
エピジェネティック遺伝学講座

【研究プロジェクト名および概要】

I. エピジェネティックな情報の世代間継承メカニズムに関する研究

哺乳類において、エピジェネティックな情報が次世代に継承されるかについては、長きにわたり議論が続けられてきました。その中で、我々は、マウスにおいて遺伝子プロモーター上の DNA メチル化と引き起こされる表現型が世代を超えて継承されることを示しました (*Cell* 2023)。まず、我々は独自技術 (*Science* 2017) により、標的プロモーターのメチル化とサイレンシング、及び代謝異常を示す DNA メチル化編集マウスの作製に成功しました。さらに、興味深いことに、そのメチル化と表現型は雌雄両方の生殖系列を経て、次世代に引き継がれることを発見しました。そして、継代 DNA メチル化は、親の生殖細胞において一度消去され、次世代の着床胚において再確立されていました。つまり、DNA メチル化それ自体ではなく、何かしらの「エピジェネティックメモリー」が次世代に引き渡され、それを基に DNA メチル化が再確立されているようでした。我々の研究室では、エピジェネティックメモリーの実体を解明することで、エピジェネティックな情報の世代間継承メカニズムを明らかにしようとしています。

II. エピジェネティックな情報の世代間継承による疾患感受性遺伝の研究

生活習慣病は、好ましくない生活習慣がその発症や進行の主原因となりうるが、その疾患の感受性（なりやすさ）には、明確な個人差が存在する。しかしながら、多くの疾患において、何がその感受性を決定するのかは不明なままである。更に、高血圧、脂質異常症、糖尿病、癌などの疾患において、家族性の発症高感受性が観察される。しかし、原因遺伝子の変異は同定されない場合も多く、何が発症高感受性を次世代に受け渡しているのかは不明である。我々は、ヒトにおいてエピジェネティックな情報が次世代に受け継がれるか、継承されるエピジェネティックな変異、及び多型が疾患発症に関与しているかを検証している。

【教職員および大学院学生】	【メールアドレス(任意)】	【研究プロジェクト】	
特任 准教授	高橋 悠太	ytakahashi@kumamoto-u.ac.jp	研究の統括
特任 助教	渡邊 哲史		I
大学院学生 (博士課程)	大野 健翔	消化器内科	II
大学院学生 (博士課程)	Budi Kurniawan		I
大学院学生 (博士課程)	Anastasiia Shuliak		I
大学院学生 (修士課程)	Abhinav Purohit		I
リサーチスペシャリスト	Al Mamun Md. Abdullah		I
リサーチスペシャリスト	井手上 社子		I

【連絡先】 電話: 096-373-6873

【ホームページ】 https://ircms.kumamoto-u.ac.jp/members/pis/Yuta_Takahashi/

【特殊技術・特殊装置】

1. DNA メチル化編集技術

2. DNA メチル化編集マウスの作製
3. ターゲットエンリッチメントバイサルファイトシーケンス

【英文原著】

1. Hatanaka F, Suzuki K, Shojima K, Yu J, **Takahashi Y**, Sakamoto A, Prieto J, Shokhirev M, Nuñez Delicado E, Rodriguez Esteban C, Izpisua Belmonte JC.
Therapeutic strategy for spinal muscular atrophy by combining gene supplementation and genome editing
Nat Commun. 2024 Jul 24;15(1):6191
2. **Takahashi Y**, Morales Valencia M, Yu Y, Ouchi Y, Takahashi K, Shokhirev MN, Lande K, Williams AE, Fresia C, Kurita M, Hishida T, Shojima K, Hatanaka F, Nuñez-Delicado E, Rodriguez Esteban C, Izpisua Belmonte JC.
Transgenerational inheritance of acquired epigenetic signatures at CpG islands in mice.
Cell. 2023; 186: 4, 715-731
3. Mutukula N*, Man Z*, **Takahashi Y***, Iniesta Martinez F*, Morales M, Carreon-Guarnizo Ester, Hernandez Clares R, Garcial-Bernal D, Martinez Martinez L, Lajara J, Nuñez-Delicado E, Meca Lallana JE, Izpisua Belmonte JC.
Generation of RRMS and PPMS specific iPSCs as a platform for modeling Multiple Sclerosis.
Stem Cell Res. 2021 Apr 15, *: Contributed equally
4. Li R, Zhong C, Yu Y, Liu H, Sakurai M, Yu L, Min Z, Shi L, Wei Y, **Takahashi Y**, Liao HK, Qiao J, Deng H, Nunez-Delicado E, Rodriguez Esteban C, Wu J, Izpisua Belmonte JC.
Generation of blastocyst-like structures from mouse embryonic and adult cell cultures.
Cell. 2019; 179: 3, P687-702
5. Kurita M, Araoka T, Hishida T, O'Keefe DD, **Takahashi Y**, Sakamoto A, Sakurai M, Suzuki K, Wu J, Yamamoto M, Hernandez-Benitez R, Ocampo A, Reddy P, Shokhirev MN, Magistretti P, Nuñez Delicado E, Eto H, Harii K, Izpisua Belmonte JC.
In vivo reprogramming of wound-resident cells generates skin epithelial tissue.
Nature. 2018; 561:243-247
6. **Takahashi Y**, Wu J, Suzuki K, Martinez-Redondo P, Li M, Liao HK, Wu MZ, Hernández-Benítez R, Hishida T, Shokhirev MN, Esteban CR, Sancho-Martinez I, Izpisua Belmonte JC.
Integration of CpG-free DNA induces de novo methylation of CpG islands in pluripotent stem cells.
Science. 2017; 356: 503-508.
Summary: We established targeting CpG island methylation editing technology. Using this approach, we successfully generated a human pluripotent stem cell (PSC) model with cancer-related epimutation and corrected an iPSC model of aberrant imprinting. This work has been featured in the media (e.g. BioscienceTechnology, Nanowerk, Health Medicinet, e!Science News, EurekAlert!, etc.).
7. Sha L, Daitoku H, Araoi S, Kaneko Y, **Takahashi Y**, Kako K, Fukamizu A.
Asymmetric Arginine Dimethylation Modulates Mitochondrial Energy Metabolism and Homeostasis in *Caenorhabditis elegans*.
Mol Cell Biol. 2017; 37: e00504-16
8. Daitoku H, Kaneko Y, Yoshimochi K, Matsumoto K, Araoi S, Sakamaki JI, **Takahashi Y**, Fukamizu A.
Non-transcriptional Function of FOXO1/DAF-16 Contributes to Translesion DNA Synthesis.
Mol Cell Biol. 2016; 36: 2755-66

