

令和元年6月18日現在

機関番号：35407

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K07074

研究課題名(和文) 家族性ALSタイプ6におけるTLSリン酸化シグナル特異的なRNA代謝の分子機構

研究課題名(英文) TLS phosphorylation-dependent RNA metabolism in Familial ALS6

研究代表者

藤井 律子 (FUJII, RITSUKO)

広島文教女子大学・人間科学部・教授

研究者番号：90342716

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：家族性ALSタイプ6の原因遺伝子であるTLS/FUSは多機能RNA結合蛋白であり、近年、その点変異体だけでなく正常なTLS蛋白も脊髄運動神経細胞内でRNAや他のタンパク質を含む凝集体沈殿を形成しやすいことがわかってきた。本研究では、脊髄運動神経の過興奮時に起こるSrcファミリーキナーゼ依存的なチロシンリン酸化と非対称ジメチルアルギニン化がTLSを含むRNAエクソソームの形成とその細胞外放出を促進することを明らかにし、TLSの特異的なチロシンリン酸化が、タンパクの核内移行だけでなく脊髄運動神経のRNA代謝にも関与することを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

非対称ジメチルアルギニン化TLSは細胞内凝集沈殿を抑制する他、将来的にはALS6の発症初期に形成されるTLS-RNA凝集体のマーカーとしても利用できる。また、TLS-RNA凝集体に含まれるRNAの塩基配列を得ることができれば、この凝集体を選択的に分解する治療薬となるRNAアプタマーの設計が可能となるだろう。今後、本研究で得られた知見をALS6の治療や早期発見につなげるためには、RNAエクソソームとして細胞外放出されるRNAの実体とその機能の詳細な解析が待たれる。

研究成果の概要(英文)：A multi-functional RNA binding protein TLS/FUS has been identified as a cause of familial ALS type6 and potentially tends to form the intracellular protein-RNA aggregates which eventually develop the neuronal degeneration. In this study, we found that a novel tyrosine phosphorylation of TLS/FUS by the Src family kinase activity was required for the assembly of TLS-RNA exosomes and their subsequent release upon the prolonged depolarization of the spinal motor neurons. This Src-dependent tyrosine phosphorylation was accompanied by the asymmetric arginine-dimethylation of TLS/FUS at R216 and R218 by PRMT1/8 which has recently been shown to promote the nuclear-transport of TLS/FUS. Our findings indicate that the specific tyrosine phosphorylation of TLS/FUS, as well as its asymmetric arginine-dimethylation, plays a pivotal role in RNA metabolism to improve the cytotoxic TLS/FUS aggregate-formation in the spinal motor neurons.

