

## 血清亜鉛濃度と血清レチノール結合蛋白4濃度の相関性 —精神疾患入院患者における研究—

渭原博<sup>1)</sup>、羽金淑江<sup>2)</sup>、木内幸子<sup>1)</sup>、谷あすか<sup>3)</sup>、松木友里<sup>4)</sup>、西口慶一<sup>5)</sup>、  
塩谷順彦<sup>6)</sup>、橋詰直孝<sup>7)</sup>

## Studies on the correlation between serum concentrations of zinc and retinol-binding protein 4 in hospitalized patients with mental illness

Hiroshi Ihara<sup>1)</sup>, Yoshie Hagane<sup>2)</sup>, Sachiko Kiuchi<sup>1)</sup>, Asuka Tani<sup>3)</sup>, Yuri Matsuki<sup>4)</sup>,  
Yoshikazu Nishiguchi<sup>5)</sup>, Nobuhiko Shioya<sup>6)</sup> and Naotaka Hashizume<sup>7)</sup>

**Summary** A lack of zinc has been reported to influence the serum levels of several proteins synthesized in the liver, and presumably retinol-binding protein 4 (RBP4). To confirm the influence of zinc nutrition on serum RBP4 levels, correlation studies were conducted between serum concentrations of zinc and RBP4 along with albumin, transthyretin, and transferrin in patients with mental illness. In our results, significant correlations of serum zinc concentration were not observed with serum concentrations of RBP4, transthyretin, or transferrin, but were observed with albumin. The strength of the correlation between serum zinc levels and each protein levels was influenced by visceral fat accumulation and lowered glomerular filtration rate in RBP4 and by elevated levels of high-sensitivity C-reactive protein in transferrin. We concluded that the presence of complications, such as visceral fat obesity and renal dysfunction, would obscure the strength of the correlation between serum levels of zinc and RBP4 in patients with mental illness.

**Key words:** Retinol-binding protein 4 (RBP4), Albumin, Transthyretin, Transferrin, Zinc

<sup>1)</sup>千葉科学大学危機管理学部保健医療学科

〒288-0025 千葉県銚子市潮見町15-8

<sup>2)</sup>会津西病院メンタルケア科

〒969-6192 福島県会津若松市北会津町東小松2335

<sup>3)</sup>東邦大学医療センター大橋病院臨床検査部

〒153-8515 東京都目黒区大橋2-22-36

<sup>4)</sup>ニットボーメディカル株式会社学術部

〒102-0083 東京都千代田区麹町2-4

<sup>5)</sup>城西国際大学薬学部医療薬学科

〒283-8555 千葉県東金市求名1

<sup>6)</sup>株式会社ケイ・エス・オー統計解析部

〒105-0023 東京都港区芝浦1-9-7

<sup>7)</sup>どんぐりクリニック

〒216-0033 神奈川県川崎市宮前区宮崎1-8-21

連絡先: 渭原 博

千葉科学大学危機管理学部保健医療学科

〒288-0025 千葉県銚子市潮見町15-8

E-mail: hihara@cis.ac.jp

<sup>1)</sup>Department of Health and Medical Sciences, Faculty of Risk and Crisis Management, Chiba Institute of Science, 15-8 Shiomicho, Choshi-shi, Chiba 288-0025, Japan

<sup>2)</sup>Mental Care Department, Aizunishi Hospital, 2335 Higashikomatsu, Kitaazumachi, Aizuwakamatsu-shi, Fukushima, 969-6192, Japan

<sup>3)</sup>Department of Laboratory Medicine, Toho University Ohashi Hospital, 2-22-36 Ohashi, Meguro-ku, Tokyo, 153-8515, Japan

<sup>4)</sup>Scientific & Technical Affairs Department, Nittobo Medical Co., LTD., 2-4 Kojimachi, Chiyoda-ku, Tokyo, 102-0083, Japan

<sup>5)</sup>Department of Pharmaceutical Sciences, Josai International University, 1 Gumyo, Togane-shi, Chiba, 283-8555, Japan

<sup>6)</sup>Statistical Analysis Department, KSO Corporation, 1-9-7 Shibaura, Minato-ku, Tokyo, 105-0023, Japan

<sup>7)</sup>Donguri Clinic, 1-8-21 Miyazaki, Miyamae-ku, Kawasaki-shi, Kanagawa, 216-0033, Japan

