トピックス

I. 病態の基礎

2. 自己抗体の標的抗原—IPTを中心—to

富山 佳昭

要 旨

特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) は、血小板が自己抗体により早期に網内系にて破壊される自己免疫疾患である。全身性エリテマトーデス (SLE) が全身性疾患であるのに対し、バセドー病やITPは臓器特異的な自己免疫疾患である。ITPの病態さらにはその成因を解析するためには、ITPにおける自己抗体の標的抗原 (= 自己抗原) を明らかにする必要がある。本稿では、ITPにおける標的抗原の詳細を中心に、その病態解析に関する最近の進歩につき概説する。

〔日内会誌 103 : 1570~1579, 2014〕

Key words 自己抗原, GPIIb-IIIa, PAIgG, T細胞異常

はじめに

特発性血小板減少性紫斑病 (idiopathic thrombocytopenic purpura : ITP) は、1951 年Harringtonらの患者血漿の健常者への歴史的な輸注試験により、本疾患の原因が血漿中の血小板減少因子であることが示され¹⁾、その後血小板減少因子がIgG分画に存在する抗血小板抗体であることが示された。

現在、ITPは自己血小板に対する抗体が産生され、抗体に感作された血小板が早期に網内系にて破壊され血小板減少を来す自己免疫疾患と考えられている^{2~4)}。欧米では特発性 (idiopathic) というよりは免疫性 (immune) あるいは自己免疫性 (autoimmune) という表現が用いられるこ

とが多く、最近では本疾患に対してprimary immune thrombocytopenia (primary ITP) との名称が提唱されている⁵⁾。

ITPの成因はいまだ不明であり、その診断は今日においても除外診断が主体となっている。しかしながら、ITPの病態さらにはその成因を解析するためには、ITPにおける自己抗体の標的抗原 (= 自己抗原) を明らかにする必要がある。全身性エリテマトーデス (SLE) ではその異常が全身におよぶ全身性自己免疫疾患であるのに対し、バセドー病や橋本病ではその異常が甲状腺に限定され、ITPでは血小板に限定されるため、これらは臓器特異的な自己免疫疾患と言える。つまりITPにおいては、自己抗体の標的抗原は血小板特異的な抗原であることが容易に理解できる。

本稿では、自己免疫性血液疾患としてITPに焦

大阪大学附属病院輸血部

Recent Progress of Diagnosis and Treatment for Immune-mediated Hematological Diseases. Topics : I. Basis of Pathophysiology ; 2. Autoantigens in primary immune thrombocytopenia.

Yoshiaki Tomiyama : Department of Blood Transfusion, Osaka University Hospital, Japan.

図 1. ITPの免疫病態 (文献7より引用)

主として脾臓で産生された抗血小板自己抗体（主にIgG）は血小板膜GP II b-III aあるいはGP I b-IXに結合し、自己抗体に感作された血小板の大部分は脾臓内でマクロファージ上のFc受容体を介して捕捉され、破壊される。血小板を取り込んだマクロファージはGP II b-III aあるいはGP I b-IXの抗原ペプチドをHLA抗原上に表出し、HLA class II-CD4に加え副刺激経路（ここではCD40-CD40Lを提示）などを介して自己反応性ヘルパー T細胞を活性化し、さらにはB細胞を活性化し抗体産生を誘導する。一方では、これらの抗体は巨核球の成熟障害などを誘導し、血小板産生を抑制する。

点を当て、その自己抗原の解析を中心に、その病態解析について解説する。

1. ITPの病態

ITPにおける血小板減少の主たる病態は、血小板の破壊亢進である。慢性ITPでは自己抗体に感作された血小板は早期に脾臓を中心とした網内系においてマクロファージのFc受容体を介して捕捉・破壊され血小板減少をきたす。さらに脾臓は抗血小板自己抗体を産生する主要な臓器である。このようにITPにおいては、脾臓がその病態形成の中核を形成しており、血小板抗体の主要な産生臓器であると共に血小板の破壊臓器でもある^{2~4)}。

