

「エピゲノム研究に基づく診断・治療へ向けた新技術の創出」
平成 23 年度採択研究代表者

H25 年度
実績報告

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 (京都大学大学院医学研究科、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 (東京医科歯科大学学生体材料工学研究所、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. 研究実施の概要

○萩原グループ

萩原グループでは、トランスクリプトーム異常が疾患表現型に関与していると考え、エピゲノム変化を含むトランスクリプトーム異常を引き起こす要因について動物モデルおよびヒト血液サンプルを用いて解析し、同時に治療薬スクリーニングを実施している。平成 25 年度は、平成 24 年度から構築をすすめていた網羅的なマウス行動テストバッテリーを用いて、複数の遺伝子改変マウス（RNA 結合タンパク質 KO マウス等）の行動レベルでの表現型解析を実施した。その結果、いくつかの遺伝子改変マウスに精神疾患との関連を示唆する結果が得られた。また多数の自閉症患者、健常患者さらに“超社会性”と称される自閉症とは逆の症状を呈する、Williams 症候群患者および健常被験者の血液検体および臨床情報を収集し、データベース化作業を継続している。それら血液から抽出した DNA/RNA を用いて網羅的な CNV 解析、遺伝子発現解析やスプライシング解析を実施した。また、本年 10 月末より海外有力機関と国際共同研究を開始し、臨床症状評価および解析手法やサンプル選択等について多くの情報交換を行った。エピゲノム因子の発現異常を調節するような化合物の探索については、エピゲノム因子機能阻害剤スクリーニングを細胞レベルで実施し、複数の候補化合物を得た。また、ある種のリン酸化酵素遺伝子のヘテロ変異によるタンパク質量減少が自閉症に関与すると報告されていることから、このような患者に対する治療薬創製を目的として、標的リン酸化酵素タンパク質を安定化させる低分子化合物の開発を進めた。その結果、培養細胞において標的リン酸化酵素タンパク質を増加させる新規低分子化合物の取得に成功した。今後、この化合物の作用メカニズム解明と治療薬創製に向けた構造最適化を進める。

○平家グループ

平家グループでは、研究項目として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をあげているが、平成 25 年度は前年度に引き続き、発達障害患者の臨床的評価、発達障害患者からの検体採取、iPS 細胞の作製を進めた。前年度より継続している広汎性発達障害患者の神経行動学的評価として、多彩な神経心理検査バッテリーを用いて、自閉的な度合い、知的レベル、記憶機能を測定すると同時に独自開発の臨床検査法にて発達障害全般の特性把握を行い、DSM-IV にて精神医学的診断を行った。より簡便な質問紙を用いた評価を併用し、発達歴や生活歴も聴取し、発達障害患者コホートを構築した。また、過剰な社会性を示すなど特異な発達様式をもつ染色体欠失症候群である Williams 症候群患者をひとつのモデル疾患と考え、知能・発達評価、視覚認知機能評価、行動、聴覚、恐怖などに関する神経心理検査バッテリーを用い、今までに類をみない患者規模での行動特性評価を行った。発達障害を合併する遺伝性神経疾患の患者由来 iPS 細胞の作製においては、発達障害を有する様々な先天異常症候群の患者のリクルートを引き続き行い、神経線維腫症患者に加え、新たに 3 名の Down 症候群患者などから iPS 細胞を樹立した。現在 Williams 症候群患者においても iPS 細胞の作製をすすめるべく患者リクルートを行っている。

○細谷グループ

エピゲノム因子の発現異常を調節するような化合物の探索については、具体的な設計指針を得るために、これまでに合成した化合物群から構成される数百個程度の小規模な低分子化合物ライブラリーの中からスクリーニングにおいて優先的に評価すべき化合物を提案した。また、リン酸化酵素遺伝子のヘテロ変異による自閉症に対する治療薬創製を目的として、標的リン酸化酵素タンパク質を安定化させる低分子化合物の開発を進めた。平成 25 年度は、前年度までに合成した化合物の活性評価結果をもとに新たに設計した 3 種類の周辺化合物の合成に成功するとともに、DYRK1A の活性制御が期待される多置換ベンゾチアゾール中間体の合成に有用と考えられるチアゾロベンザイン化学種の効率的な発生法の開発に成功した。今後、治療薬創製に向けた構造最適化を進める。

§ 3. 成果発表等

(3-1) 原著論文発表

論文詳細情報(国内)

1. 川崎真弘、北城圭一、深尾憲二郎、村井俊哉、山口陽子、船曳康子, 発達障害者のコミュニケーションにおけるリズム調整, 信学技報, 113;201-5, 2013 (査読無).
2. 船曳康子、廣瀬公人、川岸久也、大下顕、田村綾菜、福島美和、小川詩乃、伊藤祐康、吉川左紀子、村井俊哉, 発達障害者の特性理解用レーダーチャート(MSPA)の作成及び信頼性の検討, 児童青年精神医学とその近接領域, 54;14-26, 2013 (査読有).

論文詳細情報(国際)

1. Kawasaki M, Funabiki Y, Kitajo K, Fukao K, Murai T, Yamaguchi Y.
Inter-Brain Synchronization for Human-Human Communication: Elucidation in Autism Spectrum Disorders. Proc. 2013 International Conference on Brain and Health Informatics, in press.