

タンパク質の構造変異と機能修飾, および症状発現

林 昭

(大阪大学医学部第三内科)

Structural Alterations, Functional Modifications and Clinical Manifestations of Hemoglobin Variants

Akira HAYASHI

Third Department of Medicine, Osaka University

Summary This short review describes the outline of the recently constructed atomic model of hemoglobin molecule and of the genetic variations expressed in the structural alteration of human hemoglobin variants.

The detailed comparisons of the relationship between high dimensional model and elucidated alterations of the primary structure have made it possible to relate the position of the individual amino acid substitutions to the function and stability of hemoglobin molecule, and further to the expression of unusual clinical syndroms: hemolytic anemia, cyanosis, erythrocytosis and so on.

The author also discussed the important problems in special reference to pleiotropic phenomenon in sickle cell hemoglobinopathy, variabilities of clinical manifestations in unstable hemoglobinopathies and compensating mechanism in erythrocytosis producing hemoglobinopathies.

ヒトの化学的形質, とくに遺伝子の直接支配下にあると考えられるタンパク質の中で最もよく尺度の確立されているのはヘモグロビン (以下 Hb と略記) である. その理由は, Hb が生体試料のうち最も容易に, しかも大量に精製することが可能で, 構造の面でも 1 次構造のみならず立体構造のすみずみまでも明らかにされており, また構造と結びついた機能の面でも解析が進み, さらに赤血球内での他の成分との関係も詳細に知られていることによる. したがって, その遺伝的な変異にもとづく異常 Hb 症の研究は現在のところ臨床医学のみならず, タンパク質化学, 生物物理学, 分子生物学, 人類遺伝学など, きわめて広い分野でのモデルであるといっても過言ではない. とくに基礎的な面では, 遺伝情報理論のヒトにおける唯一の証明を, またタンパク質の構造と機能に関する基本的な原理の解明をもたらしたが, 臨床的な面でも, 分子病モデルとしての概念の源になったことはよく知られている.

以下異常 Hb を, 生体異常タンパク質のモデルとして, その機能の修飾および症状の発現機構について解説する.

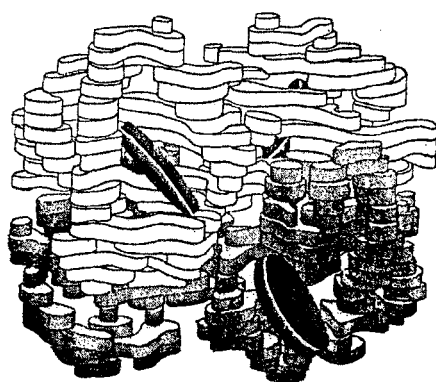


図 2. Hb 分子の 4 次構造モデル
 α 鎖：色のうすい部分. β 鎖：色のこい部分. ヘム：円板.

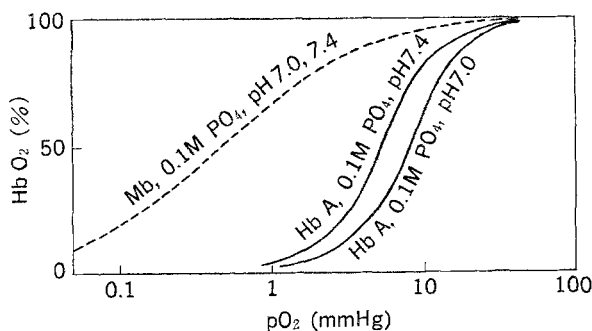


図 3. Hb および Mb の酸素平衡曲線
 20°C , 0.1M リン酸緩衝液, $\text{pH} 7.0$ および 7.4 .

種類のサブユニット (図 1) が, それぞれ 2 つずつ結合 ($\alpha_2\beta_2$) し, テトラマー (図 2) を形成している.

Hb の最も重要な働きは酸素運搬体としてであるが, 酸素はヘムの鉄原子が 2 価の状態の時のみ可逆的に結合しうる. この Hb の機能的特性は, その酸素平衡曲線 (図 3) の測定から得られる次の 3 つのパラメータにより表わされる.

(1) 酸素親和性 (p_{50}): Hb 分子と 50% 酸素化するのに必要な酸素分圧で, 塩の種類, その濃度, pH , 温度などで変化することが知られている.

