

令和 6 年 6 月 12 日現在

機関番号：24303

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K06840

研究課題名(和文) 角膜変性疾患の遺伝的要因を解明するマルチオミクス情報基盤の構築

研究課題名(英文) Establishment of multi-omics dataset for elucidating the genetic factors of corneal dystrophy

研究代表者

徳田 雄市 (Tokuda, Yuichi)

京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：40833661

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：「フックス角膜内皮変性症(FECD)」は人種差などの遺伝的リスクのある角膜疾患であり、健康な生活に支障を来すものである。発症機序が未解明であるため、FECDは現在角膜移植以外の有効な治療法が無い。我々は過去に実施した日本人FECDのゲノム解析により、既報の人種差を裏付けつつも新たな疾患関連候補ゲノム領域を選定した。

本研究はそれらの知見を基に、FECD発症の背景にある遺伝学的人種差と分子生物学的機序解明へのマルチオミクス研究の情報基盤の構築を目的とする。

研究成果の学術的意義や社会的意義

FECDは白人では40歳以上の約4%が罹患しているとされるが、日本人では比較的稀な疾患であるという人種差があるため、発症に至る遺伝的リスク解明でも特に日本人での研究は遅れてきた。そこで本研究は、まずFECDと健康対照者双方の角膜内皮における遺伝子発現プロファイルと、日本人FECD患者の遺伝的リスク解明に有用なゲノム解析という2種類のデータセットを確立することで、マルチオミクス情報基盤の構築に成功した。このことは日本人FECDの発症機序解明のみならず、他の角膜疾患研究にも有用な情報も発信する国際的に意義深いものである。

研究成果の概要(英文)：Fuchs endothelial corneal dystrophy (FECD) is the cornea disease with inherited risk such as ethnic differences and interferes with a healthy life. Because the pathogenesis of FECD had been unclear, there were no effective treatment except for the corneal transplantation. We previously performed the genomic analysis for Japanese FECD patients, and the results supported the ethnic differences as already reported and showed the novel candidates of genomic regions associated with the disease. On the basis of the knowledge, this study aims to build the research foundation of multiomics in order to elucidate the ethnic differences and molecular biologic mechanisms in the background of FECD pathogenesis.

研究分野：ゲノム医科学、分子生物学

キーワード：マルチオミクス フックス角膜内皮変性症 NGS

## 1. 研究開始当初の背景

眼球正面のいわゆる黒目の部位において、その表面にある透明な層状の無血管組織である「角膜」は、外界から眼球内部を保護しつつ、眼球奥の網膜上にある視細胞に光を集約させるレンズの役割を果たす重要な組織である。そのため、角膜が障害されると健康な生活に支障を来し得るが、未だに発症機序が解明されていないために治療法も限定される疾患が少なくない。その様な角膜変性疾患のひとつである「フックス角膜内皮変性症 (Fuchs endothelial corneal dystrophy, FECD)」は、角膜の最も内側の層を構成する角膜内皮細胞が原因不明の変性により形態異常と減少が進行し、コラーゲンなどの細胞外マトリックスによる“guttae”または“guttata”と呼ばれる特徴的な滴状の沈着が生じることで角膜を混濁させ、最終的に著しい視力低下を引き起こす疾患であり、いまところ有効な治療法は外科的な角膜移植のみとなっている。

海外の先行研究より、白人と日本人の FECD 患者には有病率や発症リスク要因などの違いから遺伝的な人種差があると考えられている。特にゲノム研究の観点では、欧米の研究者により白人中心の「ゲノムワイド関連解析 (Genome-wide association study, GWAS)」で FECD との関連性が示唆される複数の遺伝子が同定されてきたものの、今もおお具体的な発症機序は未解明なままである。こうした示唆される人種差や他人種での GWAS などのゲノム研究不足が日本人の FECD の病態解明をより一層困難にさせており、新しい代替治療法の確立を阻んでいる。

過去に研究代表者は、DNA アレイを用いた日本人の FECD 症例に関するゲノム解析により、前述の人種差を裏付ける結果を得た一方で、既知の白人集団の研究結果では見られなかった統計的に有意な複数の疾患関連候補ゲノム領域を新たに選定した。しかし、この研究は症例数が限られた中で実施され、DNA アレイではゲノム上の真の疾患関連部位を特定する詳細な情報が不足しており、また具体的な遺伝子の影響を評価する手段も無いなど決定打を欠いていた。

## 2. 研究の目的

本研究は、研究代表者らが過去に実施した DNA アレイを用いたゲノム解析により同定された日本人 FECD 関連候補ゲノム領域を精査し、その発症の背景にある遺伝学的人種差と分子生物学的機序解明への研究基盤の構築を目指す。この目的遂行のために、FECD 症例の見直しと確保により取得済データを補強し、発症機序解明に繋がる遺伝子発現情報を充実させ、さらに日本人 FECD 関連候補ゲノム領域を精査するためのゲノム情報を取得することにより、臨床情報・遺伝子発現情報・FECD 症例ゲノム情報を統合したマルチオミクス環境を整備する。

