



【日本血栓止血学会サイト お役立ちリンク集】

日本血栓止血学会サイトに掲載しているおすすめコンテンツのリンクをご紹介します。

- ・ [診療ガイドライン](#)
- ・ [研修医のお役立ち論文コンテンツ](#)
- ・ [用語集](#)

本編は次ページより掲載しております。

自己抗体の産生機序

桑名正隆*

Current understanding of the mechanisms for autoantibody production

Masataka KUWANA

要約：自己免疫疾患の多くでは、病原性を有する自己抗体が病態を直接誘導する。私たちはこれまで GPIIb/IIIa, $\beta 2$ グリコプロテイン I を認識する CD4⁺T 細胞の詳細な解析を行い、これら自己反応性 T 細胞は通常のプロセッシングで生成されない自己抗原由来の潜在性ペプチドを認識することを明らかにした。また、患者のみならず健康人の多くの T 細胞レパトワに自己反応性 T 細胞が存在するが、活性化フェノタイプは患者でのみ検出された。この事実は自己抗体産生が自己反応性 CD4⁺T 細胞の存在により規定されるのではなく、その活性化を誘導する自己抗体由来の潜在性ペプチドの提示により規定されることを示す。したがって、何らかの環境要因により自己抗原の潜在性ペプチドが抗原提示細胞により提示され、さらに遺伝的素因、制御性 T 細胞など免疫調節機構の破綻が加わることで自己免疫応答が誘導される。

Key words: antiphospholipid syndrome, autoantibody, autoreactive T cells, cryptic epitope, idiopathic thrombocytopenic purpura



桑名正隆

1988年3月
慶應義塾大学医学部卒業
1992年3月
慶應義塾大学大学院
医学研究科博士課程修了
1993年5月
米国ピッツバーグ大学
リウマチ内科・臨床免疫学
ポスドク
1996年4月
慶應義塾大学医学部内科
(血液感染リウマチ)助手
2000年10月
慶應義塾大学医学部
先端医学研究所講師
2006年1月
慶應義塾大学医学部内科
(血液感染リウマチ)助教授
2009年4月
慶應義塾大学医学部内科
(リウマチ)准教授
2014年7月
日本医科大学大学院
医学研究科アレルギー膠原病
内科学分野大学院教授

1. はじめに

免疫は自己と異なる病原微生物や癌細胞など異物を認識し排除するシステムである。免疫が本来は認識しない自分自身の正常な細胞や組織に対して反応し障害をきたす疾患概念が自己免疫疾患である。組織障害が特定の臓器に限定する臓器特異的自己免疫疾患(表 1)、臓器や組織を越えて全身に障害が広がる全身性自己免疫疾患(いわゆる膠原病)に分類される。Witebsky により提唱された自己免疫疾患の定義では、①自己成分に対する抗体(自己抗体)やリンパ球の存在、②標的臓器での自己抗原の発現、③動物

への自己抗原の免疫による自己抗体や自己反応性リンパ球の産生および病態の再現を含む¹⁾。すなわち、病態を誘導する病原性を有する自己抗体やリンパ球の証明が必須である。血栓止血領域の代表的な自己免疫疾患として特発性血小板減少性紫斑病(idiopathic thrombocytopenic purpura: ITP)、後天性血栓性血小板減少性紫斑病(acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: aTTP)、抗リン脂質抗体症候群(antiphospholipid syndrome: APS)などがある。これら疾患は、いずれも病原性を有する自己抗体が証明されており、Witebsky の定義を満たす。本稿では ITP と APS を中心に、自己抗体産生さらに自己免疫疾患の発症機序に関する知見を概説する。

*責任者連絡先：

日本医科大学大学院医学研究科アレルギー膠原病内科学分野

〒113-8603 東京都文京区千駄木 1-1-5

Tel: 03-3822-2131, Fax: 03-3815-3049

E-mail: kuwanam@nms.ac.jp

2. 自己免疫疾患の発症要因

最近の網羅的な全ゲノム解析に加えて大規模疫学調査から、自己免疫疾患は遺伝素因と環境要因によ

表1 主な臓器特異的自己免疫疾患と自己免疫の標的となる抗原

臓器特異的自己免疫疾患	主な標的自己抗原
重症筋無力症	アセチルコリン受容体
多発性硬化症	ミエリン関連蛋白
尋常性天疱瘡	デスモグレイン3
I型糖尿病	膵β細胞
Goodpasture 症候群	IV型コラーゲン
慢性甲状腺炎(橋本病)	甲状腺ペルオキシダーゼ
バセドウ病	TSH受容体
特発性血小板減少性紫斑病	血小板膜糖蛋白(GPIIb/IIIa, GPIb など)
後天性血栓性血小板減少性紫斑病	ADAMTS13
抗リン脂質抗体症候群	β ₂ グリコプロテインI/プロトロンビン

