

## 5 血液型の謎

北野 誉・齋藤 成也

情報・システム研究機構

国立遺伝学研究所 集団遺伝研究部門

## The Mysteries of Blood Types

Takashi KITANO and Naruya SAITOU

*Division of Population Genetics, National Institute of Genetics,  
Research Organization of Information and Systems*

## Abstract

Blood types are originally distinguished by the different molecular structure on erythrocytes. Therefore, products of blood group genes may cause interactions with other organisms and/or cells, and there is a possibility of positive selection on those genes. Here we introduce evolution of the ABO blood group genes and the Rh blood group genes. ABO alleles A and B are considered to code for glycosyltransferases which transfer GalNAc and galactose, respectively, while O allele is considered to be a null allele incapable of coding for a functional glycosyltransferase. Rh blood group gene products are considered to code for membrane proteins having 12 transmembrane domains and form a complex with RhAG (Rh50) glycoprotein on erythrocytes.

**Key words:** ABO 式血液型, Rh 式血液型, 霊長類, 進化, 系統ネットワーク

## はじめに

赤血球の細胞膜表面には、タンパク質や糖鎖など多くの分子が存在し、それらの個体間の微妙な変異を抗原抗体反応によって検出したものを“血液型”と呼ぶことが多い。したがって、血液型を決定する遺伝子は、細胞膜表面上の分子の形成に関与すると言える。細胞表面は細胞内と比べて、バクテリアやウイルスなどの生物や他の細胞との相互作用を起こしやすい場所であるため、そうした生物間相互作用に関係するような遺伝子は、正の自然淘汰をより受けやすいということが推測さ

れる。そのため、血液型遺伝子の研究は、分子進化的に見て興味深いものである。

## ABO 式血液型遺伝子の進化

ABO 式血液型は、A 型、B 型、O 型、そして AB 型の 4 つの表現型を持つ血液型であり、その遺伝子型は、それぞれ、A 型 (AA, AO), B 型 (BB, BO), O 型 (OO), AB 型 (AB) となっている。これらの ABO 式血液型は、赤血球表面上に存在する糖鎖の違いによって決定されている。その糖鎖を付加させる糖転移酵素をコードしている

**Reprint requests to:** Naruya SAITOU  
Division of Population Genetics  
National Institute of Genetics Research  
Organization of Information and Systems  
1111 Yata,  
Mishima 411-8540 Japan

別刷請求先：〒411-8540 静岡県三島市谷田 1111  
情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所 集団  
遺伝研究部門 齋藤 成也

