

CARRIER STATE IN HUMAN ACATALASEMIA  
The Genetic Control of Enzyme Activity  
人間における無カタラーゼ血症の保因状態  
酵素活性の遺伝的調節

EDWIN T. NISHIMURA, M.D.

エドウィン・T. 西村

HOWARD B. HAMILTON, M.D.

-howard 坂-ハミルトン

SHIGEO TAKAHARA, M.D.

高田 重夫

THOMAS Y. KOHARA, B.A.

トーマス・Y. 小原

YOSHIO OGURA, M.D.

小倉 義昭

KATSUSAMU DOI, M.D.

土井 善三郎



THE ABCC TECHNICAL REPORT SERIES  
A B C C 業績報告集

The ABCC Technical Reports provide a focal reference for the work of the Atomic Bomb Casualty Commission. They provide the authorized bilingual statements required to meet the needs of both Japanese and American components of the staff, consultants, advisory councils, and affiliated governmental and private organizations. The reports are designed to facilitate discussion of work in progress preparatory to publication, to record the results of studies of limited interest unsuitable for publication, to furnish data of general reference value, and to register the finished work of the Commission. As they are not for bibliographic reference, copies of Technical Reports are numbered and distribution is limited to the staff of the Commission and to allied scientific groups.

この業績報告書は、A B C Cの今後の活動に対して重点的の参考資料を提供しようとするものであって、A B C C職員・顧問・協議会・政府及び民間の関係団体等の要求に応ずるための記録である。これは、実施中や未発表の研究の検討に役立たせ、学問的に興味が限定せられていて発表に適しない研究の成果を記録し、或は広く参考になるような資料を提供し、又 A B C Cに於て完成せられた業績を記録するために計画されたものである。論文は文献としての引用を目的とするものではないから、この業績報告書各号には一連番号を付してA B C C職員及び関係方面にのみ配布する。

# CARRIER STATE IN HUMAN ACATALASEMIA

## The Genetic Control of Enzyme Activity

### 人間における無カタラーゼ血症の保因状態

### 酵素活性の遺伝的調節

EDWIN T. NISHIMURA, M.D.<sup>1</sup>

エドウィンT. 西村<sup>1</sup>

HOWARD B. HAMILTON, M.D.<sup>2</sup>

ハワードB.ハミルトン<sup>2</sup>

SHIGEO TAKAHARA, M.D.<sup>3</sup>

高 原 盛 夫<sup>3</sup>

THOMAS Y. KOBARA, B.A.<sup>4</sup>

トーマスY. 小 原<sup>4</sup>

YOSHIO OGURA, M.D.<sup>5</sup>

小 倉 義 郎<sup>5</sup>

KATSUSABURO DOI, M.D.<sup>6</sup>

土 井 勝 三 郎<sup>6</sup>

From the ABCC departments of Pathology (1,3), Clinical Laboratories (2,4)  
and the Department of Otorhinolaryngology, Okayama University  
Medical School, Okayama, Japan. (3,5,6)

広島一長崎原爆調査委員会病理部 (1,3) 広島一長崎原爆調査委員会臨床検査部 (2,4)  
岡山大学耳鼻咽喉学科教室 (3,5,6)



ATOMIC BOMB CASUALTY COMMISSION  
Hiroshima - Nagasaki, Japan

A Research Agency of the  
U.S. NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES - NATIONAL RESEARCH COUNCIL  
under a grant from

U.S. ATOMIC ENERGY COMMISSION  
administered in cooperation with the  
JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH of the MINISTRY OF HEALTH & WELFARE

原爆傷害調査委員会  
広島一長崎

厚生省国立予防衛生研究所

と共同調査される

米国科学院一学術研究会協の在日調査研究機関

(米国家子力委員会研究費に依る)

# ACKNOWLEDGMENTS

## 感謝の言葉

The authors acknowledge the valuable suggestions and encouragement received during the course of this investigation from Dr. Sidney C. Madden, Atomic Bomb Casualty Commission, Hiroshima, Japan.

