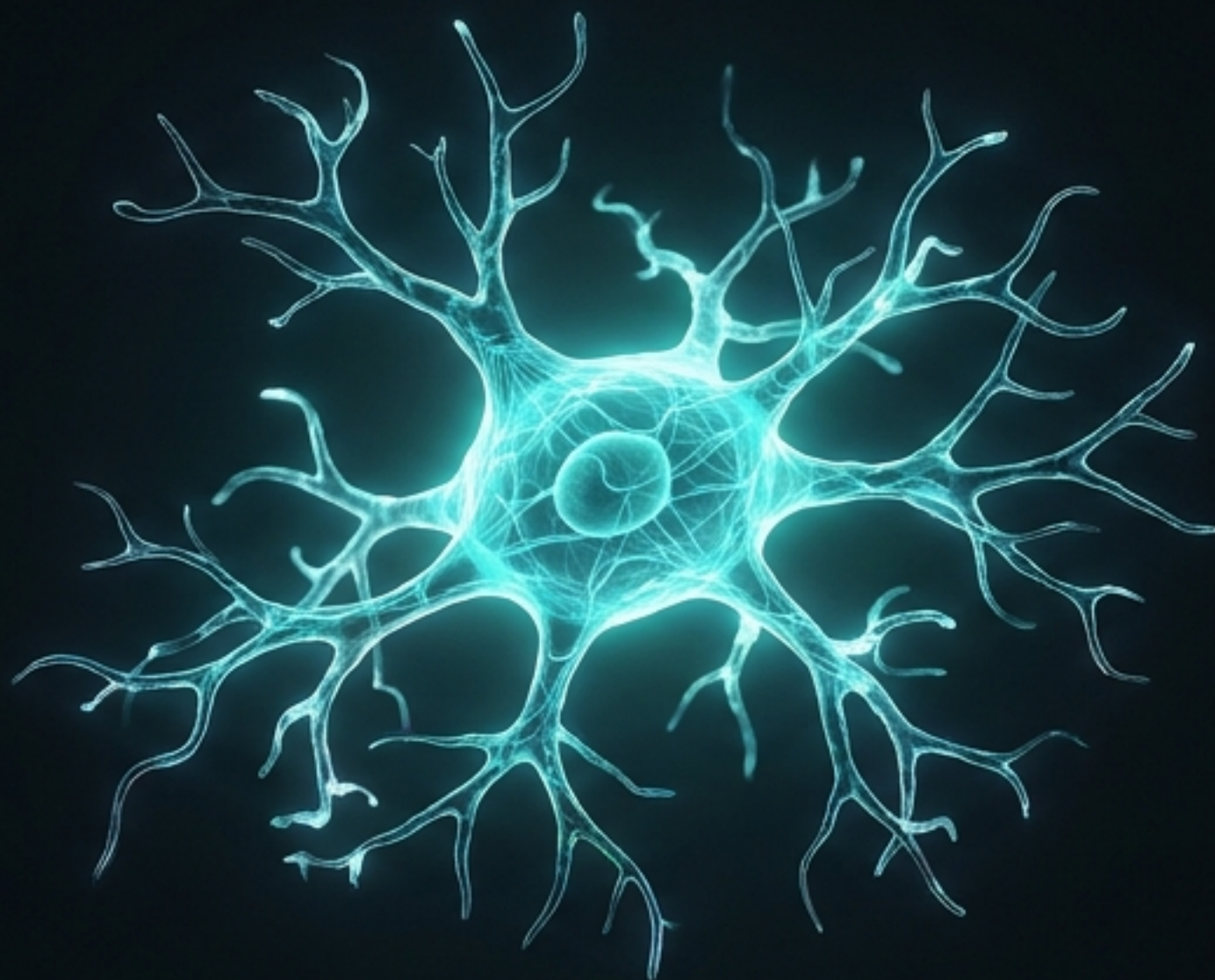


成体ミクログリアの細胞骨格制御による 神経発達障害の認知機能レスキュー



The Cellular Blueprint & The Caretaker —
ミクログリアのアクチン動態標的化がもたらす新たな治療パラダイム

パラダイムシフト：神経発達障害(NDDs)の新たな真実

従来の常識 (Neuron-centric)

焦点：神経細胞（ニューロン）の
シナプス異常



タイムライン：胎児期・発達期における
不可逆的な配線エラー

新たなパラダイム (Microglia-centric)

