
高田充歯科基礎医学奨励賞受賞講演

副甲状腺機能亢進症—顎腫瘍症候群の原因遺伝子産物パラフィブロミン

岩田 武男

キーワード：パラフィブロミン，副甲状腺機能亢進症—顎腫瘍症候群（HPT-JT），HRPT2，癌蛋白質，癌抑制蛋白質

Parafibromin, Product of the Hyperparathyroidism-Jaw Tumor Syndrome Gene *HRPT2*

Takeo IWATA

Abstract : Primary hyperparathyroidism is characterized by the calcium-insensitive hypersecretion of parathyroid hormone and formation of parathyroid tumors. The disease usually results from a single parathyroid adenoma, but in a minority of cases is a part of hereditary syndromes; multiple endocrine neoplasia types 1 and 2A, familial isolated hyperparathyroidism, and hyperparathyroidism-jaw tumor (HPT-JT) syndrome. HPT-JT syndrome is characterized by parathyroid tumors, fibro-osseous lesions of the mandible and maxilla, and renal cysts and tumors. The gene whose inactivation is directly associated with the pathogenesis of HPT-JT syndrome has been identified as the tumor suppressor gene *HRPT2*. Parafibromin, a 531-amino acid protein encoded by *HRPT2*, has partial homology with the yeast Cdc73, a component of the RNA polymerase II-associated Paf1 complex including Paf1, Leo1, Ctr9, and Rtf1. Parafibromin binds to RNA polymerase II as a part of human Paf1 complex together with human orthologs of Paf1, Leo1, Ctr9. Human Paf1 complex appears to be involved in transcription elongation. Parafibromin has antiproliferative activity by inhibition of cyclin D1 and c-myc proto-oncoprotein. Whereas, we recently demonstrated that parafibromin acts as a positive regulator of cell growth like an oncoprotein in the presence of SV40 large T antigen, indicating parafibromin has potentially ambivalent functions in tumorigenesis. This review focuses on the functions of parafibromin and human Paf1 complex, providing an insight into its potential involvement in the development of cancer.

副甲状腺機能亢進症

副甲状腺機能亢進症は腺腫，過形成，癌などにより副甲状腺が腫大して副甲状腺ホルモンが過剰分泌される疾患である¹⁾。副甲状腺ホルモンの過剰分泌は高カルシウム血症，低リン血症，骨粗鬆症，腎結石，消化性潰瘍，膵炎などを引き起こす。この疾患は高齢者で発症率が高く，男性よりも女性に多い。1970年代半ばまでは副甲状腺機能亢進症は非常に稀な疾患と考えられてきたが，血液の自動分析が生化学検査に導入され，血中カルシウム

濃度の測定が一般に行われるようになってからは診断例が増加している。現在，外国では病院受診者数の500—1000人に1人の頻度で，日本でもその1/10程の頻度で見つかっており，副甲状腺機能亢進症は稀な疾患ではなく，今後高齢化と共にさらにその診断例は増加すると考えられる。副甲状腺機能亢進症のほとんどは散発性であり，組織型は腺腫であるが，副甲状腺癌も少例で認められる。稀にはあるが，遺伝性の副甲状腺機能亢進症も存在する。家族性副甲状腺機能亢進症（familial isolated

hyperparathyroidism ; FIHP), 多発性内分泌腫瘍症 1 型 (multiple endocrine neoplasia type 1 ; MEN1) 及び 2 A 型 (MEN2A), 家族性低カルシウム尿性高カルシウム血症 (familial hypocalciuric hypercalcemia ; FHH), 副甲状腺機能亢進症-顎腫瘍症候群 (hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome ; HPT-JT) が遺伝性の副甲状腺機能亢進症として知られている。MEN1 および MEN2A の原因遺伝子はそれぞれ *MEN1* と *RET* であり²⁾, FHH の多くには calcium-sensing receptor (*CASR*) 遺伝子の変異が認められる³⁾。

副甲状腺機能亢進症-顎腫瘍症候群 (HPT-JT)

