

令和元年6月15日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(S)

研究期間：2014～2018

課題番号：26220205

研究課題名(和文) RNAエピジェネティックスと高次生命現象

研究課題名(英文) RNA modifications associated with biological processes

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) 153,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究はRNA修飾が関与する生命現象を明らかと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、リボソームのアッセンブリーを司るrRNAメチル化修飾、5ホルミルシチジン修飾の生合成などが挙げられる。これらの知見はRNA修飾が担う機能的かつ生理的な役割の理解に大きく貢献するものである。

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、RNA修飾が関与する生命現象の理解とその分子機構を探求している。特に、RNA修飾が欠損することがヒトの疾患の原因となることを世界で初めて示し、RNA修飾病(RNA modopathy)という疾患の新しいカテゴリーを提唱した。ヒトのミトコンドリアtRNA修飾の生合成機構を研究する過程で、tRNA修飾の欠損がミトコンドリア病の原因であることを突き止め、具体的な治療法や創薬のための基盤的知見を提供している。

研究成果の概要(英文)：This project aimed to reveal biological processes mediated by RNA modifications. We discovered 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, found dynamic regulation of tRNA modification by sensing cellular metabolic status, and reported pre-tRNA capping. We also showed that a single methylation of 23S rRNA plays a critical role in ribosomal 50S subunit assembly in the late stage. We elucidated biogenesis of 5-formylcytidine in human mitochondrial tRNA. These observations contribute to our deep understanding of functional and physiological roles of RNA modifications as epitranscriptome marks.

研究分野：分子生物学

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

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

生命の発生や細胞の分化、複雑な精神活動に代表される高次生命現象は、遺伝子発現の微調整によって生じる。また、これら調節機構の破綻が、様々な疾患の原因になることが知られている。したがって、遺伝子発現の調節機構を解明することは、生命活動や生命現象を理解する上で最も重要な課題の一つであり、将来的に医療や創薬などの応用研究へもつながることが期待される。RNAは転写後に様々な修飾を受けることが知られており、もはやゲノム配列から知りうる情報だけでRNAの機能は語れない状況にある。また、RNA修飾は修飾酵素の発現量や基質となるメタボライトの濃度で制御され、時空間的に変化することから、最近ではRNAエピジェネティクスあるいはエピトランスクリプトームと呼ばれている。さらにRNA修飾の異常は、ヒトの疾患の原因になることが知られ、RNA修飾病という概念が定着しつつある。

2. 研究の目的

本研究ではRNA修飾が関与する生命現象を明らかにするとともに、RNA修飾病の発症機構を解明することを目的とする。具体的には、(1) RNAエピジェネティクス情報の探索と機能解析、(2) RNA修飾異常に起因する疾患の発症メカニズム、(3) DNAエピジェネティクスとRNAエピジェネティクスのクロスロードの探究、から成る三つのサブテーマを有機的に連携させながら、転写後における遺伝子発現調節機構の基盤的知見を見出し、生命科学におけるパラダイムシフトを目指す。

3. 研究の方法

細胞に存在する微量なRNAを単離精製し、RNAの高感度分析技術であるRNAマスマスペクトロメトリ(RNA-MS)およびRNAケミカルバイオロジーの要素を取り入れた新しい手法を駆使することで新規RNA修飾の構造決定や修飾部位を同定し、RNAエピジェネティクス情報をあぶりだす。また、RNA修飾酵素の同定や、RNA修飾に必要な代謝物を特定し、修飾反応の試験管内再構成を行うことで、修飾形成の分子機構について理解を深める。また、RNA修飾酵素やその関連遺伝子のノックアウト細胞やマウスを作成し、生化学的かつ遺伝学的な手法を用いて、RNA修飾異常に起因する疾患(RNA修飾病)の発症機構の研究を行う。

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-メチルアデノシン(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-ジメチルアデノシン(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ヘリ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

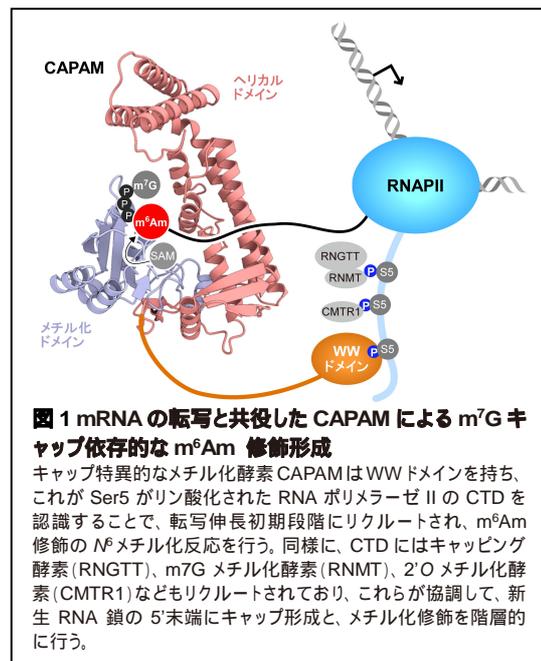


図1 mRNAの転写と共役したCAPAMによるm⁷Gキャップ依存性なm⁶Am修飾形成

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)なども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。

