

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

令和2年度～4年度 総合研究報告書

研究代表者 仁科 幸子

令和5（2023）年 5月

目 次

I. 総合研究報告

乳幼児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 ----- 1
仁科 幸子

(分担担研究者)

寺崎浩子 ----- 12

堀田喜裕 ----- 17

不二門尚 ----- 20

永井章 ----- 25

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 27

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
総合研究報告書

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

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。

初年度には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。

2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。

最終年度は、①前年度までの調査結果をもとに、早期発見・診断のための診療マニュアル・フローチャートを作成、難病網膜疾患に関する新規検査・治療法、遺伝学的検査に関する成果と知見とともに、研究班ホームページにて医療者向けに情報を発信、②ロービジョンケアに関し医療機関へアンケート調査を実施、連携体制を構築、③視覚難病の長期管理における全身合併症を検討、全身管理マニュアルを作成してHPに情報を提供した。

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）の構築を図った。

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
（日本眼科学会前理事長、
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前理事長）

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
前診療顧問
（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

響田 志徳・国立成育医療研究センター
総合診療部総合診療科
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）のための診療マニュアル作成、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マニュアル作成、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。

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た。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た。

B. 研究方法

1) 全国実態調査と二次調査

①全国実態調査

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、アッシュヤー症候群、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かった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マニュアル

①研究班ホームページ作成・情報発信

- ・医療者及び一般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-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。

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（堀田）と共同で遺伝学的診断法を検討した。

③先天性遺伝性網膜疾患の診断

研究代表及び分担施設（名古屋大・寺崎）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。

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。

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。

難病に高頻度に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施設（大阪大）で実施した。

医療機関におけるロービジョンケアのアンケート調査を研究代表者が研究分担者（不二門）と共同で実施した。

ロービジョンケアの基本となる屈折矯正に関わる研究を分担研究者（不二門）が実施した。

4) 眼・全身管理の長期的診療マニュアル

① 眼合併症の管理

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分担研究者（東）が検討した。

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（永井）とともに調査した。

長期的診療マニュアルを作成するために、視覚難病の全身合併症に関して、研究分担者（永井）が検討を行った。

全身管理マニュアルを作成し、ホームページに掲載した。

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（不二門）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。

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（不二門）とともに実施した。

④ 全国ネットワーク

分担研究者（不二門、日本ロービジョン学会前理事長）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、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：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：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) 全国実態調査と二次調査

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。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。

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。ホームページにて情報発信した。

②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。診断年齢は生後6か月

以内が 48%であった。

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。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。

2) 早期診断のための診療マニュアル

① 研究班ホームページ作成・情報発信

初年度に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。

2年度、最終年度に医療者向けに各種マニュアルを作成して掲載した。

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

構成・乳幼児期に起こる視覚障害

- ・視覚難病のリスト
- ・調査研究
 - 全国実態調査
 - 眼振の乳幼児の二次調査
 - 全身管理に関する調査
- ・診療マニュアル
 - 視覚障害早期発見マニュアル
 - 臨床診断マニュアル
 - フローチャート
 - 1 乳幼児の眼振・異常眼球運動
 - 2 視反応不良 (固視追視がみられない)
- 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 (眼合併症)
- 全身管理マニュアル
 - 1 視覚障害がある児の発達評価
 - 2 前眼部形成異常
 - 3 無虹彩
 - 4 網膜色素変性症
- ・治療・ロービジョンケア
 - 新規検査・治療法
 - 視覚支援学校へのアンケート調査
 - 医療機関へのアンケート調査
 - 全国視覚支援学校のリスト

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

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文化した。

・早発型網膜色素変性症を併発したチャージ症候群類似の多発奇形を呈する先天異常症候群の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文化した。*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。

・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。

研究代表及び分担施設において難病網膜疾患に対する新規の検査法を用いた病態の解析、遺伝型と臨床経過について検討した。

3) 早期介入の方法と時期

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文化した。

分担研究施設 (大阪大) において *RPGRIP1* 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文化した。

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。

近視に対する新規の治療法として、分担研究者 (不二門・大阪大) が低濃度アトロピン (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。

分担研究施設 (名古屋大) において小児の難治性網膜剥離治療について検討した。

ロービジョンケアを実施している医療機関 82 施設にアンケート調査を行い、実態を把握した。

分担研究施設 (大阪大) において、屈折矯正による早期介入の効果を検討するため、日本人の眼の屈折要素について検討した

4) 眼・全身管理の長期的診療マニュアル

① 眼合併症の管理

家族性滲出性硝子体網膜症の長期経過を検討した。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。

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。医療者向けに注意すべき合併症を挙げ、管理法を解説、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（永井）が調査した。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。

乳幼児期の視覚難病（前眼部形成異常、先天無虹彩、網膜色素変性症）の長期的な全身合併症に関して検討を行った。

視覚障害がある児の発達評価につき検討した。全身管理マニュアルを作成し、研究班ホームページに掲載した。

5) 自立・就学支援

① ロービジョンケアに関する実態調査

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。最終年度まで継続して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。

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。

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（不二門）とともに実施した。ほとんどの施設に早期に対応する相談窓口があり、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。

④ 全国ネットワーク

分担研究者（不二門・ロービジョン学会前理事長）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図った。

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った。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。全国の眼科専門医に対し学会にて情報を発信した。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。

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マニュアル

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。

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、今後は日本でも遺伝学的診断を早期に実施できる体制が望まれる。

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。

ロービジョンケアに関する医療機関の実態を発信することで、教育機関との連携やネットワークの構築に寄与すると期待される。

4) 眼・全身管理の長期的診療マニュアル

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、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。

視覚障害がある児の発達評価、および視覚難病の全身管理マニュアルを発信することで、小児科との連携体制の構築に寄与すると期待される。

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。

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。

医療・教育機関の連携した支援体制（全国ネットワーク）の構築のため情報発信を行った。

E. 結論

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た。最終年度までに診療マニュアルを完成して研究班ホームページに掲載し、情報発信と普及に寄与した。関連学会へ研究成果を連携し、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）の構築を図った。

