

氏名 加茂 雄大

本研究は、個体の発生や癌・心血管疾患などの病態形成で重要な役割を果たすことが知られている転写因子 **KLF5** が免疫細胞においてどのような役割を果たすか明らかにするために、**CD4 陽性 T 細胞**における **KLF5** の機能の解析を行ったものであり、下記の結果を得ている。

1. 哺乳類細胞ツーハイブリッド法を用いてタンパク質間相互作用の解析を行ったところ、**Th17 細胞**の分化を制御することが知られている **ROR $\gamma$**  および **ROR $\alpha$**  と **KLF5** は相互作用することが示された。
2. **CD4 陽性ナイーブ T 細胞**をエフェクターT 細胞に分化誘導する実験で **CD4 陽性 T 細胞**が分化する過程での **KLF5** の発現を調べたところ、**PMA** および **イオノマイシン**刺激の存在下では **Klf5 mRNA** は **Th1, Th2, Th17** の各々の分化条件で発現が確認された。また、**Th1, Th2, Th17** の各々の分化条件において **PMA** および **イオノマイシン**の刺激によって **Klf5 mRNA** の発現量は増加した。
3. **KLF5** 欠損 **CD4 陽性ナイーブ T 細胞**をエフェクターT 細胞に分化誘導する実験で T 細胞の増殖を **CFSE** 蛍光度により解析したところ、**Th17** 分化条件では **KLF5** 欠損 T 細胞の増殖は低下していることが示された。
4. **KLF5** 欠損 **CD4 陽性ナイーブ T 細胞**を **Th17 細胞**に分化誘導する実験で **IL-23R** の発現量を調べたところ、**Th17** 分化条件において **KLF5** 欠損 T 細胞では野生型 T 細胞と比較して **Il23r mRNA** の発現量の減少が見られた。
5. **KLF5** が **Il23r** 遺伝子の転写を直接制御するか否かを検証するためにルシフェラーゼレポーターアッセイを行ったところ、**Il23r** 遺伝子プロモーターとイントロン3を含む条件では、**KLF5** は **ROR $\gamma$**  とともに発現している場合に **Il23r** 遺伝子の転写活性をさらに増加させた。
6. **CD4 陽性 T 細胞**の **KLF5** が腸炎の病態形成を制御するか否かを検証するために、造血細胞特異的 **KLF5** 欠損マウスに **DSS** を投与して腸炎を誘発したところ、造血細胞特異的 **KLF5** 欠損マウスでは腸炎の症状が軽減された。

以上のように本研究から、**KLF5** が **CD4 陽性 T 細胞**の **IL-23** シグナルを活性化することによって **Th17** 細胞の増殖や病原性を制御して腸の炎症過程に寄与する可能性があることが示された。**IL-23** シグナルを制御する因子はこれまでほとんど知られておらず、本研究は **IL-23** シグナルが関わる多くの炎症性疾患の新しい治療戦略の開発に重要な貢献を果たすと考えられ、学位の授与に値すると考えられる。