

令和 3 年 5 月 31 日現在

機関番号：16301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07500

研究課題名(和文)二分脊椎運動障害の内科的治療法の確立ープロサポシン由来ペプチドの臨床応用ー

研究課題名(英文) Treatment of SBA with 18-mer peptide derived from prosaposin

研究代表者

カーン モハメドシャキル(Khan, MDI Sakirul)

愛媛大学・医学系研究科・助教(特定教員)

研究者番号：70746867

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究により、強力な成長因子プロサポシンに由来する18-merペプチド(PS18)が、再開裂された神経管の卵内再生を可能にすることが実証された。また、PS18は、二分脊椎ヒヨコの脊髄変形と神経障害を部分的に改善し、論文を作成中である。同時に痛み刺激に関するGABAニューロンに対する影響を検討した。PS18投与は同時に、脊髄内の炎症性サイトカイン、腫瘍壊死因子(TNF- α)、インターフェロンガンマ(IFN- γ)、誘導性一酸化窒素合成酵素(iNOS)等も上昇させることも明らかになった。今後は、PS18の治療メカニズムをさらに検討するとともに、今回得られた免疫系との関連についても検討する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

二分脊椎の治療法は確立しておらず革新的な治療法を検討する必要がある。胎児の外科的手術等も行われたが良好な結果は得られていない。申請者らは鶏胚を用いて手術的に二分脊椎を作成し、神経成長因子等の投与により治療を行う事を考えた。申請者らの実験により、強力な成長因子プロサポシンに由来する18-merペプチド(PS18)が、再開裂された神経管の卵内再生を可能にすることが実証された。本研究結果から、胎盤を経由して胎児の二分脊椎部分に達する合成ペプチドを二分脊椎を有する胎児の母体に内科的に投与することにより、二分脊椎の治療を行うことが可能となり、社会的意義は極めて大きい。

研究成果の概要(英文)：This study demonstrated that the 18-mer peptide (PS18), derived from the potent growth factor prosaposin, enables in ovo regeneration of reopened neural tube. PS18 also partially improves spina bifida chick spinal cord deformity and neuropathy and is in the process of writing scientific papers. At the same time, the effect of pain stimulation on GABA neurons was examined. In addition, PS18 administration was also found to increase inflammatory cytokines like tumor necrosis factor (TNF- α), interferon-gamma(IFN- γ), and inducible nitric oxide synthase (iNOS) in the spinal cord. In future, we will further investigate the therapeutic mechanism of PS18 and also examine the relationship with the immune system obtained this time.

研究分野：神経科学

キーワード：二分脊椎 ニワトリ 神経障害 プロサポシン 神経栄養因子 出生前治療 運動障害 GABA ニューロン

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

二分脊椎症は出産 1,000 に対し約 1 例の頻度で発生し、嚢胞性二分脊椎症では脊髄内にも傷害がおよび、運動、排尿障害、下肢の変形等が起こる整形外科、脳神経外科、小児科等の領域で重要な疾患である。しかし、これまで適切な歩行障害モデル動物が開発されていなかった為に十分な病態解明、治療法開発がなされていなかった。申請者らは、図 1 のように、手術により脊髄を再開裂し、二分脊椎ヒヨコモデルを世界で始めて作成することに成功した。本モデルを用い、ヒト二分脊椎同様に孵化 1 日では立つことが出来るのに、日を追うごとに悪化すること、さらにその原因がインターニューロン数の減少にあることを初めて報告した (Khan ら 2017)。

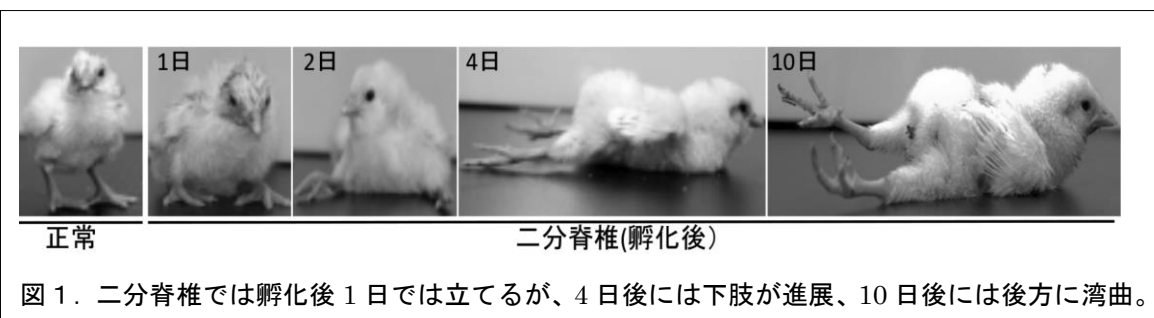


図 1. 二分脊椎では孵化後 1 日では立てるが、4 日後には下肢が進展、10 日後には後方に湾曲。ヒト二分脊椎においても、まさに同様の悪化症状は古くから知られており、その治療として出生直前に二分脊椎を外科的に閉じる手術が行われたが、効果が低いことが報告された (Meuli ら 1995, 96)。その説明として出産時にはすでに脊髄内の神経回路に不可逆的な変化が起きていることが示唆された (Sival ら 2004, 2006)。

