

# 炎症性腸疾患における遺伝的因子の探求

杉村クリニック

杉村 一仁

はじめに

炎症性腸疾患（Inflammatory bowel disease: IBD）の発症には、その家族集積性や、民族・地域による発症率の違いから、遺伝的因子と環境因子の双方が関与していると考えられてきた。このうち遺伝的因子の探求は、1970年代から研究が開始され、1980年代からの先行的な遺伝子研究を経て、2003年のヒトゲノム計画の終了後からは大規模で網羅的に行われるようになった。現在200以上のIBD疾患感受性遺伝子が報告されるようになっているが、これらの多数の疾患感受性遺伝子の存在を、どのように理解し今後役立てて行くのかは、現在もお混沌としている。本稿ではIBDにおける遺伝的因子探求の歴史的経緯を振り返るとともに、現状を概観したい。

## I IBDにおける遺伝的背景

IBDはクローン病（CD）と潰瘍性大腸炎（UC）からなり、消化管に慢性の炎症を繰り返す疾患であるが、従来からその発症に遺伝的因子が関与していることが指摘されてきた。根拠として、①民族と地域により一貫した発症率の差があること、②IBDに家族集積性があること、③双生児研究により一卵性双生児で二卵性双生児よりも発症の一致率が高いこと（表1）等が挙げられている（1）。この遺伝的因子について、これまでに多くの研究がなされてきた。

（表1）双生児研究

	Monozygotic Twins		Dizygotic Twins	
	Concordant	Discordant	Concordant	Discordant
Crohn's disease	29 (67%)	14 (33%)	3 (8%)	34 (92%)
Ulcerative colitis	6 (20%)	24 (80%)	0 (0%)	31 (100%)

Yang H, Rotter JJ. Inflammatory Bowel Disease. 5th ed. P250, 2000

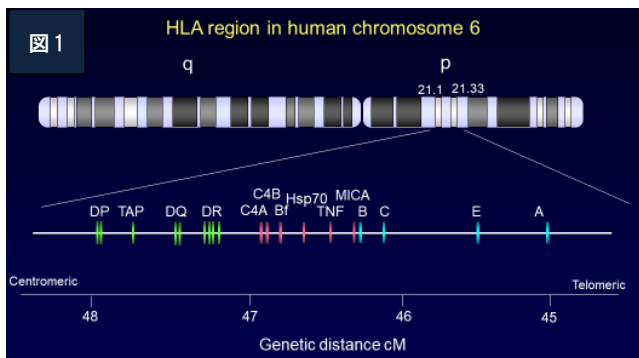
## II 遺伝的要因研究の時代的変遷

(1) ヒト白血球抗原（Human leukocyte antigen: HLA）による疾患感受性への関与  
Gorerらの移植実験の結果により同定された組織適応性抗原複合体（major histocompatibility complex: MHC）はその後多くのアロ抗原タイプの存在が知られるようになり、極めて高度な遺伝的多型性を示すことが知られるようになった。  
ヒトMHCであるHLAの中心的な役割は「制御された免疫反応」の開始を司ることである。具体的には、A・B・Cの各クラスI抗原はCD8+のT細胞レセプター（TCR）に対し内因性の抗原を呈示することにより細胞障害性もしくは抑制性を活性化させるのに対し、DR・DQ・DPの各クラスII抗原はCD4+のTCRに対し外因性の抗原を呈示し基本的にヘルパー活性を活性化させると考えられている。抗原ペプチドはHLA分子の抗原結合溝に結合されTCRに呈示されるが、結合される抗原はHLAアロタイプにより異なるため、HLAヘテロ接合体が生存に有利であり、HLAの高度の多型性が保存されてきたと考えられている。

この高度の多型性を示すヒト白血球抗原は、血清学的に検出可能であり、遺伝的因子の検討に用いられる様になった。IBDとHLAの検討は、1972年にGleesonらが英国人UC患者とHLAの関連を認めないと報告をしたのが初報であった。その後日本における観察で1975年OnoらがUC患者にA9、B5の増加を報告。1976年にはNahirらのイスラエルにおけるアシュケナジム系

