

血液型モザイクの2家系について

昭和33年12月23日 受付

信州大学医学部法医学教室

(主任:野田金次郎教授)

北 濱 陸 夫

Two Families Study of the Erythrocyten Antigen Mosaicism

Mutsuo Kitahama

Department of Legal Medicine, Faculty of Medicine,
Shinshu University

(Director: Prof. K. Noda)

まえがき

血液型の遺伝において、特異な現象として注目されているものの中に、血液型キメラがある。

キメラとは、遺伝的に異つた組織が単一の生物体を形づくることで、植物界では接木などから生ずることがあり、大して珍しい事ではないが、動物界では余り見られない現象である。

ところが、1945年Owen^①はウシの双生児の血液型を調べたところ、ウシの場合は、一卵性双生児より二卵性の方が遙かに多いので、両者の血液型も大抵は異つているものと期待していたが、それらの殆どが互に全く一致した血液型を示しているのを知つた。

そこで、彼はこの現象を、ウシの異性双生児の雌が、多く不妊性となる free-martin と同じ種類の現象であろうと考え、free-martinを説明したLillie^②の理論を応用して、これを説いている。

すなわち、胎生期に双生児の絨毛膜の血管が互に吻合を起し、これを通して一方の造血組織が他の血流中に入り、その体内でひきつづいて造血機能を営むため、同一の体内に血液型の異つた血球が混在するようになるためであろうと述べている。

その後、このウシの双生児の血液型の現象を、Anderson^③は血液型キメラと呼び、哺乳動物のキメラについて始めて論及した。

ついで、1953年イギリスのDunsford^{④⑥}は、ヒトの異性双生児の一方が、A型とO型の2種類の血球をもつている例を発見した。

これがヒトの血液型キメラの最初の発見例である。

この人(Mrs. McK.)は、なお面白いことに、そのA型血球とO型血球とでは、Kell式及 Kidd式血液型も異つており、O型血球は $kk \cdot Jk(a+b+)$ 型であるのに、A型血球は $Kk \cdot Jk(a-b+)$ 型であつ

た。

ついで、Booth^⑤により第2例目、Nicholas^⑦により第3例目の Blood Group Chimera が発見された。

このNicholasの発見した第3例目の血液型キメラは、血液型学的に1つの新しい知見をもたらしている。それはLewis式血液型についてである。

この例は、Mrs. W. と Mr. G. の2人の異性双生児にみられたもので、両者ともA型とO型の血液型キメラである。

この場合、MN式及びRh式血液型とLewis式血液型とは逆の現象を起していた。

即ち、両者のA型血球は何れも $NsNs \cdot cDE/cDE$ 型で、O型血球は $MsNs \cdot cDE/cde$ 型であるが、Lewis式血液型は、Mrs. W. の方はA型血球もO型血球も何れも、 $Le(a-b+)$ 型で、Mr. G. の方は何れも $Le(a+b-)$ 型であつたのである。

この現象は、その後の研究により、血清中の Le^a 型質が $Le(a-)$ 型の血球に附着したために起つたものと判り、Lewis式血液型の未知の分野を解明する緒口となつたのである。

ついで、第4例目の血液型キメラが本邦において、上野^⑧等により報告された。

これは、異性双生児の女子の方が、O型とA型とのキメラを起していた例である。

ところで、以上の4例の血液型キメラは、全て双生児に発現しており、双生児の片方の血球が、他の片方に移行したり、または交叉したりして、2種類の血球が混在しているものであるが、最近この血液型キメラと同じ現象が、双生児でない普通の人の場合にも発現している例を、Salmon^⑩およびCotterman^⑪により報告されている。

Cottermanは、その報告の中で発生母体が双生児

でないということからかんがみて、発生学的に血液型キメラと類を異にするものとして、血液型モザイクと命名している。

著者^④も、さきにこの Cotterman と同じ例を発見し、調べたところ、この現象がその子供等に遺伝している事を知り、これを報告した。

今回、さらにこれと同じような血液型モザイクを2例発見したので、ここに追加して報告する。

なお、この研究の一部は、第45次日本法医学会総会及び The Eighth Congress of the International Society of Blood Transfusion に於て、口演したものである。

検査材料および実験方法

1) ヒト血球:

検査に使用した血球は、保存血用として採血した A C D 加血液より小分けし、3回生理食塩水にてよく洗滌した後、生理食塩水で2%の浮遊液として使用した。

2) 検査血清:

血清の採取については、抗凝固剤を入れないで無菌的に肘静脈より採血し、充分に凝固させてから血清を分離し、非働化して用いた。

3) 混合血球の分離方法:

A型乃至B型血球とO型血球とが混合している血液から、各々の血球をとり出すには、まずその血液を抗A又は抗B判定用血清と混合して、時計皿又は小さなシャーレに入れ、軽く振盪させる。15分間振盪した後、上清より血清とともに凝集されない血球をとり出し、遠心分離する。そしてその血球をまた抗血清に作用させる。この操作を何回も繰り返して行い、抗血清に全く凝集しない血球だけを集め、これを食塩水にてよく洗つて検査に供する。

A型乃至B型と思われる血球については、前と同じように抗A乃至抗B血清を作用させて、生じた大きな凝集塊だけを集め、これをよく洗滌した後、食塩水中にて56°Cに5分間加温し抗体を血球から解離し、freeとなつた血球を集め、同じく検査に供した。

4) 凝集反応:

食塩水法にて室温により判定する場合は、スライド法を用い、その他の場合は全て試験管法によつた。

5) 凝集阻止試験:

一定量の血球を、同じく一定量の生理食塩水で、浮遊液とし、この溶液を倍數稀釈して後遠心し、上清の食塩水を充分に除き、その血球沈渣に一定の凝集素価に調整された抗血清を等量加えて、充分に混和し、室

温に2時間、氷室に1夜おいて吸着し、これをまた遠心して、その上清について凝集反応を調べ、凝集の起らなくなつたときの最少血球量を求めた。

6) Coombs 法:

Coombs 試薬は、東京標準血清 K. K. 製造のものを用い、抗体による感作は37°Cに1時間行つた。

7) 血球計算法:

赤血球数の計算は、赤血球用 Melangeur を用い、Thoma-Zeiss の計算盤によつて計算した。

A型血球乃至B型血球とO型血球とが混じっている場合の、これら2種の血球の比率については Ashby method により、differential agglutination を行つて算出した。

検査成績

[第I例]

第1例はI家の人達に起つた例である。

1) 家系および血液型:

このI家の一家は、父親S(57才)、母親H(54才)、と長女E子(28才)、次女R子(27才)、長男T(25才)、次男h(23才)の6人よりなつている。

各人の血液型は、第1図に示したようで、両親およびR子とTはともにA型であるが、E子とhの血液中には、抗A凝集素により凝集される血球(A型)と凝集されない血球(O型)とが混在していた。

2) 抗A凝集素に対する凝集阻止試験:

そこで、このE子とhのもっている2種類の血球を用いて抗A凝集素に対して、凝集阻止試験を行つてみた。

その結果は第1表に示したように、凝集される血球(A型)は、凝集阻止試験でもやはりよく凝集を阻止して、通常のA型血球と同じであることが判るが、凝集しない方(O型)はこの試験でも全く凝集を阻止しなかつた。

3) 抗O(H)凝集素に凝集反応:

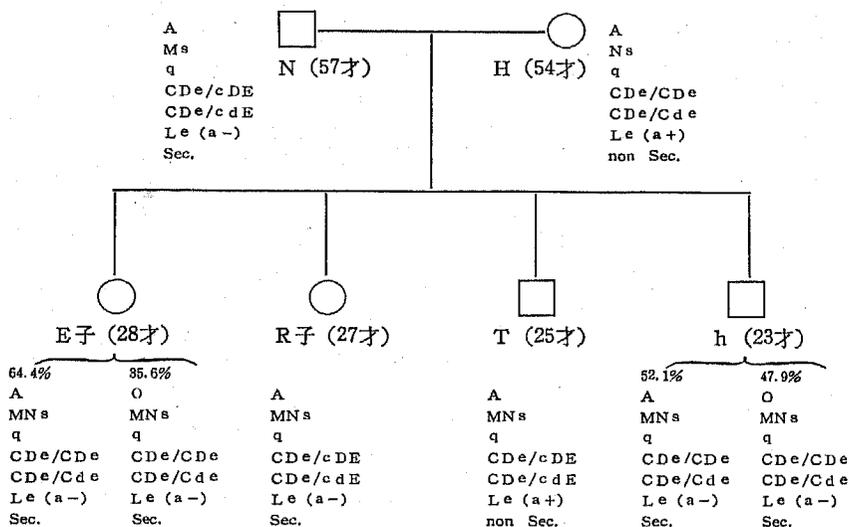
抗O(H)凝集素として抗E(ウナギ)血清と抗H植物凝集素(Laburum Watereri Bonn)を用いて、これら2種類の血球について凝集反応を行つてみたところ、第2表、第3表に示すように、抗A凝集素に凝集される血球(A型)は非常に弱くしか反応しないが、凝集されない血球(O型)は、割合に強く反応して、普通のO型血球と同じようであり、両者の間に著明な差異を示していた。