本モデル動物での研究でも、すでに二分脊椎の発生初期に運動回路異常 (Wang ら 2010)、知覚神経回路異常 (Tsujiura ら 2011)、インターニューロン数の減少 (Mominoki ら 2006, Khan ら 2017, 2020) が起きており、発生後期に手術しても回復する可能性が低いことをモデル動物でも証明した。また、孵化後に運動機能が急激に悪化することを発見し、それが孵化後の抑制神経系障害が原因であることを明らかにした (Khan ら 2017)。そこで、二分脊椎の発生初期に薬物投与により治療が可能か否か、さらに、その機序を解明したいと考えた。

申請者らの別グループが長年研究しているプロサポシン内のサポシン C の一部の分子配列に神経栄養因子活性を持つ部位があり、その部位の 18 個の合成ペプチド (PS18) も強い神経保護作用があることを培養系で報告した。さらに、動物モデルにおいても PS18 がパーキンソンモデル (Gao ら 2013)、アルツハイマーモデルや (Gao ら 2016)、カイン酸投与モデルの神経障害に効果があること (Nabeka ら 2017) を申請者らは報告している。そこで、本モデルを使用して二分脊椎の治療のための潜在的な治療標的として PS18 を選択し、効果が認められた。

2. 研究の目的

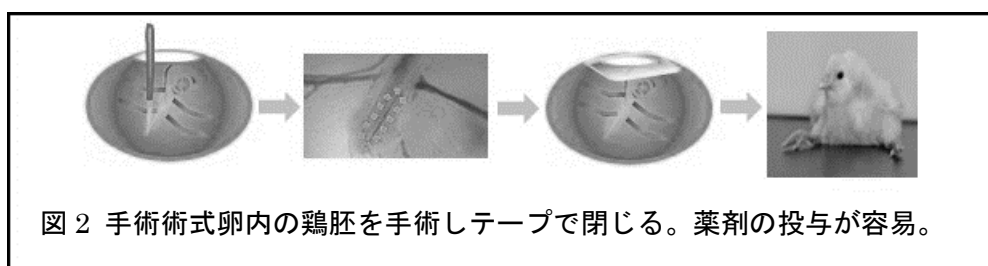
外科的手術は良好な結果は得られていない。実際には、二分脊椎の治療法は確立しておらず革新的な治療法を検討する必要がある。目的は、プロサポシン由来ペプチド (PS18) を、二分脊椎ヒヨコモデルに発生初期に投与することにより治療し、二分脊椎運動障害の薬物治療法を確立することである。申請者らは鶏胚を用いて手術的に二分脊椎を作成し、神経成長因子等の投与により治療を行う事を考えた。申請者らは二光子顕微

鏡を駆使し、強力な成長因子プロサポシンに由来する 18-mer ペプチド(PS18)が、再開裂された神経管の卵内再生を可能にすることを明らかにしたい。本研究結果から、胎盤を經由して胎児の二分脊椎部分に達する合成ペプチドを二分脊椎胎児の母体へ内科的投与し、二分脊椎の治療を行うことが可能となり、社会的意義は極めて大きい。

3. 研究の方法

モデル動物の作成

受精卵を孵卵器にいれ、孵卵 3 日目に卵殻を切り取り、羊水を一部取り除いて、鶏胚の脊髄背側を微少メスにより切開する。開いた卵殻はテープで閉じる(図 2)。本手術は極めて繊細で、適当な指導者のもとで訓練し習熟しなければ正しい結果は得ることが難しい。



最適な投与時期と量の検討

投与時期や投与量、作用機序も明らかにしたい。具体的には、手術を孵卵 3 日に行い、術後 1 時間、2 時間、1 日、2 日に PS18 を投与する。投与量も 0.1 μ g, 0.5 μ g, 1.0 μ g と量を変えて検討する。

神経栄養因子プロサポシン由来合成ペプチド(PS18)の二分脊椎治療効果の検討

PS18 の二分脊椎治療効果を検討する。二分脊椎作成手術を施した鶏胚を 2 群に分け、片方に PS18 を、他方には PS18 と同じ組成で無意味な配列の合成ペプチドを加える。申請者らは二光子顕微鏡を駆使し、強力な成長因子プロサポシンに由来する 18-mer ペプチド(PS18)が、再開裂された神経管の卵内再生を可能にすることを明らかにしたい。

