

令和元年6月10日現在

機関番号：10101

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2014～2018

課題番号：26113002

研究課題名（和文）ncRNA作動エレメントの配列構造の同定

研究課題名（英文）Sequence and structure of ncRNA operation elements

研究代表者

廣瀬 哲郎（Hirose, Tetsuro）

北海道大学・遺伝子病制御研究所・教授

研究者番号：30273220

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 182,900,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、巨大な細胞内構造の構築能をもつarcRNAの作動エレメントを同定し、作動装置形成機構を解明した。NEAT1 arcRNAをモデルにゲノム編集の手法で、複数の作動エレメント領域を同定し、ncRNAがタンパク質と同様のモジュラー構造をとることを示した。さらに作動エレメントにプリオン様タンパク質が結合して液相分離が誘発され、構造体が形成されることも明らかにした。またarcRNAの探索法を開発し、ヒトゲノムから多数のarcRNAが産生され、arcRNAが独立のタクソンとして確立できることを示した。またncRNAプロセッシング因子の構造解析で、原子レベルでその過程を理解することにも成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、ncRNA配列中の作動エレメントと作動装置の解析を、世界に先駆けて詳細に行ったものであり、ncRNAの機能構造の理解に大きく貢献した。また一方で、ncRNA作動エレメントの機能として、プリオン様タンパク質を介した液相分離の誘発という作動原理を明確に示すことができ、ncRNA研究と相分離研究の接点を見いだしたことにより分子細胞生物学分野に大きなインパクトを与えた。また新規arcRNA探索法の開発によって、上記arcRNA機能の一般性が示され、arcRNAをncRNAの独立タクソンとして提唱するに至った。

研究成果の概要（英文）：This study investigated the operating elements and machinery of arcRNAs that build massive intracellular structures. NEAT1 was employed as a model arcRNA. The operating elements were identified by the analyses using genome editing technology and revealed that ncRNA is comprised of modular domain structure such as those in polypeptides. It also revealed that multiple prion-like proteins bind the operating elements and induce liquid-liquid phase separation that eventually form a massive structure. A new method for searching arcRNAs has been developed and showed that the human genome produces numerous arcRNAs, suggesting that arcRNA can be a distinct taxon of ncRNAs. Furthermore, the structural analysis of the ncRNA processing factors revealed the detail molecular process at the atomic level.

研究分野：分子生物学

キーワード：noncoding RNA 核内構造 液相分離 ゲノム機能 RNP複合体

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

RNA は、太古の生命誕生の鍵を握る重要な生体分子であり、20 世紀に行われた研究によって、RNA がタンパク質合成の根幹を担っていることが明らかになった。ところが、21 世紀に入り、その古典的な RNA の機能概念は大きく変貌を遂げつつあった。例えば、ヒトやマウスゲノムの大半を占めるノンコーディング領域から膨大な数の ncRNA が産生されており、その一部はエピジェネティックな遺伝子発現制御に関わることが、近年相次いで報告された。そのような ncRNA の中には、疾患に関わるものも含まれており、ncRNA が原因となる新たな分子病態が明らかになりつつあった。しかしながら、ヒトゲノムから転写されている 9,600 種類ともいわれる ncRNA のうち、詳細な機能解析が行われたものはごく一部であり、ncRNA がどのような分子メカニズムで働き、どのような生命現象を制御しているのか、その全体像は未だ厚いベールに包まれていた。このような状況において、ncRNA の中には、同じ機能カテゴリーとしてまとめられる分子群 (ncRNA タクソン) を形成しているものがあることが示唆された。同じファミリーに属するタンパク質が共通の機能ドメインを介して働くのと同様に、各タクソンに属する ncRNA も、共通の機能を受け持つ単位として固有の RNA 配列・構造・修飾からなる作動エレメントを持っており、それぞれの特性に応じた様式で、生理現象を制御していると考えられた。そこで、ncRNA による生体制御の全体像を解明するために、雑多な ncRNA 群を作動エレメントの組み合わせに基づいて各タクソンに整理・分類する必要性が生じた。

