

6・2 倉敷において見出された異常血色素2家系Hb Kurashiki
およびHb Asabara の一次構造 ($\alpha 74 \text{ Asp} \rightarrow \text{His}$)

川崎医科大学

日 高 和 夫
上 田 智
柴 田 進

はじめに

わが国において異常血色素サーベイが本格的に開始されたのが1957¹⁾年である。以来今日までアミノ酸置換の決定された異常血色素は^{2) 3)}33種類を数えるに至った。現在全世界で約176種類の異常血色素の一次構造が明らかにされているので、わが国での研究成果がそのうちの19%を占めていることになる。見出された多くの異常血色素はグロビンの構造異常があるにもかかわらず何ら臨床症状を発現しないが、しかしわが国で見出されたものうち11例には明らかにグロビンの構造異常に由来する臨床症状が認められる。即ち黒血症を呈するもの(Hb M Osaka $\alpha 58 \text{ His} \rightarrow \text{Tyr}$, Hb M Iwate $\alpha 87 \text{ His} \rightarrow \text{Tyr}$, Hb M Kurume $\beta 63 \text{ His} \rightarrow \text{Tyr}$, Hb M Akita $\beta 92 \text{ His} \rightarrow \text{Tyr}$)。不安定血色素症が原因で溶血性貧血を主症状とするもの(Hb Hirosaki $\alpha 43 \text{ Phe} \rightarrow \text{Leu}$, Hb Hyogo $\beta 28 \text{ Leu} \rightarrow \text{Pro}$, Hb Chiba $\beta 42 \text{ Phe} \rightarrow \text{Ser}$, Hb Tochigi $\beta 56 \sim 59$ deletion, Hb Mizuho $\beta 68 \text{ Leu} \rightarrow \text{Pro}$, Hb Ube 1 $\beta 98 \text{ Val} \rightarrow \text{Met}$)。および多血症を呈するもの(Hb Hiroshima $\beta 146 \text{ His} \rightarrow \text{Asp}$)がある。私共は1975年以来倉敷において寒天ゲル電気泳動法を用い異常血色素サーベイを行ない今日まで約13000名の患者血液を検索し4家系の異常血色素を見出した。このうち2家系Hb Kurashiki およびHb Asabara についてグロビン一次構造異常が解明されたので報告する。

研 究 方 法

血色素スクリーニングには寒天ゲル電気泳動法(pH8.6, pH7.0)を用いた。

Hb F 定量は Betke 法, および Hb A₂ 定量⁴⁾はセルロースアセテート膜電気泳動後各分画を溶出して分光光測を行った。異常鎖の分離精製は 8M Urea CMC カラムクロマトグラフィを用いた。異常鎖グロビンは形のごとくトリプシン分解を行ないフィンガープリント分析をした。異常ペプチットはアミノ酸分析器により分析すると同時に異常ペプチットを Thermolysin (pH 8.0) により分解し, 小分子ペプチットに分画し, 更にフィンガープリント分析を行い, この異常ペプチットについて Edman-Dansylation により N 末端よりのアミノ酸配列を決定した。

結果および考察

Hb Kurashiki および Hb Asabara の発端者における一般的異常血色素検査成績は表 1 にまとめた。寒天ゲル電気泳動法 (pH 8.6) で Slow moving hemoglobin であり異常分画含量は約 15% である。両異常血色素とも α -chain anomaly であり, フィンガープリント法により, α Tp-9 が本来の位置より陰極側に偏位していることが認められた。この α Tp-9 ペプチットは 29 個のアミノ酸から成っているが, 異常 α Tp-9 ペプチットのアミノ酸分析の結果は Asp が 1 個欠損し, その代りに His が 1 個多いことが判った。その他のアミノ酸については全く正常のそれと変化のないことが明らかになった。次に異常 α Tp-9 ペプチットを Thermolysin で分解しフィンガープリント分析を行なうと Val⁷³・Asp⁷⁴・Asp⁷⁵・Met⁷⁶・Pro⁷⁷・Asn⁷⁸・Ala⁷⁹ のペプチットが本来の位置より陰極側に偏位していることが認められた。そこでこのペプチットについて Edman-Dansylation により N 末端を順次検索していくことにより 74 番目の Asp が His に置換されていることが明らかになった。以上の分析法は Hb Kurashiki および Hb Asabara 両者について各々行われたが結果は両者とも α 74 Asp \rightarrow His の成績が得られた。即ち Hb Kurashiki と Hb Asabara は同一のアミノ酸置換をもった異常血色素である。詳細な家系調査により同一家系であることが明らかになった。

