

トピックス

鎌状赤血球症患者におけるビタミン A の血中濃度と体内貯蔵量

Blood levels and body stores of vitamin A in patients with sickle cell disease

ヒト赤血球の成人型ヘモグロビン (HbA) は、 α グロビン鎖 2 本と β グロビン鎖 2 本の計 4 つのサブユニットが複合体を形成している。鎌状赤血球症 (sickle cell disease, SCD) は、世界で最も一般的かつ重篤な症状を伴う単一遺伝子疾患のひとつであり、 β グロビン鎖をコードしている β グロビン遺伝子の変異によって赤血球が鎌状に硬直し、血管閉塞を生じることで様々な病態を引き起こす¹⁾。米国における鎌状赤血球症のヘモグロビン SS 型 (SCD-HbSS, 6 番目のアミノ酸がグルタミン酸からバリンに変異した S アリルをホモで持つ) の小児患者では、血清レチノール濃度が低値であることが報告されているが、SCD におけるビタミン A 動態と貯蔵量についてはほとんど知られていない²⁾。最近、Ford ら³⁾ は SCD-HbSS 患者の体内ビタミン A 貯蔵量が健康な対照群と同程度であり、ビタミン A 補給が貯蔵量に大きな影響を与えないとの推定結果を報告した。本稿では、SCD-HbSS 患者の体内におけるビタミン A の動態について昨今の研究の流れと現状を紹介する。

Schall ら²⁾ は、フィラデルフィア小児病院の総合鎌状赤血球センターにおいて、2.0 歳から 9.9 歳の SCD-HbSS の子供 66 人 (女児 39 人, 男児 27 人) を対象として、血清レチノール濃度を測定した。その結果、これらの SCD-HbSS 患者 66 人中 44 人 (67%) は血清レチノール濃度が 30 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 未満 (suboptimal, 不足) であり、うち 11 人 (17%) は 20 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 未満 (deficient, 欠乏) であった。また、研究訪問後 1 年間で被験者 1 人当たり約 2 回の入院があり、入院日数は合計約 5 日間であった。これらの入院の約 3 分の 1 は疼痛によるものであり、約 3 分の 1 は発熱によるものであった。血清レチノール濃度が suboptimal である患者は、血清レチノール濃度が 30 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 以上 (normal, 正常) の患者に比べて入院回数が有意に多く (2.8 ± 2.0 vs 0.7 ± 0.8)、合計入院日数も有意に多かった (6.8 ± 5.8 vs 1.4 ± 1.8)。Schall ら²⁾ は、SCD-HbSS 患者が、短時間の無症候性の血管閉塞を繰り返すことによって、慢性的な組織虚血状態

と、それが引き起こす慢性炎症状態に陥っている可能性を指摘している。これにより、負の急性期タンパク質である血漿レチノール結合タンパク質 (plasma retinol-binding protein, RBP4) やトランスサイレチン (transthyretin, TTR) の血中濃度が減少し、SCD-HbSS 患者の血中レチノール濃度の低下を引き起こしているのではないかと考察している。SCD 患者に対して、ヒドロキシ尿素療法⁴⁾ (変異を持たない胎児型ヘモグロビン HbF を増加させる)、長期輸血療法⁵⁾、亜鉛補給⁶⁾ (溶血により尿から失われた亜鉛を補うことで細胞性免疫機能を回復させ感染を減らす)、適切な栄養補給⁷⁾ を行うことで、入院の頻度と期間の短縮に成功したとの報告が存在する。Schall ら²⁾ は、ビタミン A の補給が SCD-HbSS 患者の入院回数を減らし、健康状態を改善するためのもうひとつの選択肢となるのではないかと述べている。

生体内において通常、血中レチノール濃度は恒常性維持機構によって一定範囲に保たれており、恒常性維持に必要なビタミン A は、肝臓に貯蔵されている。そこで Ford ら³⁾ は、コンパートメントモデル法とレチノール同位体希釈法を用いて、SCD-HbSS 患者と健康者のビタミン A 貯蔵量を推定・比較すると共に、ビタミン A 投与前後の SCD-HbSS 患者のビタミン A 貯蔵量も推定・比較した。レチノール同位体希釈法とは、安定同位体で標識されたビタミン A を経口投与し、一定時間後に血液サンプルを採取して、血漿中の標識レチノールの割合を測定することで体内のビタミン A 貯蔵量を予測する手法のことである。また、一定の間隔で複数の血液サンプルを採取し、それらのデータをもとにして血中のビタミン A の挙動や体内での分布、移動速度を複数のコンパートメントに分けてモデル化することで解析する手法のことをコンパートメントモデル法という。これらの手法を用いて解析した結果、SCD-HbSS 患者のビタミン A の全身貯蔵量 (total body stores, TBS) は、健康な対照群と比較してほとんど変わらず有意差は無かった。また、SCD-HbSS 患者