一方、以前よりITPの骨髓では血小板を豊富に

含有する成熟巨核球の比率が減少し未熟な巨核球の比率が増加することが知られていたが、患者自身の血小板を用いた血小板カイネティックス研究において血小板産生能の指標としての血小板回転率を解析すると、多くのITPでは予想に反して血小板の回転率は亢進しておらず正常～低下していること、さらに培養系においてITP血漿により巨核球の増殖および成熟障害を来すことが明らかにされている^{3,6)}。このように、ITPにおいては血小板破壊亢進に加え、血小板産生も障害されていることが明らかとなってきた(図1)⁷⁾。

トピックス

図2. 血小板関連IgG (PAIgG) と抗原特異的抗体測定法の比較

左：PAIgGは血小板を分離後、血小板に結合しているIgG量を測定するため、自己抗体以外にも非特異的なIgGも測定する。そのため、ITP診断における特異性は低い

右：PAIgGに替わる自己抗体測定法。自己抗原をマウスモノクローナル抗体 (mAbs) にて捕捉して、抗原特異的な自己抗体を測定するELISA法の概略 (MAIPA法, MACE法)。

ALP：Alkaline phosphataseの略

2. ITPにおける抗血小板抗体と血小板関連IgG (Platelet-associated IgG : PAIgG)

1970年代にITP患者血小板においてPAIgGが増加していることが多くのグループにより報告され、本邦においてもITPの補助診断として2006年に保険収載されるに至った。当初、PAIgGが血小板自己抗体量を反映していると考えられていた。しかしながら、PAIgGはITP症例の90%以上で上昇しているものの、再生不良性貧血など他の疾患でもPAIgGが高値になることがあり、その疾患特異性は低く27%とも報告されている⁸⁾。そのため現在ではITPにおけるPAIgGの診断的意義は少ない。その理由としては、血小板は極めて粘着性の高い細胞であるため、PAIgGには血小板自己抗体のみならず血小板に付着した非特異的なIgGが含まれること、血小板上に存在するIgGのFc受容体に結合したIgGも測定していること、などが考えられている (図2)。このPAIgGの非特異性は、自己免疫性溶血性貧血における診断特異性の高いクームス試験と対比をなしている。

抗血小板抗体の標的抗原 (= 自己抗原) を同定することは、PAIgGの欠点を補いITPの自己抗原に対する特異的な抗体を検出することを可能にするのみならず、ITPにおいて自己血小板に対する免疫応答機序を明らかにする上で必要不可欠である。

血小板表面には図3に示すように種々の血小板膜糖蛋白が存在する。これらの血小板膜糖蛋白 (Glycoprotein : GP) でどのGPが主要な自己抗原であるかを解析するため、PAIgGに代わり標的抗原をモノクローナル抗体で捕捉しELISAにて検出するMAIPA法 (monoclonal antibody-specific immobilization of platelet antigen) やMACE (modified antigen capture : ELISA) 法などが開発され (図2)、ITPの血小板抗体は主として血小板膜糖蛋白であるGPIIb-IIIaあるいはGPIb-IXを標的としていることが明らかにされた^{9~11)}。これらの抗原は血小板/巨核球系に特異的に発現している。自己抗体が検出されるのはITPの50~60%の症例であり、その内の67.9%に抗GPIIb-IIIa抗体が、17.6%に抗GPIb-IX抗体が、14.5%にその両方の抗体が検出されたとの成

Integrins

 β_1 -integrinsGPIa-IIa ($\alpha_2\beta_1$)GPIc-IIa ($\alpha_5\beta_1$)GPIc'-IIa ($\alpha_6\beta_1$) β_3 -integrinsGPIIb-IIIa ($\alpha_{IIb}\beta_3$) $\alpha_v\beta_3$

Leucine-rich motif Family

GPIb-IX

GPV

GPV (CD36)

GPVI

図 3. 血小板表面に発現している主要な血小板膜糖蛋白

左：血小板表面に発現している糖蛋白（Glycoprotein, GP）を放射性ヨードにて標識し二次元電気泳動にて解析した成績

右：血小板膜糖蛋白の多くは、インテグリンなどの接着レセプターファミリーに分類される。インテグリンの代表格であるGP IIb-IIIaはGP IIbとGP IIIaが 1 : 1 の比率で非共有結合した複合体である（図 5A 参照）。