受付日: 2025年5月26日

採択日: 2025年8月29日

## I. 緒言

精神疾患患者には亜鉛欠乏症が多く<sup>1)</sup>、我々も入院中の精神疾患患者に潜在性亜鉛欠乏症の高い有病率(53.2%)を報告している<sup>2)</sup>。ストレスや抑うつによる偏食が亜鉛欠乏の原因<sup>3)</sup>になると考えられている。一方、亜鉛欠乏で抑うつ症状が惹起されることも報告<sup>3)</sup>されているが、精神疾患が亜鉛の吸収や代謝に影響を与えるかは研究途上である。近年の研究では、亜鉛の体内輸送はZIP (ZRT and IRT-like protein) トランスポーターが亜鉛の細胞外から細胞内への取り込みに働き、ZNT (Zn transporter) トランスポーターが細胞内から細胞外への亜鉛の輸送に働くことが報告されている<sup>4)</sup>。小腸の腸管上皮細胞では亜鉛はZIP4により吸収され、次いでZNT1により血液中に放出される<sup>5)</sup>。統合失調症患者ではZIP13とZNT3をコードする遺伝子 (ZIP13ではSLC39A、ZNT3ではSLC30A) の変異<sup>6)</sup>が知られているが、この遺伝子変異が精神疾患患者における低亜鉛血症の解明に繋がるかもしれない。

亜鉛はDNA ポリメラーゼ、RNA ポリメラーゼ、アルコール脱水素酵素、アルカリフォスファターゼなどの亜鉛含有酵素の構成成分<sup>6)</sup>であり、またジンクフィンガー (Zinc finger) はDNAに結合してDNA複製に作用する<sup>7)</sup>。亜鉛欠乏の臨床症状<sup>6)</sup>に褥瘡の治癒遅延 (創傷治癒遅延)、貧血 (造血に関わるソマトメジンCやテストステロンの低下)、生殖機能低下 (テストステロン産生低下) や味覚異常 (味細胞減少) が知られているが、低蛋白血症 (低アルブミン血症、低トランスサイレチン血症、低トランスフェリン血症) も報告されている<sup>8)</sup>。これらは栄養アセスメント蛋白であるとともに、アルブミンは遊離脂肪酸、カルシウム、マグネシウム、亜鉛、ビリルビンを結合して血液中を輸送する働きをもつ。トランスサイレチンは甲状腺ホルモンやレチノール結合蛋白4 (RBP4) の輸送蛋白、トランスフェリンは3価鉄輸送蛋白である。NST (Nutrition Support Team) 介入を必要とする亜鉛製剤投与前の170例の報告では、血清中の亜鉛濃度とアルブミン濃度 ( $r = 0.311$ ,  $p = 0.0001$ )<sup>9)</sup>、血清中の亜鉛濃度とトランスサイレチン濃度 ( $r = 0.265$ ,  $p = 0.001$ )<sup>9)</sup>との間に有意な正の相関性が報告されている。血清トランスフェリン濃度については、亜鉛欠乏症の患者7名 ( $211 \pm 24$  mg/dL) について亜鉛の補充による上昇 ( $280 \pm 51$  mg/dL,  $p = 0.025$ ) が報告されている<sup>8)</sup>。ビタミンA (レチノール) を

輸送するRBP4については、血清亜鉛濃度との関連性の報告は若年健常者を対象とした研究だけである<sup>10,11)</sup>。精神疾患患者に亜鉛欠乏症が多いことから、本稿では、前報<sup>2)</sup>で報告した精神疾患入院患者について血清亜鉛濃度と血清RBP4濃度との関連性を明らかにするとともに、患者の血清RBP4濃度に影響を与える因子について考察する。

