

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 5 日現在

機関番号：13802

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2013

課題番号：24659508

研究課題名(和文) マルチモーダルGABAの視点で挑む発達障害性疾患病因のタウリン仮説

研究課題名(英文) Taurine abnormality may underlie developmental disorders via perturbation of multimodal GABA actions

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) 2,800,000円、(間接経費) 840,000円

研究成果の概要(和文)：中枢神経系の最も主要な抑制性神経伝達物質であるGABA(γ-アミノ酪酸)の発達期の脳における作用はCl⁻-ホメオダイナミクスによって、実にマルチモーダルである。発達障害性疾患の病因に、この発達期特有のマルチモーダルなGABA作用への影響がある可能性を、母体から胎児に移行するタウリンの欠乏によるマルチモーダルGABAの変調という病因仮説に則り、病態モデル動物等を用いて研究を行った。

研究成果の概要(英文)：In immature neurons, intracellular Cl⁻ concentration is high due to balance of Cl⁻ transporters, promoting depolarizing GABA action by efflux of Cl⁻ along with its electrical gradient. These GABA_A receptor-mediated actions are excitatory and/or non-synaptic tonic depolarization in immature brain. These GABA_A receptor activation are necessary for neurogenesis, differentiation, migration, and synaptogenesis of developing brain. Therefore, perturbation of the multimodal GABA actions may underlie fetal and neonatal brain disorders. By hypothesizing fetal taurine of maternal origin as an endogenous agonist of fetal GABA_A receptor, we have studied how taurine interact with development and pathogenesis of fetal cortex.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学 胎児・新生児医学

キーワード：クロライドホメオダイナミクス 大脳皮質 発達障害 皮質板細胞 GABA タウリン タウリントランスポーター 細胞移動

1. 研究開始当初の背景

本来 Cl⁻流入に働く GABA は、未熟な神経細胞では高い細胞内 Cl⁻濃度 ([Cl⁻]_i) のため濃度勾配が小さく、神経発生や細胞移動、シナプス形成などの神経回路形成過程ではむしろ Cl⁻流出により興奮性に作用する (Rivera, Nature 1999; Poo, Cell 2001; Staley, Nat Med 2005; Song, Nature 2005; Khazipov, Science 2006; Fukuda, J Neurophysiol 1998, J Neurosci 2002, 04, 07, 10; J Physiol 2004; Review: Kriegstein, Nat Rev Neurosci 2002; Kaila, Neuron 2009; Fukuda, Nat Med 2005)。申請者は遺伝子プログラムや環境に応じた「能動的」Cl⁻ホメオスタシスが GABA_A 受容体作用の興奮 / 抑制の制御を行い、神経回路の形成や機能の発達に積極的に関与すると考え、Cl⁻トランスポーター (KCC2 と NKCC1) の動的バランスによる Cl⁻ホメオダイナミクス仮説をいち早く提唱した。

現在は胎生期の GABA_A 受容体作用のモーダルシフトに着目し、神経発生・移動・シナプス形成に必須の普遍的メカニズムであると考え、これまでにこの胎児期のマルチモーダルな GABA_A 受容体作用に影響を与える 4 種類のモデルを検討した。その結果、モーダルシフトのキー分子候補として母体から胎仔に経胎盤的に移行するタウリンを同定できた。そこで、この胎仔期のマルチモーダルな GABA_A 受容体作用の一翼を担うタウリンが不足した場合に、脳におこる異常を検討することを着想した。

2. 研究の目的

中枢神経系の最も主要な抑制性神経伝達物質である GABA (γ-アミノ酪酸) の発達期の脳における作用は Cl⁻ホメオダイナミクスによって、実にマルチモーダルである。すなわち、神経発生期・細胞移動期には非シナプス性の傍分泌的な脱分極作用で、細胞分裂の促進あるいは抑制、ついで移動のブレーキあるいはアクセルとして移動速度を調節し、