### 2. 研究の目的

本研究では、特定のノンコーディング RNA(ncRNA)機能を担う作動エレメントとして働く RNA 配列・構造を抽出し、それを基にしたオリジナルな ncRNA タクソンを確立することを目的としている。この目的を達成するため、代表者の廣瀬は、巨大な細胞内構造の構築能をもつアーキテクチャル RNA(arcRNA)の機能を担う RNA 配列・構造からなる作動エレメントを同定する。また、作動エレメントと相互作用するタンパク質の作用機序の解明を通して、arcRNA による細胞内構造の構築機構を明らかにする。分担者の富田は、arcRNA の作動エレメント上に形成される複合体の立体構造を、X 線構造解析によって解明し、arcRNA 機能を支える構造基盤を確立する。さらに、領域内連携でゲノムワイドに新規 arcRNA を探索し、その作動エレメントの共通性を抽出し、それを基に新規な arcRNA タクソンを確立する。

### 3. 研究の方法

NEAT1 arcRNA の作動エレメントの同定

CRISPR-Cas9 によるゲノム編集による NEAT1 arcRNA の変異体を多数作成した。効率良い変異体作成を進めるために、2 つのガイド RNA と Cas9 ヌクレアーゼを一体化した発現ベクターを、ヒトのハプロイド細胞株 HAP1 に導入して、目的とする変異体を選別した。変異体の表現型解析は、超解像顕微鏡、電子顕微鏡、共焦点レーザー顕微鏡による観察を行なった。

核内構造体形成の新たな必須因子の同定

データベース上のタンパク質間相互作用情報を基に、既知のparaspeckle必須因子との相互作用因子を選別し、RNAi による機能解析を通して、新規のparaspeckle形成関連因子を同定した。

paraspeckle形成における液体相分離の関与

paraspeckleタンパク質とその変異体の組み換えタンパク質を精製し、in vitro において様々な濃度、バッファー条件、温度などにおける相分離状況を顕微鏡下で観察した。一方、同様の変異体の in vivo における paraspeckle形成能を顕微鏡観察によって評価した。

arcRNA 作用機構の提唱

CRISPR-Cas9 によって変異体 NEAT1 上に MS2 ファージ由来 RNA タグ配列を付加した細胞株を樹立した。そこに MS2 コートタンパク質を様々な paraspeckleタンパク質に融合したタンパク質を発現させてテザリングし、それによる paraspeckleの表現型変化を超解像顕微鏡で観察した。In vitro における液相分離実験には、T7RNA ポリメラーゼで転写したビオチン化 RNA 断片を磁気ビーズに結合し、そのビーズを細胞核抽出液と混合し、その際にビーズが凝集する様子を顕微鏡下で観察した。

新規 arcRNA の探索

蛍光タンパク質付加ヒト完全長 cDNA ライブラリーを用いて、核内 foci に局在するタンパク質をコードする cDNA を選別し、さらにその核内 foci が RNase 処理によって消失するかどうかを顕微鏡で観察してスクリーニングした。一方、難溶性 RNA の探索には、Triol 試薬に溶かした細胞溶解液を注射針に通したサンプルと通さない通常のサンプルを用意し、それぞれから抽出した RNA を用いて、RNA-seq 解析を行なった。その結果、注射針を通した際に著しく抽出量が増大した RNA を難溶性 RNA として arcRNA の候補とした。その後各候補の局在を蛍光 in situ ハイブリダイゼーションによって決定した。

## X 線結晶構造解析

RNA 結合蛋白質等は、大腸菌で効率よく発現するようにコドンの最適化を行った遺伝子を用いた。発現された蛋白質は複数のカラム(陽イオン、陰イオン、ゲルろ過、アフィニティークラム)の組み合わせによって、核酸の混入がなく、純度が99%以上になりように精製した。また、RNA 結合蛋白質および RNA との複合体の結晶化はハンプトン社の結晶化試薬を用い、1種類のサンプルに対して800~1000条件でスクリーニングを行った。得られた結晶はつくばの高エネルギー研究機構のビームライン(BL-17A、5A)にて回折データを取得し、得られたデータは分子置換法、あるいは重金属を浸潤させた結晶回折データを用いた直接法によって位相決定、さらに構造モデリング、精密化を行った。

