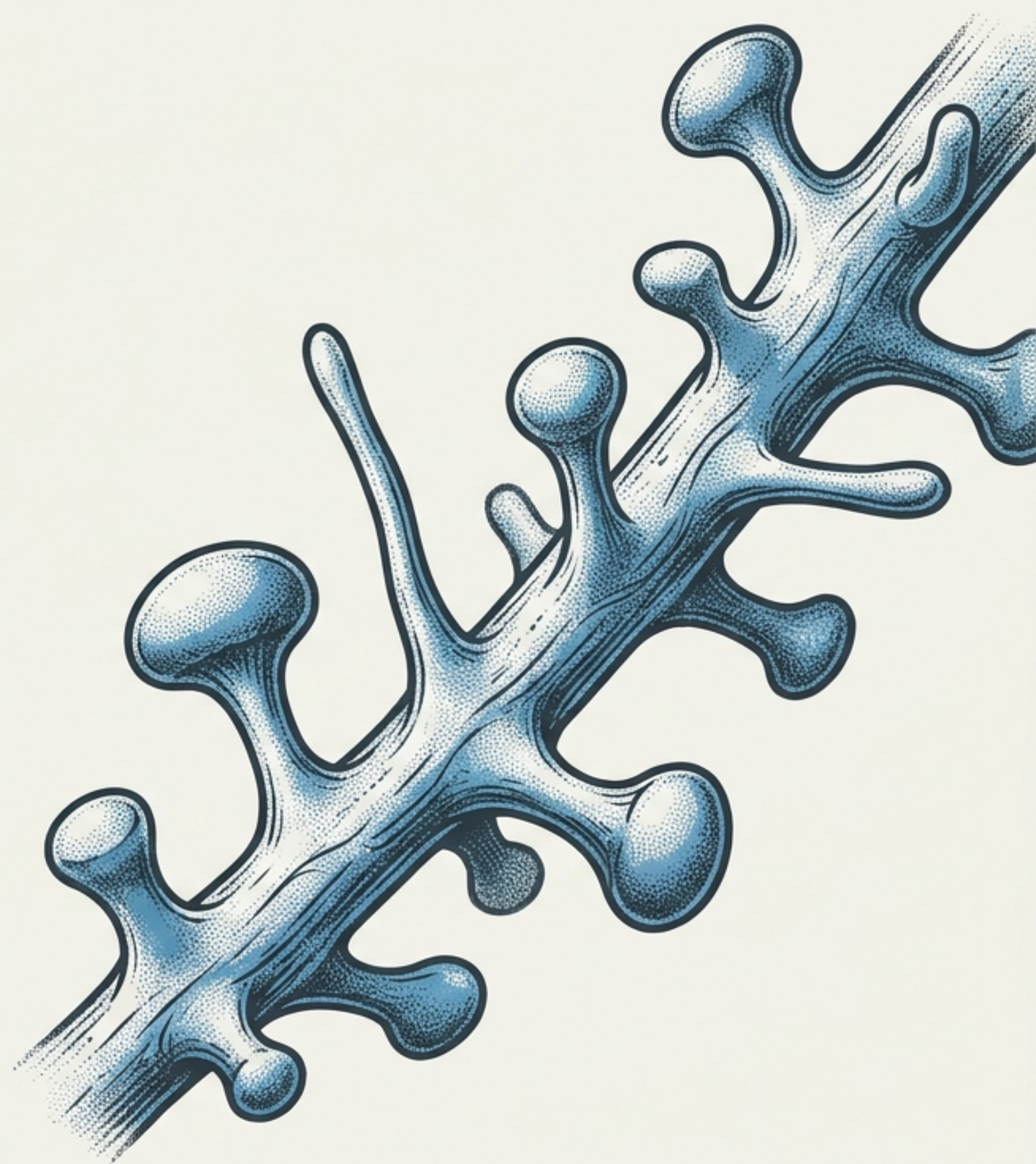


精神疾患をナノ ノスケールで 解き明かす

統合失調症とASDモデルにお
ける樹状突起スパインの集団プロ
ファイリングとEcr4の役割

eLife Research Synthesis



遺伝的多様性とシナプスの「ブラックボックス」

CNV

統合失調症や自閉スペクトラム症 (ASD)
には無数の遺伝的リスクが存在する。

SNV

統合失調症や自閉スペクトラム症 (ASD)
には無数の遺伝的リスクが存在する。

シナプス機能

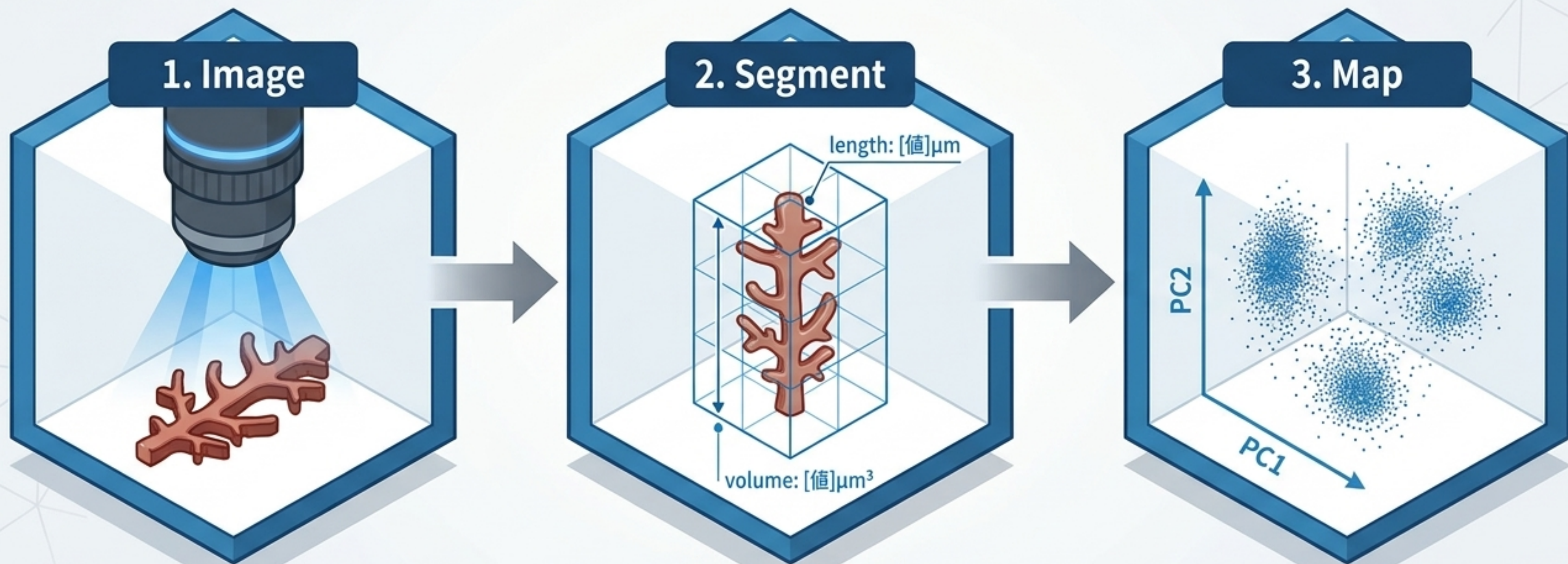
しかし、それらがどのように「共通のシナプス病態」
へと収束するのかは未解明であった。