4) 抗O(H)凝集素に対する吸着試験:

32の力価の抗Eウナギ血清を用いて、これら2種類の血球による吸着試験を行つてみると、第4表に示す

[第1図]

I 家 系



[第1表]

抗 A 凝集素に対する凝集阻止試験

吸着血球種類		吸着血球量										
		2/1	1/1	1/2	1/4	1/8	1/16	1/32	1/64	1/128	1/256	1/512
凝集する血球 (A型)	E 子	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+
	h	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
凝集しない血球 (O型)	E 子	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	h	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
対照血球	A ₁ 型	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
	A ₂ 型	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

[第2表]

抗 E (ウナギ) 血清に対する反応

作用血球種類		血清稀釈度										
		1/1	1/2	1/4	1/8	1/16	1/32	1/64	1/128	1/256	1/512	1/1024
凝集する血球 (A型)	E 子	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
	h	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
凝集しない血球 (O型)	E 子	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
	h	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
対照血球	O 型	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	A 型	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
	B 型	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	AB 型	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

〔第3表〕 抗O(H)植物凝集素に対する反応 (Laburum Watereri Bonn)

作用血球種類		凝集素稀釈度						
		1/1	1/2	1/4	1/8	1/16	1/32	1/64
凝集する血球 (A型)	E子	+	+	-	-	-	-	-
	h	+	-	-	-	-	-	-
凝集しない血球 (O型)	E子	卅	卅	卅	+	+	-	-
	h	卅	卅	卅	+	-	-	-
対照血球	O型	卅	卅	卅	卅	+	-	-
	A型	+	-	-	-	-	-	-
	B型	+	+	-	-	-	-	-
	AB型	+	-	-	-	-	-	-

〔第4表〕 抗E (ウナギ) 血清に対する吸着試験

吸着血球種類		血清稀釈度						
		1/1	1/2	1/4	1/8	1/16	1/32	1/64
吸着前		卅	+	+	+	+	+	-
凝集する血球 (A型)	E子	+	+	+	-	-	-	-
	h	+	+	-	-	-	-	-
凝集しない血球 (O型)	E子	+	-	-	-	-	-	-
	h	-	-	-	-	-	-	-
対照吸着血球	O型	-	-	-	-	-	-	-
	A型	+	+	+	-	-	-	-
	AB型	+	+	+	+	+	+	-

ように、抗A凝集素に凝集される血球 (A型) は、抗E血清を殆ど吸着しないが、凝集されない血球 (O型) では、抗E血清をよく吸着していることが判った。

以上の事から、E子と、hの2人の血液中に混在した2種類の血球のうち、抗A凝集素によく凝集される血球は、A型血球であつて、凝集されない血球はO型血球であるとうことが判った。

5) A型血球とO型血球との比率:

つぎに、A型血球とO型血球とが、何の位の割合に混在していたかについて調べてみると、第1図に示すように、E子の場合、A型64.4%で、O型が35.6%であり、hの場合、A型が52.1%で、O型が47.9%の割合であつた。

なお、これら2人の血清中には、64 (E子) と16 (h) の力価に抗B凝集素が認められたが、抗A凝集素は全く見られなかつた。

〔第II例〕

第2例目は、Y家の人達である。

1) 家系および血液型:

このY家は、父親は既に死亡しているが、母親K (62才) は健在で、長男I (40才)、長女T子 (31才)、次女F子 (29才)、次男M (27才)、三男S (23才) の5人の子供から構成されている。

その血液型は第2図に示すように、母親と上の3人の子供はO型であるが、次男Mと三男Sの2人は、抗B凝集素で凝集される血球 (B型) と凝集されない血球 (O型) との2種類の血球をもつていた。

2) 抗B凝集素に対する凝集阻止試験:

そこで、このMとSがもつている2種類の血球を分けて、その各々について抗B凝集素に対する凝集阻止試験を行つてみた。

その結果は、第5表に示したように抗B凝集素に凝集される血球 (B型) は、やはりよく凝集を阻止して、普通のB型血球と全く同じ性状であるが、凝集されない血球 (O型) は、全く凝集を阻止しなかつた。

3) 抗O(H)凝集素による反応:

つぎに、この2人のもつている2種類の血球を抗O(H)凝集素に作用してみた。

抗O(H)凝集素としては、抗E (ウナギ) 血清と抗H植物凝集素 (Laburum Watereri Bonn) とを用いた。

その結果は、第6表及び第7表に示したようで、抗B凝集素に凝集されない血球 (O型) は、抗O(H)凝集素によく凝集して、対照のO型血球と殆ど同じであるが、凝集しない血球 (B型) は、非常に弱くしか反応せず、明らかな差異を示していた。

4) 抗E血清に対する吸着試験:

32倍の抗Eウナギ血清を用いて、これ等2種類の血球による吸着試験を行つてみた。

その結果は第8表に示したようで、抗B凝集素に凝集しない血球 (O型) は抗E血清をよく吸着しているが、凝集する血球 (B型) は吸着力が弱かつた。

以上の実験結果より、この2人の抗B凝集素に凝集される血球はB型血球であり、凝集されない血球はO型血球であるとはつきり言うことができた。

5) B型血球とO型血球の比率:

このSとMのもつているB型血球とO型血球の数の比率をみると、Mの場合にはB型血球が36.6%で、O型

〔第7表〕 抗O(H)植物凝集素に対する反応 (Laburum Watereri Bonn)

作用血球種類		凝集素稀釈度						
		1/1	1/2	1/4	1/8	1/16	1/32	1/64
凝集する血球 (B型)	M	+	+	-	-	-	-	-
	S	+	-	-	-	-	-	-
凝集しない血球 (O型)	M	卅	卅	卅	+	-	-	-
	S	卅	卅	卅	+	-	-	-
対照血球	O型	卅	卅	卅	卅	+	-	-
	A型	+	-	-	-	-	-	-
	B型	+	-	-	-	-	-	-
	AB型	+	-	-	-	-	-	-

〔第8表〕 抗E (ウナギ) 血清に対する吸着試験

吸着血球種類		血清稀釈度						
		1/1	1/2	1/4	1/8	1/16	1/32	1/64
吸着前		卅	+	+	+	+	+	-
凝集する血球 (B型)	M	+	+	-	-	-	-	-
	S	+	-	-	-	-	-	-
凝集しない血球 (O型)	M	-	-	-	-	-	-	-
	S	-	-	-	-	-	-	-
対照吸着血球	O型	-	-	-	-	-	-	-
	BE型	+	+	-	-	-	-	-
	ABe型	+	+	+	+	+	-	-

血球が63.4%, Sの場合はB型血球が27.2%でO型血球が72.8%であった。

なお、2人の血清中には、128(M)と64(S)の力価で抗A凝集素が存在していたが、抗B凝集素は全くみられなかった。

総括及び考按

今回、著者の経験したI家のE子とh、Y家のMとSの計4人の人達は、その血液中に抗A凝集素(又は抗B)に凝集されない血球(O型)と凝集される血球(A型又はB型)の2種類の血球をもっていた。

その2種類の血球の数の比率は5:5乃至6:4位の割合で、約半々位に分れている。

このため、この血液の抗A(又は抗B)凝集素によ

る凝集反応の状況を顕微鏡で見ると、半数の血球は強く凝集されて、大きな凝集塊をつくつているが、他の半数の血球は全く凝集されなくて、視野に均等に浮遊している。

この様子は、赤血球凝集反応の際、時に見られる free-cell と云われている現象、すなわち凝集塊の周囲に2~3の遊離した血球が浮遊している現象と比較してみると、数の点からも、また浮遊している様子からいっても、あきらかに性質を異にしているものであることが判る。

