

## 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タイピ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タイピングの比重が高まっている。一方、わが国ではDNAタイピ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。

【*A*<sub>2</sub>, *A*<sub>3</sub>, *B*<sub>3</sub>, *B*<sub>m</sub>型から検出される*ABO*アリル】

*A*<sub>2</sub>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*A*<sub>3</sub>*B*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。*A*<sub>3</sub>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。*B*<sub>3</sub>型か

らも同様に多種のアリルが検出される。一方、*B*<sub>m</sub>/*A*<sub>1</sub>*B*<sub>m</sub>型からは、イントロン1のエンハンサーを欠失した*B*<sup>m</sup>5.8が99.8%の頻度で認められる。現在、*B*<sup>m</sup>5.8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ピ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。

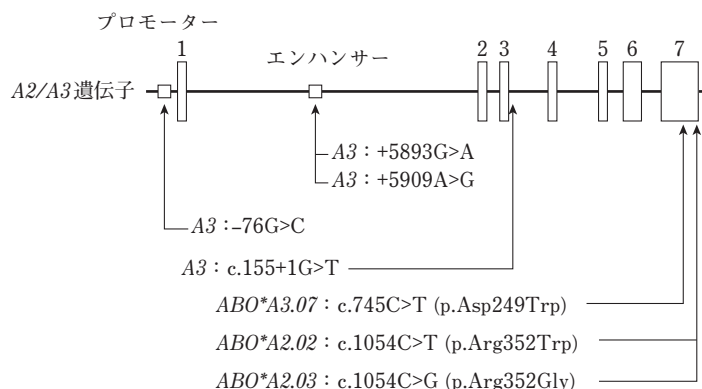
図1 日本人に認められる主な*A*<sub>2</sub>, *A*<sub>3</sub>遺伝子と変異の箇所

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	<i>RHD*15</i>	36	15.9
c.1013T>C	0	<i>RHD*01W.24</i>	22	9.7
c.787G>A	+	<i>RHD*01W.100</i>	11	4.9
c.983T>A	+	<i>RHD*01W.115</i>	6	2.7
c.200C>G	0～+	<i>RHD*01W.105</i>	5	2.2
c.157G>T	+	<i>RHD*01W.104</i>	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+<sup>w</sup>)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+<sup>w</sup>) 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<sub>o</sub>型から検出される *KEL* アリル】

K<sub>o</sub>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。