

## **教育講演 3**

**まれな血液型に関する最新の知見**



## [教育講演3]

### まれな血液型に関する最新の知見

伊藤正一

日本赤十字社東北ブロック血液センター

#### 【はじめに】

現在、国際輸血学会（ISBT）の赤血球血液型リストには36種類の血液型システムがあり、その中に326抗原が属している。抗原はヒト同種抗体で特定され、遺伝形質があり、抗原分子をコードする原因遺伝子及び抗原分子構造が解明されている血液型抗原だけがシステムとして認定される。326抗原のうち約半数の抗原は高頻度抗原である。各国集団内で高頻度抗原を欠いた個体は、「まれな血液型」と呼ばれ、各国で共通するものもあれば、全く異なる場合もある。我が国では30種類以上の「まれな血液型」が確認されている。また、原因遺伝子や分子構造の詳細が明らかとなっていないため、システムには含まれていないが、新たな血液型と考えられる抗原（高頻度抗原）も幾つか存在している。本邦においては、1991年に既知の特異性と合致しない高頻度抗原に対する抗体が検出され、当時、発端者に因み抗原をKANNO抗原、対応する抗体を抗KANNOと名付けた例がある。発端者は高頻度抗原であるKANNO抗原を欠いたまれな血液型と考えられた。その後、KANNO抗原は新たな血液型抗原として注目され、免疫沈降法やイムノプロッティング法による解析が検討されたが解明に至らなかった。2016年頃からKANNO抗原解析プロジェクトとして解析を進めた結果、2019年8月、日本人より発見されたKANNOは37種類目の新たな血液型システムとして国際輸血学会の血液型命名委員会で認定された。これは日本での研究で初めての認定になる。KANNO血液型の血清学的性状、臨床的意義及び原因遺伝子の解明について報告する。

#### 【血清学的性状】

東北地区の医療機関から依頼された依頼検査のうち、高頻度抗原に対する抗体が同定された456例の内訳を示す（図1）。抗Jr<sup>a</sup>が圧倒的に多く64%を占め、その次に抗JMH及び抗KANNOが同定されている。抗KANNOは比較的多く検出される抗体であり、妊婦からの検出率が高い。抗KANNOは、ficolやTrypsinなどの蛋白分解酵素で抗原が破壊されるため、処理赤血球では陰性となり、類似の反応性を示す抗JMHとの鑑別は、DTT/AET処理赤血球で区別する。抗KANNOの児への影響を調べるために、14例の抗KANNO妊婦症例を追跡調査した結果、妊娠後期に抗体価が低下する傾向が確認された。14例のうちの10例の臍帯血を調べた結果、母からの移行抗体は認められず、児赤血球の直接抗グロブリン試験も陰性

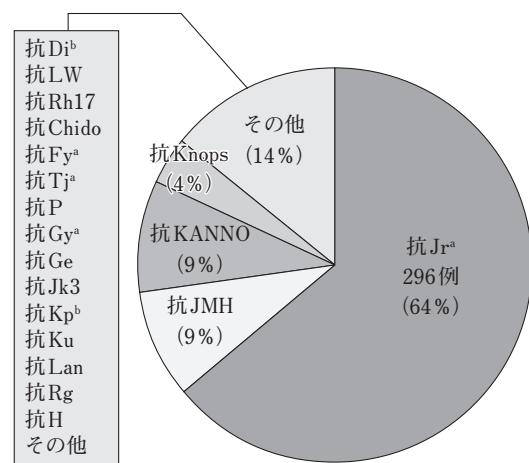


図1 高頻度抗原に対する抗体の内訳(N=456), 東北BBC内部データ

であった。また、単球貪食試験によって抗体の臨床的意義を調べたが、類似の反応を示す抗Jr<sup>a</sup>、抗JMH同様に貪食率が低値であり、抗KANNOの臨床的意義は低いことが示唆された(図2)。

**【原因遺伝子の特定】**抗KANNO保有の発端者4例とその血縁者18例及び抗KANNO保有の孤発例4例、抗体を保有していない10例の計36例を対象に解析を行った。なお、36例中血清学検査でKANNO陰性と判定したのは20例であった。ゲノムワイド関連解析(GWAS)及びエキソームシ

ークエンス解析の手法を用いて解析した結果、第20番染色体に存在するプリオン(PRNP)遺伝子領域中のrs1800014遺伝子が候補として浮かび上がった(図3)。この遺伝子は、655番目の塩基がグアニンからアデニンへ変異し、219番目のアミノ酸がグルタミン酸(E)からリジン(K)へ置き換わる遺伝子変異であった。調べたKANNO-型全員が、プリオントンタンパク質の219番のアミノ酸が、グルタミン酸(E)からリジン(K)に置き換わる遺伝子(c.655G>A)を、2本の染色体の両方(ホモ接

