

令和元年6月15日現在

機関番号：12601

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：26113003

研究課題名(和文) ncRNAのケミカルタクソノミ

研究課題名(英文) Chemical taxonomy of ncRNA

研究代表者

鈴木 勉 (Suzuki, Tsutomu)

東京大学・大学院工学系研究科(工学部)・教授

研究者番号：20292782

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 102,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、RNAの作動エレメントとして新規RNA修飾およびその機能を明らかにすることを目的とした。主な成果として、mRNAにおけるキャップ依存的な新規m6Aメチル化酵素の発見、酢酸イオンを基質とするRNAアセチル化酵素の発見、炭酸ガスに敏感なtRNA修飾とワールブルク効果との関係、メタボライト濃度に応じて変動するtRNA修飾、tRNA前駆体におけるキャップ修飾の発見、新規tRNA修飾の発見と生育相依存的なtRNA修飾の変動、ヒトミトコンドリアtRNAにおける5ホルミルシチジン修飾の生合成を明らかにした成果などが挙げられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究において、私たちは新規RNA修飾や修飾酵素を多数発見した。これらの成果は、RNA修飾が関与する生命現象の理解に貢献するだけでなく、RNA修飾が欠損することで生じるヒトの疾患(RNA修飾病)の発症原因の解明および具体的な治療法や創薬のための基盤的知見を提供する。

研究成果の概要(英文)：This project aimed to identify novel RNA modifications as functional elements of RNA molecules. We identified a cap-specific novel m6A writer for mRNA, and an RNA acetyltransferase using an acetate ion as a substrate. We studied CO₂-sensitive tRNA modification and its association with Warburg effect, and found dynamic regulation of tRNA modification by sensing cellular metabolic status. In addition, we reported pre-tRNA capping, several novel RNA modifications and growth phase-dependent alteration of tRNA modification. We elucidated biogenesis of 5-formylcytidine in human mitochondrial tRNA.

研究分野：分子生物学

キーワード：RNA修飾 マススペクトロメトリー mRNA tRNA rRNA リボソーム エピトランスクリプトミクス
タンパク質合成

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

1. 研究開始当初の背景

細胞内の RNA は、転写後に様々な化学修飾 (RNA 修飾) を受けることによって、その本来の機能を発揮することが知られている。RNA 修飾は、RNA に物理化学的な性質を付与し、RNA の安定性やプロセッシング、細胞内局在の制御、遺伝暗号の解読、自然免疫からの回避など様々な生命現象に関わっている。

2. 研究の目的

ncRNA の新しい作動エレメントを探索するためには、RNA の配列や構造以外に、RNA の化学的な性質に由来する機能単位を探究する必要がある。本研究では RNA 修飾や末端構造に由来する RNA の質的な情報に焦点をあて、RNA の化学特性に基づいた ncRNA ケミカルタクソノミを確立することを目的とする。そのために、個々の ncRNA における修飾部位を RNA の高感度質量分析法 (RNA-MS) によって決定し、その生理学的意義を探究することによって、RNA 修飾を作動エレメントし、RNA の機能において基盤的な役割を担う新しい ncRNA タクソノミを確立する。また作動エレメントである RNA 修飾を、特異的に認識するタンパク質を同定し、ncRNA 作動装置の形成機構および発動原理を明らかにする。一方で、ncRNA の修飾を直接解析するために、これまでに開発した微量 RNA の精製技術に改良を加え、各種 ncRNA やその複合体の精製技術の開発を行う。これらの一連の研究を通して、RNA 修飾を作動エレメントとした ncRNA のケミカルタクソノミの手法を確立し、新たな RNA タクソノミの樹立をめざす。

3. 研究の方法

化学特性に基づく ncRNA の作動エレメントを見出すために、個々の ncRNA 分子に含まれる RNA 修飾部位を同定する。私たちは、すでに複数種類の新規 RNA 修飾 (いずれも未発表) を発見しており、本研究においてそれらの化学構造、生理学的機能、生合成機構を解析する。また、ヒトや他のモデル生物における ncRNA 上の新しい RNA 修飾部位を大規模に探索するための手法を確立する。特にケミカルバイオロジーの要素を取り入れた新しい検出手法を開発し、RNA-seq 解析と組み合わせることによって、これらの RNA 修飾部位を網羅的に同定し、RNA 修飾が担う生物学的な機能を探索する。さらに、本領域の様々な班員の研究に必要な ncRNA やその複合体の単離精製法について、私たちの基盤技術である往復循環クロマトグラフィー法と RNA-MS をプラットフォームとした技術支援を行う。