る多因子疾患であることが明らかにされた。自己免疫疾患の家系内集積や一卵性双生児での発症一致が古くから知られ、遺伝素因の関与が古くから想定されてきた。自己免疫疾患のリスク遺伝子としてヒト白血球抗原(human leukocyte antigen: HLA)遺伝子の多型が知られてきたが、最近の全ゲノム解析によりHLAに加えて *CTLA4*, *PTPN22*, *STAT4* など免疫応答・制御に関連する数多くの感受性遺伝子が同定されてきた。興味深いことに、これら遺伝子との関連は関節リウマチ、I型糖尿病、クローン病など異なる自己免疫疾患で共通しており、「自己免疫感受性遺伝子」が存在する²⁾。一方、特定の自己免疫疾患でのみ相関が検出される遺伝子もある。ただし、HLAを除けば個々の遺伝子多型との関連は弱く、複数の遺伝子多型が組み合わさって遺伝素因を構成している。疾患発症における遺伝素因の貢献は40%未満と低い。さらに、感受性多型がコーディング領域に存在する遺伝子はわずか10%程度である。多くの関連多型はエンハンサー領域に存在することから、これら遺伝子は後天的な環境要因によるエピゲノム修飾を介して免疫応答を制御すると考えられる。自己免疫疾患と環境要因の関連は古くから知られ、リウマチ熱はA群β溶血レンサ球菌、Guillain-Barré症候群は *Campylobacter jejuni* などの微生物感染が先行し、それらに対する免疫反応が自己抗原と交差反応する機序が示されてきた。一方、ITPの半数程度は *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) の除菌により長期にわたって寛解が持続する³⁾。近年、腸管や口腔内に定

着する多数の微生物(マイクロバイオーーム)の構成がクローン病や関節リウマチなどの発症と関連する知見が集積されている。

3. ITPにおける自己抗体の病原性

元来、ITPは原因不明の血小板減少症と定義されていたが、その本態が抗血小板抗体による自己免疫であることが明確になったため、海外では「特発性(idiopathic)」より「免疫性(immune)」という呼称が一般的となっている⁴⁾。抗血小板抗体の主要な対応抗原はGPIIb/IIIa, GPIb/IXなど血小板膜上の糖蛋白で、血小板の接着や活性化を制御することで止血機転に重要な役割を果たす。ITP患者が妊娠すると、新生児にも一過性の血小板減少がみられる。また、正常マウスに抗GPIIb/IIIa抗体や抗GPIb抗体を投与すると一過性の血小板減少を誘導できる。これら事実から、抗血小板抗体の病原性は明らかである。抗血小板抗体は流血中の血小板表面に結合し、オプソニン化された血小板は網内系でFcγ受容体を介してマクロファージなどの貪食細胞に捕捉され、貪食・破壊される。一方、血小板自己抗原は骨髄巨核球にも発現することから、抗血小板抗体は血小板産生に抑制的に働く⁵⁾。したがって、抗血小板抗体は末梢での破壊亢進、骨髄での産生抑制の機序を介して血小板減少を誘導する。