HPT-JT は副甲状腺腺腫と下顎あるいは上顎の線維腫の組合せで腫瘍性病変を生じる疾患であり, 常染色体優性遺伝の形式をとる⁴⁾。他の遺伝性副甲状腺機能亢進症では副甲状腺の腺腫, 過形成がほとんどであるのに対し, HPT-JT では副甲状腺腫瘍のうち 10-15% に副甲状腺癌を合併する⁵⁾。また 30-40% の患者の上顎あるいは下顎に骨形成性あるいはセメント質骨形成性線維腫を伴う。その他に腎嚢胞や過誤腫, 腎細胞癌, ウイルムス腫瘍, 子宮の腫瘍を合併する症例が報告されている⁶⁾。HPT-JT の原因遺伝子は 1q25-q31 に位置する *HRPT2* であり, これまでに HPT-JT 家系の約半数において *HRPT2* の不活性化を伴う胚細胞変異が認められている⁷⁻¹²⁾。また散発性の副甲状腺癌でも *HRPT2* の体細胞変異が認められる^{8, 13)}。我々も日本の HPT-JT 3 家系で *HRPT2* の胚細胞変異を検出し, 2 個の副甲状腺腫瘍で胚細胞変異に加えて 2 種の体細胞変異を検出している¹⁴⁾。HPT-JT は稀な遺伝性疾患で内分泌領域と歯科領域にまたがる疾患であることから, 的確な診断が困難であるが, *HRPT2* を用いた遺伝子診断が有効であると考えられる。

ヒト Paf1 複合体の構成蛋白質としての パラフィブロミン

パラフィブロミンは *HRPT2* がコードする 531 アミノ酸残基よりなる蛋白質であり, いくつかの核移行シグナルと推定される配列を有していることから, 核に局在すると考えられている^{15, 16)}。実際に細胞株で免疫染色によりパラフィブロミンを検出すると, 核が強く染色される¹⁵⁻¹⁷⁾, 細胞質にも少量ながら局在が認められる¹⁸⁾。パラフィブロミンはマウス筋芽細胞株である C2C12 細胞で actinin-2, 3 と結合することが報告されている¹⁹⁾。その結合がパラフィブロミンを細胞質に局在させていると考えられるが, その生理的意義は不明である。

パラフィブロミンの C 末端側は酵母の Cdc73 と相同性を有する。Cdc73 は Paf1, Leo1, Ctr9, Rtf1 と酵母 Paf1 複合体を形成し, RNA ポリメラーゼ II の補助因子として作用する^{20, 22)}。酵母 Paf1 複合体は活性化 RNA ポリメラーゼ II の転写複合体を構成する TATA binding protein, TFIID, Spt4-Spt5 複合体, FACT (Facilitates

Chromatin Transcription) 等と結合することから転写の開始および伸長に関与すると考えられている^{21, 23-25)}。酵母での転写伸長はヒストン 2B (H2B) のモノユビキチン化・ヒストン 3 の 4 番目の Lys (H3K4) のメチル化・ヒストン 3 の 79 番目の Lys (H3K79) のメチル化・ヒストン 3 の 36 番目の Lys (H3K36) のメチル化が連続して起こり, ヌクレオソームから H3B/H2A の二量体が解離することにより転写伸長が進行する。これら一連のヒストン修飾は RNA ポリメラーゼ II の転写伸長因子複合体にそれぞれ異なる調節因子がリクルートされることにより行われるが, その反応を FACT と酵母 Paf1 複合体が促進すると考えられている²⁶⁻³³⁾。さらに酵母 Paf1 複合体の構成蛋白質を欠損させると mRNA のポリ A 鎖が短くなることが知られている³³⁾。また酵母 Paf1 複合体は細胞周期の遺伝子発現にも関与しているという報告がある³⁴⁾。このように酵母 Paf1 複合体は転写伸長反応だけでなく, 転写後修飾や特定の遺伝子発現にも関与する。

