

平成23年 5月 12日現在

機関番号： 82401
 研究種目： 基盤研究(B)
 研究期間： 2008～2010
 課題番号： 20310141
 研究課題名（和文）
 スプライシング異常による疾病発症メカニズムの分子論的基盤研究
 研究課題名（英文） **Molecular basis of the splicing regulators that are related to the diseases.**
 研究代表者
 武藤 裕 (MUTO YUTAKA)
 独立行政法人理化学研究所・RNA 生物学研究チーム・チームリーダー
 研究者番号： 30192769

研究成果の概要（和文）：

真核生物では、mRNA 前駆体から成熟した mRNA を生成するスプライシング反応が生体制御で重要な役割を担う。本研究では、スプライシング部位の決定に関わる基本因子の分子構築(とくにスプライシング反応の活性中心を担う U2 snRNP の部分構造など)とその mRNA への結合をコントロールする制御因子(とくに、前頭側頭型痴呆症や筋強直性ジストロフィーの発症にかかわる制御因子)の分子間認識機構を構造生物学的に明らかにした。

研究成果の概要（英文）：

In eukaryotic cells, the pre-mRNA splicing reaction plays a crucial role in the regulation of the biological systems. In the present study, we have investigated the protein-protein and/or protein-RNA interactions of the splicing constitutive (U1/U2 snRNP) and the regulatory factors (especially those related to DM and FTD) on the structural point of view.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	2,300,000	690,000	2,990,000
2009年度	5,900,000	1,770,000	7,670,000
2010年度	5,900,000	1,770,000	7,670,000
年度			
年度			
総計	14,100,000	4,230,000	18,330,000

研究分野：複合新領域

科研費の分科・細目：生物分子科学・生物分子科学

キーワード：

スプライシング 前頭側頭型痴呆症 筋強直性ジストロフィー RNA 結合蛋白質 CUG-BP1 MBNL Tra2 β NMR

1. 研究開始当初の背景

真核生物では、DNA から転写された mRNA 前駆体からイントロンと呼ばれる部分を除き成熟した mRNA を生成するスプライシングと呼ばれる反応が起きる。スプライシング反応は、スプライソソームと呼ばれる巨大な蛋白質・RNA 複合体によって制御されている。スプライソソームは、生体制御で重要な役割を果たしており、リボソームの構造解析がなされた現在では、重要な研究対象となっているが、リボソームと異なり、ダイナミックな構成成分の乖離会合を起こすため、難易度の高い解析対象である。

スプライソソームに関する構造生物学的な研究は、MRC の Nagai らが、U1 snRNP の構成成分である U1A と RNA の複合体 (Nature 1994)、U2 snRNP の構成成分である U2B^{''} 蛋白質と RNA との複合体 (Nature 1998) および、両者に共通する core protein (Cell 1999) の構造解析に成功している。その後、スプライシング反応に関わる U5 snRNP の構成成分などの構造が、いくつかのグループから、報告されているが、これらの基本因子と制御因子との相互作用の解析は、複合体の複雑さからなかなか進行していない。申請者は、3' スプライシング部位の決定に重要な U2AF 蛋白質の RNA 結合ドメインの構造決定に成功し、さらに、平成 15-17 年度に、HFSP Research Grant (RGP0042 Study of transient and stable eukaryotic macromolecular complexes: implication for cell function) の支給を受け、Nagai らのグループとともに、11 個の構成成分から成る U1 snRNP について、構造解析に十分な品質を持つ複合体の再構成に成功した。申請者は、さらに複雑な U2 snRNP について、生化学的な実験から、その構成成分の相互作用をいくつか同定し、いくつかの因子に関しては複合体の構造解析に成功しつつあった。また、申請者は、選択的スプライシングによってショウジョウバエの性決定に関与する Sxl 蛋白質と RNA 分子との複合体の立体構造解析に取り組み、その複合体の構造決定に成功した実績をもつ。このように、申請者は、選択的スプライシング制御因子とスプライシング部位決定の中心となる基本因子 (U2 snRNP、U2AF) の相互様式を明らかにすべく、構造解析を遂行するために十分な分子論的基盤技術および経験をもっていた。

