

[第9回日本アレルギー学会学術大会賞受賞論文]

綜 説

アレルギー疾患のゲノムワイド関連解析の現況

理化学研究所統合生命医科学研究センター疾患多様性医科学研究部門呼吸器・アレルギー疾患研究チーム

広田 朝光 玉利真由美

Key words: atopic dermatitis — bronchial asthma — GWAS — SNP — susceptibility gene

はじめに

近年の HapMap や 1000 Genomes などの国際連携プロジェクトにより、ゲノムに関する情報基盤の整備が進み、また、マイクロアレイによる高速大量ジェノタイピング技術の発達も著しい。これらによって、アレルギー疾患を含め多くの common disease (ありふれた疾患) の疾患関連遺伝子の解明において、信頼性の高いゲノムワイド関連解析 (genome-wide association study: GWAS) が数多く報告されている。本稿ではアレルギー疾患のゲノムワイド関連解析の現況について解説を行う。

ゲノムワイド関連解析

1) GWAS

アレルギー疾患に限らず多くの common disease で疾患関連遺伝子を同定する方法として、これまでに候補遺伝子関連解析、罹患同胞対解析などが行われてきた。しかしながら、いずれの報告においても、サンプル数や関連の再現性において

充分といえるものは少なかった。

近年、ゲノム情報基盤の整備やジェノタイピング技術の向上により、GWAS が広く行われるようになり、数多くの信頼性の高い common disease の関連遺伝子の同定が可能となった。現在では、連鎖不平衡の情報が考慮された数 10 万～数 100 万カ所の SNP (tag SNP) を搭載し、多検体を同時に処理することのできる高密度アレイシステムが利用可能となっており、ハイスループット化に対応している。

GWAS の最大の特長は、疾患関連遺伝子の探索に仮説の設定を必要としないため、バイアスのかからない探索が可能となる点である。このことにより、対象疾患との関係が報告されていない、これまでに予測し得なかった遺伝子やそのパスウェイが次々と報告されている¹⁾⁻⁵⁾。

これまでの GWAS の報告については、NIH のウェブサイト A Catalog of Published Genome-Wide Association Studies (<http://www.genome.gov/GWASStudies/>) にデータベース化されてお

用語解説

遺伝子多型: 集団の中に 1% 以上で存在するゲノム配列の多様性。SNP (一塩基多型)、挿入、欠失、マイクロサテライト、CNV (copy number variation) などの種類があるが、SNP が最も高頻度に存在し、GWAS では主に SNP が用いられている
Received: December 1, 2014, Accepted: July 3, 2015

GENETIC FACTORS OF ALLERGIC DISEASES IN THE JAPANESE POPULATION

Tomomitsu Hirota and Mayumi Tamari

Laboratory for Respiratory and Allergic Diseases, Core for Genomic Medicine, Center for Integrative Medical Sciences, RIKEN

広田朝光: 理化学研究所統合生命医科学研究センター疾患多様性医科学研究部門呼吸器・アレルギー疾患研究チーム

[〒230-0045 神奈川県横浜市鶴見区末広町 1-7-22]

E-mail: thirota@src.riken.jp

り、疾患や薬剤の応答性に関連する遺伝子多型のみならず、量的形質（身長、BMI、末梢血分画の細胞数、呼吸機能、喫煙習慣など）に相関を持つ遺伝子多型についても詳細な情報を入手することができる。現在まで、このデータベースに登録されたGWASの報告は1700報を越え、12000以上の疾患と関連する遺伝子多型が登録されている。

2) Imputation と 1000 Genomes Project

GWASにより同定された疾患関連領域について、独立に収集された他の集団において再現性を検証することは重要であり、GWASの研究においては、複数の集団で検証ができるような共同研究体制（コンソーシアム）の確立も重要となってきた。この時、重要なのがジェノタイピング手法のプラットフォームである。それぞれの研究施設で異なるプラットフォームを使用している場合は、搭載されているSNPが異なるため、すべてのジェノタイピング情報を共有することができない。そこで、連鎖不平衡の情報を用いて、周囲のSNPのジェノタイピング結果よりジェノタイピングされていないSNPのアレルを推定するImputationを行うことにより、それぞれのプラットフォームで不足していたSNPのジェノタイピング情報を補完する。このことによって、異なるプラットフォーム間においても結果の統合が可能となる。

