

A WEAK VARIANT OF BLOOD GROUP A SIMILAR TO A_x
IN A JAPANESE FAMILY

日本人の一家系における A_x 型に類似した A 型の亜型

NOBUYOSHI MATSUDA, M.D. 松田信義
HOWARD B. HAMILTON, M.D.



TECHNICAL REPORT SERIES

業 績 報 告 書 集

The ABCC Technical Reports provide the official bilingual statements required to meet the needs of Japanese and American staff members, consultants, advisory councils, and affiliated government and private organizations. The Technical Report Series is in no way intended to supplant regular journal publication.

ABCC業績報告書は、ABCCの日本人および米人専門職員、顧問、評議会、政府ならびに民間の関係諸団体の要求に応じるための日英両語による記録である。業績報告書集は決して通例の誌上発表に代るものではない。

A WEAK VARIANT OF BLOOD GROUP A SIMILAR TO A_x
IN A JAPANESE FAMILY

日本人の一家系における A_x 型に類似した A 型の亜型

NOBUYOSHI MATSUDA, M.D.¹ 松田信義
HOWARD B. HAMILTON, M.D.²

in collaboration with
共同研究者

SUSUMU SHIBATA, M.D. (柴田 進),¹ HIROSHI TAKAHASHI, M.D. (高橋 浩),¹
SHOEI ISEKI, M.D. (井関尚栄),³ HENRY GERSHOWITZ, Ph.D.,⁴ DRAKE W. WILL, M.D.⁵

with the technical assistance of
技術的援助

KAZUE MATSUMOTO (松本和江),⁶ YOSHIKO NAKAHARA (中原佳子),²
PATRICIA L. TAYLOR, M.T. (ASCP),⁷ MARJORY STROUP, M.T. (ASCP)⁸

Approved 承認 18 November 1965



ATOMIC BOMB CASUALTY COMMISSION
HIROSHIMA AND NAGASAKI, JAPAN

A Cooperative Research Agency of
U.S.A. NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES - NATIONAL RESEARCH COUNCIL
and
JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH OF THE MINISTRY OF HEALTH AND WELFARE
with funds provided by
U.S.A. ATOMIC ENERGY COMMISSION
JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH
U.S.A. PUBLIC HEALTH SERVICE

原 爆 傷 害 調 査 委 員 会
広島および長崎

米 国 学 士 院 - 学 術 会 議 と 厚 生 省 国 立 予 防 衛 生 研 究 所
と の 日 米 共 同 調 査 研 究 機 関

米 国 原 子 力 委 員 会, 厚 生 省 国 立 予 防 衛 生 研 究 所 お よ び 米 国 公 衆 衛 生 局 の 研 究 費 に よ る

*Department of Clinical Pathology, Yamaguchi Prefectural Medical College*¹; *Department of Clinical Laboratories, ABCC*²; *Department of Legal Medicine, Gumma University*³; *Department of Human Genetics, University of Michigan School of Medicine*⁴; *Department of Pathology, Queens Hospital, Honolulu*⁵; *Hiroshima Blood Bank*⁶; *Blood Bank, UCLA Center for Health Sciences*⁷; *Division of Diagnostic Research, Ortho Research Foundation, Raritan, New Jersey*⁸

山口県立医科大学臨床病理学教室¹, ABCC臨床検査部², 群馬大学医学部法医学教室³, Michigan 大学医学部人類遺伝学教室⁴, Honolulu 市 Queens 病院病理部⁵, 広島血液銀行⁶, Los Angeles 市 California 大学保健科学センター血液銀行⁷, New Jersey 州 Raritan 市 Ortho 研究財団診断研究部⁸

Presented in part at the 10th Annual Meeting of the Japanese Society of Human Genetics, Kumamoto, Japan, 9 October 1965

本報告の1部は1965年10月9日熊本市で開催された日本人類遺伝学会第10回年次総会において発表した

A Paper based on this report was published in the following journal

本報告に基づく論文は次の雑誌に発表した

American Journal of Clinical Pathology 46: 616-24, 1966

CONTENTS

目次

Introduction 緒言	1
Materials and Methods 材料および方法	2
Results 成績	2
Discussion 考察	9
Summary 要約	13
References 参考文献	13

TABLES 表

1. Blood groups of A_x members of N family N家族における A_x 型の者の血液型	3
2. Results of agglutination tests 凝集試験成績	4
3. Rabbit anti- A_x and anti-A immune sera vs donor cells 抗 A_x および抗 A 免疫ウサギ血清と供血者血球との凝集反応	5
4. Summary of data from six laboratories 6つの研究室で得られた成績の概略	7
5. Sera from N Family members vs donor cells N家族員の血清と供血者血球との反応	7
6. Titer of O serum before and after absorption by A_x cells and titer of eluates from the A_x cells A_x 型血球による吸収前後の O 型血清の凝集素価および A_x 型血球解離液の凝集素価	8
7. Provisional scheme for differentiating weak A phenovariants A 型の弱い亜型についての仮の鑑別法	10

FIGURE 図

1. NA pedigree NA 家系図	3
--------------------------------	---

A WEAK VARIANT OF BLOOD GROUP A SIMILAR TO A_x IN A JAPANESE FAMILY

日本人の一家系における A_x 型に類似した A 型の亜型

INTRODUCTION

A weak reacting subgroup of blood group A was originally described in 1907 by Jansky.¹ In 1935 Fischer and Hahn were the first to perform serological and immunological studies on a similar rare blood group which they dubbed A_x ,² characterizing their group as follows:

Red cells are agglutinated weakly or not at all by group B (anti-A) sera, but are generally readily agglutinated by group O (anti-A+B) sera; Agglutinability of the cells in O sera is far lower than those of group A_2B ; The capacity of cells for absorbing A agglutinin is weaker than group A_1 or A_2 cells and the absorbed agglutinin is readily eluted at 56C; A_x blood produces typical anti-A agglutinins in immune antibody production experiments in rabbits; Sera possess, in addition to anti-B agglutinin, anti-A agglutinin that is active at low temperatures (6-8C).

Subsequently a number of unusual and rare blood groups have been reported, usually with serologic characteristics similar to this original A_x of Fischer and Hahn, but often differing in certain respects, though still behaving as weak A subgroups. The heterogeneity of the weak A phenotype is indicated by the notation developed as new variants are discovered. Thus, in addition to A_x ,²⁻⁸ are the following:

A_4 ,⁹⁻¹⁴ A_5 ,^{9,15} A_6 ,¹⁶ A_7 ,¹⁷ A_8 ,¹⁸⁻²⁰ A_9 ,²¹

Still others have described further examples of weak A phenovariants,²²⁻²⁶ eschewing specific notation however, presumably to avoid adding to the confusion of this quite complicated system. Notation to indicate a specific characteristic of the red cells (A_{ei}) or using the first three letters of the proband's last name (A_{end}) has also been suggested.²⁷

The purpose of this report is to present evidence for a weak reacting A subgroup in a Japanese family. This subgroup is apparently not completely consistent with any of those mentioned above, though it

緒言

1907年に Jansky は、A型血液に凝集反応の弱い亜型があることを初めて報告した。¹ 1935年に至って、Fischer と Hahn は、これに類似した珍しい血液型について血清学的、免疫学的研究を初めて実施し、これを A_x 型² と命名して、その特徴を次のとおり報告した。

赤血球は、B型(抗A)血清によって弱く凝集されるか、全く凝集されない。しかし、一般にO型(抗A+B)血清で容易に凝集される；O型血清による血球の被凝集価は、 A_2B 型よりはるかに弱い；血球の抗A凝集素に対する吸収力は、 A_1 型あるいは A_2 型血球より弱く、吸着された凝集素は、56Cで容易に解離される；ウサギによる免疫抗体産生実験では、 A_x 型血液は、典型的な抗A凝集素を産生する；血清は、抗B凝集素のほかに、低温(6-8C)で活性のある抗A凝集素を有する。

その後、Fischer と Hahn が最初に報告した A_x 型と同様な血清学的特徴を示すいくつかの珍しいまれな血液型が報告されており、いずれも反応の弱いA型の亜型としての態度を示しているが、その間にいくらかの相違点もみられる。反応の弱いA型の区別は、新しい変異が発見されたときに与えられた名称によって示されている。そして、 A_x ²⁻⁸ 以外に次のようなものが報告されている。すなわち、

このほかにも、A型の反応の弱い変異型を報告した研究者²²⁻²⁶ もあるが、おそらくこの非常に複雑な体系にこれ以上の名称の混乱を与えないため、特別な名をつけていない。表示方法として赤血球の特定の性質(A_{ei})あるいは発端者の姓の最初の3文字(A_{end})を使用する方法も示唆されている。²⁷

この報告は、日本人の一家系に見いだされたA型の反応の弱い亜型に関する知見を述べたものである。この亜型は、上記の亜型のいずれにも完全には一致しないが、血球の被

resembles A_0 ¹⁸ in agglutinability and A_4 (Dunsford's)¹¹ in serum reaction. However, as recommended by Race and Sanger,^{28,29} that 'it is advisable to respect the priority of Fischer and Hahn and treat groups A_4 , A_5 , A_2 , A_x , and A_0 collectively as group A_x ,' the term A_x will be used to describe this subgroup until further precise information regarding its characteristics warrants the use of a more specific designation.