2. 研究の目的

真核生物では、スプライシング反応により、pre-mRNA から、イントロン部分が抜け落ち、成熟した mRNA の生成が行われる。スプライ

シング初期反応では、U1 snRNP、U2 snRNP と呼ばれる巨大な蛋白質・RNA 複合体が、それぞれ、5' スプライシング部位およびブランチ部位に結合する。さらに、3' スプライシング部位に U2AF 蛋白質が結合し、スプライシング部位の決定が起こる。他の制御因子と、基本因子である、U1、U2 snRNP および U2AF 蛋白質との相互作用により、スプライシング部位の選択に変化が生じる。この選択的スプライシングと呼ばれるシステムは、ひとつの遺伝子から、状況に即して、多様な蛋白質を作る重要な生体制御機構の一つである。選択的スプライシングは、制御因子の会合・離脱によって、厳密に制御されている。スプライシング反応の異常により筋強直性ジストロフィーや前頭側頭型痴呆症などの病態が引き起こされることが知られており、これらのスプライシング反応の制御を理解することは、非常に重要な意味をもつ。本研究では、これらのスプライシング異常による疾病発症メカニズムの分子論的基盤を高次構造のレベルで明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

上記の目的を遂行するために、大きくふたつの流れで研究を遂行する。

(1) スプライシング制御因子の RNA 認識：スプライシング制御因子のなかでもとくに疾病との結びつきが確認されているものおよび疑われるものについて、その mRNA の認識機構を NMR 法あるいは X 線結晶解析を用いて明らかにする。

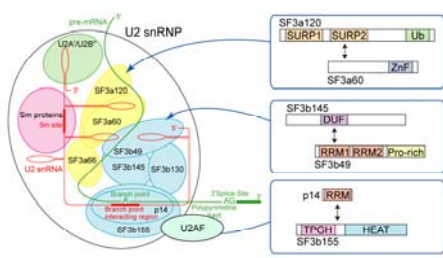
前頭側頭型痴呆症は、原因遺伝子といわれる微小管関連タンパク質タウの異常により引き起こされる。この選択的スプライシングを担う Tra2 β について、その RNA 認識機構および他のスプライシング基本因子との相互作用について解析を進める。同時に、CUG 配列の重複に結合し、スプライシングに影響を与え、筋強直性ジストロフィーを引き起こすと考えられる MBNL2 および CUG-BP1 についても、その RNA 認識について解明する。また、癌細胞の増殖を制御するアポトーシスを促す Fas 受容体の生成にもスプライシング反応が関わっている。このスプライシング反応を制御する TIA-1 蛋白質についてもその RNA 結合能について構造生物学的な視点から、比較を行う。

(2) スプライシング基本因子の分子構築：

スプライシング反応が起こる場合、イントロン中に存在するブランチ部位は、スプライシング反応の活性中心として機能する。この場合、ブランチ部位には、U2 snRNP がまず、結合する。U2 snRNP とブランチ部位の相互作用は、スプライシング部位の決定で、非常に重要な意味をもつ。U2 snRNP は、U2 snRNA と 7 種類の core protein および U2A'、U2B^{''} 蛋白質の他に、SF3a と SF3b と言われ