焦点：脳の免疫細胞「ミクログリア」による
シナプス貪食



タイムライン：成体 (Adult) での介入による
認知機能の動的レスキュー

ミクログリア内部へのズームイン: 足場タンパク質『DISC1』の役割



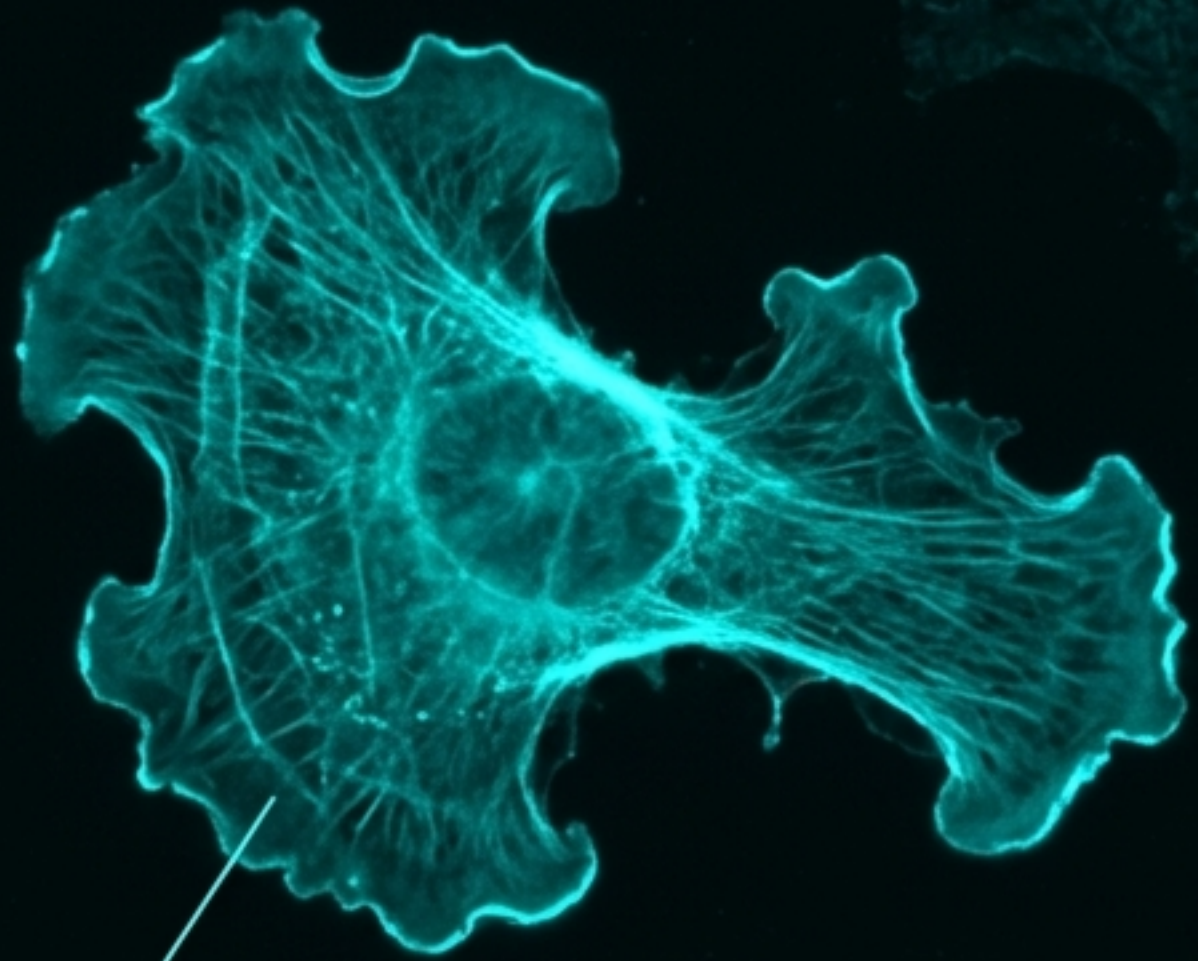
DISC1はアクチン結合タンパク質を統合し、細胞骨格を制御する重要な足場 (Scaffold) として機能する。



