

生理学第一

1 構 成 員

	平成 24 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)
助手（うち病院籍）	0 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）	1 人	(0 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）	1 人	
合計	6 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）

井上浩一（准教授）（H14.4.1～H19.3.31 助手； H19.4.1～H21.7.31 休職； H21.8.1～H22.3.31 助教；
H22.4.1～現職）

熊田竜郎（助教）（H17.6.15～H19.3.31 助手； H19.4.1～現職）

古川智範（助教）（H19.4.1～H24.3.31）

3 研究業績

数字は小数 2 位まで。

	平成 23 年度	
(1) 原著論文数（うち邦文のもの）	5 編	(0 編)
そのインパクトファクターの合計	16.08	
(2) 論文形式のプロシーディングズ数	0 編	
(3) 総説数（うち邦文のもの）	2 編	(1 編)
そのインパクトファクターの合計	1.95	
(4) 著書数（うち邦文のもの）	2 編	(2 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	
(6) その他（レター等）	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)

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. 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* 93: 177-184, 2011. [IF:2.29]
2. 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* 69: 276-282, 2011. [IF:2.25]
3. 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* 6: e277048, 2011. [IF:4.09]
4. 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 D1receptor/PKA/DARPP-32 signaling cascade in frontal cortex. *Psychopharmacology* 219:1065-1079, 2012. [IF:4.07]
5. Jiang, G., Inoue, K., Wu, X., Papasian, C.J., Wang, J-Q., Xiong, Z-G. and Chu, X-P.: Cysteine 149 in the extracellular finger domain of ASIC1b subunit is critical for zinc-mediated inhibition. *Neuroscience* 193: 89-99, 2011. [IF:3.38]

インパクトファクターの小計 [16.08]

(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. 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 31 巻 1 号, 1-11, 2011.

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. Li, M-H., Inoue, K., Si, H-F. and Xiong, Z-G.: Calcium-permeable ion channels involved in glutamate receptor independent ischemic brain injury. *Acta Pharmacol. Sin.* 32: 734-740, 2011. [IF:1.95]

インパクトファクターの小計 [1.95]

(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: 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.
2. 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.

4 特許等の出願状況

	平成 23 年度
特許取得数（出願中含む）	0 件

5 医学研究費取得状況

	平成 23 年度	
(1) 文部科学省科学研究費	9 件	(3,252 万円)
(2) 厚生労働科学研究費	0 件	(0 万円)
(3) 他政府機関による研究助成	0 件	(0 万円)
(4) 財団助成金	1 件	(95 万円)
(5) 受託研究または共同研究	0 件	(0 万円)
(6) 奨学寄附金その他（民間より）	1 件	(10 万円)

(1) 文部科学省科学研究費

福田敦夫（代表者）基盤研究（B）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 585 万円（継続）

福田敦夫（代表者）新学術領域研究 発生・移動期のGABAモダリティシフト摂動による生後の大脳皮質メゾ神経回路書き換え 572 万円（新規）

福田敦夫（代表者）挑戦的萌芽研究 クロライドホメオダイナミクス仮説で読み解く胎児・新生児脳障害の病態と新仮説の提案 377 万円（新規）

福田敦夫（分担研究者）基盤研究（C）局所的GABAシステム仮説に立脚した三叉神経痛発生メカニズムへのアプローチ 15 万円（新規）研究代表者 大阪医科大学 助教 早崎 華

井上浩一（代表者）基盤研究（C）タウリンによるKCC2活性制御の分子基盤とその意義の解明 221 万円（新規）

井上浩一（代表者）新学術領域研究 カハール・レチウス細胞等のGABAの積極的興奮性とその生理的意義の解明 481 万円（新規）

熊田竜郎（代表者）基盤研究（C）小脳皮質の葉形成過程における時空間的に制御されたGABAの役割とその変遷 234 万円（新規）

熊田竜郎（代表者）新学術領域研究 時空間的に変遷するGABA_A受容体作用による大脳皮質の層依存的な細胞移動の調節 468 万円（新規）

江川 潔（代表者）若手研究（B）アンジェルマン症候群モデルマウスにおける小脳機能障害の電気生理学的検討 299 万円（新規）

(4) 財団助成金

井上浩一（代表者） 財団助成金 妊娠時の WNK-NKCC1 シグナル活性動態に関する基盤的研究 <妊娠高血圧症候群への関与の検討>（ソルト・サイエンス研究財団）95 万円（新規）

(6) 奨学寄附金その他（民間より）

福田敦夫（代表者） 奨学寄附金（静岡県産業労働福祉協会）10 万円（継続）

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	0 件
(2) シンポジウム発表数	2 件	2 件
(3) 学会座長回数	1 件	2 件
(4) 学会開催回数	1 件	1 件
(5) 学会役員等回数	1 件	7 件
(6) 一般演題発表数	4 件	

(1) 国際学会等開催・参加

1) 国際学会・会議等の開催

1. Fukuda, A.: Official Member, Japan-Korea Joint Symposium of Brain Sciences, and Cardiac and Smooth Muscles, Daegu, Korea, February, 2011, 80 名.

