

総説 (2017年度横浜市立大学医学研究奨励賞受賞論文)

多人種集団を対象とした大規模ゲノム解析による ベーチェット病の分子遺伝学的発症機序の解明

竹内正樹

横浜市立大学医学部 眼科学

要旨: ベーチェット病は発作と寛解を繰り返す全身性炎症疾患である。北緯30度から45度の地中海沿岸諸国、中近東、東アジアにかけて好発地域が存在し、地理的な特徴からシルクロード病とも称される。発症原因はいまだ不明ではあるが、遺伝要因と環境要因の双方が関与している。近年の技術の進歩により、ゲノム全域の一塩基多型をターゲットにしたゲノムワイド関連解析が可能となり、ベーチェット病の遺伝要因の解明が飛躍的に進んだ。我々は、世界5か国の研究機関の協力のもと免疫関連遺伝子領域に特化したマイクロアレイを用いたベーチェット病過去最大の遺伝子解析研究を行い、新たに6つの疾患感受性遺伝子を同定し、ベーチェット病の病態の解明に大きく貢献した。本稿では、ベーチェット病の遺伝要因や遺伝学的知見によって明らかとなったベーチェット病の病態、今後の研究の展望について概説する。

Key words: ベーチェット病 (Behçet's disease), SNP, GWAS

I はじめに

ベーチェット病は発作と寛解を繰り返す全身性炎症疾患である。炎症は諸臓器に及び、口内炎、ぶどう膜炎、皮膚病変、陰部潰瘍を主症状とし、関節炎、消化器病変、血管炎、精巣上体炎、中枢神経病変を副症状とする¹⁾(図1)。繰り返す眼炎症発作は網膜、視神経に不可逆的なダメージを与え、重症例では失明に至る。

ベーチェット病はトルコのイスタンブール大学皮膚科教授Hulusi Behçetによって1937年に初めて報告された。ベーチェット病の有病率はトルコをはじめ北緯30度から45度の地中海沿岸諸国、中近東、東アジア、日本で比較的に高いことが知られており、その地理的特徴からシルクロード病とも称される。好発国の一つである我が国では、1972年に厚生省(現:厚生労働省)によりベーチェット病は特定疾患に指定されており、登録患者数はおよそ20,000人である。現在、ベーチェット病に関する調査研究班の班長を横浜市立大学医学部眼科学の水木信久教授が務めており、ベーチェット病診療ガイドラインの作成を行っている。

