대한진단검사의학회지 제28권 제6호 2008
Korean J Lab Med 2008;28:465-74
DOI 10.3343/kjlm.2008.28.6.465

한국인에서 Human Leukocyte Antigen-A, -B, -DR 대립유전자와 일배체형 빈도: 제대혈 1,500단위의 DNA 형별검사

황동희[1] · 양윤선[2] · 홍혜경[2]

인제대학교 의과대학 서울백병원 진단검사의학과[1], 메디포스트㈜ 생명공학연구소[2]

Allele and Haplotype Frequencies of Human Leukocyte Antigen-A, -B, and -DR Loci in Koreans: DNA Typing of 1,500 Cord Blood Units

Dong Hee Whang, M.D.[1], Yun Sun Yang, M.D.[2], and Hye Kyung Hong[2]

Department of Laboratory Medicine, Seoul Paik Hospital, Inje University College of Medicine[1], Seoul; Biomedical Research Institute, MEDIPOST Co., Ltd[2], Seoul, Korea

Background : The HLA system is known to be the most polymorphic genetic system in human, and HLA allele and haplotype distribution varies widely among different ethnic groups. This study was performed to examine the frequencies of HLA alleles and haplotypes in Koreans.

Methods : We examined HLA-A, -B, and -DR alleles at the serologic level in 1,500 cord blood units obtained from Koreans using the PCR-sequence specific oligonucleotide (SSO) method. Allele and haplotype frequencies were estimated by the maximum likelihood method using the computer program developed for the 11th International Histocompatibility Workshop.

Results : HLA alleles found in Koreans were 12 in A, 31 in B, and 13 in DR loci. Most frequent alleles with frequencies ≥10% in each locus in decreasing order of frequency were: A2, A24, A33, A11; B62; DR4, DR15, DR9, and DR13. Two-locus haplotypes with frequencies ≥0.1% were 104 A-B and 115 B-DR haplotypes, among which those with frequencies ≥1.0% showing significant positive linkage disequilibrium ($P \leq 0.001$) were 21 A-B and 20 B-DR haplotypes. A total of 169 A-B-DR haplotypes with frequencies ≥0.1% were identified. The results were similar to those of a previous study in 1,600 Koreans, although some differences were noted in the distribution of some less frequent alleles or haplotypes with frequencies ≤0.5%.

Conclusions : We provided the allele and haplotype frequencies of HLA-A, -B, and -DR in cord blood units of Korean ethnicity defined by a DNA typing method, which can be used as basic data on Koreans for organ transplantation and disease association studies. *(Korean J Lab Med 2008;28:465-74)*

Key Words : *HLA-A, -B, -DR, HLA, Haplotypes, Korean, Cord blood*

Received : June 11, 2008 Manuscript No : KJLM2135
Revision received : September 30, 2008
Accepted : September 30, 2008
Corresponding author : Dong Hee Whang, M.D.
Department of Laboratory Medicine, Seoul Paik Hospital, Inje University College of Medicine, 85 Jeodong 2-ga, Jung-gu, Seoul 100-032, Korea
Tel : +82-2-2270-0152, Fax : +82-2-2270-0575
E-mail : dhwhang@lycos.co.kr

*본 논문은 인제대학교 학술연구조성비(2007) 보조에 의한 것임.

서 론

HLA 유전자는 사람이 갖고 있는 유전자 중에 다형성(polymorphism)이 가장 심한 특징을 가지고 있으며 각 HLA 유전자좌에는 다수의 대립유전자(allele)가 존재하여 2008년 4월 현재까지 알려진 바에 의하면 HLA-A 649개, HLA-B 1,029개, HLA-C 350개, HLA-DRB1 556개가 보고되었다[1]. HLA 유

전자의 또 다른 특징은 HLA class I, II 유전자들이 제6번 염색체 단완에 서로 근접해 위치하므로 부모에서 자식으로 유전될 때 하나의 일배체형으로 유전되는 것이다. 이들 HLA 대립유전자 및 일배체형의 분포는 인종이나 종족 간에 뚜렷한 차이를 보여 종족의 유전적 배경을 연구하는데 강력한 수단으로 이용되고 있다[2].

HLA는 자기와 비자기를 구분하는 면역학적 기능 때문에 장기이식에 있어서 필수적인 검사로 사용되고 있는데 특히 비혈연 조혈모세포 이식에서는 공여자-수여자 간에 HLA가 적합할수록 이식의 성공률이 높아지기 때문에 더욱 HLA 검사가 중요하다[3-5]. 각 종족에서의 HLA 유전자 및 일배체형의 분포에 종족마다 큰 차이를 보이므로 이에 대한 자료는 각 인구집단의 제대혈은행이나 골수은행에서 조혈모세포 이식 공여자를 검색하고 선택하는데 매우 중요하다[2].

그동안 한국인에서 가족분석 또는 골수은행 등록자 등 일반인구의 집단조사를 통한 HLA-A, -B, -DR에서의 항원과 일배체형 또는 대립유전자 및 일배체형의 분포, 또는 일반인을 대상으로 한 HLA-A, -B, -C 또는 HLA-A, B, C, DRB1, DQB1의 고해상도 대립유전자 형별의 빈도 및 일배체형에 대한 보고가 있었으나 공여 제대혈은행을 대상으로 한 보고는 없었다[6-11]. 본 연구에서는 공여 제대혈은행에 기증되어 보관이 의뢰된 제대혈 1,500단위를 대상으로 DNA 검사법을 이용하여 HLA-A, -B, -DR 형별을 저해상도 수준에서 판정하고 이를 바탕으로 한국인의 HLA 분포 자료를 제시하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

2000년 10월부터 2001년 8월까지 제대혈 기증을 희망하여 메디포스트㈜ 생명공학연구소로 보내진 서로 혈연관계가 없을 것으로 추정되는 한국인 산모 1,500명의 제대혈을 대상으로 HLA-A, -B, -DR DNA 형별검사를 시행하였다. 모든 제대혈 검체는 산모에게 제대혈 기증 동의서를 받은 후 채취하였다. 검사결과는 기본적으로 World Health Organization HLA nomenclature와 IMGT/HLA database와 HLA Dictionary에 기초하여 혈청학적 수준의 DNA 형별로 판정하였다[1, 12, 13].

