

令和 4 年 4 月 14 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K06479

研究課題名(和文) 相分離RNPナノ構造体の構築・設計原理の解明

研究課題名(英文) Mechanisms of the principles to construct and design phase-separated RNP nanostructures

研究代表者

山崎 智弘 (Yamazaki, Tomohiro)

大阪大学・生命機能研究科・特任講師

研究者番号：90732280

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：細胞内に多数存在する非膜性構造体は、相分離機構により形成され、細胞内プロセスを円滑に進めるために重要な役割を担う。一群の非膜性構造体の形成には、RNAが必須の役割を持つ。こうしたRNAのうち代表的なNEAT1 lncRNAが構築するパラスペックルの作動原理を解析し、パラスペックルの機能に重要と考えられる特徴的な形態や内部構造は、ミセル化と呼ばれる新規の細胞内相分離機構により形成されることを明らかにした。また、RNAを足場とする人工非膜性構造体実験系の確立にも成功し、RNAによる相分離機構を体系的に理解するための研究基盤を構築した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年注目を集める細胞内相分離研究において、多くの研究が液液相分離機構を対象としているが、本研究では、それとは異なる新たな細胞内相分離機構として、ブロック共重合体のミセル化というメカニズムを明らかにした。そのため、本成果は、今後の相分離研究の基盤として重要であると考えられる。また、ヒトゲノムから多量に産生されるタンパク質をコードしない長鎖ノンコーディングRNA(lncRNA)には、非膜性構造体を誘導するものが多く存在していることがわかりつつある。そのため、こうしたメカニズムの理解はlncRNAの作動原理や機能、さらには疾患における役割を理解する上で重要な基盤となることも期待できる。

研究成果の概要(英文)：Numerous membraneless organelles in the cell are formed by phase separation mechanisms and play an important role in facilitating intracellular processes. RNAs play an essential role in the formation of a group of membraneless organelles. We analyzed the principle of how NEAT1 lncRNA constructs paraspeckle membraneless organelles. We then found that the characteristic shape and internal structure, which are considered important for the paraspeckle functions, are formed by a novel intracellular phase separation mechanism called micellization. We also established an experimental system for artificial membraneless organelles using RNA as a scaffold and a research foundation for a systematic understanding of the mechanisms and functions of RNA-driven intracellular phase separation.

研究分野：分子生物学、生化学、細胞生物学、ソフトマター物理学

キーワード：RNA 相分離 非膜性構造体 NEAT1 パラスペックル 長鎖ノンコーディングRNA ブロック共重合体 ミセル化

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、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

細胞内に多数存在する非膜性構造体は、液滴やハイドロゲルのような状態で存在し、細胞内の特定の分子を集約する区画を作り上げ、細胞内プロセスを円滑に進めるために重要な役割を担う (Banani et al., 2017)。このような膜を持たない構造体の形成の原動力として、近年注目を集めているのが、相分離機構という物理現象である。こうした非膜性構造体のほとんどのもの

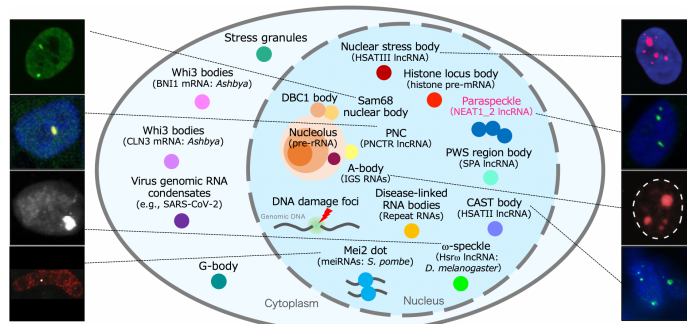


図1 arcRNA が骨格となる細胞内非膜性構造体

には、RNA が含まれているが、その機能は十分には理解されていない。私たちは、一群の RNA がこうした非膜性構造体の形成に必須の役割を果たしていることを見出し、こうした RNA を architectural RNA (arcRNA) と名付け、その形成過程や機能を集中的に解析してきた (Chujo et al., 2016; Yamazaki et al., 2020) (図1)。特に、私たちは、arcRNA の発見の端緒ともなった代表的な arcRNA である NEAT1_2 long noncoding RNA (lncRNA) について焦点を当てて解析を続けてきた。

