論文要約　小児科学講座　髙﨑　麻美

〔目的〕

左室心筋緻密化障害 Left ventricle noncompaction（以下 LVNC）は、心室壁の過剰な網目状の肉柱形成と緻密層の 2 層構造を形態的特徴とし、米国心臓学会の分類では遺伝的要素の強い primary cardiomyopathy の一つとして分類されている。原因は未だ不明であるが、心筋の発達過程の障害によって残存したスポンジ状の胎児心筋による心機能低下と仮説されており、典型例では新生児期に重症心不全を呈して発症する。一方で同様の所見が心筋リモデリングの過程において二次的に見られることがあり、近年は成人で心不全症例に限らず、神経筋疾患、産褥心筋症、アスリートなどでの報告が多くなされている。原因遺伝子については、当初 *TAZ* が報告されたが、その後 *DTNA*、*LDB3* などの関与も明らかとなり、LVNC は遺伝的に多様な疾患であることが明らかになってきた。サルコメア蛋白の遺伝子異常に関しては、これまで主として肥大型心筋症において検索され、その関与が多数報告されている。近年、LVNC においても、成人を中心として LVNC 患者のサルコメア遺伝子の解析が行われ、遺伝子異常が確認されたとの報告が散見されるようになった。一方で、LVNC におけるサルコメア遺伝子異常の臨床的意義は依然として明らかでない。

我々は、心筋リモデリングの影響が少ないと考えられる小児を中心とした若年 LVNC 患者を対象とし、サルコメア遺伝子異常と臨床症状との関連性、遺伝子解析が予後予測や治療介入に寄与する可能性について検討した。

〔方法並びに成績〕

方法：2001 年から 2014 年の間、当院を受診あるいは国内の施設からの紹介を受けた、診断時 35 歳以下の日本人 LVNC 患者（発端者のみ）を対象とした。LVNC の診断は、市田らの報告に準じ *Circulation* 2001;103:1256-1263)、他施設からの紹介患者に関しては、心エコー画像の送付を受けて、当院において診断の確認を行った。120 人の遺伝子検査を行い、代謝疾患、既知の LVNC 発症に関連するとされる遺伝子（*TAZ*、*LDB3*、*SCN5A*）の異常、血行動態に有意な変化を与えうる先天性心奇形、臨床情報の不十分さを理由に 38 人を除外し、82 人を最終的な対象者とした。血液から DNA を抽出し、7 種のサルコメア蛋白関連遺伝子（*MYH7*、*MYBPC3*、*TPM1*、*ACTC1*、*TNNC1*、*TNNT2*、*TNNI3*）のすべての exon について direct sequence 法で変異を検索した。検出された変異は、American College of Medical Genetics and Genomics のガイドラインを参考に、日本人の SNP database で 1%未満であり、複数の *in silico* のアルゴリズムにおいて傷害性が予測されるもの、あるいは過去に心筋症での報告があるものを有意とした。

成績：①対象者について：男性 46 人、女性 36 人で、診断時年齢の中央値は 0.79 歳であった。平均経過観察期間は 4.8 年であった。29.0%に家族歴があり、血行動態に影響のない心奇形は 17%に合併していた。

②見出された遺伝子変異について：23 人（28.0%）に 24 変異を認め、このうち 3 人において二重変異が見出された。その多くは新規変異であった（79.2%)、変異の種類は 1 変異

のみ inversion で、他はすべて missense 変異であった。変異は *MYH7*、*MYBPC3*、*TPM1*、*ACTC1*、*TNNC1* の 5 遺伝子において検出され、その頻度は *MYH7* が 45.8%で最も多く、次いで *MYBPC3* が 20.8%であった。*TPM1*、*ACTC1*、*TNNC1* における変異はそれぞれ 12.5%、12.5%、8.3%と少数であった。

③変異の有無による臨床的特徴の違い：変異あり群と変異なし群の 2 群に分けて比較を行ったところ、性別、発症年齢、心疾患合併率などでは差が見られなかったが、家族歴（p=0.0075）と心予後不良（p=0.012）が有意に変異あり群で多かった。

④変異の種類および数による予後の違い：変異がある患者は変異のない患者と比較すると、心予後不良に陥るオッズ比が 7.18 と高かった（95% confident interval: 1.86-27.7）。変異が低頻度の遺伝子（*TPM1*、*ACTC1*、*TNNC1*）における変異をもつ患者のオッズ比は 81.2 と高く、信頼区間は広いものの（3.13-2106）、心予後不良の傾向が示唆された。二重変異を持つ 3 人はすべて心移植適応者であったため、オッズ比の算出は出来なかった。

〔総括〕サルコメア遺伝子変異を有する LVNC 患者の予後は、変異のない者と比べ有意に不良であった。二重変異、低頻度遺伝子における単変異では特に予後の悪い傾向があり、これは今後より多くの患者を検討することで、より明らかになると思われる。LVNC 患者のサルコメア遺伝子の解析を行うことは、予後予測および適切な治療介入の一助となる可能性があり、有用であると考えられる。