

# 神経生理学

## 1 構 成 員

|                          | 平成 28 年 3 月 31 日現在 |       |
|--------------------------|--------------------|-------|
| 教授                       | 1 人                |       |
| 准教授                      | 1 人                |       |
| 講師（うち病院籍）                | 0 人                | (0 人) |
| 助教（うち病院籍）                | 2 人                | (0 人) |
| 特任教員（特任教授、特任准教授、特任助教を含む） | 0 人                |       |
| 医員                       | 0 人                |       |
| 研修医                      | 0 人                |       |
| 特任研究員                    | 0 人                |       |
| 大学院学生（うち他講座から）           | 4 人                | (3 人) |
| 研究生                      | 0 人                |       |
| 外国人客員研究員                 | 0 人                |       |
| 技術職員（教務職員を含む）            | 0 人                |       |
| その他（技術補佐員等）              | 3 人                |       |
| 合計                       | 11 人               |       |

## 2 教員の異動状況

福田敦夫（教授）（H10.4.1～現職； H10.10.1～H18.3.31 静岡大学大学院電子科学研究科併任）

秋田天平（准教授）（H24.11.15～現職）

渡部美穂（助教）（H24.8.1～現職）

武藤弘樹（助教）（H25.4.1～現職）

## 3 研究業績

数字は小数 2 位まで。

|                         | 平成 27 年度 |       |
|-------------------------|----------|-------|
| (1) 原著論文数（うち邦文のもの）      | 4 編      | (0 編) |
| そのインパクトファクターの合計         | 23.73    |       |
| (2) 論文形式のプロシーディングズ及びレター | 0 編      |       |
| そのインパクトファクターの合計         | 0.00     |       |
| (3) 総説数（うち邦文のもの）        | 4 編      | (0 編) |
| そのインパクトファクターの合計         | 10.48    |       |
| (4) 著書数（うち邦文のもの）        | 1 編      | (1 編) |
| (5) 症例報告数（うち邦文のもの）      | 0 編      | (0 編) |
| そのインパクトファクターの合計         | 0.00     |       |

### (1) 原著論文（当該教室所属の者に下線）

A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの

1. Saitsu, H.<sup>#</sup>, Akita, T.<sup>#</sup> (<sup>#</sup>equal contribution, corresponding author), Tohyama, J., Goldberg-Stern, H., Kobayashi, Y., Cohen, R., Kato, M., Ohba, C., Miyatake, S., Tsurusaki, Y., Nakashima, M., Miyake, N.,

Fukuda, A. and Matsumoto, N.: De novo *KCNB1* mutations in infantile epilepsy inhibit repetitive neuronal firing. *Scientific Reports* 5:15199, 2015. [IF:5.58]

2. Mutoh, H., Mishina, Y., Gallero-Salas, Y., Knopfel, T.: Comparative performance of a genetically-encoded voltage indicator and a blue voltage sensitive dye for large scale cortical voltage imaging. *Frontiers in Cellular Neuroscience* 9:147, 2015. [IF:4.29]
3. Okabe, A., Shimizu-Okabe, C., Arata, A., Konishi, S., 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. [IF:2.84]

インパクトファクターの小計 [12.71]

C. 筆頭著者が浜松医科大学以外の教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの

1. Chang Liao, ML., de Boer, TP., Mutoh, H., Raad, N., Richter, C., Wagner, E., Downie, BR., Unsöld, B., Arooj, I., Streckfuss-Bömeke, K., Döker, S., Luther, S., Guan, K., Wagner, S., Lehnart, SE., Maier, LS., Stühmer, W., Wettwer, E., van Veen, T., Morlock, MM., Knopfel, T., Zimmermann, WH.: Sensing cardiac electrical activity with a cardiac myocyte-targeted optogenetic voltage indicator. *Circulation Research* 117:401-412, 2015. [IF: 11.02]

インパクトファクターの小計 [11.02]