このImputationの正確性を高めるため、そしてヒトゲノムのそれぞれの人種における連鎖不平衡についてのより詳細な情報を得るため、1000人のゲノムをシークエンスする計画（1000 Genomes Project：<http://www.1000genomes.org>）が開始された（2008年～）。現在では、プロジェクト規模が拡大され2500人の全ゲノムシークエンスが進行している。

3) Immunochip

正確にはGWASとは異なるが、同様の手法としてImmunochipによる関連領域の探索も現在注目されている。Immunochipは、自己免疫疾患や炎症性疾患を中心とした初期のGWASの結果をもとに、より詳細に解析するために作られたカスタムジェノタイピングアレイで、186領域196524

多型または変異が搭載されている。搭載されているSNPはGWASで使用されるものと比べると小規模であるが、ターゲットとする免疫関連の遺伝子については、網羅性によりすぐれた解析が可能となる。実際に、このシステムにより多くの自己免疫疾患や炎症性疾患において、これまでのGWASでは見つからなかった疾患関連領域が報告され⁶⁷⁾、最近、アトピー性皮膚炎においてもImmunochipを用いた報告がなされている⁸⁾。今後、その他のアレルギー疾患における検討が期待される。

気管支喘息の GWAS

1) ヨーロッパを中心とした大規模メタアナリシス

ヨーロッパ各国、ロシア、カナダ、オーストラリアからなる23のコホートからなる疾患群10365人と非疾患群16110人の大規模メタアナリシスが報告された（Table 1）⁹⁾。その結果、*IL1RL1/IL18R1*、*HLA-DQ*、*IL33*、*SMAD3*、*ORMDL3*、*IL2RB*の6領域でゲノムワイド基準を越える有意な関連を示した。*ORMDL3*の領域は気管支喘息において、筆者らの日本人グループをはじめ、白人、アフリカ系アメリカ人、プエルトリコ人、メキシコ人、アジア人での数多くの検証が行われ、人種に関わらず関連が認められることが報告されている¹⁰⁾。

*ORMDL3*領域は、Moffattらにより既に初期GWASにおいて報告されたゲノム領域である¹¹⁾。Moffattらは、気管支喘息患者より採取した不死化B細胞を用いた遺伝子発現のマイクロアレイ解析から、17q12-q21領域の関連の認められたSNPと最も強い相関を示す遺伝子（eQTL：expression Quantitative Trait Locus, mRNAまたはタンパクの発現量を調節する領域）として*ORMDL3*遺伝子を気管支喘息の関連遺伝子の可能性が高いとして報告している。*ORMDL3*は小胞体上に存在する膜タンパクであり、 Ca^{2+} の細胞内への流入（ストア作動性カルシウム流入）を抑制することや¹¹⁾、マウスの喘息モデルにおいて、*ORMDL3*が抗原（OVA, アルテルナリア）やIL-4, IL-13のサイトカインにより気道上皮細胞におい

Table 1 Susceptibility loci of bronchial asthma identified by GWAS

Author	Year	Locus	Gene	rs number
Moffatt et al. (9)	2010	2q12.1	IL1RL1/IL18R1	rs3771166
		6p21.32	HLA-DQ	rs9273349
		9p24.1	IL33	rs1342326
		15q22.33	SMAD3	rs744910
		17q12-q21	ORMDL3	rs2305480
		22q13.1	IL2RB	rs2284033
Torgerson et al. (18)	2011	1q23.1	PYHIN1	rs1102000
Ferreira et al. (19)	2011	1q21.3	IL6R	rs4129267
		11q21.3	C11orf30/LRRC32	rs7130588
Hirota et al. (16)	2011	4q31	USP38/GAB1	rs7686660
		5q22	TSLP/WDR36	rs1837253
		6p21	HLA 領域	rs404860
		10p14	—	rs10508372
		12q13	IKZF4 など多数	rs1701704
Bønnelykke et al. (5)	2014	7q22.3	CDHR3	rs6967330

