

· 综述 ·

Fas/Fas-L 信号系统在绝经后骨质疏松症中作用的研究进展

张佳佳 张轩煜 田京

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2012)04-0361-05

摘要: Fas/Fas-L 信号系统是外源性凋亡通路的重要组成部分。近年来大量研究发现, Fas/Fas-L 信号系统通过诱导细胞凋亡, 不仅参与了免疫系统稳态的维持, 而且在骨内环境稳态的调节中也发挥了重要的作用。Fas/Fas-L 信号系统在不同骨细胞上的表达和分布可能随体内雌激素水平波动而发生变化。当绝经后雌激素分泌不足时, Fas/Fas-L 信号系统可通过启动骨细胞外源性凋亡通路, 介导成骨和破骨平衡向破骨方向偏移, 参与绝经后骨质疏松症的发生发展。通过调节骨细胞上 Fas/Fas-L 信号系统来平衡破骨细胞骨吸收和成骨细胞骨形成, 将为绝经后骨质疏松症的治疗提供新的思路。

关键词: Fas/Fas-L 信号系统; 绝经后骨质疏松症; 雌激素

Research progress of Fas-Fas ligand system in postmenopausal osteoporosis ZHANG Jiajia, ZHANG Xuanyu, TIAN Jing, Department of Orthopedics, Zhujiang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510282, China

Corresponding author: TIAN Jing, Email: tian_jing6723@yahoo.com.cn

Abstract: Fas-Fas ligand (FasL) system represents an important mediator of the external apoptotic pathway. Recent studies have shown that Fas/Fas ligand not only play a role in immune system homeostasis but also in the maintenance of bone homeostasis through regulation of apoptosis. The expression and distribution of Fas-Fas ligand system changes substantially with the estrogen level in the body. A decrease in estrogen secretion may trigger the external apoptotic pathway mediated by Fas-Fas ligand system, resulting in the imbalance of osteoclastic bone resorption and osteoblastic bone formation which contributes dramatically to the pathogenesis of osteoporosis. Therapeutic approaches to modify the Fas/Fas ligand system to balance osteoclastic bone resorption and osteoblastic bone formation may pave new ways for the treatment of postmenopausal osteoporosis.

Key words: Fas-Fas ligand system; Postmenopausal osteoporosis; Estrogen

骨质疏松症已被公认为是世界上发病率和保健费用消耗最大的疾病之一^[1], 全球约有两亿女性受骨质疏松的困扰^[2], 其中 61% 女性将可能发生骨质疏松性骨折^[3]。健康女性绝经后骨密度 (bone mineral density, BMD) 丢失速度很快, 年丢失率为 1.5% ~ 2.5%, 骨密度急剧下降, 使得绝经后女性成为骨质疏松症的高发人群^[4]。绝经后骨质疏松症 (postmenopausal osteoporosis, PMOP) 又称原发性 I 型骨质疏松, 是由于绝经后雌激素缺乏而引起的破骨细胞骨吸收和成骨细胞骨形成之间的不平衡而

发生的骨质疏松症和骨折^[5]。近年来研究发现 Fas/Fas-L 信号系统在雌激素相关性骨吸收中扮演了重要角色^[6]。

1 Fas 和 Fas-L 的结构、表达和功能

Fas (APO-1/CD95) 属于肿瘤坏死因子受体 (TNFR)/神经生长因子受体 (NGFR) 超家族成员。Fas 蛋白为 I 型跨膜蛋白, 分子量为 45 kD, 由胞外区、跨膜区和胞浆区组成, N 端位于胞外区, 由 TNF 超家族特征性的 3 个富含半胱氨酸的结构域构成, 可与其配体或抗体结合, 胞浆区有一段 60 ~ 70 个氨基酸序列组成的死亡域 (death domain, DD), 可与下游分子的死亡域结合而介导细胞死亡^[7,8]。Fas 可

