

**IMBALANCE OF BLOOD GROUP A SUBTYPES AND THE EXISTENCE  
OF SUPERACTIVE  $B^*$  GENE IN HIROSHIMA AND NAGASAKI**

広島・長崎の日本人における血液型 A の亜型不均衡と  
超活性  $B^*$  遺伝子の存在

HOWARD B. HAMILTON, M.D.

AKIRA YOSHIDA, M.D.

VIBHA DAVÉ, M.D.



**RADIATION EFFECTS RESEARCH FOUNDATION**

**財団法人 放射線影響研究所**

**A cooperative Japan - United States Research Organization**

**日米共同研究機関**

## ACKNOWLEDGMENTS

### 謝 辞

We are grateful to Dr. Chiyoko Satoh, chief of the Laboratory of Biochemical Genetics, RERF, Hiroshima and Dr. Kyoko Toyama, acting chief, Department of Clinical Studies, RERF, Nagasaki for conducting family studies. We thank Mr. T. Nishizawa and Miss I. Hazama, Hiroshima and Mrs. K. Koga and Mr. H. Miki, Nagasaki, of the RERF Serology Laboratories for technical assistance. Dr. D. L. Preston, Miss J. L. Ohara and Dr. F. L. Wong of the RERF Research Information Center provided assistance in assembling the blood group data. We are indebted to Dr. W. J. Schull, director, Center for Demographic and Population Genetics, University of Texas, Houston, Tex, as well as Dr. Preston, Miss Ohara, and Dr. Wong for advice concerning statistical analyses.

家族調査を実施された広島放影研遺伝生化学研究室長佐藤千代子博士及び長崎放影研臨床研究部長代理遠山杏子博士に謝意を表す。また技術的援助をされた放影研血清学室の西沢、狭間の両氏(広島)、古賀、三木の両氏(長崎)に感謝する。放影研研究情報センター D.L. Preston 博士, J.L. Ohara 氏, F.L. Wong 博士には血液型データの収集に御協力いただいた。統計的解析について御助言くださった Texas 州 Houston 市 Texas 大学人口学・集団遺伝学研究センター所長 W.J. Schull 博士, 及び Preston 博士, Ohara 氏, Wong 博士に感謝の意を表す。

This study was supported in part by Grant HL-29514 from the National Institutes of Health, and in part by the Japanese Ministry of Health and Welfare and by the US National Academy of Sciences.

この調査の費用は、一部は米国国防衛生研究所補助金 HL-29514、一部は日本国厚生省及び米国学士院から得た。

A paper based on this report was published in the following journal.

本報に基づく論文は下記の雑誌に掲載された。

*Am J Hum Genet* 43:422-8, 1988

### RERF TECHNICAL REPORT SERIES

#### 放影研業績報告書集

The RERF Technical Reports provide the official bilingual statements required to meet the needs of Japanese and American staff members, consultants, and advisory groups. The Technical Report Series is not intended to supplant regular journal publication.

放影研業績報告書は、日米専門職員、顧問、諮問機関の要求に応えるための日英両語による公式報告記録である。業績報告書は通例の誌上発表論文に代わるものではない。

---

*The Radiation Effects Research Foundation (formerly ABCC) was established in April 1975 as a private nonprofit Japanese Foundation, supported equally by the Government of Japan through the Ministry of Health and Welfare, and the Government of the United States through the National Academy of Sciences under contract with the Department of Energy.*

放射線影響研究所(元ABCC)は、昭和50年4月1日に公益法人として発足したもので、その経費は日米両政府の平等分担により、日本は厚生省の補助金、米国はエネルギー省との契約に基づく米国学士院の補助金とをもって運営されている。

## IMBALANCE OF BLOOD GROUP A SUBTYPES AND THE EXISTENCE OF SUPERACTIVE $B^*$ GENE IN HIROSHIMA AND NAGASAKI

広島・長崎の日本人における血液A型の亜型不均衡と  
超活性 $B^*$ 遺伝子の存在

HOWARD B. HAMILTON, M.D.<sup>1</sup>; AKIRA YOSHIDA, M.D.<sup>2</sup>; VIBHA DAVÉ, M.D.<sup>2</sup>

*Former Chief, Department of Clinical Laboratories<sup>1</sup>; Beckman Research Institute  
of the City of Hope, Duarte, Calif<sup>2</sup>*

元臨床検査部部長<sup>1</sup>; California州, Duarte, Hope市 Beckman 研究所<sup>2</sup>

### SUMMARY

Blood type A can be classified into subgroups  $A_1$ ,  $A_2$ , and  $A_1$ - $A_2$  intermediate ( $A_{int}$ ) on the basis of serological criteria. An excess of  $A_2B$  over  $A_2$ , noted in some black populations and among the Japanese, though not in Caucasoids, is inconsistent with the classical Mendelian mode of inheritance of the allelic  $A^1$  and  $A^2$  genes. Characterization of the enzymatic properties of blood group A and B enzymes in the serum has shown that serological type  $A_2B$  blood of some blacks contains  $A_1$  enzyme and a superactive  $B^*$  enzyme. An excess of  $A_2B$  found in a study of more than 15,000 residents of Hiroshima and Nagasaki prompted investigation of the characteristics of the A and B enzymes in 60 blood samples, 37 from individuals in 13 unrelated families and 23 from other unrelated individuals in the two cities. Among 29 samples unequivocally typed serologically as  $A_2B$ , 15 were confirmed as  $A_2B$  enzymatically; 9 contained  $A_1$  and  $B^*$  enzymes, not  $A_2$  or B enzymes, thus being  $A_1B^*$ ; 2 contained  $A_{int}$  and  $B^*$  enzymes, thus being  $A_{int}B^*$ ; results from the remaining 3 were ambiguous. Hiroshima differs from Nagasaki in the frequency of the  $A_2B$  serological type and also in the occurrence of the  $B^*$  enzyme, Nagasaki having a higher proportion of both. Judging from those cases where a family study was possible, the transmission of the  $B^*$  enzyme appears to be compatible with the Mendelian mode of inheritance. The excess of serological  $A_2B$  in the Japanese appears to be ascribable, at least in part, to the relatively high frequency of a  $B^*$  gene.

### 要約

血液型Aは血清学的基準により亜型 $A_1$ ,  $A_2$ 及び $A_1$ と $A_2$ の中間型( $A_{int}$ )に分類される。 $A_2$ に比べ $A_2B$ の頻度が高いという傾向は白人では認められないが、一部の黒人集団及び日本人に認められ、これは $A^1$ 及び $A^2$ 対立遺伝子の遺伝形質に関する古典的なメンデルの法則と矛盾する。血清中の血液型A及びB酵素の特質を明らかにすることにより、一部黒人の血清型 $A_2B$ の血液は酵素 $A_1$ 、及び超活性酵素 $B^*$ を含んでいることが示された。広島・長崎両市で15,000人以上の調査を行ったところ、 $A_2B$ の過剰が認められたため、両市に居住する関連のない13家族の37人及びその他の関連のない23人、合計60人の血液標本を用いて酵素A及びBの特質を調査した。血清学上明らかに $A_2B$ と分類された29人のうち、酵素調査により15人は $A_2B$ であることが確認された。9人は酵素 $A_2$ 及びBではなく $A_1$ 及び $B^*$ を含んでおり、 $A_1B^*$ であった。2人は酵素 $A_{int}$ 及び $B^*$ を含み、 $A_{int}B^*$ であった。残り3人の結果は明確でなかった。血清型 $A_2B$ と酵素 $B^*$ の頻度は広島と長崎で異なり、いずれも長崎が高かった。家族調査を実施した症例から判断すると、酵素 $B^*$ の伝達は、メンデルの遺伝の法則に適合すると考えられる。日本人の血清型' $A_2B$ 'の過剰は、少なくとも部分的には比較的高頻度な $B^*$ 遺伝子の存在に起因するのかもしれない。

