

## 綜 説

多発性内分泌腫瘍症 1 型の原因遺伝子 *MEN1* と  
その翻訳産物 *menin* の機能

櫻 井 晃 洋

信州大学医学部社会予防医学講座遺伝医学分野

Gene for Multiple Endocrine Neoplasia Type 1, *MEN1*, and the Function of  
Its Translation Product, *Menin*

Akihiro SAKURAI

Department of Preventive Medicine, Shinshu University School of Medicine

**Key words:** Hereditary cancer, tumor suppressor, chromosome instability

家族性腫瘍, 腫瘍抑制遺伝子, 染色体脆弱性

## I はじめに

多発性内分泌腫瘍症 (multiple endocrine neoplasia; MEN) は種々の内分泌臓器を中心に過形成性病変, 腫瘍性病変が多発する常染色体優性遺伝性疾患であり, その臨床像から 1 型 (MEN1), 2 型 (MEN2) に大別される。内分泌臓器に腫瘍を生じる遺伝性腫瘍症候群にはこれら以外にもフォンヒッペル・リンドウ病 (褐色細胞腫, 膵島腫瘍) やカーニー複合 (副腎皮質腺腫, 下垂体腺腫) などがあり, 別個に論じられることが多いが, MEN1 と MEN2 も名称の類似性ゆえに一緒に論じられることが多いものの, 本来は原因も臨床像もまったく異なる疾患である。

多発性内分泌腫瘍症 1 型 (multiple endocrine neoplasia type 1; MEN1) は副甲状腺機能亢進症, 下垂体腺腫, 膵消化管内分泌腫瘍を主徴とする常染色体優性遺伝性疾患である<sup>1)</sup>。この疾患の原因遺伝子同定の競争は 1988 年に Larsson らがその遺伝子座を 11 番染色体長腕と報告した時から始まり, 多くの科学者のほぼ 10 年間にわたる熱意により 1997 年に終結した<sup>2)</sup>。この金字塔は本症における診断や家族スクリーニングの方法をそれまでの生化学的方法と画像診断からより信頼度の高い遺伝学的検査へと大きく変えることになった。同時に MEN1 の原因遺伝子の同定は研

究者に本症の発症だけでなく, 内分泌腫瘍発生機序を解明する新たな目標を提示することになった。この綜説では, *MEN1* 遺伝子の機能に関する最近の知見を紹介する。

II *MEN1* の臨床像

*MEN1* でみられる病態を表 1 にまとめた。副甲状腺機能亢進症は最も高頻度に見られ, かつ初発病変であることが多い。平均発症年齢は 20 歳代である。病理学的には過形成で 4 腺すべてが同時性もしくは異時性に機能亢進となるのが特徴である。これは非遺伝性の副甲状腺機能亢進症が中高年の女性に多く, かつ通常は 1 腺の腺腫であることと対照的である。下垂体腺腫は約半数の *MEN1* 患者に発症する。プロラクチン産生腫瘍が頻度的に最も多く, 非機能性腫瘍, 成長ホルモン産生腫瘍がこれに続く。膵消化管内分泌腫瘍も約半数の患者に発症する。ガストリン産生腫瘍が最も高頻度の機能性腫瘍であり, これは時に悪性化する。ガストリン産生腫瘍は通常十二指腸粘膜下の多発性小結節の形をとるので, CT をはじめとした通常の画像診断で捕らえることは難しい。その他にはインスリン産生腫瘍や非機能性腫瘍 (実際は膵ポリペプチドを分泌している) が多い。グルカゴン産生腫瘍やソマトスタチン産生腫瘍もみられるが, 頻度は低い。患者は多数の臓器に腫瘍を発生するために頻回の検査, 複数回の手術を受ける必要があり, 身体的にも経済的・社会的

別刷請求先: 櫻井 晃洋 〒390-8621

松本市旭 3-1-1 信州大学医学部社会予防医学

表1 MEN1 でみられる病変

病変	発症頻度
副甲状腺機能亢進症	95%
下垂体腺腫	50—60%
プロラクチノーマ	
成長ホルモン産生腫瘍	
無機能性	
その他	
膵島消化管内分泌腫瘍	50—60%
ガストリノーマ	
インスリノーマ	
無機能性(膵ポリペプチド産生腫瘍を含む)	
その他(グルカゴノーマ, ソマトスタチノーマ, VIP産生腫瘍など)	
副腎皮質腫瘍	25%
前腸カルチノイド	20%
胸腺カルチノイド	
気管支カルチノイド	
胃十二指腸カルチノイド	
顔面血管線維腫	85%*
脂肪腫	30%

\* 米国でのデータ。日本人の調査では44%<sup>6)</sup>。

にも多大な負担を強いられるが、基本的に生命予後は良好な疾患である。ただし膵島腫瘍や胸腺・気管支カルチノイドが悪性化した場合には他の悪性腫瘍と同様予後は不良となる。特に胸腺カルチノイドは有効な治療法がなく、また発見されたときはすでに遠隔転移をきたしていることが多いこともあって予後はきわめて不良である<sup>3)</sup>。MEN1の罹病率は欧米の調査からは数万人に1人程度であろうと推測されている。信州大学ではこれまでに県内患者を約70名診療しており、おおむねこの罹病率と合致するが、日本国内でも地域によって患者数に大きなばらつきがある。患者分布の不均衡というよりは多くの患者が正しく診断されていないためというのが実情であろう。MEN1のように、多臓器にかつ異時性に病変が生じる疾患は臓器別医療の中で見落とされやすく、多くの臨床医が実感している以上に本症患者は多いというのが実際のところではないかと思われる。その意味で初発病変(高カルシウム血症、消化性潰瘍、尿路結石、下垂体腫瘍、無月経など)に遭遇する可能性のある領域の医師(内分泌・消化器内科、泌尿器科、脳神経外科、婦人科など)は常に本症の可能性を念頭においた診療が求められる。