3) 国際学会・会議等でのシンポジウム発表

1. 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, June, 2011.
2. Fukuda, A.: Abnormal Chloride Transportation in Cortical Dysplasia. International Symposium on Surgery for Catastrophic Epilepsy in Infants (ISCE), Tokyo, Japan, February, 2012.

4) 国際学会・会議等での座長

1. Fukuda, A.: International Symposium “Interaction of nervous and immune systems in health and disease”, Session I. «Disturbance of nervous and immune systems interaction in experiment and clinic», Saint Petersburg, Russia, June, 2011.

5) 一般発表

口頭発表

1. Egawa, K., Inoue, K., Saitoh, S., Kishino, T. and Fukuda, A.: Impairment of tonic inhibition in cerebellum granule cells causes cerebellum dysfunction in *Ube3a* maternal-deficient mice. Angelman Syndrome Foundation Scientific Symposium, July, 2011, Salt Lake City, USA.

ポスター発表

1. Fukuda, A., Morishima, T., Kumada, T., Takayama, C. and Yoshida, S.: Ambient GABA released from Bergmann glial cells promotes proliferation of cerebellar granule cell precursors. 41st Annual Meeting, Society for Neuroscience, November, 2011, Washington, D.C., USA.
2. Egawa, K., Inoue, K., Saitoh, S., Kishino, T. and Fukuda, A.: Impairment of tonic inhibition in cerebellum granule cells causes cerebellum dysfunction in *Ube3a* maternal-deficient mice. 41st Annual Meeting, Society for Neuroscience, November, 2011, Washington, D.C., USA.
3. Inoue, K., Furukawa, T., Yamada, J., Kumada, T., Wang, T., Inoue, R. and Fukuda, A.: Taurine prevents KCC2 from functioning in a phosphorylation-dependent manner to render embryonic Cl⁻ homeostasis. 41st Annual Meeting, Society for Neuroscience, November, 2011, Washington, D.C., USA.

(2) 国内学会の開催・参加

1) 主催した学会名

1. 福田敦夫: 第20回メディカルホトニクスコース, 運営委員, 2011年8月, 浜松.

3) シンポジウム発表

1. 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, 2012年1月, 東京.
2. 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, 2012年3月, 山梨.

4) 座長をした学会名

1. 福田敦夫: 第38回日本脳科学学会, 一般演題Ⅲ, 2011年10月, 沖縄.
2. 福田敦夫: 第58回中部日本生理学会, 一般演題Ⅳ, 2011年11月, 福井.

(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 常任幹事, 評議員, 学術研究委員会委員

福田敦夫 日本神経科学学会 国際対応委員会委員

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 日本脳科学学会 評議員, 監査役

井上浩一 日本生理学会 評議員

熊田竜郎 日本生理学会 評議員

熊田竜郎 Asian-Pacific Society for Neurochemistry (APSN) 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）	0件	0件

(3) 国内外の英文雑誌のレフリー

Forensic Toxicolog (USA) 1回, Cell Physiol Biochem (EU) 1回, BRAIN DEV (Japan) 1回,
J Neurochem (USA) 1回, J Neurosci Res (USA) 1回

