

厚生労働研究費補助金

難治性疾患政策研究事業

乳幼児期に重度視覚障害をきたす難病の遺伝学的診断と長期的診療体制の構築

令和5年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 仁科 幸子

令和6（2024）年 5月

目 次

I. 総括研究報告		
乳幼児期に重度視覚障害をきたす難病の遺伝学的診断と長期的診療体制の構築		
仁科 幸子	-----	3
II. 分担研究報告		
1. 乳幼児期の視覚難病の遺伝学的検査に関する研究	-----	9
堀田喜裕		
2. 角膜難病の長期的診療体制の構築	-----	10
外園 千恵		
3. 乳幼児期に重度視覚障害をきたす後眼部疾患の診断と長期的診療体制の構築		
に関する研究	-----	12
近藤 峰生		
4. 視覚障害児の予後および支援を検討するための当科での後方視的先行研究	-----	16
永井 章		
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	18

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

乳幼児期に重度視覚障害をきたす難病の遺伝学的診断と長期的診療体制の構築

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：重度視覚障害をきたす難病の大部分は視覚発達の感受性期に起こるため、早期発見、確実な診断、保有視機能と予後評価に基づく治療・ロービジョンケア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。本研究班の目的は、第一に乳幼児期における視覚難病の重症度及び予後評価を確立し、今後の治療導入のため遺伝学的診断を早期に実施する体制を構築すること、第二に小児科との連携体制を強化し、全身疾患と結びつく視覚難病を包括したAYA世代支援、成人期移行医療を推進する長期的診療体制を作ることである。本年度は①重症度と予後評価に関し、乳幼児期の視覚障害の重症度スケールを前眼部、後眼部別に心理物理・電気生理・画像評価を基に検討した。②遺伝学的診断に関し、乳幼児期の特殊性と課題を検討するため乳幼児の遺伝子解析に関する保護者の意識調査を多機関で実施した。日本人のレーバー先天盲・早発型網膜ジストロフィにおいて最多のRPGRIP1遺伝子異常の遺伝型と臨床像を研究し発信した。前眼部の視覚難病（前眼部形成異常、先天無虹彩、小眼球）に対し、効率的な遺伝学的検査法を検討するため、遺伝子パネルを作成した。③長期的診療体制を構築するため、AYA世代における眼・全身合併症の調査を計画・実施した。小児科側から視覚障害児の発達の予後を検討した。乳幼児の視覚難病に対し今後、新たな治療技術を適切な時期・方法で小児に導入するためには、乳幼児期の遺伝学的診断と長期的診療体制を構築し、対象疾患の重症度・視覚予後・合併症を明らかとする必要がある。本研究の成果は、視覚難病の乳幼児のよりよい視覚予後の獲得に寄与できると期待される。

研究分担者

堀田喜裕・浜松医科大学医学部教授
外園千恵・京都府立医科大学大学院医学研究科
視覚機能再生外科学教授
近藤峰生・三重大学大学院医学系研究科
臨床医学系講座眼科学教授
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

深見真紀・国立成育医療研究センター
研究所副所長
小崎里華・国立成育医療研究センター
遺伝診療科診療部長
鳥居薫子・浜松医科大学医学部助教
鎌田さや花・京都府立医科大学助教
原田純直・三重大学大学院医学系研究科助教
響田志穂・国立成育医療研究センター
総合診療科専門修練医
森川葉月・国立成育医療研究センター眼科医員
林 思音・国立成育医療研究センター眼科医員
吉田朋世・国立成育医療研究センター眼科医員

A. 研究目的

小児の重度視覚障害の約84%は0歳で発生する。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のレーバー先天盲（早発型網膜色素変性症）、黄斑ジストロフィ、前眼部形成異常、無虹彩症及び眼症状を初発とする全身症候群の乳幼児では、視覚情報の欠如が心身の発達に重大な影響を及ぼし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、早期に視覚難病を診断し、保有視機能の評価し、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。我々は既に、乳幼児期に重篤な視覚障害をきたす難病（推定5万人）の小児期診療に関する全国実態調査を実施、早期の診療体制を推進する各種マニュアルを作成、医療・教育機関の連携した支援体制（全国ネットワーク）を構築し研究班ホームページにて発信した。

本研究班の目的は、第一に乳幼児期における視覚難病の重症度及び予後評価の確立、今後の治療導入のため遺伝学的診断を早期に実施する

体制を構築すること、第二に小児科との連携体制を強化し、全身疾患と結びつく視覚難病を包括したAYA世代支援、成人期移行医療を推進する長期的診療体制を作ることである。

研究組織機関は全国有数の専門施設で難治性小児眼疾患を集積し先進的な検査や治療の研究に成果を挙げてきた。班員は日本眼科学会、日本小児眼科学会、小児科学会、患者会、AMED研究、行政と緊密に連携しオールジャパン体制を作り研究を遂行する。我が国では視覚難病に対する早期の遺伝学的診断体制は未確立で他科領域や欧米に後れをとっている。遺伝子治療の急速な進歩が見込まれる眼科領域において本研究の遂行は不可欠である。

B. 研究方法

1) 乳幼児期における視覚障害の重症度スケールと予後評価

①乳幼児期の視覚障害の重症度スケールを前眼部、後眼部別に心理物理・電気生理・画像評価を基に作成し、予後評価の研究を計画して多機関で実施

2) 乳幼児期の視覚難病に対する遺伝学的検査を包括した確実な診断体制

①乳幼児期の特殊性と課題を検討するため、乳幼児期に発症する視覚難病の遺伝子解析に関する保護者の意識調査を計画し、多機関で実施

②遺伝性網膜ジストロフィにおける遺伝学的検査のガイドライン等を作成

③乳幼児期に発症する重篤な網膜ジストロフィ及び黄斑ジストロフィ、角膜実質ジストロフィに対し遺伝子解析と臨床像の検討を行った

④前眼部の難病に対し疾患原因遺伝子の迅速な検査法を策定

3) AYA世代、成人期移行医療支援を推進する長期的診療体制の構築

①乳幼児視覚難病のAYA世代における眼・全身合併症の研究を計画して多機関で実施

②視覚障害児の発達の予後を検討

4) 研究班ホームページにて、情報提供を行う (倫理面への配慮)

研究組織機関で行った眼科精密検査は、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：【中央一括審査】乳幼児の視覚難病の重症度に関する研究（国立成育医療研究センター、2023年12月13日、承認番号2023-136）

・仁科幸子：【中央一括審査】乳幼児視覚難病の

AYA世代における眼・全身合併症の研究（国立成育医療研究センター、2023年11月10日、承認番号2023-137）

・仁科幸子：【中央一括審査】乳幼児期に発症する視覚難病の遺伝子解析に関する保護者の意識調査（国立成育医療研究センター、2023年12月13日、承認番号2023-168）

・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) 乳幼児期における視覚障害の重症度スケールと予後評価