NEAT1_2 は、核内非膜性構造体パラスペックルの形成に必須の足場として働く。パラスペックルは、別の核内の非膜性構造体である核スペックルの近傍に位置する構造体として同定された (Fox et al., 2002)。パラスペックルは、NEAT1_2 の転写に伴って、NEAT1 遺伝子座近傍で、60 種類以上ものタンパク質がダイナミックに出入りしながら構成される構造体である (Naganuma et al., 2012; Mao et al., 2011)。この構成タンパク質の中には、プリオン様ドメインや低複雑性領域と呼ばれるアミノ酸組成に偏りを持つタンパク質領域を含むものが多く含まれる。こうしたタンパク質は、相転移しやすいという特徴を有しており、それらの機能を介した相分離によりパラスペックルは形成される。また、パラスペックルは、特徴的なコアシェル構造と呼ばれる内部構造を持っており、パラスペックルの内部では、NEAT1_2 の 5' と 3' 末端が表面 (シェル) に局在しており、中央領域は、内部 (コア) に局在していることが明らかになっている (Souquere et al., 2010)。さらに、球形だけではなく、円筒状のパラスペックルも形成される (Souquere et al., 2010; West et al., 2016)。また、パラスペックルの分子機能としては、特定のタンパク質や RNA を取り込むスポンジとして働き、遺伝子発現を制御している (e.g., Hirose et al., 2014; Imamura et al., 2014)。生理的な機能としては、妊孕性や乳腺の発達への関与、また疾患との関わりでは、がん・ウイルス感染・神経変性疾患などにおいて重要な役割が示唆されている。このように、機能的にも重要な lncRNA であり、誘導する構造体も上記のように非常に興味深い特徴を有していたことから、NEAT1_2 lncRNA がどのようにパラスペックルの性質や機能を規定しているかを明らかにする研究を進めた。そのため、申請者は、NEAT1_2 lncRNA の RNA 領域の解析を進めた。方法としては、NEAT1 遺伝子を 1 コピーもつヒト一倍体 HAP1 細胞株を用いて、CRISPR/Cas9 による網羅的な RNA ドメインの探索を行った。その結果、パラスペックルの複数の特性が NEAT1_2 の特定の RNA ドメインにより規定されていることを明らかにした (Yamazaki et al., 2018) (図2)。例えば、パラスペックルのアセンブリーに関わる領域は NEAT1_2 の中央領域に存在しており、この領域を欠失するとパラスペックルが非常に小さくなりバラバラと核質に分散する。さらに、こうした領域には、パラスペックルの形成に必須の役割を持つタンパク質である NONO や FUS といったタンパク質が多数結合する。つまり、NEAT1_2 は中央領域を介して、自己集合性タンパク質の局所濃度を上げることで、相分離を誘導し、パラスペックルを形成しているというメカニズムを明らかにした。また、特定のタンパク質 (TDP-43) をリクルートするために必要な領域も存在する (Modic et al., 2019)。以上のように、パラスペックルの形成や機能は、NEAT1 の機能 RNA ドメインとそこに結合するタンパク質により規定されていることが明らかになった。