多様な遺伝子変異を繋ぎ合わせる、客観的で
高精度な「表現型のレンズ」が必要である。

行動異常・精神疾患

The Innovation: SIM × PCA による新たなレンズ

個々のスパインのばらつきを排除し、数千規模のスパインを「集団レベルの相対的密度分布」として客観的に比較可能な指標を確立。



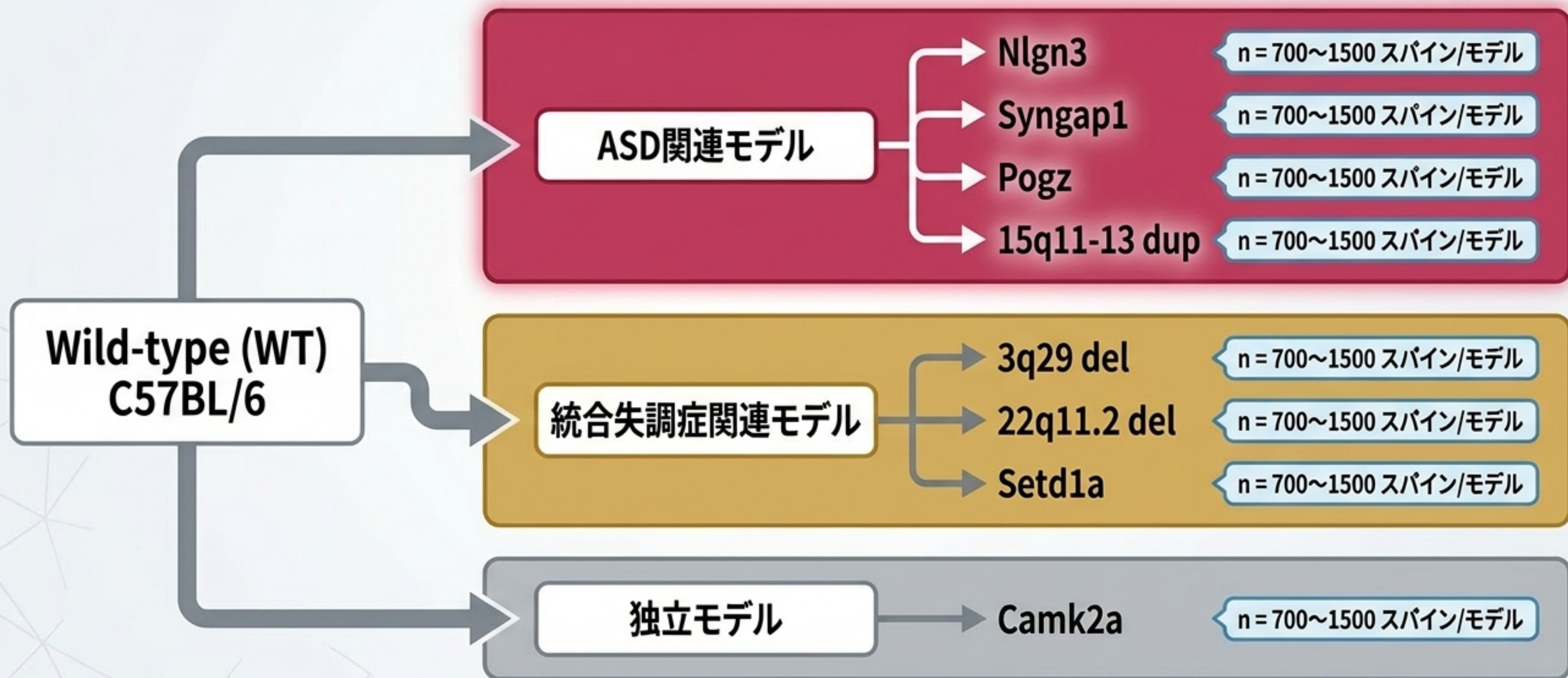
超解像顕微鏡 (3D-SIM)
回折限界の突破

ボクセル自動解析
64の形態パラメータ抽出

主成分分析 (PCA)
Feature Spaceへのマッピング

網羅的解析：8つの精神疾患マウスモデル

