

総 説

抗カルジオリピン抗体

松浦 栄次*・北川 浩彦***・小池 隆夫**

*北海道大学医学部第一生化学, **同第二内科

Anticardiolipin Antibodies

Eiji Matsuura*, Hirohiko Kitakawa***, and Takao Koike**

**Department of Biochemistry and **Department of Medicine II, Hokkaido University School of Medicine*

Summary It has been widely believed that antiphospholipid antibodies (aPL), a family of autoantibodies found in the sera of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and related connective tissue diseases, are immunoglobulins that react with anionic phospholipids (PLs) directly. Further, the appearance of aPL is known to be associated with thromboembolic manifestations. Against this background, recent studies have indicated that such antibodies recognize various phospholipid-binding plasma proteins, such as β_2 -glycoprotein I (β_2 -GPI), prothrombin and annexin V but do not recognize phospholipids directly. It was also reported that anti- β_2 -GPI antibodies, which recognize a cryptic epitope on the β_2 -GPI molecule, are dominantly found in so-called anticardiolipin antibodies (aCL)-positive sera, and that the epitope for anti- β_2 -GPI antibodies is expressed by a conformational change occurring when β_2 -GPI interacts with a lipid membrane composed of negatively charged PLs. We recently investigated the interaction between oxidized plasma lipoproteins, β_2 -GPI and anti- β_2 -GPI antibodies. β_2 -GPI specifically bound to oxidized lipoproteins (i.e., oxVLDL, oxLDL or oxHDL) and anti- β_2 -GPI antibodies sequentially bound to the β_2 -GPI complexed with oxidized lipoproteins. The binding of oxLDL by macrophage cells was inhibited by the addition of β_2 -GPI. Interestingly, the binding was significantly increased by the simultaneous addition of β_2 -GPI and anti- β_2 -GPI. These findings strongly suggest that oxidized lipoproteins are sequentially targeted by β_2 -GPI and anti- β_2 -GPI antibodies, and that this immunoreaction is involved not only in the metabolism of oxidized plasma lipoproteins but also in atherosclerotic events in APS.

Key words: anticardiolipin antibodies, anti- β_2 -glycoprotein I antibodies, antiphospholipid syndrome

1. は じ め に

全身性エリテマトーデス (SLE) で見られる幾つかの病態—血栓症, 習慣流産, および血小板減少—と抗カルジオリピン抗体およびループスアンチコアグラントなどの抗リン脂質抗体との関係に着目した研究の結果, 1985 年に「抗リン脂質抗体症候群」と呼ばれる自己免疫疾患の概念が提唱された。

しかしながら, 抗リン脂質抗体の出現と本疾患に特徴的な病態との病因論の関係について様々な議論が交わされてきたが未だ統一の見解は得られていない。その理由として, 本疾患に出現する自己抗体の多様性が挙げられる。最近, 本疾患に由来する抗リン脂質抗体の多くがリン脂質そのものではなく, リン脂質に結合性を有する血液凝固の制御蛋白 (すなわち, β_2 -グリ

コプロテイン I; β_2 -GPI やプロトロンビン, アネキシン V など) を認識していることが相次いで報告された。

本稿では, 抗リン脂質抗体の研究の経緯について簡単にふれると共に, 抗リン脂質抗体の中でも, 特に, 抗カルジオリピン抗体の反応性について筆者らの最近の知見を中心に解説する。

2. 抗リン脂質抗体の研究

抗リン脂質抗体に関する研究について言及するには, 梅毒患者血清中に補体結合反応によって検出されるレアギンが存在することを示した Wassermann らの報告 (1906 年) に遡らなければならない¹⁾。彼らは, レアギンが先天性梅毒の胎児肝臓から抽出される梅毒菌に特異的に反応すると考えていた。しかしながら, こ

のレアギンがグリセロリン脂質であるカルジオリピンに反応していることが後に示された²⁾。カルジオリピンとは、1, 3 位に 2 個のホスファチジン酸が結合した構造を持つ酸性グリセロリン脂質でミトコンドリア膜の主要構成脂質である。1950 年代初頭には、Moore および Mohr によってこのレアギン（すなわち、抗カルジオリピン抗体）がウイルスや細菌感染および非感染性の自己免疫疾患、特に SLE で、しばしば検出されることが示され³⁾、その後も数多くの論文で自己抗体としての抗カルジオリピン抗体の存在が報告された。

1983～1984 年には、固相化カルジオリピンを用いるラジオイムノアッセイ (RIA)⁴⁾あるいは固相酵素免疫測定法 (ELISA)⁵⁾を用いてこの種の抗体が検出されることが報告された。ところが 1990 年以降、抗カルジオリピン抗体がカルジオリピンそのものを認識しているのではなく、カルジオリピンなどの陰性荷電を有するリン脂質に広く結合する β_2 -GPI を認識する抗体であることが示され^{6～13)}、続いて抗体の認識するエピトープが β_2 -GPI のリン脂質への結合によって起こる構造変化に伴って現れることも明らかにされた^{14,15)}。

