

令和 4 年 5 月 17 日現在

機関番号：82675

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03161

研究課題名(和文) 神経RNA顆粒液相-固相平衡の認知機能・疾患への関与

研究課題名(英文) Liquid-solid phase equilibrium of neuronal RNA granules involved in cognitive function and neurodegenerative diseases

研究代表者

椎名 伸之 (Shiina, Nobuyuki)

大学共同利用機関法人自然科学研究機構(新分野創成センター、アストロバイオロジーセンター、生命創成探究・生命創成探究センター・准教授)

研究者番号：30332175

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：神経変性疾患の原因遺伝子産物であるTDP-43及びFUSは、神経細胞のRNA顆粒に集積・凝集化することによって疾患を引き起こすと考えられている。本研究では、TDP-43及びFUSのRNA顆粒への集積により、RNA顆粒形成因子RNG105の顆粒における流動性が上昇し、顆粒から細胞質へ離散することを見出した。それに伴い顆粒へのmRNA取り込み量は減少し、顆粒における局所的翻訳も低下することを明らかにした。以上の結果は、TDP-43及びFUSによるRNA顆粒からのRNG105の離散とそれに伴うmRNAの解離及び顆粒内における局所的翻訳の低下が、病態の基盤になるという新しいモデルを導き出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

RNA顆粒は、RNA結合タンパク質とmRNAの液-液相分離によって形成され、シナプスへのmRNA輸送と局所的翻訳の制御を介してシナプス長期増強及び長期記憶に必須の役割を担う。このことから、TDP-43及びFUSの凝集化によるRNA顆粒の機能不全が、シナプス形成不全や認知症を伴う神経変性疾患の病態基盤になると考えられており、そのメカニズム解明は喫緊の課題である。本研究は、RNA顆粒形成因子のほとんどがTDP-43及びFUSの影響を受けない反面、RNG105が特異的に顕著な影響を受け、同時にRNA顆粒の機能が低下することを見出した。この成果は神経変性疾患の新たな病態メカニズムを提案するものである。

研究成果の概要(英文)：TDP-43 and FUS, which are the causative gene products of neurodegenerative diseases, are thought to cause diseases by accumulating and aggregating in RNA granules in neurons. In this study, we found that the accumulation of TDP-43 and FUS in RNA granules increased the fluidity of an RNA granule scaffold protein RNG105 in the granules, causing RNG105 to dissociate from the granules into the cytoplasm. Simultaneously, the amount of mRNA uptake into the granules was reduced, and the local translation in the granules was also reduced. These results provide a new model that dissociation of RNG105 from RNA granules by TDP-43 and FUS, and concomitant dissociation of mRNA and the reduced local translation within the granules, are the basis of the pathology of neurodegenerative diseases.

研究分野：分子生物学

キーワード：RNA顆粒 液-液相分離 mRNA 局所的翻訳 神経変性疾患 TDP-43 FUS RNG105

1. 研究開始当初の背景

(1) 液-液相分離により形成される神経 RNA 顆粒における RNG105 の役割

水の中で油は分離し、油滴を形成する。それと同じように、水溶液中で異なる濃度の水溶液が分離し、液滴を形成することがある。これは液-液相分離という物理化学的現象として知られている。液-液相分離を起こす原動力は、分子間の多価で弱い相互作用により形成される高濃度の液滴が、低濃度の水溶液から分離することにある。液-液相分離は細胞内でも起こり、この現象によって細胞質の RNA 顆粒が形成されていることが高い注目を集めた。

