



## 右脳と左脳、 分子レベルで その非対称性を探る

西村尚子 (サイエンスライター)

月本佳代美

一見、左脳と右脳は対称に見えるのに、なぜその役割や構造に差があるのだろうか？ 最近、ゼブラフィッシュの脳で、左右非対称な構造の発生過程が初めて解明された。また、マウスの海馬でも、シナプスの受容体や生理機能からのアプローチが進んでいる。分子レベルでの最新の研究成果を報告する。

世の中には眉唾ものの科学情報があふれているが、その1つに、「右脳人間」「左脳人間」というものがある。右脳人間なるものはひらめきや直感にすぐれ、左脳人間は理屈屋で理論的な思考を好むというものだ。言語機能を担う領域（言語中枢）が左側の脳のある領域に局在していることが知られるようになり、言語処理が不可欠な「理論だった思考」は左脳でなされ、それ以外のもの（つまり、直感的な認知やひらめき）は右脳でなされるとの勝手な解釈がひとり歩きした結果のようだ。

今、こうした俗説とは別に、左右の脳の構造や機能の違い、すなわち「脳の非

対称性」が生物学的なテーマとして検討され始めている。

### 自然界にあふれる対称と非対称

そもそも、脳はなぜ左右に分かれているのか？ 一見、左脳と右脳は対称に見えるのに、構造や機能になぜ非対称性が生じるのか？ 「こうした問いに、私たちは確固たる答えを何も見いだしていないが、脳が左右に分かれていることや機能が左右のどちらかに偏っていること自体は不思議なことではなく、ごく自然なことだと思う」。理化学研究所脳科学総合研究センター神経分化修復機構研究グループ・

グループリーダーの岡本仁博士と、東京大学大学院総合文化研究科助教授の酒井邦嘉博士は、ともにそうコメントする。

たしかに、ヒトの体には対称性と非対称性が混在している。目、耳、肺、脚などは左右対称に対を成すが、心臓は左側、胃は右側に偏っている。手は左右対称についているが、ほとんどのヒトでは、右手が利き手になっている。左右にこだわらずに対称・非対称についてみると、動物の体は、受精卵というたった1つの細胞が、自分とまったく同じ細胞2つに分かれる「対称分裂」と、自分と同じ細胞1つと自分とは異なる（分化した）細胞

1つに分かれる「非対称分裂」の両方を繰り返すことで作られることに気づく。

1980年代、こうした繰り返しと変形による体の発生プランが、生物種を越えて広く保存された特定の遺伝子群（ホメオティック遺伝子）によってもたらされるものであることが明らかにされた。現在では、左右の対称性と前後軸（どちらが頭で、どちらが尻かを定める軸）からなる基本プランが、さまざまな遺伝子の発現の度合いによって微調整され、対称性と非対称性を合わせもつ体を作り上げると考えられている。

対称性と非対称性が混在する傾向は、動物の体だけにとどまらない。例えば、アミノ酸の立体構造には、L体（Levorotatory form: 左型）とD体（Dextrorotatory form: 右型）があり、両者は互いに鏡に映した関係にある（ただし、生体内のアミノ酸のほとんどはL体で、D体はごくわずかしが存在しない）。アサガオの双葉は左右対称だが、つるは右巻きのみで、左巻きは存在しない。台風はほぼ円形の対称的な形をしているが、渦の巻き方は北半球では反時計回りだが、南半球は時計回りである。つまり、自然界全体に、対称性と非対称性があふれているといえるようなのだ。

### 脳の疾患に始まる非対称性の研究

左右の脳の非対称性は、19世紀半ば以降、ヒトの脳損傷や脳疾患と言語障害との関連をもとに研究され始めた。脳は大きく、大脳、小脳、脳幹に分けられるが、言葉通り大脳の容積が圧倒的に多く、その表面は神経細胞の層から成る大脳皮質で覆われている。大脳皮質はさらに前頭葉、側頭葉、頭頂葉、後頭葉に分けられ、それぞれが構造や機能のちがいに基ついてさらに細かい領域に区分される。まず、1861年にフランスの脳外科医であるブローカが、言語障害の患者の多くは左側の前頭葉付近に損傷を受けていることに気がついた。そして、そこに言語機能を司る中枢（ブローカ野）があるのではないかと考えた。

