

Title	PP-Fe 及びMg-Fe 混成ヘモグロビンを用いたヘモグロビンにおける酸素親和性調節メカニズムの研究
Author(s)	藤井, 元康
Citation	大阪大学, 1995, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/39603
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、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名	藤 井 元 康
博士の専攻分野の名称	博 士 (理 学)
学位記番号	第 1 2 0 9 2 号
学位授与年月日	平成 7 年 9 月 2 8 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文名	PP-Fe 及び Mg-Fe 混成ヘモグロビンを用いたヘモグロビンにおける酸素親和性調節メカニズムの研究
論文審査委員	(主査) 教授 葛西 道生 (副査) 教授 柳田 敏雄 教授 村上富士夫 助教授 森本 英樹

論 文 内 容 の 要 旨

ヘモグロビンは、 α 鎖、 β 鎖と呼ばれるサブユニット二個づつからなる四量体で酸素の運搬を行うアロステリックタンパクである。ヘモグロビンのアロステリックな性質はこれまで詳細に研究されているにもかかわらず、機能調節に関してあまり多くのことが分かっていない。本論文においては、金属置換と呼ばれる実験的アプローチに基づいて酸素親和性制御の仕組みについての研究を行った。

まず、機能調節に関してヘムとグロビンの唯一の共有結合である鉄-近位ヒスチジン結合が重要な役割を果たしていることが考えられている。そこで α 鎖あるいは β 鎖のヘムを、中心金属がなく近位ヒスチジンとの結合を作り得ないプロトポルフィリンIX (PP) で置換した混成ヘモグロビンである α (PP)₂ β (Fe)₂ と α (Fe)₂ β (PP)₂ の性質を調べた。その結果、 α 鎖中ヘム鉄とグロビンとの間に直接的な相互作用がなくなると、ヘモグロビンはその酸素親和性が極めて低くなったデオキシ型構造に束縛されることが明らかになった。これに対して、 β 鎖でそのような相互作用がない場合、デオキシ状態の性質は通常のデオキシヘモグロビンのそれとほぼ同じであった。これらの結果から、とくに α 鎖において鉄と近位ヒスチジンの相互作用が弱まると同じヘモグロビン中にある β 鎖ヘムの酸素親和性が低くなることが示唆された。

また本論文では、一連の金属置換の研究からその重要性が示唆される Mg-Fe 混成ヘモグロビンの性質についても調べた。その結果、 α (Mg)₂ β (Fe)₂ と α (Fe)₂ β (Mg)₂ はともに酸素親和性の特別に低い構造をとることが分かった。この結果は、MgPP がデオキシ型構造をつよく安定化することを示唆する。

以上、PP-Fe 及び Mg-Fe 混成ヘモグロビンの研究を通じて得られた知見を基に、酸素親和性制御の仕組みについてつぎのように解釈した。まず、 α 鎖における近位ヒスチジンのポルフィリン面からの距離が同じヘモグロビン中にある β 鎖ヘムの酸素親和性制御に利いている。これに対し、 α 鎖ヘムの酸素親和性は、 β 鎖の近位ヒスチジンならびに E11 バリンのポルフィリン面にたいする位置関係によって調節されている。

論文審査の結果の要旨

この論文は、ヘモグロビンの構造変化が、酸素結合にともなうどのような原子の動きと結びついて起こされるかを、金属置換混成ヘモグロビンを使って研究したものである。

ヘムに酸素分子が結合すると、酸素に近接するアミノ酸残基の位置、ポルフィリンの平面性、ポルフィリン面に対する鉄イオンの位置、鉄イオンと近位ヒスチジンの結合の長さや方向に、1 Å以下の小さな変化を生じる。この動きが、分子全体の構造変化と結びついているか知ることが、ヘモグロビンの構造変化のメカニズムを知る上で、非常に重要である。X線結晶解析の結果から、デオキシヘモグロビンでは、ポルフィリン面からはずれていた鉄原子が、酸素の結合によって平面内に入ること、β鎖では、酸素結合を阻害する位置にあるE11バリンの移動が、重要と考えられてきた。

鉄イオンを他の金属イオンに置き換えると、配位数や結合距離などが変化し、ヘモグロビン分子全体の性質を変化させる。α鎖(β鎖)だけで、鉄イオンを他の金属イオンに置き換えて、β鎖(α鎖)のヘムの酸素親和性や、構造変化に関する物理量を測定する金属置換混成ヘモグロビンの方法から、鉄イオンの位置というよりも、ポルフィリン面と近位ヒスチジンの距離が、重要な因子らしいことがわかってきていた。この論文では、金属イオンを持たない空のポルフィリンを使った混成ヘモグロビンと、3d電子を持たないマグネシウムポルフィリンを使った混成ヘモグロビンを新しく調製し、酸素平衡機能、4量体-2量体平衡、NMRを測定した。現在までに出されている金属置換混成ヘモグロビンについての結果等をあわせて考えると、α鎖ではポルフィリン面と近位ヒスチジンの距離が、酸素結合と分子全体の構造変化を媒介する自由度であるといえることが解った。ヘムの場合、鉄イオンのポルフィリン面からのはずれが、この距離を調節していることになる。しかしβ鎖では、この距離は強くは効かない場合も多く、酸素結合を阻害する位置にあるE11バリンの動きを考慮に入れても、この二つでは説明しきれない。ポルフィリンと鉄原子の相対的位置関係と、β鎖のE11バリンの動きで、構造変化が引き起こされるという考えは、ほとんど定説になっているが、β鎖ではさらに違った自由度も考える必要があることになる。

以上のように、この論文はヘモグロビンの構造変化のメカニズムの研究に、重要な貢献をしたと認められ、学位論文として価値あるものと認める。