

令和 4 年 5 月 2 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18H03980

研究課題名(和文) 高次生命現象を制御する鋳型非依存的RNA合成酵素の構造と機能

研究課題名(英文) Mechanism of terminal nucleotidyltransferase

研究代表者

富田 耕造 (Tomita, Kozo)

東京大学・大学院新領域創成科学研究科・教授

研究者番号：00345274

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 33,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、高次生命現象を支配する鋳型非依存的RNA合成酵素のうち、let7 miRNAの発現を制御するTUT4/7によるポリU付加の分子機構をLin28と相互作用するTUT4/7の領域の構造解析、生化学的解析より明らかにした。また、U6 snRNAの成熟化に関わるTUT1によるポリU付加の分子機構をTUT1とU6 snRNAの複合体構造解析、生化学的解析より明らかにした。RNAのポリA鎖にA/Gミックス鎖を付加するTENT4/Bの構造解析に成功し、ヌクレオチドの特異性に関する知見を得た。また、各種RNA修飾酵素、プロセス酵素の構造決定に成功し、それらの酵素の反応制御機構を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で明らかにしたTUT4/7によるpre-let7のLin28依存的ウリジル化の分子機構はがん抑制作用のあるlet7 miRNAの発現を制御する薬剤開発の基盤になり、また、U6 snRNAの成熟化に関わるTUT1によるウリジル化の分子機構はU6 snRNAの成熟化異常に起因する疾病に対する薬剤の開発の基盤になると期待できる。また、HBCなどのmRNAを安定化させるTENT4A/4Bの特異性の分子機構解明はウイルスの増殖に対する薬剤の開発などの基盤となると期待できる。

研究成果の概要(英文)：In this study, the molecular mechanism of polyU addition to pre-let7 miRNA by TUT4/7, in the presence of Lin28 protein, was clarified by structural and biochemical analysis of the Lin28-interacting region of TUT4/7. The molecular mechanism of polyU addition to the 3'-end of U6 snRNA by TUT1 was also clarified by structural analyses of TUT1 in complex with U6 snRNA, together with the biochemical analysis. We also successfully determined the structure of core region of TENT4/4B, which adds an A/G mix tail to the polyA tail of RNA, providing insight into nucleotide specificity. We also succeeded in determining the structures of various RNA modification enzymes and processing enzymes and clarified the molecular mechanisms of substrate specificity and regulation of their chemical reactions.

研究分野：構造生物学

キーワード：X線結晶構造解析 タンパク質 RNA 複合体 分子機構

1. 研究開始当初の背景

RNA は鋳型 DNA から転写された後、多岐にわたる加工プロセスを経て機能を有した RNA へと成熟化される。この加工プロセスに RNA の 3' 末端に鋳型非依存的にヌクレオチドが付加される過程がある。例えば、mRNA の 3' 末端へのポリ A 付加酵素によるポリ A 配列の付加は mRNA の安定性、分解、蛋白質合成 (翻訳) 効率などに関与している。また、CCA 付加酵素による tRNA の 3' 末端への鋳型非依存的な CCA 配列付加は tRNA が翻訳システムで機能するために必要な過程である。近年、これまで報告されてきた鋳型非依存的 RNA 合成酵素群とはアミノ酸配列、ドメイン構成が異なる、新しいタイプの鋳型非依存的 RNA 合成酵素群が見いだされてきた。これらの酵素群は、1) 細胞内外の刺激に応答して生じる細胞内分子によって活性化され、特定の mRNA へポリ A 配列を付加することによりその mRNA の翻訳を制御したり、2) 欠陥のある RNA を特異的に認識し、その RNA にポリ A 配列 (あるいはポリ U 配列) を付加することにより、その RNA を分解させる経路へ導く RNA の品質管理に関与したり、また、3) 発生や分化などのプロセスに関わる特定の前駆体マイクロ RNA (miRNA) へポリ U 配列を付加することにより、その RNA を分解させ、そのマイクロ RNA による遺伝子発現を制御したり、4) スプライシング反応に必須な snRNA へ、転写後にその 3' 末端へポリ U 配列を付加することにより、その snRNA の成熟化、品質管理、リサイクルを行ったり 5) さらに、特定の mRNA のポリ A 配列にさらにポリ A/G 配列を付加することにより、分解を抑制し、翻訳効率を促進したりなど数多くの高次生命現象発現に関与することが報告されている。

