

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 3 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 仁科 幸子

令和 4（2022）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 乳幼児に眼振をきたす難病の二次調査 -----	3
仁科 幸子	

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 -----	11
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 -----	17
不二門 尚	
4. 遺伝性網膜疾患における臨床像の集積と遺伝子解析及び合併症の検討 -----	19
東 範行	
5. 全国小児専門医療施設における実態調査 -----	22
永井 章	

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	24
---------------------------	----

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  
乳幼児に眼振をきたす難病の二次調査

研究代表者 仁科 幸子 国立成育医療研究センター 小児外科系専門診療部 眼科・診療部長

研究要旨：重篤な視覚障害をきたす疾患の約 85%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 ヶ月～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。本年度は①全国実態調査の結果を解析、眼振をきたす乳幼児の二次調査を実施、②早期発見・診断のための診療マニュアル、難病網膜疾患に関する新規検査法、遺伝学的検査に関する成果と知見について、研究班ホームページにて医療者向けに情報を発信、③早期介入（治療・ロービジョンケア）の方法と時期を検討、④眼合併症を調査し、長期管理マニュアルを作成して HP にて発信、小児科との連携を強化するため全国小児専門医療施設での視覚難病の診療実態を調査、⑤乳幼児のロービジョンケアに関し、視覚支援学校・施設との連携体制に関するアンケート調査を実施、医療・教育機関の連携をより緊密に行うために HP に情報を提供した。最終年度には、更に詳細な調査をもとに、診療マニュアルを完成させる。関連学会へ研究成果を連携して、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  
（日本学術会議会員・日本眼科学会  
戦略企画会議議長）  
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  
小児外科系専門診療部眼科  
診療顧問  
（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  
研究協力者  
神部 友香・埼玉県立小児医療センター眼科  
科長兼副部長  
横井 匡、林 思音、吉田朋世、森川葉月  
・国立成育医療研究センター  
小児外科系専門診療部眼科

A. 研究目的

重篤な視覚障害をきたす疾患の約 85%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 ヶ月～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。

本年度も①～⑤に関し様々な研究を分担して実施した。その概要と成果を報告する。

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) 全国実態調査の解析と二次調査

#### ①全国実態調査の解析と公表

昨年度に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。難病として眼疾患 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、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。集計結果を公表し、二次調査を計画した。

#### ②乳幼児に眼振をきたす難病の二次調査

全国調査で患者数の多い 2 施設（国立成育医療研究センター、埼玉県立小児医療センター）にお

いて、2018 年 1 月～2020 年 12 月の 3 年間に眼振を主訴として初診した 0～2 歳児を対象に、二次調査を実施した。初診及び診断年齢、全身症状、家族歴、原因疾患、診断の根拠となった主要な検査について調査した。

#### 2) 早期診断のための診療ガイドライン

- ・医療者向けに各種マニュアルを作成
- ・研究班ホームページにて、早期発見・診断に繋げる①～⑤の情報提供を行う

<https://www.infant-intractableeyedisease.com>

#### ① 視覚障害早期発見マニュアル

#### ② 臨床診断マニュアル

#### ③ 新規検査法の知見と解説

- ・研究代表及び分担施設において難病網膜疾患に対し新規の検査法を用いた病態の解析、視機能の評価法を検討した

#### ④ 遺伝学的検査の知見と解説

- ・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

#### 3) 早期介入の方法と時期

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。

- ・昨年度に続き色素失調症、レーバー先天盲、重症未熟児網膜症に対し研究を進めた。

- ・難病に高頻度で合併する近視の進行を抑える新規治療法の臨床研究を分担研究者が実施した。

#### 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。

#### ① 眼合併症の管理

- ・レーバー先天盲に合併する血管閉塞病変等について調査した。
- ・眼合併症の長期管理のためマニュアルを作成し、研究班 HP にて情報発信した。

#### ② 全身合併症の管理

- ・全国小児専門医療施設での視覚難病の診療実態を分担研究者とともに調査した。

#### 5) 自立・就学支援

#### ① 医療機関と教育機関の連携によるロービジョンケア

- ・前年度に引き続き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、とくに二重障害例を検討した。
- ・視覚支援学校/施設との連携体制に関するアンケート調査を分担研究者とともに実施した。

#### ② 全国ネットワーク

- ・分担研究者（日本ロービジョン学会理事長）が連携をとり、全国の視覚支援学校の情報及び連絡先をHPに掲載した。

(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：乳幼児に眼振をきたす視覚難病の調査研究(国立成育医療研究センター, 2021年12月1日, 承認番号 2021-172)

・仁科幸子：視覚障害乳幼児のロービジョン支援に関する盲学校、相談施設との連携の現状調査(国立成育医療研究センター, 2020年12月9日, 承認番号 2021-171)

・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：レーベル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

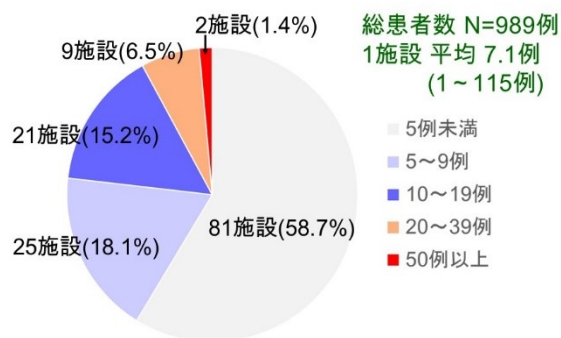
### 1) 全国実態調査の解析と二次調査

#### ①全国実態調査の解析と公表

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

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、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。

全国調査の結果を日本臨床眼科学会で発表し、全国の眼科専門医に対し情報発信と討議を行った。

#### ③ 乳幼児に眼振をきたす難病の二次調査

2 施設(国立成育医療研究センター、埼玉県立小児医療センター)において、3 年間に眼振を主訴として初診した0~2歳児は122例(男児66例、女児56例)であった。

初診年齢は生後6か月以内が57%、1歳以降であった例は21%であった(図2)。診断年齢は生後6か月以内が48%であった。

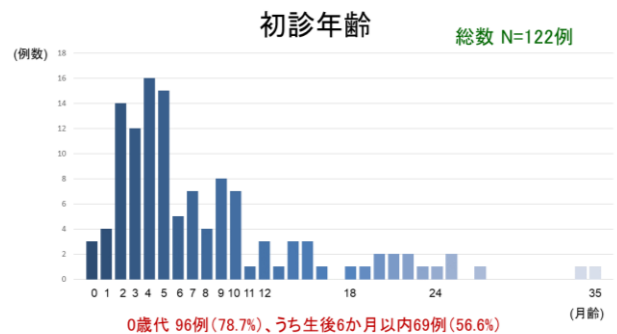


図2 眼振を主訴とする乳幼児の初診年齢

原因疾患は家族性滲出性硝子体網膜症、レーバー先天盲など様々な後眼部疾患が40%と最多で、前眼部疾患30%、先天眼振20%、中枢性疾患7%、不明3%であった。

診断の根拠となった最も主要な検査は前眼部検査36%、眼底検査31%のほか、頭部画像16%、電気生理学的検査が13%を占めた(図3)。

#### 診断の根拠となった最も主要な検査

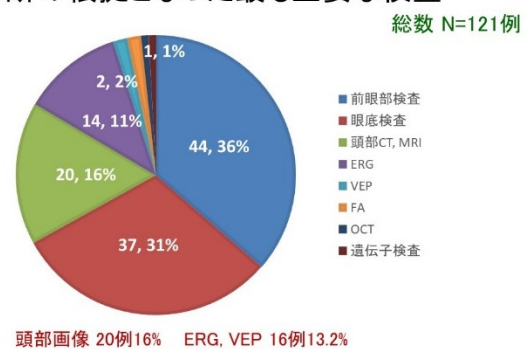


図3 原因疾患の診断の根拠となった検査

全身症状を39%、家族歴を16%に認めた。遺伝学的検査施行は26%であった(図4、図5)。



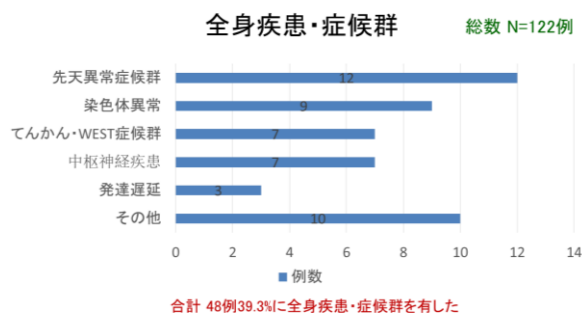


図4 全身疾患・症候群の合併

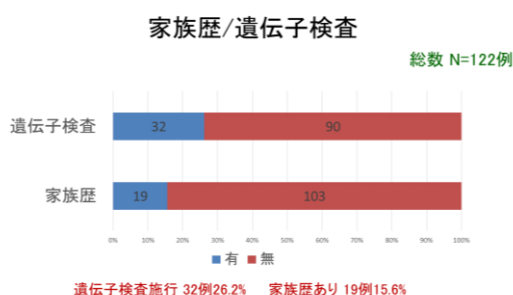


図5 家族歴の有無・遺伝子検査実施例

## 2) 早期診断のための診療ガイドライン

医療者向けに各種マニュアルを作成し、研究班ホームページに掲載した(図6)

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



図6 研究班 HP トップページ

構成(昨年度作成:一般向け)

