

令和 2 年 6 月 22 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H03633

研究課題名(和文)動物個体における転写と共役したmRNAプロセシングの制御機構の解明

研究課題名(英文)Transcription-coupled pre-mRNA processing in living animal

研究代表者

黒柳 秀人 (KUROYANAGI, Hidehito)

東京医科歯科大学・難治疾患研究所・准教授

研究者番号：30323702

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：線虫を研究材料として、多細胞生物で初めて転写途中の新生mRNA前駆体の個体レベルでの標識・精製方法、および代謝標識による生体内新生mRNA前駆体の標識・精製方法を確立した。そして、得られた新生mRNA前駆体の大規模シーケンシング解析により、転写と共役したスプライシングによるイントロンの除去や3'末端のポリ(A)付加部位での切断の動態を全ゲノムにわたって明らかにした。また、スプライシング制御因子の変異がイントロンのスプライシング動態に与える影響を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

mRNA前駆体のプロセシング動態が多細胞生物の個体レベルで明らかになるのは初めてである。哺乳類ではイントロンが長大であることから、同様の方法を適用しても同様の結果を得ることは実質的に困難である。本研究成果は、哺乳類を含む他の多細胞動物における転写と共役したmRNAの転写後プロセシングによる遺伝子発現制御機構を考察する上で基礎となる重要な知見を与えるものである。

研究成果の概要(英文)：We developed new methods to label and purify nascent precursor messenger RNAs (pre-mRNAs) in a nematode worm *C. elegans*. With the methods, we revealed dynamics of pre-mRNA processing such as trans-splicing, cis-splicing and cleavage at a polyadenylation site for the first time in multicellular organisms. We also analyzed nascent pre-mRNAs in a splicing factor mutant and revealed effects of the factor on the dynamics of pre-mRNA processing.

研究分野：分子生物学

キーワード：遺伝子発現制御 新生RNA 線虫 スプライシング 転写後プロセシング mRNA 代謝標識 RNA-seq解析

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

1. 研究開始当初の背景

mRNA 前駆体の選択的プロセッシング：真核生物の mRNA 前駆体の選択的プロセッシング（スプライシング、ポリ A 付加）はタンパク質の多様性を創出する重要な遺伝子発現機構である。ヒトの遺伝子の約 95%が何らかの選択的プロセッシングを受けて複数の成熟 mRNA アイソフォームを産生しており、そのうちの多くが組織・細胞種特異的なアイソフォームの発現パターンを示すこと（Nature 456: 470, 2008）、さまざまな遺伝性疾患や癌とスプライシング制御やポリ A 付加部位の異常が関連していることから、タンパク質をコードする遺伝子の転写後プロセッシング段階での遺伝子発現制御機構の理解は発生生物学にとっても基礎医学にとっても重要な課題である（Nat Rev Mol Cell Biol 14: 153, 2013）。

転写と共役した mRNA 前駆体プロセッシング：mRNA 前駆体のプロセッシングの制御は主に配列特異的に結合する制御因子に担われており、ゲノム配列情報から主要な組織のスプライシングパターンをある程度の精度で予測できる（Nature 465: 53, 2010）。近年、ヒストン修飾などのエピジェネティックな変化や RNA ポリメラーゼ II (Pol II) による転写の速度が選択的スプライシングに影響する例が報告されており、転写とプロセッシングは密接に共役していると考えられる（Cell 152: 1252, 2013）。最近では、新生 RNA を細胞内で標識して大規模シーケンス解析する global run-on アッセイ（Science 322: 1845, 2008）や precision nuclear run-on アッセイ（Science 339: 950, 2013）により Pol II による転写伸長がゲノムワイドに解析できるようになった。ごく最近、出芽酵母で新生 mRNA 前駆体をゲノムワイドに解析した結果、Pol II が下流のエクソンを 45 塩基転写したところで半数のスプライシングが完了すると報告された（Cell 165: 372, 2016）が、出芽酵母でイントロンを持つ遺伝子は全体の約 5%と少なく、選択的スプライシング制御との関連は解析されていない。哺乳類培養細胞では、Pol II に保護された新生 RNA の 3'末端の解析から Pol II がエクソンに差し掛かるごとに転写伸長が一時停止してスプライシングの完了を保証するモデルも提唱されている（Cell 161: 526, 2015）が、後生動物における転写と共役した mRNA プロセッシングは主に培養細胞を用いて解析されており、個体レベルで新生 mRNA 前駆体を解析した報告はほとんどない。