## INTRODUCTION

In the ABO system, blood type A can be subclassified into  $A_1$ ,  $A_2$ , and  $A_{int}$ , based on red cell agglutinability and other serological criteria. The observed frequencies of blood types  $A_1$ ,  $A_2$ ,  $A_1B$ , and  $A_2B$  in Caucasoid populations are generally compatible with the Hardy-Weinberg equilibrium for the Mendelian inheritance of the allelic  $A^1$  and  $A^2$  genes. However, an excess of  $A_2B$  phenotypes has been observed among blacks and certain other populations.<sup>1</sup> To explain the high frequency of  $A_2B$  in black populations, the presence of a strong  $B$  gene which would suppress the  $A_1$  antigen activity was postulated.<sup>2,3</sup>

Following clarification of the synthetic pathways of the A, B, and H substances and identification of the direct gene products of the ABO locus,<sup>4,5</sup> biochemical distinction of the  $A_1$ ,  $A_2$ , and  $A_{int}$  characters emerged.<sup>6,7</sup> Blood group A and B substances are known to be produced from a common H-substance precursor by the action of *N*-acetylgalactosaminyltransferase (A enzyme) or galactosyltransferase (B enzyme), respectively. Examination of A-enzyme properties in  $A_1$ -,  $A_2$ -, or  $A_{int}$ -type plasma showed that three different enzymes (i.e.,  $A_1$ ,  $A_2$  or  $A_{int}$ ) are involved in the expression of the A subtypes. These three enzymes are clearly distinguishable from one another by their Michaelis constants ( $K_m$ ) for sugar acceptor and sugar donor and by pH-activity profiles.<sup>6,7</sup> Thus, it is possible to determine the A subtypes on the basis of distinct enzymological criteria.

Badet et al<sup>8</sup> reported that some serological B black individuals had substantially higher B enzyme activity in their plasma than average B. In recent studies of plasma from serological  $A_2B$  blacks, some samples contained  $A_1$  enzyme, not  $A_2$ , and also, B-enzyme activity in them was stronger than that in control B and  $A_1B$  plasma.<sup>9,10</sup> Furthermore, the superactive B enzyme exhibited unique kinetic properties, clearly different from the control B enzyme.<sup>9</sup> Since  $A_1$  and B substances are produced from a common precursor, the coexistence of a superactive B enzyme (tentatively designated  $B^*$  or  $B_2$  enzyme) is thought to suppress the formation of the A substance, resulting in (serological) expression of  $A_2B$  in  $A_1B^*$  individuals.

A large excess of  $A_2B$  compared to  $A_2$  has been recorded for some Japanese,<sup>11,12</sup> and recently confirmed by a systematic blood typing

## 緒言

ABO型血液分類では、赤血球凝集性及びその他の血清学的基準により血液型Aは  $A_1$ ,  $A_2$ ,  $A_{int}$  に分類される。白人集団において観察された血液型  $A_1$ ,  $A_2$ ,  $A_1B$ , 及び  $A_2B$  の頻度は全般的に、対立遺伝子  $A^1$  及び  $A^2$  のメンデル遺伝の Hardy-Weinberg 平衡に一致する。しかし、黒人集団及び他の特定の集団で  $A_2B$  表現型の過剰が観察されている。<sup>1</sup> 黒人集団において  $A_2B$  の頻度が高いことを説明するために、 $A_1$  抗原活性を抑制する強力な  $B$  遺伝子の存在を仮定した。<sup>2,3</sup>

A, B, H物質の合成経路が解明され、ABO遺伝子座の直接的遺伝子産物が同定された後、<sup>4,5</sup>  $A_1$ ,  $A_2$ ,  $A_{int}$  の特質が生化学的に明らかにされた。<sup>6,7</sup> 血液型A及びBの物質は共通のH物質前駆体から、各々 *N*-acetylgalactosaminyltransferase (A酵素) 又は galactosyltransferase (B酵素) の作用によって生成されることが知られている。 $A_1$ ,  $A_2$ , 又は  $A_{int}$  型血漿におけるA酵素の特質の検査では、3種の異なる酵素(すなわち  $A_1$ ,  $A_2$ ,  $A_{int}$ ) がA亜型の発現に関与していることが示された。これら3種の酵素は、糖受容体及び糖供与体の Michaelis 定数 ( $K_m$ ) 及び pH 活性により、互いに明確に区別できる。<sup>6,7</sup> したがって、明確な酵素学的基準によりA亜型を決定することが可能である。

Badet ら<sup>8</sup> は、血清型Bの黒人の中には、平均のBに比べて血漿のB酵素活性がかなり高い者がいると報告している。血清型  $A_2B$  の黒人から得た血漿に関する最近の研究によると、 $A_2$  でなく  $A_1$  酵素を含む標本もあり、そのB酵素活性は対照のB及び  $A_1B$  の血漿に比べ強力であった。<sup>9,10</sup> 更に、超活性B酵素も対照のB酵素とは明らかに異なる独特な動的特質を示した。<sup>9</sup>  $A_1$  及びB物質は共通の前駆体から生成されるので、超活性B酵素(暫定的に  $B^*$  又は  $B_2$  酵素と呼ぶ)の共存がA物質の生成を抑制し、その結果  $A_1B^*$  の個人における  $A_2B$  の(血清学的)表現が起こると考えられる。

$A_2$  に比べ  $A_2B$  の大幅な過剰が日本人について記録されており、<sup>11,12</sup> 広島・長崎の調査集団の系統的血液

program of well-defined populations in Hiroshima and Nagasaki.<sup>13</sup> In the present study, we determined the A- and B-enzyme activities in blood samples from selected individuals in these populations, in an attempt to explain the excess  $A_2B$  found in Japan.

## MATERIALS AND METHODS

**Blood Sample Sources.** Data for the ABO blood group distributions (Tables 1 and 3) were obtained from Hiroshima and Nagasaki residents during studies of offspring ( $F_1$ ) of A-bomb survivors for genetic effects of ionizing radiation in the two cities (see Beebe and Usagawa,<sup>14</sup> and Kato et al<sup>15</sup> for descriptions, respectively, of the survivor or Adult Health Study (AHS) and  $F_1$  cohorts; see Satoh et al<sup>16</sup> for a description of the genetic study). Of more than 15,000 samples that were blood-typed, some 8,000 were from Hiroshima, and the remainder were from Nagasaki.

**Blood Samples.** Blood was obtained from the  $F_1$  during a clinic visit in connection with the genetics program described above. Blood groups were determined by the standard red cell agglutination and plasma agglutinin tests. Subtypes of A were determined with anti- $A_1$  lectin (*Dolichos biflorus*), using the following criteria:  $A_1$ , immediate agglutination;  $A_2$  (more precisely non- $A_1$ , which includes  $A_2$ ,  $A_{int}$ , and other weak A subtypes), no agglutination after one minute. All typing was performed in the two cities separately, by the same technicians in each laboratory, using the same serological techniques. Within each laboratory, tests were read independently by two technicians. In questionable instances, a test was repeated. Intercity exchanges were done occasionally; samples were transferred from one city to the other, hand-carried on the day the sample was drawn, for testing by technicians in the other laboratory.