## II. 対象と方法

被験者は前報<sup>2)</sup>で報告した精神疾患入院患者77名 (男性50名、女性27名) である。患者の年齢は23歳から72歳にあり、平均年齢は  $56 \pm 9$  歳 (中央値: 57歳) である。77名中3名が亜鉛欠乏症 (血清亜鉛濃度  $< 60$   $\mu\text{g/dL}$ )<sup>6)</sup>、41名が潜在性亜鉛欠乏症 (血清亜鉛濃度  $< 80$   $\mu\text{g/dL}$ )<sup>6)</sup>にあった。亜鉛栄養を充足している患者 (血清亜鉛濃度  $\geq 80$   $\mu\text{g/dL}$ )<sup>6)</sup>は33名にであった。患者は食事摂取基準<sup>12)</sup>に基づく病院食<sup>2)</sup>を摂っており完食している。身体計測 (身長、体重、内臓脂肪面積) の後、早朝空腹時に採血し、健診項目と亜鉛 (キレート比色法)、RBP4 (免疫比濁法)、アルブミン (改良BCP法)、トランスサイレチン (免疫比濁法)、トランスフェリン (免疫比濁法) の血清濃度を測定した。RBP4測定試薬は、抗RBP4抗体がholo-RBP4とapo-RBP4に反応するので、測定値は両者の総和である。RBP4非結合トランスサイレチン濃度は次式より算出した ( $=$ 「(血清トランスサイレチンのモル濃度) - (血清RBP4のモル濃度)」)。すなわち、トランスサイレチン1モルは2モルのholo-RBP4を結合できるが、血清中では1モル結合である (apo-RBP4は結合できない)<sup>13)</sup>。さらに、トランスサイレチンは4モルのサイロキシンを結合するが、結合部位がholo-RBP4と異なり競合しない<sup>14)</sup>。そこで、本研究では血清RBP4のモル濃度をRBP4結合トランスサイレチンモル濃度とした (apo-RBP4の増加は、RBP4非結合トランスサイレチン濃度の算出に低値を与えるが、その影響は微小と考える)。現在、健常成人では、ほとんどのholo-RBP4はトランスサイレチンと結合していると考えられている<sup>15,16)</sup>が、妊娠後期<sup>17)</sup>で1%、慢性腎不全<sup>18)</sup>で50%のholo-RBP4がトランスサイレチンと結合していないとの報告もある。

低蛋白血症の判断値は、低RBP4血症 (男性  $< 2.2$  mg/dL、女性  $< 1.6$  mg/dL)<sup>19)</sup>、低アルブミン血症 ( $< 4.1$  g/dL)<sup>20)</sup>、低トランスサイレチン血症 (男性  $<$

23.0 mg/dL、女性 < 22.0 mg/dL)<sup>21)</sup>、低トランスフェリン血症 (男性 < 190 mg/dL、女性 < 200 mg/dL)<sup>15)</sup> を用いた。低蛋白血症の有病率はz検定を用いて比較した。血清蛋白濃度に影響を与える因子に肥満、肥満に伴う慢性炎症、腎機能の低下が報告<sup>22)</sup>されているので、亜鉛とこれらの因子を説明変数、血清蛋白を目的変数として欠損成績のない71症例について重回帰分析 (偏回帰係数:  $T$ ) を行った。本研究では肥満は内臓脂肪面積 (VFA:  $\geq 100 \text{ cm}^2$ )、肥満に伴う慢性炎症は高感度CRP (hs-CRP:  $\geq 0.14 \text{ mg/dL}$ )<sup>20)</sup>、腎機能の低下は、体表面積で補正した推定糸球体濾過率 (eGFR:  $< 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ) を用いて評価した。患者のVFAは21–251  $\text{cm}^2$  (中央値: 112  $\text{cm}^2$ )、hs-CRPは0.01–5.80 mg/dL (中央値: 0.08 mg/dL)、eGFRは23–139  $\text{mL/min/1.73m}^2$  (中央値: 75  $\text{mL/min/1.73m}^2$ ) に分布している。患者の44名 (57.1%) がVFA  $\geq 100 \text{ cm}^2$ 、9名 (12.7%) がeGFR  $< 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 、22名 (28.6%) がhs-CRP  $\geq 0.14 \text{ mg/dL}$  にあった。重回帰分析において、VFA、亜鉛、hs-CRP、eGFRに多重共線性を認めない (VIF < 1.21)。二変数の単回帰分析は、ピアソンの相関係数 ( $r$ ) を用いた。両側検定で、 $p < 0.05$  を統計的に有意とした。

本研究の倫理的配慮は、対象患者に対して研究の趣旨、個人情報保護の方針などについて十分な説明を行い、対象者全員から文書による同意を得た。また、医療保護入院であった患者に対しては家族の同意も得た。本研究は、会津西病院倫理委員会の承認を得て実施した (承認番号1101)。

