

Kanno 血液型 (ISBT 037) : 抗原と抗体の特性と残された課題

大戸 齊¹⁾ 内川 誠²⁾ 伊藤 正一³⁾ 和田 郁夫⁴⁾ 川畑 絹代⁵⁾
徳永 勝士⁶⁾

日本からは初めて国際認定登録された Kanno 血液型 (ISBT 037) は現時点では 1 抗原 (KANNO1) から成る。KANNO1 抗原はあらゆる人類集団・地域において高頻度抗原であるが、東アジアと南アジアではデータベースから理論上 KANNO1 抗原陰性者とヘテロ接合体保有者が存在する。KANNO1 抗原は GPI アンカー糖蛋白であるプリオン蛋白にあり、20 番染色体短腕上にある遺伝子 *PRNP* によって規定される。抗 KANNO1 は現在まではほぼ日本人に限定して見出されている。抗 KANNO1 は主に妊娠中または妊娠歴のある女性に検出され、輸血歴を有す男性では少ない。臨床的に明らかな溶血性輸血反応や胎児・新生児溶血性疾患をきたした抗 KANNO1 保有症例は報告されていないが、輸血赤血球寿命の短縮や血小板輸血不応への関与の可能性はある。また、未発見の KANNO2, 3... 抗体保有者も存在すると予想する。

キーワード : Kanno 血液型, KANNO1, 抗 KANNO1, プリオン蛋白, GPI アンカー糖蛋白

はじめに

1991 年、福島医大病院で輸血後に提出された血液検体血清中に既知の抗体と反応特異性が一致するものがない高頻度の抗原に反応する抗体に遭遇した。その発端者に因み抗体を KANNO 抗体、対応抗原を KANNO 抗原と仮に名付けた¹⁾。患者の血清と赤血球は日本赤十字社関東甲信越ブロック血液センター (当時は東京都赤十字血液センター) において血清学的解析を詳細に実施し、知られていた血液型と一致するものはなく、新しい血液型である可能性が高いことを報告した²⁾。次に、KANNO 抗原を規定する遺伝子座を同定することに成功して、抗原陰性者は全例プリオン蛋白を規定する *PRNP* 遺伝子の 1 塩基置換であることを見出した³⁾。その成果をもって、2019 年国際輸血学会 (ISBT) 血液型委員会で 37 番目の血液型として公式に登録認定された (表 1)⁴⁾。

発端者¹⁾

40 歳代女性。出産歴は 2 回あるが、輸血歴はなし。生理食塩液法、プロメリン法、間接抗グロブリン試験

による不規則抗体は陰性。B 型、D+C+c+E+e+, Jk(a+b-), Fy(a+b-), Di(a-b+), K-k+, M+N-S-s+, Le(a-b+), Jr(a+), P1-, P+P*+。1991 年、貧血 (Hemoglobin 5.5g/dl) のため、術前濃厚赤血球を 1 単位ずつ 5 日間 (計 5 単位) 輸血した。初回輸血後 4 日目と 7 日目の不規則抗体は陰性であったが、10 日目に陽転 (間接抗グロブリン試験で弱陽性) した。12 日目には子宮筋腫核出予定手術を同種血輸血なしで終了した。輸血後に検出された抗体は調べたパネル赤血球の全てと間接抗グロブリン試験で反応したが、自己赤血球とは反応せず、直接抗グロブリン試験は終始陰性であった。抗体は輸血後早期に IgG 抗体として産生され、酵素法では反応しなかったことから、過去の抗原感作記憶に、輸血が刺激となって抗体が検出水準まで上昇した既往反応と判断した。輸血溶血反応は急性、遅延型も含め、観察されなかった。

血清と血球の血清学的所見 (表 2)

抗 KANNO1 は KANNO1+ 赤血球に対し、弱い結合力で反応する。すなわち反応した凝集は崩れやすい。

- 1) 福島県立医科大学医学部輸血移植免疫学
 - 2) (元) 日本赤十字社関東甲信越ブロック血液センター
 - 3) 日本赤十字社東北ブロック血液センター
 - 4) 福島県立医科大学学生体情報伝達研究所細胞科学研究部門
 - 5) 福島県立医科大学附属病院輸血・移植免疫部
 - 6) 国立国際医療研究センター研究所・ゲノム医科学プロジェクト
- [受付日 : 2023 年 5 月 20 日, 受理日 : 2023 年 7 月 25 日]

表1 KANNO Blood Group System (ISBT 037)

Phenotype	Gene chromosome	Allele name	Nucleotide	Amino acid	prevalence
KANNO : 1 or KANNO1+	PRNP 20p13	KANNO*01	c.655G	p.219Glu (グルタミン酸)	high
KANNO : -1 or KANNO1-	PRNP 20p13	KANNO*01.-01	c.655A	p.219Lys (リシン)	low

表2 KANNO1 抗原と抗体の血清学的反応

赤血球処理/ 中和反応	抗 KANNO1	抗 JMH	抗 Chido/Rodgers	抗 Jr ^a
未処理赤血球	+	+	+	+
ficin/trypsin 処理赤血球	- (消失)	- (消失)	- (消失)	+
DTT/AET 処理赤血球	+	- (消失)	+	+
C3/C4 感作赤血球	変化なし	変化なし	増強	変化なし
血漿による中和	無し	無し	有り	無し

反応は赤血球を蛋白分解酵素 (ficin や trypsin) で処理すると著しく減弱するが、還元剤処理 (dithiothreitol, DTT や 2-aminoethylisothiuronium bromide, AET) では影響されない。また、赤血球膜上の補体成分 (C3/C4) の影響を受けない。抗 KANNO1 血清に正常ヒト血清 (補体, Cromer 抗原), ヒト唾液 (H 型物質), ヒト尿 (Sd^a 抗原), ヒト母乳 (I 型物質) を加えても反応性に影響を与えない。だが、蛋白分解酵素により抗原性が減少することから、KANNO1 抗原は炭水化物ではなく、蛋白であると推定され、補体成分, H 物質, I 物質, Cromer 抗原, Sd^a 抗原との関連は否定された¹⁾²⁾。

