

令和 5 年 6 月 12 日現在

機関番号：13201
研究種目：基盤研究(C) (一般)
研究期間：2020～2022
課題番号：20K06851
研究課題名(和文) 右利き・左利きを制御する脳内メカニズムの解明

研究課題名(英文) Brain mechanism controlling righty and lefty

研究代表者

竹内 勇一 (Takeuchi, Yuichi)

富山大学・学術研究部医学系・助教

研究者番号：40508884

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、鱗食魚をモデルとして、捕食行動の左右性の責任部位、発達プロセス、分子遺伝基盤を調べた。

鱗食魚は、鱗食経験に応じて襲撃方向の好み(利き)が強化される。学習する機会があればいつでも利きは確立できるのか、鱗食未経験の幼魚・若魚・成魚を用いて分析した。どの時期の魚も、初めは左右からランダムに獲物を襲ったが、幼魚は経験を重ねるごとに、生まれつきの顎の形に対応した側から襲撃するようになり、最終的に8割が利きを獲得、若魚も5割は利きを獲得できた。一方、成魚は実験を繰り返してもランダムなままで、1匹も利きを獲得しなかった。つまり、利き獲得には発達初期における鱗食経験が必須であると実証した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

鳴禽類の歌やヒトの言語は、発達初期に限定された学習により急激に上達する。今回の結果から、魚類の利きも同様に、特定の時期における経験学習に依存して獲得されることが初めて分かった。鱗食魚の利きは非常に明瞭で、それを制御する入力から出力までの脳神経系が想定できる。今後は、利き獲得の感受性期に関わる脳内制御機構を解明したいと考えている。

研究成果の概要(英文)：In this study, I investigated the neuronal mechanism, developmental processes, and molecular genetic basis responsible for the laterality of predatory behavior in scale-eating fish.

The scale-eating fish shows an enhanced preference for the attack direction in response to scale-eating experience. We analyzed the effects of scale-eating experience on the prey fish attack side preferences of juvenile, young, and adult fish. However, as juveniles and young fish gained more experience, they began to attack from the side corresponding to their asymmetric jaw, and eventually 80% of the juveniles and 50% of the young fish acquired a dominant side. On the other hand, the adult fish remained random after repeated experiments, and none of the adult fish acquired an asymmetric jaw shape. This is the first demonstration of the sensitivity phase for acquiring a behavioral laterality during predation, which requires experience with scale-eating in the early stages of development.

研究分野：神経行動学

キーワード：左右性 脳の左右差 学習 感受性期 捕食行動 魚類

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

学術的背景: 行動の左右性は、ヒトを含む多くの動物で見られ、それらは脳の左右差から生まれる。左右の脳は高度に機能分化しており、その機構解明は脳科学上の重要な課題の一つである (Rogers & Andrews 2002)。そのような脳の左右差は、脊椎動物で保存された特徴である。近年、視床上部、特に手綱核を中心として (Chou et al. 2016)、脳の回路構造や行動に対する損傷効果が左右非対称な点に注目が集まり始めた。一方、利きを司る脳内制御機構の解明は、神経回路の複雑さや定量解析など研究戦略の難しさから、ほとんど手がつけられていない。同様に、利きの発達過程や遺伝基盤の理解についても不十分である。すなわち、「利き」は身近な現象ながら多くの謎が残されている。

進化の実験室として有名なタンガニカ湖には、他の魚の鱗をはぎ取って食べる鱗食魚 *P. microlepis* が生息する。彼らは口部形態が非対称で、捕食行動に著しい左右性を示す (Hori, *Science* 1993)。すなわち、左顎の大きな「左利き個体」は獲物の左体側を、右顎の大きな「右利き個体」は右体側の鱗を好んで狙う。このような個体ごとに著しく偏った捕食行動は、それを制御する神経ネットワークの構成や細胞自体に左右非対称性の存在を強く示唆する。

学術的「問い」: 特筆すべきことに、鱗食時の屈曲運動は後脳のマウスナー(M)細胞で駆動される逃避時の屈曲運動に酷似しており、鱗食・逃避それぞれの状況で共通回路が用いられている可能性が高い。したがって、M細胞入出力系のどこかに、行動の左右性の制御機構が存在すると考えられる。以上より、鱗食魚を利用すれば、「左右性行動がどのような神経機構・発達過程・分子基盤で統御されるのか」を体系的に明らかにすることが可能である。

2. 研究の目的

本研究では、鱗食魚の左右性行動に関する回路素子・発達過程・遺伝基盤を調べ、右利きと左利きの脳差異をニューロンレベルで明らかにすることを目的とする。具体的には、【1】捕食行動に関与する脳領域の同定および神経構造と活動の左右差を、神経解剖学的解析と組織学的解析から明らかにする。【2】片眼視野を一時的に欠損させた鱗食魚を用いて、襲撃方向の偏りの経時変化を調べることで、左右性の「臨界期」と「可塑性」を明らかにする。【3】右利き・左利きの左右半脳の遺伝的変異をゲノムレベルで解明するためにRNA-Seqを行い、利きと対応した発現量の左右差を示す遺伝子群を同定する。

