



公立大学法人
福島県立医科大学



国立研究開発法人
日本医療研究開発機構

2019年8月5日

国立国際医療研究センター
日本赤十字社
福島県立医科大学
日本医療研究開発機構

新たなヒト血液型「KANNO」の国際認定 ～国立国際医療研究センターなど、日本の研究グループとして初めての登録～

国立国際医療研究センター・ゲノム医科学プロジェクトの徳永勝士プロジェクト長、大前陽輔特任研究員らの研究グループは、ヒトゲノム解析により、これまでに国際輸血学会に登録されている36種類の血液型に加え、37種類目の新たな血液型「KANNO（カノ）」を特定し、この度国際輸血学会の血液型命名委員会から認定を受けました。これは日本の研究グループが特定した初めての血液型です。この新たな血液型「KANNO」を決める血液型抗原はプリオンタンパク質というクロイツフェルト・ヤコブ病の原因となる分子であり、今回特定された血液型を決める変異はプリオン病抵抗性との関連も注目されます。

私たちの血液には非常に多くの血液型があります。なかでも、ABO血液型とRh血液型は輸血をするうえで極めて重要な血液型であることはよく知られています。安全で有効な移植や輸血のためには、その他の血液型も一致することが重要で、これまでに36種類の血液型が国際輸血学会によって公認されていました（注1）。

今回、国立国際医療研究センター、日本赤十字社、福島県立医科大学の共同研究チームは、日本医療研究開発機構（AMED）ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業（先端ゲノム研究開発）による支援のもと、KANNO抗原という、既知の血液型と一致しない血液を持つ人の全ゲノム解析を行うことによって、その血液型抗原とその変異を同定し、KANNOが新たな37番目の血液型であることを明らかにしました。これは日本の研究グループが原因を特定した初めての血液型であり、この度国際輸血学会から血液型「KANNO」として認定を受けました。その抗原は意外にもプリオンタンパク質でした。これはクロイツフェルト・ヤコブ病などのプリオン病の原因ともなる分子で、KANNO(-)（マイナス）型ではこのタンパクの一つのアミノ酸が変化しています。

■ 詳細資料

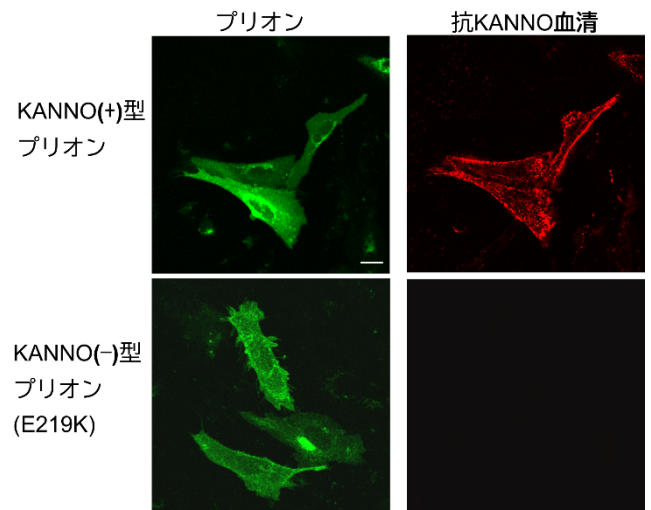
1. 背景

私たちの血液には非常に多くの血液型があります。なかでも、ABO 血液型と Rh 血液型は輸血をするうえで極めて重要な血液型となることはよく知られています。それだけでなく、安全な移植や輸血のためにはその他の血液型も一致することが重要で、これまでに 36 種類の血液型が登録されていました。血液型が不一致な場合には（自己に存在しない抗原に対する）免疫応答が起こり、抗体が作られてしまうことから、輸血や妊娠の成立に影響が出ることもあります。しかし、これまでの血液型では説明できない輸血不適合性を示す血液も存在し、その原因遺伝子はわかっていません。

1991 年に福島県立医科大学附属病院で採られた血液が、既知の血液型とは異なる輸血不適合性を示し、暫定的に KANNO 抗原を持たない血液として KANNO(-)型と命名されました。その後、同型による輸血不適合性は日本国内で十数例報告されましたが、この血液型を作る KANNO 抗原の本体については不明のままです。これらの方以外は KANNO 抗原を持ち、KANNO(+)型とよびます。

2. 研究手法と成果

国立国際医療研究センター、日本赤十字社、福島県立医科大学の共同研究チームは、日本医療研究開発機構（AMED）ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業（先端ゲノム研究開発）による支援のもと、ゲノムワイド関連解析（注 2）とエクソームシーケンス解析（注 3）という先端的なゲノム解析を行い、KANNO 抗原を担う遺伝子を同定することを目指しました。その結果、調べた KANNO(-)型の 18 名全員が、プリオンタンパク質の 219 番目のアミノ酸が、グルタミン酸(E)からリシン(K)に変化する遺伝子変異(E219K)を、2 本の染色体両方(ホモ接合)で持つことを見出しました。さらに培養細胞でそれぞれの遺伝子を発現させると、KANNO(+)型プリオンに対してのみ抗 KANNO 血清（抗体）が結合しました（図、赤がプリオン発現細胞に結合した KANNO 型抗体）。すなわち、KANNO(-)型ではプリオンに E219K の変異があり、グルタミン酸型プリオンに対する抗体を持つことが確認され、KANNO が新たな血液型抗原であることを確定できました。これは日本の研究グループが原因を特定した初めての血液型であり、この度国際輸血学会血液型命名委員会からの承認を受けました。



