

## 論文審査の結果の要旨

氏名：中 井 郁 華

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：Tight junction component protein claudin-1 deficiency in retinal pigment epithelium leads to early and intermediate age-related macular degeneration phenotypes in mice.

(マウス網膜色素上皮におけるタイトジャンクション構成タンパク質クロードイン-1欠損は初期及び中期加齢黄斑変性様の表現型を引き起こす)

審査委員：(主査) 教授 大 島 猛 史

(副査) 教授 羽 尾 裕 之 教授 松 本 太 郎

教授 副 島 一 孝

加齢黄斑変性(AMD)は加齢に伴う網膜の疾患で臨床的に失明の大きな原因疾患である。初期から中期には症状はなく、軟性ドルーゼンの存在、網膜色素上皮の異常所見によって診断されるが、いまだ不明な点が多い。現在、網膜色素上皮の外側血液網膜関門のバリア破綻が AMD の発症に関与することが示唆されている。このバリア機能は主にタイトジャンクションが担っている。その構成タンパク質のクロードインは4回膜貫通タンパク質で27個のメンバーが同定されているが、クロードインの *in vivo* 外側血液網膜関門での発現パターンやその機能はいまだ不明な点が多い。本研究はクロードインが AMD の発症機序にどのように関与しているのか明らかにするために行われた。

本研究では、まず、定量 RT-PCR によりクロードイン-1がクロードインファミリーの中で網膜色素上皮におけるタイトジャンクションに最も多く発現していることを明らかにした。そこで、コンディショナルノックアウトマウスを用いて、網膜色素上皮におけるクロードイン-1欠損を再現した。クロードイン-1を欠損させることにより AMD の初期から中期に見られる RPE(retinal pigment epithelial) cells の hypertrophy や hyperpigmentation および異常な脂質の集積によるドルーゼン形成に関与していることが示唆され、初期および中期の AMD 様の変化を引き起こすことを示した。クロードインファミリーの発現はヒトとマウスでは異なるものの一連の結果をまとめた本研究は AMD の発症および進行の病態解明に寄与する可能性があるかと結論している。著者は新知見としてマウス網膜色素上皮でのクロードインの発現形態を明らかにし、さらに作製した動物モデルはヒトでの AMD の病態をある程度再現することができた。今後の AMD の病態解明に大きく寄与することが期待される。

よって本論文は、博士（医学）の学位を授与されるに値するものと認める。

以 上

令和6年2月28日