一方、1951 年に Mueller ら¹⁶⁾によって、また、1952 年には Conley および Hartmann¹⁷⁾によって、慢性的に梅毒反応の生物学的偽陽性を示す患者血漿中に全血液凝固時間およびプロトロンビン凝固時間を延長する凝固因子が存在することが報告された。後に Frick¹⁸⁾、Loeliger¹⁹⁾、および Yin および Gaston²⁰⁾によって、これらの抑制因子の本体が免疫グロブリンであることが示されるとともに、これらの抗体が SLE の患者血清中に最も多く検出されることがより、「ループスアンチコアグラント」と呼ばれるようになった²¹⁾。

ループスアンチコアグラントの検出には、カオリン凝固時間 (KCT)²²⁾、活性化トロンボプラスチン時間 (APTT)、組織トロンボプラスチン抑制試験²³⁾、希釈ラッセル蛇毒時間²⁴⁾などの測定法が現在も用いられている。

多施設の協力による臨床評価を通じて、抗カルジオリピン抗体やループスアンチコアグラントなどの抗リン脂質抗体の出現と血栓症や習慣流産などの臨床病態との関連が確認され、抗リン脂質抗体症候群の疾患概念が内科および産婦人科を中心に臨床の場で定着するに至った。しかしながら、これら抗リン脂質抗体の測定法の具体的な標準化の方法とその臨床応用のあり方

については、現在もなお、国際抗リン脂質抗体シンポジウムや国際血栓止血学会で取り上げられ積極的に議論が交わされている。

3. 抗リン脂質抗体症候群

SLE において、特に、血栓症、習慣流産、血小板減少などの病態と関連して、抗カルジオリピン抗体やループスアンチコアグラントなどの抗リン脂質抗体が出現することが知られてきた。一方では、これらの病態を有する抗体陽性患者であるにも関わらず、SLE としての診断基準が満たされないケースも認められ、また、若年発症の脳梗塞、心筋梗塞、肺血栓塞栓症や習慣流産の患者に一定の頻度で抗リン脂質抗体が認められることより、1985 年に「抗リン脂質抗体症候群」という新しい自己免疫疾患の概念が提唱された²⁵⁾。

本疾患では、内科のみならず、様々な臨床科で経験する血栓症に由来した臨床症状が、動静脈系の大血管から微小血管に至る様々な部位で認められる。たとえば、下肢静脈血栓症や肺血栓塞栓症、腸管膜動静脈血栓症などがしばしば認められる他、心筋梗塞や脳梗塞では、致死的な症例も珍しくはない。その他のケースとして、網状皮斑、指尖潰瘍、爪床出血、網膜中心動静脈閉塞症などが挙げられる。

前述の通り、本疾患に特異的に出現する自己抗体（抗リン脂質抗体）は、抗カルジオリピン抗体とループスアンチコアグラントである。これらの抗体は、リン脂質そのものを認識しているのではなく、特に抗カ

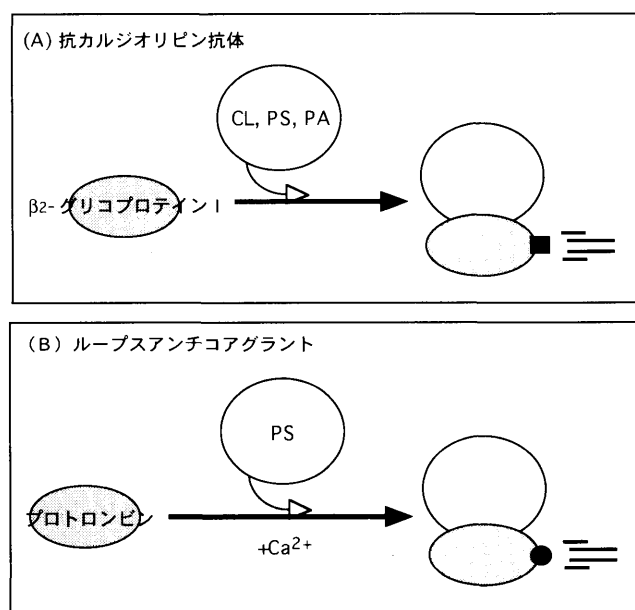


図1 抗リン脂質抗体の反応性

ルジオリピン抗体は、カルジオリピン、ホスファチジルセリン、あるいはホスファチジン酸などの陰性荷電を有するリン脂質と結合した血液凝固の制御蛋白（すなわち、 β_2 -GPI やプロトロンビン）の分子上に現れるエピトープを認識していると考えられている（図1）。この他にも、リン脂質と結合したプロテインC およびプロテインS、アネキシンV、あるいは、高分子量キニノーゲンを認識する抗体が存在するとの報告がある。

4. β_2 -グリコプロテイン I (β_2 -GPI)

β_2 -GPI（別名、アポリポ蛋白H）は、326個のアミノ酸からなるシングルペプチドで、分子内ジスルヒド結合により形成される5個のスドメインと呼ばれる繰り返し構造からなる（図2）^{26,27}。ヒト β_2 -GPI のアミノ酸配列は、異なる動物種、例えば、ウシ、マウス、あるいはラットなどの β_2 -GPI に対して80%以上の高い相同性を有している。スドメインは、C4b