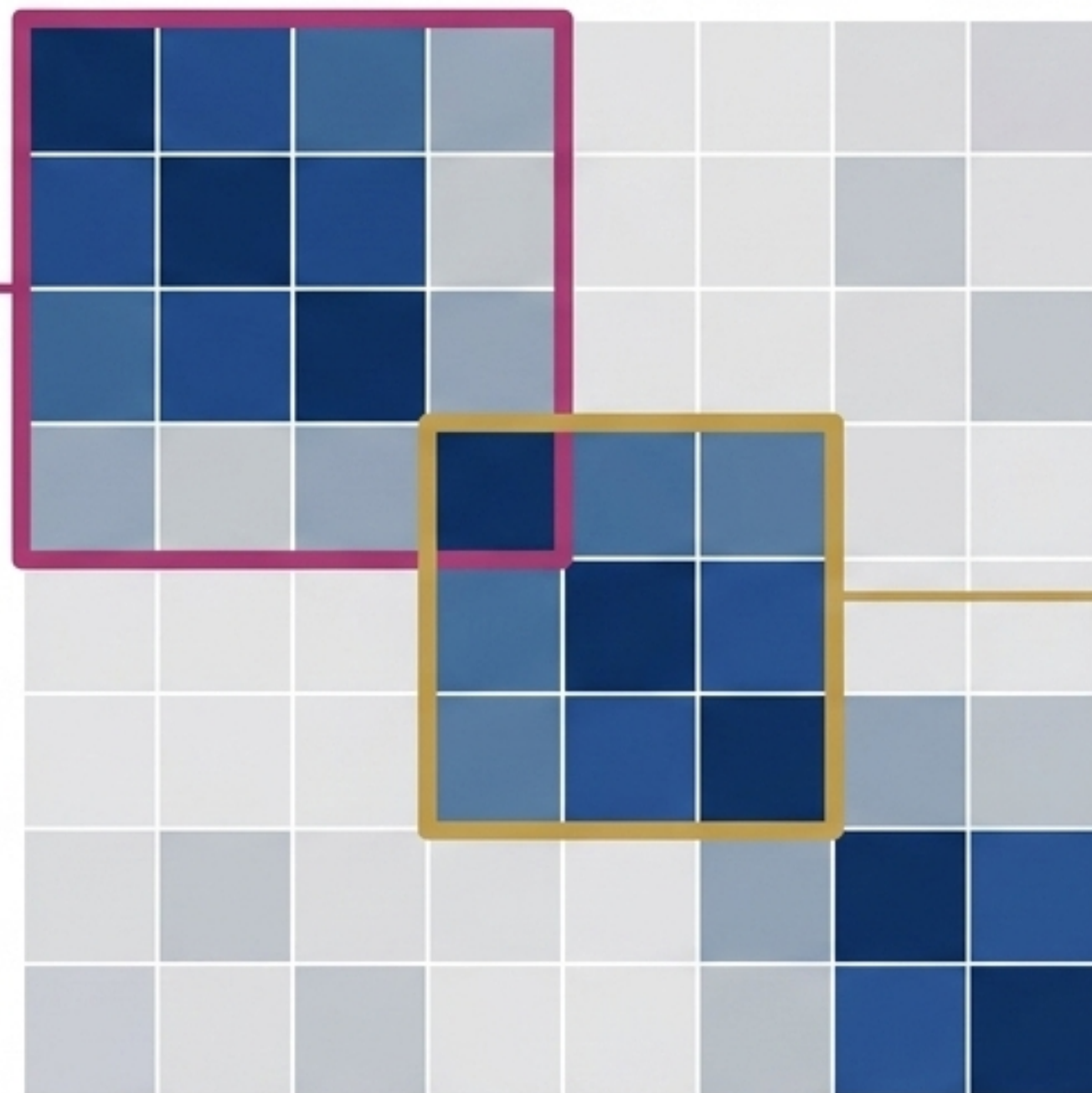
多様な遺伝的変異を持つモデルを、同一のプロトコルで網羅的に解析し、シナプス形態の共通原理を探る。



形態データのみで疾患がクラスタリングされる

驚くべきことに、スパインのナノ構造プロファイル (形状分布) だけで、マウスは「ASDグループ」と「統合失調症グループ」に完全に分類された。

クラスター A:
ASDモデル群における
高い形態的類似性



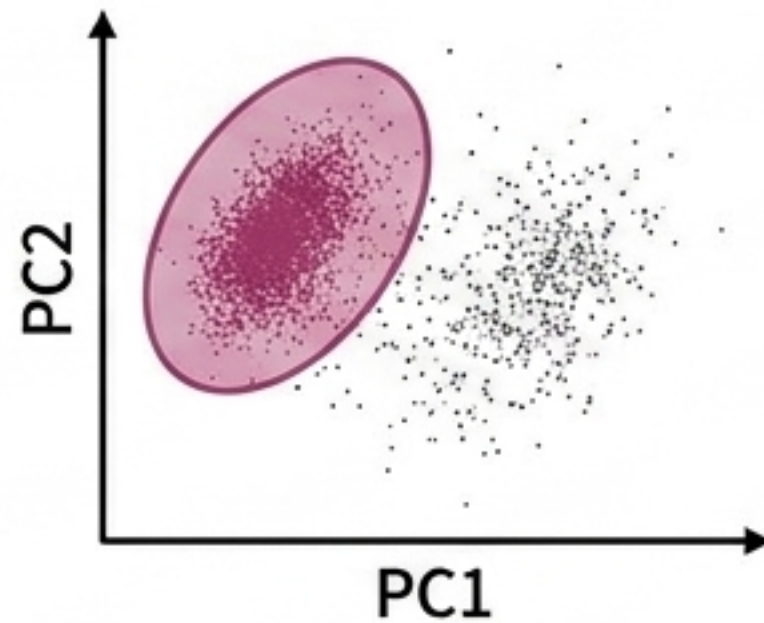
クラスター B:
統合失調症モデル群に
おける高い形態的類似性

相関マトリクス (PCA密度プロット)