作者单位: 510282 广州, 南方医科大学第二临床医学院珠江医院骨科

通讯作者: 田京, Email: tian_jing6723@yahoo.com.cn

广泛表达于正常细胞、肿瘤细胞和特定组织的细胞上,包括 T、B 淋巴细胞,树突状细胞,胸腺细胞,巨噬细胞,心肌细胞,肝细胞以及肾、胰腺和脑等器官中的一些细胞^[9-11]。人外周血中亦有可溶性 Fas (sFas) 存在,是 Fas mRNA 交替剪切失去跨膜片段的产物。sFas 可通过与 mFas 竞争性结合 Fas-L 起到拮抗细胞凋亡作用^[12]。

Fas-L (CD178; CD95; APO1L; TNFSF6) 为 40 kD 的 II 型跨膜蛋白,可特异性激活 Fas^[13]。属于 TNF 家族成员 Fas-L 分子也由胞外区、跨膜区和胞浆区组成,c 端位于胞膜外,可与 Fas 的 N 端结合传递死亡信号。Fas-L 主要在活化的 T 淋巴细胞 (CD8⁺ 和部分 CD4⁺) 和 NK 细胞表达,此外在某些免疫豁免器官如睾丸、眼和胎盘等也有相当量的表达。Fas-L 胞外段 TNF 结构域可以被金属蛋白酶剪切脱落,成为无活性的游离片段,可能与 mFas 结合起到调节作用^[14]。另外,mFasL 也被发现以一种特殊的微载体形式存在,具有一定的生物活性,但是其具体作用仍需进一步研究^[15]。

Fas/Fas-L 系统介导细胞程序化死亡信号转导的方式包括细调亡信号转导和细胞自噬信号转导。其中细胞凋亡信号转导方式目前研究已经比较明确,为细胞表面的 mFas 通过与 Fas-L 结合,导致表达 mFas 的细胞凋亡。首先,胞膜脂筏中聚集的 Fas 形成三聚体^[16],Fas-FasL 三聚体寡聚化后激活下游信号通路;Fas 的死亡结构域 (Death Domain, DD) 与 Fas 相关蛋白 (Fas-associated Death Domain, FADD) 结合^[17],使前半胱天冬氨酸蛋白酶 8 (pro-caspase 8) 和 10 (pro-caspase 10) 被募集,形成死亡诱导信号复合物,从而引发了 Fas 介导的一系列细胞凋亡事件^[18]。Fas/Fas-L 系统诱导细胞凋亡突出表现在免疫系统中。Fas/Fas-L 系统通过诱导细胞程序化死亡信号调节细胞免疫^[19];在天然免疫中,Fas/Fas-L 系统是抗感染抗肿瘤的重要效应机制^[20];此外,Fas/Fas-L 系统可以终止慢性免疫反应,参与维持外周免疫耐受^[21]。而近年来大量实验研究发现,Fas/Fas-L 系统在调节骨的内环境稳态中也具有重要的作用。

