

แอนติเจน HLA : การศึกษาในชาวไทย

อมรรัตน์ ร่มพฤษ

คลังเลือดกลาง คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

HLA in Thai Populations

Amornrat Romphruk

Blood Transfusion Centre, Faculty of Medicine, Khon Kaen University

ความสำคัญของแอนติเจน HLA

Human leukocyte antigen (HLA) เป็นไกลโคโปรตีนที่พบได้บนเม็ดเลือดขาวและเนื้อเยื่ออื่น ๆ ของร่างกาย โดยตัวของมันเองมีคุณสมบัติเป็นแอนติเจนเมื่อได้อยู่ในร่างกายของผู้อื่น ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายจำเป็นต้องอาศัย โมเลกุลของ HLA ในการจับแอนติเจนของสิ่งแปลกปลอม หรือเชื้อโรคต่าง ๆ เพื่อส่งต่อเซลล์ lymphocyte ทำให้เกิดการกระตุ้นการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของร่างกาย ทั้งทางด้าน cell mediated immune response และ ด้าน humoral mediated immune response มีรายงานการพบแอนติเจน HLA บางชนิดมีความสัมพันธ์กับการเกิดโรค หรือการดำเนินอาการของโรคบางชนิด เช่น โรคติดเชื้อ โรคอโตอิมมูน และ โรคมะเร็ง โดยที่ยีน HLA เองหรืออาจจะเป็นยีนที่อยู่บริเวณใกล้เคียงกับ HLA เป็น genetic risk factor นอกจากนี้แอนติเจน HLA ยังมีบทบาทสำคัญในการปลูกถ่ายอวัยวะโดยเนื้อเยื่อของผู้บริจาคจะต้องมีแอนติเจน HLA เหมือนหรือคล้ายกันมากที่สุด การปลูกถ่ายจึงจะให้ผลดี

ยีนที่ควบคุมการสร้าง HLA

Human leukocyte antigen เป็นแอนติเจนที่ถูกควบคุมโดยกลุ่มของยีน Major histocompatibility complex (MHC) ซึ่งอยู่บนแขนสั้นของโครโมโซมคู่ที่ 6 (6p21.3) MHC มีความยาวประมาณ 4 ล้านคู่เบส โดยแบ่งเป็น 3 กลุ่มใหญ่ ๆ คือ

1. MHC class I ได้แก่ HLA-A, HLA-B, HLA-Cw (classical HLA) จะอยู่ด้านเทโลเมอริกของ complex เป็นแอนติเจนที่พบได้บนผิวเซลล์ที่มีนิวเคลียสเกือบทุกชนิดรวมทั้งเกล็ดเลือดจะไม่พบบน sperm cell, trophoblast, hepatocyte, cardiac myocyte นับเป็นแอนติเจนที่มีความสำคัญต่อปฏิกิริยาการปฏิเสธเนื้อเยื่อ (rejection phenomenon) เนื่องจากสามารถถูกจับได้โดย cytotoxic-T lymphocyte (CD8+)

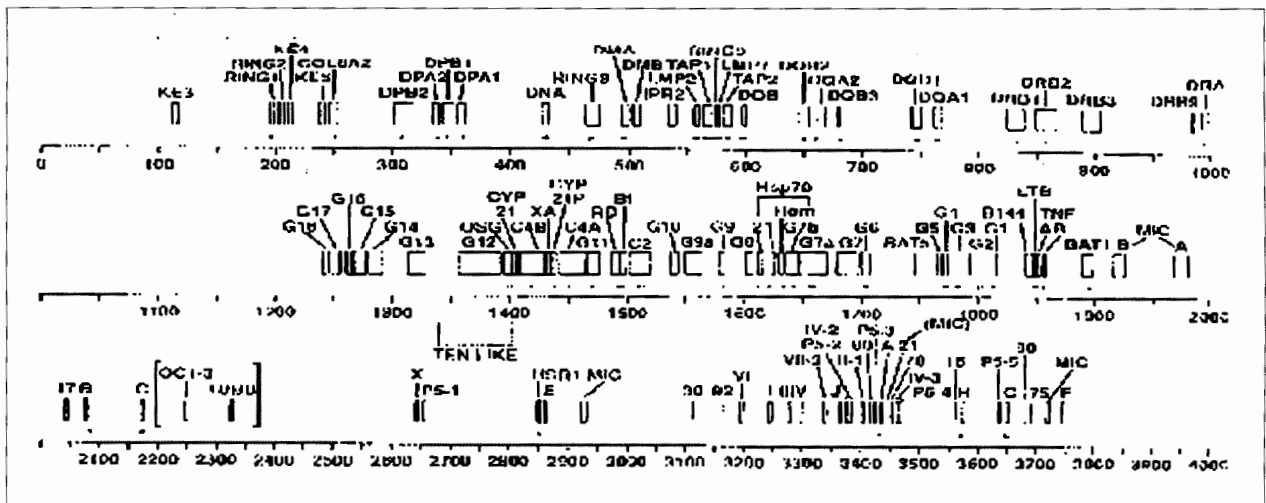
2. MHC class II ประกอบด้วย HLA-DR, HLA-DQ และ HLA-DP จะอยู่ด้านเซนโทรเมอริกของ complex พบได้บนผิวของ B-lymphocyte, activated T lymphocyte, monocyte, macrophage, dendritic cells, kuffer cells และเซลล์อื่นๆ เป็นแอนติเจนที่มีความสำคัญต่อขบวนการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของร่างกาย เนื่องจากสามารถกระตุ้น T helper (CD4+) ผ่าน T cell receptor