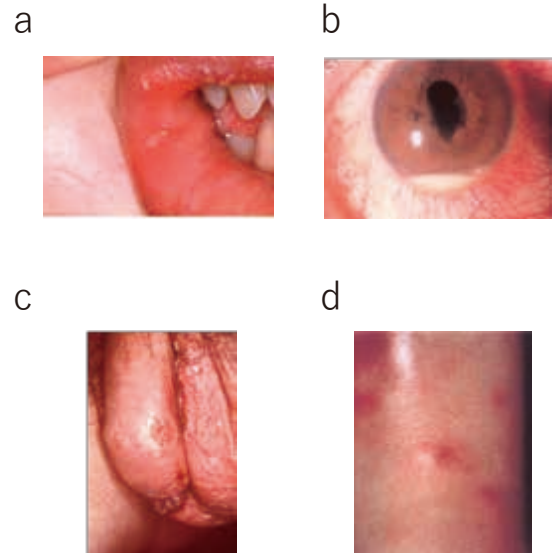


図1 ベーチェット病の4主症状

a. 口腔内アフタ b. 前房蓄膿を伴ったぶどう膜炎 c. 陰部潰瘍
d. 皮膚結節

表1 これまでに報告されたベーチェット病の疾患感受性遺伝子領域

遺伝子多型	遺伝子領域	リスクアレルの機能	報告者(年)
<i>HLA-B*51</i> など	MHC Class I	ぶどう膜炎患者で <i>ERAP 1</i> (Asp725Gln) と相互作用	Ohnoら(1973)
rs1495965, rs924080	<i>IL23R-IL12RB 2</i>		Mizukiら(2010)
rs1518111, rs1800871	<i>IL10</i>	健常者単球でIL-10の低下	Remmersら(2010)
rs7616215, rs13092160	<i>CCR 1</i>	<i>CCR 1</i> 発現量の低下 単球の遊走能の低下	
rs17482078 (Asp725Gln)	<i>ERAP 1</i>	ミスセンス変異 (Asp725Gln) ぶどう膜炎患者で <i>HLA-B*51</i> と相互作用 <i>ERAP 1</i> のトリミング活性を低下させる	Kirinoら(2013)
rs2617170	<i>KLRC 4</i>	ミスセンス変異 (Asn104Ser)	
rs7574070	<i>STAT 4</i>	<i>STAT 4</i> 発現の上昇	
rs61752717	<i>MEFV</i>	<i>MEFV</i> (Met694Val) は家族性地中海熱の原因遺伝子	
rs17810546	<i>IL12A</i>		Kappenら(2015)
rs681343 rs601338, rs1047781	<i>FUT 2</i>	rs601338, rs1047781は人種特異的非分泌型アレルであり ホモ接合体では体液のABO抗原(-)	Xavierら(2015) Takeuchiら(2017)
rs3783550, rs4402765	<i>IL 1 A-IL 1 B</i>	末梢血単核球でIL-1 β の上昇, IL-1 α の低下	
rs2230801	<i>RIPK 2</i>	ミスセンス変異 (Ile259Thr) であり機能に影響 (in silico)	
rs7075773	<i>ADO-EGR 2</i>	<i>ADO</i> の mRNA 発現に関与	
rs2121033	<i>LACC 1</i>	強い連鎖関係にある rs3764147 (Ile254Val) で <i>LACC 1</i> の機能低下	Takeuchiら(2017)
rs11117433	<i>IRF 8</i>		
rs913678	<i>CEBPB-PTPN 1</i>	全血で <i>CEBPB</i> の発現低下	

II 環境要因

ベーチェット病の病態はいまだ不明であるが、発症には環境要因と遺伝要因の双方が関与していると考えられている。ハワイに居住する日系アメリカ人やブラジルへの移民である日系ブラジル人では、日本人と同じ遺伝的背景を持っているにも関わらず、ベーチェット病がほとんどみられない。このような居住地域による有病率の差はトルコ人とドイツ系トルコ人との間にも同様に見られることが報告されており、ベーチェット病の発症に何らかの環境要因が関与していると考えられる^{2, 3)}。ベーチェット病の環境要因として、細菌やウイルスなどの関与が考えられており、現在に至るまで様々な研究がなされてきた。ベーチェット病患者では口腔内常在菌の一つである*S. sanguinis*の検出率が健常者に比して高いことが報告されている⁴⁾。*S. sanguinis*のストレス応答タンパクであるHsp65はヒトのHSP60と部分的に高い相同性がみられるが、それによりHSP60への交差反応を誘導し自己免疫応答が惹起されると推測されている⁵⁾。しかしなが

ら、いまだ病態に関与する病原体の特定には至っておらず、今後の環境要因の解明に向けた研究が望まれる。

III 遺伝要因

わが国ではベーチェット病の家族内集積は2.2%と報告されており、稀であるが、一方トルコ(18.2%)や韓国(15.4%)では比較的多く観察されている⁶⁾。また、先述のトルコ系ドイツ人においてはトルコ人と比べると有病率は低い一方で、ドイツ国内のドイツ人に比べると高い有病率を示す³⁾。そして、トルコ人では、同胞間と一般集団の疾患発症リスクの比である λ_s (罹患同胞相対危険率)は11.4から52.5と報告されており、これらからベーチェット病の発症には遺伝要因が関与していると考えられている⁷⁾。

