

Review

【特集：日本小児循環器学会第 14 回教育セミナー】

ここまで知っておきたい心筋症： 解剖から分子医学まで

廣野 恵一

富山大学医学部小児科

Cardiomyopathies: From Anatomy to Molecular Medicine

Keiichi Hirono

Department of Pediatrics, Toyama University Hospital, Toyama, Japan

Cardiomyopathies are defined as abnormalities of the ventricular myocardium. Pediatric cardiomyopathies are rare diseases. Increasingly, the importance of genetic mutations in the pathogenesis of isolated or syndromic pediatric cardiomyopathies is becoming apparent. Pediatric cardiomyopathies are genetically heterogeneous with many different causative genes and multiple mutations in each gene. Variants in the same gene can cause different phenotypes, and variants in different genes can cause the same cardiomyopathy phenotype. There are multiple modes of inheritance for cardiomyopathies, including autosomal dominant, autosomal recessive, X-linked, and mitochondrial. Published guidelines have recommended approaches for genetic testing and family screening in patients with isolated, autosomal-dominant cardiomyopathy. The increasing application of genomic analysis to the pediatric cardiomyopathy population is creating a wealth of information that requires expanded registry participation to further understanding of the pathogenic mechanisms underlying pediatric cardiomyopathies and the genetic, environmental, and other, as of yet undiscovered, modifying factors that impact the severity of disease. This compendium summarizes current knowledge of the genetic and molecular origins of the most common phenotypic presentations of pediatric cardiomyopathies and highlights key areas where additional research is required.

Keywords: cardiomyopathy, gene, variant

心筋症とは、心筋の器質的あるいは電氣的異常を有する多様な疾患群と定義され、原因はしばしば遺伝性である。主な病変が心臓にあるものを一次性心筋症、全身疾患の心筋病変を二次性心筋症と大別される。小児の心筋症では様々な遺伝子に様々な変異があり、遺伝的多様性が特徴である。遺伝形式も常染色体顕性、常染色体潜性、X連鎖性、ミトコンドリア性と様々である。遺伝性心筋症の特徴として、同一遺伝子内の異なる変異は異なる病型を示すこと、遺伝子変異の多くが稀で同一のホットスポットや変異を有することは稀であること、同一の家族内でも様々な浸透率を示すことが挙げられる。また、同一の遺伝子変異を有していたとしても、臨床経過、転帰は同一家族内でも様々である。家族を含めた遺伝学的検査を行うことが重要であり、今後のさらなる心筋症の病態解明が不可欠である。

はじめに

心筋症とは、2006年の米国心臓協会（AHA）では「通常不適切な心室の肥大や拡大を呈するような心筋の器質的あるいは電氣的異常を有する多様な疾患群」と定義され、「その原因は多岐にわたるがしばしば遺

伝性」である。そして主な病変が心臓にあるものを一次性心筋症、全身疾患の心筋病変を二次性心筋症と大別している（Fig. 1, Table 1）。一次性心筋症は遺伝性、混合型（遺伝と後天性）、後天性の3つに分類される。

本稿では、心筋の微細構造について概説し、一次性心筋症として、肥大型拡張症、拡張型心筋症、心筋線

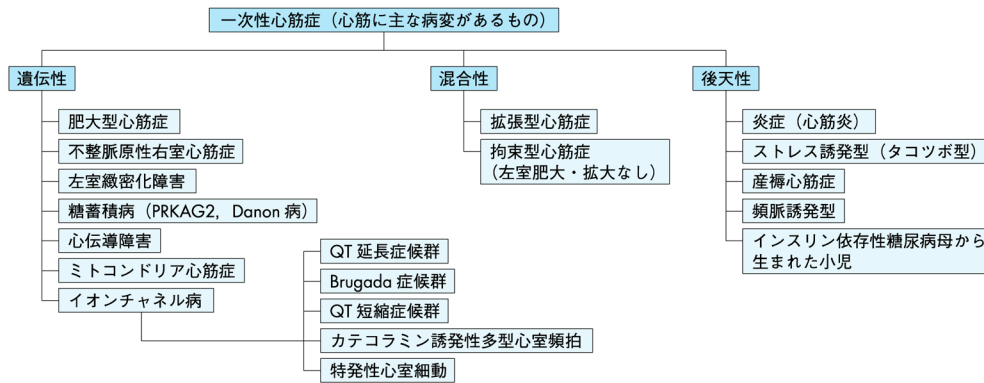


Fig. 1 Current classifications of Cardiomyopathies

The 2006 American Heart Association classification proposes genetics-based classification; primary cardiomyopathies. Modified from Maron BJ, et al. Circulation 2006; 113: 1807–1816

Table 1 Current classifications of Cardiomyopathies

浸潤性	アミイドーシス, Gaucher 病, Hurler 病, Hunter 病
蓄積性	ヘモクロマトーシス, Fabry 病, 糖原病 (Pompe 病), Niemann-Pick 病
毒物性	薬剤, 重金属, 化学物質
心内膜心筋症	心内膜線維症, 特発性好酸球増多症 (Löeffler 症候群)
炎症性 (肉芽腫)	サルコイドーシス
内分泌性	糖尿病, 甲状腺機能亢進症, 甲状腺機能低下症, 副甲状腺機能亢進症, 褐色細胞腫, 末端肥大症
頭蓋顔面	Noonan 症候群, 多発性黒子症候群
神経・筋疾患	Friedreich 失調症, Duchenne-Becker 筋ジストロフィー, Emery-Dreifuss 筋ジストロフィー, 筋強直性ジストロフィー, 神経線維腫症, 結節性硬化症
栄養障害	脚気衝心, ベラグラ, 壊血病, セレン, カルニチン, Kwashiorkor
自己免疫・膠原病	全身エリテマトーデス, 皮膚筋炎, 関節リウマチ, 強皮症, 結節性多発動脈炎
電解質異常	
癌治療後	アントラサイクリン系, シクロフォスファミド, 放射線

