

자가면역질환에서 항혈관내피세포 항체의 의의

연세대학교 의과대학 피부과학교실

이 광 훈

시 론

혈관 내피세포는 모든 혈관의 가장 내측에 단층으로 배열된 고도의 활동성 세포로서 혈관강내의 세포성분 및 비세포성분과 항상 접해 있음으로써 백혈구 이동 및 복귀, 염증반응, 상처치유, 종양전이 및 혈관형성 등 다양한 생물학적 현상에 필수적인 역할을 한다^{1,2)}. 여러 보고들로부터 혈관염을 보이는 질환들에서 혈관 내피세포의 변화가 발병기전에 중요한 역할을 할 것으로 시사되어 왔다³⁾. 생물학적 반응조절물질(biological response modifier: BRM)에 의해 혈관 내피세포가 활성화되면 응고기능에 변화가 오고 염증세포의 유착도가 증가하며 이로 인해 혈관염이 유발한다는 보고도 있으며, 전신성 홍반성 낭창, 경피증, 가와사키병, 류마치스 관절염 등 여러 자가면역질환에서 내피세포 표면의 에피토프가 면역반응의 표적이 되기도 한다³⁾.

혈관 내피세포에 대한 항체(anti-endothelial cell antibodies: AECA)는 교원성질환, 만성폐결핵, 신장동종이식 환자의 혈청에서 마우스 신장기질을 이용한 간접 면역형광법에 의해 처음 검출되었다⁴⁾. 그 이후 배양한 인체 혈관 내피세포를 이용하여 여러 검사방법으로 가와사키병, 베그너 육아종증, 다발성 동맥염 등의 원발성 혈관염 질환, 전신성 홍반성 낭창, 경피증, 류마치스성 관절염 등의 속발성 혈관염 질환과 이식편 거부반응, 혈전성 혈소판 감소성 자반, 다발성 경화증, 면역중개성 부갑상선 기능 저하증 등의

질환에서 AECA가 검출되었다⁵⁻²²⁾. 자가면역질환에서 AECA의 병인적 역할에 대해서는 아직도 확실히 밝혀진 바 없으나, AECA가 혈관 내피세포에 부착후 여러 신호체계를 통해 세포독성 작동세포를 활성화시키거나, 내피세포 기능에 변화를 유발하여 혈관 내피세포에 손상을 줄 것으로 생각하고 있다.

AECA의 측정법

Lindqvist와 Osterland⁴⁾가 1971년 처음으로 수중 자가면역질환의 혈청에서 AECA를 검출하였다. 이들은 냉동 마우스 신장 조직편 기질을 이용한 간접 면역형광법에 의해 AECA를 관찰하였다. 근래 사람의 혈관 내피세포의 시험관내 배양이 가능해지면서 배양세포를 이용한 radioimmunoassays 혹은 enzyme-linked immunosorbent assays(ELISA) 등 감수성이 높은 검사법들이 개발되었다^{4,5)}. 또한 면역분류법 및 면역침전법 등도 AECA 검출뿐 아니라, AECA에 의해 인식되는 혈관 내피세포 항원의 특성을 밝히는데 이용되고 있다. 이러한 연구들로부터 AECA는 비교적 다른 세포와의 교차반응이 적으며 주로 IgG 및 IgM 아형의 면역글로불린이라는 것이 밝혀졌다. 현재까지 여러 질환에서 보고된 AECA는 F(ab')₂ 부분에 의해 혈관 내피세포 표면단백과 반응하며 Fc수용체에 의한 결합이 아닌 다른 표면단백과 반응하는 것

으로 알려져 있다²⁰⁾. AECA의 측정에서 현재 대두되고 있는 가장 어려운 문제는 검사의 표준화 방안이다. 즉 혈관 내피세포 표면에 존재하는 수많은 항원의 종류와 BRM 등에 의한 표면분자의 발현변화는 동일조직에서 유래된 혈관 내피세포간에도 개체에 따라 차이가 있으며²³⁻²⁶⁾, 배양 후 계대횟수에 따라서도 차이가 있고, 다른 조직과 다른 크기의 혈관으로부터 분리한 내피세포는 서로 다른 생물학적 기능과 항원성을 갖고 있기 때문에 검사의 일률적인 표준화가 어렵다.