Plasma was stored in liquid nitrogen, shipped by air in dry ice and kept at  $-60^\circ\text{C}$  until assay for enzyme activity was completed (within one month of receipt). Selection of samples for enzyme assay was based on a single criterion—the known presence of  $A_2B$ , encountered during routine blood typing: 27 such samples from the  $F_1$  were available for enzymological study. From this group, family studies (one or both parents) were possible for a limited number of the total, among whom two more samples of  $A_2B$  were found. A random selection of  $A_1$  and B samples from the  $F_1$  population served as controls.

型分類プログラムの結果から、この過剰が最近確認された。<sup>13</sup> 本調査ではこれらの集団から選択した人々の血液標本におけるA及びB酵素活性を測定し、日本で認められる  $A_2B$  の過剰の理由付けを試みた。

## 材料及び方法

**血液標本の入手源.** ABO血液型分布のデータ(表1及び3)は、広島・長崎における電離放射線の遺伝的影響に関する原爆被爆者の子供( $F_1$ )の調査を実施した期間中に、両市の住民から得た〔被爆者すなわち成人健康調査(AHS)、及び $F_1$ コホートの詳細については各々Beebe及び宇佐川,<sup>14</sup>加藤ら<sup>15</sup>を、また遺伝調査については佐藤ら<sup>16</sup>を参照のこと〕。血液型を分類した15,000例以上の標本のうち、約8,000例が広島、残りが長崎で得たものである。

**血液標本.** 上記の遺伝プログラムにより、臨床検査のため来所した $F_1$ から血液を入手した。標準的赤血球凝集及び血漿凝集素検査により血液型を決定した。 $A_1$ は速やかな凝集、 $A_2$ (厳密には非 $A_1$ で、 $A_2$ ,  $A_{int}$ , 他の弱いA亜型を含む)は1分後に凝集なしという基準により、抗 $A_1$  lectin (*Dolichos biflorus*)でAの亜型を決定した。すべての血液型分類は両都市で別個に、各検査室で同一の技師が、同一の血清学的技法に従って行った。各検査室で2人の技師が検査値を別個に判定した。疑わしい例については反復検査を行った。都市間の検体の交換も時折行った。すなわち、標本を採取した日に他方の検査室まで直接手で運び、その技師による検査を行った。

血漿は液化窒素中に保存し、ドライアイスを用いて空輸し、酵素活性測定が完了するまで(受領後1か月以内) $-60^\circ\text{C}$ で保管した。酵素測定の標本は、単一基準—通常の血液型分類により $A_2B$ の存在が判明したことに基づいて選択した。 $F_1$ から27例の該当例が得られ、酵素学的検査に供した。家族調査(片親又は両親)は、このグループ全体のうち限られた者についてのみ可能であったが、その中で更に2例の $A_2B$ 標本が検出された。 $F_1$ 集団から無作為に抽出した $A_1$ 及びB標本を対照に用いた。

**Enzyme Assay.** Plasma, dialyzed for three hours against 0.01 M Tris-Cl pH 7.0, containing 2 mM EDTA, was used for enzyme assay. A- and B-enzyme activities were determined by measuring the incorporation of radio-labeled *N*-acetylgalactosamine (GalNAc <sup>3</sup>H) from UDP-GalNAc <sup>3</sup>H into 2'-fucosyllactose, or the incorporation of radio-labeled galactose (Gal <sup>3</sup>H) from UDP-Gal <sup>3</sup>H into 2'-fucosyllactose, respectively. Details of the method and sources of substrates are reported elsewhere.<sup>17</sup> The enzyme activity (unit) is expressed as nanomoles of the sugar transferred by 1 ml of plasma for one hour at 37°C. The A-enzyme subtypes (i.e., A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub> or A<sub>int</sub>) and the B-enzyme subtypes (i.e., B or B\*) were differentiated according to the following criteria<sup>9</sup>: A<sub>1</sub>, activity at pH 6.0 is >0.2, and/or activity ratio pH 8.0/pH 6.0 is <1.0; A<sub>2</sub>, activity at pH 6.0 is <0.1 and/or activity ratio pH 8.0/pH 6.0 is >2; A<sub>int</sub>, activity at pH 6.0 is <0.1, and/or activity ratio pH 8.0/pH 6.0 is about 1.2; B, activity at pH 6.0 is <0.1, and/or activity ratio pH 7.0/pH 6.0 is about 3; and B\*, activity at pH 6.0 is >0.2 and/or activity ratio pH 7.0/pH 6.0 is about 2. The serological blood types were unknown to the analyst.

## RESULTS AND DISCUSSION

Previous studies of several Japanese populations have shown that in the ABO system, there is a relative excess of A<sub>2</sub>B phenotypes as compared to A<sub>2</sub>. Further, the frequency of the A<sup>2</sup> gene is considerably lower than in either Caucasoids or blacks. Distributions of the A<sub>2</sub> and A<sub>2</sub>B phenotypes in the defined Hiroshima and Nagasaki populations also exhibit these characteristics (Table 1). Thus, in Hiroshima, the proportion of A<sub>2</sub> to A<sub>1</sub> is 0.17%, whereas the proportion of A<sub>2</sub>B to A<sub>1</sub>B is 1.14%; for Nagasaki, the proportions are 0.08% and 2.44%, respectively. It is also evident from the table that the two cities differ from each other in the frequencies of the two phenotypes, Nagasaki having a higher proportion of A<sub>2</sub>B than Hiroshima: 0.26% vs 0.12% respectively, but a lower proportion of A<sub>2</sub>: 0.03 vs 0.06. The implications of these intercity differences are dealt with below.

Thirty-seven samples from 13 unrelated families and 23 from unrelated individuals were assayed for plasma A- and B-enzyme activities. The results are compared with serological blood types in Table 2. Excluding two ambiguous cases (P-6 and P-7) among the F<sub>1</sub> samples, 27 were classified

酵素測定. 2mM EDTA を含む 0.01 M Tris Cl, pH 7.0 に対して 3 時間透析した血漿を用いて酵素測定を行った. A 及び B 酵素活性は, 各々 UDP-GalNAc <sup>3</sup>H から 2'-fucosyllactose への放射性標識 *N*-acetylgalactosamine (GalNAc <sup>3</sup>H) の取り込み, また UDP-Gal <sup>3</sup>H から 2'-fucosyllactose への放射性標識 galactose (Gal <sup>3</sup>H) の取り込みを測定することにより決定した. この方法及び基質の入手源の詳細については別報に述べる.<sup>17</sup> 酵素活性 (単位) は 1 ml の血漿により 37°C で 1 時間に運ばれる糖の nanomole として表現する. A 酵素亜型 (すなわち A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub> 又は A<sub>int</sub>) 及び B 酵素亜型 (すなわち B 又は B\*) は以下の基準<sup>9</sup> により分類した. A<sub>1</sub>-pH 6.0 での活性が >0.2, 若しくは pH 8.0/pH 6.0 の活性比が <1.0, A<sub>2</sub>-pH 6.0 での活性が <0.1, 若しくは pH 8.0/pH 6.0 の活性比が >2, A<sub>int</sub>-pH 6.0 での活性が <0.1, 又は pH 8.0/pH 6.0 の活性比が約 1.2, B-pH 6.0 での活性が <0.1, 又は pH 7.0/pH 6.0 の活性比が約 3, B\*-pH 6.0 での活性が >0.2, 又は pH 7.0/pH 6.0 の活性比が約 2. 分析者には血清型を知らせずに検査を行った.

