

特集：腎疾患における分子標的薬

全身性エリテマトーデス・ループス腎炎の分子標的療法

Molecular targets and their regulation in systemic lupus erythematosus and lupus nephritis

高崎 芳成

Yoshinari TAKASAKI

はじめに

全身性エリテマトーデス (SLE) の原因は不明であるが、多彩な自己抗体の産生とその抗体自体、もしくは抗体と抗原が結合した免疫複合体によりループス腎炎をはじめとする多臓器の障害がもたらされるという考えは広く受け入れられている^{1,2)}。さらに、その抗体産生には T 細胞や B 細胞の質的および量的な異常が深く関与していることも知られている^{1,2)}。既存の治療法では“絨毯爆撃”的に一連の活性化細胞を攻撃し、病態の沈静化を目指してきた。しかし、近年の研究の進歩によりこれら免疫担当細胞の異常を引き起こす内外の分子の実態が明らかにされ、それを特異的に制御する治療の可能性が示唆されている。

以下、B および T 細胞の免疫担当細胞別に最近の知見について述べる。

B 細胞関連分子とその制御

1. SLE 患者における B 細胞異常関連分子

SLE の免疫異常の中心は自己抗体の産生で、形質細胞の前駆体である B 細胞が重要な役割を担っている。これに加えて、B 細胞はサイトカインの分泌や第二の抗原提示細胞として樹状細胞や T 細胞の活性化に深く関与していることも明らかにされている³⁾。したがって B 細胞の活性化は、種々の複合的要因から、ループス腎炎などの SLE の病態の進展や活動性の維持に深く関与していると考えられる。

表 1 は SLE で確認されている B 細胞の一連の活性化因子を示している。B 細胞受容体 (BCR) は、抗原特異性を規定する膜免疫グロブリン (mIg) とジスルフィド結合した

表 1 SLE 患者における B 細胞異常の生物学的指標

シグナル	効果
Anti-IgM	Ca ²⁺ flux
惹起された B 細胞シナプス	BCR 刺激の維持
Lyn ↓	BCR 刺激の維持
CD45 ↑	BCR 刺激の維持
SHIP ↓	BCR 刺激の維持
FcγR II B ↓	BCR 刺激の維持
CD19 ↑	Syk ↑, ERK ↑
BLys ↑	B 細胞活性化
Akt/mTOR/PKCα/STAT3 ↑	B 細胞活性化

CD79α/β の二量体が非共有結合によって接合したヘテロオリゴマーとなっている。抗 IgM 抗体は Ca²⁺ 放出を亢進させ⁴⁾、チロシンキナーゼである Lyn の欠損や⁵⁾ 増強した CD45 の発現⁶⁾、イノシトールホスファターゼ SHIP の活性低下⁷⁾、そして Fcγ receptor (FcγR) II B の機能異常は BCR からのシグナルを維持する方向に働かせる⁸⁾。また、CD19 の亢進は BCR のシグナルの下流方向への門番役である Syk を活性化させ⁹⁾、刺激の伝達を促進する。さらに、BLys や¹⁰⁾ Akt/mTOR/STAT3 から¹¹⁾ の経路の刺激の亢進も B 細胞の活性化を誘導する。

2. B 細胞異常関連分子とその制御

上述のように、SLE の B 細胞では BCR からの刺激を下流に伝えることで、B 細胞の形質細胞への分化を誘導する Syk が高いレベルで検出される。最近、この Syk を阻害する経口投与可能な薬剤である R788 が、自己抗体価にはほとんど影響しなかったが、CD4 陽性活性化 T 細胞の数を減少させ、NZB/WF1 の腎炎の発症を阻止し、また、完成した腎炎も改善させることが報告されている¹²⁾。

一方、B 細胞の活性化因子である BLys に対しては完全ヒト化抗 BLys 抗体である belimumab が開発され、70 例の

軽症から中等症の SLE 患者を村象とした第 I 相試験が実施され、次いで、449 例の SELENA-SLEDAI スコア 4 点以上の SLE 患者を対象に第 II 相ランダム化比較試験が実施された¹³⁾。その結果、B 細胞数の減少や抗 dsDNA 抗体価の低下が認められ、さらに自己抗体陽性群では SLEDAI の有意な改善がみられた¹³⁾。この結果を受けて、抗 dsDNA 抗体陽性の 865 例および 862 例の患者を用いた BLISS-52、BLISS-76 の RCT が実施され、有意に高い完全率が導かれ¹⁴⁾、FDA の認可を得るに至った。現在、わが国でも第 III 相試験が進行中である。

