

魚の「左脳・右脳」に種を超えた遺伝子発現差を発見

～4 魚種の比較から脳の左右差に関わる分子基盤に迫る～

ポイント

- ・ゼブラフィッシュ、メダカ、イトヨ、シクリッドの4 魚種で脳の左側と右側の遺伝子発現量を比較。
- ・約1～3 億年前に分岐した4 魚種に共通する発現量の左右差を示す5 候補遺伝子を特定。
- ・メダカ脳において縫線核の左側で *ddc* 発現細胞が多いという新たな脳の左右差を発見。

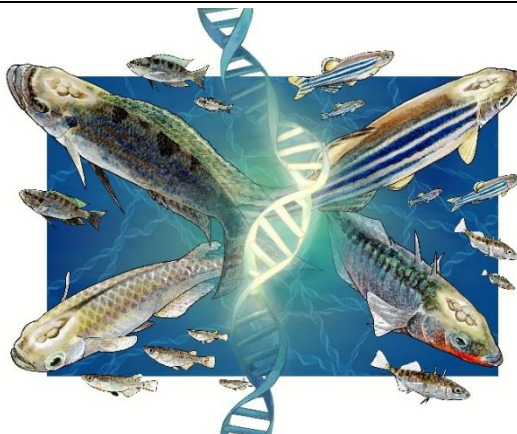
概要

北海道大学大学院理学研究院の竹内勇一准教授及び藤森千加助教は、岡山大学、国立遺伝学研究所と共同で、ゼブラフィッシュ、メダカ、イトヨ、シクリッドの4 魚種の成魚を対象に、左脳と右脳で働く遺伝子の違いを比較しました。ヒトでは、言語や空間認知など、左右の脳が異なる役割を担うことが知られており、このような脳の左右差は脊椎動物に広くみられると考えられています。しかし魚類では、一部の脳領域を除いて、左右の脳でどのような遺伝子が異なっているのか、また、その違いが種間で共通しているのかは、ほとんど分かっていませんでした。

そこで研究グループは、約1～3 億年前に分岐した異なる系統を代表する4 魚種について、終脳^{*1}と後脳^{*2}をそれぞれ左右に分け、RNA シーケンシング^{*3} (RNA-seq) によって遺伝子発現を網羅的に解析しました。その結果、魚種を超えて同じ方向の左右差を示す五つの候補遺伝子を特定しました。なかでも、神経伝達物質の合成に関わる *ddc* と、神経回路形成に関わる *ntn1b* は、3 魚種で後脳の左側に高く発現し、残る1 魚種でも同じ傾向を示しました。さらに、メダカの脳を組織学的に調べたところ、*ddc* を発現する細胞が、縫線核^{*4}では右側より左側に多いことを見い出しました。これは、RNA-seq で見つかった分子レベルの左右差が、特定の神経核における細胞レベルの左右差として現れていることを示しています。

