

令和 2 年 6 月 5 日現在

機関番号：13802

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2015～2019

課題番号：15H05872

研究課題名（和文）細胞発振現象と集団発振のモーダルシフト

研究課題名（英文）Modal shifts in cellular and network oscillations

研究代表者

福田 敦夫（FUKUDA, Atsuo）

浜松医科大学・医学部・教授

研究者番号：50254272

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 90,800,000円

研究成果の概要（和文）：膜電位振動からCa²⁺振動への遷移、神経細胞発振が細胞集団発振となり神経回路同期から脳波の律動成分となる過程等の発振モダリティを含む多次元多階層のモーダルシフトとその機序をGABA-Cl⁻-ホメオダイナミクス理論に基づき動物実験で探索した。てんかん原性を惹起する分子の機能、周期的ホルモン分泌に影響する興奮性GABA、ドーパミン神経細胞への過剰な神経結合の原因遺伝子、Cl⁻-トランスポーターのリン酸化状態による振動現象変化、振動発生機構に関わるGABAシナプス、静磁場刺激が脳皮質神経回路機能に与える影響、神経細胞発振がネットワーク病態へモーダルシフトする機序のモデル化等の解明を試み成果があった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

てんかん症例の遺伝子変異と脳波の関連性、興奮性GABAがもたらすCRHやGnRHの周期変動、MHC1異常によるドーパミン細胞でのネットワーク異常が薬物依存や発振を誘発する可能性、KCC2持続リン酸化によるGABA作用減弱により感覚刺激誘発性のけいれん重積などの発振や呼吸運動、歩行運動のリズム異常が起こること、パルプアルブミンGABA細胞が関わるシナプスによる振動発生機構と行動の維持/更新との関連性、ヒトでも利用される静磁場刺激がCl⁻-チャネルを介し脳波に影響すること等を明らかにした。いずれも学術的意義や社会的意義が高く、一流誌の表紙とeditorによる紹介記事、新聞報道など客観的評価も得た。

研究成果の概要（英文）：A multi-dimensional and multi-level modal shift and its mechanism including oscillation modalities such as transition from membrane potential oscillation to Ca²⁺ oscillation, nerve cell oscillation becoming cell population oscillation and generating a rhythm component of EEG via neural circuit synchronization, and of which mechanisms were studied by means of animal experiments based on GABA-Cl⁻-homeodynamics theory. We tried and elucidated some of the underlying mechanism of such as: functions of molecules that induce certain types of epilepsy, excitatory GABA that influences cycles of hormone secretion, genes responsible for excessive nerve binding to dopamine neurons, changes in oscillatory phenomena due to phosphorylation of Cl⁻-transporter, GABA synapses related to oscillation, effects of static magnetic field stimulation on cerebrocortical neural circuit function, and modeling of the modal shift mechanism by which neuronal oscillation cause a network pathology.

研究分野：神経生理学

キーワード：GABA Cl⁻ Ca²⁺振動 振動 てんかん

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

脳波の律動成分の基礎には神経細胞の同期的活動があり、てんかん発作や意識レベルの変化に伴い神経活動の発振や神経回路間の同期が起こり、律動成分の周波数や振幅も大きく変化する。しかし、そのダイナミックな遷移のメカニズムは今だ未解明である。ところが、例えばてんかん発作間歇期から発作への移行と回復といったダイナミックな変化を Cl⁻トランスポーター (KCC2: Cl⁻排出, NKCC1: Cl⁻取込み) が制御する Cl⁻ホメオスタシスの動的変化 (Cl⁻ホメオダイナミクス) で説明することができる。すなわち、細胞内 Cl⁻濃度の一過性上昇が、GABA_A 受容体-Cl⁻チャネルを透過する Cl⁻の方向を逆転させることで GABA 作用の抑制から興奮への逆転をおこし、その結果として神経細胞の発振と細胞間の同期による集団発振 (発作) を誘発するのである。つまり GABA 抑制の興奮への逆転は、多くの回路を巻き込む発振の空間的リクルートメントに関与する。一方、胎生期はまだ神経回路が成立しておらず、GABA 作用は非シナプス性の持続性作用が主であるが、ここでも細胞内 Cl⁻濃度が高いことで、GABA 作用は電気的には脱分極性で、この GABA 作用は、モダリティの異なる細胞内 Ca²⁺濃度の発振にも関与し、振動の周波数を調節する。細胞内 Ca²⁺振動には細胞間での空間的同期も見られ、神経発生、細胞移動、軸索伸長、シナプス形成の制御など、発達に伴う多くの役割がある。発達障害性精神疾患におけるてんかんの合併率の高さは神経回路形成過程での摂動が完成後の神経回路の発振機構にも影響することを示しており、ネットワーク病との共通基盤が見えてくる。たとえば 振動と GABA の関係から、集団発振現象と同期化が神経系の機能分化をもたらすメカニズムを、発達に伴う GABA_A 受容体作用のリガンド・様式・効果の偏移 = モーダルシフト (マルチモーダル GABA) がチャネル電流の揺らぎを増幅し、Ca²⁺振動などの別モダリティの振動へのシフトに関わるのかもしれない。この Cl⁻ホメオダイナミクスとマルチモーダル GABA に関連した、多次元・多階層の新規発振現象と同期化の過程を、ネットワーク病態モデルで探索すれば、階層・周波数帯・モダリティを超えた発振現象の動的相関を説明する非線形数理モデルの構築に供することができる。

2. 研究の目的

膜電位の高周波振動から細胞内 Ca²⁺振動へのモーダルシフト、神経細胞の発振から細胞集団の発振へのリクルートメント、さらに神経回路間の同期から、振動など脳波の律動成分となる過程を Cl⁻ホメオダイナミクス仮説に基づいてネットワーク病態モデルを用いて解析し、マルチモーダル GABA の視点で、発達を含めた多次元・多階層のモーダルシフトを明らかにすること。探索した多次元・多階層での新規発振現象に関しては、モデル・理論班および介入班との領域内連携により時空間の発振モーダルシフトの数理的理解や介入による人為的変動を試み、神経系の集団発振現象と同期化が機能分化と自己組織化の場であるという作業仮説を共有すること。以上から、階層・周波数帯・モダリティの異なる発振現象の動的相関を説明する非線形数理モデルの構築を試み、発振現象の機能的意義と、ネットワーク病態下の異常発振メカニズムを解明し、さらに介入による制御に寄与することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 胎仔細胞の膜電流振動と細胞内 Ca²⁺振動の探索と生後ネットワーク発振への影響の解析:

胎仔の皮質板細胞に GABA やタウリンを投与して惹起される膜電流振動の周波数と振幅を解析する。また、脳部位で濃度が異なる細胞外 GABA / タウリンによる Ca²⁺振動の差を検討する。さらに、Ca²⁺感受性蛋白の GCaMP を新生細胞に発現させ、膜電流振動と Ca²⁺振動の、移動過程や GABA / タウリン投与による変化を解析する。[Ca²⁺]_i の振動と新生ニューロン移動には関連があるので、細胞外タウリンと [Ca²⁺]_i および膜電流の振動との関係にも着目する。Cl⁻ホメオダイナミクスに直接及び間接的に関与する taurine transporter と WNK3 に関して KO マウスを用いパッチクランプ法で解析する。taurine transporter-KO マウスでは胎仔脳のタウリンが減少するので、細胞内 Ca²⁺振動や神経発生・移動のモーダルシフトについても解析する。taurine transporter-KO とタウリンが活性化する WNK3 の KO マウスの成長後の細胞発火パターン、興奮性 / 抑制性シナプス後電流のバランス、細胞発振現象への細胞膜特性の影響、また集団発振現象への移行に対する影響を解析・評価する。

(2) てんかん等ネットワーク病態における分子・細胞・生理学的検討による振動現象の探索:

遊走性焦点発作を呈する乳児重症てんかん発症の要因で発見された KCC2 の変異遺伝子を、HEK

細胞株に発現させ、各々の遺伝子の Cl⁻の平衡電位を解析し、野生型 KCC2 との Cl⁻排出能の差異を明らかにする。脳波で diffuse spike and wave を示すてんかん性脳症患者で発見された異常 Kv2.1 遺伝子をマウスの大脳皮質神経細胞に発現させると、むしろ神経連続発火活動を抑制するにもかかわらずネットワーク同期など発振現象へのモーダルシフトを誘起する¹⁾。その機序について、CRISPR/Cas9 システムでモデルマウスを作出することにより、数理的神経回路モデル(モデルグループ B02 班 北野勝則)で示唆された仮説を細胞レベルで電気生理学的に実証する。また、神経発達障害を伴う難治てんかん症例の遺伝子変異の機能解析、ウエスト症候群症例で発見された変異遺伝子と発振現象との関係を検討するためのモデル動物等を用い、wideband EEG を記録し、ヒト患者脳波で見られる所見を再現できるか解析する。

(3) γ 振動発生機構における parvalbumin 陽性 GABA 細胞 (PV 細胞) の役割の解析:

母体ストレスと胎子の GAD67 ヘテロ欠損の両要因が重なると、生後に PV 細胞が選択的に内側前頭皮質で減少する。このモデルの行動や脳波を比較し、 γ 振動機構における PV 細胞の役割を明らかにする。また網羅的遺伝子発現解析で、PV 細胞の発生・機能と γ 振動発生に関わる因子を探索する。このモデルにおける perineuronal nets など GABA 細胞・シナプスの細胞外糖鎖の状態や GABA 作動性シナプス後電流、脳波等を解析する。振動異常に関わる因子を探索し、ネットワーク病態としての行動やてんかん原性を評価する。GABA 作動性自発性微小シナプス後電流の頻度・振幅解析、および GABA 作動性自発性/誘発性シナプス後電流を解析し、GABA シナプス機能のモーダルシフトを明らかにする。脳波の周波数のシフト解析を行い、GABA シナプス機能のモーダルシフトの関与を評価する。振動異常および社会行動・プレパルス抑制試験などの行動解析を行ない、発達障害性精神疾患フェノタイプからネットワーク病態としての評価を行う。さらに、エピジェネティックな要因を DNA メチル化を中心に解析する。

(4) Cl⁻ホメオダイナミクス関連分子 KCC2/NKCC1 と発振モーダルシフトの因果解析:

WNK1 による KCC2 のリン酸化部位に変異を導入した KCC2 (T906E/T1007E) 発現マウスを作出し Cl⁻ホメオダイナミクス、てんかん原性、ならびに脊髄運動ニューロンの呼吸リズムや歩行様リズムのモーダルシフトを電気生理学的に証明する。また、視床下部 GnRH ニューロンにおいて KCC2 を任意に on/off させ、その結果性周期変動が起こることを証明する。一方、我々が新たに発見した NKCC1 発現による興奮性 GABA がもたらすこれまで未知だった CRH 放出経路が²⁾、コルチゾールの日内周期やその変動と関係する可能性を探る。

(5) 静磁場刺激が大脳皮質神経回路機能に与える影響の細胞レベルでの解析:

大脳皮質スライスに 30 分間の 284 mT ないし 110-190 mT 静磁場刺激を行い(介入グループ C02 班 美馬達哉) 電気生理学的細胞膜特性やシナプス電流に与える影響を解析する。生体の頭蓋經由でも同程度の静磁場刺激を行い脳波周波数の変化を検討する。

4. 研究成果

膜電位の高周波振動から細胞内 Ca²⁺振動へのモーダルシフト、神経細胞の発振が細胞集団の発振となり神経回路の同期から γ 振動など脳波の律動成分となる過程等を GABA-Cl⁻ホメオダイナミクス理論に基づいた動物実験で観察し、発振モダリティを含む多次元・多階層のモーダルシフトとその機序を探索することを目的とし以下のとおり達成した(図)。

(1) 胎仔細胞の膜電流振動と細胞内 Ca²⁺振動の探索と生後ネットワーク発振への影響の解析:

皮質板細胞に GABA あるいはタウリンを投与して惹起される膜電流振動の周波数と振幅をフーリエ変換で解析した結果、タウリンは GABA より有意に大きな振幅を惹起した。また、GABA は皮質板に多くタウリンはサブプレートに多く、取り込み阻害剤の結果から、各々の部位での Ca²⁺振動の主要な内因性アゴニストは各々 GABA とタウリンであると考えられた³⁾。GCaMP を子宮内電気穿孔法で発生細胞に導入し Ca²⁺振動を記録できたので、移動過程の膜電流振動や Ca²⁺振動の変化と両者の相関を解析する手法を確立できた。taurine transporter-KO では抑制性シナプス後電流の振幅が低下していた。シナプス後膜の GABA_A 受容体が減少し、 β 3 サブユニットのリン酸化の減少に起因することを確認した。WNK3-KO マウスでは神経興奮性が著しく低下しており、内向き整流性 K 電流増大が原因と同定した。すなわち、WNK3 は細胞膜特性と興奮性/抑制性シナプス

後電流のバランスにおいて易興奮性を示し、細胞発振から集団発振へのモーダルシフトに關与する可能性のある分子であることを確認した。

(2) てんかん等ネットワーク病態における分子・細胞・生理学的検討による振動現象の探索：

脳波で diffuse spike and wave を示す乳幼児期発症のてんかん性脳症患者の Kv2.1 の 2 種の de novo 変異をマウス神経細胞に導入したところ、どちらも連続発火が強く阻害され、むしろ神経連続発火活動を抑制することがネットワーク同期など発振現象へのモーダルシフトを誘起することを発見した¹⁾。その機序について、数理的神経回路モデルで示唆された仮説に基づく実証実験を細胞レベルで電気生理学的に行い、さらに数理モデル上での再構築を試みた。神経発達障害を伴う難治てんかん症例の CaMKII 遺伝子変異の機能解析でチャネル機能異常や細胞内 Ca^{2+} 濃度振動異常、樹状突起スパイン形成異常等が、神経細胞発振やネットワーク同期を誘起することを見出した⁴⁾。ウエスト症候群の *CNPY3* 遺伝子コンパウンドヘテロ変異を持つマウスでは、薬物誘発けいれんに伴った脳波周波数成分のモーダルシフトにも差があることを見出し、この特定周波数の増大のヒトとの関連性(ヒト 10Hz、マウス 25 - 30Hz)も見出した⁵⁾。遊走性焦点発作を呈する乳児重症てんかん症例で発見された *KCC2* の変異遺伝子を患者同様の複合ヘテロ変異で発現させた細胞では有意に Cl^- 排出能が低下しており、てんかん原性要因であることを証明した⁶⁾。薬物依存において、報酬系神経回路の中心のドーパミン神経細胞に対し、他の神経細胞が過剰に結合していることが知られている。メカニズムは不明であったが、MHCI がドーパミン細胞で減少すると、ドーパミン細胞への神経結合が過剰になり薬物依存を起こすことを証明した⁷⁾。パーキンソン病の発振やネットワーク異常との関連も示唆される成果である。

(3) γ 振動発生機構における parvalbumin 陽性 GABA 細胞 (PV 細胞) の役割の解析：

このモデルでは痙攣発作は見られなかったが、場所学習記憶保持が変化しており、振動変化の可能性が示唆された。さらに DNA メチル化解析では、振動発生に関わる可能性のある GABA シナプス随伴糖鎖 α -dystroglycan の o-マンノース型糖転移酵素遺伝子 *fukutin* のメチル化が脳全域で亢進していた。PV 陽性細胞減少に伴う perineuronal nets の減少と α -dystroglycan 細胞外糖鎖の減少を確認し、GABA シナプス細胞外糖鎖の異常を証明した⁸⁾。脳波では、領域の周波数が特異的に減少しており、社会行動・プレパルス抑制試験など発達障害性精神疾患フェノタイプとの関連が示唆され、ネットワーク病態と考えられた。スライスパッチクランプでは内側視索前野錐体細胞の GABA 作動性微小シナプス後電流の振幅には異常がないが、自発性/誘発性 GABA シナプス後電流増大を見出し、DNA メチル化変化した遺伝子群で説明可能であった。さらに、社会行動と逆転学習更新の異常や脳波の γ 帯域のパワー減弱とも矛盾しない。すなわち、社会行動と逆転学習更新の異常、前部大脳皮質脳波における γ 帯域のパワー減弱と GABA シナプス後電流の変化から、 γ 振動発生機構に関わる GABA シナプスと行動の維持/更新に係る遺伝子候補を見出した。

