赤血球という窓を通して何が見えるか？

松尾雄志　藤垣英嗣
藤田医科大学大学院医療科学研究科

このSF映画を想起させるタイトルは，D'Alessandro[1]が提唱する「RBC as a window on systems health」に由来する．では，その窓から私たちは何を見ることができるのだろうか．

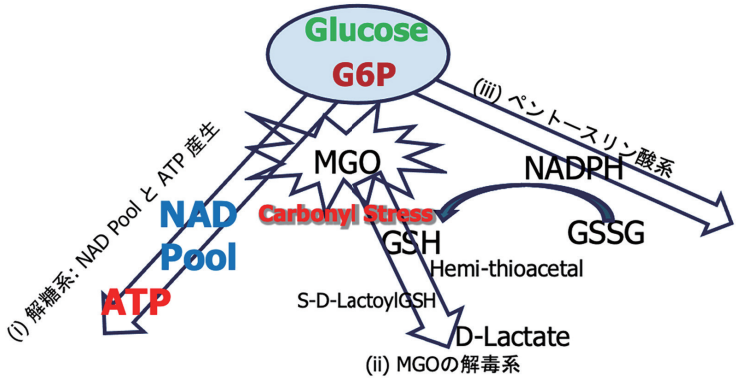
臨床化学ならびに検査医学において血液の意義は自明であり，赤血球（RBC）についても同様である．しかし，古典的生化学の立場からは，長年にわたり「RBCは核やミトコンドリアを持たない構造的に単純なガス交換体に過ぎない」という理解にとどまっていたのが正直なところである．HbA1c以外に新たなBiomarkerが見出される可能性など，ほとんど想像すらしてこなかった．

ところが2006年，Pasiniら[2]はLC–MS/MSを用いたプロテオーム解析により，RBC内に1,500種以上のタンパク質が存在することを明らかにし，RBCが単なる「ヘモグロビンの袋」ではないことを示した．これを契機として，RBCには解糖系，ペントースリン酸経路（PPP）だけではなく，レドックス代謝，プリン/ヌクレオシド代謝，さらには膜輸送に関わる多様な酵素・代謝物が存在し，思っていた以上に体系的な代謝ネットワークを備えていることが認識されるようになった[1,3]．

さらに，生体内ではRBCは約120日の寿命を持ちながらも，1日あたり10^{11}個（全血液容量の約10%に相当）規模で新生される高い回転率を有する[4]．すなわちRBCは，長寿命と高回転という一見相反する特性を併せ持つ，動的な循環細胞集団である．この視点は，RBCを単一で均質な細胞群として扱ってきた従来の理解を大きく更新するものである．

こうしたオミクス研究の進展によって，RBC細胞集団に，代謝的に固定された成熟細胞だけでなく，網赤血球を含む，より活発に血漿などとの間で物質・情報交換を行うサブ集団が一定割合存在する可能性が示唆されている．実際，Bogdanovaら[5]は，RBCの不均一性を「生理状態の記憶」と捉え，低密度（若年），中間（成熟），高密度（老化）といったサブ集団からなる連続体として理解すべきことを提唱している．つまり，若年RBC集団の中に，reticulocyte以外の未成熟段階の細胞が一定数存在する可能性が高く，それらは循環過程において経験した全身代謝環境の履歴を反映しつつ成熟していくと考えられる．

では，この「窓」から何が見えるのか．何を見ようとすべきなのか．複雑な代謝情報を，臨床検査分野に応用可能な単純な指標へと実装することは可能なのか．こうした問いに対する明確な答えはまだ得られていないが，一つの手がかりとして，RBCのGlucose代謝の「3軸構造」を挙げることができる（図1）：(i)解糖系におけるNADプールとATP産生



代謝系3軸の概要(関与する酵素系については本文を参照されたい)---(i) 解糖系：ATP産生にはNAD Poolが必須，副次的にMGOが発生．(ii)解毒系：MGOはGSHと反応してHemi-Thioacetal，S-D-LactoylGSHを経て酵素的にD-Lactateに解毒．(iii) ペントースリン酸系：GSHの供給にはGSSGとG6P DehydrogenaseによるNADPH産生が必須．

図1　赤血球のGlucose代謝における3軸構造

系．MGOはG3P⇔DHAPから非酵素的に生成される．(ii)グルタチオン(GSH)依存的に解糖系副産物であるメチルグリオキサール(MGO)を解毒する系．Glyoxalase 1と2が必須．(iii)この解毒系に不可欠なNADPHを供給するペントースリン酸経路系，NADPとGlucose-6-phosphate dehydrogenaseが必須．

この3軸フラックスに着目すると，NAD，MGO，GSH，NADPHなどの代謝因子がキーワードとして浮上する．しかし，現時点で臨床化学的に注目されているのは，主としてNADに限られているのが実情である．RBC中のNADレベルが全身組織細胞中NADレベルを反映しており[6,7]，それがImaiらの提唱するSirtuin経路[8]と関係する可能性も含め，次に注目されるべきはNAD Poolを脅かす要因すなわちMGOに代表されるCarbonyl Stressであろう．

本稿では，RBC生化学の最新の知見の一端を概観するとともに，臨床化学における新たな仮説的視点としてのキーワードを提示した．HbA1cに続く指標として，NADならびにMGOを中心とした新たなバイオマーカーが健康医科学に貢献することを期待するとともに，本稿が読者諸氏との議論の契機となれば幸いである．

■文　献

1) D'Alessandro A: Red blood cell metabolism: a window on systems health towards clinical metabolomics, Curr Opin Hematol, **32**: 111-119, 2025.
2) Pasini EM, Kirkegaard M, Mortensen P, Lutz HU, Thomas AW, Mann M: In-depth analysis of the membrane and cytosolic proteome of red blood cells, Blood, **108**: 791-801, 2006.
3) Chatzinikolaou PN, Margaritelis NV, Paschalis V, Theodorou AA, Vrabas IS, Kyparos A, et al.: Acta Physiol, **240**: e14081, 2024.
4) Sender R, Milo R: The distribution of cellular turnover in the human body, Nat Med, **27**: 45-48, 2021.
5) Bogdanova A, Kaestner L, Simionato G, Wickrema A, Makhro A.: Heterogeneity of Red Blood Cells: Causes and Consequences: Front Physiol, **11**:392 2020.
6) Yang F, Deng X, Yu Y, Luo L, Chen X, Zheng J, et al.: Association of Human Whole Blood NAD^+ Contents With Aging, Front Endocrinol, **13**: 829658, 2022.
7) Wang, P., Chen, M., Hou, Y., Luan, J., Liu, R., Chen, L., et al.: Fingerstick blood assay maps real-world NAD^+ disparity across gender and age: Aging Cell, **22**, e13965, 2023.
8) Imai, S: NAD World 3.0: the importance of the NMN transporter and eNAMPT in mammalian aging and longevity control, NPJ Aging, **11**:4, 2025.

キーワード

赤血球(RBC)，RBCの不均一性，NADプール，メチルグリオキサール(MGO)，カルボニルストレス