

## 家族性副甲状腺機能亢進症の基礎と臨床

水澤 典子\* 岩田 武男\* 吉本 勝彦\*

### はじめに

多くの副甲状腺機能亢進症は散発性に生じるが、一部は遺伝性を示すものがあり、疾患として家族性単発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), 多発性内分泌腫瘍症 2A 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) がある。

本稿では、主に FIHP と FHH の概要と、HPT-JT の臨床的特徴および HPT-JT 原因遺伝子産物であるパラフィロミンに関する最新の知見を解説する。MEN1 については「多発性内分泌腫瘍症 1 型の基礎」, 「多発性内分泌腫瘍症 1 型の臨床」を、MEN2A については「RET 遺伝子の機能と多発性内分泌腫瘍症 2 型」, 「多発性内分泌腫瘍症 2 型遺伝カウンセリングの実際」を参考にして頂きたい。

### 1 FIHP

FIHP は原発性副甲状腺機能亢進症の約 1% の頻度をしめ、これまでに 100 家系以上報告されている<sup>1)</sup>。現時点の FIHP の診断基準は、以下のとおりである。1) 発端者と少なくとも一親等の 1 名に原発性副甲状腺機能亢進症が認められる。2) 少なくとも 1 名において組織学的に異常な副甲状腺を確認できる。3) 原発性副甲状腺機能亢進症以外の臨床症候を欠く<sup>2)</sup>。すなわち、FIHP は、MEN1, FHH, HPT-JT の不完全浸透によるものと、未同定の原因遺伝子によるものからなり、臨床的に FIHP と診断された家系のうち、MEN1 (10~15%), HRPT2 (後述) (5~10%), CASR (後述) (5~10%) の頻度で胚細胞変異が見いだされるが、残りの 75~80% には変異が認められない。FIHP 症例における、それぞれの変異例については文献 3 の Supplementary Table 2 を参考にして頂きたい<sup>3)</sup>。なお FIHP の未同定の原因遺伝子名として HRPT1 (HYPERPARATHYROIDISM 1) があてられている。また、Prins らのグループは、MEN1, HRPT2, CASR 変異陰性の 7 家系の FIHP について、連鎖解析を行い、2p13.3-14 領域に原因遺伝子座が位置する可能性を示している (原因遺伝子名、HRPT3, HYPERPARATHYROIDISM 3)<sup>4)</sup>。

### 2 FHH

FHH は当初は家族性良性高カルシウム血症 (familial benign hypercalcemia; FBH) と呼ばれ

\* 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部分子薬理学分野

Noriko Mizusawa : Familial hyperparathyroidism : from bedside to benchside.

Department of Medical Pharmacology, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School.

た。常染色体性優性の遺伝形式をとり、その浸透率はほぼ100%であるが、発症年齢が低い<sup>5)</sup>。高カルシウム血症による症状はまれで、腎結石をきたすことも少ない。家族歴が認められない場合には、軽症の散発性原発性副甲状腺機能亢進症との鑑別が難しいことがある。FHHの患者ではカルシウム/クレアチニンクリアランス比(カルシウムクリアランスのクレアチニンクリアランスに対する比)は1%未満と低値を示す。血清副甲状腺ホルモン(PTH)は高カルシウム血症の存在にも関わらず、正常高値あるいは軽度上昇を示す。副甲状腺は軽度の過形成を示すが、副甲状腺摘出によって血清カルシウム値は正常化しない。まれに、副甲状腺の腫大を伴う症例の報告もある。原則的には治療を要しない。

FHHの原因遺伝子であるカルシウム感知受容体(CASR)遺伝子は染色体3q13.3-21に位置し、1,078個のアミノ酸からなるCASR蛋白をコードしている<sup>6)</sup>。CASR蛋白は7回膜貫通型のG蛋白共役受容体の一つでカベオラ部分に存在し、 $G\alpha_{q/11}$ や $G\alpha_{i0}$ を介してホスホリパーゼCなどを活性化する。CASR蛋白は副甲状腺の他、脳、脾臓、腎尿細管、骨に発現しているが、特に副甲状腺、腎尿細管で重要な役割を果たしている。血中カルシウムイオン濃度とPTH分泌には逆の相関があり、その調節機構をCASRが担っている。

