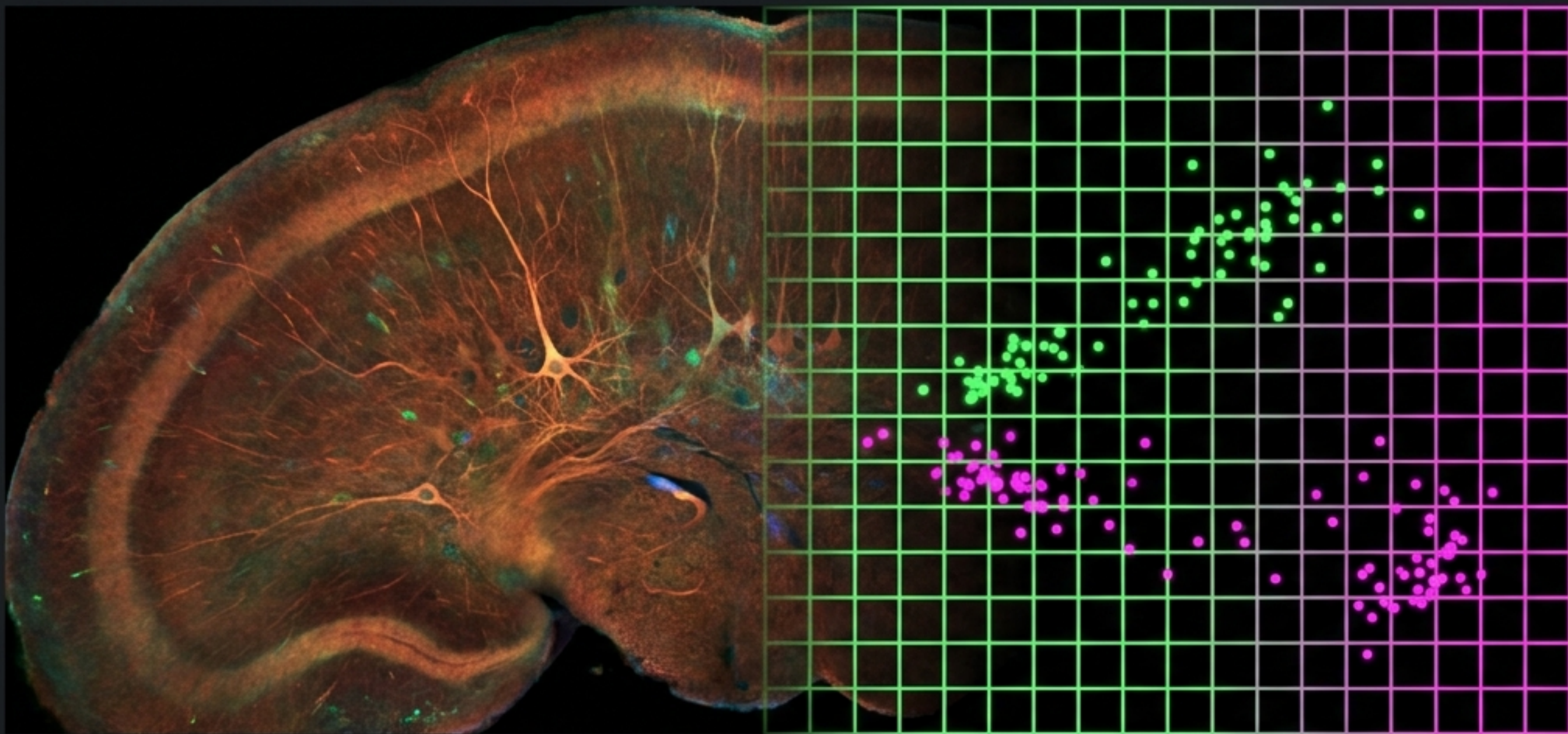




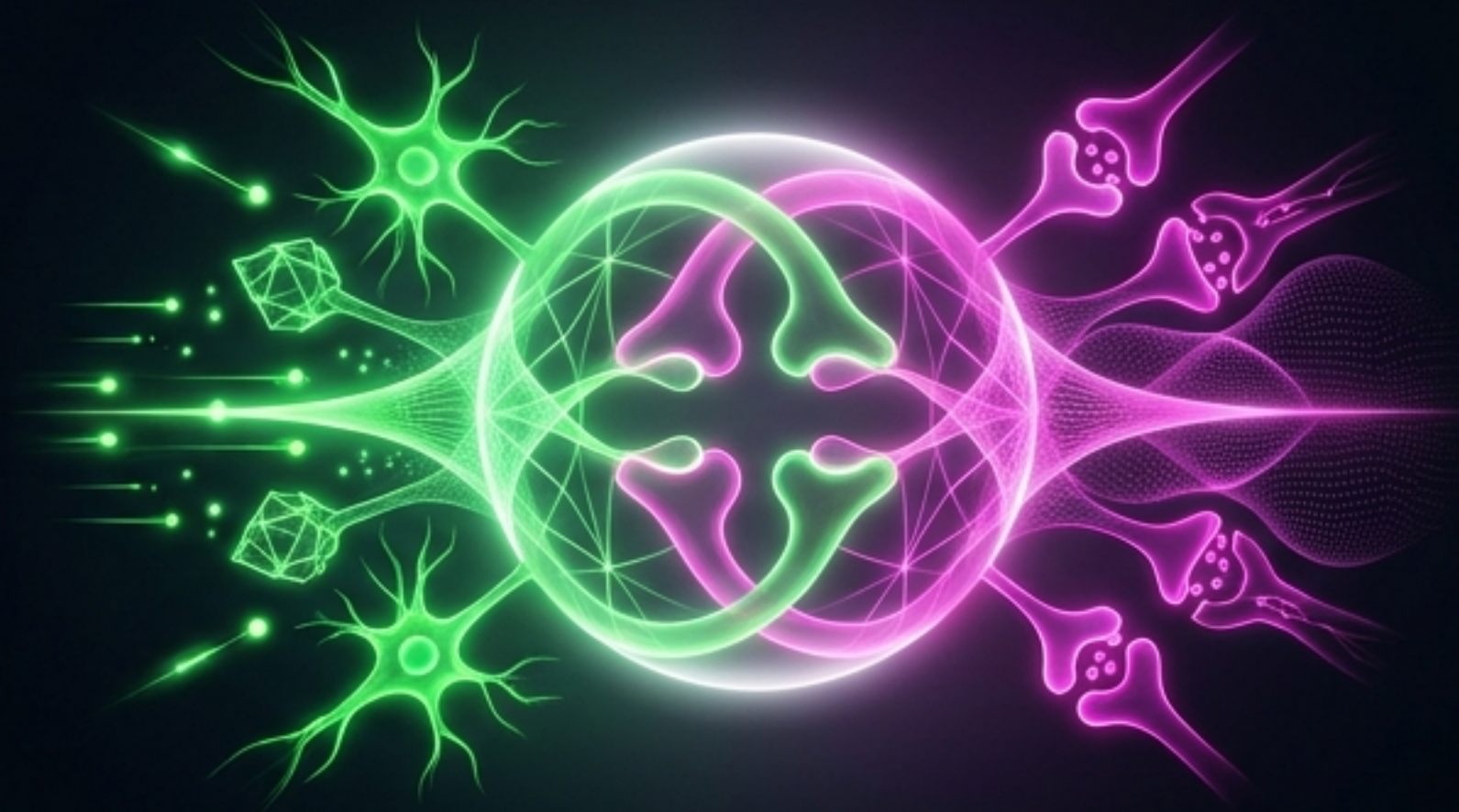
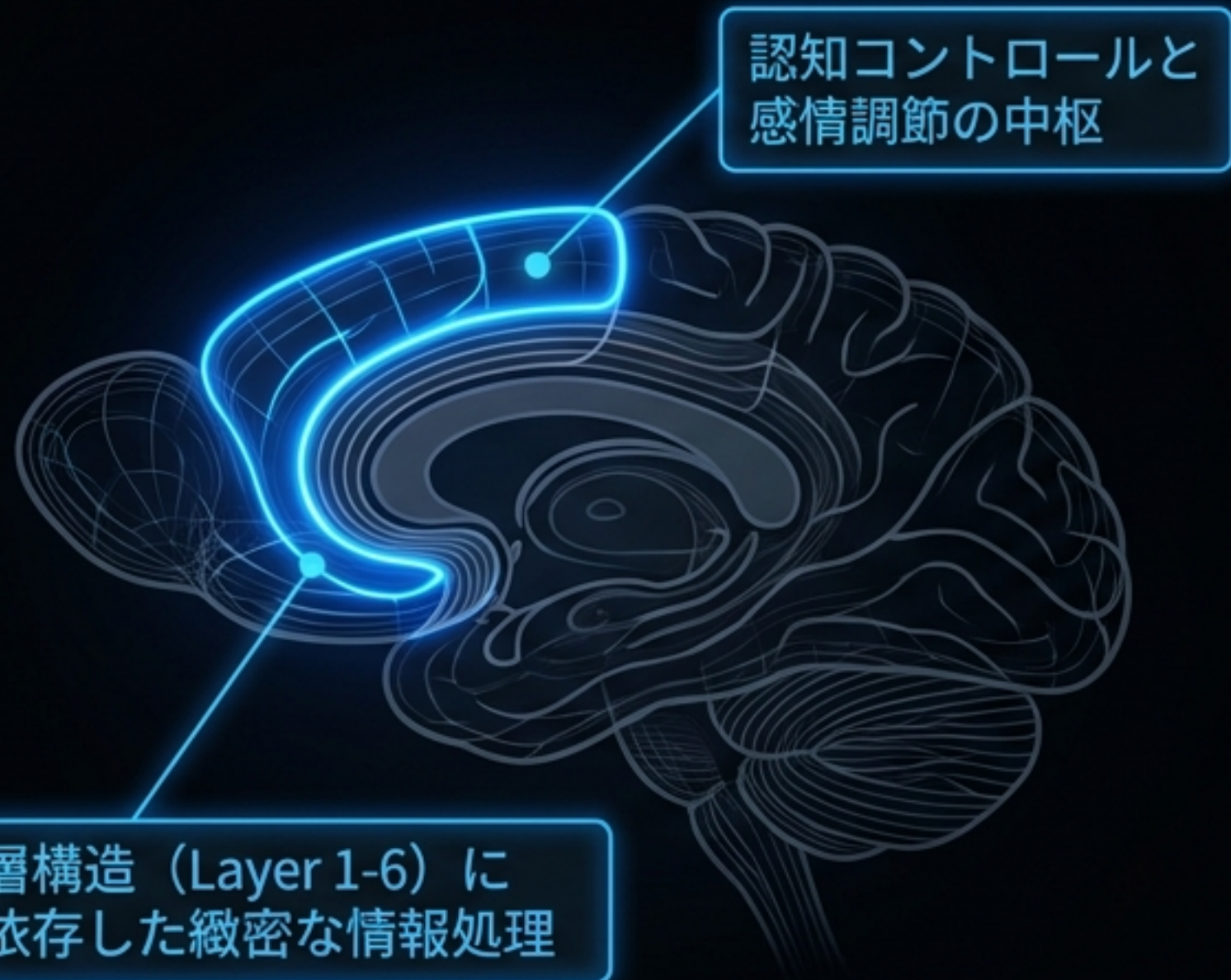
暗闇の皮質を照らす：標準化マッピングが暴く抑制性シナプスの特異的減少

VPA曝露モデルにおける前帯状皮質（ACC）の深さプロファイルと行動の統合的解析

Mirei Matsumuro, Sotaro Ichinose, Hirohide Iwasaki

群馬大学大学院医学系研究科 (Gunma University Graduate School of Medicine)

