

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 6 月 11 日現在

機関番号：17501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K09324

研究課題名(和文) 成長因子プロサポシンによる哺乳類二分脊椎モデルでの治療

研究課題名(英文) Treatment with growth factor prosaposin in a mammalian model of spina bifida

研究代表者

カーン シャキル (KHAN, SAKIRUL)

大分大学・グローバル感染症研究センター・講師

研究者番号：70746867

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：二分脊椎症(SBA)は胎児・小児の死亡や神経障害を引き起こすが、有効な治療薬は無い。本研究では、SBAニワトリモデルにおけるプロサポシン由来18-merペプチド(PS18)の治療メカニズムの解明、さらにSBA哺乳類モデルにおけるPS18の治療効果評価を目的とした。治療メカニズムについては、PS18の羊膜内治療がSBA誘発性脊髄損傷に対する保護効果を示し神経機能を回復することが明らかとなった。哺乳類の先天性SBAモデルの作出のため妊娠マウスにジカウイルス(ZIKV)を接種したが、胎児にSBAのような奇形は認められなかった。一方で胎児の成熟不良、頭蓋骨萎縮及び脳損傷が生じることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は二分脊椎症(SBA)哺乳類モデルにおけるプロサポシン由来18merペプチド(PS18)の治療効果を評価する研究である。ジカウイルス(ZIKV)は神経管欠損関連の先天性奇形を引き起こすことから、本研究ではZIKV先天性感染によるSBAマウスモデルの作出を目指した。結果としてSBAのような奇形は認められなかったが、ZIKV感染によって胎児が発育不良となり脳組織障害が生じた。このことから、本モデルは、ZIKVの胎児における発病メカニズム研究への応用が期待される。また、ニワトリモデルではPS18が神経保護効果を示したことから、脊髄損傷等に対する治療効果が認められれば社会的意義は極めて大きい。

研究成果の概要(英文)：Currently, no effective therapeutics are available for spina bifida aperta (SBA) that causes fetal and pediatric deaths or lifelong neurological disabilities. The applicant confirmed the therapeutic potential of prosaposin-derived 18-mer peptide (PS18) in a chicken model of SBA. In fact, the intra-amniotic treatment with PS18 had a protective effect against SBA-induced secondary spinal injuries and rescued neurological function. Thus, PS18 may be useful for treating SBA-induced or other nervous system injuries. To confirm it in mammalian models, this study attempted to develop SBA in mice by congenital Zika virus (ZIKV) infection, as ZIKV causes various birth defects. ZIKAV was inoculated to pregnant mice, and the fetuses were checked to assess the development of SBA. Although no fetus showed SBA-like malformation after being congenital challenged with ZIKV, this study found that ZIKV infection caused smaller body and skull size and damage in the brain of fetuses.

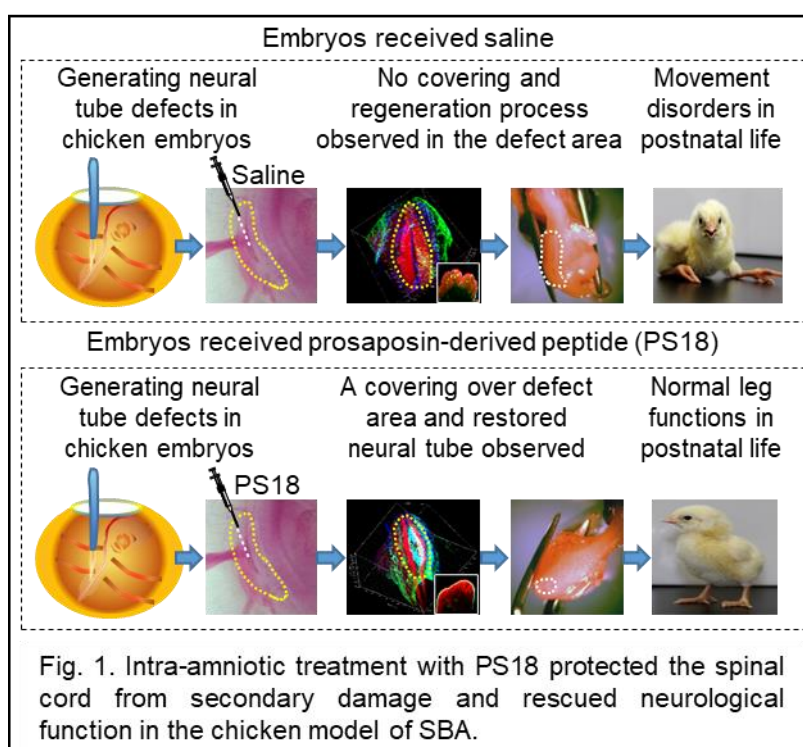
研究分野：神経科学 (Neuroscience)

キーワード：Spina Bifida Aperta Chicken model Mammalian model Prosaposin Neurotrophic factor Therapeutic potentiality