## 4. 研究成果

代表者の廣瀬は、細胞内に存在する顆粒状構造体パラスペックルの構造骨格として働く NEAT1 arcRNA の作動エレメントと作動装置の解析、さらに独自の探索法による新規 arcRNA の同定による arcRNA 機能概念の一般化によって、arcRNA を新たな ncRNA タクソンとして確立することを目指し、以下のような成果を得た。

### NEAT1 arcRNA の作動エレメントの同定

核内構造体パラスペックルの骨格として働く NEAT1 lncRNA の構造形成に重要な作動エレメントを同定するために、ゲノム編集技術を用いて、ヒト培養細胞においてゲノム中の NEAT1 を効率よく変異導入する系を確立した。独自のゲノム編集変異株の作成系によって、目的とする領域が欠失した NEAT1 変異体細胞株を効率よく樹立し、計200種類にも及ぶ変異体を作成した。これらの変異細胞における核内構造体パラスペックルの観察、NEAT1 RNA 発現の定量解析の結果、パラスペックル形成に関わる作動エレメントを含む RNA ドメインを複数同定することに成功した。パラスペックルの観察には、本領域の共用機器として設置した超解像顕微鏡を用いた。興味深いことに同定した RNA ドメインは機能的に異なる3種類(A, B, C)からなり、タンパク質と同様に lncRNA も複数の機能ドメインからなるモジュラー構造を形成していることが明らかになった。またこの3種類のドメインは、パラスペックル形成の必須タンパク質の3つの機能に対応する役割を果たしていることが示され、RNA ドメインとタンパク質の協調によって arcRNA 機能が発揮されていることが示された。さらに3つの RNA ドメインの中で、パラスペックル会合を担う C ドメインの機能領域をゲノム編集によってさらに絞り込み、800塩基領域までに狭めることに成功した(図1)。これらの成果は、Molecular Cell 誌(2018)に発表した。後述するように、800塩基からなるサブドメイン中の二次構造モチーフ RNA との *in vitro* 結合解析から、一つのヘアピン状構造が作動エレメント候補として現在までに浮上している。

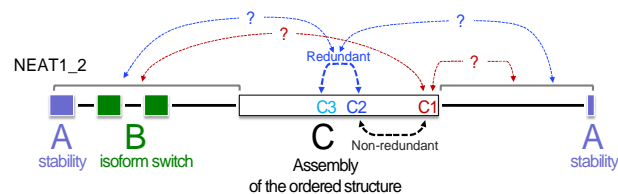


図1 NEAT1\_2 arcRNA の機能ドメイン構成模式図

### 核内構造体形成の新たな必須因子の同定

これまでに、NEAT1 arcRNA と共にパラスペックル構造体形成の必須タンパク質として7種類の RNA 結合タンパク質が同定していた。今回、この必須 RNA 結合タンパク質の相互作用因子の中から、クロマチンリモデリング複合体 SWI/SNF がパラスペックル形成に必須であることを明らかにした。特に SWI/SNF 複合体の中心因子である BRG1 は、通常 ATP 依存的なクロマチンリモデリング活性を持つことがよく知られていたが、SWI/SNF のパラスペックル形成機能には、この ATP 依存的リモデリング活性が必要ないことが明らかになった。その代わりに SWI/SNF は上記の必須 RNA 結合タンパク質や NEAT1 arcRNA の全てに結合しており、パラスペックル会合の構造上のハブとして働いていると考えられた。またこの SWI/SNF は、別の arcRNA 依存的核内構造体である核内ストレス体の形成にも必須であることが明らかになり、様々な arcRNA による構造体形成機能には、共通の分子機構が存在することが示唆された。これらの成果は、PNAS 誌(2015)に発表した。