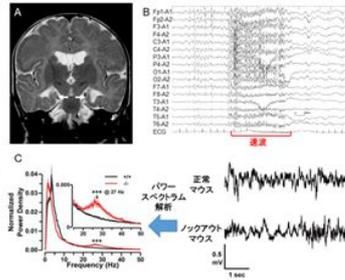
(4) Cl^- ホメオダイナミクス関連分子 *KCC2/NKCC1* と発振モーダルシフトの因果解析：

疑似リン酸化 *KCC2* (T906E/T1007E) 発現マウスは十分な Cl^- 排出ができず、GABA 作用は rundown した。C4 における脊髄運動ニューロンの 5 - 6 秒周期の呼吸運動様神経発火は、リズムが消失し実際の呼吸も窮迫し、L2 における約 15 秒周期の歩行運動様神経発火も延長したが、消失はなかった。さらに、触・痛・前庭刺激により容易にけいれん重積を起こした。これらの現象はいずれも、GABA 入力活動後の Cl^- 排出不全による GABA 作用の経時的な rundown が原因であると結論した⁹⁾。また、GnRH ニューロン特異的に *KCC2* を off から on にし、GABA 入力を興奮から抑制に変えると、性周期が延長することを証明した。一方、弓状核から正中隆起の神経終末 (*NKCC1* 発現) に投射する興奮性 GABA 入力に飢餓状態と興奮することを発見し、この新たな CRH 放出経路が、コルチゾールの日内変動周期を食餌性に变化させる可能性を見出した。

(5) 静磁場刺激が大脳皮質神経回路機能に与える影響の細胞レベルでの解析：

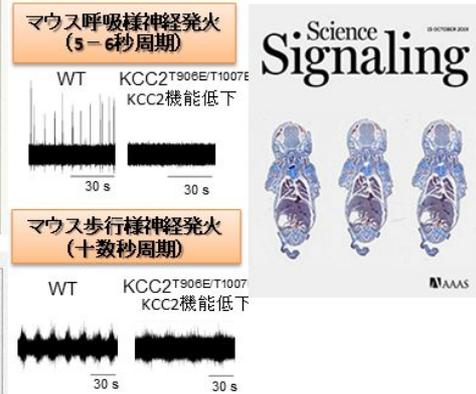
大脳皮質スライスに 30 分間の 284 mT ないし 110-190 mT 静磁場刺激を行い、静磁場刺激が Cl^- チャネルコンダクタンスを増加させることを証明した。また、生体頭部への同程度の静磁場刺激を行ったところ、脳波周波数変化を起こし、特に γ 波に影響が強く抑制的に働くことを証明した。

ネットワーク病としてのてんかん原性を惹起する分子の機能解析:
ウエスト症候群のCNPY3遺伝子バウンドヘテロ変異と脳波の特定周波数の増大(ヒト10Hz、マウス 25-30Hz)との関連を見出した *Am J Hum Genet* 2018, 102: 321-329(毎日、産経等 各社 WEB 版 報道: <https://mainichi.jp/articles/20180130/pls/00m/020/270000c>)。

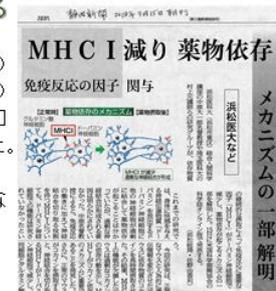


排出型Cl-トランスポーター-KCC2のリン酸化状態による振動現象変化:
支援班の国際共同研究加速基金で開始した共同研究。KCC2を疑似リン酸化すると十分なCl⁻排出ができずGABA作用はrundownする。C4における5-6秒周期の呼吸運動様神経発火は、リズムが消失し実際の呼吸も窮迫した。L2における約15秒周期の歩行運動様神経発火も延長した。 *Science Signaling* 2019, 12: eaaw9315.表紙とeditorialに選定された。

周期的ホルモン分泌に影響する興奮性GABAによる新たなルートの発見:
我々が新たに発見したNKCC1発現による興奮性GABAがもたらすCRH放出経路は日内変動周期を栄養状態により変える可能性がある *Science Advances* 2016, 2: e1501723。(中日新聞報道)



ネットワーク病としての薬物依存における過剰な神経結合の原因遺伝子の同定:
薬物依存において、報酬系神経回路の中心のドーパミン神経細胞に対し、他の神経細胞が過剰に結合していることが知られているが、メカニズムは不明であった。MHC1がドーパミン細胞で減少すると、ドーパミン細胞への神経結合が過剰になり薬物依存を起こすことを証明した。 *Science Advances* 2018, 4: eaap7388。(中日新聞、静岡新聞報道)



B02北野班との共同研究で神経細胞発火頻度減少がてんかん原性を示すモデルの検討。
C02美馬班との共同研究で静磁場刺激が脳活動に与える影響のチャネルレベルの解析。

< 引用文献 >

- 1) Saitsu H, Akita T, Tohyama J, Goldberg-Stern H, Kobayashi Y, Cohen R, Kato M, Ohba C, Miyatake S, Tsurusaki Y, Nakashima M, Miyake N, Fukuda A, Matsumoto N: De novo KCNB1 mutations in infantile epilepsy inhibit repetitive neuronal firing. *Sci Rep*, 5, 2015, 15199
- 2) Kakizawa K, Watanabe M, Mutoh H, Okawa Y, Yamashita M, Yanagawa Y, Itoi K, Suda T, Oki Y, Fukuda A: A novel GABA-mediated corticotropin-releasing hormone secretory mechanism in the median eminence. *Sci Adv*, 2, 2016, e1501723
- 3) Kilb W, Fukuda A: Taurine as an essential neuromodulator during perinatal cortical development. *Front Cell Neurosci*, 11, 2017, 328
- 4) Akita T, Aoto K, Kato M, Shiina M, Mutoh H, Nakashima M, Kuki I, Okazaki S, Magara S, Shiihara T, Yokochi K, Aiba K, Tohyama J, Ohba C, Miyatake S, Miyake N, Ogata K, Fukuda A, Matsumoto N, Saitsu H: De novo variants in CAMK2A and CAMK2B cause neurodevelopmental disorders. *Ann Clin Transl Neurol*, 5, 2018, 280-296
- 5) Mutoh H, Kato M, Akita T, Shibata T, Wakamoto H, Ikeda H, Kitaura H, Aoto K, Nakashima M, Wang T, Ohba C, Miyatake S, Miyake N, Kakita A, Miyake K, Fukuda A, Matsumoto N, Saitsu H: Biallelic Variants in CNPY3, Encoding an Endoplasmic Reticulum Chaperone, Cause Early-Onset Epileptic Encephalopathy. *Am J Hum Genet*, 102, 2018, 321-329
- 6) Saitsu H, Watanabe M, Akita T, Ohba C, Sugai K, Ong WP, Shiraishi H, Yuasa S, Matsumoto H, Beng KT, Saitoh S, Miyatake S, Nakashima M, Miyake N, Kato M, Fukuda A, Matsumoto N: Impaired neuronal KCC2 function by biallelic SLC12A5 mutations in migrating focal seizures and severe developmental delay. *Sci Rep*, 6, 2016, 30072
- 7) Murakami G, Edamura M, Furukawa T, Kawasaki H, Kosugi I, Fukuda A, Iwashita T, Nakahara D: MHC class I in dopaminergic neurons suppresses relapse to reward seeking. *Sci Adv*, 4, 2018, eaap7388
- 8) Wang T, Sinha AS, Akita T, Yanagawa Y, Fukuda A: Alterations of GABAergic neuron-associated extracellular matrix and synaptic responses in Gad1-heterozygous mice subjected to prenatal stress. *Front Cell Neurosci*, 12, 2018, 284
- 9) Watanabe M, Zhang J, Mansuri MS, Duan J, Karimy JK, Delpire E, Alper SL, Lifton RP, Fukuda A, Kahle KT: Developmentally regulated KCC2 phosphorylation is essential for dynamic GABA-mediated inhibition and survival. *Sci Signal*, 12, 2019, eaaw9315

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 15件／うち国際共著 4件／うちオープンアクセス 15件）

1. 著者名 Watanabe M, Zhang J, Mansuri MS, Duan J, Karimy JK, Delpire E, Alper SL, Lifton RP, Fukuda A, Kahle KT.	4. 巻 12
2. 論文標題 Developmentally regulated KCC2 phosphorylation is essential for dynamic GABA-mediated inhibition and survival	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Science Signaling	6. 最初と最後の頁 eaaw9315
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1126/scisignal.aaw9315	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 該当する

