

令和4年度厚生労働科学研究費補助金

循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

循環器病におけるゲノム・オミックス研究の

有用性・必要性の評価のための研究

令和5年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 小室 一成

令和5(2023)年3月

# 目 次

## I. 総括研究報告

序論および現状概観：欧米との比較	1 頁
小室一成	

## II. 分担研究報告

難治性心血管病におけるゲノム研究の有用性・必要性	5 頁
森田啓行	

循環器多因子疾患におけるゲノム研究の有用性・必要性	25 頁
鎌谷洋一郎、伊藤薫	

薬効、薬剤副作用と関連する遺伝要因に関するゲノム研究の有用性・必要性	59 頁
鎌谷洋一郎、伊藤薫	

脳血管障害に関するゲノム研究の有用性・必要性	65 頁
猪原匡史、黒田敏	

循環器疾患におけるシングルセルオミックス解析研究の有用性・必要性	82 頁
野村征太郎	

循環器疾患におけるゲノム・オミックス研究の医療経済評価	98 頁
小寺聡	

## III

総括	106 頁
小室一成	

厚生労働科学研究費補助金  
(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対総合研究事業)  
総括研究報告書

循環器病におけるゲノム・オミックス研究の  
有用性・必要性の評価のための研究

研究代表者 東京大学・医学部附属病院・教授 小室一成

### 研究要旨

循環器病の発症・進行には遺伝的要因が関与している。遺伝子変化-循環器病の関係性は「心筋梗塞など **common disease** への罹患しやすさは複数の **common variant** に規定される」「心筋症など単一遺伝子疾患は遺伝子変異によって惹起される」という従来の仮説を超越した複雑系である。全国各施設間でデータシェアリングをおこない遺伝子変異-臨床経過の関係性をデータベース化すること、一般人口集団バイオバンクを利活用してゲノム疫学研究を推進し **polygenic risk scoring** を組み込んだ包括的リスク判定アルゴリズムを確立すること、それらの妥当性、有用性をリアルワールド、臨床現場で検証することが精密医療の実現に向けての課題である。また、実際に患者が有する遺伝子(ゲノム)変化を「源流」とするダウンストリーム病態を解明し、その知見に基づいて治療のターゲット分子を見出し、さらに新しい治療法を開発する、いわゆる機能ゲノム学 **functional genomics** 研究の推進は循環器病研究の発展におおいに貢献すると考えられる。

キーワード： ゲノム研究、遺伝リスク、遺伝子診断、機能ゲノム学、オミックス研究

### 研究目的：

循環器病におけるゲノム・オミックス研究に関するシステマティックレビューをおこない、その有用性・必要性を評価する。わが国で今後、循環器病におけるゲノム・オミックス研究をどのような戦略で推進すべきか、その判断の基礎となるデータをまとめる。

### 序論

超急速高齢化社会であるわが国では、心血管病の患者数・死亡者数が日々増加している。わが国の心不全入院患者は毎年1万人ずつ増加し続け、まさに「心不全パンデミック」の状況にある。また、後期高齢者では、脳卒中・循環器病が死亡原因の第1位であり、さらに、介護が必要となる主な原因の第1位である。心血管病の発症機序を明らかにして予防法、治療法を確立することが精密医療実現さらには健康寿命延伸のために喫

緊の課題である。

生まれつきの遺伝リスク(生涯リスク)と生活習慣・環境リスクとが集積して心血管障害が無症状のうちに発生し、反応性の代償機転が破綻して病変が慢性的に進行し、最終的に心血管イベントとして顕在化する、これが循環器病の一般的な発症様式である。循環器病におけるゲノム研究では、生まれつき(生殖細胞系列ゲノム)の遺伝子変化を対象に、心血管系の老化をプログラムし、発症しやすさ・再発しやすさ(疾患感受性)を規定している因子を明らかにする。「がん」の組織に後天的に発生したゲノム変異(生殖細胞系列ゲノムではなく、体細胞ゲノムの変異)を研究対象にする、がん領域におけるゲノム研究とは異なるゲノム研究である。

幸いなことに、循環器病の多く(心筋梗塞、心不全、心房細動、脳卒中などのコモンディゼーズ)は、生まれつきの遺伝子変化がすべてを決定するわけではない。生活習慣・環境リスクが相加的あるいは相乗的に作用して発症素因を形成する。生まれつきの遺伝リスクを変えることはできないが、生活習慣・環境リスクをコントロールし、是正することができれば、発症・再発を未然に防ぐことが可能である。「循環器病は予防できる」と言われる所以である。循環器病に予防の余地が多いことは、循環器病医療に与えられた強みと前向きに捉えるべきと考える。個人の生まれつきの遺伝リスク(生涯リスク)とは、複数の軽微な遺伝子変化(SNP など)の組み合わせであるが、これらを予め把握することによって、個人にとって最適の予防法・治療法を選択することが可能になる。このように、循環器病領域における予防・治療の個別化、精密医療を実現するために、循環器病の遺伝リスク研究は不可欠である。

一方で、循環器病の一部は、いわゆる単一遺伝子疾患であり、ひとつの原因遺伝子変異によって強力な因果関係をもって発症が規定されている。心筋症(重症心不全)、家族性大動脈解離、遺伝性突然死などの難治性遺伝性心血管疾患である。ところが、これら単一遺伝子疾患でさえも、生まれつきの遺伝子変化が病態を100%決定するわけではない。早期に診断して、生活習慣・環境リスクを適切に是正すること、早期に最善の治療を開始することにより、病態の進行を遅らせ、さらには心血管イベント発生に至るのを予防することが可能である。この早期診断の際に、遺伝子診断を併用することにより、他疾患との鑑別、最適治療の選択が可能になる。また、原因遺伝子変異が判明した患者の家系において、患者血縁者を対象にその変異の有無を調べる家系内遺伝子解析をおこなうことにより、変異陽性未発症症例の事前診断、早期からのフォローアップ、治療開始が可能になる。

### 「循環器病におけるゲノム・オミックス研究」の現状概観：欧米との比較

米国では、心血管病のヒトゲノム研究が National Institute of Health (NIH)や National Human Genome Research Institute (NHGRI)の主導あるいは研究費支援の下、精力的におこなわれている。国際的にも汎用されているデータベース ClinGen (Clinical Genome

Resource)、59 遺伝子のシーケンスサービスをおこなう **Genomic Services Research Program (GSRP)**をはじめ、クリニカルシーケンスの実装に関する研究 **Clinical Sequencing Evidence-Generating Research (CSER) Consortium**、電子診療情報とクリニカルシーケンス情報の融合に関する研究 **eMERGE (Electronic Medical Records and Genomics) network**、100 万人の一般人口を対象に全ゲノムシーケンスをおこなう **All of US Research Program**、欧州系アメリカ人だけでなくアフリカ系アメリカ人やヒスパニックが多く参加する 100 万人規模コホートの **MVP (Million Veteran Program)**、18 万人以上の全ゲノムシーケンスデータと多様なオミックスデータを取得済みの **Trans-Omics for Precision Medicine (TOPMed)**プログラム、薬剤副作用に関する薬理ゲノム学検査のコンソーシアム **Clinical Pharmacogenomics Implementation Consortium** 等々、多くの遺伝臨床疫学研究が同時進行し、臨床的有用性の高いきわめて多くの成果を挙げている。循環器疾患のゲノム研究では、研究者は米国主導のゲノム研究コンソーシアムに参加することが多いが、そのようなものとして冠動脈疾患の **CARDIoGRAMplusC4D**、心房細動の **AFGen**、心不全の **HERMES**、閉塞性動脈硬化症の **PADGen**、深部静脈血栓症の **INVENT-VTE**、疫学コホート連携である **CHARGE (The Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology)** コンソーシアムなどが挙げられる。また、米国心臓協会(**American heart Association**)主導で **Framingham Heart Study** の臨床疫学データとオミックス解析情報とを融合させる **AHA Cardiovascular Genome-Phenome Study** が進行中である。

また、英国では国営医療制度 **National Health Service(NHS)**が出資する **Genomics England** による「がんと希少疾患の **WGS** 研究」が世界に先駆けておこなわれていたが、既に研究段階を完了し診療における **WGS** サービス提供が始まっている。循環器疾患としては「**Paediatric or syndromic cardiomyopathy**」(小児性または症候性の心筋症)の **WGS** サービスが保険適用となっている。さらに 14 の循環器疾患(群)において、パネルまたはエクソーム・シーケンス (**WES**) を保険診療として実施可能である。研究に関しては、国家レベルコホートである **UK biobank** において 50 万人の一般人口を対象にコモンディジーズの研究が進んでおり、**SNP** アレイ解析、**WES**、**WGS** によるゲノムデータを収集中である他、メタボローム、プロテオーム、シングルセル解析などのオミックスデータを収集しているところである。国際的コンソーシアム (**CARDIoGRAMplusC4D** など)がおこなったゲノムワイド関連解析 (**GWAS**) に基づいて構築された遺伝的リスクスコア (**GRS**) の循環器疾患発症予測精度検証に大いに貢献した他、病態解明やバイオマーカー探索、創薬ターゲット導出などの多岐にわたるゲノム・オミックス研究を世界中の研究者と共同で展開中であり、臨床的有用性の高い多くの成果を挙げている。さらに、2022 年度には **NHS** 主導で、**GRS** の社会における有用性を実証するために 500 万人分の **SNP** アレイデータを取得して **Our Future Health** プログラムが開始されている。

米国 NIH の National Library of Medicine が運営する世界最大の臨床試験のレジストリー ClinicaTrials.gov. で欧米のゲノム臨床研究の実施状況を検索した (<https://clinicaltrials.gov/ct2/home>)。「recruiting and not yet recruiting studies」を選択し、「cardiovascular」「genetics」をキーワードに国別検索したところ、米国では 254、英国では 63、フランスでは 90、ドイツでは 46 のゲノム臨床研究がヒットした。このように欧米ではゲノム臨床研究がきわめて精力的におこなわれている。

欧米と日本との間にはゲノム特性に大きな違いがあり、また、食習慣をはじめとする環境因子にも大きな違いがあるので、生まれつきの遺伝リスク(生涯リスク)と生活習慣・環境リスクとが相互に関連しつつ循環器病を発症するプロセスには大きな違いがあると考えられる。したがって、欧米のゲノム臨床研究の成果をそっくりそのまま、わが国にあてはめて使用することはできない。わが国独自のゲノム・オミックスデータを得る必要がある。

では、現在のわが国における「循環器病におけるゲノム・オミックス研究」に対する戦略はどうか。

「循環器病対策推進基本計画」(令和 2 年 10 月)では、「循環器病の予防や正しい知識の普及啓発」、「保健、医療及び福祉に係るサービスの提供体制の充実」及び「循環器病の研究推進」の 3 つの目標が掲げられている。さらに、「循環器病の研究推進」については「ゲノム・オミックス解析の活用等による革新的な診断法や治療法の開発が求められている」と大まかな方向性が示されている。しかしながら、「ゲノム・オミックス解析」の有用性・必要性の評価は未着手であり、どのような戦略で推進すべきかに関しても具体化されていないのが現状である。

遺伝学的検査が保険償還される循環器疾患は徐々に増えてきた(肥大型心筋症、Fabry 病、Danon 病、筋ジストロフィー、アミロイドーシス、QT 延長症候群、Marfan 症候群)。臨床現場での遺伝学的検査、遺伝子診断の実効性を高める意味でも、その基礎となるデータを充実させる「循環器病におけるゲノム・オミックス研究」は臨床的有用性が高く、優先順位の高い研究課題と考える。

本研究では、循環器病におけるゲノム・オミックス研究に関するシステマティックレビューをおこない、その有用性・必要性を評価した。難治性心血管病、循環器多因子疾患、薬効・薬剤副作用と関連する遺伝要因、脳血管障害、シングルセルオミックス解析、医療経済評価に分担して以下に報告する。

**研究危険情報：** 本研究において該当なし

**研究発表：**

「心血管病におけるゲノム研究・オミックス研究の有用性・必要性について」

(小室一成 2022 年 7 月 29 日 循環器病対策推進協議会において発表)

「循環器病におけるゲノム・オミックス研究の推進に関する提言」(令和 5 年 3 月)

**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  
(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対総合研究事業)  
分担研究報告書

難治性心血管病におけるゲノム研究の有用性・必要性

研究分担者 東京大学・医学部附属病院・講師 森田啓行

#### システマティックレビュー

次世代シーケンサーが遺伝子解析研究の主流になってきた 2012 年以降の英文論文を対象に、PubMed 検索 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/advanced/>)をおこない、Title/Abstract を抽出した。

Search: (mutation[Title/Abstract] OR variant[Title/Abstract]) AND (hypertrophic cardiomyopathy[Title/Abstract] OR dilated cardiomyopathy[Title/Abstract]) Filters: in the last 10 years Sort by: Most Recent

検索式

(("mutation"[Title/Abstract] OR "variant"[Title/Abstract]) AND ("hypertrophic cardiomyopathy"[Title/Abstract] OR "dilated cardiomyopathy"[Title/Abstract])) AND (y\_10[Filter])

ヒット数 2399 報

Search: ((cardiovascular disease[Title/Abstract])) AND (mutation[Title/Abstract]) Filters: in the last 10 years Sort by: Most Recent

検索式

("cardiovascular disease"[Title/Abstract] AND "mutation"[Title/Abstract]) AND (y\_10[Filter])

ヒット数 570 報

上記論文の Title/Abstract を精査し、難治性心血管病におけるゲノム研究の有用性・必要性に関するレビューをおこなった。なお、上記論文以外にもさらに過去に遡り、重要と考えられる英文論文を参照した。

#### ゲノム解析研究の現状分析

難治性心血管病のゲノム解析研究に関して現状分析をおこなった。

肥大型心筋症 (Hypertrophic Cardiomyopathy; HCM)は、心肥大をきたす明らかな原

因なく、心室壁の肥厚をきたす心筋疾患である。頻度は人口 500 名あたり 1 名と高頻度であり、中高年以降の心不全、若年者の心臓突然死の原因として臨床的に重要な疾患である。現在、サルコメア 8 遺伝子 (*MYH7*, *MYBPC3*, *MYL2*, *MYL3*, *TNNT2*, *TNNI3*, *TPM1*, *ACTC*) の原因遺伝子としての位置づけが確立している [1-5]。*MYBPC3* と *MYH7* 遺伝子が多く、サルコメア 8 遺伝子に病因変異を有する症例は肥大型心筋症患者の約半数を占める。遺伝子解析は、肥大型心筋症患者の補助診断として有効である。日循ガイドライン [6] でも二次性心筋症との鑑別、引き続く血縁者ゲノムスクリーニング (cascade testing) を目的にした遺伝学的検査が推奨されている。ただし、変異を有していても発症に至らないケース、少なくとも若年期の発症を免れるケースも多い [7, 8]。variant と疾患との家系内 co-segregation (共分離)、遺伝子の機能、variant のタイプ (ミスセンスか C 末端欠損型か)、variant の頻度、variant の機能 (*in silico* 予測を含む) が、variant を pathogenic, likely-pathogenic, VUS (variant of uncertain significance), likely-benign, benign に分類する (variant classification) にあたり必要な基準である (ACMG 基準) [9, 10]。肥大型心筋症の genotype-phenotype 連関に関しては、心臓突然死群、流出路狭窄型肥大群、拡張相への移行群などに関連する遺伝子変異に関する様々なゲノム解析研究がおこなわれてきたが、現時点では確定的な結論は得られていない。variant 陽性非発症血縁者に対しては年一回のフォローアップをおこない、症状や臨床所見を認めた場合、激しい運動を制限し、早めに治療を開始する [11]。臨床的には、pathogenic/likely-pathogenic variant に着目するが、肥大型心筋症患者 4591 名のレジストリーにおいておこなわれた「SHaRe 研究」では、「原因変異」と判定されるに至らず「VUS」陽性にとどまる症例でも、「原因変異」陽性症例とほぼ同じ頻度で心血管イベントを発症することが示された [12]。VUS 陽性患者もフォローアップして治療反応性や予後との関係性を検証するゲノム臨床研究が必要である。

拡張型心筋症(Dilated Cardiomyopathy; DCM)は、心筋収縮能が低下して、心室が拡張する原因不明の心筋疾患である。心筋の収縮弛緩、力伝達、カルシウム代謝、転写活性、ミトコンドリア機能など心筋動態・代謝の様々なプロセスに関わる 40 種類以上の遺伝子が原因遺伝子として報告されている [13-18]。しかしながら、拡張型心筋症では変異と疾患との共分離(co-segregation)を示しうる大家系は少なく、候補遺伝子アプローチにより原因遺伝子が発見されてきたということもあって、変異-疾患の因果関係が希薄な「原因遺伝子」が多い。2つの拡張型心筋症コホートにおけるゲノム解析の結果、*TTN*, *DSP*, *MYH7*, *LMNA*, *BAG3*, *TNNT2*, *TNNC1*, *PLN*, *ACTC1*, *NEXN*, *TPM1*, *VCL* の 12 遺伝子が拡張型心筋症と相関する遺伝子であることが確認された [19]。genetic evidence と experimental evidence に基づいてスコアリングすると、拡張型心筋症関連遺伝子として確からしい (definite) のは、*LMNA*, *TTN*, *BAG3*, *TNNT2*, *RBM20*, *PLN*, *SCN5A*, *MYH7*, *FLNC*, *TNNC1*, *DES* の 11 遺伝子である [20]。2016 年の米国心臓協会ステートメント [21] では、拡張型心筋症患者本人に対する遺伝学的検査が

勧められており、特に発端者で原因変異が確定した場合には血縁者の **cascade testing** が強く勧められている。

拡張型心筋症患者のゲノム解析研究によると、タイチンをコードする *TTN* の C 末端欠損型変異がもっとも多い。タイチンは心筋の受動的張力を制御し心筋張力のセンサーとして働く巨大弾性タンパクである。心臓発生の過程で、また負荷や病態に応じてアイソフォームシフトをきたすのがタイチンの大きな特徴である。*TTN* 変異がアイソフォームシフトに与える直接の影響に関しては不明であるが、*TTN* 変異陽性拡張型心筋症患者では初期治療に関する反応性が良好である(逆リモデリングを起こしやすい)ことがわかってきた。一方、核膜を裏打ちするタンパクであるラミンをコードする *LMNA* の遺伝子変異は、房室ブロック合併や致死性不整脈、重症心不全発症と強い相関がある [22-25]。この 2 遺伝子の変異同定に関しては、日本循環器学会の心筋症治療ガイドライン [6]でも推奨されている。

次世代シーケンサーで同定された **variant** を **ACMG** 基準に沿って、**pathogenic, likely-pathogenic, VUS, likely-benign, benign** に分類する (**variant classification**) [9, 10]。この **variant classification** の基準に関しては様々な議論がある。DCM Precision Medicine 研究で改訂された **variant classification** 基準を用いると、97 名の拡張型心筋症患者のうち、**pathogenic variant** は 3 名 (*LMNA, TTN, TNNT2* 各 1 名)のみ、**likely-pathogenic variant** は 12 名のみと同定される [26]。遺伝学的検査の結論は、**variant classification** 基準をどのように設定するか大きく依存する。また、拡張型心筋症における **VUS** の臨床的意義は明らかでないため、**VUS** 陽性患者もフォローアップして治療反応性や予後との関係性を検証するゲノム臨床研究が必要である。

肥大型心筋症、拡張型心筋症以外の難治性心血管病、具体的には、不整脈原性右室心筋症 (*PKP2, DSP, DSC2, DSG2, JUP, TMEM43*) [27]、心Fabry病 (*GLA*) [28-30]、グリコゲン蓄積性心筋症 (*PRKAG2*) [31, 32]、Danon病 (*LAMP2*) [33]、筋ジストロフィー心筋症 (*DMD*) [34]、心アミロイドーシス (*TTR*) [35, 36]、QT延長症候群 (*KCNQ1, KCNH2, SCN5A*) [37, 38]、Marfan症候群などの大動脈解離 (*FBN1, TGFB1, TGFB2, TGFB2, SMAD3, MYH11, ACTA2*) [39-43]に関してもゲノム臨床研究が進行している。

2023年2月時点で遺伝学的検査が保険収載されている疾患は、肥大型心筋症、Fabry病、Danon病、筋ジストロフィー、アミロイドーシス、QT延長症候群、Marfan症候群であり、これらの遺伝学的検査を普及させ遺伝子診断の質をより向上させるためにも、その基礎となるゲノム解析データを整備する必要がある。欧米と日本では遺伝子変化の分布すなわち、**genetic architecture** に違いがあるので、欧米のゲノムデータをそのまま使うことはできない [44]。すなわち、本邦で遺伝子診断をおこなうには、本邦での遺伝子変異基礎データを整備する必要がある。

また、米国臨床遺伝学会(ACMG)は、無症状であってもゲノム解析で異常が見つければ臨床現場に告知すべき遺伝子として計 73 遺伝子を指定している。心血管病関連 33

遺伝子、がん関連遺伝子 28 遺伝子である [45]。心血管病関連遺伝子はがん関連遺伝子と並んで重要視されている。

### ゲノム解析の有用性

ゲノム解析をおこない、患者のゲノム情報の全体像を明らかにすることは、臨床現場での遺伝子診断の質向上、遺伝子診断後の最適治療選択、血縁者のゲノムスクリーニングを可能にする。以下、具体的に述べる。

第 1 に、診断、なかでも類似の臨床所見を呈する疾患との鑑別診断に有用である。例えば、特発性心筋症と二次性心筋症との鑑別診断をおこなうにあたり [46]、心 Fabry 病では *GLA* 遺伝子変異を検出して肥大型心筋症と鑑別診断をおこない、酵素補充療法 [47] や経口シヤペロン *migalastat* [48] を選択(特に *migalastat* は *GLA* 遺伝子変異の種類による薬剤反応性予測が可能)、心アミロイドーシスでは診断時に *TTR* 遺伝子の検査を追加してタファミジス [49] や siRNA 療法 [50] を選択することによりいずれも大きな治療成果を挙げている。

第 2 に、疾患病型分類に有用である。QT 延長症候群の 3 型はナトリウムチャンネル遺伝子 (*SCN5A*) 変異によって起こり、この病型だけはナトリウムチャンネル遮断薬メキシレチンが著効することが知られる。すべての QT 延長症候群患者に対して  $\beta$  遮断薬を画一的に使用するのではなく、事前に原因遺伝子変異を検出して病型分類をおこない最適治療を選択することが予後の劇的改善につながる [51, 52]。

第 3 に重症化群、治療反応群の予知を可能にする。拡張型心筋症の原因変異としてタイチン遺伝子 (*TTM*) C 末端欠損型変異がもっとも多く、ラミン遺伝子 (*LMNA*) 変異がそれに次ぐ。*LMNA* の非ミスセンス遺伝子変異は重症心室性不整脈の予測因子のひとつとして知られており [53]、implantable cardioverter defibrillator (ICD) 早期植込み推奨の根拠となる [54]。

第 4 に、患者の原因遺伝子変異が確定すれば、その変異に関して血縁者ゲノムスクリーニング (cascade testing) をおこない、家系内遺伝に関して明らかにして、変異陽性者だけを定期的フォローアップ対象として選び出すことができる [55]。これは、「生まれつきの遺伝子変化」「家系内遺伝」を対象にする心血管病ゲノム解析の特徴であり、がん組織にだけ後天的に発生する遺伝子変化(体細胞変異)を対象にするがんゲノム解析とは大きく異なる。早期治療開始の有効性に関する確定的なエビデンスはないが、未発症の時期から、生活指導、他のリスク管理を積極的におこなう。欧米では、若年期突然死症例で剖検時に心筋病理が正常の場合には、ゲノム解析を併用して、真の突然死原因を究明する試み、すなわち、genomic autopsy がおこなわれている [56-63]。突然死症例で同定できた原因遺伝子変異に関して血縁者のゲノムスクリーニングをおこない、突然死予防をおこなうべき血縁者を見出すことが可能になる。若年者の心臓突然死を未然に防ぐために、本邦での積極的施行が必要と考える。

## 大規模ゲノム解析研究の最新知見

大規模遺伝子解析が進行し、*TTN* の単一遺伝子変異が拡張型心筋症をきたす、という単純な図式は必ずしも当てはまらないことがわかってきた。*TTN variant* は健常者にも広く分布して拡張型心筋症には至らない程度の心機能低下、軽症心不全と関連すること、また環境ストレスとの2ヒットで心筋症、心不全をきたすことが明らかになってきた。

*TTN C* 末端欠損型 variant はヨーロッパ人種を対象にした PennMedicine Biobank コホート、Geisinger コホートのそれぞれ 1.2%、0.6%にみられ、拡張型心筋症発症の遺伝的リスクであった (オッズ比はそれぞれ 18.7 倍と 10.8 倍)。また、拡張型心筋症診断で補正しても、心房細動、心不全、LVEF (左室駆出率)低下の有意なリスクであった [64]。さらに *TTN C* 末端欠損型 variant が周産期心筋症 [65]、アルコール性心筋症 [66]、抗がん剤心筋症 [67]の発症に関与することも明らかになってきた。*TTN C* 末端欠損型 variant は単独で拡張型心筋症を発症する「効果の強い」variant から、他の遺伝要因や環境リスク要因の共存があつてはじめて発症するような「効果の弱い」variant まで幅広いと考えられる。この「効果の弱い」variant に後天的ストレス (アルコール、妊娠、抗がん剤)が追加されると心筋症を発症しやすくなるという事象には大いに注目すべきである。拡張型心筋症の発症機序に関しても、*TTN C* 末端欠損型 variant は拡張型心筋症に罹りやすいハイリスク群を規定しており、「効果の弱い」variant の場合は他の遺伝要因あるいは環境リスク要因が共存してはじめて拡張型心筋症発症に至るという可能性(2 ヒット仮説)を考慮した方がよさそうである。UK バイオバンク症例 18665 名において 44 拡張型心筋症関連遺伝子を解析したところ、1463 名(7.8%)で DCM-pathogenic variant 陽性であり、そのうち拡張型心筋症の臨床診断基準を満たしたのは、そのうちの約 2%に相当する 29 名に過ぎなかった。この 18665 名のうち拡張型心筋症患者は 205 名であり、この拡張型心筋症患者 205 名の約 10%が DCM-pathogenic variant 陽性ということになる [68]。このように、拡張型心筋症の「pathogenic variant」は健常者にも多く存在し、しかも、この「pathogenic variant」は拡張型心筋症発症の一部しか説明しないことに注意が必要である。

拡張型心筋症は単一遺伝子変異が原因で発症に至る「単一遺伝子疾患」ではなく、複数の common variant (SNPs など)が共存して発症素因を形成しているのではないかという仮説の下、GWAS (Genome-Wide Association Study)の手法を用いて遺伝子解析がおこなわれるようになった。心筋梗塞、心不全の既往のない UK バイオバンク登録症例 36041 名を対象に GWAS の手法を用いて、左室関連指標 (心臓 MRI 所見)と関連する遺伝子領域を探索する研究がおこなわれた [69]。LVEF、LVEDV (左室拡張終期容積)、LVESV (左室収縮終期容積)、SV (一回拍出量)と関連する遺伝子領域がそれぞれ複数検出され、それらの多くは既報の心筋症関連遺伝子 (*TTN*、*BAG3* など)を含む遺伝子領

域であった。LVESVi (左室収縮終期容積係数 ; LVESVi/体表面積でもとめられる)と相関がみられた 28SNPs を組み合わせで作成した polygenic risk score を用いることにより拡張型心筋症発症を予測できることも確認された。さらに、拡張型心筋症患者 5521 名を対象にした GWAS メタ解析で、拡張型心筋症と相関する 13 箇所の遺伝子領域が同定された [70]。既報心筋症関連遺伝子 (*BAG3*、*ALPK3*、*FHOD3*、*TTN*、*FLNC* など)領域以外の遺伝子領域にもゲノムワイドの有意相関がみられた。*TTN C* 末端欠損型 variant に他の遺伝的要因あるいは環境リスク要因が共存してはじめて発症に至るという可能性(2 ヒット仮説)に関しては前述したが、心筋症原因変異に加えて複数の SNPs が共存して拡張型心筋症発症に至るという可能性も十分に考慮しなくてはならない。

急性心筋炎患者の遺伝子解析 [71]では、本来不整脈原性右室心筋症の原因遺伝子として知られるデスモプラキン遺伝子 (*DSP*)の C 末端欠損型 variant が多くみられた。また、*TTN*の C 末端欠損型 variant が多くみられた。心筋炎は後天的な心筋疾患であるにもかかわらず、その発症の基礎に遺伝子異常があることが示された。心筋炎においても、「遺伝的要因+後天的ストレスで発症」という可能性を考慮すべきである。

また、心電図の補正 QT 時間 (QTc)は QT 延長症候群の原因遺伝子として知られる *KCNQ1*、*KCNH2*、*SCN5A* などのレアバリエント以外に多くの common variant の組み合わせ(polygenic risk score)によっても規定されていることが明らかとなった[72]。e-MERGE-III (electronic medical records and genomics phase III)研究における 21846 名の遺伝子解析では 120 名 (0.6%)に不整脈関連遺伝子の P/LP variant が検出された [73]。そのうち、54 名に遺伝子解析検査結果を返却し説明した。その 54 名には最終的に遺伝性不整脈患者が 19 名含まれていたが、12 名 (全体の 0.05%)に関しては遺伝子解析検査結果説明が病名診断につながった。不整脈関連遺伝子 P/LP variant 陽性であっても 35 名では遺伝性不整脈が非発症であったことに注意が必要である。

以上のゲノム解析データを考え併せると、難治性心血管病の遺伝学的検査を現場に普及させるには、1) 単一遺伝子疾患の遺伝的要因の全体像 (原因遺伝子変異のフルカタログから SNPs の関与まで)、2) 遺伝的要因と環境リスク因子との関係性 (2 ヒット仮説の検証)、3) 遺伝的要因と臨床症状・治療反応性・予後との対応関係 (genotype-phenotype 連関)、を明らかにしてデータベース化する必要がある。ゲノム情報と臨床情報をファイルする疾患レジストリーの構築・運用が必要である。さらに、心筋症の原因となる遺伝子変化は、一般健常者における心機能低下や軽症心不全にも関係し、心筋症・心不全発症予備軍となっていることから、心筋症患者を対象にしたゲノム臨床研究にとどまらず、健康診断・人間ドッグ受診者の心機能低下例および軽症心不全例にまで対象を広げたゲノム解析が必要である。

### ゲノム解析研究の病態解明・治療開発への大いなる貢献

ゲノムは生体事象の分子機構の最上流に位置し、ゲノム変化 (生殖細胞系列)は生体

における「因果関係ループ」において確かな疾患リスク因子・原因として作用する。したがって、患者が有するゲノム変化によって惹起、誘導される組織での遺伝子発現変化、タンパク発現変化、機能変化、病理学的変化を解析する機能ゲノム学 (functional genomics)研究は、ゲノム変化を「源流」とするダウンストリーム病態の解明に大いに貢献する [44]。以下、具体例をあげて紹介する。

まず、実際に存在する患者さんの遺伝子変異を動物に導入することにより、現実のヒト心血管疾患およびその病態プロセスを再現する「よい疾患モデル」を作製できる。日本人大動脈解離家系で発見した平滑筋ミオシン変異 [74]をマウスに導入し、大動脈解離モデルマウス確立 [75]に成功している。また、Duchenne 型筋ジストロフィー遺伝子変異導入ラットは筋ジストロフィーの骨格筋病変、心病変を再現する疾患モデルラットであり、新しい治療法の検討 [76]に大いに貢献している。

第2に、原因遺伝子、病態メカニズムがわかることによって、治療のターゲット分子を見出すことが可能になる。家族性高コレステロール血症家系のゲノム解析で *PCSK9* 遺伝子変異が発見され [77]、それを契機に *PCSK9* タンパクの重要性に注目が集まり、そして *PCSK9* タンパクをターゲットにした *PCSK9* 抗体治療が開発された。ターゲットリシークエンス法を用いたわが国での検討でも *LDLR* 遺伝子、*PCSK9* 遺伝子のレアバリエントが LDL コレステロール値を介して、心筋梗塞発症に関与することが示された [78]。PCSK9 抗体治療は *PCSK9* 遺伝子変異の有無とは関係なく高コレステロール血症患者全般に効果が認められる [79]。本治療法導入により血中コレステロール値の十分な降下を達成、本邦でも臨床使用されている。一方、家族性肥大型心筋症家系のゲノム解析で心筋収縮タンパクミオシン重鎖の遺伝子変異が発見され [1]、次いでミオシン重鎖遺伝子変異導入モデルマウスが作製され [80]、肥大型心筋症はミオシン過剰収縮が病態の基本であることがわかった。ミオシン収縮を調整する低分子化合物 mavacamten が開発され [81]、ミオシン重鎖変異の有無とは関係なく肥大型心筋症患者全般に対する効果が証明された [82, 83]。

第3に、疾患モデル動物を用いて、変異タンパクよりダウンストリームの分子機序を解明し、その知見に基づいて治療薬のリポジショニングをおこなうことができる。ミオシン重鎖変異 HCM モデル動物を用いて、ARB ロサルタンの線維化抑制・治療効果 [84]が見出された。

