OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	金属置換混成ヘモグロビンを用いたヘモグロビンの協同性の研究
Author(s)	雲財, 悟
Citation	大阪大学, 1998, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.11501/3144084
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏名	雲財（うんざい） 悟（さとる）
博士の専攻分野の名称	博士（理学）
学位記番号	第 13969 号
学位授与年月日	平成10年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 基礎工学研究科物理系専攻
学位論文名	金属置換混成ヘモグロビンを用いたヘモグロビンの協同性の研究
論文審査委員	（主査） 教授 葛西 道生 （副査） 教授 村上富士夫　教授 柳田 敏雄　助教授 森本 英樹

論文内容の要旨

ヘモグロビン分子中には4つの酸素結合部位がある。これらの結合部位が酸素を協同的に結合・放出するのは，ヘモグロビン分子が構造変化して，その酸素親和性が調節されているからである。ヘモグロビン分子全体の構造変化の引き金となるのは，酸素の結合・解離に伴う結合部位付近の小さな構造変化である。酸素が全く結合していないヘモグロビンは「酸素親和性の低い4次構造」が安定で，酸素が結合しにくい。しかし，溶液の酸素濃度がある程度上がって少しでも酸素が結合すると，それが引き金となってヘモグロビンの構造の平衡は「酸素親和性の高い4次構造」へと移動し，次々に酸素を結合する。酸素放出の際には逆の過程が起こる。このような性質を持つヘモグロビンは，酸素濃度の高い肺の血液中では酸素を結合して保ち，酸素濃度の低い身体組織付近の血液中で酸素を放出して組織に供給する役割を果たしている。

ヘモグロビンは酸素親和性の高い構造と低い構造が安定で，中間的な構造状態にはあまりならない。中間的な状態に，協同性を発揮するために重要な構造変化が現れているはずだ（はっきりわかっているのは，酸素親和性の高い構造と低い構造：極端な2つの構造だけである）。ヘモグロビンの不安定な中間的構造状態を安定にして捕らえる工夫が必要である。

ヘモグロビン全体の構造を調節する手段として金属置換を用いた。本来，酸素が結合するヘムの中心金属イオンである鉄(II)イオンを他の遷移金属イオンに取り替えて，その付近の構造を微妙に調節する。取り替えてしまった金属イオンには酸素は結合しない。ヘモグロビンの4つの酸素結合部位の内，2つだけを取り替えれば，残りの通常のヘムの酸素親和性を調べることができる。この通常のヘムの酸素親和性が，用いた遷移金属イオンの種類によって全く異なることが明らかになっている。遷移金属イオンを適当に選べば，ヘモグロビン分子全体の構造を調節できる。

本論文第1章では，ヘモグロビンの構造や性質についての基本的な知見と，金属置換混成ヘモグロビンの研究の歴史について述べた。本論文第2章では，酸素結合中間段階ヘモグロビンの新しいモデルである，クロム(III)－鉄(II)混成ヘモグロビンの酸素平衡機能について述べた。本論文第3章では，一連の金属置換混成ヘモグロビン—酸素親和性の非常に高いものから非常に低いものまで，ヘモグロビンが持ちうる酸素親和性のほぼ全域を平衡状態で実現している—のリガンド結合・解離速度の研究を通じて，中間的な性質を持つヘモグロビンが実現されているかどうかを探した。第4章では本論文のまとめを行った。

論文審査の結果の要旨

ヘモグロビンは，酸素親和性の低いT構造（デオキシヘモグロビンの構造）と高いR構造（オキシヘモグロビンの構造）の平衡関係を移動させて酸素分子の結合量を調節する。ヘモグロビンのとりうる状態はこの2つだけなのか，ほかに中間状態があるのかは，機能の調節機構解明に最重要課題でありながら，いまだに解決されていない。この研究は，ヘモグロビン4量体$\alpha_2\beta_2$のFeイオンをα鎖かβ鎖の2個だけ他の金属イオンに置き換えた金属置換混成ヘモグロビンは，金属イオンを選ぶことで，自由にFeイオンに結合する酸素親和性を調節できることを利用して，ヘモグロビンの性質を系統的に変えながら速度論的方法で，中間状態の探索を行ったものである。

前半でまず，Cr-Fe混成ヘモグロビンを作り，酸素平衡機能を調べ，オキシヘモグロビンの構造を安定化させるイオン（オキシヘムモデル）としてCr3価が使えることを示した。後半では，このCr3価，デオキシヘモグロビンの構造を安定化するNi2価，両者の中間の性質を持つMn3価，Ni2価よりさらに酸素親和性を低くする性質を持つMg2価イオンがα鎖かβ鎖に入った8種の混成ヘモグロビンを使って，一酸化炭素と酸素の結合と解離の速度定数を決定した。

得られた結果の中に，T構造にもR構造にも帰属できないものは見つからなかった。この面では，さらに研究を継続する必要があるが，Cr-Fe混成ヘモグロビンの作成法を確立し，Cr3価イオンがオキシヘムモデルとして使えることを示したこと，T状態とR状態のα鎖とβ鎖について，一酸化炭素と酸素の結合と解離の速度定数（16個あり，決定されていなかったもの，論争のあるものなどが数個ある）を統一的に決定したことは，博士（理学）の学位論文として価値のあるものと認める。