て強く誘導されること¹²⁾、好酸球の遊走や活性化に関連すること¹³⁾が報告されている。

前述の Moffatt らは、不死化 B 細胞株を用いた eQTL として、*ORMDL3* 遺伝子を責任遺伝子として報告しているが、その後、臍帯血や PBMC¹⁴⁾、肺組織¹⁵⁾を用いた eQTL 解析が検討され、*ORMDL3* 以外の遺伝子においてもジェノタイプと遺伝子発現量が強く相関する遺伝子が存在することが示されている。このように 17q12-q21 における気管支喘息の関連遺伝子として *ORMDL3* 遺伝子以外の強力な候補遺伝子が近年報告され、今後、この領域の関連遺伝子の決定に関しては、より詳細な検討が必要である。

2) 日本グループ

筆者らは、日本人集団において 1532 人の成人気管支喘息群と 3304 人の非疾患群を用いて GWAS を行い、独立に収集した成人気管支喘息群 5639 人と非疾患群 24608 人で追認解析を行い、結果の再現性を確認した。その結果、5 カ所のゲノム領域 4q31 (*USP38/GAB1*)、5q22 (*TSLP/WDR36*)、6p21 (*HLA* 領域)、10p14 (*GATA3* の 1Mb 下流)、12q13 (*IKZF4* などの複数遺伝子が存在) におい

て、GWAS における有意水準を満たす関連を認めた (Table 1)¹⁶⁾。これまで気管支喘息の GWAS は小児気管支喘息を中心とした報告が中心であったが、本研究は、成人気管支喘息を対象としている点が特徴である。

5q22 の関連の認められた領域は、*TSLP* (thymic stromal lymphopoietin) と *WDR36* (WD repeat domain 36) の 2 つの遺伝子が存在し、好酸球性食道炎や好酸球数の GWAS でも関連領域として報告されている領域である。関連の認められた SNP は *TSLP* 遺伝子の上流約 4kbp に位置し、遺伝子の転写調節に影響を与える可能性が示唆される。*TSLP* は、気道ウイルス感染、プロテアーゼ活性を持つアレルゲン (ダニ、カビなど)、炎症性サイトカインやタバコにより気道上皮で強く誘導される遺伝子であり、環境要因を感知し、その暴露後に Th2 免疫応答を誘導する遺伝子である。

10p14 は、遺伝子砂漠と呼ばれる既知の遺伝子が存在しない領域で、最も関連の強かった SNP は、Th2 細胞の分化における主要な転写因子である *GATA3* (*GATA binding protein 3*) の 1Mb 下流に存在している。最近、アレルギーに関する抗原

感作（ダニ、花粉、ネコなど）の成立に関する GWAS が行われ、同定された 10 カ所の領域の 1 つにこの領域の近傍が含まれており、大変興味深い¹⁷⁾。この関連領域内に *GATA3* の発現に影響を与える転写調節領域が存在するか、更なる検討が必要である。

3) 北米グループ

アメリカ、メキシコを中心とした北米のコホートで、ヨーロッパ系アメリカ人、アフリカ系アメリカ人とアフリカ系カリブ人、ラテン系アメリカ人の 3 つの人種を用いて GWAS を行っている (Table 1)¹⁸⁾。これまで、アフリカ系アメリカ人やラテン系アメリカ人などについても GWAS は行われていたが、解析された集団が比較的小さかったため、ゲノムワイド基準を満たすような関連は認められていなかった。また、気管支喘息関連遺伝子における人種差を検討した報告として大変興味深い。

このグループは、*IL1RL1/IL18R1*, *IL33*, *ORMDL3*, *TSLP* の領域において 3 つの人種のメタ解析の結果、ゲノムワイド基準を越える関連性を再度確認した。さらに、アフリカ系アメリカ人とアフリカ系カリブ人の集団に人種を絞ったサブ解析を行ったところ、*PYHIN1* 遺伝子内の SNP においてゲノムワイド基準を越える新規の関連性を報告した。*PYHIN1* (pyrin and HIN domain family, member 1) は *IFIX* (interferon inducible nuclear protein X) と呼ばれ、成人の肺や白血球での発現が確認されているが、その機能に関しては、ほぼ不明である。