神経発達と認知の要所：前帯状皮質（ACC）とE/Iバランス

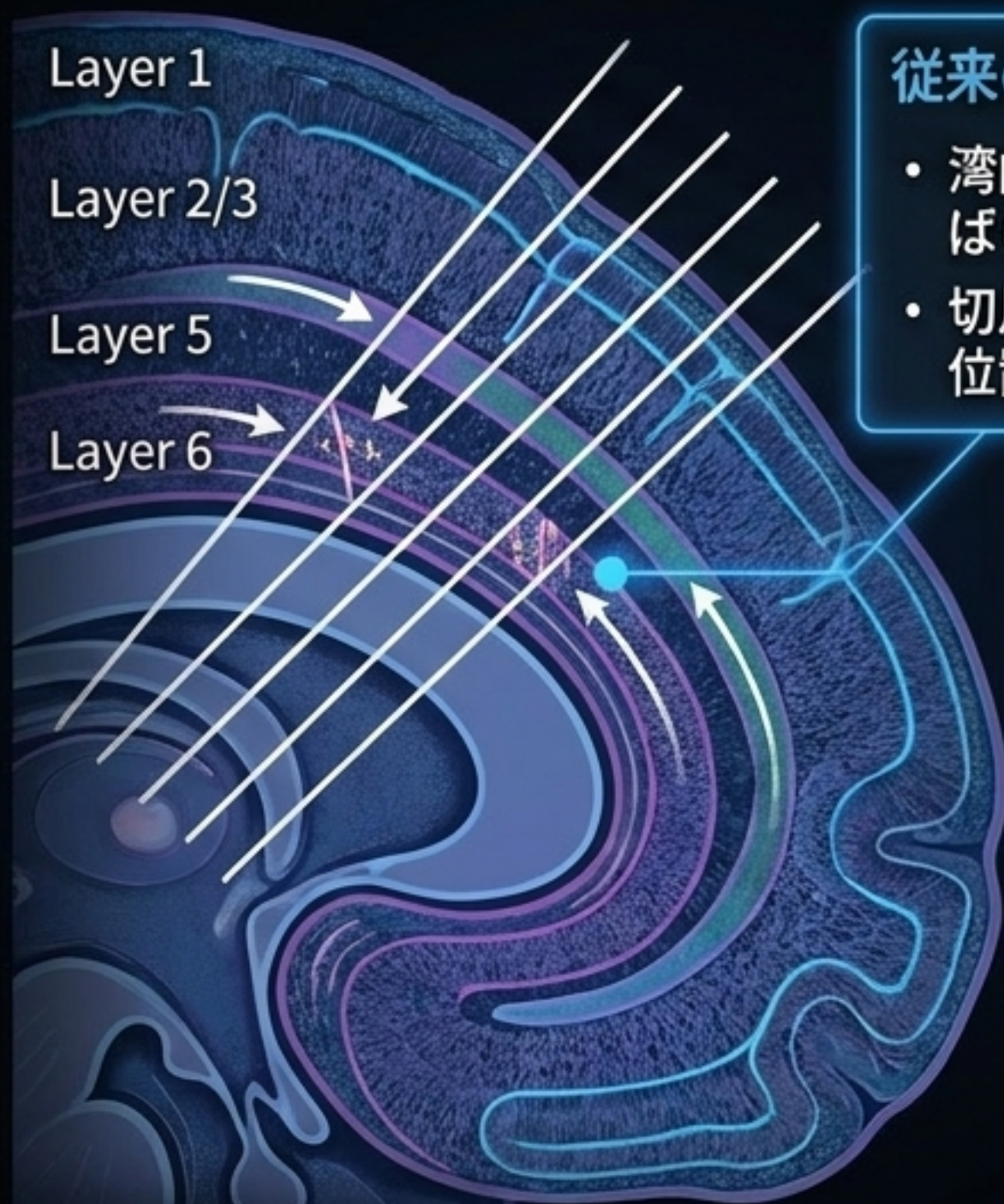


興奮（Excitation）と抑制（Inhibition）のバランス破綻が、自閉症スペクトラムなどの神経発達障害の基盤となるという有力な仮説。

課題：しかし、ACC内のシナプス分布を層（深さ）ごとに正確に定量することは、ある「解剖学的な壁」に阻まれてきた。

測定の壁：複雑な湾曲構造がもたらす深さプロファイルの歪み

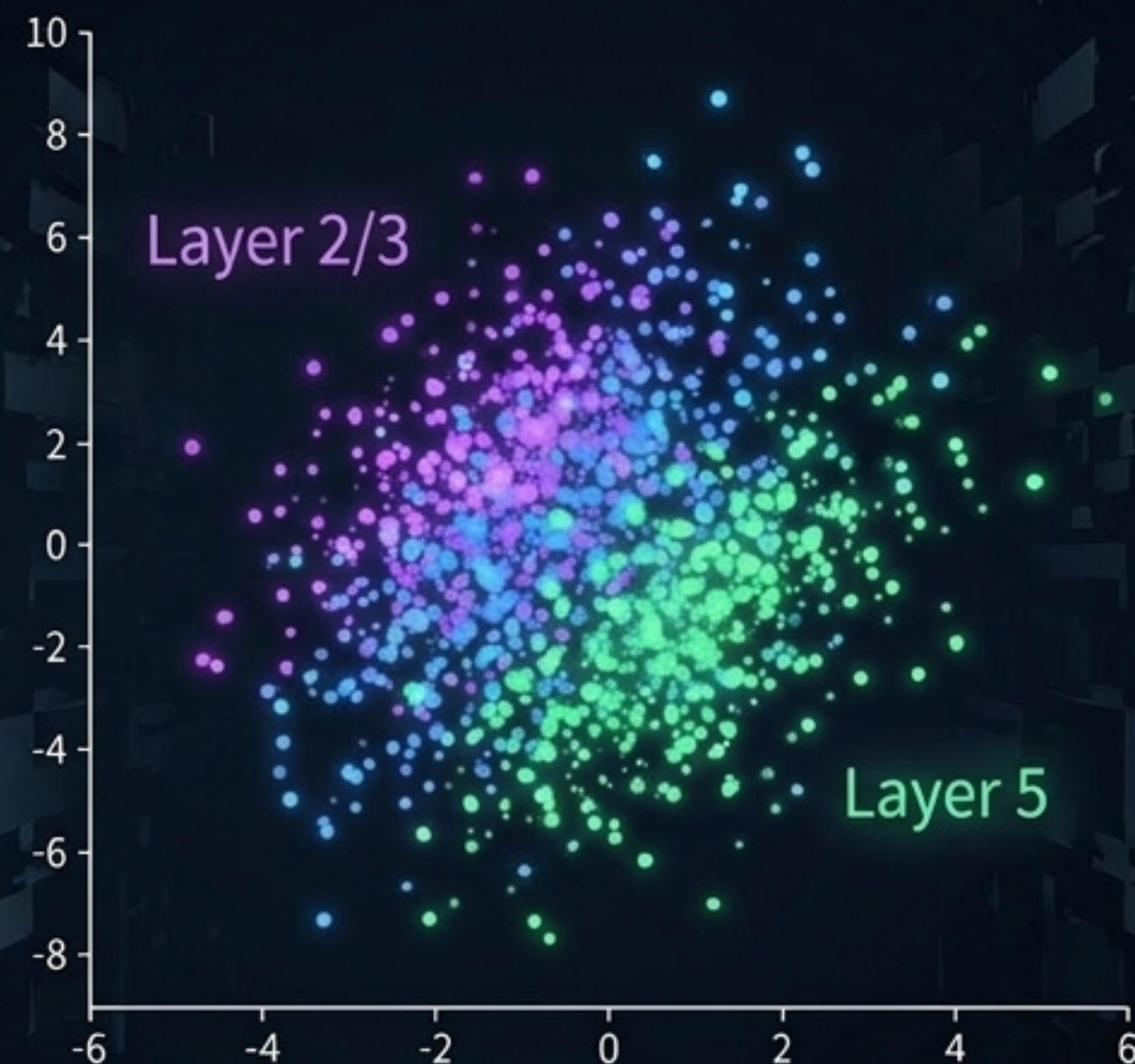
The Problem (測定の壁)



