

報 告

ABO 不適合骨髄移植後の赤血球における ABH 抗原型物質の解析

岸野 光司<sup>1)</sup> 室井 一男<sup>1,2)</sup> 中木 陽子<sup>1)</sup> 大槻 郁子<sup>1)</sup>  
尾島佐恵子<sup>1)</sup> 渡辺 一枝<sup>1)</sup> 小幡 隆<sup>1)</sup> 菅野 直子<sup>1)</sup>  
小野崎文子<sup>1)</sup> 永嶋 貴博<sup>1,2)</sup> 川野 千鶴<sup>1,2)</sup> 渡 潔<sup>1,2)</sup>  
岩本 禎彦<sup>3)</sup> 小澤 敬也<sup>1,2)</sup>

<sup>1)</sup>自治医科大学 輸血・細胞移植部

<sup>2)</sup>同 血液学

<sup>3)</sup>同 法医学・人類遺伝学

(平成13年1月12日受付)

(平成14年3月13日受理)

ANALYSIS OF ABH ANTIGENS IN ERYTHROCYTES AFTER ABO-INCOMPATIBLE  
BONE MARROW TRANSPLANTATION

Koji Kishino<sup>1)</sup>, Kazuo Muroi<sup>1,2)</sup>, Yoko Nakaki<sup>1)</sup>, Ikuko Otuki<sup>1)</sup>, Saeko Ojima<sup>1)</sup>,  
Kazue Watanabe<sup>1)</sup>, Takashi Obata<sup>1)</sup>, Naoko Sugano<sup>1)</sup>, Fumiko Onozaki<sup>1)</sup>,  
Takahiro Nagashima<sup>1,2)</sup>, Chizuru Kawano<sup>1,2)</sup>, Kiyoshi Watari<sup>1,2)</sup>,  
Sadahiko Iwamoto<sup>3)</sup> and Keiya Ozawa<sup>1,2)</sup>

<sup>1)</sup>Division of Cell Transplantation and Transfusion, <sup>2)</sup>Division of Hematology, Department of Medicine,

<sup>3)</sup>Department of Legal Medicine and Human Genetics, Jichi Medical School

ABH-antigens and A- and B-glycosyltransferase activity were examined in four patients who received an ABO-incompatible bone marrow transplant from HLA-matched donors. ABO phenotype and ABO genotype were analyzed using flow cytometry and polymerase chain reaction with sequence specific reaction, respectively. On day 14 after bone marrow transplantation (BMT), the ABO genotype of erythroid burst-forming units was converted into the ABO genotype of the donors in all of the recipients. Afterward, ABO phenotype of red blood cells (RBC) in all recipients completely changed to that of the donors. Rh, P, Diego, Kidd, Duffy and MNSs phenotypes were also changed into the donor's phenotypes. However, in one patient the Lewis blood type did not change into the donor's phenotype. Similarly, using an elution method, ABH antigens of the recipients were detected in RBC in all of the recipients after BMT. In two recipients, the serum glycosyltransferase activities of the recipients were only detected after BMT. These findings indicate that ABH antigens may be released from non-blood cells and adsorbed by RBC, although the possibility of ABO chimeras or unknown mechanisms is not ruled out. Further studies are needed to determine the nature of ABH antigens eluted from RBC of recipients receiving an ABO-incompatible bone marrow transplant.

**Key words** : Bone Marrow Transplantation, ABO-incompatibility, ABH antigens, ABO genotype, ABO phenotype

序 言

ヒト血液型の A, B 抗原の合成は, H 物質に  $\alpha$

1-3N-acetylgalactosaminyltransferase (A 型糖転移酵素) が作用し, N-acetylgalactosamine (Gal-