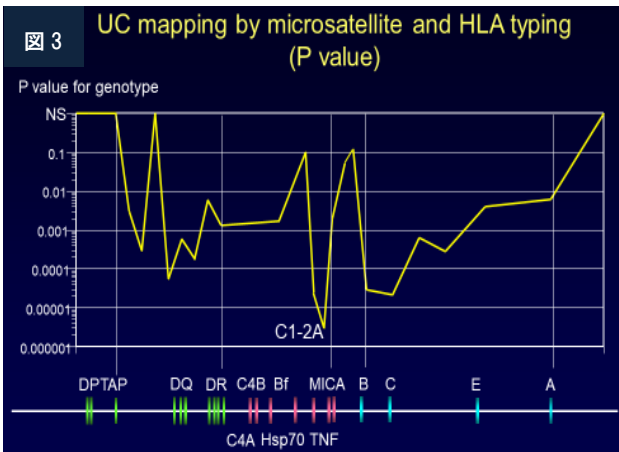
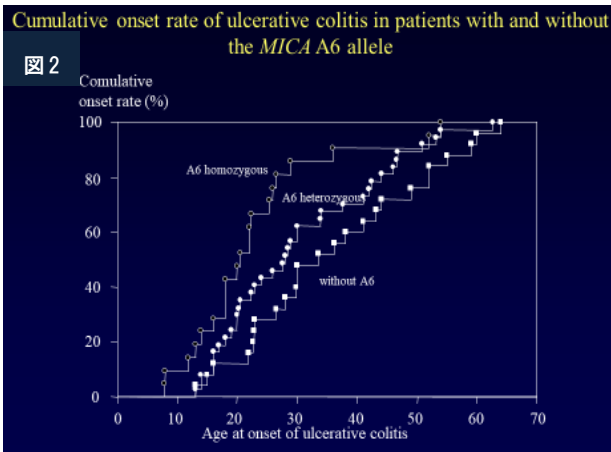
ユダヤ人の検討では A2 A10 Bw35 Bw40 に増加が認められたことを報告し、Depre らも B35 の増加を確認している。1977 年になり慶応大学の Tsuchiya らは B5 の増加を報告し(2)、1982 年 Asakura らによる DR 抗原を含めた検討では DR2 に増加を認めており(3)、DR2 抗原と連鎖不平衡にある Bw52、すなわち Bw52-DR2 ハプロタイプが患者群で増加していることを示唆している。

HLA 遺伝子領域は、ヒト第 6 染色体短腕上に約 3,500kb 以上にわたって遺伝子クラスターを形成しており、テロメア側よりクラス I (A・B・C 抗原遺伝子座)、クラス III、クラス II (DR・DQ・DP 遺伝子座) 領域に分けられている。このうちクラス III 領域には、先天性副腎過形成症に関与する 21B 遺伝子や、補体遺伝子である C4A・C4B・Bf・C2 が存在し、またクラス III 領域と HLA-B 遺伝子の間には、免疫メディエーターである Hsp70、TNF、MICA 遺伝子などの多数の遺伝子座が存在する(図 1)。



1990 年頃より HLA 抗原遺伝子タイピングが可能となり、抗体によるタイピングでは手技上困難であった DP 抗原を確認したところ、DPB\*0901 が有意に増加しており、BW52-DR2-DQw1-DPB\*0901 ハプロタイプが強く保存されていることが明らかとなった(4)。

他にも、クラス I 抗原領域の最もセントロメア側に位置する、MICA 遺伝子内膜貫通領域に存在する microsatellite marker (MS) を用いた相関研究を行ったところ、MICA-A6 対立遺伝子が潰瘍性大腸炎と強く相関し、A6 抗原の表現形によって疾患発症年齢が dose-responsive に影響を受けることが判明した(5, 6)。



その後、保存された HLA 領域内のどの多型(変異)が疾患感受性を担うのかを推定するため、MICA 遺伝子近傍を含んだ HLA 領域に存在する高多型マイクロサテライトマーカー 25 種について、その対立多型の検出を行った。その結果、この相関は HLA クラス III 領域に存在する C1\_2\_A マーカーでもっとも強い相関を認めた (Odds ratio = 4.37  $P_c$  = 0.000042) (図 3)。さらに同祖的な領域の保存性を検討したところ、日本人 UC 患者においては、MICA 遺伝子から D6S273

