

特集：血管炎

血管炎症候群の疾患感受性

Disease susceptibility of vasculitis syndrome

宮崎 龍彦

Tatsuhiko MIYAZAKI

要 旨

全身性血管炎症候群の病因はポリジーン系に規定され、アレルギーや感染などの外的因子と、遺伝子多型の accumulation に基づく表現形質(=疾患感受性)の協調作用により発症すると考えられる。従来、血管炎の疾患感受性因子に関する研究は、炎症・免疫学に基づく演繹的立場からの候補遺伝子の多型、SNPs のデータを利用した case-control study による感受性遺伝子の解析が主体であった。これらの研究はポストゲノムシーケンス時代に突入してから目を見張る進展を遂げている。多施設間共同研究により、疾患カテゴリーごとに大規模なゲノムワイド関連解析(GWAS)が行われ、多くの疾患感受性にかかわる遺伝子多型が描出された。そこから明らかになった感受性遺伝子は、MHC に始まり、サイトカイン、ケモカイン、増殖因子、それらのレセプター、レクチン、接着分子、Fcγレセプター、転写因子、酵素など多岐に及んでいる。これらの個々のデータの統合的に解析し、血管炎の生物学的基盤が解明されることが期待される。

一方、個々の遺伝子のアレル、ゲノム多型はきわめて多様であり、民族間での遺伝子ハプロタイプの差異、多様な環境要因の影響に鑑みると、これらの情報のみから血管炎のゲノムの仕組みや病理発生を知るには多くの困難を伴う。本稿の後半では、膠原病モデルマウス MRL/lpr を用いたわれわれの一連の研究成果を紹介する。そこから、全身性血管炎は①他の膠原病臓器病変とは遺伝的に分離できること、②相加性と階層性を有する複数の遺伝子が作用して発症すること、そして③それらの遺伝子は集団内に潜在的に分布する多型遺伝子として把握できることが明らかと

なった。ゲノム交雑により生み出される対立遺伝子(アレル)の集積とその組み合わせが、血管炎の発症、重症度のみならず、その組織分布や他の膠原病との合併をも規定していると考えられる。

はじめに

血管炎症候群は膠原病疾患群のなかで血管を炎症の主座とするもので、その発症機序・病因・根本的治療法はいまだに明らかにされていない部分が多く、その多くは難病に指定されている。その分類は、傷害される血管のキャリバー、病理組織像、病理発生機序、他疾患との合併などのスタンスから、2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides によるものが提唱され、一般的となりつつある。一方で、これらの病因はポリジーン系に規定され、アレルギーや感染などの外的因子と、遺伝子多型の accumulation に基づく表現形質(=疾患感受性)の協調作用により発症すると考えられる。従来、血管炎の疾患感受性因子に関する研究は、炎症・免疫学に基づく演繹的立場からの候補遺伝子の多型、SNPs のデータを利用した case-control study による感受性遺伝子の解析が主体であった。これらの研究はポストゲノムシーケンス時代に突入してから目を見張る進展を遂げている。多施設間共同研究により、疾患カテゴリーごとに大規模なゲノムワイド関連解析(GWAS)が行われ、多くの疾患感受性にかかわる遺伝子多型が報告された。本稿では、これら血管炎の感受性因子につき最近の新たな知見を紹介する。