行動学的検討

歩行異常の確認：本モデルでは、孵化後の時期により図 1 のような進行性の運動障害と下肢の変形が認められる。特に下肢の姿勢や関連する筋肉の萎縮等について詳細に記録する。動画データとしての投稿できるようデジタルビデオカメラで記録する。同時に筋肉はホルムアルデヒド固定、パラフィン包埋し、組織学的に検討する。**痛覚異常の確認**：PS18 を二分脊椎発症早期から投与すると、孵化したヒヨコの運動異常の軽減とともに、疼痛刺激に対する鳴き声が少なくなることを音声データとして記録・解析する。

4. 研究成果

この研究では、神経栄養因子であるプロサポシン由来の 18-mer ペプチド (PS18) による羊膜内治療が、SBA ニワトリモデルの感覚運動機能を劇的に回復させることを発見した。形態学および組織病理学的分析により、PS18 による羊水内治療により、初期胚段階で神経管の変形を軽減し、脳脊髄液の漏出を防ぐ SBA ヒヨコの背中欠損領域を大幅に減少させることが明らかになった。また、PS18 による卵内治療では、神経組

織を保護し、カスパーゼ3の活性と、脊髄の運動ニューロンにおける興奮性および抑制性伝達を調節した。まとめると、SBA ヒヨコの脊髄の発達における PS18 の再生および保護効果は、新生児期の運動機能の回復をもたらした。これらの発見は、PS18 による羊膜内治療が SBA 治療の有望な治療アプローチであることを示唆している。

PS18 投与の投与量と時期

生理食塩水または PS18 を、再開した神経管の近くで、発育した卵の羊水に注入した。ED-8 で生理食塩水 (i) または 0.1 μg (ii)、0.5 μg (iii)、または 1.0 μg PS18 (iv) を単回投与した SBA 胚の代表的な写真 (図 3)。肉眼的には、生理食塩水または 0.1 μg PS を投与した SBA 胚の腰仙部の後ろに大きな開放創 (SBA 病変) が見られたが、0.5 または 1.0 μg PS18 では欠損領域が劇的に減少した (白い点線)。したがって、この研究では 0.5 μg の PS18 を使用した。

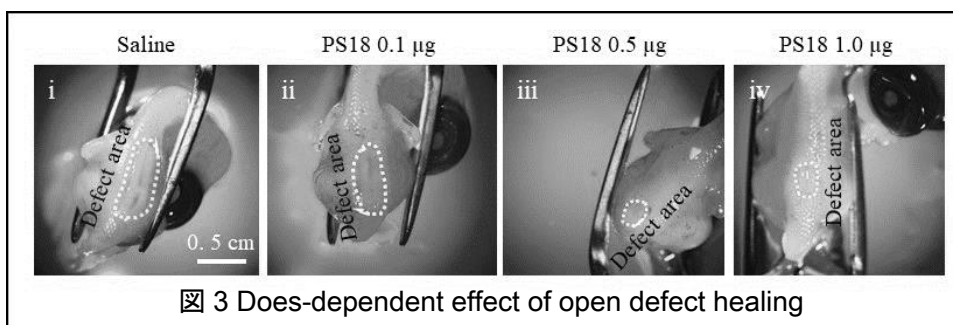


図 3 Does-dependent effect of open defect healing

初期再生の評価

初期発生時の神経管再生に対する PS18 の影響を分析するために、3 日齢 (治療後 6 時間または 12 時間) または 4 日齢 (治療後 24 時間) の胚全体をホルマウント染色し、共焦点顕微鏡観察を実施した。GFAP と GABA または GABA 合成、GAD67 と DAPI を使用した。対照 (無傷) 胚では脊髄形成異常の兆候は見られなかったが、生理食塩水または PS18 を投与した SBA 胚では時間依存に多様な脊髄形成異常が観察された。実際、処理の 6 時間後、生理食塩水を投与した SBA 胚ではそのような変化は観察されなかったが、PS18 を投与された SBA 胚の欠陥脊髄の中央領域で GFAP 発現細胞蓄積が観察された (図 4)。ホルマウントの横断面図は、GFAP を発現する神経外胚葉性被覆が PS18 治療後 6 時間以内に欠陥のある神経管上に形成されたことを示した。ED-4 (治療の 24 時間後) では、PS18 の単回投与を受けた SBA 胚の発達中の脊髄で、欠損領域を覆う神経外胚葉性被覆と回復した神経管 (ほぼ完全に形成された中心管) が観察された。