この足場が崩壊すると、細胞の「物理的な形状」と「機能」が劇的に変化する。

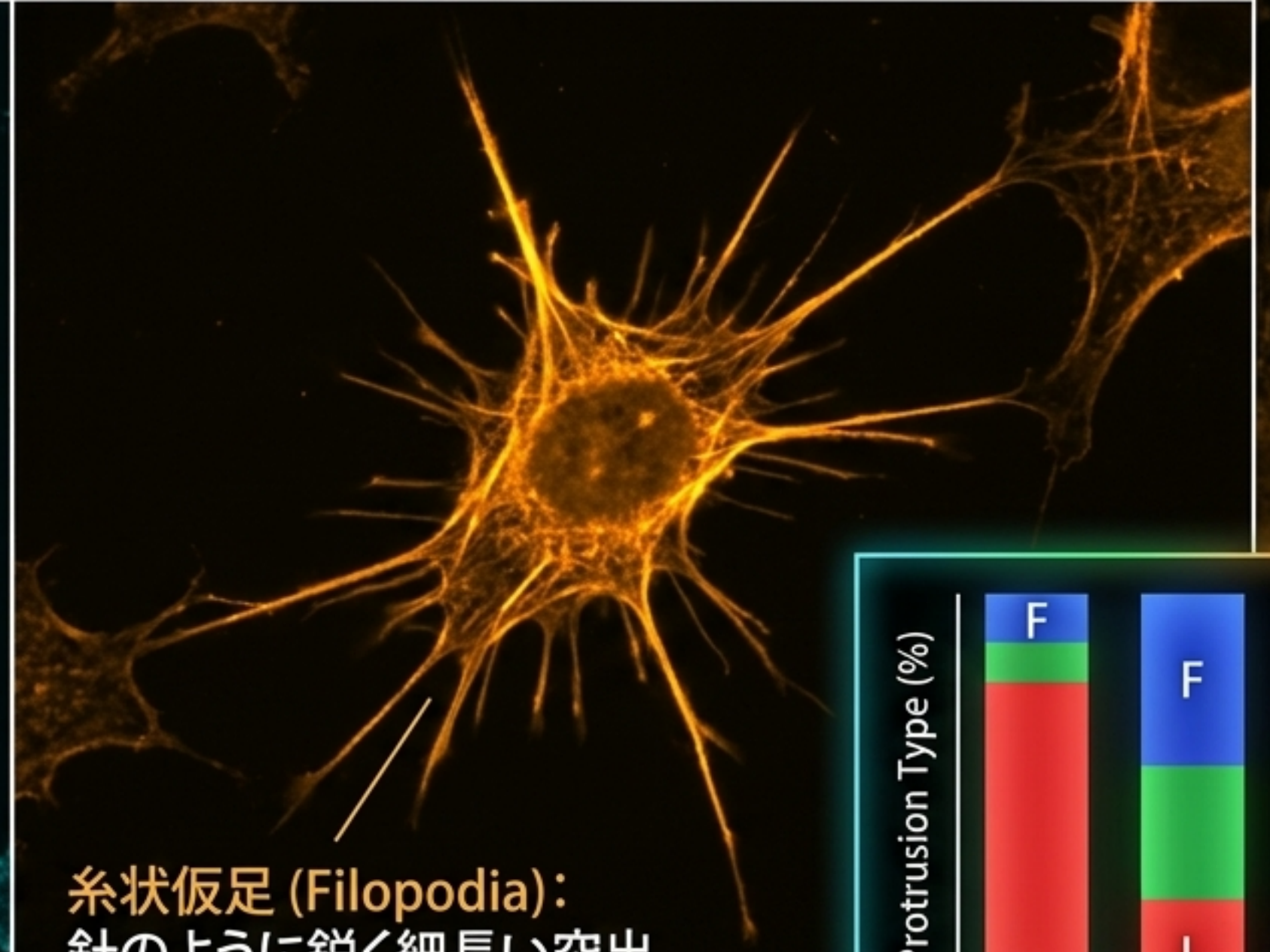
The Morphological Shift: 形態の劇的な移行

野生型 (WT) / 恒常性維持

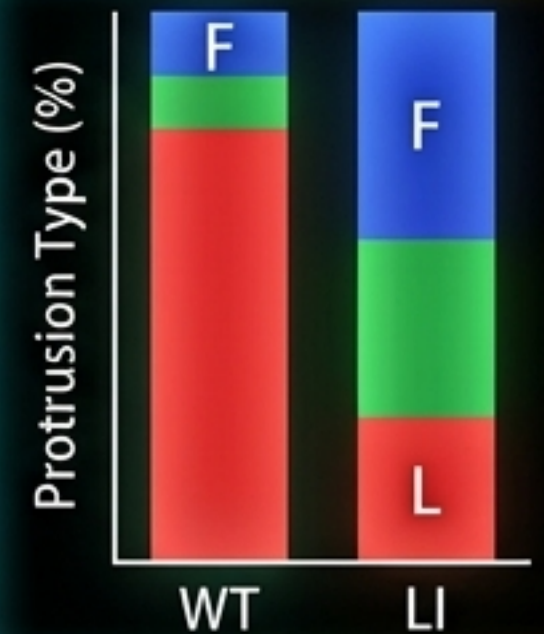


葉状仮足 (Lamellipodia):
広く平らなシート状の突出

DISC1欠損 (LI) / 変異体

