

# 私立大学研究ブランディング事業

## 平成29年度の進捗状況

学校法人番号	131052	学校法人名	帝京大学		
大学名	帝京大学				
事業名	グローバルな視点からの危機管理3カテゴリー(事故、災害、テロ)の学際的エビデンス構築				
申請タイプ	タイプB	支援期間	5年	収容定員	22948人
参画組織	大学院医学研究科・医学部・大学院薬学研究科・薬学部・医療技術学部・アジア国際感染症制御研究所・臨床研究センター・知的財産センター・医学部附属病院				
事業概要	<p>【独自の点】医療系学部・組織での3カテゴリー発災時の分析技術開発とその対応研究による危機管理エビデンスを確立し、教育への波及、情報発信を行う。【期待される成果】学際的な分析・研究により、薬毒物解析、パンデミック分析・対応策の立案が可能となり、実践的トレーニングプログラムと発災時の具体的緊急治療のシナリオを完成【将来ビジョン等】グローバルな視点からの「危機管理」の学際的エビデンス構築へと発展させる。</p>				
①事業目的	<p>近年、薬物中毒、パンデミックから細菌・ウイルステロまで、大都市における危機対応の重要性が高まっている。本事業は、オリンピック・パラリンピック開催など大規模なイベントを控える日本の首都東京において、有事に備えた危機管理対策の更なる充実が必要であるとの認識のもと、「危機管理」を研究課題として医療系学部が総力をあげて取り組み、安心・安全な社会づくりへ貢献することを目的とするものである。</p> <p>本学には医学部・薬学部・医療技術学部及び医学部附属病院があり、医療系の優れた人材輩出をめざす実学教育と共に、最先端の基礎研究及び臨床研究活動が組織的に行われている。また、本学には、アジア国際感染症制御研究所が設置され、WHO、CDC、国立感染症研究所等アジア諸国と密接な関係を持ってアジアを中心とした感染症制御に関する最先端研究も活発である。さらに、本学には抗真菌薬の前臨床的研究では我が国唯一の医真菌研究センターもあり、30年余にわたって有用な真菌株資源の保存を行うとともに世界的レベルの研究を維持している。学内のこれらの研究所及びセンターでは、海外の研究者との交流を積極的に進め、国際性の高い研究を組織的に推進している。</p> <p>本学にある医・薬・医療技術の3学部の連携を活かし、高度救命救急センターを含む災害拠点病院を核として、喫緊の大きな社会問題である「危機管理」に全学をあげて取り組むこととした。本事業においては、東京都の地域特性を考慮した身近な救急救命（薬毒物中毒事故や感染症などの疾病）に資することのみならず、NBC（核、生物、化学物質）、災害発生時のゾーニングやサイバーテロなどに対する広範囲な「危機管理」を世界的レベルで通用するものとして構築することをめざす。</p>				
②29年度の実施目標及び実施計画	<p><b>(1) 薬毒物中毒の迅速な原因究明及びその対策の実践</b></p> <p>実施目標①：危険ドラッグ（合成カンナビノイド）の網羅的なライブラリー構築および中毒原因薬毒物の定性・定量分析法および周辺システムの構築。</p> <p>実施目標②：薬剤耐性菌の病原因子の解析および新規迅速検出系の確立。</p> <p>実施目標③：細菌毒素および毒物・薬物に対するFluoroimmunosensor Quenchbody (FQ) 法を用いた新規迅速検出法の確立。</p> <p>実施計画①-1：合成カンナビノイドの多くが指定薬物であるが異性体の種類が多く、異性体によって毒性が異なるため、網羅的なライブラリーの構築を目指す。</p> <p>実施計画①-2：本事業に用いる質量分析装置（Q-Exactive システム）の納入が平成30年3月末であるため、既存の質量分析装置による薬毒物の定性、定量、並びに周辺システムの整備を行う。対象薬毒物として、急性薬毒物加算物質13品目の他、麻薬性鎮痛薬、鎮静剤、抗不安剤などの中毒を惹起する可能性のある薬毒物約40種を用いる。生体試料の前処理等の分析法についても検討する。</p> <p>実施計画②：培養細胞や動物実験で薬剤耐性が問題となるアシネトバクター・バウマニの病原因子を解析する。</p> <p>実施計画③：実験可能な細菌毒素や毒物・薬物の選定と菌株の収集、目的とする外毒素を人口遺伝子合成する。</p> <p><b>(2) 感染によるパンデミック時に対応できる病原因子の迅速究明法の実施</b></p> <p>実施目標①：感染によるパンデミック時に対応した病原因子の迅速救命法の開発。</p> <p>実施目標②：アジア諸国との連携プログラムにより各地域での遺伝子変異や薬剤耐性機構解明。</p> <p>実施計画①：アジアからの留学生・医師・研究者を招聘し、緊急時の外傷治療トレーニング。研究技術の共有と危機管理スペシャリストの養成。</p> <p>実施計画②：海外出張、招聘セミナーの実施。</p> <p>実施計画③：ウイルスカウンターでの測定のための講習会、マシンのデモ。</p> <p><b>(3) 緊急時の救急救命技術の向上に寄与する方法論の構築</b></p> <p>実施目標①：医学部および医療技術学部学生を対象とし、評価型気道管理シミュレーターによる自己学習型の授業で、十分な手技の獲得が可能かを検証する。</p> <p>実施計画①：従来のインストラクター（教員）主導型の授業と比較して、十分なパフォーマンスが期待できるかを探索する。評価型気道管理シミュレーターは、京都科学（株）を用いその評価機能を研究に用いる。学生の臨床能力獲得のための方略として、該当機器の有効性を検証する。合わせて、機器の有効使用のためのシミュレーション授業全体の設計につき検討、検証する。</p>				