形態的乖離: ASD vs 統合失調症

両疾患は、スパインの形態的特徴において対極の表現型を示す。

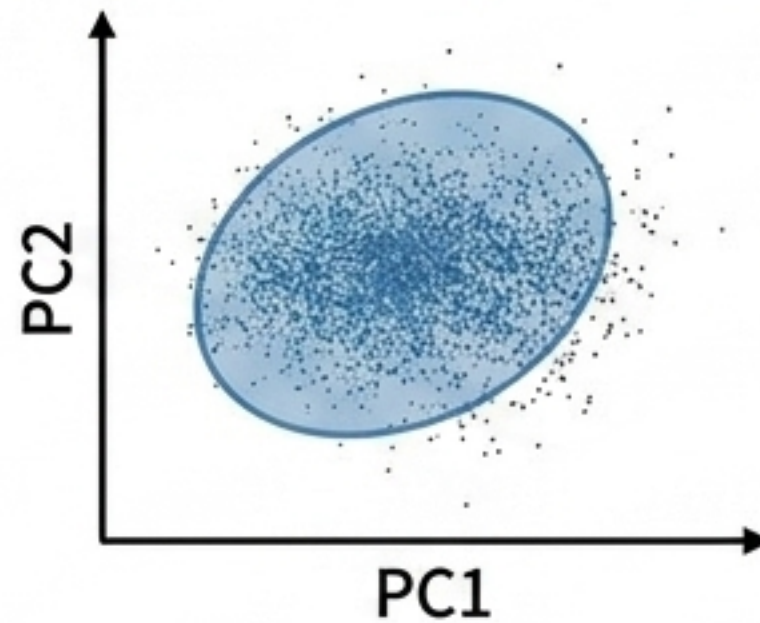
ASDモデル (Nlgn3)



体積大・短い

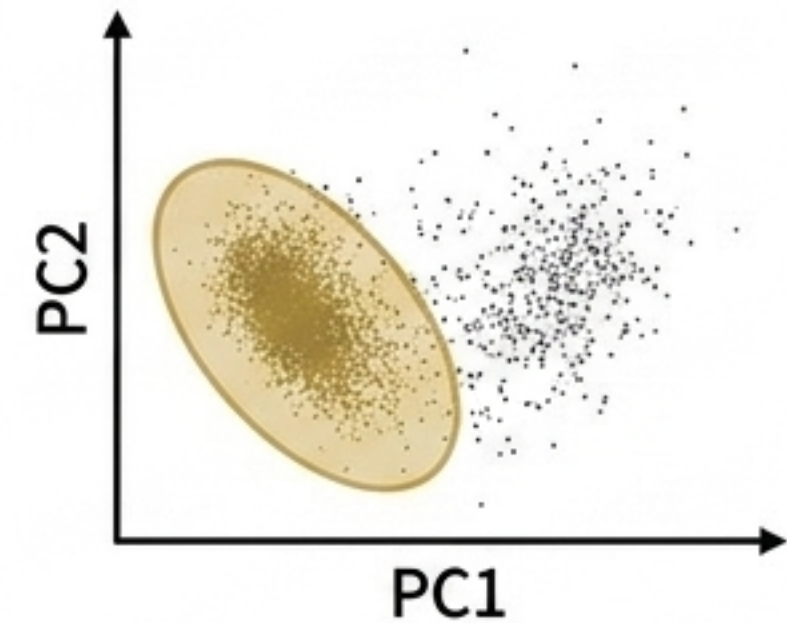
- Area 3への偏り
- 大きく成長したスパインの増加

野生型 (Wild-type)



- 標準的な分布

統合失調症モデル (22q11.2 del)