MATERIALS AND METHODS

Human anti-sera used in the various agglutination tests, the results of which are described below, were obtained from laboratory volunteers and from a random selection of healthy donors. Commercial serum for routine typing was purchased from Dade, Ortho and Knickerbocker. Anti-O (H) serum was prepared either from rabbit or eel blood.

Agglutination tests, unless otherwise specified were performed as follows: Tubes containing washed cells plus anti-serum, after standing for at least 30 minutes at room temperature, were centrifuged for 1 minute at 1000 rpm, shaken lightly and inspected for agglutination. When there was any doubt on gross examination whether or not agglutination had occurred, microscopic examination was performed.

Absorption and elution tests were performed according to the method of Fischer and Hahn.²

Anti-human group A rabbit serum was prepared by serial injections of 5 ml of a 10% suspension of human group A cells into rabbit ear veins. Details of the procedure are given by Matsuda et al.³⁰

Tubes of saliva were transported to the laboratory in ice, immersed in a boiling water bath for 10 minutes, centrifuged and the clear supernatant refrigerated until used. Inhibition tests were performed by adding anti-H (eel) serum in equal volume to 10 tubes containing serial saline dilutions (1:10 to 1:5120) of the test saliva. The mixture was incubated for 2 hours at room temperature, a washed O cell suspension added and each tube inspected for agglutination.

RESULTS

Ascertainment of the Proband and Family Study The proband, a 35-year-old female, the mother of three healthy children, was hospitalized for cholelithiasis in the 1st Surgery Department of Yamaguchi Prefectural Medical College Attached Hospital, Ube City,

凝集価は A_0 型¹⁸ に、血清の反応は A_4 型 (Dunsford)¹¹ に類似している。しかし、「Fischer と Hahn の優先権を尊重して A_4 , A_5 , A_2 , A_x および A_0 型を一括して A_x 型として取り扱うことが望ましい」との Race および Sanger^{28,29} の提案に従って、その本態が明確になり、もっと特異的な名称の使用が可能になるまでは、この重型を A_x 型として記載することにする。

材料および方法

ここに報告する各凝集試験に使ったヒトの抗血清は、研究室職員と任意に選んだ健康な供血者から採血した。血液型判定用の抗血清としては Dade, Ortho および Knickerbocker の市販血清を使い、抗 O (H) 血清としては、ウサギあるいはウナギの血清を使った。

凝集反応は、特別の場合を除き次のように実施した。試験管に洗浄血球と抗血清とを取って室温に30分間以上放置後、1000 rpm で1分間遠心して軽く振り、凝集の有無を判定した。肉眼的に凝集の有無が疑わしい場合は、顕微鏡検査で確かめた。

吸収分離試験は、Fischer と Hahn の方法² に従って行なった。

抗ヒト A 型血球免疫ウサギ血清は、10% ヒト A 型浮遊液を 5 ml ずつウサギの耳静脈に注射して作り、方法の詳細は松田らの報告にあるとおりである。³⁰

唾液は、試験管に取って研究室に冷蔵輸送し、沸騰水浴中で10分間煮沸し、遠心して透明な上澄を取り、冷蔵保存して使用に供した。凝集阻止試験は、唾液を食塩水で倍数希釈したもの (1:10 - 1:5120) に抗 H (ウナギ) 血清を等量ずつ加えて実施した。この混合液を室温で2時間放置後、洗浄 O 型血球浮遊液を加えて各管の凝集反応を調べた。

成績

発端者の確認と家族の調査 発端者は、35歳の女性で3人の健康な子供の母親である。胆石症のため山口県立医大付属病院第1外科に入院した。既往歴に特記事項はなく、妊娠と分娩は3回とも順調であった。過去に輸血

Yamaguchi Prefecture, Japan. Her past history was not remarkable. Her three pregnancies and deliveries were uneventful. She had never received a blood transfusion. On routine blood typing, she was classified as group O, but contrary to expectation, when cross matching was performed in preparation for cholecystectomy, the patient's cells were always agglutinated by the sera of group O donor (either preserved or fresh blood). Subsequently, other members of her family were studied and blood from three other individuals, two siblings and the patient's mother, exhibited the same characteristics (Figure 1). These four bloods did not cross-react with one another, but sera from several other family members, who apparently were of 'normal' group O, agglutinated the cells of the four individuals. Other blood groups of the proband, her two sibs and mother are shown in Table 1.

を受けたことはない。通常の血液型検査でO型と判定されたが、胆嚢切除術のときの輸血のため交叉凝集試験を行なった結果、意外なことに患者の血球は常にO型供血者(保存血および新鮮血)の血清によって凝集されることを発見した。その後、家族員を調査した結果、ほかに3人、すなわち、兄弟2人と母親の血液にも同じ特徴が認められた(図1)。この4名同士の血液間に相互反応はなかったが、そのほかの正常なO型と考えられる家族員数名の血清によってこの4人の血球は凝集した。発端者、兄弟2人と母親のABO式以外の血液型検査は表1に示してある。

FIGURE 1 NA PEDIGREE

図1 NA家系

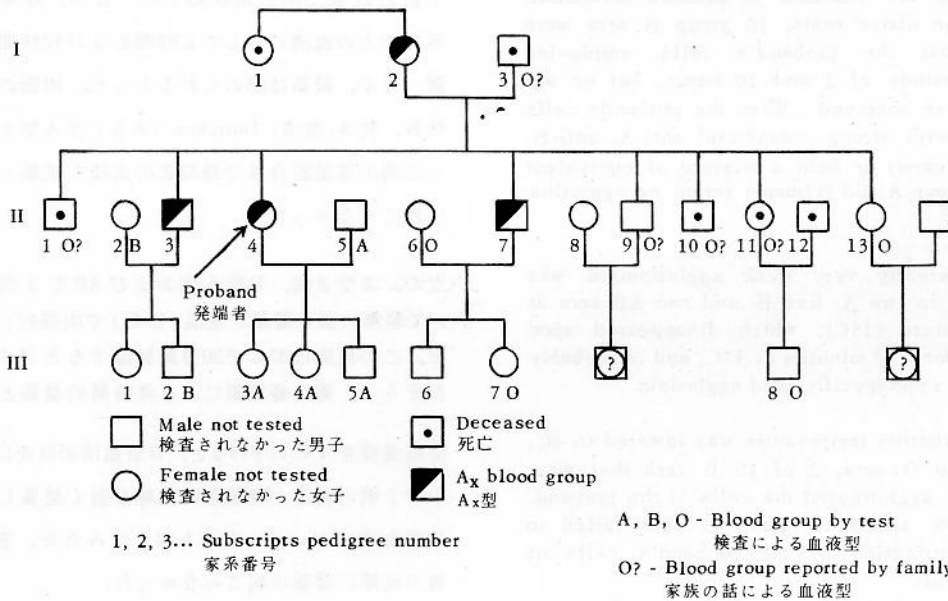


TABLE 1 BLOOD GROUPS OF A_x MEMBERS OF N FAMILY: PROBAND, SIBLINGS AND MOTHER

表1 N家族におけるA_x型の者の血液型: 発端者, 兄弟および母親

Family Member 家族員	Probable Genotype 推定遺伝子型	M	N	S	s	P	Kell K k	Duffy Fy ^a	Kidd Jk ^a	Lutheran Lu ^a	Lewis Le ^a Le ^b	Saliva 唾液 A B H
I-2	DCe/DcE(R ₁ R ₁)	+	+	-	+	-	-	+	-	-	-	+
II-3	DCe/DcE(R ₁ R ₂)	+	+	-	+	-	-	+	+	-	+	-
II-4	DCe/DcE(R ₁ R ₂)	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-
II-7	DCe/DcE(R ₁ R ₂)	+	-	-	+	-	-	+	+	-	+	-

*Secretor of Le^a. Others not tested Le^a分泌者。他は試験せず。

TABLE 2 RESULTS OF AGGLUTINATION TESTS: PROBAND CELLS AND DONOR SERA

表2 凝集試験成績：発端者の血球と供血者の血清

Donor Group 供血者の血液型	Total 総数	Agglutination 凝集反応陽性
O	450	448
A	107	0
B	112	0
AB	55	0
A ₂	2	0

Properties of the Red Cells The cells of the proband were tested with sera from 726 randomly selected donors. As is shown in Table 2, only group O (anti-A+B) sera agglutinated the cells while those of group A (anti-B), B (anti-A) or AB did not.