マーカーにわたる極めて良く保存された同祖的遺伝領域が存在することを確認することができている(7)。しかしながら、HLA 領域におけるいかなる遺伝的多型が IBD の疾患感受性を担っているかは現在もなお決定されておらず、今後の更なる検討が待たれている。

### (2) 候補遺伝子による相関解析

1980 年代には、cDNA ライブラリーを用い目的蛋白をコードする遺伝子を同定・分離し塩基配列を決定することが可能となっていた。自己免疫疾患と考えられている IBD では、免疫関連遺伝子の塩基配列が判明し、そこに多型が報告された際に、候補遺伝子として患者・健常人間での相関解析が行われるようになった。候補遺伝子は偶然多型の判明した遺伝子配列を用いるしかなくゲノム全体を網羅的に検討することは出来ないが、この相関解析は比較的労力や費用を必要とせず検出感度も高いため、臨床家にとっても実行可能で 1990 年末頃まではよく用いられる方法であった。候補遺伝子による相関解析で明らかとなった関連遺伝子には、*TNF $\alpha$*  (8)、*IL1RA*(9)、*ICAMI*(10) 等があげられる。

### (3) 罹患同胞対を用いた連鎖解析による染色体領域の絞りこみ

1990 年に米国を中心としたヒトゲノムプロジェクトがスタートし、ゲノム構造が明らかになるにつれ、染色体各部位における高度多型マーカーが確立していった。1990 年代後半に全ゲノムにわたる遺伝マーカーとして利用可能であったのは、2-6 塩基の短い塩基配列反復数多型を示す microsatellite marker (MS) のみであった。連鎖解析は、この MS を用い家系内の世代間における染色体組み換えを検出し、表現型(発症)との関係を検討することにより、染色体上の疾患感受性遺伝子座の存在領域を絞り込む方法である。罹患同胞対を用いた連鎖解析は、研究前に遺伝形式・浸透率などの情報が不要で、全ゲノムを対象として疾患と連鎖する領域を特定出来る可能性があるが、欠点として多因子疾患では検出感度が低く・多数の家系情報が必要でサンプル数を増やすことが困難(親世代が亡くなっていることも多い)・膨大な MS タイピングが必要・多大な労力と費用がかかること・連鎖が確認される領域は広大であり疾患感受性遺伝子の同定が困難なことが挙げられる。

IBD を対象に 1996 年～2004 年までに約 10 件の罹患同胞対をもちいた連鎖解析が報告され、最終的に IBD1～IBD9 までの染色体領域が確認された

(表 2)。IBD1 は Hugot らが行った最初の連鎖解析によって同定され(11)、後日最初のクローン病疾患感受性遺伝子 *NOD2* が同定された領域である(12)。IBD3 は第 6 染色体短腕に位置し HLA 領域を含んでおり、HLA の関連領域内の遺伝子が疾患感受性を担っていることが想定された。IBD5 は一時的有機陽イオン輸送体である *SLC22 (OCTN)* が疾患感受性遺伝

(表2) 連鎖解析研究のまとめ			
	染色体位置	疾患	感受性遺伝子
IBD1	16q12	CD	<i>NOD2</i>
IBD2	12q13	UC > CD	
IBD3	6p21	CD & UC	HLA領域遺伝子
IBD4	14q11-q12	CD	
IBD5	5q31-q33	CD	
IBD6	19p13	CD & UC	
IBD7	1p36	CD & UC	
IBD8	16q ?		
IBD9	3p14-p21	CD & UC	

Rodriguez-Bores L et al. World J Gastroenterol. 2007 Nov 14;13(42):5560

子と報告されたが、その後追認されていない。また、IBD2・IBD4・IBD6~9 についても疾患感受性遺伝子の同定には至っていない(13)。

IBD における *NOD2* は数少ない強固に確認された疾患感受性遺伝子であるが、IBD の他の領域や、他の多因子疾患の連鎖解析の疾患感受性領域における疾患感受性遺伝子の同定はその後困難であると考えられるようになっていった。

