

令和 4 年 10 月 24 日現在

機関番号：32665

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17H04341

研究課題名(和文) 口腔と胎盤マイクロバイオームによるジカ熱垂直感染機構の解明

研究課題名(英文) Molecular backgrounds of transplacental Zika fever infection.

研究代表者

早川 智 (HAYAKAWA, Satoshi)

日本大学・医学部・教授

研究者番号：30238084

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,100,000円

研究成果の概要(和文)：ジカ熱は子宮内感染で胎児に小頭症などの重篤な障害を来すことがある。しかし、ある程度有効な胎盤関門が働いている可能性がある。ジカウイルスを各種の絨毛細胞株に感染させ、感受性を検討した。その結果、絨毛細胞のウイルス複製や培養上清への放出は制限されていたが、TGF- $\beta$ で強い感染性増強がみられた。その機序はTyro3およびAXL(ZIKVの受容体)の発現の増強であった。歯周病や絨毛羊膜炎などでは絨毛構造の破壊による高感受性の血管内皮細胞が曝露に加えて慢性炎症による絨毛自体の感受性増強が垂直感染のリスクを高める要因と推定された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

胎盤はジカウイルスに感染するが複製は制御されている。言い換えると、胎盤にはウイルスが胎児に侵入しないような防御機構が存在する。従って、妊婦は感染を避けることは極めて重要であるが、感染したからといって過度に心配する必要はない。しかし歯周病や絨毛羊膜炎などの炎症でバリアが破綻すると子宮内感染を来す。我々は感受性増強にはTGF- $\beta$ が重要であることを証明したが、このメカニズムは風疹やCOVID-19でも同様である。妊婦と妊娠を希望する女性は慢性炎症を避けることが重要といえる。

研究成果の概要(英文)：Zika fever causes congenital disorders including microcephaly. However, not all pregnant women develop intrauterine infections. This fact suggests the presence of a placental barrier. Periodontal disease and chorioamnionitis are considered to be risks for vertical transmission but the mechanism is so far unknown. We infected various trophoblast cell lines with Zika virus and examined their susceptibility. Though the natural virus replication and release were limited, TGF- $\beta$  strongly enhanced infectivity, with enhanced expression of Tyro3 and AXL (the receptor for ZIKV) as a possible mechanism. The increased susceptibility of the villi themselves, in addition to exposure to highly susceptible Hofbauer cells and vascular endothelial cells due to disruption of the villi structure in pathological conditions such as periodontal disease and chorioamnionitis, was assumed to be a factor increasing the risk of vertical infection.

研究分野：産婦人科学

キーワード：ジカ熱 垂直感染 胎盤関門 歯周病 絨毛羊膜炎 血管内皮 TGF- $\beta$  慢性炎症

令和 4 年 10 月 24 日現在

研究種目：基盤研究 B

研究期間：2017～2020

課題番号：17H04341

研究課題名（和文） 口腔と胎盤マイクロバイームによるジカ熱垂直感染機構の解明

研究課題名（英文） Molecular backgrounds of transplacental Zika fever infection.

研究代表者 早川 智

（日本大学 医学部 教授 ）

研究者番号： 30238084

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）13,100,000 円

研究成果の概要（和文）：ジカ熱は子宮内感染で胎児に小頭症などの重篤な障害を来す。しかし、ジカ熱に感染した妊婦全てで子宮内感染を来すわけではない。従って、ある程度有効な胎盤関門が働いている可能性がある。我々は、ジカウイルスを *in vitro* で各種の絨毛細胞株に感染させ、感受性を検討した。その結果、絨毛細胞のウイルス複製は低く、培養上清への放出も制限されていたが、TGF- $\beta$  で強い感染性増強がみられたが、その機序として Tyro3 および AXL（ZIKV の受容体）の発現の増強が明らかになった。歯周病や絨毛羊膜炎などの病態では絨毛構造の破壊による高感受性の Hofbauer 細胞や血管内皮細胞の曝露に加えて絨毛自体の感受性増強が垂直感染のリスクを高める要因と推定された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

胎盤はジカウイルスに感染するが複製は制御されている。言い換えると、胎盤にはウイルスが胎児に侵入しないような防御機構が存在する。従って、妊婦は感染を避けることは極めて重要であるが、感染したからといって過度に心配する必要はない。しかし歯周病や絨毛羊膜炎などの炎症でバリアが破綻すると子宮内感染を来す。我々は感受性増強には TGF- $\beta$  が重要であることを証明したが、このメカニズムは風疹や COVID-19 でも同様である。妊婦と妊娠を希望する女性は慢性炎症を避けることが重要といえる。

