

CASE REPORTS 1964 - MEDICINE

症例報告 1964 年 - 臨床

INFANTILE HYPERTROPHIC PYLORIC STENOSIS IN FOUR SIBLINGS

同胞 4 名における小児肥大性幽門狭窄症

RONALD E. BURMEISTER, Lt MC, USN; HOWARD B. HAMILTON, M.D.

RETINOPATHY AND KERATOPATHY DUE TO CHLOROQUINE

クロロキンによる網膜症および角膜症

ROBERT J. MILLER, M.D.; JOHN P. PHAIR, M.D.; MASAYUKI KASAHARA, M.D. 笠原政幸

THE FIRST INSTANCE OF HEMOGLOBIN E IN A JAPANESE FAMILY

日本人家系に見いだされたわが国最初のヘモグロビン E

SUSUMU SHIBATA, M.D. 柴田 進; IWAO IUCHI, M.D. 井内岩夫; HOWARD B. HAMILTON, M.D.



TECHNICAL REPORT SERIES
業 績 報 告 書 集

The ABCC Technical Reports provide the official bilingual statements required to meet the needs of Japanese and American staff members, consultants, advisory councils, and affiliated government and private organizations. The Technical Report Series is in no way intended to supplant regular journal publication.

ABCC業績報告書は、ABCCの日本人および米人専門職員、顧問、評議会、政府ならびに民間の関係諸団体の要求に応じるための日英両語による記録である。業績報告書集は決して通例の誌上発表に代るものではない。

CASE REPORTS 1964 - MEDICINE

症例報告 1964 年 - 臨床

INFANTILE HYPERTROPHIC PYLORIC STENOSIS IN FOUR SIBLINGS

同胞 4 名における小児肥大性幽門狭窄症

RONALD E. BURMEISTER, Lt MC, USN; HOWARD B. HAMILTON, M.D.

in collaboration with 共同研究者

MANUEL J.A. HINDS, Capt MC, USAF; RICHARD E. SLAVIN, M.D.; NANA O KAMATA, M.D. 鎌田七男

SUSUMU SHIBATA, M.D. 柴田 進

RETINOPATHY AND KERATOPATHY DUE TO CHLOROQUINE

クロロキンによる網膜症および角膜症

ROBERT J. MILLER, M.D.; JOHN P. PHAIR, M.D.; MASAYUKI KASAHARA, M.D. 笠原政幸

THE FIRST INSTANCE OF HEMOGLOBIN E IN A JAPANESE FAMILY

日本人家系に見いだされたわが国最初のヘモグロビン E

SUSUMU SHIBATA, M.D. 柴田 進; IWAO IUCHI, M.D. 井内岩夫; HOWARD B. HAMILTON, M.D.

in collaboration with 共同研究者 KICHIRO AMAMOTO, M.D. 天本吉郎

ATOMIC BOMB CASUALTY COMMISSION
HIROSHIMA AND NAGASAKI, JAPAN

A Cooperative Research Agency of
U.S.A. NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES - NATIONAL RESEARCH COUNCIL
and
JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH OF THE MINISTRY OF HEALTH AND WELFARE
with funds provided by
U.S.A. ATOMIC ENERGY COMMISSION
JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH
U.S.A. PUBLIC HEALTH SERVICE

原 爆 傷 害 調 査 委 員 会

広島および長崎

米 国 学 士 院 - 学 術 会 議 と 厚 生 省 国 立 予 防 衛 生 研 究 所
と の 日 米 共 同 調 査 研 究 機 関

(米国原子力委員会, 厚生省国立予防衛生研究所および米国公衆衛生局の研究費による)

Infantile Hypertrophic Pyloric Stenosis in Four Siblings

同胞4名における小児肥大性幽門狭窄症

RONALD E. BURMEISTER, Lt., MC, USA
Marine Corps Air Station Hospital, Iwakuni
米国海兵隊空軍岩国基地病院

HOWARD B. HAMILTON, M.D.
Department of Clinical Laboratories, ABCC
ABCC臨床検査部

In collaboration with 共同研究者

MANUEL J. A. HINDS, Capt. MC, USAF
United States Air Force Base Hospital, Tachikawa
米国空軍立川基地病院

RICHARD E. SLAVIN, M.D.
Department of Pathology, ABCC; Surgeon, US Public Health Service, Division of
Radiological Health, assigned to ABCC
ABCC病理部; 米国公衆衛生局放射線保健部の医師でABCCへ派遣

