

氏名 チョウ ガン 張 岩  
学位 博士 (理学)  
学位記番号 新大院博 ( ) 第 251 号  
学位授与の日付 平成 18 年 3 月 23 日  
学位授与の要件 学位規則第 4 条第 1 項該当  
博士論文名 Cooperative function on the efficiency of oxygen delivery and the effectiveness of the Bohr shift at oxygen loading site in mammalian hemoglobins.  
(哺乳類ヘモグロビンにおける酸素輸送と Bohr 効果の効率の協調的機能)

論文審査委員  
主査 教授 小林道頼  
副査 教授 小谷昌司  
副査 教授 内海利男  
副査 教授 菊山宗弘  
副査 教授 小林迪助  
副査 助教授 杉本健吉

#### 博士論文の要旨

ヘモグロビン (Hb) の特徴的な機能であるサブユニット間相互作用 (協同作用) は、Hill plot の最大勾配 ( $n = d \log(S/(1-S))/d \log P$ ) で表される。 $n$  値は大きいほど酸素輸送効率は高くなるが、哺乳類の Hb では比較的低い 2.6 という値が報告され、この低い  $n$  値のもつ意義は明らかにされていない。また、Bohr 効果は呼吸生理学的に重要な意味を持つが、その強さは Bohr 係数 ( $\Delta \log P_{50}/\Delta \text{pH}$ ) で表される。しかし、この係数は、一定の pH の変化に対して  $P_{50}$  がどれだけ変化するかを示すことから、異なる動物の間で Bohr 効果の強さの比較には有効であるが、Bohr 効果が酸素輸送にどれくらい貢献しているかは何も示していない。

本論文では、生理的な条件で測定された Hb の機能特性 ( $P_{50}$ ,  $n$ ) と動脈と静脈血の酸素分圧 ( $P_{aO_2}$ ,  $P_{vO_2}$ ) に関するデータが、5 種類の哺乳類 (ヒト、ウシ、ブタ、ヒツジ、ウマ) の胎仔と母体で詳しく報告されていることから、この値を採用してコンピューターで MS-FORTRAN により様々な  $P_{50}$  と  $n$  値をもつ酸素平衡曲線を構築し、動脈と静脈血の Hb の酸素飽和度の差 ( $\Delta S_{a-v}$ ) (酸素輸送能) と Bohr 効果に依存した動脈と静脈血における単位  $P_{50}$  の変化に対する酸素の放出または結合の増加量 ( $dS_{(PaO_2)}/dP_{50}$ ,  $dS_{(PvO_2)}/dP_{50}$ ) (Bohr 効果の効率) という新しい視点も加えて、胎仔と母体の Hb の酸素親和性と協同作用の強さの生理的意義を解明することを目指したものである。

(1) 酸素環境の厳しい胎仔では、酸素輸送能と動脈と静脈血での Bohr 効果の効率が高く、酸素の獲得と輸送が効率よく行われている。一方、母体では、酸素輸送効率は低く、静脈血での Bohr 効果の効率は高い値を示した。

(2) ヒトとウマの激しい運動時に酸素消費速度は高まり、動脈と静脈血の酸素分圧そして生理的  $P_{50}$  も大きく変化する。激しい運動時には酸素輸送能が高く、動脈血の Bohr 効果の効率は安静時と異なり高い値を示した。

(3) 胎盤を介してのガス交換におけるヒトとウシの胎仔の動脈血と母体の静脈血の Bohr 効果の効率に与える協同作用の強さの関係から、Bohr 効果が効率よく機能するには比較的低い協同作用が適していることが明らかになった。

(4) 5種類の哺乳類の胎仔と母体の酸素輸送能と動脈血における Bohr 効果の効率の最適  $P_{50}$  はほぼ等しく、生理的  $P_{50}$  のもと酸素輸送効率と動脈血の Bohr 効果の効率に比例関係が存在した。このことは、酸素輸送能と Bohr 効果が協調して働いていることを意味し、酸素の獲得と輸送が効率よく行われていることを示し、実際、酸素環境が厳しい胎仔では酸素輸送効率と Bohr 効果の効率が共に高く、効率良く酸素の獲得と輸送が行われていることが明らかになった。

(5) 酸素輸送能の最適  $P_{50}$  は  $(PaO_2 \cdot PvO_2)^{1/2}$  (Willford *et al.*, 1982) で与えられ、 $n$  値に影響を受けない。一方、動脈と静脈血における Bohr 効果の効率の最適  $P_{50}$  はそれぞれ  $PaO_2((n+1)/(n-1))^{1/n}$  と  $PvO_2((n+1)/(n-1))^{1/n}$  で与えられ、 $n$  値の増加に伴って最適  $P_{50}$  は高まる。このことから、酸素輸送能と動脈血の Bohr 効果の効率の最適  $P_{50}$  が等しい値を持つには、動脈と静脈血の酸素分圧 ( $PaO_2$ ,  $PvO_2$ ) と  $n$  値に  $PaO_2/PvO_2 = ((n+1)/(n-1))^{n/2}$  の関係があることが分かった。このことは、 $PaO_2$  と  $PvO_2$  が接近するほど  $n$  値は大きくなることを示し、協同作用の強さは動脈と静脈血の  $PO_2$  に深く関連することを示している。

#### 審査結果の要旨

本論文は、酸素輸送能と Bohr 効果の効率という2つの観点から、哺乳類の胎仔と母体の Hb による酸素輸送量を計算により構築した酸素平衡曲線を用いて解析したもので、哺乳類 Hb の比較的低い生理的な協同作用において、酸素輸送能と動脈血の Bohr 効果の効率の最適  $P_{50}$  はほぼ等しく、両機能は協調して働くことができ、胎仔と母体において効率よい酸素の獲得と輸送が行われていることを示した。酸素平衡曲線の特徴を表す位置 ( $P_{50}$ ) と形状 ( $n$ ) は、体内の酸素環境である動脈と静脈血の酸素分圧に密接に関連して決められ、酸素環境に良く適応していることを示すとともに、哺乳類 Hb が 4 量体構造を持つ理由も説明している。論文は、綿密な計算と解析によって考察されており、博士(理学)として十分な内容をもつと認定した。