현재까지 AECA에 관한 연구에 사용되었던 혈관 내피세포는 사람의 체대정맥으로부터 분리한 혈관 내피세포(human umbilical vein endothelial cells: HUVEC)가 주종을 이룬다. 배양한 HUVEC의 단층은 전형적인 조약돌 모양을 보이며, Factor-VIII, Dil-Ac-LDL, Ulex europaeus-I 등의 표지자를 이용하여 식별할 수 있다. 배양한 HUVEC을 이용한 검사에도 여러 가지 변형된 방법들이 시도되었는데, 고정시키지 않은 결과와 비교하여 고정 후에도 결과에 큰 차이를 보이지 않는 것으로 시사되었다¹³⁾. 배양한 HUVEC을 직접 실험에 사용하는 것이 이상적이거나, 분리배양 후, 계대배양으로 사용할 수 있는 세포수가 한정되어 있어 이 문제를 해결하기 위한 방법으로 EAhy 926이라는 immortalized cell line이 이용되고 있다²⁷⁾. EAhy 926은 HUVEC과 죽지 않는 상피세포주인 A549를 융합(fusion)한 것으로 이 세포주를 이용한 ELISA 검사 결과가 고정한 HUVEC을 이용한 ELISA 결과와 거의 일치되는 것으로 판명되어¹⁶⁾, 많은 양의 항원이 필요한 AECA의 검출에 가장 유용한 세포주로 생각되고 있다. 그러나 EAhy 926을 이용할 때에도 융합과정에 발생할 수 있는 혈관 내피세포의 일부항원의 소실로 인한 위음성 반응이 나타날 가능성이 있으며, 혈관 내피세포 뿐 아니라 상피세포 항원에 대해서도 반응하는 위양성 반응을 보일 수도 있다. AECA검출을

위한 ELISA검사의 또 다른 기질로서 HUVEC의 막추출물(membrane extracts)을 이용한 보고도 있으나 이 경우 추출과정에서 세포내 항원의 오염으로 인한 위양성 반응의 우려가 있다.

대부분의 병태생리학적 현상은 미세혈관부위에서 일어나며, 미세혈관이 인체 혈관계의 주종을 이룬다. 또한 HUVEC에 비해 미세혈관 내피세포는 시험관내 배양 시에 필요한 영양조건이 훨씬 까다롭고, 표면항원성을 비롯한 여러 특성에서 HUVEC과 많은 차이가 있다. 현재 피부로부터 human dermal microvascular endothelial cells(HDMEC)을 분리, 배양하는 다양한 방법이 알려져 있으며, 효소, nylon sieving, 5% BSA 혹은 35% percoll을 이용한 density gradient centrifugation과 immunomagnetic beads를 이용한 방법들이 있다^{2, 28)}. 본 연구자는 신생아 포피로부터 percoll density gradient centrifugation으로 분리 배양한 HDMEC을 이용하여 ELISA법으로 베체트병 환자에서 AECA를 검출한 바 있다²⁹⁾. 분리 배양방법이 이미 정립되어 있긴 하지만 HDMEC을 실험에 사용하는데에는 몇 가지 생물학적 및 기술적 문제점이 있다. 즉 분리방법이 매우 까다롭고, 배양경비가 너무 많이 소요되며, 한 개의 신생아 포피조직만으로는 분리되는 세포의 수가 너무 적기 때문에 여러 개의 포피로부터 동시에 분리 배양하는 관계로 그에 따른 개체간의 차이 등을 배제하기 어렵고, 한번 분리한 HDMEC은 보통 4-5계대까지만 사용할 수 있기 때문에 한번 분리 배양한 세포를 이용할 수 있는 실험의 수나 방법이 매우 제한적일 수 밖에 없다. 특히 본 연구와 같이 많은 양의 세포가 필요한 실험에서는 기존 방법으로 분리 배양한 HDMEC을 사용하기에는 무리가 있다. 최근 Simian virus 40을 이용하여 Ades 등(1992)에 의해 immortalized HDMEC인 HMEC-1이 만들어져³⁰⁾ 특성 규명결과 E-selectin분자 발현을 제외하고 세포유착분자 발

현 및 기타 성상에서 HDMEC과 유사하고 CD 36과 neural cell adhesion molecule이 발현되지 않는 점에서 HUVEC과 유사한 것으로 알려져 있다³¹⁾. 본 연구자는 HMEC-1을 공여받아 베체트병환자의 혈청내 AECA 검출에 사용해 보았는데 배양한 HDMEC과 비교하여 큰 차이가 없음을 보여 주어 앞으로 HMEC-1을 AECA 연구에 활용할 수 있을 것으로 사료된다.