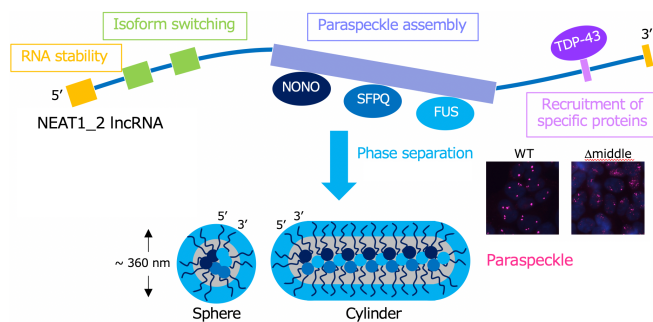


図2 パラスペックルの性状・機能を規定する NEAT1 の機能 RNA ドメイン

上記のような機能 RNA ドメインが明らかになってきた一方で、パラスペックルの特徴的な形

態や内部配置などに関わる NEAT1_2 の機能ドメインやその作動原理はわかっていなかった。また、RNA が誘導する非膜性構造体の形成に必要な十分な要素の理解や体系的な理解するための実験系は確立されていなかった。

2. 研究の目的

ゲノムから産生される多数の lncRNA のうち一群のものは、非膜性構造体構築のための骨格として機能する。しかし、こうした構造体の性状がどのように lncRNA によって規定されているかは明らかではない。そこで、その性状決定機構ならびにその設計原理を明らかにすることで、RNA による非膜性構造体形成の根幹をなす分子原理を解き明かすことを目的に研究を行なった。

3. 研究の方法

RNA を足場として形成する非膜性構造体の形成原理を理解するため、NEAT1_2 lncRNA とそれが構築する核内非膜性構造体パラスペックルをモデルとして研究を行なった。また、形成原理の物理的な観点からの解析のため、ソフトマター物理学の理論解析も取り入れた。さらに、ボトムアップによる「非膜性構造体を作って理解する」という再構成のアプローチも取り入れ、構造体形成の十分条件を明らかにする手法を取り入れ、研究を進めた。

4. 研究成果

(1) パラスペックルはブロック共重合体ミセルとして形成される

上述のように、パラスペックルは、特徴的な内部のコアシェル構造を持ち、形態も球形だけではなく、円筒状構造をとる。こうした構造を規定しているメカニズムを明らかにするため、NEAT1_2 lncRNA の RNA ドメインの解析を行った。この解析により、パラスペックル内部での、NEAT1_2 の規則的な配置に影響を与える NEAT1_2 RNA ドメインの同定に成功した。こうした領域を欠失した NEAT1_2 変異体が形成するパラスペックルでは、コアシェル構造に異常をきたす。通常、NEAT1_2 の 5' と 3' の領域は、パラスペックルのシェルに存在するが、例えば、NEAT1_2 の 5' 側を欠損すると、その 5' 側の配置がランダムになる。3' 側も同様で、5' と 3' 側の両方を欠失すると完全に規則的なコアシェル内部配置を失ったパラスペックルが形成される。

次に、パラスペックルの特徴的なコアシェル構造や形態、さらに上記の変異体での変化を考慮し、ソフトマター物理学の理論を用いて、この機構の理解を試みた。申請者は、こうした特徴が、合成高分子のブロック共重合体と非常に似ていることに着目した。ブロック共重合体とは、2種類以上の性質の異なる高分子が繋がった分子の総称であり、例えば、親水性の高分子と疎水性の高分子が繋がったブロック共重合体は、水の中では、親水性領域を外側に向け、疎水性領域を内側に向けたミセル構造を示す。また、個々の領域の長さなどの要因で、球だけではなく、円筒形など様々な形態を示すことが知られており、これらの特徴がパラスペックルの特徴と酷似している。そこで、ソフトマター物理学の理論研究者の方と共同研究を

