

## 第1章 ベーチェット病の病態

### I はじめに

ベーチェット病の発症機構は未だ明確ではないが、本病は特定の内的遺伝要因のもとに何らかの外的環境要因が作用して発症する多因子疾患と考えられている。本病は人種を超えて HLA-B51 抗原と顕著に相関することが知られており、本病の疾患感受性を規定している遺伝要因の少なくとも一つは HLA-B\*51 対立遺伝子であると考えられる。しかしながら、HLA-B\*51 対立遺伝子を保有する人は日本人では 15% 程度も存在するが、本病を発症する人はその中のほんのわずかに過ぎない。したがって、本病発症には外来抗原などの外的要因や HLA-B\*51 対立遺伝子以外の他の疾患感受性遺伝子も関与していると考えられる。

### II ベーチェット病の病因

ベーチェット病は、世界的には地中海沿岸から中近東、東アジアに至る北緯 30 度～45 度付近のシルクロード沿いの地域に多発することが知られている。これらの地域のどの民族においても患者群の HLA-B51 抗原陽性頻度は健常群に比して有意に上昇しているため<sup>1)</sup>、HLA-B51 抗原が本病の発症に何らかの影響を及ぼしていることは間違いない。シルクロード沿いの地域の有病率は人口 10 万人あたり 10～370 人と高値を示すのに対し、欧米では 10 万人あたり 1 人にも満たないまれな疾患である<sup>2)3)</sup>。欧米の一般人口の HLA-B51 抗原陽性頻度がシルクロード周辺地域に比べて低値であるように、人種間における HLA-B51 抗原出現頻度の偏りがこの有病率の地域差に反映していると推測される。一方、イタリア、ポルトガル、エスキモーの一般人口の HLA-B51 抗原陽性頻度はシルクロード沿いの地域と同等であるにもかかわらず、本病の有病率はイタリアおよびポルトガルでは 10 万人あたり 2 人程度、エスキモーにおいては本病の発症は報告されていない<sup>2)</sup>。このため本病の発症を HLA-B\*51 対立遺伝子のみで規定することはできず、他の発症要因の存在を考慮しなければならない。本病は、シルクロード周辺地域に偏在するのに加え、日本人と同じ内的遺伝背景を持つアメリカ在住の日系人では本病患者がみられないこと<sup>4)~7)</sup>を考え合わせると、本病発症にはシルクロード周辺地域に共通した何らかの外的要因が関与している可能性が高い。

近年、ベーチェット病の外的要因として、細菌由来の熱ショック蛋白質(heat shock protein: HSP)の関与が示唆されている。HSP はシャペロンとして生体防御や機能維持に関与する細胞内蛋白質であり、免疫原性が強く、種を超えてアミノ酸配列の相同性がきわめて高い。本病

患者の口腔内細菌叢には連鎖球菌が高頻度に存在し、これら連鎖球菌由来の HSP とヒト由来の HSP の交叉反応性から本病が発症するという自己免疫反応説を示唆する報告がある<sup>8)~11)</sup>。

### III ベーチェット病の病態

活動期のベーチェット病では、急性炎症病変部への好中球主体の浸潤が観察される<sup>12)13)</sup>。好中球は末梢血中の多核白血球の 90% 以上を占め、高い運動性と貪食能により体内に侵入する細菌を細胞内に取り込み、効率よく殺菌分解する。本病の基本病態はこの好中球の機能亢進にあると考えられている。本病患者の好中球では、走化性亢進、活性酸素および炎症性サイトカイン産生能の亢進がみられるため、元来、生体の防御機構の初期に作用する物質が組織障害を引き起こし、本病の病態形成に関与すると推測されている<sup>14)~17)</sup>。この好中球の機能亢進は寛解期の患者では観察されなくなるため、本病における好中球の機能亢進は好中球自体の機能異常ではなく、何らかの要因により惹起されることが推測される。このことから好中球の機能異常と本病で高頻度にみられる HLA-B51 抗原の関連が検討されており、現在までに HLA-B51 分子が好中球の機能制御に関与している可能性が示唆されている。HLA-B51 抗原陽性者はベーチェット病の有無にかかわらず、好中球による活性酸素産生能が亢進していた<sup>18)</sup>。さらに、ヒトの HLA-B51 遺伝子を発現したトランスジェニックマウスの好中球は fMLP (N-formyl-Met-Leu-Phe) 刺激により活性酸素を産生するのに対し、HLA-B35 遺伝子を発現したマウスでは活性酸素の産生はなかった<sup>18)</sup>。このように HLA-B51 遺伝子自体が好中球の機能を制御し、本病の発症に直接関与している可能性が示唆されている。

