

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  
(要約)

日本大学大学院医学研究科博士課程

外科系眼科学専攻

中井 郁華

修了年 (2024 年)

指導教員 山上 聡

# 主論文の要約

## I 諸言

網膜色素上皮(retinal pigment epithelium: RPE) 細胞は神経網膜と脈絡膜の間に位置する単層上皮細胞であり、脈絡膜血管によって栄養されている。RPE 細胞の主な機能には網膜内の水を脈絡膜側に常に運搬するポンプ機能、外側網膜血液関門を形成による傍細胞輸送の制御、視細胞外節の貪食と分解の 3 つがある。脈絡膜は RPE 側から脈絡毛細血管板、脈絡膜中大血管であるサトラー層、ハーラー層で構成される。ブルッフ膜は RPE と脈絡膜の間に存在し、網膜側から RPE の基底膜、内膠原層、弾性板、外膠原層、脈絡毛細血管内皮細胞の基底膜 5 層で構成される。RPE の隣接する細胞同士は密接し、外側血液網膜関門を形成することで、神経網膜-脈絡膜間の液体や栄養素、酸素、代謝産物の輸送を選択的に行う (Kaur, Foulds, and Ling 2008; Naylor et al. 2020)。

外側血液網膜関門のバリア維持は膜貫通タンパク質と細胞質足場タンパク質で構成されたタイトジャンクションが主に担っている。膜貫通タンパク質であるクローディンやオクルーディン、足場タンパク質である zonula occludens-1(ZO-1) の欠失は、外側血液網膜関門における透過性の亢進と関連していることが報告されている (Xu and Le 2011; Peng et al. 2016; Zhang et al. 2019)。外側血液網膜関門のバリア破綻が加齢黄斑変性 (age-related macular degeneration: AMD) (Bernardes et al. 2011; Jousseen et al. 2021)、中心性漿液性絡膜網膜症 (Eandi et al. 2005; Naylor et al. 2020)、糖尿病網膜症 (Omri et al. 2013; Xu and Le 2011) などの網膜疾患における漿液性網膜剥離などの滲出性変化の形成と、それに伴う視力低下へ関与することが示唆されている。

クローディンは 4 回膜貫通タンパク質で 27 のファミリーメンバーが同定されている。クローディン-1 は、上皮細胞のタイトジャンクションでバリアの維持を担う膜貫通タンパク質であり、ヒトやマウスの表皮 (Furuse et al., 2002) や腸管 (Garcia-Hernandez, Quiros, and Nusrat 2017; Suzuki 2020) の上皮細胞に発現し、上皮バリア機構の構築に作用する。クローディン-19 が、ヒト培養 RPE 細胞でバリア機能の維持に関与することが報告されているが (Wang et al., 2019; Liu et al., 2021)、クローディンの *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

明な点が多く、RPEにおけるクローディン-1と加齢の関連に関しては報告がない。

AMDは欧米では失明原因の第一位であり、近年本邦でも増加傾向で失明原因の第四位である。初期及び中期AMDは症状がなく、臨床的に軟性ドルーゼンの存在かつ/またはRPEの異常所見(pigmentary abnormalities)の存在によって診断される(Ferris et al., 2013; Mitchell et al., 2018)。初期及び中期AMDは、血管新生を伴う滲出型AMDと地図上萎縮を伴う萎縮型AMDに分類される晩期AMDに移行し、視機能障害を引き起こす。

軟性ドルーゼンはRPE下に沈着する脂質やリポタンパク質、また補体第3成分、アミロイド- $\beta$ などの炎症性物質の集合体である。近年画像解析や病理研究の進歩に伴い、ドルーゼン様の細胞外沈着物は、①Basal lamellar deposits (BlamD): RPEの基底膜への沈着物、②軟性ドルーゼン及びBasal linear deposits (BlinD): RPEの基底膜と内膠原層の間にみられる塊状またはびまん状沈着物、③Subretinal drusenoid deposits (SDD): RPEと神経網膜の間にみられる沈着物に細分化される(van der Schaft et al., 1993; Curcio, 2018)。Pigmentary abnormalitiesはRPEの色素脱出、色素沈着、色素むらといった検眼的所見で定義されるが、AMD患者のRPE細胞では細胞の巨大化(Watzka et al., 1993; Gambril et al., 2019; Ortolan et al., 2022)や多角化(Gambril et al., 2019; Ortolan et al., 2022)といったRPEの形態異常が観察される。