## 3. 研究の方法

### (1) 日本人 FECD 症例の見直しと確保

日本人における FECD 罹患割合は欧米の白人などに比べると稀であるため、症例数の確保が課題となっている。過去の研究代表者らによる研究で収集した日本人 FECD は 58 症例であり、FECD でないことが確認された健常対照群 450 例とのゲノム関連解析を実施していた。しかし、一般的に FECD でないとされていた人にも guttae を認める例も有り、その臨床情報を精査することで見落とされていた FECD 症例の発見に繋がる可能性がある。そこで京都府立医科大学眼科学教室の協力により、研究代表者らが別の緑内障研究で構築してきた眼疾患研究コホートの日本人健常対照群から角膜内皮スペキュラースコープ撮像を実施していた約 1,300 症例を見直し、新たな FECD 症例の確保を試みた。またこれに合わせて、既存の FECD 症例の臨床情報の見直しに加え、通常的眼科外来受診者からの新規 FECD 症例収集も進める。

### (2) RNA-Seq による遺伝子発現解析

本研究の目的である FECD マルチオミクス情報基盤構築の主要素の 1 つとして、角膜内皮細胞由来 RNA より「次世代シーケンサー (Next Generation Sequencer, NGS)」を用いて取得した RNA-Seq によるトランスクリプトームデータより、FECD 特異的な遺伝子発現情報の解析を行う。生体試料としては、日本国内では日本人の眼組織を用いた実験がほぼ不可能な状況にあるため、同志社大学生命医科学部医工学科ティッシュエンジニアリング研究室(小泉 範子 教授、奥村 直毅 教授) 及びドイツのフリードリヒ・アレクサンダー大学エルランゲン=ニュルンベルク眼科学教室 (Friedrich E. Kruse 教授) の協力の元、白人の角膜内皮細胞を用いて実施する。FECD 症例に関しては、成人発症の患者より角膜移植手術時に切除された組織から採取したものを使用する。また比較対象として、白人健常者の正常角膜内皮細胞のトランスクリプトームデータに関しては、研究代表者が筆頭著者を務めた既報論文(文献 1)にて公表済みの国外のバイオバンク (CorneaGen™) より入手した白人の角膜組織由来のデータを使用する。

いずれも、角膜内皮細胞の全 RNA を RNeasy Mini Kit (Qiagen 社) により精製後、「Nanodrop 2000」(Thermo Fisher Scientific 社) で濃度を求め、「2100 Bioanalyzer」(Agilent Technologies 社) と「RNA 6000 Pico Kit」(Agilent Technologies 社) により RNA の品質を示す RNA integrity number (RIN) 値を算出し、最適な使用サンプルを選抜した。各 RNA サンプルは、微量の RNA に適した「SMARTer Stranded Total RNA-Seq Kit v2—Pico Input Mammalian」(タカラバイオ社) により NGS 用のライブラリーを作製し、京都府立医科大学大学院中央研究室次世代シーケンサー室の研究機器「HiScanSQ System」(illumina 社) を用いて RNA-Seq を行った。シー

ケンシング結果の fastq ファイルは、同室の設備である解析用サーバーにてデータの品質管理を実施後、human reference genome (GRCh38) 上に STAR version 2.7.3 でマッピングを行い、発現量を RSEM version 1.3.3 にて算出した。こうして得られた白人 FECD 患者と健常者由来の各角膜内皮細胞トランスクリプトームデータは、統計解析プログラム「R」上で動く「DESeq2」により遺伝子発現量の比較解析を行い、これまで世界的にも類例の少ない FECD 特異的発現変動遺伝子に関する貴重なデータとなる。また、別に進める日本人 FECD 症例のゲノム解析結果と組み合わせたマルチオミクスにより、人種差の影響評価に有用な基盤データとする。

### (3) NGS を用いた日本人 FECD 症例のゲノム解析

研究代表者らが過去に同定した日本人 FECD 関連候補ゲノム領域に対して、FECD 症例のゲノム DNA に対する NGS を用いたデータ取得を行い精査する。これは過去のその解析に用いていた DNA アレイが、互いに数千から数万塩基空けた間隔で一塩基多型 (Single nucleotide polymorphism, SNP) を評価する様に設計されていたため、統計的に有意な SNP が複数存在するゲノム領域でも真に FECD 発症に関わる位置を絞り込むには NGS の様なシーケンスが必要だからである。また、その DNA アレイもヒトゲノムの全領域を等間隔に評価するためのものではなく、より遺伝子領域を中心に見る様に設計されていたものであり、厳密な意味での GWAS ではないゲノム関連解析であったため、どの様に NGS 解析を計画するかも重要な点だった。

