

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 2 日現在

機関番号：13802

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2016

課題番号：26670512

研究課題名(和文)母体ストレスと胎児側因子の交互作用による脳発達障害モデルの確立

研究課題名(英文) Models for developmental disorder induced by interaction of maternal stress and fetal factors

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

研究成果の概要(和文)：母体低栄養モデル(摂餌-30%)を妊娠10.5-18.5日に行い、胎生期低栄養マウスモデルを作成した。GAD67ヘテロマウスへの低栄養負荷ではACTH、CORT値はヘテロ子でのみ有意に上昇し、胎仔では母体と逆のGAD67低栄養相互作用が認められた。塩分調節因子のWNK3ノックアウトモデル静止膜電位が深く、膜抵抗減少、発火閾値上昇、発火間膜電位上昇により、連続発火など神経興奮性が低下していた。行動異常とパルブアルブミン陽性GABA細胞発生異常を呈するGAD67ヘテロ欠損と母体拘束ストレス負荷の交互作用モデルでは神経細胞の発生と移動に関連する遺伝子のメチル化が亢進していた。

研究成果の概要(英文)：We have developed maternal undernutrition model, in which interaction with fetal GAD67 deficiency (GAD67+/GFP) was observed. That was, in contrast to dams, ACTH and CORT increments were significant in heterozygotes. Since WNK3 kinases is an essential element in the signaling cascade regulating Cl<sup>-</sup> concentrations after salt intake, we have used a WNK3 KO mice and examined membrane properties. Loss of WNK3 activity significantly reduced neuronal excitability, as evidenced by hyperpolarized resting membrane potential, decreases in input resistance and membrane time constant, and a resulting increase in the threshold current for action potential generation. We examined GAD67+/GFP pups underwent prenatal stress, which showed impaired neurogenesis of parvalbumin-positive GABAergic neurons as well as behavioral abnormality. We found multiple genes related to neurogenesis and/or neural migration were either hyper-methylated or hypo-methylated in GAD67+/GFP underwent prenatal stress.

研究分野：医歯薬学

キーワード：ストレス 脳発達 WNK KCC2 GABA コルチコステロン GAD 低栄養

## 1. 研究開始当初の背景

母親の胎内で胎児の脳は形態学的発達の大部分を終えている。脳の発生は遺伝的プログラミングによるが、発達期の脳はダイナミックに環境の影響を受け、自閉症スペクトラム障害や、統合失調症などの、脳の発達障害が基盤にあると考えられる疾患の発症には、そのような遺伝-環境相互作用がベースにあると認識されつつある (Mittal et al., *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と考えられる。これらの疾患と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、栄養不良、薬物などの身体的ストレス) の関係は多くのエビデンスで証明されている (Khashan et al., *Arch Gen Psychiatry* 2008)。一方で、抑制性ニューロンとその神経伝達物質である GABA ( $\gamma$ -amino butyric acid) の異常についても多くの疫学的・病理学的証拠がある (Lewis et al., *Nat Rev Neurosci* 2005; Lisman et al., *Trends Neurosci* 2008)。では、母体ストレスが胎児の GABA システムに影響を与えるのであろうか? 残念ながら、この両因子の因果関係については知られていない。

申請者は産婦人科医としてスタートし、その後神経生理学の道に進んだ経緯から、神経発達、特に胎児期の脳発達に興味を持ち、これまで GABA が胎仔脳でみせる多様な働き「マルチモーダル GABA 作用」と、その根底にある「Cl-ホメオダイナミクス」の先駆者となったが、最近、母体ストレスによって胎仔の GABA ニューロンの移動や発生がかなり特異的に影響を受けることを見出した。では、どのようにして母体ストレスと胎仔側遺伝因子が Cl-ホメオダイナミクスとマルチモーダル GABA 作用に影響し、神経発達障害を誘発するのか? これを生物学的・神経科学的に追及し明らかにすることは、予防的見地からも胎児医学にとって重要なことと考え、本課題を着想した。

