九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

分子レベルでみた右脳と左脳の違い

伊藤, 功
九州大学大学院理学研究院生物科学部門 : 准教授

https://hdl.handle.net/2324/18824

出版情報：ブレインサイエンス・レビュー2007, pp.205-218, 2006-12-20. クバプロ
バージョン：
権利関係：

KYUSHU UNIVERSITY

分子レベルでみた右脳と左脳の違い

keywords ▶▶▶ 脳の左右差、ラテラリティー、海馬、シナプス、NMDA受容体、シナプス可塑性

伊藤　功
九州大学大学院理学研究院

脳の高次機能にみられる左右の非対称性（ラテラリティー）は、脳科学の基本概念のひとつとして広く受け入れられている。しかし意外にも、そのような脳の側性化のメカニズムや脳機能におけるその意義に関する分子レベルからの理解は、ほとんど進んでいない。その原因は、*in vitro* の実験で検出可能な左右差が明らかでなかったことにあり、それが分子レベルの研究を困難にしていたためであると思われる。

近年、我々はマウス海馬の神経回路にはNMDA型グルタミン酸受容体サブユニットの非対称なシナプス分布に基づく、機能的・構造的な非対称性が存在することを発見した。これによって *in vitro* の実験を可能にする指標が得られた。本稿では、このような事実を明らかにするに至った経緯や手法、そして今後の展望などについて解説する。

1．脳の左右差研究小史（表1）

1836年、フランスの開業医であったMarc Daxがモンペリエで開かれた医学会において、左脳半球の損傷と失語症の関連を報告した。これが、ラテラリティー研究の始まりであるとされている[1)]。以来160年を超える長い研究の歴史のなかで、左右差研究の手法は大きく変化し、発達し

てきた。Daxの時代は、臨床報告と剖検が研究手段であり、機能と構造を生きた脳で対応づけることはできなかった。

やや時代は飛ぶが、20世紀半ばには分離脳患者を対象とした神経心理学的な研究が始められた。有名なRoger Sperryらの研究もこのころのものであり、現在広く受け入れられている左右差に関する知見の多くが、このころ提案されている。1970年代になって、脳波（EEG）や誘発電位（EP）が左右差研究にとりいれられ、20世紀後半にはさまざまな脳のイメージング技術が発達した。今日では機能的磁気共鳴映像法（fMRI）や光トポグラフィー（OT）などによって生きている脳の活動状態を精密にかつリアルタイムで映像化できるようになっている。

ラテラリティー研究はその手法においては大きく変化し、進歩をとげてきたが、その研究の特色は研究開始当初から一貫しているように思われる。それは、主たる目的が、ある脳の高次機能が左右脳半球のどちらにあるのか、どちらのどの付近にあるのかを明らかにすることにあった点である。言い換えれば、従来の左右差研究は、脳の構造的な非対称性と機能的な非対称性を巨視的なレベルで対応づけることが主たる目的であったといえよう。その一方で、そのような非対称性が“なぜ”生ずるのかといった点に関しては、十分に答えてこなかったように思われる。

これまで、ヒトを対象とした従来の左右差研究の歴史とその特徴を概観してきた。それでは、ヒト以外の動物の脳を対象とした左右差研究は

表1　ラテラリティー研究の歴史

19世紀	臨床報告／剖検
20世紀	神経心理学／分離脳 電気生理学：EEG, EP, MEG
21世紀	脳のイメージング：CT, PET, MRI, fMRI, OT

どうだろうか。研究初期において、明確な左右差を示すのはヒト脳の特徴であると考えられたこともあって、動物の脳の左右差に関しては疑問視する向きがあった。しかし、長年にわたる精力的な研究の結果、今日では動物界に広くみられる現象であることが受け入れられるようになっており、鳥、魚（ゼブラフィッシュ）、げっ歯類などを用いた多くの研究がある[2～7]。ところが、高度な脳の働きに左右差を生みだす原因となるような物質的な違いがあり得るのかどうかについては、ヒトにおいても動物においても今なお明らかでない。

