

無カタラーゼ血液症 (アカタラセミア)

緒方正名

川崎医療福祉大学 医療福祉学部 医療福祉学科

(平成7年4月19日受理)

Acatlasemia

Masana OGATA

*Department of Medical Social Work
Faculty of Medical Welfare
Kawasaki University of Medical Welfare
Kurashiki, 701-01, Japan
(Accepted Apr. 19, 1995)*

Key words : acatalasemia, splicing mutation, residual catalase,
human genetics, catalase, physiological role

Abstract

The abnormalities in acatalasemia at the gene level as well as properties of the residual catalase in Japanese acatalasemia are reviewed.

Acatalasemia found by the late emeritus professor Shigeo Takahara is the congenital abnormality characterized by minute amount of catalase in the blood.

The replacement of the fifth nucleic acid, guanine to adenine in intron 4 of acatalasemic gene causes a splicing mutation and hence a deficiency of mRNA. The properties of the residual catalase are similar to those of normal catalase which is comparable with exons are identical. The physiological role of catalase, as judged from human acatalasemic blood and acatalasemic mice, is also described. The mean frequency of hypocatalasemia in Asians lies between 0.2% and 0.4%. The gene flow can be determined from the frequency of hypocatalasemia in various geographic groups in East Asia, provided that the number of mutations involved is known.

要約

日本人のアカタラセミアの持つ遺伝子レベルの変異と残余カタラーゼの性質についての総

括を行なった。

アカタラセミアは、故高原滋夫名誉教授によって発見された血液中にカタラーゼが微量にしか存在しない遺伝疾患である。

アカタラセミアの成因はそのカタラーゼ遺伝子の突然変異によって第4イントロンの下流側の第5番目に位置するグアニンがアデニンに置換していることによると考えられる。その為にメッセンジャー RNA (mRNA) 前駆体 (プレメッセンジャー RNA) のスプライシングに変異を生じ、mRNA の欠如を生ずる為に、カタラーゼ分子が欠如する。エキソンに蛋白構造に関する変異の無い事が、微量に残存する残余カタラーゼの性質が正常カタラーゼのそれと等しい事と対応する。次いでアカタラセミア血とアカタラセミアマウスを用いて研究したカタラーゼの生理学的意義の研究の結果、即ち生体内で酵素により産生された過酸化酸素は、残余カタラーゼ、グルタチオンペルオキシダーゼで処理される。しかし生体外より持ちこまれた細菌や化学物質によって生ずる過酸化酸素に対する処理は、この機構では不十分で、高原氏病を始めとする種々の生体障害を生ずることを記述した。又極東の民族間に異型接合体であるヒポカタラセミアの分布は0.2~0.4%と広い範囲で差異があり、民族間の移動が推定できる事を示した。

緒 言

カタラーゼは、 $2\text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{O}_2 + 2\text{H}_2\text{O}$ の反応を触媒することにより、過酸化水素を分解する酵素である。そして、アカタラセミア (Acatlasemia) は、1946年に故高原滋夫先生によって発見された、カタラーゼをほぼ欠如する常染色体劣性形質の体質異常¹⁾である。私は1957年より高原先生の共同研究者として、30数年間アカタラセミアの成因の検討を行ってきた。今回は、研究の過程で生じた問題の提起と、それを解決してゆく経過を中心に述べさせて戴くことにした。

発 見

高原滋夫先生は、顎骨壊疽を持ち、その後アカタラセミアと決定された最初の患者の手術の時に、消毒用の過酸化水素で血液が黒変することを観察された。次いで、先生は、付き添いに集まった肉親の方の各々の血液を採集し、それに過酸化水素を注ぎ、血液が黒変するのを観察された。先生は、この時、この疾患が遺伝子疾患であることを推定されたと承っている。アカタラセミアの発見は、先生の天才的洞察によるものである。当時、患者の主治医は宮本久雄氏であった。その後、アカタラセミアの人に進行性顎骨壊疽を生ずる疾患は、上代皓三氏により高原氏病と命名された。その成因は、菌体内に

カタラーゼを有せず、菌体外に過酸化水素を放出する肺炎双球菌、ベータ連鎖状球菌によると云われている²⁾。アカタラセミアの半数の者に高原氏病を生ずる。しかし、近年は、戦後の悪い栄養状態の改善、化学療法の発達等により高原氏病は、減少の傾向にある³⁾。

研究の成果

発見以後の問題点とこれに対する研究成果は、表1に示す。

1. 人類遺伝学

1) ヒポカタラセミア

アカタラセミアの異型接合体は、ヒポカタラセミア⁴⁾と呼ばれ、その血液カタラーゼ活性は、正常の50%であるので容易に検出される(図1)。そしてヒポカタラセミアの家系から、アカタラセミアを見いだす事も出来る。木村の式で筆者の計算したアカタラセミアの存在する割合は、 4.23×10^{-6} (人口1億人に423人の割合)で、24万人に1人である。ヒポカタラセミアは、 1.73×10^{-3} で600人に1人の割合である⁵⁾。それ故、ヒポカタラセミアのスクリーニングにより、アカタラセミアを見出す集団の400分の1のサイズを持つ集団で、能率よくアカタラセミアの遺伝子とその集団から見いだす事が出来る。

