

私立大学研究ブランディング事業 2019年度（令和元年度）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>				
②2019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：患者試料からの中毒原因物質を同定する方法の前処理法を含めた確立および乱用が危惧される薬毒物のライブラリー構築。</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：合成カンナビノイド類のほかにも乱用が危惧される薬毒物についても、ライブラリー構築を検討する。</p> <p>計画①-2：匿名の薬毒物中毒患者試料（血清）からのGC-MS、LC-MSを用いた中毒原因物質の同定。</p> <p>計画①-3：中毒薬物の脳内濃度の推定に向けた検討および生体反応の指標となるバイオマーカーの探索。</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し、特異抗体を作成する。</p> <p>計画③：アシネトバクター・バウマニ（及びその菌体成分）のヒト好中球や培養免疫細胞との相互作用の解析やマウス感染モデルを用いて新規病原性を解析する。当院で分離されたカルバペネム耐性腸内細菌科細菌の薬剤耐性機構や病原因子を解析し、新規迅速検出法を確立する。</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：汎用されている迅速診断キットでの陰性だった検体について、次世代シーケンサーを用いてウイルス、細菌の種類を調べ、原因菌を特定する。</p> <p>計画①：今年度は、インフルエンザウイルス以外のウイルスや細菌などの検出および解析法の検討をおこなう。さらに迅速に遺伝子を同定するための手法、コンピューター解析法の改良を目的とする。</p> <p>（3）緊急時の救急救命技術の向上に寄与する評価方法の構築</p> <p>目標①：2018年度の実績を踏まえ、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評価方法有用性を検討</p> <p>目標②：緊急時の救急救命技術の向上に寄与するトレーニングモジュールの作成</p> <p>計画①：医学部5年生計26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TM（京都科学）を使用し、1回6、7名に対して2時間30分の授業を実施する。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の後に、DOPSシートを用いた評価と機械評価を比較する。</p> <p>計画②：救急救命技術の向上に寄与する仮想患者ソフトウェアBody Interactを試用し、トレーニングモジュールを作成する。</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：[乱用が危惧される薬毒物のライブラリーの拡充]</p> <p>平成30年度に引き続き、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）の合成に加えて、リング部にナフタレン環をもつ化合物を新たに29種類合成して、ライブラリーの拡充を図った。ハロゲン置換基を有する位置異性体の識別方法をLC-MS/MS（Q-Exactive システム、Thermo）を用いて確立し、他の合成カンナビノイド誘導体154種類の分析結果をライブラリーに登録した（投稿中）。</p> <p>成果①-2：[中毒原因物質の同定]</p> <p>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・定量）する機器分析法を確立した（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）。分析装置として、LC-MS/MS（同上）およびGC-MS（QP-2020、島津製作所）を使用して血清試料151検体を測定した結果、向精神薬以外に危険ドラッグが検出された試料もあり、50%以上の検体で中毒域を超える薬物濃度が測定された（投稿予定）。</p> <p>成果①-3：[中毒薬物の脳内濃度の推定および生体反応のバイオマーカーの探索]</p>				

ヒトiPS細胞由来脳毛細血管内皮細胞(hiPS-BMECs)を用いて薬毒物の脳内濃度を推定する方法を検討した(帝倫19-273号(2020年2月27日承認)「UMIN-CTR 臨床試験登録」:UMIN試験ID:UMIN000039870)。論文:hiPS-BMECsの透過性と患者血漿中非結合形濃度を考慮した薬毒物の脳内濃度予測(投稿予定)。生体反応のバイオマーカーの探索を進めている。

成果②: A群溶連菌由来エステラーゼのリコンビナントタンパクを精製し、マウスへの免疫により毒素と反応する特異抗体を作成した。今後FQ法に利用できるかを確認する。

成果③: カルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌(CPE)を迅速検出できる研究用キットの有用性を確認しPOCT検出系を確立した。当院で分離された多剤耐性菌の薬剤耐性と病原因子の遺伝子を解析した1) 2)。KPC産生肺炎桿菌株についてゲノムシーケンス解析し、論文発表と国際特許出願(PCT/JP2019/044965)を行った3)。アシネトバクター・バウマニ(A. b) やその多剤耐性株(MDRA)の病原性の解析では、MDRA臨床分離株はカタラーゼ産生能が標準株に比べて高く、マクロファージに貪食後も食胞内で生存・増殖することを明らかにした4)。コリスチン耐性を示すリポ多糖(LPS)完全欠損株の病原性は低下しており、リゾチームやいくつかの抗菌薬に感受性が高まることを示した5)。A. bを用いたマウス肺感染モデルを作成し、致死性や病理組織を緑膿菌モデルと比較し報告した6)。老化マウス血流感染モデルを作成し、老化に伴う宿主免疫応答の変化を評価した7)。多剤耐性株由来LPSのマスト細胞に及ぼす影響では、標準株由来LPSよりもTNF- α やIL-8の産生および遺伝子発現を増強させた8)。MDRA感染症に使用する抗菌薬のいくつかは、LPS刺激後のヒト好中球の炎症性サイトカイン遺伝子発現を抑制することを明らかにした9)。カルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌(CPE)を迅速検出できる研究用キットの有用性を確認しPOCT検出系を確立した10)。

**③2019年度
の事業成果**

業績論文(2019年4月～2020年3月)

