◆原 著◆

Lupus anticoagulant 陽性の SLE 患者における 血栓形成傾向 —血管内皮細胞での protein C の活性化に及ぼす 患者 IgG 分画の影響—

伊 藤 要 子^{*1} 山 本 ゆ か り^{*2} 相 原 真 理 子^{*1}
堀 浩^{*1} 宮 田 伸 樹^{*1} 小 栗 隆^{*2}

Studies on Thrombotic Tendency in Lupus Anticoagulant Positive SLE Patients — Effects of Patient IgG Fraction on Protein C Activation in Human Umbilical Vein Endothelial Cells—

Youko Hishikawa ITOH^{*1}, Yukari YAMAMOTO^{*2}, Mariko AIHARA^{*1},
Hiroshi HORI^{*1}, Nobuki MIYATA^{*1} and Takashi OGURI^{*2}

Key words: SLE, Lupus anticoagulant (LA), Protein C (PC), Antiphospholipid antibody (APA), Human umbilical vein endothelial cells (HUVEC),

Lupus anticoagulant (LA) positive SLE patients seem to have a thrombotic tendency. We have examined that plasma levels of antigen and protein C(PC) activity were lower in LA positive than in negative SLE patients. To elucidate the mechanism of thrombosis in LA positive SLE patients, we investigate the effects of IgG fraction obtained from LA and antiphospholipid antibody (APA) positive SLE patients on the activation of PC in the reaction of human umbilical vein endothelial cells (HUVEC) and thrombin. The results were as follows:

1. The activation rate of PC was inhibited by the addition of IgG obtained from LA and APA positive SLE patients (inhibition rate : 17.8%, $p < 0.05$).
2. The activation rate of PC was reduced much more by the addition of IgG fraction obtained from the patients who showed high level of APA.
3. Among five antiphospholipid antibodies, anticardiolipin antibody strongly inhibited the activation of PC.
4. IgG fraction obtained from LA and APA positive SLE patients did not injure HUVEC.

^{*1} 愛知医科大学放射線医学教室〔〒 480-11 愛知県愛知郡長久手町大字岩作雁又 21〕; Department of Radiology, Aichi Medical University, Nagakute-cho, Aichi-prefecture 480-11, Japan.

^{*2} 同 第二内科学教室 : The Second Department of Internal Medicine, Aichi Medical University.
受付 : 1992.5.22, 受理 : 1992.7.30.

In addition to the previous reports which showed the reduced plasma level of PC in LA positive SLE patients, the activation rate of PC on HUVEC was inhibited by their IgG. From these results, we concluded that LA positive SLE patients show higher possibility of thrombosis than LA negative patients.

緒 言

SLE を代表とする自己免疫疾患¹⁾ においては、抗 DNA 抗体、抗 ENA 抗体、抗 HSP (heat shock protein) 抗体など種々の自己抗体の出現を特徴としており、特に血管壁と血栓との問題が重要視されている。近年リン脂質に対する抗体を有する抗リン脂質抗体症候群^{2,3)} が注目されており、臨床的には、多発する動・静脈血栓症またその結果として、習慣性流産、子宮内胎児死亡、血小板減少などの症状を合併し、血栓形成傾向にあることが知られている^{4,5)}。しかし、この頻発する血栓症の原因については未だその詳細は明かではない。

われわれは従来より、lupus anticoagulant (LA) 陽性の SLE 患者における血栓形成傾向を解明するため検討してきた。そして既に LA 陽性の SLE 症例においては、高い antiphospholipid antibody (APA) 抗体価を認めると共に、凝固阻害物質である protein C の抗原量および活性ともに低値を示すことを報告した⁶⁾。

一方、protein C は血管内皮細胞上の thrombomodulin により thrombin 存在下で活性型 protein C (APC) に活性化され⁷⁾、第 Va 因子、第 VIIIa 因子を阻害することが知られている⁸⁾。この protein C の内皮細胞上での活性化過程の影響も血栓症発症の大きな原因の一つと考えられる。したがって、LA 陽性者とその血栓症との関連を究明するため、血管内皮細胞上での protein C の活性化過程を LA 陽性者、LA 陰性者および健常者の IgG 分画を用いて比較検討し、LA 陽性者の IgG 分画により protein C の活性化が抑制される結果を得たので報告する。