## 結果及び考察

幾つかの日本人集団に関する以前の調査によって, ABO 血液型分類では, A<sub>2</sub> に比べ A<sub>2</sub>B 表現型の相対的過剰が認められることが報告されている. 更に A<sup>2</sup> 遺伝子の頻度は, 白人及び黒人に比べてかなり低い. 広島・長崎の固定集団における A<sub>2</sub> 及び A<sub>2</sub>B 表現型の分布もこれらの特徴を示している (表 1). 広島では A<sub>1</sub> に対する A<sub>2</sub> の比率は 0.17% であり, A<sub>1</sub>B に対する A<sub>2</sub>B の比率は 1.14% である. 長崎の比率はそれぞれ 0.08% と 2.44% である. 表から明らかのように, 両市における二つの表現型の頻度が互いに異なり, A<sub>2</sub>B の比率は広島の 0.12% に比べ長崎で 0.26% と高くなっているが, A<sub>2</sub> の比率は 0.06 に対し 0.03 と低くなっている. これらの都市間の差異については後程考察を行う.

親族関係のない 13 家系及び 23 個体から得た 37 例の標本を用いて, 血漿の A 及び B 酵素活性を測定した. 結果を血清型と比較し表 2 に示す. F<sub>1</sub> 標本のうち不明確な 2 例 (P-6 及び P-7) を除外した結果, 27 例

TABLE 1 FREQUENCIES OF A SUBTYPES IN JAPANESE

表1 日本人におけるA亜型の頻度

Population	Blood Types						Reference
	A <sub>1</sub>	A <sub>2</sub>	A <sub>2</sub> /A <sub>1</sub> (%)	A <sub>1</sub> B	A <sub>2</sub> B	A <sub>2</sub> B/A <sub>1</sub> B (%)	
Japanese	3578	22	0.61	495	14	2.83	Kuniyuki (1955) <sup>†</sup>
Japanese	858	1	0.12	238	4	1.68	Toyama et al (1958) <sup>†</sup>
Japanese	17490	26	0.15	4165	45	1.08	Yamaguchi <sup>11</sup> (1967)
Japanese	3558	6	0.17	965	11	1.14	This study, Hiroshima
Japanese	2607	2	0.08	696	17	2.44	This study, Nagasaki
California white	2856	783	27.42	228	70	30.70	Mourant et al <sup>1</sup> (1976)
Rhodesia black	784	225	28.70	61	77	126.23	Mourant et al <sup>1</sup> (1976)

<sup>†</sup>Data of Kuniyuki and that of Toyama are from Furuhashi.<sup>11</sup>Kuniyuki 及び Toyama のデータは古畑<sup>11</sup> から得た。

TABLE 2 BLOOD TYPES AND A- AND B-ENZYME ACTIVITIES

表2 血液型とA及びB酵素活性

Sample No.	Blood Type (by criteria)		Plasma Enzyme Activity				Remarks*
			A Enzyme		B Enzyme		
	Serological	Enzymological	pH 6.0	pH 8.0	pH 6.0	pH 7.0	
1P	A <sub>2</sub> B	A <sub>1</sub> B*	0.52	0.42	0.33	0.58	
F	B	B*	-	-	0.18	0.30	
2P	A <sub>2</sub> B	A <sub>2</sub> B	0.04	0.11	0.08	0.23	
F	A <sub>2</sub> B	A <sub>2</sub> B?	0.006	0.02	0.06	0.11	
3P	A <sub>2</sub> B	A <sub>1</sub> B*	0.62	0.45	0.22	0.38	
F	B	B*	-	-	0.25	0.36	
M	A <sub>1</sub>	A <sub>1</sub>	0.51	0.40	-	-	
4P	A <sub>2</sub> B	A <sub>1</sub> B*	0.49	0.37	0.24	0.40	
F	A <sub>1</sub> B	A <sub>1</sub> B*	0.33	0.26	0.30	0.47	
M	A <sub>1</sub>	A <sub>1</sub>	0.64	0.53	-	-	
5P	A <sub>2</sub> B	A <sub>2</sub> B	0.04	0.13	0.09	0.32	
F	A <sub>1</sub> B	A <sub>1</sub> B	0.48	0.38	0.10	0.28	
M	A <sub>1</sub>	A <sub>1</sub>	0.56	0.42	-	-	1
6P	A <sub>2</sub> B or A <sub>1</sub> B?	A <sub>1</sub> B?	0.83	0.77	0.16	0.30	2
F	A <sub>1</sub>	A <sub>1</sub>	0.52	0.38	-	-	
M	A <sub>1</sub> B	A <sub>1</sub> B	0.34	0.28	0.06	0.17	
7P	A <sub>2</sub> B or A <sub>1</sub> B?	A <sub>1</sub> B*	0.50	0.40	0.21	0.38	
F	A <sub>1</sub> B	A <sub>1</sub> B	0.38	0.32	0.07	0.20	
M	B	B*	-	-	0.25	0.38	

(Continue 続く)

TABLE 2 Continued 続き

Sample No.	Blood Type (by criteria)		Plasma Enzyme Activity				Remarks*
			A Enzyme		B Enzyme		
			pH 6.0	pH 8.0	pH 6.0	pH 7.0	
8P	A <sub>2</sub> B	A <sub>1</sub> B*	0.38	0.33	0.19	0.34	
F	B	B*	-	-	0.22	0.41	
M	A <sub>2</sub>	A <sub>1</sub>	0.61	0.52	-	-	3
9P	A <sub>2</sub> B	A <sub>2</sub>	0.02	0.06	-	-	4
F	B	B	-	-	0.08	0.22	
M	A <sub>1</sub>	A <sub>1</sub>	0.50	0.38	-	-	
10P	A <sub>1</sub> B	A <sub>1</sub> B	0.33	0.30	0.06	0.19	5
F	B	B	-	-	0.07	0.16	
M	A <sub>1</sub>	A <sub>1</sub>	0.61	0.55	-	-	
11P	A <sub>2</sub> B	A <sub>1</sub> B*	0.45	0.40	0.30	0.52	
F	B	B*	-	-	0.28	0.47	
M	A <sub>1</sub>	A <sub>1</sub>	0.43	0.40	-	-	
B	B	B*	-	-	0.22	0.40	
12P	A <sub>2</sub> B	A <sub>1</sub> B*	0.55	0.46	0.32	0.52	
F	B	B*	-	-	0.20	0.38	
M	A <sub>1</sub>	A <sub>1</sub>	0.28	0.22	-	-	
13P	A <sub>2</sub> B	A <sub>2</sub> B	0.032	0.12	0.08	0.22	
F	A <sub>2</sub> B	A <sub>2</sub> B	0.024	0.07	0.08	0.20	
14	A <sub>2</sub> B	A <sub>int</sub> B	0.06	0.08	0.09	0.30	
15	A <sub>2</sub> B	A <sub>1</sub> B?	0.18	0.16	0.08	0.22	
16	A <sub>2</sub> B	A <sub>1</sub> B*	0.22	0.19	0.28	0.44	
17	A <sub>2</sub> B	A <sub>2</sub> B	0.01	0.03	0.07	0.22	
18	A <sub>2</sub> B	A <sub>1</sub> B*	0.16	0.14	0.24	0.33	
19	A <sub>2</sub> B	A <sub>int</sub> B?	0.03	0.03	0.09	0.16	
20	A <sub>2</sub> B	A <sub>2</sub> B	0.01	0.02	0.07	0.22	
21	A <sub>2</sub> B	A <sub>1</sub> B*	0.44	0.39	0.20	0.34	
22	A <sub>2</sub> B	A <sub>2</sub> B	0.02	0.06	0.09	0.30	
23	A <sub>2</sub> B	A <sub>2</sub> B	0.035	0.08	0.10	0.26	
24	A <sub>2</sub> B	A <sub>2</sub> B	0.03	0.10	0.09	0.34	
25	A <sub>2</sub> B	A <sub>2</sub> B	0.04	0.14	0.11	0.28	
26	A <sub>2</sub> B	A <sub>2</sub> B	0.04	0.10	0.08	0.20	
27	A <sub>2</sub> B	A <sub>2</sub> B	0.03	0.12	0.07	0.21	
28	A <sub>2</sub> B	A <sub>2</sub> B	0.06	0.16	0.07	0.28	
29	A <sub>2</sub> B	A <sub>2</sub> B	0.03	0.06	0.12	0.25	
30	A <sub>2</sub> B	A <sub>2</sub> B	0.02	0.09	0.06	0.20	
31	A <sub>1</sub>	A <sub>1</sub>	0.38	0.30	-	-	