ヒトの遺伝情報はほぼ共通しており、個人間での違いは0.1%程度とされている。この0.1%の遺伝情報の違いである遺伝子の多型が、見た目や疾患への感受性などの

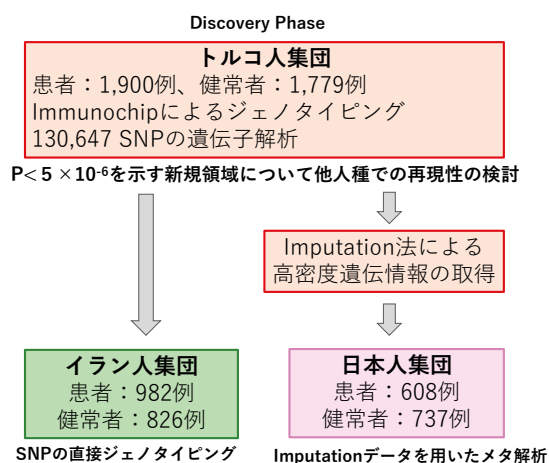


図2 Immunochip研究のシユーマ

個人差に関与すると考えられている。遺伝子の多型にはいくつかの種類が存在するが、最も研究をされているのが一塩基多型 (single nucleotide polymorphism: SNP) である。ヒトゲノムは4種類の塩基の配列で構成されるが、SNPはその一つの塩基が他の塩基に置き換わったもので、集団内に一定数以上の割合 (1%) で存在する変異のことである。ヒトゲノムにはおよそ1000万のSNPが存在すると言われていたが、近年の技術の進歩によってヒトゲノムのすべてのSNPを網羅した遺伝子解析 (genome wide association study: GWAS) が可能となった。2000年代以降、様々な疾患で大規模なGWASが行われ、疾患に感受性を示すSNPおよび遺伝子領域がゲノムワイドレベル ($P < 5 \times 10^{-8}$) の相関を持って同定され、病態の解明に大きく貢献してきた (表1)。

IV ベーチェット病の疾患感受性遺伝子

ベーチェット病の疾患感受性遺伝子で最初に注目されたのは、主要組織適合遺伝子複合体 (major histocompatibility complex: MHC) である。MHCは遺伝子の中で最も多型性に富み、獲得免疫での自己と非自己の認識において中心的な役割を担っている。1973年に横浜市立大学眼科学前教授の大野重昭らにより、MHCクラスI分子のHLA-Bの多型の一つである *HLA-B*51* とベーチェット病との強い相関を報告した⁸⁾。 *HLA-B*51* は、その疾患感受性が、その後、人種を超えて確認されており、ベーチェット病の最も強固な遺伝的要因として知られている。近年行われたメタアナリシスでは、 *HLA-B*51* 陽性者のオッズ比は5.90 (95% CI: 4.87-7.16) であった⁹⁾。MHC領域からは、 *HLA-A*26*, *HLA-B*15*, *HLA-B*27*, *HLA-B*57* の疾患感受性が、また保護アリルとして *HLA-A*03*, *HLA-B*49* が報告されている^{10,11)}。

ベーチェット病では横浜市立大学眼科学が主体となり

日本人集団で大規模なGWASを初めて遂行し、2010年にNature Geneticsに報告した¹²⁾。この研究では、日本人患者608人、健常者737人のジェノタイピングが行われおよそ50万のSNPが解析された。それにより、 *IL10* 領域および *IL23R* と *IL12RB2* の遺伝子間領域に強い疾患感受性を同定した。同時期にアメリカ国立衛生研究所 (National Institutes of Health: NIH) およびイスタンブール大学が主体となって行われたトルコ人のGWASにおいても同様の結果が得られている^{12,13)}。更に桐野らはトルコ人GWASのデータのインピュテーションにより密度の高い遺伝情報を取得し、 *CCR1*, *STAT4*, *KLRC4*, *ERAP1* の疾患感受性を報告した¹⁴⁾。インピュテーションとは、ヒトゲノム計画などで得られた詳細な遺伝情報を元に、GWASでジェノタイピングしていないSNPの遺伝子型を近傍のSNP間の連鎖不平衡を利用して計算によって推定する手法である。その他の人種でもベーチェット病の遺伝子解析が行われ、 *TNFAIP3*, *MEFV*, *FUT2*, *IL12A* が感受性遺伝子として同定されてきた¹⁸⁾。

V Immunochipによる遺伝子解析

2000年代に種々の疾患でGWASが盛んに行われ感受性遺伝子領域が同定されてきたが、それらの結果を元に疾患群に関連する遺伝子領域に特化したマイクロアレイが開発されるようになった。Immunochip®とはイルミナ社のマイクロアレイであり、12の免疫関連疾患のGWASの結果から免疫関連疾患に関連の強い遺伝子領域に特化しておよそ20万のSNPをデザインしたものである。Immunochipは免疫関連疾患において安価で効率的な遺伝子解析を可能にし、現在までに多くの疾患で新規感受性遺伝子の同定を成功させている。

我々は、NIH、イスタンブール大学と共同研究を行い、Immunochipを用いてトルコ人集団 (患者1,900例、健常者1,779例) の遺伝子解析研究を遂行した。トルコ人集団で強い相関を示した領域についてはインピュテーション法を行い、密度の高い遺伝情報を取得し詳細な解析を行った (図2)。また、異なる人種で再現性を検討するためにまず日本人のGWASデータのインピュテーションを行い、トルコのデータと共通するSNPについてメタ解析を行った。更に、テヘラン大学、リスボン大学と連携し、イラン人集団のDNA検体を取得し、トルコ人で強い相関を示したSNPを直接ジェノタイピングすることで再現性を検討した。本研究では3人種から患者3,477例、健常者3,342例が解析され、ベーチェット病における過去最大の遺伝子解析研究となった。この研究によって新たに *IL1A*、*IL1B*, *RIPK2*, *ADO-EGR2*, *LACCI1*, *IRF8*, *CEBPB-PTPN1* の6つの遺伝子領域がゲノムワイドレベルで同定され、その成果はNature Geneticsに掲載された (図3)¹⁹⁾。