績が示されている¹²⁾。これらの抗原以外にもGPIa-IIaやGPVも自己抗原として報告されているが、その頻度は低い。筆者らもITPの自己抗原を直接可視化する方法として、ITP患者血小板そのものを用いたdirect immunoprecipitation法を考案し、6例中4例のITP血小板においてPAIgGの著増と共にGPIIb-IIIaが免疫沈降することを示し、ITP血小板に抗GPIIb-IIIa自己抗体が結合していることを示した（図4）¹³⁾。

一方、ITPのみならず再生不良性貧血などの非免疫性血小板減少症を対象としたprospective study解析にて、GPIIb-IIIaおよびGPIb-IXに対する抗体検出法のITPの疾患感受性(ITP患者群における陽性パーセント)は49~66%であった。すべてのITP症例において自己抗体が同定されるには至っていないため、抗体が陰性であってもITPは否定できないが、これら血小板抗原に対する抗体検出のITPに対する診断特異性は80~90%

と高いため、陽性であれば積極的にITPと診断しうると考えられる^{12, 14)}。しかしながら現時点では、これらの抗体測定ははまだ研究室レベルでの検査であり、実地臨床まで普及していない。

3. 血小板結合抗体vs血清（血漿）抗体

ITPに関するHarringtonらの成績は患者血清（血漿）抗体が重要であることを示唆しているものの¹⁾、ITPにおいては血小板自己抗体の大部分が既に患者血小板に結合しており、血清中には親和性の弱い抗体しか存在していないと考えられる。実際、血清抗体よりも血小板結合抗体のほうが検出率は高く、治療により血小板数が増加すると血小板結合抗体は減少するが、血清中の抗体はほとんど変化しない^{11, 15)}。さらに血清中の抗体と血小板結合抗体は必ずしも同一ではなく、血清中にはGPIIb-IIIaの細胞内領域を認識す

トピックス

図 4. Direct immunoprecipitation法

A) ITP患者より血小板を分離し血小板膜糖蛋白を放射性ヨードにて標識し、可溶化後、抗原抗体複合体をProtein Aにて沈降させ、電気泳動で解析する。抗体とそれが結合している抗原(=自己抗原)が検出される。

B) 抗GPⅡb-Ⅲa抗体を有するITP 2 症例の成績

ITP1 およびITP2 において正常血小板(control)と比べ患者血小板ではPAIgGが著増すると同時に、GPⅡb-Ⅲaが免疫沈降されている。

る抗体や細胞内蛋白であるvinculinに対する抗体が存在しており、これらは血小板破壊により二次的に誘導された可能性が考えられる¹¹⁾。これらの成績より血清抗体よりも血小板結合抗体が密接にITPの病態に関連しており、血小板破壊に主要な役割を果たしていると考えられる。そのため、血小板に結合した抗血小板自己抗体の標的抗原を解析することが重要である。

4. ITPにおける抗GPIIb-IIIa自己抗体のエピトープ解析

上述のように、ITPの約40～60%の症例において血小板関連抗GPIIb-IIIa自己抗体(platelet-associated anti-GPIIb-IIIa autoantibodies)が検出されるが、抗GPIIb-IIIa抗体の認識部位(エピ

図5. GPIIb-IIIa (αIIbβ3) の構造とITPの自己抗原の部位

A) GPIIbのN末端には449個のアミノ酸より構成されるβプロペラドメインが存在する。βプロペラドメインは、W1～W7の7つのプロペラより構成されている。

B) 上図：βプロペラ領域のN末端からW4:3-4ループにおけるヒトとマウスGPIIbのアミノ酸の比較。枠で囲んだ領域がループ構造部分。*印はヒトとマウスでアミノ酸が異なっている部位を示す。

下図：βプロペラ領域のN末端から前半部分（W1～W4 4-1ループ、N末端から235番のトリプトファン酸残基まで）をマウスGPIIbに置換し、ヒトGPIIIaと共に強制発現して検討した。解析したITP15例全例において抗GPIIb-IIIa抗体の反応性が著明に低下した。この成績より、GPIIbのβプロペラ領域のN末端から前半部分がITPの自己抗原として重要であることが明らかとなった。