4) オーストラリアグループ

ヨーロッパ系オーストラリア人のコホートを用いて 2669 人の喘息群と 4528 人の非喘息群 GWAS と、前述のヨーロッパを中心とした大規模メタアナリシスの結果を統合し、その結果をオーストラリア人、ニュージーランド人、ヨーロッパ人などのコホートを用いて再現性の検証を行った。その結果、新規に *IL6R* と *LRRC32* (leucine rich repeat containing 32) のゲノム領域に関連のある遺伝子多型において関連を認めた。*IL6R* 領域にある遺伝子多型 (rs4129267) は血清中の可溶性 *IL6R* 濃度

と相関が認められる事が既に報告されている (Table 1)¹⁹⁾。

また、*LRRC32* 領域は、アトピー性皮膚炎²⁾、アレルギー性鼻炎²⁰⁾においても GWAS で関連が報告されており、アレルギー疾患に共通する遺伝要因として、アレルギー・マーチのメカニズムの解明の一助となる可能性があり大変興味深い領域である。*LRRC32* はその機能は長く不明であったが、近年、抑制性の T 細胞である Treg (regulatory T cells) における報告が相次ぎ²¹⁾²²⁾、強力な候補遺伝子として注目されている。

アトピー性皮膚炎の GWAS

アトピー性皮膚炎の GWAS は、本邦での筆者らグループの報告 (Table 2)²³⁾の以前に、3 報 (ドイツ、中国、ヨーロッパ中心のコンソーシアム) の報告 (Table 2)²³⁾²⁴⁾があり、7 カ所 1q21 (*FLG*), 11q13 (*C11orf30/LRRC32*), 11q13.1 (*OVOL1*), 19p13.2 (*ACTL9*), 5q31 (*KIF3A/IL13*), 5q22.1 (*TMEM232/SLC25A46*), 20q13.33 (*TNFRSF6B/ZGPAT*) の関連領域が報告されている。また、前述の Immunochip により 4 カ所 4q27 (*IL2/IL21*), 11p13 (*PRR5L*), 16p13.13 (*CLEC16A/DEXT*), 17q21.32 (*ZNF652*) の関連領域が報告されている (Table 2)⁸⁾。筆者らは、既報の GWAS での関連領域が日本人のアトピー性皮膚炎における再現性を検討するとともに、新たなアトピー性皮膚炎関連領域の同定を試みた。

日本人のアトピー性皮膚炎 1472 人と非患者 7971 人について、約 60 万個の SNP を用いて 1 次スクリーニングを行い、1 次スクリーニングの結果、関連の強い上位の 87 SNP に関して、アトピー性皮膚炎 1856 人と非患者 7021 人で追認解析を行い、結果の再現性の確認を行った。その結果、新規の 8 つのゲノム領域 2q12 (*IL1RL1/IL18R1/IL18RAP*), 3p21.33 (*GLB1*), 3q13.2 (*CCDC80*), 6p21.3 (*HLA* 領域), 7p22 (*CARD11*), 10q21.2 (*ZNF365*), 11p15.4 (*OR10A3/NLRP10*), 20q13 (*CYP24A1/PFDN4*) に存在する SNP で GWAS における有意水準を満たし、日本人におけるアトピー性皮膚炎の新規の疾患関連遺伝子として報告

Table 2 Susceptibility loci of atopic dermatitis identified by GWAS and Immunochip

Authors	Year	Locus	Gene	rs number
Esparza-Gordillo et al. (2)	2009	1q21 11q13	FLG C11orf30/LRRC32	rs6661961 rs7927894
Sun et al. (24)	2011	5q22.1 20q13.33	TMEM232/SLC25A46 TNFRSF6B/ZGPAT	rs7701890 rs6010620
Paternoster et al. (3)	2012	11q13.1 19p13.2 5q22.1	OVOL1 ACTL9 KIF3A/IL13	rs479844 rs2164983 rs2897442
Hirota et al. (23)	2012	2q12 3p21.33 3q13.2 6p21.3 7p22 10q21.2 11p15.4 20q13	IL1RL1/IL18R1/IL18RAP GLB1 CCDC80 HLA 領域 CARD11 ZNF365 OR10A3/NLRP10 CYP24A1/PFDN4	rs13015714 rs6780220 rs12634229 rs176095 rs4722404 rs10995251 rs878860 rs16999165
Ellinghaus et al. (8)	2013	4q27 11p13 16p13.13 17q21.32	IL2/IL21 PRR5L CLEC16A/DECI ZNF652	rs17389644 rs12295535 rs2041733 rs16948048

