アミノ酸栄養と血漿アルブミン酸化還元動態

京都府立大学大学院 生命環境科学研究科 栄養科学　桑波田雅士

キーワード：アミノ酸，血漿アルブミン還元型比率，アルブミン製剤

連　絡　先：桑波田雅士
〒606-8522　京都市左京区下鴨半木町1-5
京都府立大学大学院 生命環境科学研究科 栄養科学
Tel & Fax：075-703-5401
E-mail：kuwahata@kpu.ac.jp

要　旨

血漿アルブミン濃度は，世界中で利用されている栄養リスクマーカーであり，周術期における低アルブミン血症は，術後生存率や合併症の発症率と関連することが報告されている．アルブミン分子は，そのアミノ末端から34番目に位置するシステイン残基の側鎖の修飾状態から，還元型と酸化型に大別される．栄養状態が良好な健常者の場合，70～80%の血漿アルブミンが還元型，残りが酸化型として存在しているが，さまざまな慢性疾患の患者では，病態の進行とともに血漿アルブミン還元型比率は低下し，酸化型比率が上昇していることが報告されている．物質輸送や膠質浸透圧調節などのアルブミンの生理機能も還元型と酸化型で差が生じると考えられている．さらに近年では，酸化型アルブミン分子自体が，血管内皮細胞や単球，リンパ球に炎症反応を誘導する可能性が報告されている．臨床現場で利用されるアルブミン製剤も還元型と酸化型のアルブミン分子が混在しており，その比率は治療効果に何だかの影響を及ぼすかもしれない．

動物実験では，健常ラットに対する食事タンパク質制限が，血漿アルブミンの濃度とともに還元型比率も低下させた．すなわち疾病が存在しない状態においても，食事摂取状況が血漿アルブミン酸化還元動態に影響を及ぼすことを示唆している．このようなタンパク質摂取不足に伴う血漿アルブミン還元型比率の低下は，肝臓におけるアルブミン合成能の低下を反映していると思われた．また，血漿アルブミン酸化還元動態には食事タンパク質のアミノ酸組成も影響すると考えられた．

今後，濃度変化だけでなく，アルブミン酸化還元動態を考慮した栄養管理も重要となるであろう．そして少なくともアミノ酸・タンパク質の補給は，血漿アルブミン還元型比率を保持するために検討すべき課題の１つと思われる．

1．はじめに

アルブミンは肝臓で合成される分泌性タンパク質であり，血漿アルブミン濃度は，古くから栄養評価におけるゴールドスタンダードのように利用されてきた．しかしアルブミンは半減期が長く，かつ体内プールが大きいことから，血漿中の濃度変化は鋭敏性に欠け，また種々の病態時における血管外漏出や肝機能の影響を大きく反映することから，一概に血漿アルブミン濃度が栄養状態を現すとは言い難い．そこで近年では，食事摂取状況と体重変化を重視した栄養評価がより重視されているように思われる．しかしながら，血漿アルブ

Presented by Medical*Online

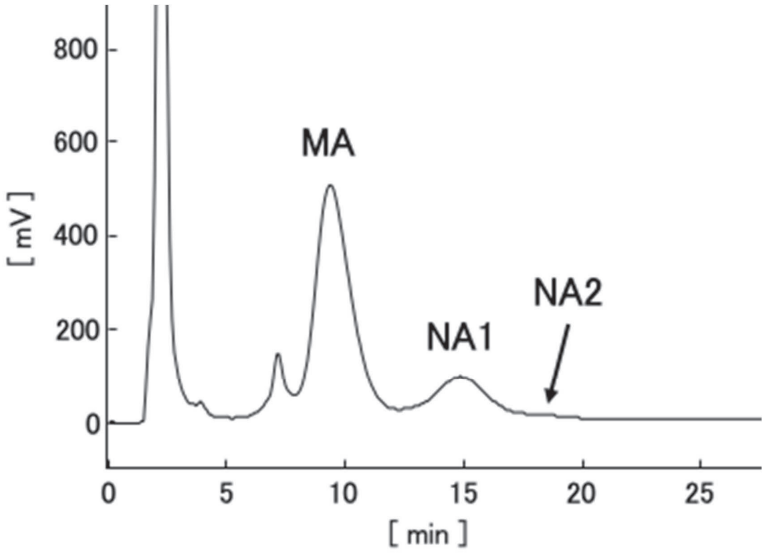

図 1　健常成人の HPLC パターン

MA：還元型アルブミン，NA1：酸化型アルブミン 1，NA2：酸化型アルブミン 2

ミン濃度が慢性疾患患者の生存率や術後患者の生存率，合併症発症率などに関連することは多くの研究成果からも明らかであり，血漿アルブミン濃度を保持するための栄養管理は重要である．さらにアルブミン分子は生体内で修飾を受けることが知られている．本稿では，アルブミン分子の酸化還元状態が生体に及ぼす影響ならびにアミノ酸栄養状態がアルブミン酸化還元動態に及ぼす影響について，筆者らの動物実験の結果も含めて紹介する．