MEN1の臨床診断については1999年の第7回国際MENワークショップで採択された診断ガイドライン、

①副甲状腺機能亢進症、下垂体腺腫、膵島内分泌腫瘍のうち2つを認める場合にMEN1と診断する、②上記3病変のうち2つを認め、かつ第一度近親者(親子、同胞)に上記3病変のうち少なくとも1つを認める場合に家族性MEN1と診断する、がよく用いられている<sup>4)</sup>。特にMEN1を疑わせる所見としては、30歳以前の多発性副甲状腺腫瘍(過形成)、再発する副甲状腺機能亢進症、ガストリン産生腫瘍(年齢を問わない)、多発性膵島腫瘍、家族性副甲状腺機能亢進症などがあげられる。皮膚病変については顔面の血管線維腫がMEN1患者で高率に認められることが報告されており、最近4個以上の血管線維腫や結合組織母斑を1病変とみなした場合の診断感度、特異度は下垂体腫瘍や膵島内分泌腫瘍よりも高いという報告がなされた<sup>5)</sup>。この報告が今後どのように扱われるかは明らかではないが、顔面血管線維腫の出現頻度は少なくともわれわれが調べた限り、日本人においては欧米の報告ほど高くない<sup>6)</sup>。それ以外の病変については人種による発症頻度の違いは知られていない。

### III MEN1の分子遺伝学

MEN1遺伝子は10のエクソンからなる約9 kbの遺伝子で、610アミノ酸からなる蛋白をコードしており、この翻訳産物はmeninと名づけられている<sup>2)</sup>。構造的相同性が認められる既知蛋白は知られていない。またmenin蛋白は核に存在し、カルボキシ末端近くに2カ所の核移行シグナルを有している<sup>7)</sup>。

MEN1患者では90%以上でMEN1遺伝子に変異を認め、これまでに300を超える変異が報告されている。変異は遺伝子全体に分布しており特定のホットスポットは認められないし、また変異の位置と臨床像も明らかな関連性はない。約70%の変異はナンセンス変異やフレームシフト変異であるが、ミスセンス変異やスプライス変異、また数は少ないが大きな欠失も報告されている<sup>8)</sup>。変異を有する人の生涯発症率(浸透率)はほぼ100%であり、本症が疑われる患者の確定診断や、患者家族の発症前診断と早期発見・早期治療プログラムの導入において遺伝子検査の意義が大きい。

他の大部分の家族性腫瘍関連遺伝子と同様、MEN1遺伝子は腫瘍抑制遺伝子に分類され、腫瘍発生はKnudsonのtwo-hit theoryによって説明される<sup>9)</sup>。MEN1遺伝子変異を持つ人の細胞ではすでに2つのアレルのうち1つの機能が失われているが、この状態では腫瘍は発生しない。ここに細胞分裂の際に生じた

体細胞変異や欠失が加わって正常アレルの遺伝子も失われると細胞は腫瘍化への道を歩み始める。実際 MEN1 患者の腫瘍組織においては正常アレルが常に失われている。正常アレルに生じる体細胞変異は通常点変異ではなく遺伝子全体を含む大きな欠失である。この現象は一部の非遺伝性内分泌腫瘍、たとえば散発性の副甲状腺腫瘍など、においても確認されており、種々の頻度で MEN1 遺伝子の体細胞変異と欠失が認められる<sup>10)</sup>。

#### IV MEN1 遺伝子の発現

MEN1 における腫瘍発生が限局した臓器に生じることから、当初は MEN1 遺伝子が臓器特異的に発現していることが予測されていたが、MEN1 遺伝子は内分泌臓器・非内分泌臓器を問わず広く分布していることが明らかにされた<sup>11)12)</sup>。われわれはさらに *in situ* hybridization の手法を用いて細胞レベルにおける遺伝子発現を詳細に検討し、MEN1 遺伝子が細胞周期依存性に発現していることを明らかにした<sup>13)</sup>。たとえばヒト子宮内膜においては増殖期の腺管上皮に強い発現が認められるが分泌期にはこの発現は消失するし、それ以外にも胎盤や食道粘膜の傍基底細胞など、細胞増殖の盛んな部位では強い発現が認められる。培養細胞を用いた検討でも MEN1 遺伝子発現は G1 期には低いと S 期に入ると増大してくる。またわれわれはポリクローナル抗体を用いた検討で、変異 menin 蛋白の細胞内での安定性が野生型蛋白に比べて低いことに気づいて報告したが<sup>11)</sup>、最近 MEN1 患者で報告されている変異 menin 蛋白が特異的にユビキチン化を受けて分解されること、MEN1 の原因とならない変異(多型)ではこうしたユビキチン化を受けないことが明らかにされた<sup>14)</sup>。