4. 研究成果

脊椎動物 mRNA のキャップ構造における m⁶A 修飾酵素の同定 (Akichika et al., *Science*, 2019)

脊椎動物の mRNA や長鎖非コード RNA に N⁶-メチルアデニン (m⁶A) が大量に見出され、m⁶A は RNA の代謝や正常な機能に重要であることが明らかになってきた。一般に m⁶A は mRNA の内部に存在しているが、脊椎動物では、mRNA の 5' 端構造である 7-メチルグアノシン (m⁷G) キャップ構造に続く 1 塩基目にも N⁶、2'-O-ジメチルアデニン (m⁶Am) として存在する。この m⁶Am 修飾の生合成や機能はほとんどわかっておらず、その解明のためには m⁶Am 修飾の N⁶-メチル基を導入する酵素の発見が必要であった。私たちは、m⁶Am 修飾の N⁶-メチル基を導入する酵素を同定し、CAPAM と命名した (図 1)。実際に CAPAM をヒトの培養細胞において遺伝的に欠損すると、m⁶Am 修飾の N⁶-メチル基が完全に消失した。CAPAM を欠損した細胞は酸化ストレスに対する感受性が向上しており、m⁶Am 修飾が生理学的に重要な意義を持つことが示唆された。生化学的な解析から、CAPAM は SAM をメチル基供与体として用い、m⁷G キャップ構造および m⁶Am 修飾の 2'-O メチル基を特異的に認識することが明らかとなった。CAPAM の N 末端に存在する WW ドメインは、セリン 5 番がリン酸化された RNA ポリメラーゼ II (RNAPII) の C 末端ドメインに特異的に結合したことから、CAPAM は転写伸長の初期段階に RNAPII へとリクルートされ、転写と共役しながら m⁶Am 修飾を導入することが示唆された (図 1)。濡木理研究室との共同研究により、結晶構造解析を行ったところ、CAPAM のコア部分は、メチル化ドメインと α ヘルックスに富むヘリカルドメインの 2 つから構成されていることが判明した。m⁷G キャップ構造はこれら 2 つのドメインの間のポケットで認識され、SAM はメチル化ドメインに特徴的な NPPF モチーフ配列からなる活性中心で認識されていた。これらの結晶構造は CAPAM による キャップ構造特異的な N⁶-メチル基転移反応を理解するための分子基盤となる。他グループによる先行研究では脱メチル化酵素である FTO (fat mass and obesity associated gene) の過剰発現によって m⁶Am

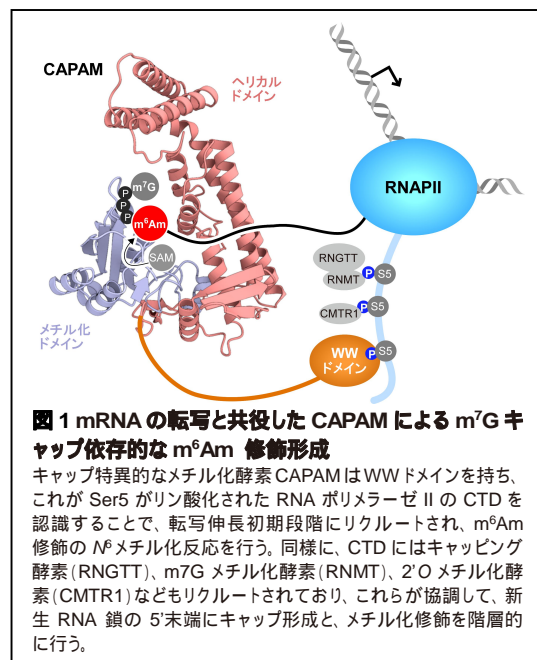


図 1 mRNA の転写と共役した CAPAM による m⁷G キャップ依存性 m⁶Am 修飾形成

キャップ特異的なメチル化酵素 CAPAM は WW ドメインを持ち、これが Ser5 がリン酸化された RNA ポリメラーゼ II の CTD を認識することで、転写伸長初期段階にリクルートされ、m⁶Am 修飾の N⁶-メチル化反応を行う。同様に、CTD にはキャッピング酵素 (RNGTT)、m⁷G メチル化酵素 (RNMT)、2'-O メチル化酵素 (CMTR1) などリクルートされており、これらが協調して、新生 RNA 鎖の 5' 末端にキャップ形成と、メチル化修飾を階層的に行う。

