ABO 座の対立遺伝子による Am 型の 1 家系

安江 静香 吉本 良三 原田 実根

金沢大学医学部附属病院輸血部

服 部 絢 一

金沢大学医学部附属病院第 3 内科学教室

(昭和57年11月11日受付)

A FAMILY OF Am PHENOTYPE DUE TO A RARE ALLELE OF ABO

Shizuka Yasue, Ryoza Yoshimoto, Mine Harada and Ken-ichi Hattori

Blood Transfusion Service and Department of Internal Medicine (III),

Kanazawa University School of Medicine

A 58-year-old Japanese male with angina pectoris was typed as blood group O by testing his red cells with reagent anti-A, anti-B and anti-A, B (group O). However, his serum lacked the expected anti-A. A variant of group A was suspected and an extensive family study was performed. His first offspring was found to have the same phenotype with the proband. The detailed study on this unusual phenotype revealed the following: 1) The cells of this phenotype showed a weak reaction with anti-A and anti-A, B, 2) No anti-A or anti-A₁ was detected in their serum, 3) Saliva of the proband contained both A and H substances, and 4) A transferase activity was detected in their sera. These observations suggest that a variant of group A found in the proband and his offspring may be Am due to a rare allele of ABO

はじめに

ABO 式血液型における A₂ 以外の亜型 (以下 variant と記す) は日常検査において、赤血球抗原の検査結果と血清中の抗体検査の結果とが一致しないことによって見出される場合が多い。日本人では、A 型の出現頻度が B 型のその約 2 倍であるにもかかわらず、A 型 variant よりも B 型 variant が見出されることの方が多く、後者は前者の約 10 倍の頻度で存在するといわれている¹⁾。最近、われわれは A 型 variant の中でも稀れとされる Am 型が親子 2 世代に発現し、それが ABO 座の対立遺伝子によると考えられる 1 家系を経験したので報告する。

発端者

発端者 (図 1 の III-5) は 58 歳の日本人男性で輸血歴のない狭心症の患者である。ABO 式血液型の検査で、抗 A、抗 B 血清を用いる赤血球の抗原検査 (以下オモテ検査) では O 型と判定されたが、血清中の抗体検査 (以下ウラ検査) では A 型と推

定され、両検査結果が一致しないため、ABO 式血液型の variant が疑われた。そこで、発端者の家系調査を行ったところ、発端者の第一子 (IV-7) の血液にも発端者と同様のオモテ検査とウラ検査結果の不一致がみられたので、これら 2 人の血液と唾液について ABO 式血液型の variant に関する詳細な検査^{2)~4)}を行った。

家系調査

図 1 は家系調査の結果をまとめたものであるが、発端者と配偶者 (III-6) との間に生まれた第二子 (IV-8) は正常な O 型であった。発端者の孫 (V-6, V-7, V-8) については幼少のため検索できなかった。発端者の同腹の姉 (III-4) は、以前にオモテ検査だけで O 型と判定され、O 型血液の頻回輸血が行われていたということであるが、肺癌のため既に死亡しており精査は不可能であった。この姉の 2 人の子 (IV-3, IV-4) 及び孫 (V-4, V-5) は全て正常な A₁ 型であった。また、異腹の姉 (III-2) は発端者の母方の叔父 (II-5 と III-1 は同一人)

図1 k.s.家系図

を配偶者とし、ともに正常な A_1 型と B 型で、彼らの子や孫についても variant を疑わせる異常は見られなかった。なお発端者の両親は近婚ではなかったという。

材料と方法

1) 血球の検査

オモテ検査には、市販の動物由来（東京標準血清）およびヒト由来（Ortho 社製、Dade 社製）の抗 A、抗 B 血清とヒト由来抗 AB 血清（Ortho 社製）のほか、抗 A_1 としてレクチン由来（*Dolichos biflorus* 種子抽出液）とヒト由来（Ortho 社製）のもの、さらに抗 H として *Ulex europaeus* 種子抽出液を用いた。検査方法は全血を使用するスライド法と被検血球の 3% 生理食塩水浮遊液を使用する試験管法の 2 法を行った。

O 型血清に対する反応性¹⁾³⁾をみるために、無作為に選んだ 30 名の O 型健康人より得た血清と 3% 被検血球浮遊液を室温および 37°C で 1 時間インキュベートし、凝集の有無を調べた。

