

平成 28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 革新的先端研究開発支援事業
(英語) Advanced Research & Development Programs for Medical Innovation

研究開発課題名： (日本語) エピゲノム創薬による広汎性発達障害の克服
(英語) Drug discovery for autism spectrum disorder based on epigenetic research

研究開発担当者 (日本語) 大学院医学研究科・教授 萩原正敏
所属 役職 氏名： (英語) Graduate School of Medicine, Professor Masatoshi Hagiwara

実施期間： 平成 28年4月1日 ～ 平成 29年 3月 31日

分担研究 (日本語)
開発課題名： (英語)

研究開発分担者 (日本語)
所属 役職 氏名： (英語)

II. 成果の概要 (総括研究報告)

本研究では、広汎性発達障害をはじめとする精神神経疾患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惹起されるのではないかとの独自の仮説をもとに、「エピゲノム創薬による広汎性発達障害の克服」を目的とした研究を行なった。そのために、広汎性発達障害患者の血液サンプルから分離した白血球を用いて、遺伝子発現解析や non-coding RNA 解析、DNA メチル化などのトランスクリプトーム及びエピゲノム解析を行う (萩原グループ、平家グループ) とともに、患者由来 iPS 細胞を作製して (平家グループ)、また精神神経疾患マウスモデルを作製あるいは導入して (萩原グループ)、機能/行動解析を行なうことによって分子メカニズムの解明に挑んだ (萩原グループ、平家グループ)。また、臨床検体を用いた解析により、診断・治療に有用なエピゲノムバイオマーカーの獲得が期待される。同時に、疾患関連因子の細胞内機能や病態を制御できる低分子

量化合物を培養細胞やモデルマウス、iPS 細胞を用いて探索し（萩原グループ、細谷グループ）、構造活性相関等の情報による最適化合物の検討や化合物の構造展開を進め（細谷グループ）、新規のエピゲノム治療薬候補物質の創出を目指した。

The impairment of long gene expression has been suggested to play a role in autism spectrum disorder (ASD). Then tried to reveal the mechanism for extra-long gene expression in neuronal cells. We succeeded to discover that Sfpq interacts with RNA Polymerase II and Cyclin-dependent kinase 9 (CDK9), which is required for facilitating transcriptional elongation of long genes in neurons. Further, we performed small chemical library screening which correct failure of transcriptional elongation of long genes, and could obtained hit compound.

We have attempted to investigate transcriptomic profiles in Williams syndrome (WS) and ASD. We collected peripheral whole blood from patients and applied weighted gene co-expression network analysis (WGCNA) to reveal associations between genes and phenotypes. We successfully identified that several modules associated with intermediate phenotypes. In addition, we have identified significant differences in DNA methylation across the genome between whole blood from patients with WS or ASD and whole blood from controls. We also derived iPSCs from WS patients' peripheral blood samples, and differentiated them into neural lineage cells for downstream application. The created iPSCs were deposited to RIKEN BRC cell bank for further distribution.

Increasing evidence has shown that microRNAs (miRNAs) may play essential roles in neurodevelopmental disorders. We have attempted to evaluate blood-based miRNAs as novel biomarkers for diagnosis of ASD. We found that several miRNAs had significantly altered in ASD patients compared to controls and also got a good ROC curve according to the accepted classification of biomarker utility. Our findings provide novel and reliable biomarkers for diagnosis of ASD.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 5 件、国際誌 12 件）

【国内誌】

1. 萩原正敏. HPV に対する抗ウイルス薬の開発. 医学のあゆみ. 2016, 258, 2.
2. 大江賢治, 萩原正敏. 家族性自律神経失調症の治療薬候補. 医学のあゆみ. 2016, 257, 4.
3. 萩原正敏. ケミカルバイオロジーから創薬へ. 現代化学. 2016, 541.
4. 大江賢治, 萩原正敏. 選択的スプライシング・ネットワークを化合物で操作する. 生体の科学. 2015, 66, 2.
5. 山本誠, 萩原正敏. 次世代抗ウイルス薬の開発. 感染・炎症・免疫. 2015, 45, 1.

