

米田堡血型簡介

台灣血液基金會 *新光吳火獅紀念醫院 楊孟樺 程仁偉 侯勝茂*

前言

2017臺北世界大學運動會於去年度8月30日完美落幕，相信大家對於郭婞淳、楊俊瀚、陳傑等諸位選手的亮眼表現仍歷歷在目，他們也都是傑出的原住民同胞，這些優秀的運動員能繳出如此亮眼的成績單，除了其後天堅持不懈的努力鍛練外，體內可能含有少見的「米田堡血型」基因也可能是其較一般人優異的關鍵之一。

米田堡血型

米田堡血型(Miltenerberger blood group)是MNS血型醣蛋白的變異型(glycophorin variants)。血型泛指紅血球表面抗原，因為引發了異體的免疫反應後被歸類為血型抗原。其組成為蛋白質、醣蛋白或醣類。第一個被發現的血型就是ABO血型系統，ABO血型抗原是紅血球表面的特殊醣類。歐美國家白種人輸血時重視的RhD血型則是屬於Rh血型系統，Rh血型抗原是紅血球表面的蛋白質。我國人民絕大多數是RhD(+)的血型。

MNS血型則是第二個被發現的血型系統，MNS血型抗原為紅血球表面的醣蛋白(Glycophorin)。醣蛋白A(Glycophorin A)可表現出M及N抗原，醣蛋白B(Glycophorin B)可表現出S及s抗原。這兩個醣蛋白的基因(*GYP A*, *GYP B*)序列有97%相似，如果發生基因互換(crossing-over)或基因轉換(gene conversion)，產生了*GYP A*及*GYP B*基因的混合型，例如*GYP(A-B-A)*、*GYP(A-B)*、*GYP(B-A-B)*等，則

會轉譯出與原本MNS血型抗原醣蛋白不同的變異型醣蛋白(glycophorin variants)，具有不同的抗原性¹。

最早在1951年時²，美國的Levine醫師在Miltenerberger太太血液中發現了一未曾報告過的抗體，此抗體造成她所生的小孩產生新生兒溶血症，Levine醫師將此抗體命名為anti-Mi^a，這個抗體所辨認的紅血球抗原則命名為Mi^a抗原。後續發現相關的MNS變異型抗原以及抗體，則根據Cleghorn所提出的，以Miltenerberger命名並分型³，分為米田堡第I型至第XI型(Mi.I~ Mi.XI)，至此都是以血清學分類為主(即紅血球抗原與血漿中抗體的反應)。1992年，由Tippett等人⁴提出以GP.(glycophorin)配合第一位發現產生此抗體的人名作為命名。以台灣人最常見的Mi.III為例，也稱為GP. Mur，是1961年於Murrell家族中所發現的抗原及抗體⁵。其抗原是*GYP(B-A-B)*基因的產物。

米田堡血型的人運動體力較好

馬偕醫院的研究團隊在2009-2017年發表多篇台灣族群中的米田堡血型與運動呼吸生理相關的研究^{6,7}，首先證實了在Mi.III(GP. Mur)血型的紅血球膜上帶有較多的Band 3 Protein。而Band 3 Protein在紅血球膜上的功能是讓Cl⁻/HCO₃⁻離子通過。在體外實驗發現，Mi.III紅血球通透HCO₃⁻的能力會隨環境HCO₃⁻濃度升高而變大。這表示在體內CO₂含量高時，Mi.III紅血球傳送HCO₃⁻的能力也變強⁶。

因此推論Mi.III血型的人能容忍體內有較多CO₂的產生。研究團隊進一步招募了179位受試者(其中有70位為Mi.III血型)進行體適能測驗。研究發現：一般成人在測驗後2-3分鐘會排完這次運動產生的CO₂，但Mi.III血型的成人在運動後1-2分鐘就排完CO₂，其他如心跳頻率、血氧量、乳酸等數據則沒有明顯差異。二氧化碳代謝的效率與個體二氧化碳的容忍量及呼吸耐力有直接關係。因此證明Mi.III血型的人有較佳的呼吸代謝和耐力⁸。

根據林媽利醫師輸血醫學一書⁹，在1980年初，由馬偕醫院發現一病人帶有米田堡抗體。後續研究發現台灣人的Mi.III血型頻率約為7.3%。Mi.III血型在歐美國家白種人很罕見，但在泰國約有9.6%，香港人約有6.3%。(表一⁹)