上述のように、BlamD、軟性ドルーゼンおよびBlinD、SDDといった細胞外脂質沈着物や、RPEの色素脱出、色素沈着、色素むらといったpigmentary abnormalitiesの発症機序は、AMDの発症や進行について理解する上で重要であるが未だ不明な点が多い。

本研究は第一に、外側血液網膜関門のバリア破綻と脈絡膜中大血管の透過性亢進が発症の原因(Eandi CM et al., 2005)とされている中心性漿液性絡膜網膜症の動物モデルを構築することを目的に開始した。外側血液網膜関門を構成するクローディンの発現には種の特異性があり、ヒト外側血液網膜関門の調整に働いていると培養細胞研究から明らかになっているクローディン-19はマウスRPEには発現しない(Peng et al., 2011)。そこでマウスRPEにおけるクローディンの発現を明らかにし、そのノックアウトマウスを作成することで中心性漿液性絡膜網膜症の動物モデルの構築をめざした。

本論文ではマウス RPE 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の発現を明らかにし、最も多く mRNA が発現していたクロードイン-1 の RPE での機能を、RPE 特異的クロードイン-1 欠損マウスを用いて、特に細胞外脂質沈着物や pigmentary abnormalities に着目して検討した。

## II 対象と方法

マウス:

*Tg(CAG-flpe)36Ito/ItoRbrc* マウス (accession number: RBRC01834, 理研, <https://large.riken.jp/distribution/mutant-list.html>) と *Cldn1<sup>flx/flx</sup>* マウス (*Cldn1* 遺伝子を loxP で挟んだトランスジェニックマウス (Atsugi et al. 2020), accession number: CDB0803K, 理研, <https://large.riken.jp/distribution/mutant-list.html>) の交配により、FLP recombinase target(FRT) カセットと FRT カセットに挟まれたネオマイシン耐性遺伝子を取りのぞいた *Cldn1<sup>flx/flx</sup>* マウスを、*Best1-Cre* トランスジェニックマウスと交配し、RPE 特異的に *Cldn1* 遺伝子をノックアウトしたコンディショナルノックアウトマウス (*Best1-Cre<sup>+/+</sup> Cldn1<sup>flx/flx</sup>* mice: *Cldn1* cKO マウス) を作成した。本研究では、対照マウスとして *Best1-Cre<sup>-/-</sup> Cldn1<sup>flx/flx</sup>* マウスを使用した。全てのマウスのバックグラウンドは C57BL/6 であり、全ての実験は、慶應義塾大学医学部動物研究倫理委員会によって承認(承認番号: A2022-069)された手順に沿って実施した。

眼底撮像:

4、8、および 16 週齢の対照マウスと *Cldn1* cKO マウスに、メデトミジン、ミダゾラム、ブトルファノールの三種混合麻酔薬(MMB) を腹腔内投与することで全身麻酔を施行し、スウェプトソース光干渉断層計 (source-optical coherence tomography: SS-OCT) を用いた網脈絡膜厚の測定と走査型レーザー検眼鏡(scanning laser ophthalmoscope: SLO) を用いた画像を取得した。網脈絡膜厚は神経節細胞層から RPE までの厚さ、脈絡膜厚は RPE-ブルッフ膜-脈絡膜複合体の厚さとして定義した。4 週齢対照マウス, n=8; 4 週齢 *Cldn1* cKO マウス, n=16; 8 週齢対照マウス, n=9; 8

週齢 *Cldn1* cKO マウス, n=11; 16 週齢対照マウス, n=13; 16 週齢 *Cldn1* cKO マウス, n=19 をそれぞれ解析した。