In addition to the standard 30 minutes incubation period for the above tests, 10 group B sera were tested against the proband's cells, employing incubation periods of 2 and 10 hours, but no agglutination was observed. When the proband's cells were tested with strong commercial anti-A, anti-B, anti-A₁ (Dolichos) or with a mixture of equivalent amounts of group A and B human serum, no agglutination occurred.

Further, apparently very weak agglutination was noted grossly in two A, five B, and two AB sera at room temperature (15C), which disappeared upon incubation for 30 minutes at 37C, and is probably ascribable to a nonspecific cold agglutinin.

When the incubation temperature was lowered to 4C, in addition to O sera, 2 of 10 B sera that were tested weakly agglutinated the cells of the proband. Coombs serum added to group B sera failed to produce agglutination of the proband's cells at room temperature.

The agglutination titer of the proband's cells in O sera varied somewhat depending on the donor and was usually 16* or less, though a few were as high as 64 and rarely 128, but no higher. Mixed field agglutination, characteristic of A₃³¹ and A₆¹⁶ cells, was not observed.

All of the above tests were repeated on one or more occasions in the course of 8 month's study of the proband and in each instance the initial observation was confirmed.

赤血球の性状 任意に選んだ726人の供血者の血清に対する発端者の血球の凝集反応を試験した。表2に示すように、血球はO型(抗A+B)血清によってのみ凝集され、A型(抗B)、B型(抗A)あるいはAB型血清によっては凝集されなかった。

上記の試験で30分間反応させたほか、発端者の血球をB型10人の血清に対して2時間および10時間反応させて調べたが、凝集は認められなかった。市販の強力な抗A、抗B、抗A₁血清(Dolichos)あるいはA型とB型のヒトの血清の等量混合液で発端者の血球を試験したが、凝集は起こらなかった。

なお、A型2例、B型5例およびAB型2例の血清において非常に弱い凝集が室温(15C)で肉眼的に認められたが、この反応は37Cで30分間加温すると消失したので、おそらく、寒冷凝集素による非特異的凝集と考えられる。

反応温度を4Cに下げると、O型血清のほか、B型10例中の2例の血清が発端者の血球を弱く凝集した。しかし、B型血清にCoombs血清を加えてみたが、室温では発端者の血球の凝集は起こらなかった。

発端者血球のO型血清による被凝集素価は、その供血者によっていくらか変動があり、一般に16*かそれ以下であったが、中には64と高いものもあり、まれには128のものもあったが、それより高いものはなかった。A₃型³¹とA₆型¹⁶血球にみられている混合凝集はこの場合には認められなかった。

発端者を8か月間観察した間に、上記の検査を数回繰り返し返したが、最初の成績は変わらなかった。

*Reciprocal of highest dilution in which agglutination occurred. This notation is used throughout the text and in the tables.
凝集の認められた血清の最高希釈倍数。以後この表示法を本文と表に使用する。

A number of other procedures were employed in attempts to more fully characterize the cells and sera of this family. In the following sections, for the sake of simplicity in presenting the data, results of tests are described without referring specifically to the source of the test sample, (e.g.: whether it was derived from the proband, her mother or siblings) since in all tests that were applied to all four, the results were very nearly identical. In the following sections the notation A_x will be used to describe the cells or sera of these four.

Treatment of A_x cells with papain or trypsin resulted in an elevation of the agglutination titer in O sera by about two tubes, but had no effect in A or B sera, where no agglutination occurred.

Cells from the family were agglutinated by anti-H reagents, either commercial lectin (Ulex) or eel sera. The agglutination titer of A_x and O cells in eel anti-H

この家族の血球と血清の特徴を知るために、さらにいろいろな検査を実施した。この4人について行なったすべての試験の結果はほとんど同じであったので、以後の成績では、資料の説明を簡単にするため、その材料が発端者、母親または兄弟のいずれであるかは明示してない。そして、この4人の血球あるいは血清を A_x 型として記載する。

A_x 型血球をパパインまたはトリプシンで処理すると、O型血清による被凝集素価は、4倍程度上昇したが、A型あるいはB型血清に対しては影響はなく、凝集されなかった。

この家族の血球は、市販のレクチン (Ulex) あるいはウナギ血清の抗H (抗体) によって凝集された。ウナギ抗H血清に対する被凝集素価は、 A_x 型血球とO型血球とで

TABLE 3 RABBIT ANTI- A_x AND ANTI-A IMMUNE SERA vs DONOR CELLS

表3 抗 A_x および抗A免疫ウサギ血清と供血者血球との凝集反応

Rabbit Immune Serum 免疫ウサギ血清	Titer with Red Blood Cells 赤血球の被凝集素価		
	A	AB	A_x
Anti- A_x	>2 ^a	>2 ^a	0
Anti-A	8192	nt ^b	128 ^c

a, Insufficient anti-serum for complete titering; b, Not tested; c, Cells from II-3, cells from II-4 and 7 showed \pm at 256.

a, 抗血清量不足のため完全な被凝集素価の測定不能 b, 検査せず c, II-3の血球; II-4と7の血球は256で \pm を示した。

serum was 640 whereas A cells showed a titer of 160, presumably an indication that the A_x and O cells possess approximately equivalent amounts of H activity. Others have made similar observations in studies of rare A phenotypes. Thus, Weiner, Sanger, and Race found equivalent reactions for O and A_2 cells and those from a family with a weak reacting A.²² Glover and Walford reported their A_x to be intermediate between A_2 and O in titration with anti-H lectin.⁴ Using a precise hemagglutination test, Solomon and Sturgeon, in a study of an A_{e1} phenotype, placed this group closer to O than A_2 in H antigenicity.³²

Rabbit anti-human A and A_x red blood cell immune sera were prepared by serial injections of a suspension of appropriate cells into test animals. The serum, repeatedly absorbed by O and B cells until no further agglutination occurred, was then tested against various donor cells with results as shown in Table 3.

いずれも640であり、一方、A型血球では160であった。このことは、 A_x 型とO型血球とがH活性をほぼ同程度に持っていることを示すものと思われる。他の研究者も、A型の珍しい亜型の研究で同様なことを観察している。すなわち、Weiner, Sanger と Race は、Oおよび A_2 型の血球と反応の弱いA型を有する一家族の血球とは同等の反応を持つことを認めた。²² Glover と Walford は、抗Hレクチンによる凝集試験で、 A_x 型が A_2 型とO型との中間にあることを報告した。⁴ また、Solomon と Sturgeon は、 A_{e1} 型の血球を量的な血球凝集反応を用いて研究し、この血液型のH抗原性は、 A_2 型よりもO型に近いことを認めている。³²

抗ヒトAおよび A_x 型赤血球免疫ウサギ血清は、実験動物に血球浮遊液を数回注射して作った。血清がOまたはB型血球で凝集しなくなるまで反復吸収し、各供血者の血球について反応を検査した。その結果は、表3に示すとおりである。

Others have likewise employed rabbit immune sera as an aid in further characterizing weak reacting A variants. Dunsford and Aspinall used rabbit anti-A immune serum to obtain agglutination of cells from their A_4 subject but apparently did not prepare the corresponding anti- A_4 immune serum.¹² On the other hand, Grove-Rasmussen et al prepared rabbit immune serum using blood from their A_0 donor as antigen and after absorption of the rabbit serum with O and B cells, demonstrated the presence of anti-A agglutinins in tests against A cells, but evidently did not test the serum against A_0 cells.¹⁸ Wiener and Gordon, in testing cells of their A_m subject with rabbit anti-A immune serum, did not observe agglutination.³³ It may seem curious that the rabbit immune serum prepared in our laboratory using A_x blood as antigen failed, after absorption with O and B cells, to agglutinate A_x cells, though A cells were clumped. At least three alternative explanations come to mind. First, A_x , in contrast to A, may not be strong enough an antigen under the conditions of our experiment to produce anti- A_x agglutinin in the rabbit. Or, if induced, the anti- A_x agglutinin in the rabbit immune serum may be so weak that only a sensitive technic, such as the quantitative method of Wilkie and Becker,³⁴ would demonstrate its presence. Still another possibility is that by preabsorbing with O and B cells, the A_x agglutinin is removed, implying some sort of cross reaction or common antigenicity between these groups, leading, in short, to the so-called C theory that has been rather widely discussed in recent years.^{35,36} A subsequent paper with additional pertinent data will discuss this problem.³⁰

A number of the tests described above were performed in several different laboratories and the results of the duplicated tests were in agreement. A summary of these results is shown in Table 4.