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 m^6Am 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 N^4 -アセチルシチジン (ac^4C) 修飾が存在する。この ac^4C 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、 ac^4C 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 ac^4C 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 ac^4C 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 ac^4C 修飾が獲得されたことを示すものであり、 ac^4C 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)

N^6 -threonylcarbamoyladenosine (t^6A) 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。 t^6A は、ATP 存在下で、スレオニン (Thr) と重炭酸イオン (HCO_3^-) を基質として生合成される。In vitro において t^6A 修飾形成の速度論的な解析を行ったところ、 HCO_3^- に対する K_m 値が異常に高く (31 mM)、この反応の律速は細胞内の HCO_3^- 濃度であるという結果を得た。実際に、ヒト細胞株を低い HCO_3^- 濃度の培地で培養したところ、複数の tRNA で t^6A 修飾率が顕著に減少した。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、 t^6A 修飾は HCO_3^- 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 (τm^5U) 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 τm^5U 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、 τm^5U 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 τm^5U 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 τm^5U 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 の同じ位置に 5-carboxymethylaminomethyluridine ($cmnm^5U$) 修飾が生じることを見出した (図 2)。 $cmnm^5U$ 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、 τm^5U 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 $cmnm^5U$ は完全に消失し、 τm^5U 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

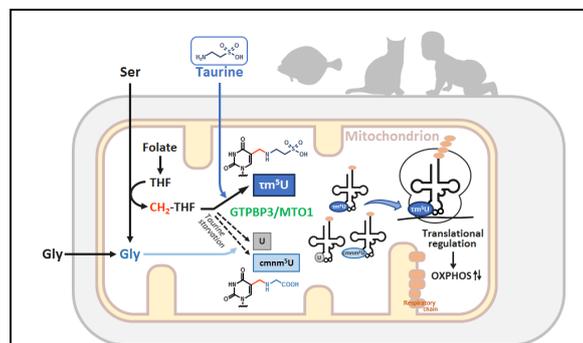


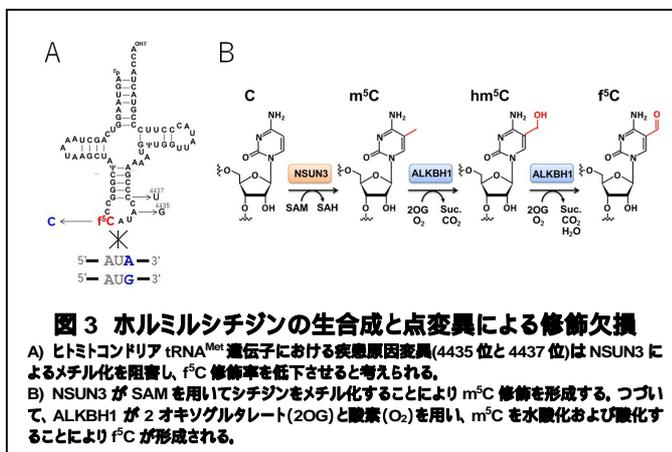
図 2 タウリン欠乏時に τm^5U は $cmnm^5U$ に変化する
タウリン欠乏症や高グリシン血症でミトコンドリア tRNA 修飾が変動し、タンパク合成に影響を与える。

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。cmm⁵U 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。

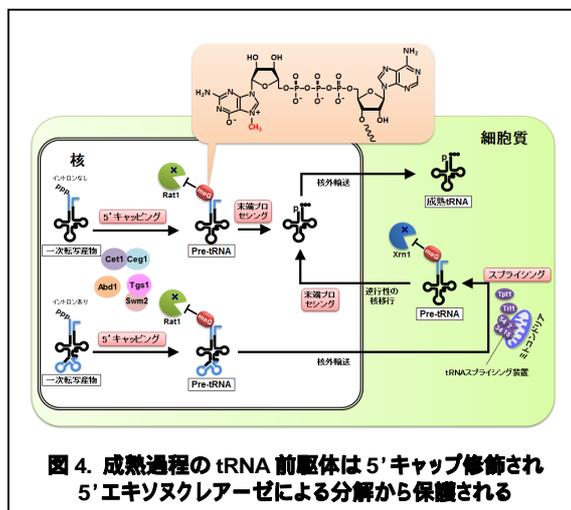
ミトコンドリアの変則暗号解読を司る f⁵C 修飾の生合成 (Nakano et al., *Nature Chem Biol*, 2016)