マウスにおいて *Men1* 遺伝子は胎生早期から発現している。胎生 7 日では全身に広く発現しているが、胎生 17 日になると強い発現は胸腺、骨格筋、脳脊髄などに限局してくる<sup>15)</sup>。ここでも発現分布と臨床的な腫瘍好発臓器との関連は見出せない。胎生期のダイナミックな発現変動はこの遺伝子が胎児発育に重要な役割を担っていることを想定させる。実際 *Men1* 遺伝子をノックアウトしたマウスは多臓器の形成不全を伴い、胎生 11.5-12.5 日に死亡する<sup>16)</sup>。*Men1* 遺伝子をヘテロで失ったマウスはヒトの場合によく似た病変(副甲状腺腫、下垂体腫瘍、膵インスリノーマ)を発症してくる<sup>16)17)</sup>。コンディショナルノックアウトの手法を

用いた最近の研究では *Men1* のホモ欠失は、下垂体や膵ランゲルハンス島の発生には必須ではないこと、また *Men1* の欠失はインスリノーマ発生の必要十分条件であるが、下垂体プロラクチノーマ発生の十分条件ではないことが明らかにされ、他の未知の因子が腫瘍発生に関与している可能性が示された<sup>18)</sup>。

内分泌腫瘍における MEN1 遺伝子発現についての研究もいくつかなされている。これらの研究では腫瘍組織における遺伝子発現低下は確認されておらず、むしろ発現が上昇しているとする報告もある<sup>19)20)</sup>。この現象の生理学的・病理学的意義は今後の検討を待つ必要があるが、発現増大が腫瘍細胞の増殖性の高さに関連している可能性は十分に考えられる。

#### V Menin 結合蛋白

Menin 蛋白が既知蛋白との構造的相同性を有しておらず、また MEN1 患者で認められる変異が遺伝子全体に分布しているため、遺伝子や蛋白の構造自体からはその生理的機能を推測するための手がかりがほとんど得られなかった。ただ menin 蛋白が核に局在することは発現調節因子としての可能性を示唆し、これまでにいくつかの重要な蛋白が menin 結合蛋白として同定されている。

##### A JunD

JunD は AP-1 と呼ばれる転写因子群の一員である。AP-1 は Jun ファミリー (c-Jun, JunB, JunD) と Fos ファミリー (c-Fos, FosB, Fra1, Fra2) からなり、これらの蛋白が二量体を形成して DNA 上の結合配列を認識し、さまざまな遺伝子発現を制御することによって細胞機能の重要な調節因子となっている<sup>21)</sup>。結合 DNA 配列のバリエーションや二量体の組み合わせによって AP-1 の多彩な機能が発揮される。AP-1 転写因子群の中にあつて JunD はやや特異な位置におかれている。たとえば c-Jun や c-Fos は細胞増殖刺激によって急激に発現が刺激されるが JunD は常に一定の発現を示し、細胞刺激による影響を受けない。また c-Jun が細胞増殖や分化、アポトーシス、さらには Ras による腫瘍化に重要な関与をしているのに対して JunD は細胞周期を G1 期で停止させ、Ras による細胞形質転換を抑制するなど、むしろ増殖抑制因子、腫瘍抑制因子として機能している<sup>22)</sup>。JunD はさらに p53 依存性細胞老化やアポトーシス誘導に対しても抑制的に作用することが知られている<sup>23)</sup>。

酵母 two-hybrid 法や免疫共沈法、さらには GST

pull-down法を用いて、Agarwalら<sup>24)</sup>とGoblら<sup>25)</sup>はJunDがmeninと結合することを示すとともに、meninがJunDによる転写調節を抑制することを別個に報告した。さらにmeninがRasによる腫瘍形成を抑制することが示され<sup>26)</sup>、これらの知見は多くの研究者の頭を悩ませることになった。腫瘍抑制遺伝子産物であるmeninが、細胞増殖を抑制し、かつRasの機能に対しても拮抗するJunDの機能を阻害するという事実はどのように考えればよいのか? MeninとJunD、Rasの機能的相互関係はどのように整理できるのか? この問いに対しては現在2つの答えが用意されている。JunDはそのアミノ末端を介してmeninと結合するが、JunDにはこのアミノ末端を欠いたアイソフォームが存在する。Knappらは少量のmenin存在下ではこの短いJunDアイソフォームの転写活性がむしろ高まることを示し、長短のアイソフォームの比率が細胞におけるmeninの作用(JunDの転写活性に対する抑制の程度)を調節している可能性を示唆した<sup>27)</sup>。もう1つの、より説得力のある知見は再びAgarwalら<sup>28)</sup>によって示された。すべての細胞ではmeninもJunDも比較的一定量が発現しているが、彼女らはmenin非発現細胞を用い、JunDはmenin存在下でのみ細胞増殖抑制作用を示すことを明らかにした。これらの知見は両者の機能的相互関係の矛盾をうまく説明してくれるように思える。MeninがどのようにしてJunDの機能に影響を与えているかについてはまだ十分な解明はなされておらず、今後の研究が待たれる。

MeninとJunDの機能解析はほとんどが培養細胞を用いた一過性発現実験によって行われているが、正常細胞においてはc-Junやc-Fosに代表される他のAP-1蛋白がより強く細胞増殖や分化に関与している。そこでmeninの機能をより生理的な条件で検討するために、われわれはインスリン受容体発現細胞(CHO-IR)を用いて、インスリンによるRasシグナル伝達系へのmeninの影響を検討した<sup>29)</sup>。CHO-IRにインスリン刺激を加えるとc-JunやJunB、c-Fosは一過性に発現が増大し、AP-1活性が上昇するが、JunDの発現は長短のアイソフォームのいずれも影響を受けない。野性型meninはc-Junやc-Fosによって誘導されるAP-1活性を用量依存的に阻害し、興味深いことにはc-Fosの誘導自体も転写レベルで抑制した。こうした効果はMEN1患者で同定された変異meninでは認められなかった。このAP-1活性の抑制とc-Fosの誘導抑制は独立しており、したがってmenin

