

氏 名	成 田 宏 史 なり た ひろ し
学位の種類	農 学 博 士
学位記番号	農 博 第 342 号
学位授与の日付	昭 和 56 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 5 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	農 学 研 究 科 食 品 工 学 専 攻
学位論文題目	METABOLISM AND FUNCTION OF 2,3-DIPHOSPHOGLYCERATE IN ERYTHROID CELLS (赤血球系細胞における 2, 3-ジホスホグリセリン酸の代謝と機能)

論文調査委員 (主 査) 教 授 千 葉 英 雄 教 授 廣 海 啓 太 郎 教 授 鬼 頭 誠

論 文 内 容 の 要 旨

本論文は赤血球における 2, 3-ジホスホグリセリン酸 (2, 3-DPG) の代謝と機能に関する広汎な研究をまとめたものである。

(1) 2, 3-DPG を高濃度に含むブタ, ウサギ成熟赤血球から 2, 3-DPG の合成酵素と分解酵素を同時精製した結果, 両酵素活性が同一の酵素蛋白によって発現されていること, しかもそれが解糖系のホスホグリセロムターゼであることを明らかにし, 多機能酵素による代謝調節の実態を明白にした。

(2) 赤血球以外の細胞では 2, 3-DPG レベルが低い, その原因としてウサギ筋肉にはこの多機能酵素以外に新しい型の 2, 3-DPG 分解酵素が存在することを発見し, 2, 3-DPG 代謝の多様性を明らかにした。

(3) ウサギ骨髓中の赤血球細胞群を各分化段階に分別することに成功し, 成熟赤血球における 2, 3-DPG の高濃度蓄積が赤血球系細胞の分化過程で達成されることを解明した。しかもこの増加がヘモグロビンの増加と比例関係にあることを発見した。

(4) 2, 3-DPG の蓄積の分子機構は, 多機能酵素である 2, 3-DPG 合成・分解酵素の赤血球系細胞分化過程における誘導合成による増量と, でき上った酵素の調節特性により達成されていることを明白にした。分化過程における誘導の様相は特殊な免疫学的手法により, また網状赤血球での生合成の実態は分子生物学的手法で解析した。一方この分化過程における解糖系の流れの変化も, 多機能酵素のつくる 2, 3-DPG の蓄積にとって非常に都合のよいものであることも解明し得た。

(5) 網状赤血球溶血液における蛋白生合成に対して低濃度の 2, 3-DPG が活性化, 高濃度の 2, 3-DPG が阻害効果を及ぼすことを発見し, 蛋白生合成の調節因子としての 2, 3-DPG の生理的機能を拡大した。またこの解析結果は, 赤血球系細胞の分化過程において, 2, 3-DPG とヘモグロビンが同調的に合成され増加していく様相の合理的説明の根拠になっているし, また 2, 3-DPG がヘモグロビン生合成の直接的調節因子になっていることを示したことになる。

このように著者は 2, 3-DPG の研究を成熟赤血球のみならず, 幼弱赤血球にまで敷衍し, 2, 3-DPG と,

それを代謝する多機能酵素並びにヘモグロビン三者が、細胞の分化過程を通じて、各生合成量を互いに調節しながら増加してくる様相を初めて明らかにしているのである。

論文審査の結果の要旨

2,3-ジホスホグリセリン酸 (2,3-DPG) は解糖系酵素ホスホグリセロムターゼの補酵素であって、低濃度に存在するのが一般的である。ところがほとんどの哺乳類の赤血球には非常に高濃度に含まれていて、ヘモグロビンと等モルに結合することで、組織への酸素供給を容易にし制御している根幹物質になっていること並びに赤血球中の種々の酵素類に対するエフェクターになり得ることなどにより成熟赤血球の生理機能を考える上で極めて重要な化合物であることが明白になってきた。かかる 2,3-DPG の重要性に鑑み、著者は 2,3-DPG の代謝と機能についての研究を展開し多くの成果を得たのである。

まず成熟赤血球における 2,3-DPG の代謝 (合成と分解) が複数の反応を触媒し得る多機能酵素 (2,3-DPG 合成・分解酵素-ホスホグリセロムターゼ) により遂行されており、他にみられない制御特性機構によって調節され、その上高濃度に維持されているという重要な事実をみつけている。一方筋肉からは新しい型の 2,3-DPG 分解酵素を発見し、そのために 2,3-DPG が低濃度に保たれていることを明らかにした。この様な分解酵素の発見は、赤血球以外の一般細胞における 2,3-DPG の生理的意義を考える上で重要な知見である。

次に著者は赤血球系細胞の分化に着目し、2,3-DPG の高濃度蓄積が分化の過程で達成されること、さらにその増加がヘモグロビンの増加と直線関係にあることを発見した。この成果は赤血球系細胞の分化の最終段階 (成熟赤血球) で効率的な酸素供給系をつくりあげるために、ヘモグロビンと 2,3-DPG 両者が同調的に誘導合成されるという重要な事実を明白化することへと発展した。

またその上、この 2,3-DPG の蓄積の分子機構をも明らかにした。即ち赤血球系細胞分化に伴って 2,3-DPG の代謝を行う多機能酵素の増加=誘導を免疫化学的手段で立証することに成功し、さらに赤血球系細胞における本酵素の生合成の量的様相をも確認解析し得た。

加うるに 2,3-DPG が蛋白生合成の調節因子であることを発見している (網状赤血球)。このことは単に 2,3-DPG の生理機能に関する知見を拡大したのみならず、著者の発見した 2,3-DPG とヘモグロビンの同調的生合成の合目的性と相補性を解明し得たことになる。

このように本論文で明らかにされた結果は、2,3-DPG の代謝と赤血球系細胞の分化に関して極めて重要な知見をもたらすものであり、生化学、生理学に貢献するところが大きい。

よって、本論文は農学博士の学位論文として価値あるものと認める。