乳幼児期に発症する視覚難病に対しては早期発見・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。本研究班の成果を発信することで、一般の方々、眼科、小児科、視覚支援学校及び、小児を取り巻く多職種の連携がすすみ、乳幼児期の診療体制と全国ネットワークの構築に寄与すると期待される。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、今後はさらに日本でも、遺伝学的診断を早期に実施できる体制が望まれる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Morikawa H, **Nishina S**, Torii K, Hosono K, Yokoi T, Shigeyasu C, Yamada M, Kosuga M, Fukami M, Saito H, Azuma N, Hori Y, Hotta Y. A pediatric case of congenital stromal corneal dystrophy caused by a novel variant c.953del of the DCN gene. 2023 Hum Genome Var 10, 9, 2023, DOI [10.1038/s41439-023-00239-8](https://doi.org/10.1038/s41439-023-00239-8)
2. Yoneda, T, Miki A, Wakayama A, **Nishina S**. National survey of amblyopia treatment in Japan: Comparison with Amblyopia Treatment Study results from Pediatric Eye Disease Investigator Group. Jpn J Ophthalmol. 2023, 67(1):97-108.
3. 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*-congenital disorders of glycosylation and *RPI*-related retinitis pigmentosa. *Genes* 2022, 13, 359. <https://doi.org/10.3390/genes13020359>
4. 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
 5. **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>
 6. 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>
 7. 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 *IKBKKG/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
 8. 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
 9. 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
 10. 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.
 11. **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.
 12. **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
 13. 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
 14. **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
 15. **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
 16. 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.
 17. 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.
 18. 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.
 19. 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.
 20. 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.
 21. 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.
 22. 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
 23. 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.
 24. 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
 25. 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.
 26. 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.
27. 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
 28. 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
 29. 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.
 30. 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. **Nishina S.** Acute acquired comitant esotropia in children. Invited speaker of the Symposium “Strabismus and Amblyopia” 38th APAO Congress, Kuala Lumpur, Malaysia, 2023.2.25
 2. Hayashi S, Kashizuka E, Yoshida T, Yokoi T, **Nishina S**, Okamura K. Identify Left and Right Eyes in Infant Face Photographs Using Deep Learning. 38th APAO Congress, Kuala Lumpur, Malaysia, 2023.2.25
 3. Morikawa H, **Nishina S**, Torii K, Hosono K, Fukami M, Hotta Y. An infant case of congenital stromal corneal dystrophy caused by a novel variant c.953del of the DCN gene. 38th APAO Congress, Kuala Lumpur, Malaysia, 2023.2.23-26 poster.
 4. **Nishina S**, Yoshida T, Hayashi S, Morikawa H, Kashizuka E, Yokoi T, Nakayama Y. Prognosis for treatment of acute acquired comitant esotropia in younger children associated with digital device use. XV ISA meeting, Cancun, Mexico, 2022.9
 5. Hayashi S, Suzuki I, Inamura A, Iino Y, **Nishina S**, Yamashita H. Effectiveness of the spot vision screener for 3-year-old children with potential amblyopia in Japan. XV ISA meeting, Cancun, Mexico, 2022.9
 6. **Nishina S.** Increasing acute acquired comitant esotropia in Japan—Is it related to excessive use of digital devices? IPOSC/JASA Webinar: Esotropia, virtual, 2022.8.21
 7. **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”. 36th APAO Congress, virtual, 2021.9.9
 8. **Nishina S.** The current trend of vision screening for young children in Japan. Invited speaker of the Hillrom Symposium. 36th APAO Congress, virtual, 2021.9.5
 9. 大西瑞恵, **仁科幸子**, 横井匡, 吉田朋世, 林思音, 森川葉月, 東範行, 堤義之, 北村正幸, 藤浩, 義岡孝子, 荻原英樹, 清谷知賀子, 寺島慶太. 画像検査で視神経浸潤を認めた網膜芽細胞腫に対する眼球摘出の時期. 第76回日本臨床眼科学会, 東京, 2022.10.13
 10. **仁科幸子**, 神部友香, 森川葉月, 横井匡, 東範行, 寺崎浩子, 堀田喜裕, 不二門尚, 永井章. 乳幼児に眼振をきたす難病の二次調査. 第76回日本臨床眼科学会, 東京, 2022.10.13
 11. 林思音, 榎塚絵実, 岡村浩司, **仁科幸子**, 横井匡, 吉田朋世, 梅澤明弘. 深層学習を用いた乳幼児の顔写真における左右眼の識別能力の検討. 第76回日本臨床眼科学会, 東京, 2022.10.web
 12. **仁科幸子**, 吉田朋世, 林思音, 森川葉月, 榎塚絵実, 横井匡, 中山百合. デジタル機器使用に関連した低年齢における急性内斜視の治療予後. 第78回日本弱視斜視学会総会, 2022.6.18
 13. **仁科幸子**. 早期に発見したい眼疾患とその治療. 第33回日本小児科医会総会フォーラム in 高松, 2022.6.12
 14. 不二門尚, **仁科幸子**, 木村利夫, 中野泰志. 視覚障がい乳幼児に対する医療機関と、視覚支援学校・施設の連携の実態調査. 第23回日本ロービジョン学会学術総会, 鹿児島, 2022.5.21
 15. **仁科幸子**. 眼疾患の遺伝相談 2) 各論 1 小児・先天疾患. 日本眼科学会専門医制度第75回講習会, 2022.4. web
 16. 近藤寛之, 松下五佳, 川村朋子, 内尾英一, 日下俊次, 林孝彰, 白澤誠, **仁科幸子**, 金子優, 川崎良, 坂本泰二. 我が国の家族性滲出性硝子体網膜症 250 家系の遺伝子解析. 第126回日本眼科学会総会, 東京, 2022.4.15
 17. 森川葉月, **仁科幸子**, 細野克博, 小須賀基通, 横井匡, 重安千花, 山田昌和, 深見真紀, 東範行, 堀田喜裕. DCN 変異による先天遺伝性角膜実質ジストロフィーの1例. 第126回日本眼科学会総会, 東京, 2022.4.14
 18. 古味優季, **仁科幸子**, 森川葉月, 榎塚絵美, 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
 19. 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
20. 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
 21. 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
 22. 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
 23. 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
 24. 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
 25. 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
 26. 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
 27. 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
 28. 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
 29. 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
 30. 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
 31. 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
 32. 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
 33. 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
 34. 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
 35. 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
 36. 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
 37. 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
 38. 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
 39. 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
 40. 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
 41. 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
 42. 仁科幸子. 0 歳から見つきたい眼疾患. 山梨県眼疾患フォーラム 2021, web, 2021.8.19
 43. 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
 44. 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
 45. 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
 46. 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
47. 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
48. 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
49. 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
50. 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
51. 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
52. 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
53. 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
54. 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
55. 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
56. 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
57. 太刀川貴子, 清田真理子, 齋藤雄太, 東範行, 仁科幸子, 丸子一郎, 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
58. 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
59. 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
60. 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
61. 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
62. 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
63. 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
64. 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
65. 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
66. 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
67. 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
68. 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
69. 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
70. 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
71. 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
72. 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
73. 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
74. 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
75. 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
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）
総合分担研究報告書

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

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：

研究要旨：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、承認薬剤追加による改定、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。

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、聴覚、視覚における感覚代行、ならびに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。さらに、みるをささえる五感の科学最前線のシンポジウムを日本眼科学会総会で企画した。

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。

小児の網膜剥離手術は難治であるが、網膜剥離治療において剥離していない網膜も手術により移動する可能性、網膜剥離手術の成功は術者などの環境要因によることもわかり、小児の難治な網膜剥離治療について考慮に値すると考えられた。

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。

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。網膜色素変性において自覚的他覚的検査の関連が明らかになり、動物実験においては変性の新たな原因の可能性があるAdiponectin関連の経路が見いだされた。

未熟児網膜症の抗VEGF薬治療について引き続き、その功罪について成人を対象にした疾患での抗VEGF薬の薬理作用や眼循環について研究し、抗VEGF薬は未熟な新生血管には効果的に働くが、成熟した新生血管は、新生血管であっても伸長、成長することがわかった。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。

小児の網膜剥離手術は難治であるが、網膜剥離治療において剥離していない網膜も手術により移動する可能性がわかった。網膜剥離手術の成功は術者などの環境要因によることも判明し、小児の難治な網膜剥離治療について考慮に値すると考えられた。

すべて施設の倫理審査の下に研究を行った。実験動物に対しては動物愛護上の配慮をした。

D. 考察

AIは将来の診断法として考えうる方法である。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。遺伝型と地域差について考慮する必要がある。