(Continue 続く)



TABLE 2 Continued 続き

Sample No.	Blood Type (by criteria)		Plasma Enzyme Activity				Remarks*
			A Enzyme		B Enzyme		
	Serological	Enzymological	pH 6.0	pH 8.0	pH 6.0	pH 7.0	
32	A <sub>1</sub>	A <sub>1</sub>	0.56	0.49	-	-	
33	A <sub>1</sub>	A <sub>1</sub>	0.53	0.48	-	-	
34	B	B	-	-	0.07	0.22	
35	B	B	-	-	0.11	0.26	
36	B	B	-	-	0.10	0.29	

P: Propositus; F: Father; M: Mother; B: Brother. Nos. 1-10 and 14-21 are from Nagasaki, and Nos. 11-13 and 22-36 are from Hiroshima. Nos. 31-36 are random A<sub>1</sub> and B samples. The enzyme activity is expressed as nanomoles of the sugar transferred by 1 ml of plasma for one hour at 37°C. Enzymological criteria used for distinction of A-enzyme and B-enzyme subtypes are described in Materials and Methods. Distinction of A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, and A<sub>int</sub> by the enzymological criteria is clear-cut, and no ambiguity remains in the data. Due to possible partial inactivation of the enzymes during storage (as observed in samples No. 2-F, 15, and 19), distinction of B subtypes is sometimes ambiguous; thus, samples marked B? could be B\*. More conclusive B-B\* distinction can be made by examining K<sub>m</sub> values; however, due to limitation of available plasma samples (less than a few milliliters), detailed analysis was not performed.

P: 発端者, F: 父親, M: 母親, B: 兄弟. 1-10 番及び 14-21 番は長崎, 11-13 番及び 22-36 番は広島の場合. 31-36 番は A<sub>1</sub> 及び B の無作為標本. 酵素活性は 1 ml の血漿により 37°C で 1 時間に運ばれる糖の nanomole として表す. A 酵素と B 酵素の分類に用いる酵素学的基準は材料及び方法の項で述べた. 酵素学的基準による A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, A<sub>int</sub> の分類は明確であり, データの不確実性はない. 保管中の酵素の部分的不活性化が考えられるので(標本 2-F, 15, 19 番について観察), B 亜型の分類は時折不明瞭である. したがって B? を付した標本は B\* の可能性がある. K<sub>m</sub> 値の検査により更に明確な B-B\* 分類ができるが, 利用可能な血漿標本が限られていたので(数 ml 以下), 詳細な解析は実施しなかった.

## \*Remarks: 備考

- 1) Subject M could be heterozygous A<sub>1</sub>A<sub>2</sub> (or A<sub>1</sub>A<sub>int</sub>) since stronger A<sub>1</sub>-enzyme activity masks A<sub>2</sub> (or A<sub>int</sub>) character.  
強い A<sub>1</sub> 酵素活性は A<sub>2</sub> (又は A<sub>int</sub>) の特質を隠蔽するので, 対象者 M は異型接合 A<sub>1</sub>A<sub>2</sub> (又は A<sub>1</sub>A<sub>int</sub>) の可能性がある.
- 2) Both A<sub>1</sub>- and B-enzyme activities are elevated in subject P.  
対象者 P では A<sub>1</sub> 及び B 酵素活性が上昇している.
- 3) Subject M is definitely A<sub>1</sub>, not A<sub>2</sub>, on enzymological criteria.  
酵素学的基準によると対象者 M は明らかに A<sub>1</sub> であり, A<sub>2</sub> ではない.
- 4) Subject P could be "acquired B"; subject M could be heterozygous A<sub>1</sub>A<sub>2</sub> (or A<sub>1</sub>A<sub>int</sub>), since stronger A<sub>1</sub>-enzyme activity masks A<sub>2</sub>-(or A<sub>int</sub>) enzyme character.  
対象者 P は "後天性 B" であるかもしれない. 強い A<sub>1</sub> 酵素活性は A<sub>2</sub> (又は A<sub>int</sub>) 酵素の特質を隠蔽するので, 対象者 M は異型接合 A<sub>1</sub>A<sub>2</sub> (又は A<sub>1</sub>A<sub>int</sub>) の可能性がある.
- 5) A family set of controls.  
対照者の家族.

serologically as  $A_2B$ : 15 contained  $A_2$ - and normal B-enzyme activity (i.e., presumed genotype  $A^2B$ ); 8 contained  $A_1$ - (not  $A_2$ -) and super  $B^*$ -enzyme activity (presumed genotype  $A^1B^*$ ); 2 contained  $A_{int}$ - and B-enzyme activity (presumed genotype  $A^{int}B$ ); one (P-15) contained  $A_1$  activity but assay for B activity was not clear, though it was suggestive of  $B^*$  activity; and another (P-9), though serologically  $A_2B$ , contained only  $A_2$ -enzyme activity and might be an instance of "acquired B."<sup>18</sup>

In family studies of all six unequivocal (serological)  $A_2B$  probands who were shown to have plasma  $A_1$ - and  $B^*$ -enzyme activity,  $B^*$  enzyme was found in one parent's plasma (Table 2: P- 1, 3, 4, 8, 11, and 12), as well as in the brother of one (P-11). Although few families were available for study and family size was small, expression of  $B^*$ -enzyme activity in all six families nonetheless appears to be consistent with transmission by straightforward Mendelian inheritance of a  $B^*$  gene allelic to the more common  $B$  gene.