## 2. 研究の目的

脳の形成・発達は神経発生・移動・シナプス形成の段階を経るが、これらの諸段階で遺伝的因子と環境的因子の相互作用により正常発達からの逸脱が生じる。母体ストレスによっておこる胎児の脳発達への影響は、動物モデルにおいても臨床例での疫学的・病理学的研究によっても、かなりの部分で抑制性 (GABA) ニューロンへの影響を介するものであることが明らかになってきた。しかし、胎児期においてどのようなメカニズムでストレスが抑制性ニューロン・システムに影響するか、まだわかっていない。胎内で起こる脳発達障害の原因に、申請者がパイオニアである発達期特有の Cl-ホメオダイナミクスとマルチモーダルな GABA 作用への影響があることを、拘束、低栄養、高塩分食などの母体ストレスと遺伝子改変動物 (Gad1, Taut,

Wnk3, Crh) を用いて実証する。

## 3. 研究の方法

母体拘束ストレスモデルはすでに確立している。母体低栄養モデル (-30%)、母体高食塩食モデル (4% wt/wt) を作成し、胎仔遺伝子欠損モデルは GAD67 (Gad1) -GFP knock-in、タウリントランスポーター (Taut) KO、Wnk3 KO、CRH(Crh) -Venus knock-in マウス胎仔を用い、母体への上記のストレス負荷を行う。これらモデル動物大脳皮質の皮質板細胞や GABA 細胞の発生と移動、GABA やタウリンの放出と分布、トニック GABA (タウリン) 電流、[Cl<sup>-</sup>]<sub>i</sub>、[Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> 振動、WNK、KCC2、NKCC1 のリン酸化、などへの影響を環境-遺伝子相互作用の観点で検討する。また、脳特異的 DNA メチル化領域の解析により脳の発達、および GABA 作用のモーダルシフトに伴うエピジェネティックな遺伝子発現制御機構の同定と、それらの異常の解析を行う。以上から、母体-胎仔間の情報伝達因子の同定とそのメカニズムを明らかにする。

## 4. 研究成果

- (1)母体低栄養モデルの作製：母獣の摂餌制限 (-30%) を妊娠10.5-18.5日に行い、胎生期低栄養マウスモデルを作成した。胎生18.5日でも野生型でも出生体重が有意に低下した。
- (2)母体高食塩食モデルの作製：母獣の摂餌中塩分 (0.9% wt/wt) を妊娠10.5-19.5日に4% wt/wtに増加させたモデルを作製した。さらに WNK3 ノックアウトモデルを用いて母体塩分負荷モデルを作製した。
- (3)GAD67ヘテロ欠損と母体拘束ストレス負荷の交互作用：母体拘束ストレス (妊娠15日目から1回45分の拘束ストレスと光ストレスを毎日3回3日間) はGABA合成酵素のGAD67ヘテロ欠損 (GAD67<sup>+GFP</sup>) 仔の内側線条体原基での (生後にparvalbumin陽性となる) GABA細胞の発生を選択的に障害した。そこで、母体拘束ストレスを野生型母マウスに与え、同腹のGAD67<sup>+/+</sup>仔でBrdUによる細胞発生のアッセイを行ったところ、発生障害は見られなかった。従って、母体ストレス (環境要因) とGAD67ヘテロ欠損 (遺伝要因) が重複して初めて、内側線条体原基でのGABA細胞の発生が阻害されることが証明された。
- (4)GAD67-GFP knock-in マウスへの低栄養負荷：母獣の摂餌制限 (-30%) を妊娠 10.5-18.5日に行った胎生期低栄養モデルで、GAD67遺伝子型 - 低栄養の相互作用を野生型母体と GAD67ヘテロ母体の低栄養モデル各々に関して、野生型胎仔と GAD67ヘテロ胎仔を用い母仔双方で検討した。母体血中コルチコステロン (CORT) 濃度は、栄養制限によって野生型でのみ有意に上昇し、GABA が CRH 分泌増加に働く可能性が示唆された。母体 CORT の影響を排するためヘテロ母体由来の

胎仔で検討した結果、ACTH、CORT 値はヘテロ仔でのみ有意に上昇し、胎仔では母体と逆の GAD67 - 低栄養相互作用が認められた。

(5)Wnk3 KO マウスの大脳皮質神経細胞の電気生理学的解析：WNK-SPAK/OSR1-NKCC1/KCC2 のリン酸化カスケードは Cl<sup>-</sup> ホメオスタシスを変化させ GABA 作動性抑制のトーンを変化させるので、Wnk3 KO マウスの神経細胞の全般的な電気生理学的特性の変化を解析した。静止膜電位が深く、膜抵抗減少、発火閾値上昇、発火間膜電位上昇により、連続発火など神経興奮性が低下していた。また抑制性シナプス活動が興奮性シナプス活動に比べ上昇していた。

