

医学博士井関尚栄君の「酵素による血液型の転換に関する実

験的研究」に対する授賞審査要旨

約十八年前、井関尚栄君がこの研究を開始した頃は、O、A、B、AB型の各血液型物質の間に、構成糖による差はなく、いずれもフコース、ガラクトース、N—アセチルガラクトサミン、N—アセチルグルコサミンの四種類の糖からなることは知られていたが、血液型の型特異性を決定している糖の種類は不明であった。また、一方、血液型の遺伝学説からして、A型やB型はO型に対して優性であり、O型にはA型やB型に匹敵するような型特異性抗原がないことから、井関君はA型やB型物質はO型のもつH物質を基礎としてできあがっているものと考えていた。

そこで、これらの問題を解決するためには、各血液型物質を特異的に分解する酵素を発見することが先決問題であると考へ、その探索にとりかかり、現在までに血液型特異性分解酵素を出す数種類の土壤菌を発見することができた。ついで、これらの菌の出す血液型特異性分解酵素を使用して血液型物質の研究を進めた結果、血液型の型特異性を決定している糖の種類を確定し、さらに血液型活性の転換に成功し、血液型物質の遺伝子による合成過程を推論できるようにした。

現在、井関君等の発見した血液型特異性分解酵素を出す菌は井関株として世界各国に送られ、それらの菌の出す酵素は井関酵素として血液型物質の研究に盛んに使用されている。

また、井関君等の発見した酵素による血液型の転換現象は内外の学者の認めるところとなり、ドイツのプロコッブ

とウーレンブルック、アメリカのキャバット、イギリスのモーガン等の血液型物質に関する成書に記載され、国際会議においてもしばしばこの方面の司会を依頼されるに至っている。

ここに、井関君等の研究の概略を述べると次のようである。

一 酵素による血液型物質の免疫化学的变化

血液型物質には、唾液や胃液に証明される水溶性の糖蛋白と、血球や臓器に証明されるアルコール可溶性の糖脂質とがあるが、型特異性分解酵素を作用させることによって、どちらの場合にも次のような免疫化学的变化がおきてくる。

(一) 水溶性のA型物質やA型血球はクロストリジウム、テルチウムAの出すA分解酵素(N-デアセチラーゼおよび α -D-ガラクトサミニダーゼ)の作用をうけて、A型特異性を決定しているアセチル基、ついでガラクトサミンを遊離し、O型のものに似た高いH活性を示す血液型物質や血球に変化する。この際、アセチル基だけを遊離させても、A活性は消失するが、H活性の上昇はなく、ついでガラクトサミンを遊離させてはじめてH活性の上昇が見られる。なお、ヒトやブタの肝臓中に発見されたA分解酵素(α -N-アセチルガラクトサミニダーゼ)はA型物質やA型血球からN-アセチルガラクトサミンを遊離してH活性の上昇をきたす。

(二) 水溶性のB型物質やB型血球はクロストリジウム・スポロゲネス・マエバシの出すB分解酵素(α -D-ガラクトシダーゼ)の作用をうけて、B型特異性を決定しているガラクトースを遊離し、O型のものに似た高いH活性を示す血液型物質や血球に変化する。

(三) O型のもつ水溶性のH物質やO型血球はバシラス・フルミナンスからとり出したH分解酵素(α-ラーフコシダーゼ)の作用をうけて、H特異性を決定しているフコースを遊離し、志賀赤痢菌との共通抗原性をもつヒトの血液型であるボンベイ(O_h)型の血液型物質や血球に変化する。

水溶性のH物質やO型血球はバシラス・セリウスHからとり出したH分解酵素(α-ラーフコシダーゼおよびβ-D-ガラクトシダーゼ)の作用をうけて、H特異性を決定しているフコース、ついでガラクトースを遊離し、肺炎双球菌XIV型との共通抗原性をもつ物質や血球に変化する。

