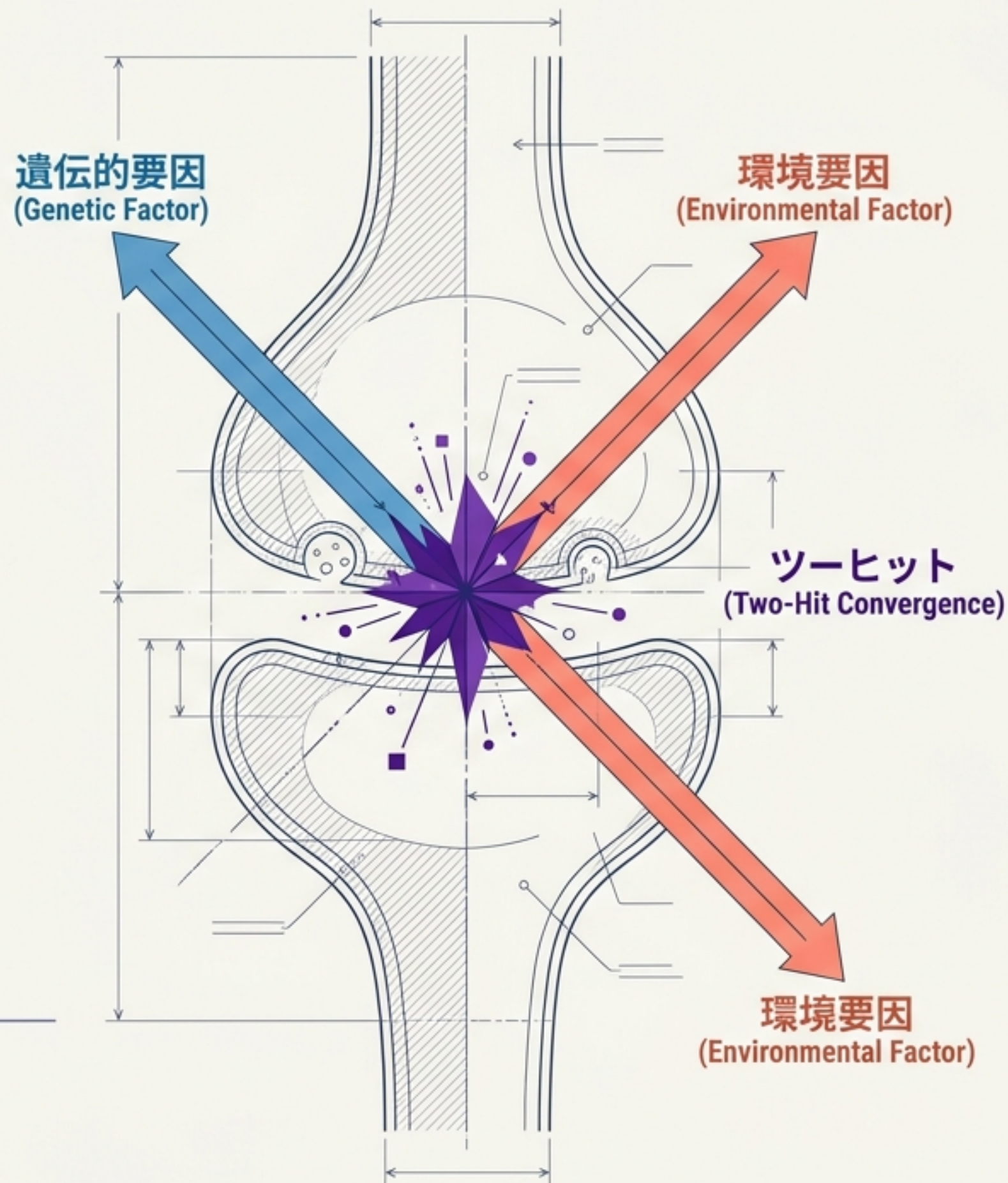
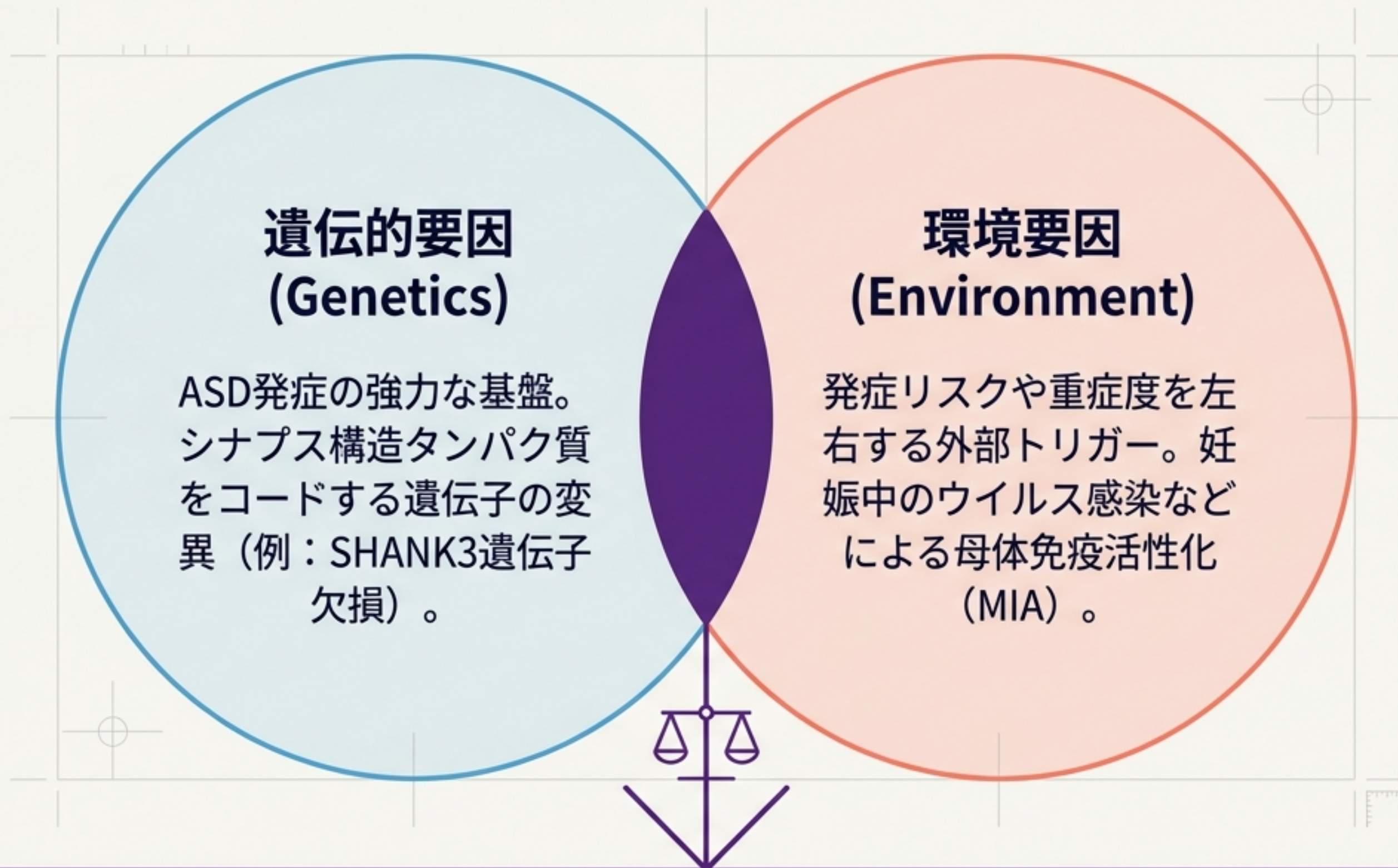


