

特集：ゲノム医学と自己免疫疾患
総 説

関節リウマチにおける免疫寛容の破綻とその遺伝的背景

高地 雄太

Genetic background of tolerance breakdown in rheumatoid arthritis

Yuta KOCHI

Laboratory for Autoimmune Diseases, Center for Genomic Medicine, RIKEN

(Received March 5 2010)

summary

Rheumatoid arthritis (RA) is a complex multifactorial autoimmune disease. As anti-citrullinated peptide antibodies (ACPA) exhibit unique specificity for RA, breakdown of immunological tolerance to citrullinated self-proteins is considered to be a key feature of RA pathogenesis. While environmental factors such as smoking and viral infections have been implicated in the pathogenesis, recent genome-scans for RA have unraveled multiple genetic factors involved in RA. Some of these genetic factors may specifically contribute to the tolerance breakdown of RA. For instance, *PADI4* gene encoding an enzyme that converts arginine residues to citrullines may enhance the production of auto-antigens. These citrullinated proteins are then presented to helper T-cells via HL-DR molecule on the antigen presenting cells, where specific *HLA-DRB1* alleles encoding “shared-epitope” have significant relevance to RA. On the other hand, genes regulating the activity of lymphocytes such as *PTPN22* and *FCRL3* may influence auto-reactivity of individual lymphocytes. Taken together, combination of these genetic factors accelerates autoimmune response in RA.

Key words—rheumatoid arthritis ; genome-wide association study ; susceptibility gene ; immunological tolerance ; anti-citrullinated peptide antibody

抄 録

関節リウマチ (RA) は、環境因子と遺伝因子が関与する多因子疾患である。RA に特異性の高い自己抗体として抗シトルリン化ペプチド抗体 (ACPA) が知られるが、その出現の背景にはシトルリン化された自己蛋白に対する免疫寛容の破綻が起きていると考えられる。ここ数年に行われたゲノムワイド関連解析により、複数の RA の遺伝因子が明らかになったが、これらの遺伝因子のいくつかはこの免疫寛容の破綻に関与しているものと考えられる。例えば、*PADI4* は蛋白をシトルリン化する酵素であり、RA における自己抗原の産生に関わると考えられる。また、ACPA の出現と *HLA-DRB1* 遺伝子の特定のアレルが関連することは、シトルリン化ペプチドが *HLA-DR* によって抗原提示されていることを示唆する。一方で、T 細胞や B 細胞に発現する *PTPN22*, *FCRL3*, *CD244*, *BLK*, *CTLA4* などの遺伝子の多型と疾患感受性の関連が報告されているが、これらの多型は RA 以外にも複数の自己免疫疾患に関連し、リンパ球の自己応答性に影響を与える因子であると考えられる。このように、RA では免疫応答の各フェーズで働く遺伝因子が積み重なることによって、免疫寛容の破綻をきたし、疾患発症へつながっていくものと考えられる。

はじめに

関節リウマチ (rheumatoid arthritis ; RA) は代表的な自己免疫疾患であるが、環境因子と遺伝因子が複雑に関与することにより発症する多因子疾患である。環境因子としては、喫煙やウィルス感染などの関与が考えられているが、いまだ不明な点も多

い¹⁾。一方で、遺伝因子については、*HLA-DRB1* 遺伝子多型が知られるが、ゲノムワイド関連解析 (Genome-wide association study ; GWAS) による疾患感受性遺伝子の全ゲノム探索が可能となったことにより、*HLA-DRB1* 以外の遺伝因子についても、急速に明らかになりつつある (表 1)。これらの遺伝因子は、RA の病態の各ステージで重要な役割を果たしているものと考えられる。すなわち、①自己抗原に対する免疫寛容の破綻、② T 細胞を中心と

表1 関節リウマチ感受性遺伝子とその機能

遺伝子	病態で想定される機能	多型が遺伝子機能に与える影響
HLA-DRB1	抗原提示	アミノ酸置換
PADI4	蛋白のシトルリン化	mRNA の安定性増加
PTPN22	TCR, BCR シグナルの抑制	アミノ酸置換 (機能増強)
BLK	BCR シグナル	遺伝子発現の減少
FCRL3	BCR シグナルの抑制	遺伝子発現の増加
CTLA4	T 細胞抑制	Splice variant の発現減少
CD244	NK 細胞 / T 細胞刺激?	遺伝子発現の増加
STAT4	T 細胞分化	遺伝子発現の増加?
DR3	T 細胞刺激	遺伝子の duplication
CD40	B 細胞刺激	遺伝子発現の増加
TRAF1	TNF α シグナル	遺伝子発現の増加
TNFAIP3	TNF α シグナルの抑制	アミノ酸置換 (機能減弱)
REL	NF κ B シグナル	未知
SLC22A4	Transporter?	遺伝子発現の減少