2) アカタラセミアの数

日本人46家系・90名、在日韓国人・3名、ス

イス人3家系・11名、ペルー人1家系・2名（2名とも高原氏病）が報告されている⁶⁾。

3) 遺伝子の分布

ヒポカタラセミア（相同染色体の1個にアカタラセミア遺伝子を有する）の極東地域における分布は、中華人民共和国（北部；0.65%，中部；0.55%，南部；0.23%），韓国；0.81%，津

島；0.40%，日本；0.23%，琉球；0.007%，台湾；0.29%を示した(図2)。この成績から民族の移動が推定できると云われている⁶⁾。此等の調査・研究は、大倉興司氏、小倉義郎氏及び増田游氏をはじめとする多くの岡大医学部耳鼻咽喉科の教室員によってなされた。

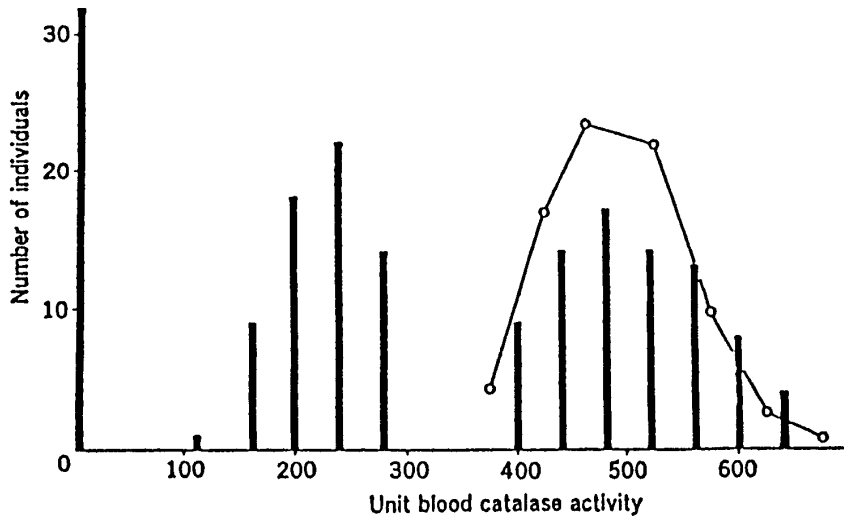


図1 アカタラセミア，13家系，175人のカタラーゼ活性の度数分布⁶⁾
 (中央のカラムは，低カタラーゼ血症，右のカラムは，家系中の正常人，折れ線は正常人273名の値)

表1 アカタラセミア研究の歴史

対象項目	年代	意義
アカタラセミアの発見	1948	高原氏病 ①カタラーゼの生理的意義 カタラーゼは生体に必要な酵素であるか？ 生体内で過酸化水素は発生しているのか？ ②アカタラセミアの成因 カタラーゼ分子が無いのか？ カタラーゼの阻害物質の遺伝ではないか？
ヒポカタラセミアの発見	1959	①他の先天性代謝異常のキャリアも酵素活性で発見が可能 ②民族の遺伝子とその流れの推定が可能
カタラーゼ分子が殆ど無い	1962	カタラーゼの阻害特質の遺伝では無い事の確認
残余カタラーゼ存在	1966	微量であるがその性質が正常カタラーゼと同じであり，生体内でカタラーゼとして作用
m-RNA が殆ど無い	1988	カタラーゼ分子が殆ど無い事実と一致
遺伝子の変異の発見	1990	イントロンの変異によるスプライシングの変異でエキソン(構造遺伝子)の変異でない事 の発見 残余カタラーゼの性質が正常カタラーゼと等しい事実と一致

文献：カタラーゼと無カタラーゼ血液症；学会出版センター³⁾

2. 成 因

その成因に関する研究は、アカタラセミア血のカタラーゼ活性度の定量より始まった。そしてアカタラセミア血に微量の残余分カタラーゼが存在し、その性質は、正常カタラーゼのそれと近いことを認めた。近年、その成因として橋本教授・筆者等の共同実験によってアカタラセミアの細胞に m-RNA がほぼ欠如し、遺伝子の変異が現在迄の事柄と矛盾がないことを認めている。以下に、これらの研究の順序に従って述べることにする。

1) 血液中にカタラーゼ分子が殆ど存在しない

アカタラセミアの血液にカタラーゼ活性の殆ど認めないのは、カタラーゼの阻害物質の遺伝によるという説があった。この説に対抗するには、カタラーゼ分子の殆ど無い事実の証明が必要である。その為筆者等は、以下のような実験を行なった。

アカタラセミア血液のクロロホルム、エタノール混液によるカタラーゼ抽出液の①濾紙電気泳動では、抽出液にカタラーゼ蛋白は殆ど認められなかった⁷⁾。その証明として泳動後の蛋白質の濃度曲線を図3に示す。下図のアカタラセミアではカタラーゼ峰はほとんど認められ無かった。また②カタラーゼ抗体とアカタラセミア溶血液、クロロホルム、エタノール抽出液の反応は殆ど認められなかった⁸⁾。更に、③上述の抽出後の液中にカタラーゼ固有の吸収スペクトルも認められなかった⁹⁾。それ故、カタラーゼ活性の極めて低い原因は、カタラーゼ分子の極めて微量の為であると結論された。

