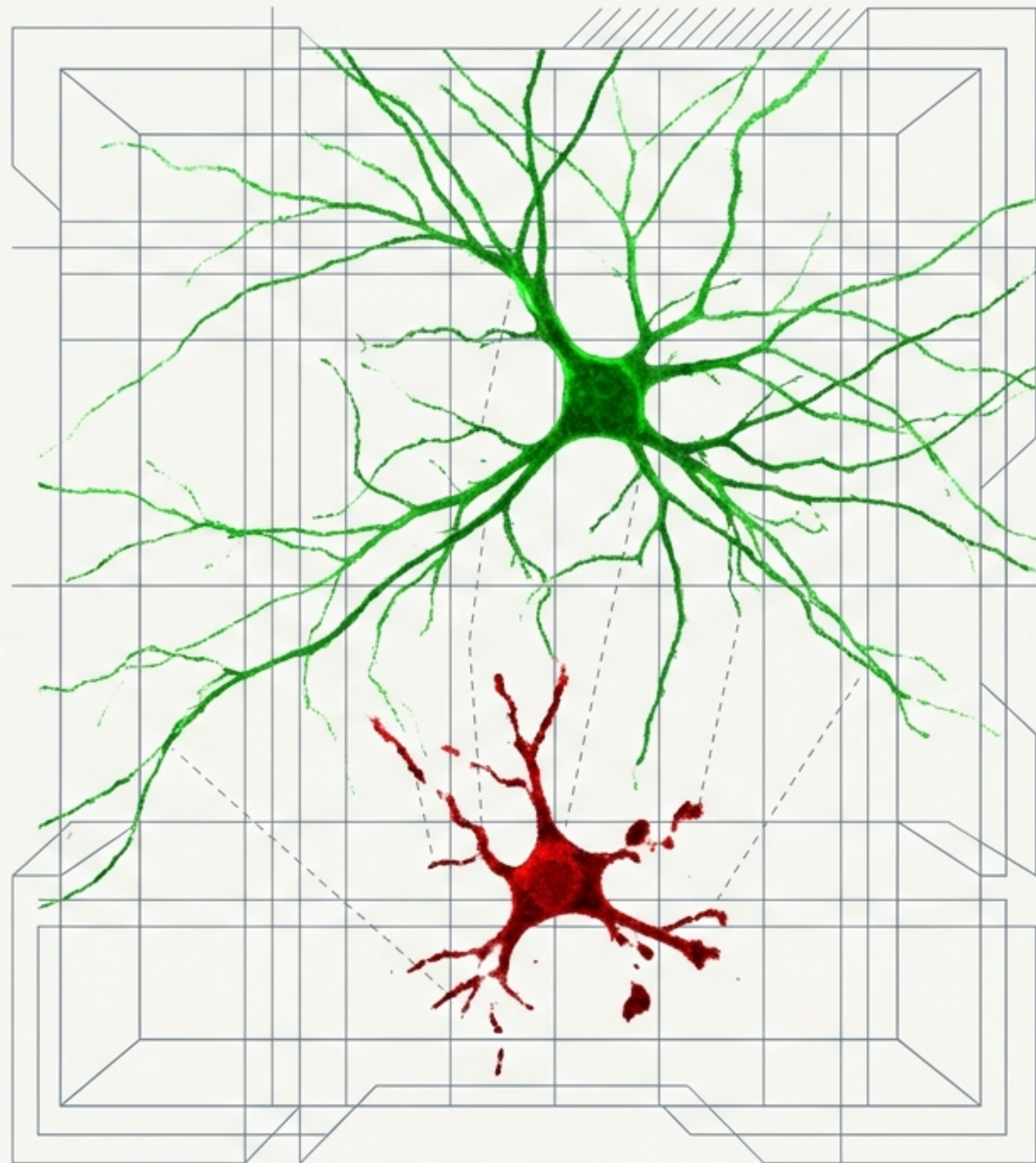
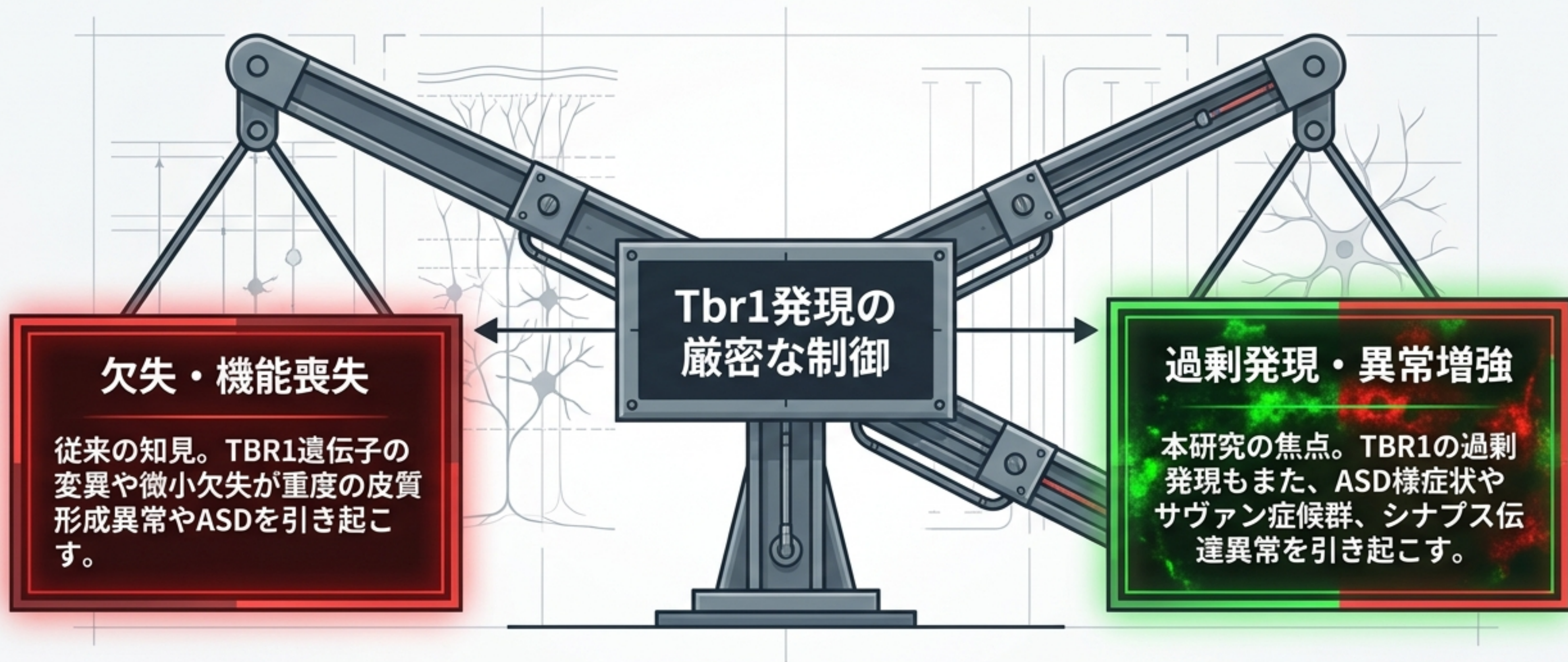