①乳幼児期（0～3歳）の各視覚難病の視覚障害の重症度分類を心理物理（選択視PL法）、電気生理（網膜電図ERG、視覚誘発電位VEP）、画像評価（光干渉断層計OCT）、形状評価（前眼部形状、角膜混濁、後眼部視神経形状）、行動評価（羞明、夜盲）を基に作成し、6歳以降の視機能の重症度と比較して妥当性を検討する研究を計画して中央一括審査を受け、多機関（成育、浜松医大、京都府立医大、三重大）で研究を実施中である。

2) 乳幼児期の視覚難病に対する遺伝学的検査を包括した確実な診断体制

①乳幼児期に発症する視覚難病の遺伝子解析に関する保護者の意識調査（図1）を計画し、多機関で実施中である。現在までに70件以上の回答を得て解析中である。

“乳幼児期に発症する視覚難病の遺伝子解析に関する保護者の意識調査” アンケート調査にご協力下さい。

説明文書

乳幼児期に視覚障害を起こす難病の発症を解明するために、原因となる遺伝子（設計図）を調べる取り組みが進んでいます。遺伝子治療などの新しい治療が開発されることが期待されており、乳幼児のうちには正確な診断を踏まえておくことはメリットがあると考えられます。一方、保護者の方々は、お子さんの遺伝子診断することに対して、色々な心配を抱えているのではないかと感じます。よりよい遺伝カウンセリングと遺伝診断体制をつくるため、保護者の方々がどのような意識を持っていらっしゃるの調査を行うことになりました。この調査は国立成育医療研究センターの倫理審査委員会の承認を得て行われます。

研究責任者：仁科幸子（国立成育医療研究センター総科）

共同研究機関：浜松医科大学眼科（責任者：高田寛昭）、京都府立医大眼科（責任者：外藤千穂）

三重大大学眼科（責任者：石原隆志）

※対象者は、視覚の難病とされる疾患をもつお子さんの保護者の方々にお願いいたします。

※当紙調査による無記名式のアンケートを実施します。

※ご記入いただいたアンケートは外来担当医が回収いたします。

※参加者に賞品のメリットはありません。質問紙への記入に10分程度の時間を要します。

※調査への参加は任意です。ご参加いただけない場合でも、不利益が生じることはありません。アンケート調査にある、この研究への参加希望を表明するチェック欄への記載をもち

て本研究へのご参加に同意いただいたものとみなします。なお、無記名式のアンケートですので、一旦アンケートにご回答いただいたあとに参加を撤回することはできません。

※アンケートに記載された内容が漏れないよう、調査票は研究担当者（国立成育医療研究センター総科：林田香）が情報管理となり、厳密にされたスペースに厳重に保管します。

※調査の結果は学術発表や論文、研究班ホームページにて公開する予定です。

※研究計画書の内容に基づき、内容を精査することになります。

※調査期間は診断等を含む倫理審査承認後～2026年3月31日までとさせていただきます。

※調査終了後、データは廃棄された場所以外に5年間保管し、その後、適切に廃棄いたします。

※調査にかかる費用・費用は一切ございません。

※研究の資金は厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患啓発研究事業）23FC1055 乳幼児期に重症視覚障害をきたす難病の遺伝学的診断と長期的診療体制の構築から支出します。

※研究者等の研究に係る利益相反はありません。

※ご不明な点やご質問等、お問い合わせは下記までご連絡ください。

研究責任者：仁科幸子（Eメール：saki@ayac.ac.jp）

国立成育医療研究センター 小児外科専門診療部 総科 診療部 総務課

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵2-10-1 Tel: 03-3418-0181

以上をご理解いただいた上で、調査に参加したい方は、アンケート票裏の「この研究に参加することを同意いたします。」欄にチェックの上、ご回答をお願いいたします。

お子さんの遺伝子調べることについて
保護者の方々へ アンケート調査へのご協力のお願い

□この研究に参加することを同意いたします。
回答日 令和()年()月()日
回答者 保護者：父 母 *お名前前の記載は不要です

当院では、乳幼児期から発症する眼の病気を正確に診断して適切な処置や治療をいくために、お子さんの遺伝子(身体設計図)を調べる研究や検査を行っています。この質問票は、乳幼児のお子さんの遺伝子調べることについて、保護者の方々のご要望やご心配をお持ちであるかを調べるものです。今後のよりよい実施体制を研究するため、匿名化された状態で使用いたします。

注) 遺伝子調べることの中には、病気の原因を解明する「研究」を目的とした遺伝子解析と、診療に役立てることを目的に「臨床検査」(主に保険診療)として実施される遺伝子検査があります。多くの眼の病気が「研究」として遺伝子調べられていますので、費用はかかりませんが、解析結果の精度は保証されていません。解析法が進歩すると検出結果の判定が異なる可能性があります。

以下の質問にお答えください。下線に数値や病名などを直接記入してください。選択肢はあてはまるもの1つの番号に○をつけてください。ただし、複数選択可とあるものは、あてはまるものすべての番号に○をつけてください。

1. お子さんの年齢: _____ 歳
2. お子さんの眼の病名: _____
3. 今までお身体の病気があったと言われたことがありますか?
① あり: お子さんの身体の病名: _____
② ない
4. 今までお子さんの遺伝子調べたことがありますか?
① あり: 遺伝子名 _____ ・染色体・不明
② これから調べる予定である
③ ない

1

1) 遺伝子調べることに対して期待すること (複数回答可)

- ① 病気の原因がわかること
 - ② 病気が進行するかどうかわかること
 - ③ お子さんの健康管理に役立つこと
 - ④ 身体の病気になりやすいかどうかわかること
 - ⑤ 将来の治療の研究や開発につながる
 - ⑥ 次のお子さんが病気になるかどうかわかること
 - ⑦ 家族が病気になるかどうかわかること
 - ⑧ 同じ病気のお子さんや家族と知り合えること
 - ⑨ お子さんの病気に関して十分な相談やカウンセリングを受けられること
 - ⑩ その他: _____
- ※ 期待することは特になし

2) 遺伝子調べることに対して心配していること (複数回答可)

- ① 病気の原因が分からない場合があること
 - ② すぐに適応できる治療法が見つからないこと
 - ③ 精度が保証されていないこと
 - ④ お子さんやご両親のもつ遺伝情報を知ること
 - ⑤ 家族や親戚へ影響がある可能性があること
 - ⑥ ほかに家族や親戚に知らせたくない
 - ⑦ お子さんの意思とかかわりなく検査を受けること
 - ⑧ 成長した子どもにも説明できるか心配であること
 - ⑨ 子どもの将来の家族計画に影響がある場合があること
 - ⑩ 眼以外の重大な病気の原因がみつかったりすること
 - ⑪ 理解のない人から偏見をもたれないか心配であること
 - ⑫ 保険加入に支障がでないか心配であること
 - ⑬ その他: _____
- ※ 心配なことはない

2

3) 遺伝子調べた結果について、将来、お子さんに、医師から説明や遺伝カウンセリングを希望されますか?