自閉スペクトラム症の 「ツーヒット仮説」

遺伝的要因と環境要因の交差が
シナプスに何をもたらすか？



Reference: Atanasova et al., Molecular Autism (2023) | Visual Synthesis



中心への問い：この2つのヒットが交差した時、脳内で正確に何が起こるのか？

ツーヒット・モデルの構築 (Designing the Model)



Hit 1 (遺伝的基盤):
Shank3 Δ 11-/- マウス

主要なSHANK3アイソフォームを
欠損したASDモデル



Hit 2 (環境ストレス):
Poly I:Cの投与

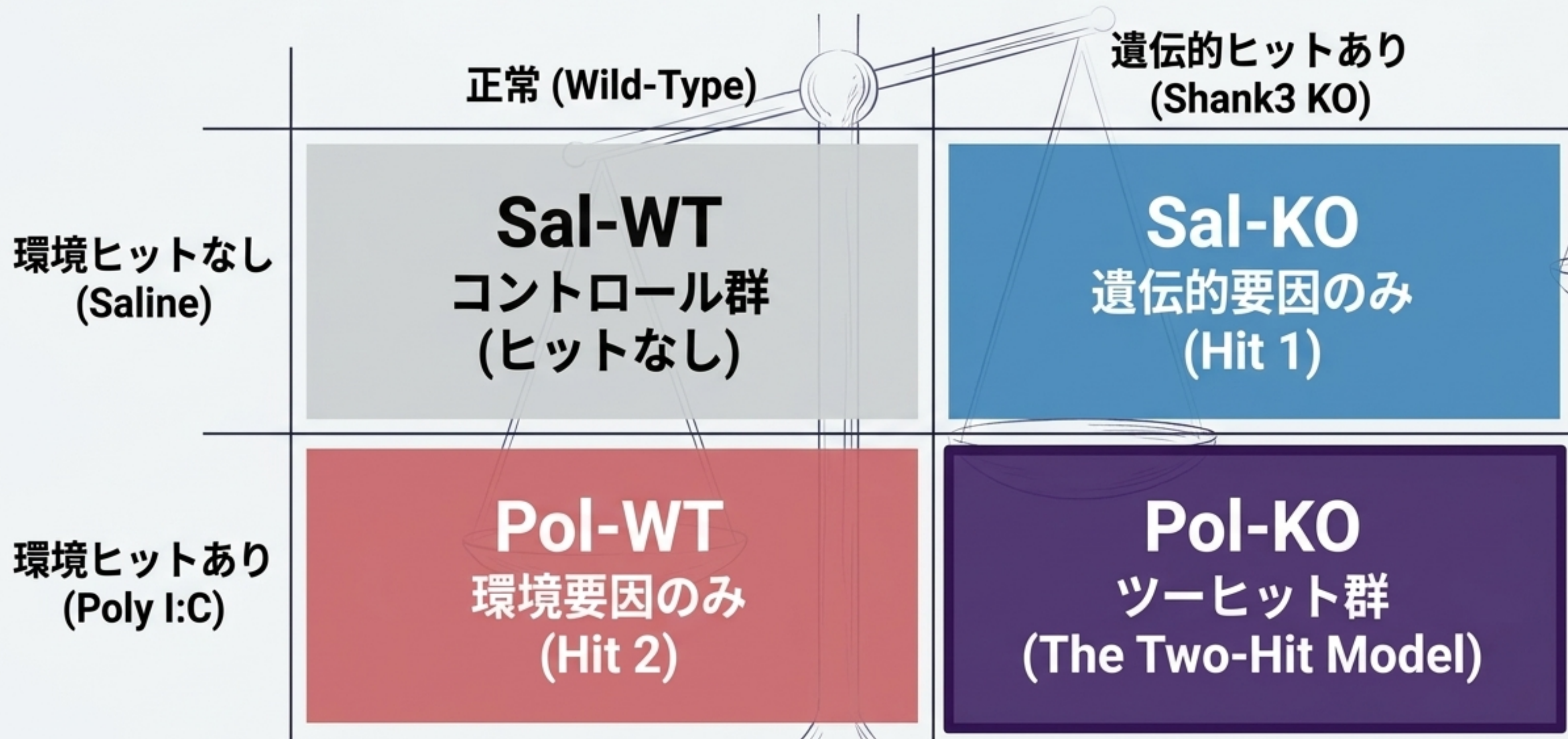
胎生12.5日 (GD12.5) に、ウィ
ルス感染を模倣する合成dsRNA
を母体に注射