転写後プロセッシング研究のモデル生物としての線虫：線虫（*C. elegans*）は体細胞数が約 1,000 個と少ないが、哺乳類と同様にイントロンに富み、mRNAseq 等の解析からタンパク質遺伝子の約 25%で選択的プロセッシングが起こると見積もられている（Genome Res, 21: 342, 2011）。mRNA プロセッシング制御の解析は線虫ではほとんど行われていなかったが、研究代表者は、線虫をモデル生物として、生きた個体での選択的 mRNA プロセッシングパターンの可視化、シスエレメントや制御因子の同定、制御の標的遺伝子の網羅的探索、複数の制御因子による協働的 RNA 認識機構の解明などを行ってきた。そして、選択的エクソンの下流のイントロンが上流のイントロンに先行してスプライシングされることが選択的スプライシング制御に重要である例を複数報告している。このように、線虫は転写後プロセッシングによる遺伝子発現制御機構の個体レベルでの遺伝学的解析や網羅的解析に適したモデル生物といえる。

本研究課題の着想に至った経緯：研究代表者がこれまでに遺伝学的に同定した線虫のスプライシング制御因子のうちで、典型的な RNA 結合ドメインを持たない多ドメインタンパク質 LST-3 は、*lst-3* 遺伝子自身のプロモーターからの転写とエクソン 5 のスプライシングをそれぞれフィードバック制御して抑制する新奇の特徴を持ち、*lst-3* 変異体はいくつかの相互排他的エクソンで相互排他性が乱れて多重包含という特異なスプライシング異常を示す。

線虫を飼育する液体培地中に 4-チオウリジンを添加することにより生体中で新生 mRNA 前駆体を代謝標識してスプライシング制御因子 RBFOX と LST-3 の共通の標的遺伝子である *asd-1* 遺伝子のエクソン 2 のスプライシングの進行過程を観察したところ、RBFOX 変異体では野生型と同じイントロン 1 の除去が先行するスプライシング順だけが亢進したのに対し、*lst-3* 変異体ではイントロン 2 の除去が先行するスプライシング順も同様に亢進しており、作用機序が異なると考えられた。

上述のような内外の状況や研究代表者のさまざまな知見を踏まえると、イントロンに富む後生動物での正確な mRNA プロセッシングを担保し、かつ個体レベルで組織特異的に多様な mRNA の産生を実現する転写後プロセッシングの制御機構を転写との共役という文脈で正しく理解するためには、(1) 培養細胞ではなく個体レベルで、(2) 定常状態の成熟 mRNA の量比ではなく新生 mRNA 前駆体の動的で質的な変化を、(3) 特定のモデル遺伝子のみではなくゲノムワイドに解析し、(4) 正確性や組織特異性に異常を示す制御因子変異体と比較することで、これらの因子による制御の規則性を明らかにしていく必要がある。そのためには、個体レベルで新生 mRNA 前駆体のプロセッシングの進行過程を Pol II の転写伸長と絡めて解析できる新たな実験系

を構築し、これまで標的エクソンやシスエレメントを同定している組織特異的プロセッシング制御因子の変異体線虫株を研究代表者独自のリソースとして利用して、遺伝学的解析、生物情報学的解析、生化学的解析を組み合わせる必要があるとの着想に至った。

2. 研究の目的

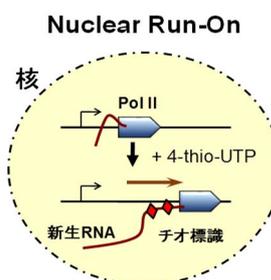
本研究課題では、mRNA 前駆体のプロセッシングが転写伸長と共役して進行していく過程を個体レベルでゲノムワイドに明らかにし、選択的 mRNA プロセッシングの制御機構を、転写と共役したプロセッシングの動的な進行過程に対する制御という観点で類型化することを目的とする。そのために、モデル生物である線虫を用いて、(1) 転写伸長途中の新生 mRNA 前駆体を個体から精製する方法を確立し、新生 mRNA 前駆体の全長 cDNA の網羅的シーケンス解析を行って、Pol II の転写位置と各イントロンのスプライシング完了率の関係をゲノムワイドに明らかにする、(2) スプライシング制御因子変異体における新生 mRNA 前駆体の配列を網羅的に解析して制御因子が転写と共役した mRNA プロセッシングの進行に与える影響をゲノムワイドに明らかにし、選択的 mRNA プロセッシングの制御機構を転写と共役したプロセッシングの進行過程の観点から類型化する。