研究分野：神経分子生物学

キーワード：ALSタイプ6 RNA代謝 TLS/FUS エクソソーム リン酸化シグナル

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

1. 研究開始当初の背景

- (1) RNA 結合タンパク TLS/FUS(以下、TLS)は、家族性筋萎縮性側索硬化症(以下、家族性 ALS)タイプ 6(以下、ALS6)の原因遺伝子である。家族性 ALS は選択的に運動ニューロンの変性が起こる難病であるが、その発症機序は複雑であり、確実な治療方法は未だに明らかにされていない。ALS に関連する遺伝子は、現在までに 10 数種類が特定されているが、TLS/FUS 遺伝子の点変異が原因とされる家族性の ALS6 の発症の分子機構には不明な点が多く、ALS6 と強い相関性のある点変異が TLS のどのような機能を抑制しているのかさえも未だに明らかにされていない(図 1)。TLS 自体が多機能タンパク質であることから、遺伝子上の点変異があったとしても、ALS の発症とその後の病状の進行速度には複数の遺伝的かつ後天的な要因が複雑に影響していることが推測される。
- (2) ALS の主病変は、運動ニューロンにみられる異常タンパクの細胞質内凝集であり、TLS 遺伝子の点変異を原因とする ALS6 においても同様の細胞内病変が出現する。しかしながら、ALS をはじめとする神経変性疾患で多数報告されているプロテアソームとオートファジーの活性化は TLS 点変異体を発現する神経細胞では認められない(藤井ら、未発表データ)。これまでに、私たちは「TLS ノックアウトマウスの大脳皮質において、イオンチャネル型グルタミン酸レセプター NMDAR サブタイプのうち、高 Ca²⁺透過性を呈する NR1 スプライスバリエーションの転写およびタンパク発現量が上昇しており、脳脊髄における D-セリン量が正常マウスよりも恒常的に上昇していること(藤井ら 2012; 荒木ら 2015)」、さらに「NMDAR を長期活性化させるとカルシウムイオン(Ca²⁺)透過性の高い NR1 のスプライシングバリエーション mRNA に TLS が結合し、その翻訳を抑制すること(Selamat ら 2009; 藤井 2010)」などを見出している。グルタミン酸は主要な興奮性神経伝達物質のひとつであるが、グルタミン酸受容体を介して細胞内 Ca²⁺濃度上昇が遷延化すると過興奮による神経細胞死を誘導する。これらのデータは、TLS が神経活動依存的に NMDAR からの Ca²⁺透過量を調節し、さらに D-セリン濃度などの神経細胞の外的環境を正常に維持することによって、神経細胞の Ca²⁺恒常性を維持していることを示唆する。これらの結果から、ALS6 においては、過興奮ストレスが主な発症誘因となることが推測された。
- (3) RNA 代謝が抑制されると TLS 蛋白が RNA 凝集体を形成すると考えられるが、正常な TLS による RNA 代謝の機構は不明である。ウィルムス腫瘍の原因遺伝子産物である EWS-WT1 がエクソサイトーシスにより細胞外へ放出されて細胞間クロストークに関与するという報告もあり(Palmer ら 2002, Cancer Cell) 同じ EWS ファミリーの TLS も mRNA/RNA と共にエクソサイトーシスされたのち、運動ニューロン同士、あるいは周辺のミクログリアとのクロストークに関与する可能性がある。脊髄運動ニューロン由来培養細胞株(以下、NSC-34 細胞)を長時間脱分極すると TLS を含むエクソソーム放出量が一過性に増加する。正常な TLS は、TLS 凝集体形成を抑制することで知られる核膜孔たんぱく質 Nucleoporin(Nup107)と会合し(藤井ら 2012; Darovic ら 2015) NSC-34 細胞を過興奮させると C 末 non-canonical NLS に隣接する C 末のチロシン残基がリン酸化される(重松ら 2015)。また、後者の TLS タンパク質の C 末 NLS のチロシンリン酸化に伴って細胞質から核内へ移行することが明らかにされているが、TLS-RNA エクソソームの形成や放出を制御するような TLS のリン酸化シグナルは明らかにされていない。



(Vance et al., Science 2009; Kwaitkowski et al., Science 2009より改変)

図 1 ALS6 における TLS の点変異

2. 研究の目的

本研究では、ALS6 発症機構の複雑系(図 2)を理解する諸端として、TLS タンパクの機能不全が原因となって生じる脊髄運動ニューロンの細胞内 RNA 代謝異常と神経変性との関連を明らかにしたい。脊髄運動ニューロンの過興奮時にみられる TLS タンパクの特異的リン酸化等のタンパク質修飾を同定し、これらの翻訳後修飾が TLS の細胞内動態や凝集体形成にどのような影響を及ぼすのか、また、脊髄運動ニューロンの細胞内 RNA 代謝に関わる特異的 TLS リン酸化シグナル明らかにすることを目的としている。

具体的な研究目的は次の通りである：

- (1) 家族性筋萎縮性側索硬化症タイプ 6 (ALS6) の点変異と関連する TLS タンパクの翻訳後修飾（例：特定のアミノ酸残基のリン酸化やメチルアルギニン化）を同定する。
- (2) 正常な RNA 代謝における RNA エクソソーム形成とその放出に關与する TLS のリン酸化シグナルを同定する。
- (3) TLS を含む RNA エクソソーム形成とその細胞外放出により、TLS の細胞内凝集と神経変性が回避される可能性を探る。