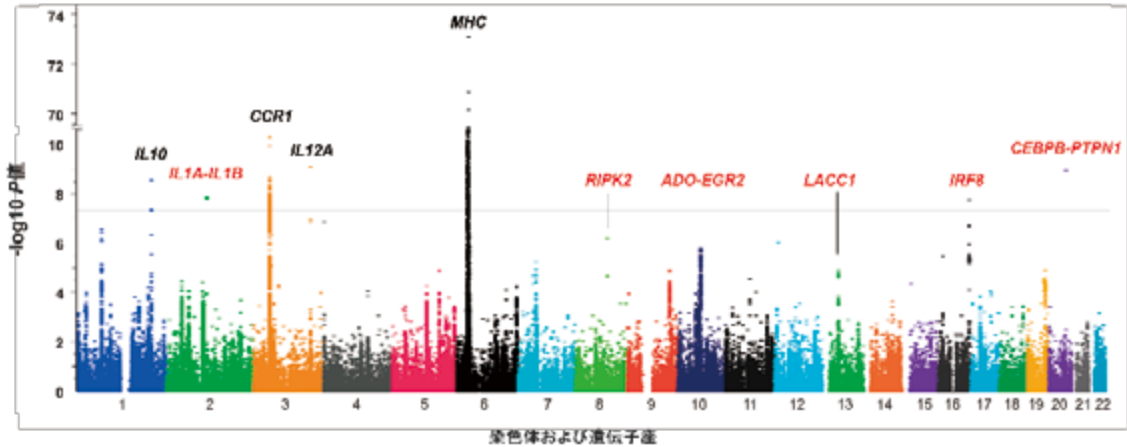


図3 Immunochip研究のマニハッタンプロット

横軸が染色体ごとのSNPの位置を示し、縦軸がパーチェット病との関連性の強さを示す。一つのプロットが一つのSNPに対応し、上に位置するSNPほどパーチェット病との関連性が強い。プロットの集合が超高層ビル群のようにみえることから、マニハッタンプロットと呼ばれる。実線を超えるプロットがゲノムワイドレベルの感受性を示すSNPである。本研究によって新規に同定された疾患感受性遺伝子領域を赤字で記した（RIPK2、ADO-EGR2、LACC1は他集団とのメタ解析で $P < 5 \times 10^{-8}$ の相関を示した）。

