

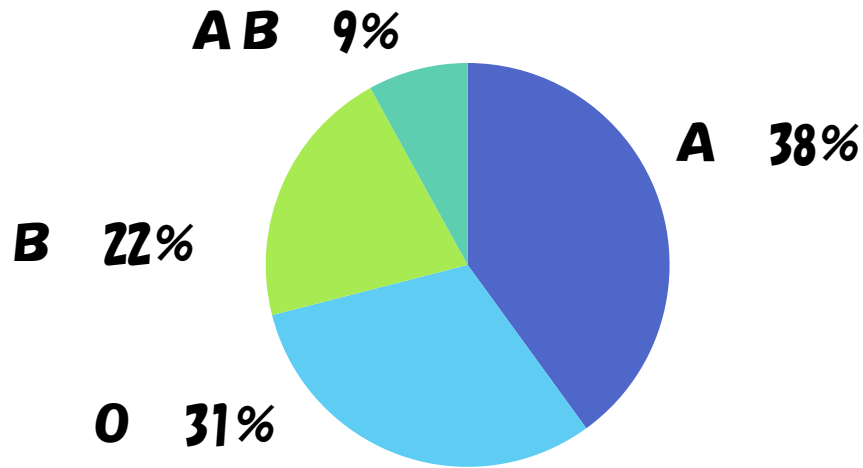
# 「**“血液型”** についてのいろいろ」

## 第7回

### 血液学を学ぼう！

# 「血液型性格診断」はアジアだけ.....

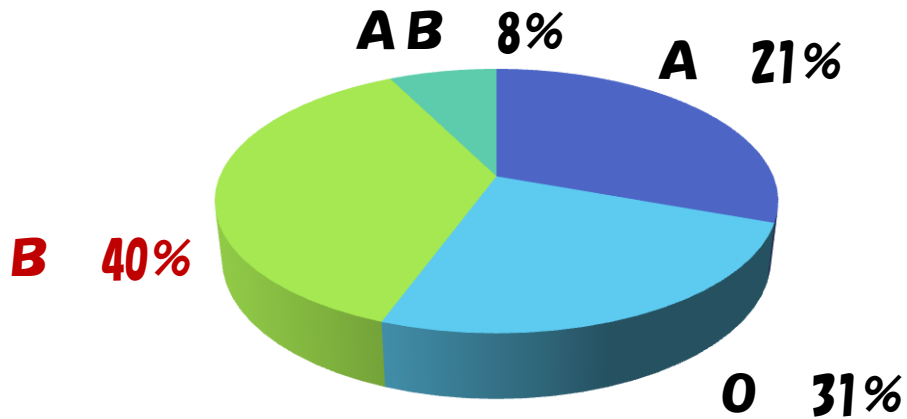
日本



A : O : B : AB  
= 4 : 3 : 2 : 1

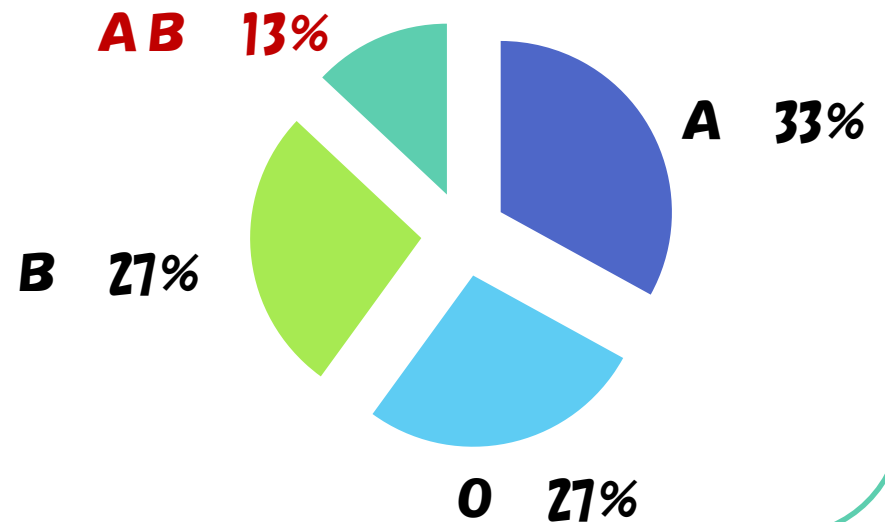
インド

B型が多い



韓国

他の国よりAB型が多い

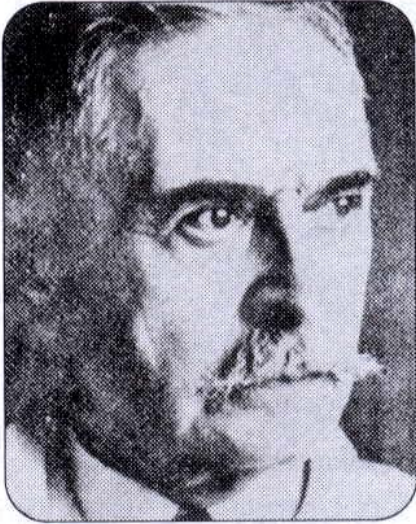


## 他の国の「血液型」は.....

	A型	O型	B型	AB型
日本	38%	31%	22%	9%
イングランド	42%	47%	9%	3%
フランス	44%	46%	7%	3%
ブラジル	42%	47%	8%	3%
アルゼンチン	40%	47%	10%	3%
ペルー（インディヘナ）	0%	100%	0%	0%

インディヘナ：スペイン語で「原住民」の意。  
いわゆるインディオの言い換え語の一種として用いられる。

# ABO式血液型の発見 1900年



▲晩年のLandsteiner, 臨床輸血学(隅田幸男著、金原出版、昭和53年9月、1978)、521頁

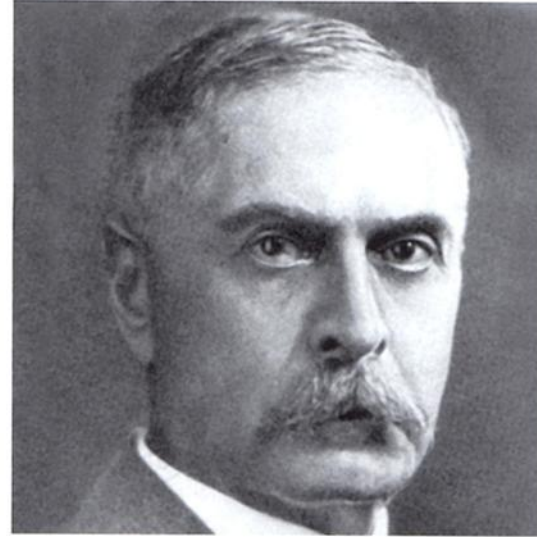


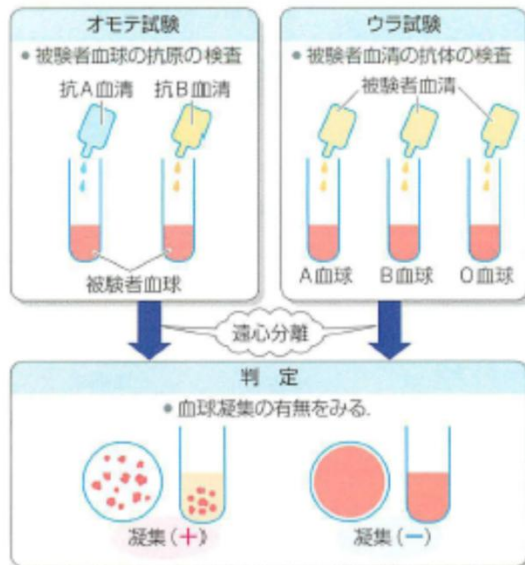
図1 Karl Landsteiner  
1931年に全米科学アカデミーの厚意により提供

- ◆ Karl Landsteinerは、1868年にオーストリアのウィーンで生まれた。父親は著名なジャーナリストで、両親ともにユダヤ系であった。
- ◆ 1890年にウィーン大学医学部を卒業し、その後スイスとドイツに留学した。
- ◆ 1897年にウィーン大学病理解剖学研究所の助手になった。
- ◆ 1900年、免疫血液学・輸血学史上の大発見となるABO血液型を発見した(32歳)。

# ABO式血液型の発見

Landsteiner K : Zur Kenntnis der antifermentativen, lytischen und agglutinierenden Wirkungen des Blutserums und der Lymphe. Zentbl. Bakt. Orig. 27 : 357-362, 1900.