実験方法および材料

1. IgG 分画の精製

健常人 5 例、lupus anticoagulant (LA) 陰性で SLE の 5 例および LA 陽性で SLE の 5 例について、各々の血清 5 ml を Protein G Sepharose 4 Fast Flow カラム (Pharmacia Co.) にかけて IgG を溶出し、0.02 M Tris-HCl + 0.15 M NaCl pH 7.4 buffer にて 24 時間透析した後、セントリフロー (Amicon Co) で濃縮し、培養液で 7 mg/ml に調整した。

なお、LA は 1/5 Kaolin PTT 法および tissue thromboplastin inhibition test の両者において判定し、両者とも陰性を LA 陰性、両者とも陽性を LA 陽性とした。

2. Antiphospholipid antibody (APA) 抗体価の測定

Cardiolipin (C.L.), phosphatidyl glycerol (P.G.), phosphatidic acid (P.A.), Phosphatidyl inositol (P.I.), Phosphatidyl serin (P.S) の 5 種のリン脂質についてその抗体価を EIA 法にて測定した⁹⁾。

3. Protein C (PC) および activated protein C (APC) 活性測定

PC および APC 活性は Stachrom Protein C (Diagnostica Stago) による合成基質法にて測定し、正常人血漿の正常値を 100% として表示した。

なお、protein C (8941 $\mu\text{g}/\text{ml}$) は American diagnostica Stago より、human thrombin は Sigma Inc. より購入した。

4. 血管内皮細胞の培養

血管内皮細胞は、endocell kit ヒト臍帯血管内皮細胞培養キット (KIT-U, クラボウ) を、また培養液は低血清血管内皮細胞増殖培地 (EGM-UV, クラボウ) を使用した。

5. 血管内皮細胞での PC の活性化

第2次継代のヒト臍帯由来血管内皮細胞 (HUVEC) をトリプシンで剥離し、細胞浮遊液とし24穴培養プレートに2,500 cells/cm² 培養した。ほぼ confluent になったこの第3次継代 HUVEC を Dulbecco PBS(-) で2回洗浄後、培養液 200 μ l/well および正常、LA 陰性または LA 陽性者の血漿から1.の方法により精製したおのおの IgG 分画 (7 mg/ml) を 100 μ l (0.7 mg/well) 各 well に加え、37°C の CO₂ インキュベーター内に1時間放置した。次にこの培養上清をすて、Dulbecco PBS(-) で3回洗浄後、PC (1 nM/well), thrombin (0.04 nM/well) および牛血清アルブミン (BSA) 2 mg/ml を含む 20 mMTris-HCl+0.15 MNaCl+5 mMCaCl₂ buffer pH 7.2 を加えて total 300 μ l/well とし、37°C の CO₂ インキュベーター内で2時間培養した。2時間後の培養液について Stachrom Protein C の方法に従って、培養液 50 μ l に APC (PC 活性化剤) を添加し測定したものを PC 活性とした。また、培養液 50 μ l に APC の代わりに buffer を添加したものを APC 活性とした。

反応終了後、細胞数を測定するための各 well を Dulbecco PBS(-) で2回洗浄後、顕鏡下で観察しながら trypsin/EDTA (Endocell キット) で HUVEC を剥離し EGM を加えて中和後、細胞数を計測した。なお、HUVEC と PC の反応時間については、予備実験により2時間にて最大の APC 活性を示したことよりこれを適用した。

6. 血管内皮細胞の傷害測定

5.と同様にして confluent になった HUVEC の培養液に蛍光試薬 fura 2-AM (和光純薬 CO.) 2 μ M を加え CO₂ インキュベーター内に1時間放置し HUVEC に fura 2 を取り込ませた後、EGM で洗浄し再び CO₂ インキュベーター内に1時間放置し、非特異的に放出される fura 2 を除いた。次に、培養液に LA 陽性者、健常者のおおの IgG 分画 (7 mg/ml) を 100 μ l 加え2時間 CO₂ インキュベーター内に放置後、培養液の蛍光強度を蛍光光度計 (日立 F 2000; Ex 350 nm, Em 500 nm) にて測定した。また、5.と同様にして細胞数を測定し、HUVEC 10⁶ cell 当りの蛍光強度 (Arbitrary U/10⁶ cell) で表示した。