同定された。CAPAM の N 末端に存在する WW ドメインは、セリン 5 番がリン酸化された RNA ポリメラーゼ II (RNAPII) の C 末端ドメインに特異的に結合したことから、CAPAM は転写伸長の初期段階に RNAPII へとリクルートされ、転写と共役しながら m⁶Am 修飾を導入することが示唆された (図 1)。濡木理研究室との共同研究により、結晶構造解析を行ったところ、CAPAM のコア部分は、メチル化ドメインと α ヘルックスに富むヘリカルドメインの 2 つから構成されていることが判明した。m⁷G キャップ構造はこれら 2 つのドメインの間のポケットで認識され、SAM はメチル化ドメインに特徴的な NPPF モチーフ配列からなる活性中心で認識されていた。これらの結晶構造は CAPAM による キャップ構造特異的な N⁶-メチル基転移反応を理解するための分子基盤となる。他グループによる先行研究では脱メチル化酵素である FTO (fat mass and obesity associated gene) の過剰発現によって m⁶Am

修飾率が低下し mRNA が不安定化されることが報告されている (Mauer et al., *Nature*, 541, 371-375, 2017)。しかし m⁶Am 修飾を完全に失った CAPAM 欠損細胞の mRNA 量を網羅的に解析した結果、mRNA 量に大きな変動は見られなかったことから、m⁶Am 修飾は mRNA の安定性には寄与していないことが示された。一方で mRNA の翻訳効率を網羅的に解析したところ m⁶Am 修飾は mRNA の翻訳効率を向上する機能を持つことが示された。今後は m⁶Am 修飾が変動することで調節される遺伝子発現機構の全貌を明らかにするとともに、この修飾の異常に起因するヒトの疾患について探求していくことで、最終的には病気の診断や治療法の開発につながることを期待される。

この研究成果は、*Science* 誌の Research article として掲載された。修飾構造の発見から 40 年以上その機能が不明であった mRNA のメチル化修飾の生合成と機能を解明した画期的な研究成果であり、生命科学全体で大きなインパクトがあった。すでに *Nature* 姉妹紙を含むいくつかの総説で解析記事が掲載された。生物学・医学論文の中から注目論文を選出する Faculty of 1000 より、インパクトの高い論文として選出された。また Altmetric によればこの論文は、全論文の中で上位 3% 以内にランクされている。

酢酸イオンを基質とする tRNA アセチル化酵素の発見 (Taniguchi et al., *Nature Chem Biol*, 2018)

大腸菌では、メチオニンの遺伝暗号を解読する tRNA (tRNA^{Met}) には、遺伝情報を読み取るアンチコドンに N⁴-アセチルシチジン (ac⁴C) 修飾が存在する。この ac⁴C 修飾は TmcA という酵素により、アセチル CoA を基質としてアセチル化されることが当研究室の先行研究で明らかになっている (*EMBO J*, 2008)。しかし、枯草菌を含む別の細菌群では、ac⁴C 修飾および TmcA は見つかっていなかった。私たちは本研究で、枯草菌の tRNA^{Met} にも ac⁴C 修飾が存在することを発見し、さらに修飾酵素を探索したところ、TmcA とは全く異なるタイプの酵素が、その役割を担っていることを見出し、これを TmcAL と命名した。驚くべきことに、TmcAL はアセチル CoA ではなく、酢酸イオンを基質として ac⁴C 修飾を導入することが明らかになった。このことは、細菌の系統間で収斂進化により共通の ac⁴C 修飾が獲得されたことを示すものであり、ac⁴C 修飾の機能的かつ生理学的な重要性が示唆された。

炭酸ガスに敏感な tRNA 修飾--ワールブルク効果の関係性 (Lin et al., *Nature Commun.*, 2018)

