

平成 26 年 6 月 5 日現在

機関番号：12602

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2013

課題番号：24657116

研究課題名(和文) リボソームタンパク質による選択的スプライシング制御機構の解明

研究課題名(英文) Regulation of pre-mRNA splicing by ribosomal proteins

研究代表者

黒柳 秀人 (KUROYANAGI, Hidehito)

東京医科歯科大学・難治疾患研究所・准教授

研究者番号：30323702

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円、(間接経費) 960,000円

研究成果の概要(和文)：線虫の8つのリボソームタンパク質遺伝子の発現が、mRNA前駆体の選択的スプライシングにより自己制御されていることを明らかにした。このうちRPL-1については、mRNA前駆体のL10AREと呼ぶ領域に直接かつ特異的に結合することにより選択的スプライシングの自己制御をおこなうことを明らかにした。さらに、哺乳類の相同遺伝子RPL10Aについても、L10AREを介した選択的スプライシング自己制御機構が保存されていることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Expression of eight out of ~80 ribosomal protein genes in a nematode *C. elegans* have been shown to be regulated at the pre-mRNA processing level. Among them, RPL-1 has been shown to directly and specifically bind to a cis-element termed L10ARE to switch the splicing pattern of its own pre-mRNA. The orthologous gene RPL10A in vertebrates has also been shown to regulate its own pre-mRNA splicing via L10ARE, demonstrating that the splicing autoregulation of the genes encoding the ribosomal protein L10A is evolutionarily conserved.

研究分野：生物学

科研費の分科・細目：生物科学・分子生物学

キーワード：リボソームタンパク質 mRNA前駆体 選択的スプライシング 線虫 蛍光レポーター 自己制御 NMD

## 1. 研究開始当初の背景

翻訳装置であるリボソームを構成するリボソームタンパク質(*rp*, ribosomal protein)は、すべての生物、すべての細胞が普遍的に発現している。真核生物では、60S サブユニットを構成する約 47 種類の *rpL* タンパク質と 40S サブユニットを構成する約 32 種類の *rpS* タンパク質が存在するが、これらの中にはリボソーム外での特異的な機能が報告されているものがある。*rp* による自己の遺伝子の mRNA 前駆体のスプライシング制御はその例であり、これまでに、酵母の *rpL30* と *rpS14*、線虫の *rpL12*、ヒトの *rpL3* と *rpS13* で報告がある。しかし、これらの *rp* 遺伝子のスプライシング制御機構相互の関係や進化的な保存性、生物学的意義については不明である。

代表者は、選択的スプライシングにより中途終止コドンを持つ非生産的な mRNA を産生する選択的スプライシングにより発現制御を行う内在性遺伝子を網羅的に同定する目的で、nonsense-mediated mRNA decay (NMD)機構が欠損している線虫 *C. elegans* の *smg-2* 変異体のトランスクリプトーム解析を行った。そして、*smg-2* 変異体で安定化する選択的 mRNA アイソフォームを持つ遺伝子の候補上位 50 個に *rp* 遺伝子が 7 個含まれていたことから、*rp* 遺伝子を網羅的に探索した。その結果、既に報告のある 4 つの *rpL* 遺伝子に加えて、新たに 4 つの *rp* 遺伝子で NMD の標的となる非生産的 mRNA が産生されることを見出した。さらに、このうちこれまでにノックダウンにより解析した 6 つの *rp* 遺伝子すべてが、自己の生産的 mRNA の量を保つ方向へ選択的スプライシングパターンを変化させることを確認した。この結果は、これらの *rp* が自身の mRNA 前駆体の選択的スプライシングの特異的制御因子であることを示唆している。このうち特に *rpL10a* は、線虫遺伝子の選択的スプライス部位の間の約 40 塩基の領域がヒト遺伝子の対応するイントロンで 80% という異例に高い相同性で保存されており、スプライシングによる発現制御が進化的に保存されていることを強く示唆していた。

線虫 *rp* 遺伝子で代表者が見出した mRNA 前駆体の選択的スプライシングの自己制御による発現量の調節機構は、スプライシング制御因子では広く見られる発現制御機構であることから、代表者は、すべての細胞に発現する *rp* が自己の mRNA 前駆体に加えて自己以外の構成的なスプライシングの制御因子としても機能しているとの仮説に至った。