本調査の実施中に広島原爆傷害調査委員会のドクター  
シドニー・C・マデンから与えられた有益な助言並びに  
支援を筆者一同厚く感謝する。

# CARRIER STATE IN HUMAN ACATALASEMIA

## The Genetic Control of Enzyme Activity

### 人間における無カタラーゼ血症の保因状態

#### 酵素活性の遺伝的調節

In 1949 Takahara and Miyamoto<sup>1</sup> reported four siblings with progressive gangrenous gingivitis in whom catalase activity was not demonstrable in the peripheral blood. In this and subsequent communications<sup>2-5</sup> the authors described and elaborated upon the syndrome and coined the term, acatalasemia, since the level of catalase activity in the tissues other than blood could not be ascertained.

At the time of our preliminary report<sup>6</sup>, thirty-eight cases of acatalasemia in seventeen families had been documented by various investigators in Japan<sup>7</sup>. In all but three families, two or more siblings were affected. A history of consanguineous marriage was obtained from sixteen families. Among the parents of acatalasemic individuals are ten first cousin marriages and two involving not only first cousins but additional degrees of relationship as well; three are more remotely related and information on the others is uncertain. Takahara, et al<sup>4</sup> have suggested that the disorder is transmitted as a monogenetic recessive character; however, in these previous studies, the genotypic characteristics were not investigated in the related family members in whom definite catalase activity has been demonstrated.

After reviewing the levels of catalase activity reported by Takahara<sup>5</sup>, it occurred to one of us (E.T.N.) that the mean value of blood catalase activity among the positive catalase reactors of the acatalasemia families seemed to be lower than that noted for the control group. This

昭和24年に高原・宮本<sup>1</sup>は、1家族中同胞4人に進行性壊疽性歯齦炎があり、末梢血液中にカタラーゼ活性の認められなかつたことについて報告した。この報告およびその後の文献<sup>2-5</sup>で、彼等はその症候群を記載し、かつ詳細に検討し、血液以外の組織中にカタラーゼ活性を確かめることが出来なかつたので、無カタラーゼ血症という術語を作り出した。

予報<sup>6</sup>を発表した時に日本で何人かの研究者<sup>7</sup>によつて17家族中38例に無カタラーゼ血症が記録されていた。3家族を除くすべての家族では、2人あるいはそれ以上の同胞に認められた。16家族に血族結婚が認められた。10例の無カタラーゼ血症患者の両親はいとこ結婚であり、2例の両親はいとこ結婚であるのみならず、さらに近い血族関係のあるものであつた。3例の両親の血族関係はもつと遠いものであり、その他については不明である。高原ら<sup>4</sup>は、この疾患が単因子性劣性遺伝をすることを示唆したが、カタラーゼ活性が明確に認められるその他の家系員における遺伝子型の特徴についての調査は行われなかつた。

高原<sup>5</sup>が報告したカタラーゼ活性の状態を検討した後で、無カタラーゼ血症の家族中でカタラーゼ反応が陽性である者の血液カタラーゼ活性平均値は、対照の平均値よりも低いように思われることに筆者の一人(西村)が気付いた。このことは、無カタラーゼ血症家系員の中には恐らくカタラーゼ活性の有意な低下を示すものおよび対照群に匹敵する高値を示すものがあることを示していると解

was interpreted to indicate that certain members of the acatalasemia family probably possessed catalase activity of significantly low levels, while others had higher values comparable to the control series. To investigate this possibility, heparinized blood samples were obtained from five families previously studied by the Okayama University group. A modification of the method used by Herbert<sup>8</sup> was employed for the determination of blood catalase activity. The activity, which is expressed as the reaction velocity constant, Kcat, ( $K_1 \times 10^3$ ) was determined for randomly selected Japanese subjects in Hiroshima and Nagasaki: mean value 5.54, range 3.91-7.10, in 206 individuals<sup>9</sup>. In Figure 1, of the 66 cases of positive catalase reactors in the five acatalasemia families examined, 30 had Kcat values which were definitely below the controls: mean 2.15, range 1.48-2.89, and with no overlap of control values. This phenomenon of low blood catalase activity will be referred to, hereinafter, as hypocatalasemia. One can, apparently, with this biochemical technique, readily separate the hypocatalasemic from the normal and the acatalasemic states.