は少なくとも2種類の機序によってAP-1活性を抑制していることがわかった。またmeninはc-JunやJunDのリン酸化、DNA結合に影響を与えなかった。

## B Smads

Transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ )は細胞増殖、細胞分化、免疫反応をはじめとして種々の細胞で数多くの機能に関与している分泌蛋白である。TGF- $\beta$ は細胞表面の膜受容体に結合し、このシグナルはSmadとよばれる一連の蛋白群を介して細胞核に伝えられ、転写調節に影響を与える<sup>30)</sup>。前述したようにJunDとの相互作用に関する研究は多くがmeninの一過性過剰発現という手法で行われたが、本来meninは細胞内から失われることが腫瘍発生の原因として問題であり、内因性のmeninの発現を抑制してその機能を検討するというアプローチはより合理的であるといえる。TGF- $\beta$ が下垂体細胞増殖を抑制するという知見に基づいて、Kajiら<sup>31)</sup>は下垂体由来細胞株であるGH4C1においてmenin発現の低下が及ぼす影響を検討し、meninがTGF- $\beta$ による細胞増殖抑制に必須であること、meninがSmad3と直接結合し、かつSmad3/Smad4複合体のDNA結合に必要であることを示した

TGF- $\beta$ スーパーファミリーに属するactivinは下垂体において成長ホルモン、副腎皮質刺激ホルモン、プロラクチンの合成と分泌を抑制し、細胞増殖を抑制するが、Lacerteら<sup>32)</sup>はmeninの存在がactivinのこうした機能に必須であることを明らかにした。MEN1患者においてプロラクチノーマが発生する原因の一部を説明するものとして注目される。

Bone morphogenetic protein 2 (BMP-2)もTGF- $\beta$ スーパーファミリーの一員であり、軟骨細胞、脂肪細胞、筋肉細胞など間葉系細胞の分化に重要な役割を演じている。TGF- $\beta$ が受容体に結合したあとの細胞内シグナル伝達系はSmad2/Smad3を介して行われるが、BMP-2受容体はSmad1/Smad5を利用する。Sowaら<sup>33)34)</sup>はmeninがこのSmad1/Smad5に結合することを示し、その後の一連の研究でmeninがBMP-2による間葉系幹細胞から軟骨芽細胞への初期分化や骨芽細胞の分化に必要であること、一方間葉系幹細胞から軟骨細胞や脂肪細胞への分化には影響しないことを明らかにした。MEN1患者において骨・軟骨系の腫瘍の発生は知られていないが、ノックアウトマウスでは胎生期の形態異常がみられており、初期発生におけるmeninの重要性を裏付けるものとして注

表2 Menin と結合する蛋白

蛋白	機能	文献
JunD	AP-1 転写因子の一員。細胞増殖に対して抑制的に機能。	24, 25
Smad3	TGF- $\beta$ シグナル伝達系に介在し、細胞増殖・分化を制御。	31
Smad1/5	BMP-2 シグナル伝達系に介在し、間葉系細胞の増殖・分化を制御。	33
NF- $\kappa$ B	免疫・炎症反応に関する遺伝子発現に関与。	35
Nm23	腫瘍転移抑制因子。GTPase 活性化作用。	36
Pem	ホメオボックスを有する。精子形成に重要?	37
Vimentin	中間フィラメント蛋白。DNA を酸化的損傷から保護。	38
GFAP	中間フィラメント蛋白。Alexander 病の原因。	38
RPA2	Replication protein A のサブユニット。DNA の複製、修復に関与。	39
NMHC II-A	Myeloid 系細胞の運動に関与。	40
MLL	多くの白血病細胞で変異。HOX 遺伝子などの発現制御。	41, 42
FANCD2	ファンconi貧血の原因の1つ。DNA 修復に関与。	47

目される。

### C その他の蛋白

上記以外にもいくつかの menin 結合蛋白が報告されており、これらを表2にまとめる<sup>35)-40)</sup>。しかしこれらの多くについてはその後の追試や機能解析がなされておらず、menin との結合の生理的意義はまだ不明な点が多い。最近では白血病関連癌原遺伝子産物である MLL と menin が結合し、細胞周期調節への関与を示唆する論文が報告されている<sup>41)42)</sup>。

### VI DNA 不安定性症候群としての MEN1

他の腫瘍抑制遺伝子でも認められているが、menin が遺伝子安定性や DNA 修復に関与していることを示唆するいくつかの研究がなされている。細胞分裂に際してヒト染色体は一番先に18番染色体が分離し、端部動原体型染色体 (13-15, 21, 22番)が最後に分離することが知られており、染色体脆弱性をきたす病態においてはこの順序が乱れる。われわれは MEN1 患者と健常者から得たリンパ球をアルキル化剤に曝露した時に、端部動原体型染色体が早期に分離するという異常が MEN1 患者由来のリンパ球で有意に増加することを見出した<sup>43)</sup>。この現象をさらに検討するために menin 発現量を増加あるいは減少させた CHO 細胞を用いて実験を行ったところ、menin 発現量の変化は通常の培養条件下では細胞増殖、DNA 合成に影響を与えなかったが、細胞をアルキル化剤で処理した時は menin の過剰発現によってより顕著に DNA 合成と細胞増殖が低下し、menin が DNA 損傷時に細胞増殖に対して抑制作用を有していることが明らかとなった<sup>13)</sup>。

