

令和 3 年 8 月 17 日現在

機関番号：13802

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17H04025

研究課題名(和文) 新たに発見したCRH放出経路の生理的意義の解明および既知HPA軸との関係について

研究課題名(英文) Elucidation of physiological significance of newly discovered CRH release pathway and its relationship with known HPA axis

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) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：新規CRH 放出経路の細胞サブタイプの同定と生理的意義について、視床下部弓状核のAgRP 細胞と室傍核のCRH 細胞選択的な遺伝子改変マウスを用いて検討した。低栄養ストレス負荷による血中コルチコステロンの測定を行いAgRP 細胞の薬理遺伝学的刺激との違いを評価した。その結果AgRP 細胞全体の薬理遺伝学的刺激は室傍核のCRH 細胞を活性化するが、低栄養では室傍核のCRH 細胞の活性化を伴わないにもかかわらず、コルチコステロンが増加した。以上から、AgRP 細胞の一部集団が低栄養に反応し、それらは弓状核-正中隆起の新規HPA 軸の活動を介してCRH分泌を起こすことを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

GABAはCRH 細胞の反応を室傍核(細胞体)で抑制、正中隆起(軸索終末)で促進し、相対的にCRH 放出を制御すると考えられている(Kakizawa, Sci Adv 2016)。今回我々は弓状核のAgRP陽性GABA 細胞のうち一部の集団のみが低栄養に反応して正中隆起からのCRH放出を起こすことを突き止めた(低栄養による新規HPA 軸選択的活性化)。すなわち、肉体的・精神的ストレスでの既知HPA軸の活性化とは異なる経路を介して、低栄養状態に対してストレス応答することを見出したことは学術的・社会的に意義がある。

研究成果の概要(英文)：The identification and physiological significance of the cell subtypes of the novel CRH release pathway were clarified using AgRP cell-selective (arcuate nucleus) and CRH cell-selective (paraventricular nucleus) genetically modified mice. Blood corticosterone levels were measured in undernutrition stress model and the difference from pharmacogenetic stimulation of AgRP cells was evaluated. As a result, pharmacogenetic stimulation of the entire AgRP cells activated CRH cells in the paraventricular nucleus. Undernutrition also activated a part of AgRP cells but not CRH cells. Serum corticosterone increased in both cases. From the above, we elucidated the mechanism by which a part of AgRP cell population in the arcuate nucleus respond to malnutrition, which increases the activity of the novel HPA axis at median eminence and causes CRH secretion.

研究分野：神経生理学、発達神経科学、ストレス、神経内分泌

キーワード：摂食 室傍核 AgRP CRH 弓状核 正中隆起 GABA NKCC1

様式 C-19、F-19-1、Z-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) によって下垂体から副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) が分泌されることによって促進される (HPA 軸)。HPA 軸はさらに、視床下部と下垂体の各々のレベルでグルココルチコイドによるネガティブフィードバック調節を受ける。非ストレス状態においては、CRH ニューロンは、GABA ニューロンの室傍核への入力によって抑制性の制御を受けるが、GABA が抑制的に働くためには細胞内 Cl^- 濃度 ($[Cl^-]_i$) が低いことが必要である。室傍核の CRH ニューロンの細胞体では、 K^+ - Cl^- 共輸送体 (KCC2) によって Cl^- が排出され $[Cl^-]_i$ が低く保たれている。一方で、急性ストレス時には CRH ニューロン細胞体における KCC2 の細胞膜での発現が低下することによって $[Cl^-]_i$ が上昇し、CRH ニューロンに対する GABA 作用が Cl^- 流入による抑制性から 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飢餓ストレスの場合も同じメカニズムなのかは不明である。