Objective Box

研究目的: 遺伝的脆弱性
と環境ストレスの相互作用
が、成体となった子
孫の行動およびシナプス
構造にどう影響するかを
解明する。



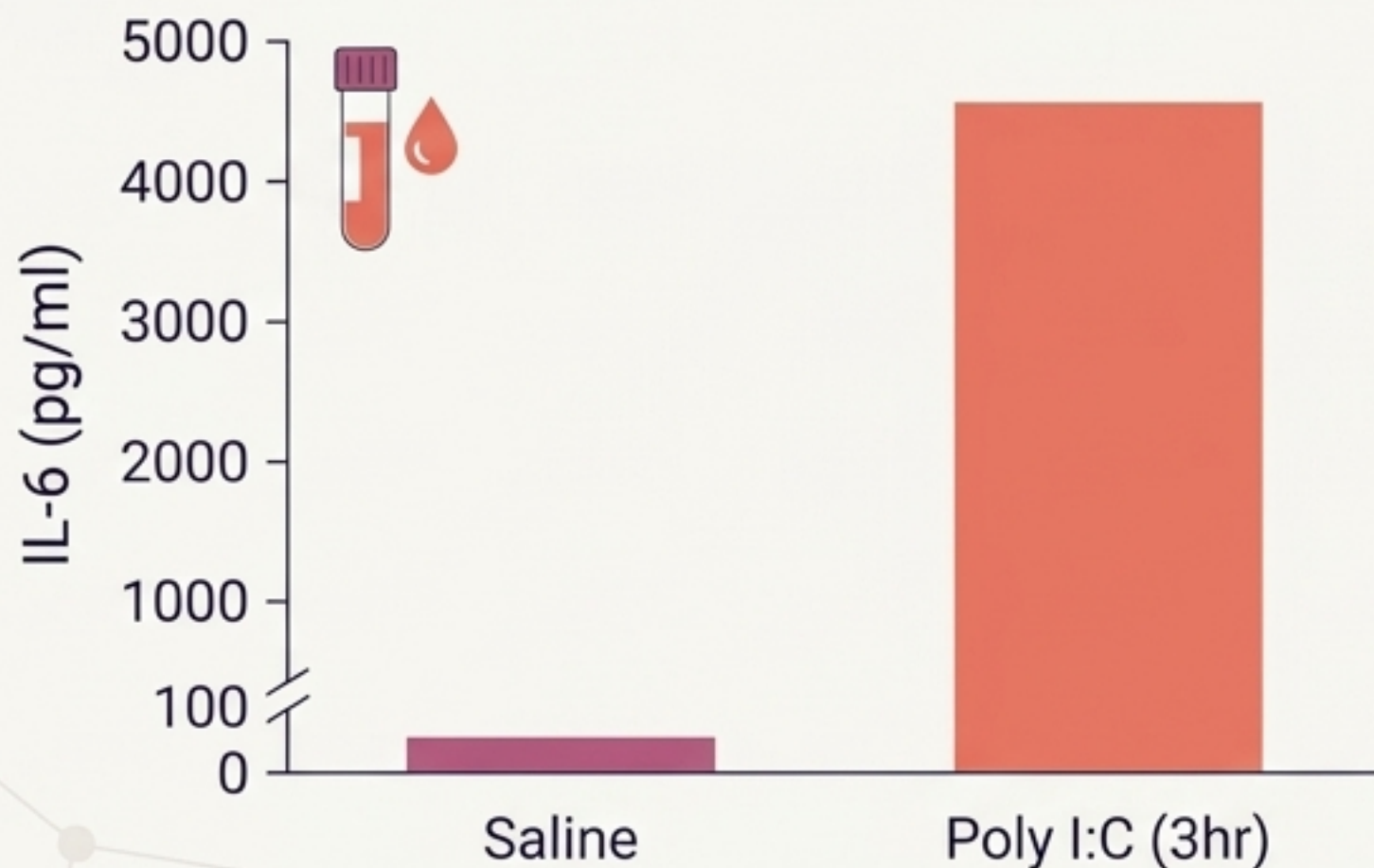
実験群の定義：4つの比較マトリックス



※本プレゼンテーションでは主に、ベースライン(Sal-WT)、遺伝単独(Sal-KO)、ツーヒット(Pol-KO)の比較に焦点を当てる。

Hit 2の検証：母体への強烈な免疫応答

一過性の全身性炎症 (IL-6スパイク)