1990年代，林媽利醫師及研究團隊對台灣各族群進行調查，發現米田堡血型在台灣各族群主要集中在台灣東部，發生率最高的三個原住民族群分布為阿美族88.4%、雅美族(達悟族)33.4%、卑南族21.2%，尤其阿美族比率幾乎可說是世界第一；外省人以長江做為地理分界，長江以北發生率為0%，長江以南則為4.3%，然而在台灣東部居住的閩南人則高達11%，推測可能係因與阿美族通婚有關。國內許多知名的運動好手，如：楊傳廣、林志傑、錢薇娟、林智勝、曹錦輝、張泰山、陽岱鋼等運動健將也都是阿美族人，原住民同胞的體力較好，是有其學理上的依據。(表二⁹)

表一 Mi.III血型在台灣各族群分布情形

族群	Mi.III (%)	檢驗人數
高山原住民		
1. 阿美族	88.4	138
2. 雅美族	34.3	67
3. 卑南族	21.2	52
4. 泰雅族	3.0	101
5. 賽夏族	3.0	103
6. 鄒族	1.0	100
7. 布農族	0.0	100
8. 排灣族	0.0	101
9. 魯凱族	0.0	95
閩南人		
1. 台灣東部	11.0	100
2. 台灣南部	3.0	100
3. 台灣北部	2.0	100
4. 台灣西部	2.0	100
平埔族		
1. 巴宰族	11.4	62
2. 邵族	0.0	28
外省人		
1. 長江以南	4.3	94
2. 長江以北	0.0	78
客家人	3.0	100

表二 Mi.III血型在各國分布情形

族群	Mi.III (%)	檢驗人數
泰國	9.6	2500
香港	6.28	6241
華裔(美國)	4.7	211
白種人	0.0098	50101
日本人	0.006	16000

米田堡血型對台灣輸血作業的影響

米田堡血型對台灣輸血作業最主要的影響是缺乏穩定來源的anti-Mi^a抗血清試劑及Mi^a血球試劑。而米田堡血型的抗體，在台灣血庫作業也扮演重要的角色。目前台灣輸血醫學界仍以anti-“Mi^a”來泛指在人類血漿中的米田堡抗體，但其實米田堡抗體的特異性廣泛，輸血醫學⁹一書中也提，曾經對一位病人的anti-“Mi^a”進行分析，發現實為 anti-Vw+Hut+Mur+MUT+Hil多特異性的抗體，但因很難取得米田堡系列的細胞做鑑定，並考慮血庫人員每日工作上之需要，因此仍以anti-“Mi^a”泛稱。

Anti-“Mi^a”會造成新生兒溶血症以及輸血後溶血症，1990年馬偕醫院即發現新生兒因母親的anti-“Mi^a”引起新生兒溶血症之個案，所幸經一次全血換血後康復出院。在醫院輸血的病人中約有1%具有anti-“Mi^a”；台灣血液基金會統計2016年捐血者紅血球異體抗體中，anti-“Mi^a”佔37.89%，是發生頻率最高的異體抗體。自1990年起，本會提供醫院血庫使用的紅血球試劑(Reagent red cells)便將Mi^a抗原納入，以利輸血前篩檢病人血漿中的anti-“Mi^a”抗體。如果病人含有anti-“Mi^a”，則可向捐血中心申請Mi^a抗原陰性的紅血球血品供病人使用。

因米田堡血型及抗體在白種人非常罕見，歐美國家製造的血型檢驗試劑並無法檢測米田堡抗原及抗體，對於檢驗米田堡血型是一個

很大的難題。一般血庫作業通常以保留含anti-“Mi^a”抗體的人類血漿當作In-house試劑，不同人血漿中的anti-“Mi^a”抗體特異性及效價不穩定。在台灣米田堡血型相關的研究中，通常是利用人類血漿anti-“Mi^a”檢定血型¹⁰、或請國外血液中心提供少量米田堡抗血清試劑供研究使用^{6,7}。台灣血液基金會也是收集含anti-“Mi^a”抗體的人類血漿，進行捐血者Mi^a抗原的篩檢作業，以供應醫院Mi^a抗原陰性的紅血球血品，由於每個人血漿中anti-“Mi^a”抗體特異性不一定相同，偶爾也會發生同一捐血者前後次捐血Mi^a抗原結果不一致的情形。