NANAO KAMATA, M.D. 鎌田 七 男
Department of Medicine, Hiroshima University Research Institute for Nuclear
Medicine and Biology
広島大学原爆放射能医学研究所臨床部

SUSUMU SHIBATA, M.D. 柴田 進
Department of Clinical Pathology, Yamaguchi Prefectural Medical School
山口県立医科大学臨床病理学教室

Retinopathy and Keratopathy due to Chloroquine

クロロキンによる網膜症および角膜症

ROBERT J. MILLER, M.D.
Department of Medicine, ABCC; Surgeon, US Public Health Service, Division of
Radiological Health, assigned to ABCC
ABCC臨床部; 米国公衆衛生局放射線保健部の医師でABCCへ派遣

JOHN P. PHAIR, M.D.
Department of Medicine, ABCC; Surgeon, US Public Health Service, Division of
Radiological Health, assigned to ABCC
ABCC臨床部; 米国公衆衛生局放射線保健部の医師でABCCへ派遣

MASAYUKI KASAHARA, M.D. 笠原 政 幸
Department of Medicine, ABCC
ABCC臨床部

The First Incidence of Hemoglobin E in a Japanese Family

日本人家系に見いだされたわが国最初のヘモグロビンE

SUSUMU SHIBATA, M.D. 柴田 進
Department of Clinical Pathology, Yamaguchi Prefectural Medical School
山口県立医科大学臨床病理学教室

IWAO IUCHI, M.D. 井内 岩 夫
Department of Clinical Pathology, Yamaguchi Prefectural Medical School
山口県立医科大学臨床病理学教室

HOWARD B. HAMILTON, M.D.
Department of Clinical Laboratories, ABCC
ABCC臨床検査部

In collaboration with 共同研究者

KICHIRO AMAMOTO, M.D. 天本 吉 郎
Department of Medicine, ABCC
ABCC臨床部

CONTENTS 目次

INFANTILE HYPERTROPHIC PYLORIC STENOSIS IN FOUR SIBLINGS 同胞4名における小児肥大性幽門狭窄症

Introduction	緒言.....	1
Case Reports	症例報告.....	2
Laboratory Studies	臨床検査.....	5
Review	検討.....	6
Comment	考察.....	10
Summary	要約.....	12
References	参考文献.....	13

RETINOPATHY AND KERATOPATHY DUE TO CHLOROQUINE クロロキンによる網膜症および角膜症

Introduction	緒言.....	17
Case Reports	症例報告.....	17
Discussion	考察.....	18
References	参考文献.....	20

THE FIRST INSTANCE OF HEMOGLOBIN E IN A JAPANESE FAMILY 日本人家系に見いだされたわが国最初のヘモグロビンE

Introduction	緒言.....	21
Method and Results	方法および結果.....	21
Discussion	考察.....	24
Summary	要約.....	26
References	参考文献.....	26

THE FIRST INSTANCE OF HEMOGLOBIN E IN A JAPANESE FAMILY

日本人家系に見いだされたわが国最初のヘモグロビンE

SUSUMU SHIBATA, M.D. (柴田 進); IWAO IUCHI, M.D. (井内岩夫); HOWARD B. HAMILTON, M.D.;
in collaboration with 共同研究者 KICHIRO AMAMOTO, M.D. (天本吉郎)

INTRODUCTION

The prevalence of hemoglobinopathies is well known in the countries of Southeast Asia. Hemoglobin E is the most common abnormality, occurring fairly frequently in Burma and Thailand, and less so in Malaya, Indonesia, the Philippines and Formosa. In the former two countries the trait is often seen in combination with thalassemia.¹ In Japan more than 120,000 people have been examined for hemoglobinopathies, and by these surveys as many as 20 kinds of abnormal hemoglobins,² as well as thalassemia minor³ have been discovered. However, until recently, not a single case of hemoglobin E had been reported in Japan.

METHOD AND RESULTS

In October 1963 a survey for hemoglobinopathies in the Nagasaki area of Kyushu was begun. Over a 10-month interval, about 2000 blood samples were collected from Japanese inhabitants in and around that city who are participants in the ABCC-JNIH Adult Health Study. In one of these samples a slow-moving hemoglobin was found which was subsequently demonstrated in the blood of several members of the proband's family. This hemoglobin was studied in detail chemically and its identity with hemoglobin E was established.

