

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 29 日現在

機関番号：13802

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2010～2012

課題番号：22390041

研究課題名（和文）母体への環境的ストレスによる胎仔脳 GABA システムの発達異常

研究課題名（英文）Developmental disorder of fetal GABA system by maternal stress

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

研究成果の概要（和文）：母体への環境的ストレスが胎仔脳の GABA システムをどのように攪乱し、正常な脳の発達にどのような影響を与えるのかを明らかにすることを目的とした。胎仔大脳新皮質における皮質板細胞（将来の錐体細胞：グルタミン酸作動性興奮性細胞）の発生と移動は母体ストレスによる影響を全く受けなかった。しかし、胎仔の内側基底核原基における GABA 細胞の前駆細胞の発生のみが特異的に障害されていた。

研究成果の概要（英文）：The maternal stress perturbed fetal GABAergic system specifically but not principal neuronal system. These results indicate that an abnormality in GABA system could interact with environmental risk factors of psychiatric disorders. Since GABA is important for the development as well as the normal function of the brain, present results show a novel concept that the interaction of stress hormone and GABA system may underlie psychiatric disorders.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	5,000,000	1,500,000	6,500,000
2011 年度	4,500,000	1,350,000	5,850,000
2012 年度	4,500,000	1,350,000	5,850,000
総計	14,000,000	4,200,000	18,200,000

研究分野：神経生理学

科研費の分科・細目：基礎医学 環境生理学（含体力医学・栄養生理学）

キーワード：生理学 神経科学 ストレス 脳・神経 GABA パルブアルブミン GAD67 発生・分化

1. 研究開始当初の背景

神経細胞膜の Cl⁻ トランスポーターには細胞外へ Cl⁻ を運ぶ排出型（K⁺-Cl⁻ cotransporter, KCC2）と、逆に細胞内に Cl⁻ を運ぶ取込型（Na⁺, K⁺-2Cl⁻ cotransporter, NKCC1）が存在し、[Cl⁻]_i を調節している。Cl⁻ ホメオスタシスはこの KCC2 と NKCC1 のバランスの上に成り立ち、神経回路の機能を発達や病態に応じて制御している（Kriegstein, Nat Rev Neurosci 2002; Ben-Ari, Nat Rev Neurosci 2002; Kaila, Prog Brain Res 2007; Fukuda, Nat Med 2005）。たとえば、未熟な神経細胞は NKCC1 のみで KCC2 を欠き非常に高い [Cl⁻]_i 値で

GABA も興奮性に作用するが（Rivera, Nature 1999; Poo, Cell 2001; Staley, Nat Med 2005; Song, Nature 2005; Khazipov, Science 2006; Fukuda）、これは分化・移動・シナプス形成に必須の神経回路形成期に普遍的なメカニズムであると思われる。その後、NKCC1 の減少と KCC2 の増加により [Cl⁻]_i が低下し、GABA 応答も脱分極から過分極に発達する（Fukuda, J Physiol 2004）。つまり、脳は GABA 作動性神経をまず興奮性回路として構築しておき、あるタイミングでそれを抑制性に変換（モーダルシフト）するという合理的な戦略を持っていると考えられる。一方、大脳皮質のトニック GABA_A 受

容体作用は、成熟後ではシナプスからの GABA spill-over による抑制であるが業績 10、シナプス形成前の胎生期のアゴニストは、自己/傍分泌的に放出されたタウリンで、これは細胞移動に関わる。また、ES 細胞が KCC2 と GABA_A 受容体、GABA 合成酵素を有し、自己分泌的な作用で過分極を惹起して増殖を止める事実は驚きであったが (Andäng et al., Nature 2008)、福田らは小脳では逆に脱分極を惹起して顆粒細胞増殖に作用することを既に発見していた。