TCR: T-cell receptor, BCR: B-cell receptor

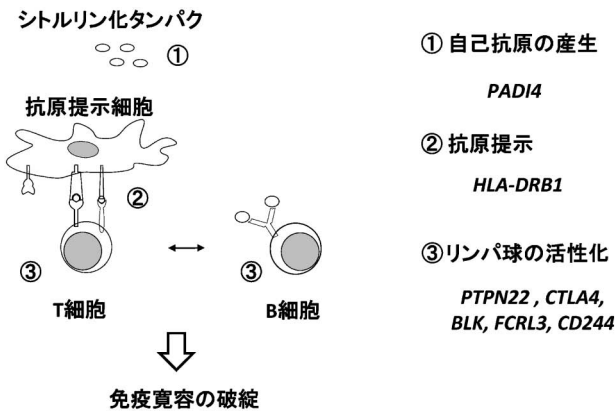


図1 関節リウマチの免疫寛容の破綻に関わる遺伝因子
 関節リウマチにおいては、シトルリン化タンパクに対する免疫寛容が破綻することが疾患発症の契機になっていると考えられているが、①自己抗原の産生、②抗原提示、③リンパ球の活性化の各段階で、それぞれ遺伝因子が関与している。

したリンパ球の滑膜組織への浸潤、③滑膜細胞の異常増殖、④炎症性サイトカインカスケード、⑤破骨細胞の誘導や蛋白分解酵素産生による骨軟骨破壊、といった RA の病態の各構成要素に対して、それぞれを加速する遺伝因子が存在する。本稿では、特に自己抗原に対する免疫寛容の破綻に関与していると考えられる遺伝因子に注目し概説する (図 1)。

シトルリン化自己抗原と PADI4 遺伝子

RA 特異的に出現する自己抗体として抗シトルリン化ペプチド抗体 (anti-citrullinated peptide antibody; ACPA) が知られるが、この抗体の出現の背景には、何らかのシトルリン化された自己蛋白に対する免疫寛容の破綻があると考えられる²⁾。シトル

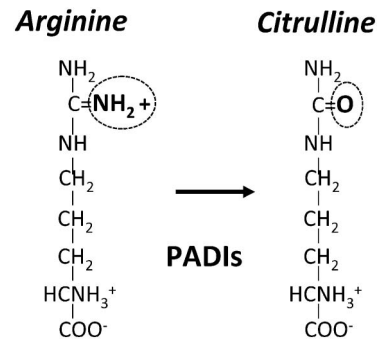


図2 ペプチドのシトルリン化
 PADI (peptidylarginine deiminase) はアルギニン残基を脱イミノ化しシトルリンに変換する。

リン化とは蛋白の翻訳後修飾のひとつであり、アルギニン残基を脱イミノ化しシトルリン残基に変換するものである (図 2)。その生体内での詳細な意義は不明であるが、アミノ酸を塩基性から中性に変化させるため、蛋白の立体構造への影響は大きいものと考えられる。したがって、この翻訳後修飾が新たなエピトープを出現させ、RA における免疫寛容の破綻に関与していることが考えられる。RA の自己免疫応答のターゲットとして、これまでフィラグリン、ビメンチン、I/II 型コラーゲンや、解糖系酵素である α -エノラーゼ等が候補として挙げられている²⁾。

シトルリン化を担う酵素として、Peptidylarginine deiminase (PADI) が知られており、ヒトゲノムには 5 種の PADI 遺伝子 (PADI 1~4, 6) が存在する。2003 年に、1p36 領域にある PADI 遺伝子群のうち、PADI4 遺伝子の一塩基多型 (single-

nucleotide polymorphism ; SNP) と、日本人の RA の感受性との関連が報告された³⁾。 *PADI4* 遺伝子のエクソン領域の複数の SNPs が 2 つのハプロタイプ (多型の組み合わせ) を構成しており、このハプロタイプが日本人の RA 感受性との関連することが明らかになった。疾患感受性ハプロタイプにおいて *PADI4* 遺伝子の mRNA の安定性が高く、結果として遺伝子発現量が高い。このことから、シトルリン化の量的な亢進が、シトルリン化自己抗原への免疫寛容の破綻を促進している可能性が示唆される。

PADI4 遺伝子多型と RA 感受性の関連は、韓国人、中国人においても追認されており^{4,5)}、アジア人共通の遺伝因子であることが考えられている。一方、欧米白人においても、*PADI4* 遺伝子多型と RA との関連解析が複数のグループにより行われたが、そのメタアナリシスでは *PADI4* 多型の疾患への寄与度はアジア人よりも相対的に低いことが明らかになった (図 3)⁶⁾。この人種差の背景には、遺伝学的背景や環境因子の差異が存在することが考えられる。中でも、環境因子としての喫煙習慣は、ACPA 出現と密接な関連があると報告されており^{7,8)}、*PADI4* の役割になんらかの影響を与えている可能性がある。実際に、喫煙者の気管支肺胞洗浄液細胞では、*PADI* 酵素の発現およびシトルリン化蛋白が増加しているとの報告がある⁹⁾。このことから、喫煙と *PADI4* 多型の間には、環境因子-遺伝因子相互作用が存在する可能性がある。我々の行った解析では、*PADI4* 多型の寄与度は、男性の喫煙