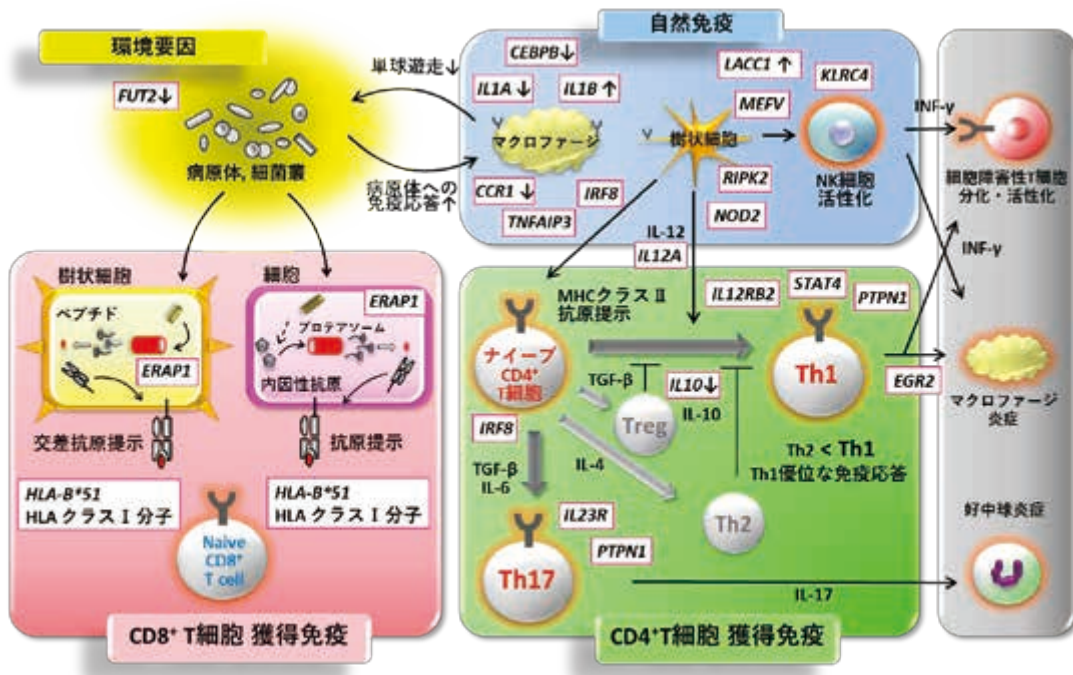


図4 遺伝学的知見に基づいたパーチェット病の病態

パーチェット病の感受性遺伝子を赤枠内に記し、SNPが遺伝子発現に関与する場合は、その増減を矢印で表した。

Ⅵ ゲノムから考える発症メカニズム

GWAS以降の遺伝子解析では、ゲノムワイドレベルの非常に強い相関を示すSNPを同定することが可能となった。同定されたSNPはその近傍の遺伝子に何らかの影響を及ぼすことで病態に関与していると考えられる。とは言え、SNPが実際にどの遺伝子にどのように作用しているのかまではGWASの統計学的な解析からは導くことは

できない。そのため、同定されたSNPについて機能解析を行い、感受性遺伝子を特定し、病態を読み解いていかなければならない。これまでに我々が同定したSNPとその機能解析から得られた知見をもとに、ゲノム研究から明らかとなったパーチェット病の病態について述べる(図4)。

A. MHC クラス I 分子および *ERAP1*

最も強固な遺伝的要因である *HLA-B*51* をはじめ MHC クラス I 遺伝子はベーチェット病に強い疾患感受性を示す。これらの MHC クラス I 分子では、疾患に関与する特定の抗原ペプチドと親和性を持ち、それを CD8 陽性 T 細胞に抗原提示することで免疫応答を惹起すると考えられている。桐野らは *ERAP1* (endoreticulum aminopeptidase 1) のミスセンス変異 (p.Asp725Gln) がトルコ人の *HLA-B*51* 陽性患者においてのみ疾患感受性を示す遺伝子相互作用を報告した¹⁴⁾。 *ERAP1* は抗原ペプチドが MHC 分子に抗原提示されるために、適切な長さにトリミングする作用を持つ酵素である。このことからベーチェット病の病態には抗原ペプチドの *ERAP1* によるトリミングと、MHC クラス I 分子による細胞表面での抗原提示が関与していることが示唆される。 *ERAP1* は多型に富んだ遺伝子であり、代表的な 10 個のミスセンス変異によるアミノ酸置換の構成パターンに準じた 10 種類のハプロタイプ (Hap1 ~ Hap10) が存在する。我々は、これら 10 種類の *ERAP1* ハプロタイプの解析を行った。 *HLA-B*51* および *ERAP1* p.Asp725Gln を含む Hap10 ハプロタイプがともに陽性者では、ともに陰性である者に比べて非常に強い疾患感受性を認めた ($P=4.80 \times 10^{-20}$; OR 10.96 [5.91 - 20.32])²⁰⁾。 *ERAP1* Hap10 ハプロタイプによってトリミングされたペプチドは *HLA-B*51* と結合親和性が低いことが報告されており、 *HLA-B*51* とペプチドの親和性が低くなることで NK 細胞の標的になりやすくなると推測されている²¹⁾。

B. その他の感受性遺伝子

2010 年の GWAS で同定された *IL10* のリスクアリルでは *IL10* の発現が低下することが報告された¹³⁾。抑制性サイトカインである *IL-10* は Th1 に作用することで IFN- γ や *IL-12* の産生を抑制する働きを持つ。そのため、ベーチェット病のリスクアリルでは *IL-10* の産生が低下することにより Th1 優位の免疫応答が誘導されていると推測される。以前より、ベーチェット病患者では細胞性免疫に関わるサイトカインが上昇していることが知られており、これらの知見は改めて Th1 優位の免疫応答の重要性を示すものである。