Kytolaら<sup>44)</sup>はMEN1患者の内分泌腫瘍におけるDNA

コピー数の異常をgenetic comparative hybridizationによって検討し、MEN1遺伝子が局在する11q13領域以外でも高率に染色体の部分欠失が生じていることを報告した。また前述のように非遺伝性の原発性副甲状腺機能亢進症の一部でも MEN1 遺伝子の機能欠失が認められるが、Farneboら<sup>45)</sup>は MEN1 遺伝子欠失の有無による副甲状腺腺腫の分子遺伝学的差異を検討し、MEN1 遺伝子欠失を有する副甲状腺腺腫瘍では、欠失を伴わない腫瘍に比べて DNA コピー数の異常がより高率に生じていることを報告した。これらの知見は menin が染色体の構造維持に重要な機能を有していることを強く示唆する。ショウジョウバエにおいて MEN1 遺伝子のホモログである *Mnn1* をノックアウトした個体では、放射線被曝後やアルキル化剤存在下でコントロールに比べて有意に腫瘍形成が増加することが報告されている<sup>46)</sup>。

Menin がどのように染色体構造維持や DNA 修復に関与しているかは明らかではないが、menin と結合することが報告されている GFAP, vimentin, RPA などは DNA の安定性への関与が知られており、これら蛋白との機能的相互作用の解明が待たれる。また最近放射線照射によって menin が核マトリックスに移動し、ファンconi貧血の原因遺伝子の1つである *FANCD2* でコードされる蛋白と結合することが示された<sup>47)</sup>。ファンconi貧血は DNA 不安定性をその主病因とする代表的な常染色体劣性遺伝性疾患で、両者の結合の生理学的な意義を考えると興味深い。

### VII Menin の機能と臨床をつなぐ

MEN1 遺伝子が同定されてから数年の間にわれわ

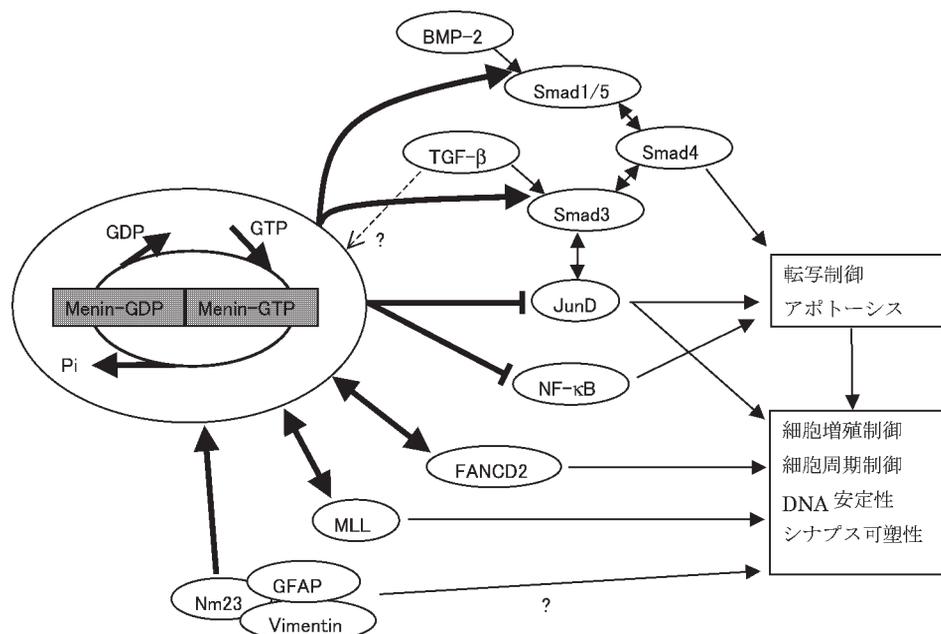


図1 Menin と結合蛋白の相互関係 (文献48を改変, 加筆)

これは menin の機能に関するいくつかの重要な知見を手にすることができた。しかしながらそれら知見はいまだ互いの関連性が明らかでなく、この蛋白の機能の全体像が見える状況にはいたっていない (図1)。また分子生物学的な機能解析による知見と複雑な臨床像との間にはまだ大きな埋まらないギャップがある。たとえば MEN1 における組織特異的腫瘍発生の問題である。MEN1 では罹患臓器における腫瘍発生率は副甲状腺が最も高く、下垂体と膵消化管がこれに続いている。また腫瘍の悪性度は臓器によって異なり、副甲状腺や下垂体で悪性腫瘍が生じることはまずないが、一方で膵内分泌腫瘍の悪性化はしばしば見られるし、発症頻度は低いものの胸腺・気管支カルチノイドは基本的に全例悪性で予後も不良である。こうした臓器ごとの腫瘍発生・悪性化の頻度の差は menin 単独では、もしくは menin と既知の menin 結合蛋白との相互作用のみでは説明することができない。既知の menin 結合蛋白も大部分は menin と同様種々の臓器に広く発現している。Menin 結合蛋白のいくつか、たとえば Smad や Ras の体細胞変異は種々の臓器で発生する非遺伝性腫瘍に関与していることが知られているが<sup>49)50)</sup>、MEN1 でそれらの腫瘍が増えるという報告はない。こうした事実も未知の組織特異的調節因子が MEN1 における腫瘍発生に関与している可能性を示唆する。あるいは、menin の機能が蛋白の翻訳後