従来の領域ベースの定量化

- 湾曲による層ごとの厚みのばらつき
- 切片の角度やサンプリング位置による誤差

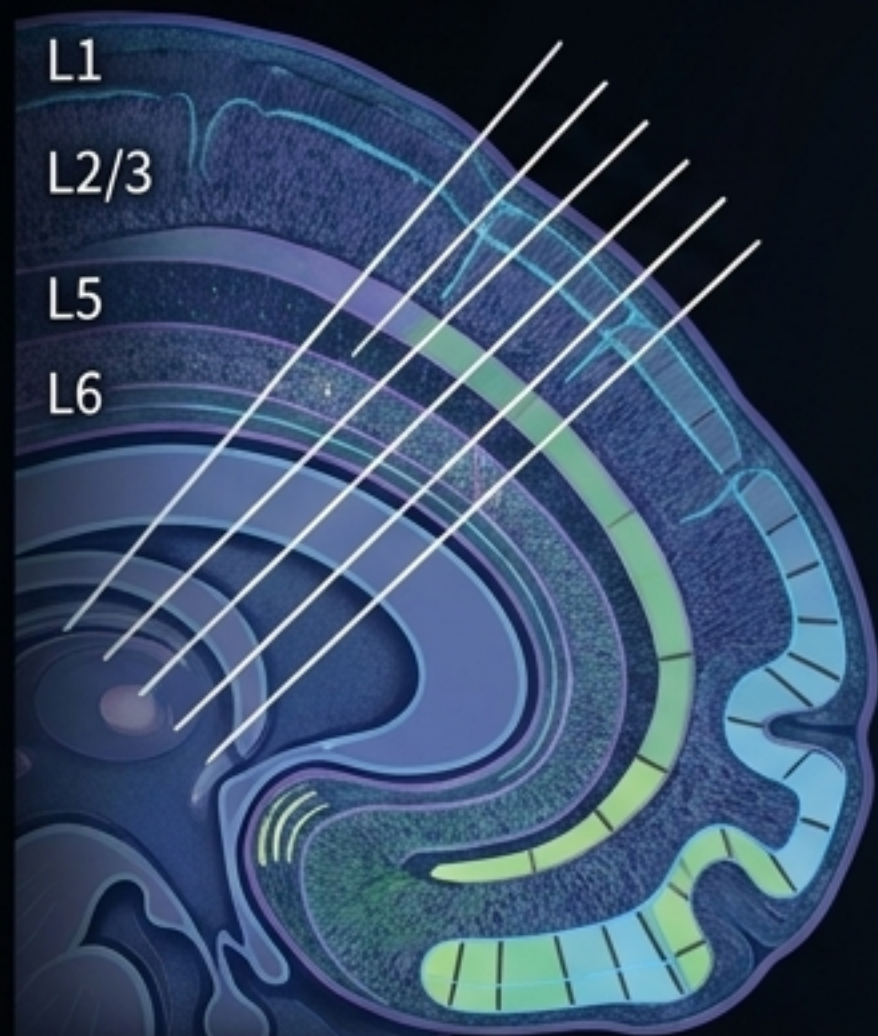
The Impact (影響)



