

令和 5 年 6 月 7 日現在

機関番号：24405

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K10559

研究課題名(和文)法医病態診断を目的とした血中から脳脊髄液への生理活性物質の選択的移行機序の解析

研究課題名(英文) Analysis of mechanisms for the selective transport of physiologically active substances from the blood to the cerebrospinal fluid, with the aim of forensic pathological diagnosis

研究代表者

石川 隆紀 (Ishikawa, Takaki)

大阪公立大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：50381984

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：カフェインは、血液脳関門(Blood-Brain Barrier: BBB)を容易に通過することが知られている。しかし、血液脳脊髄液関門(Blood-Cerebrospinal fluid Barrier: BCSFB)におけるカフェインの動態については詳細な研究はない。本研究の結果、4APの濃度依存的に、CSF中のカフェイン濃度は低くなることが分かった。形態学的検討においても、脈絡叢上皮細胞がカフェインのCSFへの移行を阻害している可能性があると示唆する所見が観察された。これらの結果から、神経刺激薬とカフェインが同時に存在する場合、カフェインはBCSFBの通過を阻害されることが分かった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

剖検例における検討では、脳脊髄液に比較して血中のカフェイン濃度が高値を示した。BCSFBモデルを用いた培養実験では、4-APの濃度と投与後経過時間に依存して、カフェイン濃度が低値を示した。形態学的検討では、脈絡叢上皮細胞内に液胞の形成が観察された。BCSFBモデルにおいて血管内皮細胞と脈絡叢上皮細胞内のカフェイン濃度は、脈絡叢上皮細胞で高く検出される傾向にあることが認められた。それらの結果から、中枢神経刺激薬とともにカフェインが脈絡叢を通過する場合、カフェインの吸収が抑制されることが明らかとなり、抑制されたカフェインは脈絡叢上皮細胞内に貯留される可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Caffeine, a main ingredient in energy drinks, is known to pass easily through the blood-brain barrier. However, the dynamics of caffeine in the blood-cerebrospinal fluid barrier (BCSFB) have not been studied in detail. Alternatively, could this be either "This study found that the concentration of caffeine in the cerebrospinal fluid (CSF) decreased depending on the concentration of 4-AP. In a morphological investigation, it was also observed that choroid plexus epithelial cells appear to impede the movement of caffeine into the CSF. From these results, it is understood that when stimulant drugs and caffeine are both present at the same time, the passage of caffeine into the BCSFB is obstructed.

研究分野：法医学

キーワード：血液-脳脊髄液関門 血液中濃度 脳脊髄液濃度 4-AP Energy drinks caffeine

### 1. 研究開始当初の背景

近年、特に若年者におけるエナジードリンクの多量服用が問題視されている。そのことに伴い、エナジードリンクの消費と薬物使用に関連があるとの報告がある。しかし、それらの間に関連性が生じるメカニズムについては明らかになっていない。エナジードリンクの主成分である Caffeine は、分子量が小さく、比較的脂溶性が高いため、中枢神経系における脳と血管の間にある blood-brain barrier (BBB) を容易に通過するといわれている。しかし、中枢神経系におけるもうひとつのバリア構造である脳脊髄液(脳室)と血管の間にある blood-cerebrospinal fluid barrier (BCSFB) における Caffeine の動態について、詳細な報告は認められない。そこで剖検症例における検討に加え、培養細胞を用いて BCSFB モデルを作製し、BCSFB における Caffeine の動態と薬物の影響について検討した。

