

Review Article

細胞死誘導性 TNF ファミリー分子を介した キラー細胞の標的細胞破壊機構

中山勝文，八木田秀雄，奥村 康

順天堂大学医学部免疫学

Death-inducing TNF family member-mediated cytotoxicity

Killer cells such as CTL, NK cells, and monocytes play important roles in immune surveillance against transformed cells and virus-infected cells. CTL and NK cells directly kill target cells via two major effector pathways, the perforin-mediated and FasL-mediated pathways. In addition to these pathways, however, some studies by using the gene-targeting mice suggested the possible existence of some other effector mechanisms for the cytotoxicity. Monocytes not only mediate inflammatory responses via production of various cytokines and chemical mediators, but also kill directly some transformed cells. However the effector mechanisms remain largely unknown. Recently, some death-inducing TNF family members, such as TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) and TWEAK were identified and it has been reported that TRAIL- and TWEAK-dependent mechanisms constitute novel pathways of killer cell cytotoxicity. FasL and TRAIL have also been implicated in the tissue damage associated with some inflammatory diseases, such as hepatitis and rheumatoid arthritis. This review describes the expression of FasL, TRAIL, and TWEAK on killer cells and discusses the pathophysiological roles of these molecules in immune system.

Rec.3/26/2003, pp144-150

Masafumi Nakayama, Hideo Yagita, Ko Okumura

Department of Immunology,

Juntendo University School of Medicine

Key words cytotoxicity, TNF, FasL, TRAIL, TWEAK

病原体感染細胞や癌化細胞といった生体にとって危険な細胞は様々な免疫担当細胞による協調作用によって積極的に排除されている。この免疫系の生体防御機構において、細胞傷害性T細胞(cytotoxic T lymphocyte; CTL)およびナチュラルキラー(NK)細胞は主に二経路、つまりパーフォリンおよびFas ligand(FasL)を介した経路により標的細胞を認識して破壊するという重要な役割を担っている。単球(マクロファージ)は貪食・炎症作用を持つだけでなく、CTLおよびNK細胞と同様にある種の腫瘍細胞を直接的に破壊することが知られており、その単球の標的細胞傷害機構にはNO、活性酸素やTNF- α などを介する経路が存在することが報告されている。しかしながら、ノックアウトマウスなどを用いた解析によってCTL、NK細胞および単球といったキラー細胞の標的細胞傷害機構には、その他の経路の存在が示唆されている。

最近、われわれはキラー細胞の新たな標的細胞傷害機構としてTNF-related apoptosis-inducing ligand(TRAIL)およびTWEAKといった細胞死誘導性TNFファミリー分子を介した経路が存在することを見出した。さらに、これらキラー分子は細胞死誘導作用だけでなく、炎症・細胞増殖作用といった多様な生物活性を持つことも報告されている。本稿ではFasL、TRAILおよびTWEAKといったTNFファミリー分子の生理的・病理的役割について解説したい。