未熟児網膜症に対する抗VEGF薬のさらなるデータ集積と副作用、再発の少ない薬剤の開発が必要である。

小児の網膜剥離は治癒できる疾患であり、早期発見、予防措置、専門家での環境を整えた治療が必要であり、相談窓口のようなものによるガイドが必要ではないかと考える。

E. 結論

網膜色素変性では、上記考察をもとに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。

未熟児網膜症では、抗VEGF薬等の治療の変化に沿って引き続き治療のガイドラインを更新していく。

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。

F. 研究発表

1. 論文発表

1 Suga A, Yoshitake K, Minematsu N, Tsunoda K, Fujinami K, Miyake Y, Kuniyoshi K, Hayashi T, Mizobuchi K, Ueno S, Terasaki H, Kominami T, Naoi N, Mawatari G, Mizota A, Shinoda K, Kondo M, Kato K, Sekiryu T, Nakamura M, Kusuvara S, Yamamoto H, Yamamoto S, Mochizuki K, Kondo H, Matsushita I, Kameya S, Fukuchi T, Hatase T, Horiguchi M, Shimada Y, Tanikawa A, Yamamoto S, Miura G, Ito N, Murakami A, Fujimaki T, Hotta Y, Tanaka K, Iwata T. Genetic characterization of 1210 Japanese pedigrees with inherited retinal diseases by whole-exome sequencing. Hum Mutat. 2022 Dec;43(12):2251-2264.

2 Okado S, Koyanagi Y, Inooka T, Kominami T, Terasaki H, Nishiguchi KM, Ueno S. ASSESSMENTS OF MACULAR FUNCTION BY FOCAL MACULAR ELECTRORETINOGRAPHY AND STATIC PERIMETRY IN EYES WITH RETINITIS PIGMENTOSA. Retina. 2022 Nov 1;42(11):2184-2193.

3 Inooka D, Omori Y, Ouchi N, Ohashi K, Kawakami Y, Koyanagi Y, Koike C, Terasaki H, Nishiguchi KM, Ueno S. Ablation of Ctrp9, Ligand of AdipoR1, and Lower Number of Cone Photoreceptors in Mouse Retina. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2022 May 2;63(5):14.

4 Takeuchi J, Ota H, Nakano Y, Horiguchi E, Taki Y, Ito Y, Terasaki H, Nishiguchi KM, Kataoka K. Predictive factors for outcomes of half-dose photodynamic therapy combined with aflibercept for pachychoroid neovascularopathy. Graefes Arch Clin Exp

Ophthalmol. 2023 Mar 8. doi: 10.1007/s00417-023-06030-3.

5 Nakano Y, Takeuchi J, Horiguchi E, Ota H, Taki Y, Ito Y, Terasaki H, Nishiguchi KM, Kataoka K. LONG-TERM MORPHOLOGIC CHANGES IN MACULAR NEOVASCULARIZATION UNDER AFLIBERCEPT TREATMENT WITH A TREAT-AND-EXTEND REGIMEN. Retina. 2023 Mar 1;43(3):412-419.

6 Mitsuma A, Ito Y, Shimokata T, Tanaka C, Uehara K, Nakayama G, Terasaki H, Ando Y. Direct Observation of Retinal Microvessels in Cancer Patients After Systemic Administration of Bevacizumab and Oxaliplatin. Cancer Diagn Progn. 2022 May 3;2(3):330-335.

7 Ota H, Takeuchi J, Nakano Y, Horiguchi E, Taki Y, Ito Y, Terasaki H, Nishiguchi KM, Kataoka K. Switching from aflibercept to brolucizumab for the treatment of refractory neovascular age-related macular degeneration. Jpn J Ophthalmol. 2022 May;66(3):278-284.

8 Terao R, Ahmed T, Suzumura A, Terasaki H. Oxidative Stress-Induced Cellular Senescence in Aging Retina and Age-Related Macular Degeneration. Antioxidants (Basel). 2022 Nov 5;11(11):2189. Review.

9 Iwase T, Ueno Y, Tomita R, Terasaki H. Relationship Between Retinal Microcirculation and Renal Function in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease by Laser Speckle Flowgraphy. Life (Basel). 2023 Feb 2;13(2):424.

10 Nakamura K, Takeuchi J, Kataoka K, Ota H, Asai K, Nakano Y, Horiguchi E, Taki Y, Ito Y, Terasaki H, Nishiguchi KM. EFFECTS OF HALF-DOSE PHOTODYNAMIC THERAPY ON CHRONIC CENTRAL SEROUS CHORIORETINOPATHY WITH OR WITHOUT MACULAR NEOVASCULARIZATION ASSESSED USING OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY. Retina. 2022 Dec 1;42(12):2346-2353.

11 Horiguchi E, Takeuchi J, Tomita R, Asai K, Nakano Y, Ota H, Taki Y, Ito Y, Terasaki H, Nishiguchi KM, Kataoka K. Choroidal hemodynamics in central serous chorioretinopathy after half-dose photodynamic therapy and the effects of smoking. Sci Rep. 2022 Oct 11;12(1):17032.

12 Heier JS, Khanani AM, Quezada Ruiz C, Basu K, Ferrone PJ, Brittain C, Figueroa MS, Lin H, Holz FG, Patel V, Lai TYY, Silverman D, Regillo C, Swaminathan B, Viola 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.

- 13 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.
- 14 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.* 2022 Apr;260(4):1125-1137.
- 15 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.
- 16 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.
- 17 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.
- 18 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.
- 19 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.
- 20 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.
- 21 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.
- 22 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.
- 23 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.
- 24 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.
- 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.
- 26 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.
- 27 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.
- 28 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.
- 29 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.
- 30 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.
- 31 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.
- 32 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.
- 33 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.
- 34 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.
- 35 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.
- 36 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.
- 37 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.
- 38 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.
- 39 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.
- 40 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.
- 41 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.
2. 学会発表
- 1 Terasaki H. Kreissig Award Lecture: Retinal Mobility and Plasticity in Retinal Surgery. 22nd Euretina Congress. Sep. 3 (1-4), 2022, Humburg, Germany
- 2 Terasaki H. Imaging evaluation for Hereditary Retinal Diseases. Asia Pacific Retinal Imaging Society Meeting. July 2(1-2), 2022 (WEB)
- 3 寺崎浩子 「みる」をささえる五感の科学最前線オーガナイザー. 日本眼科学会総会, 2023年4月6日 (6-9)
- 4 寺崎浩子 未熟児網膜初診料の課題. 日本眼科学会総会, 2023年4月8日 (6-9)
- 5 Terasaki H. OCT angiography in the different types of AMD. Asia Pacific Retinal Imaging Society Meeting. June 25(25-26), 2021 (WEB)
- 6 Terasaki H. Keynote Lecture. Challenges in the

treatment for severe retinopathy of prematurity. Am
Pediatric Retina Course. Sep 18(18-19), 2021(WEB)
7 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)
8 Terasaki H. Innovation and Controversies in
Surgical Retina Is Intraoperative OCT A Necessity
for VR Surgery? Asia-Pacific Vitreo-retinal Society
Meeting Symposium 6 Dec 11 (11-12), 2021 (WEB)
9 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）
総合分担研究報告書