FHH症例でほとんどを占める不活型のミスセンス変異は、細胞外カルシウム反応性の低下を引き起こす。またシグナルペプチドにおける変異やナンセンス変異により短縮型蛋白を生じ細胞膜上への発現が低下するものや、正常型CASRと2量体を形成できないものがあり、いずれもCASRの機能喪失を生じる。CASRの機能喪失は副甲状腺の異常のみならず、腎臓でのカルシウムの再吸収抑制にも関与する。2004年までに64種の不活化変異が報告されている<sup>7)</sup>。特にR185Q、P55L、T138Mの頻度が高い(CASRdb, <http://www.casrdb.mcgill.ca/>)。またALUエレメント挿入による遺伝子再編成が原因となっている症例があ

る。遺伝子変異によるものとは別に、CASRの阻害性自己抗体によって低カルシウム尿性高カルシウム血症が発症した症例が報告されている<sup>8)</sup>。

新生児重症副甲状腺機能亢進症(neonatal severe primary hyperparathyroidism; NSHPT)では、CASRの両方の対立遺伝子に変異が認められ、血中カルシウム濃度および血清PTH濃度の高値、副甲状腺過形成が認められ、治療に副甲状腺摘出術やビスフォスホネート投与を必要とすることがある。

Nissenらのグループは、98例のFHH疑い例において、家族性を有する症例の42%、副甲状腺摘出術で症状が改善しない症例の23%にCASR変異を認めている<sup>9)</sup>。また、同グループは、FHHの診断において、最初にカルシウム/クレアチニンクリアランス比2%以下でスクリーニングし、その対象者にCASR遺伝子診断を実施することを提唱している<sup>10)</sup>。

### 3 HPT-JT

#### 1) 臨床的特徴

HPT-JTは良性顎腫瘍と副甲状腺腫瘍を合併する疾患であり、常染色体優性の遺伝形式をとる。副甲状腺機能亢進症での腫瘍の多くは良性であるのに対し、HPT-JTでは癌の割合が高く、約15%に副甲状腺癌を合併する<sup>11)</sup>。またMEN1で見られる過形成ではなく、1腺あるいは複数腺の腺腫と診断されていることが多い。また嚢胞性変化もみられる。30%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合併する。顎腫瘍は1個の例がほとんどであるが、左上顎、両側の下顎と3個の腫瘍が認められた例がある<sup>12)</sup>。その他に、腎の嚢胞(10%)や腫瘍(過誤腫、ウイルス腫瘍)、子宮の腫瘍を伴う<sup>11)</sup>。

#### 2) 原因遺伝子

原因遺伝子は染色体の1q31.2に位置するHRPT2(HYPERPARATHYROIDISM 2)遺伝子で、17個のエクソンで構成され、531残基のアミノ酸からなる核蛋白質パラフィプロミン(parathyroidと

fibroma より命名) をコードしている<sup>13)</sup>。HRPT2 は、血液細胞、甲状腺、前立腺、気管支上皮などで発現が高い傾向にあるが、どの細胞にも発現が認められる。

HPT-JT 家系では、HRPT2 の不活化変異 (ほとんどが短縮型パラフィブロミンを生じる変異) が約半数に認められることから、HRPT2 が本疾患の原因遺伝子と考えられている<sup>13)</sup>。変異と表現型間に明らかな相関は認められない。HRPT2 は癌抑制遺伝子として作用し、変異や欠失などの機序により両方の対立遺伝子の不活化が生じ、腫瘍化の原因となると考えられる。しかし、HPT-JT の副甲状腺腫瘍での HRPT2 遺伝子のヘテロ接合性の消失 (LOH) の頻度は、MEN1 の MEN1 遺伝子の LOH に比べて低い<sup>14)</sup>。

### 3) 散発性副甲状腺腫瘍における変異

散発性の副甲状腺腫瘍と診断されているものの中に、HRPT2 遺伝子の胚細胞変異が認められることがある<sup>15, 16)</sup>。これは浸透率が低いために家族性であることが見逃されていたものと考えられる。また、副甲状腺腫瘍では HRPT2 体細胞変異が高頻度に認められ、2つの対立遺伝子がともに不活化されている例もある。しかし、散発性副甲状腺腫瘍では体細胞変異は認められない。

