

神経生理学

1 構 成 員

	平成 26 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）	3 人	(2 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	10 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

	平成 25 年度	
(1) 原著論文数（うち邦文のもの）	6 編	(0 編)
そのインパクトファクターの合計	33.23	
(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	(2 編)
そのインパクトファクターの合計	5.24	
(4) 著書数（うち邦文のもの）	3 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. Okada, T.[#], Akita, T.[#] ([#]equal contribution), Sato-Numata, K., Islam, Md. R. and Okada, Y.: A Newly

- Cloned CIC-3 Isoform, CIC-3d, as well as CIC-3a Mediates Cd^{2+} -Sensitive Outwardly Rectifying Anion Currents. *Cellular Physiology and Biochemistry* 33:539-556, 2014. [IF:3.42]
2. Qian, T., Chen, R., Nakamura, M., Furukawa, T., Kumada, T., Akita, T., Kilb, W., Luhmann, H. J., Nakahara, D., and Fukuda, A.: Activity-dependent endogenous taurine release facilitates excitatory neurotransmission in the neocortical marginal zone of neonatal rats. *Frontiers in Cellular Neuroscience* 8:33, 2014. [IF:4.47]
 3. 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. *Cerebral Cortex* 24:1088-1101, 2014. [IF:6.83]
 4. Egawa, K., Yamada, J., Furukawa, T., Yanagawa, Y. and Fukuda, A.: Cl^- homeodynamics in gap junction-coupled astrocytic networks on activation of GABAergic synapses. *The Journal of Physiology* 591.16: 3901-3917, 2013. [IF:4.38]
 5. Nakamura, K.[#], Kodera, H.[#], Akita, T.[#] ([#]equal contribution), Shiina, M., Kato, M., Hoshino, H., Terashima, H., Osaka, H., Nakamura, S., Kumada, T., Furukawa, T., Iwata, S., Shiihara, T., Miyatake, S., Koshimizu, E., Nishiyama, K., Nakashima, M., Tsurusaki, Y., Miyake, N., Hayasaka, K., Ogata, K., Fukuda, A., Matsumoto, N. and Saito, H.: De novo mutations in GNAO1 encoding a $\text{G}\alpha_o$ subunit of heterotrimeric G proteins, cause epileptic encephalopathy. *The American Journal of Human Genetics* 93:496-505, 2013. [IF:11.20]

インパクトファクターの小計 [30.3]

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. Akemann, W., Sasaki, M., Mutoh, H., Imamura, T., Honkura, N. and Knöpfel, T.: Two-photon voltage imaging using a genetically encoded voltage indicator. *Scientific Reports* 3:2231, 2013. [IF:2.93]

インパクトファクターの小計 [2.93]

(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. Fukuda, A. and Wang, T.: A perturbation of multimodal GABA functions underlying the formation of focal cortical malformations: assessments by using animal models. *Neuropathology* 33:480-486, 2013. [IF:1.91]
2. Egawa, K. and Fukuda, A.: Pathophysiological power of improper tonic GABA_A conductances in mature and immature models. *Frontiers in Neural Circuits* 7:170, 2013. [IF:3.33]
3. 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* 31 (6): 914-917, 2013.

4. 福田敦夫：胎児脳発達における母体ストレスの影響：特に抑制性神経との関係について。ベ
ビーサイエンス 13:2-24, 2014.

インパクトファクターの小計

[5.24]

(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. Fukuda, A., Nakanishi, Y., Kumada, T. and Furukawa, T.: Multimodal GABA_A receptor functions on cell development. Chapter 50. In: J.L.R. RUBENSTEIN and P. RAKIC editors: Comprehensive Developmental Neuroscience: Cellular Migration and Formation of Neuronal Connections, Amsterdam: Academic Press, 2013, pp. 921-939.
2. Fukuda, A.: Chloride homeodynamics underlying pathogenic modal shifts of GABA actions. Chapter 46. In: J.L.R. RUBENSTEIN and P. RAKIC editors: Comprehensive Developmental Neuroscience: Cellular Migration and Formation of Neuronal Connections, Amsterdam: Academic Press, 2013, pp. 857-878.
3. 秋田天平, 熊田竜郎, 福田敦夫. 「塩素チャネル」脳科学辞典, <http://bsd.neuroinf.jp/wiki/塩素チャネル>, 2013.