### 2. 研究の目的

近年、思春期の子供や若年成人におけるエナジードリンクの消費量増加が問題視されており、エナジードリンクの主成分であるカフェインの多量服用による中毒死例の報告も確認される。エナジードリンクには、Caffeine が多く含まれており、若年者におけるエナジードリンクの消費量増加が問題視されると同時に、エナジードリンクと中枢神経に作用する薬物使用の関連性については以前から注目されている。エナジードリンクの使用頻度は、アンフェタミンを含む薬物の使用頻度と正の相関があることが明らかにされており、近年の研究において、エナジードリンク使用者は、覚醒剤などの中枢神経刺激薬を使用する割合が高いと報告されている。また、薬物使用歴がある者を対象とした研究では、対象者の 78.6% が過去に Caffeine を故意に摂取しているとの報告がある。摂取手段として 69.2% がエナジードリンク、24.5% が Caffeine を主成分とした錠剤、4.9% が鼻腔内スプレーであった。この報告では、16 歳以上の全ての年齢で、Caffeine の意図的な摂取手段として、エナジードリンクが非常に高い結果が示されている。しかしながら、エナジードリンクと薬物使用に一定の関連性はあるものの、中枢神経系に Caffeine と同時に中枢神経刺激薬を使用した場合、それぞれが摂取濃度に応じて中枢神経に作用しているのかは不明である。

その理由のひとつとして、薬物が中枢神経に到達するためには、BBB や BCSFB を通過する必要がある。Caffeine の場合、分子量が非常に小さいこと、疎水性・脂溶性が高いことから BBB の通過は容易であると報告されているものの、BCSFB における Caffeine の動態について詳細に検討した報告はない。

そこで、我々は、BCSFB における Caffeine の動態や Caffeine と他の神経を刺激する薬物との関係性を明らかにするために、剖検例における形態学および薬理的検討に加えて、培養細胞を用いた BCSFB モデルを作製し実験を行った。

### 3. 研究の方法

#### (1) 剖検サンプル

症例を Table 1 に示す。剖検例 127 例(男性 85 名、女性 42 名)、年齢 0 歳～96 歳(中央値 64 歳)であった。死因群は、解剖時の肉眼所見、組織学的所見、中毒検査の結果により分類した。死因は、鈍器損傷、鋭器損傷、窒息、溺死、中毒、火災関連死、熱中症、凍死、急性心臓死、そ

他の内因死の 10 種類に分類した。死因ごとに研究結果に影響を与える合併症がなく、明確に死因について検証を行うことができる症例を選定した。血液は、Right Heart Blood (Rs) をシリンジを用いて無菌的に採取した。Cerebrospinal Fluid (CSF) は、脳底部の大槽からシリンジで無菌的に採取した。採取した血液と脳脊髄液は、検査するまで、-80 で保存した。

#### (2) Blood-cerebrospinal fluid barrier (BCSFB) Model

血液脳脊髄液関門モデルとして、ヒト血管内皮細胞 (Cell-System-BME cells (ACBR 1376)) とヒト悪性脈絡叢乳頭細胞株(HIBCPP)由来の脈絡叢上皮細胞[12]を用いた。

血管内皮細胞と脈絡叢上皮細胞の両方は、15%不活化 FBS、50 µg/mL ストレプトマイシン、50 µM ペニシリン、および 0.25 µg/mL ファンギゾンを追加補充した DMEM-F12 で培養した。初めに、血管内皮細胞と脈絡叢上皮細胞の両方の細胞を 37 で、別々に培養し、血管内皮細胞と脈絡叢上皮細胞をそれぞれフィルターの上面と下面に培養した。初めに、脈絡叢上皮細胞をフィルターの下面で培養した。細胞の単層を維持するために、フィルター上の過剰な増殖は、トリプシン処理によって制御した。フィルター上の脈絡叢上皮細胞の数は、 $2 \times 10^6/\text{cm}^2$  で制御した。脈絡叢上皮細胞のタイトジャンクションが形成されたあと、2 日ごとに培地交換を行った。脈絡叢上皮細胞の培養完了後、フィルターの上下を逆にし、血管内皮細胞をフィルターの上面(脈絡叢上皮細胞の反対側)に、脈絡叢上皮細胞と同様に培養した。次に、血管内皮細胞側を上、脈絡叢上皮細胞側を下に向け培地に浸した。培地の容器は、6 ウェルプレート用インサート(Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany)で、直径 23.1 mm、孔径 3.0 µm、孔密度  $2 \times 10^6/\text{cm}^2$  のものを使用した。この共培養法は、Schroten. H(2016)によって、脈絡叢モデルで確立され、血液脳脊髄液関門とプロラクチンの生理学的重要性に関する報告をはじめとする過去の研究で使用されている

