

[課程一2]

審査の結果の要旨

氏名：野田真史

本研究は全身性強皮症 (systemic sclerosis: SSc) における線維化、血管障害、免疫異常の三病態において転写因子 Krüppel-like factor 5 (KLF5) と Friend leukemia integration 1 (Fli1) の発現低下が重要な役割を果たしていることを示唆するものであり、下記の結果を得ている。

1. Fli1 はエピジェネティック制御により強皮症皮膚線維芽細胞において発現が抑制されていることが過去に報告されている。我々は KLF5 も同様にエピジェネティック制御により強皮症皮膚線維芽細胞において発現が低下していることを、培養皮膚線維芽細胞を用いることで明らかにした。
2. Connective tissue growth factor (CTGF) のプロモーター領域における KLF5 の結合部位を同定し、KLF5 が CTGF の強力な転写抑制因子であることを示した。また、KLF5 と Fli1 は物理的に相互作用し、KLF5 と Fli1 が相乗的に CTGF の転写抑制活性を示すことを明らかにした。
3. KLF5 と Fli1 をダブルヘテロ欠失させたマウスでは線維化を自然発症した。さらに、皮膚血管密度の低下、血管の構造異常もみられた。
4. *Klf5^{+/-};Fli1^{+/-}* マウスの肺においても進行性の間質性肺病変と動静脈狭窄がみられた。
5. *Klf5^{+/-};Fli1^{+/-}* マウスの肺では B 細胞浸潤がみられ、*Klf5^{+/-};Fli1^{+/-}* マウスの B 細胞では CD19 の発現が上昇し、IL-6 を過剰産生することが明らかとなった。さらに、*Klf5^{+/-};Fli1^{+/-}* マウス血清では抗核抗体の産生が確認された。

以上、本論文は *Klf5^{+/-};Fli1^{+/-}* マウスが SSc 患者に類似した線維化、血管障害、免疫異常の病態を示すことを明らかにした。KLF5 と Fli1 のエピジェネティック制御による発現低下は SSc において重要な役割を果たしている可能性が高く、未だ明らかにされていない SSc の発症機序を解き明かす上で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。