また、抗 KANNO1 血清は、次の高頻度抗原陰性赤血球とも反応することから、これらの高頻度抗原への抗体ではないと推定された¹⁾²⁾。臍帯赤血球 (cord-i), JMh-, SC:-1, Yt(a-), S-s-U-, En(a-), M^kM^k, p, D--, Rh_{mini}, Lu(a-b-), In(Lu), K+k-, Kp(a+b-), Js(a+b-), Kp(a-b-), K14-, K_o, Fy(a-b-), Jk(a-b-), Di(a+b-), Wr(b-), CD99-, Do(a+b-), Gy(a-), Co(a-b+), LW(a-b-), Ch-, Rg-, Oh, Kx-, GE:-2, -3, 4, IFC-, McC_{mini}, Yk(a-), Ok(a-), I-(adult-i), Er(a-), LKE-, Vel-, Lan-, Jr(a-).

KANNO1- 赤血球は下記の高頻度抗原への抗血清とは反応したことから、これらの抗原との関連も否定された¹⁾²⁾。抗-s, -U, -En^a, -Pr, -Hr_o, -Rh29, -Lu^b, -Lu3, -k, -Kp^b, -Ku, -Js^b, -K14, -K18, -K22, -Fy3, -Fy6, -Jk3, -Di^b, -Wr^b, -Yt^a, -CD99, -Sc1, -Do^b, -Gy^a, -Co^a, -LW^a, -H, -Ge2, -Ge3, -Ge4, -IFC, -WES^b, -UMC, -Yk^a, -Kn^a, -In^b, -Ok^a, -JMH, -I, -P, -Lan, -Jr^a, -AnWj,

-Sd^a, -Er^a, -LKE, -Vel.

抗 KANNO1 保有者の特性

男女差 (表 3-1), 抗原感作経路 (表 3-1), 抗体保有者の年齢分布 (表 3-1)²⁾

抗体保有者 28 名のうち、女性 26 名 (93%) で男性は 2 名 (7%) で圧倒的に女性が多かった。男性の 2 名には輸血歴があった。女性 26 名中 25 名 (96%) は明確に現在 (15 例), かつ/または過去 (25 例) に妊娠歴を有していた。妊娠歴不明の 1 名の女性には輸血歴があった。年齢は 20 歳から 89 歳に亘るが、中央値 34 歳 (25% 値 31 歳, 75% 値 59 歳) であった。

血清学的検査 (表 3-2)

抗体価情報がある 23 例の抗体価は原液から 128 倍まで分布するが、中央値 16 倍 (25% 値 4 倍, 75% 値 32 倍) であった²⁾。直接抗グロブリン試験陽性者は 2 名 (自己抗体が併存) で、陰性者は 26 名であった²⁾。直接抗グロブリン試験陽性の 2 名には自己抗体が併存していた。IgG サブクラスは 7 例で調べられ、4 例で IgG1 単独, 1 例で IgG1+IgG2, 1 例で IgG1+IgG3, 1 例で IgG4 が同定された²⁾。

臨床的意義 (表 3-2)

7 例で不適合赤血球輸血が行われたが、誰にも臨床的に明らかな溶血性副反応は観察されなかった。抗体検出時妊娠中であった 15 例中 13 例では胎児新生児溶血性貧血は観察されなかった。2 例では新生児の検査がされなかった。新生児 7 例の直接抗グロブリン試験が調べられたが、全員陰性であった²⁾。

表 3-1 抗 KANNO1 保有 28 名の抗原暴露歴

男女	女性の妊娠歴 (現在妊娠中も含む)	輸血歴	年齢分布 (中央値 34 歳)
女性 26 (93%)	有 25	有 8	20 ~ 29 歳 5
	(内妊娠中 15)	無 16	30 ~ 39 歳 13
	不明 1	不明 2	40 ~ 49 歳 1
男性 2 (7%)	—	有 2	50 ~ 59 歳 2
			60 ~ 69 歳 2
			70 ~ 79 歳 3
			80 ~ 89 歳 2

表 3-2 28 名の抗 KANNO1 の血清学的特性と臨床所見

赤血球直接抗 グロブリン試験	抗 KANNO1 抗体価	IgG サブクラス	不適合輸血**	妊娠女性 15 名から の出生児における 新生児溶血性貧血	新生児直接抗 グロブリン試験
陽性 2*	原液 3	IgG1 単独 4	有 7	所見有り 0	実施 7 名
陰性 26	2 倍 1	IgG4 単独 1	(うち溶血反応 0)	所見なし 13	(うち陽性 0)
	4 倍 3	IgG1 + IgG2 1	無 0	不明 2	(うち陰性 7)
	8 倍 2	IgG1 + IgG3 1			
	16 倍 7				実施せず 8 名
	32 倍 4	未検査 21			
	64 倍 2				
	128 倍 1				
	未検査 5				

*自己抗体が併存 **交差試験陽性赤血球

妊娠中と分娩後の抗 KANNO1 の変動

妊婦 10 例で妊娠中の抗体価を追跡した。抗体価が上昇したのは 1 例、不変が 3 例、低下したのは 6 例であった。分娩後は 3 例で抗体価が追跡でき、上昇、不変、低下がそれぞれ 1 例ずつであった²⁾。