2) 残余カタラーゼ

この研究を続けるうちに、アカタラセミアの血液中には、正常血カタラーゼの約0.2~0.4%のカタラーゼ活性の存在する事¹⁰⁾が、筆者等(緒方, 貞本, 高原)等によって見いだされた。それは筆者が米国留学の際学んだ、Sephadex ゲル濾過法により、蛋白が分子量の大きい順序に溶出する方法を用いて、アカタラセミアの溶血液をゲル濾過した。その際に正常カタラーゼの分子量に相当する濾過液中に微量のカタラーゼ活性を認めた(図4)からである。即ち、本図

では正常溶血液中のカタラーゼ活性(1/1000で示す)とアカタラセミア溶血液中のカタラーゼ活性は、同じ分子量の濾液中に出現している。更に、残余カタラーゼの性質を、正常カタラー

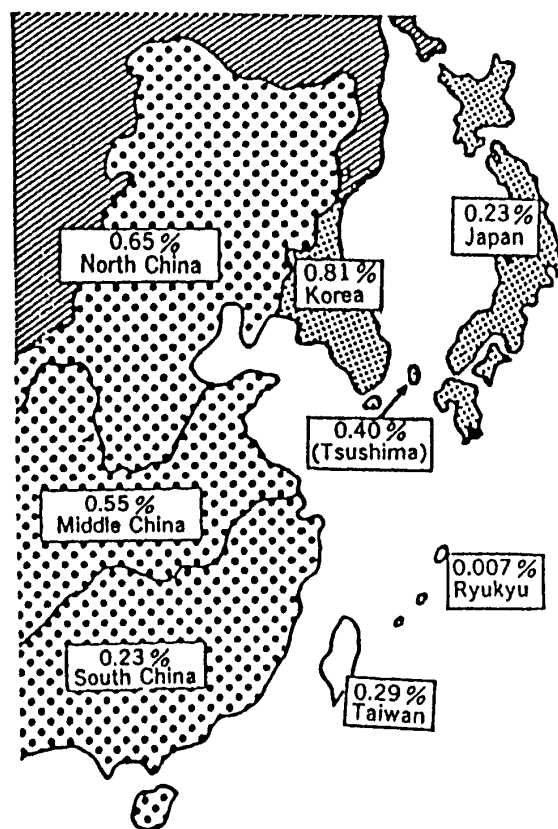


図2 極東の民族間における低カタラーゼ血症の分布⁶⁾

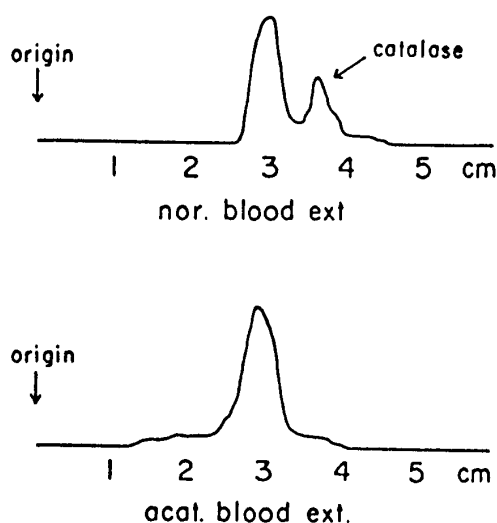


図3 正常人およびアカタラセミアの赤血球より分離した粗酵素液(stage 3)の濾紙電気泳動像(上図)およびその濃度曲線(下図)⁷⁾

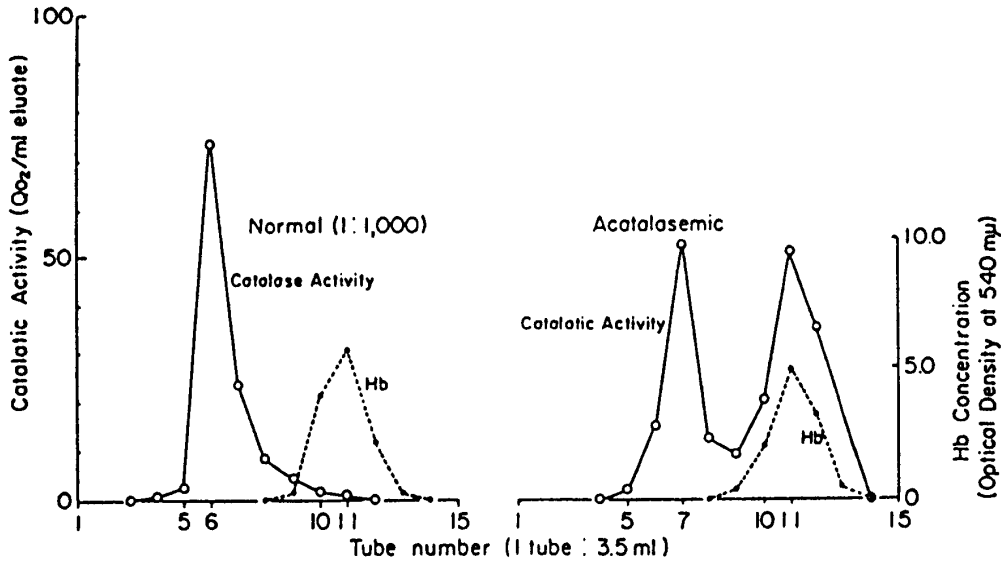


図4 正常人および、アカタラセミア溶血液の Sephadex G-100ゲル濾過法によるカタラーゼおよび残余カタラーゼの分離精製。(検圧法による正常血液の活性度は1/1000に縮小)¹⁰⁾