RNA 顆粒は mRNA、RNA 結合タンパク質 (RNA-binding protein: RBP)、リボソーム等が濃縮した集合体で、mRNA の細胞内輸送と翻訳制御を担う。RNA 顆粒の形成を担う RBP は約 20 種類程度が知られているが、我々はそのうちのひとつ RNG105 (別名 caprin1) を発見し、研究を行ってきた。これまで、RNG105 をマウスの脳神経でノックアウトすると、長期記憶が著しく低下することを明らかにした (Nakayama et al, eLife, 2017)。長期記憶の形成にはタンパク質合成が必要であることが 1980 年代から知られていたが、我々の研究成果は、その制御に RNA 顆粒が関与することを示した。特に、RNG105 ノックアウトマウスの神経細胞では、mRNA の樹状突起への輸送と局在化が低下したことから、RNG105 による mRNA の RNA 顆粒への取り込み、さらにそれによる mRNA の樹状突起への輸送と局所的な翻訳が、シナプス長期増強ひいては長期記憶形成に必要なだと考えられた。

(2) 神経変性疾患における原因遺伝子産物の RNA 顆粒への集積・凝集化

前頭側頭葉変性性認知症 (frontotemporal lobar degeneration: FTLD) や筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis: ALS) の神経変性疾患では、神経細胞において通常核に存在する TDP-43 や FUS が細胞質に移行し、細胞質で凝集体を形成することが疾患の原因になると考えられている。近年、TDP-43 及び FUS は RNA 顆粒構成因子と共に液-液相分離を起こす能力を持つ RBP であり、疾患における凝集体は RNA 顆粒が凝集化したものであることが明らかにされた。TDP-43 及び FUS 自体は RNA 顆粒に集積すると流動性が低下し、液相からゲル・固相に転移する。これにより RNA 顆粒全体の流動性が低下すれば、顆粒内における翻訳等の生化学反応は抑制されると一般的に考えられている。しかし、そのような TDP-43 や FUS が、本来 RNA 顆粒で機能する RNA 顆粒形成因子の流動性にどのような影響を及ぼすのかは不明であった。またそれにより、RNA 顆粒への mRNA の取り込みや RNA 顆粒における局所的翻訳がどのような影響を受けるかについても未知であった。

2. 研究の目的

そこで本研究では、以下の点を明らかにすることを目的とした。

- (1) RNA 顆粒形成因子の蛍光イメージングにより RNA 顆粒内での流動性を定量評価できるアッセイ系を確立し、神経初代培養細胞の樹状突起へ輸送された RNA 顆粒における個々の RNA 顆粒形成因子の流動性を明らかにする。
- (2) (1) の神経細胞に TDP-43 及び FUS を共発現して RNA 顆粒に集積させ、それによる RNA 顆粒形成因子の顆粒における流動性への影響を明らかにする。
- (3) RNA 顆粒形成因子と共に顆粒に取り込まれた mRNA が TDP-43 及び FUS の集積によりどのような影響を受けるのか、またそれに伴い、顆粒における局所的翻訳がどのような影響を受けるのかを明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 神経細胞の初代培養とトランスフェクション

ICR マウス胚 16 日目の大脳皮質から神経細胞を分散培養した。神経細胞は $1.6 \times 10^6 / \text{cm}^2$ の密度でポリ-D-リジンコーティングしたガラスボトムディッシュ (MatTek) 上に付着させた。神経細胞のトランスフェクションは培養 6 日目にリン酸カルシウム法を用いて行い、トランスフェクションの 1 日後に蛍光顕微鏡下で神経細胞の観察を行った。

(2) プラスミド構築

pCAG ベクター (Addgene) を使用して、ニューロンで発現させるための蛍光タンパク質タグ化 RBP のプラスミドを構築した。クローニングには In-Fusion Cloning Kit (Takara Bio) を使用した。

(3) 樹状突起における蛍光イメージング及び RNA 顆粒への RBP 集積の定量分析

GFP, mRFP1 及び Sirius のタグ付き RBP を発現する神経細胞は、A1 倒立型共焦点レーザー走査顕微鏡 (Nikon) を使用して観察・画像取得した。樹状突起 RNA 顆粒への RBP の集積を定量するために、単一顆粒の蛍光最大半値での 2 つの隣接するピクセル間の蛍光強度の差を「勾配 (slope)」として計算した。