자가면역질환에서 AECA의 검출빈도

많은 교원성 질환 및 혈관염 환자에서 AECA의 존재가 증명되었다(Table 1)^{5, 6, 32)}. 교원성 질환중 전신성 홍반성 낭창에서는 0-88%, 류마치스성 관절염에서는 0-90%의 AECA검출빈도를 보이고, 혼합결체 조직질환에서 45%, 경피증에서 20-30%, 피부근염에서 44% 등의 검출빈도를 보인다. 본 연구자도 전신성 홍반성 낭창 환자의 52.5%에서 IgG항체를 72.5%에서 IgM항체를 검출한 바 있다. 혈관염중 베그너 육아종증에서는 50-80%, 베체트병에서는 18-33%, 원발성 망막 혈관염에서는 35%를 보이며, 가와사키병 환자에서 IgM아형의 항체, 소아의 급성 용혈성 요독증후군 환자의 혈청에서 IgM아형의 AECA 등이 보고된 바 있다. 기타, 당뇨병, 장기이식환자, 부갑상선 기능 저하증, 다발성 경화증, 혈전성 혈소판 감소성 자반증, 맥관부종, 산독증, 버거병 등에서 AECA가 검출되었다.

베체트병은 병변의 진행상태에 따라 실명이나 장천공 등의 심각한 합병증을 유발하기도 하는 질환이다. 임상증상으로서 재발성 혈전 정맥염, 혈전, 피부혈관염 등이 자주 관찰되고, 병리조직학적으로도 혈관주위에 림프구와 단핵구의 침윤 및 내피세포의 부종이나 괴사, 심한 경우에는 괴사성 혈관염 및 육아종증 혈관염이 동반되기도 하는 등 혈관 손상이 발병에 중요한 역할을 할

것으로 시사되고 있다^{33, 34)}. 본 연구자는 배양한 HDMEC에 여러 사이토카인을 처리하고 ELISA법을 이용하여 베체트병 환자 혈청에서 HDMEC에 대한 순환항체를 관찰하였다. 베체트병 환자 131명중 49명(37.4%)에서 HDMEC에 대한 혈청 IgM항체를 검출할 수 있었으며, 18.4%에서 IFN- γ 를 처리한 후 처리 전에 비해 HDMEC에 대한 IgM항체가의 증가를 관찰할 수 있었다. 이 항체는 정상대조군의 혈청에서는 관찰되지 않았다.

Table 1. Different pathological conditions in which AECA have been reported

Diseases	Prevalence
Systemic lupus erythematosus	0-88%
Rheumatic arthritis with vasculitis	80%
Mixed connective tissue disease	45% (20/44)
Scleroderma	20-30%
Polymyositis/dermatomyositis	44% (8/18)
Wegener's granulomatosis	50-80%
PAPS	60-63%
Behcet disease	18-83%
Idiopathic retinal vasculitis	35% (7/20)
Kawasaki disease	65% (21/32)
Haemolytic uraemic syndrome	93% (13/14)
Thrombotic thrombocytopenic purpura	100% (3/3)
Heparin-associated thrombocytopenia	100% (27/27)
HLA-matched graft rejection	-
Inflammatory bowel disease	25-43%
Insulin-dependent diabetes mellitus	up to 34%
Multiple sclerosis	23% (7/32)
Immune-mediated hypoparathyroidism	100% (6/6)
Episodic angioedema/hypereosinophilia	100% (3/3)
Acute preclampsia	50% (9/18)
Burger's disease	32% (26/72)
Viral infections	up to 18%
Rocky Mountain spotted fever	50% (7/14)