2. 研究の目的

RNA 成熟化プロセスにおける、鋳型非依存的 RNA が関与するプロセスは、RNA 修飾のひとつであり、遺伝子発現制御に重要な役割を担っている。本研究課題では、近年明らかにされてきた高次生命現象に関わる新規鋳型非依存的 RNA 合成酵素の構造と機能、そして反応制御の分子基盤を明らかにする。特に 1) マイクロ RNA の代謝、分解に関与する、マイクロ RNA の末端へポリ U 配列を付加する酵素群 (TUT4/7)、および複合体の構造解析、機能解析や 11) スプライシングに関わる低分子 RNA の成熟、品質管理に関わる snRNA へポリ U 配列を付加する酵素群 (TUT1)、および複合体の構造解析、機能解析 111) RNA の分解および安定性を制御する RNA 末端に A/G 混合配列を付加する酵素群 (TENT4A/4B) の機能構造解析、さらに、RNA の末端修飾以外の RNA の修飾酵素 (METTL16, METT10, BCD1N3D) やプロセシング酵素群 (CdiA-CTEC869, ATaT, ItaT, TacT, MenT3) にも注目して、それらの RNA に作用する修飾酵素群の構造解析、機能解析を行い、RNA プロセスに関わる酵素群の制御機構を明らかにする。

3. 研究の方法

高次生命現象に関わる新規鋳型非依存的 RNA 合成酵素群、またその他の RNA 修飾酵素、プロセシング酵素群を大腸菌の発現システムで発現、精製し、結晶化、構造決定を行う。また、RNA との複合体の結晶化も行い、構造決定を行った。また、構造決定されたものに関しては、さらに *in vitro* 生化学的解析、*in vivo* 解析 (細胞や大腸菌を) を行った。

4. 研究成果

本研究課題では以下 1) ~ 8) に記す複数の成果をあげた。

1) pre-let7 miRNA の発現を制御する TUT4/7 によるポリ U 付加反応の分子機構

Lin28 依存的に前駆体 let-7 をウリジル化することにより成熟型 let-7 の発現を抑制する分子機構を、ウリジル化酵素であるヒト由来 TUT4 の Lin28 結合ドメインの X 線結晶構造解析、生化学機能解析により明らかにした。具体的には、Lin28 が pre-let7 依存的に結合する TUT4 蛋白質内の領域を培養細胞を用いたシステムで解析し、TUT4 内の N 末端領域に Lin28 依存的に pre-let7 が結合する領域 (Lin28 interacting module: これ以後 LIM と略す) があることを明らかにし、また、LIM と Lin28 と pre-let7 のみで三者複合体を形成することを見出した。さらに、LIM の構造を X 線結晶構造解析により決定することに成功した。LIM はジンク・フィンガー (ZF) ドメインと不活性型のヌクレオチド転移ドメイン (NTR) からなることが明らかになった。さらに Lin28、LIM による pre-let7 の結合部位をフットプリンティングにより解析し、三者複合体様式のリモデリングを行った。その結果、LIM の ZF ドメインが pre-let7 の二本鎖領域を認識し、NTR と Lin28 が pre-let7 の保存された GGAG 配列を含むループを挟むように認識していることが明らかになった。この LIM-pre-let7-Lin28 の複合体形成により、結果、TUT4/7 の C 末端側のウリジル化反応の活性ドメインに、pre-let7 の 3' 末端が適切に安定に位置され、ポリ U 付加反応が促進されることが明らかになった。本成果は *Nature Communication*. DOI: 10.1038/s41467-019-09966-5, 2019 へ発表を行うとともに、TENT ファミリー蛋白質の構造と機能に関する総説も発表した (*Front. Genet.* doi: 10.3389/fgene.2018.00538, 2018)。