- 健常者の血清と、他の健常者の赤血球を混ぜ合わせると、凝集する組み合わせと、凝集しない組み合わせがあることを発見し、その現象を論文の脚注に記載した。



**凝集**: 赤血球が集合してかたまりをつくること

# ABO式血液型の発見

Landsteiner K : Ueber Agglutinationserscheinungen normalen menschlichen Blutes. Wien. Klin. Wchnschr. 14 : 1132-1134, 1901.

➤ 同じ研究室で働いていた同僚6名の血清および赤血球の交差試験を実施し、凝集反応の観察結果からABO血液型を発見した。

Tabelle I, betreffend das Blut sechs anscheinend gesunder Männer.

血清	Sera					
De. St.	-	+	+	+	+	-
De. Plecn.	-	⊖	⊕	+	-	-
De. Sturl.	-	⊕	⊖	-	+	-
Dr. Erdh.	-	+	-	⊖	+	-
Zar.	-	-	+	+	⊖	-
Landst.	-	+	+	+	+	⊖
Blutkörperchen von :	Dr. St.	Dr. Plecn.	Dr. Sturl.	Dr. Erdh.	Zar.	Landst.

図2 健常男性6名の赤血球と血清の反応結果  
原著論文(ドイツ語)の表をそのまま掲載。

- 6名の血清はいずれも自己の赤血球とは反応しなかった。
- Dr.Plecnの血清はDr.Sturl.の赤血球と反応し、またDr.Sturl. の血清がDr.Plecnの赤血球と反応したことから、少なくとも2種類の抗体(抗Aと抗B)の存在が示唆された。
- Dr.Stの血球は誰とも凝集せず、血清は4人の血球と凝集したことから2種類の抗体を保持していることが示唆された(O型)。

+ 凝集あり      - 凝集なし

## AB型はいなかった！

白人ではAB型が日本人の半数の5%ぐらいしかいないので、この中にAB型のいなかったと思われる。

翌年、同僚のDe CastelloとSturliが**AB型**を追加した。

## ABC型？ ABO型？

Landsteinerは、血液が凝集した順番にA型、B型と名付けた。

凝集が起こらなかつたものをO(ゼロ)型とした。

いつしかそのO(ゼロ)がO(オー)に転じて、「ABO式血液型」とよばれるようになった。

## Landsteinerの業績

残念ながらLandsteinerの論文はドイツ語を読めるひとが少なかったことや、基礎医学の研究と考えられたため、まったく評価されなかつた。

10年ほど後に米国のMossらが、これまでの輸血の死亡事故の主因はこの血液型不適合によるものであらうと、Landsteinerの知見を輸血に導入することを提唱して、初めてLandsteinerの業績が評価された。