APS : primary antiphospholipid syndrome

AECA의 임상적 의의

많은 연구들에서 AECA의 존재는 질환의 임상적 활성도와 상관관계가 있음을 보여주고 있다. 전신성 홍반성 낭창 환자에서 AECA 양성빈도는 질병의 활동성과 상관되며 특히 신장을 침범한 군에서 유의하게 높았다¹⁰⁾. 류마치스성 관절염에서도 AECA의 검출빈도는 혈관염의 소견을 보이는 군과 유의한 상관관계를 보인다¹⁴⁾. 베그너 육아종증 환자와 가와사키병 환자에서도 IgG-AECA와 IgM-AECA는 주로 질병의 활동기에만 나타나며 이완기 때는 역가가 떨어지거나 사라진다^{17, 35)}. 전신성 경피증에서는 레이노드 현상, 허혈성괴양, 모세혈관 확장증과 같은 혈관 증상이 심할 때 AECA의 검출빈도가 높다. 베체트병에서도 질병의 활성도나 혈관염의 증상과 상관성이 있으며³⁶⁾, 본 연구자도 혈관염의 증상이 심한 경향을 보임을 관찰하였다.

AECA의 검출빈도나 임상증상과의 상관성에 있어 AECA 양성 질환간에 다양한 차이를 보이기 때문에 현재까지 자가면역질환에서 검출되었던 AECA는 여러 가지 종류가 있는 것으로 생각하고 있다. 즉 연구자에 따라 보고된 AECA가 혈관활성이나 손상에 관여하는 질병특이 혈관 내피세포 항원에 대한 항체일 수도 있고, 이미 손상된 혈관으로부터 떨어져 나온 파편에 대한 비특이적인 항체일 수도 있다. 최근 AECA에 대한 면역블롯검사에서 나타난 결과를 보면 질환에 따라 항체가 반응하는 항원이 다르고 특정 임상양상에 상관된 AECA의 반응성에 대한 보고는 없었다. 따라서 현시점에서 각기 다른 방법으로 시행된 AECA 검출 결과를 직접 비교하여 각 자가면역질환에서 AECA의 임상적 유용성을 단정적으로 평가하기는 어렵다고 생각된다. 다른 자가항체와의 상관성에 대해서는 아직 확실히 밝혀진 바는 없으나, 일부 자가면역질환에서 anti-phospholipid antibody, anti-neutrophil anti-

bodies(ANCA)와 anticardiolipin antibodies와의 연관성에 관한 보고들이 있다.

AECA의 병인적 역할

전신성 혈관염이 동반된 환자의 혈청에 혈관 내피세포에 대한 순환항체가 존재하는 것은 혈관 손상에 중요한 역할을 하리라고 생각되어지고 있다. 이러한 항체의 검출이 직접적으로 혈관의 손상에 관여하는지 혹은 혈관에 어떠한 염증반응이 있는 후 내피세포 항원이 표현되어 이차적으로 항체가 출현했는지에 대해 아직 정확히 밝혀진 바는 없다. 그러나 보체매개 순환면역복합체에 의해 혈관 손상이 발생하는 한랭글로불린혈증 환자의 혈청에서는 항내피세포 항체가 검출되지 않는 것으로 보아 손상에 의해 이차적으로 내피세포에 대한 항체가 발생한 것은 아닌 것으로 생각되어진다. 항체들이 혈관 내피세포에 부착하면 보체 혹은 세포독성 T 림프구, 자연살해세포 등 세포독성 작동세포 등을 통하거나, 내피세포 기능에 변화를 일으켜 혈관 내피세포에 손상을 주어 용해를 유도할 것으로 생각하고 있다. 전신성 홍반성 낭창 환자에서 검출된 AECA는 HUVEC에 의해 보체중개성 세포독성이나 항체의존성 세포독성을 나타내지는 않았지만, 일부 경피증 환자와 베그너 육아종증 환자에서 AECA에 의한 항체의존성 세포중개성 세포독성이 보고된 바 있다^{15, 37, 38)}. 최근 관상동맥 손상이 흔히 동반되는 가와사키병의 혈청에서 BRM의 전 처치에 의해 내피세포 표면에 유도된 에피토프에 대한 항체가 검출되었다^{16, 18)}. 이는 BRM에 의해 염증반응의 활동기에 일시적으로 존재하는 항원의 에피토프에 대한 항체가 검출되었다^{16, 18)}. 이는 BRM에 의해 염증반응이 활동기에 일시적으로 존재하는 항원의 존재를 시사하는 소견으로써 염증반응의 역동학적 측면을 고려할 때 매우 흥미로운 결과

