

## 韓國人 胃癌患者에서 HL-A抗原 分布에 關한 研究

### Studies on the HL-A Antigens Distributions among Normal Korean Population and Gastric Cancer Patients

서울大學校 醫科大學 外科學敎室

朴 愚 澤 · 金 鎮 福

#### 1. 緒 論

오랜 研究끝에 1944年 Medawar<sup>61)</sup>와 1954年 Dausset<sup>26)</sup> 등이 白血球에 抗原이 存在함을 實驗的으로 證明發表한 以來, 人體各組織의 抗原性 有無를 여러學者들이 研究하여 오던中, 1953年에 Dausset<sup>24)</sup>가 人體白血球 抗原을 發見 Hu-1<sup>9), 29)</sup>이라고 命名했으며 그後 HL-A<sup>98)</sup> 抗原으로 부르게 되었고, 이 HL-A 抗原이 사람의 第一 重要한 主된 組織適合性抗原<sup>9)</sup> 임이 認定받게 되었다. 人體의 主된 組織適合性抗原인 HL-A 抗原은 極히 多形的(polymorphism)이어서 人體의 生物學的反應 특히 遺傳과 免疫反應에 中樞的인 役割을 하고있다. <sup>11, 15, 21, 27, 59, 60, 97)</sup> HL-A 抗原을 利用한 組織型檢査와 腎臟移植을 비롯한 臟器移植의 豫後와의 사이에는 ABO 血液型과 淋巴球混合培養(MLC) 때나 마찬가지로 有意義한 相關關係가 있음이 알려졌고, <sup>88, 99)</sup> 특히 腎臟移植術에 있어서 腎供給者와 受給者間의 HL-A 抗原의 適合性이 가까울수록 拒否反應이 적게 일어나고 그 臨床結果가 좋다는 것이 1965年 Terasaki 등 여러사람에 의하여 發表되어 必須的인 組織適合性檢査로 認定되고 있다. <sup>6, 10, 18, 35, 36, 40, 52, 72, 88, 95, 101)</sup>

遺傳的인 素因이 있다고 보는 몇가지 疾患과 特殊疾患 患者들의 HL-A 抗原分布를 統計學的으로 分析하여본 結果 乾癬(psoriasis), <sup>76, 106)</sup> 強直性脊椎炎(ankylosing spondylitis), <sup>19, 80)</sup> Celiac disease, <sup>82)</sup> 多發性硬化症(multiple sclerosis), <sup>68)</sup> 慢性糸球體腎炎(chronic glomerulonephritis), <sup>71)</sup> 糖尿病(diabetes mellitus), <sup>81)</sup> 癩病

(leprosy), <sup>34)</sup> 全身性紅斑性狼瘡(systemic lupus erythematosus)<sup>41)</sup> 및 Reiter's syndrome<sup>20, 66)</sup> 등에서 正常對照群에 比하여 特定 HL-A 抗原의 過多 或은 寡少함을 알게되어, 特殊疾患의 遺傳性與否 또는 HL-A 抗原이 그 疾患에 對한 感受性에 영향을 미치는가의 與否를 研究하는데 HL-A 抗原檢査가 많이 利用되고 있다. <sup>11, 15, 59, 60)</sup>

HL-A 抗原分布頻度가 種族間에 顯著한 差가 있음이 여러사람들에 의하여 證明되었으며, <sup>1, 2, 3, 7, 17, 28, 32, 40, 42, 44, 47, 77, 83, 93, 107)</sup> 따라서 種族研究에도 큰 役割을 하고 있다.

最近에 와서 腫瘍細胞表面에 腫瘍特异性抗原이 存在함이 動物實驗과 一部 臨床例에서 證明되어 腫瘍免疫學의 基礎 臨床 兩面의 研究가 活潑한것은 周知의 事實이며, 動物實驗에서도 免疫反應과 宿主의 發癌性바이러스에 對한 感受性與否가 組織適合性抗原과 緊密한 關係가 있음이 證明되어, 특히 注目을 끌게된 것은 惡性疾患患者의 HL-A 抗原分布가 正常對照群에 比하여 特異하게 많거나 缺如됨이 호지킨스病, <sup>5, 12, 23, 49, 51, 63, 64, 90, 108)</sup> 其他淋巴肉腫, <sup>65, 84)</sup> 白血病, <sup>30, 49, 55, 75, 103, 105)</sup> 絨毛上皮癌, <sup>56, 57, 62, 79)</sup> 惡性黑色腫, <sup>22)</sup> 多發性骨髓腫, <sup>12)</sup> 乳癌<sup>69, 70, 84)</sup> 및 其他固形癌 患者에서 證明되었다.

胃癌患者에 關해서는 HL-A 抗原分布調查가 거의 없음으로 著者들은 HL-A 抗原分布가 正常人에 比해 特異하여 그 個體의 免疫監視機能(immune surveillance mechanism)이 破壞 또는 障礙가 와서 癌細胞로 變化 또는 突然變異된다고 假想하고, 韓國 및 日本人들에 특히 많고 A 血液型 患者에 많으며 遺傳的素因이 多少라도 있으리라고 의심되는 胃癌患者들의 HL-A 抗原分布頻度

를 調査하였다.

本教室에서 施行하고 있는 腎臟移植患者에서 組織適合性檢査를 할 目的으로 美國國立保健院 血清銀行으로부터 HL-A抗原檢査用 標準血清을 多量 供給받게되어 腎臟移植患者는 물론 韓國正常人的 HL-A抗原分布를 이미 研究發表한바 있어 胃癌患者의 HL-A抗原分布를 調査하여 正常人的 HL-A抗原分布와 比較檢討하였다.

## 2. 材料 및 方法

### 1) HL-A 抗原의 分類

HL-A系 抗原의 命名은 各研究室마다 類似的한 抗體血清에 對하여 다른 名稱을 使用하여 원래 混用되었으나, 命名委員會가 世界保健機構(WHO)主體로 1967년에 創立되었다.<sup>4,6,43,44</sup> 이 委員會가 다시 檢出될 수 있다고 認定하는 抗原은 承認되며 이는 "HL-A" 또는 "A"에 番號를 부친것 또는 이番號만으로 命名된다. 아직 承認되지않은 抗原은 워크샷番號 即 "W"에 番號를 부치고 있다.

下記 種類들이 1970년에 열린 組織適合性워크샷과 第五國際組織適合性워크샷의 豫備報告에서 國際의 名稱 또는 臨時名稱으로 採擇되었다.<sup>4,44</sup>

第一隔離系列 (LA系列); HL-A 1, 2, 3, 9, 10, 11, 28, W 19, W 23, W 24, W 25, W 26, W 28, W 30, W 31, W 32.

第二隔離系列(4 또는 7系列); HL-A 5, 7, 8, 12, 13, 14, 27, W 5, W 10, W 15, W 18, W 21, W 22.

### 2) 材料

正常對照群은 155명의 姻戚關係가 없는 健康正常男女人으로서 서울醫大附屬病院에 登錄된 血液供給者, 外來健康診斷者 및 病院職員들로 大部分이 서울市內 居住者들이다.

胃癌調査群은 서울醫大附屬病院, 延世醫大, 高麗醫大, 카톨릭醫大, 梨花醫大 및 漢陽醫大 附屬病院 및 서울赤十字病院에 入院하였던 胃癌患者로서 病理組織學的으로 胃癌으로 確認된 76名을 對象으로 調査하였다.

### 3) 方法

HL-A抗原은 特殊抗體血清과 純粹하게 分離한 淋巴球를 混合하여 Terasaki의 淋巴球細胞毒性檢査로서 檢出하였다. 即 投與된 血清으로 調査하는 사람의 淋巴球가 죽으면 그 사람의 細胞는 그 抗原을 갖고있는것으로 看做하는 細胞毒性으로서 檢出하였다.

## A. 試藥製造

### 1. Ficoll-Isopaque 混合液

Ficoll은 플라스틱瓶에 들어있는 高分子量糖이다 (Mw. ca. 400,000; Pharmacia, Uppsala, Sweden). Isopaque는 有機沃度溶液으로 放射線科用으로 20ml 앰플로 되어있고 보통 濃도가 60 또는 75%이다. 最終混合液은 33.9% Isopaque 10 對 9% Ficoll 24의 比率이다. 實際로 75% Isopaque 20ml에 Ficoll 9.556g과 蒸溜水 130.4ml을 타면 그溶液密度는 1.077g/ml이 된다. 이 密度差溶液을 使用時까지 4°C에 保管하였다.

### 2. 補體(Complement)

10마리 家兔의 心臟을 穿刺하여 全血을 모았다. 全血을 2,000 rpm으로 10分間 遠心沈澱시킨後 上層液을 採取해서 다시 冷藏遠心分離器內에서 0°C 下에 30分間 4,500 rpm으로 遠心沈澱시켜 그 上層液을 使用時까지 -70°C에 保管하였다.

### 3. Trypan blue dye

Trypan blue 標準製品 2% 溶液을 生理食鹽水로써 1% 溶液으로 매일 稀釋하여 使用하였다.

### 4. Formalin

pH 7.2의 buffered 10% formalin을 室溫에서 褐色瓶에 保管하였다.

### 5. 標準抗體血清

本研究에 使用한 標準抗體血清은 美國 Maryland州 Bethesda에 있는 國立保健院 血清銀行(National Institutes of Health Bank)에서 供給받았으며 29種으로 表1과 같다.