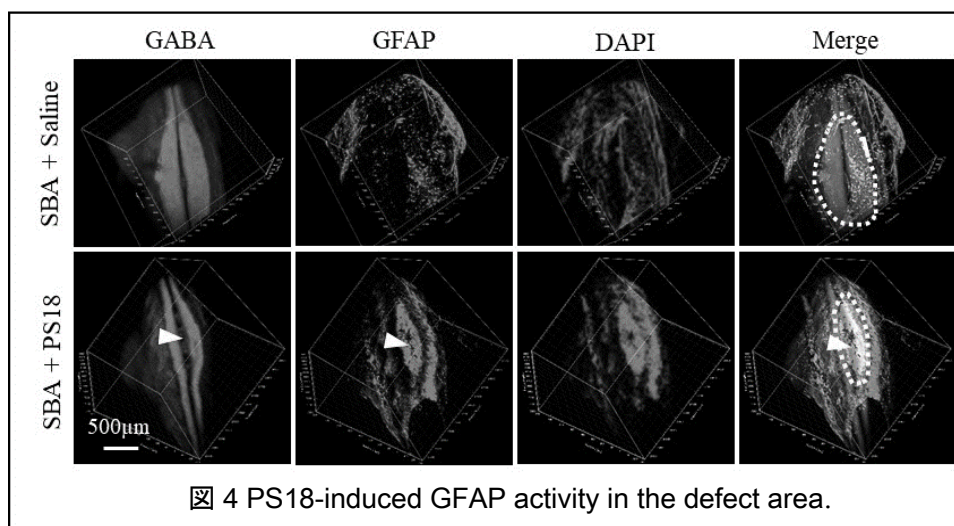
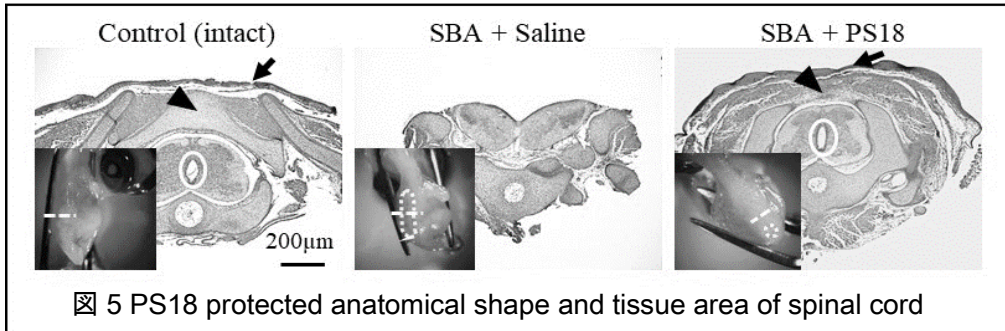


図 4 PS18-induced GFAP activity in the defect area.

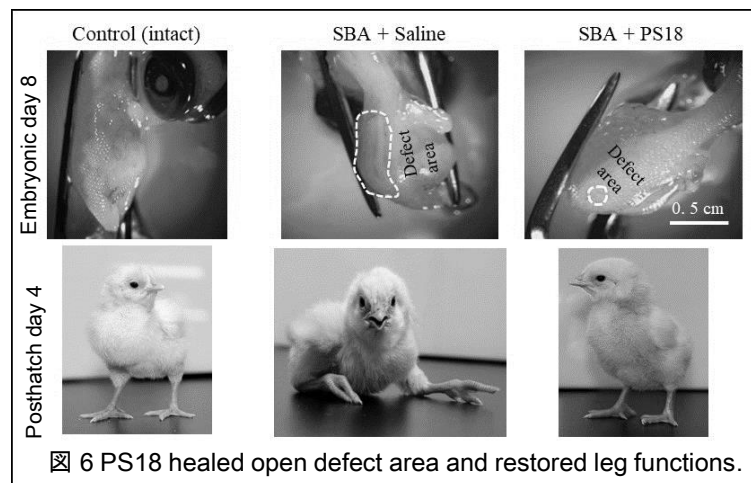
脊髄の組織病理学的分析

図 5 は、生理食塩水を投与した SBA 胚の開放欠損領域の横断面と、PS18 を投与した胚または対照胚の同様の位置の組織病理学を示している。生理食塩水を投与した SBA 胚の断面画像は、対照または PS18 を投与した胚と比較して、脊髄の解剖学的形状に顕著な変化が見られた (図 5)。生理食塩水を投与した胚の開放欠損領域には、皮膚層、脊柱、および中心管が存在しなかった。さらに、生理食塩水を投与した SBA 胚の脊髄は完全に平らになり、2 つに分割され、開いた本のように見えた。対照的に、PS18 の単回投与を卵内に含めると、脊髄の欠陥が大幅に改善した。実際、外因性 PS18 は中心管を完全に再生し、脊髄の形状を改善し、組織領域を維持したが、脊柱 (棘突起) は完全には発達していなかった。