トピックス

トープ)に関する詳細は未だ明らかではない。ITPにおける自己抗体のエピトープ解析は自己抗原の詳細を明らかにしうるため、ITPの病態解析において重要であると考えられる。筆者らはこの観点より、抗GPIIb-IIIa抗体に関して継続してエピトープ解析を行ってきた。GPIIb-IIIaはGPIIbとGPIIIaが1:1の比率で複合体を形成している(図5A)。ITP患者から血小板を分離し血小板に結合している抗体(platelet-associated anti-GPIIb-IIIa autoantibodies)をエーテル解離し、その特性を解析した結果、自己抗体は主としてGPIIbを認識していること、その認識部位はイムノプロットでは検出できず、GPIIbの立体構造依存性であること、一部の症例ではGPIIbのN末端のβプロペラが重要であること、を報告してきた¹¹⁾。

最近、筆者らはITPの抗GPIIb-IIIa抗体はマウスGPIIb-IIIaとの反応性が著明に低下し、この反応性の低下はマウスGPIIbとヒトGPIIbの差違に起因していることを見出した¹⁶⁾。ヒトとマウスGPIIbはアミノ酸レベルで81% (核酸レベルで82%)の相同性を有している。N末端には449個のアミノ酸より構成されるβプロペラ構造が存在し(W1~W7の7つのプロペラより構成されている)、特にそのループ構造においてヒトとマウス間でアミノ酸の相違が見られる(図5)。そこでさらにエピトープを限定するため、抗GPIIb-IIIa抗体を有するITP患者15例に関してヒトGPIIbのN末端から各ループ構造までを順番にマウスGPIIbに置換したキメラGPIIbを作製し、ヒトGPIIIaと共に強制発現させ解析した。また、逆にマウスGPIIbのN末端から各ループ構造までをヒトGPIIbに置換したキメラGPIIbも作製し、最終的には関連するアミノ酸を1つずつマウス配列に置換して検討した。その結果、βプロペラ領域のN末端から前半部分(W1~W4 4-1 ループ、N末端から235番のトリプトファン酸残基まで)が自己抗原として重要であることが明らかとなっ

た(図5B)¹⁶⁾。さらに、図6に示すようにβプロペラ領域のN末端から前半部分において主要な自己抗体のエピトープ領域を3カ所同定し(グループA, グループB, グループC)、さらに3例(症例17, 23, 36)においてそのエピトープの局在を限定することが可能であった。図7に症例17と23の成績を示しているが、症例17ではW1:1-2ループ内でのS29K変異、R32S変異およびW2:3-4ループでのE136Q変異、R139G変異にて自己抗体の反応性は完全に消失し、症例23においても同様の結果であった。W1:1-2ループとW2:3-4ループは一次構造では離れた部位であるが、立体構造でみると両者は互いに近接しておりこれらのループ内においてS29, R32, R139, E136残基が自己抗原として重要であることが明らかとなった(図6)²¹⁾。このようにITPにおける抗GPIIb-IIIa抗体のエピトープは、GPIIbのβプロペラ構造のごく限定された領域に存在することが示された。これに合致する成績として、血小板関連抗GPIIb-IIIa抗体(IgG)のκとλの比率を検討すると、多くの症例でκあるいはλのみが検出され、ITPにおいて極めて限定されたB細胞が自己抗体を産生していることを示唆する成績と考えられる¹⁶⁾。ITPのごく一部の症例ではあるが、このように極めて限定された領域が自己抗原として認識されていることは、なんらかの外来抗原との分子相同性(molecular mimicry)によりITPが発症することを示唆する成績と考えられる。

5. T細胞の異常

ITPにおける主要な自己抗原はGPIIb-IIIaやGPIb-IXであるが、これらの抗原に対する抗体産生には自己反応性T細胞の関与が必要であると考えられる。KuwanaらはITP患者からGPIIb-IIIa反応性T細胞の反応性を検討した結果、これらの細胞はCD4⁺T細胞でHLA-DR拘束性を有してい

