

HLA typing을 이용한 체질유전자 분석에 관한 연구

한성규* · 지상은* · 최선미**

Abstract

Study on the analysis of constitutional genes by HLA typing

Han Sung-kyu* · Chi Sang-eun* · Choi Sun-mi**

* Genopia (Dong-ui Clinic of oriental medicine)

** Korea Institute of Oriental Medicine

Purpose

This study was designed to determine the possibility of HLA typing in the objectification of constitution.

Methods

We selected 100 patients who showed Taeyang characteristics, and divided them into Soum-inclined group and Soyang-inclined group.

HLA-A, B, DRB1 typing was performed by ARMS-PCR and PCR-SSOP method.

Results

Taeyang characteristic group as a whole showed significant difference in A1, A11, B37, B70/71, DRB1*15, DRB1*14 alleles in comparison with normal control group.

Soum-inclined group showed significant difference in A11, B70/71, Soyang-inclined group in DRB1*15, hard drinker group in DRB1*15, DRB1*13, drink-rejecting group in A11, B37, DRB1*7, DRB1*14 in comparison with normal control group.

Conclusion

There were significant relations between constitutional information and HLA types.

Key Words : MHC, HLA, constitution, bioinformatics

I. 緒 論

체질의학 연구에 있어서 현재까지 다양한 방법들이 동원되었고, 유전학적인 방법을 이용한 연구도

있었다. 그러나 기능성이 없거나 밝혀지지 않은 유전자와의 상관성에 대한 연구는 결과에 대한 해석에 난점이 존재하였다.

HLA(human lymphocyte antigen)는 사람의 구조적

* (주)제노피아(동의한의원) ** 한국한의학연구원

교신저자 : 한성규 주소)경기도 고양시 덕양구 화정동 984-3 세일빌딩 303호 전화)031-973-1010 E-mail)mtmind@hitel.net

적합성항원 (MHC: major histocompatibility complex) 으로서 6번째 염색체의 short arm에 위치하고 있으며, class I, II, III 로 구성된다¹⁾.

Class I 은 HLA-A, B, C, class II 는 HLA-DR, DQ, DP 항원을 encode 하며, class I 은 세포 내부에서 합성된 항원을 presenting 하고, class II 는 세포 외부로부터 유래한 항원을 presenting 한다²⁾.

HLA 유전자는 antigen presenting을 위하여 세포표면, 즉 세포막에 발현되며, 같은 종인 인간끼리는 단백질 분자가 대개 별 차이가 없는데 비하여, HLA 항원만은 예외적으로 다형성(polymorphism)이 높아서 면역학적으로 '자기'와 '비자기'를 구별하는 역할을 하는 기능성 유전자이다³⁾.

본 연구에서는 HLA의 class I 중 A, B, class II 중 DR의 typing을 통해 기능성 유전자들을 어떠한 기준으로 분석하고 해석할 것인지에 대하여 고찰해 보고자 하였다.

II. 연구대상 및 방법

동의환의원에 내원한 환자들 중 서로 다른 한의사에 의하여 실시한 진단에서 Table 1.의 7가지 태양적 특징 중 4가지 이상이 일치하게 나타나는 환자들을 선택하여, 이들에 대하여 소음적 특징에 가까운 군과 소양적 특징에 가까운 군으로 나누었다. (각 감별지표에 따른 세부적인 기준은 명확히 정의되지 않았기 때문에 제시되지 않았다.)

이러한 절차를 순서화하면 다음과 같다.

1. 한의사 1이 특징적인 환자를 선택하여 한의사 2에게 체질적 진단을 의뢰한다.

2. 다른 장소에서 한의사 2에 의해 환자에 대한 체질적 특징들이 기술된다.

3. 한의사 1과 2가 Table 1.의 감별지표 기준에 의해 동일하게 평가한 환자들을 태양적 특징을 가진 환자로 선택한다.

4. 이들을 다시 일반적인 체질적 진단 방법에 의한 소양적 특징을 가진 환자와 소음적 특징을 가진 환자로 나눈다.

이들에 대하여 hepatin 처리된 진공시험관 (vacutainer)을 사용하여 전혈 5ml을 채혈하고 이로부터 DNA를 추출하였으며, 12th International Histocompatibility Workshop에서 기술된 내용을 바탕으로 HLA-A, B는 Amplification Refractory Mutation System (ARMS)-PCR method⁴⁾에 의하여, HLA-DR은 PCR-Sequence Specific Oligonucleotide Probes method⁵⁾에 의하여 분석하였다.