回路形成期には興奮性伝達物質としてシナプスの形成・強化に関与する。そして、成熟後に初めて抑制性神経伝達物質として作用する。つまり、GABA には発達段階に応じた 3 つの役割があり、発達初期における役割は古典的概念の抑制性伝達物質とは全く異なる。したがって、発達障害性疾患の病因に、この発達期特有のマルチモーダルな GABA 作用への影響がある可能性がある。母体から胎仔に移行するタウリンの欠乏によるマルチモーダル GABA の変調という病因仮説に則り、モデル動物を用い実証する。

3. 研究の方法

(1) モデル動物の作製：母体タウリン合成

阻害モデル：タウリンは大部分母体血由来である。そこで、母体由来の胎仔タウリンを欠乏させるため、D-システインスルフィン酸を、マウス腹腔内に投与して母体のタウリン合成を阻害する。タウリントランスポーター (TauT) KO マウス：ヒトの子宮内胎児発育遅延で胎盤の TauT の活性低下が報告されている。そこで、胎仔脳タウリンの生理機能を正確に検討するため、TauT-KO マウスを利用する。

(2) モデル動物胎仔脳の神経細胞の発生・移動・GABA/タウリン傍分泌の解析：モデル動物の胎仔大脳皮質の皮質板細胞と GABA 細胞の発生を、子宮内電気穿孔と BrdU による細胞分裂アッセイで解析し、導入当日発生 (mRFP/BrdU 陽性) の皮質板細胞と GABA 細胞 (GFP 陽性) の移動を観察する。免疫組織化学と HPLC によるタウリンの細胞内外の分布、を解析する。特に、タウリン欠乏が胎仔脳の GABA_A 受容体のトニック反応を消失させ、放射状移動を加速するのかを明らかにする。NKCC1 も KCC2 もリン酸化による機能制御を受けるので、タウリンによるリン酸化 / 脱リン酸化をリン酸化抗体やリン酸化部位への点変異導入で検討する。

(3) モデル動物脳の生後におけるシナプス伝達・神経回路機能異常の抽出：生後 3 週齢で、GABA 細胞の分類マーカーで免疫染色し、大脳皮質錐体細胞および各種 GABA 細胞の分布と細胞発生時期 (BrdU 陽性) との関連を求め、パッチクランプ法を用いてトニック GABA_A 受容体電流と自発性抑制性シナプス後電流を記録する。

(4) モデル動物胎仔脳の DNA メチル化解析：目的領域の脳組織を回収し、次世代シーケンサーを用いて網羅的 DNA メチル化解析を行う。

4. 研究成果

(1) モデル動物の作製：D-システインスルフィン酸を、母体マウス腹腔内に投与して母体のタウリン合成を阻害したモデルを完成した。胎仔脳の細胞外タウリンは 1/2 に減少していた。タウリントランスポーター (TauT) KO マウス：胎仔脳タウリン含量を測定したところ野生型の 1/8 に減少していた。

(2) モデル動物胎仔脳の神経細胞の発生・移動・GABA/タウリン傍分泌の解析：野生型で皮質板 / サブプレート / 中間帯 / 脳室下帯の Ca²⁺振動頻度に違いが見られ、免疫組織化学でタウリンの分布を解析したところサブプレートに特に多かった。母体タウリン合成阻害モデルでは胎仔大脳皮質の皮質板細胞の移動が加速していた。特に、パッチクラ

ンプで解析したところ、サブプレートで GABA_A 受容体を会したトニック電流が消失していた。これが、放射状移動を加速した可能性がある。タウリンは GABA 受容体に競合的に結合するが親和性は低く、脱感作も示さなかった。また、大脳皮質の細胞外タウリンは濃度勾配を形成し、サブプレート>皮質板>脳室帯の順で、多いところでは 1 mM 程度と推定された。また、胎盤の TauT 阻害モデルを使って、タウリンによる NKCC1 活性上昇と KCC2 活性低下を見出し、これが WNK-SPAK/OSR1 のリン酸化を会して起こることも証明した。

