

정상 한국인의 HLA 항원 분포에 관한 연구

Studies on the Distribution of HLA Antigens in Normal Koreans

서울대학교 의과대학, 서울대학교병원 임상검사과

朴明姬 · 金相仁

서론

인간의 主組織適合性抗原인 HLA 항원의 분포는 각 종족간에 현저한 차이가 있음이 여러 연구자들에 의하여 밝혀졌다(Brain & Hammond, 1968; Bodmer & Bodmer 1970; Rubinstein et al., 1967; Svejgaard et al., 1970; Ishibashi et al., 1971; Ting et al., 1971; Gorodeszkey et al., 1972; Dossetor et al., 1973; Yokoyama & Yokoyama, 1973; Baur & Danilovs, 1980; Gyódi et al., 1981; Carvalho, 1983). 그러나 동양인의 HLA 항원 분포는 일본인에 대하여는 비교적 활발히 연구되었으나 한국인에 대한 보고는 국내외에 소수가 있을 뿐이고(Albert, et al., 1972; 박우택 · 김진복, 1974; 홍준호 · 김진복, 1974; 이순용 등, 1976; 오승근 · 김진복, 1979; 지훈상 등, 1980; 이종훈 등, 1981), 특히 1980년도 HLA 명명법에 의한 조사는 이종훈 등(1981)의 보고가 있을 뿐이다.

저자들은 1980년도 HLA 명명법에 의한 정상한국인의 HLA-A, B, C 항원분포에 대한 기초자료를 얻고자 인척관계가 없는 정상인 105명을 대상으로 각 HLA 항원의 항원빈도, 유전자빈도, 一倍體型(haplotype)빈도 및 gametic association(delta)에 대하여 분석하고 이를 1980년도 제 8 차 국제조직적합성회의에서 보고된 타종족, 특히 일본인의 HLA 항원분포(Baur & Danilovs, 1980)와 비교 분석하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

건강하고 서로 인척관계가 없는 본인임상검사과 직원 47명, 장기제공자 48명 및 친자감별검사 대상자 10

† 접수일자 : 1984. 1. 4.

* 본 연구는 1982년도 서울대학교병원 임상연구비 보조로 이루어진 것임.

명을 포함한 총 105명을 조사 대상으로 선정하였다.

2. 방 법

1) 임파구의 분리 : 정맥혈 5ml을 채혈하여 Heparin(20unit/혈액 1ml)을 첨가하고 생리식염수로 2배 희석한 후 Ficoll-Hypaque비중차용액(비중 1.077) 3ml위에 증층하였다. 450×g에서 30분간 원심한 후 F-H용액과 혈장의 경계면에 있는 단핵세포층을 채취하여 다른 시험관에 옮긴 후 RPMI 1640 media로 2회 세척하고 (1,500rpm 10분, 1,200rpm 10분) 세포침사를 Fisher tube에 옮겨 Fisher centrifuge Model 59를 이용하여 1,000×g에 1분간 원심하여(혈소판 제거) 상층을 버리고 media를 가한후 thrombin(100U/ml) 1방울을 첨가하고 2~3분간 혼화하여 혈소판 응집과가 생기도록 하였다. 그 후 1,000×g에 3초간 원심하여 혈소판 응집과를 가라앉히고 상층 세포층을 새 Fisher tube에 옮겨 media로 1,000×g에 1분간의 원심법으로 2회 세척하였다. 5%비동화 fetal calf serum이 함유된 RPMI 1640 media에 세포침사를 재부유시켜 혈구계산관에 넣고 임파구수를 산정하여 임파구 수를 $1.5 \sim 2.0 \times 10^6 / \text{ml}$ 로 조정하였다.

2) HLA-A, B, C tray: HLA typing tray 및 가토보체는 미국 University of California Los Angeles Tissue Typing Laboratory(Terasaki 연구소)로부터 분양받았다. UCLA HLA-ABC Second Tray-Lot No. 28로 69예, Lot No. 26으로 24예 및 Oriental Tray-Lot No.1로 17예(5예는 Lot No. 28로 반복검사)를 검사하였다.

이 세가지 Tray로 형별을 정할 수 있는 HLA 항원의 종류는 HLA-A항원은 HLA-A1, A2, A3, A11, Aw23, Aw24, A25, A26, A28, A29, Aw30, Aw31, Aw32 (Oriental Tray(O.T.)제외), Aw33, Aw34, Aw36 (O.T.제외)로 16종, HLA-B항원은 HLA-B7, B8, B13, B14, B18 (O.T.제외), B27, Bw35, B37, Bw38, Bw39, Bw41, Bw42, Bw44, Bw45, Bw46(Lot 28, Lot 26 제외), Bw47 (Lot 28, O.T. 제외), Bw48, Bw49, Bw50, Bw51, Bw52, Bw53, Bw54, Bw55,

Bw56(Lot 28, O.T. 제외), Bw57, Bw58, Bw59(Lot 28 제외), Bw60, Bw61, Bw62, Bw63으로 32종, HLA-C항원은 HLA-Cw1, Cw2(O.T. 제외), Cw3, Cw4, Cw6(Lot 28, Lot 26 제외)으로 5종이었다. 형별을 정할 수 없는 HLA 항원의 종류는 HLA-Aw43, HLA-Cw5, Cw7, Cw8로 4종이었다.

3) HLA-A, B, C항원검사(미세임파구세포독성시험): N.I.H. 표준방법(Terasaki & Park, 1979)에 따라 실시하였다. HLA-A, B, C tray(각종 항체가 각 well당 1 μ l씩 들어 있고 -70°C냉동고에 보관)에 50 μ l Hamilton syringe를 이용하여 임파구부유액(1.5~2.0 \times 10⁶/ml) 1 μ l씩을 각 well에 분주하여 잘 혼합한 다음 실온(20~25°C)에서 30분간 반응시키고 250 μ l Hamilton syringe를 이용하여 가토브체를 각 well당 5 μ l씩 첨가하여 잘 혼합한 다음 실온에서 1시간 반응시켰다. 그 후에 각 well마다 5% eosin Y 수용액 2 μ l씩을 분주하여 2분간 반응시켜 죽은 세포를 염색하고 37% formalin(pH7.2)을 8 μ l씩 첨가하여 세포를 고정시킨 후 50 \times 75mm 유리 슬라이드를 덮고 위상차현미경하에서 판독하였다. 6+(죽은세포 40~79%) 및 8+(죽은세포 80~100%) 반응을 양성으로 판독하여 항원 형별을 정하였다.