정상인 대조군은 카톨릭의대 조혈모세포은행에서 보유하고 있는 한국인 정상인 200명으로 설정하였으며, 통계처리방법은 χ^2 -test를 이용하여 태양경향, 소양경향, 소음경향, 단일 감별지표에 의한 경향 등으로 나누어 분석한다.

III. 결 과

1. 성별, 연령, 체질경향성

선택된 태양경향 환자군의 성별, 연령 분포는 다

Table 1. 감별지표 및 채택 근거

	감별지표	감별 지표 채택 근거
1	어깨 > 골반	肺黨 > 肝黨
2	둔부, 하체 약함	상승지기 과다로 하체허약 (해역)
3	이마 넓고 수직	안면부에서 肺黨에 속할 것으로 추정됨
4	목소리 큼	肺大로 인한 呼散之氣 大
5	알콜에 대한 분해 능력 弱	肝小로 인한 해독능력 弱
6	육류에 대한 반응, 기호가 불량	태양인 적합 약물에는 육류가 없음.
7	성격 예민, 화 잘냄, 외향적, 활동적	哀怒之氣 과다 太陽之性氣 恒欲進而 不欲退 太陽之情氣 恒欲爲雄而 不欲爲雌 ⁶⁾

음과 같다(Table 2).

Table 2. 성별 · 연령 분포

	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60이상	계
남	0	5	47	29	10	5	96
여	1	0	3	0	0	0	4
합계	1	5	50	29	10	5	100

이들을 다시 소음경향과 소양경향으로 체질 경향성을 나누어 감별한 분포는 다음과 같다(Table 3).

Table 3. 성별 · 체질경향성

	소음경향	소양경향
남자	66	30
여자	3	1
합계	69	31

2. HLA type 분포(Table 4.)

Table 4. HLA type 분포

HLA-A	n	HLA-B	n	HLA-DRB1	n
1	8	7	7	1	11
2	54	8	2	3	3
3	5	13	6	4	40
11	12	14	2	7	14
24	38	27	6	8	21
26	12	35	9	9	13
30	3	37	5	10	5
31	7	44	17	11	6
33	34	46	8	12	16
		48	4	13	20
		51	21	14	5
		52	5	15	31
		54	14	16	2
		55	3		
		58	13		
		59	2		
		60	9		
		61	19		
		62	23		
		70	5		
		75	4		
합계	173	합계	184	합계	187

Table 5. 태양경향군과 정상인 대조군의 비교

LOCUS	HLA type	대조군 전체	대조군 positive	대조군 negative	태양군 전체	태양군 positive	태양군 negative	χ^2	p value
A	1	200	5	195	100	8	92	4.86	<0.04
A	11	200	44	156	100	12	88	4.39	<0.03
B	37	200	2	198	100	5	95	4.68	<0.05
B	70/71	200	0	200	100	5	95	10.17	<0.004
DRB1	15	200	39	161	100	30	70	4.15	<0.04
DRB1	14	200	32	168	100	6	94	6.03	<0.03

only significant data were shown

Table 6. 소음경향군과 정상인 대조군의 비교

LOCUS	HLA type	대조군 전체	대조군 positive	대조군 negative	소음군 전체	소음군 positive	소음군 negative	χ^2	p value
A	11	200	44	156	69	6	63	6.00	<0.009
B	70/71	200	0	200	69	4	65	11.77	<0.005

only significant data were shown

Table 7. 소양경향군과 정상인 대조군의 비교

LOCUS	HLA type	대조군 전체	대조군 positive	대조군 negative	소양군 전체	소양군 positive	소양군 negative	χ^2	p value
DRB1	15	200	39	161	31	13	18	7.74	<0.008

only significant data were shown

3. 태양경향군 * 정상인 대조군

선택된 그룹 전체를 정상인 대조군과 비교한 결과는 다음과 같다(Table 5.).

4. 태양경향군 전체를 다시 소양 경향과 소음 경향으로 나누어서 정상인 대조군과 비교하면 다음과 같다(Table 6., Table 7.).

5. 알콜 * 정상인 대조군

이 그룹을 단일한 하나의 감별지표인 알콜 섭취에 대한 강약을 기준으로 정상인 대조군과 비교하였다. 남자들 중 주량이 소주 2병 이상인 그룹을 술에 강한 그룹으로, 소주 반병 이하이면서 알콜을 소량만 섭취해도 얼굴이 붉어지는 그룹을 술에 약한 그룹으로 나누어 정상인 대조군과 비교하였다(Table 8., Table 9.).