The difference between the two cities in the frequency of serological type  $A_2B$  noted above is also seen for the  $B^*$  enzyme, where the ratio of  $B^*$  to  $B$  is 1:2 for Nagasaki (among nos. 1-9, 14-21, 7  $A_1B^*$  out of 15 serological  $A_2B$ , or 14, if P-9, a possible "acquired B" is excluded) as compared to 1:6 for Hiroshima (among nos. 11-13, 22-30, 2  $A_1B^*$  among 12 serological  $A_2B$ ); these ratios are derived from the data in Table 2 for the probands only, excluding family members. The difference between the cities, though the numbers are small, and Fisher's exact test for difference in significance returns a  $P > 1$ , nonetheless would appear to be consonant with the postulate that super  $B^*$  alters the expression of  $A$  in AB heterozygotes: the "conversion" of  $A_1B$  to  $A_2B$  in the presence of super  $B^*$  results in a falsely inflated frequency of the latter, so that the large excess of serological type  $A_2B$  in these two populations is to some degree due to the presence of the superactive  $B^*$  enzyme controlled by a  $B^*$  gene.

In Table 3, distributions in the two populations of ABO phenotypes are grouped first according to Hardy-Weinberg expectation using the four "conventional" alleles,  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $B$ , and  $O$  (upper left for each city) and then in a five allele system including super  $B^*$  (upper right). Observed and expected numbers of each phenotype are shown with  $\chi^2$ s for deviation from expectation (calculated according to

が血清学的に  $A_2B$  と分類された。15例は  $A_2$ -及び正常な B-酵素活性をもっていた(遺伝子型  $A^2B$  と考えられる)。8例は  $A_1$ - (非  $A_2$ -) 及び超  $B^*$ -酵素活性を示した(遺伝子型  $A^1B^*$  と考えられる)。2例は  $A_{int}$ - 及び B- 酵素活性を示した(遺伝子型  $A^{int}B$  と考えられる)。1例(P-15)は  $A_1$  活性を含んでおり、B活性の測定では  $B^*$  活性を示唆したが結果は不明確であった。他の1例(P-9)の血清型は  $A_2B$  であったが、 $A_2$  酵素活性のみを含んでおり、“後天性B”の例であるかもしれない。<sup>18</sup>

血漿  $A_1$  及び  $B^*$  酵素活性を示した明確な(血清型)  $A_2B$  の発端者全6例の家族調査では、 $B^*$  酵素が片親の血漿(表2: P-1, 3, 4, 8, 11, 12)及び1例の兄弟(P-11)に認められた。調査可能な家族が少なく、かつ小家族ではあったが、6家族すべてにおいて  $B^*$  酵素活性の表現は、通常の  $B$  遺伝子に対立する  $B^*$  遺伝子の直接的メンデル遺伝方式と一致するように思われる。

上記の血清型  $A_2B$  の頻度における両都市間の差異は  $B^*$  酵素についても認められ、 $B^*$  と  $B$  の割合は長崎で1:2(1-9, 14-21 番のうち血清型  $A_2B$  15例、又は“後天性B”の可能性のあるP-9を除くと14例のうち、 $A_1B^*$  7例)、広島で1:6(11-13, 22-30 番のうち血清型  $A_2B$  12例中  $A_1B^*$  2例)であった。これらの割合は家族員を除いた発端者のみに関する表2のデータから算出した。例数は少ないが(また有意差の Fisher の精密検定では  $P > 1$  であるが)、この都市間の差異は、超  $B^*$  が AB 異型接合体における  $A$  の表現に変化を与えるという仮定と一致するように思われる。その仮定によれば、超  $B^*$  存在下での  $A_1B$  から  $A_2B$  への“変換”により、後者の頻度が誤って高くなるので、これら両集団における血清型  $A_2B$  の大幅な過剰は、 $B^*$  遺伝子に制御された超活性  $B^*$  酵素の存在にある程度起因することになる。

表3では、まず四つの“従来の”対立遺伝子  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $B$  及び  $O$  を用い(各都市について左上)、次いで超  $B^*$  を含む五つの対立遺伝子システムを用いた(右上) Hardy-Weinberg 期待値による両集団の ABO 表現型の分布を分類した。各表現型の観察値及び期待値を、期待値からの偏差の  $\chi^2$  (Reed 及び Schull<sup>19</sup> の

TABLE 3 ABO PHENOTYPE DISTRIBUTIONS AND GENE FREQUENCIES IN THE ABSENCE AND PRESENCE OF SUPER B\*

表3 超B\*の存在下及び非存在下におけるABO表現型の分布及び遺伝子頻度

Phenotype	Hiroshima					Nagasaki				
	Obs	Exp no B*	$\chi^2$	Exp with B*	$\chi^2$	Obs	Exp no B*	$\chi^2$	Exp with B*	$\chi^2$
Phenotype Distribution										
A <sub>1</sub>	3558	3580.0	0.136	3587.4	0.240	2607	2608.8	0.001	2621.0	0.075
A <sub>2</sub>	6	12.8	3.591	6.1	0.0004	2	14.2	10.480	2.0	0.0001
B	1902	1931.3	0.445	1933.4	0.510	1427	1439.4	0.107	1441.9	0.155
A <sub>1</sub> B	965	938.2	0.767	929.5	1.357	696	693.9	0.006	679.3	0.411
A <sub>2</sub> B	11	4.3	10.488	10.6	0.015	17	4.8	30.635	16.6	0.010
O	2489	2464.4	0.245	2464.1	0.252	1823	1810.9	0.081	1811.1	0.078
Total	8931	8931.0	15.672	8931.0	2.374	6572	6572.0	41.310	6572.0	0.7291
		P<0.001		P>0.1			P<0.001		P>0.1	
Gene Frequencies										
Gene	Hiroshima		Nagasaki							
	No B*	With B*	No B*	With B*						
A <sup>1</sup>	.2977	.2977	.2955	.2962						
A <sup>2</sup>	.0014	.0006	.0021	.0003						
B	.1766	.1748	.1786	.1745						
B*	-	.0016	-	.0041						
O	.5245	.5253	.5238	.5249						

Obs: Observed; Exp: Expected; based on Hardy-Weinberg genetic equilibrium

Obs: 観察値, Exp: 期待値; Hardy-Weinberg 遺伝的平衡に基づく。

From enumeration of F<sub>1</sub> populations (see text) of Hiroshima and Nagasaki; No sibs included.

広島・長崎のF<sub>1</sub>集団の集計による(本文参照)。同胞は含まれない。

the method of Reed and Schull<sup>19</sup>). In either city, the departure from expectation is highly significant (P<0.001) in the four allele system, A<sub>2</sub>B being the major contributor to the large  $\chi^2$ . Adding the fifth allele, B\*, (presumed frequencies 0.0020 in Hiroshima and 0.0039 in Nagasaki), reduces the  $\chi^2$ , bringing the distribution closer to expectation. An analogous situation was recently reported for two Brazilian populations where some rare serological variants in the ABO system were thought to be associated with an atypical B gene. When entered into gene frequency estimates good agreement with genetic equilibrium was obtained.<sup>20</sup>

方法に基づき算出)と共に示す。いずれの都市でも、期待値からの差異は四つの対立遺伝子システムにおいて極めて有意であり(P<0.001)、 $\chi^2$ 値が高いのはA<sub>2</sub>Bが主な要因である。第5番目の対立遺伝子B\* (推定頻度が広島で0.0020、長崎で0.0039)を追加すると $\chi^2$ 値が減少し、分布は期待値に近づく。類似の状況が最近二つのブラジル人集団について報告されており、それらの集団ではABO血液型分類のまれな血清学的変異体の幾つかが、非典型的なB遺伝子に関連すると考えられた。遺伝子頻度の推定値に挿入すると、遺伝的平衡との高い一致性が認められた。<sup>20</sup>