2 Fas/Fas-L 信号系统在雌激素依赖性骨质疏松症中的作用

2.1 骨细胞表面 Fas/Fas-L 的表达和功能

骨代谢过程包括骨吸收及骨形成两个部分,即破骨细胞 (OC) 吸收陈旧骨和成骨细胞 (OB) 形成万方数据

新生骨的过程,正常情况下两种细胞保持动态平衡,以维持骨量在一定水平。Fas/Fas-L 信号系统作为介导细胞凋亡转导通路,存在于成骨细胞^[22]和破骨细胞^[23]表面,参与骨代谢平衡的调节。大量研究表明成熟和未成熟成骨细胞表面均有 Fas 的表达,如人类骨肉瘤细胞系 MG63 和原始成骨细胞^[24]。在成熟成骨细胞上 Fas 的表达随着细胞进入钙化期而增加^[25]。在蛋白水平,1/3 的原始成骨细胞表达 Fas 并随其分化成熟表达的比例还在增加,Fas 可能在成骨细胞的分化和成熟中发挥重要作用^[25]。关于 Fas 在破骨细胞上的表达和功能的研究发现不尽一致。Wu 等发现随着原始破骨细胞的分化,Fas 基因和蛋白都有大量表达^[23]。人脐血单核细胞来源的破骨细胞也被发现表达 Fas,且抗 Fas 单抗可诱导其凋亡^[26]。另外有研究发现在鼠骨髓来源的原始破骨细胞中 Fas 的基因转录水平和蛋白表达却较低^[25, 27]。破骨细胞表面 Fas 的表达受 RANKL 的双向调节:在破骨细胞前体上 RANKL 可上调 Fas 的表达,负性调节破骨细胞群;在成熟破骨细胞上 RANKL 下调 Fas 表达延缓细胞凋亡^[26]。FasL 可以通过表达于活化的 T、B 淋巴细胞,单核巨噬细胞, NK 细胞表与骨细胞表面 Fas 相互作用,诱导骨细胞凋亡。此外,成骨细胞和破骨细胞中也发现有低水平的 FasLmRNA 和蛋白质表达^[25],提示成骨细胞和破骨细胞可能通过 Fas/FasL 信号系统互相影响。近年来研究表明,雌激素可以通过调节成骨细胞和破骨细胞上的 Fas/FasL 信号系统的表达而影响骨代谢过程。

2.2 Fas/Fas-L 信号系统在绝经后骨质疏松症中的作用机制

绝经后骨质疏松症的发病机制主要是由于绝经后雌激素分泌不足,导致破骨细胞功能过度亢进,骨转化增加,骨吸收大于骨形成,影响骨胶原的成熟和钙化,最终导致骨质疏松症的发生。近年来研究表明,雌激素主要通过维持骨形成成骨细胞群和骨吸收破骨细胞群之间合适的比率来保证骨代谢内环境的稳态^[29],其中 Fas/FasL 信号系统是雌激素的关键效应机制^[30]。一方面,绝经后雌激素减退可以促进破骨细胞骨吸收作用。雌激素可以调节成骨细胞和破骨细胞上 Fas/FasL 信号系统的表达启动细胞凋亡途径^[30]。研究发现雌激素受体的作用靶点是 FasL 基因,通过上调 FasL 基因在成骨细胞和破骨细胞中的表达,介导破骨细胞的凋亡^[31]。Fas/FasL 信号系统对破骨细胞的这种调节可分为两种途

径——自分泌途径和旁分泌途径。雌激素正是通过诱导破骨细胞上 FasL 的表达来调节成熟破骨细胞的寿命(自分泌途径)^[32]和诱导成骨细胞上 FasL 的表达使破骨细胞前体凋亡(旁分泌途径)^[29, 33],从而减少了骨量的丢失。此外,间充质细胞也能在雌激素调控下改变细胞表面 FasL 的表达,介导破骨细胞的凋亡^[34]。雌激素缺失时,破骨细胞凋亡减少,活动增强,骨吸收作用亢进,促进了绝经后骨质疏松症的发生。另外一方面,雌激素可调控成骨细胞的骨形成作用。在成熟成骨细胞表面表达的 Fas 参与介导了成骨细胞的凋亡和分化抑制^[35]。雌激素的减退对成骨细胞系上 Fas/FasL 信号系统有直接影响^[30]。近期研究发现雌激素减退后的成骨细胞上组成性表达 Fas, Fas/FasL 信号系统激活后可直接抑制成骨细胞的分化,影响成骨细胞的活性,从而促进骨质疏松症的发生发展^[36]。此外, FasL 在骨髓微环境中其他细胞上(如活化 T 淋巴细胞、NK 细胞、单核细胞等)的表达提示这些细胞也可能参与成骨细胞的分化抑制。