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（所属機関・職名 国立大学法人浜松医科大学眼科学講座・教授）

研究要旨：目的) 小児期の遺伝性網膜ジストロフィ (Inherited retinal dystrophy, IRD) に全エクソーム解析を行い原因となる変異を同定し、新しい知見を得たので報告する。
症例・方法) 症例 1 は 14 歳女児、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。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 (Retinitis pigmentosa, RP) と診断された。26 歳から当院で経過観察しているが、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た。患者 3 と 4 は、14 歳女児と 16 歳男児の兄妹。妹は、7 歳で眼底異常を指摘され当科に初診した。兄は、妹が RP と診断された後、9 歳で当科を初診した。初診時の妹の矯正視力は右 (0.2)、左 (0.3)、兄の矯正視力は両眼 (0.3) であった。兄妹ともに両眼底に網膜血管の狭細化、網膜色調異常網膜色素上皮の萎縮を認めた。対象症例に対して、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、全エクソーム解析を行った。
結果) 症例 1 は *SRD5A3* 遺伝子変異をホモ接合性で同定し、第 4 染色体の母性 Uniparental disomy (UPD) を検出した。症例 2 は *RPI* 遺伝子変異をホモ接合性で同定し、第 8 染色体の母性 UPD を検出した。症例 3 と 4 は、*NEK1* 遺伝子に複合ヘテロ接合性変異を検出した。
考察) 小児期の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

小児期の遺伝性網膜ジストロフィ (Inherited retinal dystrophy, IRD) 症例に対し全エクソームシーケンシング(whole exome sequencing, WES)を実施し、原因遺伝子変異を検討する。

B. 研究方法

(1) 症例

国内の 2 施設を受診した小児期発症の IRD を対象とした。以下の 4 症例について、原因遺伝子を同定し、新たな知見を得た。

患者 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。家族には特記すべき眼疾患の既往は認めなかった。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 IRD と診断した。

患者 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 (Retinitis pigmentosa, RP) と診断された。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 歳から当院で経過観察しているが、矯正視力は右 (0.07)、左(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、ellipsoid zone (EZ)は全く欠落しており、網膜電図は消失型であった。

症例 3 と 4 は、14 歳女児と 16 歳男児の兄妹。妹は 3 歳児健診で視力低下を指摘され近医に通院していたが、7 歳で眼底異常を指摘され当科に初診した。兄は学校健診で 6 歳時に視力低下を指摘され、妹が RP と診断された後、9 歳で当科を初診した。初診時の妹の矯正視力は右 (0.2)、左 (0.3)、兄の矯正視力は両眼 (0.3) であった。兄妹ともに両眼底に網膜血管の狭細化、網膜色調異常網膜色素上皮の萎縮を認め、光干渉断層計画像では EZ が不鮮明で、網膜電図では ab 波とも桿体錐体混合応答で著明な減弱を示した。両親は近親婚ではない。兄妹ともに現在矯正視力は両眼とも(0.1) で、求心性視野狭窄が進行して

いる。対象とした症例に対して、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、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。

(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。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、*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。採血前に倫理委員会に提出している通り、研究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 Uniparental disomy (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。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、第8染色体の母性 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ントをヘテロ接合性で認め、症例2では UPD の結果ホモ接合性であることを確認し、*RPI* 関連 RP と診断した。

症例3と4の兄妹には、*NEK1* 遺伝子に原因が疑われる複合ヘテロ接合性変異 c.240 G>A; p.(M80I) と c.634_639dup;p.(V212_L213dup)を検出した。全身的な精査をしたが、骨格の異常は認められなかった。

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IRDの報告は9例と少ない。第4染色体、第8染色体のUPDによるIRDの報告ははじめてである。また、わが国で最初のUPDによるIRDの報告であり、症例1はわが国で最初の*SRD5A3*-先天性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。症例3と4は、*NEK1* 遺伝子異常による骨格異常を伴わないIRDは初めての報告である。

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 RP、全身異常を伴わない*NEK1* 遺伝子異常による RP を経験した。遺伝相談をする上で、UPDや表現型の多様性は悩ましい問題であるが、小児期IRD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。

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.

Hikoya A, Hosono K, Ono K, Arai S, Tachibana N, Kurata K, Torii K, Sato M, Saitsu H, Ogata T, Hotta Y. A case of siblings with juvenile retinitis pigmentosa associated with *NEK1* gene variants. *Ophthalmic Genet.* 2022 Nov 7;1-6. doi: 10.1080/13816810.2022.2141788.

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.

堀田喜裕. 第 126 回日本眼科学会
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）
総合分担研究報告書

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に関する研究
(視神経・中枢の評価、新規治療法、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)

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 (中野泰志) (慶応大学経済学部・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)

研究要旨：令和2年度は、日本ロービジョン学会と連携して、我が国における視覚障害児に対する教育機関の教育体制について文献的調査を行った。令和3年度は、この調査データに基づき、全国の視覚支援学校(67校)・支援施設(6施設)に対して乳幼児期に重篤な視覚障害を来した小児に対する、医療サイドとの連携に関するアンケート調査を行った。63施設(88%)より回答が得られた。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。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窓口を紹介してほしいという意見が多かった。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との連携を緊密に行うことが望まれた。令和4年度は、全国調査で視覚難病の乳幼児のロービジョンケアを行っているという回答のあった82の医療施設に対して、視機能検査の方法、補助具の選定、療育/就学相談、教育機関との連携等についてアンケート調査を行った。47施設(57%)から回答が得られた。多くの施設で早期から視覚リハビリが開始され、視機能評価、補助具の指導も適切に行われていた。教育機関との連携は不十分という意見が多く、日本ロービジョン学会が作成した連携手帳の活用が進むことが望まれた。臨床研究としては、レーバー先天盲(LCA)の兄弟で、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症例を報告した。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と考えられた。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

小児の重度視覚障害の多くは先天素因に起因する。眼症状を初発とする先天異常の乳幼児では、視覚情報の欠如が心身の発達にも重大な影響を及ぼし、生涯にわたって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、早期に眼異常を発見し、保有視機能の評価して有効なロービジョンケアを行うことが、発達をサポートする上でキーとなる。ロービジョンケアは、医療側における早期発見と、視覚支援学校との連携が重要である。本分担研究では、小児のロービジョンケアにおける医療側と支援学校側の連携体制の現状を把握することを目的とし、令和2年度は文献学的調査を、令和3年度には支援学校側から見た連携体制について、アンケート調査を行った。令和4年度は、医療側の小児のロービジョンケアの体制について、アンケート調査を行った。併せて、ロービジョンケアの基本である屈折矯正の元になる日本人の眼の屈折要

素(biometry)についての年齢別に横断的検討、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・安全性の検討、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必要な、遺伝子検査を行った、Leber先天盲児の長期経過の検討を行った。

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教授の協力を得て、これまでに発表された視覚障害児に対する教育支援の現況を文献学的に調査した。

2. 視覚障害児に対する教育支援の体制に関するアンケート調査。

慶応大学の中野教授の協力を得て、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。

3. 視覚障害児のロービジョンケアに関する医療側の実態調査。

2020 年度全国調査で視覚難病の乳幼児の診療及びロービジョンケアを行っているという回答があった 82 の医療機関に対してアンケート調査を行った。調査内容は小児のロービジョン外来の体制、視機能検査の方法、補助具の選定、療育・就学の教育相談、身体障害者手帳の申請、教育機関との連携で望むことである。