#### (3) 培養方法

BCSFB モデルを使用して、下記の実験を行った。

BCSFB モデルの上室(血管内皮細胞側の血液層)に、カフェイン 1000 µg と神経興奮誘発物質である 4-aminopyridine (4-AP)を 0, 1, 10, 100, 1000 ng 添加し、それぞれの濃度ごとに添加後 1 時間、3 時間、6 時間の時点における下室(脈絡叢上皮細胞側の脳脊髄液層)に貯留した培養液中のカフェイン(血管内皮細胞層と脈絡叢上皮細胞層を通過したカフェイン)濃度を Gas chromatography Mass Spectrometry (GC/MS)で測定した[Figure 2]。

#### (4) 培養細胞内における Caffeine 濃度

BCSFB モデルに、カフェイン 1000 µg 加えて、4-AP を 0 ng と 1000 ng を別々に添加し、それぞれの濃度ごとに添加後 1 時間と 6 時間の時点における血管内皮細胞中のカフェイン濃度と脈絡叢上皮細胞中のカフェイン濃度を測定した。各細胞は、フィルターからそぎ落とし、1.3 ml のハンクス液に浸し、-80 下で凍結後に、4 下で融解する過程を 2 回繰り返した。こうして細胞構造を破壊した細胞中のカフェイン濃度を GC/MS で測定した

#### (5) Caffeine、覚醒剤および向精神薬の測定方法

##### 2.3.1. 剖検例体液中および培養液中の各種薬物測定前の試薬調整方法

##### 2.3.1.1. Caffeine および覚醒剤

剖検例体液中および培養液中の Caffeine および覚醒剤を抽出する際に使用したカラムは、Bond Elut Certify (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA)を使用した。標準品として、Caffeine は、SIGMA ALDRICH (Tokyo, Japan) の固体粉末(solid powder)、メタンフェタミンは、Sumitomo Dainippon Pharma Co. の Methamphetamine Hydrochloride を使用した。内部標準物質 (IS) として、Diazepam-d5 (SIGMA ALDRICH, Tokyo, Japan) を使用した。また、脱イオン純水

は、Milli Q Purification System (Millipore, Bedford, MA, USA) を使用して生成したものを蒸留水として使用した。溶媒として、0.1M リン酸緩衝液は、 $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (Wako: Osaka, Japan) 6.8 g を、蒸留水に溶解し、KOH 水溶液で pH6.0 に調製した。洗浄溶媒として使用する 1M 酢酸は、酢酸 (Wako: Osaka, Japan) 30 mL を蒸留水 470 mL に溶解して調製した。溶出溶媒のひとつとして、ジクロロメタン (Wako: Osaka, Japan) 50 mL、2-プロパノール (Wako: Osaka, Japan) 20 mL、アンモニア水溶液 (Wako: Osaka, Japan) 5 mL を混合し、ジクロロメタン : 2-プロパノール : アンモニア (10 : 4 : 1) を作製した。

(6) 向精神薬 (psychiatric drugs) 向精神薬定性時の抽出過程におけるカラムは、ISOLUTE® SLE+ 400uL Sample Vol (Biotage, Uppsala, Sweden) を使用した。また、向精神薬定性検査時の溶出培養として、ジクロロメタンとアセトニトリル (Wako: Osaka, Japan) を 4 : 1 の割合で混合した溶液を使用した。

