

総 説

分子・回路レベルから見た齧歯類脳の左右差について

篠 原 良 章

山梨大学医学部解剖学システム生物学

要 旨：脳機能に左右差があることは多くの人が知っているが、利き腕を決定する因子でさえ、最近になってようやく少しずつ分かってきたところであり、体になぜ左右差があるのか、という左右差の本質的な意義に関してはまだ分かっていないことが多い。また、哺乳類で最も良く使われているモデル動物であるマウスやラットでは、脳の左右差の存在自体がほぼ考慮されておらず、左右の脳を区別せず研究が行われている。脳の左右差が意識されている動物は霊長類以上である。私は長年齧歯類を用いた脳の左右差の研究に取り組んできており、現時点まででこの分野で発表できた論文の概要を以下に記す。

キーワード 脳の左右差, 哺乳類, 遺伝要因と環境要因

1 CA3-CA1 シナプスの左右差の発見

海馬回路は主として歯状回・CA3 領域, CA1 領域の 3 領域からなり、嗅内皮質から受けた興奮性の投射を歯状回→CA3→CA1 と 3 つの興奮性シナプスを経て、また嗅内皮質へ返すという単純な構成をしている。CA1 には嗅内皮質からの直接投射も入ってくるが、入力層が CA3 からの投射が入ってくる層と明確に異なっているため、当総説では触れない。

これら主たる 3 領域のうち、CA3-CA3 は recurrent network があることが知られており、また、CA3-CA3 投射の中には反対側への投射があることも知られている。一方で、CA3-CA1 の投射も両側性であり、CA3 領域の錐体細胞は両側の CA1 錐体細胞に投射する。この CA3 から反対側海馬への軸索は海馬采を経て (ventral hippocampal commissure (VHC)) 腹側海馬交連という部位を通ることも知られている。この反対側への投射はほぼ半分近くを占めるため、

CA1 から見ると反対側と同じ側の CA3 の軸索投射が混ざった状態になる。

この VHC を外科手術で切断してもマウスやラットは生きているため、その状態（つまり、同側投射のみになった状態）で CA3-CA1 の NMDA 電流を海馬スライスで測定したところ、左右差が検出された。具体的には NMDA 成分のうち、NR2B(GRIN2B) 阻害剤が左右で効き目に差が見られた。これは九州大学の川上先生と伊藤先生らによる成果である。一般に NMDA 受容体は postsynaptic density にあるため、抗体反応が難しい。私は、この共同研究を持ちかけられた際、VHC を切断したマウスからシナプスタンパクだけを生化学的に精製してイミュノプロットングを行えばこの差が検出可能であると考え、NMDA 受容体 NR2B サブユニットの左右差を検出した¹⁾。

さらに、左右差があるのは錐体細胞のシナプスのみであり、介在細胞に入る興奮性シナプスには左右差がないことも示した。シナプス蛋白は可溶化が難しいため、従来の免疫電顕法ではこの差を証明できないことも示した²⁾。