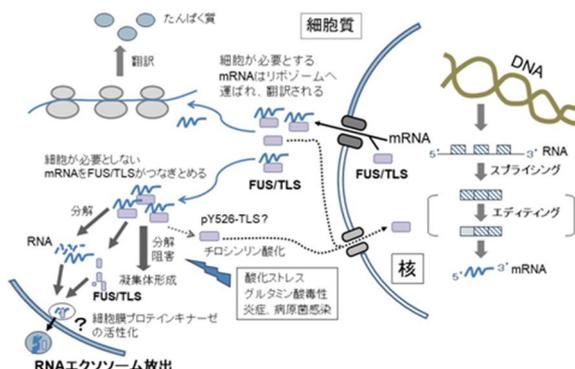


図 2 ALS6 発症の複雑系における TLS の機能

3. 研究の方法

(1) RNA TLS タンパク質会合体のタンパク質プロファイル

先行研究として、TLS の C-末領域でプルダウンした免疫沈降物をナノフロー 2D - LC-MS によるショットガン法により解析した結果、TLS の RNA 結合領域に結合するタンパク質を同定した。脊髄運動ニューロンモデル細胞である NSC-34 細胞において、これらのいくつかのタンパク質と結合する際の TLS のリン酸化の状態を抗リン酸化チロシン抗体および抗セリン/スレオニンリン酸化抗体を用いた免疫沈降法およびウエスタンブロットで確認し、TLS のチロシンリン酸化依存的に結合するタンパク質を同定した。

(2) 過興奮依存的な RNA エクソソーム放出における TLS のチロシンリン酸化

NSC 細胞-34 においては、高濃度 KCl (75mM ~ 90mM) や NMDA レセプターのアゴニスト（例：NMDA、D-セリン、グルタミン、スペルミジンなど）を用いて長期脱分極を起こし過興奮を誘導すると、誘導開始後 30 分から 60 分にかけて、TLS-RNA を含むエクソソームの放出量が増加する。また、過興奮誘導後 15 分にかけて細胞内および RNA エクソソームに含まれる TLS の C 末 NLS のチロシンリン酸化が誘導される。この過程で形成されるリン酸化 TLS と会合する RNA-エクソソームタンパク質を同定するために、過興奮を誘導した細胞から経時的に放出されるエクソソームをプロテアーゼ阻害剤、ホスファターゼ阻害剤カクテルおよび RNase 阻害剤存在下で回収した。その後、エクソソーム RNA を抽出し、網羅的マイクロ RNA シークエンス解析 (Maverix Biomics Inc., USA) および定量的 RNA differential display を行い、過興奮誘導前後で細胞外放出量に有意差がみられた miRNA (microRNA)、ncRNA (non-coding RNA) および mRNA 断片を同定した (表 1)。RNA エクソソームに含まれるタンパク質は、エクソソームを回収後に RIPA バッファーまたは SDS-サンプルバッファーで抽出し、特異的チロシンリン酸化抗体 clone 4G10 と特異的に N 末を認識する抗 TLS モノクローナル抗体と Dynabeads™-protein G (Invitrogen 社) を用いて免疫複合体タンパク質を回収した。チロシンリン酸化 TLS およびこれに特異的に会合するタンパク質は、特異的抗体を用いて検出した。また、TLS-RNA に会合するエクソソームタンパク質も同様に同定した。これらのウエスタンブロット解析およびシグナルの定量は、CS Analyzer ver.3 ソフトウェア (ATTO 社) で行った。

(3) エクソソーム放出に關与する TLS の翻訳後修飾の同定

NSC-34 細胞に高濃度 KCl (75mM ~ 90mM) を用いて過興奮を誘導し、誘導開始後 60 分にかけて過興奮誘導後の細胞から経時的にタンパク質試料を回収・抽出し、特異的リン酸化チロシン/セリン・スレオニン抗体と TLS の N 末を認識する抗 TLS 抗体を用いてリン酸化を受けている TLS を免疫沈降した。同時に、各々のサンプル中に含まれる TLS が PRMT1/8 によって非対称ジメチルアルギニン化 (R216、R218) を受けているかどうかを非対称ジメチルアルギニン化 TLS マウスモノクローナル抗体 (フナコシ、Fujimoto and Kurokawa 2014) を用いて調べた。過興奮後の放出された RNA エクソソームに含まれるタンパク質についても同様の解析を行った。