「解剖学的に標準化された座標系」がなければ、動物間の正確な比較は不可能である。

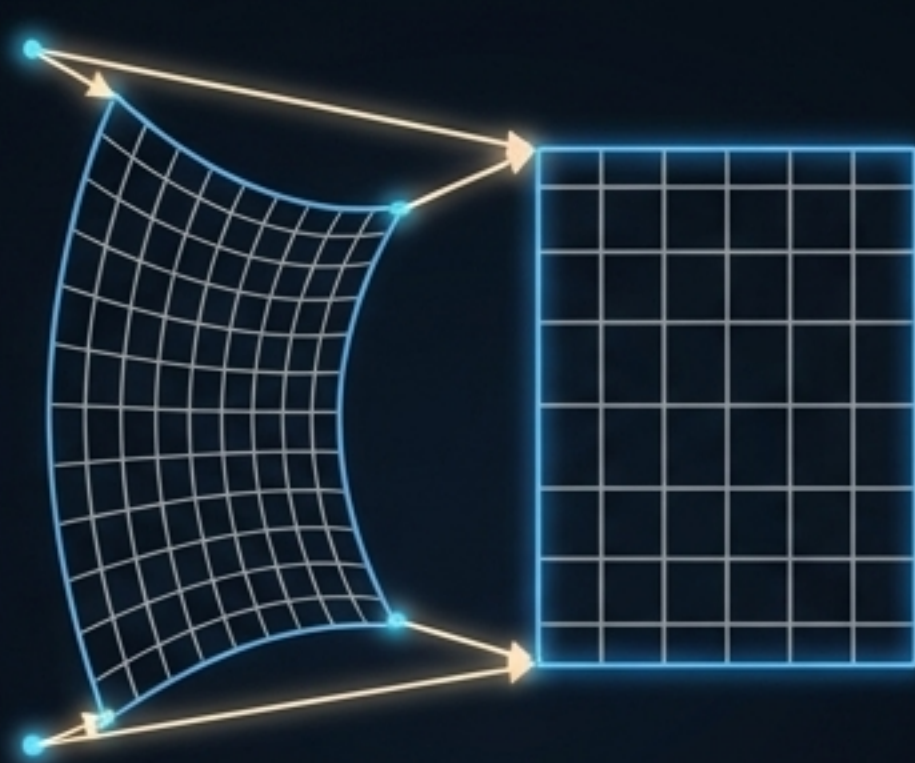
手法の革新：パースペクティブ変換と対数変換による計算科学的平坦化

生体組織の湾曲



(adapted from Image 2)

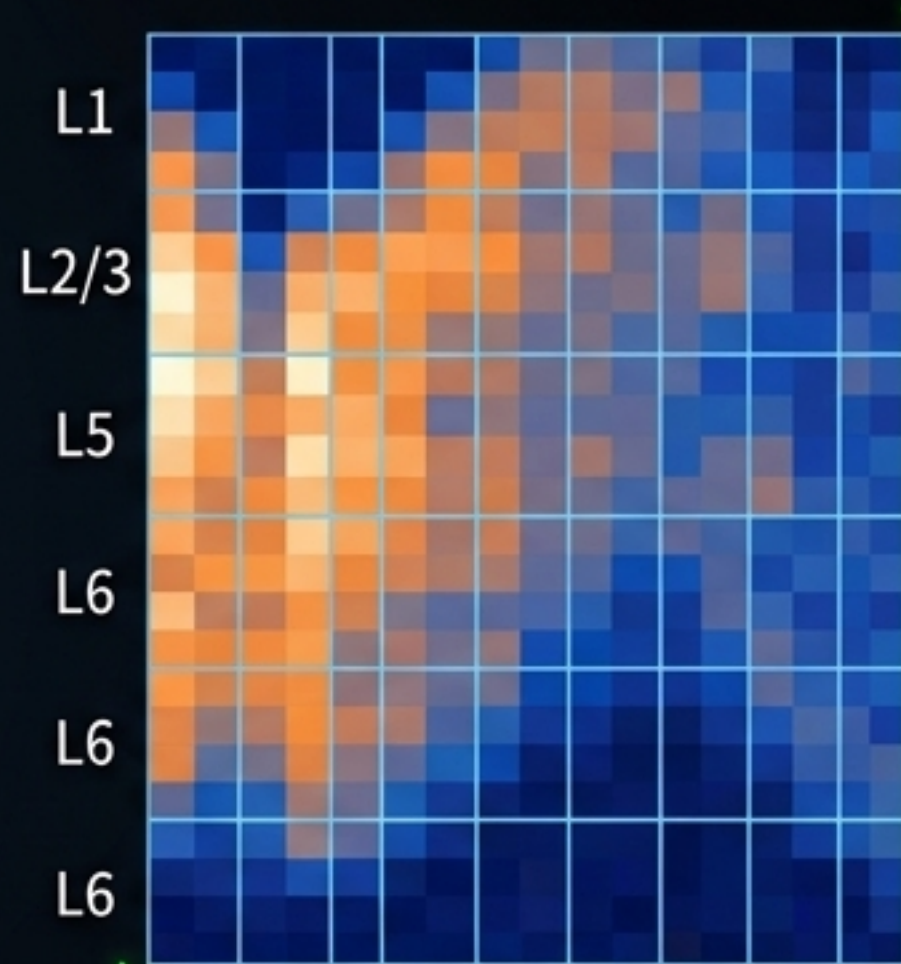
幾何学的補正



深さ方向の歪みを逆対数関数で補正

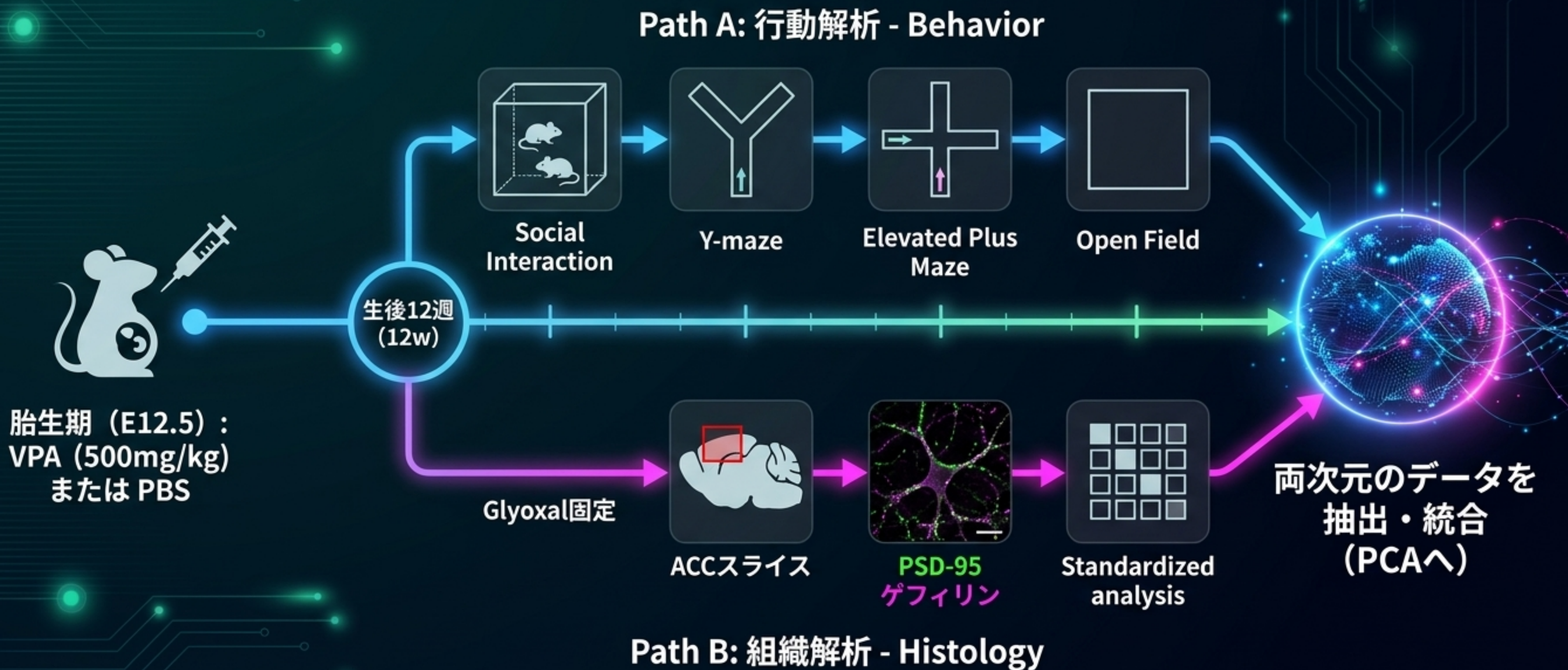
$$y_{orig} = H \left(1 - \log \left(1 + \frac{a(H - y_{new})}{\log(1 + aH)} \right) \right)$$