研究成果の概要（英文）：

Zika fever causes congenital disorders including microcephaly. However, not all pregnant women develop intrauterine infections. This fact suggests the presence of a placental barrier. Periodontal disease and chorioamnionitis are considered to be risks for vertical transmission but the mechanism is so far unknown. We infected various trophoblast cell lines with Zika virus and examined their susceptibility. Though the natural virus replication and release were limited, TGF- $\beta$  strongly enhanced infectivity, with enhanced expression of Tyro3 and AXL (the receptor for ZIKV) as a possible mechanism. The increased susceptibility of the villi themselves, in addition to exposure to highly susceptible Hofbauer cells and vascular endothelial cells due to disruption of the villi structure in pathological conditions such as periodontal disease and chorioamnionitis, was assumed to be a factor increasing the risk of vertical infection.

科研費の分科・細目：

キーワード：ジカ熱, 歯周病, 絨毛羊膜炎, 胎盤関門, 垂直感染, 血管内皮, Hofbauer 細胞, COVID-19, 慢性炎症, TGF-

## 1. 研究開始当初の背景

ジカ熱は、RNA ウイルスであるジカウイルス（ZKV）による急性感染症である。1947 年にウガンダの Zika forest（ジカ森林）のアカゲザルから初めて分離され、ヒトからは 1968

年にナイジェリアで分離された。20世紀後半に小規模な地域的流行が見られたが、2007年にはミクロネシア連邦のヤップ島で、2013年にはフランス領ポリネシアで大規模なエンデミックがみられ、さらに2014年にはチリのイースター島、2015年にはブラジルおよびコロンビアを含む南アメリカ大陸での大規模なエンデミックが生じた。その後、中央および南アメリカ大陸、カリブ海地域では20の国や地域に感染が拡大し、日本にも少数ながら輸入感染がみられた。ブラジルやコロンビアではヤブ蚊による媒介の他、性行為による感染が報告され、さらに妊婦における感染では胎盤を通過して子宮内感染を来し、胎児に小頭症などの重篤な奇形を来すことが明らかになった。ブラジルにおける疫学調査から、子宮内感染を来すリスクが高いのは低収入で衛生環境の悪い妊婦、消化管や口腔、尿路系などに慢性感染症のある妊婦にリスクが高い事が報告された。我々はこれに先立ち、歯周病菌が末梢循環に入って胎盤に到達し、絨毛細胞の筋層内浸潤を抑制すること、また共同研究者の Gil Mor らはマウスモデルを用いて子宮内の細菌叢がウイルス垂直感染に関与することを明らかにした。そこで、本研究では上行感染によって子宮内に進入する下部生殖器細菌、血行性に到達する口腔内細菌の影響を検討した。

## 2. 研究の目的

ジカ熱の子宮内感染は極めて深刻な後遺症を来すが、必ずしも全例に生じる訳ではない。胎盤の垂直感染を来す場合とそうでない場合の条件を明らかにすることで、垂直感染を有効に予防できる方法の確立を目的とした

## 3. 研究の方法

- (1)ブラジルにおいて妊娠中にジカ熱に感染した症例の胎盤ぬ通常の HE 染色に加えて ZKVN タンパクに対するモノクローナル抗体で蛍光抗体染色と酵素抗体染色を行った。
- (2)長崎大学熱帯医学研究所より、ZKV を入手し、*in vitro*で絨毛がん細胞株、不死化絨毛細胞にチャレンジした。
- (3)この条件で、絨毛細胞の分化誘導や各種のストレス負荷を行って感受性の変化を検討した。
- (4)血管内皮細胞、Hofbauer 細胞のモデルとしてヒト単球細胞に対する感染実験を行った。具体的な実験条件は下記の通りである。

細胞培養とウイルス：HTR-8/SVneo 細胞は RPMI1640、Swan.71 細胞は DMEM に 10%FBS、HEPES、非必須アミノ酸、ピルビン酸ナトリウムを添加して培養し、BeWo 細胞は DMEM/F-12 に 10%FBS を添加した培地で培養した。ZIKV (アメリカ株、長崎大学より導入) は、10%FBS 添加 DMEM 培地で培養した Vero 細胞で増殖させた。