- ・乳幼児期に起こる視覚障害
- ・視覚難病のリスト
- ・調査研究

(本年度作成:医療者向け)

- ・診療マニュアル
  - 視覚障害早期発見マニュアル
  - 新規検査法の知見と解説
  - 遺伝学的検査の知見と解説
  - 長期管理マニュアル

- ・ロービジョンケア

全国視覚支援学校のリスト

## <遺伝学的診断の検討>

- ・レーバー先天盲・早発型網膜色素変性症

昨年に引き続き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。

成果を発表して論文化した(堀田喜裕:分担研究報告書参照)。

## 3) 早期介入の方法と時期

・難病網膜疾患(レーバー先天盲の血管閉塞合併、色素失調症、家族性滲出性硝子体網膜症など)に対する早期の網膜光凝固治療の効果について、引き続き検討した。

・近視に対する新規の治療法として、低濃度アトロピン(LDAT)治療の日本人に対する有効性・安全性を検討した。屈折度および眼軸長の変化は有意にLDAT点眼群で少なく、重篤な副作用はなかった。(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、昨年度にマニュアルを作成したが、引き続き投与後の再燃に対する治療やフォローアップについて検討した。

## 4) 眼・全身管理の長期的診療ガイドライン

### ①眼合併症の管理

・レーバー先天盲に長期経過において併発する網膜血管閉塞は、さらに重篤な視覚障害を招く。その頻度と時期、表現型を検討した(東範行:分担研究報告書参照)。

- ・眼合併症の長期管理のためマニュアル

医療者向けに注意すべき合併症(表1)を挙げ管理法を解説、研究班HPにて情報発信した。

- ・視力低下
  - ことに視力の悪い方の眼は気づきにくい
- ・角膜混濁の進行、帯状角膜症
- ・角膜内皮と実質の障害進行
  - 無虹彩での上皮変性、帯状角膜症
- ・白内障の発生と進行
- ・緑内障
- ・網膜変性・視神経障害の進行
- ・増殖組織の晩期収縮による網膜牽引
- ・後部硝子体剥離に伴う
  - 網膜硝子体出血、裂孔形成
- ・硝子体の変化あるいは網膜変性に伴う
  - 晩期裂孔原性網膜剥離
- ・廃用性(感覚性)斜視

表1: 注意すべき眼合併症

### ②全身合併症の管理

全国小児専門医療施設での視覚難病の診療実態を調査。全身合併症のない疾患の小児医療施設でのフォローの実態の乏しさ、療育施設との連携

強化の重要性を明らかにした（永井章：分担研究報告書参照）。

## 5) 自立・就学支援

### ① 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ける院内相談

昨年度から継続して、都立久我山青光学園と連携し院内ロービジョン相談を実施し、0歳からの早期の連携したケアが家族に対する支援及び児の成長に良い効果を上げることができた。

中には聴覚障害を合併する二重障害児が9例あり、相談時年齢は生後10か月～9歳、聴覚障害の程度は重度～中等度であった。原因疾患はチャージ症候群2例、網膜芽腫を伴う全身異常2例、コケイン症候群1例、先天角膜混濁、網膜変性、視神経萎縮を伴う全身症候群・染色体異常が各1例であった。全例、様々な程度の知的障害・発達の遅れを合併していた。事前に特別支援学校と連携がとれていたのは4例のみで、相談後に全例が視覚特別支援学校との連携をとり、視覚に対するケアを継続することができている。聴覚特別支援学校、知的・医療ケア児の連携には、さらなる課題がある。教育機関との連携にも一体的な取り組みやネットワークが必要と考えられた。

以上の成果に関し、第46回日本小児眼科学会総会において発表し討議を行った。

- ・視覚支援学校/施設との連携体制に関するアンケート調査を分担研究者とともに実施

ほとんどの施設に早期に対応する相談窓口があり、今後、視覚支援学校・施設と、医療サイドの連携をより緊密に行うことが望まれた（不二門尚：分担研究報告書参照）。

### ② 全国ネットワーク

- ・分担研究者（日本ロービジョン学会理事長）が連携をとり、全国の視覚支援学校の情報及び連絡先をHPに掲載した。さらに日本小児眼科学会を通じて情報発信を測った。

- ・視覚支援学校校長会に声をかけて連携のための勉強会を開いた。

## D. 考察

### 1) 全国実態調査の解析と二次調査

全国調査の結果、視覚障害児は専門機関へ集中していたが、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ことが課題である。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。本年度は全国の眼科専門医に対し学会にて情報を発信した。

二次調査は、患者数の多い2施設を対象として、重篤な視機能障害の兆候である“眼振”に注目し

て、早期診断を促進するため調査を行った。

専門施設への初診年齢は生後6か月以内が多いが、1歳以降と遅れた例も20%以上あり、早期の病診連携が課題であると考えられた。

原因疾患として後眼部疾患の比率が高く、専門施設における眼底精密検査、電気生理学的検査、頭部画像検査が鑑別診断に不可欠と考えられた。

全身疾患のある例、家族歴のある例も多く、今後、早期の正確な診断と合併症の管理のために、小児科や遺伝科との連携、遺伝学的検査の導入と標準化が喫緊の課題と考えられた。

### 2) 早期診断のための診療ガイドライン

各種のマニュアルを作成してHPで発信することで、病診連携、他科・多職種との連携を図ることができた。これを更に普及させていきたい。

本年度も難病網膜疾患に対する新規の検査法や、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を目指して遺伝学的検査を含む臨床診断マニュアルを作成したい。

### 3) 早期介入の方法と時期

新たな治療法を含め、様々な疾患及び併発症に対し早期介入・治療の効果が検証された。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。

眼合併症の管理に関しては、病診連携に有益なマニュアルを作成して発信することができた。

小児科への実態調査の結果では、視覚難病に対する診療やフォローアップが乏しい施設が多く、課題があることが示された。小児科に対する情報発信にも取り組みたい。最終年度には眼科・小児科の連携した長期管理のマニュアルを作成して普及させたい。

### 5) 自立・就学支援

0歳からの院内相談・ロービジョンケアの実施は有効であるが、重複障害児へのケアには課題がある。積極的に医療サイドから各種障害の支援学校へ連携をとっていく必要がある。

視覚支援学校へのアンケート調査の結果、全国に乳幼児に対する早期の相談窓口があることがわかり、全国規模で医療と教育のより緊密な連携をとっていく必要性があることが示唆された。オンラインを利用して医療・教育の連絡会、相談会、勉強会を開催してネットワーク形成を推進することも重要と考えられた。

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

本年度は眼科、小児科、視覚支援学校に対する実態調査・アンケート調査を遂行し、現状把握が進んだ。病診連携や他科・多職種との連携、視覚支援学校との連携のため、各種マニュアルを作成してホームページに掲載し、情報発信と普及につとめることができた。更なる研究成果を挙げて、最終年度までに遺伝学的検査を含む臨床診断マニュアルを作成したい。

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。

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基盤として、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要であり、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. Tachibana N, Hosono K, Nomura S, Arai S, Torii K, Kurata K, Sato M, Shimakawa S, Azuma N, Ogata T, Wada Y, Okamoto N, Saitsu H, Nishina S, Hotta Y. Maternal uniparental isodisomy of chromosome 4 and 8 in patients with retinal dystrophy: *SRD5A3*-congenital disorders of glycosylation and *RPI*-related retinitis pigmentosa. *Genes* 2022, 13, 359. <https://doi.org/10.3390/genes13020359>
2. Hayashi S, Suzuki I, Inamura A, Iino Y, Nishitsuka K, Nishina S, Yamashita H. Effectiveness of the Spot Vision Screener in screening 3-year-old children with potential amblyopia in Japan. *Jpn J Ophthalmol.* 2021, 65(4):537-545. DOI 10.1007/s10384-021-00823-x
3. 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 *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>
4. 松岡真未、仁科幸子、三井田千春、松井孝子、吉田朋世、林思音、横井匡、塚本桂子、

伊藤裕司、東範行. 6 か月以下の乳児に対する Spot Vision Screener の使用経験. *眼臨紀* 15 (1): 42-46, 2022.