第4に、変異陽性患者由来 iPS 心筋を用いて、その患者の病態を細胞レベルで再現し、病態の解析 [85-90]、有効化合物のハイスループットスクリーニングをおこなうことができる。われわれは、ラミン変異陽性拡張型心筋症患者由来の iPS 心筋を用いて心不全治療薬のスクリーニングに成功したところである (Komuro, et al.論文作成中)。

## 今後の課題に関する考察

1) 患者とその血縁者から臨床情報-ゲノム情報を獲得しデータベースを構築する

遺伝学的検査実装のためには、原因変異、VUS、レアバリエント、SNP を含めて疾患のリスクとなる variant のフルカタログを整備する必要がある。的確な variant classification をおこない原因変異を特定するためには、患者とその血縁者を含めた家系解析が特に有効である。また、患者のゲノム解析情報を臨床情報データベースとリンクさせ、このような variant を持っていたらこのような臨床経過、この治療薬を選択することが特に有効、という対応関係 (genotype-phenotype 連関) を明らかにすることが重要である。例えば、致死性不整脈・心臓突然死とリンクする variant が同定されれば、早期の ICD 植込みを推奨する、といった予防策を講じることが可能になる。疾患レジストリーにおいてゲノム解析も併行し、拠点病院間でデータシェアリングをおこない、オールジャパン体制で臨床情報-ゲノム情報データベース(VUS を含む)を構築、随時更新しつつ継続的に運用する。このデータベース情報に基づいて発症・重症度・治療反応性・予後などの予測を可能にする深層学習・機械学習アルゴリズムを確立するのが理想である。

心臓突然死群、無症状心機能低下群、軽症心不全群も重要なゲノム解析研究の対象である(前述)が。加えて、今後注目すべき 2 領域に関して特記する。

小児期心筋症：心筋症は、生まれつきの遺伝要因と後天的環境要因とが組み合わさって発症素因を形成する。ライフコースの中で疾患発症を考えると、小児心筋症の遺伝要因を明らかにすることが重要である [91-96]。成人期発症の心筋症とのオーバーラップがあること、親からの遺伝ではない *de novo* 変異が多いことがわかってきた。小児期の心筋症における治療反応性や予後に関して、ゲノム解析情報との対応関係を踏まえたフォローアップ研究が必要である。

左室心筋緻密化障害 (left ventricular noncompaction; LVNC) [97]：心室壁の過剰な網目状肉柱形成と深い間隙を特徴とする難治性心筋症である。「本来の心外膜側緻密層が菲薄化する一方、心内腔側に非緻密層が顕著」という特殊な形態を特徴とする原因不明の心臓疾患である。心機能低下と壁在血栓による塞栓症、心室性不整脈、心房細動、突然死をみる。胎児期に心筋の緻密化過程が停止してしまいスポンジ状の胎児心筋が遺残した状態が「先天性 LVNC」と考えられる。それに対して、Duchenne/Becker 型筋ジストロフィー患者の約 20%に「成人性 LVNC」がみられ、心機能低下進行、心不全発症のリスクとして作用している [98]。2nd-hit の遺伝要因および罹患心筋の遺伝子発現解析が必要である。さらに、抗がん剤治療中の血液疾患患者の約 12%に「成人性 LVNC」がみられ、抗がん剤投与後の心機能低下を加速させている [99]。腫瘍循環器学の観点からも、本病態の遺伝要因、心筋の遺伝子発現解析が必要である。このように、LVNC は重症心不全をきたす心筋症の一病態として大いに注目すべきであり、今後のゲノム解析研究が必要である。

## 2) 本邦の一般人口集団 variant データベースを整備する

患者、その血縁者における遺伝子解析が重要であるのは言うまでもないが、患者およ

び血縁者に同定された **variant** の病的意義を判断する際に、一般健常者集団における **variant** の分布頻度情報が必要になる。明確な比較対照群がないと患者で同定された **variant** の病的意義を的確に判断すること (**variant classification**)はできない。さらに、前述のように一般人口集団にもみられる **variant** が弱いながらも心機能障害をきたす。さらに複数組み合わせたり、後天的ストレスが **2nd-hit** として加わったりして疾患発症に至るといった可能性も考慮しなくてはならない。どのような **variant** が将来発症に至る群に多くみられるのか、という観点から経時的な臨床所見のフォローアップが必要である。このように、患者だけではなく一般健常者の **variant** 解析データも揃ってはじめて質の高い遺伝子診断が可能になる。

### 3) 変異陽性非発症者・未発症者に対する適切なフォローアップ、発症予防、早期治療開始に関する臨床研究を推進する

血縁者の遺伝学的検査をおこなうと、変異陽性でも心血管病を発症していない中高年者だけでなく、変異陽性でも心血管病変を認めない小児・若年者が多く存在することがわかる。これら変異陽性非発症者・未発症者に対するフォローアップはどうあるべきか、激しい運動を制限すべきなのか [100, 101]、心臓リハビリテーションの効果はどうか、早期に治療介入を始めることが発症予防、心血管イベント予防、予後改善、**QOL** 改善につながるのか?すなわち、遺伝学的検査は究極の精密医療を可能にするのか?血縁者変異解析が及ぼす精神的心理的影響はどうか、また、医療経済学上の費用対効果はどうか?ゲノム解析が予防・治療の効果に及ぼすメリットや影響を評価する研究はほとんどおこなわれていないが、今後遺伝学的検査の臨床実装を推進するためにはきわめて重要な研究と考えられる。

### 4) 機能ゲノム学の推進

患者で同定された生殖細胞系列ゲノム変化を動物に導入した疾患モデルを作製し、ゲノム変化のダウンストリーム分子機序を解明し、治療のターゲット分子を見出す。この過程では、シングルセルオミックス解析など新しい研究手法が威力を発揮する。疾患モデルを用いて既存薬の効果を評価することもできる。また、患者末梢血液を用いて **iPS** 細胞を樹立し、心筋へと分化させ、有効化合物のハイスループットスクリーニングをおこなう。難治性心血管病研究を発展させるためには、このような機能ゲノム学の推進が不可欠である。

## 文献

1. A molecular basis for familial hypertrophic cardiomyopathy: a beta cardiac myosin heavy chain gene missense mutation.  
Geisterfer-Lowrance AA, Kass S, Tanigawa G, Vosberg HP, McKenna W, Seidman CE, Seidman JG. *Cell*. 1990;62(5):999-1006. doi: 10.1016/0092-8674(90)90274-i.PMID: 1975517
2. Mutations in the gene for cardiac myosin-binding protein C and late-onset familial hypertrophic cardiomyopathy.  
Niimura H, Bachinski LL, Sangwatanaroj S, Watkins H, Chudley AE, McKenna W, Kristinsson A, Roberts R, Sole M, Maron BJ, Seidman JG, Seidman CE. *N Engl J Med*. 1998;338(18):1248-1257. doi: 10.1056/NEJM199804303381802.PMID: 9562578
3. Molecular Genetic Basis of Hypertrophic Cardiomyopathy.  
Marian AJ. *Circ Res*. 2021;128(10):1533-1553. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318346.PMID: 33983830
4. Diagnosis and Evaluation of Hypertrophic Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review.  
Maron BJ, Desai MY, Nishimura RA, Spirito P, Rakowski H, Towbin JA, Rowin EJ, Maron MS, Sherrid MV. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(4):372-389. doi: 10.1016/j.jacc.2021.12.002.PMID: 35086660
5. Evaluating the Clinical Validity of Hypertrophic Cardiomyopathy Genes.  
Ingles J, Goldstein J, Thaxton C, Caleshu C, Corty EW, Crowley SB, Dougherty K, Harrison SM, McGlaughon J, Milko LV, Morales A, Seifert BA, Strande N, Thomson K, Peter van Tintelen J, Wallace K, Walsh R, Wells Q, Whiffin N, Witkowski L, Semsarian C, Ware JS, Hershberger RE, Funke B. *Circ Genom Precis Med*. 2019;12(2):e002460. doi: 10.1161/CIRCGEN.119.002460.PMID: 30681346
6. JCS/JHFS 2018 Guideline on the Diagnosis and Treatment of Cardiomyopathies.  
Kitaoka H, Tsutsui H, Kubo T, Ide T, Chikamori T, Fukuda K, Fujino N, Higo T, Isobe M, Kamiya C, Kato S, Kihara Y, Kinugawa K, Kinugawa S, Kogaki S, Komuro I, Hagiwara N, Ono M, Maekawa Y, Makita S, Matsui Y, Matsushima S, Sakata Y, Sawa Y, Shimizu W, Teraoka K, Tsuchihashi-Makaya M, Ishibashi-Ueda H, Watanabe M, Yoshimura M, Fukusima A, Hida S, Hikoso S, Imamura T, Ishida H, Kawai M, Kitagawa T, Kohno T, Kurisu S, Nagata Y, Nakamura M, Morita H, Takano H, Shiga T, Takei Y, Yuasa S, Yamamoto T, Watanabe T, Akasaka T, Doi Y, Kimura T, Kitakaze M, Kosuge M, Takayama M, Tomoike H; Japanese Circulation Society Joint Working Group. *Circ J*. 2021;85(9):1590-1689. doi: 10.1253/circj.CJ-20-0910.PMID: 34305070
7. Hypertrophic Cardiomyopathy: Genetics, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Therapy.  
Marian AJ, Braunwald E. *Circ Res*. 2017;121(7):749-770. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311059.PMID: 28912181
8. Diagnostic yield of genetic testing in a heterogeneous cohort of 1376 HCM patients.  
Hathaway J, Heliö K, Saarinen I, Tallila J, Seppälä EH, Tuupainen S, Turpeinen H, Kangas-Kontio T, Schleit J, Tammiska J, Kytölä V, Valori M, Muona M, Sistonen J, Gentile M, Salmenperä P, Myllykangas S, Paananen J, Alastalo TP, Heliö T, Koskenvuo J. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021;21(1):126. doi: 10.1186/s12872-021-01927-5.PMID: 33673806
9. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology.  
Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, Grody WW, Hegde M, Lyon E, Spector E, Voelkerding K, Rehml HL; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. *Genet Med*. 2015;17(5):405-424. doi: 10.1038/gim.2015.30. PMID: 25741868
10. The Dawn of Precision Medicine in Cardiomyopathies - Advance Preparations of Ethnicity-Specific Database.  
Kubo T, Morita H. *Circ J*. 2021;85(9):1479-1480. doi: 10.1253/circj.CJ-21-0424. PMID: 34121056
11. Role of Genetic Testing in Inherited Cardiovascular Disease: A Review.  
Cirino AL, Harris S, Lakdawala NK, Michels M, Olivotto I, Day SM, Abrams DJ, Charron P, Caleshu C,

- Semsarian C, Ingles J, Rakowski H, Judge DP, Ho CY.  
JAMA Cardiol. 2017;2(10):1153-1160. doi: 10.1001/jamacardio.2017.2352.PMID: 28793145
12.  
Genotype and Lifetime Burden of Disease in Hypertrophic Cardiomyopathy: Insights from the Sarcomeric Human Cardiomyopathy Registry (SHaRe).  
Ho CY, Day SM, Ashley EA, Michels M, Pereira AC, Jacoby D, Cirino AL, Fox JC, Lakdawala NK, Ware JS, Caleshu CA, Helms AS, Colan SD, Girolami F, Cecchi F, Seidman CE, Sajeev G, Signorovitch J, Green EM, Olivotto I.  
Circulation. 2018;138(14):1387-1398. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033200.PMID: 30297972
13.  
Mutations in sarcomere protein genes as a cause of dilated cardiomyopathy.  
Kamisago M, Sharma SD, DePalma SR, Solomon S, Sharma P, McDonough B, Smoot L, Mullen MP, Woolf PK, Wigle ED, Seidman JG, Seidman CE.  
N Engl J Med. 2000;343(23):1688-1696. doi: 10.1056/NEJM200012073432304.PMID: 11106718
14.  
Truncations of titin causing dilated cardiomyopathy.  
Herman DS, Lam L, Taylor MR, Wang L, Teekakirikul P, Christodoulou D, Conner L, DePalma SR, McDonough B, Sparks E, Teodorescu DL, Cirino AL, Banner NR, Pennell DJ, Graw S, Merlo M, Di Lenarda A, Sinagra G, Bos JM, Ackerman MJ, Mitchell RN, Murry CE, Lakdawala NK, Ho CY, Barton PJ, Cook SA, Mestroni L, Seidman JG, Seidman CE.  
N Engl J Med. 2012;366(7):619-628. doi: 10.1056/NEJMoa1110186.PMID: 22335739
15.  
RBM20, a gene for hereditary cardiomyopathy, regulates titin splicing.  
Guo W, Schafer S, Greaser ML, Radke MH, Liss M, Govindarajan T, Maatz H, Schulz H, Li S, Parrish AM, Dauksaite V, Vakeel P, Klaassen S, Gerull B, Thierfelder L, Regitz-Zagrosek V, Hacker TA, Saue KW, Dec GW, Ellinor PT, MacRae CA, Spallek B, Fischer R, Perrot A, Özcelik C, Saar K, Hubner N, Gotthardt M.  
Nat Med. 2012;18(5):766-773. doi: 10.1038/nm.2693.PMID: 22466703
16.  
Missense mutations in the rod domain of the lamin A/C gene as causes of dilated cardiomyopathy and conduction-system disease.  
Fatkin D, MacRae C, Sasaki T, Wolff MR, Porcu M, Frenneaux M, Atherton J, Vidaillet HJ Jr, Spudich S, De Girolami U, Seidman JG, Seidman C, Muntoni F, Muehle G, Johnson W, McDonough B.  
N Engl J Med. 1999;341(23):1715-1724. doi: 10.1056/NEJM199912023412302.PMID: 10580070
17.  
The Complex and Diverse Genetic Architecture of Dilated Cardiomyopathy.  
Hershberger RE, Cowan J, Jordan E, Kinnamon DD.  
Circ Res. 2021;128(10):1514-1532. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318157.PMID: 33983834
18.  
Understanding the genetics of adult-onset dilated cardiomyopathy: what a clinician needs to know.  
Tayal U, Ware JS, Lakdawala NK, Heymans S, Prasad SK.  
Eur Heart J. 2021;42(24):2384-2396. doi: 10.1093/eurheartj/ehab286.PMID: 34153989
19.  
Reevaluating the Genetic Contribution of Monogenic Dilated Cardiomyopathy.  
Mazzarotto F, Tayal U, Buchan RJ, Midwinter W, Wilk A, Whiffin N, Govind R, Mazaika E, de Marvao A, Dawes TJW, Felkin LE, Ahmad M, Theotokis PI, Edwards E, Ing AY, Thomson KL, Chan LLH, Sim D, Baksi AJ, Pantazis A, Roberts AM, Watkins H, Funke B, O'Regan DP, Olivotto I, Barton PJR, Prasad SK, Cook SA, Ware JS, Walsh R.  
Circulation. 2020;141(5):387-398. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.037661.PMID: 31983221
20.  
Evidence-Based Assessment of Genes in Dilated Cardiomyopathy.  
Jordan E, Peterson L, Ai T, Asatryan B, Bronicki L, Brown E, Celeghein R, Edwards M, Fan J, Ingles J, James CA, Jarinova O, Johnson R, Judge DP, Lahrouchi N, Lekanane Deprez RH, Lumbers RT, Mazzarotto F, Medeiros Domingo A, Miller RL, Morales A, Murray B, Peters S, Pilichou K, Protonotarios A, Semsarian C, Shah P, Syrris P, Thaxton C, van Tintelen JP, Walsh R, Wang J, Ware J, Hershberger RE.  
Circulation. 2021;144(1):7-19. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.053033.PMID: 33947203
21.  
Current Diagnostic and Treatment Strategies for Specific Dilated Cardiomyopathies: A Scientific Statement From the American Heart Association.  
Bozkurt B, Colvin M, Cook J, Cooper LT, Deswal A, Fonarow GC, Francis GS, Lenihan D, Lewis EF, McNamara DM, Pahl E, Vasan RS, Ramasubbu K, Rasmussen K, Towbin JA, Yancy C; American Heart Association Committee on Heart Failure and Transplantation of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on

- Epidemiology and Prevention; and Council on Quality of Care and Outcomes Research.  
 Circulation. 2016;134(23):e579-e646. doi: 10.1161/CIR.0000000000000455.PMID: 27832612
22.  
 Atlas of the clinical genetics of human dilated cardiomyopathy.  
 Haas J, Frese KS, Peil B, Kloos W, Keller A, Nietsch R, Feng Z, Müller S, Kayvanpour E, Vogel B, Sedaghat-Hamedani F, Lim WK, Zhao X, Fradkin D, Köhler D, Fischer S, Franke J, Marquart S, Barb I, Li DT, Amr A, Ehlermann P, Mereles D, Weis T, Hassel S, Kremer A, King V, Wirsz E, Isnard R, Komajda M, Serio A, Grasso M, Syrris P, Wicks E, Plagnol V, Lopes L, Gadgaard T, Eiskjær H, Jørgensen M, Garcia-Giustiniani D, Ortiz-Genga M, Crespo-Leiro MG, Deprez RH, Christiaans I, van Rijsingen IA, Wilde AA, Waldenstrom A, Bolognesi M, Bellazzi R, Mörner S, Bermejo JL, Monserrat L, Villard E, Mogensen J, Pinto YM, Charron P, Elliott P, Arbustini E, Katus HA, Meder B.  
 Eur Heart J. 2015;36(18):1123-1135. doi: 10.1093/eurheartj/ehu301.PMID: 25163546
23.  
 Genetic basis of cardiomyopathy and the genotypes involved in prognosis and left ventricular reverse remodeling.  
 Tobita T, Nomura S, Fujita T, Morita H, Asano Y, Onoue K, Ito M, Imai Y, Suzuki A, Ko T, Satoh M, Fujita K, Naito AT, Furutani Y, Toko H, Harada M, Amiya E, Hatano M, Takimoto E, Shiga T, Nakanishi T, Sakata Y, Ono M, Saito Y, Takashima S, Hagiwara N, Aburatani H, Komuro I.  
 Sci Rep. 2018;8(1):1998. doi: 10.1038/s41598-018-20114-9.PMID: 29386531
24.  
 A gene-centric strategy for identifying disease-causing rare variants in dilated cardiomyopathy.  
 Horvat C, Johnson R, Lam L, Munro J, Mazzarotto F, Roberts AM, Herman DS, Parfenov M, Haghghi A, McDonough B, DePalma SR, Keogh AM, Macdonald PS, Hayward CS, Roberts A, Barton PJR, Felkin LE, Giannoulatou E, Cook SA, Seidman JG, Seidman CE, Fatkin D.  
 Genet Med. 2019;21(1):133-143. doi: 10.1038/s41436-018-0036-2.PMID: 29892087
25.  
 Implications of Genetic Testing in Dilated Cardiomyopathy.  
 Verdonschot JAJ, Hazebroek MR, Krapels IPC, Henkens MTHM, Raafs A, Wang P, Merken JJ, Claes GRF, Vanhoutte EK, van den Wijngaard A, Heymans SRB, Brunner HG.  
 Circ Genom Precis Med. 2020;13(5):476-487. doi: 10.1161/CIRCGEN.120.003031.PMID: 32880476
26.  
 Variant Interpretation for Dilated Cardiomyopathy: Refinement of the American College of Medical Genetics and Genomics/ClinGen Guidelines for the DCM Precision Medicine Study.  
 Morales A, Kinnamon DD, Jordan E, Platt J, Vatta M, Dorschner MO, Starkey CA, Mead JO, Ai T, Burke W, Gastier-Foster J, Jarvik GP, Rehm HL, Nickerson DA, Hershberger RE; on behalf of the DCM Precision Medicine study of the DCM Consortium.  
 Circ Genom Precis Med. 2020;13(2):e002480. doi: 10.1161/CIRCGEN.119.002480. PMID: 32160020
27.  
 Electronic health record phenotype in subjects with genetic variants associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a study of 30,716 subjects with exome sequencing.  
 Haggerty CM, James CA, Calkins H, Tichnell C, Leader JB, Hartzel DN, Nevisus CD, Pendergrass SA, Person TN, Schwartz M, Ritchie MD, Carey DJ, Ledbetter DH, Williams MS, Dewey FE, Lopez A, Penn J, Overton JD, Reid JG, Lebo M, Mason-Suares H, Austin-Tse C, Rehm HL, Delisle BP, Makowski DJ, Mehra VC, Murray MF, Fornwalt BK.  
 Genet Med. 2017;19(11):1245-1252. doi: 10.1038/gim.2017.40.PMID: 28471438
28.  
 Cardiac Involvement in Fabry Disease: JACC Review Topic of the Week.  
 Pieroni M, Moon JC, Arbustini E, Barriales-Villa R, Camporeale A, Vujkovic AC, Elliott PM, Hagege A, Kuusisto J, Linhart A, Nordbeck P, Olivotto I, Pietilä-Effati P, Namdar M.  
 J Am Coll Cardiol. 2021;77(7):922-936. doi: 10.1016/j.jacc.2020.12.024.PMID: 33602475
29.  
 An expert consensus document on the management of cardiovascular manifestations of Fabry disease.  
 Linhart A, Germain DP, Olivotto I, Akhtar MM, Anastasakis A, Hughes D, Namdar M, Pieroni M, Hagege A, Cecchi F, Gimeno JR, Limongelli G, Elliott P.  
 Eur J Heart Fail. 2020;22(7):1076-1096. doi: 10.1002/ejhf.1960.PMID: 32640076
30.  
 The benefits and challenges of family genetic testing in rare genetic diseases-lessons from Fabry disease.  
 Germain DP, Moiseev S, Suárez-Obando F, Al Ismaili F, Al Khawaja H, Altarescu G, Barreto FC, Haddoum F, Hadipour F, Maksimova I, Kramis M, Nampoothiri S, Nguyen KN, Niu DM, Politei J, Ro LS, Vu Chi D, Chen N, Kutsev S.  
 Mol Genet Genomic Med. 2021;9(5):e1666. doi: 10.1002/mgg3.1666.PMID: 33835733
- 31.

Glycogen storage diseases presenting as hypertrophic cardiomyopathy.  
 Arad M, Maron BJ, Gorham JM, Johnson WH Jr, Saul JP, Perez-Atayde AR, Spirito P, Wright GB, Kanter RJ, Seidman CE, Seidman JG.  
 N Engl J Med. 2005;352(4):362-372. doi: 10.1056/NEJMoa033349.PMID: 15673802

32.  
 Clinical Features and Natural History of PRKAG2 Variant Cardiac Glycogenosis.  
 Lopez-Sainz A, Dominguez F, Lopes LR, Ochoa JP, Barriales-Villa R, Climent V, Linschoten M, Tiron C, Chiriatti C, Marques N, Rasmussen TB, Espinosa MÁ, Beinart R, Quarta G, Cesar S, Field E, Garcia-Pinilla JM, Bilinska Z, Muir AR, Roberts AM, Santas E, Zorio E, Peña-Peña ML, Navarro M, Fernandez A, Palomino-Doza J, Azevedo O, Lorenzini M, García-Álvarez MI, Bento D, Jensen MK, Méndez I, Pezzoli L, Sarquella-Brugada G, Campuzano O, González-Lopez E, Mogensen J, Kaski JP, Arad M, Brugada R, Asselbergs FW, Monserrat L, Olivotto I, Elliott PM, Garcia-Pavia P; European Genetic Cardiomyopathies Initiative Investigators.  
 J Am Coll Cardiol. 2020;76(2):186-197. doi: 10.1016/j.jacc.2020.05.029.PMID: 32646569

33.  
 Clinical Profile of Cardiac Involvement in Danon Disease: A Multicenter European Registry.  
 Lotan D, Salazar-Mendiguchía J, Mogensen J, Rathore F, Anastasakis A, Kaski J, Garcia-Pavia P, Olivotto I, Charron P, Biagini E, Baban A, Limongelli G, Ashram W, Wasserstrum Y, Galvin J, Zorio E, Iacovoni A, Monserrat L, Spirito P, Iascone M, Arad M; Cooperating Investigators.  
 Circ Genom Precis Med. 2020;13(6):e003117. doi: 10.1161/CIRCGEN.120.003117.PMID: 33151750

34.  
 Diagnostic work-up and risk stratification in X-linked dilated cardiomyopathies caused by dystrophin defects.  
 Diegoli M, Grasso M, Favalli V, Serio A, Gambarin FI, Klersy C, Pasotti M, Agozzino E, Scelsi L, Ferlini A, Febo O, Piccolo G, Tavazzi L, Narula J, Arbustini E.  
 J Am Coll Cardiol. 2011;58(9):925-934. doi: 10.1016/j.jacc.2011.01.072.PMID: 21851881

35.  
 Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review.  
 Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, Kelly JW, Maurer MS.  
 J Am Coll Cardiol. 2019;73(22):2872-2891. doi: 10.1016/j.jacc.2019.04.003.PMID: 31171094

36.  
 Transthyretin cardiac amyloidosis.  
 Porcari A, Fontana M, Gillmore JD.  
 Cardiovasc Res. 2023 Feb 3;118(18):3517-3535. doi: 10.1093/cvr/cvac119.PMID: 35929637

37.  
 An International, Multicentered, Evidence-Based Reappraisal of Genes Reported to Cause Congenital Long QT Syndrome.  
 Adler A, Novelli V, Amin AS, Abiusi E, Care M, Nannenber EA, Feilottter H, Amenta S, Mazza D, Bikker H, Sturm AC, Garcia J, Ackerman MJ, Hershberger RE, Perez MV, Zareba W, Ware JS, Wilde AAM, Gollob MH.  
 Circulation. 2020;141(6):418-428. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043132.PMID: 31983240

38.  
 Pathogenicity Assignment of Variants in Genes Associated With Cardiac Channelopathies Evolve Toward Diagnostic Uncertainty.  
 Rosamilia MB, Lu IM, Landstrom AP.  
 Circ Genom Precis Med. 2022;15(3):e003491. doi: 10.1161/CIRCGEN.121.003491.PMID: 35543671

39.  
 Impact of Pathogenic *FBN1* Variant Types on the Progression of Aortic Disease in Patients With Marfan Syndrome.  
 Takeda N, Inuzuka R, Maemura S, Morita H, Nawata K, Fujita D, Taniguchi Y, Yamauchi H, Yagi H, Kato M, Nishimura H, Hirata Y, Ikeda Y, Kumagai H, Amiya E, Hara H, Fujiwara T, Akazawa H, Suzuki JI, Imai Y, Nagai R, Takamoto S, Hirata Y, Ono M, Komuro I.  
 Circ Genom Precis Med. 2018;11(6):e002058. doi: 10.1161/CIRCGEN.117.002058.PMID: 29848614

40.  
 A mutation update on the LDS-associated genes TGFB2/3 and SMAD2/3.  
 Schepers D, Tortora G, Morisaki H, MacCarrick G, Lindsay M, Liang D, Mehta SG, Hague J, Verhagen J, van de Laar I, Wessels M, Detisch Y, van Haelst M, Baas A, Lichtenbelt K, Braun K, van der Linde D, Roos-Hesselink J, McGillivray G, Meester J, Maystadt I, Coucke P, El-Khoury E, Parkash S, Diness B, Risom L, Scurr I, Hilhorst-Hofstee Y, Morisaki T, Richer J, Désir J, Kempers M, Rideout AL, Horne G, Bennett C, Rahikkala E, Vandeweyer G, Alaerts M, Verstraeten A, Dietz H, Van Laer L, Loeys B.  
 Hum Mutat. 2018;39(5):621-634. doi: 10.1002/humu.23407.PMID: 29392890

41.

Molecular characterization and investigation of the role of genetic variation in phenotypic variability and response to treatment in a large pediatric Marfan syndrome cohort.  
 Meester JAN, Peeters S, Van Den Heuvel L, Vandeweyer G, Fransen E, Cappella E, Dietz HC, Forbus G, Gelb BD, Goldmuntz E, Hoskoppal A, Landstrom AP, Lee T, Mital S, Morris S, Olson AK, Renard M, Roden DM, Singh MN, Selamet Tierney ES, Tretter JT, Van Driest SL, Willing M, Verstraeten A, Van Laer L, Lacro RV, Loeys BL.  
 Genet Med. 2022;24(5):1045-1053. doi: 10.1016/j.gim.2021.12.015.PMID: 35058154

42.  
 Cardiovascular Outcomes in Aortopathy: GenTAC Registry of Genetically Triggered Aortic Aneurysms and Related Conditions.  
 Holmes KW, Markwardt S, Eagle KA, Devereux RB, Weinsaft JW, Asch FM, LeMaire SA, Maslen CL, Song HK, Milewicz DM, Prakash SK, Guo D, Morris SA, Pyeritz RE, Milewski RC, Ravekes WJ, Dietz HC, Shohet RV, Silberbach M, Roman MJ; GenTAC Investigators.  
 J Am Coll Cardiol. 2022;79(21):2069-2081. doi: 10.1016/j.jacc.2022.03.367.PMID: 35618343

43.  
 2022 ACC/AHA Guideline for the Diagnosis and Management of Aortic Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines.  
 Isselbacher EM, Preventza O, Black JH 3rd, Augoustides JG, Beck AW, Bolen MA, Braverman AC, Bray BE, Brown-Zimmerman MM, Chen EP, Collins TJ, DeAnda A Jr, Fanola CL, Girardi LN, Hicks CW, Hui DS, Jones WS, Kalahasti V, Kim KM, Milewicz DM, Oderich GS, Ogbechie L, Promes SB, Ross EG, Schermerhorn ML, Times SS, Tseng EE, Wang GJ, Woo YJ.  
 Circulation. 2022 Dec 13;146(24):e334-e482. doi: 10.1161/CIR.0000000000001106. PMID: 36322642

44.  
 Contemporary and Future Approaches to Precision Medicine in Inherited Cardiomyopathies: JACC Focus Seminar 3/5.  
 Fatkin D, Calkins H, Elliott P, James CA, Peters S, Kovacic JC.  
 J Am Coll Cardiol. 2021;77(20):2551-2572. doi: 10.1016/j.jacc.2020.12.072.PMID: 34016267

45.  
 ACMG SF v3.0 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG).  
 Miller DT, Lee K, Chung WK, Gordon AS, Herman GE, Klein TE, Stewart DR, Amendola LM, Adelman K, Bale SJ, Gollob MH, Harrison SM, Hershberger RE, McKelvey K, Richards CS, Vlangos CN, Watson MS, Martin CL; ACMG Secondary Findings Working Group.  
 Genet Med. 2021;23(8):1381-1390. doi: 10.1038/s41436-021-01172-3.PMID: 34012068

46.  
 Genetic Testing for Diagnosis of Hypertrophic Cardiomyopathy Mimics: Yield and Clinical Significance.  
 Hoss S, Habib M, Silver J, Care M, Chan RH, Hanneman K, Morel CF, Iwanochko RM, Gollob MH, Rakowski H, Adler A.  
 Circ Genom Precis Med. 2020;13(2):e002748. doi: 10.1161/CIRCGEN.119.002748.PMID: 32150461

47.  
 Long-term effects of enzyme replacement therapy on fabry cardiomyopathy: evidence for a better outcome with early treatment.  
 Weidemann F, Niemann M, Breunig F, Herrmann S, Beer M, Störk S, Voelker W, Ertl G, Wanner C, Strotmann J.  
 Circulation. 2009;119(4):524-529. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.794529.PMID: 19153271

48.  
 Treatment of Fabry's Disease with the Pharmacologic Chaperone Migalastat.  
 Germain DP, Hughes DA, Nicholls K, Bichet DG, Giugliani R, Wilcox WR, Feliciani C, Shankar SP, Ezgu F, Amartino H, Bratkovic D, Feldt-Rasmussen U, Nedd K, Sharaf El Din U, Lourenco CM, Banikazemi M, Charrow J, Dasouki M, Finegold D, Giraldo P, Goker-Alpan O, Longo N, Scott CR, Torra R, Tuffaha A, Jovanovic A, Waldek S, Packman S, Ludington E, Viereck C, Kirk J, Yu J, Benjamin ER, Johnson F, Lockhart DJ, Skuban N, Castelli J, Barth J, Barlow C, Schiffmann R.  
 N Engl J Med. 2016;375(6):545-555. doi: 10.1056/NEJMoa1510198.PMID: 27509102

49.  
 Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy.  
 Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, Kristen AV, Grogan M, Witteles R, Damy T, Drachman BM, Shah SJ, Hanna M, Judge DP, Barsdorf AI, Huber P, Patterson TA, Riley S, Schumacher J, Stewart M, Sultan MB, Rapezzi C; ATTR-ACT Study Investigators.  
 N Engl J Med. 2018;379(11):1007-1016. doi: 10.1056/NEJMoa1805689.PMID: 30145929

50.  
 Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis.  
 Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, Yang CC, Ueda M, Kristen AV, Tournev I, Schmidt HH,

Coelho T, Berk JL, Lin KP, Vita G, Attarian S, Planté-Bordeneuve V, Mezei MM, Campistol JM, Buades J, Brannagan TH 3rd, Kim BJ, Oh J, Parman Y, Sekijima Y, Hawkins PN, Solomon SD, Polydefkis M, Dyck PJ, Gandhi PJ, Goyal S, Chen J, Strahs AL, Nochur SV, Sweetser MT, Garg PP, Vaishnav AK, Gollob JA, Suhr OB.