1. 著者名 Ishibashi M, Egawa K, Fukuda A.	4. 巻 20
2. 論文標題 Diverse Actions of Astrocytes in GABAergic Signaling	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 2964
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijms20122964	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 Fukuda A.	4. 巻 In press
2. 論文標題 Chloride homeodynamics underlying modal shifts in cellular and network oscillations	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuroscience Research	6. 最初と最後の頁 In press
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.neures.2020.02.010	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 Fukuda A, Watanabe M.	4. 巻 1710
2. 論文標題 Pathogenic potential of human SLC12A5 variants causing KCC2 dysfunction	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Brain Research	6. 最初と最後の頁 1~7
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.brainres.2018.12.025	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 福田敦夫	4. 巻 36
2. 論文標題 トランスポーターの基礎 CI-トランスポーター	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 680-686
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 Wang T, Sinha AS, Akita T, Yanagawa Y, Fukuda A.	4. 巻 12
2. 論文標題 Alterations of GABAergic Neuron-Associated Extracellular Matrix and Synaptic Responses in Gad1-Heterozygous Mice Subjected to Prenatal Stress	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Frontiers in Cellular Neuroscience	6. 最初と最後の頁 284
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fncel.2018.00284	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 Murakami G, Edamura M, Furukawa T, Kawasaki H, Kosugi I, Fukuda A, Iwashita T, Nakahara D.	4. 巻 4:eaap7388
2. 論文標題 MHC class I in dopaminergic neurons suppresses relapse to reward seeking	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Science Advances	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1126/sciadv.aap7388	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 Ohkuma M, Kaneda M, Yoshida S, Fukuda A, Miyachi E.	4. 巻 137
2. 論文標題 Optical measurement of glutamate in slice preparations of the mouse retina	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neuroscience Research	6. 最初と最後の頁 23-29
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1016/j.neures.2018.03.001	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 Mutoh H, Kato M, Akita T, Shibata T, Wakamoto H, Ikeda H, Kitaura H, Aoto K, Nakashima M, Wang T, Ohba C, Miyatake S, Miyake N, Kakita A, Miyake K, Fukuda A, Matsumoto N, Saitsu H.	4. 巻 102
2. 論文標題 Biallelic Variants in CNPY3 , Encoding an Endoplasmic Reticulum Chaperone, Cause Early-Onset Epileptic Encephalopathy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The American Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 321-329
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1016/j.ajhg.2018.01.004	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 Akita T, Aoto K, Kato M, Shiina M, Mutoh H, Nakashima M, Kuki I, Okazaki S, Magara S, Shiihara T, Yokochi K, Aiba K, Tohyama J, Ohba C, Miyatake S, Miyake N, Ogata K, Fukuda A, Matsumoto N, Saitsu H.	4. 巻 5
2. 論文標題 De novo variants in CAMK2A and CAMK2B cause neurodevelopmental disorders	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Annals of Clinical and Translational Neurology	6. 最初と最後の頁 280-296
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1002/acn3.528	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 Kilb W, Fukuda A.	4. 巻 11:328
2. 論文標題 Taurine as an Essential Neuromodulator during Perinatal Cortical Development	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Frontiers in Cellular Neuroscience	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.3389/fncel.2017.00328	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 該当する

1. 著者名 Kakizawa K, Watanabe M, Mutoh H, Okawa Y, Yamashita M, Yanagawa Y, Itoi K, Suda T, Oki Y, Fukuda A.	4. 巻 2:e1501723
2. 論文標題 A novel GABA-mediated corticotropin-releasing hormone secretory mechanism in the median eminence.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Science Advances	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciadv.1501723	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 Saitu H, Watanabe M, Akita T, Ohba C, Sugai K, Ong WP, Shiraishi H, Yuasa S, Matsumoto H, Beng KT, Saitoh S, Miyatake S, Nakashima M, Miyake N, Kato M, Fukuda A, Matsumoto N.	4. 巻 6:30072
2. 論文標題 Impaired neuronal KCC2 function by biallelic SLC12A5 mutations in migrating focal seizures and severe developmental delay.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/srep30072	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 該当する

1. 著者名 Saitu H, Akita T, Tohyama J, Goldberg-Stern H, Kobayashi Y, Cohen R, Kato M, Ohba C, Miyatake S, Tsurusaki Y, Nakashima M, Miyake N, Fukuda A, Matsumoto N.	4. 巻 5
2. 論文標題 De novo KCNB1 mutations in infantile epilepsy inhibit repetitive neuronal firing.	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/srep15199	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 該当する

1. 著者名 Okabe A, Shimizu-Okabe C, Arata A, Konishi S, Fukuda A, Takayama C.	4. 巻 1601
2. 論文標題 KCC2-mediated regulation of respiration-related rhythmic activity during postnatal development in mouse medulla oblongata.	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Brain Research	6. 最初と最後の頁 31-39
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.brainres.2015.01.007	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 Watanabe M, Fukuda A.	4. 巻 9
2. 論文標題 Development and regulation of chloride homeostasis in the central nervous system.	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Frontiers in Cellular Neuroscience	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fncel.2015.00371	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 -