ベーチェット病の炎症局所において、好中球の浸潤に先立ったリンパ球の出現が観察される<sup>19)</sup>。すなわち、本病の病態形成に好中球の機能亢進が主に関与するとしても、その病態が成立するためには前段階としてリンパ球の活性化が惹起されていると考えられる。HLA-B51 分子と結合した抗原ペプチドから抗原刺激を受けて T 細胞が活性化し、この活性化された T 細胞により放出される種々の炎症性サイトカインが他のリンパ球や好中球を病変局所に集積し、本病の炎症・免疫反応が成立すると推測され、本病における好中球機能亢進状態に至る過程には、リンパ球やそれらが分泌する種々のサイトカインが大きく関与しているといえる。サイトカインを産生するヘルパー T (Th) 細胞は産生するサイトカインの種類から Th1 と Th2 の 2 種類に分類され<sup>20)21)</sup>、Th1/Th2 細胞のバランスの乱れ(偏倚)が疾患発症の引き金となる。一般に

Th1 偏倚は細胞性免疫の関与する臓器特異的な自己免疫疾患、Th2 偏倚は液性免疫の関与する全身性の自己免疫疾患やアレルギー疾患の発症に関与することが知られている<sup>22)</sup>。ベーチェット病では Th1 優位なサイトカインの産生〔腫瘍壊死因子(tumor necrosis factor : TNF)- $\alpha$ 、インターロイキン(interleukin : IL)-2, IL-8, IL-17, インターフェロン(interferon : IFN)- $\gamma$ ] が数多く報告されている<sup>23)~26)</sup>。本病患者では T 細胞に作用し Th1 細胞分化を促す IL-12 の産生が上昇していることから、IL-12 が本病における Th1 応答の誘導にきわめて重要な役割を担っていると考えられる<sup>27)</sup>。一方、本病患者では Th2 サイトカイン(IL-4, IL-6, IL-10)の産生も健常者に比して有意に上昇することが報告されており<sup>25)28)~30)</sup>、本病の病態形成には Th1 偏倚だけでなく、Th2 への偏倚もまた何らかの役割を担っているのかもしれない。

#### IV ベーチェット病と HLA 領域

##### 1. HLA-B\*51 対立遺伝子

ヒトの主要組織適合遺伝子複合体(major histocompatibility complex : MHC)である HLA (human leukocyte antigen) は、第 6 番染色体短腕上の 6p21.3 領域に存在し、免疫応答を遺伝的に制御している。HLA 領域の遺伝子の最大の特徴は、機能を有するヒトの遺伝子としては最も高度な多型性を示すことであり、その類まれなる多型性により、免疫応答の個人差が生じ、疾患発症のかかりやすさに違いが生じてくることが推測されている。

ベーチェット病では、主要な遺伝要因として HLA-B\*51 対立遺伝子が見出され、HLA-B 遺伝子を中心とした HLA 領域の解析が進んでいる。一般に、HLA クラス I 分子は外来抗原ペプチドを収容溝に取り込み、CD8<sup>+</sup>T 細胞への抗原提示を行うが、そのペプチド収容溝を構成するアミノ酸の相違によって結合ペプチドが異なるため、特定のペプチドに対する免疫応答が大きく異なり、それにより疾患が発症する可能性がある。本病では、どの民族においても患者群で HLA-B51 抗原が顕著に増加することが知られているが、興味深いことに、HLA-B51 抗原と 2 箇所のアミノ酸残基以外まったく同一である HLA-B52 抗原は本病とまったく相関していない。このため HLA-B51 分子特異的な 2 箇所のアミノ酸に結合する特定の抗原ペプチドに対する免疫応答が本病の発症に直接関与している可能性が考えられている<sup>31)</sup>。近年の研究により、HLA 分子と結合する抗原ペプチドが解析され、HLA-B51 分子結合モチーフが明らかになってきている(<http://www.syfpeithi.de/>)。しかしながら、本病に関与する外来および自己抗原は未だ不明であり、病因を解明するうえで今後さらなる解析が必要である。