2.3 影响 Fas/Fas-L 信号系统在绝经后骨质疏松症中作用的主要因素

雌激素缺乏可导致一系列促进破骨细胞分化的细胞因子的产生。健康女性进入绝经期后雌激素改变可导致受这些细胞因子调节的免疫系统、成骨细胞和破骨细胞之间存复杂的平衡关系被打破^[37]。研究表明, IL-6^[38]、IL-17^[39]、TGF- β ^[40]可以促进破骨细胞的生成,增强骨吸收效应,而 IL-4^[41]、IL-10^[42]、IL-12^[43]、IL-13^[44]、IL-18^[45]和 IFN- γ ^[13]则可抑制破骨细胞的形成和破骨效应。破骨细胞的分化受到 TNF- α 的诱导。体外研究发现 TNF- α 可以上调 Fas 基因的转录,使其在骨髓细胞上 Fas 蛋白表达增加;而 IL-12 可以诱导 FasL 的转录和表达。IL-12 诱导的 FasL 和 TNF- α 诱导的 Fas 之间相互作用可以介导骨髓细胞的凋亡,从而抑制破骨细胞的生成^[46]。在体内实验中, IL-2 通过 Fas/FasL 信号系统相互作用抑制骨吸收也得到证实^[47]。但 IL-12 作用的主要靶细胞还有待进一步研究。IL-18 也被发现与 IL-12 具有类似的效应,二者协同以 T 细胞非依赖性方式上调 FasL,抑制 TNF- α 诱导的骨吸收^[48]。IFN- γ 一方面可以刺激 NK 细胞等分泌 IL-12、IL-18 和 TNF- α ,另外一方面通过诱导 Fas/Fas-L 信号系统表达直接促进破骨细胞前体的凋亡^[49]。绝经后这些细胞因子受雌激素减退的影响发生相应的改变,使 Fas/Fas-L 信号系统介导的破骨细胞前

体的凋亡减弱,破骨细胞寿命延长,因而骨吸收作用增强,超越成骨细胞的骨形成作用,最终导致骨代谢内稳态失衡。

3 Fas 和 Fas-L 信号系统在治疗绝经后骨质疏松症中的应用

骨质疏松症的治疗已经成为当今医学的一大重点和难点。尽管多种药物和疗法已经被发现并成功应用于临床,但这些治疗仍存在一些副作用和并发症。因而,发展以 Fas/FasL 信号系统为治疗靶点的新疗法显得尤为重要^[32]。由于 Fas/FasL 信号系统在全身组织广泛表达,直接靶向 Fas/FasL 信号系统非常困难,可产生严重的系统副作用,特异性靶向 Fas/FasL 的治疗成为当今研究和开发的热点。特异性靶向细胞疗法可以通过体外扩增 Fas 表达,调节成骨细胞、破骨细胞及其前体细胞的数量、抗凋亡能力和调节性因子水平,从而减少成骨细胞的凋亡而增加破骨细胞凋亡。但这种疗法仍然存在副作用和一定的致癌风险。另外一种疗法是特异性靶向骨髓细胞内 Fas/FasL 信号系统及与骨质疏松发生密切相关的关键环节(细胞类型、细胞分化、细胞活化)。类似疗法已经在对抗肿瘤中有大量的研究^[50-52],如 Raf/MEK/ERK、NF- κ B、JNK/Jun、Wnt 和 Smads 等细胞内 Fas 凋亡相关信号通路。RANK 与 Fas/FasL 信号系统在细胞内信号转导通路中有着广泛的交联,其信号转导通路之间可以相互影响^[52],提示 RANK 信号通路可作为特异性调节 Fas/FasL 信号系统的靶点。近年来研究发现 RANK/RANKL/OPG 信号通路及 RANK 激活后诱导产生的信号分子如 TRAF6、NF- κ B 和 STAT-3 等与破骨细胞的产生有关^[53],因而特异性靶向 Fas/FasL 和 RANK 交联信号通路中关键信号分子的药物将具有更显著的抗骨质疏松作用。

综上所述,通过调节 Fas/FasL 信号系统直接靶向破骨细胞和成骨细胞的分化和细胞寿命来治疗绝经后骨质疏松症,将为骨质疏松的治疗提供新的思路。但特异性调节的靶点——成骨细胞、破骨细胞分化、凋亡通路中的 Fas/FasL 信号系统的关键信号分子还有待更多发现及进一步研究。

【参考文献】

- [1] Vondracek SF, Linnebur SA. Diagnosis and management of osteoporosis in the older senior. Clin Interv Aging, 2009, 4:121-36.