遺伝様式

調べた 4 家系調査で KANNO1 抗原(+)形質は顕性、KANNO1 抗原(-)形質は潜性として矛盾なくメンデルの法則に従って遺伝した。すなわち KANNO1 遺伝子をヘテロ接合体で有する個体は例外なく KANNO1 抗原陽性となり、KANNO1 抗原を規定する KANNO1 変異遺伝子をホモ接合体で有する個体に限って KANNO1 抗原(-)となる。抗 KANNO1 を保有する 4 名の女性は全員が KANNO1 抗原(+)の児を一人以上妊娠分娩していた³⁾。

原因遺伝子の同定

KANNO1 抗原陰性を規定する遺伝子を同定するために、ゲノムワイド関連解析(GWAS)とエクソームシーケンス解析を用いた。GWAS では 4 例の非血縁検体を標的にして健常 415 名検体を対照として探索した³⁾。GWAS により染色体 20p13(プリオン遺伝子 PRNP)領域の rs611647 は KANNO1-と関連が認められた。さらに全エクソームシーケンス解析の結果、PRNP エク

ソン 2 の rs1800014 において KANNO1+では c.655G (guanine)であるが、KANNO1-では c.655A (adenine) が同定された。KANNO1-型の 18 名全員にプリオン蛋白の 219 番アミノ酸がグルタミン酸 (E) からリシン (K) に変化させる遺伝子変異 (E219K) が 20 番染色体の両方 (ホモ接合体) で明らかにされた³⁾(図 1)。

赤血球抗原免疫沈降法 (monoclonal antigen-specific immobilization of erythrocyte antigen, MAIEA) による KANNO1 抗原が赤血球膜プリオン蛋白の証明³⁾(図 2)

まず、KANNO1 抗原陽性赤血球 (n=2) と抗原陰性赤血球 (n=2) にマウスモノクローナル抗ヒトプリオン蛋白 (8M4, abcam) とヒト由来抗 KANNO1 を用いて、3 重免疫複合体を形成させ、可溶化した。次に可溶化免疫複合体をマイクロプレートウェルに付着させた抗マウス IgG に捕捉し、ペルオキシダーゼ標識抗ヒト IgG を反応させ、洗浄後基質を加えて発色させた。モノクローナル抗ヒトプリオン蛋白の対照には 3 種のモノクローナル抗体(抗 decay-accelerating factor, 抗 Ku, 抗 glycophorin C) を用いた。その結果、モノクローナル抗プリオンは KANNO1 抗原陽性赤血球と明確に反応し、赤血球抗原プリオンを沈降させたが、KANNO1 抗原陰性赤血球とは反応しなかった。対照に用いた他の特異性を持つモノクローナル抗体は KANNO1 抗原陽性と陰

Sanger Sequencing

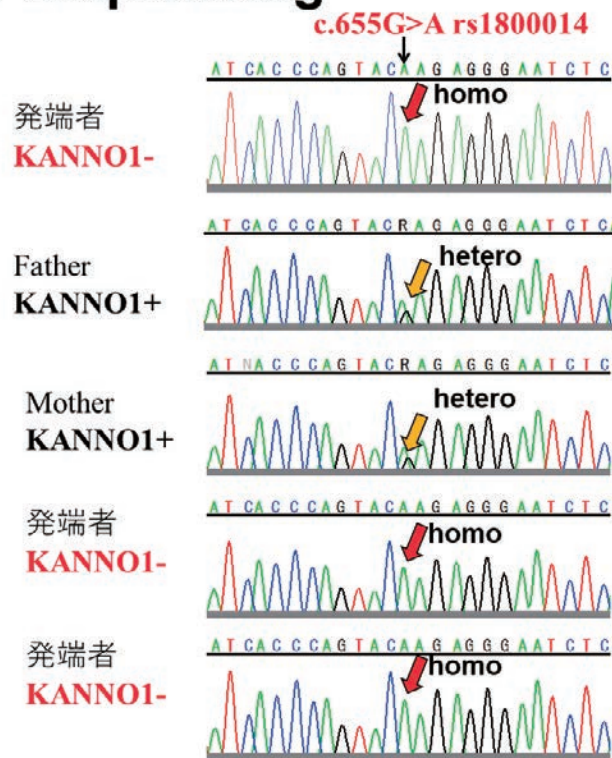


図1 サンガー法による KANNO1 抗原陰性者の遺伝子変異

サンガー法により KANNO1 抗原陰性者の遺伝子変異を確認した。KANNO1 を担う遺伝子はプリオン遺伝子座 PRNP にあり、655 番目の塩基が guanine から adenine への置換を同定した。KANNO1 抗原陰性者は adenine のホモ接合体でその両親は KANNO1 抗原陽性であるが、guanine と adenine のヘテロ接合体であった。

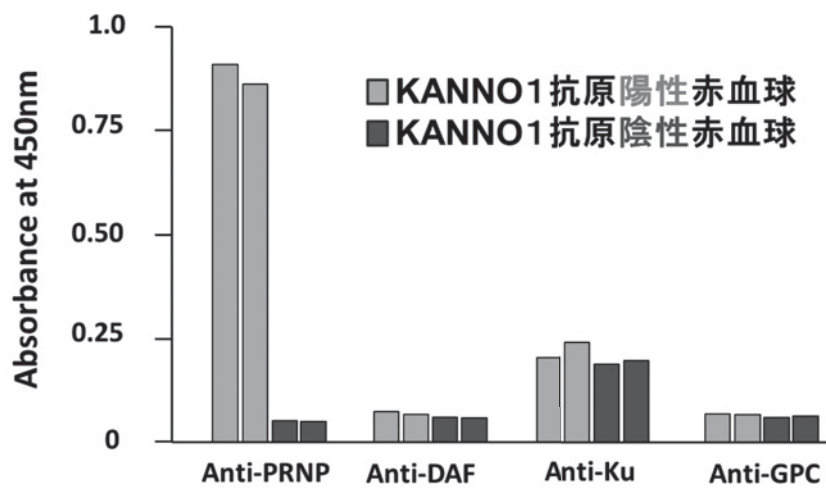


図2 赤血球抗原免疫沈降法による KANNO1 抗原がプリオン蛋白であることの証明
KANNO1+赤血球と KANNO1-赤血球にヒト由来 KANNO1 抗体とマウス由来抗ヒトプリオンを用いて、免疫複合体を形成させ、可溶化した。次に、マイクロプレートに付着させた抗マウス IgG にて捕捉し、ペルオキシターゼ標識抗ヒト IgG を反応させ、洗浄後、基質を加えて発色させた。