以上のような発達過程に特異的な GABA 作用には、遺伝的要因に限らず後天的要因も影響すると思われる。たとえば、胎児脳の発達に著しい妊娠中後期における母体のウイルス感染や低栄養などが、統合失調症発症の環境因子として有力であるが (Takei et al., Lancet 1992)、これらは GABA ニューロンの発達と成熟に重要な役割を持つ様々な分子機構に影響を及ぼす (Nawa et al., Mol Psychiatry 2000)。さらに統合失調症では、GABA 合成酵素 GAD67 や GABA_A 受容体サブユニットなどの遺伝子の変異も報告されていて (Straub et al., Mol Psychiatry 2007)、環境および遺伝両因子の相互作用が、GABA システムの異常をもたらすと考えられている (Akbarian et al., Brain Res Rev 2006)。そして、統合失調症の死後脳解析もこれを強く支持している (Lewis, Nat Rev Neurosci 2005)。母体ストレスは胎児の中樞神経系の発達に影響を与え、成長後も統合失調症をはじめとした種々の精神疾患のリスクとなる (Weinstock, Prog Neurobiol 2001; King et al., J Psychiatry Neurosci 2005)。動物実験でも、母体ストレスにより仔ラットの認知学習機能が低下することが確認されている。興味深いことに、このストレス脆弱性の臨界期 (Fumagalli et al., Prog Neurobiol 2007) は、基底核原基で発生した GABA 細胞が tangential migration して大脳皮質に入り、脳室帯で発生して皮質板を radial migration してきた glutamate 細胞と会合して大脳皮質を形成していく時期 (Rubenstein, Nat Rev Neurosci 2002) とまさに一致する。こうした背景に加えて、これまでの試行実験の結果から、福田のライフワークである GABA システムの発達 (Comprehensive Developmental Neuroscience, ed. J Rubenstein and P Rakic, Elsevier; Chapter 10: Chloride homeodynamics and GABA modal shifts during development or pathogenesis. 執筆中) への母体ストレスの影響に着目したのが本課題である。

2. 研究の目的

神経伝達物質である GABA は、成熟脳では

GABA_A 受容体を介した Cl⁻流入による膜電位の過分極で抑制的に作用する。しかし、未熟脳では Cl⁻トランスポーターの種類の違いにより細胞内 Cl⁻濃度 ([Cl⁻]_i) が高く維持されており、逆に Cl⁻流出による脱分極を惹起する。この GABA の未熟脳における生理作用は多様で、興奮性シナプス伝達やシナプス形成を担ったり、傍分泌作用による持続性脱分極で神経細胞の発生や移動などの脳形成にも関与する。最近我々は、母体由来のタウリンが胎仔脳の GABA_A 受容体のアゴニストとして作用し、皮質板細胞の移動に関わること、母体への拘束ストレスが胎仔大脳皮質の GABA 細胞の発生を障害することなど、興味深い知見を得た。これらを手がかりに、母体への環境的ストレスが胎仔脳の GABA システムをどのように攪乱し、正常な脳の発達にどのような影響を与えるのかを明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

[Cl⁻]_i 制御および母体の環境的ストレスのモデルマウスを用い、Cl⁻ホメオスタシスによる GABA 作用の制御とその異常を解析する。まず、細胞新生・細胞移動・シナプス形成への KCC2 と NKCC1 によって制御された [Cl⁻]_i と GABA 作用の役割について、正常 GAD67-GFP knock-in マウス胎仔脳への IUEP-shRNA 法や徐放性ポリマーによるブロッカー投与を適用して、パッチクランプと Ca²⁺や Cl⁻イメージング、GABA イメージングを用いて解析を行う。さらに、これらが、タウリン欠乏や母体拘束ストレスなどの環境的ストレスによって、胎仔期にどのような影響を受け、また、成長後もその影響がどのように残るのかを、行動、細胞組織、生理学的神経回路機能で評価する。さらに、ストレス脆弱性に対する GAD67 の遺伝的影響も検討する。

4. 研究成果

(1) 胎仔大脳皮質の GABA システム発達過程の解析: GABA の酵素反応法によるイメージングで胎仔大脳皮質の細胞外 GABA の空間的分布を解析した。GABA 放出部位は脳室下帯/中間帯、辺縁帯、皮質板で多く、これは、GABA 細胞の分布とよく一致しており、細胞外 GABA は tangential 移動 GABA 細胞からの paracrine であることが示唆された。