5. 仁科幸子. 乳幼児期における視覚スクリーニングの重要性. *小児保健研究* 80(6): 701-705, 2021.
6. 仁科 幸子: 小児の眼内レンズの種類と度数の決め方. *あたらしい眼科* 38 (臨増): 316-319, 2021
7. 林思音・仁科 幸子: 視神経の先天異常. *あたらしい眼科* 38 (9): 999-1004, 2021
8. 仁科幸子: 未熟児網膜症の先進的治療. *P9 月刊 母子保健* 第 746 号 6 月号, 2021.6
9. 仁科幸子: スクリーニングから眼科受診. *こども眼科へのはじめの一步. オクリスタ* 98 (5): 1-8, 2021

##### 2. 学会発表

1. Nishina S. Child that failed vision screening in school--what next? Invited speaker of the Symposium "What not to miss in pediatric ophthalmology and strabismus". 36<sup>th</sup> APAO Congress, virtual, 2021.9.9
2. Nishina S. The current trend of vision screening for young children in Japan. Invited speaker of the Hillrom Symposium. 36<sup>th</sup> APAO Congress, virtual, 2021.9.5
3. 古味優季、仁科幸子、森川葉月、檜塚絵美、吉田朋世、林思音、横井匡、東範行、寺島慶太、羽賀千都子、義岡孝子. 発達白内障に網膜芽細胞腫を合併した一例. 第 47 回日本小児眼科学会総会, 東京, 2022.3.19
4. 東範行、仁科幸子、横井匡、吉田朋世、宮坂実木子、植松悟子. 乳幼児の虐待による頭部外傷 (abusive head trauma: AHT) の広面角眼底撮影による眼底所見. 第 60 回日本網膜硝子体学会総会, 東京, 2021.12.5
5. Yokoi T, Sakata K, Morikawa H, Yoshida T, Hayashi S, Nishina S, Azuma N. Surgery for proliferation in familial exudative vitreoretinopathy with retinal folds. Distinguished Papers Symposium, 第 60 回日本網膜硝子体学会総会, 東京, 2021.12.3
6. 仁科幸子. 視覚検査の課題～屈折検査導入に向けて. オンデマンドセミナー 3 歳児健康診査の視覚検査～スクリーニングの精度向上のために～. 第 62 回日本視能矯正学会, 2021.12
7. 仁科幸子. 3 歳児健診における屈折検査導入に向けて. フェアウェルセミナー1 子どもたちの眼を守ろう!～日本眼科医会の取り組み～. 第 75 回日本臨床眼科学会, 福岡, 2021.10.31
8. 堀田喜裕、細野克博、倉田健太郎、彦谷明子、



- 才津浩智、緒方勤、東範行、仁科幸子、佐藤美保. 片眼性イソダイソミーによる早期発症網膜ジストロフィーの2例. 第75回日本臨床眼科学会, 福岡, 2021.10.31
9. 仁科幸子、寺崎浩子、堀田喜裕、不二門尚、永井章、東範行. 乳幼児期に重篤な視覚障害をきたす難病の全国調査. 第75回日本臨床眼科学会, 福岡, 2021.10.28
  10. 森川葉月、仁科幸子、吉田朋世、檜塚絵実、林思音、横井匡、富田香、東範行. 脈絡膜新生血管をきたしたダウン症児の一例. 第75回日本臨床眼科学会, 福岡, 2021.10.28
  11. 仁科幸子. 感覚器障害を伴う全身疾患. シンポジウム2 感覚器疾患の遺伝子診断最前線. 日本人類遺伝学会第66回大会 第28回日本遺伝子診療学会大会 合同開催, 2021.10.14
  12. 松岡真未、仁科幸子、三井田千春、松井孝子、吉田朋世、横井匡、伊藤裕司、塚本桂子、東範行. 6か月以下の乳児に対する Spot Vision Screener の使用経験. 第77回日本弱視斜視学会総会, 2021.7.2
  13. 飯森宏仁、仁科幸子、吉田朋世、木村亜紀子、稗田牧、森本壮、佐藤美保. 後天共同性内斜視とデジタルデバイス使用に関する多施設前向き研究の登録状況. 第77回日本弱視斜視学会総会, 2021.7.2
  14. 仁科幸子. SVS による眼異常の検出と精密検査. ランチョンセミナー SVS の活用！小児科医との連携. 第77回日本弱視斜視学会総会, 2021.7.3
  15. 仁科幸子. 教育講演：乳幼児期における視覚スクリーニングの重要性. 第68回日本小児保健協会学術集会, web, 2021.6
  16. 仁科幸子. 小児のデジタルデバイス障害. 第33回日本小児眼科学会講習会, 2021.6.6
  17. 仁科幸子. 小児緑内障の早期発見と診断. イブニングセミナー小児緑内障の治療戦略. 第46回日本小児眼科学会総会, 2021.6.4
  18. 藤野貴啓、松下賢治、橋田徳康、河嶋瑠美、仁科幸子、吉岡華子、野島聡、西田幸二. 角膜混濁により診断に苦慮した若年性黄色肉芽腫による牛眼の1例. 第46回日本小児眼科学会総会, 2021.6.5
  19. 仁科幸子、三井田千春、守本倫子、松岡真未、松井孝子、横井匡、岡前むつみ、相賀直、東範行. 視覚聴覚二重障害児に対するロービジョンケア. 第46回日本小児眼科学会総会, 2021.6.5
  20. 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
  21. 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
  22. 仁科幸子. 感覚器の診かた 眼科領域. 乳幼児健診を中心とする小児科医のための研修会 Part V. 2022.3.13 web
  23. 仁科幸子. 小児の視機能の管理. 第145回宮城県眼科懇親会・勤務医勉強会. web, 2022.2.26
  24. 仁科幸子. ICT 機器使用と斜視. 第4回慶應眼科臨床懇話会. web, 2022.2.17
  25. 仁科幸子. コロナ禍で変わる日常、子どもの目をどう守るか. 日本学術会議臨床医学委員会感覚器分科会. 市民公開講座：コロナ禍での感覚器障害のリスク. web, 2022.1.25
  26. 仁科幸子. 見逃せない！乳幼児の眼疾患. 総合診療科レジデント向け昼レクチャー 2021, web, 2021.10.7
  27. 仁科幸子. 0歳から見つけたい眼疾患. 山梨県眼疾患フォーラム 2021, web, 2021.8.19
  28. 仁科幸子. 小児の視覚に対するデジタルデバイスの影響. 眼科コメディカルセミナー2021, web, 2021.7.31
  29. 仁科幸子. 乳幼児健診における視覚検査. 府中市養育困難家庭講演会, web, 2021.7.29
  30. 仁科幸子. オーガナイザー：小児眼科診療のアップデート. 日本眼科医会第80回生涯教育講座, 福岡, web, 2021.8.28-29
  31. 仁科幸子. オーガナイザー：小児眼科診療のアップデート. 日本眼科医会第80回生涯教育講座, 名古屋, web, 2021.7.24-25
  32. 仁科幸子. オーガナイザー：小児眼科診療のアップデート. 日本眼科医会第80回生涯教育講座, 東京, web, 2021.7.17-18
  33. 仁科幸子. 小児の視機能の管理. 第84回東京女子医科大学眼科臨床談話会, web, 2021.7.4
  34. 仁科幸子. 乳幼児の視覚スクリーニング. 慶應義塾大学眼科学教室教育講演, web, 2021.6.24
  35. 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
- 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

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覚障害をきたす難病の診療体制の確立に関する研究  
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、ホームページ改変等の作業を分担し、研究分担者では特に、国民に向けては日本学術会議公開シンポジウムを企画して、コロナ禍における小児の感覚器障害のリスクについて啓発した。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。未熟児網膜症の新生血管病態と VEGF 阻害薬治療のさらなる改良を見据えて眼内血管新生をきたす疾患全般について各種 VEGF 阻害薬と投与方法について考察した。

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と、治療の確立を目指す。

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 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る。**

未熟児網膜症の治療改良を見据えて、眼内血管新生をきたす疾患の病態や治療経過を観察する。

C. 研究結果

未熟児網膜症治療の中心になりつつある VEGF 阻害薬にアンジオテンシン 2 抗体を連結した新薬の効果についてまずは成人疾患での効果を国際治験により検証した。

眼内新生血管は VEGF 阻害薬の定期的投与治療後安定はするが、血管自体は拡大する可能性が考えられた。

遺伝性網膜疾患である網膜色素変性の遺伝子型に地域差があることがわかった。Best 病における脈絡膜新生血管の合併は multimodal な画像診断で明らかになった。  
すべて施設の倫理審査の下に研究を行った。動物実験は行っていない。

D. 考察

VEGF 阻害薬の改良により全身への影響が少なく

効果が高い薬剤の未熟児網膜症適応への可能性が示唆された。眼内新生血管発生後の病態を検証することにより未熟児網膜症の新生血管の縮小化のみならず血管の成熟化の観点からの治療の可能性が考えられた。

Best 病における脈絡膜新生血管の合併はまれではなく multimodal な画像診断で早期発見治療が可能である。

E. 結論

眼内血管新生の病態把握はさらなる未熟児網膜症治療に改善をもたらす可能性がある。

遺伝性網膜変性のさらなる遺伝型の整理が必要である。Multimodal な画像診断は遺伝性疾患のマネージメントにおいても重要なツールである。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Heier JS, Khanani AM, Quezada Ruiz C, Basu K, FerY, Silverman D, Regillo C, Swaminathan B, Vrone PJ, Brittain C, Figueroa MS, Lin H, Holz FG, Patel V, Lai TYiola F, Cheung CMG, Wong TY; TENAYA and LUCERNE Investigators. Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab up to every 16 weeks for neovascular age-related macular degeneration (TENAYA and LUCERNE): two randomised, double-masked, phase 3, non-inferiority trials. Lancet. 2022 Jan 21:S0140-6736(22)00010-1. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00010-1. Epub ahead of print. PMID: 35085502.