Fig. 1

U2 snRNP (human) : 1RNA and 17 proteins

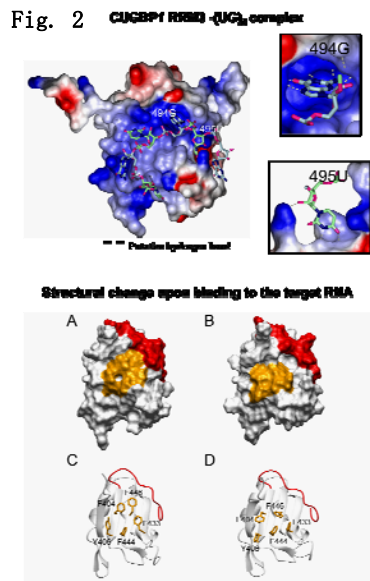


る巨大な蛋白質複合体によって構成される (Fig. 1)。この SF3a, SF3b は、U2snRNP のブランチ部位への結合やスプラシング反応の活性中心を形成する上で重要な役割を担っているが、これらの構成成分内の相互作用あるいは、他の制御因子との相互作用については、いまだ不明の部分が多い。そこで、まず、SF3a, SF3b における構成成分内での必要な相互作用を明らかにし、最小限の要素から構成されるモデル分子の作成を行い、上記のスプラシング制御因子との相互作用を原子レベルで理解することを試みる。

4. 研究成果

(1) スプライシング制御因子の RNA 認識 :

① スプライシング制御因子による mRNA 分子の認識機構 : トリプレットリピート病として知られる筋強直性ジストロフィーでは、筋繊維を構成する蛋白質中に CUG リピートが増幅して、MBNL や CUG-BP1 などの RNA 結合蛋白質がこの配列にトラップされて本来のこれらの制御因子のスプライシング反応が正常に起こらず、発症を促すことが近年、示唆されている。そこで、これらの制御因子の RNA 特異性がどのように担われているかを明らかにすることが重要である。CUG-BP1 は、分子の N 末端にタンデムに続く二つの RRM をもち、C 末端に単独の RRM をもつ分子構成をしている。この構成は、mRNA の 3' UTR に存在する AUUUUUU 配列に結合し、その安定化をはかる HuC/D 蛋白質と同じ分子



構成をもっている。HuC/D では、N 末端のふたつの RRM によって RNA 認識がなされているが、CUG-BP1 の場合には、C 末端部分にある RRM によって UGUGUG 配列が認識されていることが本研究で明らかになった。本研究の前までは、RRM が RNA 分子を認識する場合、RRM に続く C 末端部分が RNA 認識に関与することはよく知られていた。しかし、CUG-BP1 RRM 3 では、RRM の N 末端に続く領域が RNA 認識に重要な役割を果たしていることが明らかになった。また、RNA が結合する前後で、CUG-BP1 RRM3 の RNA 結合面の構造に変化が生じ、UG 配列を塩基特異的に認識できることがわかった。これは、特定の塩基を特異的に認識するための巧妙なメカニズムである (Fig. 2, 文献 4)。

② また、MBNL 蛋白質は、RNA 結合能をもつ CCCH タイプの亜鉛結合ドメインを分子中に 4 個もっている。とくに、われわれの構造解析から、最初の 2 個と後ろの 2 個のドメインでは、それぞれ、強く相互作用を行い、あたかもひとつのドメインのように振舞うことが明らかとなった。われわれとは、独立に Patel たちが、後半の 2 つの CCCH ドメインと RNA との複合体構造を明らかにしたが、こ