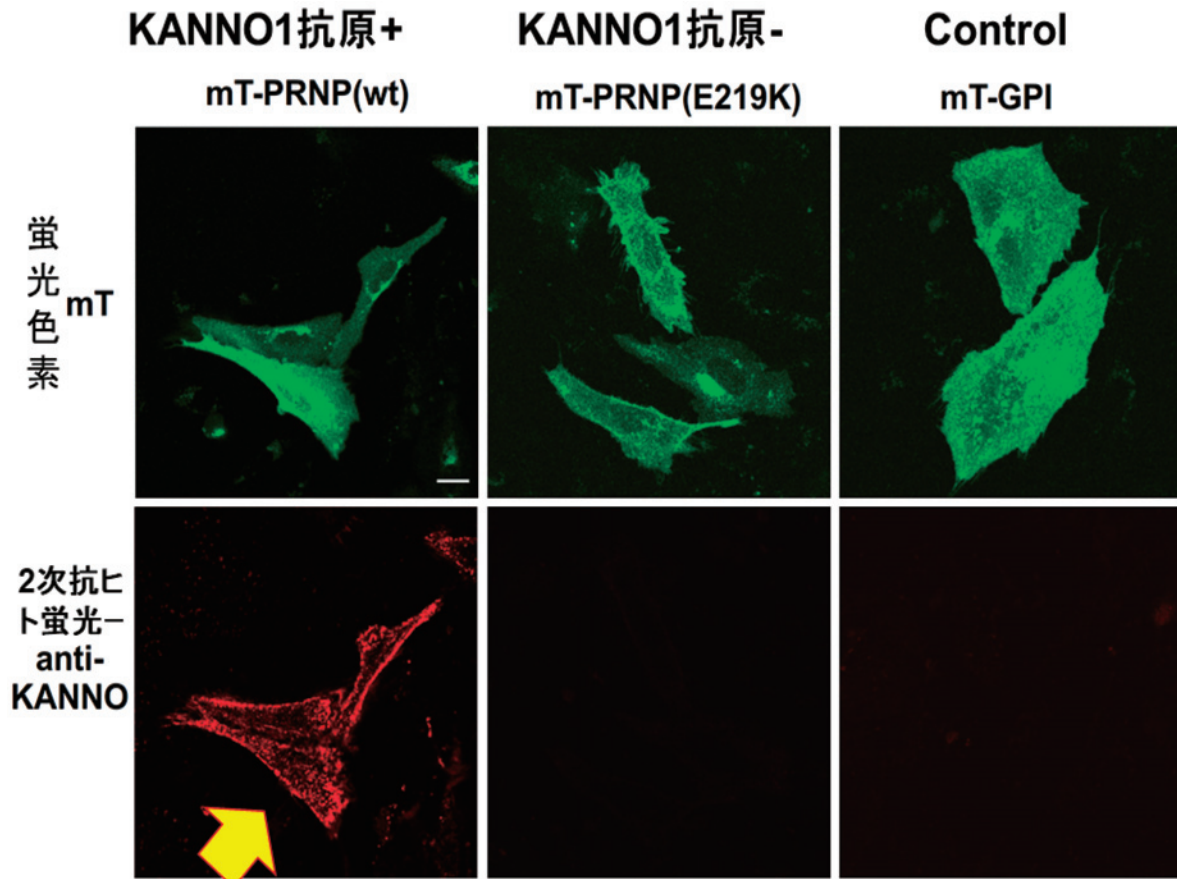


図3 プリオン蛋白発現実験

CHO-K1 細胞株に発現ベクターを用いて、青色蛍光物質 (mt) を連結したヒト通常プリオン (KANNO1+) を規定する遺伝子 (c.655G), または KANNO1- を担う遺伝子 (c.655A) を組み込んだ2種の細胞株を作成した. ヒト由来抗 KANNO1 は通常遺伝子を組み込んだ細胞株とだけ反応し, 蛍光標識抗ヒト IgG によって赤色に発色させたが, KANNO1- 細胞株とは反応しなかった.

性とで全く差を認めなかった. これらより, 赤血球 KANNO1 抗原はプリオン蛋白であることを強く裏付けた.

プリオン蛋白 (KANNO1 抗原陽性と陰性) 発現実験³⁾

CHO-K1 細胞株に発現ベクターを用いて, 青色蛍光物質 (mt) を連結したヒト通常プリオン蛋白 (KANNO1 抗原陽性) を規定する遺伝子, または KANNO1 抗原陰性変異型プリオン蛋白規定遺伝子 (E219K)-mt を組み込んだ二種の細胞株を作成した. まずは通常遺伝子組み込み細胞株と E219K 細胞株共に青色蛍光が観測され, 遺伝子組み込みを確認した. 抗 KANNO1 をこれら二種の細胞株と反応させると, 通常遺伝子組み込み細胞株とだけ陽性反応を認め, E219K 細胞株とは反応陰性であった. この細胞発現結果から, 抗 KANNO1 は野生型プリオン蛋白を特異的に認識していることを証明した³⁾ (図3).