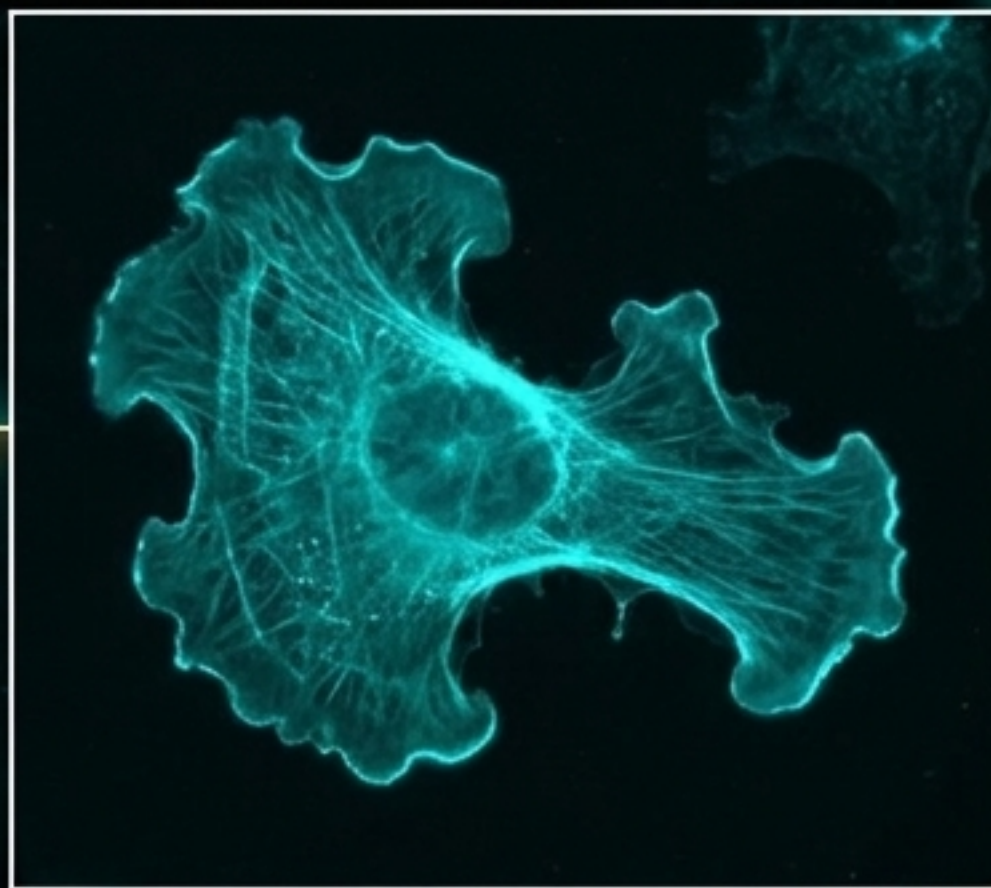


糸状仮足 (Filopodia):
針のように鋭く細長い突出



The Actin Engine: 形態変化を駆動する分子基盤

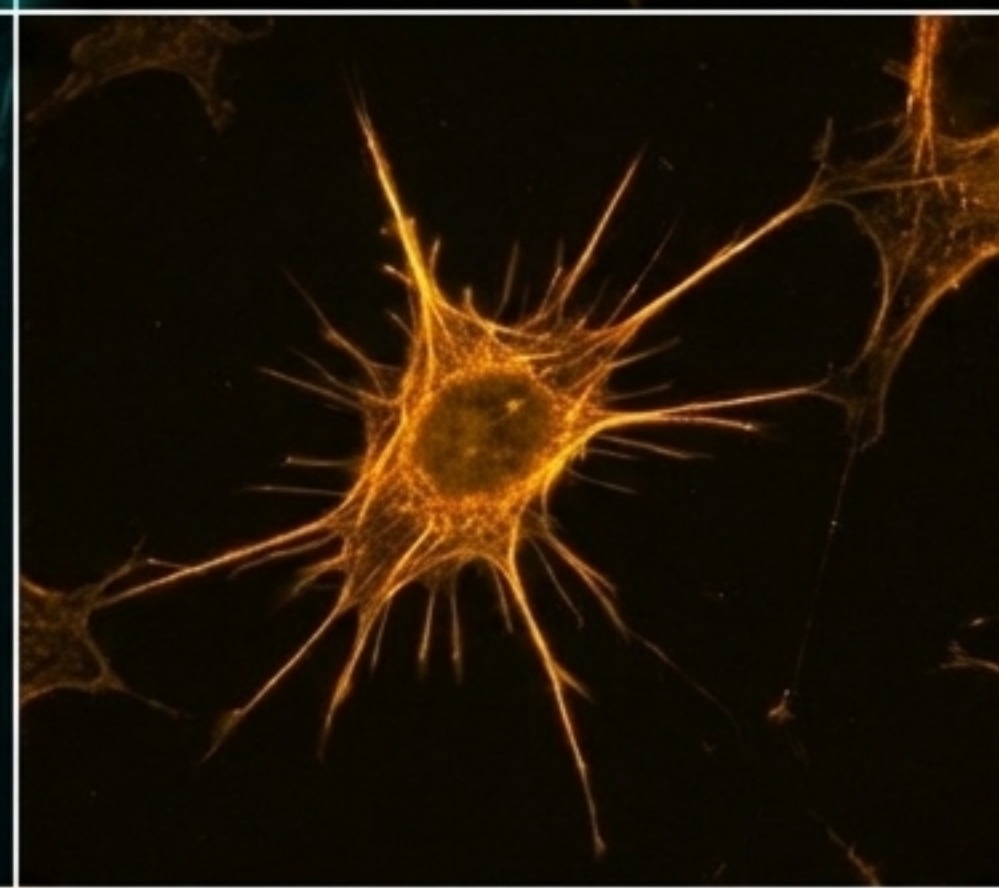
枝分かれ型アクチン (Branched Actin) /
ARP2/3複合体



WT状態。広範囲の環境監視
(Surveillance) に最適化。