IV. 고 찰

본 연구에서는 체질이라는 관점을 일단 보류한 후, 특정한 기준으로 선택한 환자들이 HLA type 상에서 어떠한 경향성을 나타내는지 알고자 하였다.

본 연구에 사용된 감별 기준은 동의수세보원 등에 제시된 바에 의하여 태양인의 특징과 유사한 지표들을 선택하였다. 그 이유는 태양인이 정상인 대

조군 속에 가장 낮은 비율로 존재할 것으로 예상되기 때문이다.

현재 체질이 감별된 집단을 대상으로 한 HLA type 분포는 존재하지 않기 때문에, 체질별로 HLA type 상의 차이점이 존재하는가를 알아보기 위해서는 가장 드문 체질을 선택하여 체질적으로 random 한 대조군과 비교하는 것이 하나의 방법이 될 수 있다.

이들은 태양적인 특징들을 기준으로 선택된 환자 들이기 때문에, 일반적인 체질적 감별 기준에 의해서는 태음인으로는 진단되기 힘든 환자들이며, 소음인과 소양인으로는 진단될 가능성이 있는 환자들이다.

그러나 이들을 전형적인 소음인이나 소양인으로 진단하기 힘든 공통된 특징은, 소음인이 어깨가 좁고 골반이 큰 경향인데 비해 이들은 어깨가 넓고 하체와 골반의 골격이 적으며, 성정이 소음인처럼 유순하지 않고 까다롭고 급하며 화를 잘 내는 공격적 성향이 크다. 또한 소양인으로 진단하기에는 소화기능이 약하며, 육류, 알콜 등의 자극에 민감하여 脾大한 소양인의 일반적인 특징과 차이가 있었다.

그러므로 이들은 일반적으로 체질을 진단하기에 애매한 경우라고 할 수 있으며, 두 가지 경우로 나누어 분석하였다.

Table 8. 술에 강한 그룹(주량 : 소주 2병 이상)과 정상인 대조군의 비교

LOCUS	HLA type	대조군 전체	대조군 positive	대조군 negative	술강 전체	술강 positive	술강 negative	χ^2	p value
DRB1	15	200	39	161	26	11	15	6.95	<0.02
DRB1	13	200	53	147	26	1	25	6.49	<0.006

only significant data were shown

Table 9. 술에 약한 그룹(주량 : 소주 반병 이하, 한잔만 마셔도 얼굴이 붉어짐)과 정상인 대조군의 비교

LOCUS	HLA type	대조군 전체	대조군 positive	대조군 negative	술약 전체	술약 positive	술약 negative	χ^2	p value
A	11	200	44	156	45	2	43	7.42	<0.003
B	37	200	2	198	45	3	42	5.90	<0.05
DRB1	7	200	18	182	45	9	36	4.53	<0.04
DRB1	14	200	32	168	45	2	43	4.10	<0.03

only significant data were shown

1. 이러한 환자군이 소양, 소음인이 아닌 어떤 다른 그룹일 경우를 가정하고 이들을 합쳐서 한 그룹으로 삼아서 정상인 대조군과 비교하였다.
2. 이러한 환자군이 소양인 또는 소음인의 범주안에 포함될 경우를 가정하고 이들을 각기 다른 그룹으로 나누어서 정상인 대조군과 비교하였다.

본 연구에서 HLA 가 선택된 이유는 이유는 다음과 같다.

1. HLA는 다양한 polymorphism을 가진다.

체질이란 것은 인체 각 기능계를 구성하는 요소들의 다형성들이 이룬 조합의 패턴으로 정의할 수 있다. 이러한 다형성들이 유전적으로 기인한다면 당연히 유전적인 polymorphism과 관련이 되어 있을 것이다.

2. HLA에 대해서는 전 세계적으로 많은 연구가 이루어지고 있다.

따라서 HLA에 대한 연구는 이러한 연구들을 그대로 활용할 수 있다.

HLA는 건선, 당뇨, 비만, 류마티스 질환, 궤양성 대장염, 천식, 만성성 척추염 등 다양한 질병 및 호르몬, immunoglobulin 등과의 관련성에 대해서도 연구되고 있으며, 앞으로 그 범위는 더욱 넓어질 것으로 예상된다.