로 생각된다. 즉 어떤 유발요인에 의해서 염증부위에 발생된 BRM에 의해 내피세포 표면에 가와 사키병에 특이한 표적항원의 발현이 일시적으로 유도되어 그에 대한 항체에 의해 내피세포가 손상을 받음으로써 증상이 야기될 수 있음을 시사한다. 또한 용혈성 요독성 증후군과 재발성 혈관염에서도 세포독성과 상관된 혈청항체가 검출되었는데¹⁹⁾, 이것은 AECA가 혈관 내피세포에 손상을 일으켜 혈관염의 발병에 직접 혹은 간접적으로 관여함을 시사하는 결과이다.

본 연구자들은 베체트병 환자의 혈청 내에 혈관 내피세포 손상인자의 존재유무를 관찰하기 위해 배양한 HDMEC에 정상대조군 및 베체트병 환자의 혈청을 적정시간 처리한 후 세포독성 실험을 통해 베체트병 환자의 순환항체에 의한 HDMEC의 용해능을 측정하였다. 보체 중개성 세포독성 검사상 베체트병 환자 혈청의 41.8%에서 세포용해능이 관찰되지 않았으며, IL-1 α 와 IFN- γ 의 전 처리에 의해서도 세포용해능이 변화되지 않았다. 이러한 결과로 베체트병 환자의 혈청내에 혈관 내피세포에 대한 IgM항체와 혈관 내피세포를 손상시키는 인자가 존재하고 대부분 항체의존성 보체중개성 세포독성 기전에 의해 손상이 유발됨을 알 수 있었다. 이는 베체트병의 혈관염이 혈관 내피세포의 표면에 존재하는 항원에 대한 항체에 의해 혈관손상이 유발되어 발병할 가능성이 있음을 시사한다.

최근 연구에서 경피증과 베그너 육아종증 환자의 혈청에서 분리 정제한 AECA를 배양한 혈관 내피세포에 전 처리하였을 때 혈관 내피세포에 대한 염증세포의 유착도가 증가하였고, 이러한 유착증가는 intercellular cell adhesion molecule-1(ICAM-1), vascular cell adhesion molecule-1(VCAM-1), E-selectin 분자의 발현증가 혹은 유도에 의해 유발됨을 보고하여 AECA가 발병기전에 관여할 수 있음을 시사하였다³⁹⁾.

혈관 내피세포 항원의 특성

현재까지 혈관 내피세포 표면에는 특성이 규명된 수많은 분자들이 알려져 있지만(Table 2)^{5,6)}, AECA에 의해 인식되는 혈관 내피세포 표면항원의 특성을 규명한 문헌은 많지 않다. AECA에 의해 인식되는 내피세포 표면 분자의 에피토프는 동일 질병의 혈청에서도 연구방법이나 연구재료에 따라 연구자간에 차이가 있으며 또 일부 항원은 섬유아세포나 단핵세포에도 존재하는 것

Table 2. Endothelial cell molecules

I. Receptors
MHC class I and II molecules
ABO antigens
VCAM family
ICAM family
CD32(IgG Fc-fragment receptor)
Clq receptor
CD13(granulocyte-macrophage antigen)
CDw29(antigen 120-130kD)
CD31(granulocyte-monocyte antigen)
CD34(antigen of the myeloid group)
CD39(monocyte-macrophage antigen)
CD41(IIb/IIIa glycoprotein)
CDw42-like glycoprotein receptors
CD73(ecto-5-nucleotidase)
IL-1 receptor
IFN- γ and IFN- β receptors
TNF- α and TNF- β receptors
II. Congulation-related protein receptors
Plasminogen receptor
Thrombomodulin
C protein
IX/IXa factor receptor
Heparin-binding growth factor receptors
III. Various
Serotonin receptor
Insulin and insulin-like growth factor receptors
P2- γ purinoreceptor

으로 보고되기도 하였다. 그러나 현재까지의 결과에 의하면 AECA가 HLA class I과 class II 분자나 ABO 혈액항원과는 반응하지 않는 것으로 알려지고 있다. 면역블롯검사를 이용한 연구에서 베그너 육아종증 환자의 혈청은 5개의 25-180kDa의 각기 다른 단백질과 반응하였고 전신성 홍반성 낭창 혈청 처리시에 비해 비교적 균일하게 반응함을 관찰하였다. 물론 두 질환의 혈청간에 공유하는 단백질도 있었으나 두 질환의 혈청이 각기 다른 단백질에 반응하는 것도 관찰하여 AECA에 의해 인식되는 혈관염의 발병에 관여할 질병 특이성 항원이 존재할 것임을 시사하였다.

