

私立大学研究ブランディング事業 2018年度（平成30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	3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や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>				
②30年度の実施目標及び実施計画	<p>（1）薬毒物中毒の迅速な原因究明及びその対策の実践</p> <p>目標①：患者試料から中毒原因物質を同定する方法と体制の確立およびライブラリー構築された危険ドラッグの分析法の検討。</p> <p>目標②：細菌毒素に対するFluoroimmunosensor Quenchbody (FQ) 法を用いた新規迅速検出法の確立。</p> <p>目標③：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>計画①-1：現状で規制薬物の指定を受けていないものの、将来指定される可能性の高い化合物（危険ドラッグ）について、引き続き化学合成を行い、ライブラリーを拡充する。</p> <p>計画①-2：ライブラリー構築された危険ドラッグの分析法をGC-MSおよびLC-MSを用いて検討する。</p> <p>計画①-3：中毒原因物質を同定に向け匿名の薬毒物中毒患者試料（血清）から情報を得るための準備を行う。</p> <p>計画②：劇症型A群溶連菌の毒素などのリコンビナントタンパクを抗原に抗体作成のための免疫を開始する。</p> <p>計画③：培養細胞や動物実験で薬剤耐性が問題となるアシトバクター・バウム、腸内細菌科細菌の病原因子を解析する。</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施</p> <p>目標①：検体輸送「附属病院からADCへ」のプロトコル作成</p> <p>目標②：ウイルスの検出のシステム：立ち上げ準備</p> <p>目標③：国際連携</p> <p>計画①：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>計画②：【特定法の確立】と【遺伝子型測定システム構築】の2システムを準備、ウイルスカウンターの導入準備とテスト使用実ウイルス粒子をつかって準備を開始する</p> <p>計画③：1）引き続きパンデミック対策の動向調査：米国（NIH-NIAID、他） 2）アジア諸国：これまで、共同研究してきたベトナム、フィリピンをはじめシンガポール、中国、韓国、台湾、タイ、カンボジア、ラオス、ミャンマーなどとの情報共有を推進する。必要に応じ、これら諸国のウイルスの同定や遺伝子解析にも協力する。</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</p> <p>目標①：手技を評価できる評価型気道管理シミュレーターを用いた授業を医学部学生に行い、気管挿管基本手技の修得に関する有用性を検討</p> <p>計画①：医学部5年生計27名を対象としたシミュレーション実習で評価型気道管理シミュレータ™（京都科学）を使用した。1回6、7名に対して2時間30分の授業を実施した。シミュレーターとマッキントッシュ型喉頭鏡とを用いた気管挿管トレーニングは、1人あたり約10分かけて行った。挿管に要する時間（挿管開始から気管内にチューブが入り、1回換気するまでの時間）、切歯圧（切歯にかかる圧）等のパラメーターをトレーニング前後で測定し、比較した。トレーニング後、6ポイントのリッカートスケールのアンケートを学生に行い、授業に対する理解度を調査した。</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</p> <p>成果①-1：[危険ドラッグのライブラリーの拡充]</p> <p>平成29年度に引き続き、現状で規制薬物の指定を受けていないものの将来指定される可能性の高い化合物（危険ドラッグとして知られる合成カンナビノイド類の誘導体）を網羅的に化学合成を行い、ライブラリーを拡充している。これまでに合成した化合物に加えて、リング部であるベンゼン環上の置換基及びテール部である窒素上のアルキル基の異なる誘導体について、新たに約30種類の化合物を合成した。現在進行中の分析結果を踏まえ、継続的な類縁体の合成あるいは基本構造の異なる新規化合物の合成を検討する。</p> <p>成果①-2：[ライブラリー構築された危険ドラッグの分析法の検討]</p> <p>ライブラリー構築された危険ドラッグの分析法を、逆相分配系カラムを用いた液体クロマトグラフィー・質量分析装置（Q-Exactive システム）で検討した。LCによる多成分の分離と精密質量を用いた高感度分析の組み合わせである。その</p>				

