

平成 31 年 4 月 22 日現在

機関番号：10101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K15058

研究課題名(和文) RNAにより誘導される核内構造体の相分離メカニズムの解明

研究課題名(英文) Mechanisms for phase separation of RNA-induced nuclear bodies

研究代表者

山崎 智弘 (Yamazaki, Tomohiro)

北海道大学・遺伝子病制御研究所・講師

研究者番号：90732280

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：ゲノムから多量に産生される長鎖ノンコーディングRNA(IncRNA)のうち一群のものは、細胞内構造体の必須の骨格となるというユニークな機能を有する。このようなIncRNAの機能がどのように発揮されるかについてNEAT1 IncRNAとそれにより形成される核内構造体パラスペックルをモデルとして解析を行った。その結果、NEAT1の安定性やアイソフォームの変換さらには相分離の誘導に必要な領域の同定に成功した。特に、相分離の誘導のためには、NEAT1の中央のRNA領域とそこに結合するRNA結合タンパク質が必須の役割を果たすことで、パラスペックルが形成されることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、癌関連ノンコーディングRNAであるNEAT1が核内構造体パラスペックルを作り上げるために必要なRNA領域の同定に成功した。具体的には、複数の機能ドメインが固有の機能を発揮することで構造体が作られることが明らかとなった。本研究成果は、癌を始めとする種々の疾患との関連が明らかになっているNEAT1の疾患における機能を詳細に理解する上で重要である。さらに今後、ノンコーディングRNA機能の体系的な理解に大きく寄与することや応用技術の開発などに繋がることが期待できる。

研究成果の概要(英文)：Among long noncoding RNAs (lncRNAs) transcribed from vast majority of mammalian genomes, a class of them plays an essential role in construction of nuclear bodies. We analyzed paraspeckle nuclear body constructed by NEAT1 lncRNA as a model to investigate how the lncRNAs dictate their functions. We identified that several NEAT1 RNA domains determine NEAT1 stability, isoform switching, and paraspeckle formation through phase separation. Especially, the middle domain of NEAT1 has an essential role in the formation of phase-separated paraspeckle by interacting with partner RNA-binding proteins.

研究分野：分子生物学、生化学、細胞生物学

キーワード：長鎖ノンコーディングRNA(IncRNA) NEAT1 相分離 核内構造体 天然変性領域 RNA結合タンパク質  
ヒト一倍体細胞 CRISPR/Cas9

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

細胞は、分子をあるべき場所に区画化する機構を有しており、生命活動に根源的な役割を果たす。このような区画化は細胞膜によって隔てられた細胞内小器官だけではなく、細胞膜を持たない細胞内構造体によっても行われる。これまでに、多様な細胞内構造体が存在することが明らかになっている。近年、これらの構造体の形成の原動力として、相分離機構が注目を集めており、構造体が液滴、ハイドロゲル、アミロイドなどの状態で存在し、周りの環境から相分離していることが明らかになりつつある。また、この過程には凝集しやすくアミノ酸配列に偏りがある **low complexity domain (LCD)** を持つタンパク質が関与していることがわかっている。また、この細胞内相分離機構を理解することは、基礎科学的な側面だけではなく、医学的観点においても重要である。例えば、相転移のバランスが崩れれば、構造体を過度に安定化させ、異常凝集体の形成を誘発することで、神経変性疾患の原因となることが強く示唆されている。

細胞内構造体には、RNA を必須の骨格として形成されるものが存在する。このように構造体の必須の骨格となるような RNA は、様々な生物種においても見つかり、RNA が持つ普遍的な機能であると考えられる。そこで私たちは、このような RNA を **architectural RNA (arcRNA)** と名付け、集中的に解析を進めている (Chujo, Yamazaki, & Hirose, BBA 2016)。本研究では、特にその代表的なものである NEAT1 長鎖ノンコーディング RNA (lncRNA) とそれにより構築される核内構造体 **paraspeckle** に焦点を当てて解析を進めている (図 1)。paraspeckle は核スペckle と呼ばれる核内構造体の近傍に形成される構造体として同定された。paraspeckle は、直径 360 nm にもなる巨大な構造体である (図 1) (Souquere et al., MBoC 2010)。