### Ⅲ. 成績

精神疾患を有する入院患者77例において低蛋白血症 (すなわち、低RBP4血症、低アルブミン血症、低トランスサイレチン血症、また、低トランスフェリン血症) が26名 (Table 1) 観察された。亜鉛欠乏症と潜在性亜鉛欠乏症の患者では、低RBP4血症 (2名、4.5%)、低アルブミン血症 (9名、20.5%)、低トランスサイレチン血症 (11名、25.0%)、低トランスフェリン血症 (3名、6.8%) が認められた (Table 1: Patients 1–18)。亜鉛欠乏ならびに潜在性亜鉛欠乏にある精神疾患患者には、食事摂取基準を充たす量の蛋白質を摂取していても低蛋白血症が散見される。亜鉛栄養の充足している患者にも低アルブミン血症 (2

名、6.1%)、低トランスサイレチン血症 (4名、12.1%)、低トランスフェリン血症 (4名、12.1%) が認められたが、低RBP4血症の患者は認められなかった (Table 1: Patients 19–26)。亜鉛欠乏ならびに潜在性亜鉛欠乏の患者における低アルブミン血症と低トランスサイレチン血症の有病率が、亜鉛栄養充足者と比べて有意に高値であった。

栄養アセスメント蛋白の血清濃度を目的変数として、亜鉛、VFA、hs-CRP、eGFRを説明変数として重回帰分析 (Table 2) を行くと、血清RBP4はVFAと有意な正の関連性 ( $T = 2.181$ ,  $p = 0.033$ )、eGFRと有意な負の関連性 ( $T = -2.839$ ,  $p = 0.006$ ) を示したが、血清亜鉛濃度との関連性 ( $T = 0.222$ ,  $p = 0.825$ ) は低い結果にあった。VFAと血清RBP4濃度、eGFRと血清RBP4濃度の回帰図をFig. 1、血清亜鉛濃度と血清RBP4濃度の回帰図をFig. 2 leftに示した。

血清アルブミン濃度は血清亜鉛濃度と有意な正の関連性 ( $T = 3.890$ ,  $p = 0.0002$ ) を示すが、VFA、hs-CRP、eGFRとの関連性は認められなかった。血清トランスサイレチン濃度は、亜鉛、VFA、hs-CRP、eGFRの何れに対しても有意な関連性をもたないが、RBP4非結合トランスサイレチン濃度は血清亜鉛濃度と有意な正の相関関係 ( $r = 0.268$ ,  $p = 0.018$ ; Fig. 2 right) にあった。

血清トランスフェリン濃度はhs-CRP濃度と有意な負の関連性 ( $T = -2.406$ ,  $p = 0.019$ ) を示したが、血清亜鉛濃度、VFA、eGFRとの関連性は認められなかった。

内臓脂肪蓄積 (VFA  $\geq 100 \text{ cm}^2$ )、腎機能低下 (eGFR  $< 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ )、慢性炎症 (hs-CRP  $\geq 0.14 \text{ mg/dL}$ ) にあるものを除いた21例の患者について血清亜鉛濃度とのピアソン相関係数を求めると、RBP4、アルブミン、トランスサイレチンに有意な関連性が認められた (Table 3)。血清トランスフェリン濃度は血清亜鉛濃度に関連性を認めなかった。これらの影響因子をもった56例においては、アルブミンが有意な相関性を示した。

### Ⅳ. 考察

亜鉛は蛋白質の合成過程において立体構造の安定化 (フォールディング)<sup>23)</sup>に必要な必須微量元素である。先行研究では血清亜鉛濃度と血清アルブミン濃度<sup>9)</sup>、血清亜鉛濃度と血清トランスサイレチ

Table 1 Twenty-six cases with hypoproteinemia (i.e., hypo-RBP4nemia, hypoalbuminemia, hypotransthyretinemia, and hypotransferrinemia) are observed in 77 hospitalized patients with mental illness.