プリオン蛋白の立体構造⁴⁾ (図4)

KANNO1 抗原は glycosylphosphatidylinositol (GPI) アンカー糖蛋白であるプリオン蛋白上にあり, 20 番染色体短腕 (20p13) にある PRNP 遺伝子によって担われる. エクソン2のコドン219にある rs1800014 で guanine から adenine へのミスセンス変異によりアミノ酸はグルタミン酸からリシン (E219K) に変化する. プリオン蛋白はN端側 (ペプチド90-124) のきまった構造を持たない領域と3つの α ヘリックス (コイルで表示) と2つの短い β シート (帯状で表示) を持つ領域から構成される. 2つのN結合型オリゴ糖鎖がC端側に付着し, GPI アンカーによって細胞膜に結合している. 図4では130-229番目のアミノ酸領域のNMRにより決定された構造を糖鎖モデルと膜の模式図に配向させて示す. E219を持つプリオンの膜近傍 α ヘリックス (緑) とK219を持つプリオン (赤) を比較すると, 219番目のアミノ酸の位置においてヘリックスの屈曲がK219を持つプリオン (KANNO1-) でみられる.

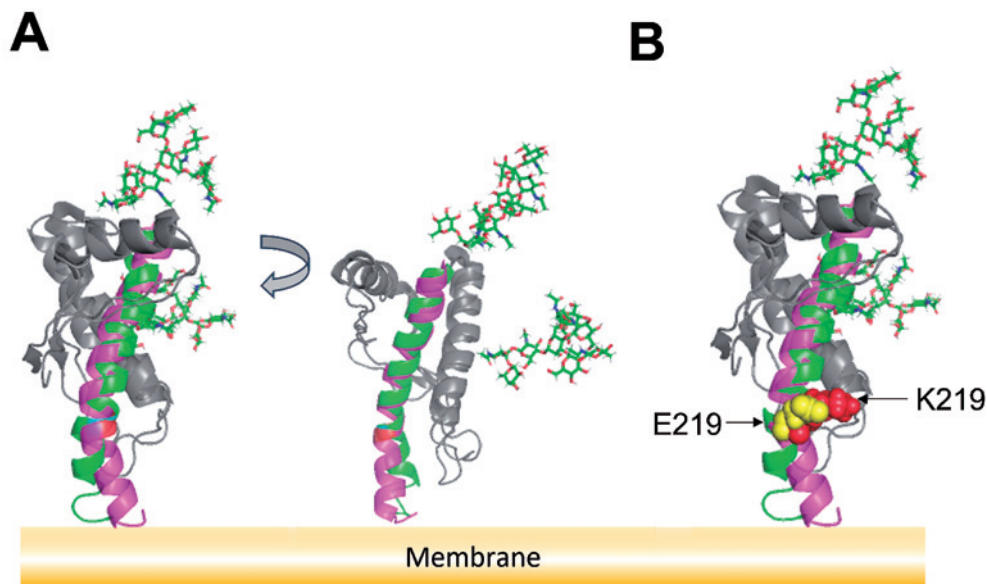


図4 プリオン蛋白における KANNO1 抗原+と KANNO1 抗原-の立体モデル
 プリオン蛋白 PrP の KANNO1 抗原変異 (E219K) は膜近傍 α ヘリックス内に屈曲をもたらす。E219 (2LSB) 及び K219 (2LFT) を持つ PrP の 130-229 残基の NMR により決定された構造モデルを膜に配向させ、N 型糖鎖を PrP の主要糖鎖について GLYCAM モデルを用いて付加したモデルを示す。A. 構造リボンモデルを2つの異なるアングルから投影した図。膜近傍 α ヘリックスは緑 (KANNO1+)、あるいはマゼンタ (KANNO1-) で表し、E219 を黄色、K219 をオレンジで示した。B. 219 番目のアミノ酸のみを球で示した図。KANNO1- では膜近傍において、K219 によって、やや屈曲したヘリックスを持つことが示される。

表4 アリル 4,680,521 (rs1800014) *PRNP* c.655G>A (Glu219Lys) の地域・人類集団別頻度

地域・人類集団	変異アリル頻度 (c.655G>A, Glu219Lys)	c.655G>A ホモ接合体 (KANNO1-) 頻度推定計算	正常住民における c.655A 検出†
日本 (東京)	6.6%	4,338/100 万人	0.06586
東アジア	2.9%	847/100 万人	0.0291
南アジア	5.5%	3,014/100 万人	0.0549
先住アメリカ人	0.6%	31/100 万人	0.0056
アフリカ人	0.03%	0.1/100 万人	0.00031
欧州白人	0.005%	0.002/100 万人	0.00005

† https://gnomad.broadinstitute.org/gene/ENSG00000171867?dataset=gnomad_r2_1

野生型 *PRNP* (c.655G) アリルと変異型 *PRNP* (c.655A) A) アリルの地域差⁵⁾ (表4)

変異型アリル (c.655G>A, E219K) は東アジア (日本, 中国) と南アジア (インド, パキスタン) にやや多く見出されるが, 白人, 黒人, 西アジアおよび北南アメリカ大陸先住民にはきわめて稀である。人類集団差よりも地域差が顕著である。

GPI アンカー糖蛋白関連の血液型とそれらへの抗体 の臨床的意義 (表5)

ヒト蛋白のうち, 150 以上が GPI アンカー糖蛋白と言われ, GPI アンカー糖蛋白は細胞内部 (小胞体) で形成され, 細胞表面に運搬され, 集簇して錨のように細胞表面に表出され, その後容易に切断遊離される。その機能は多様で, 酵素, シグナルレセプター, 細胞接着,

補体インヒビター, 細胞移動などに係わる⁶⁾。これまでに GPI アンカー糖蛋白に関連する血液型は Kanno 以外には 6 種の血液型が知られている。

Cartwright (YT ; 011)

