

令和元年6月25日現在

機関番号：13802

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K19682

研究課題名(和文)母体低栄養と胎仔視床下部GABA-CIシステム変調による脳の発達障害機序の解明

研究課題名(英文)Developmental disorder model based on fetal hypothalamic GABA-CI system disturbances

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) 4,800,000円

研究成果の概要(和文): 摂餌制限により弓状核のAgRP細胞と室傍核のCRH細胞でc-fosの発現が上昇していることを確認し母体低栄養胎仔における既知・新規HPA軸反応標識系を確立した。遺伝子改変マウスへの母体低栄養負荷モデルでは摂餌制限(-30%)を妊娠10.5-18.5日に行い、胎生期低栄養マウスモデルを作成し、胎仔でAgRP細胞とCRH細胞の発生状態を確認した。また、胎仔期にKCC2のThr906とThr1007のリン酸化が適切に抑制されることが、神経細胞の発生・移動に重要であることが示唆された。出生前ストレスを受けたGAD67遺伝子ヘテロ欠損胎仔で、精神疾患病態フェノタイプとの類似性を確認できた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

精神的ストレスや低栄養ではHPA軸の活動が高まり、室傍核のCRH細胞に投射する抑制性GABA神経は細胞内CI-濃度依存的にHPA軸活動を変化させる。胎児期の母親の低栄養や子のGABA神経系の異常は精神神経疾患のリスクとして知られるが、胎児のHPA軸機能がGABA作用変化により受ける影響はわかっていない。そこで、母体に食餌制限を行ったり、CRH細胞やAgRP細胞(GABA陽性)で遺伝子操作をして、胎仔のHPA軸反応、神経細胞の発生・移動及び生後の発現型を評価した。母体低栄養やストレスが胎仔GABAシステムを介して、HPA軸に作用して精神神経疾患様の発現型を誘導することを明らかにした。

研究成果の概要(英文): We confirmed that c-fos expression was elevated in AgRP cells in the arcuate nucleus and in CRH cells in the paraventricular nucleus by feeding restriction, thus established evaluation methods for both known and novel HPA axis reaction in maternal malnourished fetuses. In the maternal malnutrition model for genetically modified mice, food restriction (-30%) was performed on pregnancy at 10.5-18.5 days, establishing a fetal malnutrition mouse model, and the developmental state of AgRP cells and CRH cells were evaluated in the fetal brains. In addition, it was suggested that proper suppression of the phosphorylation of Thr906 and Thr1007 of KCC2 during the fetal stage is important for the normal neurogenesis and migration of neurons. Prenatally-stressed GAD67 heterozygous fetuses were found to show some of psychiatric disease phenotypes.

研究分野：神経生理学

キーワード：発達障害 低栄養 胎児脳 ストレス 視床下部 精神疾患 KCC2 CRH

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

副腎皮質からのグルココルチコイド分泌は、視床下部室傍核の副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン (CRH) 産生細胞を頂点とする視床下部-下垂体-副腎系 (HPA 軸) で制御され、さらに視床下部と下垂体のレベルで各々グルココルチコイドによる negative feedback 調節を受ける。CRH 細胞は、視床下部各所から投射する GABA 神経によって GABA_A 受容体からの Cl⁻ 流入による抑制を受けるが、そのためには K⁺-Cl⁻ 共輸送体 (KCC2) によって Cl⁻ が細胞外に排出され細胞内 Cl⁻ 濃度 ([Cl⁻]_i) が低く保たれている必要がある。ところが、ストレス時には KCC2 が細胞内に移行して機能しなくなるため [Cl⁻]_i が上昇し、GABA_A 受容体からの Cl⁻ 流出による興奮に変化する (Hewitt ら *Nat Neurosci* 2009)。しかし、同様にグルココルチコイド分泌を増加させる低栄養でも同様かは不明である。我々は CRH 放出部位である視床下部正中隆起の CRH 神経終末には細胞体とは対照的に KCC2 は発現せず、細胞内に Cl⁻ を取り込む Na⁺-K⁺-Cl⁻ 共輸送体 (NKCC1) が発現するため [Cl⁻]_i が高く、視床下部弓状核から入力する GABA 神経が Cl⁻ 流出により興奮性に働くことを見出した。すなわち、室傍周囲から CRH 細胞体へは抑制の、弓状核から正中隆起の CRH 終末へは興奮の、相反する GABA 入力による CRH 放出調節という新経路を発見した (Kakizawa ら *Science Advances* 2016)。弓状核にはニューロペプチド Y (NPY) とアグーチ関連ペプチド (AgRP) を産生する GABA 細胞 (AgRP 細胞) が存在し、レプチンやインスリンで抑制され、グレリンや血糖低下で興奮し、その GABA 作用によって摂食行動やエネルギー代謝を調節する (Tong ら *Nat Neurosci* 2008)。AgRP 細胞はグルココルチコイド受容体も発現するので、我々が発見した HPA 軸の新経路が栄養状態をモニターする新たな feedback loop かもしれない。