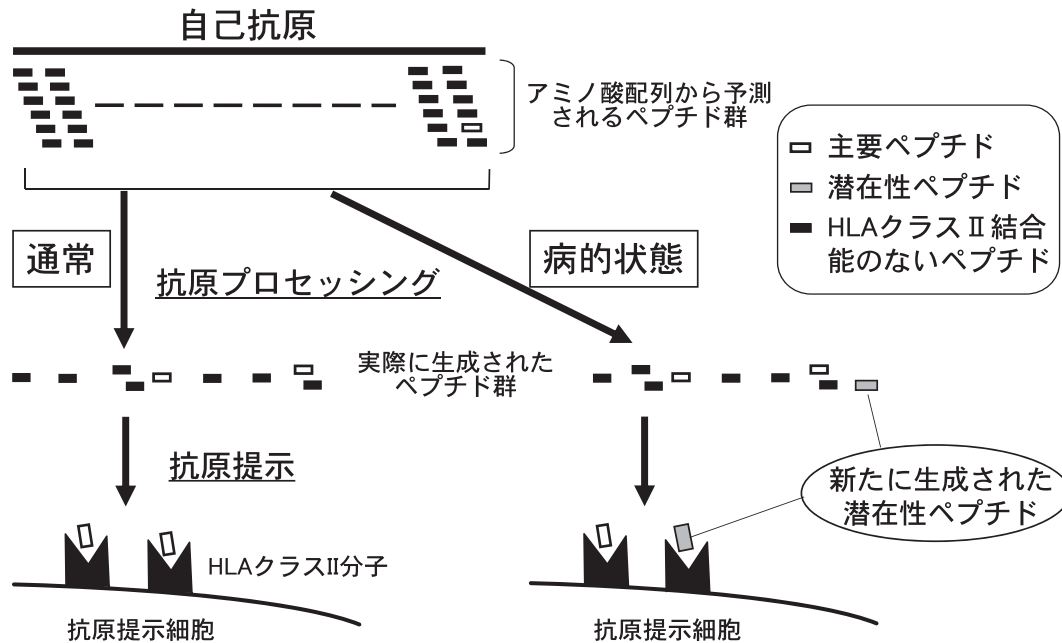


図1 自己抗原由来の潜在性ペプチド

APCに取り込まれた自己抗原はプロセッシングの過程でペプチド断片に分解され、その中で自己HLAクラスII分子と結合するごく一部の主要ペプチドだけが膜表面に提示される。多くのペプチドはプロセッシングの過程で生成されないか、HLAクラスII分子に結合しないために膜表面に発現されない潜在性ペプチドである。何らかの病的状態でプロセッシングの過程が変化すると、本来は免疫応答を誘導する十分量が作られない潜在性ペプチドが生成され、HLAクラスII分子との結合親和性を有していれば膜表面に提示される。

4. 血小板反応性 T 細胞の特徴

自己抗体の多くはIgGで親和性が高く、その産生はCD4⁺T細胞に依存したaffinity maturationとisotype switchの結果である。そのため、自己抗体産生には、自己抗原特異的なCD4⁺T細胞の存在と活性化が必須と考えられてきた。実際、私たちはマウスの実験系で自己抗原特異的なCD4⁺T細胞クローンの移入が自己抗体産生、さらには疾患フェノタイプ発現を誘導することを証明した⁶⁾。血小板を認識するCD4⁺T細胞の存在は知られていたが、私たちは抗血小板抗体の主要な対応抗原であるGPIIb/IIIaを認識する自己反応性T細胞の存在を証明し、その詳細な特性を明らかにしてきた^{7,8)}。GPIIb/IIIa反応性T細胞はHLA-DR拘束性のCD4⁺T細胞で、自己末梢血B細胞と共培養すると上清中に血小板への結合活性を有するIgG抗GPIIb/IIIa抗体産生を誘導するヘルパー活性を有する。興味深いことに、GPIIb/IIIa反応性T細胞は人為的に構造修飾したGPIIb/IIIaを取り

込んだ抗原提示細胞(antigen-presenting cell: APC)に対して反応するが、血小板膜上の本来の構造を有するnativeなGPIIb/IIIaに対して反応しない⁸⁾。そのため、これらT細胞はnativeなGPIIb/IIIaからのプロセッシングから作られない潜在性(cryptic)ペプチドを認識すると考えられる。潜在性ペプチドとは、APCにおける抗原プロセッシングにより免疫応答を誘導するのに十分な量が提示されないペプチドのことである(図1)⁹⁾。CD4⁺T細胞はAPC上に提示されたペプチドとHLAクラスII分子の複合体を認識する。APCに取り込まれた自己抗原はプロセッシングの過程でペプチド断片に分解され、自己HLAクラスII分子と結合するものだけが膜表面に提示される。アミノ酸配列から予測されるHLAクラスII分子との結合親和性を有する至適な長さのペプチドのうち、実際にAPCにより提示される主要(dominant)ペプチドはごく一部である。一方、多くのペプチドはプロセッシングの過程で生成されない潜在性ペプチドである。自己抗原由来の潜在性ペプチドは胸腺

の APC でも発現されないため、それらを認識する自己反応性 T 細胞は免疫系から自己とみなされず胸腺での負の選択を逃れ、正常の T 細胞レパトワに存在する。したがって、何らかの病的状態において自己抗原の潜在性ペプチドが末梢の APC により提示されると、それを非自己とみなして免疫応答が誘発される可能性がある。この機序が自己免疫疾患を誘導する機序の一つと考えられている。

実際に GPIIb/IIIa 反応性 T 細胞は ITP 患者に限らず健常人の多くでも検出されることから⁷⁾、正常の T 細胞レパトワの一部である。ただし、ITP 患者でのみ GPIIb/IIIa 反応性 T 細胞が活性化状態にあることから¹⁰⁾、末梢 APC が GPIIb/IIIa 由来の潜在性ペプチドを提示している可能性が高い。

5. 抗血小板抗体の産生維持機構

摘脾時に ITP 患者から採取した脾臓と末梢血における GPIIb/IIIa 反応性 T 細胞の活性化状態を調べると¹¹⁾、活性化 T 細胞は脾臓でのみ検出され、末梢血中に存在する GPIIb/IIIa 反応性 T 細胞はすべて抗原曝露から時間の経過したメモリー T 細胞であった。また、摘脾後に末梢血中の GPIIb/IIIa 反応性のメモリー T 細胞は速やかに減少したことから、GPIIb/IIIa 反応性 T 細胞を活性化する潜在性ペプチドは主に脾臓の APC で発現されている。脾細胞から分離したマクロファージ、樹状細胞、B 細胞を用いた *ex vivo* での GPIIb/IIIa 反応性 T 細胞活性化能を検討したところ、マクロファージのみが外来抗原の添加なしで自己 GPIIb/IIIa 反応性 T 細胞株を増殖させた¹²⁾。マクロファージは FcγRI を介してオプソニン化血小板を大量に貪食することで、GPIIb/IIIa 由来潜在性ペプチドを提示していた。