栄養膜細胞の実験的 ER ストレス条件：ER ストレス誘導のために、培養液を 0.1%BSA を含む無血清 (SF) DMEM に 24 時間置換し、低グルコース (LG) 培地 (0.5mM) を 24 時間、高グルコース (HG) 培地 (25mM) を 6 時間、その後 LG 培地でさらに 18 時間培養した。また、小胞体ストレス活性化剤であるタプシガルギン (Tg, 100nM) を含む培地で 16 時間培養した細胞を陽性対照とした。ER ストレスに対する細胞の適応を調べるために、Western Blot と real-time PCR を行い、GRP78 タンパク質と CHOP 遺伝子の mRNA の発現を調べた。

ZIKV 感染実験。ER ストレス処理後、細胞を無血清培地で洗浄し、37℃ の加湿インキュベーター内で MOI 1-5 の ZIKV と 2 時間インキュベートしリアルタイム PCR でウイルスを定量し、細胞の FCM 分析で感染率を調べた。さらにウエスタンブロットを行った。

胎盤絨毛細胞のウイルス感受性に影響するサイトカインとして TNF- $\alpha$ 、IL-6、TGF- $\beta$  の作用を検討した。

免疫蛍光法によるアッセイ ER ストレス条件を与えた細胞を、次に上述のように ZIKV とインキュベート、上清を除去し、細胞を冷メタノールで 5 分間固定し、PBS 洗浄した後、マウスモノクローナル抗 ZIKV エンベロープ抗体による染色を行った。

口腔細菌、女性生殖器細菌の負荷：この条件で、*Lactobacillus crispatus*、*Escherichia coli*、*Staphylococcus aureus*、*Gardnerella vaginalis*、*Polyphylomonas gingivalis* の

培養液もしくは生菌を付加して感染効率を検討した。

フローサイトメトリー解析:24 時間後に細胞を回収しパラホルムアルデヒドによる固定とサポニンを用いた透過処理を行った後、マウスモノクローナル抗 ZIKV エンベロープ抗体を用いて細胞内染色を行った。その後、ヤギ抗マウス IgG H&L (Alexa Fluor® 647) 二次抗体を用い、フローサイトメトリー分析に供した。

RNA 抽出と逆転写 PCR:24 ウェルプレートで培養し、上述のように ER ストレス条件を与えた。後リアルタイム RT-PCR によりウイルス RNA を定量した。

ウェスタンブロッティング:細胞に様々な ER ストレス誘導条件を与えた後ライセート中のウイルスタンパクのウェスタンブロット分析を行った。

(5) ジカ熱を媒介する蚊の分布 : *A. albopictus* の成虫を用いてその集団構造を解析するため、東京都内の 7 つの公園で *A. albopictus* の成虫を採取しミトコンドリアのシトクローム c 酸化酵素サブユニット 1 (COI) 遺伝子の塩基配列を解析した。

#### 4 研究結果

(1) 妊娠中に ZKV に感染した妊婦胎盤では、胎盤組織に ZKV 関連抗原が染色される症例がある。しかし、その多くは子宮内感染を来していないことから、胎盤関門がある程度働いている。

(2) 不死化正常絨毛細胞や絨毛がん細胞株と ZKV を用いた、in vitro の実験で、様々な分化度の絨毛細胞で、ZKV 感受性は極めて低い。また、感染しても上清中へのウイルス放出は見られない。

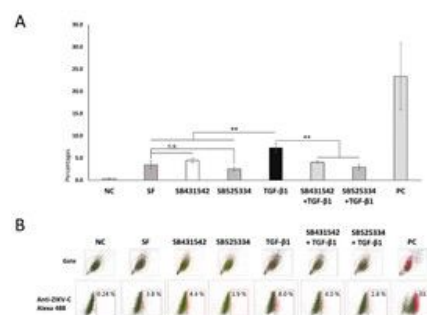
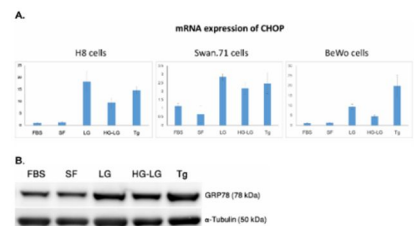
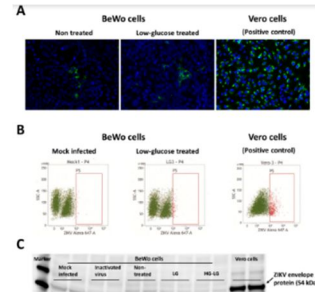
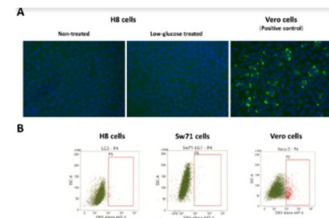
(3) ZKV のレセプター AxI、Tyro3、TIM1 は大部分の絨毛がん細胞に発現するが、分化度によって発現レベルは異なる。しかし、発現レベルと感受性に相関はない。4) グラム陰性菌由来の LPS や、ウイルス由来二本鎖 RNA に類似した Poly IC など TLR リガンド処理、小胞体ストレス、TNF- 処理はいずれも絨毛細胞の ZKV 感受性を亢進させなかった。