2. 연구 방법

저해상도 수준의 HLA-A, -B, -DR 형별 판정에는 PCR-sequence specific oligonucleotide (SSO) 방법의 키트(INNO LiPA HLA-A, HLA-B, HLA-DR kit, Innogenetics, Gent, Belgium)를 이용하였다. Acid citrate dextrose (ACD) 용기에 채혈한 제대혈 검체로부터 Kobayashi 방법을 이용하여 DNA를 분리하였다[14]. Kobayashi 방법을 간단히 기술하면 1-5×10^7개 정도로 세포 수를 맞춘 후에 5 mL의 세포막 용해 완충액(0.32 M sucrose, 1% triton X-100, 5 mM $MgCl_26H_2O$)을 첨가하여 부드럽게 혼합한 후 2,000 g에서 3분간 원심분리하여 상청액을 버렸다. 다시 핵막 용해 완충액(4M potassium iodide, 23 mM Tris-HCl [pH 7.6], 12 mM EDTA [pH 8.0], 0.5% N-Lauroyl Sarcosinate) 4 mL을 첨가하고 진탕혼합기로 혼합하였다. 거기에 10 mL의 99.5%의 에탄올을 첨가하여 DNA를 완전히 추출하기 위하여 부드럽게 혼합하였다. 추출된 DNA를 새 튜브에 옮겨 수초간 원심분리한 후 상청액을 버리고 1 mL의 70%의 에탄올을 이용하여 세척한 후 마지막으로 증류수 1 mL에 추출된 DNA를 완전히 용해시켰다. 이후의 DNA의 증폭 및 역보합반응(reverse hybridization)은 모두 키트 내의 설명서에 따라 실시하였는데, 키트 내의 증폭액(amplification buffer)과 각각의 HLA-A, -B, -DRB1 유전자좌에 따른 primer, Taq polymerase를 이용하여 검체의 HLA-A, -B, -DR 유전자를 각각 증폭시켰다. HLA-A, -B의 경우 PCR은 GeneAmp PCR system 2400 (Perkin Elmer, Norwalk, CT, USA)를 사용하여 96℃에서 5분 처리한 후 96℃ 30초, 64℃ 50초, 72℃ 50초의 과정을 5회, 96℃ 30초, 62℃ 50초, 72℃ 50초의 과정을 5회, 96℃ 30초, 60℃ 50초, 72℃ 50초의 과정을 10회, 96℃ 30초, 55℃ 50초, 72℃ 50초의 과정을 15회 반복하고 마지막에 72℃에서 5분간 반응시켰다. HLA-DR의 경우는 95℃에서 5분 처리한 후 96℃ 15초, 55℃ 10초, 72℃ 15초의 과정을 35회 반복하고 마지막에 72℃에서 5분간 반응시켰다. PCR 산물로 역보합반응을 실시하였는데, 이 과정에서는 HLA-A, -B 유전자의 엑손 2와 엑손 3, HLA-DR 유전자의 엑손 2 변이 부위에 대한 SSO probe (A, 36 probes; B, 37, 23 probes; DR, 37 probes)가 부착되어 있는 nylon membrane strip을 사용하였다. 보합반응은 키트 내의 설명서대로 실시하였는데, 변성액(denaturation solution)으로 실온에서 DNA를 변성시킨 후 보합액(hybridization solution)으로 56℃ 진탕항온수조(shaking water bath)에서 30분간 반응시킨 후 stringent wash 용액으로 세척하였다. 세척 후 발색반응은 streptavidin-alkaline phosphatase conjugate를 30분간 20-25℃, 회전혼합기에서 반응시켜 PCR primer에 표지된 biotin에 결합하도록 하고 여기에 알칼리인산분해효소의 기질인 nitroblue tetrazoli-

um과 5-bromo-4 chloro-3-indolyl phosphate를 반응시켜 발색시키고 보라색으로 발색반응이 나타나는 밴드를 양성으로 판정하였다. 제조사에서 제공하는 소프트웨어(INNO-LiPA Expert Genotyping Program)을 이용하여 HLA-A, -B, -DR 형별을 판정하였다. SSO probe에 대한 위양성 및 위음성으로 인하여 59건(3.9%)에서 재검을 시행하였다. 불분명한 결과(ambiguity)를 나타내는 경우, 키트에서 제공된 HLA-B, HLA-DRB1 해석지침을 따라 판정하면 대부분 해결이 가능하였으나 그래도 불분명한 결과(ambiguity)를 나타내는 경우로 HLA-B는 13건(0.9%), HLA-DRB1은 3건(0.2%)에서는 추가적으로 Pel-Freez SSP UniTray (Dynal Biotech, Brown Deer, WI, USA)를 이용하여 키트 설명서에 따라 추가로 확인검사를 시행하였다. 모든 검사는 제대혈 보관 의뢰 후 바로 시행되었으며 그 결과를 바탕으로 본 연구에서 후향적으로 대립유전자 빈도 및 일배체형 빈도에 대한 분석을 시행하였다.

3. 통계 분석

HLA-A, -B, -DR 형별의 표현형 빈도는 직접계수법(direct counting)으로 확인하였고 유전자 빈도, 2-유전자좌 및 3-유전자좌 일배체형 빈도는 11차 국제조직적합성 워크숍에서 사용되었던 maximum likelihood 방법에 기초한 전산 프로그램을 이용하여 산출하였다[15]. 이 전산 프로그램에서는 예를 들어 HLA-A2 하나만 검출되어 동형접합체로 추정되는 경우, HLA-A2 하나만 입력하고 나머지는 blank로 처리해서 입력하도록 되어 있다. 본 프로그램을 이용하여 각각의 일배체형에 대하여 연쇄불평형(linkage disequilibrium) 값을 계산하였고, 2-유전자좌 일배체형에 대해서도 본 프로그램의 카이제곱검정을 이용하여 연쇄불평형의 통계적 유의성을 검정하였다.

결 과

1. HLA-A, -B, -DR 형별 및 대립유전자 빈도(Table 1)

HLA-A, -B, -DR 유전자좌의 각 HLA 형별에 대한 표현형 및 유전자 빈도를 Table 1에 제시하였다. HLA-A 유전자좌에 12종, HLA-B와 -DR에 각각 31종과 13종의 형별이 확인되었다. 10% 이상의 유전자 빈도로 한국인에서 흔히 관찰되는 형별은 HLA-A 4종, B 1종, DR 4종 등 총 9종이었으며 각 유전자좌별로 빈도를 높은 순서로 나열하면 다음과 같다: A2, A24, A33, A11; B62; DR4, DR15, DR9, DR13. 한국인에서 매우 드문 B63, B81 형별은 본 연구에서는 각각 1예씩 검출되어 유전자 빈도는 0.03%로 낮게 나타났다. Blank 빈도는 HLA-A에서는 0%였고 HLA-B에서는 0.1%, HLA-DR에서는 0.5%였다.

2. HLA 일배체형의 빈도

통계 프로그램을 통해 산출된 A-B, B-DR, A-B-DR 일배체형의 빈도를 Table 2-4에 제시하였고 한국인에서 흔한 일배체형은 빈도 순으로 Table 5에 정리하였다.

1) A-B 및 B-DR 일배체형(Table 2, 3, 5)

한국인에서 maximum likelihood 방법으로 산출된 빈도 0.1% 이상인 A-B 일배체형은 총 104종이었고, B-DR 일배체형은 총 115종이 확인되었다. 빈도가 1.0% 이상이면서 유의한 양성 연쇄불평형(chi-square≥10.8, $P \leq 0.001$)을 나타내는 일배체형은 A-B 일배체형이 21종, B-DR 일배체형이 20종이 있었다. A-B 일배체형 중 A1-B37, A30-B13, A30-B14, A33-B44, A33-B58과 B-DR 일배체형 중 B7-DR1, B37-DR10, B44-DR13, B58-DR3, B67-DR16 일배체형은 카이제곱 값이 500 이상으로 매우 강한 양성 연쇄불평형을 보였다.