実験結果

1. LA 陽性のSLE 患者の IgG 分画に含まれる APA 抗体価

LA陽性かつ APA 陽性の SLE 患者5例についておのおの IgG 分画に含まれる5種の APA 抗体価を Table 1 に示した。特に、下肢に静脈血栓を認めた No.4 および子宮内胎児死亡の既往のある症例 No.1 などの血栓症既往症例では、他の症例に比し5種の APA 抗体価ともに高値を示した。No.4 では P.G.>P.S.>P.I.>C.L.>P.A., No.1 では P.G.>P.I.>C.L.>P.A.>P.S の抗体価の順であり、比較的 P.G., P.I., C.L. の抗体価において高値を認めた。なお、No.2, 3, 5 の症例については、これまで血栓症既往はなく、No.3 についてはときどき血小板減少を認め、No.5 については皮膚症状のみであった。

Table 1 Antiphospholipid antibody (APA) of IgG fraction in lupus anticoagulant (LA) and APA positive SLE patients.

	IgG(GPL U/700 mgIgG/dl)				
	C. L.	P. G.	P. A.	P. I.	P. S.
Sample No. 1	28.9	43.4	21.5	29.2	16.9
Sample No. 2	13.5	14.0	1.9	14.3	12.2
Sample No. 3	14.7	15.8	11.2	15.3	13.0
Sample No. 4	45.9	100.0	22.2	59.6	81.3
Sample No. 5	11.6	17.3	2.1	12.6	3.4

GPL U: IgG anticardiolipin (Harris's Units)

Table 2 Effects of IgG fraction in lupus anticoagulant(LA) positive, negative SLE patients on activation of protein C with human umbilical vein endothelial cells and thrombin. These values were shown as the ratio to normal(100%)

	SLE LA(+) APA(+)	SLE LA(-) APA(-)
no. 1	72.6%	96.7%
no. 2	83.4%	99.6%
no. 3	88.3%	105.0%
no. 4	64.5%	76.5%
no. 5	80.0%	100.0%
mean±SD	*77.8±9.36%	95.6±11.1%

* p<0.05

2. HUVEC を用いた PC の活性化

Table 2に LA 陽性かつ APA 陽性の SLE 症例および LA 陰性かつ APA 陰性の SLE 症例の各 5 例について、おのおのの IgG 分画で処理した HUVEC と PC との反応で活性化された PC (APC) の値を示した。なお、これらの値は正常人 IgG 分画で処理した HUVEC と PC とを反応させたときの培養上清の APC 活性を 100%とした。

LA 陰性 APA 陰性の SLE 症例においては、いずれも正常人 IgG 分画での結果 (Normal; O.D._{405nm} 0.160±0.047/10⁴ cells を 100%とした。) とほぼ同様の活性化率 95.6±11.1%で PC は活性化された。しかし、LA 陽性かつ APA 陽性の SLE 症例では 5 例とも APA への活性化率は低く 77.8±9.36%であった。すなわち、LA 陽性かつ APA 陽性の SLE 患者は LA 陰性かつ APA 陰性の SLE 患者および健常者に比し PC の活性化の抑制が示された (p<0.05)。特に、No.4(静脈血栓症:64.5%) および No.1(子宮内胎児死亡:72.6%) の血栓症既往症例で有意に PC の活性化が抑制された。

3. LA 陽性かつ APA 陽性の SLE 患者の APA と HUVEC での PC 活性化率の相関

LA 陽性かつ APA 陽性の SLE 症例の IgG 分画で処理した HUVEC を用いた PC の活性化率 (Table 2) とこれらの IgG 分画に含まれる 5 種の APA 抗体のなかで抗 C.L.抗体, 抗 P.G.抗体, 抗 P.I.抗体において危険率 5%以下で負の相関を認めた。Fig. 1の下段にこれらの相関係数と有意差検定の結果を示した。また、有意

Antibody Species	C.L.	P.G.	P.A.	P.I.	P.S.
Interrelation Coefficient (APC activity & APA) <i>r</i>	-0.918	-0.923	-0.731	-0.905	-0.803
Significant Difference <i>p</i>	<0.05	<0.05	NS	<0.05	NS

Fig. 1 Relationship of activated protein C (APC) activity and antiphospholipid antibody (APA) in lupus anticoagulant (LA) and APA positive SLE patients.

