

ErbB4 による新たながん化機構

Lai Ngit Shin

ErbB は上皮細胞増殖因子レセプター (EGFR) ファミリーに属する。ファミリーのメンバーは、ErbB1 (別名 EGFR または HER1)、ErbB2 (c-Neu (HER2))、ErbB3 (HER3) と ErbB4 (HER4) がある。中でも ErbB1 と ErbB2 は、がんの分子標的となっているが、ErbB4 の発がんにおける役割、また臨床における重要性は十分に理解されていない。

今回、著者らは、ヒト乳がん細胞における ErbB4 の役割を分析した。その結果、特定の ErbB4 のアイソフォームが、ErbB4 を切断している酵素 TACE と協調してがん化に寄与している可能性が示唆された。この結果は、特定の ErbB4 アイソフォームが特別ながん化能を有するというユニークな結果を示していたので、今回、紹介する。

紹介論文

Proteolytic Cleavage and Phosphorylation of a Tumor-associated ErbB4 Isoform Promote Ligand-independent Survival and Cancer Cell Growth

Määttä, J. A., et al. and Elenius, K. (University of Turku, Finland)

Mol. Biol. Cell 17, 67-79 (2006)

要旨

オンコジーンである ErbB1 と ErbB2 はヒトがんにおける重要な標的となっているが、ErbB4 のがん化能に関しては議論の余地がある。今回、我々は ErbB4 の4つのスプライシングバリエーションの細胞増殖に関する応答の違いについて検討した。我々は TNF- α converting enzyme (TACE) によって切断される2つの ErbB4 アイソフォーム (JM-a アイソフォーム) が乳がんの発生初期に TACE とともに過剰発現していることを報告する。その中の1つ、ErbB4 JM-a CYT-2 はリガンド刺激なしでも ErbB4 のリン酸化、IL-3 依存細胞における生存、そして乳がん細胞の増殖を促進したが、他の3つのバリエーションでは活性化にリガンドの存在が必要であった。ErbB4 JM-a CYT-2 によるリガンド非依存的な細胞応答には、チロシンキナーゼ活性と二段階切断 (TACE 様プロテアーゼとそれに続く γ -secretase 活性) により生成される細胞内領域断片によって調節されている。よって、ヒト乳がん細胞の ErbB4 による新たながん化機構として1) ある特異的な1つのスプライシングバリエーションの存在、2) プロテアーゼによる切断とキナーゼ活性 (しかしリガンド依存的な受容体の活性化は必要ない) が必要であることが示された。

参考論文

Yarden, Y., and Sliwkowski, M. X.. Untangling the ErbB signalling network. Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2, 127-137 (2000)