3. 今後の期待

今回、新たな血液型抗原として同定されたプリオンタンパク質は、ヒトでのクロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)などのプリオン病の原因分子としてよく知られています。今回同定した E219K の遺伝子変異は日本人以外のアジア人集団でも 5%程度の割合で存在し、数百人に 1 人がホモ接合で有することから、アジア人において移植や輸血のために重要なことが明らかとなりました。興味深いことに、この変異を 1 つの染色体に持つ場合（ヘテロ接合）には CJD に強い抵抗性をもつことが知られており、この血液型とプリオン病との関連も注目されます。

さらに、今回の解析手法を用いて、既知の血液型と一致しない他の患者に適用することにより、新しい血液型が同定されていくことも期待されます。

4. 参考論文情報

▶ 発表雑誌

雑誌名

「Transfusion」(2019年7月4日冊子版刊行)

論文タイトル

Integrative genome analysis identified the KANNO blood group antigen as prion protein

著者

Yosuke Omae, Shoichi Ito, Mayumi Takeuchi, Kazumi Isa, Kenichi Ogasawara, Kinuyo Kawabata, Akira Oda, Sayaka Kaito, Hatsue Tsuneyama, Makoto Uchikawa, Ikuo Wada, Hitoshi Ohto and Katsushi Tokunaga

▶ 論文公開日：

日本時間4月24日オンライン版公開、7月4日冊子版刊行

5. 補足説明

(注1) これまでに公認された血液型一覧：

国際輸血学会 Table_of_blood_group_systems_v6_180621 より改変

No.	血液型名 (System name)	遺伝子名 (gene name(s))	染色体領域
001	ABO	<i>ABO</i>	9q34.2
002	MNS	<i>GYPA, GYPB, (GYPE)</i>	4q31.21
003	P1PK	<i>A4GALT</i>	22q13.2
004	Rh	<i>RHD, RHCE</i>	1p36.11
005	Lutheran	<i>BCAM</i>	19q13.2
006	Kell	<i>KEL</i>	7q33
007	Lewis	<i>FUT3</i>	19p13.3
008	Duffy	<i>ACKR1</i>	1q21-q22
009	Kidd	<i>SLC14A1</i>	18q11-q12
010	Diego	<i>SLC4A1</i>	17q21.31
011	Yt	<i>ACHE</i>	7q22
012	Xg	<i>XG, MIC2</i>	Xp22.32
013	Scianna	<i>ERMAP</i>	1p34.2
014	Dombrock	<i>ART4</i>	12p13-p12

015	Colton	<i>AQP1</i>	7p14
016	Landsteiner-Wiener	<i>ICAM4</i>	19p13.2
017	Chido/Rodgers	<i>C4A, C4B</i>	6p21.3
018	H	<i>FUT1</i>	19q13.33
019	Kx	<i>XK</i>	Xp21.1
020	Gerbich	<i>GYPC</i>	2q14-q21
021	Cromer	<i>CD55</i>	1q32
022	Knops	<i>CR1</i>	1q32.2
023	Indian	<i>CD44</i>	11p13
024	Ok	<i>BSG</i>	19p13.3
025	Raph	<i>CD151</i>	11p15.5
026	John Milton Hagen	<i>SEMA7A</i>	15q22.3-q23
027	I	<i>GCNT2</i>	6p24.2
028	Globoside	<i>B3GALNT1</i>	3q25
029	Gill	<i>AQP3</i>	9p13
030	Rh-associated glycoprotein	<i>RHAG</i>	6p12.3
031	FORS	<i>GBGT1</i>	9q34.13-q34.3
032	JR	<i>ABCG2</i>	4q22.1
033	LAN	<i>ABCB6</i>	2q36
034	Vel	<i>SMIM1</i>	1p36.32
035	CD59	<i>CD59</i>	11p13
036	Augustine	<i>SLC29A1</i>	6p21.1
037	KANNO	<i>PRNP</i>	20p13

(注2) ゲノムワイド関連解析：ヒトゲノム中の一塩基多型 (Single Nucleotide Polymorphism: SNP) をマーカーとして、患者群と健常者群間で頻度が異なる SNP をゲノム全域で網羅的に解析する手法。マイクロアレイを用いることによりヒトゲノム全域にわたる SNP の遺伝子型を決定する。

(注3) エクソームシーケンス解析：ヒトゲノム中のタンパク質をコードする遺伝子領域を次世代シーケンサーにより網羅的に解析する手法。

6. 発表者・機関窓口

○研究に関すること

国立国際医療研究センター ゲノム医科学プロジェクト 戸山プロジェクト長

(前職 東京大学 大学院医学系研究科 人類遺伝学分野 教授)

徳永 勝士 (とくなが かつし) Tel: 03-3702-7181 E-mail: katokunaga"AT"ri.ncgm.go.jp

○取材に関すること

国立国際医療研究センター 企画戦略局 広報企画室

TEL : 03-5273-5258 (直通) <9:00~17:00>

E-mail : press"AT"hosp.ncgm.go.jp

○事業に関すること

国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 (AMED)

基盤研究事業部 バイオバンク課

TEL : 03-6870-2228

E-mail : genome-platform"AT"amed.go.jp

※E-mail は上記アドレス"AT"の部分を@に変えてください。