### (3) 総 説

A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの

1. Akita, A., Kumada, T., Yoshihara, S., Egea, J. and Yamagishi, S.: Ion channels, guidance molecules, intracellular signaling and transcription factors regulating nervous and vascular system development. *The Journal of Physiological Sciences* 66:175-188, 2016. [IF:1.9]
2. Watanabe, M., Fukuda, A.: Development and regulation of chloride homeostasis in the central nervous system. *Frontiers in Cellular Neuroscience* 9:371, 2015. [IF: 4.29]

インパクトファクターの小計 [6.19]

C. 筆頭著者が浜松医科大学以外の教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの

1. Luhmann, H.J., Fukuda, A. and Kilb, W.: Control of cortical neuronal migration by glutamate and GABA. *Frontiers in Cellular Neuroscience* 9:4, 2015. [IF: 4.29]
2. Akemann, W., Song, C., Mutoh, H., Knopfel, T.: Route to genetically targeted optical electrophysiology: development and applications of voltage-sensitive fluorescent proteins. *Neurophotonics* 2: 021008, 2015.

## (4) 著 書

A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの

1. 福田敦夫, GABA とその受容体, 臨床てんかん学. 兼本浩祐, 丸 栄一, 小国弘量, 池田昭夫, 川合謙介 編. 医学書院, pp. 66-71, 2015.

## 4 特許等の出願状況

|               | 平成 27 年度 |
|---------------|----------|
| 特許取得数 (出願中含む) | 0 件      |

## 5 医学研究費取得状況

(万円未満四捨五入)

|                               | 平成 27 年度        |
|-------------------------------|-----------------|
| (1) 科学研究費助成事業 (文部科学省、日本学術振興会) | 11 件 (3,820 万円) |
| (2) 厚生労働科学研究費                 | 0 件 (0 万円)      |
| (3) 日本医療研究開発機構(AMED)による研究助成   | 2 件 (301 万円)    |
| (4) 科学技術振興機構(JST) による研究助成     | 0 件 (0 万円)      |
| (5) 他政府機関による研究助成              | 0 件 (0 万円)      |
| (6) 財団助成金                     | 1 件 (100 万円)    |
| (7) 受託研究または共同研究               | 0 件 (0 万円)      |
| (8) 奨学寄附金                     | 1 件 (10 万円)     |

(1) 科学研究費助成事業 (文部科学省、日本学術振興会)

1. 福田敦夫 (代表者) 基盤研究(B) 環境ストレスに対する生体応答における GABA システムの多元的役割 430 万円 (継続)
2. 福田敦夫 (分担者) 基盤研究(A) 抑制性神経回路の発達スイッチングの制御機構 100 万円 (継続) 研究代表者 生理学研究所 教授 鍋倉純一
3. 福田敦夫 (代表者) 新学術領域研究 PV 陽性 GABA 細胞—グリア tripartite synapse 細胞外糖鎖の役割 350 万円 (継続)
4. 福田敦夫 (代表者) 挑戦的萌芽研究 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 90 万円 (継続)
5. 福田敦夫 (分担者) 基盤研究(C) 母体由来タウリン低下による大脳新皮質神経幹細胞の性質制御の攪乱とその機構の解析 10 万円 (継続) 研究代表者 福井大学 特命助教 梶谷史郎
6. 福田敦夫 (代表者) 新学術領域研究 細胞発振現象と集団発振のモーダルシフト 2,520 万円 (新規)
7. 福田敦夫 (分担者) 基盤研究(B) 臨界期における全身麻酔薬の神経発達制御メカニズムへ及ぼす影響 40 万円 (新規) 研究代表者 防衛医科大学校 講師 佐藤泰司
8. 福田敦夫 (分担者) 基盤研究(C) 知覚神経節における GABA/グルタミン酸によるグリア—神経細

- 胞間クロストーク機構 10 万円（新規） 研究代表者 関西福祉科学大学 准教授 早崎 華
9. 秋田天平（代表者）基盤研究(C) イオンチャネルにより駆動される胎生期の神経細胞移動と細胞間情報伝達機序の解明 80 万円（継続）
10. 渡部美穂（代表者）基盤研究(C) GnRH ニューロンにおいて GABA が興奮性である機能的意義の解明 110 万円（継続）
11. 武藤弘樹（代表者）若手研究 (B) 大脳皮質アストロサイト  $\text{Ca}^{2+}$  オシレーションの発達期脳内環境への対応 80 万円（継続）