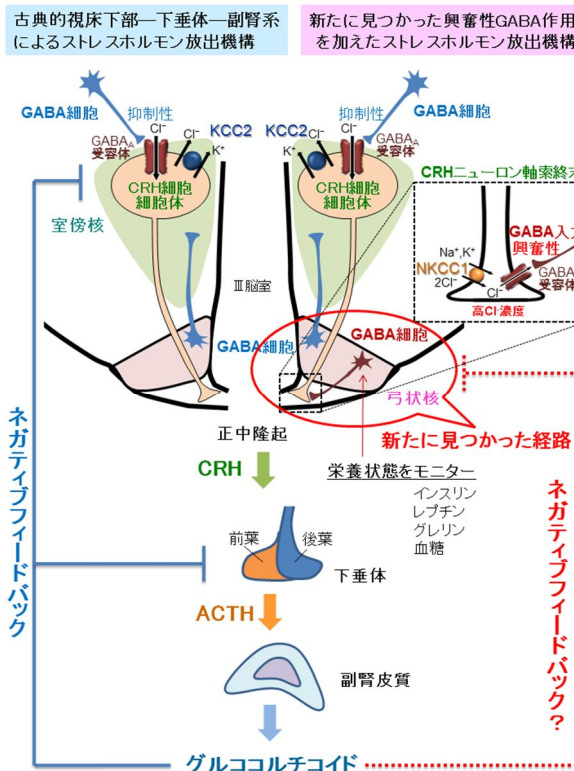


図1: 新たに見つかった HPA 軸の経路と想定されるフィードバックループ. Kakizawa, *Science Advances* 2016 から改変.

一方、我々は CRH 放出部位である視床下部正中隆起の CRH 神経終末に弓状核から GABA ニューロンが直接入力し、 $GABA_A$ 受容体とともに細胞内に Cl^- を取り込む Na^+ - K^+ - Cl^- 共輸送体 (NKCC1) が発現し、細胞体とは対照的に KCC2 は発現せず $[Cl^-]_i$ が高いため、GABA 作用が Cl^- 流出により興奮に働くことを発見した (Kakizawa ら *Sci Adv* 2016)。すなわち、CRH 細胞体で $[Cl^-]_i$ が低く終末で高いため、室傍核周囲から CRH 細胞体へは抑制性の、弓状核から正中隆起の CRH 終末へは興奮性の、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 (新規 HPA 軸; 図 1)。

弓状核は、摂食行動制御の中心であり、摂食を促進するニューロペプチド Y (NPY) / アグーチ関連ペプチド (AgRP) を産生するニューロンと、摂食を抑制する α -メラノサイト刺激ホルモン (α -MSH) を産生するプロオピオメラノコルチン (POMC) ニューロンが存在し、血中のインスリンやレプチン、グレリンなどを介して栄養状態をモニターし、室傍核への投射などを介して相反的に摂食行動やエネルギー代謝を調節している。このうち AgRP/NPY ニューロンは GABA 作動性で、脂肪細胞が分泌するレプチンやインスリンにより抑制され、胃から分泌されるグレリンや血糖低下により興奮する。AgRP/NPY/GABA ニューロン (AgRP 細胞) にはグルココルチコイド受容体も発現するので、今回新たに見つかった経路が、HPA 軸の新たなフィードバックループとして (図 1) 食欲や栄養状態に関連したグルココルチコイドの変化に関与する可能性がある。従って、まずは、弓状核から正中隆起の CRH 終末へ入力する細胞種を同定する必要がある。さらには、既知 HPA 軸によるストレス応答性 CRH 放出との生理的役割の相違点・類似点を解明する必要がある。

前述のごとく、HPA 軸を変調する機構の一つは、室傍核の CRH ニューロンに発現する KCC2 と投射する GABA ニューロンである。既知 HPA 軸のグルココルチコイドによる negative feedback のプログラミングは胎生期に形成されるといわれるが (Reichardt ら *Mol Med* 1996)、興味深いことに、KCC2 が中枢神経系で最初に発現してくるのが視床下部である。ところが、胎生期は KCC2 がリン酸化により抑制されており (Inoue, *J Biol Chem* 2012)、GABA が実際に抑制機能を持つかどうかわからない。しかし、まだこれを調べた者がいない。したがって、我々が発見した新規経路も含めて、GABA 神経が関与する胎児 HPA 軸の発達過程も明らかにする必要がある。