## 2. 研究の目的

本研究では、線虫の 8 個のリボソームタンパク質 (*rp*) 遺伝子について、それぞれノックダウンした状態での生産的 mRNA と非生産的 mRNA の比率を解析することで、線虫 *rp* 遺伝子の選択的スプライシングの自己制御および相互制御の関係の全体像を明らか

にする。

*rp* 遺伝子の蛍光選択的スプライシングレポーターを作製して、個体における選択的スプライシングの組織特異性などの制御パターンを明らかにし、選択的スプライシング制御に必須のシスエレメントを実験的に同定する。さらに、それぞれの *rp* の組換えタンパク質が同定したシスエレメントに試験管内で直接かつ特異的に結合するか確認する。*smg-2* 変異体線虫で *rp* 遺伝子をノックダウンしてトランスクリプトーム解析を行うことにより、各 *rp* により特異的にスプライシング制御を受ける標的遺伝子の候補を網羅的に探索し、RT-PCR により同定する。そして、その *rp* がそれらの標的遺伝子のスプライシングの制御に直接関与するか検討する。

上述の解析を通じて、普遍的に発現し進化的に保存されている *rp* のリボソーム外での機能であるスプライシング制御機構の生物学的意義を明らかにすることを目的とする。

## 3. 研究の方法

### 1. 線虫 *rp* 遺伝子の発現ベクターの作製

*rpl-1* のスプライシングレポーターカセットは、*rpl-1* のエクソン 1 から 2 のゲノム DNA 断片を増幅し Gateway system (Invitrogen) の BP 反応により pENTR-L1/R5 ベクターを作製した。これを、pENTR-L5-(+2)GGG6-mCherry-L2 あるいは pENTR-L5-GGG6-EGFP-L2 と pDEST-eft-3p あるいは pDEST-myo-3p と共に Gateway system の LR II Plus 反応により相同組換えし、普遍的あるいは体壁筋特異的な発現ベクターを作製した。L10ARE を欠失した *rpl-1* DEL レポーターミニ遺伝子は、Quickchange (Stratagene)を用いて作製した。

RPL-1 と RPL-30 の cDNA の Entry ベクターは、各 cDNA 断片を PCR で増幅し、pENTR-D/TOPO (Invitrogen)にクローニングして作製した。発現ベクターは pDEST-eft-3p 及び大腸菌での GST 融合組換えタンパク質発現誘導ベクター用の pDEST-Cold-GST を用いて Gateway system の LR 反応により作製した。各プラスミドベクターの塩基配列はシーケンス解析で確認した。

### 2. トランスジェニック線虫の作製と蛍光顕微鏡写真の撮影

トランスジェニック線虫は、野生型株 N2 にレポーターミニ遺伝子を微量注入して作製した。*rpl-1* レポーター線虫は蛍光実体顕微鏡 (LEICA M205 FA)で観察し、カラー冷却 CCD カメラ (LEICA DFC310FX)を用いて撮影した。

### 3. ゲルシフトアッセイ

GST-RPL-1 あるいは GST-RPL-30 組換えタンパク質は、pCold-GST-RPL-1 あるいは pCold-GST-RPL-30 を用いて、大腸菌 BL21 (DE3) pLysS 株 (Invitrogen)を形質転換し、得られたコロニーを LB 培地で培養して組換えタンパク質を寒冷誘導し、Glutathione Sepharose 4B を用いて精製した。プローブ作製のための

テンプレートは N2 ゲノム DNA または *rpl-1* レポーターを増幅して作製した。<sup>32</sup>P で標識した RNA プロブは [ $\alpha^{32}$ P]UTP と T7 RNA polymerase (Takara) で in vitro 転写により得た。6%ポリアクリルアミドゲルで精製した RNA プロブは RNA 結合緩衝液(20 mM HEPES-KOH (pH7.9), 320 mM KCl, 5% glycerol, 1% Triton X-100, 1 mM DTT, 0.1 mM PMSF)を用いて、希釈系列を作製した GST-RPL-1 あるいは GST-RPL-30 組換えタンパク質、100 ng/ $\mu$ l の大腸菌 tRNA と 50 ng/ $\mu$ l BSA と共に 20 $\times$  で 30 分間インキュベーションした。それぞれの試料は非変性 4%ポリアクリルアミドゲルで分離し、phosphoimage analyzer (FLA-3000G, Fuji Film)で解析した。

