

別添 1

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患政策研究事業  
乳幼児期に重篤な視覚障害をきたす難病の診療体制の確立

令和 2 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 仁科 幸子

令和 3 ( 2 0 2 1 ) 年 5 月

目 次

I. 総括研究報告	
乳幼児期に重篤な視覚障害をきたす難病の診療体制の確立-----	3
仁科 幸子	
(資料) 全国実態調査 (1 依頼状、2 調査票)	
II. 分担研究報告	
1. 先天性遺伝性網膜疾患の診断法に関する研究-----	12
寺崎 浩子	
2. 難治性小児眼疾患症例の遺伝学的診断に関する研究-----	15
堀田 喜裕	
3. 支援体制の全国ネットワーク、日本ロービジョン学会への連携、 視神経・中枢の評価、新規治療法に関する研究 -----	18
不二門 尚	
4. 家族性滲出性硝子体網膜症の網膜剥離に関する研究 -----	21
東 範行	
5. 乳幼児期に重篤な視力障害をきたす難病・全身疾患の抽出と全国調査--	24
永井 章	
(資料) 視覚指定難病の対象疾患	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	26

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
総括研究報告書

乳幼児期に重篤な視覚障害をきたす難病の診療体制の確立

研究代表者 仁科 幸子 国立成育医療研究センター 感覚器・形態外科部 眼科医長

研究要旨：重篤な視覚障害をきたす疾患の約90%は0歳で発生し、半数以上は先天素因に起因する。中でも発病機序が不明、治療手段が未確立な希少疾患で、長期療養を要する難病は、視覚情報の欠如が心身の発達にも重大な影響を及ぼし、生涯にわたり社会生活に支障をきたす。視覚発達の感受性のピークは生後2ヵ月～2歳であり、早期に難病を鑑別診断し、保有視機能を評価して有効な治療やリハビリテーションを行うか否かが一生の障害の程度を大きく左右する。本研究の目的は、乳幼児期に重篤な視覚障害をきたす難病を対象として、予後向上のために、診療体制を確立することである。初年度として本年度は①難病13疾患（眼疾患4+全身疾患9）の診療の実態調査、②早期の正確な発見と確実な鑑別のための遺伝学的診断（レーバー先天盲・早発型網膜色素変性症、色素失調症）、画像診断（先天性遺伝性網膜疾患）と情報発信（研究班ホームページ作成）、③早期介入（治療・ロービジョンケア）の方法と効果の検証・標準化（レーバー先天盲、色素失調症、重症未熟児網膜症）、④長期的な眼併発症の調査（家族性滲出性硝子体網膜症）、⑤ロービジョンケアの実態調査、医療・教育機関の連携した支援体制の構築について研究を進めた。次年度に更に詳細な調査を行い、診療ガイドラインを作成する予定である。最終年度までに、早期診断・介入を行う診療体制を全国に普及させるとともに、眼科・小児科の連携した管理、医療・教育機関の連携した自立・就学に向けた支援体制（全国ネットワーク）を構築したい。

研究分担者

寺崎 浩子・名古屋大学未来社会創造機構  
特任教授  
(日本眼科学会理事長)  
堀田 喜裕・浜松医科大学医学部教授  
不二門 尚・大阪大学大学院生命機能研究科  
特任教授  
(日本ロービジョン学会理事長)  
東 範行・国立成育医療研究センター  
感覚器形態外科部眼科診療部長  
視覚科学研究室室長  
(日本小児眼科学会理事長)  
永井 章・国立成育医療研究センター  
総合診療部総合診療科診療部長

形成不全、無虹彩症、眼皮膚白皮症、ジュベール症候群など眼症状を初発とする先天異常症候群の乳幼児では、視覚情報の欠如が心身の発達にも重大な影響を及ぼし、生涯にわたり社会生活に支障をきたす。

視覚発達の感受性は生後2ヵ月～2歳がピークであり、早期に眼異常を発見し難病を鑑別し、保有視機能を評価して有効な治療やリハビリテーションを行うかが一生の障害の程度を大きく左右する。しかし我が国では聴覚と異なり、視覚に対する新生児スクリーニングや遺伝子検査の導入がなく、乳幼児期の診療体制が未確立のため、診断・治療対応の遅れる例が多い。

本研究の目的は、乳幼児期に重篤な視覚障害をきたす難病（推定5万人）を対象として、初年度から3年をかけて、①各疾患の発見・診療の実態調査、②早期の正確な発見と確実な鑑別診断（臨床診断・遺伝学的診断）のための診療ガイドライン作成、③保有視機能の早期評価と予後判定、治療・リハビリテーション早期介入を目的とした診療体制の構築、④眼合併症や全身併発症を眼科・小児科で管理する長期的な診療ガイドライン作成、⑤自立・就学支援プログ

A. 研究目的

重篤な視覚障害をきたす疾患の約90%は0歳で発生し、半数以上は先天素因に起因する。中でも発病機序が不明、治療手段が未確立な希少疾患で、長期療養を要する難病に指定されたレーバー先天盲（早発型網膜色素変性症）、中隔視神経形成異常症、黄斑ジストロフィー、前眼部

ラムの作成と医療・教育機関の連携した支援体制（全国ネットワーク）を構築して患児の生涯にわたる支援体制に繋げることである。

研究組織機関は難治性小児眼疾患に対する先進的な治療を担う全国有数の専門施設として視覚障害児が集中する状況にある。また班員は日本小児眼科学会及び日本眼科学会、日本ロービジョン学会の理事長・理事として、関連学会との連携も強固であり、各学会員に協力を要請して実態調査を行い、診療ガイドラインの作成・普及や全国ネットワークの構築に際し、行政と緊密に連携して実施していく準備を整えている。我が国の難病政策研究事業において、特に欧米に後れをとる視覚障害に対し、早期の正確な診断と診療体制およびケアプログラムを構築して全国に普及させることを全体の目標としている。

## B. 研究方法

### 1) 全国実態調査（資料1、2）

乳幼児期に重篤な視覚障害をきたす難病の眼科受診の実態とロービジョンケアについて全国調査を行った。

指定難病の中から乳幼児期に重篤な視覚障害をきたし得る疾患を抽出し、その中で代表的な眼疾患4疾患（レーバー先天盲・若年発症網膜色素変性症、先天網膜分離症、前眼部形成異常、無虹彩症）と全身疾患9疾患（中隔視神経形成異常症、チャージ症候群、ジュベール症候群、アッシャー症候群、コケイン症候群、眼皮膚白皮症、スタージウェーバー症候群、ルビンシュタインテイビ症候群、スティックラー症候群）を取り上げた。

日本眼科学会専門医制度研修施設957及び小児総合医療施設13の施設に対し、書面にて調査票を送付した。2018年1月～2020年12月の3年間に診断した指定難病について初診した年齢ごとに患者数の回答を依頼した。またロービジョンケア外来の有無を調査した。

### 2) 早期診断のための診療ガイドライン

#### ①研究班ホームページ作成

診療ガイドライン作成

早期発見・診断に繋げる情報提供を行う。

<https://www.infant-intractable-eye-disease.com>

#### ②遺伝学的診断

乳幼児期の視覚難病の正確な発見と確実な鑑別診断のため、研究代表者が研究分担者施設と共同で遺伝学的診断法を検討した。

レーバー先天盲・早発型網膜色素変性症、色素失調症に対し研究を進めた。

#### ③先天性遺伝性網膜疾患の診断

遺伝学的検査と画像検査にとる診断法を研究分担施設において研究した。

### 3) 早期介入の効果と診療体制

早期治療とロービジョンケアの介入法と介入時期を検討し、標準化を目指した。

色素失調症、レーバー先天盲、重症未熟児網膜症に対し研究を進めた。

### 4) 眼・全身管理の長期的診療ガイドライン

長期的診療ガイドラインを作成するために、眼・全身併発症について調査解析する。

家族性滲出性硝子体網膜症に長期経過において頻度の高い網膜剥離について検討した。

### 5) 自立・就学支援

①ロービジョンケアに関する実態調査を行った

②医療機関と教育機関の連携によるロービジョンケア

研究代表者施設において、都立久我山青光学園・特別視覚支援コーディネーターと直接連携してアイサポート院内相談を実施し検討した。

③視覚障害児に対する教育支援の現状

研究分担者が日本ロービジョン学会と連携して文献学的に検討した。

（倫理面への配慮）

研究組織機関で行った眼科精密検査については、患者家族の同意を得て実施したもので、本研究による患者への負担は生じていない。検査結果の解析にあたっては、匿名化し、個人が特定できないように配慮して行った。

研究の実施にあたり、下記の課題について機関内倫理委員会にて審査を受け、承認を得た。

・仁科幸子：乳幼児期に重篤な視覚障害をきたす難病の全国調査（国立成育医療研究センター、2020年11月4日、承認番号2020-215）

・仁科幸子：レーバー先天黒内障の臨床像の検討（国立成育医療研究センター、平成29年7月28日、承認番号1532）

・仁科幸子：医療機関と教育機関の連携によるロービジョンケア（国立成育医療研究センター、平成31年11月28日、承認番号2019-060）

## C. 研究結果

### 1) 全国実態調査

全国585施設（回収率60.3%）の回答があり、難病の該当ありは138施設（23.6%）であった。

該当ありの138施設のうち、3年間の患者診断数が5例未満が81施設（58.7%）を占めていた。患者数10例以上は研究組織機関を含む32施設（5.5%）、50例以上と突出して多かったのは研究代表者施設（国立成育医療研究センター）と埼玉県立小児医療センターであった。

乳幼児期の難病患者は専門施設へ集中していた（図1）。



乳幼児期の視覚難病患者は専門施設へ集中している

図1 視覚難病 13 疾患の診断実績

難病 13 疾患別の患者総数は、眼科領域疾患が多く、前眼部形成異常が最多であった (図2)。



眼科領域が多い、眼科が管理していない全身疾患がある可能性

図2 患者数 (難病 13 疾患別)

眼科に初診した年齢は前眼部疾患が0歳に対し後眼部疾患は6歳以降が多く (図3)、全身疾患のうち眼症状が目立たない疾患では6歳以降が多かった。



前眼部疾患は0歳 vs 後眼部は6歳以降が多い⇒発見の遅れ

図3 眼科に初診した年齢 (眼疾患)

## 2) 早期診断のための診療ガイドライン

### ①研究班ホームページ作成

本年度は他科や多職種との連携、一般の方々へ情報提供を目的に、早期発見に繋げるためのコン

テンツを作成して掲載した (図4)。

<https://www.infant-intractable-eye-disease.com>



図4 研究班 HP トップページ

構成 (本年度作成分)

- ・乳幼児期に起こる視覚障害
- ・視覚難病のリスト
- ・調査研究 (次年度作成予定)
- ・診療マニュアル
- ・治療・ロービジョンケア
- ・ニュース&トピックス

### ②遺伝学的診断

・レーバー先天盲・早発型網膜色素変性症

代表研究施設において症例を集積し、網膜機能に関する網羅的な精密検査を実施しデータベースを作成した。分担研究施設 (浜松医大) において遺伝学的診断を進めた。

・早発型網膜色素変性症を併発した先天異常症候群の患者に *CDK9* 変異を同定した。 *CDK9* は新たな症候群の原因遺伝子として寄与する可能性が示された (堀田喜裕: 分担研究報告書参照)。

本児は全身的に顔面非対称、小耳症、難聴、口蓋裂、不整脈、移動性精巣、発達遅延など、チャージ症候群類似の多発奇形を認めていた

(図5)。しかし8歳児に視力低下と夜盲をきたして当科で眼科的精査を行ったところ眼底に黄斑部を含む広汎な変性所見を認め (図6)、光干渉断層計 (OCT) にて周辺部網膜外層の菲薄化、黄斑部を除く網膜の視細胞のエリプソイドゾーンの消失を認めた (図7)。網膜電図にて杆体応答が消失、錐体応答も著明に低下しており、進行性の網膜色素変性症と判明した。他の眼合併症として瞼裂狭小、鼻涙管閉塞、皮様嚢腫、眼球運動障害、白内障を認めた。

患児と両親の遺伝子解析の結果、 *CDK9* に新規の複合ヘテロ接合体変異 c. 862G>A:p. (A288T)/c. 907C>T:p. (R303C) を同定した。機能解析を加えて成果を論文化した。