結合蛋白、C6 および C7 などの補体経路に参与する蛋白やリンフォカインレセプターなどにも存在することが知られている。

本蛋白は、分子量約5万の塩基性蛋白であり、種々の陰性荷電物質に結合する。血中では単独でも存在するが、VLDL や HDL などの血漿リポ蛋白と結合して存在することが知られている。後述するが、筆者らは最近、 β_2 -GPI が硫酸銅で処理した酸化リポ蛋白に結合し、その結果、いわゆる抗カルジオリピン抗体の認識するエピトープが発現されることも明らかにしている。

β_2 -GPI の生理的機能としては、リン脂質依存的な種々の血液凝固カスケードを抑制することが知られているが、 β_2 -GPI をはじめ、これらの蛋白を構成するスドメイン自体の構造活性的な解析はなされていない。また、 β_2 -GPI のリン脂質結合部位については、 β_2 -GPI のドメイン単位の欠失蛋白および合成ペプチドを用いた検討で、第5ドメイン内の C²⁸¹KNKEKK-

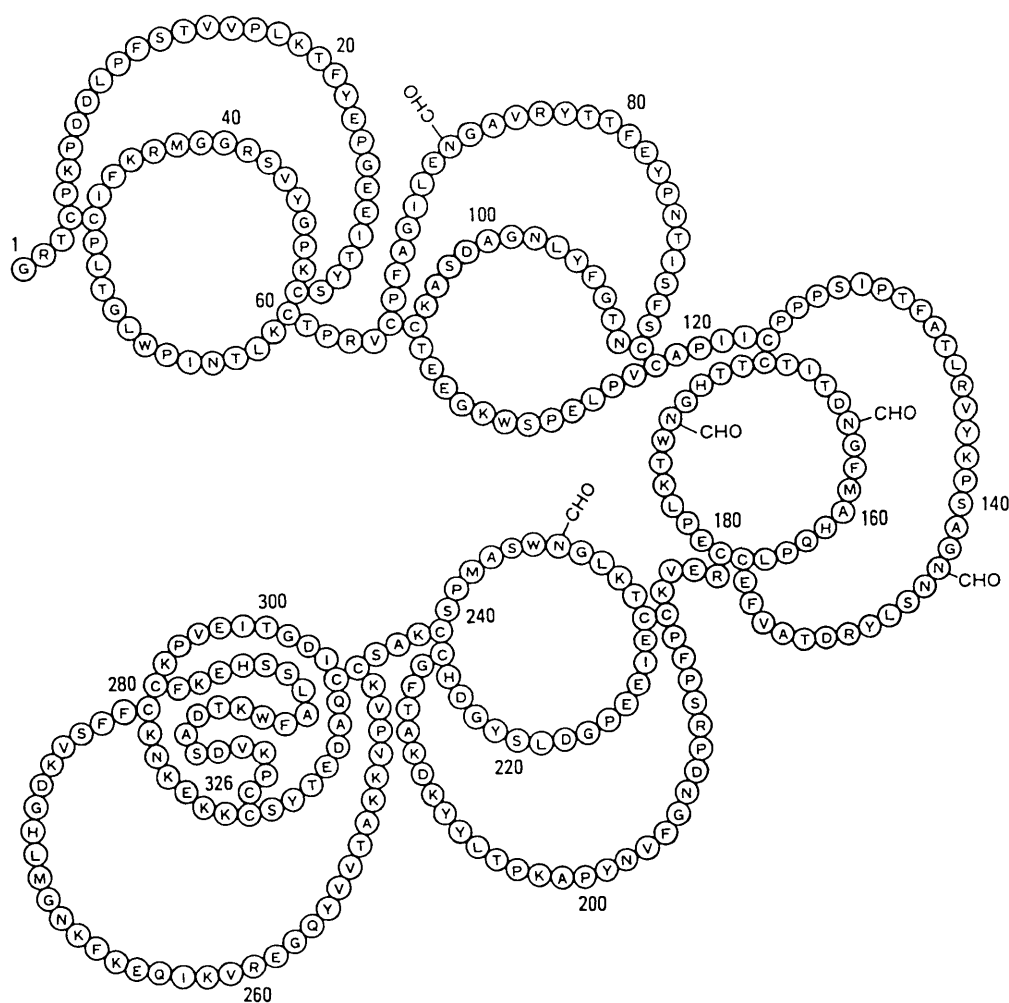


図2 ヒト β_2 -GPI の推定される一次構造

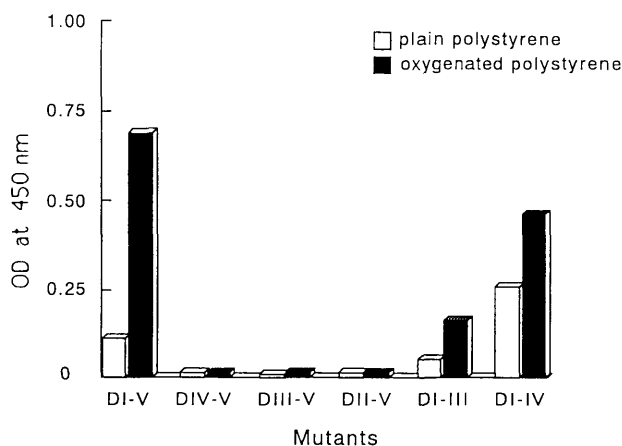


図3 WB-CAL-1抗体の各種欠失蛋白に対する反応性

C²⁸⁸ という配列であることが明らかにされている^{28,29)}。

5. 抗カルジオリピン抗体 (抗 β_2 -GPI 抗体) の認識する抗原エпитープ

一般に、脂肪族炭素によって構成されるポリスチレンを酸素の存在下、放射線照射などで酸化処理するとその表面に共有結合性の酸素原子が導入される。この様にして得られた酸化処理ポリスチレンプレートに β_2 -GPIを物理吸着させると抗リン脂質抗体症候群で特異的に誘導される抗カルジオリピン抗体の認識するエпитープが発現される¹⁴⁾。