Properties of the Sera Serum from the four presumed A_x members of the family agglutinated group A_1 , A_2 , A_1B and B cells at room temperature (13-18C), 4-5C and 37C but did not agglutinate O cells. There were no cross reactions among the cells and sera of the four family members (e.g.: the serum from any one of the four did not agglutinate cells of the other three).

The agglutination titer of sera from II-3 and II-7 for clumping A_1 cells was 32 at room temperature and 4 at 37C. There was no change in agglutination titer even after these sera were first absorbed by group B cells.

Many of the above tests were performed in more than one laboratory. Table 5 is a summary of data from all the participating laboratories.

他の研究者も、同じく免疫ウサギ血清によって反応の弱いA型重型の性質をさらに究明しようとしている。Dunsford と Aspinall は、抗A免疫ウサギ血清で A_4 型血球の凝集を調べているが、抗 A_4 型免疫血清は作成しなかったようである。¹² 一方、Grove-Rasmussen らは、 A_0 型供血者の血球を抗原として免疫ウサギ血清を作り、そのウサギ血清をOおよびB型血球で吸収したあとでA型血球に対する試験を行なって抗A凝集素を証明しているが、 A_0 型血球との反応は実施していない。¹⁸ Wiener と Gordon は、 A_m 型の人の血球が抗A免疫ウサギ血清で凝集されなかったことを報告している。³³ われわれの研究室で A_x 型血球を抗原として作成した免疫ウサギ血清をOおよびB型血球で吸収して検査してみると、A型血球は凝集されるが、 A_x 型血球は凝集されない成績を得たが、このことは一見奇異に感ぜられる。この原因としては少なくとも次の3つが考えられる。第1には、 A_x 型はA型に比べて、本実験の条件の下では、ウサギに抗 A_x 凝集素を産生するほど強力な抗原ではない。あるいは、産生されたとしても、免疫ウサギ血清の抗 A_x 凝集素が非常に弱く、Wilkie と Becker³⁴ の定量法などのような敏感な方法によってのみ検出される。さらにもう1つの可能性としてOおよびB型血球であらかじめ吸収したために抗 A_x 凝集素が除去されたことが考えられるが、このことはこれらの血液型の血球との間にある種の交叉反応すなわち、共通抗原性の存在を示唆するものであり、最近かなり広く論議されているいわゆるC抗原-抗体の仮説^{35,36}に通じるものがあるかもしれない。この問題の検討は、追加資料を加えて検討した別の論文にゆずることとする。³⁰

上記の試験の一部については、数か所の研究室で重複検査を行なったが、その結果は互いに一致していた。その成績の概略を表4に示した。

血清の性状 A_x 型と推定される家族員4人の血清は、室温(13-18C)、4-5Cおよび37Cで A_1 , A_2 , A_1B およびB型の血球を凝集したが、O型血球を凝集しなかった。この4人の血球と血清との間に相互の反応はなかった。すなわち、4人中のどの血清も、他の3人の血球を凝集しない。

II-3 および7の血清の A_1 型血球に対する凝集素価は、室温で32、37Cで4であった。凝集素価は、これらをB型血球であらかじめ吸収したあとでも変化しなかった。

上記の検査の多くは、2か所以上の研究室で実施した。各研究室における成績の概略を示すと表5のとおりである。

TABLE 4 SUMMARY OF DATA FROM SIX LABORATORIES, N FAMILY CELLS vs DONOR SERA

表4 6つの研究室で得られた成績の概略, N家族員血球と供血者血清との反応

Donor Serum 供血者の血清	Summary of Results 結果	Laboratory 研究室					
		Yamaguchi 山口	ABCC	Michigan	UCLA	Ortho	Gumma 群馬
A or A ₁	-	-	-				
A ₂	-	-	-				
B	-	-	-		-	-	-
A ₁ B	-	-	-				
O	+	+	+	+	+	+	+
Anti-A Commercial Sera 市販抗A血清	-		-		-		-
Anti-B Dolichos 抗B-Dolichos	-		-		-		-
Anti-A ₁ Ulex 抗A ₁ -Ulex	-		-				
Anti-H Eel, chicken 抗H-ウナギ, ニワトリ	+			+			+
Rabbit Anti-A Rabbit anti-human A rbc immune serum ウサギ抗A-抗ヒト A赤血球免疫ウサギ血清	+	+		+			

TABLE 5 SERA FROM N FAMILY MEMBERS vs DONOR CELLS

表5 N家族員の血清と供血者血球との反応

Donor Serum* 供血者の血液型	Summary of Results 結果	Laboratory 研究室					
		Yamaguchi 山口	ABCC	Michigan	UCLA	Ortho	Gumma 群馬
A ₁	+	+	+	+	+	+	+
A ₂ †	+		+	+	-	+	+
B	+	+	+	+	+		+
O	-	-	-		-		-
A ₁ B	+	+	+				

*At 13-18C (room temperature), 4-5C, and 37C.
†UCLA reported no agglutination for this test.

13-18C (室温), 4-5Cおよび37C
UCLAではこの試験で凝集を認めなかった。

Absorption-Elution Tests Absorption tests were performed with the A_x cells and O sera and eluates from the cells then tested against a panel of A₁B, A₁, A₂, B, and A_x cells. The results of one such series of tests are shown in Table 6.

Although A₁ and A₂ cells removed anti-A_x agglutinin from O serum judging by fall in titer after absorption, there was no anti-A_x activity demonstrable in the eluates. This may indicate that the detecting technic is not sensitive enough; alternatively, the absorbed agglutinin may be too tightly bound to be readily eluted. Yokoyama and Plocinik also reported that anti-A_x activity, removed from O sera by A₁ and A₂ cells, was not detectable in the eluates.³⁷

吸収解離試験 O型血清をA_x型血球で吸収し, 次いでその血球からの凝集素解離液とA₁B, A₁, A₂, BおよびA_x型の血球との反応について検査した。その検査の1例を示すと表6のとおりである。

吸収後に凝集素価が下降することから判断して, A₁およびA₂型血球は, O型血清の抗A_x凝集素を除去するが, その解離液にはA_x型と反応する抗体は証明されなかった。これは検出方法が十分に敏感でないためか, 吸着された凝集素の血球との結合が強く, 容易に解離されなかったためかもしれない。YokoyamaとPlocinikも, A₁およびA₂型血球によってO型血清から抗A_x抗体は除去されるが, その解離液にはA_xと反応する抗体は検出できなかったことを報告している。³⁷

TABLE 6 TITER OF O SERUM BEFORE AND AFTER ABSORPTION BY A_x CELLS AND TITER OF ELUATES FROM THE A_x CELLS (UCLA)

表6 A_x型血球による吸収前後のO型血清の凝集素価およびA_x型血球解離液の凝集素価 (UCLA)

Source of Agglutinin 凝集素の種類	Titer with Coombs Serum Treated RBC Coombs 血清で処理した赤血球に対する凝集素価				
	AB	A ₁	A ₂	B	A _x *
Unabsorbed O (Commercial anti-A ₁ , B) 吸収前のO型血清 (市販の抗A ₁ , B)	128	128	64	128	8
O after absorption by A ₁ cells A ₁ 型血球吸収後のO型血清	nt	4	0	128	0
Eluate from A ₁ cells A ₁ 型血球解離液	nt	128	16	>8**	0
O after absorption by A ₂ Cells A ₂ 型血球吸収後のO型血清	nt	32	4	128	0
Eluate from A ₂ cells A ₂ 型血球解離液	nt	64	64	8	0
O after absorption by B cells† B型血球吸収後のO型血清†	nt	128	64	4	4
Eluate from B cells B型血球解離液	nt	8	8	32	0
O after absorption by A _x cells A _x 型血球吸収後のO型血清	64	128	64	128	2
Eluate from A _x cells A _x 型血球解離液	16	>8	>8	>8	4

* Cells of II-3, I-2 and II-7 gave similar results. II-3の血球. I-2とII-7も同様な成績を示した.