Patients	Age (y)	Sex	Diagnosis	Zinc*	VFA	hs-CRP	eGFR	RBP4	ALB	TTR	TRF
1	63	M	S	57	53	1.00	85	3.4	3.85	22.3	170
2	65	M	S	58	64	0.04	83	2.0	3.91	19.8	202
3	63	M	S	64	231	5.80	23	5.0	4.10	23.1	165
4	51	W	S	66	43	0.02	72	2.8	4.02	23.2	298
5	51	M	S	67	184	0.23	75	4.1	3.92	29.3	248
6	72	M	S	70	70	0.06	81	2.9	3.95	22.2	223
7	53	M	S	70	153	1.37	80	4.0	3.73	25.6	204
8	67	W	S	71	22	0.01	71	2.4	4.47	19.2	282
9	60	W	MR	71	156	0.08	97	3.4	4.63	21.4	266
10	65	W	S	71	173	0.19	67	4.3	4.21	26.7	172
11	64	W	S	72	160	0.21	62	5.4	3.35	27.5	222
12	63	M	S	73	72	0.03	79	2.4	3.99	19.4	305
13	68	M	S	73	251	1.21	65	3.0	4.06	20.8	234
14	63	M	S	74	112	0.08	nd	1.8	4.36	16.7	208
15	52	W	S	75	146	0.06	75	2.5	4.05	18.6	226
16	53	M	MR	77	232	0.10	81	2.7	4.42	20.1	255
17	59	W	S	78	132	0.02	79	5.2	3.93	28.5	233
18	35	W	S	79	25	0.02	94	2.0	4.31	17.4	246
19	61	W	S	82	nd	0.01	60	3.3	3.97	26.6	180
20	49	M	S	83	26	0.03	83	3.0	4.35	23.2	184
21	47	W	S	85	96	0.31	74	2.0	4.38	20.0	299
22	60	M	S	85	45	0.01	71	3.3	4.44	21.2	217
23	64	W	S	86	142	0.02	nd	5.3	4.02	31.0	196
24	38	M	S	93	59	0.05	85	3.6	4.19	29.0	175
25	57	M	S	94	122	0.08	77	3.0	4.17	22.3	213
26	64	W	S	113	60	0.03	63	2.4	4.39	19.8	279

Zinc\* < 60 µg/dL, zinc deficiency; 60-80 µg/dL, marginal zinc deficiency; ≥ 80 µg/dL, normal zinc nutrition. Patients with hypoproteinemia have been highlighted.  
S, schizophrenia; MR, mental retardation; VFA, visceral fat area (cm<sup>2</sup>); hs-CRP, high-sensitivity C-reactive protein (mg/dL); eGFR, estimated glomerular filtration rate (mL/min/1.73m<sup>2</sup>); RBP4, retinol-binding protein 4 (mg/dL); ALB, albumin (g/dL); TTR, transthyretin (mg/dL); TRF, transferrin (mg/dL); nd, not determined.

Table 2 *T*-values from the multiple regression analysis.

Dependent variables	Independent variables			
	Zinc	VFA	hs-CRP	eGFR
RBP4	0.222	2.181*	-0.177	-2.839*
Albumin	3.890*	0.613	-0.786	-0.906
Transthyretin	1.445	1.300	-1.363	-0.468
Transferrin	0.659	1.004	-2.406*	-0.203

\* $p < 0.05$ ,  $p > 0.05$  without asterisk.

Multivariate analysis was performed on 71 complete datasets without missing results.

VFA, visceral fat area; hs-CRP, high-sensitivity C-reactive protein; eGFR, estimated glomerular filtration rate; RBP4, retinol-binding protein 4.

ン濃度<sup>9)</sup>との間に有意な正の相関関係が報告されているが、血清亜鉛濃度と血清RBP4濃度の相関性については、検索できた限りでは日本人女子学生（19-20歳）40名の報告（ $r = 0.315$ ,  $p = 0.048$ ）<sup>10)</sup>とスウェーデン学生（15-19歳）の報告（男子30名： $r =$

0.37,  $p = 0.044$ ; 女子32名： $r = 0.38$ ,  $p = 0.032$ ）<sup>11)</sup>だけである。血清亜鉛濃度は、日本人女子学生47-136 µg/dL、スウェーデン女子70-102 µg/dL、スウェーデン男子78-119 µg/dLと、亜鉛が不足している学生も認められる。血清RBP4濃度は、日本人女子学生2.6-4.9 mg/dL、スウェーデン女子2.77-4.65 mg/dL、スウェーデン男子2.81-4.79 mg/dLにあり、どちらの学生にも低RBP4血症は認められないが、血清RBP4濃度は血清亜鉛濃度と有意な正の相関性を示している。

今回の研究では、対象患者は血清RBP4濃度が肥満や腎機能の影響を受けているので、亜鉛との相関が見えなくなるのであろう。先行研究でも、肥満者では内臓脂肪におけるapo-RBP4の産生増加<sup>16,24,25)</sup>、また、糸球体濾過率の低下があれば、尿に排泄されるapo-RBP4の血液中への蓄積<sup>16,26)</sup>が報告

