

令和3年度厚生労働科学研究費補助金（健康安全・危機管理対策総合研究事業）
「CBRNEテロリズム等の健康危機事態における対応能力の向上及び人材強化に関わる研究」

（総合）研究報告書

「自衛隊/軍事関連分野における国際知見（NBC 関連）に関する研究」

研究分担者 木下 学

（防衛医科大学校・免疫微生物・教授）

研究要旨

2020年1月、中国武漢より発生した新型コロナウイルスは瞬く間に全世界へと広がり、これまでに世界中で5億人を超える感染者と600万人を超える死者が出ており、もはやこれは世界史に刻むべき Biothreat（生物学的脅威）の有事である。本事案は敵対勢力の攪乱や弱体化を意図したテロリズムではないと考えるが、ごく初期の封じ込めに失敗したために甚大な健康被害、社会インフラの損害が引き起こされ、結果的に大規模なバイオテロに匹敵するか、それをはるかに凌ぐ規模の甚大な被害を人類に及ぼした。COVID-19 パンデミックにより、参加を予定していた軍事医学に関する会議はほとんどが中止となり、COVID-19 が蔓延する直前の2019年11月に米国防脅威削減庁 Defense Threat Reduction Agency (DTRA) が主催の生物・化学防護に関する科学技術会議 Chemical Bio Defense Science & Technology (CBD S&T) 2019 が開催されたのみである。しかし、2021年に入ると COVID-19 パンデミックに対応したオンラインでの学会が軍事医学関係でもわずかではあるが行われるようになり、NATO の主力であるドイツ連邦軍の放射線生物学研究所が主催する ConRad 2021（放射線防護に関する国際軍事医学会議）やドイツ連邦軍微生物学研究所が主催する Medical Biodefense Conference 2021（生物剤防護に関する国際軍事医学会議）が Web 開催され、これに参加した。本報告書では、CBD S&T 2019 の現地参加報告と、ConRad 2021 と Medical Biodefense Conference 2021 の Web 開催への参加報告を紹介する。さらに R2 年度は海外渡航の制限と学会等の中止が相次いだため、研究活動報告としては当該年度に我々が出版したハンドブック「すぐに分かる CBRN 事態対処 Q&A」からみた最新の生物化学テロ脅威に関する紹介と、遺伝子情報からみた今回の COVID-19 の起源に関する研究の一端を紹介する。

A. 研究目的

CBRNE テロリズム等の健康危機事態における原因究明や医療対応の向上に資する基盤構築を効果的に進めるために、R1 年度から R3 年度における NBC（核放射線、生物、化学）を中心とした軍事関連分野における国際動向について学会参加等により情報収集を行った。さらに、R2 年度に我々が出版し

たハンドブック「すぐに分かる CBRN 事態対処 Q&A」からみた最新の生物化学テロ脅威に関する考察と、今回の COVID-19 の起源に関する遺伝子情報からみた研究の一端を報告し、生物・化学剤の脅威への対応の観点から考察することを目的とした。

B. 研究方法

R1 年度は、COVID-19 パンデミック直前

に米国オハイオ州シンシナチで開催された米国防脅威削減庁 Defense Threat Reduction Agency (DTRA)が主催する生物・化学防護に関する科学技術会議 Chemical Bio Defense Science & Technology (CBD S&T) 2019 に現地参加し、最新の CBRN 防護に関する情報収集を行った。CBD S&T は隔年で開催されており、次期大会が本来は 2021 年 11 月 30 日～12 月 3 日にフロリダ州タンパで開催予定であったが、機密保持上 Web 開催は不可能ということで中止となった。

このように、COVID-19 の蔓延により、ほとんどの CBRN 防護に関する国際学会が中止となったが、R3 年度には一部が Web 開催で再開された。そこで、R3 年度に我々が Web 参加したドイツ連邦軍放射線生物学研究所主催の ConRad 2021 (放射線防護に関する国際軍事医学会議) やドイツ連邦軍微生物学研究所主催の Medical Biodefense Conference 2021 (生物剤防護に関する国際軍事医学会議) から、最新の CBRN 脅威の動向を検討した。

さらに、R2 年度には、「すぐに分かる CBRN 事態対処 Q&A」(イカロス出版)を共同研究者らと出版し、本著での情報を基に、最新の CBRN 脅威の動向に関して、その歴史的経緯も念頭に考察した。一方、COVID-19 感染症に関しても、我々は発症当初よりその起源に高い関心を持っており、遺伝子情報からみた COVID-19 の起源に関しても考察を行った。

(倫理面への配慮)

動物実験に関しては、防衛医科大学校動物実験倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

生物・化学防護に関する科学技術会議

Chemical Bio Defense Science & Technology (CBD S&T) 2019

COVID-19 パンデミック直前の 2019 年 11 月 18～19 日に米国オハイオ州シンシナチで開催された。本学会は米国防脅威削減庁 Defense Threat Reduction Agency (DTRA)が主催しており、参加者は DTRA からグラントをもらっている企業や大学研究者がほとんどで、軍人の参加は少なかった。

まず、DTRA の 3 人の専門家から CBRN defense に関する基調講演が行われた。

1. Dr. Brandi Vann (CB Defense 担当国防次官補)

まず最初に、戦場での兵士を守るために DTRA やこの CBD S&T があるとコメントしていた。Joint Force の役割が重要で、既存の組織を有機的に統合して、新しい戦略、新しい技術をどんどん推し進めていく。Joint Force には 4 つの部署がある。除染の話が出てきたが、ここで言う除染とは汚染地域で活動した兵士に対する除染を意味しており、装備品に対する除染ではない。新しいアイ

デアがあれば、すぐに



DTRA に連絡してほしいと言っていた。

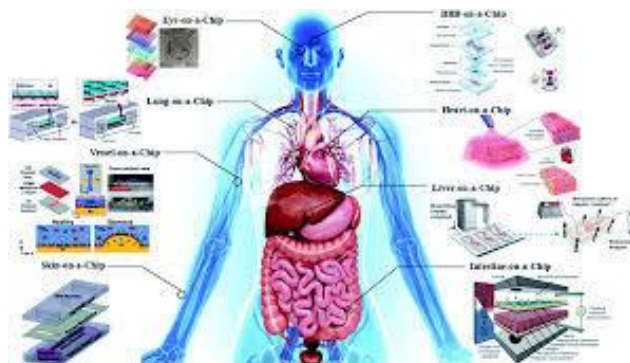
2. Dr. Rhys Williams (DTRA の R&D 司令官)

冷戦時代は単純な超大国の対立だったが、冷戦が終了し、新興の共産主義？ Rouge Regimes が出てきた。そして現在は、様々な脅威が複雑に入り組んだ状況になっている。ISIS のドローン攻撃、北朝鮮のロケット、ロシアの脅威（何を意味するか分からない。全体的な脅威か）、アフガン、シリア、イラクでの CB 脅威など。現在は、大きく分けてロシア、中国といった社会主義からの修正主義体制に移った国の脅威、北朝鮮やイランといった Rouge Regimes？ の脅威、ISIS のような国ではない集団の脅威に分かれていると分析していた。脅威となる兵器には、強力な核戦力、作戦を決定づけるような (decisive) 通常兵器、Gray zone 兵器（戦術的な NBC 兵器のことか？）がある。DTRA は核兵器の使用を思いとどまらせる施策、decisive な通常兵器の開発、Gray zone 兵器防護での競合を支援していく。DTRA は世界に広がる米軍を支援する。無人機や無人走行車の多用を進める。核兵器の爆風を想定した野外での巨大な衝撃波装置 Shock tube も紹介していた（撮影禁止で撮れないのが残念）。全体的に核への対応を重視しているようなスピーチという印象を受けた。もちろん、IED による自爆攻撃や路肩爆弾への対応、CB の環境汚染を検知する装置の開発なども重要だと言っていた。

3. Dr. Ronald Hann (DTRA 長官)

まず、会場で現役軍人、そして退役軍人を立たせて参加者の拍手で称えさせた。軍人重視の姿勢を強調していた。シリアやイラクではマスタードガスが使われている。DNA を編集できる技術が出てきた。コンピューターがあらゆる分野に浸透した。ニュースソースが新聞から SNS へと移った。ウ