者でより高く、*PADI4* 多型と性別、喫煙習慣の間に相互作用が存在することが明らかになった (論文投稿中)。男性で寄与度の高い理由は不明であるが、男女の喫煙行動の質的な違い (喫煙本数・年数など) や、性ホルモンの影響が考えられる。アジア諸国においては、欧米諸国と比較して男性での喫煙率が高いという傾向があることから、*PADI4* 遺伝子多型のアジア人種における寄与度の高さは、男性の喫煙率の高さによって説明できる可能性がある。

抗原提示と *HLA-DRB1* 遺伝子

MHC クラス II 分子である *HLA-DR* の β 鎖をコードする *HLA-DRB1* 遺伝子多型は、RA における最大の遺伝因子である。欧米白人では *HLA-DRB1* *0401, *0404, *0101 などのアレルが、日本人を含む東アジア人では *0405 が、RA の感受性と強く関連する¹⁰⁾。人種によって RA 感受性アレルが異なるのは、主にその人種における各アレルの頻度分布が異なることによる。これらの RA 感受性アレルのアミノ酸配列を比較すると、70-74 番目のペプチド配列 (QKRAA/QRRAA/RRRAA) が共通であり、Gregersen らはこの共通配列 (Shared Epitop ; SE) が疾患発症に寄与しているとの仮説を提唱した (SE 仮説)¹¹⁾。その後、より大規模なサンプルを用いた解析により、日本人、韓国人などのアジア人集団では、SE を含まないアレルである *HLA-DRB1* *0901 が、疾患感受性と関連していることが明らかになっている^{12,13)}。疾患への寄与度自

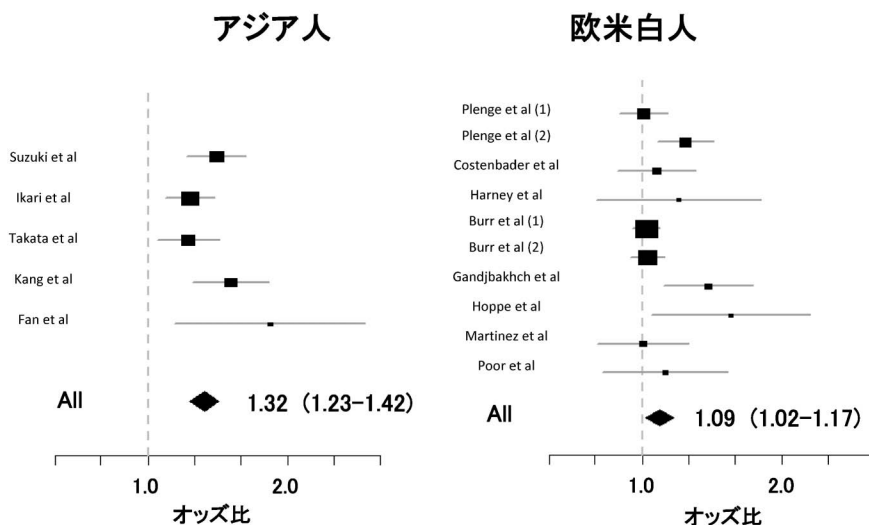


図 3 *PADI4* 多型と関節リウマチ感受性の関連
PADI4 多型はアジア人で RA 発症に対してより寄与度が高い。
 オッズ比は患者・対照群のアレル頻度比較により算出。

体は、*0401, *0405 などの SE アレルと比較して相対的に低い。このアレルは、欧米白人においては頻度が高くないことから、東アジア人特有の RA 感受性アレルであることが考えられる。

特定の *HLA-DRB1* アレルと疾患感受性が関連している事実は、そのアレルに特異性の高い抗原が病態に深くかかわっていることを示唆する。実際に SE を含む *HLA-DRB1* アレルを持つ個人で ACPA の出現率が高いことが欧米の白人 RA において報告され、日本人においても追認されている^{14,15}。このことから、なんらかのシトルリン化された自己抗原が、SE を含む *HLA-DR* 分子によって抗原提示され、RA の病態の引き金を引いていることが考えられる。ピメンチン由来のペプチドを用いた解析では、ペプチドのアルギニン残基をシトルリン化することによって、*HLA-DRB1* *0401 によってコードされる *HLA-DR* 分子との親和性が高くなり、T 細胞により強いシグナルが導入されるとの報告がある¹⁶。シトルリン化された自己抗原が *HLA-DR* によって抗原提示されることが、ACPA 陽性の RA において重要である可能性を支持する。