- ① 希望する
- ② 希望しない
- ③ わからない
- ④ その他: _____

4) 3)で①と答え方に質問します。お子さんへの説明の時期はいつごろと考えておられますか?

- ① 小学校低学年から、わかるように説明してほしい
- ② 小学校高学年
- ③ 中学生
- ④ 高校生
- ⑤ 成人(18歳以降)になってから
- ⑥ わからない
- ⑦ その他: _____

5) そのほか、遺伝子調べることについて、何かご意見がございましたら以下に記載をお願いいたします。

ご協力をありがとうございました。
何かご質問やご心配がございましたら、担当の先生にお申し出ください。

3

図2 保護者への意識調査

② 遺伝性網膜ジストロフィに関し、分担研究者の堀田、近藤は、遺伝性網膜ジストロフィにおける遺伝学的検査のガイドライン、運用指針、原因となりうる主な遺伝子リストの作成に関わり、本研究班へ連携した。

③ 各種疾患の遺伝子解析と臨床像の検討

・乳幼児期に起こる重篤な網膜ジストロフィの遺伝型と臨床像について研究し、日本人の若年発症網膜ジストロフィの最多の原因は *RPGRIPI* 遺伝子異常の可能性が高く、早期から重篤な臨床像(レーバー先天盲)を呈するが、その進行は比較的緩徐であることを示した。

・分担研究者の近藤は、黄斑ジストロフィ Occult macular dystrophy の原因として *RP1L1* 遺伝子変異以外に、*CRX* 遺伝子、*GUCY2D* 遺伝子などの遺伝子変異が原因となり得ることを示した。

・先天角膜実質ジストロフィの日本人女兒の遺伝型と臨床像を示した。

④ 乳幼児期に発症する前眼部の視覚難病(前眼部形成異常、先天無虹彩、小眼球)に対し、効率的な遺伝学的検査法を検討するため、遺伝子パネル(図2)を作成した。

乳幼児期に発症する前眼部の視覚難病に対する遺伝子パネル検査

1) 前眼部形成異常・無虹彩パネル (11 遺伝子)

COL4A1	Brain small vessel disease with or without ocular anomalies	AD
CPAMD8	Anterior segment dysgenesis 8	AR
CYP1B1	Anterior segment dysgenesis 6, multiple subtypes/Glaucoma 3A, primary open angle, congenital, juvenile, or adult onset	AR
FOXC1	Anterior segment dysgenesis 3, Axenfeld-Rieger syndrome, type 3	AD
FOXE3	Anterior segment dysgenesis 2, Cataract 34, multiple types	AD/AR
PA6S	Coleboma, aniridia	AD
PITX2	Anterior segment dysgenesis 4, Axenfeld-Rieger syndrome, type 1	AD
PITX3	Anterior segment dysgenesis 1, multiple subtypes/Cataract 11, syndromic	AD/AR
PXDN	Anterior segment dysgenesis 7, with sclerocornea	AR
B3GLCT	peters plus	AR
GJA8	peters	AD

2) 小・無眼球パネル (12 遺伝子)

ABCB5	Microphthalmia, isolated, with coloboma	AD
ALDH1A3	Microphthalmia, isolated	AR
BMP4	Microphthalmia, syndromic 6	AD
CRYBA4	Cataract 23	AD
GDF6	Microphthalmia with coloboma 6, Microphthalmia, isolated 4	AD
OTX2	Microphthalmia, syndromic 5, Pituitary hormone deficiency, combined, 6	AD
RARB	Microphthalmia, syndromic 12	AD/AR
RAX	Microphthalmia, syndromic 16	AD
SOX2	Microphthalmia, syndromic 3	AD
STRA6	Microphthalmia, isolated, with coloboma 8	AR
TENM3	?Microphthalmia, isolated, with coloboma 9 / Microphthalmia, syndromic 15	AR
VSX2	Microphthalmia with coloboma 3	AR

図2 遺伝子パネル

3) AYA 世代、成人期移行医療支援を推進する長期的診療体制の構築

① 乳幼児視覚難病の AYA 世代における眼・全身合併症の研究について中央一括審査を受け多機関で研究を実施中。小児科と連携体制を組み、1) 前眼部形成異常、2) 先天無虹彩、3) レーバー先天盲・若年発症網膜ジストロフィ、4) 早発型黄斑ジストロフィに対し、後天性・続発性の眼・全身合併症の発症の有無と時期について後ろ向きに調査を行い、データ解析中である。

②小児科側から、分担研究者の永井は、先行研究として視覚障害児の発達の予後を検討した。

4) 研究班ホームページを更新し各種の情報提供を行った(図3)。

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



図3 研究班 HP トップページ

D. 考察

1) 乳幼児期における視覚障害の重症度スケールと予後評価

乳幼児期(0~3歳)の視覚障害の重症度スケールを6歳以降の予後評価によって策定することで、遺伝子診断に基づく予後予測に活用することができる。新規治療法の介入の可否と時期を検討するために役立つと考えられる。

2) 乳幼児期の視覚難病に対する遺伝学的検査を包括した確実な診断体制

保護者の意識調査をもとに、乳幼児に対する遺伝子解析及び遺伝カウンセリングのよりよい実施体制を検討することが目標となる。

乳幼児の各種視覚難病の遺伝型と臨床像の検討は、遺伝学的検査体制をつくるための基盤となると考えられる。関連学会や関連研究班と連携して、オールジャパン体制での実現をめざしたい。

前眼部の難病の遺伝子解析は普及していない。今後、遺伝子パネルを用いた迅速な検査法の検証を行い、臨床の場での応用を目指したい。

3) AYA世代、成人期移行医療支援を推進する長期的診療体制の構築

乳幼児視覚難病のAYA世代における眼・全身合併症の研究結果を示すことで、長期管理の重要項目を挙げることができる。2年度以降にAYA世代における眼科及び小児科各科の診療マニュアルの作成をすすめたい。

視覚障害児の発達の評価と支援の時期・方法を示すことは、眼科と小児科が連携して取り組む課題と考える。最終年度には小児成人期移行医療を支援する医療・教育・福祉を包括したマニュアルを作成したい。

