

【49】

氏 名 (本 籍)	いま	かわ	しげ	ひこ	
	今	川	重	彦	(静岡県)
学 位 の 種 類	医	学	博	士	
学 位 記 番 号	博	甲	第	247	号
学 位 授 与 年 月 日	昭	和	59	年	3 月 24 日
学 位 授 与 の 要 件	学	位	規	則	第 5 条 第 1 項 該 当
審 査 研 究 科	医	学	研	究	科 生 物 系 専 攻
学 位 論 文 題 目	Clycosylated Hemoglobinに関する臨床的ならびに実験的研究				
主 査	筑波大学教授	医学博士	阿	南	功 一
副 査	筑波大学教授	医学博士	岩	崎	寛 和
副 査	筑波大学教授	医学博士	杉	田	良 樹
副 査	筑波大学教授	医学博士	長	谷	川 鎮 雄
副 査	筑波大学助教授	医学博士	山	下	亀 次 郎

論 文 の 要 旨

Clycosylated HbはHbA<sub>1a1</sub>, HbA<sub>1a2</sub>, HbA<sub>1b</sub>とHbA<sub>1c</sub>からなる。そのglycosylated Hbは各々 1, 6 二磷酸果糖, 6 磷酸ブドウ糖 (HbA<sub>1b</sub>は不明), ブドウ糖がβ鎖N末端に非酵素的に結合したものとされている。本研究では各glycosylated Hbを分離後, 総磷酸含有量と 5 HMF量を測定した。また<sup>3</sup>H-ブドウ糖でラベルしたHbA<sub>0</sub>を用い, 各glycosylated Hbへの取り込みを検討した。上記の成績は, HbA<sub>1a1</sub>, HbA<sub>1a2</sub>とHbA<sub>1c</sub>は, Hbに 1, 6 二磷酸果糖, 6 磷酸ブドウ糖とブドウ糖が結合した際に予測させる総麟含量と 5 HMF量を示した。HbA<sub>1b</sub>には, ほとんど<sup>3</sup>Hの取り込みを認めなかった。このことからHbA<sub>1b</sub>は磷酸を含まないブドウ糖以外の炭水化物の結合体であることが考察された。

Clycosylated Hbの定量分析を, TSK-GEL IEX 535 カラムの高速液体クロマトグラフィー(HPLC)で行なったところ, HbA<sub>1b</sub>はHbA<sub>1b1</sub>~<sub>2</sub>F, HbA<sub>1c</sub>はHbA<sub>1c1</sub>~<sub>3</sub>に細分化され再現性よく分離された。糖尿病患者のHbA<sub>1c2</sub>分画が最もよく血糖値を反映することを認めた。HbA<sub>1b</sub>のうちHbA<sub>1b1</sub>, HbA<sub>1b2</sub>, ともに糖尿病で増加しているものの血糖値との相関は認めなかった。これはHbA<sub>1b</sub>とHbA<sub>1c</sub>のglycosylationの動態の違いを示唆するものと考察された。また最近では糖尿病性白内障・神経障害は水晶体クリスタリン・神経ミエリンのglycosylationがその病因ではないかと報告されている。上記合併症のない糖尿病例の間には, 各glycosylated Hb分画に有意差を認めなかった。以上から,

上記糖尿病合併症に特異的であるクリスタリン・ミエリンのglycosylationはHbのglycosylationと平行関係にないことが推測された。

次にglycosylated Hbの酸素平衡機能解析を行なった。HbA<sub>1</sub>a四量体はHbA<sub>0</sub>四量体に比べ酸素親和性の低下を認めた。またIHP効果は、glycosylated Hbで低下することを認め、特にHbA<sub>1</sub>a<sub>1</sub>での低下が顕著であった。これはIHbの結合部位の1つであるβ鎖N末端が糖リン酸エステル・ブドウ糖で修飾されているためIHP効果が低下しているものと考察された。またHbA<sub>1</sub>a<sub>1</sub>, HbA<sub>1</sub>a<sub>2</sub>のIHP効果が最も低下しているのは上記β鎖末端に結合しているリン酸が、IHPのリン酸と競合阻害を起こすためと考察された。さらにHbA<sub>1</sub>aβ鎖の酸素親和性がHbA<sub>0</sub>β鎖に比べ低下していることを認めた。これはβ鎖N末端の糖リン酸エステルによる修飾がβ鎖自身のリガンド親和性を低下させているものと考察した。さらにHbA<sub>1</sub>aの単離鎖とHbA<sub>0</sub>の単離鎖を用いて一酸化炭素結合速度と酸素結合速度を比較した。前二者に差を認めなかったが酸素解離速度は、HbA<sub>1</sub>aのβ鎖では亢進像を示す新知見を得た。このことから、HbA<sub>1</sub>aβ鎖の酸素親和性の低下は、酸素解離速度の亢進に基づくことを考察した。本研究より、β鎖サブユニットの修飾がN末端を固定して、内因的に酸素解離速度を亢進させ、その結果としてβ鎖サブユニット自身のリガンド親和性を低下させていると考察した。

## 審 査 の 要 旨

Glycosylatedされたヘモグロビン、即ちHbA<sub>1</sub>が糖尿病患者血中で増加していることが知られてから、やや久しいが、HbA<sub>1</sub>の多様性のためその詳細に関しては未だ十分に解明されるまでには到っていない。

今川は高速液体クロマトグラフィーを応用してHbA<sub>1</sub>をa, b, cに分画、さらにそれぞれa<sub>1</sub>とa<sub>2</sub>, b<sub>1</sub>とb<sub>2</sub>, c<sub>1</sub>とc<sub>2</sub>とc<sub>3</sub>に再現性よく分画することに成功し、糖尿患者について血糖値ならびに既往歴との関係を検討して興味あるデータを提供した。特にHbA<sub>1</sub>cの消長動向が糖尿病の病態解明の端緒となる可能性を示唆した点は注目に値する。

また前述のようにし得られたHbA<sub>1</sub>の分画について行なった物理化学的（酵素反応論的）解析の結果はヘモグロビンの分子状酸素との反応機作の病態生化学的研究に一つの手懸りを与えたものとして評価されるものである。

よって、著者は医学博士の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。