ヒト由来の抗 A、抗 B を用いた抗体の吸着解離試験は、Landsteiner and Miller の熱解離法²⁾⁴⁾で行った。すなわち、洗浄した被検血球の沈査に等

量の抗 A または抗 B 血清を加えて 37°C、1 時間感作し、感作終了後充分洗浄を行って上清中に抗 A または抗 B 抗体が残存していないことを確かめた。この沈査に等量の生理食塩水を加え、56°C、5 分間インキュベートし抗体を解離させた。得られた解離液に既知の A、B または O 型の 2% 血球浮遊液を加え、凝集の有無を判定した。特異的な凝集がみられた場合は A、B または O 型の分泌唾液で抑制試験を行い、解離液中の抗体が抗 A または抗 B であることを確かめた。

ABO 式血液型以外の血液型については、入手しうる市販の各種抗血清を用いて検査を行った。また、被検血球の自己抗体による感作の有無を確認するため直接クームス試験を行った。

2) 血清の検査

ウラ検査には A_1 、B、O 型の各 3% 血球浮遊液を用いて試験管法で血清中の抗体を検査した。また、不規則性抗体の有無については、市販のパネルセル（Ortho 社製、Dade 社製）を用いて、食塩水法、プロメリン法、30% アルブミン法、間接クームス法の 4 法で検査した。

3) 唾液の検査

唾液中の型物質は通常の凝集抑制試験²⁾⁴⁾で検査した。まず、唾液の希釈系列(2ⁿ)を作り、これにヒト由来の抗A(力価8倍), 抗B(力価8倍)レクチン由来の抗H(力価8倍)をそれぞれ加え, 室温で2時間インキュベートした後, A₁, B, O型の各2%血球浮遊液を加えて凝集の有無を判定した。凝集抑制が観察された最大希釈倍数を抑制価とした。

4) 血清中のA型転位酵素の検査³⁾

血清中のA型転位酵素(α -N-acetylgalactosaminyltransferase)は, 大阪府赤十字血液センターへ測定を依頼した。方法はO型血球の抗Aによる凝集を指標とするもので³⁾, まずUDP-N-acetylgalactosamine (UDP-Gal NAc) 30 μ Mに0.1M MnCl₂, 0.1M Cacodilate 緩衝液(pH6.5)と被検血清を加え, さらに50%O型血球浮遊液を加えて振盪しながら, 37℃, 2時間インキュベートする。インキュベーション終了後, 生食で洗浄し2%血球浮遊液に調整, これに抗A, 抗Bを加えて凝集の有無を判定した。抗Aで凝集し, 抗Bで凝集しなければ, O型血球はA型に転換したことになり, 被検血清中にA型転位酵素の存在が証明されたことになる。

成 績

1) 血球

発端者および第一子の血球は, 表1に示されるように動物由来抗A血清(対照としたA₁血球に対する凝集素価256倍)と弱く反応したが, ヒト由来抗A, 抗B血清および各種抗A₁にはまったく反応しなかった。しかし, レクチン由来抗Hに対しては対照としたO型血球と同程度(被凝集素価32倍)の強い凝集を示した。市販のヒト由来抗AB血清には微弱陽性を示した。また, 無作為に選んだ正常O型血清(30例)に対しては, 両者の血球とも約半数の血清に凝集を示した。市販のヒト由来抗A, 抗B血清を用いて, Landsteiner and Miller 法²⁾⁴⁾で発端者と第一子の血球による抗体の吸着解離試験を行ったところ, 両血球から抗Aが解離され, この抗AはA型分泌唾液で抑制された。

血球の直接クームス試験は両者とも陰性で, 連

表1. 発端者およびその第一子の血球と抗血清の反応(室温)

