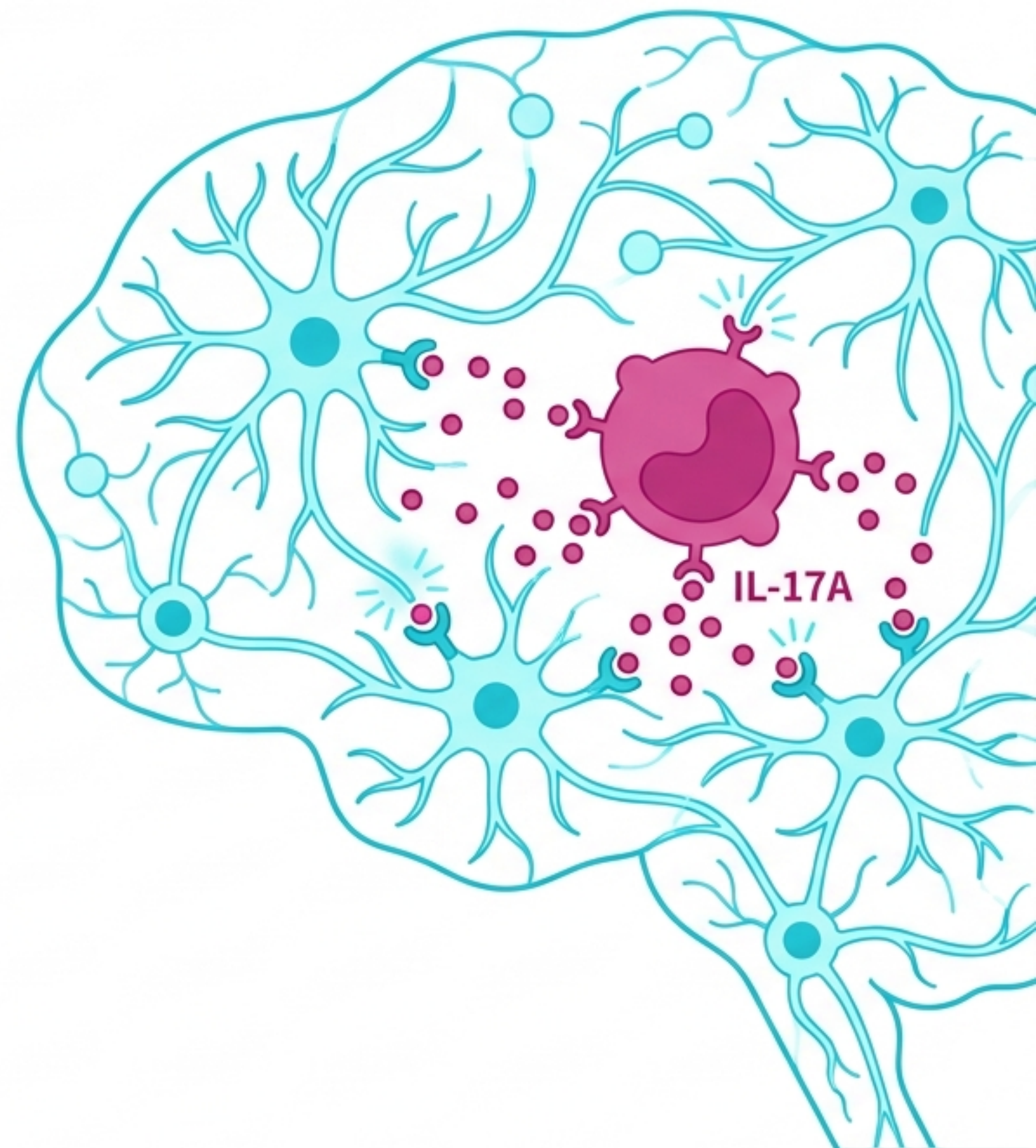
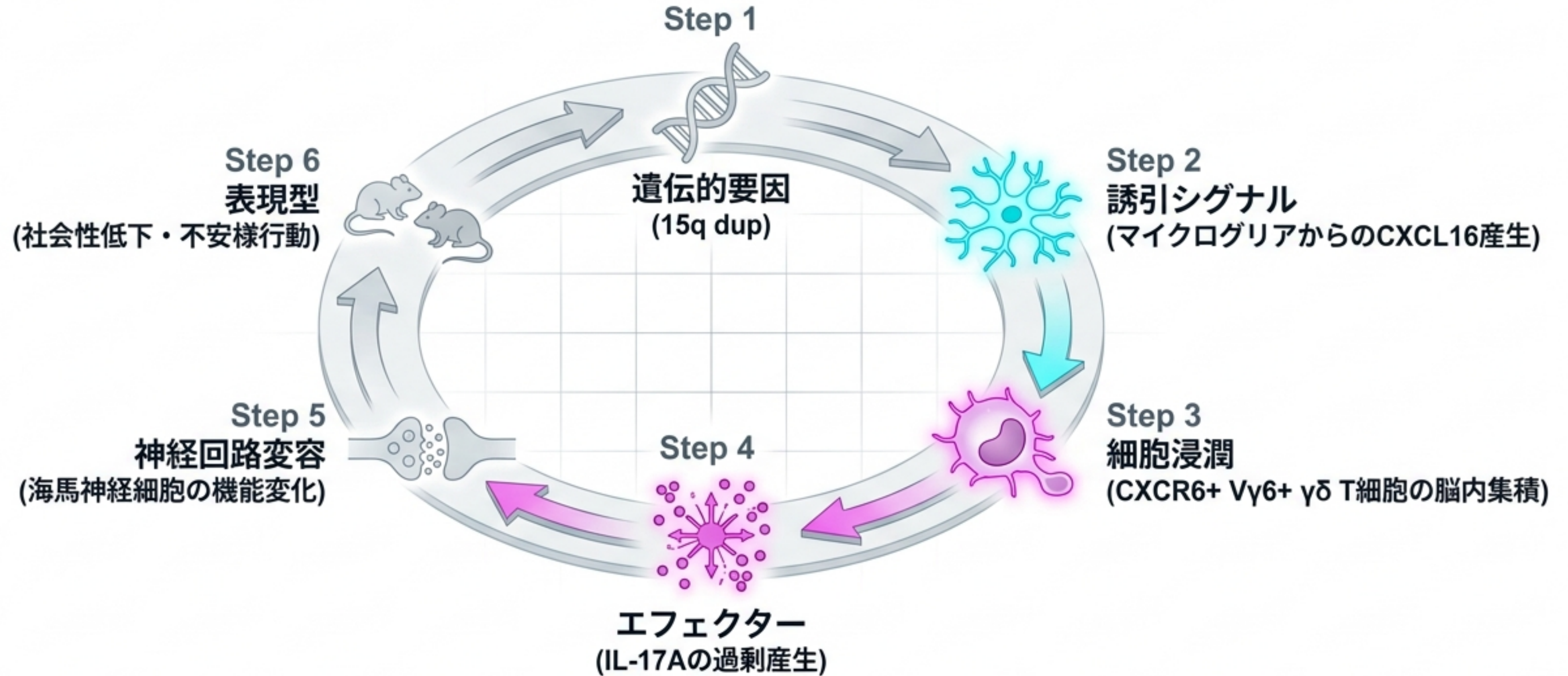