4) 통계학적 분석방법: 분석된 각 HLA 항원의 표현형빈도, 즉 항원빈도(antigen frequency: AF)를 우선 계산하고 이를 이용하여 HLA locus의 유전자빈도(gene frequency: GF)를 다음 공식에 의해 산출하였다.

$$GF = 1 - \sqrt{1 - AF} \dots \dots \dots \text{공식 (1)}$$

일배체형빈도(haplotype frequency)는 각 HLA 항원의 항원빈도 및 유전자빈도로 부터 Mattiuz등(1970)이 제시한 방법에 의해 산출하였다.

$$X_{ij} = D_{ij} + p_i p_j \dots \dots \dots \text{공식 (2)}$$

X_{ij} ; haplotype frequency

- { i antigen from the first locus
- { j antigen from the second locus

p_i, p_j ; allele (gene) frequencies of i antigen and j antigen respectively

D_{ij} ; pairwise gametic association between i antigen and j antigen

Gametic association $D(D_{ij}, \Delta)$ 는 i 항원과 j 항원의 항원빈도를 이용하여 2 \times 2표를 작성한 후 다음 공식에 의해 산출하였다.

$$D = \sqrt{\frac{d}{n} - \frac{(b+d)(c+d)}{n^2}} \dots \dots \dots \text{공식 (3)}$$

a, b, c, d ; frequencies of ++, +-, -+, -- phenotypes

$$n = a + b + c + d$$

Relative delta value는 다음 공식에 의해 산출하였다(Baur & Danilovs, 1980).

$$Dr(ij) = \frac{D(ij)}{Dmax(ij)} \dots \dots \dots \text{공식 (4)}$$

positive association인 경우

$$Dmax(ij) = p(i)(1 - P(j)), p(i) < P(j) \text{이다.}$$

negative association인 경우

일배체형 X_{ij} 의 최저값은 0으로 한다.

Gametic association의 통계학적 유의성의 검정을 위해 chi square값(Yates correction factor적용)을 계산하였고 검사한 표본에서 일배체형의 최소 기대빈도(minimum expected frequency)가 2이상인 경우에만 chi square검정을 하였다.

성 적

정상한국인 105예를 대상으로 분석한 HLA-A, B, C locus의 항원빈도 및 유전자빈도는 Table 1에 나타난 바와 같다. HLA-A locus의 항원빈도(및 유전자빈도)는 A2가 51.4%(30.3%)로 가장 높았고 Aw24 49.5%(29.0%), Aw33 23.8%(12.7%), A11 15.2%(7.9%) 순이었으며 Aw31, Aw30, A26, A3가 10%~5%(5%~3%) 사이의 비교적 낮은 빈도를 나타냈고 A1, Aw23, A29, Aw34는 1%~2%(0.5%~1%)로 가장 낮은 빈도를 보였다. 그 외에 A25, Aw32 및 Aw36은 한 예에서도 검출되지 않았고 Blank (AX)가 1.7%였다.

HLA-B locus의 항원빈도(및 유전자빈도)는 Bw51이 22.9%(12.2%)로 가장 높았고 Bw62 21.0%(11.1%), Bw44 18.1%(9.5%), Bw61 및 Bw54 각각 13.3%(6.9%), Bw60 12.4%(6.4%), Bw58 및 Bw35 각각 11.4%(5.9%), Bw52 및 B13 각각 10.5%(5.4%) 순이었으며 Bw59, Bw55, Bw48, B27, B7이 8%~4%(4%~2%) 사이로 비교적 낮았고 B8, B37, Bw38, Bw39, Bw63이 3%~1%(1.5%~0.5%)의 가장 낮은 빈도를 보였다. B14, B18, Bw41, Bw42, Bw45, Bw46, Bw47, Bw49, Bw50, Bw53, Bw56, Bw57은 한 예에서도 검출되지 않았고 Blank(BX)가 5.3%였다.

HLA-C locus의 항원빈도(및 유전자빈도)는 Cw3가 49.5%(29.0%)로 가장 높았고 Cw1 37.1%(20.7%), Cw4 11.4%(5.9%) 순이었으며 Cw2가 3.2%(1.6%)로 가장 낮았다. Cw6는 Oriental Tray를 사용한 17예에서만 검사하였는데 7예에서 검출되어 41.2%(23.3%)의 상당히 높은 빈도를 보였다. Cw6를 제외하고 계산한 Blank(CX) 유전자빈도는 42.8%로 높았다.

Mattiuz등(1970)의 방법에 의해 계산한 HLA-A/B

Table 1. Antigen and gene frequencies for the HLA-A, B and C locus in the Korean population

Antigen	Frequency (%)		Antigen	Frequency (%)		Antigen	Frequency (%)	
	Antigen	Gene		Antigen	Gene		Antigen	Gene
A1	1.0	0.5	B7	7.6	3.9	Bw52	10.5	5.4
A2	51.4	30.3	B8	1.9	1.0	Bw53	0.0	0.0
A3	5.7	2.9	B13	10.5	5.4	Bw54	13.3	6.9
A11	15.2	7.9	B14	0.0	0.0	Bw55	4.8	2.4
Aw23	1.0	0.5	B18 ^a	0.0	0.0	Bw56 ^b	0.0	0.0
Aw24	49.5	29.0	B27	5.7	2.9	Bw57	0.0	0.0
A25	0.0	0.0	Bw35	11.4	5.9	Bw58	11.4	5.9
A26	6.7	3.4	B37	1.0	0.5	Bw59 ^d	7.3	3.7
A28	0.0	0.0	Bw38	1.0	0.5	Bw60	12.4	6.4
A29	1.9	1.0	Bw39	2.9	1.4	Bw61	13.3	6.9
Aw30	6.7	3.4	Bw41	0.0	0.0	Bw62	21.0	11.1
Aw31	8.6	4.4	Bw42	0.0	0.0	Bw63	1.0	0.5
Aw30+Aw31	2.9	1.4	Bw44	18.1	9.5	BX		5.3
Aw32 ^a	0.0	0.0	Bw45	0.0	0.0			
Aw33	23.8	12.7	Bw46 ^c	0.0	0.0	Cw1	37.1	20.7
Aw34	1.9	1.0	Bw47 ^b	0.0	0.0	Cw2 ^a	3.2	1.6
Aw36 ^a	0.0	0.0	Bw48	4.8	2.4	Cw3	49.5	29.0
AX		1.7	Bw49	0.0	0.0	Cw4	11.4	5.9
			Bw50	0.0	0.0	(Cw6 ^c)	(41.2)	(23.3)
			Bw51	22.9	12.2	CX		42.8*