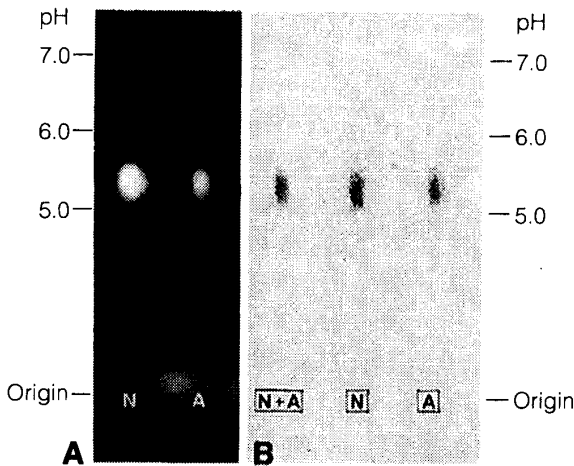


図5 正常人とアカタラセミアの溶血液から DEAE-カラムによって分離したCフラクション中のカタラーゼ分子の、アガロースゲル等電気泳動と活性(左図)及びAPによる酵素免疫測定(右図)¹²⁾

ゼのそれと比べる研究が行なわれた。その結果、残余カタラーゼの熱耐性¹¹⁾、等電点¹²⁾、Western blotting で測定された subunit size¹³⁾、免疫滴定法によるカタラーゼ抗体との反応による比活性度等の酵素的特性が正常カタラーゼ分子のそれに等しい事¹⁴⁾が認められた。これらの事実から筆者は、残余カタラーゼの構造は、正常カタラーゼのそれと等しく、アカタラセミアの構造遺伝子は、蛋白質の構造に変化を示さないもので

ある事を推定した。図5にアカタラセミア血のカタラーゼ抽出液(A)の等電点電気泳動像を示すが、抽出液中、残余カタラーゼの等電点は、正常血カタラーゼの等電点と等しい事を示している。

3) カタラーゼの m-RNA

アカタラセミアの皮膚培養細胞抽出液の Northern blotting では、カタラーゼのメッセンジャー RNA (m-RNA) はほぼ欠如していた¹⁵⁾(図6)。

4) 遺伝子の変異

上述のようにアカタラセミア細胞では、カタラーゼの m-RNA は、ほぼ欠如していることからカタラーゼ遺伝子の cDNA を用いて、その分析を行った。即ち2家系の日本人アカタラセミアの細胞よりカタラーゼ遺伝子を分離して Southern blotting を行い、其の構造を調べた。そして、第4イントロンのドナー側の第5番目の塩基であるグアニンがアデニンに置換している事が認められた(図7)。次いでこの部を含むヌクレチドを COS 細胞のアルファ・グロビン遺伝子に組み込むと、正常のカタラーゼ遺伝子の場合と異なり、カタラーゼの mRNA の生成が欠如することが認められた。以上の結果からアカタラセミアの成因は splice site mutation によると結論された¹⁶⁾。蛋白合成の最初の段階を図

8に示す事とする。細胞核のうちで、エクソンは、蛋白質の構造に関係するが、イントロンは構造に関係しない。このエクソンとイントロンの転写による m-RNA 前駆体のうち、イントロンが切り捨てられ(スプライシング), エクソンのみが互につながり, mRNA として核より細胞質に移行する。アカタラセミアの場合は、カタラーゼ遺伝子のイントロンの構造が正常カタラーゼと異なる為に mRNA 前駆体のスプライシングが障害され、その為に mRNA の微量なことが、カタラーゼ蛋白合成阻害の機序であるとした。そして、エクソンにはカタラーゼ蛋白の構造を障害するような変異は、認められないことから、残余カタラーゼの性質は、正常カタラーゼと等しいと考えられる。そして、アカタラセミアの血液中に正常カタラーゼの 0.2%の量の残余カタラーゼの存在するのは、非常に低い確率で、正常部位でのスプライシングが起きていると推定される。上述の RNA, DNA の分析についての成績は、信州大学医学部生化学教室橋本隆教授のご好意によって、共同実験を行なった結果得られた成果である。