4. Japan eye model 作成に向けた多施設研究
日本人の眼の屈折要素 (biometry) について 7 施設 250 名 (年齢 20-90 歳) に対して年齢別に横断的に検討した。

5 近視進行抑制を目的とした、低濃度アトロピン治療の日本人に対する有効性・安全性の検討。

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。

6. LCA 兄弟例の長期経過

大阪大学医学部附属病院で、長期に経過観察した LCA の兄弟例に対して、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)

・課題名 遺伝性網膜疾患に対する遺伝子検査
委員会名 大阪大学研究倫理審査委員会
承認番号 719-4

・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
委員会名 京都府立医科大学 臨床研究審査委員会

承認番号 jRCTs051180041

・課題名 Japan eye model 作成に向けた多施設研究

委員会名 大阪大学臨床研究審査委員会

承認番号 16523-4

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

中野泰志教授より紹介された、視覚障害児教育に関する文献 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. 視覚障害児に対する教育支援の体制に関するアンケート調査。

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。

3. 視覚障害児のロービジョンケアに関する医療側の実態調査

47 施設 (57%) から回答が得られた。

ロービジョン外来の主たる担当者は、眼科医:16 施設 (34%)、視能訓練士:18 施設 (38%)。ロービジョンケアの開始時期、0 歳～2 歳 (59%) 3-5 歳 (32%) 視力検査の方法、簡視力 40 施設 (98%) 読書視力 17 施設 (36%)、拡大教科書の文字サイズの選定 21 施設 (45%) 羞明の評価 41 施設 (87%)、視覚支援学校 (幼稚部も含む) の紹介 42 施設 (89%) 連携手帳について: あれば使用する 34 施設 (72%)、教育機関との連携で望むこと (自由意見) ロービジョンクリニックで処方した補助具が、教育の現場で役立っているか、教育する上で、困っていることは何かといった教育現場での情報のフィードバックが欲しいという意見が多かった。

4. Japan eye model 作成に向けた多施設研究

日本の5つの機関での250名の健常者(年齢20～90歳、平均46.5±18.0歳)に対して、眼のBiometryを行った。結果は、平均として、角膜の曲率半径：前面7.77mm 後面6.33mm、前房深度2.92mm、中心部角膜厚0.55mm、眼軸長24.78mmであった。それぞれのパラメータで、加齢に伴う変化と性差があった

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

6、LCA兄弟例の長期経過

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。文献的考察では、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が分かった。

視覚障害乳幼児に対する教育サイドへのアンケート調査では、医療サイドとの連携は、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。

視覚障害児のロービジョンケアに関する医療側

のアンケート調査では、小児のロービジョン患者の多い施設では、ロービジョン外来は、医師と視能訓練士が連携して早期から、適切な視機能検査および補助具の選定が行われていると考えられた。教育機関との連携に関しては、ロービジョンクリニックで処方した補助具が、教育の現場で役立っているか、教育する上で、困っていることは何かといった教育現場での情報のフィードバックが不十分であった。これを解決する手段の1つとして、連携手帳の普及が望まれる。

Japan eye model作成に向けた多施設研究では、日本人の眼の標準的なパラメータが定量的に評価され、その加齢変化も評価することができた。今後未熟児網膜症などの小児の視覚障害者の眼のbiometryについて、このJapan eye modelと比較、検討する予定である。

近視の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。

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も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。本分担研究では、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視覚支援学校、施設への調査では、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。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。視覚障がいの子を比較的多く診療している医療側への調査では、早期から視覚リハビリが開始され、視機能評価、補助具の指導も適切に行われていると考えられた。教育機関との連携は不十分という意見が多く、連携手帳の活用などが進むことが望まれた。

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. Jan-Mar 2020;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 May;65(3):432-438.

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.

Takushi Kawamorita, Hiroshi Uozato, Tetsuro Oshika, Kazuno Negishi, Takashi Fujikado, Akira Murakami, Kazutaka Kamiya, Naoyuki Maeda, Yuta Ueno, Kazuhiro Onuma, Masakazu Hirota, Rie Hoshikawa, Sachiko Masui, Masahiro Yamaguchi, Toshifumi Mihashi
Evaluation of ocular biometry in the Japanese population using a multicenter approach: Prospective observational study
PLoS One 2022 Jul 27;17(7):e0271814.

Shigeru Sato, Takeshi Morimoto, Takashi Fujikado, Sayaka Tanaka, Motokazu Tsujikawa, Kohji Nishida
Extensive Macular Atrophy with Pseudodrusen in a Japanese Patient Evaluated by Wide-Field OCT Case Rep Ophthalmol 2022 Nov 16;13(3):847-854.

Kentaro Nishida, Takeshi Morimoto, Yasuo Terasawa, Hirokazu Sakaguchi, Motohiro Kame, Tomomitsu Miyoshi, Takashi Fujikado, Kohji Nishida
The influence of stimulating electrode conditions on electrically evoked potentials and resistance in suprachoroidal transretinal stimulation
Jpn J Ophthalmol 2023 Mar;67(2):182-188

2. 学会発表

- ・不二門尚 両眼視機能に興味を持って35年 第76回日本弱視斜視学会 2020.6.27 Web
- ・不二門尚 人工網膜による視覚再建 第21回日本ロービジョン学会 2020.7.4 Web
- ・不二門尚 網膜色素変性症に対する治療の展望：人工網膜を中心に 第2回沖縄眼科臨床談話会 2020.10.11 Web
- ・不二門尚 視力の測定法、表示法 第74回日本臨床眼科学会 2020.10.15 Web
- ・不二門尚 近視進行防止の現状 第213回宮城県眼科集談会 2021.4.24
- ・不二門尚 西円州家のリビング 第126回日本眼科学会総会 市民公開講座 2023.4.17 大阪
- ・不二門尚 近視化の機構に興味を持って35年 第4回日本近視学会総会 特別講演

2023. 5. 14 大阪
 ・不二門尚 仁科幸子 木村利男 中野泰志 視
 覚障がい乳幼児に対する医療機関と、視覚支援学
 校・施設の連携の実態調査
 第23回日本ロービジョン学会総集会 2022. 5. 22
 鹿児島
 ・不二門尚 近視抑制には眼鏡
 第64回日本コンタクトレンズ学会 2022. 7. 9広島
 ・不二門尚 プリズムの眼光学と臨床応用
 眼光学チュートリアルセミナー WEB開催
 ・不二門尚 高度医療とロービジョンケア（人工
 網膜を中心に）眼科スタッフ教育講座 2022. 10.
 29 大阪
 ・不二門尚 視機能に嵌って35年
 第63回日本視機能矯正学会特別講演
 2022. 10. 22 大阪
 ・不二門尚 STS型人工網膜の利点と限界 第42
 回日本眼薬理学会シンポジウム
 2022. 10. 29 奈良
 ・不二門尚 老視基礎研究の過去・現在・未来
 第1回日本老視学会基調講演 2023. 1. 15 東京