血液型 Cartwright の抗原は GPI アンカー糖蛋白の一種である酵素 acetylcholinesterase 上にある。抗 Yt^a は稀に溶血性輸血反応をきたすが, その場合でも反応はマイルドである。抗 Yt^b は胎児新生児溶血性貧血 (HDFN) には関与しない⁷⁾。

Dombrock (DO ; 014)

血液型 Dombrock は酵素 mono-ADP-ribosyltransferase (ART4, 別名 CD297) に存在する。抗体 (抗 Do^a と抗 Do^b) は溶血性輸血反応に関与する。母体の抗体は新生児直接抗グロブリン試験を陽性にするが, HDFN は惹起しない⁸⁾。

表5 GPI アンカー糖蛋白関連血液型とそれら血液型抗体の臨床的意義

ISBT No.	正式名称	略称	関連事項, 赤血球輸血溶血反応	胎児・新生児溶血性貧血
011	Cartwright	YT	Acetylcholinesterase, 軽度溶血	関与しない
014	Dombrock	DO	Mono-ADP-ribosyltransferase (ART4, CD297), 溶血ありえる	関与しない
021	Cromer	CROM	Decay accelerating factor (DAF), スル (CROM: -7) は夜間血色素尿症 (type III) を生じる, 溶血あり	関与しない
026	John Milton Hagen	JMH	Semaphorin 7A (CD108) 稀に溶血 (欠損型), 無害 (自然抗体)	関与しない
035	CD59	CD59	補体系 (membrane attack complex) inhibitor CD59 欠損は夜間血色素尿症や先天性神経疾患の発症原因	報告がない
037	Kanno	KANNO	プリオン蛋白, 溶血しない, 寿命短縮?	関与しない
042	EMM	EMM	先天性神経疾患 (Emm-) Phosphatidyl inositol glycan G (PIGG), 溶血あり	可能性あり

Cromer (CROM ; 021)

血液型 Cromer は補体の過剰な活性化を抑制する C3 転換酵素失活促進因子 Decay accelerating factor (DAF, 別名 CD55) 上にある. Cromer スル (CROM: -7; Inab) は DAF 遺伝子変異だけでなく, 夜間血色素尿症 (PNH III 型) でもみられる⁹⁾. Cromer 血液型には 20 種の抗原が知られている. 胎盤は DAF を豊富に発現しているため母体からの Cr^a 抗体は中和され, HDFN には関与しない. しかし, 抗体 (抗 Cr^a と抗 Tc^a) は DAF 機能を抑制して輸血患者では赤血球寿命を短縮させることがある⁹⁾.

John Milton Hagen (JMH ; 026)

血液型 John Milton Hagen は別名 semaphorin 7a, CD108 とも呼ばれる¹⁰⁾. 8 種の同種抗原が認定されている. 日常輸血検査でよく遭遇する抗 JMH の大部分は JMH 抗原が後天的に減弱した際に産生される自己抗体である. 自己抗 JMH は臨床的意義に乏しい. しかし, 真の遺伝子変異による抗原バリエーション保有者が産生した同種 JMH 抗体は補体を活性化して溶血性輸血反応を惹起する¹⁰⁾. 抗 JMH による HDFN の報告は見当たらない.

CD59 (CD59 ; 035)

CD59 も血液型 (035) として認定された¹¹⁾. 補体活性による細胞膜攻撃 (membrane attack complex, MAC) を抑制する inhibitory protein として知られる. CD59.1 陰性者は抗 CD59.1 を産生することがあるので, 血液型として登録された. 一抗原 CD59.1 (健全型) だけである. 赤血球と他の細胞膜に CD59 欠損を引き起こす原因として CD59.1 遺伝子 variant として 7 種 (公式には 5 種) 提唱されている¹²⁾. CD59 欠損では容易に溶血をきたす. 先天性 CD59 欠損者は最重症型夜間血色素尿症の発症原因として重要で, 高頻度で先天性神経疾患を合併する. 抗 CD59.1 が胎児に及ぼす影響については報告が見当たらない.

EMM (EMM ; 042)

血液型 EMM は高頻度抗原一種だけから成る. Emm- は GPI アンカー糖蛋白の側鎖形成に必要な *phosphatidyl inositol glycan (PIG)-G* 遺伝子の欠損による¹³⁾. 同時に先天性神経疾患を合併することがある¹³⁾. 抗 Emm は自然抗体としても産生され, 重症な溶血性輸血反応を惹起する¹³⁾. だが, HDFN には関与しないようである¹⁴⁾.

赤血球膜上に表現されるプリオン蛋白の意義

プリオン蛋白は元来中枢神経系に豊富に表現されているが, 他の組織にも存在する. 銅イオン Cu²⁺ と亜鉛イオン Zn²⁺ の細胞内への運送機能が言われている¹⁵⁾. プリオン蛋白は CD34 造血幹細胞にも表出され, 成熟赤血球には 1 細胞当たり, 290 ± 140 分子, 血小板にはその 4 倍存在するが, 赤血球の機能遂行や形態維持のために何らかの形で関与しているのだろうか. マウスを用いた研究ではプリオン蛋白をノックアウトした赤血球より野生型赤血球の長期寿命は長かったことから¹⁶⁾, 何らかの機能を担っていると推定されるが詳細は不明である.