開放欠損の治癒と運動機能の改善の評価

ED-8 での開放欠損 (SBA 病変) の肉眼的剖検により、生理食塩水および PS18 を投与した胚の欠損領域の縁の外観が変化することが明らかになった (図 6)。対照胚では脊髄形成異常の兆候のない無傷の背側像が観察されたが、生理食塩水を投与した SBA 胚の裏側には大きな開いた欠陥が観察された。一方、羊膜内 PS18 の単回投与は、生理食塩水を投与した胚と比較して、頭尾方向および近位方向の開放欠損領域を劇的に減少させた。



PS18 による羊膜内治療が感覚運動機能を救済したかどうかを評価するために、運動行動を分析した。孵化日から SBA ヒヨコでは、脚の機能障害とさまざまな神経学的合併症が明らかだった (図 1 および 6; Khan et al 2017; 2020)。実際、SBA ヒヨコは、立ったり、脚の関節を動かしたり、新生児期の初期から歩いたりする能力を失った。さらに、生理食塩水を投与された SBA ヒヨコの運動協調性 (座位から歩行) は、正常な対照ヒヨコと比較して不十分であった。しかし、PS18 による治療は、ヒヨコの運動協調性と足踏み能力を大幅に改善した (図 6)。さらに、PS18 による治療は、生理食塩水を投与された SBA ヒヨコと比較して、鳥の痛みの主要な指標である発声の強度と数を減少させた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計31件（うち査読付論文 29件 / うち国際共著 27件 / うちオープンアクセス 29件）