9 共同研究の実施状況

	平成23年度
(1) 国際共同研究	2件
(2) 国内共同研究	10件
(3) 学内共同研究	1件

(1) 国際共同研究

1. テーマ：大脳皮質の発達過程でのCIホメオスタシス関連因子の評価

相手機関（国）：Dundee 大学, Dario Alessi 教授（イギリス）

様式：試料提供

研究成果：タウリンの WNK-SPAK/OSR1 シグナルへの関与を証明した。

2. テーマ：大脳皮質の発達過程でのCIホメオスタシス関連因子の評価

相手機関（国）：Yale 大学, Biff Forbush 教授（アメリカ）

様式：試料提供

研究成果：タウリンの WNK-SPAK/OSR1 シグナルへの関与を証明した。

(2) 国内共同研究

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
CIホメオスタシスの発達過程と病態の解析

渡辺雅彦（北海道大学大学院医学研究科）NKCC1 および KCC2 抗体の機能解析

吉田祥子（豊橋技術科学大学物質工学科）酵素反応を用いた細胞外アミノ酸測定法の開発

西 昭徳（久留米大学医学部）大脳皮質 GABA 作動性シナプスと PDE4 の関連の解析

早崎 華（大阪医科大学医学研究科）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

二ノ宮裕三（九州大学大学院 歯学研究院）味細胞の GABA シグナルの証明と解析

谷田部淳一（福島県立医科大学医学部）腎臓の GABA シグナルの証明と高血圧との関連

金子武嗣（京都大学大学院医学研究科）GAD67 抗体を用いた GABA 細胞と KCC2/NKCC1 共
存の解析

平田たつみ（国立遺伝学研究所脳機能研究部門）LOT 細胞移動と代謝型グルタミン酸受容体
との関連のイメージングによる解析

鍋倉淳一（生理学研究所発達生理学研究系）GABA 細胞移動と細胞外 GABA 濃度の役割
 梶谷史郎（徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部）神経幹細胞における GABA の機能的役割

(3) 学内共同研究

沖 隆（内科学第二講座）ストレスホルモンの ELISA 法による測定
 戸倉新樹，平川聡史（皮膚科学講座）2 光子顕微鏡を用いたリンパ管新生の解析

10 産学共同研究

	平成 23 年度
産学共同研究	0 件

11 受賞

(3) 国内での授賞

中西康彦: 第 89 回日本生理学会大会ポスターアワード, 2012 年 3 月.

12 研究プロジェクト及びこの期間中の研究成果概要

1. 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、中間帯下部ー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。

2. 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。

3. 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。

4. Cl⁻ホメオスタシス破綻モデルの作製と細胞発生・移動の解析：

GAD67-GFP knock-in マウス胎仔脳への、子宮内電気穿孔法を用いた KCC2 遺伝子の過剰発現を行うと蛋白は発現しても機能せず、リン酸化部位に変異を導入すると機能した。電気生理的測定による発現細胞の[Cl⁻]_iは低下しており、移動は障害され脳室下帯-中間帯に停滞していた。これらの細胞は神経細胞に分化し、upper layer のマーカーも発現していた。この方法で外来遺伝子が発現するのは神経発生後と思われ、発生への影響は bumetanide の脳室内投与の方が適切と考えられた。

5. 胎仔脳内タウリン欠乏の GABA システムへの影響：

胎仔脳では GABA 細胞の発生より早期からタウリン含有細胞が終脳領域に出現していた。GABA_A 受容体阻害剤の胎仔脳室内投与で radial 移動速度が増加したが、母体タウリン合成阻害による胎仔脳タウリン欠乏でも、トニック GABA 電流の減少と radial 移動速度の増加がみられた。タウリンと Ca²⁺振動、トニック電流の関係はタウリン含有細胞の多いサブプレートで最も顕著であった。

6. 母体拘束ストレスが胎仔脳 GABA システムに与える影響：

母体拘束ストレスを行うと、胎仔大脳皮質のニューロンの細胞外 GABA 濃度が増加していたが、細胞移動は radial、tangential とも影響がなかった。皮質板細胞の発生は正常であったが、内側線条体原基での GABA 細胞の発生が減少していた。母体拘束ストレスが GABA システムに選択的に影響していることを明らかにできた。

7. モデル動物の作製：

①Cl⁻ホメオスタシス破綻モデル：マウス胎仔脳に、変異KCC2遺伝子をコードするcDNAをIUEP法で導入しCl⁻を低下させた。皮質凍結損傷ではKCC2発現低下が惹起された。②母体タウリン欠乏モデル：D-システインスルフィン酸やタウリントランスポーター阻害剤を、妊娠マウス腹腔内に投与して母体のタウリン合成を阻害し、脳のタウリン含有量が半減した胎仔を得た。③インビボ（胎盤低環流）脳虚血モデル：妊娠14.5日に片側子宮動脈を結紮し体重が30%低下したIUGRモデルを確立した。④母体拘束ストレスモデル：GAD67-GFP knock-inマウスの妊娠15日目から3日間、45分の拘束・光刺激ストレスを一日3回野生型母マウスに与え、胎仔コルチコステロンが優位に増加するモデルを確立した。