積された。この可能性を調べる目的で、岡山大学研究班が以前に調査した5家族からヘパリン添加血液を入手した。血液カタラーゼ活性を測定するために、ハーバート<sup>8</sup>の用いた方法の修正法を用いた。反応速度定数Kcat ( $K_1 \times 10^3$ )で示されるカタラーゼ活性を、広島ならびに長崎で任意抽出された日本人について測定した。206人<sup>9</sup>について測定した結果は、平均値5.54、範囲3.91-7.10であった。第1図に見られるように、無カタラーゼ血症5家族の中でカタラーゼ反応が陽性であった66例の中、30例のKcat値は対照群よりも明確に低かった。すなわち平均値2.15、範囲1.48-2.89で対照群の値と重なることはなかった。この低い血液カタラーゼ活性の現象は、今後低カタラーゼ血症と呼ぶことにする。

この生化学的方法によつて低カタラーゼ血症を正常状態ならびに無カタラーゼ血症と区別することは容易である。

第2図は、無カタラーゼ血症患者が認められる家族の中には、低カタラーゼ血症患者が若干あり、又この他に血液カタラーゼ値が正

FIGURE 1. DISTRIBUTION OF CATALASE VALUES FOR MEMBERS OF THE FIVE ACATALASEMIC FAMILIES AND COMPARISON WITH A PERCENTAGE DISTRIBUTION CURVE OF VALUES FROM A NORMAL CONTROL GROUP.