組織染色：

8  $\mu$ m の厚みで網膜/脈絡膜/強膜凍結切片を作成し、ヘマトキシリン&エオジン染色、抗 ZO-1 抗体、抗クローディン-1 抗体、抗 RPE65 抗体、抗 F4/80 抗体、死細胞染色色素(4',6-diamidino-2-phenylindole: DAPI) を用いた蛍光免疫組織染色、オイルレッド O 染色により評価した。RPE の形態学的解析は、8 週齢と 20 週齢の対照マウスと *Cldn1* cKO マウスの RPE フラットマウン トを、抗 ZO-1 抗体を用いて免疫組織染色し、蛍光顕微鏡で撮影することで行った。同一の画角及び倍率で撮影された 960×720 pixel の画像を一視野 (visual field: VF) と定義し、各 VF 内の細胞数と細胞面積は ImageJ (アメリカ国立衛生研究所) を用いて取得した。変動係数 (coefficient of variation: CV) は各 VF の細胞面積の標準偏差 / 平均細胞面積により求めた。1 群あたり n=5-7 VF を評価した。

透過性評価:

16 週齢の対照マウスと *Cldn1* cKO マウスを全身麻酔後、マウスに体重(g)当たり 0.2mg の分子量 70,000 FITC-デキストランを右眼眼窩静脈叢注射により灌流した。5 分間の還流後、マウスを安楽死させ左眼を摘出し、網膜/脈絡膜/強膜凍結切片を作製した。4% パラホルムアルデヒドで固定後、切片を DAPI を含む封入剤で包埋し蛍光顕微鏡で観察した。

組織 RPE の遺伝子発現解析：

8 週齢、12 週齢野生型マウス(C57BL/6) から RPE 細胞単層を既報(Fernandez-Godino, Garland and Pierce, 2016) に従って分離した。分離した RPE 細胞から RNA を抽出し、逆転写によって相補的 DNA を得た。定量的 PCR は QuantStudio 5(Life Technologies) を使用して施行した。使用したプライマー配列は補足表 S1 に表記した。転写産物の変化倍数は、 $\Delta\Delta$ CT 法によって

計算した。4 眼または 6 眼分の RPE 細胞を 1 サンプルとし、サンプル数は n=3 で評価を行った。

Gene	Sequence(5' → 3')	
	Forward	Reverse
<i>Cldn1</i>	AGGTCTGGCGACATTAGTGG	CGTGGTGTTGGGTAAGAGGT
<i>Cldn2</i>	TGGTTCCTGACAGCATGAAA	CTTTGGGCTGTTGAGCAGAT
<i>Cldn3</i>	GAGATGGGAGCTGGGTTGTA	ACGTAGTCCTTGC GGTCGTA
<i>Cldn4</i>	ATCGTTGTCCGCGAGTTCTA	GCTTGTCTGTTGCTACGAGGT
<i>Cldn5</i>	GCTGGTGGCACTCTTTGTTA	GCACCGTCGGATCATAGAAC
<i>Cldn6</i>	ACTATGCTGCGCCTGCTCTTCTGG	GATATTCGGAGGGTCCCCGAGA
<i>Cldn7</i>	TTTCATTGTGGCAGGTCTTG	TTGCTTTCACTGCCTGGAC
<i>Cldn8</i>	ATGCAGTGCAAGGTCTACGA	AGCCGGTGATGAAGAAGATG
<i>Cldn9</i>	TGCTGTACGTGTCCCCGTCACACT	TCCCTCTTATCCAGTCCCGAAGCA
<i>Cldn10</i>	TCGCCTTCGTAGTCTCCATC	TCTCCTTCTCCGCCTTGATAC
<i>Cldn11</i>	CAGGCTTGTAGAGCCCTCAT	GTGGGCACATACAGGAAACC
<i>Cldn12</i>	CTTTCGCGGGACTCTGCTTCC	ATGAATAGGGCTGTGAGTAAGTGT
<i>Cldn13</i>	TTGCTGCTCTGTGTGCTTGG	CATCCCACCGGCTACTTTCA
<i>Cldn14</i>	AAAGGCACACCCGCAAGACCA	CCCGATGAGAGACAGGGATGAGGA
<i>Cldn15</i>	GCCTCTTTCTAGGCATGGTG	TCCAGCATACAGTGGGTTGA
<i>Cldn16</i>	CTTGGCCATATTCTCCACTG	GAGTCGTA CTATCGCAGGT
<i>Cldn17</i>	ATTCCAGTGTCTGGACTGC	ATGCAGGGACTGGGTATCTG
<i>Cldn18</i>	ACCGCCGTGTTCCAGTATGAAG	TGATTGCACAGATGCCGAGA
<i>Cldn19</i>	TCCTCTTGGCAGGTCTCTGT	GTGCAGCAGAGAAAGGAACC
<i>Cldn20</i>	CAGCTCCTTGCTTTTCATCCTG	CAGACTCCTCCAGCAAAGGAA
<i>Cldn22</i>	GCTCCTGCAGCCTCGAGTCACTATG	TGGATTGGCTTGCTTCACTCCA
<i>Cldn23</i>	ACAGGGACACCAGCAAGCTCAA	AGGTCAGAGTCACAGGGCAACGAA
<i>Cldn24</i>	GATCATGGTTCATACCTAG	TAAGGACACGACTCGGC
<i>Cldn25</i>	ACGAGCAGTTCATGGAGAAG	CAAAGCACATCAAGCCCAAG
<i>Cldn26</i>	ATGAACCTTTCTGGCAGG	AACACCATCACGATCAGACTG
<i>Cldn27</i>	ATCGTATGTGTTGGGTCTG	GGTGTGAGTAGCTGATGTAGATG
<i>Gapdh</i>	TCCCTGAGCTGAACGGGAAG	GGAGGAGTGGGTGTCGCTGT