3. Central MHC (class III) ประกอบด้วยยีนของคอมพลีเมนต์คือ C2, Bf, C4 รวมทั้งยีน tumor necrosis factor (TNF) ซึ่งสร้าง cytokine ที่มีความสำคัญตัวหนึ่งในการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน และมียีนอื่น ๆ อีกที่มีการค้นพบเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ เช่น ยีน PERB11/MIC ซึ่งอยู่ระหว่าง Central MHC และ HLA-B ดังรูปที่ 1

โมเลกุลของ HLA

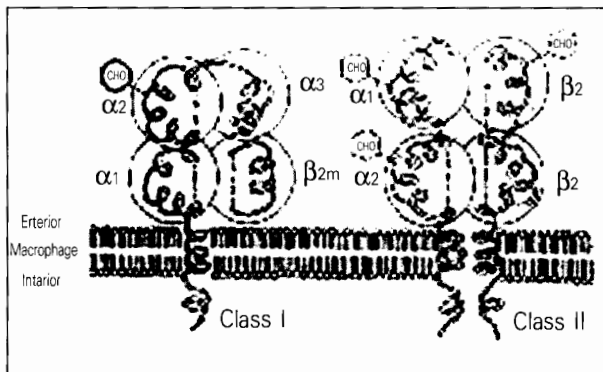
โมเลกุลของ HLA class I เป็นไกลโคโปรตีนมีลักษณะเป็น heterodimer ประกอบด้วย heavy chain (45 kd) และ light chain (12 kd) ในส่วนของ light chain หรือ beta-2-microglobulin จะไม่มีความหลากหลาย (non variable region) และถูกควบคุมการสร้างโดยยีนที่อยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 15 สำหรับ heavy chain ประกอบด้วย extracellular domains 3 ชนิด $\alpha 1, \alpha 2, \alpha 3$ โดยส่วนที่มีความหลากหลาย (variable region) จะอยู่บริเวณ กรดอะมิโนตำแหน่งที่ 60-100 ในส่วน $\alpha 1$ และ 150-200 ของ $\alpha 2$ ดังรูปที่ 2 โมเลกุล HLA class I จะทำหน้าที่จับ "endogeneous peptides" เช่น viral protein, autoantigen, tumor antigen ออกสู่ผิวเซลล์ เพื่อส่งต่อ CD8+ T cell

โมเลกุลของ HLA class II มีลักษณะเป็น heterodimer คล้าย class I ประกอบด้วย heavy chain (α) ขนาด 34 kd และ light chain (β) ขนาด 29 kd ทั้ง α และ β chain จะมี extracellular molecule ($\alpha 1, \alpha 2, \beta 1, \beta 2$) โดยส่วนที่มีความ



รูปที่ 1 แสดงแผนภูมิที่ตั้งของยีน MHC (จาก Trowsdale 1995)

หลากหลายจะอยู่บริเวณ กรดอะมิโนตำแหน่งที่ 25-40 และ 65-80 ของ $\beta 1$ chain ดังรูปที่ 2 โมเลกุล HLA class II ทำหน้าที่จับ "exogeneous peptides" ของสิ่งแปลกปลอมที่ macrophage จับกินและย่อยแล้ว ออกสู่ผิวเซลล์ เพื่อส่งต่อ CD4+ T cell