最終的に本研究期間内で実施する NGS 解析は、「Twist Comprehensive Exome Panel (Twist Bioscience 社) により FECD 56 症例分の DNA ライブラリーを作製し、「NovaSeq 6000」(illumina 社) を用いてヒト全エクソーム (Whole Exome Sequence, WES) のシーケンシングを行った。なおこの NGS 解析に関しては、本科研費の予算範囲内において安定的に大量のデータをより安価に取得するために、タカラバイオ社に外注して実施する方式を採用した。これにより、日本人 FECD 症例のまとまったゲノムデータとしては最大規模のデータの取得となる。

## 4. 研究成果

### (1) FECD 症例の確保

まず、眼科学教室の専門医により対象となる健常対照群の検体情報について一次 screening を行い、角膜内皮に異常の認められた検体について、3 名の角膜分野の臨床と基礎研究の両方に熟練した眼科専門医による判定会議を実施した。その結果、従来緑内障に対する健常対照群として収集されていた Control 検体の内、11 例が角膜内皮画像から新規に FECD と診断された。ただし、これらの症例に関しては再受診などで新たに対応すべき課題も浮上しており、結局本研究期間中に追加の解析対象に含めるには間に合わなかった。またこの他にも数症例が外来にて FECD として判定されたものの、臨床情報や解析用 DNA 取得のための採血などが揃えられなかった。基本的に日本人の FECD は罹患率が低いために症例サンプルは貴重なので、これらの症例に関しては引き続き眼科学教室と連携して試料の確保につとめていく。一方、本研究の計画が始動したことが嚆矢となって、従来健常対照群とされた人々の見直し作業で FECD 症例を発見できたことは大変意義深いことであり、患者への医療機会提供に繋がった点と、日本人一般集団中での FECD 罹患率割合を見直す可能性が生まれた点は、本研究の成果の 1 つと言える。

### (2) RNA-Seq 解析結果

RNA-Seq による白人由来の角膜内皮トランスクリプトームデータについて、最終的に FECD 患者と健常対照者の比較解析に用いた検体の内訳は、表 1 の通りである。

表 1. RNA-Seq 解析に用いる検体一覧

FECD						Control					
サンプル名	年齢	性別	RIN	濃度 (ng/μl)	収量 (ng)	サンプル名	年齢	性別	RIN	濃度 (ng/μl)	収量 (ng)
FECD662	77	M	7.5	10.4	520	S1	69	F	7.6	13.9	695
FECD681	63	F	6.8	8.7	435	S6	62	F	8.3	21.3	1065
FECD693	78	M	6.4	13.7	685	S8	69	M	7.5	11.9	595
FECD697	61	F	6.7	10.3	515	S16	57	F	7.9	11	550
FECD665	67	M	7.1	10.5	525	S20	48	M	7.7	0.4	20
FECD666	79	F	7.4	10.5	525	S23	64	F	7.9	6.6	330
FECD687	53	M	7.0	12.8	640	S28	59	M	8.8	11.9	595
FECD690	64	M	8.2	2.0	100						
FECD691	68	F	7.6	3.3	165						
FECD699	64	F	6.9	8.1	405						

最終的に、FECD は 10 症例分のトランスクリプトームデータを取得した。これを過去に研究代表者らが発表した、健常者における角膜内皮細胞の遺伝子発現状況を評価した研究論文 (文献 1) 内でデータ取得及び公共データベースに登録・公開済みの 7 例分のデータを Control として用いて、遺伝子発現量の比較解析をする。この比較に際して、両群間に疾患の有無以外に年齢や性差の統計的に有意な差は無い。

これら両群間の遺伝子発現比較解析は、以下の様な手順で進めた。

1. 最新のリファレンス GRCh38 に即して、60,164 個の遺伝子発現量を算出する。
2. 既報論文の情報を参考に、角膜内皮や他の眼組織での発現が知られている遺伝子に対して、本研究で用いるトランスクリプトームデータでの発現状況を確認する (図 1A)。
3. DESeq2 の Wald test で発現量比較解析を実施後、品質管理の工程で発現量が検出限界以下などの理由で解析対象とならなかった 35,528 遺伝子を解析から除外する。
4. 残る 24,636 遺伝子で MA plot を作り、群間の発現量と発現比の分布を確認する (図 1B)。
5. MA plot を参考に、群間の発現量の比で  $|\text{Log}_2 \text{ Fold Change}| \geq 1.0$  かつ Wald test の結果で adjusted  $P$  values  $< 0.05$  を満たす 2,366 遺伝子を「発現変動遺伝子」(Differentially Expressed Genes, DEGs) として選別し、残る 22,270 遺伝子を解析から除外する。
6. 2,366 DEGs の発現量データを用いて、2 群に分類可能な主成分分析 (図 1C)、階層クラスタリングと Heatmap (図 1D) 及び Spearman の順位相関行列 (図 1E) で確認する。
7. 2,366 DEGs から non-coding RNA などを除き、FECD 症例で有意に発現上昇した 696 遺伝子と、逆に低下が確認された 1,010 遺伝子に対して、それぞれ Gene Ontology (GO) 解析、KEGG 及び Reactome を用いた Pathway 解析を実施した。