#### 4. 培養細胞用の発現ベクターの作製

ヒト *RPL10A* 遺伝子のスプライシングレポーターカセットは、HEK293T のゲノム DNA 断片から *RPL10A* のエクソン 3 から 5 の領域を増幅して pENTR-D/TOPO にクローニングし、培養細胞用発現ベクター作製のための Destination ベクター pDEST-cDNA3 と Gateway system での相同組換えにより作製した。*RPL10A* DEL レポーターミニ遺伝子は、Quickchange を用いて作製した。*RPL10A* と *RPL26* の Entry ベクターはそれぞれの cDNA の断片を増幅して pENTR-D/TOPO にクローニングし、Destination ベクター pDEST-ME18S と Gateway system での相同組換えにより作製した。発現ベクターの塩基配列はシーケンズ解析で確認した。

#### 5. 細胞培養とトランスフェクション

HeLa 細胞と NIH 3T3 細胞は 10%ウシ胎仔血清とペニシリン-ストレプトマイシン混合液(ナカライテスク)を加えた DMEM 培地(ナカライテスク)で培養し、100  $\mu$ g/ml emetin (SIGMA)で 6 時間処理した。

レポーターミニ遺伝子と過剰発現ベクターの共トランスフェクションには FuGENE HD (Roche)を用い、その後 24 時間培養した。

#### 6. 半定量的 RT-PCR によるスプライシングパターンの解析

細胞全 RNA はセパゾール RNA I super(ナカライテスク)を用いて抽出し、RQ1 DNase I (Promega)処理後に RNeasy Mini (QIAGEN)を用いて再度精製し、分光光度計(BECKMAN COULTER)で濃度を測定した。逆転写反応には PrimeScript (TaKaRa)と oligo dT プライマー(TaKaRa)を用いた。得られた cDNA は ExTaq (TaKaRa)を用いて PCR を行った。PCR 産物はバイオアナライザ 2100 expert (Agilent)によって定量解析した。

### 4. 研究成果

#### 1. *rp* 遺伝子の選択的スプライシングの自己制御と相互干渉

すでに明らかにしていた 6 つに加えて、選択的 mRNA を発現する計 8 個すべての *rp* 遺伝子について、遺伝子をノックダウンしてからの mRNA アイソフォームの比率の経時変

化を RT-PCR で解析した。さらに、ノックダウンした *rp* 遺伝子自身のみでなく、他の 7 個のスプライシングパターンに与える影響も解析した。その結果、各 *rp* 遺伝子は、ノックダウンにより自己の mRNA の生産的アイソフォームの比率が増加する方向に経時的に変化し、他の 7 個の *rp* 遺伝子は生産的アイソフォームの比率が減少する方向に経時的に変化した。これらの結果は、これら 8 個の *rp* 遺伝子は生産的 mRNA の量を保つ方向に選択的スプライシングの自己制御機構がはたしていること、また、1 つの *rp* の減少に呼応するように他の *rp* 遺伝子の発現もスプライシングレベルで相互に影響し合うネットワークがあること示している。

#### 2. *rpl-1* 遺伝子の 2 つの選択的スプライス部位の間の進化的に保存された領域は選択的スプライシングの自己制御に必須である

自己制御が確認された 8 つの *rp* 遺伝子について、選択的スプライシングが種を超えて保存されている可能性の検討とシスエレメントの探索をするため、8 つの *rp* 遺伝子の選択的スプライス部位の周辺の塩基配列を他の線虫や後生生物の配列と比較した。その結果、8 つの *rp* 遺伝子は選択的スプライス部位の間の配列が線虫間でよく保存されていることが明らかになった。それらの中で、*rpl-1* の 2 つの選択的スプライス部位の間の約 40 塩基の領域が線虫以外の後生生物でもよく保存されていることを見出したことから、この領域が *rpl-1* の選択的スプライシングの自己制御のシスエレメントである可能性が考えられた。