Total number n=105 (a : n=93 b : n=24 c : n=17 d : n=41)

* : gene frequency of CX was calculated excluding that of Cw6

Table 2. Calculated HLA-A/B haplotype frequencies in the Korean population ($\times 10^4$)

	A1	A2	A3	A11	Aw23	Aw24	A26	A29	Aw30	Aw31	Aw33	Aw34	AX
B7	0	0	0	19	0	322	37	96	0	0	54	0	0
B8	47	0	0	0	0	29	0	0	46	0	0	0	31
B13	0	42	35	6	0	124	0	0	187	79	0	0	0
B27	0	82	0	81	0	86	40	0	0	0	13	0	37
Bw35	0	310	33	1	0	175	0	0	0	0	25	0	133
B37	0	48	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	43
Bw38	0	0	0	0	0	48	0	0	0	0	48	0	0
Bw39	0	76	0	39	0	77	0	0	0	0	34	0	0
Bw44	0	0 ^{a-}	185	81	0	139 ^{a-}	0	0	17	0	616 ^{c+}	96	105
Bw48	0	172	0	84	0	0	42	0	0	0	0	0	49
Bw51	0	647	14	58	48	48	0	0	0	218 ^{a+}	173	0	162
Bw52	0	115	35	6	0	471 ^{b+}	32	45	0	27	32	0	0
Bw54	47	267	0	103	0	347	0	0	27	19	9	0	0
Bw55	0	241	0	0	0	37	42	0	42	40	0	0	0
Bw58	0	0	85	0	0	31	0	0	30	0	479 ^{c+}	45	0
Bw59	2	0	0	0	0	381	107	4	0	0	0	0	211
Bw60	0	361	32	107	0	154	81	0	0	128	0	0	0
Bw61	0	267	31	48	0	347	132	0	0	19	0	45	0
Bw62	0	312	0	241	0	404	123	44	12	111	2	0	0
Bw63	0	0	0	48	0	48	0	0	0	6	0	0	0
BX	0	328	0	0	45	40	0	0	154	0	39	0	224

a, b, c indicate the significance of gametic associations (+ positive, -negative) between antigens of A and B loci.

a : $p \leq 0.05$ b : $p \leq 0.01$ c : $p \leq 0.001$

Table 3. Calculated HLA-B/C haplotype frequencies in the Korean population ($\times 10^4$)

	Cw1	Cw2	Cw3	Cw4
B7	20	0	0	0
B8	36	0	0	0
B13	0	0	53	18
B27	169	50	0	0
Bw35	0 ^{a-}	46	316	122
B37	0	0	48	48
Bw38	0	0	48	0
Bw39	84	0	0	0
Bw44	0	0	17	46
Bw48	0	0	0	88
Bw51	120	0	128	100
Bw52	0 ^{a-}	46	195	72
Bw54	690 ^{c+}	0	0 ^{b-}	0
Bw55	181	0	241	0
Bw58	93	0	589 ^{c+}	15
Bw59	385	0	375	0
Bw60	0	0	330	18
Bw61	362	101	384	0
Bw62	218	36	478	261 ^{a+}
Bw63	0	0	0	48
BX	473 ^{a+}	0	125	0

a, b, c indicate the significance of gametic associations (+ positive, - negative) between antigens of B and C loci.

a : $p \leq 0.05$ b : $p \leq 0.01$ c : $p \leq 0.001$

locus 및 HLA-B/C locus의 일배체형빈도 및 gametic association의 유의성 검정은 각각 Table 2와 Table 3에 나타난 바와 같다. 한국인에 높은 빈도(인구 10,000명당 명수)를 보인 HLA-A/B일배체형은 A2 Bw51(647), Aw33 Bw44(616), Aw33 Bw58(479), Aw24 Bw52(471)의 순이었고 HLA-B/C일배체형은 Bw54 Cw1(690), Bw58 Cw3(589), Bw62 Cw3(478), BX Cw1(473)의 순이었다.

유의한 positive gametic association($p < 0.05$)을 보인 일배체형은 Aw24 Bw52, Aw31 Bw51, Aw33 Bw44, Aw33 Bw58, Bw54 Cw1, BX Cw1, Bw58 Cw3, Bw62 Cw4 등 8종류였다. 반면에 유의한 negative association을 보인 일배체형은 A2 Bw44, Aw24 Bw44, Bw35 Cw1, Bw52 Cw1, Bw54 Cw3 등 5종류였다.

고 안

인간의 구조적합성항원인 HLA항원의 검색은 현재 장기이식시 장기공여자의 조직적합성 판정, 여러 특수질환과의 연관성 연구, 혈소판 및 과립구 수혈, 父性검사 및 인류학적 연구등에 널리 이용되고 있다. HLA항원의 분포양상은 민족 또는 종족간에 현저한 차이가 있음이 잘 알려져 있으며 따라서 우리 민족에 대한 HLA항원의 분포양상을 조사하는 것은 우리 민족의 유전적 특징을 밝히고 상기한 HLA항원의 여러 응용 분야에 기초자료를 얻는데 매우 중요하다고 하겠다.