標準化されたグリッド

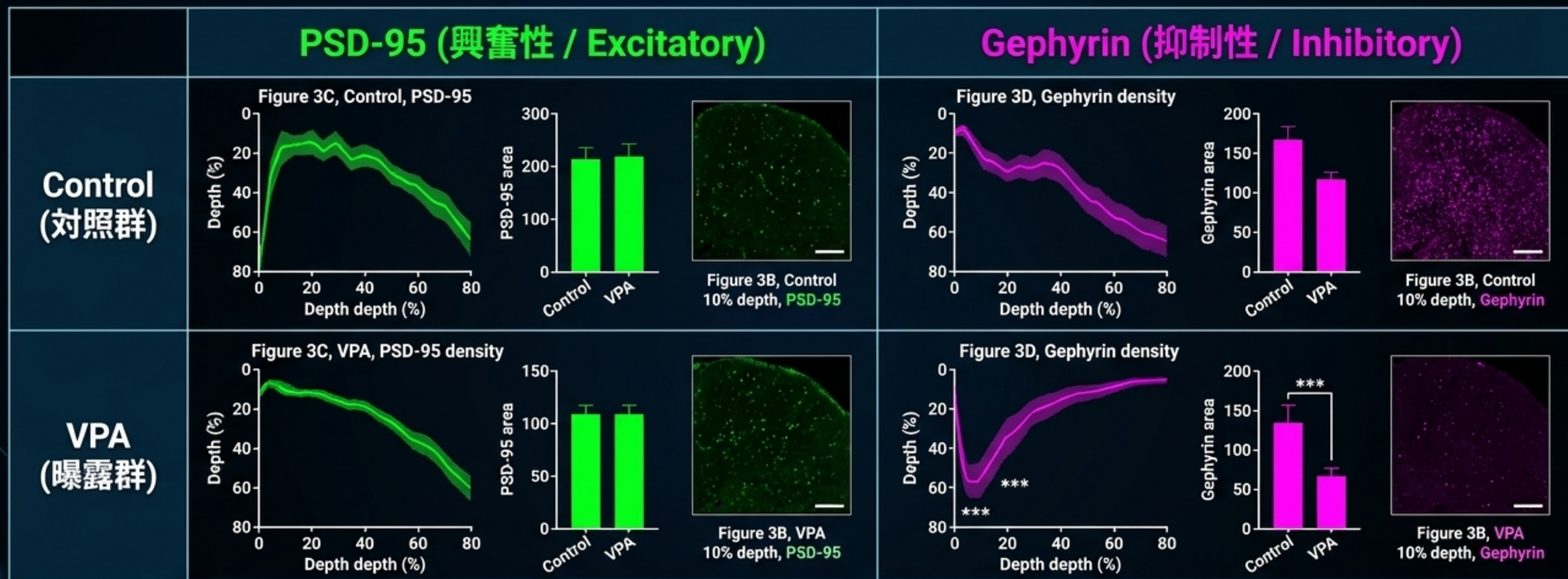


【妥当性の検証】 CTIP2染色による第5層の境界と、MAP2による樹状突起の向きが完全に整列

実験ワークフロー：同一ラベルでの行動と組織の統合解析



シナプス・マトリクス：抑制性マーカー（ゲフィリン）の特異的かつ広範な減少



変化は限定的：表層にわずかな増加傾向が見られるが有意差なし

広範かつ劇的な減少：ACCの全層にわたってマーカー密度と面積が有意に低下 ($p < 0.001$)

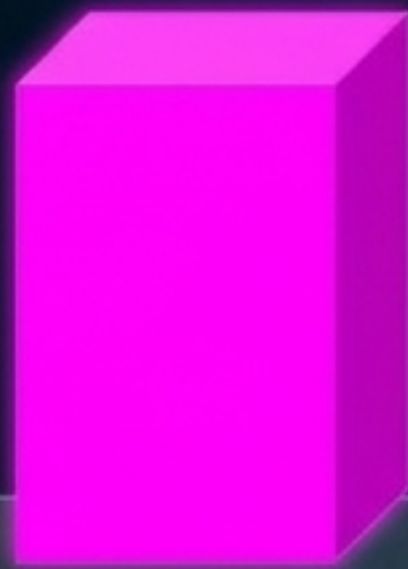
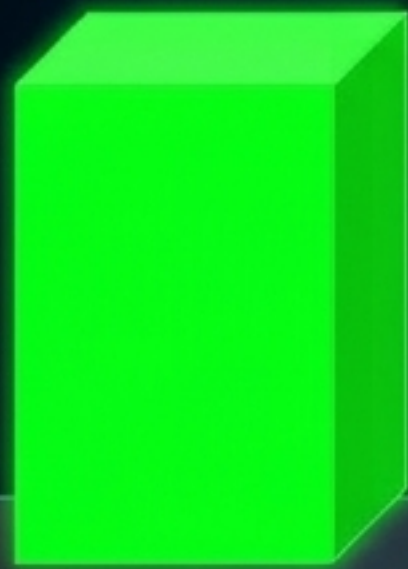
結論：VPA曝露はシナプス全体を破壊するのではなく、抑制性足場タンパク質の形成・維持を特異的に阻害する。

