

萩原 正敏

京都大学 大学院医学研究科・教授

エピゲノム創薬による広汎性発達障害の克服

§1. 研究実施体制

(1) 萩原グループ

①研究代表者:萩原 正敏(京都大学大学院医学研究科、教授)

②研究項目

・広汎性発達障害のモデル動物作成と新しいエピゲノム診断・治療技術の開発

(2) 平家グループ

①主たる共同研究者:平家 俊男(京都大学医学研究科、教授)

②研究項目

・患者検体および患者由来 iPS 細胞を用いた広汎性発達障害のエピゲノム解析

(3) 細谷グループ

①主たる共同研究者:細谷 孝充(東京医科歯科大学大学院疾患生命科学部、教授)

②研究項目

・エピゲノム創薬を指向した低分子化合物の合成

§2. 研究実施内容

○萩原グループ

遺伝子異常が広汎性発達障害の原因となりうるクロマチン・スプライシングアダプターシステム構成分子の神経系特異的遺伝子変異マウスの作成を開始した。具体的には、クロマチン制御因子、スプライシング制御因子等のコンディショナル・ノックアウトマウスの作成に関するデータベースサーチ、設計等を行い、実際のターゲティング ES の取得・作成および時空間的に最適な神経特異的 Cre マウスの取得を開始した。

平家グループにより採取される広汎性発達障害患者、および、対照群である健康人の血液検体を用いたトランスクリプトーム解析やエピジェネティック解析について、本学の医学倫理委員会による承認手続きを完了し、血液サンプルからのゲノム DNA および mRNA の精製プロトコルを確立した。

○平家グループ

患者検体を用いた広汎性発達障害患者のエピゲノム解析においては、対象患者の選別および解析の基礎となる臨床情報を収集するため、独自の検査バッテリーを用いた神経行動学的評価を約 20 名の小児、成人患者に対して施行し、さらに継続中である。並行してこれらのデータをもとに患者を層別化する作業を行っている。また、健常対照者のリクルートのための準備を行っている。

また、発達障害動物モデルとの比較検討、および治療候補薬剤スクリーニングのための患者由来 iPS 細胞を用いた発達障害を合併する遺伝性神経疾患の *in vitro* モデルの作成においては、**Rett** 症候群患者、**Williams** 症候群患者、神経線維腫症患者、結節性硬化症患者、古典型自閉症患者などを念頭において患者リクルートを開始した。既に一部の患者より線維芽細胞を採取し iPS 細胞の作成を開始している。

○細谷グループ

スプライシングに影響を与える低分子化合物による広汎性発達障害治療薬候補化合物の創出を目指し、当研究グループで見いだされたベンゾチアゾール誘導体である TG003 を基盤に関連化合物の合成を行った。今年度はまず、TG003 の標的タンパク質である CLK や DYRK 等のタンパク質リン酸化酵素に対する新規阻害剤の取得を目指し、既存阻害剤と酵素との複合体構造情報から高い阻害活性を示すことが期待されたチオヒダントイン、ロダニン及びシュードチオヒダントインを基本骨格とした周辺化合物、約 20 種類の合成を行った。これに加え、TG003 及びその関連化合物の軽微な構造改変による特異性の向上あるいは作用機序の異なる阻害剤の取得を企図し、約 10 種類程度の化合物を設計し、それらの合成を行った。萩原グループにて活性評価を実施した結果、*in vitro* において DYRK のサブタイプ特異的な阻害剤の取得に成功した。この化合物は生体安定性が乏しかったため、次年度以降、第二世代周辺化合物の合成の際には、生体安定性の向上が期待できる分子設計を施し、性質のより優れた阻害剤の開発を進める予定である。