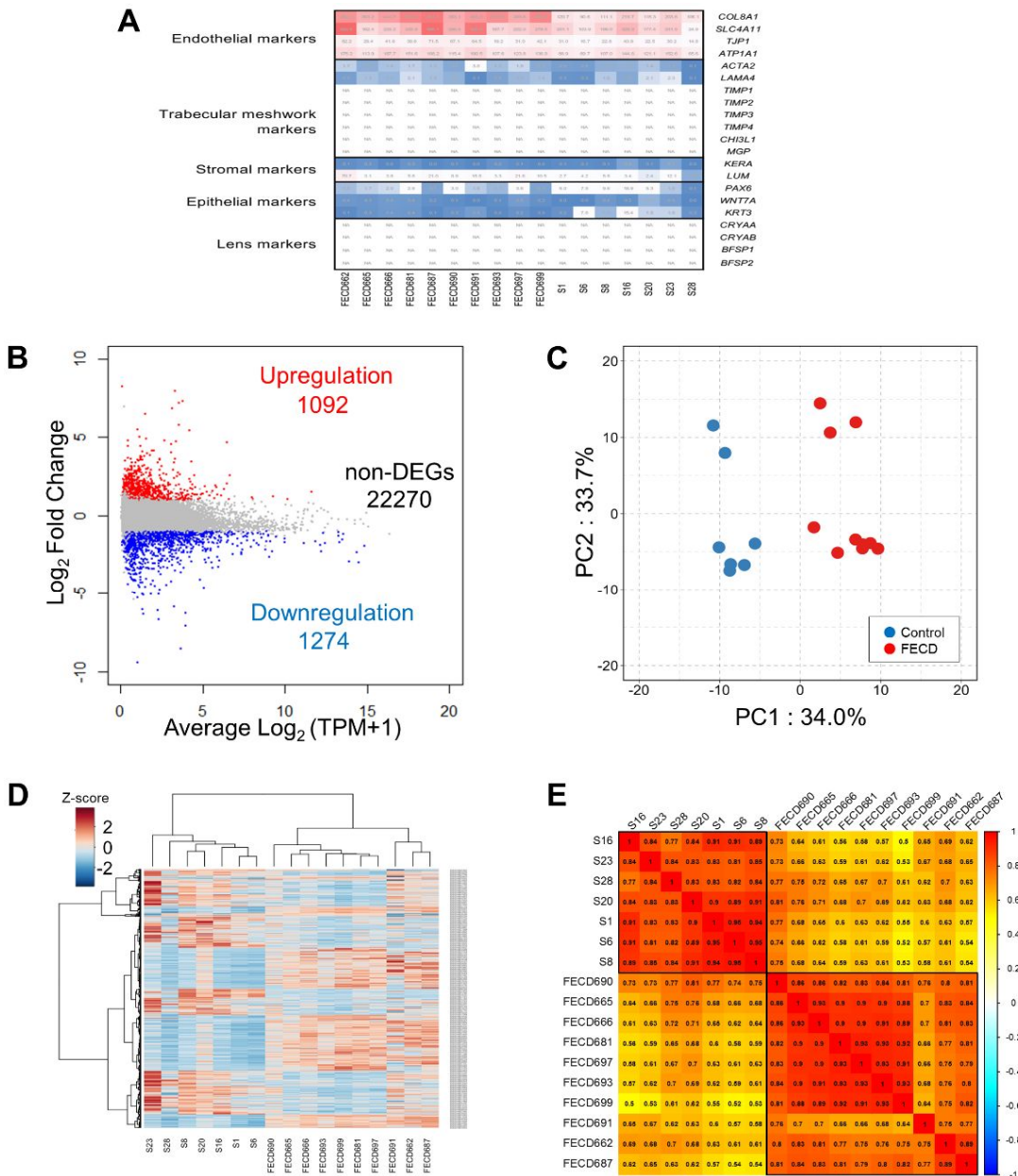


図 1. RNA-Seq 解析で発現変動遺伝子に関わる解析結果

- (A) Endothelial(角膜内皮)、Trabecular meshwork(線維柱帯)、Stromal(実質)、Epithelial(角膜外皮)、Lens(水晶体)の各組織で発現の報告がある各マーカー遺伝子と、本研究の角膜内皮トランスクリプトームデータの発現状況データとの比較結果
- (B) 24,636 遺伝子の発現データに対する MA plot 結果
- (C) 選別した 2,366 DEGs による主成分分析結果
- (D) 2,366 個の発現変動遺伝子による階層クラスタリングを用いた Heatmap 結果
- (E) 2,366 個の発現変動遺伝子による Spearman の順位相関行列結果