(6)食餌塩分量の変化WNK-SPAK/OSR1-NKCC1/KCC2のリン酸化カスケードが素早く応答する。視床下部はKCC2が最も早く胎生期から発現するので、WNK1-SPAK/OSR1が下流のKCC2のリン酸化を介して、どのようにCl<sup>-</sup>ホメオスタシスを制御し、高食塩食や低栄養時のGABA作用を変化させ相互作用や神経発達に影響するのかを、KCC2のリン酸化部位特異的に変異を導入し持続的にKCC2のリン酸化状態を疑似できる変異マウスをKahle (Yale大) との共同研究で入手し検討した結果、神経機能発達に異常が見られた。

(7)GAD67 ヘテロ欠損母体ストレスモデル胎仔脳の網羅的 DNA メチル化解析:RRBS 法でのパイロットスタディの結果、GABA 細胞の発生・移動・シナプス可塑性に関連する遺伝子のメチル化が亢進していた。28 年度は再現性を確認する実験を再度行った。メチル化が亢進していた遺伝子の発現が実際に変化しているか確認するための実験をさらに行い、マイクロアレイ法により解析した。GABA 作動性微小シナプス後電流をパッチクランプで解析したところ頻度が有意に減少していた。

(8)KCC2 の WNK-SPAK-OSR1 によるリン酸化部位に変異を導入したマウス胎仔脳の神経細胞の発生・移動・神経機能の解析:EdU による細胞分裂アッセイで導入当日に発生した細胞 (EdU 陽性) の発生/移動を解析した。海馬、中隔核、大脳皮質、視床下部で細胞分布・数に異常が見られたが、2 光子顕微鏡で観察したシナプススパイン形成は正常であった。

(9)タウリントランスポーターKO マウスの大脳皮質神経細胞の電気生理学的解析:タウリンは WNK-SPAK/OSR1-NKCC/KCC のリン酸化カスケードを活性化する。タウリンは低栄養で減少し、塩分や細胞容積の調節と関係する。タウリントランスポーターKO で細胞内タウリンが減少した状態での大脳皮質神経細胞では GABA 作動性微小シナプス後電流の振幅と頻度が減少していたが、受容体の感度は正常であった。また、網羅的リン酸化アッセイで解析したところ pSTAT3 と AKT に大きなリン酸化の変化があった。

(10) 27 年度に見出した所見の検討:母体では GABA が CRH 分泌増加に働く可能性が示唆されたので、正中隆起への CRH ニューロン軸索終末への GABA の投射が弓状核から出ていることを発見した。2 光子顕微鏡による Ca イメージングの結果 GABA 作用が興奮性と判断した。しかし、胎仔ではこの系の発達はまだないことも示唆された。

#### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 12 件)

1. Kakizawa K, Watanabe M, Mutoh H, (6名) and Fukuda A. A novel GABA-mediated corticotropin-releasing hormone secretory mechanism in the median eminence. *Science Advances* 2:e1501723, 2016. doi: 10.1126/sciadv.1501723 査読有
2. Saitsu H, Watanabe M, Akita T, (12名), Fukuda A and Matsumoto N. Impaired neuronal KCC2 function by biallelic SLC12A5 mutations in migrating focal seizures and severe developmental delay. *Scientific Reports* 6:30072, 2016. doi: 10.1038/srep30072 査読有
3. Saitsu H, Akita T, (10名), Fukuda A and Matsumoto N. De novo *KCNB1* mutations in infantile epilepsy inhibit repetitive neuronal firing. *Scientific Reports* 5:15199, 2015. doi: 10.1038/srep15199 査読有
4. Okabe A, (3名), Fukuda A and Takayama C. KCC2-mediated regulation of respiration-related rhythmic activity during postnatal development in mouse medulla oblongata. *Brain Research* 1601:31-39, 2015. doi:10.1016/j.brainres.2015.01.007 査読有
5. Watanabe M, Fukuda A. Development and regulation of chloride homeostasis in the central nervous system. *Frontiers in Cellular Neuroscience* 9:371, 2015. doi: 10.3389/fncel.2015.00371 査読有
6. Luhmann HJ, Fukuda A and Kilb, W. Control of cortical neuronal migration by glutamate and GABA. *Frontiers in Cellular Neuroscience* 9:4, 2015. doi: 10.3389/fncel.2015.00004 査読有
7. Chen R, (5 名), Fukuda A, Luhmann HJ and Kilb W. Activation of glycine receptors modulates spontaneous epileptiform activity in the immature rat hippocampus. *The Journal of Physiology* 592:2153-2168, 2014. doi:10.1113/jphysiol.2014.271700 査読有
8. Furukawa T, Yamada J, Akita T, (2 名) , Fukuda A. Roles of taurine-mediated tonic GABA<sub>A</sub>-receptor activation in radial migration of neurons in the developing cerebral cortex. *Frontiers in Cellular Neuroscience* 8:88, 2014. doi: 10.3389/fncel.2014.00088 査読有
9. Uchida T, (3 名), Fukuda A. Selective loss of parvalbumin-positive GABAergic