The 2006 American Heart Association classification proposes genetics-based classification; secondary cardiomyopathies. Modified from Maron BJ, et al. Circulation 2006; 113: 1807–1816

密化障害, ミトコンドリア心筋症と二次性心筋症の遺伝学的要因について概説する。

I. 心筋細胞の微細構造

心臓には主に心筋細胞, 線維芽細胞, 血管内皮細胞の3種類の細胞が存在する。心筋細胞が心臓体積のほぼ90%を占めるが, 細胞数ではこれらの3種はほぼ同等とも考えられている。心筋細胞の周りには線維芽

細胞が産生したコラーゲンやラミニンなどの結合組織が豊富に存在し, さらに毛細血管が心筋細胞に酸素や栄養素を供給している。

II. 心筋細胞

心筋細胞は細胞質に豊富な筋原線維 (myofibril) をもち, 休むことなく収縮一弛緩を繰り返すことに分化した細胞である。心筋細胞には基本的な収縮ユニットである筋原線維と, 興奮収縮連関に重要なカルシウムイオンの貯蔵庫である筋小胞体 (sarcoplasmic reticulum), 心筋収縮に必要な ATP の供給源であるミトコンドリア, 核 (多核) が存在する (Fig. 2)。

1. 収縮蛋白

心筋細胞は, ミオシンを主成分とする thick filament とアクチンを主成分とする thin filament, が高度に組織化された筋原線維により満たされている。アクチン線維が付着する2本のZ帯に挟まれた $2.2\mu\text{m}$ (静止時) の収縮単位は, サルコメア (sarcomere) と呼ばれる。

① thick filament: ミオシン重鎖 (myosin heavy chain: MHC) は, 分子量 520kDa (キロダルトン) の6量体蛋白で, 2個の重鎖 (220kDa) と4個の軽鎖 (20kDa) より構成される。head, neck, tail の3ドメインに分けられる。心筋細胞には, α -MHC と β -MHC の2種類のアイソフォームが発現する。ヒトでは心房筋に α -MHC が, 心室筋に β -MHC が発現する (マウスやラットの心室筋では, 生後収縮能の早い α -MHC が発現する)。

・ head domain: アクチンおよび ATP が結合し, 収縮力を発生する部分。

固定されている。さらにZ帯は細胞膜に接する部分でコストメア (costamere) と呼ばれる特殊な構造 (接着斑) を形成する。コストメアにはビンキュリン (vinculin), ターリン (talin) などの細胞骨格蛋白とともに, focal adhesion kinase (FAK) や muscle LIM protein などのシグナル伝達蛋白質が存在する。Z帯は細胞-基質接着因子であるインテグリン (integrin) を介して, 細胞外のコラーゲン, フィブロネクチン, ラミニンなどの基質 (extracellular matrix) と接着し, 筋原線維の収縮を隣り合う細胞に伝えるとともに, 細胞外の機械的なストレスを核に伝えるシグナル伝達の場合にもなっている。また心筋細胞の両端においてはZ帯は介在板 (intercalated disk) を形成し, 細胞-細胞接着因子であるカドヘリン (cadherin) やカテニン (catenin) を介して隣り合う心筋細胞同士を強固に接着している。

III. 一次性心筋症

1. 肥大型心筋症

1) 概念

肥大型心筋症は, 主に心室中隔を中心とした心室壁の肥厚により, 拡張能の低下をきたす疾患である。心室の収縮性はむしろ過度に亢進している場合が多く, 左室流出路閉塞が見られることがある。無症状に経過する場合も多く, 罹患率は一般人口の0.2%と高頻度の報告がある¹⁾。小児期から若年成人期発症例では, 乳児期に1つのピークがあり, それ以降は10歳から25歳で発症するものが多い。乳児期の肥大型心筋症は, Noonan 症候群など全身疾患や症候群に合併するものも多く, 小児期以降の発症例は家族性の肥大型心筋症が多い。肥大型心筋症は若年者の突然死の原因として最も重要な疾患である。早期には拡張不全による心不全をきたすが, 経過とともに左室の拡張と収縮性の低下をきたす場合がある。組織学的には, 心筋細胞の不均一な肥大と錯綜配列を特徴としている。心室中隔の肥大が著明な例が多く (非対称性中隔肥大), 著しい症例では左室流出路狭窄をきたす (閉塞性肥大型心筋症)。心筋肥大により, 心室内腔は狭小化し, 拡張障害を示す。また, 心拍出量の低下は, 失神や突然死をきたすことがあり, 心筋虚血のため, 胸痛を生じることもある。収縮力は, 正常に保たれている例が多いが, 次第に心拡大と収縮力の低下をきたし心不全を生じる例 (拡張相肥大型心筋症) は, 予後不良である。

2) 遺伝学的要因

肥大型心筋症は主にサルコメアの疾患であり, 心

筋の収縮や調節を行う8つのサルコメア関連遺伝子の異常がコホート研究の60%において認められる (Table 2)。細胞レベルでは, 肥大型心筋症の変異はマイオフィラメントの感受性の増加やカルシウムの結合性の増加, actin-activated ATPase の活性の増加が見られる。動力の発生において, 肥大型心筋症の遺伝子変異はエネルギー非効率化とエネルギー消費の増大をもたらす。拡張型心筋症や不整脈源性右室異形成症と同じように, 遺伝形式は常染色体顕性遺伝であり, 座と対立遺伝子の異質性 (locus and allelic heterogeneity) が認められる。肥大型心筋症に最も変異が見られる遺伝子は *MYH7* と *MYBPC3* であり, 2つで50%を占める。残りのサルコメア遺伝子の *TNNT2*, *TNNI3*, *TPM1*, *ACTC1*, *MYL3*, *MYL2* で10%を占める。近年, 複合ヘテロ接合性や多因子遺伝病が肥大型心筋症で2.5~5%の割合で見いだされるようになってきている。このような患者は若年発症でより重症であり, 心筋切除術やICD埋め込み術の割合が高い。病原遺伝子に加えて, 遺伝子的要素, エピジェネティックな因子, 環境因子の修飾が肥大型心筋症の病型には重要である。