脳は胎児期に形態学的発達の大部分を終えるが、自閉症や統合失調症などの、脳の発達障害が基盤にある疾患では、母体の精神的ストレス (Khashan ら *Arch Gen Psychiatry* 2008) や低栄養 (Lampi ら *J Pediatr* 2012) とともに GABA の異常もリスク因子である (Lewis ら *Nat Rev Neurosci* 2005)。しかし、それらの関連は全くわかっていない。既知 HPA 軸の negative feedback は胎生期に形成されるが (Reichardt ら *Mol Med* 1996)、母体低栄養の仔では HPA 軸活動が出生後も持続上昇を示す (Núñez ら *Brain Res* 2008)。上で述べたように、この HPA 軸を変調する経路の一つが CRH 細胞の KCC2 と GABA 入力であるが、中枢神経系で KCC2 が最初に発現するのが視床下部である。今回の我々の発見から、GABA は CRH 細胞の反応を室傍核 (細胞体 KCC2) と正中隆起 (軸索終末 NKCC1) で相反性に制御しており、この弓状核-正中隆起の新規 GABA 経路も含めた HPA 軸の低栄養への応答を検討する必要がでて来た。

2. 研究の目的

精神的ストレスや低栄養では視床下部-下垂体-副腎系 (HPA 軸) の活動が高まるが、室傍核の CRH 神経細胞体に投射する抑制性 GABA 神経が細胞内 Cl⁻ 濃度 ([Cl⁻]_i) 依存的に HPA 軸活動を変化させる。一方、胎児期の母親の低栄養や子の GABA 神経系の異常はいずれも精神神経疾患のリスクとして知られている。しかし、胎児の HPA 軸機能がどのような影響を受けるのか、GABA の役割も全くわかっていない。弓状核に存在するニューロペプチド Y (NPY) とアグーチ関連ペプチド (AgRP) を産生する GABA 細胞 (AgRP 細胞) は、その GABA 作用で摂食行動やエネルギー代謝を調節し (Tong ら *Nat Neurosci* 2008)、グルココルチコイド受容体も発現する。したがって、我々が発見した、弓状核から正中隆起へ直接投射する興奮性 GABA 入力による CRH 分泌促進という (Kakizawa ら *Science Advances* 2016) HPA 軸の新経路が栄養状態をモニターする新たな feedback loop の可能性がある。そこで、母体に食餌制限 (母体・胎仔低栄養) を行い、CRH・GABA 合成酵素 (GAD67)・Cl⁻ トランスポーターなどの発現を操作して、胎仔の HPA 軸反応及び生後のフェノタイプを比較し、母体低栄養が胎仔 GABA システムを介して新規 HPA 軸と既知 HPA 軸にどのようなフェノタイプを形成するのかを明らかにする。