2. 海馬神経回路の非対称性

1）背　景

図1Aはマウスの脳を示している。海馬を灰色で表した。海馬はヒトにおいても動物においても、ある種の記憶の獲得過程において重要であることが知られている。海馬は左右脳半球に1対存在し、両側の海馬は海馬交連（Ventral Hippocampal commissure: VHC）と呼ばれる神経の束によってつながっている。また、海馬のおおまかな神経回路を**図1B**に示した。ここでは、海馬CA3錐体細胞とCA1錐体細胞によって構成され

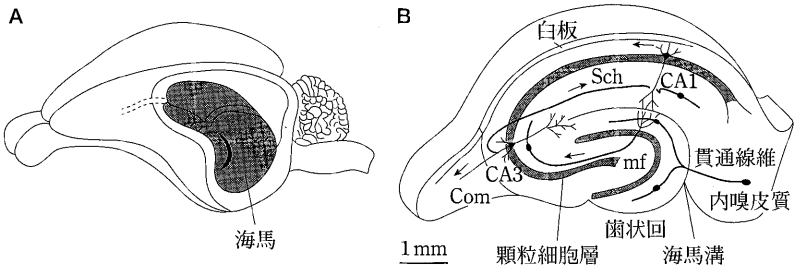

図1　マウスの脳と海馬神経回路の模式図
A：マウス脳の模式図。海馬（灰色）は左右脳半球の図のような位置に1対存在し、両側の海馬は海馬交連でつながっている。
B：海馬の主要な神経回路を示す模式図。Sch：Shaffer側副枝、Com：交連線維。

る神経回路を対象としているので、それを中心に説明する。

海馬CA3錐体細胞の主要な出力はShaffer側副枝と交連線維（commissural fiber）である。Shaffer側副枝は、同側のCA1錐体細胞にシナプスを形成する。一方、交連線維は反対側の海馬へ投射し、CA1およびCA3錐体細胞にシナプスを形成する。これらのシナプスはいずれもグルタミン酸作動性であり、神経終末から放出されるグルタミン酸を受容して機能するさまざまなグルタミン酸受容体がシナプス後細胞に存在する。たとえば、AMPA型のグルタミン酸受容体は基本的なシナプス伝達を担っており、代謝調節型グルタミン酸受容体はシナプス伝達の効率を制御している。さらに、これらシナプスにおいてさまざまな働きを行っているのがNMDA型グルタミン酸受容体である。

NMDA受容体の著しい特徴は、機能的にも構造的にもきわめて多様性に富んでいる点であろう[8]（**表2**）。NMDA受容体は海馬シナプスの長期増強（LTP）や長期抑制（LTD）などのシナプス可塑性の発現に重要であることが知られている。シナプスの可塑的な性質は海馬が関与する学習や記憶の獲得に重要なシナプスの性質であることが明らかになっている。また、NMDA受容体は初期発達段階でのシナプス形成にも関与している。このような生理的機能のみならず、この受容体は病理的な状況下において神経細胞死を誘導することも知られている。

NMDA受容体はζサブユニットとεサブユニットからなるヘテロオリゴマーとして機能していると考えられている。ζサブユニットはNR1サブユニット、εサブユニットはNR2サブユニットとも呼ばれる。εサブユニットには4種類の異なるサブタイプが存在し、それらは脳内における発現部位や発現時期が異なることから、NMDA受容体は脳内の部位により、また発達段階により異なるサブユニット構造をとり得ると考えられている。たとえば、成熟マウスの海馬にはζ1、ε1およびε2サブユニットが発現しているが、ε3やε4サブユニットの発現はみられない。また、ζ1およびε2サブユニットは胎生期初期から成熟個体にいたる