に対して8週間にわたりビタミンAのサプリメントを投与したが、投与前後でTBSは有意な変化を示さなかった。Fordら³⁾は、この結果からSCD-HbSS患者へのビタミンAの補給は体内ビタミンA貯蔵量の増加にはつながらず、SCDがビタミンA代謝に及ぼす影響について明らかにするにはさらなる研究が必要としている。

以上の報告をまとめると、SCD-HbSS患者は健康な対照群に比べて血中ビタミンA濃度が低下していた。恒常性維持機構が破綻していないと仮定すると、体内ビタミンA貯蔵量も低下していると考えられた。しかし、コンパートメントモデル法および同位体希釈法を用いた解析により、SCD-HbSS患者の体内ビタミンA貯蔵量は健康な対照群と変わらないと推定された。この病態は、RBP4やTTRの産生低下により、肝臓から血中へのビタミンA動員能力が低下した状態であると解釈できる。実際、SCD-HbSS患者においてRBP4とTTRの血中濃度が低下していることがFinanら⁸⁾によって報告されている。RBP4やTTRは栄養状態を反映するタンパク質であり、適切な栄養補給がSCDの病態を改善するとの報告⁷⁾は、この考えを支持するものである。

現在のところ、SCDの治療法としてビタミンAの経口投与は効果的とは言えない結果であった。今後、RBP4やTTRの血中濃度を高めるような、新たなアプローチによる治療法の開発が進めば、SCD治療の展望が開けることが期待される。

Key words: sickle cell disease, vitamin A, compartmental analysis, plasma retinol-binding protein, transthyretin

Department of Laboratory Medicine, The Jikei University School of Medicine 3-25-8, Nishi-Shimbashi, Minato-ku, Tokyo, 105-8461, Japan

Taiki Sunaga, Yoshihiro Mezaki

東京慈恵会医科大学臨床検査医学講座

砂永 泰輝, 目崎 喜弘

利益相反自己申告：申告すべきものなし

(2024.11.21 受付)

文 献

- 1) Ware RE, de Montalembert M, Tshilolo L, Abboud MR (2017) Sickle cell disease. *Lancet* **390**, 311–323
- 2) Schall JI, Zemel BS, Kawchak DA, Ohene-Frempong K, Stallings VA (2004) Vitamin A status, hospitalizations, and other outcomes in young children with sickle cell disease. *J Pediatr* **145**, 99–106
- 3) Ford JL, Green MH, Brownell JN, Green JB, Oxley A, Lietz G, Schall JI, Stallings VA (2023) Use of compartmental modeling and retinol isotope dilution to determine vitamin A stores in young people with sickle cell disease before and after vitamin A supplementation. *J Nutr* **153**, 2762–2771
- 4) Ferster A, Tahriri P, Vermeylen C, Sturbois G, Corazza F, Fondu P, Devalck C, Dresse MF, Feremans W, Hunnicke K, Toppet M, Philippet P, Van Geet C, Sariban E (2001) Five years of experience with hydroxyurea in children and young adults with sickle cell disease. *Blood* **97**, 3628–3632
- 5) Styles LA, Vichinsky E (1994) Effects of a long-term transfusion regimen on sickle cell-related illnesses. *J Pediatr* **125**, 909–911
- 6) Prasad AS, Beck FW, Kaplan J, Chandrasekar PH, Ortega J, Fitzgerald JT, Swerdlow P (1999) Effect of zinc supplementation on incidence of infections and hospital admissions in sickle cell disease (SCD). *Am J Hematol* **61**, 194–202
- 7) Heyman MB, Vichinsky E, Katz R, Gaffield B, Hurst D, Castillo R, Chiu D, Kleman K, Ammann AJ, Thaler MM, Lubin B (1985) Growth retardation in sickle-cell disease treated by nutritional support. *Lancet* **1**, 903–906
- 8) Finan AC, Elmer MA, Sasanow SR, McKinney S, Russell MO, Gill FM (1988) Nutritional factors and growth in children with sickle cell disease. *Am J Dis Child* **142**, 237–240