直線型アクチン (Linear Actin) /
Formin1, Rhoj



DISC1欠損状態。
局所的かつ攻撃的な突出 (Aggressive) を促進。



トランスクリプトームの再プログラミング: 貪食バランスの暴走



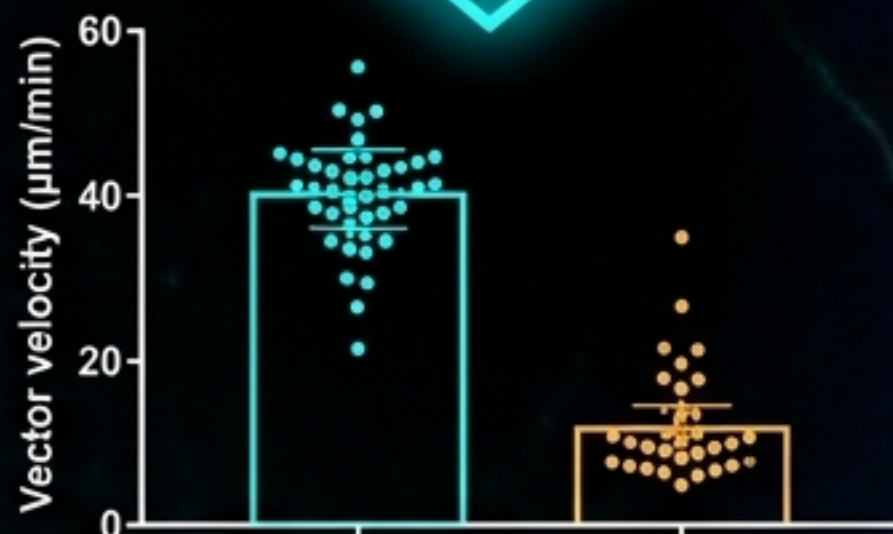
消失: 脳を保護する抗貪食性クラスター (Mg2/CD55+) の完全な喪失。

暴走: シナプス排除に関わる補体カスケード (C1q等) の爆発的な発現上昇。