(4) 光退色後蛍光回復 (FRAP) 解析

A1 倒立型共焦点レーザー走査顕微鏡を使用して、神経細胞のタイムラプス蛍光画像を 5 秒間

隔で取得した。蛍光退色前にコントロール画像を取得した後、樹状突起内の1つのRNA顆粒を対象領域 (ROI) としてレーザーで蛍光退色させた。ROI 内のRNA顆粒の蛍光強度 (F)、同じニューロン内の他の顆粒の蛍光強度 (F_g)、及び樹状突起の細胞質の蛍光強度 (F_c) を各時間で測定した。各時間での対象RNA顆粒の蛍光強度は、式1に示すように正規化した ($F_{(t)}$)。t=0は光退色の直後を示す。

$$F_{(t)} = ((F - F_c)_{(t)} - (F - F_c)_{(t=0)}) / (F_g - F_c)_{(t)} \quad (\text{式 1})$$

次に、退色前の蛍光強度に対する比を $F_{(t)}/F_{\text{cont}}$ として計算した。ここで、 F_{cont} は、退色前に取得したコントロール画像の $F_{(t)}$ である。これらの値 ($F_{(t)}/F_{\text{cont}}$, $t \geq 0$) を、式2でフィッティングした。式2中、 F_m は可動性画分 (蛍光最大回復値)、 $t_{1/2}$ は半回復時間を示し、フィッティングによりこれらの値を抽出した。フィッティングには、Excel ソルバーの最小二乗法を用いた。

$$f_{(t)} = F_m (1 - e^{-\frac{\ln 2}{t_{1/2}} t}) \quad (\text{式 2})$$

(5) 平衡摂動解析

神経細胞をジギトニンで膜透過化し、液-液相分離の平衡状態を摂動することによってRNA顆粒内のRBPの流動性を測定した (Shiina, J. Biol. Chem., 2019)。IX83 倒立型蛍光顕微鏡 (オリンパス) を使用して、蛍光タグ付きRBPを発現した神経細胞のタイムラプス蛍光画像を5秒間隔で取得した。透過化直前にコントロール画像を取得した後、0.5mlの0.075%ジギトニンを2mlの培地に添加した。その後約300秒間蛍光画像を取得した。樹状突起におけるRNA顆粒の蛍光強度 (F_g) を測定し、各時間でのRNA顆粒の蛍光強度の減少 ($F_{(t)}$) を、式3に示すように計算した。ここで、t=0はニューロンが透過化する直前である。

$$F_{(t)} = F_g(t) - F_g(t=0) \quad (\text{式 3})$$

次に、透過化前の蛍光強度に対する比を $F_{(t)}/F_{\text{cont}}$ として計算した。 F_{cont} は透過化前のコントロール画像における顆粒の蛍光強度である。これらの値 ($F_{(t)}/F_{\text{cont}}$, $t \geq 0$) を、式2でフィッティングした。式2中、 F_m は可動性画分 (RNA顆粒からの最大解離)、 $t_{1/2}$ はRNA顆粒からの解離の半減期であり、フィッティングによりこれらの値を抽出した。

(6) SunTag システムによる RNA 顆粒内の翻訳の定量

新規翻訳の時空間イメージングを可能にするツールである SunTag を神経細胞に導入した。使用したプラスミドは scFv-sfGFP-GB1 及び 24xV4-ODC-Arc 3' UTR である (Wang et al, Cell, 2016)。GFP の蛍光により樹状突起 RNA 顆粒における翻訳活性を測定し、各神経細胞で蛍光強度の最小-最大正規化を行った。