(4) RNA エクソソーム放出における TLS チロシンリン酸化シグナルの同定

NSC-34 細胞の過興奮時には TLS を含む RNA-エクソソームの放出量が顕著に増加する。そこで各種プロテインキナーゼ阻害剤 (K252a、PP1 など) を用いて、TLS のチロシンリン酸化が阻害された場合の TLS-RNA エクソソームの細胞外放出への影響を調べた。

(5) 有意差の検定には、t test (または paired-t test) と one-way ANOVA (二標本以上の場合) を用いた (エクセル統計 2012、SSRI 社)。

4. 研究成果

(1) TLS のリン酸化

脊髄運動ニューロン由来細胞株 NSC-34 細胞の長期脱分極により TLS の C 末の non-canonical NLS のチロシン残基 (アミノ酸残基 Y526 を含む) のリン酸化が誘導され、同時にセリン/スレオニン残基のリン酸化も認められた。ただし、TLS の N 末ペプチド抗体と抗リン酸化セリン抗体および抗リン酸化スレオニン抗体を用いたウエスタンブロット解析から、TLS の N 末端のセリン/スレオニンキナーゼのコンセンサス配列以外に存在するセリン/スレオニン残基がリン酸化を受けていることが示唆された。

(2) TLS-RNA エクソソームの解析

NSC-34 細胞を高濃度 KCl で過興奮誘導させた後 30 分~60 分の間に定常時よりも顕著にエクソソームの放出量が増加し、また、放出されるエクソソーム中に RNA を結合した TLS が検出された。同様に過興奮時 60 分以内に形成される RNA エクソソームを回収し、網羅的 RNA シークエンスによる differential display を行った結果、過興奮依存的に放出される 29 種類の miRNA や RNA が同定され、特定の Piwi-interacting RNA (PiRNA) が放出されていることが明らかとなった (表 1、投稿準備中)。PiRNA は中枢神経の変性回避への関与が報告されており、脊髄運動ニューロンにおいても神経変性防御の一端を担っていると考えられ、脊髄運動ニューロンの変性マーカーとして使用することが期待できる。また、過興奮後に NSC-34 細胞が放出した RNA エクソソームを TLS の N 末配列に対する抗体を用いて免疫沈降し RT-PCR を行ったところ、過興奮誘導後に Ca²⁺透過性の高い NR1 サブユニットの RNA スプライシングバリエーションも検出された。この結果は、TLS ノックアウトマウスから調製した初代中枢神経培養細胞において、Ca²⁺透過性の高い NR1 の RNA スプライスバリエーションの発現が上昇していることと合致する (藤井ら、投稿準備中)。また、TLS を特異的に含む RNA エクソソーム (以下、TLS-RNA エクソソーム) に含まれるエクソソームマーカータンパク質をウエスタンブロットならびに RNA ゲルで確認したところ、CD9、CD63、Exosome component9 および TSG101 は検出されたが、ALIX は検出されなかった。この結果は、TLS-RNA エクソソームが細胞内 Syndecan-Syntenin 相互作用によるエンドソームの細胞外放出とは異なる機構で放出されていることを示唆している。次に同様の実験を、ALS 6 関連の TLS 点変異体 (R521G および H517G) コンストラクトを NSC-34 細胞に強制発現させて行い、内在性 TLS との挙動の差異を比較しようとしたが、非特異的な細胞内凝集が起こり TLS 点変異体のみならず内在性 TLS およびその断片のエクソサイトシスを確認することができなかった。