開始し、理論モデルを構築した。この理論では、NEAT1_2 lncRNA と RNA 結合タンパク質の複合体をブロック共重合体と考え、パラスペックルを高分子ミセルと考えた (図 3)。また、この相分離過程は、ミセル化と呼ばれる。具体的には、NEAT1_2 の 5' 末端と 3' 末端を親水性領域と考え、パラスペックルのアセンブリーに関わる中央領域を疎水性領域と考えた。この構築した理論は、これまでの観察結果がうまく説明できるとともに、いくつかの実験的に確認可能な予測を提示した。例えば、5' 末端や 3' 末端の親水性領域は、反発力を生むと考えられるため、欠失することで形成されるパラスペックルのサイズが大きくなることが予測された。この点について実験により定量した結果、予想通り、こうした欠失変異体では、パラスペックルが大きくなることを明らかにした。他にも、5' 末端と 3' 末端の両方の親水性領域を欠失した変異体では、こうした反発力が失われ、液液相分離により形成される内部構造がランダムであり、球形をとるパラスペックルが形成されると考えられ、実験的にも予想通りの変化を示した。以上のように、パラスペックルの内部構造、大きさ、形態などを理解するための理論を構築でき、パラスペックルがブロック共重合体ミセルであることを明らかにした (Yamazaki et al., 2021)。近年注目を集める細胞内相分離研究において、多くの研究が液液相分離機構を対象としているが、本研究では、それは異なる新たな細胞内相分離機構として、ブロック共重合体のミセル化というメカニズムを明らかにした。そのため、本成果は、今後の相分離研究の基盤として重要であり、かつ RNA-タンパク質複合体がブロック共重合体として働くという普遍的な原理を明らかにした成果である。

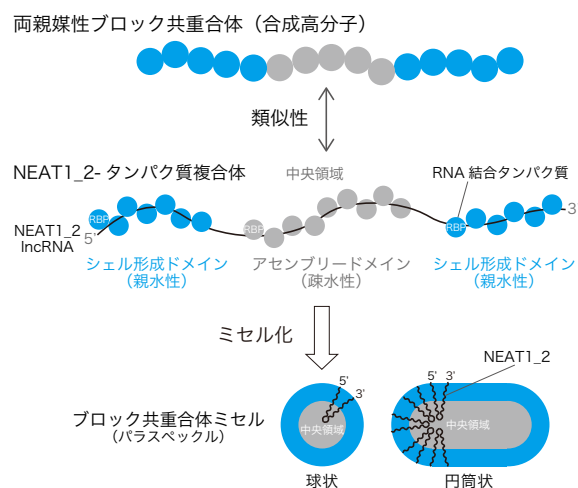


図3 パラスペックルのブロック共重合体ミセルモデル

(2) パラスペックルが独立した構造体として存在するためのメカニズム

パラスペックルは、核スペックルというスプライシング因子が集積する非膜性構造体の近傍に局在することが知られている。私たちの NEAT1_2 の RNA ドメインの解析から、NEAT1_2 の特定の RNA 領域を欠失すると、パラスペックルが核スペックル内部に取り込まれるという表現型を示すことを見出していた。さらに、詳細な RNA ドメインの解析を行い、ドメインの同定を進めた。さらに、こうした変異体で局在に変化が見られるものを調べることやその RNA ドメインに結合するタンパク質を解析することで、パラスペックルが独立して存在するために必要なタンパク質の候補を洗い出した。こうした候補タンパク質を、NEAT1_2 上に MS2 システムを用いて係留することで、パラスペックルの配置に影響が出るかを解析した。その結果、複数のタンパク質がパラスペックルの局在に影響を与えることを見出した。上記のように、パラスペックルは、ブロック共重合体のミセルであることから、ミセルの細胞内での配置を決めるメカニズムを明らかにした成果として、論文の投稿を準備している。