N⁶-threonylcarbamoyladenine (t⁶A) およびその誘導体はすべての生物界で共通に用いられている修飾塩基であり、コドンの解読に必須であることが知られる他、タンパク質合成の様々な過程に関わることが知られている。t⁶A は、ATP 存在下で、スレオニン (Thr) と重炭酸イオン (HCO₃⁻) を基質として生合成される。In vitro において t⁶A 修飾形成の速度論的な解析を行ったところ、HCO₃⁻ に対する Km 値が異常に高く (31 mM)、この反応の律速は細胞内の HCO₃⁻ 濃度であるという結果を得た。実際に、ヒト細胞株を低い HCO₃⁻ 濃度の培地で培養したところ、複数の tRNA で t⁶A 修飾率が顕著に減少する結果を得た。一般的に、tRNA 修飾は static で stable であると考えられてきたが、この結果から、t⁶A 修飾は HCO₃⁻ 濃度を感知してダイナミックに変化することが判明した。この知見はがん細胞が低酸素環境下でミトコンドリアの活性を低下させ、嫌氣的解糖系を更新させるワールブルク効果の一端を説明するメカニズムである。

メタボライトの濃度に応じて化学構造を変化させる RNA 修飾 (Asano et al., *Nucleic Acids Research*, 2018)

私たちは、以前の研究で、ヒトミトコンドリア tRNA からタウリンを含む修飾塩基 5-taurinomethyluridine (tm⁵U) を発見した (図 2)。さらにこの修飾の欠損が MELAS や MERRF などのミトコンドリア脳筋症の直接の原因であることを突き止めた。この知見は RNA 修飾の欠損がヒトの疾患の原因になることを、示した世界で最初の例であり、私たちは RNA 修飾病という新しい概念を提唱した。主に食事から摂取するタウリンが RNA 修飾の基質になっているという知見は医療関係者や食品業界からも注目されている。ネコやキツネなどの肉食系の動物はタウリンを生合成できないため、タウリンが欠乏すると失明や心筋症を発症する。また、ヒラメの養殖においてタウリンは必須の栄養素であることも知られている。ヒトを含む霊長類は、タウリンを生合成することができるが、新生児はタウリン合成能が低いため、母乳からタウリンを摂取することが正常な発育に必須である。私たちは、タウリンの欠乏が tm⁵U 修飾に影響を与える関係を調べるために、タウリン欠乏症により、心筋症を発症したネコの肝臓からミトコンドリア tRNA を単離し、修飾の状態を調べたところ、予想通り、tm⁵U の修飾率が優位に低下していた。同様に、タウリン欠乏食を与えて飼育したヒラメからミトコンドリア tRNA を単離し、修飾を調べたところ、同様に tm⁵U 修飾の低下を観測した。さらに HeLa 細胞を、タウリンを欠乏した培地で培養したところ、ミトコンドリア tRNA の tm⁵U の修飾率が顕著に低下した。ヒト細胞ではタウリンの de novo 合成経路が働いていると考えられるが、外界からのタウリンの供給が高い修飾率の維持に必須であることを示した。さらに興味深いことに、タウリン修飾の低下とともに、tRNA の同じ位

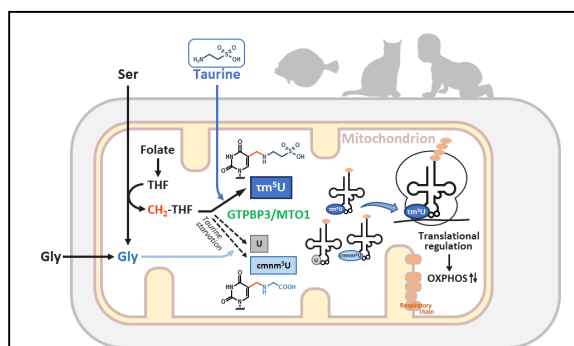


図 2 タウリン欠乏時に tm⁵U は cmnm⁵U に変化する
タウリン欠乏症や高グリシン血症でミトコンドリア tRNA 修飾が変動し、タンパク合成に影響を与える。

置に 5-carboxymethylaminomethyluridine (cmnm⁵U)修飾が生じることを見出した(図 2)。cmnm⁵U はバクテリア、酵母や線虫のミトコンドリア tRNA にみられる修飾であり、tm⁵U のタウリンの代わりにグリシンが取り込まれた構造をしている。タウリンとグリシンは化学構造的に類似していることから、タウリンが欠乏した状況でグリシンが取り込まれたものと考えられる。培地にタウリンを添加すると cmnm⁵U は完全に消失し、tm⁵U の修飾率が上昇することを確認した。この知見は、生理的な条件において、メタボライトの濃度変化により、RNA 修飾の化学構造が変化することを示した初めての例である。cmnm⁵U が取り込まれた tRNA がどのように振る舞い、タンパク合成に影響を与えるか、については今後の研究を待たねばならないが、修飾構造の違いによるコドン解読能へ与える影響が考えられる。今後は、タウリン欠乏症や高グリシン血症において tRNA 修飾が変化することで、翻訳に影響を与え、最終的な表現型や症状につながる可能性について探求していく予定である。