5) 他のアカタラセミアとの関係

スイス人アカタラセミア；残余カタラーゼが

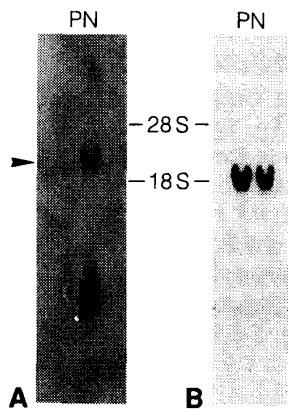


図6 皮膚線維芽細胞 RNA の Northern blotting¹⁵⁾ 細胞中の全 RNA (50 μg) を 1%アガロース-フォルムアルデヒドゲルで電気泳動。P；アカタラセミア，N；正常，→印；カタラーゼのメッセンジャー RNA のバンドの位置，28 Sおよび18 S；リボソーム RNA の28 Sおよび18 Sの位置，A；カタラーゼの cDNA プローブ (1400-bp EcoRI/HindIII 3'側フラグメント) を用いた検出，B；β-アクチンプローブを用いた検出。

正常カタラーゼより熱耐性度が低く、培養細胞の m-RNA の量は正常細胞のそれよりやや少ない量を示す事¹⁷⁾から構造遺伝子の変異が推定されている。

マウスアカタラセミア；放射線照射で生成されたマウスアカタラセミア¹⁸⁾は、正常マウスに比べて、残余カタラーゼの熱耐性度が低く、比活性度が低い。細胞の m-RNA 量は略等しく、カタラーゼ分子の11番目のグルタミンがヒスチジンに置換するように、カタラーゼ遺伝子のエクソンに CAG より CAT の置換¹⁹⁾が起きていることが報告されている。即ち日本人アカタラセミアとスイス人及びマウスのアカタラセミアの起源は異なり、私の過去30年に渉る研究による、残余カタラーゼの性質が正常カタラーゼに近いという成績は、遺伝子の変異を良く反映していると考えられる。

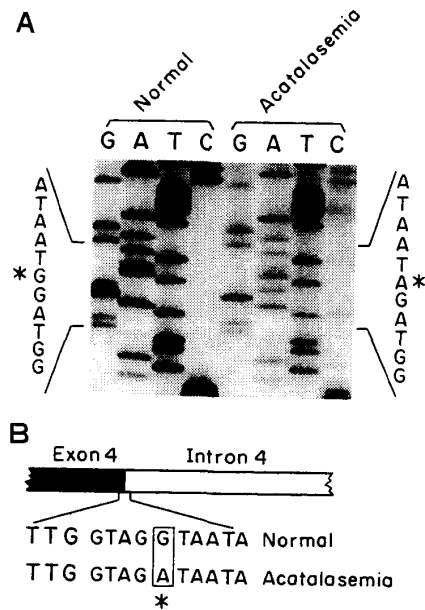


図7 日本人アカタラセミアの成因となる突然変異の同定：正常人とアカタラセミアのカタラーゼ遺伝子におけるイントロン4の5'スプライスサイトのヌクレオチド配列の比較¹⁶⁾

Shafer によるジデオキシシーケンス法で測定した。上図は塩基の置換を示すシーケンスのラダー。置換部分を含むヌクレオチドは*印によって表示した。アカタラセミアのカタラーゼ遺伝子では、グアニンがアデニンに置換している。下図は置換部付近の遺伝子構造のダイヤグラムで、エクソンとイントロンの核酸の配列は、おのおの大小のキャピタルレターで示した。

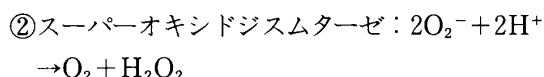
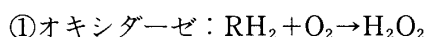
3. カタラーゼの生理的意義

生理的意義をまとめた成績³⁾は、以下のように示される。①生体内の酵素系で発生する過酸化水素は、残余カタラーゼ、グルタチオンペルオキシダーゼで処理できる。②外来性の細菌、化学物質により発生する過酸化水素等は、①の分解系では不十分で、高原氏病等の生体障害を生ずる。詳しくは以下に述べる。

4. 生体内で発生した過酸化水素の発生と分解³⁾

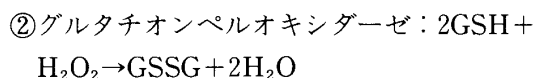
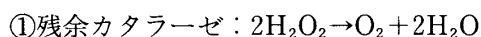
1) 発生系

生体内では、酵素の作用により過酸化水素は発生する。



2) 分解系

此等の酵素によって発生した過酸化水素は、残余カタラーゼ、ペルオキシダーゼで分解される。



5. 生体外より持ち込まれた過酸化水素の発生と分解³⁾

生体外よりの過酸化水素は上述の分解系では不十分で、生体に障害を生ずる。

1) 過酸化水素産生菌（肺炎双球菌、 β -溶血性連鎖球菌）分解系では、過酸化水素の処理は不十分で、歯根の肉部をはじめとする、組織が壊死し高原氏病を生ずる²⁾。

2) ゼノビオティクス（外来性異物）

①一酸化窒素、二酸化窒素³⁾：一酸化窒素、二酸化窒素は排気ガスの成分である。一酸化窒素は、直接ヘモグロビンと反応し、ニトロシルヘモグロビンと亜硝酸を生ずる。

二酸化窒素は、水に溶解すると、亜硝酸と硝酸を生ずる。このようにして一酸化窒素、二酸化窒素より発生した亜硝酸は、ヘモグロビンと反応して、メトヘモグロビンと過酸化水素を発生²⁰⁾する。そして、過酸化水素はヘモグロビンと反応し、メトヘモグロビンが更に増加する。またカタラーゼのペルオキシダーゼ作用で、亜硝酸イオンと過酸化水素より硝酸イオンと水を生ずる²¹⁾。アカタラセミアは、正常時でもメトヘモグロビン濃度は、正常人のそれより高い³⁾。アカタラセミアの持つ過酸化水素の分解系では、一酸化窒素、二酸化窒素の暴露により発生する過酸化水素の処理は不十分で、血液は、メトヘモグロビンを作りやすい。図9に示すように、アカタラセミアマウスは、一酸化窒素、二酸化窒素の暴露により、正常マウスよりメトヘモグロビン生成量が多い²²⁾。黄血塩等で、総て還元剤