以上の結果から想定される ITP 慢性期の抗血小板抗体の自己産生維持メカニズムを図 2 に示す¹³⁾。GPIIb/IIIa 反応性 CD4⁺T 細胞が活性化されて抗血小板抗体が産生されると、Fcγ 受容体を介してオプソニン化血小板を貪食した網内系マクロファージが GPIIb/IIIa 由来の潜在性ペプチドを発現することで特異的 T 細胞を活性化し、抗血小板抗体産生を維持・増強する。このような網内系マクロファージ、GPIIb/IIIa 反応性 T 細胞、B 細胞による病的ループが成立

すると抗血小板抗体産生が持続する。

6. 自己免疫抑制における免疫制御機構の役割

近年、胸腺での中枢性免疫寛容システムを逃れた自己反応性 T 細胞を抑制する免疫制御機構が自己免疫疾患の発症抑制に重要な役割を果たすことが明確になってきた¹⁴⁾。また、自己免疫応答の維持や増強にも免疫制御機構の機能不全が関与する(図 2)。とくに制御性 T 細胞(regulatory T cells: Treg)の機能不全が自己免疫の発症を誘導する知見が集積されている。これまで、ITP を含めた様々な自己免疫性疾患患者で Treg、とくに CD4⁺CD25^{high}FoxP3⁺Treg の減少や機能障害が報告されてきた¹⁵⁾。私たちは Treg 欠損マウスの約 1/3 が長期にわたって持続する血小板減少を自然発症することを見出し、これらマウスでは IgG 抗血小板抗体が検出されることを報告した¹⁶⁾。モデル作成時に FoxP3⁺Treg を同時移植すると血小板減少の発症を完全に防げたことから、自己免疫誘導抑制における FoxP3⁺Treg の重要性が明らかにされた。

また、*H. pylori* 除菌後に血小板が増加する機序として、Fcγ 受容体による免疫制御機構の関与が明らかにされた¹⁷⁾。*H. pylori* 陽性 ITP では網内系マクロファージにおける抑制性 FcγRIIB の発現低下を介して Fcγ 受容体バランスが活性型に偏倚することで貪食能、抗原提示能が亢進し、マクロファージ、T 細胞、B 細胞による病的サイクルが活発化される。同様に免疫グロブリン大量療法の効果発現機序のひとつとして網内系マクロファージにおける FcγRIIB 発現の上昇が動物実験で示されている¹⁸⁾。したがって、網内系マクロファージでの Fcγ 受容体バランスが ITP 病態の維持に重要な役割を果たしていることが明らかにされた。

7. APS における自己反応性 T 細胞

私たちは抗リン脂質抗体の主要な対応抗原である β2 グリコプリテイン I(β2GPI)を認識する自己反応性 T 細胞も検討してきた。β2GPI 反応性 CD4⁺T 細胞は主に HLA-DR 拘束性の CD4⁺T 細胞で、自己 B 細胞と共培養すると上清中にループス抗凝固因子活性を