（3）日本医療研究開発機構（AMED）による研究助成

1. 福田敦夫（研究開発分担者）日本医療研究開発機構研究費（難治性疾患実用化研究事業） 難治性てんかんを呈する希少疾患群の遺伝要因と分子病態の解明 240 万円（継続）研究代表者 昭和大学 講師 加藤光広
2. 福田敦夫（研究開発分担者）日本医療研究開発機構研究費（難治性疾患実用化研究事業） 難治性てんかん病態におけるグリア機能の解明と診療ガイドライン作成の研究 61 万円（新規）研究代表者 東京医科歯科大学 教授 前原 健寿

（6）財団助成金

1. 渡部美穂（代表者）細胞内クロライド恒常性維持機構の破綻による精神疾患病態の解明 稲盛財団研究助成 100 万円

（8）奨学寄附金その他（民間より）

1. 奨学寄附金（静岡県産業労働福祉協会） 10 万円

## 7 学会活動

|                | 国際学会 | 国内学会 |
|----------------|------|------|
| （1）特別講演・招待講演回数 | 0 件  | 1 件  |
| （2）シンポジウム発表数   | 0 件  | 5 件  |
| （3）学会座長回数      | 0 件  | 5 件  |
| （4）学会開催回数      | 0 件  | 1 件  |
| （5）学会役員等回数     | 0 件  | 7 件  |
| （6）一般演題発表数     | 1 件  |      |

（1）国際学会等開催・参加

5) 一般発表

ポスター発表

1. Sato, T., Sugiya, T., Fuse, T., Uchida, K., Sugimoto, N., Abe, M., Yamazaki, M., 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-Venus  $\Delta$  Neo mouse. Society for Neuroscience 2015, Chicago, 10/17-21(19), 2015.

(2) 国内学会の開催・参加

1) 主催した学会名

1. 福田敦夫. 第 24 回メディカルホトニクスコース運営委員, 浜松, 8/24-28, 2015.

2) 学会における特別講演・招待講演

1. 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, 名古屋, 10/19-20(20), 2015.

3) シンポジウム発表

1. 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, 3/22-24(23), 2016.
2. Akita, T., Saitsu, 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, 3/22-24(23), 2016.
3. 福田敦夫. 新規の集団発振現象の探索. 科学研究費補助金「新学術領域研究 (研究領域提案型)」非線形発振現象を基盤としたヒューマンネイチャーの理解 略称名:「オシロロジー」キックオフシンポジウム, 東京, 9/24, 2015.
4. 秋田天平. 乳幼児期発症の全般てんかんをもたらす電位依存性カリウムチャネル Kv2.1 突然変異体は神経連続発火活動を抑制する. 新学術領域 (オシロロジー) 第一回領域会議, 福岡, 1/14-15(14), 2016.
5. 秋田天平. De novo Kv2.1 mutants causing infantile epilepsy inhibit repetitive neuronal firing. 生理学研究所研究会「シナプス・神経ネットワークのダイナミクス」, 岡崎, 12/2-3(2), 2015.

4) 座長をした学会名

1. 福田敦夫. 第 93 回日本生理学会大会, 札幌, シンポジウム "Neuropsychiatric disorders as neural network malfunctions" 3/22-24 (23), 2016.
2. 福田敦夫. 第 42 回日本脳科学会, 宮崎, 11/12-13(13), 2015. 一般演題 4
3. 秋田天平. 第 62 回中部日本生理学会, 富山, 3/13-14(13), 2015. Session 5
4. 福田敦夫. 生理学研究所研究会「シナプス・神経ネットワークのダイナミクス」, 岡崎, 12/2-3(2), 2015.
5. 秋田天平. 包括脳支援シンポジウム「分子と回路をつなぐ神経ネットワーク研究の新展開」, 岡崎, 12/2-3(2), 2015.