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、その経路において室傍核の CRH ニューロンに投射する抑制性 GABA ニューロンが、環境 (ストレス・栄養状態) に反応して HPA 軸を変化させると考えられてきた。我々は視床下部の弓状核から、CRH 放出部位である正中隆起へ直接投射する GABA ニューロンが、意外にも興奮性に作用して CRH 分泌を促進していることを発見した (Kakizawa, *Sci Adv* 2016)。そこで、この新発見の CRH 放出経路の細胞を同定し、生理的意義および既知 HPA 軸との関係を明らかにする。また、胎児期に受ける母親の精神的ストレスや低栄養、GABA 系の異常はそれぞれ精神神経疾患のリスクとして知られている (Tochitani, *Cereb Cortex* 2021)。そこで、まだ明らかにされていないストレスや低栄養への新規経路と既知経路の胎仔期を含めた発達の違いを、GABA 入力も含めて明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 正中隆起の CRH 神経終末に投射する弓状核 GABA 細胞のサブタイプの同定と証明:

FluoroGold をマウス腹腔内に注射し、弓状核の切片を作製し、抗体を用いて免疫染色し、正中隆起に投射する弓状核 GABA 細胞の細胞種を同定する。また、CRH ニューロン終末に同定したニューロンの投射がみられることを、正中隆起の 2 重免疫電子顕微鏡で証明する。

(2) AgRP 細胞可視化マウスの作製と薬理遺伝学的刺激法の確立:

AgRP 細胞で Cre を発現しているマウス (AgRP -IRES-Cre) と Cre 依存性に DREADD (Designer Receptors Exclusively Activated by Designer Drugs) を発現するマウス (R26-hM3Dq/mCitrine) を交配して、AgRP 細胞で選択的に黄色蛍光蛋白 mCitrine および Gq-DREADD を発現するマウス (AgRP-mCitrine-DREADD) を作製する。弓状核—正中隆起を含む脳スライス標本を作製し、蛍光標識した AgRP 細胞からパッチクランプ記録を行い、clozapine-N-oxide (CNO) 急性投与により興奮することを明らかにする。また、CRH Cre :: AgRP Cre マウスの室傍核に Cre 依存性に GCaMP6f を発現する AAV を、弓状核に DREADD を発現する AAV をそれぞれインジェクションし、CRH ニューロンに GCaMP6f、AgRP ニューロンに DREADD を発現させる。このマウスから正中隆起スライス標本を作成し、CNO 投与により AgRP 細胞を興奮させ、CRH 神経終末の細胞内 Ca²⁺ 応答を記録し、CRH 神経終末の興奮を証明する。

(3) インピボでの AgRP 細胞選択的的刺激による CRH 細胞応答の解析:

作製した AgRP Cre::DREADD マウスを用い、CNO 投与により活性化される細胞の種類と局在を c-fos の発現により確認する。特に弓状核の AgRP 細胞と室傍核の CRH ニューロン細胞体の活動を c-fos の発現で確認し、血中コルチコステロン (CORT) も RIA 法により測定し、CRH 分泌促進の有無を確認する。

(4) 低栄養モデルの作製と既知 HPA 軸および弓状核 AgRP 細胞を含む新規 HPA 軸反応の評価:

同定した正中隆起投射性 AgRP 細胞 (新規 HPA 軸) が飢餓ストレスに応答することを確認するため、(1) のモデルに摂餌制限 (-40%) を 10 日間行い、FluoroGold 陽性の AgRP 細胞での c-fos 発現上昇を免疫染色で確認する。また、室傍核においても CRH 細胞での c-fos 発現上昇を確認する。さらに、CORT も RIA 法により測定し、CRH 分泌促進の有無を確認する。以上を、(3) の結果と比較し、AgRP ニューロンでの c-fos の発現割合から、AgRP ニューロンのうち、摂餌制限に反応する割合を明らかにする。また、室傍核の CRH ニューロン細胞体の活性化も c-fos の発現で確認し、新規 HPA 軸の飢餓ストレスへの応答と、拘束ストレス等で惹起される既知 HPA 軸との相違を検討する。