図1. 無カタラーゼ血症五家族中のカタラーゼ値の分布並びに正常対照群のカタラーゼ値の百分率分布曲線との比較

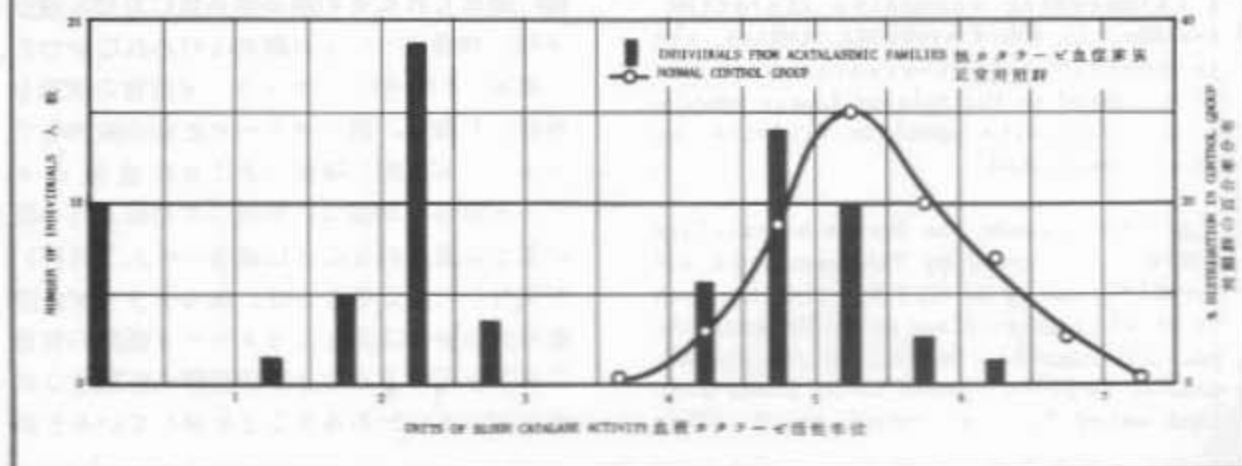




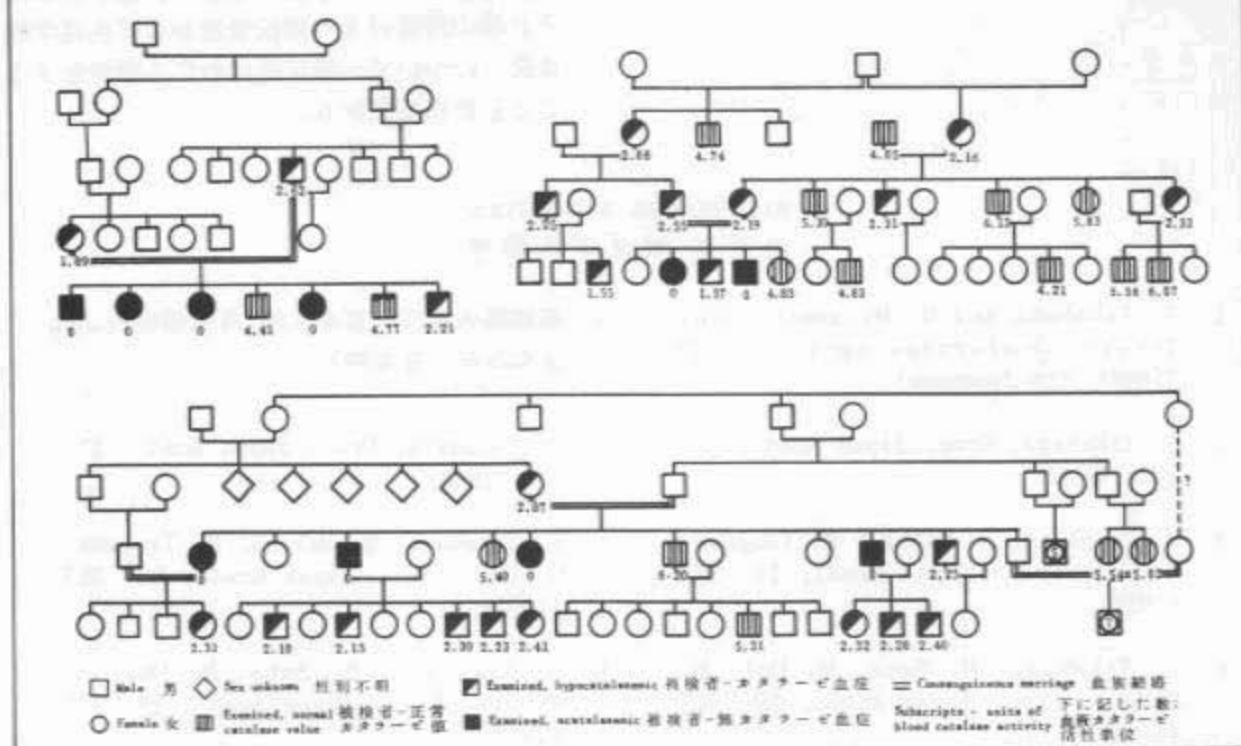
Figure 2 shows that certain members of the families of acatalasemic subjects are hypocatalasemic while others possess normal blood catalase values. It appears that 1, the parents of acatalasemic children are hypocatalasemic, 2, the siblings of acatalasemic individuals may be either hypocatalasemic or normal, and 3, an acatalasemic parent has hypocatalasemic children when mated to a normal individual. The possibility of an acatalasemic-hypocatalasemic parent combination producing acatalasemic and hypocatalasemic children has not yet been demonstrated. Genetically the hypocatalasemic state may be thought of as a carrier state for acatalasemia. Sawin and Glick<sup>10</sup> have described a similar genetic pattern for the enzyme, atropine esterase, in rabbits. They ascribed the difference in the amount of enzyme activity to incomplete dominance, i.e., the ability to produce the enzyme is dominant over the absence of this ability.

常である者のいることを示す。又、次のことが考えられる。すなわち、1 無カタラーゼ血症の子供の両親は低カタラーゼ血症である。2 無カタラーゼ血症患者の同胞は低カタラーゼ血症であるか、あるいは正常である。3 無カタラーゼ血症患者が正常な人と結婚した場合、その子供は低カタラーゼ血症である。無カタラーゼ血症と低カタラーゼ血症の両親から生れる子供に無カタラーゼ血症および低カタラーゼ血症が現われることの可能性は今のところ証明されていない。遺伝学的には、低カタラーゼ血症の状態は無カタラーゼ血症に対する保因状態であると考えられるかも知れない。

サウインとグリック<sup>10</sup>は兎でアトロピンエステラーゼが同じような遺伝形式を示すことを記述した。彼等は、酵素活性量の相違が不完全優性によるものとした。すなわち、酵素

FIGURE 2. GENEALOGICAL RELATIONSHIPS IN THREE OF THE ACATALASEMIC FAMILIES

図2 無カタラーゼ三家族の家系



Our own study closely resembles the data reported by these investigators and suggests that in this respect the underlying genetic phenomenon may be similar.

It appears that acatalasemia may be a 'molecular disease' not unlike certain disorders of hemoglobin. Ingram<sup>11</sup> has demonstrated that sickle cell hemoglobin (S) differs by only one of nearly three hundred amino acids in the half molecule as compared to that of normal hemoglobin (A). A similar defect in the synthesis of the catalase molecule might exist in hypo- and acatalasemics. In the former, the basic enzymic components may be partially modified in composition or structural configuration so that the altered catalase moiety is capable of supporting only subnormal enzymatic activity; in the latter, compounding the defect leads to absence of enzymatic activity.