(3) 役職についている国際・国内学会名とその役割

福田敦夫 日本生理学会 評議員, 次期大会長, 集会委員会委員, 会員委員会委員

福田敦夫 日本病態生理学会 評議員

福田敦夫 日本赤ちゃん学会 評議員

福田敦夫 日本脳科学会 評議員, 監査

福田敦夫 国際タウリン研究会日本部会 理事  
 秋田天平 日本生理学会 評議員  
 渡部美穂 日本生理学会 評議員

## 8 学術雑誌の編集への貢献

|                   | 国 内 | 外 国 |
|-------------------|-----|-----|
| 学術雑誌編集数（レフリー数は除く） | 1 件 | 3 件 |

### （1）国内の英文雑誌等の編集

福田敦夫 Epilepsy（メディカルレビュー社）編集アドバイザー, PubMed/Medline 登録無, IF 無

### （2）外国の学術雑誌の編集

福田敦夫 Neuroscience, Advisory Editorial Board, PubMed/Medline 登録有, [IF:3.36]

福田敦夫 Frontiers in Synaptic Neuroscience, Review Editorial Board, PubMed/Medline 登録有, [IF:新刊につき未定]

福田敦夫 OA Neurosciences, Advisory Editorial Board, PubMed/Medline 登録無, [IF:新刊につき未定]

### （3）国内外の英文雑誌のレフリー

Pflügers Archiv - European Journal of Physiology（独）2 回、The Journal of Physiological Sciences（日）1 回、Journal of Neurophysiology（米）1 回、Open Biology（英）1 回、Cerebral Cortex1 回、Science Signaling1 回、Frontiers in Synaptic Neuroscience 1 回、Inherited Metabolic Disease 1 回、Journal of Neurophysiology 1 回

## 9 共同研究の実施状況

|           | 平成 27 年度 |
|-----------|----------|
| （1）国際共同研究 | 2 件      |
| （2）国内共同研究 | 11 件     |
| （3）学内共同研究 | 3 件      |

### （1）国際共同研究

#### 1. テーマ：大脳皮質の発達過程とてんかん発生におけるタウリンの役割

相手機関（国）：マインツ大学生理-病態生理学研究所, Heiko J. Luhmann 教授,

W. Kilb 博士（ドイツ）

様式：技術・アイデアの交換

研究成果：論文投稿

#### 2. テーマ：WNK-SPAK/OSR1 リン酸化部位変異 KCC2 発現マウスを用いた Cl<sup>-</sup> ホメオスタシスの研究

相手機関（国）：Yale University School of Medicine, Kristopher T. Kahle 博士（米国）

様式：動物・抗体・技術・アイデアの交換

研究成果：WNK-SPAK/OSR1 リン酸化部位変異 KCC2 発現マウスの譲渡

### （2）国内共同研究

#### 1. 柳川右千夫（群馬大学大学院医学系研究科）GAD67-EGFP knock-in マウスを用いた GABA と Cl<sup>-</sup>

ホメオスタシスの発達過程と病態の解析

2. 早崎 華 (関西福祉科学大学保健医療学部) 相馬義郎 (慶応義塾大学医学研究科) 三叉神経節における GABA シグナルの解明
3. 柄谷史郎 (福井大学子どものこころの発達研究センター) 神経幹細胞における GABA の機能的役割
4. 廣瀬伸一 (福岡大学小児科) 新生児痙攣性疾患遺伝子変異と CI ホメオスタシスの関連
5. 松本直通 (横浜市立大学大学院医学研究科環境分子医科学) 精神神経疾患発症素因のノルアドレナリン神経伝達への影響
6. 秦 健一郎 (国立成育医療研究センター研究所 周産期病態研究部) 出生前ストレスによる DNA メチル化
7. 伊藤崇志 (兵庫医療大学薬学部臨床ゲノム薬理学) タウリントランスポーター KO マウス
8. 風間富栄, 佐藤泰司 (防衛医大麻醉学講座) ERK2 ノックアウトマウスの GABA 作用変異
9. 鍋倉淳一 (生理学研究所発達生理学系生体恒常機能発達機構研究部門) 性周期制御における GABA 興奮性作用の役割、神経伝達物質の変化に伴うグリシン受容体の局在と機能的変化
10. 井樋慶一 (東北大学脳科学センター) 視床下部 CRH ニューロンと GABA の関連
11. 橋田充, 樋口ゆり子 (京都大学薬学部) PiggyBac トランスポゾンベクターを用いた遺伝子導入