NEAT1 には 2 つのアイソフォームが存在し (図 2)、選択的 3' 末端プロセシングによって産生が制御されていることが明らかになっている (Naganuma et al., EMBO J 2012)。長いアイソフォーム (22.7 kb) は NEAT1\_2 と呼ばれ、paraspeckle の形成には必須である一方、短いアイソフォームである NEAT1\_1 (3.7 kb) は paraspeckle の形成に必須ではない (Naganuma et al., EMBO J 2012)。この NEAT1\_2 の 3' 末端は、ポリ A 鎖ではなく、Triple helix (TH) 構造という特有の構造により分解から保護されていると考えられている。また、電子顕微鏡を用いた解析から、NEAT1\_2 は paraspeckle 内部で折り畳まれており、かつ NEAT1\_2 の 5' 側と 3' 側は paraspeckle の表面に位置しており、中央の領域は内部に位置するという特有の空間的配置をとることが明らかになっている。(Souquere et al., MBoC 2010)。また、この NEAT1\_2 の配置と同様に paraspeckle 構成タンパク質も特有の配置を示し、コア・シェル構造を持つことが提唱されている (West et al., JCB 2016)。paraspeckle は NEAT1 の転写に伴って、40 種類以上もの構成タンパク質が集まり形成され (図 1) (Naganuma et al., EMBO J 2012)、これらのうち 8 種類の構成タンパク質は paraspeckle の形成に必須の役割を持つ。このうち、DBHS ファミリーと呼ばれるタンパク質 (NONO・SFPQ・PSPC1) は強固にヘテロあるいはホモダイマーを形成し、paraspeckle の形成に重要な役割を持つことがわかっている。さらに paraspeckle の形成に必須のタンパク質のうち、FUS と RBM14 という LCD を有するタンパク質の液滴・ハイドロゲルを形成する能力が paraspeckle の形成に必須であることが明らかになっている (Hennig et al., JCB 2015)。paraspeckle の分子機能としては、特定のタンパク質や RNA を内部に繋留する分子スポンジとして機能し、遺伝子発現を制御することが明らかになっている。また、生理的な重要性も明らかになっており、NEAT1 ノックアウトマウスを用いた解析から、妊娠の確立や乳腺の発達に重要であることが明らかになっている。また癌、ウイルス感染、神経変性疾患などの疾患において重要な役割を持つことも明らかになっている。

このように生体において重要な役割を担う NEAT1 であるが、その RNA 配列の重要性は全く明らかになっていなかった。そこで、私たちは CRISPR/Cas9 システムとヒト一倍体細胞株 HAP1 を用いて、効率的に NEAT1 の特定の領域を欠失させる実験系を構築し、paraspeckle の構築および機能に重要な NEAT1 領域の探索を行った。多数の変異体を作成し解析を進めたところ、特定の領域には paraspeckle の形成において重要な領域が含まれていることが明らかになってきていた。この中で、NEAT1\_2 の中央領域を大きく欠失した変異体 ( $\Delta$ middle) では、paraspeckle の形成に異常をきたし、大きく集積した paraspeckle の構造を形成することができない (図 2)。この結果から、この領域は paraspeckle のアセンブリーに必須であり、この領域には paraspeckle の形成において、重要な役割を持つタンパク質が結合し、その機能を支えている可能性が示唆された。

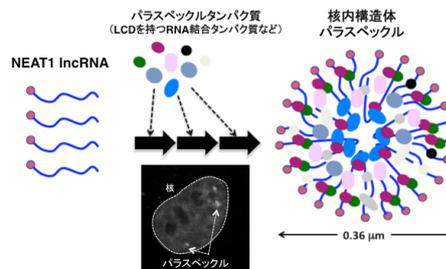


図 1 NEAT1 による paraspeckle の構築過程

NEAT1 lncRNA (~23kb) に LCD を含むタンパク質が核となり、40 種以上のタンパク質が集まり、paraspeckle が形成される。(下、写真) 点線で囲った核内に輝点として paraspeckle が観察される。

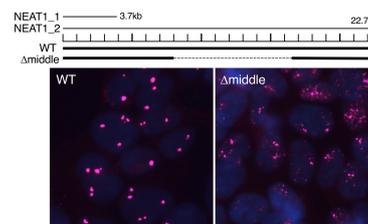


図 2 NEAT1 の中央領域は paraspeckle のアセンブリーに必要である

NEAT1 の中央領域を欠失した  $\Delta$ middle 株では、paraspeckle のシグナル (マゼンタ) が集約することができない。

## 2. 研究の目的

上述のように、arcRNAによる構造体の形成は、生物が有する普遍的な分子機構であるものの、その構造体形成の詳細な分子メカニズムは明らかではない。そこで本研究では、NEAT1 lncRNAを arcRNA のモデルとして、NEAT1 の機能ドメインとそこに結合するパートナータンパク質により、どのように構造体が構築され、またその性質を規定されているかを明らかにすることを目的に解析を進めた。

