

Allelic and Haplotypic Diversity of HLA-A, -B, -C, and -DRB1 Genes in Koreans Defined by High-resolution DNA Typing

Hye Yoon Chung, M.D., Jung Ah Yoon, M.S., Bok Youn Han, M.T., Eun Yung Song, M.D., and Myoung Hee Park, M.D.

Department of Laboratory Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Background : In this study, we used high-resolution DNA typing to investigate the distribution of HLA alleles and haplotypes in Koreans.

Methods : HLA-A, -B, -C, and -DRB1 alleles were genotyped at the allelic (4-digit) level in 474 healthy Koreans. HLA genotyping was performed in two steps. Initially, serologic typing or generic-level DNA typing was performed using the PCR-sequence-specific oligonucleotide method, and then allelic DNA typing (exons 2 and 3 for class I, and exon 2 for DRB1) was carried out using the PCR-single-strand conformation polymorphism method or sequence-based typing. HLA allele and haplotype frequencies and linkage disequilibrium values were calculated by the maximum likelihood method using a computer program developed for the 11th International Histocompatibility Workshop.

Results : A total of 21 HLA-A, 40 HLA-B, 22 HLA-C, and 29 HLA-DRB1 alleles were found in Koreans. The most frequent alleles in each locus with frequencies of $\geq 10\%$ were, in decreasing order of frequency, as follows: *A*24:02*, *A*02:01*, *A*33:03*; *B*51:01*; *C*01:02*, *C*03:03*; and *DRB1*09:01*. The numbers of two- and three-locus haplotypes with frequencies of $>0.5\%$ were as follows: 44 A-C, 42 B-C, 51 A-B, 52 B-DRB1, 42 A-C-B, and 34 A-B-DRB1. Thirteen A-B-DRB1 haplotypes with frequencies of $\geq 1.0\%$ comprised 26.0% of the total haplotypes. The six most common haplotypes were as follows: *A*33:03-B*44:03-DRB1*13:02* (3.7%), *A*33:03-B*44:03-DRB1*07:01* (3.0%), *A*33:03-B*58:01-DRB1*13:02* (3.0%), *A*24:02-B*07:02-DRB1*01:01* (2.8%), *A*30:01-B*13:02-DRB1*07:01* (2.3%), and *A*11:01-B*15:01-DRB1*04:06* (2.2%).

Conclusions : The information obtained in this study can be used as basic data for Koreans in the fields of organ transplantation, disease association, and anthropologic studies. (*Korean J Lab Med* 2010;30:685-96)

Key Words : HLA, Allele, Haplotype, DNA typing, Korean

서 론

HLA 유전자는 사람이 갖는 유전자들 중에서 가장 심한 다형

성(polymorphism)을 나타낸다고 알려져 있다. 각 HLA 유전자좌에는 다수의 대립유전자가 존재하여 2009년 12월말까지 알려진 것이 HLA-A 965개, HLA-B 1,543개, HLA-C 626개, HLA-DRB1 762개, HLA-DQB1 107개에 이른다[1, 2]. HLA 유전자의 또 하나의 특징은 class I, II, III 유전자들이 제6번 염색체의 단완에 아주 근접해서 위치하므로 부모에서 자식으로 유전될 때 한 염색체 위에 존재하는 특정한 조합의 HLA 대립유전자들이 하나의 단위로 묶여서 일배체형(haplotype)으로 유전되는 것이다. HLA의 분포는 각 인종 간에 뚜렷한 차이를 보이며 각 인종마다 특징적으로 잘 나타나는 HLA 대립유전

Received : June 9, 2010

Manuscript No : KJLM10-107

Revision received : October 14, 2010

Accepted : November 5, 2010

Corresponding author : Myoung Hee Park, M.D.

Department of Laboratory Medicine, Seoul National University
College of Medicine, 101 Daehang-no, Jongno-gu, Seoul 110-744, Korea

Tel : +82-2-2072-3388, Fax : +82-2-3672-3337

E-mail : parkmhee@snu.ac.kr

ISSN 1598-6535 © The Korean Society for Laboratory Medicine

자와 일배체형이 존재한다. 각 인종에서 HLA 대립유전자 및 일배체형의 분포는 조혈모세포이식 등 장기이식과 인류유전학적 연구, 질환연관성 연구 등에 필요한 기초자료이다.

현재까지 DNA 형별검사를 이용한 한국인의 HLA 대립유전자와 일배체형의 분포에 대해서는 1,000명 이상의 비교적 많은 수를 대상으로 하여 HLA-A, -B, -DR 유전자에 대한 저해상도/혈청학적 수준의 다형성을 분석한 보고가 있다[3-5]. 대립유전자 수준의 다형성에 대해서는 HLA class I 유전자[6], 또는 class II 유전자[7-9]에 대해서 분석한 보고가 일부 있으나, class I과 class II에 대해 동시에 분석한 것은 485명을 대상으로 한 한 편의 보고가 있을 뿐이다[10]. 따라서 한국인에 대한 HLA class I과 class II에 대한 대립유전자 수준의 자료가 더 필요한 실정이다. 이에 저자들은 건강한 한국인 474명을 대상으로 HLA-A, -B, -C, -DRB1 유전자에 대해 대립유전자 수준의 고해상도 DNA 형별검사를 실시하고 HLA 대립유전자 형별과 일배체형의 분포에 대해 분석한 결과를 보고하고자 한다.

대상 및 방법

1. 대상

건강한 한국인 474명을 대상으로 하였는데 이 중에 260명은 조혈모세포 기증희망자 등록을 위해 HLA 검사가 의뢰된 예였고, 214명은 이전에 본 연구진이 한국인의 HLA 가계분석을 위해 수집한 107가족의 부모 214명에 해당하였다[8, 11]. 대상은 모두 건강한 지원자였고 지원자들 간에는 혈연관계가 없는 것으로 추정되었다. 본 연구는 서울대학교병원의 IRB 승인을 받아서 진행하였다(IRB No. 0807-081-251).

2. HLA 대립유전자의 고해상도 DNA 검사

대립유전자 수준의 고해상도 대립유전자 검사 결과를 얻기 위한 HLA 검사는 두 단계로 실시하였다. 첫 단계에서는 DNA 검사법 또는 혈청학적 검사법을 이용하여 혈청학적 수준의 형별 결과를 얻었고, 이러한 저해상도 결과를 바탕으로 두 번째 단계의 분석에서는 group 특이적인 PCR을 진행한 후 PCR-single-strand conformation polymorphism (SSCP) 검사법이나 직접염기서열분석법을 이용하여 검사를 진행하였다. 첫 단계 검사로 조혈모세포 기증희망자 260명의 HLA-A, -B, -C는 제13차 국제조직적합성 워크숍에서 제공된 PCR-sequence-specific oligonucleotide (SSO) 키트인 reverse line strip (RLS)

[12]을, HLA-DR은 Dynal사(Dynal Biotech, Wirral, U.K.)의 PCR-SSO 키트(Dynal RELI™ SSO HLA Test)를 이용하여 실시하였다. 한국인 107가족의 214명 부모에 대해서는 HLA-A, -B, -C, -DR에 대한 첫 단계 검사를 제11차 국제조직적합성 워크숍에서 제공된 혈청을 이용하여 혈청학적 검사법으로 시행하였고, 그 결과는 본 연구진이 이전에 보고한 바 있다[11]. 이 중에 HLA-C 결과가 혈청학적 blank를 보인 검체에 대해서는 모두 Dynal사의 PCR-SSO 키트를 이용하여 DNA 검사를 실시하였다. 첫 단계로 실시한 DNA 검사에서 DNA의 증폭 및 역보합반응(reverse hybridization)은 모두 키트 내의 설명서에 따라 실시하였다.

두 번째 단계로 대립유전자 수준의 고해상도 HLA 형별검사를 실시하였는데 HLA-A, -B, -C 유전자에 대해서는 exon 2와 exon 3을, HLA-DRB1 유전자에 대해서는 exon 2를 분석하였다. 분석 방법은 기본적으로 PCR-SSCP 검사법을 이용하였고, 기존에 보고된 방법을 약간 변경하여 실시하였다[13-20]. PCR-SSCP 방법으로 대립유전자 수준의 형별 판정이 어려운 경우(*C*08* 등)와 일부 낮은 빈도의 HLA 형별(*A*68*, *B*08*, *B*47* 등)에 대해서는 기존에 보고된 방법과 primer를 이용하여 직접염기순서분석법으로 형별검사를 실시하였다[19, 21, 22]. HLA 대립유전자 형별은 2010년 WHO HLA 명명법[1]에 따라 부여하였다. 몇 개의 대립유전자 형별 간에 구분을 할 수 없는 ambiguity가 있는 경우에는 한국인에 가장 가능성이 높은 대립유전자 형별을 부여하였다(Table 1). 예를 들면 *DRB1*14:01*과 *DRB1*14:54*는 exon 2에 대한 검사만으로는 구분할 수 없고 exon 3에 차이가 있는데 한국인에서 기존에 알려진 *DRB1*14:01*은 *DRB1*14:54*임이 최근에 밝혀져서[23], *DRB1*14:54*로 간주하였다.

3. 통계 분석

HLA-A, -B, -C, -DRB1 대립유전자 형별의 유전자 빈도와 2-유전자좌 및 3-유전자좌 일배체형 빈도는 11차 국제조직적합성워크숍에서 사용되었던 maximum likelihood 방법에 기초한 전산 프로그램을 이용하여 산출하였다[24]. 본 프로그램을 이용하여 각각의 일배체형에 대하여 연쇄불평형(linkage disequilibrium, LD) 및 상대연쇄불평형(relative linkage disequilibrium, RLD) 값을 계산하였고, 2-유전자좌 일배체형에 대해서는 카이제곱(chi-square) 검정을 이용하여 연쇄불평형의 통계적 유의성을 평가하였다.