図3には、本疾患のモデルマウス (NZW×BXSB (WB F1)) より樹立したモノクローナル抗カルジオリピン抗体 (WB-CAL-1)³⁰⁾ の各種欠失蛋白に対する反応性を示した¹⁵⁾。WB-CAL-1抗体は、酸化プレートに吸着した β_2 -GPI (DI-V) に強く結合すると共に、酸化プレートのみならず未処理のプレートに吸着した変異蛋白 DI-IV (第5ドメイン欠失蛋白) にも有意な結合性を示した。ところが、変異蛋白 DI-IV からさらに第4ドメインを欠失させることで反応性が著しく消失した。これらの結果は、抗カルジオリピン抗体の認識するエпитープの発現に少なくとも β_2 -GPIの第4ドメインが必須であることを示している³⁰⁾。さらに、 β_2 -GPIが第5ドメインを介してリン脂質に結合した時のみならず、第5ドメインを欠失させることでも同様の構造変化が起こり、この種のエピトープが発現される。

抗リン脂質抗体症候群患者の末梢リンパ球より樹立した6種類のモノクローナル抗カルジオリピン抗体の中³¹⁾、4種類にWB-CAL-1抗体と同様の反応性が確認されたが、特異性を異にする抗体も存在する (図4)。

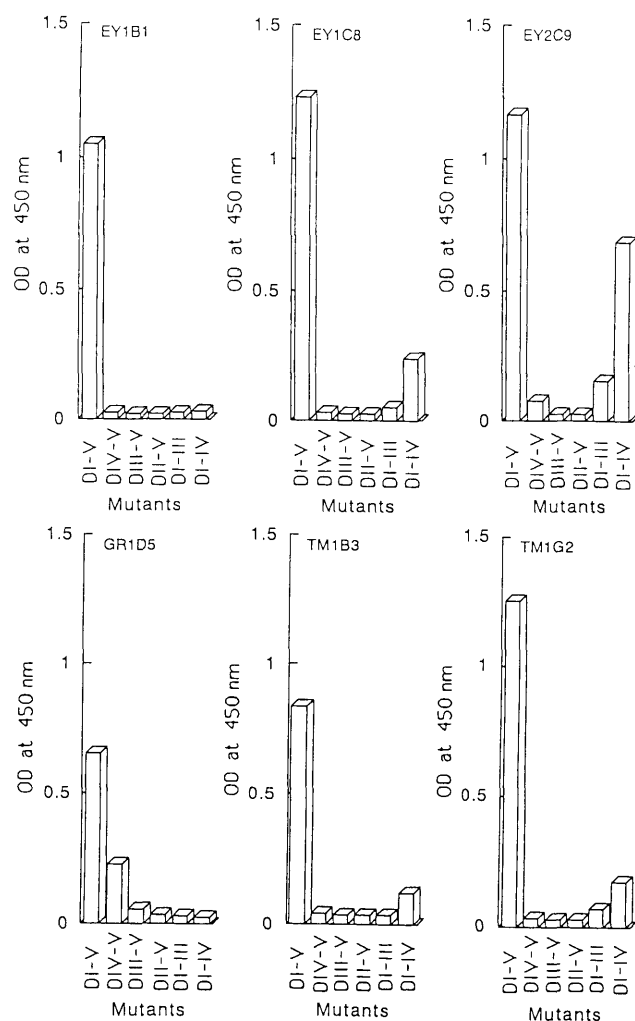


図4 抗リン脂質抗体症候群患者より樹立したモノクローナル抗カルジオリピン抗体 (抗 β_2 -GPI 抗体) の各種欠失蛋白に対する反応性

6. 抗カルジオリピン抗体の標的

6.1 活性化血小板

一般に、細胞膜はリン脂質から成る脂質2重層によって構成されており、これらは互いに疎水部分を内側に向けて重なり合っている。活性化を受けていない血小板の外層は、スフィンゴミエリンに富み、一方、内層はホスファチジルセリンやホスファチジルイノシールなどの陰性荷電を有するリン脂質を多く含んでいる。

ところが、血小板が活性化を受けると、ホスファチジルセリンの細胞膜外層への移行が起こる。次いで、活性化血小板あるいは活性化に伴って放出されるマイクロパーティクル上のホスファチジルセリンによって血液凝固が亢進する³²⁾。