①サルコメア関連遺伝子

MYBPC3 の遺伝子変異は, 肥大型心筋症では最もよく認められる遺伝子変異である。*MYBPC3* は, ミオシンを介した収縮の安定化や調節を行っていると考えられている。ほかの肥大型心筋症の遺伝子変異ではミスセンス変異によりアミノ酸が置換されるのとは対照的に, *MYBPC3* の多くはナンセンス変異かフレームシフトであり, 不完全な蛋白が産生される²⁾。*MYBPC3* の遺伝子変異は浸透率が低く, 発症が晩発性であり, 生存率は良いが, いったん発症するとリスクは他の肥大型心筋症と同等である^{3,4)}。

MYH7 の遺伝子変異は肥大型心筋症全体の原因の20%を占める。一般的に, *MYH7* 遺伝子変異は, 著明な肥大を伴う, 比較的若年に発症する典型的な肥大型心筋症と関連がある⁵⁾。*MYH7* の遺伝子変異は肥大型心筋症だけに限らず, 拡張型心筋症や心筋緻密化障害, ミオパチーにも見られる。

thin filament のトロポニン複合蛋白をコードする *TNNT2* と *TNNI3* 遺伝子にも病型の多様性があり, 肥大型心筋症, 拡張型心筋症, 拘束型心筋症, 心筋緻密化障害にも認められる⁶⁾。他の多くのサルコメア蛋白のように, *TNNT2* 変異はしばしば比較的軽症の拡張型心筋症を示すが心臓突然死のリスクは高い。トロポニンの遺伝子変異により thin filament 上のカルシウム結合能結合能は肥大型心筋症の場合は増強し, 拡

Table 2 Causative genes for hypertrophic cardiomyopathy

Gene	Protein	Locus	Inheritance	Prevalence (%)
Sarcomere				
<i>MYH7</i>	β -Myosin heavy chain	14q11.2-q12	AD	25-40
<i>MYH6</i>	α -Myosin heavy chain	14q11.2-q12	AD	<1
<i>MYL2</i>	Regulatory myosin light chain	12q23-q24.3	AD	<1
<i>MYL3</i>	Essential myosin light chain	3p21.2-p21.3	AD	<1
<i>TNNT2</i>	Cardiac troponin T	1q32	AD	3-5
<i>TNNI3</i>	Cardiac troponin I	19p13.4	AD	1-5
<i>TPM1</i>	α -Tropomyosin	15q22.1	AD	1-5
<i>ACTC</i>	α -Cardiac actin	15q14	AD	<1
<i>TNNC1</i>	Cardiac troponin C	3p21.1	AD	<1
<i>MYBPC3</i>	Cardiac myosin-binding protein C	11p11.2	AD	25-40
<i>TTN</i>	Titin	2q31	AD	<1
Z-disc				
<i>ACTN2</i>	α -Actinin 2	1q42-q43	AD	<1
<i>ANKRD1</i>	Cardiac ankyrin repeat protein	10q23.31	AD	<1
<i>CSPR3</i>	Muscle LIM protein	11p15.1	AD	<1
<i>LDB3</i>	LIM binding domain 3	10q22.2-q23.3	AD	1-5
<i>MYOZ2</i>	Myozenin 2	4q26-q27	AD	<1
<i>TCAP</i>	Telethonin	17q12-q21.1	AD	<1
<i>VCL</i>	Vinculin/metavinculin	10q22.1-q23	AD	<1
Calcium-handling				
<i>JPH2</i>	Junctophilin 2	20q13.12	AD	<1
<i>PLN</i>	Phospholamban	6q22.1	AD	<1

張型心筋症の場合は減弱する⁷⁾。

肥大型心筋症の他の4つの *TPM1*, *ACTC1*, *MYL2*, *MYL3* 遺伝子変異は良性である。*TPM1* の遺伝子変異は拡張型心筋症や肥大型心筋症を引き起こす^{8,9)}。肥大型心筋症の遺伝子変異はほとんどがN末端のドメインやトロポニンT結合部位に集積し thin filament のカルシウム感受性を増加させる。

2. 拡張型心筋症

1) 概念

拡張型心筋症は、左室の拡張と収縮性の低下が特徴である。心筋の変性、萎縮や線維化により、心収縮力が低下し、心拍出量が低下する。小児期では、いずれの年齢にも認められる。原因疾患にかかわらず、5年生存率は50%と不良である^{10,11)}。家族性、心筋炎後など原因は様々である。交感神経系の亢進により、後負荷は増大し、心筋酸素消費量が増大する。TNF- α など種々のサイトカインが血中に増加し、心筋障害を助長する。死亡原因は、ポンプ機能の低下による心不全か、不整脈による突然死である。近年は、ACE阻害薬や β 遮断薬など内科的治療に加えて、植込み型除細動器や心室補助装置の普及により予後はいくぶん改善されている。

2) 遺伝学的要因

拡張型心筋症の約30~40%に家族性があり、小児期ではミトコンドリア遺伝や常染色体顕性遺伝形式をとるものが主体であり、X連鎖性や常染色体潜性遺伝形式はまれである。