図5 患児の顔面・外眼部所見

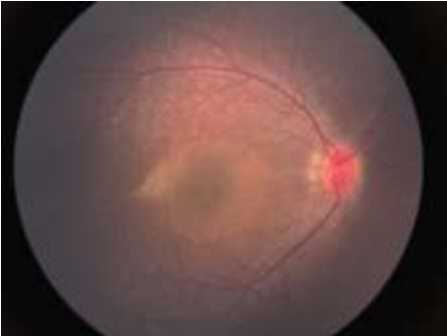


図6 患児の眼底所見

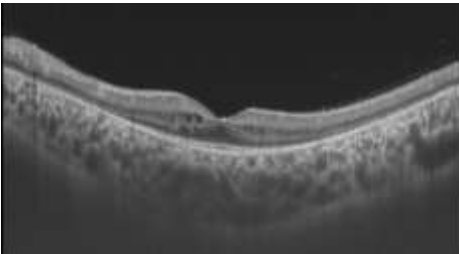


図7 患児のOCT所見

・重症網膜症をきたす色素失調症の遺伝学的検討を行い、成果を論文化した。

### ③先天性遺伝性網膜疾患の診断

分担研究施設において先天性網膜変性疾患の原因遺伝子と画像診断情報との関連、新たな臨床的特徴、遺伝型の地域差を明らかとした（寺崎浩子：分担研究報告書参照）。

### 3) 早期介入の効果と診療体制

・乳児期に網膜症をきたす色素失調症の病型を分類し、重症例に対する早期の強力な網膜光凝固治療の効果について検討して論文化した。

・RPGRI1 遺伝子の新規変異によるレーバー先天盲の長期経過を検討し、新たな治療の介入時期について検討を加え論文化した（不二門尚：分担研究報告書参照）。

・新たな治療法として、未熟児網膜症に対する抗 VEGF 療法に関し、関連学会である日本眼科学会（理事長：寺崎）、日本網膜硝子体学会（理事：寺崎、東）、日本小児眼科学会（理事長：東、理事：仁科）、日本眼科医会と連携して手引きを作成し、

重症網膜症に対する治療の標準化を図った。

### 4) 眼・全身管理の長期的診療ガイドライン

・家族性滲出性硝子体網膜症に長期経過において併発する網膜剥離は、重篤な視覚障害を招く。網膜剥離を併発した重症型は男性に圧倒的に多く、網膜血管成長先端部に原因裂孔が存在していた（東範行：分担研究報告書参照）。

### 5) 自立・就学支援

#### ①ロービジョンケアに関する実態調査

全国585施設（回収率60.3%）の回答があり、ロービジョンケア外来ありは177施設（30.3%）であった。

#### ②医療機関と教育機関の連携によるロービジョンケア

令和2年度までに、都立久我山青光学園と連携し研究代表者施設内でロービジョン相談を実施した患児は191例に達し、相談開始年齢は生後3か月～20歳、原因疾患は先天素因78%、未熟児網膜症15%、後天性が7%で、重複障害を37%に認めた。視力は光覚(-)から0.3以上までさまざまであった。相談内容を年齢別に検討すると、0歳代から「学校・就学」が最も多く、相談後は視覚支援学校や療育施設と連携できており、早期からの教育機関との共同の取り組みは有効であった。成果を論文化して発信した。

医療-教育の専門家が直接連携して行う院内相談は有用であり、視覚難病に対しては、0歳児からのロービジョンケア・早期介入、視覚特別支援教育相談が必要であることが示唆された。

#### ③視覚障害児に対する教育支援の現状

教育支援の体制は、視覚特別支援学校が核になって行われており、対象となる視覚障害児の年齢は6歳未満が多かった。日常生活に近い状況での眼の使い方、補助具の使い方の指導などが中心で医療従事者と教育関係者の早期の連携、介入が、視覚障害児の発達に有効である（不二門尚：分担研究報告書参照）。

## D. 考察

### 1) 全国実態調査

後眼部疾患は発見・診断の遅れが顕著であり、全身疾患に伴う眼疾患にも眼科管理の遅れる例がある。早期診断と治療ケアの向上のため、専門施設、他科・他職種との連携体制が必要と考えられた。このため、一次調査解析の結果を研究班ホームページに掲載し、迅速な情報発信につとめた。  
<https://www.infant-intractable-eye-disease.com/report-2020.html>

患者数の多い施設を対象として、視機能と合併症等に関する二次調査を行う予定である。

## 2) 早期診断のための診療ガイドライン

視覚難病に対する遺伝学的診断の成果が得られた。臨床像の詳細な解析も進んでいる。これらの成果を踏まえて、早期の正確な発見と確実な鑑別診断（臨床診断・遺伝学的診断）のための診療ガイドライン作成に繋げたい。

## 3) 早期介入の効果と診療体制

新たな治療法を含め、様々な疾患において早期介入の効果が検証されてきた。とくに重症例に対しては、保有視機能の評価法、有効な介入法と時期の検証を行い、早期介入を行う診療体制を全国へ普及させていきたい。

## 4) 眼・全身管理の長期的診療ガイドライン

長期経過における眼・全身の併発症の把握は、患児の残存視覚の保持と活用、健康管理に不可欠である。、主要な視覚難病に対し、二次調査を実施して、さらに検討を行う予定である。

最終年度までに眼科・小児科の連携した管理に関する長期的診療ガイドラインを作成したい。

## 5) 自立・就学支援

ロービジョンケアを眼科外来で実施している施設は3割程度であり、小児に特化したケアを行う施設は少ない現状である。

本研究によって視覚障害児に対し、医療機関と教育機関の連携による早期ケア介入の有用性が検証された。

最終年度までに自立・就学支援プログラムの作成と医療・教育機関の連携した支援体制（全国ネットワーク）の構築を目指したい。

## E. 結論

視覚情報の欠如は、小児の心身の発達に重大な影響を及ぼし、就学や成人以降の自立・社会参加において重篤な障害となる。重篤な視覚障害をきたす難病の大部分は、視覚発達の感受性期に起こり、早期発見・鑑別診断・保有視機能の評価と治療・リハビリテーション早期介入の成否が生涯にわたる障害の程度を大きく左右するため、こうした疾患に対する乳幼児期の診療体制と全国ネットワークの構築を早急に進めていきたい。

また今後、これらの難病に対し、眼局所に対する遺伝子治療、人工視覚、再生医療が急速に進歩する見込みである。新たな治療技術を導入する段階の前に、乳幼児期の診療体制を確立し、対象とする疾患と介入時期や方法を明確にすることが必須であり、よりよい視覚予後獲得に寄与できると考える。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Nishina S, Hosono K, Ishitani S, Kosaki K, Yokoi T, Yoshida T, Tomita K, Fukami M, Saito H, Ogata T, Ishitani T, Hotta Y, Azuma N. Biallelic *CDK9* variants as a cause of a new multiple-malformation syndrome with retinal dystrophy mimicking the CHARGE syndrome. *J Hum Genet.* 2021, <https://doi.org/10.1038/s10038-021-00909-x>
2. Haque NM, Ohtsubo M, Nishina S, Nakao S, Yoshida K, Hosono K, Kurata K, Ohishi K, Fukami M, Sato M, Hotta Y, Azuma N, Minoshima S. Analysis of *IKBKG/NEMO* gene in five Japanese cases of incontinentia pigmenti with retinopathy: Fine genomic assay of a rare male case with mosaicism. *J Hum Genet.* 2020, DOI 10.1038/s10038-020-00836-3
3. Tanaka S, Yokoi T, Katagiri S, Yoshida T, Nishina S, Azuma N. Structure of the retinal margin and presumed mechanism of retinal detachments in choroidal coloboma. *Ophthalmology Retina.* in press 2020
4. Nakao S, Nishina S, Tanaka S, Yoshida T, Yokoi T, Azuma N. Early laser photocoagulation for extensive retinal avascularity in infants with incontinentia pigmenti. *Jpn J Ophthalmol.* 2020, DOI 10.1007/s10384-020-00768-7
5. 堤典子、仁科幸子、吉田朋世、横井匡、東範行. 周期性斜視 9 例の臨床像と治療経過. *日眼会誌* 124(12): 995-1002, 2020.
6. 三井田千春、仁科幸子、石井杏奈、松岡真未、松井孝子、吉田朋世、横井匡、岡前むつみ、大橋智、上條有康、山田和歌奈、相賀直、東範行. 医療機関と教育機関の連携による小児のロービジョンケア. *眼臨紀* 13(10): 655-661, 2020.
7. 八木-小川瞳、仁科幸子、横井匡、永井章、阪下和美、中村早希、東範行. ビタミン A 欠乏による眼球乾燥症をきたしたダウン症児の一例. *眼臨紀* 13(6): 419-423, 2020.
8. 飯森宏仁、佐藤美保、鈴木寛子、彦谷明子、堀田喜裕、吉田朋世、仁科幸子、東範行: (亜)急性後天共同性内斜視に関する全国調査—デジタルデバイスとの関連について—. *眼臨紀* 13(1): 42-47, 2020.
9. 吉田朋世、仁科幸子、三井田千春、赤池祥子、横井匡、東範行. Information and communication technology 機器と斜視に関するアンケート調査. *眼臨紀* 13(1): 34-41, 2020.
10. 中尾志郎、仁科幸子、八木瞳、田中慎、吉田朋世、横井匡、東範行. 外直筋鼻側移動術を施行した動眼神経麻痺の一例. *眼臨紀* 13(2):

- 105-110, 2020.
11. 仁科幸子:小児の斜視診療. 特集 斜視—基本から実践まで. オクリスタ 93 (12): 20-28, 2020
  12. 仁科幸子:眼疾患. 特集 遺伝情報と遺伝カウンセリング. 小児内科 52(8): 1095-1099, 2020.
  13. 吉田朋世・仁科幸子:斜視とスマートフォン. 特集 スマホと眼 Pros&Cons. オクリスタ 88 (7): 21-27, 2020
  14. 仁科幸子:デジタルデバイスと急性内斜視. 日本の眼科 91 (3): 338-339, 2020.
  15. 仁科 幸子:フォトスクリーナーによる弱視の早期発見. 保育と保健 26 (1): 102-104, 2020.
  16. 仁科幸子:視覚器の異常. 小児保健ガイドブック, p96-98, 診断と治療社, 2021.4
  17. 仁科幸子:角膜の先天・周産期異常、p111-113、網膜の周産期・発育異常、P349-351、眼科学 第3版, 文光堂, 2020
  18. 寺崎浩子、東範行、北岡隆、日下俊次、近藤寛之、仁科幸子、盛隆興、山田昌和、吉富健志. 未熟児網膜症に対する抗 VEGF 療法の手引き. 日眼会誌 124(12): 1013-1019, 2020.
  19. 重安千花, 山田昌和, 大家義則, 川崎諭, 東範行, 仁科幸子, 木下茂, 外園千恵, 大橋裕一, 白石敦, 坪田一男, 榛村重人, 村上晶, 島崎潤, 宮田和典, 前田直之, 山上聡, 臼井智彦, 西田幸二; 厚生労働科学研究費難治性疾患政策研究事業希少難治性角膜疾患の疫学調査研究班, 角膜難病の標準的診断法および治療法の確立を目指した調査研究班:前眼部形成異常の診断基準および重症度分類. 日眼会誌 124 巻 2号 89-95, 2020
2. 学会発表
1. 仁科幸子、細野克博、横井匡、吉田朋世、神部友香、深見真紀、堀田喜裕、東範行. *CEP290* 関連レーバー先天盲5症例の臨床像. 第125回日本眼科学会総会, 大阪, 2021.4.8
  2. 仁科幸子. 視覚スクリーニングの現状. 教育セミナー4 白色瞳孔/瞳孔領白濁の発見と対処. オーガナイザー:彦谷明子、仁科幸子. 第125回日本眼科学会総会, 大阪, 2021.4.9
  3. 仁科幸子、細野克博、横井匡、吉田朋世、深見真紀、木村肇二郎、森隆史、堀田喜裕、東範行. *PRPS1* 遺伝子変異を同定した左右差のある Leber 先天黒内障女児の1例. 第59回日本網膜硝子体学会総会, web, 2020.11
  4. 仁科幸子. 小児の神経眼科. インストラクションコース やさしい神経眼科. 第74回日本臨床眼科学会, 2020.10 web
  5. 松岡真未、仁科幸子、三井田千春、松井孝子、赤池祥子、越後貫滋子、吉田朋世、横井匡、東範行. 低年齢児における Spot Vision Screener の屈折異常判定基準値の検討. 第76回日本弱視斜視学会総会, web, 2020.7
  6. 仁科幸子、細野克博、横井匡、吉田朋世、富田香、深見真紀、小崎健次郎、堀田喜裕、東範行. 網膜ジストロフィーを発症した *CDK9* 変異による多発奇形症候群の1例. 第45回日本小児眼科学会総会, web, 2020.7
  7. 太刀川貴子、清田真理子、齋藤雄太、東範行、仁科幸子、丸子一朗、根岸貴志、野田英一郎、松本直、外山琢. 未熟児網膜症診療録データベース化に向けた標準化の試み. 第45回日本小児眼科学会総会, web, 2020.7
  8. 仁科幸子. Spot Vision Screener をどう使うか?. 第90回九州眼科学会, 視能訓練士教育プログラム, web, 2020.7
  9. 仁科幸子. 小児の視覚に対する ICT 機器の影響. 第222回長崎眼科集談会, web, 2021.4.4
  10. 仁科幸子. 乳幼児の後眼部疾患ファーストステップ. Saitama Ophthalmology Update Seminar, web, 2021.3.17
  11. 仁科幸子. 医療機関の教育機関の連携による小児のロービジョンケア. 盲ろう児者の医療と福祉—オンライン講習会—, web, 2021.3.14
  12. 仁科幸子. 乳幼児の前眼部疾患ファーストステップ. 第2回 TAMA Ophthalmic Seminar, web, 2021.3.13
  13. 仁科幸子. 乳幼児における眼疾患ケーススタディ. 第5回なでしこの会 in Gumma, web, 2021.3.5
  14. 仁科幸子. 国立成育医療研究センターにおける未熟児網膜症治療の現状. ROP Update Seminar, web, 2021.2.16
  15. 仁科幸子. 乳幼児の前眼部疾患ファーストステップ. SENJU Ophthalmic Seminar in Saitama, web, 2021.1.9
  16. 仁科幸子. 未熟児網膜症診療に対する抗 VEGF 療法の手引き. Asia-Pacific Retina Forum 2020, web, 2020.12.13
  17. 仁科幸子. 未熟児網膜症診療のトレンド. 第14回 Midland Seminar of Ophthalmology, web, 2020.10.24
  18. 仁科幸子. 子どものロービジョンケア. 第438回大阪眼科集談会, web, 2020.10
  19. 仁科幸子. 視機能の発達・小児によくみられる眼疾患. 母子愛育会 地域母子保健3 乳幼児期に見られる諸問題, 東京, 2020.9.18