表2　NMDA受容体の特徴

機能的多様性 　シナプスの可塑性（LTP）→ 記憶 　シナプス形成 　神経細胞の病理と細胞死
構造的多様性 　ζ（NR1） 　ε1～ε4（NR2A～2D）

まで発現されているが、ε1サブユニットは胎生期には発現がみられず、生後急速に発現されるいわばadult型のサブユニットである。このような事実から、NMDA受容体は脳内の部位により、また発達段階により、異なるサブユニット構造をとり得ると考えられているのである。しかし残念なことに、NMDA受容体が実際にどのようなサブユニット構造をしているのかは現在明らかでなく、1分子のNMDA受容体にいくつのサブユニットが含まれているのかも確定されていない。

2）発　見

このような背景のなかで、我々はシナプスにおいて実際に機能しているNMDA受容体のサブユニット構造を明らかにするとともに、NMDA受容体の多様性の生理的意義を知りたいと考えて研究を開始した。このような目的の実験を行うには、性質や種類が異なるさまざまなシナプスが存在しているような状況を避け、単一な種類の入力によって構成される1種類のシナプスに対して分析を行う必要があった。ところが、通常の海馬スライスを用いてこの条件を満たす実験を行うことはきわめて困難である。なぜなら、**図2**に示したように、海馬錐体細胞はその頂上樹状突起にも基底樹状突起にも、同側および反対側からの入力をともにうけているので、これらのうちどちらか一方を選択的に刺激することは事

実上不可能だからである。

この問題を克服するために、我々は生きているマウスの海馬交連を切断することによって反対側入力を除去（denervation）する手術方法を開発した。このような手術（Ventral Hippocampal Commissure Transection: VHCT）をうけたマウス（VHCT マウス）では、反対側入力が確かに切断され、術後5日目までにはその機能も完全に失われていること、しかし同側入力シナプスは正常に機能していることが解剖学的および生理学的に確認された[9]。これによって、同側入力のみからなる海馬スライスを得ることができるようになった。

我々はVHCT マウスから調整した海馬スライスを用いて、NMDA受容体を介したシナプス後電流（NMDA EPSC）の薬理学的解析、シナプス可塑性の生後発達の遅速、NMDA受容体サブユニットの生化学的定量、またε1サブユニットのノックアウトマウスを用いた生理学的・解剖学的解析などを行った。その結果、成熟マウスの海馬には性質の異なる2種類のシナプスが存在することがわかった。ひとつは、NMDA受容体ε2（NR2B）サブユニットの分布が多く、シナプス可塑性の生後発達が早いシナプス（ε2 dominant シナプス）であり、もうひとつはε2サブユニットの分布が少なく、シナプス可塑性の生後発達が遅いシナプス（ε2 non-

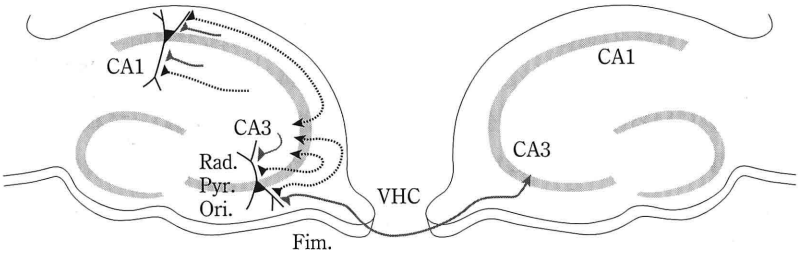

図2　海馬錐体細胞への主要な入力
点線は同側入力を、実線は反対側入力を示す。VHC：海馬交連、Fim：fimbria、Rad：放線層、Pyr：錐体細胞層、Ori：多形細胞層。

dominant シナプス）である。さらに、これら2種類のシナプスが左右の海馬錐体細胞上に非対称に配置されていることが明らかになった[9, 10]（**図3**）。