大脳皮質の建築家 「Tbr1」の暴走

発達期大脳皮質における分子異常が
引き起こすカスケード障害と
自閉スペクトラム症 (ASD)
のメカニズム

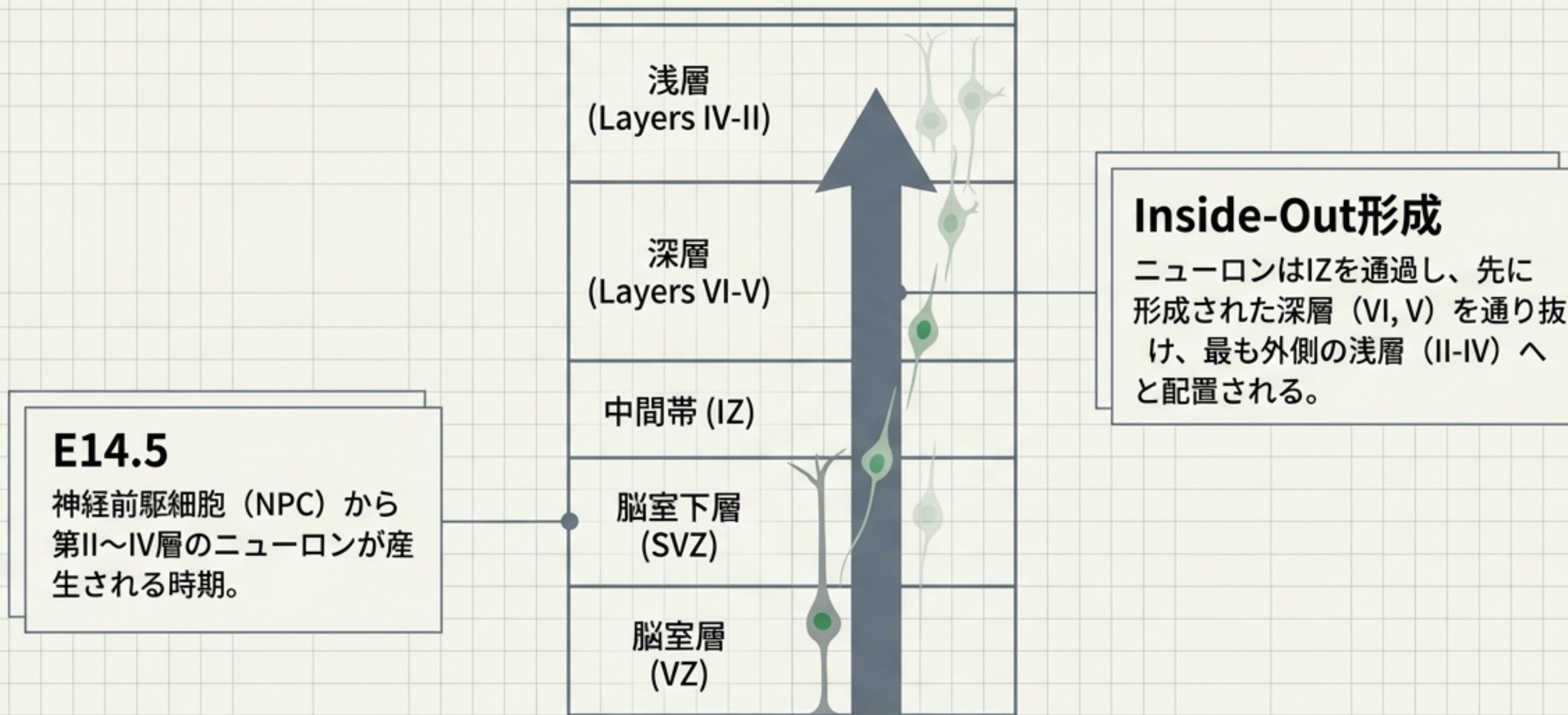


概念カノードマップ：Tbr1発現の厳密なバランス



TBR1は単なる「スイッチ」ではなく、皮質構築のための「精密な設計図」である。発現量がどちらにブレても、脳のネットワーク構築は破綻する。

正常な大脳皮質は「インサイド・アウト（内から外へ）」の厳密な順序で構築される。



E14.5 (介入)

子宮内電気穿孔法。標的：第II~IV層運命の神経前駆細胞。

E15.5 (観察1)

細胞増殖と極性の初期評価。

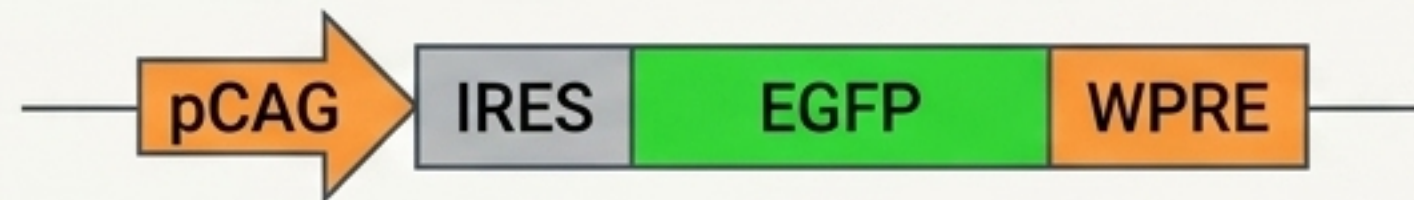
E18.5 (観察2)

移動、層形成、形態異常の評価。

P7 (観察3)