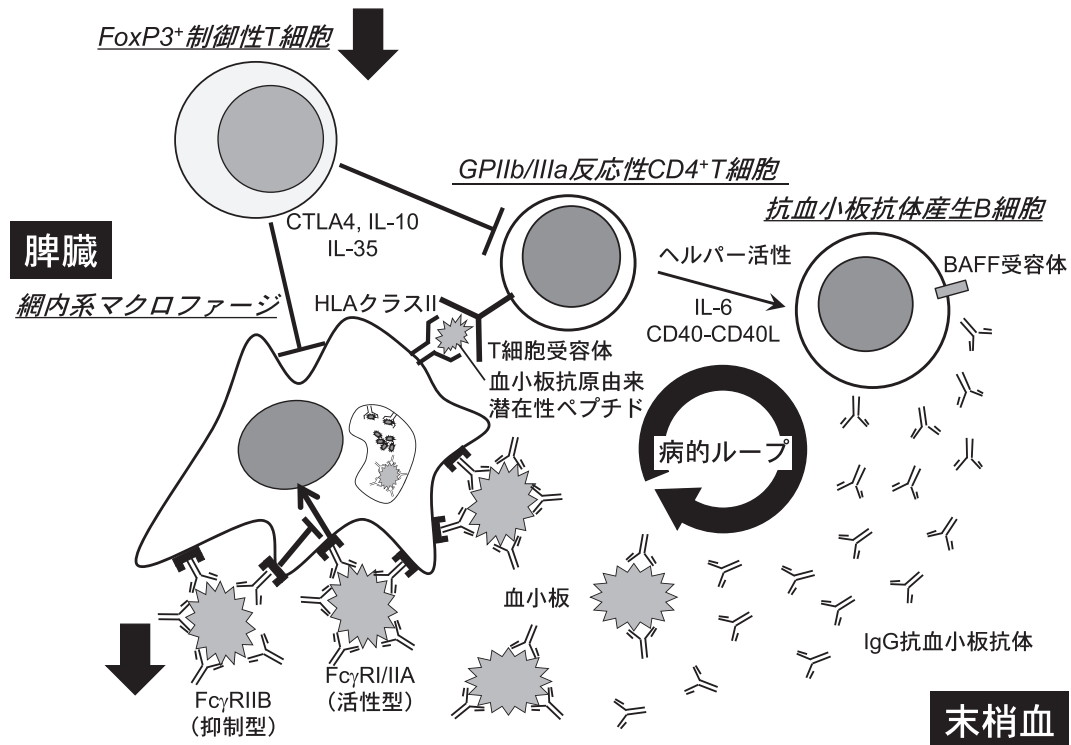


図2 ITP慢性期の抗血小板自己抗体の産生維持機構

抗血小板抗体が産生されると、オプソニン化血小板を貪食した網内系マクロファージが GPIIb/IIIa 由来の潜在性ペプチドを発現し、それを認識することで GPIIb/IIIa 反応性 CD4⁺T 細胞が活性化され、ヘルパー活性を発揮することで B 細胞からの抗血小板抗体が誘導される。同時に FoxP3⁺ 制御性 T 細胞、抑制性 Fcγ 受容体など免疫制御機構の破綻が存在すると、網内系マクロファージ、GPIIb/IIIa 反応性 T 細胞、B 細胞による病的サイクルが成立し、抗血小板抗体の産生が持続・増強する。

持つ IgG の産生を誘導した¹⁹⁾。また、APS 患者のみならず健常人でも検出され、精製ヒト β2GPI に反応せず、大腸菌を用いて発現・精製した糖鎖修飾を欠く β2GPI リコンビナント断片を認識した。これら特徴は GPIIb/IIIa 反応性 T 細胞と共通しており、native な β2GPI からのプロセッシングで作られない潜在性ペプチドを認識する。APS 患者末梢血から樹立した β2GPI 反応性 CD4⁺ T 細胞クローン株の多くは、β2GPI の第 V ドメインのアミノ酸残基 276–290 番をコードするペプチド (p276–290) を認識した²⁰⁾。興味深いことに、p276–290 はリジン残基を複数含むリン脂質結合部位を含んでいた。潜在性ペプチド p276–290 を認識する β2GPI 反応性 T 細胞クローンを用いて様々な β2GPI 抗原に対する反応性を検討したところ、精製 β2GPI やバキュロウイルス発現システムで作成した第 V ドメインなど陰性荷電を有し、リン脂質との結合能を有する β2GPI 抗原は T 細胞クローン

の反応を誘導できなかつた²¹⁾。一方、大腸菌で発現させたリコンビナント断片や還元 β2GPI などリン脂質との結合能を失った抗原は APC でのプロセッシング後に T 細胞クローンの反応を誘導した。さらに、陰性荷電を有するリン脂質の一種であるフォスファチジルセリンを含むリポソームに β2GPI を結合させて APC に取り込ませると、p276–290 反応性 T 細胞クローンの増殖を誘導した。以上の結果から想定される潜在性ペプチド p276–290 が生成される機序を図 3 に示す。β2GPI のリン脂質結合部位は分子表面に位置し、親水性アミノ酸残基を多く含むことから、エンドソーム中でのプロセッシング過程でプロテアーゼによって容易に分解され、p276–290 などのリン脂質結合部位全体をそのまま含んだペプチドは生成されない。一方、β2GPI がリン脂質結合部位を介して陰性荷電表面と結合したり、糖鎖欠損などにより立体構造が修飾されるとリン脂質結合部位

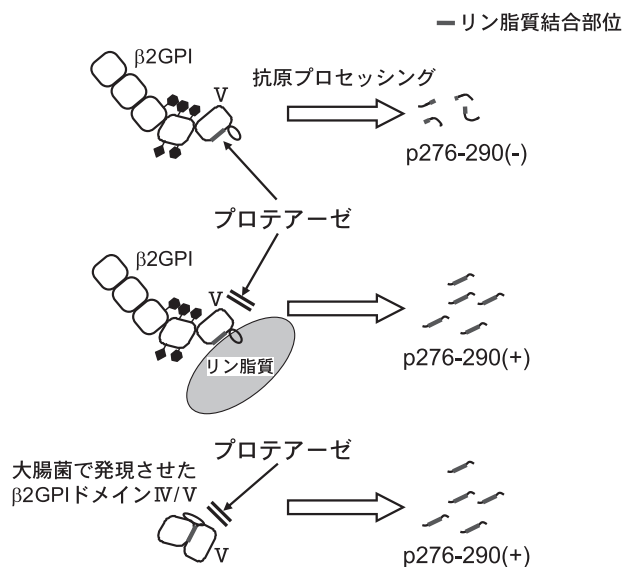


図3 β2GPI由来の潜在性ペプチド(p276-290)が生成される機序

β2GPIは第Vドメインのリン脂質結合部位を介して陰性荷電を有するリン脂質に結合する。β2GPIがフリーの状態では抗原プロセッシングの過程でプロテアーゼによりリン脂質結合部位は分解される。一方、β2GPIがリン脂質に結合した状態または大腸菌で発現させた糖鎖修飾を欠くリンコンビナント蛋白では、リン脂質結合部がプロテアーゼから保護される。