修飾によって制御されているのかもしれないし、MEN1 で腫瘍を生じない臓器では menin の機能は他の蛋白によって代用されるのかも知れない。Menin の機能に関連する臓器特異的機能性蛋白の同定は MEN1 の発症機序のみならず、多くの内分泌腫瘍の発症機序の解明に大きな情報を提供することになる。

MEN1 の原因遺伝子が明らかとなり本症の確定診断、発症前診断は以前に比べて格段に正確なものとなった。遺伝子情報に基づいた診療は早期診断、早期治療プログラムの実践を通じて予後の改善に大きく貢献することが期待される。しかしながら MEN2 においては遺伝子診断の結果に基づいた発症前予防的甲状腺切除術がほぼ一般的治療法として定着しつつあるのに対し<sup>4)</sup>、MEN1 では腫瘍発生臓器に対する予防的手術は現実的に行えない。また家族性大腸ポリポーシスや家族性乳癌においては原因遺伝子の機能の理解に基づいて薬剤による発症予防が試みられているが<sup>51)52)</sup>、MEN1 では原因遺伝子の機能の理解が不十分であるために、まだ発症予防研究の段階にまで至っていない。今後 MEN1 遺伝子産物である menin の機能解明がさらに進み、将来的にはたとえ本症の原因となる遺伝子変異を有していても、非侵襲的な方法によって腫瘍発生を予防できるようになる日の到来が望まれる。

文 献

- 1) Gagel RF, Marx SJ : Multiple endocrine neoplasia. Endocrinology. 10th ed, pp 1717-1762, Saunders Co, Philadelphia, 2002
- 2) Chandrasekharappa SC, Guru SC, Manickam P, Olufemi SE, Collins FS, Emmert-Buck MR, Debelenko LV, Zhuang Z, Lubensky IA, Liotta LA, Crabtree JS, Wang Y, Roe BA, Weisemann J, Boguski MS, Agarwal SK, Kester MB, Kim YS, Heppner C, Dong Q, Spiegel AM, Burns AL, Marx SJ : Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia-type 1. Science 276 : 404-407, 1997
- 3) Oberg K : Carcinoid tumors : molecular genetics, tumor biology, and update of diagnosis and treatment. Curr Opin Oncol 14 : 38-45, 2002
- 4) Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, Conte-Devolx B, Falchetti A, Gheri RG, Libroia A, Lips CJ, Lombardi G, Mannelli M, Pacini F, Ponder BA, Raue F, Skogseid B, Tamburrano G, Thakker RV, Thompson NW, Tomassetti P, Tonelli F, Wells SA Jr, Marx SJ : Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. J Clin Endocrinol Metab 86 : 5658-5671, 2001
- 5) Asgharian B, Turner ML, Gibril F, Entsua LK, Serrano J, Jensen RT : Cutaneous tumors in patients with multiple endocrine neoplasm type 1 (MEN1) and gastrinomas : prospective study of frequency and development of criteria with high sensitivity and specificity for MEN1. J Clin Endocrinol Metab 89 : 5328-5336, 2004
- 6) Sakurai A, Matsumoto K, Ikeo Y, Nishio S, Kakizawa T, Arakura F, Ishihara Y, Saida T, Hashizume K : Frequency of facial angiofibromas in Japanese patients with multiple endocrine neoplasia type 1. Endocr J 47 : 569-573, 2000
- 7) Guru SC, Goldsmith PK, Burns AL, Marx SJ, Spiegel AM, Collins FS, Chandrasekharappa SC : Menin, the product of the MEN1 gene, is a nuclear protein. Proc Natl Acad Sci USA 95 : 1630-1634, 1998
- 8) Agarwal SK, Lee Burns A, Sukhodolets KE, Kennedy PA, Obungu VH, Hickman AB, Mullendore ME, Whitten I, Skarulis MC, Simonds WF, Mateo C, Crabtree JS, Scacheri PC, Ji Y, Novotny EA, Garrett-Beal L, Ward JM, Libutti SK, Richard Alexander H, Cerrato A, Parisi MJ, Santa Anna-A S, Oliver B, Chandrasekharappa SC, Collins FS, Spiegel AM, Marx SJ : Molecular pathology of the MEN1 gene. Ann N Y Acad Sci 1014 : 189-198, 2004
- 9) Pannett AA, Thakker RV : Somatic mutations in MEN type 1 tumors, consistent with the Knudson "two-hit" hypothesis. J Clin Endocrinol Metab 86 : 4371-4374, 2001
- 10) Heppner C, Kester MB, Agarwal SK, Debelenko LV, Emmert-Buck MR, Guru SC, Manickam P, Olufemi SE, Skarulis MC, Doppman JL, Alexander RH, Kim YS, Sagggar SK, Lubensky IA, Zhuang Z, Liotta LA, Chandrasekharappa SC, Collins FS, Spiegel AM, Burns AL, Marx SJ : Somatic mutation of the MEN1 gene in parathyroid tumours. Nat Genet 16 : 375-378, 1997
- 11) Ikeo Y, Sakurai A, Hashizume K : Characterization of the MEN1 gene product, menin, by site-specific polyclonal antibodies. Jpn J Cancer Res 90 : 1088-1095, 1999
- 12) Karges W, Maier S, Wissmann A, Dralle H, Dosch HM, Boehm BO : Primary structure, gene expression and chromosomal mapping of rodent homologs of the MEN1 tumor suppressor gene. Biochim Biophys Acta 1446 : 286-294, 1999
- 13) Ikeo Y, Sakurai A, Suzuki R, Zhang MX, Koizumi S, Takeuchi Y, Yumita W, Nakayama J, Hashizume K : Proliferation-associated expression of the MEN1 gene as revealed by *in situ* hybridization : possible role of the menin as a negative regulator of cell proliferation under DNA damage. Lab Invest 80 : 797-804, 2000
- 14) Yaguchi H, Ohkura N, Takahashi M, Nagamura Y, Kitabayashi I, Tsukada T : Menin missense mutants associated with multiple endocrine neoplasia type 1 are rapidly degraded via the ubiquitin-proteasome pathway. Mol Cell Biol 24 : 6569-6580, 2004
- 15) Stewart C, Parente F, Piehl F, Farnebo F, Quincey D, Silins G, Bergman L, Carle GF, Lemmens I, Grimmond S, Xian CZ, Khodei S, Teh BT, Lagercrantz J, Siggers P, Calender A, Van de Vem V, Kas K, Weber G, Hayward N, Gaudray P, Larsson C : Characterization of the mouse Men1 gene and its expression during development.