これらの手順で解析を進めたところ、FECD 症例で有意に発現上昇していた 696 個のタンパ



ク質コード遺伝子には CST1、HBB、HBA1、HBA2、CST4 などが含まれていることが分かり、GO 解析及び Pathway 解析では共に細胞外の構造や細胞外マトリクス、コラーゲンなどに強く関連する遺伝子がこの DEGs には多く含まれていることが示唆された。一方、逆に FECD 症例で有意に発現低下していた 1,010 個のタンパク質コード遺伝子には H2AC18、KRT12、KRT5、SFN、CRABP1 などが含まれていることが分かり、GO 解析では酸化ストレス応答や細胞間結合などに関わる遺伝子が発現低下していることが示唆されたほか、Pathway 解析ではアポトーシスや細胞老化に関わる遺伝子も発現低下 DEGs に含まれることが確認された。

以上の結果より、研究代表者らは自ら NGS で取得した角膜内皮のトランスクリプトームデータを用いて、白人 FECD 特異的な網羅的遺伝子発現プロファイルの構築に成功し、日本人 FECD の病因解明のために行うマルチオミクスに必要な情報基盤の構築に関しては、その目標を達成できたと考えられる。また、この研究成果は研究期間の最終年度に国際的なオープンジャーナル論文誌において、取得した NGS データと共に査読付きの論文として公表に至った（文献 2）。なお、本研究期間内には査読の完了及び公表には間に合わなかったが、この研究結果を踏まえて取得した角膜内皮トランスクリプトームデータを活かした研究論文が複数投稿中であり、このことは本研究の成果が情報基盤として確かに有用なことの証左である。

### （3）日本人 FECD 症例の WES データの取得

研究代表者らは当初、過去に DNA アレイによって同定した日本人 FECD 関連候補ゲノム領域を NGS によって精査することを第一に考え、研究を遂行していた。しかし、先に述べた通りそのための新たな FECD 症例の確保及び研究への使用が見直される事態となった。一方 Control 検体に関しては、本研究の期間中に別の研究プロジェクトで新たに DNA アレイ及び NGS を用いた健常者ゲノムデータの取得及び解析も本研究への流用も可能となる形で進化した。従って、日本人では稀な FECD 症例のゲノム研究促進のために様々な検討を重ねた上で、これらのデータと組み合わせることも考慮して、ヒトゲノムの全遺伝子領域上の詳細なバリエーションを網羅的に読み解く WES データが最適であるとの結論に至り、最終的に本研究期間中にデータの取得を完了することができた。このデータ取得に利用した症例の内訳は表 2 の通りである

表 2. WES 解析に用いる FECD 症例の内訳

FECD	年齢 ± SD (最年少, 最年長)
女性 (n = 38)	69.9 ± 12.5 (40, 86)
男性 (n = 18)	62.1 ± 11.2 (42, 84)
合計 (n = 56)	67.4 ± 12.5 (40, 86)

これらの貴重な日本人 FECD 症例の WES データは、取得した 150 塩基 × 2 の Paired-end の全 reads について品質を確認する「FastQC version 0.12.1」及び不良データを除外する「fastp version 0.23.4」の各 program tool にて内容を確認したところ、非常に高い品質のものであることを確認した（図 2）。これにより、先のトランスクリプトームと組み合わせるマルチオミクスに必要なゲノム情報の構築に成功したと考えられる。今後は引き続きこの WES データの解析を進め、より強固な FECD 研究の情報基盤構築を図り、病態解明を進める。