この仕事は、*Nucleic Acids Research* 誌に掲載され上位 1~2%の論文に与えられる Breakthrough paperとして高く評価された。また朝日新聞朝刊(2019年3月25日)に私たちの一連の研究が紹介された。これらの成果を基に、川崎医科大学において MELAS の臨床試験が行われ、今年の 2 月にタウリンを主成分とする薬が、保険適応薬として正式に認可された。

新規 tRNA 修飾の発見と生育相依的な tRNA 修飾の変動(Nagao et al., *Nature Struct Mol Biol*, 2017 など)

tRNA のアンチコドンには多様な修飾が存在し、遺伝暗号の解読に重要な役割を担っている。私たちは、バクテリア tRNA のアンチコドンに存在する 5-メトキシカルボニルメトキシウリジン (mcmo⁵U)の末端メチル化酵素 CmoM を同定し、生育相依的なメチル化修飾の変動を見出した。またこの過程で、新規の修飾塩基である

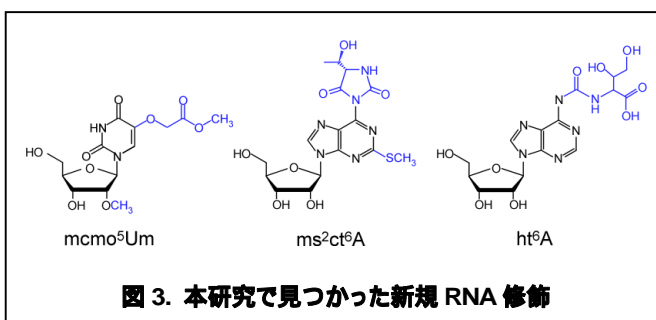


図 3. 本研究で見つかった新規 RNA 修飾

5-methoxycarbonylmethoxy-2'-O-met

hyluridine (mcmo⁵Um) (図 3) を発見した。これらの成果は *Nucleic Acids Research* 誌に掲載され、上位 1~2%の論文に与えられる Breakthrough Article に選定された (*Nucleic Acids Res*, 2016)。

私たちは以前、新規 tRNA 修飾として、cyclic-N⁶-threonylcarbamoyladenosine (ct⁶A)を報告している (*Nature Chem Biol.*, 2013)。今回、ct⁶A の結晶構造解析を行ったところ、ヒダントイン骨格を持った ct⁶A の新たな構造異性体を発見した(*Nucleic Acids Res*, 2017a)。この修飾側鎖はアデニン環と平面構造を取ることができず、これまでに例のない新しい機構でコドン認識を安定化する可能性が示唆された (Elzbieta Sochacka らとの共同研究)。さらに、枯草菌、植物、トリパノソーマの tRNA の解析から、新規の tRNA 修飾である 2-methylthio-cyclic-N⁶-threonylcarbamoyladenosine (ms²ct⁶A) (図 3) を発見した (*Nucleic Acids Res*, 2017b)。

ウニのミトコンドリアから tRNA^{Lys} を単離精製し質量分析法により解析したところ、アンチコドンの 3'側の隣接部位に新規の修飾塩基である Hydroxy-N⁶-threonylcarbamoyladenosine (ht⁶A) (図 3) を見出した。リボソームの A サイトにおける tRNA のコドン認識能を評価したところ、この修飾塩基は AAA コドンへの結合能を抑制する役割のあることが判明した。以上の結果から、棘皮動物のミトコンドリアにおいて tRNA^{Lys} が新たな修飾塩基を獲得することにより AAA コドンの暗号変化に寄与したと考えられた (*Nat Struct Mol Biol*, 2017)。

ミトコンドリアの変則暗号解読を司る f⁵C 修飾の生合成(Nakano et al., *Nature Chem Biol*, 2016)