(4) Fc レセプターを介した抗体依存性の感染増強も観察されなかった。

(5) 子宮内に少量存在する *Lactobacillus crispatus* などの乳酸桿菌は絨毛の増殖や間質浸潤を促進するがウイルス感受性への影響もなかった。

(6) 口腔から血流にのって子宮内に到達する可能性のある歯周病菌 *P. gingivalis* も感染性に影響を与えなかった。

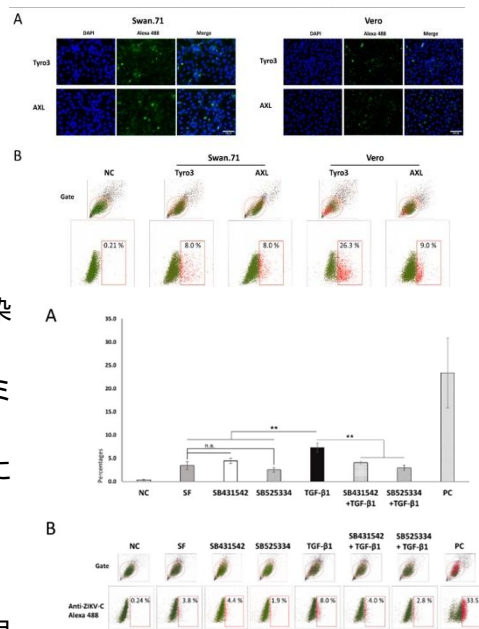
(7) 不死化絨毛細胞を TGF- 1 (10 ng/mL) で 2 日間処理することにより、ZIKV の感染増強効果が確認された。この効果は、TGF- 1/Smad シグナル伝達経路の阻害剤である SB431542 または SB525334 で消失した。Smad 阻害剤の存在下では、ウイルスの複製は著しく抑制された。TGF- 1 によって誘導される Tyro3 および AXL (ZIKV の受容体) の発現の増強も認められた。この結果は、TGF- 1 が Smad 経路を経由してウイルス感



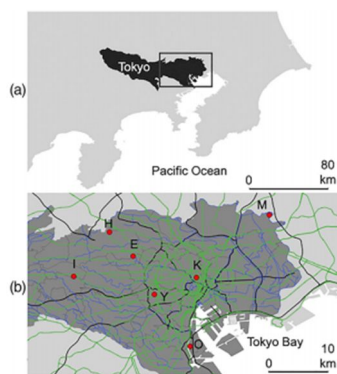
染を促進することを示唆している。

(7) 培養血管内皮細胞は ZKV に強い感受性があり、何らかの機序で胎盤関門が破綻し、絨毛内に侵入した ZKV が Hofbauer 細胞や血管内皮に感染することで子宮内感染にいたる。絨毛羊膜炎や歯周疾患は絨毛組織の破綻を介して間接的に経胎盤感染の成立に関与する可能性がある。

2022 年 10 月現在、ジカ熱の流行は終息し、子宮内感染による胎児胎盤障害も世界的に見ることはない。しかしながら、2019 年末から発生した COVID-19 のパンデミックは今で終息をみない。COVID-19 は子宮内感染によって胎児に障害を来すことは無いが、ZKV 同様に胎盤に感染を来す。しかしながら abortive infection となり、ウイルスが胎盤で産生されることはない。我々は先に胎盤における HIV-2 複製阻害の分子機構を明らかにしたが、ZKV、SARS-CoV-2 とともに胎盤の絨毛細胞は自らが感染しても胎児にはウイルスを送り込まないバリア機構が存在する。歯周病や絨毛羊膜炎などの偶発的な前進、あるいは局所の感染症がこのバリアを破綻し得ることから妊婦における衛生指導と細菌感染症の適切な抗菌薬治療の重要性が再認識されるべきであるし、感受性のある適切な抗菌薬選択の重要性が示唆される。