パラフィブロミンは Cdc73 のヒトホモログであると考えられ, 実際に Paf1, Ctr9, Leo1 のヒトホモログとの相互作用が示されていることから, これらの蛋白質とヒト Paf1 複合体を形成していると考えられる。Rtf1 のヒトホモログも存在するが, ヒト Paf1 複合体中でその結合は弱い。その代わりにヒト Paf1 複合体には hSki8 が結合している³⁵⁾。ヒト Paf1 複合体は Tyr-Ser-Pro-Thr-Ser-Pro-Ser のアミノ酸で構成される RNA ポリメラーゼ II の C 末端領域 (CTD) の 2 番目あるいは 5 番目の Ser がリン酸化されたフォームに結合する¹⁷⁾。CTD の 5 番目の Ser がリン酸化された RNA ポリメラーゼ II は転写開始や転写伸長初期に関与し, 2 番目の Ser がリン酸化されたタイプは転写伸長に関与するため³⁶⁾, ヒト Paf1 複合体の転写開始と転写伸長の両方への関与が示唆される。最近, Pavri らによってヒト Paf1 複合体が関わる RNA ポリメラーゼ II の転写伸長機構が明らかにされた³⁷⁾。まず転写を開始した RNA ポリメラーゼ II の伸長反応は最初のヌクレオソームで停止する。その部位にリクルートされるヒストンのシャペロン蛋白質 FACT は転写複合体にヒト Paf1 複合体と RNF20/40 と UbcH6 を含む H2B ユビキチン化複合体をリクルートする。ヒト Paf1 複合体と FACT はユビキチン化複合体による H2B のモノユビキチン化を促進し, モノユビキチン化された H2B は FACT を活性化させる。FACT はヌクレオソームから H2A/H2B 二量体の解離を促し, その結果 RNA ポリメラーゼ II の転写複合体はヌクレオソームを通過できるようになる。この一連の反応により RNA ポリメラーゼ II による転写伸長が進行される。ヒトでは, この転写伸長に H3K4 のメチル化が関与するかは明らかにされていないが, ヒト Paf1 複合体の構成蛋白質であるヒト Ctr9 ホモログの発現抑制細胞では H3K4 のモノメチル化およびトリメチル化と H3K79 のジメチル化が抑制されることが報告されている³⁵⁾。

またヒト Paf1 複合体の構成蛋白質 hSki8 はヒト SKI 複合体の構成蛋白質でもある。酵母での SKI 複合体はエクソゾームでの mRNA の分解に関与しているが、ヒト SKI 複合体は転写活性化状態の遺伝子上にヒト Paf1 複合体と共に局在する³⁵⁾。このことからヒト Paf1 複合体と SKI 複合体は協調して mRNA の安定性に何らかの役割を担っていると考えられる。

癌抑制蛋白質としてのパラフィブロミン

HRPT2 は副甲状腺癌の頻度が高い HPT-JT の原因遺伝子であることから、その翻訳産物であるパラフィブロミンは癌抑制蛋白質と考えられている。腫瘍化は癌遺伝子の活性化、癌抑制遺伝子の不活化、クロマチン構造の不安定化などによってもたらされる。多くの癌抑制蛋白質は遺伝子の変異や欠失、プロモーター領域のメチル化などにより不活化され、細胞周期のチェックポイント機構の異常や細胞増殖因子の発現上昇を引き起こす。パラフィブロミンを細胞株に過剰発現させると細胞増殖が抑制され、その細胞では G1 期の細胞数が増加する。パラフィブロミンの発現抑制細胞では逆に細胞増殖が促進され、S 期の細胞数の増加が認められる。このようにパラフィブロミンは細胞周期を調節する癌抑制蛋白質の典型的な特徴を有する。パラフィブロミンの発現抑制細胞では細胞周期を正に制御する因子である cyclin D1 の発現が抑制される³⁸⁾。さらにパラフィブロミンやヒト Paf1 ホモログを siRNA により発現抑制させた HeLa 細胞では癌遺伝子である *c-myc* の発現促進および *c-myc* 蛋白質分解抑制により、*c-myc* 蛋白質量の増加が認められる³⁸⁾。このようにパラフィブロミンは cyclin D1 と *c-myc* の発現を抑制することで腫瘍化を制御していると考えられる。