最近、カロリンスカ大学の研究グループによって、ACPA 陽性患者のうち 43–63% の患者血清が、シトルリン化された解糖系酵素である α -エノラーゼのエピトープ (CEP-1 エピトープ) を特異的に認識することが報告された¹⁷。また、この自己抗体の出現には喫煙、*HLA-DRB1* 多型 (SE アレル)、および後述する *PTPN22* 多型が相乗的に寄与していることが明らかになった。したがって、ACPA 陽性患者の一部は、 α エノラーゼへの免疫寛容の破綻が疾患発症の引き金になっていることが示唆される。

リンパ球の応答性に影響を与える遺伝因子

RA 感受性遺伝子として同定された遺伝因子の多くは、T 細胞・B 細胞などのリンパ球で発現することから、これらの遺伝因子はリンパ球の反応性に影響を与え、自己免疫応答やその後の活性化を左右しているものと考えられる。また、これらの遺伝子の多くは RA 以外にも複数の自己免疫疾患の感受性に関連するため、自己抗原とは無関係に、リンパ球の自己応答性を規定する多型であると考えられる。以下に、T 細胞・B 細胞の活動性に影響を与えていると考えられる代表的な遺伝因子を挙げる。

1. *PTPN22* 遺伝子

欧米白人 RA における、最初の非 HLA 遺伝因子として報告された、*PTPN22* (Protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22) 遺伝子は、T 細胞や B 細胞に発現するチロシン脱リン酸化酵素である Lyp をコードする。エクソン領域に存在するアミノ酸置換を伴う SNP と RA 感受性との関連が報告されたが、これまで 1 型糖尿病 (T1D)、全身性エリテマトーデス (SLE)、自己免疫性甲状腺炎 (AITD) など多くの膠原病・自己免疫疾患の疾患と関連することが報告されている¹⁸。一方で、同じく自己免疫機序が想定されているクローン病においては、疾患感受性アレルが逆転して関連することが報告されている。中国人や日本人においては、この多型は同定されておらず、*PTPN22* 多型の役割には人種差があることが考えられる¹⁹。

Lyp は T 細胞においては、チロシンリン酸化酵素である Csk と会合することにより、T 細胞レセプターのシグナルを抑制する。疾患感受性アレルでは Csk との結合が弱まり、結果として *PTPN22* 分子の機能が増強され T 細胞レセプターのシグナルが抑制される²⁰。このことが T 細胞のクローン選択になんらかの影響を与え、免疫寛容の破綻につながるものと考えられている。また、B 細胞においても *PTPN22* の発現が確認されており、Syk, PLC γ 2 などを脱リン酸化することにより、B 細胞レセプターシグナルを抑制することが報告されている。疾患感受性アレルでは、T 細胞レセプターと同様にシグナル抑制が増強することから、*PTPN22* 多型は B 細胞においてもクローン選択に影響を与えている可能性が考えられる²¹。

2. *FCRL3* 遺伝子

我々は、*FCRL* (Fc receptor-like) 遺伝子群 (*FCRL1*~*5*) の一つである *FCRL3* 遺伝子の SNP と、RA, SLE, AITD の感受性との関連を同定した²²。興味深いことに、*FCRL3* 多型は、多発硬化症 (MS) においては、疾患発症に対して protective に働くことが報告されている²³。疾患との関連を認めた SNP はプロモーター領域に存在し、疾患感受性アレルにおいて転写因子 NF κ B との強い結合を認め、*FCRL3* 遺伝子の高い発現をもたらす。*FCRL3* は、B 細胞に特異的に発現する受容体分子と考えられるが、細胞外ドメインは Fc γ レセプターとの高い相同性を認めるもののそのリガンドは

未知である。細胞内ドメインには、リンパ球の受容体に特徴的なチロシンモチーフである ITAM (immunoreceptor tyrosine-based activation motif) と ITIM (immunoreceptor tyrosine-based activating motifs) を持つ。前者は Syk などのチロシンキナーゼの結合を介して活性化シグナルを、後者は SHP1/2, SHIP などのチロシン脱リン酸化酵素の結合を介して、抑制性のシグナルを細胞内に伝達する。我々が行った *in vitro* の解析では、FCRL3 の単独架橋では細胞内へのシグナルを認めないが、B 細胞レセプターとの共架橋によって、B 細胞レセプターシグナルを抑制することが明らかになった²⁴⁾。したがって、ITIM を介した機能が優位であることが考えられた。疾患感受性アレルで高発現することと併せて考えると、FCRL3 は B 細胞レセプターのシグナルをより抑制することによって、B 細胞の自己免疫応答を促進している可能性が考えられる。