胎盤組織に表出されるプリオン蛋白と母体免疫感作・母児不適合妊娠への関与

プリオン蛋白は妊娠初期から終期まで胎盤のさまざまな組織 (合胞体栄養芽細胞, 細胞栄養芽層, 血管内皮細胞, 間質, 脱落膜) に表出されている (図 5)¹⁷⁾. 妊娠初期では胎盤形成に関与し, 妊娠初期では特に増加する. また, 妊娠中毒症でも増加するので, その発症機序あるいは逆に症状軽減への関与が討議されている. 胎盤で産生されたプリオン蛋白は遊離されて母体側にも流入する. 抗 KANNO1 は初回妊娠の初期から産生されることを合理的に説明する. また, 妊娠後期では産生された抗体が中和され, 臨床的な母児不適合妊娠症状 (胎児新生児溶血性貧血) を発症しないことの

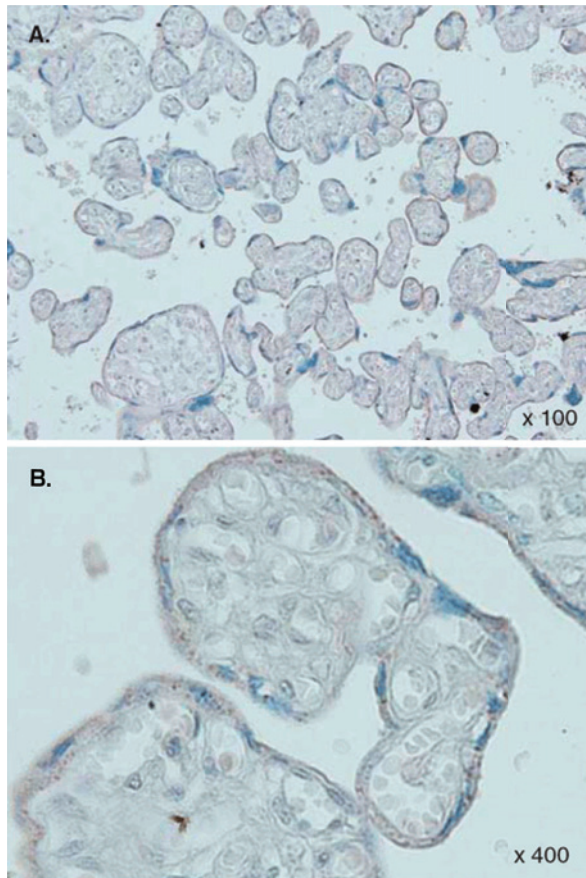


図5 正常胎盤 Syncytiotrophoblast (合胞体栄養芽細胞) に表出されるプリオン蛋白¹⁷⁾

プリオン蛋白は合胞体栄養芽細胞, 細胞栄養芽細胞, 血管内皮細胞, 間質, 胎盤膜といった胎盤のさまざまな組織に広く分布して存在する. 図は正常ヒト胎盤の合胞体栄養芽細胞層であるが, 青色に染色したプリオン蛋白は細胞膜表面にパッチ状に濃厚に表出されている. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* より転載許可 5550550949151 (May 15, 2023)

説明も可能であるが, 逆に流入プリオンが母体の抗体産生を更に刺激しないか, その機序は不明である.

Kanno 血液型に関して残された課題

1. 抗原感作 (=抗体産生) は輸血ルートでは何故少ないのか

KANNO1 抗原が表出されているプリオン蛋白は妊娠初期から母体に流入することより, 妊娠が主な抗原感作機転である. だが, なぜ輸血では少ないのだろうか. 赤血球 1 個当たり 290 分子と少ないのが大きな原因と推定されるが, なおも追求すべきである.

2. 抗 KANNO1 保有者では KANNO1+赤血球や血小板の寿命短縮は起きているか

抗 KANNO1 の抗体価は概して 16 倍程度と高くない. そのため, 交差適合試験陽性の赤血球を輸血しても明らかな溶血には至らないと考えられる. だが, 抗体価

が高い受血者でも同様であろうか. 赤血球の寿命短縮は発生していないか. また, 血小板には赤血球よりも数段多い抗原分子が表出している. 血小板輸血不応や輸血血小板寿命短縮に關与していないか.

3. KANNO1 抗原陰性者とヘテロ接合体者の認知症への抵抗性

KANNO1 を規定する遺伝子座 PRNP で野生型 (c.655G) と変異型 (c.655A) のヘテロ接合体保有者は自然発症 Creutzfeldt-Jakob 病に対して抵抗性があると言われている. 加えて, Alzheimer 病への抵抗性も取り沙汰される. 生存に有利な因子になっている可能性はないか. 認知症を伴わない健康長寿者に KANNO1 抗原陰性者やヘテロ接合体者が多く含まれていることはないだろうか.

4. 感染症へのアドバンティジはないか

人類 (おそらく他の生物も) の組織型・血液型の多様性が引き起こされた真の詳細は不明であるが, かなりの部分がマラリアなどパンデミックやエンデミックといった感染症状況で適者生存によってもたらされたと考えられている. 2019 年からの SARS-CoV-2 感染症で東アジアでの死亡は他の地域よりも少なかった. マスク着用をいとわない文化的な背景などの他の要因と考えられるが, 東アジアでは頻繁にコロナウイルス感染症が発生していたことが KANNO1 の多様性を生じさせた可能性はないだろうか.

5. 新たな対立抗原 KANNO2, 3……の可能性

プリオン蛋白には変異が多く見つかっている. 新血液型の確立認証には同種抗体が発見されることが前提である. 未同定の高頻度抗原や低頻度抗原に対する同種抗体のなかにはプリオン蛋白に対するものがあるのではないか. 同定不能同種抗体に遭遇した輸血関係者には突き詰める姿勢が期待される.

おわりに

Kanno 血液型は第一例に遭遇してから 30 年近くの年月を経て, 多くの共同研究者の成果を基に, 2019 年ようやく新血液型として認定された. 意外にも抗原はプリオン蛋白に存在し, その地域的特性と臨床的意義が明らかになった. さらに展開に期待したい. おそらく存在するであろう KANNO2, 3……抗原と抗体の発見が続くことにも期待を寄せたい.