Table 1. HLA gene frequencies in Koreans (N=474)

HLA-A*	GF (%)	HLA-B*	GF (%)	HLA-C*	GF (%)	HLA-DRB1*	GF (%)
A*01:01	2.1	B*07:02	4.1	C*01:02	17.4	DRB1*01:01	7.4
A*02:01	16.5	B*07:05	0.5	C*01:03	0.9	DRB1*03:01	2.2
A*02:03	0.5	B*08:01	0.1	C*02:02	0.6	DRB1*04:01	0.4
A*02:06	9.5	B*13:01	1.6	C*03:02	6.3	DRB1*04:03	2.6
A*02:07	3.5	B*13:02	3.8	C*03:03	10.9	DRB1*04:04	0.9
A*02:10	0.1	B*14:01	1.2	C*03:04	9.9	DRB1*04:05	8.5
A*02:41	0.1	B*15:01	9.4	C*04:01	6.0	DRB1*04:06	5.3
A*03:01	1.6	B*15:02	0.4	C*04:03	0.1	DRB1*04:07	0.3
A*11:01	9.5	B*15:07	1.1	C*05:01	1.5	DRB1*04:10	0.8
A*24:02	22.9	B*15:11	2.1	C*06:02	5.7	DRB1*07:01	7.3
A*24:03	0.1	B*15:18	1.3	C*07:01	3.3	DRB1*08:02	3.2
A*26:01	3.8	B*15:27	0.1	C*07:02	7.2	DRB1*08:03	7.2
A*26:02	2.2	B*27:04	0.1	C*07:04	0.5	DRB1*09:01	10.4
A*26:03	1.1	B*27:05	3.6	C*08:01	8.5	DRB1*10:01	1.5
A*29:01	0.5	B*35:01	5.8	C*08:02	1.2	DRB1*11:01	3.2
A*30:01	3.8	B*35:03	0.4	C*08:03	0.6	DRB1*12:01	5.1
A*30:04	1.2	B*37:01	1.3	C*12:02	2.3	DRB1*12:02	3.6
A*31:01	4.5	B*38:02	0.9	C*12:03	0.3	DRB1*13:01	1.9
A*32:01	0.6	B*39:01	1.2	C*14:02	7.9	DRB1*13:02	7.8
A*33:03	15.4	B*40:01	4.3	C*14:03	5.0	DRB1*14:02	0.2
A*68:01	0.1	B*40:02	5.1	C*15:02	3.4	DRB1*14:03	1.2
A blank	0.4	B*40:03	0.5	C*15:05	0.4	DRB1*14:05	3.7
		B*40:06	3.2	C blank	0.0	DRB1*14:06	0.2
		B*44:02	1.3			DRB1*14:07	0.2
		B*44:03	8.1			DRB1*14:12	0.1
		B*46:01	5.1			DRB1*14:54	3.3
		B*47:01	0.1			DRB1*15:01	8.0
		B*48:01	3.4			DRB1*15:02	3.0
		B*51:01	10.2			DRB1*16:02	0.5
		B*51:02	0.9			DRB1 blank	0.1
		B*52:01	2.3				
		B*54:01	5.4				
		B*55:02	1.8				
		B*55:04	0.2				
		B*56:01	0.2				
		B*56:05	0.1				
		B*57:01	0.5				
		B*58:01	5.7				
		B*59:01	1.7				
		B*67:01	0.3				
		B blank	0.5				

*HLA molecular typing was performed for the exons encoding the peptide-binding domains: exons 2 and 3 for HLA class I and exon 2 for HLA-DRB1 alleles. Listed HLA alleles are the most probable alleles in Koreans selected from particular groups of alleles designated with the suffix "G" in the 2010 HLA nomenclature [2]. For example, A*02:06, B*40:01, C*01:02, and DRB1*14:54 were selected from A*02:06:01G (A*02:06:01/02:126), B*40:01:01G (B*40:01:01/40:01:02/40:55), C*01:02:01G (C*01:02:01/01:02:02/01:25), and DRB1*14:01:01G (DRB1*14:01:01/14:54), respectively. Abbreviation: GF, gene frequency.

결 과

1. HLA-A, -B, -C, -DRB1 대립유전자의 유전자 빈도

HLA-A, -B, -C, -DRB1 유전자좌에서 검출된 HLA 대립 유전자의 유전자 빈도를 Table 1에 제시하였다. 한국인에서 검

출된 대립유전자의 종류는 HLA-A 21종, HLA-B 40종, HLA-C 22종, HLA-DRB1 29종이었다. HLA-A 형별 중 5% 이상으로 높은 빈도를 보인 형별을 빈도 순으로 나열하면 A*24:02 (22.9%), *02:01, *33:03, *11:01, *02:06 등 5종이었고, 전체의 73.8%를 차지하였다. 가장 다양한 대립유전자를 가지고 있는 A*02는 A*02:01, *02:03, *02:06, *02:07,

*02:10, *02:41 등 6종류의 대립유전자를 보였다. 이외에도 A*24, A*26, A*30 형별이 2개 이상의 대립유전자를 보였다.

HLA-B 형별 중 5% 이상으로 높은 빈도를 보인 형별은 B*51:01 (10.2%), *15:01, *44:03, *35:01, *58:01, *54:01, *40:02, *46:01 등 8종이었고, 전체의 54.8%를 차지하였다. 가장

많은 수의 대립유전자를 가지고 있는 B*15는 B*15:01, *15:02, *15:07, *15:11, *15:18, *15:27 등 6종류의 대립유전자를 보였고, 그 외에도 B*07, B*13, B*27, B*35, B*40, B*44, B*51, B*55, B*56 형별이 2개 이상의 대립유전자를 보였다.

HLA-C 형별 중 5% 이상으로 높은 빈도를 보인 형별은 C*

Table 2. Two-locus HLA haplotypes (A-C and B-C) in Koreans (N=474)

A-C haplotype*	HF (%)	LD	RLD ¹	χ^2	B-C haplotype*	HF (%)	LD	RLD ¹	χ^2
<u>A*01:01</u> <u>C*06:02</u>	1.26	1.14	0.57	110.9	<u>B*07:02</u> <u>C*07:02</u>	3.90	3.61	0.94	469.8
<u>A*02:01</u> <u>C*01:02</u>	4.87	2.08	0.15	19.9	<u>B*13:01</u> <u>C*03:04</u>	1.48	1.32	0.93	118.6
A*02:01 C*03:03	2.20	0.41	0.05	1.2	<u>B*13:02</u> <u>C*06:02</u>	3.80	3.58	1.01	623.7
<u>A*02:01</u> <u>C*03:04</u>	2.86	1.22	0.15	11.5	<u>B*14:01</u> <u>C*08:02</u>	1.16	1.15	1.00	948.0
A*02:01 C*07:02	1.13	-0.10	-0.05	0.0	<u>B*15:01</u> <u>C*01:02</u>	0.87	-0.77	-0.47	4.6
A*02:01 C*08:01	2.22	0.81	0.11	5.7	<u>B*15:01</u> <u>C*03:03</u>	2.54	1.52	0.18	26.4
A*02:01 C*14:02	1.37	0.06	0.01	0.0	B*15:01 C*03:04	0.51	-0.42	-0.45	2.2
A*02:01 C*15:02	1.13	0.57	0.18	7.0	<u>B*15:01</u> <u>C*04:01</u>	4.80	4.23	0.78	351.8
<u>A*02:03</u> <u>C*07:02</u>	0.53	0.49	1.00	65.0	<u>B*15:07</u> <u>C*03:03</u>	0.95	0.84	0.89	65.4
A*02:06 C*01:02	1.73	0.08	0.01	0.1	<u>B*15:11</u> <u>C*03:03</u>	1.90	1.67	0.90	134.5
A*02:06 C*03:03	1.60	0.57	0.07	3.8	<u>B*15:18</u> <u>C*07:04</u>	0.53	0.52	1.00	392.1
A*02:06 C*03:04	0.85	-0.09	-0.16	0.1	<u>B*15:18</u> <u>C*08:01</u>	0.62	0.51	0.44	25.1
<u>A*02:06</u> <u>C*08:01</u>	2.45	1.64	0.21	38.0	<u>B*27:05</u> <u>C*01:02</u>	3.06	2.43	0.81	110.5
A*02:06 C*14:02	1.17	0.42	0.06	2.7	<u>B*27:05</u> <u>C*02:02</u>	0.63	0.61	1.00	159.7
<u>A*02:07</u> <u>C*01:02</u>	2.57	1.97	0.68	76.0	<u>B*35:01</u> <u>C*03:03</u>	3.55	2.92	0.57	153.6
<u>A*03:01</u> <u>C*05:01</u>	0.74	0.72	0.49	213.9	B*35:01 C*04:01	0.55	0.20	0.04	1.2
A*11:01 C*01:02	1.22	-0.44	-0.26	1.5	<u>B*35:01</u> <u>C*08:01</u>	1.28	0.79	0.15	13.8
A*11:01 C*03:04	0.70	-0.24	-0.26	0.7	<u>B*37:01</u> <u>C*06:02</u>	1.27	1.19	1.00	201.2
<u>A*11:01</u> <u>C*04:01</u>	3.15	2.58	0.47	129.4	<u>B*38:02</u> <u>C*07:02</u>	0.95	0.88	1.00	117.6
A*11:01 C*07:02	0.91	0.23	0.03	0.8	<u>B*39:01</u> <u>C*07:02</u>	0.95	0.87	0.80	92.9
A*11:01 C*08:01	1.20	0.39	0.05	2.1	<u>B*40:01</u> <u>C*03:04</u>	2.52	2.09	0.54	112.4
A*24:02 C*01:02	4.36	0.37	0.03	0.5	B*40:02 C*03:03	0.95	0.40	0.09	3.2
A*24:02 C*03:03	2.87	0.38	0.05	0.8	<u>B*40:02</u> <u>C*03:04</u>	3.80	3.29	0.72	239.6
A*24:02 C*03:04	2.78	0.50	0.07	1.5	<u>B*40:03</u> <u>C*03:04</u>	0.53	0.48	1.00	45.7
A*24:02 C*04:01	1.73	0.36	0.08	1.2	<u>B*40:06</u> <u>C*08:01</u>	2.83	2.55	0.86	251.0
<u>A*24:02</u> <u>C*07:02</u>	3.20	1.56	0.28	19.6	<u>B*44:02</u> <u>C*05:01</u>	1.37	1.35	1.04	911.5
A*24:02 C*08:01	1.80	-0.16	-0.08	0.2	<u>B*44:03</u> <u>C*07:01</u>	3.17	2.90	0.96	339.2
<u>A*24:02</u> <u>C*12:02</u>	2.00	1.47	0.82	51.3	<u>B*44:03</u> <u>C*14:03</u>	4.85	4.44	0.98	534.8
A*24:02 C*14:02	2.99	1.18	0.19	10.2	<u>B*46:01</u> <u>C*01:02</u>	3.90	3.02	0.72	125.2
A*26:01 C*01:02	1.06	0.40	0.14	3.3	<u>B*46:01</u> <u>C*01:03</u>	0.84	0.80	0.88	132.8
A*26:01 C*03:03	0.88	0.47	0.14	6.0	<u>B*48:01</u> <u>C*08:01</u>	2.10	1.82	0.59	122.7
A*26:01 C*03:04	0.57	0.19	0.06	1.1	<u>B*48:01</u> <u>C*08:03</u>	0.63	0.61	1.00	172.8
A*26:02 C*03:04	0.66	0.44	0.22	9.6	B*51:01 C*03:02	0.53	-0.12	-0.18	0.2
<u>A*26:03</u> <u>C*03:03</u>	0.68	0.56	0.60	29.8	<u>B*51:01</u> <u>C*14:02</u>	7.70	6.90	0.97	678.6
<u>A*30:01</u> <u>C*06:02</u>	3.25	3.04	0.85	448.0	<u>B*51:01</u> <u>C*15:02</u>	1.26	0.92	0.30	26.8
<u>A*30:04</u> <u>C*08:02</u>	1.16	1.15	1.00	948.0	<u>B*51:02</u> <u>C*15:02</u>	0.95	0.92	0.90	260.1
<u>A*31:01</u> <u>C*03:03</u>	1.26	0.77	0.19	13.5	<u>B*52:01</u> <u>C*12:02</u>	2.32	2.27	1.00	948.0
A*31:01 C*03:04	0.66	0.21	0.05	1.1	<u>B*54:01</u> <u>C*01:02</u>	5.27	4.33	0.96	240.5
<u>A*31:01</u> <u>C*14:02</u>	1.13	0.77	0.19	17.8	<u>B*55:02</u> <u>C*01:02</u>	1.48	1.17	0.81	52.5
A*33:03 C*01:02	0.60	-2.09	-0.78	22.0	<u>B*57:01</u> <u>C*06:02</u>	0.53	0.50	1.00	83.2
<u>A*33:03</u> <u>C*03:02</u>	6.11	5.14	0.96	323.7	<u>B*58:01</u> <u>C*03:02</u>	5.70	5.33	0.99	841.4
<u>A*33:03</u> <u>C*07:01</u>	3.06	2.55	0.92	149.8	<u>B*59:01</u> <u>C*01:02</u>	1.69	1.39	1.00	77.2
A*33:03 C*07:02	0.52	-0.58	-0.53	3.7					
<u>A*33:03</u> <u>C*14:03</u>	4.20	3.44	0.82	182.5					