【国際誌】

1. Tanaka T, Okuyama-Dobashi K, Murakami S, Chen W, Okamoto T, Ueda K, Hosoya T, Matsuura Y, Ryo A, Tanaka Y, Hagiwara M, Moriishi K. Inhibitory effect of CDK9 inhibitor FIT-039 on hepatitis B virus propagation. *Antiviral Res.* 2016, Sep;133:156-64.
2. Candeias MM, Hagiwara M, Matsuda M. Cancer-specific mutations in p53 induce the translation of $\Delta 160p53$ promoting tumorigenesis. *EMBO Rep.* 2016, Oct 4.
3. Kii I, Sumida Y, Goto T, Sonamoto R, Okuno Y, Yoshida S, Kato-Sumida T, Koike Y, Abe M, Nonaka Y, Ikura T, Ito N, Shibuya H, Hosoya T, and Hagiwara M. Selective inhibition of the kinase DYRK1A by targeting its folding process. *Nature Communications.* 2016, 7:11391.
4. Sakuma M, Iida K, and Hagiwara M. Deciphering targeting rules of splicing modulator compounds: case of TG003. *BMC Mol Biol.* 2015, 16(1):16.
5. Okamoto M, Hidaka A, Toyama M, Hosoya T, Yamamoto M, Hagiwara M, and Baba M. Selective inhibition of HIV-1 replication by the CDK9 inhibitor FIT-039. *Antiviral Res.* 2015, 123, 1-4.
6. Masaki S, Kii I, Sumida Y, Kato-Sumida, Ogawa Y, Ito N, Nakamura M, Sonamoto R, Kataoka N, Hosoya T, and Hagiwara M. Design and synthesis of a potent inhibitor of class 1 DYRK kinases as a suppressor of adipogenesis. *Bioorg Med Chem.* 2015, 23(15):4434-4441.
7. Morooka S, Hoshina M, Kii I, Okabe T, Kojima H, Inoue N, Okuno Y, Denawa M, Yoshida S, Fukuhara J, Ninomiya K, Ikura T, Furuya T, Nagano T, Noda K, Ishida S, Hosoya T, Ito N, Yoshimura N, and Hagiwara M. Identification of a Dual Inhibitor of SRPK1 and CK2 that Attenuates Pathological Angiogenesis of Macular Degeneration in Mice. *Mol. Pharmacol.* 2015, 88(2):316-325.
8. Sonamoto R, Kii I, Koike Y, Sumida Y, Kato-Sumida T, Okuno Y, Hosoya T, Hagiwara M. *Sci Rep.* Identification of a DYRK1A Inhibitor that Induces Degradation of the Target Kinase using Co-chaperone CDC37 fused with Luciferase nanoKAZ. 2015, 08: 5 12728.
9. Yoshida M, Kataoka N, Miyauchi K, Ohe K, Iida K, Yoshida S, Nojima T, Okuno Y, Onogi H, Usui T, Takeuchi A, Hosoya T, Suzuki T, Hagiwara M. Rectifier of aberrant mRNA splicing

- recovers tRNA modification in familial dysautonomia. Proc Natl Acad Sci USA. 2015, 03; 112 (9): 2764-2769.
10. Ohe K, and Hagiwara M. Modulation of alternative splicing with chemical compounds in new therapeutics for human diseases. ACS Chem Biol. 2015, 17;10(4):914-24.
 11. Yamamoto M, Onogi H, Kii I, Yoshida S, Iida K, Sakai H, Abe M, Tsubota T, Ito N, Hosoya T, Hagiwara M. CDK9 inhibitor FIT-039 prevents replication of multiple DNA viruses. J Clin Invest. 2014, Aug;124(8):3479-88.
 12. Ogawa Y, Hagiwara M. Challenges to congenital genetic disorders with "RNA-targeting" chemical compounds. Pharmacol Ther. 2012, Jun;134(3):298-305

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

① 招待講演 (国内会議 20 件、国際会議 12 件)

1. 【国内会議】

1. 萩原正敏、エクソンスキップ誘導薬とエクソン含有誘導薬による遺伝性難病の治療、第 89 回日本生化学会大会、宮城、2016 年 9 月 25 日
2. 萩原正敏、トランスクリプトーム創薬の実現に向けて、第 43 回日本毒性学会学術年会、愛知、2016 年 7 月 1 日
3. 萩原正敏、Drug Discovery in Academia –from the drug screening to the clinical trial-、日本ケミカルバイオロジー学会第 11 回年会 (日豪合同ケミカルバイオロジーシンポジウム)、京都、2016 年 6 月 16 日
4. 萩原正敏、京都大学発アカデミア創薬-卓越した基礎研究から医師主導治験まで-、第 8 回関西ライフサイエンス・リーディングサイエンティストセミナー、大阪、2016 年 6 月 10 日
5. 萩原正敏、Development of anti-virus drugs targeting the host factors required for viral proliferation、京都大学大学院教育コース 免疫・アレルギー・感染コースミーティング、京都、2016 年 6 月 1 日
6. 萩原正敏、Diseasome 情報を活用した Phenomics 創薬へ、第 105 回病理学会総会、宮城、2016 年 5 月 13 日
7. 萩原正敏、先天性難治疾患のスプライシング治療、第 38 回日本分子生物学会年会・第 88 回日本生化学会大会合同大会、兵庫、2015 年 12 月 1 日
8. 萩原正敏、京都大学におけるワンストップ創薬の試み-卓越した基礎研究から迅速な臨床試験まで-、エーザイ株式会社社内研究者向け講演会、大阪、2015 年 10 月 27 日
9. 萩原正敏、卓越した基礎研究から迅速な臨床試験まで：京都大学におけるワンストップ創薬の試み、藤田保健衛生大学研究最前線セミナー、愛知、2015 年 10 月 1 日
10. 萩原正敏、今日は治せぬ病を、明日に治す医師を育てる、京都大学医学部校友会第 8 回総会・講演会、京都、2015 年 9 月 26 日
11. 萩原正敏、アカデミアにおけるトランスクリプトーム創薬の試み、科研製薬株式会社における講演会、京都、2015 年 7 月 29 日

12. 萩原正敏、不治の難病に挑むトランスクリプトーム創薬、第42回日本毒性学会学術年会、石川、2015年7月1日
13. 萩原正敏、セレンディピティーを最大化するアカデミア創薬の試み、京都大学臨床研究総合センター研究セミナー、京都、2015年6月17日
14. 萩原正敏、トランスクリプトーム創薬による難病治療の試み、文部科学省科学研究費補助金新学術領域研究（研究領域提案型）第8回公開シンポジウム、宮城、2015年6月8日
15. 萩原正敏、トランスクリプトーム創薬による難病の革新的治療薬開発、第29回日本医学会総会2015関西、京都、2015年4月11日
16. 萩原正敏、RNAを標的とする創薬によって難治疾患へ挑む、第37回日本神経科学大会、横浜、2014年9月11日
17. 萩原正敏、先天性疾患の治療に挑むトランスクリプトーム創薬、日本プロテオーム学会2014年会、茨城、2014年7月18日
18. 萩原正敏、遺伝病治療を可能にするトランスクリプトーム創薬、第41回日本毒性学会学術年会、兵庫、2014年7月2日
19. 萩原正敏、広汎性発達障害に対するエピゲノム創薬、第23回日本臨床精神神経薬理学会・第43回日本神経精神薬理学会合同年会シンポジウム「エピジェネティクスと精神薬理との接点」、沖縄、2013年10月25日
20. 萩原正敏、京都大学におけるセレンディピティ創薬の試み、公開シンポジウム「オールジャパンでの創薬支援体制の構築に向けて」、大阪、2013年5月17日