** Not titered beyond this dilution. これ以上の希釈液の検査は行なわなかった.

† In another experiment performed at Yamaguchi, B cells absorbed appreciable amounts of anti-A_x agglutinin, though to a lesser extent than A cells. Eluates from the B cells agglutinated A_x cells, though eluates from A cells did not. The significance of this finding is dealt with elsewhere.²⁰

山口で行なった別の試験でB型血球は、A型血球ほどではないが、相当の抗A_x凝集素を吸着した。A_x型血球は、A型血球解離液で凝集されないが、B型血球解離液によって凝集される。この所見の意義は別の論文で取り上げる。²⁰

The A_x cells did not appear to have removed appreciable amounts of anti-A₁, A₂ or B agglutinins from O serum, but eluates from these cells, in addition to agglutinating A_x cells, clumped A₁, A₂ and B cells as well. Van Loghem and van der Hart made similar observations in their A₄ family, except that no anti-B agglutinating activity appeared in the eluates.¹³ Yokoyama and Plocinik, on the other hand, reported that though A_x cells lowered the anti-A_x titer of O sera, no such activity was demonstrable in the eluates.³⁷ Parenthetically it should be pointed out that the supernatant from fresh washed A_x cells, incubated at 56C (e.g.: unabsorbed, but treated as in elution experiments) contained no anti-A₁ or A₂ agglutinins in spite of the fact that the sera of these A_x individuals have such agglutinins (Table 5). A similar observation has been made by Glover and Walford.⁴

In another experiment similar to that shown in Table 6, O serum from a human donor was substituted for commercial anti-A₁B, and similar results were obtained, save that in general the anti-A and anti-B agglutination titers of the eluates from the A_x cells were rather weak (between 8 and 16) and no anti-A_x agglutinin was demonstrable.

Finally, eluates from A_x cells absorbed in human B serum (unabsorbed anti-A titer 64, anti-A_x titer O) weakly agglutinated A cells, but neither B nor A_x cells.

A_x型血球は、O型血清から抗A₁, A₂あるいはB凝集素をあまり除去しないようであったが、その解離液は、A_x型血球を凝集するほかにA₁, A₂およびB型血球をも凝集した。Van Loghemとvan der Hartも、A₄型の家族の血球について、解離液にB型と反応する抗体を証明できなかったほかは同様の結果を得ている。¹³ 一方、YokoyamaとPlocinikは、A_x型血球によってO型血清の抗A_x凝集素価が低下したが、その解離液にそうした活性は証明できなかったことを報告している。³⁷ なお、A_x型の人の血清には抗A₁およびA₂凝集素があるにもかかわらず、O型血清に対する吸収試験なしに解離試験の場合と同じ条件で新鮮なA_x型血球を洗浄して上清を56Cにおいても、これらの凝集素が認められなかったことを指摘しておく(表5を参照)。GloverとWalfordは、同様のことを観察している。⁴

表6と似た別の実験で、市販の抗A₁およびB抗体を含むO型血清の代わりにO型供血者の血清を用いたが、一般にA_x型血球の解離液の抗Aおよび抗B凝集素価がやや弱く(8ないし16)、抗A_x凝集素が証明できなかったほかは、同様の結果が得られた。

最後に、ヒトB型血清を吸収したA_x型血球の解離液(吸収前の抗A凝集素価64, 抗A_x凝集素価O)はA型血球を弱く凝集したが、BまたはA_x型血球を凝集しなかった。

Secretion Studies Agglutination inhibition tests demonstrated no ABH substances in the salivas of the proband and her two brothers. Le^a was found in II-7. Lewis blood grouping showed the two brothers to be $Le(a+b-)$, consistent with their non-secretor status; the mother was $Le(a-b+)$ and H, but no A or B substances were found in her saliva. Le^a reagent was not available for testing the mother's saliva.

Summary of Results The cells of this A_x group are agglutinated by most human O sera but not by those of A_1 , A_2 , or B or by strong commercial anti-A, anti- A_1 (Dolichos), or anti-B reagents; mixed field agglutination does not occur; cells are agglutinated by anti-H lectin (Ulex) and eel sera, the H substance of the cells is roughly equivalent to that of O cells and greater than A cells; the cells are agglutinated by rabbit anti-A immune serum and are not agglutinated by rabbit anti- A_x immune serum, although A cells are; the serum agglutinates A_1 , A_2 , A_1B and B but not O cells at 4-5°C, room temperature and 37°C; eluates from the A_x cells previously absorbed in O sera agglutinate A_1 , A_2 , A_x and B cells; eluates from A_x cells absorbed in B sera weakly agglutinate only A cells.

DISCUSSION

Clearly the blood group of the family described here is a weak phenovariant of A, similar in many ways to the A_x of Fischer and Hahn,² though not identical with it. Where does our A_x stand in relation to the other weak A subgroups? Schemes for relating these rare groups, one to another, show that clear-cut distinctions between them are often difficult to make. Further, such differences as do exist may not stand up under searching scrutiny since methods used in the investigation of these unusual blood groups are by no means universally identical, so that rigorous comparisons are not always possible. Differences may exist that were not sought for on the one hand and on the other, some that have been reported are doubtless of degree and not of kind. Be that as it may, certain differences between the various subgroups so far reported seem to permit a limited attempt at classification.

An obvious approach is to group the weak A phenotypes with respect to their red cell reactivity in O and B sera, where three large groups become apparent: cells are not agglutinated by any available O or B sera; agglutinated weakly by both O and B sera; or agglutinated strongly by most O sera but weakly or not at all by B sera. A_m ³³ and A_{e1} ²⁷ fall into the first group, A_{end} ²⁷ and A_z ¹⁷ into the

唾液の検査 凝集阻止試験では、発端者と兄弟2人の唾液中にABH物質は認められなかった。II-7には Le^a が認められた。Lewis式血液型検査では、2人の兄弟はいずれも $Le(a+b-)$ で、非分泌型に一致していた。母親は $Le(a-b+)$ 型であったが、唾液中にはH物質のみでA物質もB物質も認められなかった。母親の唾液を検査するための Le^a 試薬は入手できなかった。

成績の総括 この A_x 型の血球は、大部分のヒトO型血清によって凝集されるが、 A_1 , A_2 またはB型の血清あるいは市販の強力な抗A, 抗 A_1 (Dolichos) または抗B抗体によって凝集されない; 混合凝集は起こらない; 血球は、抗Hレクチン(Ulex)およびウナギ血清によって凝集される。血球のH活性は、O型血球とほぼ同程度で、A型血球より強い; 血球は、抗A免疫ウサギ血清によって凝集される。抗 A_x 免疫ウサギ血清によって、A型血球は凝集されるが、この血球は凝集されない; 血清は、4-5°C, 室温および37°Cで A_1 , A_2 , A_1B およびB型血球を凝集するが、O型血球を凝集しない; A_x 型血球でO型血清を吸収したあとの血球の解離液は、 A_1 , A_2 , A_x およびB型血球を凝集する。B型血清を吸収した A_x 型血球の解離液は、A型血球のみを弱く凝集する。

考 察

ここに報告した家族の血液型は、明らかにA型の反応の弱い亜型で、多くの点で Fischer と Hahn² の A_x 型と似ているが、それとは全く同じではない。われわれの A_x 型は、その他の弱いA型亜型といかなる関係にあるだろうか。これらの珍しい亜型の相互関係を見ると、それらの間の明瞭な区別はしばしば困難である。なお、これらの珍しい血液型の研究に従来用いられた方法も同一のものではないため厳密な比較ができるとは限らないので、いままでも認められている相違も精密な吟味を行なえば否定されるものもあると思われる。一方、実験で追求されなかった相違が存在する場合もありうるし、あるいは既報の差のうちに量的なものであって質的なものではないものがあることももちろん考えられる。しかし、これまでに報告された各種の亜型の間相違に基づいて、ある程度の分類が可能のように思える。

まず考えられることは、A型の弱い亜型を赤血球のOおよびB型血清に対する反応に基づいて分類する方法で、これによって大きく3つに分けることができる。すなわち、血球は、1) 入手できるOまたB型血清のいずれによっても凝集されない、2) OおよびB型血清によって弱く凝集される、3) ほとんどのO型血清によって強く凝集されるが、B型血清によっては弱く凝集されるか全く凝集されない。 A_m 型³³ と A_{e1} 型²⁷ は第1群、 A_{end} 型²⁷ と

TABLE 7 PROVISIONAL SCHEME FOR DIFFERENTIATING WEAK A PHENOVARIANTS

表7 A型の弱い亜型についての仮の鑑別法

Cells not agglutinated by any available O or B sera 血球はいずれのOまたはB型血清によっても凝集されない	Secretor of H but not of A A_{el} Hを分泌するがAは分泌しない Secretor of H and A A_m HおよびAを分泌する
Cells agglutinated weakly by O and B sera 血球はOおよびB型血清で弱く凝集される	Mixed field agglutination A_{end} 混合凝集 Microscopic agglutination A_z 顕微鏡的凝集
Cells agglutinated strongly by most O sera 血球はほとんどのO型血清で強く凝集される	No agglutination by any available B sera A_6, A_0, A_x どのB型血清によっても凝集されない <i>Present Cases</i> 本報告例 Agglutination in some B sera A_x, A_4, A_5 ある種のB型血清によって凝集される

A_g has been omitted, since it seems to be an acquired characteristic.