がプロテアーゼから保護され p276-290 が生成されて HLA クラス II 分子とともに提示される。

8. 自己反応性 T 細胞の存在意義

これまでの解析から、様々な自己抗原に対する CD4⁺T 細胞は自己抗原由来の潜在性エピトープを認識し、正常レパトワに存在することが明らかとなった。これら T 細胞は、末梢 APC が潜在性ペプチドを提示しなければ活性化されず、生体に有害な自己免疫応答は生じない。しかし、薬剤や化学物質への曝露や細菌・ウイルス感染などの環境要因により自己抗原の構造が修飾されると、APC に取り込まれたのちに本来は発現されない潜在性エピトープが提示される可能性がある。自己反応性がそれら潜在性エピトープを認識することで活性化されると、T 細胞自身あるいは自己抗体産生を介して正常細胞に対する自己免疫反応が誘導される(図4)。これが事実であれば、自己反応性 T 細胞が正常レパトワに存在す

る生体にとって合目的な理由があるのであろうか。現状で想定される理由として、これら自己反応性 T 細胞が自己と類似した腫瘍細胞やウイルス感染細胞の排除に役立つという仮説がある。すなわち、私たちは潜在性エピトープを認識する自己反応性 T 細胞を持つことで腫瘍や細胞内寄生体感染に対する防御能を獲得した一方で、自己免疫疾患を発症するリスクを負ったことになる。

9. 自己免疫疾患の発症機序

自己反応性 T 細胞を活性化する自己抗原の潜在性エピトープの発現機序を追究すれば、自己免疫疾患の発症機序の解明につながる可能性がある。ITP の発症を誘導する GPIIb/IIIa 由来の潜在性ペプチドが提示される機序として、GPIIb/IIIa の構造修飾が想定される。ITP 患者由来の GPIIb/IIIa 反応性 T 細胞は還元やプロテアーゼ処理した GPIIb/IIIa を取り込んだ APC に対して反応性を示すことから⁷⁾、GPIIb/IIIa の分子構造を修飾する薬剤や化学物質が潜在性ペプチドの発現を誘発する可能性がある。興味深いことに、還元作用を有する D-ペニシラミンや金製剤投与中に ITP と同様の抗血小板抗体陽性の血小板減少症が誘発される^{22,23)}。また、GPIIb/IIIa はフィブリノーゲンをはじめとした RGD 配列を持つ種々の蛋白と結合することから²⁴⁾、何らかの外來蛋白との複合体形成により GPIIb/IIIa の潜在性ペプチドが発現されるかもしれない。

一方、APC が大量に自己抗原を取り込むことで、本来はほとんど作られない潜在性ペプチドが免疫応答を誘導するのに十分な量が生成される可能性も報告されている。その一例として交差反応性 B 細胞による自己抗原の濃縮がある²⁵⁾。B 細胞は膜表面免疫グロブリンを介して特定の抗原を効率よく取り込むことができるため、外來蛋白に対する抗体が GPIIb/IIIa と交差反応すれば、GPIIb/IIIa を大量に取り込むことで交差反応性 B 細胞が潜在性ペプチドを発現する可能性がある。この仮説と関連して、ヒト免疫不全ウイルスや C 型肝炎ウイルス由来の糖蛋白と GPIIb/IIIa との抗体による交差反応が報告されている^{26,27)}。これら交差反応抗体が産生されると、抗血小板抗体として作用し、それらが結合したオプソ