・不二門尚 小児眼科と眼光学（近視、不正乱視
 への対応）
 第19回小児眼科診療セミナー特別講演
 ・不二門尚 メタバース時代の両眼視機能の考え
 方 とやま眼科学術講演会特別講演
 2022.11.19 富山
 ・不二門尚 デジタルデバイス時代の小児の視機
 能管理 愛知県眼科医会特別講演 2023. 3. 11名
 古屋
 ・不二門尚 調節・コントラスト・グレア検査
 視能訓練士生涯教育プログラム 2022. 9. 18 Web

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）
総合分担研究報告書

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（20FC1055）に関する研究

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
研究協力者 轡田志穂 国立成育医療研究センター総合診療科・専門修練医

研究要旨：

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のために、全身合併症を要する対象疾患を眼疾患：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 全身疾患に伴う眼疾患：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ィビ症候群 ステイックラー症候群と選定、明示した。また対象疾患での全国小児医療専門機関での診療現況および診療での困難点、診療体制の改善点の意見を各施設の担当者にアンケート調査した。アンケート項目として、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。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、盲学校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および指針の発信などが今後の課題となることが示唆された。またこれまでの文献（学会などから公式ホームページの情報の含めての）検索を行い、無虹彩症、前眼部形成異常、網膜色素変性症、中隔視神経形成異常症についての内科的管理の方法、注意すべき合併症についてまとめ、診療マニュアルとして本研究班のホームページに記載した。また視覚障害児に対しての発達に関連した指針も記載を行った。これらを研究班のホームページに掲載し、情報発信を行った。

A. 研究目的

乳幼児期に重篤な視覚障害をきたす難病の早期の正確な診断と診療体制確立のためには全身管理を行う小児科での診療状況、意見を明らかにしての小児科での診療マニュアルが必要とされる。

B. 研究方法

指定難病より選定された今回の対象疾患を全国の小児専門医療施設34施設の担当者に郵送/メールでのアンケート調査を行った。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。診療マニュアルについての具体的な作成すべき

対象疾患、記載内容に関しては、これまでの文献（学会などのホームページで公表されている情報も含めて）調査して、対象を明確にして記載を行った。

（倫理面への配慮）

本研究は診療改善を目的としたものであり、またその調査においても各施設の担当者に対してのアンケートであり、かつ特定される個人情報を取り扱ってはない。

C. 研究結果

対象疾患としては、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 全身疾患に伴う眼疾患：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 スタージウエーバー症候群、ルビンシュタインテイ率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イビ症候群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% であった。また対象疾患での診療に困難を感じる点、診療体制の改善点のどちらにおいても療育、盲学校との連携の意見の一番を占めた。

D. 考察

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。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

び症候群 ステイックラー症候群

結果は、38施設中24施設より回答を得た（回答くのかの具体的な方向性が必要である。

E. 結論

無虹彩症、前眼部形成異常、網膜色素変性症、中隔視神経形成異常症についての内科的管理の方法、注意すべき合併症についてまとめ、診療マニュアルとして、また視覚障害と発達評価、診療に関する指針を作成して本研究班のホームページに記載した。今後も対象疾患での療育、盲学校などのよりよい連携の方法の検討、発信が望まれる。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

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,2021.10.28, 福岡

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

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	疾患の早期発見の必要性	日本小児眼科学会	やさしい小児の眼科	診断と治療社	東京	2023	p90-96
仁科幸子	簡便な機器を用いた乳幼児の眼科健診	五十嵐隆、中林正雄、竹田省	母子保健マニュアル 改定8版	南山堂	東京	2023	p144
仁科幸子	0歳からはじめたい！視覚スクリーニング。0歳児を診察する！アイサポート教育相談。ファーストステップ！	仁科幸子・林思音	子どもの視機能をみる～スクリーニングと外来診療	全日本病院出版会	東京	2022	p46-50, 111-113, 231-232
仁科幸子	水晶体偏位(先天性)奇形, 先天・発達白内障, 先天網膜ひだ, Sturge-Weber症候群	大路正人, 他	今日の眼疾患治療指針 第4版	医学書院	東京	2022	p506-507, 510-511, 749, 918
不二門尚	視角障害児に対する医療・福祉・教育機関の連携	仁科幸子・林思音	ファーストステップ 子どもの視機能をみる スクリーニングと外来診療	全日本病院出版社	東京	2022	226-230
永井章	複合性局所性疼痛症候群	「小児内科」 「小児外科」 編集部	小児疾患診療のための病態生理3 改訂第6版	東京医学社	東京	2022	703-706
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	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
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
Yoneda T, Miki A, Wakayama A, Nishina S.	National survey of amblyopia treatment in Japan: Comparison with Amblyopia Treatment Study results from Pediatric Eye Disease Investigator Group.	Jpn J Ophthalmol.	67(1)	97-108	2023
Morikawa H, Nishina S, Torii K, Hosono K, Yokoi T, Shigeyasu C, Yamada M, Kosuga M, Fukami M, Saitsu H, Azuma N, Hori Y, Hotta Y.	A pediatric case of congenital stromal corneal dystrophy caused by a novel variant c.953del of the DCN gene.	Hum Genome Var DOI 10.1038/s41439-023-00239-8	10	9	2023

Tachibana N, Hosono K, Nomura S, Arai S, Torii K, Kurata K, Satho M, Shimakawa S, Azuma N, Ogata T, Wada Y, Okamoto N, Saitsu H, <u>Nishina S</u> , Hotta Y.	Maternal uniparental isodisomy of chromosome 4 and 8 in patients with retinal dystrophy: <i>SRD5A3</i> -congenital disorders of glycosylation and <i>ORP1</i> -related retinitis pigmentosa.	Genes https://doi.org/10.3390/genes13020359	13	359	2022
Takeuchi J, Ota H, Nakano Y, Horiguchi E, Takiguchi Y, Ito Y, <u>Terasaki H</u> , Nishiguchi K, Kataoka K.	Predictive factors for outcomes of half-dose photodynamic therapy combined with aflibercept for pachychoroid neovascularopathy.	Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. doi: 10.1007/s00417-023-06030-3			2023
Suga A, Yoshitake K, Minematsu N, Tsunoda K, Fujinami K, Miyake Y, Kuniyoshi K, Hayashi T, Mizobuchi K, Ueno S, <u>Terasaki H</u> , Kominami T, Nao-Ino M, Mawatari G, Mizota A, Shinoda K, Kondo M, Kato K, Sekiryu T, Nakamura M, Kusuhara S, Yamamoto H, Yamamoto S, Mochizuki K, Kondo H, Matsushita I, Kameya S, Fukuchi T, Hatase T, Horiguchi M, Shimada Y, Tanikawa A, Yamamoto S, Miura G, Ito N, Murakami A, Fujimaki T, <u>Hotta Y</u> , Tanaka K, Iwata T.	Genetic characterization of 1210 Japanese pedigrees with inherited retinal diseases by whole-exome sequencing.	Hum Mutat.	43 (12)	2251-2264	2022
Okado S, Koyanagi Y, Inooka T, Kominami T, <u>Terasaki H</u> , Nishiguchi KM, Ueno S.	ASSESSMENTS OF MACULAR FUNCTION BY FOCAL MACULAR ELECTRORETINOGRAPHY AND STATIC PERIMETRY IN EYES WITH RETINITIS PIGMENTOSA.	Retina	42 (11)	2184-2193	2022

