



## 脳の左右差形成ではたらく免疫タンパク質を発見

(脳の左右差を生み出すメカニズムの解明へ大きな一歩)

### 概要

九州大学大学院理学研究院の伊藤功准教授のグループは自然科学研究機構生理学研究所の重本隆一教授、深田正紀教授らとの共同研究によって、脳神経回路が左右非対称性になるように作り上げられるとき、ある種の免疫タンパク質が重要な働きをしていることを明らかにしました。右脳と左脳の違いを生み出すメカニズムの解明へ向けて大きな一歩となる発見です。

本研究成果は、2013年10月1日、英国科学誌『The Journal of Physiology』に掲載されます。(DOI:10.1113/jphysiol.2013.252122)

### 背景

私たちの身体は左右非対称に形成されています。例えば、胃や心臓は身体の左側にあり、左右の肺はその大きさや形が異なります。また、私たちの脳は左右の半球に分かれており、左半球は言語や論理的思考において、右半球は音楽や直感的思考において重要な働きをすることなどがよく知られています。最近の研究によって、内臓器官を身体の左右適切な位置へ非対称に配置する分子機構が詳しくわかってきました。しかし、脳の構造や機能に左右差を生み出すメカニズムに関してはまだほとんど知られておらず、それを分子レベルで研究すること自体、非常に困難だと考えられていました。

本研究グループは、マウスの海馬(※1、図2)を用いた研究から、その神経回路には記憶の形成に重要な働きをする分子(NMDA受容体NR2Bサブユニット、※2)が非対称に分布することによって、神経回路の構造や機能が左右非対称になることを明らかにしました(図3)。これを手がかりとして、脳の左右差を生み出す機構を分子レベルで研究することが可能になりました。今回本研究グループは、この神経回路の非対称性を生み出すメカニズムで大切な働きをする分子を探索し、その一つを突き止めました。

### 内容

研究グループが目にしたのは、臓器移植で拒絶反応などを起こすしくみに関係する主要組織適合性複合体(major histocompatibility complex: MHC)と呼ばれる免疫タンパク質の一種、MHC-1(※3、図4)。MHC-1は、私たちの身体を構成する細胞の中で作られているタンパク質の一部と結合して細胞表面に現れ、自分自身のものではない異常なタンパク質が作られていないことを免疫担当細胞に伝える働きをしています。このしくみは、例えばウイルスなどが侵入して体内で自分自身のものとは異なるタンパク質が作られた時、速やかに異常事態の発生を免疫担当細胞に伝え、感染された細胞を破壊する防御機構として大切です。しかし臓器移植などでは、この防御機構が自分自身のものとは異なる移植臓器を異物として認識し、これを排除しようとして拒絶反応をひき起こすことにもなります。このように、MHC-1は免疫系の高度な分子識別能力に関連する重要な表面タンパク質としてよく知られていました。ところが最近、MHC-1が脳神経細胞にも発現していることが分かってきました。研究グループはMHC-1が関与する高度な分子識別機構は、非対称な神経回路の形成においても重要ではないかと考えました。そこで、MHC-1を構成するサブユニットタンパク質( $\beta 2m$ )の遺伝子を欠損させ、MHC-1の機能を失わせた遺伝子改変マウスの海馬神経回路を調べたところ、神経回路の非対称性が完全に失われていることがわかりました。

野生型マウスの海馬には、記憶の形成に重要な働きをする分子(NMDA受容体NR2Bサブユニット)の分布が多いシナプス(黒丸のシナプス)(※4シナプス、図5)とその分布が少ないシナプス(白丸のシナプス)の2種類が存在します。これら2種類のシナプスが、左右どちらの海馬からの入力を受けているか、および神経細胞の上部または下部どちらの樹状突起に作られるかに依存して、神経回路内に非対称に配置されています(図3、図6)。ところがMHC-1機能不全マウスでは白丸のシナプスが消失して、全てが黒丸のシナプスに変化し、その結果神経回路の非対称性が完全に消失していることがわかりました。これにより、脳の左右差の形成には神経細胞のシナプスに存在するMHC-1が必須であることが分かりました(図6)。