癌蛋白質としてのパラフィブロミン

我々はパラフィブロミンを HEK293 や NIH3T3 細胞株に過剰発現させると細胞増殖が抑制されるが、SV40 large T 抗原 (LT) 発現細胞株である 293FT や COS7 の細胞株では逆にパラフィブロミン過剰発現は細胞増殖を促進することを見出した³⁹⁾。パラフィブロミンの過剰発現は LT 存在下では S 期や G2 期の細胞数を増加させることから、パラフィブロミンは LT と相互作用することにより、細胞周期を正に制御すると考えられる。興味深いことに LT 発現細胞株ではパラフィブロミンの過剰発現はパラフィブロミンの細胞増殖抑制能を打ち消しているのではなく、むしろ細胞増殖促進の方向に向かわせる。すなわち LT 存在下ではパラフィブロミンは癌蛋白質としての特徴を示す。このような特徴を有する例として、Krüppel-like factor (KLF) family のメンバーである KLF4 が通常は癌抑制蛋白質としての作用を示すが、特定の条件下では癌蛋白質としても作用することが知られている⁴⁰⁾。また MEN1 の原因遺伝子産物として同定さ

れた Menin は癌抑制蛋白質の性質を有するが、転座により白血病を引き起こす癌蛋白質である Mixed-Lineage Leukemia (MLL) に結合し、MLL による癌化機構に必須な因子でもあることが報告されている⁴¹⁾。これらの例のように本来癌抑制蛋白質であるパラフィブロミンも LT 存在下という特殊な状況で癌蛋白質としての作用を示す。

副甲状腺腫瘍では HRPT2 の胚細胞変異、体細胞変異によるパラフィブロミンの不活化が生じている一方、HRPT2 が位置する 1q25 の増幅が肝癌や肺癌、神経膠芽腫で認められる⁴²⁻⁴⁴⁾。さらに脳腫瘍でも HRPT2 の遺伝子増幅が報告されている⁴⁵⁾。このことは HRPT2 が癌遺伝子として作用する例と考えられる。最近、ショウジョウバエのパラフィブロミンのホモログである Hyrax が β -catenin と相互作用し、Wnt/Wg シグナルの核への伝達に必要であること、パラフィブロミンも β -catenin と相互作用し、Wnt シグナルを増強する作用をもつことが明らかにされた⁴⁶⁾。ヒトでの Wnt シグナルはその標的遺伝子である *c-myc* や *cyclin D1* など細胞増殖遺伝子の転写を促進し、腫瘍化を引き起こすことが知られているため、この報告はパラフィブロミンが癌蛋白質としての性質を有する強力な証拠となりうるが、パラフィブロミンの発現抑制がサイクリン D1 や *c-myc* の発現を促進するという前述の報告と矛盾するものである。この矛盾を解決できる報告は現在のところなされていない。また他の Paf1 複合体構成蛋白質である Leo1 のヒトホモログも β -catenin に結合し、Wnt シグナルの増強を行うことから、ヒト Paf1 複合体が Wnt シグナルの増強およびそれに伴う腫瘍化に関与する可能性がある。さらにヒト Paf1 ホモログ (hPaf1) の過剰発現が膵臓癌の細胞株である Panc1 で認められること、NIH3T3 細胞に hPaf1 を過剰発現させると細胞増殖が促進されることが報告されており⁴⁷⁾、hPaf1 の癌蛋白質としての性質が示唆されている。このようにヒト Paf1 複合体の構成蛋白質が癌蛋白質として作用することを示唆する報告例は少なくない。

最近、*Hrpt2* 欠損マウスは胚 6.5 日で致死であることが示された⁴⁸⁾。成体マウスで *Hrpt2* を欠損させると、体重が減少し、深刻な悪液質により 20 日以内に死に至る。このマウスでは脂肪組織、肝臓、腎臓、心臓、脾臓、肺、胃、精巣、精嚢、唾液腺が正常マウスのものより縮小しており、いくつかの臓器ではアポトーシスが認められる。*Hrpt2* 欠損マウスの胚線維芽細胞ではアポトーシスが促進され、*H19* (H19 fetal liver mRNA)、*Igf1* (insulin-like growth factor 1)、*Igf2* (Insulin-like growth factor 2)、*Igfbp4* (Insulin-like growth factor binding protein 4)、*Hmgcs2* (3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A synthase 2)、*Hmgal* (high-mobility group AT-hook 1)、*Hmga2* (high-mobility group AT-hook 2) の成長因子遺伝子群の発現減少が認められる。これらの遺伝子のプロモーター上にパラフィブロミンおよび Paf1 複合体の結合が認め