- interneurons in the cerebral cortex of maternally stressed *Gad1*-heterozygous mouse offspring. *Translational Psychiatry* 4:e371, 2014. doi:10.1038/tp.2014.13 査読有
10. Edamura M, (4名), Fukuda A and Nakahara, D. Functional deficiency of MHC class I enhances LTP and abolishes LTD in the nucleus accumbens of mice. *PLoS ONE* 9:107099, 2014. doi:10.1093/cercor/bhs375 査読有
  11. Watanabe M, Fukuda A and Nabekura J. The role of GABA in the regulation of GnRH neurons. *Frontiers in Neuroscience* 8:387, 2014. doi:10.3389/fnins.2014.00387 査読有
  12. 福田敦夫. マルチモーダル GABA による発振と同期, *Clinical Neuroscience* 32(7): 751-756, 2014. doi 無 査読無  
[学会発表] (計 48 件)
  1. Watanabe M, Nabekura J and Fukuda A. The role of excitatory action of GABA in the regulation of reproduction. 第 94 回日本生理学会大会, アクトシティ浜松(静岡県・浜松市), 3/30, 2017.
  2. Kakizawa K and Fukuda A. A novel role of GABA in the release of CRH in the hypothalamic-pituitary pathway. 第 94 回日本生理学会大会, アクトシティ浜松(静岡県・浜松市), 3/30, 2017.
  3. Hosoi Y, Akita T, Watanabe M, Mutoh H, Miyajima H and Fukuda A. Taurine depletion reduces postsynaptic GABA receptors in layer 2/3 pyramidal neurons of the somatosensory cortex. 第 94 回日本生理学会大会, アクトシティ浜松(静岡県・浜松市), 3/29, 2017.
  4. Akita T, Saitsu H, Watanabe M, Matsumoto N and Fukuda A. Mild functional impairment of neuronal  $K^+$ - $Cl^-$  cotransporter KCC2 by biallelic mutations causes migrating focal seizures and severe developmental delay. 第 94 回日本生理学会大会, アクトシティ浜松(静岡県・浜松市), 3/29, 2017.
  5. Sinha Adya S, Hosoi Y, Sohara E, Mutoh H, Akita T, Uchida S and Fukuda A. Excitatory roles of WNK3 in layer V pyramidal neurons in the prefrontal cortex. 第 94 回日本生理学会大会, アクトシティ浜松(静岡県・浜松市), 3/29, 2017.