### パラスペックル形成における液体相分離の関与

パラスペックル形成に必要な RNA 結合タンパク質は、共通してプリオン様ドメインと呼ばれる天然変性ドメインを有し、タンパク質間の弱い多価相互作用によって液体相分離を誘発することが近年示され、その重要性に大きな注目が集まっている。そこで西オーストラリア大との共同研究によって、パラスペックル形成における必須タンパク質の FUS, RBM14 のプリオン様ドメインの重要性を *in vivo*, *in vitro* 双方で解析し、プリオン様ドメインが *in vitro* でのハイドロゲル相転移と *in vivo* でのパラスペックル形成の両方を担っていることが明らかになった。つまりパラスペックル形成はパラスペックルタンパク質のプリオンドメインを介した相分離を経て形成されることが強く示唆された。これらの成果は J Cell Biol (2015) に発表した。

### arcRNA 作用機構の提唱

上述したように、パラスペックル形成には、NEAT1 arcRNA 中の機能ドメインに、必須 RNA 結合タンパク質が作用することから開始される。この分子機構を変異 arcRNA 上への人為的タンパク質のテザリング実験によって解析したところ、NONO-SFPQ ヘテロダイマーが、C ドメイン中の機能サブドメイン中の高親和性領域（作動エレメント）に結合し、その後 RNA 鎖にそって両方向にオリゴマー化することが明らかになった。現在、この作動エレメントの候補として1つのヘアピン構造が浮上している。一方でこのサブドメイン RNA を in vitro 転写によって合成し、細胞抽出液と混合すると、液体相転移(LLPS)を誘発できることを明らかにした。また、その過程で NONO/SFPQ ヘテロダイマーに依存して LLPS 活性の高い FUS, RBM14 タンパク質が結合することを示した(図2)。この発見は、RNA 作動エレメントが、その親和性によって特定のプリオン様タンパク質を集約して、局所的に液体相分離を誘発する働きをしていることを示すものであり、この過程を経て相分離構造体としてのパラスペックル会合機構の理解が大きく進んだ。この成果は Molecular Cell 誌 (2018) に発表した。

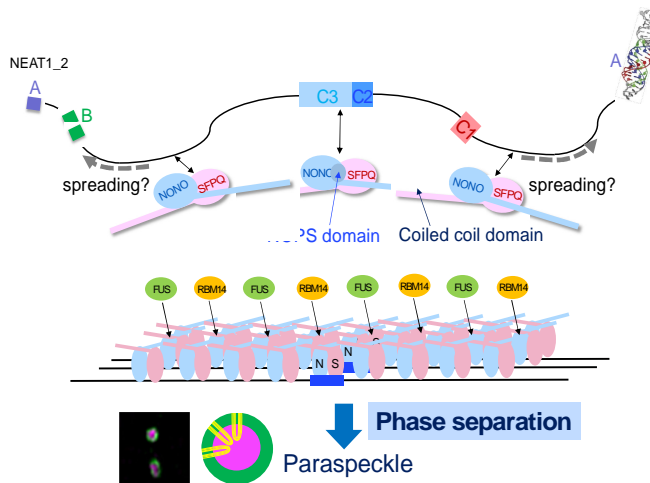


図2 NEAT1 arcRNA によるパラスペックル構造形成の最新モデル

### arcRNA 核内構造体の生物学的機能

核内構造体が形成された後に arcRNA がどのような生物学的機能を果たしているのかについて解析し、核内制御因子の SFPQ を構造体内にスポンジとして係留することによって、SFPQ の標的遺伝子の転写を制御していることを明らかにし、その標的遺伝子探索のための RNA-seq, ATAC-seq データを取得した(未発表)。また本領域の中川と共に Neat1 arcRNA のノックアウトマウスを作成し、それを用いた複数の海外グループとの共同研究によって、癌における NEAT1 の多面的機能が明らかになった。これらの成果は Development (2014), Nat Med (2016), Gene & Dev (2017) などに発表した。

