

令和 6 年 6 月 7 日現在

機関番号：13802

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21H02661

研究課題名（和文）母体低栄養が新発見のGABA作動性CRH放出経路を介して仔の脳発達に与える影響

研究課題名（英文）Effects of maternal undernutrition on offspring brain development via a newly discovered GABAergic CRH release pathway

研究代表者

福田 敦夫（FUKUDA, Atsuo）

浜松医科大学・医学部・特命研究教授

研究者番号：50254272

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,400,000円

研究成果の概要（和文）：特異的Cl⁻-ホメオスタシスによるGABA作動性CRH放出経路（新奇HPA軸）が低栄養時のグルココルチコイド放出経路であることを成獣モデルで証明した。胎仔におけるHPA軸の組織学的発達過程は、既知HPA軸が生後0日頃に完成し、新奇軸は遅れて生後7日頃と考えられた。既知HPA軸の生理学的発達過程をCRH細胞のGABA逆転電位、GABA作動性IPSCで同定した。母獣の摂餌制限を妊娠後期に行い胎生期低栄養モデルを作製した。母体体重の減少、母体と胎仔の血中コルチコステロンの上昇を認め、母体低栄養が胎仔CRH細胞のCl⁻-ホメオスタシスに影響し、生後GABA抑制力を弱めHPA軸を刺激することが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

視床下部 下垂体 副腎皮質（HPA）軸の刺激経路として、ストレスでは副腎髄質や交感神経系が知られている。低栄養による活性化に関しては、これまで確かな証拠がなかった。我々が以前発見した特異的Cl⁻-ホメオスタシスによるGABA作動性CRH放出経路が、栄養状態をモニターするHPA軸とのリンクであることを、今回示すことができた。我が国では低出生体重児が年間約10万人にも達し問題化しているが、この栄養状態と関連するGABA作動性CRH放出経路が、妊娠中の低栄養によって活性化されると、胎仔のHPA軸など脳発達にも影響することを初めて明らかにした。今後の臨床研究への展開も期待できる意義のある成果である。

研究成果の概要（英文）：We demonstrated in an adult animal model that the GABAergic CRH release pathway (novel HPA axis) mediated by specific Cl⁻ homeostasis is the glucocorticoid release pathway during undernutrition. The histological development of the HPA axis in fetuses was completed around postnatal day 0 for the conventional HPA axis, and the novel axis was delayed around postnatal day 7. The physiological development of the conventional HPA axis was identified using the GABA reversal potential and GABAergic IPSCs of CRH cells. A fetal undernutrition model was created by restricting maternal food intake during the late stages of pregnancy. We observed a decrease in maternal body weight and an increase in maternal and fetal blood corticosterone, suggesting that maternal malnutrition affects the Cl⁻ homeostasis of fetal CRH cells, weakening the postnatal GABAergic inhibitory power and stimulating the HPA axis.

研究分野：神経生理学

キーワード：GABA CRH AgRP KCC2 NKCC1 セロトニン

1. 研究開始当初の背景

統合失調症や自閉症などにおける脳の機能的な発達の障害には、遺伝-環境相互作用がベースにあると認識されている (Mittal ら *Schizophr Bull* 2008)。つまり、環境因子は遺伝子発現を修飾、あるいはその異常を増幅し、病態形成に影響する。したがって、この両疾患にとって胎内環境の問題は極めて重要と思われる。胎児期に受ける様々なストレス (母親の精神的ストレスや感染、栄養状態など) とこれらの疾患との関係には疫学的に多くのエビデンスがある (Khashan ら *Arch Gen Psychiatry* 2008)。一方で、この両疾患において、抑制性神経伝達物質である GABA に関する異常にも多くの遺伝学的・病理学的証拠がある (Lewis ら *Nat Rev Neurosci* 2005)。ストレスに対する応答としての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 の細胞内存在による機能低下のため [Cl⁻]_i が上昇し、GABA_A 受容体からの Cl⁻流出により逆に興奮に作用する (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じなのは不明である。申請者は 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、室傍核周囲から 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 (図 1 ; Kakizawa ら *Sci Adv* 2016)。弓状核には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)。これまでに、新発見の GABA 作動性 CRH 放出経路が AgRP 細胞によること (図 2)、chemogenetics による AgRP 細胞の興奮でグルココルチコイド分泌が起こること (図 3)、低栄養によって AgRP 細胞が興奮するが CRH 細胞体は興奮しないことを突き止めた。すなわち、この新経路がこれまで経路が解っていなかった低栄養時のグルココルチコイド放出に関連する可能性があり、栄養状態をモニターし既知 HPA 軸とリンクさせる重要な経路 (新奇 HPA 軸) である可能性がある (図 1)。