*Haplotypes with frequencies of >0.5% are listed. Haplotypes showing strong positive linkage disequilibrium ($\chi^2 > 10.8$; $P < 0.001$) are underlined and those with RLD values of ≥ 0.7 are in bold; ¹RLD values of ≥ 0.7 are in bold.

Abbreviations: HF, haplotype frequency; LD, linkage disequilibrium; RLD, relative linkage disequilibrium.

Table 3. Two-locus HLA haplotypes (A-B and B-DR) in Koreans (N=474)

A-B haplotype*		HF (%)	LD	RLD ¹	χ ²	B-DR haplotype*		HF (%)	LD	RLD ¹	χ ²
<u>A*01:01</u>	<u>B*37:01</u>	0.95	0.92	0.74	312.7	<u>B*07:02</u>	<u>DRB1*01:01</u>	3.58	3.28	0.86	378.2
A*02:01	B*13:01	0.73	0.47	0.36	9.7	<u>B*07:05</u>	<u>DRB1*08:03</u>	0.53	0.49	1.00	65.1
A*02:01	B*15:01	2.15	0.59	0.08	2.8	<u>B*13:01</u>	<u>DRB1*12:02</u>	1.58	1.53	1.00	409.7
A*02:01	B*15:11	0.56	0.22	0.13	1.7	<u>B*13:02</u>	<u>DRB1*07:01</u>	2.74	2.46	0.70	234.8
<u>A*02:01</u>	<u>B*27:05</u>	1.49	0.89	0.29	15.5	<u>B*14:01</u>	<u>DRB1*08:02</u>	0.53	0.49	0.44	65.1
A*02:01	B*35:01	1.12	0.17	0.03	0.3	<u>B*15:01</u>	<u>DRB1*04:06</u>	3.70	3.20	0.67	228.1
A*02:01	B*40:01	0.81	0.10	0.03	0.2	B*15:01	DRB1*09:01	1.42	0.44	0.05	2.3
A*02:01	B*40:02	1.55	0.71	0.17	7.3	B*15:01	DRB1*14:54	0.54	0.23	0.08	1.8
A*02:01	B*40:06	0.60	0.07	0.03	0.1	B*15:01	DRB1*15:01	1.44	0.69	0.09	7.1
A*02:01	B*48:01	0.83	0.28	0.10	1.6	<u>B*15:07</u>	<u>DRB1*04:03</u>	0.52	0.49	0.47	83.9
A*02:01	B*51:01	1.61	-0.07	-0.04	0.0	<u>B*27:05</u>	<u>DRB1*01:01</u>	2.58	2.31	0.68	210.5
A*02:01	B*54:01	1.46	0.57	0.13	4.3	B*35:01	DRB1*04:03	0.54	0.38	0.15	9.9
<u>A*02:03</u>	<u>B*38:02</u>	0.53	0.52	1.00	524.4	B*35:01	DRB1*09:01	0.92	0.31	0.06	1.8
A*02:06	B*27:05	0.75	0.41	0.12	5.2	<u>B*35:01</u>	<u>DRB1*11:01</u>	0.88	0.70	0.24	27.9
A*02:06	B*35:01	1.06	0.51	0.10	5.3	B*35:01	DRB1*12:01	0.79	0.50	0.10	9.0
A*02:06	B*40:02	1.16	0.83	0.15	10.7	B*35:01	DRB1*15:01	0.94	0.47	0.09	5.3
A*02:06	B*40:06	0.81	0.50	0.17	9.0	<u>B*37:01</u>	<u>DRB1*10:01</u>	1.16	1.14	0.92	679.5
A*02:06	B*48:01	1.15	0.83	0.27	23.6	<u>B*38:02</u>	<u>DRB1*15:02</u>	0.74	0.71	0.77	177.5
A*02:06	B*51:01	1.44	0.48	0.06	2.7	<u>B*39:01</u>	<u>DRB1*08:03</u>	0.63	0.55	0.51	37.6
A*02:06	B*54:01	0.74	0.23	0.05	1.1	B*40:01	DRB1*04:05	0.78	0.41	0.10	5.0
<u>A*02:07</u>	<u>B*46:01</u>	2.53	2.35	0.71	324.9	B*40:01	DRB1*08:03	0.73	0.42	0.11	6.1
<u>A*03:01</u>	<u>B*44:02</u>	0.63	0.61	0.47	174.6	B*40:01	DRB1*09:01	0.60	0.15	0.04	0.5
<u>A*11:01</u>	<u>B*15:01</u>	3.17	2.27	0.27	66.1	B*40:02	DRB1*04:05	0.56	0.13	0.03	0.4
A*11:01	B*27:05	0.54	0.19	0.06	1.2	B*40:02	DRB1*09:01	0.67	0.14	0.03	0.4
A*11:01	B*40:01	0.96	0.55	0.14	7.9	<u>B*40:02</u>	<u>DRB1*14:54</u>	0.78	0.61	0.20	24.0
A*11:01	B*51:01	0.86	-0.10	-0.11	0.1	B*40:02	DRB1*14:05	0.53	0.34	0.10	6.4
A*11:01	B*54:01	0.85	0.33	0.07	2.3	B*40:02	DRB1*15:01	0.61	0.20	0.04	1.1
<u>A*24:02</u>	<u>B*07:02</u>	2.92	1.98	0.62	53.3	<u>B*40:06</u>	<u>DRB1*09:01</u>	1.75	1.41	0.49	64.2
A*24:02	B*15:01	2.05	0.11	-0.05	0.1	B*40:06	DRB1*12:01	0.55	0.38	0.12	9.2
A*24:02	B*35:01	1.85	0.52	0.12	2.7	<u>B*44:02</u>	<u>DRB1*04:05</u>	0.53	0.41	0.34	16.0
A*24:02	B*39:01	0.57	0.30	0.34	4.3	<u>B*44:03</u>	<u>DRB1*07:01</u>	3.25	2.66	0.40	134.2
A*24:02	B*40:01	1.73	0.74	0.22	7.1	<u>B*44:03</u>	<u>DRB1*13:02</u>	3.95	3.32	0.46	195.7
A*24:02	B*40:02	0.99	-0.16	-0.14	0.3	<u>B*46:01</u>	<u>DRB1*08:03</u>	2.62	2.25	0.48	150.3
A*24:02	B*40:06	0.92	0.17	0.07	0.5	<u>B*46:01</u>	<u>DRB1*09:01</u>	1.55	1.02	0.22	22.0
A*24:02	B*46:01	0.74	-0.42	-0.36	2.0	<u>B*48:01</u>	<u>DRB1*12:02</u>	0.52	0.40	0.12	13.6
A*24:02	B*51:01	3.47	1.14	0.15	7.7	B*48:01	DRB1*15:01	0.53	0.26	0.08	2.6
<u>A*24:02</u>	<u>B*52:01</u>	2.11	1.58	0.88	59.0	B*51:01	DRB1*04:03	0.72	0.45	0.19	8.3
A*24:02	B*54:01	1.67	0.43	0.10	1.9	B*51:01	DRB1*04:05	1.48	0.62	0.08	5.1
A*24:02	B*55:02	0.54	0.14	0.10	0.6	B*51:01	DRB1*08:02	0.50	0.18	0.06	1.1
A*24:02	B*59:01	0.85	0.47	0.36	7.0	B*51:01	DRB1*09:01	1.74	0.68	0.08	5.2
A*26:01	B*15:01	0.52	0.16	0.05	0.8	B*51:01	DRB1*12:01	1.09	0.57	0.13	7.1
<u>A*26:01</u>	<u>B*27:05</u>	0.55	0.41	0.12	12.7	<u>B*51:01</u>	<u>DRB1*13:01</u>	0.69	0.50	0.30	14.1
<u>A*26:01</u>	<u>B*35:01</u>	0.80	0.58	0.16	16.4	<u>B*51:01</u>	<u>DRB1*14:03</u>	0.61	0.50	0.48	22.3
A*26:01	B*40:02	0.51	0.32	0.09	5.6	B*51:01	DRB1*14:05	0.71	0.34	0.10	3.3
<u>A*29:01</u>	<u>B*07:05</u>	0.53	0.53	1.00	948.0	B*51:01	DRB1*15:01	0.54	-0.28	-0.34	1.1
<u>A*30:01</u>	<u>B*13:02</u>	3.16	3.02	0.83	654.0	<u>B*52:01</u>	<u>DRB1*15:02</u>	1.69	1.62	0.72	382.5
<u>A*30:04</u>	<u>B*14:01</u>	1.16	1.15	1.00	948.0	<u>B*54:01</u>	<u>DRB1*04:05</u>	2.57	2.10	0.42	104.5
<u>A*31:01</u>	<u>B*48:01</u>	0.62	0.47	0.14	14.6	<u>B*54:01</u>	<u>DRB1*15:01</u>	1.41	0.98	0.20	24.0
<u>A*31:01</u>	<u>B*51:01</u>	1.54	1.08	0.27	28.4	<u>B*57:01</u>	<u>DRB1*07:01</u>	0.53	0.49	1.00	64.1
<u>A*33:03</u>	<u>B*44:03</u>	7.36	6.11	0.89	365.5	<u>B*58:01</u>	<u>DRB1*03:01</u>	1.90	1.77	0.85	254.1
<u>A*33:03</u>	<u>B*58:01</u>	5.38	4.49	0.93	271.1	<u>B*58:01</u>	<u>DRB1*13:02</u>	3.19	2.75	0.52	184.0
						<u>B*59:01</u>	<u>DRB1*04:05</u>	1.27	1.12	0.73	92.1