# 輸血の歴史

- 19世紀、ロンドンの産科医James Blundellが、致命的な弛緩出血の産婦10名ほどに**人血輸血**を行った。



▲ロンドンの産科医James Blundell, 臨床輸血学 (隅田幸男著、金原出版、昭和53年9月、1978)、518頁

## 血液型発見の約70年前

従って、結果は悲惨なものと想像されるが、実際は**半数ぐらいいに有効**であった。

これはABO式血液型を無視して輸血したときの頻度に相当する。

	A型	O型	B型	AB型
イングランド	42%	47%	9%	3%



# 血液凝固反応

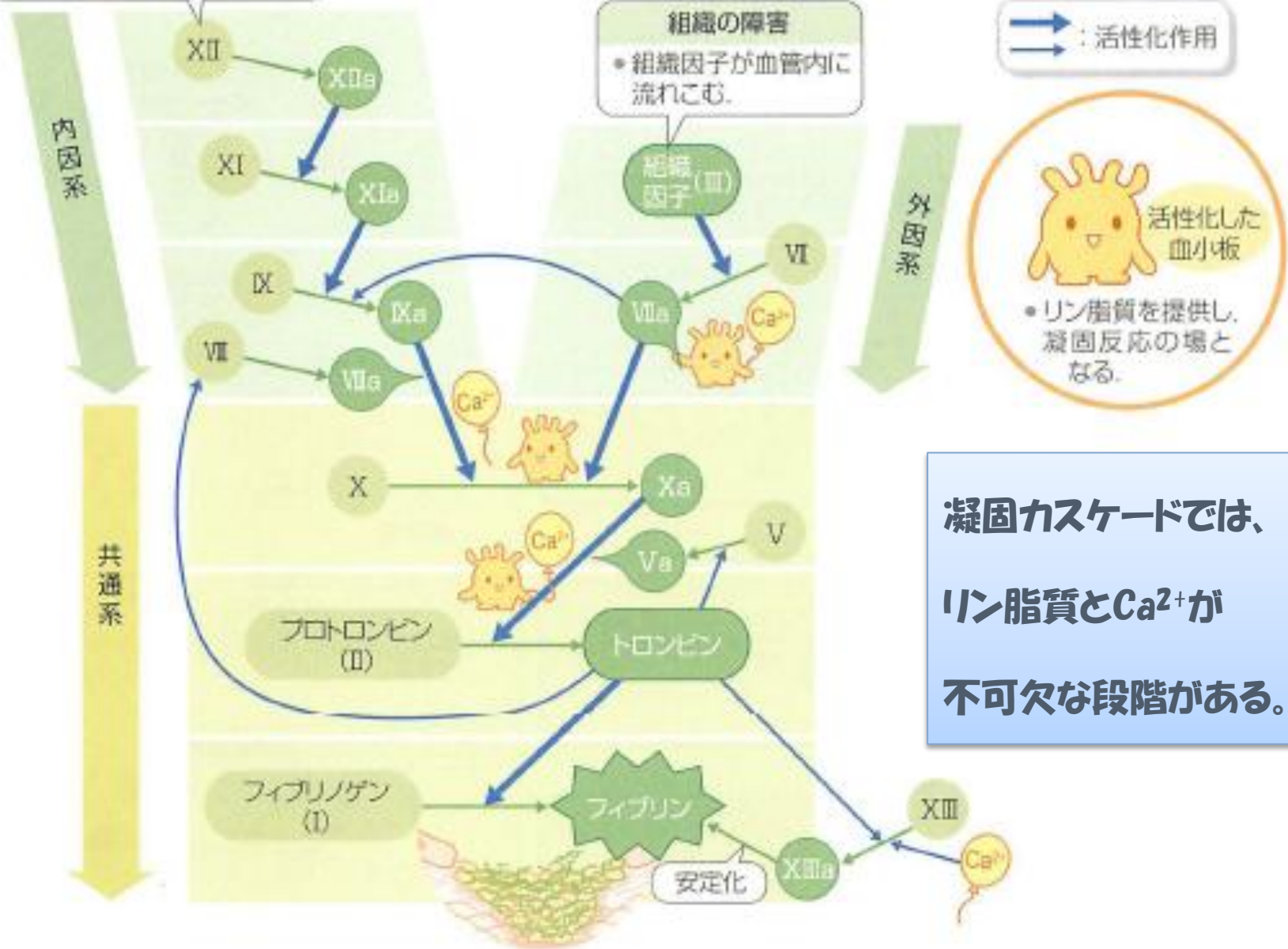
内皮細胞以外との接触\*

- 陰性電荷と接触することにより活性化する。

組織の障害

- 組織因子が血管内に流れこむ。

⇒ : 活性化作用



凝固カスケードでは、  
リン脂質とCa<sup>2+</sup>が  
不可欠な段階がある。



# 抗凝固剤 クエン酸ナトリウムの発見



1914年3月27日、Hustinがクエン酸ナトリウムを用いた血液を初めて輸血に用いて成功した。



1914年11月9日、Agoteも同様に輸血に成功した。



1915年、LewisohnおよびWeilが、クエン酸ナトリウムに輸血用血液の抗凝固作用があることを発見した。

**それぞれ別個に開発した！！**



# 抗凝固剤 クエン酸ナトリウムの発見

## 機序

クエン酸と血液中の $\text{Ca}^{2+}$ が結合してクエン酸カルシウムになり、凝固作用に必要な $\text{Ca}^{2+}$ が除去されて凝固阻止作用が生じる。

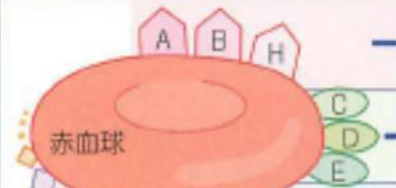

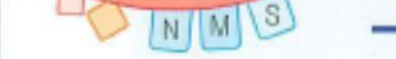
## 利点

クエン酸ナトリウムの利点は、抗凝固作用が強く、患者の血液中に入っても肝臓で速やかに解毒分解され、耐熱性があるため滅菌しやすく、安価である点である。

## 歴史

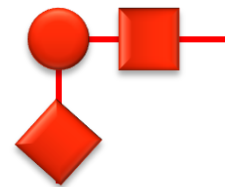
- 第一次世界大戦時に、アメリカやイギリスでクエン酸ナトリウムを用いた保存血の使用が始まった。
- あらかじめ採血して保存血を作製し、野戦病院に運んで負傷兵に輸血するようになり、救命率は向上した。
- 現在でも輸血用血液の抗凝固剤として使用されており、安全な輸血に貢献している。

# 血液型はどのようにして決まるか？

抗原	血液型	表現型
 <p>赤血球</p>	ABO式	O, A, B, AB の4種類
	Rh式	CCDee, CcDEe など18種類
	MNS式	MMss, MNss など9種類
<ul style="list-style-type: none"> <li>赤血球膜上には、様々な抗原が発現している。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>そのうち識別可能な遺伝形質を血液型といい、抗原の種類ごとに分類される。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>血液型により、表現型の種類、数は異なる。</li> </ul>

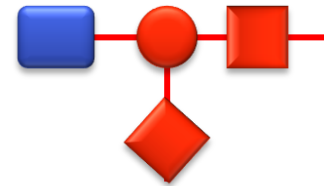
A型のひとはアセチルガラクトサミン転移酵素を持っている

糖鎖の先端にアセチルガラクトサミンが結合する

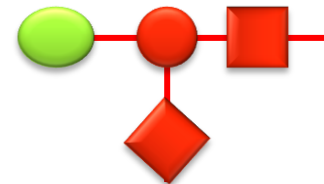


基本型：H抗原

B型のひとはガラクトース転移酵素を持っている



A型



B型

AB型のひとは両方の糖鎖を持っている

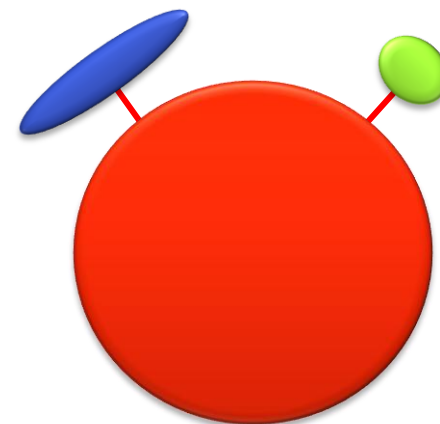
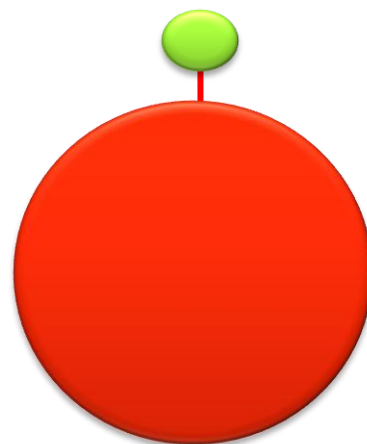
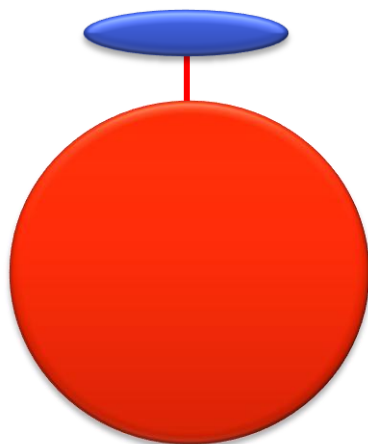
O型 余分な糖鎖がくっつかない

糖鎖の先端にガラクトースが結合する

# A B O式血液型物質の糖の型

A型血液型物質

B型血液型物質

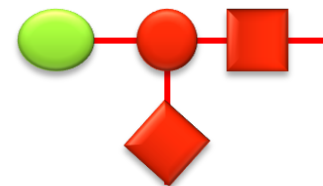
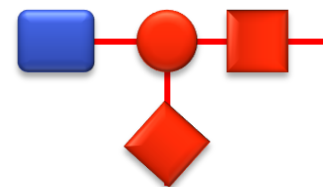
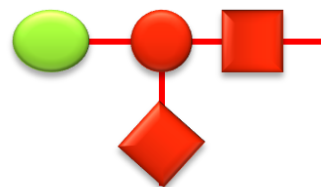
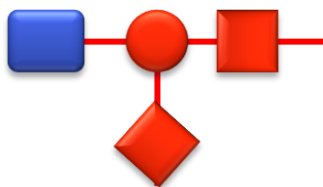
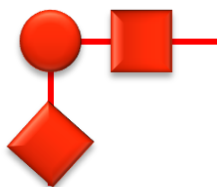


**O型**  
(H抗原)

**A型**

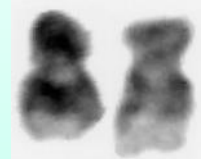
**B型**

**AB型**



# A型になるには.....

- ABO式血液型に関する遺伝子はA、B、Oの3種類ある。
- しかし、血液型の遺伝子が存在する9番染色体は細胞1個あたり2本なので、遺伝子を2つしかもつことができない。
- 3つの遺伝子のうちふたつで血液型が決まる。
- **AとBはOに対して優性**である。
- AとBの間には優性の法則は成り立たない。
- 従って、AとOを持つとA型、AとBを持つとAB型になる。