緒言

異常血色素症が、東南アジア諸国に多いことはよく知られている。この中でヘモグロビンEは最も多く、ビルマおよびタイではかなりの頻度でみられているが、マラヤ、インドネシア、フィリピンおよび台湾ではその頻度はそれほどではない。ビルマおよびタイにおいては、ヘモグロビンE形質は地中海貧血と合併して認められることが多い。¹ 日本においては、120,000名以上の対象について異常血色素症の検査が行なわれているが、これらの調査により、軽症性地中海貧血³のみならず、20種にのぼる異常血色素²が発見されている。しかしながら、日本においては、最近に至るまでヘモグロビンEは1例も報告されていない。

方法および結果

1963年10月、九州長崎地区において異常血色素症の調査が開始され、10か月間にわたって、ABCC-予研成人健康調査対象者で長崎市内および周辺に住んでいる日本人約2000例の血液標本が集められた。これらの標本の1つに泳動のおそい血色素が検出され、その後、発端者の家族員数名の血液にもこれが認められた。この異常血色素についてわれわれの検査室で精密な化学的検査を行ない、それがヘモグロビンEであることを確認した。

Presented in part at the 9th annual meeting of the Japanese Society of Human Genetics, Wakayama, 14-16 November 1964. A paper based on this report appeared in Proceedings of the Japan Academy 40:846-51, 1964. This investigation was supported in part by PHS research grant GM 09469-03 from the Division of General Medical Sciences, US Public Health Service.

この研究の一部は、1964年11月14日-16日和歌山市において開催された第9回日本人類遺伝学会年次総会において発表された。本報告に基づく論文は、Proceeding of the Japan Academy 40: 846-51, 1964年に発表した。この調査は、米国公衆衛生局総合医学部門から与えられたPHS研究助成金GM09469-03によって一部補助された。

The proband, a 33-year-old apparently healthy man, showed no abnormality on routine hematological tests. Agar gel electrophoresis (pH 8.6)⁴ of his blood hemolysate yielded two hemoglobin bands, Hb A and a slow-moving component whose migration was similar to Hb A₂ or Hb E (Figure 1). The slow-moving hemoglobin could be easily separated electrophoretically (either by agar gel, paper, starch gel or by a starch block method)^{5,6} from Hb A in an alkaline medium, but was difficult to separate from the latter on the cathode side in a neutral or acid medium. It followed Hb A on Amberlite IRC 50,⁷ or carboxymethylcellulose⁸ column chromatography. Singer's test⁹ for Hb F was within normal limits (0.66%); the solubility of reduced hemoglobin⁵ was also normal (101%). The content of abnormal hemoglobin in the hemolysate was 24% in the proband, with variation from 22% to 27% in the other family members.

Hybridization test and urea dissociation paper electrophoresis¹¹ of the abnormal hemoglobin purified by starch block electrophoresis showed a β -chain anomaly (Figure 2). In accordance with this finding, a fingerprint map¹² of the tryptic digest of the globin showed the absence of spot No. 26 (β Tp-3)¹³ and the presence of two abnormal spots, namely, spot "a" lying to the anode side of, and below the position of spot 23, and spot "b" situated in the center of a triangular area circumscribed by spots 15-16, 18 and 19 (Figure 3). Spot "b" was always clearly delineated, being isolated from those surrounding it, but spot "a" fell partially on spot 23 on Ingram's fingerprint technique,¹² and could be completely dissociated from the latter only by Baglioni's fingerprint method.¹³ Accordingly, the peptides of spot "a" and spot "b", collected from Baglioni's and Ingram's fingerprints, respectively, were subjected to acid hydrolysis and their amino acid composition was determined.

One dimensional high voltage paper electrophoresis and Brenner's silicate thin-layer chromatography¹⁴ of the acid hydrolysate of spot "a" peptide disclosed the presence of Asp, Glu, Val, Gly, and Lys; no other amino acid was demonstrated. Spot "b" peptide consisted of Leu, Ala, Gly and Arg, exclusively (Figure 4); the presence of Arg was confirmed by 8-hydroxyquinoline test.¹⁵