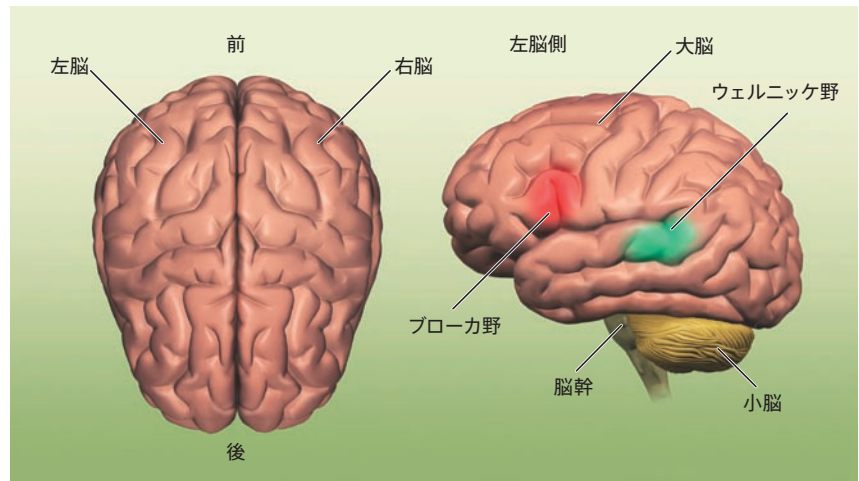


図1 ヒトの脳の概観。左は脳を真上から見た図で、右は左側の脳を側面から見た図である。脳は大きく、大脳、小脳、脳幹に分けられ、左側の大脳の前頭葉には、運動性言語中枢であるブローカ野と感覚性言語中枢のウェルニッケ野がある。

つづいて1874年、ドイツのウェルニッケが「言葉を発することはできるが、他人が話した内容を理解できない」という、それまで知られていたものとは異なるタイプの失語症が存在することに気づき、ブローカ野のすぐ後ろの領域（ウェルニッケ野）にも言語中枢があるのではないかと考えた。

こうした言語における左脳の優位性は、1960年代にアメリカのスペリーとガザニガが行った、てんかん患者に対する治療によって証明されることになった。スペリーらは、てんかんの発作が大脳の全体に及ぶのを防ぐために、左脳と右脳を結ぶ繊維を切断する手術（分離脳手術）を行っており、手術後、患者の右視野だけに何かを見せる、あるいは逆に左視野だけに見せる実験を試みた。すると、患者は、右目を見たもの（つまり左脳で処理される）の名前を、正確に、言ったり、右手で書いたりすることができたが、左目を見た場合（つまり右脳で処理される）には、表現があいまいになるなど、正確さに欠ける傾向を示した。

### ゼブラフィッシュの手綱核を使う

スペリーらによって、言語中枢が確かに左脳に局在していることが示され、正常な場合、左視野の情報は右脳に入った後

で左脳に連絡され、左脳の言語中枢で処理されることによって言語化されることが明らかにされた。20世紀後半には、同様のことが、光トポグラフィーやfMRI（機能的核磁気共鳴画像）などを用いたイメージングによっても確かめられるようになった。

では、このような左右の脳の非対称性は、発生のどの段階で、いかにしてもたらされるのか？ 研究者はもちろん、こうした点をヒトで明らかにしたいと考えているが、ヒトの脳を使って発生や分化の実験を行うことは不可能である。よって、多くの生物学研究がそうであるように、今のところはモデル生物を使った研究が進められている。

岡本博士はゼブラフィッシュを用いている。対象とするのは、魚類からヒトにまで共通して存在し、大脳辺縁系の一部として知られる「手綱核」とよばれる領域である。手綱核は意欲や気分といった情動の中枢として知られ、ヒトの場合には、手綱核の異常が睡眠覚醒のリズム障害や薬物依存、統合失調症などに関与しているとの指摘もある。