な相関の認められた 3 種の APA 抗体価と PC 活性化率との関係を Fig.1 上段のグラフで示した。このグラフにおける 3 種の APA の直線の傾きを比較すると CL; -1.429, PI; -1.915, PG; -3.612 と抗 C.L.抗体が最小であり, 抗 C.L.抗体が最も強く PC の活性化を抑制する傾向を認めた。

4. LA 陽性の SLE 患者および健常者の IgG 分画による HUVEC の傷害

あらかじめ, HUVEC に取り込ませておいた蛍光試薬 fura 2 の細胞内から培養液中への放出により, 各 IgG 分画による HUVEC の傷害を検討した. LA 陽性の SLE 患者の IgG 分画および健常者の IgG 分画の HUVEC 培養液への添加実験において fura 2 の放出は, 健常者で 372.2 ± 62.7 , LA 陽性の SLE 患者で 364.6 ± 80.4 Arbitrary U/ 10^6 cells と両者間で有意差を認めなかったことより, LA 陽性者の IgG 分画中の APA による HUVEC の傷害は殆どないものと思われた.

考 察

臨床的には, LA 陽性の SLE 患者において血栓形成傾向が認められることは, 多くの報告^{2)-5), 10)} に認められるが, その原因については究明されていないのが現況である.

LA 陽性の SLE 患者に認められる抗リン脂質抗体自体の血栓形成傾向に対する原因については, 血管内皮細胞に反応して, prostacyclin の産生の抑制¹¹⁾, 表面の heparin への結合による荷電の変化, APC の血液凝固過程の制御機構の破綻, 活性化血小板膜への抗リン脂質抗体の結合¹²⁾ など考慮され, これらが単独または重複して血栓形成を誘発するものと思われる. これらのうち, PC の凝固制御系は生理的にも最も重要であることから, 血管内皮細胞上での PC の活性化における抗リン脂質抗体の影響を検討した.

その結果, LA 陽性の SLE 患者の IgG 分画は血管内皮細胞上での PC の活性化を LA 陰性の SLE 患者の IgG 分画に比し約 20% ($p < 0.05$) 抑制した. この LA 陽性の SLE 群のなかでも下肢に静脈血栓の認められた No.4 が最も PC の活性化が抑制されていた. 次いで, No.1 の子宮内胎児死亡の既往のある症例と, 血栓症既往症例でより強い抑制が認められた. また, No.4, No.1 では, APA 抗体価も高値であることから, APA 抗体価の高値なもの程 PC の活性化が抑制されるものと思われた. この APA の中でも Fig.1 の結果 (抗 C.L. 抗体の直線の傾きが最も小さい) より, 抗 C.L. 抗体が最も強く PC の活性化を抑制する傾向があると思われ

た.

LA 陰性で APA 陰性の No.4 症例については, APC 活性が低値 (76.5%) を示した. この原因については, この症例の IgG 分画中に抗内皮細胞抗体など HUVEC に傷害を与える自己抗体や, PC, APC, thrombin, TM などに対する自己抗体が含まれていた可能性も考慮されるが, 詳細は明かではない.

PC の血管内皮細胞上での活性化については, 細胞膜に存在する thrombomodulin に結合した thrombin によって活性化されることが既に知られている⁷⁾. 本実験の反応系では, あらかじめ HUVEC を IgG 分画で処理後, IgG 分画を除去して thrombin と protein C を添加し, APC 活性を測定していることから, HUVEC 表面または thrombomodulin への LA 陽性者 IgG 分画中の APA の影響, 特に抗 CL 抗体が強く影響し, 後に添加した protein C の活性化が抑制されたものと考えられる. このうち, LA 陽性の SLE 患者の IgG 分画による HUVEC の傷害が殆ど認められなかった結果より, IgG 分画中の APA は HUVEC に直接的な傷害を与えないと思われた. よって, APA による HUVEC 上での PC 活性化の抑制は, HUVEC への非特異的な傷害によるものではなく, thrombomodulin による PC 活性化反応を抑制することによるものと考えられた.