2．アルブミン分子の構造

アルブミンは，シグナル配列を含む前駆体タンパク質（プレプロアルブミン）として肝臓で合成される．その後，肝臓内でシグナル配列が切断され，585個のアミノ酸から構成される成熟アルブミン分子として血液中に分泌される[1]．この成熟アルブミン分子内には35個のシステイン残基が含まれている．システインは，側鎖にチオール基（-SH基）を有するアミノ酸である．アルブミン分子に含まれている34個のシステインは，それぞれジスルフィド結合（S-S結合）を介した分子内架橋を17箇所で形成し，アルブミン分子の高次構造の形成に寄与している[2]．N末端から34番目に位置するシステイン残基は，これらのジスルフィド結合に関与しておらず，反応性の高いチオール基を有している[3]．このチオール基が，フリーの状態にあるアルブミンは還元型アルブミン（mercaptalbumin（MA）），システインやグルタチオンなどの小分子が可逆的に結合したアルブミンは酸化型アルブミン1（non-mercaptalbumin1（NA1）），さらにスルフィン酸やスルフォン酸が不可逆的に結合したものは酸化型アルブミン2（non-mercaptalbumin2（NA2））と分類することができる．健常成人の血漿アルブミンは，MAが約75％，NA1が約25％を占め，NA2はわずかに存在している[4, 5]．このようなアルブミン酸化還元型比率は，高速液体クロマトグラフィー（high performance liquid chromatography（HPLC））でも比較的容易に分析可能であり（図1），さまざまな知見が得られている．

3．傷病者の血漿アルブミン酸化還元動態

血漿アルブミンの酸化還元動態に関する臨床研究の最初の報告は，おそらく血液透析患者を対象としたものであったと思われる[6]．そして現在に至るまで，肝疾患や腎疾患をはじめとする慢性疾患や糖尿病，脂質異常症などの生活習慣病など，さまざまな病態における血漿アルブミンの酸化還元動態について多くの報告がなされている[7-12]．これらに共通する見解として，それぞれの疾病を

Presented by Medical*Online

表１　術後患者の血漿アルブミン還元型比率の変動

	アルブミン還元型比率　（%）			
	麻酔導入時	術後７日目	術後14日目	術後21日目
一般的な手術患者（n=83）	63.6±5.0	62.2±5.8*	63.2±5.1	63.9±6.1
心臓手術患者（n=14）	61.5±6.2	56.3±4.8*	57.3±4.8*	56.9±5.8*

＊ P<0.05　（麻酔導入時との比較）　文献13より改変引用

有する患者は，健常者と比較して，血漿アルブミンの還元型比率が低下し，酸化型比率が上昇していることを報告している．さらに病態の重症度と，血漿アルブミンの還元型比率の低下や酸化型比率の上昇との間にそれぞれ関連が認められている報告が多く，重症度マーカーとしての有用性も示唆されている．周術期におけるアルブミン酸化還元動態を報告した論文[13]では，麻酔導入時と比較して，術後7日目では全ての患者で血漿アルブミン還元型比率が低下しているが，その程度は心臓手術を施行した患者で大きいこと，さらに心臓手術を施行した患者では，術後21日目でさえ血漿アルブミン還元型比率は麻酔導入時の数値まで改善しなかったという結果を報告している（表1）．血漿アルブミン還元型比率の低下は，手術侵襲の大きさを反映しているのかもしれない．

このように，さまざまな疾患を対象とした臨床研究の成果は報告されているが，アルブミン酸化還元動態と共に，対象患者の食事（栄養）摂取量も考慮して検討された報告は非常に少ないように感じられるのも事実である．

４．アルブミン製剤の酸化還元状態

臨床現場で使用されているアルブミン製剤も，還元型と酸化型のアルブミンが混在した製剤である．そして，その製剤中のアルブミン酸化還元型比率が，製造元や製品の違いによって大きく異なることが報告されている．これは，製造原料や製造方法に依存するものだと思われるが，市販されているアルブミン製剤を分析した結果，アルブミン還元型比率は20％未満の製剤から50％程度の製剤まで，さまざまな製品が存在していることが明らかとなった[5, 14]（図2）．そしてこれらの製剤の使用は，アルブミン分子の量的補充という意味では同じ効果が期待できると思われるが，酸化還元型比率が異なる製剤間で，アルブミン分子の生理機能という観点からは差が認められる可能性は存在するだろう[14]．そして市販されているアルブミン製剤は，少なくとも健常者の血漿アルブミン酸化還元型比率よりも有意にアルブミン還元型比率が低い溶液であることは理解しておくべきかもしれない[5]．