*Haplotypes with frequencies of >0.5% are listed. Haplotypes showing strong positive linkage disequilibrium (chi-square>10.8; P<0.001) are underlined and those with RLD values of ≥0.7 are in bold; ¹RLD values of ≥0.7 are in bold. Abbreviations: HF, haplotype frequency; LD, linkage disequilibrium; RLD, relative linkage disequilibrium.

01:02 (17.4%), *03:03, *03:04, *08:01, *14:02, *07:02, *03:02, *04:01, *06:02, *14:03 등 10종이었고, 전체의 84.8%를 차지하였다. C*02, C*05, C*06 형별에는 각각 1개의 대립유전자만 존재하였으나 그 외의 다른 C 형별은 모두 2개 이상의 대립유전자를 보였다.

HLA-DRB1 형별 중 5% 이상으로 높은 빈도를 보인 형별은 DRB1*09:01 (10.4%), *04:05, *15:01, *13:02, *01:01, *07:

01, *08:03, *04:06, *12:01 등 9종이었고, 전체의 67.0%를 차지하였다. DRB1*04와 DRB1*14는 각각 7개의 대립유전자를 가지고 있어서 대립유전자 수준에서 가장 높은 다양성을 보였다. 그 외에 DRB1*08, DRB1*12, DRB1*13, DRB1*15 형별이 각각 2개씩의 대립유전자를 가지고 있었다.

Table 4. Three-locus HLA haplotypes (A-C-B and A-B-DR) in Koreans (N=474)

A-C-B haplotype*			HF (%)	LD	A-B-DR haplotype*			HF (%)	LD
A*33:03	C*03:02	B*58:01	5.59	5.53	A*33:03	B*44:03	DRB1*13:02	3.65	3.56
A*33:03	C*14:03	B*44:03	4.09	4.03	A*33:03	B*44:03	DRB1*07:01	3.02	2.93
A*24:02	C*14:02	B*51:01	3.50	3.32	A*33:03	B*58:01	DRB1*13:02	2.99	2.92
A*30:01	C*06:02	B*13:02	3.16	3.15	A*24:02	B*07:02	DRB1*01:01	2.84	2.77
A*33:03	C*07:01	B*44:03	3.06	3.02	A*30:01	B*13:02	DRB1*07:01	2.26	2.25
A*11:01	C*04:01	B*15:01	3.05	2.99	A*11:01	B*15:01	DRB1*04:06	2.21	2.16
A*24:02	C*07:02	B*07:02	2.98	2.91	A*33:03	B*58:01	DRB1*03:01	1.79	1.77
A*02:07	C*01:02	B*46:01	2.32	2.29	A*24:02	B*52:01	DRB1*15:02	1.69	1.67
A*24:02	C*12:02	B*52:01	2.11	2.10	A*02:07	B*46:01	DRB1*08:03	1.24	1.23
A*02:01	C*01:02	B*27:05	1.64	1.53	A*02:01	B*27:05	DRB1*01:01	1.15	1.10
A*24:02	C*01:02	B*54:01	1.57	1.36	A*02:06	B*27:05	DRB1*01:01	1.06	1.03
A*02:01	C*01:02	B*54:01	1.57	1.41	A*02:01	B*54:01	DRB1*04:05	1.05	0.97
A*24:02	C*03:04	B*40:01	1.55	1.45	A*24:02	B*54:01	DRB1*04:05	1.03	0.92
A*24:02	C*03:03	B*35:01	1.43	1.29	A*01:01	B*37:01	DRB1*10:01	0.84	0.84
A*31:01	C*14:02	B*51:01	1.18	1.14	A*02:01	B*51:01	DRB1*12:01	0.83	0.74
A*30:04	C*08:02	B*14:01	1.16	1.16	A*24:02	B*15:01	DRB1*04:06	0.78	0.67
A*02:01	C*14:02	B*51:01	1.14	1.01	A*02:06	B*51:01	DRB1*09:01	0.74	0.64
A*02:01	C*03:04	B*40:02	1.08	1.00	A*02:06	B*54:01	DRB1*15:01	0.74	0.70
A*02:06	C*14:02	B*51:01	1.08	1.00	A*02:01	B*13:01	DRB1*12:01	0.73	0.72
A*02:06	C*03:04	B*40:02	1.00	0.95	A*24:02	B*59:01	DRB1*04:05	0.72	0.68
A*02:06	C*03:03	B*35:01	0.98	0.92	A*24:02	B*46:01	DRB1*08:03	0.67	0.58
A*01:01	C*06:02	B*37:01	0.95	0.95	A*02:01	B*54:01	DRB1*15:01	0.62	0.54
A*02:01	C*08:01	B*35:01	0.95	0.87	A*24:02	B*40:01	DRB1*04:05	0.61	0.52
A*02:06	C*08:01	B*48:01	0.91	0.89	A*24:02	B*40:06	DRB1*09:01	0.61	0.54
A*11:01	C*01:02	B*54:01	0.90	0.81	A*02:07	B*46:01	DRB1*09:01	0.60	0.58
A*02:01	C*03:03	B*15:01	0.88	0.71	A*24:02	B*15:01	DRB1*15:01	0.59	0.42
A*24:02	C*01:02	B*59:01	0.82	0.75	A*24:02	B*13:01	DRB1*12:02	0.56	0.55
A*02:01	C*03:04	B*13:01	0.74	0.71	A*02:03	B*38:02	DRB1*15:02	0.53	0.53
A*24:02	C*08:01	B*40:06	0.74	0.68	A*24:02	B*51:01	DRB1*11:01	0.53	0.45
A*02:06	C*08:01	B*40:06	0.73	0.71	A*29:01	B*07:05	DRB1*08:03	0.53	0.53
A*02:01	C*01:02	B*15:01	0.72	0.45	A*30:04	B*14:01	DRB1*08:02	0.53	0.53
A*02:01	C*03:03	B*15:11	0.65	0.61	A*31:01	B*51:01	DRB1*08:02	0.53	0.53
A*02:06	C*01:02	B*54:01	0.65	0.56	A*33:03	B*51:01	DRB1*13:01	0.53	0.50
A*03:01	C*05:01	B*44:02	0.63	0.63	A*02:06	B*35:01	DRB1*11:01	0.51	0.49
A*11:01	C*14:02	B*51:01	0.59	0.52					
A*24:02	C*01:02	B*46:01	0.59	0.39					
A*24:02	C*04:01	B*15:01	0.58	0.45					
A*02:06	C*01:02	B*27:05	0.55	0.49					
A*02:03	C*07:02	B*38:02	0.53	0.53					
A*24:02	C*03:04	B*13:01	0.53	0.50					
A*33:03	C*03:02	B*51:01	0.53	0.53					
A*24:02	C*03:03	B*15:01	0.51	0.28					

*Haplotypes with frequencies of >0.5% are listed.
Abbreviations: HF, haplotype frequency; LD, linkage disequilibrium.

2. HLA 일배체형의 빈도

통계 프로그램을 통해 산출된 2-유전자좌 일배체형의 빈도를 Table 2, 3에 제시하였고, 3-유전자좌 일배체형의 빈도를 Table 4에 제시하였다.