- [2] Facts and statistics about osteoporosis and its impact. International Osteoporosis Foundation, 1999 - 2007. Available from: <http://www.iofbonehealth.org/facts-and-statistics.html>.
- [3] Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*, 2006, 17(12): 1726-33.
- [4] GUO Huaping, YU Yanyan, CHEN Wenhua, et al. Analysis of relevant risk factors and prevention of postmenopausal osteoporosis. *Chinese Journal of Rehabilitation Medicine*, 2011, 26(5): 424-428.
- [5] Liu Lipeng, Wu Jie. Research progress of transforming growth factor- β in post-menopausal osteoporosis. *Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics*, 2011, 27(5): 386-388.
- [6] Kovacic N, Grevic D, Katavic V, et al. Targeting Fas in osteoresorptive disorders. *Expert Opin Ther Targets*, 2010, 14(10): 1121-34.
- [7] Nagata S. Apoptosis mediated by the Fas system. *Prog Mol Subcell Biol*, 1996, 16: 87-103.
- [8] Itoh N, Nagata S. A novel protein domain required for apoptosis. Mutational analysis of human Fas antigen. *J Biol Chem*, 1993, 268(15): 10932-7.
- [9] Guicciardi ME, Gores GJ. Life and death by death receptors. *FASEB J*, 2009, 23(6): 1625-37.
- [10] French LE, Hahne M, Viard I, et al. Fas and Fas ligand in embryos and adult mice: ligand expression in several immune-privileged tissues and coexpression in adult tissues characterized by apoptotic cell turnover. *J Cell Biol*, 1996, 133(2): 335-43.
- [11] Sharma K, Wang R X, Zhang L Y, et al. Death the Fas way: regulation and pathophysiology of CD95 and its ligand. *Pharmacol Ther*, 2000, 88(3): 333-47.
- [12] Cheng J, Zhou T, Liu C, et al. Protection from Fas-mediated apoptosis by a soluble form of the Fas molecule. *Science*, 1994, 263(5154): 1759-62.
- [13] Aggarwal BB. Signalling pathways of the TNF superfamily: a double-edged sword. *Nat Rev Immunol*, 2003, 3(9): 745-56.
- [14] Hohlbaum AM, Moe S, Marshak-Rothstein A. Opposing effects of transmembrane and soluble Fas ligand expression on inflammation and tumor cell survival. *J Exp Med*, 2000, 191(7): 1209-20.
- [15] Ramaswamy M, Cleland S Y, Cruz A C, et al. Many checkpoints on the road to cell death: regulation of Fas-FasL interactions and Fas signaling in peripheral immune responses. *Results Probl Cell Differ*, 2009, 49: 17-47.
- [16] Sancho-Martinez I, Martin-Villalba A. Tyrosine phosphorylation and CD95: a FAScinating switch. *Cell Cycle*, 2009, 8(6): 838-42.
- [17] Dempsey PW, Doyle S E, He J Q, et al. The signaling adaptors and pathways activated by TNF superfamily. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2003, 14(3-4): 193-209.
- [18] Strasser A, Jost PJ, S Nagata. The many roles of FAS receptor signaling in the immune system. *Immunity*, 2009, 30(2): 180-92.