A_g は後天性の性質と思われるので省略した。

second, and most of the other weak A's into the third, with the possible exception of A_4 of Hirzenfeld and Amzel⁹ which seems to fall somewhere in between, since the cells are agglutinated by about 50% of O sera and rarely by B sera.

The third category may be further subdivided into two subgroups whose cells do not agglutinate in any available B sera, or agglutinate in some B sera. Corresponding to the former are A_6 ¹⁶ and A_0 ¹⁸ as well as the A_x reported here; in the latter are the A_x of Fischer and Hahn² and others^{3,4,6,8} the A_4 of Dunsford,¹¹ of Gammelgaard and Marcussen.¹⁰ The A_3 of Friedenreich³¹ can be separated from the others on the basis of mixed field agglutination.

Table 7 is a summary of the above categories with a few further subdivisions to distinguish between some of the variants.

Our A_x apparently is not exactly like any of the other variants so far reported. The single distinguishing factor that sets it apart from most other weak A's is the failure of the cells to agglutinate, at room temperature, in any B (anti-A) sera so far tested, although agglutination occurs in most O sera. A_6 and A_0 differ from our A_x in that their sera have no anti-A activity at 37C whereas ours does.

Our A_x is strikingly similar to Dunsford's A_4 ¹¹ in several respects: both have anti-A agglutinin activity in the serum at 37C; cells of both absorb anti-A agglutinin from O sera which is readily eluted; cells have about the same amount of H substance as O cells; rabbit anti-A immune sera agglutinate the A_x or A_4 cells. The one difference is that the A_4 cells are weakly agglutinated by some

A_z 型¹⁷は第2群,そしてその他のほとんどの弱いA型は第3群に属する。ただし, HirzenfeldとAmzel⁹の A_4 型は, O型血清中のほぼ50%によって凝集され,まれにB型血清によって凝集されるので,おそらく,どこか中間のものに相当するものと思われる。

第3群は,さらに2つに細分類される。すなわち,血球は,入手できるどのB型血清によっても凝集されないものと,ある種のB型血清によって凝集されるものとに分けられる。前者に相当するものに,ここに報告した A_x 型の他に A_6 型¹⁶と A_0 型¹⁸とがある。後者に属するものには, FischerとHahn²およびその他の研究者^{3,4,6,8}の A_x 型, Dunsford¹¹やGammelgaardとMarcussen¹⁰などの A_4 型がある。Friedenreich³¹の A_3 型は,混合凝集を起こすので,その他のものとは区別できる。

上記の分類の要約を表7に示したが,各亜型を区別するために,さらにいくつかの細区分を行なっている。

われわれの A_x 型は,既報のいずれの亜型にも完全には一致しないと思われる。その他のほとんどの弱い亜型と異なっている点は,この血球がほとんどのO型血清によって凝集されるが,今まで試験したいずれのB型(抗A)血清によっても室温では凝集されないことである。われわれの A_x 型の血清が37Cで抗A活性を示すのに対して, A_6 型と A_0 型の血清は抗A活性を示さないことが異なっている。

われわれの A_x 型は, Dunsfordの A_4 型¹¹とは多くの点できわめて類似している。すなわち,いずれもその血清は37Cで抗A凝集素としての活性を示す;血球はいずれもO型血清から抗A凝集素を吸収し,容易に解離する;血球はO型血球とほぼ同程度のH活性を持つ;また血球はいずれもウサギ抗A免疫血清によって凝集される。唯一

B sera whereas our A_x cells are not. It is possible, of course, that we have not tested enough B sera against our A_x cells. In fact well over 100 such tests have been performed, however, in 5 different laboratories, using not only normal human donor sera but potent commercial anti-sera as well, so it seems likely that this is a real difference. It would appear, therefore, that the blood group reported here is yet another variant to be added to the expanding list of rare A subgroups. However, pending further detailed studies in these groups, in accordance with Race and Sanger's suggestion,^{28,29} the collective notation of A_x is still to be preferred.

The inheritance of the A_x trait in our family seems to be fairly straightforward, being similar to that reported for some weak A variants,^{6,19,22,25} and unlike the as yet unexplained genetic mechanism for others, where A_x has been transmitted either through phenotypically or A_2B^3 or O^{13} individual. On the basis of the meager evidence provided in the pedigree, this phenotype seems to be produced by an allele at the ABO locus, probably dominant to O, if one accepts at face value the reported O group for I-3 (series I-2, 3 and II-6, 7, Figure 1). The case for recessivity of our A_x to A is less convincing, though it may appear probable from the series II-4, 5 and III-3, 4, 5. The relationship to B is less clear and the data available here so fragmentary (II-2,3 and III-2) that there is no point in pursuing this line of inquiry.

The nature of the differences between the various A subgroups, other than those brought out by studying agglutination phenomena of the red cells and sera, are fairly obscure. That the A variants are inherited traits implies genetic control over the molecules participating in such reactions. Yet, current serological technics are measuring reactions several steps removed from the gene or its product and tell us nothing about the basic biochemical processes involved in antigen-antibody reactions. Plainly, in order to distinguish one variant clearly from another, more precise methods are needed.

One line of attack is suggested by recent work of Yokoyama and Plocinik³⁷ who have identified a probable A_x agglutinin in the 19S fraction of O serum. One might hope to extend this through chemical characterization of the agglutinin. Considerable progress has indeed been made in chemical identification of the ABO blood group substances. In soluble form in most secretions these are mucopoly-saccharides; on erythrocytes they are glycolipids.^{38,39} The active part of the molecule in the former resides in specific carbohydrate units⁴⁰⁻⁴² and while the evidence is less clear, also in the latter. The amino acid constituents of

の相違点は、 A_4 型血球がある種のB型血清によって弱く凝集されるのに対して、われわれの A_x 型血球は調べた範囲のB型血清によって凝集されないことである。もちろん、われわれの A_x 型血球については十分なB型血清による検査が実施されていないことも考えられる。しかし、5か所の研究室で正常な供血者の血清のみならず、市販の強力な抗血清をも使用して実に100件以上の検査が実施されているので、これは真の相違点ではなかろうかと思われる。したがって、ここに報告した血液型は、次第に増加しつつある珍しいA型の重型群にさらにいま一つ追加されてよいものと思われるが、ついで詳細な研究が行なわれるまでは、Race および Sanger の意見^{28,29}に従って A_x 型と命名しておきたい。

この家族における A_x 形質の遺伝はかなり簡単なようであり、いくつかの反応の弱いA型亜型^{6,19,22,25}について報告されている遺伝形式に類似している。しかし、このほかに、 A_x 型が、まだ不明な遺伝機構によって、 A_2B^3 または O^{13} の表現型の者を通じて伝えられた例も報告されている。この家系からはごくわずかな資料が求められるにすぎないが、I-3の血液型が家族のいうようにO型であるとすると、この表現型は、ABO座における対立遺伝子によって生じたもので、 A_x は多分O型に対して優性に遺伝するものであろう(家系のI-2, 3およびII-6, 7を参照)。われわれの A_x 型がA型に対して劣性であることは、II-4, 5およびIII-3, 4, 5の血液型からほぼ考えられるが、この推定はそれほど確実ではない。B型との関係についてはいっそう不明確であり、入手された資料はきわめて限られているので(II-2, 3およびIII-2を参照)、この面を追求することはあまり意味がない。

それぞれのA型亜型間の相違の本態については、その赤血球と血清との凝集反応の検査で知られている知見以外にはあまりわかっていない。A型亜型が遺伝形質であることは、この種の反応にあずかる抗原分子の産生が遺伝的制御を受けていることを意味している。しかし、現在の血清学的な手技によっては、遺伝子の段階から数段階離れて、その産生された物が測定されているにすぎないのであって、抗原抗体反応によって証明される抗原の基本的な生化学的生成過程については有力な情報を提供するものではない。あるひとつの亜型を別の亜型とはっきりと区別するためには、もっと精密な手技が必要であると思われる。