## 3. 研究の方法

### (1) ヒト一倍体細胞株 HAP1 細胞における NEAT1 部分欠失株・MS2 ノックイン株の樹立

HAP1 細胞において、NEAT1 部分欠失株を樹立するため、CRISPR/Cas9 システムを用いて、2 つの single-guide RNA (sgRNA) を用いて NEAT1 の欠失を行った。また MS2 配列をノックインするためには、ドナーとなるプラスミドとその MS2 配列の両端を切断できる sgRNA と挿入したいゲノム領域を切断する sgRNA を発現するベクターを同時に細胞へ導入した。RNA の発現量は、RT-qPCR により定量し、RNA の安定性は BRIC kit (MBL) により評価した。

### (2) パラスペックルの観察

パラスペックルの観察には、NEAT1 に対するプローブ (RNA プローブあるいは single molecular FISH プローブ [Stellaris FISH プローブ]) を用いた RNA-FISH とパラスペックルの構成因子に対する抗体を用いた免疫染色を用いた。共焦点顕微鏡を用いた解析や、微細なパラスペックル構造の観察には、超解像度顕微鏡・電子顕微鏡を用いた解析を進めた。超解像度顕微鏡による解析では、北海道大学薬学研究院の中川真一博士のご助力をいただいた。また、電子顕微鏡による解析は、フランス CNRS の Gerard Pierron 博士との共同研究により行った。

### (3) MS2 システムを用いた人為的タンパク質繫留実験によるパートナータンパク質の同定

上述の(1)の方法で、樹立した細胞株を用いて、見出した表現型に関して、変異 NEAT1 に MS2 ステムループ配列を挿入した細胞株を樹立し、そこに MS2 配列に強く結合する MS2 コートタンパク質を融合した候補タンパク質を発現するベクターを導入し、RNA-FISH や免疫染色により表現型が相補されているかを評価した。

### (4) NEAT1 と相互作用するタンパク質の同定

In vitro RNA プルダウン法では、NEAT1 の部分断片をクローニングし、試験管内でビオチン化した RNA として合成し、HeLa 細胞の核抽出物と混合した。一晩、混合後、洗浄を行い、結合しているタンパク質を溶出バッファーで溶出し、SDS-PAGE を行い、CBB 染色や WB により解析を行った。PAR-CLIP 解析は、Archa H. Fox 博士との共同研究で行った。従来法に従い、NONO あるいは SFPQ に対する特異的な抗体を用いて実験を行った。

## 4. 研究成果

### (1) NEAT1 の機能 RNA ドメインの同定

NEAT1 の発現やパラスペックルの形成に必要な NEAT1 領域を明らかにするため、ヒト一倍体細胞株 HAP1 を用いて、NEAT1 の様々な領域を欠失させ (1-2 kb 毎に欠失を導入してスクリーニングする、大きな欠失を導入する、複数箇所を欠失させるなど)、その際の NEAT1 の発現量やパラスペックルの形成を観察した。その結果、いくつかの領域が機能的に重要であることがわかってきた。NEAT1\_1 および NEAT1\_2 で共通する 5'側の 1 kb の領域を欠失させた変異株では、NEAT1\_2 の発現量がほぼなくなっており、パラスペックルも消失していた。この原因を探るため、NEAT1\_2 の RNA の安定性を確認したところ、その安定性が有意に減少していたことから、この領域は少なくとも NEAT1 の安定性に重要であることが明らかになった (図 3)。また、NEAT1\_2 の 3'末端に存在する TH 構造を欠失した変異体でも NEAT1\_2 の発現がほぼ失われており、パラスペックルも消失していた (図 3)。この変異体でも NEAT1\_2 の安定性が劇的に減少していた。この結果は以前報告されていた TH 構造による RNA の安定化機能と一致する。