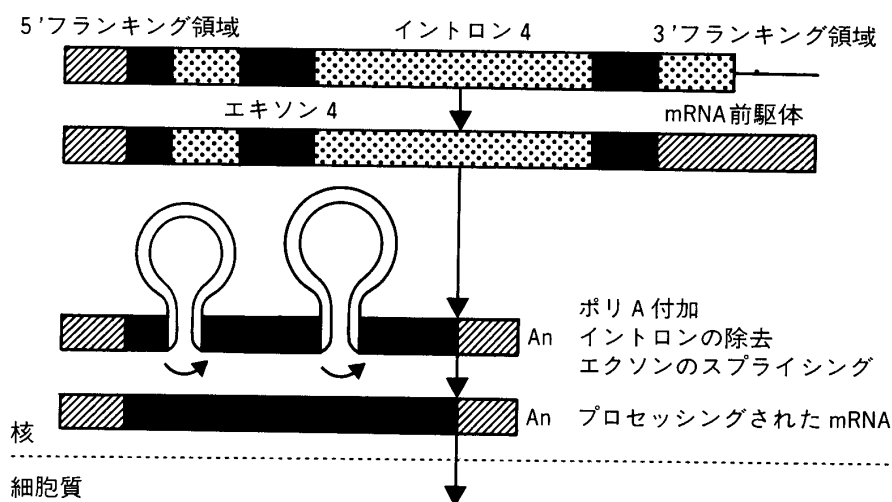


図8 遺伝子発現の機構におけるスプライシング（アカタラセミアの成因の説明は本文参照）
臨床分子遺伝学入門（Wheatherall, 松田等訳, より一部改変）

は同じような機序で、メトヘモグロビン血を生ずる²³⁾。

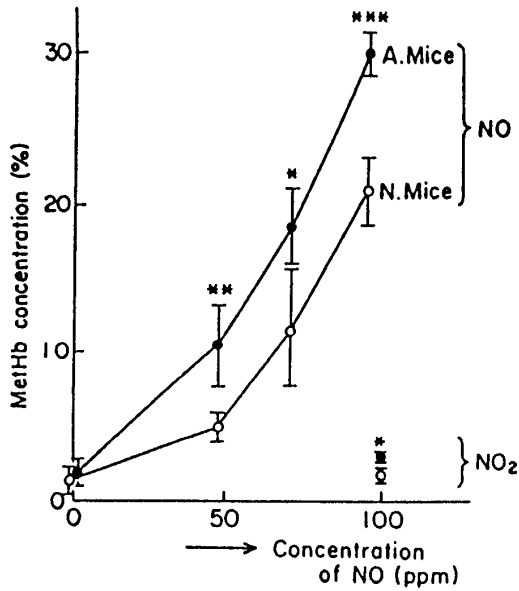
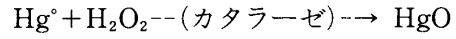


図9 マウスを NO および NO₂に1時間暴露した場合のメトヘモグロビン生成に対する濃度依存性²²⁾
N. Mice ; 正常マウス, A. Mice ; アカタラセミアマウス。

過酸化水素によりヘモグロビンがメトヘモグロビンに変化するについては、川崎医大、折田洋造教授による分光学的研究がある²⁴⁾。

②金属水銀：金属水銀 (Hg⁰) から水銀イオンへの酸化は、カタラーゼのペルオキシダーゼ作用による^{25,26)}。



アカタラセミアマウスでは、未酸化の Hg⁰ (金属水銀)は、脂溶性で、脳、胎児に移行し²⁷⁾、又呼気に移行する²⁸⁾。

3) メチルアルコール

マウスでは、その酸化経路にカタラーゼが関係するので、アカタラセミアマウスではメチルアルコールの分解が悪い²⁹⁾。

4) 総 括

図10に生体内の過酸化水素発生系と分解系のモデルを示す。この図では、上述の分解系に加えて (ヘモグロビン) - (メトヘモグロビン) 系による高濃度の過酸化水素の分解系が、加えられている。