細胞死誘導性TNFファミリー分子の細胞死シグナル伝達機構

図1に示すように、ここ数年間で細胞死誘導性TNFファミリー分子が続々と同定されている¹⁾。その中でもFasLが代表的分子であり、その細胞死シグナル伝達機構につ

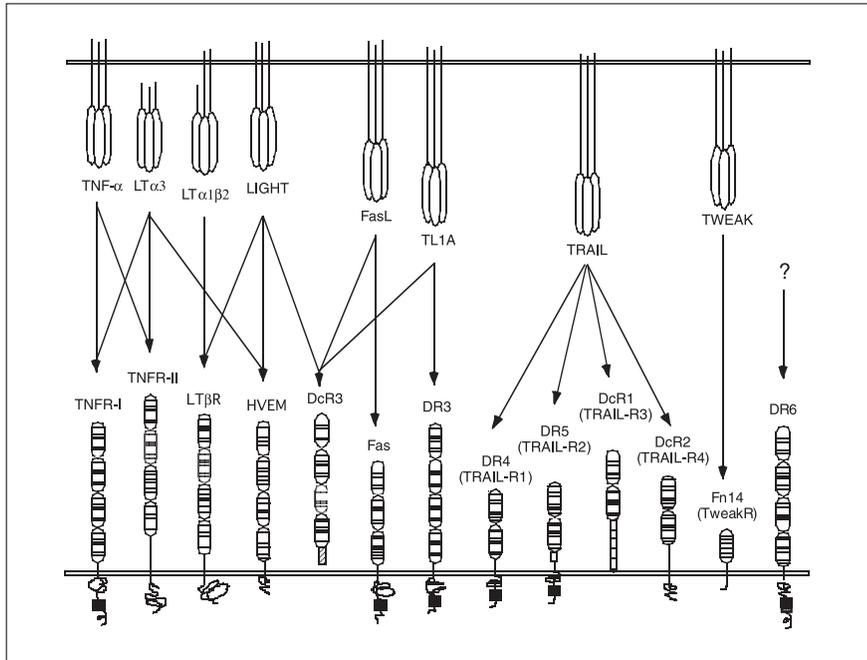


図1 細胞死誘導性TNF / TNFRレセプターファミリー分子

LT-を除く全てのTNFファミリー分子はII型膜表面蛋白構造をとり、ホモ三量体を形成すると考えられている。TNFレセプターファミリー分子は、基本的にI型膜蛋白構造をとり、細胞外領域にはシステインリッチ領域を持つ。図中の黒いboxはデスシグナルを伝えるのに重要な機能的部位であるdeath domain(DD)を示す。DDを持たない一部のレセプターもある種の細胞にデスシグナルを伝えることが報告されている。

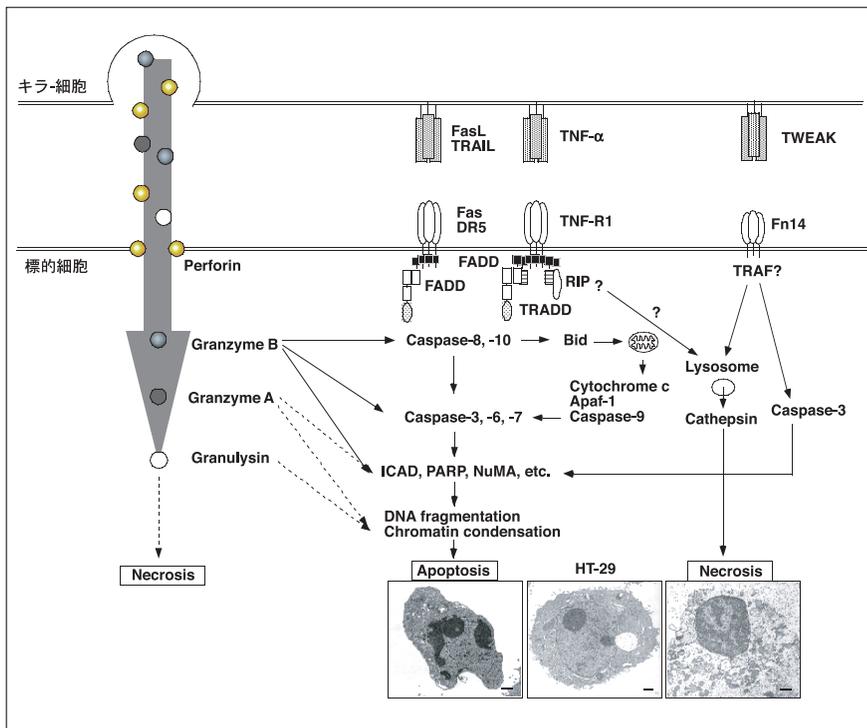


図2 キラー細胞による標的細胞破壊機構

キラー細胞が標的細胞を認識すると細胞間隙にパーフォリンやグランザイムBなどを含む顆粒成分が放出される。また、キラー細胞表面上に発現したFasL, TRAIL, TNF-, TWEAKといったTNFファミリー分子が標的細胞上に発現している各々の対応するレセプターに結合することによって、標的細胞に細胞死が誘導される。図中の写真はHT-29細胞を抗Fas抗体で刺激したアポトーシス、およびz-VAD-fmk + TWEAKで刺激したネクローシスの形態を示す。