본 연구 결과를 1980년도 HLA명명법에 의거한 이종 혼등(1981)의 성적과 비교할 때 대체적으로 유사하였으나 중요한 차이는 이들이 일본인에 비해 한국인에서 비교적 낮다고 보고한 Bw48, Bw54, Bw61, Bw62 및 Cw1의 항원빈도가 본 연구에서는 비교적 높게 관찰되어 일본인의 항원빈도(Baur & Danilovs, 1980)와 거의 유사하였고 통계학적으로 유의한 차이가 없었다(Table 4, 5, 6).

동양인중에 비교적 연구가 많이 된 일본인의 항원빈도(Baur & Danilovs, 1980)와 비교해 볼 때(Table 4, 5, 6), HLA-A항원중에서 비교적 현저한 차이는 본 연구 결과 한국인에서 A3(5.7%/1.1%), Aw30(6.7%/0.3%), Aw33(23.8%/13.1%)이 높고 A26(A10)(6.7%/18.7%)이 유의하게 낮은 점이었는데 이러한 빈도는 Aw33을 제외하고는 이종혼등(1981)의 성적과 유사하였다. HLA-B항원중에서 현저한 차이는 일본인에 비해 B13(10.5%/4.0%), B27(5.7%/0.8%), Bw58(B17)(11.4%/1.7%)이 높고 Bw52(10.5%/20.5%)가 낮은 점이었는데 이러한 빈도는 B13을 제외하고는 이종혼등(1981)의 성적과 유사하였다. HLA-C항원에 있어서는 Cw1, Cw2, Cw3 및 Cw4의 항원빈도가 일본인과 거의 유사하였다. Cw6는 Oriental Tray를 사용한 17예에서만 검사할 수 있었던 바 7예(41.2%)에서 항원이 검출되어 매우 높은 빈도를 보였으나 수가 적어 이의 확인을 위해서는 앞으로 더 많은 예에 대한 검색이 필요한 것으로 사료된다.

그 외에 일본인을 포함한 동양인에서 백인중에 비해 특징적인 차이점으로 알려진 A1, A3, A28, A29, Aw32 등이 현저히 낮고 Aw24, Aw33이 높은 점, B7, B8 등이 낮고 B14, B18, Bw50, Bw57 등의 항원이 거의 검출되지 않는 반면 B5(Bw51, Bw52), Bw54, Bw59, Bw61, Bw62 등이 높은 빈도로 관찰되는 점등은 다른 연구자들의 보고와 일차한다(Ting et al.,

Table 4. Antigen(AF) and gene(GF) frequencies (%) for the HLA-A locus in different ethnic population

Antigen	Korean		Korean*		Japanese**		European** Caucasians		North Am.** Caucasians		Negroes**		American** Indians	
	A F	G F	A F	G F	A F	G F	A F	G F	A F	G F	A F	G F	A F	G F
A1	1.0	0.5	3.9	2.0	1.0	0.5	27.5 ^c	14.9	25.7 ^c	13.8	6.5 ^a	3.3	2.9	1.5
A2	51.4	30.3	50.0	29.3	43.2	24.6	45.3	26.0	46.6	26.9	27.3 ^c	14.7	60.3	37.0
A3	5.7	2.9	4.7	2.4	1.1 ^b	0.5	21.9 ^c	11.6	26.0 ^c	14.6	14.2 ^a	7.4	2.9	1.5
A11	15.2	7.9	18.0	9.4	17.2	9.0	11.5	5.9	12.5	6.5	1.1 ^c	0.6	1.5 ^b	0.7
Aw23	1.0	0.5	2.3	1.2	1.1	0.5	4.5	2.3	5.0	2.5	20.4 ^c	10.8	1.5	0.7
Aw24	49.5	29.0	28.9	15.7	58.5	35.6	18.2 ^c	9.6	12.8 ^c	6.6	5.7 ^c	2.9	41.9	23.8
(A9)			(10.2)	(5.2)										
A25	0.0	0.0	0.8	0.4	0.1	0.1	3.7	1.9	4.2	2.1	0.8	0.4	0.0	0.0
A26	6.7	3.4	3.1	1.6	18.7 ^b	9.8	7.2	3.7	7.2	3.7	7.4	3.8	0.0	0.0
(A10)			(5.5)	(2.8)										
A28	0.0	0.0	—	—	1.1	0.5	7.7 ^b	4.0	9.9 ^b	5.1	16.6 ^c	8.7	13.0 ^c	6.8
A29	1.9	1.0	1.6	0.8	0.4	0.2	7.4	3.8	8.1 ^a	4.1	12.3 ^b	6.3	4.4	2.2
Aw30	6.7	3.4	8.6	4.4	0.3 ^c	0.2	4.7	2.4	5.1	2.6	28.3 ^c	15.4	0.0	0.0
Aw31	8.6	4.4	6.3	3.2	15.3	8.0	5.4	2.7	6.2	3.2	4.4	2.2	39.0 ^c	21.9
(Aw30+Aw31)	(2.9)	(1.4)												
Aw32	0.0	0.0	1.6	0.8	0.1	0.1	8.8 ^b	4.5	7.1 ^b	3.6	3.0	1.5	4.4	2.2
Aw33	23.8	12.7	12.5	6.5	13.1 ^b	6.8	3.3 ^c	1.7	3.4 ^c	1.7	9.0 ^c	4.6	4.4 ^b	2.2
Aw34	1.9	1.0	0.8	0.4	1.9	1.0	1.2	0.6	0.5	0.2	12.5 ^b	6.5	0.0	0.0
Aw36	0.0	0.0	—	—	0.5	0.3	0.7	0.3	0.7	0.3	3.3	1.7	0.0	0.0
Aw43	—	—	—	—	0.0	0.0	0.0	0.0	0.2	0.1	1.9	1.0	0.0	0.0
AX		1.7		13.9		2.5		4.3		3.1		8.4		0.1
n	105		128		949		2,648		1,029		367		69	

* 이종훈 등(1981)

** 8th International Workshop on Histocompatibility Testing (Baur & Danilovs, 1980)

a, b, c indicate the significance of χ^2 value of antigen frequencies between the Korean (authors' data) and other ethnic populations.

a : $p \leq 0.01$ b : $p \leq 0.05$ c : $p \leq 0.001$

1971; Yokoyama & Yokoyama, 1973; Baur & Danilovs, 1980). 그러나 일본인에 0.4%의 매우 낮은 빈도를 보이고 백인종항원의 하나로 알려진 Aw30 항원빈도가 본 연구(6.7%), 이종훈등(1981) (8.6%) 및 오승근·김진복(1979) (5.0%)의 성적에서 백인종의 4.7%~5.1%(Baur & Danilovs, 1980)와 유사한 점은 괄목할 만한 차이이며 앞으로 더 많은 예를 대상으로 규명되어야 할 것으로 생각된다.