図3では左海馬の錐体細胞とその軸索を黒線で、右海馬のそれらを灰線で示し、直線は同側入力を、波線は反対側入力を表し、黒丸でε2 dominant シナプスを、白丸でε2 non-dominant シナプスを示した。まず通常のマウス（naive マウス）の海馬では、これら2種類のシナプスが左右どちらの海馬においても錐体細胞の頂上樹状突起、および基底樹状突起にともに配置されているために、回路の非対称性を検出することは困難である。しかし、VHCT マウスでは反対側入力が除去されているため、同側入力によって構成されるシナプスの特性と2種類のシナプスの非対称な配置がはっきりと現れる。また、VHCT マウスと手術を行っていない通常のマウスを比較することで、反対側入力は同側入力とは逆の非対称性をもっていることもわかった。

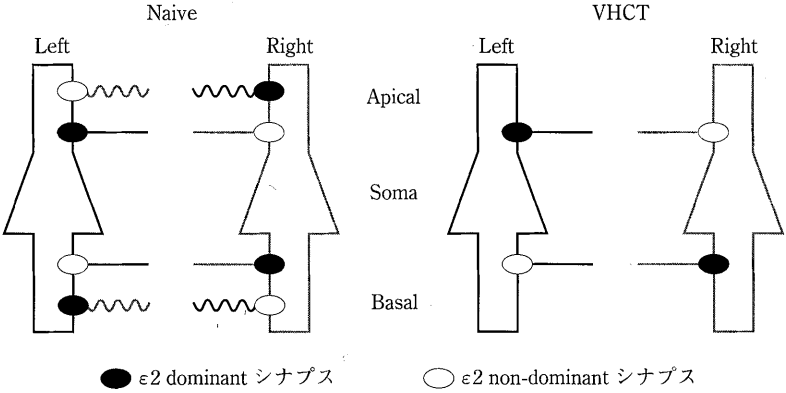

図3　海馬神経回路の非対称性
左の錐体細胞とその軸索を黒線で、右のそれらを灰線で示した。直線は同側入力を、波線は反対側入力を表している。Naive：手術をしていないマウス、VHCT：VHCT マウス。Apical：頂上樹状突起、Soma：細胞体、Basal：基底樹状突起。

この回路にはおもしろい特徴がある。まず、左錐体細胞からの入力（黒線）によって構成されるε2 dominantシナプス（黒丸）は左右どちらの海馬においても頂上樹状突起に形成されている。一方、右錐体細胞からの入力（灰線）によって構成されるε2 dominantシナプス（黒丸）は、左右どちらの海馬においても基底樹状突起に形成される。ε2 non-dominant（白丸）の配置はこの逆になっている。

この様子を強調するために、入力を中心にこのモデル（**図4A**）を書き直したのが**図4B**である。**図4B**では、シナプス後細胞は左右どちらの海馬に存在してもかまわないので、中央に灰色で表した。左のCA3錐体細胞からの入力は、頂上樹状突起にε2 dominantシナプス（黒丸）を、基底樹状突起にε2 non-dominantシナプス（白丸）を形成する。一方、右からの入力は頂上樹状突起にε2 non-dominantシナプス（白丸）を、基底樹状突起にε2 dominantシナプス（黒丸）を形成する。この事実は、左右の錐体細胞は海馬神経回路の形成に関連して互いに異なる性質をもってい

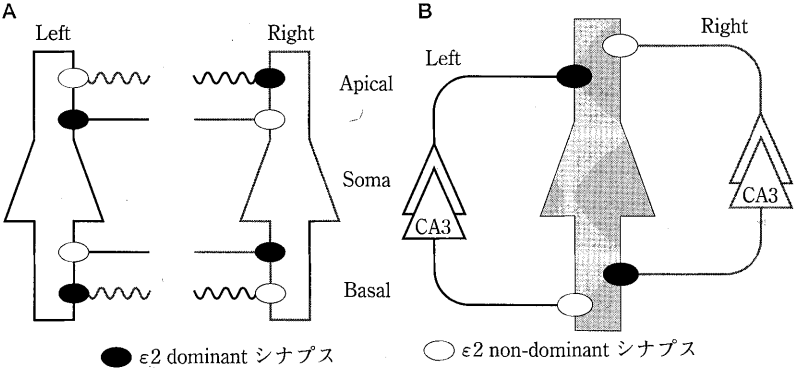

図4　海馬神経回路の非対称性を表す2通りの表現（口絵カラー参照）
A：シナプス後細胞を中心とした表現（図3と同様）。
B：入力を中心とした表現。この場合、シナプス後細胞は左右どちらにあってもかまわないので、真ん中に灰色で表した。この表現では同側入力、反対側入力の区別もない。その他はAと同様。