引き続き研究を行っているうちに、私は

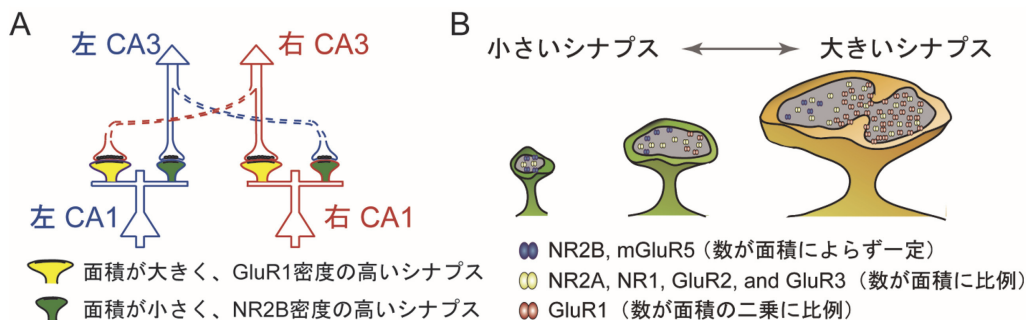


図1. A) 海馬 CA3-CA1 シナプスの非対称性
B) シナプス面積と受容体サブユニット数の関係

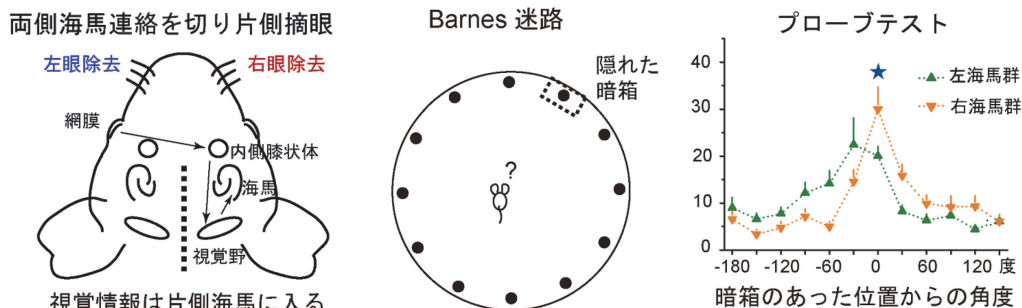


図2. 左右海馬の空間認知能力の差
プローブテストで0度の位置に長く留まるほど、空間記憶能力が正確であることになる。

AMPA 受容体の GluR1(GluR1) サブユニットが NR2B と逆の左右差を持つこともイミュノプロットングで発見した。当時 GluR1 に対する選択性の高い阻害薬がなく、この現象を他の手段で追試するのは難しかったが、シナプス面を直接露出し標識する電顕法 (SDS-FRL) では、この方法で GluR1 と NR2B の量的逆相関関係は左右海馬だけでなく、単一シナプスレベルでも見られることを示した。

そしてさらなる形態観察により、この海馬の左右差に本質的な役割を果たしているのはシナプスの大きさであり、受容体の左右非対称分布はその結果として生じていることも示した³⁾ (図1)。CA3-CA1 のシナプス左右差は、プレシナプス側の CA3 が左右どちらにあるかで決定される³⁾。

なお、これらの研究は外国のグループが追試を行っており、スライスをを用いた光遺伝学で海馬の可塑性に左右で差があること、また、光遺伝学を使った行動実験でも左右海馬に差が見られることを報告している。

2 マウス行動実験での海馬機能の左右差

海馬左右差の生体への意義を調べるため、海馬の左側、右側のみに視覚入力が入るようなマウスを手術で作成し、海馬の空間学習の優劣を左右で比較した (図2)。すると、右海馬に視覚情報が入るマウスの方がより長い間正しいプラットフォームの位置に留まることから、マウスでもヒトと同様、空間記憶では右海馬が優位であることを示した⁴⁾。マウスではほぼ9割の視

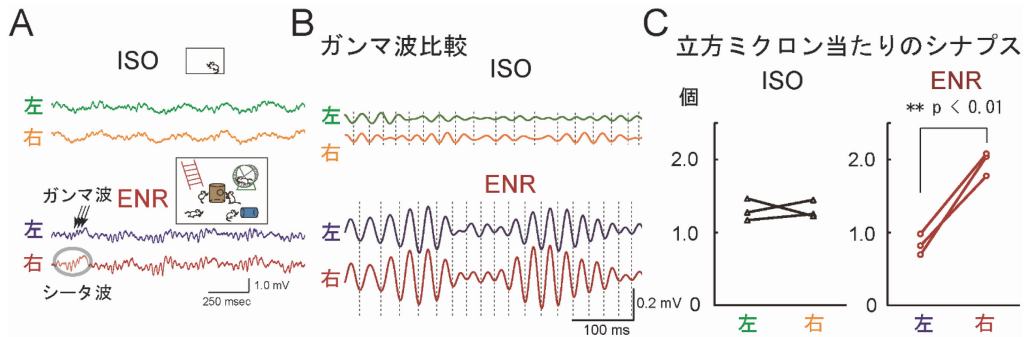


図3. 隔離飼育ラット (ISO) と豊かな環境飼育ラット (ENR) での脳波解析
ラット海馬から θ 波を抽出し (A), θ 波と同時に出る γ 波を左右で比較すると右優位であった (B)。なお、シナプス数も右で ENR ラットでは優位となっていた。 (C) 左側 ENR 群では、むしろシナプス数は ISO 群より減っていた。

覚情報が反対側の第一次視覚野で処理されることが分かっているため、片眼を摘出し、VHCと脳梁の後部を切断したマウスを使って行動実験を行った。この動物では、摘除された側と同じ側の海馬で空間情報が処理されることになるため、右眼摘除群と左眼摘除群を比較することで、左右の海馬の空間認知能力を比較できる。ヒトでは、ロンドンのタクシードライバーでは、右海馬が左側より大きくなっているという古い報告があり、ロンドン是非常に道路が複雑な街であるため、空間記憶のための負荷がかかるタクシードライバーでは右海馬が大きくなった、すなわち右海馬がヒトでも空間認知にとって重要であるとされている。つまり、この実験は、それと同様の現象がマウスでも見られるかどうかを検証した。図2の通り、マウスでも右眼摘除群の方が正確な空間認知能力を示し、右海馬の優位性が示された。