大部分의 抗原은 2 또는 그 以上の 血清으로 檢出되었으며 왼편칸에 있는 種類數가 分析되었다. 모든 抗體血清은 60-微細井試驗板(Falcon Microtest Tissue Culture Plate No. 3034, Scientific Product)에 分配하였다. 蒸發을 防止하기 위하여 單針多回分配器(250 lambda, Hamilton syringe)로 各井에 0.004 ml의 liquid petrolatum을 添加하고 血清은 50 lambda Hamilton syringe로 各井에 0.001 ml씩 分配하였다. 이렇게 만든 板들은 使用時까지 -70°C 冷凍器에 保管하였다.

## B. 淋巴球 分離

Table 1. Lists of antisera tested

| Specificity | Serum name                              | Number |
|-------------|---|--------|
| HL-A 1      | 77.17; Caines*; 386*                    | 3      |
| HL-A 2      | 8*; TO-07-02; De La Rie Weer*           | 3      |
| HL-A 3      | Denning C; Caines*                      | 2      |
| HL-A 9      | Geer*; 102*; Voorbij*                   | 3      |
| HL-A 10     | Eva*; Aldridge                          | 2      |
| HL-A 11     | Chappel*                                | 1      |
| HL-A 5      | Byron; Chappell*; Jonkman; Voorbij*;    | 4      |
| HL-A 7      | McCutchen; Hensing Molen; Smits*; Zand* | 4      |
| HL-A 8      | 648598*; Cronin; Willet; Smits*; Zand*  | 5      |
| HL-A 12     | Wallace; HOPM; 102*; Voorbij*           | 4      |
| HL-A 13     | Blackham*; Elam*; 102*; Voorbij*        | 4      |
| HL-A 14     | 648598*                                 | 1      |
| HL-A 27     | Bavel Fasel*;                           | 1      |
| W 5         | Hainault*; 102*; Voorbij*               | 3      |
| W 10        | Vereen*                                 | 1      |
| W 22        | Bavel Fasel*                            | 1      |

\* Duospecific or polyspecific serum

Table 2. Numeric code for cytotoxicity test

- 0: Invalid.
- 1: Negative.....same viability as control.
- 2: Negative.....0—19% dead lymphocytes.
- 4: Weak positive.....20—39% dead lymphocytes.
- 6: Positive .....40—79% dead lymphocytes.
- 8: Strong positive .....80—100% dead lymphocytes.

分離過程은 採血後 可能한 빨리 始作하여 보통 6時間 以內에 마친다. 密度差遠心沈澱方法으로 純粹한 淋巴球 를 Heparin이 섞인 全血에서 分離한다. 終局의 結果는 赤血球, 顆粒球 및 血小板의 混入이 없는 淋巴球浮遊液 을 만드는 것이다. 이 分離法은 Boyum 氏方法을 약간 變化시킨 것으로<sup>16, 86, 87, 89)</sup>

- ① Heparin이 섞인 全血 2ml을 Ficoll-Isopaque 混合液 1ml 위에 살짝 놓는다.
- ② 赤血球, 顆粒球 및 血小板으로부터 淋巴球를 分離하기 위하여 混合液을 室溫에서 10分間 3,000 rpm 으로 遠心沈澱시킨다.
- ③ 上層液과 密度差分離液사이에 있는 淋巴球白層을 Pasteur pipette 로 빨아 올린다.
- ④ 淋巴球 덩어리를 生理的 Hank 氏液을 써서 2分間

800~900 rpm으로 遠心沈澱하여 두번 씻는다.

- ⑤ 上層液은 버리고 덩어리를 生理的 Hank 氏溶液과 섞어서 細胞數를 計算한다.
- ⑥ 마지막 細胞浮遊液은  $2\sim 4 \times 10^6$  cells/ml 되게 稀釋하여 檢査에 使用한다.

C. 抗原檢査方法

淋巴球毒性檢査는 NIH(國立保健院)가 勸하는데로 Terasaki 와 McClelland 의 變形된 方法에 따라 二段階로 하였다.

- 1. 標準血清을 녹인후, 細胞浮遊液을 0.001ml씩 各井에 넣고 Yankee Rotator로 잘 저어서 30分間 室溫에 둔다.
- 2. 家兔補體 5 microliter를 細胞—血清 混合液에 加하고 室溫에 60分間 두었다가 trypan blue 0.005ml을 살짝 떨어뜨린다.
- 3. 다시 30分間 室溫에 두었다가 formalin 0.005ml을 加한다.
- 4. 細胞위의 남은 上層液은 가볍게 떨어버리거나 濾過紙로 吸收하여 除去한다.
- 5. 井中の 染料의 濃度는 各井에 生理食鹽水를 加하여 稀釋한다.
- 6. 덮개유리 (50×75mm)는 液體방울꼭대기가 평평하게 하기위하여 判讀直前에 井위에 놓는다.

**Table 3.** Result of lymphocyte isolation

| Subject | Erythrocytes (%) | Granulocytes (%) | Lymphocytes (%) |
|---------|------------------|------------------|-----------------|
| 1       | 1.0              | 7.7              | 91.3            |
| 2       | 0.3              | 6.5              | 93.2            |
| 3       | 1.5              | 4.8              | 93.7            |
| 4       | 3.2              | 5.0              | 91.8            |
| 5       | 0.5              | 3.0              | 96.5            |
| 6       | 5.3              | 6.5              | 88.2            |
| 7       | 4.5              | 6.6              | 88.9            |
| 8       | 2.3              | 5.0              | 92.7            |
| 9       | 1.3              | 2.9              | 95.8            |
| 10      | 0                | 2.8              | 97.2            |
| 11      | 2.7              | 6.7              | 90.6            |
| 12      | 5.5              | 8.0              | 86.5            |
| 13      | 1.2              | 6.9              | 91.9            |
| 14      | 0.5              | 5.0              | 94.5            |
| 15      | 0.4              | 2.9              | 96.5            |
| Mean    | 2.0              | 5.3              | 92.7            |

**Table 4.** Degree of cytotoxic reactions

| Code | per cent of dead lymphocytes | No. of wells | % (600) | % (106) |
|------|------------------------------|--------------|---------|---------|
| 1    | same viability as control.   | 494          | 82.4    | —       |
| 2    | 0—19%                        | 26           | 4.3     | 25.5    |
| 4    | 20—39%                       | 29           | 4.8     | 27.3    |
| 6    | 40—79%                       | 36           | 6.0     | 33.0    |
| 8    | 80—100%                      | 15           | 2.5     | 14.1    |

를 觀察하였다. 30個 反應中 하나는 對照用이다. 작고 반짝이는 細胞는 生存하고 있는 淋巴球로 看做하고, 크고 trypan blue로 染色되는 細胞는 죽은(死) 淋巴球로 計算하였다. 下記 數字 記號를 써서 細胞毒性反應結果를 記錄하였다. (表 2)

**E. 計算方法**

다른 研究에서처럼 Hardy-Weinberg 法에 따라 아래 公式를 써서 遺傳子頻度(GF, Gene frequencies)는 姻戚關係가 없는 個體群에서 Phenotype 分布 (PF)로부터 計算하였다.

$$GF = 1 - (1 - PF)^{\frac{1}{2}} \dots \dots \dots \text{方程式 1}$$

Haplotype 頻度は Mattiuz 等<sup>88</sup>이 한대로 遺傳子頻度와 Phenotype 值에서 算出하였다.

$$X_{ij} = D_{ij} + p_i p_j \dots \dots \dots \text{方程式 2}$$

$X_{ij}$ 는 第一系列에서는  $i$  因子에 第二系列에서는  $j$  因子에 該當하는 haplotype 頻度이고,  $p_i$ 와  $p_j$ 는 各各  $i$ 와  $j$ 에 該當하는 allele 頻度이며,  $D_{ij}$ 는 該當  $2 \times 2$ 表에서 부터 算出된  $i$ 와  $j$ 사이의 gametic association 이다. 即  $a b c d$ 가 各各  $++ + - - +$  및  $--$  Phenotype 의 頻度라면 該當  $D$ 는 아래와 같이 算出된다.

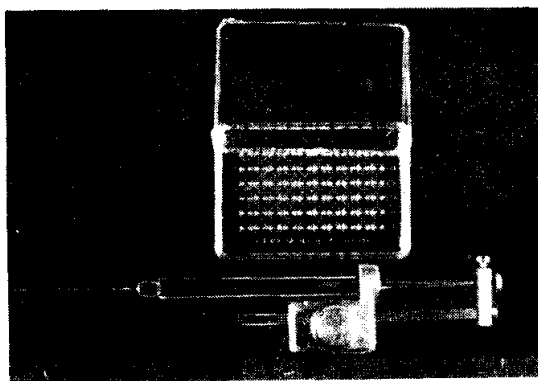
$$D = \left( \frac{d}{n} \right)^{\frac{1}{2}} - \left( \frac{b+d}{n} \times \frac{c+d}{n} \right)^{\frac{1}{2}} \dots \dots \dots \text{方程式 3}$$

이때  $n = a + b + c + d$ .