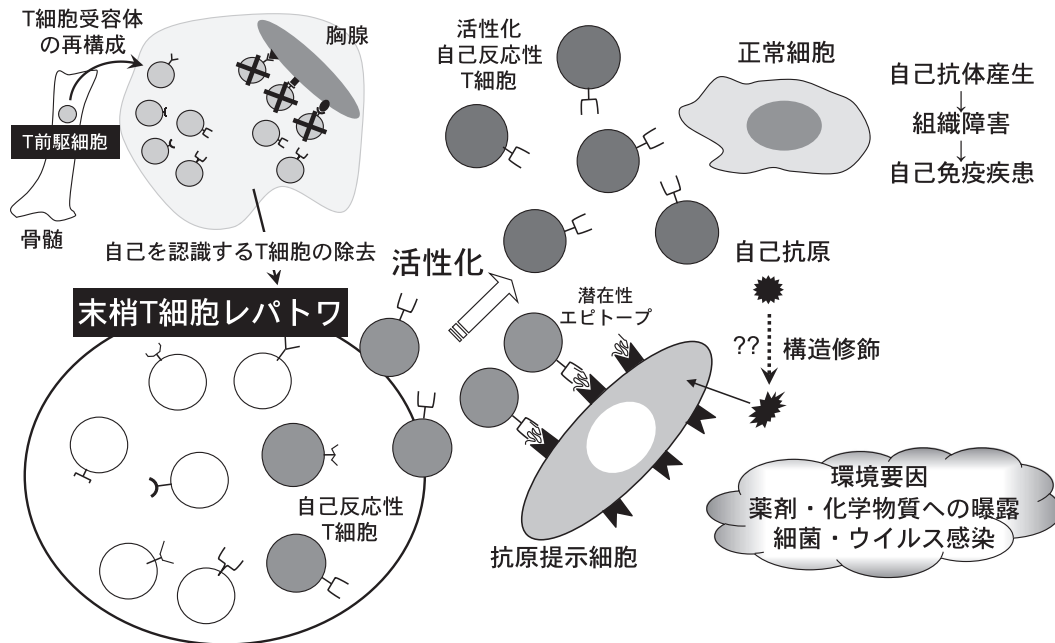


図4 自己免疫疾患誘導のメカニズム

胸腺での除去を逃れた自己抗原来の潜在性エピトープを認識する T 細胞は末梢 T 細胞レパトワの一部である。これら自己反応性 T 細胞は、末梢 APC が潜在性ペプチドを提示しなければ活性化されない。しかし、環境要因により自己抗原の構造が修飾されると、APC に取り込まれたのちに本来は発現されない潜在性エピトープが提示される。それを認識することで活性化された自己反応性 T 細胞は自己抗体産生などを介して正常細胞を障害する。

ニン化血小板を網内系マクロファージが大量に取り込むことで GPIIb/IIIa 由来の潜在性ペプチド発現を誘導するかもしれない。同時に病原微生物由来成分がマクロファージ上の toll-like receptor に結合することで貪食能・抗原提示能を上昇させて自己抗体産生を促進する可能性がある。

APS では、陰性荷電を有する物質への曝露が、 $\beta 2\text{GPI}$ への結合を介して APC による $\beta 2\text{GPI}$ の潜在性ペプチドの発現を誘導する機序が考えられる。その候補のひとつとしてリン脂質を豊富に含む細菌の細胞壁成分が挙げられる。実際に、抗 $\beta 2\text{GPI}$ 抗体をはじめとした抗リン脂質抗体は急性あるいは慢性感染症に伴って陽性化することがある。また、アポトーシスによって細胞から放出されるアポトーシス小体も陰性荷電を有することから、体内で大量のアポトーシスが起これば抗 $\beta 2\text{GPI}$ 抗体産生の誘因となるかもしれない²⁸⁾。

10. おわりに

近年の遺伝子、細胞レベルでの解析により自己免疫疾患の病態や発症機序の解明につながる知見が集積されてきた。これら情報は新たな治療の分子標的の同定に役立つとともに、将来的な発症予防につながる可能性を秘めている。今後のさらなる進歩が望まれる。

著者の利益相反(COI)の開示：
特許使用料(医学生物学研究所)

文献

- 1) Witebsky E: Immunopathology. ed. by Grabar P, Miescher P, Basel, Benno Schwabe Co., 1954.
- 2) Parkes M, Cortes A, van Heel DA, Brown MA: Genetic insights into common pathways and complex relationships among immune-mediated diseases. *Nat Rev Genet* **14**: 661–673, 2013.
- 3) Kuwana M: Helicobacter pylori-associated immune thrombocytopenia: clinical features and pathogenic mechanisms.