ることを示唆している。また、単一の錐体細胞の頂上樹状突起と基底樹状突起も異なる特性をもっているに違いない。すなわち、非対称な海馬の神経回路を構成するためには、脳の左右および神経細胞の上下という、少なくとも2種類の位置情報が必要であると考えられる。さらに、シナプス後細胞は特性の異なる2種類のシナプスの特異的な配置を手掛かりとして、入力シグナルの起源が脳の右にあるのか左にあるのかを知ることが可能であるかもしれない。

我々は、NMDA受容体に対する生理学的な興味からこの研究を始めた。そして偶然、海馬神経回路の非対称な性質に気づき、結果的に脳の左右差の研究分野にわけいることになった。しかし、我々の研究は従来のラテラリティー研究とは異なる特徴をもっているように思われるし、また我々の結果がただちに脳の左右差の研究に分子基盤を与えるものでもないだろう。そこで次に、従来の左右差研究と比較しつつ我々の研究の特徴について考えてみたい。

3) 従来の研究との比較

先に述べたように、従来の左右差研究は脳のある高次機能が左右の脳のどちら側にあるのか、どちらのどの付近にあるのかを明らかにすることを主たる目的としていた。一方、脳にはなぜそのように非対称性が存在するのか、非対称性はどのようにして形成されるのか、といった疑問には十分に答えてこなかった。それは、*in vitro*の実験で脳の左右を示す指標が明らかでなかったために、分子レベルの研究が困難であったことに原因があるように思われる。

一方、我々の結果は、左右の非対称性は高度な脳の機能のみにみられるのではなく、比較的単純な脳神経回路の基本的な機能と構造のなかにも、きちんと存在していることを示している。そして、この非対称性は、NMDA受容体ε2サブユニットのシナプス分布やNMDA受容体が関与するシナプス機能として計測することができることから、初めて*in vitro*

実験の指標が明らかになった。さらに、脳はその構造的な階層性（神経細胞、シナプス、ネットワークそして左右脳半球のような）の各レベルで、さまざまな非対称性をもち得ることを示している。これらが、我々が明らかにしたことの意味であり、我々の研究の特徴であろう。

このような知見に基づき、今後どのようなことを明らかにすべきだろうか。またそれは可能だろうか。

3. 今後の研究 — その方向性

1) 解明すべき問題

第1に、我々が明らかにした分子レベルの非対称性が脳の高次機能の非対称性にどのように関連しているのかを明らかにする必要がある。次に、脳の非対称性はいつ、どのようにしてつくられるのか、それはどのようにして維持されているのか、その仕組みを知る必要がある。非対称性の形成機構とその維持機構は同じか、あるいは異なるメカニズムなのかも重要な問題であろう。そして、非対称性の形成や維持に関与すると思われる脳の左右や、神経細胞の上下を示す位置情報の実体を明らかにすることも重要である。

このように、分子レベルからの脳の左右差研究はようやくその緒についたばかりの段階であり、知り得た事実に比べて明らかにすべき事柄のほうがずっと多いというのが実情である。それでは、それらの解明に向けて、どのような研究、アプローチが可能であろうか。ここでは、そのひとつの試みとして最近行った実験を紹介したい。

2) iv マウスを用いたアプローチ

左右の非対称性は脳だけがもつ特別な性質ではない。たとえば、我々の胃や心臓は体の左側にあり、左右の肺はその大きさや形状が異なっている。このように、我々の内臓は体軸に関して非対称に配置されている。この位置的非対称性を形成する分子機構に関する研究は、近年大きな進