タウリントランスポーターKO マウスのホモミュータントの細胞移動状態を調べるため、胎生 14.5 日目に BrdU を母体腹腔内投与し、3 日後に GAD65/67 と BrdU の免疫染色を行い、大脳皮質錐体細胞と GABA 細胞の移動障害による細胞配置の異常の検出を試みた。GAD 抗体が働かず細胞種の区別ができなかったため、mRFP の電気穿孔法による皮質板細胞の標識に切り替えた。移動への影響の結論を得るためには例数を増やす必要があった。

(3) モデル動物脳の生後におけるシナプス伝達・神経回路機能異常の抽出：細胞外タウリンと競合する細胞外 GABA 量が胎仔期に半減し、生後 3 週齢で、海馬、前頭前野、体性感覚野でパルプアルブミン陽性 GABA 細胞数が減少するモデルを用いた。パッチクランプ法を用いてトニック GABA_A 受容体電流と自発性抑制性シナプス後電流を体性感覚野で記録した。脳波の周波数解析も含めた総合的な解析が必要と考えられた。

(4) モデル動物胎仔脳の DNA メチル化解析：生後 3 週齢の海馬、体性感覚野について、タウリンの胎仔移行に影響する可能性のある母体ストレスの有無、GABA 含有量の差でグループ分けした。PBAT 法を用い、次世代シーケンサーで網羅的 DNA メチル化解析を行った結果、多数の遺伝子 DNA にメチル化状態の変化がみられた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 15 件)

1. Wang, T., Kumada, T., Morishima, T., Iwata, S., Kaneko, T., Yanagawa, Y., Yoshida, S. and Fukuda, A. Accumulation of GABAergic neurons, causing a focal ambient GABA gradient, and downregulation of KCC2 are induced during microgyrus formation in a mouse model of polymicrogyria. *Cerebral Cortex* 24:1088-1101, 2014. doi:10.1093/cercor/bhs375 査読有
2. Qian, T., Chen, R., Nakamura, M., Furukawa, T., Kumada, T., Akita, T., Kilb, W., Luhmann, H. J., Nakahara, D., Fukuda, A.: Activity-dependent endogenous taurine release facilitates excitatory neurotransmission in the neocortical marginal zone of neonatal rats. *Frontiers in Cellular Neuroscience* 8: 33, 2014. doi: 10.3389/fncel.2014.00033 査読有
3. Nakamura, K., Kodera, H., Akita, T., Shiina, M., Kato, M., Hoshino, H., Terashima, H., Osaka, H., Nakamura, S., Kumada, T., Furukawa, T., Iwata, S., Shiihara, T., Miyatake, S., Koshimizu, E., Nishiyama, K., Nakashima, M., Tsurusaki, Y., Miyake, N., Hayasaka, K., Ogata, K., Fukuda, A., Matsumoto, N. and Saito, H. De novo mutations in GNAO1 encoding a Gao subunit of heterotrimeric G proteins, cause epileptic encephalopathy. *The American Journal of Human Genetics* 93:496-505, 2013. doi:10.1016/j.ajhg.2013.07.014. 査読有
4. Egawa, K., Yamada, J., Furukawa, T., Yanagawa, Y. and Fukuda, A. Cl⁻ homeodynamics in gap-junction-coupled astrocytic networks on activation of GABAergic synapses. *The Journal of Physiology* 591: 3901-3917, 2013. doi: 10.1113/jphysiol.2013.257162 査読有
5. Wei, B., Kumada, T., Furukawa, T., Inoue, K., Watanabe, M., Sato, K. and Fukuda, A. Pre- and post-synaptic switches of GABA actions associated with Cl⁻ homeostatic changes are induced in the spinal nucleus of the trigeminal nerve in a rat model of trigeminal neuropathic pain. *Neuroscience* 228: 334-348, 2013. doi:10.1016/j.neuroscience.2012.10.043 査読有
6. Iwata, S., Wakita, M., Shin, M., Fukuda, A. and Akaike, N. Modulation of allopregnanolone on excitatory transmitters release from single glutamatergic terminal. *Brain Research Bulletin* 93: 39-46, 2013. doi: 10.1016/j.brainresbull.2012.11.002 査読有
7. Egawa, K. and Fukuda, A. Pathophysiological power of improper tonic GABA_A conductances in mature and immature models. *Frontiers in Neural Circuits* 7: 170. doi:10.3389/fncir.2013.00170 査読有
8. Fukuda, A. and Wang, T. A perturbation of multimodal GABA functions underlying the formation of focal cortical malformations: assessments by using animal models. *Neuropathology* 33: 480-486, 2013. doi: 10.1111/neup.12021 査読有
9. 江川 潔, 福田敦夫. アンジェルマン症候群の運動障害と小脳での持続性抑制