**3. 成 績**

**1) 淋巴球分離成績과 淋巴球毒性成績**

HL-A 抗原의 血清學的 檢査에는 무엇보다도 赤血球나 顆粒多核球의 混入이 되도록 적고 純粹하며 生存力 (viability)이 좋아야하므로 淋巴球를 分離한 浮遊液은 반드시 塗沫標本을 만들어 Wright氏 染色을 하여 檢査 하였으며 155名의 正常對照群中에서 無作爲하게 擇한 15名의 淋巴球 純粹度檢査 結果는 表 3과 같다.



**Fig. 1.** 60-well micro-droplet testing trays and Hamilton syringe.

**D. 顯微鏡 檢査**

一般顯微鏡 對物렌스 10X로 一人當 30個의 反應結果

**Table 5.** Detection rate of antigens

| No. of antigens detected from one person | Normal control |              | Gastric cancer |              | p value                            |
|--|----------------|--------------|----------------|--------------|------------------------------------|
|  | No. of cases   | % (of 155)   | No. of cases   | % (of 76)    |                                    |
| 4  | 60             | 38.7         | 29             | 38.2         | p > 0.5<br>x <sup>2</sup> = 0.1254 |
| 3  | 54             | 34.9         | 27             | 35.5         |                                    |
| 2  | 27             | 17.4         | 13             | 17.1         |                                    |
| 1  | 7              | 4.5          | 4              | 5.3          |                                    |
| 0  | 7              | 4.5          | 3              | 3.9          |                                    |
| <b>Total</b>                             | <b>155</b>     | <b>100.0</b> | <b>76</b>      | <b>100.0</b> |                                    |

**Table 6.** Incidence of first sublocus HL-A antigens in normal Koreans and gastric cancer patients

| Segregant series | Antigens | Normal control  |            | Gastric cancer  |           | p value        |
|------------------|----------|-----------------|------------|-----------------|-----------|----------------|
|                  |          | No. of positive | % (of 155) | No. of positive | % (of 76) |                |
| First            | HL-A 1   | 27              | 17.4       | 12              | 15.7      | 0.3 < p < 0.4  |
|                  | HL-A 2   | 64              | 41.3       | 23              | 30.2      | 0.05 < p < 0.1 |
|                  | HL-A 3   | 38              | 24.5       | 12              | 15.7      | 0.05 < p < 0.1 |
|                  | HL-A 9   | 29              | 18.7       | 19              | 25.0      | 0.1 < p < 0.2  |
|                  | HL-A 10  | 42              | 27.1       | 38              | 50.0      | p < 0.001      |
|                  | HL-A 11  | 16              | 10.3       | 4               | 5.0       | p < 0.001      |

**Table 7.** Incidence of second sublocus HL-A antigens in normal Koreans and gastric cancer patients]

| Segregant series | Antigens | Normal control  |            | Gastric cancer  |           | p value        |
|------------------|----------|-----------------|------------|-----------------|-----------|----------------|
|                  |          | No. of positive | % (of 155) | No. of positive | % (of 76) |                |
| Second           | HL-A 5   | 28              | 18.0       | 27              | 35.5      | p < 0.005      |
|                  | HL-A 7   | 36              | 23.2       | 12              | 15.7      | 0.1 < p < 0.2  |
|                  | HL-A 8   | 18              | 11.6       | 16              | 21.0      | 0.05 < p < 0.1 |
|                  | HL-A 12  | 46              | 29.7       | 8               | 10.5      | p < 0.001      |
|                  | HL-A 13  | 64              | 41.3       | 23              | 30.2      | 0.1 < p < 0.2  |
|                  | HL-A 14  | 2               | 1.3        | 1               | 1.3       | 0.3 < p < 0.4  |
|                  | HL-A 27  | 1               | 0.6        | 1               | 1.3       | 0.1 < p < 0.2  |
|                  | W 5      | 25              | 16.1       | 12              | 15.7      | 0.3 < p < 0.4  |
|                  | W 10     | 20              | 12.9       | 10              | 13.1      | 0.3 < p < 0.4  |
|                  | W 22     | 4               | 2.6        | 3               | 3.9       | 0.1 < p < 0.2  |

赤血球混入도는 0~5.5% (平均 2.0%)이었고, 顆粒球混入도는 2.8%~8.0% (平均 5.3%)이었고, 血小板混入도는 거의 無視할 程度이어서 本 淋巴球分離方法으로 높은 純粹度를 가진 淋巴球를 分離하였고, 生存力(viability)은 平均 98%以上이었다.

淋巴球毒性反應도를 檢査하기 爲하여 對照群中 20名의 淋巴球를 圖 1과 같은 60個의 微細井에 各種 抗

HL-A抗體를 가지고 있는 Terasaki氏 檢査用板 10個의 600井에다 넣어서 그 細胞毒性檢査를 한 結果 表 4와 같으며, 600井中 82.4%가 抗體反應後도 淋巴球浮遊液의 生存力과 같았고 17.6%가 細胞毒性反應을 일으켰으며, 表 2의 細胞毒性度分類基準에 適用하여보면 細胞毒性을 일으킨 106井中 15井 即 14.1%에서 強陽性이었고, 陽性 33.0%, 弱陽性 27.3% 및 陰性反應이 25.5%

**Table 8.** Gene frequencies of HL-A antigens in normal Koreans and gastric cancer patients

| Segregant      | Gene            | Frequency      |                |
|----------------|-----------------|----------------|----------------|
|                |                 | Normal control | Gastric cancer |
| First sublocus | HL-A 1          | 0.091          | 0.081          |
|                | HL-A 2          | 0.234          | 0.164          |
|                | HL-A 3          | 0.131          | 0.081          |
|                | HL-A 9          | 0.098          | 0.134          |
|                | HL-A 10         | 0.146          | 0.292          |
|                | HL-A 11         | 0.059          | 0.025          |
|                | Total           | 0.759          | 0.777          |
|                | Second sublocus | HL-A 5         | 0.095          |
| HL-A 7         |                 | 0.124          | 0.081          |
| HL-A 8         |                 | 0.060          | 0.111          |
| HL-A 12        |                 | 0.161          | 0.054          |
| HL-A 13        |                 | 0.234          | 0.164          |
| HL-A 14        |                 | 0.006          | 0.025          |
| HL-A 27        |                 | 0.003          | 0.025          |
| W 5            |                 | 0.084          | 0.081          |
| W 10           |                 | 0.066          | 0.081          |
| W 22           |                 | 0.013          | 0.032          |
| Total          |                 | 0.849          | 0.850          |

이었다.

**2) 檢査結果計算**

155명의 正常人과 76명의 胃癌患者에서 HL-A抗原座位의 第一隔離系列에 屬하는 6種의 抗原과 第二隔離系列에 屬하는 10種의 抗原, 總合 16種의 抗原을 檢査하기 爲하여 29種의 NIH標準血清을 使用하여 얻은 個體들의 抗原檢査成績은 表 5와 같으며, 全體의 40%以下에서 4種의 다른 抗原을 갖고있는 所謂 "full-house" 또는 飽和性組織適合性抗原을 가지고 있었으며 나머지 60%인 過半數以上에서 3種以下의 抗原을 가지고 있었으니 그 中에는 同種의 抗原을 2個 가지고 있는 사람도 있고 또는 本實驗에서 使用한 標準血清으로 檢出이 안된 例도 있다고 보나 約  $\frac{1}{4}$ 인 正常人의 26.4%와 胃癌患者의 26.3%에서 두個 또는 그 以下의 抗原만을 갖거

**Table 9.** Phenotype distribution in first segregant series in normal Koreans and gastric cancer patients

| Phenotype | No. observed   |                |
|-----------|----------------|----------------|
|           | Normal control | Gastric cancer |
| 1         | 10             | 6              |
| 1, 2      | 1              | 0              |
| 1, 3      | 8              | 4              |
| 1, 9      | 4              | 1              |
| 1, 10     | 4              | 3              |
| 1, 11     | 0              | 0              |
| 2         | 18             | 9              |
| 2, 3      | 9              | 4              |
| 2, 9      | 8              | 3              |
| 2, 10     | 25             | 14             |
| 2, 11     | 3              | 1              |
| 3         | 5              | 2              |
| 3, 9      | 5              | 3              |
| 3, 10     | 3              | 1              |
| 3, 11     | 5              | 2              |
| 9         | 5              | 2              |
| 9, 10     | 0              | 1              |
| 9, 11     | 3              | 2              |
| 10        | 15             | 8              |
| 10, 11    | 5              | 2              |
| 11        | 0              | 0              |
| Blank     | 19             | 8              |

나 全혀 檢出되지않은 例들이 있었다.

對照群과 胃癌群과의 사이에 個體의 HL-A抗原數에 是 統計學的으로 有意義한 差는 없었다 ( $p > 0.5$ ,  $\chi^2 = 0.1254$ ).