歩をとげ、関与する多くの遺伝子も明らかになっている[11, 12]。そこで、内臓器官の左右軸形成に異常を示す変異マウスとして知られるivマウスを用い、その海馬神経回路を分析してみることにした。

マウス内臓器官の左右軸形成は発生初期、繊毛の回転運動によってnodeに発生する層流(nodal flow)の影響で、nodalの発現が胚の左側で一過性に高まることから始まることが知られている。ivマウスはこの繊毛運動を引き起こすモータたんぱく質(dynein)をコードする遺伝子に変異をもつため、繊毛が回転できず、体軸の形成機構が正常に働かない。このため、ホモ接合型のivマウスからは内臓逆位と正位のマウスが1対1の確率で生まれる[13]。

ivマウス海馬神経回路の特徴を、海馬シナプスNMDA EPSCの薬理学的特性、シナプス可塑性の生後発達など野生型マウスの解析と同様の指標を活用して分析を行った。その結果、驚いたことに、内臓正位、逆位ともにホモ接合型のivマウスでは、海馬神経回路の左右の非対称性が消失していることが明らかになった(**図5**)。さらに、この非対称性の消失

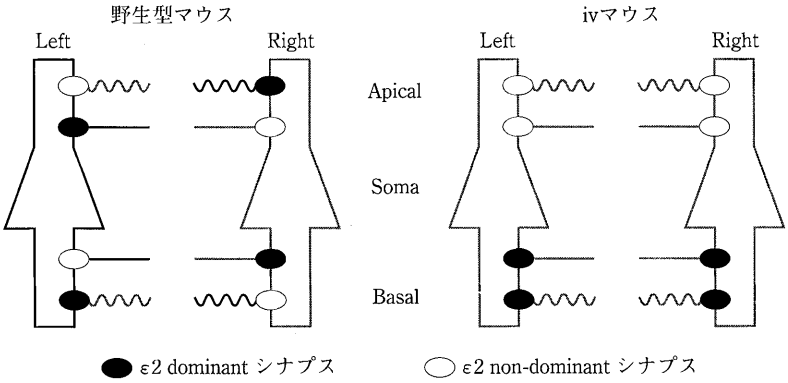

図5　野生型マウスとivマウスの海馬神経回路
ivマウスでは左右の非対称性が消失しているが、錐体細胞の上下の非対称性は維持されている。

は左海馬を現す性質が発現されなくなったために、両側がともに右海馬の性質を示すように変化したためであると考えられた。**図6**のように、野生型マウスでは左のCA3錐体細胞からの入力は、頂上樹状突起にε2 dominantシナプス（黒丸）を、基底樹状突起にε2 non-dominantシナプス（白丸）を形成する。一方、右からの入力は頂上樹状突起にε2 non-dominantシナプス（白丸）を、基底樹状突起にε2 dominantシナプス（黒丸）を形成する。ところがivマウスでは、左CA3錐体細胞からの入力は頂上樹状突起にε2 non-dominantシナプス（白丸）を、基底樹状突起にε2 dominantシナプス（黒丸）を形成することがわかる。これは右CA3錐体細胞の性質である。ivマウスでは、あたかも左海馬が失われ、両側の海馬がともに右海馬の性質を示すように変化しているかのようにみえる。しかし、ivマウスにおいても神経細胞の上下の非対称性は正常であることから、正常な非対称性をもつ神経回路は、脳の左右および神経細胞の上下という、少なくとも2種類の独立した位置情報に基づいて形成されるとする我々の考えは、支持される。

