

## 研究計画概要書（眼科杉田病院）

研究課題名	フックス角膜内皮ジストロフィーの診療エビデンス創出のための研究
研究責任者 (所属・職名・氏名)	眼科杉田病院 片岡 卓也
研究分担者 (所属・職名・氏名)	眼科杉田病院 杉田 征一郎
研究事務局 (機関の名称・住所・連絡先)	眼科杉田病院 医局 名古屋市中区栄5丁目1-30 連絡先：052-251-6571
研究の意義・目的	<p>フックス角膜内皮ジストロフィー (Fuchs endothelial corneal dystrophy: FECD) の診療のためのエビデンス創出を目的とする。</p> <p>FECDは、加齢とともに両眼の角膜内皮細胞数が減少し、角膜に浮腫性混濁を生じることで視力が低下する疾患である。現在のところ有効な治療法は存在せず、末期患者に対する角膜移植が唯一の治療法となっている。</p> <p>FECDは眼科領域において重要な角膜疾患でありながら、これまでのところエビデンスに基づいた治療が行われているとは言い難い。</p> <p>そのため大阪大学主導の多施設共同研究として本研究が計画された。本研究は、創出されたエビデンスを基に診療ガイドラインの作成を目的とし、最終的には患者予後の改善および診断・治療の均てん化に寄与することを目指す。</p>
対象疾患及び選定理由	<p>当院を受診した患者のうち、臨床的に FECD の罹患が疑われる患者およびその家族（未成年者を含む）を対象とする。</p> <p>この中で当院は、各施設に割り当られるFECD群200症例の一部に対して、検体の採取提供、および診療情報提供を担う。</p>
研究の科学的合理性の根拠	<p>FECDは希少疾患であるため、これまでの単施設研究では十分なエビデンスを得ることは困難であった。そのため、診療ガイドラインを策定するためには、多施設共同研究による十分なエビデンスの創出が必要である。</p>
実施計画	<p>本研究は大阪大学主導の多施設共同研究であり、前向き/後ろ向き観察研究および基礎研究の形式をとり、介入は行わない。主な内容は、（１）レジストリ登録、（２）遺伝子解析、（３）マルチオミクス解析、（４）臨床経過解析、（５）AIによる自動診断技術等の検討、である。</p> <p>① レジストリ登録</p> <p>難病プラットフォームは、AMEDが所管する難治性疾患実用化研究事業および厚生労働省が所管する難治性疾患政策研究事業で得られた臨床情報やゲノム・オミクス情報、生体試料</p>

に関する情報などの情報を集約統合し、二次利用を可能とすることで、難病にかかわる研究者を繋ぎ、研究を加速させることを目的とした情報統合基盤である。

#### ② 遺伝子解析

FECDは優性遺伝性疾患であり、海外データでは原因異常として、*COL8A2*遺伝子や*SLC4A11*遺伝子におけるミスセンス変異、*TCF4*遺伝子、*KANK4*遺伝子、*LAMC1*遺伝子、*LINC00970/ATP1B1*遺伝子、*TCF4*遺伝子の第3イントロンにおけるCTGリピート伸長、などが挙げられているが、本邦における遺伝子解析はほとんど実施されていない。

本邦のFECD患者について遺伝子解析を行い、欧米患者との比較や臨床表現型との関連性について検討する。

#### ③ マルチオミクス解析

近年進歩したマルチオミクス解析は、ゲノム、エピゲノム、トランスクリプトーム、プロテオームなど複数のオミクス情報を網羅的に解析することで、各疾患の予測や治療に貢献している。FECDは進行が早いため、注意深い経過観察や早期介入の観点から、予後予測マーカーの同定は非常に重要と考えられている。採取が容易な前房水を用いてマルチオミクス解析を行うことで、FECDの予後予測マーカーを同定することができれば、新たな予防法あるいは治療法の開発につながる。

#### ④ 臨床経過解析

本研究により収集した臨床情報をもとに、後ろ向きあるいは前向きに経過解析を行い、遺伝子解析結果やマルチオミクス解析結果と統合することで、FECDの進行や予後予測についての知見が得られることが期待される。

#### ⑤ AIによる自動診断技術開発の検討

本研究において収集した前眼部写真や内皮スペキュラ、前眼部OCT等の画像データを用いて、診断や予後予測を補助する人工知能（AI）プログラムを開発し、より多くの医師による診断や進行度の把握を可能とする。