水溶性のH物質やO型血球はクロストリジウム・テルチウムH、Le^aの出す血液型物質分解酵素(α-ラーフコシダーゼ、β-D-ガラクトシダーゼおよびβ-N-アセチルグルコサミニダーゼ)の作用をうけて、H特異性や肺炎双球菌XIV型との共通抗原性を決定しているフコース、ガラクトースおよびN-アセチルグルコサミンを遊離し、これらの血清学的特異性をすべて消失した物質や血球に変化する。

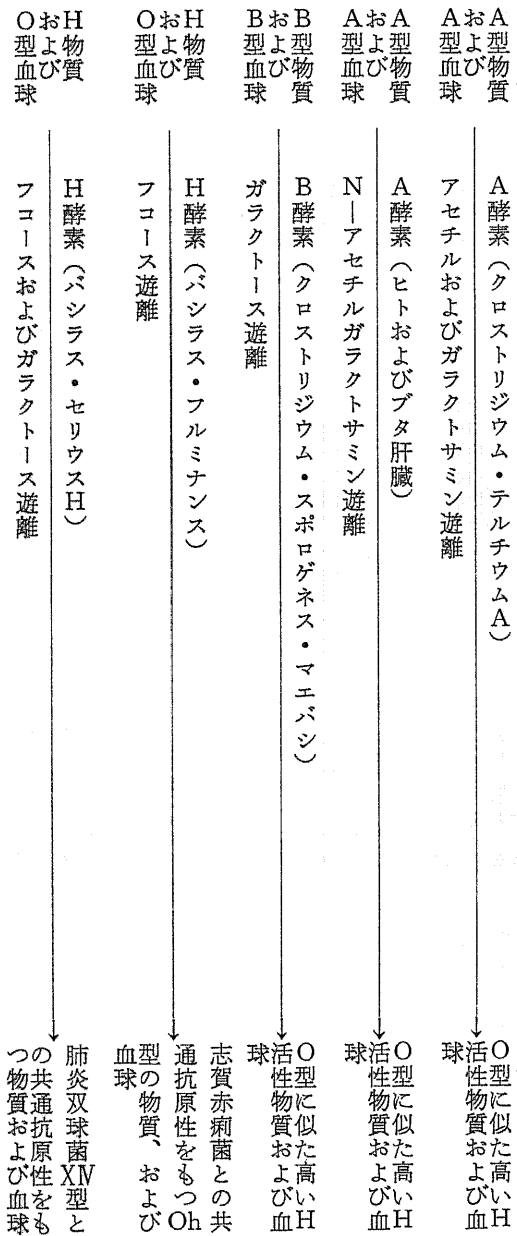
(四) 水溶性のLe^b物質やLe^b陽性血球はバシラス・フルミナンスからとり出したLe^bまたはH分解酵素(α-ラーフコシダーゼ)の作用をうけて、Le^b特異性を決定しているフコースを遊離し、Le^a活性物質やLe^a陽性血球に変化する。

また、バシラス・セリウスHからとり出したLe^bまたはH分解酵素(α-ラーフコシダーゼおよびβ-D-ガラクトシダーゼ)の作用をうけて、フコースとガラクトースとを遊離してもLe^a活性は消失しない。

水溶性のLe^a物質やLe^a陽性血球はバシラス・セリウスLe^aからとり出したLe^a分解酵素(α-ラーフコシダーゼおよびβ-D-ガラクトシダーゼ)の作用をうけて、Le^a特異性を決定しているフコース、ついでガラクトースを遊離

し、肺炎双球菌XIV型との共通抗原性をもつ物質や血球に変化する。

水溶性の Le^a 物質や Le^b 陽性血球はクロストリジウム・テルチウムH、 Le^a の出す血液型物質分解酵素 (α -L-フコシダーゼ、 β -D-ガラクトシダーゼおよび β -N-アセチルグルコサミニダーゼ) の作用をうけて、 Le^a 特異性や肺炎双球菌XIV型との共通抗原性を決定しているフコース、ガラクトースおよびN-アセチルグルコサミンを遊離し、これらの血清学的特異性をすべて消失した物質や血球に変化する。



H物質
および
O型血球

血液型酵素(クロストリジウム・テルチウムH、Le^a)