ーバーが定着した。このようにどんどん変



わっていく現代社会ではアイデアこそが重要だ。優れた技術は両刃の剣である。とくに生物兵器システムではそうだ。DNA 編集ができる Crisper 技術には注意している。前回の CBD S&T 2017 では”Wearable technology”が注目された。今回は”Human on a chip”、すなわち各臓器（心臓、肝臓、腎臓など）の細胞と同じ働きをする細胞チップの開発が注目される。DNA 編集技術の進化にも注目している（警戒している）。

【DTRA の各部門からの報告】

1. Michael Quinn 大佐 (Warfighter Integration/Military Advisor 部門)

ユーザーである兵士に焦点を当てよ。まず概念を立て、次に早期のユーザーによる小規模検討をして、大規模検討、実用化へと繋げる。CBOA (CB Operational Analysis) というイベントでの発表と同じと言っていた。CBOA のパンフレットあり。毎年、軍の施設を使ってやっているらしい。CBOA では1週間のシナリオに基づく野外訓練をやる。そのビデオが上映された。C 剤ではテープによる検知が主体で、新しいものとしては、呼吸器系を防護するマスクと一体化したヘルメットを装備していた。

2. John Hannan 博士 (Digital Battlespace Management 部門)

Digital Battlespace は最近注目されている分野。Echelon-connectivity-time continuum？

無線傍受の Echelon と連動させるのか。3つのコンポーネントで構成される。1つは環境のハザードモデルと可視化 (Environmental hazard modeling & visualization)。前線で小型パソコンを使って汚染状況をモニターし、それを可視化する。2つ目は CB 剤の人体への影響を調べる (Chemical Biological human effects)。迅速に動いて geogramatical に表す。3つ目がデジタル検知科学 (Digital detection science)。AI を使ってバイタルサインから感染を予測する。48 時間前の時点での検知をめざす。戦場に AI を活用する。AI を使って自動検知、警戒情報をすぐに出す。MCM(医療処置)を迅速に行う。臨床症状から診断できる 48 時間前に非侵襲的な生体情報から AI を使って早期に CB 剤の危険を検知することが目標だ。

3. Richard Schoske 博士 (Diagnostics/ Detection 部門)

包括的な統合された CB 脅威削減のための早期警報システム (Comprehensive integrated early warning to reduce CB threat)を開発している。それには遠隔からの感知、Non-medical CB detection? (どういうこと?)、脅威の兆候を特徴づけることが重要。現場で検知をする。Wearable device で迅速に検知する。CB 剤の拡散状況をドローンなどで偵察する。マルチセンシング、迅速で感受性が高く、かつ特異性も高い医療診断が目標だ。設備の整った研究室と同様の精度と速さで戦場において、脅威を診断する。Point of need/care。48 時間が目標。20 秒でまずは検知する。薬剤耐性のエボラウイルスにも少し言及。Syn Dx : Crisper 技術を使ったもので、戦場で診断するらしい。Point of care diagnosis。ハーバード大が開発したとのこと。

4. Charles Bass 博士 (Hazard Protection & Mitigation 部門)

个人防护衣の開発では、5gの液体から防護することが目標だ。熱傷も防護でき、かつ動きやすいものを作る。15 倍の vapor、7 倍のエアロゾルから防護する。軽量化がポイント。呼吸器系の防護もポイントだ。マスクと一体化したヘルメットを開発中か。「多機能を持った剤」からの防護を目指す。エアロゾルでの人体への暴露を可視化する。全身をスキャンする。汚染地域に入った艦艇にはフィルターを付けて CB 剤からの暴露を防護する。个人防护衣では C 剤が浸透してこないような coating された防護衣を開発している。

5. Erin Reichert 博士 (Vaccines/ Therapeutics 部門)

ワクチンと治療薬を開発している。従来通りのプログラムが進んでいる。新興感染症の脅威だけでなく、以前からある疾病に関してもワクチンや治療薬の開発を行っている。野兔病や鼻祖のことか。世界各国 (英、仏、独、カナダ、日本) などと協力してワクチンを開発していることもコメントしていた。駆け足で説明していた。

【まさにこの時、DTRA は mRNA ワクチンのプラットフォーム開発していたが、COVID-19 のパンデミックは全く予期していなかったように思えた。ここに出てきた米国とドイツのベンチャー企業が数か月後に COVID-19 に対する mRNA ワクチンを世界に先駆けて開発することになった。】

6. Barbara Cloutier 中佐 (Advanced & Emerging Threats 部門)

C 剤への医療対処では、神経障害の予防、すなわち神経剤の予防・治療を研究開発している。オピオイド受容体にも注目している。脅威となる剤に関する研究では、革新的な技術開発、新規知見の収集、環境への影響 (反応)、人体への反応、Deployment

charaterrization などを行っている。

7. Neil Jensen 博士 (Research and STEM Center of Excellence 部門)

軍の医学研究を行っている各部署と協力して若手研究者の育成に力を入れている。幹細胞や神経毒の研究もやっている。

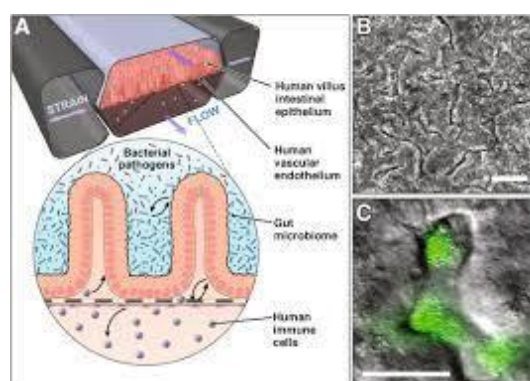
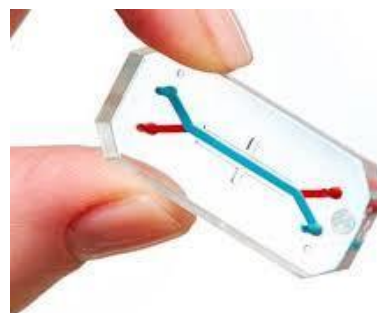
【Organs-on-a-Chip に関する講演】

1. Thomas Shupe, Wake Forest School of Medicine

以前は動物実験とともに、in vitro の培養実験をやっていたが、これは 2 次元培養であった。多層化することで 3 次元培養を行い、実験に用いている。Ex vivo console of Human Organoid (ECHO)計画というのがある。細胞を 3 次元培養することで、臓器に似たような環境を作り出すことができる。現在まで、肝臓、心臓、血管、肺、脳、精巣をつくった。肝臓ではマクロファージ系も入れて作っている。肺では Fibroblast や肺胞マクロファージ、血管内皮細胞とかも入れて培養している。脳では BBB を再現している。肝臓の Organoid ではアセトアミノフェンや重金属による肝障害を見たりもできる。アステミゾール (第二世代抗ヒスタミン薬)はこの手法を用いた結果で FDA から販売中止を宣告された。このように FDA が Organ on a chip の結果を採用している。心臓の Organoid では、エピネフリンとプロプラノロールの併用時の作用が見れる。抗がん剤のカテプシンと 5FU との併用での肝毒性もみていた。LPS の肝毒性や、ジカウイルスの肝細胞内での増殖もこれで検討できるらしい。肺の Organoid では、肺胞上皮と毛細血管を立体的に培養しているが、これを使ってウイルスと緑膿菌をいれた混合培養を試すことができる。ヒトの細胞を使えるので毒性や感受性をみるのに適しているのか。

2. Chris Hinojosa, (Emulate Inc, Harvard 大)

肺の Organoid 作っている。肺胞上皮細胞を単層で培養して、その下に血管内皮細胞を単層で培養している。上層には空気を流して、下層には血液を流す。この状態で大腸菌を流して急性肺障害 ALI の状態をつくる。



血管内皮と支持細胞を培養して血管壁の Organoid をつくる。内皮表面にフィブリン血栓を作らせる。血液を流しているのに、血小板や白血球が集まって血栓形成の様子がみれる。TAT や wVF、PAF などのメディエーターが測定できる。小腸の Organoid では絨毛上皮や Goblet 細胞まで作っている。