補足表 S1、 定量的 PCR で使用したプライマー配列

透過電子顕微鏡画像:

16 週齢対照マウスと *Cldn1*cKO マウスを全身麻酔後、2.5%グルタルアルデヒドを混合した生理食塩水で灌流後眼球を固定した。EtOH で脱水後、樹脂に眼球を包埋した。超薄切片(0.1  $\mu$ m)を 4%酢酸ウラニルとクエン酸鉛で染色し、CX-100 透過型電子顕微鏡(日本電子)で撮影した。1 群あたり 6 眼で評価をおこなった。

統計解析:

Student の t 検定を使用して 2 群間を比較した。すべてのデータは平均値±標準偏差として示した。統計的有意性は  $p < 0.05$  に設定した。

### III 結果

#### 3.1 クローディンファミリーの中でクローディン-1 はマウス RPE に最も高く発現する

成体野生型マウス(C57BL/6) から分離した RPE から合成した cDNA の定量 PCR の結果、*Cldn1* から *Cldn27* の中で *Cldn1* 遺伝子が最も高い発現を認めた。RPE フラットマウントと網膜/脈絡膜/強膜切片の免疫組織染色では ZO-1(タイトジャンクションのマーカートンパク質) とクローディン-1 は空間的に共発現していた。

#### 3.2 クローディン-1 の欠失は網脈絡膜の菲薄化と RPE の密度低下や大小不同を引き起こす

10 週齢と 20 週齢の対照マウスと *Cldn1* cKO マウスの代表的な網膜/脈絡膜/強膜切片を、ヘマトキシリン&エオジン染色と抗クローディン-1 抗体、抗 RPE65 抗体(RPE のマーカートンパク質)を用いた免疫組織染色で評価すると、*Cldn1* cKO マウスでは網膜の菲薄化と、脈絡膜中大血管層の菲薄化が示唆された。OCT による生体の評価では、*Cldn1* cKO マウスは対照マウスと比較して 4 週齢では有意な網膜菲薄化(視神経乳頭から鼻側に  $320 \mu\text{m}$  地点,  $<0.05$ ) を、16 週齢では有意な網膜菲薄化(視神経乳頭から鼻側に  $320 \mu\text{m}$  地点,  $<0.05$ ) と脈絡膜菲薄化(視神経乳頭から鼻側に  $320 \mu\text{m}$  地点,  $<0.001$ ) を認めた。RPE フラットマウントの免疫組織染色では、対照群では六角形の RPE 細胞が規則的なメッシュ構造を呈するのに対し、*Cldn1* cKO マウスでは巨大化した RPE 細胞や、八角形に多角化した RPE 細胞、表面積が小さく角がまるくなった RPE 細胞が観察された。形態学的解析では 8 週齢 *Cldn1* cKO マウスでは後極部での細胞数の増加 ( $p < 0.001$ ) と平均細胞面積の増加 ( $p < 0.001$ )、赤道部 ( $p < 0.01$ )、周辺部 ( $p < 0.05$ ) での CV の増加が統計学的に示され、RPE 細胞におけるクローディン-1 の欠失が RPE 細胞の密度低下や大小不同に関連することが示された。