HL-A抗原種類에 따른 對照群과 胃癌群의 頻度를 計算한 結果 表 6 및 表 7과 같으며, 一般的으로 第一 및 第二隔離系列을 通하여 골고루 分布되어있음을 볼수 있으나 그中에서 正常人對照群에서는 第一隔離系列에 屬하는 HL-A 2 (41.3%)와 HL-A 10 (27.1%)이, 第二隔離系列에서는 HL-A 13 (41.3%)과 HL-A 12(29.7%)

**Table 10.** Phenotype distribution in second segregant series in normal Koreans and gastric cancer patients

| Phenotype | No. observed   |                |
|-----------|----------------|----------------|
|           | Normal control | Gastric cancer |
| 5. 7      | 5              | 2              |
| 5. 12     | 11             | 5              |
| 5. 13     | 0              | 9              |
| 5. W 5    | 4              | 2              |
| 5. W 10   | 4              | 2              |
| 5. W 22   | 0              | 2              |
| 7         | 5              | 3              |
| 7. 12     | 1              | 0              |
| 7. 13     | 16             | 6              |
| 7. W 5    | 4              | 2              |
| 8. 12     | 3              | 1              |
| 8. 13     | 5              | 3              |
| 8. 14     | 1              | 0              |
| 8. 27     | 1              | 0              |
| 8. W 10   | 4              | 2              |
| 12        | 4              | 1              |
| 12. 13    | 19             | 6              |
| 12. W 5   | 5              | 2              |
| 13        | 12             | 4              |
| 13. W 5   | 8              | 4              |
| 13. W 10  | 3              | 2              |
| 14        | 1              | 0              |
| W 5, W 22 | 4              | 2              |
| W 10      | 5              | 2              |
| Blank     | 30             | 14             |

가 第一 頻도가 높은 普遍的인 HL-A 抗原인 것으로 이미 本教室의 Kim<sup>45)</sup> 등이 發表하였고, 胃癌患者群에서는 第一 隔離系列에 屬하는 HL-A 10 (50.0%)과 HL-A 2 (30.2%)가, 第二 隔離系列의 HL-A 5 (35.5%)와 HL-A 13 (30.2%)이 第一 頻도가 높은 普遍的인 HL-A 抗原임이 밝혀졌으며, 正常인과 比較해보면 第一 隔離系列에서는 正常人에서 HL-A 2, 10의 順序로 많은데 比하여 胃癌群

**Table 11.** Lymphocyte isolation techniques

1. Method employing a plasmagel-nylon fiber column technique, modified from Walford et al.<sup>38, 102)</sup>
2. Albumin-flotation method of Kissmeyer-Nielsen and Kjerbye.<sup>29, 80)</sup>
3. Hypotonic lysis technique of Terasaki.<sup>48, 86)</sup>
4. Dausset's technique, using high molecular weight Dextran.<sup>26, 48)</sup>
5. Patel's technique using Thrombin.<sup>73)</sup>
6. Boyum's method using a mixture of Ficoll-Isopaque as a density gradient solution.<sup>16)</sup>

**Table 12.** Current methods for histocompatibility testing

1. Cytotoxicity
  - Microdroplet lymphocytotoxicity
  - Fluorochromasia
  - <sup>51</sup>Cr release
2. One-way mixed lymphocyte culture
3. Complement fixation
4. Agglutination
  - EDTA
  - Mixed agglutination
  - Defibrinated blood
5. Immune adherence

에서는 HL-A 10, 2의 順序로 많았으며 이는 HL-A 10 이 正常對照群에 比하여 胃癌群에서 統計學的으로 意味 있는 增加 ( $p < 0.001$ )를 보였고, 第二 隔離系列에서는 HL-A 13은 더 같아 많으나 HL-A 5가 胃癌群에서 顯著 히 增加하였고 ( $p < 0.005$ ) 그 反面에 正常對照群에 많 았던 HL-A 12는 顯著히 減少하였다 ( $p < 0.001$ ).

HL-A 抗原의 遺傳子 頻度 (Gene frequencies)를 公式 1 에 依하여 phenotype 値를 利用하여 計算하면 表 8과 같 으며, 正常對照群과 胃癌患者群에서 다같이 第一 隔離系 列 遺傳子의 22~24%와 第二 隔離系列 遺傳子의 15%에서 本實驗에서 使用한 NIH 標準血清으로는 證明되지 못했 다.

HL-A 抗原의 phenotype 分布는 表 9 및 表 10과 같으 며, 第一 隔離系列의 phenotype는 正常對照群에서 HL-A 2/10이 25名, HL-A 2/blank가 18名 및 HL-A 10/blank 가 15名이어서 HL-A 2/10이 第一 많은 phenotype인데 胃癌群에서도 HL-A 2/10이 14名, HL-A 2/blank가

9名 및 HL-A 10/blank가 8명이어서 HL-A 2/10이 第一 많은 phenotype이었으며, 第二隔離系列의 phenotype는 正常對照群에서 HL-A 12/13이 19名이고 HL-A 7/13이 16名이고 HL-A 13/blank가 12名으로 HL-A 12/13이 第一 많은 phenotype인데 胃癌群에서는 HL-A 5/13이 9名, HL-A 7/13 및 HL-A 12/13이 各各 6名으로 第一 많은 phenotype는 HL-A 5/13이었다.

#### 4. 考 按

淋巴球가 細菌感染時 生體防禦機構中의 免疫反應에 대단히 重要한 役割을 하고있음은 오래전부터 알려진 事實이지만, 最近에 와서 淋巴球 特히 小淋巴球가 腫瘍 및 臟器移植免疫學에서 第一 重要한 主役割을 하고 있음이 알려져서, 淋巴球를 利用한 臟器移植組織適合性抗原의 研究 및 이組織適合性抗原分布와 或種의 癌腫 또는 特殊疾患等 遺傳子素因이 있다고 믿어지는 腫瘍 및 疾病研究와 遺傳學的인 研究에 많이 利用되고 있다.

이들 研究를 爲하여는 무엇보다도 人體로부터 採血한 血液中에서 淋巴球를 얼마나 純粹하게 赤血球나 顆粒球의 混入없이 分離할 수 있는가가 重要하다. 그래서 여러 學者들에 의하여 表 11에 列擧한대로 여러가지 方法이 있으며, (16, 27, 48, 69, 85, 89, 92) 各各 長短點이 있지만 淋巴球 分離의 速度, 單純性, 純粹度, 高度의 生存力(viability), 方法의 利用性 및 價格等이 合理的인 方法이 第一 좋다. 그래서 本研究에서는 이런 要件들을 比較的 다 갖춘 Boyum氏<sup>16)</sup>의 Ficoll-Isopaque 混合液을 利用하는 密度 差遠心沈澱方法을 使用하여서 平均 92.7%의 淋巴球 純粹度를 얻을 수 있었고, 赤血球와 顆粒球의 混入度는 各各 平均 2.0% 및 5.3%의 낮은 比率로 나타내어 Terasaki 等의<sup>48, 69, 86, 87)</sup> 報告例와 비슷한 純粹度와 生存力을 가진 淋巴球를 分離할 수 있었다.

淋巴球를 利用한 組織適合性檢査는 表 12에서 보는바와 같이 여러가지 方法<sup>13, 18, 27, 38, 48, 64, 76, 86, 94, 102)</sup>이 있으며, 그중에서 現在 가장 많이 使用되고있는 淋巴球細胞毒性方法은 抗原에 對抗하는 抗體의 存在下에서 補體의 細胞破壞力을 利用한 方法으로서 Gorer와 Gorman<sup>39)</sup>에 의하여 始作되었고 Terasaki 및 McClland<sup>85)</sup>, Walford等<sup>104)</sup>과 Engelfreit 等<sup>33)</sup>에 의하여 人體檢査에 使用하게 되었으며, 現在에는 使用方法이 簡便하고 빠르며 正確한 Terasaki氏 淋巴球細胞毒性檢査法을 第一 많이 應用하고 있다. 本研究에서도 Terasaki氏 淋巴球細胞毒性檢査法을 使用하여 表 4에서 보는바와 같은 좋은 成績을 얻을 수 있었고, 따라서 腎臟移植患者들에서 必須的인 組織適合性檢査를 할 수 있게 되었으며, 各種 特

殊疾患 및 癌患者들의 그 病에 對한 感受性增加與否 및 遺傳性與否의 研究에 利用할 수 있게 되었다.

1944年 英國의 Medawar<sup>61)</sup>가 家兔皮膚移植實驗에서 皮膚移植前에 皮膚供給者와 同一한 同種白血球로 미리 感作시킨後에 皮膚移植을 施行한 결과 더 促進된 심한 拒否反應으로 빨리 移植皮膚片이 脫落됨을 觀察하고, 主된 組織適合性抗原이 皮膚細胞에만 있는 것이 아니라 白血球에도 存在함을 알게 되었다.

人間白血球에 對한 抗體에 關해서는 일찍이 1928年 Doan<sup>31)</sup>이 記述한바 있으나, 本格的인 研究는 1954年 Dausset<sup>25)</sup>가 大量의 輸血을 받은 患者의 90%에서 白血球凝集抗體가 있음을 報告한뒤부터였으며, 1958年 Dausset<sup>24)</sup>, Payne<sup>74)</sup> 그리고 van Rood等<sup>86)</sup>이 多妊娠婦에서 妊娠途中에 胎兒中에 있는 父系組織適合性抗原에 對한 抗體가 생긴다고 證明하였다. 따라서 이런 抗體들을 利用하여 組織適合性抗原을 檢査할 수 있다고 믿고 多妊娠婦, 大量受血者, 腎臟이나 皮膚移植 拒否反應이 일어났던 患者, 또는 人體實驗으로 志願者를 他人의 白血球로 感作시켜서 抗原檢査用 標準抗體血清을 製作하게 되었다.

