

Title	β 鎖101 (G3) 部位にアミノ酸置換を有するヘモグロビンの酸素結合機能の研究
Author(s)	施, 子弼
Citation	
Issue Date	
oaire:version	
URL	https://hdl.handle.net/11094/31969
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

[23]

氏名・(本籍)	施 子 彌
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	第 4 1 5 1 号
学位授与の日付	昭 和 53 年 2 月 22 日
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当
学位論文題目	β鎖101 (G3) 部位にアミノ酸置換を有するヘモグロビンの酸素結合機能の研究
論文審査委員	(主査) 教 授 中馬 一郎 (副査) 教 授 中山 昭雄 教 授 山野 俊雄

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕

ヘモグロビン (Hb) 分子を構成する 1 対ずつの α 鎖および β 鎖の間の接触の様式には、 $\alpha^1-\beta^1$ 型と $\alpha^1-\beta^2$ 型とがあるが、 $\alpha^1-\beta^2$ 接触面においてはHbの酸素化の際に著明な構造の変化が起こることが、X線結晶解析の結果知られている。また、この接触面にアミノ酸置換を有する異常Hbのほとんどが、異常な酸素結合能を有する。これらの事実は、この $\alpha^1-\beta^2$ 接触面が、Hbの生理機能発現のための、重要な部位を含んでいることを意味している。

そこで、この接触面に位置する β 101 (G3) 部位のGluが、荷電数や側鎖体積の異なる他のアミノ酸残基によって置換された3種の異常Hb、すなわちHb Rush (Glu→Gln)、Hb British Columbia (Glu→Lys)、Hb Alberta (Glu→Gly) を材料として、それらの酸素平衡曲線を種々の条件下で測定し、機能特性を互いに比較することによって、接触面での局部的構造変化と機能の変化との関係を明らかにすると共に、 β 101 (G3) Glu残基の、さらには $\alpha^1-\beta^2$ 接触の、Hbの生理機能発現における役割に関する知見を得ることを意図した。

〔方法ならびに成績〕

材料：異常Hbを含む血液から常法によって溶血液を調製し、CO飽和の状態ではDEAEセファデックス・カラムを用いて、異常Hb成分を分離・精製した。酸素平衡曲線測定の直前に、光照射法によってCOを完全に解離させ、オキシ型に変換した。

測定法：酸素平衡曲線は今井らの自動記録法、すなわち酸素電極によって酸素分圧を、分光測光によって酸素飽和度を、それぞれ連続的に測定する方法によって測定した。測定中のメトHb生成を抑制

するためにメトHb還元酵素系を用いた。

成績：

1. 共存陰イオン濃度を最小にした (stripped) 状態では、3種の異常Hbとも正常Hb (HbA) に比べて、酸素親和性が非常に高く、ヘム間相互作用が激減している。しかし、2,3-ジホスホグリセリン酸やイノシトル六リン酸などのアロステリック・エフェクターを添加すると、全異常Hbにおいてヘム相互作用は大巾に回復し、とくにHb Rushでは、ほぼ正常となる。

2. Hb Rushの酸素親和性のCl⁻イオンに対する依存性は高く、Bohr効果はやや大きく、酸素化の平均反応熱はpH 6.5において小さい。

3. Hb British Columbiaの酸素親和性のHb濃度に対する依存性は大きい。

1. の結果は、Hb Aにおいて $\beta 101$ Gluが α 鎖の2残基と形成するvan der Waals接触が、アミノノ酸置換によって受ける影響を根拠にし、またMonodらのアロステリック・モデルの概念を用いることによって、概ね説明される。

2. の結果は、Cl⁻とHb分子との相互作用に関する知見を基にして相互に関係づけられる。

3. の結果は、Hb British Columbiaのオキシ型がより $\alpha\beta$ 二量体に解離し易いことを意味しており、構造との関連が吟味された。

〔総括〕

1. 各異常Hbは酸素親和性、ヘム間相互作用、陰イオン・リガンドとの相互作用、Bohr効果、温度依存性などの点で機能異常を示したが、その程度はそれぞれ異なった。

2. それらの機能異常は、X線結晶解析による構造に関する知見との関連において、また現象論的にはMonodらのアロステリック・モデルに基づいて、概ね説明されるが、現段階では説明できない点もある。

3. $\beta 101$ (G3) 部位は α 鎖と β 鎖との相互作用を媒介し、ひいてはHbの生理機能発現のために極めて重要な役割を演じている。

論文の審査結果の要旨

本論文は、成人ヘモグロビンの $\alpha^1-\beta^2$ 接触面に存在する $\beta 101$ グルタミン酸が夫々グルタミン、リシン、およびグリシンに置換した異常ヘモグロビン Rush, British Columbia, 及び Alberta の酸素結合機能を精査し、正常ヘモグロビンのそれと比較することによって、 $\alpha^1-\beta^2$ 接触面及び $\beta 101$ 位の機能上の意義に一新知見を加えたものである。生理学の進歩に寄与するところすくなくないものと認める。