### 4) パラフィブロミン免疫組織化学

Cetani らのグループは、11 個の副甲状腺腫瘍のうち 10 個にパラフィブロミン免疫染色陰性および HRPT2 変異陽性を認めた。22 例の腺腫では、1 例を除き、すべてパラフィブロミン免疫染色陽性および HRPT2 変異陰性を認めた<sup>17)</sup>。この結果より、パラフィブロミン免疫染色陰性例は HRPT2 変異陽性を有する副甲状腺腫瘍である可能性が高いことを示している。パラフィブロミン陽性の場合には悪性の可能性が少ないこと、部分的な陰性部位を含めた免疫染色の反応性減弱は HRPT2 変異を有する癌あるいは異型腺腫の可能性が高いことを Larsson らのグループ<sup>18)</sup>、Gill らのグループ<sup>19)</sup>、Teh らのグループ<sup>20)</sup> も確認し、核でのパラフィブロミン染色が陰性の場合、感度 96%、特異度 99

%で副甲状腺腫瘍と診断できると報告している。しかしながら、二次性副甲状腺機能亢進症での遠隔転移を示した副甲状腺腫瘍においては 5 例中 1 例のみ、パラフィブロミン陰性であった<sup>21)</sup>。

### 5) 治療

最初の治療については、MEN1 のような全副甲状腺摘出は勧められていない<sup>1)</sup>。これは 1 ないし 2 腺摘出後、長期にわたって再発を認めない例がある点を考慮している可能性がある。我が国においても、右の 2 腺 (ともに腺腫と診断) 摘出後、22 年を経て左下の腺腫様病変が認められた例があるので、長期間の観察が必要である (私信)。

### 6) 遺伝子診断

遺伝子診断については、本疾患は浸透率が低いいため、家族性が認められない副甲状腺機能亢進症でも頸腫瘍、腎病変、副甲状腺腫を伴う場合や副甲状腺機能亢進症家族歴を有し囊腫性変化や異型腺腫を伴う場合には実施すべきである。

### 7) HPT-JT 症例

我々は、FIHP と診断された 10 家系において、遺伝子解析により HPT-JT 家系として確定診断された 2 家系を明らかにした<sup>22, 23)</sup>。このうちの 1 例と臨床的に HPT-JT 家系と診断されたが HRPT2 変異を認めない家系<sup>23, 24)</sup>、さらに *de novo* に変異を生じた HPT-JT 症例を示す<sup>23)</sup>。

**A. 家系 1 の家系図を図 1 に示す。**発端者 (II-1): 27 歳時に多飲、多尿、頸部の腫脹で来院。入院時に高カルシウム血症 (15.2~17.1 mg/dl) および左側の甲状腺部分に 2×2 cm の腫瘍を認めた。左の副甲状腺腫瘍 (9 g) を摘出したが、高カルシウム血症は改善せず、両側の大腿骨の病的骨折を認めた。さらに第 2 回および 3 回の手術が行われ、右上と縦隔上部に正常サイズの副甲状腺組織を摘出したが、高カルシウム血症は改善しなかった。患者は初回手術後 73 日に呼吸不全のため死亡した。剖検にて肺、胸壁への副甲状腺腫瘍の転移を認めた (図 2)。

II-4: 1994 年に頸部腫瘍と高カルシウム血症 (15.5~16 mg/dl) で来院。原発性副甲状腺機能

亢進症と診断し、2腺の腫瘍を摘出した。摘出された右上 (5 g) および左上 (0.4 g) の副甲状腺腫瘍は、それぞれ異型腺腫、腺腫と診断された。

II-3: 1994年、家系員のスクリーニング時に、原発性副甲状腺機能亢進症であることが判明し、左下の副甲状腺腺腫 (8.5 g) を摘出した。

II-5: 家系員のスクリーニング時に、原発性副甲状腺機能亢進症であることが判明した。肺類上皮血管内皮腫の合併が認められた。左下の嚢胞を伴う副甲状腺異型腺腫 (1.1 g) を摘出した。

