

平成 27 年度 全体研究開発報告書

1. 研究開発領域：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
2. 研究開発課題名：エピゲノム創薬による広汎性発達障害の克服
3. 研究開発代表者： 萩原 正敏 (京都大学 医学研究科)
4. 研究開発の成果

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のもとに、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

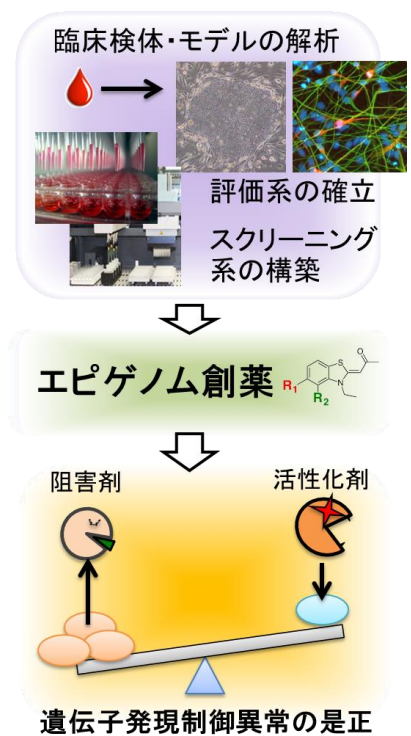
萩原グループでは、トランスクリプトーム異常が疾患表現型に関与していると考え、エピゲノム変化を含むトランスクリプトーム異常を引き起こす要因について動物モデルおよびヒト血液サンプルを用いて解析し、同時に治療薬スクリーニングを実施しています。広汎性発達障害リスク遺伝子の改変マウスを行動レベルで表現型解析を実施し、いくつかの遺伝子改変マウスに精神疾患との関連を示唆する結果を得ています。また多数の自閉症患者、健常患者さらに“超社会性”と称される自閉症とは逆の症状を呈する、ウィリアムズ症候群患者および健常被験者の血液検体および臨床情報を収集し、データベース化しています。さらに、海外有力機関との国際共同研究を通し、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現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。



## 【作成上の留意事項】

本報告書は、当機構ホームページ上での公開を予定しています。知的財産関連の情報（\*）、個人情報等公開に適さない内容を含まないようご注意ください。

- (1) 研究者等は当該報告書を提出した時点で、公表について承諾したものとします。
- (2) 当該年度の研究開発課題全体（研究開発分担者がいる場合はその分を含む）の成果が明らかになるように図表を含め1ページ以内で簡潔に記載してください。
- (3) 本文の文字の大きさは、10～12ポイント程度とします。
- (4) 当機構に提出の際はPDFに変換したファイルを送付してください。

### （\*）公表資料の作成にあたっての注意事項

研究成果の公表により、特許権を取得できない、ノウハウとして秘匿すべき事項（例えば、製造条件の詳細）が第三者に知られる、研究開発において第三者に先を越されるといった事態が起こり得ます。特に、創薬研究については、化合物情報(有効成分)、生物活性情報と治療対象疾患の情報から第三者が容易に研究内容を把握できてしまうため、下記のように、化合物情報と生物活性情報（治療対象疾患）のいずれかを公表しないと工夫をすることが必要です。公表資料に記載する事項については、各研究機関の知財担当者等と相談することをお勧めします。

#### 例1. ある化合物の生物活性が新規である場合

× AB12（名称から化学構造式が明らか）のYZキナーゼ阻害活性

○ 化合物XのYZキナーゼ阻害活性

→ 公表資料においては、例えば、化合物情報の具体的な開示を避ける。

#### 例2. 標的（YZキナーゼ）が抗がん剤のターゲットとして新規である場合

× 化合物Xを有効成分とするYZキナーゼ阻害剤—新規機序による抗がん剤の開発

○ 化合物Xを有効成分とする新規抗がん剤の開発

→ 公表資料においては、YZキナーゼが抗がん剤の新規ターゲットとなることは、できる限り開示しない。化合物Xの具体的な開示も避ける。