20. 仁科幸子. 小児の眼科健診～異常の早期発見の手技を学び、子どもの視覚を守る～. 第17回世田谷区小児医療連携学術講演会, web, 2020.9
21. 仁科幸子. 乳幼児健診アップデート～注意すべき眼疾患とその対応～. 第11回島根県眼科臨床研究会, web, 2020.8.23
22. 仁科幸子. 0歳から見つけたい！小児眼疾患. 第33回九州眼科医会従業員教育講座, web, 2020.7
23. 仁科幸子. 乳幼児の前眼部疾患ファーストステップ. 第7回雪明・新潟眼科フォーラム, 新潟, 2020.2.23
24. 仁科幸子. 乳幼児の視覚スクリーニング. 中野区医師会園医・学校医講演会, 東京, 2020.2.13
25. 仁科幸子. 小児・学童への眼鏡処方の基本. 東京都眼科医会 第2回眼鏡処方講習会, 東京, 2020.1.18
- G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）
1. 特許取得  
該当なし
  2. 実用新案登録  
該当なし
  3. その他  
該当なし
- F. 健康危険情報  
該当なし

(資料1) 全国実態調査 (依頼状)

眼科責任者、ご担当医先生御侍史

令和2年12月吉日

### 乳幼児期に重篤な視覚障害をきたす難病 全国疫学調査実施について

拝啓、先生方におかれましては益々お忙しくご活躍のことと存じます。

この度、厚生労働省「乳幼児期に重篤な視覚障害をきたす難病」研究班では、よりよい診療体制の確立を目指して、該当する全国患者数の調査を実施することとなりました。眼科的管理の必要な難病を早期に診断し適切な治療ケアを行うことを目標としております。是非ご協力を賜りたくお願い申し上げます。

調査対象：乳幼児期に重篤な視覚障害をきたし得る指定難病（別紙）に該当する患者

同封の調査用紙にご記入をいただき、**2021年1月31日（日）までに**ご返信くださいますようお願い申し上げます。

- 返信方法
1. 返信用封筒にてご郵送
  2. ファックス（FAX 番号：03-5494-7909）で返送
  3. PDF にてメールに添付しご返送（宛先：[nishina-s@ncchd.go.jp](mailto:nishina-s@ncchd.go.jp)）

※ご提供をお願いします情報は例数のみで「匿名化された既存情報」のため対象患者・保護者からの同意取得及び貴施設倫理委員会の審査は不要です。本調査は研究統括を行う国立成育医療研究センターの倫理委員会の承認を得て実施しております。

ご多忙の中、誠に恐縮ですが、何卒よろしくようお願い申し上げます。

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業

「乳幼児期に重篤な視覚障害をきたす難病の診療体制の確立」

研究代表者 仁科 幸子（国立成育医療研究センター・眼科医長）

研究分担者 寺崎 浩子（名古屋大学未来社会創造機構・特任教授）

堀田 喜裕（浜松医科大学医学部・教授）

不二門 尚（大阪大学大学院生命機能研究科・特任教授）

東 範行（国立成育医療研究センター・眼科診療部長）

永井 章（国立成育医療研究センター・総合診療部長）

問い合わせ：国立成育医療研究センター眼科 仁科幸子

Email: [nishina-s@ncchd.go.jp](mailto:nishina-s@ncchd.go.jp) FAX 03-5494-7909 TEL 03-3416-0181

(資料2) 全国実態調査 (調査票)

**乳幼児期に重篤な視覚障害をきたす難病の全国調査**

貴院を受診した“乳幼児期に重篤な視覚障害をきたす難病”について、以下の設問に従ってご教示ください。

貴施設名: \_\_\_\_\_

ご回答医師名: \_\_\_\_\_

(設問1) 過去3年間(2018年1月から2020年12月)に、下記の難病と診断された患者数を、貴施設眼科に初診した年齢ごとに教えてください。該当患者なし、ありのいずれかに☑をして、次に進んでください。

- 該当患者なし→設問2に進んでください。
- 該当患者あり→下の表に患者数をご記入のうえ、設問2に進んでください。

＜難病:眼疾患＞	＜眼科に初診した年齢ごとに患者数を記入してください＞			
	0歳	1～2歳	3～5歳	6歳以降
レーバー先天盲・若年発症網膜色素変性症				
先天網膜分離症				
前眼部形成異常				
無虹彩症				

＜難病:全身疾患に伴う眼疾患＞	＜眼科に初診した年齢ごとに患者数を記入してください＞			
	0歳	1～2歳	3～5歳	6歳以降
中隔視神経形成異常症:視神経低形成				
チャージ症候群:コロボーマなど				
ジュベール症候群:網膜色素変性など				
アッシャー症候群:網膜色素変性				
コケイン症候群:白内障、網膜色素変性				
眼皮膚白皮症:黄斑低形成など				
スタージウェーバー症候群:緑内障など				
ルビンシュタインテイビ症候群:緑内障など				
ステイックラー症候群:網膜硝子体疾患など				

(設問2) 貴施設ではロービジョンケアを外来で実施されていますか？ どちらかに☑をお願いします。

- 実施している
- 実施していない

誠に恐縮ではございますが、2021年 1 月 31 日(日)までにご返送頂けますようお願い申し上げます。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

先天性遺伝性網膜疾患の診断法に関する研究

研究分担者 寺崎 浩子 名古屋大学 未来社会創造機構 特任教授

研究要旨：本年度では、全体の指針に従い乳幼児期に重篤な視覚障害をきたす難病の全国調査、未熟児網膜症診療ガイドラインの日本眼科学会雑誌への掲載、ホームページ作成等の作業を分担した。研究分担者では特に、先天性遺伝性網膜疾患の診断法、遺伝型と臨床経過、地域差、網膜変性における網膜の基本的病態生理と形態について、multimodal なアプローチで研究を行った。

A. 研究目的

乳幼児期に重篤な視覚障害をきたす難病の正確で、効率よい、普遍的な診断の確立

B. 研究方法

名古屋大学医学部附属病院を受診した患者眼科を対象あるいは主に先天性遺伝性網膜疾患を登録している研究グループ Japan Eye Genetics Study (JEGC) Group や網膜剥離（遺伝性硝子体変性を含む）などを登録している Japan-Retinal Detachment Registry Group との共同研究として、遺伝学的情報と臨床所見との関係の研究に参加するとともに、電気生理学的診断、レーザースペックルフローグラフィや光干渉断層計（OCT）、OCT 血管撮影をはじめ最新の画像診断を用いて詳細な臨床所見を捉え、さらには AI を用いた診断法などにも方向性を向けた。

C. 研究結果

先天性網膜変性疾患の原因遺伝子と画像診断情報は関係があり、80%において AI で予測可能である。また、網膜色素変性では、眼球形態がより急峻な後極部のカーブを描くことがわかり、新たな臨床的特徴である。本邦を 4 区画に分けた研究では遺伝型に地域差が認められた。

（その他）

日本眼科学会理事長として、日本眼科学会会員に対し、全国調査への協力の依頼を行い、研究班ホームページ作成に寄与した。

また乳幼児期に重篤な視覚障害をきたす未熟児網膜症に対する新たな治療法として、抗 VEGF 療法に関し、関連学会である日本眼科学会、日本網膜硝子体学、日本小児眼科学会、日本眼科医会

と連携して手引きを作成し、重症網膜症に対する治療の標準化を図った（論文発表 22. 寺崎浩子、東範行、北岡隆、日下俊次、近藤寛之、仁科幸子、盛隆興、山田昌和、吉富健志. 未熟児網膜症に対する抗 VEGF 療法の手引き. 日眼会誌 124(12): 1013-1019, 2020.）。

D. 考察

AI は将来の診断法として考える方法である。今回捉えられた新たな臨床的特徴は、特記すべきものである。先天性硝子体変性による網膜剥離も小児の重要な失明原因であり、予防措置の講じうる疾患であるため、スポットライトを当てる価値がある。未熟児網膜症に対する抗 VEGF 薬のさらなるデータ集積が必要である。遺伝型と地域差について考慮する必要がある。

E. 結論

上記考察をもとに次年度には、診断方法の普遍化について、また、全国調査の結果と照らし合わせて重点を選択する。

F. 研究発表

- 論文発表
- 1 Fujinami-Yokokawa Y, Ninomiya H, Liu X, Yang L, Pontikos N, Yoshitake K, Iwata T, Sato Y, Hashimoto T, Tsunoda K, Miyata H, Fujinami K; Japan Eye Genetics Study (JEGC) Group. Prediction of causative genes in inherited retinal disorder from fundus photography and autofluorescence imaging using deep learning techniques. Br J Ophthalmol. 2021 Apr 20;bjophthalmol-2020-318544. doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-318544.