NAc) を  $\alpha 1-3$  結合すると A 型抗原になり,  $\alpha 1-3$  galactosyltransferase (B 型糖転移酵素) の作用により galactose (Gal) が  $\alpha 1-3$  結合して B 型抗原となる。1990 年, Yamamoto らによって ABO 血液型糖転移酵素の cDNA 塩基配列が決定された<sup>1,2)</sup>。A 遺伝子と B 遺伝子の差は, タンパク質のコーディング領域内の 7 カ所の塩基置換と 4 カ所のアミノ酸置換であることが明らかにされた。一方, O 遺伝子は A 遺伝子の一つの塩基欠失が示された。これらの遺伝子の多形性を利用して, ABO 血液型の遺伝子診断が行われている<sup>3)</sup>。

ABO 血液型不適合同種骨髄移植 (BMT) において, BMT レシピエントの ABO 血液型抗原の推移をフローサイトメトリー等を用いて検討した報告はある<sup>4)</sup>が, ABO 遺伝子型を用いて検討した報告は少ない。今回, 私達は ABO 血液型不適合 BMT を受けたレシピエントにおいて, 末梢血単核細胞または赤芽球バーストの ABO 遺伝子型, 赤血球表面上の ABH 血液型物質の存在, 血清中の糖転移酵素活性, ABO 式血液型以外の血液型変化を検討したので報告する。

### 対象および方法

#### 対象

1998 年 10 月から 1999 年 10 月, 当院血液科で ABO 血液型不適合 BMT を受け, 長期観察可能で経過中再発がなかった 4 例を対象とした (Table 1)。メジャー ABO 不適合 BMT 3 例とマイナー ABO 不適合 BMT 1 例。

#### 方法

##### 1. コロニー

末梢血から Ficoll-Hypaque (Lymphoprep; Nycomed Pharma) を用い比重遠心法によって単核細胞 (MNC) を分離した。  $1 \times 10^5$  個の MNC を 30% 牛胎児血清, 1% 牛アルブミン, 3U rh Erythropoietin,  $10^{-4}$ M 2-Mercaptoethanol, 2mM L-glutamine, 50ng rh Stem Cell Factor, 10ng rh GM-CSF, 10ng rh IL-3 を含む 1ml のメチルセルロース培地 (MethoCult GF H4434; StemCell Technologies Inc.) に浮遊させ, 5% CO<sub>2</sub>, 37°C の条件下で 14 日間培養した。倒立顕微鏡下に, ピペットを用いて形成された赤芽球バースト (BFU-E) を測定

日当たり約 5 個吊り上げ, 1 本のマイクロチューブに混和し -80°C で保存した。

#### 2. Flow cytometry (FCM)

赤血球をグルタルアルデヒド固定し, 抗 A および抗 B モノクローナル抗体 (Ortho Diagnostic Systems Inc.) と 4-30 分反応後, PBS で 2 回洗浄した。抗ヒト Immunoglobulin を加え 4-30 分反応後, PBS で 2 回洗浄し, FCM (Cytoron; Ortho Diagnostic Systems) を用いて A 抗原陽性および B 抗原陽性の赤血球を測定した。

#### 3. A および B 糖転移酵素活性の測定

測定用試薬 (ガルサーブ AB; 三光純薬) を用いて血清中の A および B 糖転移酵素活性を測定した。血清を UDP-GalNAc あるいは UDP-Gal の存在下で, 新鮮な O 型赤血球と混和した。血清中の A または B 糖転移酵素によって, 赤血球表面に形成された A 型抗原または B 型抗原の抗 A および抗 B 抗体の被凝集価を求め, それぞれ A, B 糖転移酵素活性の力価とした<sup>5)</sup>。

