

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 5月10日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2009～2012

課題番号：21300125

研究課題名（和文） 脳の左右差の形成機構と生理的意義の解明

研究課題名（英文） A study for the generation mechanism and physiological relevance of left-right asymmetry of the brain

研究代表者

伊藤 功 (ITO ISAO)

九州大学・大学院理学研究院・准教授

研究者番号：20183741

研究成果の概要（和文）：

脳の構造的・機能的非対称非対称性がどのようにして形成されるのか。また脳の様々な非対称性は、機能的にどのような意味があるのかを明らかにすることを目的として研究を行った。我々は、免疫系の機能分子が非対称な脳神経回路の形成に重要であることを明らかにするとともに、脳の非対称性に異常を持つ変異マウスが、空間記憶の保持において著しく劣ることを明らかにした。

研究成果の概要（英文）：

How is brain asymmetry generated? What is the meaning of brain asymmetry in higher-order brain functions? To address these fundamental questions, we conducted electrophysiological and behavioral studies using several strains of mutant mice. We found that a protein, known to be important in cellular immunity, was critical for the generation of asymmetrical neuronal circuitry in the brain. The transgenic mice lacking this protein showed deficits in the retention of spatial memory.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	3,900,000	1,170,000	5,070,000
2010年度	3,500,000	1,050,000	4,550,000
2011年度	3,500,000	1,050,000	4,550,000
2012年度	3,500,000	1,050,000	4,550,000
年度			
総計	14,400,000	4,320,000	18,720,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：神経科学・神経科学一般

キーワード：分子・細胞神経科学、脳の左右差、海馬

1. 研究開始当初の背景

左右の非対称性（ラテラルリティ）は脳の高次機能における基本的な特性として広く知られている。しかし意外にも、脳の左右差を生み出す仕組みや、脳機能における非対称性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、分子レベルでの研究が極めて困難であったことに起因する。近年我々は、マウス海馬の神経回路に NMDA 受容体 NR2B(ϵ 2)サブユニットの非対称な分布に基づく構造的・機能的非対称性が存在することを明らかにした (Science, 2003, J. Neurosci., 2005)。さらに内臓に左右の逆位を示すミュータントマウス (*i v* マウス) では、内臓の正位・逆位に関わらず、脳の左右差が消失し左右の脳半球がともに右脳の性質を示す (右側異性) ことを明らかにした (PLoS ONE, 2008)。これにより、内臓と脳では左右差の形成機構が異なることが明らかになるとともに、NR2B サブユニットの非対称分布は、脳の非対称性に関する異常を検出する鋭敏かつ定量的な指標であることが改めて示された。

2. 研究の目的

上記の成果をもとに、本研究では海馬神経回路の左右差形成に関与するいくつかの遺伝子を同定し、その役割を明らかにするとともに、海馬神経回路の非対称性に異常を持つマウスの行動や海馬の θ 波の特性を解析することによって、脳の構造的非対称性の生理的意義を明らかにすることを目的として実験を行った。

3. 研究の方法

本研究は生理学、海馬 θ 波計測および行動解析等の手法を得意とする 3 研究者の密接な連携のもとに実施した。伊藤功 (九州大学) は生理学的解析を担当するとともに、研究全体を統轄した。渡辺茂 (慶応義塾大学) は行動解析を分担した。坂田省吾 (広島大学) は海馬 θ 波計測と解析を担当した。研究全体の流れは、まず特定の遺伝子をノックアウトしたマウスを用いて、その海馬神経回路を生理学的に解析し、神経回路の非対称性に異常を持つノックアウトマウスを選出した。次にこれ等マウスの行動ならびに海馬 θ 波を解析することによって脳の構造的な異常と高次機能における異常の関連を解析した。

4. 研究成果

① *i v* マウスを用いた行動解析。

上に述べたように、*i v* マウスでは脳の左右差が消失し、左右の脳半球がともに右脳の性質を示す (右側異性) (PLoS ONE, 2008)。そこで、このような左右差の異常が脳の高次機能にどのように影響するかを調べるために、乾燥型迷路および遅延非見本合わせ課題を用いて *i v* マウスを評価した。その結果 *i v* マウスは長期記憶の正確さ、および短期記憶の保持において劣っていることが明らかになった (PLoS ONE, 2010, 雑誌論文⑥)。