- Oncogene 17 : 2485-2493, 1998
- 16) Crabtree JS, Scacheri PC, Ward JM, Garrett-Beal L, Emmert-Buck MR, Edgemon KA, Lorang D, Libutti SK, Chandrasekharappa SC, Marx SJ, Spiegel AM, Collins FS : A mouse model of multiple endocrine neoplasia, type 1, develops multiple endocrine tumors. Proc Natl Acad Sci USA 98 : 1118-1123, 2001
  - 17) Bertolino P, Tong WM, Galendo D, Wang ZQ, Zhang CX : Heterozygous *Men1* mutant mice develop a range of endocrine tumors mimicking multiple endocrine neoplasia type 1. Mol Endocrinol 17 : 1880-1892, 2003
  - 18) Biondi CA, Gartside MG, Waring P, Loffler KA, Stark MS, Magnuson MA, Kay GF, Hayward NK : Conditional inactivation of the *MEN1* gene leads to pancreatic and pituitary tumorigenesis but does not affect normal development of these tissues. Mol Cell Biol 24 : 3125-3131, 2004
  - 19) Asa SL, Somers K, Ezzat S : The MEN-1 gene is rarely down-regulated in pituitary adenomas. J Clin Endocrinol Metab 83 : 3210-3212, 1998
  - 20) McCabe CJ, Gittoes NJ, Sheppard MC, Franklyn JA : Increased *MEN1* mRNA expression in sporadic pituitary tumours. Clin Endocrinol (Oxf) 50 : 727-733, 1999
  - 21) Angel P, Karin M : The role of Jun, Fos and the AP-1 complex in cell-proliferation and transformation. Biochim Biophys Acta 1072 : 129-157, 1991
  - 22) Pfarr CM, Mechta F, Spyrou G, Lallemand D, Carillo S, Yaniv M : Mouse JunD negatively regulates fibroblast growth and antagonizes transformation by ras. Cell 76 : 747-760, 1994
  - 23) Weitzman JB, Fiette L, Matsuo K, Yaniv M : JunD protects cells from p53-dependent senescence and apoptosis. Mol Cells 6 : 1109-1119, 2000
  - 24) Agarwal SK, Guru SC, Heppner C, Erdos MR, Collins RM, Park SY, Saggar S, Chandrasekharappa SC, Collins FS, Spiegel AM, Marx SJ, Burns AL : Menin interacts with the AP1 transcription factor JunD and represses JunD-activated transcription. Cell 96 : 143-152, 1999
  - 25) Gobl AE, Berg M, Lopez-Egido JR, Oberg K, Skogseid B, Westin G : Menin represses JunD-activated transcription by a histone deacetylase-dependent mechanism. Biochim Biophys Acta 1447 : 51-56, 1999
  - 26) Kim YS, Burns AL, Goldsmith PK, Heppner C, Park SY, Chandrasekharappa SC, Collins FS, Spiegel AM, Marx SJ : Stable overexpression of *MEN1* suppresses tumorigenicity of RAS. Oncogene 18 : 5936-5942, 1999
  - 27) Yazgan O, Pfarr CM : Differential binding of the Menin tumor suppressor protein to JunD isoforms. Cancer Res 61 : 916-920, 2001
  - 28) Agarwal SK, Novotny EA, Crabtree JS, Weitzman JB, Yaniv M, Burns AL, Chandrasekharappa SC, Collins FS, Spiegel AM, Marx SJ : Transcription factor JunD, deprived of menin, switches from growth suppressor to growth promoter. Proc Natl Acad Sci USA 100 : 10770-10775, 2003
  - 29) Yumita W, Ikeo Y, Yamauchi K, Sakurai A, Hashizume K : Suppression of insulin-induced AP-1 transactivation by menin accompanies inhibition of c-Fos induction. Int J Cancer 103 : 738-744, 2003
  - 30) Massague J, Wotton D : Transcriptional control by the TGF-beta/Smad signaling system. EMBO J 19 : 1745-1754, 2000
  - 31) Kaji H, Canaff L, Lebrun JJ, Goltzman D, Hendy GN : Inactivation of menin, a Smad3-interacting protein, blocks transforming growth factor type beta signaling. Proc Natl Acad Sci USA 98 : 3837-3842, 2001
  - 32) Lacerte A, Lee EH, Reynaud R, Canaff L, De Guise C, Devost D, Ali S, Hendy GN, Lebrun JJ : Activin inhibits pituitary prolactin expression and cell growth through Smads, Pit-1 and menin. Mol Endocrinol 18 : 1558-1569, 2004
  - 33) Sowa H, Kaji H, Canaff L, Hendy GN, Tsukamoto T, Yamaguchi T, Miyazono K, Sugimoto T, Chihara K : Inactivation of menin, the product of the multiple endocrine neoplasia type 1 gene, inhibits the commitment of multipotential mesenchymal stem cells into the osteoblast lineage. J Biol Chem 278 : 21058-21069, 2003
  - 34) Sowa H, Kaji H, Hendy GN, Canaff L, Komori T, Sugimoto T, Chihara K : Menin is required for bone morphogenetic protein 2- and transforming growth factor beta-regulated osteoblastic differentiation through interaction with Smads and Runx2. J Biol Chem 279 : 40267-40275, 2004