3. 研究の方法

(1) . 転写伸長途中の新生 mRNA 前駆体の精製

(1) . Nuclear Run-On (NRO)法による転写伸長中の新生 RNA の標識と精製

NRO 法は、右図のように、細胞あるいは組織から細胞分画によって細胞核画分を回収し、4-チオ-UTP を含む NTP と界面活性剤を加えることによって転写伸長中だった RNA ポリメラーゼに試験管内で転写を再開させ、転写伸長中だった新生 RNA の 3' 側をチオ標識する方法である。線虫を液体培地で大量に同調飼育し、核画分を大量に回収して NRO 法による標識を行い、全 RNA を調製後にさらにチオ標識 RNA をビオチン化して精製し、転写途中の新生 mRNA 前駆体を調製した。



(1) . 生体内新生 mRNA 前駆体の経時的標識とクロマチン画分からの精製

(1) と同様に線虫を液体培地で大量に同調飼育し、L1 期幼虫に 4-チオウリジンを追加することで生体中で新生 mRNA 前駆体を代謝標識して、5, 10, 30, 90 分後に線虫を回収し、さらに核画分から尿素不溶性のクロマチン画分を調製し、さらに DNase 処理により RNA を分解させずに可溶化して精製した。この RNA 画分からチオ標識 RNA をビオチン化して精製し、新生 mRNA 前駆体を調製した。

(2) . 新生 mRNA 前駆体の大規模シーケンス解析

(2) . 全長 cDNA のシーケンス解析

(1) で調製した転写途中の新生 mRNA について、新学術領域研究『学術研究支援基盤形成』「先進ゲノム解析研究推進プラットフォーム」の支援を受けて長鎖 DNA シークエンサー PacBio RSII (Pacific Biosciences) を利用して 5' 末端から転写の最前線である 3' 末端までの全長 cDNA のシーケンスを解析した。ポリ(A)鎖が付く前の転写途中の mRNA 前駆体からライブラリを作製する必要があるため、ポリ(A)⁺ RNA 精製用ビーズを利用して逆に除去を行い、さらに rRNA を除去してからライブラリ調製を行った。

(2) . 短いリード長による大規模シーケンス解析

(1) で調製した生体内代謝標識新生 RNA について、rRNA を除去してからライブラリ調製を行い、新学術領域研究『学術研究支援基盤形成』「先進ゲノム解析研究推進プラットフォーム」の支援を受けて、HiSeq3000 (Illumina) を利用して paired-end, 100 塩基のリード長で RNA-seq 解析を行い、多数のリードを得た。

(3) . 生物情報学的解析によるイントロン除去のタイミングの網羅的推定

(2) の全長 cDNA のシーケンス解析で同定する mRNA 前駆体の 3' 末端は、Pol II がまさに転写伸長中だったゲノム上の位置を示すと期待される。そこで、各イントロンのスプライシングの完了率は、Pol II の転写位置の移動に伴って変動する関数であると見て、(2) で得たデータを基に、各遺伝子の各イントロンについて mRNA 前駆体の 3' 末端とスプライシング完了率の関係を明らかにした。

(2) の新生 mRNA 前駆体の経時的 RNA-seq では、エクソン部分のリードやエクソンをまたぐリードが経時的に増加するのに対し、イントロン部分のリード数は頭打ちになり相対的に割合が低下していく。そこで、発現する全遺伝子の全イントロンについて、エクソン部分のリード数の経時変化を基に遺伝子の転写量を、イントロン部分のリード数の経時変化からイントロンの半減期をそれぞれ生物情報学的に求めた。

(4) . RT-PCR によるイントロン除去の順序の検証

(3)の解析の結果として推定される転写と共役したイントロン除去の順序と実際の線虫個体でのイントロン除去の順序に整合性があるか、特に上流のイントロンよりも下流のイントロンの方が先に除去される例について、(1) の方法で調製した新生 RNA を逆転写したものを鋳型に RT-PCR で検証した。