Taki ら¹³⁾ は SLE で ACA(+), LAS(+) の患者 IgG は純化 thrombomodulin を用いての実験で, thrombin, factor Xa による protein C の活性化を抑制したが, 川崎病では抑制しなかったと報告¹³⁾している. また Cariou¹⁴⁾ らも HUVEC および精製 thrombomodulin を用いて thrombin 存在下での精製 PC の活性化を測定し有意な低下を報告している. 特に thrombomodulin に関しては, 十分な thrombomodulin 活性の発現には active なリン脂質が必要であるとの報告¹⁵⁾ より, Cariou 等も示唆するように thrombomodulin 活性に必要なリン脂質に対して IgG 分画中の APA が結合し, thrombomodulin による PC 活性が抑制されるものと思われる.

最近, APA, 特に抗 C.L. 抗体と陰性荷電を

有するリン脂質（特に C.L.）との結合反応に β_2 -glycoprotein I (cofactor) が重要な役割を果たしていることが明らかとなってきた^{16),17)}。この cofactor は、血中にほぼ 200 ng/ml 存在するリポ蛋白で、ヒト¹⁸⁾ およびウシ¹⁹⁾ についてその構造が明かとされている。また、cofactor 自体が factor XII²⁰⁾、X の活性化反応を抑制することも知られている。

本実験において、われわれが使用した IgG 分画は、この cofactor および cofactor 抗体ともに含んでいないことを精製 cofactor²¹⁾ および抗 cofactor 抗体で確認している²²⁾。よって、今回の実験系においては、cofactor の影響は考慮しなくてよいと考える。実際、生体内において cofactor が血管内皮細胞にどの程度影響を及ぼすものか、更に APA が存在する場合の影響について検討が必要と思われた。

しかし、APA には、LA 陽性の SLE 症例に多く認められる cofactor を必要とするもの、川崎病の様に cofactor を必要とせず (C.L. のみ認識)、APA の発生が一過性であり LA 活性を有しないものなど様々であり、APA の heterogeneity が報告されている^{13),23)}。さらに、LA 陽性の SLE 患者の血栓形成症状の多用性をも伴ってその解明は、非常に複雑であると考えられた。

最近の知見と本実験を含めたデータからは、LA 活性を有しておりかつ APA 陽性で、cofactor 依存性（梅毒や川崎病など除外される）のものが、PC 活性化抑制を含め最も血栓形成のリスクが高いと思われた。

まとめ

Lupus anticoagulant (LA) 陽性の SLE 患者における血栓形成傾向を検討するため、その原因の一つと考えられる血管内皮細胞上での protein C (PC) の活性化過程における抗リン脂質抗体 (APA) の影響を培養ヒト臍帯血管内皮細胞 (HUVEC) を用いて検討した結果、下記の成績を得た。

1. LA 陽性の SLE 患者の IgG 分画は、HUVEC 上での PC の活性化を LA 陰性の SLE 患者の IgG 分画に比し、有意に ($p < 0.05$)

抑制した。

2. APA 抗体価の高値な IgG 分画程、PC の活性化を強く抑制した。

3. APA のなかでも抗 cardiolipin (C.L.) 抗体が最も強く PC の活性化を抑制する傾向を認めた。

4. LA 陽性の患者の IgG 分画は、HUVEC を傷害しなかった。

PC による血液凝固制御反応は、生理的にも最も重要である。LA 陽性の SLE 患者においては、既に報告した PC の抗原量・活性の低下に加えて、本実験結果である血管内皮細胞での PC 活性化を抑制することにより更に、LA 陽性者の血栓形成傾向を増強するものと思われた。

文 献

- 1) 狩野庄吾：SLE 診断基準の有用性と限界。医学のあゆみ, **158**: 10~13, 1991.
- 2) Harris, E.N., Gharavi, A.E., Boey, M.L. et al.: Anticardiolipin antibodies: Detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Lancet*, **2**: 1211~1214, 1983.
- 3) Elias, M. and Eldor, A.: Thromboembolism in patients with the 'Lupus'-type circulating anticoagulant. *Arch. Intern. Med.*, **144**: 510~515, 1984.
- 4) Sammaritano, L.R., Gharavi, A.E. and Lockshin, M.D.: Antiphospholipid antibody syndrome: Immunologic and clinical aspects. *Semin. Arthritis Rheum.*, **20**: 81~96, 1990.
- 5) 小池隆夫：抗リン脂質抗体と病態。蛋白・核酸・酵素, **36**: 506~515, 1991.
- 6) 山本ゆかり, 伊藤要子, 相原真理子, 武田博之, 坂野俊彦, 小栗 隆：SLE における Lupus anticoagulant 陽性者の血栓形成傾向の解明。血栓止血誌, **2**: 440, 1991.
- 7) Maruyama, I.: The regulation of blood coagulation by the endothelium. *Acta Haematol. Jpn.*, **49**: 1610~1617, 1986.
- 8) Suzuki, K., Stenflo, J., Dahlback, B. and Teodorsen, B.: Inactivation of human coagulation factor V by activated protein C. *J. Biol. Chem.*, **258**: 1914~1920, 1983.