  6. Wang T, Sinha adya S, Yanagawa Y, Hata K and Fukuda A. Maternal stress causes loss of parvalbumin neurons and alterations of extracellular glycans in the mPFC of GAD67-GFP knock-in mouse. 第 94 回日本生理学会大会, アクトシティ浜松(静岡県・浜松市), 3/28, 2017.
  7. 福田敦夫, 古川智範, 熊田達郎. 胎仔脳内タウリンがニューロンの細胞内  $Ca^{2+}$  濃度と膜電位の振動に与える影響とその生理的意義. 第 3 回国際タウリン研究会日本部会, つくばイノベーションセンター(茨城県・つくば市), 2/11, 2017.
  8. Kakizawa K, Watanabe M, Mutoh H, (6名), Fukuda A. Excitatory GABAergic input from the arcuate nucleus promotes CRH release from axon terminals with NKCC1-driven high  $[Cl^-]_i$  as a novel secretory mechanism at median eminence. 2016 International Symposium on Neurodegenerative Diseases, Xi'an(China), 11/11, 2016.
  9. 渡部美穂, 秋田天平, 才津浩智, 松本直通, 福田敦夫. 乳児焦点移動性部分発作は SLC12A5 遺伝子の両アレル変異によるカリウム-クロライド共役担体(KCC2)機能の低下により引き起こされる. 第 63 回中部日本生理学会, 生理学研究所(愛知県・岡崎市), 11/4, 2016.
  10. Sinha Adya S, Hosoi Y, Sohara E, Mutoh H, Akita T, Uchida S and Fukuda A. Excitatory roles of WNK3 in layer V pyramidal neurons in the prefrontal cortex. 第 63 回中部日本生理学会, 生理学研究所(愛知県・岡崎市), 11/4, 2016.
  11. 細井泰志, 秋田天平, 武藤弘樹, 渡部美穂, 伊藤崇志, 福田敦夫. タウリン欠乏は生後の大脳皮質感覚野錐体細胞への抑制性シナプス入力を減少させる. 第 63 回中部日本生理学会, 生理学研究所(愛知県・岡崎市), 11/4, 2016.
  12. 福田敦夫. 視床下部ストレス応答における GABA 作用の多様性とそのメカニズム. 第 43 回日本神経内分泌学会学術集会, アクトシティ浜松(静岡県・浜松市), 10/14, 2016.
  13. 福田敦夫. Dynamics of inhibitory synaptic function underlying epileptogenesis. 第 50 回日本てんかん学会学術集会, グランシップ(静岡県・静岡市), 10/8, 2016.
  14. 福田敦夫. 脳発達障害モデルにおける GABA 作用と母体-胎仔間シグナル. 福井大学医学系研究科大学院セミナー, 福井大学(福井県・吉田郡), 9/28, 2016.
  15. 福田敦夫. マルチモーダルな GABA の作用. 第 96 回北海道医学大会生理系分科会・日本生理学会北海道地方会, 札幌医科大学(北海道・札幌市), 9/10, 2016.
  16. 福田敦夫. てんかん原性における  $Cl^-$  ホメオダイナミクス仮説: 理論から症例まで. 札幌医科大学医学部神経科学講座特別セミナー, 札幌医科大学(北海道・札幌市), 9/9, 2016.
  17. Akita T, (2名), Fukuda A. De novo mutations in Kv2.1 channels found in infantile epileptic patients inhibit repetitive neuronal firing. The 13th Korea-Japan Joint Symposium of Brain Sciences, and Cardiac