線虫の *rpl-1* 蛍光選択的スプライシングレポーターを作製することで、スプライシング制御の組織特異性やシスエレメントの同定を試みることにした。作製した 1 対の選択的スプライシングレポーターミニ遺伝子(WT レポーター)は *rpl-1* のエクソン 1 から 2 のゲノム領域を含み、上流の生産的スプライス部位を使うと RFP、下流の非生産的スプライス部位を使うと GFP が発現するようにフレームを合わせた。そして、普遍的プロモーターにつないだ 2 つのミニ遺伝子を野生型株 N2 に共微量注入して、トランスジェニック線虫株を得た。WT レポーター線虫では RFP、GFP のどちらの発現も確認され、組織特異性はみられなかった。WT レポーターを全身で発現させると虫の成長が不良であったので、以下の実験は体壁筋特異的なプロモーターを用いて実験を行った。

WT レポーターのスプライシングパターンを RT-PCR とシーケンズで確認したところ、それぞれのレポーターミニ遺伝子から、上流のスプライス部位を選択した生産的アイソフォームと下流のスプライス部位を選択した非生産的なアイソフォームの 2 つが確認された。

WT レポーターが内在性の *rpl-1* と同様のス

プライシング自己制御を受けるか確認するため、WT レポーター線虫の内在性の *rpl-1* をノックダウンすると、生産的アイソフォームを示す RFP の発現が増強し、逆に、*rpl-26*、*-30* のノックダウンでは非生産的アイソフォームを示す GFP の発現が増強した。また、RPL-1 cDNA を過剰発現させると、ノックダウンとは逆に非生産的アイソフォームを示す GFP の発現が増強したが、RPL-30 cDNA の過剰発現では、レポーターの発現に変化は見られなかった。これらのことから、WT レポーターは内在性の *rpl-1* と同様に選択的スプライシングの自己制御を受けることが確認された。

次に、2つのスプライス部位の間の保存領域が自己制御に必要な領域である可能性を検討するため、この保存領域の39塩基対を欠失させたレポーター (DEL レポーター) を作製した。DEL レポーター線虫では RFP、GFP のどちらの発現も確認されたが、RPL-1 の過剰発現や *rpl-1* のノックダウンでレポーターの発現に変化は見られなかった。

これら結果から、*rpl-1* の2つの選択的スプライス部位の間の保存領域が *rpl-1* の選択的スプライシングの自己制御に必須のシエメントであることが明らかになった。そこで、この保存領域を RPL10A 制御エレメント (L10ARE) と呼ぶこととした。

### 3. RPL-1 タンパク質は L10ARE を直接かつ特異的に認識する

*rpl-1* の選択的スプライシングレポーターが自己制御を受けるときに、RPL-1 タンパク質が自己の mRNA 前駆体に直接結合するか、その結合に配列特異性があるかを明らかにするため、*rpl-1* レポーターに含まれるエクソン1から2およびその周辺の領域から4つのプローブを作製し、GST-RPL-1 融合タンパク質を用いてゲルシフト実験を行った。

GST-RPL-1 の量の増加とともにプローブ3には強く、プローブ1には弱くシフトが見られたがプローブ2や4ではシフトは見られなかった。この結果より、RPL-1 タンパク質が *rpl-1* mRNA 前駆体に直接結合し、特にプローブ3の領域に結合することが明らかになった。

上段の実験で、プローブ3のみが L10ARE を含んでいたことから、次に WT レポーター由来の配列のプローブ5と DEL レポーター由来の配列のプローブ6を作製し比較した。GST-RPL-1 の量の増加とともにプローブ5ではシフトが強くなるのに対し、プローブ6ではほとんどシフトは見られなかった。また、GST-RPL-30 融合タンパク質ではどちらのプローブでもシフトは見られなかった。これらの結果から、RPL-1 タンパク質は L10ARE を直接かつ特異的に認識することが明らかになった。

### 4. RPL10A タンパク質をコードする遺伝子の選択的スプライシングの自己制御は進化的

### に保存されている

線虫で見られた *rpl-1* の選択的スプライシング自己制御が、L10ARE 配列が保存されている他の後生生物でも保存されている可能性について検討するため、まず、培養細胞を用いて、線虫の *rpl-1* の相同遺伝子である RPL10A 遺伝子でも同様の選択的スプライシングにより非生産的 mRNA が作られているかを探索した。線虫と同様に哺乳類でも非生産的アイソフォームが NMD の標的となると予測し、NMD で分解される mRNA を安定化する効果があるタンパク質合成阻害剤 emetin を用いて実験を行った。ヒト HeLa 細胞は、mRNA の大半が RPL10A 遺伝子の生産的 mRNA アイソフォームであったが、emetin で処理すると、生産的アイソフォーム以外に2つのアイソフォームが増加することが確認された。これらの RT-PCR 産物のシーケンス解析によって、イントロン保持型やエクソン3の下流が延長した非生産的 mRNA アイソフォームが確認された。この非生産的アイソフォームは中途終止コドンを持ち、GT-AG 則に従ったスプライス部位を使用していた。ヒト HEK293T 細胞やマウス NIH3T3 細胞でも確認された。これらの結果より、哺乳類の RPL10A 遺伝子は、線虫の *rpl-1* 遺伝子と同様に NMD の標的となる非生産的 mRNA アイソフォームを産生することが明らかになった。