- 9) Gharavi, A.E., Harris, E.N., Asherson, R.A., Hughes, R.V.: Anticardiolipin antibodies; isotype distribution and phospholipid specificity. *Ann. Rheum. Dis.* **46**: 1~6, 1987.
- 10) Morchesi, D., Parbtani, A., Frampton, G., Livio, M., Remuzzi, G. and Camerson, J.S.: Thrombotic tendency in systemic lupus erythematosus. *Lancet*: 719, 1981.
- 11) Carreras, L.O. and Vermynen, J.G.: "Lupus" anticoagulant and thrombosis possible role of inhibition of prostacyclin formation. *Thromb. Haemost.*, **48**: 38~40, 1982.
- 12) Ichikawa, Y., Kobayashi, N., Kawada, T., Shimizu, H., Moriuchi, J., Ono, H., Watanabe, K., Arimori, S.: Reactivities of antiphospholipid antibodies to blood cells and their effects on platelet aggregation in vitro. *Clin. Exp. Rheumatol.*, **8**: 461~468, 1990.
- 13) Taki, M., Ikeda, Y., Handa, M., Yamamoto, M., Watanabe, K., Matsuo, S., Mezuro, T. and Yamada, K.: Role of antiphospholipid antibodies in the pathogenesis of thrombosis in antiphospholipid syndrome. *Acta Haematol. Jpn.*, **53**: 1620~1629, 1990.
- 14) Cariou, R., Tobelem, G., Bellucci, S., Soria, J., Soria, C., Maclouf, J. and Caen, J.: Effects of lupus anticoagulant on antithrombogenic properties of endothelial cells-inhibition of thrombomodulin dependent protein C activation. *Thromb. Haemost.*, **60**: 54~58, 1988.
- 15) Freyssinet, J.M. et al.: An IgM lupus anticoagulant that neutralizes the enhancing effect of phospholipid or purified endothelial thrombomodulin activity - a mechanism for thrombosis. *Thromb. Haemost.*, **55**: 309~313, 1986.
- 16) McNeil, H.P., Simpson, R.J., Chesterman, C.N. and Krilis, S.A.: Antiphospholipid antibodies are directed against a complex antigen that induces a lipid binding inhibitor of coagulation: β_2 -Glycoprotein I (apolipoprotein H). *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **87**: 4120~4124, 1990.
- 17) Koike, T. and Matsuura, E.: What is the "true" antigen for anticardiolipin antibodies? *Lancet*, **337**: 671, 1991.
- 18) Lozier, J., Takahashi, N. and Putnam, F.W.: Complete amino acid sequence of human plasma β_2 -glycoprotein I. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **81**: 3640~3644, 1984.
- 19) Kato, H. and 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, 1991.
- 20) Henry, M.L., Everson, B. and Ratnoff, O.D.: Inhibition of the activation of Hageman factor (factor XII) by β_2 -glycoprotein I. *J. Lab. Clin. Med.*, **111**: 519~523, 1988.
- 21) Polz, E., Wurm, H. and Kostner, M.: Investigations on β_2 -glycoprotein-I in the rat: Isolation from serum and demonstration in lipoprotein density fraction. *Int. J. Biochem.*, **11**: 265~270, 1990.
- 22) 山本ゆかり, 伊藤要子, 武田博之, 相原 真理子, 小林民雄, 小林枉樹, 小栗 隆: SLE における抗リン脂質抗体と β_2 -GPI (コファクター) の検討. *日血会誌* **55**(Suppl.): 737, 1992.
- 23) 滝 正志, 山田兼雄, 山本美保子, 川合陽子, 渡辺清明, 半田 誠, 鍋木淳一, 池田康夫: 抗リン脂質抗体の heterogeneity について. *日血会誌*, **55**(Suppl.): 737, 1992.