3. CTLA4 遺伝子

CTLA4 (Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4) 遺伝子多型は、これまで、AITD, T1D, RA, SLE などの自己免疫疾患感受性との関連が報告されている²⁵⁾。CTLA4 分子は、抗原提示細胞上の B7 分子をリガンドとする膜受容体分子である。CTLA4 自体も T 細胞に抑制性のシグナルを伝達するが、T 細胞の活性化シグナルを入れる CD28 分子とリガンドが共通であることから、CD28 と競合することによって T 細胞の活動性を制御している。特に制御性 T 細胞では CTLA4 が高発現しており、後者のメカニズムを介して自己応答性 T 細胞上の CD28 と競合することにより、自己免疫応答を制御しているものと考えられている。また、CTLA4 はスプライシングバリエーションとして、分泌型分子も存在し、膜型のものと同様に CD28 のシグナルをブロックすることが考えられている。自己免疫疾患の感受性と関連を認めた 3' 非翻訳領域の SNP は、スプライシングに影響を与え、感受性アレルでは、分泌型 CTLA4 の発現が減少する²⁵⁾。したがって、この分泌型 CTLA4 も、T 細胞の免疫寛容の維持に重要であると考えられている。実際に分泌型 CTLA と同等の機能を持つと考えられる、CTLA4-Ig 蛋白 (細胞外ドメインとイムノグロブリンの Fc 部の融合タンパク) は生物学的製剤として臨床応用されており、RA の治療において有効であることが示されている²⁶⁾。

5. BLK 遺伝子

BLK 遺伝子領域と疾患との関連は、最初 SLE の GWAS において明らかにされ、その後 RA の感受性とも関連することが報告された^{27,28)}。BLK は Src ファミリーに属するチロシンキナーゼであり、B 細胞レセプターシグナル刺激から NFκB が活性化される経路において重要な役割を果たすと考えられている²⁹⁾。疾患と関連する SNP は、BLK-C8orf13 遺伝子間に存在し、両遺伝子の発現量に影響を与えることが明らかにされたが、疾患感受性アレルでは BLK の発現量が低下する。したがって、疾患感受性アレルを保有する細胞では、B 細胞レセプターから NFκB を介したシグナルが低下することが考えられる。BLK の発現は胸腺 T 細胞でも確認されているため、BLK 多型は T 細胞の分化にも影響している可能性がある。

6. CD244 遺伝子

CD244 遺伝子は SLAM (signaling lymphocyte activation molecule) ファミリーの一員であり、NK 細胞や CD8 陽性 T 細胞、 $\gamma\delta$ CD4 陽性 T 細胞などに発現することが知られている受容体分子である。我々は、CD244 遺伝子のイントロンに存在する二つの SNP と RA および SLE 感受性との関連を明らかにした³⁰⁾。これらの SNP は転写因子の結合を介して CD244 の発現を制御し、疾患感受性アレルでは高発現することが明らかになった。CD244 は細胞内に ITSM (immunoreceptor tyrosine-based switch motif) を有し、アダプター分子である SAP (SLAM-associated protein) の結合を介して、なんらかのシグナルを入れているものと考えられる。SLE のモデルマウスでは、同じく SLAM ファミリーに属する Ly108 遺伝子が感受性遺伝子として報告されており³¹⁾、ヒト SLE では SLAM ファミリー遺伝子である LY9 遺伝子の多型との関連が報告されている³²⁾。SLAM ファミリーに共通したアダプター分子である SAP のノックアウトマウスでは、リンパ濾胞の形成を認めない。その原因として SLAM を介した T 細胞-B 細胞のコンタクトが不十分であることが報告されている³³⁾。したがって、CD244 を含む SLAM 遺伝子ファミリーは、液性免疫においても B 細胞の活性化に重要な役割を果たしている可能性がある。

7. CD40 遺伝子

欧米白人で行われた複数の GWAS をメタアナリシスした結果、新たに CD40 遺伝子を含む複数の新規感受性遺伝子が同定された³⁴⁾。CD40 遺伝子領域と疾患の関連はバセドウ病においても報告されているが、おなじ連鎖不平衡ブロック内にある Kozak 配列上の SNP が疾患の原因多型の有力な候補として考えられている。Kozak 配列は真核生物の遺伝子発現を制御するのに重要な配列であるが、CD40 の疾患感受性アレルで、遺伝子発現量が高いことが示されている³⁵⁾。CD40 は、T 細胞上の CD40L と結合し、B 細胞の活性化に重要な補助シグナルを伝達する。このことから、疾患感受性アレルを持つ細胞では、CD40 シグナルの量的な増加が B 細胞の活性化をもたらし、自己応答性クローンの増加につながっているものと考えられる。