(5) . 蛍光スプライシングレポーターによる組織特異的選択的スプライシングの解析

2 つのプロモーターと選択的スプライシングの組み合わせにより理論上で 72 とおりのスプライスバリエーションが存在する線虫の *lev-11* 遺伝子について、部分的 RT-PCR 産物のシーケンシング解析により、実際に発現しているスプライスバリエーションのスプライシングパターンを解明した。また、選択的スプライシングを受ける *lev-11* 遺伝子の exon 4, 5, 7, 9 について、緑色蛍光タンパク質 (GFP) と赤色蛍光タンパク質 (RFP) あるいはシアン蛍光タンパク質 (CFP) 黄色蛍光タンパク質 (Venus) と RFP の組み合わせを利用して、それぞれ蛍光スプライシングレポーターミニ遺伝子およびそのトランスジェニック線虫を作製し、エクソン選択の組織特異性の個体での可視化を行った。

4 . 研究成果

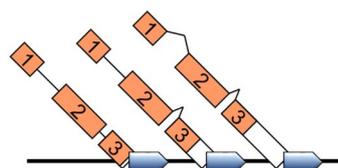
4 (1) . 実験手法の確立

線虫の生体における新生 mRNA 前駆体の標識・精製方法として、「3 . 研究の方法」欄に記載したように NRO 法による転写途中の mRNA 前駆体の標識・精製と長鎖全長 cDNA ライブラリ調製法の組み合わせによる全長シーケンシング方法、生体内経時的代謝標識による mRNA 前駆体の標識・精製と短鎖 cDNA ライブラリ調製法の組み合わせによる RNA-seq 解析方法をそれぞれ確立し、多細胞動物の個体レベルでの新生 RNA プロセシングの動態解析を行った。

4 (2) . 転写と共役した mRNA 前駆体プロセシングの動態の解明

L1 期に発現する約 8,600 個の遺伝子の約 5 万個のイントロンのうち約 15,000 個 (31%) については 5 分間の代謝標識試料でも 10 リード未満しか得られなかったことから、非常に短時間でスプライシングされると推定された。残りのイントロンのうち、21,405 個については半減期を推定することができ、1 分程度のもから 1 時間以上のもまで広く分布 (平均 11.0 分、中央値 7.4 分) したことから、スプライシングの速度がゲノムワイドに多様であることが多細胞生物の個体レベルで初めて明らかとなった。線虫の 7 割以上の遺伝子で見られるトランススプライシングによる SL 配列の付加については、同様に 721 遺伝子ではリードが十分に検出されないほど速いこと、残りのうち 2,282 個の遺伝子については半減期が推定され (平均 11.2 分、中央値 8.5 分) 同様に幅広い分布を示した。3' 末端の切断については、565 遺伝子でリードが十分に検出されないほど速いこと、4,119 遺伝子で半減期が推定され (平均 14.4 分、中央値 9.2 分) 同様に幅広い分布を示した。

上記の結果を元に、隣り合う 2 つのイントロンの組およびトランススプライシングと第 1 イントロンの組についての順序の推定を行い、RT-PCR による検証を行ったところ、動態解析で推定されたスプライシング速度から予測されたとおりの順序で実際にプロセシングが起きていることが確認された。