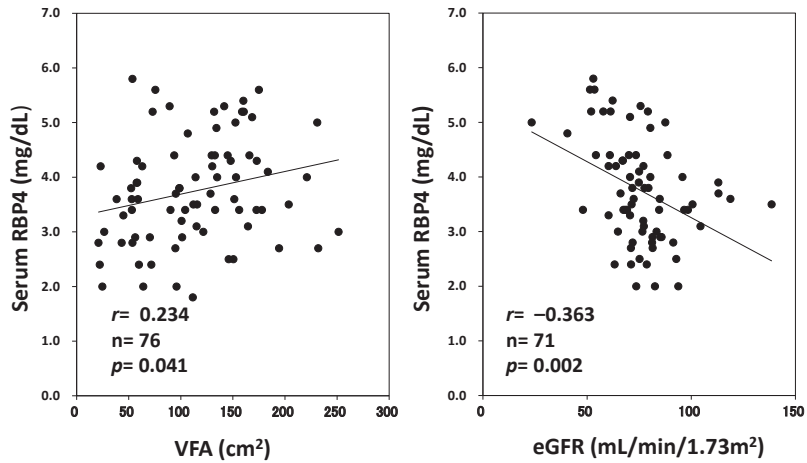


Fig. 1 Associations of serum RBP4 concentrations with VFA (left) and eGFR (right) in patients with mental illness. The line of best fit on the scatterplot is calculated using the Passing-Bablok procedure. RBP4, retinol-binding protein 4; VFA, visceral fat area; eGFR, estimated glomerular filtration rate.

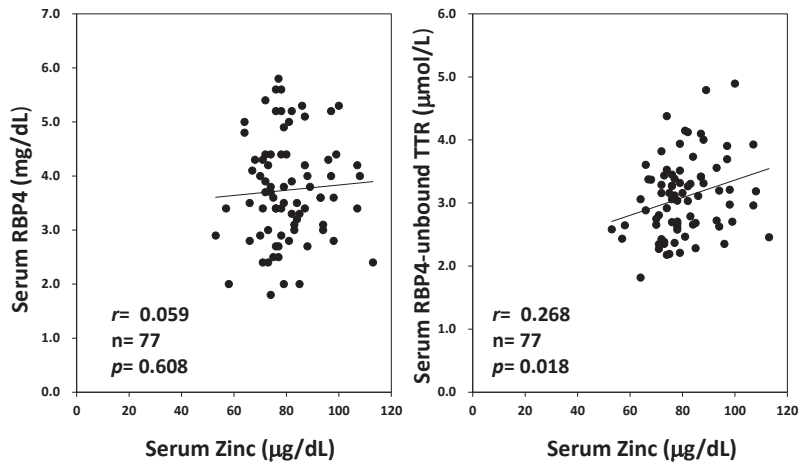


Fig. 2 Associations between serum concentrations of zinc and RBP4 (left) and RBP4-unbound TTR (right) in patients with mental illness. The line of best fit on the scatterplot is calculated using the Passing-Bablok procedure. RBP4, retinol-binding protein 4; TTR, transthyretin.

Table 3 Pearson correlation coefficients ( $r$ ) between serum zinc concentration and protein levels in patients with mental illness with or without complications.

Complications	RBP4	Albumin	Transthyretin	Transferrin
None (n = 21)	0.445*	0.540*	0.488*	-0.020
Complications** (n = 56)	0.032	0.432*	0.240	0.148

\* $p < 0.05$ ,  $p > 0.05$  without asterisk.

RBP4, retinol-binding protein 4.

\*\*eGFR (estimated glomerular filtration rate)  $< 60$  mL/min/1.73m², VFA (visceral fat area)  $\geq 100$  cm², and/or hs-CRP (high-sensitivity C-reactive protein)  $\geq 0.14$  mg/dL



されている。さらに、肝での $holo$ -RBP4の産生が増加することも報告されている<sup>27)</sup>。著者らも糸球体濾過率の低下した甲状腺機能低下症患者に、 $apo$ -RBP4 (患者:  $1.3 \pm 1.2$  mg/dL、健常者:  $0.2 \pm 0.2$  mg/dL) と $holo$ -RBP4 (患者:  $4.5 \pm 0.8$  mg/dL、健常者:  $2.9 \pm 0.7$  mg/dL) の上昇を認めている<sup>26)</sup>。一方、健康な日本人女子大学生とスウェーデン学生には内臓脂肪の増加や腎機能の低下はないので、血清RBP4濃度は血清亜鉛濃度と有意な相関性を示すのであろう。