また、BAFF (BLys) およびそれと 33% の相同性を持つ APRIL (a proliferation-inducing ligand) の双方に結合する疑似受容体で、それらの生物学的活性を阻害する TACI (cyclophilin ligand interactor)-Ig (atacicept) の 510 例の SLE 患者を対象とした第 II/III 相ランダム化比較試験も行われたが、重篤な感染症の合併が問題となり開発が中止された¹⁵⁾。

一方、B 細胞の活性化を制御する機能を有する Fc γ II B を介した治療も検討されている。LJP394 はポリエチレングリコールの担体にそれぞれ 20 個の塩基より成る二本鎖オリゴヌクレオチドを 4 組結合させた分子で、抗 dsDNA 抗体産生 B 細胞に T 細胞からの二次刺激を欠如させながらシグナルを入れたり、LJP349/抗 dsDNA 抗体複合体が BCR と Fc γ II B を同時に架橋することで、B 細胞のシグナル伝達を抑制することを目指して開発された。しかし、300 症例を対象とした無作為試験ではループス腎炎の再燃を防ぐ効果はなかったとされている¹⁶⁾。

また、SLE の免疫応答異常、特に抗 dsDNA 抗体や抗 U1 RNP 抗体などの産生における Toll-like receptor (TLR)-9 および 7 の関与も着目されている¹⁷⁾。最近、これらの TLR の機能をプロテアソームを阻害することによって制御するボルテゾミブが多発性骨髄腫の治療薬として承認されたが、この薬剤を SLE の動物モデルに投与し有効であったことが報告されている¹⁸⁾。

3. B 細胞膜表面分子に対する標的療法

抗 CD20 キメラ抗体(リツキシマブ)の SLE 患者に対する数々の治験が展開されてきた¹⁹⁾。小規模なトライアルにおけるループス腎炎や中枢神経ループスに対する有効性が確認されたことから、中等度の活動性を有する SLE 患者に対する大規模二重盲検比較対照試験が実施されたが (EXPLORE 試験)¹⁹⁾、その有用性が認められなかった。同様に、ループス腎炎の患者に限定して行っていた LUNAR 試験も失敗に終わった。このような状況で、進行性多巣性

白質脳症などの副作用も問題となり、その適応の是非には議論がある。しかし、これまでの結果や自験例における経験から、既存の治療に抵抗性を示す難治例には有用な治療法であると筆者らは考えている。

抗 CD20 抗体についてはオクレリズマブ (ocrelizumab)、オファツズマブ (ofatumumab)、SBI-087 などの抗体が新たに開発され、SLE 患者に対する治験が進められている。

一方、同じ B 細胞の膜表面分子である CD22 に対するモノクローナル抗体、epratuzumab の作用は上述の一連の CD20 に対する抗体と異なり、細胞障害性はごく弱いものの、CD22 の細胞内への移動を誘発し、免疫調節効果をもたらすとされ²⁰⁾、現在、SLE 患者に対する phase III が進行中である。

