

令和 5 年 5 月 9 日現在

機関番号：24303

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2022

課題番号：18K17290

研究課題名(和文)法医学および歯科臨床への応用を見据えた歯牙からの薬物定量に関する基礎研究

研究課題名(英文) Estimation of blood concentration of carbamazepine from teeth in rats administered carbamazepine

研究代表者

市岡 宏顕 (ICHIOKA, HIROAKI)

京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・講師

研究者番号：50739969

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：人体中で最も保存性の高い歯牙を使用し、歯牙中カルバマゼピン濃度から血中カルバマゼピン濃度を推定する事を目的とした。ラットにカルバマゼピン投与後に歯牙及び血液を採取した。ラットにカルバマゼピン投与後に安楽死させ、室温にて0～15日経過した後、歯牙を採取した。ラット歯牙の切片を作成し、イメージング質量顕微鏡にてカルバマゼピンの局在を評価した。歯牙及び心内血中のカルバマゼピン濃度は共に投与60分後に最大濃度となる似た傾向の濃度変化を示した。歯牙及び心内血中のカルバマゼピン濃度は投与濃度依存的に増大した。歯牙中CBZ濃度は死後、有意な変化を認めなかった。カルバマゼピンは歯髄腔に高い分布を認めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

通常のプロ検では血液や臓器を用いて薬毒物濃度を定量するが、高度腐敗遺体では血液等の検体の採取が不可能で、薬毒物濃度の定量はできない。しかし、今回の結果から、歯牙中カルバマゼピン濃度と血清中カルバマゼピン濃度は高い相関関係を示し、採取した歯牙中濃度を測定すれば、高度腐敗遺体の血中薬毒物濃度推定が可能であるという点において、学術的意義および社会的意義を認める。

研究成果の概要(英文)：This study aimed to estimate the blood carbamazepine (CBZ) concentration from the CBZ concentration in teeth, a part of the human body that is best preserved. We sampled the teeth and blood of rats after administering CBZ. The correlation between the tooth and serum CBZ concentrations was analyzed. Rats were euthanized after CBZ administration and kept at room temperature for 0 to 15 days before sampling the teeth and measuring the CBZ concentration. Undecalcified fresh frozen sections of rat teeth were prepared, and CBZ localization was evaluated. CBZ concentrations in both teeth and cardiac blood peaked at 60 min after administration and increased in a manner dependent on the concentration administered. CBZ concentration in teeth did not change substantially after death. High CBZ distribution was noted in the pulp cavity.

研究分野：法歯学

キーワード：薬物分布 歯 質量分析イメージング 死後変化

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

歯牙からの薬物検出に関する報告は、歯科治療の際に得た薬物乱用者の歯牙から、モルヒネ、コカイン等の薬物が検出できたという報告 (Pellegrini et al. J Pharm Biomed Anal. 2006) などがあるが、歯牙と血中の薬物濃度との相関を検討した論文は国内外問わず皆無であった。歯牙試料から中毒作用を評価することは不可能であった。