著者の COI 開示: 大戸 齊は 2023 年 3 月 31 日まで寄付講座 (アルフレッサ株式会社による間葉系幹細胞研究講座) にも所属していた. 他の著者は本論文発表内容に関して特に関連無し.

謝辞: 次の方々には Kanno 血液型研究に関して多大な応援をいただいた. 心からの謝礼を申し上げる.

福島県立医科大学輸血移植免疫部: 安田広康, Kenneth E. Nollet.

池田和彦, 日本赤十字社関東甲信越ブロック血液センター: 常山初江, 海透紗弥佳, 小田晃(現在は日本赤十字社近畿ブロック血液センター), 日本赤十字社血液事業本部中央血液研究所: 小笠原健一, 伊佐和美, 日本赤十字社東北ブロック血液センター: 荻山佳子, 入野美千代, 国立国際医療研究センター・ゲノム医科学(前東京大学・人類遺伝学): 大前陽輔, 大阪大学: 木下タロウ, 福島県立医科大学学生体情報伝達研究所・細胞科学: 竹内真由美, 山形県赤十字血液センター: 土田秀明, 大崎市民病院(宮城県): 我妻理重, 南東北病院(福島県): 佐久間香(敬称略)

倫理委員会承認

本研究計画は福島県立医科大学倫理委員会(承認番号 2874)と日本赤十字社血液事業部(承認番号 2016-031)に承認された。

文 献

- 1) 川畑絹代, 安田広康, 土田秀明, 他: 高頻度抗原 KANNO に対する同種抗体の血清学的性状と臨床的意義. 日本輸血細胞治療会誌, 57 (6): 478—483, 2011.
- 2) Kawabata K, Uchikawa M, Ohto H, et al: A novel alloantibody against a red cell antigen of high frequency. *Transfusion Medicine Reviews*, 28: 21—38, 2014.
- 3) Omae Y, Ito S, Takeuchi M, et al: Integrative genome analysis identified the KANNO blood group antigen as prion protein. *Transfusion*, 59: 2429—2435, 2019.
- 4) Ohto H, Uchikawa M, Ito S, et al: The KANNO blood group system. *Immunohematology*, 38 (4): 119—122, 2022.
- 5) ISBT Red Cell Immunogenetics and Blood Group Terminology (ISBT 037) KANNO blood group alleles v1.0 30-OCT-2020.xlsx.
<https://www.isbtweb.org/resource/037kanno.html>
(2023/5/16 accessed).
- 6) Kinoshita T: Biosynthesis and biology of mammalian GPI-anchored proteins. *Open Biol*, 10: 190290, 2020.
- 7) George MR: Cartwright blood group system review. *Immunohematology*, 28: 49—54, 2012.
- 8) Reid ME: The Dombrock blood group system: a review. *Transfusion*, 43: 107—114, 2003.
- 9) Storry JR, Lomas-Francis C: The Cromer blood group system: an update. *Immunohematology*, 37: 118—121, 2021.
- 10) Yuan Z, Wei Y, Chen X, et al: Anti-JMH alloantibody inherited JMh-negative patients leads to immunogenic destruction of JMh-positive RBCs. *Clin Exp Immunol*, 205: 182—197, 2021.
- 11) Gassner C, Castilho L, Chen Q, et al: International Society of Blood Transfusion Working Party on Red Cell Immunogenetics and Blood Group Terminology Report of Basel and three virtual business meetings: Update on blood group systems. *Vox Sang*, 117 (11): 1332—1344, 2022.
- 12) Weinstock C: Association of blood group antigen CD59 with disease. *Transfus Med Hemother*, 49: 13—24, 2022.
- 13) Takahashi J, Date E, Kusumi T, et al: The first example of an acute hemolytic transfusion reaction due to anti-Emm and the first Japanese proband. *Vox Sang*, 105 (suppl. 2): 21, 2013.
- 14) Wagner MM, van Dunné FM, Kuipers I, et al: Anti-Emm in a pregnant patient—case report. *Vox Sang*, 106 (4): 385—386, 2014.
- 15) Acevedo-Morantes CY, Wille H: The structure of human prions: from biology to structural models—considerations and pitfalls. *Viruses*, 6 (10): 3875—3892, 2014.
- 16) Glier H, Simak J, Panigaj M, et al: Expression of the cellular prion protein affects posttransfusion recovery and survival of red blood cells in mice. *Transfusion*, 55 (11): 2590—2596, 2015.
- 17) Hwang HS, Park SH, Park YW, et al: *Acta Obstetrica et Gynecologica Scand*. 89: 1155—1161, 2010.

THE KANNO BLOOD GROUP SYSTEM (ISBT 037): CHARACTERS AND ITS ISSUES TO BE ELUCIDATED

*Hitoshi Ohto*¹⁾, *Makoto Uchikawa*²⁾, *Shoichi Ito*³⁾, *Ikuo Wada*⁴⁾, *Kinuyo Kawabata*⁵⁾
*and Katsushi Tokunaga*⁶⁾

¹⁾Department of Blood Transfusion and Transplantation Immunology, Fukushima Medical University School of Medicine

²⁾Japanese Red Cross Society Kanto-Koshinetsu Block Blood Center (former)

³⁾Japanese Red Cross Society Tohoku Block Blood Center

⁴⁾Department of Cell Science, Fukushima Medical University Institute of Biomedical Sciences

⁵⁾Department of Blood Transfusion and Transplantation Immunology, Fukushima Medical University Hospital

⁶⁾Genome Medical Science Project, Research Institute National Center for Global Health and Medicine

Keywords:

Kanno Blood Group System, KANNO1, anti-KANNO1, Prion protein, GPI-anchored glycoprotein

©2023 The Japan Society of Transfusion Medicine and Cell Therapy

Journal Web Site: <http://yuketsu.jstmct.or.jp/>