(3) RNA を足場とした人工非膜性構造体実験系の確立

arcRNA による構造体の形成における根幹となる機構は、自己集合性タンパク質を RNA 上に集積することにより、相分離を誘導することである。そこで、この点を人為的に模倣し、人為的にタンパク質を人工 RNA 上に繫留し、細胞内で非膜性構造体を誘導する実験系を確立した。RNA の設計においては、様々な配列を試し、安定的に発現し、効率よく非膜性構造体を誘導できるものを選別した。さらに、数十種類のタンパク質について、繫留により非膜性構造体が形成されるかを確認した。その結果、種々の RNA 結合タンパク質が非膜性構造体の誘導する活性を有することを明らかにした。この中には、すでに細胞内非膜性構造体の形成に必須であることが明らかになっているものが含まれており、この実験系が、細胞内相分離を再現していることを示唆している。加えて、この解析から新規の細胞内相分離誘導性タンパク質が同定されたことから、こうしたタンパク質の細胞内相分離における役割の解析が今後の細胞内相分離に理解において重要になると考えられた。以上の結果から、細胞内相分離のハブとなるタンパク質の同定・体系的な理解に大きく寄与することができる実験系の確立に成功したと考えられる。

参考文献

- Banani SF, Lee HO, Hyman AA, Rosen MK. Biomolecular condensates: organizers of cellular biochemistry. *Nat Rev Mol Cell Biol* (2017) 18, 285-298
- Chujo T, Yamazaki T, Hirose T. Architectural RNAs (arcRNAs): A class of long noncoding RNAs that function as the scaffold of nuclear bodies. *Biochim Biophys Acta* (2016) 1859, 139-146
- Fox AH, Lam YW, Leung AK, Lyon CE, Andersen J, Mann M, Lamond AI. Paraspeckles: a novel nuclear domain. *Curr Biol* (2002) 12, 13-25
- Mao YS, Sunwoo H, Zhang B, Spector DL. Direct visualization of the co-transcriptional assembly of a nuclear body by noncoding RNAs. *Nat Cell Biol* (2011) 13, 95-101
- Modic M, Grosch M, Rot G, Schirge 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. Cross-Regulation between TDP-43 and Paraspeckles Promotes Pluripotency-Differentiation Transition. *Mol Cell* (2019) 74, 951-965
- Naganuma T, Nakagawa S, Tanigawa A, Sasaki YF, Goshima N, Hirose T. Alternative 3'-end processing of long noncoding RNA initiates construction of nuclear paraspeckles. *EMBO J* (2012) 31, 4020-4034
- Souquere S, Beauclair G, Harpre F, Fox A, Pierron G. Highly ordered spatial organization of the structural long noncoding NEAT1 RNAs within paraspeckle nuclear bodies. *Mol Biol Cell* (2010) 21, 4020-4027
- West JA, Mito M, Kurosaka S, Takumi T, Tanegashima C, Chujo T, Yanaka K, Kingston RE, Hirose T, Bond C, Fox A, Nakagawa S. *J Cell Biol* (2016) 214, 817-30
- Yamazaki T, Nakagawa S, Hirose T. Architectural RNAs for Membraneless Nuclear Body Formation. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* (2019) 84, 227-237
- 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. *Mol Cell* (2018) 70, 1038-1053
- Yamazaki T, Yamamoto T, Yoshino H, Souquere S, Nakagawa S, Pierron G, Hirose T. Paraspeckles are constructed as block copolymer micelles. *EMBO J* (2021) 40, e107270

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 7件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Yamazaki Tomohiro, Hirose Tetsuro	4. 巻 373
2. 論文標題 Control of condensates dictates nucleolar architecture	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Science	6. 最初と最後の頁 486 ~ 487
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/science.abj8350	査読の有無 無
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 山崎智弘、廣瀬哲郎	4. 巻 93
2. 論文標題 RNAが形作る相分離構造体	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 生化学	6. 最初と最後の頁 385-390
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14952/SEIKAGAKU.2021.930385	査読の有無 無
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 Nakagawa Shinichi, Yamazaki Tomohiro, Mannen Taro, Hirose Tetsuro	4. 巻 -
2. 論文標題 ArcRNAs and the formation of nuclear bodies	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Mammalian Genome	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00335-021-09881-5	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 Tomohiro Yamazaki, Tetsuya Yamamoto, Hyura Yoshino, Sylvie Souquere, Shinichi Nakagawa, Gerard Pierron, Tetsuro Hirose	4. 巻 70
2. 論文標題 Paraspeckles are constructed as block copolymer micelles.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The EMBO Journal	6. 最初と最後の頁 e107270
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/embj.2020107270	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 該当する

