

1月23日 / Jan 23 (13:05-14:35)

・深田 吉孝 (東京大学大学院理学系研究科)

#### 松果体の概日時計における分子サイクルと光位相同調

概日時計は生体の日リズムを生み出す脳機能であり、光などの外界情報に应答して位相シフトする。ニワトリ松果体細胞は培養条件下でも光入力・発振・出力という機能を保持し、時計研究の優れた材料である。発振系と光入力系の分子機構を明らかにするため、ニワトリ松果体の時計遺伝子を解析する過程で、bHLH-PAS型の転写因子Bmal1の新規ホモログcBmal2を見出した。cBMAL1-cCLOCKのみならずcBMAL2-cCLOCKもE-boxを介した転写活性化能を示し、いずれもcPER2によって抑制された。ところがcCLOCKとcBMAL1/2の三者を共発現すると、用量に依存して協調的な転写の活性化あるいはその抑制が観察され、時計発振のコアとなる時計遺伝子の転写に基づくフィードバックループは予想以上に複雑な制御を受けると考えられた。一方、松果体のMAPK活性は日周変動すると共に、その活性化を抑制すると時計位相が後退した。つまりRas-MAPKカスケードは発振系コアループに対して時刻情報をフィードバックし、発振系の安定化に寄与すると考えられた。さらに松果体MAPKは、光刺激に伴ってRas/Raf-1/MEK経路とは独立の経路で不活性化されることから、MAPKは「時刻」と「光」シグナルの収斂点の一つとして重要な役割を担うと推定された。

Yoshitaka Fukada ( Graduate School of Science, The Univ. of Tokyo)

#### Molecular Cycle and Photic Entrainment of Pineal Clock System

The chicken pinealocyte has been one of the best targets for molecular studies on the circadian clock system due to its unique equipment of the photic-input and output pathways. In characterization of the chicken pineal clock genes, we identified a novel bHLH-PAS transcription factor cBMAL2 expressed in a circadian manner. Functionally, not only cBMAL1-cCLOCK but also cBMAL2-cCLOCK activated the E-box element-dependent transcription, which was negatively regulated by cPER2. Coexpression of cCLOCK and cBMAL1/2 cooperatively activated the transcription or suppressed the activation in a dose-dependent manner, indicating a more complex transcriptional regulation than expected. In addition to the autoregulatory feedback loop composed of clock genes/proteins, we found a circadian activated MAPK-mediated feedback of the clock-output back to input, forming an interconnected loop capable of stabilizing the core oscillatory loop. The photic signal down-regulated MAPK via a process independent of Ras/Raf-1/MEK pathway, suggesting a key role of MAPK as a converging point of time and light signals.