##### 2. HLA-A\*26 対立遺伝子

近年、HLA クラス I 領域を網羅した詳細な多型解析

により、日本人において HLA-A\*26 対立遺伝子が HLA-B\*51 対立遺伝子に依存しない本病の疾患感受性遺伝子であることが報告された<sup>32)</sup>。HLA-A\*26 対立遺伝子は、HLA-B\*51 対立遺伝子とは連鎖しないで独立に本病と相関しているため、HLA-A\*26 対立遺伝子は、ベーチェット病の第 2 の疾患感受性遺伝子であることが示唆されている。本邦では、この両対立遺伝子のどちらかを保有しているベーチェット病患者は患者全体の 80% 近くに達する。しかし、他の民族において本病と HLA-A\*26 対立遺伝子の相関を示唆する報告は複数あるものの<sup>33)~36)</sup>、その再現性の検証は明確に行われていないため、今後多くの民族で本病と HLA-A\*26 対立遺伝子の関連を検証する必要がある。

#### V ベーチェット病と非 HLA 領域

ベーチェット病患者の 20~50% は HLA-B51 抗原陰性であり、本病発症には HLA-B\*51 対立遺伝子以外の他の疾患感受性遺伝子も関与している可能性が高い。近年、新規の疾患感受性遺伝子を同定するため、疾患でみられる機能異常などから疾患感受性となり得る遺伝子を対象とした「候補遺伝子解析」および全染色体を網羅的に解析し、疾患感受性遺伝子を探索する「全ゲノム網羅的相関解析」が行われている。以下に本病のリスクファクターとして報告のあった疾患感受性候補遺伝子を挙げる。

##### 1. ICAM-1

ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1) は免疫系の細胞の相互作用を制御する細胞接着因子で、主に血管内皮細胞に発現する。炎症反応では ICAM-1 の発現の増大がみられ、ベーチェット病を含む複数の炎症性疾患の患者において、可溶性 ICAM-1 の血中濃度の上昇が観察されている。ICAM-1 遺伝子内には複数の一塩基多型(single nucleotide polymorphism : SNP)が存在し、近年の研究により、ICAM-1 遺伝子多型が本病と有意に相関することが報告されている<sup>37)38)</sup>。

##### 2. Factor V

ベーチェット病の基本病変は全身の各所に炎症を来すことであり、その炎症の特徴の一つに血栓性静脈炎を発症しやすい点が挙げられる。血栓性静脈炎は静脈内膜の炎症に伴い、静脈内で血栓を形成し静脈閉塞を生じるが、本病患者では健常者に比して血栓性静脈炎発症のリスクが 14 倍も高いとの報告がある<sup>39)</sup>。1994 年、Factor V 遺伝子内の点突然変異(FV Leiden)が血液凝固異常に関与することが報告<sup>40)</sup>されて以降、血栓性静脈炎のリスクファクターとして FV Leiden が注目され、ベーチェット病患者において FV Leiden が有意に上昇していることが報告されている<sup>41)42)</sup>。また、FV Leiden が眼症状と顕著に相関するとの報告もあり、本病患者の視力予後への影響が示唆されている<sup>43)44)</sup>。一方、FV Leiden は日本人での報告例がないため<sup>45)~47)</sup>、日本人の本病患者の発