抗原レセプターシグナルと自己免疫

T 細胞および B 細胞のクローン選択においては、抗原レセプターの自己抗原に対する親和性が決定的な役割を果たす。細胞の成熟には抗原レセプターの自己抗原への一定の親和性が必要であるが(正の選択)、一方で自己抗原の親和性が高すぎるクローンは、抗原レセプターへの強いシグナルを介して Deletion や Anergy といったメカニズムで排除される(負の選択)。上述した RA 感受性遺伝子のうち、PTPN22, FCRL3, BLK などの遺伝子はこの抗原レセプターのシグナルを変化させることによって、クローン選択に影響を与えているものと考えられる。興味深いことに、いずれの遺伝子において

も、非感受性アレルと比較して疾患感受性アレルでは、抗原レセプターシグナルを減弱する方向に働く(図4)。このことは、同じ抗原・抗原レセプターの組み合わせでも、遺伝因子の存在によって抗原レセプターによって細胞内に伝達されるシグナルの強さが弱くなることを意味する。抗原レセプターシグナルには、免疫寛容のメカニズムをもたらすための閾値が存在することが考えられているが、遺伝因子の存在によってこの閾値が上昇する可能性がある。その結果、自己により高い親和性を持つクローンが負の選択を回避して、自己応答クローンとして活性化することが考えられる(図5)。

同様のメカニズムは、疾患モデルマウスにおいても認められる。坂口らが開発した RA 様関節炎を自然発症する SKG マウスでは、Zap70 の mutation により T 細胞レセプターのシグナルが減弱する³⁶⁾。これによって T 細胞レセプターのシグナルの閾値が上昇し、自己応答クローンの除去が不十分でとなる。したがって、遺伝因子による抗原レセプターシグナルの減弱およびそれによってもたらされる抗原レセプターシグナルの閾値上昇は、ヒト・マウス共通の自己免疫のメカニズムであることが考えられる。しかし、SKG マウスモデルとヒト RA とで異なる点は、前者では Zap70 の変異が高い浸透率(変異を持つことによる疾患発症の確率)で疾患発症に関わっているのに対し、ヒト RA では個々の遺伝因子の疾患への寄与度は低く、より多くの因子が組み合わさることによって疾患発症につながっている点である。このことは、ヒト RA における個々の疾患感受性遺伝子の機能解析を困難なものにしている。

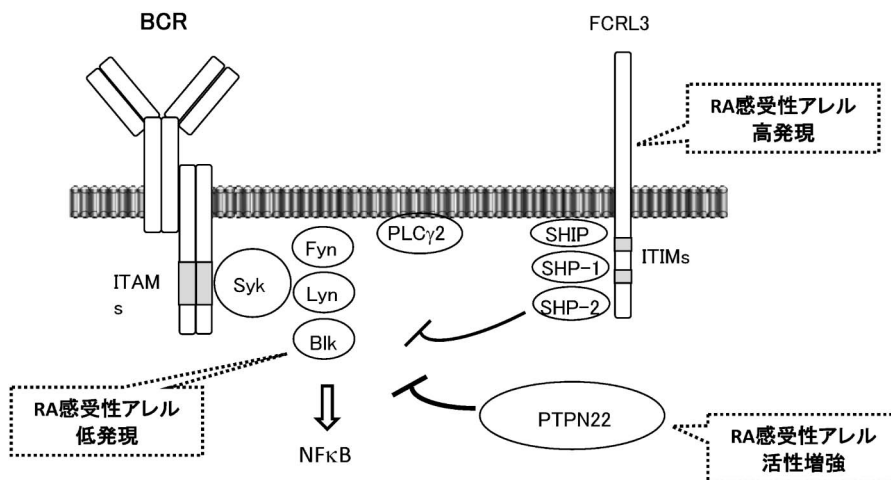


図4 PTPN22/FCRL3/BLK と B 細胞レセプター (BCR) シグナル
いずれの遺伝因子も RA 感受性アレルにおいて BCR シグナルを減弱する方向に働く。