生後のネットワーク構築と不可逆的欠損の評価。

Control



● 正常な状態の追跡。

Perturbation



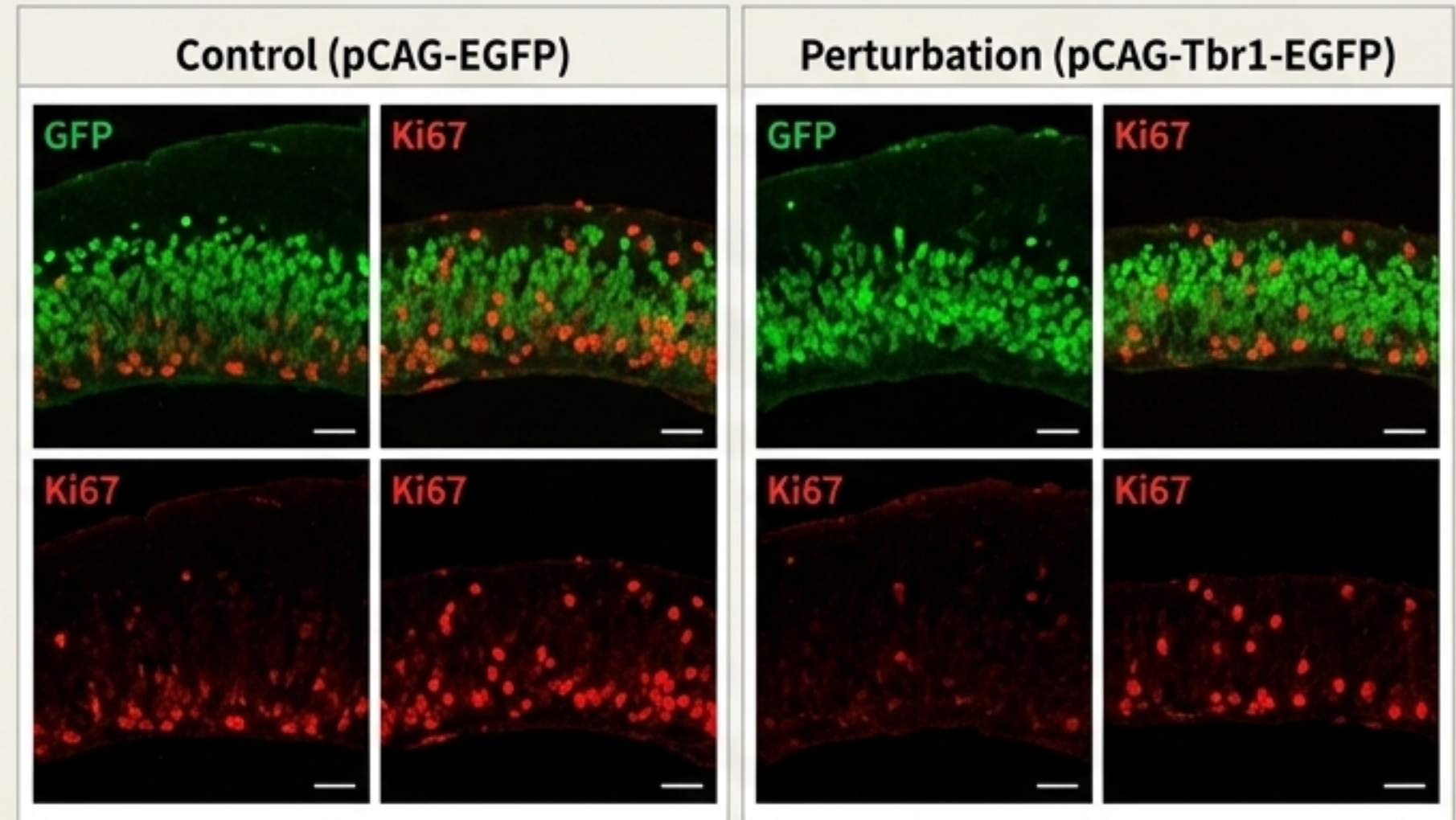
● Tbr1の強制発現 (Blueprintの書き換え)。

第一段階：資材（前駆細胞）の供給には影響を与えない (E15.5)

前駆細胞のステータス評価

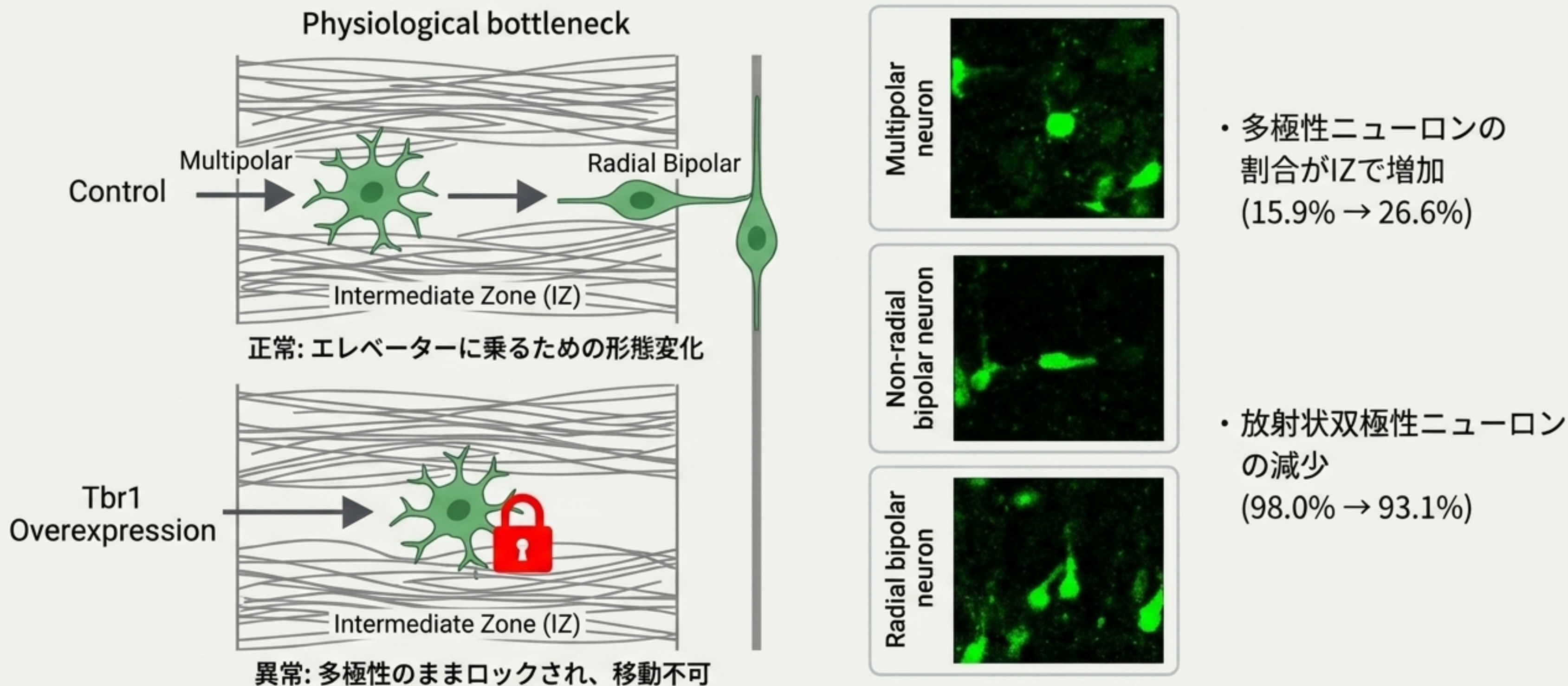
1	Ki67+ (細胞増殖マーカー)	✓	正常に増殖 (差はなし)
2	Tbr2+ (中間前駆細胞マーカー)	✓	プールは維持 (差はなし)
3	Caspase-3+ (アポトーシス)	✓	細胞死は誘発されない (1%未満)

E15.5 前駆細胞の評価 (GFP, Ki67)