#### 4. PCR-SSP (Polymerase Chain Reaction With Sequence Specific Primers)

末梢血 MNC または赤芽球バーストからグアニジン法を用いて DNA を抽出した。高分子 DNA をテンプレートとし, A 型, B 型および O 型において塩基配列の異なった部位にプライマーを設定し, PCR を行った。福森らの方法<sup>6)</sup>に従ってプライマーの組み合わせは, GA23-GA13(B), GA23-GA14(A), GA24-GA14(O) の 3 組で行い, それぞれで B, A, O 遺伝子を別々にアレル特異的に増幅し, 増幅断片の有無で ABO 遺伝子型を判定した。PCR の条件は, 以下のごとく改変した。最終濃度 0.4  $\mu$ M primers, 50mM KCl, 1.5mM MgCl<sub>2</sub>, 10 mM Tris-HCl (pH8.3), 0.01% w/v gelatin, 0.2mM 各 dNTP (dATP, dCTP, dGTP, and dTTP), のバッファー中に 0.4 U Taq DNA polymerase (AmpliTaq; Perkin Elmer), 100~300ng DNA, を加え 10  $\mu$ l とした。増幅条件は, denaturation 94°C 1 分, annealing 63°C 1 分, extension 72°C 1 分で 30 cycles とし, thermal cycler (GeneAmp PCR System 9600; Perkin Elmer), を用いて施行した。PCR 産物は 2.0% アガロースゲル電気泳動後

Table 1 Characteristics of recipients and donors

| No. | Recipient |     |         |              |  |              | Donor |     |              |
|-----|-----------|-----|---------|--------------|--|--------------|-------|-----|--------------|
|     | Age       | Sex | Disease | Conditioning | Infused cells( × 10 <sup>7</sup> /kg ) | ABO genotype | Age   | Sex | ABO genotype |
| 1   | 21        | M   | ALL     | TBI/VP16/CY  | 5.03                                   | BO           | 22    | F   | AO           |
| 2   | 26        | M   | CML     | TBI/CA/CY    | 50.49 <sup>†</sup>                     | AO           | 41    | M   | OO           |
| 3   | 18        | M   | LBL     | TBI/VP16/CY  | 6.13                                   | BO           | 25    | F   | AO           |
| 4   | 22        | M   | CML     | TBI/CA/CY    | 6.73                                   | BO           | 22    | M   | AA           |

, mononuclear cells; <sup>†</sup>, nucleated cells; ALL, acute lymphoblastic leukemia; CML, chronic myelogenous leukemia; LBL, lymphoblastic lymphoma; TBI, total body irradiation; VP16, etoposide; CA, cytarabine; CY, cyclophosphamide.

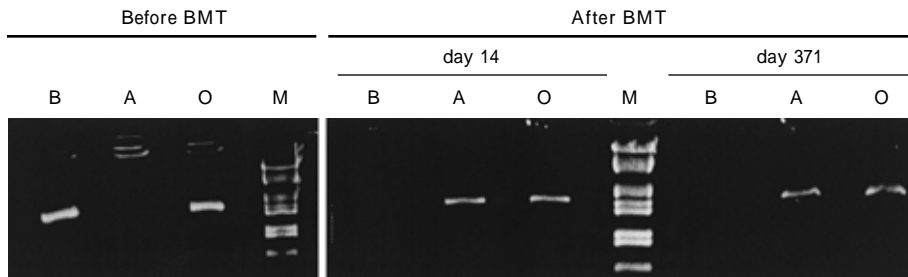


Fig. 1 ABO group genotyping of a patient ( No. 3 ) by the PCR-SSP method. Before BMT, the ABO genotype of MNC was BO. After BMT, the ABO genotype of BFU-E on day 14 and that of MNC on day 371 were converted to AO. M, molecular weight maker.

エチジウムブロマイド染色し，UV 照射により検出した。

**5. ABO 式血液型以外の血液型検査**

BMT 前のレシピエントおよびドナー赤血球の ABO 以外の血液型抗原( Rh, Diego, MNSs, P, Duffy, Kidd, Lewis 式血液型)を市販抗体試薬を用い，試験管法にて反応させ凝集の有無にて判定した。また BMT 後，長期間経過したレシピエント赤血球を同様な方法にて検討した。

**6. 抗体吸着解離試験**

赤血球表面の ABH 血液型物質の存在を，抗体吸着解離試験にて測定した。抗 A および抗 B モノクローナル抗体(Ortho)をレシピエント赤血球と陰性対照である健常人の O 型赤血球に，1 昼夜 4 回にて吸着反応させ，Landsteiner & Miller 法<sup>7)</sup>の熱解離を行った。解離温度条件は，モノクローナル抗体ではポリクローナル抗体に比べ加熱操作による影響を受け易いため，52℃，10 分間抗体を定期的に振とうし解離した。解離した抗体の存在は，