Including the hypothetical  $B^*$  allele in gene-frequency estimates for our populations, we obtain  $0.001611 \pm 0.000628$  for Hiroshima and  $0.004086 \pm 0.001044$  for Nagasaki. Taken at face value, the gene frequency for Nagasaki appears to be about double that for Hiroshima. Though the difference is not statistically significant, it is consistent with observations noted by others; for example, for the rare gene acatalasia found in a higher proportion of Hiroshima AHS subjects than in Nagasaki AHS subjects,<sup>21</sup> or in the  $F_1$  for phosphoglucomutase-1 (PGM-1), for which significant differences exist in both kinds and frequencies of variants, the proportion is higher in Nagasaki than in Hiroshima.<sup>16</sup> Taken together with other similar evidence for ceruloplasmin,<sup>22</sup> transferrin,<sup>23</sup> glucose-6-phosphate dehydrogenase,<sup>24</sup> and cytoplasmic glutamate-oxaloacetate transaminase (GOT),<sup>25</sup> it is clear that the populations of the two cities are genetically different. The implications of these findings with respect to mutations and population migrations have been discussed in detail by others.<sup>26-28</sup>

To fully account for the imbalance between  $A_2B$  and  $A_2$ , the frequency of the  $B^*$  gene should be higher than observed here, where, at most in our very small number of cases, it seems to be about half that of the common  $B$  gene, but is most probably lower, given the somewhat biased method of selecting cases in the present  $F_1$  study. Moreover, as in Table 3, the estimated frequency is somewhere between 1%-2% of the normal gene. The additional involvement of  $A_{int}B$  among the  $A_2B$  serotypes cannot explain the great imbalance. In addition to the commonly recognized technical problems in serological distinction of  $A_1B$  and  $A_2B$  red blood cells, other factors are likely to be involved. Some red cell membrane component(s) at, or adjacent to, the H sites may be genetically (or epigenetically) altered and thus experience more difficulty in converting to A substance, particularly in AB red cells, due to competition with the coexisting B enzyme. Although not found in the present study, other variant A enzyme(s) with diminished activity, other superactive B enzymes, and other unusual variant enzyme(s), such as Cis-AB could also be minor contributors to the  $A_2B$  imbalance. These and other possibilities remain to be examined.

Distinguishing  $A_2B$  and  $A_{int}B$  by serological methods is difficult, is known to produce ambiguous results and is often not performed in blood-typing laboratories. It is not surprising that samples 14 and

本調査集団の遺伝子頻度推定値に仮定の  $B^*$  対立遺伝子を含めた場合、広島では  $0.001611 \pm 0.000628$ 、長崎では  $0.004086 \pm 0.001044$  という値を得た。この値が額面どおりであるとする、長崎の遺伝子頻度は広島の約2倍である。この差異は統計的に有意でないが、他の研究者の観察結果と一致している。例えば、まれな遺伝子の無カタラーゼ血症は長崎より広島の成人健康調査対象者において高率に認められ、<sup>21</sup> phosphoglucomutase-1 (PGM-1) の  $F_1$  調査では、変異体の種類及び頻度共に有意差があり、広島より長崎で高率であった。<sup>16</sup> Ceruloplasmin,<sup>22</sup> transferrin,<sup>23</sup> glucose-6-phosphate dehydrogenase,<sup>24</sup> 細胞質 glutamate-oxaloacetate transaminase (GOT)<sup>25</sup> に関する他の類似の調査結果と合わせて考えると、両都市の集団が遺伝的に異なることは明らかである。突然変異及び集団の転出とこれらの所見の関連については他の研究者が詳述している。<sup>26-28</sup>

$A_2B$  と  $A_2$  の不均衡を十分説明するには、 $B^*$  遺伝子の頻度は本調査の観察結果より高くなければならぬ。例数が極めて少ない本調査結果では、高いとしても通常の  $B$  遺伝子の約半分と思われる。現在の  $F_1$  調査対象者の選択方法に幾分偏りがあったとすれば、恐らくそれ以下であろう。更に、表3に示すように、推定頻度は正常な遺伝子の1%-2%である。 $A_2B$  血清型における  $A_{int}B$  の関与を更に考慮に入れても、この大きな不均衡は説明できない。 $A_1B$  及び  $A_2B$  赤血球の血清学的分類について、一般的に知られている技術的問題に加えて、他の要因も関与していると思われる。H又はそれに隣接する部位における赤血球細胞膜成分が遺伝的(又は後天的)に変化し、共存するB酵素との競合のため、特にAB赤血球細胞において、A物質への変換がより困難になることも考えられる。本調査では観察できなかったが、活性が減少した他の変異A酵素、他の超活性B酵素、またシス型ABなどの他の通常でない変異酵素も、 $A_2B$  不均衡にわずかに寄与している可能性がある。これら及びその他の可能性については今後調査すべきであろう。

血清学的方法により  $A_2B$  と  $A_{int}B$  を区別することは困難で、得られる結果も不明確であることが知られており、血液型分類を行う研究室ではこの方法を

19 were serotyped as  $A_2B$ , though they were  $A_{int}B$  by enzymological criteria.

Another discrepancy between serological type and enzymological identification is subject M-8 who was serotype  $A_2$ , but by enzyme assay was  $A_1$ . Whether this was due to technical or transcriptional error or some other factor could not be determined. Similar typing errors in paternity testing laboratories occasionally cause legal disputes.<sup>9,29</sup>

Subjects P-6 and P-7 were originally typed as  $A_2B$ , but a few years later were typed as  $A_1B$ , though on this second examination, mixed agglutination field was noted and serological type was uncertain. In both cases,  $A_1$ -enzyme activity was found; for P-6, the presence of super- $B^*$  was ambiguous, but was definitely present in P-7. Whether both are actually additional instances of  $A_1B^*$  remains uncertain, though one may suspect that they are.

In conclusion, the variant  $B^*$  gene, which controls expression of the superactive  $B^*$  enzyme, exists in fairly high frequency in both blacks and Japanese. The excess of serological blood type  $A_2B$  in these populations is partially due to suppressed synthesis of  $A_1$  substance by the coexisting  $B^*$  enzyme in heterozygous AB individuals. Other unidentified factor(s) also contribute to the great imbalance of serological A subtypes.