#### (4) ゲノムワイド相関解析 (genome wide association study: GWAS)

2003 年にヒトゲノムプロジェクトが完遂し、ヒトのレファレンス塩基配列が明らかになった。2005 年には国際 HapMap プロジェクトの第 1 段階が終了し、各人種におけるハプロタイプ構造が明らかとなった。これにより、MS や SNP (single nucleotide polymorphism) の情報が全染色体で整備され、タイピング手法の開発が進んだ。わが国では 2002 年中村祐輔らが約 10 万個の SNP による GWAS を(14)、2005 年 東海大学の猪子英俊らが約 3 万個の MS による GWAS を(15)、それぞれ固有に開発したタイピングプラットフォームで実施し成果を報告した。

その後約 50 万個の SNP を短期間にタイピングできる SNP チップが販売され、6 疾患 (双極性障害・冠動脈疾患・高血圧・関節リウマチ・1 型糖尿病・2 型糖尿病) についての初めての大規模 GWAS が 2007 年に発表された(16)。

SNP は概ね 1% 以上のアレル頻度をもつ多型を示すが、SNP よりもまれな低頻度バリエーション (アレル頻度 1% 未満) やレアバリエーション (アレル頻度 0.5% 未満) などの変異も存在している。ゲノム全体では約 590 万の SNP が確認されており、これは平均 700bp に 1 個の SNP が存在することを意味している。近年では、1 チップで 50 万~200 万の SNP がタイピング可能となっており、SNP チップセットも、全人種・全ゲノムを均等にカバーするものから、遺伝子内に存在するもののみ、アミノ酸置換をとまなうもののみ、特定の地域・人種に特徴的なもののみ、頻度の少ないレアバリエーションのみ等を選ぶことが可能で、戦略に合わせた SNP タイピングが可能となっている。2004 年頃東海大・猪子教授と 1 人あたり約 3 万の MS タイピングを想定した際の費用は 500 人で 1 億円程度と見積もっていたが、近年の商用 SNP マイクロアレイでは、1 人あたり 100 万 SNP タイピングでおおよそ 3 万~5 万円 (500 人で 2000 万円程度) となっている。タイピング技術 (プラットフォームやロボティクス) の急速な開発により、手技上の問題は消失し、資金とサンプルがあればすぐに GWAS が検討可能となったため、多くの多因子疾患の感受性遺伝子検索に用いられるようになった。

相関解析 (association study) は元来検出力が強く偽陽性が出やすいため、多数の SNP を同時に検討することで多重検定の問題がでてくる。たとえば 100 個の SNP を用いて相関研究を行えば、疾患への関与の有無にかかわらず  $p < 0.01$  の結果が 1 つ程度はでてくることになる。これを補正するために、有意水準を検定回数 (SNP タイピング数) で割って、有意水準レベルを補正することが必要となる (Bonferroni 補正)。すなわち 100 万 SNP のタイピングを有意水準  $p < 0.01$  で検討する場合は、得られた SNP 座の  $p$  値が  $1 \times 10^{-8}$  未満 ( $0.01 \div 100$  万) の場合有意であると判定することになる。実際には SNP の多くが連鎖不平衡の関係にあるため、この方法では過剰な補正になる可能性があり、 $p < 5 \times 10^{-8}$  程度を有意水準とすることが多い。

初期の GWAS 研究では、Yamazaki らは 72,738 の SNP を調査し、*TNFSF15* 遺伝子で日本人 CD と関連する SNP を同定し(17)、その後ヨーロッパにおいても追認されている。また初期ヨーロッパ GWAS において CD と IL23 受容体 (*IL23R*) 遺伝子との関連が報告された(18)。加えて、近傍に発現遺伝子の無い 5p13 や 10q21 の関連も明らかとなり、CD における非コード領域の重要性も示唆されている。このほかに CD において、自然免疫に関与する遺伝子群 (*TLR4 STAT3 NKX2-3 CARD9*) や、免疫応答・制御に関与する遺伝子群 (*TNFSF15 PTPN2 IL-12B IRF5*) , オートファジーに関与する遺伝子群 (*NOD2 ATG16L1 IRGM*) などの関連が報告された。

UC においては上皮免疫機能に関与する候補遺伝子 (*HNF4A CDH1 LAMB1*) 座の関与が示唆されている。また UC では、HLA 遺伝子座のうち、HLA-B の variant が遺伝的リスクに最も大きく関与していることが判明している(19)。