物理的なFilopodia化は、遺伝子レベルでの『破壊モード』への完全なシフトを意味する。

機能的パラドックス: 監視能力の低下と局所的攻撃性の増加

監視能力
(Surveillance)
の低下

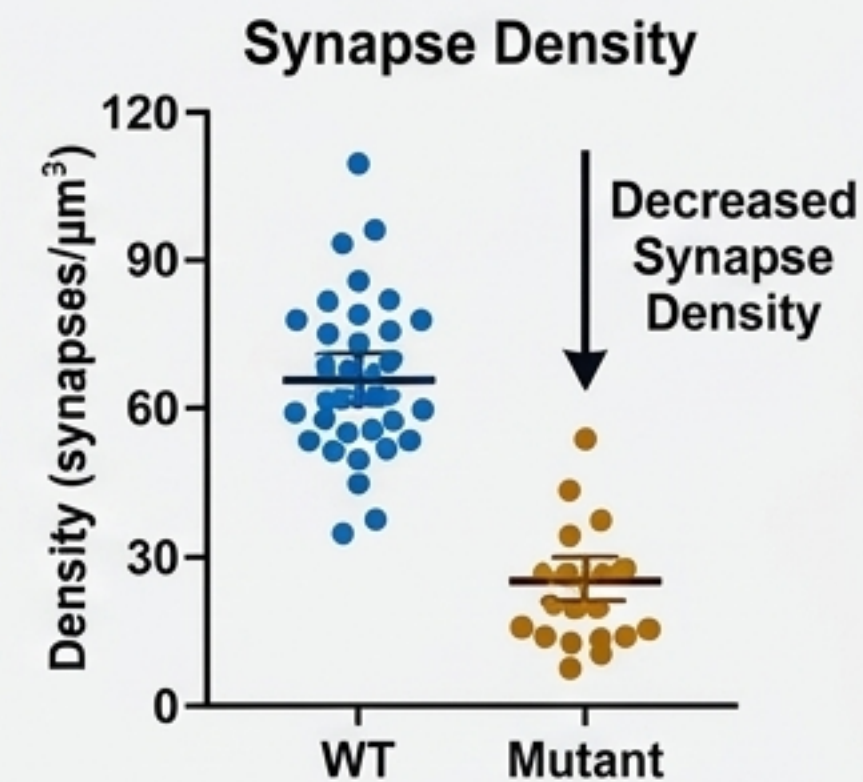
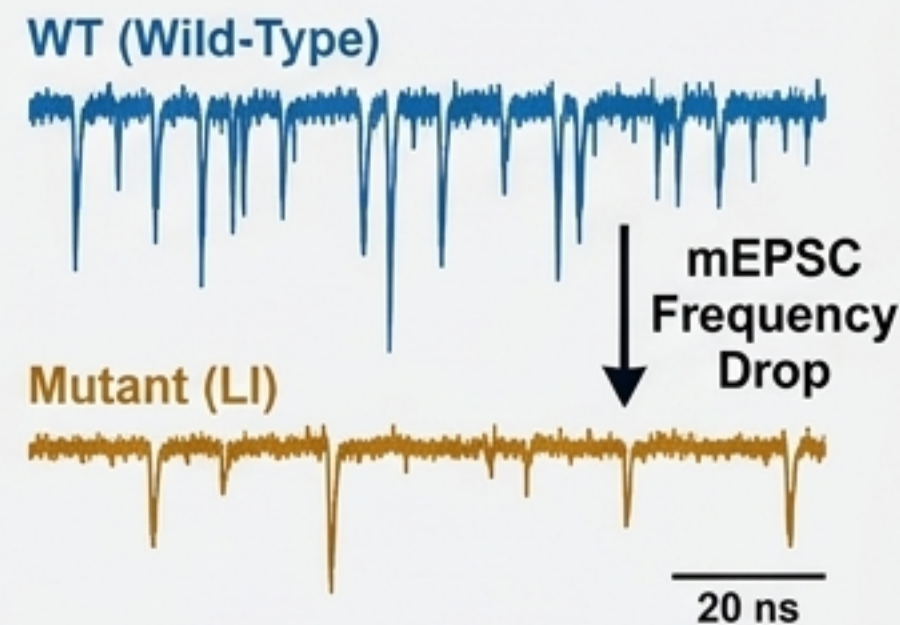
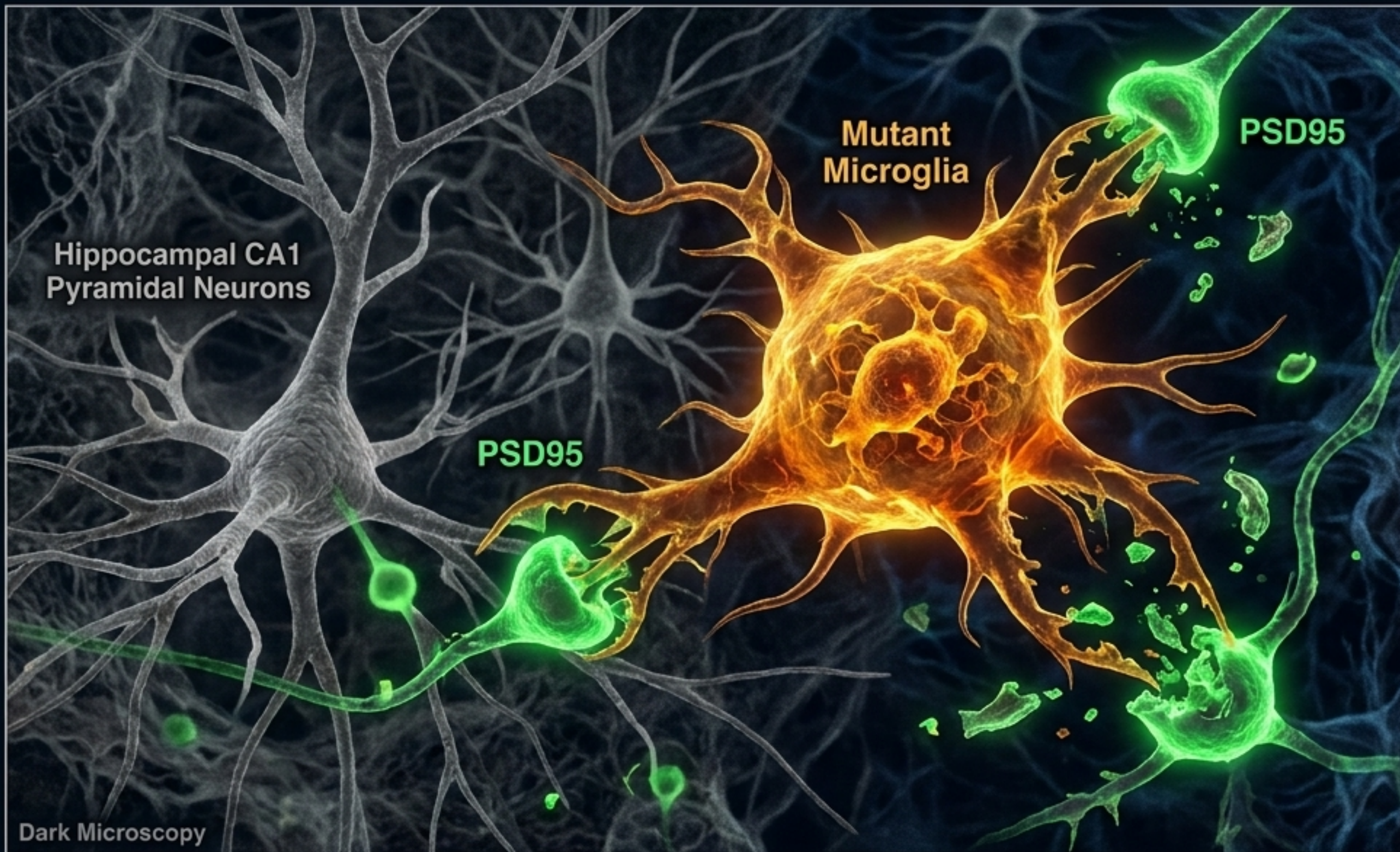