3. HLA는 다른 유전자와의 linkage disequilibrium을 가지고 있다.

Linkage disequilibrium은 일반적으로 염색체 상에서의 물리적 거리에 의해서 이루어진다. 그러나 진화적인 선택의 압력이 존재하여 특정 유전자끼리의 조합이 생존에 더 유리하다면 물리적인 거리를 벗어나서도 나타날 수 있다.

4. HLA는 면역학적으로 '자기'와 '비자기'를 구별하는 기능을 한다.

HLA type에 따라서 면역계의 인지범위가 달라진다고 할 수 있는데, 이는 사상의학의 이목비구의 인지범위에 따른 이론과 유사하다. T세포들은 초기에 흉선에서 positive selection과 negative selection을 거치

는데, positive selection은 self MHC-restricted하도록 '자기'를 인지하는 clone을 선택하는 것이며, negative selection은 '자기'에 대해서 self-tolerance를 가지지 않는 autoreactive한 clone을 도태시키는 것이다²⁾. 그 사람이 가지는 HLA type인가에 따라 이 반응은 차등성이 존재하여, 특정 HLA type에서는 자가면역성 질환이 다발하는 등 질병의 경향성을 결정한다는데 중요한 의의가 있다.

5. HLA type은 sex hormone 등과 관련이 깊다.

체형은 2차 성징때의 sex hormone에 의해 결정되는 부분이 크다. 특정 HLA type에서 혈중 testosterone 등이 적게 나타남이 보고된 바 있다⁷⁾.

6. HLA type은 실제로 인지된다.

베테킨트는 쥐들이 서로의 소변 냄새를 맡고 MHC 유전자의 세트가 자신과 다른 쥐들을 배우자로 선택하는 것을 보여주었다. 또한 45명의 남자들에게 이틀밤동안 티셔츠를 입게 한 후, 여자들이 그 냄새들을 평가하게 하였다. 여자들은 자신들과 MHC가 가장 다른, 즉 그들 자신의 냄새와 가장 다른 냄새가 나는 남자들의 티셔츠를 선호하였다. MHC가 비슷한 남자들의 셔츠는 그들에게 아버지나 남자형제들을 연상시켰다⁸⁾.

이러한 결과들은 HLA type이 인지할 수 없는 영역에서 존재하는 것이 아니라, 실제적으로 현실에서 작용한다는 것을 의미한다.

7. HLA-G 유전자

HLA의 한 type인 HLA-G 유전자는 class I molecule이며, 임신중 태아에 대한 tolerance에 관여하는 것으로 알려져 있다⁹⁾. 따라서 이는 동의수세보원에 서술된 태양인 女의 임신이 어려운 것과 관련이 있을 가능성이 있다. 태양인은 호산지기가 大함으로 인하여 '자기'가 아닌 것을 배제하는 힘이 너무 큰 것으로 볼 수 있는데, 면역학적으로 HLA-G 는 이러한 기전의 하나의 후보 유전자라 할 수 있을 것이다.

이와 같은 이론적 근거 하에서 HLA typing을 실시한 결과 환자군 전체는 A1, A11, B37, B70/71,

DRB1*15, DRB1*14에서 정상인 대조군과 차이를 보였으며, 소음성 그룹은 A11, B70/71, 소양성 그룹은 DRB1*15, 술에 강한 그룹은 DRB1*15, DRB1*13, 술에 약한 그룹은 A11, B37, DRB1*7, DRB1*14에서 정상인 대조군과 차이를 보였다.

이러한 결과는 다시 말해서 본 연구에서 설정한 감별 방법이 HLA의 유전적인 특성과 어떠한 연관이 있다는 것이다. 그러나 이것은 7가지 지표들을 비롯한 여러 가지 정보들의 복합적인 것이기 때문에, 이들 지표 중 어떤 하나가 주된 역할을 했는지, 아니면 여러 개의 지표들이 복합적으로 작용했는지는 알 수가 없다. 문제는 여기에 있는데, 체질과 관련된 유전자를 찾았다고 하더라도 체질 자체가 복합적인 여러 지표들의 합으로 이루어지기 때문에, 체질이란 본질 그 자체와의 연관성인지, 지역적인 지표 하나와의 연관성인지를 알 수가 없다는 것이다. 이러한 상황은 유전자 전체의 상호작용을 추정해내는 모델을 만들든지, 아니면 가능한 단일 유전자와 관련된 지표를 설정해내기 전에는 반복될 것이다.