#### (5) GWAS メタアナリシス

過去の双生児研究において、一卵性双生児の CD 発症の一致率は 67%あり 遺伝的影響の強さが推定されていたが、初期の GWAS で発見されたリスク遺伝子による GWAS 遺伝率は、実際の双生児遺伝率の 1/5 程度しか説明出来ないことが判明した。この双生児遺伝率と GWAS 遺伝率の乖離は、「失われた遺伝率 (missing heritability)」と呼ばれ、その原因が考えられるようになった。少なくとも当時はほぼすべての GWAS は SNP を用い行われていたので、挿入・欠失・コピー数多型などの SNP とは異なるバリエーション、エピスタシス・ドミナンス効果などの複雑な集団遺伝学効果、メチル化などのエピゲノム修飾、SNP よりもまれなバリエーションによるものが原因と考えられたが、加えて現在の標本サイズでは偽陰性となっている未検出の関連遺伝子がある可能性も指摘された。

最後の仮説を証明するためには、より大きなサンプルサイズが必要であり、International IBD genetics consortium が中心となりメタアナリシスが行われ、あらたな IBD 疾患感受性遺伝子座が報告されるようになっている。2012 年の 15 の GWAS のメタアナリシス 7 万 5000 人を対象とした研究では IBD 関連遺伝子座は 163 に増加した。その後も検討は続き、これまでに 200 を超える IBD 疾患感受性遺伝子座が報告されており、失われた遺伝率は減少しつつあるが、まだすべての遺伝率を説明するには至っていない(13)。

### III 疾患原因となる変異の同定

GWAS で記述される関連遺伝子座は、トップヒットの SNP 位置から命名されており、必ずしも機能的な変化を示すものではない。SNP がコード領域内の場合はその遺伝子名をつけるが、アミノ酸変異を意味するものではなく、また SNP が遺伝子の近傍に存在するだけの場合や近くにコード領域が無い場合もある。加えて、周辺には広範な領域あたりパプロタイプが保存されるため、保存領域内のうちのどの多型 (変異) が実際の疾患感受性を担っているかを決定することは依然難しい。

SLE ですでに実際に確立された疾患感受性遺伝子をみると、「頻度の高い疾患には頻度の高い変異 (アレル) が疾患感受性に関与する」という CVCD (common disease common variant)

仮説適合するものも多いが、C1q 完全欠損症のように 90%以上が SLE を発症する単一遺伝子疾患に近い感受性遺伝子や、*TREX1* 遺伝子の様に「機能に影響するレアバリエントが遺伝子内の何処にあっても感受性が高くなる」といった multiple rare variant 仮説を示す遺伝子、*C4* や *FGCR3B* のように個体の遺伝子コピー数の違いによる感受性の変化を示す遺伝子もあり、GWAS のみではすべての疾患感受性遺伝子を見いだせないことが分かっている(20)。

因果関係を証明するための伝統的な手法には、細胞や動物を使った *in vivo* の実験が含まれるが、時間・技術・資金的な制約は大きい。そのため、自己免疫疾患や炎症性疾患の初期的な GWAS 結果をもとに、より詳細に免疫担当遺伝子群を SNP タイピングするためのカスタムアレイとして Immuchip が作成され、186 領域約 20 万 SNP タイピングが可能となった。全ゲノムの GWAS に比してタイピング数は少ないが、対象免疫関連遺伝子の変異についてはより詳細な検討が可能となり、変異を実際に検証する際の順番や重要性を整理するために有用である。

2003 年に完了したヒトゲノム計画では、1 名の全ゲノム塩基配列を決定するために 13 年の時間と 3000 億円以上が必要であったが、現在では精度の問題は残るものの、1 名の全ゲノムシーケンスが数日・10 万円程度で可能となっている。今後疾患感受性遺伝子の責任変異を明らかとするために、感受性ハプロタイプ領域内の DNA 配列を、高精度で決定することが重要になってくると考えられている。

#### IV 同定された疾患感受性遺伝子

先述したように、GWAS が多くの common disease で行われるようになり、各疾患に多数の疾患感受性遺伝子が報告されている。報告される疾患感受性遺伝子が増えるにつれ、これらの多くが複数の自己免疫疾患で共有されていることが明らかとなってきた。*PTPN22* や *STAT4* のように多くの自己免疫疾患で広く共有される疾患感受性遺伝子がある一方で、*IL23R* や *TNFSF15* のような IBD 疾患特異的なものが存在する。したがって、これらの遺伝子多型が組み合わさることによって、疾患毎の感受性が規定されていると考えられている。疾患感受性遺伝子における SNP の多くが、疾患とかかわる細胞種において、クロマチン構造が開いている領域や、エンハンサーのヒストンマーク領域に集族していることが明らかとなっており、疾患感受性遺伝子多型は遺伝子発現制御に多く関与していることも示唆されている(21)。