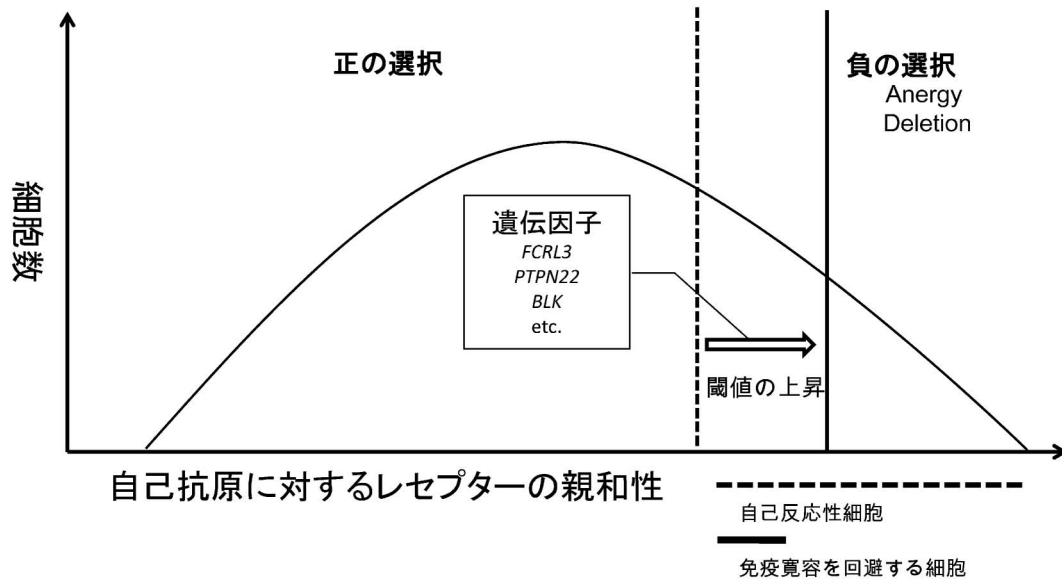


図5 リンパ球のクローン選択と抗原レセプターシグナル

自己への親和性の強いクローンは、負の選択によって除去される。遺伝因子の存在によって、抗原レセプターシグナルが低下し、負の選択をされるためのシグナルの閾値が上昇する。その結果、一部の自己応答クローンが負の選択を回避する。

おわりに

自己免疫疾患では、①自己抗原の質的・量的変化、②自己抗原のT細胞への提示、③抗原を認識する側のT細胞・B細胞の応答、といった免疫応答の各フェーズにおいて遺伝因子が寄与している。これらの組み合わせによって免疫寛容の破綻をきたし、疾患発症へつながっていくものと考えられる。①の自己抗原に関わる因子や、②の抗原提示の際に重要なHLA多型は疾患によって異なるが、③のリンパ球の応答性を規定する因子は、複数の自己免疫疾患で共有されている可能性がある。したがって、これらの因子の組み合わせが、個人における特定の自己免疫疾患の感受性を規定しているものと考えられる。ただし、リンパ球の応答性を規定する因子については、個々の寄与度が疾患によって異なっている可能性がある。また、上述したクローン病におけるPTPN22多型や、MSにおけるFCRL3多型のように、疾患感受性アレルが逆転していることもある。その背景には、疾患によってT細胞・B細胞の役割が異なったり、同じT細胞でもサブセット(Th1細胞、Th17細胞、制御性T細胞など)の役割が異なっていることが考えられる。したがって、個々の遺伝因子の免疫系に与える影響については、細胞ごとに、また細胞の分化段階ごとに精度の高い機能解析を進めていく必要がある。

文献

- 1) Alamanos, Y. and A. A. Drosos : Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmunity reviews* **4** : 130–136, 2005.
- 2) Klareskog, L., et al. : Immunity to citrullinated proteins in rheumatoid arthritis. *Annu Rev Immunol* **26** : 651–675, 2008.
- 3) Suzuki, A., et al. : Functional haplotypes of PADI4, encoding citrullinating enzyme peptidylarginine deiminase 4, are associated with rheumatoid arthritis. *Nat. Genet.* **34** : 395–402, 2003.
- 4) Kang, C. P., et al. : A functional haplotype of the PADI4 gene associated with increased rheumatoid arthritis susceptibility in Koreans. *Arthritis Rheum.* **54** : 90–96, 2006.
- 5) Fan, L. Y., et al. : A functional haplotype and expression of the PADI4 gene associated with increased rheumatoid arthritis susceptibility in Chinese. *Tissue Antigens* **72** : 469–473, 2008.
- 6) Lee, Y. H., et al. : PADI4 polymorphisms and rheumatoid arthritis susceptibility : a meta-analysis. *Rheumatol. Int.* **27** : 827–833, 2007.
- 7) Linn-Rasker, S. P., et al. : Smoking is a risk factor for anti-CCP antibodies only in rheumatoid arthritis patients who carry HLA-DRB1 shared epitope alleles. *Ann. Rheum. Dis.* **65** : 366–371, 2006.
- 8) Kallberg, H., et al. : Gene-gene and gene-en-