- 2 Murakami Y, Koyanagi Y, Fukushima M, Yoshimura M, Fujiwara K, Akiyama M, Momozawa Y, Ueno S, Terasaki H, Oishi A, Miyata M, Ikeda H, Tsujikawa A, Mizobuchi K, Hayashi T, Fujinami K, Tsunoda K, Park JY, Han J, Kim M, Lee CS, Kim SJ, Park TK, Joo K, Woo SJ, Ikeda Y, Sonoda KH. Genotype and long-term clinical course of Bietti crystalline dystrophy in Korean and Japanese patients. *Ophthalmol Retina*. 2021 Feb 23:S2468-6530(21)00063-4. doi: 10.1016/j.oret.2021.02.009.
- 3 Ueno Y, Iwase T, Goto K, Tomita R, Ra E, Yamamoto K, Terasaki H. Association of changes of retinal vessels diameter with ocular blood flow in eyes with diabetic retinopathy. *Sci Rep*. 2021 Feb 25;11(1):4653. doi: 10.1038/s41598-021-84067-2.
- 4 Koyanagi Y, Akiyama M, Nishiguchi KM, Momozawa Y, Kamatani Y, Takata S, Inai C, Iwasaki Y, Kumano M, Murakami Y, Komori S, Gao D, Kurata K, Hosono K, Ueno S, Hotta Y, Murakami A, Terasaki H, Wada Y, Nakazawa T, Ishibashi T, Ikeda Y, Kubo M, Sonoda KH. Regional differences in genes and variants causing retinitis pigmentosa in Japan. *Jpn J Ophthalmol*. 2021 May;65(3):338-343. doi: 10.1007/s10384-021-00824-w. Epub 2021 Feb 25.
- 5 Kataoka K, Horiguchi E, Kawano K, Ushida H, Nakano Y, Ito Y, Terasaki H. Three cases of brolocizumab-associated retinal vasculitis treated with systemic and local steroid therapy. *Jpn J Ophthalmol*. 2021 Mar;65(2):199-207. doi: 10.1007/s10384-021-00818-8. Epub 2021 Feb 5.
- 6 Kaneko H, Hirata N, Shimizu H, Kataoka K, Nonobe N, Mokuno K, Terasaki H. Effect of internal limiting membrane peeling on visual field sensitivity in eyes with epiretinal membrane accompanied by glaucoma with hemifield defect and myopia. *Jpn J Ophthalmol*. 2021 May;65(3):380-387. doi: 10.1007/s10384-021-00817-9. Epub 2021 Feb 3.
- 7 Fukuda S, Varshney A, Fowler BJ, Wang SB, Narendran S, Ambati K, Yasuma T, Magagnoli J, Leung H, Hirahara S, Nagasaka Y, Yasuma R, Apicella I, Pereira F, Makin RD, Magner E, Liu X, Sun J, Wang M, Baker K, Marion KM, Huang X, Baghdasaryan E, Ambati M, Ambati VL, Pandey A, Pandya L, Cummings T, Banerjee D, Huang P, Yerramothu P, Tolstonog GV, Held U, Erwin JA, Paquola ACM, Herdy JR, Ogura Y, Terasaki H, Oshika T, Darwish S, Singh RK, Mozaffari S, Bhattarai D, Kim KB, Hardin JW, Bennett CL, Hinton DR, Hanson TE, Röver C, Parang K, Kerur N, Liu J, Werner BC, Sutton SS, Sadda SR, Schumann GG, Gelfand BD, Gage FH, Ambati J. Cytoplasmic synthesis of endogenous *Alu* complementary DNA via reverse transcription and implications in age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021 Feb 9;118(6):e2022751118. doi: 10.1073/pnas.2022751118
- 8 Nishiguchi KM, Miya F, Mori Y, Fujita K, Akiyama M, Kamatani T, Koyanagi Y, Sato K, Takigawa T, Ueno S, Tsugita M, Kunikata H, Cisarova K, Nishino J, Murakami A, Abe T, Momozawa Y, Terasaki H, Wada Y, Sonoda KH, Rivolta C, Tsunoda T, Tsujikawa M, Ikeda Y, Nakazawa T. A hypomorphic variant in *EYS* detected by genome-wide association study contributes toward retinitis pigmentosa. *Commun Biol*. 2021 Jan 29;4(1):140. doi: 10.1038/s42003-021-01662-9. PMID: 33514863
- 9 Kawano S, Imai T, Sakamoto T; Japan-Retinal Detachment Registry Group. Scleral buckling versus pars plana vitrectomy in simple phakic macula-on retinal detachment: a propensity score-matched, registry-based study. *Br J Ophthalmol*. 2021 Jan 29:bjophthalmol-2020-318451. doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-318451. Online ahead of print. PMID: 33514527
- 10 Funahashi S, Ito Y, Kataoka K, Takeuchi J, Nakano Y, Fujita A, Horiguchi E, Taki Y, Terasaki H. Spontaneous closure of macular hole after vitrectomy for myopic retinoschisis with foveal detachment. *Retin Cases Brief Rep*. 2021 Jan 18. doi: 10.1097/ICB.0000000000001130. Online ahead of print. PMID: 33492077
- 11 Iwase T, Tomita R, Ra E, Iwase C, Terasaki H. Investigation of causative factors for unusual shape of macula in eyes with macula-off rhegmatogenous retinal detachment. *Jpn J Ophthalmol*. 2021 May;65(3):363-371. doi: 10.1007/s10384-020-00810-8. Epub 2021 Jan 10.
- 12 Tsunekawa Y, Kataoka K, Asai K, Ito Y, Terasaki H. Four-year outcome of aflibercept administration using a treat-and-extend regimen in eyes with recurrent neovascular age-related macular degeneration. *Jpn J Ophthalmol*. 2021 Jan;65(1):69-76. doi: 10.1007/s10384-020-00783-8. Epub 2020 Nov 7.
- 13 Takeuchi J, Kataoka K, Shimizu H, Tomita R, Kominami T, Ushida H, Kaneko H, Ito Y, Terasaki H. Intraoperative and postoperative monitoring of autologous neurosensory retinal flap transplantation for a refractory macular holed associated with high myopia. *Retina*. 2021 May 1;41(5):921-930. doi: 10.1097/IAE.00000000000003000
- 14 Shimizu H, Yamada K, Suzumura A, Kataoka K, Takayama K, Sugimoto M, Terasaki H, Kaneko H. Caveolin-1 promotes cellular senescence in exchange for blocking subretinal fibrosis in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol*

- Vis Sci. 2020 Sep 1;61(11):21. doi: 10.1167/iovs.61.11.21.
- 15 Fujinami K, Liu X, Ueno S, Mizota A, Shinoda K, Kuniyoshi K, Fujinami-Yokokawa Y, Yang L, Arno G, Pontikos N, Kameya S, Kominami T, Terasaki H, Sakuramoto H, Nakamura N, Kurihara T, Tsubota K, Miyake Y, Yoshiake K, Iwata T, Tsunoda K; Japan Eye Genetics Consortium Study Group. RP2-associated retinal disorder in a Japanese cohort: Report of novel variants and a literature review, identifying a genotype-phenotype association. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2020 Sep;184(3):675-693. doi: 10.1002/ajmg.c.31830. Epub 2020 Sep 1.
- 16 Momota A, Iwase T, Akahori T, Goto K, Yamamoto K, Ra E, Terasaki H. Association between displacement and thickness of macula after vitrectomy in eyes with epiretinal membrane. *Sci Rep.* 2020 Aug 6;10(1):13227. doi: 10.1038/s41598-020-70197-6.
- 17 Koyanagi Y, Ueno S, Ito Y, Kominami T, Komori S, Akiyama M, Murakami Y, Ikeda Y, Sonoda KH, Terasaki H. Relationship between macular curvature and common causative genes of retinitis pigmentosa in Japanese patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2020 Aug 3;61(10):6. doi: 10.1167/iovs.61.10.6.
- 18 Ueno S, Koyanagi Y, Kominami T, Ito Y, Kawano K, Nishiguchi KM, Rivolta C, Nakazawa T, Sonoda KH, Terasaki H. Clinical characteristics and high resolution retinal imaging of retinitis pigmentosa caused by RP1 gene variants. *Jpn J Ophthalmol.* 2020 Sep;64(5):485-496. doi: 10.1007/s10384-020-00752-1. Epub 2020 Jul 6.
- 19 Fujinami-Yokokawa Y, Fujinami K, Kuniyoshi K, Hayashi T, Ueno S, Mizota A, Shinoda K, Arno G, Pontikos N, Yang L, Liu X, Sakuramoto H, Katagiri S, Mizobuchi K, Kominami T, Terasaki H, Nakamura N, Kameya S, Yoshitake K, Miyake Y, Kurihara T, Tsubota K, Miyata H, Iwata T, Tsunoda K; Japan Eye Genetics Consortium. Clinical and genetic characteristics of 18 patients from 13 Japanese families with CRX-associated retinal disorder: Identification of genotype-phenotype association. *Sci Rep.* 2020 Jun 12;10(1):9531. doi: 10.1038/s41598-020-65737-z.
- 20 Tomita R, Iwase T, Ueno Y, Goto K, Yamamoto K, Ra E, Terasaki H. Differences in blood flow between superior and inferior retinal hemispheres. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2020 May 11;61(5):27. doi: 10.1167/iovs.61.5.27.
- 21 Fujita A, Kataoka K, Takeuchi J, Nakano Y, Horiguchi E, Kaneko H, Ito Y, Terasaki H. Diagnostic characteristics of polypoidal choroidal vasculopathy based on B-scan swept-source optical coherence tomograph angiography and its interrater agreement compared with indocyanine green angiography. *Retina.* 2020 Dec;40(12):2296-2303. doi: 10.1097/IAE.0000000000002760.
- 22 寺崎浩子、東範行、北岡隆、日下俊次、近藤寛之、仁科幸子、盛隆興、山田昌和、吉富健志. 未熟児網膜症に対する抗 VEGF 療法の手引き. *日眼会誌* 124(12): 1013-1019, 2020.
2. 学会発表  
日本学術会議感覚器分科会委員長として視覚・聴覚障害者に対する感覚代行についての市民公開講座をオーガナイズした。
- G. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)
1. 特許取得  
なし
  2. 実用新案登録  
なし
  3. その他  
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

難治性小児眼疾患症例の遺伝学的診断に関する研究

研究分担者 堀田喜裕（国立大学法人浜松医科大学眼科学講座・教授）  
研究協力者 細野克博（国立大学法人浜松医科大学眼科学講座・助教）

研究要旨：

目的 本研究では網膜ジストロフィーを発症した多発奇形症候群の患児に対して全エクソーム解析による遺伝子解析を行ったので報告する。

症例 症例は8歳男児。視力低下と夜盲の精査を目的に来院した。家族歴はなく近親婚もない。全身所見として顔面非対称、小耳症、難聴、口蓋裂、不整脈、移動性精巣、発達遅延などチャージ症候群類似の多発奇形を認めた。眼所見として両瞼裂狭小、涙道閉塞、左眼瞼デルモイド、右 Duane 症候群、両軽度白内障を認め、眼底には黄斑部を含む網膜変性を認めた。本症例および両親に対して遺伝子解析を行った結果、*CDK9* に新規の複合ヘテロ接合性変異[c.862G>A.p.(A288T)、c.907C>T.p.(R303C)]を同定した。

考察 *CDK9* 異常により多彩な眼先天異常に加えて進行性の網膜ジストロフィーを呈する症例を経験した。近年、チャージ症候群類似の多発奇形を呈する血縁関係のない4家系から*CDK9* の p.(R225C) のホモ接合性変異が同定されている。既報告の*CDK9* 異常による症例と本研究から得られた遺伝情報と臨床情報から、*CDK9* は網膜ジストロフィーを伴うチャージ症候群類似の新しい多発奇形症候群の原因遺伝子として寄与する可能性が高い。

A. 研究目的

重篤な視覚障害をきたす疾患の90%は0歳で発症し、その半数以上は先天素因に起因する。特にLeber先天盲、中隔視神経形成異常症、黄斑ジストロフィー、前眼部形成不全、無虹彩症、チャージ症候群など眼症状を初発とする先天異常症候群をもつ乳幼児では、視覚情報の欠如が心身の発達にも重大な影響を及ぼし、生涯にわたり社会生活に支障をきたす。

本研究は乳幼児期に重篤な視覚障害をきたす難病を対象として早期の正確な発見と確実な鑑別診断（遺伝学的診断と臨床診断）の為に診療ガイドラインの作成を目指す。本年度は難治性小児眼疾患症例に対して次世代シーケンサー(NGS)を用いた遺伝子変異解析を実施した。

B. 研究方法

(1) 症例

症例は8歳男児。視力低下と夜盲の精査を目的に来院した。家族歴はなく近親婚もない。全身所見として顔面非対称、小耳症、難聴、口蓋裂、不整脈、移動性精巣、発達遅延などチャージ症候群類似の多発奇形を認めた。眼所見として両瞼裂狭小、涙道閉塞、左眼瞼デルモイド、右 Duane 症候群、両軽度白内障を認め、眼底には黄斑部を含む

網膜変性を認めた。国立成育医療研究センター眼科外来で倫理規定に基づき、両親に遺伝子検査について十分な説明を行い、書面上でインフォームドコンセントを取得の上、患児と両親から採血を行い、DNAを精製した。

(2) NGSを用いた遺伝子解析

使用機器は、浜松医科大学の先進機器共用推進部の次世代シーケンサーNextSeq 500 (イルミナ社)を使用した。サンプルライブラリーの作成は、SureSelect Human All Exon V6 kit(アジレント社)を使用した。NextSeq500用のシーケンス試薬はNextSeq 500/550 High Output Kit v2 300 cycle (イルミナ社)を使用した。