また、ImmunoChip の研究からトルコ人集団で同定された *IL1A-IL1B* 領域の SNP について、我々は健常者末梢血単核球での *IL-1 β* 産生を調べたところ、リスクアリルで *IL-1 β* 産生が亢進していることが分かった¹⁹⁾。 *IL-1 β* はインフラマソームによって活性化されたカスペーゼ-1 によって pro-*IL-1 β* から成熟するサイトカインであり NF- κ B を活性化する。臨床ではベーチェット病患者ではインフラマソーム構成タンパク質や *IL-1 β* が上昇しており、また、 *IL-1 β* 阻害剤であるカナキマブの良好な治療成績も報告されている²²⁾。

一方、興味深いことに免疫関連遺伝子である *IL1A* や *CCR1* の発現量はベーチェット病のリスクアリルで低下することが機能解析により明らかとなった^{14, 19)}。我々は、 *IL1A-IL1B* 領域の SNP のリスクアリルが eQTL データベースにおいて *IL1A* 発現量を低下させることに加え、健常者の末梢血単核球では *IL-1 α* 産生をタンパク質レベルで低下させることを報告した¹⁹⁾。 *IL-1 α* は皮膚や腸管粘膜に多く発現し生体防御において重要な役割を担っており、 *IL1A* リスクアリルを保有するベーチェット病患者では *IL-1 α* の産生減少によって病原体の体内への侵入が起こりやすくなると考えられる。また、マクロファージ、樹状細胞、NK 細胞など免疫担当細胞表面に発現するケモカイン受容体をエンコードする *CCR1* のリスクアリルにおいても遺伝子発現量低下に加えて単球の遊走能の低下がみられた。したがって、 *CCR1* リスクアリルを保有するベーチェット病患者では、単球の遊走能低下により、体内に侵入した病原体のクリアランス機能が低下することで、病原体に関与する免疫応答が強まると考えられている。これらから、免疫関連疾患であるベーチェット病ではすべての遺伝的要因や病態が、炎症を惹起し賦活化する方向に作用しているのではなく、その一部、特に自然免疫に関わる経路においては遺伝子発現の低下、機能低下が病態に寄与しているということである。そして、これらの知見は、以前から環境要因として考えられていたようにベーチェット病の病態に何らかの病原体が関与していることを強く示唆するものである。

C. 腸内細菌叢とベーチェット病

近年、腸内細菌叢と宿主免疫系との関係が注目を集めている。腸内細菌叢の構成において、ベーチェット病患者と健常者で違いが見られており、宿主の Th1/Th2 バランスに影響を及ぼすことでベーチェット病の病態に関与しているとされる²³⁾。我々の研究では、体液・腸管液の ABO 型合成に必要な酵素をエンコードする *FUT2* の疾患感受性が同定された¹⁷⁾。 *FUT2* には人種特異的な非分泌型アリルが複数存在する。非分泌型アリルのホモ接合体では *FUT2* が分泌されないために H 抗原が合成されず、その個体の体液・腸管液には ABO 抗原が存在しない。 *FUT2* 非分泌型アリルホモ接合体はトルコ人の約 25%、日本人の約 14% にみられるため ABO 非分泌型となる¹⁹⁾。我々は、トルコ人、イラン人、日本人のそれぞれの人種特異的な非分泌型アリルの遺伝子解析を行ったところ、3 人種において *FUT2* 非分泌型ホモ接合体が強くベーチェット病の発症に関与することが示された。 *FUT2* の非分泌型は健常人において腸内細菌叢に影響を与え、臨床では細菌性尿路感染症にはリスクとなる一方、ノロウイルスや HIV などのいくつかのウイルス性疾患には保護因子となることが報告されている²⁴⁻²⁶⁾。 *FUT2* や前述の

IL1AおよびCCR1の機能解析を含めた遺伝学的知見は微生物に対する生体防御の異常を導くものであり、ベーチェット病の病態に細菌をはじめとした微生物が関与していることを強く窺わせる。

VII 今後の研究計画

ImmunoChipによるベーチェット病過去最大の遺伝子解析研究によって新規感受性遺伝子が同定され、その機能解析から感受性遺伝子の作用が明らかとなり病態の解明に大きく貢献することとなった。この研究ではImmunoChipでジェノタイプングされたトルコ人集団の解析をもとに、日本人、イラン人で再現性が検討されメタ解析が同定された。一方、トルコ人集団で強い相関を示さなかった遺伝子領域については他人種で十分な検討ができていないことや、異なるマイクロアレイによるデータの比較であったため共通するSNPが限られていたなどの課題もあった。また、ベーチェット病の臨床像は人種によって違うことが知られているように、過去の研究からベーチェット病の遺伝的要因にも人種差が存在することが示唆されている。我々は現在、ImmunoChipの後継となるマイクロアレイによる遺伝子解析を日本人、イラン人で行っており、この研究により、ベーチェット病の新規感受性遺伝子の同定や人種特異的な遺伝的要因の解明が期待される。