(2) Cl⁻ホメオスタシス破綻モデルの作製: ラット子宮内胎仔の脳に、活性型変異 KCC2 遺伝子を IUEP 法で導入し [Cl⁻]_i を強制的に低下させたところ細胞移動は著しく抑制され、細胞移動に高 [Cl⁻]_i が必須であることを証明した。また、ラット NKCC1 の shRNA を作製し IUEP を行った。マウスでは移動中の細胞

の Ca^{2+} 振動が部位により変化し、細胞外 GABA やタウリンの空間的分布との関連が示唆された。

(3) 母体タウリン合成阻害による胎仔脳内タウリン欠乏の胎仔 GABA システムへの影響： D-システインスルフィン酸を、妊娠 13-15 日のマウス腹腔内に 24 時間毎に投与して母体のタウリンの合成を阻害すると胎仔脳内の細胞外タウリン量は 50% 減少し、トニック GABA_A 受容体作動性脱分極も減少した。radial migration は GAD67-GFP knock-in で促進されたが、特にヘテロとホモで有意であったことから、GABA がタウリンと相補的に働く可能性が示唆された。

(4) 母体拘束ストレスが胎仔脳 GABA システムに与える影響： GAD67-GFP knock-in 野生型母体に妊娠 15 日目から 3 日間、毎日 45 分の拘束・光刺激ストレスを一日 3 回与えた。ヘテロ型胎仔大脳皮質の GABA 含量に変化はなかったが、GABA 細胞数は減少し、逆に GABA 放出量は増加傾向であった。以上から胎仔脳 GABA システムの変調が示唆された。

(5) 胎仔大脳皮質の GABA システム発達過程の解析： 放出された GABA の酵素反応法によるイメージングで、細胞外 GABA が辺縁帯、中間帯下部-脳室下帯上部で多く、傍分泌的に容積感受性陰イオンチャネルから放出されることを証明した。

(6) 拘束ストレスとタウリン欠乏の相互作用の評価： これまで報告されている母体ストレスによる出生仔の行動学的異常の背景に、胎仔脳内のタウリン含量の変化による神経回路の発達異常がある可能性がある。そこでまず、拘束ストレス時の胎仔脳内タウリン含有量を HPLC 法を用いて検討した結果、有意差はないが減少傾向はあった。今回の方法では細胞内外の区別がつかず、環流法の必要性が示された。タウリンは胎仔期には KCC2 蛋白のリン酸化を介して機能を抑制しているが、生後すみやかに抑制が解除されることを証明した。これはタウリン含量の発達変化と必ずしも矛盾しないが、その他の因子（例：リン酸化酵素）の関与も示唆された。

(7) 遺伝的ストレス (GAD67 ヘテロ欠損) の影響： 遺伝的要因 (GAD67 ヘテロ欠損) と環境的要因の相互作用については、野生型のメスとヘテロ型の雄の交配に加えて、ヘテロ型のメスと野生型のオスを交配して得られる妊娠マウスを拘束ストレスにさらす実験を行った。ストレスに対する応答 (コルチコステロン量) を母仔双方で遺伝型で比較し

た結果、GAD67 ヘテロ欠損は母体においては妊娠そのものもストレスとなっており、拘束ストレスへの応答も上昇していた。ヘテロ欠損母体の胎仔は野生型でも成長は有意に低下した。野生型母胎におけるヘテロ欠損胎仔のストレス脆弱性も野生型より高く、特に胎盤のコルチコステロン不活化作用の低下が示唆された。また、胎仔期ストレスによる GABA 細胞減少は生後も持続していた。

(8) 母体ストレス暴露胎仔の成長後の行動学的評価： 社会的行動評価：生後 8~12 週齢マウスをストレスの有無と GAD67 の野生型とヘテロで 4 群 (各群 4-18 匹) に分けた。2 匹ずつオープンフィールド内に置き、5 分の観察時間内に見られた社会的行動に費やす時間を測定し、社会的行動の障害を評価した。