- 35) Heppner C, Bilimoria KY, Agarwal SK, Kester M, Whitty LJ, Guru SC, Chandrasekharappa SC, Collins FS, Spiegel AM, Marx SJ, Burns AL : The tumor suppressor protein menin interacts with NF-kappaB proteins and inhibits NF-kappaB-mediated transactivation. *Oncogene* 20 : 4917-4925, 2001
- 36) Ohkura N, Kishi M, Tsukada T, Yamaguchi K : Menin, a gene product responsible for multiple endocrine neoplasia type 1, interacts with the putative tumor metastasis suppressor nm23. *Biochem Biophys Res Commun* 282 : 1206-1210, 2001
- 37) Lemmens IH, Forsberg L, Pannett AA, Meyen E, Piehl F, Turner JJ, Van de Ven WJ, Thakker RV, Larsson C, Kas K : Menin interacts directly with the homeobox-containing protein Pem. *Biochem Biophys Res Commun* 286 : 426-431, 2001
- 38) Lopez-Egido J, Cunningham J, Berg M, Oberg K, Bongcam-Rudloff E, Gobl A : Menin's interaction with glial fibrillary acidic protein and vimentin suggests a role for the intermediate filament network in regulating menin activity. *Exp Cell Res* 278 : 175-183, 2002
- 39) Sukhodolets KE, Hickman AB, Agarwal SK, Sukhodolets MV, Obungu VH, Novotny EA, Crabtree JS, Chandrasekharappa SC, Collins FS, Spiegel AM, Burns AL, Marx SJ : The 32-kilodalton subunit of replication protein A interacts with menin, the product of the *MEN1* tumor suppressor gene. *Mol Cell Biol* 23 : 493-509, 2003
- 40) Obungu VH, Lee Burns A, Agarwal SK, Chandrasekharappa SC, Adelstein RS, Marx SJ : Menin, a tumor suppressor, associates with nonmuscle myosin II-A heavy chain. *Oncogene* 22 : 6347-6358, 2003
- 41) Yokoyama A, Wang Z, Wysocka J, Sanyal M, Aufiero DJ, Kitabayashi I, Herr W, Cleary ML : Leukemia proto-oncoprotein MLL forms a SET1-like histone methyltransferase complex with menin to regulate Hox gene expression. *Mol Cell Biol* 24 : 5639-5649, 2004
- 42) Milne TA, Hughes CM, Lloyd R, Yang Z, Rozenblatt-Rosen O, Dou Y, Schnepf RW, Krankel C, Livolsi VA, Gibbs D, Hua X, Roeder RG, Meyerson M, Hess JL : Menin and MLL cooperatively regulate expression of cyclin-dependent kinase inhibitors. *Proc Natl Acad Sci USA* 102 : 749-754, 2005
- 43) Sakurai A, Katai M, Itakura Y, Ikeo Y, Hashizume K : Premature centromere division in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Cancer Genet Cytogenet* 109 : 138-140, 1999
- 44) Kytola S, Makinen MJ, Kahkonen M, Teh BT, Leisti J, Salmela P : Comparative genomic hybridization studies in tumours from a patient with multiple endocrine neoplasia type 1. *Eur J Endocrinol* 139 : 202-206, 1998
- 45) Farnebo F, Kytola S, Teh BT, Dwight T, Wong FK, Hoog A, Elvius M, Wassif WS, Thompson NW, Farnebo LO, Sandelin K, Larsson C : Alternative genetic pathways in parathyroid tumorigenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 84 : 3775-3780, 1999
- 46) Busygina V, Suphapeetiporn K, Marek LR, Stowers RS, Xu T, Bale AE : Hypermutability in a *Drosophila* model for multiple endocrine neoplasia type 1. *Hum Mol Genet* 13 : 2399-2408, 2004
- 47) Jin S, Mao H, Schnepf RW, Sykes SM, Silva AC, D'Andrea AD, Hua X : Menin associates with FANCD2, a protein involved in repair of DNA damage. *Cancer Res* 63 : 4204-4210, 2003
- 48) Poisson A, Zablewska B, Gaudray P : Menin interacting proteins as clues toward the understanding of multiple endocrine neoplasia type 1. *Cancer Lett* 189 : 1-10, 2003
- 49) Miyaki M, Kuroki T : Role of Smad4 (DPC4) inactivation in human cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 306 : 799-804, 2003
- 50) Salgia R, Skarin AT : Molecular abnormalities in lung cancer. *J Clin Oncol* 16 : 1207-1217, 1998
- 51) Thull DL, Vogel VG : Recognition and management of hereditary breast cancer syndromes. *Oncologist* 9 : 13-24, 2004
- 52) Ishikawa H : Chemoprevention of carcinogenesis in familial tumors. *Int J Clin Oncol* 9 : 299-303, 2004

(H 17. 3. 31 受稿)