본 연구에서 각 HLA locus의 유전자빈도에 있어서 Blank의 빈도는 HLA-A locus 1.7%, HLA-B locus 5.3% 및 HLA-C locus 42.8%로서 국내의 다른 보고(오승근·김진복, 1979; 지훈상등, 1980; 이종훈등, 1981)에 비해 현저히 낮았고 제 8차 국제조직적합성회의 (Baur & Danilovs, 1980)의 일본인에 대한 Blank

빈도보다도 약간 낮은 경향을 보였다(Table 4, 5, 6).

HLA locus의 유전은 4종류의 HLA segregant series의 각 series에서 표현형으로 관찰된 1쌍씩의 항원중 각각 1종류의 항원씩 조합이 되어 —倍體型으로 자손에게 유전된다. 일배체형의 빈도에 관한 측정은 광범위한 가계연구(Dausset et al., 1970; Svejgaard et al., 1970; Albert et al., 1973)나 임의로 선택된 피검자의 항원빈도(표현형빈도)를 근거로 한 2×2표에 의하여 그 빈도를 산출할 수 있으며(Mattiuze et al., 1970), 후자의 임의표본 분석에 의해 산출한 일배체형빈도는 가계연구에 의한 빈도와 상당히 일치하는 것으로 알려져 있다(Mattiuze et al., 1970). 본 연구에서도 Mattiuze 등(1970)의 방법에 의해 일배체형 빈도를 계산하였다. 한국인의 일배체형빈도 및 gametic association의 양상

—Park & Kim: HLA Antigens in Normal Koreans—

Table 5. Antigen(AF) and gene(GF) frequencies (%) for the HLA-B locus in different ethnic population

Antigen	Korean		Korean*		Japanese**		European** Caucasians		North Am.** Caucasians		Negroes**		American** Indians	
	AF	GF	AF	GF	AF	GF	AF	GF	AF	GF	AF	GF	AF	GF
B7	7.6	3.9	8.6	4.4	11.4	5.9	16.8 ^a	8.8	18.7 ^b	9.8	17.0 ^a	8.9	1.5	0.7
B8	1.9	1.0	0.0	0.0	0.2	0.1	15.7 ^c	8.2	17.1 ^c	9.0	5.8	2.9	2.9	1.5
B13	10.5	5.4	3.9	2.0	4.0 ^b	2.0	5.6	2.8	5.3	2.7	1.4 ^c	0.7	0.0 ^a	0.0
B14	0.0	0.0	3.1	1.6	0.2	0.1	5.8 ^a	3.0	9.5 ^b	4.9	8.0 ^b	4.1	1.5	0.7
B18	0.0	0.0	0.8	0.4	0.0	0.0	11.2 ^c	5.8	9.7 ^b	5.0	7.7 ^a	3.9	2.9	1.5
B27	5.7	2.9	5.5	2.8	0.8 ^c	0.4	7.7	3.9	7.5	3.8	3.0	1.5	1.5	0.7
Bw35	11.4	5.9	8.6	4.4	14.0	7.3	18.2	9.5	15.6	8.1	12.1	6.2	20.3	10.7
B37	1.0	0.5	3.1	1.6	1.1	0.5	3.0	1.5	3.2	1.6	0.8	0.4	0.0	0.0
Bw38	1.0	0.5	1.6	0.8	0.4	0.2	5.0	2.5	6.2 ^a	3.2	0.0	0.0	1.5	0.7
Bw39	2.9	1.4	5.5	2.8	5.7	2.9	4.1	2.1	3.6	1.8	3.6	1.8	21.7 ^c	11.5
Bw41	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7	0.4	2.0	1.0	3.9	2.0	2.5	1.2	0.0	0.0
Bw42	0.0	0.0	1.6	0.8	1.2	0.6	0.6	0.3	0.6	0.3	14.8 ^c	7.7	0.0	0.0
Bw44	18.1	9.5	14.1	7.3	12.5	6.5	20.7	11.0	26.1	14.1	13.7	7.1	5.8 ^a	2.9
Bw45	0.0	0.0	1.6	0.8	0.3	0.2	2.2	1.0	1.4	0.7	7.7 ^b	3.9	1.5	0.7
<B12)			(1.6)	(0.8)										
Bw47	0.0	0.0	—	—	0.4	0.2	0.9	0.4	0.4	0.2	0.3	0.1	0.0	0.0
Bw48	4.8	2.4	0.8	0.4	4.6	2.3	1.0 ^b	0.5	1.3 ^a	0.6	2.2	1.1	4.4	2.2
Bw49	0.0	0.0	1.6	0.8	0.6	0.3	4.5 ^a	2.3	4.7 ^a	2.4	4.9 ^a	2.5	1.5	0.7
Bw50	0.0	0.0	0.8	0.4	0.0	0.0	2.5	1.2	2.6	1.3	1.4	0.7	0.0	0.0
Bw51	22.9	12.2	12.5	6.5	15.9	8.3	13.9 ^a	7.2	9.3 ^c	4.8	2.7 ^c	1.4	43.5 ^b	24.8
Bw52	10.5	5.4	8.6	4.4	20.5 ^a	10.9	2.9 ^c	1.5	2.8 ^c	1.4	1.9 ^c	1.0	4.4	2.2
<B5)			(7.8)	(4.0)										
Bw53	0.0	0.0	0.0	0.0	0.2	0.1	1.7	0.9	0.9	0.4	12.6 ^c	6.5	1.5	0.7
Bw54	13.3	6.9	2.3	1.2	14.1	7.3	0.0 ^c	0.0	0.0 ^c	0.0	0.0 ^c	0.0	0.0 ^b	0.0
Bw55	4.8	2.4	2.3	1.2	5.8	2.9	4.4	2.2	4.3	2.2	1.6	0.8	0.0	0.0
Bw56	0.0	0.0	0.0	0.0	2.2	1.1	1.1	0.6	1.1	0.5	0.0	0.0	0.0	0.0
<Bw22)			(3.1)	(1.6)										
Bw57	0.0	0.0	0.8	0.4	0.0	0.0	6.2 ^a	3.1	7.2 ^b	3.7	7.7 ^b	3.9	0.0	0.0
Bw58	11.4	5.9	3.1	1.6	1.7 ^c	0.9	2.2 ^c	1.1	2.2 ^c	1.1	20.3 ^b	10.7	0.0 ^b	0.0
<B17)			(3.1)	(1.6)										
Bw59	7.3	3.7	0.0	0.0	4.2	2.1	0.9 ^b	0.5	0.8 ^b	0.4	1.6	0.8	0.0	0.0
Bw60	12.4	6.4	12.5	6.5	12.7	6.6	6.7 ^a	3.4	11.0	5.7	2.7 ^c	1.4	18.8	9.9
Bw61	13.3	6.9	1.6	0.8	16.8	8.8	3.3 ^c	1.7	2.0 ^c	1.0	0.8 ^c	0.4	10.1	5.2
<B40)			(10.9)	(5.6)										
Bw62	21.0	11.1	3.1	1.6	16.7	8.8	10.4 ^b	5.3	9.5 ^c	4.9	1.9 ^c	1.0	40.6 ^b	22.9
Bw63	1.0	0.5	4.7	2.4	0.4	0.2	1.0	0.5	1.9	0.9	0.6	0.3	2.9	1.5
(B15)			(11.7)	(6.0)										
BX		5.3		22.5		12.1		6.1		1.7		17.1		0.1
n		105		128		950		2,652		1,029		365		69