(9) 母体ストレス暴露胎仔の成長後における脳の細胞・組織学的評価： ストレス暴露時に BrdU を母体腹腔内投与しておき、生後 21 日齢になった時点で脳を灌流固定し、脳の各部位の切片について GABA 細胞の分類に用いられるマーカーの抗体を用いて免疫染色し、錐体細胞および各種 GABA 細胞の分布密度と細胞発生時期 (ストレス暴露時期 = BrdU 陽性) との相関を求めた。ストレス中に発生した GABA 細胞数 (GFP/BrdU 両陽性) が内側前頭皮質で有意に減少していた。さらに PV 陽性 GABA 細胞 (GFP/PV 両陽性) は、内側前頭皮質の全層、体性感覚皮質 III 層、海馬 CA1 で有意に減少し、対照的に PV 陰性 GABA 細胞 (GFP 陽性/PV 陰性) は、いずれの部位でも有意な減少を認めなかった。

(10) 母体ストレス暴露胎仔の成長後における脳の生理学的評価： 胎生期における細胞発生の異常が、成長後の GABA 神経回路機能に与える影響を解析した。シナプス外 GABA_A 受容体を介するトニック抑制、小胞性 GABA 放出による自発性および微小シナプス後電流を海馬 CA1 で記録したが、劇的な差はなかった。したがって、例数を増やしての統計的解析と、入力路の電気刺激で誘発されるシナプス後電流の解析が必要なことが明らかとなった。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 23 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. *Cereb. Cortex*: 査読有, in press.
2. Fukuda, A. and Wang, T. A perturbation of multimodal GABA functions underlying the formation of focal cortical malformations: assessments by using animal models. *Neuropathology* 査読有, in press.
 3. 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* 査読有, 228: 334-348, 2013.
 4. Iwata, S., Wakita, M., Shin, M., Fukuda, A. and Akaike, N. Modulation of allopregnanolone on excitatory transmitters release from single glutamatergic terminal. *Brain Res. Bull.* 査読有, 93: 39-46, 2013.
 5. Kuroiwa, M., Snyder, G. L., Shuto, T., Fukuda, A., Yanagawa, Y., Benavides, D. R., Nairn, A. C., Bibb, J. A., Greengard, P. and Nishi, A. Phosphodiesterase 4 inhibition enhances the dopamine D1 receptor/PKA/DARPP-32 signaling cascade in frontal cortex. *Psychopharmacology* 査読有, 219:1065-1079, 2012.
 6. Inoue, K., Furukawa, T., Kumada, T., Yamada, J., Wang, T., Inoue, R. and Fukuda, A. Taurine inhibits the K⁺-Cl⁻ cotransporter *KCC2* to regulate embryonic Cl⁻ homeostasis via the with-no-lysine (WNK) protein kinase signaling pathway. *J. Biol. Chem.* 査読有, 287: 20839-20850, 2012.
 7. Hirata, T., Kumada, T., Kawasaki, T., Furukawa, T., Aiba, A., Conquet, F., Saga, Y. and Fukuda, A. Guidepost neurons for the lateral olfactory tract: Expression of metabotropic glutamate receptor 1 and innervation by glutamatergic olfactory bulb axons. *Dev. Neurobiol.* 査読有, 72:1559-1576, 2012.
 8. 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. *Sci. Transl. Med.* 査読有, 4: 163ra157, 2012.
 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* 査読無, 31 (6): 914-917, 2013.
 10. 福田敦夫：GABA のマルチモーダルな作用, *Clinical Neuroscience* 査読無, 30 (12): 1355-1359, 2012.
 11. 福田敦夫：GABA の抑制と興奮の二面性, *Epilepsy* 査読無, 6:85-92, 2012.
 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! *Front. Cell. Neurosci.* 査読有, 6: 1-18, 2012.
 13. 福田敦夫：GABA, グリシンの機能-脊髄での機能を中心に, *Clinical Neuroscience* 査読無, 30 (7): 795-798, 2012.
 14. Shimizu-Okabe, C., Tanaka, M., Matsuda, K., Mihara, T., Okabe, A., Sato, K., Inoue, Y., Fujiwara, T., Yagi, K. and Fukuda, A. *KCC2* was downregulated in small neurons localized in epileptogenic human focal cortical dysplasia. *Epilepsy Res.* 査読有, 93: 177-184, 2011.
 15. Uchida, T., Oki, Y., Yanagawa, Y. and Fukuda, A. A heterozygous deletion in the glutamate decarboxylase 67 gene enhances maternal and fetal stress vulnerability. *Neurosci. Res.* 査読有, 69: 276-282, 2011.
 16. Inada, H., Watanabe, M., Uchida, T., Ishibashi, H., Wake, H., Nemoto, T., Yanagawa, Y., Fukuda, A. and Nabekura, J. GABA regulates the multidirectional tangential migration of GABAergic interneurons in living neonatal mice. *PLoS ONE* 査読有, 6: e277048, 2011.
 17. 福田敦夫：幼少時の麻酔暴露による脳障害と脳発達過程の興奮性 GABA 作用. *日本臨床麻酔学会誌* 査読無, 31巻1号, 1-11,2011.
 18. Kameyama, K., Sohya, K., Ebina, T., Fukuda, A., Yanagawa, Y. and Tsumoto, T. Difference in binocularity and ocular