Inooka D, Omori Y, Ouchi N, Ohashi K, Kawakami Y, Koyanagi Y, Koike C, Terasaki H, Nishiguchi KM, Ueno S.	<u>Ablation of Ctrp9, Ligand of AdipoR1, and Lower Number of Cone Photoreceptors in Mouse Retina.</u>	Invest Ophthalmol Vis Sci.	63(5)	14	2022
Takeuchi J, Ota H, Nakano Y, Horiguchi E, Taki Y, Ito Y, Terasaki H, Nishiguchi KM, Kataoka K.	<u>Predictive factors for outcomes of half-dose photodynamic therapy combined with aflibercept for pachychoroid neovascularopathy.</u>	Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. doi: 10.1007/s00417-023-06030-3			2023
Nakano Y, Takeuchi J, Horiguchi E, Ota H, Taki Y, Ito Y, Terasaki H, Nishiguchi KM, Kataoka K.	<u>LONG-TERM MORPHOLOGIC CHANGES IN MACULAR NEOVASCULARIZATION UNDER AFLIBERCEPT TREATMENT WITH A TREAT-AND-EXTEND REGIMEN.</u>	Retina	43(3)	412-419	2023
Mitsuma A, Ito Y, Shimokata T, Tanaka C, Uehara K, Nakayama G, Terasaki H, Ando Y.	<u>Direct Observation of Retinal Microvessels in Cancer Patients After Systemic Administration of Bevacizumab and Oxaliplatin.</u>	Cancer Diagn Progn	2(3)	330-335	2022
Ota H, Takeuchi J, Nakano Y, Horiguchi E, Taki Y, Ito Y, Terasaki H, Nishiguchi KM, Kataoka K.	<u>Switching from aflibercept to brolocizumab for the treatment of refractory neovascular age-related macular degeneration.</u>	Jpn J Ophthalmol.	66(3)	278-284	2022
Terao R, Ahmed T, Suzumura A, Terasaki H.	<u>Oxidative Stress-Induced Cellular Senescence in Aging Retina and Age-Related Macular Degeneration.</u>	Antioxidants (Basel)	11 (11)	2189	2022
Iwase T, Ueno Y, Tomita R, Terasaki H.	<u>Relationship Between Retinal Microcirculation and Renal Function in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease by Laser Speckle Flowgraphy.</u>	Life (Basel)	13(2)	424	2023

Nakamura K, Takeuchi J, Kataoka K, Ota H, Asai K, Nakano Y, Horiguchi E, Takiyama Y, Ito Y, Terasaki H, Nishiguchi KM.	EFFECTS OF HALF-DOSE PHOTODYNAMIC THERAPY ON CHRONIC CENTRAL SEROUS CHORIORETINOPATHY WITH OR WITHOUT MACULAR NEOVASCULARIZATION ASSESSED USING OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY.	Retina.	42 (12)	2346-2353	2022
Horiguchi E, Takeuchi J, Tomita R, Asai K, Nakano Y, Ota H, Takiyama Y, Ito Y, Terasaki H, Nishiguchi KM, Kataoka K.	Choroidal hemodynamics in central serous chorioretinopathy after half-dose photodynamic therapy and the effects of smoking.	Sci Rep.	12(1)	17032	2022
Itai T, Wang Z, Nishimura G, Ohashi H, Guo L, Wakano Y, Sugiura T, Hayakawa H, Okada M, Saisu T, Kitta A, Doi H, Kurosawa K, Hotta Y, Hosono K, Sato M, Shimizu K, Takikawa K, Watanabe S, Ikeda N, Suzuki M, Fujita A, Uchiyama Y, Tsuchida N, Miyatake S, Miyake N, Matsu moto N, Ikegawa S.	De novo heterozygous variants in KIF5B cause kyphomelic dysplasia.	Clin Genet	102(1)	3-11	2022
Hikoya A, Hosono K, Ono K, Arai S, Tachibana N, Kurata K, Torii K, Sato M, Saitsu H, Ogata T, Hotta Y.	A case of siblings with juvenile retinitis pigmentosa associated with <i>NEK1</i> gene variants.	Ophthalmic Genet. doi: 10.1080/13816810.2022.2141788.			2022

Sano Y, Koyanagi Y, Wong JH, Murakami Y, Fujiwara K, Endo M, Aoi T, Hashimoto K, Nakazawa T, Wada Y, Ueno S, Gao D, Murakami A, <u>Hotta Y</u> , Ikeda Y, Nishiguchi KM, Momozawa Y, Sonoda KH, Akiyama M, Fujimoto A.	Likely pathogenic structural variants in genetically unsolved patients with retinitis pigmentosa revealed by long-read sequencing.	J Med Genet.	59(11)	1133-1138	2022
Takushi Kawamori, Hiroshi Uozato, Tetsuro Oshika, Kazuno Negishi, <u>Takashi Fujikado</u> , Akira Murakami, Kazutaka Kamiya, Naoyuki Maeda, Yuta Ueno, Kazuhiro Onuma, Masakazu Hirota, Rie Hoshikawa, Sachiko Masui, Masahiro, Yamaguchi, Toshifumi Mihashi	Evaluation of ocular biometry in the Japanese population using a multicenter approach: Prospective observational study	PLoS One	Jul 27	17(7):e0271814	2022
Shigeru Sato, Takeshi Morimoto, <u>Takashi Fujikado</u> , Sayaka Tanaka, Motokazu Tsujikawa, Kohji Nishida	Extensive Macular Atrophy with Pseudodrusen in a Japanese Patient Evaluated by Wide-Field OCT	Case Rep Ophthalmol	Nov16	13(3):847-854.	2022
Kentaro Nishida, Takeshi Morimoto, Yasuo Terasawa, Hirokazu Sakaguchi, Motohiro Kamei, Tomomitsu Miyoshi, <u>Takashi Fujikado</u> , Kohji Nishida	The influence of stimulating electrode conditions on electrically evoked potentials and resistance in suprachoroidal transretinal stimulation	Jpn J Ophthalmol	Mar;67(2)	182-188.	2023
Yuta Hoshina, Hirayuki Iijima, Mitsuru Kubota, Tsutomu Murakami, <u>Akira Nagai</u>	Case of atrial septal defect closure relieving refractory migraine	Clinical Case Reports	10(11)	e6484.doi:10.1002/ccr3.6484.	2022

松岡真未、 <u>仁科幸子</u> 、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.	眼臨紀	15 (1)	42-46	2022
仁科 幸子	小児の眼鏡処方	日本の眼科	93(7)	38-42	2022
仁科 幸子	新生児・乳児の視覚スクリーニングと眼科精密検査	東京都眼科医会報	260	2-8	2022
仁科 幸子	小児の眼鏡処方	眼科	64(5)	427-432	2022
松岡真未、 <u>仁科幸子</u>	小児の近視の眼鏡処方の基本	あたらしい眼科	39(3)	265-271	2022
仁科幸子	3歳児健診視覚検査への屈折検査の導入	医学のあゆみ	5	511-517	2022
不二門尚	年代別・目的別 眼鏡コンタクトレンズ処方-私はこうしている-眼鏡処方の基本	OCULIATA	112	1-8	2022
不二門尚	【子どもの近視の眼鏡処方】とくに注意したい病態の眼鏡処方 不同視を伴う近視	あたらしい眼科	39(3)	293-299	2022
寺澤靖雄、 <u>不二門尚</u>	人工感覚器の最新情報「最新の人工視覚器」	耳鼻咽喉科	2(2)		2022
不二門尚	「子どもの近視・大人の近視」VDT環境と近視	日本医師会雑誌	150(12)		2022
中島伸子、 <u>不二門尚</u>	調節異常（調節緊張・調節痙攣、IT眼症など）の診断と治療について	眼科	64(5)		2022
不二門尚	「COVID-19」各論：COVID-19の流行がもたらした子どもたちへの影響	小児内科	54(1)		2023