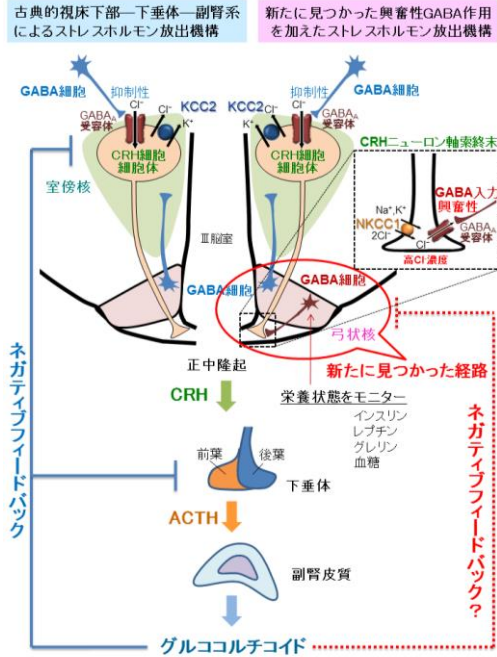


図1:新たに見つかった HPA 軸の経路と想定されるフィードバックループ. *Science Advances* 2016 から改変.

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。我々の発見から、GABA は CRH 細胞の反応を室傍核

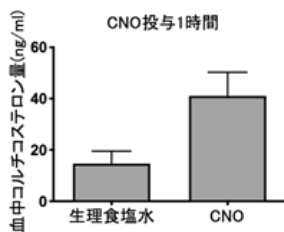


図3: AgRP-mCitrine-DREADD マウスへの CNO 投与. CNO 投与 1 時間後に血中コルチコステロンが増加した.

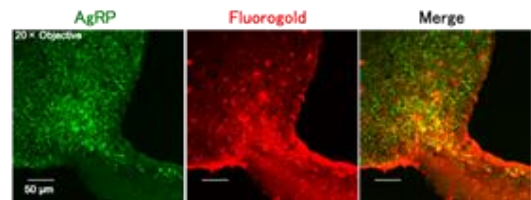


図2:弓状核における Fluorogold と AgRP の共局在. Fluorogold の腹腔内投与により血中より逆行性に取り込んだ弓状核の細胞は殆どが AgRP を発現していた.

(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-正中隆起の新奇 GABA 経路が AgRP 細胞によるものであることから、低栄養時にこの経路が活動し、母体の HPA 軸を活性化して、その結果精神的ストレスの場合と同様に胎仔の脳発達に影響する可能性が出てきた。すなわち、母体低栄養時の母体新奇 HPA 軸の反応、そして胎仔ならびに成長後の仔の脳発達にどのような影響をもたらすのか、特に新奇および既知 HPA 軸や GABA システム、神経回路の構築への影響と行動変容について明らかにする必要が出てきた。

2. 研究の目的

既知 HPA 軸の低栄養による賦活に関してはいまだ確かな証拠がなく、申請者が発見した弓状核から正中隆起へ投射する GABA 神経が興奮性に作用して CRH 分泌を促進する新奇 HPA 軸が、これまで解っていない低栄養時のグルココルチコイド放出経路であることと、栄養状態と既知 HPA 軸とのリンクであることの可能性を示す事が第一の目的である。一方、母体低栄養で出生した子の成長後の生活習慣病リスクが知られるが、脳発達に着目した研究は少ない。妊娠中の低栄養も子の精神疾患のリスクであるので、胎仔の新奇・既知 HPA 軸の発達過程をまず明らかにする。以上から、母体の食餌制限が、どのように母体の新奇 HPA 軸に作用し、どのように胎仔の新奇・既知 HPA 軸反応に影響し、そして仔の脳発達に影響を与えるのかを明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 新奇 HPA 軸が低栄養時のグルココルチコイド放出経路であることの証明

まず CRH 神経終末に投射する GABA 神経が AgRP ニューロンであることを確認し、さらにスライス標本を用いて、興奮性に作用することを証明する。AgRP Cre::DREADD マウスへの CNO 投与により AgRP 細胞を直接刺激し、弓状核内の AgRP ニューロンと室傍核内の CRH ニューロン細胞体の活性化を c-fos の発現により確認する。ついで 60%食餌制限を 10 日間行い、弓状核内の AgRP ニューロンと室傍核内の CRH ニューロンの c-fos の発現を確認し、低栄養に反応する AgRP ニューロンは CRH ニューロン細胞体を活性化しないことを明らかにする。CRH Cre :: NKCC1 flox マウスを用いて、食餌制限負荷後のコルチコステロン分泌が野生型に比べて低下することを確認し、新奇 HPA 軸が低栄養時のグルココルチコイド放出経路であることを証明する。