8. モデル脳細胞の発生・移動・生理機能・微細形態・アミノ酸分泌の解析：

Cl⁻ホメオスタシス破綻モデルでは[Cl⁻]_iを強制的に低下させると放射状移動も接線移動も遅くなった。GABA_A受容体阻害で移動速度が変化しCa²⁺振動頻度が減少した。イメージング法で、自己/傍分泌的に容積感受性陰イオンチャネルからGABAが放出されることを証明した。また、胎仔でのパラクリンの分泌はGABAがglutamateより優位であった。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した結果、大脳皮質に多く存在したタウリントランスポーターで取り込み、容積感受性陰イオンチャネルから放出していた。母体D-システインスルフィン酸投与による胎仔脳タウリン欠乏モデルで放射状移動が速くなることが明らかになった。

9. モデル動物のDNAメチル化解析：

モデルマウス脳から、部位別に数マイクログラムのゲノム DNA を抽出し、MeDIP 法により回

収された DNA 断片を、DNA マイクロアレイを用いて解析する方法をほぼ確立できた。したがって、モデル脳で特異的にエピジェネティックな遺伝子発現制御を受けている候補遺伝子群を網羅的に同定する準備が出来た。

10. 我々はこれまでの研究から、神経特異的イオン輸送体である KCC2 の活性がタウリンにより抑制されることを見出していた。最近、KCC2 の Thr906 と Thr1007 が発達依存的にリン酸化状態が減弱し、さらにそれらのリン酸化は非神経細胞で KCC2 の活性を抑制することが報告されたが、この現象は我々の見出したタウリンが関与するリン酸化依存的な KCC2 の活性制御に関与しているのではないかと仮説を立てた。そこで、上記 2 か所の Thr を Ala に置換した KCC2 変異体である KCC2T906A/T1007A を作製し、神経細胞に導入後電気生理学的に KCC2 の活性の指標である細胞内 Cl⁻濃度 ([Cl⁻]_i) を調べたところ、その低下がみられ、神経細胞でも野生型 KCC2 (KCC2wt) より高い活性を示すことがわかった。さらに、KCC2wt はタウリンによりその活性が抑制されるが、KCC2T906A/T1007 は抑制されなかった。また、これらの Thr をリン酸化することが示唆されている WNK-SPAK/OSR1 のリン酸化をウェスタンブロッティング法を用いて調べたところ、タウリンの投与によりリン酸化が増加し、活性が増加していた。KCC2wt をラット胎仔大脳皮質に導入しても、細胞移動には影響を与えないことが報告されている神経細胞の放射状移動における [Cl⁻]_i の影響を調べるために、KCC2T906A/T1007A を子宮内電気穿孔法によりラット胎仔に導入したところ、その移動が阻害された。これらのことから、大脳皮質の放射状神経細胞移動には [Cl⁻]_i が関与しており、おそらく GABA による興奮性が重要なのではないかと考えている。
11. 成体では抑制的に作用する GABA は未成熟な神経細胞では興奮性伝達物質としてはたらくが、これは Cl⁻イオン輸送体 KCC2 の活性が発達と共に上昇するためである。ラット・マウスでは脳幹の細胞や大脳皮質形成過程のカハール・レチウス (CR) 細胞が出生前後に既に KCC2 を発現していることが報告されているが、反対する意見もある。そこで、発達期における CR 細胞、皮質板 (サブプレート; SP) 細胞の KCC2 発現を調べた。抗 KCC2 抗体を用いた免疫組織学的実験を行ったところ、リーリン陽性の CR 細胞では生後 7 日 (P7) まで KCC2 のシグナルは認められなかった。ところが、SP では P0 で既に KCC2 のシグナルが認められた。in situ hybridization 法にて mRNA の発現を調べた場合も KCC2 のシグナルが SP 付近に認められた。過去の報告では、SP の細胞では生後 P2~5 で細胞内 Cl⁻濃度 ([Cl⁻]_i) が比較的高く GABA が脱分極に作用することが示唆されているため、電気静学的手法を用いて [Cl⁻]_i を調べた。その結果、SP では II/III 層の錐体細胞に比べて [Cl⁻]_i が低く、KCC2 の活性があることが示唆された。これは Luhmann ら (2002, 2008) による報告と異なっており、現在、その原因を探索中である。
12. 小脳顆粒細胞は中枢神経系で最も数の多い神経細胞であり、胎生期から生後にかけて長期間に渡り前駆細胞が分裂して生じる。小脳の葉形成期である生後初期での小脳外顆粒層の分裂における細胞外 GABA の役割について検討している。生後初期の小脳外顆粒層における細胞外 GABA を放出するソースの同定ラット小脳外顆粒層では GABA ニューロンがまだ存在しないにも関わらず、生後初期に一過性に細胞外 GABA 量の増加が認められる。これまでの研究からバグマングリアがこの細胞外 GABA 量の増加に関与する可能性を見いだした。さらに、グリア