- dominance plasticity between GABAergic and excitatory cortical neurons. *J. Neurosci.* 査読有, 30: 1551-1559, 2010..
19. Morishima, T., Uematsu, M., Furukawa, T., Yanagawa, Y., Fukuda, A. and Yoshida, S. GABA imaging in brain slices using immobilized enzyme-linked photoanalysis. *Neurosci. Res.* 査読有, 67: 347-353, 2010.
 20. Saito, H., Tohyama, J., Kumada, T., Egawa, K., Hamada, K., Okada, I., Mizuguchi, T., Osaka, H., Miyata, R., Furukawa, T., Haginoya, K., Hoshino, H., Goto, T., Hachiya, Y., Yamagata, T., Saitoh, S., Nagai, T., Nishiyama, K., Nishimura, A., Miyake, N., Komada, M., Hayashi, K., Hirai, S., Ogata, K., Kato, M., Fukuda, A. and Matsumoto, N. Dominant negative mutations in α -II spectrin cause early onset West syndrome with severe cerebral hypomyelination, spastic quadriplegia, and developmental delay. *Am. J. Hum. Genet.* 査読有, 86: 881-891, 2010.
 21. Yamada, J., Inoue, K., Furukawa, T. and Fukuda, A. Low-concentration tributyltin perturbs inhibitory synaptogenesis and induces neuronal death in immature but not mature neurons. *Toxicol. Lett.* 査読有, 198: 282-288, 2010.
 22. Saito, K., Kakizaki, T., Hayashi, R., Nishimaru, H., Furukawa, T., Nakazato, Y., Takamori, S., Ebihara, S., Uematsu, M., Mishina, M., Miyazaki, J., Yokoyama, M., Konishi, S., Inoue, K., Fukuda, A., Fukumoto, M., Nakamura, K., Obata K., and Yanagawa Y. The physiological roles of vesicular GABA transporter during embryonic development: a study using knockout mice. *Mol. Brain* 査読有, 3: 40, 2010.
 23. 福田敦夫. : 発達期における麻酔薬の GABA 受容体に及ぼす影響からの分析. 特集「麻酔薬は敵か味方か(神経編)」, *LiSA* 査読無, 17巻12号, 1176-1181, 2010.
- [学会発表] (計 15 件)
1. Fukuda, A. Developmental Cl⁻ homeodynamics underlying neonatal seizures. "Current advance in neonatal seizures "2013 Pediatric Academic Societies (PAS) Annual Meeting, Washington, D.C., USA, 5/4-7(4)/2013. (Symposium)
 2. 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), Tokyo, Japan, 4/12-14 (14)/2013. (Symposium)
 3. 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)
 4. 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: 共振とディズリズム研究会, 岡崎, 7/12-13, 2012. (Symposium) (招待講演)
 5. 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)
 6. 福田敦夫.: 大脳皮質形成における非シナプス性 GABA. 第 117 回日本解剖学会総会・全国学術集会, 山梨, 3/26-28, 2012. (Symposium)
 7. Fukuda, A. Abnormal chloride transportation in cortical dysplasia. International Symposium on Surgery for Catastrophic Epilepsy in Infants (ISCE), Tokyo, Japan, 2/18-19, 2012. (Symposium)
 8. 福田敦夫.: 三叉神経痛の動物モデルと病態仮説. 第 14 回日本脳神経減圧術学会, 東京, 1/19, 2012. (Symposium)
 9. Uchida, T., Oki, Y., Yanagawa, Y. and Fukuda, A. Bidirectional interaction of Maternal stress with fetal and maternal γ -amino butyric acid (GABA) systems. International Symposium "Interaction of nervous and immune systems in health and disease", Saint Petersburg, Russia, 6/7-10, 2011. (Symposium)
 10. Fukuda, A., Morishima T., Kumada T., Takayama, C. and Yoshida, S. An origin and a Roles of ambient GABA during cerebellar development. The 9th Korea-Japan Joint Symposium of Brain Sciences, and Cardiac and Smooth Muscles, Kagoshima, Japan, 11/25-27, 2010. (Symposium)
 11. 福田敦夫. 神経生理学から見た未熟な