(2) 胎仔における既知 HPA 軸と新奇 HPA 軸の組織学的・生理学的発達過程の同定

胎生 15.5 日、生後 0 日、7 日で CRH 細胞での CRH と KCC2 の発現時期を同定し、既知 HPA 軸の発達時期を確認する。新奇 HPA 軸についても正中隆起への CRH 投射と GABA 投射の完成時期と NKCC1 発現時期を胎生 15.5 日、生後 0 日、7 日で検討して明らかにする。胎生 15.5-17.5 日、生後 0-2 日、7-9 日の CRH venus マウスの急性スライス標本を用いて、グラミシジン穿孔パッチクランプ法により CRH ニューロンから GABA の逆転電位の測定を行い、細胞内 Cl 濃度の低下から KCC2 の機能的発現時期を明らかにする。また CRH ニューロンへの GABA 投与を行い、興奮性からの抑制性への変化の時期を明らかにする。

(3) 低栄養時の母体と胎仔における既知・新奇 HPA 軸反応の確認

母獣の摂餌制限 (-30%) を妊娠 10.5-19.5 日に行い、胎生期低栄養モデルマウスを作製する。母体のコルチコステロン (CORT) の上昇をまず明らかにする。胎仔でも CORT を測定し、母体低栄養に対する胎仔の新奇および既知 HPA 軸反応の役割を明らかにする。

(4) CRH 細胞体に入力する GABA シナプスの調節機構の解析

母体低栄養によって出生仔の室傍核 CRH 細胞での GABA 作用が減弱することが分かったが、入力する GABA 細胞は AgRP ニューロンからの投射も受けている (図 4)。そこで、CRH 放出を修飾することが知られているセロトニンの GABA 入力への影響を検討する。CRH-Venus マウス室傍核で CRH 細胞 (Venus 発現) からホールセルパッチクランプ法で自発抑制性シナプス後電流 (sIPSC) を記録し、セロトニンを還流投与した際の IPSC の変化から既知 HPA での GABA 作動性入力への影響を検討する。

4. 研究成果

(1) 新奇 HPA 軸が低栄養時のグルココルチコイド放出経路であることの証明

CRH 神経終末に投射する GABA 神経が AgRP ニューロンであることを免疫電顕と免疫染色で確認した。AgRP Cre::DREADD マウスへの CNO 投与により AgRP 細胞を直接刺激し、弓状核内の AgRP ニューロンと室傍核内の CRH ニューロン細胞体の活性化を c-fos の発現により確認した。弓状核の AgRP ニューロンのうち約 30%は正中隆起に直接投射しており、約 50%は低栄

養 (-40%食餌制限を 10 日間) によって活性化された。ところが、正中隆起に投射する AgRP ニューロンでみると約 70 % が低栄養によって活性化された。このとき、血清コルチコステロン値は上昇するが CRH ニューロン細胞体は活性化しなかった。さらに、脱分極 GABA 作用を促進する NKCC1 を CRH Cre::NKCC1 flox マウスを用いて CRH 軸索末端から限定的に除去すると、食事制限に対するコルチコステロンレベルが野生型に比べて著しく低下することを示した。以上から、新奇 HPA 軸が低栄養時のグルココルチコイド放出経路であることを証明した (Yesmin ら *Front Mol Neurosci* 2022 ; 図 4)。

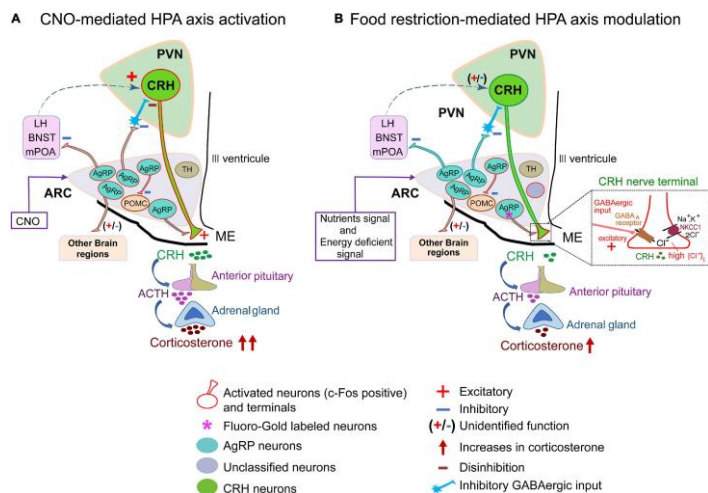


図4:食餌制限で血清コルチコステロン値は上昇するが、弓状核の AgRP ニューロンのうち、低栄養に反応するのはその一部であり、この際これらの AgRP のニューロンは CRH ニューロン細胞体を活性化しない。すなわち新奇軸特異的に活性化している