1) 2-유전자좌 일배체형

한국인에서 maximum likelihood 방법으로 산출된 빈도 0.5% 이상인 A-C 일배체형은 총 44종이었다(Table 2). 이 중에 유의한 양성 연쇄불평형(chi-square >10.8, P<0.001)을 나타내는 일배체형은 18종(40.9%)이었고, RLD 값이 0.7 이상의

Table 5. HLA gene frequencies (%) in Koreans (N=474) and Japanese (N=371)

HLA-A*	Korean	Japanese	HLA-B*	Korean	Japanese	HLA-C*	Korean	Japanese	HLA-DRB1*	Korean	Japanese
<i>A*01:01</i>	2.1	0.9	<i>B*07:02</i>	4.1	6.5	<i>C*01:02</i>	17.4	14.8	<i>DRB1*01:01</i>	7.4	6.5
<i>A*02:01</i>	16.5	11.5	<i>B*07:05</i>	0.5		<i>C*01:03</i>	0.9	0.4	<i>DRB1*03:01</i>	2.2	
<i>A*02:03</i>	0.5		<i>B*08:01</i>	0.1		<i>C*02:02</i>	0.6		<i>DRB1*04:01</i>	0.4	0.7
<i>A*02:06</i>	9.5	7.7	<i>B*13:01</i>	1.6	1.5	<i>C*03:02</i>	6.3	0.4	<i>DRB1*04:03</i>	2.6	4.0
<i>A*02:07</i>	3.5	2.2	<i>B*13:02</i>	3.8	0.3	<i>C*03:03</i>	10.9	12.1	<i>DRB1*04:04</i>	0.9	0.1
<i>A*02:10</i>	0.1	0.7	<i>B*14:01</i>	1.2		<i>C*03:04</i>	9.9	13.7	<i>DRB1*04:05</i>	8.5	11.5
<i>A*02:18</i>		0.1	<i>B*15:01</i>	9.4	8.7	<i>C*04:01</i>	6.0	4.6	<i>DRB1*04:06</i>	5.3	3.5
<i>A*02:41</i>	0.1		<i>B*15:02</i>	0.4	0.1	<i>C*04:03</i>	0.1		<i>DRB1*04:07</i>	0.3	0.9
<i>A*03:01</i>	1.6	0.4	<i>B*15:07</i>	1.1	0.7	<i>C*05:01</i>	1.5	0.4	<i>DRB1*04:10</i>	0.8	1.8
<i>A*03:02</i>		0.1	<i>B*15:11</i>	2.1	0.4	<i>C*06:02</i>	5.7	1.6	<i>DRB1*07:01</i>	7.3	0.3
<i>A*11:01</i>	9.5	8.2	<i>B*15:18</i>	1.3	1.5	<i>C*07:01</i>	3.3		<i>DRB1*08:02</i>	3.2	4.0
<i>A*11:02</i>		0.1	<i>B*15:27</i>	0.1	0.1	<i>C*07:02</i>	7.2	14.6	<i>DRB1*08:03</i>	7.2	8.1
<i>A*24:02</i>	22.9	37.9	<i>B*27:04</i>	0.1	0.3	<i>C*07:04</i>	0.5	0.9	<i>DRB1*09:01</i>	10.4	12.4
<i>A*24:03</i>	0.1		<i>B*27:05</i>	3.6	0.1	<i>C*08:01</i>	8.5	7.4	<i>DRB1*10:01</i>	1.5	0.9
<i>A*24:04</i>		0.1	<i>B*35:01</i>	5.8	7.6	<i>C*08:02</i>	1.2		<i>DRB1*11:01</i>	3.2	3.4
<u><i>A*26:01</i></u>	3.8	8.1	<i>B*35:03</i>	0.4		<i>C*08:03</i>	0.6	<u>2.0</u>	<i>DRB1*12:01</i>	5.1	3.8
<i>A*26:02</i>	2.2	2.3	<i>B*37:01</i>	1.3	1.3	<i>C*12:02</i>	2.3	10.5	<i>DRB1*12:02</i>	3.6	1.5
<i>A*26:03</i>	1.1	2.4	<i>B*38:02</i>	0.9	0.1	<i>C*12:03</i>	0.3		<i>DRB1*13:01</i>	1.9	0.7
<i>A*26:04</i>		0.1	<u><i>B*39:01</i></u>	1.2	4.4	<i>C*14:02</i>	7.9	4.9	<i>DRB1*13:02</i>	7.8	7.7
<i>A*26:05</i>		0.1	<i>B*39:02</i>		0.5	<i>C*14:03</i>	5.1	8.9	<i>DRB1*14:02</i>	0.2	
<i>A*29:01</i>	0.5		<i>B*39:04</i>		0.1	<i>C*15:02</i>	3.4	2.7	<i>DRB1*14:03</i>	1.2	1.5
<i>A*30:01</i>	3.8	0.1	<i>B*40:01</i>	4.3	4.2	<i>C*15:05</i>	0.4		<u><i>DRB1*14:05</i></u>	3.7	1.1
<i>A*30:04</i>	1.2		<i>B*40:02</i>	5.1	8.6				<u><i>DRB1*14:06</i></u>	0.2	1.8
<i>A*31:01</i>	4.5	7.1	<i>B*40:03</i>	0.5	0.3				<i>DRB1*14:07</i>	0.2	0.3
<i>A*32:01</i>	0.6		<i>B*40:06</i>	3.2	3.9				<i>DRB1*14:12</i>	0.1	0.1
<u><i>A*33:03</i></u>	15.4	9.7	<i>B*44:02</i>	1.3	0.4				<i>DRB1*14:54</i>	3.3	4.2
<i>A*68:01</i>	0.1		<i>B*44:03</i>	8.1	8.7				<i>DRB1*15:01</i>	8.0	8.5
			<i>B*46:01</i>	5.1	3.6				<i>DRB1*15:02</i>	3.0	10.0
			<i>B*47:01</i>	0.1					<i>DRB1*16:02</i>	0.5	0.9
			<i>B*48:01</i>	3.4	3.0						
			<i>B*51:01</i>	10.2	7.7						
			<i>B*51:02</i>	0.9	0.1						
			<i>B*51:03</i>		0.1						
			<i>B*52:01</i>	2.3	10.7						
			<i>B*54:01</i>	5.4	7.7						
			<i>B*55:02</i>	1.8	1.9						
			<i>B*55:04</i>	0.2	0.3						
			<i>B*56:01</i>	0.2	0.5						
			<i>B*56:03</i>		0.1						
			<i>B*56:05</i>	0.1							
			<i>B*57:01</i>	0.5							
			<i>B*58:01</i>	5.7	0.4						
			<i>B*59:01</i>	1.7	1.8						
			<i>B*67:01</i>	0.3	1.1						

*HLA alleles with significantly different gene frequencies between Koreans and Japanese are underlined (P<0.001) or in bold (P<1 × 10⁻⁶). Koreans: present study. Japanese: from reference [26]. DRB1*1401 (reported) is converted to DRB1*14:54 in this table.

강한 연관성을 보이는 일배체형이 7종(15.9%)이었다. 특히 *A*02:03-C*07:02*, *A*30:04-C*08:02* 등 2종의 일배체형은 RLD 값 1.0으로 매우 강한 양성 연쇄불평형을 보였다. 반면에 *A*33:03-C*01:02*는 유의한 음성 연쇄불평형(RLD -0.78, $P < 0.001$)을 보였다.

빈도 0.5% 이상인 B-C 일배체형은 총 42종이었다(Table 2). 이 중에 유의한 양성 연쇄불평형($P < 0.001$)을 나타내는 일배체형은 37종으로 88.1%, 그리고 RLD 값이 0.7 이상의 강한 연관성을 보이는 일배체형이 29종으로 69.0%에 달했다. RLD 값이 1.0으로 매우 강한 연관성을 보이는 일배체형도 *B*13:02-C*06:02*, *B*14:01-C*08:02* 등을 비롯해 12종이나 되었다.

빈도 0.5% 이상인 A-B 일배체형은 총 51종이었다(Table 3). 이 중에 유의한 양성 연쇄불평형($P < 0.001$)을 나타내는 일배체형은 18종(35.3%)이었고, RLD 값이 0.7 이상의 강한 연관성을 보이는 일배체형이 9종(17.6%)이었다. 특히 *A*02:03-B*38:02*, *A*29:01-B*07:05*, *A*30:04-B*14:01* 등 3종의 일배체형은 RLD 값 1.0으로 매우 강한 양성 연쇄불평형을 보였다.

빈도 0.5% 이상인 B-DRB1 일배체형은 총 52종이었다(Table 3). 이 중에 유의한 양성 연쇄불평형($P < 0.001$)을 나타내는 일배체형은 29종(55.8%)이었고, RLD 값이 0.7 이상의 강한 연관성을 보이는 일배체형이 10종(19.2%)이었다. 특히 *B*07:05-DRB1*08:03*, *B*13:01-DRB1*12:02*, *B*57:01-DRB1*07:01* 등 3종의 일배체형은 RLD 값 1.0으로 매우 강한 양성 연쇄불평형을 보였다.

2) 3-유전자좌 일배체형

빈도 0.5% 이상인 A-C-B 일배체형은 총 42종이었고 빈도 순으로 Table 4에 제시하였다. 이 중 1.0% 이상의 빈도를 보이는 일배체형은 20종으로 전체 일배체형의 44.3%를 차지하였다. 빈도 2.0% 이상으로 가장 흔한 일배체형은 *A*33:03-C*03:02-B*58:01* (5.6%), *A*33:03-C*14:03-B*44:03* (4.1%) 등을 비롯해 9종이었다.