遺伝子が存在する  
染色体は2本

9番染色体

A型

B型

O型

ABO式血液型に  
関する遺伝子は  
3種類

遺伝子型



AA

A型



AO

A型



BB

B型



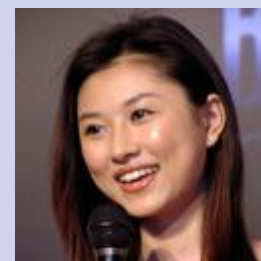
BO

B型



OO

O型

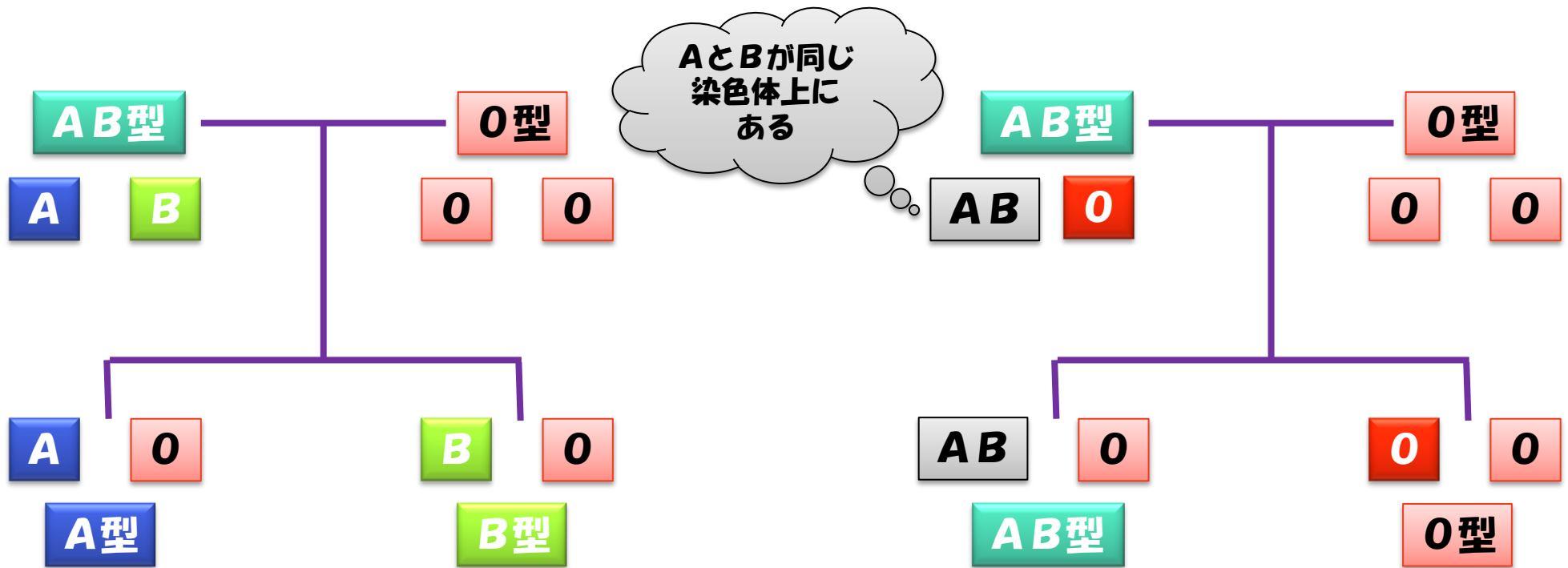


AB

AB型

表現型

# AB型とO型の両親からはA型とB型の子供しか生まれない？



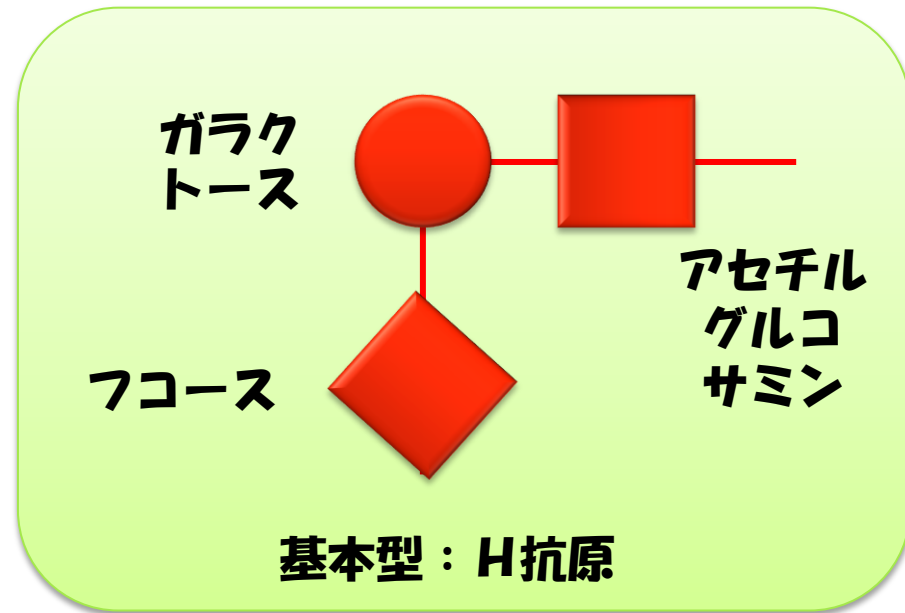
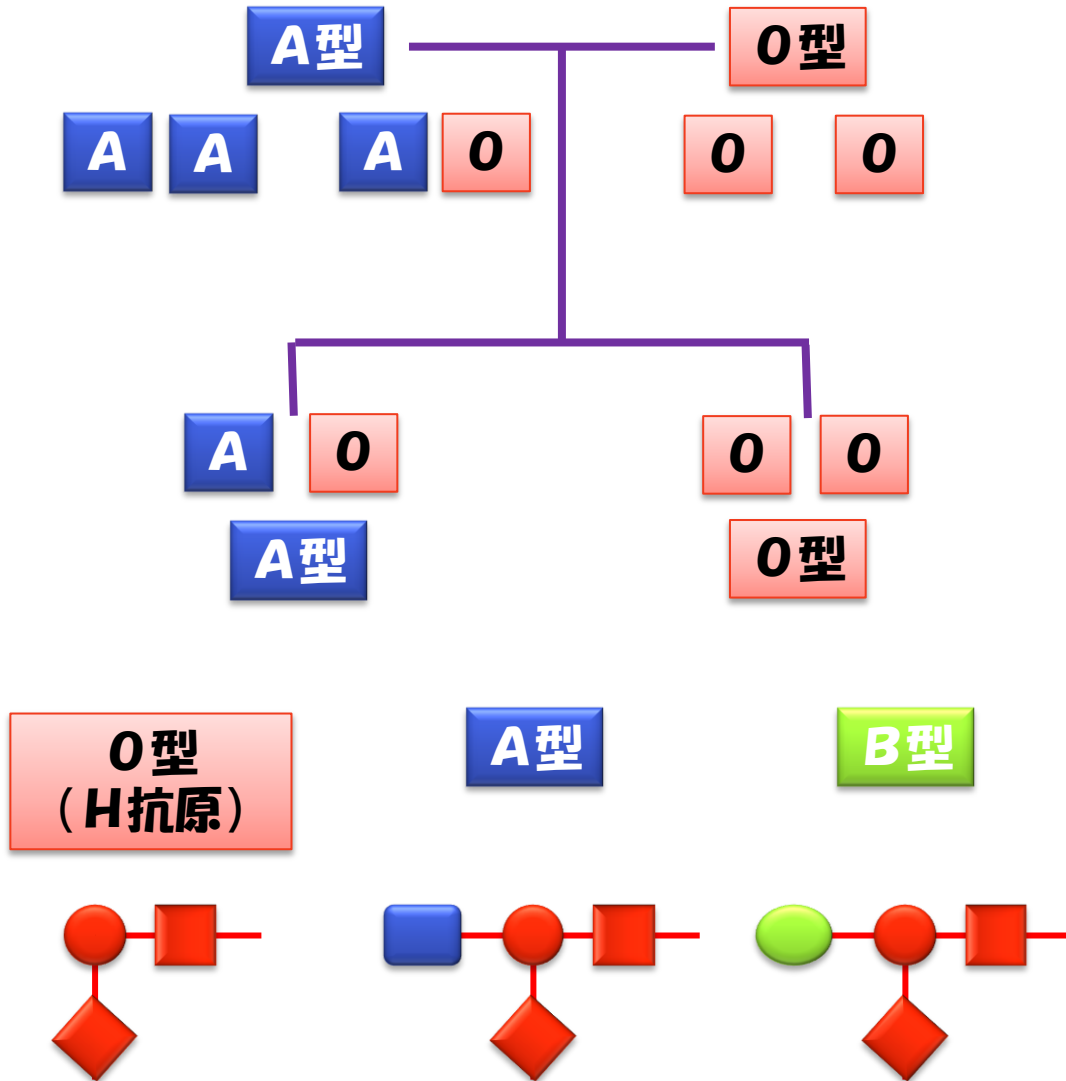
## シスAB型