1958年 Dausset가 처음 白血球抗原을 發見하여 Hu-1<sup>8, 29)</sup>이라고 하였으며, 그뒤에 HL-A 抗原으로 부르기로 하였고, 現在까지 第一隔離系列과 第二隔離系列을 합쳐서 總 30餘 種類의 HL-A 抗原이 證明되고 있다.<sup>43, 44, 98)</sup>

HL-A 抗原은 細胞膜表面에 位置하고 있고, 量의 差는 있지만 모든 有核細胞에는 다 存在하며, 實質적으로는 쉽게 採取할 수 있고 抗原의 量과 質이 第一 많고 좋은 末梢血液을 使用한다.<sup>6, 18, 53, 100)</sup>

HL-A 抗原은 대단히 多形的(polymorphism)인 것이 特徵이어서 現在까지 알려진바로는 最少限度 10,000個以上の phenotype와 20,000個以上の genotype가 있다고 생각하며,<sup>25)</sup> 第四國際組織適合性檢査워크샵<sup>4)</sup>에서 HL-A 抗原은 染色體上에서 二個所에서 支配하는 두가지 隔離系列 即 第一隔離系列(LA)과 第二隔離系列(7 또는 4)이 있다고 決定하였었다.

사람은 雙으로 된 體染色體上 二個所의 遺傳子位置에 2種乃至 4種의 抗原을 가질 수 있는데, 4種을 다 가지고 있을 때 所謂 "full-house" 또는 飽和性 phenotype라고 하며 4種의 抗原中 2種은 반드시 第一隔離系列에, 나머지 2種은 第二隔離系列에 屬한다. 그리고 4種中 2個는 아버지, 나머지 2個는 어머니로부터 影響받게 된다.<sup>2, 8, 18, 35)</sup> 本研究에서는 表 5에서 보는바와 같이 正常對照群과 胃癌群을 莫論하고 "full-house" 抗原은 40% 未滿에서 檢出되었고 約 1/4例에서 2種 또는 그 以下の HL-A 抗原이 證明된 것은 다른 報告例<sup>2, 32)</sup> 보다는 若干



적게 檢出된것 같으며, 이는 우리나라에서 만든 標準抗體血清을 使用하지 못했기 때문이고 또 더 많은 例數를 調査하지 못하였기 때문이라고 보며, 앞으로 韓國人中 多妊娠婦와 大量受血者들의 血清을 利用하여 우리 民族 固有의 抗體가 있을지도 모를 標準抗體血清을 製造하여야 된다고 본다. 本研究의 正常對照群의 HL-A 抗原分布는 比較的 罕고루 分布되어 있는 點이 日本人<sup>47)</sup> 스칸디나비아人<sup>52)</sup>과 黑人<sup>2)</sup>들의 HL-A 分布樣相과 비슷하다. 本研究에서 韓國人 正常人에게 第一 頻도가 높은 抗原은 表 6과 7에서 보는바와 같이 HL-A 2, 13, 12 및 10의 順序이고 HL-A 1, 3 및 8도 比較的 많은 抗原이어서, Yokoyama<sup>107)</sup>의 日本人 HL-A 分布 調査와 Ting等<sup>92)</sup>의 中國人, 馬來人 및 印度人 HL-A 分布 調査에서 낮은 頻度를 보인데 비하면 相異한 結果라고 볼수있고, Ting<sup>92)</sup>이나 Bodmer等<sup>14)</sup>이 HL-A 1은 “白色人의 抗原”이라고 부를 만큼 白人에만 나타나고 東洋人에는 거의 없다고 믿었던 HL-A 1이 本研究에서 正常對照群에서 17.4%, 胃癌群에서 15.7%에서 檢出된것과 白人들에서 檢出되지 않는<sup>1, 2, 32, 53, 107)</sup> HL-A 13이 높은 頻도로 檢出된點, 그리고 HL-A 9는 東洋人에서 60% 이상의 頻도로 나타난다는 報告들과는<sup>1, 32)</sup> 달리 本研究에서는 中等度の 頻度인 18.7%에서만 檢出된다는 點 등이 特徵的이라고 하겠다.

韓國人 胃癌患者 76例의 HL-A 抗原分布 頻度는 HL-A 10, 5, 2 및 13의 順序로 表 6, 7, 8 및 9에서 보는바와 같으며, 正常對照群과 비교하면 HL-A 2, 10 및 13은 兩群에서 다같이 높은 頻도를 나타내고 있으나, HL-A 12는 正常對照群은 29.7%이던것이 胃癌群에서는 10.5%로 減少 ( $p < 0.001$ )하고 그 대신에 HL-A 5가 正常對照群에서는 18.0%인데 胃癌群에서는 35.5%로 頻도가 增加하였다. 卽 胃癌患者에서 HL-A 5가 統計的으로 有意義하게 ( $p < 0.005$ ) 顯著한 頻度增加를 가져온 것이 特徵的이다.

胃癌은 特別히 韓國, 日本 및 智利人들에게 他民族보다 越等히 많고 血液型으로 보아도 A型에 많음을 감안할 때 遺傳的 素因이 多少라도 있지않을가 하는것이 學界의 疑問點이었는데, 動物實驗에서 動物의 免疫反應과 宿主의 發癌性 바이러스에 對한 感受性 與否가 組織適合性 抗原과 緊密한 關係가 있음이 McDevitt,<sup>58, 60)</sup> Jeannet<sup>49)</sup> 및 Mühlbock<sup>67)</sup> 등에 依하여 밝혀졌고, 人間에서도 HL-A 抗原分布가 正常人보다 特異하게 或種의 HL-A 抗原이 過多 또는 寡少하여 그 個體의 免疫監視防禦機轉이 破壞 또는 突然變異를 일으켜서 癌이 發生하게 된다는 假說下에, Patel<sup>70)</sup>과 Takasugi<sup>64)</sup> 등에 依한 乳癌 및 其他固形癌 患者에 있어서 HL-A 抗原分布 研究에서

도 Patel等은 乳癌에서 特別히 HL-A 3이 正常人群에서는 17.9%인데 乳癌群에서는 30.8%로 增加되어있고, HL-A 7은 正常人群은 19.5%인데 乳癌群은 38.5%로 增加되어 있고, haplotype 頻度も 正常人群에서 0.009인데 乳癌群은 0.037로 增加되었다고 報告했다.

惡性腫瘍과 HL-A 抗原과의 關係가 있다는 報告는 1967年 Amiel<sup>5)</sup>이 白血球 抗原이 호지킨스病과 關係가 있다고 처음 報告한 以來 호지킨스病,<sup>4, 12, 23, 49, 51, 63, 64, 81, 108)</sup> 淋巴肉腫,<sup>65, 84)</sup> 白血病,<sup>30, 49, 55, 75, 103, 105)</sup> 絨毛上皮癌,<sup>56, 57, 62, 78)</sup> 惡性黑色腫,<sup>22)</sup> 乳癌,<sup>69, 70, 84)</sup> 및 其他固形癌<sup>80)</sup> 患者들의 HL-A 抗原分布가 報告되었으나, 胃癌患者에 關한 HL-A 抗原分布는 아직 그 報告가 없었던번에 本教室에서 研究發表하게 된 것이다.

호지킨스病患者에서는 Amiel<sup>5)</sup>, Thorsby,<sup>90)</sup> Zervas<sup>100)</sup> 및 Kissmeyer-Nielsen<sup>51)</sup> 등에 依하면 HL-A 5가 增加되어있고, Morris<sup>64)</sup>와 van Rood<sup>97)</sup>에 依하면 W5와 HL-A 11 및 7이 增加되었다고 報告하였으나, Coukell<sup>82)</sup> 등은 이들과는 反對로 HL-A 5나 W5 등이 增加되어있지 않고 단지 HL-A 3이 正常人에 比하여 3倍以上 增加되어 있다고 報告하였다. 如何든 HL-A 5가 호지킨스病과 關聯이 있음은 確實하고, 本研究에서 胃癌에서도 HL-A 5가 增加되어있음은 興味있는 일로서, HL-A 抗原이 特別히 癌에 대한 感受性과 有關한가를 밝히기 爲하여는 各種 癌患者에서 充分한 例數에서 調査할 必要가 있다고 본다.

淋巴肉腫과 HL-A 抗原分布에 關한 研究는 Morris<sup>65)</sup>에 依하면 濾胞性淋巴肉腫과 網狀細胞肉腫患者에서는 HL-A 12가 그리고 淋巴肉腫에서는 HL-A 7이 顯著히 增加하였다고 報告하였다. 白血病과 HL-A 抗原과의 關係는 Walfar<sup>105)</sup>는 急性淋巴球性白血病에서 HL-A 2와 10이 增加하고 HL-A 1이 減少한다고 하였고, Jeannet<sup>49)</sup>는 急性骨髓性白血病에서 HL-A 2가 顯著히 增加하였고 慢性淋巴球性白血病에서는 HL-A 9이 增加한 反面에 兩쪽에서 다같이 HL-A 11이 全히 證明되지 않거나 顯著히 減少되었다고 興味있는 報告를 하였는데, 本研究에서도 胃癌群에서 HL-A 11의 頻도가 5.0%로 正常對照群 (10.3%)에 比하여 顯著히 ( $p < 0.001$ ) 減少된것은 興味있는 所見이다. Thorsby<sup>91)</sup>도 急性淋巴球性白血病때 HL-A 2, 12가 增加하였다고 報告하였으나, Degos<sup>30)</sup>는 慢性淋巴球性 및 骨髓性白血病에서 HL-A 3이 오히려 增加되어있고 HL-A 12는 오히려 減少되었다고 報告하였다.