β_2 -GPIは、活性化血小板などに結合し凝固反応を

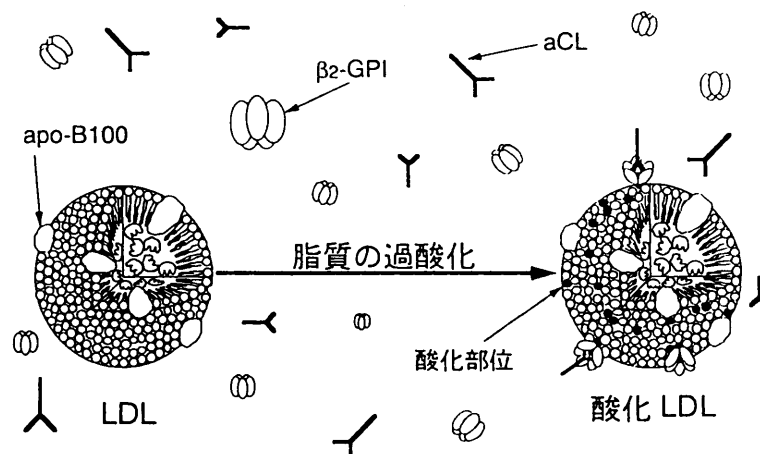


図5 抗カルジオリピン抗体 (抗 β_2 -GPI 抗体) の酸化 LDL への反応

抑制すると考えられている。これまでに、抗リン脂質抗体症候群患者血清由来の抗カルジオリピン抗体 (抗 β_2 -GPI 抗体) が血小板と β_2 -GPI の複合体に反応することが確かめられているが、抗リン脂質抗体症候群由来の抗カルジオリピン抗体による血栓形成あるいは凝固亢進の詳細な機序は未だ明らかにされていない。

筆者らが最近作成したマウスモノクローナル抗 β_2 -GPI 抗体の中には、 β_2 -GPI のリン脂質への結合を競合的に阻害し β_2 -GPI による抗凝固活性を抑制するものがあり、類似の活性を有する抗カルジオリピン抗体 (抗 β_2 -GPI 抗体) が抗リン脂質抗体症候群で誘導されているか否かに注目している。

6.2 酸化 LDL

トリグリセリドやコレステリルエステルなどの非極性脂質は、水に不溶性であるため、生体内での組織から組織への運搬は、リン脂質や蛋白との複合体として行われている。この複合体が血漿リポ蛋白であり、これらは水和度の違いによりカイロミクロン、超低密度リポ蛋白 (VLDL)、低密度リポ蛋白 (LDL)、および高密度リポ蛋白 (HDL) に分類される。これらの中、LDL とは、水和密度が $d=1.006\sim 1.063$ g/ml に分画されるリポ蛋白を指す。

LDL は 20~25 nm の比較的均一の球状粒子で、コレステリルエステルが主要成分であり、リポ蛋白 1 粒子あたり 1 分子のアポリポ蛋白 B (アポ B 100) を含有する。最近では、マクロファージや平滑筋細胞がスカベンジャー受容体を介してこの酸化 LDL を取り込み泡沫化し、動脈硬化病巣での脂質蓄積を進行させる。

最近我々は、*in vitro* の実験により³³⁾、酸化 LDL も β_2 -GPI および抗カルジオリピン抗体 (抗 β_2 -GPI

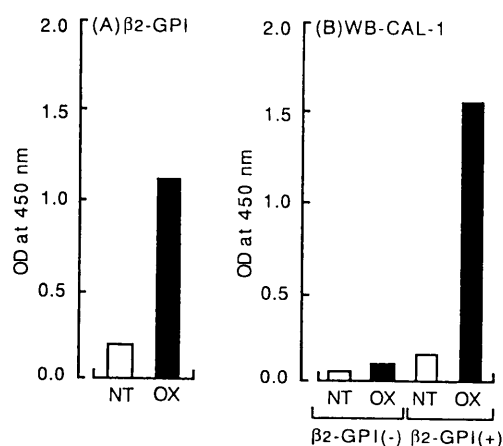


図6 酸化 LDL の脂質画分に対する β_2 -GPI および抗カルジオリピン抗体 (抗 β_2 -GPI 抗体) の反応性

NT, 未処理 LDL; OX, 酸化 LDL.

抗体) の標的になり得ることを示した (図 5)。すなわち、 β_2 -GPI が、2 価金属イオンである Cu^{2+} でインキュベートすることにより酸化を受けた LDL の脂質画分に特異的に結合すると、酸化 LDL・ β_2 -GPI 複合体上に抗 β_2 -GPI 抗体の認識する cryptic なエピトープが現れ抗体の結合が起こる (図 6)。

TBARS (脂質の過酸化の指標) に依存して現れる酸化 LDL のマクロファージによる取り込み (すなわち、結合、取り込み、および分解) は、 β_2 -GPI の添加によって濃度依存的に抑制されたが (図 7)、抗リン脂質抗体症候群のモデルマウスから樹立した抗カルジオリピン抗体 (WB-CAL-1 抗体) や BALB/c マウスにヒト β_2 -GPI を免疫して得られた β_2 -GPI の第 3 ドメインを認識する Cof-22 抗体を添加すると、酸化 LDL のマクロファージへの結合が有意に増加した

(図8). ところが, β_2 -GPI のリン脂質結合部位が存在する第5ドメインを認識する抗 β_2 -GPI 抗体の添加による結合量の増加は認められなかった。このことは, Cof-18 が酸化 LDL と β_2 -GPI の結合を競合的に阻害した結果であると考えられる。