そのため、母体低栄養による胎仔の CRH 細胞、AgRP 細胞、GABA 細胞への影響、生後の視床下部、大脳皮質、辺縁系の神経組織、脳波、行動への影響、DNA メチル化等の解析により、胎児期に受ける母親の低栄養が新旧 HPA 軸に与える影響とそこでの GABA システムの役割を遺伝子改変動物 (CRH, GAD67, KCC2, NKCC1) を用いて検討する。そして、母体低栄養と胎仔視床下部の GABA Cl⁻ システムの交互作用が HPA 軸を介して神経発生や細胞移動に影響し、発達障害性疾患の形態・機能的疾患フェノタイプを形成することを証明し、病因仮説を提案することを目標とする。

3. 研究の方法

(1) 母体低栄養胎仔における既知・新規 HPA 軸反応標識系の確立: AgRP-mCitrine マウスと CRH-GCaMP3 マウスを交配し、AgRP 細胞選択的に mCitrine を、CRH 細胞選択的に GCaMP3 を発現するマウス (AgRP-mCitrine/CRH-GCaMP3) を作製する。成獣の摂食制限 (-30%) を行い、c-fos の発現部位を蛍光蛋白で標識された AgRP 細胞 (mCitrine) と CRH 細胞 (GCaMP3) で免疫組織化学法を用いて検討する。また、室傍核スライス標本作製し、CRH 細胞からパッチクランプ法や細胞内 Ca²⁺ 測定が可能であることを確認する。

(2) 遺伝子改変マウスへの母体低栄養負荷モデルの作製：CRH 分泌に差のある CRH (*Crh*)-Venus knock-in マウス、WNK による KCC2 リン酸化部位変異導入（疑似持続リン酸化）マウス(KCC2 T906E-T1007E)、AgRP 細胞選択的に GABA 合成を欠失したマウス (AgRP^{Cre/+}-mCitrine/GAD67^{flox/flox})、CRH 細胞選択的に NKCC1 を欠失したマウス (CRH^{Cre/+}-GCaMP3/NKCC1^{flox/flox})、AgRP 細胞選択的にグルココルチコイド受容体 (GR) を欠失したマウス (AgRP^{Cre/+}-mCitrine/GR^{flox/flox})、CRH 細胞選択的に GR (CRH^{Cre/+}-GCaMP3/NKCC1^{flox/flox}) を欠失したマウスを作製し、これらの母体低栄養モデルを作製する。

(3) 遺伝子改変マウス胎仔脳の神経細胞の発生・移動の解析：A KCC2 の Thr⁹⁰⁶ と Thr¹⁰⁰⁷ の glutamate に置換した疑似リン酸化変異マウス胎仔での神経細胞の発生・移動を Alexa-Edu による細胞分裂アッセイを用い野生型と比較する。

(4) 母体低栄養 / 胎仔視床下部 GABA-C1 システム変調モデルの解析：母体ストレスの有無と仔の GAD67 遺伝子ヘテロ欠損の有無の 4 群で脳組織を回収し、RRBS 法（制限酵素処理と PCR 増幅により CpG リッチなゲノム領域を濃縮）で、次世代シーケンサー（成育医療センター）を用いて網羅的 DNA メチル化解析を行う。また、出生後は里親に飼育させ、生後 8 週齢で社会的行動、認知機能、衝動性・注意機能、感覚運動系機能などの行動解析による評価を行う。さらに、脳波を記録して 帯成分をパワースペクトラムで解析する。以上から、精神疾患病態フェノタイプとの整合性を評価する。

4. 研究成果

(1) 母体低栄養胎仔における既知・新規 HPA 軸反応標識系の確立：AgRP-mCitrine マウスと CRH-GCaMP3 マウスを交配し、AgRP 細胞選択的に mCitrine を、CRH 細胞選択的に GCaMP3 を発現するマウス (AgRP-mCitrine/CRH-GCaMP3) を作製した。成獣の摂餌制限を行い、弓状核の AgRP 細胞 (mCitrine) と室傍核の CRH 細胞 (GCaMP3) で c-fos の発現が上昇していることを免疫組織化学法で確認した。また、室傍核スライス標本作製し、CRH 細胞からグラミシジンパッチクランプや Ca²⁺測定ができることを確認した。