〔学会発表〕 計119件（うち招待講演 21件/うち国際学会 34件）

1. 発表者名 Akita T, Fukuda A.
2. 発表標題 Two cation current components in GABAergic interneuron precursors in the medial ganglionic eminence of the embryonic brain.
3. 学会等名 第97回日本生理学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Watanabe M, Kahle KT, Fukuda A.
2. 発表標題 Developmentally regulated KCC2 phosphorylation is essential for dynamic GABA-mediated inhibition and survival.
3. 学会等名 第97回日本生理学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ishibashi M, Fukuda A, Leonard CS.
2. 発表標題 Orexin receptor activation induces a novel slow afterhyperpolarization that results from the calciumdependent closure of cation channels in serotonergic dorsal raphe neurons.
3. 学会等名 第97回日本生理学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Sinha AS, Wang T, Hosoi Y, Sohara E, Akita T, Uchida S, Fukuda A.
2. 発表標題 WNK3 kinase maintains basal excitability by regulating inward rectification and intracellular chloride in layer V pyramidal neurons of mouse medial prefrontal cortex.
3. 学会等名 第97回日本生理学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 福田敦夫
2. 発表標題 Gad1ヘテロ欠損と胎生期ストレスの二重ヒットはエピジェネティックに統合失調症モデルフェノタイプを誘導する.
3. 学会等名 自然科学研究機構分野融合型共同研究事業 ワークショップ「運動・行動から紐解く脳神経回路発達メカニズムの異分野融合研究による解明」(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 渡部美穂, 柿沢圭亮, 福田敦夫.
2. 発表標題 発達期のCRHニューロン制御機構におけるGABAの役割.
3. 学会等名 自然科学研究機構分野融合型共同研究事業 ワークショップ「運動・行動から紐解く脳神経回路発達メカニズムの異分野融合研究による解明」
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 石橋賢, 阪東勇輝, 佐藤康二, 福田敦夫.
2. 発表標題 発達期皮質錐体細胞におけるCa ²⁺ 動態とタウリンによるGABAA受容体活性化.
3. 学会等名 自然科学研究機構分野融合型共同研究事業 ワークショップ「運動・行動から紐解く脳神経回路発達メカニズムの異分野融合研究による解明」
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Sinha AS, Wang T, Mutoh H, Akita T, Yanagawa Y, Kawai T, Hata K, Fukuda A.
2. 発表標題 Gad1 heterozygotes subjected to prenatal stress undergo epigenetic dysregulation of genes perturbing neurodevelopment altering inhibitory network and behavior.
3. 学会等名 自然科学研究機構分野融合型共同研究事業 ワークショップ「運動・行動から紐解く脳神経回路発達メカニズムの異分野融合研究による解明」
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 福田敦夫.
2. 発表標題 Gad1と出生前ストレスの二重ヒットはエピジェネティックに発達障害を惹起する.
3. 学会等名 群馬大学セミナー (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Fukuda A.
2. 発表標題 Mutations and posttranslational modulations of the K ⁺ -Cl ⁻ cotransporter underlie seizures and epilepsy.
3. 学会等名 AuPS/ASB Meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Fukuda A.
2. 発表標題 Astrocytes signaling to control GABA inhibition.
3. 学会等名 Neuroscience/Epilepsy Mini Symposium in UNSW (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sinha AS, Takamatsu Y, Akita T, Mima T, Fukuda A.
2. 発表標題 Static magnetic fields decrease excitability of pyramidal neurons by increasing membrane Cl ⁻ conductance in the mouse motor cortex.
3. 学会等名 Neural Oscillation Conference 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石橋賢, 福田敦夫, Leonard CS.
2. 発表標題 背側縫線核セロトニン作動性ニューロンにおけるオレキシン誘発性発火後過分極と内向き電流に対する細胞内外カルシウム濃度の影響.
3. 学会等名 第46回日本脳科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sinha AS、高松泰行, 秋田天平, 美馬達哉, 福田敦夫.
2. 発表標題 Static magnetic fields reduce excitability of pyramidal neurons by increasing membrane Cl ⁻ conductance in the mouse motor cortex.
3. 学会等名 第46回日本脳科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Wang T, Sinha AS, Mutoh H, Akita T, Yanagawa Y, Kawai T, Hata K, Fukuda A.
2. 発表標題 Gad1 heterozygotes subjected to prenatal stress undergo epigenetic dysregulation of genes perturbing neurodevelopment and behavioral phenotypes.
3. 学会等名 Neuroscience 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Watanabe M, Fukuda A.
2. 発表標題 Excitatory gabaergic inputs to GnRH neurons are required for female reproduction.
3. 学会等名 Neuroscience 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ishibashi, M, Berry EA, Molina NE, Sato T, Fukuda A, Leonard CS.
2. 発表標題 Impact of a novel slow afterhyperpolarization (sAHP) on spike encoding by serotonergic (5-HT) dorsal raphe (DR) neurons.
3. 学会等名 Neuroscience 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Fukuda A.
2. 発表標題 Pivotal roles of Cl ⁻ -homeostasis in epileptogenesis of human and animal models.
3. 学会等名 6th Congress of AsCNP (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 秋田天平, 福田敦夫.
2. 発表標題 胎生期大脳基底核原基の神経前駆細胞に生じる膜電流成分について.
3. 学会等名 第66回中部日本生理学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 渡部美穂, Kahle KT, 福田敦夫.
2. 発表標題 抑制性神経伝達を維持するカリウム-クロライド共役担体(KCC2)のリン酸化による制御の役割.
3. 学会等名 第66回中部日本生理学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石橋賢, 福田敦夫, Leonard S Christopher.
2. 発表標題 背側縫線核セロトニン作動性ニューロンにおけるオレキシン誘発性発火後過分極と内向き電流に対する細胞内外カルシウム濃度の影響.
3. 学会等名 第66回中部日本生理学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Watanabe M, Zhang J, Mansuri M, Duan J, Kahle KT, Fukuda A.
2. 発表標題 A KCC2 phospho-switch is essential for dynamic GABA-mediated inhibition and postnatal survival.
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sinha AS, Takamatsu Y, Akita T, Mima T, Fukuda A.
2. 発表標題 Static magnetic fields reduce excitability of pyramidal neurons by enhancing membrane Cl ⁻ conductance in the mouse motor cortex.
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Wang T, Sinha AS, Mutoh H, Akita T, Yanagawa Y, Kawai T, Hata K, Fukuda A.
2. 発表標題 Prenatal stress to the Gad1 heterozygotes causes epigenetic changes in neurodevelopment and behavior relating genes and affects their phenotypes.
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ishibashi M, Fukuda A, Leonard CS.
2. 発表標題 Effect of orexin on the firing pattern of serotonergic dorsal raphe neurons.
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Fukuda A.
2. 発表標題 Prenatal stress to the Gad1 heterozygotes induces neurodevelopmental disorder-like phenotypes along with epigenetic changes in relating genes.
3. 学会等名 2019 International Meeting on Brain Research and Pharmaceutical Science (IMBRP) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Fukuda A.
2. 発表標題 Cl- homeodynamics and multimodal GABA actions underlying neurological and psychiatric diseases.
3. 学会等名 Guilin medical university special lecture (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Fukuda A.
2. 発表標題 Human epilepsy and animal model with mutations in KCC2.
3. 学会等名 9th FAOPS (国際学会)
4. 発表年 2019年