永井章	心理社会的な問題に関連した便秘, 下痢	小児内科		331-335	2023
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, Nishina S, <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
<u>Nishina S</u> , Hosono K, Ishitani S, Kosaki K, Yokoi T, Yoshida T, Tomita K, Fukami M, Saitsu H, Ogata T, Ishitani T, Hotta Y, <u>Azuma N</u>	Biallelic CDK9 variants as a cause of a new multiple-malformation syndrome with retinal dystrophy mimicking the CHARGE syndrome	J Hum Genet		66(10):1021-1027	2021
Haque MN, Ohtsubo M, Nishina S, Nakao S, Yoshida K, Hosono K, Kurata K, Ohishi K, Fukami M, Saeyto 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

Tachibana N, Hosono K, Nomura S, Arai S, Torii K, Kurata K, Satoh 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 RP1-Related Retinitis Pigmentosa	Genes	13	359	2022
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	38 (臨増)	316-319	2021
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
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
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, https://doi.org/10.1038/s10038-021-00909-x
Haque NM, Ohtsubo M, Nishina S, Nakao S, Yoshida K, Hosono K, Kururata K, Ohishi K, Fukami M, Sasato M, Hotta Y, Azuma N, Minoshima S	Analysis of <i>IKBK</i> / <i>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	(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
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, 白井智彦, 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, 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.	<u>Prediction of causative genes in inherited retinal disorder from fundus photography and autofluorescence imaging using deep learning techniques.</u>	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, Woo SJ, Ikeda Y, Sonoda K.	<u>Genotype and long-term clinical course of Bietti crystalline dystrophy in Korean and Japanese patients.</u>	Ophthalmol Retina.			2021 Feb 23; S2468-6530(2021)00063-4. doi: 10.1016/j.oret.2021.02.009.
Ueno Y, Iwase T, Goto K, Tomita R, Ra E, Yamamoto K, Terasaki H.	<u>Association of changes of retinal vessels diameter with ocular blood flow in eyes with diabetic retinopathy.</u>	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, Kuramoto 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.	<u>Regional differences in genes and variants causing retinitis pigmentosa in Japan.</u>	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.	<u>Three cases of brodalumab-associated retinal vasculitis treated with systemic and local</u>	Jpn J Ophthalmol.			2021 Mar; 65(2):199-207. doi: 10.1007/s10384-021-00818-8. Epub 2021 Feb 5.

<p>Kaneko H, Hirata N, Shimizu H, Kataoka K, Nonobe N, Mokuno K, Terasaki H.</p>	<p><u>Effect of internal limiting membrane peeling on visual field sensitivity in eyes with epiretinal membrane accompanied by glaucoma with hemifield defect and myopia.</u></p>	<p>Jpn J Ophthalmol.</p>		<p>2021 May;65(3):380-387. doi: 10.1007/s10384-021-00817-9. Epub 2021 Feb 3.</p>
<p>Kawano S, Imai T, Sakamoto T; Japan-Retinal Detachment Registry Group.</p>	<p><u>Scleral buckling versus pars plana vitrectomy in simple phakic macula-on retinal detachment: a propensity score-matched, registry-based study.</u></p>	<p>Br J Ophthalmol.</p>		<p>2021 Jan 29;bjophthalmol-2020-318451. doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-318451.</p>
<p>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</p>	<p><u>Cytoplasmic synthesis of endogenous Alu complementary DNA via reverse transcription and implications in age-related macular degeneration.</u></p>	<p>Proc Natl Acad Sci U S A.</p>		<p>2021 Feb 9;118(6):e2022751118. doi: 10.1073/pnas.2022751118</p>
<p>Nishiguchi KM, Miya F, Mori Y, Fujita K, Akiyama M, Kamatani T, Koyanagi Y, Satoh 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.</p>	<p><u>A hypomorphic variant in EYS detected by genome-wide association study contributes toward retinitis pigmentosa.</u></p>	<p>Commun Biol.</p>		<p>2021 Jan 29;4(1):140. doi: 10.1038/s42003-021-01662-9. PMID: 33514863</p>

Funahashi S, Ito Y, Kataoka K, Takeuchi J, Nakano Y, Fujita A, Horiguchi E, Taki Y, <u>Terasaki H.</u>	<u>Spontaneous closure of macular hole after vitrectomy for myopic retinoschisis with foveal detachment.</u>	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, <u>Terasaki H.</u>	<u>Investigation of causative factors for unusual shape of macula in eyes with macula-off rhegmatogenous retinal detachment.</u>	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, <u>Terasaki H.</u>	<u>Four-year outcome of aflibercept administration using a treat-and-extend regimen in eyes with recurrent neovascular age-related macular degeneration.</u>	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, Komiyama T, Ushida H, Kaneko H, Ito Y, <u>Terasaki H.</u>	<u>Intraoperative and postoperative monitoring of autologous neurosensory retinal flap transplantation for a refractory macular hole associated with high myopia.</u>	Retina.		2021 May 1;41(5):921-930. doi: 10.1097/ICB.0000000000003000
Shimizu H, Yamada K, Suzumura A, Kataoka K, Takayama K, Sugimoto M, <u>Terasaki H.</u> Kaneko H.	<u>Caveolin-1 promotes cellular senescence in exchange for blocking subretinal fibrosis in age-related macular degeneration.</u>	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, Komina mi 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.	<u>RP2-associated retinal disorder in a Japanese cohort: Report of novel variants and a literature review, identifying a genotype-phenotype association.</u>	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.	<u>Association between displacement and thickness of macula after vitrectomy in eyes with epiretinal membrane.</u>	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 KH, Terasaki H.	<u>Relationship between macular curvature and common causative genes of retinitis pigmentosa in Japanese patients.</u>	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.	<u>Clinical characteristics and high resolution retinal imaging of retinitis pigmentosa caused by RP1 gene</u>	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, Yoshitake K, Miyake Y, Kurihara T, Tsubota K, Miyata H, Iwata T, Tsunoda K; Japan Eye Genetics Consortium.	<u>Clinical and genetic characteristics of 18 patients from 13 Japanese families with CRX-associated retinal disorder: Identification of genotype-phenotype association.</u>	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.	<u>Differences in blood flow between superior and inferior retinal hemispheres.</u>				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.	<u>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.</u>	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 MB, 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, <u>Fujikado T.</u>	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, <u>Takashi Fujikado</u> , 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, <u>Takashi Fujikado</u> , Kohji Nishida	Complete Visual Recovery From Severe Outer Retinitis After Tonsillitis.	J Neuroophthalmol.	11		2020 Sep
Hiroshi Horiguchi, Eiji Suzuki, Hiroyuki Kubo, <u>Takashi Fujikado</u> , Sanae Asonuma, Chihomi Fujimoto, Munetomo Tatsumoto, Taisei Fukuchi, Yuta Sakae, 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 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.	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.31No.7	8-12	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