した。また、既報の7領域のすべてにおいて、日本人においても関連の再現が確認されている。

2q12の関連領域は、*IL1RL1*, *IL18R1*, *IL18RAP* 遺伝子などが存在する。この領域の*IL1RL1*は、IL-33の受容体として働き、IL-33は寄生虫感染防御に重要な役割を果たし、Th2サイトカイン産生の誘導を介しIgE産生の増強、およびTh2型炎症を惹起し、アレルギー疾患において重要な働きをする。

この領域は、小児気管支喘息のGWASにおいて複数の再現性が確認されている信頼性の高い関連領域であり、小児気管支喘息とアトピー性皮膚炎の共通の遺伝的要因が示唆され興味深い。

3p21.33の関連領域は、最も強い関連のSNPは*GLB1*遺伝子内に存在するが、そのごく近傍に*CCR4*遺伝子が存在する。*CCR4*はTARC(*CCL17*)の受容体であり、TARCの血中濃度は、アトピー性皮膚炎の病勢を客観的に評価する指標

として用いられている。3p21.33の関連の認められたSNPは*CCR4*の発現量を調節するeQTLであることが、不死化B細胞を用いたRNA-seqでの検討から報告されている²⁵⁾。

10q21.2の関連領域は、*ZNF365*, *EGR2*などの遺伝子を含んでいる。*ZNF365*は機能の詳細が不明であるが、*EGR2*は免疫系の過敏な反応を調節する調節性T細胞(Regulatory T cell)の一部に強く発現し、末梢の免疫寛容に重要な役割を担うとされるT細胞のアナジー誘導に必要であることが報告されている。

この領域は、中国人のアトピー性皮膚炎のGWASにおいても、suggestive locus(GWAS有意水準は満たさないがそれに準じる強い関連がある領域)として報告されているが、これまで、欧米の報告では関連が認められていない。このことから、この領域はアジア人特有の関連領域の可能性

Table 3 Proportion of heritability explained for complex diseases

	Heritability	No. of loci	Proportion of heritability explained (%)
Schizophrenia	0.81	4	0.39
Bipolar disorder	0.77	5	2.77
Breast cancer	0.53	13	12.52
Systemic lupus erythematosus	0.66	23	13.20
Crohn's disease	0.55	32	13.43
Type 1 diabetes	0.80	45	13.63
Alzheimer's disease	0.79	4	23.22
Coronary artery disease	0.49	12	25.15
Type 2 diabetes	0.42	25	27.93
Prostate cancer	0.50	27	31.16

文献 30 より引用，一部改変

が示唆され，人種差のある関連領域の可能性が考えられる。

また，この領域は，炎症性腸疾患であるクローン病の確立された GWAS の関連領域であり，また乳癌の GWAS においても複数の報告がされ，このゲノム領域の異なる疾患の病態形成に対するメカニズムは興味深い。

11p15.4 の関連領域は，*OR10A3* と *NALP10* という 2 つの遺伝子が存在している。NLRP10 は，NLR ファミリーに属し，リガンドを認識するドメイン (LRR : leucine-rich repeat) を欠くことから，NLR ファミリーの中で negative regulator としての働きが予測されていた。しかし，近年のノックアウトマウスによる解析により樹状細胞による獲得免疫の始動，真菌に対する獲得免疫において重要な働きを果たすことが新たに報告され，その機能の詳細が注目されている²⁶⁾²⁷⁾。

20q13 の関連領域に存在する *CYP24A1* は，活性型ビタミン D の代謝を行う酵素をコードしている。近年，ビタミン D は，カルシウムの恒常性の維持だけでなく，感染免疫応答において重要な役割を果たすことが明らかになっている。また，疫学調査によりビタミン D の血中濃度が低いとアトピー疾患罹患リスクが増加する傾向も報告されている²⁸⁾。