- [19] Gorbachev AV, Fairchild RL. CD4⁺ T cells regulate CD8⁺ T cell-mediated cutaneous immune responses by restricting effector T cell development through a Fas ligand-dependent mechanism. *J Immunol*, 2004, 172(4): 2286-95.
- [20] Screpanti V, Wallin R P, Grandien A, et al. Impact of FASL-induced apoptosis in the elimination of tumor cells by NK cells. *Mol Immunol*, 2005, 42(4): 495-499.
- [21] Hamad AR. Analysis of gene profile, steady state proliferation and apoptosis of double-negative T cells in the periphery and gut epithelium provides new insights into the biological functions of the Fas pathway. *Immunol Res*, 2010, 47(1-3): 134-42.
- [22] Bu R, Borysenko C W, Li Y, et al. Expression and function of TNF-family proteins and receptors in human osteoblasts. *Bone*, 2003, 33(5): 760-70.
- [23] Wu X, McKenna M A, Feng X, et al. Osteoclast apoptosis: the role of Fas *in vivo* and *in vitro*. *Endocrinology*, 2003, 144(12): 5545-55.
- [24] Kawakami A, Eguchi K, Matsuoka N, et al. Fas and Fas ligand interaction is necessary for human osteoblast apoptosis. *J Bone Miner Res*, 1997, 12(10): 1637-46.
- [25] Kovacic N, Lukic I K, Grevic D, et al. The Fas/Fas ligand system inhibits differentiation of murine osteoblasts but has a limited role in osteoblast and osteoclast apoptosis. *J Immunol*, 2007, 178(6): 3379-89.
- [26] Roux S, Lambert-Comeau P, Saint-Pierre C, et al. Death receptors, Fas and TRAIL receptors, are involved in human osteoclast apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 333(1): 42-50.
- [27] Park H, Jung Y K, Park O J, et al. Interaction of Fas ligand and Fas expressed on osteoclast precursors increases osteoclastogenesis. *J Immunol*, 2005, 175(11): 7193-201.
- [28] Wu X, Pan G, McKenna M A, et al. RANKL regulates Fas expression and Fas-mediated apoptosis in osteoclasts. *J Bone Miner Res*, 2005, 20(1): 107-16.
- [29] Krum SA, Miranda-Carboni G A, Hauschka P V, et al. Estrogen protects bone by inducing Fas ligand in osteoblasts to regulate osteoclast survival. *EMBO J*, 2008, 27(3): 535-45.
- [30] Kovacic N, Grevic D, Katavic V, et al. Fas receptor is required for estrogen deficiency-induced bone loss in mice. *Lab Invest*, 2010, 90(3): 402-13.
- [31] Imai Y, Kondoh S, Kouzmenko A, et al. Minireview: osteoprotective action of estrogens is mediated by osteoclastic estrogen receptor- α . *Mol Endocrinol*, 2010, 24(5): 877-85.
- [32] Imai Y, Kouzmenko A, Kato S. Targeting Fas/FasL signaling, a new strategy for maintaining bone health. *Expert Opin Ther Targets*, 2011, 15(10): 1143-5.
- [33] Martin-Millan M, Almeida M, Ambrogini E, et al. The estrogen receptor- α in osteoclasts mediates the protective effects of estrogens on cancellous but not cortical bone. *Mol Endocrinol*, 2010, 24(2): 323-34.
- [34] Frenkel B, Hong A, Baniwal S K, et al. Regulation of adult bone turnover by sex steroids. *J Cell Physiol*, 2010, 224(2):