2) A-B-DR 일배체형(Table 4, 5)

한국인에서 빈도 0.1% 이상의 A-B-DR 일배체형은 총 169종이 확인되었는데 이 중 35종은 빈도 0.5% 이상, 17종은 빈도 1% 이상으로 한국인에서 비교적 흔히 발견되는 일배체형이었으며, 2.0% 이상으로 빈도가 가장 높은 일배체형 7종은 A33-B44-DR13 (3.7%), A33-B58-DR13 (3.2%), A24-B7-DR1 (2.7%), A30-B13-DR7 (2.2%), A11-B62-DR4 (2.1%), A33-B44-DR7 (2.1%), A24-B52-DR15 (2.0%)이었다.

고 찰

HLA는 인간이 가지고 있는 유전자 중 가장 다형성이 심한 유전체계 중 하나로 HLA유전자의 대립유전자 및 일배체형의 분포는 종족 간에 매우 큰 차이가 있으므로 한국인에서의 분포 양상을 조사하는 것은 한국인의 인류학적인 특성을 밝히고 장기이식이나 질환감수성 연구에 중요한 자료가 될 수 있다. 특히 조혈모세포 이식에 있어서는 공여자와 수여자 간의 HLA적합성 여부가 이식의 성공률을 좌우하는 것으로 알려져 있다. 핵가족시대에 접어들어 적당한 혈연 공여자를 찾기 어려운 최근 상황에서 있어서 비혈연 조혈모세포 이식을 활성화하기 위해서는

Table 1. Phenotype and allele frequencies of HLA-A, -B, and -DR loci in Koreans defined by DNA typing method (N=1,500)

HLA-A	PF	AF	HLA-B	PF	AF	HLA-DRB1	PF	AF
A1	3.3	1.7	B7	8.4	4.3	DR1	12.3	6.3
A2	49.3	29.0	B8	0.3	0.2	DR3	4.1	2.1
A3	3.8	1.9	B13	10.1	5.1	DR4	35.7	19.9
A11	21.9	11.5	B14	2.7	1.4	DR7	12.3	6.4
A24	39.3	22.4	B27	6.3	3.2	DR8	17.9	9.3
A26	13.5	7.1	B35	12.2	6.3	DR9	19.9	10.5
A29	0.9	0.5	B37	2.9	1.5	DR10	3.1	1.6
A30	9.3	4.8	B38	2.1	1.0	DR11	8.3	4.3
A31	11.1	5.8	B39	3.3	1.6	DR12	15.4	7.9
A32	1.4	0.7	B40	0.1	0.1	DR13	19.4	10.2
A33	27.1	14.5	B44	17.1	9.0	DR14	14.7	7.7
A68	0.3	0.2	B46	8.5	4.4	DR15	22.5	12.0
ABL		0.0	B47	0.2	0.1	DR16	2.7	1.3
			B48	6.4	3.2	DRBL		0.5
			B50	0.2	0.1			
			B51	18.5	9.6			
			B52	5.6	2.9			
			B54	12.0	6.3			
			B55	3.8	1.9			
			B56	0.7	0.3			
			B57	0.5	0.2			
			B58	12.1	6.3			
			B59	3.4	1.7			
			B60	8.0	4.1			
			B61	18.1	9.5			
			B62	19.1	10.1			
			B63	0.1	0.0*			
			B67	2.4	1.2			
			B71	2.7	1.4			
			B75	5.6	2.8			
			B81	0.1	0.0*			
			BBL		0.1			

*, AF=0.03%.
Abbreviations: PF, phenotype frequency; AF, allele frequency; ABL, A-blank; BBL, B-blank; DRBL, DR-blank.

적당한 규모의 기증 골수은행이나 기증 제대혈은행을 계획하기 위한 기초자료로서 해당인구집단에서의 HLA 대립유전자 및 일배체형의 자료는 반드시 필요하다[16, 17].

그동안 한국인의 HLA 항원 또는 대립유전자 및 일배체형의 분포에 대해 여러 편의 보고가 있었다[6-11, 18]. 과거에는 주로 혈청학적인 검사 방법을 이용한 항원결과를 기초로 한 보고가 많았고 최근에 와서는 PCR-SSO 등을 이용한 저해상도 수준의 대립유전자 및 일배체형 빈도 보고와 염기서열분석(sequencing), PCR-single strand conformation polymorphism (SSCP) 등 DNA 검사법을 이용한 고해상도 수준의 대립유전자 및 일배체형 보고도 이루어졌다[6-11, 18]. 하지만 본 연구에서와 같이 1,500명 이상의 인구집단을 대상으로 한 연구는 많지 않으며 기존의 연구에서는 주로 골수은행 등록 검체를 대상으로 검사를 시행하였으나 본 연구에서는 제대혈은행에 기증된 검체를 대상으로 검사를 시행하였다는 데 차이점이 있다[9]. 제대혈은 그 검체의 특성상 세포 수가 부족하거나, 세포의 생존도가 저하되는 경우가 많고, 미성숙 세포의 오염, 교차 반응으로 인하여 혈청학적인 검사방법을 사용하는데 한계가 있으며 일부 항원의 경우는 성인의 림프구에 비하여 혈청학적인 반응이 약화되는 경향을 보이기 때문에 혈청학적인 검사법보다 DNA 검사법을 사용하는 것이 검사판독에 있어서 더욱 정확한 결과를 얻을 수 있다[19]. 이에 본 연구에서는 DNA 검사법을 이용하여 저해상도 수준의 대립유전자 형별을 판정하고 이를 바탕으로 하여 한국인의 HLA 대립유전자 빈도 및 일배체형의 분포에 관한 자료를 제시하고자 하였다.

본 연구에서는 11차 국제조직적합성 워크숍에서 사용되었던 전산 프로그램을 이용하여 유전자 빈도 및 일배체형 빈도를 산출하였는데 이 방법은 컴퓨터를 이용하여 maximum likelihood

Table 2. HLA A-B haplotype distribution in Koreans (N=1,500; haplotype frequency >0.1%)

