The Role of ABO Histo-Blood Group Antigens in Viral Infections

ウィルス感染における ABO 組織 - 血液型抗原の役割

Gustafsson, Kenth^{1*}; Durrbach, Antoine^{1,2}; Seymour, Robert M.^{3,4}; and Pomiankowski, Andrew^{4,5,6}

*To whom correspondence should be addressed

¹Institute of Child Health, University College London, 30 Guilford Street, London WC1N 1EH, United Kingdom

FAX:44 -(0)20 7905 2810, E-mail:K.Gustafsson@ich.ucl.ac.uk

²Hopital Bicetre, Le Kremlin Bicetre, France, ³Department of Mathematics, University College London, Gower Street,

London WC1E 6BT, United Kingdom, ⁴CoMPLEX, Wolfson House, 4 Stephenson Way, London NW1 2HE, United Kingdom

⁵The Galton Laboratory, Department of Biology, University College London, 4 Stephenson Way, London NW1 2HE, United Kingdom

⁶Collegium Budapest, Institute of Advanced Studies, Szentharomsag utca 2, H-1014 Budapest, Hungary

Key Words: ABO, histo-blood group antigens, virus, natural antibodies, evolution

Abstract

Glycans have the potential to carry more variation than either proteins or nucleic acids. Terminal glycan variation exists both between as well as within species as distant as bacteria and humans. The reasons for this extensive variation are still elusive. This includes the most well known example of polymorphic terminal glycosylation, the ABO histo-blood group family of antigens. A number of associations with infectious diseases have been described, which have become focused on differential adherence by different pathogens to ABO antigens at mucosal surfaces. Histo-blood group antigens can, however, also be carried by virus, as determined by the host cell. When the virus enters a new host, it is likely that it encounters natural antibodies with specificity for the histo-blood group antigens that it carries. We believe that this leads, not only to increased direct neutralisation of the virus, but also to an increased specific immune response to the virus. When taking both of these interactions with pathogens into account in a modelling study, we have shown that the two selective forces together can explain the ABO type frequencies typically seen in human populations and could thus explain how and why these types of terminal glycan polymorphisms have evolved.

要 約

タンパク質や核酸と比べて、糖鎖は潜在的により大きな多様性を持つことができる。末端糖鎖の多様性は、バクテリアとヒトのように離れた種間にも、また同一種の中でも存在する。このような広い多様性が存在する理由については依然として不明である。この中には、多型性を示す糖鎖末端のグリコシレーションのうち最も良く知られた例である ABO 式組織 - 血液型抗原がある。粘膜表面の ABO 抗原に対して各々の病原体が異なった結合性を示すことに着目して、感染症と血液型抗原との関係が多数報告されている。しかし、宿主の細胞と同様の組織 - 血液型抗原は、宿主によって決定される抗原としてウィルス上にも存在することがある。新たな宿主に侵入すると、ウィルスは自身の持つ組織 - 血液型抗原に特異的な自然抗体と遭遇するようである。これによってウィルスの直接的な中和が増強されるのみならず、ウィルスに対する特異的な免疫応答も増強されるものと我々は考えている。モデル化研究の際にこのような病原体との相互作用を考慮すると、ヒトの集団で特徴的に見られる ABO 血液型の頻度を 2 種類の選択圧によって説明することができ、さらに末端糖鎖の多型が進化してきた様式と原因を説明できる。

A. Introduction

Genetic polymorphisms can arise as a natural outcome of how a population responds to the various challenges presented by Nature. Such polymorphisms may be present as isolated genetic differences at low gene frequencies or in a more systematic way at high frequencies (1). In human populations, it has long been recognised that strong selective forces arising from the need to defend against pathogen invasion – or immune system related functions – might explain many high frequency genetic polymorphisms (2,3).

A. 序 論

遺伝的多型は、自然界から受ける様々な試練に対して集団がどのように応答したか、ということに関する自然な帰結として発生する。このような多型は、一つ一つの遺伝子の違いとしては低頻度ではあるが、より全体的にみると高い頻度で出現する (1)。ヒトの集団においては、病原体の侵入に対する防御における必要性—もしくは免疫系に関連した機能—によって生じる強力な選択圧が、高頻度に見られる多くの遺伝的多型を説明できるのではないかと長い間考えられてきた (2,3)。古典的な例としては、T 細胞にペプチド抗原を提示す

A classic example comes from the major histocompatibility complex (MHC) genes, which encode molecules that present peptide antigens to T-cells (4). Another prominent human polymorphism is the 'ABO blood group antigens' which was discovered more than 100 years ago by Landsteiner. This consists of polymorphism in the carbohydrate termini found on glycoproteins as well as glycolipids. The ABO polymorphism is part of a family of related terminal glycan polymorphisms which are now more commonly referred to as 'histo-blood group antigens' (including Lewis-antigens and Gal α 1-3Gal-antigens). This change in emphasis in part reflects the finding that the polymorphisms are more conserved on epithelial surfaces than red blood cells (5).

To date, a functional explanation for the ABO and other related histo-blood group polymorphisms has not been defined (6). Many farcical associations with certain histo-blood group types have been described over the years, including hang-over severity, frequency of defecation, sadism, and flat feet (7), and more recently a rather dubious case has been made for different dietary requirements being linked to different histo-blood group types (8). Most recent serious suggestions and association studies have centred on an immunological explanation involving interactions with pathogens and possibly a role in the development and spread of cancers (9–11). To explore and understand fully the rationale of these associations it is going to be necessary to apply a multidisciplinary approach spanning the fields of glycobiology, epidemiology/infectious diseases, microbiology, and immunology. This review will attempt to summarise some of the background and examples of viral pathogen associations with histo-blood group antigens, with a particular emphasis on the potential role of histo-blood group antigens as targets for natural antibodies expressed on viral particles. In addition, it will describe a unifying model which suggests that two selective forces acting on histo-blood group antigens, involving host interactions with bacteria and virus, can explain the major features of the ABO polymorphism in humans.