1. 著者名 Khan Md. Sarikul, Nabeka Hiroaki, Islam Farzana, Shimokawa Tetsuya, Saito Shouichiro, Tachibana Tetsuya, Matsuda Seiji	4. 巻 58
2. 論文標題 Suppression of GABAergic transmission in the spinal dorsal horn induces pain-related behaviour in a chicken model of spina bifida	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Folia Neuropathologica	6. 最初と最後の頁 151 ~ 165
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5114/fn.2020.96800	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 Khan Md Sakirul Islam, Nabeka Hiroaki, Akbar Sheikh Mohammad Fazle, Al Mahtab Mamun, Shimokawa Tetsuya, Islam Farzana, Matsuda Seiji	4. 巻 10
2. 論文標題 Risk of congenital birth defects during COVID-19 pandemic: Draw attention to the physicians and policymakers	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Global Health	6. 最初と最後の頁 1 ~ 4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7189/jogh.10.020378	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 Islam F, Khan MSI, Nabeka H, Saito S, Shimokawa T, Yamamiya K, Matsuda S	4. 巻 35
2. 論文標題 Age- and sex-associated changes in prosaposin and its receptors in the lacrimal glands of rats	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Histology and Histopathology	6. 最初と最後の頁 69 ~ 81
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14670/HH-18-137	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 Hiroaki N, Hui-ling G, Li X, Li C, Wakisaka H, Kunihiro J, Unuma K, Taniguchi M, Nakabayashi Y, Khan MSI, Shimokawa T, Islam F, Saito S, Hamada F, Kobayashi N, Matsuda S	4. 巻 5
2. 論文標題 Prosaposin and Its Receptors, GRP37 and GPR37L1, Protects Neurons Against In Vivo Neuropathological Disorders	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 On J Neur & Br Disord	6. 最初と最後の頁 414 ~ 418
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.32474/OJNBD.2020.05.000202	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 Kunihiro Joji, Nabeka Hiroaki, Wakisaka Hiroyuki, Unuma Kana, Khan Md. Sakirul Islam, Shimokawa Tetsuya, Islam Farzana, Doihara Takuya, Yamamiya Kimiko, Saito Shouichiro, Hamada Fumihiko, Matsuda Seiji	4. 巻 15
2. 論文標題 Prosaposin and its receptors GRP37 and GPR37L1 show increased immunoreactivity in the facial nucleus following facial nerve transection	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 0241315 ~ 0241315
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0241315	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 Tachibana T., Nakatani A., Islam Khan M.S., Makino R., Cline M.A.	4. 巻 72
2. 論文標題 Behavioral and physiological responses to intraperitoneal injection of zymosan in chicks	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Domestic Animal Endocrinology	6. 最初と最後の頁 106471 ~ 106471
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.domaniend.2020.106471	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 Tachibana T., Takeda K., Khan M. S. I., Makino R., Cline M. A.	4. 巻 61
2. 論文標題 Effects of toll-like receptor-7 agonists on feeding behaviour, voluntary activity, cloacal temperature and crop emptying in chicks	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 British Poultry Science	6. 最初と最後の頁 303 ~ 310
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/00071668.2020.1720907	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 Rahman Salimur, Al Mahtab Mamun, Akbar Sheikh MF, Khan Md Sakirul I, Haque Md Nazmul, Das Dulal C, Mohammad Noor-E-Alam Sheikh	4. 巻 10
2. 論文標題 Effect of Granulocyte Colony-stimulating Factor and Erythropoietin on Patients with Acute-on-chronic Liver Failure	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Euroasian Journal of Hepato-Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 64 ~ 67
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5005/jp-journals-10018-1330	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 Islam MA, Mazumder MA, Huq AKMF, Al Mahtab M, Khan MSI, Akbar SMF	4. 巻 10
2. 論文標題 Extraordinary Survival Benefits of Severe and Critical Patients with COVID-19 by Immune Modulators: The Outcome of a Clinical Trial in Bangladesh	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Euroasian Journal of Hepato-Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 68 ~ 75
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5005/jp-journals-10018-1327	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 Khan Md. Saiful Islam, Khan Md. Sakirul Islam, Debnath Chitto Ranjan, Nath Progga Nanda, Mahtab Mamun Al, Nabeka Hiroaki, Matsuda Seiji, Akbar Sheikh Mohammad Fazle	4. 巻 56
2. 論文標題 Ivermectin Treatment May Improve the Prognosis of Patients With COVID-19	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Archivos de Bronconeumolog?a	6. 最初と最後の頁 828 ~ 830
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.arbres.2020.08.007	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 Azizul Islam Md, Faizul Huq AKM, Rahman Azizur, Sakirul Islam Khan Md, Al Mahtab Mamun, Mohammad Fazle Akbar Sheikh	4. 巻 4
2. 論文標題 An Observational Study Regarding Usage of Favipiravir for COVID-19 Therapy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Acta Scientific Medical Sciences	6. 最初と最後の頁 60 ~ 65
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.31080/ASMS.2020.04.0771	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 Raihan Ruksana, Akbar Sheikh Mohammad Fazle, Al Mahtab Mamun, Khan Md. Sakirul Islam, Tabassum Shahina, Tee Kok Keng, Mohamed Rosmawati Binti	4. 巻 33
2. 論文標題 Increased Proinflammatory Cytokine Production by Chronic Hepatitis B Patients with Mutant Hepatitis B Virus: Plausible Mechanisms Underlying Severe Liver Diseases in These Patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Viral Immunology	6. 最初と最後の頁 530 ~ 534
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/vim.2019.0198	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 Bhuyan MA, Al Mahtab M, Ashab E, Haque MJ, Hoque SMM, Faizul Huq AKM, Islam MA, Choudhury N, Alia RA, Mahtab M, Khan MSI, Akbar SMF	4. 巻 10
2. 論文標題 Treatment of COVID-19 Patients at a Medical College Hospital in Bangladesh	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Euroasian Journal of Hepato-Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 27 ~ 30
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5005/jp-journals-10018-1317	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 Al Mahtab Mamun, Akbar Sheikh MF, Khan Md Sakirul I, Roy Partho P	4. 巻 10
2. 論文標題 Nobel Prize for the Discovery of Hepatitis B and C: A Brief History in Time	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Euroasian Journal of Hepato-Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 98 ~ 100
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5005/jp-journals-10018-1328	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 Al Mahtab Mamun, Lutful Moben Ahmed, Abdur Rahim Md, Ashrafal Alam Md, Ahmad Khondaker Faiz, Mohammad Noor-E-Alam Sheikh, Sakirul Islam Khan Md, Zahurul Huq Md, Mahtab Musarrat, Mohammad Fazle Akbar Sheikh	4. 巻 4
2. 論文標題 Evaluation of Route of Administration (Via Portal Vein) for Assessing the Role of Stem Cell Therapy in Cirrhosis of Liver	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Acta Scientific Medical Sciences	6. 最初と最後の頁 27 ~ 31
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.31080/ASMS.2020.04.0763	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 Al Mahtab Mamun, Huq Faizul, Alam Sheikh Mohammad N, Das Dulal C, Uddin Mohammad H, Islam Sunan B, Mahtab Musarrat, Khan Mohammad S. I., Rahman Zakiur, Akbar Sheikh M. F.	4. 巻 9