รูปที่ 2 แสดงลักษณะโมเลกุลของแอนติเจน HLA บนผิวเซลล์ (จาก Vengelen-Tyler V. 1996)

ความหลากหลายของ HLA

แอนติเจน HLA เริ่มมีการค้นพบตั้งแต่ปี ค.ศ. 1954 โดย Dausset แต่เดิมการเรียกชื่อจะอาศัยผลการทดสอบแอนติเจนบนผิวเซลล์ด้วยวิธีซีโรโลยี โดยเรียงลำดับการค้นพบก่อนหลัง จะเห็นว่าในระยะแรก ๆ HLA-A และ HLA-B ยังรวมกันอยู่ ดังนั้นหมายเลขของ locus-A และ locus-B จะไม่ซ้ำกัน เมื่อมีการศึกษากันมากขึ้น ทางสมาคม International Histocompatibility Complex จึงกำหนดชื่อของ allele ในแต่ละ locus ดังนี้ ให้เริ่มต้นด้วยตัวอักษรที่บอกถึง locus ตามด้วย

เครื่องหมาย* และตัวเลข 4 หลัก โดย 2 หลักแรกแสดงถึง allele group และ 2 หลักท้ายแสดงถึง subgroup เช่น A*0201, A*0202

การค้นพบ allele ใหม่ ๆ จะต้องมีการทดสอบถึงระดับ DNA sequencing จึงจะเป็นที่ยอมรับ จากรายงานในปี 1999 พบ HLA-A 124 ชนิด HLA-B 258 ชนิด HLA-Cw 74 ชนิด HLA-DRB1 221 ชนิด HLA-DQB1 39 ชนิด และ HLA-DPB1 84 ชนิด จะเห็นว่าโมเลกุลของ HLA มีความหลากหลายมาก ทั้งนี้โมเลกุลที่มีความแตกต่างกันจะมีความสามารถในการจับแอนติเจนได้ต่างกัน

การทดสอบหาแอนติเจน หรือยีน HLA

การตรวจหาแอนติเจน HLA มีหลายวิธี เช่น การทดสอบทางซีโรโลยี microlymphocytotoxicity test, one dimensional isoelectric-focusing, two dimensional electrophoresis, flow cytometry, restriction fragment length polymorphism (RFLP), polymerase chain reaction- sequence specific primer polymorphism (PCR-SSP), polymerase chain reaction-specific sequence oligonucleotide probe (PCR-SSO), polymerase chain reaction-single strand conformation polymorphism (PCR-SSCP) และ sequence base typing เป็นต้น สำหรับการตรวจสอบแอนติเจน HLA class I ที่ใช้ในหองปฏิบัติการทั่วไปแต่เดิมคือ microlymphocytotoxicity test ปัจจุบันได้เปลี่ยนมาใช้เทคนิคทาง PCR กันมากขึ้น โดยเฉพาะหองปฏิบัติการคลังเลือดกลาง คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ได้ใช้เทคนิค PCR ในการทดสอบหา ยีน HLA ทั้ง class I และ class II ตั้งแต่ปีพ.ศ. 2538

การประยุกต์ใช้แอนติเจน HLA

การนำความรู้เกี่ยวกับแอนติเจนระบบ HLA มาประยุกต์ใช้มีมากมาย เช่น ใช้ในการปลูกถ่ายเนื้อเยื่อหรืออวัยวะ (transplantation) โดยคัดเลือกอวัยวะที่มีแอนติเจนที่เหมาะสมให้แก่ผู้ป่วย ใช้ในการพิจารณาให้เกล็ดเลือด (platelet transfusion) แก่ผู้ป่วยที่มี anti-HLA มีการศึกษาความสัมพันธ์ของแอนติเจน HLA ต่อการเกิดโรค (disease susceptibility) เช่น โรคข้ออักเสบ (autoimmune disease) โรคมะเร็ง และโรคติดเชื้อ เพื่อให้ทราบปัจจัยเสี่ยงต่อการเป็นโรค ตามที่มีผู้รายงานไว้ดังแสดงในตารางที่ 1