発端者は一見健康そうな33歳の男子で、一般の血液検査においては異常を認めなかった。ところが患者の溶血液について寒天ゲル電気泳動法 (pH 8.6)⁴を試みると、2本の血色素泳動縞、すなわちヘモグロビンAの縞とヘモグロビンA₂もしくはヘモグロビンEに似た移動を示す泳動度の低い縞を認めた (図1)。この低泳動度性血色素は、アルカリメチウムを用いた電気泳動法 (寒天ゲル、濾紙、澱粉ゲル法または澱粉ブロック法)^{5,6}でヘモグロビンAから容易に分離できたが、中性または酸性メチウム中のそれは、ヘモグロビンAより陰極側への分離はできなかった。Amberlite IRC 50,⁷ またはカルボキシメチルセルロース⁸ カラムクロマトグラフィーでは、この成分はヘモグロビンAより遅れて溶出された。SingerのヘモグロビンFの試験⁹は正常範囲内にあった(0.66%)。還元血色素溶解度試験⁵も正常範囲内にあった(101%)。発端者の溶血液における異常血色素含有率は24%で、ほかの家族員では22%より27%の範囲内にあった。

澱粉ブロック電気泳動法によって分離精製した異常血色素について、犬血色素との雑種形成試験および尿素解裂濾紙電気泳動法¹¹を実施し、 β 鎖の異常を認めた (図2)。この所見に加えて、グロビンのトリプシン消化物のフィンガープリント¹²では26番目の斑点 (β Tp-3)¹³が消失し、代わりに2個の異常斑点の出現が認められた。すなわち、23番目の斑点の陽極側下方に位置する斑点a、および16、18および19番目の斑点が作る三角形の中央に位する斑点bがそれである (図3)。斑点bは常に輪廓がはっきりしていて、それを取り巻く点から独立して存在するが、斑点aはIngramのフィンガープリント法¹²で23番斑点の上に一部分重なり、Baglioniのフィンガープリント法¹³による場合に限り23番斑点から完全に分離することができた。したがって、斑点aペプチドはBaglioniのフィンガープリント法、斑点bはIngramのフィンガープリント法から集め、酸水解を行ない、そのアミノ酸分析を実施した。

斑点a ペプチドの酸水解液についての一次元高圧濾紙電気泳動法およびBrennerの珪酸塩薄層クロマトグラフィー¹⁴では、Asp, Glu, Val, GlyおよびLysの存在を認めたが、その他のアミノ酸は検出されなかった。斑点b ペプチドはLeu, Ala, GlyおよびArgのみからなっていた (図4)。また Arg は8-ヒドロキシキノリン反応によっても確認された。¹⁵