(2) ヘム間相互作用の大きさ (n): 図 3 に示すように, Hb の酸素平衡曲線は著明な S 字状を示すが, これは Hb の 4 つのヘムが互いに独立に働いているのではなく, それらの相互作用が存在することを示すものである (Hb では約 3.0, サブユニット 1 つから成るミオグロビンでは 1.0 になる).

(3) 酸素親和性の pH による変化 (Bohr 効果): 最初二酸化炭素の影響として発見されたが, 現在では pH (H^+) の酸素親和性に対する効果と解釈されている. 赤血球内に存

表 1. 異常 Hb の 1 次構造の異常

1 次構造の異常	遺伝子の異常	異常のおこり方	例
1 個所のアミノ酸置換	点変異	1 個のアミノ酸のみが他のアミノ酸でおきかえられている.	Hb M Boston α 58 His \rightarrow Tyr
アミノ酸付加	点変異	chain terminating codon の変異により, アミノ酸が余分に末端に付加されている.	Hb Constant Spring α 142 Gln-172 Glu
アミノ酸欠失	不均等交叉	アミノ酸が 1 個または数個欠失している.	Hb Gun Hill β 92 His-96 Leu 欠失
アミノ酸挿入	不均等交叉	アミノ酸が数個 chain の途中に挿入され, 重複している.	Hb Grady α 116 Glu-118 Thr 挿入
融 合	不均等交叉	2 種類のサブユニットが交叉して融合したものの.	Hb Lepore $\alpha_2(\delta\beta)_2$ Hb Miyada $\alpha_2(\beta\delta)_2$
連続的なアミノ酸置換	frame-shift 変異	ヌクレオチドの付加または欠失によるトリプレットのヌクレオチド shift のためにおこったアミノ酸の変化.	Hb Wayne α 139 Asn-146 Arg
2 個所のアミノ酸置換	2 個所の点変異 または 点変異+均等交叉	点変異のある対立遺伝子がさらに均等交叉したためアミノ酸が 2 個所で置換している.	Hb C Harlem β 6 Glu \rightarrow Val β 73 Asp \rightarrow Asn

在する各種有機リン酸塩, とくに, 2,3-ジホスホグリセリン酸 (DPG), 二酸化炭素, Cl⁻ などの Hb の酸素親和性に対する効果も Bohr 効果と同様に解釈することができ, いずれもアロステリックエフェクターとして働く.

このような Hb 分子の機能的特性は, その立体構造と密接な関係がある. すなわち, Hb の 4 つのヘムに酸素が結合したオキシ Hb の状態と, 酸素が解離したデオキシ Hb の状態とでは, 各サブユニットの相対的位置に変化がみられ, はっきりした立体構造上の差異が認められる.

2. 遺伝子変異の表現型

遺伝子に変異がおこると, その直接支配下にあるタンパク質の 1 次構造に異常があらわれる. Hb を構成するグロビン部分の遺伝的な構造異常は, 現在すでに 200 種類以上について明らかにされており, その結果から遺伝子レベルでの変異の実態を類推することが可能である. これを一括して表 1 に示す. この中で最も多いのは, 点変異とよばれるもので, Hb 分子を構成するサブユニットのアミノ酸配列のどこか 1 カ所でのみアミノ酸置換のみられるものである. 現在報告されている異常 Hb の大部分がこれに属する. 遺伝子 (DNA) レベルでは, タンパク質レベルでの 1 つのアミノ酸を規定する 3 つのヌクレオチド (トリプレットコード) の 1 つが他のヌクレオチドに置換することにより異なるアミノ酸におきかわると考えられる. この種のもののうち変り種は, サブユニットの C 末端の停止コードの遺伝的変異のために生ずると考えられるもので, α または β 鎖の C 末端に数個, あるいは数十個のアミノ酸残基が余分につけ加わっている.

アミノ酸配列の 1 カ所で 1 つあるいは数個のアミノ酸残基の欠失しているもの, または

逆に余分に挿入されているものがある。これらはいずれも対立遺伝子の間で不均等、かつ非対称性の交叉がおこり、一方では DNA 塩基配列の重複が、他方では欠失が生じ、これらがアミノ酸配列の上で余分のアミノ酸の挿入あるいは欠失として表現されたものと考えられている。また、同一の染色体上にあり、緊密な連鎖関係、おそらくは隣接していると考えられる δ 鎖と β 鎖の構造遺伝子の間で不均等で対称性の交叉がおこると、 β 鎖と δ 鎖が融合した形の異常が生ずる。