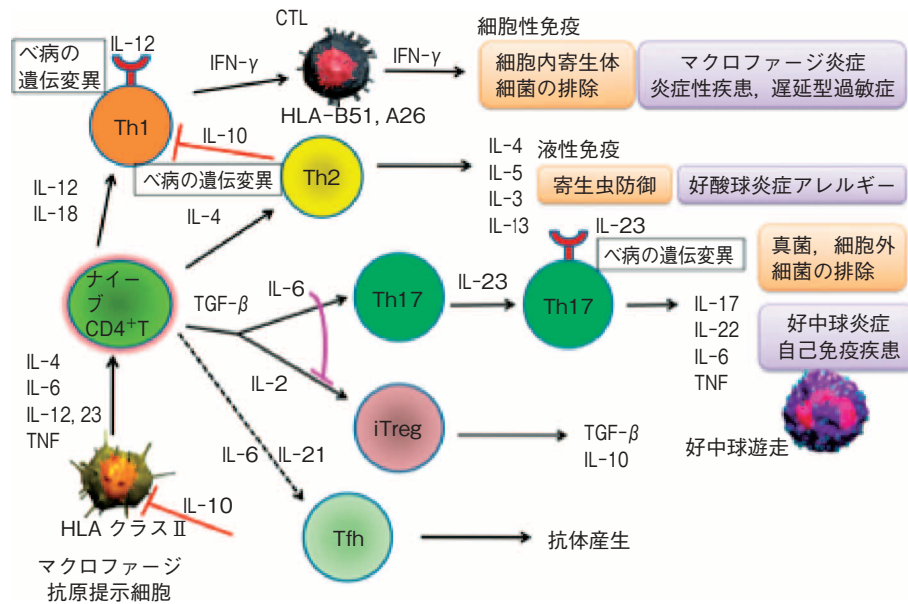


図 1-1 獲得免疫のサイトカインと Behçet(ベーチェット)病。  
(吉村昭彦(編): 特集 サイトカインの新時代. 細胞工学 28, 2009 より転載のうえ改変)

症には関与していないことが推測される。

### 3. eNOS

一酸化窒素(nitric oxide: NO)は主に血管内皮細胞から産生され, 血管拡張, 血小板凝集の抑制, 細胞接着因子発現の抑制および血管平滑筋の弛緩などに作用する。NOは, L-アルギニンを基質として, NO合成酵素(NO synthase: NOS)により生成される。NOSは3種類のアイソフォーム, NOS-1, NOS-2およびNOS-3(endothelial NOS: eNOS)からなるが, 近年の研究により, 主に血管内皮細胞に存在し, 白血球接着の抑制や血管拡張に作用するeNOSの遺伝子多型がベーチェット病と有意に相関することが示された<sup>48)49)</sup>。活動期の本病患者においてNOの減少が報告されており, eNOS遺伝子多型に由来するNOの減少が本病でみられる内皮機能の異常および血栓形成に大きな役割を担っていると推察される。

以上の3遺伝子は候補遺伝子解析により本病との相関が報告されている。しかし3遺伝子ともに疾患に対する遺伝子効果は低く, 民族によっては疾患とまったく相関を示さない例もあるため, いずれの遺伝子においてもまだ確実な成績は得られていない。

### 4. IL10 遺伝子および IL23R または IL12RB2 遺伝子

近年実施された全ゲノム網羅的相関解析(genome-wide association study)により, 「IL10」および「IL23R-IL12RB2」の2遺伝子領域のSNPが人種を超えてベーチェット病の発症に強く関係していることが報告され, この2遺伝子領域のSNPにより本病の発症リスクが有意に高まることが明らかにされた<sup>50)51)</sup>。したがって, IL10遺伝子およびIL23R遺伝子またはIL12RB2遺伝子を介した免疫応答が本病の発症に関与することが示唆さ