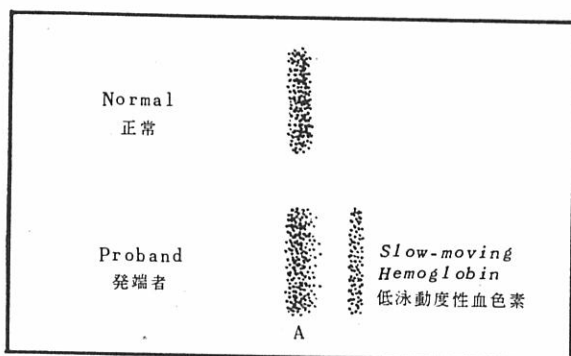


FIGURE 1 STARCH GEL ELECTROPHORESIS OF HEMOLYSATES

図1 溶血液の澱粉ゲル電気泳動

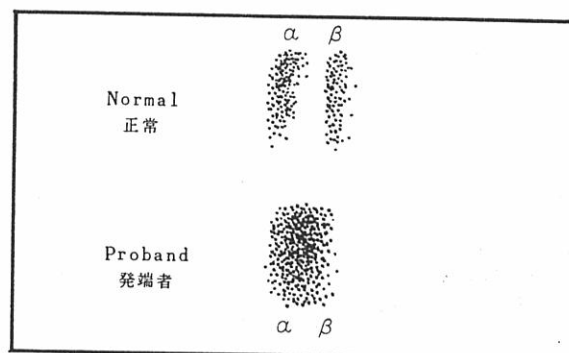


FIGURE 2 UREA DISSOCIATION PAPER ELECTROPHORESIS OF PURIFIED HEMOGLOBIN

図2 精製血色素の尿素解裂濾紙電気泳動

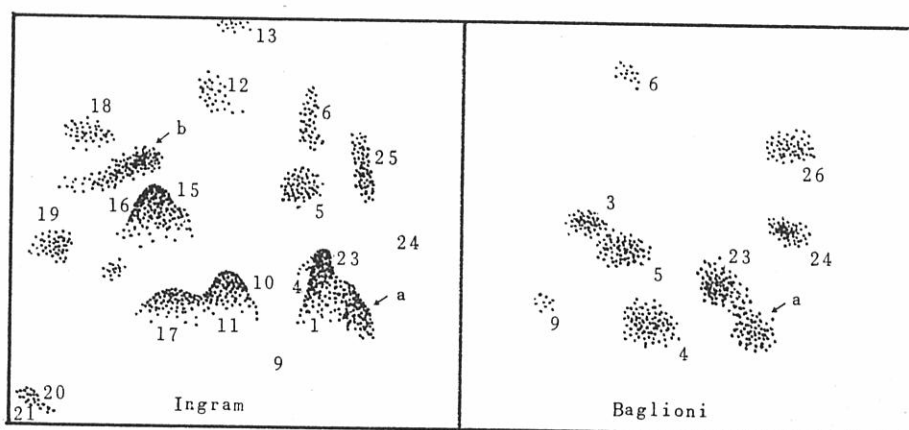


FIGURE 3 FINGERPRINTS OF PURIFIED ABNORMAL HEMOGLOBIN

図3 精製異常血色素のフィンガープリント

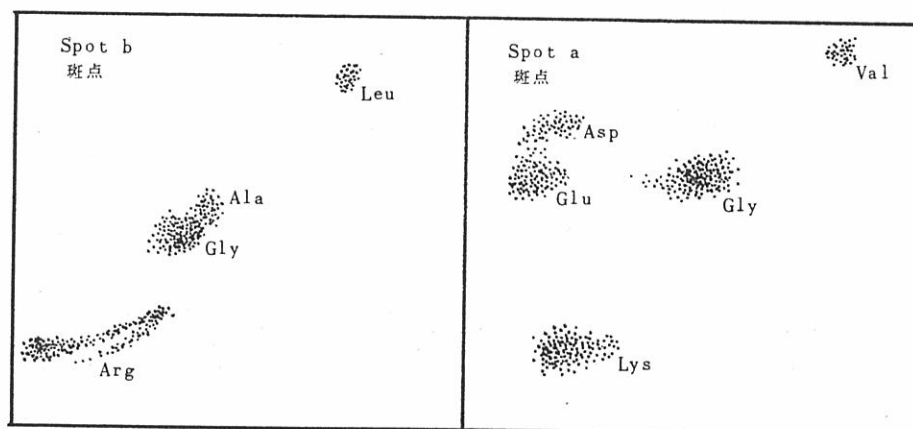


FIGURE 4 AMINO ACID ANALYSIS OF ACID HYDROLYSATES OF SPOT "a" PEPTIDE AND SPOT "b" PEPTIDE

図4 斑点aペプチドおよび斑点bペプチドの酸水解液のアミノ酸分析

DISCUSSION

From the results of the chemical analysis described above, it was concluded that the slow-moving hemoglobin has a β -chain anomaly directly related to an amino acid substitution in the third tryptic peptide (β Tp-3).

Comparison of the amino acid composition of spot "b" peptide (Ala, Leu, Gly, and Arg) with the amino acid sequence of the normal β Tp-3 (Val·AspNH₂·Val·Asp·Glu·Val·Gly·Gly·Glu·Ala·Leu·Gly·Arg)¹⁶ shows that this peptide corresponds to the tail-end of β Tp-3, which is composed of the 27th through the 30th residues. In addition, it seems likely that spot "a" peptide is a fragment of β Tp-3 made of the 18th-25th amino acid residues with Lys attached at its tail end, since the "a" peptide possesses only those amino acids necessary to make up this fragment (Val·AspNH₂·Val·Asp·Glu·Val·Gly·Gly) plus Lys. These findings are summarized in Table 1.

TABLE 1 COMPARISON OF AMINO ACID RESIDUES IN NORMAL PEPTIDE β Tp-3 AND PEPTIDES OF SPOTS "a" AND "b"

表1 正常な β Tp-3ペプチドと斑点aおよびbペプチドにおける構成アミノ酸との比較

Amino Acid Number アミノ酸番号	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
Normal β Tp-3 正常	Val·AspNH ₂ ·Val·Asp·Glu·Val·Gly·Gly·Glu·Ala·Leu·Gly·Arg												
Spot a 斑点	+	+	+	+	+	+	+	+					Lys(+)
Spot b 斑点										+	+	+	+