3. 研究の方法

【1】捕食行動の左右性を司る神経構造・機能解析

1. 屈曲運動の左右性に関与する最も可能性の高いニューロンは、後脳に左右一対あるM細胞である。M細胞をTexas Redで逆行性染色し、細胞体の大きさ、樹状突起の長さ・広がり方を左右で比較する。脳はVisikol処理で透明化することで、精密な3次元構築を行い比較・評価する。
2. 捕食時における脳内神経活動を調べるため、神経活動に伴って発現する初期応答遺伝子 (*c-fos*, *egr1* など)、およびリン酸化リボソームタンパク質 (pS6) を組織学的に検出する。とりわけ、M細胞を含む後脳網様体脊髄路ニューロン群の活動性と左右差を解析する。

【2】左右性獲得の感受性期と可塑性

繁殖で得た様々な発達段階の鱗食魚で捕食実験を繰り返し、左右性の強化の感受性期を突

き止める。また、鱗食魚が獲物に接近し襲撃の構えをした後、最終的に鱗を狙うときは、片眼(利き眼)だけを用いる。利き眼の視覚を失うと、鱗食行動にはどのような変容が生じるか？その影響には、発達段階での臨界期が存在するのか？を調べ、生得的および経験依存的に獲得される利きの成立機構を理解する。具体的には(a)成魚の片眼をメタノールで一過性に損傷させ、利き眼視野消失による非利き側からの鱗食行動に与える影響を調べて、利き眼と左右性の「可塑性」を検討する。つぎに、(b)左右性定着前の幼魚初期での視覚欠損実験から、「臨界期」の有無を検討する。

【3】利き関連遺伝子の探索

1. 鱗食魚は利き側から襲撃時に最大のキネティスを発揮するため、右利き・左利きの脳神経系は、互いに鏡像関係にあると示唆される。ここでは、先天的な利きに対して発現する遺伝子と鱗食経験に応じて発現する遺伝子の両方を同定することを目的として、左右半脳から RNA を抽出し RNA-seq を行う。捕食行動の利き(襲撃方向の偏り)は、幼魚期の鱗食経験に応じて生じるため、鱗食経験個体と未経験個体の比較から、非対称性を示す遺伝子群を検出する。

2. 脳の左右差は、魚類から哺乳類に至るまで保存された必須の特徴である。魚類では間脳の手網核の研究が豊富だが、他の脳領域の左右差の理解はほとんど進んでいない。そこで、ゲノム情報が開示されているゼブラフィッシュ、メダカ、イトヨを用いて、右脳もしくは左脳に特化した発現を示す遺伝子を同定し、種間での相同性を解析する

4 . 研究成果

本研究では、【2】左右性獲得の感受性期と可塑性について、大きな進展があった。

鱗食魚 *P. microlepis* を世界で初めて人工繁殖し、生得的な利き及び発達段階および経験が利きの獲得に果たす役割を調べた。その結果、運動能力の左右差がわずかながら生得的に存在することに加えて、鱗食を開始する「幼魚期」の鱗食経験によって襲撃方向と運動能力の利きが著しく強化されることが見出された。「若魚期」ではその学習能力が大幅に減少し、「成魚期」から始めた鱗食経験では利きが全く現れないことから、利きの獲得には感受性期があることを初めて実証した(図1)。さらに、「若魚期」では鱗食経験によって獲物への接近速度が増加するという、発達に伴って新たな捕食スキルが獲得されることも明らかにした(Takeuchi et al. *Sci Rep* 2022)。鱗食魚の実験系を発展させることで解明された利き発達に関する全体像は、朝日新聞(2022. 1. 14)で紹介されるなど一般社会でも注目を集めた。

これまでの鱗食魚を用いた利き研究について、“Lateral Asymmetry in Animals: Predator-Prey Interactions, Dynamics, and Evolution (Ecological Research Monographs)” の本の中で一章担当して執筆した(Behavioral laterality in the scale-eating cichlid fish: detailed movement, development, and neuronal mechanisms)。さらに、Zoological Science の特集号の招待論文で、利き発達について総説論文を発表した(Takeuchi *Zool Sci* 2023)。

