

概要

千葉県こども病院の松永綾子主任医長、遺伝診療センター・代謝科 村山 圭部長(センター長)、順天堂大学・難治性疾患診断治療学の岡崎敦子准教授、埼玉医科大学小児科/ゲノム医療科の大竹明教授、北海道大学小児科の武田充人講師、順天堂大学・難病の診断と治療研究センターの岡崎康司教授(センター長)らの研究グループが小児ミトコンドリア病 223 例の遺伝的基盤および心筋症の詳細な病型を含む臨床的特徴、長期生命予後を明らかにする研究を行いました。その結果、全体の 22%に認めた心筋症は生命予後が悪く、特に新生児発症・染色体構造異常を伴う左室肥大は生命予後が極めて悪いという事実を初めて公表しました。これらの情報は、ミトコンドリア心筋症*1 を診断する際に正確な情報源として、また小児心臓移植に関するエビデンス構築や創薬研究などへの活用も期待されます。本研究成果は循環器疾患に関する論文を広く取り扱う国際医学雑誌である International Journal of Cardiology 誌に掲載予定です。

研究成果のポイント

- －2004 年から 2019 年にかけて 18 歳未満発症の小児ミトコンドリア病 223 症例に対して、遺伝的基盤、長期生命予後、心筋症の詳細病型を含む臨床的特徴をまとめた国内初の報告になります。
- －心筋症は全体の 22%(46 症例)に認め、心筋症の病型では、肥大型心筋症が約 80%と最も多く、その他に拡張型心筋症や左室緻密化障害を認める症例も存在しました。
- －223 症例の原因遺伝子の内訳は、核遺伝子異常が半数以上を占め、ミトコンドリア DNA 点変異が約 40%、その他ミトコンドリア DNA 大欠失と染色体構造異常が約 5%ずつでした。
- －中央値 36 週(12-77 週)のフォローアップ期間中に、全体の 38%である 85 症例が死亡しました。心筋症の死亡率は 78%と、心筋症を認めない症例の死亡率 28%と比較して有意に高い結果となりました。
- －多変量解析の結果、左室肥大、新生児発症、染色体構造異常が全死亡に対する独立したリスク因子であり、特に左室肥大に残りの因子が合併すると予後が極めて悪いことが判りました。
- －本研究の結果は、小児ミトコンドリア心筋症を診療する際の正確な情報源として活用されることが期待されます。

研究の背景

千葉県こども病院、順天堂大学、埼玉医科大学、北海道大学は 2007 年からミトコンドリア病の生化学および遺伝子診断を行ってきました。さらに 2015 年からは日本医療研究開発機構(AMED)等の研究費のサポートを受けることによって、ミトコンドリア心筋症を含む各ミトコンドリア病型の診療基盤構築(診断システムの確立、診断基準や診療マニュアルの策定、レジストリ構築)を進めてきました。

ミトコンドリア心筋症に関しては、2016 年にミトコンドリア DNA 上の ATP 合成に関わる点変異が重篤な小児ミトコンドリア心筋症の原因遺伝子となることを世界で初めて証明し(Imai et al.

Int J Cardiol. 2016;207:203-5)、本研究で同定した変異は小児ミトコンドリア心筋症の原因遺伝子としてミトコンドリア病の原因遺伝子に関する世界的データベースである MITOMAP に登録されました。さらに 2019 年にはミトコンドリア心筋症 35 症例の原因遺伝子と生命予後を明らかにし報告しました(Int J Cardiol. 2019. 15:279:115-121)。

今回の報告では、2004 年から 2019 年までの長期間にわたる生命予後および遺伝的基盤、心筋症の詳細病型を含む臨床的特徴を 223 症例のミトコンドリア病で調査しました。このように遺伝的基盤および詳細な臨床情報を 223 症例という大規模データで明らかにした研究は世界でも過去最大規模となります。

研究の内容

対象・方法

2004 年から 2019 年の研究期間において、223 症例の小児ミトコンドリア病において原因遺伝子を同定し、全症例において心筋症の詳細病型を含む臨床的特徴、長期生命予後を調査しました。

結果

小児ミトコンドリア 223 症例の原因遺伝子の内訳は、114 症例の核遺伝子*² 異常、89 症例のミトコンドリア DNA*² 点変異、11 症例のミトコンドリア DNA 大欠失、9 症例の染色体構造異常でした (図 1)。