T 細胞関連分子とその制御

1. SLE 患者における T 細胞異常関連分子

T 細胞は獲得免疫の制御において、最も中心的な役割を有し、SLE においてもその病態形成に重要な役割を演じていると考えられている¹⁾。SLE の T 細胞は TCR を介した刺激に対する異常な反応で特徴づけられ、刺激に対する閾値の低さや、異常に亢進した細胞内の Ca²⁺ の変動が認められる。そしてこの Ca²⁺ の変動の異常は、TCR/CD3 複合体の細胞内刺激伝達機構に関与する蛋白のリン酸化の亢進につながっている¹⁾。この SLE 患者における異常なメカニズムの本態は長い間不明であったが、近年、TCR に関連した刺激伝達系の CD3 ζ 鎖の蛋白および mRNA レベルでの欠損の関与が明らかにされた²¹⁾。この発見を契機に、次々に SLE の T 細胞機能異常に関連しうる分子が同定された¹⁾。まず、TCR/CD3 複合体で欠如する CD3 ζ の代替分子として Fc ϵ RI 鎖 (元来は Fc ϵ RI の構成成分の一つとして同定された) が発見され、これが、通常の T 細胞ではみられない過剰に発現した Syk と関係しながら刺激を伝達するのに関与していることが示された²²⁾。そして Fc ϵ RI-Syk の複合体は、通常の T 細胞における ζ - ζ associated protein (ZAP-70) よりも 100 倍もより効果的に刺激を伝達しうることも明らかにされた¹⁾。さらに、 ζ 鎖の異常は遺伝子自身の異常ではなく、その mRNA の転写異常によることが示され、その mRNA の不安定さに短縮した 3'UTR が関与しているとされている²³⁾。また、SLE の T 細胞でみられる caspase-3 の発現増加と活性の増強も CD3 ζ 鎖の欠損に関与しているとされている¹⁾。一方、mTOR (mammalian target of rapamycin) の活性化も CD4 や TCR ζ 鎖を標的とする small

表 2 SLE 患者における B 細胞異常の生物学的指標

シグナル	効果
CD3-induced Ca ²⁺ flux ↑	T 細胞活性化惹起
Baseline[Ca ²⁺] _c ↑	Ca ²⁺ influx ↑
Baseline[Ca ²⁺] _m ↑	Ca ²⁺ influx ↑
TCR/CD3ζ ↑	Ca ²⁺ influx ↑, IL-2 産生 ↓
FcεRIγ ↑	Ca ²⁺ influx ↑
Syk ↑	Ca ²⁺ influx ↑
Lipid raft formation ↑	TCRζ ↓ ; FcεRIγ ↑ ; Syk ↑
Receptor recycling ↑	CD4 ↓, TCRζ ↓
Rab5 ↑, HRES-1/Rab4 ↑	Receptor recycling ↑
mTOR ↑	Ca ²⁺ influx ↑
mTOR ↓	Rab5 ↑, HRES-1/Rab4 ↑
NO ↑	mTOR ↑ ; Ca ²⁺ influx ↑
ROI ↑	IL-10 ↑
ROI ↓	DNMT1 ↓
ROI ↑	TCRζ ↓
DNMT1 ↓	PP2A ↑ ; Elf-1 ↓ ; TCRζ ↓ ; FcεRIγ ↑
PKCδ ↓	ERK ↓, DNMT1 ↓
IBP ↓	Rho GTPase ↓, ERK ↓
Stat3 T ↑	ケモカイン誘導性 T-cell migration ↓

GTPase HRES-1/Rab4 の発現を増強させ、TCR を介しての異常な刺激の伝達に関与する²⁴⁾。このような mTOR を介しての問題は、最近発見された SLE における新たな T および B 細胞異常の一つである²⁵⁾。

上述のような CD3ζ 鎖の異常は、SLE の T 細胞においては細胞膜の lipid rafts の異常をもたらすとされ、これもまた Ca²⁺ の流動性の高さに関与していると考えられている¹⁾。

一方、これらの刺激伝達系の異常とは別に、細胞表面の CD44 の発現増強は、T 細胞の接着や移動を亢進させ、病態形成に関与していると考えられている¹⁾。さらに、SLE の T 細胞におけるミトコンドリアの膜透過性と脱分極 (MHP) の亢進が確認され、ミトコンドリア基質からの H⁺ の放出による酸化ストレスが T 細胞に影響を及ぼし²⁶⁾、ETC (electron transport chain) のチトクロームがより減少し、それによって ROI (reactive oxygen intermediates) 産生が誘導されることが見出された²⁷⁾。この ROI は、T 細胞の活性化やサイトカイン産生、さらに増殖など、種々の過程に影響を及ぼすとされている。

その他、低下した IL-2 産生に関与する NF-κB, AP-1, NF-AT, CREB/CREM などの分子異常¹⁾、受容体の細胞内への取り込みや再表出の制御に関与する Rab5A および HRES-1/Rab4 などの過剰産生による CD4 のリサイクル

