

## 日本人類遺伝学会 第32回 大会学術記念集会講演要旨

Abstracts of the Furuhata-Iseki Memorial Session,  
the 32nd Annual Meeting of the Japan Society of Human Genetics

### History and Development of Blood Group Studies in Japan

—In Honor of Professors Tanemoto FURUHATA and Shohei ISEKI, the first  
and second presidents resp. of the Japan Society of Human Genetics—

#### 「日本における血液型研究の歴史と進歩」

—前会長古畑種基先生と井関尚栄先生の功績を記念して—

MS-1. 司会者の言葉：松永 英 (国立遺伝研). CHAIRMAN'S REMARK.

Ei MATSUNAGA (Natl. Inst. Genet., Mishima)

日本人類遺伝学会の初代会長 (1956~69) を務めた古畑種基先生は、大正末期に七尾の裁判所から依頼された親子鑑定がきっかけとなって、ABO 血液型の遺伝様式をはっきりさせたいと考えられ、家族調査を進めていくうちに、当時一般に受け入れられていた2対の対立遺伝子説に反してAB型とO型とが互いに親子になっている例が1例もみられないことに気づき、これを多数の家系について確かめた上で、今日定説となっている3複対立遺伝子説を日本学術協会誌 (1925) に発表した。たまたま同じ年に Bernstein が、一般集団におけるA, B, O, AB型の分布頻度を数理統計学的に分析して同じ結論を導いたが、この両者はそれぞれ違ったアプローチで独立に複対立遺伝子説の正しいことを証明したのと言える。その後、古畑先生は、金沢医科大学および東京帝国大学、ならびに東京医科歯科大学で多くの門下生を指導してE式およびQ式血液型、非分泌型特異抗原Tなどを発見し、さらに各種動物における血液型物質の分布と血清学的構造に関する広汎な研究を進めて、その功績によって昭和18年 (1943) に帝国学士院恩賜賞を、昭和31年 (1956) に文化勲賞を受賞した。

一方、本学会2代目会長 (1969~77) の井関尚栄先生は、東京帝国大学で古畑先生の筆頭助手として門下生の血液型研究を実質的に指導した後、群馬大学に転出して数多くの独創的な研究を展開したが、なかでも血液型物質の型転換酵素の発見は後世に残る業績で、これによって、先生は昭和43年 (1968) に日本人類遺伝学会賞を、翌年には日本学士院賞を受賞し、米国バッファローで開催された第5回国際免疫学会 (1976) では血液型・免疫学に貢献した国際的研究者として表彰された。

古畑・井関両先生の業績を振り返ってお二人に共通して感銘を受ける点は研究者としての強い個性と独創性で、とくに忘れがたいのは、戦時中、欧米の文献から全く隔絶された状況でお二人が独自の血液型学を体系づけようとしたその意気込みである。

今回、井関前会長にゆかりの前橋市で本大会が開催される機会に、われわれが世界に誇りうる二人の先達を記念する集会を持ってはどうかという井上英二会長の示唆があり、この集会が企画された。司会者と4人の演者はいずれも古畑・井関両先生の門下生であるが、この集会が単なる歴史的・回顧的なものに終わることなく、本学会の若い会員諸君にとってなんらかの刺激を与えるものとなってくれば幸いである。

**MS-2. ABO 式血液型の遺伝学説ならびに Q と E 型抗原. 三木敏行 (帝京大・医・法医) THEORY ON HEREDITY OF ABO BLOOD GROUPS, AND Q AND E BLOOD GROUP ANTIGENS. Toshiyuki MIKI (Dept. Leg. Med., Teikyo Univ., Tokyo)**

1) ABO 式血液型の発見された 1900 年は, メンデルの法則の再発見の時期にほぼ相当しているが, 当時この血液型の遺伝性にまで考慮が及ばなかったようである. 1908 年頃から ABO 式血液型の遺伝性に目が向けられるようになり, 1910 年には Dungern らが 2 対立遺伝子説を主張したが, 現在の遺伝学説は Bernstein ら (1924), 古畑・市田・岸 (1925) により提唱されたものである. 古畑らの説は Bernstein らと全く別個にたてられたものであって, 「目下の主張の心核とする所は, 人血液に RR, AA, BB の三つの純粋型を認め, 此の中に AA, BB の二は優性, RR は劣性として遺伝し, 是等の間に A(R), B(R), AB の三雑種を生じ, 都合六種の遺伝型の交配に依て, 凡ての人血液型の遺伝を律しやうというのである」としており, O 特異性抗原の存在しないこと, 抗 A, 抗 B 凝集素も遺伝すること, および人類のできた当初から O 型, A 型, B 型および AB 型の区別があったとすること等において, Bernstein の説とは異なっている. 古畑・井関の指導の下に, ABO 式血液型に関連し人類学的研究, 動物や微生物における分布とその抗原構造, 個体発生と系統発生, 型的凝集素の特異性等, 各方面にわたり広汎な研究がなされている.