A-B haplotype*		HF (%)	LD	RLD	chi-square*	A-B haplotype*		HF (%)	LD	RLD	chi-square*
A1	**B37**	1.1	1.0	0.71	**1339.5**	A24	B38	0.1	-0.1	-0.39	1.4
A1	B51	0.2	0.0	0.02	0.2	A24	B39	0.3	-0.1	-0.16	0.4
A2	B7	0.4	-0.9	-0.69	26.2	A24	B44	0.5	-1.6	-0.77	50.8
A2	B13	1.3	-0.2	-0.14	1.4	A24	B46	0.6	-0.4	-0.43	7.4
A2	**B27**	1.6	0.7	0.30	**21.3**	A24	B48	0.8	0.1	0.03	0.4
A2	B35	2.4	0.6	0.13	8.5	**A24**	**B51**	3.0	0.9	0.12	**14.6**
A2	B37	0.2	-0.2	-0.48	4.3	**A24**	**B52**	2.2	1.5	0.69	**144.3**
A2	**B38**	0.6	0.3	0.47	**17.2**	**A24**	**B54**	2.1	0.7	0.15	**15.7**
A2	B39	0.7	0.3	0.22	6.0	A24	B55	0.4	0.0	-0.02	0.0
A2	B44	0.3	-2.3	-0.89	96.5	**A24**	**B59**	1.3	0.9	0.64	**76.0**
A2	**B46**	3.1	1.8	0.59	**116.8**	**A24**	**B60**	1.4	0.5	0.16	**11.4**
A2	**B48**	1.7	0.7	0.32	**24.9**	A24	B61	2.5	0.3	0.05	2.3
A2	B51	2.6	-0.2	-0.08	0.8	A24	B62	2.3	0.0	0.00	0.0
A2	B52	0.3	-0.6	-0.68	16.5	A24	B71	0.3	0.0	0.03	0.2
A2	**B54**	2.5	0.7	0.15	**11.6**	A26	B27	0.2	-0.1	-0.26	0.5
A2	B55	0.5	-0.1	-0.13	0.4	**A26**	**B35**	0.9	0.5	0.08	**16.0**
A2	B58	0.3	-1.6	-0.85	59.2	A26	B38	0.1	0.1	0.07	2.2
A2	B59	0.5	0.0	-0.04	0.0	A26	B51	0.3	-0.3	-0.49	5.8
A2	B60	1.6	0.4	0.13	5.2	A26	B54	0.5	0.0	0.01	0.1
A2	B61	2.8	0.0	0.00	0.0	A26	B55	0.2	0.0	0.03	0.6
A2	B62	2.2	-0.7	-0.24	7.8	**A26**	**B56**	0.2	0.2	0.68	**60.5**
A2	B67	0.6	0.2	0.28	7.0	A26	B58	0.2	-0.3	-0.58	5.1
A2	**B71**	0.8	0.4	0.38	**14.5**	A26	B60	0.3	0.0	-0.05	0.0
A2	**B75**	1.8	1.0	0.51	**54.8**	**A26**	**B61**	2.0	1.3	0.20	**88.2**
A2	BBL	0.2	0.1	1.99	30.3	**A26**	**B62**	1.6	0.9	0.13	**36.9**
A3	B7	0.1	0.1	0.03	1.4	A26	B75	0.2	0.0	0.01	0.2
A3	**B8**	0.2	0.2	1.00	**258.6**	**A29**	**B7**	0.4	0.4	0.91	**257.6**
A3	**B27**	0.3	0.2	0.13	**28.0**	**A30**	**B13**	2.9	2.6	0.58	**925.5**
A3	B35	0.3	0.2	0.09	6.6	**A30**	**B14**	1.2	1.2	0.89	**654.9**
A3	**B44**	0.8	0.6	0.36	**73.8**	A30	B61	0.2	-0.3	-0.65	6.7
A11	B7	0.3	-0.2	-0.45	3.5	A31	B7	0.1	-0.1	-0.44	1.6
A11	B13	0.4	-0.2	-0.34	2.5	A31	B27	0.3	0.1	0.04	2.1
A11	B27	0.4	0.1	0.02	0.5	A31	B35	0.7	0.3	0.06	8.4
A11	B35	0.7	0.0	0.00	0.0	A31	B46	0.2	-0.1	-0.39	1.3
A11	B39	0.4	0.2	0.15	9.1	A31	B48	0.2	0.0	0.01	0.1
A11	B44	0.2	-0.9	-0.82	26.2	**A31**	**B51**	1.9	1.4	0.26	**117.1**
A11	B46	0.3	-0.2	-0.48	4.1	A31	B55	0.3	0.2	0.09	7.8
A11	B48	0.3	-0.1	-0.15	0.3	A31	B60	0.2	-0.1	-0.28	0.6
A11	B51	1.0	-0.1	-0.07	0.2	**A31**	**B61**	1.1	0.5	0.10	**18.7**
A11	B52	0.2	-0.1	-0.34	1.4	A31	B62	0.4	-0.2	-0.36	2.6
A11	B54	1.0	0.3	0.05	4.0	A31	B71	0.1	0.1	0.04	1.3
A11	B55	0.3	0.1	0.07	2.0	**A32**	**B44**	0.4	0.4	0.55	**65.6**
A11	B58	0.3	-0.5	-0.65	11.2	A33	B7	0.2	-0.4	-0.69	10.8
A11	B60	0.7	0.2	0.05	2.7	A33	B13	0.1	-0.6	-0.80	17.6
A11	B61	0.6	-0.5	-0.42	7.4	A33	B27	0.1	-0.3	-0.69	8.1
A11	**B62**	3.3	2.1	0.23	**143.0**	A33	B35	0.1	-0.8	-0.85	24.3
A11	**B67**	0.4	0.2	0.22	**14.0**	**A33**	**B44**	6.6	5.3	0.69	**825.4**
A11	B75	0.6	0.3	0.11	8.2	A33	B46	0.2	-0.5	-0.71	12.0
A24	**B7**	2.7	1.8	0.53	**132.8**	A33	B48	0.2	-0.3	-0.60	6.0
A24	B13	0.4	-0.8	-0.67	20.9	A33	B51	0.5	-0.9	-0.64	22.5
A24	B27	0.2	-0.5	-0.76	16.7	**A33**	**B58**	5.5	4.6	0.85	**856.4**
A24	B35	1.0	-0.4	-0.28	4.5	A33	B61	0.4	-1.0	-0.72	28.0

*bold: haplotypes showing strong positive linkage disequilibrium (chi-square $\geq$ 10.8; $P \leq 0.001$).
Abbreviations: HF, haplotype frequency; LD, linkage disequilibrium; RLD, relative linkage disequilibrium.

Table 3. HLA B-DR haplotype distribution in Koreans (N=1,500; haplotype frequency >0.1%)