B. ABO Synthesis, Natural Antibodies and Distribution

The detailed structures and biosynthesis of the histo-blood group antigens have been extensively reviewed elsewhere (11,12) and will not be described in detail here. Briefly the first step in the synthesis of ABO termini is the addition of a fucose in α 1-2 linkage to a precursor attached to a protein or a lipid, resulting in the H antigen (Fig. 1). Five different types of such precursor structures are known (11). This fucose addition is catalyzed by one of two α 1-2fucosyltransferases (α 1-2FT), encoded by the *FUT1* and *FUT2* genes (13). The *FUT1* gene directs expression of the H antigen on erythrocytes, endothelia and some epithelia, whereas the *FUT2* gene controls expression in mucosal

る分子をコードしている主要組織適応抗原 (MHC) 遺伝子がある (4)。ヒトで顕著に見られる多型のもう一つの例は Landsteiner によって 100 年以上前に発見された 'ABO 血液型抗原' である。この抗原は、糖タンパク質と糖脂質の末端糖における多型を構成する。ABO 多型は、現在では '組織 - 血液型抗原' (ルイス抗原および Gal α 1-3Gal 抗原を含む) として一般に知られている互いに関連性のある糖鎖末端多型のファミリーの一部である。このように部分的に名称が変更されたのは、この多型が赤血球以外にも上皮表面で保存されていることが発見されたことの反映である (5)。

現在まで、ABO およびその他の組織 - 血液型多型に関して機能的な説明はなされていない (6)。何年にもわたり、特定の組織 - 血液型のタイプに関する馬鹿げた関連性が記載されてきた。その中には二日酔いの程度、排便の頻度、サディズム、扁平足 (7)、そして最近では組織 - 血液型別ダイエット法というようなものまでである (8)。最近の真面目な研究や学説では、病原体との相互作用や発生やがんの進行と関連する可能性についての免疫学的な解釈が注目を集めている (9–11)。これらの関連性の論理的根拠をよく理解し追究するためには、糖鎖生物学、疫学/感染症、微生物学、および免疫学にわたる多方面からの集学的なアプローチを用いることが必要である。この総説ではウイルス性病原体と組織 - 血液型抗原の相互作用に関してその背景と例をまとめ、とくにウイルス粒子上の自然抗体標的としての組織 - 血液型抗原の潜在的な役割に重点をおいて説明する。さらに、宿主と微生物やウイルスの相互作用に関係し、組織 - 血液型抗原に働く 2 種類の選択圧が、ヒトの ABO 多型の主要な特徴を説明できることを示唆する統一的なモデルについて述べる。

B. ABO 抗原の合成、自然抗体と分布

組織 - 血液型抗原の詳細な構造と生合成については他で頻繁に論じられている (11,12) ので本稿では触れないが、簡単に述べると、ABO 末端の合成の第一段階ではタンパク質あるいは脂質に結合した前駆体に α 1-2 結合のフコースが付加され、H 抗原が生成する (図 1)。このような前駆体の構造として 5 種類の異なる型が知られている (11)。このフコースの付加は、*FUT1* または *FUT2* 遺伝子によってコードされる 2 種類の α 1-2 フコシルトランスフェラーゼ (α 1-2FT) のうちの 1 つで触媒される (13)。*FUT1* 遺伝子は赤血球、内皮、および上皮の一部における H 抗原の発現を決定し、一方 *FUT2* 遺伝子は粘膜上

Fig. 1. Synthesis and structure of ABO-like histo-blood group antigens. A common precursor structure can in the next step of glycan synthesis result in either the H-antigen (or O-antigen) or the non-human Galα1-3Gal antigen by the action of α1-2fucosyltransferase or α1-3galactosyltransferase, respectively. If the individual expresses either A-transferase or B-transferase, this terminal glycan can then have either a GalNAc or Gal residue added to form the A- and B-antigens, respectively.

epithelia and secretions. The H antigen is the only ABO structure present in O type individuals. In A and B individuals, the H antigen serves as a precursor structure for the subsequent addition of an N-acetylgalactosamine (GalNAc) or a galactose (Gal) residue, respectively, in a α1-3 linkage. The two glycosyltransferases catalyzing this addition are encoded for by different allelic variants of the ABO locus gene (14). It is thus the genetic variation at this locus that makes up the polymorphic nature of the ABO histo-blood group antigens. The different possible basic genotypes at this locus are consequently either the homozygous combinations AA, BB, or OO; or the heterozygous combinations AO, BO, or AB.

For reasons that are not clear, the absence of expression of either the A or B antigen in humans results in prolific production of so called natural antibodies (NAb¹) early after birth, with specificity for the lacking antigen (5). As a result, A individuals produce NAb against B, B individuals against A, and O individuals against both A and B, whereas AB heterozygotes do not produce NAb to either type. It was believed that the most likely reason for the production of NAb against these structures is their expression on bacteria that colonize the gut early after birth. But this is not the whole story as animals born during sterile conditions nevertheless develop NAb of this kind, although at lower titres (15).

The distribution of the different ABO types in human populations follows some simple patterns. The O phenotype is not found in any major population at a frequency of less than 30% and in some populations considerably higher (16). This is notable since this recessive phenotype requires an OO

皮と分泌物における発現を制御する。H 抗原は O 型のヒトに存在する唯一の ABO 構造である。A 型と B 型のヒトでは、H 抗原は次に N-アセチルガラクトサミン (GalNAc) あるいはガラクトース (Gal) がそれぞれ α1-3 結合で付加される際の前駆体構造となる。この付加反応を触媒する二種類の糖転移酵素は、ABO 遺伝子座に存在する異なる対立遺伝子多型の遺伝子によってコードされている (14)。これによって、この遺伝子座での遺伝的な多様性が ABO 組織 - 血液型抗原の多型の性質を形成している。したがって、この遺伝子座において取りうる基本的な遺伝子型は、ホモ接合型の組み合わせでは AA、BB、または OO であり、あるいはヘテロ接合型の組み合わせでは AO、BO、または AB である。