「初めは脳の非対称性の研究を目指していたわけではなく、運動神経細胞の分化をテーマにしていた」と岡本博士はい

う。運動神経細胞は一定の集団（クラスター）ごとに特定の筋肉と結合し、どのクラスターがどの筋肉を認識するかが決まっている。1994年、岡本博士は発生初期に3個の運動神経しかもたないゼブラフィッシュの胚では、運動神経細胞内で発現する転写因子の組み合わせの違いが、どの筋肉を認識するかを決めていることを突き止めた。その後、研究対象を中枢神経にまで広げ、クラゲの蛍光色素を用いた神経回路の可視化技術の開発にも成功。「次の段階として、魚で最も高次な機能の神経回路を可視化してみようと思っていたところ、ちょうど理研脳科学研究センターのサマースクールに参加した相澤秀紀君がゼブラフィッシュの扁桃体（扁桃体も情動や意欲に関連するとされる領域）を研究したいと言ってきた」。岡本博士は、非対称性の研究を始めるきっかけとなった相澤博士との出会いを、そう話す。

当時、魚には扁桃体がないと思われていたが、扁桃体と同じように辺縁系とつながっている領域として手綱核の存在が

知られていた。魚は、餌か敵か見分けのつかないものを初めてみる際には右目を使う傾向をもち、一方で、不快な電気刺激を回避して餌にありつく方法などを学習できるが、こうした行動に手綱核の機能が関与している可能性が示唆されているという。「さっそく、手綱核で発現している遺伝子を調べてみると、私が運動神経の研究で対象にしてきた転写因子によく似たものが検出された。しかも、なぜか、その発現が左右で非対称だった」と岡本博士。

2003年、岡本博士は、正式に理研の研究者となった相澤博士とともに非対称性の研究を始めることになった。左右一対の手綱核は、外側の領域（外側亜核）と内側の領域（内側亜核）に分けられるが、独自の可視化技術を使って両者を染め分けたところ、左右の手綱核でそれぞれの大きさが著しく異なっていた。左側では外側亜核が大きいのに対し、右側では内側亜核の方が大きくなっていったのである。しかも、非対称なそれぞれの部位が、脳の中心にあるただ1つの結合標的部位（脚

間核）に結合することで、神経回路もまた、左右非対称に形成されていた。

「さらに調べると、外側亜核では *leftover* という遺伝子が、内側亜核では *righton* という遺伝子が発現しており、*leftover* は左の外側亜核でより強く、*righton* は右の内側亜核でより強く発現していることがわかった」と岡本博士。そして、これらの2つの遺伝子の発現の左右差は、以下の現象が要因となって生じることを突き止めた<sup>1</sup>。第一に、発生初期には、神経幹細胞の分化活性を抑制するシグナル（Notchシグナル）の強さに左右差があり、できてくる左右の手綱核の神経細胞の数に差が生じていること。第二に、神経幹細胞から生まれる神経細胞の種類は、発生段階ごとに異なること、である。こうして、初期には、*leftover* 陽性の外側亜核の神経細胞が、左側で優先的に生まれる。その後、*righton* 陽性の内側亜核の神経細胞が、右側で優先的に生まれることになるという。

「手綱核の非対称性の程度は、Notchシグナルの強さの左右差に応じて変化するアナログ的なものだろう」。そうコメントする岡本博士は、こうしたアナログ的な制御が、生物種ごとに異なる脳の非対称性をもたらしているのではないかと考える。今後は、遺伝子組み換え技術を用いて、外側亜核だけ、あるいは内側亜核だけを壊したときの行動や学習の異常を調べたいとしている。