ヒトに代表される哺乳動物ミトコンドリアには、核とは独立した独自の mtDNA と遺伝情報発現系がある。ミトコンドリアは変則的な遺伝暗号を用いており、通常は Ile をコードする AUA コドンが Met に暗号変化している。ミトコンドリア tRNA^{Met} のアンチコドンには 5-ホルミルシチジン(f⁵C)が存在し、この修飾によって、tRNA^{Met} が AUG コドンのみならず AUA コドンも Met に解読することが可能になる (図 4A)。f⁵C が発見されて以来、20 年以上もその生合成機構や修飾酵素は不明であったが、私たちは代謝ラベルにより、f⁵C のホルミル基は Met のメチル基に由来することを見出した。すなわち、f⁵C 修飾はメチル化されたのち、水酸化、酸化による多段階反応によって生合成されることが明らかとなった。候補となるメチル化酵素をスクリーニングしたところ、機能未知であった NSUN3 を同定した (図 4B) (*Nature Chem Biol*, 2016)。実際に、NSUN3 は SAM を基質として tRNA^{Met} のアンチコドン 1 字目に 5 メチルシチジン(m⁵C)を導入することを明らかにした。さらに、水酸化

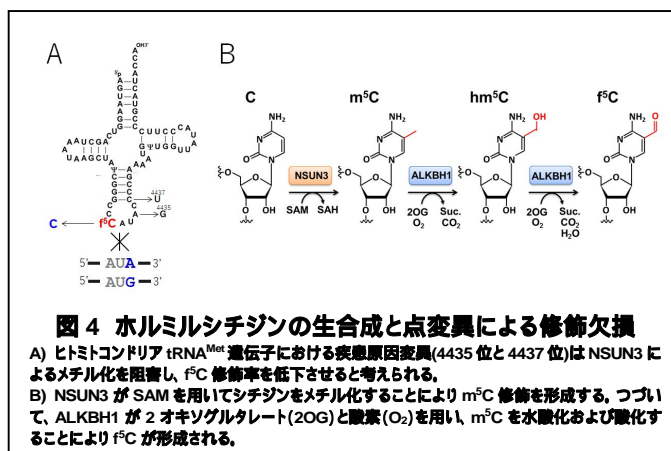


図 4 ホルミルシチジンの生合成と点変異による修飾欠損

A) ヒトミトコンドリア tRNA^{Met} 遺伝子における疾患原因変異(4435 位と 4437 位)は NSUN3 によるメチル化を阻害し、f⁵C 修飾率を低下させると考えられる。
B) NSUN3 が SAM を用いてシチジンをメチル化することにより m⁵C 修飾を形成する。ついで、ALKBH1 が 2 オキシグルタレート(2OG)と酸素(O₂)を用い、m⁵C を水酸化および酸化することにより f⁵C が形成される。

酵素である ALKBH1 が 2 オキソグルタル酸と酸素を基質として、NSUN3 が導入したメチル基を水酸化および酸化することで、 f^5C 修飾を形成することを明らかにした (図 4B) (*Nucleic Acids Res.*, 2017)。ヒト培養細胞で NSUN3 および ALKBH1 を破壊したところ、tRNA^{Met} の f^5C 修飾が導入されず、それぞれ未修飾 C および 5-メチルシチジン (m^5C) に変化していた。また、ミトコンドリアタンパク質合成能が低下し、呼吸の減少とミトコンドリア活性の顕著な低下が観測された。この結果から、 f^5C 修飾はミトコンドリアの機能に不可欠であることが判明した。mtDNA にはミトコンドリア機能欠損を引き起こす病的点変異が存在するが、tRNA^{Met} 遺伝子中に存在する A4435G および C4437U の二か所の変異が、NSUN3 によるメチル化を顕著に低下させることを見出した (図 4A)。したがってこれらの変異が f^5C 修飾形成を阻害することにより、ミトコンドリアのタンパク質合成能の異常を引き起こし、疾患の原因となる可能性が強く示唆された。

tRNA 前駆体は 5'キャップ修飾により安定化されている (pre-tRNA capping の発見) (Ohira and Suzuki, *Nature Chem Biol*, 2016)