られることから、Paf1 複合体が直接これらの遺伝子の転写調節を行っていると考えられる。これらのことからパラフィブロミンは成長因子の遺伝子発現を制御し、発生やアポトーシスの抑制に重要な役割を担っていることが明らかにされた。

パラフィブロミンは副甲状腺の癌抑制遺伝子産物で、cyclin D1 や c-myc の発現を阻害して細胞増殖を抑制する癌抑制蛋白質としての性質を有するが、*HRPT2* の増幅が認められる癌があること、Wnt シグナルを増強する作用を有すること、*Hrpt2* 欠損マウスの細胞でアポトーシスが促進されることから、癌蛋白質としての作用も示唆される。このためパラフィブロミンは細胞増殖抑制癌蛋白質としての性質を潜在的に有している新しいタイプの癌抑制蛋白質と考えられる。我々は LT 存在下ではパラフィブロミンが癌蛋白質として作用することを見出したが、他にパラフィブロミンが癌蛋白質として作用する状況を同定しなければならない。また、ヒト Paf1 複合体が腫瘍化に関与するのか、あるいはパラフィブロミンや他の構成蛋白質が単独で腫瘍化に関与するのかを明らかにすることが今後の課題である。

参考文献

- 1) Grimelius L and Johansson H: Pathology of parathyroid tumors. *Semin Surg Oncol* 13, 142-154 (1997)
- 2) Marx SJ: Molecular genetics of multiple endocrine neoplasia types 1 and 2. *Nat Rev Cancer* 5, 367-375 (2005)
- 3) Brown EM and MacLeod RJ: Extracellular calcium sensing and extracellular calcium signaling. *Physiol Rev* 81, 239-297 (2001)
- 4) Chen CD, Morrison C, Zhang C, Kahnoski K, Carpten ID and Teh BT: Hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome. *J Intern Med* 253, 634-642 (2003)
- 5) Simonds WF, James-Newton LA, Agarwal SK, Yang B, Skarulis MC, Hendy GN and Marx SJ: Familial isolated hyperparathyroidism: clinical and genetic characteristics of 36 kindreds. *Medicine* 81, 1-26 (2002)
- 6) Bradley KJ, Hobbs MR, Buley ID, Carpten JD, Cavaco BM, Fares JE, Laidler P, Manek S, Robbins CM, Salti IS, Thompson NW, Jackson CE and Thakker RV: Uterine tumours are a phenotypic manifestation of the hyperparathyroidism-jaw tumour syndrome. *J Intern Med* 257, 18-26 (2005)
- 7) Carpten JD, Robbins CM, Villablanca A, Forsberg L, Presciuttini S, Bailey-Wilson J, Simonds WF, Gillanders EM, Kennedy AM, Chen JD, Agarwal SK, Sood R, Jones MP, Moses TY, Haven C, Petillo D, Leotlela PD, Harding B, Cameron D, Pannett AA, Höög A, Heath H 3rd, James-Newton LA, Robinson B, Zarbo RJ, Cavaco BM, Wassif W, Perrier ND, Rosen IB, Kristoffersson U, Turnpenny PD, Farnebo LO, Besser GM, Jackson CE, Morreau H, Trent JM, Thakker RV, Marx SJ, Teh BT, Larsson C and Hobbs MR: HRPT2, encoding parafibromin, is mutated in hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome. *Nat Genet* 32, 676-680 (2002)