### 新しい機能分子探索による arcRNA 機能の一般化

ArcRNA を一つのタクソンとして確立するためには、NEAT1 以外の arcRNA を同定し、その共通の機能と作用機構を明らかにする必要がある。そこで、新しい arcRNA とそれによって形成される核内構造体の探索のために、ヒトタンパク質-蛍光タンパク質発現ライブラリーによって可視化した核内 foci の中から RNase 感受性であるものをスクリーニングし、複数の RNase 感受性核内構造体を発見した。そのうち Sam68 ボディと呼ばれる核内構造体の新しい構成因子を複数同定し、その中からプリオン様ドメインに依存して構造体形成に関わる HNRNPD を同定し、またその他の構成因子 DBC1, HNRNPL などの機能解析を通して、Sam68 ボディが2つの異なる RNA 構造体が融合して存在していることを明らかにした。これらの成果は J Cell Biol (2016) に発表した。もう一つのアプローチ法として、arcRNA が共通して RNA 抽出液に対して著しい難溶性を示すことを発見し、それを指標にした次世代シーケンス解析(難溶性 RNA-seq)により、50 種以上の難溶性 RNA を同定し、さらに発現量の高い 10 種類が未同定の核内構造体に局在しており、arcRNA 候補となることを明らかにした(図3)。これらの成果は EMBO J (2017) に発表した。その後、難溶性 RNA-seq による arcRNA 探索を様々な細胞条件で実施し、ストレス依存的新規 arcRNA 候補を多数獲得した。この様な新規 arcRNA 探索によって、ヒトゲノムからは多数の arcRNA 賛成されていること、そしてそれらは独自の作動エレメント機能によって、相分離を介した構造体形成機能を発揮していることが強く示唆された。これによって当初の目標であった arcRNA を独立の ncRNA タクソンとして確立する知見が揃った。

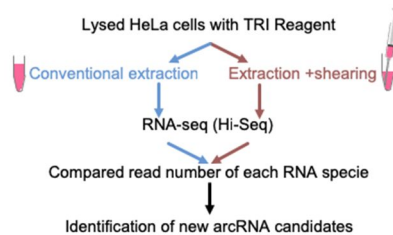


図3 難溶性 RNA-seq による arcRNA 探索

### ncRNA プロセッシング・修飾因子の構造機能解析

分担者の富田は、1)スプライシングの活性触媒を担う U6 snRNA のリサイクルおよび成熟化に関与する TUT1 や 2)多岐の高次生命現象を支配する let 7 miRNA の発現抑制に関わる TUT4/7 などのウリジル化酵素群に注目するとともに、3)がん抑制 miRNA の発現を制御する BCDIN3D や 4)SAM の生合成に関わる MAT2a mRNA 発現や U6 snRNA 成熟に関わる METTL16 などのメチル基転移酵素群に注目して、その RNA 認識および反応制御について X 線結晶構造解析、および構造を基にした機能解析を行った。成果として 1) U6 snRNA 特異的なウリジル化酵素 (TUT1) の

構造を決定し、TUT1によるU6 snRNAの認識機構や基質特異性の分子基盤を明らかにした。世界で最初のヒト由来ポリウリジル化酵素の全長の立体構造の報告となった。TUT1はマルチドメイン蛋白質であり、N末側からRRM-ZF、活性触媒ドメイン、C末のKA1(kinase-associated 1)ドメインからなる。これらのドメインがそれぞれU6 snRNAの特異的な部位を認識することが明らかになった。KA1ドメインは、それまでリン酸化酵素をリン脂質膜へリクルートするために必要なドメインとして報告されてきたが、今回の解析から新たなRNA結合ドメインとして認識されるようになった。2) Lin28依存的にpre-let7 RNAをオリゴウリジル化する酵素(TUT4/7)の活性部位(Catalytic Module: CM)およびLin28との作用部位(Lin28-interacting module: LIM)の構造を決定し、Lin28依存的なpre-let-7 RNAのオリゴウリジル化の分子機構を明らかにした。TUT4のN-末端側のLin28作用部位はZFドメインと非活性型のヌクレオチド転移ドメイン(nc-NTD)からなり、ZFドメインはpre-let-7の二本鎖部位、nc-NTDはLin28とともにpre-let-7のGGAGモチーフを含むループに結合することが明らかになった。このRNA認識により、pre-let-7の3'末端がTUT4のCMにリクルートされ、プロセシブなオリゴウリジル化が促進されることが明らかになった(図4)。3) がん抑制型のmiRNA前駆体の5'末端リン酸基をジメチル化すると報告がなされていたBCDIN3Dが、細胞質tRNAHisの5'末端をモノメチル化する活性を有することをin vitro およびin vivo で実証し、BCDIN3DがtRNAHisに特徴的な構造を認識する酵素であることを明らかにした。4) U6 snRNAおよびSAM合成酵素(Mat2A)mRNAの特定のAの6位をメチル化するMETTL16のC末端側ドメイン(VCR)の構造を決定した。その構造が、TUT1に見いだされたRNA結合ドメインKA-1と非常に似た構造であることを発見し、さらにVCRがTUT1のKA1ドメインと同様にU6 snRNAの特定の部分を認識することを見出し、VCRがU6 snRNAのメチル化に必要なドメインであることを明らかにした。なお、これらの成果はNucleic Acids Res. (2017), Nature Commun (2017), (2019)などに発表した。