- 2) Funatsu R, Terasaki H, Sakamoto T; Japan Retinal Detachment Registry study group. Regional and sex differences in retinal detachment surgery: Japan-retinal detachment registry report. *Sci Rep*. 2021 Oct 18;11(1):20611. doi: 10.1038/s41598-021-00186-w. PMID: 34663850; PMCID: PMC8523544.
- 3) Miyagi M, Takeuchi J, Koyanagi Y, Mizobuchi K, Hayashi T, Ito Y, Terasaki H, Nishiguchi KM, Ueno S. Clinical findings in eyes with BEST1-related retinopathy complicated by choroidal neovascularization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2021 Oct 18. doi: 10.1007/s00417-021-05447-y. Epub ahead of print. PMID: 34661736.
- 4) Tomita R, Iwase T, Fukami M, Goto K, Ra E, Terasaki H. Elevated retinal artery vascular resistance determined by novel visualized technique of laser speckle flowgraphy in branch retinal vein occlusion. *Sci Rep*. 2021 Oct 8;11(1):20034. doi: 10.1038/s41598-021-99572-7. PMID: 34625616; PMCID: PMC8501139.
- 5) Fukuda S, Narendran S, Varshney A, Nagasaka Y, Wang SB, Ambati K, Apicella I, Pereira F, Fowler BJ, Yasuma T, Hirahara S, Yasuma R, Huang P, Yerramothu P, Makin RD, Wang M, Baker KL, Marion KM, Huang X, Baghdasaryan E, Ambati M, Ambati VL, Banerjee D, Bonilha VL, Tolstonog GV, Held U, Ogura Y, Terasaki H, Oshika T, Bhattarai D, Kim KB, Feldman SH, Aguirre JI, Hinton DR, Kerur N, Sadda SR, Schumann GG, Gelfand BD, Ambati J. *Alu* complementary DNA is enriched in atrophic macular degeneration and triggers retinal pigmented epithelium toxicity via cytosolic innate immunity. *Sci Adv*. 2021 Oct;7(40):eabj3658. doi: 10.1126/sciadv.abj3658. Epub 2021 Sep 29. PMID: 34586848; PMCID: PMC8480932.
- 6) Iwase C, Iwase T, Tomita R, Akahori T, Yamamoto K, Ra E, Terasaki H. Changes in pulse waveforms in response to intraocular pressure elevation determined by laser speckle flowgraphy in healthy subjects. *BMC Ophthalmol*. 2021 Aug 21;21(1):303. doi: 10.1186/s12886-021-02070-7. PMID: 34416871; PMCID: PMC8379756.
- 7) Kaneko H, Takashi N, Matsunaga M, Ito Y, Takeuchi J, Terasaki H, Yatsuya H, Nishiguchi KM. Seasonal variation in submacular hemorrhages in retinal macroaneurysms and its disappearance in age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2021 Dec;259(12):3589-3596. doi: 10.1007/s00417-021-05280-3. Epub 2021 Jun 24. PMID: 34164725.
- 8) Ito Y, Ito M, Iwase T, Kataoka K, Yamada K, Yasuda S, Ito H, Takeuchi J, Nakano Y, Fujita A, Horiguchi E, Taki Y, Yatsuya H, Terasaki H. Prevalence of and factors associated with dilated choroidal vessels beneath the retinal pigment epithelium among the Japanese. *Sci Rep*. 2021 May 28;11(1):11278. doi: 10.1038/s41598-021-90493-z. PMID: 34050210; PMCID: PMC8163873.
- 9) 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 Sep;105(9):1272-1279. doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-318544. Epub 2021 Apr 20. PMID: 33879469; PMCID: PMC8380883.
- 10) Ito H, Ito Y, Kataoka K, Ueno S, Takeuchi J, Nakano Y, Fujita A, Horiguchi E, Kaneko H, Iwase T, Terasaki H. Erratum to Association Between Retinal Layer Thickness and Perfusion Status in Extramacular Areas in Diabetic Retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2020; 215:25-36. *Am J Ophthalmol*. 2021 Apr 13:S0002-9394(20)30675-9. doi: 10.1016/j.ajo.2020.12.017. Epub ahead of print. Erratum for: *Am J Ophthalmol*. 2020 Jul;215:25-36. PMID: 33863499.
- 11) 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 Dec;5(12):1269-1279. doi: 10.1016/j.oret.2021.02.009. Epub 2021 Feb 23. PMID: 33636399.
- 12) 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. PMID: 33633255; PMCID: PMC7907275.
- 13) 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. PMID: 33629268.
- 14) Kataoka K, Horiguchi E, Kawano K, Ushida H, Nakano Y, Ito Y, Terasaki H. Three cases of brovacizumab-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. PMID: 33543352.
- 15) 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. PMID: 33534007.
- 16) 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. PMID: 33526699; PMCID: PMC8017980.
- 17) 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; PMCID: PMC7846782.
- 18) 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. Epub ahead of print. PMID: 33514527.
- 19) 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. Epub ahead of print. PMID: 33492077.

- 20) 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. PMID: 33423136.
- 21) 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. PMID: 33159611.
- 22) 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.0000000000003000. PMID: 33079787.

## 2. 学会発表

- 1) Terasaki H. OCT angiography in the different types of AMD. Asia Pacific Retinal Imaging Society Meeting. June 25(25-26), 2021 (WEB)
- 2) Terasaki H. Keynote Lecture. Challenges in the treatment for severe retinopathy of prematurity. Am Pediatric Retina Course. Sep 18(18-19), 2021(WEB)
- 3) Terasaki H. Matsuyama Award Lecture. Challenges in the management for macular vascular disorders. 第2回国際眼循環学会・第37回日本眼循環学会 合同開催 2021年9月25日 (24-26)
- 4) Terasaki H. Innovation and Controversies in Surgical Retina Is Intraoperative OCT A Necessity for VR Surgery? Asia-Pacific Vitreoretinal Society Meeting Symposium 6 Dec 11 (11-12), 2021 (WEB)
- 5) Terasaki H. Macular surgery: Not for the Faint of Heart Panel discussion. Feb 27, 2021(WEB)

## 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覚障害をきたす難病の診療体制の確立に関する研究  
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）早期発症網膜ジストロフィ（EORD: early onset retinal dystrophy）症例に対して全エクソーム解析による遺伝子解析を行い片親性ダイソミーを同定したので報告する。

症例・方法と結果）

症例 1 は 14 歳女児。生下時より眼振と運動発達遅滞が見られた。2 歳時よりてんかんで治療を受け予防的に内服している。屈折異常を指摘されて眼科を受診し眼鏡を処方された。8 歳時に紹介されて当院を受診。視力右（0.15）、左（0.3）、両眼とも-9.0D の近視を認めた。光干渉断層計所見と網膜電図で消失型であることから EORD と診断した。症例 2 は 31 歳男性。7 歳から羞明と夜盲を自覚し、10 歳時に網膜色素変性と診断された。26 歳から当院で経過観察している。両眼とも-5.0D の近視を認めた。初診時の視力は右（0.07）、左（0.2）。高度の求心性視野狭窄、網膜に色素斑を認め、網膜電図は消失型であった。症例 1 は 10 歳時に両親の、症例 2 は本人と両親の同意を得て全エクソーム解析を行った。症例 1 は *SRD5A3* 遺伝子の新規 c.57G>C:p.(W19C)変異をホモ接合性で検出した。さらなる解析から第 4 染色体の母性イソダイソミーが示唆された。症例 2 は *RPI* 遺伝子の c.4052\_4053ins328:p.(Y1352Afs)変異をホモ接合性で検出した。同様に第 8 染色体の母性ダイソミーが示唆された。

考察）眼科疾患の片親性ダイソミーの報告は極めて少ないが、遺伝カウンセリングには留意が必要と考えられた。

A. 研究目的

片親性ダイソミー（UPD: uniparental disomy）は、一対の相同染色体またはその一部のどちらも片方の親から由来する稀な染色体異常である。父親及び母親由来の場合があり、片親の相同染色体の両方が存在するヘテロダイソミーと片親の 1 本の染色体が重複するイソダイソミーに分けられる。UPD の主な原因はトリソミーレスキューと考えられている。潜性（劣性）遺伝病において片親が保因者の場合、片親性イソダイソミーにより、病原性のあるバリエーションがホモ接合性になって発症することがある。

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している。本年度は前年に引き続いて早期発症網膜ジストロフィ（EORD: early onset retinal dystrophy）症例に対して次世代シーケンサー(NGS: next generation sequencer)を用いた遺伝子変異解析を実施してUPDを同定した。

B. 研究方法

(1) 症例

患者 1 は 14 歳女性、生後から眼振を認め、視力は不良であった。2 歳時からてんかんの予防的治療を受けており、精神運動発達遅滞を伴っていた。彼女の家族には特記すべき眼疾患の既往は認めなかった。14 歳時の矯正視力は両眼ともに(0.08)と不良で、高度の近視と乱視を合併していた。高度の視野狭窄と、網膜色素上皮の萎縮、網膜血管の狭細化を認め、光干渉断層計では、中心窩を除く ellipsoid Zone (EZ) の欠落を認めた。網膜電図は消失型であった。

患者 2 は 31 歳男性、7 歳時から羞明及び夜盲を訴えた。特記すべき全身疾患の既往はなく、家族に同様の眼疾患の既往は認めなかった。26 歳時の矯正視力は右眼（0.07）、左眼(0.2)と不良で、中等度の近視と乱視を合併していた。高度の視野狭窄、網膜血管の狭細化と骨小体様色素沈着を認め、黄斑を含む網膜の変性所見を認めた。光干渉断層計にて網膜の菲薄化を認め、EZ は全く欠落しており、網膜電図は消失型であった。

検査前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

者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。Alu挿入変異については、PCR法によって確認した<sup>2)</sup>。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既存のデータベースを用いて評価した。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は、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。