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。

1. 研究開始当初の背景

Spina bifida aperta (SBA), a severe type of neural tube defect (NTD), develops within six weeks of pregnancy in humans and causes damage to the developing spinal cord. SBA occurs in approximately 1 in every 1,000 births worldwide and is the leading cause of fetal and pediatric deaths or lifelong neurological disabilities (Copp et al., *Prog. Neurobiol.*, 1990; Hafez et al., *Neurosurgery*, 1990; Zaganjor et al., *PloS one*, 2016). Technical difficulties associated with the small fetus, the fragility of fetal tissue, and the health condition of pregnant women limit prenatal treatment intervention for the fetus with SBA (Tulipan et al., *Pediatr. Neurosurg.*, 1999; Adzick, *Semin. Pediatr. Surg.*, 2013). Thus, intra-amniotic delivery of therapeutic molecules during early embryogenesis is an effective alternative to treating SBA. With these realities, we assessed the intra-amniotic therapeutic potential of prosaposin-derived 18-mer peptide (PS18), a potential neurotrophic factor, in a chicken model of SBA that mimics the leg dysfunctions observed in humans with SBA. Results revealed that intra-amniotic treatment with PS18 protected the spinal cord from secondary damage and rescued neurological function in SBA chicks (Fig. 1). In fact, PS18 promoted the formation of a neuroectodermal covering over the defective neural tube within 24 hours after treatment, enhanced the regeneration/restoration process in the developing spinal cord. PS18 reduced the SBA wound by the first trimester of the embryonic period and almost completely formed the spinal cord. As a result, SBA chicks receiving intra-amniotic PS18 during early embryogenesis exhibited relatively normal walking and sensorimotor responses, reduced pain-associated behavior, and improved bladder and bowel movements postnatal life. The applicant published these findings as the first author in a reputed international peer-reviewed journal (Khan et al., *iScience*, 2023).



Although PS18 showed promising results in the chicken model of SBA, the underlying therapeutic mechanisms of this growth factor are yet to be fully explored. Also, it is essential to confirm the findings of the chicken model in mammalian SBA models for clinical application. In this regard, we first attempted to develop an SBA rodent model by congenital viral infection, as many viruses cause NTD-induced birth defects in humans (Rasmussen et al., N Engl J Med., 2016; Khan et al., J Glob Health., 2020). Also, studies were conducted to explore the underlying therapeutic mechanisms of PS18 using the chicken model of SBA.

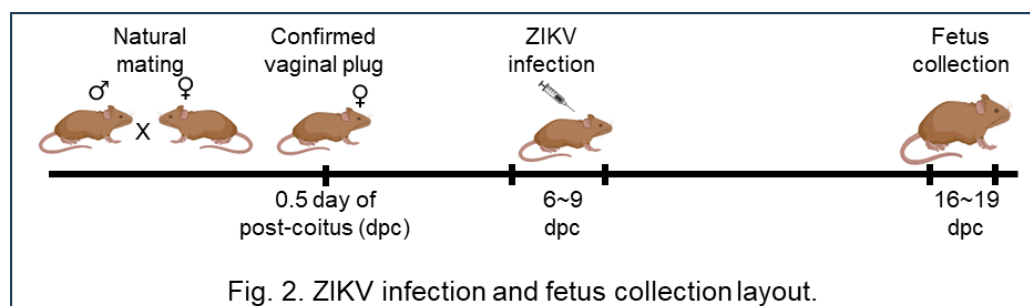
## 2. 研究の目的

This study aimed to develop SBA in mice by congenital Zika virus (ZIKV) infection to assess the therapeutic potential of PS18 in a mammalian model, as ZIKV causes various NTD-induced birth defects. At the same time, to explore the therapeutic mechanism of PS18, the activities of inhibitory and excitatory neurotransmitters and apoptosis were examined in the spinal cord of SBA chicks.

## 3. 研究の方法

### (1) Assess the effect of *ZIKV infection on developing SBA in mice*

As ZIKV causes various NTD-related birth defects in humans (Rasmussen et al., N Engl J Med., 2016), we aimed to develop ZIKV-induced SBA in mice. In this regard, 8-10 weeks old STAT1 knockout mice were used because they were highly sensitive to ZIKV. The ZIKV infection and fetus collection procedures are described in Fig. 2.



Timing of breeding was determined in mice by identifying vaginal plugs, which signified 0.5 days post-coitus (dpc). At 6~9 dpc, pregnant mice were injected subcutaneously in the neck region with Asian-lineage ZIKV (PRVABC59;  $1 \times 10^4$  PFU in 200  $\mu$ L PBS). At 16~19 dpc, the fetuses were collected to assess the development of SBA and other congenital malformations.