生理学的ストレス: 一過性の
低体温症と顕著な体重減少

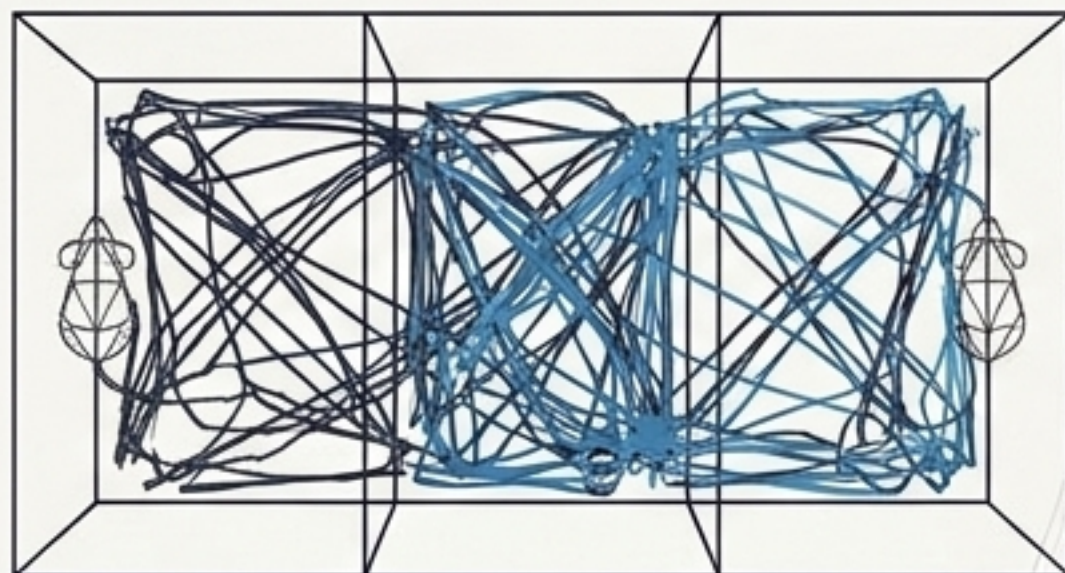


生存率の低下: 流産率および
離乳前の死亡率の増加

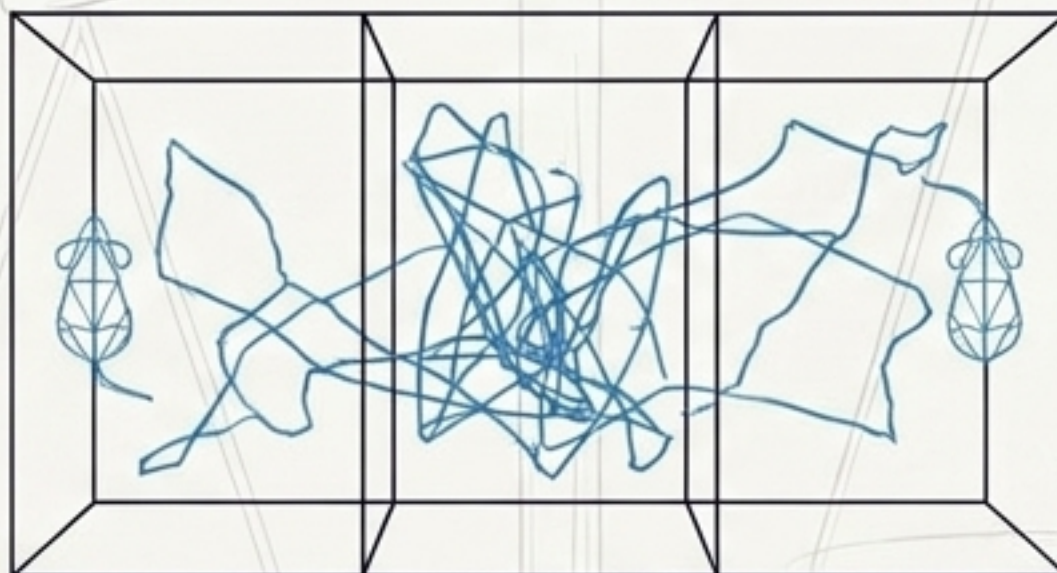
結論: Poly I:Cの注射は、母体に深刻な生理学的ストレス（母体免疫活性化：MIA）を確実に引き起こした。