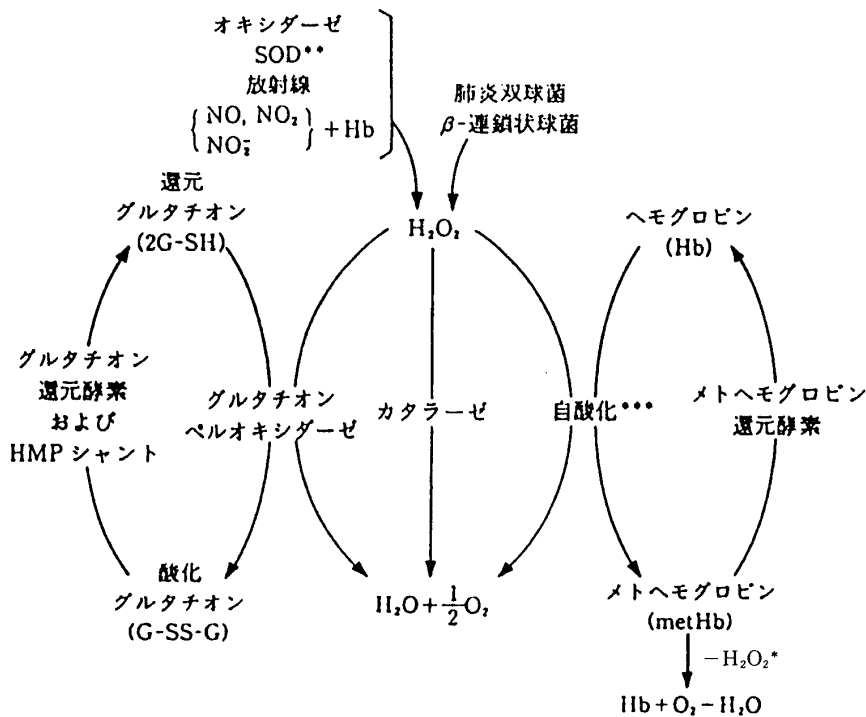


図10 赤血球に加えられた過酸化水素によるメトヘモグロビン生成と、カタラーゼ、グルタチオンペルオキシダーゼの防御作用⁶⁾
* 高濃度過酸化水素, ** McCord および Fridovich による, *** Keilin および Hartree による。

結 論

故高原滋夫先生によるアカタラセミアの発見とそれに続く研究が、人類遺伝学、分子遺伝学に貢献した内容について、研究の経過に添って述べさせて戴いた。これらの研究成績は以下に要約できる。

1) カタラーゼの生理的意義について

カタラーゼは、生体内で活性度の最も高い活性を持つと云われる酵素であるので、この酵素のほぼ欠損したアカタラセミアのヒトが、正常な生活の出来る事は、大きな疑問であった。この事実について、現在迄の研究による知見は以下に示される。

①生体内で酵素により産生された過酸化水素は、約1/500の量で存在する残余カタラーゼとグルタチオンペルオキシダーゼの酵素作用で処理される。

②生体外より持ち込まれた、細菌や、化学物質によって産生した過酸化水素では、上述の処理機構では不十分で、種々の生体障害を生ずる事に集約される。

2) 人類遺伝学について

ヒポカタラセミアの発見とヒポカタラセミアをスクリーニングをする調査方法により、アカタラセミアの遺伝子の分布を測定する方法が

確定された。そして、韓国のアカタラセミアの遺伝子頻度はわが国より高い事の他に、中華人民共和国の遺伝子頻度は、北支>中支>南支の順に高いことが見いだされている。尚、スイス人のアカタラセミアは、近年のカタラーゼ mRNA の研究により、日本のそれとは異なると考えられている。

3) 遺伝子の変異について

以下の経過によって研究が進められた。

①アカタラセミアの血液中には、カタラーゼ分子は殆ど認められない。→②血液中に正常カタラーゼと性質の等しい約1/500のカタラーゼ(残余カタラーゼ)が存在する。→③カタラーゼのメッセンジャー RNA が殆ど存在しない。→④カタラーゼ遺伝子の変異は、イントロンにあり、mRNA 前駆体のスプライシングの障害による。構造遺伝子には蛋白質の構造に変化を与えるような変化はない。この事は残余カタラーゼの正常カタラーゼと性質の等しい事と対応する。

註：アカタラセミアの成因に関しては、文献³⁰⁾に記載されている。

謝辞；アカタラセミアの研究に関し過去30数年ご指導を戴いた故高原滋夫先生に感謝申し上げると共に先生の御冥福を祈る次第である。

文 献

- 1) Takahara S, Miyamoto H (1948) Clinical and experimental studies on the odontogenous progressive necrotic otitis due to lack of blood catalase : *Journal Otorhinolaryngological Society. Japan*, **51**, 163—164, (in Japanese).
- 2) 高原滋夫 (1962) 無カタラーゼ血液症, 人類遺伝学雑誌, **7**(2), 37—59.
- 3) 緒方正名 (1991) カタラーゼと無カタラーゼ血液症, 学会出版センター(発売), 東京.
- 4) Takahara S, Hamilton, H B, Neel J. V. et al (1960) Hypocatalasemia : A new genetic carrier state. *Journal. clinical investigation*, **39**(4), 610—619.
- 5) Ogata M, Hayashi S and Takahara S (1971) Estimation of the frequency of the recessive gene of acatalasemia in Japan. *Acta Medica Okayama*, **25**(3) 193—198.
- 6) Takahara S and Ogata M (1977) Erythrocyte metabolism against oxidation in Japanese acatalasemia with specific reference to superoxide dismutase and glutathione peroxidase in ; Hayaishi, O. and Asada K. (eds) Biochemical and medical aspects of active oxygen. University of Tokyo Press, Tokyo. pp275—292.
- 7) Ogata M and Takahara S (1962) Paper electrophoretic studies on the catalase protein in acatalasemic