れる。IL-10のmRNA発現の減少がIL10遺伝子上のリスクSNPと相関して観察されることから, Th1系の免疫応答に抑制的に働くIL-10<sup>21)52)</sup>の発現低下が本病発症に関与していることが示唆される。一方, IL12RB2はIL-12のレセプターを構成する遺伝子で, Th1細胞やNK細胞などに発現しており<sup>53)54)</sup>, リスクSNPによりIL-12に対する易刺激性が亢進してTh1系免疫応答を過剰に引き起こしている可能性が考えられる。したがって, これら2遺伝子の遺伝変異は, Th1系の免疫応答を抑制するサイトカインであるIL-10の発現を低下させ, また一方で, Th1細胞の易刺激性を亢進するような変異ではないかと考えられ, どちらも結果的にTh1系免疫応答を活性化する機序で本病の発症機序に関連している。

IL23RはIL-23のレセプターを構成する遺伝子である。IL-23レセプターはTh17細胞やマクロファージに発現しており, 近年, Th17細胞は細胞外細菌排除などの感染防御, 好中球炎症や自己免疫疾患発症に深くかかわっていることが示唆されている<sup>55)~57)</sup>。ベーチェット病では, 以前から*Streptococcus sanguinis*などの特殊な連鎖球菌に対する免疫応答, 感染防御機能が亢進しており, これらの細菌感染が疾患発症のトリガーになっている可能性が示唆されていた<sup>58)</sup>。そして, それにより好中球が病巣に異常に遊走し, 好中球自体の機能も亢進し, 暴走していることが本病病態を形成していると考えられていた。したがって, IL-23レセプターの遺伝子変異により, このTh17細胞のIL-23に対する易刺激性が亢進して, 本病発症に促進的に働いている可能性が考えられる。

以上をまとめると, ベーチェット病では, その病因と

なる外来抗原が HLA 分子を介して最初の免疫応答を惹起し、その後、Th1 系免疫応答、Th17 系免疫応答が発動される過程でそれらの細胞表面のレセプター分子(IL-12 レセプターや IL-23 レセプター分子)の異常や、それらを制御するサイトカイン(IL-10 分子)の異常などにより、これらの免疫系が加速・進展していき、歯止め(ブレーキ)がかからない状態に陥って慢性病変が維持、継続されるのではないかと考えられる(図 1-1)。

## VI おわりに

ベーチェット病の病態および疾患感受性遺伝子について、最新の知見を交えて概説した。近年の遺伝子解析技術の飛躍的な進歩により、疾患の病因および病態の解明は遺伝子レベルで急速に進展している。本病に限らず、疾患感受性遺伝子を同定する最終的な目的は臨床応用であり、遺伝学的知見は疾患の理解のみならず、疾患のよりの確な診断や治療といった臨床医学の新たな一歩を可能にすると考えられる。