It is evident from this table that, if Lys is substituted for Glu (26), the resultant abnormal β Tp-3 could give rise to two peptide fragments corresponding to the spot "a" and spot "b" peptides on tryptic digestion, since by this treatment a longer peptide composed of these two fragments would be split at the site of lysine, exposing its C terminal. No other conceivable substitution is consistent with the formation of the peptides of spot "a" and "b". It is therefore concluded that in the β -chain of this slow-moving hemoglobin, Lys is substituted for Glu (26), and the hemoglobin may be expressed by the formula $\alpha^A_2\beta^{26\text{Lys}}_2$, which corresponds exactly with the formula for Hb E established by Hunt and Ingram (1959).¹⁷

考 察

上述の化学分析の結果から、この低泳動性色素は、 β 鎖異常を有し、これがただちに3番目のトリプシン分解ペプチド(β Tp-3)のアミノ酸置換と関係があることは明らかである。

斑点bペプチドのアミノ酸組成(Ala, Leu, GlyおよびArg)と正常 β Tp-3のアミノ酸配列(Val·AspNH₂·Val·Asp·Glu·Val·Gly·Gly·Glu·Ala·Leu·Gly·Arg)¹⁶を比較してみると、斑点bペプチドは、 β Tp-3末尾部の27番目から30番目までの部分に相当する。さらに、斑点aペプチドは、 β Tp-3の18番目から25番目までの部分で構成される切断片にその末尾部としてLysが加わったものと判断しうる。なぜならばaペプチドはこの切断片の構成に必要な全アミノ酸(Val, AspNH₂·Val·Asp·Glu·Val·Gly·Gly)とそれにLysが加わっているものであるからである。上述の所見をまとめると表1のようになる。

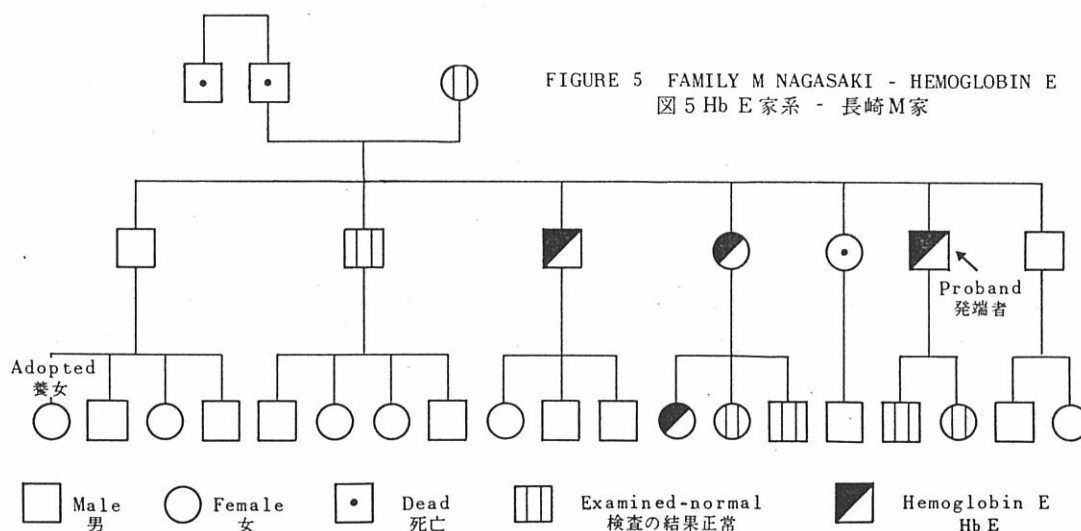
本表によって明らかのように、Glu (26)がLysに置換すれば、その結果生じる異常 β Tp-3はトリプシン消化により斑点aおよびbペプチドに該当する2つのペプチド断片ができることになろう。なぜならば、この処理によって、これら2つの部分で構成されていた長いペプチドはLysineの部分で切断され、そのC末端を露出するからである。このほかに斑点aおよび斑点bペプチドの組成に一致する置換は考えられない。したがって、この泳動度の低い色素の β 鎖においては、Glu (26)がLysに置換され、その色素は式： $\alpha^A_2\beta^{26\text{Lys}}_2$ によって表わすことができる。この式はHuntおよびIngram(1959)¹⁷によって確定されたヘモグロビンEのそれに完全に一致する。