*, **, a, b, c same as in Table 4.

Table 6. Antigen(AF) and gene(GF) frequencies (%) for the HLA-C locus in different ethnic population

Antigen	Korean		Korean*		Japanese**		European** Caucasians		North Am.** Caucasians		Negroes**		American** Indians	
	A F	G F	A F	G F	A F	G F	A F	G F	A F	G F	A F	G F	A F	G F
Cw1	37.1	20.7	5.5	2.8	32.1	17.6	8.1 ^c	4.1	6.0 ^c	3.1	0.1 ^c	0.1	20.3 ^a	10.7
Cw2	3.2	1.6	5.5	2.8	0.7	0.4	10.0 ^a	5.1	9.1	4.7	22.5 ^c	12.0	1.5	0.7
Cw3	49.5	29.0	48.4	28.2	46.5	26.9	19.1 ^c	10.1	22.6 ^c	12.0	17.5 ^c	9.2	62.3	38.6
Cw4	11.4	5.9	17.2	9.0	9.3	4.7	22.7 ^b	12.1	20.7 ^a	11.0	29.3 ^c	15.9	14.5	7.5
Cw5	—	—	—	—	0.2	0.1	11.7	6.0	11.9	6.1	5.8	2.9	2.9	1.5
Cw6	(41.2)(23.3)		—	—	1.4	0.7	15.1	7.9	14.9	7.7	17.3	9.0	2.9	1.5
Cw7	—	—	—	—	2.1	1.1	4.5	2.3	6.0	3.1	4.7	2.4	0.0	0.0
Cw8	—	—	—	—	0.2	0.1	3.8	1.9	5.1	2.6	0.8	0.4	0.0	0.0
CX	42.8		57.2		48.5		50.6		49.8		47.7		39.5	
n	105		128		950		2,651		1,028		365		69	

*, **, a, b, c same as in Table 4.

Table 7. Significant HLA gametic associations in the Korean compared to the Japanese population ($\times 10^4$)

Haplotype	Korean population (n=105)			Japanese population*		
	Frequency	Delta	Relative delta(%)	Frequency	Delta	Relative delta(%)
Aw24 Bw52	471 ^a	315	82	864 ^c	477	68
Aw31 Bw51	218 ^b	165	43	172 ^c	108	15
Aw33 Bw44	616 ^c	495	60	462 ^c	419	70
Aw33 Bw58	479 ^c	404	78	74 ^c	68	86
Bw54 Cw1	690 ^c	547	100	685 ^c	558	93
BX Cw1	473 ^a	362	86	410 ^c	192	19
Bw58 Cw3	589 ^c	418	100	84 ^c	62	100
Bw62 Cw4	261 ^a	196	37	313 ^c	273	64

a, b, c indicate the significance of gametic associations between antigens of A/B loci and B/C loci.

a : $p \leq 0.05$ b : $p \leq 0.01$ c : $p \leq 0.001$

* 8th International Workshop on Histocompatibility Testing (Baur & Danilovs, 1980)

은 일본인(Baur & Danilovs, 1980)과 매우 유사한 점이 많다(Table 7). 한국인에서 가장 높은 빈도(인구 10,000명당 명수)로 관찰되는 일배체형은 A2 Bw51(647), Aw33 Bw44(616), Bw54 Cw1(690) 및 Bw58 Cw3(589) 등이었다. 일본인에서 가장 높은 빈도의 일배체형은 Aw24 Bw52(864), Aw33 Bw44(462), Bw54 Cw1(685), Bw35 Cw3(555) 및 Bw61 Cw3(555) 등으로서 약간의 차이는 있으나 다른 종족에 비해서는 상당히 유사하다.