200 以上の疾患感受性遺伝子の報告される IBD では、一つ一つの遺伝子変異の発症への影響は極めて小さく、もっとも大きなものでも *IL23R* で Odds 比 (OR) が 2.01 程度であり、第 2 位の *NOD2* でも OR=1.30、他遺伝子群では OR は 1.2 程度以下である。またクローン病の *NOD2* は、欧米では一般的な疾患感受性遺伝子ではあるが、日本を含む東アジアでは変異が認められないことから、特定の疾患感受性遺伝子の変異は疾患発症に必ずしも必要ではない。すなわち、何らかの環境要因に対し、多数の遺伝的多型によるわずかな反応の変化が積み重なることにより、疾患が発症・増悪・遷延する機序が想定される。IBD を含む複合遺伝性疾患において、特定の免疫担当分子に注目して病因を追及することが、従来の研究で困難であったのは、このような機序に由来していたのだと理解できる。多くの疾患感受性遺伝子座が同定されることにより、いままで想定してきた免疫担当分子以外にも、疾患感受性を担うカスケードが想定される

ようになりつつあり、治療や発症予防の新しい道筋を考える手がかりにしていくことが今後必要だと考えられる。

#### 【文献】

1. Cho J. Genetics: molecular and chromosomal considerations. In: Sartor RB, Sandborn WJ, eds. Kirsner's Inflammatory Bowel Diseases Sixth Edition. SAUNDERS
2. Tsuchiya M, Yoshida T, Asakura H, Hibi T, Ono A. HLA antigens and ulcerative colitis in Japan. *Digestion*. 1977 15(4):286-94.
3. Asakura H, Tsuchiya M, Aiso S, Watanabe M, Kobayashi K, Hibi T, Ando K, Takata H, Sekiguchi S. Association of the human lymphocyte-DR2 antigen with Japanese ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1982 82(3):413-8.
4. Sugimura K, Asakura H, Mizuki N, Inoue N, Hibi T, Yagita A, Tsuji K, Inoko H. Analysis of genes within HLA region affecting susceptibility to Ulcerative Colitis. *Human Immunology* 1993 36(2):112-118:
5. Sugimura K, Ota M, Matsuzawa J, Katsuyama Y, Ishizuka K, Mochizuki T, Mizuki N, Honma T, Inoko H, Asakura H. A close relationship of triplet repeat polymorphism in MHC class I chain-related gene A (MICA) to the disease susceptibility and behavior in ulcerative colitis. *Tissue Antigens*, 2001 57 (1), 9-14:
6. Seki SS, Sugimura K, Ota M, Matsuzawa J, Katsuyama Y, Ishizuka K, Mochizuki T, Suzuki K, Yoneyama O, Mizuki N, Honma T, Inoko H, Asakura H. Stratification analysis of MICA triplet repeat polymorphisms and HLA antigens associated with ulcerative colitis in Japanese. *Tissue Antigens*. 2001 58(2):71-6
7. 杉村一仁, 松澤純, 本間照, 朝倉均, 太田正穂, 猪子英俊. 潰瘍性大腸炎 HLA 領域における同祖的領域の保存. *日本内科学会雑誌* 90 巻臨増 Page240
8. Negoro K, Kinouchi Y, Hiwatashi N, Takahashi S, Takagi S, Satoh J, Shimosegawa T, Toyota T. Crohn's disease is associated with novel polymorphisms in the 5' -flanking region of the tumor necrosis factor gene. *Gastroenterology*. 1999 Nov;117(5):1062-8.
9. Mansfield JC, Holden H, Tarlow JK, Di Giovine FS, McDowell TL, Wilson AG, Holdsworth CD, Duff GW. Novel genetic association between ulcerative colitis and the anti-inflammatory cytokine interleukin-1 receptor antagonist. *Gastroenterology*. 1994 Mar;106(3):637-42.
10. Matsuzawa J, Sugimura K, Takazoe M, Ishizuka K, Mochizuki T, Seki SS, Yoneyama O, Bannai H, Suzuki K, Honma T, Asakura H. Association of Intercellular Adhesion Molecule 1 Gene K469 allele with Inflammatory Bowel Disease in Japanese. *Gut*. 2003 52(1):75-8
11. Hugot JP, Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C, Olson JM, Lee JC, Beaugier L, Naom I, Dupas JL, Van Gossum A, Orholm M, Bonaiti-Pellie C, Weissenbach J, Mathew CG,