行動変化（中核症状1）：社会性と新規性への無関心

Sal-WT



Sal-KO



Pol-KO



- 正常な社会的アプローチと新規マウスへの関心。

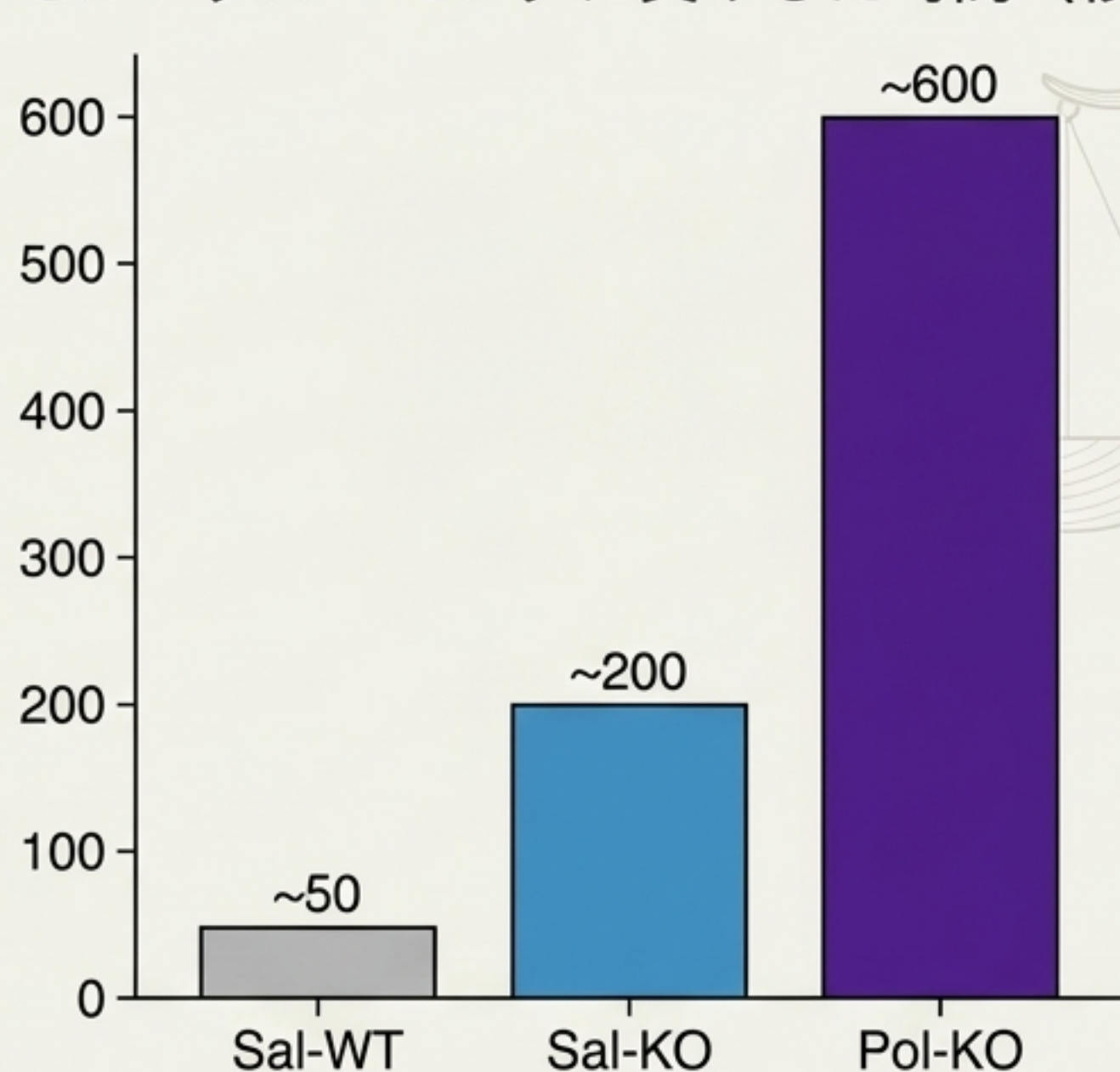
- コミュニケーションの変容は見られるが、社会性自体はある程度維持。

- 明確な悪化。他者との接触を開始できず、ソーシャルノベルティへの好みを完全に喪失。

Insight: ツーヒットモデルは、遺伝単独モデルでは完全には表出していなかった深刻な社会的アプローチの欠如を顕在化させた。

行動変化（中核症状2）：常同行動の劇的な増悪

セルフグルーミングに費やした時間（秒）



遺伝的要因（グルーミング行動の増加）

+

環境要因（胎生期の免疫活性化）

=

重度な反復行動フェノタイプ

Sal-KOと比較しても、Pol-KO群の常同行動の時間は有意に延長した。ASD特有の反復行動が相乗的に悪化していることを示す。

併存疾患：セカンドヒットが影響しない領域



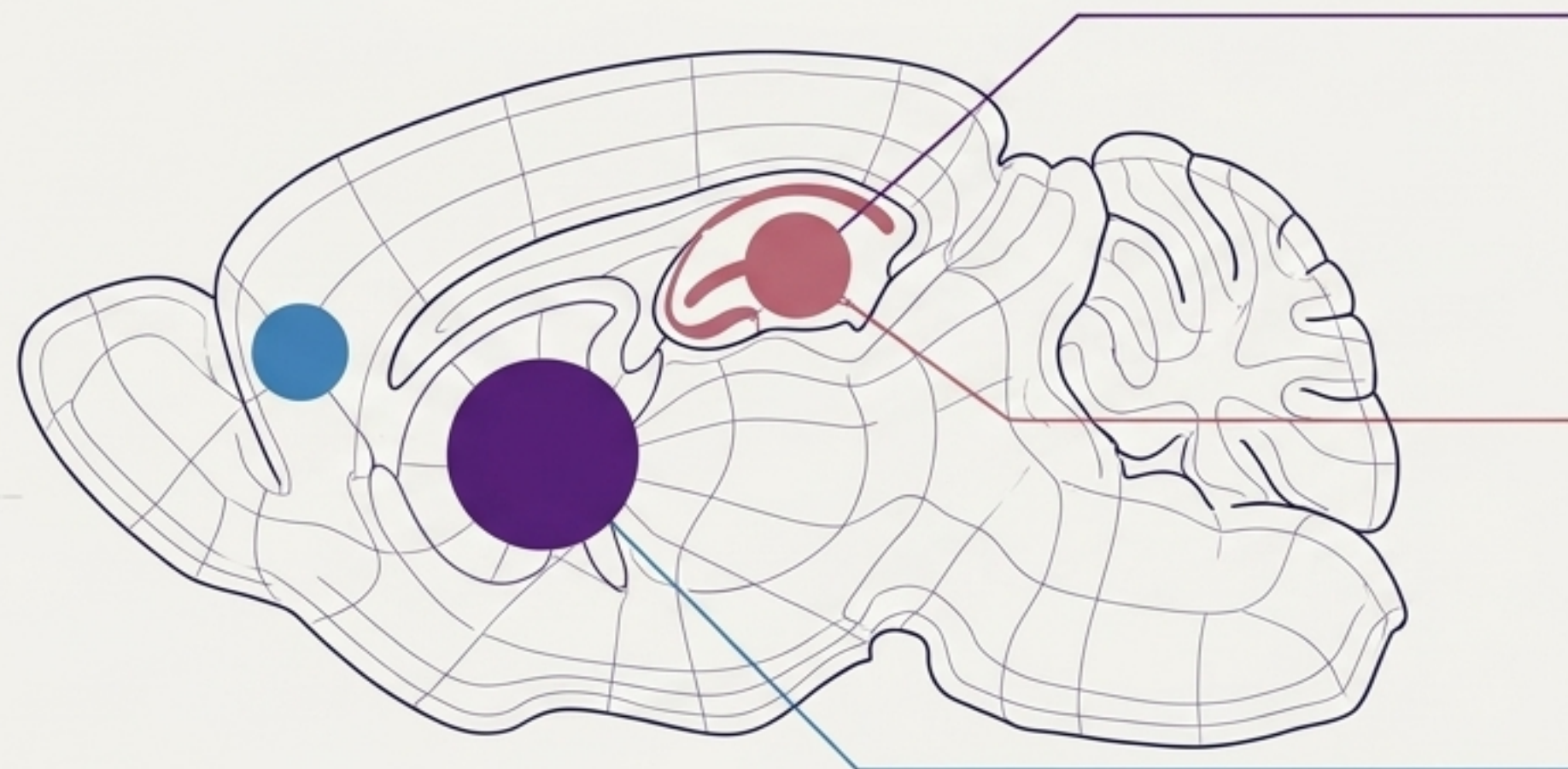
Takeaway: 環境ヒット (MIA) は全般的な運動機能や併存疾患を無差別に悪化させるのではなく、ASDの中核症状 (社会性・常同行動) を特異的に標的として増悪させる。

行動インパクトの統合

	Sal-WT	Pol-WT	Sal-KO	Pol-KO
中核症状 (Core Symptoms)				
Sociability (社会性)	正常		障害あり	
Self-grooming (常同行動)			障害あり	
併存疾患 (Comorbidities)				
Locomotion (移動量)	正常		障害あり	
Motor coordination (運動協調性)	正常		障害あり	

「行動がこれほど劇的に悪化している時、シナプスの内部では一体何が起きているのか？」

生化学的探求：脳のターゲティング



Striatum (線条体)

最も強い影響を受けた領域。常同行動（過剰なグルーミング）の制御回路と深く関連。

Hippocampus (海馬)

ソーシャルノベルティの認識に関与。タンパク質発現に顕著な変化。

Prefrontal Cortex (前頭前皮質)