E. 結論

本年度は多機関研究を立ち上げ、本研究目標の基盤となる研究を開始することができた。結果を解析して2年目以降に成果を発信したい。

乳幼児の視覚難病に対し今後、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。新たな治療技術を適切な時期・方法で小児に導入するためには、乳幼児期の遺伝学的診断と長期的診療体制を構築し、対象疾患の重症度・視覚予後・合併症を明らかにする必要がある。本研究の成果は、視覚難病の乳幼児のよりよい視覚予後の獲得に寄与できると考えられる。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Morikawa H, Yoshida T, Kashizuka E, Hayashi S, Yokoi T, Tomita K, Azuma N, **Nishina S**. Choroidal neovascularization in a child with Down syndrome. *Retin Cases Brief Rep*. 2023, Dec 6, accepted.
2. Oshika T, Endo T, Kurosaka D, Matsuki N, Miyagi M, Mori T, Nagamoto T, Negishi K, **Nishina S**, Nomura K, Unoki N, Yoshida S. Long-term surgical outcomes of pediatric cataract-multivariate analysis of prognostic factors. *Sci Rep*. 2023, 13, 21645. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-49166-2>
3. Iimori H, **Nishina S**, Hieda O, Goseki T, Nishikawa N, Suzuki S, Hikoya A, Komori M, Suzuki H, Yoshida T, Hayashi S, Mori T, Kimura A, Morimoto T, Shimizu Y, Negishi T, Shimizu T, Yokoyama Y, Sugiyama Y, Azuma N, Sato M. Clinical presentations of acquired comitant esotropia in 5-35 years old Japanese and disital device usage: a multicenter registry data analysis study. *Jpn J Ophthalmol*. 2023, <https://doi.org/10.1007/s10384-023-01023-5>
4. Torii K, **Nishina S**, Morikawa H, Mizobuchi K, Takayama M, Tachibana N, Kurata K, Hikoya A, Sato M, Nakano T, Fukami M, Azuma N, Hayashi T, Saitsu H, Hotta Y. The structural abnormalities are deeply involved in the cause of *RPGRIP1*-related retinal dystrophy in Japanese patients. *Int. J. Mol. Sci*. 2023, 24, 13678. <https://doi.org/10.3390/ijms241813678>
5. 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. *2023 Hum Genome Var* 10, 9,

- 2023, DOI [10.1038/s41439-023-00239-8](https://doi.org/10.1038/s41439-023-00239-8)
6. 古味優季、**仁科幸子**、坂田公毅、森川葉月、櫻塚絵実、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1例. 日眼会誌 127(5): 563-569, 2023.
 7. **仁科幸子**: 小児や障害児に適した眼鏡—デザインと装用させるコツ. 小児の近視 診断と治療 第2版. 日本近視学会・日本小児眼科学会・日本視能訓練士協会編、p144-147, 三輪書店、東京、2023
 8. **仁科幸子**: 疾患の早期発見の必要性. やさしい小児の眼科, 日本小児眼科学会編, p90-96, 診断と治療社, 2023.4
 9. 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 (第2版). 日眼会誌 127(5): 570-578, 2023.
2. 学会発表
 1. **Nishina S.** Myopia and acute acquired comitant esotropia in Japan. Invited speaker of strabismus & pediatric ophthalmology symposium, 130th annual meeting of the Korean Ophthalmological Society. 2023.11.24
 2. **Nishina S.**, Yoshida T, Onishi T, Morikawa H, Hayashi S, Yokoi T. Medial transposition of the lateral rectus muscle for third nerve palsy. 42nd meeting of the European Strabismus Association, Zagreb, Croatia, 2023.6
 3. Hayashi S, **Nishina S.**, Morikawa H, Utunomiya H, Edamatsu H, Yoshida T, Yokoi T. A case of worsening ocular position and movement after surgery for bilateral inferior oblique overaction. 42nd meeting of the European Strabismus Association, Zagreb, Croatia, 2023.6
 4. Iimori H, Sato M, **Nishina S.** Clinical presentation of acquired comitant esotropia in young Japanese and its relationship to digital device usage: a multicenter registry data-analysis study. 42nd meeting of the European Strabismus Association, Zagreb, Croatia, 2023.6.8
 5. **仁科幸子**. シンポジウム 小児眼科手術のアップデート 白内障手術の進歩. 第47回日本眼科手術学会総会, 京都, 2024.2.4
 6. 松岡真未、海外佳奈子、遠藤陽代、吉田朋世、林思音、横井匡、岡前むつみ、宮田守、**仁科幸子**. 複数回のロービジョンケアと院内を要した例の検討. 第64回日本視能矯正学会, 高松, 2023.11.18
 7. **仁科幸子**、吉田朋世、林思音、森川葉月、大西瑞恵、横井匡. 小児難治性緑内障に対するマイクロパルス経強膜的毛様体光凝固術. 第77回日本臨床眼科学会, 東京, 2023.10.6
 8. 大鹿哲郎、永本敏之、黒坂大次郎、根岸一乃、森隆史、吉田茂生、宮城麻衣、野村耕治、遠藤高生、鶴木則之、松木奈央子、**仁科幸子**. 先天白内障手術長期成績に関する多施設スタディ. 第77回日本臨床眼科学会, 東京, 2023.10.9
 9. **仁科幸子**. 小児眼科医の立場から～乳幼児期からの連携と課題. シンポジウム「日本における早期の相談支援の現状と課題」. 第42回日本ロービジョン学会総会, 東京, 2023.7.1
 10. 海外佳奈子、松岡真未、遠藤陽代、矢彦沢玲子、伊藤明子、山田和歌奈、川嶋栄子、松島賢知、岡前むつみ、横井匡、丹野哲也、**仁科幸子**. 家族性滲出性硝子体網膜症に対するロービジョンケアと院内相談. 第42回日本ロービジョン学会総会, 東京, 2023.6.30
 11. 不二門尚、**仁科幸子**、中野泰志. 視覚障がい乳幼児/学童のロービジョンケアに関する医療機関の現状調査. 第42回日本ロービジョン学会総会, 東京, 2023.6.30
 12. **仁科幸子**、吉田朋世、大西瑞恵、森川葉月、林思音、横井匡、富田香. 動眼神経麻痺に対する外直筋鼻側移動術. 第79回日本弱視斜視学会総会, 仙台, 2023.6.16
 13. 森川葉月、横井匡、吉田朋世、大西瑞恵、林思音、**仁科幸子**. 続発小児緑内障難治例に対する経毛様体扁平部アーメド緑内障バルブ. 第48回日本小児眼科学会総会, 仙台, 2023.6.16
 14. 林思音、**仁科幸子**、宇都宮寛、枝松瞳、森川葉月、大西瑞恵、吉田朋世、横井匡. 下斜筋過動の術後に上斜視と眼球運動異常の増悪をきたした一例. 第79回日本弱視斜視学会総会, 仙台, 2023.6.16
 15. 鳥居薫子、**仁科幸子**、森川葉月、横井匡、立花信貴、溝渕圭、宮本祥子、近藤寛之、林孝彰、東範行、才津浩智、堀田喜裕. レーバー先天盲および早発発症網膜ジストロフィに対する全ゲノム解析. 第127回日本眼科学会総会, 東京, 2023.4.6
 16. 落合信寿、渡邊文夫、大西瑞恵、得津慶、金子優、川崎良、日下俊次、**仁科幸子**、松田晋哉、伏見清秀、近藤寛之. 家族性滲出性硝子体網膜症における乳幼児治療件数の経年推移. 第127回日本眼科学会総会, 東京, 2023.4.6
 17. 森川葉月、**仁科幸子**、林孝彰、鳥居薫子、細野克博、佐藤美保、横井匡、深見真紀、才津浩智、東範行、堀田喜裕. RPGRIP1 遺伝子変異によるレーバー先天盲の臨床像. 第127回日本眼科学会総会, 東京, 2023.4.7
 18. 太刀川貴子、清田真理子、吉田朋世、**仁科幸子**、今野絵理子、舟木俊成、松本直、横山康太、齋藤雄太、取手藍、根岸貴志、外山琢、野田英