自閉症スペクトラム障害における神経・免疫クロストークの 解明：15q dupマウスにおける CXCL16/IL-17A経路の役割

CXCL16を介した $\gamma\delta$ T細胞の脳内浸潤と
IL-17Aがもたらす社会性行動異常のメカニズム



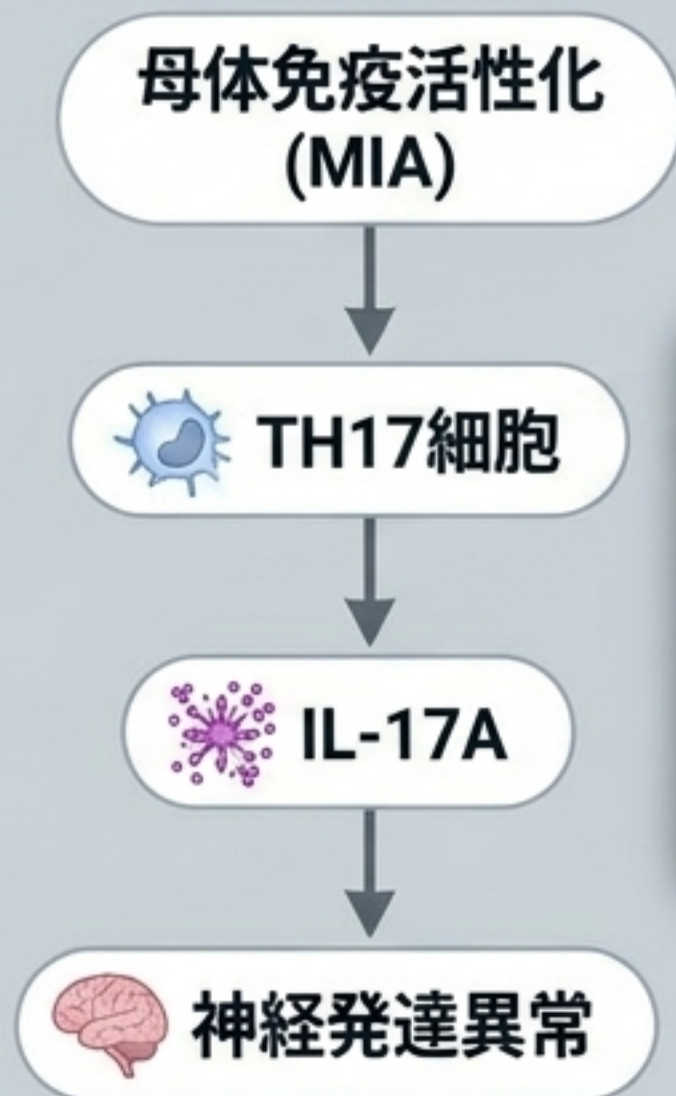
エグゼクティブ・サマリー：神経・免疫クロストークの全体像



Vγ6+ γδ T細胞とIL-17Aを標的とした発達期の免疫介入が、
遺伝的ASDモデルの行動異常を可逆的にレスキューする。

ASDモデルにおける「ミッシングリンク」

環境要因モデル（既知のメカニズム）

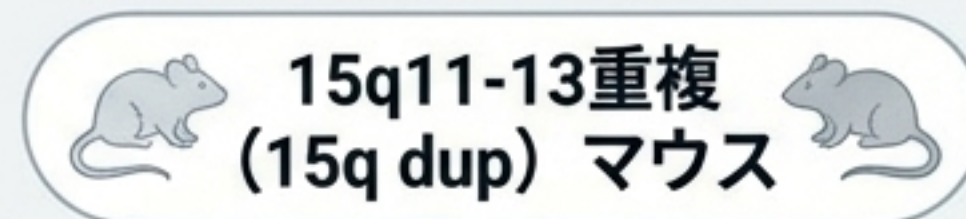


遺伝的ASDモデルにおいても、免疫系（特にIL-17A）は社会性行動の異常を駆動しているのか？



TH17細胞由来のIL-17Aが神経発達異常に関与することが証明済み。

遺伝要因モデル（本研究の焦点）



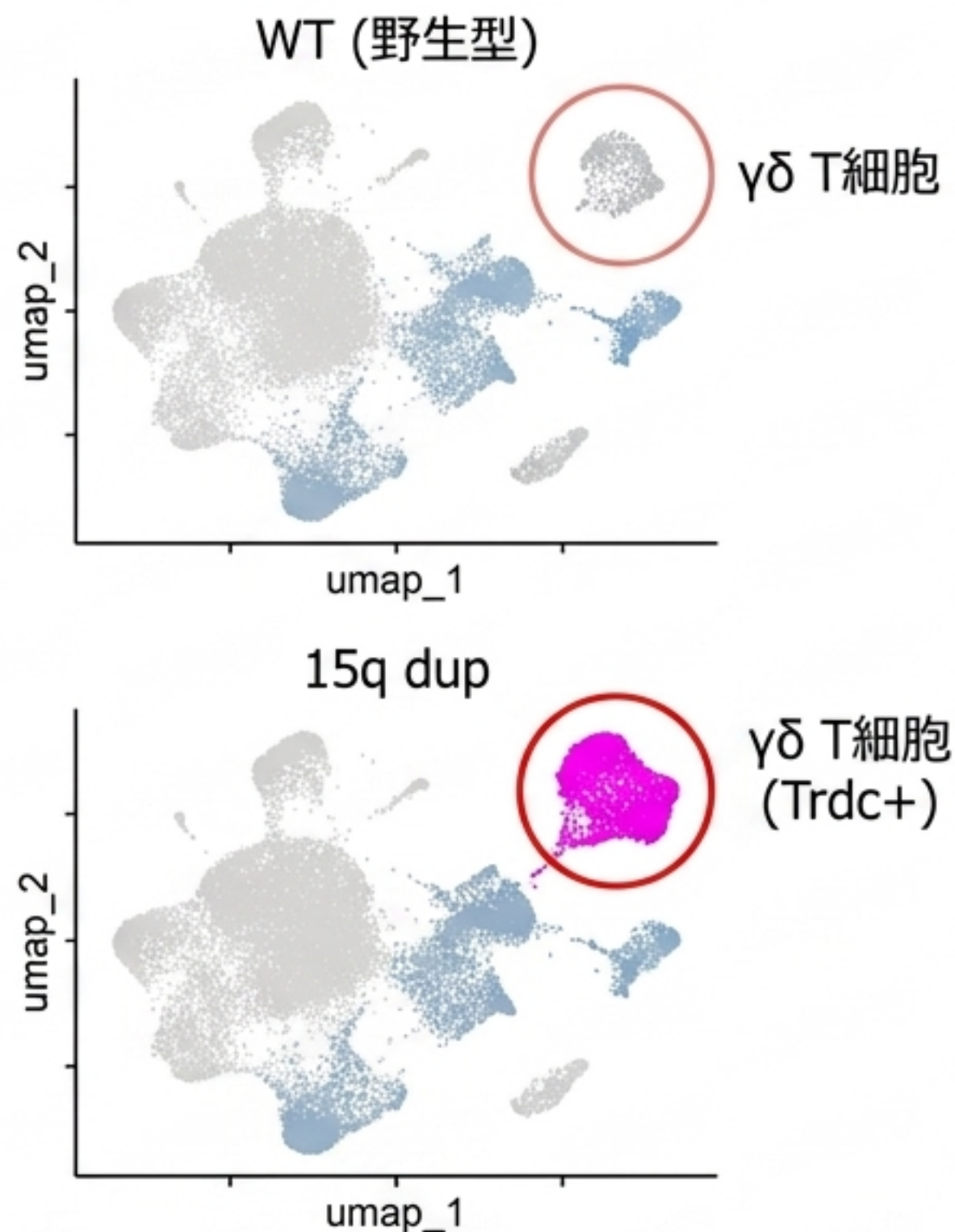
✓ 神経科学的アプローチ（セロトニン低下等）

ブラックボックス
(免疫系の関与)

?