N Engl J Med. 2018;379(1):11-21. doi: 10.1056/NEJMoa1716153.PMID: 29972753

51.

Precision Medicine Approaches to Cardiac Arrhythmias: JACC Focus Seminar 4/5.

Giudicessi JR, Ackerman MJ, Fatkin D, Kovacic JC.

J Am Coll Cardiol. 2021;77(20):2573-2591. doi: 10.1016/j.jacc.2021.03.325.PMID: 34016268

52.

Gene-Specific Therapy With Mexiletine Reduces Arrhythmic Events in Patients With Long QT Syndrome Type 3.

Mazzanti A, Maragna R, Faragli A, Monteforte N, Bloise R, Memmi M, Novelli V, Baiardi P, Bagnardi V, Etheridge SP, Napolitano C, Priori SG.

J Am Coll Cardiol. 2016;67(9):1053-1058. doi: 10.1016/j.jacc.2015.12.033.PMID: 26940925

53.

Risk factors for malignant ventricular arrhythmias in lamin a/c mutation carriers a European cohort study. van Rijsingen IA, Arbustini E, Elliott PM, Mogensen J, Hermans-van Ast JF, van der Kooij AJ, van Tintelen JP, van den Berg MP, Pilotto A, Pasotti M, Jenkins S, Rowland C, Aslam U, Wilde AA, Perrot A, Pankuweit S, Zwinderman AH, Charron P, Pinto YM.

J Am Coll Cardiol. 2012;59(5):493-500. doi: 10.1016/j.jacc.2011.08.078.PMID: 22281253

54.

2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC).

Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, Elliott PM, Fitzsimons D, Hatala R, Hindricks G, Kirchhof P, Kjeldsen K, Kuck KH, Hernandez-Madrid A, Nikolaou N, Norekvål TM, Spaulding C, Van Veldhuisen DJ; ESC Scientific Document Group.

Eur Heart J. 2015;36(41):2793-2867. doi: 10.1093/eurheartj/ehv316.PMID: 26320108

55.

Penetrance of Hypertrophic Cardiomyopathy in Sarcomere Protein Mutation Carriers.

Lorenzini M, Norrish G, Field E, Ochoa JP, Cicerchia M, Akhtar MM, Syrris P, Lopes LR, Kaski JP, Elliott PM.

J Am Coll Cardiol. 2020;76(5):550-559. doi: 10.1016/j.jacc.2020.06.011.PMID: 32731933

56.

A Prospective Study of Sudden Cardiac Death among Children and Young Adults.

Bagnall RD, Weintraub RG, Ingles J, Duflo J, Yeates L, Lam L, Davis AM, Thompson T, Connell V, Wallace J, Naylor C, Crawford J, Love DR, Hallam L, White J, Lawrence C, Lynch M, Morgan N, James P, du Sart D, Puranik R, Langlois N, Vohra J, Winship I, Atherton J, McGaughan J, Skinner JR, Semsarian C. N Engl J Med. 2016;374(25):2441-2452. doi: 10.1056/NEJMoa1510687.PMID: 27332903

57.

Diagnostic yield of molecular autopsy in patients with sudden arrhythmic death syndrome using targeted exome sequencing.

Nunn LM, Lopes LR, Syrris P, Murphy C, Plagnol V, Firman E, Dalageorgou C, Zorio E, Domingo D, Murday V, Findlay I, Duncan A, Carr-White G, Robert L, Bueser T, Langman C, Fynn SP, Goddard M, White A, Bundgaard H, Ferrero-Miliani L, Wheeldon N, Suvarna SK, O'Beirne A, Lowe MD, McKenna WJ, Elliott PM, Lambiase PD.

Europace. 2016;18(6):888-896. doi: 10.1093/europace/euv285.PMID: 26498160

58.

Utility of Post-Mortem Genetic Testing in Cases of Sudden Arrhythmic Death Syndrome.

Lahrouchi N, Raju H, Lodder EM, Papatheodorou E, Ware JS, Papadakis M, Tadros R, Cole D, Skinner JR, Crawford J, Love DR, Pua CJ, Soh BY, Bhalshankar JD, Govind R, Tfelt-Hansen J, Winkel BG, van der Werf C, Wijeyeratne YD, Mellor G, Till J, Cohen MC, Tome-Esteban M, Sharma S, Wilde AAM, Cook SA, Bezzina CR, Sheppard MN, Behr ER.

J Am Coll Cardiol. 2017;69(17):2134-2145. doi: 10.1016/j.jacc.2017.02.046.PMID: 28449774

59.

Molecular autopsy of sudden unexplained deaths reveals genetic predispositions for cardiac diseases among young forensic cases.

Hellenthal N, Gaertner-Rommel A, Klauke B, Paluszkiwicz L, Stuhr M, Kerner T, Farr M, Püschel K, Milting H.

Europace. 2017;19(11):1881-1890. doi: 10.1093/europace/euw247.PMID: 29016939

60. Importance of Variant Interpretation in Whole-Exome Molecular Autopsy: Population-Based Case Series. Shanks GW, Tester DJ, Ackerman JP, Simpson MA, Behr ER, White SM, Ackerman MJ. *Circulation*. 2018;137(25):2705-2715. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031053.PMID: 29915097
61. Primary Myocardial Fibrosis as an Alternative Phenotype Pathway of Inherited Cardiac Structural Disorders. Junttila MJ, Holmström L, Pylkäs K, Mantere T, Kaikkonen K, Porvari K, Kortelainen ML, Pakanen L, Kerkelä R, Myerburg RJ, Huikuri HV. *Circulation*. 2018;137(25):2716-2726. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032175.PMID: 29915098
62. The yield of postmortem genetic testing in sudden death cases with structural findings at autopsy. Lahrouchi N, Raju H, Lodder EM, Papatheodorou S, Miles C, Ware JS, Papadakis M, Tadros R, Cole D, Skinner JR, Crawford J, Love DR, Pua CJ, Soh BY, Bhalshankar JD, Govind R, Tfelt-Hansen J, Winkel BG, van der Werf C, Wijeyeratne YD, Mellor G, Till J, Cohen M, Tome-Esteban M, Sharma S, Wilde AAM, Cook SA, Sheppard MN, Bezzina CR, Behr ER. *Eur J Hum Genet*. 2020;28(1):17-22. doi: 10.1038/s41431-019-0500-8.PMID: 31534214
63. Genomic Autopsy of Sudden Deaths in Young Individuals. Webster G, Puckelwartz MJ, Pesce LL, Dellefave-Castillo LM, Vanoye CG, Potet F, Page P, Kearns SD, Pottinger T, White S, Arunkumar P, Olson R, Kofman A, Ibrahim N, Ing A, Brew C, Yap KL, Kadri S, George AL Jr, McNally EM. *JAMA Cardiol*. 2021;6(11):1247-1256. doi: 10.1001/jamacardio.2021.2789.PMID: 34379075
64. Genomics-First Evaluation of Heart Disease Associated With Titin-Truncating Variants. Haggerty CM, Damrauer SM, Levin MG, Birtwell D, Carey DJ, Golden AM, Hartzel DN, Hu Y, Judy R, Kelly MA, Kember RL, Lester Kirchner H, Leader JB, Liang L, McDermott-Roe C, Babu A, Morley M, Nealy Z, Person TN, Pulenthiran A, Small A, Smelser DT, Stahl RC, Sturm AC, Williams H, Baras A, Margulies KB, Cappola TP, Dewey FE, Verma A, Zhang X, Correa A, Hall ME, Wilson JG, Ritchie MD, Rader DJ, Murray MF, Fornwalt BK, Arany Z. *Circulation*. 2019;140(1):42-54. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.039573.PMID: 31216868
65. Shared Genetic Predisposition in Peripartum and Dilated Cardiomyopathies. Ware JS, Li J, Mazaika E, Yasso CM, DeSouza T, Cappola TP, Tsai EJ, Hilfiker-Kleiner D, Kamiya CA, Mazzarotto F, Cook SA, Halder I, Prasad SK, Pisarcik J, Hanley-Yanez K, Alharethi R, Damp J, Hsieh E, Elkayam U, Sheppard R, Kealey A, Alexis J, Ramani G, Safirstein J, Boehmer J, Pauly DF, Wittstein IS, Thohan V, Zucker MJ, Liu P, Gorcsan J 3rd, McNamara DM, Seidman CE, Seidman JG, Arany Z; IMAC-2 and IPAC Investigators. *N Engl J Med*. 2016;374(3):233-241. doi: 10.1056/NEJMoa1505517.PMID: 26735901
66. Genetic Etiology for Alcohol-Induced Cardiac Toxicity. Ware JS, Amor-Salamanca A, Tayal U, Govind R, Serrano I, Salazar-Mendiguchía J, García-Pinilla JM, Pascual-Figal DA, Nuñez J, Guzzo-Merello G, Gonzalez-Vioque E, Bardaji A, Manito N, López-Garrido MA, Padron-Barthe L, Edwards E, Whiffin N, Walsh R, Buchan RJ, Midwinter W, Wilk A, Prasad S, Pantazis A, Baski J, O'Regan DP, Alonso-Pulpon L, Cook SA, Lara-Pezzi E, Barton PJ, Garcia-Pavia P. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(20):2293-2302. doi: 10.1016/j.jacc.2018.03.462.PMID: 29773157
67. Genetic Variants Associated With Cancer Therapy-Induced Cardiomyopathy. Garcia-Pavia P, Kim Y, Restrepo-Cordoba MA, Lunde IG, Wakimoto H, Smith AM, Toepfer CN, Getz K, Gorham J, Patel P, Ito K, Willcox JA, Arany Z, Li J, Owens AT, Govind R, Nuñez B, Mazaika E, Bayes-Genis A, Walsh R, Finkelman B, Lupon J, Whiffin N, Serrano I, Midwinter W, Wilk A, Bardaji A, Ingold N, Buchan R, Tayal U, Pascual-Figal DA, de Marvao A, Ahmad M, Garcia-Pinilla JM, Pantazis A, Dominguez F, John Baksi A, O'Regan DP, Rosen SD, Prasad SK, Lara-Pezzi E, Provencio M, Lyon AR, Alonso-Pulpon L, Cook SA, DePalma SR, Barton PJ, Aplenc R, Seidman JG, Ky B, Ware JS, Seidman CE. *Circulation*. 2019;140(1):31-41. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037934.PMID: 30987448
68. Frequency, Penetrance, and Variable Expressivity of Dilated Cardiomyopathy-Associated Putative Pathogenic Gene Variants in UK Biobank Participants. Shah RA, Asatryan B, Sharaf Dabbagh G, Aung N, Khanji MY, Lopes LR, van Duijvenboden S, Holmes A, Muser D, Landstrom AP, Lee AM, Arora P, Semsarian C, Somers VK, Owens AT, Munroe PB, Petersen SE, Chahal CAA; Genotype-First Approach Investigators. *Circulation*. 2022;146(2):110-124. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.058143.PMID: 35708014

69.

Analysis of cardiac magnetic resonance imaging in 36,000 individuals yields genetic insights into dilated cardiomyopathy.

Pirruccello JP, Bick A, Wang M, Chaffin M, Friedman S, Yao J, Guo X, Venkatesh BA, Taylor KD, Post WS, Rich S, Lima JAC, Rotter JI, Philippakis A, Lubitz SA, Ellinor PT, Khera AV, Kathiresan S, Aragam KG.

Nat Commun. 2020;11(1):2254. doi: 10.1038/s41467-020-15823-7.PMID: 32382064

70.

Shared genetic pathways contribute to risk of hypertrophic and dilated cardiomyopathies with opposite directions of effect.

Tadros R, Francis C, Xu X, Vermeer AMC, Harper AR, Huurman R, Kelu Bisabu K, Walsh R, Hoorntje ET, Te Rijdt WP, Buchan RJ, van Velzen HG, van Slegtenhorst MA, Vermeulen JM, Offerhaus JA, Bai W, de Marvao A, Lahrouchi N, Beekman L, Karper JC, Veldink JH, Kayvanpour E, Pantazis A, Baksi AJ, Whiffin N, Mazzarotto F, Sloane G, Suzuki H, Schneider-Luftman D, Elliott P, Richard P, Ader F, Villard E, Lichtner P, Meitinger T, Tanck MWT, van Tintelen JP, Thain A, McCarty D, Hegele RA, Roberts JD, Amyot J, Dubé MP, Cadrin-Tourigny J, Giraldeau G, L'Allier PL, Garceau P, Tardif JC, Boekholdt SM, Lumbers RT, Asselbergs FW, Barton PJR, Cook SA, Prasad SK, O'Regan DP, van der Velden J, Verweij KJH, Talajic M, Lettre G, Pinto YM, Meder B, Charron P, de Boer RA, Christiaans I, Michels M, Wilde AAM, Watkins H, Matthews PM, Ware JS, Bezzina CR.

Nat Genet. 2021;53(2):128-134. doi: 10.1038/s41588-020-00762-2.PMID: 33495596

71.

Genetic Architecture of Acute Myocarditis and the Overlap With Inherited Cardiomyopathy.

Lota AS, Hazebroek MR, Theotokis P, Wassall R, Salmi S, Halliday BP, Tayal U, Verdonshot J, Meena D, Owen R, de Marvao A, Iacob A, Yazdani M, Hammersley DJ, Jones RE, Wage R, Buchan R, Vivian F, Hafouda Y, Nosedà M, Gregson J, Mittal T, Wong J, Robertus JL, Baksi AJ, Vassiliou V, Tzoulaki I, Pantazis A, Cleland JGF, Barton PJR, Cook SA, Pennell DJ, Garcia-Pavia P, Cooper LT Jr, Heymans S, Ware JS, Prasad SK.

Circulation. 2022;146(15):1123-1134. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.058457.PMID: 36154167

72.

Monogenic and Polygenic Contributions to QTc Prolongation in the Population.

Nauffal V, Morrill VN, Jurgens SJ, Choi SH, Hall AW, Weng LC, Halford JL, Austin-Tse C, Haggerty CM, Harris SL, Wong EK, Alonso A, Arking DE, Benjamin EJ, Boerwinkle E, Min YI, Correa A, Fornwalt BK, Heckbert SR; National Heart, Lung, and Blood Institute Trans-Omics for Precision Medicine (TOPMed) Consortium, Kooperberg C, Lin HJ, J F Loos R, Rice KM, Gupta N, Blackwell TW, Mitchell BD, Morrison AC, Psaty BM, Post WS, Redline S, Rehm HL, Rich SS, Rotter JI, Soliman EZ, Sotoodehnia N, Lunetta KL, Ellinor PT, Lubitz SA; TOPMed Investigators.

Circulation. 2022;145(20):1524-1533. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057261.PMID: 35389749

73.

Arrhythmia Variant Associations and Reclassifications in the eMERGE-III Sequencing Study.

Glazer AM, Davogustto G, Shaffer CM, Vanoye CG, Desai RR, Farber-Eger EH, Dikilitas O, Shang N, Pacheco JA, Yang T, Muhammad A, Mosley JD, Van Driest SL, Wells QS, Shaffer LL, Kalash OR, Wada Y, Bland S, Yoneda ZT, Mitchell DW, Kroncke BM, Kullo IJ, Jarvik GP, Gordon AS, Larson EB, Manolio TA, Mirshahi T, Luo JZ, Schaid D, Namjou B, Alsaied T, Singh R, Singhal A, Liu C, Weng C, Hripacsak G, Ralston JD, McNally EM, Chung WK, Carrell DS, Leppig KA, Hakonarson H, Sleiman P, Sohn S, Glessner J; eMERGE Network, Denny J, Wei WQ, George AL Jr, Shoemaker MB, Roden DM.

Circulation. 2022;145(12):877-891. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055562.PMID: 34930020

74.

A deletion mutation in myosin heavy chain 11 causing familial thoracic aortic dissection in two Japanese pedigrees.

Imai Y, Morita H, Takeda N, Miya F, Hyodo H, Fujita D, Tajima T, Tsunoda T, Nagai R, Kubo M, Komuro I. Int J Cardiol. 2015;195:290-292. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.05.178.PMID: 26056961

75.

An Myh11 single lysine deletion causes aortic dissection by reducing aortic structural integrity and contractility.

Negishi K, Aizawa K, Shindo T, Suzuki T, Sakurai T, Saito Y, Miyakawa T, Tanokura M, Kataoka Y, Maeda M, Tomida S, Morita H, Takeda N, Komuro I, Kario K, Nagai R, Imai Y.

Sci Rep. 2022;12(1):8844. doi: 10.1038/s41598-022-12418-8.PMID: 35614093

76.

A medium-chain triglyceride containing ketogenic diet exacerbates cardiomyopathy in a CRISPR/Cas9 gene-edited rat model with Duchenne muscular dystrophy.

Fujikura Y, Kimura K, Yamanouchi K, Sugihara H, Hatakeyama M, Zhuang H, Abe T, Daimon M, Morita H, Komuro I, Oishi K.

- Sci Rep. 2022;12(1):11580. doi: 10.1038/s41598-022-15934-9.PMID: 35803994
77.  
Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia.  
Abifadel M, Varret M, Rabès JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, Cruaud C, Benjannet S, Wickham L, Erlich D, Derré A, Villéger L, Farnier M, Beucler I, Bruckert E, Chambaz J, Chanu B, Lecerf JM, Luc G, Moulin P, Weissenbach J, Prat A, Krempf M, Junien C, Seidah NG, Boileau C.  
Nat Genet. 2003;34(2):154-156. doi: 10.1038/ng1161.PMID: 12730697
78.  
Blood lipid-related low-frequency variants in LDLR and PCSK9 are associated with onset age and risk of myocardial infarction in Japanese.  
Tajima T, Morita H, Ito K, Yamazaki T, Kubo M, Komuro I, Momozawa Y.  
Sci Rep. 2018;8(1):8107. doi: 10.1038/s41598-018-26453-x.PMID: 29802317
79.  
Atorvastatin with or without an antibody to PCSK9 in primary hypercholesterolemia.  
Roth EM, McKenney JM, Hanotin C, Asset G, Stein EA.  
N Engl J Med. 2012;367(20):1891-1900. doi: 10.1056/NEJMoa1201832.PMID: 23113833
80.  
A mouse model of familial hypertrophic cardiomyopathy.  
Geisterfer-Lowrance AA, Christe M, Conner DA, Ingwall JS, Schoen FJ, Seidman CE, Seidman JG.  
Science. 1996;272(5262):731-734. doi: 10.1126/science.272.5262.731.PMID: 8614836
81.  
A small-molecule inhibitor of sarcomere contractility suppresses hypertrophic cardiomyopathy in mice.  
Green EM, Wakimoto H, Anderson RL, Evanchik MJ, Gorham JM, Harrison BC, Henze M, Kawas R, Oslob JD, Rodriguez HM, Song Y, Wan W, Leinwand LA, Spudich JA, McDowell RS, Seidman JG, Seidman CE.  
Science. 2016;351(6273):617-621. doi: 10.1126/science.aad3456.PMID: 26912705
82.  
Evaluation of Mavacamten in Symptomatic Patients With Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy.  
Ho CY, Mealiffe ME, Bach RG, Bhattacharya M, Choudhury L, Edelberg JM, Hegde SM, Jacoby D, Lakdawala NK, Lester SJ, Ma Y, Marian AJ, Nagueh SF, Owens A, Rader F, Saberi S, Sehnert AJ, Sherrid MV, Solomon SD, Wang A, Wever-Pinzon O, Wong TC, Heitner SB.  
J Am Coll Cardiol. 2020;75(21):2649-2660. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.064.PMID: 32466879
83.  
Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): health status analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial.  
Spertus JA, Fine JT, Elliott P, Ho CY, Olivotto I, Saberi S, Li W, Dolan C, Reaney M, Sehnert AJ, Jacoby D.  
Lancet. 2021;397(10293):2467-2475. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00763-7.PMID: 34004177
84.  
Cardiac fibrosis in mice with hypertrophic cardiomyopathy is mediated by non-myocyte proliferation and requires Tgf- $\beta$ .  
Teekakirikul P, Eminaga S, Toka O, Alcalai R, Wang L, Wakimoto H, Naylor M, Konno T, Gorham JM, Wolf CM, Kim JB, Schmitt JP, Molkentin JD, Norris RA, Tager AM, Hoffman SR, Markwald RR, Seidman CE, Seidman JG.  
J Clin Invest. 2010 Oct;120(10):3520-9. doi: 10.1172/JCI42028. Epub 2010 Sep 1.PMID: 20811150
85.  
Titin mutations in iPS cells define sarcomere insufficiency as a cause of dilated cardiomyopathy.  
Hinson JT, Chopra A, Nafissi N, Polacheck WJ, Benson CC, Swist S, Gorham J, Yang L, Schafer S, Sheng CC, Haghghi A, Homsy J, Hubner N, Church G, Cook SA, Linke WA, Chen CS, Seidman JG, Seidman CE.  
Science. 2015 Aug 28;349(6251):982-6. doi: 10.1126/science.aaa5458.PMID: 26315439
86.  
A Tension-Based Model Distinguishes Hypertrophic versus Dilated Cardiomyopathy.  
Davis J, Davis LC, Correll RN, Makarewich CA, Schwanekamp JA, Moussavi-Harami F, Wang D, York AJ, Wu H, Houser SR, Seidman CE, Seidman JG, Regnier M, Metzger JM, Wu JC, Molkentin JD.  
Cell. 2016;165(5):1147-1159. doi: 10.1016/j.cell.2016.04.002. PMID: 27114035
87.  
Integrative Analysis of PRKAG2 Cardiomyopathy iPS and Microtissue Models Identifies AMPK as a Regulator of Metabolism, Survival, and Fibrosis.  
Hinson JT, Chopra A, Lowe A, Sheng CC, Gupta RM, Kuppasamy R, O'Sullivan J, Rowe G, Wakimoto H, Gorham J, Burke MA, Zhang K, Musunuru K, Gerszten RE, Wu SM, Chen CS, Seidman JG, Seidman CE.  
Cell Rep. 2017;19(11):2410. doi: 10.1016/j.celrep.2017.05.038.PMID: 28614725
- 88.

A Premature Termination Codon Mutation in MYBPC3 Causes Hypertrophic Cardiomyopathy via Chronic Activation of Nonsense-Mediated Decay.  
Seeger T, Shrestha R, Lam CK, Chen C, McKeithan WL, Lau E, Wnorowski A, McMullen G, Greenhaw M, Lee J, Oikonomopoulos A, Lee S, Yang H, Mercola M, Wheeler M, Ashley EA, Yang F, Karakikes I, Wu JC. *Circulation*. 2019;139(6):799-811. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034624.PMID: 30586709

89.  
Activation of PDGF pathway links LMNA mutation to dilated cardiomyopathy.  
Lee J, Termglinchan V, Diecke S, Itzhaki I, Lam CK, Garg P, Lau E, Greenhaw M, Seeger T, Wu H, Zhang JZ, Chen X, Gil IP, Ameen M, Sallam K, Rhee JW, Churko JM, Chaudhary R, Chour T, Wang PJ, Snyder MP, Chang HY, Karakikes I, Wu JC. *Nature*. 2019;572(7769):335-340. doi: 10.1038/s41586-019-1406-x. PMID: 31316208

90.  
Pathogenesis of Cardiomyopathy Caused by Variants in *ALPK3*, an Essential Pseudokinase in the Cardiomyocyte Nucleus and Sarcomere.  
Agarwal R, Wakimoto H, Paulo JA, Zhang Q, Reichart D, Toepfer C, Sharma A, Tai AC, Lun M, Gorham J, DePalma SR, Gygi SP, Seidman JG, Seidman CE. *Circulation*. 2022;146(22):1674-1693. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059688. PMID: 36321451

91.  
Shared genetic causes of cardiac hypertrophy in children and adults.  
Morita H, Rehm HL, Menesses A, McDonough B, Roberts AE, Kucherlapati R, Towbin JA, Seidman JG, Seidman CE. *N Engl J Med*. 2008;358(18):1899-1908. doi: 10.1056/NEJMoa075463. PMID: 18403758

92.  
Genetic Basis of Severe Childhood-Onset Cardiomyopathies.  
Vasilescu C, Ojala TH, Brilhante V, Ojanen S, Hinterding HM, Palin E, Alastalo TP, Koskenvuo J, Hiippala A, Jokinen E, Jahnukainen T, Lohi J, Pihkala J, Tyni TA, Carroll CJ, Suomalainen A. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(19):2324-2338. doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.2171.PMID: 30384889

93.  
Retrospective Analysis of Clinical Genetic Testing in Pediatric Primary Dilated Cardiomyopathy: Testing Outcomes and the Effects of Variant Reclassification.  
Quiat D, Witkowski L, Zouk H, Daly KP, Roberts AE. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(11):e016195. doi: 10.1161/JAHA.120.016195.PMID: 32458740

94.  
Categorized Genetic Analysis in Childhood-Onset Cardiomyopathy.  
Al-Hassnan ZN, Almesned A, Tulbah S, Alakhash A, Alhadeq F, Alruwaili N, Alkorashy M, Alhashem A, Alrashdan A, Faqeih E, Alkhalifi SM, Al Humaidi Z, Sogaty S, Azhari N, Bakhaider AM, Al Asmari A, Awaji A, Albash B, Alhabdan M, Alghamdi MA, Alshuaibi W, Al-Hassnan RZ, Alshenqiti A, Alqahtani A, Shinwari Z, Rbabe M, Takroni S, Alomrani A, Albert Brotons DC, AlQwae AM, Almanea W, Alfadley FA, Alfayyadh M, Alwadai A. *Circ Genom Precis Med*. 2020;13(5):504-514. doi: 10.1161/CIRCGEN.120.002969.PMID: 32870709

95.  
Genetic Causes of Cardiomyopathy in Children: First Results From the Pediatric Cardiomyopathy Genes Study.  
Ware SM, Wilkinson JD, Tariq M, Schubert JA, Sridhar A, Colan SD, Shi L, Canter CE, Hsu DT, Webber SA, Dodd DA, Everitt MD, Kantor PF, Addonizio LJ, Jefferies JL, Rossano JW, Pahl E, Rusconi P, Chung WK, Lee T, Towbin JA, Lal AK, Bhatnagar S, Aronow B, Dexheimer PJ, Martin LJ, Miller EM, Sleeper LA, Razoky H, Czachor J, Lipshultz SE; Pediatric Cardiomyopathy Registry Study Group. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(9):e017731. doi: 10.1161/JAHA.120.017731.PMID: 33906374

96.  
Genetic Basis of Childhood Cardiomyopathy.  
Bagnall RD, Singer ES, Wacker J, Nowak N, Ingles J, King I, Macciocca I, Crowe J, Ronan A, Weintraub RG, Semsarian C. *Circ Genom Precis Med*. 2022 Dec;15(6):e003686. doi: 10.1161/CIRCGEN.121.003686. PMID: 36252119

97.  
Genetic Basis of Left Ventricular Noncompaction.  
Rojanasopondist P, Nesheiwat L, Piombo S, Porter GA Jr, Ren M, Phoon CKL. *Circ Genom Precis Med*. 2022;15(3):e003517. doi: 10.1161/CIRCGEN.121.003517.PMID: 35549379

98.  
Prognostic impact of left ventricular noncompaction in patients with Duchenne/Becker muscular dystrophy--prospective multicenter cohort study.  
Kimura K, Takenaka K, Ebihara A, Uno K, Morita H, Nakajima T, Ozawa T, Aida I, Yonemochi Y, Higuchi S, Motoyoshi Y, Mikata T, Uchida I, Ishihara T, Komori T, Kitao R, Nagata T, Takeda S, Yatomi Y, Nagai R,

Komuro I.

Int J Cardiol. 2013;168(3):1900-1904. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.12.058.PMID: 23333368

99.

High Prevalence of Left Ventricular Non-Compaction and Its Effect on Chemotherapy-Related Cardiac Dysfunction in Patients With Hematological Diseases.

Hirano M, Kimura K, Ishigaki T, Nojima M, Daimon M, Morita H, Takenaka K, Xu B, Sawada N, Hirokawa M, Komuro I, Morisaki T, Yotsuyanagi H, Kawamata T, Yokoyama K, Konuma T, Kato S, Yasui H, Nagamura-Inoue T, Uchimaru K, Takahashi S, Imai Y, Tojo A.

Circ J. 2020;84(11):1957-1964. doi: 10.1253/circj.CJ-20-0344.PMID: 33041289

100.

Exercise increases age-related penetrance and arrhythmic risk in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated desmosomal mutation carriers.

James CA, Bhonsale A, Tichnell C, Murray B, Russell SD, Tandri H, Tedford RJ, Judge DP, Calkins H.

J Am Coll Cardiol. 2013;62(14):1290-1297. doi: 10.1016/j.jacc.2013.06.033.PMID: 23871885

101.

Exercise restriction is protective for genotype-positive family members of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy patients.

Wang W, Tichnell C, Murray BA, Agafonova J, Cadrin-Tourigny J, Chelko S, Tandri H, Calkins H, James CA.

Europace. 2020;22(8):1270-1278. doi: 10.1093/europace/euaa105.PMID: 32572458

厚生労働科学研究費補助金  
(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対総合研究事業)  
分担研究報告書

循環器多因子疾患におけるゲノム研究の有用性・必要性

研究分担者 東京大学・新領域創成科学研究科・教授 鎌谷洋一郎  
研究分担者 理化学研究所生命医科学研究センター・チームリーダー 伊藤薫

システマティックレビュー

ゲノムワイド関連解析が多因子疾患研究の主流となった 2012 年以降の英文論文を対象に、PubMed 検索(<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/advanced/>)を行い、Title/Abstract を抽出した。

((mutation[Title/Abstract] OR variant[Title/Abstract] OR genetic[Title/Abstract] ) AND (coronary artery disease[Title/Abstract] OR ischemic heart disease[Title/Abstract] OR myocardial infarction[Title/Abstract] OR atrial fibrillation[Title/Abstract] OR heart failure[Title/Abstract])) AND (y\_10[Filter])

ヒット数 8,680 報

上記論文の Title/Abstract を精査し、循環器多因子疾患におけるゲノム研究の有用性・必要性に関するレビューを行った。なお、上記論文以外にもさらに過去にさかのぼり、重要と考えられる英文論文を参照した。

循環器多因子疾患発症におけるゲノムの関与

循環器疾患は世界の主要な死亡原因の一つであるが、日本国内では心疾患が死亡原因の 2 位 (21 万人/年)、脳血管疾患が 4 位(10 万人/年)であり (厚生労働省. 「令和 3 年 (2021)人口動態統計月報年計 (概数) の概況」、その病態解明や創薬、個人の遺伝的違いを反映した精密医療が望まれている。解析技術の進歩・低価格化から、2022 年までに 5,848 ものゲノムワイド関連解析 (GWAS、 Genome-wide Association Study) がさまざまな疾患に対して行われ (NHGRI-EBI. GWAS Catalog.