さらに変異体の中には、NEAT1\_2 の発現量が劇的に減少し、パラスペックルが消失する一方、NEAT1\_1 の発現量が亢進しているものも存在していた。このような表現型を示した変異体は、NEAT1 の 2.1-2.8 kb あるいは 4-5 kb の領域を欠失したものであった。この結果は、これらの領域が NEAT1\_1 の 3'末端でのポリアデニル化を抑制し、NEAT1\_2 の産生を促進する役割を持っている可能性が示唆された。そこで、NEAT1\_1 のポリ A 付加シグナルに依存しているかを調べるため、これらの変異株でポリ A 付加シグナルを欠失させたところ、NEAT1\_2 の発現量は野生株と同程度に回復した。この結果は、NEAT1 の 2.1-2.8 kb あるいは 4-5 kb の領域は NEAT1\_1 の発現を抑制し、NEAT1\_2 の発現を促進しているというモデルを強く支持する (図 3)。この領域に結合し、制御に関わる因子の同定は今後の重要な課題であるが、興味深いことに、2-2.8 kb の領域には G が連続する配列が複数含まれていた。そのため、このような配列を認識するタンパク質がこの制御に関わっている可能性があるのではないかと考えられた。

### (2) パラスペックルのアセンブリーに関わる NEAT1 RNA ドメインの解析

上述のように、NEAT1\_2 の中央領域を大きく欠失した (約 8.6 kb の欠失) Δmiddle 変異株では、パラスペックルが正常にアセンブリーできず、核質に散在するようになった。この変異体を超解像度顕微鏡と電子顕微鏡を用いて解析したところ、パラスペックルのサイズは顕著に小さくなっており、さらに NEAT1\_2 特有の規則的な配置もできなくなっていた。これらの結果から、

NEAT1\_2 の中央領域はパラスペックルのアセンブリーに必要であることが明らかになった。

ここまでの結果から、NEAT1\_2 の中央領域がパラスペックルのアセンブリーに必要であることがわかったが、次にパラスペックルのアセンブリーに十分な領域を探索した。種々の NEAT1 変異細胞株を樹立し、 $\Delta$ middle 株で欠失していた中央領域と NEAT1\_2 の 5' と 3' 側の領域を有する変異株では、野生株に近いパラスペックルが形成されることを見出した。そこで、この変異 NEAT1 を mini-NEAT1 と名付けた。この mini-NEAT1 により形成されるパラスペックル (mini-PS) は、野生型のパラスペックルより小さいものの、構造体を形成している様子が、超解像度顕微鏡や電子顕微鏡を用いた解析でも明らかになった。一方で、少し異なる点もあり、野生型では NEAT1\_2 の 3' 末端はパラスペックルの表面にあるのに対して、mini-PS では内部に存在していた。さらに、この mini-PS においては、NONO などのタンパク質は正常にリクルートされていた一方、SFPQ タンパク質のリクルートが大きく減弱していた。

ここまでの解析により、NEAT1\_2 の中央領域がパラスペックルのアセンブリーにおいて十分な機能を果たすことが明らかになってきたが、次にこの領域の中から、重要な領域の絞り込みを進めた。 $\Delta$ middle 株および mini-NEAT1 株をベースとして、複数の変異細胞株を樹立し、パラスペックルの形成を共焦点顕微鏡・超解像度顕微鏡を用いて解析を進めた。その結果、この中央領域にはパラスペックルのアセンブリーにおいて重複する機能を持つ複数のドメイン (NEAT1\_2 の 10-12 kb、12-13 kb、15.4-16.6 kb の領域など) が存在することが明らかになった (図 3)。

### (3) パラスペックルのアセンブリー・相分離の分子メカニズムの解析

同定してきていたパラスペックル形成に重要な領域がどのように働くかを明らかにするため、これらの領域に結合するタンパク質を *in vitro* RNA プルダウンアッセイにより解析した。すると、これらの領域には NONO や SFPQ タンパク質が強く結合していることが明らかになった。さらに、NONO や SFPQ に対する PAR-CLIP 解析を行ったところ、これらの結果と一致するように、*in vitro* RNA プルダウンで強い結合が認められた領域への結合が観察された。NONO や SFPQ タンパク質はパラスペックルの形成に必須であり、これらのタンパク質をノックダウンすると NEAT1\_2 の発現量が低下し、パラスペックルが消失する (Naganuma et al., EMBO J 2012)。上述のように、mini-PS では SFPQ のリクルートは減弱していた一方で、NONO がリクルートされていたことから、NONO がパラスペックルの形成におけるキーファクターであると考えられた。そこで、NONO がパラスペックルのアセンブリーにおいて、重要であるかを確認するため、NONO ノックアウト細胞を樹立し解析を行ったところ、NEAT1\_2 が十分量あっても、NONO がなければパラスペックルが正常に構築できないことが明らかとなり、パラスペックルのアセンブリーにおける NONO の必須性が示された。