家族性拡張型心筋症については、50以上の原因遺伝子が示唆されている (Table 3)。家族性拡張型心筋症の30~35%に遺伝子変異が見いだされており、*TTN*, *LMNA*, *MYH7*, *TNNT2*が主要な遺伝子である。*TTN* の遺伝子変異が最もよく見いだされており、家族性拡張型心筋症の25%、弧発性拡張型心筋症の18%で報告されている¹²⁾。伝導障害を伴う拡張型心筋症の場合、*LMNA* 遺伝子変異が1/3に認められる¹²⁾。

伝導障害を伴う拡張型心筋症では、lamin A/C (*LMNA*) 遺伝子変異が認められる¹³⁾。*LMNA* 変異により引き起こされる拡張型心筋症は、初期には房室ブロックなどの伝導障害が認められること、心臓突然死のリスクが高いことが特徴的である¹⁴⁾。一般的に伝導障害は拡張型心筋症の病勢に伴い進行するが、骨格筋の障害との関連は症例ごとに異なる¹³⁾。

骨格筋異常を伴う拡張型心筋症は、ジストロフィンの遺伝子変異が原因であることが多い¹⁵⁾。ジストロフィン遺伝子はDuchenneやBecker muscular dystrophy (DMD/BMD) の責任遺伝子でもある。DMD

Table 3 Causative genes for dilated cardiomyopathy

Gene	Protein	Locus	Inheritance	Prevalence	Phenotype
Sarcomere					
<i>MYH7</i>	Myosin heavy chain 7	14q12	AD	4%	HCM/DCM/RCM/LVNC
<i>MYH6</i>	Myosin heavy chain 6	14q12	AD		HCM/DCM
<i>MYBPC3</i>	Myosin binding protein C, cardiac	11p11.2	AD	2%	HCM/DCM/LVNC
<i>TNNT2</i>	Troponin T2, cardiac type	1q32	AD	2%	HCM/DCM/RCM/LVNC
<i>TNNC1</i>	Troponin C1, slow skeletal and cardiac type	3p21.1	AD		HCM/DCM
<i>TNNI3</i>	Troponin I3, cardiac type	19q13.4	AD, AR		HCM/DCM/RCM
<i>TPM1</i>	Tropomyosin 1 (alpha)	15q22.1	AD		HCM/DCM/RCM/LVNC
<i>ACTC1</i>	Actin, alpha, cardiac muscle 1	15q14	AD		HCM/DCM/LVNC
<i>TTN</i>	Titin	2q31	AD	20-25%	HCM/DCM/ARVC
Z-disc					
<i>BAG3</i>	BCL2 associated athanogene 3	10q25.2-q26.2	AD	2%	DCM
<i>CRYAB</i>	Crystallin alpha B	11q23.1	AD		DCM/HCM
<i>FHL2</i>	FHL2 four and a half LIM domains 2	2q12.2	AD		
<i>MURC</i>	Muscle related coiled-coil protein	9q31.1	AD		DCM
<i>MYPN</i>	Myopalladin	10q21.3	AD	2%	DCM/HCM/RCM
<i>NEBL</i>	Nebulette	10p12	AD		DCM/EFE
<i>NEXN</i>	Nexilin F-actin binding protein	1p31.1	AD		DCM/HCM
Cell structure					
<i>ACTN2</i>	Actinin alpha 2	1q42-q43	AD		DCM
<i>CSRP3</i>	Cysteine and glycine rich protein 3	11p15.1	AD		HCM/DCM
<i>DMD</i>	Dystrophin	Xp21.2	XR		DCM
<i>FKTN</i>	Fukutin	9q31.2	AR		DCM
<i>JUP</i>	Junction plakoglobin	17q21	AR, AD		DCM/ARVC
<i>LDB3</i>	LIM domain binding 3	10q22.3-q23.2	AD		DCM/LVNC
<i>SGCD</i>	Sarcoglycan delta	5q33.3	AD		DCM
<i>TCAP</i>	Titin-cap	17q12	AD		HCM/DCM
<i>VCL</i>	Vinculin	10q22-q23	AD		HCM/DCM
Desmosome					
<i>DES</i>	Desmin	2q35	AD		DCM/RCM
<i>DSP</i>	Desmoplakin	6p24	AR		DCM/ARVC/LVNC
<i>PLN</i>	Phospholamban	6q22.1	AD		DCM
<i>EMD</i>	Emerin	Xq28	XR		DCM
<i>LMNA</i>	Lamin A/C	1q22	AD	6%	DCM
<i>TMPO</i>	Thymopoietin	12q22	AD		DCM
<i>ANKRD1</i>	Ankyrin repeat domain 1	10q23.31	AD		HCM/DCM
<i>GATAD1</i>	GATA zinc finger domain containing 1	7q21-q22	AR		DCM
<i>RBM20</i>	RNA binding motif protein 20	10q25.2	AD	2%	DCM
Others					
<i>ABCC9</i>	ATP binding cassette subfamily C member 9	12p12.1	AD	1%	DCM
<i>SCN5A</i>	Sodium voltage-gated channel alpha subunit 5	3p21	AD	2%	DCM
<i>LAMA4</i>	Laminin subunit alpha 4	6q21	AD		DCM
<i>DOLK</i>	Dolichol kinase	9q34.11	AR		DCM

や BMD は骨格筋疾患の多くを占め、いずれも小児期あるいは若年成人で発症するが、ほとんどの症例は 25 歳までに拡張型心筋症を発症する。ジストロフィンは細胞骨格蛋白であり、格子状のネットワークを形成して、筋細胞を支持している。そして、サルコメアと筋細胞膜や細胞外基質との結合と収縮力の伝達において、最も重要な役割を果たしている。さらに、NO 合成酵素と作用して、細胞シグナル伝達にも関与して