感受性因子のオーバービュー

これまでに、ヒトにおける血管炎の疾患感受性にかかわ

表 1 これまでに報告された各種血管炎の感受性遺伝子

Large vessel vasculitis (LVV) Takayasu arteritis (TAK)	HLA-B52, HLA-B67, HLA-DRB1, HLA-DQB1, FCGR2A, FCGR3A, IL-2, IL-6, IL-12, CD226, PON1, NFKBIL-1, PDCD1, MLX
Giant cell arteritis (GCA)	HLA-DRB1, HLA-DQB1, FCGR2A, FCGR3A, IL-1RN, IL-6, CCR2, CCR5, TRF6, MCP-1, CD24, TLR4, TLR9, NOS2, VEGF, PTPN22
Medium vessel vasculitis (MVV) Polyarteritis nodosa (PAN)	ADA2, CECR1, MEFV HLA class II, FCGR2A, FCGR2C copy#, FCGR3B copy#, ABCC4, FGF23, TARC, CCL17, IL-1, IL-4, IL-18, IL-21R, ITPKC, CCR2, CCR3, CCR5, CCL3L1 copy#, IL-10, NX1,
Kawasaki disease (KD)	CAMK2D, ZFH3, TCP-1, CASP3, CSMD1, BAT2, BAT3, BAT3, TIMP2, PD-1, CCL5, CCR5, CCL31, MMP3, MMP-13, CTLA4, ITPKC, CASP3, NFAT, MBL, COL11A2, MEFV, CD209
Small vessel vasculitis (SVV) ANCA-associated vasculitis (AAV) Microscopic polyangiitis (MPA) Granulomatosis with polyangiitis (GPA) (Wegener's granulomatosis) Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) (Churg-Strauss syndrome)	IRF5, STAT4, CTLA4, PTPN22 HLA-DRB1, KIR, LILRA2, HLA-DPB1, HLA-DR4, HLA-A1-B8-DR3 haplotype, SERPINA1, PRTN3, PTPN22, CTLA4, IRF5, FCGR2B, FCGR3A, SEMACA HLA-DQ,
Immune complex vasculitis SVV Anti-GBM disease	FCGR3A
IgA vasculitis (IgAV) (Henoch-Schönlein purpura)	HLA-DRB1, CTLA4, TLR2-TLR4, IL-18, RAS, ACE, eNOS, MEFV, UG
Variable vessel vasculitis Behçet disease	HLA-B51, HLA-B5701, HLA-A26, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12RB2, IL-17A, IL-18, IL-23R, TNFRSF1A, TNFAIP3, FCGR3A, FCGR3B, PTPN22, CD28, EREG-AREG-NRGI haplotype, C4A copy#, STAT3, STAT4, CARD15, TLR2, TLR9, CCR5, ACE, MCP-1, CTLA-4, ROCK1, ROCK2, UBAC2, LMP7, MICA,

る因子として、実に多くの遺伝子多型が報告されてきた。その主なものを表 1 に示す。従来、炎症・免疫学に基づく演繹的手法で行われた case-control study によるものが多くみられたが、最近では GWAS により網羅的に解析されたものが報告され、それらの中には多くの一致をみている^{1~4)}。対象となる民族により、感受性遺伝子多型のセットが異なっているが、HLA ハプロタイプは最も確立された感受性遺伝子の一つで、多くの疾患の感受性因子として指摘されている^{5,6)}。つい最近、関節リウマチの根本的病因として、HLA class II 上に変異 IgG が抗原提示され、これが免疫寛容の破綻を引き起こすという機序が報告された。血管炎症候群においても、同様の HLA と疾患特異的抗原提示

の組み合わせが発見される可能性がある⁷⁾。また、Fcγ-receptor (FCGR) 2A, 3A, 3B も多くの血管炎の感受性因子として報告されている。FCGR においては、遺伝子の多型のみでなく、遺伝子コピー数の多型が疾患感受性を規定していることも知られている^{8~10)}。さらにサイトカイン、ケモカイン、growth factor およびそのレセプターの多型も疾患感受性を規定する因子として報告されており、獲得免疫、自然免疫、炎症・再生が血管炎の機序として存在することを裏づけている。

大型血管炎における感受性因子

大型血管炎には、高安動脈炎と巨細胞性動脈炎が含まれる。Behçet 病も大型血管をしばしば侵すが、これについては後述する。

高安動脈炎 (TAK) の感受性因子としては、HLA-B52, HLA-B67, HLA-DRB1, HLA-DQB1, FCGR2A, FCGR3A, IL-2, IL-6, IL-12, CD226, PON1, NFKBIL-1, PDCD1, MLX の多型が報告されている。HLA ハプロタイプは人種により差があるが、最近の研究で、IL12B の多型は HLA ハプロタイプに関係なく感受性を規定し、また、MLX と FCGR2A, FCGR3A は、日本人のみならず、トルコ人、アメリカ人においても感受性因子である。HLA-B 分子の 67 番目、171 番目のアミノ酸多型が疾患感受性を規定することもわかっている。さらに、HLA-DQB1 と HLA-DRB1 も独立した感受性因子であることが報告されている¹¹⁾。

一方、巨細胞性動脈炎 (GCA) においては、HLA-DRB1, HLA-DQB1, FCGR2A, FCGR3A, IL-1RN, IL-6, CCR2, CCR5, TRF6, MCP-1, CD24, TLR4, TLR9, NOS2, VEGF, PTPN22 が感受性因子として報告されている。日本人には少ない疾患であるが、HLA ハプロタイプとしては、HLA-DQB1 と HLA-DRB1 が確立した疾患感受性因子として存在する一方、やはり FCGR2A, FCGR3A の多型が疾患感受性因子としてあげられている、さらに、サイトカイン、ケモカイン、Toll 様受容体、自然免疫の制御因子、接着因子と多岐にわたる因子が指摘されている¹²⁾。