- and Smooth Muscle Sciences, 佐賀大学 (佐賀県・佐賀市), 8/26, 2016.
18. Watanabe M, Akita T, (2名), Fukuda A. Impaired neuronal KCC2 function by biallelic SLC12A5 mutations in migrating focal seizures and severe developmental delay. The 13th Korea-Japan Joint Symposium of Brain Sciences, and Cardiac and Smooth Muscle Sciences, 佐賀大学 (佐賀県・佐賀市), 8/26, 2016.
  19. Fukuda A, Kakizawa K, Watanabe M, Mutoh H, (5名), Oki Y. A novel excitatory GABAergic input from the arcuate nucleus to the median eminence involved in CRH release. The 13th Korea-Japan Joint Symposium of Brain Sciences, and Cardiac and Smooth Muscle Sciences, 佐賀大学 (佐賀県・佐賀市), 8/24, 2016.
  20. 福田敦夫. 母仔相関に關与する液性シグナルと GABA-Cl-ホメオスタシスに基づく脳発達障害モデル. 第 5 回日本 DOHaD 研究会学術集会, 国立成育医療研究センター(東京都・世田谷区), 7/23, 2016.
  21. Watanabe M, Akita T, Saitu H, Matsumoto N and Fukuda A. Partial loss of neuronal KCC2 function by biallelic SLC12A5 mutations causes migrating focal seizures and developmental delay. 第 39 回日本神経科学大会, パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市), 7/22, 2016.
  22. Sinha Adya S, Hosoi Y, Sohara E, Mutoh H, Akita T, Uchida S, Fukuda A. Excitatory roles of WNK3 in layer V pyramidal neurons in the prefrontal cortex. 第 39 回日本神経科学大会, パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市), 7/22, 2016.
  23. Hayasaki H, Fukuda A, Sohma Y. An immunocytochemical study for the local glutamatergic system in rat trigeminal ganglion. 第 39 回日本神経科学大会, パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市), 7/22, 2016.
  24. Fukuda A, (3名), Hata K. Prenatal stress causes loss of GABAergic interneurons and perineuronal nets in the cerebral cortex of GAD67-GFP knock-in mouse offspring. 第 39 回日本神経科学大会, パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市), 7/21, 2016.
  25. Hosoi Y, Akita T, Mutoh H, Ito T, Miyajima H and Fukuda A. Taurine depletion reduces postnatal inhibitory synaptic inputs into layer 2/3 pyramidal neurons in the somatosensory cortex. 第 39 回日本神経科学大会, パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市), 7/21, 2016.
  26. Fukuda A. The excitatory GABA action at the median eminence maintains the steady-state release of corticotropin-releasing hormone. 10<sup>th</sup> FENS Forum of Neuroscience, Copenhagen(Denmark), 7/3, 2016.
  27. Egawa K and Fukuda A. Aberrant oscillation property of Perkinje cells is caused by decreased tonic inhibition in granule cells in mice model of Angelman syndrome. 第 93 回日本生理学会大会, 札幌コンベンションセンター(北海道・札幌市), 3/23, 2016.
  28. Akita T, Saitu H, Matsumoto N and Fukuda A. De novo Kv2.1 mutants causing infantile generalized seizures and psychomotor developmental delay inhibit repetitive neuronal firing. 第 93 回日本生理学会大会, 札幌コンベンションセンター(北海道・札幌市), 3/23, 2016.
  29. 栃谷史郎, (5名), 福田敦夫. 発生期マウス大脳皮質において GABAA 受容体と母体由来タウリンは神経前駆細胞の時系列的性質変化を制御する. 第 2 回国際タウリン研究会日本部会, アオッサ福井(福井県・福井市), 3/5, 2016.
  30. 栃谷史郎, (4名), 福田敦夫. Taurine is involved in the temporal regulation of the properties of neural progenitors in the mouse developing cortex. 第 38 回日本分子生物学会年会・第 88 回日本生化学会大会合同大会, 神戸ポートアイランド(兵庫県・神戸市), 12/2, 2015.
  31. 福田敦夫, 柿沢圭亮, 渡部美穂, (4名), 沖隆. CRH 放出機構における新規 GABA 作用の発見. 第 42 回日本脳科学会, ANA ホリデイ・インリゾート宮崎(宮崎県・宮崎市), 11/12, 2015.
  32. Sato T, (6名), Fukuda A, Sakimura K and Itoi K. Dual effects of serotonergic inputs on the local circuits regulating the corticotropin-releasing factor neurons in the paraventricular nucleus of the hypothalamus: an electrophysiological study using the CRF-VenusΔNeo mouse. Society for Neuroscience 2015, Chicago(USA), 10/19, 2015.
  33. 福田敦夫. 出生前ストレス曝露による生後大脳皮質における GABA 細胞とペリニューラルネットの減少. 第 13 回糖鎖科学コンソーシアムシンポジウム, ウィンクあいち(愛知県名古屋市), 10/20, 2015.
  34. 柿沢圭亮, 渡部美穂, (5名), 福田敦夫. CRH ニューロン制御における GABA の新たな役割についての検討. 第 42 回日本神経内分泌学会・第 23 回日本行動神経内分泌研究会合同学術集会, 仙台市戦災復興記念館(宮城県仙台市), 9/19, 2015.
  35. Matsushita S, (4名), Akita T, Sugiyama E, Fukuda A, (2名). Taurine concentration and