2. 【国際会議】

1. Masatoshi Hagiwara, Development of an anti-virus drug targeting a host factory required for viral proliferation, International Chemical Biology Society 2016, Madison-USA, Oct24,2016
2. Masatoshi Hagiwara, New chemical therapeutics of genetic diseases by manipulating transcriptome, XIV International Congress of Toxicology Merida-Mexico, October3, 2016
3. Masatoshi Hagiwara, Challenges to cure genetic diseases with splicing modulating chemical compounds, RNA2016 The RNA Society of Japan 18th Annual Meeting and THE 21st Annual Meeting of THR RNA Society, Kyoto International Conference Center Kyoto, Japan, June29, 2016
4. Masatoshi Hagiwara, New chemical therapeutics of genetic diseases by manipulating transcriptome, Top Global University Japan, 1st Joint Symposium of International Partners, Kyoto Japan, October3, 2015
5. Masatoshi Hagiwara, Challenges to cure genetic diseases with RNA-targeting chemical compounds, 2014 COLD SPRING HARBOR ASIA CONFERENCES RNA Biology Suzhou, China, November 10, 2014
6. Masatoshi Hagiwara, Prospective novel therapeutics for tauopathies, Asia Aging Core for Longevity(AACL), Jeju, Korea, September24, 2014
7. Masatoshi Hagiwara, Challenge to Cure Hereditary Diseases with "RNA-targeting" Chemical Compounds, International Conference on Chemical Biology India, February7, 2014

8. Masatoshi Hagiwara, Challenges to cure genetic diseases with RNA-targeting chemical compounds, The 2nd Kyoto university & national Taiwan university symposium 2014, Kyoto, September2,2014
9. Masatoshi Hagiwara, Challenges to congenital genetic disorder with “RNA-targeting” chemical compounds, SLAS2013 2nd Annual Conference & Exhibition, ORLAND,FL,USA, January14,2012
10. Masatoshi Hagiwara, Chemical targeting of RNA processing for new therapeutics of congenital diseases, THE 1st official of the INTERNATIONAL CHEMICALBIOLOGY SOCIETY, Cambridge, USA, October4, 2012
11. Masatoshi Hagiwara, New chemical screens for drugs of congenital genetic disorders targeting pre-mRNAs, Gordon Research Conference, Newport, USA, July19, 2012
12. Masatoshi Hagiwara, Challenges to Congenital Genetic Disorders with "RNA-targeting" Chemical Compounds, The 22nd CDB Meeting, Kobe, June 11, 2012

② 口頭発表 (国内会議 21 件、国際会議 3 件)

1. 【国内会議】

1. 遺伝子発現ネットワーク解析による発達障害の病態解明. 口頭, 木村亮, 中田昌利, 加藤竹雄, 栗屋智就, 富和清隆, 平家俊男, 萩原正敏. 子どものこころの発達研究センター研究会 Clinical & Research Conference 講演, 石川県金沢市, 2016/12/1, 国内.
2. IPA を活用した発達障害における遺伝子発現ネットワークの解明. 口頭, 木村亮, 萩原正敏. 2016 Ingenuity ユーザーミーティング, 東京都千代田区, 2016/9/9, 国内
3. 小林亜希子、喜井勲、隅田有人、吉田優、細谷孝充、萩原正敏、ダウン症モデルでの神経新生の低下を改善する DYRK1A 阻害剤の創薬、日本ケミカルバイオロジー学会 第 11 回年会、京都、2016 年 6 月 16 日
4. 小林亜希子、喜井勲、隅田有人、隅田ともえ、細谷孝充、萩原正敏、Identification of DYRK1A as a potential target to ameliorate the impaired neurogenesis in a Down Syndrome Model、第 38 回日本神経科学大会、兵庫、2015 年 7 月 29 日
5. 武内章英、飯田慶、二宮賢介、出縄雅嗣、坪田智明、伊藤美佳子、大野欽司、萩原正敏、哺乳類の超長鎖遺伝子発現に必要である、RNA 結合タンパク質による mRNA プロセッシングと転写伸長活性化機構、第 17 回日本 RNA 学会年会、札幌、2015 年 7 月 16 日
6. 大江賢治、吉田真弓、二宮賢介、佐久間真紀、薄井知美、野島孝之、萩原正敏、片岡直行、「家族性自律神経失調症における IKBKAP 遺伝子の組織特異的異常スプライシングの責任分子の同定」、第 17 回日本 RNA 学会年会、札幌、2015 年 7 月 17 日
7. 飯田慶、萩原正敏、スプライシング操作化合物の作用エキソンの特徴を発見するためのバイオインフォマティクス研究」、第 17 回日本 RNA 学会年会、札幌、2015 年 7 月 17 日
8. 小林亜希子、萩原正敏、ダウン症モデルマウスにおける神経新生を抑制する因子としての DYRK1A の同定とその阻害剤の開発、第 14 回生命科学研究会、神奈川、2015 年 6 月 26 日