絨毛上皮癌과 HL-A 抗原과의 關係는 Lawler<sup>56)</sup>와 Mogensen<sup>62)</sup>에 依하면 HL-A 抗原과는 特別한 關係가 없고 오히려 ABO 血液型과 有關하여 A型女子가 O型男子에게 結婚하였을때 絨毛上皮癌이 많이 發生한다고

하였고, Kissmeyer-Nielsen은 그린랜드섬에 사는 에스키모에게 絨毛上皮癌이 白人에 비해 10倍以上 發生되는데 이것은 아마도 여기 에스키모들에게서 80% 이상의 頻度로 나오는 HL-A 10과 有關할수 있다고 報告하였으나, 1973년에 Takasugi와 Terasaki<sup>24)</sup>는 보통 癌患者들과 HL-A抗原間에 特別한 關係가 없다고 報告하여 注目を 끌었다.

## 5. 結 論

韓國人正常人 155名과 胃癌患者 76名의 HL-A抗原系의 淋巴球抗原의 分布를 調査研究하였다.

Ficoll-Isopaque 混合液을 使用하는 密度差分離方法으로 末梢血液에서 淋巴球를 分離하여 Terasaki氏의 微細淋巴球細胞毒性檢査法을 利用하여 다음과 같은 結論을 얻었다. 本研究에 使用한 標準抗體血清은 美國國立保健院에서 供給받은 血清으로 16種의 抗原을 檢出할 수 있는 29種의 血清을 使用하였다.

HL-A抗原은 正常人對照群이나 胃癌群에서나 다같이 골고루 分布되어있었으며 이것은 다른民族과는 다른 樣相으로 韓國人の HL-A抗原系로 表現되는 主組織適合性抗原이 極히 多形的임을 말해준다.

1. 正常人對照群에서 가장 頻도가 높은 HL-A抗原은 HL-A 2, 13, 12 및 10의 順序이고, 다른東洋人에 比較하여 HL-A 9는 比較的 적은편이고 代身東洋人에게는 거의 없다고 믿었던 HL-A 1이 17.4%나 檢出되었다.

2. 胃癌群에서의 HL-A抗原의 分布頻도는 HL-A 10, 5, 2 및 13의 順序로 높고, 第一隔離系列에서 HL-A 10이 增加한 代身 HL-A 11이 顯著히 減少되었고, 第二隔離系列에서 HL-A 5가 顯著히 增加하였고 HL-A 12가 減少된 點이 特徵적이다.

3. 正常人對照群과 胃癌群의 HL-A抗原의 遺傳子頻도는 第一隔離系列에서는 各各 22% 및 24%, 第二隔離系列에서는 兩群이 共히 15%에서 HL-A抗原이 檢出되지 않았었는데, 이는 本研究에서 使用한 標準抗體血清의 種類와 各種類의 試藥數가 制限된 點도 있겠지만, 이 檢出되지않은 部分에 우리民族 固有의 抗原이 있을지도 모르며 이를 檢出할수 있는 標準抗體血清을 使用하지 못하였던 까닭이라고 본다.

以上的 結果로 보아서 Boyum의 Ficoll-Isopaque 利用淋巴球分離法과 Terasaki의 微細淋巴球細胞毒性檢査法을 利用한 HL-A抗原檢査法이 完全히 定立되었고, 胃癌患者에서 正常人에 比較하여 HL-A 11과 12가 줄고 代身 HL-A 5와 10이 顯著히 增加된 點은 앞으로 더 많은

例數를 追加하므로서 HL-A抗原과 胃癌患者의 胃癌의 感受性이나 遺傳性과의 關係與否를 알수 있다고 본다.

## 附 言

本研究을 하는데 手苦한 최성하씨와 胃癌患者 採血에 協助해주신 延世醫大 黃圭哲 教授, 카톨릭醫大 金禮會 教授, 漢陽醫大 李用雨 教授, 梨花醫大 崔龍萬 教授 및 서울赤十字病院 裴振善 博士께 感謝를 드립니다.

## ABSTRACT

### Studies on the HL-A antigens Distributions among Normal Korean Population and Gastric Cancer Patients

Woo-Taik Park, M. D. and  
Jin-Pok Kim, M. D., Ph. D.

Department of Surgery, College of Medicine,  
Seoul National University

Even though the HL-A antigens as the major histocompatibility antigens have been contributing an important role in the immunological aspect of the clinical transplantation, and recently considerable attentions are focusing on the possible association of various disease or malignant disease with the certain HL-A specificities, any datas for the distribution of the HL-A antigens in Korean population and the HL-A serotyping for the kidney transplant is not available at present time.

This present report is a studies on the HL-A antigens distribution among 155 normal Korean population and 76 gastric cancer patients with the method of Boyum's lymphocyte isolation technic with Ficoll and Isopaque mixture and the method of Terasaki's microlymphocytotoxicity test with 29 NIH standard antisera for 16 HL-A specificities at Seoul National University Hospital.

The results are as following;

1. The HL-A antigens are rather evenly distributed throughout the first and second series in both normal Koreans and gastric cancer patient which is a good evidence of diversity in the polymorphism of HL-A antigens.

2. The most frequent HL-A antigens are HL-A

2, 13, 12 and 10 in normal control group, and HL-A 10, 5, 2 and 13 in gastric cancer patient. HL-A 9 is rather infrequent compared to other Oriental populations, and HL-A 1 which has been recognized to be absent from Orientals occurs 17.4%.

3. It is interesting findings that in gastric cancer group HL-A 10 from first sublocus and 5 from second sublocus are markedly increased than normal control group and HL-A 11 from first sublocus and 12 from second sublocus are markedly decreased than normal control group. The author strongly feels that additional study to confirm the above findings should be done.

4. There is a relatively large proportion of blank alleles; 24% (first series) and 15% (second series) in normal control group, and 22% (first series) and 15% (second series) in gastric cancer group, which seems to be related to the limited number of antisera and the limited number of serum panels used in this study, and related to the probable existence of unknown specificities in our native Korean population.

## REFERENCES

1. Albert, E. D., Mickey, M. R., McNicholas, A. C. and Terasaki, P. I.: *Seven new HL-A specificities and their distribution in three races. Histocompatibility Testing 1970, Munksgaard, Copenhagen, p. 221, 1970.*
2. Albert, E. D., Mickey, M. R. and Terasaki, P. I.: *Genetics of four new HL-A specificities in the Caucasian and Negro population. Transplantation proceedings, 3:95, 1971.*
3. Albert, E. D., Mickey, M. R., Ting, A. and Terasaki, P. I.: *Deduction of 2140 HL-A haplotypes and segregation analysis in 535 families. Transplantation proceedings, 5:215, 1973.*
4. Allen, F., Amos, D. B., Batchelor, R., Bodmer, W., Ceppellini, R., Dausset, J., Engelfriet, C., Jeannet, M., Kissmeyer-Nielsen, F., Morris, P., Payne, R., Terasaki, P., van Rood, J., Walford, R., Zmijewski, C., Albert, E., Mattiuz, P., Mickey, M. and Pizza, A.: *Joint report of Fourth International Histocompatibility Workshop. Histocompatibility Testing 1970, Munksgaard, Copenhagen, p. 19, 1970.*
5. Amiel, J. L.: *Study of Leucocyte phenotypes in Hodgkin's disease, p. 81. Histocompatibility testing. Copenhagen, 1967.*
6. Amos, D. B.: *Transplantation antigens. In Davis-Christopher's Textbook of Surgery, tenth ed., 1972, WB Saunders Co., p 433, 1972.*
7. Amos D. B., Cabrera, G., Bias, W. B., Mac Queen, J. M., Lancaster, S. L. Southworth, J. G. and Ward, F. E.: *The inheritance of human leukocyte antigens, III. The organization of specificities. Histocompatibility Testing 1970. Munksgaard, Copenhagen, p. 259.*
8. Amos, D. B., Ward, F. E., Zmijewski, C. M., Hattler, B. G. and Seigler, H. F.: *Graft donor selection based on single locus (haplotype) analysis within families. Transplantation, 6:524, 1968.*
9. Bach, F. H. and Amos, D. B.: *Hu-1. The major histocompatibility locus in man. Science, 156:1506, 1967.*
10. Batchelor, J. R. and Joysey, V.: *Influence of HL-A incompatibility on cadaveric renal transplantation. Lancet, 1:790, 1969.*
11. Benacerraf, B. et al.: *Specific immune response genes. Transplantation proceedings, 3:1327, 1971.*
12. Bertrams, J., Kuwert, E., Boehme, U., Reis, H. E., Gallmeier, W. M., Wetter, O. and Schmidt, L. G.: *HL-Aantigens in Hodgkin's disease and multiple myeloma. Increased frequency of W 18 in both diseases. Tissue antigens, 2:41, 1972.*
13. Bodmer, W.: *Cytofluorochromasia. Manual of tissue typing technique, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, p. 24, 1973.*
14. Bodmer, J. G. and Bodmer, W. F.: *Studies on African Pygmies. IV. A comparative study of the HL-A polymorphism in the Babinga pygmies and other African and Caucasian populations. Amer. J. Hum. Genet. 22:396, 1970.*
15. Bodmer, W., and McDevitt, H. O.: *Histocompatibility antigens, immune responsiveness and susceptibility to disease. Am. J. Med., 1:52, 1972.*
16. Boyum, A.: *Separation of leukocytes from blood and bone marrow. Scand. J. Clin. Lab. Invest., 21:suppl. 97, 1, 1968.*
17. Brain, P. and Hammond, M.: *Leukocyte antigens in three race groups. Med. Proc., 14:589, 1968.*
18. Braun, W. Z., Grecek, D. R., and Marphy, J. J.: *Histocompatibility testing. Surg. Clin. N. Amer., 51:1175, 1971.*
19. Brewerton, D. A. et al: *Ankylosing spondylitis*