### (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

症例1の遺伝子検査の結果、第4染色体全体のヘテロ接合性の喪失を認め、両親の解析結果から母性UPDが示唆された。代表的な血清タンパク質であるトランスフェリンの質量分析にて、患者血清ではグリコシル化の異常を検出し、*SRD5A3*-先天性グリコシル化異常症と診断した(Wada Y, Okamoto N らとの共同研究)。

症例2の遺伝子検査の結果、第8染色体全体のヘテロ接合性の喪失を認め、両親の解析結果から母性

UPDが示唆された。PCR法によるAlu挿入変異の解析の結果、母親ではこの挿入バリエーションをヘテロ接合性で認め、症例2ではイソダイソミーの結果ホモ接合性であることを確認し、*RPI* 関連網膜色素変性と診断した。

## D. 考察

1992年にUPDによる杆体一色型色覚がはじめて報告されたが、これまでのUPDによる網膜ジストロフィの報告は9例と少ない。既報では第1染色体のUPDの報告が多く、第4染色体、第8染色体のUPDによる網膜ジストロフィの報告ははじめてである。また、わが国で最初のUPDによる網膜ジストロフィの報告であり、症例1はわが国で最初の*SRD5A3*-先天グリコシル化異常症の報告である。過去の報告を含めて検討したUPDによる網膜ジストロフィは、原因がUPDでない症例と臨床像に差はなく、臨床像だけでこの染色体異常を疑うことは難しいと考える。今回の検討からは小児期発症で屈折異常が大きい症例に留意が必要と考える。

## E. 結論

第4番染色体の母性UPDによる*SRD5A3*-先天性グリコシル化異常症と第8染色体の母性UPDによる*RPI* 関連網膜色素変性を経験した。UPDによる網膜ジストロフィの報告は極めて少なく、発症が稀であることを示唆している。遺伝相談をする上で、片親性ダイソミーは悩ましい問題であるが、EORDの遺伝カウンセリングにおいて留意すべき問題と考える。

## 参考文献

- 1) Hayashi T et al, Long-term observation of a Japanese mucopolidosis IV patient with a novel homozygous p.F313del variant of *MCOLN1*. Am J Med Genet A. 2020;182:1500–5.
- 2) Mizobuchi K et al. Genotype-phenotype correlations in *RPI*-associated retinal dystrophies: a multi-center cohort study in JAPAN. J Clin Med. 2021;10: 2265.

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

Tachibana N, Hosono K, Nomura S, Arai S, Torii K, Kurata K, Sato M, Shimakawa S, Azuma N, Ogata T, Wada Y, Okamoto N, Saitsu H, Nishina S, Hotta Y\*. Maternal uniparental isodisomy of chromosome 4 and 8 in patients with retinal dystrophy: *SRD5A3*-congenital disorders of glycosylation and *RPI*-related retinitis pigmentosa. Genes 2022; 13: 359.

### 2. 学会発表

堀田喜裕、細野克博、倉田健太郎、彦谷明子、才津浩智、緒方勤、東範行、仁科幸子、佐藤美保. 第75回日本臨床眼科学会. 2021年10月31日.

## G. 知的財産権の出願・登録状況: 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覚障害をきたす難病の診療体制の確立に関する研究  
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す難病に対して、医療サイドと支援学校・施設の連携体制に関するアンケート調査を全国の盲学校および支援施設（63 施設）に行った結果、地域の盲学校を中心に、視覚障害乳幼児に関する相談窓口は、ほとんどの施設にあることが分かった。教育サイドから医療サイドへの要求事項として、早期に支援学校の教育相談に紹介してほしいという意見が最も多かった。これは、早期の介入により、視覚障害児の活動の幅が増えること、保護者の不安を早めに取り除けることなどがその理由と考えられた。今後、視覚支援学校・施設と、小児眼科を標榜する医師のみならず一般眼科医への連携を緊密に行うことが望まれる。また、将来的に重篤な視機能障害を起こす可能性のある近視に対して、小児期に介入する新規の治療法として、低濃度アトロピン（LDAT）治療の日本人に対する有効性・安全性を 171 人の小児に対して検討した。屈折度および眼軸長の変化は有意に LDAT 点眼群で少なく、重篤な副作用はなかった。今後治験を経て、一般的な近視進行抑制治療法として確立することが望まれる。

A. 研究目的

1) 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、医療サイドと支援学校・施設の連携体制に関するアンケート調査を行うこと、2) 将来的に重篤な視機能障害を起こす可能性のある近視に対して、小児期に介入する新規の治療法として、低濃度アトロピン治療の日本人に対する有効性・安全性を検討すること。

B. 研究方法

1) 視覚障害児に対する医療—教育支援の連携のアンケート調査。

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、全国の視覚支援学校 67 校および視覚支援施設 6 施設に対して、アンケート調査を行った。内容は、視覚障害乳幼児（0 歳～小学校入学前）の教育、相談窓口の有無。生徒の人数。医療機関との連携の有無、医療機関の種類。医療機関からの情報についての希望、重複障害児の受け入れの有無、医療機関に望むことである。

2) 低濃度アトロピン治療の日本人に対する有効性、安全性の臨床研究。

日本国内7施設における2年間の前向き研究で、171人の小児に対してLDAT点眼群と偽薬点眼群で近視抑制効果を、屈折度、眼軸長に関して検討した。また、羞明や調節不全などの副作用についても検討した。

比較したところ、

（倫理面への配慮）

・課題名 視覚障害乳幼児のロービジョン支援に関する盲学校、相談施設との連携の現状調査

委員会名 国立成育医療研究センター倫理審査委員会、承認番号 2021-171

・課題名 近視学童における 0.01%アトロピン点眼剤の近視進行抑制に関する研究（ATOM-J）

委員会名 京都府立医科大学 臨床研究審査委員会 CRB5180001

承認番号 jRCTs051180041

C. 研究結果

1) 視覚障害児に対する医療—教育支援の連携のアンケート調査。

63 施設（88%）より返答が得られた。視覚障害乳幼児の教育は、55 施設（87%）で行われており、相談窓口は 60 施設（95%）にあった。医療機関と

の連携は、60 施設（95%）で行われていた。重複障害児は全施設（100%）で受け入れていた。医療機関に望むことでは、視覚障害があると分かった時点で、早期に支援学校の教育相談に紹介してほしいという意見が最も多かった。保護者への説明は、丁寧に時間をかけて行ってほしいという意見も多かった。

2) 低濃度アトロピン治療の日本人に対する有効性、安全性の臨床研究。  
屈折度および眼軸長の変化は有意に LDAT 点眼群で少なく、重篤な副作用はなかった。

#### D. 考察

視覚障害乳幼児に対する医療－教育支援の連携は、地域の盲学校を中心に実施されていた。視覚障害乳幼児に関する相談窓口は、ほとんどの盲学校にあることは、広く周知させる必要があると考えられた。教育サイドから医療サイドへの要求事項として、早期に支援学校の教育相談に紹介してほしいという意見が最も多かった。これは、早期の介入により、視覚障害児の活動の幅が増えること、保護者の不安を早めに取り除けることなどがその理由と考えられた。今後、医療サイドへの啓蒙が必要である。

低濃度アトロピン治療に関しては、海外では多くの施設で、その近視進行抑制に対する有効性が報告されているが、本邦に関する報告はなかった。本多施設研究で、低濃度アトロピンは日本人に対しても、近視進行抑制の効果があり、副作用はほとんどないことが示された。今後、最適なアトロピンの濃度、投与期間、終了時期などに関して、検討が必要である。

#### E. 結論

視覚支援学校、施設と医療機関との連携は、校医、大学病院などほとんどの施設で行われていたが、連携の方法に関しては、早期の相談を促すこと、医療情報の提供は、保護者および支援学校に対して、丁寧に行うことが要望されていた。今後、これらの意見をもとに、視覚支援学校・施設と、小児眼科を標榜する医師のみならず一般眼科医への連携を緊密に行うことが望まれる。低濃度アトロピン治療に関しては日本人に対しても、近視進行抑制の効果があり、副作用はほとんどないことが示された。今後治験を経て、一般的な近視進行抑制治療法として確立することが望まれる。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

• Hieda O, Hiraoka T, Fujikado T, Ishiko S, Hasebe S, Torii H, Takahashi H, Nakamura Y, Sotozono C, Oshika T, Morimoto T, Nishida K, Nishikawa N, Song YS, Tokutake T, Nishi Y, Shigeno Y, Kurihara T, Negishi K, Tsubota K, Ono M, Nakai T, Tan D, Tanaka S, Kinoshita S; 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 May;65 (3):315-325.

• Horiguchi H, Suzuki E, Kubo H, Fujikado T, Asonuma S, Fujimoto C, Tatsumoto M, Fukuchi T, Sakaue Y, Ichimura M, Kurimoto Y, Yamamoto M, Nakadomari S Efficient measurements for the dynamic range of human lightness perception Jpn J Ophthalmol .2021 May; 65(3):432-438.

• Nakano T, Ichiki A, Fujikado T. Pupil constriction via the parasympathetic pathway precedes perceptual switch of ambiguous stimuli. Int J Psychophysiol.2021 Sep; 167:15-21.

• Shinomiya K, Fujikado T, Kitora A, Okamoto S, Iwata A, Ogushi Y, Mitamura Y Depth Perception with a Newly Developed Microscope Stereotest. Clinical Ophthalmology, Volume 2021:15 Pages 3901—3908

• Kawashima R, Matsushita K, Hashida N, Kuniyoshi K, Fujikado T, Nishida K Complete Visual Recovery From Severe Outer Retinitis After Tonsillitis. J Neuroophthalmol. 2021 Dec 1;41(4):e578-e583.