一郎. 超低出生体重児における未熟児網膜症
東京都多施設研究 第3報. 第127回日本眼科
学会総会, 東京, 2023.4.7

19. 仁科幸子. 3歳児健診・スポットスクリーナ
ー後のフォロー. 第6回慶應眼科臨床懇話会,
web, 2024.2.7
20. 仁科幸子. 小児への眼鏡処方の基本. 東京都
眼科医会 第6回眼鏡処方講習会, web,
2024.1.27
21. 仁科幸子. 小児眼科診療～最近の話題～. 第
10回TMDU眼科病診連携の会, 2024.1.25 web
22. 仁科幸子. わかりやすい小児の眼疾患～遺伝
性疾患～ 第21回小児眼科診療セミナー, web,
2024.1.20
23. 仁科幸子. 子どもの視力について知ろう!～
0歳～3歳の子どもを持つ保護者へ～. 令和5
年度墨田区育児講演会, 2023.10.26 すみだ女
性センター
24. 仁科幸子. 小児眼科診療～最近の話題～. 第
66回東京都多摩地区眼科集談会, 2023.10.21
杏林大
25. 仁科幸子. 小児眼科診療～最近の話題～. 山
形県眼科集談会 2023, 2023.10.15 山形
26. 仁科幸子. 小児への眼鏡処方の基本. 第1回
日本眼科医会眼鏡処方講習会, web, 2023.9.17
27. 仁科幸子. わかりやすい小児の眼疾患～先天
白内障～ 第20回小児眼科診療セミナー, web,
2023.9.16
28. 仁科幸子. 小児の弱視をどう診るか?. 第14
回上越眼科研究会, 2023.9.2, 上越市
29. 仁科幸子. 乳幼児の眼振. 第16回神経眼科コ
ロキウム～細雪の会, 2023.6.24, 兵庫
30. 仁科幸子. 小児眼科ケーススタディ. 第3回
Senju Ophthalmic Web Seminar, 2023.5.31 新潟大
WEB
31. 仁科幸子. 小児眼科診療～最近の話題. 第277
回鹿児島眼科集談会, 2023.5.20 鹿児島

H. 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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患研究事業）
分担研究報告書

乳幼児期の視覚難病の遺伝学的検査に関する研究

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

研究要旨：レーベル先天性黒内障及び早発型重症網膜ジストロフィの患児に網羅的な遺伝学的検査を行った。*RPGRIPI* 遺伝子変異を 4 家系 5 例に認め、これまでの報告と合わせて、エクソン 18 の 1,339bp の欠失は日本人に多いと考えられた。

A. 研究目的

レーベル先天性黒内障（LCA）や早発型重症網膜ジストロフィー（EOSRD）は、最も重篤な遺伝性網膜ジストロフィーであるが、治療法のない難病である。LCAとEOSRDの原因究明を試みた。

B. 研究方法

臨床的にLCAもしくはEOSRDが疑われる患者29人に対して全エクソーム配列決定（WES）と全ゲノム配列決定（WGS）を実施し、*RPGRIPI* の対立遺伝子に病的バリエーションを有する患者の眼科所見を調べた。

（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、浜松医科大学、国立成育医療研究センター、東京慈恵医科大学、産業医科大学の臨床研究倫理委員会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

以前に報告された 5 例に加えて、WGS を使用して複合ヘテロ接合型 *RPGRIPI* 変異を持つ 4 家系 5 例を特定した。

D. 考察

5 人の患者は、フレームシフト変異、Alu挿入、微小欠失を含むヌル変異体を持っていた。以前に報告されたエクソン 18 の 1,339bp の欠失は 4 家系 5 例で見つかり、これまでの報告と合わせて、この欠失は日本人に比較的多い病的なバリエーションと考えられた（対立遺伝子頻度: 0.002）。エクソン 1 に関わる微小欠失は 4 件で検出された。*RPGRIPI* 変異を持つ患者では、視力は光覚から 0.2 まで低いままであり、年齢との相関は見られなかった。光干渉断層撮影画像では、エリプソイドゾーン（Ellipsoid zone : EZ）の長さは、障害のない 1 例を除くすべてのケースで年齢とともに減少した。網膜構造はすべての症例で比較的保たれていた。しかし、兄弟間で視機能に大きな違いがある症例や、まだかすかな EZ が残っている 56 歳の患者もいた。

E. 結論

遺伝子の構造異常は日本人患者における *RPGRIPI* 関連網膜ジストロフィの重要な遺伝的原因である可能性があり WGS はそれらの検出に有用であった。

G. 研究発表

1. 論文発表

Torii K, Nishina S, Morikawa H, The Structural Abnormalities Are Deeply Involved in the Cause of *RPGRIPI*- Related Retinal Dystrophy in Japanese Patients. *Int J Mol Sci.* 2023 Sep 5;24(18):13678

2. 学会発表

鳥居薫子他：レーバー先天盲および早期発症網膜ジストロフィに対する全ゲノム解析。第127回日本眼科学会総会，東京，2023。

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

角膜難病の長期的診療体制の構築

分担研究者 外園千恵

京都府立医科大学大学院医学研究科 視覚機能再生外科学 教授

研究協力者

京都府立医科大学大学院医学研究科視覚機能再生外科学 助教 鎌田さや花

研究要旨 乳幼児期に重度視覚障害をきたす難病のうち、前眼部疾患についてカルテより症例を抽出した。具体的には前眼部形成不全（強膜化角膜、Peters 異常など）、無虹彩症、小眼球症のいずれかを両眼性に有するものであり、119 名が抽出された。このうち AYA 世代に受診歴を有する症例の全身合併症について、また 0 歳以上 3 歳未満・6 歳以上 12 歳以下の両期間内に受診歴がある症例を対象に視覚の重症度について、詳細な検討を開始した。さらに、前眼部疾患に関わらず、乳幼児期に発症する視覚難病と臨床診断された小児の保護者のうち、同意を得られた保護者に遺伝子解析に関するアンケートへの回答を依頼した。今後さらに回答数を増やす予定である。

A. 研究目的

小児の重度視覚障害の原因となる疾患のうち、前眼部形成異常、無虹彩症は出生時より高度の視覚障害があり、視覚情報の欠如が心身の発達および社会生活に及ぼす影響が多である。

本研究班の目的は、1) 乳幼児期における視覚難病の重症度及び予後評価の確立、2) 小児科との連携体制を強化し、全身疾患と結びつく視覚難病を包括した AYA 世代支援、成人期移行医療を推進する長期的診療体制を作ること、3) 今後の治療導入のため遺伝学的診断を早期に実施する体制を構築すること、である。