や TCRζ 鎖の異常²⁸⁾、ケモカイン誘導性の T 細胞の移動の低下に結びつく Stat3 の異常亢進など、多彩な分子の異常が報告されている²⁹⁾。

2. T 細胞異常関連分子とその制御

上述の分子異常を勘案すると (表 2), 変調をきたした SLE の T 細胞の是正には、caspase-3, CD44, Rho kinase (ROCK), FcRγ および Syk などの活性の阻害が有用である可能性が考えられる。

Rapamycin は MRL/lpr において mTOR の活性を抑制することにより、T 細胞の増殖と IL-2 の産生を正常化させ、抗 DNA 抗体の産生を抑制し、腎炎を軽快させる³⁰⁾。Fernandez らは、この rapamycin が T 細胞のミトコンドリアの MHP に与える効果に着目し、これを SLE 患者に投与したところ、著明な軽快を導くことができたと報告している³¹⁾。また、rapamycin は SLE 患者で減少している CD4⁺/CD25⁺/Foxp3⁺ 制御性 T 細胞の選択的増加を誘導できることも報告されている³²⁾。

さらに、このミトコンドリアの MHP に関連し、それを誘発する NO の産生抑制も治療の手段として有望視されており、実際、NO は動物モデルにおいて腎炎の進展にも関与していることが示されている³³⁾。

その他、異常に亢進した Syk を抑制する R788 は、B 細胞ばかりではなく T 細胞にも作用して SLE の病態を改善させるとされている¹²⁾。N-acetylcysteine (NAC) 投与による T 細胞における減少した glutathion の是正は、NO の MHP に対する作用を調節し、NZB x NZW F1 における腎炎を改善させ³⁴⁾、さらにその経口投与により間質性肺炎を改善させる試みも行われている³⁵⁾。

3. T 細胞膜表面分子に対する標的療法

抗原提示細胞による T 細胞の抗原特異的な増殖を誘導するためには、APC 上の MHC class II 分子/抗原ペプチド複合体と T 細胞レセプターの結合に加え、種々の副刺激分子とそのリガンドの結合による二次刺激が不可欠で、それが欠如すると T 細胞にはアナジーが誘導される。この一連の副刺激分子とそのリガンドのなかで最も重要なものは、T 細胞上の CD86 (CD80) と APC および B 細胞上の CD28 (CTLA-4), T 細胞上の CD40 ligand (CD40L ; CD154) と APC および B 細胞上の CD40 とされ、これらの結合を阻害する標的療法が行われている³⁶⁾。

ヒト化抗 CD154 モノクローナル抗体である IDEC-131 は二重盲検試験にて有効性を示せなかったが³⁷⁾、抗 CD154 ヒト化モノクローナル抗体である BG9588 は IgG 抗 dsDNA 抗体産生 B 細胞数を著明に低下させ、有意な抗

dsDNA 抗体価の低下と血清 C3 値の上昇を認め、腎症が改善したと報告されている³⁸⁾。しかし、2 例の患者で心筋梗塞の合併が認められ、同様の他の治験で肺梗塞、脳血栓症、深部静脈血栓症などの血栓形成性の病態が出現したことから、途中で中止されている。このことは、最近報告されている $\beta 3$ インテグリン依存性の機構を介した CD40L による動脈血血小板の安定化を抗体が阻害するためと思われる³⁹⁾。

一方、RA での有効性が確認されている CTLA4Ig (アバタセプト) はマウスでの腎炎に対する有効性が確認され、SLE に対する治験が行われ、目標とする改善は導けなかったが、軽症 SLE に対する有効性が示唆された⁴⁰⁾。