遺伝暗号の解釈を司る tRNA は転写後に多様な修飾を受けることで本来の機能を発揮する。しかし、tRNA 前駆体(pre-tRNA)が転写された後、どのタイミングで tRNA 修飾が導入されるか、またその順序については、よくわかっていない。私たちは以前、tRNA 修飾が形成される過程で、tRNA 前駆体が細胞質でスプライシングされた後に、逆行的に核へと移行し、その第一段階目の修飾を受けた後に、再び細胞質へと輸送されることを報告した(*PNAS*, 2011)。すなわち tRNA の成熟過程では、pre-tRNA が細胞内をダイナミックに移動しながら、プロセッシングや修飾を受けていることが次第に明らかになりつつある。このような背景から、私たちは出芽酵母から様々な pre-tRNA を単離し、RNA-MS を駆使した解析により、tRNA 修飾の詳細な解析を行ったところ、5'リーダー配列を持つ pre-tRNA の 5'末端にメチル化グアノシンキャップ構造 (図 5) が付加されていることを発見した。我々はこの現象を“pre-tRNA capping”と命名した。さらに、pre-tRNA capping がヒト細胞においても観察されることが判明した。この結果からこの現象は真核生物の種を超えて、広く保存されていることが示された。一般にキャップ構造は RNA ポリメラーゼ II の転写と共役して導入されるが、tRNA は RNA ポリメラーゼ III の転写産物であり、この発見は、これまでの常識を覆す知見となった。遺伝学的な解析から、このキャップ構造は、pre-tRNA を 5'エキソヌクレアーゼによる分解から保護している役割があることが明らかとなった(*Nature Chem Biol*, 2016)。この機構は、核への逆行性の移行を伴う tRNA 成熟の alternative 経路において、tRNA 前駆体が細胞内を長距離かつ長時間にわたり移動するために、特に必要であると考えられる (図 5)。

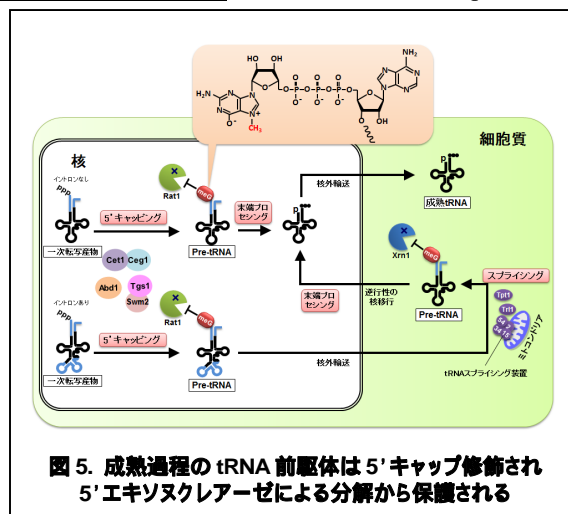


図 5. 成熟過程の tRNA 前駆体は 5' キャップ修飾され 5' エキソヌクレアーゼによる分解から保護される

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 11 件、全 51 件中)

- (1) Akichika, S.⁺, Hirano, S.⁺, Shichino, Y., Sugita, A., Suzuki, T., Nishimasu, H., Ishitani, R., Sugita, A., Hirose, Y., Iwasaki, S., *Nureki, O. and *Suzuki, T.,⁺ equal contribution
Cap-specific terminal N^6 -methylation of RNA by an RNA polymerase II-associated methyltransferase
Science, 363, eaav0080 (2019) <https://f1000.com/prime/734486772#>
- (2) Taniguchi, T., Miyauchi, K., Sakaguchi, Y., Yamashita, S., Soma, A., Tomita, K. and *Suzuki, T.
Acetate-dependent tRNA acetylation required for decoding fidelity in protein synthesis
Nature Chem Biol., 14, 1010-1020 (2018)
- (3) Lin, H., Miyauchi, K., Harada, T., Okita, R., Takeshita, E., Komaki, H., Yagasaki, H., Fujioka, K., Goto, Y., Yanaka, K., Nakagawa, S., Sakaguchi, Y. and *Suzuki, T.
 CO_2 -sensitive tRNA modification associated with human mitochondrial disease
Nature Commun., 14, 9(1):1875 (2018)
- (4) Asano, K.⁺, *Suzuki, T.⁺, Saito, A., Wei, F., Ikeuchi, Y., Numata, T., Tanaka, R., Yamane, Y., Yamamoto, T., Goto, T., Kishita, Y., Murayama, K., Ohtake, A., Okazaki, Y., Tomizawa, K., Sakaguchi, Y. and *Suzuki, T.
Metabolic and chemical regulation of tRNA modification associated with taurine deficiency and human disease
Nucleic Acids Res., 46, 1565-1583 (2018) + equal contribution, **Awarded as a Breakthrough article**
- (5) Nagao, A., Ohara, M., Miyauchi, K., Yokobori, S., Yamagishi, A., Watanabe, K. and *Suzuki, T.
Hydroxylation of a conserved tRNA modification establishes non-universal genetic code in echinoderm

mitochondria

Nature Struct Mol Biol., 24, 778-782 (2017)