본 연구자들이 시행한 면역 블롯 검사상 베체트병 환자의 항 HDMEC IgM 항체 양성혈청은 HDMEC 표면의 44kDa 항원을 인정한 반면 전신성 홍반성 낭창환자의 혈청은 81kDa의 단백질과 반응하였다. 면역 블롯 검사를 이용한 한 연구에서 진행성 전신성 경화증 환자 혈청의 22%에서 인체 및 bovine 내피세포의 95kDa 및 100kDa의 항원과 반응하는 자가항체를 검출하였다⁴⁰⁾. 그러나 이 항체는 HEp-2세포, Hela세포의 100kDa 항원과도 반응하여 특이성이 없었다고 하였으며, 반응하는 성분이 주로 핵에 국한되어 있었다고 하였다. 따라서 본 연구자들이 검출한 항체와는 다른 것으로 생각된다. 베체트병과 전신성 홍반성 낭창 환자에서 인식하는 표면 단백질과는 분자량이 다르고, 44kDa표면단백을 이용한 dot 블롯 검사상 베체트병 환자의 혈청만 양성으로 반응하였다. 이러한 결과들은 혈관 내피세포에 대한 항체가 혈관염의 소견을 보이는 질환에 따라 비교적 특이성이 있음을 시사하고 있다. 또한 면역 블롯 검사상 베체트병의 항내피세포 항체는 HDMEC뿐 아니라 HUVEC의 44kDa항원과도 반응하였으나 섬유아세포, 악성 흑색종세포, 인체 유포피암 세포 등과는 반응하지 않았고, 44kDa에 대한 항체는 혈관 내피세포

에는 조직특이성이 없이 공통으로 존재하나, 타 세포에 반응하지 않는 내피세포 특이성 항체로 추측된다.

결 론

혈관 내피세포는 사이토카인 혹은 염증 매개물질에 의해 발현이 조절될 수 있는 많은 항원 결정기를 갖고 있으며, 많은 혈관염 질환에서 이들 항원에 항체가 결합하여 세포매개성 면역계 및 체액 면역계가 활성화되므로써 혈관 내피세포 손상을 줄 것으로 생각된다. 앞으로 이들 항체의 구체적인 병인적 역할을 알기 위해서는 혈관염을 보이는 여러 질환에서 항내피세포 항체의 빈도, 임상증상의 상관성, 표적항원의 순수분리 및 특성규명 등에 대한 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

참고문헌

- 1) Pober JS, Cotran RS: Cytokines and endothelial cell biology. *Physiol Rev* 70:427-51, 1990
- 2) Lee KH, Lawley TJ, Xu Y, Swerlick RA: VCAM-1-, ELAM-1-, and ICAM-1- independent adhesion of melanoma cells to cultured human dermal microvascular endothelial cells. *J Invest Dermatol* 98:79-85, 1992
- 3) Savage COS, Cooke SP: The role of the endothelium in systemic vasculitis. *J Autoimmunity* 6:237-49, 1993
- 4) Lindqvist KJ, Osterland CK: Human antibodies to vascular endothelium. *Clin Exp Immunol* 9:753-60, 1971
- 5) Adler Y, Salozhin K, Tonqueze ML, hoenfeld Y, Youinou P: Anti-endothelial cells