肝臓の Organoid では肝細胞と Kupffer 細胞、類洞内皮を培養して、アルブミンや尿素の産生をみている。これを用いて、いろいろな薬



剤の肝毒性が見れる。これを用いることで、ヒトに行う臨床研究での危険性があらかじめ分かるのではないか。線維化を α SMA や Fibrinosis で見ても評価できる。NASA と協力して、ISS でも実験をしている。さらに大量にチップを用いて検討できるような機械も作っている。

3 . Kent Coombs, Los Alamos National Laboratory

Power of microphysiological organ と言って心筋の Organoid を作っている。Heart bioreactor (HBR)。3次元培養だと2次元培養と違って、心筋収縮力などをより見やすい。Liver bioreactor や Alveolar bioreactor なども作っていて、肝障害や急性肺障害 ALI、慢性閉そく性肺疾患 COPD をみているようだ。

4 . Kyle Glover, CCDC CBC (Chemical Biological Center) Edgewood MD

In silico とは In vivo や In vitro のようにシリコン内で生体反応をみることで、Organoid を使う。これでいろんな毒性物質の LD50 をみる。Fentanil や Carfentanil の作用はこれで見ている。オピオイド受容体の感受性もこれで見ている。Emulate 社製を使っていた。以前は IdMOC (Integrated discrete Multiple Organ Culture) というものを使っていたが、これからは XCEL という、いろんな Organoid を組み合わせたものを使うらしい。VX による心筋 Organoid での beating rate の変化を見ている。これは 2D RTCA Cardio というので見ている。迅速な脅威診断、マイクロでの生理学的診断システム Microphysiological system (MPS) を構築している。さらにゼブラフィッシュを使った Complex phenotype with high throughput in vivo という vivo の検討モデルも使っている。ゼブラフィッシュの泳ぎ方や心臓の動きを見たりしていた。これは UC San Francisco での研究。これらを総合的に使

って、オピオイドや α -adrenagic や AchE 阻害剤、Fentanil や Carfentanil の効果を見るらしい。

5 . Karl Koehler, Boston Children's Hospital

Multiple lineage into organoid で皮膚を作っている。多層の細胞培養で多様な細胞が入っているが、毛根細胞を培養するのが難しいらしい。内耳も作っている。これも難しいそうだが。幹細胞からいろんな増殖因子で分化させ、毛を作っていた。最終的にはヌードマウスの背中にヒトの毛を生やしていた。びらん剤による皮膚損傷の治療に使うのか。

6 . Kenneth Risner, George Mason University

3次元培養を使って、BBB モデルを作り、これを炎症性サイトカインで刺激して、そのバリア機能がどうなるかを見ている。血管内皮と各種神経細胞をチップ内で共培養している。炎症で tight junction が壊れるとマクロファージが入ってくることも観察している。この際に、いろんなサイトカインが出てくるが、IL-17A が血管側で顕著に低下し、脳側で上昇していた。ベネズエラウマ脳炎ウイルス(VEEV)の感染で、このモデルを使っていた。VEEV 感染では BBB が壊れるが、Celecoxib という薬剤でそれが軽減されていた。脳側、血管側でそれぞれサイトカインが測れるというのが斬新だ。

ConRad 2021 (放射線防護に関する国際軍事医学会議) Web 開催

ドイツ連邦軍放射線生物学研究所が主催して ConRad 2021 (放射線防護に関する国際軍事医学会議) が 2021 年 5 月 10 日から 12 日まで行われた。例年はミュンヘンで開催されていたが、今回は Web 開催となった。我々は、「ビタミン C が放射線防護効果と放射線治療時の抗腫瘍効果に与える影響」をワークショップで口頭発表した。内容は、ラ

ット膀胱癌を移入生着させた担癌ラットにビタミンCを経口摂取させると共に、骨盤内放射線治療を行い、ビタミンCの放射線抗腫瘍効果に与える影響と放射線による腸管傷害への防護効果を検討したものである。結果として、ビタミンCの大量経口投与は放射線による抗腫瘍効果を減弱させることなく、放射線による腸管傷害を軽減していた。これにより、ヒトでもビタミンCの大量経口投与で、骨盤照射治療を行う癌患者において治療効果を減弱させることなく、放射線腸炎を抑制できることが示唆された。放射線治療を行う担癌患者でのビタミンCの臨床治験を企画するにあたって大きな一歩となった。本研究は日独共同研究であり、担癌モデルは日側が作製し、放射線による治療効果と組織傷害は独側が評価した。この研究内容を *International Journal of Radiation Biology* に発表した (Ito Y, Yamamoto T, Miyai K, Take J, Scherthan H, Rommel A, Eder S, Steinestel K, Rump A, Port M, Shinomiya N, Kinoshita M. Ascorbic acid-2 glucoside mitigates intestinal damage during pelvic radiotherapy in a rat bladder tumor model. *Int J Radiat Biol*, doi: 10.1080/09553002.2021.2009145.)。また、放射線防護剤としての安定ヨード剤やパークロレート (本邦未認可) の投与方法の最適化検討も日独共同で研究しており、これを発表した。薬物の体内分布シミュレーションモデルを利用した検討だが、従来のシミュレーションモデルは欧米人をベースにしたもので、日本人とのヨウ素の接種率に大きな差がある。今回はこれを念頭に白人と日本人に適した個々の最適化投与方法を検討した。本研究内容も、国際共同研究として *International Journal of Radiation Biology* に発表した (Rump A, Eder S, Hermann C, Lamkowski A, Kinoshita M,

Yamamoto T, Take J, Abend M, Shinomiya N, Port M. Modeling principles of protective thyroid blocking. *Int J Radiat Biol*, doi: 10.1080/09553002.2021.1987570)。

Medical Biodefense Conference 2021 (生物剤防護に関する国際軍事医学会議) Web 開催

ドイツ連邦軍微生物学研究所が主催して *Medical Biodefense Conference 2021 (生物剤防護に関する国際軍事医学会議)* が2021年9月28日から10月1日まで行われた。Web開催となった。我々は、「ヒト化マウスを用いた経気道的SEBショックモデルの作製」をポスター発表した。スーパー抗原であるSEB (ブドウ球菌腸管毒素B) は、熱や光などに安定性が高く、かつ極微量でも致死性があることから、かつて米ソで生物兵器として開発されていた。残念なことにマウスなどの実験動物では、ヘルパーT細胞とSEBの結合性が弱く、スーパー抗原としての最大の特徴であるSEBショックが誘導できない。このため、医療対処手段 (MCM; medical countermeasure) の開発研究ができなかった。そこで、倫理委員会の許可を得た後に、ヒトのリンパ球 (T細胞、B細胞) やマクロファージを持ったヒト化マウスを作製し、これにSEBを経気管投与して、SEBショックを作製することに成功し、これを発表した。

【2つのWeb会議に参加したが、現地開催と違って、聴衆の反応が分からず、また率直な意見交換も出来ず、情報収集という観点からは大きな問題があった。また、機微に触れる情報の交換は第三者に聞かれているため不可能であった。】

ハンドブック「すぐに分かるCBRN事態対処Q&A」からみた化学剤生物剤の脅威

我々はハンドブック「すぐに分かるCBRN

事態対処 Q&A」を出版したが、ここでの情報を基に最新の CB 脅威について検討した。

まず、化学剤の脅威を歴史的にみると第一次世界大戦での毒ガス戦の悲惨な教訓から、1925 年には既に「毒ガス等の使用禁止に関するジュネーブ議定書」が締結されていた。しかしながら、日本を含め、英国、米国、ドイツ等では化学兵器の研究開発が継続して盛んに行われ、ドイツではタブン、サリン、ソマンなどが作られていった。その後、勃発した第二次世界大戦では、ドイツは当時すでに大量の化学兵器を保有しており、ノルマンディ上陸作戦では連合国側にとって化学兵器による攻撃が重大な脅威となっていた。しかし、ドイツでは連合国側の化学兵器による報復を恐れ、結局はその使用を断念したと言われている。昨今のシリア内戦のように片方の陣営のみが化学兵器を有している場合には、恐怖の均衡が崩れ、化学兵器が使用され易くなるのが国際社会の冷酷な現実である。これはウクライナ戦争における露軍にも当てはまる。さらに化学剤脅威に関する最新の動向を紹介する。