	patient no.	m (W1 : 4-1)H	m (W1 : 1-2)H	m (W1 : 2-3)H	m (W2 : 2-3)H	m (W2 : 3-4)H	m (W3 : 4-1)H	m (W4 : 4-1)H
Group A (2)	PT17	99.5	-1.5	-1.7	-4.7	NT	-2.9	0.3
	PT23	72.7	18.9	-25.0	-18.4	-6.6	-20.6	15.2
	PT3	84.4	83.3	19.6	12.7	NT	2.9	7.9
Group B (5)	PT36	134.2	116.6	1.5	NT	1.7	2.6	3.8
	PT41	88.7	97.5	50.3	NT	51.0	44.6	22.3
	PT42	85.6	105.0	47.5	NT	41.3	20.5	13.5
	PT12	89.7	87.1	57.5	30.9	9.1	6.8	-1.7
	PT1	75.2	NT	93.2	93.7	102.2	27.3	13.0
Group C (4)	PT6	109.1	NT	232.2	115.9	103.1	30.7	30.7
	PT34	94.0	91.7	108.5	NT	88.3	-3.4	12.1
	PT45	94.3	91.4	95.3	NT	73.5	13.5	6.5
	PT2	87.5	80.3	45.8	36.0	NT	19.6	18.9
Others (4)	PT5	101.5	82.4	74.0	61.6	43.4	39.7	18.3
	PT7	104.9	NT	111.4	90.5	105.3	60.3	48.6
	PT37	123.5	128.5	102.8	NT	114.1	65.4	45.9 (%)

NT: not tested

図 6. ITPにおけるGPIIb-IIIa上での自己抗原の局在部位（文献16を改変し引用）

ヒトGPIIbのN末端から各ループ構造までを順番にマウスGPIIbに置換したキメラGPIIbを作製し、ヒトGPIIIaと共発現させ解析した。m (W1 : 4-1) Hとは、ヒトGPIIbのN末端からW1 : 4-1 ループまでをマウスGPIIbに置換したキメラGPIIbを意味する（以下同様）。枠で示したように、抗GPIIb-IIIa抗体の反応性が著明に低下する領域が少なくとも3か所存在することが明らかとなった（グループA、グループB、グループC）。

ることを示した¹⁷⁾。さらにB細胞と共培養するとIgG型抗GPIIb-IIIa抗体産生を誘導し、ヘルパー活性を有していた。現在考えられている抗血小板自己抗体の産生機序は、GPIIb-IIIaなどの自己抗原はマクロファージに代表される抗原提示細胞（APC）によりプロセッシングを受けHLAクラスII分子上に抗原ペプチドとして表出される。自己反応性のCD4⁺ T細胞はこのHLAクラスII分子と抗原ペプチドの複合体を認識し活性化する。このT細胞はさらに自己抗体産生B細胞に対してヘルパー活性を示し、自己抗体の産生が持続すると考えられる。これらの自己抗体産生は主として脾臓において行われている（図

1）。

興味深いことに、これらのGPIIb-IIIa反応性T細胞は血小板に存在する非修飾GPIIb-IIIaをプロセッシングしたAPCに対しては反応せず、還元処理やトリプシン処理など人為的に構造を修飾したGPIIb-IIIaをプロセッシングしたAPCに対して反応するとの成績が示されている¹⁷⁾。このことは、自己反応性T細胞は非修飾GPIIb-IIIaのプロセッシングから作製されたペプチドには反応せず、修飾されたGPIIb-IIIaから作製されたペプチド（これらペプチドは通常はAPC上に表出されないため、潜在性ペプチドと呼ばれている）を認識し反応することを示唆している。ITPにおい

トピックス

図7. 症例17および23(グループA)における自己抗原の同定(文献16を改変し引用)
グループAに属する症例17および23では, その自己抗原としてW1:1-2ループとW2:3-4ループで形成される抗原, 特にS29, R32, R139, E136が自己抗原として重要な残基であることが明らかとなった. このように一部の症例では, GPIIb上の自己抗原が極めて限定された部位であることが明らかとなった.

では, なんらかの病的状態(例えばウイルス感染など)において自己抗原が修飾を受け, その潜在性ペプチドがAPCにより強力に提示されることによりT細胞はそれを非自己として認識し免疫反応が誘導されるのかもしれない.

また, ITP患者におけるTh1/Th2比の増加, Th17細胞およびIL17レベルの増加, oligoclonal T細胞の増加, 更に自己血小板(おそらく巨核球に対しても)に対する傷害性T細胞の存在などのT細胞の異常が報告されている¹⁸⁾. 特に抗血小板自己抗体および自己血小板傷害性T細胞の出現はITP患者における免疫寛容の破綻を意味しており, 他の自己免疫疾患と同様に制御性T細胞(Treg)の異常が注目されている. Tregは末梢血CD4陽性細胞の5~10%を占めており, 細胞免疫および液性免疫を抑制することにより自己免疫反応からhostを守る上で重要な役割を果たし

ている. ITP患者においてもTreg細胞数の低下やTreg機能の低下が報告されている¹⁹⁾. しかし, なぜTregの異常がITPのような臓器特異的自己抗体の産生を促すのかは現時点では不明である. Stasiらは抗CD20抗体であるリツキシマブにてB細胞を除去したITP患者において, 特にリツキシマブ有効例でTregの数および機能が回復したことを報告しており²⁰⁾, Tregの異常発現にはB細胞-T細胞相互作用が関与していることが示唆される.