ความรู้ทางด้านการถ่ายทอติยีน HLA สามารถนำมาใช้ในการทดสอบความเป็นพ่อลูก (paternity testing) ได้อย่างแม่นยำถึงประมาณร้อยละ 93 นอกจากนี้แอนติเจน HLA ยังเป็นหลักฐานทางมานุษยวิทยา (anthropology) เนื่องจากการกระจายของแอนติเจน HLA แตกต่างกันจนเป็นลักษณะจำเพาะของแต่ละเชื้อชาติ ทำให้ทราบถึงเผ่าพันธุ์ดั้งเดิมของแต่ละเชื้อชาติ ตลอดจนหลักฐานการอพยพย้ายถิ่นฐานเป็นต้น

แอนติเจน HLA ในชาวไทย

การศึกษาแอนติเจน HLA ในคนไทยเริ่มต้นโดยศาสตราจารย์แพทย์หญิงพิมล เชี่ยวศิริ แห่งคณะแพทยศาสตร์ รพ.รามาธิบดี (Chiewsilp et al. 1976) ศึกษาในชาวไทยภาคกลาง และมีรายงานการศึกษาโดยคณะอื่นๆ ต่อมาอีกดังนี้ Greiner et al. 1978 ได้ศึกษาในชาวไทยภาคเหนือ พบความแตกต่างของแอนติเจนระหว่างชาวไทยสองกลุ่ม โดยเฉพาะใน HLA-B มีรายงานของ Chandanayingyong et al. 1981, 1986 และ Chiewsilp et al. 1986 ซึ่งเป็นการศึกษาในระดับภูมิภาคแถบเอเชียโอเชียเนีย ทำการศึกษาในชาวไทยและไทยจีน Chandanayingyong et al. 1991 ได้ศึกษาเปรียบเทียบระหว่างชนกลุ่มต่าง ๆ ได้แก่ ไทย ไทยเชื้อสายจีน เวียดนาม ขวา และ ตีมอร์ พบว่า HLA มีความแตกต่างกันในแต่ละเชื้อชาติ รายงานนี้เป็นการเริ่มศึกษาในระดับนานาชาติคือ 11th International Histocompatibility Workshop 1991 และได้เริ่มมีการใช้เทคนิค DNA typing ในการตรวจสอบยีน DQA, DQB1, DPA1 และ DPB1 จากนั้น Chandanayingyong et al. 1994, Sujirachato et al. 1994 ได้ใช้เทคนิค PCR-SSO และ RFLP ในการศึกษา HLA class II ต่อมาได้มีรายงานการศึกษาในชาวไทยอีสานจำนวน 100 ราย โดย Romphruk et al. 1996 นับเป็นรายงานแรกในการศึกษาแอนติเจน HLA class I ในชาวไทยอีสาน โดยใช้การทดสอบซีโรโลยี (ศึกษาโดยกลุ่มวิจัย MHC มหาวิทยาลัยขอนแก่น) ต่อมา Romphruk et al. 1997 ได้ใช้เทคนิค PCR-SSP ทดสอบ HLA class I ในตัวอย่างกลุ่มเดียวกัน พบว่าการทดสอบด้วยวิธีซีโรโลยีให้

ผลต่างจาก PCR-SSP typing ร้อยละ 7 และ ร้อยละ 20 ใน HLA-A และ -B ตามลำดับ ทั้งนี้เนื่องจากชนิดของแอนติซีรัมที่ใช้ในการทดสอบทางซีโรโลยี และเทคนิค PCR-SSP สามารถตรวจได้ละเอียดกว่า

Chiewsilp et al. 1997 ได้รายงานการศึกษา HLA class I ในชาวมุสลิมด้วยเทคนิค PCR-SSP typing และยังมีการนำข้อมูลของชาวไทยอีสานและชาวไทยมุสลิม (Romphruk et al. 1997 Chiewsilp et al. 1997) เข้าร่วมในการศึกษาทางมนุษยวิทยาของ 12th International Histocompatibility Workshop. Fongstikul et al. 1997 และ Maneemaroj et al. 1997 ได้ทำการศึกษาในชาวไทยภาคเหนือ และในปีเดียวกัน Chandanayingyong et al. 1997 ได้รายงานลักษณะ HLA class I and class II alleles/haplotypes ในชาวไทยภาคกลาง และรายงานล่าสุด Romphruk et al. 1999 ศึกษา HLA class II ในชาวไทยอีสาน โดยเทคนิค PCR-SSP และ PCR-SSO

ผลการศึกษายีน HLA ในชาวไทยอีสาน

สำหรับการศึกษาในชาวไทยอีสาน Romphruk et al. 1996, 1997, 1999 ได้รายงานไว้และแสดงให้เห็นความแตกต่างของยีน เมื่อเปรียบเทียบกับชนกลุ่มต่าง ๆ แม้แต่ชาวไทยด้วยกัน ดังตารางที่ 2-5