- の低下, **実験医学** 31 (6): 914-917, 2013
doi:なし 査読無
10. 福田敦夫. 胎児脳発達における母体ストレスの影響: 特に抑制性神経との関係について, **ベビーサイエンス** 13:2-24, 2014 doi:なし 査読無
 11. Egawa, K., Kitagawa, K., Inoue, K., Takayama, M., Takayama, C., Saitoh, S., Kishino, T., Kitagawa, M. and Fukuda, A. Decreased tonic inhibition in cerebellar granule cells causes motor dysfunction in a mouse model of Angelman syndrome. *Science Translational Medicine* 4: 163ra157, 2012. doi: 10.1126/scitranslmed.3004655 査読有
 12. Ben-Ari, Y., Woodin, M.A., Sernagor, E., Cancedda, L., Vinay, L., Rivera, C., Legendre, P., Luhmann, H.J., Bordey, A., Wenner, P., Fukuda, A., van den Pol, A.N., Gaiarsa, J.L. and Cherubini, E. Refuting the challenges of the developmental shift of polarity of GABA actions: GABA more exciting than ever! *Frontiers in Cellular Neuroscience* 6: 1-18, 2012. doi: 10.3389/fncel.2012.00035 査読有
 13. 福田敦夫: GABA の抑制と興奮の二面性, *Epilepsy* 6:85-92, 2012. doi なし 査読無
 14. 福田敦夫: GABA のマルチモーダルな作用, *Clinical Neuroscience* 30 (12): 1355-1359, 2012. doi なし 査読無
 15. 福田敦夫: GABA, グリシンの機能-脊髄での機能を中心に, *Clinical Neuroscience* 30 (7): 795-798, 2012. doi なし 査読無
- [学会発表] (計 37 件)
1. Fukuda, A. Maternal taurine as a modulator of fetal brain's Cl⁻ homeostasis. 93rd DPG Annual Meeting, Mainz, Germany, 3/13-15, 2014. (招待講演)
 2. Akita T, Fukuda A. Exploring the role of anion channels in cell volume regulation and intercellular communications in the developing brain. 第 91 回日本生理学会大会, 鹿児島, 3/16-18, 2014. (Symposium)
 3. Ohkuma, M., Horio, K., Kaneda, M., Yoshida, S., Fukuda, A., Miyachi E. Visualization of the glutamate release in the mouse retina. 第 91 回日本生理学会大会, 鹿児島, 3/16-18(17), 2014. (Symposium)
 4. 熊田竜郎, 中西康彦, 古川智範, 福田敦夫. 大脳皮質の発生過程における移動神経細胞の領域特異的な GABA_A 受容体応答. 第 40 回日本脳科学学会, 浜松, 9/28-29, 2013. (Oral)
 5. Akita T, Fukuda A. Volume-sensitive outwardly rectifying (VSOR) anion channels in the developing brain. The 11th Korea-Japan Joint Symposium of Brain Sciences, and Cardiac and Smooth Muscle Sciences, September 4-7, 2013. Hamamatsu, Japan. (Symposium)
 6. Fukuda, A., and Egawa, K. Diminished tonic GABA_A inhibition attributable to decreased GAT1 degradation in cerebellar granule cells in a model of Angelman syndrome. 第 36 回日本神経科学大会, 京都, 6/21, 2013. (Symposium)
 7. Fukuda, A. Developmental Cl⁻ homeodynamics underlying neonatal seizures. 2013 Pediatric Academic Societies (PAS) Annual Meeting. Washington DC, USA, 5/4/ 2013. (招待講演)
 8. Fukuda, A. Maternal taurine as a modulator of GABA_A receptor and Cl⁻ homeostasis during perinatal period. The 15th International Symposium on Neonatal Seizures and Related Disorders (ISNS). 4/14/2013, 東京. (招待講演)
 9. 内田 琢, 古川智範, 岩田暁美, 柳川右千夫, 福田敦夫. 母体ストレスと GABA 合成酵素減少による仔脳の病的所見 GAD67 遺伝子ヘテロ欠損仔への母体ストレスが生後脳の PV 陽性 GABA 細胞を特異的に減少させる. 日本赤ちゃん学会 第 13 回学術集会, 福岡, 5/25-26, 2013. (Poster)
 10. 岡部明仁, 荒田晶子, 清水-岡部千草, 小西 史朗, 福田敦夫, 高山千利. Developmental changes in the respiration-related rhythmic activity in mouse hypoglossal nucleus. 第 36 回日本神経科学大会, 京都, 6/20-23, 2013. (Poster)
 11. 栃谷史郎, 古川智範, 福田敦夫. Taurine is involved in the regulation of the intrinsic properties of the neural progenitors as a possible ligand of GABA_A receptors in the mouse developing neocortex. 第 36 回日本神経科学大会, 京都, 6/20-23, 2013. (Poster)
 12. 渡部美穂, 鍋倉淳一, 福田敦夫. Modulation of excitatory action of GABA in GnRH neurons *in vivo* cause impairment of fertility. 第 36 回日本神経科学大会, 京都, 6/20-23, 2013. (Poster)
 13. 熊田竜郎, 千 太哲, 中村直人, 古川智範, 山田順子, 秋田天平, Welner Kilb, Heiko, J. Luhmann, 中原大一郎, 福田敦夫. Activity dependent release of taurine facilitates the excitatory neurotransmission in the marginal zone of developing cerebral cortex. 第 36 回日本神経科学大会, 京都, 6/20-23, 2013. (Poster)
 14. 吉田祥子, 田野崎真, 福田敦夫, 笛田由