(5) AgRP 細胞から CRH 細胞終末へ GABA 作動性興奮性投射の証明と生理学的意義の検討:

CRH ニューロン終末では AgRP ニューロンの投射がみられることを正中隆起の免疫組織染色を行い確認する。さらに AgRP^{Cre/Cre} マウスと GAD67^{flox/flox} マウスを交配し、AgRP ニューロンで GABA 合成酵素である GAD67 を欠失した AgRP::GAD67^{flox/flox} マウスを作製する。さらに、CRH^{Cre/Cre} と NKCC1^{flox/flox} マウスを交配し、CRH ニューロンで NKCC1 を欠失させた CRH::NKCC1^{flox/flox} マウスを作製する。異常から CRH ニューロン終末への GABA 入力による興奮を減弱した場合の、摂餌制限 (-40%) 10 日間で、CORT 分泌の変化を確認する。

(6) 既知 HPA 軸と新規 HPA 軸の機能的発達過程の検討：

AgRP-mCitrine-DREADD / CRH-Venus マウスおよび CRH 抗体と VGAT 抗体を用いて免疫組織染色を行い、正中隆起への CRH 投射 (Venus) と GABA 投射 (mCitrine) の完成時期を確認する。さらに、室傍核および正中隆起において CRH ニューロンでの KCC2 および NKCC1 の発現時期を免疫染色で確認する。

4. 研究成果

(1) 正中隆起の CRH 神経終末に投射する弓状核 GABA 細胞のサブタイプの同定と証明：

FluoroGold をマウス腹腔内に注射し、弓状核の切片を作製し、抗 AgRP 抗体を用いて免疫染色し、FluoroGold を取り込んだ正中隆起に投射する弓状核 GABA 細胞が AgRP 細胞であることを同定した。正中隆起の CRH 細胞終末への AgRP 細胞の投射を CRH と AgRP の 2 重免疫電子顕微鏡で証明した。

(2) AgRP 細胞可視化マウスの作製と薬理遺伝学的刺激法の確立：

AgRP -IRES-Cre マウスと R26-hM3Dq/mCitrine マウスを交配して、AgRP 細胞で選択的に mCitrine と Gq-DREADD を発現するマウス (AgRP-mCitrine-DREADD) を作製した。弓状核—正中隆起を含む脳スライス標本作製し、蛍光標識した AgRP 細胞からパッチクランプ記録を行い CNO 急性投与を行った。シナプス伝達遮断下では活動電位の発生を確認できたので、CNO により AgRP 細胞を興奮させることができた。しかし、AgRP ニューロンのシナプスネットワークにより、広範な投与では興奮が起こりにくいことも分かった。したがってインピボでの CNO の効果判定には c-fos の発現による、生化学的方法で確認する必要がある。当初 CRH-GCaMP3 マウス・ホモと AgRP-mCitrine-DREADD マウス・ホモと交配し、AgRP 細胞選択的に mCitrine と Gq-DREADD を、CRH 細胞選択的に GCaMP3 を発現するマウス (AgRP-mCitrine-DREADD/CRH-GCaMP3) を作出し使用予定であったが、このマウスでは AgRP ニューロンと CRH ニューロンの両方で DREADD および GCaMP3 が発現するため、AAV を用いる方法に変更し CRH-GCaMP6f::AgRP-DREADD マウスを作成した。このマウスから正中隆起スライス標本作製し、CNO 投与の還流投与を行ったが、CRH 神経終末内の Ca²⁺ 上昇は確認できず、受容体発現量の不足もしくは技術的不可能性が考えられた。