Since separation of Hb E from Hb A₂ in the hemolysate is difficult, contamination of purified Hb E with Hb A₂ may occasionally take place, and on a fingerprint map the spot "a" peptide may be mixed with No. 26 peptide (δ Tp-3) of Hb A₂. In our experiment, however, this possibility was excluded, because Ala, which characterizes the head fragment (Nos. 18-25) of δ Tp-3,¹⁸ but is absent from β Tp-3, was not demonstrable in the acid hydrolysate of spot "a". The absence of Ala also contradicts the likelihood of a δ -chain anomaly for this hemoglobin. Spot "b" is characteristic of Hb E. A few years ago, a slow-moving hemoglobin closely resembling Hb E was discovered in Kyushu and named Hb Miyada. The chemistry of this hemoglobin, however, seems to be different from that of Hb E.¹⁹

The pedigree of this family is shown in Figure 5. For the last three generations all individuals in the kindred have lived in the Nagasaki area but the possibility of earlier non-Japanese ancestry cannot be excluded, particularly in view of the fact that Nagasaki was open to foreign trade for several centuries in the past.²⁰ The discovery of additional instances of hemoglobin E would lend support to the introduction of the trait from elsewhere in Southeast Asia. However the possibility of an independent mutation cannot be definitely excluded at this point, though the probability of such an event seems unlikely.²¹ For the present no clear choice can be made between this latter explanation and that favoring introduction of the gene into Japan in the remote past.

溶血液中のヘモグロビンA₂からヘモグロビンEを分離することは困難であるから、精製されたヘモグロビンEにヘモグロビンA₂が混入されるということがときにあるかもしれない。その結果としてフィンガープリント上の斑点aペプチドはヘモグロビンA₂の26番目のペプチド(δ Tp-3)と混在するかもしれない。しかしながら、われわれの実験においては、この可能性は否定された。なぜならば、 δ Tp-3の頭部断片¹⁸(18番から25番まで)に存在し、 β Tp-3に存在していないALAは、斑点aの酸水溶液においては証明されなかったからである。ALAの欠如はまたこの血色素が δ 鎖異常である可能性をも否定するものである。斑点bはヘモグロビンEに特徴的なものである。数年前にヘモグロビンEに酷似した泳動のおそいヘモグロビンが九州で発見され、ヘモグロビンMiyadaと名づけられた。しかしながら、このヘモグロビンの化学的性質はヘモグロビンEのそれとは違っているようにみえる。¹⁹

この家族の家系を図5に示す。すなわちこの家系は3代にわたって、全員、長崎地区に居住しているけれども、日本人以外の先祖から導入されたとする可能性は、特に長崎が過去数世紀の間外国貿易のため開港されたという事実²⁰を考えると、否定することはできない。さらに新たに別家系のヘモグロビンEの症例が発見されれば、東南アジアのどこからこの形質が導入されたという説に支持を与えることになるであろう。単独な突然変異ということは考えられないように思われるけれども、現時点においては必ずしもその可能性を否定することもできない。²¹ 現在のところ、単独に突然変異が起こったという説と、はるか遠い昔に遺伝子が日本へ導入されたとする説のどちらかにはっきりと決めることはできない。



SUMMARY

In a survey for hemoglobinopathies in Nagasaki, Japan four members in two generations of a Japanese family were found to have an abnormal hemoglobin, which on detailed chemical analyses was demonstrated to be hemoglobin E.

The question of prior introduction of the gene into Japan from Southeast Asia versus independent mutation is briefly discussed.