脳の特異性. シンポジウム「脳低温療法の未来」, 第 55 回日本未熟児新生児学会学術集会, 神戸, 11/6-7 (6), 2010. (Symposium)

12. Fukuda, A. A heterozygous deletion in the glutamate decarboxylase 67 gene enhances maternal and fetal stress vulnerability. (Keynote Speaker.) The 37th Japan Brain Science Society and 2010 Tianjin Physiological Society Meeting. Tianjin, China, 10/17-18 (17), 2010. (Symposium)
13. 福田敦夫. 神経回路機能の発達と病態 (GABA を中心に). 講師, 第 40 回小児神経学セミナー, 葉山, 9/18-20(20), 2010. (招待講演)
14. Fukuda, A., Morishima, T., Kumada, T., Takayama, C. and Yoshida, S. Proliferation of cerebellar granule cell precursors is promoted by GABA released from Bergmann glial cells., シンポジウム "New insights into neuron-glia interrelations" 第 33 回日本神経科学大会, 神戸, 9/2-4, 2010. (Symposium, Invited and chair)
15. Fukuda, A. Chloride homeo-dynamics causing GABA modal shift during development and pathogenesis. FENS/Hertie WINTER SCHOOL 2010, obergurgl, Austria, 1/10-17, 2010. (Invited)

[図書] (計 7 件)

- 1 Fukuda, A., Nakanishi, Y., Kumada, T. and Furukawa, T. Multimodal GABA receptor functions on cell development. Chapter 125. In: Comprehensive Developmental Neuroscience. eds. Pasko Rakic and John Rubenstein. Elsevier, Oxford, United Kingdom. in press.
- 2 Fukuda, A. Chloride homeodynamics underlying pathogenic modal shifts of GABA actions. Chapter 10. In: Comprehensive Developmental Neuroscience. eds. Pasko Rakic and John Rubenstein. Elsevier, Oxford, United Kingdom. in press.
- 3 Shimizu-Okabe, C., Okabe, A. and Fukuda, A. Does elevated intracellular chloride cause epilepsy in focal cortical dysplasia? (Chapter IV) In: Dysplasia: Causes, Types and Treatment Options. eds. L.M. Sexton and H. J. Leach. Nova Science Publishers, Hauppauge, NY, U.S.A.. pp65-77, 2012. (ISBN 978-1-61942-600-9)
- 4 福田敦夫. : 神経回路機能の発達と病態 (GABA を中心に), 日本小児神経学会教

育委員会 編: 小児神経学の進歩 40, 129-142, 診断と治療社, 2011.

- 5 福田敦夫.: 組織標本 (脳スライス) への各種イメージング法適用の実際. 第 20 回メディカルホトニクスコース講習テキスト, 57-64, 2011.
- 6 福田敦夫.: 組織標本 (脳スライス) への各種イメージング法適用の実際. 第 19 回メディカルホトニクスコース講習テキスト, 89-108, 2010.
- 7 福田敦夫.: (分担) 7 章 呼吸の機構, 231-252, 遠山正彌, 高辻功一, 木山博資 編: 人体の解剖生理学, 366 頁, 金芳堂, 2010.

[その他]

ホームページ等

http://www2.hama-med.ac.jp/wla/p_hys1/index-j.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

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者

井上 浩一 (INOUE KOUICHI)
浜松医科大学・医学部・准教授
研究者番号: 80345818

熊田 竜郎 (KUMADA TATSURO)
浜松医科大学・医学部・助教
研究者番号: 00402339