- ◆ 通常、遺伝子Aからつくられる酵素はアセチルグルコサミンを、遺伝子Bからつくられる酵素はガラクトースをそれぞれの糖鎖の先端に付加する。
- ◆ アセチルグルコサミンとガラクトースの両方を付加できる酵素をつくる遺伝子をもつ場合があり、これが**シスAB型**である。
- ◆ まれな血液型で、徳島県や香川県の出身者に多いことが知られている。

# A型とO型の両親からはA型とO型の子供しか生まれない？

## ボンベイ型

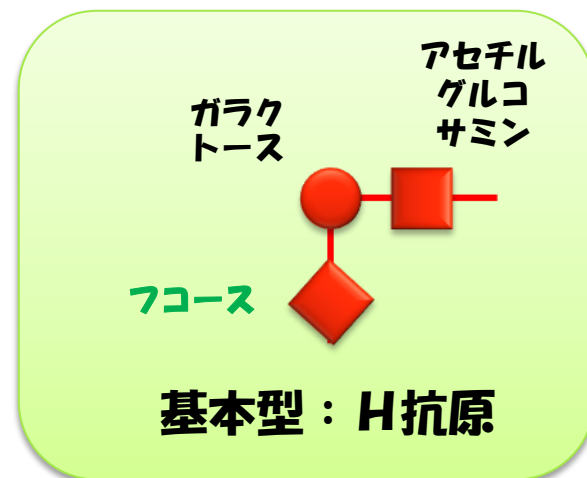
- まれな血液型
- インドのボンベイ地方で発見された
- 見かけはO型に見える
- フコースという糖がない



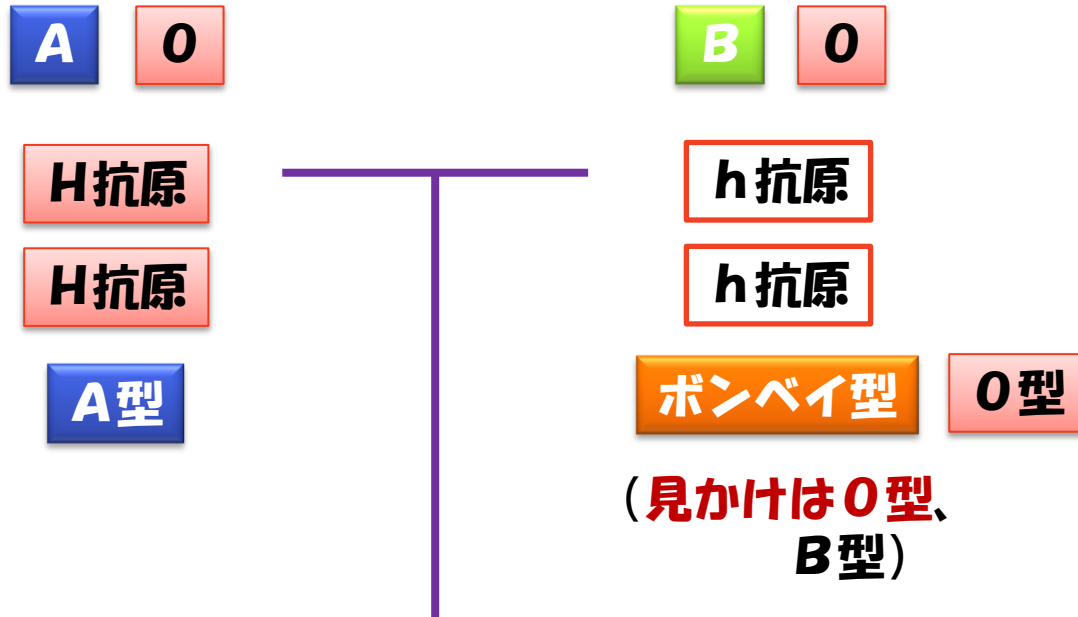


## ボンベイ型 (Oh)

- A型やB型の遺伝子を持っていても、フコースという糖がないとA型物質のアセチルグルコサミンやB型物質のガラクトースが結合できないため、O型と判定されてしまう。
- フコースを結合するための遺伝子（フコース転移酵素）がない場合にボンベイ型になる。



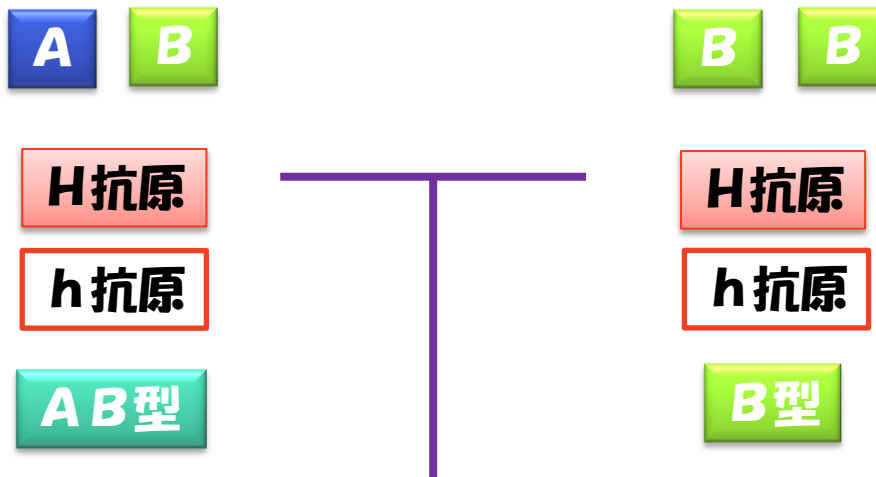
# A型とO型の両親からはA型とO型の子供しか生まれない？



h抗原が2個そろうと  
ポンペイ型になる

	<b>B</b> <b>h</b>	<b>O</b> <b>h</b>
<b>A</b> <b>H</b>	<b>AB Hh</b> <b>AB型</b>	<b>A0 Hh</b> <b>A型</b>
<b>O</b> <b>H</b>	<b>B0 Hh</b> <b>B型</b>	<b>00 Hh</b> <b>O型</b>