代表的なASD関連CNVモデルにおいて、免疫細胞の役割はこれまで未解明であった。

scRNA-seq解析による発見：発達期脳における $\gamma\delta$ T細胞の特異的増加



解析対象

生後2~4週齢の脳内CD45+細胞のシングルセルRNAシーケンス。

細胞クラスターの差異

15q dupマウスにおいて、T細胞、NK細胞、NKT細胞の割合が増加。

標的細胞の同定

増加したリンパ球の中でも、Trdcを高発現する $\gamma\delta$ T細胞の集団が15q dupマウスの脳実質で顕著に拡大していることを特定。

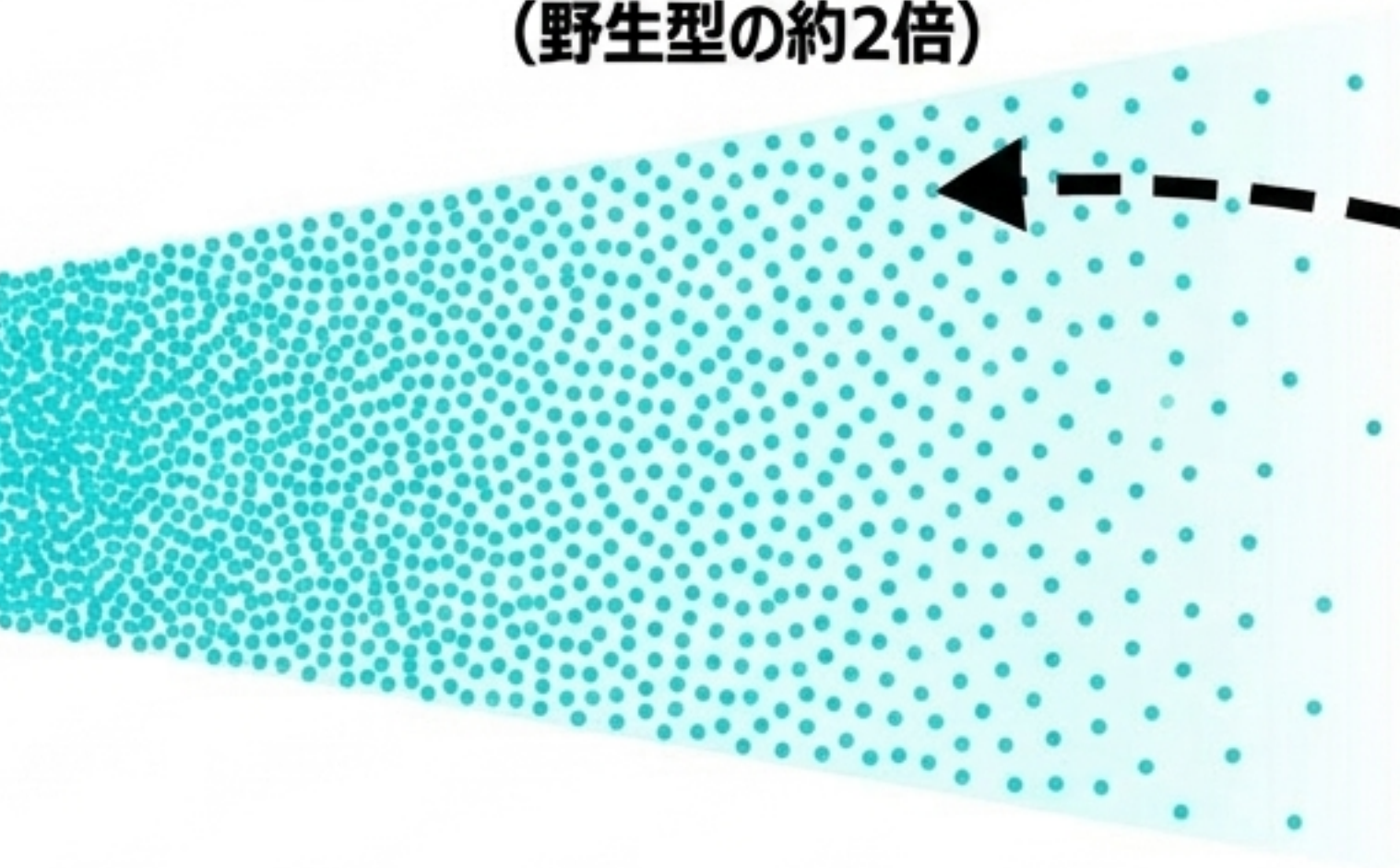
インサイト：生後2~4週齢という「神経回路構築の臨界期」において、野生型には見られない異常な $\gamma\delta$ T細胞の集積が確認された。

浸潤メカニズム：マイクログリア由来のCXCL16-CXCR6軸

Microglia
(15q dup脳内で活性化)



CXCL16 ケモカイン濃度勾配
(野生型の約2倍)



CXCR6
受容体



$\gamma\delta$ T Cell

Microglia (Source):

15q dupマウスの脳内(特に海馬や脳幹)で、マイクログリアからのケモカインCXCL16の発現・産生が著明に亢進。

$\gamma\delta$ T Cell (Receptor):

脳内に集積する $\gamma\delta$ T細胞は、CXCL16の特異的受容体であるCXCR6を高発現。

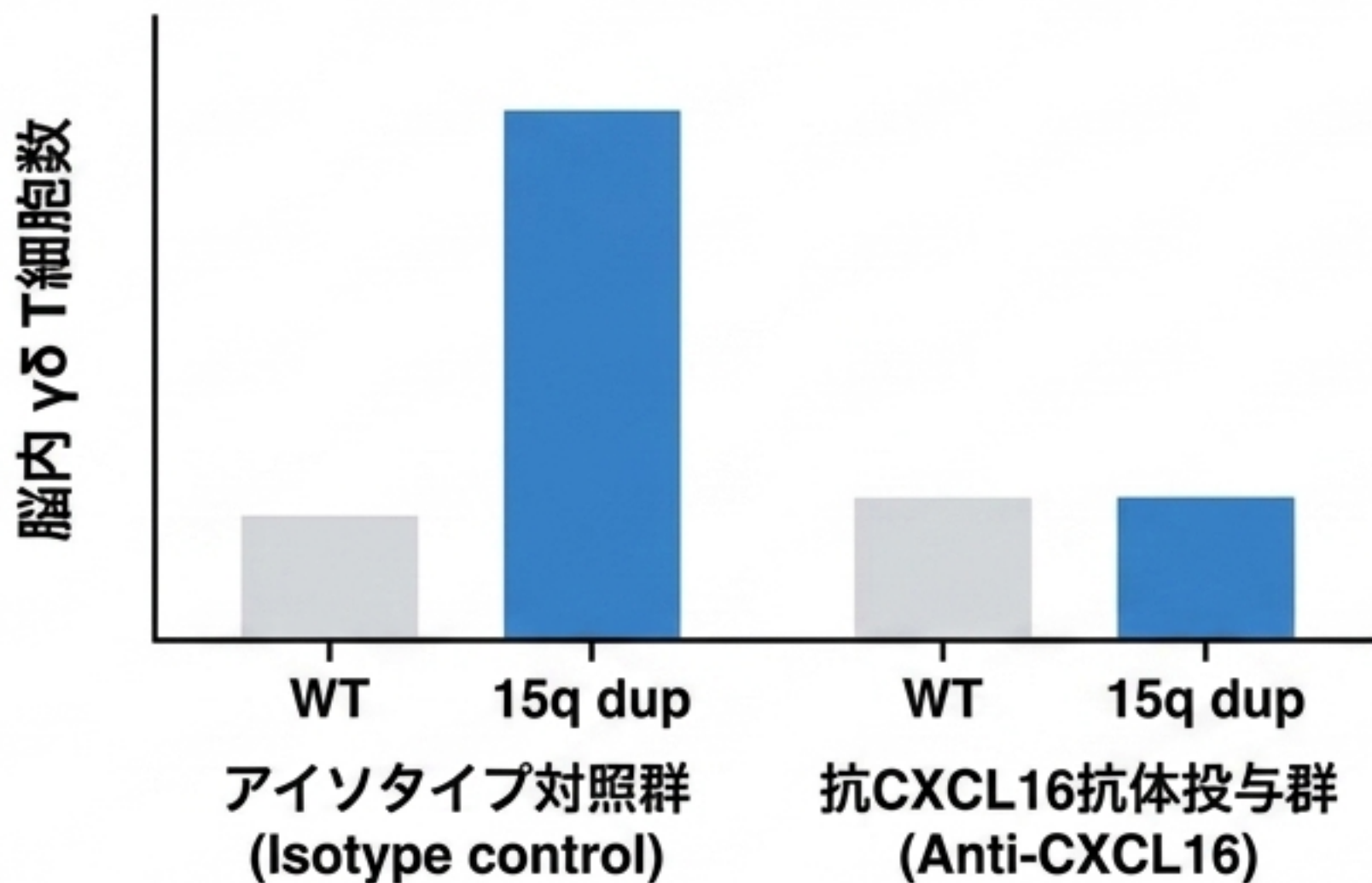
Interaction:

CXCL16の濃度勾配が、末梢から脳実質へのCXCR6+ $\gamma\delta$ T細胞の遊走(Infiltration)を強力に促進する。

浸潤経路の証明：CXCL16中和による $\gamma\delta$ T細胞の集積阻害

抗CXCL16中和抗体の腹腔内投与 (i.p.)