ノビチョクに代表される第 4 世代の化学兵器では、同じ神経剤のサリンや VX よりも毒性、持続性共に強力でかつ、検知しにくく除染が困難になっている。解毒剤等に関連する情報や対応策は各国の機密になっており詳細は不明だが、英国でノビチョクに曝露されたロシアの元スパイの親子が助かっていることは注目に値する。

ソマン (GD) に粘性を持たした TGD (米軍では粘性を持たした剤には T を付ける) は皮膚への浸透性が上がっている。このように化学剤に粘性を持たせることが最近の流れになっており、防護策の視点からもこれに注目すべきである。

バイナリー兵器とは、毒性物質の前駆体

となる 2 種類の化学物質から成り、使用時に混合することで化学兵器として使うものである。金正男氏の暗殺事件でもバイナリー兵器が使われ、一躍有名になったが、シリアで使われたサリンや VX もバイナリーであった疑いが持たれている。

次に生物剤に関してであるが、1975 年に生物・毒素兵器を包括的に禁止する多国間軍縮条約である「生物兵器禁止条約」が結ばれたが、生物兵器の開発を検証する制度がないため、「牙のない軍備管理条約」と呼ばれ、実効性が疑わしい条約であるのが現状である。中華人民共和国や北朝鮮も締結国に入っている。西側諸国に関しては、1969 年に当時の米国ニクソン大統領が攻撃目的の生物兵器開発中止を宣言しており、現在は攻撃目的の生物兵器開発は行われておらず、生物兵器防護に関する研究開発が専ら行われている。それにもかかわらず、研究室での生物剤の漏洩事故は後を絶たない。いくつかの例を紹介する。

米国アトランタにある疾病対策予防センター(CDC)は BSL4 施設を有した感染症研究の総本山である。厳しい管理を行っている CDC でさえも 2005~2011 年の 7 年間に千件にのぼる事故報告が挙がっている。そのほとんどが、滅菌機の不具合や除染シャワーの不具合、防護衣の着脱の違反行為などであるが、これは逆に微細な事案に関しても報告するという透明性の担保を物語っていると印象も受ける。

米国食品医薬品局(FDA)が 2014 年に引越しをする際に、当時すでに保有が禁止されていた痘瘡ウイルス株が見つかった。1960 年代から誰もその存在を知ることなく、誰にも管理されずに冷凍庫に眠っていたものと考えられ、いろいろな施設で同様の事案があるのではないかと懸念される一例で

あった。

米国ユタ州の砂漠に生物化学兵器防御を研究する米陸軍のダグウェイ実験場があるが、2005～2015年の10年間に不活化処理が不十分な生きた炭疽菌芽胞を国内外の米軍関連研究施設に送っていたとの公表があった。炭疽菌芽胞はγ線照射で殺菌するが20%程度は不活化に失敗することが見過ごされていた。これに関する事故は報告されていないが、厳格な管理と公表義務が徹底されている米国でさえも、今世紀に入ってこのような事案が発生していることは注目に値する。

2002～2003年に自然発生したと考えられる SARS コロナウイルスで中国を中心に8千人以上の感染者と800人近い死者が出たことは記憶に新しいが、中国ではその後も執拗に SARS コロナウイルスの研究を続けていたと推察される。2004年には北京のウイルス学研究所の研究生らが感染し合計9名の感染者と1名の死者が発生したと報告されている。中国衛生部は同研究所の実験室を閉鎖し研究者と職員を徹底した監察下に置いた。2019年冬に中国武漢で発生した SARS コロナウイルス 2 は COVID-19 とも呼ばれているが、公表されているだけでも世界中で5億人を超える感染者と600万人を超える死者を出す、近代の人類史上稀にみるパンデミック感染症となった。発生当初の中国政府の情報非公開が感染拡大の原因の一端となったことは明らかな事実であるが、その後の急速な世界規模での感染拡大は交通機関の空前の発達による人類の異常なまでの移動拡散行動の広がりによるところが大きいと考えられる。

遺伝子情報からみた COVID-19 の起源に関する研究

我々は、COVID-19 の公開された遺伝子情報からその起源についても検討を行っている。*Sarbecovirus* 亜属内で SARS-CoV-2 が分岐した経緯、宿主動物間でウイルスの伝播が成立する状況を推定し、ヒト社会で COVID-19 パンデミックが起きた経緯について解明を試みている。公開された遺伝情報の解析結果から考察したところ、キクガシラコウモリ属のコウモリ間で伝播、維持されている *Sarbecovirus* 亜属のウイルスが、SARS-CoV-2 の由来であると示唆される。そして、中国雲南省の Bat CoV と、マレーセンザンコウに適応した Pangolin CoV/GD 間の遺伝子組み換えにより、SARS-CoV-2 の Progenitor virus が発生したと考えられる。SARS-CoV-2 の発生に繋がるキクガシラコウモリとマレーセンザンコウ間のウイルス伝播は、複数の条件満たした人工環境下、または両宿主間の橋渡しをする宿主により発生したと考えられる。そして長距離を頻回移動する宿主動物、または人為的な要因により、SARS-CoV-2 またはその Progenitor virus が雲南省から武漢市へ侵入し、COVID-19 が発生したと考えられる。しかしながら、雲南省から武漢市までの距離は2000 km 以上離れており、キクガシラコウモリと言えども自然界での移動は不可能に近いと考えられる。近年の中国の急速な近代化がこのような人やモノの移動を可能にしたことも否定はできない。さらに、マレーセンザンコウは東南アジアに生息しており、近年、乱獲により生息数が激減している。マレーセンザンコウとキクガシラコウモリの間でウイルス伝播が行われるという、ほぼ奇跡に近いような確率で COVID-19 は発生したことになる。(防衛衛生 68;81-100, 2021)

D. 考察

今日の世界情勢、とくに健康危機管理に関しては、2020年1月の中国武漢での新型コロナウイルスの発生により一変したと言っても過言ではない。これより以前の生物学的脅威はSARSやMARS、エボラやエイズであった。しかし、COVID19は一見、発症していないようなヒトでもウイルス感染を媒介してしまう、非常に危険なウイルス感染症である。その結果、世界的なパンデミックが起こってしまった。繰り返しになるが、COVID19は生物剤（兵器）として優れた特徴を有しており、安全保障上も深刻な脅威である。もっとも、世界中で5億人以上が感染した今、COVID19ウイルスも自然界に存在するような普通のコロナウイルスのような弱毒性と感染性を獲得しつつあるように見える。COVID19パンデミック対策の救世主ともいえる存在となったmRNAワクチンはDTRAが開発を支援していた。そのDTRAが主催したCBD S&T 2019ではHuman (Organs)-on-a-chipがトピックスとなっていた。初期のCOVID19のような未知なるウイルス感染に対する解毒剤の開発に関しても、Human (Organs)-on-a-chipが極めて有用なtoolになり得ると考えられる。

ConRad 2021ではビタミンCの放射線防護効果、とくに腸管傷害減弱効果を発表した。いくつもの動物実験によりビタミンCの放射線防護効果は証明されているが、ヒトでの検討は未だない。臨床試験の候補となるのは、あらかじめ腸管への放射線照射が予定されている担癌患者の骨盤照射症例であるが、放射線の抗腫瘍効果を減弱させないことが臨床試験の前提条件となるため、今回の研究を実施した。今回の研究から、ビタミンCの大量経口投与が放射線による抗腫瘍効果を減弱させることなく、放射線の

腸管傷害を軽減できることが分かった。ドイツ連邦軍放射線生物学研究所があるミュンヘンはチェルノブイリ原発から近く、今も草原地帯には原発事故による残留放射能が認められている。今後は日独で、担癌患者の骨盤照射症例でのビタミンCの放射線誘発腸管傷害への防護効果を検証していくことを予定している。