理由は明確ではないが、A または B 抗原のどちらかが存在しないヒトでは、欠失している方の抗原に対して特異的な、いわゆる自然抗体が生後早いうちから大量に産生される (5)。すなわち、A 型の個体は B に対する自然抗体を産生し、B 型の個体は A に対して、また O 型の個体は A と B 両方に対して自然抗体を産生するが、AB ヘテロ接合体ではいずれの型に対する自然抗体も産生しない。これらの構造に対する自然抗体が産生される最もありうる理由は、生後早い時期に腸管にコロニーを形成する微生物上にこれらの構造が発現していることによるものだと信じられていた。しかし、無菌的な環境で生まれた動物も低濃度ながらこのような自然抗体を産生するため、これで全てが説明されるわけではない (15)。

ヒト集団における異なる ABO 血液型の分布はある単純なパターンに従う。O 表現型はどの主要な集団でも 30% 以下にはならず、特定の集団では非常に高い頻度で認められる (16)。

¹ NAb denotes natural antibodies throughout the text and figures.

genotype, making the O allele by far the most common in all human populations. In contrast, the A and B phenotypes are typically present at lower frequencies than O, though in some populations they can be slightly more common. The AB phenotype is consistently found at very low frequencies, usually only 3-6%. We will now consider what possible selective forces could have influenced these frequencies and why.

C. Differential Susceptibility of Different Histo-Blood Group Type Carriers to Bacterial Diseases

It is well known that epithelial surfaces in direct contact with the outside world (e.g. airways, lung, intestine, and uro-genital tracts), as well as mucins associated with such areas, interact heavily with bacterial pathogens trying to adhere to and/or gain access to the host. So it is not surprising to find several examples of association of bacterial disease severity and host ABO phenotype. Among these, the bacterial diseases with the greatest potential harm include *Vibrio cholerae* (17,18), *Escherichia coli* O157 (19), *Campylobacter jejuni* (20), and *Shigella* species (21).

One of the most well known examples is *Helicobacter pylori*, that more readily infects certain Lewis and ABO phenotypes (22). This bacterium was recently described as having evolved into different strains that have drastically different abilities to adhere to different ABO antigens. Interestingly, the prevalence of these strains in different populations significantly follows the frequencies of the different ABO types in the populations (23). It should be noted, however, that various strains of this bacterium also use certain sialoglycoconjugates, not directly related to Lewis or ABO antigens, as receptor structures when binding to host cells (24-26).

It has also been shown that some bacteria express carbohydrate antigens with structures similar enough to ABO antigens to attract binding of NAb with ABO specificity (27,28). This has not so far been shown to affect disease susceptibility, but this is nevertheless a distinct possibility.

D. Differential Susceptibility of Different Histo-Blood Group Type Carriers to Viral Diseases

Viruses also adhere and gain access to hosts via the epithelial surfaces. So likewise we expect that viral disease severity may well be associated with ABO phenotype. Several epidemiological studies have indicated that influenza case frequencies, as well as the time to development of a specific immune response, is associated with ABO phenotype. In two large studies of influenza outbreaks in Finland and Russia, it was noted that AB individuals appeared to be more susceptible than O individuals (29,30). It has also been claimed that certain ABO phenotypes are associated with the frequency

劣性の表現系である O 型は OO 遺伝子型でなければならない、O の対立遺伝子が全てのヒト集団で圧倒的に最も一般的な対立遺伝子となるため、これが顕著に表れる。一方、A と B の表現型は一般的に O と比較すると低頻度で存在するが、これらの表現形がわずかながらより一般的な集団もある。AB 表現型の頻度は常に非常に低く、通常 3-6% のみである。それでは、どのような選択圧がどのような理由でこれらの頻度に影響するかを考えてみよう。

C. 組織 - 血液型のタイプの違うキャリアは微生物感染症に対して異なる感受性を示す

外界と直接接している上皮表面(気道、肺、腸、および泌尿生殖器管)は、ムチンがその表面に存在し、接着しようとしている、あるいは宿主に入ろうとしている微生物病原体と強く相互作用することがよく知られている。従って宿主の ABO 表現型と微生物感染症との関連性の例が多数見出されていることは驚くべきことではない。これらのうち潜在的に最も危険な感染症としては、コレラ菌 *Vibrio cholerae* (17,18)、大腸菌 *Escherichia coli* O157(19)、カンピロバクター *Campylobacter jejuni* (20)、および赤痢菌 *Shigella* がある (20)。

このような例の中で最もよく知られたもののひとつには *Helicobacter pylori* があり、特定のルイス型および ABO 表現型に対してより感染しやすい (22)。最近、この微生物が ABO 抗原に対して全く異なる結合性を示すような複数の系統に進化していることが示された。興味深いことに、異なる集団におけるこれらの系統の有病率は、その集団における各々の ABO 型の頻度によく一致する (23)。しかしながら、この微生物の様々な系統が宿主細胞に結合する際の受容体となる構造として、ルイス抗原や ABO 抗原とは直接的には関係のない特定のシアル酸糖鎖複合体も用いることに触れる必要がある (24-26)。

ABO に対する特異性をもつ自然抗体の結合を引き起こすような、ABO 抗原に類似した構造の糖鎖抗原を発現する微生物がいることも示されている (27,28)。現段階ではこのことが病気の感受性に影響することは示されていないが、その可能性はあるだろう。

D. 組織 - 血液型のタイプの違うキャリアはウィルス性疾患に対して異なる感受性を示す

ウィルスもまた上皮表面を経由して宿主に接着し侵入する。したがって、ウィルス疾患の重症度も ABO 表現型とよく関連する。複数の疫学的な研究により、インフルエンザの症例の頻度および特異的免疫応答の成立にかかる時間は ABO 表現型と関連することが示唆された。フィンランドとロシアにおけるインフルエンザの大発生に関する 2 つの大規模な調査では、AB 型のヒトは O 型のヒトよりも感受性が高いようだとされている (29,30)。また、特定の ABO 表現型が天然痘

and severity of smallpox infections (31). Recently, a very well documented example has been reported for one of the first cases of the severe acute respiratory syndrome (SARS) virus epidemic in South East Asia. As the outbreak had not yet been recognised, the 'index' patient was placed on an open ward for 8 days and treated by a number of staff without special protective arrangements (32). The incidences of disease among these staff were subsequently followed and matched with their ABO histo-blood group type. It was found that O staff, and to some extent B individuals, were significantly less likely to be affected by the SARS virus.