いる¹⁶⁾。ジストロフィンの N 末端はサルコメアのアクチンと結合し、C 末端はジストログリカン、サルコグリカン、シントロピン、ジストロブレピンなどのジストロフィン関連蛋白と結合している。さらに、これらの蛋白は、 α -ジストログリカンを通じて、ラミニン (laminin) や細胞外基質と結びついている。これらジストロフィン関連蛋白の異常は、ジストロフィン同様に骨格筋疾患や心筋症の原因となる。

3. 左室心筋緻密化障害

1) 概念

左室心筋緻密化障害は、心室壁の過剰な網目状の肉柱形成と深い間隙を形態的特徴とし、WHO 分類では unclassified cardiomyopathy の1つとして分類されている³⁾。典型例は、新生児期に心不全のため死亡し、心移植の対象になっている疾患である¹⁷⁾。血行動態の特徴は心収縮力の低下で、左室の拡大を伴う例と、伴わないものがある。拘束型心筋症に類似した血行動態を呈する症例も報告されている。収縮力の低下している網目状の肉柱の間に、血栓が形成されやすく、他の拡張型心筋症に比し、脳や肺などの、全身の血栓塞栓症を合併する危険性が高い。臨床像は無症状の症例から、高度の心機能障害を有し、心移植の対象になっているものまであり、きわめて多彩である¹⁷⁻¹⁹⁾。原因は多岐にわたる。

2) 遺伝学的要因

孤発性と家族性の双方認められる。本邦の全国調査の結果では、高率(40%)に家族例が認められ、X連鎖性のほか、常染色体顕性遺伝形式、常染色体潜性遺伝形式、あるいはミトコンドリア遺伝子変異が疑われる家系もあり、遺伝的多様性が特徴である¹⁸⁾。TAZ, DTNA や LDB3 などの多数の遺伝子変異が原因であることがわかっている (Table 4)。

小児と成人の心筋緻密化障害では、原因遺伝子にも差が見られ、成人では、サルコメア遺伝子変異が主体で、TAZ, LDB3 などの小児で見られる遺伝子変異は、まれである。単一遺伝子変異のほかにも、染色体異常、筋疾患、ミトコンドリア筋症などの疾患に合併して見られることがあり、原因は多岐にわたる²⁵⁻³⁰⁾。近年、スペイン人の心筋緻密化障害の2家系から、常染色体顕性遺伝形式で MIB1 の遺伝子変異が認められた。この MIB1 のノックアウトマウスでは、心筋に著明な肉柱化と緻密化障害が認められ、心筋緻密化障害と NOTCH1 シグナルとの関連が示唆されている³¹⁾。

4. ミトコンドリア心筋症

ミトコンドリア病は心筋症を合併する。ミトコンドリア病の症状は様々で、通常は多臓器に障害が見られ、特に高容量の ATP を必要とする心臓、骨格筋、神経が侵される。典型的にはその変化は乳児や胎児期に起こり、サルコメア遺伝子変異の心筋症に見られるような代償期はない。ミトコンドリア心筋症は、肥大型心筋症様の病型がより一般的である。いくつかの全身性のミトコンドリア病 (ミトコンドリア脳筋症、MELAS, MERRF, Kearns-Sayre 症候群, Leigh 病など)

では、ミオパチー、脳症、てんかん、眼筋麻痺、失調症、難聴といったミトコンドリア病の症状とともに、その特徴に含まれる。

ミトコンドリアの機能異常はミトコンドリアや核の遺伝子変異により引き起こされる (Fig. 3)。ミトコンドリア DNA の異常は heteroplasmy (1細胞中における変異ミトコンドリア DNA の混在) が特徴とされる。遺伝形式は母系である。核の遺伝子変異に由来するミトコンドリア病は様々な遺伝子形式を示し、典型的には常染色体潜性遺伝や X 染色体遺伝を示すことが多い。

ミトコンドリア病の心筋症の頻度は 17~40% と様々で、多くは肥大型心筋症である³²⁻³⁴⁾。核蛋白をコードする SCO2 の遺伝子変異は、乳児のミトコンドリア心筋症の原因としてよく知られている³⁵⁾。SCO2 はシトクローム C 酸化酵素、呼吸鎖の複合体 IV の一部であり、新生児期に肥大型心筋症や脳症や筋緊張低下を発症する³⁶⁾。ほかには、ミトコンドリア心筋症を引き起こす核蛋白遺伝子は、ミトコンドリアの呼吸鎖を構成する遺伝子 (NDUFS2, NDUFV2, SDHA, SCO2, COX15, TMEM70 等)、ミトコンドリア DNA の翻訳に関連する遺伝子 (MRPS22)、ATP 合成に関連する遺伝子 (SLC25A3)、リン脂質のリモデリングに関連する遺伝子 (TAZ) がある。TMEM70 はミトコンドリア複合体 V の欠損から ATP 合成を減少させ、筋緊張低下、乳酸アシドーシス、3-methylaciduria を合併し³⁷⁾、心筋症としては、肥大型心筋症、X連鎖性心内膜線維弾性症、X連鎖性致死性拡張型心筋症、家族性の心筋緻密化障害を引き起こす。心室性不整脈が特徴的である。

Barth 症候群は、X連鎖性の心筋骨格筋疾患であり、成長障害好中球減少、3-メチルグルタコンサン尿が認められる。電子顕微鏡では、筋細胞のミトコンドリアの機能異常が認められる。一般的には、乳児早期に発症し、心不全や敗血症で死亡するが、乳児期以降では、拡張型心筋症は存在するが比較的安定した臨床経過であることが多い。Barth 症候群の責任遺伝子は TAZ 遺伝子であり、この遺伝子変異のためミトコンドリア膜上のカルジオリピンの欠乏が引き起こされる。TAZ 遺伝子変異は、拡張型心筋症、心内膜線維弾性症や心筋緻密化障害など、多彩な心筋症を発症するが、Barth 症候群の臨床症状を伴う場合も伴わない場合もある³⁸⁾。