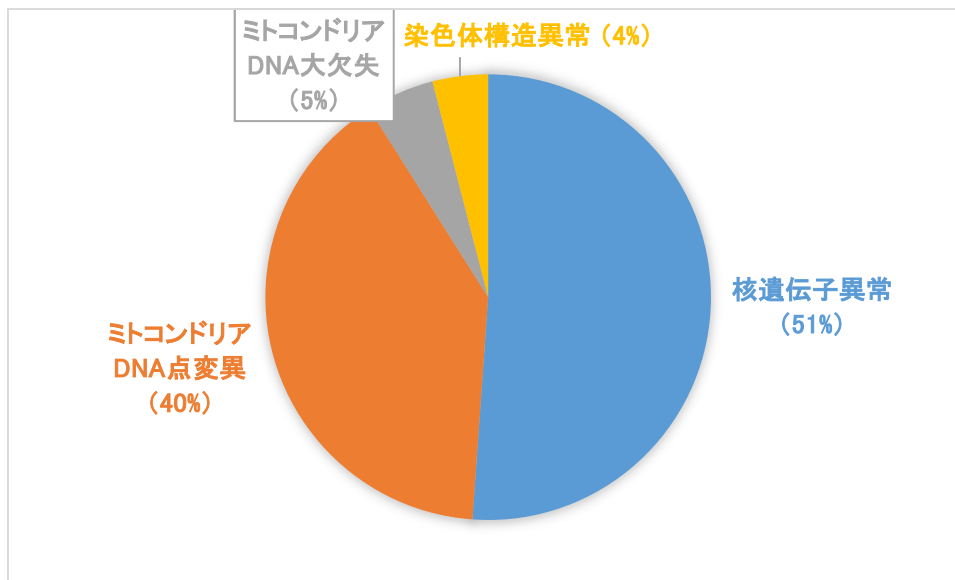


図 1: 全 223 症例の原因遺伝子の内訳

46 症例のミトコンドリア心筋症の原因遺伝子は、25 症例が核遺伝子異常、14 症例がミトコンドリア DNA 点変異、1 症例がミトコンドリア DNA 大欠失、6 症例が染色体構造異常でした。

小児ミトコンドリア病 223 症例のうち、心筋症は全体の 22%である 46 症例に認めました。心筋症の内訳は、約 80%が肥大型心筋症で、その他拡張型心筋症や左室緻密化障害も認めました。

中央値 36 週(12-77 週)のフォローアップ期間中に、全体の 38%である 85 症例の死亡を認めました。死亡率は心筋症症例が心筋症を有さない症例と比較して有意に高い結果となりました(図 2)。

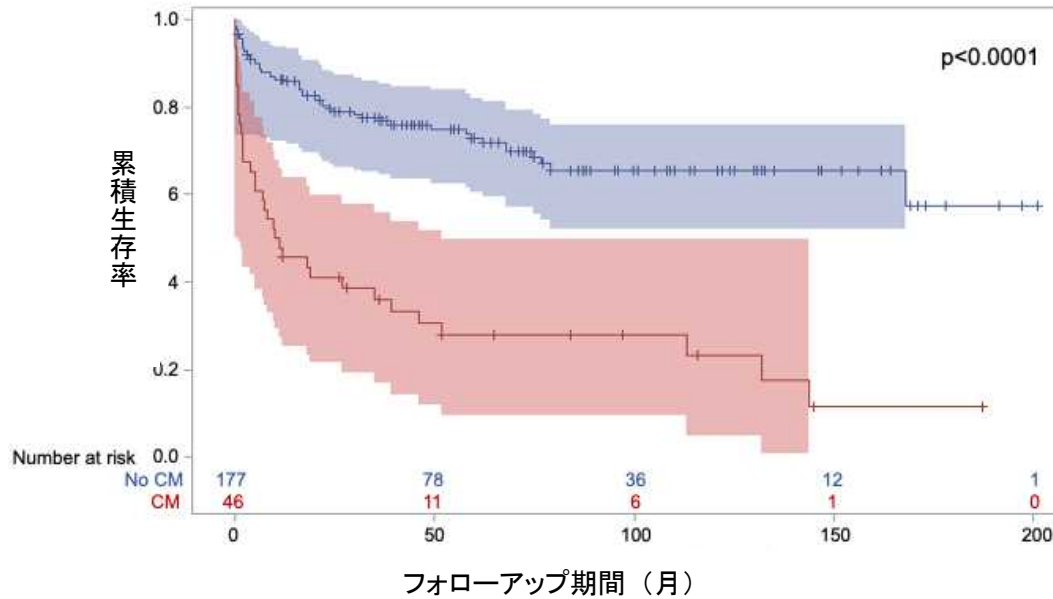


図 2: 心筋症症例(46 症例:赤)と非心筋症症例(177 症例:青)の生存曲線

多変量解析の結果、左室肥大(ハザード比 4.6)、新生児発症(ハザード比 2.9)、染色体構造異常(ハザード比 2.9)が全死亡に対する独立したリスク因子でした。左室肥大を認める患者のうち新生児発症/染色体構造異常を合併する 21 症例の死亡率は 100%であり、新生児発症/染色体構造異常を合併しない 14 症例の死亡率(71%)より高い結果となりました(図 3)。