そして、これらの2種類の血球を分けて、詳細に検討してみると、凝集している血球はA型(又はB型)血球で、凝集しない血球はO型血球であることが判明した。

1人の人間で、血液型の異なる2種類の血球をもっている例については、Dunsford^{④⑥}等の発見した双生児の場合の血液型キメラと Cotterman^{⑩⑪}のいつている血液型モザイクの場合とがあるが、著者の例は双生児でないで、一応血液型モザイクの範疇に入るものと考えられる。

そして、著者がさきに発表したN家の人達及び今回のI家とY家の人達には、この血液型キメラと同じ現象が家族的に発生していて、そこには、あきらかに遺伝的な要素が存在していることが感知され、誠に奇異な例であるということが出来る。

血液型キメラの現象を研究する場合、まず考えられることは、如何なる mechanism でこのような現象が起るのであるかということである。

これについて、先人の述べている学説について考察してみよう。

まず、Owen^①、Dunsford^{④⑥}等は胎盤血流交叉説を挙げている。

これは、先にも述べたようにウンの free-martin を説明した Lillie^②の理論を応用したものであるが、胎生期に双生児の絨毛膜の血管が互に吻合を起し、ついでこれを通して一方の造血組織が他の方の血流中に入り、その体内でひきつづいて造血機能を営むため、同一の体内で血液型の異つた血球が産生されて混在するのであるという説である。

この Dunsford^{④⑥}の説は、双生児の血液型キメラの場合には、多くの人達により認められているが、双生児でない場合の血液型モザイクについては、この説では全く説明がつかない。

また、Billingham^⑩等は母親と胎児との間の血流の交流を考えて、母児間に起る血液型キメラを述べている。

しかし、この場合胎児赤芽球症の発生と云う問題を含んでいるので、簡単には断定できないと思われる。

つぎに、Hollander^⑭は鳩のモザイクを研究し、この場合は卵の表面にある Merocytes においても受精が起る。すなわち、1ケの卵で2ケ所において受精するためにモザイクが起ると説明しているが、これも直に人のキメラに当てはめるわけにはいかない。

この他、Somatic crossing over によるという説もある。

これは、精殖細胞が受精前に体細胞として分裂を行う際、染色体が交叉的に結合して、例えば、A O型の場合、A A, A O, O Oの3つの染色体が形成され、これが受精されると、A型とO型との血球が別々に産生されて、共存する現象が起ると云う説で、染色体のいたづらによるというわけである。

しかし、著者の例のように、この現象が家族的に発生し、且、父子に遺伝しているような場合は、Somatic crossing over が何回も起るものなのかという疑問が起ってくる。

また、前述した Cotterman^{⑮⑯}は双生児でない普通の人に血液型キメラと同じ現象が起っている例を発見し、これは体細胞の一部の Somatic mutational change により、このような現象が発生したので、双生児の場合の血液型キメラと本質的に異なるものと述べている。そして所謂「Landsteiner の法則に反する血液型」と云われている Defekt Type は、初期に起つた Somatic mutation により、変異前の遺伝因子が、消失したと推定される抗体の出現を抑制したのでであろうと云っている。

この血液型モザイクに対する Cotterman の考えは、非常に常識的な考えであるが、全ての血液型モザイクが Somatic mutation によつて起ると云う証明については、なお多くの研究がなされねばならない。

著者は、これ等の学説とは別個に、次の諸点よりこの血液型モザイクの発生の mechanism を考えてみた。すなわち、その根拠となる諸点とは、次に述べる事項である。

1) A型血球でも、B型血球でもO物質を或る程度含んでいて、A型乃至B型物質を少くも持っている型血球は、O物質を比較的多く含んでいる。そして A_x型～B_x型と云われるようなA型乃至B型物質を殆どもっていない血球は、あたかもO型血球と同じような性状である。