抗 血 清	発端者	第一子	対照血球			
	(Ⅲ-5)	(Ⅳ-7)	A ₁	B	O	A ₁ B
抗A						
動物由来(T.S.S)	±	±	≡	—	—	≡
ヒト由来(Ortho)	—	—	≡	—	—	≡
ヒト由来(Dade)	—	—	≡	—	—	≡
抗B						
動物由来(T.S.S)	—	—	—	≡	—	≡
ヒト由来(Ortho)	—	—	—	≡	—	≡
ヒト由来(Dade)	—	—	—	≡	—	≡
抗A ₁ B						
ヒト由来(Ortho)	±	±	≡	≡	—	≡
無作為O型(30例)	±15/30	±16/30	≡	≡	—	≡
37℃	11/30	13/30				
抗A ₁						
Dolichos lectin	—	—	≡	—	—	≡
ヒト由来(Ortho)	—	—	≡	—	—	≡
抗H						
Ulex lectin	≡	≡	+	≡	≡	+
Ⅲ-5	—	—	—	≡	—	≡
Ⅳ-7	—	—	—	≡	—	≡

銭形式やpolyagglutinabilityも認められなかった。ABO式血液型以外の血液型は, 発端者はccDEe, NNss, Le(a-b-), kk, P₁, Jk(a+b-), Fy(a+b-), Lu(a-b+), Di(a-b+), Xg(a-), 第一子はCcDee, MNss, Le(a-b-), kk, P₁, Jk(a+b+), Fy(a+b-), Lu(a-b+), Di(a-b+), Xg(a-)であった。

2) 血清

発端者, 第一子ともに血清中に抗B抗体を有しており, その凝集素価はいずれも室温で16倍であった。抗A, 抗A₁および不規則性抗体は検出されなかった。

3) 唾液

発端者の唾液は, 表2に示されるように抗Aを

表2 発端者唾液による抗A, 抗B及び抗Hの抑制試験

希釈系列 1:	原液	2	4	8	16	32	食塩水 対 照
抗血清							
ヒト由来抗A (力価8倍)	—	—	—	+	≡	≡	≡
ヒト由来抗B (力価8倍)	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡
抗H (力価8倍)	—	—	—	—	—	+	+

弱く、抗 H を強く抑制する分泌型であったが、第一子の唾液中には A, B 両物質とも検出されず非分泌型と判定された。

4) A 型転位酵素

大阪府赤十字血液センターに依頼して、血清中の A 型転位酵素を血球凝集法³⁾により測定してもらった結果、発端者、第一子ともに A 型転位酵素の存在が証明された。A₁型正常者を対照とすると、A₁型血清添加による O 型血球の被凝集価は 16~32 倍であったのに対して、発端者および第一子とも 2 倍と低値を示した。

考 察

Race and Sanger⁵⁾は variant の成因について、1) ABO 座の稀れな対立遺伝子によるもの、2) 正常な ABO 遺伝子に与える他の遺伝子の影響によるもの、3) 正常な ABO 遺伝子に与える環境要因によるもの、の 3 つを挙げている。大久保ら¹⁾によると、日本人では Bm, Ax, Bx 型は 1) に、Am や Para-Bombay 型は 2) に、そして白血病における血液型の変化や癌患者にみられる acquired B は 3) に相当すると考えられている。

今回得られた成績より、発端者および第一子の ABO 表現型は Race and Sanger⁵⁾の分類に従うと Am 型と考えられる。さらに家系調査の結果、Am 型の発端者 (III-5) と O 型の配偶者 (III-6) との間に Am 型の第一子 (IV-7) と正常な O 型の第二子 (IV-8) が出生しており、また発端者の両親、発端者ともに近親婚ではないことから、今回みられた Am 型は正常な ABO 遺伝子に与える他の遺伝子 (例えば変更遺伝子: modifying gene) の影響によるものとは考え難い。

日本人における Bm 型は、一部には modifying gene によると推定される報告もあるが⁶⁾⁷⁾、その大部分が対立遺伝子によるものと考えられている¹⁾⁸⁾。これに対して、Am 型は日本人では非常に少なく、本邦でも山口ら⁹⁾、北浜ら¹⁰⁾、Nakajima¹¹⁾によって報告されているが、これらはいずれも発端者のみが Am 型で、家系内に Am 型は見い出されていない。この Am 型の発現を山口ら⁹⁾は Weiner ら¹²⁾の提唱した modifying gene "y" によって説明している。