2. 研究の目的

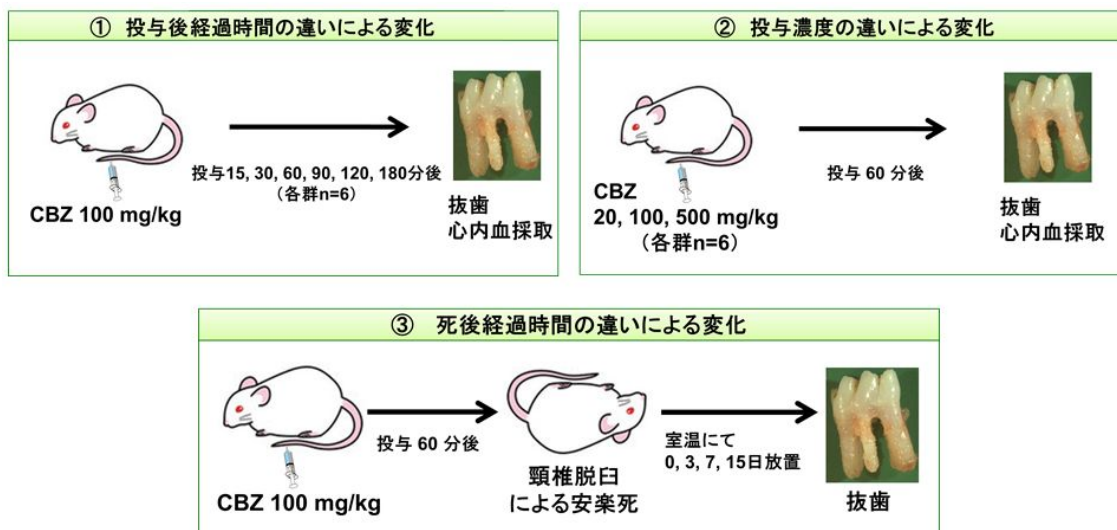
本研究では、「摂取した薬物は歯髄中の血管を介して歯髄に移行し、歯牙中と血中薬物濃度は平衡状態にある」という仮説を検証し、死体の薬毒物検査における血液の代替試料としての有効性を評価し、死亡時の血中薬物濃度推定が可能かどうか検討する。

3. 研究の方法

生後 8 週齢のオスの Sprague-Dawley ラットにカルバマゼピンを腹腔内投与し、投与 15、30、60、90、120、180 分後に安楽死させ、歯牙 (下顎第 1 臼歯) および心内血を採取した (N=6)。

生後 8 週齢のオスの Sprague-Dawley ラットに 20、100、500 mg/kg の濃度のカルバマゼピンを腹腔内投与 60 分後に安楽死させ、ラット歯牙および心内血を採取した (N=6)。

生後 8 週齢のオスの Sprague-Dawley ラットに 100 mg/kg の濃度のカルバマゼピンを腹腔内投与 60 分後に安楽死させ、室温にて 0、3、7、15 日経過した後、ラット歯牙を採取した (N=6)。

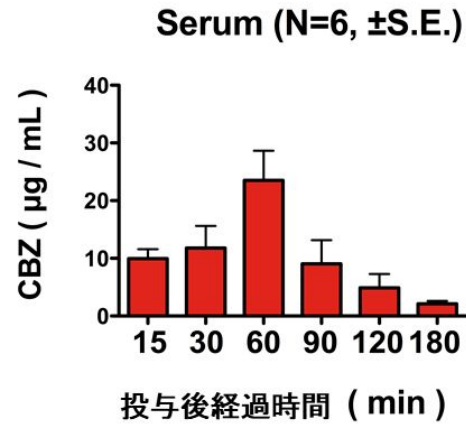
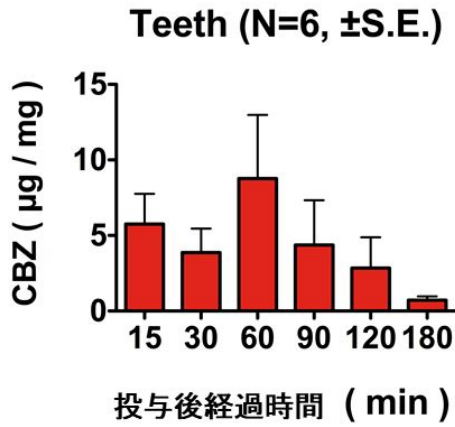


死後 0 日および 15 日経過した、生後 8 週齢のオスの Sprague-Dawley ラット歯牙の未脱灰新鮮凍結切片を作成し、イメージング質量顕微鏡 (島津製作所 iMScope) を使用して、光学画像と質量分析イメージングによるカルバマゼピンの分布画像の重ね合わせから、カルバマゼピンの局在を評価した。