### (2) *Explore the neuroprotective mechanism of PS18 using the chicken model of SBA*

Since excitotoxicity- and apoptosis-induced reduction of inhibitory neurotransmission and loss of spinal cord neurons are associated with leg dysfunctions in SBA chicks (Khan et al., Dis. Model. Mech., 2017; Khan et al., Folia Neuropathol., 2020), we evaluated whether PS18 corrected the activities of acetylcholine synthesis, choline acetyltransferase (ChAT; a marker of excitatory transmission) and  $\gamma$ -aminobutyric acid

(GABA) and GABA synthesis, glutamic acid decarboxylase 67 (GAD67) (markers of inhibitory transmissions), and caspase 3 (a marker of apoptosis) in the motor neuron pool area of the spinal cord.

#### 4. 研究成果

##### (1) *ZIKV infection caused various congenital malformations in mouse fetuses*

ZIKV was challenged to STAT1 knockout pregnant mice at 6~9 dpc (1~3 days before the formation of the neural tube in the fetus). The fetuses were collected and assessed for congenital defects on 16~19 dpc. After ZIKV was challenged, the mice exhibited signs of illness (less food intake, weight loss, lethargy, and a hunched posture), indicating that ZIKV successfully infected the STAT1 pregnant mice. Various malformations were observed in fetuses collected from ZIKV-infected mice. Notably, compared to the control group, fetuses collected from ZIKV-infected mice had smaller body sizes and reduced skull size (Fig. 3a). Defects or malformations were observed in other body parts, particularly the lower limb region. Death or serious defects in the brain were also observed in some fetuses, particularly when the ZIKV was injected in mice during early pregnancy (6~7 dpc) (Fig. 3b). However, no fetus was found with SBA-like malformation after being congenital challenged with ZIKV.

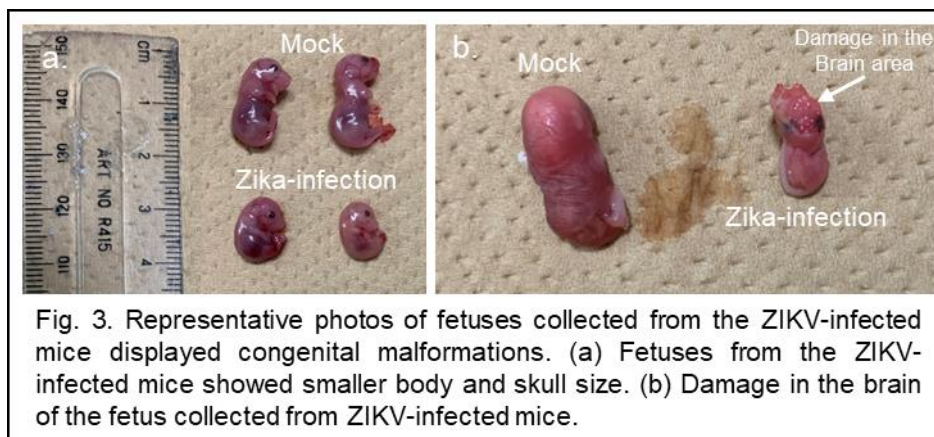
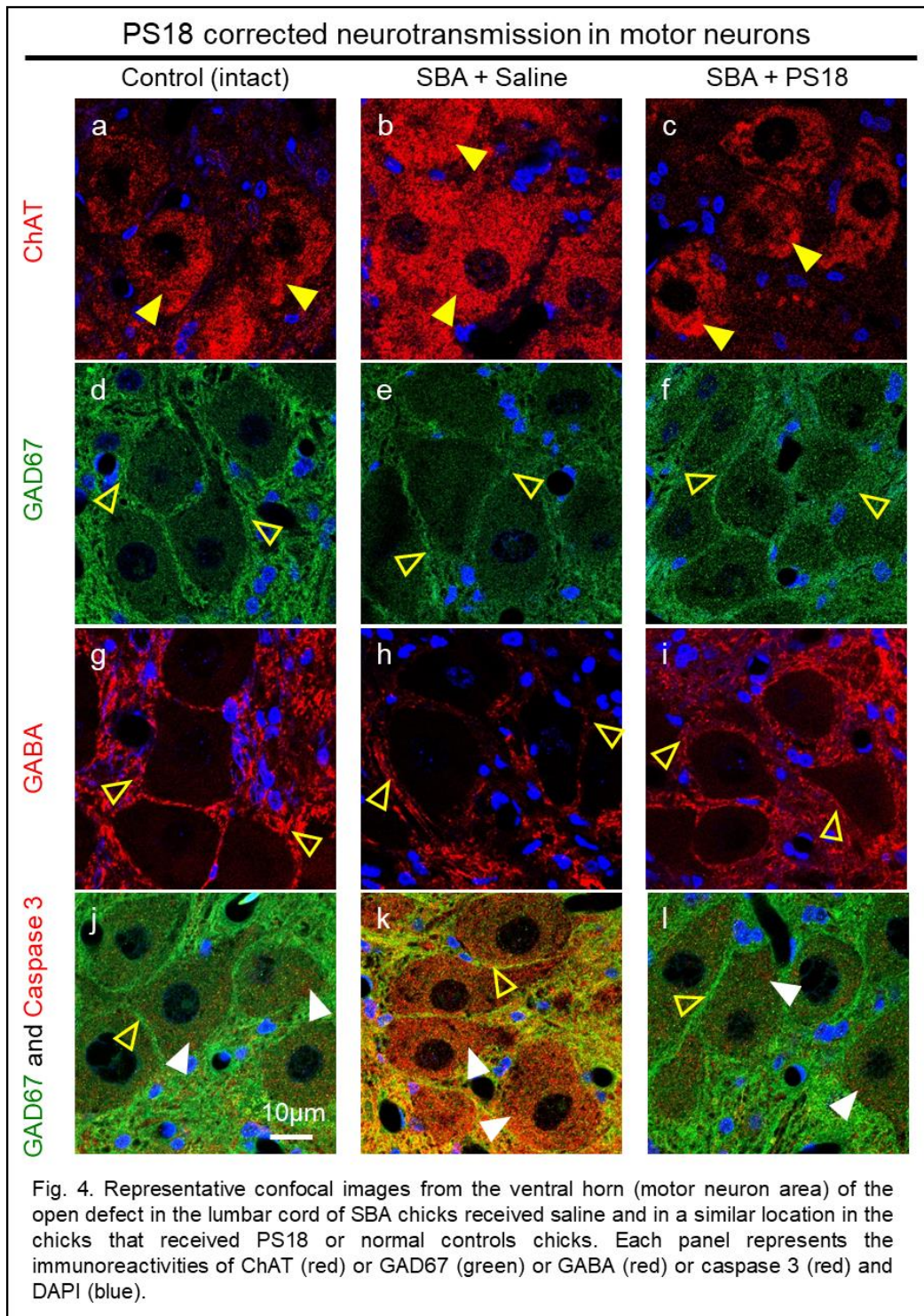