B-DR haplotype*		HF (%)	LD	RLD	chi-square*	B-DR haplotype*		HF (%)	LD	RLD	chi-square*
B7	**DR1**	3.4	3.1	0.78	**1,196.0**	**B52**	**DR15**	2.4	2.1	0.83	**443.9**
B7	DR8	0.3	-0.1	-0.17	0.4	**B54**	**DR4**	2.8	1.5	0.31	**76.6**
B7	DR15	0.2	-0.3	-0.62	7.2	B54	DR8	0.6	0.1	0.01	0.2
B13	DR4	0.3	-0.7	-0.72	21.2	B54	DR12	0.3	-0.2	-0.32	1.8
B13	**DR7**	2.4	2.1	0.44	**456.3**	B54	DR14	0.6	0.1	0.02	1.2
B13	**DR12**	1.7	1.3	0.27	**139.2**	**B54**	**DR15**	1.4	0.6	0.11	**17.6**
B13	DR13	0.3	-0.2	-0.33	2.1	B55	DR4	0.5	0.1	0.05	0.7
B14	**DR4**	0.8	0.5	0.47	**36.2**	B55	DR8	0.2	0.0	-0.13	0.1
B14	**DR8**	0.4	0.3	0.22	**19.6**	B55	DR9	0.3	0.1	0.04	0.9
B27	**DR1**	1.8	1.6	0.55	**439.4**	B55	DR11	0.2	0.1	0.08	8.6
B27	DR4	0.3	-0.3	-0.47	5.5	B55	DR12	0.2	0.1	0.03	0.7
B27	DR8	0.2	-0.1	-0.48	2.4	B55	DR14	0.4	0.2	0.12	10.3
B27	DR9	0.2	-0.1	-0.40	1.9	**B56**	**DR11**	0.2	0.2	0.48	**50.6**
B27	DR12	0.2	-0.1	-0.26	0.6	**B57**	**DR7**	0.2	0.2	0.81	**67.3**
B27	DR15	0.3	-0.1	-0.29	1.2	**B58**	**DR3**	1.9	1.8	0.89	**762.8**
B35	DR1	0.1	-0.3	-0.65	5.7	B58	DR4	0.3	-1.0	-0.80	32.1
B35	DR4	1.6	0.3	0.07	3.5	B58	DR8	0.2	-0.4	-0.69	10.0
B35	DR7	0.5	0.1	0.01	0.3	**B58**	**DR13**	3.5	2.8	0.50	**444.2**
B35	DR8	0.6	-0.0	-0.01	0.0	B58	DR14	0.2	-0.3	-0.64	7.0
B35	DR9	0.4	-0.2	-0.34	2.6	**B59**	**DR4**	1.4	1.1	0.78	**129.8**
B35	DR11	0.5	0.2	0.05	6.0	B60	DR4	0.8	0.0	0.00	0.0
B35	DR12	0.5	0.0	0.01	0.1	B60	DR7	0.2	-0.1	-0.42	1.6
B35	**DR14**	0.9	0.4	0.07	**12.1**	B60	DR8	0.5	0.1	0.03	1.0
B35	DR15	1.0	0.3	0.05	3.0	B60	DR9	0.7	0.2	0.06	4.5
B37	**DR10**	1.2	1.2	0.80	**1,796.5**	**B60**	**DR11**	0.4	0.3	0.07	**12.8**
B38	DR8	0.3	0.2	0.18	9.9	B60	DR12	0.4	0.1	0.02	0.7
B38	**DR15**	0.6	0.4	0.48	**51.6**	B60	DR14	0.2	-0.1	-0.31	1.0
B39	**DR8**	0.7	0.6	0.40	**76.8**	B60	DR15	0.8	0.3	0.09	7.6
B39	DR9	0.2	0.1	0.05	1.0	B61	DR1	0.2	-0.4	-0.62	8.2
B39	DR11	0.1	0.1	0.05	2.9	B61	DR4	1.4	-0.5	-0.28	6.3
B39	DR14	0.1	0.0	0.01	0.1	B61	DR8	1.1	0.2	0.02	1.4
B44	DR4	0.5	-1.3	-0.71	37.6	**B61**	**DR9**	3.1	2.2	0.25	**172.5**
B44	**DR7**	2.6	2.0	0.35	**246.1**	B61	DR11	0.3	-0.1	-0.33	1.6
B44	DR11	0.2	-0.2	-0.55	4.0	B61	DR12	0.8	0.1	0.01	0.2
B44	DR12	0.2	-0.5	-0.77	15.1	**B61**	**DR14**	1.5	0.8	0.11	**31.1**
B44	**DR13**	5.0	4.1	0.50	**667.3**	B61	DR15	0.8	-0.4	-0.34	5.0
B44	DR14	0.2	-0.5	-0.71	12.5	B61	DRBL	0.2	0.1	0.27	9.8
B46	DR4	0.4	-0.5	-0.55	10.5	**B62**	**DR4**	4.9	2.9	0.36	**171.9**
B46	**DR8**	2.3	1.9	0.48	**314.6**	B62	DR8	0.5	-0.4	-0.44	6.8
B46	**DR9**	1.1	0.6	0.16	**28.7**	B62	DR9	0.8	-0.3	-0.25	2.4
B46	DR12	0.2	-0.2	-0.55	3.6	B62	DR11	0.8	0.3	0.09	8.7
B46	DR14	0.1	-0.2	-0.57	3.8	B62	DR12	0.7	-0.1	-0.12	0.4
B48	DR4	0.5	-0.1	-0.16	0.6	B62	DR13	0.2	-0.8	-0.80	24.2
B48	DR9	0.4	0.0	0.01	0.2	B62	DR14	0.7	-0.1	-0.14	0.6
B48	**DR11**	0.5	0.3	0.10	**23.2**	B62	DR15	1.4	0.2	0.02	0.8
B48	DR12	0.4	0.1	0.05	2.5	B67	DR4	0.2	0.0	0.01	0.0
B48	**DR14**	0.7	0.5	0.15	**28.2**	B67	DR12	0.2	0.1	0.12	5.7
B48	DR15	0.6	0.2	0.08	4.4	**B67**	**DR16**	0.6	0.5	0.46	**577.4**
B51	DRBL	0.2	0.1	0.27	9.2	**B71**	**DR4**	0.6	0.3	0.32	**16.9**
B51	DR4	1.9	0.0	0.00	0.0	B71	DR14	0.2	0.1	0.05	1.0
B51	DR8	0.9	0.1	0.01	0.1	B71	DR15	0.3	0.1	0.09	2.4
B51	**DR9**	2.0	1.0	0.12	**39.1**	B75	DR1	0.3	0.1	0.03	1.5
B51	DR11	0.5	0.1	0.03	0.8	B75	DR4	0.3	-0.3	-0.48	4.9
B51	DR12	1.1	0.3	0.04	4.7	B75	DR8	0.2	0.0	-0.14	0.2
B51	DR13	0.4	-0.5	-0.56	11.3	B75	DR9	0.4	0.1	0.05	1.9
B51	**DR14**	1.4	0.7	0.09	**21.2**	**B75**	**DR12**	0.6	0.4	0.15	**23.7**
B51	DR15	0.6	-0.6	-0.50	10.7	**B75**	**DR15**	0.8	0.4	0.18	**19.7**
B51	**DR16**	0.4	0.3	0.22	**17.9**						

*bold: haplotypes showing strong positive linkage disequilibrium (chi-square ≥ 10.8; $P \leq 0.001$).
Abbreviations: See Table 2.

Table 4. HLA A-B-DR haplotype distribution in Koreans (N=1,500; haplotype frequency ≥0.1%)