いて最も詳細に解析されている(図2)^{2,3)}。つまり、三量体構造をとるFasLがそのレセプターのFasに結合すると、Fasの細胞内領域に存在するdeath domain(DD)の近接化が生じ、DDを介してアダプター分子のFas-associated death domain(FADD)と結合する。FADDはさらにシステインプロテアーゼのcaspase-8、-10とdeath effector domain(DED)を介して会合し、caspase-8、-10は自己消化により活性化される。活性化されたcaspase-8は下流のcaspase-3などやBcl-2ファミリー分子のBidを切断するこ

とにより活性化させる。活性化された切断型Bidはミトコンドリアに移行し、その後、ミトコンドリアからチトクロームcが遊離され、チトクロームc、ATP、Apaf-1およびcaspase-9から構成される複合体を形成する。続いてcaspase-3、-6、-7が活性化され、最終的にはinhibitor of caspase-activated DNase(ICAD)、poly(ADP-ribose) polymerase(PARP)およびnuclear mitotic apparatus protein(NuMA)といった様々な基質が分解され、その結果、標的細胞においてDNA断片化と細胞骨格の破壊を伴うアポ

表 各ヒト腫瘍細胞株のFasL, TRAILおよびTWEAKに対する感受性

Cell line	Description	Cell death ^a		
		FasL	TRAIL	TWEAK
Jurkat	T-ALL	+++	+++	-
SUPT13	T-ALL	++	+++	-
HUT78	T-ALL	+	++	-
Steer92	T-ALL	++	+	-
THP-1	Monocytic leukemia	-	-	-
U937	Histiocytic lymphoma	+	+++	-
KYM-1	Rhabdomyosarcoma	+++	+++	+++
HT-29	Colon adenocarcinoma	+++ ^b	+++	+++ ^b
HSC3	Squamous cell carcinoma	++	++	+++
KATO-III	Gastric carcinoma	+	+++ ^b	+ ^b
A498	Renal cell carcinoma	++	++	-
Caki 1	Renal cell carcinoma	-	++	-

^a -, <5%; +, 5-40%; ++, 40-75%; +++, >75%

^b Cell death was observed only in the presence of IFN- γ .

トーススが誘導される(図2)^{2,3}。

TRAILは、FasLと同様にTNFファミリーに属する型膜タンパクであり、皮膚癌細胞や腎癌細胞など様々な癌細胞に細胞死を誘導する(表)^{3,4}。一方で、TRAILは一部の細胞を除いて正常細胞には細胞死を誘導しないことから、副作用の少ない新たな抗癌剤としての臨床応用が期待されている³。ヒトのTRAILのレセプターはこれまでに4つ同定されている(図1)。TRAIL-R1/death receptor (DR) 4およびTRAIL-R2/DR5はFasと同様にその細胞内領域にDDを持ち、三量体を形成したTRAILと結合することにより、Fasとほぼ同様のデスシグナルを伝達する(図2)³。TRAIL-R3/decoy receptor (DcR) 1およびTRAIL-R4/DcR2はTRAILに結合してもデスシグナルを伝えないため、TRAILがデスレセプターのDR4あるいはDR5に結合するのを競合的に阻害することにより、TRAILの細胞死誘導作用を抑制すると思われる。

TWEAKもTNFファミリー分子であり、一部の腫瘍細胞株に細胞死を誘導するが、FasLおよびTRAILに比べTWEAKに感受性を示す腫瘍細胞の種類は少ない(表)⁵。TWEAKはDR3に結合して細胞死を誘導することが報告された⁶が、その後複数のグループからTWEAKとDR3との結合が確認できないことも報告され^{7,8}、TWEAKはDR3以外のレセプターを介して細胞死を誘導すると考えられるようになった。最近われわれは、FGF-inducible(Fn)14という新たなTNFレセプターファミリー分子⁹を介して、TWEAKがある種の腫瘍細胞株に細胞死を誘導することを明らかにした¹⁰。しかしながら、Fn14の細胞内領域にはDDが存在しないため、FasやTRAIL-R1, 2といったデスレセプターとは異なるデスシグナルを伝えることが予

