

令和 3 年 5 月 9 日現在

機関番号：13802
研究種目：奨励研究
研究期間：2020～2020
課題番号：20H01023
研究課題名 がん患者に対するトラマドールの個別化投与設計における血中マイクロRNAの有用性評価

研究代表者

鈴木 光路 (Suzuki, Koji)

浜松医科大学・医学部附属病院・薬剤師

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 480,000円

研究成果の概要：近年、オピオイドの神経伝達や耐性発現に生体内マイクロRNAが関与していることがin vitroで証明されている。しかし、現状、オピオイド投与後の血中miRNAレベルの変動と臨床効果との関係について評価した報告はなく、血中miRNA発現上昇の臨床的意義や新規バイオマーカーとしての有用性は明らかではない。本研究では、トラマドールの代謝酵素であるCYP2D6の発現調整への影響が知られているmiR-370-3pについて、その血清中相対値とN-脱メチルトラマドールの血漿中濃度との間に関連性があることが示唆された。血中miR-370-3pがCYP2D6の代謝能の個人差を反映しうる可能性が考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

トラマドールは初期のがん性疼痛に対して頻用される弱オピオイド鎮痛薬である。しかし、その臨床効果には大きな個人差が存在することが知られている。その要因の一つとして、トラマドールの活性代謝物の生成に関与するCYP2D6の代謝能の個人差が挙げられる。本研究は、CYP2D6の代謝能の個人差を予測するためのバイオマーカーとして血中マイクロRNAを測定することの有用性について評価したものである。マイクロRNAを用いた薬物代謝能の予測は、トラマドールの最適投与法の設計に寄与する。

研究分野：薬物動態学

キーワード：マイクロRNA オピオイド トラマドール

1. 研究の目的

マイクロ RNA はオピオイドの神経伝達や耐性発現に関与することが報告されつつある。また、近年、血中マイクロ RNA を種々のバイオマーカーとして利用する試みが加速している。

本研究では、がん患者における、血中マイクロ RNA レベルの変動とトラマドールおよび強オピオイド切替後の臨床効果との関係性を明らかにすることを目的とした。加えて、トラマドールの主要代謝酵素である CYP2D6 および CYP3A4 はそれぞれ miR-370-3p および miR-27b-3p による発現制御の可能性が示唆されていることから、これらの挙動との関連性を検討した。

2. 研究成果

本研究の範囲では、血中マイクロ RNA の挙動とトラマドールおよび強オピオイド切替後の臨床効果との関連性は限定的であった。一方、血中 miR-370-3p の相対値と非活性代謝物である *N*-脱メチル化トラマドールの血漿中濃度との間に弱い正の相関関係が観察された。トラマドールは CYP2D6 によって活性代謝物である *O*-脱メチル体に、あるいは CYP3A4 によって *N*-脱メチル体に変換される。miR-370-3p は CYP2D6 の発現を負に制御することが報告されていることから、血中 miR-370-3p の上昇は CYP2D6 活性の低下および代償的な CYP3A4 代謝経路の代謝的寄与の上昇を示唆していると考えられた。一方で、CYP3A4 の発現制御に関与するとされる miR-27b-3p については、本研究の範囲では、トラマドールの薬物動態への関連性は見られなかった。

本研究の成果から、薬物代謝酵素の発現調整に関するマイクロ RNA の血中相対値を薬物動態予測のためのバイオマーカーとして利用できる可能性が示された。

主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1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 Suzuki Koji, Naito Takafumi, Tanaka Hironari, Shibata Kaito, Yamada Yasuhide, Itoh Kunihiko, Kawakami Junichi	4. 巻 128
2. 論文標題 Impact of CYP2D6 activity and cachexia progression on enantiomeric alteration of plasma tramadol and its demethylated metabolites and their relationships with central nervous system symptoms in head and neck cancer patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology	6. 最初と最後の頁 472 ~ 481
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bcpt.13528	査読の有無 有
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1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 鈴木光路、内藤隆文、田中達也、山田康秀、伊藤邦彦、川上純一
2. 発表標題 頭頸部がん患者におけるトラマドールとその脱メチル代謝物の血中光学異性体濃度に及ぼすCYP2D6活性および悪液質の影響
3. 学会等名 第41回日本臨床薬理学会学術総会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

研究組織（研究協力者）

氏名	ローマ字氏名