FACS解析



結論: CXCL16は、発達期の15q dupマウス脳への $\gamma\delta$ T細胞の異常浸潤を導く必須のナビゲーションシグナルである。

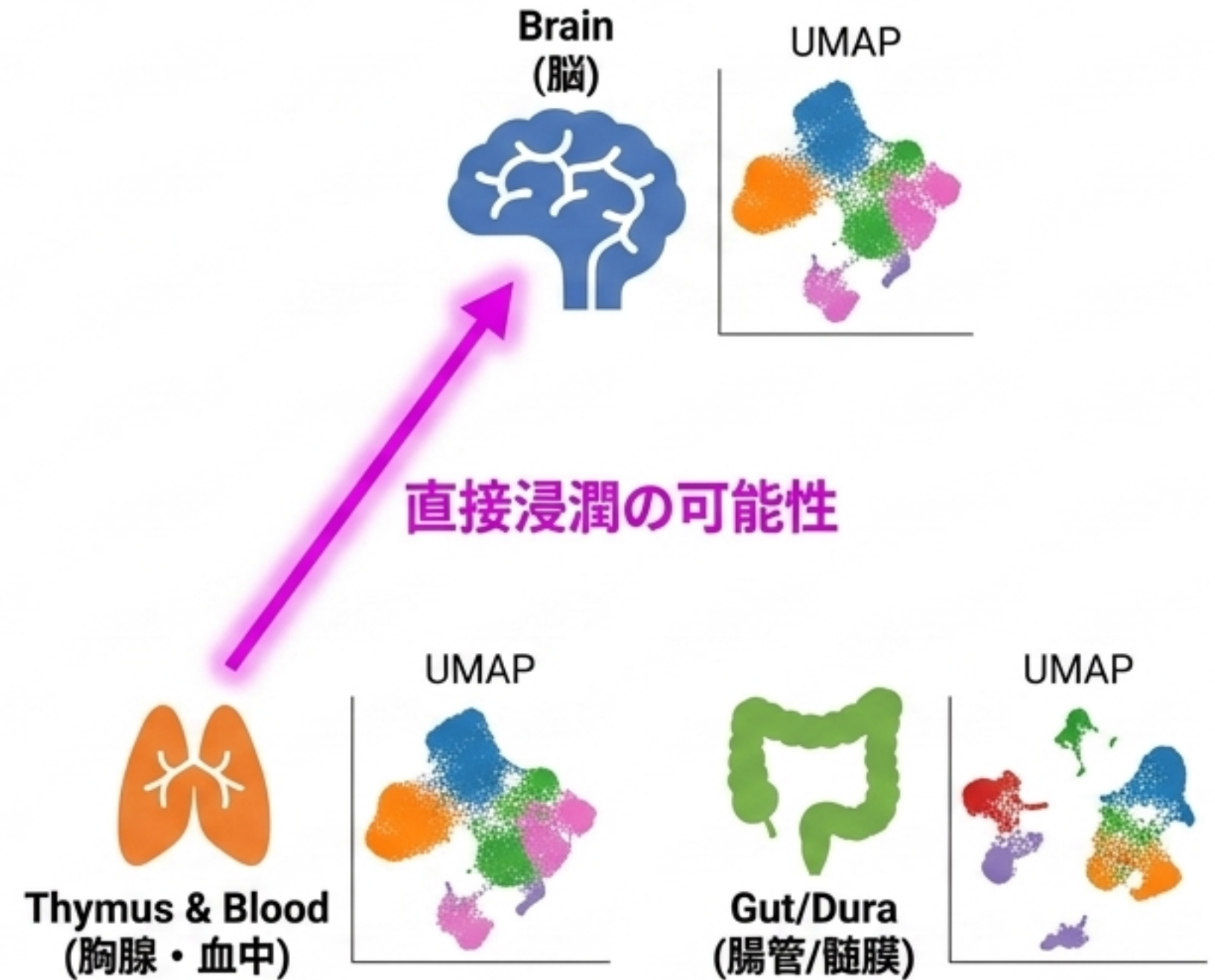
抗体によるCXCL16の遮断により、15q dupにおける $\gamma\delta$ T細胞の異常な集積は野生型レベルまで完全にキャンセルされた。