9. 喜井勲、リン酸化酵素 DYRK1A のフォールディング中間体を標的とした新規阻害剤の開発、第125回日本薬理学会近畿部会、岡山、2014年6月20日
10. 萩原正敏、RNA 結合タンパクと難治の神経・筋疾患、転写終結タンパク質のセミナー、東京、2014年1月27日
11. 萩原正敏、難治疾患の治療を可能にするトランスクリプトーム創薬戦略、The Graduate Course “Lifestyle-related diseases, Aging and Metabolism” Course Retreat 2013、京都、2014年1月19日
12. 萩原正敏、RNA プロセッシング異常と神経疾患、京都府立医科大学医学研究科講義、京都、2013年10月1日
13. 萩原正敏、難治疾患の治療を可能にするトランスクリプトーム創薬戦略、第6回リサーチ・イノベーションミーティング、神戸、2013年8月31日
14. 萩原正敏、RNA を標的とする創薬によって難治疾患へ挑む、大阪大学セミナー、大阪、2013年7月4日
15. 萩原正敏、トランスクリプトーム創薬による遺伝病への挑戦、奈良県立医科大学第二回基礎教育協議会講演会、奈良、2013年6月28日
16. 萩原正敏、mRNA を標的とした新しい創薬研究の展開、日本薬理学会アカデミア創薬シーズ探索シンポジウム、博多、2013年3月22日
17. 萩原正敏、医薬連携によるワンストップ創薬、長野哲雄教授定年退職記念シンポジウム「ケミカルバイオロジーの大展開」、東京、2013年3月16日
18. 萩原正敏、RNA を標的とする創薬で難病に挑む、未来の研究プロジェクト、京都、2013年2月16日
19. 萩原正敏、RNA を標的とする創薬で難病に挑む、臨床中核拠点シンポジウム、京都、2013年2月9日
20. 萩原正敏、RNA を標的とする創薬で難病に挑む、三重大学医学研究科特別講義、三重、2013年2月1日
21. 萩原正敏、スプライシング異常による疾患とその治療の可能性、オミックス医療研究会 創薬 PG ×分科会&データベース分科会シンポジウム、横浜、2012年12月26日

2. 【国際会議】

1. Ryo Kimura, Kiyotaka Tomiwa, Tomonari Awaya, Takeo Kato, Masatoshi Nakata, Yasuko Funabiki, Toshio Heike, Masatoshi Hagiwara, Gene co-expression network analysis identifies gene modules associated with clinical phenotype in Williams syndrome, The 13th International Congress of Human Genetics, Kyoto, Japan, April 5 2016
2. Ohe K, Yoshida M, Ninomiya K, Nakano-Kobayashi A, Sakuma M, Usui T, Nojima T, Kataoka N, and Hagiwara M, Identification of RNA-binding proteins responsible for aberrant tissue-specific splicing of the IKBKAP gene in Familial dysautonomia, Eukaryotic mRNA Processing Meeting; Cold Spring Harbor Laboratory Meeting, New York, USA, August 20, 2015
3. Akihide Takeuchi, RNA-Binding Protein Sfpq is required for the transcriptional elongation of long neuronal genes essential for brain development and relating to schizophrenia, 2014

③ ポスター発表 (国内会議 13 件、国際会議 9 件)

1. 【国内会議】

1. 筋肉のエイジング形態の理解に向けたモデルマウスの検討. シンポジウム口頭. 武内 章英、細川 元靖、谷端 淳、飯田 慶、武田 伸一、萩原 正敏. 第 122 回日本解剖学会総会・学術集会. 長崎大学坂本キャンパス, 2017/ 3/28, 国内.
2. RNA 結合タンパク質による神経発生および筋発生制御と疾患 / RNA-binding proteins are essential in neuronal and muscular development and their dysfunction cause developmental disorders. シンポジウム口頭. 武内 章英、細川 元靖、飯田 慶、萩原 正敏. 第 39 回日本分子生物学会年会, パシフィコ横浜, 2016/ 11/30, 国内.
3. 佐古有季哉、二宮賢介、奥野友紀子、豊本雅靖、西田篤史、小池悠華、大江賢治、喜井勲、吉田優、細谷孝充、松尾雅文、萩原正敏、Duchenne 型筋ジストロフィーに対するエキソンスキッピング治療薬候補化合物である新規 CLK1 特異的阻害剤、日本ケミカルバイオロジー学会第 11 回年会、京都、2016 年 6 月 15 日
4. 豊本雅靖、笹ヶ迫智紀、喜井勲、小池悠華、林佳子、石田憲太郎、隅田有人、吉田優、細谷孝充、萩原正敏、タウ蛋白質分解誘導によるタウオパウチー治療を目指した新規化合物の発見、日本ケミカルバイオロジー学会 第 11 回年会、京都、2016 年 6 月 15 日
5. 奥野友紀子、及川奈緒子、萩原正敏、ハイコンテツ細胞イメージ装置を用いたハンチントン凝集体調節薬の探索、日本ケミカルバイオロジー学会 第 11 回年会、京都、2016 年 6 月 17 日
6. 細川元靖、武内章英、谷端淳、飯田慶、武田伸一、萩原正敏、RNA 結合タンパク質 Sfpq は骨格筋成長に必須である超長鎖遺伝子の発現を抑制する、第 2 回日本筋学会学術集会、東京都、2016 年 8 月 5 日
7. 豊本雅靖、笹ヶ迫智紀、喜井勲、小池悠華、林佳子、石田憲太郎、隅田有人、吉田優、細谷孝充、萩原正敏、タウ蛋白質分解誘導による認知症治療を目指した新規化合物の発見、第 89 回日本生化学会大会、宮城、2016 年 9 月 27 日
8. 飯田慶、萩原正敏、エキソン認識を変化させる化合物の標的塩基配列同定のためのバイオインフォマティクス研究、日本ケミカルバイオロジー学会第 10 回年会、宮城、2015 年 6 月 10 日
9. 佐古有季哉、二宮賢介、喜井勲、細谷孝充、萩原正敏、変異ジストロフィン遺伝子に対するエクソンスキップ誘導活性を有する化合物の探索、第 17 回日本 RNA 学会年会、札幌、2015 年 7 月 15 日
10. 二宮賢介、飯田慶、佐久間真紀、佐古有季哉、萩原正敏、新規核内 intron-retaining RNA の探索と解析、第 17 回日本 RNA 学会年会、札幌、2015 年 7 月 15 日
11. 細川元靖、武内章英、谷端淳、武田伸一、萩原正敏、骨格筋における超長鎖遺伝子発現制御の分子機構の解明、第 17 回日本 RNA 学会年会、札幌、2015 年 7 月 16 日