2) 井関教授の研究^{⑰⑱}によると、血液型物質分解酵素で、A型乃至B型血球の血液型物質を破壊すると、その血球はO型血球と同じような性状を示す。

3) 最近、von Loghem^⑲や Gold^⑳等により云われている事であるが、Leukaemie の場合にA型の人

がO型になると云う血液型の変換と云う問題がある。これらの事より、この血液型モザイクの現象が、血液型遺伝子とは関係無く、一部造血組織の変化により、血液型物質(A型乃至B型物質)をもっていない血球が産生されてくる場合も有るのではなからうかと考えた。

そして、この機能的な変化が遺伝することもあると考えて、何等差支え無いと思う。

結 論

1) 双生児の場合に起る血液型キメラと同じように、1人の人が血液型の異なる2種類の血球をもっている例を2例発見した。

2) この2人の人達は双生児でないので、血液型キメラとは区別して血液型モザイクとした。

3) この2人の場合、その家族の中にもこの現象を起しているものがあり、明らかに遺伝的に発生していることが判つた。

文 献

- ①Owen, R. D., (1945): "Immunogenetic consequences of vascular anastomoses between bovine twins." *Science*. 102(2651) : 400-401.
 ②Lillie, F. R., (1916): The theory of the freemartin." *Science*. 43(1113) : 611-613. ③Anderson, D., Billingham, R. R., Lampkin, G. H., and Medawar, P. B., (1951): "The use of skin-grafting to distinguish between monozygotic and dizygotic in Cattle." *Heredity*. 6: 201-212.
 ④Dunsford, I., Bowley, C. C., Mutchison, A. M., Thompson, J. S., Sanger, R., Race, R. R., (1953): "A human blood-group chimera." *Brit. Med. J.*, 4827: 81. ⑤Dunsford, I., Stacey, S. M., (1957): "Partial breakdown of acquired tolerance to the A antigen." *Vox Sanguinis*. 2:414-417. ⑥Booth, P. B., Plant, G., Jones, J. B., Ikin, E. W., Moores, P., Sanger, R. and Race, R. R., (1957): "Blood chimerism in a pair of twins." *Brit. Med. J.*, 5033: 1456-1458.
 ⑦Nicholas, J. W., Jonkins, W. J. and Marsh, W. L., (1957): "Human blood chimeras. A study of surviving twins." *Brit. Med. J.* 5033: 1458-1460. ⑧Ueno, S., Matsuzawa, S., Kitamura, S. and Mishima, H., (1959): "Blood group

studies on the antigenic structure of human red cells and its relation to the so-called secretor and nonsecretor with special reference to its Heredity." *The Journal of Immunology*. 82(5): 385-396. ⑨Furuhata, T., Kitahara, M., Nozawa, T., (1955): "A family study of the so-called blood group chimera." *Proc. Jap. Acad.*, 35(1): 55-57. ⑩Salmon, C., Dreyfus, B. and André, R., (1958): "Double population de globules, differant seulement par l' antigène de groupe ABO, observee chez un malade leucémique." *Rev. hemat.*, 13: 148-153. ⑪Cotterman, C. W., (1956): "Somatic mosaicism for Antigen A₂." *Acta Genet.*, 6(4): 520-521. ⑫Cotterman, C. W., (1958): "Erythrocyte antigen mosaicism." *J. Cell & Comp. physiol.*, 52(1): 69-95. ⑬Billingham, R. E., Brent, L. and Medawa, P. B., (19-

53): "Actively acquired tolerance to foreign cells." *Nature, London*. 172: 603-606.

⑭Hollander, W. F., (1949): "Bipaternity in pigeons." *J. Heredity*. 40: 271-277. ⑮井関尚栄・正木新樹 (1954): 「型物質分解酵素の研究, 第3報, 細菌性酵素による血液型物質の転換について」*医学と生物学*, 30(2): 66-69. ⑯井関尚栄・池田 司 (1956): 「型物質分解酵素の研究, 第8報, B型物質分解酵素の血清学的作用」*医学と生物学*, 39(3): 74-76. ⑰van Loghem, J. J., Dorfmeier, H. and Hart, M. V. D., (1957): "Two antigens with abnormal serologic properties." *Vox Sanguinis*. 2: 16-24. ⑱Gold, E. R., Tovey, G. H., Benney, W. E. and Lewis, F. J. W., (1959): "Change in the group A antigen in a case of Leukaemia." *Nature, Lond*, 183: 892-893.