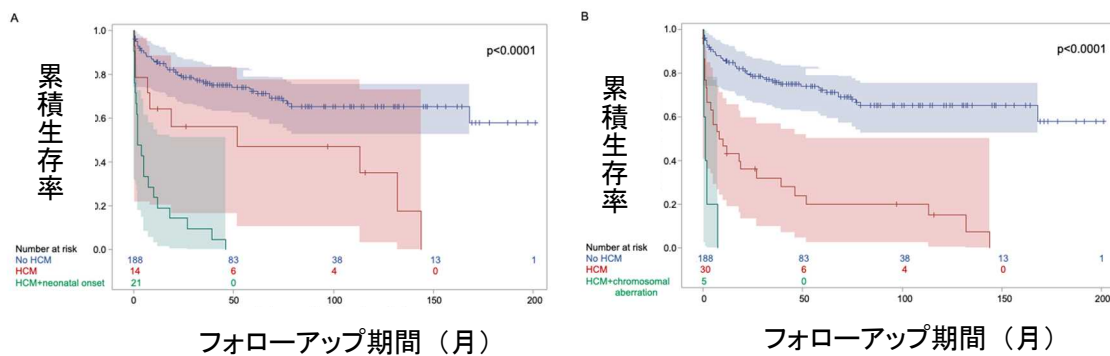


図 3 左室肥大に新生児発症合併(左図:緑)、染色体構造異常合併(右図:緑)例の生存曲線

まとめ

今回の報告では、世界で初めてミトコンドリア心筋症の遺伝的基盤、臨床的特徴と長期予後に関する大規模データをまとめました。本研究の成果は、ミトコンドリア病の中で頻度が高いにも関わらずこれまで診断がつかない例もあった小児ミトコンドリア心筋症を正確かつ迅速に診療する際に正確な情報源として臨床現場において活用されることが期待されます。さらにミトコンドリア心筋症の新たな病態解明と病因遺伝子に基づく治療開発、さらに心臓移植に関するエビデンス構築や本邦で展開されている創薬研究などにも貢献できることを期待します。

掲載論文

Long-term prognosis and genetic background of cardiomyopathy in 223 paediatric mitochondrial disease patients

223 症例の小児ミトコンドリア病における心筋症の長期予後および遺伝学的基盤

著者名

Atsuko Imai-Okazaki, Ayako Matsunaga, Yukiko Yatsuka, Kazuhiro R. Nitta, Yoshihito Kishita, Ayumu Sugiura, Yohei Sugiyama, Takuya Fushimi, Masaru Shimura, Keiko Ichimoto, Makiko Tajika, Minako Tominaga, Tomohiro Ebihara, Tetsuro Matsuhashi, Tomoko Tsuruoka, Masakazu Kohda, Tomoko Hirata, Hiroko Harashima, Shuko Nojiri, Atsuhito Takeda, Akihiro Nakaya, Shigetoyo Kogaki, Yasushi Sakata, Akira Ohtake, Kei Murayama, Yasushi Okazaki

雑誌名

International Journal of Cardiology

《本研究に係わる学会発表》

岡崎 敦子. Prognosis and Genetic Background of Mitochondrial Cardiomyopathy in 223 Mitochondrial Disease Patients 第 84 回日本循環器学会学術集会 (YIA 臨床部門優秀賞) (2020)

《用語解説》

*1 ミトコンドリア心筋症

ミトコンドリア心筋症とは、ミトコンドリア病の一病型で、ミトコンドリアの構造、機能に関わる遺伝子の異常によって生じる心筋症です。小児ミトコンドリア病の 20-40%に合併するとされています。心臓の表現型では肥大型心筋症が最も多く、他に拡張型心筋症や左室緻密化障害、さらに学校検診における心電図異常として Wolff-Parkinson-White (WPW)症候群、高度房室ブロックなどを認める例も存在します。

*2 ミトコンドリア遺伝子

ミトコンドリア病には細胞内の核に存在する核遺伝子とミトコンドリア内に存在するミトコンドリア遺伝子の両方の変異が関係しています。ミトコンドリア遺伝子は卵細胞を經由して子に引き継がれるためすべて母由来となっています。さらにミトコンドリア DNA は心筋などミトコンドリアが豊富に含まれる組織では細胞当たり数千コピー存在するとされており、ミトコンドリア DNA 変異を有する症例では罹患臓器におけるミトコンドリア DNA 変異率(ヘテロプラスミー率)も考慮する必要があります。

*3 核遺伝子

ミトコンドリア病には細胞内の核に存在する核遺伝子とミトコンドリア内に存在するミトコンドリア遺伝子の両方の変異が関係しています。核遺伝子は卵細胞・精細胞を經由して引き継ぐため多くは両親由来となっています。ミトコンドリア病の多くは両親から由来した核遺伝子の両方に変異が入って発症するとされています。近年の遺伝子検査の進歩により、核遺伝子上の点変異だけでなく染色体レベルでの構造異常の異常もミトコンドリア病に関与することがわかってきました。