(2) 胎仔における既知 HPA 軸と新奇 HPA 軸の組織学的・生理学的発達過程の同定

胎生 15.5、生後 0、7 日で検討した。既知 HPA 軸の発達時期について CRH-Venus マウス室傍核での CRH 細胞体での CRH 発現と正中隆起への軸索の投射は胎生 15 日から、細胞体での KCC2 の発現も胎生 15 日からすでに認められたが、全ての発達段階において終末での発現はなかった (成体でも発現しない)。新奇 HPA 軸に関しては正中隆起の CRH 神経終末での NKCC1 発現は胎生 15 日では認められず、生後 0 日から 7 日にかけて発現した。一方で細胞体での発現はなかった (成体でも発現しない)。小胞性 GABA トランスポーターの VGAT (GABA 神経終末の同定) の発現は CRH 細胞体、終末ともに生後 0 日から認められた。以上より、GABA による CRH ニューロン制御機構は既知 HPA 軸が生後 0 日頃に完成し、新奇軸は遅れて生後 7 日頃と考えられた。グラミシジンパッチクランプ法により CRH 細胞の GABA 逆転電位を測定した。胎生 15-17 日では -61.3 mV、生後 0-2 日では -60.6 mV、生後 7-9 日では -68.8 mV であり、生後 1 週で逆転電位の過分極側へのシフトがみられた。胎生 15-17 日の CRH 細胞から自発性抑制性シナプス後電流 (sIPSC) が記録できたことから、胎生期の CRH 細胞では GABA_A 受容体が機能発現しており、GABA ニューロンのシナプス入力があることがわかった。生後 0-2 日の CRH 細胞から current clamp 法による記録を行い GABA の作用を調べたところ、92%の CRH 細胞で GABA により過分極応答がみられた (静止膜電位 -41.7 mV)。他の脳部位の神経細胞と比べて、CRH 細胞の細胞内 Cl⁻ 維持機構は早期に完成し、既知 HPA 軸は胎生期にすでに機能していることが示唆された (Watanabe ら *Front Mol Neurosci* 2024)。一方で新奇 HPA 軸の発達を検討するため、AAV を用いて CRH 細胞に GCaMP、AgRP 細胞に DREADD を発現させ、弓状核—正中隆起スライスで

AgRP 細胞からパッチクランプ記録した。CNO 還流投与で AgRP 細胞を選択的に興奮するには Ca-free でシナプス伝達遮断が必要であったので、AgRP 細胞間の局所回路の抑制があると考えられた。

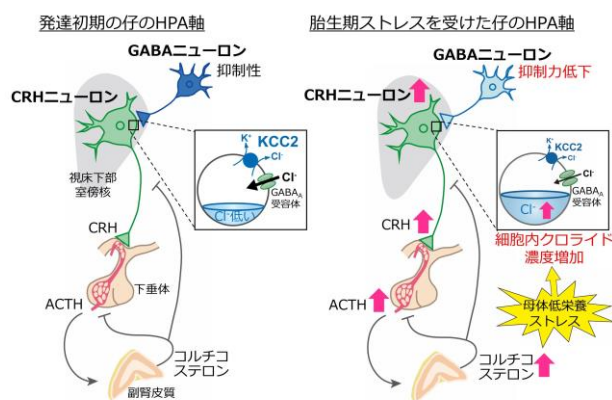


図 5: 発達初期から CRH ニューロンでは KCC2 が発現しており、GABA は CRH ニューロンの活動を抑制的に制御している(左)。母体低栄養により、仔の CRH ニューロンの細胞内 Cl⁻ 濃度が上昇し、GABA ニューロンの抑制力が低下し、HPA 軸が亢進する。

(3) 低栄養時の母体と胎仔における既知・新奇 HPA 軸反応の確認

生体マウスで行ってきた -40%の摂餌制限を母体に行くと、胎仔の生存率が著しく低下した。そこで、母体の摂餌制限を -30%に軽減し妊娠 10.5 - 19.5 日に行う胎生期低栄養モデルマウスを作製した。母体体重の有意な減少と、母体のコルチコステロン (CORT) の有意な上昇を確認した。

胎仔でも有意な CORT の上昇を認めた一方で、有意な体重変化を認めなかった。胎仔脳の c-fos の発現は弓状核でも室傍核でも確認できなかった。サンプリングのタイミングや組織固定法などの条件を変えてさらに検討を行ったが、結論を得るには至らなかった。しかしながら、胎仔 CRH 細胞のグラミシジンパッチクランプによる GABA 逆転電位は母体低栄養により脱分極側に 8.8 mV シフトしていた。すなわち、母体低栄養が胎仔 CRH 細胞の Cl⁻ホメオスタシスに影響し、GABA 抑制力を弱め HPA 軸を刺激することが示唆された (Watanabe ら *Front Mol Neurosci* 2024)。

(4) CRH 細胞体に入力する GABA シナプスの調節機構の解析

CRH-Venus マウス室傍核スライス標本の CRH 細胞からホールセルパッチクランプ記録を行い、sIPSC を計測した。セロトニンは 71% の細胞で自発性 IPSC の頻度の減少を引き起こしたが振幅や減衰時間には影響しなかったため、セロトニンの作用部位はシナプス前であると思われた。さらに、活動電位遮断下で記録される微小 mIPSC には影響しなかったため、GABA 神経終末ではなく細胞体もしくはさらに上位のニューロンに作用していると思われた。セロトニンによる sIPSC 頻度の減少は選択的 5-HT_{2C} アンタゴニスト RS102221 によって阻害された。すなわち、セロトニンは CRH 細胞に入力する GABA 細胞を 5-HT_{2C} 受容体を介して抑制していることが分かった (Sato et al., *J Neuroendocrinol* 2023)。

<引用文献>

Mittal VA, Ellman LM, Cannon, T. D. Gene-environment interaction and covariation in schizophrenia: the role of obstetric complications. *Schizophr Bull* 34, 1083-1094, 2008.