パラスペックルは相分離構造体であるかという点に関して、支持する実験結果はこれまでにいくつか報告されている。パラスペックルの構成因子がダイナミックに出入りしていること、パラスペックルに含まれる構成タンパク質の多くが LCD あるいはプリオン様ドメインを有し、そのうち FUS や RBM14 といったタンパク質の相分離する性質がパラスペックルの形成に必須であることなどが挙げられる。さらに、これらの解析に加えて、弱い疎水性相互作用を阻害すると考えられている 1,6-ヘキサンジオールを処理する実験を行った。その結果、パラスペックルが消失することが明らかになった。これまでの報告と合わせて、パラスペックルは相分離構造体であることが強く示唆される。また、この 1,6-ヘキサンジオールを用いた解析で興味深い現象が観察された。この処理により、パラスペックル構成タンパク質は完全に消失した一方で、NEAT1 自体の凝集によるシグナルは一部残存していた。この結果は、パラスペックルを構築する上で、RNA-RNA 間の相互作用が重要である可能性を示唆している。さらに、上記の RNA プルダウン実験の際にも興味深い現象を見出した。NEAT1 のパラスペックルの形成に必要な RNA 断片は、ビーズの凝集を誘導するという現象を見出した。さらにこれは、別の RNA の場合には見られず、また NONO/SFPQ を核抽出液中から除去した際にも減弱した。つまり、NEAT1 の RNA 断片が NONO/SFPQ といったタンパク質を介して、高次の凝集を形成させる性質を有することを示しており、この力がパラスペックルの相分離の原動力になっている可能性が強く示唆された。

ここまでの解析から、NEAT1 の機能ドメインを介して NONO や SFPQ がパラスペックルのアセンブリーに重要な役割を持つことが示唆された。そこで、この結合が細胞内で重要であるかを検証するため、MS2 システムのより人為的にパラスペックルタンパク質を繫留することで、パラスペックルの形成ができない変異 NEAT1 でもパラスペックルが形成されるようになるかを検討した。NONO、SFPQ、FUS、RBM14 といったタンパク質について繫留実験を試みたところ、NONO、SFPQ、FUS を繫留した際には、パラスペックルの形成が誘発された。一方、RBM14 を繫留させても構造体の形成は認められなかった。先の NONO/SFPQ を除去し行った RNA プルダウンの解析から、FUS のリクルートが少なくとも一部は NONO/SFPQ に依存している結果を得ていたことから、FUS が NONO/SFPQ の下流でパラスペックルの形成において重要な役割を果たす可能性が示唆された。上述のように NONO が重要な働きをするこ

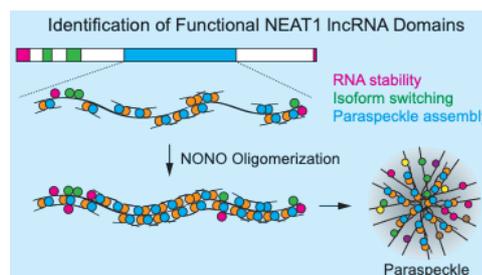


図 3 NEAT1 の機能ドメインとパラスペックル形成機構

とがわかっていることから、NONO に関して、いくつか変異体を作成して、NONO のどのタンパク質ドメインがこのパラスペックルの形成に重要であるかを解析した。その結果、NONO がホモダイマーあるいはヘテロダイマーを形成するためにドメインが重要であることが明らかになった。つまり、DBHS ファミリーのタンパク質同士（特に NONO が中核的な働きを果たすことが示唆される）のオリゴマー化が必須の役割を持つことを示していた。これらの結果と上記の結果（1、2）と合わせて、相分離に必要な NEAT1 機能ドメインとその相互作用タンパク質を含む、パラスペックル形成の新たなモデルを提唱し、昨年論文として報告した（図3）（Yamazaki et al., Mol Cell 2018）。