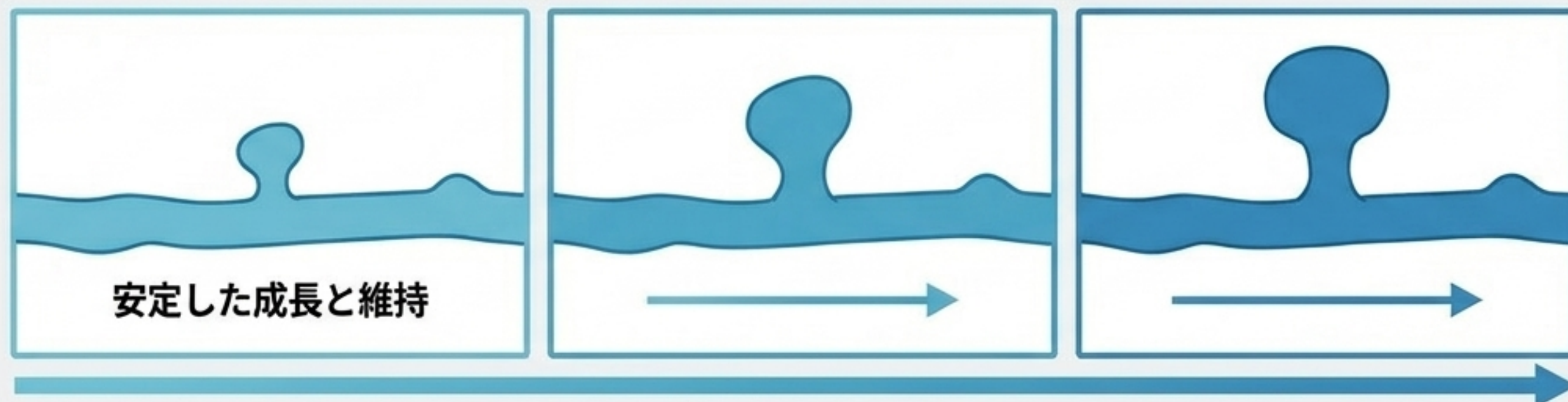
体積小・細長い

- Area 2への偏り
- 小さく未熟なスパインの著しい増加

動的解析: 統合失調症スパインの不安定なタイムラプス

統合失調症モデルにおける「小さなスパイン」は、成長障害と過度な不安定さの帰結である。

野生型
(Wild-type)

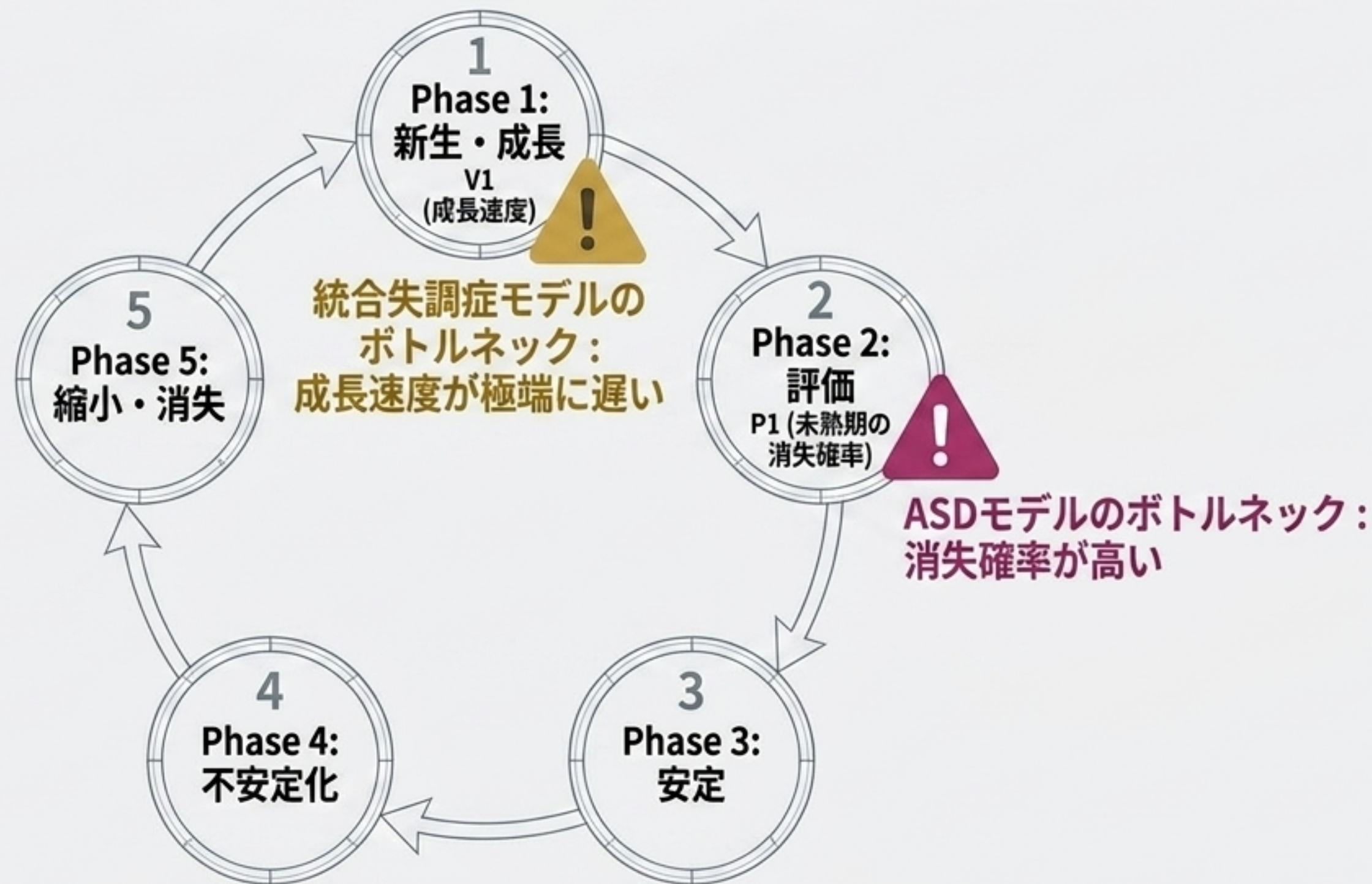


統合失調症
モデル
(SCZ)



スパイン・ライフサイクルのシミュレーション

コンピュータモデリングにより、統合失調症のスパインは「初期成長」でつまづいているのに対し、ASDは「維持率」に異常があることが証明された。



真犯人の探索: RNA-seqによる原因分分子のスクリーニング

統合失調症モデルで共通して過剰発現しており、実際にスパインの異常を引き起こす原因分子として **Ecrg4** を特定した。

8モデルのRNA-seqデータ



統合失調症モデル共通の発現変動遺伝子 (DEGs)