## 文 献

- Ohno S, Ohguchi M, Hirose S, Matsuda H, Wakisaka A, Aizawa M : Close association of HLA-Bw51 with Behçet's disease. Arch Ophthalmol 100 : 1455-1458, 1982.
- Verity DH, Marr JE, Ohno S, Wallace GR, Stanford MR : Behçet's disease, the Silk Road and HLA-B51 : historical and geographical perspectives. Tissue Antigens 54 : 213-220, 1999.
- Al-Otaibi LM, Porter SR, Poate TWJ : Behçet's disease : a review. J Dent Res 84 : 209-222, 2005.
- Hirohata T, Kuratsune M, Nomura A, Jimi S : Prevalence of Behçet's syndrome in Hawaii. With particular references to the comparison of the Japanese in Hawaii and Japan. Hawaii Med J 34 : 244-246, 1975.
- Ohno S, Char DH, Kimura SJ, O'Connor GR : Clinical observations in Behçet's disease. Jpn J Ophthalmol 23 : 126-131, 1979.
- 厚生省特定疾患ベーチェット病調査研究班 : 昭和 54 年度研究業績. 13-18, 1980.
- 小竹 聡, 大野重昭, 松田英彦 : アメリカ合衆国におけるベーチェット病の疫学. 日本医事新報 3183 : 45-47, 1985.
- Lehner T, Lavery E, Smith R, van der Zee R, Mizushima Y, Shinnick T : Association between the 65-kilodalton heat shock protein, *Streptococcus sanguis*, and the corresponding antibodies in Behçet's syndrome. Infect Immunity 59 : 1434-1441, 1991.
- Hasan A, Fortune F, Wilson A, Warr K, Shinnick T, Mizushima Y, et al : Role of  $\gamma\delta$  T cells in pathogenesis and diagnosis of Behçet's disease. Lancet 347 : 789-794, 1996.
- Kaneko S, Suzuki N, Yamashita N, Nagafuchi H, Nakajima T, Wakisaka S, et al : Characterization of T cells specific for an epitope of human 60-kD heat shock protein (hsp) in patients with Behçet's disease (BD) in Japan. Clin Exp Immunol 108 : 204-212, 1997.
- Direskeneli H, Eksioğlu-Demiralp E, Yavuz S, Ergun T, Shinnick T, Lehner T, et al : T cell responses to 60/65 kDa heat shock protein derived peptides in Turkish patients with Behçet's disease. J Rheumatol 27 : 708-713, 2000.
- Ergun T, Gürbüz O, Harvell J, Jorizzo J, White W : The histopathology of pathergy : a chronologic study of skin hyperreactivity in Behçet's disease. Int J Dermatol 37 : 929-933, 1998.
- Triolo G, Accardo-Palumbo A, Triolo G, Carbone MC, Ferrante A, Giardina E : Enhancement of endothelial cell E-selectin expression by sera from patients with active Behçet's disease : moderate correlation with anti-endothelial cell antibodies and serum myeloperoxidase levels. Clin Immunol 91 : 330-337, 1999.
- Carletto A, Pacor ML, Biasi D, Caramaschi P, Zeminian S, Bellavite P, et al : Changes of neutrophil migration without modification of *in vitro* metabolism and adhesion in Behçet's disease. J Rheumatol 24 : 1332-1336, 1997.
- Ehrlich GE : Vasculitis in Behçet's disease. Int Rev Immunol 14 : 81-88, 1997.
- Sakane T : New perspective on Behçet's disease. Int Rev Immunol 14 : 89-96, 1997.
- Yoshida T, Tanaka M, Sotomatsu A, Okamoto K, Hirai S : Serum of Behçet's disease enhances superoxide production of normal neutrophils. Free Radic Res 28 : 39-44, 1998.
- Takeno M, Kariyone A, Yamashita N, Takiguchi M, Mizushima Y, Kaneoka H, et al : Excessive function of peripheral blood neutrophils from patients with Behçet's disease and from HLA-B51 transgenic mice. Arthritis Rheum 38 : 426-433, 1995.
- James DG : Behçet's disease. In : Fitzpatrick TB, et al (Eds) : Dermatology in General Medicine. McGraw-Hill, New York, 1239-1244, 1987.
- Romagnani S : Biology of human TH1 and TH2 cells. J Clin Immunol 15 : 121-129, 1995.
- Mosmann TR, Coffman RL : Th1 and Th2 cells : different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. Ann Rev Immunol 7 : 145-173, 1989.
- Romagnani S : The Th1/Th2 paradigm. Immunol Today 18 : 263-266, 1997.
- Sayinalp N, Ozcebe OI, Ozdemir O, Haznedaroğlu IC, Dündar S, Kirazlı S : Cytokines in Behçet's disease. J Rheumatol 23 : 321-322, 1996.
- Evereklioglu C, Er H, Türköz Y, Cekmen M : Serum levels of TNF- $\alpha$ , sIL-2R, IL-6, and IL-8 are