12. 細川元靖、萩原正敏、「筋肉におけるジストロフィン等の超長鎖遺伝子特異的発現制御機構の解明 Elucidation of the extra-long gene specific expression control mechanism of Dmd、etc、 in the muscle」、第1回日本筋学会学術集会、東京都、2015年8月8日
13. 武内章英「RNA結合タンパク質 Sfpq は、統合失調症に関連する神経特異的な長い遺伝子の転写に必須である」第16回日本RNA学会年会、名古屋、2014年7月24日

2. 【国際会議】

1. MicroRNAs as potential biomarkers in Autism spectrum disorder. (Poster). Masatoshi Nakata, Ryo Kimura, Kiyotaka Tomiwa, Tomonari Awaya, Takeo Kato, Yasuko Funabiki, Toshio Heike, Masatoshi Hagiwara. Neuroscience 2016. San Diego Convention Center, San Diego, USA, 2016/11/14, 国外
2. Ryo Kimura, Kiyotaka Tomiwa, Tomonari Awaya, Takeo Kato, Masatoshi Nakata, Yasuko Funabiki, Toshio Heike, Masatoshi Hagiwara, Integrated gene co-expression network analysis reveals genotype-phenotype correlations in Williams syndrome, American Society of Human Genetics 2016, Vancouver, Canada, October 19, 2016
3. Masatoshi Nakata, Ryo Kimura, Kiyotaka Tomiwa, Tomonari Awaya, Takeo Kato, Yasuko Funabiki, Toshio Heike, Masatoshi Hagiwara, MicroRNA biomarkers in whole blood for diagnosis of Autism Spectrum Disorder” American Society of Human Genetics 2016, Vancouver, Canada, October 21, 2016
4. Motoyasu Hosokawa, Akihide Takeuchi, Jun Tanihata, Shinichi Takeda, Masatoshi Hagiwara, “The RNA-binding protein Sfpq regulates extra-long gene expression that is essential for skeletal muscle development,” The RNA Society of Japan 18th Annual Meeting and THE 21st Annual Meeting of THE RNA Society, Kyoto, June 29, 2016
5. Akihide Takeuchi, Kei Iida, Kensuke Ninomiya, Tomoaki Tsubota, Masatsugu Denawa, Motoyasu Hosokawa, Mikako Ito, Hiroshi Kimura, Kinji Ohno, Masatoshi Hagiwara, “RNA-Binding Protein Sfpq recruits CDK9 and activates transcriptional elongation of RNA Pol II for long neuronal gene expression,” The RNA Society of Japan 18th Annual Meeting and THE 21st Annual Meeting of THR RNA Society, Kyoto, June 29, 2016
6. Kei Iida, Maki Sakuma, Hiromi Toyoshima, Masatsugu Denawa, Masatoshi Hagiwara, “Computational characterization of targeting rules of splicing-modulating small molecule: TG003 in differentiated and undifferentiated muscle cells,” The RNA Society of Japan 18th Annual Meeting and THE 21st Annual Meeting of THR RNA Society, Kyoto, June 30, 2016
7. Hiromi Toyoshima, Kei Iida, Ryo Kimura, Yasuko Funabiki, Masatoshi Hagiwara, “Survey of micro regions showing differential expressions in blood samples of ASD patients based on RNA-seq,” The RNA Society of Japan 18th Annual Meeting and THE 21st Annual Meeting of THR RNA Society, Kyoto, June 30, 2016
8. Masatoshi Nakata, Ryo Kimura, Kiyotaka Tomiwa, Tomonari Awaya, Takeo Kato, Yasuko Funabiki, Toshio Heike, Masatoshi Hagiwara, Signature microRNA expression patterns identified in Williams syndrome, The 13th International Congress of Human Genetics,

Kyoto, April 6, 2016

9. Akihide Takeuchi, RNA Binding Protein Sfpq is required for the expression of schizophrenia-related long neuronal genes,” Society for Neuroscience 2014 Annual Meeting, Washington DC, USA, November 15, 2014