1 . 発表者名 Akita T, Fukuda A.
2 . 発表標題 Ca ²⁺ signaling and ion channel activation in embryonic neurons in the medial ganglionic eminence.
3 . 学会等名 9th FAOPS (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Watanabe M. Zhang J, Mansuri M, Duan J, Kahle KT, Fukuda A.
2 . 発表標題 Developmental regulation of KCC2 phosphorylation is essential for GABA signaling and survival.
3 . 学会等名 9th FAOPS (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Ishibashi M, Molina NE, Fukuda A.
2 . 発表標題 Effect of orexin on the firing pattern of serotonergic dorsal raphe neurons.
3 . 学会等名 9th FAOPS (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Wang T, Sinha AS, Mutoh H, Akita T, Yanagawa Y, Kawai T, Hata K, Fukuda A.
2 . 発表標題 Prenatal stress on Gad1-heterozygotes perturbs development of GABAergic networks affecting behavior.
3 . 学会等名 9th FAOPS (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1. 発表者名 Sinha AS, Wang T, Hosoi Y, Sohara E, Akita T, Uchida S, Fukuda A.
2. 発表標題 Mechanisms underlying WNK3 kinase mediated regulation of neuronal excitability in prefrontal cortex.
3. 学会等名 9th FAOPS (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yesmin R, Watanabe M, Fukuda A.
2. 発表標題 CRH release regulation by GABAergic projection from arcuate nucleus using chemogenetic model.
3. 学会等名 9th FAOPS (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sinha AS, Wang T, Akita T, Yanagawa Y, Fukuda A.
2. 発表標題 Gad1-heterozygotes subjected to prenatal stress undergo alterations in extracellular matrix associated with GABAergic neuron and inhibitory synaptic transmission.
3. 学会等名 第25回浜松医科学シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 細井泰志, 渡部美穂, 秋田天平, 伊藤崇志, 福田敦夫.
2. 発表標題 細胞内タウリンによるPKC基質部位リン酸化を介したGABAA受容体膜移行維持機構.
3. 学会等名 第5回国際タウリン研究会日本部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Watanabe, M, Nabekura J, Fukuda A.
2. 発表標題 Excitatory GABAergic inputs to GnRH neurons are required for female reproduction.
3. 学会等名 The 18th Hamamatsu-Kyungpook Joint Medical Symposium (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 秋田天平, 福田敦夫.
2. 発表標題 胎生期大脳基底核原基の神経前駆細胞内Ca ²⁺ シグナリングについて.
3. 学会等名 第65回中部日本生理学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 渡部美穂, Zhang J, Mansuri M, Duan J, Kahle KT, 福田敦夫.
2. 発表標題 GABAによる抑制性伝達におけるカリウム-クロライド共役担体 (KCC2) のリン酸化による機能制御の役割.
3. 学会等名 第65回中部日本生理学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石橋賢, Molina NE, 福田敦夫, Leonard CS.
2. 発表標題 背側縫線核セロトニン作動性ニューロンにおけるオレキシン誘発性の発火後過分極増強と内向き電流への細胞外カルシウムの影響.
3. 学会等名 第65回中部日本生理学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Sinha AS, Wang T, Mutoh H, Akita T, Yanagawa Y, Fukuda A.
2. 発表標題 Alterations of GABAergic Neuron-Associated Extracellular Matrix and Synaptic Responses in Gad1-Heterozygous Mice Subjected to Prenatal Stress.
3. 学会等名 第65回中部日本生理学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yesmin R, Watanabe M, Fukuda A.
2. 発表標題 Development of chemogenetic model to study physiological roles of the GABAergic projection from arcuate nucleus to the CRH nerve terminals.
3. 学会等名 第65回中部日本生理学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ishibashi M, Molina NE, Fukuda A, Leonard CS.
2. 発表標題 Effect of orexin on the firing pattern of serotonergic dorsal raphe neurons.
3. 学会等名 第45回日本脳科学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 福田敦夫.
2. 発表標題 てんかんにおけるGABAシナプスの役割.
3. 学会等名 第61回日本脳循環代謝学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Fukuda A.
2. 発表標題 Prenatal stress to the GAD67 heterozygous mice impairs GABA neurogenesis followed by physiological dysfunctions in postnatal life.
3. 学会等名 第40回日本生物学的精神医学会・第61回日本神経化学会大会 合同年会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Wang T, Sinha AS, Mutoh H, Akita T, Yanagawa Y, Kawai T, Hata K, Fukuda A.
2. 発表標題 Prenatal stress on Gad1-heterozygotes selectively perturbs GABAergic neurogenesis, GABAergic synapse function and behavioral phenotypes.
3. 学会等名 第7回日本DOHaD学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 福田敦夫.
2. 発表標題 Cl-ホメオダイナミクスとマルチモーダルGABA:脳での多彩な働き.
3. 学会等名 第65回脳の医学・生物学研究会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Sinha AS, Hosoi Y, Sohara E, Mutoh H, Akita T, Uchida S, Fukuda A.
2. 発表標題 WNK3 Kinase regulates inwardly rectifying potassium channels in layer V pyramidal neurons of the mouse prefrontal cortex.
3. 学会等名 第41回日本神経科学大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Wang T, Sinha AS, Mutoh H, Akita T, Yanagawa Y, Kawai T, Hata K, Fukuda A.
2. 発表標題 Prenatal stress on Gad1-heterozygotes selectively perturbs GABAergic neurogenesis, GABAergic synapse function and behavioral phenotypes.
3. 学会等名 第41回日本神経科学大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Akita T, Aoto K, Kato M, Shiina M, Mutoh H, Nakashima M, Kuki I, Okazaki S, Magara S, Shiihara T, Yokochi K, Aiba K, Tohyama J, Ohba C, Miyatake S, Miyake N, Ogata K, Fukuda A, Matsumoto N, Saitsu H.
2. 発表標題 De novo mutants of CaMKII / responsible for neurodevelopmental disorders upregulate A-type voltage-dependent K ⁺ currents in hippocampal neurons.
3. 学会等名 第41回日本神経科学大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Fukuda A.
2. 発表標題 Regulated Phosphorylation of KCC2 at Thr906/Thr1007 is essential for activity-dependent Cl ⁻ extrusion during normal brain development.
3. 学会等名 FENS forum 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 福田敦夫.
2. 発表標題 神経・精神疾患の病因・病態仮説としてのマルチモーダル GABA.
3. 学会等名 お茶の水ニューロサイエンスセミナー (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Fukuda A.
2. 発表標題 Maternal taurine modulate fetal brain development via intracellular and extracellular effectors.
3. 学会等名 The 21st International Taurine Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Fukuda A.
2. 発表標題 Diverse Actions of Astrocytes at GABAergic Tripartite Synapses in Seizures: Are they protective or exacerbative?
3. 学会等名 2018 Symposium on Functional Interactions among Glia and Neurons (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Akita T, Aoto K, Fukuda A, Matsumoto N, Saitsu H.
2. 発表標題 De novo CaMK / mutants causing neurodevelopmental disorders upregulate A-type voltage-dependent K ⁺ currents in hippocampal neurons.
3. 学会等名 第95回日本生理学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Sinha AS, Hosoi Y, Sohara E, Mutoh H, Akita T, Uchida S, Fukuda A.
2. 発表標題 WNK3 kinase regulates inwardly rectifying potassium current in layer V pyramidal neurons of the mouse prefrontal cortex.
3. 学会等名 第95回日本生理学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Watanabe M, Nabekura J, Fukuda A.
2. 発表標題 Temporally genetic expression of KCC2 in GnRH neurons in vivo causes impairment of fertility.
3. 学会等名 第95回日本生理学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 細井泰志, 渡部美穂, 秋田天平, 武藤弘樹, 伊藤崇志, 福田敦夫.
2. 発表標題 タウリン欠乏はGABAA受容体のリン酸化状態を変化させることにより大脳皮質感覚野錐体細胞におけるポストシナプスのGABAA受容体数を減少させる.
3. 学会等名 第4回国際タウリン研究会日本部会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Mutoh H, Fukuda A.
2. 発表標題 The role of GABAergic interneuron-astrocyte interaction in epileptic seizures.
3. 学会等名 第1回山梨大学先端脳科学特別教育プログラム国際シンポジウム(国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 福田敦夫.
2. 発表標題 GABA synaptic dynamics and astrocytic Cl ⁻ buffering underlying neural network oscillation.
3. 学会等名 第47回日本臨床神経生理学会学術大会
4. 発表年 2017年

1 . 発表者名 Fukuda A.
2 . 発表標題 A novel CRH secretory mechanism by an excitatory GABAergic input from the arcuate nucleus to the median eminence.
3 . 学会等名 The 17th Hamamatsu-Kyungpook Joint Medical Symposium (招待講演) (国際学会)
4 . 発表年 2017年

1 . 発表者名 Sinha AS, Hosoi Y, Sohara E, Mutoh H, Akita T, Uchida S, Fukuda A.
2 . 発表標題 Regulation of inwardly rectifying potassium current by WNK3 kinase in layer V pyramidal neurons of the mouse prefrontal cortex.
3 . 学会等名 The 17th Hamamatsu-Kyungpook Joint Medical Symposium (国際学会)
4 . 発表年 2017年

1 . 発表者名 Fukuda A, Wang T, Sinha AS, Yanagawa Y, Kawai T, Hata K.
2 . 発表標題 Prenatal stress on Gad1-heterozygotes perturbs GABAergic neurogenesis, GABAergic synapse formation and behavioral phenotypes.
3 . 学会等名 Neuroscience 2017 (国際学会)
4 . 発表年 2017年

1 . 発表者名 Watanabe M, Duan J, Mansuri M, Zhang J, Fukuda A, Kahle KT.
2 . 発表標題 Constitutive phosphomimetic inhibition of KCC2 at Thr906/Thr1007 causes GABA-dependent network excitability, seizure, and early postnatal death.
3 . 学会等名 Neuroscience 2017 (国際学会)
4 . 発表年 2017年

1. 発表者名 福田敦夫, 渡部美穂, 秋田天平, Kahle K.
2. 発表標題 KCC2 dysfunction underlying infantile and neonatal seizures in an animal model.
3. 学会等名 第51回日本てんかん学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Wang T, Sinha AS, Akita T, Yanagawa Y, Fukuda A.
2. 発表標題 Prenatal stress on Gad1- heterozygotes affects inhibitory synaptic transmission.
3. 学会等名 生理学研究所研究会「シナプス・神経回路機能の時空間制御」
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Wang T, Sinha AS, Yanagawa Y, Kawai T, Hata K and Fukuda A.
2. 発表標題 Prenatal stress on Gad1-heterozygotes perturbs development of brain and behavior by epigenetic mechanism.
3. 学会等名 第44回日本脳科学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Sinha AS, Hosoi Y, Sohara E, Mutoh H, Akita T, Uchida S, Fukuda A.
2. 発表標題 Regulation of inwardly rectifying potassium current by WNK3 kinase in layer V pyramidal neurons of the mouse prefrontal cortex.
3. 学会等名 第64回中部日本生理学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 渡部美穂, 鍋倉淳一, 福田敦夫.
2. 発表標題 生殖腺刺激ホルモン放出ホルモン(GnRH)ニューロン制御における興奮性GABA入力役割.
3. 学会等名 第64回中部日本生理学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 武藤弘樹, 福田敦夫.
2. 発表標題 てんかん原性獲得過程における抑制性神経とグリア細胞の相互作用.
3. 学会等名 第64回中部日本生理学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Fukuda A.
2. 発表標題 A novel CRH secretory mechanism by GABAergic input from the arcuate nucleus to the axon terminals of high [Cl ⁻] _i .
3. 学会等名 Seminar of Center for Neuron-Glia Interaction, KIST(Korea Institute of Science and Technology) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hosoi Y, Akita T, Watanabe M, Mutoh H, Miyajima H, Fukuda, A.
2. 発表標題 Taurine depletion reduces postsynaptic GABA _A receptors in layer 2/3 pyramidal neurons of the somatosensory cortex.
3. 学会等名 XXIII World Congress of Neurology (WCN2017) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 福田敦夫, 王天英, Sinha AS, 柳川右千夫, 河合智子, 秦健一郎.
2. 発表標題 母体ストレスとGABAが仔脳発達に与える病態生理学的影響.
3. 学会等名 第27回日本病態生理学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 福田敦夫
2. 発表標題 母体から胎仔へのシグナルによる脳発達の障害モデル
3. 学会等名 日本赤ちゃん学会第17回学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Sinha AS, Hosoi Y, Sohara E, Mutoh H, Akita T, Uchida S, Fukuda A.
2. 発表標題 Regulation of inwardly rectifying potassium current by WNK3 kinase in layer V pyramidal neurons of the mouse prefrontal cortex.
3. 学会等名 第40回日本神経科学大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Mutoh H, Fukuda A.
2. 発表標題 The role of GABAergic interneuron-astrocyte interaction in epileptic seizures.
3. 学会等名 第40回日本神経科学大会
4. 発表年 2017年