Fig. 3. Representative photos of fetuses collected from the ZIKV-infected mice displayed congenital malformations. (a) Fetuses from the ZIKV-infected mice showed smaller body and skull size. (b) Damage in the brain of the fetus collected from ZIKV-infected mice.

##### (2) *Intra-amniotic treatment with PS18 protected neurotransmission activities in the spinal cord of SBA chicks*

To clarify the effect of PS18 on the activities of ChAT (a marker of excitatory transmission) and GABA and GAD67 (markers of inhibitory transmissions), and caspase 3 (a marker of apoptosis) were examined in the motor neuron pool area of the spinal cord of 4-day-old SBA chicks (Fig. 4). The immunoreactivities of excitatory and inhibitory neurotransmissions in motor neurons differed between control (intact) chicks and SBA chicks administered saline or PS18. Stronger ChAT and weak GABA or GAD67 immunoreactivities were observed in the motor neurons of saline-administered chicks than in control chicks, whereas treatment with PS18 returned these excitatory and inhibitory transmissions almost similar to those of control chicks (Fig. 4a-i).



The activation of caspase 3 was also evident in the motor neurons of saline-administered SBA chicks, but it was minimal in PS18-received chicks (Fig. 4j–l). Also, treatment with PS18 protected the neurons in the motor neuron pool area at neonatal life (data not shown). These results indicate that intra-amniotic treatment with PS18 had a long-term protective effect against SBA-induced excitotoxicity and apoptotic processes in the spinal cord. The applicant published these findings as the first author in a reputed international peer-reviewed journal (Khan et al., *iScience*, 2023).

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計39件（うち査読付論文 39件 / うち国際共著 29件 / うちオープンアクセス 30件）

1. 著者名 Kimitsuki Kazunori, Khan Sakirul, Kaimori Ryo, Yahiro Takaaki, Saito Nobuo, Yamada Kentaro, Nakajima Nozomi, Komeno Takashi, Furuta Yosuke, Quiambao Beatriz P., Virojanapirom Phatthamon, Hemachudha Thiravat, Nishizono Akira	4. 巻 209
2. 論文標題 Implications of the antiviral drug favipiravir on rabies immunoglobulin for post-exposure prophylaxis of rabies in mice model with category III-like exposures	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Antiviral Research	6. 最初と最後の頁 105489 ~ 105489
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.antiviral.2022.105489	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 Mohammad Fazle, Aguilar Julio Cesar, Yoshida Osamu, Khan Sakirul, Gerardo Guillen Nieto, Hiasa Yoichi	4. 巻 10
2. 論文標題 Safety profile, antiviral capacity, and liver protection of a nasal therapeutic vaccine in patients with chronic hepatitis B: Five-year-follow-up outcomes after the end of treatment	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Medicine	6. 最初と最後の頁 1032531
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmed.2023.1032531	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 Akbar Sheikh Mohammad Fazle, Al Mahtab Mamun, Khan Sakirul	4. 巻 11
2. 論文標題 Cellular and Molecular Mechanisms of Pathogenic and Protective Immune Responses to SARS-CoV-2 and Implications of COVID-19 Vaccines	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Vaccines	6. 最初と最後の頁 615 ~ 615
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/vaccines11030615	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 Demetria Catalino, Kimitsuki Kazunori, Yahiro Takaaki, Saito Nobuo, Hashimoto Takehiro, Khan Sakirul, Chu Maria Yna Joyce, Manalo Daria, Mananggit Milagros, Quiambao Beatriz, Nishizono Akira	4. 巻 51
2. 論文標題 Evaluation of a real-time mobile PCR device (PCR 1100) for the detection of the rabies gene in field samples	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Tropical Medicine and Health	6. 最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s41182-023-00501-3	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 該当する