- 8) Howell VM, Haven CJ, Kahnoski K, Khoo SK, Petillo D, Chen J, Fleuren GJ, Robinson BG, Delbridge LW, Philips J, Nelson AE, Krause U, Hammje K, Dralle H, Hoang-Vu C, Gimm O, Marsh DJ, Morreau H and Teh BT: HRPT2 mutations are associated with malignancy in sporadic parathyroid tumours. *J Med Genet* 40, 657-663 (2003)
- 9) Cavaco BM, Guerra L, Bradley KJ, Carvalho D, Harding B, Oliveira A, Santos MA, Sobrinho LG, Thakker RV and Leite V: Hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome in Roma families from Portugal is due to a founder mutation of the HRPT2 gene. *J Clin Endocrinol Metab* 89, 1747-1752 (2004)
- 10) Cetani F, Pardi E, Borsari S, Viacava P, Dipollina G, Cianferotti L, Ambrogini E, Gazzero E, Colussi G, Berti P, Miccoli P, Pinchera A and Marcocci C: Genetic analyses of the HRPT2 gene in primary hyperparathyroidism: germline and somatic mutations in familial and sporadic parathyroid tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 89, 5583-5591 (2004)
- 11) Bradley KJ, Cavaco BM, Bowl MR, Harding B, Young A and Thakker RV: Utilisation of a cryptic non-canonical donor splice site of the gene encoding PARAFIBROMIN is associated with familial isolated primary hyperparathyroidism. *J Med Genet* 42, e51 (2005)
- 12) Moon SD, Park JH, Kim EM, Kim JH, Han JH, Yoo S J, Yoon KH, Kang MI, Lee KW, Son HY, Kang SK, Oh SJ, Kim KM, Yoon SJ, Park JG, Kim IJ, Kang HC, Hong SW, Kim KR and Cha BY: A novel IVS2-1G>A mutation causes aberrant splicing of the HRPT2 gene in a family with hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 90, 878-883 (2005)
- 13) Shattuck TM, Välimäki S, Obara T, Gaz RD, Clark OH, Shoback D, Wierman ME, Tojo K, Robbins CM, Carpten JD, Farnebo LO, Larsson C and Arnold A: Somatic and germ-line mutations of HRPT2 gene in sporadic parathyroid carcinoma. *N Engl J Med* 349, 1722-1729 (2003)
- 14) Mizusawa N, Uchino S, Iwata T, Tsuyuguchi M, Suzuki Y, Mizukoshi T, Yamashita Y, Sakurai A, Suzuki S, Beniko M, Tahara H, Fujisawa M, Kamata N, Fujisawa K, Yashiro T, Nagao D, Golam HM, Sano T, Noguchi S and Yoshimoto K: Genetic analysis in patients with familial isolated hyperparathyroidism and hyperparathyroidism-