4 特許等の出願状況

	平成 25 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 25 年度
(1) 文部科学省科学研究費	6 件 (1070 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	2 件 (70 万円)
(5) 受託研究または共同研究	1 件 (9 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

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システムの多面的役割 470万円（新規）
2. 福田敦夫（代表者）挑戦的萌芽研究 マルチモーダルGABAの視点で挑む発達障害性疾患病因のタウリン仮説 140万円（継続）
3. 福田敦夫（分担者）基盤研究(C) 神経節内における細胞間異常接合が引き起こす三叉神経痛発生メカニズムの研究 10万円（継続）研究代表者 関西福祉科学大学 准教授 早崎 華
4. 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 200万円（新規）研究代表者 生理学研究所 教授 鍋倉淳一

5. 秋田天平（代表者）基盤研究(C) 細胞膜伸展により分泌された伝達物質を介する細胞容積感受性アニオンチャネル制御機構 100万円（継続）
 6. 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 150万円（新規）
- （4）財団助成金
1. 渡部美穂（代表者）性周期制御機構の解明 金原一郎記念医学医療振興財団 第28回基礎医学医療研究助成金 30万円（新規）
 2. 渡部美穂（代表者）時空間的に限定された遺伝子発現誘導を可逆的に行うことができる遺伝子改変マウスの開発 財団法人浜松科学技術研究振興会 科学技術試験研究助成金 40万円（新規）
- （5）受託研究または共同研究
1. 渡部美穂（代表者）性周期制御におけるGABA興奮性作用の役割 自然科学研究機構生理学研究所共同利用研究費 90,120円
- （6）奨学寄附金その他（民間より）
- 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	3 件	0 件
（2）シンポジウム発表数	4 件	3 件
（3）学会座長回数	1 件	1 件
（4）学会開催回数	1 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

1) 国際学会・会議等の開催

1. Fukuda, A.: Organizer, Japan-Korea Joint Symposium of Brain Sciences, and Cardiac and Smooth Muscles, Hamamatsu, Japan, 9/4-7, 2013, 60 名.

2) 国際学会・会議等における基調講演・招待講演

1. 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.
2. Fukuda, A.: Cl⁻ homeodynamics and multimodal GABA during development: an implication for epileptogenesis. The 3rd Seminar of Central Research Institute for the Molecular Pathomechanisms of Epilepsy, Fukuoka, Japan, 7/5, 2013.
3. Akita, T.: Volume-sensitive outwardly rectifying anion channels in the developing brain. CVR-2013, Moscow, Russia, 8/26-29(28), 2013.

3) 国際学会・会議等でのシンポジウム発表

1. Fukuda, A.: Developmental Cl^- homeodynamics underlying neonatal seizures. "Current advance in neonatal seizures" 2013 Pediatric Academic Societies (PAS) Annual Meeting, Washington, DC, USA, 5/4-7(4), 2013.
2. Akita, T. and Fukuda, A.: Volume-sensitive outwardly rectifying (VSOR) anion channels in the developing brain. The 11th Korea-Japan Joint Symposium of Brain Sciences, and Cardiac and Smooth Muscle Sciences, Hamamatsu, Japan, 9/4-7, 2013.
3. Akita, T.: Exploring the role of local control of cell volume regulation mediated by volume-sensitive outwardly rectifying (VSOR) anion channels. The 13th Hamamatsu-Kyungpook Joint Medical Symposium, Daegu, Korea, 9/11, 2013.
4. Fukuda, A.: Maternal taurine as a modulator of fetal brain's Cl^- homeostasis. In Symposium "Physiology and pathophysiology of anion transport." The 93rd Annual Meeting of the German Physiological Society, Mainz, Germany, 3/13-15 (14), 2014.

4) 国際学会・会議等での座長

1. Fukuda, A.: The 93rd Annual Meeting of the German Physiological Society Symposium "Physiology and pathophysiology of anion transport." Organizer & Chair Mainz, Germany, 3/13-15, 2014.