最近、Yokoyama と Plocinik³⁷ がO型血清の19S分画中に抗 A_x 凝集素らしいものを検出していることは、ひとつの研究方法を示唆するものであるかもしれない。この知見を進展させて、この凝集素の化学的性状を明らかにすることが望まれる。ABO血液型物質の化学的性状については、実に少なからぬ進歩がなされている。ほとんどの分泌物では水溶性のムコ多糖体であり、赤血球では糖脂質である。^{38,39} 前者では、分子の型活性部分は特定の炭水化物の構成にあり、⁴⁰⁻⁴² また、前者の場合ほど明確ではないが、後者でもそうである。ムコ多糖体のアミノ酸組成についてはだいたいの決定が行なわれているが、⁴³ その配列順位はまだ不明である。赤血球脂質の具体的な構造については、いっそう不明確である。水溶性型物質

the mucopolysaccharides have largely been determined,⁴³ but their sequence is not yet known. Less is known of the specific structure of the erythrocyte lipid. Though the protein of the soluble substances does not participate directly in immune reactions, it is an essential part of the molecule insofar as its orientation and structural integrity are concerned.⁴⁰ Conceivably subtle differences in the chemical composition or arrangement of the polypeptide or lipid subunit of the soluble or red cell antigen respectively, reflecting, presumably, changes in the parent DNA, may account for some of the A variants. Moreover, Puzstai and Morgan have shown that quantitative differences in serological behavior are related to the size of the macromolecule⁴⁴ (the protein moiety of the mucopolysaccharide) suggesting the intriguing possibility that differences in the A subgroups in the series A₁-A₆, if due to decreasing antigenic strength, as suggested by Gammelgaard,¹⁵ may be ascribed to inherited differences in size of the carrier subunit. Recently, with reference to the quantitative variation of A antigenicity, Grundbacher has pointed out the probable existence of genetic factors.⁴⁵ With reference to the Watkins-Morgan⁴⁶ and Ceppellini⁴⁷ theories of development of the ABO antigen system, Race and Sanger postulated that the A₁ gene is able to convert precursor substance to A substance more completely than the A₂ gene.²⁹ Extended to include the weaker subgroups where inheritance is straightforward (e.g.: modifying or suppressor genes are not involved), one might envision a series of allelic genes at the ABO locus with decreasing ability to act on the precursor.

In light of the specific knowledge concerning the ABO determinants and the requirement of an intact carrier for them, this explanation is only one of several alternatives. For example, perhaps the weaker A's have a genetically altered carrier macromolecule, so that even in the presence of a normal A gene, the final conversion from precursor to A substance fails because of internal structural defects. This altered precursor could be produced by one of several different genetically induced mechanisms: a deletion of a portion of the gene responsible for synthesis of the polypeptide; the absence of a gene responsible for a coupling enzyme, the latter enzyme necessary either in synthesis of the precursor or in joining the sugar determinant to the precursor. However, further speculation along these lines is premature in light of our meager knowledge of the A_x subgroups, and must await the results of detailed biochemical investigation.

の蛋白質は、型特異性の免疫反応に直接参加することはないが、その位置関係のほか構造全体から見れば、分子の重要な部分である。⁴⁰ おそらく、もとのDNAの変化を受けて、水溶性抗原あるいは赤血球抗原において、それぞれポリペプチドまたは脂質の組成に化学構造または配列上の微細な差異を生じていることが、ある種のA型亜型の原因であるかもしれない。なお、PuzstaiとMorganは、血清学的態度における量的相違が高分子⁴⁴（ムコ多糖類の蛋白質成分）の大きさと関係があることを認めているが、このことから、A₁からA₆までのA型亜型間の相違が、Gammelgaard¹⁵が示唆したように、抗原性の減退によるものとすれば、それは保持している分子の大きさに遺伝的な差異があるためであるかもしれないという興味ある想定も可能である。A抗原性の差について、Grundbacherは、おそらく遺伝的要因が存在していることを最近指摘している。⁴⁵ ABO抗原系の発生過程に関するWatkins-Morgan⁴⁶およびCeppellini⁴⁷の想定に関連して、RaceとSangerは、A₁遺伝子はA₂遺伝子よりも血液型の先駆物質を完全にA型活性物質に転換できるのであろうと考えている。²⁹ 遺伝形式が簡単な（すなわち、変更遺伝子も抑制遺伝子も関与しない）より弱い亜型にもこの考え方を適用すれば、血液型の先駆物質に対するA遺伝子の作用能力が順次減弱しているような一連の対立遺伝子がABO座位に存在することが想像できる。

ABO特異性の決定群についての知識、また、それらに付随する分子の正常な状態の重要性を考えると、このような説明は、いくつかの可能性のうちのひとつにすぎないかもしれない。たとえば、弱いA型には、付随している高分子に遺伝学的変化があるために、正常なA遺伝子が存在する場合にも、その内部的構造の欠陥によって先駆物質からA物質への最終の転換が行われなくなっているのかもしれない。先駆物質の変化は、いくつかの遺伝学的機序のうちのいずれでも起こりうる。すなわち、ポリペプチド合成を司る遺伝子の一部分の欠失；あるいは、先駆物質の合成または糖決定群と先駆物質との結合に必要な酵素の産生を司る遺伝子の欠如などである。しかし、A_x型に関する知識はいまだきわめて乏しく、この点について、これ以上いろいろな想定を重ねることは時期尚早であって、その解明には詳細な生化学的研究の成果を待つ必要がある。

SUMMARY

Four members in two generations of a Japanese family were found to possess a weak reacting phenovariant of blood group A. This subgroup resembles the A_x earlier described in that red blood cells are agglutinated by most group O (anti-A, B) sera, and the cells absorb anti-A agglutinin from O sera which is readily eluted. Two characteristics distinguish this subgroup from all others heretofore described: the cells are not agglutinated by any group B (anti-A) sera so far tested including high titer commercial reagents, and the A_x serum has anti-A activity at 4C, 14-18C and 37C. Known biochemical features of the ABO system are discussed with reference to the A_x subgroups.

要約

日本人の1家族の2世代4人に反応の弱いA型の亜型を認めた。この亜型は、先に報告されている A_x 型と次の点で類似している。すなわち、赤血球は大部分のO型(抗A, B)血清によって凝集され、血球はO型血清から抗A凝集素を吸収してこれを容易に解離する。一方、この亜型には、従来報告されているものとは異なる特徴が2つある。すなわち、血球は、高力価の市販血清を含めて、調べた範囲のすべてのB型(抗A)血清によって凝集されないことと、 A_x 血清は、4C, 14-18Cと37Cで抗A活性を示すことである。ABO式血液型の生化学的特徴についての知見と A_x 亜型との関連についても考察を加えた。

REFERENCES

参考文献

1. Cited in GUTHRIE CG, HUCK JG: On the existence of more than four isoagglutinin groups in human blood. Bull Hopkins Hosp 34:80-8, 1923
(ヒト血液における4つ以上の同種凝集原群の存在)
2. FISCHER W, HAHN F: Ueber auffallende Schwäche der gruppenspezifischen Reaktionsfähigkeit bei einem Erwachsenen. Z Immun Forsch 84:177-88, 1935
(血液群特異反応が著しく弱いと認められた1成人について)
3. CAHAN A, JACK JA, et al: A family in which A_x is transmitted through a person of the blood group A_2B . Vox Sang (new series) 2:8-15, 1957
(A_2B 型血液の者を通じて A_x が遺伝される1家系)
4. GLOVER SN, WALFORD RL: A serologic and family study of the rare blood group A_x . Amer J Clin Path 30:539-46, 1958
(珍しい A_x 型血液の血清学的調査および家族調査)
5. SALMON C: 'Etude thermodynamique de l'anticorps anti-B des sujets de phenotype A_x '. D So Thesis, University of Paris, 1960
(表現型が A_x の対象者における抗B抗体の熱力学的研究)
6. VOS GH: Five examples of red cells with the A_x subgroup of blood group A. Vox Sang 9:160-7, 1964
(A型の A_x 亜型赤血球の認められた5例)
7. JAKOBOWICZ R, ALBREY JA, et al: A further example of anti-By (Batty) in the serum of a woman whose red cells are of the A_x (A_0) subgroup of group A. Med J Aust 47:294-6, 1960
(赤血球がA型の A_x (A_0)亜型の1女性の血清における抗- B_y (Batty)の追加例)
8. SCHMIDT PJ, MANCARROW JF, et al: A hemolytic reaction due to the transfusion of A_x blood. J Lab Clin Med 54:38-41, 1959
(A_x 血液の輸血に起因する溶血反応)
9. HIRZFELD L, AMZEL R: Sur les formes de transition du groupe A. Rev Immun (Paris) 6:31-43, 1940
(A血液型の移行型について)
10. GAMMELGAARD A, MARCUSSEN PV: Nachweis eines vierten Allelomorphen A-gens (A_4). Z Immun Forsch 98:411-19, 1940
(A遺伝子の4種類目の変異(A_4)の存在の証明)
11. DUNSFORD I: Group A blood weaker in reaction than A_3 . Bull Cent Lab Netherlands Red Cross Blood Transf Service 2:209-19, 1952
(反応が A_3 より弱いA型血液)

