

[課程-2]

審査の結果の要旨

氏名 小島 敏弥

本研究は、発生・分化や iPS 細胞の誘導、幹細胞の維持に加えて、生活習慣病や癌においても重要な役割を果たしていることが明らかとなっている転写因子 Krüppel-like factor 5 (KLF5)が、生活習慣病の基盤として摂食調節においても重要な機能を果たしていることを示したものであり、下記の結果を得ている。

1. *Klf5*<sup>+/-</sup>マウスと野生型マウスに対して高脂肪食負荷を行い、*Klf5*<sup>+/-</sup>マウスにおいて体重増加が有意に抑制されたが、一方で摂餌量は有意に増加していた。
2. マウス視床下部における免疫組織化学法を確立し、KLF5 陽性細胞が視床下部に多数みられること、さらに絶食時には再摂食時と比較し明らかに陽性細胞が多いことを確認した。摂食促進物質である agouti-related protein (AgRP)は視床下部弓状核に局在していることが知られている。KLF5 と AgRP の免疫二重染色を施行し、一部の細胞において KLF5 と AgRP が共在していた。また AgRP 陽性細胞が増加する絶食時に KLF5 陽性細胞も増加することを確認した。以上より、KLF5 と AgRP に関連があることが示唆された。
3. KLF5 には摂食促進機構において抑制的な役割がある可能性を疑い、AgRP は摂食促進作用を持つことから、KLF5 が AgRP 発現を阻害する可能性を考えた。免疫組織化学を用いてこれらの時間的変化を検討したところ、KLF5 陽性細胞は絶食早期に多く認められ、AgRP 陽性細胞はその後増加していた。
4. *Klf5*<sup>+/-</sup>マウス視床下部では野生型と比較し、*Agrp* mRNA 発現量が有意に多く、更に時系列において絶食早期に *Klf5* mRNA 発現増加、その後低下がみられた。一方で絶食 12 時間後に *Agrp* mRNA 発現は最大となり、再摂食により低下した。
5. 視床下部細胞株である mHypoE-38 を用い、絶食及び摂食の刺激モデルとして、グルコース濃度変化、インスリン、レプチンを用いた解析を行った。これらの刺激に対して、*Klf5* と *Agrp* mRNA 発現は同様の変化を示し、視床下部での発現変化と類似していた。*Klf5* ノックダウンはインスリン及びレプチン刺激による *Agrp* の発現低下を阻害し、むしろ増加させる結果となった。
6. KLF5 は恒常活性化型 FoxO1 による *Agrp* ニューロンの活性化を著明に抑制した。以上より、KLF5 は、末梢からの刺激に応じて誘導され、AgRP の発現を抑制することが考えられた。

以上、本論文はマウス視床下部において、免疫組織化学、RNA 解析、reporter assay などの解析から、転写因子 **KLF5** が絶食早期において摂食促進物質である **AgRP** に抑制的に作用することを明らかにした。本研究はメタボリックシンドロームの基盤として、インスリン抵抗性、レプチン抵抗性にも寄与すると考えられる、転写因子のネットワーク網の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。