採らないことが多い。標本例14と19が酵素学的基準では  $A_{int}B$  であったにもかかわらず、血清型  $A_2B$  であったのも驚くにあたらない。

血清型と酵素学的確認結果が一致しなかった他の1例は対象者 M-8 で、血清型は  $A_2$  であったが酵素測定では  $A_1$  という結果であった。これが技術的又は転記上の誤りに起因するのか、あるいは他の要因によるのかは不明である。実父確定検査を行う検査室における同様の血液型分類上の誤りによって、法的論争が時折起きている。<sup>9,29</sup>

対象者 P-6 及び P-7 は初めは  $A_2B$  と分類し、数年後第2回目の検査を行ったところ、混合凝集反応が認められ血清型も不明であったが、 $A_1B$  と分類した。両例共に  $A_1$  酵素活性が認められた。P-6 では超  $B^*$  の存在は不明確であったが、P-7 では明らかに存在していた。両例が実際に  $A_1B^*$  群に属すると考えることは可能であるが、その真偽は明らかでない。

結論として、超活性  $B^*$  酵素の表現を制御する変異体  $B^*$  遺伝子が黒人及び日本人には高頻度で存在することが判明した。これらの集団の血清型  $A_2B$  の過剰は、異型接合 AB の個人における共存  $B^*$  酵素による  $A_1$  物質の合成抑制に一部起因する。その他の未確認要因も、血清学的 A 亜型の大きな不均衡に寄与している。

## REFERENCES

## 参考文献

1. MOURANT AE, KOPEC AC, DOMANIEWSKA-SOBCZAK KK: The Distribution of the Human Blood Groups and Other Polymorphisms, 2nd ed. London, Oxford Univ Press, 1976
2. VOAK D, LODGE TW, REED JV: A possible explanation for the expression of A<sub>2</sub>B phenotypes observed in some populations. *Vox Sang* 18:471-4, 1970
3. SSEBABI ECT: Action of African B gene on A<sub>1</sub>, subgroup A. *Vox Sang* 20:208-10, 1976
4. WATKINS WM: Biochemistry and genetics of the ABO, Lewis, and P blood group systems. In *Advances in Human Genetics*, ed by H. Harris and K. Hirschorn. New York, Plenum Press, 1980
5. YOSHIDA A: Biochemical genetics of human blood group ABO system. *Am J Hum Genet* 34:1-14, 1982
6. SCHACHTER H, MICHAELS MA, CROOKSTON MC, TILLEY CA, CROOKSTON J: Qualitative differences in the N-acetyl-D-galactosaminyltransferases produced by human A<sub>1</sub> and A<sub>2</sub> genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 70:220-4, 1973
7. YOSHIDA A, DAVÉ V, BRANCH DR, YAMAGUCHI H, OKUBO Y: An enzyme basis for blood type A intermediate status. *Am J Hum Genet* 34:919-24, 1982
8. BADET J, ROPERS C, CARTRON JP, SALMON CU: Groups of alpha-D-galactosyltransferase activity in sera of individuals with normal B phenotype. *Biomed* 21:230-2, 1974
9. YOSHIDA A: The existence of atypical blood group galactosyltransferase which causes an expression of A<sub>2</sub> character in A<sub>1</sub>B red blood cells. *Am J Hum Genet* 35:1117-25, 1983
10. FREDERICK J, HUNTER H, GREENWELL P, WINTER K, GOTTSCHALL JL: The A<sub>1</sub>B genotype expressed A<sub>2</sub>B on the red cells of individuals with strong B gene-specified transferases: Results from two paternity cases. *Transfusion* 25:30-3, 1985
11. FURUHATA T: Development of Hematology in Japan. Tokyo, Std Ser Ltd., 1974. p 15
12. YAMAGUCHI H: ABO variants and atypical antibodies. *Proc Jpn Med Soc* 4:712-4, 1967
13. HAMILTON HB: Genetic markers in atomic bomb survivors and their children — Hiroshima and Nagasaki. *Jpn J Hum Genet* 27:113-9, 1982
14. BEEBE GW, USAGAWA M: The major ABCC samples. *ABCC TR* 12-68
15. KATO H, SCHULL WJ, NEEL JV: A cohort-type study of survival in children of parents exposed to the atomic bombings. *Am J Hum Genet* 18:339-73, 1966 (ABCC TR 4-65)
16. SATOH C, TAKAHASHI N, KANEKO J, KIMURA Y, FUJITA M, ASAKAWA J, KAGEOKA T, GORIKI K, HAZAMA R: Electrophoretic variants of blood proteins in Japanese. II. Phosphoglucomutase-1 (PGM1). *Jpn J Hum Genet* 29:287-310, 1984 (RERF TR 14-84)
17. YOSHIDA A, YAMAGUCHI H, OKUBO Y: Genetic mechanism of Cis-AB inheritance. A case associated with unequal chromosomal crossing over. *Am J Hum Genet* 32:332-8, 1980
18. CAMERON C, GRAHAM F, DUNSFORD I, SICKLES G, MacPHERSON CR, CAHAN A, SANGER R, RACE RR: Acquisition of a B-like antigen on red blood cells. *Br Med J* 2:29-32, 1959
19. REED TE, SCHULL WJ: A general maximum likelihood estimation program. *Am J Hum Genet* 20:579-80, 1968

20. PALATNIK M, SCHULL WJ: The ABO blood groups and the B atypical gene in Brazil: A serologic and population genetic approach to the issue. *Am J Hum Genet* 38:390-4, 1986
21. HAMILTON HB, NEEL JV, KOBARA TY, OZAKI K: The frequency in Japan of carriers of the rare "recessive" gene causing acatalasemia. *J Clin invest* 40:2199-208, 1961 (ABCC TR 9-61)
22. FUJITA M, SATOH C, ASAKAWA J, NAGAHATA Y, TANAKA Y, HAZAMA R, GORIKI K: Electrophoretic variants of blood proteins in Japanese. V. Ceruloplasmin. *Jpn J Hum Genet* 30:43-50, 1985 (RERF TR 4-85)
23. FUJITA M, SATOH C, ASAKAWA J, NAGAHATA Y, TANAKA Y, HAZAMA R, KRASSTEFF T: Electrophoretic variants of blood proteins in Japanese. *Jpn J Hum Genet* 30:191-200, 1985 (RERF TR 5-85)
24. KAGEOKA T, SATOH C, GORIKI K, FUJITA M, NERIISHI S, YAMAMURA K, KANEKO J, MASUNARI N: Electrophoretic variants of blood proteins in Japanese. IV. Prevalence and enzymologic characteristics of glucose-6-phosphate dehydrogenase variants in Hiroshima and Nagasaki. *Hum Genet* 70:101-8, 1985 (RERF TR 3-85)
25. SATOH C, TAKAHASHI N, KIMURA Y, MIURA A, KANEKO J, FUJITA M, TOYAMA K: Electrophoretic variants of blood proteins in Japanese. VII. Cytoplasmic glutamate-oxaloacetate transaminase (GOT1). *Jpn J Hum Genet* 31:1-14, 1986 (RERF TR 13-85)
26. NEEL JV, UEDA N, SATOH C, FERRELL RE, TANIS RJ, HAMILTON HB: The frequency in Japanese of genetic variants of 22 proteins. V. Summary and comparison with data on Caucasians from the British Isles. *Ann Hum Genet* 41:429-41, 1978 (RERF TR 7-76)
27. TAKAHASHI N, NEEL JV, SATOH C, NISHIZAKI J, MASUNARI N: A phylogeny for the principal alleles of the human phosphoglucomutase-1 locus. *Proc Natl Acad Sci USA* 79:6636-40, 1982
28. SATOH C, TAKAHASHI N, ASAKAWA J, MASUNARI N, FUJITA M, GORIKI K, HAZAMA R, IWAMOTO K: Electrophoretic variants of blood proteins in Japanese. I. Phosphoglucomutase-2 (PGM2). *Jpn J Hum Genet* 29:89-104, 1984 (RERF TR 11-84)
29. YOSHIDA A: Subgroups and paternity testing. *Immunol Hematol* 2:89-91, 1986