結果、現在、約110種類の位置異性体化合物を分析し、そのうち46種類のハロゲン置換基を有する位置異性体化合物群において、保持時間またはMS開裂パターンで分離できることを確認し、測定法を確立することができた。現在、論文投稿に向けて準備中である。また引き続き、残り約50種についても分析を上げる予定である。

さらに、保持時間で分離できなかった一部の化合物について、誘導体化することによる分離を検討している。パラジウム触媒を用いて、ハロゲン化合物と有機ボロン酸をカップリングさせる鈴木-宮浦カップリングを実施して、反応条件が温和で、血清中でも行える誘導体化法を検討中である。

成果①-3：[原因物質の同定解析]

匿名の薬毒物中毒患者の試料（血清）から、中毒原因物質を同定（定性）する機器分析法を確立するための準備を行った。分析装置としてはLC-MS（Q-Exactive システム、Thermo）を使用する。平成30年度は急性中毒患者で使用頻度が高い薬毒物のリストを作成した。ベンゾジアゼピン誘導体34、三環系等抗うつ薬15、ブチロフェン誘導体6、フェノチアジン誘導体14、非定型向精神薬10、抗てんかん薬4、SSRI/SNRI 4 の87種を検索できるようなデータベースを準備中である。また帝京大学倫理審査を終了し、以下の登録番号を得た（帝倫18-121号（平成30年10月16日承認）「UMIN-CTR 臨床試験登録」：UMIN試験ID：UMIN000035447

(1) Synthesis of 3-aroylindoles as intermediates of cannabimimetics and elucidation of physicochemical properties. Araki, K.; Makino, K.; Tabata, H.; Nakayama, H.; Zaitzu, K.; Oshitari, T.; Natsugari, H.; Takahashi, H. Heterocycles, 2018, 96, 910-920.

(2) Kurosawa T, Tega Y, Higuchi K, Yamaguchi T, Nakakura T, Mochizuki T, Kusuhara H, Kawabata K, and Deguchi, Y: Expression and functional characterization of drug transporters in brain microvascular endothelial cells derived from human induced pluripotent stem cells. Mol. Pharm. 12(12), 5546 (2018).

成果②：抗原因のA群溶連菌の外毒素のリコンビナントタンパク発現、精製が終了し動物の免疫を開始（1月時点ではまだ申請の許可待ち）している。

成果③：アシネトバクター・バウマニ（A. b）やその多剤耐性菌（MDRA）の病原因子の解析では、薬剤感受性や耐性遺伝子解析、本菌を用いたマウスや昆虫感染モデルを確立し薬効評価を学会や論文で報告した1）。A. b(耐性菌を含む)やその内毒素と好中球や肥満細胞、肺胞上皮細胞などとの相互作用をin vitro で検討した。また、当院においてMDRA、多剤耐性緑膿菌、KPC産生肺炎桿菌が同時に分離された症例について学会及び論文発表を行った2)。更に、KPC産生肺炎桿菌株についてはゲノムシーケンス解析を行い、学会発表及び特許出願（特願2019-006012）を行った3)。救命センターに入院した重症肺炎患者の好中球膜上のCD64、CD16、CD11bの発現は重症度を示すバイオマーカーとなることを論文報告し4)、遺伝子診断により確定診断できたMycobacterium heckeshornenseによる深部膿瘍症例を論文報告した5)。

業績論文（H30年4月～H31年3月）

1) Nishida S, et al. Int J Antimicrob Agents. 2018, 52:512.

2) Nishida S, et al. Infection and Drug Resistance. 2018, 11:1715.

3) Nishida S, et al. Int J Antimicrob Agents. 2019, submitted.

4) Tansho-Nagakawa S, et al. Int J Immunol Immunother 2018, 5:032.

5) Kikuchi H, et al: JJA 2019, March: in press.