(3) 変異の抽出法

NGSより出力された大量のシーケンスデータは専用の解析パイプラインを用いて解析した<sup>1)</sup>。

(4) 疾患原因変異の判定

原因変異を同定できた検体はサンガー法を用いて確認実験を行った。その後、家族検体を利用して分離解析を実施した。得られた変異が極めて稀な変異かどうか評価する為に、健常人中

に検出される該当変異の頻度を下記4種類のデータベースを用いて評価した。

1. 収集済み健常コントロールでの218人のin-house データベース、2. Genome Aggregation データベース (gnomAD; <https://gnomad.broadinstitute.org/>)、3. Human Genetic Variation データベース (HGVD; <http://www.genome.med.kyoto-u.ac.jp/SnpDB/>)、4. Integrative Japanese Genome Variation データベース (4.7KJPN; <https://ijgvd.megabank.tohoku.ac.jp/>)。

既報告の疾患原因変異はHuman Gene Mutation データベース (HGMD; <https://portal.biobase-international.com/cgi-bin/portal/login.cgi>)を用いて評価した。

スプライス変異は、スプライス部位予測ソフトを用いてドナー/アクセプターサイトの影響を評価した。

新規のミスセンス変異下記4種類のソフトウェアを用いた*in silico*解析を行いアミノ酸置換による病原性を評価した。、1. SIFT ([http://sift.jcvi.org/www/SIFT\\_seq\\_submit2.html](http://sift.jcvi.org/www/SIFT_seq_submit2.html))、2. PolyPhen2 (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>)、3. Mutation Taster (<http://www.mutationtaster.org/>)、4. CADD (<http://cadd.gs.washington.edu/>)

(倫理面への配慮)

当該研究に関する遺伝子及び末梢血の収集にあたり、成育医療研究センター、浜松医科大学の臨床研究倫理委員会(承認番号686、14-040)の承認を受けている。末梢血は、同意を得た患者または保護者より提供を受けた。採血前に本研究の研究内容、協力の任意性と撤回の自由、研究計画書等の開示、個人情報保護、提供者の利益および不利益、解析結果の通知、研究成果の公表、研究終了後の試料等の取扱いの方針、知的財産権、費用、遺伝カウンセリング等について詳しく説明し、インフォームドコンセントを書面で得られたもののみを対象とした。本研究は、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」(文部科学省、厚生労働省、経済産業省)及び、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(文部科学省、厚生労働省)を遵守して行った。

### C. 研究結果

本症例および両親に対し、全エクソーム解析を行った結果、チャージ症候群の既報の原因遺伝子 *CDH7* からは変異は検出されなかったが、*CDK9* に複合ヘテロ接合性変異 [c.862G>A, p.(A288T)、c.907C>T, p.(R303C)] を同定した。本研究で検出し

た *CDK9* の2つの変異はHGMDには登録のない新規変異であった。分離解析により c.907C>T は父由来、c.862G>A は母由来である事がわかった。また、得られた変異(A288T, R303C)のキナーゼ活性を評価した。結果、両変異は野生型よりもキナーゼ活性が低下している事がわかった (Ishitani T から共同研究)。

### D. 考察

本症例から *CDK9* の新規の複合ヘテロ接合性変異 [p.(A288T)、 p.(R303C)] を同定した。近年、チャージ症候群類似の多発奇形を呈する血縁関係のない4家系から *CDK9* の p.(R225C) のホモ接合性変異が同定されているが<sup>2,3)</sup>、本症例の表現型は p.(R225C) を有するチャージ症候群類似の患児の臨床像と共通している点が多い事もわかった。

*CDK9* 異常とチャージ症候群類似の臨床像の関連は不明であるが、*CDK9* のホモ接合性変異または複合ヘテロ接合性変異を有する血縁関係のない本症例を含む5家系の患児全てがチャージ症候群類似の臨床像を呈していた。

### E. 結論

*CDK9* 異常により多彩な眼先天異常に加えて進行性の網膜ジストロフィーを呈する症例を経験した。既報告の *CDK9* 異常による症例と本研究から得られた遺伝情報と臨床情報から、*CDK9* は網膜ジストロフィーを伴うチャージ症候群類似の新しい多発奇形症候群の原因遺伝子として寄与する可能性が高いと評価した。

### 参考文献

- 1) Hayashi T et al., Long-term observation of a Japanese mucopolysaccharidosis IV patient with a novel homozygous p.F313del variant of MCOLN1. *Am J Med Genet A*. 2020;182:1500–5.
- 2) Shaheen R et al. Accelerating matchmaking of novel dysmorphology syndromes through clinical and genomic characterization of a large cohort. *Genet Med*. 2016;18:686–95.
- 3) Maddirevula S et al. Autozygome and high throughput confirmation of disease genes candidacy. *Genet Med*. 2019;21:736–42.

### F. 研究発表

1. 論文発表  
Nishina S, Hosono K, Ishitani S, Kosaki K, Yokoi T, Yoshida T, Tomita K, Fukami M, Saito H, Ogata T, Ishitani T, Hotta Y, Azuma N. Biallelic *CDK9* variants as a cause of a new multiple-malformation syndrome with retinal dystrophy mimicking



g the CHARGE syndrome. J.Hum.Genet. 2021. In press, <https://doi.org/10.1038/s10038-021-00909-x>

G. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

2. 学会発表

仁科幸子、細野克博、横井匡、吉田朋世、富田香、深見真紀、小崎健次郎、堀田喜裕、東範行. 網膜ジストロフィーを発症した多発奇形症候群の1例. 第45回日本小児眼科学会 2020年7月3日-16日

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

研究課題名：乳幼児期に重篤な視覚障害をきたす難病の診療体制の確立  
支援体制の全国ネットワーク、日本ロービジョン学会への連携、  
視神経・中枢の評価、新規治療法に関する研究

研究分担者 不二門尚 (大阪大学大学院生命機能研究科・特任教授)  
研究協力者 佐藤 茂 (大阪大学大学院医学系研究科・保健学専攻・准教授)  
研究協力者 中野泰志 (慶応大学経済学部・教授)

研究要旨：乳幼児期に重篤な視覚障害をきたした視覚障害児に対する教育支援の現状を、日本ロービジョン学会と連携して文献学的に検討した。教育支援の体制は、都府県ごとに異なっているが、盲学校が核になって、相談会を定期的に行ったり、巡回して啓蒙する方法をとる場合が多かった。対象となる視覚障害児の年齢は6歳未満が多く、疾患としては、未熟児網膜症、黄斑変性、先天白内障などで、視力は0から1.2に分布していた。支援の方法は、日常生活に近い状況での眼の使い方、補助具の使い方の指導などが中心であった。医療従事者と教育関係者の早期の連携、介入が、視覚障害児の発達に有効であることが教育関係の立場から強調されていた。RPGRIP1 遺伝子の新規変異によるレーバー先天盲(LCA)に対する長期経過を追った兄弟例の視力経過を検討した。一般にLCAは、発症、進行が早い、報告した2例では進行が比較的緩徐で、成人になるまで社会的活動度が保たれていた。遺伝子治療を将来的に考える場合、治療可能な Window が長いLCAも存在することを考慮すべきことが示唆された。

#### A. 研究目的

乳幼児期に重篤な視覚障害をきたす難病に対して、日本ロービジョン学会と連携し、支援体制のネットワークの調査を行うこと、および遺伝子治療や人工網膜、再生医療などの新規の治療を将来的に行う上での予備調査として、遺伝子検査を行った、視覚障害児の長期経過を検討すること。

#### B. 研究方法

1. 視覚障害児に対する教育支援の現状の文献学的調査。

日本ロービジョン学会で、教育関係を担当している慶応大学の中野先生の協力を得て、これまでに発表された視覚障害児に対する教育支援の報告を調査した。

2. 遺伝子検査を行った視覚障害児の長期経過

大阪大学医学部附属病院で、長期に経過観察した視覚障害児に対して、遺伝子検査を行い、遺伝子変異の型と視機能低下の経過に関して検討した。

(倫理面への配慮)

遺伝子検査に関しては、以下の倫理委員会の承認

を得て行った。

承認施設：大阪大学医学系研究科眼科学、  
委員会名：大阪大学研究倫理審査委員会  
承認番号 719-4

承認日：令和2年11月18日

#### C. 研究結果

1. 視覚障害児に対する教育支援の現状の文献学的調査

ロービジョンケアは、医学的管理、視機能評価、補助具の処方、関連情報の提供からなるが、成人のロービジョンと異なり、発達期にある小児におけるロービジョンケアは、視覚感受性期での視覚発達を促進する必要があるのみならず、見にくさからくる二次的発達の遅延の予防の観点も必要となる。従って、学校教育との連携が重要となる。

そこで、日本ロービジョン学会の評議員で、視覚障害児の学校教育を専門としている中野泰志教授より紹介された、教育関係の文献20報(1996年～2010年)について検討した。

教育支援の体制は、都府県ごとに異なっているが、盲学校が核になって、相談会を定期的に行ったり、巡回して啓蒙する方法をとる場合が多かった。大学のロービジョン外来に、学校関係者が参

加するスタイルの連携の報告もあった。

対象となる視覚障害児の年齢は6歳未満が多く、疾患としては、未熟児網膜症、黄斑変性、先天白内障などで、視力は0から1.2(視野狭窄や、中枢性の障害)に分布していた。支援の方法は、日常生活に近い状況での眼の使い方、補助具の使い方などが中心であった。

## 2. 視覚障害児の長期経過

RPGRIP1 遺伝子の新規変異によるレーバー先天盲(LCA)に対する長期経過を追った兄弟例の視力経過を報告した。一般にLCAは、発症、進行が早い、報告した2例では進行が比較的緩徐で、成人になるまで社会的活動度が保たれていた。遺伝子治療を将来的に考える場合、治療可能なWindowが長いLCAも存在することを考慮すべきことが示唆された。

## D. 考察

視覚障害児に対するロービジョンケアは、視覚発達期にあるので、早期の介入が必要になる。先天白内障など早期治療が可能な疾患は、早期発見早期治療を行い、未熟児網膜症のように、治療しても視覚が不十分な場合は、補助具を早期に導入することなどにより、日常生活のQOLが向上する可能性がある。

また、現時点では治療の対象とならない遺伝性網膜疾患に対しては遺伝子診断が可能になりつつあり、予後予測や将来的に遺伝子治療の可能性が示されつつある。当該グループも、LCA進行が比較的緩徐で、成人になるまで社会的活動度が保たれていた兄弟例を報告したが、今後データベース化することにより、遺伝子変異に応じて介入の時期を予測することができる可能性がある。

## E. 結論

・視覚障害児に対する教育支援の現状の文献学的調査では、教育支援の体制は、都府県ごとに異なっているが、盲学校が核になって相談会を定期的に行ったり、巡回して啓蒙する方法をとる場合が多かった。医療従事者と教育関係者の早期の連携、介入が、視覚障害児の発達に有効であることが示唆された。

・遺伝性網膜疾患に対する、遺伝子診断が普及しつつあり、今後予後予測や介入のタイミングを決める一助になる可能性がある。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

Ayton LN, Barnes N, Dagnelie G, Fujikado T,

Goetz G, Hornig R, Jones BW, Muqit MMK, Rathbun DL, Stingl K, Weiland JD, Petoe MA. An update on retinal prostheses. Clin Neurophysiol. 2020 Jun;131(6):1383-1398.

Hirota M, Morimoto T, Miyoshi T, Fujikado T. Binocular Coordination during Smartphone Reading in Esophoric Patients. J Binocul Vis Ocul Motil. 2020 Jan-Mar;70(1):15-20.

Shigeru Sato, Takeshi Morimoto, Sayaka Tanaka, Kikuko Hotta, Takashi Fujikado, Motokazu Tsujikawa, Kohji Nishida. Novel mutation identified in Leber congenital amaurosis - a case report. BMC Ophthalmol. 2020 Jul 31;20(1):313.

Rumi Kawashima, Kenji Matsushita, Noriyasu Hashida, Kazuki Kuniyoshi, Takashi Fujikado, Kohji Nishida. Complete Visual Recovery From Severe Outer Retinitis After Tonsillitis. J Neuroophthalmol. 2020 Sep 11.

Hiroshi Horiguchi, Eiji Suzuki, Hiroyuki Kubo, Takashi Fujikado, Sanae Asonuma, Chihomi Fujimoto, Muneto Tatsumoto, Takeo Fukuchi, Yuta Sakaue, Mika Ichimura, Yasuo Kurimoto, Midori Yamamoto, Satoshi Nakadomari. Efficient measurements for the dynamic range of human lightness perception. Jpn J Ophthalmol. 2021 Jan 9.