(3) インピボでの AgRP 細胞選択的的刺激による CRH 細胞応答の解析：

AgRP Cre::DREADD マウスへの CNO 投与により弓状核の殆どの AgRP ニューロンが活性化されることを c-fos の発現により確認した。この CNO 投与による AgRP 細胞選択的的刺激により、室傍核の CRH 細胞でも c-fos 発現が増加していることを、2 重免疫染色で確認した。すなわち、AgRP 細胞の活性化が室傍核の CRH 細胞を活性化することが明らかになった。血中 CORT も増加しており、機能的にも CRH 分泌促進が起こることが示唆された。

(4) 低栄養モデルの作製と既知 HPA 軸および弓状核 AgRP 細胞を含む新規 HPA 軸反応の評価：

(1) のモデルに摂餌制限 (60%) を 10 日間行った結果、FluoroGold 陽性の AgRP 細胞での c-fos 発現上昇を免疫染色で確認した。一方で、室傍核においては CRH 細胞での c-fos 発現上昇はなかった。しかし、それにもかかわらず血中 CORT は上昇していた。つまり、CRH ニューロン細胞体は活性化されなくてもかわらず、CRH 放出が起こることが示唆された。一方、30 分間の拘束ストレスでは CRH ニューロン細胞体が興奮し、血中 CORT も上昇するので、既知 HPA 軸が活性化されることが知られている (Hewitt ら *Nat Neurosci* 2009 ; Kakizawa, *Sci Adv* 2016))。以上から、食餌制限に反応する一部の AgRP 細胞は、CRH 細胞の細胞体を活性化せずに、CRH 放出にかかわる可能性が浮上した。

(5) AgRP 細胞から CRH 細胞終末へ GABA 作動性興奮性投射の証明と生理学的意義の検討：

CRH ニューロン終末では AgRP ニューロンの投射がみられることを、正中隆起の免疫組織染色を行い確認した。AgRP は内層 (第 3 脳室側) に多く、VGAT は外層に多く認められた。

作製した AgRP ニューロンで GABA 合成酵素である GAD67 を欠失した AgRP::GAD67^{flox/flox} マウスでの摂餌制限後の血中 CORT 分泌の増加は、コントロールに比べ有意な差は認められなかった。しかし、CRH ニューロンで NKCC1 を欠失させた CRH::NKCC1^{flox/flox} マウスでは、食餌制限後の血中 CORT 分泌がコントロールより有意に低下していた。以上から、飢餓刺激に応じた CRH 放出に關与するのは、弓状核 AgRP 細胞のうち、CRH 神経終末への興奮性 GABA 投射をもつ、ごく一部の集団であると

考えられた。

(6) 既知 HPA 軸と新規 HPA 軸の機能的発達過程の検討：

CRH 抗体と VGAT 抗体を用いて胎仔—出生直後—新生仔期の正中隆起における CRH 投射と GABA 投射の有無を検討し、さらに、CRH 細胞の室傍核細胞体と正中隆起神経終末での KCC2 および NKCC1 発現との関係を検討した。

CRH ニューロンの正中隆起への投射は胎生 15.5 日から認められるが、CRH ニューロン終末への GABA ニューロンの投射はこの時まで認められず、やや遅れて生後 0 日前後に始まり生後 7 日頃にほぼ完成することを確認した。室傍核 CRH 細胞体での KCC2 発現は胎生 15.5 日で既に成熟レベルであるが、正中隆起の CRH 神経終末での NKCC1 発現は胎生 15.5 日では認めず、生後 7 日では完成していることを確認した。また KCC2 は発達過程で脱リン酸化されて機能し始めることを確認したので (Watanabe, *Sci Signal* 2019)、胎生期は CRH ニューロン細胞体への抑制性の GABA 投射のみで、CRH 神経終末での興奮性制御はまだない可能性が示唆された。すなわち、新規 HPA 軸は既知 HPA 軸に遅れて発達し、生後 1 週以降に完成するのではないかと思われた。