ABO 血球に対する反応を食塩水法を用いて測定した。

**結 果**

1) BMT 14 日後，レシピエント 4 症例で BFU-E の ABO 遺伝子型を PCR-SSP 法を用いて測定した。4 症例すべてにおいて，BFU-E の ABO 遺伝子型はドナーの ABO 遺伝子型に変換していた( Table 2, Fig. 1)。また，4 症例の長期観察においても，末梢血 MNC の ABO 遺伝子型は，ドナーの ABO 遺伝子型に変換されていることが確認できた( Table 2, Fig. 1)。

2) BMT 後，レシピエント ABO 血液型が完全にドナー型に変換したのを FCM を用いて確認後，ABO 血液型以外の血液型抗原を検査した( Table 3)。4 症例とも Rh 式血液型はドナー型に変換していた。MNSs と P 式血液型( 症例 2 )，Duffy と Kidd 式血液型( 症例 3 )，Diego 式血液型( 症例 1, 3 )もドナー型に変化していた。一方，Lewis 式血液型が検査された( 症例 4 )では，BMT 後 126

Table 2 Genotypic analysis of ABO blood group antigens after BMT

| No. | DNA   | Days after BMT | ABO primers  |              |              | ABO genotype |
|-----|-------|----------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
|     |       |                | GA23-GA13(B) | GA23-GA14(A) | GA24-GA14(O) |              |
| 1   | BFU-E | 14             | -            | +            | +            | AO           |
|     | MNC   | 188            | -            | +            | +            |              |
| 2   | BFU-E | 14             | -            | -            | +            | OO           |
|     | MNC   | 83             | -            | -            | +            |              |
| 3   | BFU-E | 14             | -            | +            | +            | AO           |
|     | MNC   | 371            | -            | +            | +            |              |
| 4   | BFU-E | 14             | -            | +            | -            | AA           |
|     | MNC   | 166            | -            | +            | -            |              |

Table 3 Red blood cell antigens excluding ABO antigens

| No. |           | Before BMT        |          |                      | After BMT         |          |                      |                |
|-----|-----------|-------------------|----------|----------------------|-------------------|----------|----------------------|----------------|
|     |           | Red cell antigens |          |                      | Red cell antigens |          |                      | Days after BMT |
| 1   | Recipient | CcDee             | Diα(-)   |                      | CCDee             | Diα(+)   |                      | 153            |
|     | Donor     | CCDee             | Diα(+)   |                      |                   |          |                      |                |
| 2   | Recipient | CcDee             | MsNs     | P1(-)                | CCDee             | MSMs     | P1(+)                | 356            |
|     | Donor     | CCDee             | MSMs     | P1(+)                |                   |          |                      |                |
| 3   | Recipient | CCDee             | Diα(+)   | Fy(a+b+)<br>JK(a-b+) | CcDEe             | Diα(-)   | Fy(a+b-)<br>JK(a+b+) | 371            |
|     | Donor     | CcDEe             | Diα(-)   | Fy(a+b-)<br>JK(a+b+) |                   |          |                      |                |
| 4   | Recipient | CcDEe             | Le(a-b+) |                      | CCDee             | Le(a-b+) |                      | 166            |
|     | Donor     | CCDee             | Le(a+b-) |                      |                   |          |                      |                |

日と166日においてもBMT前のレシピエント型が示され、ドナー型に変換することはなかった。

3) BMT後97日から371日にかけて、レシピエントの赤血球表面上のABH血液型物質の存在を感度の高い抗体吸着解離試験を用いて測定した(Table 4)。メジャー ABO 不適合 BMT 3例(症例1, 97日より188日; 症例3, 238日より371日; 症例4, 126日より166日)とマイナー ABO 不適合 BMT 1例(症例2, 97日より356日)でどの観察時点においても解離液中に抗体の存在が確認された。すなわち、4症例ともBMT前のレシピエント型のABH血液型物質の存在が示唆された。また、FCMを用いて、ABO血液型は完全にドナー型に変換したのを確認した(Table 4)。