- 305-10.
- [35] Kovacic N, Lukic I K, Greevic D, et al. The Fas/Fas ligand system inhibits differentiation of murine osteoblasts but has a limited role in osteoblast and osteoclast apoptosis. *J Immunol*, 2007, 178(6):3379-89.
- [36] Garcia-Moreno C, Catalan M P, Ortiz A, et al. Modulation of survival in osteoblasts from postmenopausal women. *Bone*, 2004, 35(1):170-177.
- [37] Strasser A, PJ Jost, Nagata S. The many roles of FAS receptor signaling in the immune system. *Immunity*, 2009, 30(2):180-92.
- [38] Le Goff B, Blanchard F, Berthelot J M, et al. Role for interleukin-6 in structural joint damage and systemic bone loss in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*, 2010, 77(3):201-205.
- [39] Kotake S, Udagawa N, Takahashi N, et al. IL-17 in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis is a potent stimulator of osteoclastogenesis. *J Clin Invest*, 1999, 103(9):1345-1352.
- [40] Fox SW, Fuller K, Bayley K E, et al. TGF-beta 1 and IFN-gamma direct macrophage activation by TNF-alpha to osteoclastic or cytotoxic phenotype. *J Immunol*, 2000, 165(9):4957-4963.
- [41] Kitaura H, Nagata N, Fujimura Y, et al. Interleukin-4 directly inhibits tumor necrosis factor-alpha-mediated osteoclast formation in mouse bone marrow macrophages. *Immunol Lett*, 2003, 88(3):193-198.
- [42] Mohamed SG, Sugiyama E, Shinoda K, et al. Interleukin-10 inhibits RANKL-mediated expression of NFATc1 in part via suppression of c-Fos and c-Jun in RAW264.7 cells and mouse bone marrow cells. *Bone*, 2007, 41(4):592-602.
- [43] Nagata N, Kitaura H, Yoshida N, et al. Inhibition of RANKL-induced osteoclast formation in mouse bone marrow cells by IL-12: involvement of IFN-gamma possibly induced from non-T cell population. *Bone*, 2003, 33(4):721-32.
- [44] Yamada A, Takami M, Kawawa T, et al. Interleukin-4 inhibition of osteoclast differentiation is stronger than that of interleukin-13 and they are equivalent for induction of osteoprotegerin production from osteoblasts. *Immunology*, 2007, 120(4):573-9.
- [45] Kitaura H, Tatamiya M, Nagata N, et al. IL-18 induces apoptosis of adherent bone marrow cells in TNF-alpha mediated osteoclast formation in synergy with IL-12. *Immunol Lett*, 2006, 107(1):22-31.
- [46] Kitaura H, Nagata N, Fujimura Y, et al. Effect of IL-12 on TNF-alpha-mediated osteoclast formation in bone marrow cells: apoptosis mediated by Fas/Fas ligand interaction. *J Immunol*, 2002, 169(9):4732-8.
- [47] Yoshimatsu M, Kitaura H, Fujimura Y, et al. IL-12 inhibits TNF-alpha induced osteoclastogenesis via a T cell-independent mechanism *in vivo*. *Bone*, 2009, 45(5):1010-6.
- [48] Morita Y, Kitaura H, Yoshimatsu M, et al. IL-18 inhibits TNF-alpha-induced osteoclastogenesis possibly via a T cell-independent mechanism in synergy with IL-12 *in vivo*. *Calcif Tissue Int*, 2010, 86(3):242-8.
- [49] Kohara H, Kitaura H, Fujimura Y, et al. IFN-gamma directly inhibits TNF-alpha-induced osteoclastogenesis *in vitro* and *in vivo* and induces apoptosis mediated by Fas/Fas ligand interactions. *Immunol Lett*, 2011, 137(1-2):53-61.
- [50] Mahmood Z, Shukla Y. Death receptors: targets for cancer therapy. *Exp Cell Res*, 2010, 316(6):887-99.
- [51] Mocellin S. Targeting death receptors to fight cancer: from biological rationale to clinical implementation. *Curr Med Chem*, 2010, 17(25):2713-28.
- [52] Strasser A, PJ Jost, Nagata S. The many roles of FAS receptor signaling in the immune system. *Immunity*, 2009, 30(2):180-92.
- [53] Sipos W, Pietschmann P, Rauner M. Strategies for novel therapeutic approaches targeting cytokines and signaling pathways of osteoclasto- and osteoblastogenesis in the fight against immune-mediated bone and joint diseases. *Curr Med Chem*, 2008, 15(2):127-36.

(收稿日期:2011-12-15)