Osaka University Knowledge Archive

Title	異常ヘモグロビンの酸素平衡特性の研究
Author(s)	今井, 清博
Citation	大阪大学, 1970, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/2062
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

Osaka University

【35】

氏名・(本籍)	今井清博（いまい きよひろ）
学位の種類	工学博士
学位記番号	第 1999 号
学位授与の日付	昭和45年3月30日
学位授与の要件	基礎工学研究科物理系 学位規則第5条第1項該当
学位論文題目	**異常ヘモグロビンの酸素平衡特性の研究**
論文審査委員	(主査) 教授 大沢 丈夫 (副査) 教授 三井 利夫 教授 鈴木 良次 教授 中村 伝

論文内容の要旨

1箇所にアミノ酸置換をもつヒトの異常ヘモグロビンを天然に存在する“化学修飾ヘモグロビン”と見なし，その酸素平衡特性を調べることによってヘモグロビン分子内の局部的構造異常がそれの機能にどのような影響を与えるかについての情報を得，多くの種類の異常ヘモグロビンを用いてそのような情報を蓄積することによって，ヘモグロビン分子を構成するアミノ酸残基の1個々々もしくは残基のグループを，それのもつ機能的役割に従って分類し，ヘモグロビンの構造と機能の関係を明らかにすることを研究の目標とする。本研究ではその研究目標に合致するようなヘモグロビンの酸素平衡曲線の測定法を開発し，それを用いて主に日本で発見された9種類の異常ヘモグロビンの酸素平衡特性を調べ，それらの機能異常のもつ意味を構造に関する知見を基礎にして検討した。

酸素平衡曲線は筆者の試作した自動記録装置によって測定した。その場合，ヘモグロビン溶液中の酸素分圧は Clark 型の酸素電極によって，またヘモグロビンの酸素飽和度は分光学的方法によってそれぞれ測定した。酸素ヘモグロビンの脱酸素化は反応槽中の気相の空気を純窒素ガスで充満させ，溶液中の溶存酸素を気相中に拡散させる方法で行なった。曲線はX－Yレコーダーによって自動記録され，通常1本の曲線を記録するのに要する時間は約90分であった。多数回の測定による曲線の再現性は良好であった。

Hb Shimonoseki (E3α, Gln→Arg), Hb Ube II (E17α, Asn→Asp), Hb Hikari (E5β, Lys→Asn) および Hb Gifu (EF4β, Asn→Lys) の4種のヘモグロビンはいずれも正常ヘモグロビンと等しい機能を有することが明らかにされた。これらのヘモグロビンのアミノ酸残基の置換部位はいずれも分子表面に位置するので，一般に分子表面にあって外向きの残基は機能の発現に対して特別の役割をもっていないと結論した。Hb Agenogi (F6β, Glu→Lys) は Hb A よりやや

低い酸素親和性を示した。Hb Hiroshima (H21β, His→Asp) と Hb M Boston (E7α, His→Tyr) と Hb M Hybè Park (F8β, His→Tyr) と Hb M Milwaukee I (E11β, Val→Glu) はいずれも酸素親和性，Bohr 効果，ヘム間相互作用などの酸素平衡特性に関して著しい異常性を示した。Hb Agenogi と Hb Hiroshima の機能異常のもつ意味を Perutz らの提出した Bohr 効果のモデルとの関連において検討した。また，M-type Hb のデータを互いに比較することによって，ヘモグロビン分子の中でもつ α 鎖，β 鎖の intrinsic な性質について議論した。さらに，得られた酸素平衡曲線を熱力学的に解析した結果，Hb M Boston は酸素と結合してもしなくても常に Hb A のデオキシ型と類似の構造をとっているという示唆が得られた他，Hb M Milwaukee I の反応熱は Hb A のそれより小さく，また第一段階目と第二段階目の酸素化反応が互いに異なった機構で起こるという示唆も得られた。顕著な機能異常をもつヘモグロビンを含む全溶血液の酸素平衡曲線はいずれも二相性を示したが，その程度は理論的に期待されるものに比べてかなり弱まっていることが見い出された。これは分子が $\alpha_2\beta_2$ 型の異常ヘモグロビンの場合には，正常ヘモグロビンとの相互作用によって常に現われる現象であると考え，これを“平滑効果”と名付けた。

本研究で開発された酸素平衡曲線測定法は連続曲線を与えるという点で従来の方法に比べて優れており，Hb Hiroshima の曲線の形状異常や，全溶血液が一般に示した平滑効果はこの利点を生かして見い出された。

論文の審査結果の要旨

本論文は，ヘモグロビン分子の酸素結合機能の特異な性格の源をこの分子の構造を基礎として理解するため，異常ヘモグロビン分子の酸素平衡特性を綿密に研究したものである。分子内の種々の部位においてアミノ酸の置換のおこった異常ヘモグロビンの性質を比較することにより，ヘモグロビン分子を構成している各アミノ酸残基が酸素結合機能においていかなる役割を果たしているかについて重要な知見をうることができる。本研究では，まず酸素平衡曲線を広い酸素圧範囲にわたって連続的に正確に，しかも簡便に測定することのできる装置が開発製作された。次に，この装置を用い，多数の異常ヘモグロビンの種々の環境における酸素平衡曲線が求められ，それらは特に酸素親和力，協同現象的性格，pH 依存性などに注目して解析された。その結果幾つかの異常ヘモグロビンは正常のものと同等の酸素結合機能をもつか，ヘモグロビン Hiroshima など数種のものは夫々異常な機能をもつことが知れ，そのような性質の差が構造上何にもとづくかについての解釈が与えられた。このように申請者によって開発された装置はこの研究目的に非常に有用なことが確かめられ，またこの種の研究がヘモグロビン分子の構造と機能との関連を明らかにするために極めて有力である事が明らかとなった。

従って本研究は工学博士の学位を授与するに充分の価値あるものと認められる。