Recently it was shown that Noroviruses from the *Caliciviridae* family, causing relatively mild acute gastroenteritis, only recognize and bind to certain histo-blood group phenotypes in a strain-specific fashion (33–36). This means that more pathogenic viruses potentially have evolved similar strategies.

E. Expression of Histo-Blood Group Antigens on Virus as Determined by the Host Cell

Several studies have suggested that NAb in association with complement (C^2) provide a key role in preventing generalized viral dissemination to vital organs (37–41), by direct neutralisation (42,43), and by increased antigen presenting cell (APC) uptake of opsonised viral particles (44). However, the nature of the viral targets of NAb and some of the consequences of their recognition have only recently become clear (43–45)(Durrbach *et al.*, unpublished results)(Fig. 2A). In collaboration with Y. Takeuchi and colleagues we, as well as others, showed that retroviruses can serve as efficient targets for NAb and C' directed at the ABO histo-blood group-like $\text{Gal}\alpha 1\text{-3Gal}\beta 1,4\text{GlcNAc}$ (or simply

感染の頻度や重症度と関連性があることも言われている (31)。最近では、東南アジアにおける重症急性呼吸器症候群 (SARS) ウィルス蔓延の最初の症例の一つで、このことが良く示されたという報告がある。大流行がまだ認識されていなかったのので、'兆候' となった患者は一般の病棟に 8 日間いて、特別な防護装置を用いていない何人ものスタッフによって治療を受けた (32)。その後、これらのスタッフにおける病気の発生率は彼らの ABO 組織 - 血液型のタイプに従った。O 型のスタッフと B 型のスタッフの一部は、SARS ウィルスによる影響が明らかに少なかった。

比較的緩やかな急性胃腸炎を引き起こすことで知られる *Caliciviridae* 種のノロウィルスは、特定の組織 - 血液型の表現型だけを系統特異的に認識して結合することが最近示された (33–36)。このことは、より病原性の強いウィルスが同様の戦略を進化させた可能性を意味している。

E. 宿主細胞によって決定されるウィルス上の組織 - 血液型抗原の発現

いくつかの研究により、ウィルスを直接中和する (42,43)、または抗原提示細胞によるオプソニン化されたウィルス粒子の取り込みを増加する (44) ことにより、補体と結合する自然抗体が生体臓器へウィルスが全身性に播種するのを防ぐための '鍵' であることが示唆されている (37–41)。しかしながら、ウィルス上に存在する自然抗体の標的分子の性質と、これらの自然抗体によって認識されたことによって生じる結果の一部が最近ようやく解明されてきた (43–45)(Durrbach *et al.*, unpublished results)(図 2A)。Y. Takeuchi らと我々の共同研究および他のグループによる研究によって、ABO 組織 - 血液型に類似した $\text{Gal}\alpha 1\text{-3Gal}\beta 1,4\text{GlcNAc}$ (あるいは単純に $\text{Gal}\alpha 1\text{-3Gal}$)

Fig. 2. Effects of virus glycosylation in a new host. The terminal glycosylation type of the host cell will determine the glycosylation type of the virus produced from the cell. A. We have shown this by transfecting a producer cell with a specific glycosyltransferase, e.g. $\alpha 1\text{-3GT}$, or A/B-transferases. When the virus with e.g. A or B antigens encounter NAb and complement (C') directed against them in serum or mucosa from another host, they will as a result be specifically neutralised and lose their infectivity, whereas a control virus lacking the antigen will not attract NAb binding and will as a consequence more easily infect new host cells. B. Similarly produced virus with specific terminal glycosylation attracting binding of NAb and C' can also lead to increased viral antigen presentation to T-cells, leading to T-cell activation potentially promoting specific anti-viral responses.

² C' denotes complement components throughout the text and figures.

Gal α 1-3Gal) antigen (42,43). The retroviruses inherited their Gal α 1-3Gal-status of the cells that they were produced in, and as a consequence became efficiently neutralised by human serum containing specific NAb against this xenoantigen and C'. Following this initial work, we showed that measles can be similarly 'dressed up' in Gal α 1-3Gal antigen when passaged through a host cell transfected with Gal α 1-3Gal-forming α 1-3galactosyltransferase (α 1-3GT) and again is partly neutralised in the presence of even dilute human serum (45). Importantly, production of measles virus from cell lines transfected with ABO-transferases likewise led to these virus becoming sensitive to neutralisation by human pre-immune serum containing specific NAb and C' (45). In related collaborative work with Stuart Neil and colleagues, we also recently showed that HIV virus produced in specifically A/B-transferase-transfected cells led to their sensitisation to serum containing specific NAb and C' (46). Depending on the type of virus, there are two possible mechanisms by which the host cell determines virus glycosylation; Either the virus picks up host envelope glycoproteins and/or glycolipids during the budding process, or probably more commonly, the viral glycoproteins are ubiquitously glycosylated using the glycosyltransferase machinery that the host cell provides.