中型血管炎の感受性因子

このカテゴリーに含まれる 2 つの疾患、結節性多発動脈炎 (PAN) と川崎病 (KD) においては、後者では多くの association study が報告されているのに対し、前者では感受性因子に関する報告は驚くほど少ない。外的因子として B 型肝炎ウイルス (HBV) 感染との関連が報告され、また、家族性地中海熱との関連から、その責任遺伝子である MEFV の mutant が PAN の感受性因子であることが報告されたが、一般的なポリジーン系としての解析はまだまだ進んでいない。ごく最近、cat eye syndrome chromosome region, candidate 1 (CECR1) の責任遺伝子である adenosine deaminase 2 (ADA2) の機能欠損 mutant が PAN の発症感受性因子であることが、N Engl J Med に多施設間共同研究として 2 つのグループから同時に報告された。ADA2 は、主な細胞外デアミナーゼであり、成長因子として機能する。この mutant 因

子の本邦 PAN 患者における distribution が明らかになることも期待される^{13,14)}。

一方、川崎病の感受性因子に関しては、表 1 にある通り、実に多くの感受性因子が報告されている。そのなかでポジショナルクローニングより見出されたものとして、ITPKC, CASP3, ABCC4 があげられる。ITPKC はイノシトール 3 リン酸のイソ酵素の一つで、この活性低下により IP3/Ca²⁺ シグナル伝達を負に制御することが示唆されている。CASP3 はアポトーシス経路の key molecule の一つであり、その発現が低下すると、炎症巣における免疫担当細胞の浸潤が遷延化し、炎症を悪化させるという機序が示唆される。さらに、CASP3 と協調作用する NFAT の多型も感受性因子として指摘されている¹⁵⁾。ABCC4 は、ATP-binding cassette transporter 遺伝子ファミリーの一つであり連鎖解析と、GWAS で感受性因子として見出されたが、規模を拡大した GWAS では明らかな関連を認めなかった。この因子の関与については controversial である¹⁶⁾。一方、GWAS により FCGR2A, BLK, CD40, HLA-class II が感受性因子として報告されている⁴⁾。

川崎病は、感受性因子が存在する一方で、その発症機序にはいまだに感染症仮説が根強く提唱されている。最近では次世代シーケンサーを用いた微生物由来遺伝子配列同定が行われ、連鎖球菌属の関与が示唆されている。また、NIH のマイクロバイームプロジェクトによる腸管内細菌叢の網羅的解析から、離乳期のマイクロバイームの不安定さが病因に関与する可能性も示唆されている¹⁷⁾。

小型血管炎の感受性因子：特に ANCA 関連血管炎について

ANCA 関連血管炎の感受性因子に関しては、北ヨーロッパに多い多発血管炎性肉芽腫症 (GPA) と、南ヨーロッパや日本でも暖地に多い顕微鏡的多発血管炎 (MPA) を同時に論じることは難しいが、GWAS により欧州における GPA の感受性因子が報告されている。一方、日本でも MPA を中心とした感受性因子の探索が行われている。

GPA では、やはり HLA が最も強い感受性因子として報告され、HLA-DPB1 (ドイツ)^{18,19)}、HLA-DR4, HLA-A1-B8-DR3 ハプロタイプ (オランダ) の関与が報告されている²⁰⁾。さらに、 α 1-antitrypsin (SERPINA1), Proteinase 3 (PRTN3), PTPN22, CTLA4, IRF5 の多型も感受性因子として報告されている。一方、MPA では、HLA-DRB1-DQB1 ハプロタイプ、すなわち HLA-DRB1*09:01-HLA-DQB1*03:03,

HLA-DRB1*11:01[5, 21, 22], killer cell immunoglobulin-like receptor (KIR) と leukocyte immunoglobulin-like receptor (LILR) の多型が感受性因子として見出されている²²⁾。

また、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (EGPA) は HLA-DQ の多型と関連があることが示唆されている。

小型血管炎：免疫複合体性血管炎について

これらの血管炎に関しては、ヒトにおける感受性因子の報告は少ないが、抗 GBM 病では FCGR3A のコピー数ヴァリエーションとの関係が示唆されている¹⁰⁾。

IgA 血管炎 (IgAV) では HLA-DRB1 がやはり最も強い感受性因子として報告されているが、そのほかに TLR2-TLR4 ハプロタイプ, CTLA4, IL-18, RAS, ACE, eNOS, MEFV, UG の多型が感受性因子として見出されている²³⁾。その一方で、IgAV ではやはり外的因子が発症に強く関与するという説が強い²⁴⁾。