## ■今後の展開

今回の発見により、脳の左右差を生み出すしくみに関して、はじめて具体的な手がかりが得られました。この結果をもとに、左右差を生み出す分子機構の解明がさらに進むことが期待されます。また、本研究グループはすでに、左右の脳がともに右脳の性質（右側異性）を示す突然変異マウス（iv マウス）を見だし、このマウスの学習能力や記憶の保持能力が劣っていることを明らかにしています。今回新たに脳の非対称性を完全に消失している MHC-1 機能不全マウスが得られたことから、このマウスの学習能力を調べ、それを iv マウスや野生型マウスと比較することによって、左右非対称な脳の構造にどのような異常があると、脳の高次機能にどのような異常が現れるかなど、脳の構造的異常と機能的異常の関連性が明らかになるでしょう。さらに、このような研究を積み重ねることによって、脳の左右差の意味を深く理解し、将来は脳の左右差の異常によって発症する疾患の発見とその治療なども可能になるでしょう。

## 【用語解説】

### （※1）海馬

ヒトやマウスが新しいことを記憶する時に重要な働きをする。  
左右脳半球に一对存在する脳領域。（図1，2）

### （※2）NMDA受容体NR2Bサブユニット

NMDA受容体は神経伝達物質受容体の一種であり、記憶の形成に重要な働きをすることが知られている。NR2BサブユニットはNMDA受容体の重要な構成タンパク分子である。NMDA受容体はシナプスに存在している。

### （※3）主要組織適合性複合体（major histocompatibility complex：MHC）

2つのサブユニット（ $\alpha$ 鎖と $\beta$ 2m鎖）から成るタンパク質であり、細胞内で合成されたタンパク質の断片（およそ10個のアミノ酸を含むペプチド）と結合して三量体として細胞表面に出現する。ペプチド断片を免疫担当細胞に提示し、ウイルスなどの侵入を常に監視する役割を担っている。（図4）

### （※4）シナプス

神経細胞同士の接合部位。シナプス前細胞から放出された神経伝達物質はシナプス後細胞の受容体と結合し情報を伝える。（図5）

## 【論文】

“ Neuronal major histocompatibility complex class I molecules are implicated in the generation of asymmetries in hippocampal circuitry ”

Aiko Kawahara, Shotaro Kurauchi, Yuko Fukata, José Martínez-Hernández, Terumi Yagihashi, Yuya Itadani, Rui Sho, Taiichi Kajiyama, Nao Shinzato, Kenji Narusuye, Masaki Fukata, Rafael Luján, Ryuichi Shigemoto, Isao Ito.  
*The Journal of Physiology*. (DOI:10.1113/jphysiol.2013.252122)

## 【和文題名】

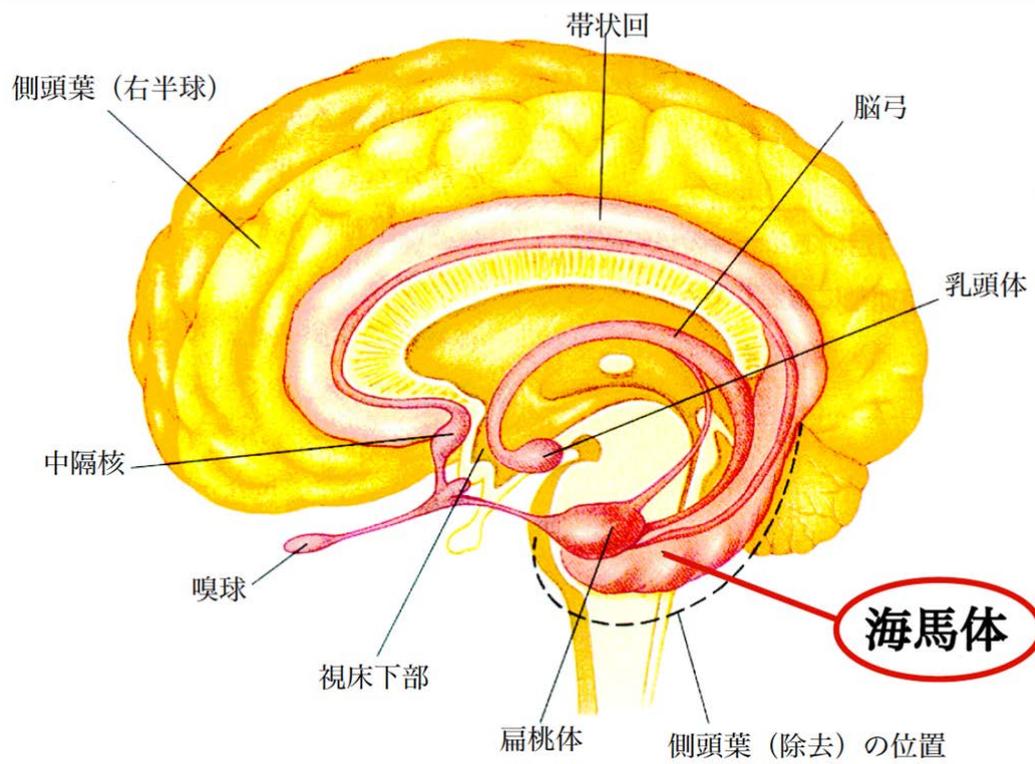
“主要組織適合性複合体クラス1分子は海馬神経回路の非対称性形成に関与する”