(2) 遺伝子改変マウスへの母体低栄養負荷モデルの作製：WNK による KCC2 リン酸化部位変異導入（疑似持続リン酸化）マウス(KCC2 T906E-T1007E)の継代繁殖に成功した。AgRP 細胞選択的に GABA 合成を欠失したマウス(AgRP^{Cre/+}-mCitrine/GAD67^{flox/flox})を作製するための、GAD67^{flox/flox} マウスを入手し、繁殖に取り掛かった。母体低栄養モデルでは摂餌制限(-30%)を妊娠 10.5-18.5 日に行い、胎生期低栄養マウスモデルを作成した。野生型でも出生体重が有意に低下することを確認した。モデルマウス胎仔で AgRP 細胞 (mCitrine)、CRH 細胞 (GCaMP) の胎生期での発生を確認した。

(3) 遺伝子改変マウス胎仔脳の神経細胞の発生・移動の解析：KCC2 の Thr⁹⁰⁶ と Thr¹⁰⁰⁷ の glutamate に置換した疑似リン酸化変異マウス胎仔での神経細胞の発生・移動を Alexa-Edu による細胞分裂アッセイを用い野生型と比較した。スパイン形成は正常に認められたが、中隔、視床下部、海馬、大脳皮質の神経分布に異常がみられた。よって、胎仔期に KCC2 の Thr⁹⁰⁶ と Thr¹⁰⁰⁷ のリン酸化が適切に抑制されることが、神経細胞の発生・移動に重要であることが示唆された。

(4) 母体低栄養 / 胎仔視床下部 GABA-C1 システム変調モデルの解析：60%食餌制限を 10 日間行くと、AgRP ニューロンで c-fos の発現がみられ、コルチコステロンの上昇が認められたが、CRH ニューロンの細胞体では c-fos の発現はみられず、CRH ニューロン細胞体は興奮しないことが確認できた。一方、30 分間の拘束ストレスでは CRH ニューロンの細胞体で c-fos の発現がみられた。母体低栄養の胎仔視床下部 CRH ニューロンでも、KCC2 や VGAT が変化する傾向を確認した。出生前ストレスを受けた GAD67 遺伝子ヘテロ欠損胎仔では PV 陽性 GABA 細胞の発生が減少する。このモデルの生後 8 週齢で社会的行動、認知機能、感覚運動系機能の低下を認めた。さらに、脳波を記録して 帯成分をパワースペクトラムで解析したところ、有意な減少を示した。網羅的 DNA メチル化と遺伝子発現解析を行った結果、因果関係が疑われる遺伝子群が神経発生・分化・行動と関連することが明らかとなり、そのうち三つの遺伝子発現変化を RT-PCR で確認した。以上から、精神疾患病態フェノタイプとの類似性を確認できた。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 8 件)

1. Ishibashi M, Egawa, K and Fukuda A. Diverse actions of astrocytes in GABAergic signaling. *International Journal of Molecular Sciences* 20: 2964, 2019. <https://doi.org/10.3390/ijms20122964> 査読有
2. Fukuda A, Watanabe M. Pathogenic potential of human *SLC12A5* variants causing KCC2 dysfunction. *Brain Research* 1710:1-7, 2019. doi: 10.1016/j.brainres.2018.12.025
3. Wang T, Sinha AS, Akita T, Yanagawa Y and Fukuda A. Alterations of GABAergic neuron-associated extracellular matrix and synaptic responses in *Gad1*-heterozygous mice subjected to prenatal stress. *Frontiers in Cellular Neuroscience* 12:284, 2018. doi: 10.3389/fncel.2018.00284 査読有
4. Murakami G, Edamura M, Furukawa T, Kawasaki H, Kosugi I, Fukuda A, Iwashita T and