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 「シンポジウム「健康社会にむけた多次元脳・生体イメージングの総合的推進」、萩原正敏、脳・生体イメージングの創薬への展開」、2017年1月22日、東京、国内
2. 「RNA スプライシングを操作すれば遺伝情報の異常を是正できるか?」、萩原正敏、生理化学ユニットシンポジウム、2016年12月22日、京都、国内
3. ウィリアム症候群 エピゲノム解析研究について、木村亮、萩原正敏、日本ウィリアムス症候群の会（エルフィン関西）定期総会、アミティ舞洲 大阪、2016/6/13、国内
4. マイクロ RNA を用いたウィリアムス症候群の病態解明と治療への応用、中田昌利、木村亮、加藤竹雄、栗屋智就、富和清隆、平家俊男、萩原正敏、日本ウィリアムス症候群の会（エルフィン関西）定期総会、アミティ舞洲 大阪、2016/6/13、国内
5. 「幸運の女神に後髪なし～難病に対する治療薬開発について～」、萩原正敏、暁中学・高等学校 第3回キャリア教育講演会、2015年6月17日、三重、国内

(4) 特許出願

平成 28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 革新的先端研究開発支援事業
(英語) Advanced Research and Development Programs for Medical Innovation

研究開発課題名： (日本語) エピゲノム創薬による広汎性発達障害の克服
(英語) Drug discovery for autism spectrum disorder based on epigenetic research

研究開発担当者 (日本語) 大学院医学研究科・教授 萩原正敏
所属 役職 氏名： (英語) Graduate School of Medicine, Professor Masatoshi Hagiwara

実施期間： 平成 28年 4月 1日 ～ 平成 29年 3月 31日

分担研究 (日本語) 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

開発課題名： (英語) Epigenetic analysis of blood samples from patients and establishment of patient-derived iPSCs for further research.

研究開発分担者 (日本語) 大学院医学研究科 ・教授 平家俊男
所属 役職 氏名： (英語) Graduate School of Medicine, Professor Toshio Heike

II. 成果の概要 (総括研究報告)

・ 研究開発分担者による報告の場合

研究開発代表者： 京都大学・大学院医学研究科・萩原正敏 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 5 件、国際誌 5 件）

【国内誌】

1. 船曳康子, 村井俊哉. ASEBA 行動チェックリスト(CBCL/1¹/₂-5 : 保護者用および C-TRF : 保育士用) 標準値作成の試み. 児童青年精神医学とその近接領域. (印刷中)
2. 船曳康子, 村井俊哉. ASEBA 行動チェックリスト (TRF : 6-18 歳用) 標準値作成の試み. 児童青年精神医学とその近接領域. (印刷中)
3. 船曳康子, 村井俊哉. CBCL の標準値作成の試み. 児童青年精神医学とその近接領域. (印刷中)
4. 船曳康子, 村井俊哉. ASEBA 行動チェックリスト (18~59 歳成人用) の標準値作成の試み. 臨床精神医学. 2015, 44(8):1135-41.
5. 船曳康子, 廣瀬公人, 川岸久也, 大下颯, 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. 2013, 54(1):14-26.

【国際誌】

1. Funabiki Y, Mizutani T, Murai T. Fine motor skills relate to visual memory in autism spectrum disorder. *Journal of Educational and Developmental Psychology*. 2015, 5(1):88-96.
2. Kawasaki M, Kitajo K, Fukao K, Murai T, Yamaguchi Y, Funabiki Y, Neural Dynamics for a Sudden Change in Other's Behavioral Rhythm, Neural dynamics for a sudden change in other's behavioral rhythm. *Advance in Cognitive Neurodynamics (IV)*. 2015, 485-9.
3. Ivanova MY, Achenbach TM, Rescorla LA, Turner LV, Árnadóttir HA, Au A, Caldas JA, Chaalal N, Chen YC, da Rocha MM, Decoster J, Fontaine J, Funabiki Y, Gudmundsson HS, Kim YA, Leung P, Liu J, Malykh S, Marković J, Oh KJ, Petot JM, Samaniego VC, Silveiras EFM, Simulioniene R, Sobot V, Sokoli E, Sun G, Talcott JB, Vázquez N, Zasepa E. Syndromes of Self-Reported Psychopathology for Ages 18-59 in 28 Societies. *J Psychopathology and Behavioral Assessment*. 2015, 37(2):171-83.
4. Ivanova MY, Achenbach TM, Rescorla LA, Turner LV, Árnadóttir HA, Au A, Caldas JC, Chaalal N, Chen YC, da Rocha MM, Decoster J, Fontaine JR, Funabiki Y, Guðmundsson HS, Kim YA, Leung P, Liu J, Malykh S, Marković J, Oh KJ, Petot J, Samaniego VC, Silveiras EFM, Šimulionienė R, Šobot V, Sokoli E, Sun G, Talcott JB, Vázquez N, Zasepa E. Syndromes of collateral-reported psychopathology for ages 18-59 in 18 Societies. *International Journal of Clinical and Health Psychology*. 2015, 15(1):18-28.
5. Funabiki Y, Murai T, Toichi M. Cortical activation during attention to sound in autism spectrum disorders. *Res Dev Disabil*. 2012, 33:518-524.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

① 招待講演 (国内会議 17 件、国際会議 0 件)