- distribution in brain of frontotemporal lobar degeneration patients. 第 40 回日本医用マスメクトル学会年会, アクトシティ浜松(静岡県・浜松市), 9/17, 2015.
36. Ohkuma M, (3 名), Fukuda A and Miyachi E. Visualization of the glutamate release in the plexiform layers of the mouse retina. 第 38 回日本神経科学大会, 神戸国際会議場(兵庫県・神戸市), 7/30, 2015.
37. Murakami G, Fukuda A, Iwashita T and Nakahara D. Persistent reduction of MHC class I in dopamine neurons contributes to robust cocaine-seeking behavior. 第 38 回日本神経科学大会, 神戸国際会議場(兵庫県・神戸市), 7/29, 2015.
38. Kakizawa K, Watanabe M, Yanagawa Y, Oki Y and Fukuda A. A novel role of GABA in the release of CRH in the hypothalamo-pituitary pathway. 第 38 回日本神経科学大会, 神戸国際会議場(兵庫県・神戸市), 7/28, 2015.
39. Fukuda A. Prenatal stress-induced selective deterioration of neurogenesis of parvalbuminpositive GABAergic neurons. 第 92 回日本生理学会大会, 神戸国際会議場(兵庫県・神戸市), 3/23, 2015.
40. Watanabe M, (5 名), Fukuda A. Functional regulation of neuronal  $K^+$ - $Cl^-$  cotransporter KCC2. 第 92 回日本生理学会大会, 神戸国際会議場(兵庫県・神戸市), 3/23, 2015.
41. Fukuda A. Maternal taurine modulate fetal brain development by affecting  $Cl^-$  homeostasis and GABA<sub>A</sub> receptors. The 12th Korea-Japan Joint Symposium of Brain Sciences, and Cardiac and Smooth Muscle Sciences, Yongin(Korea).1/23, 2015.
42. 古川智範, 福田敦夫. 母体由来タウリンが胎仔脳の形成とその特異性に与える影響 第 41 回日本脳科学学会, 福井県民ホール(福井県・福井市), 11/22, 2014.
43. Fukuda A and Wang T. Alterations in extracellular sugar chain in prenatally stressed mouse brain. SFG & JSCR 2014 Joint Annual Meeting, Honolulu(USA), 11/16, 2014.
44. 柿沢圭亮, 渡部美穂, 柳川右千夫, 沖隆, 福田敦夫. GAD67-GFP knockin マウスを用いた CRH ニューロン制御における GABA の役割についての検討. 第 61 回中部日本生理学会, 名古屋市立大学(愛知県・名古屋市), 11/7, 2014.
45. 福田敦夫. 発達期のマルチモーダルな GABA 受容体作用から麻酔薬毒性を考察する. 第 34 回日本臨牀麻酔学会, グランドプリンスホテル新高輪 (東京都・港区), 11/3, 2014.
46. 柿沢圭亮, 渡部美穂, (5 名), 福田敦夫. GAD67-GFP ノックインマウスを用いた CRH ニューロン制御における GABA の役割についての検討. 第 41 回日本神経内分泌学会学術集会, 都道府県会館(東京都・千代田区), 11/1, 2014.
47. Fukuda A, (2 名), Akita T, (2 名). Maternally -derived ambient taurine plays a pivotal role in radial migration in the embryonic mouse neocortex by tonically activating GABA<sub>A</sub> receptors. 第 37 回日本神経科学大会, パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市), 9/12, 2014.
48. Fukuda A. Maternal taurine modulates immature aspect of GABA actions involved in epileptogenesis. The 16th Annual Meeting of Infantile Seizure Society (ISS): International Symposium on Epileptic Syndromes of Early Infancy and Childhood (ISES), Cappadocia(Turkey), 6/23, 2014.
- [図書] (計 2 件)
1. 福田敦夫: 脳とタウリン, pp122-136, 村上茂 監修・国際タウリン研究会日本部会編著: 読んで効くタウリンのはなし, 194 頁, 成山堂書店, 2016.
  2. 福田敦夫: GABA とその受容体, pp66-71, 兼本浩祐, 丸 栄一, 小国弘量, 池田昭夫, 川合謙介 編: 臨床てんかん学, 671 頁, 医学書院, 2015.
- [その他]
- ホームページ等  
[http://www.hama-med.ac.jp/uni\\_education\\_igakubu\\_igaku\\_seiril.html](http://www.hama-med.ac.jp/uni_education_igakubu_igaku_seiril.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  
 秋田 天平(AKITA, Tenpei)  
 浜松医科大学・医学部・准教授  
 研究者番号: 00522202  
 渡部 美穂(WATANABE, Miho)  
 浜松医科大学・医学部・助教  
 研究者番号: 10399321  
 武藤 弘樹(MUTOH, Hiroki)  
 浜松医科大学・医学部・助教  
 研究者番号: 60443040  
 秦 健一郎(HATA, Kenichiro)  
 国立成育医療研究センター・周産期病態研究部・部長  
 研究者番号: 60360335  
 内田 信一(UCHIDA, Shinichi)  
 東京医科歯科大学・医歯学総合研究科・教授  
 研究者番号: 50262184