表 1 Exosome RNA の網羅的 RNA Seq 解析結果の一部

	Gene ID 遺伝子ID	Gene Symbol 遺伝子名	Description 遺伝子の種類	Sample_0_abundance 定常状態の相対量	Sample_60_abundance 過興奮後の相対量	60 vs 0 fold_change 定常状態と過興奮後の比	60 vs 0 pValue p 値 (有意差検定)
1	Pcbp11	Pcbp11	RefSeq_antisense	0	48.95	Infinity	0.0375
2	mmu_piR_013763	mmu_piR_013763	piRNA	1.51	97.89	6.018541033	0.0017
3	4933407K13Rik: antisense	4933407K13Rik: antisense	other_ncRNA_ antisense	6.05	132.29	4.450625058	0.0038
4	SNORA48:RF00554.3	SNORA48:RF00554.3	HAcabox	15.87	194.46	3.615099393	0.0073
5	SNORA48:RF00554.29	SNORA48:RF00554.29	HAcabox	15.87	193.14	3.605272949	0.0074
6	SNORA48:RF00554.9	SNORA48:RF00554.9	HAcabox	17.39	199.75	3.521865665	0.0085
7	U4:RF00015.28	U4:RF00015.28	rfam	148.92	1494.85	3.327391299	0.0003
8	Ankmy21	Ankmy21	RefSeq_antisense	29.48	230.18	2.964954056	0.0375
9	SNORA48:RF00554.30	SNORA48:RF00554.30	HAcabox	91.47	698.48	2.93284825	0.0038
10	U4:RF00015.11	U4:RF00015.11	rfam	239.63	1812.34	2.918973194	0.0017
11	Atp6v1f1	Atp6v1f1	RefSeq_antisense	47.62	355.85	2.90162971	0.0171
12	SNORA48:RF00554.17	SNORA48:RF00554.17	HAcabox	19097.79	139600.42	2.869825678	0.0012
13	Nap1l1	Nap1l1	RefSeq	19298.87	139759.17	2.856354664	0.0012
14	Nap1l1:copy2	Nap1l1:copy2	RefSeq	19317.76	139775.04	2.855107037	0.0012
15	Wdr14	Wdr14	RefSeq_antisense	260.04	1833.51	2.81780267	0.0029
16	mmu-mir-6238	mmu-mir-6238	miRNA	167.06	1050.36	2.652445633	0.0091
17	mmu-mir-6238	mmu-mir-6238	miRNA	167.06	1050.36	2.652445633	0.0091
18	U4:RF00015.40	U4:RF00015.40	rfam	297.08	1855.99	2.643265549	0.0073
19	Clvs11	Clvs11	RefSeq_antisense	134.56	727.58	2.434856275	0.0424
20	SNORD95:RF00189.3	SNORD95:RF00189.3	CDBox	1156.57	5986.01	2.371742103	0.02
21	Snord95	Snord95	other_ncRNA	1156.57	5986.01	2.371742103	0.02
22	LSU- rRNA_Hsa_copy476	LSU- rRNA_Hsa_copy476	rRNA	4555.23	23425.48	2.362482805	0.0199
23	LSU- rRNA_Hsa_copy111	LSU- rRNA_Hsa_copy111	rRNA	3447.04	17481.8	2.342423793	0.0206
24	SNORA57:RF00191.3	SNORA57:RF00191.3	HAcabox	2403.85	11983.93	2.317682322	0.0232
25	Dcaf101	Dcaf101	RefSeq_antisense	3530.19	17588.95	2.316851623	0.0232
26	5730408K05Rik	5730408K05Rik	other_ncRNA	2406.12	11986.58	2.316639588	0.0232
27	U4:RF00015.18	U4:RF00015.18	rfam	413.49	2020.03	2.288452375	0.0424
28	SNORA81:RF01241.4	SNORA81:RF01241.4	HAcabox	3509.78	654.82	-2.422210311	0.0171
29	Erdr11	Erdr11	RefSeq_antisense	557.88	66.14	-3.076359881	0.0038

Sample_0 は定常状態における Exosome RNA

Sample_60 は脱分極後 60 分後 (過興奮誘導後) における Exosome RNA

研究上の都合により、一部の結果のみを示す。

TLS は凝集体を形成し細胞内沈殿物しやすいことから、細胞病理学的な ALS6 発症のクリティカルポイントを同定するためには、ALS6 モデル動物の脊髄運動ニューロンや ALS6 患者の iPS 細胞を利用するなど、in vivo 系で RNA-TLS 会合体を検出する技術が必要であり、将来的には各々の脳脊髄液中からエクソソームを回収して RNA オミックス解析を行うことが望ましい。ALS6 の発症初期段階で形成される TLS-RNA 会合凝集体に含まれる RNA の塩基配列を得ることができれば、細胞毒性の強い TLS-RNA 凝集体を特異的に分解することが可能な RNA アプタマーの設計も可能となるだろう。