フコース、ガラクトースおよびN-アセチルグルコサミン遊離

H活性や肺炎双球菌XIV型との共通抗原性を失った物質
および血球

Le^b物質
および
陽性血球

Le^bまたはH酵素(バシラス・フルミナンス)

フコース遊離

Le^a活性物質
および血球

Le^b物質
および
陽性血球

Le^bまたはH酵素(バシラス・セリウスH)

フコースおよびガラクトース遊離

いまだLe^a活性をもつ物質および血球

Le^a物質
および
陽性血球

Le^a酵素(バシラス・セリウスLe^a)

フコースおよびガラクトース遊離

肺炎双球菌XV型との共通抗原性をもつ物質および血球

Le^a物質
および
陽性血球

血液型酵素(クロストリジウム・テルチウムH、Le^a)

フコース・ガラクトースおよびN-アセチルグルコサミン遊離

Le^a活性や肺炎双球菌XV型との共通抗原性を失った物質
および血球

なお、井関君等の発見した酵素は井関君等によって遺伝的解析を行なわれた細菌の血液型活性抗原の糖脂質をも分

解するため、細菌の抗原多糖体においても血液型活性の転換が証明されている。さらに、これ等の酵素を使用することにより、一個の血球の表面における血液型を決定する糖の分子数は一〇〇万単位であり、亜型においてはこれ等の分子数が極端に少ないことを明らかにし、胃腸組織においては血液型多糖体の合成過程が不完全なため、 Le^b 活性よりも Le^a 活性をもつものが多いことなどを明らかにしている。

二 血液型物質の合成過程

以上の血液型分解酵素による血液型物質の免疫化学的变化に関する研究の結果から、血液型物質の遺伝子による合成過程に関して、次のような推論がなされている。

A型やB型物質はO型のもつH物質を基礎物質としてできあがっている。O型のもつH物質は、肺炎双球菌XIV型と共通抗原性をもつ物質に β -ガラクトシル基が結合して、志賀赤痢菌と共通抗原性をもつ、ボムベイ(O_h)型の血液型物質ができ、これを前駆物質としてH(唾液ではHおよびSe)遺伝子の産物である α -フコシル・トランスフェラーゼの作用により α -フコシル基が結合してO型のもつH活性物質ができあがっている。A型やB型物質は、O型のもつH活性物質に、A遺伝子の産物である α -N-アセチルガラクトサミンル・トランスフェラーゼの作用により α -N-アセチルガラクトサミンル基が結合してA型物質、B遺伝子の産物である α -ガラクトシル・トランスフェラーゼの作用により α -ガラクトシル基が結合してB型物質ができあがっている。

ルイス型物質については、肺炎双球菌XIV型と共通抗原性をもつ物質に β -ガラクトシル基が結合したものを前駆物質として Le^a (唾液では Le)遺伝子の産物である α -フコシル・トランスフェラーゼの作用により α -フコシル基が結

合して Le^a 物質ができ、さらにこれに Le^b (唾液では H および Se) 遺伝子の産物である α-フコシル・トランスフェラーゼの作用により α-フコシル基が結合して Le^b 物質ができあがっている。

肺炎双球菌 XIV 型との共通抗原性をもつ物質

β-ガラクトシル基附加

志賀赤痢菌との共通抗原性をもつ Oh 型の物質

志賀赤痢菌との共通抗原性をもつ Oh 型物質

α-フコシル基附加

H (唾液では H および Se) 遺伝子

O 型のもつ H 物質

H 物質

A 遺伝子

A 型物質

H 物質

α-ガラクトシル基附加

B 型物質

B 遺伝子

肺炎双球菌 XIV 型との共通抗原性をもつ物質

β-ガラクトシル基附加

Le^a 前駆物質

Le^a 前駆物質

α-フコシル基附加

Le^a 物質

Le^a (唾液では Le) 遺伝子

αーフェニル基附加

Le^a
物質

Le^b
(唾液ではHおよびSe) 遺伝子

Le^b
物質

以上の研究は、人の遺伝形質であるABO式およびルイス式の血液型物質について、井関君の発見した血液型特異性分解酵素を使用することにより、唾液、胃液などの水溶性型物質のみでなく、血球の型物質においても、血液型特異性を決定している糖の種類を確定し、血液型の転換に成功し、さらに血液型物質の遺伝子による合成過程についての推論を可能にしたものであって、人類の遺伝生化学、免疫化学、多糖体化学等に寄与するところ極めて大であり、画期的な業績であると考へるものである。