#### (7) 各種薬物の抽出方法

##### Caffeine および覚醒剤

Caffeine と覚醒剤は、固相抽出で抽出した。まず、液体サンプル 500  $\mu\text{L}$  を、リン酸緩衝液 6.0 mL に溶解させた。その後、沈殿物除去のため、3000 rpm で 10 分間遠心した。遠心後、容器の底に沈殿した、有形成分が一定量を超えた場合は、沈殿物以外の上澄み部分のみ取り出し、リン酸緩衝液で 6.5 mL に調製した。調製後、IS を 50  $\mu\text{L}$  ずつ入れ、10 分間振盪し、再度 3000 rpm で 10 分間遠心し、有形成分が一定量を超えていないことを再度確認し、Gilson GX-274 ASPEC (Middleton, WI, USA) にセットし、抽出作業を行った。メタノール、0.1M リン酸緩衝液でカラム内を前処理した後、カラムにサンプルをロードした。その後、1M 酢酸、ジクロロメタンで順次洗浄、溶出を行った。この 1 回目の固相抽出で得られた溶出液 (溶出液 1) は、緩やかな窒素流下、室温で蒸発乾固させた。1 回目の固相抽出後、再度メタノールと 0.1M リン酸緩衝液でカラム内を前処理した後、カラムにサンプルをロードし、その後、1M 酢酸とジクロロメタン : 2-プロパノール : アンモニア (10 : 4 : 1) の混合液で順次洗浄、溶出 (溶出液 2) を行った。この溶出液 2 を、溶出液 1 の蒸発乾固後の残留物がある試験管に移し入れ、再度緩やかな窒素流下、室温で蒸発乾固させた。最終的に得られた溶出液 1 と溶出液 2 の残留物に酢酸エチル 50  $\mu\text{L}$  を加え、混和した。このようにして得た抽出物を 1  $\mu\text{L}$ 、GC/MS に注入し、測定を行った。Caffeine 濃度の測定において、症例から採取した血液、脳脊髄液と培養実験で採取した培養液および破壊された細胞を含むハンス液は、同様の方法で抽出処理、Caffeine の測定を行った。覚醒剤においては、同様の方法で血液中の濃度を測定した。

(8) BCSFB の主たる機能を形成する脈絡叢は、採取後にホルマリンに固定され、パラフィン包埋され、4 $\mu\text{m}$  に薄切された切片でヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色を行い、光学顕微鏡 (BX53, OLYMPUS, Tokyo, Japan) にて観察を行った。HE 染色標本では、細胞内に空胞の形成が認められた。よって、薬物種類別に 400 倍率下で脈絡叢上皮細胞全体における空胞が形成された脈絡叢上皮細胞の割合を計測した。

## 4. 研究成果

### (1) 覚醒剤および向精神薬の検出症例数について

127 例のうち、覚醒剤検出 (Group A) 30 例、覚醒剤非検出 (Group B) 97 例であった。

また、Group A 30 例のうち、覚醒剤のみ検出されたのは 17 例 (Group )、覚醒剤および向精神薬の両方が検出されたのは 13 例 (Group ) であった。Group B 97 例のうち、向精神薬のみ検出されたのは 26 例 (Group ) であった。覚醒剤および向精神薬ともに検出されなかった

のは71例 (Group )であった。

(2) 右心臓血液 (Rs) および脳脊髄液 (CSF) における Caffeine 濃度

3.2.1. Group A と Group B における Caffeine 濃度

Group A と Group B とともに Rs (x) と CSF (y) の Caffeine 濃度に高い相関関係がみられた (Group A:  $y = 0.4706x + 0.026$ ,  $r=0.795$ ,  $p<0.0001$  Group B:  $y = 0.8239x - 0.0172$ ,  $r=0.903$ ,  $p<0.0001$ )。覚醒剤検出 Group A の方が、覚醒剤非検出 Group B と比較して、散布図における Caffeine の分布が、CSF と比較して Rs 側に偏っていた。