จะเห็นว่าเมื่อเปรียบเทียบ HLA class I และ class II ในชาวไทยอีสานกับชาวไทยภาคกลาง ชาวไทยเชื้อสายจีน และชนชาติกลุ่มต่าง ๆ พบว่าความถี่ของยีน ในชาวไทยอีสานจะมีความแตกต่างจากกลุ่มอื่น ซึ่งอาจเป็นไปได้ว่าชาวไทยอีสานมีลักษณะของยีนบาง allele มีความแตกต่างกับชาวไทยภาคกลางจริง หรือเนื่องจากจำนวนตัวอย่างทดสอบน้อยเพียง 100 ราย ดังนั้นทางกลุ่มวิจัยจึงศึกษาในจำนวนประชากรมากขึ้นถึง 400 ราย (ข้อมูลอยู่ในระหว่างเตรียมต้นฉบับเพื่อตีพิมพ์) ซึ่งจากข้อมูลล่าสุดชี้ให้เห็นลักษณะของยีนของชาวไทยอีสานว่ามีความแตกต่างจากชาวไทยภาคกลางและชนกลุ่มอื่น ๆ ตลอดจนมีลักษณะของ conserved HLA haplotypes เฉพาะที่พบได้ในคนกลุ่มนี้

โดยสรุปจากข้อมูลการศึกษาในกลุ่มประชากรชาวไทยทั้งหมด ชี้ให้เห็นว่ายีน HLA ในคนไทย มีความหลากหลาย และมีความถี่ของยีนแตกต่างกัน โดยเฉพาะในชาวไทยภาคกลางมีลักษณะของการผสมผสานระหว่างเชื้อชาติไทยและจีน ดังนั้นการศึกษาความสัมพันธ์ของยีน HLA ในโรคต่าง ๆ จะต้องระวังเรื่องกลุ่มควบคุม ซึ่งจะต้องใช้ประชากรที่มีเชื้อชาติเหมือนกัน (ethnic group control) นอกจากนี้แล้วข้อมูลที่ได้รับจากรายงานต่าง ๆ ยังสามารถนำไปเป็นข้อมูลพื้นฐานของคนไทย เพื่อประยุกต์ใช้ในการพิจารณาการคัดเลือกอวัยวะในการปลูกถ่าย เช่น ไตหรือไขกระดูกต่อไป

ตารางที่ 1 โรคชนิดต่าง ๆ ที่มีความสัมพันธ์กับแอนติเจน HLA

Disease	HLA antigen	Relative risk
Liver diseases		
Autoimmune Hepatitis		
Type 1	DR3	12
	DR4 (Japan)	14.8
	C4A-QO	
Type 2a	DR3, C4A-QO	
Type 2b	DR3 (?), C4A-QO	
Primary biliary cirrhosis	DR8	15.28
	C4A-QO	
	DR8 + C4A-QO	184
Primary sclerosing cholangitis	DR52	109
Rheumatological diseases	B27	69.1-121.0
Ankylosing spondylitis	B27	37.0
Reiter's syndrome	DR3	9.3
Sjogren's disease	DR4	5.4
Rheumatoid arthritis	Cw3 + DR4	10.2
	B40 + DR4	10.2
	C4A-QO	
	DR2	3.7
Systemic lupus erythematosus	DR3	2.6-5.8
	C4A-QO	3.0-17.0
Endocrine disorders		4.8-5.8
Diabetes mellitus type I	DR3	3.6-9.1
	DR4	20-33.0
	DR3 + DR4	15.0
	BFF1	45.0
Congenital adrenal hyperplasia	B47	7.0
Addison's disease	B8	9.3
	DR3	10.0
	DR4	
Neurological diseases		
Myasthenia gravis	B8	2.7-4.0
	DR3	2.5
Multiple sclerosis	DR2	2.7-7.0
	B7	1.8
Narcolepsy	DR2	130.0
Gastrointestinal diseases		
Celiac disease	B8	10-11.0
	DR3	11.0
	DR7	11.9
	DR3 + DR7	52.1
Ulcerative colitis	B5	3.8
	DR2,DR3,B8	Increased
Renal disease	DR2	15.9
Goodpasture's syndrome	B5	2.6
Polycystic kidney disease		
Skin diseases	Cw6	7.5-13.3
Psoriasis vulgaris	DR4	14.4
Pemphigus vulgaris (Jews)	A10	4.8