上方制御 (Upregulated) 候補

Cip4

Npas4

Ecrg4

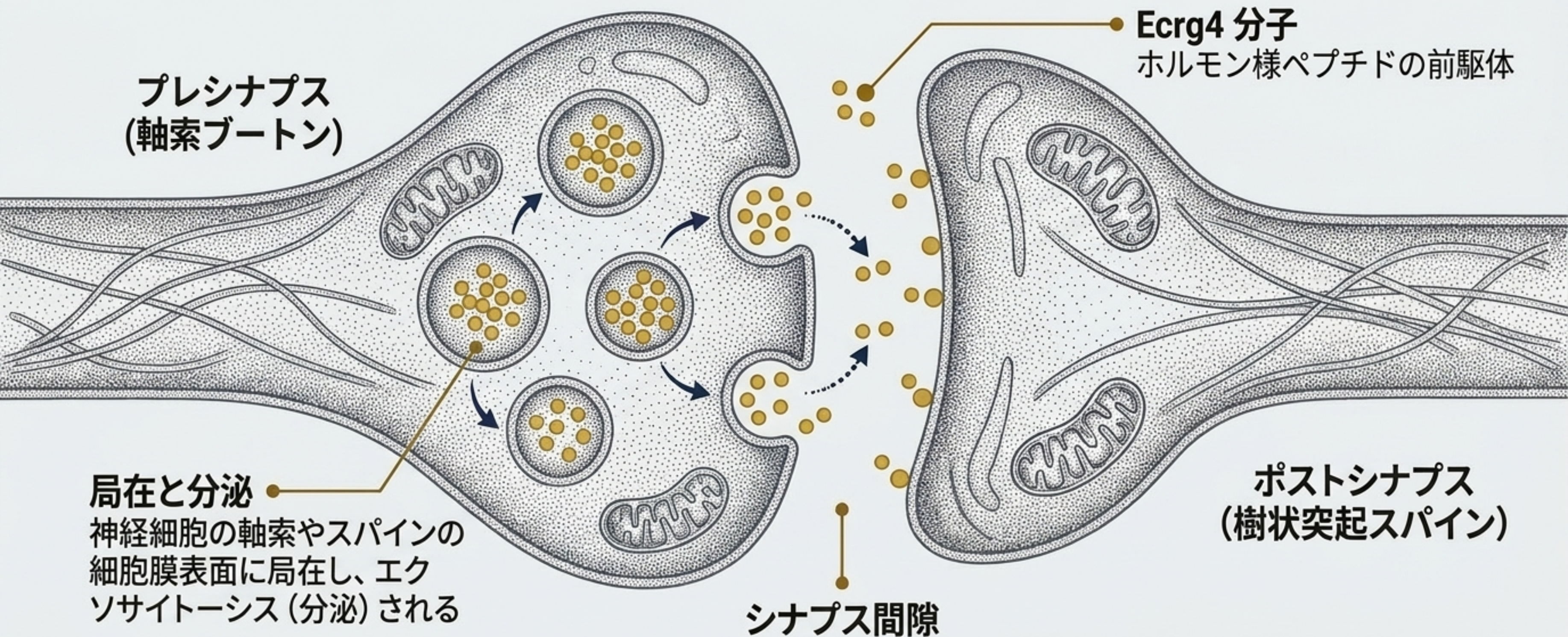
Ecrg4



過剰発現実験でスパインのターンオーバー亢進を再現

ターゲットプロファイル: Ecrg4 とは何か？

Ecrg4 は局所的なレギュレーターとして分泌され、シナプスの形成と成熟を制御している可能性が高い。



実証: スパイン病態のレスキュー実験

過剰な Ecr4 の発現を人為的にノックダウン（抑制）することで、統合失調症モデルのシナプス構造異常は正常化するか？

ルート A

Control shRNA 導入



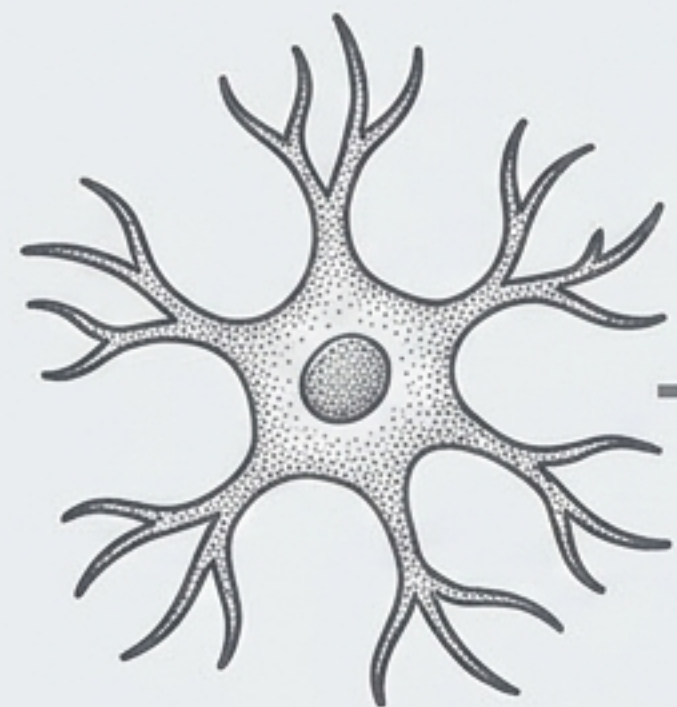
異常なスパイン形状が継続

ルート B

Ecr4 shRNA 導入
(発現抑制)