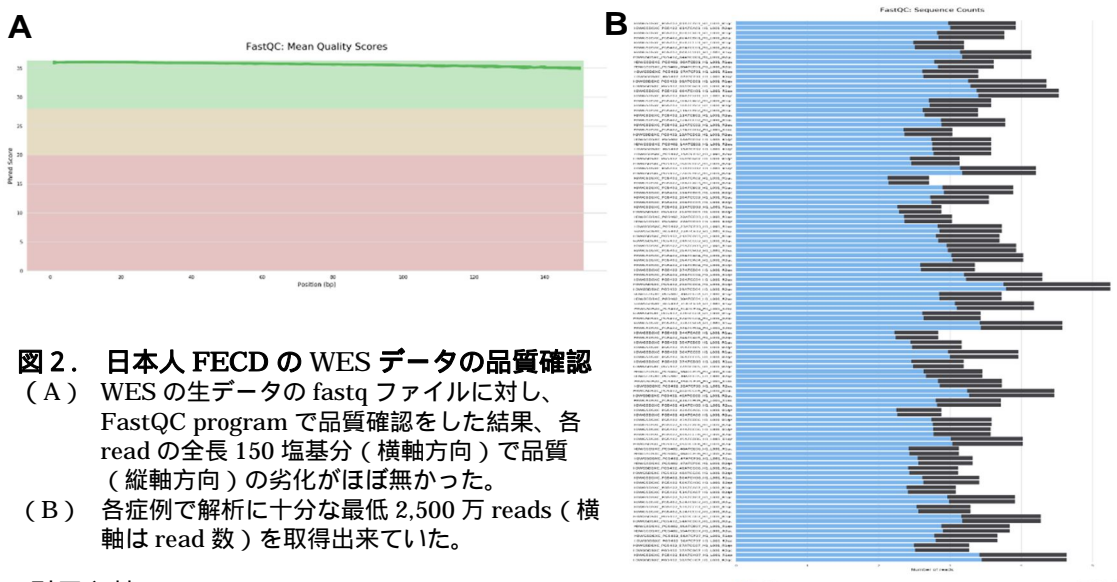


図 2. 日本人 FECD の WES データの品質確認

- (A) WES の生データの fastq ファイルに対し、FastQC program で品質確認をした結果、各 read の全長 150 塩基分（横軸方向）で品質（縦軸方向）の劣化がほぼ無かった。
- (B) 各症例で解析に十分な最低 2,500 万 reads（横軸は read 数）を取得出来ていた。

#### < 引用文献 >

1. Tokuda, Y., Okumura, N., Komori, Y., et al. Transcriptome dataset of human corneal endothelium based on ribosomal RNA-depleted RNA-Seq data. *Sci. Data*, 7(1): 407. **2020**.
2. Nakagawa, T., Tokuda, Y., Nakano, M., et al. RNA-Seq-based transcriptome analysis of corneal endothelial cells derived from patients with Fuchs endothelial corneal dystrophy. *Sci. Rep.* 13(1): 8647. **2023**.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Sugiyama Yuki, Nakamura Seikou, Tokuda Yuichi, Nakano Masakazu, Hattori Yasunao, Nishiguchi Hiroki, Toda Yuki, Hosogi Shigekuni, Yamashita Masayuki, Tashiro Kei, Ashihara Eishi	4. 巻 638
2. 論文標題 7,8-Dihydroxy-3-(4 -hydroxyphenyl)coumarin inhibits invasion and migration of osteosarcoma cells	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 200 ~ 209
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2022.11.056	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Oku Hiroaki, Watanabe Akihito, Tokuda Yuichi, Nakayama Tomomichi, Tashiro Kei, Sotozono Chie, Nakano Masakazu	4. 巻 172
2. 論文標題 Efficient DNA/RNA extraction from tarsal plates by SK mill, a freeze-crush apparatus	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Biochemistry	6. 最初と最後の頁 385 ~ 394
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jb/mvac078	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kamio Naoka, Yokota Asumi, Tokuda Yuichi, Ogasawara Chie, Nakano Masakazu, Nagao Miki, Tashiro Kei, Maekawa Taira, Onai Nobuyuki, Hirai Hideyo	4. 巻 209
2. 論文標題 A Novel CD135+ Subset of Mouse Monocytes with a Distinct Differentiation Pathway and Antigen-Presenting Properties	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Immunology	6. 最初と最後の頁 498 ~ 509
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol.2100024	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Tsukamoto Taku, Tokuda Yuichi, Nakano Masakazu, Tashiro Kei, Kuroda Junya	4. 巻 6
2. 論文標題 Expression of activated B-cell gene signature is predictive of the outcome of follicular lymphoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Blood Advances	6. 最初と最後の頁 1932 ~ 1936
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/bloodadvances.2021005876	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Nakagawa Tatsuya, Tokuda Yuichi, Nakano Masakazu, Komori Yuya, Hanada Naoya, Tourtas Theofilos, Schloetzer-Schrehardt Ursula, Kruse Friedrich, Tashiro Kei, Koizumi Noriko, Okumura Naoki	4. 巻 13
2. 論文標題 RNA-Seq-based transcriptome analysis of corneal endothelial cells derived from patients with Fuchs endothelial corneal dystrophy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 8647
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-023-35468-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kawaji Kanayama Yuka, Tsukamoto Taku, Nakano Masakazu, Tokuda Yuichi, Nagata Hiroaki, Mizuhara Kentaro, Katsuragawa Taminishi Yoko, Isa Reiko, Fujino Takahiro, Matsumura Kimoto Yayoi, Mizutani Shinsuke, Shimura Yuji, Taniwaki Masafumi, Tashiro Kei, Kuroda Junya	4. 巻 115
2. 論文標題 miR 17 92 cluster BTG2 axis regulates B cell receptor signaling in mantle cell lymphoma	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 452 ~ 464
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.16027	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takashima Yasuo, Inaba Tohru, Matsuyama Tasuku, Yoshii Kengo, Tanaka Masami, Matsumoto Kazumichi, Sudo Kazuki, Tokuda Yuichi, Omi Natsue, Nakano Masakazu, Nakaya Takaaki, Fujita Naohisa, Sotozono Chie, Sawa Teiji, Tashiro Kei, Ohta Bon	4. 巻 11
2. 論文標題 Potential marker subset of blood-circulating cytokines on hematopoietic progenitor-to-Th1 pathway in COVID-19	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Frontiers in Medicine	6. 最初と最後の頁 1319980
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmed.2024.1319980	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計24件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 7件)