2) U6 snRNA の成熟化プロセスに関わる TUT1 によるポリ U 付加反応の分子機構

Pre-mRNA のスプライシング U6 の成熟化に関わる U6 の 3' 末端のオリゴウリジル化の分子機構を TUT1 と RNA の複合体の結晶構造解析、生化学機能解析により明らかにした。具体的には TUT1 の C-末端側の KA1 を除いた、ジンク・フィンガー (ZF) ドメイン、RNA 認識ドメイン (RRM) およびヌクレオチド転移 (NTR) ドメインからなる N 末端側領域と U6 snRNA 内の 5' -stem を取り除き、さらに 3' 側の ISL を短くした、3' 末端のウリジル化に必要な領域を含んだ mini-U6 との複合体構造を X 線結晶構造解析により決定することに成功した。その結果、N 末端側の ZF-RRM と NTR ドメインによって U6 snRNA の 5' -stem と 3' -ISL の間の一本鎖部分が入り込む溝が形成されていることが判明し、その結果 3' -ISL の 3' 末端が NTR ドメインの活性部位に入り込んでいることが明らかになった。以前に申請が報告報告した、TUT1 の 2 種類の単体、すなわち、ZF-RRM-NTR 構造、NTR-KA1 構造 (*Nature Communications*, doi: 10.1038/ncomms15788, 2017) との比較重な合わせより、U6 snRNA の特徴的な 2 次構造は TUT1 の ZF、RRM および KA1 といった複数の RNA 結合ドメインによって協調的に認識されていることが明らかになった。また、TUT1 は telestem (ISL のステム下側のステムの領域のことを呼ぶ) の 5' 側の配列 (AAAA: 4 つの A の連続配列) に相補的な数より 2 ヌクレオチド数多い U が 6 つ連なった配列 (UUUUU-3') になるまで UMP を取り込み、TUT1 によって付加される U ヌクレオシドの数は、U6 内の telestem の 5' 側の配列に依存しているという新たな知見が得られた。なお、本研究結果、成果は現在論文を準備中である。

3) RNA へ A/G 混合配列 (Mixed tail) を付加する TENT4B の特異性の分子機構

TENT4A/4B は mRNA のポリ A 鎖にさらに A/G 混合配列 (Mixed tail とよぶ) を付加する活性を有し、mixed-tail が付加された RNA は CCR4-NOT 複合体による急速な分解を回避すること

が報告されてきた。また、TENT4A/4B は HBV の mRNA の安定性、翻訳を促進することが知られており、TENT4A/4B の阻害剤が HBV 感染をおさえる阻害剤として開発されてきている。今回、TENT4A/4B のヌクレオチドの特異性(A と G を付加する)を明らかにすることを目指し、TENT4B の活性触媒部位 (NTR コア) および PAP associated ドメインを含む領域の X 線結晶構造解析に成功した。ATP 存在下で結晶化を行ったが、決定した構造中には ATP の明らかな電子密度は見出されなかった(おそらく結晶化のリザーバー組成によると考えられる)。相同性の高い、同じく TENT ファミリーに属するミトコンドリア PAP の ATP が結合した活性部位の構造との比較から、TENT4B による ATP ヌクレオチドの認識に関わると考えられる残基、および領域の同定が可能になった。今後、ATP、GTP との複合体の構造解析を進めるとともに、変異体 TENT4B を用いた生化学的解析をも進めていく予定である。

4) U6 snRNA および SAM 合成酵素 mRNA の m⁶A メチル化酵素の機能構造解析

ヒトにおいて SAM 合成酵素の mRNA 中の 3'-UTR 部分に位置するヘアピンのループをメチル化する METTL16、および線虫において、SAM 合成酵素の mRNA 中の 3'-スプライスサイトをメチル化するメチル化酵素 METT10 の機能構造解析を行った。まず 申請者は U6 snRNA の A43 および SAM 合成酵素(Mat2A) mRNA の 3' UTR のヘアピン構造中の特定の A を m⁶A へとメチル化する酵素であるヒト由来 METTL16 の機能未知の C 末端側ドメイン (VCR) の結晶構造を決定し、U6 snRNA のウリジル化酵素 TUT1 に見いだされた RNA 結合ドメインである KA-1 と非常に似た構造であることを見出した。変異 RNA を用いた生化学的、酵素学的な解析より、VCR が U6 snRNA の構造変化を誘導し、効率的な A43 のメチル化に必要であることを明らかにした (*Nucleic Acids Res.* doi: 10.1093/nar/gkaa227 2020)。一方、線虫にみられるヒト METTL16 のホモログである METT10 は SAM 合成酵素の mRNA の 3'-スプライスサイト (AG) の A をメチル化することにより、選択的スプライシング、NMD を介して生体内の SAM の恒常性を維持していることが見出された。申請者は METT-10 のメチル転移活性部位 (MTD) の構造決定に成功し、また変異 RNA を用いた生化学解析から、METTL-16 とまったく同様な様式で、RNA のメチル化サイトを含む基質 RNA 構造を認識していること、また、当初、無脊椎の METT-10 には存在しないとされていた VCR(KA1)が、実は無脊椎動物にも存在し、基質 RNA への親和性を高めて効率よい RNA のメチル化を促進する役割を有していることを明らかにした。なお、線虫 METT10 に関する研究結果、成果は現在投稿論文を準備中である。