Khashan AS, Abel KM, McNamee R, et al. Higher Risk of Offspring Schizophrenia Following Antenatal Maternal Exposure to Severe Adverse Life Events. *Arch Gen Psychiatry* 65,146–152, 2008

Lewis D, Hashimoto T, Volk D. Cortical inhibitory neurons and schizophrenia. *Nat Rev Neurosci* 6, 312–324, 2005.

Hewitt S, Wamstecker JI, Kurz EU, Bains JS. Altered chloride homeostasis removes synaptic inhibitory constraint of the stress axis. *Nat Neurosci* 12, 438–443, 2009.

Kakizawa K, Watanabe M, Mutoh H, et al. A novel GABA-mediated corticotropin-releasing hormone secretory mechanism in the median eminence. *Sci Adv* 2, e1501723, 2016.

Tong Q, Ye CP, Jones J, et al. Synaptic release of GABA by AgRP neurons is required for normal regulation of energy balance. *Nat Neurosci* 11, 998–1000, 2008.

Lampi KM, Lehtonen L, Tran PL, et al. Risk of autism spectrum disorders in low birth weight and small for gestational age infants. *J Pediatr* 161, 830-836, 2012.

Reichardt HM, Schütz G. Feedback control of glucocorticoid production is established during fetal development. *Mol Med* 2, 735–744, 1996.

Yesmin R, Watanabe M, Sinha AS, I et al. A subpopulation of AgRP neurons exciting CRH axon terminals in median eminence led to HPA axis activation in response to food restriction. *Front Mol Neurosci* 15, 2022.

Watanabe M, Sinha AS, Shinmyo Y and Fukuda A. Early establishment of chloride homeostasis in CRH neurons is altered by prenatal stress leading to fetal HPA axis dysregulation. *Front Mol Neurosci* 17, 1373337, 2024.

Sato T, Sugaya T, Talukder AH, et al. Dual action of serotonin on local excitatory and inhibitory neural circuits regulating the corticotropin-releasing factor neurons in the paraventricular nucleus of the hypothalamus. *J Neuroendocrinol* 35, e13351, 2023.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 18件 / うち国際共著 9件 / うちオープンアクセス 12件）

1. 著者名 Watanabe Miho, Sinha Adya Saran, Shinmyo Yohei, Fukuda Atsuo	4. 巻 17
2. 論文標題 Early establishment of chloride homeostasis in CRH neurons is altered by prenatal stress leading to fetal HPA axis dysregulation	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Frontiers in Molecular Neuroscience	6. 最初と最後の頁 1373337
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnmol.2024.1373337	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 Nguyen Trong Dao, Ishibashi Masaru, Sinha Adya Saran, Watanabe Miho, Kato Daisuke, Horiuchi Hiroshi, Wake Hiroaki, Fukuda Atsuo	4. 巻 64
2. 論文標題 Astrocytic NKCC1 inhibits seizures by buffering Cl ⁻ and antagonizing neuronal NKCC1 at GABAergic synapses	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Epilepsia	6. 最初と最後の頁 3389 ~ 3403
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/epi.17784	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 Ping Yashuang, Ohata Kenji, Kikushima Kenji, Sakamoto Takumi, Islam Ariful, Xu Lili, Zhang Hengsen, Chen Bin, Yan Jing, Eto Fumihiro, Nakane Chiho, Takao Keizo, Miyakawa Tsuyoshi, Kabashima Katsuya, Watanabe Miho, Kahyo Tomoaki, Yao Ikuko, Fukuda Atsuo, Ikegami Koji, Konishi Yoshiyuki, Setou Mitsutoshi	4. 巻 13
2. 論文標題 Tubulin Polyglutamylation by TLL1 and TLL7 Regulate Glutamate Concentration in the Mice Brain	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biomolecules	6. 最初と最後の頁 784
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biom13050784	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 Sato Takayuki, Sugaya Takuma, Talukder Ashraf Hossain, Tsushima Yuki, Sasaki Shotaro, Uchida Katsuya, Sato Tatsuya, Ikoma Yoko, Sakimura Kenji, Fukuda Atsuo, Matsui Ko, Itoi Keiichi	4. 巻 35
2. 論文標題 Dual action of serotonin on local excitatory and inhibitory neural circuits regulating the corticotropin releasing factor neurons in the paraventricular nucleus of the hypothalamus	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Neuroendocrinology	6. 最初と最後の頁 e13351
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jne.13351	査読の有無 有
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 該当する