Medical Biodefense Conference 2021ではSEBの経気管投与マウスモデルを紹介したが、スーパー抗原であるSEBはバイオテロに用いられる可能性の高い生物剤の1つで、かつて米ソで実際に生物兵器として開発されていた。スーパー抗原はマクロファージを介さず、直接、ヘルパーT細胞を活性化することで大量の炎症性サイトカインが産生され、ヒトに重篤なショック病態を誘導する。ソ連崩壊後はこれらの生物兵器開発に携わった研究者の一部が中華人民共和国や朝鮮民主主義人民共和国に渡ったと言われている。SEBは極微量でヒトに対して致死作用があり、エアロゾルでの吸入による攻撃が想定されている。しかしながら、マウスなどの実験動物のヘルパーT細胞はSEBとの結合性が低く、ヒトで見られるようなSEBショックが再現できない。スーパー抗原が直接、ヘルパーT細胞を活性化するには、マクロファージの存在も重要である。そこで、マウスでヒトのT細胞やB細胞、NK細胞、さらにマクロファージを持ったヒト化マウスを作製し、これにSEBを経気管内投与した。SEB投与後、ヒトのIFN- γ をはじめとする大量のヒト由来の炎症性サイトカインが誘導され、SEBショックの病態が実験動物でも再現できた。今後はこのモデルを用いて、SEBに対する防護剤の研究開発を進めて行く。

2024年の2月24日に発生した露軍のウ

クライナ侵攻は、ヨーロッパに勃発した新たな安全保障上の重大な危機である。歴史的にみても、生物化学兵器の使用は、敵対する陣営間での危うい均衡が崩れた時に起こる可能性がある。かつてのシリア内戦での露軍・アサド政権軍の化学兵器使用がこれに当てはまると考えられる。今回のウクライナ戦争でも、NBC兵器の装備は露軍が圧倒的に優位であり、その使用が懸念されている。露軍の侵攻状況を見ていると人道上の配慮はほとんどなく、化学兵器を露軍が使わない理由が見当たらない。なぜ、露軍が化学兵器を使用しない（できない）のか、西側の安全保障担当の分析官はおそらくはその理由を必死に探っていると思われる。一方、例えば防護対策研究用として生物剤・化学剤を保有していても、保有している限りは漏洩する可能性があるのも事実である。仮に漏洩事故が起こっても、初期の段階でこれを公表して迅速かつ適切な対応に当たることが、被害を最小限に食い止める最善の方法と考える。とくに生物剤は初期段階での対応を誤れば、その拡散が制御できない程の広範囲に及ぶことが容易に想像される。現代社会の人やモノの異常なまでの活発な移動拡散行動は、まさにこれに触媒的な働きをすると考えられ、注意が必要である。武漢でのCOVID-19発生初期の対応の失敗は致命的であり、現在に至るまでの人類史上に残る惨事の大きな原因となっている。

E. 結論

R1～3年の3年間に大きく世界情勢が不安定化し、健康危機事態が常態化したのではないかと懸念されるほどである。健康危機に関する案件での世界的な情報共有は、健康危機を回避するために非常に重要である。しかしながら、一旦、パンデミックのような重大な

健康危機が発生すると、機微にかかわる情報共有は極めて困難となることも経験した。これをどのように解決していくかが、今後の重要な克服すべき課題であると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 萩沢康介, 木下学. 人工酸素運搬体 HbV 投与により産科危機的出血を制御する. 日本産婦人科・新生児血液学会誌 31(2); 135-140, 2022.3
2. 木下学, 萩沢康介, (Editor-in-chief) Thomas Ming Swi Chang. Pre-hospital Resuscitation Strategy Using Hemoglobin Vesicles for Trauma Hemorrhagic Shock with Coagulopathy. Regenerative Medicine, Artificial Cells and Nanomedicine: Volume 6 Nanobiotherapeutic Based Blood Substitutes. World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd.; 799-810, 2022.1
3. Asahina H, Masaki N, Kinoshita M, Sakai H. Intraosseous infusion of liposome- encapsulated hemoglobin (HbV) acutely prevents hemorrhagic anemia-induced lethal ar-rhythmias and its efficacy persists with preventing proarrhythmic side effects in the subacute phase of severe hemodilution model. Artif Organs. 2022 Jan 10. doi: 10.1111/aor.14170.
4. Goto H, Shoda S, Nakashima H, Noguchi M, Imakiire T, Oshima N, Kinoshita M, Tomimatsu S, Kumagai H. Early biomarkers for kidney injury in heat-related illness patients: A prospective observational study at Japanese Self-Defense Force Fuji Hospital. Nephrol Dial Transplant in press
5. Ito S, Nakashima M, Ishikiriyama T, Nakashima H, Yamagata A, Imakiire T, Kinoshita M, Seki S, Kumagai H, Oshima N. Effects of L-Carnitine treatment on kidney mitochondria and macrophages in mice with diabetic nephropathy.

- Kidney Blood Press Res, 47(4); 277-290, 2022. doi: 10.1159/000522013
6. Maeda H, Ishima Y, Saruwatari J, Mizuta Y, Minayoshi Y, Ichimizu S, Yanagisawa H, Nagasaki T, Yasuda K, Oshiro S, Taura M, McConnell MJ, Oniki K, Sonoda K, Wakayama T, Kinoshita M, Shuto T, Kai H, Tanaka M, Sasaki Y, Iwakiri Y, Otagiri M, Watanabe H, Maruyama T. Nitric oxide facilitates the targeting Kupffer cells of a nano-antioxidant for the treatment of NASH. *J Control Release* 341; 457-474, 2022. doi: 10.1016/j.jconrel.2021.11.039
 7. Hagsawa K, Kinoshita M, Takeoka S, Ishida O, Ichiki Y, Saitoh D, Hotta M, Takikawa M, Filho IT, Morimoto Y. H12-(ADP)-liposomes for Hemorrhagic Shock in Thrombocytopenia: Mesenteric Artery Injury Model in Rabbits. *Res Pract Thromb Haemost*, in press
 8. Ito Y, Yamamoto T, Miyai K, Take J, Scherthan H, Rommel A, Eder S, Steinestel K, Rump A, Port M, Shinomiya N, Kinoshita M. Ascorbic acid-2 glucoside mitigates intestinal damage during pelvic radiotherapy in a rat bladder tumor model. *Int J Radiat Biol*, doi: 10.1080/09553002.2021.2009145.
 9. Rump A, Eder S, Hermann C, Lamkowski A, Kinoshita M, Yamamoto T, Take J, Abend M, Shinomiya N, Port M. Modeling principles of protective thyroid blocking. *Int J Radiat Biol* doi: 10.1080/09553002.2021.1987570.
 10. Ishibashi H, Hagsawa K, Kinoshita M, Yuki Y, Miyamoto M, Kure T, Sakai H, Saitoh D, Terui K, Takano M. Resuscitative efficacy of hemoglobin vesicles for severe postpartum hemorrhage in pregnant rabbits. *Sci Rep* 11; 22367, 2021. doi: 10.1038/s41598-021-01835-w
 11. Ito S, Nakashima H, Ishikiriyama T, Nakashima M, Yamagata A, Imakiire T, Kinoshita M, Seki S, Kumagai H, Oshima N. Effect of a CCR2 antagonist on macrophages and Toll-like receptor 9 expression in a mouse model of diabetic nephropathy. *Am J Physiol-Renal* 321; F757-F770, 2021. doi: 10.1152/ajprenal.00191.2021
 12. Ono T, Yamaguchi Y, Nakashima H, Nakashima M, Ishikiriyama T, Seki S, Kinoshita M. Lipopolysaccharide preconditioning augments phagocytosis of malaria-parasitized red blood cells by bone marrow-derived macrophages in the liver, thereby increasing the murine survival after *Plasmodium yoelii* infection. *Infect Immun* 89; e0024921, 2021.
 13. Ishikiriyama T, Nakashima H, Endo-Umeda K, Nakashima M, Ito S, Kinoshita M, Seki S. Contrasting functional responses of resident Kupffer cells and recruited liver macrophages to irradiation and liver X receptor stimulation. *PlosOne* 16; e0254886, 2021. DOI: 10.1371/journal.pone.0254886
 14. Nagano H, Suematsu Y, Takuma M, Aoki S, Satoh A, Takayama E, Kinoshita M, Morimoto Y, Takeoka S, Fujie T, Kiyosawa T. Enhanced cellular engraftment of adipose-derived mesenchymal stem cell spheroids by using nanosheets as scaffolds. *Sci Rep* 11; 14500, 2021. DOI: 10.1038/s41598-021-93642-6
 15. Rump A, Eder S, Hermann C, Lamkowski A, Kinoshita M, Yamamoto T, Abend M, Shinomiya N, Port M. A comparison of thyroidal protection by iodine and perchlorate against radioiodine exposure in Caucasians and Japanese. *Arch. Toxicol.* 95; 2335-2350, 2021. doi: 10.1007/s00204-021-03065-5
 16. Nakashima H, Nakashima M, Kinoshita M, Seki S. The role of Kupffer cells in systemic antimicrobial defense. *IntechOpen, Antimicrobial Immune Response* 2021, 39-51 DOI:

10.5772/intechopen.97256

17. Kinoshita M, Nakashima M, Seki S, Nakashima H. Generalized Shwartzman reaction as an experimental endotoxin shock model -role of intermediate T cell receptor-expressing innate T lymphocytes in its pathogenesis-. (Review) *Fungal Genomics & Biology* 11 S2, e1000001,2021
18. Hagisawa K, Kinoshita M, Sakai H, Takeoka S. Artificial blood transfusion: A new chapter in an old story. *Physiology News Spring* 121, 22-25, 2021. <https://doi.org/10.36866/pn.121.22>
19. 木下学. 免疫系からみたストレスの指標. *CLINICAL NEURO-SCIENCE* 39(6); 710-713, 2021.6
20. Hsueh AJ, Park S, Satoh T, Shimizu T, Koiwai K, Nakashima M, Morimoto Y, Kinoshita M, Suzuki H. Microdevice with integrated Clark-type oxygen electrode for measurement of respiratory activity of cells. *Analytical Chemistry* 93; 5577–5585, 2021. DOI: 10.1021/acs.analchem.1c00227
21. Nakashima H, Nakashima M, Kinoshita M, Seki S, Maria Del Mar Ortega-Villaizan. The role of Kupffer Cells in Systemic Anti- Microbial Defense. *Antimicrobial Immune Response; IntechOpen*, 2021.5
22. Kinoshita M, Ito S, Ishikiriyama T, Sekiguchi K, Yamaguchi R, Tsuruhara R, Matsuda A, Koiwai K, Nakashima M, Nakashima H, Miyashita M, Seki S. The efficacy of post-treatment with synthetic C-reactive protein in murine bacterial peritonitis via activation of FcγRI-expressing Kupffer cells. *J. Innate Immun.* 13; 306-18, 2021. doi: 10.1159/000515333
23. Nishikawa M, Kinoshita M, Morimoto Y, Ishikiriyama T, Nakashima M, Nakashima H, Ono T, Seki S, Moriya T, Yamamoto J, Kishi Y. LPS preconditioning reduces liver metastasis of Colon26 cells by enhancing antitumor activity of NK cells and NKT cells in murine liver. *J Gastro Hepatol* 36; 1889-98, 2021. doi: 10.1111/jgh.15375.
24. Yuki Y, Hagisawa K, Kinoshita M, Ishibashi H, Kaneko K, Ishida O, Saitoh D, Sakai H, Terui K. Efficacy of resuscitative infusion with hemoglobin vesicles in rabbits with massive obstetric hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol* 224; 398. e1-11, 2021. doi: 10.1016/j.ajog.2020.09.010
25. 四ノ宮成祥, 木下学. すぐに分かる CBRN 事態対処 Q&A. イカロス出版; 2021.11
26. 萩沢康介, 木下学. 外傷性大量出血に対する人工血液と輸血治療の最前線. *人工血液* 28(1); 40-48, 2020
27. Otani N, Morimoto Y, Kinoshita M, Ogata T, Takeuchi S, Toyooka T, Wada K, Mori T. Serial changes of the serum phosphorylated neurofilament and its application for prediction of clinical outcome after traumatic brain injury. *Surg Neurol Int Nov* 11, 387, 2020 doi: 10.25259/SNI_696_2020
28. Eder S, Hermann C, Lamkowski A, Kinoshita M, Yamamoto T, Abend M, Shinomiya N, Port M, Rump A. A comparison of thyroidal protection by stable iodine or perchlorate in the case of acute or prolonged radioiodine exposure. *Arch Toxicol*, 94: 3231-3247, 2020 doi: 10.1007/s00204-020-02809-z.
29. 萩沢康介, 木下学, 武岡真司. 血小板代替物 H12-(ADP)-liposome を用いた新しい止血救命戦略. *日本血栓止血学会誌* 31(5); 505-514, 2020
30. 田中優砂光, 守本祐司, 木下学. 【「医工連携がもたらす重度侵襲病態治療の最前線と近未来の治療」】骨・関節領域の細菌感染症に対する光線力学療法(PDT) の応用について. *外科と代謝・栄養* 54(4); 194-197, 2020
31. 萩沢康介, 木下学. 【「医工連携がもたらす重度侵襲病態治療の最前線と近未来の治療」】

- ナノ絆創膏による損傷臓器被覆治療. 外科と代謝・栄養 54(4); 198-200, 2020
32. 石橋弘樹, 木下学, 萩沢康介, 酒井宏水, 宮本守員, 高野政志. 【人工血球を用いた出血性ショック制御の基礎研究】産科危機的出血をきたした妊娠ウサギに対する人工赤血球の効果. 循環制御 41(2); 89-91, 2020
33. Ishida O, Hagsawa K, Yamanaka N, Tsutsumi K, Suzuki H, Takikawa M, Takeoka S, Kinoshita M. Therapeutic potential of fibrinogen γ chain peptide-coated, ADP-encapsulated liposomes as a haemostatic adjuvant for post-cardiopulmonary bypass coagulopathy. *Sci Rep* 10; e11308, 2020. doi: 10.1038/s41598-020-68307-5
34. Saga R, Uchida T, Takino Y, Kondo Y, Kobayashi H, Kinoshita M, Saitoh D, Ishigami A, Makishima M. Radiation-induced gastrointestinal syndrome is exacerbated in vitamin C insufficient SMP30/GNL knockout mice. *Nutrition* 81: 1-8, 2020 doi: 10.1016/j.nut.2020.110931
35. Koga M, Toda, H, Kinoshita M, Asai F, Nagamine M, Shimizu K, Kabayashi Y, Morimoto Y, Yoshino A. Investigation of the impact of preconditioning with lipopolysaccharide on inflammation-induced gene expression in the brain and depression-like behavior in male mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 103: 109978, 2020 doi: 10.1016/j.pnpbp.2020.109978
36. Hagsawa K, Kinoshita M, Saitoh D, Morimoto Y, Sakai H. Intraosseous transfusion of hemoglobin vesicles in the treatment of hemorrhagic shock with collapsed vessels in a rabbit model. *Transfusion* 60; 1400-9, 2020. doi: 10.1111/trf.15915
37. Maekawa T, Uchida T, Nakata-Horiuchi Y, Kobayashi H, Kawauchi S, Kinoshita M, Saitoh D, Sato S. Oral ascorbic acid 2-glucoside prevents coordination disorder induced via laser-induced shock waves in rat brain *PLoS ONE* 15; e0230774, 2020. doi: 10.1371/journal.pone.0230774.
38. Kinoshita M, Nakashima M, Nakashima H, Seki S. Immune mechanisms underlying susceptibility to endotoxin shock in aged hosts: implication in age-augmented generalized Shwartzman reaction. (Review) *Int J Mol Sci* 20; E3260, 2019. doi: 10.3390/ijms20133260
39. Rump A, Eder S, Lamkowski A, Kinoshita M, Yamamoto T, Abend M, Shinomiya, Port M. Development of new biokinetic-dosimetric models for the simulation of iodine blockade in the case of radioiodine exposure in man. *Drug Res* 69; 583-97, 2019. doi: 10.1055/a-0960-5590
40. Hagsawa K, Kinoshita M, Takikawa M, Takeoka S, Saitoh D, Seki S, Sakai H. Combination therapy using fibrinogen γ -chain peptide-coated, ADP-encapsulated liposomes and hemoglobin vesicles for trauma-induced massive hemorrhage in thrombocytopenic rabbits. *Transfusion* 59; 3186-96, 2019 DOI: 10.1111/trf.15427.
41. 古賀農人, 戸田裕之, 木下学, 吉野相英. うつ病の病態における神経炎症仮説と治療ターゲットとしての可能性. *エンドトキシン・自然免疫研究* 22, 2019.11
42. 四ノ宮成祥, 加來浩器, 木下学, 須江秀司. 独連邦軍における CBRN 防護研究の現状. *防衛衛生* 66(9,10); 111-116, 2019
43. Nakashima M, Kinoshita M, Nakashima H, Kotani A, Ishikiriyama T, Kato S, Hiroi S, Seki S. Pioglitazone improves phagocytic activity of liver recruited macrophages in elderly mice possibly by promoting glucose catabolism. *Innate Immun* 25; 356-368, 2019 DOI: 10.1177/1753425919849620.
44. Tanabe K, Kinoshita M, Nakashima M, Kariya K, Yokokawa M, Morimoto Y, Suzuki H. On-site rapid detection of antibacterial activity of neutrophils using freeze-dried bacteria. *Medical*