12. DUNSFORD I, ASPINALL P: An A_4 cD^{ue}/cde blood in an English family. *Ann Eugenics* 17:30-4, 1952
(英国の1家系における A_4cD^{ue}/cde 血液)
13. VAN LOGHEM JJ, VAN DER HART M: The weak antigen A_4 occurring in the offspring of group O parents. *Vox Sang* (old series) 4:69-75, 1954
(O型両親の子孫に発生した弱い A_4 抗原)
14. BECKERS T, VAN LOGHEM JJ, DUNSFORD I: A second example of weak antigen A_4 occurring in the offspring of group O parents. *Vox Sang* (old series) 5:145-7, 1955
(O型両親の子孫に発生した弱い A_4 抗原の第2例)
15. GAMMELGAARD A: Om sajaeldne, svage A-receptorer (A_3 , A_4 A_5 og A_x). *Hos Mennesket Copenhagen*; Nyt Nordisk Forlag, Arnold Busck, 1942. (English summary)
(非常に弱いA反応について (A_3 , A_4 , A_5 または A_x))
16. JONSSON B, FAST K: Ein eigenartiger, familiärer Typus von extrem schwachen A-Faktor ' A_6 .' *Acta Path Microbiol Scand* 25:649-55, 1948
(家族性の極度に弱いA因子 ' A_6 ' について)
17. ESTOLAE, ELO J: Occurrence of an exceedingly weak 'A' blood group property in a family. *Ann Med Exp Fenn* 30: 79-87, 1952
(1家系に発生した非常に弱い "A" 型の特性)
18. GROVE-RASMUSSEN M, SOUTTER L, LEVINE P: A new blood subgroup (A_0) identifiable with group O serums. *Amer J Clin Path* 22:1157-63, 1952
(O型血清によって同定できる新しい血液型の亜型 " A_0 ")
19. ELLIS FR, CAWLEY LP: The third report of agglutinin A_0 . Occurrence in mother and child. *Amer J Clin Path* 27: 438-43, 1957
(A_0 凝集原の第3報. 母親と子供におけるその発生)
20. ENGELFRIED JJ: Another instance of blood subgroup A_0 . *Amer J Clin Path* 25:1326-7, 1955
(A_0 亜型の追加例)
21. VAN LOGHEM JJ, DORFMEIER H, VAN DER HART M: Two A antigens with abnormal serologic properties. *Vox Sang* (new series) 2:16-24, 1957
(異常な血清学的特性を有する2種類のA抗原)
22. WEINER W, SANGER R, RACE RR: A weak form of the blood group antigen A: an inherited character. *Proc 7th Congr Int Soc Blood Transf, Rome, 1958*. Basel New York, S Karger, 1959. pp 720-5
(A型抗原の弱い型. 遺伝形質)
23. REED TE, MOORE BPL: A new variant of blood group A. *Vox Sang* 9:363-6, 1964
(A型血液の新しい亜型)
24. MOORE BPL, NEWSTEAD PH, JOHNSON J: A weak example of blood group antigen A. *Vox Sang* (new series) 6:151-6, 1961
(弱いA型抗原の例)
25. MOORE BPL, NEWSTEAD PH, MARSON A: A weak, inherited, group A phenotype. *Vox Sang* 6:624-6, 1961
(遺伝性の弱いA型表現型)
26. JAKOBOWICZ R, NOADES JE, SIMMONS RT: A further example of an unnamed variant of blood group A. *Med J Aust* 50:657-9, 1963
(A型血液の無名亜型の追加例)
27. STURGEON P, MOORE BPL, WEINER W: Notations for two weak A variants: A_{end} and A_{el} . *Vox Sang* (new series) 9:214-5, 1964
(2つの弱いA型亜型の命名. A_{end} および A_{el})
28. RACE RR: Editorial. *Vox Sang* (new series) 2:2-7, 1957
(論説)
29. RACE RR, SANGER R: *Blood Groups in Man*. Oxford, Blackwell, 1962. p 29
(人間における血液型)

30. MATSUDA N, TAKAHASHI H, et al: Serologic studies of A_x cell agglutination by human O sera. To be published (ヒトO型血清によるA_x血球凝集の血清学的研究. 準備中)
31. FRIEDENREICH V: Eine bisher unbekannte Blutgruppeneigenschaft (A₃). Z Immun Forsch 89:409-22, 1936 (今まで知られなかった血液型形質(A₃)について)
32. SOLOMON JM, STURGEON PH: Quantitative studies of the phenotype A_e1. Vox Sang 9:476-86, 1964 (表現型A_e1の量的調査)
33. WIENER AS, GORDON EG: A hitherto undescribed human blood group, A_m. Brit J Haemat 2:305-7, 1956 (未報のヒト血液型, A_m)
34. WILKIE MH, BECKER EL: Quantitative assays in hemagglutination. 1. Assay of anti-B isohemagglutinins. J Immunol 74:192-8, 1955 (血球凝集における量的評価. 1. 抗-B同種血球凝集の評価)
35. DUNSFORD I: A critical review of the ABO subgroups. Proc 7th Congr Int Soc Blood Transf. Rome, 1958. Basel/New York, S Karger, 1959. pp 685-91 (ABO型亜型の注意深い考察)
36. WIENER AS: Principles of blood group serology and nomenclature. A critical review. Transfusion 1:308-20, 1961 (血液型の血清学および名称の原理. 批判的検討)
37. YOKOYAMA M, PLOCINIK B: Serologic and immunochemical characterization of A_x blood. Vox Sang 10:149-60, 1965 (A_x血液の血清学的・免疫化学的特性決定)
38. SCHIFFMANG, MARCUS D: Chemistry of the ABH blood group substances. In Progress in Hematology, Ed by CV Moore, EB Brown, New York, Grune & Stratton, 1964. pp 87-116 (ABH血液型物質の化学)
39. WATKINS WM: Blood-groups substances; their nature and genetics. In *Red Blood Cell*, Ed by C BISHOP, DM SURGENOR, New York, Academic Press, 1964. Chapt 10, pp 359-96 (血液型物質, その性質および遺伝学)
40. MORGAN WTJ, WATKINS WM: Some aspects of the biochemistry of the human blood-group substances. Brit Med Bull 15:109-13, 1959 (人類の血液型物質の生化学に関する若干の考察)
41. 井関尚栄: 血液型物質の生化学. 蛋白質・核酸・酵素 5 (増刊号): 95-104, 1960年 (ISEKI S: Biochemistry of blood group substances. Tanpakushitsu Kakusan Koso-Proteins Nucleic Acid Enzymes)
42. SCHIFFMAN G, KABAT EA, THOMPSON W: Immunochemical studies on blood groups. 32. Immunochemical properties of and possible partial structures for the blood group A, B, and H antigenic determinants. Biochemistry 3:587-93, 1964 (血液型に関する免疫化学的調査. 32. 血液型A, B, H, の抗原性決定因子の免疫化学的特性およびそれらの構造の一部について)
43. PUSZTAI A, MORGAN WTJ: Studies in immunochemistry. 22. The amino acid composition of the human blood-group A, B, H and Le^a specific substances. Biochem J 88:546-55, 1963 (免疫化学における調査. 22. 人類の血液型A, B, HおよびLe^a特殊物質のアミノ酸構成)
44. PUSZTAI A, MORGAN WTJ: Studies in immunochemistry. 19. Further observations on the preparation and properties of human blood group-specific mucopolysaccharides. Biochem J 80:107-21, 1961 (免疫化学における調査. 19. 人血液型特殊ムコ多糖類の製法ならびに特性に関する付加的観察)
45. GRUNDBACHER FJ: Sources of quantitative variation of the human A antigen of erythrocytes. Amer J Hum Genet 17: 399-409, 1965 (人類の赤血球A抗原の量的変動の原因)
46. WATKINS WM, MORGAN WTJ: Possible genetical pathways for the biosynthesis of blood group mucopolysaccharides. Vox Sang 4:97-119, 1959 (血液型ムコ多糖類の生合成に対する遺伝学的経路)
47. CEPPELLINI R: Physiological genetics of human factors. Ciba Found Symp Biochem Hum Genet, London, Churchill, 1959. pp 242-61 (人因子の生理学的遺伝学)