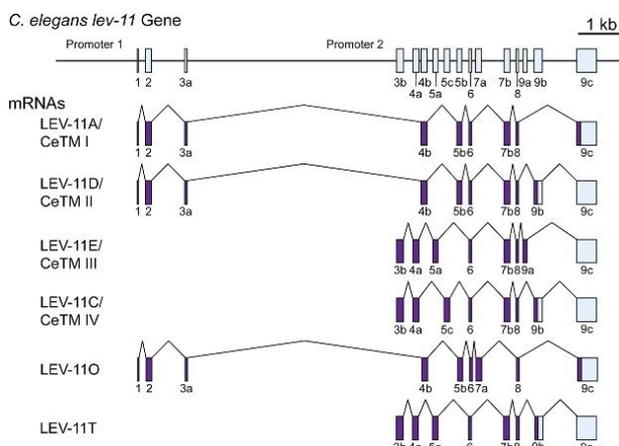


上述の生体内代謝標識新生 RNA の解析で得られる結果からは、mRNA プロセシングが転写と共役して起こっているのか転写終結後に起こっているのか原理的に区別が不可能である。そこで、NRO 法で標識した mRNA 前駆体の全長配列データの生物情報学的解析を行い、mRNA 前駆体の 3' 末端 = RNA ポリメラーゼ II の転写位置とスプライシング完了率の関係性を解析した。その結果、多くのイントロンでは少なくとも一部の mRNA 前駆体で転写途中にスプライシングが起こることが確認された。一方で、すでに論文報告されている分裂酵母や出芽酵母のデータの再解析では、イントロンが転写されて 100 塩基以内で 50% のスプライシングが完了していたのに対し、線虫では約 1,200 塩基以上でようやく 50% に達することが明らかとなった。また、隣り合うイントロンの組では共に残存しているか共に除去された mRNA 前駆体が期待される割合より多いことから、同一 mRNA 前駆体内の複数のイントロンのスプライシングのタイミングは独立しているのではなく、何らかの同期を受けている可能性が示唆された。

神経系特異的スプライシング制御因子をコードする *unc-75* 遺伝子の変異体について、4-チオウリジンによる 20 分間の新生 RNA の代謝標識と精製を行い RNA-seq 解析を行った。得られた配列データの生物情報学的解析を行い、mRNA 前駆体の各イントロンのスプライシング完了率や選択的スプライシングを受けるエクソンの包含比率を算出して野生型と比較した。その結果、野生型と比較してスプライシングが速く完了するイントロン、遅くなるイントロンがそれぞれ多数見出された。個々の選択的エクソンのスプライシングへの影響とイントロン除去速度の関係にも一定の相関が見いだされ、エクソンの包含に至るイントロン除去の順序がそれぞれ推定された。さらに、RT-PCR 解析により、いくつかの選択的スプライシングの例について推定されたイントロン除去順序が実験的に検証された。

4 (3) . 線虫のトロポミオシンをコードする *lev-11* 遺伝子の解析

米国 Emory 大学の斧正一郎博士と共に *lev-11* 遺伝子のスプライスバリエーションを詳細に解析し、エクソン 7a を含む新たなアイソフォームとして LEV-110 を同定し、頭部体壁筋でのみ発現することを報告した。また、エクソン 4b/5b を含む LEV-11A と LEV-11D が体壁筋で、エクソン 4a/5a/7b/9a を含む LEV-11E が咽頭および排泄細胞で、エクソン 4a/5c/7b/9b を含む LEV-11C が腸および神経系でそれぞれ特異的に発現されることを明らかにし、新たなバリエーションとしてエクソン 4a/5a/7b/9b を含む LEV-11T を同定して、論文として報告した。これらの結果、*lev-11* 遺伝子で実際に生体で発現するスプライスバリエーションは、理論上の組み合わせでできる 72 種類やデータベース WormBase (<https://wormbase.org/>) に掲載されている 20 種類よりはるかに少なく、高々 6 種類であることが明らかとなった。



4 (4) . 総説の執筆

Wiley Interdiscip Rev RNA 誌からの依頼を受けて、線虫の mRNA プロセシング制御についての総説を発表した。また、線虫のさまざまな研究分野についての知見をそれぞれを専門とする研究者が整理して執筆する電子書籍 WormBook の編者から依頼を受けて、米国 Indiana 大学の Heather A. Hundley 博士、同カリフォルニア大学 Santa Cruz 校の Joshua A. Arribere 博士と共に、線虫の mRNA の編集、プロセシング、品質管理についての章を執筆した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 4件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Joshua A. Arribere, Hidehito Kuroyanagi, and Heather A. Hundley	4. 巻 215
2. 論文標題 mRNA Editing, Processing and Quality Control in <i>Caenorhabditis elegans</i>	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Genetics	6. 最初と最後の頁 1~38
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1534/genetics.119.301807	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Watabe Eichi, Ono Shoichiro, Kuroyanagi Hidehito	4. 巻 75
2. 論文標題 Alternative splicing of the <i>Caenorhabditis elegans</i> lev-11 tropomyosin gene is regulated in a tissue-specific manner	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cytoskeleton	6. 最初と最後の頁 427~436
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/cm.21489	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Barnes Dawn E., Watabe Eichi, Ono Kanako, Kwak Euiyoung, Kuroyanagi Hidehito, Ono Shoichiro	4. 巻 29
2. 論文標題 Tropomyosin isoforms differentially affect muscle contractility in the head and body regions of the nematode <i>Caenorhabditis elegans</i>	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Molecular Biology of the Cell	6. 最初と最後の頁 1075~1088
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1091/mbc.E17-03-0152	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Wani Shotaro, Kuroyanagi Hidehito	4. 巻 8
2. 論文標題 An emerging model organism <i>Caenorhabditis elegans</i> for alternative pre-mRNA processing in vivo	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Wiley Interdisciplinary Reviews: RNA	6. 最初と最後の頁 e1428~e1428
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/wrna.1428	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計14件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 5件）