III-3: 2004年、尿路結石を主訴に来院。原発性副甲状腺機能亢進症と診断し、右上の副甲状腺

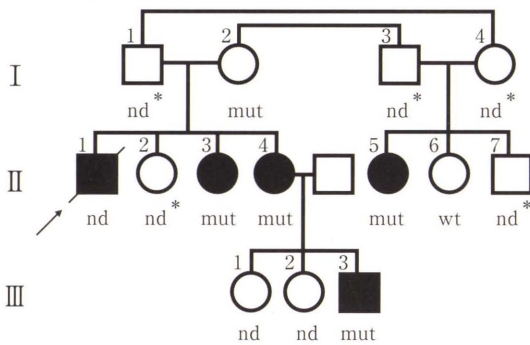


図1 家系1の家系図

黒塗り, 患者; 白抜き, 原発性副甲状腺機能亢進症および顎腫瘍を認めない; \*, 生化学的検査・画像診断未施行; 矢印, 発端者; wt, *HRPT2* 変異なし; mut, *HRPT2* 変異あり; nd, 遺伝子検査未施行

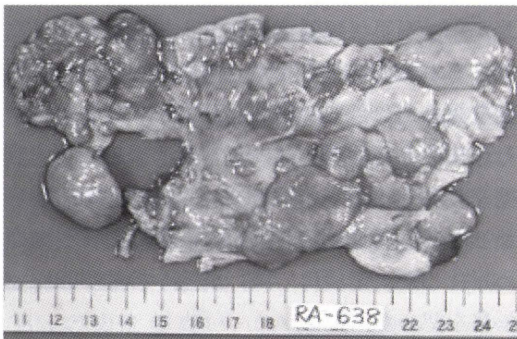
腺腫を摘出した。

どの症例も顎腫瘍は認められなかった。本家系において、*HRPT2* の c.518\_521del の胚細胞変異を認めた。この結果フレ임・シフトが生じ、短縮型のパラフィブロミンが生成される。MEN1 の浸透率が 100% 近いのに対し、HPT-JT では保因者であっても 10~30% は発症が認められない。家系1の I-2 は保因者であるが、原発性副甲状腺機能亢進症および顎腫瘍の発症は認められていない。

家系1より得られた5個の副甲状腺腫瘍のうち、2個にフレ임・シフトを生じる *HRPT2* の体細胞変異 (c.70\_73del および c.95\_102del) を認めた。また、胚細胞変異と体細胞変異はそれぞれ別の対立遺伝子上に存在していることを認めた。残りの3個の腫瘍では *HRPT2* の LOH を認めなかった。また、プロモーター領域における CpG アイランドのメチル化も認められなかった。これらの結果により、残りの3個の腫瘍の *HRPT2* 遺伝子の不活化には *HRPT2* 遺伝子の体細胞性変異や欠失、プロモーターのメチル化以外の他の要因が関与している可能性がある。

B. 家系2の発端者: 53歳時に尿路結石を主訴に来院。原発性副甲状腺機能亢進症と診断した。全副甲状腺摘出および前腕への移植をおこなった。病理診断では過形成であった。54歳時に左下

A



B

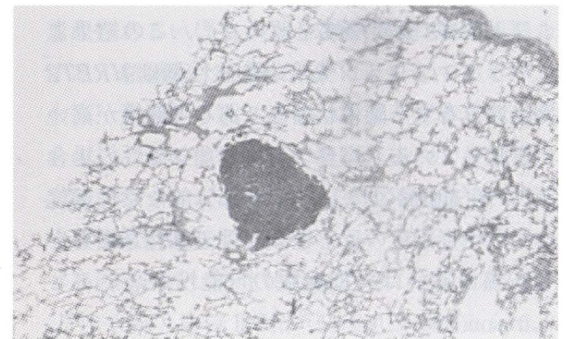


図2 家系1のII-1の副甲状腺癌

A. 壁側胸膜への転移 B. 肺実質への転移

顎腫瘍の摘出術をうけた(図3)。病理診断ではセメント質骨形成性線維腫であった。家系員のスクリーニングの結果、甥に原発性副甲状腺機能亢進症が認められ、右下の腺腫を摘出した。他の家系員に副甲状腺機能亢進症を示唆する結果は得られなかった。本家系においてはプロモーター領域を含む *HRPT2*、*MEN1* および *CASR* には変異を認めなかった。