その他 T₄ フェージのリゾチームの研究からその存在の証明されたフレームシフト変異によると考えられるもの (Hb Wayne), あるいは 2 カ所でアミノ酸置換のみられるもの (Hb C Harlem) なども見出されている。

以上述べた遺伝子変異の表現型としての異常 Hb の構造異常はウイルス、バクテリアを材料として証明されたものと完全に共通であり、高等動物としては唯一の例である。ここに生物界に通ずる法則の普遍性の典型をみることができる。

3. 臨床症状の発現機構 (分子病理学)

(1) Hb 分子の立体構造上の特徴: Hb 分子は、酸素の運搬という特異機能をもつ活性タンパク質であるから、その立体構造上の各部に存在するアミノ酸残基の種類には、タンパク質としての安定性およびその機能の発揮に関してかなり厳密な制約がある。図 4 に示

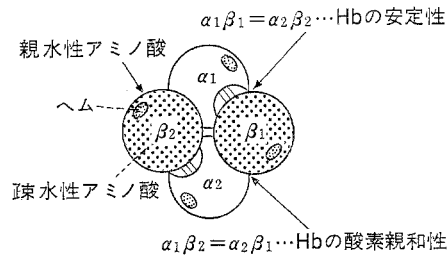


図 4. Hb 高次構造模式図

すごとく、Hb 分子の表面をおおう、アミノ酸残基はその大部分が親水性で、水に接して溶けやすい構造になっている。一方、サブユニット内部やヘムの入り込んでいるポケットはほぼ完全に疎水性アミノ酸で占められ、水が入りにくい状態になっている。また、4つのサブユニットからなる Hb 分子には、サブユニット相互間に 2 種類の界面が存在する。すなわち、図に示す $\alpha_1\beta_1$ または $\alpha_2\beta_2$ と、 $\alpha_1\beta_2$ または $\alpha_2\beta_1$ と呼ばれる界面の 2 種類で、いずれも大部分が疎水性残基からなり、前者は接触面が広く 4 量体としての安定性を受持ち、後者は接触面が比較的ゆるく、Hb 分子の酸素化にともなう立体構造の変化と直結している。さらにサブユニット C 末端付近は、この $\alpha_1\beta_2$ または $\alpha_2\beta_1$ 界面と密接な関係をもち、同様に立体構造の変化と連動する。

ここに述べた Hb 分子の立体構造上の特徴は、その表面構造を除きかなり厳密なもので、とくに立体構造上重要な部位に存在するアミノ酸残基に置換がおこると、ほとんど例外なくタンパク質としての安定性の低下および機能異常をきたすことになる。

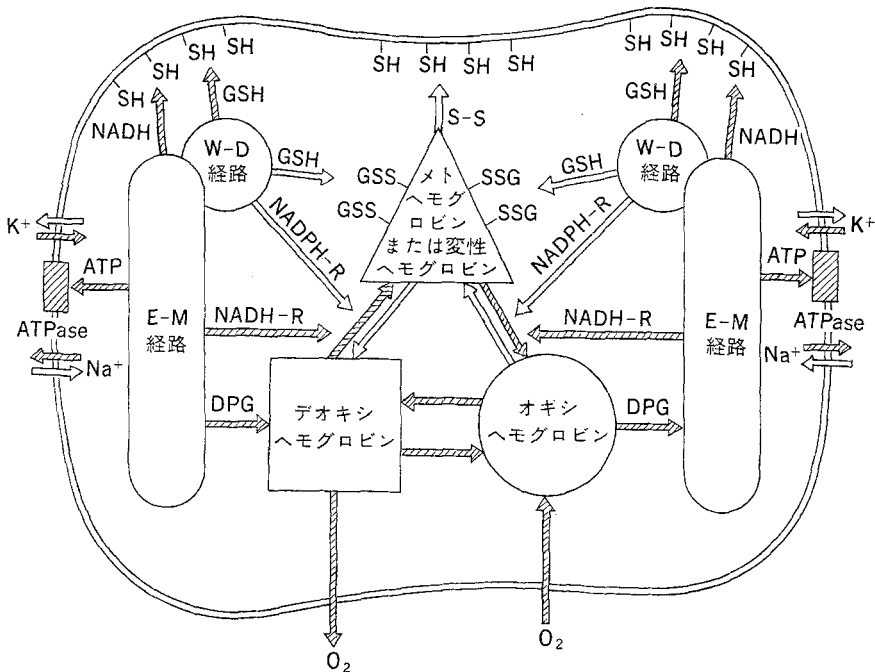


図 5. 赤血球における Hb, エネルギー代謝経路, 膜の相互関係

E-M 経路: Embden-Meyerhof 経路, W-D 経路: Warburg-Dickens 経路, NADH-R: NADH-Met Hb 還元酵素, NADPH-R: NADPH-Met Hb 還元酵素, GSH: グルタチオン, \leftarrow : 正常赤血球における代謝, \rightleftharpoons : 異常赤血球における, とくに Hb を中心とした代謝.