<p><b>③29年度の事業成果</b></p>	<p>(1) 薬毒物中毒の迅速な原因究明及びその対策の実践について</p> <p><b>事業成果①:</b> 危険ドラッグとして知られる合成カンナビノイド類としてN-アルキル-3-アロイルインドール誘導体を網羅的に合成した。合成にあたっては、アロイル化反応を探索し、塩化ジエチルアルミニウムを用いる方法が最も効率良いことを見出した。本法を用いて芳香環上の置換基の位置やアルキル基の長さが異なる様々なN-アルキル-3-アロイルインドール誘導体を合成し、100個を超える標準サンプルをライブラリーとして保有することができた。これらの合成法についてはHeterocycles誌に速報論文 (DOI: 10.3987/COM-18-13888) として報告した。さらに、多くの位置異性体についてガスクロマトグラフィー法を用いて分析する手法を検討し、分子量が等しい位置異性体についても簡便に分析できることを明らかにした。本分析法については現在論文を作成中であり、近日中に投稿する予定である。</p> <p><b>事業成果②:</b> 既存の質量分析装置 (TSQ Quantum Ultra, Q-TRAP4500) を用いて、下記の化合物について、分析方法の予備検討を行った。乱用薬物として、麻薬および関連薬 (6品)、ベンゾジアゼピン系催眠薬 (1品)。</p> <p>その他の医薬品として、抗アレルギー薬 (3品)、抗アルツハイマー型認知症薬 (3品)、抗パーキンソン病薬 (2品)、抗うつ薬 (4品)、片頭痛治療薬 (2品)、向精神病薬 (3品)、抗てんかん薬 (2品)、麻酔薬 (2品)、抗不整脈薬 (2品)、循環器薬 (4品)、禁煙補助薬 (1品)、その他 (1品)。</p> <p>前処理法に関しては、①有機溶媒 (アセトニトリル) による除タンパク、②固相抽出 (Waters社製Oasis HLBもしくはOasis MCXを使用)、③液-液抽出 (酢酸ブチルまたはエチルを加えて、有機溶媒層を遠心濃縮) のいずれかを用いることで良好に分析可能であることを確認した。バレニクリンの定量では脳内におけるバレニクリンの中毒発生のメカニズムが血液脳関門の機能にあることが示唆された (Kurosawa T et al., J Pharm Sci 106, 2576-2582, 2017)。</p> <p><b>事業成果③:</b> 薬剤耐性菌の病原因子の解析および新規迅速検出系の確立について</p> <p>薬剤耐性菌であるアシネトバクター・バウマニ (A. baumannii) の病原性について検討し以下を学会及び論文発表した。A. baumannii とマスト細胞LAD2を共培養するとLAD2はTNF-<math>\alpha</math>、IL-8を放出した。本菌のマスト細胞への接着はCD32を介することを報告した。A. baumannii 由来リポ多糖体の脂肪細胞機能に及ぼす影響を解析し、脂肪細胞は炎症サイトカインの産生や好中球集積の促進に作用することを報告した。A. baumanniiのバイオフィーム形成に及ぼす抗菌薬のsub-MIC効果について検討し、コリスチンが増強することを報告した。A. baumanniiは感染防御機構である好中球細胞外taps (NETs) を好中球の接着を抑制することで阻害することを報告した。</p> <p><b>事業成果④:</b> 細菌毒素および毒物・薬物に対するFluoroimmunosensor Quenchbody (FQ) 法を用いた新規迅速検出法の確立について</p> <p>A群レンサ球菌の外毒素やクロストリジウム・デイフィシルのCD毒素、ジアゼパムの代謝産物に対する抗体を作製し検出プローブとするために以下を実施した。重症患者から分離される菌株の収集と外毒素GAS エステラーゼについては、SF370; 血清型M1の遺伝子配列に基づいて人工遺伝子合成を行った (外部に遺伝子合成を受託中)。この人工遺伝子をPCRで増幅し、タンパク発現ベクターに組み込んでリコンビナントタンパクを発現させ、培養、精製を経て抗原タンパクとして使用する予定である。CDのToxin A, Toxin Bのリコンビナントタンパクも同様に作成中である。</p> <p>(2) 感染によるパンデミック時に対応できる病原因子の迅速究明法の実践について</p> <p><b>事業成果①:</b> 検体輸送: 附属病院からADCへ</p> <p>現在施行中の「附属病院内のインフルエンザウイルス検出プロトコル」を参考。</p> <p><b>事業成果②:</b> ウイルスの検出の準備: 講習会とトレーニング</p> <p>【特定法の確立】と【遺伝子型測定システム構築】2システムにて確立する。