(6) Ohira, T. and *Suzuki, T.

Precursors of tRNAs are stabilized by methylguanosine cap structures

Nature Chem Biol., 12, 648-655 (2016)

(7) Nakano, S.⁺, Suzuki, T.⁺, Kawarada, L., Iwata, H., Asano, K. and *Suzuki, T.

NSUN3 methylase initiates 5-formylcytidine biogenesis in human mitochondrial tRNA^{Met}

Nature Chem Biol., 12, 546-551 (2016)⁺ equal contribution

(8) *Frye, M., *Jaffrey, S., *Pan, T., *Rechavi, G. and *Suzuki, T.

RNA modifications: what have we learned and where are we headed?

Nature Rev Genet., 17, 365-372 (2016)

(9) Sakai, Y., Miyauchi, K., Kimura, S. and *Suzuki, T.

Biogenesis and growth phase-dependent alteration of 5-methoxycarbonylmethoxyuridine in tRNA anticodons

Nucleic Acids Res. 44, 509-523 (2016) **Awarded as a Breakthrough article**

(10) Arai, T., Ishiguro, K., Kimura, S., Sakaguchi, Y., Suzuki, T. and *Suzuki, T.

Single methylation of 23S rRNA triggers late steps of 50S ribosomal subunit assembly

Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 112, E4707-E4716 (2015)

(11) Ito, S., Akamatsu, Y., Noma, A., Kimura, S., Miyauchi, K., Ikeuchi, Y., Suzuki, T. and *Suzuki, T.

A single acetylation of 18S rRNA is essential for biogenesis of the small ribosomal subunit in

Saccharomyces cerevisiae

J. Biol. Chem., 289, 26201-26212 (2014)

Awarded as Journal of Biological Chemistry's Best of the Year 2014 (RNA category)

〔学会発表〕(計8件, 招待講演全34件中)

The 2nd Joint Australia-Japan joint RNA meeting 2018 (札幌) RNA modification, a chemical diversity for biological function (**Keynote talk**) (2018/11/6)

27th tRNA conference (Strasbourg, France) Dynamic regulation of tRNA modification under physiological and pathological conditions (2018/9/24)

日本筋学会第4回学術集会 (倉敷) RNA 修飾によるエピトランスクリプトーム制御と疾患(2018/8/11) (**特別講演**)

EMBO workshop on "Molecular Biology of Mitochondrial Gene Expression" (Sånga Säby, Sweden)

Metabolic regulation of tRNA modifications associated with mitochondrial diseases (2018/5/21)

Cold Spring Harbor Asia "RNA modification and epitranscriptome" (蘇州、中国) Metabolic regulation

of RNA modification associated with human disease (2017/11/15) (**Co-organizer**)

RNA modifications and epitranscriptomics conference (Chicago, USA) Biogenesis and physiological role of 5-formylcytidine in human mitochondrial tRNA (2016/9/9)

MitoCross Symposium 2015: mitochondria at the crossroad (Strasbourg, France) Molecular pathogenesis of mitochondrial disease caused by tRNA modification deficiency (2015/9/21)

GRC on RNA editing and modification (Lucca, Italy) Essential RNA acetyltransferase required for ribosome biogenesis and tRNA modification (2015/3/9)

〔図書〕(計3件)

RNA 修飾の変動と生命現象(実験医学 2018年12月号、羊土社)

RNA 修飾のケミカルバイオロジー(現代化学 2016年4月号、東京化学同人)

RNA 修飾の多彩な機能と疾患(ノンコーディング RNA-RNA 分子の全体像を俯瞰する、化学同人、2016年)

〔その他〕

ホームページ等 <http://rna.chem.t.u-tokyo.ac.jp/index.html>

6. 研究組織

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。