スパインの形状変化を観察



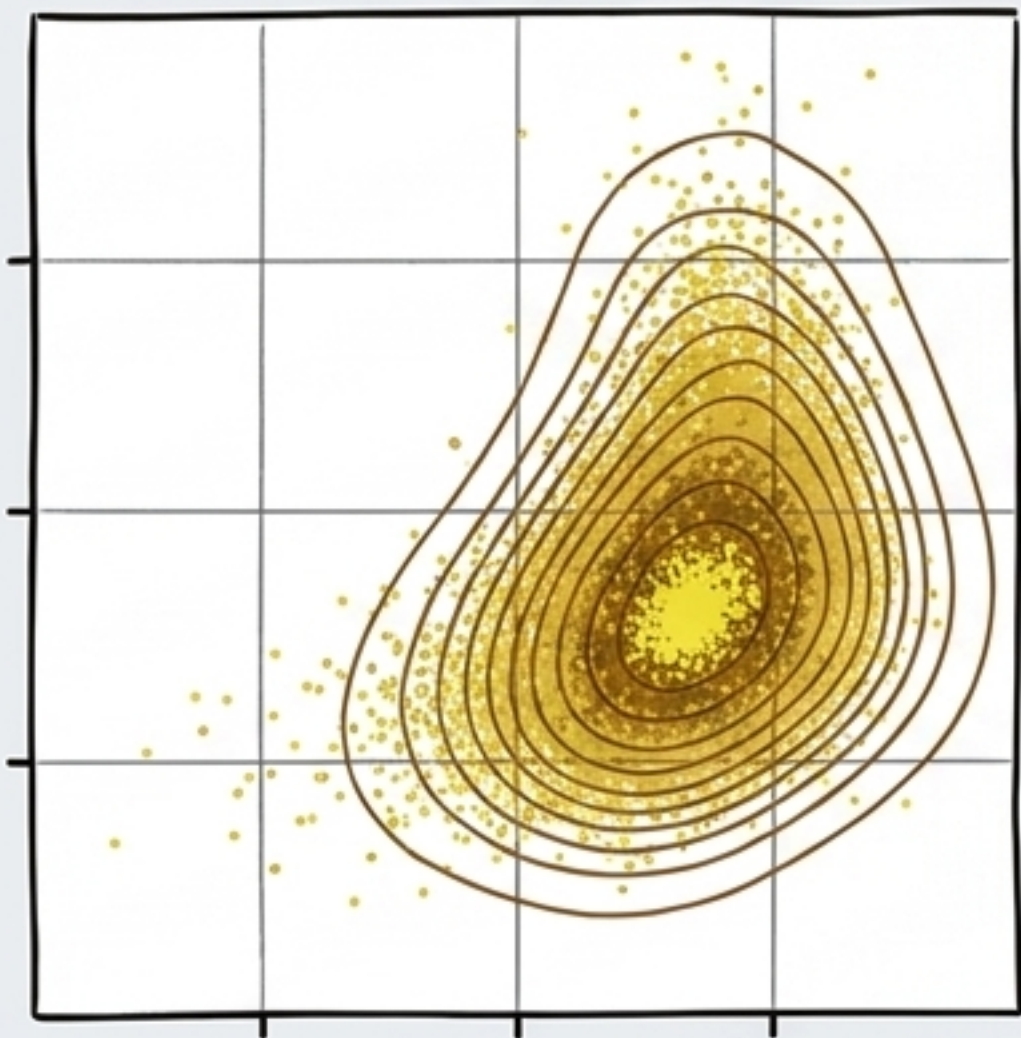
統合失調症モデル
ニューロン

22q11.2 del, Setd1a

Phenotypic Normalization: スパイン形状の劇的な正常化

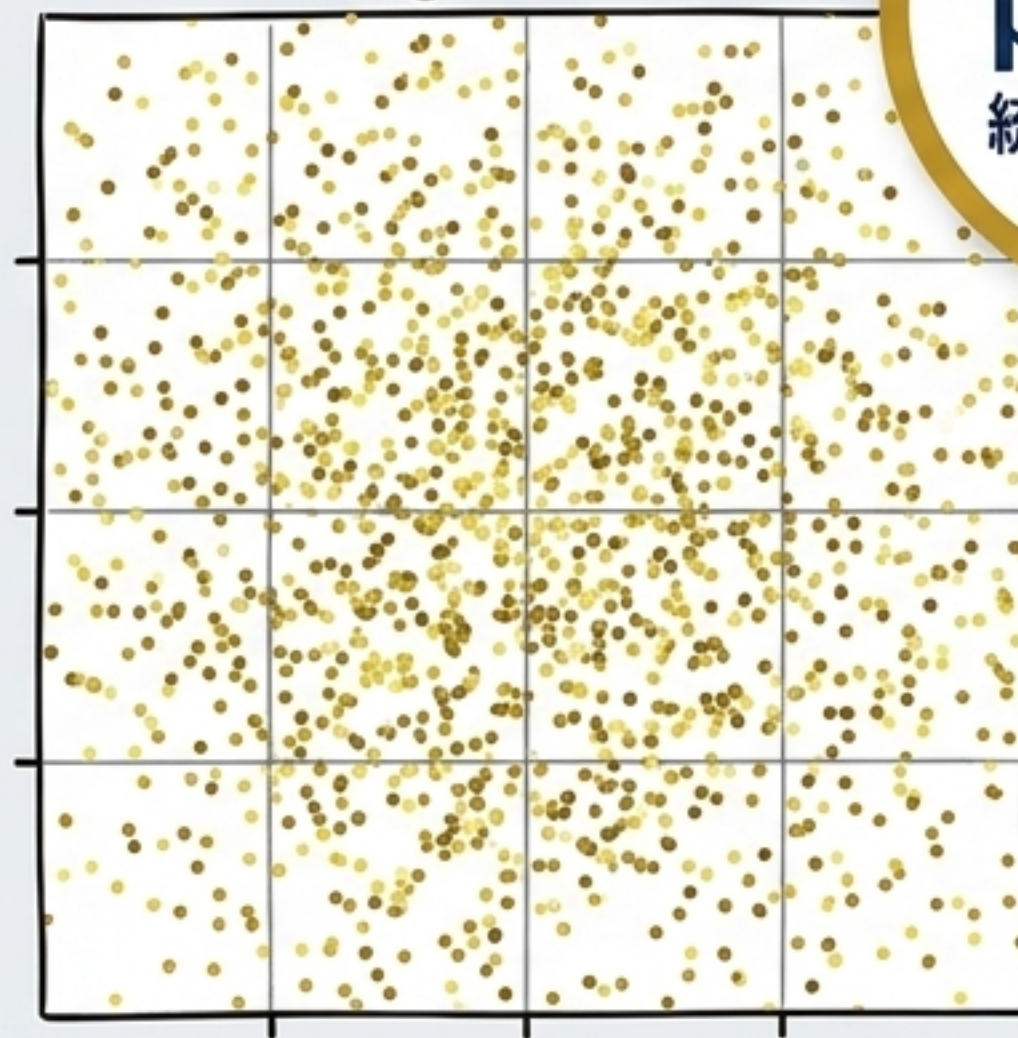
Ecr4 のノックダウンは、統合失調症モデルに見られる小体積スパインへの異常な偏りをキャンセルし、シナプス構造をレスキューすることに成功した。