血清アルブミン濃度については重回帰分析で亜鉛以外の影響因子が無いので、血清亜鉛濃度との有意な相関性を説明できるが、影響因子の無い血清トランスサイレチン濃度の血清亜鉛濃度との低い相関性に疑問が生じた。RBP4非結合トランスサイレチン濃度は血清亜鉛濃度と有意な相関関係を示すが、RBP4濃度が内臓脂肪蓄積と腎機能の影響を受けるので、今回の入院患者では血清トランスサイレチン濃度「(RBP4結合トランスサイレチン) + (RBP4非結合トランスサイレチン)」は血清亜鉛濃度との相関性を失うのであろう。血清トランスサイレチン濃度の血清亜鉛濃度との有意な正の相関関係を報告している先行研究<sup>28)</sup>では、肥満者を含まず、また、腎疾患をもつ患者も1名ないし2名であった。なお、亜鉛は血清中でアルブミンに結合しているが、アルブミンの平均血清濃度 ( $650 \mu\text{mol/L}$ ) と亜鉛の平均血清濃度 ( $12 \mu\text{mol/L}$ ) を比較すると、血清アルブミンは十分にあり、その低下が亜鉛欠乏を起こすとは考え難い。亜鉛の低下がアルブミンの合成低下を惹起していると考えるのが妥当であろう。

今回の研究では患者に慢性炎症が多いので、血清トランスフェリン濃度の血清亜鉛濃度との相関性も覆い隠されるのであろう。炎症は蛋白質を消耗し、肝での蛋白合成を抑制する<sup>29)</sup>が、今回の患者における炎症の強さでは、トランスフェリンだけが鋭敏に反応している。

今回の研究には課題が残されている。それぞれの低蛋白血症は併発していないので、亜鉛、そして、肥満、慢性炎症、腎機能低下などの影響因子が、RBP4、アルブミン、トランスサイレチン、トランスフェリンの血清濃度に反映されているかの判断が難しい症例が散見される (患者9, 14, 15, 16, 19, 21, 23, 25, 26)。肥満、慢性炎症、腎機能低下などの影響因子のない患者21例では、血清亜鉛濃度は血清

RBP4、アルブミン、トランスサイレチン濃度と有意な正の係数にあり先行研究に一致した。血中半減期の長いアルブミンは影響因子をもつ56例においても亜鉛と相関を示すので、今後、各蛋白質の血中半減期 ( $apo$ -RBP4「3.5時間」、 $holo$ -RBP4「12時間」、トランスサイレチン「2日」、トランスフェリン「7日」、アルブミン「21日」) も考え、個々の症例について縦断的研究が求められる。亜鉛栄養充足者における低蛋白血症の説明にも経過観察が必要である。

## VI. 結語

精神疾患を有する入院患者について、血清亜鉛濃度と血清RBP4濃度の相関性を調べた。相関関係は内臓脂肪型肥満と糸球体濾過率の影響を受けて低い結果を示した。

本論文内容に関連する著者らの利益相反: なし

## 文献

- 1) Grønli O, Kvamme JM, Friberg O and Wynn R: Zinc deficiency is common in several psychiatric disorders. PLoS One. 8:e82793, 2013.
- 2) Kiuch S, Hagane Y, Ihara H, Nishiguchi Y, Shioya N and Hashizum N: Mineral nutrition remains adequate in hospitalized patients with mental illness despite visceral fat obesity. Int J Anal Bio-Sci, 12:33-42, 2024.
- 3) Miki T, Kochi T, Eguchi M, et al: Dietary intake of minerals in relation to depressive symptoms in Japanese employees: the Furukawa Nutrition and Health Study. Nutrition, 31:686-690, 2015.
- 4) Petrilli MA, Kranz TM, Kleinhaus K, et al: The emerging role for zinc in depression and psychosis. Front Pharmacol, 8:414, 2019.
- 5) 神戸大朋: 亜鉛トランスポートの解析から亜鉛の生理機能を探る. 日栄・食糧会誌, 76:207-216, 2023.
- 6) 児玉浩子, 板倉弘重, 大森啓充, 他: 亜鉛欠乏症の診療指針2018. 日臨栄会誌, 40:120-167, 2018.
- 7) Cassandri M, Smirnov A, Novelli F, et al: Zinc-finger proteins in health and disease. Cell Death Discov, 3:17071, 2017.
- 8) Bates J and McClain CJ: The effect of severe zinc deficiency on serum levels of albumin, transferrin, and prealbumin in man. Am J Clin Nutr, 34:1655-1660, 1981.