</p> <p>1) ウイルスカウンター 2) 次世代シーケンサー (ADCの既存機器)</p> <p>3) 3月9日: ウイルスカウンターの解説 4) 3月19、20日: ウイルス遺伝子の解析説明会</p> <p><b>事業成果③:</b> 国際連携パンデミック対策の動向調査: 米国</p> <p>3月12-13日: NIH-NIAID: 国立アレルギー感染症研究所の動向調査。</p> <p>(3) 緊急時の救急救命技術の向上に寄与する方法論の構築について</p> <p><b>事業成果①:</b> 【医学部学生研究】平成29年度の事業計画として、医学部5年生臨床実習シミュレーション授業において14名の医学部学生を対象に測定を終了した。測定は平成30年4月に実施した。対象学生は十分な、気管挿管に関する能力を獲得することができた。また、授業前後の評価を比較することで、手技上の問題点を明確化できた。研究結果は、平成30年6月2日 (土) 第6回日本シミュレーション教育学会学術大会にて報告する。</p> <p><b>事業成果②:</b> 【救急救命士コース学生研究】医療技術学部救急救命士コース学生に関する測定も開始された。平成30年4月に、評価型気道管理シミュレーターを用い挿管手技の評価を行なった。この結果は、平成30年中に救急関連の学会にて報告する予定である。</p>												
<p><b>④29年度の自己点検・評価及び外部評価の結果</b></p>	<p>(自己点検・評価)</p> <p>本ブランディング事業は、危険薬物、パンデミックな感染症に対する危機対応として、高度救命救急センター、薬学部、感染症センターが一体化して研究を進めることに主眼を置いている。今年度は、測定系の確立を大きな課題としていたが、薬物に関してはある程度のライブラリーの作成着手もでき、感染症についても病原菌についてはターゲットを絞った研究体制が整いつつある。現在ウイルスについては、機器の到着の遅れのため進んでいないのが課題として残る。本当の意味で危機対応のためには患者情報から危険薬物などへの情報の共有化が必須であり、最終的にはEDCを用いた臨床データと薬物や感染症の統合化が必要であるが、現在のところ個人情報漏洩の恐れがあるためそこまでは踏み込んでいない。来年度は、踏み込むための条件を模索し、社会への反映に資するところとしたい。現時点では予測した範囲での十分な進捗があったと考えている。</p> <p>(外部評価)</p> <p>初年度としては、アクティブにプロジェクトが推進されているといえる。3つの課題研究は相互に関連する部分も含んでいるので、積極的な連携を実施していくことで学際的な新視点が生まれることが期待できる。危機管理は有事対応と平時対応に分かれるので内容の区分け整理が望まれる。有事対応についての病因の迅速検出-救急体制の構築は研究・教育の必要度とともに社会的ニーズも高い。初年度ということもあり、研究の準備や基礎的な検証が中心となって進められているが、次年度以降は各部署の連携と努力に期待したい。</p> <p>○外部評価委員4名に評価いただき、5段階の総合評価 (A+, A, A-, B, C) でAが2名、A-が2名であった。</p>												
<p><b>⑤29年度の補助金の使用状況</b></p>	<p>事業経費 合計90,621,957円</p> <p>【内訳】</p> <table border="0"> <tr> <td>備品 (大型)</td> <td>76,680,000円 (薬毒物解析システム)</td> <td>備品</td> <td>2,587,199円 (超低温フリーザー、冷凍冷蔵庫、等)</td> </tr> <tr> <td>消耗品</td> <td>5,360,886円 (ノートPC, 試薬、等)</td> <td>旅費</td> <td>474,910円 (米国、シミュレーション学会)</td> </tr> <tr> <td>謝金</td> <td>4,872,042円 (ハーバード特別講義謝金)</td> <td>その他</td> <td>646,920円 (講習会費、電気工事費)</td> </tr> </table>	備品 (大型)	76,680,000円 (薬毒物解析システム)	備品	2,587,199円 (超低温フリーザー、冷凍冷蔵庫、等)	消耗品	5,360,886円 (ノートPC, 試薬、等)	旅費	474,910円 (米国、シミュレーション学会)	謝金	4,872,042円 (ハーバード特別講義謝金)	その他	646,920円 (講習会費、電気工事費)
備品 (大型)	76,680,000円 (薬毒物解析システム)	備品	2,587,199円 (超低温フリーザー、冷凍冷蔵庫、等)										
消耗品	5,360,886円 (ノートPC, 試薬、等)	旅費	474,910円 (米国、シミュレーション学会)										
謝金	4,872,042円 (ハーバード特別講義謝金)	その他	646,920円 (講習会費、電気工事費)										