### 【お問い合わせ】

九州大学院理学研究院 准教授  
伊藤 功 (いとう いさお)  
電話：092-642-2631  
FAX：092-642-2645  
Mail：[isitosc@kyushu-u.org](mailto:isitosc@kyushu-u.org)

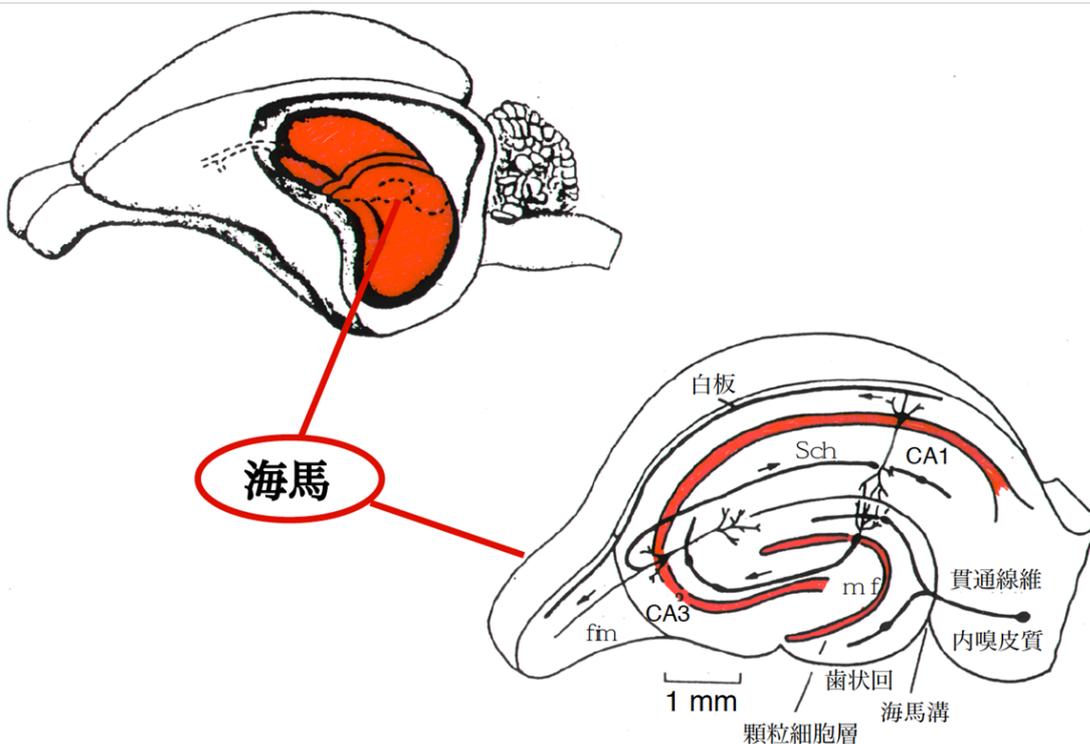
# ヒト脳の模式図

図1



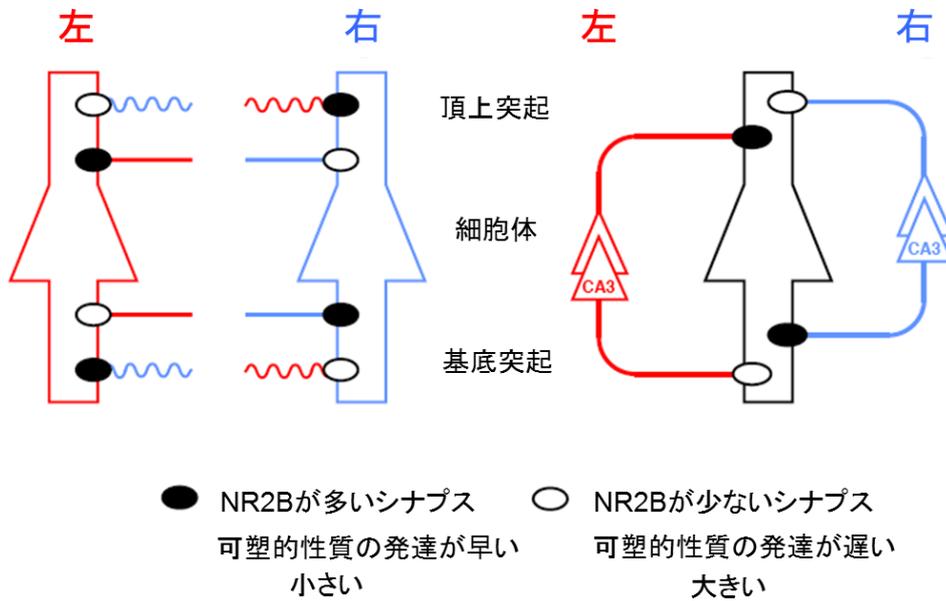