# A型とO型の両親からはA型とO型の子供しか生まれない？

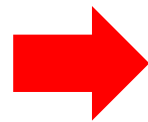
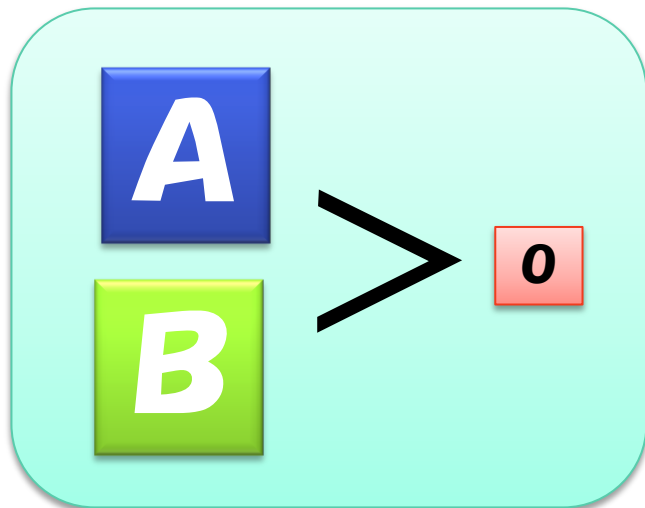


	B H	B h
A H	AB HH <b>AB型</b>	AB Hh <b>AB型</b>
A h	AB Hh <b>AB型</b>	AB hh <b>ボンベイ型</b>
B H	BB HH <b>B型</b>	BB Hh <b>B型</b>
B h	BB Hh <b>B型</b>	BB hh <b>ボンベイ型</b>

h抗原が2個そろうと  
ボンベイ型になる

# A型になるには.....

- ABO式血液型に関する遺伝子はA、B、Oの3種類ある。
- しかし、血液型の遺伝子が存在する9番染色体は細胞1個あたり2本なので、遺伝子を2つしかもつことができない。
- 3つの遺伝子のうちふたつで血液型が決まる。
- **AとBはOに対して優性**である。
- AとBの間には優性の法則は成り立たない。
- 従って、AとOを持つとA型、AとBを持つとAB型になる。

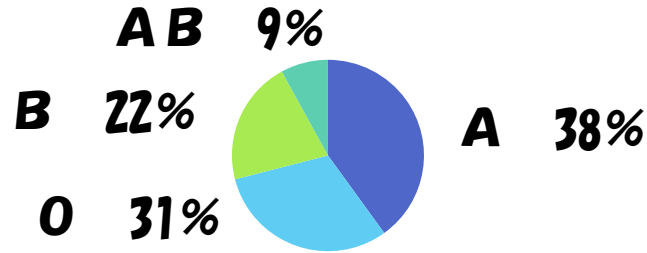


A型 (AA) とO型 (OO) の子供はA型

**0型のひとがどんどん減る？**

# O型のひとがどんどん減る？

日本



$$A : O : B : AB = 4 : 3 : 2 : 1$$

A型

B型

AB型

O型

7.3%

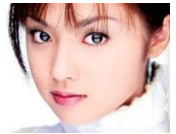
30.2%

2.9%

19.0%

9.2%

31.4%



AA

AO

BB

BO

AB

OO

7.3

A

30.2

A

2.9

B

19.0

B

9.2

A

31.4

O

7.3

A

30.2

O

2.9

B

19.0

O

9.2

B

31.4

O



A

27

:

B

17

:

O

56

# 0型のひとがどんどん減る？

親の世代と子の世代で、集団中の遺伝子の割合（遺伝子頻度）は変化しない。

【ハーディ・ワイベルクの法則】







	27% <b>A</b>	17% <b>B</b>	56% <b>O</b>
27% <b>A</b>	7.3% <b>A A</b>	4.6% <b>A B</b>	15.1% <b>A O</b>
17% <b>B</b>	4.6% <b>A B</b>	2.9% <b>B B</b>	9.5% <b>B O</b>
56% <b>O</b>	15.1% <b>A O</b>	9.5% <b>B O</b>	31.4% <b>O O</b>

**A型**  $7.3\% + 15.1\% + 15.1\% = 37.5\%$

**B型**  $2.9\% + 9.5\% + 9.5\% = 21.9\%$

**AB型**  $4.6\% + 4.6\% = 9.2\%$

**O型**  $31.4\%$

<b>A型</b>	<b>B型</b>	<b>AB型</b>	<b>O型</b>
7.3%	30.2%	2.9%	19.0%
9.2%	31.4%		
			
<b>AA</b>	<b>AO</b>	<b>BB</b>	<b>BO</b>
			
		<b>AB</b>	<b>OO</b>

# 血液型といえば、ABO血液型だが.....

システム名	抗原数	システム名	抗原数	システム名	抗原数
<b>ABO</b>	<b>4</b>	<b>Yt</b>	2	<b>Cromer</b>	16
<b>MNS</b>	46	<b>Xg</b>	2	<b>Knops</b>	9
<b>PIPK</b>	2	<b>Scianna</b>	7	<b>Indian</b>	4
<b>Rh</b>	<b>52</b>	<b>Dombrock</b>	7	<b>Ok</b>	3
<b>Lutheran</b>	20	<b>Colton</b>	4	<b>Raph</b>	1
<b>Kell</b>	32	Landsteiner-Weiner	3	John Milton Hagen	6
<b>Lewis</b>	6	Chido/Rodgers	9	<b>I</b>	1
<b>Duffy</b>	5	<b>Hh</b>	1	<b>Globoside</b>	1
<b>Kidd</b>	3	<b>Kx</b>	1	<b>Gill</b>	1
<b>Diego</b>	22	<b>Gerbich</b>	11	Rh-associated glycoprotein	3

2010年の国際輸血学会で、30の血液型抗原システム、327抗原が認定された。

# 血液型に関連する遺伝子

**Knops**  
**Scianna**  
**Rh**  
**Duffy**  
**Cromer**

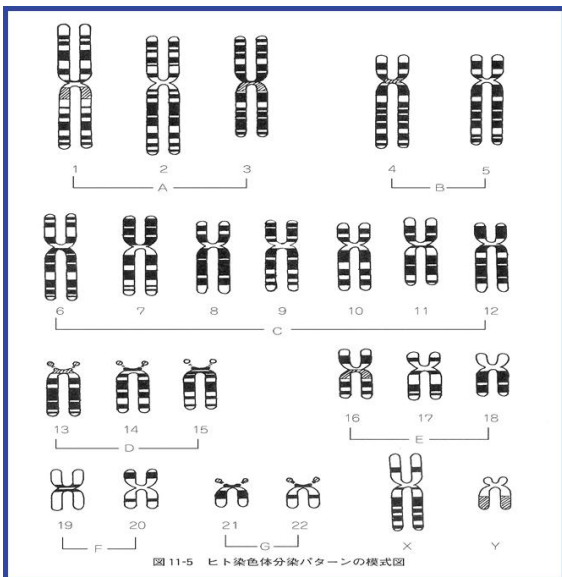
1番染色体

**Gerbich**

2番染色体

**Globoside**

3番染色体



**MNS**

4番染色体

**I**  
Chido/Rodgers

6番染色体

**Kell**  
**Yt**  
**Colton**

7番染色体

**Gill**  
**ABO**

9番染色体

**Indian**

11番染色体

**Dombrock**

12番染色体

John Milton Hagen

15番染色体

**Diego**

17番染色体

**Kidd**

18番染色体

**Ok**  
**Lutheran**  
**Lewis**  
Landsteiner-Weiner  
**Hh**

19番染色体

**Xg**  
**Kx**

X染色体



# 二番目に有名な血液型は「Rh式血液型」

システム名	抗原数
<b>ABO</b>	<b>4</b>
<b>Rh</b>	<b>52</b>

Knops  
Scianna  
**Rh**  
Duffy  
Cromer

**1番染色体**

Gill  
**ABO**

**9番染色体**

- Rhはもっとも複雑な血液型で、現在52種類が報告されている。
- ABO血液型の次に臨床的に重要な血液型である。
- ABO式血液型の遺伝子とRh式血液型の遺伝子は異なる染色体に存在しているため、**独立の法則**が成り立つ。