おわりに

本稿では, ITPの自己抗原を中心とした免疫病態に関する最近の知見を筆者らの成績も交え紹介した. ITPにおけるGPIIb-IIIa上の主要な自己抗原は, GPIIb上のN末端領域に局限していることが明らかとなった. さらにITPのごく一部の症

例においては、GPIIb上の自己抗原は極めて限定された部位であった。日常診療においてITPの診断はいまだ除外診断が主体である。ITPのさらなる免疫病態の解析は、ITPに対する特異的検査法の開発のみならず新規治療法の開発に大きく寄与するものと確信する。

本稿の一部は厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患研究克服事業）、「血液凝固異常症に関する調査研究」の助成を受けた。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：富山佳昭：講演料（協和発酵キリン，グラクソ・スミスクライン）

文 献

- Harrington WJ, et al: Demonstration of a thrombocytopenic factor in the blood of patients with thrombocytopenic purpura. *J Lab Clin Med* 38: 1-10, 1951.
- Cines DB, Blanchette VS: Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 346: 995-1008, 2002.
- McMillan R: The pathogenesis of chronic immune thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol* 44 (Suppl 5): S3-S11, 2007.
- 富山佳昭：特発性血小板減少性紫斑病. *臨血* 49: 1298-1305, 2008.
- Rodeghiero F, et al: 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.
- McMillan R, et al: Suppression of in vitro megakaryocyte production by antiplatelet autoantibodies from adult patients with chronic ITP. *Blood* 103: 1364-1369, 2004.
- 富山佳昭：トロンボエチン受容体作動薬による難治性ITPの治療. *臨血* 52: 627-632, 2011.
- Kelton JG, et al: A prospective study of the usefulness of the measurement of platelet-associated IgG for the diagnosis of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 60: 1050-1053, 1982.
- McMillan R, et al: Platelet-associated and plasma anti-glycoprotein autoantibodies in chronic ITP. *Blood* 70: 1040-1045, 1987.
- Kiefel V, et al: Autoantibodies against platelet glycoprotein Ib/IX: a frequent finding in autoimmune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 79: 256-262, 1991.
- Tomiyama Y, Kosugi S: Autoantigenic epitopes on platelet glycoproteins. *Int J Hematol* 81: 100-105, 2005.
- McMillan R, et al: Prospective evaluation of the immunobead assay for the diagnosis of adult chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP). *J Thromb Haemost* 1: 485-491, 2003.
- Tomiyama Y, et al: Demonstration of platelet antigens that bind platelet-associated autoantibodies in chronic ITP by direct immunoprecipitation procedure. *Br J Haematol* 75: 92-98, 1990.
- Brighton TA, et al: Prospective evaluation of the clinical usefulness of an antigen-specific assay (MAIPA) in idiopathic thrombocytopenic purpura and other immune thrombocytopenias. *Blood* 88: 194-201, 1996.
- Fujisawa K, et al: The effect of therapy on platelet-associated autoantibody in chronic immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 81: 2872-2877, 1993.
- Kiyomizu K, et al: Recognition of highly restricted regions in the β -propeller domain of α IIb by platelet-associated anti- α IIb β 3 autoantibodies in primary immune thrombocytopenia. *Blood* 120: 1499-1509, 2012.
- Kuwana M, et al: 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.
- Semple JW, Provan D: The immunopathogenesis of immune thrombocytopenia: T cells still take center-stage. *Curr Opin Hematol* 19: 357-362, 2012.
- Yu J, et al: Defective circulating CD25 regulatory T cells in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 112: 1325-1328, 2008.
- Stasi R, et al: Analysis of regulatory T-cell changes in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura receiving B cell-depleting therapy with rituximab. *Blood* 112: 1147-1150, 2008.