# マウス脳の模式図

図2



# 海馬神経回路の非対称性 (模式図)

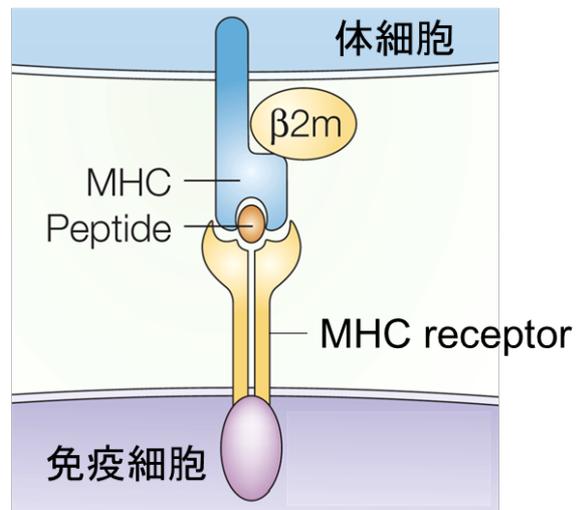
図3



# MHC-1

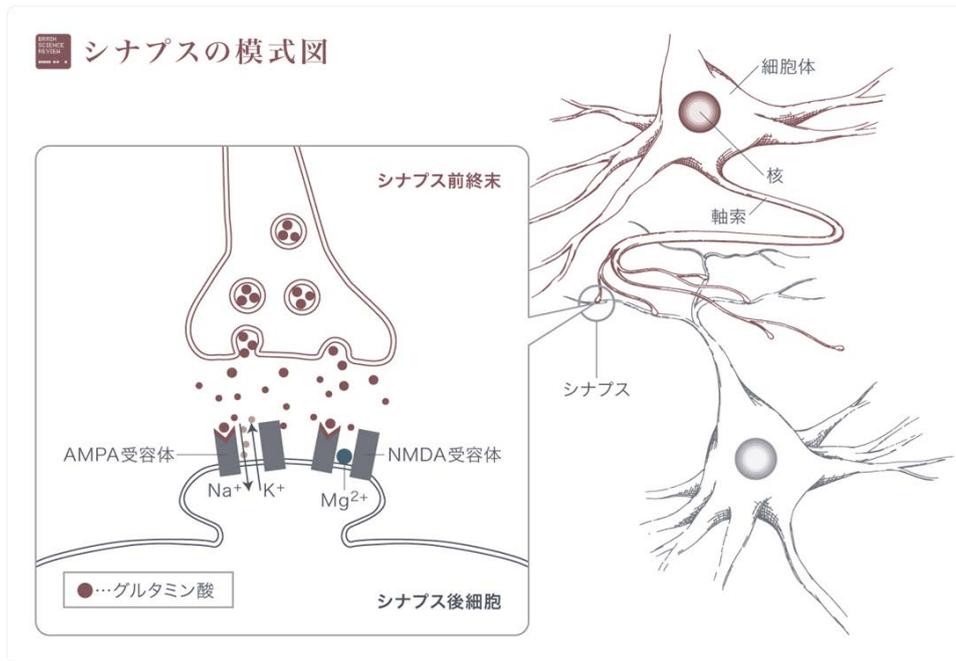
図4

- ・全ての有核細胞に発現
- ・免疫系: 内因性抗原を提示
- ・脳: 神経の発達、成熟、可塑性に関与



# シナプスの模式図

図5



# 海馬神経回路の模式図

図6