1. 著者名 Furukawa Tomonori、Fukuda Atsuo	4. 巻 17
2. 論文標題 Maternal taurine as a modulator of Cl ⁻ homeostasis as well as of glycine/GABA _A receptors for neocortical development	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Cellular Neuroscience	6. 最初と最後の頁 1221441
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fncel.2023.1221441	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 Egawa Kiyoshi、Watanabe Miho、Shiraishi Hideaki、Sato Daisuke、Takahashi Yukitoshi、Nishio Saori、Fukuda Atsuo	4. 巻 13
2. 論文標題 Imbalanced expression of cation-chloride cotransporters as a potential therapeutic target in an Angelman syndrome mouse model	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 5685
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-023-32376-z	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 Kyohei、Ishibashi Masaru、Suzuki Takahisa、Otsuka Atsushi、Yoshimura Naoki、Miyake Hideaki、Fukuda Atsuo	4. 巻 324
2. 論文標題 Therapeutic effects of KCC2 chloride transporter activation on detrusor overactivity in mice with spinal cord injury	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Renal Physiology	6. 最初と最後の頁 F353 ~ F361
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajprenal.00271.2022	査読の有無 有
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 Watanabe Miho、Ito Takashi、Fukuda Atsuo	4. 巻 12
2. 論文標題 Effects of Taurine Depletion on Body Weight and Mouse Behavior during Development	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Metabolites	6. 最初と最後の頁 631 ~ 631
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/metabo12070631	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 Yesmin Ruksana, Watanabe Miho, Sinha Adya Saran, Ishibashi Masaru, Wang Tianying, Fukuda Atsuo	4. 巻 15
2. 論文標題 A subpopulation of agouti-related peptide neurons exciting corticotropin-releasing hormone axon terminals in median eminence led to hypothalamic-pituitary-adrenal axis activation in response to food restriction	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Molecular Neuroscience	6. 最初と最後の頁 990803
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnmol.2022.990803	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 Sinha Adya Saran, Wang Tianying, Watanabe Miho, Hosoi Yasushi, Sohara Eisei, Akita Tenpei, Uchida Shinichi, Fukuda Atsuo	4. 巻 15
2. 論文標題 WNK3 kinase maintains neuronal excitability by reducing inwardly rectifying K ⁺ conductance in layer V pyramidal neurons of mouse medial prefrontal cortex	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Molecular Neuroscience	6. 最初と最後の頁 856262
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnmol.2022.856262	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 Hiraide Takuya, Akita Tenpei, Uematsu Kenji, Miyamoto Sachiko, Nakashima Mitsuko, Sasaki Masayuki, Fukuda Atsuo, Kato Mitsuhiro, Saito Hiroto	4. 巻 68
2. 論文標題 A novel de novo KCNB1 variant altering channel characteristics in a patient with periventricular heterotopia, abnormal corpus callosum, and mild seizure outcome	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 25 ~ 31
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-022-01090-5	査読の有無 有
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 Hosoi Yasushi, Akita Tenpei, Watanabe Miho, Ito Takashi, Miyajima Hiroaki, Fukuda Atsuo	4. 巻 15
2. 論文標題 Taurine depletion during fetal and postnatal development blunts firing responses of neocortical layer II/III pyramidal neurons	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Molecular Neuroscience	6. 最初と最後の頁 806798
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnmol.2022.806798	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 Neuwirth Lorenz S., El Idrissi Abdeslem, Fukuda Atsuo, Kilb Werner	4. 巻 16
2. 論文標題 Editorial: The role of GABA-shift in neurodevelopment and psychiatric disorders	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Molecular Neuroscience	6. 最初と最後の頁 1162689
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnmol.2023.1162689	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 Mutoh H, Aoto K, Miyazaki T, Fukuda A, Saitsu H.	4. 巻 100
2. 論文標題 Elucidation of pathological mechanism caused by human disease mutation in CaMKII	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Neuroscience Research	6. 最初と最後の頁 880-896
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jnr.25013	査読の有無 有
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 Bando Y, Ishibashi M, Yamagishi S, Fukuda A, Sato K.	4. 巻 16
2. 論文標題 Orchestration of Ion Channels and Transporters in Neocortical Development and Neurological Disorders	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Neuroscience	6. 最初と最後の頁 827284
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnins.2022.827284	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 Tochitani S, Furukawa T, Bando R, Kondo S, Ito T, Matsushima Y, Kojima T, Matsuzaki H, Fukuda A.	4. 巻 31
2. 論文標題 GABAA receptors and maternally derived taurine regulate the temporal specification of progenitors of excitatory glutamatergic neurons in the mouse developing cortex.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cerebral Cortex	6. 最初と最後の頁 4554-4575
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/cercor/bhab106	査読の有無 有
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 Meng Hong-Rui, Suenaga T, Edamura M, Fukuda A, Ishida Y, Nakahara D, Murakami G.	4. 巻 97
2. 論文標題 Functional MHCII deficiency induces ADHD-like symptoms with increased dopamine D1 receptor expression	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Brain, Behavior, and Immunity	6. 最初と最後の頁 22-31
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbi.2021.05.015	査読の有無 有
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 該当する

