

(様式 3)

平成23年度学融合推進センター学融合研究事業 成果報告書

研究テーマ名称	脳の左右非対称性：その生理的意義と発生学および進化的側面
応募事業区分	公募型共同研究
申請代表者氏名	重本 隆一

○ 研究状況報告

我々が発見した脳の左右非対称性である海馬シナプスの入力依存的非対称性の生理的意義を調べるために、分離脳モデルマウスに空間学習を行わせ、c-Fos 発現を海馬で解析した。驚いたことに右脳を主に使うマウスだけでなく左脳を主に使うマウスにおいても海馬では右脳優位な c-Fos 発現が歯状回において見出された。左脳を主に使うマウスでは、第一次視覚野や上丘においては確かに左側で優位な c-Fos 発現が認められたので、それが認められなかった内嗅皮質を中心として左右の優位性の逆転が起こっていることが考えられる。さらに、内臓の左右逆位や海馬 CA1 シナプスにおける右側化が起こっている iv 変異マウスで同様の実験を行ったところ、驚いたことに野生型と全く同じパターンを示すことが分かった。この結果は、iv 以外にも脳の左右非対称性を決めている因子が存在し、空間記憶の右優位性はそれらの因子で規定されている可能性を示唆している。

○ 当該事業年度において達成された研究成果

本事業年度はMHC classIが細胞膜に発現しない変異マウスを用いて非対称性が完全に失われていることを見出した（現在投稿中）。この結果は、シナプス可塑性やNR2Bの拮抗薬に対する反応性などの電気生理学的解析と電子顕微鏡を用いた入力側依存的シナプス非対称性の形態学的解析の両方で確認された。このことは、本来免疫系で働いていると考えられている本分子群が神経結合の左右非対称性に必須の分子であることを初めて証明したものである。今後はMHC classIと結合していると推定されるシナプス前部のPirBに注目するほか、いくつかの関連分子のノックアウトマウスを使って、シナプスサイズの左右非対称性を調べる。また蛋白質レベルではこれらの分子について、実際に左右入力の違いによるシナプス局在の相違が認められるかどうかを、preembedding法やレプリカ標識法などの免疫電子顕微鏡法で解析する。また、同定された分子を個々の神経細胞でウィルスや電気穿孔による遺伝子導入によって操作し、形態学的な左右非対称性指標を解析する。

○ 本研究を基に発表した論文と掲載された雑誌名等のリスト（論文があれば添付）

Shinohara Y, Hosoya A, Yamasaki N, Ahmed H, Hattori S, Eguchi M, Yamaguchi S, Miyakawa T, Hirase H, Shigemoto R. Right-hemispheric dominance of spatial memory in split-brain mice. *Hippocampus*. 2012 22(2):117-21.

(様式 3)

平成 24 年度学融合推進センター学融合研究事業 研究成果報告書

研究テーマ名称	脳の左右非対称性：その生理的意義と発生学および進化学的側面
応募事業区分	事業枠①(C)「公募型共同研究」
申請代表者氏名	重本 隆一

○ 研究状況報告

この事業では、我々が発見した入力側依存性の海馬シナプスの形態とグルタミン酸受容体サブユニット密度の左右差を指標として、脳の左右非対称性の生理的意義と発生学および進化学的側面を調べることを目標としている。平成 24 年度は、この左右非対称性を失っている遺伝子変異マウス *beta2 microglobulin* ノックアウトマウスを見つけ、電気生理学的および形態学的に解析した。また、別の指標として分離脳モデルマウスで新規環境を探索させたあと歯状回に発現する *c-fos* に右脳優位性があることを見出し、これが *beta2 microglobulin* ノックアウトマウスでは、失われていることを見つけた。

○ 当該事業年度において達成された研究成果

MHC classI を細胞膜上に発現させるために必須の *beta2 microglobulin* がされているノックアウトマウスでは、海馬錐体細胞の放射状層におけるシナプスに発現している NMDA 型グルタミン酸受容体サブユニット *GluN2B* が、入力側に関わらず野生型の左側入力シナプスと同様の高密度型となっており、シナプスやスパインのサイズにも左右差はないことが分かった。以前に発見していた右側入力型のみになっている *iv mutant* マウスとは異なり、放射状層と上昇層での非対称性も消失していた。一方、分離脳モデルマウスでの *c-fos* 発現の右優位性は、*iv mutant* では野生型と全く同様に認められたが *beta2 microglobulin* ノックアウトマウスでは、非対称性が失われていた。これらの結果は、脳の左右非対称性には、LR dynein と MHC classI 分子の両方が必須の分子として関与しているものの、それらが同じ経路上にある上流と下流の要素ではなく、LR dynein とは別の左右非対称性決定要因が存在していることを示している。また、LR dynein の関与が初期発生において内臓の左右非対称性を決定しているのと同様に、右から左への一方向性 nodal flow を介して脳の入力側依存性左右差の形成に関与しているのか、あるいは別の場所に発現している LR dynein によって非対称性を作るために right isomerism となっているのか、を調べるため阪大の浜田研で nodal のノックアウトマウスに node 特異的に nodal をレスキューしたマウスを作成していただき、同様の解析を行っている。

○ 本研究を基に発表した論文と掲載された雑誌名等のリスト（論文があれば添付）

現在、一報が改訂中、もう一報が投稿間近であるが、発表した論文はなし。