(2) Hb 分子をとりまく赤血球環境: 臨床症状の発現に関してもう一つ重要なのは, Hb 分子をとりまく赤血球環境である. これを模式的に解説すると, 図 5 のようになる. Hb は赤血球膜, 酵素系とならんで赤血球の重要な構成成分の 1 つで, そのタンパク質成分の 95% 以上を占めている. これら各赤血球構成成分は相互に密接なつながりをもち, とくに赤血球自身の機能と直結する Hb の酸素運搬機能を最大限に発揮しうるような環境をつくり上げていると考えられる.

最も基本的には, Hb と酸素の解離結合に関する過程の反復である. すなわち, 赤血球は肺で酸素を結合し, これを末梢組織へ運んで呼吸という重要な機能を営んでいる. この過程には, 図のように Hb 分子自体の明らかな立体構造の変化を伴っている.

この一連の変化と最も密接につながるのは解糖系で, とくに Embden-Meyerhof 系 (E-M 系) 上の赤血球に特異的な中間代謝物である DPG は, 赤血球内において Hb とほぼ等量存在し, デオキシ Hb とのみ特異的に結合することにより Hb の酸素親和性を低下させて生理的な範囲に維持するのに役立っている. しかし解糖系もまた DPG の Hb との解離, 結合により大きな影響を受けるために, ATP を介して赤血球膜の透過性にも変化がおよぶ. さらに Hb はそれ自体の自動酸化性のために 3 価の鉄を有する不活性のメト Hb

表 2. 異常 Hb の構造異常, 機能修飾および臨床症状

異常部位	異常 Hb の性質			臨床症状
	自動酸化性	安定性	酸素親和性	
表面	正常	正常	正常	なし
サブユニット内部	亢進	低下	上昇または低下	溶血性貧血
ヘム周辺部	亢進または Fe ³⁺ に固定	低下	上昇または低下	溶血性貧血, チアノーゼ
サブユニット界面				
$\alpha_1\beta_1 = \alpha_2\beta_2$	正常または亢進	低下	ほぼ正常	なし, または溶血性貧血
$\alpha_1\beta_2 = \alpha_2\beta_1$	ほぼ正常	ほぼ正常	著しく上昇	赤血球増多症
C 末端付近	ほぼ正常	ほぼ正常	著しく上昇	赤血球増多症
その他				
Hb S	ほぼ正常	ほぼ正常	ほぼ正常	溶血性貧血, 鎌型化現象

に移行するが, 赤血球内にはこれを活性型にもどして鉄を 2 価の状態に維持する還元機構が働いており, 主として E-M 系がその役割を担当している。

このように正常の赤血球では, これら構成成分は一定のバランスを保って整然とその役割を果たしている。したがって, これら成分のうち量的にも断然多い Hb に異常が起ると, 赤血球の代謝はがたがたになり, その個体にはいろいろの形の臨床症状が現われる。

(3) Hb の構造異常と臨床症状: 表 2 に Hb の構造異常の部位, その Hb の性質および臨床症状との関係を示す。

まず, 分子表面に異常のある場合には, 原則として Hb 分子としての安定性および機能には異常がなく, 臨床的にも無症状で, 単に電気泳動などにより異常タンパク質として分離されるだけである。例外としては, 鎌型赤血球貧血をおこす Hb S が挙げられる。この Hb S は, β 鎖の N 末端から 6 番目のグルタミン酸がバリンに置換した構造をもつが, この位置は Hb の立体構造上からは分子の表面に当り, Hb S 分子の表面から鍵に相当するバリンが突出した形になっている。また一方, α 鎖の表面には, この鍵に対応する鍵穴の部分があるが, Hb S および Hb A とともにデオキシ型の立体構造をとった時のみ生じ, オキシ型になると消失する。したがって, 動脈血中では α 鎖に鍵穴をもたないオキシ型ばかりであるので赤血球の変化はおこらないが, 静脈に入ると, この血液が末梢組織に酸素を供給して Hb の分子構造がデオキシ型になるために β 鎖表面の鍵が別の分子の α 鎖表面の鍵穴の部分に食い込んで疎水結合をつくり, 次から次へとつながって大きな重合体となり, 赤血球の形態変化, それに伴う溶血性貧血がおこる。