おわりに

最近の知見を基に展開している分子標的療法について解析したが、 $\text{INF-}\alpha$ 、 $\text{TNF-}\alpha$ 、IL-1, 6, 10 などに対する抗サイトカイン療法や抗ケモカイン療法、さらに抗 C5 抗体の治験も実施されている。長い間大きな変化を認めなかった SLE の治療も、ここに来て大いなる変容を遂げることが期待されている。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- Crispin JC, Kyttaris VC, Juang YT, et al. Systemic lupus erythematosus : new molecular targets. *Ann Rheu Dis* 2007 ; 66 : 65-69.
- Nagy G, Koncz A, Perl A. T- and B-cell abnormalities in systemic lupus erythematosus. *Crit Rev Immunol* 2005 ; 25 : 123-140.
- Lipsky PE. Systemic lupus erythematosus : an autoimmune disease of B cell hyperactivity. *Nat Immunol* 2001 ; 2 : 764-766.
- Liossis SN, Kovacs B, Dennis G, et al. B cells from patients with systemic lupus erythematosus display abnormal antigen receptor-mediated early signal transduction events. *J Clin Invest* 1996 ; 98 : 2549-2557.
- Flores-Borja FP, Kabouridis PSP, Jury ECP, et al. Decreased Lyn expression and translocation to lipid raft signaling domains in B lymphocytes from patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2005 ; 52 : 3955-3965.
- Flores-Borja, F, Kabouridis, PS, Jury, EC, et al. Altered lipid raft-associated proximal signaling and translocation of CD45 tyrosine phosphatase in B lymphocytes from patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2007 ; 56 : 291-302.
- Tuscano JM, Hsu TC, McKnight H, et al. Phosphorylation abnormalities : NZB mice exhibit a B-cell signalling defect. *J Autoimmun* 2002 ; 19 : 103-109.
- Enyedy EJ, Mitchell JP, Nambiar MP, et al. Defective Fc[gamma]RIIb1 signaling contributes to enhanced calcium response in B cells from patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol* 2001 ; 101 : 130-135.
- Nicholas MW, Dooley MA, Hogan SL, et al. A novel subset of memory B cells is enriched in autoreactivity and correlates with adverse outcomes in SLE. *Clin Immunol* 2008 ; 126 : 189-201.
- Zhang J, Roschke V, Baker KP, et al. Cutting edge : a role for B lymphocyte stimulator in systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 2001 ; 166 : 6-10.
- Wu T, Qin X, Kurepa Z, et al. Shared signaling networks active in B cells isolated from genetically distinct mouse models of lupus. *J Clin Invest* 2007 ; 117 : 2186-2196.
- Bahjat FR, Pine PR, Reitsma A, et al. An orally bioavailable spleen tyrosine kinase inhibitor delays disease progression and prolongs survival in murine lupus. *Arthritis Rheum* 2008 ; 58 : 1433-1444.
- Wallace DJ, Stohl W, Furie RA, et al. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2009 ; 61 : 1168-1178.
- Jacobi AM, Huang W, Wang T, et al. Effect of long-term belimumab treatment on B cells in systemic lupus erythematosus extension of a phase II, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Arthritis Rheum* 2010 ; 62 : 201-210.
- Ginzler EM, Wax S, Rajeswaran A, et al. Atacicept in combination with MMF and corticosteroids in lupus nephritis : results of a prematurely terminated trial. *Arthritis Res Ther* 2012 ; 14 : R33.
- Zimmerman R, Radhakrishnan J, Valeri A, et al. Advance in the treatment of lupus nephritis. *Ann Rev Med* 2001 ; 52 : 63-78.
- 高崎芳成. 全身性エリテマトーデスと Toll-like receptor (TLR). *臨床免疫・アレルギー科* 2008 ; 49 : 439-446.
- Neubert K, Meister S, Moser K, et al. The proteasome inhibitor bortezomib depletes plasma cells and protects mice with lupus-like disease from nephritis. *Nat Med* 2008 ; 14 : 748-755.
- Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus. The Randomized, Double-Blind, Phase II / III Systemic Lupus Erythematosus Evaluation of Rituximab Trial. *Arthritis Rheum* 2010 ; 62 : 222-233.
- Daridon C, Blassfeld D, Reiter KM, et al. Epratuzumab targeting of CD22 affects adhesion molecule expression and migration of B-cells in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2010 ; 12 : R204.
- Nambiar MP, Enyedy EJ, Warke VG, et al. T cell signaling