6.3 アポトーシスに陥った細胞

血小板の活性化に伴うホスファチジルセリンの遍在性の変化については先に述べたが, 同様の変化が, 赤血球やリンパ球などをはじめとしアポトーシスに陥った多くの細胞で見られる。すなわち, 通常脂質 2 重膜

から成る細胞膜の内層にのみ遍在しているホスファチジルセリンが, アポトーシスに陥ると外層に移行する。また, ホスファチジルセリンなどのアミノリン脂質が細胞膜の外層に現れることで, アポトーシスに陥った細胞は, 活性化血小板と同様に血液凝固を促進する活性があることも最近報告されている。

アポトーシスに陥った細胞も β_2 -GPI および抗カルジオリピン抗体 (抗 β_2 -GPI 抗体) の標的になり得ることを図9および図10に示した。図9には, 抗ヒト Fas 抗体でアポトーシスを誘導したヒト白血病細胞 (Jurkat 細胞) にビオチン化 β_2 -GPI が結合することを, 図10には結合した β_2 -GPI を介して抗 β_2 -GPI

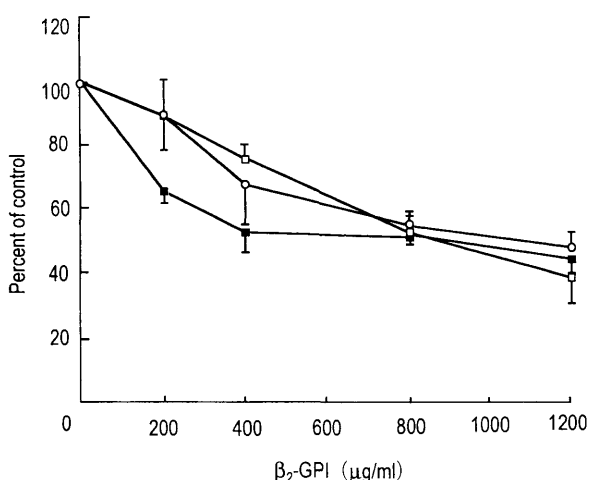


図7 マクロファージによる酸化 LDL の取り込みに及ぼす β_2 -GPI の影響

—■—, 結合; —○—, 取り込み; —□—, 分解。

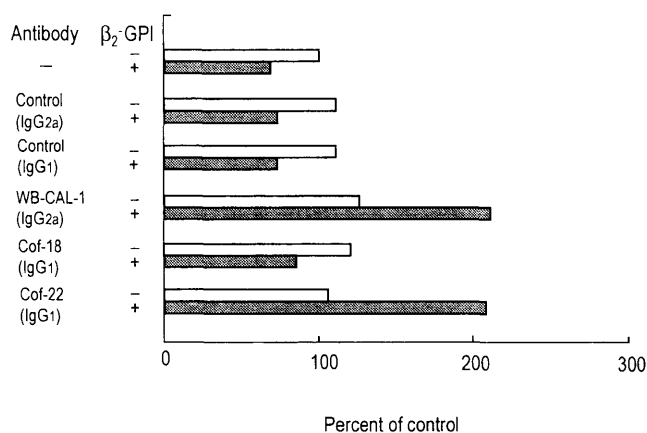


図8 酸化 LDL マクロファージに対する結合に及ぼす抗 β_2 -GPI 抗体の影響

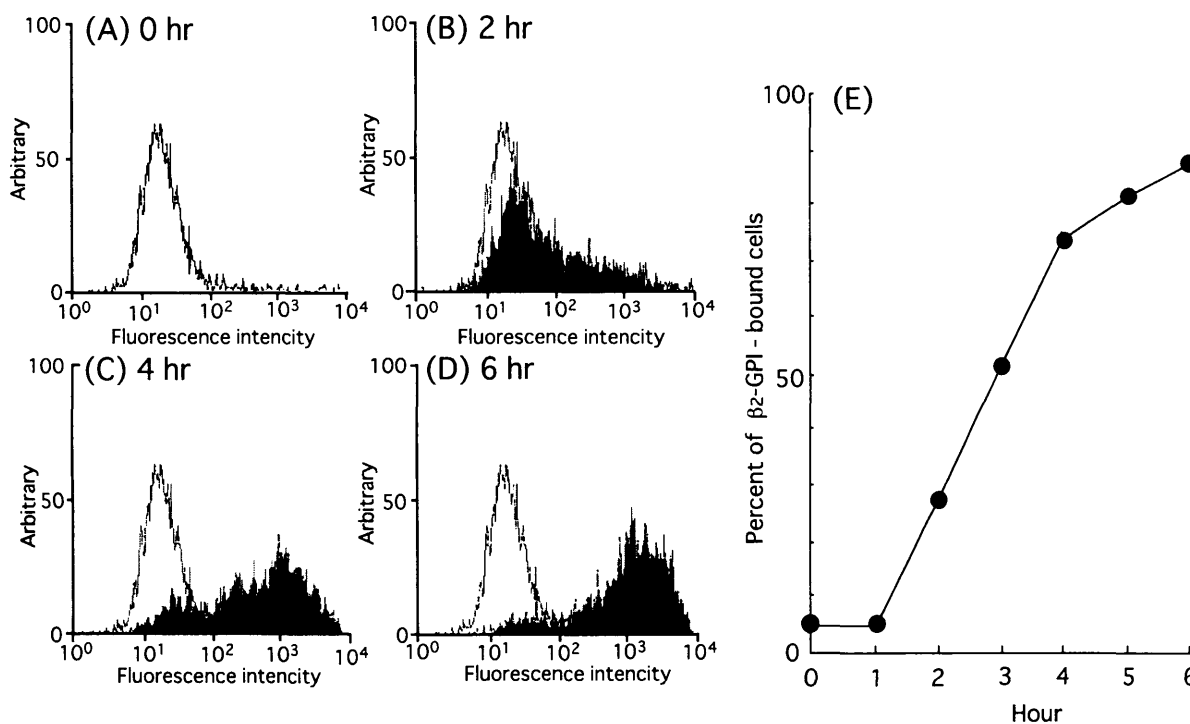


図9 抗 Fas 抗体でアポトーシスを誘導したヒト Jurkat 細胞への β_2 -GPI の結合

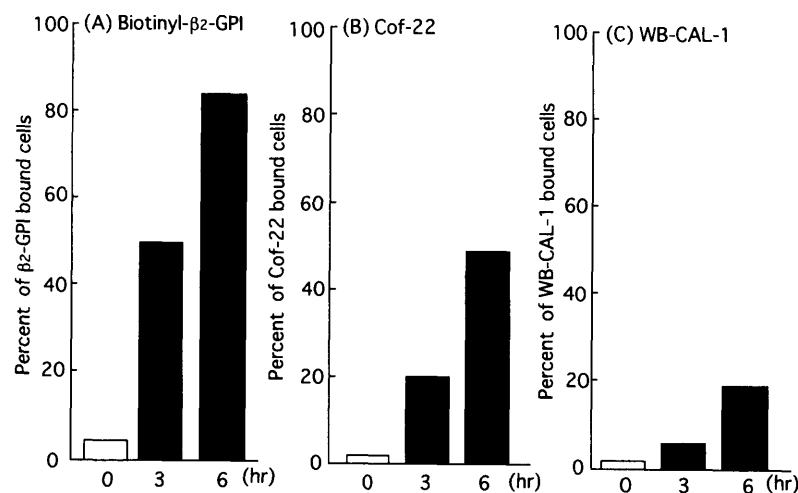


図 10 抗 Fas 抗体でアポトーシスを誘導したヒト Jurkat 細胞への β_2 -GPI, および β_2 -GPI 依存的な抗体の結合

抗体や抗リン脂質抗体症候群に由来する抗カルジオリピン抗体が続いて結合することを示している。

7. お わ り に

抗リン脂質抗体症候群患者血清中に出現する自己抗体は多様であり、特定の抗体の特異性を解析することだけで病態の全てを説明することはできない。しかしながら現状では、本疾患で最も高率に誘導されているため、抗カルジオリピン抗体に関する解析が先行した。本稿で述べたように、抗カルジオリピン抗体の認識するエピトープは、種々の生体反応、すなわち、細胞の活性化や老化、リポ蛋白の酸化などに伴って現れるホスファチジルセリンや酸化脂質に β_2 -GPI が結合することで現れる。今後、なぜ抗カルジオリピン抗体（抗 β_2 -GPI 抗体）をはじめ種々の自己抗体が誘導されるのか、また、いずれの抗体が本疾患の発症に関与しているのかについて免疫学的機序の解明を行わなければならない。

文 献

- 1) Wassermann A, Neisser A, Bruck C: Eine serodiagnostische Reaktion bei Syphilis. *Dtsch Med Wochenschr* **19**: 619-625, 1906
- 2) Pangborn MC: A new serologically active phospholipid from beef heart. *Proc Soc Exp Biol Med* **48**: 484-486, 1941
- 3) Moore JE, Mohr CF: Biologically false positive serologic tests for syphilis: type, incidence and cause. *J Am Med Assoc* **150**: 467-473, 1952
- 4) Harris EN, Gharavi AE, Boey ML, et al: Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Lancet* **2**: 1211-1214, 1983
- 5) Koike T, Sueishi H, Funaki H, et al: Antiphospholipid antibodies and biological false positive serological test for syphilis in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol* **56**: 193-199, 1984