- | | |
|--|---|
| 1) Nishida S, Infection Prevention in Practice 1(1) 100008. 2019. | 6) Tansho-Nagakawa S, et al. Submitted. 2020. |
| 2) Nishida S, et al. Submitted. 2020. | 7) Sato Y, et al. Submitted. 2020. |
| 3) Nishida S, et al. Int J Antimicrobial Agents. 55(4) 105854. 2020. | 8) Kikuchi-Ueda, T, et al. Submitted. 2020. |
| 4) Sato Y, et al. Scientific Reports 25; 9: 17462, 2019. | 9) Ubagai T, et al. Submitted. 2020. |
| 5) Kamoshida G, et al. Frontiers in Microbiology, 11:573. 2020. | 10) Nishida S, et al. In preparation. 2020 |

(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

成果①: データ解析ツール「MicrobeAnalysis Plugin」の改良

2019年度に引き続きThermo Fisher Scientific Life Technology Japan, テクニカルサポートの協力を得て改良した。(Ver. 1.2)

成果②: 帝京大学医学部付属病院小児科検体の解析

2019年末にインフルエンザ迅速診断キット(インフルエンザA型、B型を検出するもの)で陰性であったが、発熱、咳嗽などの症状があり感染症が疑われる患児2検体(#1と#2)について、次世代シーケンサーを用いて原因菌を検出・解析した。2検体の内、#2では、Total Read数は、#1と同程度であったが、Virus Read数が1034しかなく、そのうち95%がPseudomonas virusであった。またProkaryoteでも、E. coli str.の他にシアノバクテリアなどが候補として検出されており、ヒトの病原菌としての候補を絞るなど、データ解析ツールのさらなる改良が必要とわかった。また、ヒトの病原菌とは考えにくい菌をどう除いていくか、さらにOther Readsの中に入った結果をどう扱っていくか。おそらく未知の菌の場合、Other Readsにカウントされると思われる。この部分の解析手法を開発していくことが今後の課題である。

(3) 緊急時の救急救命技術の向上に寄与する評価方法の構築

成果①: 2018年度の実績を踏まえ、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評価方法有用性を検討した。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分かけて行い、その後DOPSシートを用いた評価と機械評価を比較した。DOPSシートによる技能評価スコアと、機械評価による挿管時間は負の相関を示した。教員による直接観測と機械評価による客観評価の組み合わせは、気管挿管手技の評価として有用であった。この結果については、第20回国際医療シミュレーション学会20th Annual International Meeting on Simulation in Healthcare(IMSH)にて口演発表を行った。また気管挿管に関するシミュレーション授業を継続的に実施した。

成果②: 救急救命技術の向上に寄与する仮想患者ソフトウェアBody Interactを試用し医学部6年生に対して授業を行い、結果を検証した。学生は、十分な知識技能を習得した。この結果については、第20回国際医療シミュレーション学会のパネルディスカッションにて口演発表を行った。また、日本シミュレーション医療教育学会に論文投稿中である。

(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、医学部、アジア国際感染症制御研究所(ADC)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。本年度は本事業の最終年度であり、以下の4グループで検討した。①危険ドラッグの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29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・質量分析装置で検討し154種類の位置異性体化合物を分析することができ、ライブラリーに登録した。また、救命救急室における意識障害患者の血清試料151検体を測定し、一部の患者から危険ドラッグが検出されたほか向精神薬も中毒域を超える濃度で含むものがあることが確認された。現在、血清濃度が脳内濃度を反映するのかin vitroで確認中である。②劇症型A群溶連菌感染を検出するためその毒素に対する抗体を作成した。これを用いた簡易検査の構築を目指している。また、多剤耐性アシネトバクターや腸内細菌科細菌の病原因子やそれに関係する遺伝子情報を臨床応用に持ち込むための検査体制を構築した。③ADCでは、パンデミック対応のため、新型インフルエンザを含むウイルスの同定のため昨年度開発した次世代シーケンサーを用いて、迅速に遺伝子同定するための技術ならびにコンピューター解析法の改良を行った。臨床検体を使った検証では、インフルエンザA,Bが陰性であった小児2症例について、次世代シーケンサーを用いて原因病原微生物を検出・解析した。その結果、網羅的な病原体情報を得ることができた。しかし、網羅的なシステムであるため、病原病原微生物以外の遺伝子情報も読み込まれることから、ヒトの病原病原微生物を特定するデータ解析ツールとして改良が必要である。④救急医療として重要な手技の教育法について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評価方法の有用性を検討した。その結果、教員による直接観測と機械評価による客観評価の組み合わせは、気管挿管手技の評価として有用であった。本年度は実臨床検体について危険ドラッグや多剤耐性細菌・ウイルスなどの検体について検討することができ、今後継続的に事業展開していくことが可能と考えられた。特に、COVID-19については新たに対応していくことが求められていると考える。さらに医療者の教育法については、医療崩壊を防ぐためにも救命救急の実臨床への実装を考慮している。本来であればあと2年の研究期間であったが、本研究は実臨床に応用できていることから、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)

当初の予定(5年間のうち、3年目)通りの成果が得られていると考える。あと2年での体系化と、実用面での連携が期待されていたが、その途中での事業終了は惜しい。大学独自のブランディング事業として継続されることを期待したい。今後の課題として、新型コロナウイルスのパンデミックで経験したように、迅速・簡便・正確な原因特定の科学技術が重要視される。この面のさらなる推進と、リスク発生防止の平時対応の危機管理に関する研究・教育体制の構築が帝京大学のブランディングの柱となることを期待したい。

○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1名、Aが3名であった。

**④2019年度
の自己点
検・評価及
び外部評価
の結果**

**⑤2019年度
の補助金の
使用状況**

事業経費 合計26,680,509円
 【内訳】 備品703,958円、消耗品9,521,983円(試薬、他)、旅費2,236,217円(米国、ベトナム、他)
 謝金12,265,313円(研究支援員、CRC等)、その他1,953,038円(英文校正費、論文投稿料、他)