We are aware of the interest in these findings to geneticists and biochemists, and propose in the immediate future to present in more extensive form a report on their genetic and biochemical implications.

産生能は酵素産生能の欠除に対して優性であると考えた。われわれの研究はこの兩人によつて報告された資料に非常によく似たものであり、この点では基礎になっている遺伝現象は、類似したものでもあるかも知れないことを示唆するものである。

無カタラーゼ血症は、血色素のある種の異常に似て「分子病」であるかも知れないと思われる。イングラム<sup>11</sup>は、鎌状赤血球血色素(S)を正常血色素(A)のそれと比較した場合、半分子中にある約300個のアミノ酸のたゞ1個が異なるのみであることを証明した。カタラーゼ分子の合成において同様な欠陥が、低カタラーゼ血症ならびに無カタラーゼ血症の場合に存在するのかも知れない。前者では、基本的酵素成分が組成あるいは構造上部分的に変えられて、その結果、変化したカタラーゼの半分子が正常以下の酵素活性しか支持しえないのかも知れない。後者ではこの欠陥の重複が酵素活性の欠除を起させるのかも知れない。

上記の諸所見に対して遺伝学者や生化学者が関心を寄せるのを知っており、近い将来にそれ等の所見のもつ遺伝学的および生化学的意義について一層広汎にわたる報告をすることを計画している。

#### REFERENCES AND NOTES

#### 参考文献並びに備考

- |   |   |
|---|---|
| 1. S. Takahara and H. Miyamoto, <i>Jibi Inkoka (Otolaryngology)</i> , 21, 53 (1949). (In Japanese). | 1. 高原滋夫並びに宮本久雄, 耳鼻咽喉科, 21, 昭和24年(日本語)   |
| 2. S. Takahara, <i>Proc. Japan Acad.</i> , 27, 295 (1951).  | 2. S. Takahara, <i>Proc. Japan Acad.</i> , 27, 295 (1951).                                |
| 3. S. Takahara, S. Mihara, K. Tsugawa, M. Doi, <i>Proc. Japan Acad.</i> , 28, 383 (1951).           | 3. S. Takahara, S. Mihara, K. Tsugawa, M. Doi, <i>Proc. Japan Acad.</i> , 28, 383 (1951). |
| 4. S. Takahara, H. Sato, M. Doi, S. Mihara, <i>Proc. Japan Acad.</i> , 28, 585 (1952).              | 4. S. Takahara, H. Sato, M. Doi, S. Mihara, <i>Proc. Japan Acad.</i> , 28, 585 (1952).    |



5. S. Takahara, *Lancet*, 263, 1101 (1952).
  6. Preliminary Report, Japan Genetic Society Meeting, Oct. 20, 1958, Nagoya, Japan.
  7. S. Takahara and K. Doi, *Nihon Jibi Inkoka Gakkai Kaiho* (Jap. Jour. Otol.), 61, 1727 (1958). (In Japanese with English summary).
  8. D. Herbert in *Methods in Enzymology*, Vol II, S. P. Colowick, N. O. Kaplan, Eds. (Academic Press, New York 1955-57) P. 784.
  9. Determinations were performed on non-irradiated individuals over 11 years of age.
  10. P. B. Sawin and D. Glick, *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 29, 55 (1943).
  11. V. M. Ingram, *Nature*, 178, 792 (1956).
5. S. Takahara, *Lancet*, 263, 1101 (1952).
  6. Preliminary Report, Japan Genetic Society Meeting, Oct. 20, 1958, Nagoya, Japan.
  7. 高原滋夫並びに土井勝三郎、日本耳鼻咽喉科学会会報、61, 1727 (昭和33年) (日本語英文総括付)
  8. D. Herbert in *Methods in Enzymology*, Vol II, S. P. Colowick, N. O. Kaplan, Eds. (Academic Press, New York 1955-57) P. 784.
  9. 測定は11才以上の非被爆者に就いて実施した。
  10. P. B. Sawin and D. Glick, *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 29, 55 (1943).
  11. V. M. Ingram, *Nature*, 178, 792 (1956).