5) tRNA の 5' リン酸末端をメチル化する tRNA キャッピング酵素 (BCDIN3D) の反応分子機構

BCDIN3D は当初、miRNA 前駆体の 5' 末端リン酸基をジメチル化すると報告がなされていたが、その後、申請者は、BCDIN3D が細胞質 tRNA^{His} の 5' 末端のモノリン酸基をモノメチル化する活性を有すること実証し、BCDIN3D の標的分子は pre-miR145 のようなマイクロ RNA の前駆体ではなく、tRNA^{His} であることを明らかにした。さらに、BCDIN3D が tRNA^{His} に特徴的な 8 ヌクレオチドからなるアクセプターヘリックスの長さ、アクセプターステムの G-1: A73 ミスペア、G-1 を認識していることを明らかにしてきた (*Nucleic Acids Res.*, doi: 10.1093/nar/gkx051 2017; *Front. Genet.* doi: 10.3389/fgene.2018.00305, 2018)。今回、BCDIN3D と SAH との複合体の X 線結晶構造解析に成功し、7SK RNA の 5'-三リン酸の 位のリン酸をメチル化する MePCE と RNA 複合体の比較、および生化学的解析から、BCDIN3D による tRNA^{His} の 5' 末端モノリン酸基をモノメチル化反応機構を明らかにした (*Nucleic Acids Res.*, doi: 10.1093/nar/gkz1216, 2020)。

6) 病原性細菌（サルモネラ菌、大腸出血性大腸菌）の有する特定のアミノアシル tRNA をアセチル化する酵素毒素の特異性の分子機構

病原性細菌の薬剤耐性、休眠、パーシスターに関与することが報告されている、Gcn 2-related acetyltransferase (GNAT) トキシンファミリーに注目した。この GNAT 毒素は、特定のアミノアシル tRNA (aa-tRNA) のアミノアシル部位の アミノ基をアセチル化する。このアセチル化によりタンパク質合成が阻害される。今回、出血性大腸菌(H0157)の有する AtaT の aa-tRNA の特異性を *in vivo*, *in vitro* で解析し、さらに AtaT とアセチル化された aa-tRNA の複合体の X 線結晶構造解析に成功し、AtaT が特定の疎水的なアミノ酸を受容した aa-tRNA のアミノアシル部位のアミノ酸側鎖、および aa-tRNA のアクセプターステムの下部の連続した GC 対を認識し、特定の aa-tRNA を選択的にアセチル化していることを明らかにした。この結果は、以前に報告されていた AtaT が開始 Met-tRNA^{Met} のみをアセチル化すると報告された結果と異なる。一連の研究成果は *Structure*, doi:10.1016/j.str.2018.11.005, 2019; *Nature Communications*, doi:10.1038/s41467-020-19281-z, 2020 へ発表した。さらに、サルモネラ菌の有する TacT についても、その aa-tRNA の特異性を解析し、TacT が Gly-tRNA^{Gly} 特異的な GNAT トキシンであることを明らかにし、TacT とアセチル化された Gly-tRNA^{Gly} 複合体の結晶構造解析にも成功し、TacT が tRNA^{Gly} に特異的にみられる G73 および C2-G71 配列を特異的に認識し、Gly-tRNA^{Gly} のみを特異的にアセチル化する詳細な分子機構を明らかにした。本成果は *Cell Reports* doi:10.1016/j.celrep.2021.110130) へ発表を行った。また、他大腸菌由来の ItaT トキシンの特異性についても生化学的解析、ItaT の結晶構造解析から明らかにした (*Nucleic Acids Res.*, doi: 10.1093/nar/gkaa487, 2020)。