#### (4)パラスペックルと核スペックルの独立性に関わる分子メカニズムの解析

上記の解析においても使用していた mini-NEAT1 に関して解析を進めている中で予想外な結果を得た。パラスペックルは通常、核スペックルと呼ばれるスプライシング因子などが集積する核内相分離構造体の近傍に形成される。しかし、この mini-PS は、核スペックルの内部に存在していることが共焦点顕微鏡、超解像度顕微鏡、電子顕微鏡を用いた解析から明らかになった。そのため、この表現型を解析することで相分離した構造体同士が独立して存在するために必要な機構が明らかになると考え解析を進めた。この独立分離に関わるタンパク質を上記の MS2 を用いた人為的繫留実験などにより同定しつつあり、今後これがどのように作用しているかを明らかにすることが今後重要であると考えられる。

#### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 7 件)

1. Yamazaki T., Hirose T. CRISPR-mediated mutagenesis of lncRNA. *Methods in Molecular Biology* (査読有) in press
2. Hirose T., Yamazaki T., Nakagawa S. Molecular anatomy of the architectural NEAT1 noncoding RNA: the domains, interactors, and biogenesis pathway required to build phase-separated nuclear paraspeckles. *WIREs RNA* (査読有) in press
3. Modic M., Grosch M., Rot G., Engert S., Lepko T., Yamazaki T., Lee F., Rusha E., Shaposhnikov D., Palo M., Merl-Pham J., Cacchiarelli D., Rogelj B., Hauck SM., von Mering C., Meissner A., Lickert H., Hirose T., Ule J., Drukker M. Cross-regulation between TDP-43 and paraspeckles promotes pluripotency-differentiation transition. *Molecular Cell* (査読有) in press
4. Nakagawa S., Yamazaki T., Hirose T. Molecular dissection of nuclear paraspeckles: towards understanding the emerging world of the RNP milieu. *Open Biol.* (査読有) 8, 2018, pii: 180150  
DOI: 10.1098/rsob.180150.
5. Yamazaki T., Fujikawa C., Kubota A., Takahashi A., Hirose T. CRISPRa-mediated NEAT1 lncRNA upregulation induces formation of intact paraspeckles. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* (査読有) 504, 2018, 218-224  
DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.08.158.
6. Yamazaki T., Souquere S., Chujo T., Kobelke S., Chong YS., Fox AH., Bond CS., Nakagawa S., Pierron G., Hirose T. Functional Domains of NEAT1 Architectural lncRNA Induce Paraspeckle Assembly through Phase Separation. *Molecular Cell* (査読有) 70, 2018, 1038-1053  
DOI: 10.1016/j.molcell.2018.05.019.
7. Chi B., Connell JD., Yamazaki T., Gangopadhyay J., Gygi SP., Reed R. Interactome analyses revealed that the U1 snRNP machinery overlaps extensively with the RNAP II machinery and contains multiple ALS/SMA-causative proteins. *Sci. Rep.* (査読有) 8, 2018, 8755-8766  
DOI: 10.1038/s41598-018-27136-3.

[学会発表] (計 14 件)

1. Yamazaki T., Souquere S., Yoshino H., Takakuwa H., Chujo T., Fox AH., Bond CS., Nakagawa S., Pierron G., Hirose T. NEAT1 modular lncRNA domains dictate formation of phase-separated, distinct, highly ordered paraspeckle. The 20th Takeda Science Foundation Symposium on Bioscience: RNA Neobiology, 2019
2. 山崎 智弘, Souquere S., 吉野 彪羅, 高桑 央, 中條 岳志, Fox AH., Bond CS., 中川 真一, Pierron G., 廣瀬 哲郎, 核内構造体パラスペックルは NEAT1 lncRNA の複数のモジュールドメインの協調した機能により構築される, 第 41 回日本分子生物学会年会, 2018 年
3. Yamazaki T., Souquere S., Takakuwa H., Yoshino H., Chujo T., Fox AH., Bond CS., Nakagawa S., Pierron G., Hirose T. Multiple NEAT1 modular domains cooperatively construct phase-separated, distinct, highly ordered paraspeckle nuclear bodies, *IAJ RNA* 2018

