

【目的】本研究では、我々が同定した知的障害関連分子 CHAMP1 (Chromosome alignment-maintaining phosphoprotein 1) による遺伝子発現制御機構について明らかにし、*CHAMP1* 遺伝子の変異が知的障害を引き起こすしくみを解明することを目的とする。CHAMP1 は、細胞分裂期における染色体分配に関与する分子として同定され、その後 DNA2 本鎖切断の相同組換えによる修復や、細胞の生存など多彩な機能を果たしていることが明らかになってきているが、その変異がどのようにして知的障害を引き起こすのかについてはよくわかっていない。我々は CHAMP1 がエンハンサー・プロモーター領域に高頻度に局在することを見出しており、本研究では CHAMP1 が遺伝子発現制御に関与し、CHAMP1 の変異によってその制御が破綻することが知的障害を引き起こす可能性について検証する。

【方法】1. *CHAMP1* ノックアウトによる遺伝子発現の変化の検討: *CHAMP1* ノックアウトマウスの胎児脳における遺伝子発現を RNA-seq により調べた。*CHAMP1* ホモノックアウトマウスは生後数日で死亡するため、成体脳についてはヘテロノックアウトマウスで解析を行った。発現が変動した遺伝子について、どのような機能を持った遺伝子が多いかを検討すると共に、CHAMP1 のゲノム上でのピークとの関連を調べた。2. *CHAMP1* ノックアウトによるクロマチン構造の変化の検討: *CHAMP1* ノックアウトマウスの胎児脳におけるクロマチン構造変化を、ATAC-seq を行って調べ、どのような機能を持った遺伝子領域でクロマチン構造変化が見られるかを検討すると共に、クロマチン構造変化が見られた領域と CHAMP1 のピークおよび 1. の発現変動遺伝子との関連を検討した。

【結果】1. *CHAMP1* ノックアウトによる遺伝子発現の変化の検討: RNA-seq の結果、*CHAMP1* ノックアウトマウスの胎児脳では、神経伝達物質輸送・神経発達障害に関連する遺伝子の発現が低下していることがわかった。また *CHAMP1* ヘテロノックアウトマウスの成体脳でも同様の傾向が見られた。また *CHAMP1* ノックアウトマウスの胎児脳で発現が変動していた一部の遺伝子領域には、CUT&Tag 法で検出された CHAMP1、POGZ のピークが存在することがわかった。2. *CHAMP1* ノックアウトによるクロマチン構造の変化の検討: *CHAMP1* ノックアウトマウスの胎児脳におけるクロマチン構造変化を、ATAC-seq を行って調べたところ、*CHAMP1* ノックアウトマウスで消失あるいは出現するピークは、シナプスや神経発達に関連する遺伝子領域上に多く存在していた。また、CUT&Tag 法で検出された CHAMP1 のピークの多くは ATAC-seq のピークと一致しており (図)、精神障害に関連する遺伝子領域に多く存在していることがわかった。

マウス胎児脳における CHAMP1 CUT&Tag のピークと *CHAMP1*^{+/+}、*CHAMP1*^{-/-}での ATAC-seq ピークの比較

