

ワークショップ2

日本人における各血液型遺伝子の背景

小笠原健一(日本赤十字社血液事業本部中央血液研究所)

【はじめに】

血液型を判定する上で、血清学的検査とDNAタイプニングは相互補完の関係にある。欧米では抗血清試薬のコストの問題などから、DNAタイプニングの比重が高まっている。一方、わが国ではDNAタイプニングの比重は欧米ほど高くはないが、亜型や変異型など、主に血清学的判定が困難な血液型の確認検査として行われている。

本演題では、血液製剤の出荷に関わる血液型と陰性血スクリーニングで保留例が多い血液型およびまれな血液型の遺伝子として、*ABO*, *RHD*, *RHCE*, *KID*, *JR* (*ABCG2*), *LAN* (*ABCB6*), *KEL*について概説する。

【*A₂*, *A₃*, *B₃*, *B_m*型から検出される*ABO*アリル】

*A₂*型は日本人にまれであるが、主に*ABO**A₂.02**と*ABO**A₂.03**の2つのアリルが検出される(図1)。この2つのアリルは*A₃B₃*型からも検出され、*B*遺伝子(*B*酵素)との競合により生じると考えられる。*A₃*アリルの多くは一塩基変異を有し、その箇所はエキソン、スプライシング部位、エンハンサー、プロモーターなど、多岐にわたる。*B₃*型か

らも同様に多種のアリルが検出される。一方、*B_m/A₁B_m*型からは、イントロン1のエンハンサーを欠失した*B^m5.8*が99.8%の頻度で認められる。現在、*B^m5.8*は日本人からのみ検出されている。

【*D*-, *DEL*, *weak D*型から検出される*RHD*アリル】

*RHD*01N.01*は、*RHD*遺伝子の全エキソンを欠損しており、人種に関わらず*D*-型の主要なアリルとして検出される。日本人をはじめとするアジア人種では、*D*-型の10%～33%が*DEL*型で、エキソン9の3'末端にc.1227G>Aサイレント変異をもつ*RHD*01EL.01*によって生じる。

一方、*weak D*型の日本人から46種類ものアリルが同定されているが(表1)，白人に多い*RHD*01W.01*, *RHD*01W.02*, *RHD*01W.03*は検出されなかった。したがって、日本人に適した網羅的なタイプニング法の開発が必要である。なお、日本人に最も多い*weak D*は、抗*D*と2+程度の直接凝集反応を示し(*weakened D expression*とも呼称される)，対応するアリルはc.960G>Aサイレント変異によりexon skippingを起こしやすい。

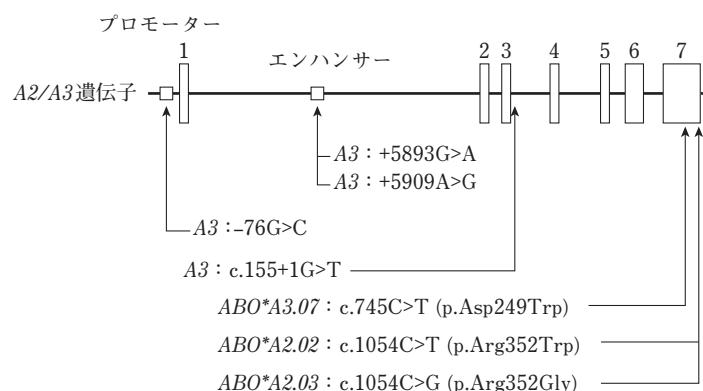
図1 日本人に認められる主な*A₂*, *A₃*遺伝子と変異の箇所

表1 日本人から検出されたweak Dアリル(n=226)

塩基変異	抗D(直接)	アリル名等	例数	%
c.960G>A	+	weakRHD(960G>A)	83	36.7
c.845G>A	0	RHD*15	36	15.9
c.1013T>C	0	RHD*01W.24	22	9.7
c.787G>A	+	RHD*01W.100	11	4.9
c.983T>A	+	RHD*01W.115	6	2.7
c.200C>G	0～+	RHD*01W.105	5	2.2
c.157G>T	+	RHD*01W.104	5	2.2
他39種	0～+		58	25.6

【CcEe抗原減弱例から検出されるRHCEアリル】

自動血液型判定装置PK7300と自家製モノクローナル抗体による陰性血スクリーニングでは、CcEe抗原の再検率が高い(約0.04%)。再検例からは、c.461G>C(p.Arg154Thr)変異をもつRHCE*03.05と、c.340C>T(p.Arg114Trp)変異をもつRHCE*02.01が高率に認められる。このほかにも既知のRHCE*01.28や新たな変異をもつアリルが検出される。

【Jk(a+*)型とJk(a-b-)型から検出されるJKアリル】

Kidd血液型は、Rhに次いで陰性血スクリーニングの再検率が高く(約0.03%)、とくにJk(a+*)型が多い。これまで6種類のJK*01(JK*A)アリルが検出されており、いずれも一塩基変異があり、c.352G>A(p.Ala118Thr)、c.356C>T(p.Ser119Phe)またはc.994G>A(p.Glu332Lys)を有する3つのアリルで70%以上を占める。

Jk(a-b-)型からは、c.191G>A(p.Arg64Gln)変異をもつJK*02N.09(31.0%)とc.342-1G>A(exon skipping)変異を持つJK*02N.01(28.6%)が高い頻度で認められる。他にもc.719G>A(p.Trp240Stop)をもつJK*Bアリル(9.5%)やc.757_759del(p.Ser253del)をもつJK*Aアリル(7.1%)などが検出される。

【Jr(a-)型から検出されるABCG2アリルとLan-型から検出されるABCB6アリル】

Jr(a-)型からは、c.376C>T(p.Gln126Stop)をも

つABCG2*01N.01が約80%の頻度で検出される。他にも15種類以上のアリルが検出されるが、c.1515del(p.Ala506fs)を共通に有するアリルが約6%検出される。

Lan-型の日本人からは、これまで11種類のABCB6アリルが報告されている。とくに、c.459delC(p.Leu154fs)を有するABCB6*01N.16が50.0%と高頻度で、次いでc.2256+1G>A(exon skipping)をもつABCB6*01N.17が14.3%，c.296_301insC(p.Ala101fs)を有するABCB6*01N.18が8.9%検出される。

【K_o型から検出されるKELアリル】

K_o型の日本人からは、これまで15種類のKELアリルが報告されている。頻度が高いアリルはc.299G>C(p.Cys100Ser)、c.2175delC(p.Ser726Profs)、c.715G>T(p.Glu239Stop)またはc.328delA(p.Arg110Glyfs)の一塩基変異を有し、これら4アリルが80%以上を占める。

【結語】

DNAタイピングは、血清学的検査よりも客観性が高い検査である。しかし、1つの血液型に対応するアリルは複数存在し、人種によりその種類や頻度も異なる。したがって、日本人に認められるアリルおよびその頻度に即したDNAタイピング法を構築する必要がある。