빈도 0.5% 이상인 A-B-DRB1 일배체형은 총 34종이었고, 이 중 1.0% 이상의 빈도를 보이는 일배체형은 13종으로 전체 일배체형의 26.0%를 차지하였다(Table 5). 빈도 2.0% 이상으로 가장 흔한 일배체형 6종은 *A*33:03-B*44:03-DRB1*13:02* (3.7%), *A*33:03-B*44:03-DRB1*07:01* (3.0%), *A*33:03-B*58:01-DRB1*13:02* (3.0%), *A*24:02-B*07:02-DRB1*01:01* (2.8%), *A*30:01-B*13:02-DRB1*07:01* (2.3%), *A*11:01-B*15:01-DRB1*04:06* (2.2%)이었다.

고 찰

본 연구에서는 474명의 건강한 한국인을 대상으로 HLA class I 과 class II의 4자리수 고해상도 대립유전자 형별을 분석한 결과, HLA-A, -B, -C, -DRB1 유전자좌에 각각 21, 40, 22, 29종의 대립유전자가 검출되었다. 한국인에서 검출된 대립유전자 형별의 종류는 2010년 WHO 명명법에 포함된 HLA-A -B, -C, -DRB1 대립유전자 수의 각각 2.2%, 2.6%, 3.5%, 3.8%에 불과하여 한국인에서는 비교적 제한된 HLA 다형성을 나타낼 수 있었다. 이러한 결과는 Lee 등[10]이 한국인 485명을 대상으로 PCR-SSO 방법으로 분석하여 보고한 결과(HLA-A, -B, -C, -DRB1에 각각 20, 43, 21, 31종)와 유사하다. 같은 인종이라도 더 많은 수를 대상으로 분석하면 드물게 존재하는 여러 종류의 대립유전자 형별이 추가로 발견될 가능성이 높다. Yi 등[25]이 한국인 제대혈 4,108단위를 대상으로 직접염기서열분석법으로 분석하여 보고한 결과(초록)를 보면 HLA-A, -B, -DRB1 유전자좌에 각각 46, 62, 46종의 HLA 대립유전자 형별이 검출되어 위의 두 연구에 비해 훨씬 많은 종류가 존재함을 알 수 있다. 이 대규모 제대혈 연구에서 추가로 검출된 HLA 대립유전자의 대부분은 0.1% 또는 그 이하의 매우 낮은 빈도를 보이는 드문 형별이었다. 본 연구에서만 검출된 *A*02:41*은 골수기증희망자 중 1명에서 직접염기서열분석법(*A*02:06:01*, **02:41*)으로 확인된 예로서 위의 대규모 제대혈 분석에서도 검출되지 않은 매우 드문 형별로 생각된다. 이렇게 분석 대상 규모가 커지면 검출되는 대립유전자 형별의 수가 상당히 증가되지만, 0.5% 이상의 비교적 드물지 않은 형별의 수는 거의 차이가 없다. 즉 0.5% 이상 빈도를 보이는 HLA-A, -B, -DRB1 대립유전자 형별의 수는 본 연구(각각 17, 30, 23종)와 Lee 등[10]의 연구(각각 18, 30, 26종) 결과가 대규모 제대혈 연구(각각 17, 31, 25종)와 매우 유사한 결과를 보였다. 한 가지 특기할 점은 본 연구에서 *A*26* 아형인 *A*26:01*, **26:02*, **26:03*의 빈도가 각각 3.8%, 2.2%, 1.1%로 Lee 등[10]의 연구(각각 6.0%, 0.6%, 1.0%)와 차이를 보였으나, Yi 등[25]의 대규모 제대혈 연구(각각 3.8%, 2.0%, 0.9%)와는 매우 유사한 결과를 보였다.

각 인종에서 발견되는 HLA 대립유전자 형별의 다양성은 인종 간에 큰 차이를 보이는데 한국인의 결과를 다른 동부 아시아 인종과 비교해 보았다. 각 인종에서 4자리수의 대립유전자 수준의 HLA 형별 자료는 많지 않은데, 현재까지 보고된 결과 중에서 비교적 대표성이 있는 것으로 생각되는 일본인(N=371)[26], 북부 한족(N=618)[27], 남부 한족(N=264)[28], 타이완족(N=364)[29]에 대한 자료와 비교해 보았다. 동부 아시아 인종에 대한 연

구에서 발견된 HLA-A, -B, -DRB1 대립유전자 형별의 종류는 한국인(각각 21, 40, 29종), 일본인(20, 38, 27종), 남부 한족(20, 50, 28종), 타이완족(19, 44, 32종) 등 네 인종 사이에는 큰 차이가 없었으나, 북부 한족(각각 84, 148, 122종)에서는 거의 4배 가까운 대립유전자 종류가 검출되어 HLA 분포에 있어서 훨씬 높은 다양성을 보인다는 사실을 확인하였다. 한국인은 HLA 분포에 있어서 일본인과 가장 유사한 것으로 알려져 있다. 본 연구에서 얻은 한국인의 HLA 대립유전자 형별의 빈도를 일본인[26]과 비교하여 Table 5에 제시하였다. HLA 대립유전자의 분포가 두 인종 간에 상당히 유사하나 일부 형별에서는 유의한 차이가 관찰되었다($P < 0.001$, Fisher's exact test). 한국인에서 일본인에 비해 유의하게 높은 빈도를 보이는 것은 $A^*30:01$, $*33:03$; $B^*13:02$, $*27:05$, $*58:01$; $C^*03:02$, $*06:02$, $*0701$; $DRB1^*03:01$, $*07:01$, $*14:05$ 등이었고, 반대로 일본인에서 한국인에 비해 유의하게 높은 빈도를 보이는 것은 $A^*24:02$, $*26:01$; $B^*39:01$, $52:01$; $C^*07:02$, $*12:02$; $DRB1^*1406$, $*15:02$ 등이었다. 통계적 유의성은 없었으나, 한국인에 0.5% 이상 존재하는 대립유전자 중에 일본인에는 검출되지 않은 것이 $A^*02:03$, $*29:01$, $*30:04$, $32:01$; $B^*07:05$, $*14:01$, $*57:01$; $C^*02:02$, $*07:01$, $*08:02$; $DRB1^*03:01$ 등이었다. 더 큰 규모의 일본인 ($N=1,028$)을 대상으로 PCR-SSO Luminex 방법으로 분석한 Itoh 등[30]의 연구에서도 이들 대립유전자는 매우 드문 빈도로 존재하거나($A^*02:03$ 0.1%, $DRB1^*03:01$ 0.05%) 검출되지 않는 것으로 나타났다. 따라서 이들 대부분의 대립유전자 형별이 일본인에는 없거나 극히 드문 것으로 생각된다.

HLA 대립유전자의 분포도 인종 간에 큰 차이를 보이지만 HLA 일배체형의 분포와 HLA 대립유전자 간의 연쇄불평형은 인종 간에 더욱 큰 차이를 보이는 것으로 알려져 있다. 특징적인 HLA 일배체형은 지역적으로 제한된 분포를 보이고, 인구 집단의 이동 경로 추적에 유용한 정보를 제공하여 인류유전학적 연구에 도움을 준다[31]. 한국인에서 maximum likelihood 방법으로 산출한 2-유전자좌 HLA 일배체형 중에 빈도 0.5% 이상인 것은 A-C, B-C, A-B, B-DR 일배체형에서 각각 44, 42, 51, 52종이 있었다. HLA-A, -B, -C, -DRB1 유전자좌 간에 연쇄불평형의 강도를 알아보기 위해 이들 일배체형의 RLD 값의 총합과 카이제곱검정 값의 총합으로 비교해 보았다. HLA 일배체형 중에 RLD 값의 총합은 B-C가 가장 큰 값(29.65)을, A-C가 가장 작은 값(9.83)을 보였으며 A-B와 B-DR은 그 사이(각각 13.47, 17.76)에 속했다. 카이제곱검정 값의 총합에서도 이와 유사한 결과를 보여(B-C 10212, A-B 4927, B-DR 4460, A-C 2936) 연쇄불평형의 정도는 B-C 유전자 좌에 가장 강하

고, A-C 유전자 좌에 가장 약한 것을 알 수 있었다. 이러한 경향은 RLD 값이 0.7 이상의 강한 연관을 보이는 일배체형의 비율에서도 알 수 있었는데, 이러한 비율이 B-C 일배체형에서 가장 높고(69.0%, 29/42종), A-C 일배체형에서 가장 낮은 것으로(15.9%, 7/44종) 나타났다. Lee 등[10]의 한국인에 대한 연구(빈도 0.9% 이상의 일배체형에 대한 분석)에서도 2-유전자좌 일배체형의 RLD 값의 분포가 대체로 본 연구와 유사한 결과를 보였으나, 소수의 일배체형에서는 차이를 보였다. 즉, 본 연구에서 2% 이상의 빈도와 비교적 강한 연관을 보이는 것으로 관찰된 $B^*40:01-C^*03:04$ (빈도 2.5%, RLD 0.54), $B^*40:02-C^*03:04$ (빈도 3.8%, RLD 0.72)는 이들의 연구에서는 관찰되지 않았고, 대신에 $B^*40:01-C^*03:02$ (빈도 1.6%, RLD 0.32), $B^*40:02-C^*03:02$ (빈도 1.4%, RLD 0.30)가 1% 이상의 빈도를 보였다. 이는 이들의 연구에서 본 연구에 비해 $C^*03:04$ 의 빈도가 낮고(3.9% vs. 9.9%), 대신에 $C^*03:02$ 의 빈도가 높은(10.8% vs. 6.3%) 것과 관련이 있는 것으로 생각된다. 한편 이들 두 종류의 일배체형은 일본인(각각 빈도 2.5%, RLD 0.55; 빈도 7.4%, RLD 0.84)에서도 빈도 2% 이상이고 RLD 0.5 이상의 강한 연관을 보여 본 연구 결과와 유사하였다.