### (3) 学内共同研究

1. 沖 隆 (地域家庭医療学講座) HPAaxis を介したストレス応答と GABA の関連
2. 宮嶋裕明 (内科学第一講座) タウリンと大脳皮質の形成過程・神経回路機能の関連
3. 才津浩智 (医化学講座) 精神神経疾患発症素因のノルアドレナリン神経伝達への影響

## 10 産学共同研究

|        | 平成 27 年度 |
|--------|----------|
| 産学共同研究 | 0 件      |

## 12 研究プロジェクト及びこの期間中の研究成果概要

### 1. PV 陽性 GABA 細胞—グリア tripartite synapse 細胞外糖鎖の役割

#### 【PV 陽性 GABA 細胞と細胞外糖鎖が選択的に脱落したモデルの行動解析】

GAD67 ヘテロ欠損胎仔の母体に拘束ストレスをかけると、生後に PV 陽性 GABA 細胞と perineuronal nets (PNN) が内側前頭皮質で減少した。生後 8 週齢雄での行動評価では、衝動性と注意機能に有意は無く、場所学習と逆転学習、作業記憶にも有意差は無かったが、胎生ストレス群で場所学習記憶の保持が低下していた。

#### 【PV 陽性 GABA 細胞選択的脱落モデルの細胞外糖鎖の種類と局在の解析】

上記モデルの脳切片を作製し、抗 PV 抗体、biotinylated Wisteria floribunda agglutinin (WFA) (PV 細胞の一部の PNN を認識) と抗アグリカン抗体 (PNN 全般を認識) を用い、PV 陽性/陰性細胞各々の PNN を解析したところ、PV 陽性細胞の脱落に伴い有意に WFA とアグリカンが減少したが、脱落のない PV 陰性細胞では両者とも変化なかった。また、WFA やアグリカンの染色強度も解析したが変化なく、PNN の減少は糖鎖形成の障害ではなく、PV 陽性細胞の脱落による基質の減少に起因すると結論した。

### 【細胞外糖鎖脱落したモデルの電気生理学的解析】

マウス脳スライスを人工脳脊髄液中で生保持し、chondroitinase ABC (0.1 unit/mL) で1時間還流して PNN を除去することに成功した。これで今後 PV-GFP 共発現マウスで PV 陽性 GABA 細胞やシナプスの電気生理学的解析を行えるようになった。

### 【PV 陽性 GABA 細胞と細胞外糖鎖が選択的に脱落したモデルの網羅的 DNA メチル化解析】

1. のモデル脳組織の網羅的 DNA メチル化解析を RRBS 法で行った。多くの遺伝子のメチル化異常があったが、GABA 細胞の発生・移動と糖鎖との関連から、Dlx2, Fktn, Ephb3, Otx2, Nkx6-2, Cdk5r2 などと、その関連蛋白質の発現を胎仔脳で調べることにした。

## 2. 細胞発振現象と集団発振のモータルシフト

### 【胎仔細胞の膜電流振動と細胞内 Ca<sup>2+</sup>振動の探索】

皮質板細胞に GABA あるいはタウリンを投与して惹起される膜電流振動の周波数と振幅をフーリエ変換で解析した結果、タウリンは GABA より有意に大きな振幅を惹起した。また、GABA は皮質板に多くタウリンはサブプレートに多く、取り込み阻害剤の結果から、各々の部位での Ca<sup>2+</sup>振動の主要な内因性アゴニストは各々 GABA とタウリンであると考えられた。GCaMP を子宮内電気穿孔法で発生細胞に導入し Ca<sup>2+</sup>振動を記録できたので、移動過程の膜電流振動や Ca<sup>2+</sup>振動の変化と両者の相関を解析する手法を確立できた。