細胞によるGABAの産生を証明するために本年度は免疫組織法や二重in situ hybridization法などにより詳細な検討を行った。その結果、バグマングリアが一過性にGABA合成酵素の一つであるGAD65を発現し、細胞外GABAのソースとなることを明らかにした。

Shhシグナリングは小脳顆粒前駆細胞の分裂に関わる重要なカスケードとして知られる。GABA受容体拮抗作用による小脳顆粒前駆細胞の分裂阻害におけるShhシグナリングの関与について検討した。Elvax投与方法によるGABA受容体機能をin vivo で抑制したが、Gli-1やGli-2などのShhシグナルの下流分子の発現には影響が出なかった。GABAによる分裂制御はShh-Gliシグナルとは異なる可能性を見いだした。

13. AS における小脳機能障害メカニズムの解明を目的として、母性 *Ube3a* 欠失マウス（以下 AS マウス）小脳急性スライスを用いた電気生理学的検討を行った。予備実験において、抑制性シナプスの抑制力を規定するクロライドトランスポーターKCC2 の発現が増大していたことから、小脳顆粒細胞、プルキンエ細胞における GABA シグナルの抑制力を検討したが、優位な差を認めなかった。しかしながら、シナプス外 GABA_A 受容体を介する持続抑制（tonic inhibition）を検討したところ、AS モデルマウスで tonic inhibition が約 1/3 に低下していることが明らかになった。薬理的検討、および免疫生化学的検討から、tonic inhibition 低下の原因として、シナプス間隙より GABA の再取り込みを担う GABA transporter 1 (GAT1)の機能亢進が tonic inhibition 減少の原因であること、さらに GAT1 と UBE3A の HEK 細胞における強制発現系および小脳ライセートを用いた degradation assay による検討から、GAT1 が UBE3A の sbstrate 存在すること を明らかにした。シナプス外 GABA_A 受容体選択的アゴニスト THIP の投与により、AS の小脳機能不全が in vitro, in vivo ともに改善されたことから、GAT1 degradation の機能不全により GABA 抑制、特に tonic inhibition の低下が AS 小脳機能障害のメカニズムとして重要であることが明らかになった。本研究の成果として、これまでまったくメカニズムが不明であったASの小脳機能障害について解明をおこない、全く新しい治療戦略の可能性を提示した。小脳顆粒細胞のtonic inhibitionが、病態生理として意味をもつことを疾患モデルマウスとして初めて示した。更にGABA抑制機能の調節因子として注目されるGAT1の分解、ターンオーバーについて新たな知見を加えるとともに、GABA抑制系にかかわる膜蛋白がユビキチン-プロテアソーム系により機能制御をうけることを初めて示し、新たなシナプス可塑の形を提示することで、臨床医学のみならず、基礎神経科学の分野にも一定の貢献を与えるものとなった。

13 この期間中の特筆すべき業績、新技術の開発

1. KCC2 はてんかん原性ヒト局所性皮質形成不全にある小径ニューロンで発現低下する。
2. グルタミン酸脱炭酸酵素(GAD)67 遺伝子のヘテロ欠失は母体と胎仔のストレス脆弱性を増強する。
3. GABA は新生仔マウスの生体内で GABA 作動性介在ニューロンの多方向性の tangential 移動を制御する。

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⁻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、

CIホメオダイナミクスに関する主要論文3本の引用数は $123+149+217=489$ であるが、特にこの1年で115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CI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。新規にNeuroscience誌とFrontiers in Synaptic Neuroscience誌の編集委員になった。

今年度の招待研究セミナーは以下のとおりである。

- (1) 「母体と胎仔のストレス脆弱性に関与するGABA：胎仔・新生仔への後天的ストレスによるGABAシステム変調が脳の発達異常を招来する」, 熊本保健科学大学 大学院セミナー 副学長 (赤池紀夫) , 7/11, 2011.
- (2) 「電気生理学とイメージングで探る脳の発達と病気のしくみ」, 静岡大学 工学部講演会 システム工学科 (宮原 高志) , 2/10, 2012.