- increased and associated with elevated lipid peroxidation in patients with Behçet's disease. *Mediators Inflamm* 11 : 87-93, 2002.
- 25) **Hamzaoui K, Hamzaoui A, Guemira F, Bessioud M, Hamza M, Ayed K** : Cytokine profile in Behçet's disease patients. Relationship with disease activity. *Scand J Rheumatol* 31 : 205-210, 2002.
  - 26) **Arayssi T, Hamdan A** : New insights into the pathogenesis and therapy of Behçet's disease. *Curr Opin Pharmacol* 4 : 183-188, 2004.
  - 27) **Frassanito MA, Dammacco R, Cafforio P, Dammacco F** : Th1 polarization of the immune response in Behçet's disease : a putative pathogenetic role of interleukin-12. *Arthritis Rheum* 42 : 1967-1974, 1999.
  - 28) **Hamzaoui K, Hamzaoui A, Kahan A, Hamza M, Chabbou A, Ayed K** : Interleukin-6 in peripheral blood and inflammatory sites in Behçet's disease. *Mediators Inflamm* 1 : 281-285, 1992.
  - 29) **Raziuddin S, al-Dalaan A, Bahabri S, Siraj AK, al-Sedairy S** : Divergent cytokine production profile in Behçet's disease. Altered Th1/Th2 cell cytokine pattern. *J Rheumatol* 25 : 329-333, 1998.
  - 30) **Aridogan BC, Yildirim M, Baysal V, Inaloz HS, Baz K, Kaya S** : Serum levels of IL-4, IL-10, IL-12, IL-13 and IFN- $\gamma$  in Behçet's disease. *J Dermatol* 30 : 602-607, 2003.
  - 31) **Mizuki N, Inoko H, Mizuki N, Tanaka H, Kera J, Tsuiji K**, et al : Human leukocyte antigen serologic and DNA typing of Behçet's disease and its primary association with B51. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 33 : 3332-3340, 1992.
  - 32) **Meguro A, Inoko H, Ota M, Katsuyama Y, Oka A, Okada E**, et al : Genetics of Behçet's disease inside and outside the MHC. *Ann Rheum Dis* 69 : 747-754, 2010.
  - 33) **Chung YM, Yeh TS, Sheu MM, Chen MS, Wen MS, Tsai HY**, et al : Behçet's disease with ocular involvement in Taiwan : a joint survey of six major ophthalmological departments. *J Formos Med Assoc* 89 : 413-417, 1990.
  - 34) **Mizuki N, Ohno S, Ando H, Chen L, Palimeris GD, Stavropoulos-Ghiokas E**, et al : A strong association between HLA-B\*5101 and Behçet's disease in Greek patients. *Tissue Antigens* 50 : 57-60, 1997.
  - 35) **Park KS, Park JS, Nam JH, Bang D, Sohn S, Lee ES** : HLA-E\*0101 and HLA-G\*010101 reduce the risk of Behçet's disease. *Tissue Antigens* 69 : 139-144, 2007.
  - 36) **Yabuki K, Ohno S, Mizuki N, Ando H, Tabbara KF, Goto K**, et al : HLA class I and II typing of the patients with Behçet's disease in Saudi Arabia. *Tissue Antigens* 54 : 273-277, 1999.
  - 37) **Verity DH, Vaughan RW, Kondeatis E, Madanat W, Zureikat H, Fayyad F**, et al : Intercellular adhesion molecule-1 gene polymorphisms in Behçet's disease. *Eur J Immunogenet* 27 : 73-76, 2000.
  - 38) **Boiardi L, Salvarani C, Casali B, Olivieri I, Ciancio G, Cantini F**, et al : Intercellular adhesion molecule-1 gene polymorphisms in Behçet's disease. *J Rheumatol* 28 : 1283-1287, 2001.
  - 39) **Ames PR, Steuer A, Pap A, Denman AM** : Thrombosis in Behçet's disease : a retrospective survey from a single UK centre. *Rheumatology* 40 : 652-655, 2001.
  - 40) **Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, de Ronde H**, et al : Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 369 : 64-67, 1994.
  - 41) **Gül A, Ozbek U, Oztürk C, Inanç M, Konıçe M, Özçelik T** : Coagulation factor V gene mutation increases the risk of venous thrombosis in Behçet's disease. *Br J Rheumatol* 35 : 1178-1180, 1996.
  - 42) **Mammo L, Al-Dalaan A, Bahabri SS, Saour JN** : Association of factor V Leiden with Behçet's disease. *J Rheumatol* 24 : 2196-2198, 1997.
  - 43) **Verity DH, Vaughan RW, Madanat W, Kondeatis E, Zureikat H, Fayyad F**, et al : Factor V Leiden mutation associated with ocular involvement in Behçet's disease. *Am J Ophthalmol* 128 : 352-356, 1999.
  - 44) **Batioğlu F, Atmaca LS, Karabulut HG, Beyza Sayin D** : Factor V Leiden and prothrombin gene G20210A mutations in ocular Behçet's disease. *Acta Ophthalmol Scand* 81 : 283-285, 2003.
  - 45) **Zama T, Murata M, Ono F, Watanabe K, Watanabe R, Moriki T**, et al : Low prevalence of activated protein C resistance and coagulation factor V Arg506 to Gln mutation among Japanese patients with various forms of thrombosis, and normal individuals. *Int J Hematol* 65 : 71-78, 1996.
  - 46) **Seki T, Okayama H, Kumagai T, Kumasaka N, Sakuma M, Isoyama S**, et al : Arg506Gln mutation of the coagulation factor V gene not detected in Japanese pulmonary thromboembolism. *Heart Vessels* 13 : 195-198, 1998.
  - 47) **Kobashi G, Yamada H, Asano T, Nagano S, Hata A, Kishi R**, et al : The factor V Leiden mutation is not a common cause of pregnancy-induced hypertension in Japan. *Semin Thromb Hemost* 25 : 487-489, 1999.
  - 48) **Salvarani C, Boiardi L, Casali B, Olivieri I, Ciancio G, Cantini F**, et al : Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms in Behçet's disease. *J Rheumatol* 29 : 535-540, 2002.
  - 49) **Karasneh JA, Hajeer AH, Silman A, Worthington J, Ollier WE, Gul A** : Polymorphisms in the endothelial nitric oxide synthase gene are associated with Behçet's disease. *Rheumatology* 44 : 614-617, 2005.
  - 50) **Mizuki N, Meguro A, Ota M, Ohno S, Shiota T, Kawagoe T**, et al : Genome-wide association studies identify IL23R-IL12RB2 and IL10 as Behçet's