### 【新規振動現象の探索にむけたネットワーク病態モデルの適切性の検討】

脳波で diffuse spike and wave を示すてんかん性脳症患者の Kv2.1 の2種の de novo 変異をマウス神経細胞に導入したところ、どちらも連続発火が強く阻害され、細胞レベルでの連続発火抑制がむしろ回路レベルでの同期性増加につながると考えられた。taurine transporter-KO マウスでは発火特性、自発性シナプス後電流の頻度、WNK3 の KO マウスでは連続性、WNK による KCC2 のリン酸化部位変異マウスでは胎生期の呼吸リズムなど、いずれも振動現象に変化がみられた。Angeleman 症候群モデルでは、小脳で KCC2 蛋白が増加し海馬では正常であり、小脳での発火パターン異常との関連が示唆された。

### 【 $\gamma$ 振動発生機構における parvalbumin 陽性 GABA 細胞の役割の解析】

このモデルでは痙攣発作は見られなかったが、場所学習記憶保持が変化しており、 $\gamma$  振動変化の可能性が示唆された。さらに、 $\gamma$  振動発生に関わる可能性のある GABA シナプス随伴糖鎖  $\alpha$ -dystroglycan の糖転移酵素 fukutin 遺伝子のメチル化が脳全域で亢進していることを確認した。

## 3. 環境ストレスに対する生体応答における GABA システムの多元的役割

### 【脳内タウリン欠乏モデルの検討】

タウリントランスポーター KO マウスの大脳皮質脳スライス標本のパッチクランプで微小シナプス電流を記録したところ、mIPSC の振幅と頻度は有意に減少していた。トニック GABA 電流に変化なく、タウリンが GABA シナプス数と強度の維持に関与することを示唆する。

### 【モデル動物脳の網羅的 DNA メチル化解析】

GAD67-GFP ノックインマウス母体拘束ストレスモデルの前頭葉/海馬/体性感覚野を生後21日に回収し、「ストレス有、GAD67+/GFP」、「ストレス有、GAD67+/+」、「ストレス無、GAD67+/GFP」、「ストレス無、GAD67+/+」の4群で網羅的 DNA メチル化解析を行った。「ストレス有、GAD67+/GFP」群で他のすべての群に比して有意にメチル化が亢進した遺伝子のうち、GABA 関連として Dlx2, Fktn, Ephb3, Otx2, Nkx6-2, Cdk5r2, Pax6 等を確認した。

### 【成長後のモデル動物の行動学的評価】

2. の 4 群の生後 8 週齢雄を対象とした。衝動性、注意機能、場所学習、逆転学習、作業記憶に有意差は無かったが、「ストレス有」群で場所学習記憶保持が低下していた。社会行動性は「ストレス有、GAD67+/GFP」でのみ他群と有意差を認め、GABA とストレスで交互作用が確認できた。

#### 【モデル成長後のシナプス伝達・神経回路機能の解析】

GAD67-GFP ノックインマウスの室傍核と正中隆起の免疫染色で CRH 細胞への GABA (GFP) 入力を認めた。Cl<sup>-</sup>トランスポーターの KCC2 と NKCC1 の免疫染色では、室傍核の CRH 細胞体には KCC2 が、正中隆起の CRH 細胞終末には NKCC1 が発現するという明確な差異があった。CRH 放出に GABA が視床下部で抑制、正中隆起で促進に働く可能性が示唆された。

#### 4. 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

##### 【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。

##### 【Wnk3 KO マウス的大脑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。

##### 【食餌塩分量の変化に 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 作用を変化させ交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。

### 13 この期間中の特筆すべき業績、新技術の開発

### 14 研究の独創性、国際性、継続性、応用性

福田は GABA 神経回路と Cl<sup>-</sup>ホメオスタシス分野における世界的権威の一人として認められており、Cl<sup>-</sup>ホメオダイナミクスに関する主要論文 3 本の引用数は現在 178+204+334=716 であるが、この 1 年で 44 回引用された。これは、麻酔科領域、小児科領域、精神科領域に、浸透したからと考えられる。この Cl<sup>-</sup>ホメオダイナミクス仮説は世界的に注目されており、多数のレフリー依頼や、シンポジウム、招待セミナー等の講演依頼がある。現時点での福田の Citation index は 4,986 (昨年度 4,512)、h-index は 41 (昨年度 40) でこの 1 年でそれぞれ 474 回と 1 ポイント上昇した。