F. Immunological Consequences of Histo-Blood Group Recognition by Natural Antibodies and Complement

In other recent work, measles virus produced in cells transfected with α 1-3GT were shown to drastically enhance the ability of T-cells to proliferate (Durrbach *et al.*, unpublished results). The experimental system we use consists of myeloid dendritic cells (DC), autologous T-cells, serum containing specific NAb and C', and measles virus expressing the Gal α 1-3Gal antigen. The primary cells and serum were from human donors, which were immune to measles. Therefore, the response we studied was a recall response. The resulting T-cell proliferation represents a novel form of cross-presentation of virus antigens with assistance of NAb and C' (Fig. 2B). Since measles virus normally inhibits T-cell proliferation via DC due to its immunosuppressive abilities, the increased proliferation in our system effectively worked as a rescue mechanism for presentation of virus antigens to the T-cells. We are currently testing whether the same enhancement of antigen presentation is operating for similar ABO antigens. We are now also investigating whether different virus preparations (*e.g.* influenza virus) can enhance T-cell activation by recognition of histo-blood group antigens. Galili and co-workers have previously shown that Gal α 1-3Gal antigens synthesized on the envelopes of influenza stimulated antigen presentation by neutrophils to T-cells (44). We feel that this level of immune response, which potentially activates the adaptive immune system to a virus, in particular in a naïve

抗原に結合する自然抗体と補体に対して、レトロウイルスが効果的な標的となり得ることが示された (42,43)。レトロウイルスは、ウイルスを産生した細胞が持つ Gal α 1-3Gal の状態を受け継ぎ、その結果この異物抗原に特異的な自然抗体と補体を含むヒト血清によって効果的に中和される。この仕事に引き続いて同様に我々は、Gal α 1-3Gal を生成する α 1-3 ガラクトシルトランスフェラーゼ (α 1-3GT) を遺伝子導入した宿主細胞で麻疹ウイルスを継代すると、ウイルスが Gal α 1-3Gal 抗原で '着飾る' ことがあり、また希釈されたヒト血清によっても中和されることを示した (45)。同様に、ABO トランスフェラーゼを遺伝子導入した細胞株から産生された麻疹ウイルスが、特異的な自然抗体と補体を含む免疫前のヒト血清による中和に感受性を示すようになることは重要である (45)。これに関連して、我々は Stuart Neil らとの共同研究により、A/B トランスフェラーゼを遺伝子導入した細胞中で産生された HIV ウイルスが、特異的な自然抗体と補体を含む血清に感作されることも示した (46)。ウイルスの型によって、宿主細胞がウイルスのグリコシレーションを決定する 2 種類の機構が考えられる。すなわち、出芽の過程でウイルスが宿主の外殻糖タンパク質 / 糖脂質を獲得するか、あるいはより一般的に、ウイルスの糖タンパク質が宿主細胞によって提供される糖転移酵素の装置を用いて普遍的にグリコシレーションを受けるということである。

F. 自然抗体と補体による組織 - 血液型認識の免疫学的な帰結

その他の最近の研究で、 α 1-3GT を遺伝子導入した細胞で産生された麻疹ウイルスが T 細胞の増殖能を非常に強く増強することが示された (Durrbach *et al.*, unpublished results)。我々の用いた実験系はミエロイド系樹状細胞 (DC)、自己の T 細胞、特異的な自然抗体と補体を含む血清、および Gal α 1-3Gal 抗原を発現する麻疹ウイルスから構成され、初代培養の細胞と血清は麻疹に対して免疫されたヒトのドナー由来である。したがって、対象となる応答は二次免疫応答であり、ここで生じた T 細胞の増殖は自然抗体と補体によって補助されるウイルス抗原のクロスプレゼンテーションの新たな形を示している (図 2B)。通常麻疹ウイルスは免疫抑制能によって DC を介した T 細胞増殖を阻害するため、我々の系における増殖の増強は、ウイルス抗原を T 細胞に提示する救出機構として効果を発揮する。我々は現在これと同じ抗原提示の増強が同様な ABO 抗原でも機能するかどうかを確かめている。現在我々は、異なるウイルス検体 (例: インフルエンザウイルス) についても組織 - 血液型抗原の認識によって T 細胞の活性化を増幅できるかどうかを調べている。以前に Galili らは、インフルエンザの外殻上に生合成された Gal α 1-3Gal 抗原が、好中球による T 細胞への抗原提示を刺激することを示した (44)。特にウイルスに曝露されたことのないナイーブな個体においては、ウイルスに対する獲得免疫を潜在的に活性化させる程度の免疫応

individual not previously exposed to the virus, could be an equally or more important effect of this type of recognition than the initial increased neutralisation. This mechanism could potentially be of effective use in improved viral vaccine formulations.

G. A Unifying Model of the Selective Pressures Acting on ABO Histo-Blood Group Antigens in the Context of Bacterial and Viral Pathogens

As discussed in the introduction, if interactions with pathogens are responsible for the evolution of histo-blood group antigens it is likely that the full picture of such interactions is going to be a complicated one, requiring a multidisciplinary approach. In such situations, modelling studies are essential in order to break down the complexity and study the outcomes. For example, models which assume simple and arbitrary interactions between bacterial pathogens and ABO antigens show how difficult it is to achieve a polymorphic equilibrium (47).

We have made a first attempt to model the evolutionary outcome of the different possible interactions between pathogens and ABO antigens as described here (48). We thus assume two selective forces acting over a large number of generations: The first is generated by pathogens (*e.g.* bacteria) interacting with epithelial-mucosal surfaces (*e.g.* by adherence). Bacteria are expected to adapt to the common host histo-blood group phenotypes, as was recently shown to be the case (23), and thereby create frequency-dependent selection for the rarer host histo-blood group types. The second is generated by virus (and possibly other intra-cellular pathogens) that, as described above, acquire histo-blood group antigens from their previous host. The presence of the ABO antigens on the virus is assumed to attract binding of and neutralisation by NAb and complement in the next host. This would thus result in differential transmission of the virus between different host types.