多彩な血管を侵す血管炎：特に Behçet 病の感受性因子について

Behçet 病は、さまざまなサイズ、種類の血管 (動脈, 静脈, 毛細血管) に病変を生じる症候群で、血管外病変も多岐にわたるため、その臓器傷害発症機序も多様であることが考えられる。それを裏打ちするように多くの感受性因子が示唆されている。そのなかでも、HLA-B51, HLA-A26 は確立した感受性因子であり、さらに最近の日本とトルコでの GWAS によって IL-10, IL-23R/IL-12RB2 が感受性因子として見出された^{25,26)}。そのほかにも、case-control study の結果として、IL-4, IL-6, IL17A, IL-18, TNFRSF1A, TNFAIP3, FCGR3A, FCGR3B, PTPN22, CD28, EREG-AREG-NRGI ハプロタイプ, C4A の copy 数, STAT3, STAT4, CARD15, TLR2, TLR9, CCR5, ACE, MCP-1, CTLA-4, ROCK1, ROCK2, UBAC2, LMP7, MICA の多型が発症感受性と関連することが報告されている。

全身性血管炎のポリジーンモデル

1. 全身性血管炎モデル MRL/lpr

これまで述べたように、血管炎症候群の感受性因子の解析は GWAS によって進展してきた。しかし、個々の症例におけるゲノム多型はきわめて多様であり、人種・民族の違い、多彩な環境要因による修飾を鑑みると、ヒトのゲノム

解析のみで血管炎の遺伝的しくみや病理発生を明らかにするには多くの困難を伴う。そこで、ゲノム的に均一なモデル動物の交配系を用いることでこれらの問題を克服することを考え、筆者を含む能勢らのグループは、MRL/Mp-Fas^{lpr/lpr} (MRL/lpr) 系を用いて血管炎のゲノム的背景の解析を進めてきた。MRL/lpr は膠原病モデルマウスであり、重篤な全身性血管炎をはじめ、糸球体腎炎、関節炎、唾液腺炎・涙腺炎を自然発症する。自己免疫現象としても、抗γグロブリン血症、IgG-RF、抗 Sm 抗体、MPO-ANCA などの自己抗体、ヒト SLE に類似したサイトカインの異常を発現する。

このマウスの血管炎は、4~5 カ月齢で 80% 以上の個体に発症する。腎臓の弓状動脈~小葉間動脈のみならず、大動脈主分枝、諸臓器内・四肢の動脈にも発症する。病理組織学的には、外膜側から始まる肉芽腫性壊死性血管炎の像を示す。すなわち、初期には血管周囲への CD4⁺T 細胞の浸潤に始まり、マクロファージ (Mφ) 集簇を伴って動脈外弾性板の破壊、中膜の変性・破壊、内膜肥厚という一連のプロセスをとる。

このマウスは Fas の欠損変異である *lpr* mutation を持ち、一時はこれが病因であるとされたが、*lpr* mutation を C3H/HeJ や C57BL/6 にコンジェニックに導入しても血管炎をはじめとする膠原病疾患を発症しなかった。このことは、MRL 系の背景遺伝子に疾患感受性因子があることを示している。

2. MRL/lpr の交配系を用いた血管炎感受性遺伝子座のマッピング

MRL/lpr マウスと、*lpr* 変異を持ちながら膠原病を発症しない C3H/lpr マウスとの交配系 (N2 戻し交配, F2 兄妹交配) の雑種第二世代を用いて、血管炎発症感受性遺伝子座の探索を行った。N2 および F2 世代では、血管炎、糸球体腎炎、関節炎、唾液腺炎、涙腺炎は種々の組み合わせ、重症度で発症した。このことは、血管炎の感受性が他の膠原病疾患群の感受性と遺伝的に分離できることを証明している。N2, F2 世代を用いたマイクロサテライトマーカー多型と血管炎重症度によるゲノムワイドスクリーニングから、表 2 に示す通り 6 カ所の血管炎感受性遺伝子座をマップした。これらの感受性遺伝子座には相加性と階層性が認められた。*Arvm1,2,3* を例にとると、いずれか 1 領域感受性アレルのみでは 48~60% の発症率を示すのに対し、3 領域で感受性アレルが揃うと 90% 以上の発症率となる (相加性)。また *Arvm1* および 2 の感受性アレルの組み合わせでは 79% の発症率であるのに対し、*Arvm3* と残りのいずれか

表 2 MRL/lpr と C3H/lpr の交配系から見出された血管炎感受性遺伝子座

Symbol	Name	MGI : ID	Chr	Position (QTL)
<i>Arvm1</i>	autoimmune renal vasculitis in MRL mice 1	MGI : 2149546	4	24.7cM
<i>Arvm2</i>	autoimmune renal vasculitis in MRL mice 2	MGI : 2149547	4	58.0cM
<i>Arvm3</i>	autoimmune renal vasculitis in MRL mice 3		3	55~61cM
<i>Aaom1</i>	autoimmune aortitis in MRL mice 1	MGI : 2680905	4	10.3cM
<i>Aevm1</i>	autoimmune extremity vasculitis in MRL mice 1	MGI : 2680906	8	34.4cM
<i>Aevm2</i>	autoimmune extremity vasculitis in MRL mice 2	MGI : 2680907	5	59.6cM