- 6) McNeil HP, Simpson RJ, Chesterman CN, et al: Antiphospholipid antibodies are directed against a complex antigen that includes a lipid-binding inhibitor of coagulation: β_2 -glycoprotein I (apolipoprotein H). *Proc Natl Acad Sci USA* **87**: 4120-4124, 1990
- 7) Galli M, Comfurius MP, Maassen C, et al: Anticardiolipin antibodies (ACA) directed not to cardiolipin but to a plasma protein cofactor. *Lancet* **335**: 1544-1547, 1990
- 8) Matsuura E, Igarashi Y, Fujimoto M, et al: Anticardiolipin cofactor(s) and differential diagnosis of autoimmune disease. *Lancet* **336**: 177-178, 1990
- 9) Koike T, Matsuura E: What is the 'true' antigen for anticardiolipin antibodies? *Lancet* **337**: 671-672, 1991
- 10) Matsuura E, Igarashi M, Igarashi Y, et al: Molecular definition of β_2 -glycoprotein I (β_2 -GPI) by cDNA cloning and inter-species differences of β_2 -GPI on alteration of anticardiolipin binding. *Int Immunol* **3**: 1217-1221, 1991
- 11) Matsuura E, Igarashi Y, Fujimoto M, et al: Heterogeneity of anticardiolipin antibodies defined by the anticardiolipin cofactor. *J Immunol* **148**: 3885-3891, 1992
- 12) Hunt JE, McNeil HP, Morgan GJ, et al: A phospholipid- β_2 -glycoprotein I complex is an antigen for anticardiolipin antibodies occurring in autoimmune disease but not with infection. *Lupus* **1**: 75-81, 1992
- 13) Igarashi M, Matsuura E, Igarashi Y, et al: Expression of anticardiolipin cofactor, human β_2 -glycoprotein I, by a recombinant baculovirus/insect cell system. *Clin Exp Immunol* **93**: 19-25, 1993
- 14) Matsuura E, Igarashi Y, Tatsuji Y, et al: Anticardiolipin antibodies recognize β_2 -glycoprotein I structure altered by interacting with an oxygen-modified solid phase surface. *J Exp Med* **179**: 457-462, 1994
- 15) Igarashi M, Matsuura E, Igarashi Y, et al: Human β_2 -glycoprotein I as an anticardiolipin cofactor deter-