1 . 発表者名 Fukuda A.
2 . 発表標題 Cellular Mechanisms Underlying Status Epilepticus: what do animal models tell us?
3 . 学会等名 The 19th Annual Meeting of Infantile Seizure Society International Symposium on Status Epilepticus in Infants and Children (招待講演)(国際学会)
4 . 発表年 2017年

1 . 発表者名 Wang T, Sinha AS, Yanagawa Y, Kawai T, Hata K, Fukuda, A.
2 . 発表標題 Prenatal stress on Gad1-heterozygotes selectively perturbs parvalbumin (PV)-positive GABAergic neurogenesis, GABA synapses and social interaction behavior.
3 . 学会等名 IBNS 26th Annual Meeting (国際学会)
4 . 発表年 2017年

1 . 発表者名 Watanabe M, Nabekura J, Fukuda A.
2 . 発表標題 The role of excitatory action of GABA in the regulation of reproduction.
3 . 学会等名 第94回日本生理学会大会
4 . 発表年 2017年

1 . 発表者名 Kakizawa K, Fukuda A.
2 . 発表標題 A novel role of GABA in the release of CRH in the hypothalamic-pituitary pathway.
3 . 学会等名 第94回日本生理学会大会
4 . 発表年 2017年

1. 発表者名 Hosoi Y, Akita T, Watanabe M, Mutoh H, Miyajima H, Fukuda A.
2. 発表標題 Taurine depletion reduces postsynaptic GABAA receptors in layer 2/3 pyramidal neurons of the somatosensory cortex.
3. 学会等名 第94回日本生理学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Akita T, Saitsu H, Watanabe M, Matsumoto N, Fukuda A.
2. 発表標題 Mild functional impairment of neuronal K ⁺ -Cl ⁻ cotransporter KCC2 by biallelic mutations causes migrating focal seizures and severe developmental delay.
3. 学会等名 第94回日本生理学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Sinha AS, Hosoi Y, Sohara E, Mutoh H, Akita T, Uchida S, Fukuda A.
2. 発表標題 Excitatory roles of WNK3 in layer V pyramidal neurons in the prefrontal cortex.
3. 学会等名 第94回日本生理学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Wang T, Sinha AS, Yanagawa Y, Hata K, Fukuda A.
2. 発表標題 Maternal stress causes loss of parvalbumin neurons and alterations of extracellular glycans in the mPFC of GAD67-GFP knock-in mouse.
3. 学会等名 第94回日本生理学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 福田敦夫, 古川智範, 熊田達郎.
2. 発表標題 胎仔脳内タウリンがニューロンの細胞内Ca ²⁺ 濃度と膜電位の振動に与える影響とその生理的意義.
3. 学会等名 第3回国際タウリン研究会日本部会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kakizawa K, Watanabe M, Mutoh H, Okawa Y, Yamashita M, Yanagawa Y, Itoi K, Suda T, Oki Y, Fukuda A.
2. 発表標題 Excitatory GABAergic input from the arcuate nucleus promotes CRH release from axon terminals with NKCC1-driven high [Cl ⁻] _i as a novel secretory mechanism at median eminence.
3. 学会等名 2016 International Symposium on Neurodegenerative Diseases (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 渡部美穂, 秋田天平, 才津浩智, 松本直通, 福田敦夫.
2. 発表標題 乳児焦点移動性部分発作はSLC12A5遺伝子の両アレル変異によるカリウム-クロライド共役担体(KCC2)機能の低下により引き起こされる.
3. 学会等名 第63回中部日本生理学会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Sinha AS, Hosoi Y, Sohara E, Mutoh H, Akita T, Uchida S, Fukuda A.
2. 発表標題 Excitatory roles of WNK3 in layer V pyramidal neurons in the prefrontal cortex.
3. 学会等名 第63回中部日本生理学会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 細井泰志, 秋田天平, 武藤弘樹, 渡部美穂, 伊藤崇志, 福田敦夫.
2. 発表標題 タウリン欠乏は生後の大脳皮質感覚野錐体細胞への抑制性シナプス入力を減少させる.
3. 学会等名 第63回中部日本生理学会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 福田敦夫.
2. 発表標題 視床下部ストレス応答におけるGABA作用の多様性とそのメカニズム.
3. 学会等名 第43回日本神経内分泌学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 福田敦夫.
2. 発表標題 Dynamics of inhibitory synaptic function underlying epileptogenesis.
3. 学会等名 第50回日本てんかん学会学術集会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 福田敦夫.
2. 発表標題 脳発達障害モデルにおけるGABA作用と母体-胎仔間シグナル.
3. 学会等名 福井大学医学系研究科大学院セミナー (招待講演)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 福田敦夫.
2. 発表標題 マルチモーダルなGABAの作用.
3. 学会等名 第96回北海道医学大会生理系分科会・日本生理学会北海道地方会 (招待講演)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 福田敦夫.
2. 発表標題 てんかん原性におけるCl ⁻ - ホメオダイナミクス仮説：理論から症例まで.
3. 学会等名 札幌医科大学医学部神経科学講座特別セミナー (招待講演)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Akita T, Saitsu H, Matsumoto N, Fukuda A.
2. 発表標題 De novo mutations in Kv2.1 channels found in infantile epileptic patients inhibit repetitive neuronal firing.
3. 学会等名 The 13th Korea-Japan Joint Symposium of Brain Sciences, and Cardiac and Smooth Muscle Sciences (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Watanabe M, Akita T, Saitsu H, Matsumoto N, Fukuda A.
2. 発表標題 Impaired neuronal KCC2 function by biallelic SLC12A5 mutations in migrating focal seizures and severe developmental delay.
3. 学会等名 The 13th Korea-Japan Joint Symposium of Brain Sciences, and Cardiac and Smooth Muscle Sciences (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Fukuda A, Kakizawa K, Watanabe M, Mutoh H, Okawa Y, Yamashita M, Yanagawa Y, Itoi K, Suda T, Oki Y.
2. 発表標題 A novel excitatory GABAergic input from the arcuate nucleus to the median eminence involved in CRH release.
3. 学会等名 The 13th Korea-Japan Joint Symposium of Brain Sciences, and Cardiac and Smooth Muscle Sciences (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 福田敦夫.
2. 発表標題 母仔相関に關与する液性シグナルとGABA - CI - ホメオスタシスに基づく脳発達障害モデル.
3. 学会等名 第5回日本DOHaD研究会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Watanabe M, Akita T, Saitsu H, Matsumoto N, Fukuda A.
2. 発表標題 Partial loss of neuronal KCC2 function by biallelic SLC12A5 mutations causes migrating focal seizures and developmental delay.
3. 学会等名 第39回日本神経科学大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Sinha AS, Hosoi Y, Sohara E, Mutoh H, Akita T, Uchida S, Fukuda A.
2. 発表標題 Excitatory roles of WNK3 in layer V pyramidal neurons in the prefrontal cortex.
3. 学会等名 第39回日本神経科学大会
4. 発表年 2016年

1 . 発表者名 Hayasaki H, Fukuda A, Sohma, Y.
2 . 発表標題 An immunocytochemical study for the local glutamatergic system in rat trigeminal ganglion.
3 . 学会等名 第39回日本神経科学大会
4 . 発表年 2016年

1 . 発表者名 Fukuda A, Wang T, Yanagawa Y, Kawai T, Hata K.
2 . 発表標題 Prenatal stress causes loss of GABAergic interneurons and perineuronal nets in the cerebral cortex of GAD67-GFP knock-in mouse offspring.
3 . 学会等名 第39回日本神経科学大会
4 . 発表年 2016年

