

S VI-2

転写因子 DBP の概日リズム発振機構における位置づけ

山口 瞬・岡村 均 (神戸大・医・第二解剖)

DBP は、PAR ロイシンジッパーと呼ばれる転写因子の一つで、哺乳類の概日リズムの中核である、視交叉上核において、その発現は、著明な概日リズムを示すことが知られていたが、その役割は明らかではなかった。今回我々は、DBP と哺乳類時計遺伝子との関係について、以下の事を報告する。第一に、DBP が、哺乳類の概日リズムの振動体と想定されている時計遺伝子 *mPer1* のプロモーター領域に直接結合し、その転写を促進することを明らかにした。さらに、恒暗条件下で飼育したマウスの視交叉上核において、DBP の mRNA 及び蛋白は、共に CT4 でピークを示し、*mPer1* の mRNA のピーク (CT6) よりやや先行することを見出した。これらのことは、DBP が転写後すぐに翻訳されて核内で働き、その発現量に応じて *mPer1* の転写を制御することで、*mPer1* の振幅を増大させることを意味する。第二に、DBP 自身の発現の概日リズムの形成機序に関して、マウス DBP 遺伝子には、第 2 イントロンに E-box (CACGTG) が二つ存在し、特に 5'-上流側の E-box を介して CLOCK-BMAL1 で転写が活性化されることを明らかにした。この CLOCK-BMAL1 による転写の促進は、PER、CRY 蛋白により抑制される。*mPer1* にも CLOCK-BMAL1 による転写の促進、PER、CRY による抑制という制御機構が認められるが、DBP においても同じ制御機構が存在し、DBP 自身の発現の振幅形成に関与していると考えられる。以上のことから我々は、DBP は E-box を介した時計遺伝子による制御を受けて、それ自身大きな発現の振幅を示しながら、一方で時計遺伝子 *mPer1* の振幅を増大させる振幅の「増幅器」として働く因子であると結論した。このようなメカニズムは、全く未知のものであり、概日リズム発振機構に新たな視点を与えるものと考えられる。