Osamu Hieda, Takahiro Hiraoka, Takashi Fujikado, Satoshi Ishiko, Satoshi Hasebe, Hidemasa Torii, Hiroshi Takahashi, Yo Nakamura, Chie Sotozono, Tetsuro Oshika, Takeshi Morimoto, Kohji Nishida, Noriko Nishikawa, Young-Seok Song, Tomoki Tokutake, Yasuyo Nishi, Yuta Shigeno, Toshihide Kurihara, Kazuno Negishi, Kazuo Tsubota, Masafumi Ono, Tomoko Nakai, Donald Tan, Shiro Tanaka, Shigeru Kinoshita, the ATOM-J, Study Group. Efficacy and safety of 0.01% atropine for prevention of childhood myopia in a 2-year randomized placebo-controlled study. Jpn J Ophthalmol. 2021 Feb 14.

## 2. 学会発表

両眼視機能に興味を持って35年

不二門尚 第76回日本弱視斜視学会

人工網膜による視覚再建

不二門尚 第21回日本ロービジョン学会シンポジウム 視覚再建の近未来

視力：測定法 表示法

不二門尚 第74回日本臨床眼科学会シンポジウム

ム視力・視覚生理

特になし。

網膜色素変性に対する治療の展望：人工網膜を  
中心に

不二門尚 第2回沖縄眼科臨床懇話会

G. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)

1. 特許取得  
特になし
2. 実用新案登録  
特になし
3. その他

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

家族性滲出性硝子体網膜症の網膜剥離に関する研究

研究分担者 東 範行 国立成育医療研究センター眼科・診療部長/視覚科学研究室・室長

研究要旨：家族性滲出性硝子体網膜症の中で、網膜剥離を起こす重症型 37 例を集積し、詳細な臨床像を検討した。網膜剥離は男性に圧倒的に多く、大部分で網膜血管成長先端部に原因裂孔が存在していた。この部位における網膜硝子体接着が起因と推測される。

A. 研究目的

視覚器にはさまざまな先天形成異常があり、他の臓器と比べてその種類は膨大である。これは、視覚器が角膜、虹彩、水晶体、硝子体、網膜、脈絡膜、強膜、視神経などの組織から構成されているからである。稀少疾患であるため、病像を含めた臨床データの集積も少ない。国立成育医療研究センターは先天性視覚異常症の症例集積は全国で随一であり、家族性滲出性硝子体網膜症もこれに含まれる。本年度は、家族性滲出性硝子体網膜症の網膜剥離を検討した。

B. 研究方法

家族性滲出性硝子体網膜症において裂孔原性網膜剥離を起こす症例を集積し、詳細な眼科検査を行った。臨床データとして、眼底写真、蛍光眼底造影、光干渉断層計を行い、網膜剥離の原因を検討した。

（倫理面への配慮）

国立成育医療研究センターの倫理委員会に申請し、承認を得た。（受付番号 518 平成 24 年 8 月承認）

C. 研究結果

37 例を集積した。男性は 30 例、女性は 7 例であり、男性の方が多かった。網膜剥離を起こしたものは 46 眼であり、9 例が両眼性であった。網膜剥離の発症年齢は、3.8～20.9 歳（平均 10.1 歳）であった。網膜剥離の原因は、裂孔 12 眼、萎縮円孔 24 眼、裂孔と萎縮円孔の両者 2 眼、鋸状縁断裂 1 眼、毛様体裂孔 1 眼、不明 6 眼であった。裂孔の大部分は無血管領域と有血管領域の境界にあり(85.7%)、萎縮円孔は境界部(53.8%)と無血管領域(42.3%)に存在した。その一覧を表に示す。

全例に手術を行い、強膜バックリングは 37 眼に行われ、35 眼(94.6%)で治癒した。硝子体手術は 9 眼に行われ、5 眼(55.6%)で治癒した。手術を行った全部の 46 眼では 40 眼が治癒し、87.0%の治癒率であった。

D. 考察

当該年度は家族性滲出性硝子体網膜症について検討した。重篤例として網膜剥離を起こす症例を集積し、詳細な眼科検査を行った。

成長先端部である有血管領域と無血管領域の境界に網膜剥離の原因が存在した。これは、先天性に網膜血管成長先端部において病的血管増殖が起こり、この部位の線維結合組織によって異常な網膜硝子体接着が形成されていた。成長期における眼球の成長、後部硝子体剥離に伴って、網膜裂孔がこの部位に形成されたと考えられる。網膜剥離は圧倒的に男性に多く起こっていた。現在ゲノムを集積中であり、今後は遺伝子解析によって原因遺伝子を同定して、遺伝子型と表現型の関係を明らかにする予定である。

E. 結論

家族性滲出性硝子体網膜症の中で、網膜剥離を起こす重症型 37 例を集積した。臨床像を検討し、今後遺伝子解析を行う予定である。

表 網膜剥離を起こした家族性滲出性硝子体網膜症の症例

Case No	Gender	Onset (year)	R/ L	Pre LPC	OP	Pre PVR	OP	Degrees of RD	Macula	Retinal dragging	Directions	Kinds
1	M	5.4	L	No		PVR		Total		NM	4 (temporal)	tear
2	M	13.3	L	No		No		Partial	off	Dragged	2.5 (temporal)	tear
3	M	13.8	L	No		PVR		Partial	off	Dragged	3.5 (temporal)	tear
4	M	15.5	R	No		No		Total		Dragged	9.5 (temporal)	hole
5	F	12.1	R	LPC		No		Partial	on	Dragged	5 (inferior), 9 (temporal)	holes
6	M	11.0	R	LPC		No		Partial	off	Normal	9, 10 (temporal)	holes
7	M	13.1	R	No		No		Partial	off	Dragged	12 (superior)	hole
8	M	6.7	R	No		No		Total		Normal	8 (temporal)	dialysis
			L	No		No		Total		Normal	unidentified	
9	M	18.8	L	No		No		Partial	on	Normal	2 (temporal)	holes
10	M	11.5	L	No		No		Partial	off	Normal	1 (supero-temporal)	hole
11	M	7.4	R	No		No		Partial	off	Normal	10 (temporal)	hole
12	F	14.8	R	No		No		Partial	off	Dragged	10 (temporal)	holes
13	M	8.4	R	No		No		Partial	off	Dragged	11 (supero-temporal)	hole
			L	No		No		Partial	on	Dragged	11 (supero-nasal)	hole
14	M	11.3	L	No		No		Total		Normal	5 (temporal)	tear
15	M	5.5	R	No		No		Partial	on	Normal	10 (temporal)	hole
			L	LPC		No		Partial	off	Normal	unidentified	
16	F	4.9	L	No		PVR		Total		Normal	unidentified	
17	M	13.3	R	No		No		Partial	on	Normal	1 (supero-nasal)	hole
18	F	14.3	R	LPC		No		Partial	on	Dragged	9, 10 (temporal)	holes
			L	No		No		Partial	on	Dragged	4, 5 (temporal)	holes
19	M	5.3	L	No		No		Partial	off	Normal	3 (temporal)	hole
20	M	13.0	R	No		No		Partial	on	Normal	4 (nasal)	hole
			L	No		No		Partial	off	Normal	3 (temporal)	tear
21	M	6.5	L	No		No		Partial	off	Normal	3 (temporal)	holes
22	M	5.8	R	No		No		Partial	off	Dragged	10.5 (temporal)	hole
23	M	9.2	R	LPC		No		Partial	on	Normal	9 (temporal)	tear
			L	No		No		Partial	on	Normal	2, 3.5 (temporal)	tear, hole
24	M	12.3	L	No		No		Partial	off	Normal	4 (temporal)	tears
25	F	9.5	R	No		No		Partial	off	Normal	10 (temporal)	hole

			L	LPC	No	Partial	off	Normal	3 (temporal)	tear
26	M	4.6	R	No	No	Partial	off	Normal	unidentified	
			L	No	No	Partial	on	Normal	1 (supero-temporal)	hole
27	M	8.8	R	No	No	Partial	off	Normal	unidentified	
28	F	10.7	L	No	No	Partial	on	Dragged	3 (temporal)	holes
29	M	11.9	R	No	No	Partial	off	Normal	9 (temporal)	tear
			L	LPC	No	Partial	off	Normal	1.5, 3, 4 (temporal)	tears
30	M	3.8	L	No	No	Partial	off	Normal	2 (temporal)	hole
31	F	6.5	L	No	PVR	Total		Normal	3 (temporal)	break
32	M	10.9	L	No	No	Partial	off	Dragged	11 (supero-temporal)	tear
33	M	9.9	R	No	No	Total		Normal	9 (temporal)	holes
34	M	9.2	R	No	PVR	Total		Normal	unidentified	
35	M	9.8	L	No	PVR	Total		Dragged	4 (temporal)	tear
36	M	8.2	R	No	No	Total		Normal	10 (temporal), 1 (supero-nasal)	hole, tear
37	M	16.2	L	No	No	Partial	off	dragged	3 (temporal)	hole

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Haque NM, Ohtsubo M, Nishina S, Nakao S, Yoshida K, Hosono K, Kurata K, Ohishi K, Fukami M, Sato M, Hotta Y, Azuma N, Minoshima S. Analysis of IKBKG/NEMO gene in five Japanese cases of incontinentia pigmenti with retinopathy: Fine genomic assay of a rare male case with mosaicism. *J Hum Genet.* 2020, DOI 10.1038/s10038-020-00836-3
2. Tanaka S, Yokoi T, Katagiri S, Yoshida T, Nishina S, Azuma N. Structure of the retinal margin and presumed mechanism of retinal detachments in choroidal coloboma. *Ophthalmology Retina.* in press 2020
3. Nakao S, Nishina S, Tanaka S, Yoshida T, Yokoi T, Azuma N. Early laser photocoagulation for extensive retinal avascularity in infants with incontinentia pigmenti. *Jpn J Ophthalmol.* 2020, DOI 10.1007/s10384-020-00768-7
4. Nishina S, Hosono K, Ishitani S, Kosaki K, Yokoi T, Yoshida T, Tomita K, Fukami M, Saito H, Ogata T, Ishitani T, Hotta Y, Azuma N. Biallelic CDK9 variants as a cause of retinal dystrophy with multiple-malformation mimicking the CHARGE syndrome. *J Hum Genet.* 2021 Feb 27. doi: 10.1038/s10038-021-00909
5. 三井田千春、仁科幸子、石井杏奈、松岡真未、松井孝子、吉田朋世、横井匡、岡前むつみ、大橋智、上條有康、山田和歌奈、相賀直、東範行. 医療機関と教育機関の連携による小児

のロービジョンケア. *眼臨紀* 13 (10): 655-661, 2020.

6. 八木-小川瞳、仁科幸子、横井匡、永井章、阪下和美、中村早希、東範行. ビタミン A 欠乏による眼球乾燥症をきたしたダウン症児の一例. *眼臨紀* 13 (6): 419-423, 2020.

7. 飯森宏仁、佐藤美保、鈴木寛子、彦谷明子、堀田喜裕、吉田朋世、仁科幸子、東範行: (亜)急性後天共同性内斜視に関する全国調査—デジタルデバイスとの関連について—. *眼臨紀* 13 (1): 42-47, 2020.

8. 吉田朋世、仁科幸子、三井田千春、赤池祥子、横井匡、東範行. Information and communication technology 機器と斜視に関するアンケート調査. *眼臨紀* 13 (1): 34-41, 2020.

9. 中尾志郎、仁科幸子、八木瞳、田中慎、吉田朋世、横井匡、東範行. 外直筋鼻側移動術を施行した動眼神経麻痺の一例. *眼臨紀* 13 (2): 105-110, 2020.