< 引用文献 >

1. 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, e1501723, 2016.
2. Hewitt S, Wamsteeker JI, Kurz EU, Bains JS. Altered chloride homeostasis removes synaptic inhibitory constraint of the stress axis. *Nat Neurosci* 12, 438–443, 2009.
3. Reichardt HM, Schütz G. Feedback Control of Glucocorticoid Production is Established during Fetal Development. *Mol Med* 2, 735–744, 1996.
4. Inoue K, Furukawa T, Kumada T, Yamada J, Wang T, Inoue R, 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* 287: 20839–20850, 2012.
5. Tochitani S, Furukawa T, Bando R, Kondo S, Ito T, Matsushima Y, Kojima T, Matsuzaki H, Fukuda A. GABA_A receptors and maternally derived taurine regulate the temporal specification of progenitors of excitatory glutamatergic neurons in the mouse developing cortex. *Cereb Cortex*, x, bhab106, 2021.
6. 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: eaaw9315, 2019.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 14件 / うち国際共著 5件 / うちオープンアクセス 11件）

1. 著者名 Tochitani S, Furukawa T, Bando R, Kondo S, Ito T, Matsushima Y, Kojima T, Matsuzaki H, Fukuda A.	4. 巻 In press
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 -
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 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, Saitzu H.	4. 巻 12
2. 論文標題 ATP6VOA1 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
1. 著者名 Akita T, Fukuda A.	4. 巻 472
2. 論文標題 Intracellular Cl ⁻ dysregulation causing and caused by pathogenic neuronal activity	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pflugers Archiv - European Journal of Physiology	6. 最初と最後の頁 977-987
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00424-020-02375-4	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 Luhmann HJ, Fukuda A.	4. 巻 62
2. 論文標題 Can we understand human brain development from experimental studies in rodents?	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pediatrics International	6. 最初と最後の頁 1139-1144
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ped.14339	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 石橋寛, 福田敦夫, Leonard CS.	4. 巻 52
2. 論文標題 背側縫線核ニューロンに対する覚醒ペプチドオレキシンのダイナミッククランプ研究.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 細胞	6. 最初と最後の頁 50-53
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 該当する

1. 著者名 福田敦夫.	4. 巻 72
2. 論文標題 細胞発振から集団発振へのモーダルシフトにおけるCl- GABAシステムの関わり.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BRAIN and NERVE	6. 最初と最後の頁 1127-1134
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 福田敦夫.	4. 巻 93
2. 論文標題 神経回路発振におけるGABAシナプスとアストロサイトの役割.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 脳神経内科	6. 最初と最後の頁 433-440
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 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 ~ 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 156
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 14-23
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 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:eap7388
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) 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) 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) 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) 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 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 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) 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

[学会発表] 計95件(うち招待講演 15件/うち国際学会 32件)