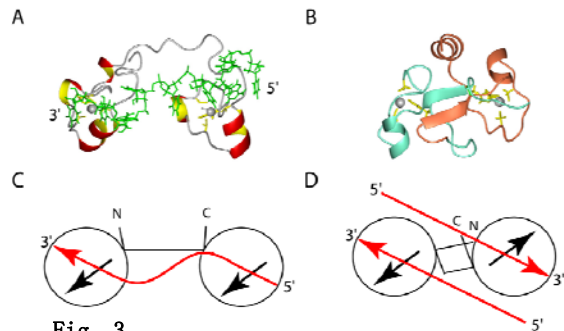


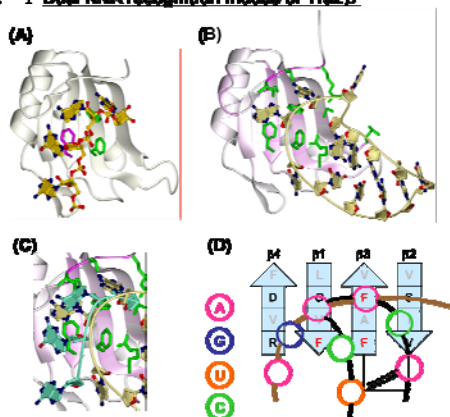
Fig. 3

こでは、ふたつの RNA 結合ドメインが、等価に CUG 配列を認識していた。われわれのグループは、前半のふたつの RNA 結合ドメインについて解析を行った結果、前半のドメインは、ふたつが非等価であり、N 末端側が GCUG 配列を認識し、C 末端側が GCU 配列を認識することが明らかになった。このドメイン構成は、すべての配列で保存されているものであり、前半の RNA 結合ドメインが後半のものとは異なり、結合配列に差が存在することは、挿入されるトリプレットリピートの配列の違いを考慮すると興味深い (Fig. 3, 文献 6)。

③ Tra2-β は、真核生物に広く保存されるスプライシング制御因子であり、ショウジョウバエでは、その性決定に関与しており、人では、SMN や tau 遺伝子産物の mRNA のスプライシングに関与している。そして、これらのスプライシング異常が前頭側頭型痴呆症などを引き起こすことが知られている。しかし、Tra2-β は、そのターゲットとなる遺伝子によって異なる結合配列が報告されており GAAGAA と UCAA が報告されていた。われわれは、GAAGAA 配列と Tra2-β RRM の複合体構造を明らかにして、これが、AGAA 配列を特異的に認識していることを明らかにすることができた。GAAGAA 配列とともに、結合配列として知られている UCAA 配列を Tra2-β RRM を加えても強くは結合しない。とこ

るが、この配列をループ部分にもつステム構造の RNA 分子については、Tra2- β RRM は、GAAGAA 配列と同程度に結合することがわかった。NMR による perturbation の実験からモデルを構築すると UCAA 配列を含むステムループ構造では、核酸塩基の位置が変化することにより、認識配列の変換が起こることが示唆された。また、この UCAA 配列を含むステムループ構造のステム部分の構造が、Tra2- β RRM との結合に伴い安定化することも分かった (Fig. 4, 文献 2)。このことは、制御因子との結合で、RNA の結合配列によって異なる構造が mRNA 側に誘起される可能性を示唆している。すなわち、UCAA 配列に対する Tra2- β RRM のように、ステム構造が安定化することにより、そのステム部分の RNA 配列に結合する制御因子に制限がかかる可能性がある。実際にスプライシング反応の制御では、複数の制御因子が協同している場合が多く、このような場合の制御形態を考察する場合に充用なヒントを与えている。

Fig. 4 Dual RNA recognition modes of Tra2 β



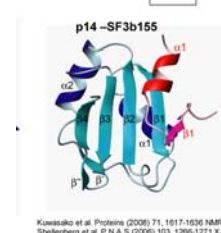
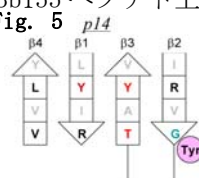
④TIA-1 蛋白質は、3 個のタンデムにつながった RRM をもっているが、2 番目の RRM のみにポリウリジンに対する結合活性がある。この RRM2 の構造を決定したところ $\beta 2$ - $\beta 3$ ループに特徴的な構造が存在することがわかった。興味深いことに、この構造を保つためには、DxxT 配列が存在する必要があることが分かったが、この配列の保存は、すべての RRM に対して調べてみるとドメイン全体での一次配列の保存性と一致していないことがわかった。TIA-1 では、RRM1 と RRM2 は、一次配列上相同であるが、RRM1 は、RNA 結合活性をもたずに DxxT 配列も存在していない。このことから、DxxT 配列は、RRM の RNA 認識に重要な役割を果たしていると考えられるが、このような部分が、ドメイン全体の一次配列の相同性と相関をもたずにあらわれ機能制御に関わっていることを考えると、一次配列情報によらない構造のグループ分けの必要性を示している (文献 10)。