1. 著者名 Khan Sakirul, Takeuchi Akihide, Nabeka Hiroaki, Khan Farzana, Shimokawa Tetsuya, Takanezawa Sota, Saitou Takashi, Imamura Takeshi, Tachibana Tetsuya, Nishizono Akira, Hamada Fumihiko, Matsuda Seiji	4. 巻 26
2. 論文標題 Administration of prosaposin-derived neurotrophic factor to neural tube defects facilitates regeneration and restores neurological functions	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 106277 ~ 106277
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2023.106277	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 Hashimoto Takehiro, Yahiro Takaaki, Khan Sakirul, Kimitsuki Kazunori, Suzuki Masayoshi, Fujimoto Tamotsu, Tanaka Toshihiro, Saito Nobuo, Hiramatsu Kazufumi, Nishizono Akira	4. 巻 30
2. 論文標題 Seroprevalence kinetics of SARS-CoV-2 antibodies in pediatric patients visiting a hospital during COVID-19 pandemic in Japan	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal of Infection and Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 169 ~ 171
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2023.09.020	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 Yamamiya Kimiko, Li Xuan, Nabeka Hiroaki, Khan Sakirul, Khan Farzana, Wakisaka Hiroyuki, Saito Shoichiro, Hamada Fumihiko, Matsuda Seiji	4. 巻 71
2. 論文標題 Tracking of Prosaposin, a Saposin Precursor, in Rat Testis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Histochemistry & Cytochemistry	6. 最初と最後の頁 537 ~ 554
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1369/00221554231198570	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 Hashimoto Takehiro, Yahiro Takaaki, Khan Sakirul, Kimitsuki Kazunori, Hiramatsu Kazufumi, Nishizono Akira	4. 巻 29
2. 論文標題 Bacillus subtilis Bacteremia from Gastrointestinal Perforation after Natto Ingestion, Japan	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Emerging Infectious Diseases	6. 最初と最後の頁 2171-2172
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3201/eid2910.230084	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, Okuyama Hirofumi, Takahashi Maki, Khan Sakirul, Makino Ryosuke, Cline Mark A.	4. 巻 272
2. 論文標題 Possible role of corticosterone on behavioral, physiological, and immune responses in chicks	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Physiology & Behavior	6. 最初と最後の頁 114357 ~ 114357
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.physbeh.2023.114357	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 Takahashi Maki, Senga Akira, Teraoka Kei, Khan Sakirul, Makino Ryosuke, Cline Mark A., Tachibana Tetsuya	4. 巻 60
2. 論文標題 D-Galactosamine Causes Liver Injury Synergistically with Lipopolysaccharide but not Zymosan in Chicks	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Journal of Poultry Science	6. 最初と最後の頁 n/a ~ n/a
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2141/jpsa.2023031	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 Takahashi Maki, Khan Sakirul, Cline Mark A., Tachibana Tetsuya	4. 巻 289
2. 論文標題 Possible role of neuropeptide Y on zymosan- and lipopolysaccharide-induced change in gastrointestinal feed passage via the medulla oblongata in chicks	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology	6. 最初と最後の頁 111565 ~ 111565
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cbpa.2023.111565	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 Akbar Sheikh Mohammad Fazle, Khan Sakirul, Mahtab Musarrat, Mahtab Mamun Al, Yahiro Takaaki, Arafat Shohael Mahmud, Sarker Mohammad Abdus Sattar, Podder Provat Kumar, Hossain Mohammad Shawkat, Khandokar Faiz Ahmad, Hassan Mohammad Rashedul, Rahim Md Abdur, Ashraf Muhammad Ali, Rony Rajib Saha, Nishizono Akira	4. 巻 13
2. 論文標題 Recent Dengue Infection in Bangladesh: A Seasonal Endemic Progressing to Year-long Serious Health Concern	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Euroasian journal of hepato-gastroenterology	6. 最初と最後の頁 145 ~ 151
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5005/jp-journals-10018-1408	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 Farzana, Khan Sakirul, Nabeka Hiroaki, Mimuro Hitomi, Nishizono Akira, Hamada Fumihiko, Matsuda Seiji	4. 巻 395
2. 論文標題 Neurotoxic stimulation alters prosaposin levels in the salivary systems of rats	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cell and Tissue Research	6. 最初と最後の頁 159 ~ 169
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00441-023-03847-6	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 Akbar Sheikh Mohammad Fazle, Mahtab Mamun Al, Khan Sakirul, Yoshida Osamu, Hiasa Yoichi	4. 巻 10
2. 論文標題 Development of Therapeutic Vaccine for Chronic Hepatitis B: Concept, Cellular and Molecular Events, Design, Limitation, and Future Projection	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Vaccines	6. 最初と最後の頁 1644 ~ 1644
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/vaccines10101644	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 Debnath Chitto Ranjan, Khan Md Saiful Islam, Khan Md Sakirul Islam, Nath Proggananda, Majumder Lakshmi Narayan, Monowar Md. Sayem, Khan Monalisa, Islam Farzana, Nabeka Hiroaki, Shimokawa Tetsuya, Matsuda Seiji, Mahtab Mamun Al, Akbar Sheikh Mohammad Fazle	4. 巻 16
2. 論文標題 A comprehensive design for prevention and management of COVID-19 in a tertiary medical institution in Bangladesh	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Infection in Developing Countries	6. 最初と最後の頁 1252 ~ 1257
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3855/jidc.13729	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 Sakirul, Akbar Sheikh Mohammad Fazle, Yahiro Takaaki, Mahtab Mamun Al, Kimitsuki Kazunori, Hashimoto Takehiro, Nishizono Akira	4. 巻 19
2. 論文標題 Dengue Infections during COVID-19 Period: Reflection of Reality or Elusive Data Due to Effect of Pandemic	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Environmental Research and Public Health	6. 最初と最後の頁 10768 ~ 10768
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijerph191710768	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 Sakirul, Akbar Sheikh Mohammad Fazle, Yahiro Takaaki, Al Mahtab Mamun, Kimitsuki Kazunori, Nishizono Akira	4. 巻 12
2. 論文標題 Unprecedented rise of monkeypox in Europe and America: Are Asian countries ready for a new outbreak during the ongoing COVID-19 pandemic?	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Global Health	6. 最初と最後の頁 3066
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7189/jogh.12.03066	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 Sakirul, Akbar Sheikh Mohammad Fazle, Nishizono Akira	4. 巻 4
2. 論文標題 Co-existence of a pandemic (SARS-CoV-2) and an epidemic (Dengue virus) at some focal points in Southeast Asia: Pathogenic importance, preparedness, and strategy of tackling	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Lancet Regional Health - Southeast Asia	6. 最初と最後の頁 100046 ~ 100046
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lansea.2022.100046	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, Nakatani Ai, Khan Sakirul, Makino Ryosuke, Cline Mark A.	4. 巻 273
2. 論文標題 Effect of lithium chloride on food intake, cloacal temperature, voluntary activity, and crop-emptying rate in chicks	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology	6. 最初と最後の頁 111284 ~ 111284
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cbpa.2022.111284	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 Tachibana Tetsuya, Asaka Tadaki, Khan Sakirul, Makino Ryosuke, Cline Mark A.	4. 巻 328
2. 論文標題 Effect of ornithokinin on feeding behavior, cloacal temperature, voluntary activity and crop emptying rate in chicks	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 General and Comparative Endocrinology	6. 最初と最後の頁 114101 ~ 114101
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ygcen.2022.114101	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 Akbar Sheikh Mohammad Fazle, Al Mahtab Mamun, Khan Sakirul, Yoshida Osamu, Aguilar Julio Cesar, Gerardo Guillen Nieto, Hiasa Yoichi	4. 巻 10
