

論文審査結果報告書

論文提出者氏名 平田 祐基

学位論文題目 **Krüppel-like Factor 5 (KLF5) regulates expression of the mouse T1R1 amino acid (umami) receptor gene (*Tas1r1*) in myoblast C2C12**

審査委員（主査） 小野 堅太郎



（副査） 有吉 渉



（副査） 竹内 弘



論文審査結果の要旨

T1R1 および T1R3 は、アミノ酸（うま味）の受容体として機能している。生体内の各種臓器において T1R1 の発現が認められているが、*Tas1r1* 遺伝子の転写調節機構に関してはほとんど明らかになっていない。本研究ではマウス筋芽細胞株 C2C12 を用いて *Tas1r1* 遺伝子の転写調節機構を解明することを目的としていた。ルシフェラーゼアッセイにより、開始コドンの上流 148bp の領域がプロモーター領域であり、その一部の領域が転写活性化領域であることを認めた。転写活性化領域の GT ボックスへの変異導入によりプロモーター活性は低下した。転写因子 Sp4 および Klf5 遺伝子の RNAi 法による発現抑制により *Tas1r1* 遺伝子の転写量が減少し、Klf5 の過剰発現により転写量は増加した。ChIP-seq 法により GT ボックスへの Klf5 の結合を解析したところ、C2C12 細胞の筋芽細胞から筋管細胞への分化過程での *Tas1r1* の転写量の増加に伴い、Klf5 の結合の増加も認められた。さらに Klf5 遺伝子ノックアウトクローンの解析により、Klf5 遺伝子欠損による *Tas1r1* 遺伝子の有意な転写量の減少が認められた。これらの結果より、転写因子 Klf5 が *Tas1r1* 遺伝子のプロモーター領域中の GT ボックスに結合することで、*Tas1r1* 遺伝子転写を正に調節することが明らかになった。

本研究結果は、うま味受容に加え、筋組織でのアミノ酸受容が分化過程により調節されることを示しており、味覚異常や咀嚼・嚥下筋機能障害の解明や治療法の開発への貢献が期待される。公開審査において、申請者が十分な実験計画・遂行とデータ解析を行っていることが確認され、本研究の課題と将来展望に関して申請者からおおむね適切な回答を得た。論文の受理までに新しい実験を追加して研究内容は改善されており、主査・副査共に審査上問題ないことを確認した。以上のことから、審査委員会では本研究が学位論文として価値あるものと判断した。