(2) スプライシング基本因子の分子構築：

前述のように、スプライシング基本因子の中

でも U2 snRNP は、イントロンのブランチ部位に結合し、スプライシング反応の活性中心を形成している。U2 snRNP 中には SF3a, SF3b 蛋白質複合体が存在している。本研究では特に、イントロンのブランチ部位の中で、活性中心として働くアデニン塩基に結合すると考えられている p14 蛋白質について、構造解析を進めた。p14 は、U2 snRNP のなかでも、SF3b 蛋白質複合体中の SF3b155 蛋白質に結合している。われわれは、生化学的な実験によって SF3b155 蛋白質中で、p14 と結合している領域を pull-down 法や共発現などの手法によって同定し、その水溶液中での構造を決定した (Fig. 5, 文献 12)。同時期に他のグループによって X 線結晶解析がなされたが、水溶液中の構造では、SF3b155 の p14 認識領域が、結晶構造解析のものよりも広い領域で相互作用していることが明らかになった。また、今回同定した SF3b155 の p14 結合部位は、U2AF 結合部位の近傍にあることがわかった。U2AF 蛋白質は、3' スプライシング部位の近傍に結合することから、SF3b155 蛋白質を介して、ブランチ部位と 3' スプライシング部位が近傍にくることが明らかになった。さらに NMR 法による perturbation の実験から、p14 蛋白質は、 β -sheet の bottom 部分と SF3b155 ペプチド上の部分の 2 箇所

Fig. 5



Kuwazako et al. *Protein* (2006) 71, 1617-1630 NMR
Shelberg et al. *P.N.A.S* (2006) 103, 1256-1271 X-ray

相互作用する可能性を示唆することができた。今後は、これらの情報をもとに、U2AF も含めたブランチ部位結合部位の再構成へと進み、前述のスプライシング制御因子との相互作用の解析を進めていきたい。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 12 件)

以下 1 2 報の論文は、すべて査読有

- (1) Yamashita, S., Nagata, T., Kawazoe, M., Takemoto, C., Kigawa, T., Güntert, P., Kobayashi, N., Terada, T., Shirouzu, M., Wakiyama, M., Muto, Y., and Yokoyama S. Structures of the first and second double-stranded RNA-binding domains of human TAR RNA-binding protein *Protein Science* (2011) **20**, 118-130.
- (2) Tsuda, K., Someya T., Kuwazako K., Takahashi M., He F., Unzai S., Inoue M., Harada T., Watanabe S., Terada T., Kobayashi N., Shirouzu M., Kigawa T., Tanaka A., Sugano S., Güntert P., Yokoyama S. and Muto Y.