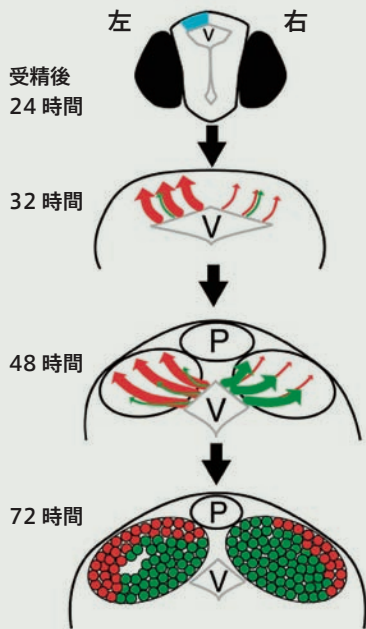
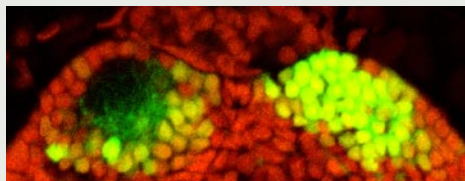


図2 ゼブラフィッシュの手綱核が左右非対称に形成される際に、神経細胞が誕生するタイミングを図解したものの。受精後24時間前後に左側の手綱核の原基で「特定の遺伝子 (*Nodal*)」が活性化し、その後、外側亜核の前駆細胞 (赤) と内側亜核の前駆細胞 (緑) ができてくる。受精72時間後には、左右非対称な手綱核が形成される。

図3 クラゲの蛍光色素を用いて、ゼブラフィッシュの手綱核の神経分化を可視化した (黄緑色の部分)。神経細胞が、左右で非対称に生じているようすがわかる。



Elsevier 社の許可を得て、*Developmental Cell*, 12, Aizawa H. et al, Temporally Regulated Asymmetric Neurogenesis Causes Left-Right Difference in the Zebrafish Habenular Structures, 87-98, January (2007) より転載。

伊藤博士は、20年前にグルタミン酸受容体の生理機能に関する研究を始め、それまで知られていなかった「代謝調節型グルタミン酸受容体」を発見したり、その活性を特異的に高める物質（アゴニスト）を突き止めるなどの成果を上げてきた。「研究の一環としてNMDA型グルタミン酸受容体（NMDA受容体）というものを調べたが、偶然にも、マウスの海馬でNMDA受容体のサブユニットの分布が左右非対称であることに気がついた」と話す。

グルタミン酸は重要な神経伝達物質の1つで、約7種の受容体が知られている。こうした多様な受容体を区別するために、便宜上、それぞれの受容体に特異的なアゴニスト名が使われている。つまり、「特異的なアゴニストがN-メチル-D-アスパラギン酸（NMDA）である受容体」という意味で、NMDA受容体とよばれている。NMDA受容体は、脳の発生初期におけるシナプス形成、記憶の基礎になるシナプスの可塑性の調節、病的な環境での神経細胞死の誘導といった多彩な生理機能をもつことが知られており、発生段階や脳内の存在部位によって、その構造（サブユニット構成）を微妙に変化させることも示唆されている。

伊藤博士は、生きたマウスの海馬交連を切断し、左右の海馬の神経伝達が遮断されたマウスを作成。そのスライス標本を用いて電気生理学、薬理学、生化学的な解析を行った。その結果、海馬には「NMDA受容体の $\epsilon 2$ というサブユニットの分布が多く、生後早いうちに可塑性を発揮するシナプス」と「 $\epsilon 2$ サブユニットの分布が少なく、生後かなりたってから可塑性を発揮するシナプス」とが混在することを突き止めた。さらに、これらの2種類のシナプスが、左右の海馬に非対称に配置されていることも明らかにし、その情報入力モデルを作り上げた<sup>2</sup>。

伊藤博士は、まだ推論の域を出ないとしたうえで、「シナプス前終末やシナプス後細胞のスパイン（シナプスの形成を促したり、記憶の保持や学習のために機能す

るとげのような構造）の表面に、脳の左右や神経細胞の上下を提示するシグナル分子が存在し、それらのシグナルが相互作用した結果として、非対称なサブユニットの分布が生じるのではないかとコメントする。今後は、内臓の左右軸の形成に関わる遺伝子をノックアウトしたマウスの海馬を解析するなどして、非対称性が生じるしくみや、海馬の非対称性と脳機能との関連を明らかにしたいとしている。