想される。

FasL, TRAILおよびTWEAKはある条件下においては、アポトーシスだけでなくネクローシスをも誘導することがいくつかの*in vitro*実験系により明らかにされている¹¹⁻¹³。例えばヒトTリンフォーマ細胞株のJurkatを低濃度のリコンビナントFasL(rFasL)あるいはTRAIL(rTRAIL)で刺激するとアポトーシスが起き、それは広域カスパーゼ阻害剤のz-VAD-fmkで抑制されるが、高濃度のrFasLあるいはrTRAILではカスパーゼ非依存性経路を介するネクローシスが起き、z-VAD-fmkでは抑制されないことが報告されている¹²。最近われわれは、TWEAKがIFN- γ 存在下でHT-29やSW620といったヒト大腸癌細胞株にカスパーゼ依存的にアポトーシスを誘導するが、さらにz-VAD-fmkを加えるとリソソームに局在するカテプシン依存的にネクローシスを誘導することを見出した^{8,10}。*In vivo*においても、これらキラー分子がネクローシスを誘導し、炎症反応を引き起こす可能性が示唆されている。例えばマウスにrFasLを投与することにより肝炎が起きるが、それはFasLによる肝細胞のネクローシスが引き金になっている可能性が考えられる。したがって、そのネクローシス誘導シグナルを明らかにすることは、これらキラー分子による組織傷害を伴う炎症性疾患の病態を解明する上で非常に重要であるが、その詳細は不明であり、今後の解析が待たれる。

TNFファミリー分子を介するキラー細胞の標的細胞傷害機構

CTLやNK細胞といったキラー細胞は二経路によって標的細胞を破壊することがよく知られている。一つはパーフォリン、グランザイムBを主体とした顆粒放出経路であり、もう一つはFasLを介した経路である(図2)¹⁴。また、パーフォリンもFasLも介さないキラー細胞の標的細胞破壊経路の存在が示唆されていたが、最近、われわれを含む複数のグループは新たにTRAILを介した第三の経路が存在することを明らかにした¹⁵⁻¹⁸。

TRAILの発現は、mRNAレベルでは様々な細胞や多臓器に渡って認められるものの、タンパクレベルでの機能的な発現については不明であった。われわれは、新たに樹立した抗TRAIL中和モノクローナル抗体(RIK-2)を用いて、様々なマイトージェンやサイトカインで刺激したリンパ球細胞表面上におけるTRAILの発現を解析した結果、抗CD3抗体およびI型IFNで共刺激したヒト末梢血T細胞表面上にTRAILが表出することが判明した¹⁵。また、この活性化T細胞は種々のヒト癌細胞株に対して強い細胞傷害活性を示したが、その細胞傷害活性はRIK-2により有意に

抑制された。この結果から、I型IFNおよびTCR刺激されたT細胞の標的細胞傷害機構にはTRAILを介した経路が存在することが示唆される¹⁵⁾。マウスについてわれわれは、肝NK細胞特異的にTRAIL分子が恒常的に発現していることを見出した¹⁶⁾。さらにTRAIL感受性を示す肝転移性腫瘍細胞株を同系マウスに移植したモデルにおいて、抗マウスTRAIL中和抗体投与群では、コントロール抗体投与群に比べて腫瘍細胞株の肝転移数が上昇していることを見出した。この結果は、肝における免疫系の腫瘍監視機構としてNK細胞上に発現しているTRAIL分子が重要な役割を担っていることを示唆する¹⁶⁾。

CTLおよびNK細胞だけでなく、単球(マクロファージ)もある種の腫瘍細胞株を破壊することが知られており、その細胞傷害活性はIFN-刺激により増強することが報告されている¹⁹⁾。しかしながら、単球の標的細胞破壊機構にはNO、活性酸素やTNF-などを介する経路が存在すると考えられていたが、その詳細は不明であった。われわれは、新たに樹立した抗ヒトTWEAK中和モノクローナル抗体を用いた解析から、IFN-刺激した単球細胞表面上にTWEAKが表出すること、および単球の標的細胞傷害機構にTWEAKを介する経路が存在することを明らかにした²⁰⁾。