本分担研究班では前眼部疾患を対象に、研究班全体と連動して重症度および予後評価を行い、長期的診療体制の確立を目指す。

B. 研究方法

本研究について主任研究者の所属する成育医療センターでの倫理委員会の承認後に、本学医学倫理審査委員会の承認を得た。

研究対象期間に当院を受診した対象疾患＜前眼部形成異常（Peters 異常、強膜化角膜、前部ぶどう腫など）、先天無虹彩、小眼球症＞の症例で両眼性のものを電子カルテより抽出した。これらの受診歴を確認し、目的別に該当者を振り分けた。

（倫理面への配慮）

京都府立医科大学の医学倫理審査委員会の承認のもとに実施した。

C. 研究結果

本研究対象疾患で両眼性のものは 119 名であった。

1) AYA 世代における眼・全身合併症

このうち AYA 世代 (15~39 歳) 時点での受診歴がある対象者を割り出したところ、31 名が該当した。今後これらの対象者のカルテから詳細なデータを抽出する。

2) 視覚難病の重症度に関する研究

119 名のうち 0 歳以上 3 歳未満、6 歳以上 12 歳以下の両期間内に眼科受診歴がある対象者を割り出したところ、13 名が該当した。今後これらの対象者のカルテから詳細なデータを抽出する。

3) 遺伝子解析に関する保護者の意識調査

視覚難病と臨床診断された小児の保護者に同意を得て、アンケートへの回答を依頼し、現時点で 2 名から回答を得た。

D. 考察

前眼部疾患による両眼性の重度視覚障害のうち、長期に通院するものを抽出した。今後、詳細な検討を行う予定である。

E. 結論

前眼部疾患による両眼性の重度視覚障害

は、稀ではあるが支援を要する。

G. 研究発表

学会発表

1. 堤 亮太, 稗田 牧, 中村 葉, 中井義典, 鎌田さや花, 後藤 周, 井村泰輔, 外園千恵. 成人後に確定診断された Loey's Dietz syndrome (LDS) の一例. 第 79 回日本弱視斜視学会総会・第 48 回日本小児眼科学会総会, 仙台, 2023. 06. 16.
2. 鎌田さや花, 池田陽子, 吉井健悟, 外園千恵. 京都府内小学生の矯正視力不良児童数調査. 第 77 回日本臨床眼科学会, 東京, 2023. 10. 06.

論文発表

とくになし

H. 知的財産権の出願・登録状況

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

乳幼児期に重度視覚障害をきたす後眼部疾患の診断と
長期的診療体制の構築に関する研究

研究分担者 三重大学・大学院医学系研究科・教授 近藤 峰生

研究協力者 三重大学医学部附属病院・医員 原田 純直

研究要旨：乳幼児期に重度視覚障害をきたす眼疾患には遺伝性網膜ジストロフィ（IRD）が多く含まれる。しかし乳幼児では視力検査や視野検査などの自覚的な視機能検査ができない。そこで我々は、網膜機能を他覚的に測定できる網膜電図（ERG）を用いて乳幼児期に発症する IRD の診断や重症度評価を行う指標を確立することを試みた。国際的な専門家を交え、適切な ERG 装置とその使用法、および得られた結果の解釈に関してガイドラインを作成した。また、乳幼児期に重度視覚障害をきたす IRD の遺伝学的診断を推進する目的で、日本の専門家を集めて討議して診断および治療に関する種々のガイドラインを作成して公表した。さらに、IRD の代表的な患者会である JRPS と連携し、患者および家族に疾患に関する情報提供や最新の研究成果報告会を開催した。

A. 研究目的

(1) 乳幼児期に重度視覚障害をきたす眼疾患の中には遺伝性網膜ジストロフィ

(IRD) が多く含まれる。しかし乳幼児では視力検査や視野検査などの自覚的な視機能検査ができない。そこで、我々は網膜機能を他覚的に測定できる網膜電図（ERG）を用いて乳幼児期に発症する IRD の診断や重症度評価を行う指標を確立することを目的とした研究を行うことを目的とした。

(2) 乳幼児期に重度視覚障害をきたす IRD の遺伝学的診断や遺伝子治療のための適切な運用体制を構築することを目的とした。

(3) 乳幼児期に発症する IRD の患者および家族のために代表的な患者会である JRPS と連携し、疾患の啓発や情報提供、研究報告会を行う。

B. 研究方法

(1) 乳幼児期に発症する IRD を診断するために適切な ERG 装置とその使用法、および得られた結果の解釈に関して専門家も交えて討論し、専門学会（日本臨床視覚電気生化学会）でそのプロトコルを発表した。(2) 遺伝学的検査および遺伝子治療に関する専門家により、検査及び治療に関する種々のガイドラインおよび運用体制を議論して発表した。(3) 昨年度より IRD の代表的な患者会である JRPS（日本網膜色素変性症協会）の学術理事代表を務め、患者会およびその家族と交流して情報交換した。また難病のホームページ見直しも計画した。

（倫理面への配慮）

今回の研究期間では患者の個人情報扱

わず、関連会議は学会期間中の対面会議あるいは ZOOM による web 会議で行った。

C. 研究結果

(1) 乳幼児期に発症する IRD を診断するために適切な ERG 装置としては全身麻酔下でコンタクトレンズ電極を用いる方法が最も正確であるが、患者によっては全身麻酔が難しいこともあり、その場合は皮膚電極による ERG が望ましいと考えられた。その場合、国際的な専門家会議 (ISCEV) により、暗順応は 10 分まで短縮してよく、まず明順応下での ERG 記録から開始し、暗順応下 ERG も最大刺激による ERG (10. ODA 反応) を優先してよいことが定められた。我々はこのプロトコルを日本の学会でも発表して普及に努めた。

(2) 乳幼児期に重度視覚障害をきたす IRD の遺伝学的診断を推進する目的で、専門家を集めて討議して「遺伝性網膜ジストロフィの原因となりうる主な遺伝子リスト」を作成して公表した。また、遺伝性網膜ジストロフィに対する遺伝子パネル検査システム「PrismGuide™ IRD パネルシステム」の保険診療 (算定) の対象患者の基準、実施施設の基準、予定実施検査施設数、および想定年間検査数の指針を策定し、日本における検査施設を決定した。さらに、2023 年に保険収載された眼科における初めての遺伝子治療薬であるルクスターナに関して、「ルクスターナ注適正使用指針」を作成して、日本における治療施設 2 病院を決定した。また、日本網膜硝子体学会および厚生労働省難病課と協議して「PrismGuide IRD パネル システムを用いた遺伝学的検査運用の特記事項」を公表した。

(3) 昨年度より遺伝性網膜ジストロフィ (IRD) の代表的な患者会である JRPS (日本網膜色素変性症協会) および「RP 児をもつ親の会」の学術理事代表に就任した。国際的な患者会組織である RI (Retina International) と連携し、2024 年 5 月には RI の学術日本代表としてシアトルでの会議に出席する予定である。JRPS において最近の研究成果を患者に伝える会 (JRPS フォーラム) を 2024 年 2 月に北九州で開催し、患者に IRD 難病の治療にむけた研究状況を報告した。また、また難病のホームページ (網膜色素変性症および黄斑ジストロフィ) を改訂した。