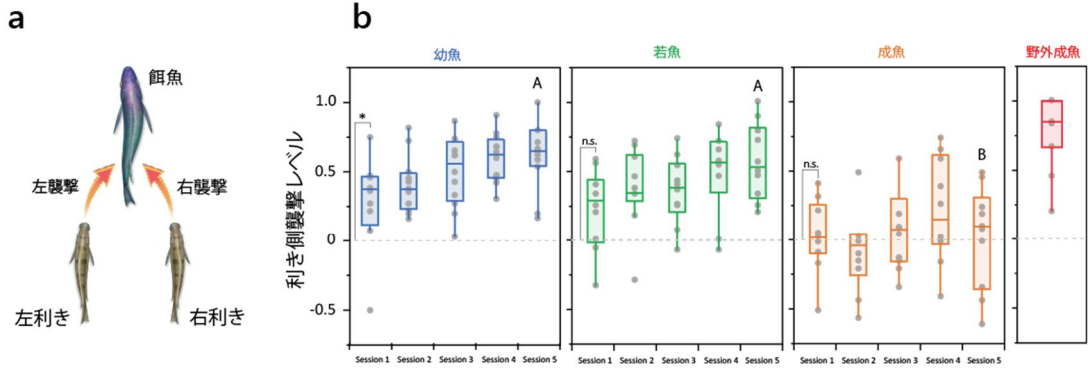


図 1. a. 口部形態の利きと獲物に対する襲撃方向の関係。 b. Session 1~5における利き側からの襲撃レベル。Session 1では、幼魚のみランダムより有意に高い値を示した。これは幼魚が襲撃方向に生得的な利きをもつことを意味する。幼魚と若魚は実験回数とともに利き側襲撃が増えたが、成魚ではそのような関係性が見られなかった。結果的に、Session5では成魚よりも幼魚は5.8倍、若魚は6.2倍も利き側から襲撃した。右端は野生成魚の値を示す(Takeuchi et al. 2012)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Yuichi Takeuchi, Yuna Higuchi, Koki Ikeya, Masataka Tagami & Yoichi Oda	4. 巻 12
2. 論文標題 Experience-dependent learning of behavioral laterality in the scale-eating cichlid <i>Perissodus microlepis</i> occurs during the early developmental stage	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 723
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-021-04588-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Yuichi Takeuchi	4. 巻 40
2. 論文標題 Developmental Process of a Pronounced Laterality in the Scale-eating Cichlid Fish <i>Perissodus microlepis</i> in Lake Tanganyika	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Zoological Science	6. 最初と最後の頁 160-167
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2108/zs220078	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 竹内勇一、樋口祐那、渡邊貴樹、小田洋一
2. 発表標題 鱗食魚 <i>Perissodus microlepis</i> の捕食行動に重要な利き眼
3. 学会等名 日本生態学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 丸林菜々子、八杉公墓、小田洋一、竹内勇一
2. 発表標題 摂食経験に応じて変化するタンガ ニイカ湖産鱗食魚の捕食行動と下顎骨形態
3. 学会等名 日本生態学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 樋口祐那、池谷幸樹、田上正隆、小田洋一、竹内勇一
2. 発表標題 鱗食魚における利きの成立過程と発達段階依存的な捕食スキルの獲得
3. 学会等名 日本動物学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 竹内勇一、小田洋一
2. 発表標題 鱗食魚の利き獲得における発達依存的な効果
3. 学会等名 日本動物行動学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 竹内勇一、小田洋一
2. 発表標題 鱗食性シクリッドにおける捕食行動の利き獲得に関わる学習と発達依存性
3. 学会等名 日本生態学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 竹内 勇一、樋口 祐那、池谷 幸樹、田上 正隆、小田 洋一
2. 発表標題 鱗食性シクリッドの利き獲得に必要な発達初期の経験学習
3. 学会等名 日本神経科学学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 竹内勇一、樋口祐那、中川芽依、渡邊貴樹、小田洋一
2. 発表標題 鱗食性シクリッドには利き眼がある
3. 学会等名 日本生態学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 丸林菜々子、八杉公基、小田洋一、竹内勇一
2. 発表標題 鱗食性シクリッドにおける左右性の可塑的变化
3. 学会等名 日本生態学会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Michio Hori, Satoshi Takahashi (Editor)	4. 発行年 2022年
2. 出版社 Springer Nature Singapore	5. 総ページ数 295
3. 書名 Lateral Asymmetry in Animals: Predator-Prey Interactions, Dynamics, and Evolution	

〔産業財産権〕

〔その他〕

https://www.inamori-f.or.jp/210820 https://www.inamori-f.or.jp/en/210820 https://www.asahi.com/articles/ASQ1G44W7Q1GULBJ005.html https://www.chunichi.co.jp/article/405264 https://www.asahi.com/articles/ASQ2S6WGBQ210HGB011.html https://www.asahi.com/articles/DA3S15185926.html?iref=pc_rensai_long_273_article https://www.yomiuri.co.jp/science/20220408-0YT1T50323/ https://www.fnn.jp/articles/-/350685 https://www.chunichi.co.jp/article/467246

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	北野 潤 (Kitano Jun)		遺伝子解析のサポート。

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関