「見かけの」E/Iシフト：興奮の過剰ではなく、抑制の欠落

Control (対照群)

Excitation

Inhibition



正常なE/Iバランス

E/I比 (インデックス) の急上昇



VPA (曝露群)

- 計算上のE/Iインデックス上昇: 組織学的なE/I比 ($\log_{10}[\text{PSD-95}/\text{Gephyrin}]$) はVPA群で大きく上昇。
- メカニズムの正体: このシフトは、興奮性シナプスが過剰に形成された結果ではない。抑制性シナプスのマーカーが「削り取られた」ことによる相対的なバランスの変化である。
- 治療への示唆: 標的は興奮を抑えることではなく、抑制回路を補うことにある可能性を示唆。

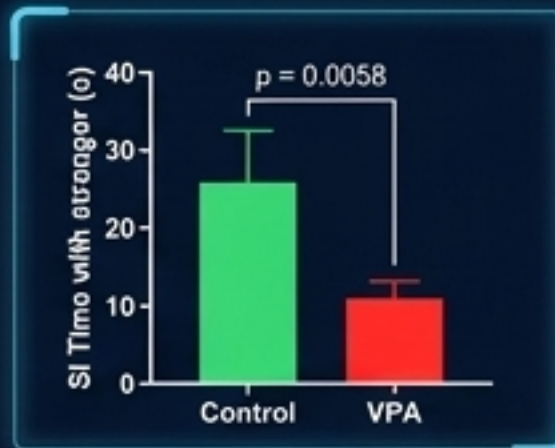
行動表現型ダッシュボード：社会性の低下と不安行動の変容



社会性 (Social Interaction)



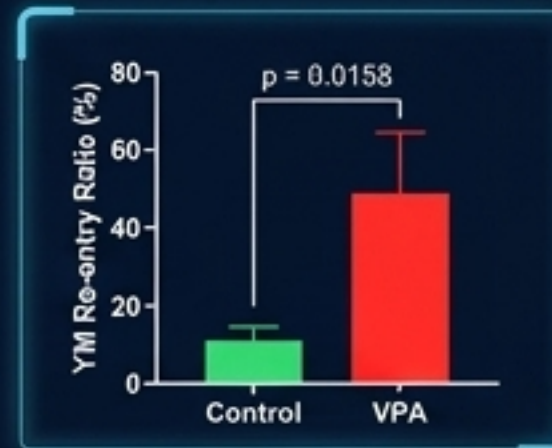
見知らぬマウスとの接触時間が有意に低下 ($p = 0.0058$)。
※アプローチの頻度 (Visit Ratio) は正常



作業記憶 (Working Memory / Y-Maze)



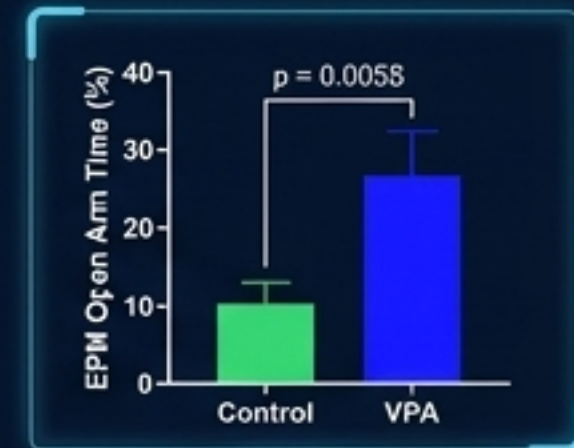
同一アームへの再進入率 (Re-entry Ratio) が増加 ($p = 0.0158$)、
交替行動率が低下傾向。



不安関連行動 (Anxiety / EPM & Open Field)