次にサブユニット内部でアミノ酸置換がおこると, いずれも Hb 分子としての安定性を減じ, Heinz 小体の形成, 赤血球膜透過性の亢進, 赤血球の破壊, 溶血をおこす。また親水性基の導入などの極端な場合には, タンパク質として存在しえないこともありうる。

ヘム周辺部に異常がおこると, ヘムに直接影響をおよぼして機能異常および分子の不安定化を伴い, 臨床的には溶血性貧血の形をとる。ヘム鉄と最も関係の深い場所に異常がお

こと、その鉄は極端に酸化されやすくなり、アミノ酸置換の種類（例えばチロシン残基など）によっては、酸化されたヘム鉄と安定な結合をつくり、赤血球内還元酵素系によっても還元されず、その鎖は 3 価の状態にとどまる。これが Hb M と呼ばれる一群の異常 Hb で、臨床的には典型的なチアノーゼを呈する。

2 種類のサブユニット界面のうち、 $\alpha_1\beta_1$ または $\alpha_2\beta_2$ 界面に異常がおこると、Hb 分子は 2 量体に解裂しやすくなり、その程度が強いと溶血性貧血をおこす。

もう一つの $\alpha_1\beta_2$ または $\alpha_2\beta_1$ 界面のアミノ酸置換は、C 末端付近の異常と同様に、Hb 分子の立体構造を酸素親和性の高いオキシ型に平衡を移動し、このような異常 Hb を有する血球は充分酸素をもっておりながら末梢組織でもこれを離すことができず、末梢組織の酸素欠乏状態をひきおこす。生体はこれに対応してエリトロポエチンを分泌し、骨髄の造血組織を刺激して赤血球の数を増やし、末梢組織の酸素欠乏状態を回復しようとする。したがって、臨床的には多血症（正確には赤血球增多症）を発現する。

このように異常 Hb の構造異常の部位と、発現する臨床症状の間にはかなり整然とした関係が成立しており、現在では 1 次構造がわかれば、その異常 Hb の性質、臨床症状までもかなりの確に知ることができ、また逆に構造異常と臨床症状の間に矛盾があれば、その構造異常の誤りを指摘することができるほどになっている。

4. 疾患モデルとしての異常 Hb 症

形質の尺度の確立された疾患モデルとして異常 Hb 症をとり上げ、今後の問題点を考察する。

(1) 鎌型赤血球貧血症 (Hb S 症) にみられる臨床症状の多面発現：この疾患は、歴史

表 3. 鎌型赤血球貧血症の臨床症状

溶血性貧血	高度
黄疸	常にあり
脾腫	あり (成人ではまれ)
肝腫	あり
骨関節痛	あり
下肢潰瘍	あり
大腿骨頭壊疽	時にあり
晶子体出血	極めてまれ
上・下顎骨突出	あり
頭蓋骨異常	あり
骨 X 線異常	常にあり
心肥大	あり
血尿	時にあり
鎌型化試験	陽性
標的赤血球	あり
重症度	重症