【国内会議】

1. 遺伝子発現ネットワーク解析による発達障害の病態解明. 口頭, 木村亮, 中田昌利, 加藤竹雄, 栗屋智就, 富和清隆, 平家俊男, 萩原正敏. 子どものこころの発達研究センター研究会 Clinical & Research Conference 講演, 石川県金沢市, 2016/12/1, 国内.
2. 船曳康子, 医療の現場で使用されているアセスメントについて学ぶ, 日本臨床心理士会, 全国定例研修会, 大阪科学技術センター, 2017年2月18日
3. 船曳康子, 発達障害の特性別評価法(MSPA)の理解と活用, 子ども・青少年育成支援協会, 特別講座, 大手町ファーストスクエアカンファレンス, 2016年11月26日
4. 船曳康子, 精神科診療における発達障害の特性別の評価方法, 第29回日本総合病院精神医学会学術総会, 教育講演, 日本教育会館, 2016年11月25日
5. 船曳康子, うちの子少し違うかも...~発達障害に対する適切療育・支援のための研究開発~, サイエンスアゴラ 2016 キーノートセッション, ・日本科学未来館, 2016年11月5日
6. 船曳康子, 発達障害用の要支援度評価スケール(MSPA)による発達評価と支援, 第57回日本児童青年精神医学会総会, 共催セミナー, 岡山コンベンションセンター, 2016年10月29日
7. 船曳康子, 発達障害の特性別評価法(MSPA)の理解と活用, 子ども・青少年育成支援協会, 特別講座, グランフロント大阪, 2016年8月27日
8. 船曳康子, 多様な人と共に生きるには, 公開講座「共生社会に向けて」, 京都大学 楽友会館, 2015年10月3日
9. 船曳康子, 他科や地域とつながりのための連携ツール, シンポジウム「総合病院での児童精神科の魅力」, 第18回有床総合病院精神科フォーラム, 総合病院精神医学会, 札幌市立大学, 2015年7月11日
10. 船曳康子, 発達障害の学生をキャンパスライフで伸ばす, 全国大学メンタルヘルス研究会, 龍谷大学, 2014年12月12日
11. 船曳康子, 発達障害の特性理解とこれから(教育講演), 児童青年精神医学会, アクトシティ浜松 B1F 中ホール, 2014年10月12日
12. 船曳康子, こころの病気の臨床: 求められていること, 脳科学ができること, 日本神経科学学会, 市民公開講座, 京都烏丸コンベンションホール, 2014年9月21日
13. 船曳康子, 発達障害の診断と関わり, 第26回日本総合病院精神医学会総会(教育講演), 京都テルサ, 京都市南区, 2013年11月29日
14. 船曳康子, 精神科におけるADHDの診断と治療について, 湖南地区精神フォーラム(特別講演), 滋賀県野洲, 2013年11月15日
15. 船曳康子, 自閉症スペクトラムのぼらつきと聴覚特性, 京都大学工学部, 2013年9月2日
16. 船曳康子, 発達障害の子どもの理解との関わり, 第49回近畿・東海・北陸地区病弱虚弱教育研究連盟研究協議会(記念講演), ホテルアウィーナ大阪, 大阪市天王寺区, 2013年7月26日
17. 船曳康子, 発達障害の特性理解と支援, 滋賀県精神科診療所協会講演会, 草津市立まちづくりセンター, 2013年7月20日

【国際会議】

1. なし

② 口頭発表 (国内会議 2 件、国際会議 1 件)

【国内会議】

1. IPA を活用した発達障害における遺伝子発現ネットワークの解明. 口頭, 木村亮, 萩原正敏. 2016 Ingenuity ユーザーミーティング, 東京都千代田区, 2016/9/9, 国内
2. 青山芳文, 鋒山智子, 清水里美, 渡辺静代, 船曳康子, 花熊暁、発達障害者の特性理解を深め、支援につなげるアセスメント～MSPA (Multi-dimensional Scale for PDD and ADHD) を活用して～、日本 LD 学会第 22 回大会、パシフィコ横浜 (横浜国際会議場)、2013 年 10 月 13 日

【国際会議】

1. Ryo Kimura, Kiyotaka Tomiwa, Tomonari Awaya, Takeo Kato, Masatoshi Nakata, Yasuko Funabiki, Toshio Heike, Masatoshi Hagiwara, Gene co-expression network analysis identifies gene modules associated with clinical phenotype in Williams syndrome, The 13th International Congress of Human Genetics, Kyoto, Japan, April 5 2016

③ ポスター発表 (国内会議 4 件、国際会議 6 件)

【国内会議】 発表者、タイトル、学会名、場所、月日

1. 船曳康子、村井俊哉、十一元三、自閉症スペクトラム障害者における聴覚皮質の反応、Neuro2013(第 36 回日本神経科学大会、第 56 回日本神経化学学会大会、第 23 回日本神経回路学会大会)、国立京都国際会館イベントホール(京都市左京区)、2013 年 6 月 21 日
2. 船曳康子、村井俊哉、十一元三、自閉症スペクトラム障害者の聴覚反応—注意に着服して、第 53 回日本児童青年精神医学会総会、砂防会館 (東京)、2012 年 11 月 2 日
3. 川岸久也、船曳康子、廣瀬公人、村井俊哉、発達障害時の乳幼児期における運動発達、第 53 回日本児童青年精神医学会総会、砂防会館 東京、2012 年 11 月 1 日
4. 中尾友美、船曳康子、大下頭、廣瀬公人、川岸久也、村井俊哉、発達障害の質問紙における患者本人と両親の評価について、第 53 回日本児童青年精神医学会総会、砂防会館 東京、2012 年 11 月 2 日

【国際会議】 発表者、タイトル、学会名、場所、月日

1. Masatoshi Nakata, Ryo Kimura, Kiyotaka Tomiwa, Tomonari Awaya, Takeo Kato, Yasuko Funabiki, Toshio Heike, Masatoshi Hagiwara, Signature microRNA expression patterns identified in Williams syndrome, The 13th International Congress of Human Genetics, Kyoto, April 6, 2016