標的細胞の同定：胸腺由来のV γ 6⁺ $\gamma\delta$ T細胞サブタイプ

V γ 6+サブタイプの特徴: 15q dupマウスの脳内で増加して-しているのは、主にV γ 6鎖を発現する $\gamma\delta$ T細胞である。

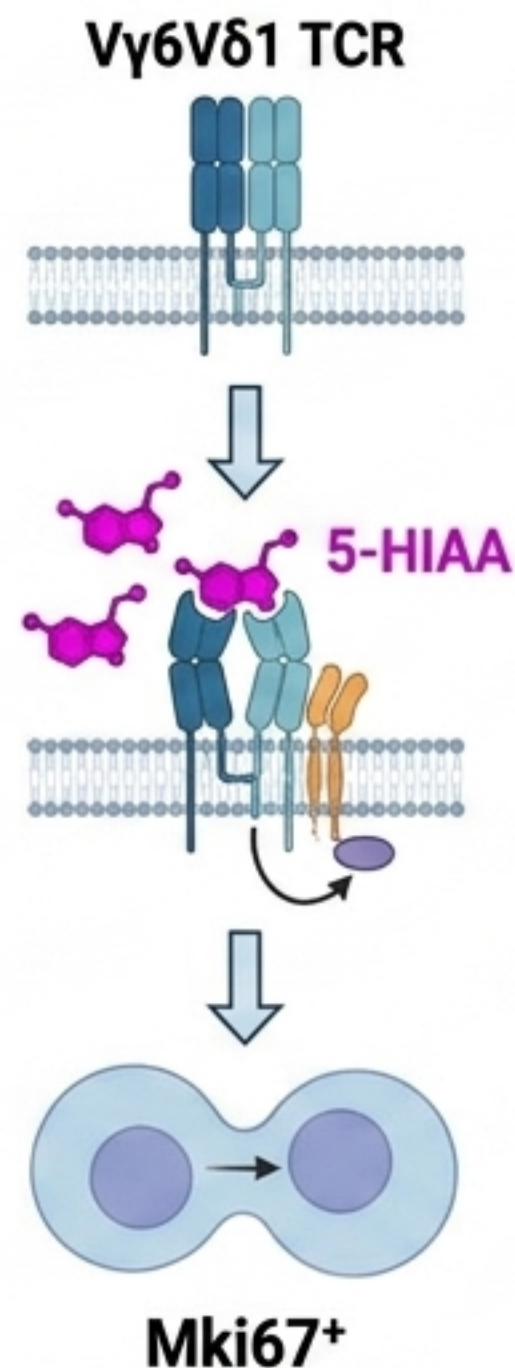
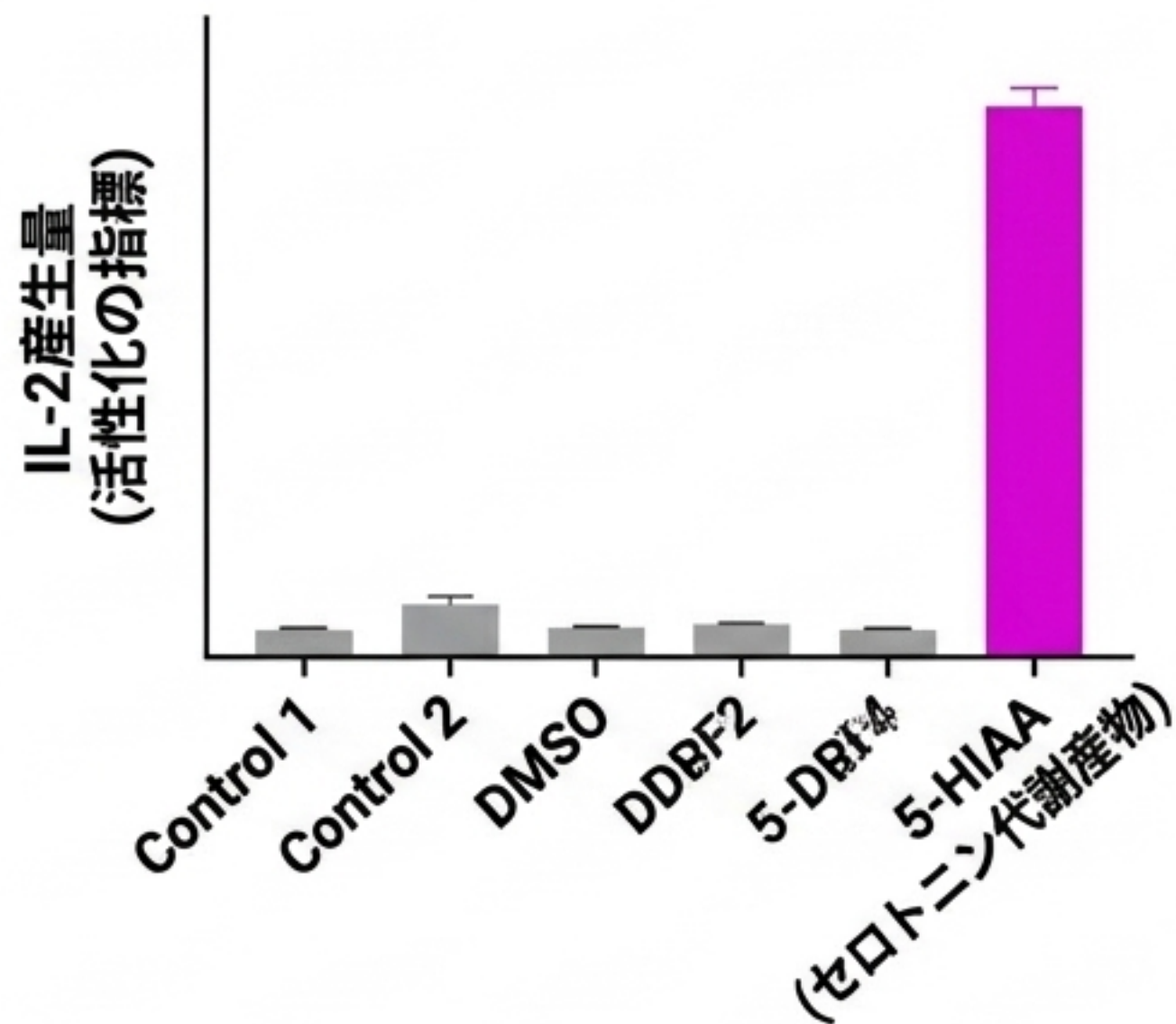
TCRレパトア解析: scTCR-seq解析により、TRGV6-TRDV4 (V γ 6V δ 1 TCR) という単一のCDR3配列が共有されていることを発見。

組織由来の推定: 髄膜 (Dura) や腸管の細胞とはプロファイルが異なり、胸腺および血中の細胞と極めて高い表現型類似性を示した。



微小環境のトリガー：神経伝達物質による局所増殖の駆動

TG40 T細胞ハイブリドーマによる
抗原認識応答



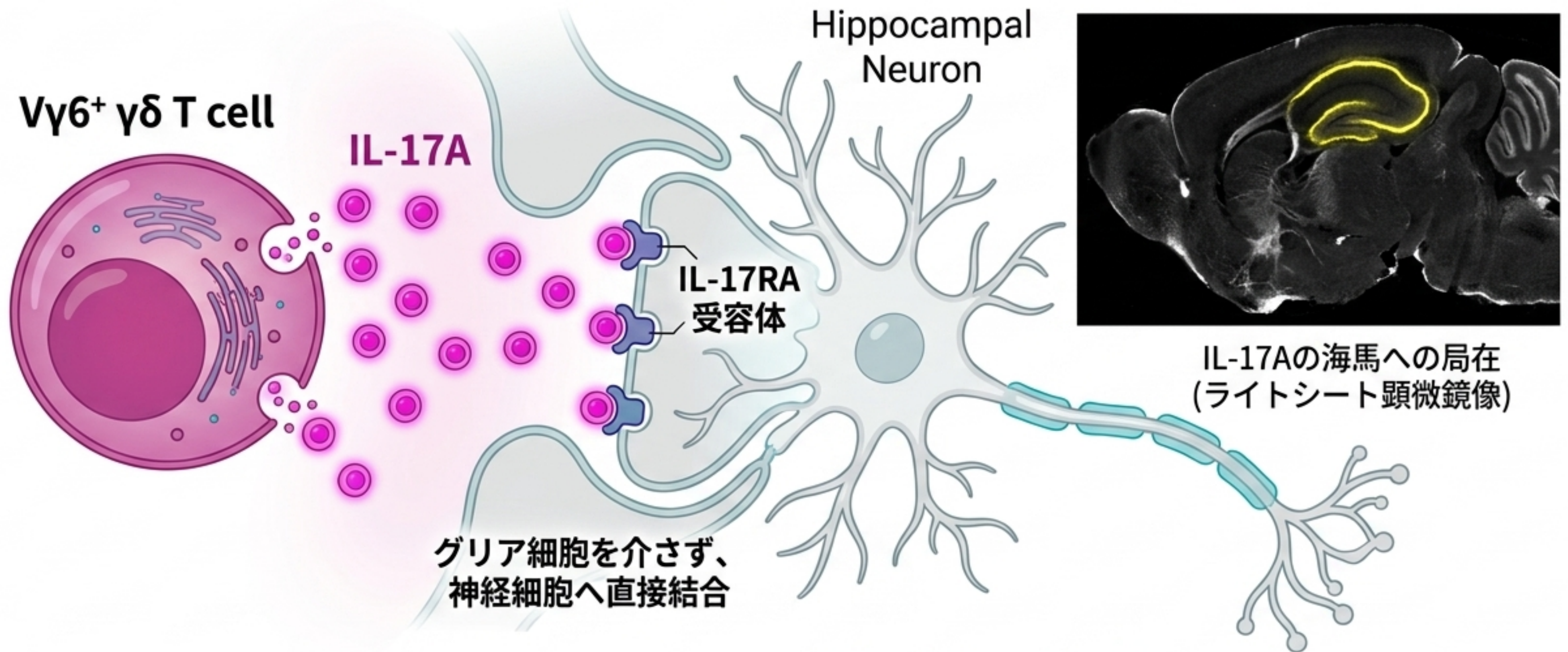
1. 抗原認識 (Antigen Recognition): Vγ6Vδ1 TCRはインドール骨格を持つ生体分子を抗原として直接認識する。