今回、進化的に広く保存された縫線核に新たな左右差を見い出したことで、脊椎動物における「左脳・右脳」の分子基盤を理解する新たな手がかりになることが期待されます。

本研究成果は、日本時間2026年10月9日(金)公開の*iScience* 誌にオンライン掲載されました。



4 魚種を用いた脳の左右差の比較解析のイメージ

本研究では、系統的に離れた4 魚種を対象に、左脳と右脳に特化して発現する遺伝子を探索した。

中央のDNAは、脳の左右差が進化的に保存された分子基盤に支えられていることを模式的に示す。

【背景】

ヒトの脳は左右で全く同じ働きをしているわけではありません。例えば、言語の処理には左脳が、空間認知には右脳がより強く関与することが知られています。このような脳の非対称性はヒトだけの特徴ではなく、その他の哺乳類や鳥類、魚類など幅広い動物でみられ、感覚処理や認知、運動など様々な機能に関係すると考えられています。魚類にも左脳と右脳があり、これまでに脳の左右差に関する発生学的・遺伝学的研究が進められてきました。特にゼブラフィッシュの間脳・手綱核では、左右で神経細胞の数や大きさ、感覚刺激への応答、神経回路のつながり方が異なることが明らかになっています。一方で、こうした研究は一部の脳領域に限られており、それ以外の領域にどのような分子レベルの非対称性が存在するのかは、十分に分かっていませんでした。さらに、既存研究の多くは単一のモデル種を対象としており、脳でみられる遺伝子発現の偏りが、進化的に離れた魚でも共有されているのかは未解明でした。もし、離れた魚種間でも同じ方向の発現パターンが見つければ、脳の左右差を支える分子基盤の進化的な共通性を探る上で重要な知見となります。そこで本研究では、ゲノム情報が利用可能な魚種を比較し、種を超えて共有される可能性のある脳の左右差遺伝子を探索しました。

【研究手法】

本研究では、ゼブラフィッシュ、メダカ、イトヨ、シクリッドを対象としました。これら4魚種は約1~3億年前に分岐しており、長い進化の過程を経ても共通する特徴を探すのに適した組み合わせです。各個体から脳を取り出し、学習や認知などに関わる終脳と、運動制御などに関わる後脳をそれぞれ左側と右側に分けて採取しました。その後、RNA-seqを用いて遺伝子の発現量を網羅的に測定し、同じ個体の左側と右側の間で比較しました。さらに、各魚種で得られた結果を4魚種間で照合し、同じ方向の左右差を示す遺伝子を候補として抽出しました。RNA-seqで得られた結果を組織学的に検証するため、候補遺伝子の一部については、*in situ* HCR法を用いて脳内における発現部位を可視化しました。特に *ddc* 遺伝子については、メダカの後脳で発現する細胞を左右別に数え、どの神経核で *ddc* 発現細胞数に左右差が認められるかを検証しました。

【研究成果】

各魚種で左側と右側の遺伝子発現量を調べたところ、終脳・後脳のいずれにおいても発現量に偏りを出す遺伝子が多数見つかりました。終脳では381~776遺伝子、後脳では410~1,019遺伝子が検出され、これらの領域に広く分子レベルの左右差が存在する可能性が示されました。次に4魚種間で比較したところ、同じ方向の左右差を示す五つの候補遺伝子、*ankrd52a*、*ddc*、*ntn1b*、*tspan11*、*hepacama*が抽出されました(図1)。*ankrd52a*は終脳の右側で、*ddc*、*ntn1b*、*hepacama*、*tspan11*は後脳の左側で高い傾向を示しました。特に *ddc* はシクリッド、ゼブラフィッシュ、メダカで、*ntn1b* はシクリッド、メダカ、イトヨで左側に有意に高く、残る1魚種でも同じ傾向がみられました。4魚種の結果を統合した解析でも、5遺伝子すべてについて同じ方向への発現の偏りが支持されました。さらに、神経伝達物質の合成に関わる *ddc* に注目し、メダカの脳内で発現細胞を観察しました。その結果、*ddc* 発現細胞は正中縫線核、背側縫線核、三叉神経核に認められ、正中縫線核と背側縫線核では左側の方が右側よりも有意に多いことが分かりました(図2)。これにより、RNA-seqで見い出された後脳の分子レベルの左右差が、特定の神経核における細胞レベルの左右差として現れることが明らかになりました。

【今後への期待】

本研究の特徴は、単一のモデル生物に依存せず、進化的に離れた4魚種を横断して脳の左右差を比較した点にあります。こうした比較をさらに多様な魚種へ広げることで、今回見出した左右差が魚類の進化の過程で古くから共有されてきたものなのか、あるいは種ごとに独自に獲得されたものなのかを明らかにできると期待されます。また、候補遺伝子の一つである *ddc* は、ドーパミンやセロトニンといった神経伝達物質の合成に関わります。そのため、*ddc* 発現の左右差は単なる分子レベルの違いにとどまらず、神経伝達物質の働きや神経回路の活動を左右で変化させ、最終的には「利き」のような行動の左右性にまで影響する可能性があります。一方、*ntn1b* が属する *netrin*（ネトリン）関連遺伝子は、ヒトの前帯状皮質でも一部の遺伝子が左右で異なる発現を示すほか、線虫やショウジョウバエといった無脊椎動物でも神経系の左右差の形成に関わることが報告されています。進化的に大きく離れた動物で *netrin* と神経系の左右差につながりがみられることは、脳の左右差の進化を考える上で興味深い点です。今後、左右に偏った遺伝子発現が神経伝達物質の働きや神経回路の非対称性にどのように影響し、それが行動の左右性へと波及するのか、その因果関係と進化的起源を明らかにしたいと考えています。