# Rh式血液型の発見



アカゲザル



①アカゲザルの血液を  
ウサギに注射する。



ウサギ

- ②ウサギにとってアカゲザルの赤血球は異物なので、それに対する抗体を作る。
- ③このウサギが作った抗体はアカゲザルの赤血球を凝集させるが、一部の人の赤血球も凝集させる。
- ④アカゲザルの英名である *rhesus macaque* の頭文字をとって、凝集する場合を Rh<sup>+</sup>、しない場合を Rh<sup>-</sup> として、「Rh式血液型」となった。

# Rh式血液型の発見

①

- 1939年、LevineとStetsonは、流産した婦人にABO血液型の一致した夫の血液を輸血したにもかかわらず、強い溶血反応を示した症例を報告した。
- 婦人血清は夫およびそれ以外のヒト104人のABO適合供血者のうち80名（82%）の赤血球を凝集した。
- この原因となった抗原はABO、MN、P型とは別の抗原であり、流産の原因は、母児間のRh型不適合によって母体に産生された同種免疫抗体が惹起した胎児赤芽球症であると考えられた。
- LevineとStetsonはこの抗原を新しい血液型と認識していたが命名しなかった。

# Rh式血液型の発見

2

- 1940年、LandsteinerとWienerは、marcus rhesus（アカゲザル）の赤血球をウサギとモルモットに免疫して獲得した抗血清が、アカゲザルの赤血球を凝集しただけでなく、約85%の白人の赤血球と凝集反応を起こすことを確認した。
- この抗体が認識する血液型は rhesus の頭文字をとってRh血液型と命名され、この抗血清で凝集を示す場合はRh陽性、示さない場合はRh陰性と呼んだ。

# Rh式血液型の発見

◆ LevineとStetsonが検出した抗体 ① と

LandsteinerとWienerが作製した抗体 ② は同一であり、

すなわち「Rh血液型」と考えられていた。

しかし、1963年、Levineが別のものであることを証明した。

すなわち、

① は、Rh型不適合妊娠によって産生されたヒト由来の同種免疫抗体、ヒト抗Rh0 (D) であるのに対し、

② は、動物免疫由来抗体、ウサギ抗rhesus抗体であった。

◆ Levineらは ② の名前を発見者2人 (LandsteinerとWiener) の頭文字をとって抗LWと命名することを提案した。

◆ しかし、Wienerは抗LWを拒否した。理由は自分たちが命名したRh血液型の発見がLevineらの業績になってしまうからであった。

# 血液型に関連する遺伝子

Knops  
Scianna  
**Rh**  
Duffy  
Cromer

1番染色体

①

Rh式血液型

②

Landsteiner-Weiner血液型

Ok  
Lutheran  
Lewis  
Landsteiner-Weiner  
**Hh**

19番染色体

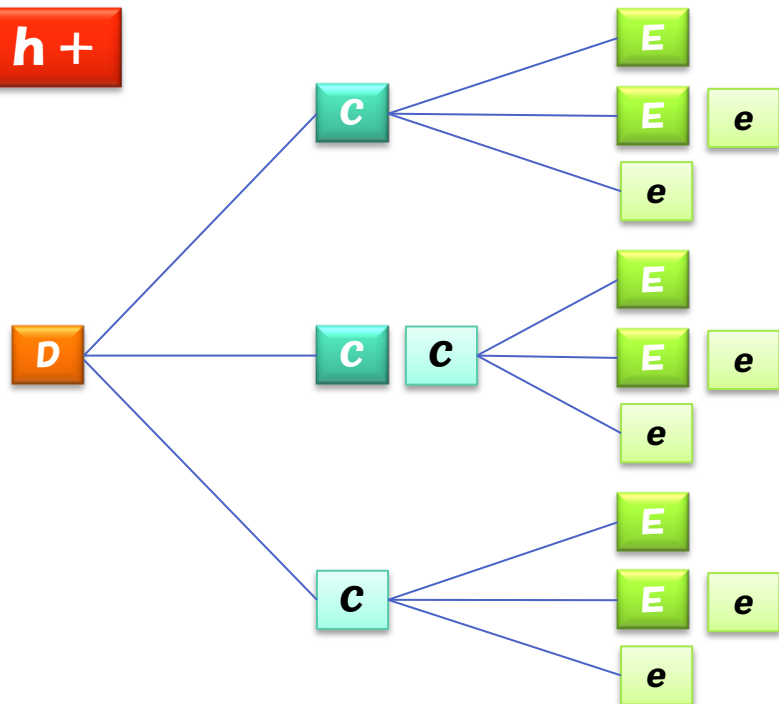
# Rh式血液型

- Rhはもっとも複雑な血液型で、現在52種類が報告されている。
- Rh1である抗原「D」が強い免疫反応を起こす原因となるので、Dがある場合をRh+、ない場合をRh-という。
- 抗原Dは1種類しかなく、抗原Dを持つか、持たないかのどちらかであり、優性の法則が働いて、Ddとなったときは[D]の表現型になる。
- Rh抗原は、第1染色体上に存在するRH DおよびRHCE遺伝子によりエンコードされ、RhDおよびRhCE蛋白により構成される。

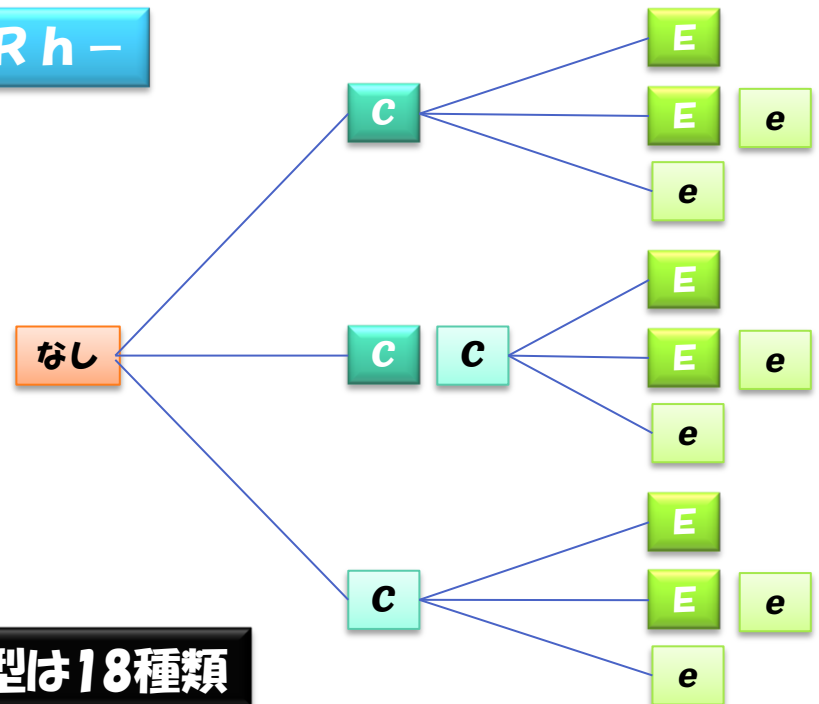
# Rh式血液型

- 抗原Dの次に輸血の際に問題となるのが、C (c) とE (e) である。
- 抗原Cと抗原Eは2種類あり、それぞれ [C] と [c]、[E] と [e] で表す。
- C (c) とE (e) は、どちらか一方の抗原を持つ場合と、2種類の抗原を持つ場合で表現型が異なる。表現型は、[CC] [Cc] [cc]、および [EE] [Ee] [ee] となる。