5) 一般発表

ポスター発表

1. Fukuda, A., Egawa, K., Yamada, J., Furukawa, T. and Yanagawa, Y.: Cl^- homeodynamics in astrocytic networks on activation of tripartite GABAergic synapses. Society for Neuroscience 2013, San Diego, USA, 11/9-13, 2013.

(2) 国内学会の開催・参加

1) 主催した学会名

1. 福田敦夫. 第22回メディカルホトニクスコース運営委員, 浜松, 8/26-30, 2013.

3) シンポジウム発表

1. Fukuda, A. and Egawa, K.: Diminished tonic GABA_A inhibition attributable to decreased GAT1 degradation in cerebellar granule cells in a model of Angelman syndrome (*Ube3a^{m-/p+}* mice). "GABA: an old player provides novel insights into molecular basis of neurological disorders" 第36回日本神経科学大会, 京都, 6/20-23, 2013.
2. Ohkuma, M., Horio, K., Kaneda, M., Yoshida, S., Fukuda, A. and Miyachi, E.: Visualization of the glutamate release in the mouse retina. "Progress of Retinal Research for Neural Circuits" 第91回日本生理学会大会, 鹿児島, 3/16-18, 2014.

3. Akita, T and Fukuda, A.: Exploring the role of anion channels in cell volume regulation and intercellular communications in the developing brain. 第91回日本生理学会大会, 鹿児島, 3/17, 2014.

4) 座長をした学会名

1. Fukuda, A.: Cortico-basal ganglia circuit and Oscillation. Neural Oscillation Conference 2013, 岡崎, 7/18-19, 2013.

(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 理事, 集会委員会委員長, 将来計画委員会委員, 会員委員会委員

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

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:3.12]

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

PLoS ONE (USA)1 回、J. Physiol. Sci. (Japan) 1 回、Neuroscience (USA)1 回、J. Neurosci. (USA)1 回、Eur J Neurosci (France)1 回、J. Neurophysiol (USA)1 回、Front Cell Neurosci (Switzerland)1 回、Physiol Rep (USA)1 回、Trends in Neurosci. (England)1 回、J. Neurochem. (England)1 回、Front Neural Circuits (Switzerland)1 回、Mol. Psychiatry (England)1 回

9 共同研究の実施状況

	平成 25 年度
(1) 国際共同研究	1 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原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) 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⁻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. 梶谷史郎（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 Cl⁻ホメオスタシスの関連
5. 松本直通，才津浩智（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. 東 純一（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（防衛医大麻酔学講座）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（内科学第二講座）HPAaxis を介したストレス応答と GABA の関連
2. 中原大一郎（心理学）報酬系の電気生理学的解析
3. 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

10 産学共同研究

	平成 25 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. 環境ストレスに対する生体応答における GABA システムの多面的役割

【遺伝的素因（GAD67 ヘテロ欠損）と環境的素因（妊娠）の交互作用の母体における検討】妊娠・非妊娠で血中 ACTH を RIA 測定した。非妊娠ではヘテロで野生型より有意に低かった。CRH は qPCR で、妊娠により視床下部でヘテロで野生型より有意に低くなったが、胎盤ではヘテロと野生型で差はなかった。【母体拘束ストレスと遺伝的素因（GAD67 ヘテロ欠損）交互作用の仔における検討】妊娠 15 日目から 45 分の拘束・光刺激ストレスを 3 回/日 X3 日野生型母マウスに与え、同腹の野生型仔で生後 21 日に免疫組織化学を行ったところ、ヘテロ仔で見られたパルブアルブミン陽性細胞の減少を認めず、交互作用が示唆された。【神経発達障害リスクとしての胎仔脳内タウリン欠乏の検討】モデルとなる TauT-KO マウス胎仔脳のタウリン含有量を HPLC で測定したところ、野生型 12.0、ヘテロ 8.4、ホモ 0.5 μ M/100 mg protein であったが、対照的に GABA 量（0.05）に変化はなかった。【母体拘束ストレス GAD67 ヘテロ欠損胎仔脳の神経細胞の発生・移動の解析】BrdU による細胞分裂アッセイでは脳室帯の神経発生はストレスの有無で差はなく、GABA 細胞発生のみストレスで減少した。細胞移動は皮質板細胞も GABA 細胞もストレスの影響はなかった。【母体拘束ストレスと GAD67 ヘテロ欠損交互作用モデル脳の網羅的 DNA メチル化解析】生後 21 日齢の前頭葉を、ストレスの有無と GAD67 遺伝型で「無、野生型」「無、ヘテロ」「有、野生型」「有、ヘテロ」に分け、PBAT 法で網羅的 DNA メチル化解析を行った結果、多数の遺伝子 DNA にメチル化状態の変化がみられた。【成長後の上記モデル動物の行動学的評価】生後 8 週齢の仔マウスに open field test を行った。ストレスの有無、GAD67 遺伝型、雌雄で 8 群に分け解析した。ヘテロで活動量や立ち上がり動作の回数がストレスにより変化する傾向があった。