【謝辞】

本研究は、日本学術振興会（JSPS）科学研究費助成事業（JP23K05960、JP23KK0131、JP24H01418、JP26K02110）、三菱財団（202210033）、大隅基礎科学創成財団、東レ科学技術研究助成、旭硝子財団、国立遺伝学研究所共同利用・共同研究（NIG-JOINT：9A2021、16A2022、22A2024）の支援を受けて実施されました。

論文情報

論文名	Cross-species RNA sequencing identifies candidate lateralized genes in teleost brains（種横断的 RNA シーケンシングにより同定された、真骨魚類における脳の左右差遺伝子）
著者名	竹内勇一 ¹ 、藤森千加 ¹ 、安齋 賢 ² 、北野 潤 ³ （ ¹ 北海道大学大学院理学研究院、 ² 岡山大学環境生命自然科学学域、 ³ 国立遺伝学研究所）
雑誌名	iScience（国際科学誌）
D O I	10.1016/j.isci.2026.117858
公表日	2026 年 10 月 9 日（金）（オンライン公開）

お問い合わせ先

北海道大学大学院理学研究院 准教授 竹内勇一（たけうちゆういち）

T E L 011-706-4448 メール ytake@sci.hokudai.ac.jp

U R L <https://neuroecology.web-ac.jp/>

<http://www.neuroecology-takeuchi.com/index.htm>

配信元

北海道大学社会共創部広報課（〒060-0808 札幌市北区北8条西5丁目）

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

【参考図】

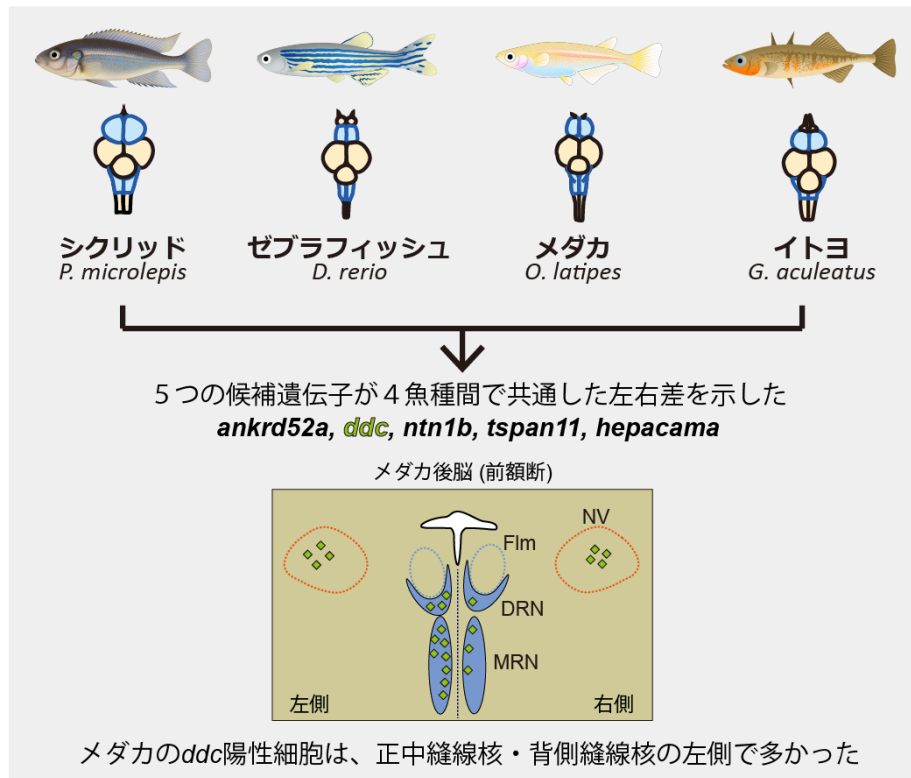