- Structural basis for the dual RNA-recognition modes of human Tra2- β RRM
Nucleic Acids Res. (2011) **39**, 1538-1553.
- (3) Hernández H., Makorova OV., Makorov EM., Morqner N., Muto Y., Krummel DP., and Robinson CV.
 Isoforms of U1-70K control subunit dynamics in the human spliceosomal U1 snRNP. *Plos One* (2009) **4**, e7202
- (4) Tsuda K, Kuwasako K, Takahashi M, Someya T, Inoue M, Terada T, Kobayashi N, Shirouzu M, Kigawa T, Tanaka A, Sugano S, Güntert P, Muto Y and Yokoyama S. Structural basis for the sequence-specific RNA-recognition mechanism of human CUG-BP1 RRM3 *Nucleic Acids Res.* (2009) **37**, 5151-5155.
- (5) Kanai, A., Sato, A., Fukuda, Y., Okada, K., Matsuda, T., Sakamoto, T., Muto, Y., Yokoyama, S., Kawai, G. and Tomita, M.: Characterization of a heat-stable enzyme possessing GTP-dependent RNA ligase activity from a hyperthermophilic archaeon, *Pyrococcus furiosus*. *RNA* (2009) **15**, 420-431.
- (6) He, F., Dang, W., Abe, C., Tsuda, K., Inoue, M., Watanabe, S., Kobayashi, N., Kigawa, T., Matsuda, T., Yabuki, T., Aoki, M., Seki, E., Harada, T., Tomabechi, Y., Terada, T., Shirouzu, M., Tanaka, A., Güntert, P., Muto Y.,* and Yokoyama S.*
 Solution structure of the RNA binding domain in the human muscleblind-like protein 2. *Protein Science* (2009) **18**, 81-90.
- (7) Kurimoto, K., Kuwasako, K., Sandercock, AM, Unzai S., Robinson, CV. Muto, Y. and Yokoyama S.
 AU-rich RNA-binding induces changes in the quaternary structure of AUH *Proteins* (2009) **75**, 360-72.
- (8) Nagata, T., Suzuki, S., Endo, R., Shirouzu, M., Terada, T., Inoue, M., Kigawa, T., Kobayashi, N., Güntert, P., Tanaka, A., Hayashizaki, Y., Muto Y. and Yokoyama S.
 The RRM domain of poly(A)-specific ribonuclease has a noncanonical binding site for mRNA cap analog recognition. *Nucleic Acids Res.* (2008) **36**, 4754-4767.
- (9) Ohnishi, S., Pääkkönen, K., Koshiba, S., Tochio, N., Sato M., Kobayashi, N., Harada, T., Watanabe, S., Muto, Y., Güntert, P., Tanaka, A., Kigawa, T., and Yokoyama S.
 Solution Structure of the GUCT Domain from Human RNA Helicase II/Gu β Reveals the RRM Fold, but Implausible RNA Interactions *Proteins* (2009) **74**, 133-144.
- (10) Kuwasako, K., Takahashi, M., Tochio, N., Abe, C., Tsuda, K., Inoue, M., Terada, T., Shirouzu, M., Kobayashi, N., Kigawa, T., Taguchi, S., Tanaka, A., Hayashizaki, Y., Güntert, P., Muto Y., and Yokoyama S.
 Solution structure of the second RNA recognition motif (RRM) domain of murine T cell intracellular antigen-1 (TIA-1) and its RNA recognition mode. *Biochemistry.* (2008) **47**, 6437-6450.
- (11) Goto-Ito, S., Ito, T., Ishii, R., Muto, Y., Bessho Y., and Yokoyama S.
 Crystal structure of archaeal tRNA (m1G37) methyltransferase aTrm5 *Proteins* (2008) **72**, 1274-1289.
- (12) Kuwasako, K., Dohmae, N., Inoue, M., Shirouzu, M., Taguchi, S., Güntert, P., Séraphin, B., Muto Y. and Yokoyama S.
 Complex assembly mechanism and an RNA-binding mode of the human p14-SF3b155 spliceosomal protein complex identified by NMR solution structure and functional analyses. *Proteins* (2008) **71**, 1617-1636.
- [学会発表] (計 9 件)
- 1) Muto, Y. Structural basis for the sequence-specific RNA-recognition mechanism of Bruno-like family proteins The 19th CDB Meeting : RNA Sciences in Cell and Developmental Biology Kobe 2010/5/10
- 2) He, F., Inoue, M., Kigawa, T., Takahashi, M., Kuwasako, K., Tsuda, K., Kobayashi, N., Terada, T., Shirouzu, M., Tanaka, A., Sugano, S., Güntert, P., Yokoyama, S. and Muto, Y. Solution Structure of Splicing Factor Motif (SFM) in Prp18 from Homo sapiens 第 33 回日本分子生物学会年会・第 83 回日本生化学会大会 合同大会 (BMB2010) 神戸 2010/12/7
- 3) 津田健吾、桑迫香奈子、高橋真梨、染谷龍彦、白水美香子、寺田貴帆、井上真、木川隆則、菅野純夫、横山茂之、武藤裕 RNAの高次構造に依存し

たhTra2-βのRNA認識メカニズムの解明 第33回日本分子生物学会年会・第83回日本生化学会大会 合同大会 (BMB2010) 神戸 2010/12/10

4) 桑迫香奈子、菅野純夫、林崎良英、木川隆則、武藤裕、横山茂之、"構造生物学的研究によって明らかにされる"RNA recognition motif (RRM)"の多様性", RNAフロンティアミーティング 2009 / 葉山. 2009年9月26日