#### 当院の役割

臨床情報は以下の内容を大阪大学へ提供する。

- ・基本情報：年齢、性別、身長、体重、家族歴、診断時期等
- ・既往歴：血圧、糖尿病、喫煙歴、コンタクトレンズ装用、白内障、緑内障等
- ・除外診断：角膜および虹彩炎の有無、手術歴等
- ・自覚症状：視力低下の自覚、光のぎらつきや羞明、眼痛等
- ・投薬歴と手術歴：点眼薬名、手術の内容、角膜移植後の合併症の有無等
- ・眼科検査結果：矯正視力、コントラスト感度、眼圧、重症度グレード、前眼部写真、内皮スペキュラ、前眼部光干渉断

	<p>層計等</p> <p>生体試料については、末梢血（約2～10mL）、口腔粘膜上皮細胞、および角膜移植手術施行時に得られる前房水と角膜内皮を-80℃で凍結保存した後に大阪大学に提供し、遺伝子情報とマルチオミクス情報について解析を行う。なお、当院では安全性の観点から対象患者の家族からの生体試料の採取は行わない。</p>
研究期間	院長が研究実施を許可した日～2032年3月31日
被験者等に対するインフォームド・コンセント	大阪大学倫理委員会に承認された患者説明文書(参考資料3)、同意書(参考資料4)および同意撤回書(参考資料5)を、当院用に必要部位を変更したものを当院倫理委員会の承認を受けた上で研究対象者(患者およびその家族)に交付し、かつその内容を口頭にて補充説明し、十分理解を得た上で同意を得る。同意後の撤回が可能であることについても説明する。
個人情報保護の方法	症例報告を作成する際には、個人を識別する情報の全部を取り除き、代わりに識別コードを付し、連結可能匿名化を行い、対応表を作成する。これらのデータは院内の施錠される室内に保管し、取り扱う際は、患者の個人情報保護に最大限の努力を払う。当院の個人情報管理は杉田 征一郎が行う。
研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益 これらの総合的評価並びに当該負担及びリスクを最小化する対策	<p>本研究では前房水と眼組織の一部を採取して提供するが、通常の手術過程で発生し廃棄されるものであり、新たなリスクは生じない。血液採取については、これは通常の採血時に採取量を少量増やすものであり、身体的・精神的な負担はほとんど増加することはない。また口腔粘膜上皮細胞採取も行うが、口腔粘膜を優しく綿棒で擦るものであり、リスクや苦痛はほとんど生じないと考える。</p> <p>本研究への参加による直接的な利益は生じないが、本研究によって FECD 診療が進歩することで、将来的な FECD 診療の発展に貢献できる可能性がある。</p>
試料・情報(研究に用いられる情報に係る資料を含む)の保管及び廃棄の方法	試料については、大阪大学へ輸送するまでは当院にてマイナス 80℃で凍結保存し、輸送後は大阪大学の研究計画書(参考資料1)に従って大阪大学で保管及び廃棄される。情報については、当院が保有する内容は前記の通り個人情報管理者が院内の施錠される室内に責任をもって保管し、調査期間終了後は、電子データについては内容を完全抹消の上媒体ごと廃棄し、紙ベースのデータについてはシュレッター切断し抹消廃棄する。
研究機関の長への報告内容及び方法	<p>本研究開始時と終了時に口頭にて報告する。</p> <p>研究において、重大な逸脱や問題が発生した場合は施設長へ直ちに報告する。</p>
研究の資金源、利益相反に関する状況	本研究全体としては参考資料1に示す通り、科学研究費補助金、厚生労働科学研究費補助金、日本医療研究開発機構(AMED)補助金、運営交付金等の公的資金および奨学寄附金を用いて

	実施される。当院については資金提供を受けておらず、利益相反も無い。
研究対象者等がこの研究について相談したいとき（不参加の通知を含む）の連絡先	患者説明文書（参考資料3）に記載の通り当院事務センター担当者（052-251-6571）へご相談頂くか、もしくは外来受診時に直接主治医にご相談頂く。不参加については通知のみでよい。
研究対象者等に経済的負担又は謝礼について	本研究参加により経済的負担が生じることはない。 謝礼はない。
研究対象者から取得された試料・情報について、将来の研究のために用いられる可能性又は他の研究機関に提供する可能性（二次利用）	現時点では本研究で得られたデータを他研究に利用する計画はない。もし将来的に、他研究にそのデータを使用することがある場合は、別途倫理委員会審査を受け、承認を受けてのみ使用するものとする。
効果安全性評価委員会 （委員の職名・氏名・審査間隔）	
被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	無