### 3.3 *Cldn1* cKO マウスは RPE の異常所見(pigmentary abnormalities) を示す

20 週齢の *Cldn1* cKO マウスでは局所的な RPE の過形成がヘマトキシリン染色と抗 RPE65 抗体による免疫組織染色で光学顕微鏡的に観察された。透過電子顕微鏡では RPE の重層化とメラニンが RPE を脱出して細胞外に観察された。また RPE 内にはリポフスチンの異常な蓄積を示唆する小胞構造の増加が観察された。

### 3.4. *Cldn1* cKO マウスは加齢関連脂質沈着を示す

透過電子顕微鏡でリポフスチンの異常な蓄積を認めたため、RPE やブルッフ膜周囲の脂質に注目し研究を進めた。脱メラニン処理後の RPE をオイルレッド O で染色すると、20 週齢 *Cldn1* cKO マウスでは脂質小滴の増加を認めた。また OCT では BlamD の存在を示唆する double-layer sign が観察された。透過電子顕微鏡では RPE 基底層の肥厚、BlamD、ブルッフ膜の外膠原層への膜状 debris の沈着を認めた。*Cldn1* cKO マウスの 6 眼中 4 眼でブルッフ膜の膜状 debris が、6 眼中 6 眼に BlamD が存在した。

### 3.5. *Cldn1* cKO マウスでは subretinal drusenoid deposits (SDD)に隣接した異所性の核(Ectopic nuclei: EN) が観察される

*Cldn1* cKO マウスでは EN が RPE 内側の視細胞内節/外節層においてヘマトキシリン染色と DAPI による免疫組織染色でそれぞれ光学顕微鏡的に観察された。透過電子顕微鏡では EN が視細胞核からなる外顆粒層から連なっていることが明らかになった。一部の EN は高い電子密度を持ち、アポトーシスに陥った視細胞核であることが示唆された(Hisatomi et al. 2003; Trichonas et al. 2010)。また EN に近接してしばしば光学顕微鏡的には透明な膜状物質が、透過電子顕微鏡では外節円板構造を欠いた不均一な円形構造の集合体として観察され、組織学的に SDD であると判断した(Curcio et al. 2005; 2013)。SDD は *Cldn1* cKO マウスの 6 眼中 4 眼に存在した。加えて、透過電子顕微鏡では細胞質内に仮足および小胞を有するマクロファージ様細胞が肥厚したブルッフ膜に接着して、またはブルッフ膜内に *Cldn1* cKO マウス 6 眼中 5 眼で観察された。マ



ウス透過性アッセイでは外側血液網膜関門の漏出に対照マウスと *Cldn1* cKO マウス間に明らかな差異は存在しなかった。

#### IV考按

クローディン-1 は、上皮細胞のタイトジャンクションでバリアの維持を担う膜貫通タンパク質であり、ヒトやマウスの表皮(Furuse et al., 2002) や腸管(Garcia-Hernandez, Quiros, and Nusrat 2017; Suzuki 2020) の上皮細胞に発現する。これら既報から、外側血液網膜関門におけるクローディン-1 の欠失は外側血液網膜関門の破綻とそれに伴う網膜側への漿液漏出を引き起こすと予想した。しかしながら、今回作成した *Cldn1* cKO マウスでは漿液性網膜剥離や嚢胞様黄斑浮腫といったヒト網膜疾患で度々観察される網膜浮腫は形態学的に認めなかった。さらに、外側血液網膜関門の網膜側への漏出の顕著な増加も認めなかった。一方、RPE 細胞の密度低下や大小不同、過形成や重層化といった RPE の細胞極性の乱れが表現型として観察された。*Cldn1* cKO マウスではなぜタイトジャンクションの構造的乱れがあるのも関わらず、それに伴った漏出への影響が少ないのかという点に関してさらなる検討が必要であるが、他のクローディンメンバーが代償的に機能した可能性が考えられた。今後若年 *Cldn1* cKO マウスと加齢 *Cldn1* cKO マウスのクローディン発現に関して検討の必要がある。