(3) Group 、 Group 、 Group および Group における血液中と脳脊髄液中の Caffeine 濃度の関係

Group から の4群すべてにおいて、Caffeine 濃度は血中(x)と脳脊髄液中(y)において、高い相関関係がみられた(Group :  $y = 0.3665x + 0.0938$ ,  $r=0.651$ ,  $p<0.01$  Group :  $y = 0.5326x + 0.0442$ ,  $r=0.928$ ,  $p<0.0001$  Group :  $y = 0.668x + 0.2478$ ,  $r=0.917$ ,  $p<0.0001$  Group :  $y=0.6694x+0.0367$ ,  $r=0.884$ ,  $p<0.0001$ )。覚醒剤を含む Group とは、覚醒剤を含まない Group とに比較して、Caffeine の分布が血液側に偏っていた。

(4) BCSFB 培養細胞モデルにおける Caffeine および 4AP の透過性

Caffeine と 4AP 投与後の経過時間に焦点をあてると、いずれの 4AP 濃度においても、投与後の時間経過とともに Caffeine の脳脊髄側への移行がみられた。経過 1 時間と経過 6 時間の時点での Caffeine 濃度は、いずれの 4AP 濃度においても脳脊髄液側への有意な移行が認められた。ただし、4AP を含まない実験の方が、4AP を高濃度に含有する実験と比較して、脳脊髄液側で高値を示していた。つまり、Caffeine とともに添加する 4AP 濃度の増加とともに、脳脊髄液側に移行する Caffeine 濃度は少なくなった。特に 4AP 濃度 0 ng 添加時を基準に、それぞれの経過時間において、添加した 4AP 濃度の増加に伴い、脳脊髄液側の Caffeine 濃度は低下した。

(5) 薬物投与に伴う脈絡叢の形態学的変化

各種薬物検出グループ (Group ~ , Control group ) の脈絡叢において HE 染色を行い、形態学的変化について観察を行った結果、脈絡叢上皮細胞に複数の空胞の形成認め、その数は Group で最も多かった。さらに、TEM による脈絡叢上皮細胞の微細形態の観察では、Group および では、明らかな物質貯留の所見を示す液胞の観察が可能であったのに対し、Group および においては、TEM による観察において液胞の観察はほぼなかった。

(6) BCSFB モデルにおける脈絡叢上皮細胞内と血管内皮細胞内の Caffeine 濃度の比較

Caffeine の貯留部位を確認するために、培養細胞モデルである BCSFB モデルに Caffeine 1000  $\mu\text{g}$  を基盤として、4AP 0 ng および 1000 ng を添加し、それぞれ添加後 1 時間と 6 時間後の BCSFB モデルの血管内皮細胞と脈絡叢上皮細胞内の Caffeine 濃度を測定した。その結果、すべての条件において、血管内皮細胞と比較して脈絡叢上皮細胞で高値を示した。特に、4-AP 1000 ng 添加後 6 時間の時点において、血管内皮細胞中の Caffeine 濃度と脈絡叢上皮細胞中の Caffeine 濃度に有意な差が確認された。また、Caffeine 1000  $\mu\text{g}$  および 4-AP 1000 ng 添加後 1 時間と 6 時間の時点における脈絡叢上皮細胞中の Caffeine 濃度に約 8 倍の有意差がみられた。血管内皮細胞中の Caffeine 濃度と脈絡叢上皮細胞中の Caffeine 濃度の差は、4-AP 1000 ng 添加後 1 時間の時点において最も差が小さかった。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Ikeda-Murakami K, Tani N, Ikeda T, Aoki Y, Ishikawa T.	4. 巻 23
2. 論文標題 Central Nervous System Stimulants Limit Caffeine Transport at the Blood-Cerebrospinal Fluid Barrier	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 1862
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijms23031862	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 Ikeda T, Tani N, Watanabe M, Hirokawa T, Ikeda K, Morioka F, Ishikawa T	4. 巻 51
2. 論文標題 Evaluation of cytokines and structural proteins to analyze the pathology of febrile central nervous system disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Legal Medicine	6. 最初と最後の頁 101864
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.legalmed.2021	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 Aoki Y, Ikeda T, Tani N, Watanabe M, Ishikawa T	4. 巻 23
2. 論文標題 Evaluation of the Relationships between Intestinal Regional Lymph Nodes and Immune Responses in Viral Infections in Children	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 318
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijms23010318	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 Ikeda Tomoya, Tani Naoto, Watanabe Miho, Hirokawa Tatsuya, Ikeda Kei, Morioka Fumiya, Ishikawa Takaki	4. 巻 51
2. 論文標題 Evaluation of cytokines and structural proteins to analyze the pathology of febrile central nervous system disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Legal Medicine	6. 最初と最後の頁 101864 ~ 101864
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.legalmed.2021.101864	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 Morioka Fumiya, Tani Naoto, Ikeda Tomoya, Hirokawa Tatsuya, Ikeda Kei, Shida Alissa, Aoki Yayoi, Ishikawa Takaki	4. 巻 34
2. 論文標題 Morphological and biochemical changes in the pancreas associated with acute systemic hypoxia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Human Cell	6. 最初と最後の頁 400 ~ 418
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13577-020-00481-0	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 Tani Naoto, Ishikawa Mayumi, Watanabe Miho, Ikeda Tomoya, Ishikawa Takaki	4. 巻 33
2. 論文標題 Thyroid-related hormones as potential markers of hypoxia/ischemia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Human Cell	6. 最初と最後の頁 545 ~ 558
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13577-020-00341-x	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 Shida Alissa, Ikeda Tomoya, Tani Naoto, Morioka Fumiya, Aoki Yayoi, Ikeda Kei, Watanabe Miho, Ishikawa Takaki	4. 巻 15
2. 論文標題 Cortisol levels after cold exposure are independent of adrenocorticotrophic hormone stimulation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 0218910 ~ 0218910
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0218910	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 -