4. 研究成果

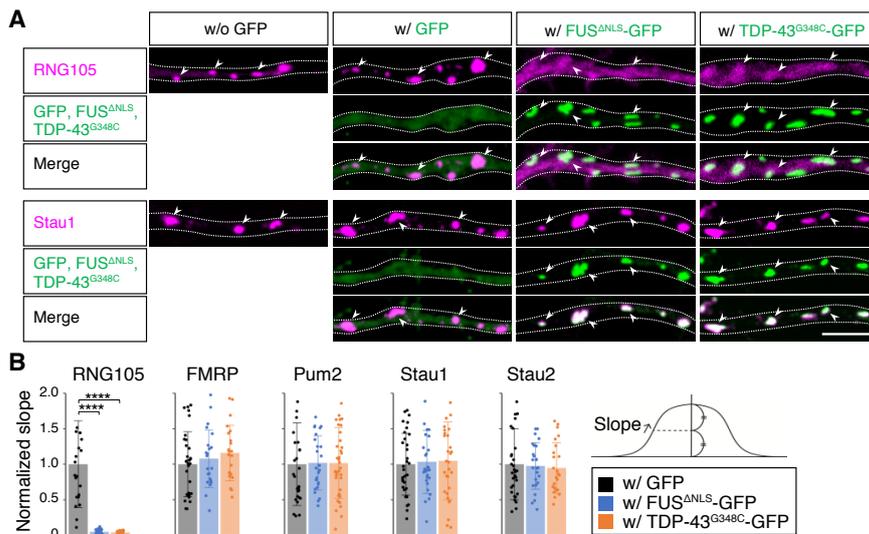


図1. RNA顆粒へのFUS Δ NLS及びTDP-43^{G348C}の集積によるRNG105の顆粒からの離散

(A) 培養神経の樹状突起におけるRNA顆粒へのRBP-mRFP1の局在、およびRBPのRNA顆粒局在に対するFUS Δ NLS-GFP及びTDP-43^{G348C}-GFPの共発現の影響。ここでは代表的なRBPとしてRNG105およびStau1の結果を示す。矢頭は樹状突起の代表的なRNA顆粒を示す。点線は樹状突起の輪郭を示す。スケールバー、5 μ m。

(B) RNA顆粒内のRBP蛍光の「勾配 (slope)」によって評価された顆粒へのRBPの集積の程度。

****p<0.001, 一元配置分散分析後のTukey-Kramer検定。

(1) FUS^{ΔNLS} 及び TDP-43^{G348C} の RNA 顆粒への集積による RNG105 の顆粒からの離散

本研究では、RNA 顆粒形成 RBP として RNG105, FMRP, Pum2, Stau1, Stau2, G3BP1, G3BP2, TIA-1, TIAR をテストした。また、FUS 及び TDP-43 は、神経変性疾患関連変異を持った FUS^{ΔNLS} 及び TDP-43^{G348C} (Swarup et al, Brain, 2011; Shiihashi et al, Brain, 2016) を用いた。これらの RBP を GFP, mRFP1, Sirius で蛍光タグ化して個々に神経細胞に発現させた場合、FUS^{ΔNLS}, TDP-43^{G348C}, RNG105, FMRP, Pum2, Stau1 及び Stau2 が細胞体及び樹状突起に顆粒を形成した (図 1A)。

FMRP, Pum2, Stau1 及び Stau2 は、FUS^{ΔNLS} 及び TDP-43^{G348C} と共発現させると、同一の顆粒に共集合した (図 1A)。顆粒内へのそれら RBP の集積の程度を蛍光ピークの「勾配」によって評価した結果、集積の程度は FUS^{ΔNLS} または TDP-43^{G348C} の共集合によって変化しなかった (図 1B)。それに対し、顆粒中への RNG105 の集積は、FUS^{ΔNLS} 及び TDP-43^{G348C} の顆粒への集積によって著しく減少し、樹状突起の細胞質へ拡散した (図 1A, B)。顆粒からの RNG105 のそのような離散は、FMRP の共集合によっては誘発されなかった。このことは、FUS^{ΔNLS} 及び TDP-43^{G348C} による離散とは対照的に、RNG105 が特定の RNA 顆粒 RBP と共に顆粒に集積することが可能であることを示した。これらの結果は、FUS^{ΔNLS} 及び TDP-43^{G348C} が RNA 顆粒への RNG105 の集積を制限するが、他の RBP には影響を与えないことを示した。