When we run the model simulations assuming only selection pressure from 'pathogen adherence', whatever the initial frequencies of the ABO alleles, the A, B, and O alleles stabilize at very similar frequencies due to frequency-dependent selection for the rarer form. This model therefore does not correspond to the ABO frequencies that are seen in most human populations where O tends to dominate. When we run the alternative model on its own, *i.e.* viral transmission between different ABO types with the involvement of NAb binding to virus, the O type after some time takes over a large part of the population and outcompetes the other ABO types. When, however, we run the simulations with the 'pathogen adherence' selection pressure together with the viral transmission selection pressure, a polymorphism with all three ABO types stabilizes over time. The frequencies of the ABO

答が、初期の中和反応と同程度かそれよりもさらに重要であるようだ。この機構は改良型のウィルスワクチンの処方において有効利用できる可能性があるだろう。

G. 微生物およびウィルス性病原体との関連からみた ABO 組織 - 血液型抗原に作用する選択圧の統合的モデル

序論で議論したように、病原体との相互作用が組織 - 血液型抗原の進化の要因であるならば、このような相互作用の全体像は複雑なものとなり、学際的なアプローチが必要となるであろう。そのような状況で、複雑さを解消してその結果を研究するためには、モデル化研究が必須である。その一例として、モデルとして ABO 抗原と微生物病原体の単純かつ任意の相互作用を想定すると、このモデルは平衡多型に達することがいかに困難であるかを示す (47)。

我々は ABO 抗原と病原体の相互作用について、これまで述べてきた想定される各々の相互作用がもたらす進化的な帰結をモデル化することを初めて試みた (48)。そこで我々は何世代にも渡って作用する 2 つの選択圧を想定した。第一の選択圧は上皮 - 粘膜表面と相互作用 (例: 接着) する病原体 (例: 微生物) によって生じる。微生物はその微生物にとって一般的な宿主の組織 - 血液型表現型に適応していることが予想されるが、最近これが正しいことが示された (23)。したがって、微生物はよりまれな宿主の組織 - 血液型のタイプに対して頻度依存的な選択が生じる。第二の選択圧は、上述のようにウィルス (他の細胞内病原体も想定される) が以前の宿主から組織 - 血液型抗原を獲得することによって生じる。ウィルス上に ABO 抗原が存在すると、次の宿主内では自然抗体と補体による結合と中和を引き起こすものと思われる。このようにして、各々の宿主の型の間でのウィルス伝播に差が生じるであろう。

‘病原体の接着’ による選択圧のみを想定したモデルでシミュレーションを行うと、初期の ABO 対立遺伝子の頻度がどうであれ、より稀な型に対する頻度依存的な選択によって A、B、および O の対立遺伝子は非常によく似た頻度で固定する。したがって、このモデルは O 型が多数を占める傾向にあるほとんどのヒト集団で見られる ABO の頻度とは対応しない。もう一つのモデル、すなわち自然抗体とウィルスの結合が関わることでそれぞれの ABO タイプ間をウィルスが伝播するモデルをそのまま適用すると、しばらくすると O 型が集団の大部分を占め、他の ABO タイプに対して優位になる。しかし、‘病原体の接着’ による選択圧とウィルス伝播の選択圧の両方を取り入れてシミュレーションを行うと、しばらくすると全ての ABO タイプにわたる多型が固定する。ABO タイプの頻度

Fig. 3. Evolution of ABO antigens in a population. When both pathogen adhesion to ABO antigens in mucosal tissues and virus interacting with specific NAb against ABO antigens are modelled together, irrespective of the initial frequencies of the respective antigens in the population they will stabilise at frequencies which correspond well to the actual ABO type frequencies in human populations. Phenotype frequencies of O antigens are represented by a solid line, of A antigens by up-triangles, of B antigens by down-triangles, and of AB antigens by a dashed line. This figure is from (48).

types depends on the relative strength of the two selective forces and the resulting diversity of outcome corresponds to the range of frequencies seen in human populations (Fig. 3)(16).

H. Concluding Remarks

It has been suspected for a long time that host interactions with pathogens could explain why some polymorphic histo-blood group systems, *e.g.* ABO, have evolved. Despite many suggestive bacterial as well as viral disease prevalence associations in the literature over the years, it has been impossible to formulate a thesis explaining the interactions between ABO and infectious agents. More definitive data on pathogen adherence to certain ABO antigens from both the bacterial and viral fields have recently been presented showing such a mechanism in action (23,36). Although these two examples do not constitute particularly lethal forms of pathogens causing selection pressure *per se*, it shows the great potential for a similar action by more lethal forms of *e.g.* bacteria. We have shown the potential of an interaction between preformed NAb and ABO antigens on virus acquired from a previous host, as an alternative mechanism giving rise to selection pressures at the ABO transferase locus. We believe this could explain some of the viral disease (*e.g.* influenza and SARS) associations with ABO types reported in the literature. If these two types of selection pressures, pathogen adherence and virus – NAb interactions, are allowed to act together in a modelling simulation, they correctly predict frequencies of ABO types that correspond very well to what is found in most human populations. Finally, we believe that an increased understanding of these mechanisms, and in particular the virus – NAb interactions

は二種類の選択圧の相対的な強度に依存し、その効果の結果として生じる多様性はヒトの集団に認められる頻度の幅に対応している (図 3)(16)。

H. 結 語

宿主と病原体の相互作用によって、例えば ABO のような多型の組織 - 血液型のシステムがなぜ進化したかを説明できるということは、長い間疑問視されていた。何年もの間にわたり微生物やウイルス性疾患の有病率との関連性が文献で多く示唆されているにもかかわらず、ABO 抗原と感染の病因との相互作用を説明する理論を明確に示すことができなかった。病原体が特定の ABO 抗原に結合することが微生物とウイルスの両方の分野で最近より明確に示されたことで、このような機構が作用していることが示された (23,36)。これらの 2 つの例においては、それ自体が選択圧になるような特に致死的な病原体ではないが、より致死的な微生物のような場合でも同様の作用が生じる可能性を強く示している。ABO トランスフェラーゼの遺伝子座における選択圧を生じる新たな機構として、我々はウイルスが以前の宿主から獲得したウイルス上の ABO 抗原と自然抗体が相互作用する可能性を示した。我々は、このことが文献的に報告のあるいくつかのウイルス性疾患 (例：インフルエンザ) と ABO 型との関連性を説明できると考えている。もしこれらの 2 種類の選択圧、すなわち ‘病原体の接着’ とウイルス - 自然抗体の相互作用を同時にモデルシミュレーションに取り入れられるならば、ほとんどのヒトの集団で見出されるものと非常によく一致した ABO 型の頻度を予測することができる。そしてこの機構、特にウイルス - 自然抗体の相互作用とその免疫学的な帰結をよく理解することで、ワ

and their immunological consequences, could potentially lead to improved vaccine formulations.