1. 発表者名 中川達也, 奥村直毅, 小森裕也, 花田尚也, Tourtas T, Schloetzer-Schrehardt U, Kruse FE, 徳田雄市, 中野正和, 小泉範子.
2. 発表標題 フックス角膜内皮ジストロフィにおいて三塩基繰り返し配列が遺伝子発現に与える影響
3. 学会等名 角膜カンファランス2023
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 本田徹郎, 奥村直毅, 中川達也, 立石あやな, 山本浩司, Tourtas T, Schloetzer-Schrehardt U, Kruse FE, 徳田雄市, 中野正和, 小泉範子.
2. 発表標題 フックス角膜内皮ジストロフィにおけるTCF4アイソフォームの発現変動解析
3. 学会等名 角膜カンファランス2023
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 立石あやな, 奥村直毅, 中川達也, 小森裕也, 花田尚也, 徳田雄市, 中野正和, 小泉範子.
2. 発表標題 角膜内皮細胞のトランスクリプトーム解析による遺伝子発現における性差の検討
3. 学会等名 角膜カンファランス2023
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 本田徹郎, 奥村直毅, 中川達也, 立石あやな, 山本浩司, Tourtas T, Schloetzer-Schrehardt U, Kruse FE, 徳田雄市, 中野正和, 小泉範子.
2. 発表標題 フックス角膜内皮ジストロフィ患者の角膜内皮におけるTCF4アイソフォームの発現変動の解析
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 立石あやな, 奥村直毅, 中川達也, 小森裕也, 花田尚也, Tourtas T, Schloetzer-Schrehardt U, Kruse FE, 徳田雄市, 中野正和, 小泉範子.
2. 発表標題 ヒト角膜内皮細胞における遺伝子発現への性別の影響
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2022年