2. 特異的トリガー (Specific Trigger): 脳内に豊富な神経伝達物質（セロトニン代謝産物等）がTCRを強く刺激する。

3. 局所増殖 (Local Proliferation): 抗原認識による強い活性化シグナルが、脳内での自律的な細胞増殖を引き起こす。

Vγ6⁺ γδ T細胞は、脳特有の「神経伝達物質が豊富な微小環境」を抗原として検知し、活性化・増殖する。

エフェクター機能：IL-17Aの産生と神経回路への直接作用

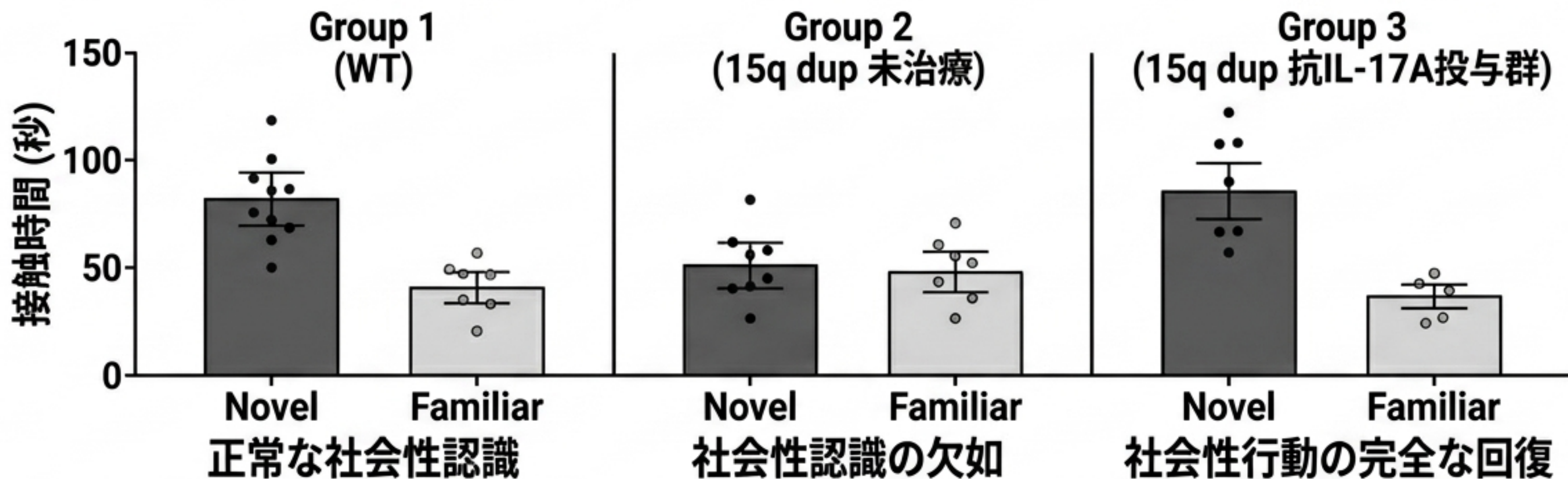
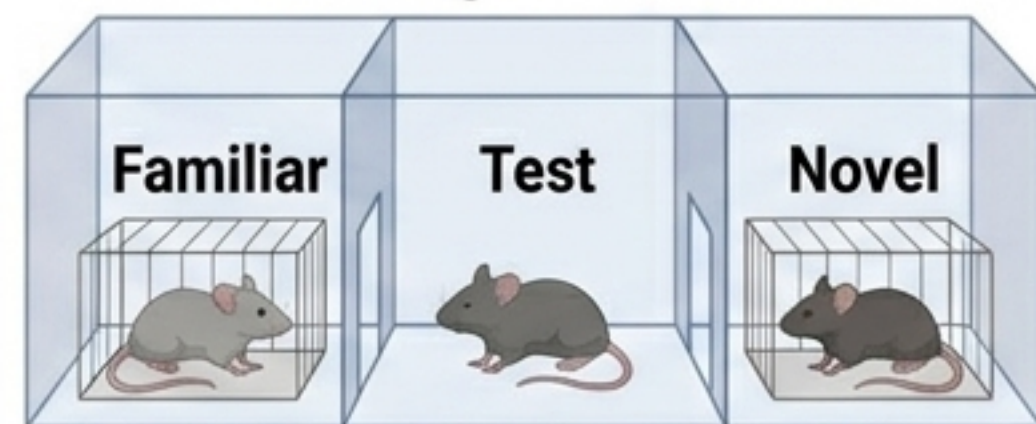


- 脳内免疫細胞の中で、IL-17Aを産生するのは **V γ 6⁺ $\gamma\delta$ T細胞** に限定される。
- RNAscope解析により、海馬のグルタミン酸作動性およびGABA作動性ニューロンが受容体 **IL-17RA** を発現していることを証明。

介入実験①：発達期のIL-17A中和による社会性行動のレスキュー

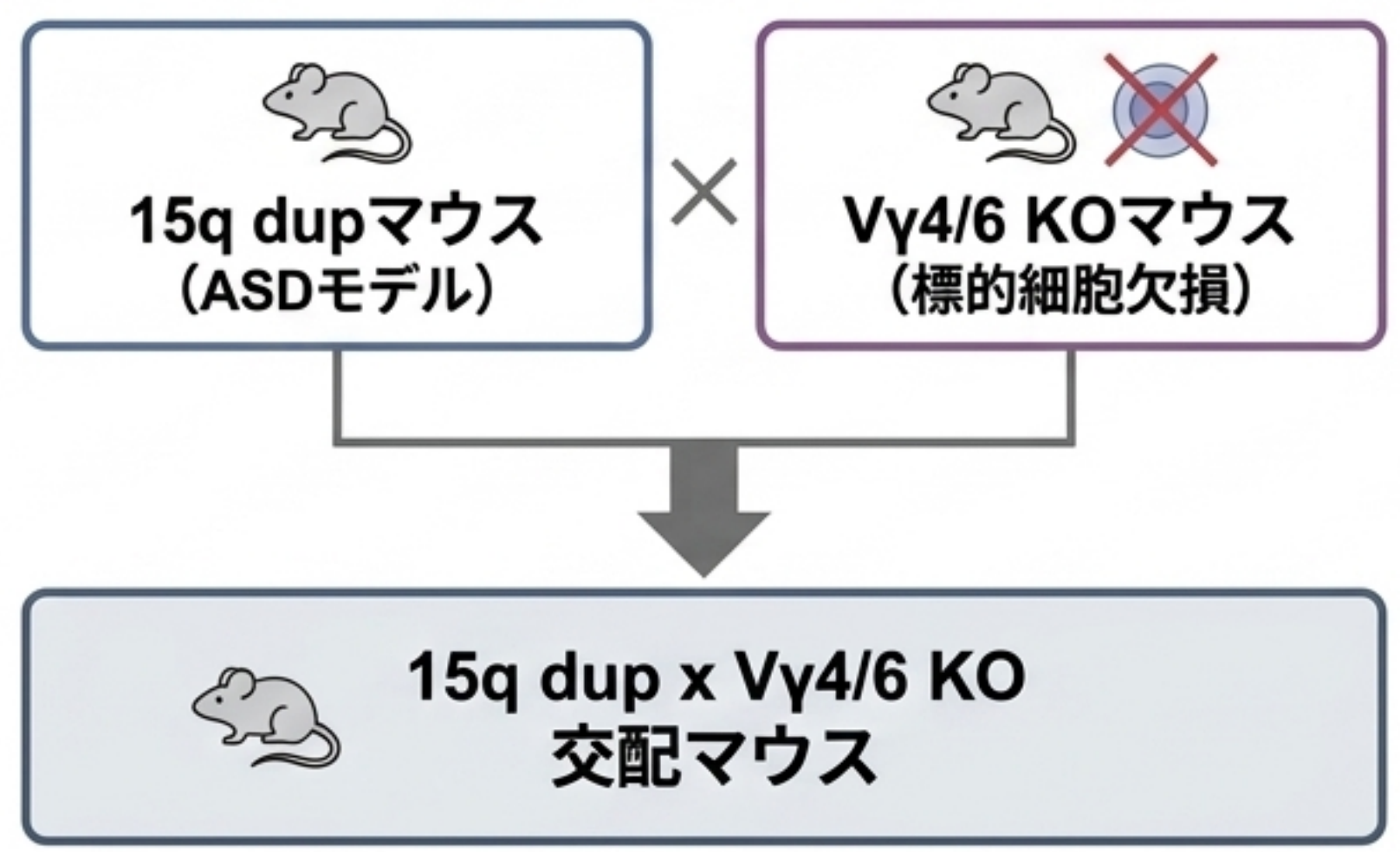
▶ **介入**：胎生16日(E16) → 生後3週(3w) まで抗IL-17A中和抗体を投与し、成熟後(8w)に行動評価を実施。