- jaw tumour syndrome. *Clin Endocrinol* 65: 9-16 (2006)
- 15) Hahn MA and Marsh DJ: Identification of a functional bipartite nuclear localization signal in the tumor suppressor parafibromin. *Oncogene* 24, 6241-6248 (2005)
 - 16) Bradley KJ, Bowl MR, Williams SE, Ahmad BN, Partridge CJ, Patmanidi AL, Kennedy AM, Loh NY and Thakker RV: Parafibromin is a nuclear protein with a functional monopartite nuclear localization signal. *Oncogene* 26, 1213-1221 (2007)
 - 17) Rozenblatt-Rosen O, Hughes CM, Nannepaga SJ, Shanmugam KS, Copeland TD, Guszczynski T, Resau JH and Meyerson M: The parafibromin tumour suppressor protein is part of a human Paf1 complex. *Mol Cell Biol* 25, 612-620 (2005)
 - 18) Woodard GE, Lin L, Zhang JH, Agarwal SK, Marx SJ and Simonds WF: Parafibromin, product of the hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome gene HRPT2, regulates cyclin D1/PRAD1 expression. *Oncogene* 24, 1272-1276 (2004)
 - 19) Agarwal SK, Simonds WF and Marx SJ: The parafibromin tumor suppressor protein interacts with actin-binding proteins actinin-2 and actinin-3. *Mol Cancer* 7, 65 (2008)
 - 20) Shi X, Finkelstein A, Wolf AJ, Wade PA, Burton ZF and Jaehning JA: Paf1p, an RNA polymerase II-associated factor in *Saccharomyces cerevisiae*, may have both positive and negative roles in transcription. *Mol Cell Biol* 16, 669-676 (1996)
 - 21) Krogan NJ, Kim M, Ahn SH, Zhong G, Kobor MS, Cagney G, Emili A, Shilatifard A, Buratowski S and Greenblatt JF: RNA polymerase II elongation factors of *Saccharomyces cerevisiae*: a targeted proteomics approach. *Mol Cell Biol* 22, 6979-6992 (2002)
 - 22) Mueller CL and Jaehning JA: Ctr9, Rtf1, and Leo1 are components of the Paf1/RNA polymerase II complex. *Mol Cell Biol* 22, 1971-1980 (2002)
 - 23) Stolinski LA, Eisenmann DM and Arndt KM: Identification of RTF1, a novel gene important for TATA site selection by TATA box-binding protein in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mol Cell Biol* 17, 4490-4500 (1997)
 - 24) Costa PJ and Arndt KM: Synthetic lethal interactions suggest a role for the *Saccharomyces cerevisiae* Rtf1 protein in transcription elongation. *Genetics* 156, 535-547 (2000).
 - 25) Squazzo SL, Costa PJ, Lindstorm DL, Kumer KE, Simic R, Jennings JL, Link AJ, Amdt KM and Hartzog GA: The Paf1 complex physically and functionally associates with transcription elongation factors *in vivo*. *EMBO J* 21, 1764-1774 (2002)
 - 26) Ng HH, Robert F, Young RA and Struhl K: Targeted recruitment of Set1 histone methylase by elongating Pol II provides a localized mark and memory of recent transcriptional activity. *Mol Cell* 11, 709-719 (2003)
 - 27) Wood A, Schneider J, Dover J, Johnston M and Shilatifard A: The Paf1 complex is essential for histone monoubiquitination by the Rad6-Bre1 complex, which signals for histone methylation by COMPASS and Dot1p. *J Biol Chem* 278, 34739-34742 (2003)
 - 28) Wood A, Schneider J, Dover J, Johnston M and Shilatifard A: The Bur1/Bur2 complex is required for histone H2B monoubiquitination by Rad6/Bre1 and histone methylation by COMPASS. *Mol Cell* 20, 589-599 (2005)
 - 29) Dover J, Schneider J, Tawiah-Boateng MA, Wood A, Dean K, Johnston M and Shilatifard A: Methylation of histone H3 by COMPASS requires ubiquitination of histone H2B by Rad6. *J Biol Chem* 277, 28368-28371 (2002)
 - 30) Krogan NJ, Dover J, Wood A, Schneider J, Heidt J, Boateng MA, Dean K, Ryan OW, Golshani A, Johnston M, Greenblatt JF and Shilatifard A: The Paf1 complex is required for histone H3 methylation by COMPASS and Dot1p: linking transcriptional elongation to histone methylation. *Mol Cell* 11, 721-729 (2003)
 - 31) Krogan NJ, Kim M, Tong A, Golshani A, Cagney G, Canadien V, Richards DP, Beattie BK, Emili A, Boone C, Shilatifard A, Buratowski S and Greenblatt J: Methylation of histone H3 by Set2 in *Saccharomyces cerevisiae* is linked to transcriptional elongation by RNA polymerase II. *Mol Cell Biol* 23, 4207-4218 (2003)
 - 32) Belotserkovskaya R, Oh S, Bondarenko VA, Orphanides G, Studitsky VM and Reinberg D: FACT facilitates transcription-dependent nucleosome alteration. *Science* 301, 1090-1093 (2003)
 - 33) Mueller CL, Porter SE, Hoffman MG and Jaehning JA: The Paf1 complex has functions independent of actively transcribing RNA polymerase II. *Mol Cell* 14, 447-456 (2004)
 - 34) Porter SE, Washburn TM, Chang M and Jaehning JA: The yeast paf1-RNA polymerase II complex is required for full expression of a subset of cell cycle-regulated genes. *Eukaryot Cell* 1, 830-842 (2002)
 - 35) Zhu B, Mandal SS, Pham AD, Zheng Y, Erdjument-Bromage H, Batra SK, Tempst P and Reinberg D: The human PAF complex coordinates transcription with events downstream of RNA synthesis. *Genes Dev* 19, 1668-1673 (2005)
 - 36) Komarnitsky P, Cho EJ and Buratowski S: Different