VIII おわりに

近年のゲノム解析研究の発展によって、ベーチェット病の遺伝的要因の解明と発症メカニズムの理解が急速に深まった。ベーチェット病では、HLA-B*51をはじめとしたMHCクラスI分子とCD8⁺T細胞による免疫系が病態の中心として考えられてきたが、その後のGWASではCD4⁺T細胞、Th17の関連した獲得免疫系の関与が明らかとなった。さらに近年では自然免疫系に関わる感受性遺伝子が多く報告されており、改めてベーチェット病の多岐にわたる免疫経路が複雑に絡み合い病態を形成していることがわかった。今後、遺伝子解析研究を進めることでベーチェット病の病態理解を更に深め、遺伝学的知見をもとに、患者の予後の予測や、効果的な治療法の選択、そして、新たな分子を標的とした新規治療薬の開発に繋がっていくことが期待される。

IX 謝辞

横浜市立大学医学会医学研究奨励賞の受賞にあたり、選考委員の先生方、並びに会員の皆様に心より御礼申し上げます。また、日頃よりご指導を頂いております、眼

科学 水木信久教授、アメリカ国立衛生研究所のDan Kastner博士、Elaine Remmers博士に心より御礼申し上げます。最後に、本研究に携わった医療スタッフ、研究者の方々、そして、研究に参加されたベーチェット病患者ならびに健常者の皆様に心より御礼申し上げます。

文 献

- 1) Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G: Behcet's disease. *N Engl J Med*, **341**: 1284–1291, 1999.
- 2) Hirohata T, Kuratsune M, Nomura A, Jimi S: Prevalence of Behcet's syndrome in Hawaii. With particular reference to the comparison of the Japanese in Hawaii and Japan. *Hawaii Med J*, **34**: 244–246, 1975.
- 3) Piga M, Mathieu A: Genetic susceptibility to Behcet's disease: role of genes belonging to the MHC region. *Rheumatology (Oxford)*, **50**: 299–310, 2011.
- 4) Yokota K, Hayashi S, Araki Y, et al.: Characterization of *Streptococcus sanguis* isolated from patients with Behcet's disease. *Microbiol Immunol*, **39**: 729–732, 1995.
- 5) Amoura Z, Guillaume M, Caillat-Zucman S, Wechsler B, Piette JC: [Pathophysiology of Behcet's disease]. *Rev Med Interne*, **27**: 843–853, 2006.
- 6) Takeuchi M, Kastner DL, Remmers EF: The immunogenetics of Behcet's disease: A comprehensive review. *J Autoimmun*, **64**: 137–148, 2015.
- 7) Gul A, Inanc M, Ocal L, Aral O, Konice M: Familial aggregation of Behcet's disease in Turkey. *Ann Rheum Dis*, **59**: 622–625, 2000.
- 8) Ohno S, Aoki K, Sugiura S, Nakayama E, Itakura K: Letter: HL-A 5 and Behcet's disease. *Lancet*, **2**: 1383–1384, 1973.
- 9) de Menthon M, Lavalley MP, Maldini C, Guillevin L, Mahr A: HLA-B51/B5 and the risk of Behcet's disease: a systematic review and meta-analysis of case-control genetic association studies. *Arthritis Rheum*, **61**: 1287–1296, 2009.
- 10) Meguro A, Inoko H, Ota M, et al.: Genetics of Behcet disease inside and outside the MHC. *Ann Rheum Dis*, **69**: 747–754, 2010.
- 11) Ombrello MJ, Kirino Y, de Bakker PI, Gul A, Kastner DL, Remmers EF: Behcet disease-associated MHC class I residues implicate antigen binding and regulation of cell-mediated cytotoxicity. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **111**: 8867–8872, 2014.
- 12) Mizuki N, Meguro A, Ota M, et al.: Genome-wide association studies identify IL23R-IL12RB2 and IL10