- World J Gastroenterol **20**: 714–723, 2014.
- 4) Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Cines DB, Chong BH, Cooper N, Godeau B, Lechner K, Mazzucconi MG, McMillan R, Sanz MA, Imbach P, Blanchette V, Kühne T, Ruggeri M, George JN: Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* **113**: 2386–2393, 2009.
 - 5) McMillan R, Wang L, Tomer A, Nichol J, Pistillo J: Suppression of in vitro megakaryocyte production by antiplatelet autoantibodies from adult patients with chronic ITP. *Blood* **103**: 1364–1369, 2004.
 - 6) Takahashi H, Amagai M, Nishikawa T, Fujii Y, Kawakami Y, Kuwana M: Novel system evaluating in vivo pathogenicity of desmoglein 3-reactive T cell clones using murine pemphigus vulgaris. *J Immunol* **181**: 1526–1535, 2008.
 - 7) Kuwana M, Kaburaki J, Ikeda Y: Autoreactive T cells to platelet GPIIb-IIIa in immune thrombocytopenic purpura. Role in production of anti-platelet autoantibody. *J Clin Invest* **102**: 1393–1402, 1998.
 - 8) Kuwana M, Kaburaki J, Kitasato H, Kato M, Kawai S, Kawakami Y, Ikeda Y: Immunodominant epitopes on glycoprotein IIb-IIIa recognized by autoreactive T cells in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Blood* **98**: 130–139, 2001.
 - 9) Sercarz EE, Lehmann PV, Ametani A, Benichou G, Miller A, Moudgil K: Dominance and crypticity of T cell antigenic determinants. *Annu Rev Immunol* **11**: 729–766, 1993.
 - 10) Kuwana M, Ikeda Y: The role of autoreactive T-cells in the pathogenesis of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol* **81**: 106–112, 2005.
 - 11) Kuwana M, Okazaki Y, Kaburaki J, Kawakami Y, Ikeda Y: Spleen is a primary site for activation of platelet-reactive T and B cells in patients with immune thrombocytopenic purpura. *J Immunol* **168**: 3675–3682, 2002.
 - 12) Kuwana M, Okazaki Y, Ikeda Y: Splenic macrophages maintain the anti-platelet autoimmune response via uptake of opsonized platelets in patients with immune thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* **7**: 322–329, 2009.
 - 13) Kuwana M, Ikeda Y: The role of autoreactive T-cells in the pathogenesis of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol* **81**: 106–112, 2005.
 - 14) Kuwana M: What do we learn from immunomodulation in patients with immune thrombocytopenia? *Semin Hematol* **53 Suppl 1**: S27–30, 2016.
 - 15) Nishimoto T, Kuwana M: CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells in the pathophysiology of immune thrombocytopenia. *Semin Hematol* **50 Suppl 1**: S43–49, 2013.
 - 16) Nishimoto T, Satoh T, Takeuchi T, Ikeda Y, Kuwana M: Critical role of CD4(+)CD25(+) regulatory T cells in preventing murine autoantibody-mediated thrombocytopenia. *Exp Hematol* **40**: 279–289, 2012.
 - 17) Asahi A, Nishimoto T, Okazaki Y, Suzuki H, Masaoka T, Kawakami Y, Ikeda Y, Kuwana M: Helicobacter pylori eradication shifts monocyte Fcγ receptor balance toward inhibitory FcγRIIB in immune thrombocytopenic purpura patients. *J Clin Invest* **118**: 2939–2949, 2008.
 - 18) Samuelsson A, Towers TL, Ravetch JV: Anti-inflammatory activity of IVIG mediated through the inhibitory Fc receptor. *Science* **291**: 484–486, 2001.
 - 19) Hattori N, Kuwana M, Kaburaki J, Mimori T, Ikeda Y, Kawakami Y: T cells that are autoreactive to beta2-glycoprotein I in patients with antiphospholipid syndrome and healthy individuals. *Arthritis Rheum* **43**: 65–75, 2000.
 - 20) Arai T, Yoshida K, Kaburaki J, Inoko H, Ikeda Y, Kawakami Y, Kuwana M: Autoreactive CD4(+) T-cell clones to beta2-glycoprotein I in patients with antiphospholipid syndrome: preferential recognition of the major phospholipid-binding site. *Blood* **98**: 1889–1896, 2001.
 - 21) Kuwana M, Matsuura E, Kobayashi K, Okazaki Y, Kaburaki J, Ikeda Y, Kawakami Y: Binding of beta 2-glycoprotein I to anionic phospholipids facilitates processing and presentation of a cryptic epitope that activates pathogenic autoreactive T cells. *Blood* **105**: 1552–1557, 2005.
 - 22) Thomas D, Gallus AS, Brooks PM, Tampi R, Geddes R, Hill W: Thrombokinetics in patients with rheumatoid arthritis treated with D-penicillamine. *Ann Rheum Dis* **43**: 402–406, 1984.
 - 23) Coblyn JS, Weinblatt M, Holdsworth D, Glass D: Gold-induced thrombocytopenia. A clinical and immunogenetic study of twenty-three patients. *Ann Intern Med* **95**: 178–181, 1981.
 - 24) Xie Z, Cao C, Feng S, Huang J, Li Z: Progress in the research of GPIIb/IIIa antagonists. *Future Med Chem* **7**: 1149–1171, 2015.
 - 25) Mamula MJ, Fatenejad S, Craft J: B cells process and present lupus autoantigens that initiate autoimmune T cell responses. *J Immunol* **152**: 1453–1461, 1994.
 - 26) Nardi M, Tomlinson S, Greco MA, Karpatkin S: Complement-independent, peroxide-induced antibody lysis of platelets in HIV-1-related immune thrombocytopenia. *Cell* **106**: 551–561, 2001.
 - 27) Zhang W, Nardi MA, Borkowsky W, Li Z, Karpatkin S: Role of molecular mimicry of hepatitis C virus protein with platelet GPIIIa in hepatitis C-related immunologic thrombocytopenia. *Blood* **113**: 4086–4093, 2009.
 - 28) Levine JS, Subang R, Koh JS, Rauch J: Induction of anti-phospholipid autoantibodies by beta2-glycoprotein I bound to apoptotic thymocytes. *J Autoimmun* **11**: 413–424, 1998.