現在の課題

GWAS により多くの common disease において，疾患に関連するゲノム領域が同定され，疾患の病態メカニズムに対するより深い理解に貢献をしてきたことは間違いないが，現時点では十分に説明や検証がされていない点もある。

1) Missing Heritability

GWAS により数多くの信頼性の高い疾患関連領域が同定されているが，それらすべてをあわせても，遺伝率の一部しか説明することができない事が，GWAS の解析の初期段階から懸念され (Missing Heritability)²⁹⁾，現在においても解決されていない (Table 3)³⁰⁾。Table 3 からわかるように，疾患によって遺伝率のうちの説明できる割合に大きな差がみられるが，多くの疾患で 50% に遠く及ばない。これを補完するものとして，疾患群内における表現型の多様性，エフェクトサイズの大きな rare variant，多数のエフェクトサイズの小さい多型，ゲノムの構造多型 (転座，逆位，CNV : copy number variants など)，遺伝子間相互作用，遺伝子環境相互作用など様々な可能性が示唆されているが，依然として詳細は不明である。

2) 責任遺伝子の同定と SNP の機能解析

小児気管支喘息で様々な人種で再現性が得られ，最も信頼性の高いゲノム領域に 17q12-q21 がある。この領域は複数の遺伝子 (*ORMDL3*,

GSDML, IKFZ3 などが)が密集して存在するため、最も強い関連を示した SNP がどの遺伝子に影響を与えているかの判断が困難であり、明確な結論は未だに出ていない¹⁴⁾¹⁵⁾。また、実際に同定された SNP により、責任遺伝子がどのような質的量的変化をうけ、疾患の易罹患性への影響を検討している報告も少ない。SNP による遺伝子の質的量的変化について、臨床検体、in vitro の実験、モデルマウスなどを用いた検証による慎重な検討が必要となる。

近年では、前述の eQTL が注目を集めている。マイクロアレイや RNA sequence を用いて、種々の細胞株や組織中の遺伝子発現量を網羅的に測定し、ゲノムワイドに存在する SNP のジェノタイプ情報とともにデータベース化され、公開されるものが増えつつある。これらは、GWAS で同定された関連遺伝子の機能解析において、その有用性が期待できる³¹⁾³²⁾。

今後の展望

GWAS の最大の長所である仮説を必要としない疾患関連遺伝子の探索により、これまででは予測できなかった遺伝子が数多く同定されているが、その遺伝子の機能と疾患の病態メカニズムの関連については、まだ不明なものが多い。このような遺伝子に関して、機能的な解析がなされ、疾患との関連についての報告が、徐々にではあるが増えつつあり^{11)~13)}、今後もその進展が大きく期待される。

また現在では、これまでに GWAS により同定されてきた比較的頻度の高い遺伝子多型に比べ、疾患発症に大きく寄与すると予測されるアレル頻度の低い遺伝子変異 (rare variant) が注目されている。rare variant の解析は、アレル頻度が少ないため十分な検出力を得るために大規模な検体数が必要となり、以前では技術的に困難であった。しかし近年、次世代シーケンサーによる全エクソンの配列情報 (エクソーム) や全ゲノム配列情報の解析技術の開発が急速に進み、スタディーの大規模化が可能となりつつあり³³⁾³⁴⁾、注目されている。

最後に

現在までに、アレルギー疾患を含め様々な疾患の発症に重要な役割を果たすヒトのゲノム領域が数多く同定されてきたが、多くの疾患の GWAS は、欧米の白人集団を中心に行われてきている。しかし、様々な GWAS の結果、遺伝要因は人種間において異なる部分があることが明らかになっている。今後、アジア系、ヒスパニック系、ラテン系、アフリカ系などの種々の人種において、大規模な GWAS また、そのメタ解析が行われることにより、これまでに報告のない新たな関連遺伝子が認められ、より病態に対しての理解が深まることが期待される。