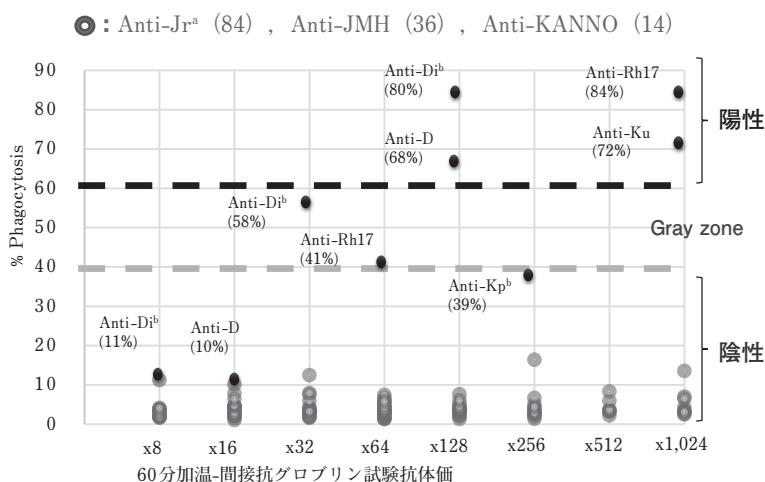


図2 FCMを用いた同種抗体の単球貪食試験、東北BBC内部データ

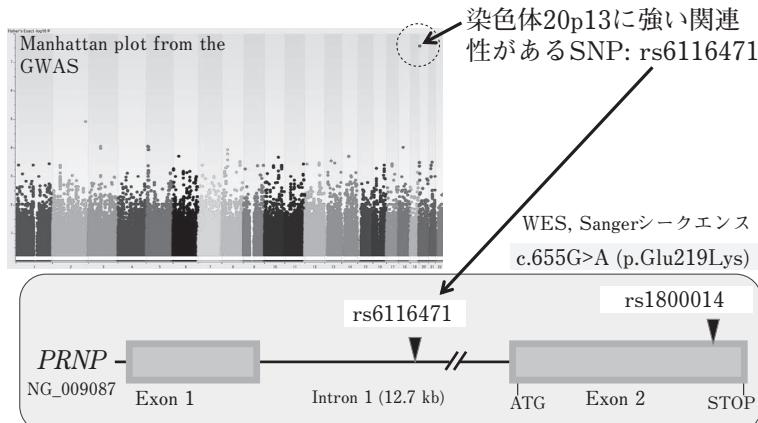


図3 KANNO抗原の原因遺伝子の特定

合)で保有し、血縁者のKANNO+型ではヘテロ接合であることが確認された(図4)。さらに培養細胞でそれぞれの遺伝子を導入し発現実験を行った結果、219番目のアミノ酸がリジン型のプリオントでは抗KANNOと反応しないことが確認された。このことから、KANNO抗原を担う分子が特定された。

### 【まとめ】

KANNO抗原を担う分子は、第20番染色体短腕(20p13)の*PRNP*遺伝子にコードされたプリオン蛋白上に存在することが解明された。KANNO抗原陰性者は、*PRNP*遺伝子に共通変異c.655G>A(p.Glu219Lys)を有していた。KANNO抗原陰性者は、家系調査結果から常染色体劣性遺伝形質と考えられた。

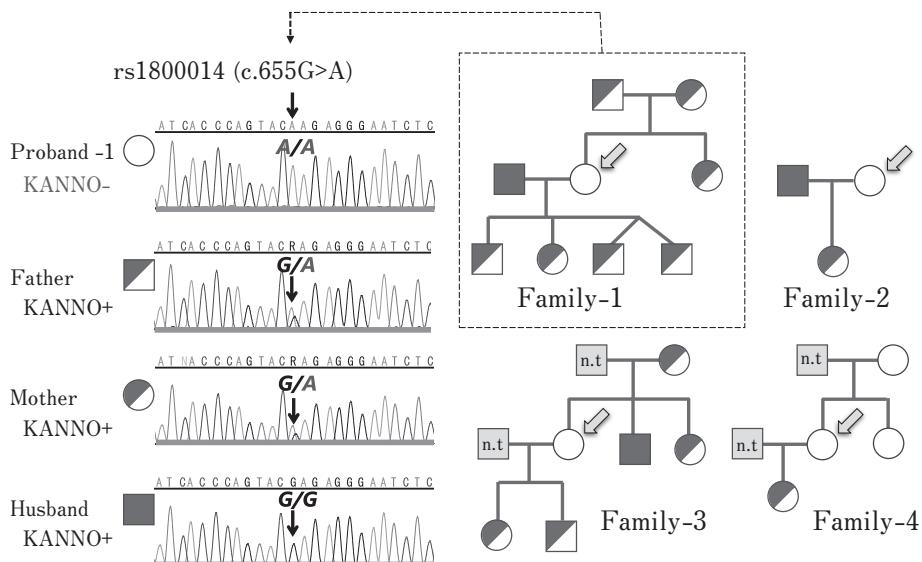


図4 KANNO一型血縁者の*PRNP*遺伝子解析