(2) FUS^{ΔNLS} 及び TDP-43^{G348C} による RNA 顆粒での RNG105 の可動性の上昇

次に、顆粒中の RBP のダイナミクスに対する FUS^{ΔNLS} と TDP-43^{G348C} の効果を、光退色後蛍光回復 (FRAP) によって解析した。各実験の FRAP 曲線を指数関数でフィッティングし、そこから可動性画分 (F_m) と蛍光の半回復時間 ($t_{1/2}$) を抽出し、統計的に分析した。結果は、RBP に対する FUS^{ΔNLS} 及び TDP-43^{G348C} の効果が RBP 間で異なることを示した。すなわち、Stau1/2 及び Pum2 の F_m は変化しないもしくは減少し、この結果は FUS^{ΔNLS} 及び TDP-43^{G348C} が RNA 顆粒中の Stau1/2 及び Pum2 の可動度を変化させないもしくは低下させることを示唆した (図 2)。これらの RBP とは対照的に、RNG105 と FMRP の F_m は、FUS^{ΔNLS} 及び TDP-43^{G348C} によって有意に増加した (図 2)。これは、FUS 及び TDP-43 が RNA 顆粒を硬化させるという一般的に信じられているモデルとは対照的に、顆粒内の RNG105 及び FMRP の可動性を上昇させることを示唆している。野生型の FUS 及び TDP-43 を用いた同様の実験でも、FUS^{ΔNLS} 及び TDP-43^{G348C} と基本的に同じ結果が得られた。これは、疾患に関連する変異がない FUS 及び TDP-43 でも凝集化を引き起こす能力があり、そのような凝集化は ALS や FTLD の病理に関連するという事実と一致している可能性がある。

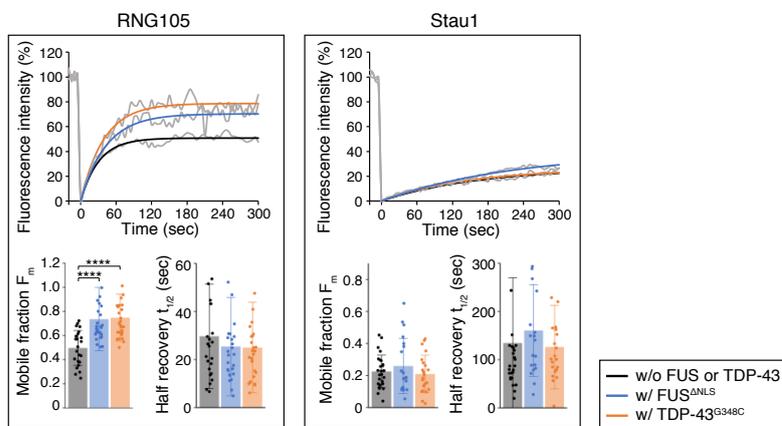


図 2. FUS^{ΔNLS} 及び TDP-43^{G348C} の集積により、RNG105 は RNA 顆粒でより動的になる

FUS^{ΔNLS} または TDP-43^{G348C} の共発現あり、なしの場合の神経における RBP の代表的な FRAP 解析。上段：樹状突起 RNA 顆粒中の RBP の代表的な FRAP 曲線、および指数関数によるフィッティング曲線。灰色の線が実測値を示す。下段：フィッティングした指数関数から抽出した可動性画分 (F_m)、および蛍光の半回復時間 ($t_{1/2}$)。* $p < 0.05$, *** $p < 0.001$, 一元配置分散分析後の Tukey-Kramer 検定。