2) Q: 古畑門下の今村 (1934) により, プタ正常血清中の抗 Q 凝集素を用いると, ヒト血球は Q 型と q 型とに分けられ, Q 型は q 型に対し単純優性に遺伝することが明らかにされた. 1927 年に Landsteiner らの発見した P 式血液型と別個のものではあるが似ているので Q 式血液型と命名されたというが, P, Q 両血液型の関係については, 当初は明らかに別個のものとしていたが, 同じものであるとする考えも強い. 井関教授とその門下によりわが国で最初に Tj<sup>a</sup>(-) 型 (p 型) の存在が報告されたが, p<sup>k</sup> を含めこの血液型も単純なものではなくなりつつある.

3) E: ある種のウナギ血清が O 型血球に対し強い凝集素価を示すことがわが国で発見されていたが, 古畑門下の杉下 (1935) は, ある種のウナギ血清に対する凝集素価の高低により A, B, AB 型血球が E 型と e 型とに分けられることを明らかにした. OE 物質は ABO 式ならびに Lewis 式血液型の遺伝生化学的研究に貴重な知見を与えている.

**MS-3. 非分泌型特異抗原 T. 中嶋八良 (東京医歯大・医・法医). T ANTIGEN IN MUCOUS SECRETIONS OF ABH NON-SECRETORS. Hachiro NAKAJIMA (Dept. Forensic Med., Tokyo Med. Dent. Univ., Tokyo)**

T 抗原は, ニワトリ血清中の抗 T 沈降素によって規定される沈降原として, 1939 年に古畑種基教授門下の上山良治博士により ABH 非分泌型ヒト唾液中に発見されたもので, 現在 Le<sup>a</sup> と呼ばれている抗原に相当する. この上山の発見は, ABH 分泌型の研究に新たな 1 ページを開き, 今日の Lewis 式血液型の基礎を築いたものとして, 血液型研究史上特筆すべき業績の一つに数えられる. 本記念集会では, T 抗原発見の経緯と日本における T 抗原の研究の発展を, 海外での Lewis 式血液型研究史と対照しながら紹介した.

1. T 抗原の発見: 当時, 古畑研究室では, 分泌液中の水溶性 ABO(H) 抗原物質を検出する手段として, それまで慣用されていた赤血球凝集反応阻止試験のほか, 型的沈降反応を利用する研究が進められていた. このような背景下で上山 (1939) は, 赤血球と分泌腺細胞で作られる血液型抗原に

質的な差異があり、これを沈降反応で立証し得るとの作業仮説を立てて研究しているうちに、その成果の一つとして、ABO(H) 非分泌型唾液中に新抗原 T を発見し、さらにこの抗原が胎便中に多量に存在する事実をつぎとめた。

2. T 抗原研究の発展：T 抗原の研究はその後、多くの日本人研究者に受け継がれ、T 抗原が赤血球・人体諸臓器・諸分泌液はもちろん魚貝類にいたるまで広く生物界に分布していること、T 抗原活性はそれらの含水炭素様物質にあること、動物免疫で抗 T 凝集素が得られ赤血球でも容易に T-t 型の判定ができること、などが明らかにされた。

3. Lewis 式血液型と T 抗原との関連：T 抗原発見の7年後の1946年に A.E. Mourant は、25% のイギリス人赤血球を凝集させる抗体をヒト血清中に発見し、これを抗 Lewis( $Le^a$ ) と命名した。この抗体と抗 T とは同一特異性をもつことが後にわかったが、T と  $Le^a$  の発見が互いに情報を交換し難い第2次世界大戦直前直後であったため、同定までに10年以上の歳月が流れた。その間欧米では  $Le^b$  や  $Le^x$  も含めた Lewis 式血液型が確立され、それが普遍的なものになっていたことに鑑み、同定後は  $Le^a$  の名称が日本でも一般化した。