##### 2. 学会発表

不二門 尚 第 213 回宮城県眼科集談会「近視進行防止の現状」2021. 4. 24

#### 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

特になし



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覚障害をきたす難病の診療体制の確立に関する研究  
遺伝性網膜疾患における臨床像の集積と遺伝子解析及び合併症の検討

研究分担者 東 範行 国立成育医療研究センター小児外科系専門診療部眼科・診療顧問

研究要旨：Leber 先天黒内障について検討した。56 症例を集積し、詳細な臨床像を検討した。いずれも網膜電図は低値あるいは消失を示し、光干渉断層像は視細胞を中心とする網膜外層の異常を示した。すべての臨床像の詳細なリストを作成した。ゲノムを採取し、ターゲットシーケンス解析に加えてエクソーム解析を開始し、既に約半数の原因遺伝子を同定した。眼底の臨床像、遺伝子変異から、今後このような先天網膜変性の再分類を行う事ができる可能性がある。一方、長期経過観察中に 56 中 6 例にコーツ病様の血管病変が合併した。進行例では光凝固・硝子体手術治療を行っても予後不良で急激な視力低下を招いた。遺伝子型と表現型（合併症）の関連は見出されない。保有視機能を維持するため、眼合併症に対する管理が課題となる。

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。

本分担研究では、遺伝性網膜疾患のうち乳幼児期に起こる主要な疾患である Leber 先天黒内障を取り上げ、症例の登録を行い、予後を含めた臨床データを集積するとともに、遺伝子解析を行った。長期経過観察例の合併症についても検討を加えた。

B. 研究方法

Leber 先天黒内障の 56 症例を集積し、全身麻酔下で網膜電図による網膜機能、光干渉断層計や蛍光眼底造影による網膜構造の詳細な検査を行った。網膜電図は国際電気生理学会のプロトコールに従い、錐体、杆体、錐体杆体 combine、30Hz フリッカー、on-off 反応、黄斑局所反応を検出した。さらに、遺伝子検索のためのゲノム採取を行った。次世代シーケンスによって、既知の Leber 先天黒内障および網膜色素変性症の原因である 74 遺伝子について、ターゲットシーケンス解析を行い、さらにエクソーム解析を実施した

（倫理面への配慮）

すべての研究はヘルシンキ宣言の趣旨を尊重し、関連する法令や指針を遵守した。臨床検討および遺伝子検査は国立成育医療研究センターの倫理委員会において承認を得た（受付番号 5 平成 24 年 8 月承認）。

C. 研究結果

いずれの症例も、網膜電図はすべての成分で極端な低値あるいは消失を示した。

光干渉断層計では、全ての症例で視細胞を中心とする網膜の外層、色素上皮層の異常が観察された。眼底全域に変性がみられたが、黄斑部に顕著なものが 6 例にみられた。これらすべての臨床像のリストを視力など視機能データを含めて作成した。

遺伝子変異の検索については、これまでに約 47%に pathogenic と思われる変異を同定した。

長期経過観察中に 56 中 6 例（11%）にコーツ病様の血管病変が合併した。光凝固治療で 4 例は鎮静化したが、進行例 2 例では光凝固・硝子体手術治療を行っても予後不良で光覚（－）となった。

（図 1）。遺伝子型と表現型（合併症）の関連は見出されなかった。

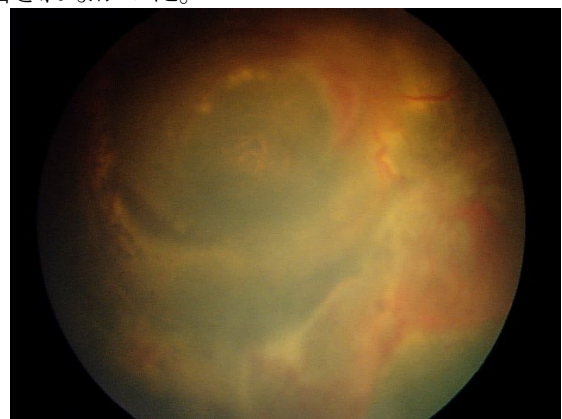


図 1 8 歳男児 Leber 先天黒内障  
経過中に重篤な血管増殖をきたし  
治療予後不良となった

#### D. 考察

Leber 先天黒内障 (Leber congenital amaurosis, LCA) は、生後早期より高度に視力が障害される網膜色素変性の類縁疾患であり、失明につながる重篤な遺伝性網膜疾患である(図2)。これまでに25個の原因遺伝子が同定されており、同定された原因遺伝子のスクリーニングにより欧米のLCAの約7割の原因が説明できると言われている。LCAは80,000人に1~2人の頻度で認められ、先天盲の約20%を占めるとされている。2017年12月にLCAの原因遺伝子RPE65に対する遺伝子治療がアメリカ食品医薬品局(FDA)により承認された。この遺伝子治療の適応は遺伝子ごとに異なるので、LCAの原因遺伝子の特定が必須となる。また、視力や眼底像がさまざまであるため、多くの先天網膜形成不全が混ざっている可能性がある。したがって、臨床像と原因遺伝子から疾患を再分類する必要がある。さらに早期発見が予後に重要なため、眼底初期像の把握、原因遺伝子の同定を早期に行えるよう各研究も進めるべきである。

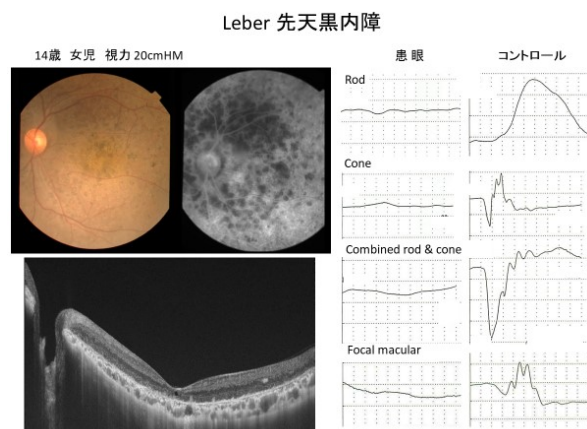


図2 Leber 先天黒内障の典型的所見  
眼底、光干渉断層計、網膜電図

当該年度の研究で、LCAの病像を詳細に検討し、原因遺伝子も多く解明できた。これらを進めて、本疾患の再分類に資するとともに、将来の遺伝子治療の基盤とする予定である。

また長期経過での眼合併症(網膜血管病変)の出現が約11%にみられた。遺伝型との関連は見出されていないが、進行すると急激な視力低下を招き治療予後不良となるため、管理に注意を要すると考えられる。

#### E. 結論

Leber先天黒内障について詳細な臨床像を検討した。ゲノムを採取し、遺伝子解析を進めた。

眼合併症についても検討を加えた。合併症の出現により急激な視機能低下を招くため、長期管理

に注意を要することが示された。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Tanaka S, Yokoi T, Katagiri S, Yoshida-Uemura T, Nishina S, Azuma N. Structure of the Retinal Margin and Presumed Mechanism of Retinal Detachment in Choroidal Coloboma. *Ophthalmol Retina*. 2021 Jul;5(7):702-710.
2. 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 Oct;66(10):1021-1027.
3. Haque MN, 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*. 2021 Feb;66(2):205-214.
4. Tachibana N, Hosono K, Nomura S, Arai S, Torii K, Kurata K, Sato M, Shimakawa S, Azuma N, Ogata T, Wada Y, Okamoto N, Saito H, Nishina S, Hotta Y. Maternal Uniparental Isodisomy of Chromosome 4 and 8 in Patients with Retinal Dystrophy: SRD5A3-Related Retinitis Pigmentosa. *Genes* 2022;13: 359.
5. 松岡真未、仁科幸子、三井田千春、松井孝子、吉田朋世、林思音、横井匡、塚本桂子、伊藤裕司、東 範行. 6カ月以下の乳児に対するSpot™ Vision Screenerの使用経験. *眼臨紀* 2022;15: 42-46.

##### 2. 学会発表

1. 仁科幸子、寺崎浩子、堀田喜裕、不二門尚、永井章、東 範行. 乳幼児期に重篤な視覚障害をきたす難病の全国調査. 第75回日本臨床眼科学会, 福岡, 2021.10.28
2. 松岡真未、仁科幸子、三井田千春、松井孝子、吉田朋世、横井匡、伊藤裕司、塚本桂子、東 範行. 6か月以下の乳児に対するSpot Vision Screenerの使用経験. 第77回日本弱視斜視学会総会, 2021.7.2
3. 東 範行. 小児の緑内障と研究. 第43回獨協医科大学眼科栃木県眼科医会合同講演会. 2021.8.20.
4. 森川葉月、仁科幸子、吉田朋世、檜塚絵実、林思音、横井匡、富田香、東 範行. 脈絡膜新生血管をきたしたダウン症児の一例. 第75回日本臨床眼科学会. 2021.10.29.
5. 東 範行. 記念講演 小児眼科の臨床と研究—過去から未来へ—. 第62回視能矯正学会. 2021.11.20.