A-B-DR haplotype*			HF	LD	A-B-DR haplotype*			HF	LD	A-B-DR haplotype*			HF	LD
A1	B37	DR10	0.8	0.8	A2	B67	DR4	0.2	0.2	A24	B61	DR4	0.2	-0.2
A2	B7	DR1	0.3	0.2	A2	B71	DR4	0.4	0.3	A24	B61	DR8	0.3	0.1
A2	**B13**	**DR12**	1.0	0.9	A2	B75	DR1	0.2	0.2	**A24**	**B61**	**DR9**	1.3	1.1
A2	**B27**	**DR1**	1.4	1.3	A2	B75	DR9	0.3	0.3	A24	B61	DR11	0.2	0.1
A2	B27	DR15	0.2	0.1	A2	B75	DR12	0.3	0.2	A24	B61	DR14	0.2	0.0
A2	B35	DR4	0.7	0.4	A2	B75	DR15	0.5	0.4	**A24**	**B62**	**DR4**	1.4	1.0
A2	B35	DR9	0.2	0.0	A3	B35	DR7	0.2	0.2	A24	B62	DR8	0.2	0.0
A2	B35	DR11	0.4	0.3	A3	B44	DR13	0.7	0.7	A24	B62	DR9	0.2	-0.1
A2	B35	DR12	0.3	0.1	A11	B7	DR1	0.3	0.2	A24	B62	DR11	0.1	0.1
A2	B35	DR14	0.5	0.3	A11	B13	DR12	0.2	0.2	A24	B62	DR15	0.2	-0.1
A2	B35	DR15	0.4	0.2	A11	B35	DR4	0.3	0.1	A24	B71	DRBL	0.2	0.2
A2	B37	DR10	0.2	0.2	A11	B35	DR7	0.1	0.1	A26	B27	DR1	0.2	0.1
A2	B38	DR15	0.4	0.4	A11	B39	DR8	0.2	0.2	A26	B35	DR4	0.2	0.1
A2	B39	DR8	0.3	0.3	A11	B44	DR13	0.2	0.1	A26	B35	DR14	0.2	0.2
A2	B39	DR11	0.1	0.1	A11	B46	DR9	0.1	0.1	A26	B35	DR15	0.2	0.2
A2	B39	DR15	0.2	0.1	A11	B51	DR4	0.4	0.1	A26	B54	DR4	0.2	0.1
A2	B46	DR4	0.3	0.0	A11	B51	DR9	0.2	0.1	A26	B54	DR14	0.1	0.1
A2	**B46**	**DR8**	1.6	1.4	A11	B51	DR11	0.2	0.1	A26	B60	DR4	0.2	0.1
A2	B46	DR9	0.8	0.7	A11	B54	DR4	0.6	0.4	A26	B61	DR1	0.2	0.1
A2	B46	DR15	0.1	0.0	A11	B55	DR4	0.3	0.3	A26	B61	DR4	0.2	0.1
A2	B48	DR4	0.2	0.0	A11	B58	DR3	0.2	0.1	A26	B61	DR8	0.2	0.1
A2	B48	DR9	0.2	0.1	A11	B60	DR11	0.2	0.2	A26	B61	DR9	0.7	0.6
A2	B48	DR11	0.4	0.4	A11	B60	DR15	0.3	0.3	A26	B61	DR14	0.2	0.2
A2	B48	DR12	0.2	0.1	A11	B61	DR4	0.2	0.0	A26	B61	DR15	0.2	0.1
A2	B48	DR14	0.2	0.1	A11	B61	DR9	0.1	0.0	A26	B62	DR9	0.2	0.1
A2	B48	DR15	0.3	0.2	A11	B61	DR15	0.2	0.1	A26	B62	DR14	0.4	0.4
A2	B51	DR4	0.4	-0.2	**A11**	**B62**	**DR4**	2.1	1.9	A26	B62	DR15	0.4	0.3
A2	B51	DR8	0.4	0.1	A11	B62	DR8	0.2	0.1	A29	B07	DR8	0.3	0.3
A2	B51	DR9	0.8	0.5	A11	B62	DR9	0.4	0.3	A30	B13	DR4	0.2	0.2
A2	B51	DR12	0.3	0.0	A11	B62	DR11	0.2	0.2	**A30**	**B13**	**DR7**	2.2	2.2
A2	B51	DR14	0.3	0.1	A11	B62	DR12	0.2	0.1	A30	B13	DR13	0.3	0.2
A2	B51	DR15	0.4	0.0	A11	B62	DR15	0.2	0.0	A30	B14	DR4	0.7	0.6
A2	B52	DR15	0.2	0.1	A11	B67	DR16	0.3	0.3	A30	B14	DR8	0.3	0.3
A2	B54	DR4	0.6	0.2	A11	B75	DR12	0.4	0.4	A31	B35	DR8	0.2	0.2
A2	B54	DR8	0.3	0.2	**A24**	**B7**	**DR1**	2.7	2.6	A31	B35	DR15	0.2	0.2
A2	B54	DR12	0.2	0.0	A24	B13	DR12	0.2	0.1	A31	B51	DR4	0.4	0.3
A2	B54	DR14	0.2	0.1	A24	B35	DR4	0.4	0.1	A31	B51	DR8	0.5	0.4
A2	**B54**	**DR15**	1.0	0.8	A24	B39	DR8	0.2	0.1	A31	B51	DR12	0.2	0.2
A2	B55	DR14	0.2	0.2	A24	B44	DR7	0.2	0.1	A31	B51	DR14	0.2	0.2
A2	B58	DR13	0.2	0.0	A24	B44	DR13	0.3	0.1	A31	B55	DR9	0.2	0.2
A2	B59	DR4	0.4	0.3	A24	B46	DR8	0.4	0.3	A31	B61	DR4	0.4	0.2
A2	B60	DR4	0.3	0.1	A24	B48	DR4	0.2	0.1	A31	B61	DR9	0.1	0.1
A2	B60	DR8	0.3	0.2	A24	B48	DR14	0.2	0.1	A31	B61	DR14	0.2	0.2
A2	B60	DR9	0.2	0.1	A24	B51	DR4	0.7	0.3	A31	B62	DR4	0.2	0.1
A2	B60	DR12	0.2	0.1	A24	B51	DR9	0.9	0.7	A32	B44	DR4	0.3	0.3
A2	B60	DR15	0.2	0.1	A24	B51	DR12	0.4	0.2	A33	B44	DR1	0.1	0.1
A2	B61	DR4	0.4	-0.1	A24	B51	DR14	0.6	0.4	A33	B44	DR4	0.1	-0.1
A2	B61	DR8	0.4	0.1	A24	B51	DR15	0.2	-0.1	**A33**	**B44**	**DR7**	2.1	2.1
A2	B61	DR9	0.5	0.3	**A24**	**B52**	**DR15**	2.0	1.9	**A33**	**B44**	**DR13**	3.7	3.6
A2	B61	DR12	0.4	0.2	**A24**	**B54**	**DR4**	1.5	1.2	A33	B44	DR14	0.2	0.1
A2	B61	DR14	0.7	0.4	A24	B54	DR11	0.2	0.1	A33	B46	DR8	0.2	0.1
A2	B61	DR15	0.2	-0.2	A24	B54	DR15	0.3	0.1	A33	B51	DR13	0.3	0.2
A2	B62	DR4	1.0	0.4	**A24**	**B59**	**DR4**	1.0	0.9	**A33**	**B58**	**DR3**	1.5	1.5
A2	B62	DR11	0.2	0.1	A24	B60	DR4	0.2	0.0	A33	B58	DR4	0.2	0.0
A2	B62	DR12	0.2	0.0	A24	B60	DR9	0.5	0.4	A33	B58	DR13	3.2	3.1
A2	B62	DR14	0.2	0.0	A24	B60	DR15	0.3	0.2	A33	B58	DR15	0.2	0.1
A2	B62	DR15	0.3	0.0										

*bold: haplotypes showing frequency ≥1.0%.
Abbreviations: See Table 2.