2. 論文標題 Tele-education for hepatology residents in Bangladesh during the Covid-19 pandemic	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Family Medicine and Primary Care	6. 最初と最後の頁 4476 ~ 4476
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4103/jfmpc.jfmpc_1001_20	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 Mohammad Fazle Akbar Sheikh, Al Mahtab Mamun, Sakirul Islam Khan Md, Shrestha Ananta, Singh SP, Ozkan Hasan	4. 巻 4
2. 論文標題 COVID-19: Containment Strategy and Related Complexities in Developing Countries; New Normal and New World Order	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Acta Scientific Medical Sciences	6. 最初と最後の頁 80 ~ 89
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.31080/ASMS.2020.04.0720	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 Faizul Huq AKM, Al Mahtab M, Choudhury N, Alia RA, Uddin MH, Mahtab M, Khan MSI, Rahman Z, Akbar SMF	4. 巻 9
2. 論文標題 Healthcare for non-Covid-19 liver disease patients during the Covid-19 pandemic in Bangladesh: Current trend and future implications	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Family Medicine and Primary Care	6. 最初と最後の頁 4499 ~ 4499
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4103/jfmpc.jfmpc_964_20	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 Tachibana T., Ishimaru Y., Takeda K., Khan M. S. I., Makino R., Cline M. A.	4. 巻 60
2. 論文標題 Physiological responses to central and peripheral injection of polyinosinic-polycytidylic acid in chicks	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 British Poultry Science	6. 最初と最後の頁 64 ~ 70
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/00071668.2018.1547361	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 Al Mahtab Mamun, Alam Mohammad Ashrafu, Noor-E-Alam Sheikh Mohammad, Rahim Md Abdur, Khondaker Faiz Ahmad, Moben Ahmed Lutful, Ghosh Jhumur, Khan Md Sakirul Islam	4. 巻 9
2. 論文標題 Treatment by Transarterial Chemoembolization and Sorafenib for Hepatocellular Carcinoma vs Advanced Hepatocellular Carcinoma in Bangladesh: A Real-life Situation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Euroasian Journal of Hepato-Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 63 ~ 66
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5005/jp-journals-10018-1300	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 Tachibana Tetsuya, Ueoka Wataru, Khan Md. Sakirul Islam, Makino Ryosuke, Cline Mark A.	4. 巻 66
2. 論文標題 Compound 48/80 reduces the crop-emptying rate, likely through a histamine-associated pathway in chicks	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Domestic Animal Endocrinology	6. 最初と最後の頁 57 ~ 63
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.domaniend.2018.10.001	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 Mahtab Mamun AI, Tabassum Shahina, Nesa Afzalun, Jahan Munira, Khan Md. Sakirul Islam, Akbar Sheikh Mohammad Fazle	4. 巻 45
2. 論文標題 A new therapeutic option for chronic hepatitis B: Reduced dose and shorter duration of a combination therapy with pegylated interferon and entecavir	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Bangladesh Medical Research Council Bulletin	6. 最初と最後の頁 143 ~ 148
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3329/bmrcb.v45i3.44643	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 AI Mahtab Mamun, Akbar Sheikh MF, Khan Md Sakirul Islam, Choudhury Nuzhat, Quraishi Shamshad B, Atiqullah AKM	4. 巻 9
2. 論文標題 High Prevalence of Wilson's Diseases with Low Prevalence of Kayser-Fleischer Rings among Patients with Cryptogenic Chronic Liver Diseases in Bangladesh	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Euroasian Journal of Hepato-Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 67 ~ 70
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5005/jp-journals-10018-1299	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 Tachibana Tetsuya, Hirai Misaki, Tomita Asumi, Ishimaru Yoko, Khan Md. Sakirul Islam, Makino Ryosuke, Cline Mark A.	4. 巻 211
2. 論文標題 Physiological responses to central and peripheral injections of compound 48/80 and histamine in chicks	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Physiology & Behavior	6. 最初と最後の頁 112681 ~ 112681
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.physbeh.2019.112681	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 Islam Farzana, Khan Md. Sakirul Islam, Nabeka Hiroaki, Saito Shouichiro, Li Xuan, Shimokawa Tetsuya, Yamamiya Kimiko, Kobayashi Naoto, Matsuda Seiji	4. 巻 373
2. 論文標題 Prosaposin and its receptors are differentially expressed in the salivary glands of male and female rats	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell and Tissue Research	6. 最初と最後の頁 439 ~ 457
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00441-018-2835-9	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 Tachibana Tetsuya, Ishimaru Yoko, Makino Ryosuke, Khan Sakirul Islam, Cline Mark A.	4. 巻 194
2. 論文標題 Effect of central injection of tumor-necrosis factor-like cytokine 1A and interferons on food intake in chicks	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Physiology & Behavior	6. 最初と最後の頁 199 ~ 204
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.physbeh.2018.05.015	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 Al-Mahtab M, Akbar SMF, Begum M, Islam MA, Rahim MA, Noor-E-Alam SM, Alam MA, Khondaker FA, Moben AL, Mohsena M, Khan MSI, Huq MZ, Munshi S, Hoque A, Haque SA	4. 巻 8
2. 論文標題 Stem Cell Therapy for Cirrhosis of Liver in Bangladesh: Specific Design Compatible for Developing Country	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Euroasian Journal of Hepato-Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 121 ~ 125
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5005/jp-journals-10018-1277	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 Tachibana Tetsuya, Nakai Yasua, Makino Ryosuke, Khan Md. Sakirul Islam, Cline Mark A.	4. 巻 137
2. 論文標題 Physiological response to central and peripheral injection of prostaglandin D2 in chicks	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Prostaglandins & Other Lipid Mediators	6. 最初と最後の頁 46 ~ 51
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.prostaglandins.2018.06.002	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 Mohammad Fazle Akbar Sheikh, Khan Sakirul I, Al-Mahtab, Mamun	4. 巻 8
2. 論文標題 Nature of Host Immunity during Hepatitis B Virus Infection and designing Immune Therapy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Euroasian Journal of Hepato-Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 42 ~ 46
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5005/jp-journals-10018-1256	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 Tachibana T., Kadomoto Y., Khan M.S.I., Makino R., Cline M.A.	4. 巻 64
2. 論文標題 Effect of l -tryptophan and its metabolites on food passage from the crop in chicks	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Domestic Animal Endocrinology	6. 最初と最後の頁 59 ~ 65
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.domaniend.2018.03.001	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 Akbar SMF, Al-Mahtab M, Khan MSI	4. 巻 8
2. 論文標題 Therapeutic Options for Chronic Hepatitis B: Present Status and Future Projections	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Acta Scientific Medical Sciences	6. 最初と最後の頁 27 ~ 30
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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