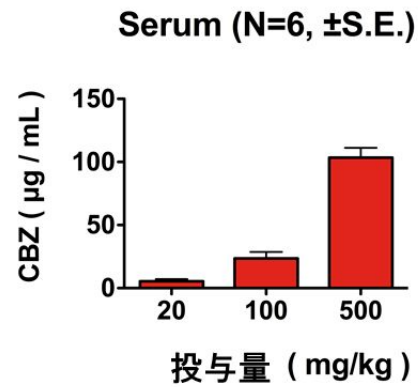
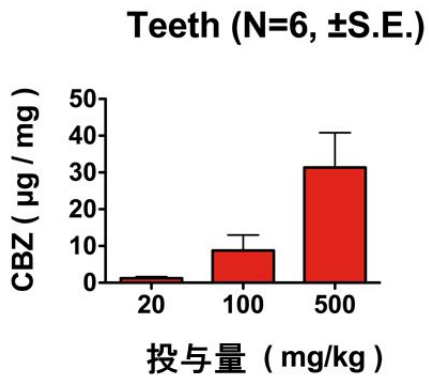
ラット大腿骨を用い同様の実験を行った。

4. 研究成果

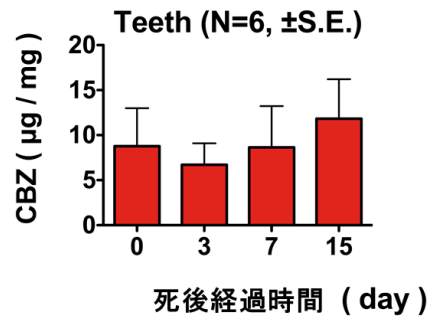
歯牙において、カルバマゼピンは投与 15 分後から検出され (5.8 $\mu\text{g} / \text{mg}$) 投与 60 分後に最大 (8.8 $\mu\text{g} / \text{mg}$) に達し、その後、投与後時間の経過とともに減少を認めた。心内血においても、歯牙と同様の時間経過による分布の変化を示し、投与 60 分後に最大濃度 (23.5 $\mu\text{g} / \text{mL}$) を示した。



歯牙および心内血において、投与濃度依存的に、歯牙および心内血中の CBZ 濃度が増加した。



歯牙から検出された平均カルバマゼピン濃度は、死後 0 日で 8.8 µg/mg、3 日で 6.7 µg/mg、7 日で 8.6 µg/mg、15 日で 11.8 µg/mg であり、死後経過時間で有意な差を認めなかった。



質量分析イメージングでは、死後 0 日、15 日ともに、歯髓腔の部分にカルバマゼピンの高い分布を認めた。

上記研究成果を広く公開するために、英語論文を作成し、英文誌に掲載された。

ラット大腿骨からカルバマゼピンが検出された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 0件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Ichioka Hiroaki, Saito Urara, Shintani-Ishida Kaori, Shirahase Takahira, Idota Nozomi, Kanamura Narisato, Ikegaya Hiroshi	4. 巻 13
2. 論文標題 Application of Teeth in Toxicological Analysis of Decomposed Cadavers Using a Carbamazepine-Administered Rat Model	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Diagnostics	6. 最初と最後の頁 311～311
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/diagnostics13020311	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 市岡 宏顕、新谷 香、坂東 李紗、池谷 博
2. 発表標題 質量分析イメージングを用いたラット歯牙への薬物分布と死後安定性に関する研究
3. 学会等名 第103次 日本法医学会学術全国集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 市岡宏顕、坂東李紗、池谷 博
2. 発表標題 カルバマゼピン投与ラットを用いたラット歯牙への薬物分布と死後安定性に関する研究
3. 学会等名 日本法歯科医学会第15回学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 市岡宏顕、河本真孝、坂東李紗、岡本 肇、池谷 博
2. 発表標題 カルバマゼピン投与ラットを用いた大腿骨への薬物分布と死後安定性に関する研究
3. 学会等名 日本法歯科医学会第17回学術大会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

京都府立医科大学 法医学教室 研究業績
<https://square.umin.ac.jp/kpum-hoi/achievement.html>

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

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0件

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