

井上 唯史 氏 学位審査結果の要旨

主査：上野 博夫

副査：山田 久夫、伊藤 誠二

LTBP(Latent TGF β binding protein)はLTBP-Fibrillinファミリーに属する分泌タンパク質であり、その中でLTBP-2のみTGF β 結合能がなく、生体内での機能は不明であった。過去の報告によるとLTBP-2ノックアウトマウスは胎生致死であるとされていたが、ヒトの*LTBP2*変異家系では出生し、先天性緑内障と水晶体脱臼を発症すると報告されており、その機能の詳細な解明のために申請者はコンディショナルノックアウトマウスを作製し解析した。その結果、過去の報告とは異なり、LTBP-2ノックアウトマウスは出生し生殖能力を有し、緑内障は発症しなかったが水晶体脱臼を発症した。電顕解析では水晶体を支持するマイクロフィブリルよりなる毛様小帯の形成不全を認めた。またsiRNAを用いてヒト毛様体細胞におけるLTBP-2をノックダウンするとマイクロフィブリルの形成が阻害され、リコンビナントLTBP-2を加えると線維形成が回復した。また欠失変異体を用いてLTBP-2のFibrillin-1結合部位を同定し、またヒト患者由来LTBP-2変異体の一部が細胞外に分泌されない事により機能しない事を見いだした。以上の様に本研究は、水晶体支持におけるLTBP-2の機能を明らかにした重要な研究であり、学位に充分値すると考えられた。