<<https://www.ebi.ac.uk/gwas>> (viewed 30 July 2022).) マルチオミクス解析と共に疾患の原因となる遺伝子や生物学的経路が徐々に明らかになっている。しかし循環器疾患のゲノム解析はさらに発展の余地が多く残されており、世界では米英が率先してゲノム解析結果を用いた疾患機序の解明や、個別化医療等への臨床応用のための研究を行っている。

循環器疾患は複雑疾患、多因子疾患と位置付けられ、遺伝要因や環境要因など多くの要因が絡み合わさって発症する。遺伝率 (**heritability**) とは、ある特徴の変動量 (**variability**) のうち、ゲノムに起因する変動量の割合を意味する。双子研究では、一卵性双生児はほぼ 100%の遺伝要因、二卵性双生児は約 50%の遺伝要因を共有し、共有環境要因と固有環境要因の程度はそれぞれで同等であるという性質を利用し、ゲノムによる疾患や表現型への寄与率を評価した。2012 年には全ての双子解析のメタアナリシスが行われ、疾患や特徴量によって違いがあるものの、総合して約 50%は遺伝要因により、残りは環境要因や測定誤差により説明されると結論づけられた[1]。そのうち冠動脈疾患は 40-60%、心房細動は 62%と遺伝率が推測されている[2,3]。このように疾患発症に対する遺伝要因の高い寄与率から、循環器疾患のゲノム解析による疾患機序の解明と疾患予測に基づく精密医療を推進することが非常に重要であると考えられる。

### ゲノムワイド関連解析(GWAS)

一塩基多型 (SNP、 **single-nucleotide polymorphisms**) とは、約 30 億対あるヒトゲノムを構成する塩基(A、T、C、G)のうち一つの塩基が集団内で 1%以上の頻度で変化する多様性のことをいうが、SNP はゲノムの 0.1%を占め、ヒト個人間の違いを生み出している。また SNP と数塩基の挿入や欠失 (**indel**) などを合わせてより広い概念として遺伝的多型 (**genetic variant**) とも呼ばれる。過去にはサンガーシーケンス法で時間をかけて一塩基ずつ数百塩基対まで判別していたが、1980 年代後半より、25-80 塩基からなる DNA プローブがセル上に配置されたアレイを用いて数十万~数百万 SNP を同時に読む DNA マイクロアレイ (SNP マイクロアレイ)がゲノムデータ構築に用いられた。GWAS とは、ゲノム全体で SNP と疾患の関連を網羅的に統計的に解析する方法であるが、世界初の GWAS は 2001 年に日本で発表され[4]、その後 SNP マイクロアレイを用いた GWAS が世界的に行われるようになった。一般に SNP マイクロアレイでは、SNP 間の連鎖不平衡(LD、**linkage disequilibrium**)と呼ばれる遺伝学的な相関関係を利用して選択された頻度の高い SNP が読まれているが、SNP 間の連鎖不均衡 (LD、**linkage disequilibrium**)と呼ばれる遺伝様式を利用した **imputation** という方法でアレイにない SNP 情報を LD に基づいた予測値により補完することができる。

さらに 2005 年以降、第二世代シーケンス技術である次世代シーケンサー (NGS、**new generation sequencing**) が利用され、ショートリード (リード長は 25-300 塩基) を並行して数百万~数億リード解読することにより、ゲノムの配列データを素早く読むことができるようになった。全エクソームシーケンシング (WES、**whole exome sequencing**、エクソン領域の網羅的シーケンス)、全ゲノムシーケンシング (WGS、**whole genome sequencing**、全ゲノムの網羅的シーケンス) が集団レベルで可能となり、マイクロアレイと比べて高解像度での解析が可能となり **rare variant** (集団内頻度が 1%以下の多型) が同定されるようになった。さらに近年、第三世代シーケンス技

術によりロングリード（リード長は1万塩基を超える）を読むことが可能になり、第二世代では難しかった構造多型と呼ばれる50塩基対以上の欠失、挿入、重複、逆位や繰り返し配列、転座などの長い塩基配列の変異をより正確に判別することが可能になった。これらの進歩は、ゲノム領域の研究・技術が最近20年間で急激に変化しただけでなく、今もなお進歩の余地があることを示している。

2022年までにSNPマイクロアレイやNGSを利用した多くのGWASの解析結果が発表されており、さまざまな疾患や形質の遺伝的基盤が解明された。さらに、民族横断的にGWASをメタ解析することでそのサンプル数は数万～数百万人規模になってきており、一疾患あたり数十から数百もの疾患感受性座位（Locus、複数形でloci）が見つかっている[2-13]。一つの遺伝子変異によって疾患が発症する（=monogenic）ものは希少疾患に多い一方、ありふれた疾患（common disease）は数百から数千以上のSNPがそれぞれ小さな影響を積み重ねることで疾患が発症する（=polygenic）と考えられている。従って、疾患の多くは、数十から数百もの遺伝的多型と環境要因が複雑に絡まりあうことで発症していると考えられる。こうした疾患のpolygenicな性質のため、疾患感受性座位によってどのように疾患発症に関わるかはそれぞれ異なり、その間の経路を推定することが未知の疾患機序解明の糸口となる。また一方で、多遺伝子リスクスコア（polygenic risk score、PRS）と呼ばれる、疾患・形質に影響し得る、多くのSNPの効果量を足し合わせたスコアにより、疾患発症や臨床的予後が予測できることが示されている。

### 循環器多因子疾患病態解明のためのゲノム研究

疾患感受性座位を明らかにするGWASには、生物学的機序の解明や疾患予測による精密医療への貢献など、いくつかの役割が考えられる。前者について、GWASは頑健な情報を与えるが、疾患関連座位の同定のみでは生物学的意味を完全に理解するには不十分である。つまり、遺伝的多型から疾患発症・表現型発現までに至る間の生物学的機序は多くの過程を経ているため、その解明が重要である。遺伝子は転写・翻訳されRNAからタンパク質を作り、タンパク質は分子的なパスウェイを介して生体機能を維持し代謝などに影響を与える。これら全てを理解するには、ゲノム（DNA）だけでなく、エピゲノム（DNAまたはヒストンの修飾）、トランスクリプトーム（RNA）、プロテオーム（タンパク質）、メタボローム（代謝産物）などを統合したマルチオミクス解析を行う必要がある。生体内で起こる一連の流れを理解して初めて生物学的意味を理解でき、因果関係を理解することでゲノム創薬や個別化医療に応用することができる。マルチオミクス解析では複数種類のビッグデータを扱うために解析自体の難易度が高くなるが、機械学習を用いた解析を行うことで複雑に込み入った大量のデータ間の関係性を分析することが可能となる例も示されている[14]。

ゲノムを起点とした生物学的機序の方法として、まずはGWASにより同定した疾患

感受性座位から真の原因である SNP を同定するため、連鎖不平衡情報などを用いて SNP を絞り込むファインマッピング[15]や、疾患や形質間で共通する座位を同定する方法(colocalization)[16]などを用いる。次に疾患の原因遺伝子を同定するため、エピゲノム・トランスクリプトーム情報を用いて SNP と遺伝子発現やスプライシング情報との関連を明らかにする(SNP-to-Gene)[17]。特に、GWAS で同定される SNP の約 90%はタンパク質をコードしない領域に存在するため、その機能の解明にはエピゲノムなどのオミックス情報を用いなければ難しい。さらに同定した原因遺伝子がどの生物学的経路に関連するか同定する手段として、既知の生物学的経路への寄与を推定したり[18]、どの細胞種や臓器が疾患に関連するかを同定する[19]ことができる。ここで、プロテオームやメタボローム情報があればさらに正確に疾患に関わる生物学的経路を推定できる[20,21]。これら一連の解析を統合することにより、GWAS で同定した疾患感受性座位が、どの遺伝子を介して、どのように生物学的経路に影響を与え、疾患を引き起こしているのか予測できる。これらのインシリコで予測された結果を証明するには、細胞実験や動物実験に落とし込む必要がある。簡単な例を挙げると、in vitro で対象細胞での遺伝子操作後の RNA 発現の測定、in vivo にて遺伝子改変マウスによる phenotype の確認等を行うことで、疾患関連 SNP が疾患を引き起こす機序を確認することができる。疾患機序が明らかになれば、その経路のタンパク質のうち重要な創薬ターゲットを絞り込み、治療薬の候補を見つけることも可能である[22]。実際にゲノム創薬で成功した有名な例として、PCSK9 阻害薬が挙げられる。PCSK9 阻害薬は LDL 受容体分解促進タンパク質である PCSK9 を阻害する治療薬であり、家族性高コレステロール血症患者のゲノム解析から創薬ターゲットが導出された[23,24]。循環器疾患は共通の因子と遺伝的基盤を持っていることが多いため、創薬に成功すれば非常に多くの患者がそのメリットを得られる。そのほか、疾患機序の因果関係の理解により、ゲノム情報を利用し薬剤有害事象を避ける個別化医療も可能になる。

このように、ゲノム解析は循環器多因子疾患の約 50%の原因を占める遺伝要因を同定し、さらに遺伝要因と臨床像の間の機序をマルチオミクス解析で充填し、特に重要な遺伝子に関しては細胞実験、動物実験で同定する、というサイクルを踏むことで、疾患の病態を明らかにすることに大きく貢献することが、今後も期待される。

## 1) 冠動脈疾患のゲノム研究

冠動脈疾患のゲノム研究の歴史は、若年性心筋梗塞をきたす家系の解析から始まった。一方、実際は明確なメンデル遺伝性を示さない冠動脈疾患が大多数であることから、家系によらないゲノム解析を行う必要性があった。このようなサンプルには連鎖解析の手法がうまく働かなかったが、理化学研究所では世界に先駆けて約 9 万の SNP 情報を用いた GWAS を行い[25]、家族性のように強い効果は持たないが頻度が高く疾患発症オッズ比を変化させる疾患感受性座位を同定することに成功した。この研究で同定された

のが、染色体 6q21 の HLA 領域に存在する炎症性サイトカインである **lymphotoxin- $\alpha$**  遺伝子(LTA)内の **SNP** であった。その後、いくつかの炎症に関わる **SNP** が同定され、日本人の冠動脈疾患の発症に炎症カスケードが非常に重要であることが強く示唆された。

このように初期は数百人以内の規模で行われていた **GWAS** であったが、疾患コンソーシアムや巨大なバイオバンクなどの登場によりそのサンプルサイズは急速に大きくなっていった。最近のランドマーク論文だけを取り上げてみても、2011年 **CARDIoGRAM** コンソーシアムのケースコントロール合計約9万人[26]のスタディにつづき、2013年 **CARDIoGRAMplusC4D** コンソーシアム[27]の約19万人、2015年の **Nikpay** らはサンプルサイズはほぼ同様の約19万人ながら、1000人ゲノムプロジェクトの全ゲノムシーケンズデータをインピュテーションのリファレンスパネルとして用い約1000万バリエントのゲノム情報を用いた解析[28]、2017年 **Howson** らの約25万人 (**Howson JMM et al. Fifteen new risk loci for coronary artery disease highlight arterial-wall-specific mechanisms. Nat Genet 2017;49:1113-1119.**)、**Nelson** らの約32万人 (**Exome chip** 解析サンプル除く) [29]、2018年 **van der Harst** らの研究ではサンプルサイズは約40万人[30]まで増大した。これらの研究によって冠動脈疾患発症の機序として、脂質代謝、血圧、炎症、有糸分裂細胞増殖、遺伝子転写制御、血管新生、**NO** シグナル、血管リモデリング系の遺伝子が関わっていることが分かった[31]。

しかしながら、ここまでのスタディにおいてそのサンプルは欧米人が殆どであった。ゲノムの民族特異性については既に議論されているところであり、ゲノム解析の結果が臨床応用されることを考えると、各民族には各民族の拠るべきゲノム研究のエビデンスが必要となる。そこで2020年には日本人のグループが日本人約18万人のサンプルを用いて虚血性心疾患 **GWAS** を施行し、欧米人の大規模研究でも同定できなかった8の疾患感受性座位を同定した。また欧米人 **GWAS** とメタ解析を行い合計約65万人[2]と大規模解析を行い、新たに35の疾患感受性座位を同定した。本研究では、臨床的に理解が難しい疾患感受性座位を臨床パラメータでクラスタリングすることによって、ゲノムの視点から白血球数（炎症を反映）、血糖・**HbA1C**（糖尿病）、**LDL-C**、血圧、**BMI**、中性脂肪などに分けられることを示した。

その後、冠動脈疾患 **GWAS** においても欧米人以外の人種を含んだ大規模な解析が行われるようになり、2022年には米国の国家プログラムである **MVP**[32]、世界的な冠動脈疾患コンソーシアムである **CARDIoGRAMplusC4D**[33]からそれぞれ100万人規模のサンプルを用いた **GWAS** が報告された。これらの研究では、遺伝的リスクが高い患者では冠動脈の有枝病変の数が増える傾向にあること、冠動脈疾患が身長や腎機能だけでなく癌のリスクと関係することなどが、ゲノムの観点から明らかにされた。

## 2) 心房細動のゲノム研究

心房細動の **GWAS** を用いたゲノム解析は世界的に行われている。2012年に **Ellinor**

らによって 6,707 人のケースと 52,426 人のコントロールサンプルを用いて、6 領域の疾患感受性座位が同定された[34]のに続き、2014 年にも国際的なメタ解析[35]により 5 領域が追加で同定されている。これら同定された領域にある遺伝子から、心肺の発達、心臓に発現しているイオンチャネル、そして細動シグナル伝達分子が、心房細動の発症に重要であることが示された。続いて、2017 年には理化学研究所の Low ら[36]が、日本人 8,180 人のケースと 28,612 人のコントロールサンプルを用いて、大規模な GWAS を施行した。そこで彼女らは、新しく 8 領域の心房細動の疾患感受性座位を同定した。そのうちの 5 領域は日本人集団のみで有意であること、新たな 6 領域のうちの 2 領域には神経回路の軸索形成に関わる遺伝子群が含まれており、胚発生の過程で重要な神経堤細胞と呼ばれる細胞の分化経路が心房細動の発症メカニズムに関与することを示唆した。同時期に行われた心房細動ゲノム国際コンソーシアムでの解析結果では、GWAS (ケース 18,398 人、コントロール 91,536 人)、エキソムチップを用いた関連解析に加えてレアバリエーション解析 (ケース 22,806 人、コントロール 132,612 人) が行われ、12 個の疾患感受性座位を同定した[37]。2018 年には同時期に 2 つのグループから複数のバイオバンクを用いた、ケース・コントロールを合わせて 100 万人規模の心房細動 GWAS の結果が報告された[38,39]。これらの解析により心房細動の疾患感受性座位数は約 150 領域にも上り、心房細動の遺伝的構造の大部分が解明された。これらの報告によると (1) *GATA4*, *MYH6*, *NKX2-5*, *PITX2*, *TBX5* など心臓の発生に関わる重要な遺伝子群 (2) *CFL2*, *MYH7*, *PKP2*, *RBM20*, *SGCG*, *SSPN* など横紋筋機能と保全に関わる遺伝子 (3) *SCN11A*, *GJA8*, *KCND3* などの心筋の電気生理に関わる遺伝子群が心房細動発症に重要な役割を果たすことがわかった。また遺伝子発現データとの統合解析により、心房細動関連臓器は臨床で予想されるように心臓のみ有意であった。翻って、他の臓器の心房細動発症への関連は薄いと解釈できる。また、これらの遺伝的基盤から生じる病態生理から推測されることは、心房細動の発症には“心房細動心筋症”と呼べるような、心房細動を発症するための心筋の素地が存在することが示唆された。

また 2023 年には日本の Miyazawa らによって心房細動の大規模なゲノム解析が報告された[5]。そこでは、疾患発症に *IL-6R* をキー遺伝子として免疫-炎症系が関与していること、エストロゲン関連受容体  $\gamma$  という転写因子が疾患関連遺伝子の発現を制御していること、また心房細動の遺伝的リスクスコアが心房細動の診断なしに心原性脳梗塞を予測することなど、心房細動のゲノム解析に新しい展開をもたらした。

### 3) 心不全のゲノム研究

心不全は単一の疾患概念ではなくいわゆる症候群であり、虚血性心疾患、弁膜症、感染症、先天性心疾患に加えて遺伝性心筋症など様々な原因によって生じ得るものであり、それらの終末像である。しかしながら、このような様々な原因から到達する心不全に共通の経路があると仮定し、それを明らかにしようとする試みもある。このような心不全

の特定の原因を指定しないという意味で **All-cause heart failure (HF)** と呼ばれる。また、虚血性心疾患を原因とする心不全のみを除いて **non-ischemic HF** という定義もある。このような疾患概念に対する解析は原因がばらつくため非効率ではあるが、翻って原因によらない心不全の共通経路を発見することが期待される。

**All-cause HF** または **non-ischemic HF** に関するゲノム研究は多くなく、2010年にヨーロッパ系 20926 人、アフリカ系 2895 人での心不全 **GWAS**[40]では **15q22(USP3)**, **12q14(LRIG3)**の2つ疾患感受性座位のみが報告された。2019年に発表された研究[41]では、UK Biobank 488,010 人の中で **All-cause HF** を持つ 7382 人、2038 例の **non-ischemic HF** のサブセットについて大規模なゲノム解析を行ったが、冠動脈疾患 (**CDKN2B-AS1** および **MAP3K7CL**) および心房細動 (**PITX2**)、拡張型心筋症に関与することが示唆される座位 (**BAG3**, **CLCNKA-ZBTB17**) を同定するのみであった。

このように冠動脈疾患や心房細動に比べて同定される疾患感受性座位の数が少なかった心不全であるが、このような状況を克服するために世界の心不全疾患コホートやバイオバンクをメタ解析したさらに大規模な心不全 **GWAS** 研究が行われるようになった。**Shah**[42]らの発表した論文では、47,309 人の心不全患者と 930,014 人のコントロールサンプルを用い、解析が行われた。その結果、11 個の新規疾患感受性座位を同定し、その中には心臓の発生 (**MYOZ1**, **SYNPO2L**)、タンパク質のホメオスタシス (**BAG3**)、細胞の老化 (**CDKN1A**) に関与する遺伝子などが含まれていた。また彼らはこの次の章で述べるメンデルランダム化の手法を用いて、重症心不全発症には虚血性心疾患以外にも、心房細動、高血圧、**BMI**、高血圧、中性脂肪などが重要であることを示した。続いて、2022年にはさらに大規模な心不全 **GWAS** が発表され、115,150 人の症例と 1,550,331 人の対照者を含む **all-cause HF** の民族横断的解析[43]で 47 の新規疾患感受性座位を同定し、心不全と心臓 MRI の心機能計測値との遺伝的相関を示している。また同年 **Joseph** らは臨床でも問題となっている収縮機能が低下した心不全 **HF r EF** と収縮機能が保たれた心不全 **HF p EF** の遺伝的構造の違いを示すことに成功した[44]。この研究ではほぼ同じサンプルサイズの **GWAS** にも関わらず **HFpEF** の疾患感受性座位が 1 つ (**FTO:rs11642015**) のみであったのに対して、**HF r EF** の疾患感受性座位は **FTO** を含む 13 座位であった。この結果は、臨床で有効な治療法が殆どない **HFpEF** と多彩な選択肢がある **HF r EF** の違いと一致する。

心不全に関しては心機能の低下という側面に着目して、心機能計測値をアウトカムとした **GWAS** もいくつか行われている。**Wild** らは約 3 万人の心エコー計測値をアウトカムとした **GWAS** を行い[45]、心不全と老化関連遺伝子 **CDKN1A** を報告している。また約 3.6 万人の心臓 MRI 計測値をアウトカムとした **GWAS** も行われ[46]、45 の新規座位を同定している。この中で **TTN**, **BAG3**, **MYH6,7** など心不全・心筋症と関連する遺伝子が多数報告されており、心不全と心筋症の共通の遺伝的基盤が予想される。また、右心系 (右心房、右心室、肺動脈) はルーチンでは計測されるものが少ないため、深層学習

のアルゴリズムの1つであるセマンティックセグメンテーションを用いて計測値を算出し、それをアウトカムにして **GWAS** を行ったものも報告されている[47]。この研究では、右心系計測値も心不全・心筋症関連遺伝子と関係するものが多く同定され、またこの結果を用いた遺伝的リスクスコアが拡張型心筋症の発症を予測し得ることを報告した。

#### 4) クローン性造血、体細胞モザイクなどの体細胞変異と循環器疾患

クローン性造血不全 (**Clonal hematopoiesis of indeterminate potential, CHIP**) は、他の血液学的異常のない人に拡大した体細胞クローンが存在すると定義され、高齢者によく認められ血液がんのリスク上昇と関連している。一方、**CHIP** とアテローム性心血管疾患との関連は示唆されていたが、その性質は不明であった **Jaiswal** らは冠動脈疾患患者 **4726** 人と対照者 **3529** 人を登録した **4** 件の症例対照研究からのサンプルを用いて、全エクソームシーケンスを用いて末梢血細胞における **CHIP** の存在を検出し、その存在と冠動脈疾患を関連づけた[48]。その結果、**CHIP** のキャリアは非キャリアの **1.9** 倍の冠動脈疾患のリスクを有していた。早発性心筋梗塞の評価のための **2** つのコホートでは、**CHIP** を持つ参加者の心筋梗塞リスクは非保有者の **4.0** 倍であった。加えて、**DNMT3A**、**TET2**、**ASXL1**、**JAK2** の変異は、それぞれ個別に冠動脈性心疾患と関連していた。これらの変異を持つ **CHIP** キャリアは、冠動脈の動脈硬化負荷の指標である冠動脈石灰化も増加していた。つまり、**CHIP** が冠動脈疾患のリスクになることが明らかにされた。実際にその因果関係を示すため幾つかのマウスモデルが作成され **TET2**[48,49]、**JAK2**[50]の **CHIP** などではキーとなるサイトカインなどが示されている。また **CHIP**[51]に加えて体細胞モザイクである **mLOY**(末梢血のモザイク型 **Y** 染色体消失) と心不全との関与も報告されており [52]、これら体細胞変異と動脈硬化性疾患・心不全との関係の全貌解明が待たれる。

#### 5) 小括

ゲノム研究は疾患病態解明に大きな役割を果たしてきた。一方、いくつかの課題が存在する。第一に、情報が膨大であることである。ゲノム情報を含めたオミクス情報はサンプル数や変数が非常に多いためデータ量が膨大であり、相互の関係性も複雑となるため、計算能力の高いコンピュータや、膨大なデータを蓄積するハード面での維持費用がかなり大きくなる。第二に、**GWAS** を含めたマルチオミクス解析自体に費用がかかることが挙げられる。例えば全ゲノム解析は1人当たり **10** 万円以下と費用は下がってきているが、それでも数千人から数十万人単位で行うには億の単位での非常に大きな研究費が必要である。バイオバンクジャパンはアジア圏での最大規模のバイオバンクとしてプレゼンスを発揮しているが、世界のゲノム研究を牽引する **UK Biobank** の **100,000 genome project** (**10** 万人の全ゲノムシーケンス) のように巨大なデータを蓄積する

には国家予算規模の費用が必要となる。そして、これらの解析にかかる金銭的問題をクリアしてゲノム解析を継続するには多額の研究費が必要となる。

しかし、遺伝要因は疾患発症において非常に大きなウェイトを占めるため、ゲノム研究は疾患機序解明のみならず創薬や個別化医療の推進など国民全体に大きな便益をもたらす。実際、世界には UK Biobank だけでなく Genomics England、FINNGEN や eMERGE, MVP. All of US, そして China Kadoorie biobank など多くの国家規模のゲノムバイオバンクが存在し大規模に研究を推進している[53]。日本も自国民のゲノム医療を実装する研究を行うため、これら諸外国から周回遅れにならないためにも、これらに投資し研究を継続することが非常に強く望まれる。

### メンデルランダム化法による因果関係の証明

実臨床において、因果関係を証明することは容易ではない。後ろ向き研究ではあくまでも”相関”を推定するに留まり、因果関係を証明するためには前向き試験が必要となる。その一方で前向き試験には時間がかかり、また介入によっては倫理的に不可能な場合もある。ゲノムは生まれた時点で決まっており、交絡などを適切に除外出来れば結果ではなく原因と考えられる。また、ゲノムは両親から一方のみを受け継ぐため、無作為に割り当てられており、自然にランダム化試験が行われている、と捉えられる。操作変数法を応用したメンデルランダム化解析ではこのことを利用している[54]。すなわち、疾患の原因となるバイオマーカー(例えば冠動脈疾患に対する LDL コレステロール)を変容させる遺伝的多型は、その効果が強い程、疾患(ここでは冠動脈疾患)への影響も強くなることを示すことで、バイオマーカーが原因であることを証明するのである。ランダム化試験ではバイオマーカーに対する薬の割付等を行うのに対し、メンデルランダム化解析ではゲノムの割付を薬の割付や特定の形質を持つことに見立てることができる。この手法により観察研究であっても因果関係を証明することが可能である。

これにより臨床的な疑問がいくつか解決されている。その例として炎症に関係する CRP や IL-6 シグナリングと冠動脈疾患発症との関係が挙げられる。まず、CRP が冠動脈疾患の原因となるか検討された[55]が、これには因果関係は認められなかった。一方、IL-6 受容体の遮断が冠動脈疾患リスクは低減することが証明された[56]。また、脂質関係と冠動脈疾患リスクの増加については血漿中性脂肪、LDL コレステロールは因果関係あり、また HDL コレステロールは因果関係がないことも示されている[57]。

また、同手法を用いることで、LDL コレステロールと冠動脈疾患の関係が深く考察された。上記論文以外でも、LDL コレステロールは冠動脈疾患発症の原因であることが遺伝的にも証明されている[58]。LDL コレステロールが原因となっていることはこれまでの長期に渡る観察と介入研究により明らかであるが、メンデルランダム化解析を行うことで、長期の観察が不要となる。また、冠動脈疾患の予防には LDL コレステロール降下薬であるスタチンが有効であることが示されているが、LDL コレステロールの目標値

をどこに設定するかは議論がある。興味深いことに先天性低 LDL コレステロール血症では、LDL 低下により、冠動脈疾患の発症が低下することが同手法で示された[59]。つまり薬剤の副作用などを考えなければ、LDL コレステロールについては **The lower the better** であることが判明した。実際に近年では、合併症がなければ、LDL コレステロールを積極的に低下させる方が良いとされている [60]。このようにゲノム解析を通じて、疾患の原因となりえるバイオマーカーの探索、及び治療目標を推察することが可能である。

後述するように近年ではプロテオームワイドにメンデルランダム化解析が行われるようになり、心不全[61]や冠動脈疾患[62]でもバイオマーカーになりえる候補蛋白質が同定されてきている。LDL コレステロールの例では既に臨床研究で判明した事実をゲノム研究で再確認する形になったが、これからはゲノム研究で発見したバイオマーカーを臨床研究で再確認することで、速やかに新規バイオマーカーを同定出来ると考えられる。

## ゲノム創薬

ヒトゲノム研究は創薬のシーズとして優れており、その承認までいく割合を考慮するとオッズ比が約 2 倍とも報告されている[63]。また既存の薬剤の他の適応例を網羅的に検索するドラッグリポジショニング（リパーパシング）も行われている[64]。ここでは身近なゲノム創薬の成功例として LDL コレステロール降下薬がある。家族性高コレステロール血症は常染色体顕性遺伝疾患であるが、家系解析を行うことでその原因遺伝子として、肝細胞における LDL 受容体の分解を補助する PCSK9 が 2003 年に発見された[64]。PCSK9 は遺伝性低 LDL コレステロール血症の原因遺伝子としても知られており、脂質代謝に重要な役割を果たす APOB も次いで同定された。そのため高コレステロール血症の治療薬として、これらがコードするタンパク質を標的とした阻害薬が開発されている。APOB 遺伝子変異を持つ症例では脂肪肝・肝障害を来すことが知られているが[65]、その阻害薬でも同様の副作用が生じることが判明し[66]、実用化されなかった。しかし PCSK9 遺伝子変異のある症例においてはそのような症状は報告されておらず、実際に PCSK9 阻害薬でも重大な副作用の報告は少なく、現在では家族性ではない高コレステロール血症に対しても使用されるようになっている[67]。このように家系解析で同定された原因遺伝子を標的として、創薬に結びつけることが出来る。

### 1) トランスクリプトームデータとの統合解析による候補遺伝子の探索

創薬の対象となり得る遺伝子は必ずしも遺伝疾患で発見されるものとは限らない。つまり、ありふれた疾患を解析する GWAS から創薬標的が発見される可能性があり、現在多くの疾患において、その試みがなされている。遺伝疾患の場合には、蛋白質コーディング領域が原因となることが多く、原因遺伝子を同定可能だが、GWAS 結果から創薬に結びつけるためには同様の手法ではうまくいかない。その理由は、複雑疾患の

GWAS では、多くの疾患感受性座位が蛋白質コーディング領域以外に含まれるためである。そこで、ゲノム以外のオミクスデータと統合解析を行うことで原因遺伝子を同定する試みが行われている。49 組織のトランスクリプトーム情報を公開している GTEx、30,000 例を超える血液のトランスクリプトーム情報を公開している eQTLGen は誰でもダウンロード可能であり、疾患 GWAS と統合することで、原因遺伝子を絞りこむことが出来る [68]。ここで絞りこんだ遺伝子を DrugBank[69]、Therapeutic Target Database[70]、PharmGKB[71]、DrugBank[72]などの薬剤データベースを参照することで創薬標的を発見することが可能となる。このような手法で深部静脈血栓症の原因候補遺伝子として凝固因子である F11 が同定され、実際に F11 阻害薬であるアベラシマブは現在第 II 相試験が行われている[22,73]。

## 2) プロテオームデータに対するメンデルランダム化解析による候補蛋白質の探索

実際に生体内で機能するのは蛋白質であるが、その量は必ずしも mRNA により規定される訳ではない。つまり蛋白質の分解速度などにより影響を受け、mRNA が変化しなくとも蛋白質の量は変化する可能性がある。そのため mRNA を測定するトランスクリプトームとの統合のみでは、原因蛋白質を見逃す可能性がある。プロテオーム解析は質量分析法で行われてきたが、スループットの問題から大規模に行うことは難しかった。しかし近年では抗体やアプタマーを用いたハイスループットな解析技術が進歩してきたこともあり、プロテオーム解析も大規模に行われるようになった[74],[75]。ここで先に詳述したメンデルランダム化解析を用いることで、疾患の原因蛋白質を同定するとともに、薬剤データベースを参照することで創薬標的・ドラッグリポジショニングの可能性を探ることが可能である。この手法により、冠動脈疾患に対する LPA が候補蛋白質として挙がり、ISIS-Apo(a)は現在冠動脈疾患に対して第 II 相試験が行われている[22]。

## 3) 創薬成功可否に対する予測能

上述した通り、ゲノム解析から創薬を結びつけるために複数の手法が開発されているが、ゲノム創薬が着目されている理由としては、ゲノム情報でサポートされた治療標的は、創薬が成功する可能性が高くなり、逆に言えばうまくいかない介入も予見しうるためである [76]。近年の例ではリポ蛋白関連ホスホリパーゼ A2(Lp-PLA2)がある。Lp2-PLA2 は不安定プラークに蓄積する炎症関連バイオマーカーとして知られている。China Kadoorie Biobank において、約 91,000 名の症例が Lp2-PLA2 を低下させる遺伝的多型(rs76863441)を測定し、心血管病との関連を調べたところ、両者に因果関係は証明されなかった[77]。Lp2-PLA2 阻害薬が第 3 相試験を行われていたが、心血管イベントと関連しないことが報告されていた[78]。もし Lp2-PLA2 に強く関連する遺伝的多型が疾患に影響しないことが先に分かっていたら、莫大な資金を費やさずに結果を予見できた可能性はある。

別の一例としては、冠動脈疾患と HDL コレステロールがある。1900 年代にフラミンガム心臓研究で HDL コレステロールが高い程、冠動脈疾患の発症リスクが低いことが報告されて以来、HDL コレステロール増加薬の開発と試験に多くの資金が費やされてきたが、いずれも失敗に終わってきた。ここで 11 万人を超えるデータを用いたメンデルランダム化解析を行ったところ、HDL コレステロールを上昇させる遺伝子変異は心筋梗塞の発症を低下させなかった[79]。つまりこれまでに示されてきた高 HDL コレステロール血症と心筋梗塞発症の関連は、因果関係ではなく相関関係に過ぎなかったことが示された。このように、臨床研究で示された関連が、因果関係か否かについてゲノム研究により解明できれば、その介入試験を行う意義があるかどうか判断の一助となる。創薬には長期間の開発期間・莫大な開発費用が必要であり、標的タンパク質の選択やドラッグリポジショニングをゲノム研究から行うことで、開発期間の短縮や効率化が期待される。

#### 4) 標的蛋白を介した副作用の予測

スタチンは LDL コレステロールを低下させることで、動脈硬化性疾患の一次予防・二次予防に有効であることが示されている[80]。スタチンは比較的安全な薬剤であることが知られているが、それでも副作用が全くない訳ではない。その副作用の 1 つとして 2 型糖尿病がある。ランダム化比較試験においてもメンデルランダム化解析においても、スタチンの標的である HMG-CoA は糖尿病発症に影響することが示されている[81]。ここで出てくる次なる疑問としては、他の LDL コレステロール低下薬、特に近年心血管イベントを低下させる PCSK9 阻害薬が糖尿病のリスクになるかどうか、という点である。その結果 PCSK9 は HMG-CoA と同様に糖尿病発症に関連することが判明した[82]。つまり PCSK9 阻害薬はスタチンと相乗効果で LDL コレステロール低下効果、心血管イベント低下効果があるものの、経過中に糖尿病スクリーニングが必要であることを示唆している。

#### 5) 小括

本章では、循環器疾患における疾患発症の原因となる表現型の同定方法、及びそれらを活かした創薬・ドラッグリポジショニングについて議論した。過去には家族性疾患から原因遺伝子を同定し創薬に結びつけていたが、現在は疾患 GWAS のみならずトランスクリプトームやプロテオームなどの多層のオミクス情報にアクセス可能となり、複雑疾患の解析からも、原因遺伝子・蛋白質を同定可能となった。このようなゲノムドリヴン創薬の可能性が今後もヒトゲノム情報の充実によりさらに発展していくことが期待される[22]。

本邦においてもバイオバンクジャパンや東北メディカルメガバンクなどのバイオバンク確立により、大規模なゲノム研究が行われるようになったが[83]、ゲノム以外のデ

データベースについては本邦に大規模なものが存在していない。現状では、東アジア人の解析であっても、多層オミクス解析の際には欧米人のデータを使わざるを得ないのが実情である。しかし、東アジア人と欧州人では遺伝的基盤が異なることが知られており、東アジア人特有の情報を見落とす可能性がある。そのため、ゲノム以外についても本邦独自のデータベースを確立することが、今後の課題の1つである。今後はこのような日本独自のデータベース構築に加え、そのオミクス解析から心血管病の病態解明・創薬・バイオマーカー探索を目指し、新規治療法確立の確立・加速化が求められる。