ミトコンドリアゲノムは 16.6kb であり、そのなかで、全身性の疾患の原因とされる 250 以上のミトコンドリア DNA の遺伝子変異が報告されている³⁹⁾。

Table 4 Causative genes for left ventricular noncompaction

Gene	Protein	Locus	Inheritance
Genes associated with cardiomyopathies and or CHD and LVNC			
<i>MYH7</i>	Beta-myosin heavy chain 7	14q12	AD
<i>MYBPC3</i>	Myosin-binding protein C	11p11.2	AD
<i>TNNT2</i>	Cardiac troponin T2	1q32	AD
<i>TPM1</i>	Tropomyosin 1	15q22.1	AD
<i>ACTC1</i>	Cardiac alpha-actin	15q14	AD
<i>ACTN2</i>	Alpha-actinin 2	1q42-q43	AD
<i>DTNA</i>	Dystrobrevin	18q12.1	AD
<i>LDB3</i>	Z-Band alternatively spliced PDZ motif-containing protein	10q22.3-q23.2	AD
<i>DMPK</i>	Dystrophia myotonica protein kinase	19q13.32	AD
<i>DSP</i>	Desmoplakin	6p24	AD
<i>PKP2</i>	Plakophilin 2	12p11.21	AR
<i>RYR2</i>	RYR2	1q43	AD
<i>LMNA</i>	Lamin AC	1q22	AD
<i>MIB1</i>	Mindbomb, homolog of, Drosophila	18q11.2	AD
<i>PRDM16</i>	PR domain protein 16	1p36.32	AD
<i>TBX20</i>	T-box20	7p14.2	AD
<i>ABCC9</i>	ATP-binding cassette, subfamily C members	12p12.1	AD
<i>CASQ2</i>	Calsequestrin 2	1p13.1	AR
<i>HCN4</i>	Hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated potassium channel 4	15q24.1	AD
<i>SCN5A</i>	Sodium channel, voltage-gated, type V, alpha subunit	3p21	AD
<i>PLEKHM2</i>	Pleckstrin homology domain-containing protein, family M, member 2	1p36.21	AD
Monogenic syndromes with major extracardiac traits and cardiac involvement including LVNC			
<i>ARFGEF2</i>	ADP-ribosylation factor guanine nucleotide-exchange factor 2	20q13.13	AR
<i>MLYCD</i>	Malonyl-coenzyme A decarboxylase deficiency	16q23.3	AR
<i>MMACHC</i>	Cobalamin C deficiency	1p34.1	AR
<i>NNT</i>	Nicotinamide nucleotide transhydrogenase	5p12	AR
<i>NSD1</i>	Nuclear receptor binding SET domain protein1	5q35.3	Isolated type
<i>RSK2</i>	Ribosomal S6 kinase 2	Xp22.12	XLD
<i>YWHAE (14-3-3ε)</i>	Monooxygenase activation protein, epsilon isoform	17p13.3	AD

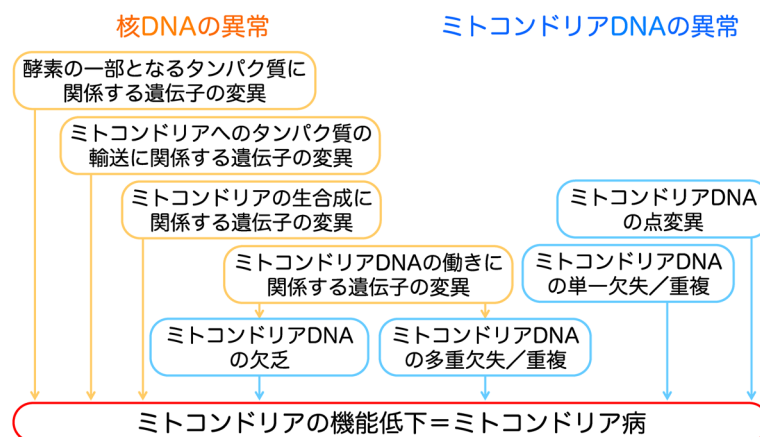


Fig. 3 Causative genes for mitochondrial cardiomyopathy

MTTL1 の *m.3243A>G* の変異は MELAS 患者に認められ、脳症、低身長、梗塞様のエピソード、けいれん、乳酸アシドーシス、半盲を合併する。MELAS 患者の心筋症は 40% に認められ、心機能低下を伴った対称性の肥大をきたす⁴⁰⁾。MERRF の患者は 80~90% の

割合で肥大型心筋症もしくは拡張型心筋症を合併する⁴¹⁾。*MTTI* の変異は肥大型心筋症および拡張型心筋症を発症する⁴²⁾。*MTTG* の変異は、肥大型心筋症を発症する⁴³⁾。

IV. 二次性心筋症

種々の代謝疾患は、乳幼児発症の心筋症を合併する。代謝疾患は心臓への蓄積もしくは浸潤する疾患、エネルギー代謝異常症、心毒性のある代謝産物を産生する疾患に分類される⁴⁴⁾。

Pompe 病は、グリコーゲンを分解するリソゾーム酵素である GAA の遺伝子変異による、acid- α -glucosidase の欠損症である。肥大型心筋症とミオパチーを主症状とする。乳児型および遅発型（小児型・成人型）に分類され、乳児型は肥大型心筋症により、遅発型は呼吸不全により生命が脅かされる。Pompe 病に対し酵素補充療法が導入され、心筋肥厚が改善するため、乳児型の生命予後が改善されてきている。