D. 考察

乳幼児では自覚的な視機能検査がほとんど行えないため、他覚的検査としての ERG の重要性が大きい。しかしながら乳幼児における ERG の記録方法や適切な装置および結果の評価方法はこれまで十分に確立されてきたとは言い難い状態であった。これまで我々は、乳幼児期に発症する IRD の診断に有用な皮膚電極による ERG の開発を企業とともに開発および臨床応用し、現在では日本で 2 種類の装置が認可および臨床応用されている。今回はこの分野における国際的な専門家と協議することで ERG 記録が困難な乳幼児に対して標準的なプロトコルを作成できたことは意義があると考えられる。

2023 年に日本で初めて眼科における遺伝学的検査および遺伝子検査が保険収載された。我々はこの検査および治療が日本において適切に運用されるように専門家会議を通じて適切なガイドライン作成し、運用体制を構築した。しかし実際には検査も治

療もこれから行われる状態であり、今後は適応となる患者に関する情報を眼科医に啓発し、日本において遺伝子治療に結びつく可能性のある乳幼児の IRD 患者の診断および紹介がスムーズに行われる体制作りをさらに推進する。

難治性疾患政策研究事業の一環として、患者に対する疾患の情報提供事業は重要である。今後も患者会および家族の会との交流、公開講座の開催、難病ホームページの充実、および情報雑誌の作成協力などにも携わっていききたい

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Chujo S, Matsubara H, Matsui Y, Sugimoto M, Kondo M. Suspension of Anti-VEGF Treatment Does Not Affect Expansion of RPE Atrophy in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *J Clin Med*. 2023 May 25;12(11):3659.
- 2) Mizobuchi K, Hayashi T, Ueno S, Kondo M, Terasaki H, Aoki T, Nakano T. One-Year Outcomes of Oral Treatment With Alga Capsules Containing Low Levels of 9-cis- β -Carotene in RDH5-Related Fundus Albipunctatus. *Am J Ophthalmol*. 2023 Oct;254:193-202.
- 3) Sasaki T, Matsui Y, Kato K, Chujo S, Maeda S, Ozaki A, Ikesugi K, Sugimoto M, Matsubara H, Kondo M. Comparisons of Clinical Characteristics and Surgical Outcomes of Epiretinal Membrane Foveoschisis to Typical

E. 結論

乳幼児期に重度視覚障害をきたす眼疾患の中には眼科の後眼部疾患である IRD が多く含まれる。今後も、IRD の視機能を正確に把握するための電気生理学的検査

(ERG) の最良の記録方法および評価法を確立し、遺伝学的検査および遺伝子治療の国内でのスムーズな運用体制をさらに構築し、患者会や家族会などにおいて患者および家族への情報提供を推進していく予定である。

Epiretinal Membrane. *J Clin Med*. 2023 Jun 12;12(12):4009.

- 4) Ueji N, Mase Y, Kubo A, Matsubara H, Chujo S, Matsui Y, Kondo M. Intraocular Inflammation Secondary to Intravitreal Brolucizumab Injection for Neovascular Age-Related Macular Degeneration in a Patient with Cognitive Impairment. *Medicina (Kaunas)*. 2023 Oct 19;59(10):1856.
- 5) Fujinami-Yokokawa Y, Yang L, Joo K, Tsunoda K, Liu X, Kondo M, Ahn SJ, Li H, Park KH, Tachimori H, Miyata H, Woo SJ, Sui R, Fujinami K. Occult Macular Dysfunction Syndrome: Identification of Multiple Pathologies in a Clinical Spectrum of Macular Dysfunction with Normal Fundus in East Asian Patients: EAOMD Report No. 5. *Genes (Basel)*. 2023 Sep 26;14(10):1869.
- 6) Matsubara H, Nagashima R, Chujo S, Matsui Y, Kato K, Kuze M, Kondo M.

Subclinical Ocular Changes after Intravitreal Injections of Different Anti-VEGF Agents for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *J Clin Med*. 2023 Nov 29;12(23):7401.

- 7) Fujinami-Yokokawa Y, Joo K, Liu X, Tsunoda K, Kondo M, Ahn SJ, Robson AG, Naka I, Ohashi J, Li H, Yang L, Arno G, Pontikos N, Park KH, Michaelides M, Tachimori H, Miyata H, Sui R, Woo SJ, Fujinami K; East Asia Inherited Retinal Disease Society Study Group. Distinct Clinical Effects of Two RP1L1 Hotspots in East Asian Patients With Occult Macular Dystrophy (Miyake Disease): EAOMD Report 4. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2024 Jan 2;65(1):41.
- 8) Fujimoto S, Ikesugi K, Ichio T, Tanaka K, Kato K, Kondo M. Reliability of Binocular Esterman Visual Field Test in Patients with Glaucoma and Other Ocular Conditions. *Diagnostics (Basel)*. 2024 Feb 16;14(4):433.
- 9) Mizobuchi K, Hayashi T, Tanaka K, Kuniyoshi K, Murakami Y, Nakamura N, Torii K, Mizota A, Sakai D, Maeda A, Kominami T, Ueno S, Kusaka S, Nishiguchi KM, Ikeda Y, Kondo M,

Tsunoda K, Hotta Y, Nakano T. Genetic and Clinical Features of ABCA4-Associated Retinopathy in a Japanese Nationwide Cohort. *Am J Ophthalmol*. 2024 Mar 16;264:36-43.

2. 学会発表

- 1) Kondo M. 30 years of my ERG research. Korean Society for Clinical Electrophysiology of Vision. Seoul, Korea. Oct 15, 2023 (Invited Lecture) .
- 2) Kondo M. Diagnostic usefulness of ERG in inherited retinal diseases. Retinal Degeneration Meeting. Seoul, Korea. Oct 16, 2023 (Invited Lecture) .
- 3) Kondo M. Usefulness of small, hand-held ERG devise in diagnosis of retinal diseases. Taiwan Macula Society. Taipei, Taiwan, Jan 14, 2024 (Invited Lecture) .