Device Sensor, 2; e10030, 2019 DOI: 10.1002/mds3.10030.

45. Nishiwaki K, Aoki S, Kinoshita M, Kiyosawa T, Suematsu Y, Takeoka S, Fujie T. In situ Transplantation of Adipose Tissue-Derived Stem Cells Organized on Porous Polymer Nanosheets for Murine Skin Defects. *J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater.* 107; 1363-71, 2019. doi.org/10.1002/jbm.b.34228

2. 学会発表

1. Nakashima M, Nakashima H, Seki S, Miyazaki H, Kinoshita M. Pretreatment with radiation reduces acetaminophen-induced liver injury in mice. 第 50 回日本免疫学会総会・学術集会, 2021.12

2. Miyazaki H, Kinoshita M, Nakashima H, Nakashima M, Seki S, Nakamura S, Saitoh D. Mitochondrial disturbance in Kupffer cells exacerbates sepsis-induced mortality following burn injury. 第 50 回日本免疫学会総会・学術集会, 2021.12

3. 萩沢康介, 木下学, 結城由香子, 石橋弘樹, 金子恒樹, 照井克生, 酒井宏水. 備蓄・緊急投与が可能な人工赤血球製剤の開発状況 産科危機的出血モデルに対する人工酸素運搬体 HbV の効果. 第 28 回血液代替物学会年次大会, 2021.10

4. 高瀬凡平, 東村悠子, 真崎暢之, 木下学, 酒井宏水. 人工酸素運搬体(HbV) の重症出血性ショックモデル(85%血液交換)における慢性期抗不整脈効果;Optical Mapping 心拍変動改正による検討. 第 28 回血液代替物学会年次大会, 2021.10

5. 金子恒樹, 萩沢康介, 木下学, 照井克生, 武岡真司. 実用化が近づく人工血小板: 家兎における羊水塞栓・産科出血モデルの開発と H12ADP リポソームの効果. 第 28 回血液代替

物学会年次大会, 2021.10

6. 萩沢康介, 木下学, 武岡真司. 実用化が近づく人工血小板: エンドトキシン血症時の凝固障害に対する H12ADP リポソーム投与効果の検討. 第 28 回血液代替物学会年次大会, 2021.10

7. Nakashima M, Nakashima H, Seki S, Kinoshita M. Pioglitazone reinforces liver innate immunity against bacterial infection via functional regulation of recruited macrophages in aged mice. 16th Meeting of the International Endotoxin and Innate Immunity Society, 2021.10

8. Miyazaki H, Kinoshita M, Nakashima H, Nakashima M, Seki S, Nakamura S, Saitoh D. Mitochondrial agents protect burn-injured mice from bacterial infection by affecting the function of Kupffer cells. 16th Meeting of the International Endotoxin and Innate Immunity Society, 2021.10

9. Nakashima M, Nakashima H, Kinoshita M, Shinomiya N. Human IL-6-or IL-3/GM-CSF-transgenic NOG mice transplanted with human hematopoietic stem cells as a promising candidate model of lethal Staphylococcus aureus enterotoxin B shock. Medical Biodefense Conference, 2021.9

10. 木下学, 萩沢康介, 石田治, 石橋弘樹, 斎藤大蔵, 酒井宏水, 武岡真司. 人工血液~外傷治療における明日にかけの橋~. 第 35 回日本外傷学会総会・学術集会, 2021.5

11. Kinoshita M, Ito Y, Yamamoto T, Take J, Harry S, Anna F.Rommel, Stefan Eder, Konrad Steinestel, Alexis Rump, Matthias Port, Shinomiya N. The effect of ascorbic acid 2-glucoside on the intestinal damage caused by fractionated pelvic radiotherapy against bladder tumor in rats. ConRad2021, 2021.5

12. Hagisawa K, Kinoshita M, Takeoka S, Sakai H. Combination therapy using fibrinogen gamma-chain peptide-coated, ADP-encapsulated liposomes and hemo- globin vesicles for trauma-

- induced massive hemorrhage. 第 85 回日本循環器学会学術集会, 2021.3
13. 石橋弘樹, 萩沢康介, 木下学, 結城由香子, 宮本守員, 酒井宏水, 齋藤大蔵, 照井克生, 高野政志. 産科危機的出血に対する人工赤血球の蘇生効果についての検証. 第 27 回日本血液代替物学会年次大会シンポジウム, 2020.12
14. 石田治, 萩沢康介, 木下学, 武岡真司. 人工血小板製剤の臨床応用に向けて: 人工血小板 H12-(ADP)-リポソーム臨床試験の実現にむけて. 第 27 回日本血液代替物学会年次大会シンポジウム, 2020.12
15. 萩沢康介, 石田治, 木下学, 武岡真司. 人工血小板製剤の臨床応用に向けて: 腸間膜動脈出血に対する H12-(ADP)-リポソームを用いた Damage control surgery. 第 27 回日本血液代替物学会年次大会シンポジウム, 2020.12
16. 宮崎裕美, 木下学, 辻本広紀, 関修司, 齋藤大蔵. 自然免疫応答の制御による重度侵襲後の敗血症対策. 第 48 回日本救急医学会総会・学術集会, 2020.11
17. 木下学. 止血ナノ粒子(人工血小板)による出血性ショック患者の救命治療. 第 150 回日本輸血・細胞治療学会関東甲信越支部例会, 2020.9
18. 古賀農人, 戸田裕之, 長峯正典, 木下学, 浅井史穂, 三井由美, 吉野相英. リポポリサッカリドの事前投与は炎症由来の精神症状発症を抑制する. 第 42 回日本生物学的精神医学会, 2020.8
19. 伊藤誓悟, 中島弘幸, 石切山拓也, 中島正裕, 山形瑛, 今給黎敏彦, 木下学, 関修司, 熊谷裕生, 大島直紀. 糖尿病性腎症マウスモデルにおける腎限局低線量放射線照射の治療効果. 第 63 回日本腎臓学会学術集会, 2020.7
20. 山形瑛, 伊藤誓悟, 中島弘幸, 石切山拓也, 中島正裕, 今給黎敏彦, 木下学, 関修司, 熊谷裕生, 大島直紀. 糖尿病性腎症マウスモデルにおける L-カルニチン投与による尿蛋白減少とミトコンドリア機能改善. 第 63 回日本腎臓学会学術集会, 2020.7
21. 伊藤誓悟, 木下学, 石切山拓也, 山形瑛, 中島正裕, 中島弘幸, 今給黎敏彦, 関修司, 熊谷裕生, 大島直紀. 合成 CRP による腎マクロファージ活性化を介した敗血症性急性腎傷害の治療効果. 第 63 回日本腎臓学会学術集会, 2020.7
22. 石田治, 萩沢康介, 山中望, 堤浩二, 木下学. Therapeutic potential of H12- ADP-liposomes, as a synthetic platelet substitute, for post-cardiopulmonary bypass coagulopathy. 第 84 回日本循環器学会学術集会, 2020.7
23. 木下学. 人工血液で救う未来. Medical Future Fes, 2020.4
24. 中島正裕, 木下学, 中島弘幸, 関修司. Pioglitazone reinforces liver innate immunity against bacterial infection in aged mice. 第 93 回日本細菌学会総会, 2020.2
25. Ono T, Kinoshita M, Yamaguchi Y, Miyahira Y. Therapeutic effect of LPS preconditioning on the lethal malaria infection. 第 48 回日本免疫学会総会・学術集会, 2019.12
26. Kinoshita M, Suzuki H, Nakashima M, Nakashima H, Koiwai K, Ishikiriyama T, Seki S. The reduced antibacterial activity of neutrophils as assessed by microfluidic device may be an incisive indicator of psychological stress and its impaired exercise performance. 第 48 回日本免疫学会総会・学術集会, 2019.12
27. Ishikiriyama T, Kinoshita M, Koiwai K, Itoh S, Nakashima M, Nakashima H, Seki S. Post-treatment with C-reactive protein peptide improved the survival of septic mice induced by cecal ligation and puncture. 第 48 回日本免疫学会総会・学術集会, 2019.12
28. Ito S, Ishikiriyama T, Koiwai K, Nakashima H, Nakashima M, Kinoshita M, Seki S.