7) 病原性大腸菌における接触性増殖阻害蛋白質の翻訳因子活性化機構

病原性細菌にみられる接触性増殖阻害 (Contact-dependent growth Inhibition) 蛋白質のうち、出血性大腸炎引き起こす CdiA EC869-に注目した。EC869-CdiA は特定の tRNA のアクセプターステムを切断するが、その活性には翻訳因子 Tu, Ts, GTP が必要である。機能解析、構造解析から、CdiA EC869 は特定の tRNA を認識する能力を有し、Tu:Ts 複合体と相互作用し、それにより特定の基質 tRNA に対する親和性と切断反応性が高まることが明らかになった。Tu:Ts 複合体が CdiAEC869 が tRNA を切断するための反応場として機能することを明らかにした (*Nucleic Acids Res*, doi:10.1093/nar/gkac228, 2022)。

8) 上記 1) ~ 7) 以外の成果

東京大学工学系研究科の鈴木勉博士との共同研究において、真正細菌の伸長 tRNA^{Met} のアンチコドン-文字目 C34 (シチジン) を N⁴-acetylcytidine (ac⁴C) へと修飾するアセチル化酵素の X 線結晶構造解析から、その反応分子機構を明らかにした (*Nature Chemical Biology*, doi:10.1038/s41589-018-0119-z, 2018) 。また、古細菌等に見出された tRNA の U47 (ウリジン) の 2'-OH をリン酸化 (U47^P) する酵素 ArkI の X 線結晶構造解析から、リン酸化反応分子機構を明らかにするとともに、古細菌から分離された U47^P を有した native の tRNA の X 線結晶構造解析から、U47^P 修飾によって tRNA の熱安定性が増す分子基盤を明らかにした (*Nature*, doi.org/10.1038/s41586-022-04677-2, 2022) 。また、東京医科歯科大学の浅原弘嗣博士との共同研究において、let7 miRNA のマイクロプロセッサ によるクロッピング反応を促進し、結果 let7 miRNA 発現を促進する因子として tRNA の修飾酵素であるシュードウリジン合成酵素 (TruB1) を見出した (*EMBO J.*, doi: 10.15252/embj.2020104708, 2020) 。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 16件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Yashiro Yuka, Sakaguchi Yuriko, Suzuki Tsutomu, Tomita Kozo	4. 巻 11
2. 論文標題 Mechanism of aminoacyl-tRNA acetylation by an aminoacyl-tRNA acetyltransferase AtaT from enterohemorrhagic E. coli	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Communications	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) 10.1038/s41467-020-19281-z	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 Kurimoto Ryota, Chiba Tomoki, Ito Yoshiaki, Matsushima Takahide, Yano Yuki, Miyata Kohei, Yashiro Yuka, Suzuki Tsutomu, Tomita Kozo, Asahara Hiroshi	4. 巻 39
2. 論文標題 The tRNA pseudouridine synthase TruB1 regulates the maturation of let 7 miRNA	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The EMBO Journal	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) 10.15252/embj.2020104708	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 Zhang Chuqiao, Yashiro Yuka, Sakaguchi Yuriko, Suzuki Tsutomu, Tomita Kozo	4. 巻 48
2. 論文標題 Substrate specificities of Escherichia coli Itat that acetylates aminoacyl-tRNAs	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nucleic Acids Research	6. 最初と最後の頁 7532 ~ 7544
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/nar/gkaa487	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 Aoyama Tomohiko, Yamashita Seisuke, Tomita Kozo	4. 巻 48
2. 論文標題 Mechanistic insights into m6A modification of U6 snRNA by human METTL16	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nucleic Acids Research	6. 最初と最後の頁 5157 ~ 5168
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/nar/gkaa227	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 Aoyama Tomohiko, Yamashita Seisuke, Tomita Kozo	4. 巻 48
2. 論文標題 Mechanistic insights into m6A modification of U6 snRNA by human METTL16	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nucleic Acids Research	6. 最初と最後の頁 5157 ~ 5168
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/nar/gkaa227	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 Abe Taisho, Nagai Riku, Shimazaki Shunta, Kondo Shunta, Nishimura Satoshi, Sakaguchi Yuriko, Suzuki Tsutomu, Imataka Hiroaki, Tomita Kozo, Takeuchi-Tomita Nono	4. 巻 167
2. 論文標題 In vitro yeast reconstituted translation system reveals function of eIF5A for synthesis of long polypeptide	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Biochemistry	6. 最初と最後の頁 451 ~ 462
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jb/mvaa022	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 Liu Yining, Martinez Anna, Yamashita Seisuke, Tomita Kozo	4. 巻 48
2. 論文標題 Crystal structure of human cytoplasmic tRNAHis-specific 5'-monomethylphosphate capping enzyme	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nucleic Acids Research	6. 最初と最後の頁 1572 ~ 1582
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/nar/gkz1216	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 Yamashita Seisuke, Nagaike Takashi, Tomita Kozo	4. 巻 10