8) 蚊の分布 ミトコンドリアのチトクローム c 酸化酵素サブユニット 1 塩基配列を解析したところ、遺伝的変異は小さかった。3つのハプロタイプのみが同定され、ほとんどのサンプルが単一のハプロタイプに属していた。サンプルのほとんどが単一のハプロタイプに属していた。また、国際的な貿易ネットワークが発達しているにもかかわらず、*A. albopict* の輸入は見られなかった。東京以外の地域における遺伝的多様性を比較すると、長崎市や他の国に比べて低く、都内ではヒトスジシマカの長距離移動や国外からの持ち込みは否定的であった。



	49	215	552
Hap 1	DNA: A T T	T T T	A C T
	AA: Ile	Pro	Thr
Hap 2	DNA: A T T	T T T	A C T
	AA: Thr	Pro	Thr
Hap 3	DNA: A T T	T T T	T C T
	AA: Ile	Pro	Ser
AB690835	DNA: A T T	T T T	A C T
	AA: Ile	Pro	Thr
KC690898	DNA: A T T	T T T	A C T
	AA: Ile	Pro	Thr
KC690937	DNA: A T T	T T T	A C T
	AA: Thr	Pro	Thr

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計27件（うち査読付論文 26件／うち国際共著 12件／うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Nangaku M, Kadowaki T, Yotsuyanagi H, Ohmagari N, Egi M, Sasaki J, Sakamoto T, Hasegawa Y, Ogura T, Chiba S, Node K, Suzuki R, Yamaguchi Y, Murashima A, Ikeda N, Morishita E, Yuzawa K, Moriuchi H, Hayakawa S, Nishi D, Irisawa A, Miyamoto T, Suzuki H, Sone H, Fujino Y.	4. 巻 4
2. 論文標題 The Japanese Medical Science Federation COVID-19 Expert Opinion English Version	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Medical Association of Japan	6. 最初と最後の頁 148-162
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.31662/jmaj.2021-0002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Pham NTK, Trinh QD, Takada K, Takano C, Sasano M, Okitsu S, Ushijima H, Komine-Aizawa S, Hayakawa S	4. 巻 9
2. 論文標題 The Epithelial -to-Mesenchymal Transition-Like Process Induced by TGF- 1 Enhances Rubella Virus Binding and Infection in A549 Cells via the Smad Pathway.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Microorganisms.	6. 最初と最後の頁 662
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/microorganisms9030662	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Namiki T, Komine Aizawa S, Takada K, Hayakawa S.	4. 巻 24
2. 論文標題 Asian tiger mosquitos (Aedes albopictus) in urban Tokyo, Japan show low cytochrome c oxidase subunit 1 diversity.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Entomological Science.	6. 最初と最後の頁 48 - 54
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/ens.12446	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Namiki T, Hayakawa S.	4. 巻 138
2. 論文標題 Possible Importance of Carcasses for Ebolavirus Persistence in the Ecosystem.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Med Hypotheses.	6. 最初と最後の頁 109595
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.mehy.2020.109595.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Umazume T, Miyagi E, Haruyama Y, Kobashi G, Saito S, Hayakawa S, Kawana K, Ikenoue S, Morioka I, Yamada H	4. 巻 46
2. 論文標題 .Survey on the use of personal protective equipment and COVID-19 testing of pregnant women in Japan.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 .J Obstet Gynaecol Res	6. 最初と最後の頁 1933-1939
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jog.14382.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hayakawa S, Komine-Aizawa S, Mor GG	4. 巻 46