HLA 일배체형 중에 A-B-DR 일배체형의 분포는 장기이식, 특히 비혈연 조혈모세포 이식에서 각 인종에 필요한 공여자 풀의 규모를 산정하는 데 매우 중요하다. 본 연구 결과 한국인에서 0.5% 이상의 빈도를 보이는 A-B-DR 일배체형은 34종이었고, 이 중에 13종은 1% 이상의 빈도를 가지는 흔한 일배체형에 속했다(Table 4). 본 연구에서 관찰된 A-B-DR 일배체형의 분포는 Lee 등[10]의 연구 결과(빈도 1.0% 이상, 14종)와 대체로 유사하였다. 한국인에서 관찰된 A-B-DR 일배체형의 분포를 동부 아시아 인종들과 비교해 보았다. 빈도 1% 이상의 흔한 A-B-DR 일배체형이 한국인, 일본인[32], 타이완족[29]에서는 각각 10종 이상씩 있었고 이들 일배체형이 총 일배체형의 25% 이상을 차지했으나, 북부 한족[27]에서는 4종뿐이었고 이들이 총 일배체형의 8% 정도에 불과해 북부 한족은 HLA 일배체형의 분포에 있어서도 훨씬 높은 다양성을 나타냄을 확인할 수 있었다. A-B-DR 일배체형의 분포에 있어서도 한국인은 일본인과 가장 가까운 것으로 나타났는데, 일본인($N=516$)[32]에서는 빈도 0.5% 이상이 31종, 이 중에 1% 이상이 11종으로 본 연구에서 한국인의 결과와 유사하였다. 또한 일본인에 1% 이상 빈도로 존재하는 일배체형 11종 중에 6종이 한국인에도 1% 이상 빈도로 관찰되어 일본인에 흔한 일배체형 종류의 반 이상이 한국인에도 흔하게 존재함을 알 수 있었다.

조혈모세포이식에서 환자와 공여자 간에 HLA가 일치하는 정

도가 이식성적에 큰 영향을 미친다는 사실은 잘 알려져 있는데, 최근에는 비혈연 이식에서 환자와 공여자 간에 HLA-A, -B, -C, -DRB1을 대립유전자(고해상도) 수준까지 맞추어서 이식을 하는 경우 이식편대숙주반응(GVHD)의 발생이나 생존율에 있어서 더 좋은 성적을 보인다는 사실이 보고되었다[33-36]. 그런데, 대립유전자 수준에서 불일치를 나타내는 HLA 형별은 인종에 따라 상당히 차이가 있을 수 있다. 본 연구진은 한국인에서 A2가 포함된 A-B-DR 일배체형인 경우 A2가 대립유전자 수준에서 흔히 불일치를 보인다는 사실을 보고한 바 있다[13]. 본 연구에서도 0.5% 이상의 빈도를 보이는 A-B-DR 일배체형 중에 A2 아형이 다른 것이 두 종류가 있었다. $A^*02-B^*27:05-DRB1^*01:01$ 과 $A^*02-B^*54:01-DRB1^*15:01$ 일배체형의 경우 $A^*02:01$, $A^*02:06$ 과 연관된 것이 비슷한 비율로 존재하여(Table 4) 이런 일배체형을 갖는 개체 간에는 B와 DR이 대립유전자 수준에서 일치하여도 A^*02 아형에서 불일치할 가능성이 높은 것으로 나타났다. 이외에도 동일한 일배체형이 서로 다른 A^*02 아형과 연관된 것이 여러 종류 있었는데 예를 들면, $A^*02-B^*46:01-DRB1^*09:01$ 의 경우 $A^*02:01$, $*02:06$, $*02:07$ 과 연관된 것이 각각 0.3%, 0.2%, 0.6%로 나타났다. 최근에 본 연구진이 비혈연 조혈모세포이식이 필요한 환자와 혈청학적 수준에서 일치하는 HLA-A, -B, -DR 형별을 갖고 있는 기증자 간에 대립유전자 수준에서 불일치를 많이 나타내는 형별을 조사해 본 결과 A^*02 외에도 A^*26 , B^*15 (혈청학적 B62), B^*40 (혈청학적 B61), $DRB1^*04$, $DRB1^*14$ 등이 가장 흔하게 불일치를 보이는 것으로 나타났다.

본 연구의 제한점으로는 대립유전자 형별 판정을 위해 HLA class I에 대해서는 exon 2와 exon 3만을, HLA-DRB1에 대해서는 exon 2만을 분석하였고, 구분할 수 없는 "allelic ambiguity"에 대해서는 한국인에서 가장 가능성이 높은 대립유전자 형별로 판정하였다는 점이다(Table 1). 최근에는 직접염기서열분석의 경우 HLA class I에서 exon 4도 추가하여 분석을 하는 경향이 있지만 class I 유전자에서 exon 4의 변이는 비교적 제한적이기 때문에 exon 4를 분석하여도 ambiguity의 상당 부분은 그대로 남아 있게 되고 앞으로 새로운 대립유전자가 추가됨에 따라 이런 경향은 더욱 증가될 것이다. 그러나 특정한 인종에 나타나는 대립유전자 다형성은 비교적 제한되어 있는 것으로 알려졌다[37]. 본 연구에서 검출된 HLA 대립유전자 형별의 종류와 그 빈도가 한국인 제대혈을 대상으로 직접염기서열분석법으로 분석한 결과[25]와 유사한 것으로 보아 형별 판정에 별 문제는 없었을 것으로 생각된다. 또 하나의 문제점은 각 HLA 유전자좌에서 검출된 blank 빈도가 HLA-A, -B, -C, -DRB1에서 각각 0.4%, 0.5%, 0.0%, 0.1%로, HLA-A와 -B에서 약

간 높은 결과를 보였다는 점이다. 이는 분석에 포함된 대상자 중에 가족 검체에서 HLA-A, -B에 대한 일차 검사를 혈청학적 방법으로 실시하였으므로 실제로 있는 대립유전자를 일부 검출하지 못했을 가능성이 있고, HLA-C는 혈청학적 검사에서 blank가 나온 모든 검체를 DNA 검사로 다시 확인하였기 때문에 blank가 0%로 낮게 나온 것으로 생각된다. 실제로 통계분석에서 blank가 포함된 일배체형 중에 0.2%의 빈도를 보인 것이 A blank 2개 (A blank- $B^*40:03-DRB1^*14:05$, A blank- $B^*67:01-DRB1^*12:01$), B blank 1개($A^*24:02-B$ blank- $DRB1^*08:03$)가 관찰되었고 0.1% 이하의 일배체형도 일부 관찰되었다.

본 연구에서는 건강한 한국인 474명을 대상으로 고해상도 DNA 검사법을 이용하여 HLA-A, -B, -C, -DRB1 형별을 분석하고 통계적 방법을 이용하여 대립유전자(4자리수) 형별 빈도와 일배체형 분포에 대한 자료를 산출하여 제시하였다. 본 연구의 결과는 앞으로 한국인에서 장기이식, 특히 조혈모세포이식, 질환연관성 연구, 인류유전학적 연구 등에 유용한 자료로 이용될 수 있을 것으로 생각된다.

요 약

배경 : HLA 형별은 혈청학적 수준(generic level)에서도 다형성이 심하지만 대립유전자 수준에서는 더욱 심한 다형성을 보이고 인종 간에 큰 차이를 나타내는 것으로 알려졌다. 본 연구에서는 고해상도 DNA 검사법을 이용하여 한국인에서 HLA 대립유전자 형별과 일배체형의 종류 및 빈도를 알아보려고 하였다.

방법 : 건강한 한국인 474명을 대상으로 HLA-A, -B, -C, -DRB1 유전자에 대해 두 단계의 검사로 대립유전자(4자리수) 형별 분석을 실시하였다. 1단계로 혈청학적 수준의 형별검사를 혈청학적 검사법이나 sequence-specific oligonucleotide (PCR-SSO) 방법으로 시행하였고, 그 다음 단계로 대립유전자 형별검사를 class I은 exon 2와 exon3, DRB1은 exon 2에 대해 single-strand conformation polymorphism (PCR-SSCP) 또는 직접염기서열분석법을 이용하여 실시하였다. HLA 대립유전자의 유전자 빈도, 일배체형 빈도, 연쇄불평형 값은 maximum likelihood 원리에 근거한 제11차 국제조직적합성워크숍 컴퓨터 프로그램을 이용하여 산출하였다.

결과 : 한국인에서 검출된 HLA-A, -B, -C, DRB1 대립유전자 형별은 각각 21, 40, 22, 29종이었다. 이 중에 유전자 빈도 10% 이상을 보인 대립유전자 형별(빈도순 나열)은 $A^*02:01$, $A^*24:02$, $A^*33:03$; $B^*51:01$; $C^*01:02$, $C^*03:03$; $DRB1^*09:01$

등이었다. HLA 일배체형의 분석 결과 0.5% 이상의 빈도를 나타내는 2-유전자좌 일배체형은 A-C 44종, B-C 42종, A-B 51종, B-DRB1 52종이었고, 3-유전자좌 일배체형은 A-C-B 42종, A-B-DRB1 34종이었다. 한국인에서 빈도 1% 이상의 A-B-DR 일배체형은 13종으로, 전체 일배체형의 26.0%를 차지하였고, 2% 이상으로 가장 흔한 A-B-DR 일배체형은 A*33:03-B*44:03-DRB1*13:02 (3.7%), A*33:03-B*44:03-DRB1*07:01 (3.0%), A*33:03-B*58:01-DRB1*13:02 (3.0%), A*24:02-B*07:02-DRB1*01:01 (2.8%), A*30:01-B*13:02-DRB1*07:01 (2.3%), A*11:01-B*15:01-DRB1*04:06 (2.2%) 등 6종이었다.

결론 : 본 연구를 통해 한국인의 대립유전자 수준의 HLA 형별과 HLA 일배체형 빈도에 대한 자료를 제시하였으며, 본 연구의 결과는 한국인에서 장기이식, 질환연관성 연구, 인류유전학적 연구 등에서 중요한 기초자료로 이용될 수 있을 것으로 기대된다.