- 紀子, 関野祐子. Valproate application to rat fetus changes developing GABA release and neuronal differentiation. 第 36 回日本神経科学大会, 京都, 6/20-23, 2013. (Poster)
15. Fukuda, A., Egawa, K., Yamada, J., Furukawa, T. and Yanagawa, Y. Cl-homeodynamics in astrocytic networks on activation of tripartite GABAergic synapses. Society for Neuroscience 2013, San Diego, USA, 11/9-13, 2013. (Poster)
16. Kumada, T., Nakanishi, Y., Furukawa, T. and Fukuda, A. Regional difference in GABA_A Receptor Mediated Ca²⁺ responses of radially migrating neurons in the mouse embryonic neocortex. The 23th CDB meeting, Kobe, Japan, 1/22-23, 2013. (Poster)
17. Watanabe, M., Fukuda, A. and Nabekura, J. Conditional modulation of excitation action of GABA on GnRH neurons *in Vivo* causes impairment of migration. The 23th CDB meeting, Kobe, Japan, 1/22-23, 2013. (Poster)
18. Inada, H., Watanabe, M., Uchida, T., Fukuda, A., Yanagawa, Y., and Nabekura, J. Ambient GABA regulates the multidirectional tangential migration of GABAergic interneurons in living neonatal mice. 第 90 回日本生理学会大会, 東京, 3/27-29, 2013. (Symposium)
19. Fukuda, A., Egawa, K., Kitagawa, K., Inoue, K., Takayama, M., Takayama, C., Saitoh, S., Kishino, T., and Kitagawa, M. Deteriorated degradation of GAT1 by Ube3a deficiency causes a decrement of tonic inhibition in cerebellar granule cells and a cerebellar ataxia. Ube3a. 第 90 回日本生理学会大会, 東京, 3/27-29, 2013. (Poster)
20. Kumada, T., Qian, T., Nakamura, M., Furukawa, T., Kilb, W., Luhmann, H. J., Nakahara, D. and Fukuda, A. Activity-dependent endogenous taurine release facilitates the excitatory neurotransmission in the neocortical marginal zone of neonatal rats. 第 90 回日本生理学会大会, 東京, 3/27-29, 2013. (Poster)
21. 梶谷史郎, 古川智範, 坂東 遼, 近藤重明, 福田敦夫, 福井義浩: マウス発生期大脳新皮質において GABA_A 受容体を介したシグナルは神経前駆細胞の内在的性質を制御する. 第 35 回日本分子生物学会, 福岡, 12/11-14, 2012. (Poster)
22. 熊田竜郎, 千太哲, 中村直人, 古川智範, Kilb Werner, Luhmann Heiko J., 中原大一郎, 福田敦夫. 活動依存的な内因性タウリンの放出が新生ラット大脳新皮質辺縁体の興奮性シナプス伝達を促進する. 生理学研究所研究会, 岡崎, 11/27-28, 2012. (Oral)