(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について

成果②-1：検体輸送「附属病院からADCへ」のプロトコル作成

「附属病院内のインフルエンザウイルス検出プロトコル」を参考にして作成

成果②-2：ウイルスの検出のシステムの構築

【特定法の確立】と【遺伝子型測定システム構築】の2システムを検討

ウイルスカウンターが未導入であることから、より高度なシステムの開発を検討した。次世代シーケンスの技術を利用した網羅的微生物の遺伝子の解析方法を検討した。

【具体的な検討】

次世代シーケンサーを用いてインフルエンザサンプル液にインフルエンザウイルスが存在することが確認できた。サンプル液に含まれるインフルエンザウイルス以外の微量なウイルスや細菌も本方法で検出可能であることが分かった。すなわち本法によりサンプル液中のウイルス及び細菌の網羅的な情報も得ることが可能であることがわかった。

成果②-3：国際連携

1) 引き続きパンデミック対策の動向調査：米国（NIH-NIAID、他）【10月訪問】

2) アジア諸国：これまで、共同研究してきたベトナム、フィリピンをはじめ情報共有。要に応じ、これら諸国のウイルスの同定や遺伝子解析にも協力する。ベトナムでの感染症情報入手と遺伝子検査の検討。

(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

成果①：評価型シミュレーターを使用したトレーニングで、気管挿管に要する時間は、前後で大きく短縮した。合併症を引き起こす要因についてのスコアの改善も認められた。また、アンケートにより学生の理解度が確認された。教員の評価と合わせ、学生は気管挿管の基本手技の修得ができたと考えられる。本機器を用いた授業は、卒前教育の気道管理授業に有用である可能性が示された。

(自己点検・評価)

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や危機対応として、高度救命救急センター、薬学部、アジア国際感染症制御研究所が一体化して研究を進めることに主眼を置き平成29年度から開始している。本年度は昨年度に引き続き、危険ドラッグとして知られる合成カンナビノイド類の誘導体を網羅的に化学合成し、新たに約30種類の化合物を合成しライブラリーを拡充した。ライブラリー構築された危険ドラッグの分析法を、液体クロマトグラフィー・質量分析装置（Q-Exactive システム）で検討し約110種類の位置異性体化合物を分析し、ほぼ測定法を確立することができた。そこで、救命救急室から収集された匿名の薬毒物中毒患者の血清から、服用薬物の同定（定性）を行い、一部は定量も含めて検出できることを確認し、さらに迅速に分析するシステムを構築することが確認された。今後は、患者の症状と突合し分析できた薬剤の関係を検討し、救急患者に反映できる体制を固める。薬剤耐性菌の迅速診断については薬剤感受性や耐性遺伝子解析をおこなうとともに、好中球に発現されるCD64、CD16、CD11bが重症感染症の重症度のバイオマーカーとなりうることを実患者で確認した。さらにパンデミックで起こりうる新型インフルエンザについては次世代シーケンサーを用いて網羅的な病原体情報も得るシステムを構築した。パンデミック感染症の病原体の検体をわが国では取得は不可能であるため、ベトナムの共同研究している病院の感染科で入手可能な検体の遺伝子を入力する準備に入っている。平成30年度は、昨年度の方法論の確立から実臨床における検体からの検出を行い、平成31年度に向けて、救命救急での事象に対応して、迅速に測定できる体制固めをしており、本来の予定通りの進捗を見ていると判断している。

(外部評価)

目標に向けて順調に進展しているといえる。それぞれの研究が個別に進展しているが、今後密接な連携管理が形成され、危機管理システムとして病因究明と治療対応・リスク拡大防止の一貫した実用的なモデルが構築されることを期待したい。一部の進捗の遅れについては2019年度に十分に対応できる。当該事業は帝京大学の特色を強化することに資すると期待できる。

○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3名、A⁻が1名であった。

③30年度の事業成果

④30年度の自己点検・評価及び外部評価の結果

⑤30年度の補助金の使用状況

事業経費	合計27,682,669円		
【内訳】	消耗品	12,939,769円（ノートPC、試薬、他）	旅費 915,920円（米国、ベトナム、他）
	謝金	12,435,531円（研究支援員、CRC等）	
	その他	1,391,449円（英文校正費、論文投稿料、他）	