2. 論文標題 Innovative Therapies Targeting the Virus and the Host for Treating Chronic Hepatitis B Virus Infection: From Bench to Bedside	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Vaccines	6. 最初と最後の頁 746 ~ 746
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/vaccines10050746	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 Takahashi Maki, Sengan Akira, Khan Sakirul, Makino Ryosuke, Cline Mark A., Tachibana Tetsuya	4. 巻 251
2. 論文標題 Effect of sodium nitroprusside on feeding behavior, voluntary activity, and cloacal temperature in chicks	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Physiology & Behavior	6. 最初と最後の頁 113805 ~ 113805
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.physbeh.2022.113805	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 Tachibana Tetsuya, Takahashi Maki, Khan Sakirul, Makino Ryosuke, Cline Mark A.	4. 巻 269
2. 論文標題 Poly I:C and R848 facilitate nitric oxide production via inducible nitric oxide synthase in chicks	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology	6. 最初と最後の頁 111211 ~ 111211
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cbpa.2022.111211	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 Akbar Sheikh Mohammad Fazle, AL-Mahtab Mamun, Khan Sakirul, Yoshida Osamu, Hiasa Yoichi	4. 巻 2
2. 論文標題 "Elimination of Hepatitis by 2030": Present Realities and Future Projections	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Infectious Diseases & Immunity	6. 最初と最後の頁 3 ~ 8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/ID9.0000000000000028	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 Shimokawa T, Nabeka H, Khan MSI, Yamamiya T, Doihara T, Kobayashi N, Wakisaka H, Matsuda S	4. 巻 383
2. 論文標題 Prosaposin in the rat oviductal epithelial cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell and Tissue Research	6. 最初と最後の頁 1191 ~ 1202
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00441-020-03339-x	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 Khan MSI, Khan MSI, Debnath CR, Nath PN, Mahtab MA, Nabeka H, Matsuda S, Akbar SMF	4. 巻 57
2. 論文標題 Reply to " Ivermectin Treatment May Improve the Prognosis of Patients With COVID-19 "	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Archivos de Bronconeumolog?a	6. 最初と最後の頁 65 ~ 66
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.arbres.2020.12.013	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 Akbar SM, Mahtab MA, Aguilar JC, Uddin MH, Khan MSI, Yoshida O, Penton E, Gerardo GN, Hiasa Y	4. 巻 11
2. 論文標題 Role of Pegylated Interferon in Patients with Chronic Liver Diseases in the Context of SARS-CoV-2 Infection	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Euroasian Journal of Hepato-Gastroenterology	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) 10.5005/jp-journals-10018-1341	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 Akbar SMF, Mahtab MA, Begum F, Hossain SAS, Sarker S, Shrestha A, Khan MSI, Yoshida O, Hiasa Y	4. 巻 9
2. 論文標題 Implications of Birth-Dose Vaccination against Hepatitis B Virus in Southeast Asia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Vaccines	6. 最初と最後の頁 374 ~ 374
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/vaccines9040374	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, Takahashi M, Takeda K, Ogino M, Khan MSI, Makino R, Cline MA	4. 巻 62
2. 論文標題 Effect of zymosan on feed passage in the digestive tract in chicks	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 British Poultry Science	6. 最初と最後の頁 414 ~ 423
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/00071668.2020.1863336	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 Tachibana T, Khan MSI, Makino R, Cline MA	4. 巻 237
2. 論文標題 Behavioral and physiological responses to peripheral injection of flagellin in chicks	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Physiology & Behavior	6. 最初と最後の頁 113433 ~ 113433
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.physbeh.2021.113433	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 Akbar SMF, Mahtab MA, Aguilar JC, Uddin MH, Khan SI, Yoshida O, Penton E, Gerardo GN, Hiasa Y	4. 巻 13
2. 論文標題 Repurposing NASVAC, a hepatitis B therapeutic vaccine, for pre- and postexposure prophylaxis of SARS-CoV-2 infection	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Antivirals & Antiretrovirals	6. 最初と最後の頁 1~7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21203/RS.3.RS-438628/V1	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 Malakar D, Mahtab MA, Manik AH, Alam SMNE, Das DC, Mamun AA, Khan MSI, Rahman Z, Rahman S, Akbar SMF	4. 巻 10
2. 論文標題 Role of tenofovir and telbivudine in treatment of hepatitis B related acute on chronic liver failure	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Family Medicine and Primary Care	6. 最初と最後の頁 2381 ~ 2381
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4103/jfmpc.jfmpc_2302_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 Manik AH, Malakar D, Noor-E-Alam SM, Mahtab MA, Das DC, Mamun AA, Khan SI, Akbar MF, Rahman Z, Rahman S	4. 巻 10
2. 論文標題 Observational study on the response of tenofovir monotherapy versus tenofovir plus telbivudine dual therapy in patients with hepatitis B virus related acute on chronic liver failure	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Family Medicine and Primary Care	6. 最初と最後の頁 2376 ~ 2376
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4103/jfmpc.jfmpc_2300_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 Hossain SMS, Mahtab MA, Das DC, Noor-E-Alam SM, Mamun AA, Khan SI, Akbar SMF, Rahman MZ, Rahman S	4. 巻 10
2. 論文標題 Comparative role of tenofovir versus entecavir for treating patients with hepatitis B virus-related acute on chronic liver failure	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Family Medicine and Primary Care	6. 最初と最後の頁 2642 ~ 2642
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4103/jfmpc.jfmpc_2299_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 Akbar Sheikh Mohammad Fazle, Al Mahtab Mamun, Cesar Aguilar Julio, Uddin Md. Helal, Khan Md. Sakirul Islam, Yoshida Osamu, Penton Eduardo, Gerardo Guillen Nieto, Hiasa Yoichi	4. 巻 2
2. 論文標題 Exploring evidence-based innovative therapy for the treatment of chronic HBV infection: experimental and clinical	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Exploration of Medicine	6. 最初と最後の頁 392~409
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.37349/emed.2021.00058	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 Taniguchi M, Nabeka H, Yamamiya K, Khan SI, Shimokawa T, Islam F, Doihara T, Wakisaka H, Kobayashi N, Hamada F, Matsuda S	4. 巻 16
2. 論文標題 The expression of prosaposin and its receptors, GRP37 and GPR37L1, are increased in the developing dorsal root ganglion	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0255958
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0255958	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 Takahashi M, Khan SI, Makino R, Cline MA, Tachibana T	4. 巻 261
2. 論文標題 Role of nitric oxide on zymosan-induced inhibition of crop emptying in chicks	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology	6. 最初と最後の頁 111057 ~ 111057
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cbpa.2021.111057	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 Khan S, Akbar SMF, Kimitsuki K, Saito N, Yahiro T, Al Mahtab M, Nishizono A	4. 巻 11
2. 論文標題 Recent downhill course of COVID-19 at Rohingya refugee camps in Bangladesh: Urgent action solicited	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Global Health	6. 最初と最後の頁 3097
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7189/jogh.11.03097	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 Akbar SMF, Al Mahtab M, Aguilar JC, Yoshida O, Khan S, Penton E, Gerardo GN, Hiasa Y	4. 巻 10
2. 論文標題 The Safety and Efficacy of a Therapeutic Vaccine for Chronic Hepatitis B: A Follow-Up Study of Phase III Clinical Trial	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Vaccines	6. 最初と最後の頁 45 ~ 45
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/vaccines10010045	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