참고문헌

- Marsh SG, Albert ED, Bodmer WF, Bontrop RE, Dupont B, Erlich HA, et al. Nomenclature for factors of the HLA system, 2010. *Tissue Antigens* 2010;75:291-455.
- Lee KW and Park MH. New HLA nomenclature (2010) and its clinical application in Koreans. *Korean J Lab Med* 2010;30:203-17.
- Roh EY, Kim HS, Kim SM, Lim YM, Han BY, Park MH. HLA-A, -B, -DR allele frequencies and haplotypic associations in Koreans defined by generic-level DNA typing. *Korean J Lab Med* 2003;23: 420-30. (노은연, 김현수, 김선미, 임영미, 한복연, 박명희. DNA 형별검사에 의한 한국인의 HLA-A, -B, -DR 형별 및 일배체형의 분포. 대한진단검사의학회지 2003;23:420-30.)
- Whang DH, Yang YS, Hong HK. Allele and haplotype frequencies of human leukocyte antigen-A, -B, and -DR loci in Koreans: DNA typing of 1,500 cord blood units. *Korean J Lab Med* 2008;28:465-74. (황동희, 양윤선, 홍혜경. 한국인에서 human leukocyte antigen-A, -B, -DR 대립유전자와 일배체형 빈도: 제대혈 1,500단위의 DNA 형별검사. *Korean J Lab Med* 2008;28:465-74.)
- Yoon JH, Shin S, Park MH, Song EY, Roh EY. HLA-A, -B, -DRB1 allele frequencies and haplotypic association from DNA typing data of 7,096 Korean cord blood units. *Tissue Antigens* 2010;75:170-3.
- Hwang SH, Oh HB, Yang JH, Kwon OJ, Shin ES. Distribution of HLA -A, B, C allele and haplotype frequencies in Koreans. *Korean J Lab Med* 2004;24:396-404. (황상현, 오홍범, 양진혁, 권오중, 신은순. 한국인의 HLA-A, -B, -C 대립유전자와 일배체형 분포. 대한진단검사의학회지 2004;24:396-404.)
- Park MH, Kim HS, Kang SJ. HLA-A, -B, -DRB1 allele and haplotype frequencies in 510 Koreans. *Tissue Antigens* 1999;53:386-90.
- Song EY, Park MH, Kang SJ, Park HJ, Kim BC, Tokunaga K, et al. HLA class II allele and haplotype frequencies in Koreans based on 107 families. *Tissue Antigens* 2002;59:475-86.
- Song EY, Park H, Roh EY, Park MH. HLA-DRB1 and -DRB3 allele frequencies and haplotypic associations in Koreans. *Hum Immunol* 2004;65:270-6.
- Lee KW, Oh DH, Lee C, Yang SY. Allelic and haplotypic diversity of HLA-A, -B, -C, -DRB1, and -DQB1 genes in the Korean population. *Tissue Antigens* 2005;65:437-47.
- Park MH, Hwang YS, Park KS, Tokunaga K, Akaza T, Juji T, et al. HLA haplotypes in Koreans based on 107 families. *Tissue Antigens* 1998;51:347-55.
- Mack SJ, Jani AJ, Geyer LN, Erlich HA. Using the reverse line strip system for studies of human diversity. 13th IHWS Technology Joint Report. In: Hansen JA, ed. *Immunobiology of the human MHC: Proceedings of the 13th international histocompatibility workshop and conference*. Vol. 1. Seattle: IHWG Press, 2006:291-4.
- Park MH, Whang DH, Kang SJ, Han KS. HLA-A*02 allele frequencies and haplotypic associations in Koreans. *Tissue Antigens* 2000; 55:250-6.
- Whang DH and Park MH. Diversity of HLA-A26 alleles and haplotypes in Koreans. *Korean J Lab Med* 2003;23:52-6. (황동희 및 박명희. 한국인에서 HLA-A26 대립유전자 및 관련 일배체형의 분포양상. 대한진단검사의학회지 2003;23:52-6.)
- Bannai M, Tokunaga K, Lin L, Ogawa A, Fujisawa K, Juji T. HLA-B40, B18, B27, and B37 allele discrimination using group-specific amplification and SSCP method. *Hum Immunol* 1996;46:107-13.
- Bannai M, Tokunaga K, Tanaka H, Lin L, Kashiwase K, Tokunaga K, et al. Five HLA-B22 group alleles in Japanese. *Tissue Antigens* 1997;49:376-82.
- Song EY, Whang DH, Hur M, Kang SJ, Han KS, Park MH. HLA-B*44 allele frequencies and haplotypic associations in Koreans. *Hum Immunol* 2001;62:1142-7.
- Wang H, Tokunaga K, Ishikawa Y, Tanaka H, Kashiwase K, Shibata Y, et al. A high-resolution genotyping method for HLA-C alleles and possible shared HLA-C-B haplotypes between Japanese and

- Caucasians. *Tissue Antigens* 1997;50:620-6.
19. Cereb N, Maye P, Lee S, Kong Y, Yang SY. Locus-specific amplification of HLA class I genes from genomic DNA: locus-specific sequences in the first and third introns of HLA-A, -B, and -C alleles. *Tissue Antigens* 1995;45:1-11.
 20. Bannai M, Tokunaga K, Lin L, Kuwata S, Mazda T, Amaki I, et al. Discrimination of human HLA-DRB1 alleles by PCR-SSCP (single-strand conformation polymorphism) method. *Eur J Immunogenet* 1994;21:1-9.
 21. Cereb N, Yang SY. Dimorphic primers derived from intron 1 for use in the molecular typing of HLA-B alleles. *Tissue Antigens* 1997;50:74-6.
 22. Dunn P. Sequencing-based typing for HLA-A, B, C. In: Tilanus MG, Hansen JA, et al. eds. *IHWG technical manual*. Seattle: IHWG press, 2000: TM30A 1-5.
 23. Lee KW and Jung YA. Additional sequence analysis outside exon 2 clarifies DRB1*12 and DRB1*14 allelic frequencies in Koreans. *Hum Immunol* 2009;70:464-7.
 24. Imanishi T, Akaza T, Kimura A, Tokunaga K, Gojbori T. Estimation of allele and haplotype frequencies for HLA and complement loci. In: Tsuji K, Aizawa M, et al. eds. *HLA 1991: Proceedings of the eleventh international histocompatibility workshop and conference*. Vol. 1. New York: Oxford University Press, 1992:76-9.
 25. Yi DY, Lee W, Huh JY, Hong SG, Jung B, Baek JY, et al. HLA allele frequencies and haplotypic associations of 4,108 cord blood units in Korean by high-resolution sequence-based typing [abstract]. *Korean J Lab Med* 2009;29:S425. (이대영, 이우근, 허지영, 홍성근, 정보찬, 백진영 등. 한국인 제대혈 4,108 단위에서 고해상도 염기서열분석법에 의한 HLA 대립유전자와 일배체형 빈도 [abstract]. *대한진단검사의학회지* 2009;29:S425.)
 26. Saito S, Ota S, Yamada E, Inoko H, Ota M. Allele frequencies and haplotypic associations defined by allelic DNA typing at HLA class I and class II loci in the Japanese population. *Tissue Antigens* 2000;56:522-9.
 27. Yang G, Deng YJ, Hu SN, Wu DY, Li SB, Zhu J, et al. HLA-A, -B, and -DRB1 polymorphism defined by sequence-based typing of the Han population in Northern China. *Tissue Antigens* 2006;67:146-52.
 28. Trachtenberg E, Vinson M, Hayes E, Hsu YM, Houtchens K, Erlich H, et al. HLA class I (A, B, C) and class II (DRB1, DQA1, DQB1, DPB1) alleles and haplotypes in the Han from southern China. *Tissue Antigens* 2007;70:455-63.
 29. Yang KL, Chen SP, Shyr MH, Lin PY. High-resolution human leukocyte antigen (HLA) haplotypes and linkage disequilibrium of HLA-B and -C and HLA-DRB1 and -DQB1 alleles in a Taiwanese population. *Hum Immunol* 2009;70:269-76.
 30. Itoh Y, Mizuki N, Shimada T, Azuma F, Itakura M, Kashiwase K, et al. High-throughput DNA typing of HLA-A, -B, -C, and -DRB1 loci by a PCR-SSOP-Luminex method in the Japanese population. *Immunogenetics* 2005;57:717-29.
 31. Tokunaga K and Juji T. The migration and dispersal of East Asian populations as viewed from HLA genes and haplotypes. In: Akazawa T, Aoki K, et al. eds. *The evolution and dispersal of modern humans in Asia*. Tokyo: Hokusensha Publishing Co., 1992:599-611.
 32. Nakajima F, Nakamura J, Yokota T. Analysis of HLA haplotypes in Japanese, using high resolution allele typing. *MHC* 2001;8:1-32.
 33. Petersdorf EW, Gooley TA, Anasetti C, Martin PJ, Smith AG, Mickelson EM, et al. Optimizing outcome after unrelated marrow transplantation by comprehensive matching of HLA class I and II alleles in the donor and recipient. *Blood* 1998;92:3515-20.
 34. Morishima Y, Sasazuki T, Inoko H, Juji T, Akaza T, Yamamoto K, et al. The clinical significance of human leukocyte antigen (HLA) allele compatibility in patients receiving a marrow transplant from serologically HLA-A, HLA-B, and HLA-DR matched unrelated donors. *Blood* 2002;99:4200-6.
 35. Flomenberg N, Baxter-Lowe LA, Confer D, Fernandez-Vina M, Filipovich A, Horowitz M, et al. Impact of HLA class I and class II high-resolution matching on outcomes of unrelated donor bone marrow transplantation: HLA-C mismatching is associated with a strong adverse effect on transplantation outcome. *Blood* 2004;104:1923-30.
 36. Ottinger HD, Ferencik S, Beelen DW, Lindemann M, Peceny R, Elmaagacli AH, et al. Impact of HLA-A, B, C allele mismatches on outcome after unrelated blood stem cell transplantation in whites. *Transplantation* 2004;78:1077-80.
 37. Cano P, Klitz W, Mack SJ, Maiers M, Marsh SG, Noreen H, et al. Common and well-documented HLA alleles: report of the Ad-Hoc committee of the American Society for Histocompatibility and Immunogenetics. *Hum Immunol* 2007;68:392-417.