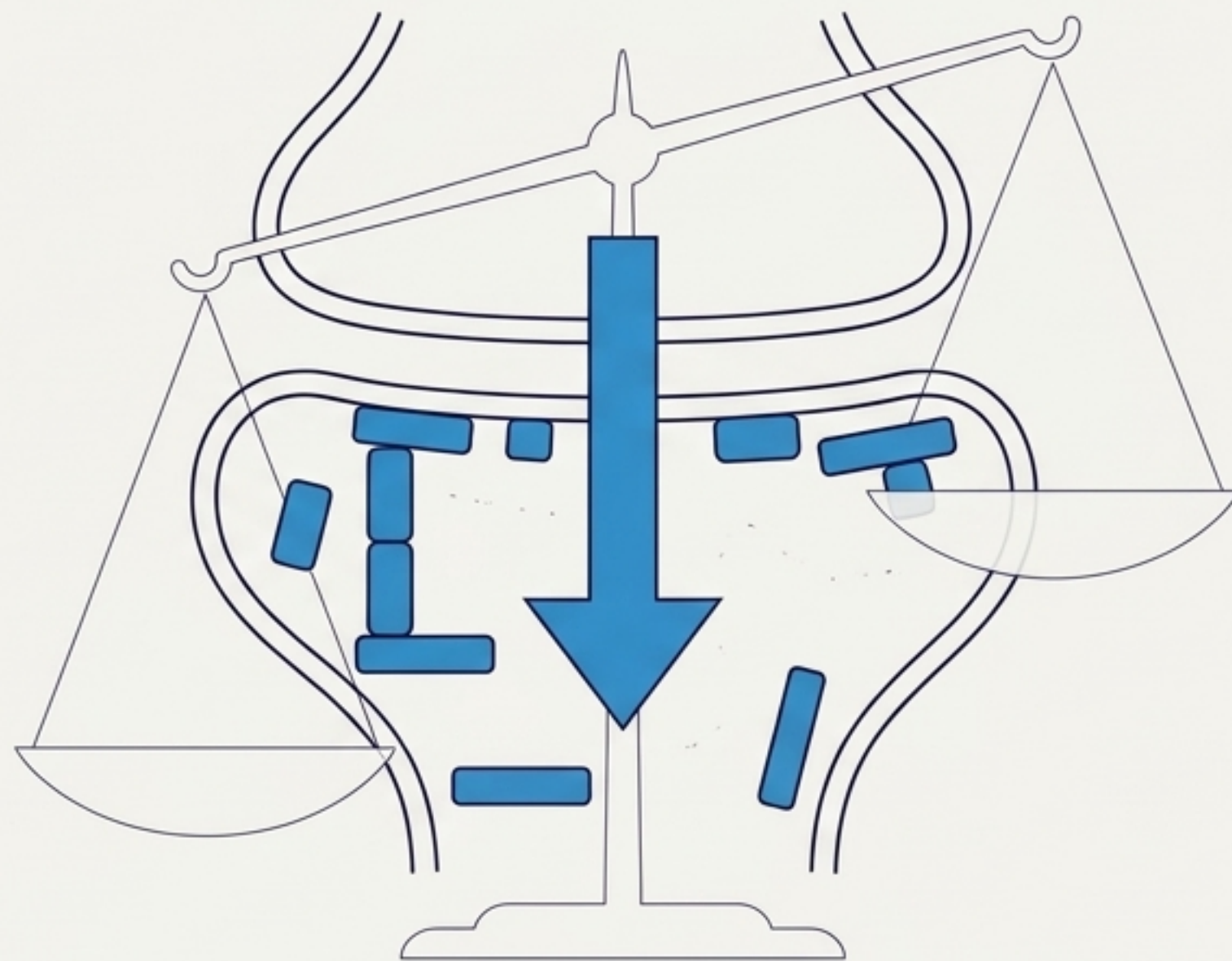
変化が最も少なかった領域。

分析の焦点: 細胞内分画法を用いて、シナプス後肥厚 (PSD) における足場タンパク質 (SHANK3, SHANK2, mGluR5, HOMER1b/c, PSD95) の発現を直接マッピング。

遺伝的ベースライン：シナプスの「枯渇」

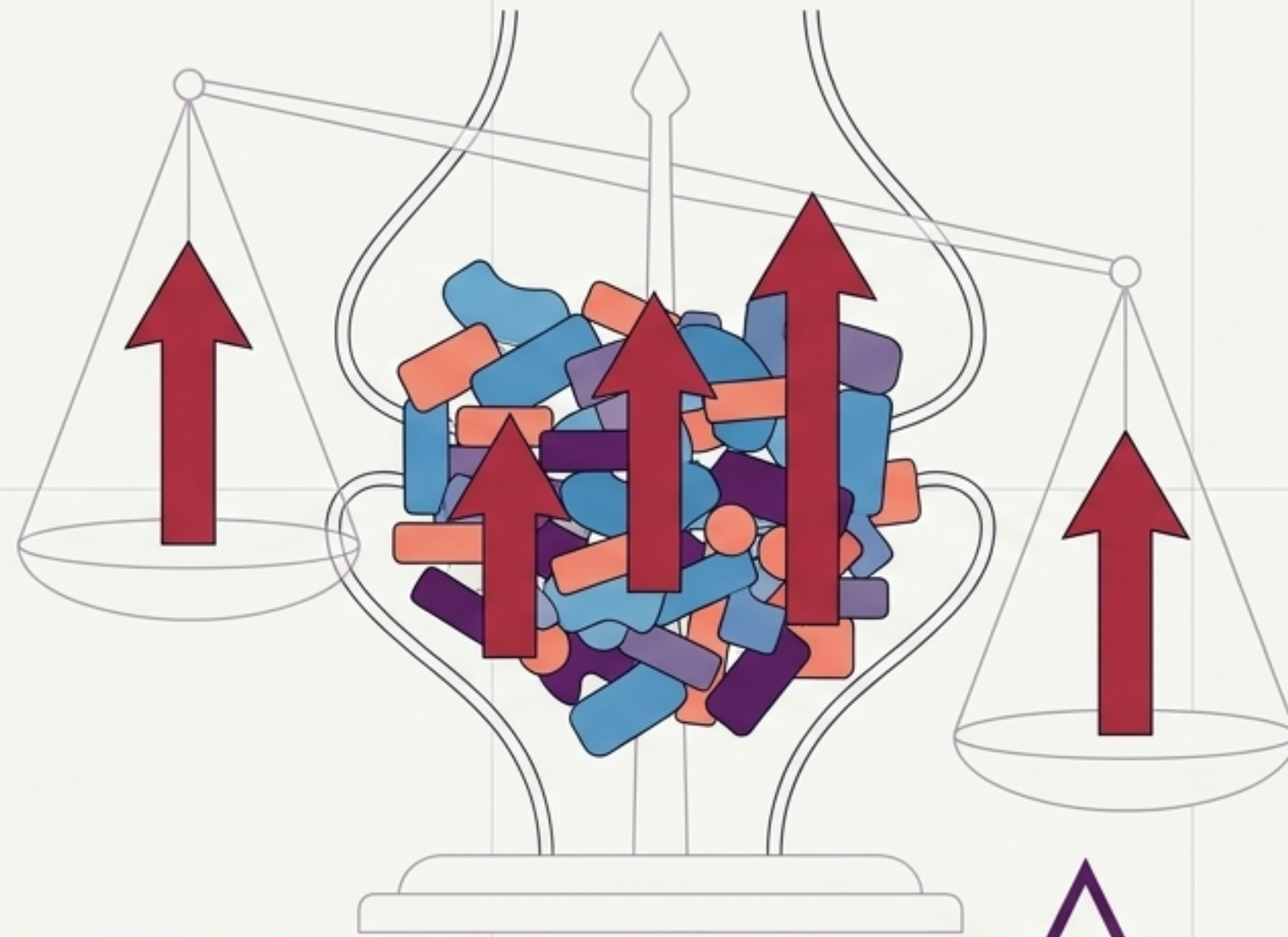
対象: Sal-KO（遺伝的ヒット単独）

現象: Shank3の欠損により、PSDを構成する他の主要タンパク質（SHANK2, mGluR5, HOMER1b/c, PSD95）も巻き込まれて全体的に減少。