6. 東 範行. 第 59 回日本神経眼科学会.
7. 東 範行. シンポジウム 1「視神経の再生」  
iPS/ES 細胞由来の網膜神経節細胞. 2021 12.17.
8. 東 範行. 乳幼児の虐待による頭部外傷  
(abusive head trauma: AHT) の広画角眼底撮影による  
眼底所見. 第 60 回日本網膜硝子体学会.  
2021.12.5.
9. 古味優季、仁科幸子、森川葉月、檜塚絵美、吉  
田朋世、林思音、横井匡、東 範行、寺島慶太、羽  
賀千都子、義岡孝子. 発達白内障に網膜芽細胞腫  
を合併した一例. 第 47 回日本小児眼科学会  
2022.3.19.
10. 東 範行. 特別講演 小児の内眼手術. 第 47

回日本小児眼科学会 2022.3.19.

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覚障害をきたす難病の診療体制の確立に関する研究  
全国小児専門医療施設における実態調査

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：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に視覚難病の診療連携のための実態調査は重要である。今回、病院小児科施設との連携実態の実態調査として、全国の小児専門医療施設 34 施設にアンケート調査を行ってその検討を行った。調査項目として、前年度の本研究班で抽出した視覚難病疾患についての疾患別患者数、対象疾患の診療での困難な点、視覚難病診療体制の改善点など自由意見記載してもらった。結果は、38 施設中 24 施設より回答を得た（回答率 63.1%）、施設別の患者数では診療患者数が少ない施設と多い施設に二分化される傾向があった。また診療疾患として、先天性網膜分離症・黄斑ジストロフィー、スタージウエーバー症候群、ジュベール症候群などの全身性疾患が多く、一方では視覚疾患では、本研究班での全国眼科施設での診療件数からの比率では、診療件数の上位疾患である。ルビンシュタインティビ症候群 105%、ジュベール症候群 70.3% に対して、下位疾患である先天性網膜分離症・黄斑ジストロフィー 0%、レーバー先天性盲・若年発症網膜症 1.39%、アッシャー症候群 2.5% であり全身合併症のない視覚難病では小児専門施設での診療患者数は圧倒的に少なく、こうした疾患では、小児専門医療機関でのフォローが入っていない現況が伺われた。また視覚難病での診療に困難を感じる点、よりよい視覚難病での連携のために必要なことについての自由意見記載でも療育、盲学校との連携が意見の一番を占めた。小児医療施設のみならず、療育、盲学などの連携をどのように行っていくのかの具体的な施策の検討が今後の課題となることが示唆された。

A. 研究目的

我が国の難病・小児慢性特定疾患対策事業において、特に欧米に後れをとっている視覚障害に対し、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は喫緊の課題である。こうした中で視覚難病の小児科での診療実態を調査して、視覚難病のより望まれる診療体制・ケアプランの提案に繋げていく。

B. 研究方法

対象：全国の小児専門医療施設（34 施設）  
期間：2021 年 12 月 15 日から 2022 年 1 月 31 日  
方法：書面にて調査票を送付、郵送で返送  
調査内容：過去 3 年間の当研究班の調査；  
・研究対象疾患視覚難病に関して  
・疾患患者数  
・疾患別患者数  
上記を調査  
・診療における困難感の有無、有りの場合にはその理由  
・視覚難病診療での改善点  
上記に関して自由記載

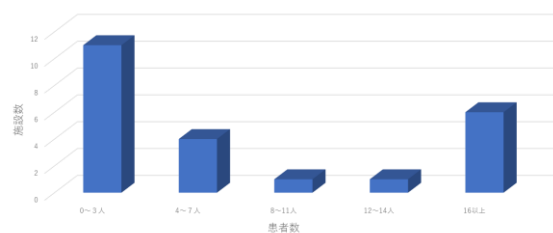
（倫理面への配慮）

本調査は、個人情報とは全く扱わず、また無記名で強要を要さないアンケート調査であり、特に倫理申請を要さないケースと判断して、当院内でも倫理委員会でもその判断の妥当性の確認を行っている。

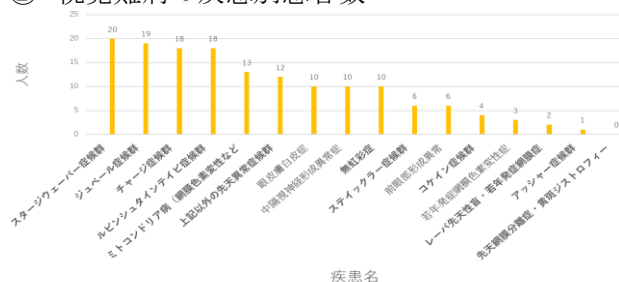
C. 研究結果

38 施設中 24 施設より回答を得た（回答率 63.1%）

① 各施設の視覚難病患者数



## ② 視覚難病の疾患別患者数



## ③ 対象施設と眼科施設との患者数比

(上位疾患) 対象調査数/全国眼科施設での数

### 1) ルビンシュタインティビ症候群

105% (18/17)

### 2) ジュベール症候群

70.3% (19/27)

### 3) コケイン症候群

57.1% (4/7)

### 4) チャーシ症候群

24.6% (18/73)

### 5) スタージウエーバー症候群

23.5% (20/85)

### 6) ステックラー症候群

16.7% (7/42)

### 7) 中隔視神経形成異常症

14.9% (10/67)

## ④ 対象施設と眼科施設との患者数比

(下位疾患) 対象調査数/全国眼科施設

### 1) 先天性網膜分離症・黄斑ジストロフィー

0% (0/83)

### 2) レーバー先天性盲・若年発症網膜症

1.39% (19/27)

### 3) アッシャー症候群

2.5% (1/40)

## 4) 前眼部形成異常症

2.9% (6/206)

## 5) 無虹症

7.4% (8/108)

## D. 考察

1. 患者数において、多い施設と少ない施設に二分される傾向があった

2. 全身合併症を有する視覚難病に比べて、全身合併症のない視覚難病では小児専門施設での患者数は圧倒的に少なく、全身合併症のない視覚難病での眼科以外の専門医療機関でのフォローが入っていない状況がうかがわれ、今後の視覚難病の診療体制のよりよい構築に寄せられた意見でも療育や盲学校との連携が最多を占めていることから対象疾患での療育、盲学校との体制の強化が望まれることが示唆された。

## E. 結論

全身合併症のない視覚難病は病院小児科施設につながっていない状況が示された。

今後求められる医療連携の大きな方向性の一としては、小児医療施設のみならず、療育、盲学などの連携をどのように行っていくが今後の課題となる。

## F. 研究発表

本研究班に掲載した

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

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

なし

## G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## 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	眼疾患	臨床遺伝専門医制度委員会	臨床遺伝学小児領域	診断と治療社	東京	2021	124-126
仁科幸子	視覚器の異常	秋山千枝子 五十嵐隆 岡明 平岩幹夫	小児保健ガイドブック	診断と治療社	東京	2021	96-98
Fujikado T	Prevention of Myopia Progression in Children and Adolescents	Spaide RF Ohno KO Yanuzzi LA	Pathologic Myopia 2nd ed	Springer	Switzerland	2021	425-434

## 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
Tachibana N, Hosono K, Nomura S, Arai S, Torii K, Kurata K, Sato M, Shimakawa S, <b>Azuma N</b> , Ogata T, Wada Y, Okamoto N, Saitsu H, <b>Nishina S</b> , <b>Hotta Y</b> .	Maternal uniparental isodisomy of chromosome 4 and 8 in patients with retinal dystrophy: <i>SRD5A3</i> -congenital disorders of glycosylation and <i>RP1</i> -related retinitis pigmentosa	Genes	13	359	2022
Hayashi S, Suzuki I, Inamura A, Iino Y, Nishitsuka K, <b>Nishina S</b> , Yamashita H.	Effectiveness of the Spot Vision Screener in screening 3-year-old children with potential amblyopia in Japan	Jpn J Ophthalmol	65(4)	537-545	2021
<b>Nishina S</b> , Hosono K, Ishitani S, Kosaki K, Yokoi T, Yoshida T, Tomita K, Fujikami M, Saitsu H, Ogata T, Ishitani T, <b>Hotta Y</b> , <b>Azuma N</b> .	Biallelic <i>CDK9</i> variants are a cause of a new multiple-malformation syndrome with retinal dystrophy mimicking the CHARGE syndrome.	J Hum Genet.			2021

Heier JS, Khanani AM, Q uezada Ruiz C, Basu K, F errone PJ, Brittain C, Figu eroa MS, Lin H, Holz FG, Patel V, Lai TYY, Silver man D, Regillo C, Swami nathan B, Viola F, Cheung CMG, Wong TY; TENA YA and LUCERNE Investi gators.	Efficacy, durability, and safety of intravitreal faric imab up to every 16 we eks for neovascular age-r elated macular degenerati on (TENAYA and LUCE RNE): two randomised, d ouble-masked, phase 3, n on-inferiority trials.	Lancet		Epub ahead of print	2022
Funatsu R, Terasaki H, Sa kamoto T; Japan Retinal D etachment Registry study g roup.	Regional and sex differen ces in retinal detachment surgery: Japan-retinal det achment registry report.	Sci Rep	18	11(1):20611	2021
Miyagi M, Takeuchi J, Ko yanagi Y, Mizobuchi K, H ayashi T, Ito Y, Terasaki H, Nishiguchi KM, Ueno S.	Clinical findings in eyes with BEST1-related retin opathy complicated by ch oroidal neovascularizatio n.	Graefes Arch Clin Exp Ophth almol		Epub ahead of print	2021
Tomita R, Iwase T, Fukami M, Goto K, Ra E, Terasaki H.	Elevated retinal artery va scular resistance determin ed by novel visualized te chnique of laser speckle flowgraphy in branch reti nal vein occlusion.	Sci Rep	8	11(1):20034.	2021
Fukuda S, Narendran S, V arshney A, Nagasaka Y, Wang SB, Ambati K, Apic ella I, Pereira F, Fowler B J, Yasuma T, Hirahara S, Yasuma R, Huang P, Yerr amothu P, Makin RD, Way ng M, Baker KL, Marion KM, Huang X, Baghdasary an E, Ambati M, Ambati VL, Banerjee D, Bonilha VL, Tolstonog GV, Held U, Ogura Y, Terasaki H, e t al.	Alu complementary DNA is enriched in atrophic macular degeneration and triggers retinal pigmente d epithelium toxicity via cytosolic innate immunit	Sci Adv	7	(40):eabj365 8.	2021