主要な論文目録

- 1) Iseki, S., and Okada, S.: On a specific enzyme which decomposes group A substances. Proc. Japan Acad., 27 (8), 455-458 (1951).
- 2) Iseki, S., and Masaki, S.: Transformation of blood group substance by bacterial enzyme. Proc. Japan Acad., 29 (8), 460-465 (1955).
- 3) —: Chemical actions of O- and A-specific enzymes on the respective blood group substances. Gunma J. Med. Sci., 4 (2), 105-116 (1955).
- 4) Iseki, S., and Ikeda, T.: On bacterial enzyme specifically decomposing group B substance. Proc. Japan Acad., 32 (3), 201-205 (1956).
- 5) Iseki, S., Furukawa, K., and Yamamoto, S.: B substance-decomposing enzyme produced by an anaerobic bacterium. I. Serological action of the B-decomposing enzyme. Proc. Japan Acad., 35 (8), 507-512 (1959).

- 6) Iseki, S., Furukawa, K., and Yamamoto, S. : B substance-decomposing enzyme produced by an anaerobic bacterium. II. Chemical action of the B-decomposing enzyme. Proc. Japan Acad., **35** (8), 513-517 (1959).
- 7) Iseki, S., and Furukawa, K. : On blood group specific decomposing enzymes derived from bacteria. Proc. Japan Acad., **35** (10), 620-625 (1959).
- 8) Iseki, S., Furukawa, K., and Motegi, O. : A new O(H) substance-decomposing enzyme produced by aerobic bacterium. I. Serological action of O(H)-decomposing enzyme. Proc. Japan Acad., **36**(10), 675-680 (1960).
- 9) Iseki, S. : Blood Group specific decomposing enzymes from Bacteria. Proc. 8th int. Soc. Blood Transf., 215-218 (1961).
- 10) — : Changes in group-specific activity in human red cells caused by group substance-decomposing enzyme. 8th European Congr. of Hematology, 498 (1961).
- 11) — : Studies on blood-group substances by means of enzymes. Proc. 2nd Int. Congr. Human Genetics, 848-851 (1961).
- 12) Iseki, S., Yamamoto, S., and Furukawa, K. : A new O(H) substance-decomposing enzyme produced by an aerobic bacterium. II. Chemical action of the O(H)-decomposing enzyme. Proc. Japan Acad., **38** (2), 57-62 (1962).
- 13) Furukawa, K., Fujisawa, K., and Iseki, S. : An enzyme decomposing common antigenic substance between blood group substance and *Diplococcus pneumoniae* Type XIV. I. Serological action of the enzyme on blood group substances. Proc. Japan Acad., **38**(7), 371-376 (1962).
- 14) Iseki, S., and Furukawa, K. : Changes in cross-reactivity of O(H) substance and O red cells with anti-pneumococci Type XIV immune serum caused by enzyme action. Proc. Japan Acad., **38** (8), 550-