上述したように、CTL、NK細胞および単球といったキラー細胞は様々なキラー分子を用いて標的細胞を破壊するが、各々のキラー分子の重要性については、各キラー細胞の活性化状態や標的細胞の各キラー分子に対する感受性などによって規定されると思われる。

キラー分子と炎症性疾患との関わり

キラー分子は病原体感染細胞や癌細胞を排除する上で非常に重要であることがノックアウトマウスや中和抗体を用いた実験系によって明らかにされている。一方で、キラー分子が過剰に作用した場合、あるいは正常に機能しない場合には、様々な炎症性疾患の発症や増悪に繋がることも報告されている。

劇症肝炎はHAVやHBV感染時にしばしば認められる症状であり、ウイルス由来の何らかの抗原にCTLが過剰に反応したため生じる肝細胞傷害が原因だと考えられている。肝炎発症におけるキラー分子の関与について、いくつかのキラー細胞依存性のマウス劇症肝炎モデルにおいて解析され、病態形成におけるパーフォリン、FasL、およびTNF-分子の重要性が示唆されている。例えばHBVのエンベロープ蛋白であるhepatitis B surface (HBs) 抗原を肝に発現させたトランスジェニックマウスにHBs抗原特異的なCTLクローンを移入して生じる肝炎は、可溶性Fasの投与により抑制されることが報告されている²¹⁾。また、

ConA誘導型肝炎モデルマウスにおいては、肝のNKT細胞上に発現誘導されたFasLによる肝細胞傷害が起因することも報告されている²²⁾。最近ではアデノウイルスベクターを用いてTRAILをマウス肝に一過性に高発現させると肝炎が発症するという報告²³⁾や、あるリコンビナントTRAILはヒト正常肝細胞にアポトーシスを誘導するという報告²⁴⁾もある。

慢性関節リウマチ (rheumatoid arthritis; RA) は、関節局所において活性化リンパ球の浸潤や滑膜固有細胞の過増殖による肥厚を伴う炎症性疾患であるが、その原因の一つとして、それら細胞のFasL/Fasを介した細胞死誘導による除去が不十分であるという可能性が指摘されている。例えばRAモデルマウスを用いた解析において、滑膜固有細胞上のFasを直接刺激して積極的にアポトーシスを誘導することによって病態が改善されることが報告されている²⁵⁾。また、RAモデルマウスにリコンビナント可溶性TRAIL-R2を投与することによってTRAIL経路を阻害すると、病態が悪化することが報告されている²⁶⁾。TRAILもFasLと同様に浸潤リンパ球の活性化や滑膜固有細胞の増殖に抑制的に働くと考えられるが、そのメカニズムとして、TRAILが自己反応性リンパ球の細胞周期を抑制的に制御していることが示唆されている。また、TWEAKもRAの病態形成に関与している可能性が*in vitro*実験により示唆されている。つまり滑膜細胞から可溶性TWEAKが分泌され、滑膜細胞上に発現しているFn14をオートクライン的に刺激することによって、IL-8、MCP-1、IP-10といったケモカインを分泌させるという報告がされている²⁷⁾。

キラー分子による細胞増殖反応

キラー分子はその名の通り標的細胞に細胞死を誘導する分子であるが、興味深いことに、ある条件下では細胞増殖を誘導することが報告されている。例えばFas刺激により活性化T細胞ではアポトーシスが誘導されるが、一方で、ナイーブT細胞では細胞増殖が起きることが報告されている^{28,29)}。また、抗Fas抗体を正常マウスに投与すると肝障害が起きるが、肝部分切除後のマウスに同じ濃度の抗Fas抗体を投与すると、肝再生過程における肝細胞の増殖が促進されることが報告されている³⁰⁾。