1. 著者名 Aoto K, Kato M, Akita T, Nakashima M, Mutoh H, Akasaka N, Tohyama J, Nomura Y, Hoshino K, Ago Y, Tanaka R, Epstein O, Ben-Haim R, Heyman E, Miyazaki T, Belal H, Takabayashi S, Ohba C, Takata A, Mizuguchi T, Miyatake S, Miyake N, Fukuda A, Matsumoto N, Saito H.	4. 巻 12
2. 論文標題 ATP6V0A1 encoding the a1-subunit of the V0 domain of vacuolar H ⁺ -ATPases is essential for brain development in humans and mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 2107
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-22389-5	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

〔学会発表〕 計28件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Watanabe K, Ishibashi M, Suzuki T, Otsuka A, Yoshimura N, Miyake H, Fukuda A.
2. 発表標題 Therapeutic effects of KCC2 chloride ion transporter activation on detrusor overactivity in mice with spinal cord injury.
3. 学会等名 AUA (American Urological Association)2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Watanabe K, Ishibashi M, Suzuki T, Otsuka A, Yoshimura N, Miyake H, Fukuda A.
2. 発表標題 Detrusor overactivity is associated with decreased expression of KCC2 chloride ion transporter in mice with spinal cord injury
3. 学会等名 第110回日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Fukuda A
2. 発表標題 SLC12A5 dependent disorders, a new challenge for clinic and research.
3. 学会等名 SLC12A5 - NDD SYMPOSIUM (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 渡部美穂, Kahle KT, 福田 敦夫.
2. 発表標題 Effects of enhanced KCC2 activity induced by dephosphorylation of Thr906 and Thr1007 on neuronal function.
3. 学会等名 日本生理学会第100回記念大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 石橋賢, 福田敦夫, 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 日本生理学会第100回記念大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Nguyen DT, Ishibashi M, Watanabe M, Sinha, AS, Yesmin R, Fukuda A.
2. 発表標題 Astrocytic Na-K-Cl cotransporter type 1 attenuates seizures promoted by GABAergic excitation.
3. 学会等名 日本生理学会第100回記念大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 福田敦夫
2. 発表標題 脳におけるタウリンの多彩な働き
3. 学会等名 第9回国際タウリン研究会日本部会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 渡邊 恭平, 石橋 賢, 鈴木 孝尚, 大塚 篤史, 吉村 直樹, 三宅 秀明, 福田 敦夫.
2. 発表標題 KCC2 クロライドイオン・トランスポーターのダウンレギュレーションは排尿筋過活動と関連する.
3. 学会等名 第32回泌尿器科分子・細胞研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 福田敦夫
2. 発表標題 脳の発達と病態におけるCl ⁻ -ホメオダイナミクス.
3. 学会等名 第49回日本脳科学会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 渡部美穂, Kahle KT, 福田 敦夫.
2. 発表標題 抑制性神経伝達におけるカリウム-クロライド共輸送体(KCC2)のリン酸化による機能制御の役割.
3. 学会等名 第49回日本脳科学会
4. 発表年 2022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GABA _A 受容体活性化.
3. 学会等名 第49回日本脳科学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Sinha AS, Wang T, Yanagawa Y, Kawai T, Hata K, Fukuda A.
2. 発表標題 Cholinergic modulation of prefrontal GABAergic network in Gad1 heterozygotes subjected to prenatal stress: links to autism like behavior in a mouse model.
3. 学会等名 第49回日本脳科学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Nguyen DT, Ishibashi M, Watanabe M, Akita T, Sinha AS, Yesmin R, Fukuda A.
2. 発表標題 Loss of astrocytic Na-K-Cl cotransporter type 1 hastens seizures promoted by GABAergic excitation into pyramidal neurons.
3. 学会等名 第49回日本脳科学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 渡邊 恭平, 石橋 賢, 鈴木 孝尚, 大塚 篤史, 吉村 直樹, 三宅 秀明, 福田 敦夫.
2. 発表標題 脊髄損傷マウスにおけるKCC2ダウンレギュレーションは排尿筋過活動と関連する.
3. 学会等名 第49回日本脳科学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Nguyen DT, Ishibashi M, Watanabe M, Sinha, AS, Yesmin R, Fukuda A.
2. 発表標題 Astrocytic NKCC1 plays a pivotal role in prevention of seizures promoted by postsynaptic GABAergic excitation in epilepsy models.
3. 学会等名 Neuroscience 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Sinha AS, Wang T, Watanabe M, Sohara E, Akita T, Uchida S, Fukuda A.