- blood extract. *Proceeding of Japan Academy*, **38**, 361—364.
- 8) Ogata M and Takahara S (1963) Quantitative pretipitin studies on catalase protein in hemolysate and acetone extract from acatalasemia and hypoacatalasemia, *Proceeding of Japan Academy*, **39**, 783—788.
 - 9) Ogata M and Takahara S (1962) Spectrometric studies on the catalase in acatalasemic red blood cell extracts, stage 2 and stage 3 by Herbert-Pinsent, *Proceeding of Japan Academy*, **38**, 779—782.
 - 10) Ogata M, Sadamoto M and Takahara S (1966) On minimal catalatic activity in Japanese acatalasemic blood. *Proceeding of Japan Academy*, **42**, 828—832.
 - 11) Ogata M, Tomokuni K, Watanabe S, Osaki H, Sadamoto M and Takahara S (1972) Residual catalase in the blood of Japanese acatalasemia, *Tohoku Journal experimental medicine*, 105—114.
 - 12) Ogata M and Satoh Y (1988) Isoelectric focusing of catalase from acatalasemic mouse and human blood, and cultured human skin fibroblasts. *Electrophoresis*, **9**, 128—131.
 - 13) Ogata M, Suzuki K and Satoh Y (1989) Characterization of human residual catalase of an acatalasemic patient by isoelectric focusing and sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis followed by electrophoretic blotting and immunodetection. *Electrophoresis*, **10**, 194—195.
 - 14) Ogata M, Fujii Y (1992) Immunotitration of catalase in the blood of Japanese subjects and mice suffering from acatalasemia. *Physiological chemistry and physics and medical NMR*, **24**, 261—269.
 - 15) Wen J K, Osumi T, Hashimoto T and Ogata M (1988) Diminished synthesis of catalase m-RNA in Japanese-type acatalasemia. *Physiological chemistry and physics and medical NMR*, **20**, 171—176.
 - 16) Wen J K, Osumi T, Hashimoto T and Ogata M (1990) Molecular analysis of human acatalasemia. Identification of a splicing mutation. *Journal of molecular biology*, **211**, 383—393.
 - 17) Crawford DR, Miraut ME, Moret R, Zbinden I and Cerutti PA (1988) Molecular defect in human acatalasemia fibroblasts. *Biochemical biophysics research communication*, **153**, 59—66.
 - 18) Feinstein RN, Seaholm JE, Howard JB and Russell WL (1964) Acatalasemic mice. *Proceeding national academy of science. USA.*, **52**, 687.
 - 19) Shaffer JB, Suttone RB and Bewley GC (1987) Isolation of a cDNA clone for murine catalase and analysis of an acatalasemic mutant. *Journal of Biological Chemistry*, **262**, 12908—12911.
 - 20) Tomoda A, Tsuji A and Yoneyama Y (1981) Involvement anion in the reaction mechanism of haemoglobin oxidation by nitrite. *Biochemical Journal*, **193**, 169—179.
 - 21) Chance B and Herbert D (1950) The enzyme-substrate compounds of bacterial catalase and peroxidases. *Biochemical Journal*, **46**, 402—414.
 - 22) Ogata M, Ishii K, Ioku N and Meguro T (1991) Methemoglobin formation in the blood of Japanese and mouse acatalasemias by methemoglobin inducers. *Physiological chemistry and physics and medical NMR*, **22**, 125—134.
 - 23) Ohmori T, Takamoto K and Ogata M (1991) The role of catalase in protecting erythrocytes against methemoglobin formation. *Acta Medica Okayama*, **45**(5), 321—324.
 - 24) 折田洋造(1962)無カタラーゼ血液症におけるヘモグロビンの分解について, 人類遺伝学雑誌, **7**, 163—189.
 - 25) Ogata M and Aikoh H (1987) Review; The oxidation of metallic mercury vapor, *Physiological chemistry and physics and medical NMR*, **19**, 79—82.
 - 26) Ogata M, Ikeda M and Sugata Y (1979) In vitro mercury uptake by human acatalasemic erythrocytes. *Archives of Environmental Health*, **34**, 218—221.
 - 27) Ogata M and Ikeda M (1978) Mercury uptake by acatalasemia mice and their erythrocytes, lung and liver homogenates. *International Archives of occupational and environmental Health*, **41**, 87—93.

- 28) Ogata M, Matsuda A, Meguro T and Aikoh H (1987) Metallic mercury in the arterial blood of normal and acatalasemic mice exposed to metallic mercury vapor. *Physiological chemistry and physics and medical NMR*, **19**, 79—82.
- 29) Krishna UK and Ogata M (1991) Methanol metabolism in acatalasemic mice ; Genetic toxicology of acatalasemia. *Physiological chemistry and physics and medical NMR*, **22**, 193—198.
- 30) Ogata M (1991) Acatalasemia. *Human Genetics* **86**, 331—340.