

「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

H26 年度  
実績報告書

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製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

自閉症をはじめとする広汎性発達障害はコミュニケーション能力の欠如など多様な神経症状を呈します。患者数も多く、また、その社会適応の困難さから社会的対応が必要ですが、診断が困難で治療法も確立していません。本研究では、広汎性発達障害はエピゲノム制御異常に起因するトランスクリプトーム異常によって引き起こされるのではないかと独自の仮説をもとに、疾患モデルマウスや iPS 細胞を作製し、新たな診断技術や治療薬の開発を目指します。

### ○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ます。広汎性発達障害リスク遺伝子の改変マウスを行動レベルで表現型解析を実施し、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を得ています。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、ウィリアムズ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、データベース化しています。さらに、海外有力機関との国際共同研究を通し、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い、患者血液サンプルのエピゲノム解析を進めています。また、エピゲノム因子の発現異常を調節するような化合物の開発をめざして研究を行っています。

### ○平家グループ

平家グループでは、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担当し、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 細胞の作製を進めています。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いました。より簡便な質問紙を用いた評価を併用し、発達歴や生活歴聴取により、発達障害患者コホートを構築しました。並行して、発達障害を合併する遺伝性神経疾患の患者由来 iPS 細胞の作製を行っています。

### ○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開発をめざし、これ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しました。さらにエピゲノム因子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ました。今後、治療薬創製に向けた構造最適化を進めていきます。