５．アルブミンの酸化還元状態と生理機能

アルブミンの生理機能として，さまざまな化合物や脂肪酸などの栄養素との結合を介した生体内輸送機能，血漿膠質浸透圧の保持機能や細胞外領域における抗酸化作用などが知られている．そしてアルブミン酸化還元型比率が異なる血漿を用いた検討では，このような生理機能にも差が認められることが明らかにされている[3, 7]．さらに浮腫が認められる肝硬変患者に対するアルブミン製剤投与の治療効果が，その製剤のアルブミン還元型比率の高さと関連する可能性も報告されている[15]．すなわち生体内におけるアルブミンの作用は，少なくとも血漿アルブミン濃度だけでは想定できないと思われる．また近年では，アルブミン還元型比率の低下，酸化型比率の上昇が，炎症反応を誘導する可能性が示唆されている．たとえば血漿アルブミンの還元型比率の低下と酸化型比率の上昇

Presented by Medical*Online

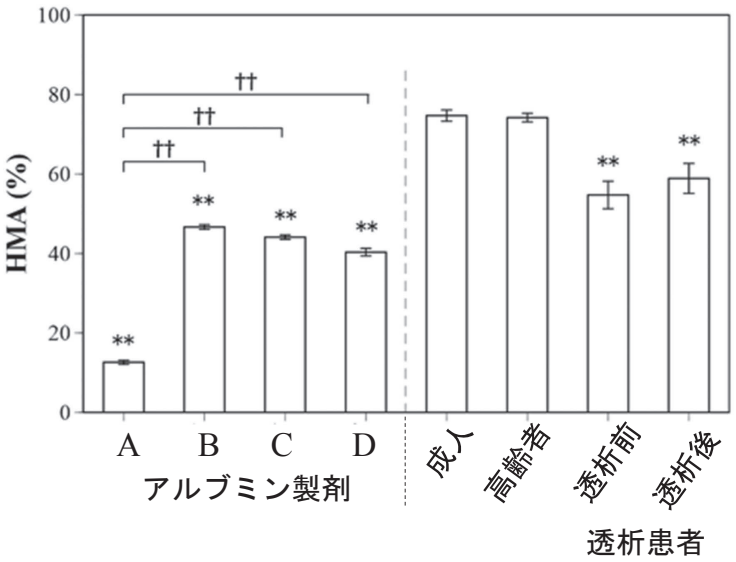

図２　アルブミン製剤と健常者および透析患者の血漿アルブミンの還元型比率

製造元や製品名が異なる４種（A-D）のアルブミン製剤（n=4-5）と健常成人男性８名（21.6 ± 0.18 歳），健常高齢男性６名（57.2 ± 2.63 歳），透析患者４名（男性 64.3 ± 4.33 歳）の血漿アルブミンの還元型比率（%）．平均±標準誤差．**P<0.01（成人との比較），†† P<0.01（アルブミン製剤間の比較）．HMA: ヒト還元型アルブミン．　文献５より改変引用

を特徴とする血液透析患者の血漿から分離したアルブミンを培養液に添加すると，ヒト血管内皮細胞由来培養細胞における炎症性サイトカインの発現を誘導することが報告されている[16]．また，健常者の血漿から還元型アルブミン，酸化型アルブミン１および酸化型アルブミン２を精製し，健常者の末梢血単核細胞とインキュベーションした実験では，酸化型アルブミン１と反応させた細胞において，炎症性サイトカインの発現誘導やアラキドン酸カスケードの活性化などが報告されている[17]．これらの結果は，血漿中の酸化型アルブミンが，白血球や血管内皮細胞に直接作用して炎症を惹起することを示唆している．さらに酸化型アルブミンは，好中球の細胞死（ネトーシス）を誘導する結果，転移性肺腫瘍の発症を促進する可能性も報告されている[18]．すなわち血漿アルブミン酸化型比率の上昇は，疾病の重症度を示す１つの指標にとどまらず，それ自体が病態形成にも関与している可能性も考えられる．