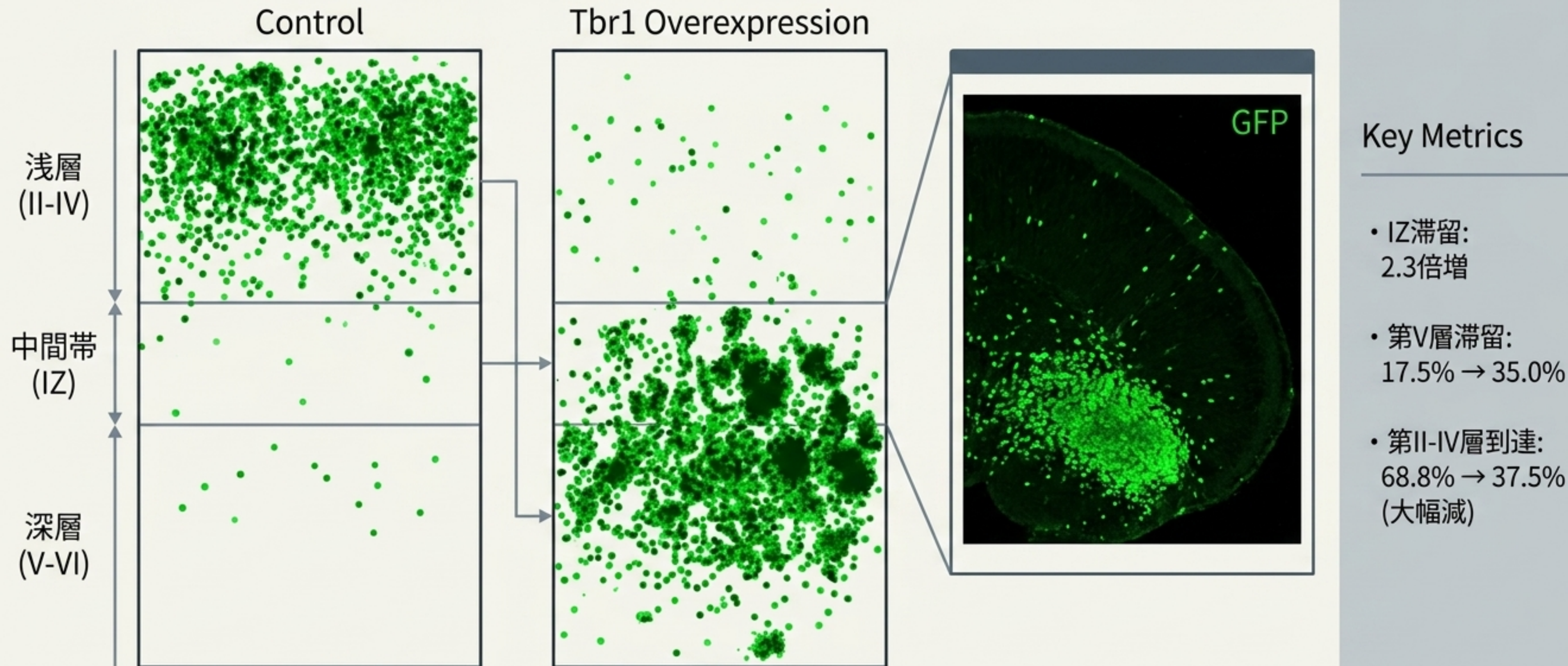
異常なTbr1シグナルは、細胞の「数」や「生存」を奪うわけではない。
問題は、その後の「振る舞い」にある。

多極性から双極性への形態変換不全 (Shape-Shifter Bottleneck)



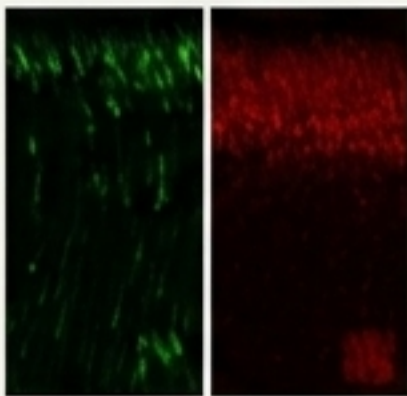
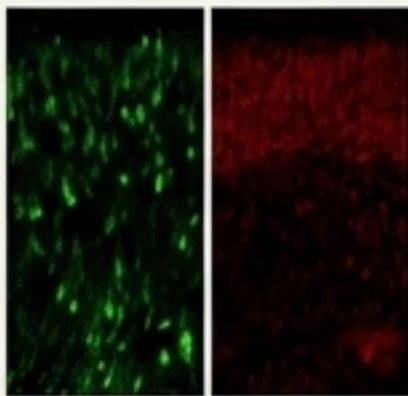
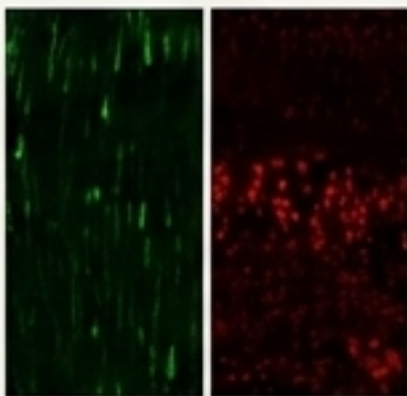
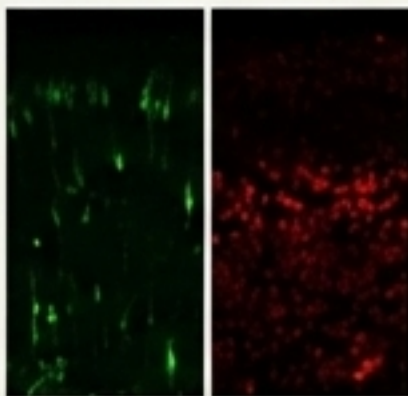
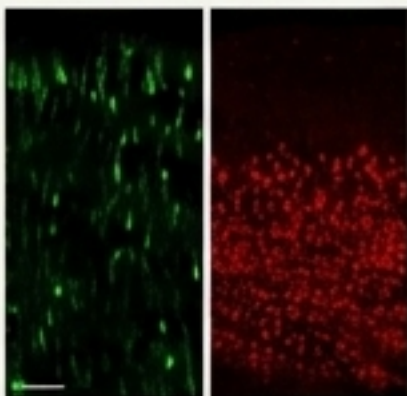
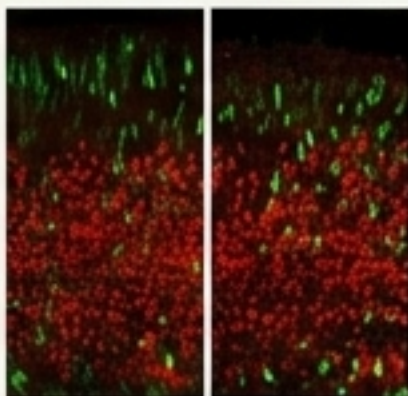
Tbr1の過剰発現は、細胞を多極性のままロックし、放射状移動への移行を物理的に妨害する。

第二段階：中間帯での大渋滞と到達遅延 (E18.5)