〔学会発表〕 計16件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 11件)

1. 発表者名 村上 慧, 渡邊美穂, 池田知哉, 谷 直人, 廣川達也, 森岡郁也, 青木弥生, 信太亜里紗, 石川隆紀
2. 発表標題 カフェインおよび中枢神経刺激薬の乱用は, 血液-脳脊髄液関門におけるカフェインの吸収を抑制する
3. 学会等名 第39回日本ヒト細胞学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 村上 慧, 渡邊美穂, 池田知哉, 谷 直人, 廣川達也, 森岡郁也, 青木弥生, 信太亜里紗, 石川隆紀
2. 発表標題 持続的低酸素状態における神経細胞に対する中枢神経刺激薬の影響
3. 学会等名 第39回日本ヒト細胞学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Aoki Y, Ikeda T, Tani N, Hirokawa T, Morioka F, Ikeda K, Shida A, Miyamoto K, Ishikawa T
2. 発表標題 Biochemical and histopathological study of immunoglobulin A expression in mucosal tissue in cases of central nervous system dysfunction
3. 学会等名 International Academy of Legal Medicine (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Aoki Y, Ikeda T, Tani N, Hirokawa T, Morioka F, Ikeda K, Shida A, Miyamoto K, Ishikawa T
2. 発表標題 Evaluation and forensic significance of message substances in fat and muscle. A preliminary investigation
3. 学会等名 International Academy of Legal Medicine (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tani N, Ikeda T, Hirokawa T, Oritani S, Ishikawa T
2. 発表標題 Association between stimulant-controlled clock gene regulation and the expression of drug-metabolizing enzymes
3. 学会等名 International Academy of Legal Medicine (国際学会)
4. 発表年 2021年