1. 著者名 Yamazaki T., Hirose T.	4. 巻 2254
2. 論文標題 CRISPR-mediated mutagenesis of long noncoding RNAs	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Methods in Molecular Biology	6. 最初と最後の頁 283-303
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-0716-1158-6_18	査読の有無 無
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 Tetsuya Yamamoto, Tomohiro Yamazaki, Tetsuro Hirose	4. 巻 16
2. 論文標題 Phase separation driven by production of architectural RNA transcripts.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Soft matter	6. 最初と最後の頁 4692-4698
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/c9sm02458a	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 Eisuke Suzuki, Namino Ogawa, Taka-Aki Takeda, Yukina Nishito, Yu-Ki Tanaka, Takashi Fujiwara, Mayu Matsunaga, Sachiko Ueda, Naoya Kubo, Tokuji Tsuji, Ayako Fukunaka, Tomohiro Yamazaki, Kathryn M Taylor, Yasumitsu Ogra, Taiho Kambe	4. 巻 295
2. 論文標題 Detailed analyses of the crucial functions of Zn transporter proteins in alkaline phosphatase activation.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of biological chemistry	6. 最初と最後の頁 5669-5684
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA120.012610	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 該当する

1. 著者名 Fujita Ken-ichi, Yamazaki Tomohiro, Harada Kotaro, Seno Shigeto, Matsuda Hideo, Masuda Seiji	4. 巻 1863
2. 論文標題 URH49 exports mRNA by remodeling complex formation and mediating the NXF1-dependent pathway	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Gene Regulatory Mechanisms	6. 最初と最後の頁 194480 ~ 194480
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbagr.2020.194480	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 Yamazaki T., Nakagawa S., Hirose T.	4. 巻 LXXXIV
2. 論文標題 Architectural RNAs for Membraneless Nuclear Body Formation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology	6. 最初と最後の頁 1-11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1101/sqb.2019.84.039404	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 Hirose T., Yamazaki T., Nakagawa S.	4. 巻 10
2. 論文標題 Molecular anatomy of the architectural NEAT1 noncoding RNA: The domains, interactors, and biogenesis pathway required to build phase-separated nuclear paraspeckles	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 WIREs RNA	6. 最初と最後の頁 e1545-e1557
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/wrna.1545	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 -

[学会発表] 計11件(うち招待講演 2件/うち国際学会 2件)