ตารางที่ 2 ความถี่ของยีน HLA-A ในชาวไทยอีสาน ชาวไทย และชาวไทยเชื้อสายจีน

HLA	NET ⁽¹⁾ (n=100)	Thais ⁽²⁾ (n=148)	Thai-Chinese ⁽³⁾ (n=100)
A1	0	0.0592 ^a	0.0305 ^a
A2	0.2858	0.2202	0.2384
A3	0	0.0102	0.0305 ^a
A24(9)	0.2384	0.2245	0.1633 ^a
A26(10)	0.0202	0	0.0151
A34(10)	0.0050	0	0.0050
A66(10)	0.0050	-	-
A11	0.2254	0.2333	0.2384
A29(19)	0.0151	-	0.0101
A30	0.0202	0.0068 ^a	0.0050 ^a
A31	0.0202	0.0239	0.0356
A32	0	0.0068	0.0050
A33	0.0732	0.1780 ^a	0.1876 ^a
A74	0.0050	-	-

NET = Northeastern Thais

a = significant difference (p-value<0.05) compared to NET

(1) = Romphruk et al. 1996

(2) = Chandanayingyong et al. 1986

(3) = Chandanayingyong et al. 1991

ตารางที่ 3 ความถี่ของยีน HLA-B ในชาวไทยอีสาน ชาวไทย และชาวไทยเชื้อสายจีน

HLA	NET ⁽¹⁾ (n=100)	Thais ⁽²⁾ (n=148)	Thai-Chinese ⁽³⁾ (n=100)
B5	0.0461	0.0664	0.0513
B8	0	0.0068	0.0101
B44(12)	0.0305	0.1147 ^a	0.0356
B14	0	0.0034	0
B15	0.1398	0.1862	0.1000
B17	0.0619	0.1033	0.1754 ^a
B50(21)	0.0050	0	0
B22	0.0835	0.0274 ^a	0.0619
B40	0.0780	0.1071	0.1938 ^a
B42	0.0100	0	0
B46	0.1456	0.0884 ^a	0.1056
B78	0.0050	0	0

NET = Northeastern Thais

a = significant difference (p-value<0.05) compared to NET

(1) = Romphruk et al. 1996

(2) = Chandanayingyong et al. 1986

(3) = Chiewsilp et al. 1986

ตารางที่ 4 เปรียบเทียบความถี่ของยีน HLA-DRB1 ในชาวไทยอีสาน ชาวไทยภาคกลาง (Thais, Present day Thais ;PDT), Dai Lue (DL), Buyi, South Chinese (S.Chin), North Chinese (N.Chin) and Vietnamese

DRB1*	NET (n=100)	Thais (n=100)	PDT (n=140)	DL (n=96)	Buyi (n=70)	S.Chin (n=135)	N.Chin (n=171)	Vietnamese (n=103)
0301	0.035	0.045	0.043	0.062	0.047	0.063	0.026	0.038
0401	0.005	0.005	0.007	0	0.000	0.000	0.022	0.087
0403	0.015	0.005	0.018	0.016	0.021	0.044	0.018	
0404	0.005	0.000	0	0	0.000	0.007	0.000	
0405	0.095	0.045*	0.046*	0.078	0.021*	0.047*	0.063	
0406	0.015	0.045	0.039	0.010	0.007	0.012	0.037	
07	0.055	0.075	0.143**	0.01*	0.007*	0.048	0.117**	0.043
08	0.010	0.025	0.028	0.010	0.029	0.04*	0.065**	0.053
09	0.045	0.090	0.086	0.156**	0.088	0.156**	0.146**	0.121
1001	0.005	0.035*	0.028	0.010	0	0.007	0.018**	0.043
1101	0.020	0.060*	0.039	0.010	0.054	0.041	0.094**	0.004
1106	0.020	0*	0*	0*	0.000	0*	0*	
1202	0.150	0.155	0.189	0.068	0.083**	0.126	0.035	0.262
1301	0.005	0.010	0.011	0	0.014	0.019	0.018	0.058
1303	0.035	0*	0.014	0.026*	0.083*	0.004*	0.003**	
1401	0.030	0.060	0.032	0.083	0.169**	0.026	0.041	0.043
1404	0.020	0.020	0.011	0.036**	0.000	0*	0.006*	
1405	0.010	0.015	0	0.005	0.000	0.022	0.012	
1501	0.085	0.060	0.068	0.068	0.154*	0.122	0.108	0.121
1502	0.120	0.070	0.111	0.193*	0.043	0.059*	0.053**	
1602	0.090	0.050	0.028*	0.141	0.148	0.063	0.023**	0.024