## 多遺伝子リスクスコア

循環器疾患もにおいて、多くの臨床試験で疾患発症や予後と関連する様々な臨床情報が解析され、それらのエビデンスから構築されたリスクスコアは実際の診療に大きく貢献している。一方で、これらの臨床情報や環境要因だけでは説明できない残余リスクがあり、それが遺伝情報から得られる遺伝的リスクとして注目されている。実際にゲノム解析から計算される遺伝的リスクスコアは疾患発症に対して高い予測性能を示しており、循環器疾患においてもその有用性が数多く報告されている。しかし多因子疾患の遺伝的構造は非常に複雑であり、臨床応用には解決すべき課題が残されている。今後、ゲノム研究をさらに発展させることで、実臨床への実装に資する遺伝的リスクスコアを構築し個別化医療または精密化医療を推し進めることが期待される。

### 1) 遺伝的リスクスコア

メンデル遺伝病のような単一遺伝子疾患では、原因となる遺伝子変異の浸透率が高く、特定の遺伝子変異の有無で疾患の発症が予測される。実際に、先天性QT延長症候群ではメンデル遺伝形式に従うことが知られており[84,85]、遺伝子検査の結果に基づく生活指導やテーラーメイド治療が行われる。また拡張型心筋症や肥大型心筋症でも遺伝子検査が推奨されており、疾患の診断や予後予測に有効とされている[86,87]。一方で、冠動脈疾患や心房細動のような多因子疾患はメンデル遺伝病と比べて遺伝構造が異なり、疾患の発症や病態メカニズムに複数の遺伝子が複雑に関与している。実際に多因子疾患を対象にしたGWASでは、疾患感受性座位とそれを代表するSNPがゲノム領域全体で多数同定されており、それらは遺伝子をコードする領域外に多く存在し遺伝子の転写や発現調整に関与している。そこでGWASから得られる各SNPの効果量を用いて疾患発症のリスクを予測しようとする遺伝的リスクスコア（Genetic risk score、GRS）というコンセプトが考案された。GRSは、疾患発症に関連する各SNPの効果量とリスクアレルの数を掛け合わせ、それらを合計して算出される。Ripattiらは2009年までに報告された冠動脈疾患のGWASから13のSNPを用いてGRSを作成したところ、スコアの最も高い集団（上位5分位）ではスコアの最も低い集団と比較して心血管疾患のリスクが1.6倍高くなることが示された[88]。近年、GWASで対象となるサンプル数が増え、

検出される疾患関連 SNP も格段に増加してきた。それに伴い、疾患発症の予測に用いる SNP 数も従来の数十から数万～数百万となり、その予測精度は飛躍的に向上している。このように数多くの SNP の情報を内包したスコアを特に多遺伝子リスクスコア (Polygenic risk score、PRS) と呼ぶ。PRS の作成には、検出可能な全ての SNP を利用するのではなく、連鎖不均衡ブロックといった組み換えが起こる領域を考慮して SNP を絞り込む方法や、連鎖不均衡ブロックの情報に従って SNP の効果量を最適化するアルゴリズムなどが考案されている[89,90]。2018年に Khera らは大規模な各疾患の GWAS から PRS を作成したところ、PRS の上位 1%の集団ではその他の集団と比較して心房細動の疾患リスクが 4.6 倍、冠動脈で 4.8 倍以上になることを示した[91]。彼らは循環器疾患に以外にも、2 型糖尿病や炎症性腸疾患、乳癌においても同様の解析と結果を示していることから、PRS の予測性能が疾患特異的なものではなく幅広い多因子疾患において有用であることを示唆している。

## 2) 遺伝的リスクスコアの有用性

疾患発症の予測において遺伝的リスクスコアである PRS は高い性能を示しているが、ここに臨床データと組み合わせることで詳細なリスク層別化が可能となる。Weng らは the Framingham Heart Study に登録された 4,606 人を対象に心房細動の PRS を計算し、さらに臨床データから身長や体重、喫煙、血圧、糖尿病、心筋梗塞の既往、心不全といったパラメータを用いた臨床リスクも算出し、各スコアを低リスク、中リスク、高リスクで層別化を行った[92]。PRS で低リスク (下位 3 分の 1) となる患者では平均 9.4 年間のフォローアップで心房細動の発症リスクが 25.8%であったのに対し、高リスク (上位 3 分の 1) の患者ではリスクが 46.9%まで上昇した。さらに、PRS と臨床スコアを組み合わせると両方とも低リスクの集団では発症リスクが 22.3%であったのに対し、両方とも高リスクの集団では 48.2%までリスクが上昇した。さらに PRS で高リスクだが臨床データで低リスクとなる集団においてはリスクが 48.2%から 30.9%まで減少した。これは、遺伝的リスクという生後から変わらず暴露している疾患発症の影響が、生活習慣への介入・是正を行うことによって疾患発症のリスクを低減できるという可能性を示唆している。

さらに、PRS は疾患発症の予測に加えて、関連する病態や予後の予測においても有用であることが報告されている。Koyama らは冠動脈疾患の大規模 GWAS から計算した冠動脈疾患の PRS が血圧や血中のコレステロール値と相関することを示しており、さらにこの PRS が虚血性心疾患や心不全など心血管疾患による予後の予測においても有用であることを報告している[2]。また Miyazawa らによると、心房細動の PRS は上位 1%の集団とその他の集団で比べると疾患の発症年齢が約 4 歳若く推定でき、また心房細動の重要な合併症である心原性脳梗塞と有意な関連があることも示している[5]。このように各疾患の PRS が疾患発症以外の予測においても有用な結果を示しており、疾

患の中でも詳細なリスク層別化が可能であり、治療方針の決定に有用なツールになりえる。また PRS は遺伝リスクを知ることによる行動変容を促す効果があること[93]、また PRS を治療プロトコルに含めることによりコスト削減効果があることと疾患関連イベント抑制効果があること[94]も報告されている。

また PRS は GWAS の対象となる多因子疾患に適応されることが多いが、メンデル遺伝病である肥大型心筋症に関して、既知のサルコメア遺伝子を持つ患者の予後を層別化しえた[95]ことが報告されている。また、心筋計測値などの連続値から PRS を作成することもできるため[45-47]、PRS の対象や応用範囲は非常に広い。

### 3) 米国心臓協会からのステートメント

また 2022 年 7 月に米国心臓協会から PRS に関する公式なステートメントが発表[96]された。ここでは PRS の有用性について、臨床的危険因子が出現する前にリスクを評価できるというユニークな利点が PRS に基づいて子供や若年成人のスクリーニングを強化または緩和することができる可能性が提示されている。つまり、有効な予防医療が存在する状況で、そのためのハイリスク群を同定することができる。

一方、現在の PRS を臨床実装するためにはいくつかの問題を解決すべきであることが指摘されている。現在の PRS はコモンバリエーション情報しか含まれていないため全ゲノムシーケンス情報も含めて性能の向上させること、民族間でのスコアの移行の問題を解決すること、ランダム化比較試験、post hoc 解析を行い臨床スコアに対する有用性や PRS ガイド治療のエビデンスを積み重ねること、また若年者をリクルートした試験の実施が、挙げられている。その他には misinterpretation や PRS が高い場合の保険加入の問題なども臨床実装や社会実装時に重要な点であると思われる。

### 4) 小括

PRS は臨床的危険因子が出現する前にリスクを評価できるというユニークな利点がある。それをを用いることで、疾患の早期診断・早期予防に有効活用することができれば、適切なタイミングでの治療介入・予防的治療が可能となる。さらに、個人の PRS に合わせた最適な治療法を選択できれば、医療システム全体への負荷低減に繋がることが期待される。しかし、PRS を実際の臨床応用するにあたっては、解決すべき課題が残されており、その一つに人種間における PRS の精度の違いが挙げられる。ゲノム研究の多くが欧米を中心に行われており、実際に GWAS で対象となるサンプルの約 78%が欧米人なのに対し、日本人を含む東アジア人は約 8%、アフリカ人やラテン系アメリカ人は約 3%である[97]。この欧米人のデータから算出された PRS は欧米人において高い予測性能を示すものの、非欧米人に適用するとその性能は著しく低下することが報告されている[98]。これは人種によってリスクアレルの頻度や遺伝構造が異なるためである。このような背景から、日本人を対象としたゲノムデータを蓄積し、日本人で予測精度が

最適となる PRS の構築が求められている。

また別な課題として、ゲノムデータを得るための費用と時間、さらにその解析の問題がある。通常の保険診療で行われる臨床検査は数日以内で結果が得られ、多くの場合その解釈は難しくないが、一方でゲノムデータを得るためには高価な機器が必要であり、結果を得るために1ヶ月以上要することもある。さらにゲノムデータは非常に膨大であり、それを解析するための専門知識や技術が必要である。しかし、ヒトゲノム計画で約30億ドルもの予算をかけてヒト1人のゲノムが解読されたが、技術進歩に伴い現在では約1,000ドルまで価格が下がり[99]、解析結果も2日程度で入手可能となってきた。またこのような機器やデータ解析が可能な施設や病院も徐々に増えてきており、今後さらにゲノムデータの利便性が高くなってくると予想される。

最後に、このようなゲノム研究で得られた成果は、最終的には臨床の現場で使用されて初めてその意義や価値が評価される。現状の PRS は幅広い疾患や病態、予後の予測において高い性能を示しているが、実臨床へ実装するには解決すべき課題が残されている。また PRS を含むゲノム研究の成果は循環器診療においてまだ十分に認知されていないのが現状である。今後、研究者のみならず診療にあたる臨床医にもその成果を認知してもらい連携をとることで、詳細でより豊富なデータを用いたゲノム研究を行い、臨床応用に資する遺伝的リスクスコアの構築へと繋げられる。さらにこれらの結果を利用する患者やその家族にも理解が深まれば、ゲノム医学が現代の医療を取り巻く様々な問題の解決に対して大きく貢献すると期待される。

## 文献

1.  
Meta-analysis of the heritability of human traits based on fifty years of twin studies.  
Polderman TJ, Benyamin B, de Leeuw CA, Sullivan PF, van Bochoven A, Visscher PM, Posthuma D.  
*Nat Genet.* 2015;47(7):702-709. doi: 10.1038/ng.3285.PMID: 25985137.
2.  
Population-specific and trans-ancestry genome-wide analyses identify distinct and shared genetic risk loci for coronary artery disease.  
Koyama S, Ito K, Terao C, Akiyama M, Horikoshi M, Momozawa Y, Matsunaga H, Ieki H, Ozaki K, Onouchi Y, Takahashi A, Nomura S, Morita H, Akazawa H, Kim C, Seo JS, Higasa K, Iwasaki M, Yamaji T, Sawada N, Tsugane S, Koyama T, Ikezaki H, Takashima N, Tanaka K, Arisawa K, Kuriki K, Naito M, Wakai K, Suna S, Sakata Y, Sato H, Hori M, Sakata Y, Matsuda K, Murakami Y, Aburatani H, Kubo M, Matsuda F, Kamatani Y, Komuro I.  
*Nat Genet.* 2020;52(11):1169-1177. doi: 10.1038/s41588-020-0705-3.PMID: 33020668.
3.  
Heritability of Atrial Fibrillation.  
Weng LC, Choi SH, Klarin D, Smith JG, Loh PR, Chaffin M, Roselli C, Hulme OL, Lunetta KL, Dupuis J, Benjamin EJ, Newton-Cheh C, Kathiresan S, Ellinor PT, Lubitz SA.  
*Circ Cardiovasc Genet.* 2017;10(6):e001838. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.117.001838. PMID: 29237688; PMCID: PMC5966046.
4.  
A high-throughput SNP typing system for genome-wide association studies.  
Ohnishi Y, Tanaka T, Ozaki K, Yamada R, Suzuki H, Nakamura Y.  
*J Hum Genet.* 2001;46(8):471-477. doi: 10.1007/s100380170047. PMID: 11501945.
5.  
Cross-ancestry genome-wide analysis of atrial fibrillation unveils disease biology and enables cardioembolic risk prediction.  
Miyazawa K, Ito K, Ito M, Zou Z, Kubota M, Nomura S, Matsunaga H, Koyama S, Ieki H, Akiyama M, Koike Y, Kurosawa R, Yoshida H, Ozaki K, Onouchi Y; BioBank Japan Project; Takahashi A, Matsuda K, Murakami Y, Aburatani H, Kubo M, Momozawa Y, Terao C, Oki S, Akazawa H, Kamatani Y, Komuro I.  
*Nat Genet.* 2023. doi: 10.1038/s41588-022-01284-9. Epub ahead of print. PMID: 36653681.
6.  
Fine-mapping type 2 diabetes loci to single-variant resolution using high-density imputation and islet-specific epigenome maps.  
Mahajan A, Taliun D, Thurner M, Robertson NR, Torres JM, Rayner NW, Payne AJ, Steinhorsdottir V, Scott RA, Grarup N, Cook JP, Schmidt EM, Wuttke M, Sarnowski C, Mägi R, Nano J, Gieger C, Trompet S, Lecoeur C, Preuss MH, Prins BP, Guo X, Bielak LF, Below JE, Bowden DW, Chambers JC, Kim YJ, Ng MCY, Petty LE, Sim X, Zhang W, Bennett AJ, Bork-Jensen J, Brummett CM, Canouil M, Ec Kardt KU, Fischer K, Kardia SLR, Kronenberg F, Läll K, Liu CT, Locke AE, Luan J, Ntalla I, Nylander V, Schönherr S, Schurmann C, Yengo L, Bottinger EP, Brandslund I, Christensen C, Dedoussis G, Florez JC, Ford I, Franco OH, Frayling TM, Giedraitis V, Hackinger S, Hattersley AT, Herder C, Ikram MA, Ingelsson M, Jørgensen ME, Jørgensen T, Kriebel J, Kuusisto J, Ligthart S, Lindgren CM, Linneberg A, Lyssenko V, Mamakou V, Meitinger T, Mohlke KL, Morris AD, Nadkarni G, Pankow JS, Peters A, Sattar N, Stančáková A, Strauch K, Taylor KD, Thorand B, Thorleifsson G, Thorsteinsdottir U, Tuomilehto J, Witte DR, Dupuis J, Peyser PA, Zeggini E, Loos RJJ, Froguel P, Ingelsson E, Lind L, Groop L, Laakso M, Collins FS, Jukema JW, Palmer CNA, Grallert H, Metspalu A, Dehghan A, Köttgen A, Abecasis GR, Meigs JB, Rotter JI, Marchini J, Pedersen O, Hansen T, Langenberg C, Wareham NJ, Stefansson K, Gloyn AL, Morris AP, Boehnke M, McCarthy MI.  
*Nat Genet.* 2018;50(11):1505-1513. doi: 10.1038/s41588-018-0241-6.PMID: 30297969; PMCID: PMC6287706.
7.  
Multi-ancestry genome-wide association study of 520,000 subjects identifies 32 loci associated with stroke and stroke subtypes.  
Malik R, Chauhan G, Traylor M, Sargurupremraj M, Okada Y, Mishra A, Rutten-Jacobs L, Giese AK, van der Laan SW, Gretarsdottir S, Anderson CD, Chong M, Adams HHH, Ago T, Almgren P, Amouyel P, Ay H, Bartz TM, Benavente OR, Bevan S, Boncoraglio GB, Brown RD Jr, Butterworth AS, Carrera C, Carty CL, Chasman DI, Chen WM, Cole JW, Correa A, Cotlarciuc I, Cruchaga C, Danesh J, de Bakker PIW, DeStefano AL, den Hoed M, Duan Q, Engelter ST, Falcone GJ, Gottesman RF, Grewal RP, Gudnason V, Gustafsson S, Haessler J, Harris TB, Hassan A, Havulinna AS, Heckbert SR, Holliday EG, Howard G, Hsu FC, Hyacinth HI, Ikram MA, Ingelsson E, Irvin MR, Jian X, Jiménez-Conde J, Johnson JA, Jukema JW, Kanai M, Keene KL, Kissela BM, Kleindorfer DO, Kooperberg C, Kubo M, Lange LA, Langefeld CD,

Langenberg C, Launer LJ, Lee JM, Lemmens R, Leys D, Lewis CM, Lin WY, Lindgren AG, Lorentzen E, Magnusson PK, Maguire J, Manichaikul A, McArdle PF, Meschia JF, Mitchell BD, Mosley TH, Nalls MA, Ninomiya T, O'Donnell MJ, Psaty BM, Pulit SL, Rannikmäe K, Reiner AP, Rexrode KM, Rice K, Rich SS, Ridker PM, Rost NS, Rothwell PM, Rotter JI, Rundek T, Sacco RL, Sakae S, Sale MM, Salomaa V, Sapkota BR, Schmidt R, Schmidt CO, Schminke U, Sharma P, Slowik A, Sudlow CLM, Tanislav C, Tatlisumak T, Taylor KD, Thijs VNS, Thorleifsson G, Thorsteinsdottir U, Tiedt S, Trompet S, Tzourio C, van Duijn CM, Walters M, Wareham NJ, Wassertheil-Smoller S, Wilson JG, Wiggins KL, Yang Q, Yusuf S; AFGen Consortium; Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology (CHARGE) Consortium; International Genomics of Blood Pressure (iGEN-BP) Consortium; INVENT Consortium; STARNET; Bis JC, Pastinen T, Ruusalepp A, Schadt EE, Koplev S, Björkegren JLM, Codoni V, Civelek M, Smith NL, Tréguët DA, Christophersen IE, Roselli C, Lubitz SA, Ellinor PT, Tai ES, Kooner JS, Kato N, He J, van der Harst P, Elliott P, Chambers JC, Takeuchi F, Johnson AD; BioBank Japan Cooperative Hospital Group; COMPASS Consortium; EPIC-CVD Consortium; EPIC-InterAct Consortium; International Stroke Genetics Consortium (ISGC); METASTROKE Consortium; Neurology Working Group of the CHARGE Consortium; NINDS Stroke Genetics Network (SIGN); UK Young Lacunar DNA Study; MEGASTROKE Consortium; Sanghera DK, Melander O, Jern C, Strbian D, Fernandez-Cadenas I, Longstreth WT Jr, Rolfs A, Hata J, Woo D, Rosand J, Pare G, Hopewell JC, Saleheen D, Stefansson K, Worrall BB, Kittner SJ, Seshadri S, Fornage M, Markus HS, Howson JMM, Kamatani Y, Debette S, Dichgans M. *Nat Genet.* 2018;50(4):524-537. doi: 10.1038/s41588-018-0058-3. Erratum in: *Nat Genet.* 2019;51(7):1192-1193. PMID: 29531354; PMCID: PMC5968830.

8.

A catalog of genetic loci associated with kidney function from analyses of a million individuals.

Wuttke M, Li Y, Li M, Sieber KB, Feitosa MF, Gorski M, Tin A, Wang L, Chu AY, Hoppmann A, Kirsten H, Giri A, Chai JF, Sveinbjornsson G, Tayo BO, Nutile T, Fuchsberger C, Marten J, Cocca M, Ghasemi S, Xu Y, Horn K, Noce D, van der Most PJ, Sedaghat S, Yu Z, Akiyama M, Afaq S, Ahluwalia TS, Almgren P, Amin N, Ärnlöv J, Bakker SJL, Bansal N, Baptista D, Bergmann S, Biggs ML, Biino G, Boehnke M, Boerwinkle E, Boissel M, Bottinger EP, Boutin TS, Brenner H, Brumat M, Burkhardt R, Butterworth AS, Campana E, Campbell A, Campbell H, Canouil M, Carroll RJ, Catamo E, Chambers JC, Chee ML, Chee ML, Chen X, Cheng CY, Cheng Y, Christensen K, Cifkova R, Ciullo M, Concas MP, Cook JP, Coresh J, Corre T, Sala CF, Cusi D, Danesh J, Daw EW, de Borst MH, De Grandi A, de Mutsert R, de Vries APJ, Degenhardt F, Delgado G, Demirkan A, Di Angelantonio E, Dittrich K, Divers J, Dorajoo R, Eckardt KU, Ehret G, Elliott P, Endlich K, Evans MK, Felix JF, Foo VH, Franco OH, Franke A, Freedman BI, Freitag-Wolf S, Friedlander Y, Froguel P, Gansevoort RT, Gao H, Gasparini P, Gaziano JM, Giedraitis V, Gieger C, Girotto G, Giulianini F, Gögele M, Gordon SD, Gudbjartsson DF, Gudnason V, Haller T, Hamet P, Harris TB, Hartman CA, Hayward C, Hellwege JN, Heng CK, Hicks AA, Hofer E, Huang W, Hutri-Kähönen N, Hwang SJ, Ikram MA, Indridason OS, Ingelsson E, Ising M, Jaddoe VVW, Jakobsdottir J, Jonas JB, Joshi PK, Josyula NS, Jung B, Kähönen M, Kamatani Y, Kammerer CM, Kanai M, Kastarinen M, Kerr SM, Khor CC, Kiess W, Kleber ME, Koenig W, Kooner JS, Körner A, Kovacs P, Kraja AT, Krajcoviechova A, Kramer H, Krämer BK, Kronenberg F, Kubo M, Kühnel B, Kuokkanen M, Kuusisto J, La Bianca M, Laakso M, Lange LA, Langefeld CD, Lee JJ, Lehne B, Lehtimäki T, Lieb W; Lifelines Cohort Study; Lim SC, Lind L, Lindgren CM, Liu J, Liu J, Loeffler M, Loos RJF, Lucae S, Lukas MA, Lyytikäinen LP, Mägi R, Magnusson PKE, Mahajan A, Martin NG, Martins J, März W, Mascalzoni D, Matsuda K, Meisinger C, Meitinger T, Melander O, Metspalu A, Mikaelsdottir EK, Milaneschi Y, Miliku K, Mishra PP; V. A. Million Veteran Program; Mohlke KL, Mononen N, Montgomery GW, Mook-Kanamori DO, Mychaleckyj JC, Nadkarni GN, Nalls MA, Nauck M, Nikus K, Ning B, Nolte IM, Noordam R, O'Connell J, O'Donoghue ML, Olafsson I, Oldehinkel AJ, Orho-Melander M, Ouwehand WH, Padmanabhan S, Palmer ND, Palsson R, Penninx BWJH, Perls T, Perola M, Pirastu M, Pirastu N, Pistis G, Podgornaia AI, Polasek O, Ponte B, Porteous DJ, Poulain T, Pramstaller PP, Preuss MH, Prins BP, Province MA, Rabelink TJ, Raffield LM, Raitakari OT, Reilly DF, Rettig R, Rheinberger M, Rice KM, Ridker PM, Rivadeneira F, Rizzi F, Roberts DJ, Robino A, Rossing P, Rudan I, Rueedi R, Ruggiero D, Ryan KA, Saba Y, Sabanayagam C, Salomaa V, Salvi E, Saum KU, Schmidt H, Schmidt R, Schöttker B, Schulz CA, Schupf N, Shaffer CM, Shi Y, Smith AV, Smith BH, Soranzo N, Spracklen CN, Strauch K, Stringham HM, Stumvoll M, Svensson PO, Szymczak S, Tai ES, Tajuddin SM, Tan NYQ, Taylor KD, Teren A, Tham YC, Thiery J, Thio CHL, Thomsen H, Thorleifsson G, Toniolo D, Tönjes A, Tremblay J, Tzoulaki I, Uitterlinden AG, Vaccargiu S, van Dam RM, van der Harst P, van Duijn CM, Velez Edward DR, Verweij N, Voegelzang S, Völker U, Vollenweider P, Waeber G, Waldenberger M, Wallentin L, Wang YX, Wang C, Waterworth DM, Bin Wei W, White H, Whitfield JB, Wild SH, Wilson JF, Wojczynski MK, Wong C, Wong TY, Xu L, Yang Q, Yasuda M, Yerges-Armstrong LM, Zhang W, Zonderman AB, Rotter JI, Bochud M, Psaty BM, Vitart V, Wilson JG, DeGhan A, Parsa A, Chasman DI, Ho K, Morris AP, Devuyst O, Akillesh S, Pendergrass SA, Sim X, Böger CA, Okada Y, Edwards TL, Snieder H, Stefansson K, Hung AM, Heid IM, Scholz M, Teumer A, Köttgen A, Pattaro C.

*Nat Genet.* 2019;51(6):957-972. doi: 10.1038/s41588-019-0407-x. PMID: 31152163; PMCID: PMC6698888.

9.

Veterans Affairs Million Veteran Program†. Genetic Architecture of Abdominal Aortic Aneurysm in the Million

Veteran Program.

Klarin D, Verma SS, Judy R, Dikilitas O, Wolford BN, Paranjpe I, Levin MG, Pan C, Tcheandjieu C, Spin JM, Lynch J, Assimes TL, Åldstedt Nyrønning L, Mattsson E, Edwards TL, Denny J, Larson E, Lee MTM, Carrell D, Zhang Y, Jarvik GP, Gharavi AG, Harley J, Mentch F, Pacheco JA, Hakonarson H, Skogholt AH, Thomas L, Gabrielsen ME, Hveem K, Nielsen JB, Zhou W, Fritsche L, Huang J, Natarajan P, Sun YV, DuVall SL, Rader DJ, Cho K, Chang KM, Wilson PWF, O'Donnell CJ, Kathiresan S, Scali ST, Berceci SA, Willer C, Jones GT, Bown MJ, Nadkarni G, Kullo IJ, Ritchie M, Damrauer SM, Tsao PS;

Circulation. 2020;142(17):1633-1646. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047544.PMID: 32981348; PMID: PMC7580856.

10.

Genome-wide association study of peripheral artery disease in the Million Veteran Program.

Klarin D, Lynch J, Aragam K, Chaffin M, Assimes TL, Huang J, Lee KM, Shao Q, Huffman JE, Natarajan P, Arya S, Small A, Sun YV, Vujkovic M, Freiberg MS, Wang L, Chen J, Saleheen D, Lee JS, Miller DR, Reaven P, Alba PR, Patterson OV, DuVall SL, Boden WE, Beckman JA, Gaziano JM, Concato J, Rader DJ, Cho K, Chang KM, Wilson PWF, O'Donnell CJ, Kathiresan S; VA Million Veteran Program; Tsao PS, Damrauer SM.

Nat Med. 2019;25(8):1274-1279. doi: 10.1038/s41591-019-0492-5.PMID: 31285632; PMID: PMC6768096.

11.

Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology.

Locke AE, Kahali B, Berndt SI, Justice AE, Pers TH, Day FR, Powell C, Vedantam S, Buchkovich ML, Yang J, Croteau-Chonka DC, Esko T, Fall T, Ferreira T, Gustafsson S, Kutalik Z, Luan J, Mägi R, Randall JC, Winkler TW, Wood AR, Workalemahu T, Faul JD, Smith JA, Zhao JH, Zhao W, Chen J, Fehrmann R, Hedman ÅK, Karjalainen J, Schmidt EM, Absher D, Amin N, Anderson D, Beekman M, Bolton JL, Bragg-Gresham JL, Buyske S, Demirkan A, Deng G, Ehret GB, Feenstra B, Feitosa MF, Fischer K, Goel A, Gong J, Jackson AU, Kanoni S, Kleber ME, Kristiansson K, Lim U, Lotay V, Mangino M, Leach IM, Medina-Gomez C, Medland SE, Nalls MA, Palmer CD, Pasko D, Pechlivanis S, Peters MJ, Prokopenko I, Shungin D, Stančáková A, Strawbridge RJ, Sung YJ, Tanaka T, Teumer A, Trompet S, van der Laan SW, van Setten J, Van Vliet-Ostaptchouk JV, Wang Z, Yengo L, Zhang W, Isaacs A, Albrecht E, Ärnlöv J, Arscott GM, Attwood AP, Bandinelli S, Barrett A, Bas IN, Bellis C, Bennett AJ, Berne C, Blagieva R, Blüher M, Böhringer S, Bonnycastle LL, Böttcher Y, Boyd HA, Bruinenberg M, Caspersen IH, Chen YI, Clarke R, Daw EW, de Craen AJM, Delgado G, Dimitriou M, Doney ASF, Eklund N, Estrada K, Eury E, Folkersen L, Fraser RM, Garcia ME, Geller F, Giedraitis V, Gigante B, Go AS, Golay A, Goodall AH, Gordon SD, Gorski M, Grabe HJ, Grallert H, Grammer TB, Gräßler J, Grönberg H, Groves CJ, Gusto G, Haessler J, Hall P, Haller T, Hallmans G, Hartman CA, Hassinen M, Hayward C, Heard-Costa NL, Helmer Q, Hengstenberg C, Holmen O, Hottenga JJ, James AL, Jeff JM, Johansson Å, Jolley J, Juliusdottir T, Kinnunen L, Koenig W, Koskenvuo M, Kratzer W, Laitinen J, Lamina C, Leander K, Lee NR, Lichtner P, Lind L, Lindström J, Lo KS, Lobbens S, Lorbeer R, Lu Y, Mach F, Magnusson PKE, Mahajan A, McArdle WL, McLachlan S, Menni C, Merger S, Mihailov E, Milani L, Moayyeri A, Monda KL, Morken MA, Mulas A, Müller G, Müller-Nurasyid M, Musk AW, Nagaraja R, Nöthen MM, Nolte IM, Pilz S, Rayner NW, Renstrom F, Rettig R, Ried JS, Ripke S, Robertson NR, Rose LM, Sanna S, Scharnagl H, Scholtens S, Schumacher FR, Scott WR, Seufferlein T, Shi J, Smith AV, Smolonska J, Stanton AV, Steinthorsdottir V, Stirrups K, Stringham HM, Sundström J, Swertz MA, Swift AJ, Syvänen AC, Tan ST, Tayo BO, Thorand B, Thorleifsson G, Tyrer JP, Uh HW, Vanderput L, Verhulst FC, Vermeulen SH, Verweij N, Vonk JM, Waite LL, Warren HR, Waterworth D, Weedon MN, Wilkens LR, Willenborg C, Wilsgaard T, Wojczynski MK, Wong A, Wright AF, Zhang Q; LifeLines Cohort Study; Brennan EP, Choi M, Dastani Z, Drong AW, Eriksson P, Franco-Cereceda A, Gådin JR, Gharavi AG, Goddard ME, Handsaker RE, Huang J, Karpe F, Kathiresan S, Keildson S, Kiryluk K, Kubo M, Lee JY, Liang L, Lifton RP, Ma B, McCarroll SA, McKnight AJ, Min JL, Moffatt MF, Montgomery GW, Murabito JM, Nicholson G, Nyholt DR, Okada Y, Perry JRB, Dorajoo R, Reinmaa E, Salem RM, Sandholm N, Scott RA, Stolk L, Takahashi A, Tanaka T, van 't Hooft FM, Vinkhuyzen AAE, Westra HJ, Zheng W, Zondervan KT; ADIPOGen Consortium; AGEN-BMI Working Group; CARDIOGRAMplusC4D Consortium; CKDGen Consortium; GLGC; ICBP; MAGIC Investigators; MuTHER Consortium; MIGen Consortium; PAGE Consortium; ReproGen Consortium; GENIE Consortium; International Endogene Consortium; Heath AC, Arveiler D, Bakker SJL, Beilby J, Bergman RN, Blangero J, Bovet P, Campbell H, Caulfield MJ, Cesana G, Chakravarti A, Chasman DI, Chines PS, Collins FS, Crawford DC, Cupples LA, Cusi D, Danesh J, de Faire U, den Ruijter HM, Dominiczak AF, Erbel R, Erdmann J, Eriksson JG, Farrall M, Felix SB, Ferrannini E, Ferrières J, Ford I, Frouhi NG, Forrester T, Franco OH, Gansevoort RT, Gejman PV, Gieger C, Gottesman O, Gudnason V, Gyllenstein U, Hall AS, Harris TB, Hattersley AT, Hicks AA, Hindorf LA, Hingorani AD, Hofman A, Homuth G, Hovingh GK, Humphries SE, Hunt SC, Hyppönen E, Illig T, Jacobs KB, Jarvelin MR, Jöckel KH, Johansen B, Jousilahti P, Jukema JW, Jula AM, Kaprio J, Kastelein JJP, Keinanen-Kiukkaanniemi SM, Kiemenev LA, Knekt P, Kooner JS, Kooperberg C, Kovacs P, Kraja AT, Kumari M, Kuusisto J, Lakka TA, Langenberg C, Marchand LL, Lehtimäki T, Lyssenko V, Männistö S, Marette A, Matise TC, McKenzie CA, McKnight B, Moll FL, Morris AD, Morris AP, Murray JC, Nelis M, Ohlsson C, Oldehinkel AJ, Ong KK,

Madden PAF, Pasterkamp G, Peden JF, Peters A, Postma DS, Pramstaller PP, Price JF, Qi L, Raitakari OT, Rankinen T, Rao DC, Rice TK, Ridker PM, Rioux JD, Ritchie MD, Rudan I, Salomaa V, Samani NJ, Saramies J, Sarzynski MA, Schunkert H, Schwarz PEH, Sever P, Shuldiner AR, Sinisalo J, Stolk RP, Strauch K, Tönjes A, Trégouët DA, Tremblay A, Tremoli E, Virtamo J, Vohl MC, Völker U, Waeber G, Willemssen G, Witteman JC, Zillikens MC, Adair LS, Amouyel P, Asselbergs FW, Assimes TL, Bochud M, Boehm BO, Boerwinkle E, Bornstein SR, Bottinger EP, Bouchard C, Cauchi S, Chambers JC, Chanock SJ, Cooper RS, de Bakker PIW, Dedoussis G, Ferrucci L, Franks PW, Froguel P, Groop LC, Haiman CA, Hamsten A, Hui J, Hunter DJ, Hveem K, Kaplan RC, Kivimaki M, Kuh D, Laakso M, Liu Y, Martin NG, März W, Melbye M, Metspalu A, Moebus S, Munroe PB, Njølstad I, Oostra BA, Palmer CNA, Pedersen NL, Perola M, Pérusse L, Peters U, Power C, Quertermous T, Rauramaa R, Rivadeneira F, Saaristo TE, Saleheen D, Sattar N, Schadt EE, Schlessinger D, Slagboom PE, Snieder H, Spector TD, Thorsteinsdottir U, Stumvoll M, Tuomilehto J, Uitterlinden AG, Uusitupa M, van der Harst P, Walker M, Wallaschofski H, Wareham NJ, Watkins H, Weir DR, Wichmann HE, Wilson JF, Zanen P, Borecki IB, Deloukas P, Fox CS, Heid IM, O'Connell JR, Strachan DP, Stefansson K, van Duijn CM, Abecasis GR, Franke L, Frayling TM, McCarthy MI, Visscher PM, Scherag A, Willer CJ, Boehnke M, Mohlke KL, Lindgren CM, Beckmann JS, Barroso I, North KE, Ingelsson E, Hirschhorn JN, Loos RJJ, Speliotes EK.