1. 発表者名 Akita T, Fukuda A.
2. 発表標題 Voltage-sensitive Na ⁺ and K ⁺ current components in interneuron precursors in the medial ganglionic eminence of the embryonic cerebrum.
3. 学会等名 第126回日本解剖学会総会・全国学術集会・第98回日本生理学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Watanabe M, Kahle KT, Fukuda A.
2. 発表標題 Developmentally regulated KCC2 phosphorylation is critical for dynamic GABA-mediated inhibition.
3. 学会等名 第126回日本解剖学会総会・全国学術集会・第98回日本生理学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 秋田天平, 細井泰志, 渡部美穂, 伊藤崇志, 宮嶋裕明, 福田敦夫.
2. 発表標題 胎児期・生後発達期のタウリン枯渇は大脳皮質錐体神経の発火応答を鈍麻させる.
3. 学会等名 第7回国際タウリン研究会日本部会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 渡部美穂, 細井泰志, 秋田天平, 伊藤崇志, 福田敦夫.
2. 発表標題 神経細胞内タウリンによるリン酸化を介したGABAA受容体発現制御機構.
3. 学会等名 第7回国際タウリン研究会日本部会学術集会
4. 発表年 2021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 第7回国際タウリン研究会日本部会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 秋田天平, 青戸一司, 才津浩智, 北野勝則, 福田敦夫.
2. 発表標題 神経連続発火活動低下を伴うてんかん性脳症発症機序の解明を目指して.
3. 学会等名 第47回日本脳科学会
4. 発表年 2020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がシナプス入力感受性に及ぼす影響.
3. 学会等名 第47回日本脳科学学会
4. 発表年 2020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)の機能制御はGABAによる抑制性伝達形成に必須である.
3. 学会等名 第47回日本脳科学学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 王天英, Sinha AS, 柳川右千夫, 河合智子, 秦健一郎, 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によりエピジェネティックに惹起される神経発生・分化の運命転化.
3. 学会等名 第47回日本脳科学学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Fukuda A, Wang T, Sinha AS, Akita T, Yanagawa Y.
2. 発表標題 Prenatal stress on Gad1 insufficient fetuses enhances tonic inhibition in medial prefrontal cortex by increasing excitability of GABA neurons.
3. 学会等名 The 23rd Annual Meeting of the Korean Society for Brain and Neural Sciences (KSBNS) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 秋田天平, 福田敦夫.
2. 発表標題 胎生脳内側基底核原基の神経前駆細胞における2種類の電位依存性陽イオン電流の発見.
3. 学会等名 第67回中部日本生理学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 渡部美穂, Kahle KT, 福田敦夫.
2. 発表標題 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.
3. 学会等名 第67回中部日本生理学会
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GABA _A 受容体活性化.
3. 学会等名 第67回中部日本生理学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yesmin R, Watanabe M, Wang T, Sinha AS, Akita T, Ishibashi M, Fukuda A.
2. 発表標題 Identification of the GABAergic projections from arcuate nucleus involved in modulation of the CRH release.
3. 学会等名 第67回中部日本生理学会
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 and behavior.
3. 学会等名 第67回中部日本生理学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Fukuda A.
2. 発表標題 Prenatal stress on Gad1 insufficient fetuses drastically change GABA transmission in the medial prefrontal cortex.
3. 学会等名 KSBMB International Conference 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Fukuda A.
2. 発表標題 Pivotal roles of neuronal excitation-inhibition dynamics in epileptogenesis of human and animal models.
3. 学会等名 The 21st Annual Meeting of the Infantile Seizure Society (ISS) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

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 calciumdependentclosure 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 石橋寛, 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 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 (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 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 Ca2+ 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	CI-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 KT.
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, 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 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 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 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

〔図書〕 計4件

1. 著者名 Fukuda A	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Academic Press	5. 総ページ数 558(297-321)
3. 書名 Chloride Homeodynamics Underlying Pathogenic Modal Shifts of GABA Actions. Chapter 13. Comprehensive Developmental Neuroscience 2nd ed: Synapse Development and Maturation	

1. 著者名 Kumada T. and Fukuda A.	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Academic Press	5. 総ページ数 558(323-343)
3. 書名 Multimodal GABA receptor functions on cell development. Chapter 14. Comprehensive Developmental Neuroscience 2nd ed: Synapse Development and Maturation	

1. 著者名 Akita T. and Fukuda, A.	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Academic Press	5. 総ページ数 766(89-100)
3. 書名 Regulation of neuronal cell migration and cortical development by chloride transporter activities. Chapter 5. Neuronal Chloride Transporters in Health and Disease	

1. 著者名 Watanabe M. and Fukuda A	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Academic Press	5. 総ページ数 766(243-255)
3. 書名 Post-translational modification of neuronal chloride transporters. Chapter 11. Neuronal Chloride Transporters in Health and Disease	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>浜松医科大学医学部神経生理学講座ホームページ https://www.hama-med.ac.jp/education/fac-med/dept/neurophysiology/index.html 浜松医科大学プレスリリース「米国科学振興協会の科学雑誌に研究成果が公表されました」 https://www.hama-med.ac.jp/topics/2019/25433.html 日本生理学会ホームページ サイエンストピックス 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)	

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			