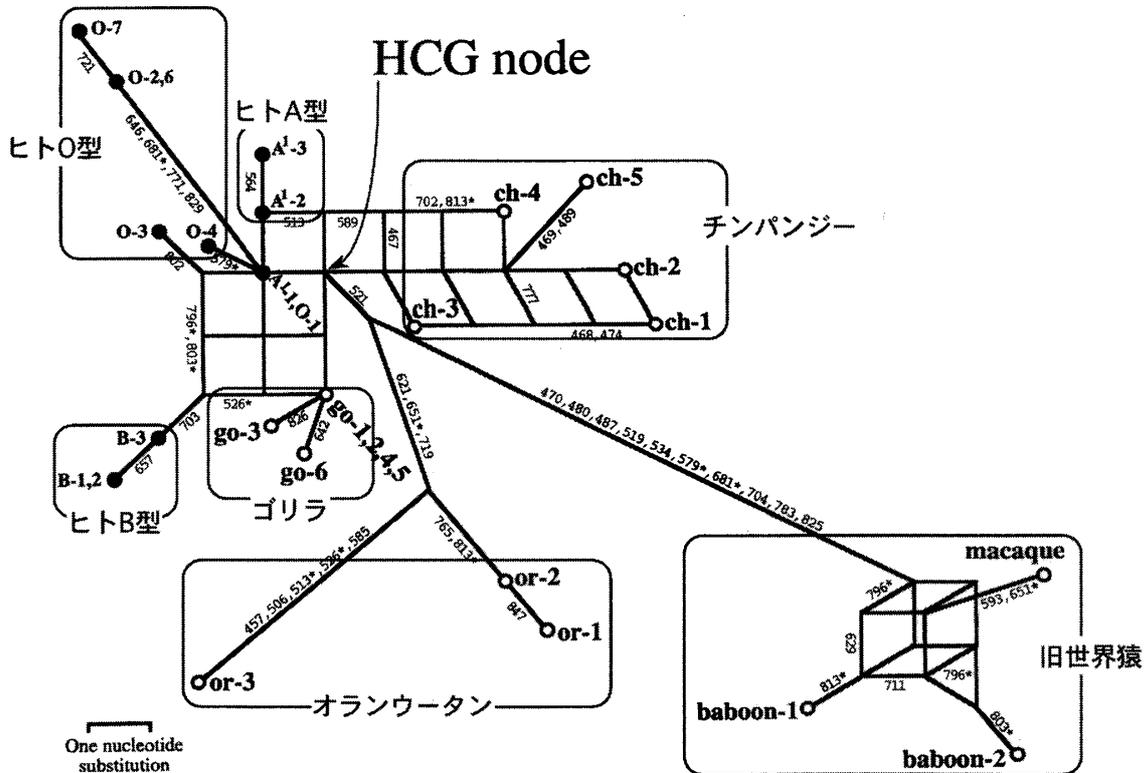


図1 霊長類のABO式血液型遺伝子の系統ネットワーク。各枝の数字は置換のあったサイトを示している。

遺伝子が、ABO式血液型の遺伝子である。ABO式血液型遺伝子は、ヒトの9番染色体の長腕に位置しており、7つのエクソンから構成されている。A対立遺伝子は、細胞表面にN-アセチルガラクトサミン（A型物質）を付加させ、また、B対立遺伝子は、ガラクトース（B型物質）を付加させる。これらの糖鎖が抗原抗体反応によってA型・B型として認識される。一方、O対立遺伝子は、フレームシフト突然変異などによって、これらの酵素活性がなくなったものなので、O対立遺伝子をホモに持つO型のヒトは、A型・B型物質の前駆体であるH型物質のみを持つことになる。ヒトのA対立遺伝子とB対立遺伝子の違いは、エクソン7にある2つのアミノ酸の違いによって決められている。

ヒト以外の霊長類でもABO式血液型は存在するが、不思議な分布をしている。チンパンジーではA型とO型のみが確認されており、ゴリラは

B型のみが確認されている。一方、オランウータンや旧世界猿では、A型とB型のどちらも確認されている。そのため、A型とB型は、霊長類の進化のかなり古い時代から共存してきたという仮説があった。Saitou and Yamamoto<sup>1)</sup>は、系統ネットワークを用いて、霊長類のABO式血液型遺伝子の進化解析を行なった。

系統ネットワークは、系統樹の概念を拡張したものである。遺伝子の進化を調べる場合、通常は塩基配列やアミノ酸配列データをもとに、遺伝子の系統樹を作成する。しかしながら、遺伝子の進化の過程で、組み換えやパラレルな塩基置換が起こっている場合は、遺伝子の系譜は樹状構造をとらず網状構造になる。系統ネットワークは、このような場合に系統樹よりもより詳細な進化パターンを示すことができる。