5) RNAi 関連因子 hTRABP2 の構造生物学的解析 山下征輔、川添将仁、竹本千重、赤坂領吾、永田 崇、武藤 裕、木川隆則、滝元宏治、脇山素明、横山茂之 2009年度日本分子生物学会 横浜 2009/12/9

6) Structural and functional characterization of the NHR1 domain of the Drosophila Neuralized E3 ligase in the Notch signaling pathway 何 発虎、斎藤講平、小林直宏、原田拓志、渡部 暁、木川隆則、Peter Guntert、小原収、田仲昭子、雲財 悟、武藤 裕、横山茂之 2009年度日本分子生物学会 横浜 2009/12/11

7) AU-rich RNA-binding induces changes in the quaternary structure of AUH 栗本一基、桑迫香奈子、Alan M. Sandercock、雲財 悟、Carol V. Robinson、武藤 裕、横山茂之 2009年度日本分子生物学会 横浜 2009/12/12

8) eIF4B と eIF4H の RNA に対する結合能の違い 津田健吾、鈴木咲良、桑迫香奈子、井上 真、白水美香子、寺田貴帆、木川隆則、武藤 裕、菅野純夫、横山茂之 2009年度日本分子生物学会 横浜 2009/12/12

9) miRNA の抑制に関わる蛋白質の構造解析 高橋真梨、染谷龍彦、井上 真、寺田貴帆、白水美香子、渡部 暁、原田拓志、桑迫香奈子、津田健吾、河合剛太、坂本泰一、木川隆則、菅野純夫、武藤 裕、横山茂之 2009年度日本分子生物学会 横浜 2009/12/12

10) RNA recognition motif ドメインにおける分子認識の違い 津田健吾、桑迫香奈子、高橋真梨、染谷龍彦、武藤 裕、白水美香子、寺田貴帆、井上 真、木川隆則、菅野純夫、横山茂之 2008年度日本分子生物学会・生化学会 合同大会 2008/12/9

11) MBNL2 蛋白質に見られる CCCH-type Zn finger ドメインの新規溶液構造

何 発虎、党 偉栄、阿部千景、津田健吾、井上真、木川隆則、松田貴意、矢吹 孝、青木雅昭、関 英子、寺田貴帆、白水美香子、田仲昭子、菅野純夫、武藤 裕、横山茂之 2008年度日本分子生物学会・生化学会 合同大会 2008/12/9

12) 選択的スプライシングを調節する TIA-1 RRM2 の立体構造解析および RNA 認識 高橋真梨、桑迫香奈子、栃尾尚哉、阿部千景、津田健吾、井上 真、寺田貴帆、白水美香子、小林直宏、木川隆則、田口精一、田仲昭子、林崎良英、Peter Guntert、武藤 裕、横山茂之 2008年度日本分子生物学会・生化学会 合同大会 2008/12/9

13) Complex assembly mechanism and an RNA-binding mode of the human p14-SF3b155 spliceosomal protein complex identified by NMR solution structure and functional analysis; Kanako Kuwasako, Naoshi Dhomae, Mio Inoue, Mikako Shirouzu, Seiichi Taguchi, Peter Guntert, Bertrand Seraphin, Yutaka Muto and Shigeyuki Yokoyama 2008年度日本分子生物学会・生化学会 合同大会 2008/12/9

14) Nagata, T., Suzuki, S., Endo, R., Shirouzu, M., Terada, T., Inoue, M., Kigawa, T., Güntert, P., Hayashizaki, Y., Muto, Y. and Yokoyama, S., "Structural Studies of the RRM:mRNA 5' cap complex", XXIII International Conference on Magnetic Resonance in Biological Systems / San Diego, USA, 28th of Aug. 2008.

[図書] (計1件)

1. 生体の科学 (2008) 59巻 5号 分子遺伝学・遺伝子・遺伝子工学 miRNA 武藤 裕

6. 研究組織

(1) 研究代表者

武藤 裕 (MUTO YUTAKA)

独立行政法人理化学研究所・RNA 生物学研究チーム・チームリーダー
30192769

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者