- as Behcet's disease susceptibility loci. *Nat Genet*, **42**: 703 – 706, 2010.
- 13) Remmers EF, Cosan F, Kirino Y, et al.: Genome-wide association study identifies variants in the MHC class I, IL10, and IL23R-IL12RB2 regions associated with Behcet's disease. *Nat Genet*, **42**: 698 – 702, 2010.
 - 14) Kirino Y, Bertsias G, Ishigatsubo Y, et al.: Genome-wide association analysis identifies new susceptibility loci for Behcet's disease and epistasis between HLA-B*51 and ERAP1. *Nat Genet*, **45**: 202 – 207, 2013.
 - 15) Li H, Liu Q, Hou S, et al.: TNFAIP3 gene polymorphisms confer risk for Behcet's disease in a Chinese Han population. *Hum Genet*, **132**: 293 – 300, 2013.
 - 16) Kirino Y, Zhou Q, Ishigatsubo Y, et al.: Targeted resequencing implicates the familial Mediterranean fever gene MEFV and the toll-like receptor 4 gene TLR4 in Behcet disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **110**: 8134 – 8139, 2013.
 - 17) Xavier JM, Shahram F, Sousa I, et al.: FUT2: filling the gap between genes and environment in Behcet's disease? *Ann Rheum Dis*, **74**: 618 – 624, 2015.
 - 18) Kappen JH, Medina-Gomez C, van Hagen PM, et al.: Genome-wide association study in an admixed case series reveals IL12A as a new candidate in Behcet disease. *PLoS One*, **10**: e0119085, 2015.
 - 19) Takeuchi M, Mizuki N, Meguro A, et al.: Dense genotyping of immune-related loci implicates host responses to microbial exposure in Behcet's disease susceptibility. *Nat Genet*, **49**: 438 – 443, 2017.
 - 20) Takeuchi M, Ombrello MJ, Kirino Y, et al.: A single endoplasmic reticulum aminopeptidase-1 protein allotype is a strong risk factor for Behcet's disease in HLA-B*51 carriers. *Ann Rheum Dis*, **75**: 2208 – 2211, 2016.
 - 21) Guasp P, Barnea E, González-Escribano MF, et al.: The Behcet's disease-associated variant of the aminopeptidase ERAP1 shapes a low affinity HLA-B*51 peptidome by differential subpeptidome processing. *J Biol Chem*, doi: 10.1074/jbc.M117.789180, 2017.
 - 22) Vitale A, Rigante D, Lopalco G, et al.: Interleukin-1 Inhibition in Behcet's disease. *Isr Med Assoc J*, **18**: 171 – 176, 2016.
 - 23) Consolandi C, Turrone S, Emmi G, et al.: Behcet's syndrome patients exhibit specific microbiome signature. *Autoimmun Rev*, **14**: 269 – 276, 2015.
 - 24) Sheinfeld J, Schaeffer AJ, Cordon-Cardo C, Rogatko A, Fair WR: Association of the Lewis blood-group phenotype with recurrent urinary tract infections in women. *N Engl J Med*, **320**: 773 – 777, 1989.
 - 25) Marionneau S, Airaud F, Bovin NV, Le Pendu J, Ruvoen-Clouet N: Influence of the combined ABO, FUT2, and FUT3 polymorphism on susceptibility to Norwalk virus attachment. *J Infect Dis*, **192**: 1071 – 1077, 2005.
 - 26) Rupp C, Friedrich K, Folseraas T, et al.: Fut2 genotype is a risk factor for dominant stenosis and biliary candida infections in primary sclerosing cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther*, **39**: 873 – 882, 2014.

Abstract

PATHOGENESIS OF BEHÇET'S DISEASE ELUCIDATED
BY GENOMIC ASSOCIATION STUDIES IN MULTIPLE POPULATIONS

Masaki TAKEUCHI

Department of Ophthalmology, Yokohama City University

Behçet's disease is a chronic multisystem inflammatory disorder that clinically manifests as recurrent oral ulcers, uveitis, genital ulcers, and skin lesions that alternately exacerbate and go into remission. Behçet's disease is relatively prevalent in countries located between 30 and 45 degrees north latitude across the Mediterranean basin, the Middle East, China, and Japan along the ancient Silk Route. Although the etiology of Behçet's disease remains unclear, both environmental and genetic factors may contribute to its onset and development. So far, genome-wide association studies have identified several susceptible genes for Behçet's disease. Recently, to the best of our knowledge, we conducted the largest genetic study of Behçet's disease in multiple populations, including 3,477 cases and 3,342 healthy controls from Turkey, Iran, and Japan. We identified six novel susceptible genes and elucidated the pathogenesis of Behçet's disease. Our findings emphasized the importance of the innate immune response to microbial exposure and its contribution to Behçet's disease susceptibility.