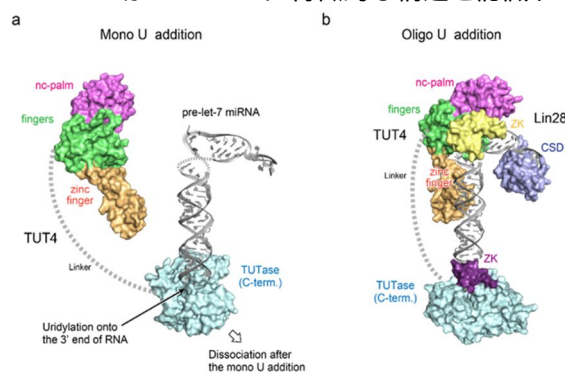


図4. Lin28依存的なlet-7前駆体のオリゴウリジル化の分子機構モデル

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計43件) 代表的なもの12件を記載(全て査読あり)

1. Modic M, Grosch M, Rot G, Engert S, Lepko T, Yamazaki T, Lee FCY, 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. (2019) Cross-regulation between TDP-43 and paraspeckles promotes pluripotency differentiation transition. Mol Cell in press
2. Yamashita, S., Nagaike, and Tomita, K. (2019). Crystal structures of the Lin28-interacting module of human terminal uridylyltransferase that regulates let-7 expression. Nature Commun., in press
3. Yashiro, Y., Yamashita, S., and Tomita, K. (2019). Crystal structure of the enterohemorrhagic Escherichia coli AtaT-AtaR toxin-antitoxin complex. Structure 27, 476-484.
4. Yamazaki T, Souquere S, Chujo T, Kobelke S, Chong YS, Fox AH, Bond CS, Nakagawa S, Pierron G, Hirose T. (2018) Functional Domains of NEAT1 Architectural lncRNA Induce Paraspeckle Assembly through Phase Separation. Mol Cell. 70, 1038-1053.
5. Fox AH, Nakagawa S, Hirose T, Bond CS. (2018) Paraspeckles: Where Long Noncoding RNA Meets Phase Separation. Trends Biochem Sci. 43, 124-135.
6. Mello SS, Sinow C, Raj N, Mazur PK, Biegging-Rolett K, Broz DK, Imam JFC, Vogel H, Wood LD, Sage J, Hirose T, Nakagawa S, Rinn J, Attardi LD. (2017) Neat1 is a p53-inducible lincRNA essential for transformation suppression. Genes Dev. 31, 1095-1108.
7. Chujo T, Yamazaki T, Kawaguchi T, Kurosaka S, Takumi T, Nakagawa S, Hirose T. (2017) Unusual semi-extractability as a hallmark of nuclear body-associated architectural noncoding RNAs. EMBO J. 36, 1447-1462.
8. Yamashita, S., Takagi, Y., Nagaike, T., Tomita, K. (2017). Crystal structures of U6 snRNA-specific terminal uridylyltransferase. Nature Commun 8, 15788.
9. Mannen T, Yamashita S, Tomita K, Goshima N, Hirose T. (2016) The Sam68 nuclear body is composed of two RNase-sensitive substructures joined by the adaptor HNRNPL. J Cell Biol. 214, 45-59.
10. Adriaens C, Standaert L, Barra J, Latil M, Verfaillie A, Kalev P, Boeckx B, Wijnhoven PWG, Radaelli E, Vermi W, Leucci E, Lapouge G, Beck B, ven den Oord J, Nakagawa S, Hirose T, Sablina AA, Lambrechts D, Aerts S, Blanpain C, Marine JC. (2016) p53 induces formation of NEAT1 lncRNA-containing paraspeckles that modulate replication stress response and chemosensitivity. Nat. Med. 22, 861-868.