- abnormalities in systemic lupus erythematosus are associated with increased mutations/polymorphisms and splice variants of T cell receptor zeta chain messenger RNA. *Arthritis Rheum* 2001 ; 44 : 1336-1350.
22. Enyedy EJ, Nambiar MP, Liossis SN, et al. Fc epsilon receptor type I gamma chain replaces the deficient T cell receptor zeta chain in T cells of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2001 ; 44 : 1114-1121.
 23. Nambiar MP, Enyedy EJ, Warke VG, et al. Polymorphisms/mutations of TCR-zeta-chain promoter and 39 untranslated region and selective expression of TCR zeta-chain with an alternatively spliced 39 untranslated region in patients with systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun* 2001 ; 16 : 133-142.
 24. Nagy G, Ward J, Mosser DD, et al. Regulation of CD4 expression via recycling by HRES-1/RAB4 controls susceptibility to HJV infection. *J Biol Chem* 2006 ; 281 : 34574-34591.
 25. Fernandez DR, Telarico T, Bonilla E, et al. Activation of mTOR controls the loss of TCR in lupus T cells through HRES-1/Rab4-regulated lysosomal degradation. *J Immunol* 2009 ; 182 : 2063-2073.
 26. Gergely PJ, Grossman C, Niland B, et al. Mitochondrial hyperpolarization and ATP depletion in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2002 ; 46 : 175-190.
 27. Skulachev VP. Mitochondrial physiology and pathology ; concepts of programmed death of organelles, cells and organisms. *Mol Aspects Med* 1999 ; 20 : 139-184.
 28. Rink J, Ghigo E, Kalaidzidis Y, et al. Rab conversion as a mechanism of progression from early to late endosomes. *Cell* 2005 ; 122 : 735-749.
 29. Harada T, Kyttaris V, Li Y, et al. Increased expression of STAT3 in SLE T cells contributes to enhanced chemokine-mediated cell migration. *Autoimmunity* 2007 ; 40 : 1-8.
 30. Warner LM, Adams LM, Sehgal SN. Rapamycin prolongs survival and arrests pathophysiologic changes in murine systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1994 ; 37 : 289-297.
 31. Fernandez D, Bonilla E, Mirza N, et al. Rapamycin reduces disease activity and normalizes T-cell activation-induced calcium fluxing in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006 ; 54 : 2983-2988.
 32. Battaglia M, Stabilini A, Migliavacca B, et al. Rapamycin promotes expansion of functional CD4+CD25+FOXP3+ regulatory T cells of both healthy subjects and type 1 diabetic patients. *J Immunol* 2006 ; 177 : 8338-8347.
 33. Weinberg JB, Granger DL, Pisetsky DS, et al. The role of nitric oxide in the pathogenesis of spontaneous murine autoimmune disease : increased nitric oxide production and nitric oxide synthase expression in MRL-lpr/lpr mice and reduction of spontaneous glomerulonephritis and arthritis by orally administered NG-monomethyl-L-arginine. *J Exp Med* 1997 ; 186 : 365-373.
 34. Suwannaroj S, Lagoo A, Keisler D, et al. Antioxidants suppress mortality in the female NZB x NZW F1 mouse model of systemic lupus erythematosus (SLE). *Lupus* 2001 ; 10 : 258-265.
 35. Demedts M, Behr J, Buhl R, et al. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2005 ; 353 : 2229-2242.
 36. Abe K, Takasaki Y, Ushiyama C, et al. Expression of CD80 and CD86 on peripheral blood T lymphocytes in patients with systemic lupus erythematosus. *J Clin Immunol* 1999 ; 19 : 58-66.
 37. Kalunian KC, Davis JC Jr, Merrill JT, et al. Treatment of systemic lupus erythematosus by inhibition of T cell costimulation with anti-CD154 : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002 ; 46 : 3251-3258.
 38. Boumpas DT, Furie R, Manzi S, et al. A short course of BG9588 (anti-CD40 ligand antibody) improves serologic activity and decreases hematuria in patients with proliferative lupus glomerulonephritis. *Arthritis Rheum* 2003 ; 48 : 719-727.
 39. Andre P, Prasad KS, Denis CV, et al. CD40L stabilizes arterial thrombi by a beta 3 integrin-dependent mechanism. *Nat Med* 2002 ; 8 : 247-252.
 40. Merrill JT, Burgos-Vargas R, Westhovens R, et al. The efficacy and safety of abatacept in patients with non-life-threatening manifestations of systemic lupus erythematosus : results of a twelve-month, multicenter, exploratory, phase IIb, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2010 ; 62 : 3077-3087.