シンポジウム 内科領域における遺伝学

発言 異常血色素症, 殊に Hb M症

山口大学医学部第三内科教授

柴 田 進

SYMPOSIUM ON GENETICS IN INTERNAL MEDICINE HEMOGLOBINOPATHY, WITH SPECIAL REFERENCE TO HB M DISEASE

Susumu SHIBATA

Department of Medicine (Third Division), Yamaguchi University School of Medicine, Ube.

Beadle and Tatumによつて一つの遺伝子が特定の一つの酵素を決定すると提唱されたが, 主として微生物を材料にして組み当てられた最新の遺伝生化学の学説によれば, ある特定の蛋白質の生成はそれに特有の構造遺伝子 (蛋白質のアミノ酸配列を決定する), 作動遺伝子 (構造遺伝子に, それが指定するアミノ酸配列の暗号を受けた伝令RNAすなわちmRNAをつくり細胞核から細胞質に送り出す) および調節遺伝子 (作動遺伝子の働きをとめたり開放したりして蛋白生成量を調節する) により規定されるという. この考えはそのままヒトのヘモグロビンの生成にあてはめられ, 巧みに異常血色素の本態を説明することができる. 例を岩手県の黒血症すなわちHb M_{Iwate}症にとつて説明しよう.

ヘモグロビンは α 鎖および β 鎖 (おのおの1個ずつヘムを担う) が $\alpha_2\beta_2$ のごとく重合した蛋白体である. α および β 鎖はそれぞれの構造遺伝子にあわしてつくられたm-RNAが (これをtranscriptionという) 細胞質内のポリソームに附着し, その上におのおの異なるアミノ酸をとらえて運んでくる運搬RNA (またはt-RNA) を自己の示す暗号に従つて指定の通りに正しく配列させ結合さすこと (これをtranslationという) によつて

合成される. α 鎖の構造遺伝子はVal¹•Leu²•Ser³...から始まりArgに終る 141個のアミノ酸¹⁴¹を正しく配列される暗号 (塩基3個の組により各1個のアミノ酸残基を指示する) を蔵しているが, 87番目のアミノ酸に対する暗号をまちがえて (塩基3個1組のうちただ1個をとりちがえるだけであるが), 本来ならHisを置くべきであるのにTyrをとるあやまちを犯すと, このような構造遺伝子は酸素を運搬し得ない α 鎖をつくる. なぜなら α 鎖87番目のHisはヘム鉄をとらえて固定するアミノ酸残基であるが, これがTyrに置きかわるとヘムはすじ向いにある58番目のHisで握られ, その鉄は酸化されて置換されてはいつて来たTyrと固く結合して酸素がはいりこんで可逆的に結合するのを阻止する. つまり α 鎖がメトヘモグロビン様のもとなり酸素運搬には役立たなくなる. このような α 鎖を有するヘモグロビンは理論上正常人のヘモグロビンの半分しか酸素運搬能力を持ち得ない. しかしこのように病的な α 鎖は同じ分子内の β 鎖にも悪い影響をおよぼすので, 実際には酸素解離曲線を調べて見ると酸素運搬能力はずつとひどく低減している. それだけでなく α 鎖の色調もメトヘモグロビンに似て暗褐色であるから, これを有するヘモグロビンもチョコレート色に見え

る。そしてこのようにチョコレート色のヘモグロビンの色が血管内にあり、皮膚を通して眺めると紫色に見え、ここに紫藍症を呈する。これが黒血症すなわちHb M_{Iwate}症である。ヘモグロビンの分子構造の重要な部分に相当するところで構造遺伝子の突然変異が起こるとそれがただ1カ所であつてもこのように大きい病的帰結をもたらすものである。

わが国にはHb M_{Iwate} ($\alpha_2^{87\text{Tyr}}\beta_2$) 症の他にHb

M_{Saskatoon} ($\alpha_2\beta_2^{63\text{Tyr}}$) 症, Hb M_{Boston} 症 ($\alpha_2^{58\text{Tyr}}\beta_2$) 症およびHb M_{Hyde Park} ($\alpha_2\beta_2^{92\text{Tyr}}$) 症などの黒血症が分布しているが、いずれも α 鎖または β 鎖においてヘムに密接な関係をもっているproximalまたはdistal HisがTyrに置換される突然変異によつて起こつた遺伝的疾患である。このように遺伝と蛋白分子構造の関係について、わたくしたちに多くの示唆を与える疾患が異常血色素症である。