表 4. 主な不安定異常ヘモグロビン症とその分類

名 称	立体構造上の位置	残基番号	アミノ酸置換	遺伝性
I. 無症状				
Sogn	int	$\beta 14$	Leu→Arg	あり
Tacoma	$\alpha_1\beta_1$	$\beta 30$	Arg→Ser	あり
Etobicoke	int	$\alpha 84$	Ser→Arg	あり
Hasharon	ext	$\alpha 47$	Asp→His	あり
Hopkins II	ext	$\alpha 112$	His→Asp	あり
Dakar	ext	$\alpha 112$	His→Glu	あり
II. 軽症, 溶血発作のとき以外は代償性の溶血性貧血を呈するもの				
Bucuresti	heme	$\beta 42$	Phe→Leu	あり
Riverdale-Bronx	int	$\beta 24$	Gly→Arg	?
Freiburg	int	$\beta 23$	Val→0	なし
Philly	$\alpha_1\beta_1$	$\beta 35$	Tyr→Phe	あり
Zürich	heme	$\beta 63$	His→Arg	あり
Leiden	ext	$\beta 6$ または $\beta 7$	Glu→0	あり
Gun Hill	heme	$\beta 92 \sim \beta 96$	Leu, His, Cys, Asp, Lys→0	あり
Sydney	heme	$\beta 67$	Val→Ala	あり
Seattle	heme	$\beta 70$	Ala→Asp	あり
L Ferrara	ext	$\alpha 47$	Asp→Gly	あり
Peterborough	$\alpha_1\beta_1$	$\beta 111$	Val→Phe	あり
1 Toulouse	(heme)	$\beta 66$	Lys→Glu	なし
III. 重症, 脾剔出により改善される溶血性貧血を呈するもの				
Christchurch	heme	$\beta 71$	Phe→Ser	なし
Wien	int	$\beta 130$	Tyr→Asp	なし
Casper	heme	$\beta 106$	Leu→Pro	なし
Santa Ana	heme	$\beta 88$	Leu→Pro	なし
Genova	int	$\beta 28$	Leu→Pro	あり
Boras	heme	$\beta 88$	Leu→Arg	あり
Köln	heme	$\beta 98$	Val→Met	なし
Torino	heme	$\alpha 43$	Phe→Val	あり
Shepherds Bush	int	$\beta 74$	Gly→Asp	あり
St. Etienne	heme	$\beta 92$	His→Gln	なし
IV. 重症, 脾剔出によっても改善されない溶血性貧血を呈するもの				
Savannah	int	$\beta 24$	Gly→Val	なし
Olmsted	heme	$\beta 114$	Leu→Arg	なし
Bibba	heme	$\alpha 136$	Leu→Pro	?
Hammersmith	heme	$\beta 42$	Phe→Ser	なし
Bristol	heme	$\beta 67$	Val→Asp	なし
Sabine	heme	$\beta 91$	Leu→Pro	なし

立体構造上の位置: ext; 分子表面, int; 分子内部, heme; ヘム周辺部, $\alpha_1\beta_1$; サブユニット界面
残基番号: α または β 鎖において何番目のアミノ酸残基に異常があるかを示す。

的にみても最も古くから存在の知られた異常 Hb 症で、その出現頻度も異常 Hb 症の中では最も高い。臨床症状は、表 3 に示すごとくきわめて多彩であるが、大別すると、溶血と血栓によるものとに分かれる。溶血は、主として脾による破壊が主体で、本質的には脾での低酸素状況下での形態異常に基づくものと思われる。また、血栓は体内のあらゆる毛細管内でおこると考えられるが、とくに低酸素状況下に長くさらされる部位に強く発現する。

このように複雑な臨床症状が、Hb 分子のただ一カ所でのアミノ酸置換に由来するという事実はきわめて重要で、臨床症状だけみておれば到底遺伝子 1 つの異常によるものとは考えられないほどである。

(2) 不安定異常 Hb 症にみられる症状の重篤度と環境因子：1964年 Dacie らが非球形溶血性貧血症の 1 種から、解糖系の酵素異常によるものではなく、きわめて不安定な異常 Hb の存在により発症すると考えられる症例を報告したのが最初で、その後、これまでに Heinz 小体性溶血性貧血と呼ばれていた疾患から次々と異常 Hb が発見されている。その代表的な例を臨床症状の重篤度の順に表 4 に示す。

この表の第 1 のグループは臨床的には全く無症状で、単に熱変性試験でスクリーニングされて見出されたものである。次のグループは、溶血性貧血の程度は完全代償性で、通常無症状であるが、サルファ剤その他の薬剤の内服、あるいは感染症に罹患したときには溶血性貧血を招来する。第 3 のグループは、溶血性貧血は比較的重篤であるが、脾の剔出により症状の改善が認められる。また、最後のグループは、いずれも重篤な溶血性貧血を伴い、脾を剔出しても代償されない。一般にヘムの代謝物に由来する色素尿の排泄があり、予後も悪く、乳児期に死亡することが多い。