６．アミノ酸・タンパク質栄養状態とアルブミン酸化還元動態

アルブミン合成は食事摂取，とりわけアミノ酸・タンパク質摂取によって活性化されることが古くから知られていた[19, 20]．そして筆者らは，動物実験レベルではあるが，タンパク質制限食で維持したラットにおいて，血漿アルブミン濃度の低下とともに，血漿アルブミン還元型比率も低下することを報告した[21]（図3）．さらに血漿アルブミン還元型比率の保持には，摂取タンパク質のアミノ酸組成，とりわけシスチン含有量が重要となる可能性も報告した[22]．そして，これらアミノ酸・タンパク質摂取不良に伴う血漿アルブミン還元型比率の低下には，肝臓におけるアルブミン合成の低下が少なくとも関与している可能性を報告している[22, 23]．これらの結果は，健常な実験動物に食事性の低栄養状態を誘導することで認められたものである．すなわち疾病が存在しない状態でも，アミノ酸・タンパク質摂取状況に反応して血漿アルブミン酸化還元型比率が変動することを示している．現在，さまざまな傷病者におけるアルブミン酸化還元動態の研究報告が存在するが，疾病自体の影響のみならず，食事，とりわけアミノ酸・タンパク質の摂取状況も一部は影響している可能性が考えられる．

７．おわりに

血漿アルブミン濃度の維持は，術後合併症の発

Presented by Medical*Online

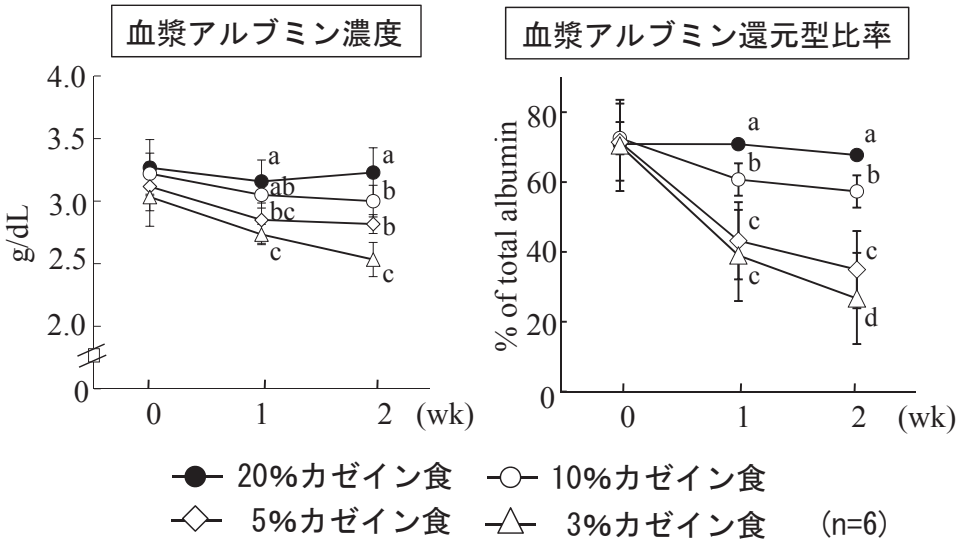

図3　食事タンパク質含有量が血漿アルブミンの濃度および還元型比率に及ぼす影響

SD系雄性ラット（5週齢）をカゼイン含有量の異なる飼料で2週間維持した（n=6）．尾静脈より採血し，血漿アルブミン濃度および血漿アルブミン還元型比率を分析した．平均±標準誤差．異なるアルファベット間は統計的に有意な差を示す（P<0.05）．　文献21より改変引用

症を予防し，予後の改善につながるのかもしれない．しかし，そのアルブミン分子には少なくとも還元型と酸化型が存在しており，このバランスによっては生体に及ぼす影響が異なる可能性も十分に考えられる．健常者の血漿アルブミンは70％程度が還元型であるのに対し，臨床現場で使用されることもあるアルブミン製剤は，おそらく健常者よりも低い還元型比率を示し，さらに製品やロットの違いによりその比率が異なっている可能性も考えられる．生体内で新規に合成されるアルブミンは，還元型と考えられる．そして術後患者では，アルブミン合成能が亢進しているとも報告されている[24]．周術期におけるアミノ酸・タンパク質の補給は，アルブミンの新規合成量増大を介した血漿アルブミン酸化還元状態の改善に有効かもしれない．

参考文献

1）Takahashi N, Takahashi Y, Isobe T, et al: Amino acid substitutions in inherited albumin variants from Amerindian and Japanese populations. Proc Natl Acad Sci USA 84 : 8001-5, 1987

2）Carter DC, Ho JX: Structure of serum albumin. Adv Protein Chem 45 : 153-203, 1994