23. 江川 潔, 北川恭子, 井上浩一, 高山理和, 高山千利, 斉藤伸治, 木住野達也, 北川正敏, 福田敦夫. 母性 *Ube3a* 欠失マウス小脳顆粒細胞における GABA トランスポーター過剰によるトニック抑制の減弱と小脳機能障害. 第 59 回中部生理学会, 岡崎, 11/16-17, 2012. (Oral)
24. 熊田竜郎, 中西康彦, 古川智範, 江川潔, 福田敦夫. マウス大脳皮質の移動神経細胞における領域特異的な GABA_A 受容体応答. 第 59 回中部生理学会, 岡崎, 11/16-17, 2012. (Poster)
25. 内田 琢, 柳川右千夫, 福田敦夫. 母体ストレスによる GAD67 ヘテロ欠損胎仔での GABA ニューロンの特異的減少. 第 39 回日本脳科学会. 福岡, 10/5-6, 2012. (Oral)
26. 福田敦夫, 王 天英, 柳川右千夫: 皮質形成異常の成因に関与する細胞外 GABA と細胞内 Cl⁻. 第 39 回日本脳科学会. 福岡, 10/5-6, 2012. (Oral)
27. Kumada, T., Wei, B., Furukawa, T., Inoue, K., Watanabe, M., Sato, K. and Fukuda, A. Pre- and post-synaptic switches of GABA actions in the spinal nucleus of the trigeminal nerve in a rat model of trigeminal neuropathic pain. The 12th Kyungpook-Hamamatsu Joint Medical Symposium Hamamatsu Meeting, Hamamatsu, Japan, 9/26, 2012. (Oral)
28. Tsutsumi, K., Kubo, A., Takagi, H., Akatsu, H., Konno, A., Miyamoto, Y., Yao, I., Yamauchi, D., Horio, T., Miyakawa, T., Miyajima, H., Fukuda, A., Tsukada, H., Yoshida, M., Hashizume, Y., Mineyuki, Y., Konishi, Y., Ikegami, K., Tsukita, S. and Setou, M. Decrease in γ -tubulin 2 underlies an atypical parkinsonism through the impairment of mitochondrial function in striatal neurons 第 35 回日本神経科学大会. 名古屋, 9/18-21, 2012. (Oral)
29. Fukuda, A., Egawa, K., Yamada, J., Furukawa, T. and Yanagawa, Y. Homeostatic Cl⁻ dynamics at GABAergic synapses in hippocampus promoted by the astrocytic syncytium. 第 35 回日本神経科学大会, 名古屋, 9/18-21, 2012. (Poster)
30. Kumada, T., Nakanishi, Y., Furukawa, T., Egawa, K. and Fukuda, A. Regional difference in calcium oscillation of radially migrating neurons in the mouse embryonic neocortex. 第 35 回日本神経科学大会, 名古屋, 9/18-21, 2012. (Poster)
31. Iwata, S., Fukuda, A., Min-Chul Shin, Wakita, M. and Akaike, N. Effects of allopregnanolone on glutamatergic presynaptic nerve terminal. 第 35 回日本神経科学大会, 名古屋, 9/18-21, 2012. (Poster)