Table 5. HLA A-B, B-DR, and A-B-DR haplotypes commonly found in Koreans (N=1,500)

A-B haplotype*		HF (%)	LD (%)	chi-square	B-DR haplotype*		HF (%)	LD (%)	chi-square	A-B-DR haplotype*			HF (%)	LD (%)
A33	B44	6.6	5.3	825.4	B44	DR13	5.0	4.1	667.3	A33	B44	DR13	3.7	3.6
A33	B58	5.5	4.6	856.4	B62	DR4	4.9	2.9	171.9	A33	B58	DR13	3.2	3.1
A11	B62	3.3	2.1	143.0	B58	DR13	3.5	2.8	444.2	A24	B7	DR1	2.7	2.6
A2	B46	3.1	1.8	116.8	B7	DR1	3.4	3.1	1,196.0	A30	B13	DR7	2.2	2.2
A24	B51	3.0	0.9	14.6	B61	DR9	3.1	2.2	172.5	A11	B62	DR4	2.1	1.9
A30	B13	2.9	2.6	925.5	B54	DR4	2.8	1.5	76.6	A33	B44	DR7	2.1	2.1
A2	B61	2.8	0.0	0.0	B44	DR7	2.6	2.0	246.1	A24	B52	DR15	2.0	1.9
A24	B7	2.7	1.8	132.8	B13	DR7	2.4	2.1	456.3	A2	B46	DR8	1.6	1.4
A2	B51	2.6	-0.2	0.8	B52	DR15	2.4	2.1	443.9	A24	B54	DR4	1.5	1.2
A2	B54	2.5	0.7	11.6	B46	DR8	2.3	1.9	314.6	A33	B58	DR3	1.5	1.5
A24	B61	2.5	0.3	2.3	B51	DR9	2.0	1.0	39.1	A2	B27	DR1	1.4	1.3
A2	B35	2.4	0.6	8.5	B51	DR4	1.9	0.0	0.0	A24	B62	DR4	1.4	1.0
A24	B62	2.3	0.0	0.0	B58	DR3	1.9	1.8	762.8	A24	B61	DR9	1.3	1.1
A2	B62	2.2	-0.7	7.8	B27	DR1	1.8	1.6	439.4	A2	B13	DR12	1.0	0.9
A24	B52	2.2	1.5	144.3	B13	DR12	1.7	1.3	139.2	A2	B54	DR15	1.0	0.8
A24	B54	2.1	0.7	15.7	B35	DR4	1.6	0.3	3.5	A2	B62	DR4	1.0	0.4
A26	B61	2.0	1.3	88.2	B61	DR14	1.5	0.8	31.1	A24	B59	DR4	1.0	0.9
A31	B51	1.9	1.4	117.1	B51	DR14	1.4	0.7	21.2	A24	B51	DR9	0.9	0.7
A2	B75	1.8	1.0	54.8	B54	DR15	1.4	0.6	17.6	A1	B37	DR10	0.8	0.8
A2	B48	1.7	0.7	24.9	B59	DR4	1.4	1.1	129.8	A2	B46	DR9	0.8	0.7
A2	B27	1.6	0.7	21.3	B61	DR4	1.4	-0.5	6.3	A2	B51	DR9	0.8	0.5
A2	B60	1.6	0.4	5.2	B62	DR15	1.4	0.2	0.8	A2	B35	DR4	0.7	0.4
A26	B62	1.6	0.9	36.9	B37	DR10	1.2	1.2	1,796.5	A2	B61	DR14	0.7	0.4
A24	B60	1.4	0.5	11.4	B46	DR9	1.1	0.6	28.7	A3	B44	DR13	0.7	0.7
A2	B13	1.3	-0.2	1.4	B51	DR12	1.1	0.3	4.7	A24	B51	DR4	0.7	0.3
A24	B59	1.3	0.9	76.0	B61	DR8	1.1	0.2	1.4	A26	B61	DR9	0.7	0.6
A30	B14	1.2	1.2	654.9	B35	DR15	1.0	0.3	3.0	A30	B14	DR4	0.7	0.6
A1	B37	1.1	1.0	1,339.5						A2	B54	DR4	0.6	0.2
A31	B61	1.1	0.5	18.7						A11	B54	DR4	0.6	0.4
A11	B51	1.0	-0.1	0.2						A24	B51	DR14	0.6	0.4
A11	B54	1.0	0.3	4.0						A2	B35	DR14	0.5	0.3
A24	B35	1.0	-0.4	4.5						A2	B61	DR9	0.5	0.3
										A2	B75	DR15	0.5	0.4
										A24	B60	DR9	0.5	0.4
										A31	B51	DR8	0.5	0.4

*Two locus haplotypes with frequency ≥1.0% and three-locus haplotype with frequency ≥0.5% are listed.
Abbreviations: See Table 2.

방법에 기초한 원리에 의해 평형 상태에 이르기까지 수없이 반복적으로 계산하여 얻어내는 방법이다. 따라서 이 프로그램에서 얻어진 대립유전자 빈도는 보통의 항원빈도로부터 유전자 빈도를 구하는 공식(Allele frequency= 1−[1−Phenotype frequency]$^{0.5}$)으로 얻어진 값과는 약간의 차이를 보일 수 있다. 본 연구에서 HLA-A blank는 0%, HLA-B blank는 0.1%, HLA-DR blank는 0.5%로 상대적으로 HLA-DR blank가 높게 검출되었다. 실제로 HLA-A의 동형접합체가 18.5%로 HLA-DRB1의 동형접합체 비율 11.5%에 비해서 높은데도 불구하고 HLA-A blank가 HLA-DR blank보다 낮았던 것은 HLA-A에 HLA-A2나 HLA-A24 같은 고빈도 대립유전자가 많고 HLA-DRB1에는 이런 고빈도를 보이는 대립유전자가 별로 없으며, HLA-A 대립유전자는 모두 검출된 데 비해 일부 HLA-DR에서 대립유전자 검출이 되지 않아 blank가 높게 나온 것으로 해석된다.

본 연구 결과를 기존의 골수은행을 대상으로 한 노 등의 연구결과와 비교해보았을 때, 0.5% 이상의 빈도를 보이는 대립유전자 형별 및 일배체형의 분포는 대체적으로 유사한 결과를 보였다[9]. 각 대립유전자의 빈도 분포는 거의 큰 차이가 없었으며 비교적 드문 항원인 B63, B81은 모두 1예에서 관찰되었다.

HLA A-B 일배체형 분포를 비교해보면 대부분 비슷한 분포와 연쇄불평형을 보였으나 0.5% 미만의 빈도를 보이는 일배체형 중 A3-B8과 A26-B56과 같이 빈도는 0.2%로 낮지만 카이제곱검정이 10.8 이상의 강한 연쇄불평형을 보이는 일배체형이 새로이 발견되었다. B-DR 일배체형에서도 B14-DR8, B56-DR11 일배체형과 같이 빈도가 각각 0.4%, 0.2%로 낮지만 역시 강한 연쇄불평형을 보이는 일배체형이 새로이 발견되었다.

A-B-DR 일배체형 분포도 기존 연구 결과와 비교해보면 두 연구 결과에서 빈도 0.5% 이상의 HLA A-B-DR 일배체형이 각각 38개와 35개이었는데 이 중 25개만 공통되는 일배체형이고 나머지 일배체형은 각각의 연구에서 0.2-0.4% 빈도로 검출되어 차이를 보였다. 또한 빈도 0.1% 이상의 A-B-DR 일배체형에서는 105종 중 44개만 공통되며 나머지 61개는 노 등의 연구에서는 관찰되지 않았던 일배체형으로 차이를 보였다.