본 연구에서 단일 유전자로 추정할 수 있는 부분은 술과 관련된 부분이다. 알코올 분해와 관련하여 alcohol dehydrogenase, acetaldehyde dehydrogenase 등이 주된 역할을 하는 것으로 알려져 있는데¹⁰⁾, 여기서 HLA와 관련이 있는 지표가 나타났다는 것은 매우 흥미로운 일이다. 이는 HLA가 감별지표에 의한 유전자분석에서 linkage disequilibrium을 추적함으로써 서로 다른 유전자와 유전자 사이의 관련성을 찾을 수 있도록 하는 기준역할을 할 수 있음을 시사하는 것이라 할 수 있다.

이러한 결과에서 알 수 있듯이 체질에 의해서만 유의한 정보를 얻을 수 있는 것은 아니었다. 만약 체질을 구성하고 있는 다양한 개별 지표들에 대하여 무시하고 체질이라는 단 한가지 변수만을 추구한다면 이것은 그만큼의 가능성을 버리는 결과를 낳을 것이다. 유전자가 반드시 4체질 중의 하나로 귀결되어야 한다는 것은 유전자를 그 틀에 짜맞추는 것과 같다. 인체에서의 모든 현상이 전부 체질로 설명되는게 아닌 이상, 게놈 속에는 체질과 일치되는 부분이 있을 것이고 그렇지 않은 부분이 있을 것이다. 따라서 확률적으로 보다 많은 성공을 거두

기 위해서는, 체질 뿐 아니라 개별 지표들에 대해서 상관성을 보아야 할 것이다. 또한 연구를 체질에 한정시킬 경우에는 체질이라는 실체가 명확히 정의되기 전에는 특허를 내기 힘들므로 인해서 실용성이 없다는 문제도 발생한다.

그러나 위에서 언급한 개별 지표들에 대한 연구들은 이미 도저히 따라갈 수 없을 정도의 규모와 수준으로 서구의 연구기관이나 회사들이 하고 있는 것이다. 또한 체질과 100% 관련 있는 단일 유전자가 발견되지 않는 한, 체질은 여러 가지 유전자의 상호작용인 다인자성 유전 현상으로서 파악하여야 할 것인데, 체질이 다인자성 유전현상이라면, 유전자들에 대한 연구를 통하여 체질 감별 DNA chip을 완성한다고 하더라도, 여기에는 키, 몸무게 등의 체형,性情, 성격 등과 관련 깊은 신경전달물질, 호르몬, cytokine, 질병관련 유전자 등이 복합적으로 포함될 것이다. 이것을 개별적으로 하나 하나 본다면 서양의학적인 지표들이며, 결국 체질은 서양의학적인 지표들과 관련된 유전자들의 집합으로 나타낼 수 밖에 없는 것이다. 서양의학은 직접적으로 유전자를 access할 수 있는 도구들을 가지고 있고 동양의학은 그렇지 못하기 때문에, 유전자 연구를 통해서 체질 의학을 연구한다는 것은 결국 체질의학의 서양의학적인 환원이라는 점에서 문제가 있다.

이러한 상황은 일종의 딜레마인데, 체질에 대하여 국제적으로 인정 받는 연구성과를 내기 위해서는 복합적인 체질 그 자체가 아니라, 분명히 정의할 수 있는 개별 감별지표와 어떠한 유전자의 상관성에 대한 연구가 이루어져야 한다는 것이고, 이러한 연구의 결과는 결국 현재의 형태와는 상당히 다른 체질의 개념을 낳게 될 가능성이 많다. 하지만 선택의 여지는 거의 없기 때문에, 체질과 유전과의 상관성을 연구하기 위해서는 일단 현재의 체질적 관점에서 한발 물러나서 분명히 정의될 수 있는 감별 지표들로 감별기준을 새로이 정하는 작업을 선행하여야 할 것이다. 이러한 감별기준이 설사 현재의 체질적 관점과 거리가 있다고 하더라도 확고한 기준 위에서 시작한다면 점차 개선되어 나갈 수 있지만, 그렇지 못하다면 연구는 空轉될 수 밖에 없을 것이다.

한 가지 대안으로 삼을 수 있는 방법은 체질과

유전자와의 상관성이나 개별 감별지표와 유전자와의 상관성에 머무르지 않고, 서구의 과학자들이 각 개별 유전자들에 대해서 만든 정보들을 이용하여, 체질을 설명할 수 있는 통계적, 수학적 모델을 만들고, 이를 통하여 개별 유전자들의 상호작용이나 밝혀지지 않은 기능들을 밝히는 것을 연구의 주된 목적으로 삼는 것이다.