4) レシピエント血清中のAおよびB糖転移酵素活性を、BMT後経時的に測定した(Table 4)。症例1と2は、BMT後もレシピエント型の糖転移酵素活性を示した。しかし、症例2については、97日、132日に128倍とBMTの経過に伴いレシピエント型の酵素活性を示したが、356日においては活性反応が消失した。症例3と4は、BMT後ドナー型とレシピエント型の両方の糖転移酵素活性を示した。

#### 考 察

4症例において、BMTを受けてから長期間経過後、ABO, Rh, MNSs, P, Duffy, Kidd, Diego式血液型はドナー型に変化していた。しかし、ドナーとレシピエントのLewis式血液型が異なっ

Table 4 Analysis of ABO antigens on red blood cells after BMT

| No. | Days after BMT | FCM method |     | Transferrase activity    |                          | Secretion type | Elution method |
|-----|----------------|------------|-----|--------------------------|--------------------------|----------------|----------------|
|     |                | A%         | B%  | A transferrase ( Cont. ) | B transferrase ( Cont. ) |                |                |
| 1   | 97             | 96.3       | 0.1 | 0 ( × 128 )              | × 16 ( × 64 )            | secretor       | B              |
|     | 111            | 97.8       | 0.0 | 0 ( × 128 )              | × 32 ( × 128 )           |                | B              |
|     | 139            | 98.9       | 0.1 | 0 ( × 256 )              | × 32 ( × 128 )           |                | B              |
|     | 153            | 98.7       | 0.9 | 0 ( × 128 )              | × 32 ( × 64 )            |                | B              |
|     | 188            | 99.4       | 0.1 | 0 ( × 64 )               | × 32 ( × 32 )            |                | B              |
| 2   | 97             | 1.6        | 0.6 | × 128 ( × 128 )          | 0 ( × 64 )               | secretor       | A              |
|     | 132            | 0.4        | 0.3 | × 128 ( × 128 )          | 0 ( × 64 )               |                | A              |
|     | 356            | 0.3        | 0.3 | 0 ( × 128 )              | 0 ( × 128 )              |                | A              |
| 3   | 238            | 98.9       | 0.4 | × 8 ( × 64 )             | × 16 ( × 128 )           | secretor       | B              |
|     | 371            | NT         | NT  | × 16 ( × 128 )           | × 32 ( × 64 )            |                | B              |
| 4   | 126            | NT         | NT  | NT                       | NT                       | secretor       | B              |
|     | 138            | 98.6       | 0.3 | × 16 ( × 128 )           | × 32 ( × 128 )           |                | B              |
|     | 166            | 99.4       | 0.1 | × 64 ( × 256 )           | × 32 ( × 128 )           |                | B              |

NT, not tested

た症例4では、BMT後もドナー型に変換せず、BMT前のレシピエント型のLewis式血液型を継続的に呈した。Lewis式血液型抗原の生合成は、Le遺伝子が産生する $\alpha$ 1-4fucosyltransferase ( $\alpha$ 1-4Fuc-T)によってH1型前駆物質の糖鎖末端より2番目のN-acetylglucosamine (GlcNAc)にL-fucoseが結合し、Le<sup>a</sup>抗原が合成される。分泌型 (secretor) の場合 $\alpha$ 1-2fucosyltransferase ( $\alpha$ 1-2Fuc-T)によって、Se遺伝子の支配下で産生されたH1型物質 (Fuc $\alpha$ 1-2Gal $\beta$ 1-3GlcNAc $\beta$ 1-R)に、 $\alpha$ 1-4Fuc-TによってL-fucoseが結合し、Le<sup>b</sup>抗原が合成される<sup>8)9)</sup>。Le遺伝子とSe遺伝子の両者がLewis抗原の発現に関与している<sup>8)10)</sup>。このように、Lewis式血液型抗原は赤血球で産生されるのではなく、消化管組織で合成されたLe<sup>a</sup>、Le<sup>b</sup>抗原エpiteープをもつ糖脂質が血漿から赤血球表面に吸着した抗原である<sup>8)-12)</sup>。したがって、症例4がBMT後もドナー型に変換されないのは、消化管組織で産生された抗原が赤血球表面に吸着したためと考えられる。