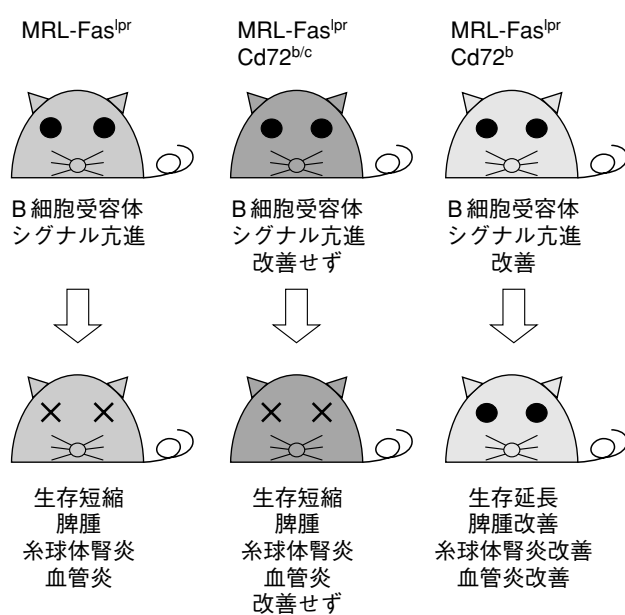


図 Cd72 BAC トランスジェニックマウスの病態
MRL/lpr マウスは B 細胞受容体シグナルの亢進があり、血管炎・糸球体腎炎を発症し、生存が短縮する。MRL/B6 型ヘテロの Cd72 を導入しても病態は改善しないが、B6 型ホモの Cd72 を導入すると B 細胞受容体シグナルの亢進は解除され、血管炎・糸球体腎炎は改善、生存が延長する。

の組み合わせでは発症率は増加しない(階層性)^{27,28)}。

また、糸球体腎炎の感受性遺伝子座も第 4 番染色体に 2 カ所(*Agnm1*, 2)および第 5 番染色体に 1 カ所(*Agnm3*)マップされたが、このうち、*Agnm1,2* はそれぞれ *Arvm1,2* と染色体領域を共有し、同じ感受性因子が関連すると目される²⁹⁾。

3. 血管炎感受性位置的候補遺伝子の解明

上記で求めた血管炎感受性遺伝子 *Arvm1* と腎炎感受性遺伝子 *Agnm1* に位置する候補遺伝子として Cd72 に着目した。Cd72 は B 細胞に発現する膜貫通型蛋白で、B 細胞受容体シグナルに対して抑制的に作用する。MRL 系では C3H 系や B6 系と異なり、Cd72 に aberrant splicing があり、

exon 7 に 3 塩基の挿入と、exon 8 に 21 塩基の欠失がある。この多型が疾患感受性を規定するかもしれないという作業仮説の下、MRL/lpr に、MRL 型、B6 型および MLR/B6 ヘテロ型の 3 種類の bacterial artificial chromosome (BAC) を遺伝子導入する検証実験を行った。その結果、B6 型ホモの BAC を導入した MRL/lpr マウスでは、B 細胞受容体シグナルの過剰がなくなり、血管炎、糸球体腎炎ともに改善し、生命予後が有意に延長した。一方、MRL 型もしくは MRL/B6 ヘテロの BAC を導入した MRL/lpr では、病態は改善せず、生命予後も変化しなかった(図)。このことは、MRL 型の Cd72 が機能欠損アレルであり、dominant negative に作用し、B 細胞シグナルの過剰状態を通して血管炎、糸球体腎炎を発症させていたということの証明となった³⁰⁾。