Nature. 2015;518(7538):197-206. doi: 10.1038/nature14177. PMID: 25673413; PMCID: PMC4382211.

12.

Million Veteran Program. Genetic analysis of over 1 million people identifies 535 new loci associated with blood pressure traits.

Evangelou E, Warren HR, Mosen-Ansorena D, Mifsud B, Pazoki R, Gao H, Ntritsos G, Dimou N, Cabrera CP, Karaman I, Ng FL, Evangelou M, Witkowska K, Tzani E, Hellwege JN, Giri A, Velez Edwards DR, Sun YV, Cho K, Gaziano JM, Wilson PWF, Tsao PS, Kovesdy CP, Esko T, Mägi R, Milani L, Almgren P, Boutin T, Debette S, Ding J, Giulianini F, Holliday EG, Jackson AU, Li-Gao R, Lin WY, Luan J, Mangino M, Oldmeadow C, Prins BP, Qian Y, Sargurupremraj M, Shah N, Surendran P, Thériault S, Verweij N, Willems SM, Zhao JH, Amouyel P, Connell J, de Mutsert R, Doney ASF, Farrall M, Menni C, Morris AD, Noordam R, Paré G, Poulter NR, Shields DC, Stanton A, Thom S, Abecasis G, Amin N, Arking DE, Ayers KL, Barbieri CM, Batini C, Bis JC, Blake T, Bochud M, Boehnke M, Boerwinkle E, Boomsma DI, Bottinger EP, Braund PS, Brumat M, Campbell A, Campbell H, Chakravarti A, Chambers JC, Chauhan G, Ciullo M, Cocca M, Collins F, Cordell HJ, Davies G, de Borst MH, de Geus EJ, Deary IJ, Deelen J, Del Greco M F, Demirkale CY, Dörr M, Ehret GB, Elosua R, Enroth S, Erzurumluoglu AM, Ferreira T, Fränberg M, Franco OH, Gandin I, Gasparini P, Giedraitis V, Gieger C, Girotto G, Goel A, Gow AJ, Gudnason V, Guo X, Gyllenstein U, Hamsten A, Harris TB, Harris SE, Hartman CA, Havulinna AS, Hicks AA, Hofer E, Hofman A, Hottenga JJ, Huffman JE, Hwang SJ, Ingelsson E, James A, Jansen R, Jarvelin MR, Joehanes R, Johansson Å, Johnson AD, Joshi PK, Jousilahti P, Jukema JW, Jula A, Kähönen M, Kathiresan S, Keavney BD, Khaw KT, Knekt P, Knight J, Kolcic I, Kooner JS, Koskinen S, Kristiansson K, Kutalik Z, Laan M, Larson M, Launer LJ, Lehne B, Lehtimäki T, Liewald DCM, Lin L, Lind L, Lindgren CM, Liu Y, Loos RJJ, Lopez LM, Lu Y, Lyytikäinen LP, Mahajan A, Mamasoula C, Marrugat J, Marten J, Milaneschi Y, Morgan A, Morris AP, Morrison AC, Munson PJ, Nalls MA, Nandakumar P, Nelson CP, Niiranen T, Nolte IM, Nutile T, Oldehinkel AJ, Oostra BA, O'Reilly PF, Org E, Padmanabhan S, Palmas W, Palotie A, Pattie A, Penninx BWJH, Perola M, Peters A, Polasek O, Pramstaller PP, Nguyen QT, Raitakari OT, Ren M, Rettig R, Rice K, Ridker PM, Ried JS, Riese H, Ripatti S, Robino A, Rose LM, Rotter JI, Rudan I, Ruggiero D, Saba Y, Sala CF, Salomaa V, Samani NJ, Sarin AP, Schmidt R, Schmidt H, Shrine N, Siscovick D, Smith AV, Snieder H, Söber S, Sorice R, Starr JM, Stott DJ, Strachan DP, Strawbridge RJ, Sundström J, Swertz MA, Taylor KD, Teumer A, Tobin MD, Tomaszewski M, Toniolo D, Traglia M, Trompet S, Tuomilehto J, Tzourio C, Uitterlinden AG, Vaez A, van der Most PJ, van Duijn CM, Vergnaud AC, Verwoert GC, Vitart V, Völker U, Vollenweider P, Vuckovic D, Watkins H, Wild SH, Willemssen G, Wilson JF, Wright AF, Yao J, Zemunik T, Zhang W, Attia JR, Butterworth AS, Chasman DI, Conen D, Cucca F, Danesh J, Hayward C, Howson JMM, Laakso M, Lakatta EG, Langenberg C, Melander O, Mook-Kanamori DO, Palmer CNA, Risch L, Scott RA, Scott RJ, Sever P, Spector TD, van der Harst P, Wareham NJ, Zeggini E, Levy D, Munroe PB, Newton-Cheh C, Brown MJ, Metspalu A, Hung AM, O'Donnell CJ, Edwards TL, Psaty BM, Tzoulaki I, Barnes MR, Wain LV, Elliott P, Caulfield MJ;

Nat Genet. 2018;50(10):1412-1425. doi: 10.1038/s41588-018-0205-x. Erratum in: Nat Genet. 2018;50(12):1755. PMID: 30224653; PMCID: PMC6284793.

13.

The power of genetic diversity in genome-wide association studies of lipids.

Graham SE, Clarke SL, Wu KH, Kanoni S, Zajac GJM, Ramdas S, Surakka I, Ntalla I, Vedantam S, Winkler TW, Locke AE, Marouli E, Hwang MY, Han S, Narita A, Choudhury A, Bentley AR, Ekoru K, Verma A, Trivedi B, Martin HC, Hunt KA, Hui Q, Klarin D, Zhu X, Thorleifsson G, Helgadottir A, Gudbjartsson DF, Holm H, Olafsson I, Akiyama M, Sakaue S, Terao C, Kanai M, Zhou W, Brumpton BM, Rasheed H, Ruotsalainen SE, Havulinna AS, Veturi Y, Feng Q, Rosenthal EA, Lingren T, Pacheco JA, Pendergrass SA, Haessler J, Giulianini F, Bradford Y, Miller JE, Campbell A, Lin K, Millwood IY, Hindy G, Rasheed A, Faul JD, Zhao W, Weir DR, Turman C, Huang H, Graff M, Mahajan A, Brown MR, Zhang W, Yu K, Schmidt EM, Pandit A,

Gustafsson S, Yin X, Luan J, Zhao JH, Matsuda F, Jang HM, Yoon K, Medina-Gomez C, Pitsillides A, Hottenga JJ, Willemsen G, Wood AR, Ji Y, Gao Z, Haworth S, Mitchell RE, Chai JF, Aadahl M, Yao J, Manichaikul A, Warren HR, Ramirez J, Bork-Jensen J, Kårhus LL, Goel A, Sabater-Lleal M, Noordam R, Sidore C, Fiorillo E, McDaaid AF, Marques-Vidal P, Wielscher M, Trompet S, Sattar N, Møllehave LT, Thuesen BH, Munz M, Zeng L, Huang J, Yang B, Poveda A, Kurbasic A, Lamina C, Forer L, Scholz M, Galesloot TE, Bradfield JP, Daw EW, Zmuda JM, Mitchell JS, Fuchsberger C, Christensen H, Brody JA, Feitosa MF, Wojczynski MK, Preuss M, Mangino M, Christofidou P, Verweij N, Benjamins JW, Engmann J, Kember RL, Slieker RC, Lo KS, Zilhao NR, Le P, Kleber ME, Delgado GE, Huo S, Ikeda DD, Iha H, Yang J, Liu J, Leonard HL, Marten J, Schmidt B, Arendt M, Smyth LJ, Cañadas-Garre M, Wang C, Nakatochi M, Wong A, Hutri-Kähönen N, Sim X, Xia R, Huerta-Chagoya A, Fernandez-Lopez JC, Lyssenko V, Ahmed M, Jackson AU, Irvin MR, Oldmeadow C, Kim HN, Ryu S, Timmers PRHJ, Arbeeve L, Dorajoo R, Lange LA, Chai X, Prasad G, Lorés-Motta L, Pauper M, Long J, Li X, Theusch E, Takeuchi F, Spracklen CN, Loukola A, Bollepalli S, Warner SC, Wang YX, Wei WB, Nutile T, Ruggiero D, Sung YJ, Hung YJ, Chen S, Liu F, Yang J, Kentistou KA, Gorski M, Brumat M, Meidtner K, Bielak LF, Smith JA, Hebbar P, Farmaki AE, Hofer E, Lin M, Xue C, Zhang J, Concas MP, Vaccargiu S, van der Most PJ, Pitkänen N, Cade BE, Lee J, van der Laan SW, Chitrala KN, Weiss S, Zimmermann ME, Lee JY, Choi HS, Nethander M, Freitag-Wolf S, Southam L, Rayner NW, Wang CA, Lin SY, Wang JS, Couture C, Lyytikäinen LP, Nikus K, Cuellar-Partida G, Vestergaard H, Hildalgo B, Giannakopoulou O, Cai Q, Obura MO, van Setten J, Li X, Schwander K, Terzikhan N, Shin JH, Jackson RD, Reiner AP, Martin LW, Chen Z, Li L, Highland HM, Young KL, Kawaguchi T, Thiery J, Bis JC, Nadkarni GN, Launer LJ, Li H, Nalls MA, Raitakari OT, Ichihara S, Wild SH, Nelson CP, Campbell H, Jäger S, Nabika T, Al-Mulla F, Niinikoski H, Braund PS, Kolcic I, Kovacs P, Giardoglou T, Katsuya T, Bhatti KF, de Kleijn D, de Borst GJ, Kim EK, Adams HHH, Ikram MA, Zhu X, Asselbergs FW, Kraaijeveld AO, Beulens JWW, Shu XO, Rallidis LS, Pedersen O, Hansen T, Mitchell P, Hewitt AW, Kähönen M, Pérusse L, Bouchard C, Tönjes A, Chen YI, Pennell CE, Mori TA, Lieb W, Franke A, Ohlsson C, Mellström D, Cho YS, Lee H, Yuan JM, Koh WP, Rhee SY, Woo JT, Heid IM, Stark KJ, Völzke H, Homuth G, Evans MK, Zonderman AB, Polasek O, Pasterkamp G, Hofer IE, Redline S, Pakkala K, Oldehinkel AJ, Snieder H, Biino G, Schmidt R, Schmidt H, Chen YE, Bandinelli S, Dedoussis G, Thanaraj TA, Kardia SLR, Kato N, Schulze MB, Grotto G, Jung B, Böger CA, Joshi PK, Bennett DA, De Jager PL, Lu X, Mamakou V, Brown M, Caulfield MJ, Munroe PB, Guo X, Ciullo M, Jonas JB, Samani NJ, Kaprio J, Pajukanta P, Adair LS, Bechayda SA, de Silva HJ, Wickremasinghe AR, Krauss RM, Wu JY, Zheng W, den Hollander AI, Bharadwaj D, Correa A, Wilson JG, Lind L, Heng CK, Nelson AE, Golightly YM, Wilson JF, Penninx B, Kim HL, Attia J, Scott RJ, Rao DC, Arnett DK, Walker M, Koistinen HA, Chandak GR, Yajnik CS, Mercader JM, Tusié-Luna T, Aguilar-Salinas CA, Villalpando CG, Orozco L, Fornage M, Tai ES, van Dam RM, Lehtimäki T, Chaturvedi N, Yokota M, Liu J, Reilly DF, McKnight AJ, Kee F, Jöckel KH, McCarthy MI, Palmer CNA, Vitart V, Hayward C, Simonsick E, van Duijn CM, Lu F, Qu J, Hishigaki H, Lin X, März W, Parra EJ, Cruz M, Gudnason V, Tardif JC, Lettre G, 't Hart LM, Elders PJM, Damrauer SM, Kumari M, Kivimäki M, van der Harst P, Spector TD, Loos RJJ, Province MA, Psaty BM, Brandslund I, Pramstaller PP, Christensen K, Ripatti S, Widén E, Hakonarson H, Grant SFA, Kiemenev LALM, de Graaf J, Loeffler M, Kronenberg F, Gu D, Erdmann J, Schunkert H, Franks PW, Linneberg A, Jukema JW, Khera AV, Männikkö M, Jarvelin MR, Kutalik Z, Cucca F, Mook-Kanamori DO, van Dijk KW, Watkins H, Strachan DP, Grarup N, Sever P, Poulter N, Rotter JI, Dantoft TM, Karpe F, Neville MJ, Timpson NJ, Cheng CY, Wong TY, Khor CC, Sabanayagam C, Peters A, Gieger C, Hattersley AT, Pedersen NL, Magnusson PKE, Boomsma DI, de Geus EJC, Cupples LA, van Meurs JBB, Ghanbari M, Gordon-Larsen P, Huang W, Kim YJ, Tabara Y, Wareham NJ, Langenberg C, Zeggini E, Kuusisto J, Laakso M, Ingelsson E, Abecasis G, Chambers JC, Kooner JS, de Vries PS, Morrison AC, North KE, Daviglus M, Kraft P, Martin NG, Whitfield JB, Abbas S, Saleheen D, Walters RG, Holmes MV, Black C, Smith BH, Justice AE, Baras A, Buring JE, Ridker PM, Chasman DI, Kooperberg C, Wei WQ, Jarvik GP, Namjou B, Hayes MG, Ritchie MD, Jousilahti P, Salomaa V, Hveem K, Åsvold BO, Kubo M, Kamatani Y, Okada Y, Murakami Y, Thorsteinsdottir U, Stefansson K, Ho YL, Lynch JA, Rader DJ, Tsao PS, Chang KM, Cho K, O'Donnell CJ, Gaziano JM, Wilson P, Rotimi CN, Hazelhurst S, Ramsay M, Trembath RC, van Heel DA, Tamiya G, Yamamoto M, Kim BJ, Mohlke KL, Frayling TM, Hirschhorn JN, Kathiresan S; VA Million Veteran Program; Global Lipids Genetics Consortium\*; Boehnke M, Natarajan P, Peloso GM, Brown CD, Morris AP, Assimes TL, Deloukas P, Sun YV, Willer CJ.

Nature. 2021;600(7890):675-679. doi: 10.1038/s41586-021-04064-3.PMID: 34887591; PMCID: PMC8730582.

14.

Navigating the pitfalls of applying machine learning in genomics.

Whalen S, Schreiber J, Noble WS, Pollard KS.

Nat Rev Genet. 2022;23(3):169-181. doi: 10.1038/s41576-021-00434-9.PMID: 34837041.

15.

Functionally informed fine-mapping and polygenic localization of complex trait heritability.

Weissbrod O, Hormozdiari F, Benner C, Cui R, Ulirsch J, Gazal S, Schoech AP, van de Geijn B, Reshef Y, Márquez-Luna C, O'Connor L, Pirinen M, Finucane HK, Price AL.

Nat Genet. 2020;52(12):1355-1363. doi: 10.1038/s41588-020-00735-5.PMID: 33199916; PMCID: PMC7710571.

16.  
A more accurate method for colocalisation analysis allowing for multiple causal variants.  
Wallace C.  
PLoS Genet. 2021;17(9):e1009440. doi: 10.1371/journal.pgen.1009440. PMID: 34587156; PMCID: PMC8504726.

17.  
Combining SNP-to-gene linking strategies to identify disease genes and assess disease omnigenicity.  
Gazal S, Weissbrod O, Hormozdiari F, Dey KK, Nasser J, Jagadeesh KA, Weiner DJ, Shi H, Fulco CP, O'Connor LJ, Pasaniuc B, Engreitz JM, Price AL.  
Nat Genet. 2022;54(6):827-836. doi: 10.1038/s41588-022-01087-y.PMID: 35668300.

18.  
MAGMA: generalized gene-set analysis of GWAS data.  
de Leeuw CA, Mooij JM, Heskes T, Posthuma D.  
PLoS Comput Biol. 2015;11(4):e1004219. doi: 10.1371/journal.pcbi.1004219. PMID: 25885710; PMCID: PMC4401657.

19.  
Partitioning heritability by functional annotation using genome-wide association summary statistics.  
Finucane HK, Bulik-Sullivan B, Gusev A, Trynka G, Reshef Y, Loh PR, Anttila V, Xu H, Zang C, Farh K, Ripke S, Day FR; ReproGen Consortium; Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium; RACI Consortium; Purcell S, Stahl E, Lindstrom S, Perry JR, Okada Y, Raychaudhuri S, Daly MJ, Patterson N, Neale BM, Price AL.  
Nat Genet. 2015;47(11):1228-1235. doi: 10.1038/ng.3404.PMID: 26414678; PMCID: PMC4626285.

20.  
Genetics meets proteomics: perspectives for large population-based studies.  
Suhre K, McCarthy MI, Schwenk JM.  
Nat Rev Genet. 2021;22(1):19-37. doi: 10.1038/s41576-020-0268-2.PMID: 32860016.

21.  
Whole Genome Association Study of the Plasma Metabolome Identifies Metabolites Linked to Cardiometabolic Disease in Black Individuals.  
Tahir UA, Katz DH, Avila-Pachecho J, Bick AG, Pampana A, Robbins JM, Yu Z, Chen ZZ, Benson MD, Cruz DE, Ngo D, Deng S, Shi X, Zheng S, Eisman AS, Farrell L, Hall ME, Correa A, Tracy RP, Durda P, Taylor KD, Liu Y, Johnson WC, Guo X, Yao J, Chen YI, Manichaikul AW, Ruberg FL, Blaner WS, Jain D; NHLBI Trans-Omics for Precision Medicine 1 Consortium; Bouchard C, Sarzynski MA, Rich SS, Rotter JI, Wang TJ, Wilson JG, Clish CB, Natarajan P, Gerszten RE.  
Nat Commun. 2022;13(1):4923. doi: 10.1038/s41467-022-32275-3. PMID: 35995766; PMCID: PMC9395431.

22.  
A practical guideline of genomics-driven drug discovery in the era of global biobank meta-analysis  
S. Namba, T. Konuma, K.-H. Wu, W. Zhou, Y. Okada, Global Biobank Meta-analysis Initiative  
Cell Genomics, 2 (2022), Article 100190

23.  
PCSK9 Mutations in Familial Hypercholesterolemia: from a Groundbreaking Discovery to Anti-PCSK9 Therapies.  
El Khoury P, Elbitar S, Ghaleb Y, Khalil YA, Varret M, Boileau C, Abifadel M.  
Curr Atheroscler Rep. 2017;19(12):49. doi: 10.1007/s11883-017-0684-8. PMID: 29038906.

24.  
ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events.  
Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Aversa M, Stroes ES, Langslet G, Raal FJ, El Shahawy M, Koren MJ, Lepor NE, Lorenzato C, Pordy R, Chaudhari U, Kastelein JJ;  
N Engl J Med. 2015;372(16):1489-1499. doi: 10.1056/NEJMoa1501031.PMID: 25773378.

25.  
Functional SNPs in the lymphotoxin-alpha gene that are associated with susceptibility to myocardial infarction.  
Ozaki K, Ohnishi Y, Iida A, Sekine A, Yamada R, Tsunoda T, Sato H, Sato H, Hori M, Nakamura Y, Tanaka T.  
Nat Genet. 2002;32(4):650-654. doi: 10.1038/ng1047.Erratum in: Nat Genet. 2003 Jan;33(1):107. PMID: 12426569.

26.  
Large-scale association analysis identifies 13 new susceptibility loci for coronary artery disease.  
Schunkert H, König IR, Kathiresan S, Reilly MP, Assimes TL, Holm H, Preuss M, Stewart AF, Barbalic M, Gieger C, Absher D, Aherrahrou Z, Allayee H, Altshuler D, Anand SS, Andersen K, Anderson JL, Ardissino

D, Ball SG, Balmforth AJ, Barnes TA, Becker DM, Becker LC, Berger K, Bis JC, Boehholdt SM, Boerwinkle E, Braund PS, Brown MJ, Burnett MS, Buyschaert I; Cardiogenics; Carlquist JF, Chen L, Cichon S, Codd V, Davies RW, Dedoussis G, Dehghan A, Demissie S, Devaney JM, Diemert P, Do R, Doering A, Eifert S, Mokhtari NE, Ellis SG, Elosua R, Engert JC, Epstein SE, de Faire U, Fischer M, Folsom AR, Freyer J, Gigante B, Girelli D, Gretarsdottir S, Gudnason V, Gulcher JR, Halperin E, Hammond N, Hazen SL, Hofman A, Horne BD, Illig T, Iribarren C, Jones GT, Jukema JW, Kaiser MA, Kaplan LM, Kastelein JJ, Khaw KT, Knowles JW, Kolovou G, Kong A, Laaksonen R, Lambrechts D, Leander K, Lettre G, Li M, Lieb W, Loley C, Lotery AJ, Mannucci PM, Maouche S, Martinelli N, McKeown PP, Meisinger C, Meitinger T, Melander O, Merlini PA, Mooser V, Morgan T, Mühleisen TW, Muhlestein JB, Münzel T, Musunuru K, Nahrstaedt J, Nelson CP, Nöthen MM, Olivieri O, Patel RS, Patterson CC, Peters A, Peyvandi F, Qu L, Quyyumi AA, Rader DJ, Rallidis LS, Rice C, Rosendaal FR, Rubin D, Salomaa V, Sampietro ML, Sandhu MS, Schadt E, Schäfer A, Schillert A, Schreiber S, Schrezenmeier J, Schwartz SM, Siscovick DS, Sivananthan M, Sivapalaratnam S, Smith A, Smith TB, Snoop JD, Soranzo N, Spertus JA, Stark K, Stirrups K, Stoll M, Tang WH, Tennstedt S, Thorgeirsson G, Thorleifsson G, Tomaszewski M, Uitterlinden AG, van Rij AM, Voight BF, Wareham NJ, Wells GA, Wichmann HE, Wild PS, Willenborg C, Witterman JC, Wright BJ, Ye S, Zeller T, Ziegler A, Cambien F, Goodall AH, Cupples LA, Quertermous T, März W, Hengstenberg C, Blankenberg S, Ouwehand WH, Hall AS, Deloukas P, Thompson JR, Stefansson K, Roberts R, Thorsteinsdottir U, O'Donnell CJ, McPherson R, Erdmann J; CARDIoGRAM Consortium; Samani NJ. *Nat Genet.* 2011;43(4):333-338. doi: 10.1038/ng.784. PMID: 21378990; PMCID: PMC3119261.

27.

Large-scale association analysis identifies new risk loci for coronary artery disease.

CARDIoGRAMplusC4D Consortium; Deloukas P, Kanoni S, Willenborg C, Farrall M, Assimes TL, Thompson JR, Ingelsson E, Saleheen D, Erdmann J, Goldstein BA, Stirrups K, König IR, Cazier JB, Johansson A, Hall AS, Lee JY, Willer CJ, Chambers JC, Esko T, Folkersen L, Goel A, Grundberg E, Havulinna AS, Ho WK, Hopewell JC, Eriksson N, Kleber ME, Kristiansson K, Lundmark P, Lyytikäinen LP, Rafelt S, Shungin D, Strawbridge RJ, Thorleifsson G, Tikkanen E, Van Zuydam N, Voight BF, Waite LL, Zhang W, Ziegler A, Absher D, Altshuler D, Balmforth AJ, Barroso I, Braund PS, Burgdorf C, Claudi-Boehm S, Cox D, Dimitriou M, Do R; DIAGRAM Consortium; CARDIOGENICS Consortium; Doney AS, El Mokhtari N, Eriksson P, Fischer K, Fontanillas P, Franco-Cereceda A, Gigante B, Groop L, Gustafsson S, Hager J, Hallmans G, Han BG, Hunt SE, Kang HM, Illig T, Kessler T, Knowles JW, Kolovou G, Kuusisto J, Langenberg C, Langford C, Leander K, Lokki ML, Lundmark A, McCarthy MI, Meisinger C, Melander O, Mihailov E, Maouche S, Morris AD, Müller-Nurasyid M; MuTHER Consortium; Nikus K, Peden JF, Rayner NW, Rasheed A, Rosinger S, Rubin D, Rumpf MP, Schäfer A, Sivananthan M, Song C, Stewart AF, Tan ST, Thorgeirsson G, van der Schoot CE, Wagner PJ; Wellcome Trust Case Control Consortium; Wells GA, Wild PS, Yang TP, Amouyel P, Arveiler D, Basart H, Boehnke M, Boerwinkle E, Brambilla P, Cambien F, Cupples LA, de Faire U, Dehghan A, Diemert P, Epstein SE, Evans A, Ferrario MM, Ferrières J, Gauguier D, Go AS, Goodall AH, Gudnason V, Hazen SL, Holm H, Iribarren C, Jang Y, Kähönen M, Kee F, Kim HS, Klopp N, Koenig W, Kratzer W, Kuulasmaa K, Laakso M, Laaksonen R, Lee JY, Lind L, Ouwehand WH, Parish S, Park JE, Pedersen NL, Peters A, Quertermous T, Rader DJ, Salomaa V, Schadt E, Shah SH, Sinisalo J, Stark K, Stefansson K, Trégouët DA, Virtamo J, Wallentin L, Wareham N, Zimmermann ME, Nieminen MS, Hengstenberg C, Sandhu MS, Pastinen T, Syvänen AC, Hovingh GK, Dedoussis G, Franks PW, Lehtimäki T, Metspalu A, Zalloua PA, Siegbahn A, Schreiber S, Ripatti S, Blankenberg SS, Perola M, Clarke R, Boehm BO, O'Donnell C, Reilly MP, März W, Collins R, Kathiresan S, Hamsten A, Kooner JS, Thorsteinsdottir U, Danesh J, Palmer CN, Roberts R, Watkins H, Schunkert H, Samani NJ. *Nat Genet.* 2013;45(1):25-33. doi: 10.1038/ng.2480. PMID: 23202125; PMCID: PMC3679547.

28.

A comprehensive 1,000 Genomes-based genome-wide association meta-analysis of coronary artery disease.

Nikpay M, Goel A, Won HH, Hall LM, Willenborg C, Kanoni S, Saleheen D, Kyriakou T, Nelson CP, Hopewell JC, Webb TR, Zeng L, Dehghan A, Alver M, Armasu SM, Auro K, Bjorndal A, Chasman DI, Chen S, Ford I, Franceschini N, Gieger C, Grace C, Gustafsson S, Huang J, Hwang SJ, Kim YK, Kleber ME, Lau KW, Lu X, Lu Y, Lyytikäinen LP, Mihailov E, Morrison AC, Pervjakova N, Qu L, Rose LM, Salfati E, Saxena R, Scholz M, Smith AV, Tikkanen E, Uitterlinden A, Yang X, Zhang W, Zhao W, de Andrade M, de Vries PS, van Zuydam NR, Anand SS, Bertram L, Beutner F, Dedoussis G, Frossard P, Gauguier D, Goodall AH, Gottesman O, Haber M, Han BG, Huang J, Jalilzadeh S, Kessler T, König IR, Lannfelt L, Lieb W, Lind L, Lindgren CM, Lokki ML, Magnusson PK, Mallick NH, Mehra N, Meitinger T, Memon FU, Morris AP, Nieminen MS, Pedersen NL, Peters A, Rallidis LS, Rasheed A, Samuel M, Shah SH, Sinisalo J, Stirrups KE, Trompet S, Wang L, Zaman KS, Ardissino D, Boerwinkle E, Borecki IB, Bottinger EP, Buring JE, Chambers JC, Collins R, Cupples LA, Danesh J, Demuth I, Elosua R, Epstein SE, Esko T, Feitosa MF, Franco OH, Franzosi MG, Granger CB, Gu D, Gudnason V, Hall AS, Hamsten A, Harris TB, Hazen SL, Hengstenberg C, Hofman A, Ingelsson E, Iribarren C, Jukema JW, Karhunen PJ, Kim BJ, Kooner JS, Kullo IJ, Lehtimäki T, Loos RJF, Melander O, Metspalu A, März W, Palmer CN, Perola M, Quertermous T, Rader DJ, Ridker PM, Ripatti S, Roberts R, Salomaa V, Sanghera DK, Schwartz SM, Seedorf U, Stewart AF, Stott DJ, Thiery J,

Zalloua PA, O'Donnell CJ, Reilly MP, Assimes TL, Thompson JR, Erdmann J, Clarke R, Watkins H, Kathiresan S, McPherson R, Deloukas P, Schunkert H, Samani NJ, Farrall M.

Nat Genet. 2015;47(10):1121-1130. doi: 10.1038/ng.3396.PMID: 26343387; PMCID: PMC4589895.

29.

Association analyses based on false discovery rate implicate new loci for coronary artery disease.

Nelson CP, Goel A, Butterworth AS, Kanoni S, Webb TR, Marouli E, Zeng L, Ntalla I, Lai FY, Hopewell JC, Giannakopoulou O, Jiang T, Hamby SE, Di Angelantonio E, Assimes TL, Bottinger EP, Chambers JC, Clarke R, Palmer CNA, Cubbon RM, Ellinor P, Ermel R, Evangelou E, Franks PW, Grace C, Gu D, Hingorani AD, Howson JMM, Ingelsson E, Kastrati A, Kessler T, Kyriakou T, Lehtimäki T, Lu X, Lu Y, März W, McPherson R, Metspalu A, Pujades-Rodriguez M, Ruusalepp A, Schadt EE, Schmidt AF, Sweeting MJ, Zalloua PA, AlGhalayini K, Keavney BD, Kooner JS, Loos RJF, Patel RS, Rutter MK, Tomaszewski M, Tzoulaki I, Zeggini E, Erdmann J, Dedoussis G, Björkegren JLM; EPIC-CVD Consortium; CARDIoGRAMplusC4D; UK Biobank CardioMetabolic Consortium CHD working group; Schunkert H, Farrall M, Danesh J, Samani NJ, Watkins H, Deloukas P.

Nat Genet. 2017;49(9):1385-1391. doi: 10.1038/ng.3913.PMID: 28714975.

30.

Identification of 64 Novel Genetic Loci Provides an Expanded View on the Genetic Architecture of Coronary Artery Disease.

van der Harst P, Verweij N.

Circ Res. 2018;122(3):433-443. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.312086.PMID: 29212778; PMCID: PMC5805277.

31.

Polygenic Scores to Assess Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk: Clinical Perspectives and Basic Implications.

Aragam KG, Natarajan P.

Circ Res. 2020;126(9):1159-1177. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.315928.PMID: 32324503; PMCID: PMC7926201.

32.

Large-scale genome-wide association study of coronary artery disease in genetically diverse populations.

Tcheandjieu C, Zhu X, Hilliard AT, Clarke SL, Napolioni V, Ma S, Lee KM, Fang H, Chen F, Lu Y, Tsao NL, Raghavan S, Koyama S, Gorman BR, Vujkovic M, Klarin D, Levin MG, Sinnott-Armstrong N, Wojcik GL, Plomondon ME, Maddox TM, Waldo SW, Bick AG, Pyarajan S, Huang J, Song R, Ho YL, Buyske S, Kooperberg C, Haessler J, Loos RJF, Do R, Verbanck M, Chaudhary K, North KE, Avery CL, Graff M, Haiman CA, Le Marchand L, Wilkens LR, Bis JC, Leonard H, Shen B, Lange LA, Giri A, Dikilitas O, Kullo IJ, Stanaway IB, Jarvik GP, Gordon AS, Hebring S, Namjou B, Kaufman KM, Ito K, Ishigaki K, Kamatani Y, Verma SS, Ritchie MD, Kember RL, Baras A, Lotta LA; Regeneron Genetics Center; CARDIoGRAMplusC4D Consortium; Biobank Japan; Million Veteran Program; Kathiresan S, Hauser ER, Miller DR, Lee JS, Saleheen D, Reaven PD, Cho K, Gaziano JM, Natarajan P, Huffman JE, Voight BF, Rader DJ, Chang KM, Lynch JA, Damrauer SM, Wilson PWF, Tang H, Sun YV, Tsao PS, O'Donnell CJ, Assimes TL.