### G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

乳幼児期に重篤な視力障害をきたす難病・全身疾患の抽出と全国調査

研究分担者 永井 章 国立成育医療研究センター総合診療科・診療部長

研究要旨：

乳幼児期に重篤な視力障害をきたす難病の診療体制の確立を目指す。最初にステップとして、指定難病のうち本研究の対象疾患（眼科疾患4疾患、眼疾患を伴う全身疾患9疾患）および眼科的初発症状を抽出、提示した。また抽出した対象疾患に関して、全国の眼科医療機関に郵送による診療状況の調査を行った（全国調査2020）。以上の活動、調査をもとに、乳幼児期に視覚障害をきたす難病の早期診断、全身疾患の管理について、診療マニュアルを作成して、研究班ホームページへ掲載し、情報発信していく予定である。

<https://www.infant-intractable-eye-disease.com/>

<https://www.infant-intractable-eye-disease.com/disease-list.html>

A. 研究目的

①乳幼児期に重篤な視覚障害をきたす各疾患の発見・診療・ケアの実態調査、②早期の正確な発見と確実な鑑別診断（臨床診断・遺伝学的診断）のための診療ガイドライン作成を、研究の目的としている。

B. 研究方法

・厚生労働省の指定難病疾患を同省のホームページ（<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000084783.html>）より抽出して、乳児期早期に視力障害をきたす疾患および全身合併症がある疾患を抽出した。

・上記疾患に関して全国の眼科診療科に全国調査2020を行った

全国調査2020の実施概要

対象

全国の医療機関 970 施設の眼科責任者  
（日本眼科学会専門医制度研修施設 957 施設＋小児総合医療施設 13 施設）

時期

2020年12月1日～2021年1月31日

方法

書面にて調査票を送付、郵送/FAX/メールで返送

内容

過去3年間（2018年1月から2020年12月）に診断した難病について、眼科に初診した年齢ごとに患者数を記入

ロービジョンケア外来実施の有無

今回抽出した指定難病の初診患者の有無

対象

眼科領域4疾患

レーバー先天盲及び若年発症網膜色素変性症、先天網膜分離症、前眼部形成異常、無虹彩症  
眼疾患を伴う全身疾患9疾患

中隔視神経形成異常症、チャージ症候群、ジュベール症候群、アッシュャー症候群、コケイン症候群、眼皮膚白皮症、スタージウェーバー症候群、ルビンシュタインテイビ症候群、ステックラー症候群

（倫理面への配慮）

本研究は個人情報を取りあるかかっていない。尚、本研究には国立成育医療研究センター倫理委員会の承認を得ている。

・仁科幸子：乳幼児期に重篤な視覚障害をきたす難病の全国調査（国立成育医療研究センター、2020年11月4日、承認番号2020-215）

C. 研究結果

・今回抽出した対象疾患は別表に記載した。  
全国調査概要は以下の通り

眼科領域4疾患

レーバー先天盲及び若年発症網膜色素変性症、先天網膜分離症、前眼部形成異常、無虹彩症  
眼疾患を伴う全身疾患9疾患

中隔視神経形成異常症、チャージ症候群、ジュベール症候群、アッシュャー症候群、コケイン症候群、眼皮膚白皮症、スタージウェーバー症候群、ルビンシュタインテイビ症候群、ステックラー症候群

全国の眼科医療機関（日本眼科学会専門医制度研修施設957施設＋小児総合医療施設13施設）に



調査票を送付して、585施設（60.3%）より回答を得た。

対象疾患13疾患の診断実績（過去3年間の初診）：対象疾患の初診診療ありは 138（23.6%）、また57施設（41.3%）では、診療患者は、5例以上であった。

ビジョンケア外来を実施しているのは、177施設（30.3%）であった。

上記の結果は、令和 2 年度 厚生労働科学研究費 難治性疾患政策研究事業での本研究班のホームページ (<https://www.infant-intractable-eye-disease.com/>) に掲載を行った。

#### D. 考察

対象疾患及び診療状況が明確になったことで、今後の本研究の具体的な進捗が期待できる。次年度に対象疾患に関しての一般向け、専門職向けの早期発見、全身管理に指標となる、診療ガイドを示すことが必要である。

#### E. 結論

次年度、診療体制を確立のために、対象疾患に関して診療マニュアル作成を試み、ホームページに掲載を行っていくための準備を進めた。

#### G. 知的財産権の出願・登録状況 なし

(資料)

## 乳幼児期の視覚指定難病（リスト）

### 指定難病：眼疾患

レーバー先天盲・若年発症網膜色素変性症
先天網膜分離症・黄斑ジストロフィー
前眼部形成異常
無虹彩症

### 指定難病：眼異常をきたす全身疾患

	眼異常
中隔視神経形成異常症	視神経低形成
チャージ症候群	コロボーマなど
ジュベール症候群	網膜色素変性など
アッシャー症候群	網膜色素変性
コケイン症候群	白内障、網膜色素変性
眼皮膚白皮症	黄斑低形成など
スタージウェーバー症候群	緑内障など
ルビンシュタインテイビ症候群	緑内障など
ステックラー症候群	網膜硝子体疾患など

## 研究成果の刊行に関する一覧表

## 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
仁科幸子	視覚器の異常	秋山千枝子、五十嵐隆、岡明、平岩幹男	小児保健ガイドブック	診断と治療社	東京	2021	p96-98
仁科幸子	角膜の先天・周産期異常、網膜の周産期・発育異常	大鹿哲郎	眼科学 第3版	文光堂	東京	2020	p111-113 p349-351
不二門尚	【ブレイン・マシン・インターフェース (BMI) 臨床応用の展望】網膜電気刺激による視覚再建		医学のあゆみ	医歯薬出版	東京	2020	275巻12-13号 p1265-1269

## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nishina S, Hosono K, Ishitani S, Kosaki K, Yokoi T, Yoshida T, Tomita K, Fukami M, Saitsu H, Ogata T, Ishitani T, Hotta Y, Azuma N	Biallelic <i>CDK9</i> variants as a cause of a new multiple-malformation syndrome with retinal dystrophy mimicking the CHARGE syndrome	J Hum Genet.			2021, <a href="https://doi.org/10.1038/s10038-021-00909-x">https://doi.org/10.1038/s10038-021-00909-x</a>
Haque NM, Ohtsubo M, Nishina S, Nakao S, Yoshida K, Hosono K, Kurata K, Ohishi K, Fukami M, Sato M, Hotta Y, Azuma N, Minoshima S	Analysis of <i>IKBKG/NEMO</i> gene in five Japanese cases of incontinentia pigmenti with retinopathy: Fine genomic assay of a rare male case with mosaicism	J Hum Genet.			2020, DOI 10.1038/s10038-020-00836-3
Tanaka S, Yokoi T, Katagiri S, Yoshida T, Nishina S, Azuma N	Structure of the retinal margin and presumed mechanism of retinal detachments in choroidal coloboma.	Ophthalmology Retina.			2020 in press
Nakao S, Nishina S, Tanaka S, Yoshida T, Yokoi T, Azuma N	Early laser photocoagulation for extensive retinal avascularity in infants with incontinentia pigmenti.	Jpn J Ophthalmol.			2020, DOI 10.1007/s10384-020-00768-7

堤典子、仁科幸子、吉田朋世、横井匡、東範行	周期性斜視9例の臨床像と治療経過.	日眼会誌	124 (12)	995-1002	2020
三井田千春、仁科幸子、石井杏奈、松岡真未、松井孝子、吉田朋世、横井匡、岡前むつみ、大橋智、上條有康、山田和歌奈、相賀直、東範行	医療機関と教育機関の連携による小児のロービジョンケア.	眼臨紀	13 (10)	655-661	2020
八木-小川瞳、仁科幸子、横井匡、永井章、阪下和美、中村早希、東範行	ビタミンA欠乏による眼球乾燥症をきたしたダウン症児の一例.	眼臨紀	13 (6)	419-423	2020
飯森宏仁、佐藤美保、鈴木寛子、彦谷明子、堀田喜裕、吉田朋世、仁科幸子、東範行	(Ⅱ) 急性後天共同性内斜視に関する全国調査—デジタルデバイスとの関連について—.	眼臨紀	13 (1)	42-47	2020
吉田朋世、仁科幸子、三井田千春、赤池祥子、横井匡、東範行	Information and communication technology機器と斜視に関するアンケート調査.	眼臨紀	13 (1)	34-41	2020
中尾志郎、仁科幸子、八木瞳、田中慎、吉田朋世、横井匡、東範行	外直筋鼻側移動術を施行した動眼神経麻痺の一例.	眼臨紀	13 (2)	105-110	2020
仁科幸子	小児の斜視診療.	オクリスタ	93 (12)	20-28	2020
仁科幸子	眼疾患. 特集 遺伝情報と遺伝カウンセリング.	小児内科	52 (8)	1095-1099	2020
吉田朋世・仁科幸子	斜視とスマートフォン.	オクリスタ	88 (7)	21-27	2020
仁科幸子	デジタルデバイスと急性内斜視.	日本の眼科	91 (3)	338-339	2020
仁科幸子	フォトスクリーナーによる弱視の早期発見.	保育と保健	26 (1)	102-102	2020
寺崎浩子、東範行、北岡隆、日下俊次、近藤寛之、仁科幸子、盛隆興、山田昌和、吉富健志.	未熟児網膜症に対する抗VEGF療法の手引き.	日眼会誌	124 (12)	1013-1019	2020

重安千花, 山田昌和, 大家義則, 川崎諭, 東範行, 仁科幸子, 木下茂, 外園千恵, 大橋裕一, 白石敦, 坪田一男, 榛村重人, 村上晶, 島崎潤, 宮田和典, 前田直之, 山上聡, 臼井智彦, 西田幸二	前眼部形成異常の診断基準および重症度分類.	日眼会誌	124 (2)	89-95	2020
Fujinami-Yokokawa Y, Niinomiya H, Liu X, Yang L, Pontikos N, Yoshitake K, Iwata T, Sato Y, Hashimoto T, Tsunoda K, Miyata H, Fujinami K; Japan Eye Genetics Study (JEGC) Group.	Prediction of causative genes in inherited retinal disorder from fundus photography and autofluorescence imaging using deep learning techniques.	Br J Ophthalmol.			2021 Apr 20:bjophthalmol-2020-318544. doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-318544.
Murakami Y, Koyanagi Y, Fukushima M, Yoshimura M, Fujiwara K, Akiyama M, Momozawa Y, Ueno S, Terasaki H, Oishi A, Miyata M, Ikeda H, Tsujikawa A, Mizobuchi K, Hayashi T, Fujinami K, Tsunoda K, Park JY, Han J, Kim M, Lee CS, Kim SJ, Park TK, Joo K, Wono SJ, Ikeda Y, Sonoda K.	Genotype and long-term clinical course of Bietti crystallinopathy in Korean and Japanese patients.	Ophthalmol Retina.			2021 Feb 23:S2468-6530(21)00063-4. doi: 10.1016/j.oret.2021.02.009.
Ueno Y, Iwase T, Goto K, Tomita R, Ra E, Yamamoto K, Terasaki H.	Association of changes of retinal vessels diameter with ocular blood flow in eyes with diabetic retinopathy.	Sci Rep.			2021 Feb 25;11(1):4653. doi: 10.1038/s41598-021-84067-2.
Koyanagi Y, Akiyama M, Nishiguchi KM, Momozawa Y, Kamatani Y, Takata S, Inai C, Iwasaki Y, Kumano M, Murakami Y, Komori S, Gao D, Kurata K, Hosono K, Ueno S, Hotta Y, Murakami A, Terasaki H, Wada Y, Nakazawa T, Ishibashi T, Ikeda Y, Kubo M, Sonoda KH.	Regional differences in genes and variants causing retinitis pigmentosa in Japan.	Jpn J Ophthalmol.			2021 May;65(3):338-343. doi: 10.1007/s10384-021-00824-w. Epub 2021 Feb 25.
Kataoka K, Horiguchi E, Kawano K, Ushida H, Nakano Y, Ito Y, Terasaki H.	Three cases of brolocizumab-associated retinal vasculitis treated with systemic and local steroid therapy.	Jpn J Ophthalmol.			2021 Mar;65(2):199-207. doi: 10.1007/s10384-021-00818-8. Epub 2021 Feb 5.
Kaneko H, Hirata N, Shimizu H, Kataoka K, Nonobe N, Mokuno K, Terasaki H.	Effect of internal limiting membrane peeling on visual field sensitivity in eyes with epiretinal membrane accompanied by glaucoma with hemifield defect and myopia.	Jpn J Ophthalmol.			2021 May;65(3):380-387. doi: 10.1007/s10384-021-00817-9. Epub 2021 Feb 3.