- Comprehensive analysis of macrophages in pathogenesis of diabetic nephropathy in db/db mice. 第 48 回日本免疫学会総会・学術集会, 2019.12
29. Miyazaki H, Kinoshita M, Tomura S, Seki S, Saitoh D. Coenzyme Q10 improves susceptibility to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infection in extensive burned mice by modulating intestinal immunity. 第 48 回日本免疫学会総会・学術集会, 2019.12
30. 伊藤誓悟, 木下学, 山本悠介, 杉山正乙, 石切山拓也, 中島正裕, 中島弘幸, 熊谷裕生, 関修司. ージを活性化させ敗血症モデルマウス急性腎障害を改善する. 第 25 回日本エンドトキシン・自然免疫研究会, 2019.11
31. 山口諒大, 石切山拓也, 鶴原諒一, 小岩井和樹, Itoh S, Nakashima M, Nakashima H, Kinoshita M, 関口久美子, 松田明久, 宮下正夫, Seki S. 合成 CRP の後投与が、クッパー細胞の貪食殺菌能を亢進し盲腸結紮穿孔モデルマウスの敗血症の予後を改善した. 第 25 回日本エンドトキシン・自然免疫研究会, 2019.11
32. 古賀農人, 戸田裕之, 木下学, 浅井史穂, 三井由美, 長峯正典, 吉野相英. リポ多糖のプレコンディショニングによる精神症状の発症予防効果におけるマイクログリアの寄与. 第 25 回日本エンドトキシン・自然免疫研究会, 2019.11
33. 古賀農人, 戸田裕之, 木下学, 浅井史穂, 三井由美, 長峯正典, 吉野相英. リポ多糖のプレコンディショニングによる精神症状の発症予防効果におけるマイクログリアの寄与. 第 38 回躁うつ病の薬理・生化学的研究懇話会, 2019.11
34. Ishida O, Hagiwara K, Tsutsumi K, Kinoshita M. Therapeutic potential of H12-ADP-liposomes, as a synthetic platelet substitute, for post cardiopulmonary bypass coagulopathy. ISBS2019, 2019.11
35. Hagiwara K, Kinoshita M, Ishibashi H, Sakai H. Resuscitative Transfusion With Hemoglobin Vesicles in the Management of Post-Partum Hemorrhage. American Heart Association Res, 2019.11
36. Hagiwara K, Kinoshita M. Combination therapy using fibrinogen gamma-chain peptide-coated, ADP-encapsulated liposomes and hemoglobin vesicles for trauma-induced massive hemorrhage in thrombocytopenic rabbits.(Invited Lecture) International Symposium on Blood Substitutes and Oxygen 2019, 2019.11
37. 宮崎裕美, 木下学, 秋富慎司, 池内尚司, 関修司, 齋藤大蔵. 重症熱傷に伴うミトコンドリア機能障害に対する CoQ10 の効果. 第 47 回日本救急医学会総会・学術集会, 2019.10
38. 古賀農人, 戸田裕之, 木下学, 浅井史穂, 三井由美, 長峯正典, 清水邦夫, 吉野相英. Preconditioning with lipopoly-saccharide improves inflammation-induced depressive-like behaviors. Neuroscience 2019, 2019.10
39. Ishida O, Tsutsumi K, Hagiwara K, Manabu K. Therapeutic potential of H12-ADP-liposomes, as a synthetic platelet substitute, for post cardiopulmonary bypass coagulopathy. MHSRS2019, 2019.8
40. 萩沢康介, 木下学, 酒井宏水. 人工酸素運搬体 HbV により産科危機的出血を制御する. 第 34 回日本 Shock 学会, 2019.7
41. 宮崎裕美, 木下学, 山本順寛, 戸村哲, 関修司, 齋藤大蔵. 重症病態におけるミトコンドリアの代謝制御と免疫系への作用. 第 33 回日本外傷学会総会・学術集会, 2019.6
42. Hagiwara K, Kinoshita M. Efficacy of Resuscitative Transfusion with Hemoglobin Vesicles in the Management of Post-partum Hemorrhage. 42th Annual Conference on Shock, 2019.6
43. Miyazaki H, Kinoshita M, Seki S, Saitoh D. Coenzyme Q10 protects against infection with

MRSA after burn injury by modulating intestinal mucosal immunity. 21th International Conference on Oxidative Stress Reduction, Redox Homeostasis and Antioxidants, 2019.6

44. 宮崎裕美, 木下学, 山本順寛, 戸村哲, 関修司, 齋藤大蔵. コエンザイム Q10 投与は熱傷後 MRSA 感染マウスの生存率を改善する. 第 45 回日本熱傷学会総会・学術集会, 2019.6

45. 小岩井和樹, 木下学, 石切山拓也, 伊藤誓悟, 後藤洋康, 遠山真弥, 中島正裕, 関修司. 高糖質食と低糖質高脂肪食がマウスの運動パフォーマンス及びエネルギー代謝に与える影響. 日本外科代謝栄養学会第 56 回学術集会, 2019.5

46. Kinoshita M, Hagsawa K. Medical countermeasure using hemoglobin vesicles against trauma shock. The 17 International Symposium on Blood Substitutes and Oxygen Therapeutics, 2019.5

47. 木下学, 萩沢康介. 人工赤血球、人工血小板開発の最前線、外傷性大量出血への挑戦. 埼玉県急性期治療フォーラム, 2019.4

48. 木下学, 萩沢康介, 石田治. (パネルディスカッション)外傷性凝固障害に対する冷蔵保存低力価 O 型全血輸血の可能性(米国での報告から). 第 46 回日本集中治療医学会学術集会, 2019.4

49. 木下学. (シンポジウム)放射線防護剤による被ばく対策/細菌活性測定デバイスの開発. 防衛医学研究センター市ヶ谷報告会, 2019.4

50. 木下学. (シンポジウム)ワクチンによらない免疫増強法の開発-LPS プレコンディショニング. シンポジウム緊迫する国際情勢と CBRN 脅威に対する備え, 2019.4

51. Kinoshita M, Koiwai K, Ishikiriyama T, Nakashima M, Nakashima H, Hagsawa K, Seki S. The reduced bactericidal activity of neutrophils as an incisive indicator of psychological stress and impaired exercise performance in mice. The 42nd

Annual Congress on Shock, 2019.4

52. Kinoshita M, Yamamoto T, Shinomiya N, Sato T, Ito Y, Rump A, Port M, Seki S. Radioprotective effects of vitamin C as an antioxidant. ConRad 2019, 2019.4

G. 知的財産権の取得状況

1. 特許取得 : なし

2. 実用新案登録 : なし

3. その他 : なし