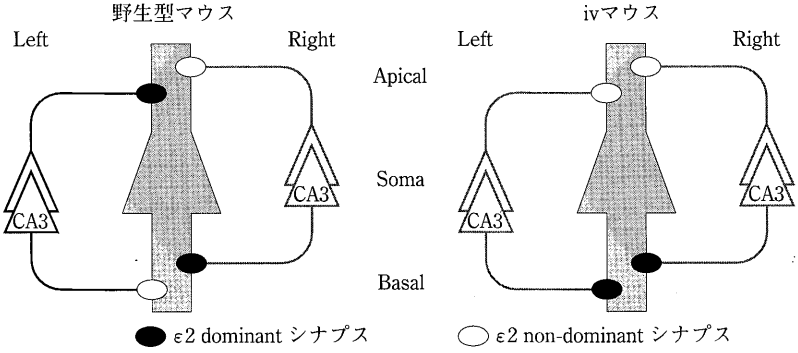

図6　ivマウスでは“左”の性質が消失している
海馬神経回路の入力を中心とした表現で野生型マウスとivマウスの神経回路を比較した。ivマウスでは左脳を表す性質が消失し、両側の海馬がともに右の性質を示している。

また、異なる2種類の位置情報のうち、その片方だけ（左右の非対称性のみ）が消失しているivマウスは、脳の左右差の意義を行動学的に解析する場合、最適の特性をもった実験動物であると思われる。さらに、ivマウスの結果は内胚葉由来の組織（内臓）と外胚葉由来の組織（脳）では、左右差の形成機構が異なっていることを示している。

おわりに

我々は、脳の左右差の研究に明確な分子基盤を確立したいと考えている。そのためには、分子レベルから行動レベルまで一貫した研究が可能な実験系を確立する必要がある。さまざまな系統が存在し、多様な研究手法が利用できるマウスは、左右差研究のモデル動物として優れた性質をもっている。動物実験の成果がヒト脳の研究に活かされようとする今日にあって、ヒトの脳を対象として始まったラテラリティー研究は、むしろ *in vitro* の実験やその結果に基づく動物実験により分子基盤を強化・確立することこそ、今必要とされている。

謝　辞

本稿で紹介した研究は、私の研究室の川上良介（現在、生理学研究所所属）、加藤裕一郎および生理学研究所の重本隆一教授、篠原良章研究員、Wu Yue 女史との共同研究である。また、本研究に助成をいただいた（財）ブレインサイエンス振興財団に深謝します。

参考文献

1) Springer S, Deutsch G: "Left Brain, Right Brain" 4th ed. (WH Freeman and Company, New York,1993)
2) Roger L, Andrew R: "Comparative vertebrate lateralization" (Cambridge Univ. Press, Cambridge UK, 2002)
3) Hugdahl K, Davidson R: "The asymmetrical brain" (MIT press, Massachusetts, 2003)
4) Halpern ME, Liang JO & Gamse JT: *Trends in Neurosci*. **26**, 308-313, 2003

5) Aizawa H, Bianco IH, Hamaoka T, et al.: *Current Biology* **15**, 238-243, 2005
6) Cowell PE,Waters NS & Denenberg VH: *Laterality* **2**, 221-232, 1997
7) Lamendola NP & Bever TG: *Science* **278**, 483-486, 1997
8) Cull-Candy S, Brickley S & Farrant M: *Current Opinion in Neurobiol.* **11**, 327-335, 2001
9) Kawakami R, Shinohara Y, Kato Y, Sugiyama H, Shigemoto R & Ito I: *Science* **300**, 990-994, 2003
10) Wu Y, Kawakami R, Shinohara Y, Fukaya M, Sakimura K, Mishina M, Watanabe M, Ito I & Shigemoto R: *J. Neurosci.* **25**, 9213-9226, 2005
11) Hamada H, Meno C, Weatanabe D & Saijoh Y: *Nature reviews* **3**, 103-113, 2002
12) Tanaka Y, Okada Y & Hirokawa N: *Nature* **435**, 172-177, 2005
13) Layton WM: *J. Heredity* **67**, 336-338, 1976

伊藤　功（いとう・いさお）
九州大学大学院理学研究院生物科学部門　助教授。
1986年島根医科大学大学院医学研究科博士課程修了。医学博士。
同年生理学研究所特別協力研究員（日本学術振興会特別研究員）、87年中外製薬探索研究所研究員を経て、90年より現職。