TWEAKレセプターのFn14は、上述したようにある種の腫瘍細胞株においてデスシグナルを伝えるが、一方で、血管内皮細胞には細胞増殖シグナルを伝えることが報告されている(図3)^{9,31)}。また、Fn14の発現は正常肝においては極めて低いが、肝部分切除後の肝に顕著に誘導される³²⁾ことから、肝再生過程において何らかの役割を担う可能性が考えられる。

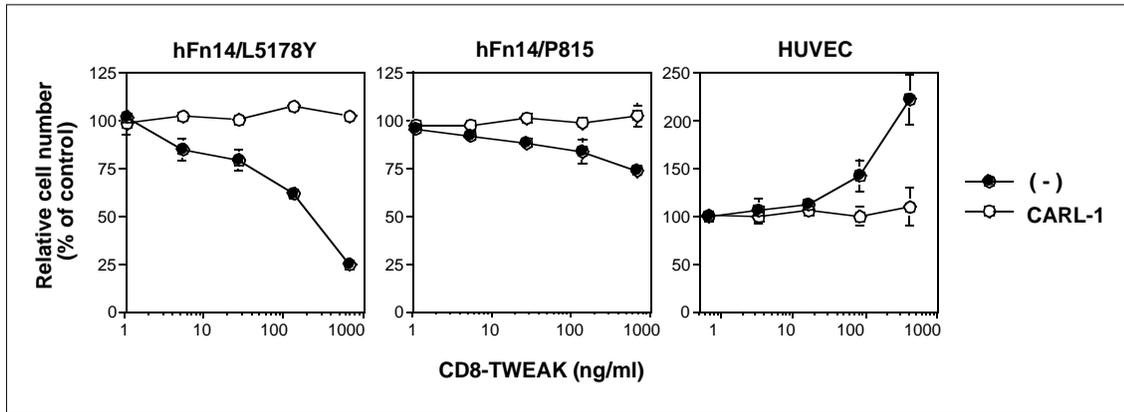


図3 TWEAKの細胞死および細胞増殖誘導作用

TWEAKはFn14トランスフェクタントやHSC3といった一部の腫瘍細胞株には細胞死を誘導するが、ヒト臍帯血管内皮細胞 (HUVEC) には細胞増殖を誘導する。いずれの作用も抗ヒトTWEAK中和抗体CARL-1で完全に抑制される。

図1に示したDR3は細胞内領域にDDを持ち、ある種の腫瘍細胞株にはcaspase依存的なデスシグナルを伝えるが、ナイーブT細胞に対しては補助刺激シグナルを伝えることが報告されている³³⁾。これらの報告は、細胞死と細胞増殖といった相反する反応が類似したシグナルを介して起きる可能性を示唆しているが、実際にこれらのデスレセプターがどのように細胞死と細胞増殖のシグナルを制御しているかについての詳細は不明であり、今後の解析が待たれる。

おわりに

FasL, TRAILおよびTWEAKといった細胞死誘導性TNFファミリー分子は標的細胞に細胞死を誘導することによって様々な危険から生体を防御している。本稿では詳細には触れなかったが、TL1AおよびLIGHTといったTNFファミリー分子もある種の腫瘍細胞に細胞死を誘導することが報告されており、その機能解析も進められている。また、これら分子は細胞死誘導作用を持つだけでなく、炎症、細胞増殖作用といった多様な生物活性を持つことも報告されている。今後これら分子の生理的・病理的役割がさらに明らかとなり、これらをターゲットとした新たな治療が開発されることが期待される。