局所的貪食
(Hyper-
phagocytosis)
の増加

標的を発見した際の直線的 F-アクチンの
移動速度が異常に上昇。

テイクアウェイ: 脳内全体をパトロールする能力は落ちているにもかかわらず、目の前にあるシナプスを喰いつくす速度と攻撃性は異常に高まっている。

犯行現場: 海馬CA1領域におけるシナプスの不適切な排除



暴走したミクログリアにより物理的にシナプスが刈り取られ、正常なニューロンであっても興奮性伝達が著しく低下する。

マクロレベルへの影響: 分子異常から空間記憶の欠如へ

分子・細胞レベル



解剖学レベル



行動・表現型レベル

Object Location Task (OLT)



空間記憶の欠如

分子・細胞レベル

解剖学レベル

行動・表現型レベル

記憶の定着に不可欠な海馬ネットワークが破壊され、統合失調症などの神経発達障害に似た重篤な認知機能の低下が引き起こされる。

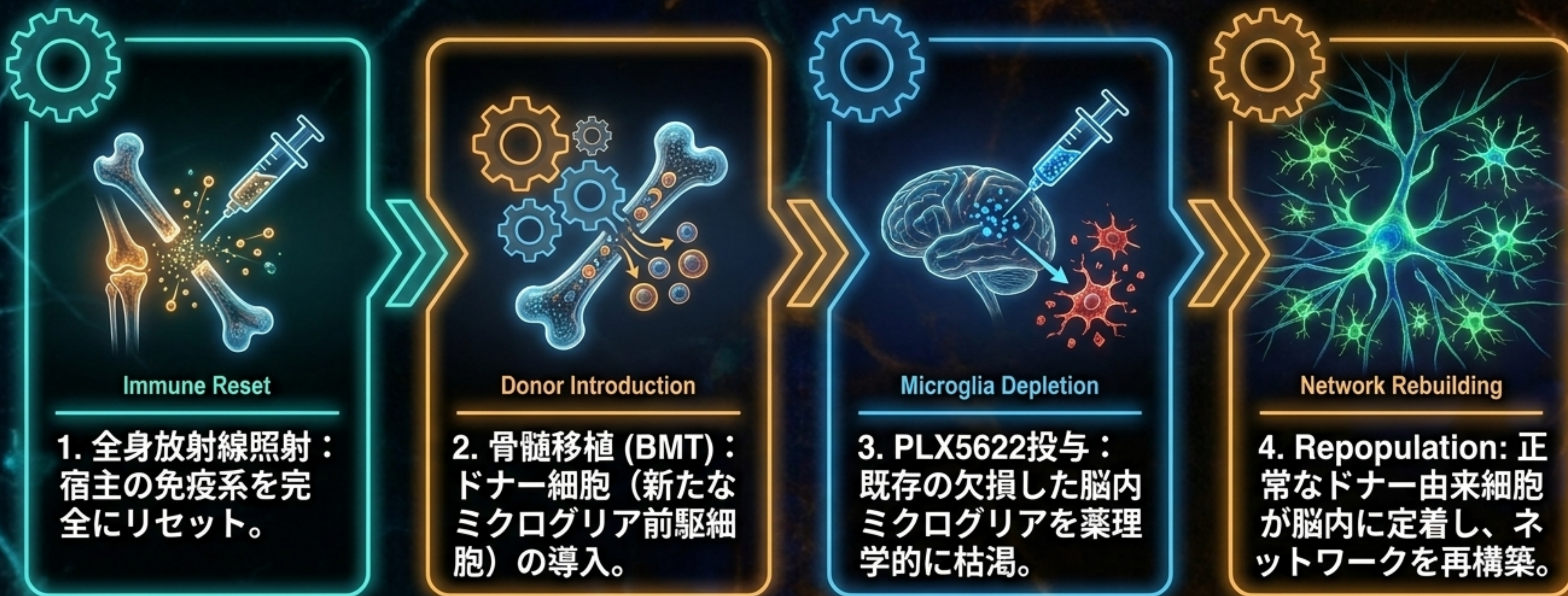
Week 0:
BMT

Week 2:
PLX5622 (Start)

Week 4:
PLX5622 (End)

Week 8:
Repopulation (End)

The Turn: 成体脳における細胞レベルのハードウェア交換



キメラモデルマトリックス：介入の論理構造

ドナー（移植するミクログリア）

宿主（脳の環境）

WT → WT
(Control)



WT → LI (The Rescue Model)

正常なミクログリアは、成体の壊れた脳回路を修復できるか？



?