Lewis 物質は糖タンパク（水溶性）または糖脂質（血球など）で、抗原決定基の構造やその生成過程も明らかにされている。すなわち Lewis 抗原決定基はタイプ I の H 物質と共通の糖鎖をもつ前駆体に *Le* 遺伝子 (19 番染色体) 産物である  $\alpha 1 \rightarrow 4$  フコース転移酵素や *H* 遺伝子産物の  $\alpha 1 \rightarrow 2$  フコース転移酵素によりフコースが付加されたものであるが、この解明には井関尚栄・古川研両教授の H 分解酵素を用いた研究が大きく貢献した。近年、Lewis 抗原が癌関連抗原として注目されるなど、Lewis 式血液型の生物学的・臨床的意義がますます高まってきている。

#### MS-4. THE PROGRESS OF ANIMAL BLOOD GROUPS IDENTIFICATION.

Shigenori IKEMOTO (Lab. Hum. Biol., Dept. Leg. Med., Jichi Med. Sch., Tochigi).

The blood group antigens of cattle and goats have been reported by Ehrlich and Morgenroth in 1900. This was the first recognition of blood group antigens in domestic animals. The occasion coincided with the discovery of the human ABO blood groups. Recent new immunochemical and biotechnical methods have led to dramatic advances in the understanding of blood groups. These methods made possible the identification of polymorphism in serum proteins, red cell enzymes, leukocytes and platelets. Formerly, these were available only for the red cell. Once the research expanded into the field of molecular genetics, more precise evidence such as polymorphism has been reported in the DNA. In this chapter, we describe the history and recent studies of animal blood groups including the experimental evidence from molecular genetics.

##### 1) *The red cell polymorphism of animals*

The pioneers in this field were Furuhata (*J*) and his group. The primary purpose was to identify and classify the blood groups of animals, including humans. The investigators can be divided into two groups, one composed primarily of medical researchers (Iseki *et al.*) working on experimental animals and the other composed of veterinary researchers (Hosoda *et al.*) working to classify domestic animal blood groups. Both teams contributed

important information including immunological research, blood transfusion compatibility, tissue transplantation compatibility, genetic markers for heredity, the relationship between disease and genetic loci, the resolution of paternity disputes and the improvement of breed and zygosity determination. The animals which have been investigated regarding genetic markers include dogs, cats, cattle, water cattle, horses, swine, goats, guinea pigs, rats, mice, chickens, quail, turkeys, ducks, geese, primates, aquatic mammals and fishes.

### 2) *Partial red cell antigen structures of animals*

Studies of red cell membrane antigen structures developed in Japan (1). The concept of partial antigen structure was established based upon evidence from serograms of heterologous blood agglutination and the absorption test using human red cell antigens. They concluded that the partial antigens of the A antigen were A<sub>I</sub>, A<sub>II</sub>, A<sub>III</sub> and A<sub>IV</sub> in humans, A<sub>II</sub>, A<sub>III</sub> and A<sub>IV</sub> in dogs and A<sub>III</sub> and A<sub>IV</sub> in swine (Terashima, 1942). The partial antigens of the B antigen were B<sub>I</sub>, B<sub>II</sub> and B<sub>III</sub> in humans, B<sub>II</sub> and B<sub>III</sub> in rabbits and B<sub>III</sub> in guinea pigs (Asakawa, 1933). The partial antigens of the O antigen were O<sub>I</sub>, O<sub>II</sub> and O<sub>III</sub> in humans, O<sub>II</sub> and O<sub>III</sub> in rats and O<sub>III</sub> in rabbits (Inoue, 1943). In addition to the analysis of the partial antigens of the ABO system, the structure of partial antigens of the MN (Hayashida, 1944) and Rh (Uetake, 1956) antigens were also investigated.

The results from the immunoreaction of monoclonal antibodies were different from those gained by polyclonal antibodies. The difference may be caused by the different antigenicity of these antibodies; each antibody may recognize different structural parts of the glycolipid antigen from mammalian blood cells (Ikemoto, 1986). From this evidence, the specificities of polyclonal antibodies must be re-examined.