4. Yamazaki T., Souquere S., Yoshino H., Takakuwa H., Chujo T., Fox AH., Bond CS., Nakagawa S., Pierron G., Hirose T. Functional domains of NEAT1 architectural lncRNA induce paraspeckle assembly through phase separation. The 13th International Symposium of the Institute Network for Biomedical Sciences, 2018
5. 山崎 智弘, Souquere S., 吉野 彪羅, 高桑 央, 中條 岳志, Fox AH., Bond CS., 中川 真一, Pierron G., 廣瀬 哲郎, 核内構造体パラスペックルはNEAT1 lncRNAの複数のモジュールドメインの協調した機能により構築される, RNA フロンティアミーティング 2018
6. 山崎 智弘, Souquere S., 吉野 彪羅, 高桑 央, 中條 岳志, Fox AH., Bond CS., 中川 真一, Pierron G., 廣瀬 哲郎, NEAT1 lncRNA 機能ドメイン上でのNONOオリゴマー化が相分離した核内構造体パラスペックル形成を誘導する, 第20回日本RNA学会年会, 2018年
7. Yamazaki T., Souquere S., Yoshino H., Takakuwa H., Kiryu H., Fox AH., Bond CS., Nakagawa S., Pierron G., Hirose T. Dissection of NEAT1 lncRNA domains to establish distinct, highly ordered, phase-separated paraspeckle nuclear body. Keystone symposium: Noncoding RNAs: Form, Function, Physiology, 2018
8. 山崎 智弘, Souquere S., 吉野 彪羅, 高桑 央, 中條 岳志, Fox AH., 中川 真一, Pierron G., 廣瀬 哲郎, 核内構造体パラスペックルはNEAT1 lncRNAの複数の機能RNAドメインが協働することにより構築される, 第3回北大・部局横断シンポジウム, 2018年
9. 山崎 智弘, Souquere S., 吉野 彪羅, 高桑 央, Fox AH., 中川 真一, Pierron G., 廣瀬 哲郎, Paraspeckles are constructed by multiple functional NEAT1 RNA domains. IGM 研究者交流会, 2017年
10. 山崎 智弘, Souquere S., 木立 尚孝, Fox AH., 中川 真一, Pierron G., 廣瀬 哲郎, 核内構造体パラスペックルはNEAT1 lncRNAの複数の機能ドメインにより構築される, ConBio2017, 2017年
11. 山崎 智弘, Souquere S., 木立 尚孝, Fox AH., 中川 真一, Pierron G., 廣瀬 哲郎, NEAT1 長鎖ノンコーディング RNA は液相分離を誘導することで核内構造体パラスペックルを構築する, 第19回日本RNA学会年会, 2017年
12. 山崎 智弘, 萬年 太郎, Souquere S., 木立 尚孝, Fox AH., 中川 真一, Pierron G., 廣瀬 哲郎, The specific regions of architectural NEAT1 lncRNA induce the formation of the phase-separated paraspeckle nuclear body. 第54回日本生化学会北海道支部例会, 2017年
13. Yamazaki T., Mannen T., Souquere S., Kiryu H., Fox AH., Nakagawa S., Pierron G., Hirose T. The specific region of architectural NEAT1 lncRNA induces the formation of the phase-separated paraspeckle nuclear body. 第43回内藤コンファレンス 非コードRNA: 生物学、化学、そして疾患, 2017年
14. Yamazaki T., Mannen T., Souquere S., Kiryu H., Fox AH., Nakagawa S., Pierron G., Hirose T. The specific domains of architectural NEAT1 lncRNA induces the formation of the distinct phase-separated paraspeckle nuclear body. RNA2017 (The 22nd Annual Meeting of the RNA Society), 2017

[図書] (計 1 件)

1. Yamazaki T. Long Noncoding RNAs and Their Applications: Focus on Architectural RNA (arcRNA), a Class of lncRNA. Springer, Applied RNA Bioscience, chapter 11, 2018, 286  
DOI: 10.1007/978-981-10-8372-3\_11

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

1. 北海道大学遺伝子病制御研究所 RNA 生体機能分野  
<http://www.igm.hokudai.ac.jp/rna/index.html>
2. 北海道大学プレスリリース  
[https://www.hokudai.ac.jp/news/180622\\_pr2.pdf](https://www.hokudai.ac.jp/news/180622_pr2.pdf)
3. ノンコーディング RNA ネオタクソノミ  
<https://ncrna.jp/>
4. ライフサイエンス新着論文レビュー  
<http://first.lifesciencedb.jp/archives/18394>