- Nakahara D. MHC class I in dopaminergic neurons suppresses relapse to reward seeking. *Science Advances* 4: eaap7388, 2018. doi: 10.1126/sciadv.aap7388 査読有
5. Ohkuma M, Kaneda M, Yoshida S, Fukuda A, Miyachi E. Optical measurement of glutamate in slice preparations of the mouse retina. *Neuroscience Research* 137:23-29, 2018. doi: 10.1016/j.neures.2018.03.001 査読有
 6. 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. *The American Journal of Human Genetics* 102:321-329, 2018. doi: 10.1016/j.ajhg.2018.01.004. 査読有
 7. 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. *Annals of Clinical and Translational Neurology* 5:280-296, 2018. doi: 10.1002/acn3.528 査読有
 8. Kilb W, Fukuda A. Taurine as an essential neuromodulator during perinatal cortical development. *Frontiers in Cellular Neuroscience* 11:328, 2017. doi: 10.3389/fncel.2017.00328 査読有

[学会発表](計 49 件)

1. Fukuda A. Human epilepsy and animal model with mutations in KCC2. 9th FAOPS, 2019.
2. Akita T, Fukuda A. Ca²⁺ signaling and ion channel activation in embryonic neurons in the medial ganglionic eminence. 9th FAOPS, 2019.
3. Watanabe M, (4 名), Fukuda A. Developmental regulation of KCC2 phosphorylation is essential for GABA signaling and survival. 9th FAOPS, 2019.
4. Ishibashi M, Molina NE, Fukuda A. Effect of orexin on the firing pattern of serotonergic dorsal raphe neurons. 9th FAOPS, 2019.
5. Wang T, (2 名), Akita T, (2 名), Hata K, Fukuda A. Prenatal stress on *Gad1*-heterozygotes perturbs development of GABAergic networks affecting behavior. 9th FAOPS, 2019.
6. Sinha AS, (3 名), Akita T, Uchida S, Fukuda A. Mechanisms underlying WNK3 kinase mediated regulation of neuronal excitability in prefrontal cortex. 9th FAOPS, 2019.
7. Yesmin R, Watanabe M, Fukuda A. CRH release regulation by GABAergic projection from arcuate nucleus using chemogenetic model. 9th FAOPS, 2019.
8. Sinha AS, Wang T, Akita T, Yanagawa Y, Fukuda A. *Gad1*-heterozygotes subjected to prenatal stress undergo alterations in extracellular matrix associated with GABAergic neuron and inhibitory synaptic transmission. 第 25 回浜松医科学シンポジウム, 2019.
9. 細井泰志, 渡部美穂, 秋田天平, 伊藤崇志, 福田敦夫. 細胞内タウリンによる PKC 基質部位リン酸化を介した GABA_A 受容体膜移行維持機構. 第 5 回国際タウリン研究会日本部会, 2019.
10. 秋田天平, 福田敦夫. 胎生期大脳基底核原基の神経前駆細胞内 Ca²⁺シグナリングについて. 第 65 回中部日本生理学会, 2018.
11. 渡部美穂, (4 名), 福田敦夫. 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. 第 65 回中部日本生理学会, 2018.
12. 石橋賢, Molina NE, 福田敦夫, Leonard CS. 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. 第 65 回中部日本生理学会, 2018.
13. Sinha AS, (2 名), Akita T, Yanagawa Y, Fukuda A. Alterations of GABAergic Neuron-Associated Extracellular Matrix and Synaptic Responses in *Gad1*-Heterozygous Mice Subjected to Prenatal Stress. 第 65 回中部日本生理学会, 2018.
14. Yesmin R, Watanabe M, Fukuda A. Development of chemogenetic model to study physiological roles of the GABAergic projection from arcuate nucleus to the CRH nerve terminals. 第 65 回中部日本生理学会, 2018.
15. Ishibashi M, Molina NE, Fukuda A, Leonard CS. Effect of orexin on the firing pattern of serotonergic dorsal raphe neurons. 第 45 回日本脳科学会, 2018.
16. 福田敦夫. てんかんにおける GABA シナプスの役割. 第 61 回日本脳循環代謝学会学術集会, 2018.