要 約

長崎で行なった異常血色素症の調査において、日本人家族の2世代、4人に異常血色素が認められ、精密な化学的検査の結果これはヘモグロビンEであることが認められた。

これ以前に東南アジアから日本へこの遺伝子が導入されたかどうかという問題と、単独な突然変異説とに関連して、簡単に述べた。

REFERENCES

参考文献

1. JONXIS JHP, DELAFRESNAYE JF: Abnormal Hemoglobins. Oxford, Blackwell, 1959. pp357, 368
(異常血色素)
2. SHIBATA S, IUCHI I, et al: Hemoglobinopathy in Japan. Bull Yamaguchi Med Sch 10:1-9, 1963
(日本における異常血色素症)
3. OHTA Y, KAWAMURA K, YAMAOKA K: A kindred with thalassemia minor discovered among the inhabitants of the Amami Islands, southern Japan. Proc Jap Acad 39:494-6, 1963
(奄美大島住民に発見された軽症地中海貧血の一家族)
4. SHIBATA S, IUCHI I: A simple technique of agar gel electrophoresis for rapid separation of hemoglobins. Acta Haemt Jap 24:51-7, 1961
(血色素を迅速に分離する寒天ゲル電気泳動簡便法)
5. 柴田 進: 異常血色素症. 日本血液学全書, 東京, 丸善, 1963年. 2巻, pp 216-59
(SHIBATA S: Abnormal hemoglobinopathies. In Japanese Handbook of Hematology, ed by AMANO S, Tokyo, Maruzen, 1963)
6. LEHMANN H: The hemoglobinopathies. In Recent Advances in Clinical Pathology, ed by DYKE SC. Boston, Little Brown, 1960. Chapt 14, pp 202-22
(異常血色素症)
7. HUISMAN THJ, PRINS HK: The chromatographic behavior of different abnormal human haemoglobins on the cation exchange amberlite IRC 50. Clin Chim Acta 2:307-11, 1958
(陽イオン交換 Amberlite IRC 50における各種異常血色素のクロマトグラフィー像)
8. HUISMAN THJ, MARTIS EA, DOZY A: Chromatography of hemoglobin types on carboxymethyl-cellulose. J Lab Clin Med 52:312-27, 1958
(カルボキシメチルセルロースによる血色素型のクロマトグラフィー)
9. SINGER K, CHERNOFF AI, SINGER L: Studies on abnormal hemoglobins. 1. Their demonstration in sickle cell anemia and other hematologic disorders by means of alkali denaturation. Blood 6:413-28, 1951
(異常血色素の研究 1 鎌状赤血球貧血およびその他の血液障害における異常血色素のアルカリ性変質による証明方法)
10. SHIBATA S, IUCHI I, et al: Agar gel electrophoresis of the hybride of canine and human hemoglobins: A simple convenient means for the determination of chain anomaly. Acta Haemt Jap 25:675-81, 1962
(犬血色素と人血色素の雑種の寒天ゲル電気泳動: 鎖異常決定の簡便法)
11. TAKE T: On the dissociation of hemoglobin under the action of urea. J Biochem 49: 206-16, 1961
(尿素の作用による血色素の解離について)

12. INGRAM VM: Abnormal human haemoglobins. 1. The comparison of normal human and sickle-cell haemoglobins by "Fingerprinting". *Biochim Biophys Acta* 28:539-45, 1958
(異常人血色素 1 正常人血色素と鎌状赤血球血色素のフィンガープリントによる比較)
13. BAGLIONI C: An improved method for the fingerprinting of human hemoglobin. *Biochim Biophys Acta* 48:392-6, 1961
(人血色素のフィンガープリント改良法)
14. BRENNER M, NIEWIESER A: Ultrathin section chromatography of amino acids. *Experientia* 16:378-83, 1960 (In German)
(アミノ酸の超薄層クロマトグラフー)
15. BLOCK RJ, DURRUM EL, ZWEIG G: A Manual of Paper Chromatography and Paper Electrophoresis. New York, Academic Press, 1955. p 130
(濾紙クロマトグラフィーおよび濾紙電気泳動法便覧)
16. BRAUNITZER G, HILSCHMANN N, et al: The haemoglobin particles. Chemical and genetic aspects of their structure. *Nature* 190:480-2, 1961
(血色素分子. その化学的および遺伝学的構造)
17. HUNT JA, INGRAM VM: Abnormal human hemoglobins. 6. The chemical difference between haemoglobins A and E. *Biochim Biophys Acta* 49:520-36, 1961
(異常人血色素. 6. ヘモグロビンAとEの化学的相違)
18. INGRAM VM: The Hemoglobins in Genetics and Evolution. New York, Columbia University Press, 1963
(遺伝学および進化論から見た血色素)
19. OHTA Y, IMAMURA T, et al: On the abnormality of the primary structure of Hb-Miyada ($\alpha^A_2\beta^{Tp-3}_2$). Paper presented at the annual meeting of the Japanese Society of Clinical Hematology, Fukuoka City, October 17-19, 1964
(Hb-Miyada ($\alpha^A_2\beta^{Tp-3}_2$) の主要構造における異常について)
20. 駒井 卓: 遺伝学に基づく生物の進化. 東京, 培風館, 1963年
(KOMAI T: Theory of Evolution Based on Genetics. Tokyo, Baifukan, 1963)
21. NEEL JV: The Geography of hemoglobinopathies. In Proceedings of the Conference on Genetic Polymorphisms and Geographic Variations in Disease, ed by BLUMBERG BS. New York, Grune and Stratton, 1961. p 105
(異常血色素の地理的分布)