- 15) Yamamoto, S., Fujisawa, K., and Iseki, S.: Chemical effects of purified A- and B-decomposing enzymes on blood group A and B substances. *Gunma J. Med. Sci.*, **11** (4), 248-258(1962).
- 16) Furukawa, K., Fujisawa, K., and Iseki, S.: On a Le^a substance-decomposing enzyme. I. Serological action of the enzyme on blood group substances. *Proc. Japan Acad.*, **39** (5), 325-329 (1963).
- 17) Fujisawa, K., Furukawa, K., and Iseki, S.: Chemical effects of A- and B-decomposing enzymes on blood group substances from red cells. *Proc. Japan Acad.*, **39** (5), 319-324 (1963).
- 18) ———: Changes in Lewis blood group specificity induced by enzymes. *Proc. Japan Acad.*, **39** (7), 546-549 (1963).
- 19) Furukawa, K., and Iseki, S.: On a Le^a substance-decomposing enzyme. II. Chemical effects of the enzyme on water-soluble blood group substances. *Proc. Japan Acad.*, **40** (7), 588-592 (1964).
- 20) Yamamoto, S., and Iseki, S.: An enzyme decomposing common antigenic substance between blood group substance and *Diplococcus pneumoniae* Type XIV. II. Chemical effects of the enzyme on water-soluble blood group substances. *Proc. Japan Acad.*, **40** (7), 593-598 (1964).
- 21) Iseki, S.: Studies on the biochemical genetics of blood group substances. Abstract of the Proc. The 16th General Assembly of the Japan Medical Congress, April 1963, Osaka, 79-81.
- 22) Iseki, S., and Furukawa, K.: Development of Le^a activity in O(H) substance caused by bacterial enzymes. The first Asian Congress of Blood Transfusion, August 26-28, 1963, Hakone, Japan.
- 23) Furukawa, K., and Iseki, S.: On a Le^a substance-decomposing enzyme. III. Chemical effects of the enzyme on blood group substances from red cells. *Proc. Japan Acad.*, **41** (4), 338-341 (1965).
- 24) Yamamoto, S., and Iseki, S.: An enzyme decomposing common antigenic substance between blood group substance and *Diplococcus pneumoniae* Type XIV. III. Chemical effects of the enzymes on Type

XIV pneumococcal polysaccharide. Proc. Japan Acad., 41 (7), 630-634 (1965).

- 25) Furukawa, K., and Iseki, S.: An enzyme decomposing common antigenic substance between blood group substance and *Diplococcus pneumoniae* Type XIV. IV. Chemical effects of the enzymes on blood group substances from red cells. Proc. Japan Acad., 41 (9), 854-857 (1965).
- 26) Furukawa, K., Yamamoto, H., and Iseki, S.: Changes induced by enzyme in Lewis specificity of blood group substance from erythrocytes. Proc. Japan Acad., 43 (3), 245-248 (1967).
- 27) Iseki, S., and Furukawa, K.: Immunochemical changes in blood group substances induced by enzymes from soil bacteria. Jap. J. Legal Med., 21 (5), 532 (1967).
- 28) Yamamoto, H., and Iseki, S.: Development of H-specificity in A substance by A-decomposing enzyme from *Clostridium tertium* A. Proc. Japan Acad., 44 (4), 263-268 (1968).
- 29) Iseki, S., and Yamamoto, H.: A-decomposing enzyme derived from human and pig livers. Proc. Japan Acad., 44 (4), 269-274 (1968).
- 三〇、井関尚栄^译か 型物質分解酵素の研究、第一報—第二九報、医学と生物学、二〇(三)、一八一—一八五、昭和二十六年八月 医学と生物学、七六(一)、二八六—二九一、昭和四十三年六月
- 三一、井関尚栄 型物質分解酵素の研究、日新医学、四七(八)、五〇—二一五〇九、昭和三十五年四月
- 三二、井関尚栄 血液型物質の生化学、蛋白質・核酸・酵素、五(一一)、九五—一〇四、昭和三十五年十一月
- 三三、井関尚栄 血液型物質の遺伝生化学的研究、第十六回日本医学会総会学術講演集、Ⅱ、三二—四三、昭和三十八年十月
- 三四、井関尚栄 血液型物質の生化学、臨床科学、一(一九)、一〇九—一一〇三、昭和四十年九月
- 三五、井関尚栄 血液型物質の免疫化学、化学と生物、五(七)、三八六—三九一、昭和四十二年七月
- 三六、井関尚栄 血液型物質、蛋白質、核酸、酵素、二(二四)、一四三—一四三五、昭和四十二年十二月
- 三七、井関尚栄 免疫現象からみた血液型物質、内科、二(二二)、二六五—二七〇、昭和四十三年二月
- 三八、井関尚栄 血液型抗原の生成過程、核と細胞質、一—二、八一—一五、昭和四十三年四月