図1は霊長類のABO式血液型遺伝子の系統ネットワークを示したものである。全体として無根

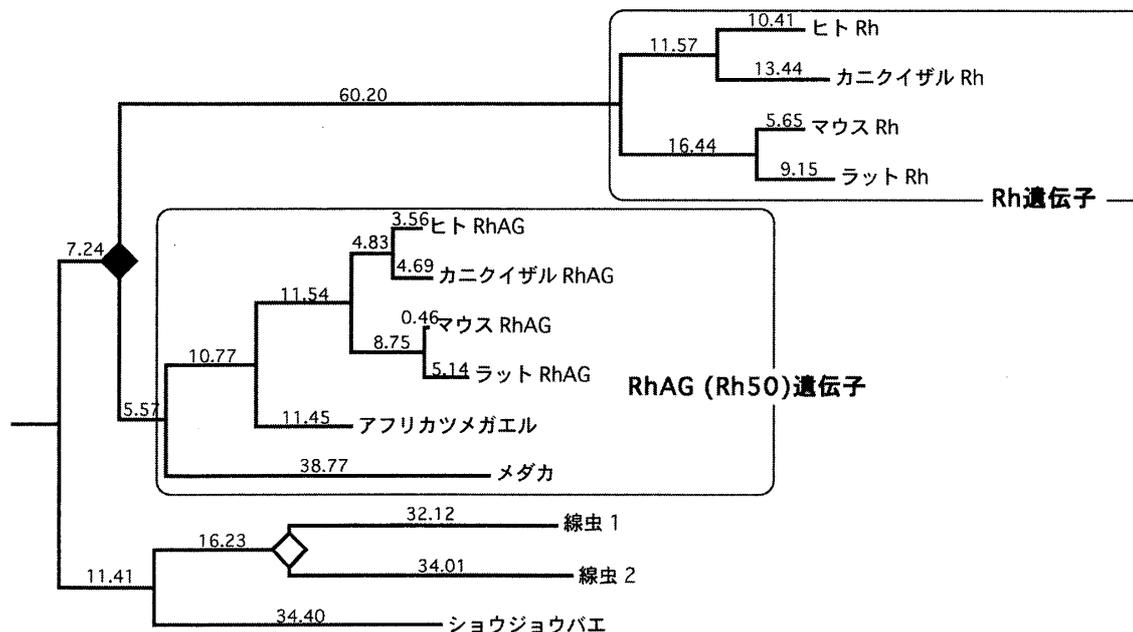


図2 脊椎動物のRh式血液型遺伝子とRhAG (Rh50) 遺伝子の系統樹。ダイヤモンドは遺伝子重複を示している。

系統樹に似ているが、正方形がつながったり立方体が現れているのが通常の系統樹にない特徴である。これは、複数の塩基サイトが互いに矛盾する系統関係を支持する場合に生じる。例えば、ヒトのB型とゴリラ(すべてB型)は、2つのサイト(796, 803)でヒトのA型、O型およびチンパンジーと異なるが、513はヒトのABO式血液型遺伝子全てで他の霊長類と異なるサイトとなっている。このようなことから、ネットワーク構造が生じるのである。この系統ネットワークには多数の系統樹が含まれているが、その中で最も現実的だと思われる系統樹を解析してみると、ヒト、ゴリラ、ヒヒのB型は、それぞれの枝で独立にA型からの2つの塩基置換によって生じたと推測される。

ABO式血液型遺伝子は、通常の遺伝子が従う中立進化パターンにあてはまらないようである。例えば、霊長類の多くの種でA型とB型の対立遺伝子の共存が見られるということが挙げられる。また、糖転移酵素活性がないにもかかわらず、O型対立遺伝子の頻度が高いということも挙げられる。この遺伝子がなぜこのような変異パ

ターンを示すのかはまだよく分かっていない。バクテリアやウイルスなどの感染を防ぐのにある程度の効果があるのではないかと考えられているが、将来の検証が待たれるところである。

### Rh式血液型遺伝子の進化

Rh式血液型はRh+とRh-というように知られており、日本人では、ほとんどがRh+であるが、ヨーロッパなどではRh-の人が10~20%ほど存在する。しかし、その遺伝子型は複雑で、Rh+ではDce, DcE, Dce, DCE、一方、Rh-ではCe, cE, ce, CEというようになっている。つまりRh+とRh-は、D抗原の有無で決められており、D抗原の有無はD遺伝子座の有無で決まっている。その遺伝子は、ヒトにおいては、RhCEとRhDという非常に相同な2つの遺伝子座が近接に1番染色体の短腕に存在している。その遺伝子産物は、12回貫通の膜タンパクであると予測されており、Rh式血液型遺伝子と相同性のあるRhAG (Rh50)という6番染色体の短腕に位置する遺伝子から作られるタンパク質と4量体形成して赤血球表面上