文 献

- 1) Locksley RM, Killeen N, Lenardo MJ: The TNF and TNF receptor superfamilies: integrating mammalian biology. *Cell*, 104: 487-501, 2001.
- 2) Nagata S: Apoptosis by death factor. *Cell*, 88: 355-365, 1997.
- 3) Ashkenazi A: Targeting death and decoy receptors of the tumour-necrosis factor superfamily. *Nat Rev Cancer*, 2: 420-430, 2002.
- 4) Wiley SR, Schooley K, Smolak PJ, Din WS, Huang CP, Nicholl JK, Sutherland GR, Smith TD, Rauch C, Smith CA, et al: Identification and characterization of a new member of the TNF family that induces apoptosis. *Immunity*, 3: 673-682, 1995.
- 5) Chicheportiche Y, Bourdon PR, Xu H, Hsu YM, Scott H, Hession C, Garcia I, Browning JL: TWEAK, a new secreted ligand in the tumor necrosis factor family that weakly induces apoptosis. *J Biol Chem*, 272: 32401-32410, 1997.
- 6) Marsters SA, Sheridan JP, Pitti RM, Brush J, Goddard A, Ashkenazi A: Identification of a ligand for the death-domain-containing receptor Apo3. *Curr Biol*, 8: 525-528, 1998.
- 7) Kaptein A, Jansen M, Dilaver G, Kitson J, Dash L, Wang E, Owen MJ, Bodmer JL, Tschopp J, Farrow SN: Studies on the interaction between TWEAK and the death receptor WSL-1/TRAMP (DR3). *FEBS Lett*, 485: 135-141, 2000.
- 8) Nakayama M, Ishidoh K, Kayagaki N, Kojima Y, Yamaguchi N, Nakano H, Kominami E, Okumura K, Yagita H: Multiple pathways of TWEAK-induced cell death. *J Immunol*, 168: 734-743, 2002.
- 9) Wiley SR, Cassiano L, Lofton T, Davis-Smith T, Winkles JA, Lindner V, Liu H, Daniel TO, Smith CA, Fanslow WC: A novel TNF receptor family member binds TWEAK and is implicated in angiogenesis. *Immunity*, 15: 837-846, 2001.
- 10) Nakayama M, Ishidoh K, Kojima Y, Harada N, Kominami E, Okumura K, Yagita H: Fibroblast growth factor-inducible 14 mediates multiple pathways of TWEAK-induced cell death. *J Immunol*, 170: 341-348, 2003.