Rh+



Rh-



表現型は18種類



# Rh式血液型の遺伝

Rh血液型は主となるD抗原と対立抗原のC/cおよびE/eの抗原で構成され、3抗原の組み合わせによるハプロタイプで遺伝する。

	抗 原					頻度 (%)
	D	C	c	E	e	
<b>D +</b> <b>99.5 %</b>	+	+	-	-	+	<b>43.0</b>
	+	+	+	+	+	<b>37.4</b>
	+	-	+	+	-	<b>9.1</b>
	+	+	+	-	+	<b>6.5</b>
	+	-	+	+	+	<b>3.1</b>
<b>D -</b> <b>0.5%</b>	-	-	+	+	+	<b>36.4</b>
	-	-	+	-	+	<b>26.3</b>
	-	-	+	+	-	<b>18.6</b>
	-	+	+	-	+	<b>9.0</b>
	-	+	+	+	+	<b>7.5</b>

**D陰性**

**白人 15%**

**黒人 8%**

**日本人 0.5%**

# Rh式血液型の遺伝

Rh+の遺伝子を「D」で表し、Rh-の遺伝子を「d」で表すと、遺伝子型はDD・Dd・ddのいずれかになる。

メンデルの優性に法則によって、DDとDdはRh+、ddがRh-となる。

## Rh+とRh+



Rh+



DD



Rh+ Rh+



DD Dd

1 : 1



Rh+ Rh+ Rh-



DD Dd dd

1 : 2 : 1

## Rh+とRh-



Rh+



Dd



Rh+ Rh-



DD dd

1 : 1

## Rh-とRh-



Rh-



dd

# Rh式血液型

## ABO式血液型

血液型	抗原 (血球)	抗体 (血清)
A	A	抗B
B	B	抗A
AB	A、B	なし
O	なし	抗A、抗B

生後3か月くらいから  
抗体の産生が始まる。

「自然抗体」

## Rh式血液型

- Rh-のヒトにとって抗原Dは非自己の物質である。
- Rh-のヒトの体内で自然に抗原Dに対する抗体が作られることはない。
- 輸血などで**体内に抗原Dが入ってきた**ときに免疫反応がおこって抗体が作られる。

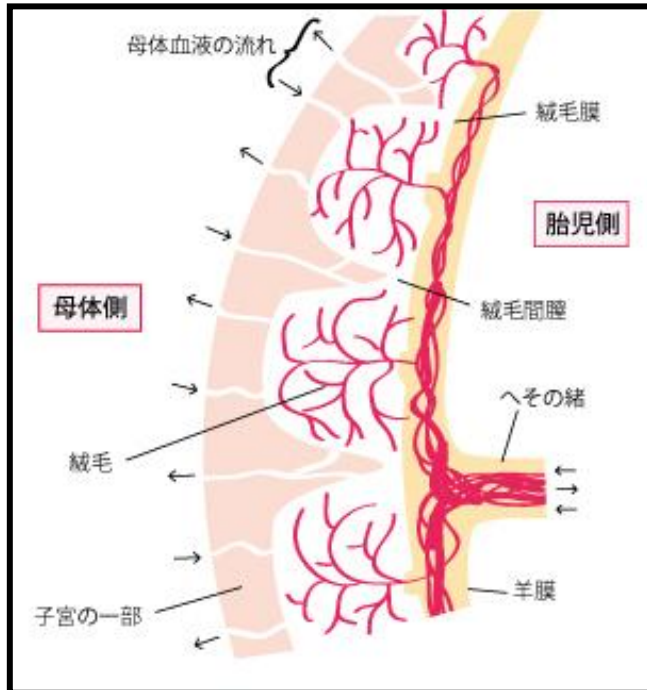
免疫抗体

# 胎盤について



- ✓ お母さんは胎盤を通じて赤ちゃんに栄養分、酸素、二酸化炭素のやりとりをしている。
- ✓ 胎盤ではお母さんの血管と赤ちゃんの血管はつながっておらず、接しているだけなので、お母さんと赤ちゃんの血液が移動することはない。
- ✓ 従って、お母さんと赤ちゃんの血液型が違ってても凝固反応を起こすことはない。

# 胎盤について

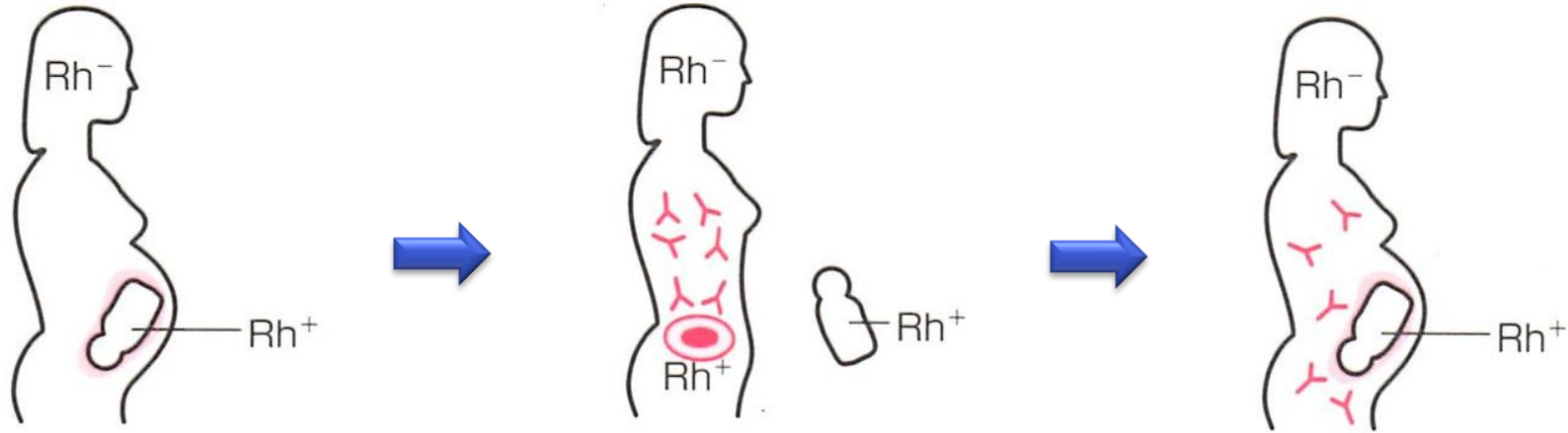


**しかし、抗体は胎盤を通過する！**

赤ちゃんは抗体を作る能力がないので、お母さんが作った抗体で赤ちゃんを守る。

- ◆ 胎盤を通過できるのは I g G だけである。
- ◆ A B O 式血液型の抗体は I g M であるので、胎盤を通過できない。
- ◆ R h 式血液型の抗体は I g G なので、胎盤を通過する。

# 新生児溶血性貧血



## ① 1人目の子ども妊娠

出産、輸血の経験がない人は、Rh<sup>+</sup>血液型の抗原に対する抗体を持っていないので、1回目の妊娠で問題は起こらない。

## ② 1人目の子どもを出産

出産の際に、母体内に子どもの血液が入ると、母体でRh<sup>+</sup>に対する抗体が作られる。

## ③ 2人目の子どもを妊娠

Rh<sup>+</sup>に対する抗体が胎盤を通過し、子どもの体内で血球の凝集が起こる（溶血）。

## 予 防

Rh<sup>+</sup>に対する抗体を産生させないように、Rh<sup>-</sup>の妊婦に抗D免疫グロブリンを投与する。