### 3) *Examples of dog and chimpanzee red cell polymorphism*

The number of the genetic markers in dogs and chimpanzee red blood cells was similar to that in the human (2). The D system is known to exist in the dog red cell. Since this system was found only among dogs, it was assumed to be the origin of dog blood groups. The D system was one of the few blood types found by the Japanese (Iseki *et al.*, 1940). The method for division of the canine red cell glycolipid antigens into NeuNAc and NeuNGc types was also contributed by Yasue *et al.* (1978). By this method, NeuNAc and NeuNGc types were found frequently in European and Japanese dogs, respectively.

The resemblance of red cell antigen structure between human and chimpanzee also brought enthusiasm to the investigators. The monoclonal antibody which was sensitive only to human blood also has an affinity to chimpanzee blood. Moreover, human A or B blood types could be biosynthesized based on the chimpanzee O blood type. The chimpanzee A blood type also can be biosynthesized from human O blood type. These close relationships provide many important clues regarding the structure of the glycolipid precursor. In addition, the Ser residue, seen in the human M type, was observed in the chimpanzee red blood cell. The chimpanzee red blood cell antigen resembled the human red

cell and had various antigenic activities. Thus, the chimpanzee may be the best model for research of the human blood groups.

References

- 1) Furuhashi, T. 1974. *Development of Hemotypology in Japan*, Tokyo Standard Serums, Ltd., Matsuyama, pp. 43-72.
- 2) Ikemoto, S. 1985. Blood groups of experimental animals. In *Comparative Hemotypology*, Ikemoto, S. et al. eds., Shokabo, Tokyo, pp. 197-220.

MS-5. 血液型分解酵素による型転換. 古川 研 (群馬大・医・法医). CHANGES IN BLOOD GROUP SPECIFICITY BY GROUP SPECIFIC DECOMPOSING ENZYMES. Ken FURUKAWA (Dept. Leg. Med., Gunma Univ., Maebashi)

昭和23年に、当時、前橋医科大学法医学教室の主任教授であった井関先生は、「血液型物質の発生進化についての一考察」と題する総説を発表され、そのなかに先生の血液型分解酵素の研究のもとになった作業仮説が述べられている。先生はこのときすでにO型に強く発現しているO物質を血液型の基礎物質と考え、次にC型物質を第二の基礎物質としてA型あるいはB型物質が発生するに至ったとの考えをもっておられた。C型物質は、O型にはなく、A型とB型に共通に存在する抗原に名付けられたものであるが、現在では、C抗原は物質として存在するのではなく、AとBとを識別できない抗体との反応であることがわかっている。このことも、型分解酵素の研究のなかで明らかになってきたことである。その後、O物質はO遺伝子の産物ではないので、H遺伝子が支配するH物質と呼ぶようになった。先生が型分解酵素の研究を始められた昭和25年頃は、血液型物質の構成糖の種類はわかっていたが、構成糖の量的差異や型特異性を決定している糖の種類は不明であった。先生は、型特異性を決定している糖の種類を決め、血液型物質の構造を明らかにするためには、型物質を特異的に分解する酵素を見つけることが先決問題であると考え、その探索にとりかかった。そしてもう一つ、O型のもつ物質が基礎となってA型やB型ができあがっているのではないかということも、型特異分解酵素を見つけだせば解決できるとの考えがあった。

1950年代にA分解酵素を産生する *Clostridium tertium*、H分解酵素を出す *Bacillus fulminans*、B分解酵素を作る *Bac. cereus*、*Cl. sporogenes* Maebashi などが見つかった。その結果、A型やB型の血球や水溶性の型物質にAやB分解酵素を作用させると、A型やB型活性は消失し、H活性が増強してくることを見いだした。このことから、A型やB型血球や型物質はO型のもつH物質を基礎としてできあがっていることが、血清学的に証明された。そして、酵素作用後の型物質と酵素の混液を透析し、透析外液を濃縮してペーパークロマトグラフィーでみると、A型からはN-acetyl基がはずれたgalactosamineが、B型からはgalactoseが遊離し、さらに、H分解酵素をH物質に作用させると、型活性は消失してfucoseが遊離してくることから、それぞれの型抗原を決定している糖が明らかになった。また、ABO式血液型と関連のあるルイス式血液型も、Le<sup>a</sup>がもとになって、Le<sup>b</sup>ができあがっていることをH分解酵素を用いて証明した。型特異性のみならず、酵素分解の手法とこれらのglycosidaseは、その後いろいろな糖蛋白や糖脂質の糖鎖の配列を決めるのに使われるようになった。