Nat Med. 2022;28(8):1679-1692. doi: 10.1038/s41591-022-01891-3.PMID: 35915156; PMCID: PMC9419655.

33.

Discovery and systematic characterization of risk variants and genes for coronary artery disease in over a million participants.

Aragam KG, Jiang T, Goel A, Kanoni S, Wolford BN, Atri DS, Weeks EM, Wang M, Hindy G, Zhou W, Grace C, Roselli C, Marston NA, Kamanu FK, Surakka I, Venegas LM, Sherliker P, Koyama S, Ishigaki K, Åsvold BO, Brown MR, Brumpton B, de Vries PS, Giannakopoulou O, Giardoglou P, Gudbjartsson DF, Güldener U, Haider SMI, Helgadottir A, Ibrahim M, Kastrati A, Kessler T, Kyriakou T, Konopka T, Li L, Ma L, Meitinger T, Mucha S, Munz M, Murgia F, Nielsen JB, Nöthen MM, Pang S, Reinberger T, Schnitzler G, Smedley D, Thorleifsson G, von Scheidt M, Ulirsch JC; Biobank Japan; EPIC-CVD; Arnar DO, Burt NP, Costanzo MC, Flannick J, Ito K, Jang DK, Kamatani Y, Khera AV, Komuro I, Kullo IJ, Lotta LA, Nelson CP, Roberts R, Thorgeirsson G, Thorsteinsdottir U, Webb TR, Baras A, Björkegren JLM, Boerwinkle E, Dedoussis G, Holm H, Hveem K, Melander O, Morrison AC, Orho-Melander M, Rallidis LS, Ruusalepp A, Sabatine MS, Stefansson K, Zalloua P, Ellinor PT, Farrall M, Danesh J, Ruff CT, Finucane HK, Hopewell JC, Clarke R, Gupta RM, Erdmann J, Samani NJ, Schunkert H, Watkins H, Willer CJ, Deloukas P, Kathiresan S, Butterworth AS; CARDIoGRAMplusC4D Consortium.

Nat Genet. 2022;54(12):1803-1815. doi: 10.1038/s41588-022-01233-6.PMID: 36474045; PMCID: PMC9729111.

34.

Meta-analysis identifies six new susceptibility loci for atrial fibrillation.

Ellinor PT, Lunetta KL, Albert CM, Glazer NL, Ritchie MD, Smith AV, Arking DE, Müller-Nurasyid M, Krijthe BP, Lubitz SA, Bis JC, Chung MK, Dörr M, Ozaki K, Roberts JD, Smith JG, Pfeufer A, Sinner MF, Lohman K,

Ding J, Smith NL, Smith JD, Rienstra M, Rice KM, Van Wagener DR, Magnani JW, Wakili R, Clauss S, Rotter JI, Steinbeck G, Launer LJ, Davies RW, Borkovich M, Harris TB, Lin H, Völker U, Völzke H, Milan DJ, Hofman A, Boerwinkle E, Chen LY, Soliman EZ, Voight BF, Li G, Chakravarti A, Kubo M, Tedrow UB, Rose LM, Ridker PM, Conen D, Tsunoda T, Furukawa T, Sotoodehnia N, Xu S, Kamatani N, Levy D, Nakamura Y, Parvez B, Mahida S, Furie KL, Rosand J, Muhammad R, Psaty BM, Meitinger T, Perz S, Wichmann HE, Witteman JC, Kao WH, Kathiresan S, Roden DM, Uitterlinden AG, Rivadeneira F, McKnight B, Sjögren M, Newman AB, Liu Y, Gollob MH, Melander O, Tanaka T, Stricker BH, Felix SB, Alonso A, Darbar D, Barnard J, Chasman DI, Heckbert SR, Benjamin EJ, Gudnason V, Kääb S.

Nat Genet. 2012;44(6):670-675. doi: 10.1038/ng.2261. PMID: 22544366; PMCID: PMC3366038.

35.

Integrating genetic, transcriptional, and functional analyses to identify 5 novel genes for atrial fibrillation.

Sinner MF, Tucker NR, Lunetta KL, Ozaki K, Smith JG, Trompet S, Bis JC, Lin H, Chung MK, Nielsen JB, Lubitz SA, Krijthe BP, Magnani JW, Ye J, Gollob MH, Tsunoda T, Müller-Nurasyid M, Lichtner P, Peters A, Dolmatova E, Kubo M, Smith JD, Psaty BM, Smith NL, Jukema JW, Chasman DI, Albert CM, Ebana Y, Furukawa T, Macfarlane PW, Harris TB, Darbar D, Dörr M, Holst AG, Svendsen JH, Hofman A, Uitterlinden AG, Gudnason V, Isobe M, Malik R, Dichgans M, Rosand J, Van Wagener DR; METASTROKE Consortium; AFGen Consortium; Benjamin EJ, Milan DJ, Melander O, Heckbert SR, Ford I, Liu Y, Barnard J, Olesen MS, Stricker BH, Tanaka T, Kääb S, Ellinor PT.

Circulation. 2014;130(15):1225-1235. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009892. PMID: 25124494; PMCID: PMC4190011.

36.

Identification of six new genetic loci associated with atrial fibrillation in the Japanese population.

Low SK, Takahashi A, Ebana Y, Ozaki K, Christophersen IE, Ellinor PT; AFGen Consortium; Ogishima S, Yamamoto M, Satoh M, Sasaki M, Yamaji T, Iwasaki M, Tsugane S, Tanaka K, Naito M, Wakai K, Tanaka H, Furukawa T, Kubo M, Ito K, Kamatani Y, Tanaka T.

Nat Genet. 2017;49(6):953-958. doi: 10.1038/ng.3842. PMID: 28416822.

37.

Large-scale analyses of common and rare variants identify 12 new loci associated with atrial fibrillation.

Christophersen IE, Rienstra M, Roselli C, Yin X, Geelhoed B, Barnard J, Lin H, Arking DE, Smith AV, Albert CM, Chaffin M, Tucker NR, Li M, Klarin D, Bihlmeyer NA, Low SK, Weeke PE, Müller-Nurasyid M, Smith JG, Brody JA, Niemeijer MN, Dörr M, Trompet S, Huffman J, Gustafsson S, Schurmann C, Kleber ME, Lyytikäinen LP, Seppälä I, Malik R, Horimoto ARVR, Perez M, Sinisalo J, Aeschbacher S, Thériault S, Yao J, Radmanesh F, Weiss S, Teumer A, Choi SH, Weng LC, Clauss S, Deo R, Rader DJ, Shah SH, Sun A, Hopewell JC, Dabete S, Chauhan G, Yang Q, Worrall BB, Paré G, Kamatani Y, Hagemeyer YP, Verweij N, Siland JE, Kubo M, Smith JD, Van Wagener DR, Bis JC, Perz S, Psaty BM, Ridker PM, Magnani JW, Harris TB, Launer LJ, Shoemaker MB, Padmanabhan S, Haessler J, Bartz TM, Waldenberger M, Lichtner P, Arendt M, Krieger JE, Kähönen M, Risch L, Mansur AJ, Peters A, Smith BH, Lind L, Scott SA, Lu Y, Bottinger EB, Hernessniemi J, Lindgren CM, Wong JA, Huang J, Eskola M, Morris AP, Ford I, Reiner AP, Delgado G, Chen LY, Chen YI, Sandhu RK, Li M, Boerwinkle E, Eisele L, Lannfelt L, Rost N, Anderson CD, Taylor KD, Campbell A, Magnusson PK, Porteous D, Hocking LJ, Vlachopoulou E, Pedersen NL, Nikus K, Orho-Melander M, Hamsten A, Heeringa J, Denny JC, Kriebel J, Darbar D, Newton-Cheh C, Shaffer C, Macfarlane PW, Heilmann-Heimbach S, Almgren P, Huang PL, Sotoodehnia N, Soliman EZ, Uitterlinden AG, Hofman A, Franco OH, Völker U, Jöckel KH, Sinner MF, Lin HJ, Guo X; METASTROKE Consortium of the ISGC; Neurology Working Group of the CHARGE Consortium; Dichgans M, Ingelsson E, Kooperberg C, Melander O, Loos RJF, Laurikka J, Conen D, Rosand J, van der Harst P, Lokki ML, Kathiresan S, Pereira A, Jukema JW, Hayward C, Rotter JI, März W, Lehtimäki T, Stricker BH, Chung MK, Felix SB, Gudnason V, Alonso A, Roden DM, Kääb S, Chasman DI, Heckbert SR, Benjamin EJ, Tanaka T, Lunetta KL, Lubitz SA, Ellinor PT; AFGen Consortium.

Nat Genet. 2017;49(6):946-952. doi: 10.1038/ng.3843. Erratum in: Nat Genet. 2017 Jul 27;49(8):1286. PMID: 28416818; PMCID: PMC5585859.

38.

Multi-ethnic genome-wide association study for atrial fibrillation.

Roselli C, Chaffin MD, Weng LC, Aeschbacher S, Ahlberg G, Albert CM, Almgren P, Alonso A, Anderson CD, Aragam KG, Arking DE, Barnard J, Bartz TM, Benjamin EJ, Bihlmeyer NA, Bis JC, Bloom HL, Boerwinkle E, Bottinger EB, Brody JA, Calkins H, Campbell A, Cappola TP, Carlquist J, Chasman DI, Chen LY, Chen YI, Choi EK, Choi SH, Christophersen IE, Chung MK, Cole JW, Conen D, Cook J, Crijns HJ, Cutler MJ, Damrauer SM, Daniels BR, Darbar D, Delgado G, Denny JC, Dichgans M, Dörr M, Dudink EA, Dudley SC, Esa N, Esko T, Eskola M, Fatkin D, Felix SB, Ford I, Franco OH, Geelhoed B, Grewal RP, Gudnason V, Guo X, Gupta N, Gustafsson S, Gutmann R, Hamsten A, Harris TB, Hayward C, Heckbert SR, Hernessniemi J, Hocking LJ, Hofman A, Horimoto ARVR, Huang J, Huang PL, Huffman J, Ingelsson E, Ipek EG, Ito K, Jimenez-Conde J, Johnson R, Jukema JW, Kääb S, Kähönen M, Kamatani Y, Kane JP, Kastrati A, Kathiresan S, Katschnig-Winter P, Kavousi M, Kessler T, Kietselaer BL, Kirchhof P, Kleber ME, Knight S, Krieger JE, Kubo M, Launer LJ, Laurikka J, Lehtimäki T, Leineweber K, Lemaitre RN, Li M, Lim HE, Lin HJ,

Lin H, Lind L, Lindgren CM, Lokki ML, London B, Loos RJJ, Low SK, Lu Y, Lyytikäinen LP, Macfarlane PW, Magnusson PK, Mahajan A, Malik R, Mansur AJ, Marcus GM, Margolin L, Margulies KB, März W, McManus DD, Melander O, Mohanty S, Montgomery JA, Morley MP, Morris AP, Müller-Nurasyid M, Natale A, Nazarian S, Neumann B, Newton-Cheh C, Niemeijer MN, Nikus K, Nilsson P, Noordam R, Oellers H, Olesen MS, Orho-Melander M, Padmanabhan S, Pak HN, Paré G, Pedersen NL, Pera J, Pereira A, Porteous D, Psaty BM, Pulit SL, Pullinger CR, Rader DJ, Refsgaard L, Ribasés M, Ridker PM, Rienstra M, Risch L, Roden DM, Rosand J, Rosenberg MA, Rost N, Rotter JI, Saba S, Sandhu RK, Schnabel RB, Schramm K, Schunkert H, Schurman C, Scott SA, Seppälä I, Shaffer C, Shah S, Shalaby AA, Shim J, Shoemaker MB, Siland JE, Sinisalo J, Sinner MF, Slowik A, Smith AV, Smith BH, Smith JG, Smith JD, Smith NL, Soliman EZ, Sotoodehnia N, Stricker BH, Sun A, Sun H, Svendsen JH, Tanaka T, Tanriverdi K, Taylor KD, Teder-Laving M, Teumer A, Thériault S, Trompet S, Tucker NR, Tveit A, Uitterlinden AG, Van Der Harst P, Van Gelder IC, Van Wagener DR, Verweij N, Vlachopoulou E, Völker U, Wang B, Weeke PE, Weijs B, Weiss R, Weiss S, Wells QS, Wiggins KL, Wong JA, Woo D, Worrall BB, Yang PS, Yao J, Yoneda ZT, Zeller T, Zeng L, Lubitz SA, Lunetta KL, Ellinor PT.

Nat Genet. 2018;50(9):1225-1233. doi: 10.1038/s41588-018-0133-9. PMID: 29892015; PMCID: PMC6136836.

39.

Biobank-driven genomic discovery yields new insight into atrial fibrillation biology.

Nielsen JB, Thorolfsson RB, Fritsche LG, Zhou W, Skov MW, Graham SE, Herron TJ, McCarthy S, Schmidt EM, Sveinbjörnsson G, Surakka I, Mathis MR, Yamazaki M, Crawford RD, Gabrielsen ME, Skogholt AH, Holmen OL, Lin M, Wolford BN, Dey R, Dalen H, Sulem P, Chung JH, Backman JD, Arnar DO, Thorsteinsdóttir U, Baras A, O'Dushlaine C, Holst AG, Wen X, Hornsby W, Dewey FE, Boehnke M, Khetarpal S, Mukherjee B, Lee S, Kang HM, Holm H, Kitzman J, Shavit JA, Jalife J, Brummett CM, Teslovich TM, Carey DJ, Gudbjartsson DF, Stefansson K, Abecasis GR, Hveem K, Willer CJ.

Nat Genet. 2018;50(9):1234-1239. doi: 10.1038/s41588-018-0171-3. PMID: 30061737; PMCID: PMC6530775.

40.

Association of genome-wide variation with the risk of incident heart failure in adults of European and African ancestry: a prospective meta-analysis from the cohorts for heart and aging research in genomic epidemiology (CHARGE) consortium.

Smith NL, Felix JF, Morrison AC, Demissie S, Glazer NL, Loehr LR, Cupples LA, Dehghan A, Lumley T, Rosamond WD, Lieb W, Rivadeneira F, Bis JC, Folsom AR, Benjamin E, Aulchenko YS, Haritunians T, Couper D, Murabito J, Wang YA, Stricker BH, Gottdiener JS, Chang PP, Wang TJ, Rice KM, Hofman A, Heckbert SR, Fox ER, O'Donnell CJ, Uitterlinden AG, Rotter JI, Willerson JT, Levy D, van Duijn CM, Psaty BM, Witteman JC, Boerwinkle E, Vasan RS.

Circ Cardiovasc Genet. 2010;3(3):256-266. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.109.895763. PMID: 20445134; PMCID: PMC3025695.

41.

Phenotypic Refinement of Heart Failure in a National Biobank Facilitates Genetic Discovery.

Aragam KG, Chaffin M, Levinson RT, McDermott G, Choi SH, Shoemaker MB, Haas ME, Weng LC, Lindsay ME, Smith JG, Newton-Cheh C, Roden DM, London B, Wells QS, Ellinor PT, Kathiresan S, Lubitz SA; GRADE Investigators.

Circulation. 2018;118(11):1183-1192. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035774. Epub ahead of print. PMID: 30586722; PMCID: PMC6511334.

42.

Genome-wide association and Mendelian randomisation analysis provide insights into the pathogenesis of heart failure.

Shah S, Henry A, Roselli C, Lin H, Sveinbjörnsson G, Fatemifar G, Hedman ÅK, Wilk JB, Morley MP, Chaffin MD, Helgadottir A, Verweij N, Dehghan A, Almgren P, Andersson C, Aragam KG, Ärnlöv J, Backman JD, Biggs ML, Bloom HL, Brandimarto J, Brown MR, Buckbinder L, Carey DJ, Chasman DI, Chen X, Chen X, Chung J, Chutkow W, Cook JP, Delgado GE, Denaxas S, Doney AS, Dörr M, Dudley SC, Dunn ME, Engström G, Esko T, Felix SB, Finan C, Ford I, Ghanbari M, Ghasemi S, Giedraitis V, Giulianini F, Gottdiener JS, Gross S, Guðbjartsson DF, Gutmann R, Haggerty CM, van der Harst P, Hyde CL, Ingelsson E, Jukema JW, Kavousi M, Khaw KT, Kleber ME, Køber L, Koekemoer A, Langenberg C, Lind L, Lindgren CM, London B, Lotta LA, Lovering RC, Luan J, Magnusson P, Mahajan A, Margulies KB, März W, Melander O, Mordi IR, Morgan T, Morris AD, Morris AP, Morrison AC, Nagle MW, Nelson CP, Niessner A, Niiranen T, O'Donoghue ML, Owens AT, Palmer CNA, Parry HM, Perola M, Portilla-Fernandez E, Psaty BM; Regeneron Genetics Center; Rice KM, Ridker PM, Romaine SPR, Rotter JI, Salo P, Salomaa V, van Setten J, Shalaby AA, Smelser DT, Smith NL, Stender S, Stott DJ, Svensson P, Tammesoo ML, Taylor KD, Teder-Laving M, Teumer A, Thorgeirsson G, Thorsteinsdóttir U, Torp-Pedersen C, Trompet S, Tyl B, Uitterlinden AG, Veluchamy A, Völker U, Voors AA, Wang X, Wareham NJ, Waterworth D, Weeke PE, Weiss R, Wiggins KL, Xing H, Yerges-Armstrong LM, Yu B, Zannad F, Zhao JH, Hemingway H, Samani NJ, McMurray JJV, Yang J, Visscher PM, Newton-Cheh C, Malarstig A, Holm H, Lubitz SA, Sattar N, Holmes

MV, Cappola TP, Asselbergs FW, Hingorani AD, Kuchenbaecker K, Ellinor PT, Lang CC, Stefansson K, Smith JG, Vasani RS, Swerdlow DI, Lumbers RT.  
Nat Commun. 2020;11(1):163. doi: 10.1038/s41467-019-13690-5. PMID: 31919418; PMCID: PMC6952380.

43.

Genome-wide association and multi-trait analyses characterize the common genetic architecture of heart failure.

Levin MG, Tsao NL, Singhal P, Liu C, Vy HMT, Paranjpe I, Backman JD, Bellomo TR, Bone WP, Biddinger KJ, Hui Q, Dikilitas O, Satterfield BA, Yang Y, Morley MP, Bradford Y, Burke M, Reza N, Charest B; Regeneron Genetics Center; Judy RL, Puckelwartz MJ, Hakonarson H, Khan A, Kottyan LC, Kullo I, Luo Y, McNally EM, Rasmussen-Torvik LJ, Day SM, Do R, Phillips LS, Ellinor PT, Nadkarni GN, Ritchie MD, Arany Z, Cappola TP, Margulies KB, Aragam KG, Haggerty CM, Joseph J, Sun YV, Voight BF, Damrauer SM.

Nat Commun. 2022;13(1):6914. doi: 10.1038/s41467-022-34216-6. PMID: 36376295; PMCID: PMC9663424.

44.

Genetic architecture of heart failure with preserved versus reduced ejection fraction.

Joseph J, Liu C, Hui Q, Aragam K, Wang Z, Charest B, Huffman JE, Keaton JM, Edwards TL, Demissie S, Djousse L, Casas JP, Gaziano JM, Cho K, Wilson PWF, Phillips LS; VA Million Veteran Program; O'Donnell CJ, Sun YV.

Nat Commun. 2022;13(1):7753. doi: 10.1038/s41467-022-35323-0. PMID: 36517512; PMCID: PMC9751124.

45.

Large-scale genome-wide analysis identifies genetic variants associated with cardiac structure and function.

Wild PS, Felix JF, Schillert A, Teumer A, Chen MH, Leening MJG, Völker U, Großmann V, Brody JA, Irvin MR, Shah SJ, Pramana S, Lieb W, Schmidt R, Stanton AV, Malzahn D, Smith AV, Sundström J, Minelli C, Ruggiero D, Lyytikäinen LP, Tiller D, Smith JG, Monnereau C, Di Tullio MR, Musani SK, Morrison AC, Pers TH, Morley M, Kleber ME, Aragam J, Benjamin EJ, Bis JC, Bisping E, Broeckel U, Cheng S, Deckers JW, Del Greco M F, Edelman F, Fornage M, Franke L, Friedrich N, Harris TB, Hofer E, Hofman A, Huang J, Hughes AD, Kähönen M, Investigators K, Kruppa J, Lackner KJ, Lannfelt L, Laskowski R, Launer LJ, Leosdottir M, Lin H, Lindgren CM, Loley C, MacRae CA, Mascalzoni D, Mayet J, Medenwald D, Morris AP, Müller C, Müller-Nurasyid M, Nappo S, Nilsson PM, Nuding S, Nutile T, Peters A, Pfeufer A, Pietzner D, Pramstaller PP, Raitakari OT, Rice KM, Rivadeneira F, Rotter JI, Ruohonen ST, Sacco RL, Samdarshi TE, Schmidt H, Sharp ASP, Shields DC, Sorice R, Sotoodehnia N, Stricker BH, Surendran P, Thom S, Töglhofer AM, Uitterlinden AG, Wachter R, Völzke H, Ziegler A, Münzel T, März W, Cappola TP, Hirschhorn JN, Mitchell GF, Smith NL, Fox ER, Dueker ND, Jaddoe VVW, Melander O, Russ M, Lehtimäki T, Ciullo M, Hicks AA, Lind L, Gudnason V, Pieske B, Barron AJ, Zweiker R, Schunkert H, Ingelsson E, Liu K, Arnett DK, Psaty BM, Blankenberg S, Larson MG, Felix SB, Franco OH, Zeller T, Vasani RS, Dörr M.

J Clin Invest. 2017;127(5):1798-1812. doi: 10.1172/JCI84840. PMID: 28394258; PMCID: PMC5409098.

46.

Analysis of cardiac magnetic resonance imaging in 36,000 individuals yields genetic insights into dilated cardiomyopathy.

Pirruccello JP, Bick A, Wang M, Chaffin M, Friedman S, Yao J, Guo X, Venkatesh BA, Taylor KD, Post WS, Rich S, Lima JAC, Rotter JI, Philippakis A, Lubitz SA, Ellinor PT, Khera AV, Kathiresan S, Aragam KG.

Nat Commun. 2020;11(1):2254. doi: 10.1038/s41467-020-15823-7. PMID: 32382064; PMCID: PMC7206184.

47.

Genetic analysis of right heart structure and function in 40,000 people.

Pirruccello JP, Di Achille P, Nauffal V, Nekoui M, Friedman SF, Klarqvist MDR, Chaffin MD, Weng LC, Cunningham JW, Khurshid S, Roselli C, Lin H, Koyama S, Ito K, Kamatani Y, Komuro I; BioBank Japan Project; Jurgens SJ, Benjamin EJ, Batra P, Natarajan P, Ng K, Hoffmann U, Lubitz SA, Ho JE, Lindsay ME, Philippakis AA, Ellinor PT.

Nat Genet. 2022;54(6):792-803. doi: 10.1038/s41588-022-01090-3. PMID: 35697867.

48.

Clonal Hematopoiesis and Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease.

Jaiswal S, Natarajan P, Silver AJ, Gibson CJ, Bick AG, Shvartz E, McConkey M, Gupta N, Gabriel S, Ardisson D, Baber P, Mehran R, Fuster V, Danesh J, Frossard P, Saleheen D, Melander O, Sukhova GK, Neuberg D, Libby P, Kathiresan S, Ebert BL.

N Engl J Med. 2017;377(2):111-121. doi: 10.1056/NEJMoa1701719. PMID: 28636844; PMCID: PMC6717509.

49.

Tet2-Mediated Clonal Hematopoiesis Accelerates Heart Failure Through a Mechanism Involving the IL-1 $\beta$ /NLRP3 Inflammasome.

Sano S, Oshima K, Wang Y, MacLauchlan S, Katanasaka Y, Sano M, Zuriaga MA, Yoshiyama M, Goukassian D, Cooper MA, Fuster JJ, Walsh K.  
*J Am Coll Cardiol.* 2018;71(8):875-886. doi: 10.1016/j.jacc.2017.12.037. PMID: 29471939; PMCID: PMC5828038.

50.  
 JAK2V617F -Mediated Clonal Hematopoiesis Accelerates Pathological Remodeling in Murine Heart Failure.  
 Sano S, Wang Y, Yura Y, Sano M, Oshima K, Yang Y, Katanasaka Y, Min KD, Matsuura S, Ravid K, Mohi G, Walsh K.  
*JACC Basic Transl Sci.* 2019;4(6):684-697. doi: 10.1016/j.jacbts.2019.05.013. PMID: 31709318; PMCID: PMC6834960.

51.  
 Association of Mutations Contributing to Clonal Hematopoiesis With Prognosis in Chronic Ischemic Heart Failure.  
 Dorsheimer L, Assmus B, Rasper T, Ortmann CA, Ecke A, Abou-El-Ardat K, Schmid T, Brüne B, Wagner S, Serve H, Hoffmann J, Seeger F, Dimmeler S, Zeiher AM, Rieger MA.  
*JAMA Cardiol.* 2019;4(1):25-33. doi: 10.1001/jamacardio.2018.3965. PMID: 30566180; PMCID: PMC6439691.

52.  
 Hematopoietic loss of Y chromosome leads to cardiac fibrosis and heart failure mortality.  
 Sano S, Horitani K, Ogawa H, Halvardson J, Chavkin NW, Wang Y, Sano M, Mattisson J, Hata A, Danielsson M, Miura-Yura E, Zaghlool A, Evans MA, Fall T, De Hoyos HN, Sundström J, Yura Y, Kour A, Arai Y, Thel MC, Arai Y, Mychaleckyj JC, Hirschi KK, Forsberg LA, Walsh K.  
*Science.* 2022;377(6603):292-297. doi: 10.1126/science.abn3100.PMID: 35857592; PMCID: PMC9437978.

53.  
 By their powers combined, global initiative joins forces for genomic research.  
 Wojcik GL.  
*Cell.* 2022;185(23):4256-4258. doi: 10.1016/j.cell.2022.10.010.PMID: 36288728.

54.  
 'Mendelian randomization' equals instrumental variable analysis with genetic instruments.  
 Wehby GL, Ohsfeldt RL, Murray JC.  
*Stat Med.* 2008;27(15):2745-2749. doi: 10.1002/sim.3255. PMID: 18344186; PMCID: PMC2706420.

55.  
 Association between C reactive protein and coronary heart disease: mendelian randomisation analysis based on individual participant data.  
 C Reactive Protein Coronary Heart Disease Genetics Collaboration (CCGC); Wensley F, Gao P, Burgess S, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Shah T, Engert JC, Clarke R, Davey-Smith G, Nordestgaard BG, Saleheen D, Samani NJ, Sandhu M, Anand S, Pepys MB, Smeeth L, Whittaker J, Casas JP, Thompson SG, Hingorani AD, Danesh J.  
*BMJ.* 2011;342:d548. doi: 10.1136/bmj.d548. PMID: 21325005; PMCID: PMC3039696.

56.  
 The interleukin-6 receptor as a target for prevention of coronary heart disease: a mendelian randomisation analysis.  
 Interleukin-6 Receptor Mendelian Randomisation Analysis (IL6R MR) Consortium; Swerdlow DI, Holmes MV, Kuchenbaecker KB, Engmann JE, Shah T, Sofat R, Guo Y, Chung C, Peasey A, Pfister R, Mooijaart SP, Ireland HA, Leusink M, Langenberg C, Li KW, Palmén J, Howard P, Cooper JA, Drenos F, Hardy J, Nalls MA, Li YR, Lowe G, Stewart M, Bielinski SJ, Peto J, Timpson NJ, Gallacher J, Dunlop M, Houlston R, Tomlinson I, Tzoulaki I, Luan J, Boer JM, Forouhi NG, Onland-Moret NC, van der Schouw YT, Schnabel RB, Hubacek JA, Kubinova R, Baceviciene M, Tamosiunas A, Pajak A, Topor-Madry R, Malyutina S, Baldassarre D, Sennblad B, Tremoli E, de Faire U, Ferrucci L, Bandenelli S, Tanaka T, Meschia JF, Singleton A, Navis G, Mateo Leach I, Bakker SJ, Gansevoort RT, Ford I, Epstein SE, Burnett MS, Devaney JM, Jukema JW, Westendorp RG, Jan de Borst G, van der Graaf Y, de Jong PA, Mailand-van der Zee AH, Klungel OH, de Boer A, Doevendans PA, Stephens JW, Eaton CB, Robinson JG, Manson JE, Fowkes FG, Frayling TM, Price JF, Whincup PH, Morris RW, Lawlor DA, Smith GD, Ben-Shlomo Y, Redline S, Lange LA, Kumari M, Wareham NJ, Verschuren WM, Benjamin EJ, Whittaker JC, Hamsten A, Dudbridge F, Delaney JA, Wong A, Kuh D, Hardy R, Castillo BA, Connolly JJ, van der Harst P, Brunner EJ, Marmot MG, Wassel CL, Humphries SE, Talmud PJ, Kivimaki M, Asselbergs FW, Voevodova M, Bobak M, Pikhart H, Wilson JG, Hakonarson H, Reiner AP, Keating BJ, Sattar N, Hingorani AD, Casas JP.  
*Lancet.* 2012;379(9822):1214-1224. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60110-X.PMID: 22421340; PMCID: PMC3316968.

57.  
 Common variants associated with plasma triglycerides and risk for coronary artery disease.

Do R, Willer CJ, Schmidt EM, Sengupta S, Gao C, Peloso GM, Gustafsson S, Kanoni S, Ganna A, Chen J, Buchkovich ML, Mora S, Beckmann JS, Bragg-Gresham JL, Chang HY, Demirkan A, Den Hertog HM, Donnelly LA, Ehret GB, Esko T, Feitosa MF, Ferreira T, Fischer K, Fontanillas P, Fraser RM, Freitag DF, Gurdasani D, Heikkilä K, Hyppönen E, Isaacs A, Jackson AU, Johansson A, Johnson T, Kaakinen M, Kettunen J, Kleber ME, Li X, Luan J, Lyytikäinen LP, Magnusson PK, Mangino M, Mihailov E, Montasser ME, Müller-Nurasyid M, Nolte IM, O'Connell JR, Palmer CD, Perola M, Petersen AK, Sanna S, Saxena R, Service SK, Shah S, Shungin D, Sidore C, Song C, Strawbridge RJ, Surakka I, Tanaka T, Teslovich TM, Thorleifsson G, Van den Herik EG, Voight BF, Volcik KA, Waite LL, Wong A, Wu Y, Zhang W, Absher D, Asiki G, Barroso I, Been LF, Bolton JL, Bonnycastle LL, Brambilla P, Burnett MS, Cesana G, Dimitriou M, Doney AS, Döring A, Elliott P, Epstein SE, Eyjolfsson GI, Gigante B, Goodarzi MO, Grallert H, Gravito ML, Groves CJ, Hallmans G, Hartikainen AL, Hayward C, Hernandez D, Hicks AA, Holm H, Hung YJ, Illig T, Jones MR, Kaleebu P, Kastelein JJ, Khaw KT, Kim E, Klopp N, Komulainen P, Kumari M, Langenberg C, Lehtimäki T, Lin SY, Lindström J, Loos RJ, Mach F, McArdle WL, Meisinger C, Mitchell BD, Müller G, Nagaraja R, Narisu N, Nieminen TV, Nsubuga RN, Olafsson I, Ong KK, Palotie A, Papamarkou T, Pomilla C, Pouta A, Rader DJ, Reilly MP, Ridker PM, Rivadeneira F, Rudan I, Ruukonen A, Samani N, Scharnagl H, Seeley J, Silander K, Stančáková A, Stirrups K, Swift AJ, Tiret L, Uitterlinden AG, van Pelt LJ, Vedantam S, Wainwright N, Wijmenga C, Wild SH, Willemsen G, Wilsgaard T, Wilson JF, Young EH, Zhao JH, Adair LS, Arveiler D, Assimes TL, Bandinelli S, Bennett F, Bochud M, Boehm BO, Boomsma DI, Borecki IB, Bornstein SR, Bovet P, Burnier M, Campbell H, Chakravarti A, Chambers JC, Chen YD, Collins FS, Cooper RS, Danesh J, Dedoussis G, de Faire U, Feranil AB, Ferrières J, Ferrucci L, Freimer NB, Gieger C, Groop LC, Gudnason V, Gyllenstein U, Hamsten A, Harris TB, Hingorani A, Hirschhorn JN, Hofman A, Hovingh GK, Hsiung CA, Humphries SE, Hunt SC, Hveem K, Iribarren C, Järvelin MR, Jula A, Kähönen M, Kaprio J, Kesäniemi A, Kivimäki M, Kooner JS, Koudstaal PJ, Krauss RM, Kuh D, Kuusisto J, Kyvik KO, Laakso M, Lakka TA, Lind L, Lindgren CM, Martin NG, März W, McCarthy MI, McKenzie CA, Meneton P, Metspalu A, Moilanen L, Morris AD, Munroe PB, Njølstad I, Pedersen NL, Power C, Pramstaller PP, Price JF, Psaty BM, Quertermous T, Rauramaa R, Saleheen D, Salomaa V, Sanghera DK, Saramies J, Schwarz PE, Sheu WH, Shuldiner AR, Siegbahn A, Spector TD, Stefansson K, Strachan DP, Tayo BO, Tremoli E, Tuomilehto J, Uusitupa M, van Duijn CM, Vollenweider P, Wallentin L, Wareham NJ, Whitfield JB, Wolfenbutter BH, Alshuler D, Ordovas JM, Boerwinkle E, Palmer CN, Thorsteinsdottir U, Chasman DI, Rotter JI, Franks PW, Ripatti S, Cupples LA, Sandhu MS, Rich SS, Boehnke M, Deloukas P, Mohlke KL, Ingelsson E, Abecasis GR, Daly MJ, Neale BM, Kathiresan S.