- mined using deleted mutants expressed by a baculovirus system. *Blood* **87**: 3262-3270, 1996
- 16) Mueller JF, Ratnoff O, Heinle, RW: Observations on the characteristics of an unusual circulating anticoagulant. *J Lab Clin Med* **38**: 254-261, 1951
- 17) Conley CL, Hartmann RC: Haemorrhagic disorder caused by circulating anticoagulant in patients with disseminated lupus erythematosus. *J Clin Invest* **150**: 621-622, 1952
- 18) Frick PG: Acquired circulating anticoagulants in systemic collagen diseases. Autoimmune thromboplastin deficiency. *Blood* **10**: 691-696, 1955
- 19) Loeliger F: Prothrombin as co-factor of the circulating anticoagulant in systemic lupus erythematosus? *Thromb Diath Haemorrh* **3**: 237-256, 1959
- 20) Yin ET, Gaston LW: Purification and kinetic studies on a circulating anticoagulant in a suspected case of lupus erythematosus. *Thromb Diath Haemorrh* **14**: 88-155, 1965
- 21) Feinstein DI, Rapaport SI: Acquired inhibitors of blood coagulation. *Prog Hemost Thromb* **1**: 75-95, 1972
- 22) Exner T, Rickard KA, Kronenberg H: A sensitive test demonstrating lupus anticoagulant and its behavioral patterns. *Br J Haematol* **40**: 143-151, 1978
- 23) Schleider MA, Nachman RL, Jaffe EA, et al: A clinical study of the lupus anticoagulant. *Blood* **48**: 499-509, 1976
- 24) Thiagarajan P, Pengo V, Shapiro SS: The use of the dilute Russell viper venom time for the diagnosis of lupus anticoagulant. *Blood* **68**: 869-874, 1986
- 25) Harris EN, Gharavi AE, Hughes GRV: Antiphospholipid antibodies. *Clin Rheum Dis* **11**: 591-609, 1985
- 26) Lozier J, Takahashi N, Putman FW: Complete amino acid sequence of human β_2 -glycoprotein I. *Proc Natl Acad Sci USA* **81**: 3640-3644, 1984
- 27) Kato H, Enjyoji K: Amino acid sequence and location of the disulfide bonds in bovine β_2 -glycoprotein I: the presence of five sushi domains. *Biochemistry* **30**: 11687-11694, 1990
- 28) Hunt JE, Krilis SA: The fifth domain of β_2 -glycoprotein I contains a phospholipid binding site (Cys 281-Cys 288) and a region recognized by anticardiolipin antibodies. *J Immunol* **152**: 653-659, 1994
- 29) Matsuura E, Igarashi M, Igarashi Y, et al: Molecular studies on phospholipid-binding sites and cryptic epitopes appearing on β_2 -glycoprotein I structure recognized by anticardiolipin antibodies. *Lupus* **4** (Suppl 1): S 13-17, 1995
- 30) Hashimoto Y, Kawamura M, Ichikawa K, et al: Anticardiolipin antibodies in NZW×BXSB F1 mice: a model of antiphospholipid syndrome. *J Immunol* **149**: 1063-1068, 1992
- 31) Ichikawa K, Khamashta MA, Koike T, et al: β_2 -Glycoprotein I reactivity of monoclonal anticardiolipin antibodies from patients with the antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* **37**: 1453-1461, 1994
- 32) Nomura S, Fukuhara S, Komiyama Y, et al: β_2 -Glycoprotein I and anticardiolipin antibody influence factor Xa generation but not factor Xa binding to platelet-derived microparticles. *Thromb Haemost* **71**: 526-527, 1994
- 33) Hasunuma Y, Matsuura E, Katahira T, et al.: Involvement of β_2 -glycoprotein I and anticardiolipin antibodies in oxidatively modified low-density lipoprotein uptake by macrophages. *Clin Exp Immunol* (in press)