Fabry 病の原因である GLA の遺伝子変異は、全身性の X 連鎖性のライソゾームの蓄積障害を引き起こし、心筋症、不整脈、腎障害、肢端触覚異常や被角血管腫、毛細血管拡張症といった皮膚症状、発汗低下、角膜混濁や脳血管障害を特徴とする。Fabry 病はライソゾームの hydrolase α -galactosidase A の欠損や欠乏により、glycosphingolipid が蓄積することが原因である。典型的には男性に認められるが、まれに女性患者にも認められる。GLA 変異は肥大型心筋症を有した家系の 3% に認められた⁴⁵⁾。Fabry 病は、心筋症が唯一の症状であり、酵素補充療法により治療が可能である。

PRKAG2 の遺伝子変異は、グリコーゲンの蓄積や心筋細胞の錯綜配列により、常染色体顕性遺伝の形式で、家族性の肥大型心筋症を引き起こす⁴⁶⁾。PRKAG2 の遺伝子変異は、心電図上、心室の早期興奮、徐脈傾向、進行性の伝導障害を伴った WPW 症候群も合併する。

Danon 病は、X 連鎖性の肥大型心筋症であり、ミオパチー、知的障害を伴う。LAMP2 の遺伝子変異により、ライソゾームの膜レセプターを介したオートファジーが原因とされている。Danon 病は、心室の早期興奮、不整脈、拡張型心筋症へと進行する著明な心筋肥大を特徴とし、通常の肥大型心筋症より予後不良であり、成人期早期にしばしば心移植が必要となる。Danon 病は女性においてより重症である。

最後に

次世代シーケンサーの登場により、遺伝学的要因が徐々に明らかにされてきているが、遺伝子・表現型相関が明らかであるのはごく一部にすぎない。また、心

筋症の診療において、遺伝子診断が行われているのは少数の症例に限られる。また、今後の心筋症研究の発展のために、また、診療において遺伝性心筋症の原因探索のために、大きな家系の集積および正確な臨床情報収集が不可欠である。

利益相反

本論文について、開示すべき利益相反 (COI) はない。

引用文献

- 1) Maron BJ: Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 1997; **350**: 127-133
- 2) Marston S, Copeland O, Jacques A, et al: Evidence from human myectomy samples that MYBPC3 mutations cause hypertrophic cardiomyopathy through haploinsufficiency. *Circ Res* 2009; **105**: 219-222
- 3) Niimura H, Bachinski LL, Sangwatanaroj S, et al: Mutations in the gene for cardiac myosin-binding protein C and late-onset familial hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1998; **338**: 1248-1257
- 4) Charron P, Dubourg O, Desnos M, et al: Clinical features and prognostic implications of familial hypertrophic cardiomyopathy related to the cardiac myosin-binding protein C gene. *Circulation* 1998; **97**: 2230-2236
- 5) Watkins H, Rosenzweig A, Hwang DS, et al: Characteristics and prognostic implications of myosin missense mutations in familial hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1992; **326**: 1108-1114
- 6) Kimura A, Harada H, Park JE, et al: Mutations in the cardiac troponin I gene associated with hypertrophic cardiomyopathy. *Nat Genet* 1997; **16**: 379-382
- 7) Robinson P, Griffiths PJ, Watkins H, et al: Dilated and hypertrophic cardiomyopathy mutations in troponin and alpha-tropomyosin have opposing effects on the calcium affinity of cardiac thin filaments. *Circ Res* 2007; **101**: 1266-1273
- 8) Thierfelder L, Watkins H, MacRae C, et al: Alpha-tropomyosin and cardiac troponin T mutations cause familial hypertrophic cardiomyopathy: A disease of the sarcomere. *Cell* 1994; **77**: 701-712
- 9) Watkins H, McKenna WJ, Thierfelder L, et al: Mutations in the genes for cardiac troponin T and alpha-tropomyosin in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1995; **332**: 1058-1064
- 10) Matitau A, Perez-Atayde A, Sanders SP, et al: Infantile dilated cardiomyopathy. Relation of outcome to left ventricular mechanics, hemodynamics, and histology at the time of presentation. *Circulation* 1994; **90**: 1310-1318
- 11) Lipshultz SE, Sleeper LA, Towbin JA, et al: The incidence of pediatric cardiomyopathy in two regions of the United States. *N Engl J Med* 2003; **348**: 1647-1655
- 12) Herman DS, Lam L, Taylor MR, et al: Truncations of titin causing dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2012; **366**: 619-628
- 13) Brodsky GL, Muntoni F, Micioc S, et al: Lamin A/C gene mutation associated with dilated cardiomyopathy with variable skeletal muscle involvement. *Circulation* 2000;