1. 発表者名 山崎智弘、山本哲也、高桑央、吉野彪羅、一色和奏, Sylvie Souquere, 中川真一, Gerard Pierron, 廣瀬哲郎
2. 発表標題 非膜性構造体の骨格として働くRNA: NEAT1_2 lncRNA が構築するパラスペックルの研究から学んだこと
3. 学会等名 RNAフロンティアミーティング2021
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yamazaki T, Yamamoto T, Souquere S, Nakagawa S, Pierron G, Hirose T
2. 発表標題 RNAs as scaffolds of biomolecular condensates: from LLPS to micellization
3. 学会等名 MBSJ2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yamazaki T, Yamamoto T, Souquere S, Nakagawa S, Pierron G, Hirose T
2. 発表標題 Paraspeckles are constructed as block copolymer micelles
3. 学会等名 第22回RNA学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山崎智弘
2. 発表標題 Paraspeckles: RNA-scaffolding microphase-separated condensates
3. 学会等名 MBSJ2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yamazaki T
2. 発表標題 Design Principles of Architectural RNAs for Phase-separated Paraspeckle Nuclear Bodies.
3. 学会等名 Tokyo RNA Club, The 26th Meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yamazaki T, Souquere S, Takakuwa H, Yshino H, Fox AH, Bond CS, Nakagawa S, Pierron G, Hirose T.
2. 発表標題 Formation and function of RNA-induced phase-separated nuclear bodies.
3. 学会等名 第19回日本蛋白質科学会年会・第71回日本細胞生物学会大会合同年次大会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山崎智弘、高桑央、Sylvie Souquere、小松リチャード馨、吉野彪羅、Archa H Fox、Charles S Bond、中川真一、齋藤博英、Gerard Pierron、廣瀬哲郎
2. 発表標題 相分離構造体パラスペックルの性状・機能を規定するNEAT1 lncRNAモジュール
3. 学会等名 RNAフロンティアミーティング2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山崎智弘、高桑央、Sylvie Souquere、吉野彪羅、Archa H Fox、Charles S Bond、中川真一、Gerard Pierron、廣瀬哲郎
2. 発表標題 核内相分離構造体パラスペックルの生物物理的性質を規定するNEAT1 lncRNAのRNPモジュール
3. 学会等名 第21回日本RNA学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yamazaki T, Souquere S, Takakuwa H, Yoshino H, Fox AH, Bond CS, Nakagawa S, Pierron G, Hirose T.
2. 発表標題 Hidden codes of NEAT1 lncRNA for biophysical properties of phase-separated paraspeckles.
3. 学会等名 RNA2019 (24th Annual Meeting of the RNA Society) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山崎智弘、高桑央、Sylvie Souquere、小松リチャード馨、吉野彪羅、Archa H Fox、Charles S Bond、中川真一、齋藤博英、Gerard Pierron、廣瀬哲郎
2. 発表標題 相分離構造体パラスペックルの性状・機能を規定するNEAT1 lncRNAモジュール
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 山崎智弘、高桑央、Sylvie Souquere、小松リチャード馨、吉野彪羅、Archa H Fox、Charles S Bond、中川真一、齋藤博英、Gerard Pierron、廣瀬哲郎
2. 発表標題 相分離構造体パラスペックルの性状・機能を規定するNEAT1 lncRNAモジュール
3. 学会等名 第5回北海道大学部局横断シンポジウム
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計5件

1. 著者名 山崎智弘、山本哲也、廣瀬哲郎(担当:分担執筆, 範囲:パラスペックル)	4. 発行年 2021年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 221
3. 書名 相分離 メカニズムと疾患	

1. 著者名 山本哲也、山崎智弘、二宮賢介、廣瀬哲郎(担当:分担執筆、範囲:RNA生物学とソフトマター物理学の融合による核内構造体の研究)	4. 発行年 2021年
2. 出版社 ニューサイエンス社	5. 総ページ数 76
3. 書名 月刊「細胞」特集 エピトランスクリプトミクス	

1. 著者名 山崎智弘、廣瀬哲郎(担当:分担執筆, 範囲:核内の相分離)	4. 発行年 2020年
2. 出版社 東京化学同人	5. 総ページ数 402
3. 書名 相分離生物学の全貌	

1. 著者名 加藤 昌人、廣瀬 哲郎（高桑央、山崎智弘、廣瀬哲郎）	4. 発行年 2019年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 145
3. 書名 実験医学2019年6月号「細胞内の相分離」（ノンコーディングRNAにより誘導される核内構造体形成機構）	

1. 著者名 落合孝広、山本雄介（山崎智弘、廣瀬哲郎）	4. 発行年 2019年
2. 出版社 医歯薬出版株式会社	5. 総ページ数 120
3. 書名 マイクロRNA研究の進歩（lncRNAの機能と関連疾患）	

〔産業財産権〕

〔その他〕

Hirose Lab (RNA生体機能分野) http://hirose-lab.com/ RNA生体機能分野 http://www.igm.hokudai.ac.jp/rna/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

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
---------	---------

フランス	CNRS			
------	------	--	--	--