LI → WT

ミクログリア特異的疾患モデル：
異常ミクログリアは正常な脳を
破壊するか？



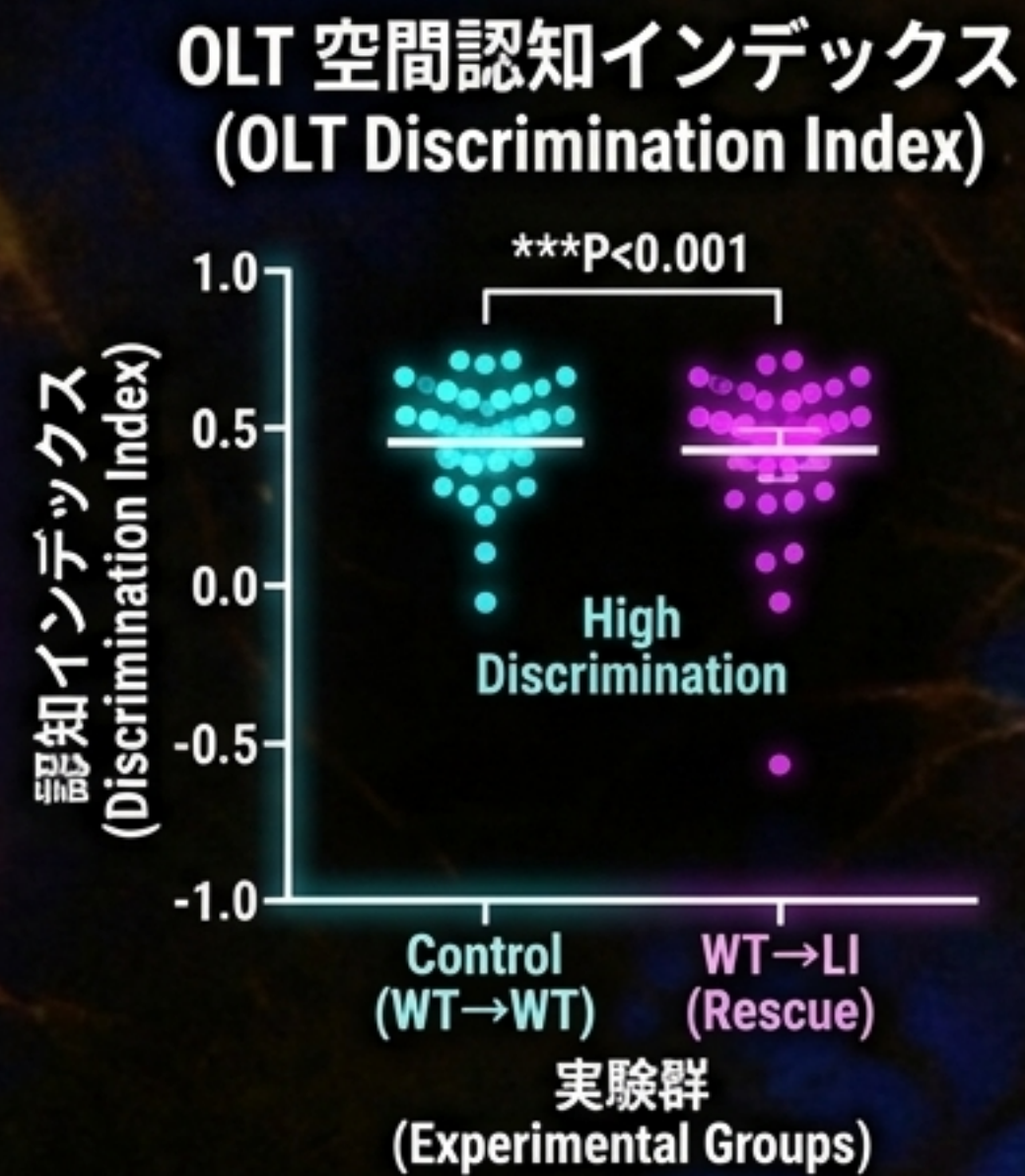
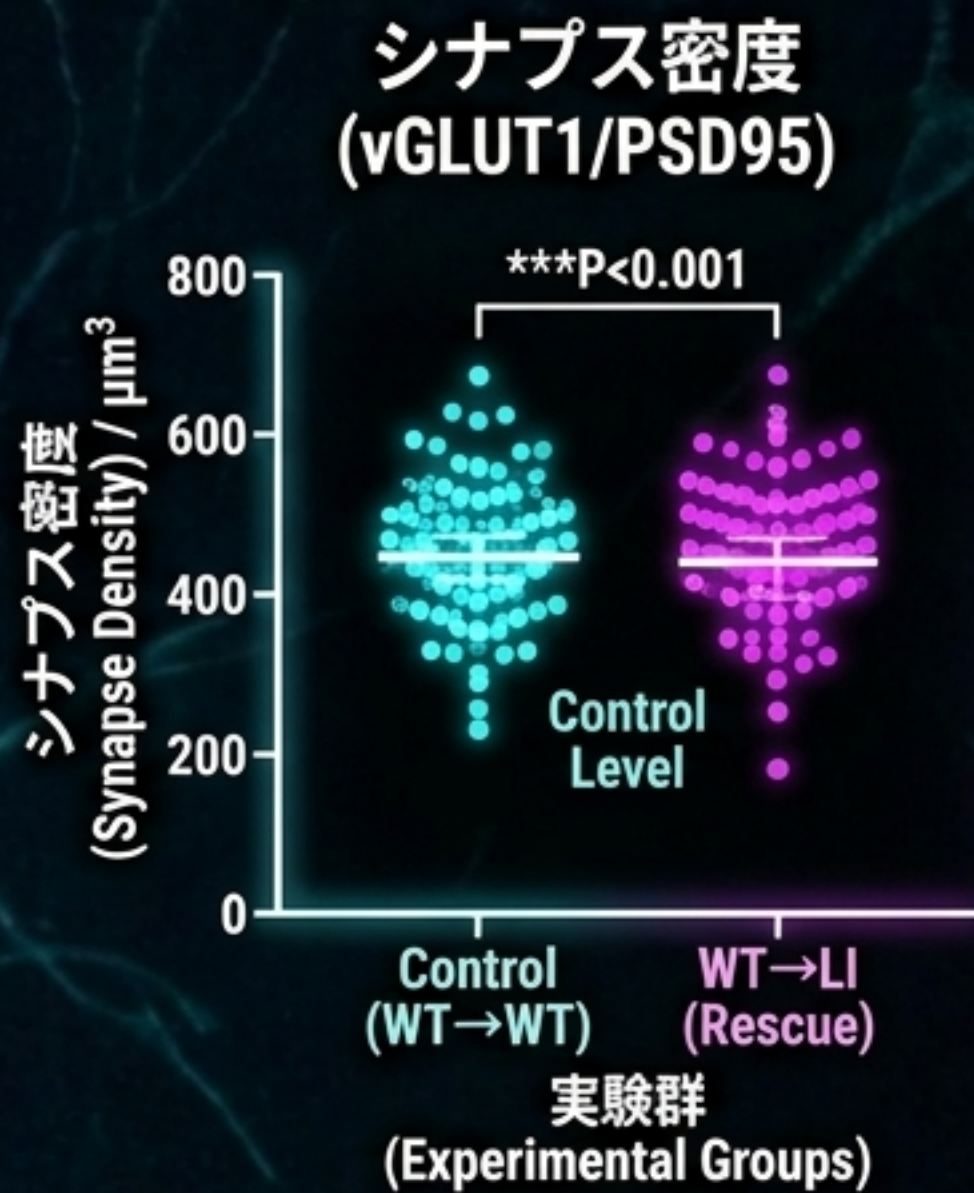
?



LI → LI
(Disease Control)



クライマックス：認知機能とシナプス密度の完全なレスキュー



発達期に形成された認知機能障害であっても、成体において
正常な細胞骨格を持つミクログリアを導入することで、
シナプス機能と記憶力は『完全にレスキュー』される。

The Grand Synthesis: 治療標的としてのミクログリア細胞骨格



ニューロン中心の不可逆的パラダイムから、The Caretaker (ミクログリア)を中心とした可逆的治療へのシフト。