に存在していると考えられている。

ヒト以外の霊長類における Rh 式血液型遺伝子は、チンパンジーとゴリラでは、非常に相同な 2~4 の遺伝子座が確認されているが、オランウータン以前の霊長類では 1 遺伝子座のみが確認されている。ヒト、チンパンジー、ゴリラにおいて非常に相同な 2~4 つの遺伝子座が近接に位置しているため、それらの遺伝子座間での組み換えや遺伝子変換の存在が示唆されていたが、その詳細な解析はなされておらず、それらの遺伝子の系統関係も明らかではなかった。Kitano and Saitou<sup>2)</sup> は、系統ネットワークと各サイト比較法を用いて、ヒト、チンパンジー、ゴリラにおける Rh 式血液型遺伝子の遺伝子変換を起こした領域の検出を行なった。さらに、霊長類における Rh 式血液型遺伝子の系統関係の再構築を行ない、系統樹の各枝における同義置換数と非同義置換数の比較することによって、正の自然淘汰を示唆するような結果を得た。一方、マウスとラットの Rh 式血液型遺伝子の比較からは、霊長類において見られた正の自然淘汰を示すようなパターンは見られなかった<sup>3)</sup>。このことは、Rh 式血液型遺伝子においては、霊長類とげっ歯類とでは淘汰圧が異なるということを示している。さらに、Kitano and Saitou<sup>4)</sup> は、マウス、ラット、カニクイザル、アフリカツメガエル、メダカを用いて、Rh 式血液型遺伝子と相同性のある RhAG (Rh50) 遺伝子の全コード領域の配列決定を行ない、これら遺伝子群の長期の進化についての解析も行なった。図 2 は、さまざまな動物の Rh 式血液型遺伝子と RhAG (Rh50) 遺伝子のアミノ酸配列データをもとに作成した系統樹である。黒いダイヤモンドで示したところが、Rh 式血液型遺伝子と RhAG (Rh50) 遺伝子が重複したところと推測される。この系統樹で特徴的なのは、Rh 式血液型遺伝子の枝のみが他と比べて長くなっているというところである。これは

Rh 式血液型遺伝子の進化速度が遺伝子重複後に他よりも速くなっているということを示唆している。また、アフリカツメガエル、メダカの Rh 式血液型遺伝子に相当するデータがこの系統樹には含まれていないが、これに関しては、さらなる検証が待たれるところである。

## おわりに

血液系は、脊椎動物だけに存在する本来の免疫系よりも分布が広く、かなりの動物に存在している。今回紹介した ABO 式血液型と Rh 式血液型は赤血球で発見されたものであるが、その起源は、赤血球以外の細胞で発現している分子にたどりつくということが予想できる。さらに今後は、血液型の遺伝子に留まらず、物質輸送系や抗凝固系など他の血液系の遺伝子も総合的に比較することが重要であると考えられる。

## 文 献

- 1) Saitou N and Yamamoto F-I: Evolution of primate ABO blood group genes and their homologous genes. *Mol Biol Evol* 14: 399-411, 1997.
- 2) Kitano T and Saitou N: Evolution of Rh blood group genes have experienced gene conversions and positive selection. *J Mol Evol* 49: 615-626, 1999.
- 3) Kitano T, Sumiyama K, Shiroishi T and Saitou N: Conserved evolution of the Rh50 gene compared to its homologous Rh blood group gene. *Biochem Biophys Res Commun* 249: 78-85, 1998.
- 4) Kitano T and Saitou N: Evolutionary history of the Rh blood group-related genes in vertebrates. *Immunogenetics* 51: 856-862, 2000.