1 . 発表者名 Hosoi Y, Akita T, Mutoh H, Ito T, Miyajima H, Fukuda A.
2 . 発表標題 Taurine depletion reduces postnatal inhibitory synaptic inputs into layer 2/3 pyramidal neurons in the somatosensory cortex.
3 . 学会等名 第39回日本神経科学大会
4 . 発表年 2016年

1 . 発表者名 Fukuda A.
2 . 発表標題 The excitatory GABA action at the median eminence maintains the steady-state release of corticotropin-releasing hormone.
3 . 学会等名 10th FENS Forum of Neuroscience
4 . 発表年 2016年

1. 発表者名 Egawa K, Fukuda A.
2. 発表標題 Aberrant oscillation property of Perkinje cells is caused by decreased tonic inhibition in granule cells in mice model of Angelman syndrome.
3. 学会等名 第93回日本生理学会大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Akita T, Saitsu H, Matsumoto N, Fukuda, A.
2. 発表標題 De novo Kv2.1 mutants causing infantile generalized seizures and psychomotor developmental delay inhibit repetitive neuronal firing.
3. 学会等名 第93回日本生理学会大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 渡部美穂, 福田敦夫
2. 発表標題 生殖腺刺激ホルモン放出ホルモン(GnRH)ニューロンの制御における興奮性GABA入力役割
3. 学会等名 第18回浜松医科学シンポジウム
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 細井泰志, 秋田天平, 伊藤崇志, 福田敦夫
2. 発表標題 タウリントランスポーター欠損マウスにおける興奮性および抑制性シナプスの変化
3. 学会等名 第2回国際タウリン研究会日本部会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 栃谷史郎, 古川智範, 伊藤崇志, 松島芳隆, 小島俊男, 松崎秀夫, 福田敦夫.
2. 発表標題 発生期マウス大脳皮質においてGABAA受容体と母体由来タウリンは神経前駆細胞の時系列的性質変化を制御する.
3. 学会等名 第2回国際タウリン研究会日本部会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 栃谷史郎, 古川智範, 伊藤崇志, 小島俊男, 松崎秀夫, 福田敦夫.
2. 発表標題 Taurine is involved in the temporal regulation of the properties of neural progenitors in the mouse developing cortex.
3. 学会等名 第38回日本分子生物学会年会・第88回日本生化学会大会合同大会
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 秋田天平, 才津浩智, 松本直通, 福田敦夫
2. 発表標題 全般てんかんを伴う精神運動発達遅滞をもたらすKv2.1新生 (de novo) 突然変異体は神経連続発火活動を抑制する
3. 学会等名 第62回中部日本生理学会
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 福田敦夫, 柿沢圭亮, 渡部美穂, 大川雄太, 大石敏弘, 山下美保, 柳川右千夫, 沖隆.
2. 発表標題 CRH放出機構における新規GABA作用の発見.
3. 学会等名 第42回日本脳科学会
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 Sato T, Sugiya T, Fuse T, Uchida K, Sugimoto N, Abe M, Yamazaki M, Fukuda A, Sakimura K, Itoi K.
2. 発表標題 Dual effects of serotonergic inputs on the local circuits regulating the corticotropin-releasing factor neurons in the paraventricular nucleus of the hypothalamus: an electrophysiological study using the CRF-Venus Neo mouse.
3. 学会等名 Society for Neuroscience 2015 (国際学会)
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 福田敦夫.
2. 発表標題 出生前ストレス曝露による生後大脳皮質におけるGABA細胞とペリニューラルネットの減少.
3. 学会等名 第13回糖鎖科学コンソーシアムシンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 柿沢圭亮, 渡部美穂, 大川雄太, 大石敏弘, 山下美保, 柳川右千夫, 沖 隆, 福田敦夫.
2. 発表標題 CRHニューロン制御におけるGABAの新たな役割についての検討.
3. 学会等名 第42回日本神経内分泌学会・第23回日本行動神経内分泌研究会・合同学術集会
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 Matsushita S, Masaki N, Kondo T, Takei S, Akatsu H, Akita T, Sugiyama E, Fukuda A, Yao I, Setou M.
2. 発表標題 Taurine concentration and distribution in brain of frontotemporal lobar degeneration patients.
3. 学会等名 第40回日本医用マススペクトル学会年会
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 Ohkuma M, Horio K, Kaneda M, Yoshida S, Fukuda A, Miyachi, E.
2. 発表標題 Visualization of the glutamate release in the plexiform layers of the mouse retina.
3. 学会等名 第38回日本神経科学大会
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 Murakami G, Fukuda A, Iwashita T, Nakahara, D.
2. 発表標題 Persistent reduction of MHC class I in dopamine neurons contributes to robust cocaine-seeking behavior.
3. 学会等名 第38回日本神経科学大会
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 Kakizawa K, Watanabe M, Yanagawa Y, Oki Y, Fukuda A.
2. 発表標題 A novel role of GABA in the release of CRH in the hypothalamo-pituitary pathway.
3. 学会等名 第38回日本神経科学大会
4. 発表年 2015年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 福田敦夫	4. 発行年 2017年
2. 出版社 金芳堂	5. 総ページ数 315(219-238)
3. 書名 呼吸の機構, 人体の解剖生理学 [第2版]	

1. 著者名 福田敦夫	4. 発行年 2016年
2. 出版社 成山堂書店	5. 総ページ数 194(122-136)
3. 書名 脳とタウリン, 読んで効くタウリンのはなし	

1. 著者名 福田敦夫	4. 発行年 2015年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 671(66-71)
3. 書名 GABAとその受容体, 臨床てんかん学	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>浜松医科大学神経生理学講座 https://www.hama-med.ac.jp/education/fac-med/dept/neurophysiology/index.html 日本生理学会ホームページ サイエンストピックス「SLC12A5遺伝子の両アレル変異によるKCC2機能の低下は乳児焦点移動性部分発作と発達遅延を引き起こす」8/12, 2016 http://physiology.jp/science-topic/18774/ 浜松医科大学プレスリリース「ストレスホルモン放出機構の新しい経路を発見」8/17, 2016 https://www.hama-med.ac.jp/bd79e0634826e38ffeeef3b8d62a622dc.pdf 日本生理学会ホームページ サイエンストピックス「CRH軸索終末へのNKCC1局在と弓状核からのGABA投射による新たなCRH放出機構の発見」9/6, 2016 http://physiology.jp/science-topic/20773/ 浜松医科大学プレスリリース「小児期の難治性てんかん(ウエスト症候群)の責任遺伝子の同定」1/25, 2018 https://www.hama-med.ac.jp/dcdb9c577eca6cb36b0722342dc26961.pdf 浜松医科大学プレスリリース「免疫応答の重要因子を介した薬物依存の新しいメカニズムを発見」3/12, 2018 https://www.hama-med.ac.jp/08b4c12fc801847439b1f4f693461197.pdf 日本生理学会ホームページ サイエンストピックス「酵素タンパク質CaMKIIの神経発達障害を起こす突然変異体を発見」4/4, 2018 http://physiology.jp/science-topic/20773/ 浜松医科大学プレスリリース「発達に伴うKCC2の脱リン酸化がGABAによる抑制力と生存のカギとなる」10/16, 2019 https://www.hama-med.ac.jp/mt_files/0bb9d21db2d25169d010dc980da339b0.pdf 日本生理学会ホームページ サイエンストピックス「発達に伴うKCC2の脱リン酸化がGABAによる抑制性伝達形成および生存に必須である」10/31, 2019 http://physiology.jp/science-topic/22726/</p>

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
研究分担者	柳川 右千夫 (YANAGAWA Yuchio) (90202366)	群馬大学・大学院医学系研究科・教授 (12301)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	江川 潔 (EGAWA Kiyoshi) (40450829)	北海道大学・医学研究院・助教 (10101)	
研究 協力者	秋田 天平 (AKITA Tenpei) (00522202)	浜松医科大学・医学部・准教授 (13802)	
研究 協力者	渡部 美穂 (WATANABE Miho) (10399321)	浜松医科大学・医学部・助教 (13802)	
研究 協力者	石橋 賢 (ISHIBASHI Masaru) (90832189)	浜松医科大学・医学部・助教 (13802)	