2. マルチモーダル GABA の視点で挑む発達障害性疾患病因のタウリン仮説

母体由来タウリン減少による胎児脳のマルチモーダル GABA の変調という病因仮説に則り、前年から継続して胎仔での実験を行い、さらに生後でも検討した。

タウリントランスポーター KO マウスにおける細胞配置異常の抽出：胎仔脳タウリン含量が野生型の 1/8 のホモミュータントの細胞移動状態を調べるため、胎生 14.5 日目に BrdU を母体腹腔内投与し、3 日後に GAD65/67 と BrdU の免疫染色を行い、大脳皮質錐体細胞と GABA 細胞の移動障害による細胞配置の異常の検出を試みた。GAD 抗体が働かず細胞種の区別ができなかったため、mRFP の電気穿孔法による皮質板細胞の標識に切り替えた。移動への影響の結論を得るためには例数を増やす必要があった。母体タウリン合成阻害モデルを用いた胎仔脳タウリンの解析：パッチクランプで解析したところ、タウリンは GABA 受容体に競合的に結合するが親和性は低く、脱感作も示さなかった。また、大脳皮質の細胞外タウリンは濃度勾配を形成し、サブプレート>皮質板>脳室帯の順で、多いところでは 1mM 程度と推定された。モデル動物脳の生後におけるシナプス伝達・神経回路機能異常の抽出：細胞外タウリンと競合する細胞外 GABA 量が胎仔期に半減し、生後 3 週齢で、海馬、前頭前野、体性感覚野でパルブアルブミン陽性 GABA 細胞数が減少するモデルを用いた。パッチクランプ法を用いてトニック GABAA 受容体電流と自発性抑制性シナプス後電流を体性感覚野で記録した。脳波の周波数解析も含めた総合的な解析が必要と考えられた。モデル動物胎仔脳の DNA メチル化解析：生後 3 週齢の海馬、体性感覚野について、タウリンの胎仔移行に影響する可能性のある母体ストレスの有無、GABA 含有量の差でグループ分けした。PBAT 法を用い、次世代シーケンサーで網羅的 DNA メチル化解析を行った結果、多数の遺伝子 DNA にメチル化状態の変化が

みられた。

13 この期間中の特筆すべき業績，新技術の開発

皮質形成異常成因と Cl^- ホメオスタシスの関係を初めて示唆したこと、神経因性疼痛における一次神経終末における Cl^- ホメオスタシス変化とその分子実態を証明したこと、アストロサイトによる Cl^- バッファリングの存在を世界に先駆け差明らかにしたこと、タウリンが GABA による興奮性神経伝達の調節因子として働くことを明らかにしたこと等。

14 研究の独創性，国際性，継続性，応用性

The 11th Japan-Korea Joint Symposium of Brain Sciences, and Cardiac and Smooth Muscles の浜松での開催とドイツ生理学会 The 93rd Annual Meeting of the German Physiological Society でシンポジウムを企画した。

教室テーマの GABA 神経回路と Cl^- ホメオスタシス分野の研究は世界的に認められており、 Cl^- ホメオダイナミクスに関する主要論文 3 本の引用数は 2014 年 3 月末日現在 622 で、この 1 年で 60 回引用された。この Cl^- ホメオダイナミクスは世界的にも注目されており、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。