17. Fukuda A. Prenatal stress to the GAD67 heterozygous mice impairs GABA neurogenesis followed by physiological dysfunctions in postnatal life. 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, 2018.
18. Wang T, (2 名), Akita T, (3 名), Fukuda A. Prenatal stress on *Gad1*-heterozygotes selectively perturbs GABAergic neurogenesis, GABAergic synapse function and behavioral phenotypes. 第 7 回日本 DOHaD 学会, 2018.
19. 福田敦夫. 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. 第 65 回脳の医学・生物学研究会, 2018.
20. Sinha AS, (3 名), Akita T, Uchida S, Fukuda A. WNK3 Kinase regulates inwardly rectifying potassium channels in layer V pyramidal neurons of the mouse prefrontal cortex. 第 41 回日本神経科学大会, 2018.
21. Wang T, (2 名), Akita T, (2 名), Hata K, Fukuda A. Prenatal stress on *Gad1*-heterozygotes selectively perturbs GABAergic neurogenesis, GABAergic synapse function and behavioral phenotypes. 第 41 回日本神経科学大会, 2018.
22. Akita T, (16 名), Fukuda A, Matsumoto N, Saitsu H. De novo mutants of CaMKII / responsible for neurodevelopmental disorders upregulate A-type voltage-dependent K⁺ currents in hippocampal neurons. 第 41 回日本神経科学大会, 2018.
23. Fukuda A. Regulated Phosphorylation of KCC2 at Thr906/Thr1007 is essential for activity-dependent Cl⁻extrusion during normal brain development. FENS forum 2018, 2018.
24. 福田敦夫. 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. お茶の水ニューロサイエンスセミナー, 2018.
25. Fukuda A. Maternal taurine modulate fetal brain development via intracellular and extracellular effectors. The 21st International Taurine Meeting, 2018.
26. Fukuda A. Diverse Actions of Astrocytes at GABAergic Tripartite Synapses in Seizures: Are they protective or exacerbative? 2018 Symposium on Functional Interactions among Glia and Neurons, 2018.
27. Akita T, Aoto K, Fukuda A, Matsumoto N, Saitsu H. *De novo* CaMK / mutants causing neurodevelopmental disorders upregulate A-type voltage-dependent K⁺ currents in hippocampal neurons. 第 95 回日本生理学会大会, 2018.
28. Sinha AS, (3 名), Akita T, Uchida S, Fukuda A. WNK3 kinase regulates inwardly rectifying potassium current in layer V pyramidal neurons of the mouse prefrontal cortex. 第 95 回日本生理学会大会, 2018.
29. Watanabe M, Nabekura J, Fukuda A. Temporally genetic expression of KCC2 in GnRH neurons *in vivo* causes impairment of fertility. 第 95 回日本生理学会大会, 2018.
30. 細井泰志, 渡部美穂, 秋田天平, (2 名), 福田敦夫. 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. 第 4 回国際タウリン研究会日本部会, 2018.
31. Mutoh H, Fukuda A. The role of GABAergic interneuron - astrocyte interaction in epileptic seizures. 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, 2018.
32. 福田敦夫. GABA synaptic dynamics and astrocytic Cl⁻ buffering underlying neural network oscillation. 神経回路発振における GABA シナプスとアストロサイトの関与. シンポジウム " 難治性てんかん病態におけるグリア機能と wide-band EEG " 第 47 回日本臨床神経生理学会学術大会, 2017.
33. Fukuda A. A novel CRH secretory mechanism by an excitatory GABAergic input from the arcuate nucleus to the median eminence. The 17th Hamamatsu-Kyungpook Joint Medical Symposium, 2017.
34. Sinha AS, (3 名), Akita T, Uchida S, Fukuda A. Regulation of inwardly rectifying potassium current by WNK3 kinase in layer V pyramidal neurons of the mouse prefrontal cortex. The 17th Hamamatsu-Kyungpook Joint Medical Symposium, 2017.
35. Fukuda A, (4 名), Hata K. Prenatal stress on *Gad1*-heterozygotes perturbs GABAergic neurogenesis, GABAergic synapse formation and behavioral phenotypes. Neuroscience 2017, 2017.
36. Watanabe M, (3 名), Fukuda A, Kahle KT. Constitutive phosphomimetic inhibition of KCC2 at Thr906/Thr1007 causes GABA-dependent network excitability, seizure, and early postnatal death. Neuroscience 2017, 2017.
37. 福田敦夫, 渡部美穂, 秋田天平, Kahle, K. 新生児・乳児けいれんにおける KCC2 機能低下