3 ラット海馬の機能と形態の左右差

海馬の神経細胞の集団活動を左右で比較し、評価する手法としては、脳波測定が最も簡便な方法である。そこで、両側海馬 CA1 から同時に脳波活動を測定した。とくに、活動依存的な脳への影響を知るため、離乳後4週間、一匹

で飼育 (ISOLated; ISO) するラットと、玩具などを入れ多頭飼育するラット群 (ENRICHed; ENR) との γ 波 (脳波中 35-50 Hz の成分) を比較した。 γ 波は海馬活動期 (θ 期) に現れ、シナプス入力を反映していると考えられている。すると、ENR ラットでは γ 波の振幅 (パワー) が ISO ラットより顕著に大きくなり、かつ右側の振幅が左側より大きくなった (A, B)。そして、 γ 波が左右で同期する (コヒーレンスの上昇) ようになった (B)。つまり、経験による刺激によって、左右海馬は協調しながらも右優位になるように役割を分担することになる。解剖的な要因を探るため電顕観察を行ったところ、最も γ 波の左右差の大きい放射状層中央部では、右側錐体細胞シナプス密度が左側の約2倍に増加していた (C)⁵⁾ (Shinohara *et al.*, *Nat Commun* (2013)) (図3)。

4 海馬に左右差が生じる原因について

海馬シナプスの研究を行ってきた頃から、自分たちが研究を行っている海馬回路の非対称性は遺伝プログラミングによって決まっているのか、それとも神経活動依存的に左右差ができてくるのかということには議論があった。私はマウスの自然変異で、ヒトでのカルタゲナー症候

群と似た症状, つまり左右軸がランダムになる *iv* マウスがいることを知っていたため, このマウスを用いた実験を提案した⁶⁾。このマウスでは心臓が右にあるか左にあるかに関わらず脳は「右型」になったため, 遺伝子プログラムにより左右軸ができていくことになる。ところが, 3 の実験では環境依存的に左右差が生じることが示唆されている。この現象をさらに良く見ると, 遺伝子の方は *presynapse* 側, つまり CA3 が決定因子で CA3-CA1 シナプスの大きさに左右差が生じる。また, 環境因子の方は *postsynapse* 側, つまり CA1 側が決定因子で CA3-CA1 シナプスの数に左右差が生じている。このように, 海馬回路の左右差は環境因子と遺伝要因の双方が作り出していることになる。

終わりに

しばらく私は脳の左右差の仕事から遠ざかっていたが, 2022 年に山梨大でラボを持ち, 脳の左右差についての研究を再開した。豊かな環境の実験の結果から, 脳になぜ左右差があるのかについての回答としては, 「左右で分業した方が効率的に脳が機能するのであろう」という仮説を持ってはいるが, まだまだ分かっていないことが多い。最近では, 共同研究で環境刺激

によって発現する遺伝子に左右差があることも分かっている。これからの研究生活を通じて, この分野に今後とも貢献したいと考えている。

引用文献

- 1) Kawakami R, Shinohara Y, Kato Y, Sugiyama H, Shigemoto R, *et al.*: Asymmetrical allocation of NMDA receptor epsilon2 subunits in hippocampal circuitry. *Science*, 300(5621): 990–994, 2003.
- 2) Wu Y, Kawakami R, Shinohara Y, Fukaya M, Sakimura K, *et al.*: Target-cell-specific left-right asymmetry of NMDA receptor content in schaffer collateral synapses in epsilon1/NR2A knockout mice. *J Neurosci*, 25(40): 9213–9226, 2005.
- 3) Shinohara Y, Hirase H, Watanabe M, Itakura M, Takahashi M, *et al.*: Left-right asymmetry of the hippocampal synapses with differential subunit allocation of glutamate receptors. *PNAS*, 105(49): 19487–19502, 2008.
- 4) Shinohara Y, Hosoya A, Yamasaki N, Ahmed H, Hattori S, *et al.*: Right-hemispheric dominance of spatial memory in split-brain mice. *Hippocampus*, 22(2): 117–121, 2012.
- 5) Shinohara Y, Hosoya A, Hirase H: Experience enhances gamma oscillations and formation of interhemispheric asymmetry in the hippocampus. *Nat Commun*, 4: 1652, 2013.
- 6) Kawakami R, Dobi A, Shigemoto R, Ito I: Right Isomerism of the Brain in Inversus Viscerum Mutant Mice. *PLOS One*, 3(4): e1945, 2008.