1. 発表者名 徳田雄市, 奥拓明, 中山知倫, 渡辺彰英, 外園千恵, 田代啓, 中野正和.
2. 発表標題 次世代シーケンサーに用いるための組織片から核酸抽出方法の検討
3. 学会等名 第95回日本生化学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 横田明日美, 神尾尚馨, 徳田雄市, 小笠原千絵, 中野正和, 田代啓, 小内伸幸, 平位秀世.
2. 発表標題 固有の分化経路に由来し、抗原提示能を備えた新規マウス単球亜集団の同定
3. 学会等名 第84回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ikeda Y, Mori K, Yoshii K, Ueno M, Maruyama Y, Nakano M, Sato R, Omi N, Imai K, Yamamoto Y, Mieno H, Tokuda Y, Tashiro K, Sotozono C, Kinoshita S.
2. 発表標題 Age-related changes in optic disc morphology over a 10-year period in normal subjects
3. 学会等名 AAO 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tateishi A, Okumura N, Nakagawa T, Komori Y, Hanada N, Tokuda Y, Nakano M, Koizumi N.
2. 発表標題 Comparison of gene expression profiles of human corneal endothelial cells derived from female and male subjects by RNA-sequencing
3. 学会等名 The 15th Joint Meeting of Chinese-Japanese- Korean Ophthalmologists (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Honda T, Okumura N, Nakagawa T, Tateishi A, Yamamoto K, Tourtas T, Schloetzer-Schrehardt U, Kruse FE, Tokuda Y, Nakano M, Koizumi N.
2. 発表標題 Identification of Altered expression isoforms of TCF4 in the corneal endothelial cells of the patients with Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy
3. 学会等名 The 15th Joint Meeting of Chinese-Japanese- Korean Ophthalmologists (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中川達也, 奥村直毅, 小森裕也, 花田尚也, 徳田雄市, 中野正和, Tourtas T, Schloetzer-Schrehardt U, Kruse FE, 小泉範子.
2. 発表標題 フックス角膜内皮ジストロフィ患者由来の角膜内皮細胞におけるトランスクリプトーム解析
3. 学会等名 第74回日本細胞生物学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 安田怜, 吉田誠克, 水田依久子, 徳田雄市, 中野正和, 田代啓, 中川正法, 水野敏樹.
2. 発表標題 日本人の未診断白質脳症におけるLAMB1遺伝子変異の頻度
3. 学会等名 第63回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Nakagawa T, Okumura N, Komori Y, Hanada N, Tokuda Y, Nakano M, Tourtas T, Schloetzer-Schrehardt U, Kruse FE, Koizumi N.
2. 発表標題 RNA-Seq based transcriptome analysis of corneal endothelial cells derived from the patients with Fuchs endothelial corneal dystrophy
3. 学会等名 Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 奥拓明, 渡辺彰英, 米田亜規子, 中山知倫, 徳田雄市, 中野正和, 田代啓, 外園千恵
2. 発表標題 ヒト眼瞼脂腺癌組織からの核酸抽出方法の検討
3. 学会等名 第33回日本眼瞼義眼床学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 安田怜, 吉田誠克, 水田依久子, 徳田雄市, 佐藤隆一, 中野正和, 田代啓, 中川正法, 水野敏樹
2. 発表標題 NOTCH3変異陰性白質脳症 (CADASIL mimics) のエキソーム解析
3. 学会等名 第62回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Toyokawa Y, Okumura N, Nakagawa T, Tateishi A, Tokuda Y, Nakano M, Tourtas T, Schloetzer-Schrehardt U, Kruse FE, Koizumi N.
2. 発表標題 RNA sequencing analysis of corneal endothelial cells derived from Fuchs endothelial corneal dystrophy patients with and without trinucleotide repeat expansion in TCF4.
3. 学会等名 Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Inagaki S, Okumura N, Nakagawa T, Tateishi A, Komori Y, Hanada N, Tokuda Y, Nakano M, Koizumi N.
2. 発表標題 Identification of sex-biased genes in the human corneal endothelial cells by using RNA sequencing analysis.
3. 学会等名 Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yasuda R, Yoshida T, Mizuta I, Watanabe M, Tokuda Y, Sato R, Nakano M, Nakagawa M, Tashiro K, Mizuno T.
2. 発表標題 Adult-onset leukoencephalopathy with homozygous LAMB1 missense mutation.
3. 学会等名 17th Asian Oceanian Congress of Neurology (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 湯浅太智, 奥村直毅, 中川達也, 本田徹郎, 立石あやな, Schloetzer-Schrehardt U, Kruse FE, 徳田雄市, 中野正和, 小泉範子.
2. 発表標題 フックス角膜内皮ジストロフィにおけるTCF4のスプライシング異常の検討
3. 学会等名 角膜カンファランス2024
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 徳田雄市, 奥拓明, 中山知倫, 渡辺彰英, 外園千恵, 田代啓, 中野正和.
2. 発表標題 ゲノム解析用途の品質を持つ組織片から核酸抽出方法の検討
3. 学会等名 第46回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 本田徹郎, 奥村直毅, 中川達也, 立石あやな, 山本浩司, Tourtas T, Schloetzer-Schrehardt U, Kruse FE, 徳田雄市, 中野正和, 小泉範子.
2. 発表標題 フックス角膜内皮ジストロフィ患者の角膜内皮におけるTCF4アイソフォームの発現変動解析
3. 学会等名 NGS EXPO 2023
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 池田陽子, 森和彦, 上野盛夫, 吉井健悟, 丸山悠子, 中野正和, 大見奈津江, 今井浩二郎, 三重野洋喜, 徳田雄市, 田代啓, 外園千恵, 木下茂.
2. 発表標題 正常者における前房深度別・前房隅角角度別の10年の前房形状変化.
3. 学会等名 第126回日本眼科学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Imai K, Okumura N, Honda T, Nakagawa T, Tateishi A, Yamamoto K, Tourtas T, Schloetzer-Schrehardt U, Kruse F, Tokuda Y, Nakano M, Koizumi N.
2. 発表標題 Evaluation of the TCF4 isoform expression in the corneal endothelial cells of patients with FECD.
3. 学会等名 Erlangen-KPUM-Doshisha Symposium 2023
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Tanaka S, Okumura N, Nakagawa T, Toyokawa Y, Tateishi A, Tourtas T, Schloetzer-Schrehardt U, Kruse F, Tokuda Y, Nakano M, Koizumi N.
2. 発表標題 RNA sequencing analysis of corneal endothelial cells derived from patients with FECD.
3. 学会等名 Erlangen-KPUM-Doshisha Symposium 2023
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	田代 啓  (Tashi ro Kei)  (10263097)	京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・教授    (24303)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	中野 正和  (Nakano Masakazu)  (70381944)	京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授    (24303)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関