Insight: 遺伝的ヒット単独では、シナプス後部の構造的完全性（Structural Integrity）が脆弱化し、これがベースとなるASD行動を引き起こす。

予想外のミステリー：ツーヒット・シナプスのパラドックス

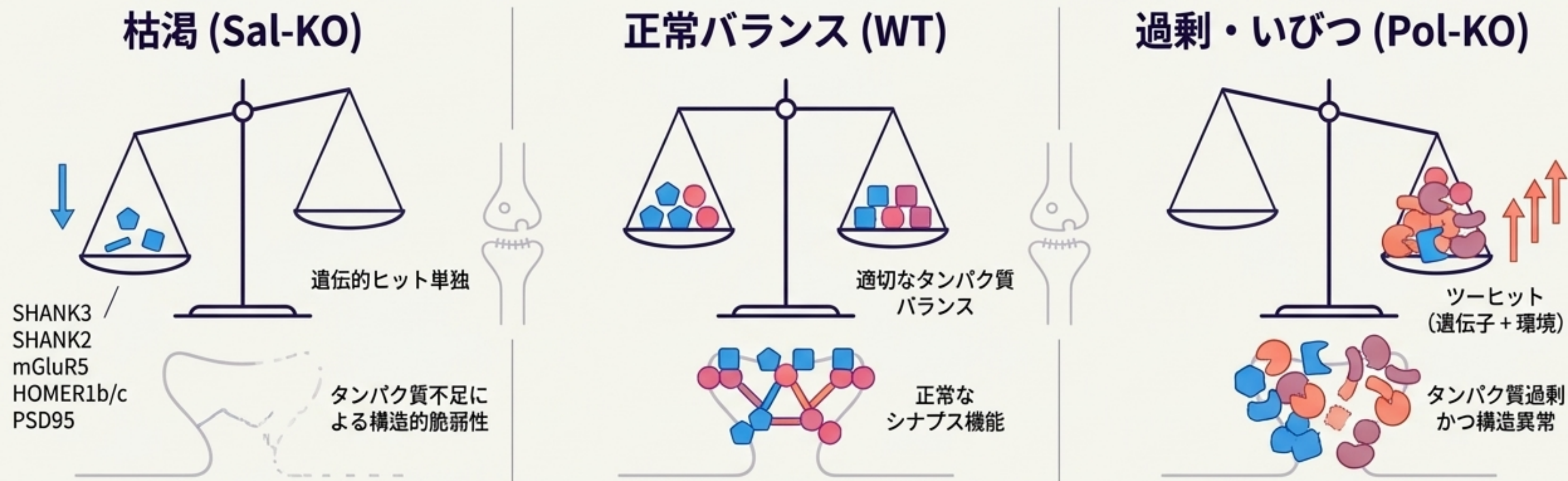


対象: Pol-KO (ツーヒット群)

現象: 中核症状が最も悪化しているにもかかわらず、Sal-KO群で減少していたPSDタンパク質 (SHANK2, mGluR5等) の発現レベルが予期せず増加 (Upregulation) した。

The Paradox: もし『タンパク質の枯渇』がASD症状の原因だとしたら、なぜタンパク質レベルが回復・増加したPol-KO群で、症状がさらに悪化するのか？

謎の解明：「シナプス不均衡モデル」



- Not just 'Deficiency': ASD症状は、単なるタンパク質の『不足』によってのみ引き起こされるわけではない。
- The Loss of Balance: 重要なのは、総量ではなく『シナプスのバランスの崩壊 (Misbalance)』である。
- Aberrant Structure: Pol-KOではタンパク質が過剰発現しているが、主要なSHANK3は欠落したまま。つまり『材料は多いが、設計図が間違っている』ため、異常な神経回路が形成される。

異常な構造 (Genetics) + 過剰な発現 (Environment) = 重篤なASDフェノタイプ

最終比較：相反する分子と一致する行動

Sal-KO (Hit 1 Only)



Proteins:
全体的に減少



Behavior:
行動障害あり

Pol-KO (Two-Hit)



Proteins:
予期せぬ増加



Behavior:
重度の行動障害

Core Insight: セカンドヒット（環境要因）は、シナプスタンパク質の発現を逆方向へと押しやる。しかし、減少であれ増加であれ『バランスが崩れた状態』は、結果としてASD様行動を引き起こす。

結論と今後の展望

1. 複雑性の理解 (The Complexity of ASD)

ASDの重症度は単一の要因ではなく、遺伝的脆弱性と環境要因の正確な交差によって定義される。ツートヒットモデルはその複雑さを解き明かす鍵である。

2. 治療への糸口 (Targeting the Environment)

遺伝子の改変は困難だが、環境要因（MIAやそれに伴う炎症反応）は操作や介入がしやすい。これは予防的介入や治療アプローチの有望なターゲットとなる。

3. 次なる研究領域 (Next Steps)

「不均衡」なシナプスの正確な機能不全をマッピングするため、アイソフォーム特異的な抗体の開発や電気生理学的な機能解析が求められる。

シナプスのバランスを紐解くことが、ASDスペクトラムの全貌を理解する第一歩である。