(3) TLS のリン酸化シグナルと非対称ジメチルアルギニン化

先行研究から RNA-TLS 会合体タンパクとして、Nucleolin、PRMT (protein arginine N-methyltransferase) 1/8 など同定している。このうち、TLS - C 末のアルギニン残基のメチル化に参与する PRMT1/PRMT8 の特異的阻害剤により TLS のアルギニンメチル化が阻害されると、TLS の正常な核移行や RNA との結合が阻害され、TLS 点変異体の細胞質内凝集が顕著に出現することが複数の研究グループにより報告されている (Dormann ら, 2012 ; Yamaguchi & Kitao, 2012 ; Scaramuzzino ら, 2013 ; Tibshirani ら, 2015 他)。2018 年に PRMT1 による TLS の RGG 領域のアルギニンのメチル化が、TLS とその細胞質内シャペロンタンパクである TNP01 との結合に必須であり、この過程が阻害されると TLS の細胞質内凝集が起こることが証明された (Hofweber ら, 2018) (図 3)。

RNA エクソソームに含まれる TLS のチロシンリン酸化は、Src ファミリーキナーゼの特異的阻害剤である PP1 により顕著に阻害され、エクソソーム放出自体も阻害されるが、プロテインキナーゼ C や cAMP 依存性プロテインキナーゼの阻害剤の影響は受けないことを明らかにした。さらに、全細胞抽出タンパク質中の TLS/FUS、CD9、Exosome component 9 の発現量にも PP1 と K252a による量的変化は認められなかったが、Exosome として放出される量的変化 (図 4) を比較すると、Exosome component 9 (図 4、EXOSC9) と TLS/FUS (図 4、TLS/FUS) の放出量が PP1 により有意に減少していた。このことは、TLS-RNA エクソソームの放出が PP1 によって選択的阻害を受けることを示唆している。

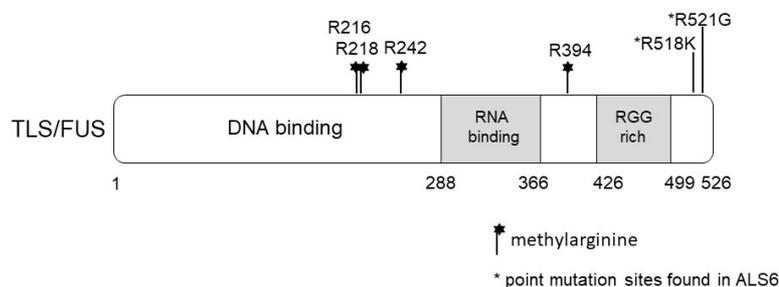
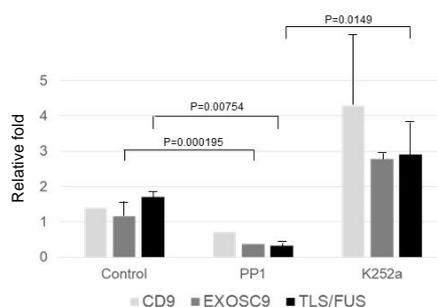


図 3 TLS のメチルアルギニン化部位



	CD9	EXOSC9	TLS/FUS
Control	1.399225±0.03288	1.15782±0.257119	1.69706±0.100921
PP1	0.715203±0.048831	0.376045±0.017383	0.320896±0.084812
K252a	4.287813±1.985841	2.782307±0.123051	2.905358±0.925223

図 4 PP1 による TLS-RNA Exosome 放出阻害

ヒト乳癌由来細胞 MCF-7 では SRC キナーゼにより Exosome 放出が促進され、共培養したヒト臍帯静脈内皮細胞の細胞移動を活発にし、このときの Exosome 放出は Syndecan と会合する Syntenin や ALIX との相互作用によって起こることが報告されている。そこで、NSC-34 細胞においても TLS-RNA Exosome のエクソサイトーシスに ALIX が関与しているのかどうかを検討した。上記で示した実験と同様のウエスタンブロットを行ったところ、NSC-34 細胞では、TLS の放出量は PP1 により顕著に減少するが、ALIX の放出量には変化が認められなかった。この結果は、TLS-RNA Exosome の放出が Syndecan-Syntenin の相互作用で形成される細胞内エンドソ