- 101: 473–476
- 14) Fatkin D, Roy P, Morgan JJ, et al: Percutaneous balloon mitral valvotomy with the Inoue single-balloon catheter: Commissural morphology as a determinant of outcome. *J Am Coll Cardiol* 1993; **21**: 390–397
- 15) Hoffman EP, Brown RH Jr., Kunkel LM: Dystrophin: the protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. *Cell* 1987; **51**: 919–928
- 16) Chang WJ, Iannaccone ST, Lau KS, et al: Neuronal nitric oxide synthase and dystrophin-deficient muscular dystrophy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; **93**: 9142–9147
- 17) Chin TK, Perloff JK, Williams RG, et al: Isolated noncompaction of left ventricular myocardium: A study of eight cases. *Circulation* 1990; **82**: 507–513
- 18) Ichida F, Hamamichi Y, Miyawaki T, et al: Clinical features of isolated noncompaction of the ventricular myocardium: Long-term clinical course, hemodynamic properties, and genetic background. *J Am Coll Cardiol* 1999; **34**: 233–240
- 19) Pignatelli RH, McMahon CJ, Dreyer WJ, et al: Clinical characterization of left ventricular noncompaction in children: A relatively common form of cardiomyopathy. *Circulation* 2003; **108**: 2672–2678
- 20) Hoedemaekers YM, Caliskan K, Michels M, et al: The importance of genetic counseling, DNA diagnostics, and cardiologic family screening in left ventricular noncompaction cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet* 2010; **3**: 232–239
- 21) Klaassen S, Probst S, Oechslin E, et al: Mutations in sarcomere protein genes in left ventricular noncompaction. *Circulation* 2008; **117**: 2893–2901
- 22) Dellefave LM, Pytel P, Mewborn S, et al: Sarcomere mutations in cardiomyopathy with left ventricular hypertrabeculation. *Circ Cardiovasc Genet* 2009; **2**: 442–449
- 23) Budde BS, Binner P, Waldmuller S, et al: Noncompaction of the ventricular myocardium is associated with a de novo mutation in the beta-myosin heavy chain gene. *PLoS One* 2007; **2**: e1362
- 24) Kelley-Hedgpeeth A, Towbin JA, Maron MS: Images in cardiovascular medicine. Overlapping phenotypes: Left ventricular noncompaction and hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2009; **119**: e588–e589
- 25) Wong JA, Bofinger MK: Noncompaction of the ventricular myocardium in Melnick-Needles syndrome. *Am J Med Genet* 1997; **71**: 72–75
- 26) Mandel K, Grunebaum E, Benson L: Noncompaction of the myocardium associated with Roifman syndrome. *Cardiol Young* 2001; **11**: 240–243
- 27) Corrado G, Checcarelli N, Santarone M, et al: Left ventricular hypertrabeculation/noncompaction with PMP22 duplication-based Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Cardiology* 2006; **105**: 142–145
- 28) McMahon CJ, Chang AC, Pignatelli RH, et al: Left ventricular noncompaction cardiomyopathy in association with trisomy 13. *Pediatr Cardiol* 2005; **26**: 477–479
- 29) Kanemoto N, Horigome H, Nakayama J, et al: Interstitial 1q43-q43 deletion with left ventricular noncompaction myocardium. *Eur J Med Genet* 2006; **49**: 247–253
- 30) Pauli RM, Scheib-Wixted S, Cripe L, et al: Ventricular noncompaction and distal chromosome 5q deletion. *Am J Med Genet* 1999; **85**: 419–423
- 31) Luxan G, Casanova JC, Martinez-Poveda B, et al: Mutations in the NOTCH pathway regulator MIB1 cause left ventricular noncompaction cardiomyopathy. *Nat Med* 2013; **19**: 193–201
- 32) Holmgren D, Wahlander H, Eriksson BO, et al: Cardiomyopathy in children with mitochondrial disease; clinical course and cardiological findings. *Eur Heart J* 2003; **24**: 280–288
- 33) Scaglia F, Towbin JA, Craigen WJ, et al: Clinical spectrum, morbidity, and mortality in 113 pediatric patients with mitochondrial disease. *Pediatrics* 2004; **114**: 925–931
- 34) Yapfite-Lee J, Weintraub R, Jansen K, et al: Cardiac manifestations in oxidative phosphorylation disorders of childhood. *J Pediatr* 2007; **150**: 407–411
- 35) Schiff M, Ogier de Baulny H, Lombes A: Neonatal cardiomyopathies and metabolic crises due to oxidative phosphorylation defects. *Semin Fetal Neonatal Med* 2011; **16**: 216–221
- 36) Papadopoulou LC, Sue CM, Davidson MM, et al: Fatal infantile cardioencephalomyopathy with COX deficiency and mutations in SCO2, a COX assembly gene. *Nat Genet* 1999; **23**: 333–337
- 37) Cizkova A, Stranecky V, Mayr JA, et al: TMEM70 mutations cause isolated ATP synthase deficiency and neonatal mitochondrial encephalocardiomyopathy. *Nat Genet* 2008; **40**: 1288–1290
- 38) D'Adamo P, Fassone L, Gedeon A, et al: The X-linked gene G4.5 is responsible for different infantile dilated cardiomyopathies. *Am J Hum Genet* 1997; **61**: 862–867
- 39) Bates MG, Bourke JP, Giordano C, et al: Cardiac involvement in mitochondrial DNA disease: Clinical spectrum, diagnosis, and management. *Eur Heart J* 2012; **33**: 3023–3033
- 40) Fayssoil A: Heart diseases in mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke syndrome. *Congest Heart Fail* 2009; **15**: 284–287
- 41) Anan R, Nakagawa M, Miyata M, et al: Cardiac involvement in mitochondrial diseases. A study on 17 patients with documented mitochondrial DNA defects. *Circulation* 1995; **91**: 955–961
- 42) Tanaka M, Obayashi T, Yoneda M, et al: Mitochondrial DNA mutations in cardiomyopathy: Combination of replacements yielding cysteine residues and tRNA mutations. *Muscle Nerve Suppl* 1995; **3**: S14: S165–S169
- 43) Merante F, Tein I, Benson L, et al: Maternally inherited hypertrophic cardiomyopathy due to a novel T-to-C transition at nucleotide 9997 in the mitochondrial tRNA(glycine) gene. *Am J Hum Genet* 1994; **55**: 437–446
- 44) Schwartz ML, Cox GF, Lin AE, et al: Clinical approach to genetic cardiomyopathy in children. *Circulation* 1996; **94**: 2021–2038
- 45) Havndrup O, Christiansen M, Stoevring B, et al: Fabry disease mimicking hypertrophic cardiomyopathy: Genetic screening needed for establishing the diagnosis in women. *Eur J Heart Fail* 2010; **12**: 535–540
- 46) Blair E, Redwood C, Ashrafian H, et al: Mutations in the gamma(2) subunit of AMP-activated protein kinase cause familial hypertrophic cardiomyopathy: Evidence for the central role of energy compromise in disease pathogenesis. *Hum Mol Genet* 2001; **10**: 1215–1220