H. 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（難治性疾患研究事業）
分担研究報告書

視覚障害児の予後および支援を検討するための当科での後方視的先行研究

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

研究要旨 視覚障害児の長期予後、支援を検討するための先行的な研究として、発達の予後に関しての後方視的研究を行った。2018年1月～2022年12月での当院総合診療科で発達の評価を60人の視覚障害児の発達の予後を検討としたところ、視覚障害の全身合併症を伴う場合では、3歳半で時点の発達遅滞のリスクになることが明らかにした。合併症を有する児では、3歳半での発達遅滞がある場合では、療育などの発達支援につなげることが重要であることが示唆された。

A. 研究目的

視覚障害児の発達支援に関する医療機関からの報告は少なく、実態は明らかでない。視覚障害児はしばしば発達遅滞を合併するが、発達支援の開始時期や発達評価方法に課題がある。

B. 研究方法

デザイン：後方視的観察研究期間：2018年1月～2022年12月（5年間）

対象：当院総合診療科で発達の評価を行なった0～6歳の発達遅滞・発達症児のうち、視覚障害（良い方の眼の矯正視力<0.3）を有する患者

（倫理面への配慮）

当院の倫理委員会に承認を得て行った。

C. 研究結果

対象者60人の中で他臓器の合併症なし（合併なし）は、18人（30%）、他臓器の合併症あり（合併あり）は42人（70%）であった。

3歳6か月時まで発達が正常とされた8人のうち、合併症あり1人（2%）、

合併症なしでは7人（39%）合併症の有無でのオッズ比は31.186（95%CI:3.14～309.7, $p=0.003$ ）であった

D. 考察

3歳半で正常発達と判断されたかは、合併症の有無と有意に関連があり、合併症がある場合では、3歳半時点で正常発達と判断されない場合には視覚情報の乏しさ以外の要因による発達遅滞の可能性を考慮して対応、支援していくことが望ましいと考えられる。

E. 結論

視覚障害を有する児で、合併症を伴わない児で、3歳半の時点で正常発達と判断されない場合には療育などの発達支援を積極的に検討していくことが望ましい。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表

1. 永井章. 乳幼児の身体、発達に障害を認めたら家族にどのように伝えどう支援

していくか:第 24 回日本ロージョン学会教育セミナー, 2023 年 6 月 30 日, 東京

2. 山元 (轡田) 志穂、飯島弘之、永井章、安斎葉月、仁科幸子、窪田満.

視覚障害を伴う発達遅滞・発達症児の

高度小児医療施設における実態調査,
2024 年 4 月 19 日, 日本小児学会, 福岡

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 2 特許取得および実用新案登録

なし

3. その他

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	小児や障害児に適した眼鏡—デザインと装用させるコツ	日本近視学会・日本小児眼科学会・日本視能訓練士協会	小児の近視診断と治療第2版	三輪書店	東京	2023	p144-147
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

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
Torii K, Nishina S , Morikawa H, Mizobuchi K, Takayama M, Tachibana N, Kurata K, Hikoya A, Sato M, Nakano T, Fukami M, Azuma N, Hayashi T, Saitsu H, Hotta Y .	The Structural abnormalities are deeply involved in the cause of <i>RPGRIP1</i> -related retinal dystrophy in Japanese patients.	Int J Mol Sci.	24	13678	2023
Morikawa H, Yoshida T, Kasahizuka E, Hayashi S, Yokoi T, Tomita K, Azuma N, Nishina S .	Choroidal neovascularization in a child with Down syndrome.	Retin Cases Brief Rep.	In press		
Oshika T, Endo T, Kurosaka D, Matsuki N, Miyagi M, Mori T, Nagamoto T, Negishi K, Nishina S , Nomura K, Unoki N, Yoshida S.	Long-term surgical outcomes of pediatric cataract-multivariate analysis of prognostic factors.	Sci Rep.	13	21645	2023
Morikawa H, Nishina S , Torii K, Hosono K, Yokoi T, Shigezaki Y, Yamada M, Kosuge 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	10	9	2023
Mizobuchi K, Hayashi T, Tanaka K, Kuniyoshi K, Murakami Y, Nakamura N, Torii K, Mizota A, Sakai D, Maeda A, Kominami T, Ueno S, Kusaka S, Nishiguchi KM, Ikeda Y, Kondo M , Tsunoda K, Hotta Y , Nakano T	Genetic and clinical features of <i>ABCA4</i> -associated retinopathy in a Japanese nationwide cohort.	Am J Ophthalmol	264	36-43	2024

Fujinami-Yokokawa Y, Joo K, Liu X, Tsunoda K, Kondo M , Ahn SJ, Robson AG, Nakata I, Ohashi J, Li H, Yang L, Arno G, Pontikos N, Park KH, Michaelides M, Tachimori H, Miyata H, Sui R, Woo SJ, Fujinami K; East Asia Inherited Retinal Disease Society Study Group.	Distinct Clinical Effects of Two RP1L1 Hotspots in East Asian Patients With Occult Macular Dystrophy (Miyake Disease): EAOMD Report 4.	Invest Ophthalmol Vis Sci.	65(1)	41	2024
Mizobuchi K, Hayashi T, Ueno S, Kondo M , Terasaki H, Aoki T, Nakano T.	One-Year Outcomes of Oral Treatment With Atalga Capsules Containing Low Levels of 9-cis- β -Carotene in RDH5-Related Fundus Albipunctatus.	Am J Ophthalmol	254	193-202	2023
Fujinami-Yokokawa Y, Yang L, Joo K, Tsunoda K, Liu X, Kondo M , Ahn SJ, Li H, Park KH, Tachimori H, Miyata H, Woo SJ, Sui R, Fujinami K.	Occult Macular Dysfunction Syndrome: Identification of Multiple Pathologies in a Clinical Spectrum of Macular Dysfunction with Normal Fundus in East Asian Patients: EAOMD Report No. 5.	Genes (Basel)	14(10)	1869	2023
古味優季、 仁科幸子 、坂田公毅、森川葉月、檜塚絵実、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1例	日眼会誌	127(5)	563-569	2023
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(第2版)	日眼会誌	127(5)	570-578	2023
吉田誠司、石井和嘉子、石塚一枝、神原雪子、上島奈菜子、呉宗憲、 永井章 、土生川千珠、藤井智香子、松島礼子、柳本嘉時	起立性調節障害診療ガイドライン改訂第3版	子どもの心とからだ	32(1)	42-91	2023
永井章	エキスパートが教える小児の薬物療法 昇圧薬	小児内科	55(増刊号),	163-164	2023

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5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 乳幼児期に重度視覚障害をきたす難病の遺伝学的診断と長期的診療体制の構築

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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立成育医療研究センター	<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 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5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 乳幼児期に重度視覚障害をきたす難病の遺伝学的診断と長期的診療体制の構築
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		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 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。

令和6年2月15日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 京都府立医科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 夜久 均

次の職員の令和5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 乳幼児期に重度視覚障害をきたす難病の遺伝学的診断と長期的診療体制の構築

3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医学研究科 視覚機能再生外科学 ・ 教授

(氏名・フリガナ) 外園 千恵 ・ ソトゾノ チェ

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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	京都府立医科大学医学倫理審査委員会	<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 国立大学法人三重大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 伊藤 正明

次の職員の令和5年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 乳幼児期に重度視覚障害をきたす難病の遺伝学的診断と長期的診療体制の構築
- 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医学系研究科 臨床医学系講座 眼科学 ・教授
(氏名・フリガナ) 近藤 峰生 (コンドウ ミネオ)

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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立成育医療研究センター	<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 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5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 乳幼児期に重度視覚障害をきたす難病の遺伝学的診断と長期的診療体制の構築
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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立成育医療研究センター	<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。