BMT長期間経過後、ABO式血液型でも、Lewis式血液型と同様な機構が存在するか否かを確認するため、抗体吸着解離試験、PCR-SSP法を用いてABH血液型物質の存在を検討した。今回用いた抗体吸着解離試験、B、A、O遺伝子を別々に

増幅するPCR-SSP法は感度が高く、人工的に作製したABOキメラ検体を用いての検討では、ともに千分の一の微量ABOキメラが測定可能であると報告されている<sup>6)13)</sup>。4症例とも、BMT前のレシピエント型のAまたはB血液型物質が微量存在していることが、抗体吸着解離試験により観察された。これに関して、次の2つの可能性がある。(1)移植後も長期間に渡りレシピエントの赤血球が残存し、キメラを形成した。(2)移植後もレシピエントの非血液細胞から血液型物質が産生され、ドナー由来の赤血球表面に吸着した。

(1)については、van Leeuwenら<sup>14)</sup>は、BMT後の末梢血または骨髓細胞をcell sorterを用いてソーティングし、レシピエントの細胞の有無を検査したところ、ドナーとレシピエントの混合キメラを呈する場所があることを報告した。最近、古川ら<sup>15)</sup>はマイクロサテライトDNAをPCRを用いて解析し、34例中14例で造血幹細胞移植後1カ月以上経過してもレシピエントの細胞が存在することを報告した。BMT後の混合キメラには、一過性にT細胞においてのみレシピエントの細胞が検出される状態 (transient mixed T-lymphoid chimerism) と、1年以上に渡ってmulti-lineageの造血幹細胞にレシピエント細胞が検出される (stable mixed chimerism) の2種類が知られてい

る<sup>14)16)17)</sup>。古川らの例では、混合キメラを呈した14例はすべて6カ月を越えた時点でドナー型の完全キメラに変化した<sup>15)</sup>。従って、BMT後にtransient mixed T-lymphoid chimerismを呈する例は少なくないものの、stable mixed chimerismを呈する例は多くないと考えられる。BMT後に混合キメラを形成しやすい条件として、移植前処置の軽減やT細胞を除去したBMTが知られている。

(2)については、ABH血液型物質は赤血球以外に消化管組織、各分泌液中、各種臓器にも存在することが知られている<sup>12)18)</sup>。ABH血液型物質に重要なH物質は、第19染色体上のH遺伝子とSe遺伝子によってコードされた $\alpha$ 1-2Fuc-Tにより合成される<sup>10)19)</sup>。H酵素は赤血球においてH2型物質(Fuc $\alpha$ 1-2Gal $\beta$ 1-4GlcNAc $\beta$ 1-R)を合成し、Se酵素は消化管組織においてH1型物質(Fuc $\alpha$ 1-2Gal $\beta$ 1-3GlcNAc $\beta$ 1-R)を合成する<sup>10)20)</sup>。AおよびB糖転移酵素が、H1とH2型物質に作用してABO式抗原を合成する<sup>12)20)</sup>。Dunstanらは、O型血小板とA型血漿、B型血漿をそれぞれ反応させ、抗体吸着解離試験を行い、血漿中のA型およびB型の1型糖鎖が、O型血小板に吸着することを報告した<sup>21)</sup>。今回検討した4症例のLewis式血液型は、Le(a-b+)の分泌型で、非血液細胞にSe酵素が存在すると考えられる。従って、BMT長期間経過後、4症例の赤血球に認められたレシピエント型のABH血液型物質は、非血液細胞由来のH1型物質の可能性がある。BMT後のレシピエント末梢血MNCのABO遺伝子型は、一貫して完全にドナー型に変化したことは上記の可能性も否定できない。しかしながら、これらの点に関してはキメラなのか、吸着なのか、または未発見の機序によるものか最終的な結論については、今後、基礎的検討を行い明らかにする必要がある。