利益相反 (conflict of interest) に関する開示：著者全員は本論文の研究内容について他者との利害関係を有しません。

文 献

- 1) Moffatt MF, Kabesch M, Liang L, Dixon AL, Strachan D, Heath S, et al. Genetic variants regulating ORMDL3 expression contribute to the risk of childhood asthma. *Nature* 2007; 448: 470-3.
- 2) Esparza-Gordillo J, Weidinger S, Folster-Holst R, Bauerfeind A, Ruschendorf F, Patone G, et al. A common variant on chromosome 11q13 is associated with atopic dermatitis. A common variant on chromosome 11q13 is associated with atopic dermatitis. *Nat Genet* 2009; 41: 596-601.
- 3) Paternoster L, Standl M, Chen CM, Ramasamy A, Bonnelykke K, Duijts L, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies identifies three new risk loci for atopic dermatitis. *Nat Genet* 2011; 44: 187-92.
- 4) Kottyan LC, Davis BP, Sherrill JD, Liu K, Rochman M, Kaufman K, et al. Genome-wide association analysis of eosinophilic esophagitis provides insight into the tissue specificity of this allergic disease. *Nat Genet* 2014; 46: 895-900.
- 5) Bonnelykke K, Sleiman P, Nielsen K,

- Kreiner-Moller E, Mercader JM, Belgrave D, et al. A genome-wide association study identifies CDHR3 as a susceptibility locus for early childhood asthma with severe exacerbations. *Nat Genet* 2014; 46: 51–5.
- 6) Eyre S, Bowes J, Diogo D, Lee A, Barton A, Martin P, et al. High-density genetic mapping identifies new susceptibility loci for rheumatoid arthritis. *Nat Genet* 2012; 44: 1336–40.
 - 7) Juran BD, Hirschfield GM, Invernizzi P, Atkinson EJ, Li Y, Xie G, et al. Immunochip analyses identify a novel risk locus for primary biliary cirrhosis at 13q14, multiple independent associations at four established risk loci and epistasis between 1p31 and 7q32 risk variants. *Hum Mol Genet* 2012; 21: 5209–21.
 - 8) Ellinghaus D, Baurecht H, Esparza-Gordillo J, Rodriguez E, Matanovic A, Marenholz I, et al. High-density genotyping study identifies four new susceptibility loci for atopic dermatitis. *Nat Genet* 2013; 45: 808–12.
 - 9) Moffatt MF, Gut IG, Demenais F, Strachan DP, Bouzigon E, Heath S, et al. A large-scale, consortium-based genomewide association study of asthma. *N Engl J Med* 2010; 363: 1211–21.
 - 10) Tamari M, Tomita K, Hirota T. Genome-wide association studies of asthma. *Allergol Int* 2011; 60: 247–52.
 - 11) Carreras-Sureda A, Cantero-Recasens G, Rubio-Moscardo F, Kiefer K, Peinelt C, Niemeyer BA, et al. ORMDL3 modulates store-operated calcium entry and lymphocyte activation. *Hum Mol Genet* 2013; 22: 519–30.
 - 12) Miller M, Tam AB, Cho JY, Doherty TA, Pham A, Khorram N, et al. ORMDL3 is an inducible lung epithelial gene regulating metalloproteases, chemokines, OAS, and ATF6. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012; 109: 16648–53.
 - 13) Ha SG, Ge XN, Bahaie NS, Kang BN, Rao A, Rao SP, et al. ORMDL3 promotes eosinophil trafficking and activation via regulation of integrins and CD48. *Nat Commun* 2013; 4: 2479.
 - 14) Lluís A, Schedel M, Liu J, Illi S, Depner M, von Mutius E, et al. Asthma-associated polymorphisms in 17q21 influence cord blood ORMDL3 and GSDMA gene expression and IL-17 secretion. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 1587–1594.e6.
 - 15) Hao K, Bosse Y, Nickle DC, Pare PD, Postma DS, Laviolette M, et al. Lung eQTLs to help reveal the molecular underpinnings of asthma. *PLoS Genet* 2012; 8: e1003029.
 - 16) Hirota T, Takahashi A, Kubo M, Tsunoda T, Tomita K, Sakashita M, et al. Genome-wide association study identifies three new susceptibility loci for adult asthma in the Japanese population. *Nat Genet* 2011; 43: 893–6.
 - 17) Hinds DA, McMahon G, Kiefer AK, Do CB, Eriksson N, Evans DM, et al. A genome-wide association meta-analysis of self-reported allergy identifies shared and allergy-specific susceptibility loci. *Nat Genet* 2013; 45: 907–11.
 - 18) Torgerson DG, Ampleford EJ, Chiu GY, Gauderman WJ, Gignoux CR, Graves PE, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies of asthma in ethnically diverse North American populations. *Nat Genet* 2011; 43: 887–92.
 - 19) Ferreira MA, Matheson MC, Duffy DL, Marks GB, Hui J, Le Souef P, et al. Identification of IL6R and chromosome 11q13.5 as risk loci for asthma. *Lancet* 2011; 378: 1006–14.
 - 20) Ramasamy A, Curjuric I, Coin LJ, Kumar A, McArdle WL, Imboden M, et al. A genome-wide meta-analysis of genetic variants associated with allergic rhinitis and grass sensitization and their interaction with birth order. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 996–1005.
 - 21) Tran DQ, Andersson J, Wang R, Ramsey H, Unutmaz D, Shevach EM. GARP (LRRC32) is essential for the surface expression of latent TGF-beta on platelets and activated FOXP3+ regulatory T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 13445–50.
 - 22) Wang R, Kozhaya L, Mercer F, Khaitan A, Fujii H, Unutmaz D. Expression of GARP selectively identifies activated human FOXP3+ regulatory T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 13439–44.
 - 23) Hirota T, Takahashi A, Kubo M, Tsunoda T, Tomita K, Sakashita M, et al. Genome-wide association study identifies eight new susceptibility loci for atopic dermatitis in the Japanese population. *Nat Genet* 2012; 44:

- 1222-6.
- 24) Sun LD, Xiao FL, Li Y, Zhou WM, Tang HY, Tang XF, et al. Genome-wide association study identifies two new susceptibility loci for atopic dermatitis in the Chinese Han population. *Nat Genet* 2011; 43: 690-4.
- 25) Montgomery SB, Sammeth M, Gutierrez-Arcelus M, Lach RP, Ingle C, Nisbett J, et al. Transcriptome genetics using second generation sequencing in a Caucasian population. *Nature* 2010; 464: 773-7.
- 26) Eisenbarth SC, Williams A, Colegio OR, Meng H, Strowig T, Rongvaux A, et al. NLRP10 is a NOD-like receptor essential to initiate adaptive immunity by dendritic cells. *Nature* 2012; 484: 510-3.
- 27) Joly S, Eisenbarth SC, Olivier AK, Williams A, Kaplan DH, Cassel SL, et al. Cutting edge: Nlrp10 is essential for protective antifungal adaptive immunity against *Candida albicans*. *J Immunol* 2012; 189: 4713-7.
- 28) Benson AA, Toh JA, Vernon N, Jariwala SP. The role of vitamin D in the immunopathogenesis of allergic skin diseases. *Allergy* 2012; 67: 296-301.
- 29) Maher B. Personal genomes: The case of the missing heritability. *Nature* 2008; 456: 18-21.
- 30) So HC, Gui AH, Cherny SS, Sham PC. Evaluating the heritability explained by known susceptibility variants: a survey of ten complex diseases. *Genet Epidemiol* 2011; 35: 310-7.
- 31) Stranger BE, De Jager PL. Coordinating GWAS results with gene expression in a systems immunologic paradigm in autoimmunity. *Curr Opin Immunol* 2012; 24: 544-51.
- 32) Okada Y, Terao C, Ikari K, Kochi Y, Ohmura K, Suzuki A, et al. Meta-analysis identifies nine new loci associated with rheumatoid arthritis in the Japanese population. *Nat Genet* 2012; 44: 511-6.
- 33) Heinzen EL, Depondt C, Cavalleri GL, Ruzzo EK, Walley NM, Need AC, et al. Exome sequencing followed by large-scale genotyping fails to identify single rare variants of large effect in idiopathic generalized epilepsy. *Am J Hum Genet* 2012; 91: 293-302.
- 34) Need AC, McEvoy JP, Gennarelli M, Heinzen EL, Ge D, Maia JM, et al. Exome sequencing followed by large-scale genotyping suggests a limited role for moderately rare risk factors of strong effect in schizophrenia. *Am J Hum Genet* 2012; 91: 303-12.