- 11) Kawahara A, Ohsawa Y, Matsumura H, Uchiyama Y, Nagata S: Caspase-independent cell killing by Fas-associated protein with death domain. *J Cell Biol*, 143: 1353-1360, 1998.
- 12) Holler N, Zaru R, Micheau O, Thome M, Attinger A, Valitutti S, Bodmer JL, Schneider P, Seed B, Tschopp J: Fas triggers an alternative, caspase-8-independent cell death pathway using the kinase RIP as effector molecule. *Nat Immunol*, 1: 489-495, 2000.
- 13) Matsumura H, Shimizu Y, Ohsawa Y, Kawahara A, Uchiyama Y, Nagata S: Necrotic death pathway in Fas receptor signaling. *J Cell Biol*, 151: 1247-1256, 2000.
- 14) Russell JH, Ley TJ: Lymphocyte-mediated cytotoxicity. *Annu Rev Immunol*, 20: 323-370, 2002.
- 15) Kayagaki N, Yamaguchi N, Nakayama M, Eto H, Okumura K, Yagita H: Type I interferons (IFNs) regulate tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) expression on human T cells: A novel mechanism for the antitumor effects of type I IFNs. *J Exp Med*, 189: 1451-1460, 1999.
- 16) Takeda K, Hayakawa Y, Smyth MJ, Kayagaki N, Yamaguchi N, Kakuta S, Iwakura Y, Yagita H, Okumura K: Involvement of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand in surveillance of tumor metastasis by liver natural killer cells. *Nat Med*, 7: 94-100, 2001.
- 17) Thomas WD, Hersey P: TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) induces apoptosis in Fas ligand-resistant melanoma cells and mediates CD4 T cell killing of target cells. *J Immunol*, 161: 2195-2200, 1998.
- 18) Kayagaki N, Yamaguchi N, Nakayama M, Kawasaki A, Akiba H, Okumura K, Yagita H: Involvement of TNF-related apoptosis-inducing ligand in human CD4⁺ T cell-mediated cytotoxicity. *J Immunol*, 162: 2639-2647, 1999.
- 19) Feinman R, Henriksen-DeStefano D, Tsujimoto M, Vilcek J: Tumor necrosis factor is an important mediator of tumor cell killing by human monocytes. *J Immunol*, 138: 635-640, 1987.
- 20) Nakayama M, Kayagaki N, Yamaguchi N, Okumura K, Yagita H: Involvement of TWEAK in interferon gamma-stimulated monocyte cytotoxicity. *J Exp Med*, 192: 1373-1380, 2000.
- 21) Kondo T, Suda T, Fukuyama H, Adachi M, Nagata S: Essential roles of the Fas ligand in the development of hepatitis. *Nat Med*, 3: 409-413, 1997.
- 22) Takeda K, Hayakawa Y, Van Kaer L, Matsuda H, Yagita H, Okumura K: Critical contribution of liver natural killer T cells to a murine model of hepatitis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 97: 5498-5503, 2000.
- 23) Ichikawa K, Liu W, Zhao L, Wang Z, Liu D, Ohtsuka T, Zhang H, Mountz JD, Koopman WJ, Kimberly RP, Zhou T: Tumoricidal activity of a novel anti-human DR5 monoclonal antibody without hepatocyte cytotoxicity. *Nat Med*, 7: 954-960, 2001.
- 24) Lawrence D, Shahrokh Z, Marsters S, Achilles K, Shih D, Mounho B, Hillan K, Totpal K, DeForge L, Schow P, Hooley J, Sherwood S, Pai R, Leung S, Khan L, Gliniak B, Bussiere J, Smith CA, Strom SS, Kelley S, Fox JA, Thomas D, Ashkenazi A: Differential hepatocyte toxicity of recombinant Apo2L/TRAIL versions. *Nat Med*, 7: 383-385, 2001.
- 25) Fujisawa K, Asahara H, Okamoto K, Aono H, Hasunuma T, Kobata T, Iwakura Y, Yonehara S, Sumida T, Nishioka K: Therapeutic effect of the anti-Fas antibody on arthritis in HTLV-1 tax transgenic mice. *J Clin Invest*, 98: 271-278, 1996.
- 26) Song K, Chen Y, Goke R, Wilmen A, Seidel C, Goke A, Hilliard B, Chen Y: Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) is an inhibitor of autoimmune inflammation and cell cycle progression. *J Exp Med*, 191: 1095-1104, 2000.
- 27) Chicheportiche Y, Chicheportiche R, Sizing I, Thompson J, Benjamin CB, Ambrose C, Dayer JM: Proinflammatory activity of TWEAK on human dermal fibroblasts and synoviocytes: blocking and enhancing effects of anti-TWEAK monoclonal antibodies. *Arthritis Res*, 4: 126-133, 2002.
- 28) Kennedy NJ, Kataoka T, Tschopp J, Budd RC: Caspase activation is required for T cell proliferation. *J Exp Med*, 190: 1891-1896, 1999.
- 29) Budd RC: Death receptors couple to both cell proliferation and apoptosis. *J Clin Invest*, 109: 437-441, 2002.
- 30) Desbarats J, Newell MK: Fas engagement accelerates liver regeneration after partial hepatectomy. *Nat Med*, 6: 920-923, 2000.
- 31) Harada N, Nakayama M, Nakano H, Fukuchi Y, Yagita H, Okumura K: Pro-inflammatory effect of TWEAK/Fn14 interaction on human umbilical vein endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 299: 488-493, 2002.
- 32) Feng SL, Guo Y, Factor VM, Thorgeirsson SS, Bell DW, Testa JR, Peifley KA, Winkles JA: The Fn14 immediate-early response gene is induced during liver regeneration and

highly expressed in both human and murine hepatocellular carcinomas. *Am J Pathol*, 156: 1253-1261, 2000.

- 33) Migone TS, Zhang J, Luo X, Zhuang L, Chen C, Hu B, Hong JS, Perry JW, Chen SF, Zhou JX, Cho YH, Ullrich S, Kanakaraj P, Carrell J, Boyd E, Olsen HS, Hu G, Pukac L,

Liu D, Ni J, Kim S, Gentz R, Feng P, Moore PA, Ruben SM, Wei P: TL1A is a TNF-like ligand for DR3 and TR6/DcR3 and functions as a T cell costimulator. *Immunity*, 16: 479-492, 2002.