The studies reported here were supported by a grant from the Wellcome Trust and as part of an interdisciplinary collaboration set-up through CoMPLEX (the Centre for Mathematics and Physics in the Life Sciences and EXperimental Biology) which is supported by grants from the EPSRC and MRC.

クチン処方を改良することができると考えている。

ここに示した研究は Wellcome Trust からの助成金によって遂行された。またこれらの研究は、EPSRC と MRC の助成金で援助される COMPLEX (the Center of Mathematics and Physics in the Life Sciences and EXperimental Biology) による学際的共同研究の一部として遂行された。

(東京大学大学院薬学系研究科 隈本 洋介 訳)

References

1. Vogel, F. and Motulsky, A. G. (1997) Human genetics: problems and approaches, 3 Ed., Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York
2. Haldane, J. B. S. (1949) Disease and evolution. Symposium sui fattori ecologici e genetici della speciazione negli animali. Supplemento a la Ricerca Scientifica Anno 19th
3. Pfennig, K. S. (2001) Proc. R. Soc. Lond B Biol. Sci. **268**, 755–760
4. Nikolich-Zugich, J., Fremont, D. H., Miley, M. J., and Messaoudi, I. (2004) Microbes. Infect. **6**, 501–512
5. Oriol, R., Candelier, J. J., Taniguchi, S., Balanzino, L., Peters, L., Niekrasz, M., Hammer, C., and Cooper, D. K. (1999) Xenotransplantation **6**, 79–89
6. Greenwell, P. (1997) Glycoconj. J. **14**, 159–173
7. Prokop, O., and Uhlenbruck, G. (1969) Human blood and serum groups, Maclaren, London
8. D Adamo, P. J. (1996) Eat Right 4 Your Type, G. P. Putnam s Sons, New York
9. Gagneux, P., and Varki, A. (1999) Glycobiology **9**, 747–755
10. Hakomori, S. (1999) Biochim. Biophys. Acta **1473**, 247–266
11. Marionneau, S., Cailleau-Thomas, A., Rocher, J., Mouillac-Vaidye, B., Ruvoen, N., Clement, M., and Le Pendu, J. (2001) Biochimie **83**, 565–573
12. Lowe, J. B., and Marth, J. D. (2003) Annu. Rev. Biochem. **72**, 643–691
13. Oriol, R., Candelier, J. J., and Mollicone, R. (2000) Vox Sang. **78** (Suppl 2), 105–108
14. Yamamoto, F., Clausen, H., White, T., Marken, J., and Hakomori, S.-I. (1990) Nature **345**, 229–233
15. Casali, P., and Schettino, E. W. (1996) Curr. Top. Microbiol. Immunol. **210**, 167–179
16. Mourant, A. E., Kopec, A. C., and Domaniewska-Sobczak, K. (1976) The distribution of the human blood groups and other polymorphisms, 1 Ed., Oxford University Press, London
17. Glass, R. I., Holmgren, J., Haley, C. E., Khan, M. R., Svennerholm, A. M., Stoll, B. J., Belayet Hossain, K. M., Black, R. E., Yunus, M., and Barua, D. (1985) Am. J. Epidemiol. **121**, 791–796
18. Swerdlow, D. L., Mintz, E. D., Rodriguez, M., Tejada, E., Ocampo, C., Espejo, L., Barrett, T. J., Petzelt, J., Bean, N. H., and Seminario, L. (1994) J. Infect. Dis. **170**, 468–472
19. Blackwell, C. C., Dundas, S., James, V. S., Mackenzie, D. A., Braun, J. M., Alkout, A. M., Todd, W. T., Elton, R. A., and Weir, D. M. (2002) J. Infect. Dis. **185**, 393–396
20. Ruiz-Palacios, G. M., Cervantes, L. E., Ramos, P., Chavez-Munguia, B., and Newburg, D. S. (2003) J. Biol. Chem. **278**, 14112–14120
21. Sinha, A. K., Bhattacharya, S. K., Sen, D., Dutta, P., Dutta, D., Bhattacharya, M. K., and Pal, S. C. (1991) J. Assoc. Physicians India **39**, 452–453
22. Rad, R., Gerhard, M., Lang, R., Schoniger, M., Rosch, T., Schepp, W., Becker, I., Wagner, H., and Prinz, C. (2002) J. Immunol. **168**, 3033–3041
23. Aspholm-Hurtig, M., Dailide, G., Lahmann, M., Kalia, A., Ilver, D., Roche, N., Vikstrom, S., Sjostrom, R., Linden, S., Backstrom, A., Lundberg, C., Arnqvist, A., Mahdavi, J., Nilsson, U. J., Velapatino, B., Gilman, R. H., Gerhard, M., Alarcon, T., Lopez-Brea, M., Nakazawa, T., Fox, J. G., Correa, P., Dominguez-Bello, M. G., Perez-Perez, G. I., Blaser, M. J., Normark, S., Carlstedt, I., Oscarson, S., Teneberg, S., Berg, D. E., and Boren, T. (2004) Science **305**, 519–522
24. Roche, N., Angstrom, J., Hurtig, M., Larsson, T., Boren, T., and Teneberg, S. (2004) Infect. Immun. **72**, 1519–1529
25. Bennett, H. J., and Roberts, I. S. (2005) FEMS Immunol. Med. Microbiol. **44**, 163–169
26. Walz, A., Odenbreit, S., Mahdavi, J., Boren, T., and Ruhl, S. (2005) Glycobiology **15**, 700–708
27. Andersson, M., Carlin, N., Leontein, K., Lindquist, U., and Slettengren, K. (1989) Carbohydr. Res. **185**, 211–223
28. Aspinall, G. O., and Monteiro, M. A. (1996) Biochemistry **35**, 2498–2504
29. Aho, K., Pyhala, R., and Visakorpi, R. (1980) Tissue Antigens **16**, 310–313
30. Naikhin, A. N., Katorgina, L. G., Tsaritsyna, I. M., Kim, T. N., Reznik, V. N., Trusov, N. V., and Denisov, G. M. (1989) Vopr. Virusol. **34**, 419–423
31. Vogel, F., and Chakravarti, M. R. (1966) Hum. Genet. **3**, 166–180
32. Cheng, Y., Cheng, G., Chui, C. H., Lau, F. Y., Chan, P. K., Ng, M. H., Sung, J. J., and Wong, R. S. (2005) JAMA **293**, 1450–1451
33. Harrington, P. R., Lindesmith, L., Yount, B., Moe, C. L., and Baric, R. S. (2002) J. Virol. **76**, 12335–12343
34. Hennessy, E. P., Green, A. D., Connor, M. P., Darby, R., and MacDonald, P. (2003) J. Infect. Dis. **188**, 176–177
35. Lindesmith, L., Moe, C., Marionneau, S., Ruvoen, N., Jiang, X., Lindblad, L., Stewart, P., LePendur, J., and Baric, R. (2003) Nat. Med. **9**, 548–553
36. Tan, M., and Jiang, X. (2005) Trends Microbiol. **13**, 285–293
37. Ochsenbein, A. F., Fehr, T., Lutz, C., Suter, M., Brombacher, F., Hengartner, H., and Zinkernagel, R. M. (1999) Science **286**, 2156–2159
38. Ochsenbein, A. F., Pinschewer, D. D., Odermatt, B., Carroll, M. C., Hengartner, H., and Zinkernagel, R. M. (1999) J. Exp. Med. **190**, 1165–1174
39. Ochsenbein, A. F., and Zinkernagel, R. M. (2000) Immunol. Today **21**(12), 624–630
40. Baumgarth, N., Herman, O. C., Jager, G. C., Brown, L., Herzenberg, L. A., and Herzenberg, L. A. (1999) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. **96**, 2250–2255