(3) FUS^{ΔNLS} 及び TDP-43^{G348C} による RNA 顆粒での RNG105 の流動性の上昇

RBP のダイナミクスに対する FUS^{ΔNLS} 及び TDP-43^{G348C} の効果を、平衡摂動解析によってさらに評価した。この解析では、ジギトニンによる細胞膜の透過化により、細胞質内の分子を細胞から漏出させ、RNA 顆粒形成 RBP を含む分子の細胞質濃度を低下させる。細胞質濃度の低下は、細胞質と顆粒との間の顆粒形成 RBP の平衡を崩し、顆粒が液滴である場合、顆粒の収縮や溶解を誘発する。対照的に、顆粒が固体である場合、そのような収縮と溶解は制限される (Shiina, J. Biol. Chem., 2019)。RNG105 顆粒を形成するニューロンでは、FUS^{ΔNLS} 及び TDP-43^{G348C} の共発現により、RNG105 顆粒の収縮と溶解が促進され、顆粒内の RNG105 の蛍光が急速かつ有意に減少した。それに対し、他の RBP である FMRP, Stau1, Stau2 または Pum2 に対して FUS^{ΔNLS} 及び TDP-43^{G348C} の有意な影響はなかった。これらの結果は、RNA 顆粒における FUS^{ΔNLS} 及び TDP-43^{G348C} の集積が、RNG105 の流動性を特異的に上昇させることを示唆した。

以上の結果をまとめると、RNA 顆粒において RNG105 の流動性を増加させ、RNA 顆粒から離散させるという FUS^{ΔNLS} 及び TDP-43^{G348C} の効果は顕著であった。RNG105 は、樹状突起への mRNA 輸送に関与し、シナプス可塑性と長期記憶形成に不可欠である (Nakayama et al, eLife, 2017)。従って、RNA 顆粒から RNG105 が失われると、mRNA の顆粒への取り込みと顆粒における局所翻訳に変化が生じる可能性がある。そこで次に、RNG105 を発現するニューロンの樹状突起 RNA 顆粒における mRNA の局在化と局所翻訳に対する FUS^{ΔNLS} と TDP-43^{G348C} の影響を調べた。

(4) FUS^{ΔNLS} 及び TDP-43^{G348C} の集積により RNG105 局在性樹状突起 RNA 顆粒における mRNA 量と翻訳量が減少する

まず、RNA 顆粒中の mRNA の局在を、poly(dT)プローブを使用した蛍光 in situ ハイブリダイゼーション (FISH) によって調べた。FUS^{ΔNLS} または TDP-43^{G348C} を共発現しない場合、mRNA は RNG105 が濃縮した RNA 顆粒に集積した。それに対し、RNG105 と共に FUS^{ΔNLS} 及び TDP-43^{G348C} を共発現するニューロンでは、FUS^{ΔNLS} 及び TDP-43^{G348C} が濃縮した RNA 顆粒への mRNA 集積は減少した。これらの結果は、FUS^{ΔNLS} 及び TDP-43^{G348C} の RNA 顆粒への共集合が顆粒中の mRNA の量を減少させたことを示しており、これは顆粒からの RNG105 の離散と一致した。

次に、細胞内で新規合成された SunTag ポリペプチドを GFP 蛍光で検出し、翻訳が起こった時空間を解析できる SunTag システムを使用して、RNA 顆粒における翻訳活性を測定した。SunTag ポリペプチドをコードする mRNA には Arc 3' UTR を融合して RNA 顆粒に取り込ませることにより、顆粒における局所翻訳を可視化した (Wang et al, Cell, 2016)。FUS^{ΔNLS} または TDP-43^{G348C} の共発現がない場合、SunTag シグナルは RNG105 局在性顆粒に濃縮し、SunTag mRNA の局所翻訳が顆粒内で起こったことを示した (図 3)。これに対し、RNG105 と共に FUS^{ΔNLS} 及び TDP-43^{G348C} を共発現した場合、SunTag シグナルは顆粒領域を避けて分布していた (図 3)。これらの結果は、RNA 顆粒への FUS^{ΔNLS} 及び TDP-43^{G348C} の集積が顆粒内での翻訳を低下させたことを示し、これは FUS^{ΔNLS} 及び TDP-43^{G348C} の集積による顆粒中の mRNA の量の減少と一致した。