- 9) 川口雅功, 山原邦浩, 英肇, 他: Nutrition Support Team対象患者における血清亜鉛値と栄養指標パラメータ、褥瘡との関連についての検討. 亜鉛栄養治療, 6:73-80, 2019.
- 10) 石田裕美: 若年成人女子における潜在的亜鉛欠乏と塩味に対する味覚. 日栄・食糧会誌, 46:299-307, 1993.
- 11) Michaëlsson G, Vahlquist A, Juhlin L, Mellbin T and Bratt L: Zinc and vitamin A: serum concentrations of zinc and retinol-binding protein (RBP) in healthy adolescents. Scand J Clin Lab Invest, 36:827-832, 1976.
- 12) 厚生労働省: “日本人の食事摂取基準 (2020年版)” . <https://www.mhlw.go.jp/content/10904750/000586553.pdf>. (参照, 2025-5-24)
- 13) Vieira M and Saraiva MJ: Transthyretin: a multifaceted protein. Biomol Concepts, 5: 45-54, 2014.
- 14) Raz A and Goodman DS: The interaction of thyroxine with human plasma prealbumin and with the prealbumin-retinol-binding protein complex. J Biol Chem, 244:3230-3237, 1969.
- 15) 妹尾春樹、目崎喜広: ビタミンA貯蔵細胞 (肝星細胞) の発見、再発見、現在. ビタミン, 99:55-87, 2025.
- 16) Combs DF Jr: The Vitamins: Fundamental Aspects in Nutrition and Health, 4th ed. Academic Press, New York (2012).
- 17) Sankaranarayanan S, Suárez M, Taren D, et al: The concentration of free holo-retinol binding protein is higher in vitamin A-sufficient than in deficient Nepalese women in late pregnancy. J Nutr, 135: 2817-2822, 2005.
- 18) Jaconi S, Saurat JH and Siegenthaler G. Analysis of normal and truncated holo- and apo-retinol-binding protein (RBP) in human serum: altered ratios in chronic renal failure. Eur J Endocrinol, 134:576-582, 1996.
- 19) Matsuki Y, Ichihara K, Itoh Y, et al: Reappraisal of serum retinol-binding protein as a surrogate marker for retinol and discovery of a novel retinol estimation formula. Clin Nutr ESPEN, 61:119-130, 2024.
- 20) 日本臨床検査標準協議会基準範囲共用化委員会編: 日本における主要な臨床検査項目の共用基準範囲一解説と利用の手引き一, 2019.
- 21) 河合忠, 伊藤喜久, 平林庸司, 他: 健常日本成人における血清蛋白13項目の変動要因と基準範囲設定に関する研究. 臨床病理, 44:429-434, 1996.
- 22) Wu AHB: Tietz Clinical Guide to Laboratory Tests, 4th ed. Saunders, Elsevier, St. Louis (2006).
- 23) Kimball SR, Chen SJ, Risica R, Jefferson LS and LeureduPree AE: Effects of zinc deficiency on protein synthesis and expression of specific mRNAs in rat liver. Metabolism, 44:126-133, 1995.
- 24) 渭原博: レチノール結合蛋白-4. 生物試料分析, 34:354-358, 2011.
- 25) 渭原博, 木内幸子, 谷あすか, 西口慶一: ビタミンAの吸収と体内輸送ならびに輸送蛋白質. ワンヘルスサイエンス, 5:1-7, 2022.
- 26) Kiuchi S, Ihara H, Sega M, Tani A, Nishiguchi Y and Hashizume N: Does retinol-binding protein 4 (*holo*- and *apo*-RBP4) increase or remain constant in sera from patients with hypothyroidism? J Nutr Sci Vitaminol, 69:412-419, 2023.
- 27) Jing J, Isoherranen N, Robinson-Cohen C, et al: Chronic kidney disease alters vitamin A homeostasis via effects on hepatic RBP4 protein expression and metabolic enzymes. Clin Transl Sci, 4:207-215, 2016.
- 28) Johnson AM: Low levels of plasma proteins: malnutrition or inflammation?: Clin Chem Lab Med, 37:91-96, 1999.