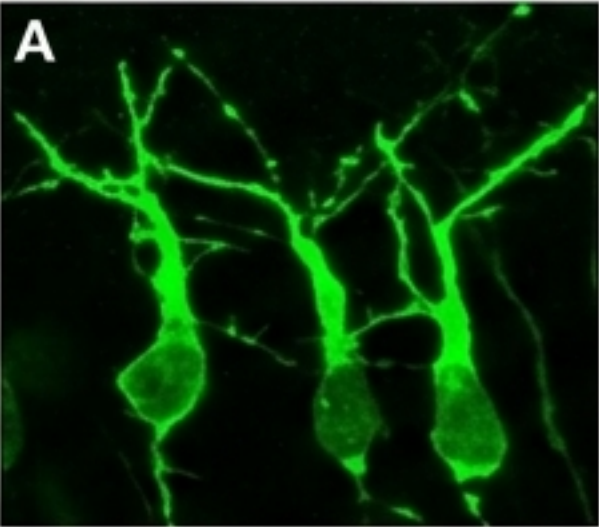
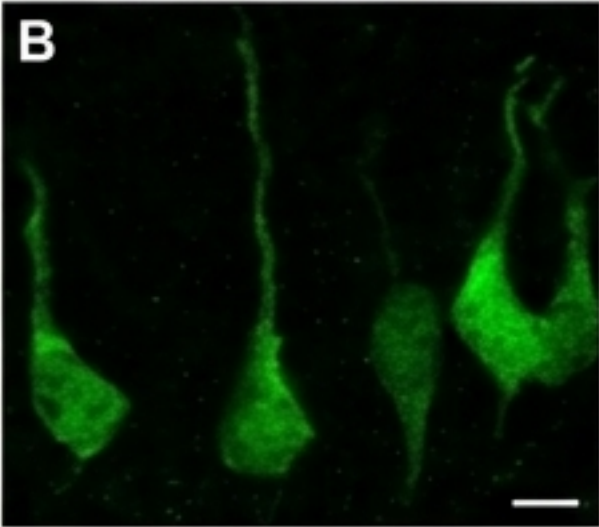
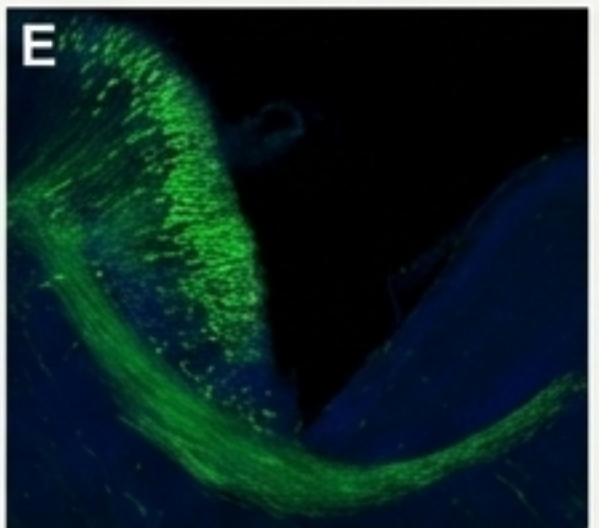
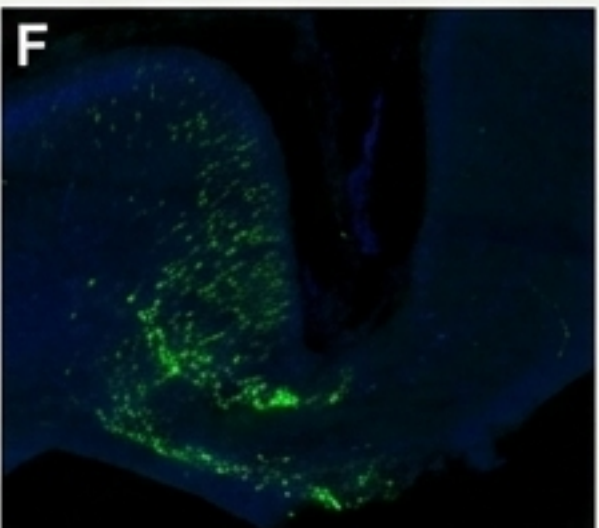
建築資材（ニューロン）がエレベーターシャフト（IZ）と下層で立ち往生し、上層階の建設が遅延する。

第三段階：分子アイデンティティの書き換え (E18.5)

	Control	Tbr1 Overexpression	
Layer II-IV			↓ Cux1 (浅層マーカー) : 41.4%減少
Layer V			↓ CTIP2 (深層マーカー) : 58.0%減少
Layer V-VI			↑ Sox5 (深層マーカー) : 520%激増

Tbr1は単に細胞を足止めするだけでなく、上層へ向かうはずの細胞に「深層 (Sox5)」のアイデンティティを強制的に上書きする。設計図が混線している

第四段階：配線不良とネットワークの未発達 (E18.5)

🌿 Dendrites - 樹状突起	Control (pCAG-EGFP)	Tbr1 Overexpression (pCAG-Tbr1-EGFP)	
			樹状突起の長さ 28.4%減 / ↓ 枝の数 59.2%減 ↓
🧠 Corpus Callosum - 脳梁	Control (pCAG-EGFP)	Tbr1 Overexpression (pCAG-Tbr1-EGFP)	
			脳梁軸索の長さ 44.1%減 / ↓ 太さ 58.1%減 ↓

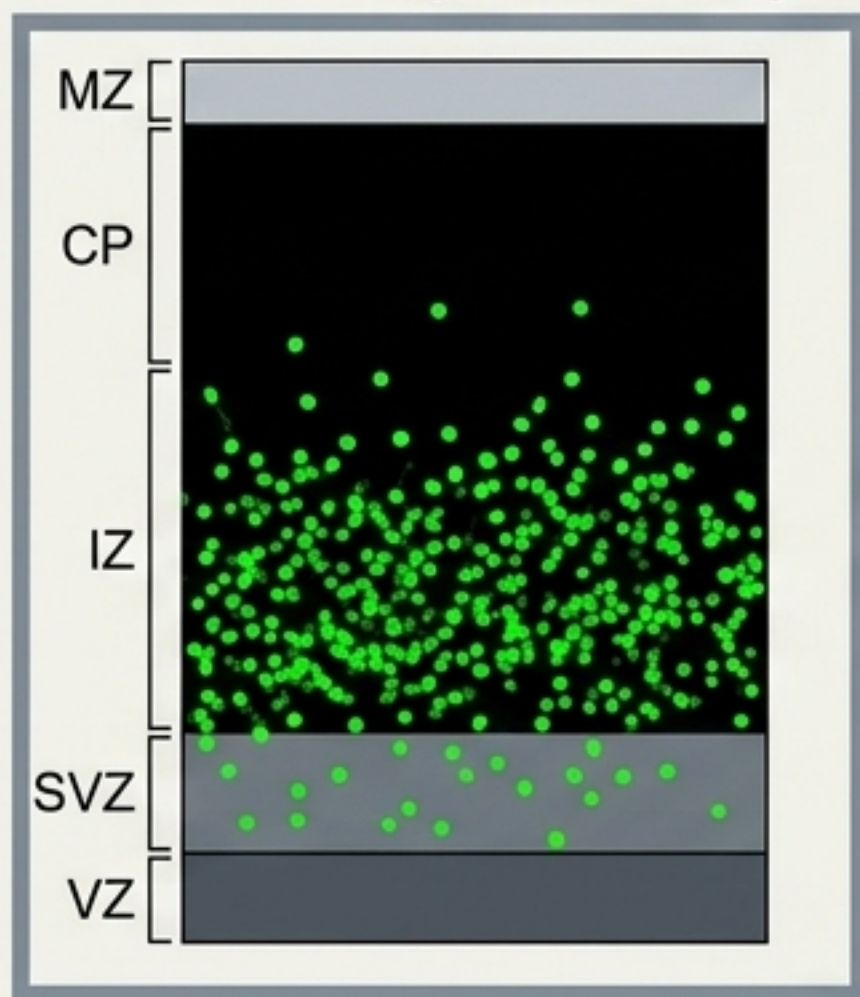
細胞の配置とアイデンティティの異常は、脳半球間をつなぐ長距離ネットワーク（脳梁）の深刻な構造欠陥に直結する。