1. 発表者名 黒柳秀人
2. 発表標題 トロポミオシンをコードするlev-11遺伝子の選択的スプライシング制御
3. 学会等名 東京地区線虫勉強会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 渡部栄地, 黒柳秀人
2. 発表標題 動物個体におけるmRNA前駆体プロセッシング動態の解析
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 渡部栄地, 黒柳秀人
2. 発表標題 Genome-wide Kinetic Analysis of Pre-mRNA Processing in Living Animals
3. 学会等名 線虫研究の未来を創る会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 渡部栄地、黒柳秀人
2. 発表標題 個体レベルで行うmRNA前駆体プロセッシングの動態の解析
3. 学会等名 第19回日本RNA学会年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 和仁翔太郎、黒柳秀人
2. 発表標題 C. elegans代謝関連遺伝子のスプライシング制御における食餌の影響
3. 学会等名 第19回日本RNA学会年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Eichi Watabe, Hidehito Kuroyanagi
2. 発表標題 Genome-wide kinetic analysis of pre-mRNA processing in living animals
3. 学会等名 CSHL Meeting on 40 YEARS OF mRNA SPLICING: FROM DISCOVERY TO THERAPEUTICS (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 渡部栄地、黒柳秀人
2. 発表標題 個体レベルで行う mRNA前駆体プロセシングの動態の解析
3. 学会等名 ConBio2017 (2017年度生命科学系学会合同年次大会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 和仁翔太郎
2. 発表標題 C. elegans代謝関連遺伝子のスプライシング制御における食餌の影響
3. 学会等名 東京地区線虫勉強会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 渡部栄地
2. 発表標題 Genome-Wide Kinetic Analysis of Pre-mRNA Processing in Living Animals
3. 学会等名 東京地区線虫勉強会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Eichi Watabe and Hidehito Kuroyanagi
2. 発表標題 Genome-Wide Kinetic Analysis of pre-mRNA Processing in <i>C. elegans</i>
3. 学会等名 The 24th Annual Meeting of the RNA Society (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Eichi Watabe and Hidehito Kuroyanagi
2. 発表標題 Genome-Wide Kinetic Analysis of pre-mRNA Processing in <i>C. elegans</i>
3. 学会等名 The 22nd International <i>C. elegans</i> Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Eichi Watabe and Hidehito Kuroyanagi
2. 発表標題 PES-4 regulates head-muscle-specific alternative splicing of the tropomyosin pre-mRNA
3. 学会等名 The 22nd International <i>C. elegans</i> Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shotaro Wani, Eichi Watabe, Yuma Ishigami, Marina Togo-Ohno, Tsutomu Suzuki and Hidehito Kuroyanagi
2. 発表標題 Homeostasis of S-adenosylmethionine (SAM) synthetase genes in <i>C. elegans</i> by alternative pre-mRNA splicing through m6A modification at the 3' splice site
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hidehito Kuroyanagi
2. 発表標題 Genome-Wide Kinetic Analysis of pre-mRNA Processing Reveals Action of Splicing Regulators
3. 学会等名 Polish-Japanese RNA Meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 田村隆明、浦聖恵 (編)	4. 発行年 2017年
2. 出版社 東京化学同人	5. 総ページ数 264
3. 書名 遺伝子発現制御機構	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>東京医科歯科大学難治疾患研究所フロンティア研究室遺伝子発現制御学 www.tmd.ac.jp/end/ フロンティア研究室 遺伝子発現制御学 http://www.tmd.ac.jp/end/ 「ノンコーディングRNAネオタクソノミ」研究成果紹介 https://ncrna.jp/blog/item/370-rouge みらいぷラス https://www.milive-plus.net/newleader/049/</p>
--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----