2. 論文標題 Covid-19 pandemic and pregnancy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Obstet Gynaecol Res	6. 最初と最後の頁 1958-1966
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jog.14384.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Komine-Aizawa S, Takada K, Hayakawa S	4. 巻 99
2. 論文標題 Placental barrier against COVID-19.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Placenta.	6. 最初と最後の頁 45 - 49
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.placenta.2020.07.022.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Komine-Aizawa S, Jiang J, Mizuno S, Hayakawa S, Matsuo K, Boyd LF, Margulies DH, Honda M.	4. 巻 49
2. 論文標題 MHC-restricted Ag85B-specific CD8+ T cells are enhanced by recombinant BCG prime and DNA boost immunization in mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Eur J Immunol.	6. 最初と最後の頁 1399-1414
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/eji.201847988	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Hoque SA, Iizuka I, Kobayashi M, Takanashi S, Anwar KS, Islam MT, Hoque SA, Khamrin P, Okitsu S, Hayakawa S, Ushijima H. .	4. 巻 37
2. 論文標題 Determining effectiveness of rotavirus vaccine by immunochromatography and reverse transcriptase polymerase chain reaction: A comparison.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Vaccine	6. 最初と最後の頁 5886-5890
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.vaccine.2019.07.091	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Okitsu S, Khamrin P, Takanashi S, Thongprachum A, Hoque SA, Takeuchi H, Khan MA, Hasan SMT, Iwata T, Shimizu H, Jimba M, Hayakawa S, Maneekarn N, Ushijima H.	4. 巻 77
2. 論文標題 Molecular detection of enteric viruses in the stool samples of children without diarrhea in Bangladesh.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Infect Genet Evol.	6. 最初と最後の頁 104055
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.meegid.2019.104055	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Takano C, Kuramochi Y, Seki M, Kim DW, Omagari D, Sasano M, Chang B, Ohnishi M, Kim EJ, Fuwa K, Kilgore PE, Hoshino T, Hayakawa S. .	4. 巻 9
2. 論文標題 Molecular serotype-specific identification of Streptococcus pneumoniae using loop-mediated isothermal amplification	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Rep. 2019	6. 最初と最後の頁 19823
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-56225-0.	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Takano C, Seki M, Kim DW, Gardner H, McLaughlin RE, Kilgore PE, Kumasaka K, Hayakawa S.	4. 巻 10
2. 論文標題 Development of a Novel Loop-Mediated Isothermal Amplification Method to Detect Guiana Extended-Spectrum (GES) -Lactamase Genes in Pseudomonas aeruginosa.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Front Microbiol.	6. 最初と最後の頁 25
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmicb.2019.00025	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する