今回の4症例において、糖転移酵素活性はBMT後もレシピエントの糖転移酵素活性を示していた<sup>22)</sup>。この理由として、BMT後においても、レシピエントの非血液細胞よりレシピエント由来の糖転移酵素活性の分泌が続くためと考えられる。しかし、症例2において、BMT後97日、132日に128倍と糖転移酵素活性を示していたが、356

日においては活性反応が消失した。この原因として、マイナーABO不適合BMTにおいてO型ドナーに由来するBリンパ球が、レシピエントのA型合成酵素に対する抗体を産生したことによる報告もあり<sup>23)-25)</sup>、その反応による可能性は否定できない。一方、ABO血液型不適合BMTにおいて、BMT後のどの時期においてもドナー型の糖転移酵素活性は認められないとする報告もある<sup>26)</sup>。しかし、今回の検討では症例3と症例4において、BMT後にドナー型の転移酵素活性が確認された。症例1においては、BMT後どの時期においてもドナー型の糖転移酵素活性は認められなかったが、これはO型赤血球の型変換を利用したA、B型合成酵素活性の測定方法のためかもしれない。この方法は定量性に乏しく、感度が悪く微弱な酵素活性を検出し、型判定することは不可能との報告もある<sup>27)</sup>。

今回検討した結果は、症例数が4例と少ないため、さらに多数例を用いてABO血液型不適合BMT後の赤血球を解析する必要がある。

## 文 献

- 1) Yamamoto, F., Clausen, H., White, T., et al.: Molecular genetic basis of the histo-blood group ABO system. *Nature*, 345: 229-233, 1990.
- 2) Yamamoto, F., Marken, J., Tsuji, T., et al.: Cloning and characterization of DNA complementary to human UDP-GalNAc: Fuc $\alpha$ 1-2Gal $\alpha$ 1-3GalNAc transferase (histoblood group A transferase) mRNA. *J. Biol. Chem.*, 265: 1146-1151, 1990.
- 3) Ogasawara, K., Yabe, R., Uchikawa, M., et al.: Molecular genetic analysis of variant phenotypes of the ABO blood group system. *Blood*, 88: 2732-2737, 1996.
- 4) David, B., Bernard, D., Navenot, JM., et al.: Flow cytometric monitoring of red blood cell chimerism after bone marrow transplantation. *Transfus. Med.*, 9: 209-217, 1999.
- 5) Schenkel-Brunner, H., Tuppy, H.: Enzymes from human gastric mucosa conferring blood-group A and B specificities upon erythrocytes. *Eur. J. Biochem.*, 17: 218-222, 1970.
- 6) 福森泰雄, 大軒子郎, 柴田弘俊, 他: Allele-specific PCRを用いたABO遺伝子型解析とABOキメラ解析への応用. *日輸血会誌*, 40: 1000, 1994.