〔学会発表〕 計13件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 Khan Sakirul, Yahiro Takaki, Kimitsuki Kazunori, Nishizono Akira
2. 発表標題 Enhanced viral replication properties of the Delta variant of SARS CoV-2 in cytoplasm and nucleus may be related to cell damage
3. 学会等名 The 70th Annual Meeting of the Japanese Society of Virology, Sendai, Miyagi, Japan
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Khan Sakirul, Yahiro Takaki, Kimitsuki Kazunori, Nishizono Akira
2. 発表標題 Characteristics of replication and pathogenicity of major variants of SARS-CoV-2 at the cellular level
3. 学会等名 Kyushu Microbiology Research Forum 2023, Kurume, Fukuoka, Japan.
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Kazunori Kimitsuki, Takaaki Yahiro, Sakirul Khan, Nobuo Saito, Kentaro Yamada, Akira Nishizono
2. 発表標題 Dynamics of host antiviral gene expression in the regional lymph nodes during the early stages of infection by different pathogenic rabies viruses.
3. 学会等名 The 70th Annual Meeting of the Japanese Society of Virology, Sendai, Miyagi, Japan
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 八尋 隆明, 小野 和真, 君付 和範, 橋本 武博, カーン シャキル, 西園 晃
2. 発表標題 Development of a simple and rapid detection for SFTSV using a mobile realtime PCR device
3. 学会等名 The 70th Annual Meeting of the Japanese Society of Virology, Sendai, Miyagi, Japan
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 君付和範、八尋隆明、カーンシャキル、齊藤信夫、山田健太郎、西園晃
2. 発表標題 狂犬病ウイルスを末梢感染させたマウスの所属リンパ節におけるトランスクリプトーム解析
3. 学会等名 Kyushu Microbiology Research Forum 2023, Kurume, Fukuoka, Japan.
4. 発表年 2023年