② 脳の非対称性における免疫系機能分子の重要性。

我々は、免疫系において抗原の提示に重要な MHC クラス I (MHCI) の構成因子である β 2 マイクログロブリン (β 2m) をノックアウトしたマウス (β 2mKO マウス) を用いて生理学的解析を行った。その結果、 β 2mKO マウスの海馬では ϵ 2 -nondominant 型のシナプスが消失して全てのシナプスが ϵ 2 -dominant 型に変化し、海馬神経回路の非対称性が完全に失われている事が明らかになった。この事実は、非対称な海馬神経回路の形成に MHCI が関与している可能性を強く示唆するとともに、免疫系タンパク質の中樞神経系における新たな非免疫的機能を示している。これ等の結果はすでに国内外の学会において報告し、高い評価を受けるとともに現在論文を投稿中である (担当、伊藤)。

③ β 2m ノックアウトマウスの行動解析。

β 2mKO マウスの空間認知をタッチスクリーンのついたオペラント実験装置で検討した。その結果、左右の位置の弁別自体は野生型マウスとほぼ同様に学習できるが、位置の遅延非見本合わせでは全く学習が出来なかった。このノックアウトマウスは視力、明度弁別とも障害がないので、空間情報の短期的保持に特化した障害を持つと考えられる (担当、渡辺)。さらに、坂田等は *i v* マウスを用いて海馬 θ 波の解析を開始し、無拘束マウスから安定に θ 波を計測する技術が確立された (担当、坂田)。これによってこれまで手つかずであった、脳の非対称性に関するネットワークレベルの解析を手がけることが可能になった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計6件)

- ① Sakimoto, Y., Hattori, M., Takeda, K., Okada, K. & Sakata, S., Hippocampal theta wave activity during configural and non-configural tasks in rats.、Experimental Brain Research, 225, 2013、177-185 査読有り
- ② Sakimoto Y, Okada K, Hattori M, Takeda K, Sakata S.、Neural activity in the hippocampus during conflict resolution, Behavioural Brain Research, 237, 2013、1-6 査読有り
- ③ Inoue, N., Watanabe, S.、Mice recognize the center of an enclosure.、Behavioral Processes, 91, 2012、141-144 査読有り
- ④ Watanabe, S.、Utsuki, N、Effects of ischemia on spatial learning in mice.、CARLS Series of Advanced Study of Logic and Sensibility, 5, 2012、7-14 査読有り
- ⑤ Sagata N. Ito I. (他10名)、Comprehensive behavioural study of GluR4 knockout mice: implication in cognitive function、Genes Brain and Behavior, 9、2011、899-909 査読有り
- ⑥ Goto K, Kurashima R., Gokan H, Inoue N., Ito I., Watanabe S.、Left-right asymmetry defect in the hippocampal circuitry impairs spatial learning and working memory in *iv* mice.、PLoS ONE、5, 2010、e15468 査読有り

[学会発表] (計28件)

- ① Sakimoto, Y. & Sakata, S.、A comparison of hippocampal theta activity between configural and non-configural tasks.、16th biennial scientific meeting of the International Society for Comparative Psychology、2012年9月12日、Spain (Jaen)
- ② I. Ito、Major histocompatibility

complex class I molecules regulate asymmetry in hippocampal circuitry、16th biennial scientific meeting of the International Society for Comparative Psychology、2012年9月12日、Spain (Jaen)

- ③ 川原愛子、伊藤 功 (他9名)、MHCクラス1は海馬の非対称性形成に関与する、第35回日本神経科学大会、2012年9月19日、名古屋
- ④ 川原愛子、伊藤 功 (他5名)、MHC-Iは海馬神経回路の非対称性形成に関与する、第89回日本生理学会大会、2012年3月29日、松本市
- ⑤ 伊藤 功、マウス海馬の左右非対称性第153回獣医学会学術集会 2012年3月27日、埼玉
- ⑥ I. Ito、Molecular Asymmetry in Mouse Hippocampal Circuitry、THE INTERNATIONAL SOCIETY FOR COMPARATIVE PSYCHOLOGY、2010年5月21日、兵庫

[図書] (計1件)

- ① Watanabe, S.、Comparative Cognition: Experimental Exploration of Animal Intelligence、What” and “Where” analysis and flexibility in avian visual cognition、2013、387、Oxford University Press.

[その他]

ホームページ等

<http://seibutsu.biology.kyushu-u.ac.jp/~neurosci/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

伊藤 功 (ITO ISA0)

九州大学・大学院理学研究院・准教授

研究者番号：20183741

(2) 研究分担者

渡辺 茂 (WATANABE SHIGERU)

慶応義塾大学・文学部・教授
研究者番号：30051907

(3) 研究分担者

坂田 省吾 (SAKATA SHOUGO)
広島大学・総合科学研究科・教授
研究者番号：50153888