Pigmentary abnormalities は hypopigmentation と hyperpigmentation に分類され、ヒト AMD では初期 AMD から中期 AMD への移行を示す重要な所見である。*Cldn1* cKO マウスでは RPE の過形成や巨大化、RPE の重層化、RPE 細胞小器官のメラニンの遊走が観察された。ヒト AMD 患者でも RPE 細胞の巨大化や多角化、RPE 細胞の極性の乱れが報告されている (Gambril et al., 2019; Ortolan et al., 2022)。RPE の病理組織学的な変化が、RPE の色素沈着、色素むらといった検眼鏡的所見で定義される hyperpigmentation の本体である可能性が本研究で示唆された。

今回 *Cldn1* cKO マウスでは、AMD の発症や進行に関与すると言われている細胞外脂質沈着

物 (SDD、BlamD、ブルッフ膜への膜状 debris の沈着) が観察された。クローディン-1 の欠損が RPE における脂質代謝障害を引き起こした可能性を考えるが、その機序に関しては今後さらなる研究が必要である。また本研究では、EN に近接する SDD が *Cldn1* cKO マウスの特異的な所見であった。ヒトでは視細胞の内、桿体の代謝サイクルの機能不全が SDD に関連していることが報告されている (Curcio et al., 2013)。SDD は、クローディン-1 欠損に関連して RPE による桿体の貪食、消化のサイクルが低下した結果として形成された可能性がある。ヒトでは、SDD が網膜外層委縮の移行部位に観察されるとの報告もあり、タイトジャンクションでのクローディン-1 欠損が萎縮型 AMD への進展に関与するのか今後検討の余地がある。

ブルッフ膜における脂質の沈着は、AMD における RPE からの血管内皮増殖因子 A (VEGF-A) の拡散を損なう (Holz et al., 1994)。VEGF-A レベルの低下は脈絡毛細管の喪失を引き起こし、最終的には網膜と脈絡膜の菲薄化につながる可能性が示唆されている (Kurihara et al., 2010, 2016; Biesemeier et al., 2014; Sohn et al., 2019)。今回 16 週齢 *Cldn1* cKO マウスにおける網膜および脈絡膜の厚さの減少は、RPE からの生理学的メディエーターの拡散障害に関連し、網膜と脈絡膜の維持が困難になったためと考えられる。RPE から分泌される VEGF-A やインスリン様成長因子 1 などの成長因子は網膜、脈絡膜の発達中に重要な役割を果たすため (Chen and Smith, 2007)、4 週齢の *Cldn1* cKO マウスでは未熟な脈絡毛細血管板の発達が網膜への栄養供給不足を引き起こした結果、網膜厚が減少したと考える。8 週齢の青年期マウスでは網脈絡膜の成長が対照マウスに追いつき、網脈絡膜厚の有意差はなくなった可能性がある。8 週齢マウスでは特に RPE 細胞の巨大化や多角化が網脈絡膜の菲薄化に先行しており、初期及び中期 AMD 様の表現型といえる。

近年クローディンのタイトジャンクション以外の役割が注目されてきており、クローディン-1 は肝臓における上皮間葉転換を促進し (Roehlen et al., 2022)、クローディン-19 は幹細胞由来の RPE において視細胞外節の分解に関係している (Liu et al., 2021) ことが報告されている。ヒト

では桿体外節の代謝不全で生じるとされる SDD がクローディン-1 の欠損に伴い出現したことから、クローディン-1 欠損に関連して RPE による視細胞桿体外節の貪食やそれに引き続く RPE 内での桿体外節の分解や脈絡毛細血管板への排出の経路に異常が生じ、外節の成分であるコレステロールや脂肪酸の蓄積が生じたことが AMD 様の表現型の原因となった可能性がある。本研究から、RPE における脂質代謝や細胞老化にクローディン-1 が関連している可能性が新たな知見として得られた。

## V 結論

クローディン-1 は、マウス RPE のタイトジャンクションにおいて、クローディンファミリーの中で最も豊富に発現していた。RPE 特異的クローディン-1 欠損マウスは、RPE の pigmentary abnormalities と加齢関連脂質代謝異常によって示される初期及び中期 AMD の表現型を呈していた。*Cldn1* cKO マウスのさらなる解析は、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。

\*Nakai A et al. bioRxiv (2023), doi: <https://doi.org/10.1101/2023.12.07.570525> より引用