Before
Control shRNA



Area 2 (小体積スパイン) への極端な偏り

After
Ecr4 shRNA

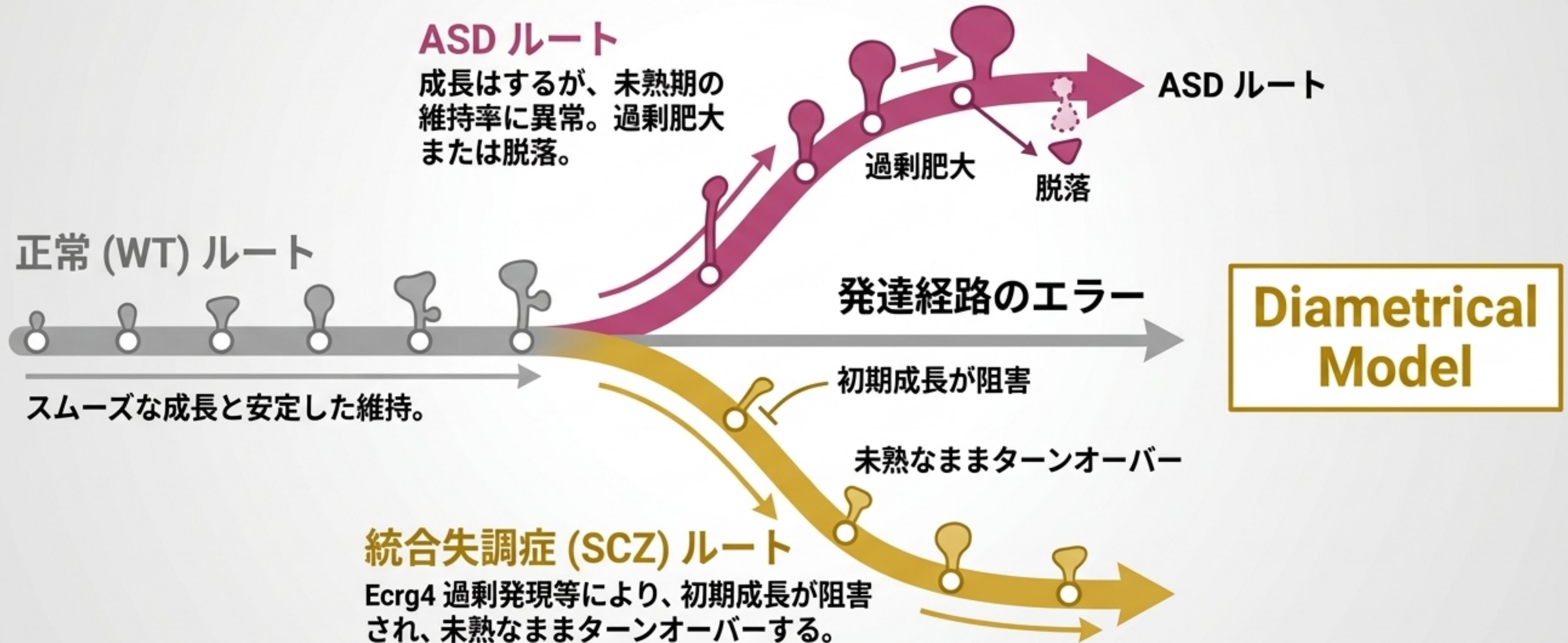


異常な偏りが相殺され、野生型に近い正常な分布へ回帰

Permutation test
 $p < 0.05$
統計的有意性を
確認

統合：精神疾患のスピン病態対極モデル

精神疾患におけるシナプスの不均一性は、単なるノイズではない。集団レベルでナノ構造を解析することで、疾患カテゴリごとの明確な「法則性」として描き出すことができる。



Implications & Future Horizons

「シナプスの形」に隠されたナノスケールの物語が、精神疾患の根本的な理解と革新的な治療法への扉を開く。



客観的フェノタイピング

本解析手法（SIM×PCA）は、新規モデルの客観的かつ再現性の高い診断ツールとなる。



新規治療標的

Ecr4 およびその下流シグナルは、統合失調症のシナプス障害に対する有望な治療ターゲットである。



ヒトモデルへの応用

本質的なシナプス動態の解明から、ヒトiPS細胞モデルを用いた次世代のスクリーニングへ展開する。