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 に暗号変換している。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 3A)。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 3B) (*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、f⁵C 修飾を形成することを明らかにした (図 3B) (*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 f⁵C 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 (m⁵C) 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、f⁵C 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 3A)。したがってこれらの変異が f⁵C 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)

遺伝暗号の解読を司る 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 4) 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

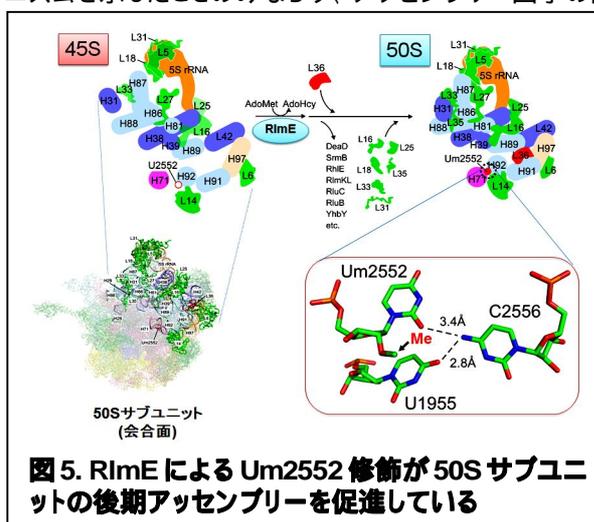


RNA ポリメラーゼ II の転写と共役して導入されるが、tRNA は RNA ポリメラーゼ III の転写産物であり、この発見は、これまでの常識を覆す知見となった。遺伝学的な解析から、このキャップ構造は、pre-tRNA を 5' エキソヌクレアーゼによる分解から保護している役割があることが明らかとなった (*Nature Chem Biol*, 2016)。この機構は、核への逆行性の移行を伴う tRNA 成熟の alternative 経路において、tRNA 前駆体が細胞内を長距離かつ長時間にわたり移動するために、特に必要であると考えられる (図 4)。

リボソーム 50S サブユニットの後期アッセンブリーを促進する SAM 感受性 rRNA メチル化修飾

リボソームの生合成過程において、RNA ヘリカーゼや rRNA 修飾酵素などのアッセンブリー因子が重要な役割を担っているが、個々のアッセンブリー因子がどのような分子機構でリボソームの生合成に関与するかについては、不明な点が多く残されている。RlmE は S-アデノシルメチオニン (SAM) をメチル基供与体として、23S rRNA の Helix 92 (H92) に存在する 2552 位のウリジンを 2'-O メチル化 (Um2552) する修飾酵素である。私たちは、50S サブユニットの後期アッセンブリー過程において、RlmE による Um2552 のたった一か所のメチル化が 45S 前駆体から 50S サブユニットへの成熟を促進する役割があることを示した (*PNAS*, 2015)。Um2552 のメチル化は、ドメイン IV と V の会合を促し、L36 や他のリボソームタンパク質の組み込みを促進することで、45S 前駆体から 50S への生合成が進行することが判明した (図 5)。この成果は、rRNA 修飾の作用メカニズムを示したことのみならず、アッセンブリー因子の酵素活性によるリボソーム生合成の一部を再現したという意味においても特筆すべき成果である。

さらに私たちは細胞内の SAM 濃度が減少する大腸菌株において、45S 前駆体が蓄積することを見出した。また、この株に RlmE を過剰発現すると蓄積した 45S 前駆体が減少すると共に、生育速度が優位に回復することを見出した。SAM は、生体高分子のメチル化修飾のみならず、生体内の様々な代謝に関わる。しかし、この観測結果から、Um2552 は SAM 濃度に敏感なメチル化修飾であり、細胞は SAM 濃度の低下を感知し、リボソームの生合成を止めることで生育速度を調節する機構が明らかになった (*Nucleic Acid Res*, 2019)。



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 N⁶-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.
CO₂-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 *J. Biol. Chem.*'s Best of the Year 2014 (RNA category)

〔学会発表〕(計 10 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**)

FASEB science research conferences-Mitochondrial Biogenesis and Dynamics in Health, Disease and Aging (West Palm Beach, USA) Molecular pathogenesis of human disease caused by tRNA modification deficiency (2017/5/24)

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)

AussieMit2014 (Perth, Australia) Mitochondrial diseases caused by deficient tRNA modifications (2014/12/1)

〔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。