- の動物モデルでの検討. KCC2 dysfunction underlying infantile and neonatal seizures in an animal model. 第 51 回日本てんかん学会学術集会, 2017.
38. Wang T, Sinha AS, Akita T, Yanagawa Y, Fukuda A. Prenatal stress on *Gad1*- heterozygotes affects inhibitory synaptic transmission. 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」, 2017.
 39. Wang T, (3 名), Hata K, Fukuda A. Prenatal stress on *Gad1*-heterozygotes perturbs development of brain and behavior by epigenetic mechanism. 第 44 回日本脳科学会, 2017.
 40. Sinha AS, (3 名), Akita T, Uchida S, Fukuda A. Regulation of inwardly rectifying potassium current by WNK3 kinase in layer V pyramidal neurons of the mouse prefrontal cortex. 第 64 回中部日本生理学会, 2017.
 41. 渡部美穂, 鍋倉淳一, 福田敦夫. 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. 第 64 回中部日本生理学会, 2017.
 42. 武藤弘樹, 福田敦夫. 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. 第 64 回中部日本生理学会, 2017.
 43. Fukuda A. A novel CRH secretory mechanism by GABAergic input from the arcuate nucleus to the axon terminals of high [Cl⁻]_i. Seminar of Center for Neuron-Glia Interaction, 2017.
 44. Hosoi Y, Akita T, Watanabe M, (2 名), Fukuda A. Taurine depletion reduces postsynaptic GABAA receptors in layer 2/3 pyramidal neurons of the somatosensory cortex. XXIII World Congress of Neurology (WCN2017), 2017.
 45. 福田敦夫, (4 名), 秦健一郎. 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. 第 27 回日本病態生理学会大会, 2017.
 46. Sinha AS, (3 名), Akita T, Uchida S, Fukuda A. Regulation of inwardly rectifying potassium current by WNK3 kinase in layer V pyramidal neurons of the mouse prefrontal cortex. 第 40 回日本神経科学大会, 2017.
 47. Mutoh H, Fukuda A. The role of GABAergic interneuron - astrocyte interaction in epileptic seizures. 第 40 回日本神経科学大会, 2017.
 48. Fukuda A. Cellular Mechanisms Underlying Status Epilepticus: what do animal models tell us? The 19th Annual Meeting of Infantile Seizure Society International Symposium on Status Epilepticus in Infants and Children, 2017.
 49. Wang T, (3 名), Hata K, Fukuda A. Prenatal stress on *Gad1*-heterozygotes selectively perturbs parvalbumin (PV)-positive GABAergic neurogenesis, GABA synapses and social interaction behavior. IBNS 26th Annual Meeting, 2017.

〔その他〕

ホームページ等

http://www.hama-med.ac.jp/uni_education_igakubu_igaku_seiri1.html

6. 研究組織

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：秋田 天平

ローマ字氏名：(AKITA, Tenpei)

研究協力者氏名：渡部 美穂

ローマ字氏名：(WATANABE, Miho)

研究協力者氏名：秦 健一郎

ローマ字氏名：(HATA, Kenichiro)