4. 組換え近交系マウスを用いた疾患感受性因子の解析

さらに、病理発生機序および環境要因について解析を進めるため、MRL/lpr と C3H/lpr の兄妹交配系 F2 から、ランダムに兄妹交配を 20 回以上繰り返して、世界で初めての膠原病モデル組換え近交系マウス MXH/lpr を 20 系統余樹立した。この系は、常染色体上がホモ接合で MRL と C3H のモザイクになり、かつ個々の系統のマウスは同一の遺伝子構成を持つという特徴を持っている。この系では、予測された通り、系統により臓器病変が分離して種々の組み合わせで発症し、そのなかから血管炎好発系、腎炎好発系などを得ることができた。これらの系を解析すると膠原病の複合病態が遺伝的に分離しうることを、そして、それがゲノム多型に基づくポリジーン系遺伝形式に支配されていること、さらに特定の環境要因により修飾されることを再現性をもって証明できる。いまだ解析途中であるが、血管炎の感受性遺伝子座は、N2, F2 の解析で見出したものと一致しており、さらに複数の感受性遺伝子座がマップされている。この系を用いて、さらに感受性因子の解析、治療モデルの開発がなされることが期待される。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- Burgner D, Davila S, Breunis WB, Ng SB, Li Y, Bonnard C, Ling L, Wright VJ, Thalamuthu A, Odam M, Shimizu C, Burns JC, Levin M, Kuijpers TW, Hibberd ML. A genome-wide association study identifies novel and functionally related susceptibility Loci for Kawasaki disease. *PLoS Genet* 2009 ; 5 : e1000319.
- Kirino Y, Bertsias G, Ishigatsubo Y, Mizuki N, Tugal-Tutkun I, Seyahi E, Ozyazgan Y, Sacli FS, Erer B, Inoko H, Emrence Z, Cakar A, Abaci N, Ustek D, Satorius C, Ueda A, Takeno M, Kim Y, Wood GM, Ombrello MJ, Meguro A, Gul A, Remmers EF, Kastner DL. Genome-wide association analysis identifies new susceptibility loci for Behçet's disease and epistasis between HLA-B*51 and ERAP1. *Nat Genet* 2013 ; 45 : 202-207.
- Kuo HC, Chang WC. Genetic polymorphisms in Kawasaki disease. *Acta Pharmacol Sin* 2011 ; 32 : 1193-1198.
- Onouchi Y, Ozaki K, Burns JC, Shimizu C, Terai M, Hamada H, Honda T, Suzuki H, Suenaga T, Takeuchi T, Yoshikawa N, Suzuki Y, Yasukawa K, Ebata R, Higashi K, Saji T, Kemmotsu Y, Takatsuki S, Ouchi K, Kishi F, Yoshikawa T, Nagai T, Hamamoto K, Sato Y, Honda A, Kobayashi H, Sato J, Shibuta S, Miyawaki M, Oishi K, Yamaga H, Aoyagi N, Iwahashi S, Miyashita R, Murata Y, Sasago K, Takahashi A, Kamatani N, Kubo M, Tsunoda T, Hata A, Nakamura Y, Tanaka T. A genome-wide association study identifies three new risk loci for Kawasaki disease. *Nat Genet* 2012 ; 44 : 517-521.
- Tsuchiya N, Kobayashi S, Hashimoto H, Ozaki S, Tokunaga K. Association of HLA-DRB1*0901-DQB1*0303 haplotype with microscopic polyangiitis in Japanese. *Genes Immun* 2006 ; 7 : 81-84.
- Xie G, Roshandel D, Sherva R, Monach PA, Lu EY, Kung T, Carrington K, Zhang SS, Pulit SL, Ripke S, Currence S, Delaripa PF, Edberg JC, Hoffman GS, Khalidi N, Langford CA, Mahr AD, St Clair EW, Seo P, Specks U, Spiera RF, Stone JH, Ytterberg SR, Raychaudhuri S, de Bakker PI, Farrer LA, Amos CI, Merkel PA, Siminovitch KA. Association of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) with HLA-DPB1*04 and SEMA6A gene variants : evidence from genome-wide analysis. *Arthritis Rheum* 2013 ; 65 : 2457-2468.
- Jin H, Arase N, Hirayasu K, Kohyama M, Suenaga T, Saito F, Tanimura K, Matsuoka S, Ebina K, Shi K, Toyama-Sorimachi N, Yasuda S, Horita T, Hiwa R, Takasugi K, Ohmura K, Yoshikawa H, Saito T, Atsumi T, Sasazuki T, Katayama I, Lanier LL, Arase H. Autoantibodies to IgG/HLA class II complexes are associated with rheumatoid arthritis susceptibility. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014 Feb 24[Epub ahead of print].