41. Baumgarth, N., Herman, O. C., Jager, G. C., Brown, L. E., Herzenberg, L. A., and Chen, J. (2000) *J. Exp. Med.* **192**, 271–280
42. Rother, R. P., Fodor, W. L., Springhorn, J. P., Birks, C. W., Setter, E., Sandrin, M. S., Squinto, S. P., and Rollins, S. A. (1995) *J. Exp. Med.* **182**, 1345–1355
43. Takeuchi, Y., Porter, C. D., Strahan, K. M., Preece, A. F., Gustafsson, K., Cosset, F.-L., Weiss, R. A., and Collins, M. K. L. (1996) *Nature* **379**, 85–88
44. Galili, U., Repik, P. M., Anaraki, A., Mozdzanowska, K., Washko, G., and Gerhard, W. (1996) *Vaccine* **14**, 321–328
45. Preece, A. F., Strahan, K. M., Devitt, J., Yamamoto, F., and Gustafsson, K. (2002) *Blood* **99**, 2477–2482
46. Neil, S. J., McKnight, A., Gustafsson, K., and Weiss, R. A. (2005) *Blood* **105**, 4693–4699
47. Fischer, C., Jock, B., and Vogel, F. (1998) *Hum. Genet.* **102**, 415–422
48. Seymour, R. M., Allan, M. J., Pomiankowski, A., and Gustafsson, K. (2004) *Proc. R. Soc. Lond B Biol. Sci.* **271** (1543), 1065–1072

Received on July 18, 2005, accepted on August 22, 2005

Profile of the Authors

Kenth Gustafsson is a Reader in Molecular Biology in the Molecular Immunology Unit at the Institute of Child Health, University College London. He obtained his PhD at the University of Uppsala in Sweden working on the characterization of human major histocompatibility (MHC) class II genes. This interest is still an active one now concentrating on studies of the involvement of these genes in autoimmunity. Another area of work focuses on the terminal glycosylation of viral envelope proteins as determined by the producer cell and the effect that this may have on an early immune response in the next host.

★★★★★★★★

Antoine Durrbach is professor of Nephrology and Transplantation at the University Paris South (Paris XI) and is in charge of a group of research at INSERM (U542). He specializes in renal transplantation and combined renal-liver or renal pancreas transplantation and participates in numerous clinical trials. He obtained his PhD in Molecular and Cell Biology at the Curie Institute. His current research interests cover immuno-regulation of T lymphocytes by HLA-G and targeted immunotherapy using modified monoclonal antibodies or gene therapy in renal cancer.

★★★★★★★★

Robert Seymour is professor of Applied Mathematics in the Department of Mathematics and joint PhD Programme Director of CoMPLEX (Centre for Mathematics and Physics in the Life Sciences and Experimental Biology) at UCL. He obtained his PhD at the University of Warwick, UK, specializing in pure mathematics. His current interests cover most aspects of the application of mathematics in the Life Sciences, from evolution to ecology, including gene networks, genomic imprinting, cytokine dynamics, bacterial-host interactions, epidemiological modelling, behavioural ecology and the ecology of coral reefs.

★★★★★★★★

Andrew Pomiankowski is Professor of Genetics in the Department of Biology and Deputy Director of CoMPLEX (Centre for Mathematics and Physics in the Life Sciences and Experimental Biology) at University College London. He obtained his D. Phil at the University of Sussex working on the handicap principle of sexual selection with the late Professor John Maynard Smith. He then had a series of Research Fellowships held at the University of Oxford and UCL. He has diverse interests in the biology of sexual reproduction including the evolution of female sexual preferences, condition-dependent expression of exaggerated sexual ornaments, intra-genomic conflicts, genomic imprinting, and the evolution of sex determination.