Iwase C, Iwase T, Tomita R, Akahori T, Yamamoto K, Ra E, Terasaki H.	Changes in pulse waveforms in response to intraocular pressure elevation determined by laser speckle flowgraphy in healthy subjects.	BMC Ophthalmol.	21	21(1):303.	2021
Kaneko H, Takashi N, Matsunaga M, Ito Y, Takeuchi J, Terasaki H, Yatsuya H, Nishiguchi KM.	Seasonal variation in submacular hemorrhages in retinal macroaneurysms and its disappearance in age-related macular degeneration.	Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.	259	3589-3596	2021
Ito Y, Ito M, Iwase T, Kataoka K, Yamada K, Yasuda S, Ito H, Takeuchi J, Nakano Y, Fujita A, Horiguchi E, Taki Y, Yatsuya H, Terasaki H.	Prevalence of and factors associated with dilated choroidal vessels beneath the retinal pigment epithelium among the Japanese.	Sci Rep.	28	11(1):11278.	2021
Fujinami-Yokokawa Y, Nomiya 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	105	1272-1279	2021
Murakami Y, Koyanagi Y, Fukushima M, Yoshimura M, Fujiwara K, Akiyama M, Momozawa Y, Ueno S, Terasaki H, et al.	Genotype and Long-term Clinical Course of Bietti Crystalline Dystrophy in Korean and Japanese Patients.	Ophthalmol Res	5	1269-1279	2021
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	25	11(1):4653	2021



Koyanagi Y, Akiyama M, Nishiguchi KM, Momozawa Y, Kamatani Y, Takata S, Inai C, Iwasaki Y, Kuwano M, Murakami Y, Komori S, Gao D, Kurata K, Hosono K, Ueno S, Hotta Y, Murakami A, Terasaki H, et al.	Regional differences in genes and variants causing retinitis pigmentosa in Japan.	Jpn J Ophthalmol	65	(3):338-343.	2021
Kataoka K, Horiguchi E, Kawano K, Ushida H, Nakano Y, Ito Y, Terasaki H.	Three cases of brodalumab-associated retinal vasculitis treated with systemic and local steroid therapy.	Jpn J Ophthalmol	65	(2):199-207.	2021
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	65	(3):380-387.	2021
Fukuda S, Varshney A, Fowler BJ, Wang SB, Narendran S, Ambati K, Yasumura 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, Herdya JR, Ogura Y, Terasaki H, et al.	Cytoplasmic synthesis of endogenous Alu complementary DNA via reverse transcription and implications in age-related macular degeneration.	Proc Natl Acad Sci U S A.	118	(6):e2022751118.	2021
Nishiguchi KM, Miya F, Mori Y, Fujita K, Akiyama M, Kamatani T, Koyanagi Y, Sato K, Takigawa T, Ueno S, Tsugita M, Kunita H, Cisarova K, Nishino J, Murakami A, Abe T, Momozawa Y, Terasaki H, et al.	A hypomorphic variant in EYS detected by genome-wide association study contributes toward retinitis pigmentosa.	Commun Biol	4	(1):140	2021

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		Epub ahead of print	2021
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		Epub ahead of print.	2021
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	65	(3):363-371.	2021
Tsunekawa Y, Kataoka K, Asai K, Ito Y, Terasaki H. Jpn J Ophthalmol. 2021 Jan;65(1):69-76.	Four-year outcome of aflibercept administration using a treat-and-extend regimen in eyes with recurrent neovascular age-related macular degeneration.	Jpn J Ophthalmol	65	(1):69-76.	2021
Takeuchi J, Kataoka K, Shimizu H, Tomita R, Komiyama 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		(5):921-930.	2021
Mizobuchi K, Hayashi T, Oishi N, Kubota D, Kameya S, Higasa K, Futami T, Kondo H, Hosono K, Kurihara K, Hotta Y, Yoshitake K, Iwata T, Matsuura T, Nakano T	Genotype-phenotype correlations in RPI-associated retinal dystrophies: A multi-center cohort study in JAPAN.	J Clin Med	10 (11)	2265	2021
Kondo H, Matsushita I, Nagata T, Fujihara E, Hosono K, Uchio E, Hotta Y, Kusaka S.	Retinal features of family members with familial exudative vitreoretinopathy caused by mutations in KIF11 gene.	Transl Vis Sci Technol.	10(7):	18	2021

Hieda O, Hiraoka T, <u>Fujikado T</u> , Ishiko S, Hasebe S, Torii H, Takahashi H, Nakamura Y, Sotozono C, Oshika T, Morimoto T, Nishida K, Nishikawa N, Song YS, Tokutake T, Nishi Y, Shigeno Y, Kurihara T, Negishi K, Tsubota K, Ono M, Nakai T, Tan D, Tanaka S, Kinoshita S				65 (3):315-325	2021
Horiguchi H, Suzuki E, Kurohara H, <u>Fujikado T</u> , Asonuma S, Fujimoto C, Tatsumoto M, Fukuchi T, Sakaue Y, Ichimura M, Kurimoto Y, Yamamoto M, Nakadomari S	Efficient measurements for the dynamic range of human lightness perception	Jpn J Ophthalmol		65(3):432-438.	2021
Nakano T, Ichiki A, <u>Fujikado T</u>	Pupil constriction via the parasympathetic pathway precedes perceptual switch of ambiguous stimuli	Int J Psychophysiol		167:15-21	2021
Shinomiya K, <u>Fujikado T</u> , Kitora A, Okamoto S, Iwata A, Ogushi Y, Mitamura Y	Depth Perception with a Newly Developed Microscope Stereotest	Clinical Ophthalmology		3901—3908	2021
Kawashima R, Matsushita K, Hashida N, Kuniyoshi K, <u>Fujikado T</u> , Nishida K	Complete Visual Recovery From Severe Outer Retinitis After Tonsillitis	J Neuroophthalmol		41(4):e578-e583	2021
Tanaka S, Yokoi T, Katagiri S, Yoshida-Uemura T, <u>Nishina S</u> , <u>Azuma N</u>	Structure of the Retinal Margin and Presumed Mechanism of Retinal Detachment in Choroidal Coloboma	Ophthalmol Retina		5(7):702-710	2021
Haque MN, Ohtsubo M, <u>Nishina S</u> , Nakao S, Yoshida K, Hosono K, Kurata K, Ohishi K, Fukami M, Satoh M, Hotta Y, <u>Azuma N</u> , 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		66(2):205-214	2021
松岡真未、仁科幸子、三井田千春、松井孝子、吉田朋世、林思音、横井匡、塚本桂子、伊藤裕司、東範行	6か月以下の乳児に対するSpot Vision Screenerの使用経験	眼臨紀		15 (1): 42-46,	2022
仁科幸子	乳幼児期における視覚スクリーニングの重要性	小児保健研究		80(6): 701-705	2021
仁科幸子	小児の眼内レンズの種類と度数の決め方	あたらしい眼科 (臨増)	38	316-319	2021

林思音・ <u>仁科幸子</u>	視神経の先天異常	あたらしい眼科	38	(9): 999-1004	2021
仁科幸子	未熟児網膜症の先進的治療	月刊 母子保健	第746号 6月号	9	2021
仁科幸子	スクリーニングから眼科受診. こども眼科へのはじめの一步	オクリスタ		98(5): 1-8	2021
不二門 尚	【デジタルデバイスの目の影響】外斜視への影響	眼科グラフィック	10巻3号	329-336	2021

令和4年 2月 22 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

次の職員の令和3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 (所属部署・職名) 小児外科系専門診療部 眼科 診療部長

(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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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) 未審査の場合は、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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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。

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

次の職員の令和3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 (所属部署・職名) 名古屋大学未来社会創造機構・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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4年2月17日

国立保健医療科学院長殿

機関名 国立大学法人浜松医科大学

所属研究機関長 職 名 学 長

氏 名 今野 弘之

次の職員の令和3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 (所属部署・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 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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。

国立保健医療科学院長殿

機関名 国立大学法人大阪大学  
所属研究機関長 職 名 総長  
氏 名 西尾 章治郎

次の職員の令和3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 (所属部署・職名) 大学院生命機能研究科・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 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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。

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

次の職員の令和3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 (所属部署・職名) 小児外科系専門診療部 眼科・診療顧問

(氏名・フリガナ) 東 範行・アズマ ノリユキ

## 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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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。

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

次の職員の令和3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 (所属部署・職名) 総合診療部 総合診療科・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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。