この種類の異常 Hb 症を眺めて目につく点を挙げると、(i) 個体差の意義：不安定異常 Hb は、Hb という素姓正しいタンパク質の構造の上で、その分子の安定性に関係のある部位での遺伝的な変異に由来するものであるが、一覧して明らかなごとく、アミノ酸置換のおこる部位あるいはそのアミノ酸の置換により、全く無症状のものから、明らかな病気の形をとるもの、さらにその程度が強く幼い中に死ぬものまでのいろいろの段階があり、環境条件の変化によりその病態の変化するものまでが含まれている。これが Hb というタンパク質に表われたヒトの体質のモデルともいべきもので、われわれの体質が、何万というこれらタンパク質の組合せからなると考えられるから、その複雑さの根拠も十分に理解しうる。(ii) 発症と環境因子：とくに、第 2 のグループについては、通常の状態では貧血もなく、なら健康人と異なるところはない。しかし、一旦特定の薬剤を服用したり、感染症を併発したりすると、たちまち溶血性貧血をおこしてくる。この場合、発症の引き金となるのは明らかに環境因子であり、遺伝因子との相互作用の典型がみられる。(iii) 遺伝性について：この表に示す重篤なもの的大部分は、突然変異で出現しても、子孫をつくる能力が少ないので散発性であり、遺伝性の証明されないことが多い。すなわち、明らかに遺伝性疾患であっても、みかけ上遺伝性のないようにみえる疾患が、優れた形質のとらえ方によりその本態が明らかにされた例である。

(3) 生体代償機構の発現モデル：2 次性の多血症としては比較的古くから知られていた

が、異常 Hb 症の一つとして独立の疾患単位として認められるようになったのは最近で、1966年これら多血症を呈する1家系に異常 Hb (Hb Chesapeake) が見だされ、その機能異常と多血症とが密接な関係を有することが明らかにされたことに始まる。臨床的にいわゆる真性多血症と異なる点は、赤血球増多症を主徴とし、白血球および血小板数が正常な点である。

最も重要な点は、全血の酸素親和性が、正常人全血の p50 (酸素親和性の指標) 25~26 mmHg 前後に対し患者では 10~20 mmHg と小さくなっていることである。すなわち、図 6 に示すごとく、きれいな S 字状型を示す正常人血球の酸素平衡曲線と比較して、Hb Bethesda 症血球の曲線は、とくに曲線の下半分が著しく左側に偏っており、全体として p50 は 10 mmHg 前後にまで低下している。この事実は、Hb Bethesda 症患者血球は、働きうる Hb が正常の 70% 以下であり、末梢組織の酸素欠乏状態をひきおこしてくる。これに対応する生体の反応は、エリトロポエチンの分泌で、骨髄の造血組織を刺激して赤血球を産生する。

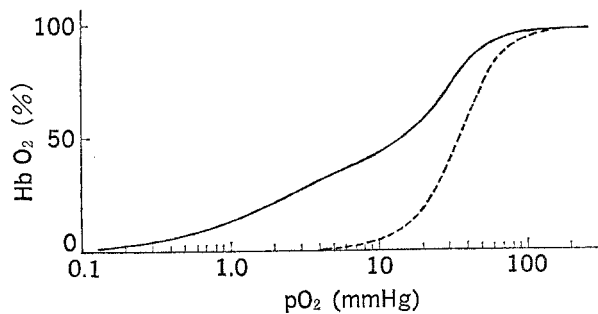


図 6. Hb Bethesda 症患者の赤血球浮遊液の酸素平衡曲線
 実線：Hb Bethesda 症の場合、pH 7.4
 破線：正常人の場合、pH 7.4

このように、生体内では常にきわめて巧妙な代償調節機構が働いており、異常 Hb の発見とその機能の解析によりこのしくみが明らかにされた。

5. むすび

Pauling 教授が Hb S 症の研究をもとに分子病という概念を提出して以来、まもなく 30 年を迎えようとしている。彼が当時どのような将来を夢みてこの概念を発表したのかさだかではないが、その後幾多の発見に支えられて年とともにその輝きを増しつつあることは疑いの余地がない。この異常 Hb 症に比肩する疾患は他にみられないが、最近では、グルコース-6-リン酸脱水素酵素異常症、ピルビン酸キナーゼ異常症などの赤血球酵素異常症をはじめ、各種糖質、脂質、アミノ酸代謝異常症などの先天性代謝異常症も異常 Hb 症と同様に理解しうるようになってきている。さらに、この考えを一般疾患にも、また健康人の個体差にも適用しようという動きがみられるが、将来は、このような分子病概念の普遍化ということも夢ではなくなると思われる。