- vironment interactions involving HLA-DRB1, PTPN22, and smoking in two subsets of rheumatoid arthritis. *Am. J. Hum. Genet.* **80** : 867–875, 2007.
- 9) Makrygiannakis, D., et al. : Smoking increases peptidylarginine deiminase 2 enzyme expression in human lungs and increases citrullination in BAL cells. *Ann. Rheum. Dis.* **67** : 1488–1492, 2008.
 - 10) Newton, J. L., et al. : A review of the MHC genetics of rheumatoid arthritis. *Genes Immun* **5** : 151–157, 2004.
 - 11) Gregersen, P. K., et al. : The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* **30** : 1205–1213, 1987.
 - 12) Lee, H.S., et al. : Increased susceptibility to rheumatoid arthritis in Koreans heterozygous for HLA-DRB1 *0405 and *0901. *Arthritis Rheum.* **50** : 3468–3475, 2004.
 - 13) Wakitani, S., et al. : The homozygote of HLA-DRB1 *0901, not its heterozygote, is associated with rheumatoid arthritis in Japanese. *Scandinavian Journal of Rheumatology.* **27** : 381–382, 1998.
 - 14) Auger, I., et al. : Influence of HLA-DR genes on the production of rheumatoid arthritis-specific autoantibodies to citrullinated fibrinogen. *Arthritis Rheum.* **52** : 3424–3432, 2005.
 - 15) Furuya, T., et al. : Differential association of HLA-DRB1 alleles in Japanese patients with early rheumatoid arthritis in relationship to autoantibodies to cyclic citrullinated peptide. *Clin. Exp. Rheumatol.* **25** : 219–224, 2007.
 - 16) Hill, J.A., et al. : Cutting edge : the conversion of arginine to citrulline allows for a high-affinity peptide interaction with the rheumatoid arthritis-associated HLA-DRB1 *0401 MHC class II molecule. *J Immunol* **171** : 538–541, 2003.
 - 17) Mahdi, H., et al. : Specific interaction between genotype, smoking and autoimmunity to citrullinated alpha-enolase in the etiology of rheumatoid arthritis. *Nat Genet* **41** : 1319–1324, 2009.
 - 18) Bottini, N., et al. : A functional variant of lymphoid tyrosine phosphatase is associated with type I diabetes. *Nat. Genet.* **36** : 337–338, 2004.
 - 19) Mori, M., et al. : Ethnic differences in allele frequency of autoimmune-disease-associated SNPs. *J Hum Genet* **50** : 264–266, 2005.
 - 20) Vang, T., et al. : Autoimmune-associated lymphoid tyrosine phosphatase is a gain-of-function variant. *Nat Genet* **37** : 1317–1319, 2005.
 - 21) Arechiga, A.F., et al. : Cutting edge : the PTPN22 allelic variant associated with autoimmunity impairs B cell signaling. *J Immunol* **182** : 3343–3347, 2009.
 - 22) Kochi, Y., et al. : A functional variant in FCRL3, encoding Fc receptor-like 3, is associated with rheumatoid arthritis and several autoimmunities. *Nat Genet* **37** : 478–485, 2005.
 - 23) Matesanz, F., et al. : The high producer variant of the Fc-receptor like-3 (FCRL3) gene is involved in protection against multiple sclerosis. *J. Neuroimmunol.* **195** : 146–150, 2008.
 - 24) Kochi, Y., et al. : FCRL3, an autoimmune susceptibility gene, has inhibitory potential on B-cell receptor-mediated signaling. *J Immunol* **183** : 5502–5510, 2009.
 - 25) Ueda, H., et al. : Association of the T-cell regulatory gene CTLA4 with susceptibility to autoimmune disease. *Nature* **423** : 506–511, 2003.
 - 26) Kremer, J. M., et al. : Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T-cell activation with fusion protein CTLA4Ig. *N Engl J Med* **349** : 1907–1915, 2003.
 - 27) Hom, G., et al. : Association of systemic lupus erythematosus with C8orf13-BLK and ITGAM-ITGAX. *N. Engl. J. Med.* **358** : 900–909, 2008.
 - 28) Gregersen, P. K., et al. : REL, encoding a member of the NF-kappaB family of transcription factors, is a newly defined risk locus for rheumatoid arthritis. *Nat Genet* **41** : 820–823, 2009.
 - 29) Saijo, K., et al. : Essential role of Src-family protein tyrosine kinases in NF-kappaB activation during B cell development. *Nat Immunol* **4** : 274–279, 2003.
 - 30) Suzuki, A., et al. : Functional SNPs in CD244 increase the risk of rheumatoid arthritis in a Japanese population. *Nat Genet* **40** : 1224–1229, 2008.
 - 31) Kumar, K. R., et al. : Regulation of B cell tolerance by the lupus susceptibility gene Ly108. *Science* **312** : 1665–1669, 2006.
 - 32) Graham, D. S., et al. : Association of LY9 in UK and Canadian SLE families. *Genes Immun* **9** : 93–102, 2008.
 - 33) Qi, H., et al. : SAP-controlled T-B cell interac-

- tions underlie germinal centre formation. *Nature* **455** : 764–769, 2008.
- 34) Raychaudhuri, S., et al. : Common variants at CD40 and other loci confer risk of rheumatoid arthritis. *Nat Genet* **40** : 1216–1223, 2008.
- 35) Jacobson, E. M., et al. : A Graves' disease-associated Kozak sequence single-nucleotide polymorphism enhances the efficiency of CD40 gene translation : a case for translational pathophysiology. *Endocrinology* **146** : 2684–2691, 2005.
- 36) Sakaguchi, N., et al. : Altered thymic T-cell selection due to a mutation of the ZAP-70 gene causes autoimmune arthritis in mice. *Nature* **426** : 454–460, 2003.