한국인에서 유의한 positive gametic association을 보이는 HLA-A/B locus의 Aw24 Bw52, Aw31 Bw51, Aw33 Bw44, Aw33 Bw58 및 HLA-B/C locus의 Bw54 Cw1, BX Cw1, Bw58 Cw3, Bw62 Cw4 등 8종류

의 일배체형은 일본인에서도 모두 유의한 positive gametic association($p < 0.001$)을 보이고, 일배체형 빈도에 있어서도 한국인에 항원빈도가 유의하게 높은 Bw58항원과 관련된 Aw33 Bw58 및 Bw58 Cw3 일배체형의 빈도가 한국인에 현저하게 높은 반면 Aw24 Bw52 일배체형의 빈도는 일본인에 더 높은 점을 제외하면 그외의 5종류의 일배체형의 빈도는 일본인과 상당히 유사하다. 반면 백인종(Baur & Danilovs, 1980)에서는 이 8종류의 일배체형중 Aw31 Bw51 및 Bw58 Cw3의 2종류의 일배체형에서만 유의한 positive gametic association을 나타냈으나 그 빈도는 59, 32등으로 현저히 낮았고 또한 Aw33 Bw44 및 BX Cw1 등에서는 오히려 negative gametic association을 보여 한국인은 백

인종과는 큰 차이가 있음을 확인할 수 있었다. 그 외에 한국인에서 유의한 negative gametic association을 나타낸 A2 Bw44, Aw24 Bw44, Bw35 Cw1, Bw52 Cw1 및 Bw54 Cw3 등 5종류의 일배체형도 일본인에서는 모두 유의한 negative gametic association ($p < 0.001$)을 나타내고 일배체형의 빈도도 유사하게 낮았다. 국내에서 지훈상등(1980)이 분석한 결과인 A2 B5 (Bw51, Bw52), A2 Bw15(Bw62, Bw63), A2 BX, A11 BX 일배체형의 gametic association의 유의성은 본 연구에서는 관찰되지 않았다.

이 외에도 일본인에서는 많은 종류의 일배체형이 유의한 gametic association을 보이는 것으로 보고되어 있다. 본 연구에서 chi square 검정은 2×2 표에서 일배체형 빈도의 예측치가 최저 2이상인 경우에만 실시하였고 따라서 실제로 강한 gametic association을 나타내나 수가 적은 것은 유의성 검정에서 제외하였으므로 연구 표본의 수를 증가시키면 한국인에 유의한 일배체형의 종류와 gametic association 및 이에 관련된 연관 불균형 (linkage disequilibrium)에 대해 더 많이 밝혀질 수 있으리라고 생각된다. 따라서 한국인과 일본인의 HLA항원계의 유전적 유사성 및 차이점의 확인을 위해서는 더 많은 수를 대상으로 한 연구가 필요하다고 사료된다.

결 론

1980년도 HLA명명법에 의한 정상 한국인의 HLA항원 분포에 대한 기초 자료를 얻고자 저자들은 건강하고 인척관계가 없는 정상인 105명을 대상으로 UCLA Terasaki 연구소로부터 분양받은 Tray를 이용하여 HLA-A, B, C항원진사를 실시하였다. HLA-A, B, C항원의 빈도를 얻고 공식에 의해 유전자빈도를 계산한 후 표현형의 2×2 표로부터 HLA-A/B 및 HLA-B/C 일배체형의 빈도를 산출하였으며 gametic association의 유의성을 검정하고 이를 제 8차 국제조직적합학회 의 일본인에 대한 성적과 비교분석하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 정상한국인에서 관찰된 높은 빈도의 항원은 HLA-A locus에서 A2 51.4%, Aw24 49.5%, Aw33 23.8%, A11 15.2% 순이었고 HLA-B locus에서는 Bw51 22.9%, Bw62 21.0%, Bw44 18.1%, Bw61 13.3%, Bw54 13.3% 등의 순이었으며 HLA-C locus에서는 Cw3 49.5%, Cw1 37.1%, Cw4 11.4% 순이었다. 반면 A1, Aw23, A29, Aw34, B8, B37, Bw38, Bw63 등은 1%~2%의 낮은 빈도를 보였으며 A25,

A28, Aw32, B14, B18, Bw41, Bw42, Bw45, Bw46, Bw47, Bw49, Bw50, Bw53, Bw56, Bw57 등은 1% 이하에서도 검출되지 않았다. Blank의 유전자빈도는 HLA-A locus 1.7%, HLA-B locus 5.3%, HLA-C locus 42.8%로 비교적 낮았다.

2. 이들 HLA-A, B, C항원의 출현빈도는 일본인과 매우 유사하였으며 유의한 차이점은 일본인에 비해 한국인에서 A3, Aw30, Aw33, B13, B27, Bw58항원의 빈도가 높고 A26, Bw52항원빈도는 낮은 점이었다.

3. 정상한국인에서 비교적 높은 빈도(인구 10,000명당)의 일배체형은 A2 Bw51(647), Aw33 Bw44(616), Bw54 Cw1(690) 및 Bw58 Cw3(589) 등이었다. 유의한 positive gametic association은 Aw24 Bw52, Aw31 Bw51, Aw33 Bw44, Aw33 Bw58, Bw54 Cw1, BX Cw1, Bw58 Cw3, Bw62 Cw4 등 8종류의 일배체형에서 관찰되었다.

4. 이들 일배체형의 빈도 및 gametic association의 유의성은 일본인과 다소 차이는 있으나 상당히 유사성이 많았고 한국인과 일본인의 HLA항원계의 유전적 유사성 및 차이점의 확인을 위해서는 더 많은 수를 대상으로 한 검토가 필요한 것으로 생각되었다.

—ABSTRACT—

Studies on the Distribution of HLA Antigens in Normal Koreans

Myoung Hee Park and Sang In Kim

Department of Laboratory Medicine, College of Medicine, Seoul National University and Seoul National University Hospital

The distribution pattern of HLA-A, B, C antigens was investigated in 105 normal healthy unrelated Korean adults. The HLA-A, B, C typing was carried out by the standard NIH technique, using trays obtained from UCLA Tissue Typing Laboratory. Gene frequencies were estimated from antigen frequencies using the formula $GF = 1 - \sqrt{1 - AF}$ and haplotype frequencies and gametic associations between HLA-A/B and HLA-B/C loci were calculated according to Mattiuz et al.