2. Ryo Kimura, Kiyotaka Tomiwa, Tomonari Awaya, Takeo Kato, Masatoshi Nakata, Yasuko Funabiki, Toshio Heike, Masatoshi Hagiwara, Integrated gene co-expression network analysis reveals genotype-phenotype correlations in Williams syndrome, American Society of Human Genetics 2016, Vancouver, Canada, October 19, 2016
3. Masatoshi Nakata, Ryo Kimura, Kiyotaka Tomiwa, Tomonari Awaya, Takeo Kato, Yasuko Funabiki, Toshio Heike, Masatoshi Hagiwara, MicroRNA biomarkers in whole blood for diagnosis of Autism Spectrum Disorder” American Society of Human Genetics 2016, Vancouver, Canada, October 21, 2016
4. Kawasaki M, Komeda H, Murai T, Funabiki Y, Different strategy for movement imitation in ASD, Neuroscience 2014, Washington DC USA, November 11, 2014
5. Kawasaki M, Funabiki F, Kitajo K, Fukao K, Murai T, Yamaguchi Y, Inter-Brain Synchronization for Human-Human Communication: Elucidation in Autism Spectrum Disorders, Proc, International Conference on Brain and Health Informatics, Gunma JPN, October, 2013
6. Kawasaki M, Kitajo K, Fukao K, Murai T, Yamaguchi Y, Funabiki Y, Different mechanisms for coordinating with other’s rhythms in autistic and control adults, Neuroscience 2013, San Diego California USA, November 12, 2013

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. ウィリアム症候群 エピゲノム解析研究について、木村亮, 萩原正敏, 日本ウィリアムス症候群の会 (エルフィン関西) 定期総会, アミティ舞洲 大阪, 2016/6/13, 国内
2. マイクロ RNA を用いたウィリアムス症候群の病態解明と治療への応用, 中田昌利, 木村亮, 加藤竹雄, 栗屋智就, 富和清隆, 平家俊男, 萩原正敏, 日本ウィリアムス症候群の会 (エルフィン関西) 定期総会, アミティ舞洲 大阪, 2016/6/13, 国内

(4) 特許出願

なし

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 革新的先端研究開発支援事業
(英語) Advanced Research & Development Programs for Medical Innovation

研究開発課題名： (日本語) エピゲノム創薬による広汎性発達障害の克服
(英語) Drug discovery for autism spectrum disorder based on epigenetic research

研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人京都大学 大学院医学研究科 教授 萩原正敏
所属 役職 氏名： (英語) Kyoto University, Graduate School of Medicine, Professor, Masatoshi Hagiwara

実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) エピゲノム創薬を指向した低分子化合物の合成
開発課題名： (英語) Synthesis of small compounds for epigenetic pharmaceuticals

研究開発分担者 (日本語) 生体材料工学研究所 教授 細谷孝充
所属 役職 氏名： (英語) Tokyo Medical and Dental University, Institute of Biomaterials and Bioengineering, Professor, Takamitsu Hosoya

II. 成果の概要 (総括研究報告)

研究開発代表者： 国立大学法人京都大学・大学院医学研究科・萩原正敏 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0件、国際誌 3件）

1. Makoto Yamamoto, Hiroshi Onogi, Isao Kii, Suguru Yoshida, Kei Iida, Hiroyuki Sakai, Toshiaki Tsubota, Nobutoshi Ito, Takamitsu Hosoya and Masatoshi Hagiwara. "CDK9 inhibitor FIT-039 prevents replication of multiple DNA viruses." The Journal of Clinical Investigation. 2014, 124(8), 3479-3488. (doi:10.1172/JCI73805)
2. Mayumi Yoshida, Naoyuki Kataoka, Kenryo Miyachi, Kenji Ohe, Kei Iida, Suguru Yoshida, Takayuki Nojima, Yukiko Okuno, Hiroshi Onogi, Tomomi Usui, Akihide Takeuchi, Takamitsu Hosoya, Tsutomu Suzuki, and Masatoshi Hagiwara. "Rectifier of aberrant mRNA splicing recovers tRNA modification in familial dysautonomia". Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2015, 112(9), 2764-2769. (doi:10.1073/pnas.1415525112)
3. Yoshida S, Yano T, Nishiyama Y, Misawa Y, Kondo M, Matsushita T, Igawa K, Tomooka K, Hosoya T. "Thiazolobenzynes: a versatile intermediate for multisubstituted benzothiazoles." Chem. Commun., 2016, 52(75), 11199-11202. (doi:10.1039/C6CC05112J)

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. チアゾロベンザインを利用した多官能性ベンゾチアゾール合成法の開発, ポスター, 矢野貴久, 吉田 優, 細谷孝充, 第43回複素環化学討論会, 岐阜県岐阜市, 平成25年10月17日, 国内.
2. チアゾロベンザインを利用した多官能性ベンゾチアゾール合成法の開発, ポスター, 矢野貴久, 吉田 優, 細谷孝充, 第39回反応と合成の進歩シンポジウム, 福岡県福岡市, 平成25年11月6日, 国内.
3. 多置換ベンゾチアゾール類の簡便合成を目指した置換チアゾロベンザインの利用およびアラインのチオアミノ化反応の開発, 口頭, 矢野貴久, 吉田 優, 松下武司, 細谷孝充. 日本化学会第94春季年会(2014), 愛知県名古屋市, 平成26年3月28日, 国内.
4. 多置換ベンゾチアゾール類の簡便合成を指向したアライン類の新規利用法の開発, 口頭, 吉田 優, 矢野貴久, 細谷孝充, 第12回次世代を担う有機化学シンポジウム, 東京, 平成26年5月24日, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

該当なし

(4) 特許出願