이것은 전적으로 생물정보학(bioinformatics)의 영역에 속하는 일이다. 이러한 과정을 통하여 궁극적으로 체질에 대해서 밝혀 내어야 하는 바는 감별지표들과 관련된 유전자간의 상호 관련성과 이들 유전자들의 집합의 유전자 network의 작동 기전이다.

유전자 간의 상호 관련성을 탐구하는 방법은 기본적으로는 생물정보학적인 방법론에 근거할 수 밖에 없으나, 체질의학의 관점에서 유전자와 유전자의 관계를 탐구하는데 몇 가지 도움이 되는 기초적인 원칙들이 존재할 것으로 예상된다.

지 등¹¹⁾은 체질의학의 성립기전을 한정된 자원 가설, 선호(preference)의 가설, 효율성의 가설의 세가지 가설로 제시하였다.

이러한 원리는 유전자 수준에서도 그대로 적용될 것으로 예상되며, 한정된 에너지를 가지고 상호 길항하는 유전자들끼리 에너지를 어떻게 배분할 것인가의 선택적 압력 상황에서, 효율성을 높이는 방향으로 선택된 유전자들의 조합이 바로 찾고자 하는 체질 관련 유전자들일 것으로 추정된다. 陰陽論에 기본적인 이러한 원칙이나 방법론들은 유전자들의 작동 기전을 연구하는데 있어서 서구의 과학자들보다 효과적으로 접근할 수 있는 유용한 방법론이 될 수 있을 것으로 기대된다.

본 연구에서는 HLA typing이 체질의학의 유전적 연구에 유용한지에 대해서 알아보하고자 하였으며, HLA 가 체질과 관련된 감별지표들을 개별 또는 복합적으로 반영할 수 있음을 보았다.

향후 HLA에 대해서는 지속적인 연구가 필요할 것으로 생각되며, 또한 앞으로는 DNA microarray, SNP (single nucleotide polymorphism) 등 다양한 연구 방법론들이 곧 실제적으로 사용가능할 것으로 생각되기 때문에, 체질 연구에 있어서 이러한 다양한 연구 방법론과의 접합이 필요할 것으로 생각된다.

參 考 文 獻

1. 최희백, 김형재, 김태규, 김창규, 정태준, 한훈, DNA 수준에서의 한국인 HLA-Class I 대립유전자형 및 일배체형 분포, 대한조혈모세포이식학회지, 1997; 2(1): 91-100.
2. Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman, Jordan S. Pober, Cellular and molecular immunology, 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders company, 1997: 135, 172-175.
3. 타다도미오, 면역의 의미론, 초판, 서울:한울과학문고, 1998: 19-22.
4. 이제마 원저, 홍순용, 이을호 역술, 사상의학원론, 재판, 서울:행림출판, 1992: 69-71.
5. Sadeler AM, Petronzelli F, Krausa P, Marsh SGE, Guttridge MG, Low-resolution DNA typing for LA-B using sequence-specific primers in allele- or groups-specific ARMS/PCR, Tissue Antigen 1994; 44: 148-154.
6. Jordan F, Mcwhinnie AJ, Turner S, Comparison of HLA-DRB1 typing by DNA-RFLP, PCR-SSO and PCR-SSR methods and their application in providing matched unrelated donors for bone marrow transplantation, Tissue Antigens, 1995; 45: 103-110.
7. Larsen B, King CA, Simms M, Skanes VM, Major histocompatibility complex phenotypes influence serum testosterone concentration, Rheumatology, 2000; 39(7): 758-763.
8. 낸시 에트코프, 美-가장 예쁜 유전자만 살아남는다, 초판, 서울:살림, 2000: 286.
9. Rouas-Freiss N, Paul P, Dausset J, Carosella ED, HLA-G promotes immune tolerance, J Biol Regul Homeost Agents, 2000; 14(2): 93-98.
10. Chen CC, Lu RB, Chen YC, Wang MF, Chang YC, Li TK, Yin SJ, Interaction between the Functional Polymorphisms of the Alcohol Metabolism Genes in Protection against alcoholism, Am. J. Hum. Genet., 1999; 65: 795-807.
11. 지상은, 최선미, 조황성, 사상체질성립기전에 대한 이론적 고찰, 한국한의학회지, 1998; 4(1): 47-62.