- Khor CC, Davila S, Breunis WB, Lee YC, Shimizu C, Wright VJ, Yeung RS, Tan DE, Sim KS, Wang JJ, Wong TY, Pang J, Mitchell P, Cimaz R, Dahdah N, Cheung YF, Huang GY, Yang W, Park IS, Lee JK, Wu JY, Levin M, Burns JC, Burgner D, Kuijpers TW, Hibberd ML. Genome-wide association study identifies FCGR2A as a susceptibility locus for Kawasaki disease. *Nat Genet* 2011 ; 43 : 1241-1246.
- Niederer HA, Willcocks LC, Rayner TF, Yang W, Lau YL, Williams TN, Scott JA, Urban BC, Peshu N, Dunstan SJ, Hien TT, Phu NH, Padyukov L, Gunnarsson I, Svenungsson E, Savage CO, Watts RA, Lyons PA, Clayton DG, Smith KG. Copy number, linkage disequilibrium and disease association in the FCGR locus. *Hum Mol Genet* 2010 ; 19 : 3282-3294.
- Zhou XJ, Lv JC, Bu DF, Yu L, Yang YR, Zhao J, Cui Z, Yang R, Zhao MH, Zhang H. Copy number variation of FCGR3A rather than FCGR3B and FCGR2B is associated with susceptibility to anti-GBM disease. *Int Immunol* 2010 ; 22 : 45-51.
- Terao C, Yoshifuji H, Mimori T. Recent advances in Takayasu arteritis. *Int J Rheum Dis* 2014 Feb 18[Epub ahead of print].
- Carmona FD, Gonzalez-Gay MA, Martin J. Genetic component of giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)* 2014 ; 53 : 6-18.
- Navon Elkan P, Pierce SB, Segel R, Walsh T, Barash J, Padeh S, Zlotogorski A, Berkun Y, Press JJ, Mukamel M, Voth I, Hashkes P, Harel L, Hoffer V, Ling E, Yalcinkaya F, Kasapcopur O, Lee MK, Klevit RE, Renbaum P, Weinberg-Shukron A, Sener EF, Schormair B, Zeligson S, Marek-Yagel D, Strom TM, Shohat M, Singer A, Rubinow A, Pras E, Winkelmann J, Tekin M, Anikster Y, King MC, Levy-Lahad E. Mutant adenosine deaminase 2 in a polyarteritis nodosa vasculopathy. *N Engl J Med* 2014 ; 370 : 921-931.
- Zhou Q, Yang D, Ombrello AK, Zavalov AV, Toro C, Stone DL, Chae JJ, Rosenzweig SD, Bishop K, Barron KS, Kuehn HS, Hoffmann P, Negro A, Tsai WL, Cowen EW, Pei W, Milner JD, Silvin C, Heller T, Chin DT, Patronas NJ, Barber JS, Lee CC, Wood GM, Ling A, Kelly SJ, Kleiner DE, Mullikin JC, Ganson NJ, Kong HH, Hambleton S, Candotti F, Quezado MM, Calvo KR, Alao H, Barham BK, Jones A, Meschia JF, Worrall BB, Kasner SE, Rich SS, Goldbach-Mansky R, Abinun M, Chalom E, Gotte AC, Punaro M, Pascual V, Verbsky JW, Torgerson TR, Singer NG, Gershon TR, Ozen S, Karadag O, Fleisher TA, Remmers EF, Burgess SM, Moir SL, Gadina M, Sood R, Hershfield MS, Boehm M, Kastner DL, Aksentjevich I. Early-onset stroke and vasculopathy associated with mutations in ADA2. *N Engl J Med* 2014 ; 370 : 911-920.
- Onouchi Y, Suzuki Y, Suzuki H, Terai M, Yasukawa K, Hamada H, Suenaga T, Honda T, Honda A, Kobayashi H, Takeuchi T, Yoshikawa N, Sato J, Shibuta S, Miyawaki M, Oishi K, Yamaga H, Aoyagi N, Iwahashi S, Miyashita R, Murata Y, Ebata R, Higashi K, Ozaki K, Sasago K, Tanaka T, Hata A. ITPKC and CASP3 polymorphisms and risks for IVIG unresponsiveness and coronary artery lesion formation in Kawasaki disease. *Pharmacogenomics J* 2013 ; 13 : 52-59.

