞の脱落なし)

理想的な治療トリガー

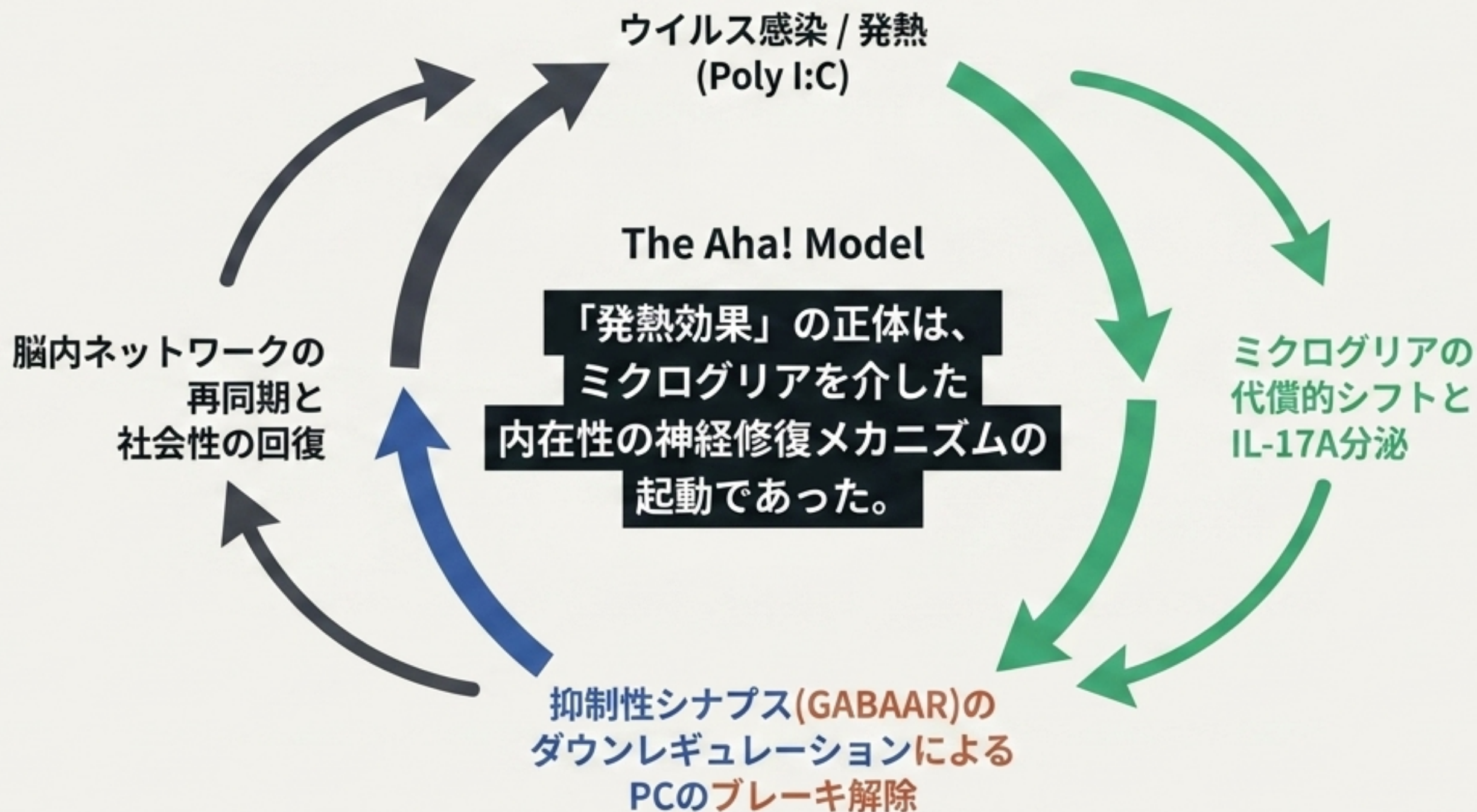
Poly(I:C) 救済パスウェイ：プロセスフロー

Poly(I:C)の腹腔内投与が、小脳の神経回路を再構築し、行動を改善するまでの一連の流れ。



統合的視点：代償的神経免疫フレームワーク

なぜ「発熱」がASDの症状を改善するのか？
そのミッシングリンクが今、ミクログリアとIL-17Aによって繋がれた。



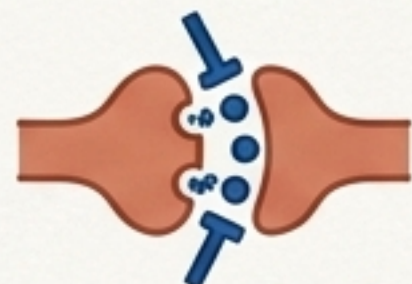
自閉スペクトラム症治療の新たな地平

本研究が示す、次世代の神経免疫療法に向けた3つの重要な結論。



1. パラダイムの転換

小脳のミクログリア由来 IL-17Aは、単なる炎症の副産物ではなく、神経回路の恒常性を維持するための不可欠な「保護的アクター」である。



2. 革新的な標的

「免疫を抑える」従来のアプローチから、「小脳のIL-17Aシグナルを適切に強化する」という逆転の治療戦略への移行。



3. 臨床への応用

がん免疫療法で実績のある Poly(I:C)などの免疫モジュレーターが、ASDの根本的な中枢神経回路の機能不全を安全に補正する可能性を秘めている。