次に、哺乳類の RPL10A 遺伝子で線虫の *rpl-1* と同様の選択的スプライシングの自己制御がみられるかを検討するため、RPL10A 選択的スプライシングレポーターミニ遺伝子 (WT レポーター) を作製した。NIH3T3 細胞に、レポーターミニ遺伝子とコントロールの RFP の発現ベクターを共トランスフェクションして RT-PCR を行ったところ、レポーターの生産的、非生産的アイソフォームのどちらも確認された。レポーターと RPL10A の共発現では、生産的アイソフォームの割合が減少したが、RPL26 との共発現ではアイソフォームの割合に大きな変化は見られなかった。さらに、線虫の L10ARE の相同領域を RPL10A の選択的スプライシングレポーターでも欠失させた (DEL レポーター) と、RFP、RPL10A、RPL26 の共発現でアイソフォームの割合に大きな変化は見られなかった。これらの結果が線虫の *rpl-1* の選択的スプライシング自己制御のパターンと一致することから、RPL10A タンパク質をコードする遺伝子のスプライシングの自己制御機構が哺乳類にまでよく保存されていることが明らかになった。

### 5. *rp* のスプライシング制御の標的遺伝子の探索

線虫 RPL-1 が L10ARE を配列特異的に認識してスプライシング制御できることが明らかになったことから、自己制御以外に、RPL-1 による選択的スプライシングあるいは構成的スプライシングの制御の標的となる

mRNA 前駆体が存在する可能性が考えられた。そこで、同調した *smg-2* 変異体で *rpl-1* および比較のために *rpl-26* または *rpl-30* をノックダウンし、全 RNA を回収し、polyA+ RNA を精製して大規模シーケンス解析をおこなった。その結果、これら 3 つの *rp* 遺伝子のノックダウンで共通してアイソフォームの比率が変化する遺伝子は見られたが、いずれかの *rp* 遺伝子に特異的な変化を受ける遺伝子はこれまでのところ見出されておらず、RPL-1 が構成的なスプライシング制御因子であることの証拠へ得られなかった。

## 6. 本研究の意義

本研究では、選択的スプライシングの自己制御が示唆された 8 つの *rp* 遺伝子の中から、2 つの選択的スプライス部位の間の約 40 塩基の領域が後生生物でよく保存されている *rpl-1* に注目した。そして、*rpl-1* の選択的スプライシングレポーターを作製することによって、L10ARE が選択的スプライシングの自己制御に必須のシスエレメントであることを明らかにした。また、ゲルシフト実験より、RPL-1 タンパク質が L10ARE を介して *rpl-1* の mRNA 前駆体に直接かつ特異的に結合することが明らかになった。これらの結果は RPL-1 が自身の mRNA 前駆体の選択的スプライシングを、L10ARE を介して直接制御するスプライシング制御因子であることを示している。

線虫の *rpl-1* の相同遺伝子の哺乳類の *RPL10A* は NMD の標的となる非生産的アイソフォームを持つことが明らかになり、線虫から哺乳類にまで配列や位置がよく保存されている L10ARE を介した選択的スプライシング自己制御機構も保存されていることを明らかにした。

## 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 8 件)

1. Kuroyanagi H, Takei S, Suzuki Y. Comprehensive analysis of mutually exclusive alternative splicing in *C. elegans*. **Worm**. 3: e28459, 2014. (査読有)
2. 木村まり子, 黒柳秀人. New Technology 選択的スプライシング可視化システム. **Medical Science Digest** 39: 502-503, 2013. (査読無)
3. Hidehito Kuroyanagi. Switch-like regulation of tissue-specific alternative pre-mRNA processing patterns revealed by customized fluorescence reporters. **Worm** 2: e23834, 2013. (査読有)
4. Kuroyanagi H, Watanabe Y, Hagiwara M. CELF family RNA-binding protein UNC-75 regulates two sets of mutually exclusive exons of the *unc-32* gene in neuron-specific manners in *Caenorhabditis elegans*. **PLoS Genetics**. 9:

- e1003337, 2013. (査読有) DOI: 10.1371/journal.pgen.1003337.
5. Kuroyanagi H, Watanabe Y, Suzuki Y, Hagiwara M. Position-dependent and neuron-specific splicing regulation by the CELF family RNA-binding protein UNC-75 in *Caenorhabditis elegans*. **Nucleic Acids Research**. 41: 4015-4025, 2013. (査読有) doi: 10.1093/nar/gkt097.
6. Iwasa H, Maimaiti S, Kuroyanagi H, Kawano S, Inami T, Ikeda M, Nakagawa K, Hata Y. Yes-associated protein homolog, YAP-1, is involved in the thermotolerance and aging in the nematode *Caenorhabditis elegans*. **Experimental Cell Research**. 319: 931-945, 2013. (査読有) doi: 10.1016/j.yexcr.2013.01.020.
7. Iwasa H, Kuroyanagi H, Maimaiti S, Ikeda M, Nakagawa K, Hata Y. Characterization of RSF-1, the *Caenorhabditis elegans* homolog of the Ras-association domain family protein 1. **Experimental Cell Research**. 319: 1-11, 2013. (査読有) doi: 10.1016/j.yexcr.2012.10.008.
8. Ohno G, Ono K, Togo M, Watanabe Y, Ono S, Hagiwara M, Kuroyanagi H. Muscle-Specific Splicing Factors ASD-2 and SUP-12 Cooperatively Switch Alternative Pre-mRNA Processing Patterns of the ADF/Cofilin Gene in *Caenorhabditis elegans*. **PLoS Genetics**. 8: e1002991, 2012. (査読有) doi: 10.1371/journal.pgen.1002991.

[学会発表](計 7 件)

1. 黒柳秀人. mRNA 前駆体の選択的プロセッシングパターンを可視化して解析する. 日本農芸化学会中部支部第 169 回例会若手シンポジウム、岐阜大学 サテライトキャンパス、岐阜市、2013 年 11 月 9 日.
2. 武井理美. 線虫 *rp* 遺伝子の選択的スプライシング制御機構の解析. 東京地区線虫勉強会、東京大学浅野キャンパス、東京都文京区、2013 年 9 月 28 日.
3. 黒柳秀人. 蛍光タンパク質レポーターを用いた mRNA 前駆体の転写後プロセッシング制御機構の遺伝学的解析. 日本遺伝学会第 85 回大会、慶應義塾大学 日吉キャンパス、横浜市、2013 年 9 月 19-21 日.
4. 武井理美, 黒柳秀人. 線虫 *rp* 遺伝子の選択的スプライシング制御機構の解析. 第 15 回日本 RNA 学会年会、松山市、2013 年 7 月 24-26 日.
5. Takei, S., & KUROYANAGI, H. Ribosomal Protein L1 regulates alternative splicing of its own pre-mRNA. 19th International *C. elegans* Meeting. 米国カリフォルニア州ロサンゼルス市、2013 年 6 月 26-30 日.
6. Genta Ohno, Kanako Ono, Marina Togo, Yohei Watanabe, Shoichiro Ono, Masatoshi Hagiwara, Hidehito Kuroyanagi. Muscle-Specific Splicing Factors ASD-2 and SUP-12 Cooperatively

Switch Alternative Pre-mRNA Processing  
Patterns of the ADF/Cofilin Gene in *C. elegans*.  
Cold Spring Harbor Asia conferences on RNA  
Biology. 中国蘇州市、2012年10月8-12日.  
7. 黒柳秀人, 都甲麻理奈, 渡辺要平, 萩原正  
敏. 普遍的に発現する RNA ポリメラーゼ II  
会合タンパク質 LST-3 は mRNA 前駆体の転写  
と選択的スプライシングを制御する. 第 14  
回日本 RNA 学会年会、東北大学、2012年7  
月18-20日.

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.tmd.ac.jp/end/index.html>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

黒柳 秀人 (KUROYANAGI Hidehito)  
東京医科歯科大学・難治疾患研究所・准教  
授

研究者番号：30323702