Kawano S, Imai T, Sakamoto T; Japan-Retinal Detachment Registry Group.	Scleral buckling versus pars plana vitrectomy in simple polypoidal choroidal neovascularization: a propensity score-matched, registry-based study.	Br J Ophthalmol			2021 Jan 29;bjophthalmol-2020-318451. doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-318451.
Fukuda S, Varshney A, Fowler BJ, Wang SB, Narendran S, Ambati K, Yasunuma T, Magagnoli J, Leung H, Hirahara S, Nagasaka Y, Yasuma R, Apicella I, Pereira F, Makin RD, Magner E, Liu X, Sun J, Wang M, Baker K, Marion KM, Huang X, Baghdasaryan E, Ambati M, Ambati VL, Pandey A, Pandya L, Cummings T, Banerjee D, Huang P, Yerramoorthy P, Tolstonog GV, Held U, Erwin JA, Paquola AC, Herdy JR, Ogura Y, Terasaki H, et al.	Cytoplasmic synthesis of endogenous <i>Alu</i> complementary DNA via reverse transcription and implications in age-related macular degeneration.	Proc Natl Acad Sci U S A.			2021 Feb 9;118(6):e2022751118. doi: 10.1073/pnas.2022751118
Nishiguchi KM, Miya F, Mori Y, Fujita K, Akiyama M, Kamatani T, Koyanagi Y, Sato K, Takigawa T, Ueno S, Tsugita M, Kunikata H, Cisarova K, Nishino J, Murakami A, Abe T, Momozawa Y, Terasaki H, Wada Y, Sonoda KH, Rivolta C, Tsunoda T, Tsujikawa M, Ikeda Y, Nakazawa T.	A hypomorphic variant in <i>EYS</i> detected by genome-wide association study contributes toward retinitis pigmentosa.	Commun Biol.			2021 Jan 29;4(1):140. doi: 10.1038/s42003-021-01662-9.PMID: 33514863
Funahashi S, Ito Y, Kataoka K, Takeuchi J, Nakano Y, Fujita A, Horiguchi E, Taki Y, Terasaki H.	Spontaneous closure of macular hole after vitrectomy for myopic retinoschisis with foveal detachment.	Retin Cases Brief Rep.			2021 Jan 18. doi: 10.1097/ICB.0000000000001130. Online ahead of print. PMID: 33492077
Iwase T, Tomita R, Ra E, Iwase C, Terasaki H.	Investigation of causative factors for unusual shape of macula in eyes with macula-off rhegmatogenous retinal detachment.	Jpn J Ophthalmol.			2021 May;65(3):363-371. doi: 10.1007/s10384-020-00810-8. Epub 2021 Jan 10.
Tsunekawa Y, Kataoka K, Asai K, Ito Y, Terasaki H.	Four-year outcome of aflibercept administration using a treat-and-extend regimen in eyes with recurrent neovascular age-related macular degeneration.	Jpn J Ophthalmol.			2021 Jan;65(1):69-76. doi: 10.1007/s10384-020-00783-8. Epub 2020 Nov 7.

Takeuchi J, Kataoka K, Shimizu H, Tomita R, Kominami T, Ushida H, Kaneko H, Ito Y, Terasaki H.	Intraoperative and postoperative monitoring of autologous neurosensory retinal flap transplantation for a refractory macular hole associated with high myopia.	Retina.			2021 May 1;41(5):921-930. doi: 10.1097/IAE.0000000000000300
Shimizu H, Yamada K, Suzumura A, Kataoka K, Takayama K, Sugimoto M, Terasaki H, Kaneko H.	Caveolin-1 promotes cellular senescence in exchange for blocking subretinal fibrosis in age-related macular degeneration.	Invest Ophthalmol Vis Sci.			2020 Sep 1;61(11):21. doi: 10.1167/iovs.61.11.21.
Fujinami K, Liu X, Ueno S, Mizota A, Shinoda K, Kuniyoshi K, Fujinami-Yokokawa Y, Yang L, Arno G, Pontikos N, Kameya S, Kominami T, Terasaki H, Sakuramoto H, Nakamura N, Kurihara T, Tsubota K, Miyake Y, Yoshiake K, Iwata T, Tsunoda K; Japan Eye Genetics Consortium Study Group.	RP2-associated retinal disorder in a Japanese cohort: Report of novel variants and a literature review, identifying a genotype-phenotype association.	Am J Med Genet C Semin Med Genet.			2020 Sep;184(3):675-693. doi: 10.1002/ajmg.c.31830. Epub 2020 Sep 1.
Momota A, Iwase T, Akahori T, Goto K, Yamamoto K, Ra E, Terasaki H.	Association between displacement and thickness of macula after vitrectomy in eyes with epiretinal membrane.	Sci Rep.			2020 Aug 6;10(1):13227. doi: 10.1038/s41598-020-70197-6.
Koyanagi Y, Ueno S, Ito Y, Kominami T, Komori S, Akiyama M, Murakami Y, Ikeda Y, Sonoda K, H, Terasaki H.	Relationship between macular curvature and common causative genes of retinitis pigmentosa in Japanese patients.	Invest Ophthalmol Vis Sci.			2020 Aug 3;61(10):6. doi: 10.1167/iovs.61.10.6.
Ueno S, Koyanagi Y, Kominami T, Ito Y, Kawano K, Nishiguchi KM, Rivolta C, Nakazawa T, Sonoda KH, Terasaki H.	Clinical characteristics and high resolution retinal imaging of retinitis pigmentosa caused by RP1 gene variants.	Jpn J Ophthalmol.			2020 Sep;64(5):485-496. doi: 10.1007/s10384-020-00752-1. Epub 2020 Jul 6.
Fujinami-Yokokawa Y, Fujinami K, Kuniyoshi K, Hayashi T, Ueno S, Mizota A, Shinoda K, Arno G, Pontikos N, Yang L, Liu X, Sakuramoto H, Katagiri S, Mizobuchi K, Kominami T, Terasaki H, Nakamura N, Kameya S, Yoshiake K, Miyake Y, Kurihara T, Tsubota K, Miyata H, Iwata T, Tsunoda K; Japan Eye Genetics Consortium.	Clinical and genetic characteristics of 18 patients from 13 Japanese families with CRX-associated retinal disorder: Identification of genotype-phenotype association.	Sci Rep.			2020 Jun 12;10(1):9531. doi: 10.1038/s41598-020-65737-z.

Tomita R, Iwase T, Ueno Y, Goto K, Yamamoto K, Ra E, Terasaki H.	Differences in blood flow between superior and inferior retinal hemispheres.				Invest Ophthalmol Vis Sci. 2020 May 11;61(5):27. doi: 10.1167/iovs.61.5.27.
Fujita A, Kataoka K, Takeuchi J, Nakano Y, Horiguchi E, Kaneko H, Ito Y, Terasaki H.	Diagnostic characteristics of polypoidal choroidal vasculopathy based on B-scan swept-source optical coherence tomograph angiography and its int	Retina.			2020 Dec;40(12):2296-2303. doi: 10.1097/IAE.0000000000002760.
Ayton LN, Barnes N, Dagnelie G, Fujikado T, Goetz G, Hornig R, Jones BW, Muqit MMK, Rathbun DL, Stingl K, Weiland JD, Petoe MA.	An update on retinal prostheses.	Clin Neurophysiol.	131(6)	1383-1398	2020 Jun
Hirota M, Morimoto T, Miyoshi T, Fujikado T.	Binocular Coordination during Smartphone Reading in Esophoric Patients.	J Binocul Vis Ocul Motil.	70(1)	15-20	2020 Jan-Mar
Shigeru Sato, Takeshi Morimoto, Sayaka Tanaka, Kikuko Hotta, Takashi Fujikado, Motokazu Tsujikawa, Kohji Nishida	Novel mutation identified in Leber congenital amaurosis - a case report.	BMC Ophthalmol.	20(1)	313	2020 Jul 31
Rumi Kawashima, Kenji Matsushita, Noriyasu Hashida, Kazuki Kuniyoshi, Takashi Fujikado, Kohji Nishida	Complete Visual Recovery From Severe Outer Retinitis After Tonsillitis.	J Neuroophthalmol.	11		2020 Sep
Hiroshi Horiguchi, Eiji Suzuki, Hiroyuki Kubo, Takashi Fujikado, Sanae Asotsuma, Chihomi Fujimoto, Muneto Tatsumoto, Takeo Fukuchi, Yuta Sakaue, Mika Ichimura, Yasuo Kurimoto, Midori Yamamoto, Satoshi Nakadomari	Efficient measurements for the dynamic range of human lightness perception	Jpn J Ophthalmol.	9		2021 Jan

Osamu Hieda, Takahiro Hirakawa, Takashi Fujikado, Satoshi Ishiko, Satoshi Hasebe, Hidemasa Torii, Hiroshi Takahashi, Yo Nakamura, Chie Sotozono, Tetsuro Oshika, Takeshi Morimoto, Kohji Nishida, Noriko Nishikawa, Young-Seok Song, Tomoki Tokutake, Yasuyuki Nishi, Yuta Shigeno, Toshiohide Kurihara, Kazunori Negishi, Kazuo Tsubota, Masafumi Ono, Tomoko Nakai, Donald Tan, Shiro Tanaka, Shigeru Kinoshita, the ATOM-J, Study Group	Efficacy and safety of 0.01% atropine for prevention of childhood myopia in a 2-year randomized placebo-controlled study.	Jpn J Ophthalmol	14		2021 Feb
不二門尚	デジタル機器の現況と目の影響	少年写真新聞社	1238号		2020
不二門尚	デジタル機器と斜視との関連	少年写真新聞社	1240号		2020
不二門尚	デジタル機器と近視の関連	少年写真新聞社	1243号		2020
不二門尚	人工網膜STS方式 脈絡膜上一経網膜刺激 (STS) 法による人工網膜	光クライアンス	Vol.318-12 No.7		2020
不二門尚	【屈折矯正に関する話題】近業による近視化への対処法 ポストコロナ時代を見据えて	あたらしい眼科	27(12)	1481-1486	2020



令和 3 年 2 月 22 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立研究開発法人  
国立成育医療研究センター  
所属研究機関長職名 理事長  
氏名 五十嵐 隆 印

次の職員の令和 2 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 乳幼児期に重篤な視覚障害をきたす難病の診療体制の確立
3. 研究者名 (所属部局・職名) 感覚器・形態外科部眼科 医長  
(氏名・フリガナ) 仁科幸子 ・ニシナサチコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関における COI の管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関における COI 委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係る COI についての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係る COI についての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 3 年 4 月 15 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 名古屋大学未来社会創造機構  
所属研究機関長 職名 機構長  
氏名 佐宗 章弘 印



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 乳幼児期に重篤な視覚障害をきたす難病の診療体制の確立
3. 研究者名 (所属部局・職名) 未来社会創造機構・特任教授  
(氏名・フリガナ) 寺崎 浩子・テラサキ ヒロコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

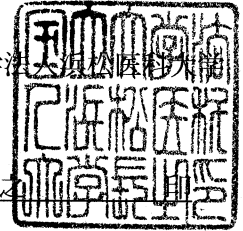
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 3 年 3 月 22 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学  
所属研究機関長 職名 学長  
氏名 今野 弘



次の職員の令和 2 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 乳幼児期に重篤な視覚障害をきたす難病の診療体制の確立
- 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・教授  
(氏名・フリガナ) 堀田 喜裕・ホッタ ヨシヒロ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	浜松医科大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	浜松医科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和3年2月15日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 大阪大学

所属研究部局長 職名 生命機能研究科長

氏名 吉森 保



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 乳幼児期に重篤な視覚障害をきたす難病の診療体制の確立
3. 研究者名 (所属部局・職名) 生命機能研究科・特任教授  
(氏名・フリガナ) 不二門 尚・フジカド タカシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	大阪大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	大阪大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 3 年2月23日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立成育医療研究センター

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 五十嵐 隆 印



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 乳幼児期に重篤な視覚障害をきたす難病の診療体制の確立
3. 研究者名 (所属部局・職名) 眼科 視覚科学研究室・診療部長 室長  
(氏名・フリガナ) 東 範行・アズマノリュキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

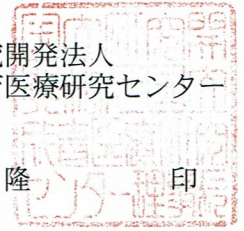
(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

機関名  
所属研究機関長職名

国立研究開発法人  
国立成育医療研究センター  
理事長

氏名

五十嵐 隆 印



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 乳幼児期に重篤な視覚障害をきたす難病の診療体制の確立
- 研究者名 (所属部局・職名) 総合診療部・診療部長  
(氏名・フリガナ) 永井 章・ナガイ アキラ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関における COI の管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関における COI 委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係る COI についての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係る COI についての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。