

神経生理学

1 構 成 員

	平成 27 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）	5 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	12 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 26 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	23.36	
(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）	3 編	(1 編)
そのインパクトファクターの合計	3.33	
(4) 著書数（うち邦文のもの）	1 編	(0 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. Chen, R., Okabe, A., Sun, H., Sharopov, S., Hanganu-Opatz, I.L., Kolbaev, S.N., Fukuda, A., Luhmann, H.J., Kilb, W. Activation of glycine receptors modulates spontaneous epileptiform activity in the immature rat hippocampus. *The Journal of Physiology* 592:2153-2168, [IF:4.54]

2. Furukawa, T., Yamada, J., Akita, T., Matsushima, Y., Yanagawa, Y., Fukuda, A. Roles of taurine-mediated tonic GABA_A-receptor activation in radial migration of neurons in the developing cerebral cortex. *Frontiers in Cellular Neuroscience* 8:88, 2014. [IF:4.18]
3. Uchida, T., Furukawa, T., Iwata, S., Yanagawa, Y. and 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. [IF:4.36]

インパクトファクターの小計 [13.08]

B. 筆頭著者が浜松医科大学の他教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの（学内の共同研究）

1. Edamura, M., Murakami, G., Meng, H., Itakura, M., Shigemoto R., 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. [IF:3.53]

インパクトファクターの小計 [3.53]

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. Mishina, Y., Mutoh, H. and Knöpfel, T. Exploration of genetically encoded voltage indicators based on a chimeric voltage sensing domain. *Frontiers in Molecular Neuroscience* 7(78), 2014. [IF:新刊につき未定]
2. Scott, G., Fagerholm, ED., Mutoh, H., Robert, L., Sharp, DJ., Shew, WL. and Knöpfel, T. Voltage imaging of waking mouse cortex reveals emergence of critical neuronal dynamics. *Journal of Neuroscience* 34(50):16611-16620, 2014. [IF:6.75]

インパクトファクターの小計 [6.75]

(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, T. and Okada, Y. Characteristics and roles of the volume-sensitive outwardly rectifying (VSOR) anion channel in the central nervous system. *Neuroscience* 275:211–231, 2014. [IF: 3.33]
2. Watanabe, M., Fukuda, A. and Nabekura, J. The role of GABA in the regulation of GnRH neurons. *Frontiers in Neuroscience* 8:387, 2014. [IF:新刊につき未定]
3. 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.

インパクトファクターの小計 [3.33]

(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. Mutoh, H., Akemann, W. and Knöpfel, T. Genetically Encoded voltage Indicators. Edited by Jin Zhang, Sohum Mehta, and Carsten Schultz. Optical Probes in Biology. CRC Press. United States of America. pp.299 – 245, 2015.

4 特許等の出願状況

	平成 26 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 26 年度	
(1) 文部科学省科学研究費	9 件	(1600 万円)
(2) 厚生労働科学研究費	1 件	(300 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	(100 万円)
(5) 受託研究または共同研究	1 件	(7 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）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（新規）
2. 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 420 万円（継続）
3. 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（新規）
4. 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
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（新規）研究代表者 福井大学 特命助教 栃谷史郎
6. 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 150 万円（継続）研究代表者 生理学研究所 教授 鍋倉淳一
7. 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 230 万円（新規）
8. 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 130 万円（継続）
9. 武藤弘樹（代表者）若手研究(B) 大脳皮質アストロサイト Ca^{2+} オシレーションの発達期脳内環境変化への対応 210 万円（新規）

(2) 厚生労働科学研究費

1. 福田敦夫（分担者）厚生労働科学研究委託事業（難治性疾患等克服研究事業） 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 300 万円（新規）研究代表者 山形大学 講師 加藤光広（新規）

(4) 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（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 7万円

(6) 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	1件	1件
(2) シンポジウム発表数	1件	5件
(3) 学会座長回数	1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	2件	

(1) 国際学会等開催・参加

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 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, 6/23-27(23), 2014.

3) 国際学会・会議等でのシンポジウム発表

1. Fukuda, A. Maternal taurine modulate fetal brain development by affecting Cl^- homeostasis and $GABA_A$ receptors. The 12th Korea-Japan Joint Symposium of Brain Sciences, and Cardiac and Smooth Muscle Sciences, Yongin, Korea, 1.22-25(23), 2015.

4) 国際学会・会議等での座長

1. Fukuda, A. The 12th Korea-Japan Joint Symposium of Brain Sciences, and Cardiac and Smooth Muscle Sciences, Yongin, Korea, 1.22-25(23), 2015.