9. Wu J, Okamura D, Li M, Suzuki K, Luo C, Ma L, He Y, Li Z, Benner C, Tamura I, Krause MN, Nery JR, Du T, Zhang Z, Hishida T, **Takahashi Y**, Aizawa E, Kim NY, Lajara J, Guillen P, Campistol JM, Esteban CR, Ross PJ, Saghatelian A, Ren B, Ecker JR, Izpisua Belmonte JC. An alternative pluripotent state confers interspecies chimeric competency. *Nature*. 2015; 21: 316-21.
10. Liao HK, Gu Y, Diaz A, Marlett J, **Takahashi Y**, Li M, Suzuki K, Xu R, Hishida T, Chang CJ, Esteban CR, Young J, Izpisua Belmonte JC. Use of the CRISPR/Cas9 system as an intracellular defense against HIV-1 infection in human cells. *Nat Commun*. 2015; 6: 6413.
11. Tamiya H, Hirota K, **Takahashi Y**, Daitoku H, Kaneko Y, Sakuta G, Iizuka K, Watanabe S, Ishii N, Fukamizu A. Conserved SAMS function in regulating egg-laying in *C. elegans*. *J Recept Signal Transduct Res*. 2013; 33: 56-62.
12. **Takahashi Y**, Daitoku H, Hirota K, Tamiya H, Yokoyama A, Kako K, Nagashima Y, Nakamura A, Shimada T, Watanabe S, Yamagata K, Yasuda K, Ishii N, and Fukamizu A. Asymmetric arginine dimethylation determines life span in *C. elegans* by regulating forkhead transcription factor DAF-16. *Cell Metab*. 2011; 13: 505-16.

Summary: We found that the epigenetic mark arginine methylation determined the lifespan of the nematode, *C. elegans*, by regulating the forkhead transcription factor.
13. **Takahashi Y**, Daitoku H, Yokoyama A, Nakayama K, Kim JD, and Fukamizu A. The *C. elegans* PRMT-3 possesses a type III protein arginine methyltransferase activity. *J. Recept. Signal Transduct*. 2011; 31: 168-72.

Summary: We found first type III protein arginine methyltransferase in *C. elegans*.
14. Yamagata K, Daitoku H, **Takahashi Y**, Namiki K, Hisatake K, Kako K, Mukai H, Kasuya Y, and Fukamizu A. Arginine methylation of FOXO transcription factors inhibits their phosphorylation by Akt. *Mol. Cell* 2008; 32: 221-31.

【和文著書】

1. Takahashi Y

Integration of CpG-free DNA induces de novo methylation of CpG islands in pluripotent stem cells. *Japanese Scientists in Science* 2017 2018

2. Takahashi Y

Integration of CpG-free DNA induces de novo methylation of CpG islands in pluripotent stem cells. *Clinical immunology & allergology* 2018

3. Takahashi Y and Izpisua Belmonte JC

Integration of CpG-free DNA induces de novo methylation of CpG islands in pluripotent stem cells. *Experimental medicine* 2017 Sep: 2385-88

4. Takahashi Y and Fukamizu A.

Transcription System Linked to Metabolites and Methyl-Group Cycle. *Cell Technology* 2014 Jul: 734-38

5. Takahashi Y and Fukamizu A.

Physiological role of arginine methylation.

Annual Review diabetes, metabolism, and Endocrinology 2012 Jan: 170-75

6. **Takahashi Y**, Daitoku H, and Fukamizu A.

Physiological role of arginine methylation as an epigenome-mark.

Experimental medicine 2011 Sep: 2236-40