台灣血液基金會如何看待米田堡血型

台灣血液基金會目前致力於尋求國際血液機構技術支援，自製米田堡單株抗體供作檢驗用試劑。台灣血液基金會與日本紅十字會關東甲信越區血液中心合作，利用可分泌anti-“Mi^a”抗體的人類B淋巴球，經由融合瘤技術^{11,12}，製作出可穩定繼代培養並分泌米田堡單株抗體的融合瘤細胞株(hybridoma cell line)，分別產生anti-Mi^a、anti-Mur及anti-MUT三種單株抗體。此三株單株抗體均使用日本紅十字會血液中心保存的一系列的確認米田堡血型的紅血球(Mi.I, II, III, V, VI, X等)作特異性鑑定，且抗體效價頗佳，分別為，anti-Mi^a: 2,048倍、anti-Mur:32,768倍、anti-MUT:512倍。

這些單株抗體在送回台灣後已完成初步測試，挑選1022例過去曾以anti-“Mi^a”的血漿檢測過的捐血者檢體，利用Beckman

Coulter PK7300 輸血前全自動血液分析儀進行檢測。單株抗體在常規血型檢驗儀器上效價維持穩定，Mi^a陽性率約5%，其中有2例檢驗結果與紀錄不一致，可能與先前使用不同anti-“Mi^a”血漿的特異性不同有關，這也是使用人類血漿anti-“Mi^a”篩檢的缺點。

今年台灣血液基金會著手設立『融合瘤實驗室』，目前已將融合瘤細胞株做繼代培養，並製備anti-Mur及anti-Mi^a等單株抗體。

台灣血液基金會未來會做什麼事？

以anti-Mi^a單株抗體做為檢驗試劑，檢測捐血者Mi^a抗原，取代人類血漿anti-“Mi^a”抗體。好處是：(1)抗體專一性反應位置確定，(2)每批產出抗體的「質」穩定，(3)抗體的「量」也足夠以篩檢捐血者。

在台灣的輸血作業中，米田堡血型的重要性僅次於ABO血型，過去受限於沒有市售Mi^a抗血清試劑，醫院血庫僅能自捐血中心或病人血液取得少量anti-“Mi^a”血漿；未來台灣血液基金會規劃對捐血者全面加測Mi^a抗原，血袋全面標示Mi^a血型抗原，供醫院血庫使用，使台灣的輸血醫學達到精準化、個人化的目標。

參考文獻

1. C. Lomas-Francis: Miltenberger phenotypes are glycophorin variants: a review. ISBT Science Series 2011; 6: 296-301.
2. Levine P, Stock AH, Kuhmichel AB, et al: A new human blood factor of rare incidence in the general population. Proc Soc Exp Biol 1951; 77: 402-3.
3. Cleghorn TE: A memorandum on the Miltenberger blood groups. Vox Sang 1966; 11: 219-222.
4. Tippet P, Reid ME, Poole J, et al: The Miltenberger subsystem: is it obsolescent? Transfus Med Rev 1992; 6: 170-182.
5. Cleghorn TE: The occurrence of certain rare blood group factors in Britain. MD thesis, University of Sheffield, Sheffield, England, 1961; pp.56-105.
6. Hsu K, Chi N, Gucek M, et al: Miltenberger blood group antigen type III (Mi.III) enhances the expression of band 3. Blood 2009; 114: 1919-28.
7. Hsu K, Lee TY, Periasamy A, et al: Adaptable interaction between aquaporin-1 and band 3 reveals a potential role of water channel in blood CO₂ transport. FASEB J. 2017; 31: 4256-64.
8. Hsu K, Kuo MS, Yao CC, et al: Expedited CO₂ respiration in people with Miltenberger erythrocyte phenotype GP.Mur. Sci Rep 2015; 5: 10327.
9. 林媽利：第4章其他血型。MNS血型系統及米田堡血型系列(Miltenberger Series)。輸血

醫學. 第三版. 2005年. 健康文化. pp 97-106.

10. Chen TD, Chen DP, Wang WT, et al: MNSs blood group glycophorin variants in Taiwan: a genotype-serotype correlation study of “Mi^a” and Sta with report of two new alleles for Sta. PLoS One. 2014; 9: e98166.
11. Köhler G, Milstein C: Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. Nature. 1975; 256: 495-7.
12. Toyoda C, Suzuki Y, Tsuneyama H, et al: Production of human monoclonal anti-Jk3, recognising an epitope including the Jka /Jkb polymorphic site of the Kidd glycoprotein. Transfus Med. 2014; 24: 286-91. 