一方、対立遺伝子による Am 型は 1975 年 Cartron ら¹³⁾によって 7 家系が、また本邦でも 1979 年大久保ら¹⁴⁾によって 1 家系が報告されている。注目されるのは、Cartron ら¹³⁾が報告した対立遺伝子による Am 型 15 例の血清中には、 α -N-acetyl-galactosaminyltransferase 活性が A₁ あるいは A₂ 型の酵素活性の 30~50% であったのに対して、modifying gene による Am 型の場合は血清中にこの酵素活性が検出されなかったことである。したがって、A 型転位酵素の検索は modifying gene による Am 型と対立遺伝子による Am 型を鑑別するのに有用と考えられる。大久保ら¹⁴⁾の報告例でも A 型転位酵素活性が証明されており、今回われわれが経験した 2 例も血清中に同酵素活性が認められ、対立遺伝子による Am 型が強く示唆される。

関野ら¹⁵⁾は、富山県において A 型亜型が非常に高率にみられることを報告し、その理由として屏息居住による稀れな対立遺伝子の地域集積を想定している。見いだされた A 型亜型 47 例中 3 例が Am 型とされているが、その詳細は明らかではない。今回、われわれが経験した対立遺伝子による Am 型の 1 家系も富山県出身であり興味深い。

む す び

発端者とその第一子の親子 2 世代に Am 型が発現している 1 家系を経験した。これらの Am 型は、血清中に A 型転位酵素活性が認められたこと、発端者の両親および発端者は近親婚ではないことより、ABO 座の稀れな対立遺伝子によるものと考えられた。

謝辞 A 型転位酵素の検索および御指導、御教示を戴いた大阪府赤十字血液センターの富田忠夫先生、大久保康人先生に深謝いたします。

本論文の要旨は第 30 回日本輸血学会総会において報告した。

文 献

- 1) 大久保康人, 富田忠夫, 山野 孟, 湯川美鳥, 西房子: 大阪府赤十字センターの資料にもとづく血液型の分布—特に ABO variant とその頻度—, 衛生検査, 23: 15—17, 1974.
- 2) Mollison, P.L.: Blood Transfusion in Clinical Medicine (6th ed), Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1979.

- 3) 大久保康人：ABO式血液型の亜型の検査, *Immunohaematology*, 3: 195—198, 1981.
- 4) A.A.B.B.: Technical Manual, J.B. Lippincott Co., Philadelphia, 1981, p. 121.
- 5) Race, R.R. and Sanger, R.: *Blood Groups in Man* (6th ed), Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1975, p. 15.
- 6) Kitahama, M., Yamaguchi, H., Okubo Y. and Hazama, F.: An apparently new Bh-like human blood type, *Vox Sang.*, 12: 354—360, 1967.
- 7) 小暮正久：Modifying geneの作用によると考えられるBm型の1家系について, *日本輸血学会誌*, 17: 82—87, 1970.
- 8) 山口英夫：輸血管理, 永井書店, 東京, 1978, p. 15.
- 9) 山口英夫, 大久保康人, 畚 文雄, 尾山静夫：Modifying gene yによると考えられるAm型の1家系について, *日本輸血学会抄録*, 15: 143—144, 1967.
- 10) 北浜睦夫, 池本卯典, 向山明孝, 岩下健三, 相河和夫, 宇田川武男：AmBm型の1家系について, *日本輸血学会抄録*, 20: 30—31, 1974.
- 11) Nakajima, H., Hasekura, H., Amano, A., Akabane, J., Ishimori, T. and Nakajima, S.: A case of “weak A” and five cases of “weak B” blood group antigens found among the Japanese. *Jpn. J. Legal Med.*, 19: 408—415, 1965.
- 12) Weiner, W., Lewis, H.B.M., Moores, P., Sanger, R. and Race, R.R.: A gene, Y, modifying the blood group antigen A. *Vox Sang.*, 2: 25—37, 1957.
- 13) Cartron, J.P., Gerbal, A., Badet, J., Ropars, C. and Salmon, C.: Assay of α -N-acetyl-galactosaminyltransferases in human sera. *Vox Sang.*, 28: 347—365, 1975.
- 14) 大久保康人, 瀬尾たい子, 山口英夫, 山田紀子, 浮田昌彦：まれな対立遺伝子によるAm型の1家系, *日本輸血学会抄録*, 27: 84—85, 1979.
- 15) 関野みち子, 清水博子, 沖 学, 菅野利克：富山県におけるA型亜型の地域集積について, *日本輸血学会抄録*, 28: 78—80, 1982.