Hb Kurashiki および Hb Asabara と同一のアミノ酸置換を有する異常血色素は台湾人から見出されており, (Hb G Taichung 1950⁵⁾), およびタイ人から (Hb Q Tailand,²⁾ Hb Mahidol 1970) も見出されて

いる。

Hb Kurashiki および Hb Asabara の発端者および異常血色素保持者はいずれも健康であり、異常血色素に由来したと思われる臨床症状は全く認められない。本例におけるアミノ酸置換部位の $\alpha 74$ Asp \rightarrow His は E ヘリックスと F ヘリックスの屈曲部 (EF ノンヘリクス-3) であり、ヘムポケットの底面で外表面に面している。この位置は直接ヘムとは関係なく、またヘムポケットの内側面とも関係のない場所であり、グロビンの立体構造上からは臨床症状を呈しないことが推察される。しかし私共は発端者およびその家族の追跡調査を行ない経過観察をすると同時に生活指導を行い将来起こるかも知れない不測の事態に備えている。

結 論

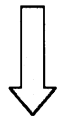
1975年より倉敷において異常血色素サーベイを行ない約13000名の患者血液を寒天ゲル電気泳動法 (pH 8.6, pH 7.0) により検索した。その結果4家系の異常血色素症を見出し、その中の Hb Kurashiki および Hb Asabara の一次構造異常が $\alpha 74$ Asp \rightarrow His であることを明らかにし、家系調査で同一家系であることを認めた。本例は現在のところ何ら臨床症状を呈することなく健康な毎日を送っている。

文 献

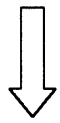
- 1) 柴田進：異常血色素症 (1961). Acta Haem. Jap 24: 141-155
- 2) International hemoglobin information center (1976-77) Hemoglobin 1 (1): 103-110
- 3) 大庭雄三, 松岡美代子, 宮地隆興, 杉山幸八郎, 鈴木考一, 杉浦寿康, 重症溶血性貧血を呈した不安定ヘモグロビン Hb Mizuho. 厚生省特定疾患「溶血性貧血調査研究班」昭和51年度研究報告集 P57
- 4) Ueda, S., Shibata, S., Miyaji, T. and Ohba, Y. (1975) Routine Hb A₂ estimation by cellulose acetate membrane electrophoresis, Kawasaki Med. J. 1: 113-120
- 5) Blackwell, R. Q. and Liu, C. S. (1970) Hemoglobin G Taich-

表 1 異常血色素検査成績

	Hb Kurashiki	Hb Asabara
Electrophoresis (pH8.6)	slow moving	slow moving
Abnormal Hb (%)	15.5	14.4
Hb A ₂ (%)	2.5	2.5
Abnormal Hb A ₂ (%)	1.1	0.6
Hb F (%)	1.5	0.4
Heat denaturation test (%)	1.4	2.4
Carrell's method	(+)	(+)
Chain anomaly	α -chain	α -chain
Fingerprint abnormal	$\alpha \text{Tp}-9$	$\alpha \text{Tp}-9$
Amino acid analysis	74 Asp \rightarrow His	74 Asp \rightarrow His



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



はじめに

わが国において異常血色素サーベイが本格的に開始されたのが 1957(1)年である。以来今日までアミノ酸置換の決定された異常血色素は 32)33)種類を数えるに至った。現在全世界で約 176 種類の異常血色素の一次構造が明らかにされているので、わが国での研究成果がそのうちの 19%を占めていることになる。