- 7) Landsteiner, K, Miller, C.P. : Serological studies on the blood of primates. The blood groups in anthropoid apes. *J. Exp. Med.*, 42 : 853 862, 1925.
  - 8) Nishihara, S., Narimatu, H., Iwasaki, H., et al. : Molecular genetic analysis of the human lewis histo-blood group system. *J. Biol. Chem.*, 269 : 29271 29278, 1994.
  - 9) Clausen, H, Hakomori, S.I. : ABH and related histo-blood group antigens ; immunochemical differences in carrier isotypes and their distribution. *Vox Sang.*, 56 : 1 20, 1989.
  - 10) Kudo, T., Iwasaki, H., Narimatu, H., et al. : Molecular genetic analysis of the human lewis histo-blood group system. *J. Biol. Chem.*, 271 : 9830 9837, 1996.
  - 11) Anstee, D.J. : Blood group-active surface molecules of the human red blood cell. *Vox Sang.*, 58 : 1 20, 1990.
  - 12) Hakomori, S. : Antigen structure and genetic basis of histo-blood groups A, B and O : their changes associated with human cancer. *Biochim. Biophys. Acta*, 1473 : 247 266, 1999.
  - 13) 山下万利子, 南 裕史, 秋田真哉, 他 : ABO血液型の遺伝子解析から ABO キメラと考えられた一例 . *血液事業*, 20 : 185 192, 1997.
  - 14) Van Leeuwen, J.E., Van Tol, M.J., Joosten A.M., et al. : Persistence of host-type hematopoiesis after allogeneic bone marrow transplantation for leukemia is significantly related to the recipient 's age and/or the conditioning regimen, but it is not associated with an increased risk of relapse. *Blood*, 83( 10 ) : 3059 3067, 1994.
  - 15) 古川達雄, 橋本誠雄, 稲野浩一, 他 : 造血器悪性腫瘍に対する同種造血幹細胞移植後の chimerism 解析 . *臨床血液*, 42 ( 6 ) : 488 495, 2001.
  - 16) Ramirez, M., Diaz, M.A., Garcia-Sanchez, F., et al. : Chimerism after allogeneic hematopoietic cell transplantation in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Bone Marrow Transplant.* 18 ( 6 ) : 1161 1165, 1996.
  - 17) Bader, P., Holle, W., Klingebiel, T., et al. : Mixed hematopoietic chimerism after allogeneic bone marrow transplantation : the impact of quantitative PCR analysis for prediction of relapse and graft rejection in children. *Bone Marrow Transplant.* 19( 7 ) : 697 702, 1997.
  - 18) Zmijewski, C.M. : *Immunohematology*, 3rd ed., Appleton-Century-Crofts, New York, 1978, 72.
  - 19) Oriol, R., Candelier, J.J., Mollicone, R. : Molecular genetics of H. *Vox Sang.*, 78 : 105 108, 2000.
  - 20) Yamamoto, F. : Molecular genetics of ABO. *Vox Sang.*, 78 : 91 103, 2000.
  - 21) Dunstan, R.A., Simpson, M.B., Knowles, R.W., et al. : The origin of ABH antigens on human platelets. *Blood*, 65 : 615 619, 1985.
  - 22) Maeda, K., Taniwaki, K., Santo, T., et al. : Anti-A and/or anti-B is not detectable in some patients who underwent ABO-incompatible bone marrow transplantation. *Transfusion*, 35 : 635 639, 1995.
  - 23) Barborra, L., Mojena, M., Bosa, L. : Presence of antibody to A- and B-transferase in minor incompatible bone marrow transplantation. *Brit. J. Haemat.*, 70 : 471 476, 1988.
  - 24) Matsue, K., Yasue, S., Matsuda, T., et al. : Plasma glycosyltransferase activity after ABO-incompatible bone marrow transplantation and development of an inhibitor for glycosyltransferase activity. *Exp. Hemat.*, 17 : 827 831, 1989.
  - 25) Kominato, Y., Fujikura, T., Shimada, I., et al. : Monoclonal antibody to blood group glycosyltransferase produced by hybrids constructed with Epstein-Barr-virus-transformed B lymphocytes from a patient with ABO-Incompatible bone marrow transplant and mouse myeloma cells. *Vox Sang.*, 59 : 116 118, 1990.
  - 26) Ikemoto, S., Kajii, E., Tsuchida, S., et al. : Behavior of genetic markers in recipients after bone marrow transplantation and problems in forensic medicine. *J. Foren. Sci.*, 35 : 548 553, 1990.
  - 27) Cartron, J.P., Gerbal, A., Badet, J., et al. : Assay of  $\alpha$ -N-acetylgalactosaminyltransferases in human sera. *Vox Sang.*, 28 : 347 365, 1975.
-