診断マトリックス：Tbr1異常が引き起こす皮質形成の多次元破綻

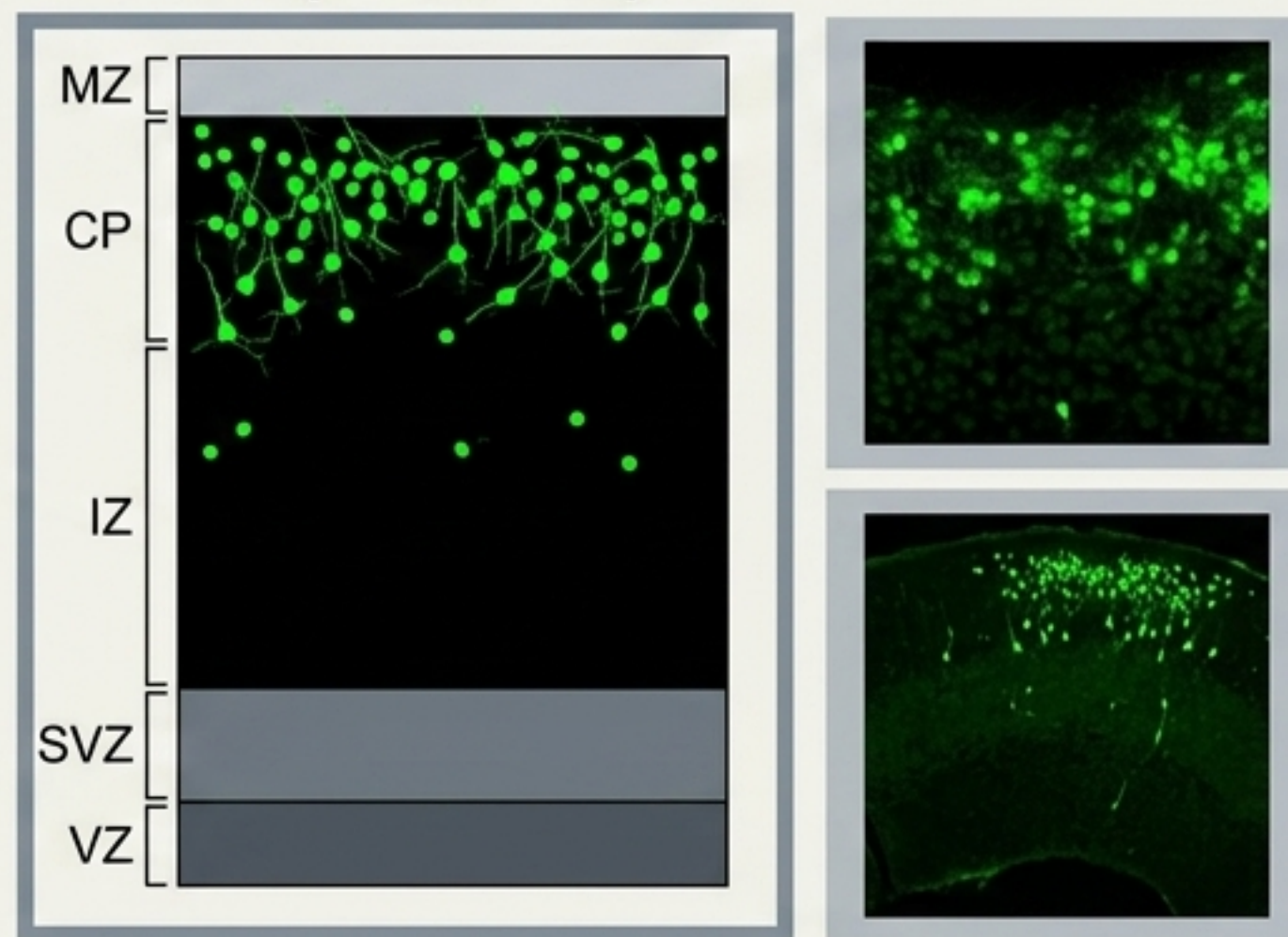
指標 (Dimension)	Control (pCAG-EGFP)	Tbr1 過剰発現 (pCAG-Tbr1-EGFP)
増殖 (Proliferation)	正常増殖	正常 (Ki67+, Tbr2+ 維持) ○
移動 (Migration)	浅層へ到達	重度の遅延 (多極性のままIZで停止・下層に蓄積) ⚠
運命決定 (Specification)	正常なマーカー発現	アイデンティティの変容 (浅層マーカー減少、深層Sox5激増) Ⓞ
配線・形態 (Wiring)	複雑なネットワーク構築	ネットワーク構築不全 (樹状突起矮小化、脳梁菲薄化) ✖

生後の成熟期: 遅れて到着した細胞たち (P7)

E18.5 (移動遅延)