- Lennard-Jones JE, Cortot A, Colombel JF, Thomas G. Mapping of a susceptibility locus for Crohn's disease on chromosome 16. *Nature*. 1996 Feb 29;379(6568):821-3.
12. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, Nicolae DL, Chen FF, Ramos R, Britton H, Moran T, Karaliuskas R, Duerr RH, Achkar JP, Brant SR, Bayless TM, Kirschner BS, Hanauer SB, Nuñez G, Cho JH. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. 2001 May 31;411(6837):603-6.
  13. Ye BD, McGovern DP. Genetic variation in IBD: progress, clues to pathogenesis and possible clinical utility. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016 Oct;12(10):1091-107.
  14. Ozaki K, Ohnishi Y, Iida A, Sekine A, Yamada R, Tsunoda T, Sato H, Sato H, Hori M, Nakamura Y, Tanaka T. Functional SNPs in the lymphotoxin-alpha gene that are associated with susceptibility to myocardial infarction. *Nat Genet*. 2002 Dec;32(4):650-4.
  15. Tamiya G, Shinya M, Imanishi T, Ikuta T, Makino S, Okamoto K, Furugaki K, Matsumoto T, Mano S, Ando S, Nozaki Y, Yukawa W, Nakashige R, Yamaguchi D, Ishibashi H, Yonekura M, Nakami Y, Takayama S, Endo T, Saruwatari T, Yagura M, Yoshikawa Y, Fujimoto K, Oka A, Chiku S, Linsen SE, Giphart MJ, Kulski JK, Fukazawa T, Hashimoto H, Kimura M, Hoshina Y, Suzuki Y, Hotta T, Mochida J, Minezaki T, Komai K, Shiozawa S, Taniguchi A, Yamanaka H, Kamatani N, Gojobori T, Bahram S, Inoko H. Whole genome association study of rheumatoid arthritis using 27 039 microsatellites. *Hum Mol Genet*. 2005 Aug 15;14(16):2305-21.
  16. The Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls *Nature*. *Nature*. 2007 Jun 7;447(7145): 661-678.
  17. Yamazaki K, McGovern D, Ragoussis J, Paolucci M, Butler H, Jewell D, Cardon L, Takazoe M, Tanaka T, Ichimori T, Saito S, Sekine A, Iida A, Takahashi A, Tsunoda T, Lathrop M, Nakamura Y. Single nucleotide polymorphisms in TNFSF15 confer susceptibility to Crohn's disease. *Hum Mol Genet*. 2005 Nov 15;14(22):3499-506.
  18. Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, Rioux JD, Silverberg MS, Daly MJ, Steinhart AH, Abraham C, Regueiro M, Griffiths A, Dassopoulos T, Bitton A, Yang H, Targan S, Datta LW, Kistner EO, Schumm LP, Lee AT, Gregersen PK, Barmada MM, Rotter JI, Nicolae DL, Cho JH. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science*. 2006 Dec 1;314(5804):1461-3.
  19. Aizawa H, Kinouchi Y, Negoro K, Nomura E, Imai G, Takahashi S, Takagi S, Kakuta Y, Tosa M, Mochida A, Matsumura Y, Endo K, Shimosegawa T. HLA-B is the best candidate of susceptibility genes in HLA for Japanese ulcerative colitis. *Tissue Antigens*. 2009 Jun;73(6):569-74.
  20. 土屋尚之. 全身性エリテマトーデスの疾患関連遺伝子. *炎症と実験* 2009 17(5):507-514
  21. 高地雄太. 自己免疫疾患の疾患感受性から迫る病態. *医学のあゆみ* 2018 266(5): 449-453