1. 著者名 Hoque SA, Thongprachum A, Takanashi S, Mostafa SM, Saito H, Anwar KS, Nomura A, Hoque SA, Begum R, Sultana UN, Hossain T, Khamrin P, Okitsu S, Hayakawa S, Ushijima H.	4. 巻 11
2. 論文標題 Alarming Situation of Spreading Enteric Viruses Through Sewage Water in Dhaka City: Molecular Epidemiological Evidences.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Food Environ Virol.	6. 最初と最後の頁 65-75
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12560-018-09363-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Kittigul L, Rupprom K, Che-Arsae M, Pombubpa K, Thongprachum A, Hayakawa S, Ushijima H.	4. 巻 126
2. 論文標題 Occurrence of noroviruses in recycled water and sewage sludge: emergence of recombinant norovirus strains.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Appl Microbiol.	6. 最初と最後の頁 :1290-1301
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jam.14201.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Komine-Aizawa S, Aizawa S, Hayakawa S	4. 巻 45
2. 論文標題 Periodontal diseases and adverse pregnancy outcomes.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Obstet Gynaecol Res.	6. 最初と最後の頁 5-12.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jog.13782.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takada K, Komine-Aizawa S, Kuramochi T, Ito S, Trinh QD, Pham NTK, Sasano M, Hayakawa S.	4. 巻 80
2. 論文標題 Lactobacillus crispatus accelerates re-epithelialization in vaginal epithelial cell line MS74.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Am J Reprod Immunol.	6. 最初と最後の頁 e13027.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/aji.13027	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Majima-Horiuchi H, Komine-Aizawa S, Karasaki-Suzuki M, Izumi Y, Aizawa S, Hayakawa S. .	4. 巻 41
2. 論文標題 Synergistic induction of interferon- by interleukin-2, interleukin-12 and poly(I:C) in a human natural killer cell line	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Immunol Med.	6. 最初と最後の頁 136-141
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/25785826.2018.1531193	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takano C, Seki M, Shiihara H, Komine-Aizawa S, Kuroda K, Takahashi S, Ushijima H, Hayakawa S.	4. 巻 24
2. 論文標題 Frequent isolation of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria from fecal samples of individuals with severe motor and intellectual disabilities.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Infect Chemother.	6. 最初と最後の頁 182-187
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2017.10.003.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Seki M, Kilgore PE, Kim EJ, Ohnishi M, Hayakawa S, Kim DW.	4. 巻 6
2. 論文標題 Loop-Mediated Isothermal Amplification Methods for Diagnosis of Bacterial Meningitis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Front Pediatr.	6. 最初と最後の頁 1-6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fped.2018.00057.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ishii W, Komine-Aizawa S, Takano C, Fujita Y, Morioka I, Hayakawa S.	4. 巻 11
2. 論文標題 Relationship Between the Fecal Microbiota and Depression and Anxiety in Pediatric Patients With Orthostatic Intolerance.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Prim Care Companion CNS Disord.	6. 最初と最後の頁 21
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4088/PCC.18m02401	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takada K, Komine-Aizawa S, Hirohata N, Trinh QD, Nishina A, Kimura H, Hayakawa S.	4. 巻 18
2. 論文標題 Poly I:C induces collective migration of HaCaT keratinocytes via IL-8.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 BMC Immunol.	6. 最初と最後の頁 19
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12865-017-0202-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hirohata N, Komine-Aizawa S, Tamura M, Ochiai K, Sugitani M, Hayakawa S. .	4. 巻 88
2. 論文標題 Porphyromonas gingivalis Suppresses Trophoblast Invasion by Soluble Factors.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Periodontol	6. 最初と最後の頁 1366- 1373
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1902/jop.2017.170193	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fuwa K, Seki M, Hirata Y, Yanagihara I, Nakura Y, Takano C, Kuroda K, Hayakawa S	4. 巻 79
2. 論文標題 Rapid and simple detection of Ureaplasma species from vaginal swab samples using a loop-mediated isothermal amplification method.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Am J Reprod Immunol.	6. 最初と最後の頁 e12771
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/aji.12771.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hoque SA, Kobayashi M, Takanashi S, Anwar KS, Watanabe T, Khamrin P, Okitsu S, Hayakawa S, Ushijima H. Vaccine.	4. 巻 36
2. 論文標題 Role of rotavirus vaccination on an emerging G8P[8] rotavirus strain causing an outbreak in central Japan	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Vaccine	6. 最初と最後の頁 43 - 49
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.vaccine.2017	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Thongprachum A, Khamrin P, Pham NT, Takanashi S, Okitsu S, Shimizu H, Maneekarn N, Hayakawa S, Ushijima H.	4. 巻 89
2. 論文標題 Multiplex RT-PCR for rapid detection of viruses commonly causing diarrhea in pediatric patients.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Med Virol.	6. 最初と最後の頁 818 - 824
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jmv.24711.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Trinh QD, Pham NTK, Takada K, Komine-Aizawa S, Hayakawa S.	4. 巻 10
2. 論文標題 Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein-Independent Rubella Infection of Keratinocytes and Resistance of First-Trimester Trophoblast Cells to Rubella Virus In Vitro.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Viruses.	6. 最初と最後の頁 E23
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/v10010023.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