2. 発表標題 WNK3 kinase maintains neuronal excitability by regulating trafficking of KCC2 and inward rectifying K ⁺ channels in layer V pyramidal neurons of mouse medial prefrontal cortex.
3. 学会等名 Neuroscience 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Nguyen DT, Ishibashi M, Watanabe M, Sinha AS, Yesmin R, Fukuda A.
2. 発表標題 Loss of astrocytic Na-K-Cl cotransporter type 1 hastens seizures promoted by GABAergic excitation of neurons.
3. 学会等名 第69回中部日本生理学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 石橋 賢, 福田敦夫, Leonard CS.
2. 発表標題 オレキシン誘発性の発火後過分極増強が背側縫線核セロトニン作動性ニューロンのスパイクエンコーディングに及ぼす影響.
3. 学会等名 第69回中部日本生理学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Sinha AS, Wang T, Watanabe M, Sohara E, Akita T, Uchida S, Fukuda A.
2. 発表標題 WNK3 kinase maintains neuronal excitability by regulating trafficking of KCC2 and inward rectifying K ⁺ channels in layer V pyramidal neurons.
3. 学会等名 第69回中部日本生理学会
4. 発表年 2022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: 中部生理学会からの展開.
3. 学会等名 第99回日本生理学会大会
4. 発表年 2022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 in serotonergic dorsal raphe neurons.
3. 学会等名 第99回日本生理学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Watanabe M, Kahle KT, Fukuda A.
2. 発表標題 Regulated KCC2 phosphorylation is critical for dynamic GABA-mediated inhibition.
3. 学会等名 第99回日本生理学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 王天英, Adya Saran Sinha, 柳川右千夫, 河合智子, 秦健一郎, 福田敦夫.
2. 発表標題 胎生期ストレスとGad1ヘテロ欠損の二重ヒットによるDNAメチル化により惹起された神経細胞分化と回路の運命転化.
3. 学会等名 第30回日本病態生理学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yesmin R, Watanabe M, Sinha AS, Ishibashi M, Akita T, Fukuda A.
2. 発表標題 Caloric restriction mediated hypothalamic-pituitary-adrenal axis regulation is dependent on a subset of AgRP neuronal activation.
3. 学会等名 第48回日本脳科学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 石橋賢, 福田敦夫, Leonard S Christopher.
2. 発表標題 オレキシンは縫線核セロトニン作動性ニューロンにおいて非選択的陽イオンチャネルの閉口による発火後過分極を誘発する.
3. 学会等名 第68回中部日本生理学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 秋田天平, 青戸一司, 才津浩智, 福田敦夫.
2. 発表標題 発達性てんかん性脳症を引き起こすKv2.1 R306C 変異の大脳皮質錐体神経発火活動への影響について.
3. 学会等名 第68回中部日本生理学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 渡部美穂, Kahle KT, 福田敦夫.
2. 発表標題 リン酸化によるカリウム-クロライド共輸送体(KCC2)の機能制御.
3. 学会等名 第68回中部日本生理学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 福田敦夫
2. 発表標題 母体ストレスが胎児に与える影響：動物モデルからの警鐘.
3. 学会等名 第9回新胎児学研究会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>浜松医大プレスリリース (Epilepsiaへ研究成果公表) https://www.hama-med.ac.jp/topics/2023/29363.html 日本生理学会ホームページ サイエンストピックスNo.168 http://physiology.jp/science-topic/29742/ 日本生理学会ホームページ サイエンストピックスNo.172 http://physiology.jp/science-topic/30349/ 国際学術誌「Scientific Reports」に研究成果が公表されました https://www.hama-med.ac.jp/topics/2023/28780.html J. Physiology誌の日本人著者による優れた論文40選に選出 https://physoc.onlinelibrary.wiley.com/doi/toc/10.1111/(ISSN)1469-7793.japanese-physiology 浜松医大ホームページ (J. Physiology誌の日本人著者による優れた論文40選に選出) https://www.hama-med.ac.jp/topics/2023/28687.html 浜松医大プレスリリース (Nature Communicationsへ研究成果公表) https://www.hama-med.ac.jp/topics/2021/26884.html 浜松医大プレスリリース (Cerebral Cortexへ研究成果公表) https://www.hama-med.ac.jp/topics/2021/26955.html 浜松医大プレスリリース (Brain, Behavior, and Immunityへ研究成果公表) https://www.hama-med.ac.jp/topics/2021/27089.html みらいぶっく 学問・大学なび【最先端研究を訪ねて】 https://www.sekaiwokaeyo.com/ni153/</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	才津 浩智 (SAITSU Hiroto) (40402838)	浜松医科大学・医学部・教授 (13802)	

6. 研究組織（つづき）

	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	和氣 弘明 (WAKE Hiroaki) (90455220)	名古屋大学・医学系研究科・教授 (13901)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
米国	Yale School of Medicine			
ドイツ	マインツ大学			
フランス	INSERM			