Three-Chamber Social Recognition Test

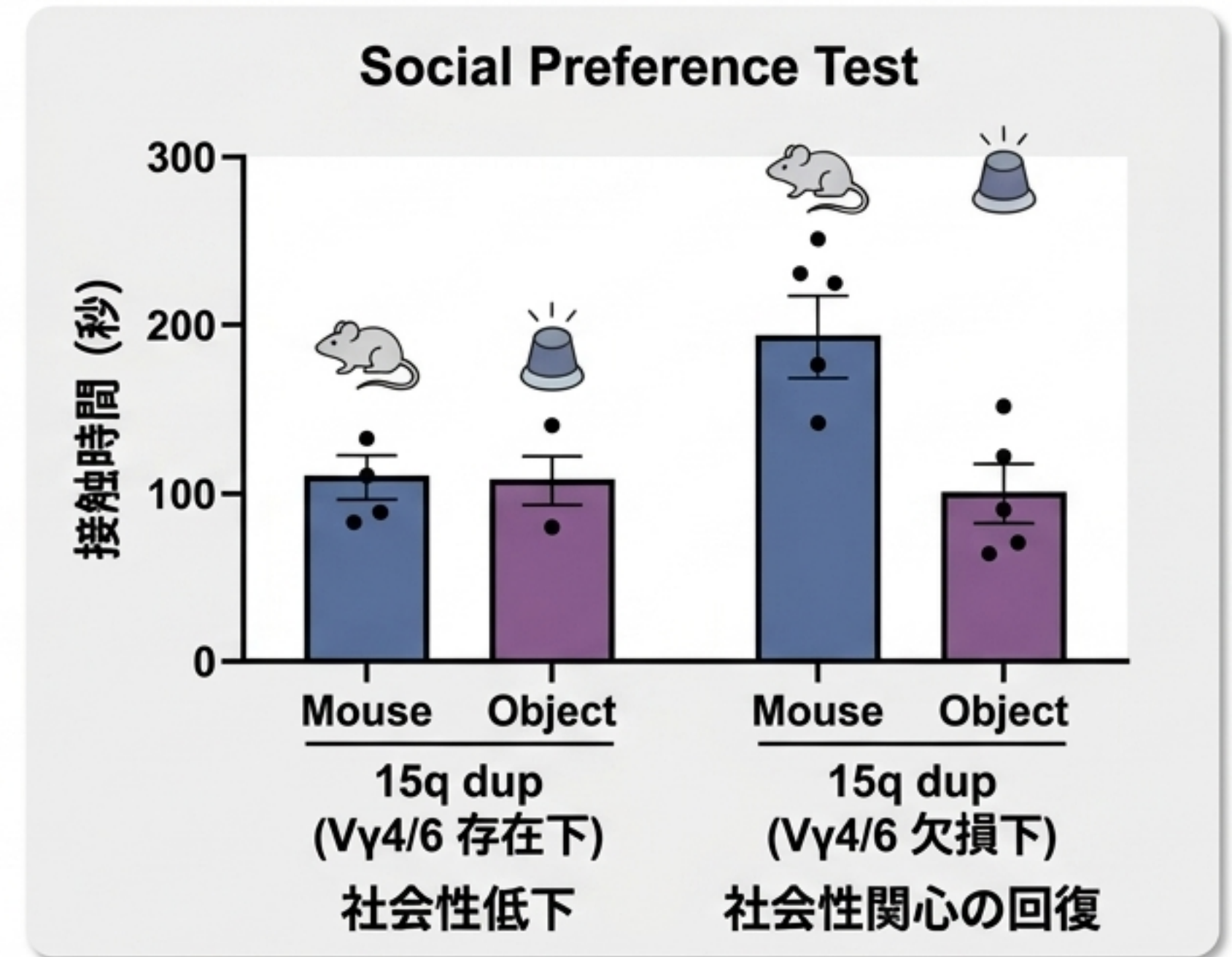


驚くべきことに、発達期の特定のウィンドウにおいてエフェクター分子 (IL-17A) を遮断するだけで、成体期の社会性行動が**恒久的に野生型レベルまで回復した**。

介入実験 ②：V γ 4/6+細胞の遺伝的欠損による社会性異常の改善



抗体による一時的な中和だけでなく、遺伝的アプローチで標的細胞の関与を厳密に証明。

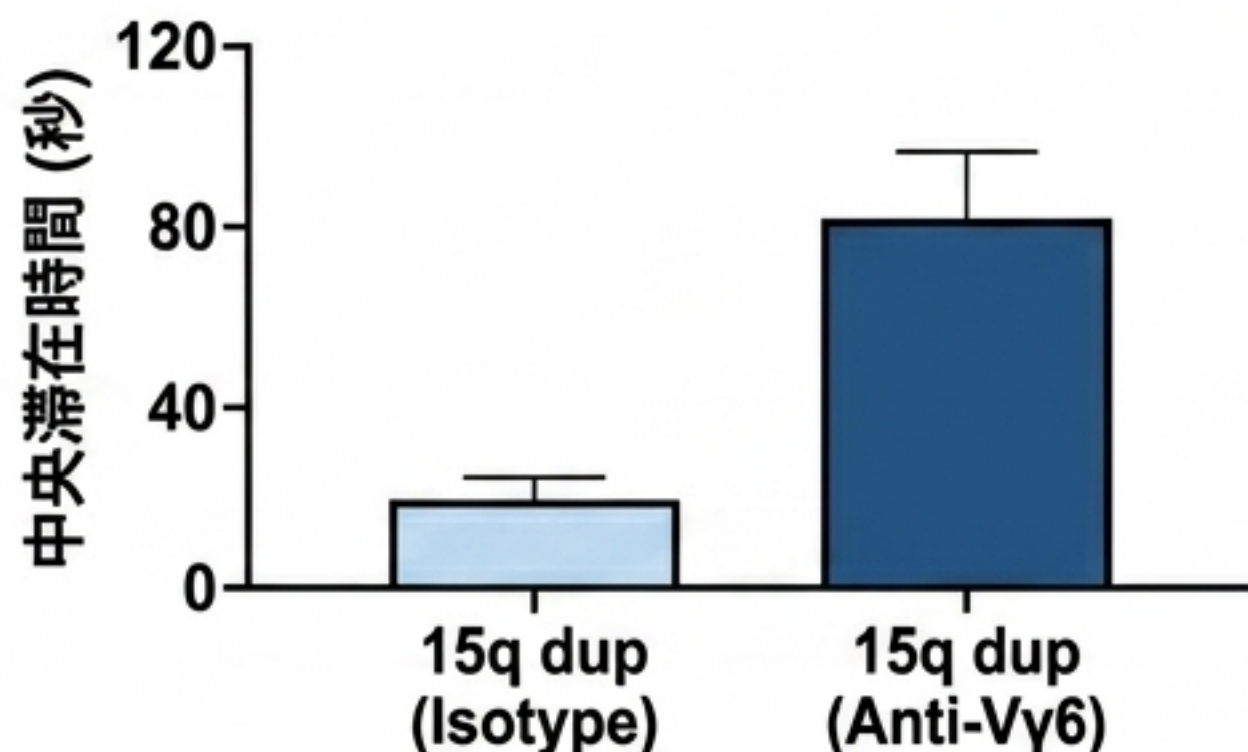


結論：V γ 6+ $\gamma\delta$ T細胞そのものの存在が、15q dupマウスにおける社会性行動異常の直接的な原因 (Culprit) であることが遺伝学的に裏付けられた。