5) 一般発表

ポスター発表

1. Fukuda, A. and Wang, T. Alterations in extracellular sugar chain in prenatally stressed mouse brain. SFG & JSCR 2014 Joint Annual Meeting, Honolulu, USA, 11/16-19(16), 2014.
2. Fukuda, A., Furukawa, T., Yamada, J., Akita, T., Matsushima, Y. and Yanagawa, Y. Maternally-derived

ambient taurine-mediated tonic GABA_A receptor activation plays a pivotal role in radial migration in the embryonic mouse neocortex. 9th FENS Forum of Neuroscience, Milan, Italy, 7/5-9(6), 2014.

(2) 国内学会の開催・参加

1) 主催した学会名

1. 福田敦夫. 第23回メディカルホトニクスコース運営委員, 浜松, 8/25-29, 2014.

2) 学会における特別講演・招待講演

1. 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, 東京, 11/1-3(3), 2014.

3) シンポジウム発表

1. Fukuda, A. Prenatal stress-induced selective deterioration of neurogenesis of parvalbuminpositive GABAergic neurons. "Recent findings in development, function and disease of GABAergic neurons" 第92回日本生理学会大会, 神戸, 3/21-23(23), 2015.

2. Watanabe, M., Iwata, S., Furukawa, T., Kumada, T., Uchida, T., Hirose, S. and Fukuda, A. Functional regulation of neuronal K⁺-Cl⁻ cotransporter KCC2. "Morphological and functional mechanisms and their dynamics in the multimodality of inhibitory neural system" 第92回日本生理学会大会, 神戸, 3/21-23(23), 2015.

3. Akita, T., Furukawa, T. and Fukuda, A. Roles of volume-regulated anion channels during neuronal migration in the developing brain. "New trends for research on the regulatory mechanism of neuronal development" 第92回日本生理学会大会, 神戸, 3/21-23(23), 2015.

4. 福田敦夫. 母体由来のタウリンは胎仔・新生仔における正常な脳発達に必須である. 第1回国際タウリン研究会日本部会, 神戸, 2/21-22(22), 2015.

5. 渡部美穂, 福田敦夫. 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 GABA 興奮性入力への役割, 第13回浜松医科学シンポジウム, 浜松, 7/25, 2014.

4) 座長をした学会名

1. 福田敦夫. 第92回日本生理学会大会, 神戸, 3/21-23(23), 2015.

2. 福田敦夫. 第1回国際タウリン研究会日本部会, 神戸, 2/21-22(22), 2015.

3. 福田敦夫. 第61回中部日本生理学会, 名古屋, 11/7-8(8), 2014.

4. 福田敦夫. 第41回日本脳科学会, 福井, 11.22-23(22), 2014.

5. 秋田天平. 第92回日本生理学会大会, 神戸, 3/21-23(23), 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, 次期理事長選考委員会委員長, 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, 教育委員会委員

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:3.12]

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

Science (米) 1 回, Cerebral Cortex (米) 1 回, Neuroscience (欧) 1 回, Science Signaling (米) 1 回

9 共同研究の実施状況

	平成 26 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	2 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. WNK-SPAK/OSR1 リン酸化部位変異 KCC2 発現マウスを用いた Cl⁻ホメオスタシスの研究

相手機関 (国)：ハーバード大学脳神経外科, 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 CI 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. 栃谷史郎 (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, 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) 精神神経疾患発症要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. 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 26 年度
産学共同研究	0 件

11 受賞

(3) 国内での授賞

1. 柿沢圭亮. 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 若手研究奨励賞. 東京, 11/1, 2014

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

【母体拘束ストレスと GAD67 ヘテロ欠損相互作用の神経発生における検討】妊娠 15 日目から 45 分の拘束ストレスと光刺激ストレスを毎日 3 回 3 日間、野生型母マウスに与え、同腹の GAD67^{+/+} 仔で BrdU による細