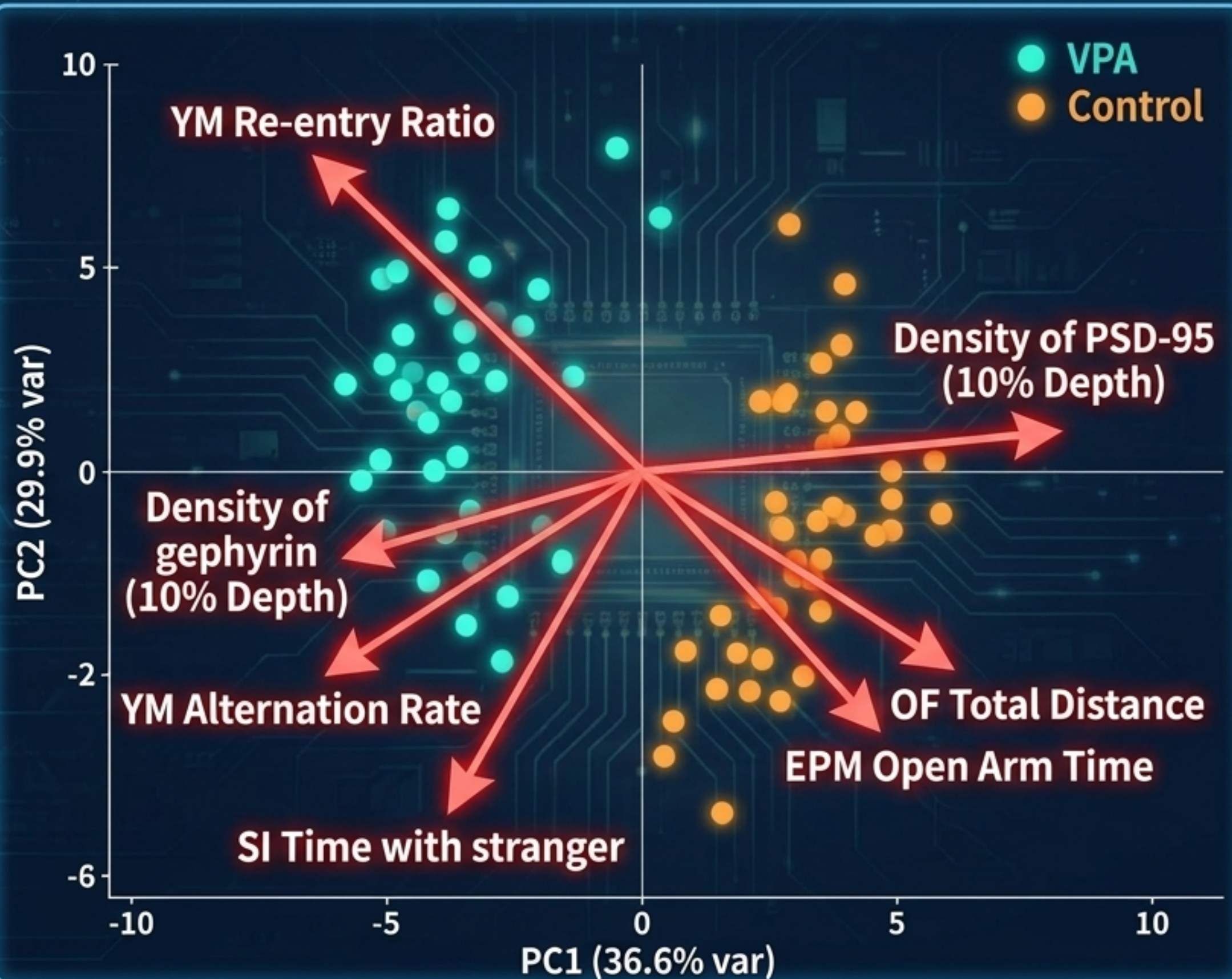


オープンアーム滞在時間および
センター領域の滞在時間が増加。



注記：全体的な運動量 (Locomotor activity) に有意差はなく、運動機能の欠損による結果ではない。

次元を超えた統合：主成分分析（PCA）が示す構造と行動の共変動



PC空間の解釈

PC1 (36.6%) - 構造と記憶の軸

ACC表層のシナプス密度（PSD-95/ゲフィリン）と、Y-mazeの成績（作業記憶）が強く連動する単一のベクトルを形成。

PC2 (29.9%) - 不安と運動の軸

空間の不安領域（EPM, OF）と運動量が直交する別のベクトルを形成。

結論

「ゲフィリンの減少」と「行動の変化」は独立した現象ではなく、個体の中で連動してひとつの『疾患状態パッケージ』を形成している。

介入と可塑性：自発的運動による表現型の部分的シフト

VPA
(Sedentary/非運動)

VPA
(Exercised/運動介入)

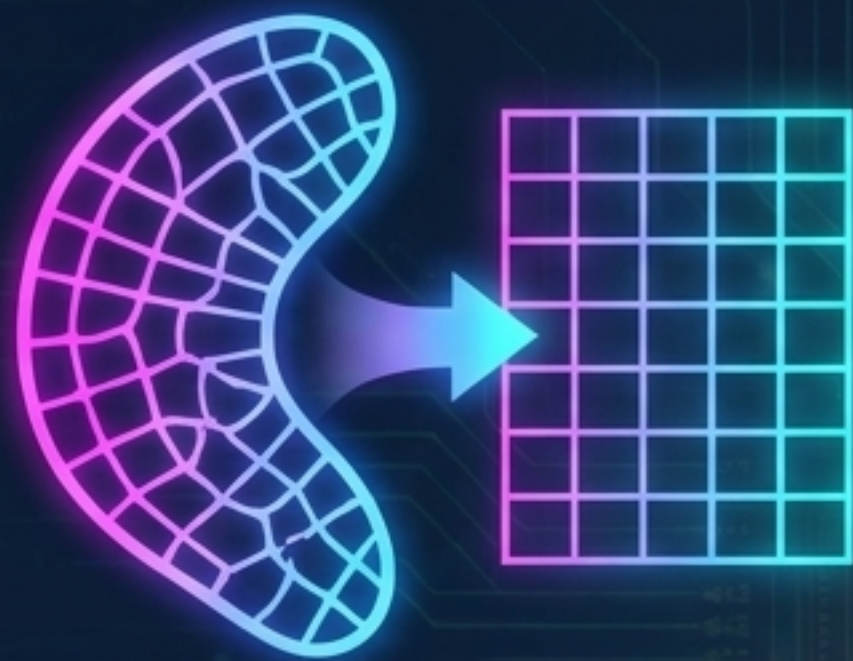


VPA曝露による構造的・行動的変化は、非可逆的な「ハードウェアの故障」なのか？

- ・ 離乳後からの自発的運動 (Voluntary Exercise) を導入。
- ・ 社会性インタラクションの時間や不安関連行動において、VPA群の表現型が部分的に修飾される。
- ・ ACCのシナプスマーカー密度にも緩やかな上昇傾向を確認。

結論：VPAモデルのシナプス・行動状態は完全に固定されたものではなく、**生後の経験（環境介入）**によって変化しうる「**可塑的マージン**」を残している。

結論：暗闇の皮質を構造化し、新たな表現型を特定する



解剖学的パラダイムシフト

パースペクティブ変換と対数変換を用いた新しい標準化パイプラインにより、これまで困難だった「ACCの正確な深さプロファイリング」を実現。



生物学的発見

胎生期のVPA曝露は、ACCにおける抑制性シナプス（ゲフィリン）の広範な欠落を引き起こし、相対的なE/Iインバランスを主導する。



未来への展望

本手法が提供する「構造と行動の統合的マッピング」は、神経発達障害の基礎研究だけでなく、創薬における新たな客観的指標として応用可能である。