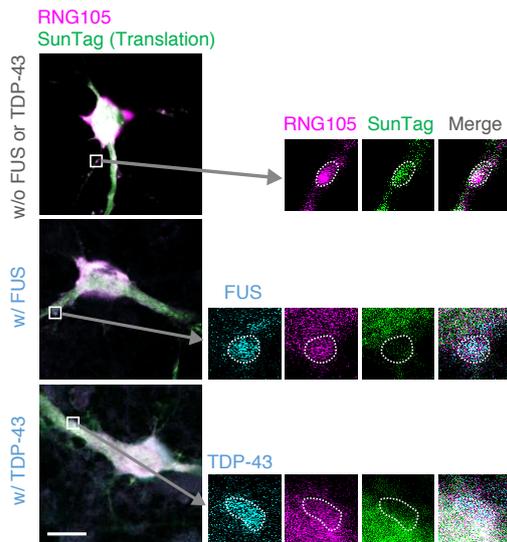


図 3. FUS^{ΔNLS} 及び TDP-43^{G348C} の集積により、RNG105 局在性 RNA 顆粒における局所的翻訳が減少する

FUS^{ΔNLS}-Sirius または TDP-43^{G348C}-Sirius の共発現あり、なしの RNG105-mRFP1 発現神経細胞に、SunTag を導入した。RNA 顆粒に取り込まれた Arc 3' UTR 含有 mRNA から翻訳された新生 SunTag ポリペプチドを GFP で検出した。右図は樹状突起 RNA 顆粒を含む四角で囲まれた領域の拡大図。スケールバー、10 μm。

以上の結果をまとめると、FUS^{ΔNLS} 及び TDP-43^{G348C} の RNA 顆粒への集積により、様々な RNA 顆粒 RBP のうち RNG105 が特異的に顆粒から離散し、それに伴い顆粒内の mRNA 量の低下及び翻訳の低下が起こることを明らかにした。FUS 及び TDP-43 が神経変性疾患を引き起こすメカニズムの一つの仮説として、RNA 顆粒の硬化が挙げられるが、本研究はその仮説に加えて、RNA 顆粒に本来濃縮すべき RBP の離散という新たな仮説を提起した。液-液相分離によって形成された液滴内における生化学反応の制御様式には、様々なモデルが存在する。液滴の硬化による反応の抑制はその一つであるが、その他にも液滴内へ反応に必要な分子を濃縮することによる反応の促進や、逆に必要な分子の液滴からの排除による反応の抑制が考えられている。本研究で我々が提起したモデルは、その最後のモデルに相当し、今後、RNA 顆粒から排除されない RNG105 を人工的に作り出すことによって、FUS^{ΔNLS} 及び TDP-43^{G348C} が引き起こす様々な障害を回復させることができるかどうか重要な課題となる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Kaori Nakazawa, Yuichi Shichino, Shintaro Iwasaki, and Nobuyuki Shiina	4. 巻 295
2. 論文標題 Implications of RNG140 (caprin2)-mediated translational regulation in eye lens differentiation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 15029-15044
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA120.012715	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 -
1. 著者名 Rie Ohashi and Nobuyuki Shiina	4. 巻 10
2. 論文標題 Cataloguing and selection of mRNAs localized to dendrites in neurons and regulated by RNA-binding proteins in RNA granules	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biomolecules	6. 最初と最後の頁 167
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biom10020167	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 -
1. 著者名 Rohini Roy, Nobuyuki Shiina, and Dan Ohtan Wang	4. 巻 168
2. 論文標題 More dynamic, more quantitative, unexpectedly intricate: Advanced understanding on synaptic RNA localization in learning and memory	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neurobiology of Learning and Memory	6. 最初と最後の頁 107149
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.nlm.2019.107149	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 -
1. 著者名 T Nakayama, K Okimura, J Shen, YJ Guh, TK Tamai, A Shimada, S Minou, Y Okushi, T Shimmura, Y Furukawa, N Kadofusa, A Sato, T Nishimura, M Tanaka, K Nakayama, N Shiina, N Yamamoto, AS Loudon, T Nishiwaki-Ohkawa, A Shinomiya, T Nabeshima, Y Nakane, and T Yoshimura	4. 巻 117
2. 論文標題 Seasonal changes in NRF2 antioxidant pathway regulates winter depression-like behavior.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America	6. 最初と最後の頁 9594-9603
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2000278117	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 -