16. Khor CC, Davila S, Shimizu C, Sheng S, Matsubara T, Suzuki Y, Newburger JW, Baker A, Burgner D, Breunis W, Kuijpers T, Wright VJ, Levin M, Hibberd ML, Burns JC. Genome-wide linkage and association mapping identify susceptibility alleles in ABCC4 for Kawasaki disease. *J Med Genet* 2011 ; 48 : 467-472.
17. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 2012 ; 486 : 207-214.
18. Heckmann M, Holle JU, Arning L, Knaup S, Hellmich B, Nothnagel M, Jagiello P, Gross WL, Epplen JT, Wiczorek S. The Wegener's granulomatosis quantitative trait locus on chromosome 6p21.3 as characterised by tagSNP genotyping. *Ann Rheum Dis* 2008 ; 67 : 972-979.
19. Willcocks LC, Lyons PA, Rees AJ, Smith KG. The contribution of genetic variation and infection to the pathogenesis of ANCA-associated systemic vasculitis. *Arthritis Res Ther* 2010 ; 12 : 202.
20. Stassen PM, Cohen-Tervaert JW, Lems SP, Hepkema BG, Kalenberg CG, Stegeman CA. HLA-DR4, DR13(6) and the ancestral haplotype A1B8DR3 are associated with ANCA-associated vasculitis and Wegener's granulomatosis. *Rheumatology (Oxford)* 2009 ; 48 : 622-625.
21. Tsuchiya N, Kobayashi S, Kawasaki A, Kyogoku C, Arimura Y, Yoshida M, Tokunaga K, Hashimoto H. Genetic background of Japanese patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis : association of HLA-DRB1*0901 with microscopic polyangiitis. *J Rheumatol* 2003 ; 30 : 1534-1540.
22. Mamegano K, Kuroki K, Miyashita R, Kusaoi M, Kobayashi S, Matsuta K, Maenaka K, Colonna M, Ozaki S, Hashimoto H, Takasaki Y, Tokunaga K, Tsuchiya N. Association of LILRA2 (ILT1, LIR7) splice site polymorphism with systemic lupus erythematosus and microscopic polyangiitis. *Genes Immun* 2008 ; 9 : 214-223.
23. Soylemezoglu O, Peru H, Gonen S, Cetinyurek A, Ozkaya O, Bakkaloglu S, Buyan N, Hasanoglu E. CTLA-4+49 A/G genotype and HLA-DRB1 polymorphisms in Turkish patients with Henoch-Schonlein purpura. *Pediatr Nephrol* 2008 ; 23 : 1239-1244.
24. Piram M, Mahr A. Epidemiology of immunoglobulin A vasculitis (Henoch-Schonlein) : current state of knowledge. *Curr Opin Rheumatol* 2013 ; 25 : 171-178.
25. Mizuki N, Meguro A, Ota M, Ohno S, Shiota T, Kawagoe T, Ito N, Kera J, Okada E, Yatsu K, Song YW, Lee EB, Kitaichi N, Namba K, Horie Y, Takeno M, Sugita S, Mochizuki M, Bahram S, Ishigatsubo Y, Inoko H. Genome-wide association studies identify IL23R-IL12RB2 and IL10 as Behcet's disease susceptibility loci. *Nat Genet* 2010 ; 42 : 703-706.
26. Remmers EF, Cosan F, Kirino Y, Ombrello MJ, Abaci N, Satorius C, Le JM, Yang B, Korman BD, Cakiris A, Aglar O, Emrence Z, Azakli H, Ustek D, Tugal-Tutkun I, Akman-Demir G, Chen W, Amos CI, Dizon MB, Kose AA, Azizlerli G, Erer B, Brand OJ, Kaklamani VG, Kaklamani P, Ben-Chetrit E, Stanford M, Fortune F, Ghabra M, Ollier WE, Cho YH, Bang D, O'Shea J, Wallace GR, Gadina M, Kastner DL, Gul A. Genome-wide association study identifies variants in the MHC class I, IL10, and IL23R-IL12RB2 regions associated with Behcet's disease. *Nat Genet* 2010 ; 42 : 698-702.
27. Qu WM, Miyazaki T, Terada M, Lu LM, Nishihara M, Yamada A, Mori S, Nakamura Y, Ogasawara H, Yazawa C, Nakatsuru S, Nose M. Genetic dissection of vasculitis in MRL/lpr lupus mice : a novel susceptibility locus involving the CD72c allele. *Eur J Immunol* 2000 ; 30 : 2027-2037.
28. Yamada A, Miyazaki T, Lu LM, Ono M, Ito MR, Terada M, Mori S, Hata K, Nozaki Y, Nakatsuru S, Nakamura Y, Onji M, Nose M. Genetic basis of tissue specificity of vasculitis in MRL/lpr mice. *Arthritis Rheum* 2003 ; 48 : 1445-1451.
29. Miyazaki T, Ono M, Qu WM, Zhang MC, Mori S, Nakatsuru S, Nakamura Y, Sawasaki T, Endo Y, Nose M. Implication of allelic polymorphism of osteopontin in the development of lupus nephritis in MRL/lpr mice. *Eur J Immunol* 2005 ; 35 : 1510-1520.
30. Oishi H, Tsubaki T, Miyazaki T, Ono M, Nose M, Takahashi S. A bacterial artificial chromosome transgene with polymorphic Cd72 inhibits the development of glomerulonephritis and vasculitis in MRL-Fas/lpr lupus mice. *J Immunol* 2013 ; 190 : 2129-2137.