* = แสดงความถี่ของยีนที่มีความแตกต่างระหว่างชาวไทยอีสานและกลุ่มอื่น ๆ ที่ค่า p-value <0.05

** = แสดงความถี่ของยีนที่มีความแตกต่างระหว่างชาวไทยอีสานและกลุ่มอื่น ๆ ที่ค่า p-value <0.005

NET = northeastern Thais (Romphruk et al., 1999)

The Thais, PDT and DL, Buyi and S.Chin and N. Chin, Vietnamese AFs are from Sujirachato et al., 1994; Chandanayingyong et al., 1997; Imanishi et al., 1992; Sun et al., 1992 ; Clayton et al., 1997

ตารางที่ 5 เปรียบเทียบความถี่ของยีน HLA-DQB1 ในชาวไทยอีสาน, ชาวไทยภาคกลาง (Thais, Present day Thais ;PDT), Dai Lue (DL), Buyi, South Chinese (S.Chin), North Chinese (N.Chin) and Vietnamese

DQB1*	NET (n=100)	Thais (n=95)	PDT (n=140)	DL (n=96)	Buyi (n=70)	S.Chin (n=135)	N.Chin (n=171)	Vietnamese (n=103)
02	0.09	0.095	0.143	0.0730	0.0530	0.1000	0.1260	0.0580
0301/0304	0.1800	0.1450	0.253	0.0940	0.2030	0.2190	0.2050	
0302	0.0600	0.0720	0.064	0.0620	0.0400	0.0700	0.0610	0.4460
0303	0.0500	0.0840	0.128	0.1560	0.0000	0.163*	0.164**	
04	0.0550	0.0420	0.046	0.0360	0.0160	0.0630	0.0650	0.0430
0501	0.1250	0.0790	0.096	0.1460	0.0400	0.037*	0.058**	0.1890
0502/0504	0.2100	0.1300	0.114	0.1250	0.3610	0.104*	0.029**	0.07*
0503	0.0350	0.0470	0.028	0.2290	0.0000	0.0330	0.0530	
06(04-07)	0.0150	0.0320	0.007	0.0000	0.0000	0.0190	0.0150	0.0870
0601	0.0700	0.0680	0.078	0.0620	0.1500	0.1100	0.1050	
0603	0.0050	0.0160	0.014	0.0000	0.0000	0.0220	0.0010	

* = แสดงความถี่ของยีนที่มีความแตกต่างระหว่างชาวไทยอีสานและกลุ่มอื่น ๆ ที่ค่า p -value <0.05

** = แสดงความถี่ของยีนที่มีความแตกต่างระหว่างชาวไทยอีสานและกลุ่มอื่น ๆ ที่ค่า p -value <0.005

NET = northeastern Thais (Romphruk et al., 1999)

The Thais, PDT and DL, Buyi and S.Chin and N. Chin, Vietnamese Af's are from Sujirachato et al., 1994; Chandanayingyong et al., 1997; Imanishi et al., 1992; Sun et al., 1992; Clayton et al., 1997