32. Ohkuma, M., Kaneda, M., Yoshida, S., Fukuda, A., and Miyachi, E. Visualization of glutamate release in the mouse retinal slice. 第 35 回日本神経科学大会, 名古屋, 9/18-21, 2012. (Poster)
33. Tanosaki, M., Katsumata, D., Sekino, Y., Fukuda, A. and Yoshida, S. The adverse effect of GABA overdose in developing rat cerebellar cortex. 第 35 回日本神経科学大会. 名古屋, 9/18-21, 2012. (Poster)
34. Yoshida, S., Yamada, H., Kurimoto, Y., Kobayashi, K., Takayama, C., Yamamoto, S., Fukuda, A. and Hozumi, N. Transient GABA release from cerebellar glial cells is conditioned by the transporter proteins. 第 35 回日本神経科学大会, 名古屋, 9/18-21, 2012. (Poster)
35. Fukuda, A., Inoue, K., Furukawa, T., Yamada, J., Kumada, T., Wang, T. and Inoue, R. Intracellular taurine inhibits the functioning of KCC2 protein by phosphorylation via with-no-lysine (WNK) protein kinase pathway. The 8th FENS Forum of Neuroscience, Barcelona, Spain, 7/14-18, 2012. (Poster)
36. 福田敦夫. Cl⁻ ホメオダイナミクスによる GABA スイッチと神経オシレーション. 神経オシレーション: 共振とディスリズミア研究会, 岡崎, 7/12-13, 2012. (Symposium). (招待講演)
37. 福田敦夫. 動物モデルを用いた皮質形成異常の成因に関するマルチモーダル GABA 仮説の検証. 第 53 回日本神経病理学会総会学術研究会, 新潟, 6/28-30, 2012. (Symposium) (基調講演)

〔図書〕(計 2 件)

1. Fukuda, A. Chloride homeodynamics underlying pathogenic modal shifts of GABA actions. Chapter 46. In: J.L.R. RUBENSTEIN and P. RAKIC editors: ***Comprehensive Developmental Neuroscience: Cellular Migration and Formation of Neuronal Connections***, Amsterdam: Academic Press, 2013, pp. 857-878.
2. Fukuda, A., Nakanishi, Y., Kumada, T. and Furukawa, T. Multimodal GABA_A receptor functions on cell development. Chapter 50. In: J.L.R. RUBENSTEIN and P. RAKIC editors: ***Comprehensive Developmental Neuroscience: Cellular Migration and Formation of Neuronal Connections***, Amsterdam: Academic Press, 2013, pp. 921-939.

〔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

(1)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

(3)連携研究者

秦 健一郎 (HATA KENICHIRO)
国立成育医療研究センター・部長
研究者番号：60360335

熊田 竜郎 (KUMADA TATSURO)
常葉大学保健医療学部・教授
研究者番号：00402339