- phosphorylated forms of RNA polymerase II and associated mRNA processing factors during transcription. *Genes Dev* 14, 2452-2460 (2000)
- 37) Pavri R, Zhu B, Li G, Trojer P, Mandal S, Shilatifard A and Reinberg D: Histone H2B Monoubiquitination functions cooperatively with FACT to regulate elongation by RNA polymerase II. *Cell* 125, 703-717 (2006)
- 38) Lin L, Zhang JH, Panicker LM and Simonds WF: The parafibromin tumor suppressor protein inhibits cell proliferation by repression of the c-myc proto-oncogene. *Proc Natl Acad Sci USA* 105, 17420-17425 (2008)
- 39) Iwata T, Mizusawa N, Taketani Y, Itakura M and Yoshimoto K: Parafibromin tumor suppressor enhances cell growth in the cells expressing SV40 large T antigen. *Oncogene* 26, 6176-6183 (2007)
- 40) Rowland BD and Peeper DS: KLF4, p21 and context-dependent opposing forces in cancer. *Nat Rev Cancer* 6, 293-303 (2006)
- 41) Yokoyama A, Somervaille TCP, Smith K S, Rosenblatt-Rosen O, Meyerson M and Cleary ML: The menin tumor suppressor protein is an essential oncogenic cofactor for MLL-associated leukemogenesis. *Cell* 123, 207-218 (2005)
- 42) Parada LA, Hallén M, Tranberg KG, Hägerstrand I, Bondeson L, Mitelman F and Johansson B: Frequent rearrangements of chromosomes 1, 7, and 8 in primary liver cancer. *Genes Chromosomes Cancer* 23, 26-35 (1998)
- 43) Stange D E, Radlwimmer B, Schubert F, Traub F, Pich A, Toedt G, Mendrzyk F, Lehmann U, Eils R, Kreipe H and Lichter P: High-resolution genomic profiling reveals association of chromosomal aberrations on 1q and 16p with histologic and genetic subgroups of invasive breast cancer. *Clin Cancer Res* 12, 345-352 (2006)
- 44) Korshunov A, Sycheva R, Gorelyshev S and Golanov A. Clinical utility of fluorescence in situ hybridization (FISH) in non-brainstem glioblastomas of childhood. *Mod Pathol* 18, 1258-1263 (2005)
- 45) Chang MC, Chang YT, Tien YW, Sun CT, Wu MS and Lin JT: Distinct chromosomal aberrations of ampulla of Vater and pancreatic head cancers detected by laser capture microdissection and comparative genomic hybridization. *Oncol Rep* 14, 867-872 (2005)
- 46) Mosimann C, Hausmann G, and Basler K: Parafibromin/Hyrax activates Wnt/Wg target gene transcription by direct association with β -catenin/armadillo. *Cell* 125, 327-341 (2006)
- 47) Moniaux N, Nemos C, Schmied BM, Chauhan SC, Deb S, Morikane K, Choudhury A, Vanlith M, Sutherlin M, Sikela JM, Hollingsworth MA and Batra SK: The human homologue of the RNA polymerase II-associated factor 1 (hPaf1), localized on the 19q13 amplicon, is associated with tumorigenesis. *Oncogene* 25, 3247-3257 (2006)
- 48) Wang P, Bowl MR, Bender S, Peng J, Farber L, Chen J, Ali A, Zhang Z, Alberts AS, Thakker RV, Shilatifard A, Williams BO and Teh BT: Parafibromin, a component of the human PAF complex, regulates growth factors and is required for embryonic development and survival in adult mice. *Mol Cell Biol* 28, 2930-2940 (2008)