### 大脳の非対称性とヒトの言語機能

酒井博士は、脳のイメージングによる認知科学の手法を用いて母国語や外国語の習得、正しい文法の学習といった言語処理研究を進め、その一環として言語中枢の左脳優位性にも関心をもっている。「左右に分かれた脳の両方で同じ情報処理を行うのは非効率。同時並行で異なる機能を担っているのだろう。例えば左脳の言語中枢が機能しているときには、右脳がその機能を助けたり、抑制したりしているのではないかと話す。実際に、アメリカでは、右脳のブローカ野に相当する領域が損傷を受けた患者で、言語機能は障害されなかったものの、話し方が平坦になり、感情を込めることができなくなった例が報告されているという。

「言語機能は学術的にホットなテーマ。言語活動の一部では、大脳皮質の言語中枢とともに小脳が連動して機能することも報告されている。私は、左脳と右脳がもつ言語処理機能を明らかにするとともに、言語中枢が『人間らしさ』にどの程度関わっているかを知りたい」と話す酒井博士。言語中枢の研究は、病気やけがで脳に損傷を受けた場合のリハビリや、外国語を学習する必要にせまられた場合の学習法を考える重要なヒントになりうるものとしても期待されている。

### 脳や行動の非対称性と社会

脳機能の非対称性は、行動の非対称性を反映しているとの見解が一般的である。理由は未解明だが、右利きのヒトに言語

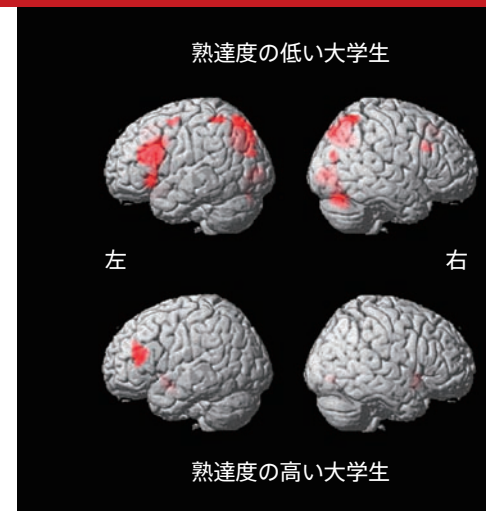


図4 言語機能を調べる指標として、英語動詞についての熟達度と脳活動の左右差をfMRIを用いて調べた。熟達度が低い人も高い人も、左脳の言語中枢での活動が優位に高まっていることがわかる。一方で、熟達度が低い人では左脳とともに右脳も活動し、熟達度が高い人では左脳のみ活動が集中していることも明らかにされた。酒井博士は、右脳における言語処理機能についても明らかにしたいと考えている。

機能の左脳優位性がみられるのも、その一例だと考えられる。京都大学大学院理学研究科教授の堀道雄博士らによると、アフリカのタンガニーカ湖には、集団で同じ向きに逃げるために、体がある一定の方向にねじれ、ねじれの向きが周期的に変わる魚がいるという。

つい先日には、堀博士の研究室に在籍する細将貴氏らによって、右巻きの殻をもつカタツムリを食べるヘビ（イワサキセダカヘビ）は、左下あごよりも右下あごの歯が多いこと（つまり右下のあごで捕食する）が報告された<sup>3</sup>。「集団として体や行動の非対称性の向きが一致することで、生存や種の保存が有利になる場合が多いのだろう」。岡本博士は、そうコメントする。

おそらく、ねじれた魚にも、右巻きのカタツムリにも、イワサキセダカヘビにも左右の脳の非対称性があるのだろう。対称性と非対称性にあふれた地球の一員である生物。その脳には、どのような対称性と非対称性が秘められているのか。今後の研究の進展に期待したい。

1. Aizawa, H. et al *Developmental Cell* **12**, 87-98 (2007)  
2. Kawakami, R. et al *Science* **300**, 990-994 (2003)  
3. Hoso, M. and Hori, M. *Herpetological Review* **37**, 174-176. (2006)