胎発生日のアッセイを行い、GAD67^{+GFP}と比較した。GAD67^{+/+}仔では神経発生は正常であったので、GAD67ヘテロ欠損と母体ストレスが重なることが要因であると証明できた。また、GAD67^{+GFP}仔では、同腹のGAD67^{+/+}より、有意にcorticosterone濃度が高いが胎盤の不活化酵素である11 β -hydroxysteroid dehydrogenase II (11 β -HSD2) のmRNAに有意差は無く、胎仔由来のcorticosteroneに差がある可能性が示唆された。【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】胎仔脳でのタウリンの生理機能を検討するため、生後21日齢のTauT-KOマウス神経細胞の活動電位振幅と発火頻度に遺伝型間で有意差があった。SPAKのリン酸化も変化している可能性があった。【モデル動物脳の網羅的DNAメチル化解析】生後21日齢のモデル動物の前頭葉、海馬、体性感覚野を回収し、「ストレス無、GAD67^{+/+}」「ストレス無、GAD67^{+GFP}」と「ストレス有、GAD67^{+/+}」「ストレス有、GAD67^{+GFP}」でPBAT法を用い、網羅的DNAメチル化解析を行った。【成長後のモデル動物の行動学的評価】生まれた仔は里親に飼育させ、母マウスのストレスの影響を排除したうえで、生後8週齢に達した時点でIntelliCageを用いて、spatial learning, reversal learning, simple reaction time task, premature responseの行動実験を行なった。雌雄で差はなさそうだったので、すべて雄で解析することとした。ストレスの有無でspatial learning, reversal learningに差がある傾向があったが、例数がまだ足りないので結論はできない。

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

【PV陽性GABA細胞選択的脱落モデルのtripartite synapseと細胞外糖鎖の検討】GAD67ヘテロ欠損（GAD67^{+GFP}）胎仔の母体にストレスをかけた出生仔を生後21日目に屠殺し、脳切片を作成し、抗PV抗体、抗GFAP抗体、Wisteria floribunda agglutinin (WFA) 染色の3重免疫染色を行った。海馬と内側前頭皮質でPV陽性GABA細胞が選択的に減少しており、それに伴って、perineuronal net (PNN)陽性細胞が有意に減少していたが、WFA染色強度に有意差は無かった。また、PNNを伴わないPV陽性GABA細胞も減少していた。【PV陽性GABA細胞選択的に蛍光蛋白を発現するマウスの作製】PV-Cre transgenicマウスとレポーターマウスを交配し、PV陽性GABA細胞選択的にtdTomatoまたはEGFPを発現させる予定であったが、京都大学よりPV/myrGFP-LDLRct BAC transgenicマウスの譲渡を受けることができたので、PV陽性GABA細胞選択的にEGFPを発現する確率がより高い（90%以上）このマウスを使用することにした。【PV陽性GABA細胞-アストロサイト tripartite synapse同定と細胞外糖鎖除去法確立】脳スライス標本作製し、sulforhodamine 101(SR 101)で約20分間インキュベートすると、アストロサイトに選択的にSR 101が取り込まれた。これによりPV陽性GABA細胞（GFP）アストロサイト（SR101）のtripartite synapseを同定できるモデルの作成に成功した。スライスをchondroitinase ABCで1-2時間還流したのち固定して、PNNが除去されたことをWFA染色法で確認できた。これによりPNNが電気生理学特性に与える影響を解析するモデルの作成に成功した。

3. 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

【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。【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。【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^{+GFP}）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^{+/+}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。

13 この期間中の特筆すべき業績，新技術の開発

神戸で開催された第120回日本解剖学会総会・全国学術集会・第92回日本生理学会大会合同大会で、福田はシンポジウム”Morphological and functional mechanisms and their dynamics in the multimodality of inhibitory neural system”を、秋田は同”New trends for research on the regulatory mechanism of neuronal development”を企画し、共に多くの聴衆を集めた。特に秋田には後日 J. Physiol. Sci.へのシンポジウムの内容に関する review 論文の執筆依頼があった。

14 研究の独創性，国際性，継続性，応用性

教室テーマはGABA神経回路とCl⁻ホメオスタシスの発達と病態であるが、Cl⁻ホメオダイナミクスに関する主要論文3本の引用数は現在168+202+307=677であり、この1年でみても55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、研究テーマが浸透したからと考えられる。このCl⁻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。

また、11月に東京のグランドプリンスホテル新高輪で開催された、第34回日本臨床麻酔学会のシンポジウム「発達期脳に対する麻酔薬の毒性、最新の知見—基礎から今日の臨床をどうするか—」で福田が招待講演を行った。「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」のタイトルで臨床家を前に講演を行い、基礎研究の成果を啓蒙したことは大きな意義があった。

15 新聞，雑誌等による報道

1. 「子に妊婦ストレス 影響の一端を解明 浜松医科大学の教授ら」, 朝日新聞, 5/22, 2014.