[学会発表] 計3件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 早川 智
2. 発表標題 教育講演34 医学史から見た感染症
3. 学会等名 第93回日本感染症総会・学術講演会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 早川 智
2. 発表標題 胎盤幹細胞に対する 風疹感染系の試み
3. 学会等名 第25回日本胎盤学会ワークショップ (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Satoshi Hayakawa
2. 発表標題 Possible roles of placental barrier against vertical SARS-CoV-2 transmission
3. 学会等名 Annual meeting .American Society of Reproductive Immunology 2021 19 May, Santa Fe,USA (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計8件

1. 著者名 総編集永井良三 著者 早川 智, 永瀬 智, 榎本隆之, 石原理, 齋藤滋, 中田雅彦, 長谷川潤一, 青木茂, 苛原稔, 梶原健, 平田哲也, 田中守, 大槻克文, 高松潔, 藤森敬也, 山下隆博, 永松健, 高橋悟, 梶島健治, 藤尾圭志, 桑名正隆, 亀田秀人, 渥美達也, 住田孝之, 藤田次郎, 古川恵一, 岡田賢司, 内山真, 橋本修, 小室一成, 他864名	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 2079
3. 書名 今日の診断指針 第8版 (母子感染)	

1. 著者名 編者 柴原浩章 著者 早川 智, 善本知広, 片瀨秀隆, 永松 健, 藤井知行, 竹下俊行, 齋藤 滋, 大須賀 稔, 久慈直昭, 北脇 城, 千島史尚, 川名 敬, 杉浦真弓, 山田秀人, 太田邦明, 苛原 稔, 木村 正, 下屋浩一郎, 相澤 (小峯) 志保子, 平松祐司, 阪埜浩司, 青木大輔 他 130名	4. 発行年 2018年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 730
3. 書名 実践 臨床生殖免疫学 担当範囲I総論 3. 感染免疫、II各論 5. 妊娠と免疫- 8 歯周病、6. 感染症と免疫- 2-妊娠と感染症 HIV・AIDS	

1. 著者名 日本産婦人科感染症学会編 著者 早川 智, 山田秀人, 川名尚, 川名敬, 下屋浩一郎, 三鴨廣繁, 小島俊行, 出口雅士, 鮫島浩, 深澤一雄, 北脇城, 谷村憲司, 笹川寿之, 角俊行, 森岡一朗 他 26名	4. 発行年 2018年
2. 出版社 金原出版	5. 総ページ数 344
3. 書名 産婦人科感染症マニュアル	

1. 著者名 中込 治 神谷茂 編 著者 早川 智, 松本哲哉, 亀井克彦, 田口晴彦, 近藤一博, 森川茂, 長谷川忠宣, 荒川宣親, 白木公康, 安田二郎, 本郷誠治, 馬場昌範, 澤洋文, 斧康雄, 館田一博, 大石和徳 他 28名	4. 発行年 2018年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 663
3. 書名 標準微生物学 第13版	

1. 著者名 猿田 享男 (監修), 北村 惣一郎 (監修) 著者早川 智, 堀 進悟, 今村 聡, 中西洋一, 下川宏明, 三浦 総一郎, 下瀬川 徹, 鈴木洋通, 水澤英洋, 直江知樹, 片山茂裕, 宮坂信之, 館田一博, 竹内 勤, 清水 宏, 越智光夫, 村井 勝, 木下 茂, 森山 寛, 柴原孝彦, 青木大輔, 吉村泰典, 五十嵐 隆 他1310名	4. 発行年 2017年
2. 出版社 日本医事新報社	5. 総ページ数 1776
3. 書名 1336専門家による 私の治療 2017-18年度版	

1. 著者名 神谷茂監修 鈴谷達夫, 松本哲哉編 著者 早川 智, 中込治, 松本哲哉, 亀井克彦, 田口晴彦, 近藤一博, 大西真, 松本壮吉, 長谷川忠宣, 西園晃, 安田二郎, 本郷誠治, 澤洋文, 斧康雄, 館田一博, 有吉紅也 押谷仁 他 34名	4. 発行年 2021年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 690
3. 書名 標準微生物学 第14版	

1. 著者名 編集 橋井康二・関沢明彦 著者 早川 智 他6名	4. 発行年 2020年
2. 出版社 メディカ出版	5. 総ページ数 176
3. 書名 産科の感染防御ガイド 第1章 新型コロナウイルス感染症概論新型コロナウイルス感染症に備える指針	

1. 著者名 編集 藤井知行 著 早川 智, 大槻克文, 木村 正, 竹田 省, 永松 健 小川正樹, 下屋浩一郎, 炭竈誠二, 藤森敬也, 齋藤 滋, 塩崎有宏, 森内浩幸, 森岡一朗, 山田秀人, 川名 敬, 多屋馨子, 川名 尚, 海野信也	4. 発行年 2021年
2. 出版社 中山書店	5. 総ページ数 392
3. 書名 産科婦人科臨床3 分娩・産褥期の正常と異常/周産期感染症	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 淋菌のDNAジャイレースのサブユニットAの83番目のアミノ酸をコードする塩基配列における変異検出プライマーセット	発明者 早川 智 他	権利者 2021
産業財産権の種類、番号 特許、2019-175273	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

#### 6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	相澤 志保子  (AIZAWA Shihoko)  (30513858)	日本大学・医学部・准教授    (32665)	
研究分担者	川名 敬  (KAWANA Kei)  (60311627)	日本大学・医学部・教授    (32665)	
研究分担者	森岡 一朗  (MORIOKA Ichiro)  (80437467)	日本大学・医学部・教授    (32665)	

#### 7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

#### 8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------

タイ	チェンマイ大学			
米国	Wayne state 大学	City of Hope 研究所		
韓国	ハンヤン大学			
ブラジル	サンパウロ国立大学			
米国	City of Hope Research Institute			
フランス	CNRS			
タイ	Chang Mai University			