### C. 家族性発症が認められない HPT-JT 症例

発端者の *HRPT2* 遺伝子の一方の対立遺伝子に c.39delC の胚細胞変異を検出した。発端者の妹が1歳時にウィルムス腫瘍の手術を受けているため、妹も *HRPT2* 遺伝子の変異を有する可能性が高いと考えられたが、*HRPT2* 遺伝子の変異は認められなかった。発端者にのみ認められた胚細胞変異は近傍のハプロタイプを解析することで父親由来の *de novo* 変異であることが確認された。

### 8) パラフィブロミンおよび Paf1 複合体の機能

パラフィブロミンのC末端は酵母 *Cdc73* 蛋白と相同性を有する<sup>13)</sup>。酵母 *Cdc73* 蛋白は、Paf1, Leo1, Ctr9, Rtf1 各蛋白質とともに酵母 Paf1 複合体を形成している。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<sup>25)</sup>。パラフィブロミンは *Cdc73* のヒトホモログで、Paf1, Ctr9, Leo1 のヒトホモログとの複合体を形成することが示されている<sup>26, 27)</sup>。Rtf1 のヒトホモログも存在するが、ヒト Paf1 複合体との結合は弱い。さらにヒト Paf1 複合体には hSki8 が結合している<sup>28)</sup>。ヒト Paf1 複合体は 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<sup>26)</sup>。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、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。また 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<sup>28)</sup>。このことからヒト Paf1 複合体と SKI 複合体は協調して mRNA

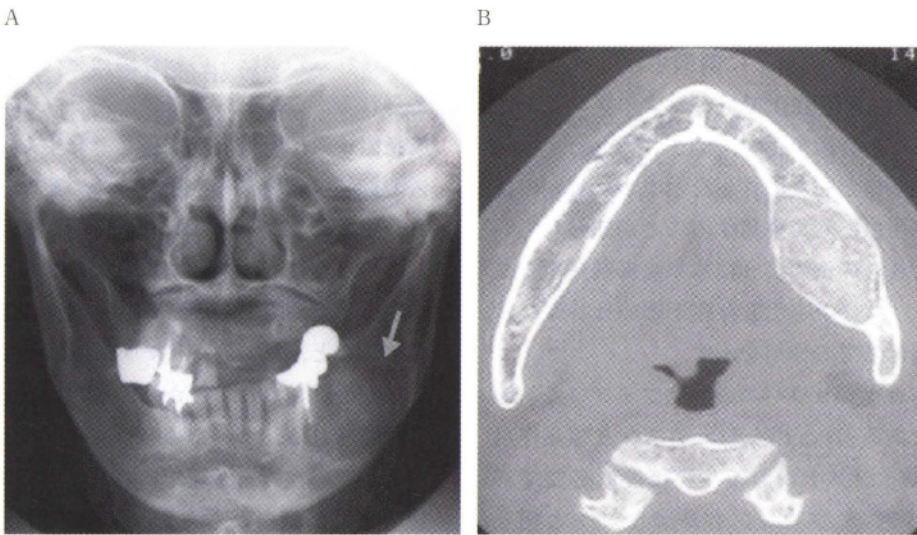


図3 家系2発端者の顎腫瘍

A. X線検査 矢印は腫瘍の位置を示す B. CT検査

の安定性に関与していると考えられる。

### 9) 癌抑制蛋白としてのパラフィブロミン

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し、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し、S期の細胞数の増加が認められる。Simondsらのグループは、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の発現が増加されること<sup>29)</sup>、パラフィブロミンやヒトPaf1ホモログをsiRNAにより発現を抑制させた細胞では、*c-myc*発現促進および*c-myc*蛋白分解抑制により、*c-myc*蛋白量の増加が認められ、細胞増殖が促進されることを認めた<sup>30)</sup>。この結果はパラフィブロミンの細胞増殖抑制作用がPaf1複合体を介した*c-myc*発現の抑制に基づくことを示唆している。

### 10) 癌蛋白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<sup>27)</sup>。パラフィブロミンの過剰発現はLT存在下ではS期やG2期の細胞数が増加していることから、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。すなわちLT存在下ではパラフィブロミンは癌蛋白としての特徴を示す。KLF4やmeninは通常は癌抑制蛋白としての作用を示すが、特定の条件下では癌蛋白として作用することが知られている<sup>31, 32)</sup>。これらの例のように本来癌抑制蛋白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としての作用を示す。