- and HL-A 27. *Lancet*, 1:904, 1973.
20. Brewerton, D. A. et al.: *Reiter's disease and HL-A 27*, *Lancet* 2:996, 1973.
  21. Ceppellini, R., Curtioni, E. S., Mattiuz, P. L., Miggiano, V., Seudeller, G. and Serra, A.: *Genetics of leukocyte antigens. A family study of segregation and linkage. Histocompatibility Testing 1967*, Munksgaard, Copenhagen, p. 149, 1967.
  22. Clark, D. A., Necheles, T., Nathenson, L. and Silverman, E.: *Apparent HL-A 5 deficiency in malignant melanoma. Transplantation*, 15:326, 1973.
  23. Coukell, A., Bodmer, J.G. and Bodmer, W. F.: *HL-A types of 44 Hodgkin's patients. Transplantation proceedings*, 3:1291, 1971.
  24. Dausset, J.: *Isoleukoantibodies. Acta Haematolog.* 20:156, 1958.
  25. Dausset, J.: *Leukoagglutinins. IV. Leukoagglutinins and blood transfusion. Vox Sang.*, 4:190, 1954.
  26. Dausset, J.: *Microlymphocytotoxicity technique. Manual of tissue typing technique, NIH*, p. 28, 1973.
  27. Dausset, J.: *The polymorphism of the HL-A system. Transplantation proceedings*, 3:1139, 1971.
  28. Dausset, J., Colombani J., Legrand, L. and Fellous, M.: *Genetics of the HL-A system. Deduction of 480 haplotypes. Histocompatibility Testing 1970*, Munksgaard, Copenhagen, p. 53, 1970.
  29. Dausset, J., Ivany, P., Colombani, J., Feingold, N. and Legrand, L.: *The Hu-1 system. Histocompatibility Testing 1967*, Munksgaard, Copenhagen, p. 189, 1967.
  30. Degos, L., Drolet, Y. and Dausset, J.: *HL-A Antigens in chronic myeloid leukemia and chronic lymphoid leukemia. Transplantation proceedings*, 3:1309, 1971.
  31. Doan, C. A.: *The recognition of a biological differentiation in the white blood cells with a special reference to blood transfusion. J.A.M.A.*, 80:1593, 1926.
  32. Dossator, J.B., McConnachie, P.R., Stiller, C.R., Alton, J.D.M., Olson, L. and Howson, W.T.: *The major histocompatibility complex in Eskimos. Transplantation proceedings*, 5:209, 1973.
  33. Engelfriet, C.P. and Britten, A.: *The cytotoxic test for leukocyte antibodies. Vox Sang.*, 10:660, 1965.
  34. Escobar-Gutierrez, A., Gorodezky, C. and Salazar-Mallen, M.: *Distribution of some of the HL-A system lymphocyte antigens in Mexicans. II. Studies in atopics and lepers. Vox Sang.*, 25:151, 1973.
  35. Falk, J. A. and Falk, R.E.: *HL-A antigens in clinical transplantation. Med. Clin. N. Amer.*, 56:403, 1972.
  36. Festenstein, H., Sachs, J. A., Oliver, R. T. D., Burke, J. M., Adams, E., Divver, W., Hyams, A., Pergrum, G. D. Balfour, I. C. and Moorhead, J. F.: *Multicenter collaboration in 162 tissue typed renal transplants. Lancet*, 2:225, 1971.
  37. Fontino, M., Merson, E. J. and Allen, F. E.: *Instant lymphocyte. Vox. Sang.*, 21:468, 1971.
  38. Fontino, P., Merson, E. J., Benoit, P., Rove, A. W. and Allen F. H.: *Lymphocyte typing by simplified micro-cytotoxicity test using frozen and thawed cells. Histocompatibility Testing 1970*, Munksgaard, Copenhagen, p. 429, 1970.
  39. Gorer, P. A. and Gorman, P. O.: *The cytotoxic activity by isoantibodies in mice. Trans. Bull.* 5:162, 1965.
  40. Gorodeszky, C., Escobar-Gutierrez, A. and Salazar-Mallen, M.: *Distribution of some of the HL-A system lymphocyte antigens in Mexicans. II. Mestizo and Mexican Indian population. Vox Sang.*, 23:439, 1972.
  41. Grumet, F. C., Conkell, A., Bodmer, J.G., Bodmer, W. F. and McDevitt, H. O.: *Histocompatibility antigens associated with systemic lupus erythematosus: a possible genetic predisposition to diseases. New Engl. J. Med.* 285:193, 1971.
  42. Hammond, M. C., Appadoo, D. and Brain, P.: *HL-A antigens and antibodies in South African Bantu. Transplantation*, 14:159, 1972.
  43. Hare, D. B., Harris, C. E., Kayhoe, D. E., Ray, Jr., J. G. and Scott, R. G.: *Catalogue of tissue typing antisera, 1970, NIH. Bethesda, Maryland.*
  44. Hare, D. B., Harris, C. E., Kayhoe, D. E., Ray, Jr., J. G. and Scott, R. C.: *Catalogue of tissue typing antisera, 1972-1973, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland.*
  45. Hong, J. H. and Kim, J. P.: *Distribution of the antigens in Korean population. Seoul J. of Medicine*, 15:1, 1974.
  46. Hors, T., Feingold, N., Fradelizi, D. and Dausset, J.: *Critical evaluation of histocompat-*

- ibility in 179 renal transplants. *Lancet*, 1:609, 1971.
47. Ishibashi, Y., Matsukuma, Y., Tsuji, K., Hasegawa, T. Ozaki, Kodama, M., and Taguchi, Y.: *National survey of incidence of the HL-A antigens in Japanese (in Japan)*. *Transplantation J.*, 6:86, 1971.
  48. Jeannet, M., De Weck, A., Frei, P.C., Grob P., Horisberg, B. and Thiel, G.: *A collaborative program for tissue-typing between six Swiss hospitals. Histocompatibility Testing 1970, Munksgaard, Copenhagen, p. 435, 1970.*
  49. Jeannet, M., and Magnin C.: *HL-A Antigens in Malignant Diseases. Transplantation proceedings, 3:1301, 1971.*
  50. Kissmeyer-Nielsen, F. and kjerbye, K.E.: *Lymphocytotoxic microtechnique. Purification of lymphocytes by flotation. Histocompatibility Testing, 1967, Munksgaard Copenhagen, p. 381, 1967.*
  51. Kissmeyer-Nielsen, F., Jensen, K.B., Ferrara, G.B., Kjerbye, K.E. and Svejgaard, A.: *HL-A phenotypes in Hodgkin's disease, preliminary report. Transplantation proceedings, 3:1287, 1971.*
  52. Kissmeyer-Nielsen, F., Staub-Nielsen, L., Sanberg, L., Svejgaard, A. and Thorsby, E.: *The HL-A system in relation to human transplantation. Histocompatibility Testing 1970, Munksgaard, Copenhagen, p. 105, 1970.*
  53. Kissmeyer-Nielsen, F., Svejgaard, A. and Hauge, M.: *Human transplantation antigens. Transplantation review, Munksgaard, Goran, p. 4, 1970.*
  54. Kissmeyer-Nielsen, F. and Thorsby, E.: *Lymphocytotoxic microtechnique. Manual of tissue typing techniques, NIH, p. 42, 1973.*
  55. Komilsky, F.N., Dausset, J., Feingold, N., Dupuy, J.M. and Bernard, J.: *Leukocyte groups and acute leukemia. J. Nat. Cancer Inst., 41:81, 1968.*
  56. Lawler, S.D.: *choriocarcinoma. Introduction; Histocompatibility and trophoblastic neoplasia. Transplantation proceedings, 3:1265, 1971.*
  57. Lawler, S.D. and Klounds, P.R.: *The HL-A system in trophoblastic neoplasia. Lancet, 2:834, 1971.*
  58. Mattinz, P.L., Ihde, D., Piazza A., Ceppellini, R. and Bodmer, W.F.: *New approaches to the population genetic and segregation analysis of the HL-A system. Histocompatibility Testing 1970 Munksgaard, Copenhagen, p. 193, 1970.*
  59. McDevitt, H.O.: *Relationship between Histocompatibility Antigens and Immune Response. Transplantation proceedings. 3:1321, 1971.*
  60. McDevitt, H.O. and Benaceraf, B.: *Genetic control of specific immune responses. Advances Immu, 11:31, 1969.*
  61. Medawar, P.B.: *Immunity to homologous grafted skin;II. The relationship between antigens of blood and skin. Brit. J. Exper. Path., 27:15, 1946.*
  62. Mogensen, B. and Kissmeyer-Nielsen, F.: *Current data on HL-A and ABO typing in gestational choriocarcinoma and invasive mole. Transplantation proceedings, 3:1267, 1971.*
  63. Morris, J.F. and Morris, P.J.: *Leukocytes antigen in Hodgkin's disease. Lancet, 2:849, 1970.*
  64. Morris, P.J. and Forbes, J.F.: *HL-A and Hodgkin's disease. Transplantation proceedings, 3:1275, 1971.*
  65. Morris, P.J. and Forbes, J.F.: *HL-A in Follicular Lymphoma, Reticulum cell Sarcoma, Lymphosarcoma and Infectious mononucleosis. Transplantation proceedings. 3:1315, 1971.*
  66. Morris, R., et al: *HL-A W27-A clue to the diagnosis and pathogenesis of Reiter's syndrome New Engl. J. Med. 290:554, 1974.*
  67. Mühlbock, O. and Dun, A.: *A histocompatibility genes and susceptibility to mammary tumor virus in mice Transplantation proceedings, 3:1247, 1971.*
  68. Naito, S., Namero, N., Mickey, M.R. and Terasaki, P.I.: *Multiple sclerosis, association with HL-A3. Tissue antigen, 2:1, 1972.*
  69. Noble, P.B., Cutts, J.H. and Carrol, K.K.: *Ficoll flotation for separation of blood leukocyte types. Blood, 31:66, 1968.*
  70. Patel, R., Habal, M.B., Wilson, R.E., Birch, A.G. and Moore, F.D.: *Histocompatibility (HL-A) antigens and cancer of the breast. Association with HL-A7. Amer. J. Surg., 124:31, 1972.*
  71. Patel, R., Mickey, M.R., and Terasaki, P.I.: *Leukocyte antigens and diseases; association of HL-A2 and chronic glomerulonephritis. Brit. Med. J., 2:42, 1969.*
  72. Patel, R., Mickey, M.R., and Terasaki, P.I.: *Serotyping for homotransplantation. XVI. Analysis*