11. Hennig S, Kong G, Mannen T, Sadowska A, Kobelke S, Blythe A, Knott GJ, Iyer KS, Ho D, Newcombe EA, Hosoki K, Goshima N, Kawaguchi T, Hatters D, Trinkle-Mulcahy L, Hirose T\*, Bond CS\*, Fox AH\*. (2015) Prion-like domains in RNA binding proteins are essential for building subnuclear paraspeckles. *J Cell Biol.* 210, 529-539. (\* equally contributed)
12. Kawaguchi T, Tanigawa A, Naganuma T, Ohkawa Y, Souquere S, Pierron G, Hirose T. (2015) SWI/SNF chromatin-remodeling complexes function in noncoding RNA-dependent assembly of nuclear bodies. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 112, 4304-4309.

〔学会発表〕(計 36 件) 招待講演の中から代表的なもの 10 件を記載

1. Hirose T. Nuclear architecture by long noncoding RNAs through phase separation. China Nucleic Acids Forum 2018, Guangzhou, China. 2018. 11.15-16.
2. Hirose T. Dissection of architectural noncoding RNA elements and machinery. Keystone Symposia Noncoding RNAs: Forms, Function and Physiology, Keystone, USA, 2018.2.27
3. Hirose T. Molecular Dissection of Architectural Noncoding RNA Elements and Machinery. International symposium on multidisciplinary insights into higher order biological complexes. Perth, Australia, 2017.10.31
4. Hirose T. Dissection of architectural noncoding RNA elements and machinery. Cold Spring Harbor Asia meeting, Suzhou, China, 2016.11.17
5. Hirose T. Elements and machinery of architectural long noncoding RNAs. SIBS Symposium on RNA biology, Shanghai, China, 2016.11.14
6. Hirose T. Architectural noncoding RNAs controlling subnuclear organization. Mini-symposium on ncRNA, Taipei, Taiwan, 2016.9.29
7. Hirose T. Functional characterization of architectural RNA species toward noncoding RNA taxonomy. RNA2016 Symposium, Tainan, Taiwan, 2016.9.27
8. Tomita K. Methylation of 5'-phosphate of cytoplasmic tRNAHis in human. 26th tRNA Conference, Jeju, Korea, 2016.9.4
9. Tomita K. Molecular mechanism of template-independent CCA-addition. Joint Australia and Japan RNA meeting 2014, Sydney, Australia, 2014.11.5
10. Hirose T. The possible common mechanism underlying assembly of the nuclear bodies on architectural long noncoding RNAs. Joint Australia and Japan RNA meeting 2014, Sydney, Australia, 2014.11.4

〔図書〕(計 2 件)

1. Aly, MK, Hirose T. (2016) GAS5 Gene. In: eLS. John Wiley & Sons Ltd, Chichester. DOI: 10.1002/9780470015902.a0005019.pub3
2. Mannen T, Chujo T, Hirose T. Long noncoding RNAs as structural and functional components of nuclear bodies. Long Noncoding RNAs: Structures and Functions.ed. Kurokawa. R. Springer.111-132, 2015.

〔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

## 6 . 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名：富田 耕造

ローマ字氏名：Kozo Tomita

所属研究機関名：東京大学

部局名：大学院新領域創成科学研究科

職名：教授

研究者番号(8桁)：00345274

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。