2. 論文標題 Crystal structure of the Lin28-interacting module of human terminal uridylyltransferase that regulates let-7 expression	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Communications	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) 10.1038/s41467-019-09966-5	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 Yashiro Yuka, Yamashita Seisuke, Tomita Kozo	4. 巻 27
2. 論文標題 Crystal Structure of the Enterohemorrhagic Escherichia coli AtaT-AtaR Toxin-Antitoxin Complex	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Structure	6. 最初と最後の頁 476 ~ 484.e3
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.str.2018.11.005	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 八代 悠歌、富田 耕造	4. 巻 91
2. 論文標題 アミノアシル転移RNAを標的とするトキシンの活性制御メカニズム	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 生化学	6. 最初と最後の頁 810 ~ 814
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14952/SEIKAGAKU.2019.910810	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 Zhang C, Yashiro Y, Sakaguchi Y, Suzuki T, Tomita K	4. 巻 48
2. 論文標題 Substrate specificities of Escherichia coli ItaT that acetylates aminoacyl-tRNAs	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nucleic Acids Research	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/nar/gkaa487	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 Yashiro Y, Yamashita S, Tomita K.	4. 巻 27
2. 論文標題 Crystal structure of the enterohemorrhagic Escherichia coli AtaT-AtaR toxin-antitoxin complex.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Structure	6. 最初と最後の頁 476-484
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.str.2018.11.005	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 Yashiro Y, Tomita K.	4. 巻 9
2. 論文標題 Function and Regulation of Human Terminal Uridylyltransferases.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Front. Genet.	6. 最初と最後の頁 538-551
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fgene.2018.00538	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 Taniguchi T, Miyauchi K, Sakaguchi Y, Yamashita S, Soma A, Tomita K, Suzuki T	4. 巻 14
2. 論文標題 Acetate-dependent tRNA acetylation required for decoding fidelity in protein synthesis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nature Chemical Biology	6. 最初と最後の頁 1010-1020
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41589-018-0119-z	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 Tomita K & Liu Y.	4. 巻 9
2. 論文標題 Human BCDIN3D is a cytoplasmic tRNA ^{His} -specific 5'-monophosphate methyltransferase.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Front. Genet.	6. 最初と最後の頁 305-310
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fgene.2018.00305	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 Yamshita S, Nagaïke T, Tomita, K	4. 巻 10
2. 論文標題 Crystal structure of the Lin28-interacting module of human terminal uridylyltransferase that regulates let-7 expression	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 1960
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-09966-5	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 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 山下征輔、富田 耕造
2. 発表標題 Crystal structure of the Lin28-interacting module of human terminal uridylyltransferase that regulates let-7 expression
3. 学会等名 日本RNA学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 青山智彦、山下征輔、富田 耕造
2. 発表標題 METTL16 の脊椎動物保存領域はU6 snRNA のm6A 修飾を促進する 第21回 日本RNA学会年
3. 学会等名 日本RNA学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 八代悠歌、富田 耕造
2. 発表標題 Crystal Structure of the Enterohemorrhagic Escherichia coli AtaT-AtaR ToxinAntitoxin Complex
3. 学会等名 日本RNA学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 八代悠歌、富田 耕造
2. 発表標題 腸管出血性大腸菌におけるAtaT-AtaRトキシン-アンチトキシン複合体の立体構造の決定
3. 学会等名 第41回 日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山下征輔、富田 耕造
2. 発表標題 ヒトTUT4によるLin28依存的なlet7 miRNA抑制の分子構造基盤
3. 学会等名 第41回 日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yuka Yashiro & Kozo Tomita
2. 発表標題 Crystal structure of enterohemorrhagic Escherichia coli AtaT-AtaR toxin-antitoxin complex
3. 学会等名 27th tRNA Conference (2018 9.23-27, Strasbourg, France) (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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