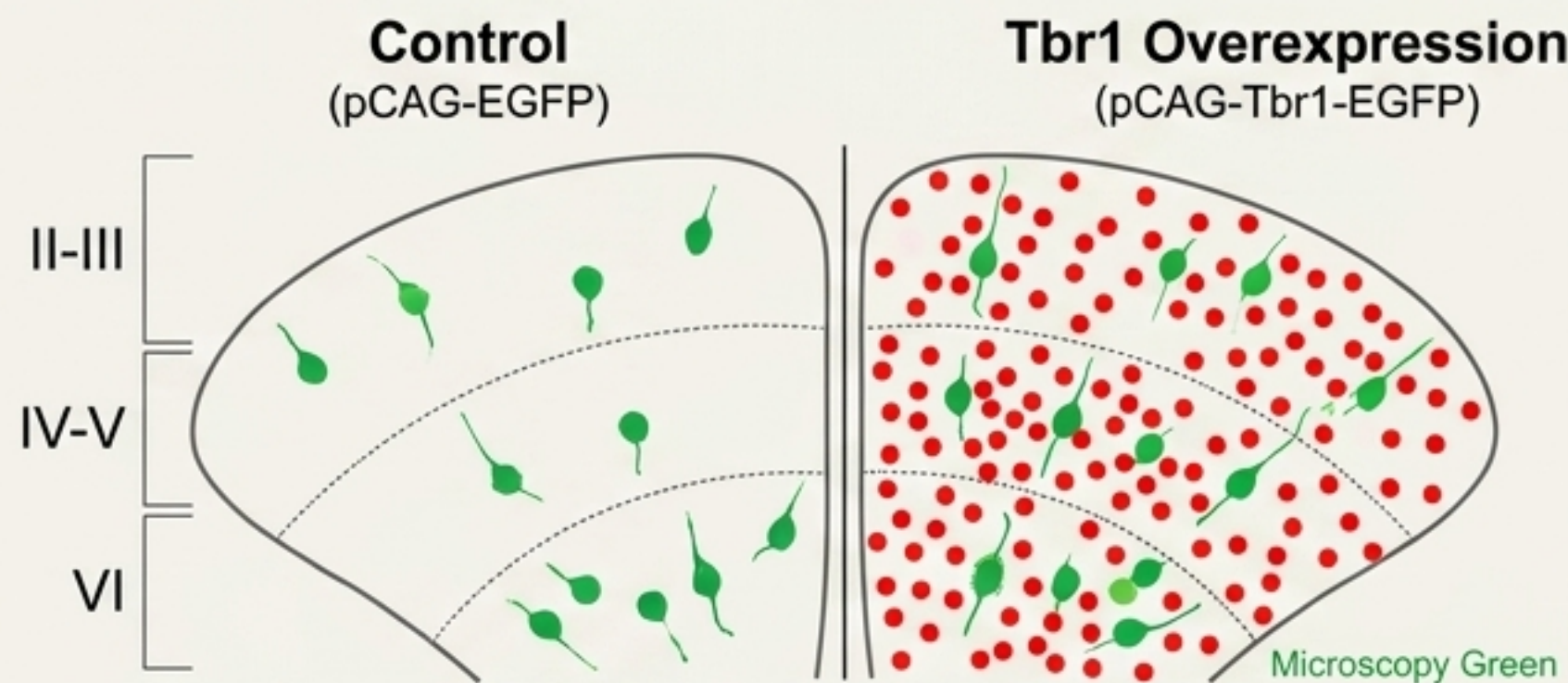
P7 (遅延到着)



奇妙なことに、生後7日 (P7) になると、細胞の大部分は目的地である浅層 (II-IV) に到達している。移動の遅延は「追いつく」ように見える。

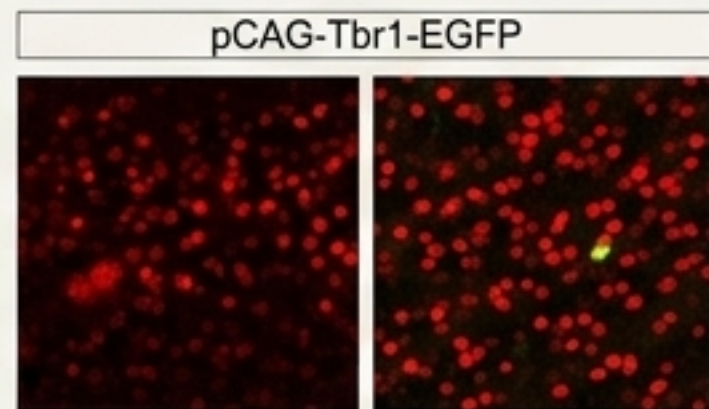
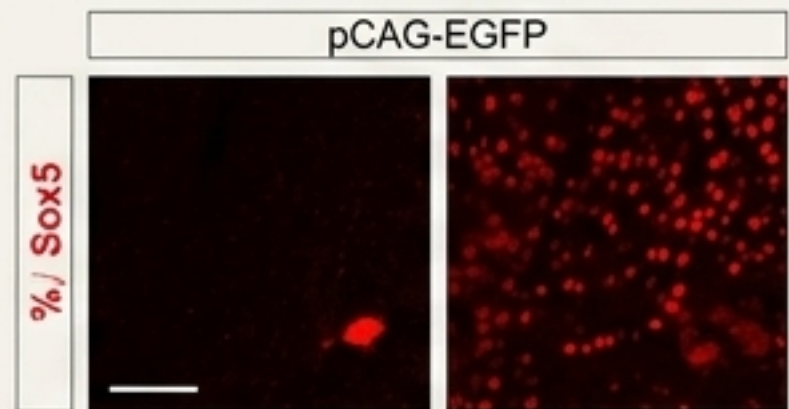
しかし、配置が完了しても、内在する「設計図のバグ」は消えていなかった...

不可逆なアイデンティティの変容 (P7)