[学会発表] 計13件(うち招待講演 7件/うち国際学会 3件)

1. 発表者名 堀尾朋世、椎名伸之
2. 発表標題 Novel regulation of RNA granule dynamics by neurodegenerative disease-causing gene products
3. 学会等名 第44回日本神経科学大会 / CJK第1回国際会議(国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 堀尾朋世、椎名伸之
2. 発表標題 Novel regulation of RNA granule dynamics by neurodegenerative disease-causing gene products
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 椎名伸之
2. 発表標題 脳神経機能における 相分離RNA顆粒の役割
3. 学会等名 日本植物学会第84回大会(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 椎名伸之
2. 発表標題 Role of Intrinsically Disordered Region (IDR) in higher-order brain functions
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 堀尾朋世、椎名伸之
2. 発表標題 神経変性疾患の原因遺伝子産物による新規RNA顆粒ダイナミクス制御の解析
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Nobuyuki Shiina
2. 発表標題 RNG105 (caprin1) establishes dendritic mRNA localization and is essential for long-term memory formation
3. 学会等名 第42回 日本神経科学大会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nobuyuki Shiina
2. 発表標題 Liquid- and solid-like RNA granule formation and its implications for neuronal functions
3. 学会等名 Frontier Bioorganization Forum 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Rie Ohashi, Yoshitaka Kumori, and Nobuyuki Shiina
2. 発表標題 Dendritic localization of mRNAs for Arf GEFs and GAPs that are involved in spine formation/maturation and AMPAR surface expression in dendrites
3. 学会等名 第42回 日本神経科学大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nobuyuki Shiina
2. 発表標題 Regulation of the dynamics of RNA granule condensates and its implications for long-term memory
3. 学会等名 NIBB-Princeton Joint Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山下映, 藤井一希, 腰高由美恵, 安達真由美, 笹川恵理, 中川真一, 高雄啓三, 椎名伸之
2. 発表標題 ストレス顆粒形成促進因子NFAR2の天然変性領域が担う液-液相分離の生理的意義の解析
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 中沢香織, 七野悠一, 岩崎信太郎, 椎名伸之
2. 発表標題 RNG140 (caprin2) はeIF3と複合体を形成して翻訳を抑制する
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 Rie Ohashi, Kei Nakayama, Keizo Takao, and Nobuyuki Shiina
2. 発表標題 RNA granule protein RNG105 (caprin1) regulates dendritic mRNA localization and contributes to synaptic potentiation
3. 学会等名 第42回 日本分子生物学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 椎名伸之
2. 発表標題 RNA顆粒足場タンパク質による液相・固相RNA顆粒の形成及びその長期記憶との関連
3. 学会等名 第42回 日本分子生物学会年会（招待講演）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 椎名伸之	4. 発行年 2021年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 223
3. 書名 相分離と細胞内構造 II. 細胞質の非膜オルガネラ 9. 神経RNA顆粒のダイナミクス制御と高次脳機能	

〔産業財産権〕

〔その他〕

http://www.nibb.ac.jp/neurocel/index.html

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
研究協力者	堀尾 朋世 (Horio Tomoyo)		

6. 研究組織（つづき）

	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
研究協力者	大橋 りえ (Ohashi Rie)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関