〔学会発表〕 計9件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 Md. Sakirul Islam Khan, Hiroaki Nabeka, Farzana Islam, Tetsuya Shimokawa, Kimiko Yamamiya, Takuya Doihara, Seiji Matsuda
2. 発表標題 Prosaposin derived 18-mer peptide enables in ovo regeneration of neuroal tube defects.
3. 学会等名 第125回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名	Md. Sakirul Islam Khan, Hiroaki Nabeka, Farzana Islam, Tetsuya Shimokawa, Takuya Doihara, Kimiko Yamamiya, Seiji Matsuda
2. 発表標題	Prosaposin derived 18-mer peptide promotes neural tube regeneration in a chicken model of spina bifida aperta
3. 学会等名	第124回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年	2019年～2020年

1. 発表者名	Khan MSI, Nabeka H, Islam F, Shimokawa T, Yamamiya K, Doihara T, Matsuda S.
2. 発表標題	Prosaposin derived 18-mer peptide promotes neural tube regeneration in a chicken model of spina bifida aperta.
3. 学会等名	第124回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	Islam F, Khan MSI, Nabeka H, Shimokawa T, Yamamiya K, Doihara T, Matsuda S.
2. 発表標題	Age- and sex-related alteration of prosaposin and its receptors in the lacrimal glands of rats.
3. 学会等名	第124回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	下川哲哉、鍋加浩明、Khan MSI、土居原拓也、脇坂浩之、小林直人、松田正司
2. 発表標題	ラット卵管におけるプロサポシンとプロサポシン受容体の分布
3. 学会等名	第124回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年	2019年

1. 発表者名 鍋加浩明、土居原拓也、Khan MSI、下川哲哉、小林直人、川合克久、荒木伸一、松田正司
2. 発表標題 培養細胞における神経栄養因子プロサポシン細胞内動態
3. 学会等名 第124回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yamamiya K, Li X, Nabeka H, Shimokawa T, Khan MSI, Doihara T, Saito S, Hamada F, Matsuda S, Kobayashi
2. 発表標題 Function of prosaposin in the testis.
3. 学会等名 第124回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Khan MSI, 鍋加浩明、Islam F, 下川哲哉、山宮公子、土居原拓也、松田正司
2. 発表標題 Therapeutic implication of an 18-mer peptide derived from prosaposin in a chicken model of neural tube defects.
3. 学会等名 日本解剖学会第73回中国・四国支部学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Khan MSI, Sato T, Nabeka H, Islam F, Shimokawa T, Xuan L, Doihara T, Yamamiya K, Imamura T, Matsuda S.
2. 発表標題 Reduction of inhibitory transmissions in the spinal dorsal horn confers pain-like neurological complications in a chicken model of spina bifida.
3. 学会等名 第123回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔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	鍋加 浩明 (Nabeka Hiroaki) (60581098)	愛媛大学・医学系研究科・准教授 (16301)	

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
---------	---------