- antibodies: need for standardization. *Lupus* 3:77-84, 1994
- 6) Meroni PL, Khamashta MA, Youinou P: Conferece report: mosaic of anti-endothelial antibodies. *Lupus* 4:95-9, 1995
 - 7) Baguley E, Hughes GRV: Antiendothelial cell antibodies. *J Rheumatol.(Suppl)* 16: 716-7, 1989
 - 8) Brasile L, Zerbe T, Rabin B, Clarke J, Abrams A, Cerilli J: Identification of the antibody to vascular endothelial cells in patients undergoing cardiac transplantation *Transplantation* 40:672-5,1985
 - 9) Brasile L, Kremer JM, Clarke JL: Identification of an autoantibody to vascular endothelial cell-specific antigens in patients with systemic vasculitis. *Am J Med* 87:74-80, 1989
 - 10) D'Cruz DP, Houssiau FA, Ramirez G, Baguley E, McCutcheon J, Vianna J, Haga HJ, Swana GT, Khamashta MA, Taylor JC, Davies DR, Hughes GRV: Antibodies to endothelial cells in systemic lupus erythematosus: a potential marker for nephritis and vasculitis. *Clin Exp Immunol* 85: 254-61, 1991
 - 11) Fattorossi A, Aurbach GD, Sakaguchi K, Cama A, Marx SJ, Streeten EA, Fitzpatrick LA, Brandi ML: Antiendothelial cell antibodies: Detection and characterization in sera from patients with autoimmune hypoparathyroidism. *Proc Natl Acad Sci USA* 85:4015-9, 1988
 - 12) Ferraro G, Meroni PL, Tincani A, Sinico A, Barcellini W, Radice A, Gegerini G, Froidi M, Borghi MO, Balestrieri G: Anti-endothelial cell antibodies in patients with Wegener's granulomatosis and micropolyarteritis. *Clin Exp Immunol* 79:47-53, 1990
 - 13) Hashemi S, Smith CD, Izaguirre CA: Anti-endothelial cell antibodies: Detection and characterization using a cellular enzyme-linked immunosorbent assay. *J Lab Clin Med* 109:434-40, 1987
 - 14) Heurkens AHM, Hiemstra PS, Lafeber GJM, Daha MR, Breedveld FC: Anti-endothelial cell antibodies in patients with rheumatoid arthritis complicated by vasculitis. *Clin Exp Immunol* 78:7-12, 1989
 - 15) Cines DB, Lyss AP, Reeber M, Bina M, DeHoratius RJ: Presence of complement fixing anti-endothelial cell antibodies in systemic lypus erythematosus. *J Clin Invest* 73:611-25, 1984
 - 16) Leung DYM, Collins T, Lapierre LA, Geha RS, Pober JS: Immunoglobulin M antibodies present in the acute phase of Kawasaki syndrome lyse cultured vascular endothelial cells stimulated by gamma interferon. *J Clin Invest* 77:1428-35, 1986
 - 17) Cerilli J, Holliday JE, Fesperman DP, Folger MA: Antivascular endothelial cell antibody -its role in transplantation. *Surgery* 81:132-8, 1977
 - 18) Leung DYM, Geha RS, Newburger JW, Burns JC, Fiers W, Lapierre LA, Pober JS: Two monokines, interleukin 1 and tumor necrosis factor render cultured vascular endothelial cells susceptible to lysis by antibodies circulating during Kawasaki syndrome. *J Exp Med* 164:1958-72, 1986
 - 19) Leung DYM, Moake JL, Havens PL, Kim M, Pober JS: Lytic anti-endothelial cell antibodies in hemolytic uremic syndrome. *Lancet* 2:183-6, 1988
 - 20) Rosenbaum J, Pottinger BE, Woo P, Black CM, Loizou S, Byron MA, Pearson JD: Measurement and characterization of circulating anti-endothelial cell IgG in connective tissue diseases. *Clin Exp Immunol* 72:

- 450-6, 1988
- 21) Shingu M, Hurd ER: Sera from patients with systemic lupus erythematosus reactive with human endothelial cells. *J Rheumatol* 8:581-6, 1981
 - 22) Tanaka N, Tsukada N, Kon CS, Yanagisawa N: Antiendothelial cell antibodies and circulating immune complexes in sera of patients with multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 17:49-59, 1987
 - 23) Lee KH, Chung KY, Koh YJ: Memory T lymphocytes' adherence to interferon gamma-activated human dermal microvascular endothelial cells vis E-selectin. *J Dermatol Sci* 10:166-75, 1995
 - 24) Swerlick RA, Garcia-Gonzalez E, Kubota Y, Xu Y, Lawley TJ: Studies of the modulation of MHC antigen and cell adhesion molecule expression on human dermal microvascular endothelial cells. *J Invest Dermatol* 97:190-6, 1991
 - 25) Swerlick RA, Lee KH, Li SJ, Caughmann SW, Lawley TJ: Regulation of vascular cell adhesion molecule 1 on human dermal microvascular endothelial cells. *J Immunol* 149:698-705, 1992
 - 26) Swerlick RA, Lee KH, Li SJ, Caughmann SW, Lawley TJ: Regulation of vascular cell adhesion molecule 1 on human dermal microvascular endothelial cells. *J Immunol* 149:698-705, 1992
 - 26) Swerlick RA, Lee KH, Wick TM, Lawley TJ: Human dermal microvascular endothelial but not human umbilical vein endothelial cells express CD36 in vivo and in vitro. *J Immunol* 148:78-83, 1992
 - 27) Edgell CJ, McDonald CC, Graham JB: Permanent cell line expressing human factor VIII related antigen established by hybridization. *Proc Natl Acad Sci USA* 80:3734-7, 1983
 - 28) Cha MS, Rah DK, Lee KH: Isolation and pure culture of microvascular endothelial cells from the fetal skin. *Yonsei Med J* 3: 186-93, 1996
 - 29) Lee KH, Choi ES, Bang D: Anti-endothelial cell antibodies and vascular injury in patients with Behcet's disease(abstract). *J Invest Dermatol* 104:646, 1995
 - 30) Ades EW, Candal FJ, Swerlick RA, George VG, Summers S, Bosse DC, Lawley TJ: HMEC-1: establishment of an immortalized human microvascular endothelial cell line. *J Invest Dermatol* 99:683-90, 1992
 - 31) Xu Y, Swerlick RA, Sepp N, Bosse N, Ades AW, Lawley TJ: Characterization of expression and modulation of cell adhesion molecules on an immortalized human dermal microvascular endothelial cell line (HMEC-1). *J Invest Dermatol* 102:833-7, 1994
 - 32) Del Papa N, Gambini D, Meroni PL: Anti-endothelial cell antibodies in autoimmune disease. *Clin Rev Allergy* 12:275-86, 1994
 - 33) Bang D, Honma T, Saito T, Nakagawa S, Ueki H, Lee S: The pathogenesis of vascular changes in erythema nodosum-like lesions of Behcet's syndrome: An electron microscopic study. *Hum Pathol* 18:1172-9, 1987
 - 34) O'Duffy JD: Vasculitis in Behcet's disease. *Rheum Dis Clin North Am* 16:423-31, 1990
 - 35) Ferraro G, Meroni PL, Tincani A, Sinico A, Barcellini N, Radice A, Gregorini G, Froidi M, Borghini MO, Balestrieri G: Anti-endothelial cell antibodies in patients with Wegener's granulomatosis and micropolyarteritis. *Clin Exp Immunol* 79:47-53, 1990
 - 36) Aydintug AO, Tokgoz G, D'Cruz DP, Cervera R, Duzgun N, Atmaca LS, Khamashta

- MA, Hughes GRV: Antibodies to endothelial cells in patients with Behcet's disease. *Clin Immunol Immunopathol* 67:157-62, 1993
- 37) Penning CA, Cunningham J, French MAH, Harrison G, Rowell NR, Hughes P: Antibody-dependent cellular cytotoxicity of human vascular endothelium in systemic sclerosis. *Clin Exp Immunol* 58:548-56, 1984
- 38) Penning CA, French MAH, Rowell NR, Hughes P: Antibody-dependent cellular cytotoxicity of human vascular endothelium in systemic lupus erythematosus. *Clin Lab Immunol* 17:125-30, 1985
- 39) Carvalho D, Savage COS, Black CM, Pearson JD: IgG antiendothelial cell autoantibodies from scleroderma patients induce leukocyte adhesion to human vascular endothelial cells in vitro. induction of adhesion molecule expression and involvement of endothelium-derived cytokines. *J Clin Invest* 97:111-9, 1996
- 40) Alderuccio F, Barnett AJ, Campbell JH, Pedersen JS, Toh BH: Scl-95/100: doublet of endothelial marker autoantigens in progressive systemic sclerosis. *Clin Exp Immunol* 64:94-100, 1986