ームの細胞外放出とは異なる機序で行われていることを示唆している。また、免疫沈降実験においても抗 TLS/FUS 抗体の Exosome タンパク質の免疫沈降物には ALIX は検出されなかった。

また、NSC-34 細胞のエクソソームを回収し、抗 TLS 抗体 (N 末) で免疫沈降させた TLS はチロシンリン酸化と共に非対称ジメチルアルギニン化を受けていることがわかった。

RNA Exosome 中に含まれる非対称ジメチルアルギニン化 TLS の量は PP1 投与により顕著に減少しており、内在性コントロールタンパク質 (α -アクチン) 含量で標準化したところ、RNA Exosome 中の TLS と非対称ジメチルアルギニン化 TLS/FUS のチロシンリン酸化レベルは、ほぼ同じであった。これらのデータは、TLS が RNA Exosome として細胞外へ放出される際に、TLS/FUS のチロシンリン酸化と同時に TLS の非対称ジメチルアルギニン化が必要であることを示唆している。

本研究では、TLS-RNA Exosome の放出に、TLS の非対称ジメチルアルギニン化と Src ファミリーキナーゼ活性によるチロシンリン酸化が必要であることを示唆するデータが得られた。TLS のジメチルアルギニン化は、TLS の細胞内凝集・沈殿を抑制するために必要な広く認識されるようになったシャペロン蛋白 TNP01 との結合に必要であり、また、TLS-RNA 小胞が細胞外放出にソートされるためには Src ファミリーキナーゼ活性による TLS チロシンリン酸化が必要であると考えられる (図 5)。今後、本研究を ALS6 の治療や早期発見につなげるためには、まず TLS チロシンリン酸化に關与する Src ファミリーキナーゼを同定し、また、細胞外放出される RNA Exosome の化学的実体と機能、つまり TLS の細胞内凝集体に含まれる RNA の実体の詳細な解析が必要であると考えている。

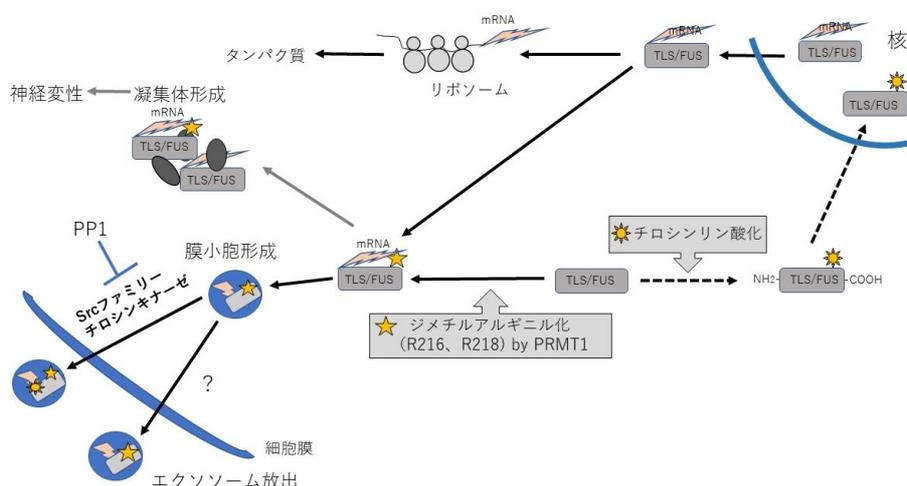


図 5 RNA 代謝における TLS のチロシンリン酸化とジメチルアルギニン化

5 . 主な発表論文等

〔学会発表〕(計 1 件)

Haruka Kasai and Ritsuko Fujii, Secretion of TLS/FUS-containing RNA exosome is promoted by the Src tyrosine kinase activation、15th Meeting of the Asian-Pacific Society for Neurochemistry (2018)

6 . 研究組織

(1)研究代表者

研究代表者氏名：藤井 律子

ローマ字氏名：FUJII RITSUKO

所属研究機関名：広島文教大学

部局名：人間科学部

職名：教授

研究者番号 (8 桁) : 90342716

(2)研究分担者

なし

(3)研究協力者

なし