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 $\beta$ -カテニンと相互作用し、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 $\beta$ -カテニンと相互作用し、Wntシグナルを増強する作用を有することが明らかにされた<sup>33)</sup>。Wntシグナルは*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ため、この報告はパラフィブロミンが癌蛋白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*cyclin 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。

### 11) *Hrpt2*欠損マウス

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<sup>34)</sup>。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-methylglutaryl-coenzyme A synthase 2)、*Hmga1*(high-mobility group AT-hook 1)、*Hmga2*(high-mobility group AT-hook 2)などの成長や増殖に関わる遺伝子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。これらの結果は、パラフィブロミンが成長因子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を示唆する。

このようにパラフィブロミンは副甲状腺の癌抑制遺伝子産物であるが、Wntシグナル増強作用を有すること、*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癌蛋白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と考えられる。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が単独で腫瘍化に関

与するの、明らかにすることが必要である。

## おわりに

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、しばしば的確な診断が行われていない。このため家族性副甲状腺機能亢進症家系において、副甲状腺癌を併発しやすいHPT-JTを遺伝子解析により鑑別することが望ましい。

## 文 献

- 1) Simonds, W. F., et al. : *Medicine*, 81 : 1, 2002.
- 2) Cetani, F., et al. : *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, 64 : 146, 2006.
- 3) Hannan, F. M., et al. : *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.*, 4 : 53, 2008.
- 4) Warner, J. V., et al. : *J. Med. Genet.*, 43 : e12, 2006.
- 5) Egbuna, O. I., et al. : *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.*, 22 : 129, 2008.
- 6) Pollak, M. R., et al. : *Cell*, 75 : 1297, 1993.
- 7) Pidasheva, S., et al. : *Hum. Mutat.*, 24 : 107, 2004.
- 8) Kifor, O., et al. : *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 88 : 60, 2003.
- 9) Nissen, P. H., et al. : *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 92 : 4373, 2007.
- 10) Christensen, S. E., et al. : *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, 69 : 713, 2008.
- 11) Bradley, K. J., et al. : *J. Intern. Med.*, 257 : 18, 2005.
- 12) Fujikawa, M., et al. : *Eur. J. Endocrinol.*, 138 : 557, 1998.
- 13) Carpten, J. D., et al. : *Nat. Genet.*, 32 : 676, 2002.
- 14) Yoshimoto, K. : *J. Med. Invest.*, 47 : 108, 2000.
- 15) Howell, V. M., et al. : *J. Med. Genet.*, 40 : 657, 2003.
- 16) Shattuck, T. M., et al. : *N. Engl. J. Med.*, 349 : 1722, 2003.
- 17) Cetani, F., et al. : *Eur. J. Endocrinol.*, 156 : 547, 2007.
- 18) Juhlin, C. C., et al. : *Endocr. Relat. Cancer*, 14 : 501, 2007.
- 19) Gill, A. J., et al. : *Am. J. Surg. Pathol.*, 30 : 1140, 2006.
- 20) Tan, M. H., et al. : *Clin. Cancer Res.*, 10 : 6629, 2004.
- 21) Tominaga, Y., et al. : *World J. Surg.*, 32 : 815, 2008.
- 22) Yoshimoto, K., et al. : *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, 48 : 67, 1998.
- 23) Mizusawa, N., et al. : *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, 65 : 9, 2006.
- 24) Inoue, H., et al. : *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, 43 : 225, 1995.
- 25) Squazzo, S. L., et al. : *EMBO J*, 21 : 1764, 2002.
- 26) Rozenblatt-Rosen, O., et al. : *Mol. Cell. Biol.*, 25 : 612, 2005.
- 27) Iwata, T., et al. : *Oncogene*, 26 : 6176, 2007.
- 28) Zhu, B., et al. : *Genes Dev.*, 19 : 668, 2005.
- 29) Woodard, G. E., et al. : *Oncogene*, 24 : 1272, 2004.
- 30) Lin, L., et al. : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 105 : 17420, 2008.
- 31) Rowland, B. D., et al. : *Nat. Rev. Cancer*, 6 : 293, 2006.
- 32) Yokoyama, A., et al. : *Cell*, 123 : 207, 2005.
- 33) Mosimann, C., et al. : *Cell*, 125 : 327, 2006.
- 34) Wang, P., et al. : *Mol. Cell. Biol.*, 28 : 2930, 2008.