3）Kawakami A, Kubota K, Yamada N, et al: Identification and characterization of oxidized human serum albumin. A slight structural change impairs its ligand-binding and antioxidant functions. FEBS J 273 : 3346-57, 2006

4）Imai H, Hayashi T, Negawa T, et al: Strenuous exercise-induced change in redox state of human serum albumin during intensive kendo training. Jpn J Physiol 52 : 135-40, 2002

5）Takahashi T, Terada T, Arikawa H, et al: Quantitation of oxidative modifications of commercial human albumin for clinical use: Thiol oxidation and carbonylation. Biol Pharm Bull 39 : 401-8, 2016

6）Sogami M, Era S, Nagaoka S, et al: HPLC-studies on nonmercapt-mercapt conversion of human serum albumin. Int J Pept Protein Res 25 : 398-402, 1985

7）Nagumo K, Tanaka M, Chuang VT, et al: Cys34-cysteinylated human serum albumin is a sensitive plasma marker in oxidative

Presented by Medical*Online

stress-related chronic diseases. PLoS One 9 : e85216, 2014

8) Matsuyama Y, Terawaki H, Terada T, et al: Albumin thiol oxidation and serum protein carbonyl formation are progressively enhanced with advancing stages of chronic kidney disease. Clin Exp Nephrol 13 : 308-15, 2009

9) Lim PS, Jeng Y, Wu MY, et al: Serum oxidized albumin and cardiovascular mortality in normoalbuminemic hemodialysis patients: A cohort study. PLoS One 8 : e70822, 2013

10) Suzuki E, Yasuda K, Takeda N, et al: Increased oxidized form of human serum albumin in patients with diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract 18 : 153-8, 1992

11) Medina-Navarro R, Corona-Candelas I, Barajas-Gonzalez S, et al: Albumin antioxidant response to stress in diabetic nephropathy progression. PLoS One 9 : e106490, 2014

12) Nakashima F, Shibata T, Kamiya K, et al: Structural and functional insights into S-thiolation of human serum albumins. Sci Rep 8 : 932, 2018

13) Hayakawa A, Kuwata K, Era S, et al: Alteration of redox state of human serum albumin in patients under anesthesia and invasive surgery. J Chromatogr B Biomed Sci Appl 698 : 27-33, 1997

14) Miyamura S, Imafuku T, Anraku M, et al: Comparison of posttranslational modification and the functional impairment of human serum albumin in commercial preparations. J Pharm Sci 105 : 1043-9, 2016

15) Sakata M, Kawaguchi T, Taniguchi E, et al: Oxidized albumin is associated with water retention and severity of disease in patients with chronic liver diseases. e-SPEN, the European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism 5 : e247-53, 2010

16) Magzal F, Sela S, Szuchman-Sapir A, et al: In-vivo oxidized albumin- a pro-inflammatory agent in hypoalbuminemia. PLoS One 12 : e0177799, 2017

17) Alcaraz-Quiles J, Casulleras M, Oettl K, et al: Oxidized albumin triggers a cytokine storm in leukocytes through P38 mitogen-activated protein kinase: Role in systemic inflammation in decompensated cirrhosis. HEPATOLOGY 68 : 1937-52, 2018

18) Inoue M, Nakashima R, Enomoto M, et al: Plasma redox imbalance caused by albumin oxidation promotes lung-predominant NETosis and pulmonary cancer metastasis. Nat Commun 9 : 5116, 2018

19) De Feo P, Horber FF, Haymond MW: Meal stimulation of albumin synthesis: a significant contributor to whole body protein synthesis in humans. Am J Physiol 263 : E794-9, 1992

20) Caso G, Feiner J, Mileva I, et al: Response of albumin synthesis to oral nutrients in young and elderly subjects. Am J Clin Nutr 85 : 446-51, 2007

21) Kuwahata M, Hasegawa M, Kobayashi Y, et al: An oxidized/reduced state of plasma albumin reflects malnutrition due to an insufficient diet in rats. J Clin Biochem Nutr 60 : 70-5, 2017

22) Kuwahata M, Kobayashi Y, Wada Y, et al: Dietary cystine is important to maintain plasma mercaptalbumin levels in rats fed low-protein diets. Nutr Res 56 : 79-89, 2018

23) Wada Y, Sato Y, Miyazaki K, et al: The reduced/oxidized state of plasma albumin is modulated by dietary protein intake partly via albumin synthesis rate in rats. Nutr Res 37 : 46-57, 2017

24) Hulshoff A, Schricker T, Elgendy H, et al: Albumin synthesis in surgical patients. Nutrition 29 : 703-7, 2013

Presented by Medical*Online