1. 発表者名 Khan S, Yahiro T, Kimitsuki K, Nishizono A
2. 発表標題 Focal upsurge of Dengue infection during COVID pandemic time: An analysis of the past epidemiology and projection for 2022
3. 学会等名 The 63rd Annual Meeting for the Japanese Society of Tropical Medicine
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Khan S, Yahiro T, Kimitsuki K, Nishizono A
2. 発表標題 Different pathogenesis of Delta and Omicron variants of SARS-CoV-2 in cellular level
3. 学会等名 The 63rd Annual Meeting for the Japanese Society of Tropical Medicine
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 橋哲也、高橋真紀、牧野良輔、シャキル カーン
2. 発表標題 レシキモドは誘導型一酸化窒素合成酵素の発現を誘導して一酸化窒素の産生を促す
3. 学会等名 日本家禽学会2022年度春季大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Khan S, Akbar SMF, Mahtab MA, Kimitsuki K, Saito N, Yahiro T, Nishizono A
2. 発表標題 Surge of Dengue fever during COVID-19 pandemic in Bangladesh: Similar symptoms and difficulties in diagnosis with devastating outcome
3. 学会等名 The 62nd Annual Meeting for the Japanese Society of Tropical Medicine
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Khan S, Kimitsuki K, Yamada K, Nishizono A
2. 発表標題 A novel animal model of rabies with category III bite-like injuries
3. 学会等名 Kyushu Microbial Research Forum 2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 橋哲也、山田大輝、高橋真紀、牧野良輔、シャキル カーン
2. 発表標題 細菌感染の影響を受けるニワトリヒナ脳内生理活性物質の探索
3. 学会等名 第45回日本比較内分泌学会、金沢大学（オンライン）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高橋真紀、牧野良輔、シャキル カーン、橋哲也
2. 発表標題 過剰な一酸化窒素はニワトリヒナの摂食行動および飼料のそのう通過に影響を与える
3. 学会等名 日本家禽学会2021年度秋季大会、東北大学（オンライン）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 橋哲也、牧野良輔、シャキル カーン
2. 発表標題 フラジェリンの腹腔内投与がニワトリヒナの行動および生理反応に与える影響
3. 学会等名 日本家禽学会2021年度春季大会、九州大学（オンライン）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

Researchmap ID <a href="https://researchmap.jp/MSI_KHAN">https://researchmap.jp/MSI_KHAN</a>
---

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

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