図 1. 4 魚種に共通する遺伝子発現の左右差とメダカ縫線核における *ddc* 発現細胞の左右差
 種間比較した結果、*ankrd52a*, *ddc*, *ntn1b*, *tsplan11*, *hepacama* の 5 遺伝子が種を超えて共通した
 方向の発現左右差を示した。なかでも *ddc* は後脳の左側で高い傾向を示し、メダカでは正中縫線核
 (MRN) 及び背側縫線核 (DRN) で *ddc* 発現細胞が右側より左側で多かった。NV: 三叉神経核、Flm:
 内側縦束。

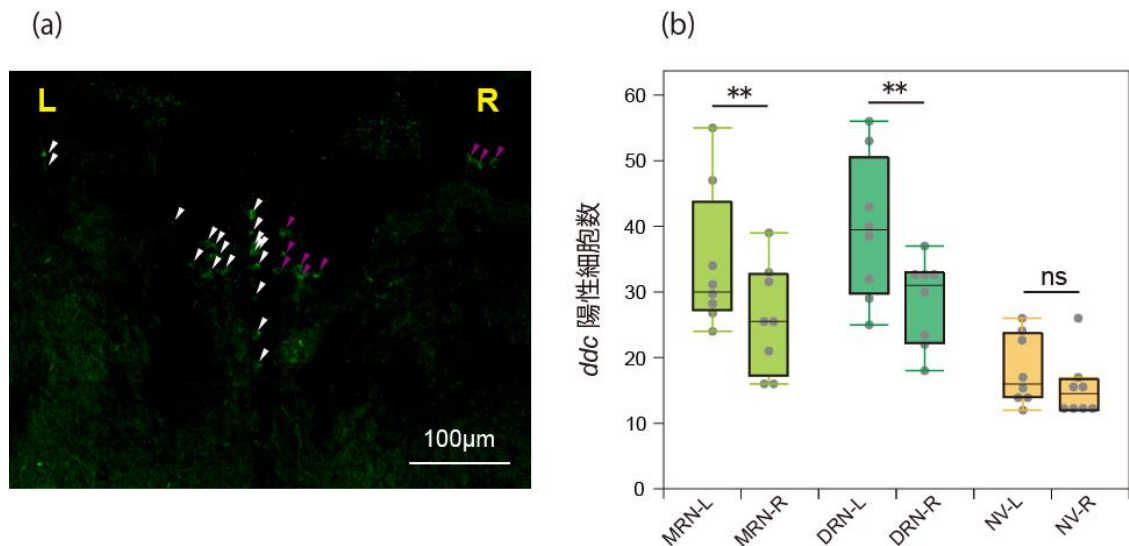


図 2. メダカ縫線核における *ddc* 発現細胞数の左右差
 (a) *in situ* HCR 法により可視化したメダカ後脳の *ddc* 発現細胞。白矢頭は左側、紫矢頭は右側の代表的な *ddc* 発現細胞を示す。L、左側；R、右側。スケールバー、100μm。(b) 正中縫線核 (MRN)、背
 側縫線核 (DRN)、三叉神経核 (NV) における *ddc* 発現細胞数の左右比較。MRN 及び DRN では左側
 で有意に多く、NV では左右差が認められなかった。**P<0.01、ns、有意差なし。

【用語解説】

- * 1 終脳 … 脳の前方に位置する領域で、魚類では学習、記憶、認知、感覚情報の統合などに関わる。哺乳類の脳に相当する領域を含む。
- * 2 後脳 … 脳の後方に位置する領域で、運動制御や姿勢調節、感覚情報の処理などに関わる。
- * 3 RNA シーケンシング … 組織中の全 mRNA の塩基配列を次世代シーケンサーを使って解読し、どの遺伝子がどれくらい発現しているかを網羅的に調べることができる。
- * 4 縫線核 … 脳幹の正中付近に分布する神経核群で、主にセロトニンを産生する神経細胞から構成される。運動、感情、ストレス応答、注意など幅広い機能の調節に関わる。