บรรณานุกรม

- Chandanayingyong D, Chiewsilp P. HLA antigens in Thais. In: Proceeding of the Second Asia and Oceania Histocompatibility Workshop Conference 1981: 276-98.
- Chandanayingyong D, Chiewsilp P. HLA antigens in Thais. In: Proceeding of the Third Asia and Oceania Histocompatibility Workshop Conference 1986: 249-51.
- Chandanayingyong D, Kunmarti S, Udee S, Rungroung E, Charoenwongse P, Chiewsilp P, et al. HLA in Thais, Thai-Chinese, Vietnamese, Javanese and Timorese In: Tsuji K, Arizawa M, Sasazuki T. eds. Proceedings of the Eleventh International Histocompatibility Workshop and Conference Held in Yokohama, Japan, 6-13 November, 1991.
- Chandanayingyong D, Stephens HAF, Fan L, Sirikong M, Longta P, Vangseratthana R, et al. HLA-DPB1 Polymorphism in the Thais of Southeast Asia. Hum Immunol 1994; 40: 20-4.
- Chandanayingyong D, Stephens HAF, Klaythong K, Sirikong M, Udee S, Longta P, et al. HLA-A, -B, -DRB1-DQA1 and -DQB1 polymorphism in Thais. Hum Immunol 1997; 53: 174-82.
- Chiewsilp P, Chanarat P. The HLA system in Thais. Vox Sang 1976;30:74-80.
- Chiewsilp P, Charoenwongse P, Chandanayingyong D. HLA Antigens in Thai-Chinese. In: Proceedings of the Third Asia and Oceania Histocompatibility Workshop Conference 1986: 241-8.
- Chiewsilp P, Mongkolsuk T, Sujirachato K, Junpong S, Rattanasombat K, Uden C. HLA in Southern Thai-Muslim. J Med Assoc Thai 1997;80:30-7.
- Clayton J, Lonjou C, Whittle D. Allele and haplotype frequencies for HLA loci in various ethnic groups. In: Charron D, ed. Proceeding of the Twelfth International Histocompatibility Workshop and conference. Vol. 1. EDK, Paris. France, 1997, p719.
- Fongstikul L, Nantachit N, Kamtorn N, Leetrakool N. HLA gene frequencies of Northern Thais. J Med Assoc Thai 1997;80:38-42.
- Greiner J, Schleiermacher E, Lenhard V, Gulapong P, Vogel F. HLA Antigen, gene and haplotype frequencies in Thailand. Hum Genet 1978;41:73-87.

12. Imanishi T, Akaza T, Kimura A, Tokunaga K, Gojobori T. W15.1 Allele and haplotype frequencies for HLA and complement loci in various ethnic groups. In : Tsuji K, Aizawa M, Sasazuki T, eds. HLA 1991, Vol 1. Oxford University Press, 1992, p1160-5.
13. Leelayuwat C, Townsend DC, Degli-Esposti MA, Abraham LJ, Dawkins RL. A new polymorphic and multicopy MHC gene family related to nonmammalian class I. Immunogenetics 1994;40:339-51.
14. Marshall B, Leelayuwat C, Degli-Esposti MA, Pinelli M, Abraham LJ, Dawkins RL. New MHC genes. Hum Immunol 1993; 38: 24-9.
15. Maneemaroj R, Stephens HAF, Chandanayingyong D, Longta K, Bejrachandra S. HLA class II allele frequencies in Northern Thais (Kamphaeng Phet). J Med Assoc Thai 1997;80:20-4.
16. Romphruk AV, Barusrux S, Puapairoj C, Urwijitaroon Y, Romphruk A, Leelayuwat C. Distribution of HLA-A and HLA-B in Northeastern-Thais. J Med Assoc Thai 1996; 79:732-5.
17. Romphruk AV, Leelayuwat C, Barusrux S, Puapairoj C, Romphruk A, Urwijitaroon Y. DNA typing of the HLA-A, -B and -C genes : Possible MHC class I haplotypes in the northeastern -Thais. J Med Assoc Thai 1997;80:13-9.
18. Romphruk AV, Puapairoj C, Romphruk A, Barusrux S, Urwijitaroon Y, Leelayuwat C . The distribution of HLA-DRB1/DQB1 alleles and haplotypes in the Northeastern Thai population : Indicative of a distinct Thai population with Chinese admixtures in the Central Thais. Eur J Immunogenet 1999;26:129-33.
19. Sujirachato K, Chiewsilp P, Tsuji K, Inoko H, Panyim S, Mongkolsuk T, et al. HLA class II polymorphism in Thais detected by PCR-SSO and PCR-RFLP. Tissue Antigens 1994;43:224-8.
20. Sun Y, Gao X, An J, Tan Y, Li H, Stastny P, Serjeantson SW. C2.B12. HLA class II in five Chinese populations detect by polymerase chain reaction and sequence-specific oligonucleotide probes. In: Tsuji K, Aizawa M, Sasazuki T, eds. HLA 1991, Vol.2 Oxford University Press, 1992, p.237.
21. Sveigaard A, Platz P, Ryder LP. HLA and disease 1982-a survey. Immunol Rev 1983;70:193-218.
22. Trowsdale J. "Both man & bird & beast": comparative organization of MHC genes. Immunogenetics. 1995; 41(1):1-17.
23. Vengelen-Tyler V. ed. Technical Manual 12th ed. American Association of Blood Banks. Bethesda, Maryland 1996 p.313.