The data were analyzed and summarized as follows:
1. In normal Korean population, most frequent antigens for the HLA-A locus were A2 51.4%,

Aw24 49.5%, Aw33 23.8% and A11 15.2% and for the HLA-B locus Bw51 22.9%, Bw62 21.0%, Bw44 18.1%, Bw61 13.3% and Bw54 13.3% and for the HLA-C locus Cw3 49.5%, Cw1 37.1% and Cw4 11.4% in decreasing order of frequency. Antigens of very low frequencies(1%~2%) were A1, Aw23, A29, Aw34, B8, B37, Bw38 and Bw63. HLA-A25, A28, Aw32, B14, B18, Bw41, Bw42, Bw45, Bw46, Bw47, Bw49, Bw50, Bw53, Bw56 and Bw57 antigens were absent. Blank gene frequencies were rather low; HLA-A locus 1.7%, HLA-B locus 5.3%, HLA-C locus 42.8%.

2. These HLA antigen frequencies of the Korean population were quite similar to the Japanese population, but in the Korean population, frequencies of A3, Aw30, Aw33, B13, B27 and Bw58 were higher and those of A26 and Bw52 were lower compared to the Japanese population.
3. The common haplotypes(per 10,000) in the Korean population were A2 Bw51(647), Aw33 Bw44(616), Bw54 Cw1(690) and Bw58 Cw3(589). Significant positive gametic associations were noted for eight haplotypes($p < 0.05$); Aw24 Bw52, Aw31 Bw51, Aw33 Bw44, Aw33 Bw58, Bw54 Cw1, BX Cw1, Bw58 Cw3 and Bw62 Cw4.
4. Although some differences were noted, the haplotype frequencies and the patterns of gametic associations in the Korean population were more or less similar to those of the Japanese population. Further studies are needed to confirm the genetic similarities and differences for the HLA antigen system between these two ethnic populations.

REFERENCES

Albert, E.D., Ko, S.S., Pretorius, A.M.G. and Bertrams, J.: *Study of the HL-A system in the Korean population. In Histocompatibility Testing 1972. p. 222, Munksgaard, Copenhagen, 1972.*
 Albert, E.D., Mickey, M.R., Ting, A. and Terasaki, P.I.: *Deduction of 2140 HL-A haplotypes and segregation analysis in 535 families. Transpl. Proc., 5: 215-221, 1973.*
 Baur, M.P. and Danilovs, J.A.: *Population analysis*

of HLA-A, B, C, DR, and other genetic markers. In Histocompatibility Testing 1980, Terasaki, P.I. ed, pp.955-990, Los Angeles, 1980.

- 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., 22:396-411, 1970.*
 Brain, P. and Hammond, M.: *Leukocyte antigens in three race group. Med. Proc., 14:589, 1968.*
 Carvalho, A.S.: *HLA-A, B and C markers in the Portuguese population. Tissue Antigens, 21:39-44, 1983.*
 지훈상, 박기일, 김춘규 : 정상 한국인의 HLA 항원 분포에 관한 연구. 대한의학회지, 23:491-502, 1980.
 Dausset, J., Columbani, J., Legrand, I. and Fellous, M.: *Genetics of the HL-A system; Deduction of 480 haplotypes. In Histocompatibility Testing 1970, Terasaki, P.I. ed, pp.53-77, Munksgaard, Copenhagen, 1970.*
 Dossetor, J.B., McConnachie, P.R., Stiller, C.R., Alton, J.D.M., Olson, L. and Howson, W.T.: *The major histocompatibility complex in Eskimos. Transpl. Proc., 5:209-213, 1973.*
 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: 439-443, 1972.*
 Gyódi, E., Tauszik, T., Petranyi, Gy., Kotvász, A., et al.: *The HLA antigen distribution in the gipsy population in Hungary. Tissue Antigens, 18:1-12, 1981.*
 홍준호, 김진복 : 한국인의 HL-A 항원 분포에 관한 연구. 서울의대잡지, 15:27-44, 1974.
 Ishibashi, Y., Matsukuma, Y., Tsuji, K., Hasegawa, T., Ozaki, Kodama, M. and Tagucki, Y.: *National survey of incidence of the HL-A antigens in Japanese. Transpl. J., 6:86, 1971.*
 이종훈, 이연태, 김금용, 임병욱, 한훈, 이용자, 민병석 : 한국민족의 조직형분서에 관한 연구. 제 1보 : 정상인 및 만성사구체신염환자에 있어서의 HLA 항원 출현빈도 및 HLA 항원 적합성과 이식신장의 예후. 대한면역학회지, 3:49-61, 1981.
 이순용, 고광욱, 최규환 : 각종질환에 있어서의 HLA 빈도에 관한 연구. 서울의대잡지, 17:159-170, 1976.

- Mattiuz, P.L., Ihde, D., Piazza, A., Ceppellini, R. and Bodmer, W.F.: *New approaches to the population genetic and segregation analysis of the HLA system. In Histocompatibility Testing 1970, Terasaki, P.I. ed, pp. 193-205, Munksgaard, Copenhagen, 1970.*
- 오승근, 김진복: 한국인 당뇨병 환자의 조직적합성항원에 관한 연구. 대한면역학회지, 1:53-66, 1979.
- 박우택, 김진복: 한국인 위암환자에서 HLA 항원분포에 관한 연구. 서울의대잡지, 15:270-284, 1974.
- Rubinstein, P., Costa, R., van Leeuwen, A. and van Rood, J.J.: *The leukocyte antigens of Mapuche Indians. In Histocompatibility Testing 1967, Curtoni P.I. et al. ed, pp. 251, Munksgaard, Copenhagen, 1967.*
- Svejgaard, A., Thorsby, E., Hauge, M., and Kissmeyer-Nielsen, F.: *Genetics of the HL-A system. A population and family study. Vox Sang, 18:97-133, 1970.*
- Terasaki, P.I. and Park, M.S.: *Microdroplet lymphocyte cytotoxicity test. In Manual of Tissue Typing Techniques, pp.92-103, Bethesda, Maryland, NIH publication No. 80-545, 1979.*
- Ting, A., Wee, G.G., Simons, M.J. and Morris, P. J.: *The distribution of HL-A leukocyte antigens in Singapore Chinese, Malays, and Indians. Tissue Antigens, 1:258, 1971.*
- Yokoyama, W.M. and Yokoyama, M.M.: *Incidence of HL-A antigens in the Japanese populations of Hawaii. Japan J. Exp. Med., 43:81-86, 1973.*