- of kidney transplants from unrelated donors. *New Engl. J. Med.*, 279:501, 1968.
73. Patel, R. and Myrberg, S.: A rapid method for preparation of lymphocytes from whole blood for tissue typing. *Amer. J. Clin. Path.*, 54:539, 1970.
  74. Payne, R. and Rolfs, M.R.L.: Fetomaternal leukocyte incompatibility. *J. Clin. Invest.*, 37:1756, 1958.
  75. Pegrum, G.D., Balfour, I.C., Evans, L.A. and Middleton, V.L.: HL-A antigens on leukemic cells. *Brit. J. Haematol.*, 19:493, 1970.
  76. Perkins, A.A., Douglas, K.S., Cochrum, K. and Kountz, S.: Direct typing of kidney cells by standard cytotoxicity technique. *Histocompatibility Testing 1970*, Munksgaard, Copenhagen, p. 583, 1970.
  77. Rubinstein, P., Costa, R., van Leeuwen, A. and van Rood, J.J.: The leukocyte antigens of Mapuche Indians. *Histocompatibility Testing 1970*, Munksgaard, Copenhagen, p. 251, 1970.
  78. Rudolph, R.H. and Thomas, E.D.: HL-A antigens and choriocarcinoma. *Lancet*, 2:408, 1971.
  79. Russell, T.J., Schultes, L.M. and Kuban, D.J.: Histocompatibility antigens associated with psoriasis. *New Engl. J. Med.*, 287:738, 1972.
  80. Schlosstein L., Terasaki, P.I., Bluestone, R. and Pearson, C.M.: High association of an HL-A antigen, W27, with ankylosing spondylitis. *New Engl. J. Med.*, 288:704, 1973.
  81. Singal, D.P. and Blajchman, M.A.: Histocompatibility(HL-A) antigens, lymphocytotoxic antibodies and tissue antibodies in patients with diabetes mellitus. *Diabetes*, 22:429, 1973.
  82. Stokes, P.L., Asquita, P., Holmes, G.K.T., Mackintosh, P. and Cooke, W.T.: Histocompatibility antigens associated with adult celiac disease. *Lancet*, 2:192, 1972.
  83. Svejgaard, A., Thorsby, E., Hauge, M. and Kissmeyer-Nielsen, F.: Genetics of the HL-A system. A population and family study. *Vox Sang.* 18:98, 1970.
  84. Takasugi, M., Terasaki, P.I. et al: HL-A Antigens in Solid Tumors. *Cancer Research*, 33:648, 1973.
  85. Terasaki, P.I. and McClelland, J.D.: Microdroplet assay of human serum cytotoxins, *Nature*, 294:998, 1964.
  86. Terasaki, P.I., McClelland, J.D., Park, M.S. and McCurdy, B.: Microdroplet lymphocyte cytotoxicity test. *Manual of tissue typing technique NIH, Bethesda, Maryland*, p. 54, 1973
  87. Terasaki, P.I. McCurdy, B. and McClelland J.D.: Microdroplet lymphocyte cytotoxicity test. *Manual of tissue typing technique, NIH, Bethesda, Maryland*, p. 59, 1972.
  88. Terasaki, P.I., Vredevol, D.L. and Mickey, M.R.: Serotyping for homotransplantation. X. Survival of 196 grafted kidneys subsequent to typing. *Transplantation*, 5:1057, 1967.
  89. Thorsby, E. and Bratlie A.: A rapid method for preparation of pure lymphocyte suspensions. *Histocompatibility Testing 1970*. Munksgaard, Copenhagen, p. 655.
  90. Thorsby, E., Falk, J., Engeseth, A. and Osoba, D.: HL-A antigens in Hodgkin's disease. *Transplantation proceedings*, 3:1279, 1971.
  91. Thorsby, E. and Lie, S.O.: Relationship between the HL-A system and susceptibility to diseases. *Transplantation proceedings*, 3:1305, 1971.
  92. Ting, A. and Morris, P.J.: A technique for lymphocyte preparation from stored heparinized blood. *Vox Sang.*, 20:561, 1971.
  93. Ting, A., Wee, Simons, G.G., Morris, P.J.: The distribution of HL-A leukocyte antigens in Singapore Chinese, Malays and Indians. *Tissue antigens*, 1:258, 1971.
  94. van Rood, J.J.: Microlymphocytotoxicity method, *Manual of tissue typing technique, NIH, Bethesda, Maryland*, p. 62, 1973.
  95. van Rood, J.J.: Tissue and organ transplantation. *Lancet*, 1:1142, 1969.
  96. van Rood, J.J., Ernisse, J.G. and Van Leeuwen, A.: Leukocyte antibodies in sera from pregnant women. *Nature(London)*, 181:1735, 1958.
  97. van Rood, J.J. and van Leeuwen, A.: HL-A and group five system in Hodgkin's disease. *Transplantation proceedings*, 3:1283, 1971.
  98. van Rood, J.J. and van Leeuwen, A.: Leukocyte grouping, a method and its application. *J. Clin. Invest.*, 42:1382, 1963.
  99. van Rood, J.J., van Leeuwen, A., Bruning, J.W. and Porter, K.A.: The importance of leukocyte antigens in renal transplantation. *Advance in renal transplantation proc. First Int. Cong. Paris, Munksgaard, Copenhagen*, 1967.
  100. van Rood, J.J., van Leenwen, A., Schippers,

- A. and Balner, H.: *Human histocompatibility antigens in normal and neoplastic tissues. Cancer Research*, 28:1415, 1968.
101. Vredervo, D. L., Terasaki, P.I., Mickey, M. E., Glasscock, R., Merrill, J.P. and Murray, J.E.: *Serotyping of human lymphocyte antigens. III. Long term kidney homograft survivals, Histocompatibility Testing, Munksgaard, Copenhagen*, p. 25, 1965.
102. Walford, R.L.: *Cytotoxicity test. Manual of tissue typing technique. NIH, Bethesda, Maryland*, p. 64, 1973.
103. Walford, R.L., Finkelstein, S., Neerhout, R., Konrad, P. and Shanbrom, E.: *Acute childhood leukemia in relation to the HL-A human transplantation genes, Nature* 225: 461, 1970.
104. Walford, R.L., Gallagher, R. and Troup, F. M.: *Human leukocyte typing with isologous antisera. Technical considerations and a preliminary study of the cytotoxic system. Transplantation proceedings* 3:1297, 1965.
105. Walford, R.L., Zeller, E., Combs, L. and Konrad, P.: *HL-A specificities in acute leukemia. Transplantation proceedings*, 3:1297, 1971.
106. White, S.H., Newcomer, V.D., Mickey, M.R. and Terasaki, P.I.: *Disturbance of HL-A antigen frequency in psoriasis. New Engl. J. Med.*, 287:740, 1972.
107. Yokoyama, W. and Yokoyama, M.: *Incidence of HL-A antigens in the Japanese population of Hawaii. Japan. J. Exp. Med.*, 43:81, 1973.
108. Zervaz, J.D., Delamore, I.W. and Isrels, M. C.G.: *Leukocyte phenotypes in Hodgkin's disease. Lancet*. 2:634, 1970.