第II-III層でのSox5陽性細胞:
70%増加

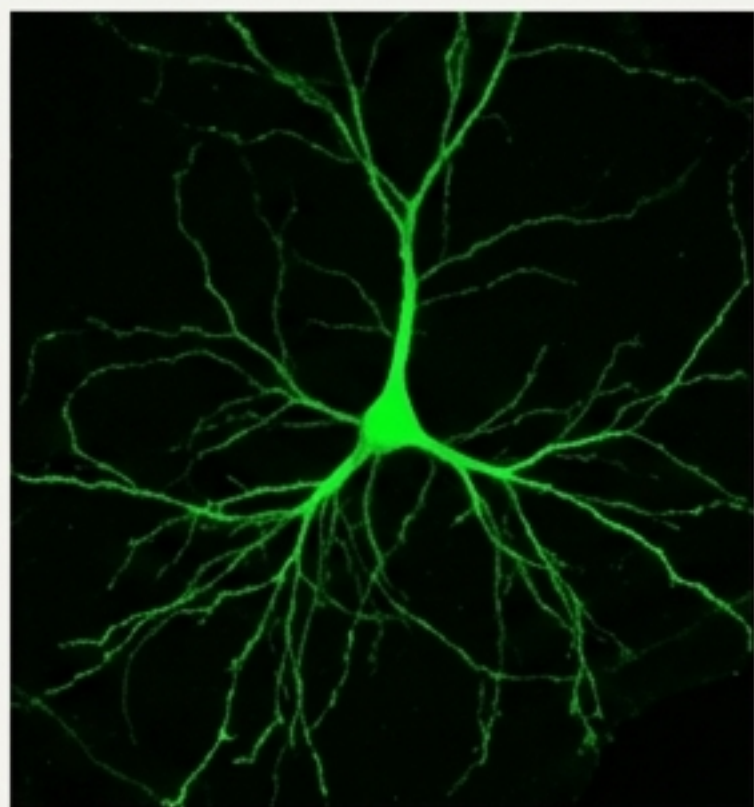
第IV-V層でのSox5陽性細胞:
76.6%増加



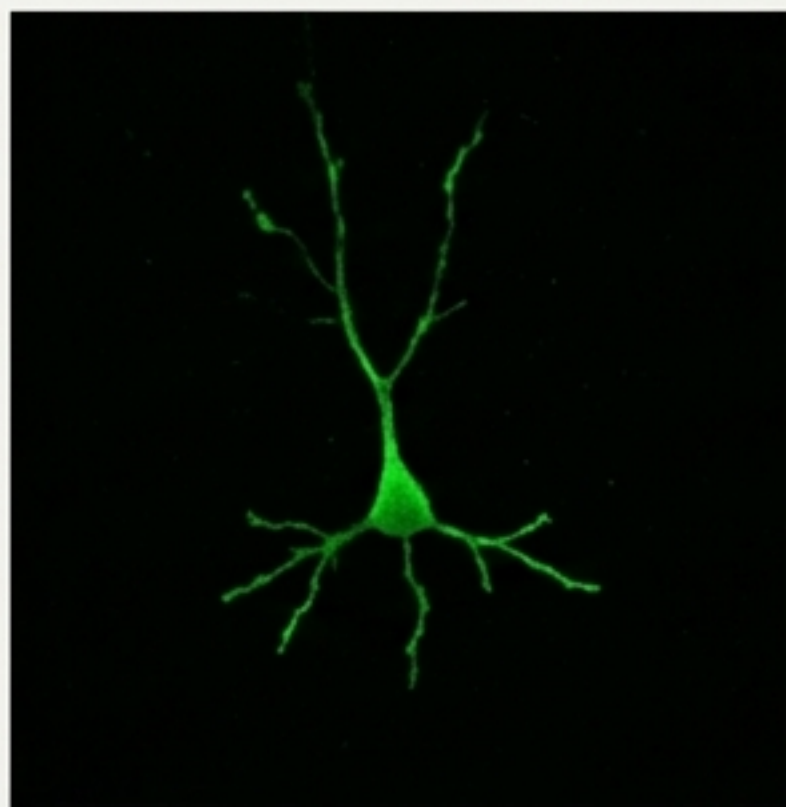
移動遅延が解消されても、ニューロンの性質は元に戻らない。浅層ニューロンに深層 (Sox5) の特性が永久に刻み込まれ、皮質内のサブタイプ・バランスが崩壊する。

永続する配線不良：矮小化されたネットワーク (P7)

Control
(pCAG-EGFP)



Tbr1 Overexpression
(pCAG-Tbr1-EGFP)

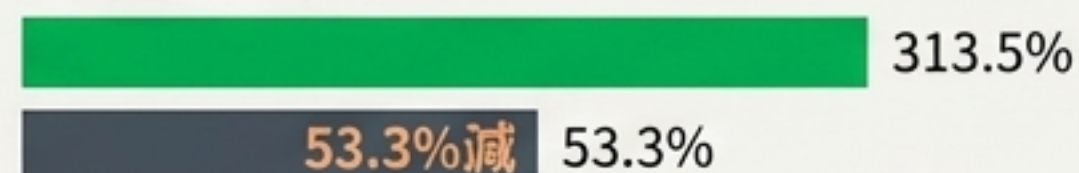


Dashboard Metrics

基底樹状突起の数



樹状突起の長さ

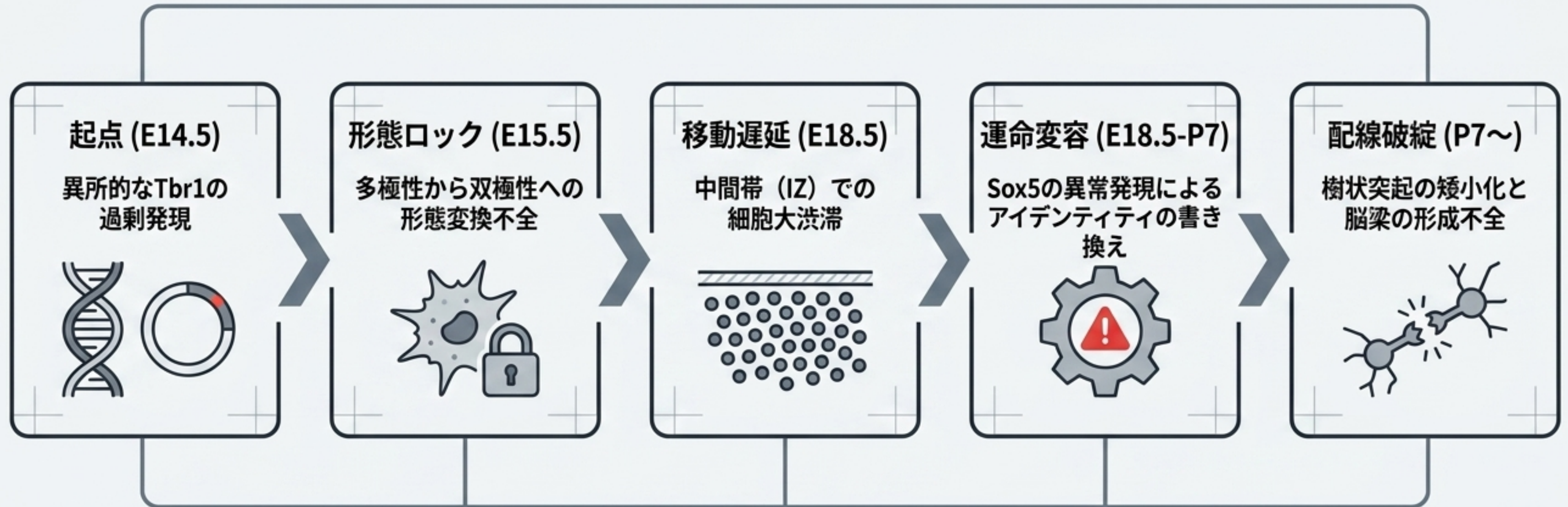


樹状突起の占有面積



Tbr1過剰発現による初期の形態異常は、成熟後も回復しない。この神経ネットワークの脆弱性が、ASDの症状（情報統合の欠陥）の物理的な基盤となる可能性が高い。

カスケード障害モデル：1つの転写因子が引き起こすドミノ現象



局所的な分子の異常 (Tbr1増強) が、時間をかけて物理的、空間的、そしてネットワーク全体の構造的欠陥へと増幅されていく。

Tbr1：脳構築における「究極のバランサー」

The Need for Precision

Tbr1は、大脳皮質の層形成と脳梁の発達において、空間的・時間的に極めて厳密な発現制御を必要とする。



A Unified ASD Pathology

TBR1の「機能喪失（欠失）」だけでなく、「過剰発現」もまた細胞配置や脳回廊の形成不全を引き起こす。

Clinical Implication

ASDの脳内で見られる白質の異常（脳梁の菲薄化）や、皮質下異所性灰白質（細胞の迷入）は、このTbr1カスケード障害によって説明可能である。

脳の発達において、多すぎるシグナルは、少なすぎるシグナルと同じくらい致命的である。