1. 発表者名 Ikeda T, Tani N, Watanabe M, Hirokawa T, Ikeda K, Morioka F, Ishikawa T
2. 発表標題 Inflammatory cytokine-inhibiting mechanisms attributable to central nervous system disorders
3. 学会等名 International Academy of Legal Medicine (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tani N, Ikeda T, Hirokawa T, Aoki Y, Ikeda K, Ishikawa T
2. 発表標題 Evaluation of postmortem serum parathyroid hormone levels by cause of death in forensic autopsy cases
3. 学会等名 Deutsche Gesellschaft für Rechtsmedizin (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ikeda K, Ikeda T, Tani N, Watanabe M, Hirokawa T, Morioka F, Shida A, Aoki Y, Ishikawa T
2. 発表標題 The morphological changes of the nerve cell in hypoxia with the addition of drugs
3. 学会等名 Deutsche Gesellschaft für Rechtsmedizin (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 谷 直人, 池田知哉, 廣川達也, 織谷茂樹, 石川隆紀
2. 発表標題 覚醒剤による時計遺伝子への影響と薬物代謝酵素との関係性について
3. 学会等名 第105回日本法医学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 池田知哉, 谷 直人, 渡邊美穂, 廣川 達也, 森岡郁哉, 池田 慧, 信太亜里沙, 青木弥生, 石川隆紀
2. 発表標題 中枢神経傷害に起因する炎症性サイトカイン抑制機序に関する検討
3. 学会等名 第105回日本法医学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 森岡郁哉, 谷 直人, 池田知哉, 廣川達也, 池田 慧, 信太亜里紗, 青木弥生, 石川隆紀
2. 発表標題 急性全身性低酸素障害における膵臓の包括的検討
3. 学会等名 第105回日本法医学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Shida Alissa, Ikeda Tomoya, Tani Naoto, Ishikawa Takaki, Ikeda Kei, Aoki Yayoi
2. 発表標題 The relationship between Wischniewski spots and stress hormones during hypothermia
3. 学会等名 72st Annual Scientific Meeting American Academy of Forensic Science (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Shida Alissa, Ikeda Kei, Aoki Yayoi, Tani Naoto, Ikeda Tomoya, Ishikawa Takaki
2. 発表標題 A rare autopsy case of inferior mesenteric artery laceration associated with blunt abdominal trauma in a physically abused child
3. 学会等名 72st Annual Scientific Meeting American Academy of Forensic Science (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Shida Alissa, Tani Naoto, Ikeda Kei, Ikeda Tomoya, Ishikawa Takaki, Aoki Yayoi
2. 発表標題 An evaluation of screening for drug use using postmortem prolactin(PRL) levels in serum
3. 学会等名 72st Annual Scientific Meeting American Academy of Forensic Science (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ikeda Tomoya, Tani Naoto, Watanabe Miho, Hirokawa Tatsuya, Ikeda Kei, Ishikawa Takaki
2. 発表標題 Evaluation of cytokines and structural proteins with the aim of analyzing the pathology if febrile central nervous system disorders
3. 学会等名 Germany society of legal medicine, Lucerne, Switzerland, 2020. (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ikeda Kei, Ikeda Tomoya, Tani Naoto, Watanabe Miho, Hirokawa Tatsuya, Morioka Fumiya, Ishikawa Takaki
2. 発表標題 Central nervous system stimulants restrict the migration of caffeine across the blood-cerebrospinal fluid barrier.
3. 学会等名 Germany society of legal medicine, Lucerne, Switzerland, 2020. (国際学会)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Takaki Ishikawa	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 164
3. 書名 Forensic Medicine and Human Cell Research	

〔産業財産権〕

〔その他〕

Severe diabetic ketoacidosis  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7291407/pdf/JCRPE-12-160.pdf>  
 Hand Book of Forensic Medicine  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/9781118570654>  
 Forensic Medicine and Human cell Research  
<https://www.springer.com/gp/book/9789811322969>

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
研究分担者	谷 直人  (Tani Naoto)  (00802612)	大阪公立大学・大学院医学研究科・助教   (24402)	
研究分担者	池田 知哉  (Ikeda Tomoya)  (10620883)	大阪公立大学・大学院医学研究科・講師   (24402)	2023年2月退職
研究分担者	渡邊 美穂  (Watanabe Miho)  (20845317)	大阪市立大学・大学院医学研究科・特任助教   (24402)	2022年3月退職

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1件

国際研究集会 第40回ヒト細胞学会	開催年 2022年～2022年
----------------------	--------------------

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