- disease susceptibility loci. *Nat Genet* 42 : 703–706, 2010.
- 51) **Remmers EF, Cosan F, Kirino Y, Ombrello MJ, Abaci N, Satorius C**, et al : Genome-wide association study identifies variants in the MHC class I, IL10, and IL23R-IL12RB2 regions associated with Behçet's disease. *Nat Genet* 42 : 698–702, 2010.
- 52) **Fiorentino DF, Zlotnik A, Vieira P, Mosmann TR, Howard M, Moore KW**, et al : IL-10 acts on the antigen presenting cell to inhibit cytokine production by Th1 cells. *J Immunol* 146 : 3444–3451, 1991.
- 53) **Desai BB, Quinn PM, Wolitzky AG, Mongini PK, Chizzonite R, Gately MK** : IL-12 receptor. II. Distribution and regulation of receptor expression. *J Immunol* 148 : 3125–3132, 1992.
- 54) **Rogge L, Barberis-Maino L, Biffi M, Passini N, Presky DH, Gubler U**, et al : Selective expression of an interleukin-12 receptor component by human T helper 1 cells. *J Exp Med* 185 : 825–831, 1997.
- 55) **Iwakura Y, Ishigame H** : The IL-23/IL-17 axis in inflammation. *J Clin Invest* 116 : 1218–1222, 2006.
- 56) **Steinman L** : Mixed results with modulation of TH-17 cells in human autoimmune diseases. *Nat Immunol* 11 : 41–44, 2009.
- 57) **Khader SA, Gaffen SL, Kolls JK** : Th17 cells at the crossroads of innate and adaptive immunity against infectious diseases at the mucosa. *Mucosal Immunol* 2 : 403–411, 2009.
- 58) **Isogai E, Ohno S, Kotake S, Isogai H, Tsurumizu T, Fujii N**, et al : Chemiluminescence of neutrophils from patients with Behçet's disease and its correlation with an increased proportion of uncommon serotypes of *Streptococcus sanguis* in the oral flora. *Arch Oral Biol* 35 : 43–48, 1990.
-