본 연구의 결과를 미루어볼 때 0.5% 이상의 빈도를 보이는 일배체형의 경우는 기존의 보고와 거의 차이를 보이지 않으나 그 이하의 빈도를 보이는 대립유전자나 일배체형의 경우는 그 종류가 달라질 수 있으므로 좀 더 큰 규모의 집단을 대상으로 해야만 보다 정확한 결과를 산출할 수 있을 것으로 생각된다. 최근의 해외연구를 보면 몇만 명 내지 몇 백만 명 규모의 골수은행 결과를 토대로 희귀한 대립유전자의 일배체형을 정확하게 산출해 내는 경향이 있으므로 한국인에서도 0.5% 미만의 빈도를 보이는 비교적 드문 대립유전자나 일배체형에 대해서는 기존의 골수은행에 축적된 대규모 자료를 바탕으로 보다 정확한 빈도를 산출하는 것이 필요하다고 판단된다[20-22].

결론적으로 본 연구에서는 한국인의 기증 제대혈 1,500단위를 대상으로 하여 저해상도 수준의 HLA-A, -B, -DR DNA 형별검사 결과를 얻고 통계적 방법을 적용하여 HLA-A, -B, -DR 유전자의 유전자 빈도와 2-유전자좌 및 3-유전자좌 일배체형 빈도를 제시하였다. 본 연구의 결과는 앞으로 한국인에서 제대혈 이식을 비롯한 장기이식, 질환연관성 연구, 인류유전학 연구에 유용한 자료로 사용될 것으로 생각된다.

요 약

배경 : HLA는 사람이 가진 유전자 중에 다형성이 가장 심한 유전자이며, HLA 대립유전자 및 일배체형의 분포는 종족 간에 큰 차이를 나타내는 것으로 알려져 있다. 본 연구는 한국인에서 HLA 대립유전자 및 일배체형의 종류 및 빈도를 알아보고자 시행되었다.

방법 : 한국인 산모로부터 채취한 제대혈 1,500단위를 대상으로 PCR-sequence specific oligonucleotide (SSO) 방법을 이용하여 혈청학적 수준의 HLA-A, -B, -DR DNA 형별검사를 실시하였다. 제11차 국제조직적합성워크숍에서 개발된 전산프로그램의 maximum likelihood 방법으로 유전자 빈도와 일배체형의 빈도를 산출하였다.

결과 : 한국인에서 검출된 HLA 대립유전자의 종류는 HLA-A 12종, -B 31종, -DR 13종이었다. 대립유전자 빈도 10% 이상의 고빈도 형별을 각 유전자좌별 빈도순으로 나열하면 A2, A24, A33, A11; B62; DR4, DR15, DR9, DR13이었다. 빈도 0.1% 이상의 2-유전자좌 일배체형은 A-B 104종, B-DR 115종이었으며, 이 중 빈도가 1.0% 이상이면서 유의한($P \leq 0.001$) 양성 연쇄불평형을 보인 일배체형은 A-B 21종, B-DR 20종이었다. 빈도 0.1% 이상의 A-B-DR 일배체형은 총 169종이 확인되었다. 이상의 연구 결과는 이전에 한국인 1,600명을 대상으로 HLA-A, -B, -DR DNA 검사에 의해 산출된 결과와 대체로 유사하였으나, 0.5% 미만의 빈도를 보이는 덜 흔한 대립유전자나 일배체형의 분포에 있어서는 약간의 차이를 보였다.

결론 : 본 연구에서는 한국인 제대혈을 대상으로 DNA 형별검사를 통해 산출된 HLA-A, -B, -DR 대립유전자 및 일배체형의 빈도를 제시하였으며, 이 자료는 장기이식 및 질환연관성 연구에서 기초자료로 유용하리라 생각된다.

참고문헌

1. Marsh SGE, Robinson J, Waller MJ, Fail SC (Eds.). IMGT/HLA database. http://www.ebi.ac.uk/imgt/hla/stats.html (Updated on Apr 2008).
2. Imanish T, Akaza T, Kimura A, Tokunaga K, Gojobori T. Allele and haplotype frequencies for HLA and complement loci in various ethnic groups. In: Tsuji K, Aizawa M, et al. eds. HLA 1991: Proceedings of the eleventh international histocompatibility workshop and conference. Vol 2. New York: Oxford University Press, 1992: 1065-220.
3. 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.
4. 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.
5. Petersdorf EW, Anasetti C, Martin PJ, Gooley T, Radich J, Malkki M, et al. Limits of HLA mismatching in unrelated hematopoietic cell transplantation. Blood 2004;104:2976-80.
6. 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.
7. Kim HS, Hwang YS, Park MH. The distribution of HLA antigens and haplotypes in Koreans. Korean J Clin Pathol 1997;17:1109-23. (김현수, 황유성, 박명희. 한국인의 HLA 항원과 일배체형의 분포. 대한임상병리학회지 1997;17:1109-23.)
8. Park MH, Kim HS, Kang SJ. HLA-A, -B, -DRB1 allele and haplotype frequencies in 510 Koreans. Tissue Antigens 1999;53:386-90.
9. 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.)
10. 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, 오흥범, 양진혁, 권오중, 신은순. 한국인의 HLA-A, -B, -C 대립유전자와 일배체형 분포. 대한진단검사의학회지 2004;24:396-404.)
11. 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.
12. Marsh SG, Albert ED, Bodmer WF, Bontrop RE, Dupont B, Erlich HA, et al. Nomenclature for Factors of the HLA System, 2004. Hum Immunol 2005;66:571-636.
13. Schreuder GM, Hurley CK, Marsh SG, Lau M, Fernandez-Vina M, Noreen HJ, et al. The HLA Dictionary 2004: a summary of HLA-A, -B, -C, -DRB1/3/4/5 and -DQB1 alleles and their association with serologically defined HLA-A, -B, -C, -DR and -DQ antigens. Tissue Antigens 2005;65:1-55.
14. Kobayashi K, Iwasaki M, Suzuki H. Development of DNA extraction method using potassium iodide. MHC 1998;5:78(Abstract). (小林賢, 岩山崎誠, 鈴木洋司. ヨウ化カリウムを利用した DNA 抽出法の開發. MHC 1998;5:78.)
15. Imanishi T, Akaza T, Kimura A, Tokunaga K, Gojobori 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.
16. Lonjou C, Clayton J, Cambon-Thomsen A, Raffoux C. HLA-A, -B, -DR haplotype frequencies in France--implications for recruitment of potential bone marrow donors. Transplantation 1995;60:375-83.
17. Sonnenberg FA, Eckman MH, Pauker SG. Bone marrow donor registries: the relation between registry size and probability of finding complete and partial matches. Blood 1989;74:2569-78.
18. 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.
19. Yang YS and Kim DW. HLA class I typing for umbilical cord blood. Korean J Clin Pathol 1999;19:542-7. (양윤선 및 김대원. 제대혈의 HLA Class I Typing. 대한임상병리학회지 1999;19:542-7.)
20. Du KM, Ji Y, Xie JH, Fu M, Sun Y, Jin Y, et al. HLA-A, -B, -DR haplotype frequencies from DNA typing data of 26,266 Chinese bone marrow donors. Hum Immunol 2007;68:854-66.
21. Kempenich JH, Setterholm M, Maiers M. Haplotype associations of 90 rare alleles from the National Marrow Donor Program. Tissue Antigens 2006;67:284-9.
22. Muller CR, Ehninger G, Goldmann SF. Gene and haplotype frequencies for the loci HLA-A, HLA-B, and HLA-DR based on over 13,000 german blood donors. Hum Immunol 2003;64:137-51.