介入実験 ③：V γ 6特異的枯渇による不安様行動と複雑な社会性の改善

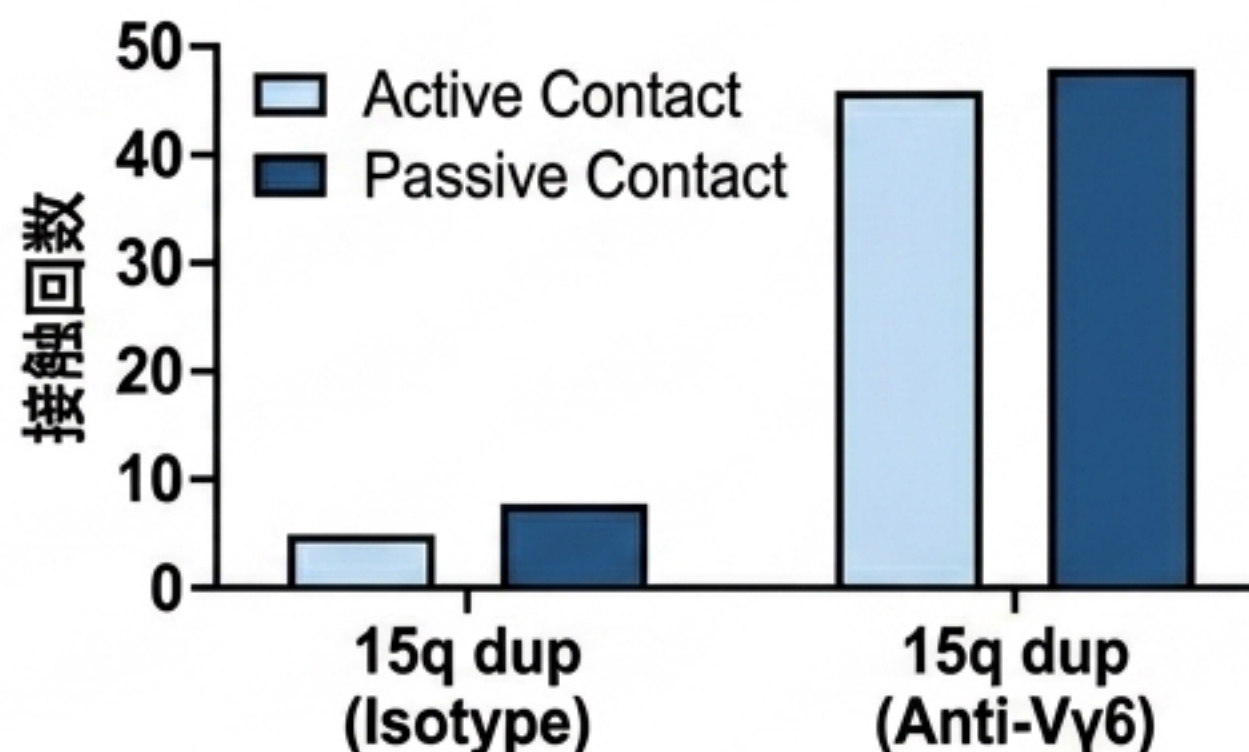
▶ **介入**：発達期に抗TCR-V γ 6抗体を投与し、標的細胞のみを特異的に枯渇させる。

不安様行動のレスキュー - Open Field Test



減少していた中央滞在時間が回復し、不安様行動が緩和された。

複雑な社会性のレスキュー AR-LABO 新奇環境テスト



見知らぬマウスに対する能動的・受動的な接触回数が劇的に増加した。

フェノタイプの特異性: CXCL16中和は社会性低下のみを改善したが、V γ 6⁺細胞自体の枯渇は社会性異常と不安様行動の『両方』をレスキューする。

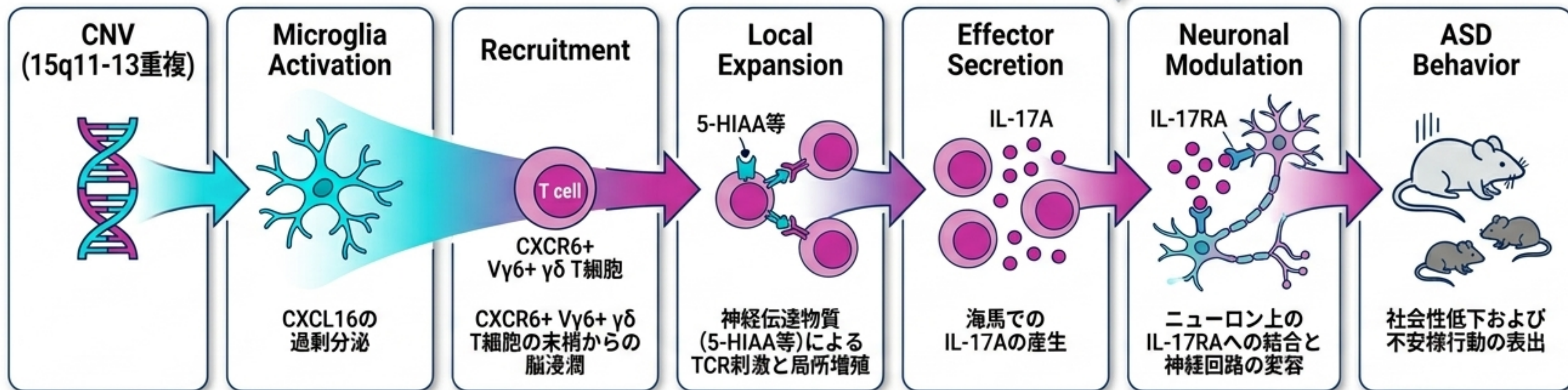
フェノタイプ&インターベンション スコアカード：治療効果の統合

	[Wild Type] (野生型)	[15q dup] (未治療)	[15q dup] (Vy6/IL-17A標的治療後)
Microglial CXCL16産生	✓ 正常	✗ 異常亢進	✗ 異常亢進のまま
脳内 Vy6 ⁺ γδ T細胞数	✓ 低	✗ 著明に増加	✓ 正常化
海馬 IL-17A レベル	✓ 基礎レベル	✗ 過剰分泌	✓ 消失 / ブロック
社会認識行動 (Sociability)	✓ 正常	✗ 異常 (欠如)	✓ 正常に回復
不安様行動 (Anxiety)	✓ 正常	✗ 強い不安	✓ 軽減 (WT同等)

総括： 発達期における単一の免疫経路 (Vy6/IL-17A) の遮断が、遺伝子異常による広範な行動フェノタイプを野生型ベースラインまで劇的にリバートさせる。

完全版メカニズムモデル： ASDにおける神経・免疫クロストークの全体像

環境要因（MIA）と遺伝要因（15q dup）は、ともに「IL-17A」という共通の免疫エフェクターを介してASD様行動を惹起する。



結論と治療への展望： 神経発達障害に対する免疫修飾の可能性



🕒 発達期ウィンドウの重要性

生後早期の臨界面期における免疫微小環境の制御が、成体期の脳機能と行動に生涯にわたる影響を与える。

🔗 統合的メカニズムの発見

これまで別々の病態と考えられていた「遺伝的要因」と「環境要因」によるASDが、IL-17Aという共通の免疫軸で繋がることが証明された。

🎯 新たな治療パラダイム

遺伝子そのものを改変せずとも、発達期の適切なタイミングでの免疫修飾（IL-17Aや $\gamma\delta$ T細胞の制御）が、遺伝性神経発達障害の新たな治療アプローチとなる可能性を強く示唆している。

「脳と免疫の対話」を解読することが、次世代の精神・神経疾患治療の鍵となる。