Nat Genet. 2013;45(11):1345-1352. doi: 10.1038/ng.2795.PMID: 24097064; PMCID: PMC3904346.

58.

Lifelong reduction of LDL-cholesterol related to a common variant in the LDL-receptor gene decreases the risk of coronary artery disease--a Mendelian Randomisation study.

Linsel-Nitschke P, Götz A, Erdmann J, Braenne I, Braund P, Hengstenberg C, Stark K, Fischer M, Schreiber S, El Mokhtari NE, Schaefer A, Schrezenmeier J, Rubin D, Hinney A, Reinehr T, Roth C, Ortlepp J, Hanrath P, Hall AS, Mangino M, Lieb W, Lamina C, Heid IM, Doering A, Gieger C, Peters A, Meitinger T, Wichmann HE, König IR, Ziegler A, Kronenberg F, Samani NJ, Schunkert H; Wellcome Trust Case Control Consortium (WTCCC); Cardiogenics Consortium.

PLoS One. 2008;3(8):e2986. doi: 10.1371/journal.pone.0002986. Erratum in: PLoS ONE. 2008;3(9). doi: 10.1371/annotation/9f64c41a-8cf6-40f2-8988-0d48b04dd8cb. Schrezenmeier, Jürgen [corrected to Schrezenmeier, Jürgen]. PMID: 18714375; PMCID: PMC2500189.

59.

Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis.

Ference BA, Yoo W, Alesh I, Mahajan N, Mirowska KK, Mewada A, Kahn J, Afonso L, Williams KA Sr, Flack JM.

J Am Coll Cardiol. 2012;60(25):2631-2639. doi: 10.1016/j.jacc.2012.09.017.PMID: 23083789.

60.

Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis.

Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, Braunwald E, Sabatine MS.

JAMA. 2016;316(12):1289-1297. doi: 10.1001/jama.2016.13985. PMID: 27673306.

61.

HERMES and SCALLOP Consortia. Therapeutic Targets for Heart Failure Identified Using Proteomics and Mendelian Randomization.

Henry A, Gordillo-Marañón M, Finan C, Schmidt AF, Ferreira JP, Karra R, Sundström J, Lind L, Ärnlöv J, Zannad F, Mälarstig A, Hingorani AD, Lumbers RT;

Circulation. 2022;145(16):1205-1217. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056663.PMID: 35300523; PMCID: PMC9010023.

62.

Phenome-wide Mendelian randomization mapping the influence of the plasma proteome on complex

diseases.

Zheng J, Haberland V, Baird D, Walker V, Haycock PC, Hurle MR, Gutteridge A, Erola P, Liu Y, Luo S, Robinson J, Richardson TG, Staley JR, Elsworth B, Burgess S, Sun BB, Danesh J, Runz H, Maranville JC, Martin HM, Yarmolinsky J, Laurin C, Holmes MV, Liu JZ, Estrada K, Santos R, McCarthy L, Waterworth D, Nelson MR, Smith GD, Butterworth AS, Hemani G, Scott RA, Gaunt TR.

Nat Genet. 2020;52(10):1122-1131. doi: 10.1038/s41588-020-0682-6.PMID: 32895551; PMCID: PMC7610464.

63.

The support of human genetic evidence for approved drug indications.

Nelson MR, Tipney H, Painter JL, Shen J, Nicoletti P, Shen Y, Floratos A, Sham PC, Li MJ, Wang J, Cardon LR, Whittaker JC, Sanseau P.

Nat Genet. 2015;47(8):856-860. doi: 10.1038/ng.3314.PMID: 26121088.

64.

Genome-wide association studies in the Japanese population identify seven novel loci for type 2 diabetes.

Imamura M, Takahashi A, Yamauchi T, Hara K, Yasuda K, Grarup N, Zhao W, Wang X, Huerta-Chagoya A, Hu C, Moon S, Long J, Kwak SH, Rasheed A, Saxena R, Ma RC, Okada Y, Iwata M, Hosoe J, Shojima N, Iwasaki M, Fujita H, Suzuki K, Danesh J, Jørgensen T, Jørgensen ME, Witte DR, Brandslund I, Christensen C, Hansen T, Mercader JM, Flannick J, Moreno-Macías H, Burt NP, Zhang R, Kim YJ, Zheng W, Singh JR, Tam CH, Hirose H, Maegawa H, Ito C, Kaku K, Watada H, Tanaka Y, Tobe K, Kawamori R, Kubo M, Cho YS, Chan JC, Sanghera D, Frossard P, Park KS, Shu XO, Kim BJ, Florez JC, Tusié-Luna T, Jia W, Tai ES, Pedersen O, Saleheen D, Maeda S, Kadowaki T.

Nat Commun. 2016;7:10531. doi: 10.1038/ncomms10531. PMID: 26818947; PMCID: PMC4738362.

64.

Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia.

Abifadel M, Varret M, Rabès JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, Cruaud C, Benjannet S, Wickham L, Erlich D, Derré A, Villéger L, Farnier M, Beucler I, Bruckert E, Chambaz J, Chanu B, Lecerf JM, Luc G, Moulin P, Weissenbach J, Prat A, Krempf M, Junien C, Seidah NG, Boileau C.

Nat Genet. 2003;34(2):154-156. doi: 10.1038/ng1161. PMID: 12730697.

65.

Fatty liver in familial hypobetalipoproteinemia: triglyceride assembly into VLDL particles is affected by the extent of hepatic steatosis.

Schonfeld G, Patterson BW, Yablonskiy DA, Tanoli TS, Averna M, Elias N, Yue P, Ackerman J.

J Lipid Res. 2003;44(3):470-478. doi: 10.1194/jlr.M200342-JLR200.PMID: 12562873.

66.

Effect of apolipoprotein-B synthesis inhibition on liver triglyceride content in patients with familial hypercholesterolemia.

Visser ME, Akdim F, Tribble DL, Nederveen AJ, Kwok TJ, Kastelein JJ, Trip MD, Stroes ES.

J Lipid Res. 2010;51(5):1057-1062. doi: 10.1194/jlr.M002915.PMID: 20008831; PMCID: PMC2853432.

67.

FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease.

Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR;

N Engl J Med. 2017;376(18):1713-1722. doi: 10.1056/NEJMoa1615664.PMID: 28304224.

68.

Probabilistic fine-mapping of transcriptome-wide association studies.

Mancuso N, Freund MK, Johnson R, Shi H, Kichaev G, Gusev A, Pasaniuc B.

Nat Genet. 2019;51(4):675-682. doi: 10.1038/s41588-019-0367-1.PMID: 30926970; PMCID: PMC6619422.

69.

DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018.

Wishart DS, Feunang YD, Guo AC, Lo EJ, Marcu A, Grant JR, Sajed T, Johnson D, Li C, Sayeeda Z, Assempour N, Iynkkaran I, Liu Y, Maciejewski A, Gale N, Wilson A, Chin L, Cummings R, Le D, Pon A, Knox C, Wilson M.

Nucleic Acids Res. 2018;46(D1):D1074-D1082. doi: 10.1093/nar/gkx1037. PMID: 29126136; PMCID: PMC5753335.

70.

Therapeutic Target Database.

Chen X, Ji ZL, Chen YZ. TTD:

Nucleic Acids Res. 2002;30(1):412-415. doi: 10.1093/nar/30.1.412. PMID: 11752352; PMCID: PMC99057.

71.

An Evidence-Based Framework for Evaluating Pharmacogenomics Knowledge for Personalized Medicine.

Whirl-Carrillo M, Huddart R, Gong L, Sangkuhl K, Thorn CF, Whaley R, Klein TE.

Clin Pharmacol Ther. 2021;110(3):563-572. doi: 10.1002/cpt.2350.PMID: 34216021; PMCID: PMC8457105.

72.

Open Targets Platform: supporting systematic drug-target identification and prioritisation.

Ochoa D, Hercules A, Carmona M, Suveges D, Gonzalez-Uriarte A, Malangone C, Miranda A, Fumis L, Carvalho-Silva D, Spitzer M, Baker J, Ferrer J, Raies A, Razuvayevskaya O, Faulconbridge A, Petsalaki E, Mutowo P, Machlitt-Northen S, Peat G, McAuley E, Ong CK, Mountjoy E, Ghousaini M, Pierleoni A, Papa E, Pignatelli M, Koscielny G, Karim M, Schwartzentruber J, Hulcoop DG, Dunham I, McDonagh EM.

Nucleic Acids Res. 2021;49(D1):D1302-D1310. doi: 10.1093/nar/gkaa1027. PMID: 33196847; PMCID: PMC7779013.

73.

Abelacimab for Prevention of Venous Thromboembolism.

Verhamme P, Yi BA, Segers A, Salter J, Bloomfield D, Büller HR, Raskob GE, Weitz JI; ANT-005 TKA Investigators.

N Engl J Med. 2021;385(7):609-617. doi: 10.1056/NEJMoa2105872.PMID: 34297496.

74.

Mapping the proteo-genomic convergence of human diseases.

Pietzner M, Wheeler E, Carrasco-Zanini J, Cortes A, Koprulu M, Wörheide MA, Oerton E, Cook J, Stewart ID, Kerrison ND, Luan J, Raffler J, Arnold M, Arlt W, O'Rahilly S, Kastenmüller G, Gamazon ER, Hingorani AD, Scott RA, Wareham NJ, Langenberg C.

Science. 2021;374(6569):eabj1541. doi: 10.1126/science.abj1541.PMID: 34648354.

75.

Genomic atlas of the human plasma proteome.

Sun BB, Maranville JC, Peters JE, Stacey D, Staley JR, Blackshaw J, Burgess S, Jiang T, Paige E, Surendran P, Oliver-Williams C, Kamat MA, Prins BP, Wilcox SK, Zimmerman ES, Chi A, Bansal N, Spain SL, Wood AM, Morrell NW, Bradley JR, Janjic N, Roberts DJ, Ouwehand WH, Todd JA, Soranzo N, Suhre K, Paul DS, Fox CS, Plenge RM, Danesh J, Runz H, Butterworth AS.

Nature. 2018;558(7708):73-79. doi: 10.1038/s41586-018-0175-2.PMID: 29875488; PMCID: PMC6697541.

76.

The support of human genetic evidence for approved drug indications.

Nelson MR, Tipney H, Painter JL, Shen J, Nicoletti P, Shen Y, Floratos A, Sham PC, Li MJ, Wang J, Cardon LR, Whittaker JC, Sanséau P.

Nat Genet. 2015 Aug;47(8):856-860. doi: 10.1038/ng.3314.PMID: 26121088.

77.

Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Loss-of-Function Variant and Risk of Vascular Diseases in 90,000 Chinese Adults.

Millwood IY, Bennett DA, Walters RG, Clarke R, Waterworth D, Johnson T, Chen Y, Yang L, Guo Y, Bian Z, Hacker A, Yeo A, Parish S, Hill MR, Chisoe S, Peto R, Cardon L, Collins R, Li L, Chen Z; China Kadoorie Biobank Collaborative Group.

J Am Coll Cardiol. 2016;67(2):230-231. doi: 10.1016/j.jacc.2015.10.056. PMID: 26791069; PMCID: PMC4710575.

78.

Steen DL. Effect of darapladib on major coronary events after an acute coronary syndrome: the SOLID-TIMI 52 randomized clinical trial.

O'Donoghue ML, Braunwald E, White HD, Lukas MA, Tarka E, Steg PG, Hochman JS, Bode C, Maggioni AP, Im K, Shannon JB, Davies RY, Murphy SA, Crugnale SE, Wiviott SD, Bonaca MP, Watson DF, Weaver WD, Serruys PW, Cannon CP; SOLID-TIMI 52 Investigators;

JAMA. 2014;312(10):1006-1015. doi: 10.1001/jama.2014.11061. Erratum in: JAMA. 2014;312(14):1473.

Dylan P. Steen[corrected to Dylan L. Steen]. PMID: 25173516.

79.

Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study.

Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, Frikke-Schmidt R, Barbalic M, Jensen MK, Hindy G, Hólm H, Ding EL, Johnson T, Schunkert H, Samani NJ, Clarke R, Hopewell JC, Thompson JF, Li M, Thorleifsson G, Newton-Cheh C, Musunuru K, Pirruccello JP, Saleheen D, Chen L, Stewart A, Schillert A, Thorsteinsdottir U, Thorgeirsson G, Anand S, Engert JC, Morgan T, Spertus J, Stoll M, Berger K, Martinelli N, Girelli D, McKeown PP, Patterson CC, Epstein SE, Devaney J, Burnett MS, Mooser V, Ripatti S, Surakka I, Nieminen MS, Sinisalo J, Lokki ML, Perola M, Havulinna A, de Faire U, Gigante B, Ingelsson E, Zeller T, Wild P, de Bakker PI, Klungel OH, Maitland-van der Zee AH, Peters BJ, de Boer A, Grobbee DE, Kamphuisen PW, Deneer VH, Elbers CC, Onland-Moret NC, Hofker MH, Wijmenga C, Verschuren WM, Boer JM, van der Schouw YT, Rasheed A, Frossard P, Demissie S, Willer C, Do R, Ordovas JM, Abecasis GR, Boehnke M, Mohlke KL, Daly MJ, Guiducci C, Burt NP, Surti A, Gonzalez E, Purcell S, Gabriel S, Marrugat J, Peden J, Erdmann J, Diemert P, Willenborg C, König IR, Fischer M, Hengstenberg C, Ziegler A, Buyschaert I, Lambrechts D, Van de Werf F, Fox KA, El Mokhtari NE, Rubin D, Schrezenmeier J, Schreiber S, Schäfer A,

Danesh J, Blankenberg S, Roberts R, McPherson R, Watkins H, Hall AS, Overvad K, Rimm E, Boerwinkle E, Tybjaerg-Hansen A, Cupples LA, Reilly MP, Melander O, Mannucci PM, Ardissino D, Siscovick D, Elosua R, Stefansson K, O'Donnell CJ, Salomaa V, Rader DJ, Peltonen L, Schwartz SM, Altshuler D, Kathiresan S. *Lancet*. 2012;380(9841):572-580. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60312-2. Erratum in: *Lancet*. 2012;380(9841):564. PMID: 22607825; PMCID: PMC3419820.

80. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins.

Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators.

*Lancet*. 2005 Oct 8;366(9493):1267-1278. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67394-1. Erratum in: *Lancet*. 2005;366(9494):1358. Erratum in: *Lancet*. 2008;371(9630):2084. PMID: 16214597.

81.

HMG-coenzyme A reductase inhibition, type 2 diabetes, and bodyweight: evidence from genetic analysis and randomised trials.

Swerdlow DI, Preiss D, Kuchenbaecker KB, Holmes MV, Engmann JE, Shah T, Sofat R, Stender S, Johnson PC, Scott RA, Leusink M, Verweij N, Sharp SJ, Guo Y, Giambartolomei C, Chung C, Peasey A, Amuzu A, Li K, Palmen J, Howard P, Cooper JA, Drenos F, Li YR, Lowe G, Gallacher J, Stewart MC, Tzoulaki I, Buxbaum SG, van der A DL, Forouhi NG, Onland-Moret NC, van der Schouw YT, Schnabel RB, Hubacek JA, Kubinova R, Baceviciene M, Tamosiunas A, Pajak A, Topor-Madry R, Stepniak U, Malyutina S, Baldassarre D, Sennblad B, Tremoli E, de Faire U, Veglia F, Ford I, Jukema JW, Westendorp RG, de Borst GJ, de Jong PA, Algra A, Spiering W, Maitland-van der Zee AH, Klungel OH, de Boer A, Doevendans PA, Eaton CB, Robinson JG, Duggan D; DIAGRAM Consortium; MAGIC Consortium; InterAct Consortium; Kjekshus J, Downs JR, Gotto AM, Keech AC, Marchioli R, Tognoni G, Sever PS, Poulter NR, Waters DD, Pedersen TR, Amarengo P, Nakamura H, McMurray JJ, Lewsey JD, Chasman DI, Ridker PM, Maggioni AP, Tavazzi L, Ray KK, Seshasai SR, Manson JE, Price JF, Whincup PH, Morris RW, Lawlor DA, Smith GD, Ben-Shlomo Y, Schreiner PJ, Fornage M, Siscovick DS, Cushman M, Kumari M, Wareham NJ, Verschuren WM, Redline S, Patel SR, Whittaker JC, Hamsten A, Delaney JA, Dale C, Gaunt TR, Wong A, Kuh D, Hardy R, Kathiresan S, Castillo BA, van der Harst P, Brunner EJ, Tybjaerg-Hansen A, Marmot MG, Krauss RM, Tsai M, Coresh J, Hoogeveen RC, Psaty BM, Lange LA, Hakonarson H, Dudbridge F, Humphries SE, Talmud PJ, Kivimäki M, Timpson NJ, Langenberg C, Asselbergs FW, Voevoda M, Bobak M, Pikhart H, Wilson JG, Reiner AP, Keating BJ, Hingorani AD, Sattar N.

*Lancet*. 2015;385(9965):351-361. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61183-1. PMID: 25262344; PMCID: PMC4322187.

82.

Variation in PCSK9 and HMGCR and Risk of Cardiovascular Disease and Diabetes.

Ference BA, Robinson JG, Brook RD, Catapano AL, Chapman MJ, Neff DR, Voros S, Giugliano RP, Davey Smith G, Fazio S, Sabatine MS.

*N Engl J Med*. 2016;375(22):2144-2153. doi: 10.1056/NEJMoa1604304. PMID: 27959767.

83.

A cross-population atlas of genetic associations for 220 human phenotypes.

Sakaue S, Kanai M, Tanigawa Y, Karjalainen J, Kurki M, Koshiba S, Narita A, Konuma T, Yamamoto K, Akiyama M, Ishigaki K, Suzuki A, Suzuki K, Obara W, Yamaji K, Takahashi K, Asai S, Takahashi Y, Suzuki T, Shinozaki N, Yamaguchi H, Minami S, Murayama S, Yoshimori K, Nagayama S, Obata D, Higashiyama M, Masumoto A, Koretsune Y; FinnGen; Ito K, Terao C, Yamauchi T, Komuro I, Kadowaki T, Tamiya G, Yamamoto M, Nakamura Y, Kubo M, Murakami Y, Yamamoto K, Kamatani Y, Palotie A, Rivas MA, Daly MJ, Matsuda K, Okada Y.

*Nat Genet*. 2021;53(10):1415-1424. doi: 10.1038/s41588-021-00931-x. PMID: 34594039.

84.

Clinical impact of genetic studies in lethal inherited cardiac arrhythmias.

Shimizu W.

*Circ J*. 2008;72(12):1926-1936. doi: 10.1253/circj.cj-08-0947. PMID: 18981593.

85.

Phenotypic manifestations of mutations in genes encoding subunits of cardiac potassium channels.

Shimizu W, Horie M.

*Circ Res*. 2011;109(1):97-109. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.224600. PMID: 21700951.

86.

Genetic basis of cardiomyopathy and the genotypes involved in prognosis and left ventricular reverse remodeling.

Tobita T, Nomura S, Fujita T, Morita H, Asano Y, Onoue K, Ito M, Imai Y, Suzuki A, Ko T, Satoh M, Fujita K, Naito AT, Furutani Y, Toko H, Harada M, Amiya E, Hatano M, Takimoto E, Shiga T, Nakanishi T, Sakata Y, Ono M, Saito Y, Takashima S, Hagiwara N, Aburatani H, Komuro I.

*Sci Rep*. 2018;8(1):1998. doi: 10.1038/s41598-018-20114-9. PMID: 29386531; PMCID: PMC5792481.

87.  
Risk factors for malignant ventricular arrhythmias in lamin a/c mutation carriers a European cohort study.  
van Rijsingen IA, Arbustini E, Elliott PM, Mogensen J, Hermans-van Ast JF, van der Kooi AJ, van Tintelen JP, van den Berg MP, Pilotto A, Pasotti M, Jenkins S, Rowland C, Aslam U, Wilde AA, Perrot A, Pankuweit S, Zwinderman AH, Charron P, Pinto YM.  
*J Am Coll Cardiol.* 2012;59(5):493-500. doi: 10.1016/j.jacc.2011.08.078. PMID: 22281253.
88.  
A multilocus genetic risk score for coronary heart disease: case-control and prospective cohort analyses.  
Ripatti S, Tikkanen E, Orho-Melander M, Havulinna AS, Silander K, Sharma A, Guiducci C, Perola M, Jula A, Sinisalo J, Lokki ML, Nieminen MS, Melander O, Salomaa V, Peltonen L, Kathiresan S.  
*Lancet.* 2010;376(9750):1393-400. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61267-6. PMID: 20971364; PMCID: PMC2965351.
89.  
Modeling Linkage Disequilibrium Increases Accuracy of Polygenic Risk Scores.  
Vilhjalmsson BJ, Yang J, Finucane HK, Gusev A, Lindström S, Ripke S, Genovese G, Loh PR, Bhatia G, Do R, Hayeck T, Won HH; Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Discovery, Biology, and Risk of Inherited Variants in Breast Cancer (DRIVE) study; Kathiresan S, Pato M, Pato C, Tamimi R, Stahl E, Zaitlen N, Pasaniuc B, Belbin G, Kenny EE, Schierup MH, De Jager P, Patsopoulos NA, McCarroll S, Daly M, Purcell S, Chasman D, Neale B, Goddard M, Visscher PM, Kraft P, Patterson N, Price AL.  
*Am J Hum Genet.* 2015;97(4):576-592. doi: 10.1016/j.ajhg.2015.09.001. PMID: 26430803; PMCID: PMC4596916.
90.  
Improving polygenic prediction in ancestrally diverse populations.  
Ruan Y, Lin YF, Feng YA, Chen CY, Lam M, Guo Z; Stanley Global Asia Initiatives; He L, Sawa A, Martin AR, Qin S, Huang H, Ge T.  
*Nat Genet.* 2022;54(5):573-580. doi: 10.1038/s41588-022-01054-7. Erratum in: *Nat Genet.* 2022 Jul 4; PMID: 35513724; PMCID: PMC9117455.
91.  
Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations.  
Khera AV, Chaffin M, Aragam KG, Haas ME, Roselli C, Choi SH, Natarajan P, Lander ES, Lubitz SA, Ellinor PT, Kathiresan S.  
*Nat Genet.* 2018;50(9):1219-1224. doi: 10.1038/s41588-018-0183-z. PMID: 30104762; PMCID: PMC6128408.
92.  
Genetic Predisposition, Clinical Risk Factor Burden, and Lifetime Risk of Atrial Fibrillation.  
Weng LC, Preis SR, Hulme OL, Larson MG, Choi SH, Wang B, Trinquart L, McManus DD, Staerk L, Lin H, Lunetta KL, Ellinor PT, Benjamin EJ, Lubitz SA.  
*Circulation.* 2018;137(10):1027-1038. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031431. PMID: 29129827; PMCID: PMC5840011.
93.  
Incorporating a Genetic Risk Score Into Coronary Heart Disease Risk Estimates: Effect on Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels (the MI-GENES Clinical Trial).  
Kullo IJ, Jouni H, Austin EE, Brown SA, Kruisselbrink TM, Isseh IN, Haddad RA, Marroush TS, Shameer K, Olson JE, Broeckel U, Green RC, Schaid DJ, Montori VM, Bailey KR.  
*Circulation.* 2016;133(12):1181-1188. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020109. PMID: 26915630; PMCID: PMC4803581.
94.  
Integrating a Polygenic Risk Score for Coronary Artery Disease as a Risk-Enhancing Factor in the Pooled Cohort Equation: A Cost-Effectiveness Analysis Study.  
Mujwara D, Henno G, Vernon ST, Peng S, Di Domenico P, Schroeder B, Busby GB, Figtree GA, Bottà G.  
*J Am Heart Assoc.* 2022;11(12):e025236. doi: 10.1161/JAHA.121.025236. PMID: 35699184; PMCID: PMC9238642.
95.  
Shared genetic pathways contribute to risk of hypertrophic and dilated cardiomyopathies with opposite directions of effect.  
Tadros R, Francis C, Xu X, Vermeer AMC, Harper AR, Huurman R, Kelu Bisabu K, Walsh R, Hoorntje ET, Te Rijdt WP, Buchan RJ, van Velzen HG, van Slegtenhorst MA, Vermeulen JM, Offerhaus JA, Bai W, de Marvao A, Lahrouchi N, Beekman L, Karper JC, Veldink JH, Kayvanpour E, Pantazis A, Baksi AJ, Whiffin N, Mazzarotto F, Sloane G, Suzuki H, Schneider-Luftman D, Elliott P, Richard P, Ader F, Villard E, Lichtner P, Meitinger T, Tanck MWT, van Tintelen JP, Thain A, McCarty D, Hegele RA, Roberts JD, Amyot J, Dubé MP, Cadrin-Tourigny J, Giraldeau G, L'Allier PL, Garceau P, Tardif JC, Boekholdt SM, Lumbers RT, Asselbergs

FW, Barton PJR, Cook SA, Prasad SK, O'Regan DP, van der Velden J, Verweij KJH, Talajic M, Lettre G, Pinto YM, Meder B, Charron P, de Boer RA, Christiaans I, Michels M, Wilde AAM, Watkins H, Matthews PM, Ware JS, Bezzina CR.

Nat Genet. 2021;53(2):128-134. doi: 10.1038/s41588-020-00762-2.PMID: 33495596; PMCID: PMC7611259.

96.

Polygenic Risk Scores for Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association.

O'Sullivan JW, Raghavan S, Marquez-Luna C, Luzum JA, Damrauer SM, Ashley EA, O'Donnell CJ, Willer CJ, Natarajan P; American Heart Association Council on Genomic and Precision Medicine; Council on Clinical Cardiology; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; and Council on Peripheral Vascular Disease.

Circulation. 2022;146(8):e93-e118. doi: 10.1161/CIR.0000000000001077.PMID: 35862132; PMCID: PMC9847481.

97.

The Missing Diversity in Human Genetic Studies.

Sirugo G, Williams SM, Tishkoff SA.

Cell. 2019;177(1):26-31. doi: 10.1016/j.cell.2019.02.048. Erratum in: Cell. 2019;177(4):1080. PMID: 30901543; PMCID: PMC7380073.

98.

Clinical use of current polygenic risk scores may exacerbate health disparities.

Martin AR, Kanai M, Kamatani Y, Okada Y, Neale BM, Daly MJ.

Nat Genet. 2019;51(4):584-591. doi: 10.1038/s41588-019-0379-x.Erratum in: Nat Genet. 2021;53(5):763. PMID: 30926966; PMCID: PMC6563838.

99.

Technology: The \$1,000 genome.

Hayden EC.

Nature. 2014;507(7492):294-295. doi: 10.1038/507294a. PMID: 24646979.

厚生労働科学研究費補助金  
(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対総合研究事業)  
分担研究報告書

薬効、薬剤副作用と関連する遺伝要因に関するゲノム研究の有用性・必要性

研究分担者 東京大学・新領域創成科学研究科・教授 鎌谷洋一郎  
研究分担者 理化学研究所生命医科学研究センター・チームリーダー 伊藤薫

#### システマティックレビュー

次世代シーケンサーがゲノム解析の主流となった 2012 年以降の英文論文を対象に、PubMed 検索(<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/advanced/>)を行い、Title/Abstract を抽出した。

#### 検索式

((pharmaco[Title/Abstract] AND mutation[Title/Abstract] OR variant[Title/Abstract] OR genetic[Title/Abstract] ) AND (coronary artery disease[Title/Abstract] OR ischemic heart disease[Title/Abstract] OR myocardial infarction[Title/Abstract] OR atrial fibrillation[Title/Abstract] OR heart failure[Title/Abstract])) AND (y\_10[Filter])

ヒット数 7,959 報

上記論文の Title/Abstract を精査し、薬効・薬剤副作用と関連するゲノム研究の有用性・必要性に関するレビューを行った。なお、上記論文以外にもさらに過去にさかのぼり、重要と考えられる英文論文を参照した。

#### 単一遺伝子変異を利用した薬理ゲノム学医療

疾患のなりやすさと同様に、薬剤の効きやすさや副作用の発症などにゲノムが密接にかかわることが知られている。それらに関して、米国では政府機関により様々な情報が公開されている。U.S FOOD & DRUG Administration (FDA) では 517 個の薬剤—遺伝子ペアのデータベース

(<https://www.fda.gov/drugs/science-and-research-drugs/table-pharmacogenomic-bio-markers-drug-labeling>)

を公開し、その中で薬物曝露と臨床反応の変動性、有害事象のリスク、遺伝子型に応じた投与、薬物作用のメカニズム、薬物標的遺伝子と体内動態遺伝子の多型、試験デザインの特徴などの情報を提供している。また別の Web ページ

(<https://www.fda.gov/medical-devices/precision-medicine/table-pharmacogenetic-associations>)

では薬理ゲノム関連の情報を以下の3つの章に分けて提供している。第1章：治療管理に関する勧告をデータが支持する薬理遺伝学的関連性（63ペア）、第2項 安全性又は反応性に影響を及ぼす可能性があることをデータが示している薬理遺伝学的関連性（22ペア）、第3項：薬物動態特性のみに影響を及ぼす可能性があるデータである薬理遺伝学的関連性（40ペア）である。これらの情報を公開する理由としてゲノム情報は（1）薬効予測、（2）薬物毒性予測、（3）臨床試験で失敗した薬剤の復活、（4）非心血管系薬剤の有害反応予測 に利用できるとしている。

実際に個人の遺伝的多型を知ることによって薬剤の適応が判明する例を挙げる。循環器の分野では心房細動や心不全による脳梗塞、深部静脈血栓症など血栓予防が重要であるが、それに対する抗凝固薬としてワーファリンが用いられていた。ワーファリンに関しては、採血結果をもとに個人個人によって薬の量を調節しなくてはならない薬剤であるが、*VKORC1*や*CYP2C9*などの薬剤代謝に関わる遺伝子の型を調べることによって、量の調整が有意には早められることが報告されている[1]。また冠動脈疾患の予防で重要な脂質異常症治療薬スタチンについては、ゲノムワイド関連解析（Genome-wide association study、GWAS）により、スタチン誘発性ミオパチーの発症に関わる*SLCO1B1*遺伝子が同定された[2]。加えて、虚血性心疾患のカテーテル治療でステント留置後にステント内血栓を防ぐための薬剤クロピドグレルに関して、*CYP2C19*の遺伝的多型がステント治療後の無効例を予測できることを報告した[3,4]。このように循環器の分野でもゲノム情報によって薬剤の投与量調整、副作用予測、薬剤無効例予測などが可能となり、その有用性が期待される。

このような薬理ゲノム学（PGx）の発展に伴い、欧米では2000年にはPharmacogenomics Global Research Networkが、2001年にはPharmGKB[5]と立て続けにゲノム薬理学のコンソーシアムが立ち上がった。また2009年には薬理ゲノム学の検査結果の診療における解釈を補助する目的でClinical Pharmacogenetics Implementation コンソーシアム（CPIC）が立ち上がった。CPICまたFDAではそれぞれの薬剤において遺伝子検査のエビデンスを提示しており、Siponimod（多発性硬化症治療薬）：*CYP2C9*、Eliglustat（ゴーシェ病治療薬）：*CYP2D6*などFDAラベルとして遺伝子テストが必要である（エビデンスA、A/B）ものや、Azathioprine, mercaptopurine: *NUDT15*などFDAラベルとして遺伝子テストが推奨される（エビデンスA、A/B）薬剤—遺伝子の組み合わせが報告されている。これらは日本でも保険適応されているものも含まれる。一方、我が国で保険適用されているイリノテカンの*UGT1A1*は、CPIC（FDAラベル）では検査推奨ではない。また、ワーファリンの*VKORC1/CYP2C9*、スタチンの*SLCO1B1*、クロピドグレルの*CYP2C19*はいずれもCPIC level AであるがFDAラベルは「Actionable PGx」と記載され、検査の推奨とは

なっていない。その理由として、(1) *VKORC1/CYP2C9*によるワーファリン投与量調整に関して 9 試験、2812 人の患者のメタ解析[6]が行われたが、PT-INR が therapeutic range に達するまでの%time dif は 0.14 (P=.25)、PT-INR>4 になるリスクは 0.92 倍 (95%CI, 0.82-1.05)、Major bleeding、血栓塞栓イベントのリスク比は 0.60(0.29-1.22)、0.97 (0.46-2.05) といずれの指標でも、遺伝型ガイド下用量決定による有意差が示されなかった (2) *CYP2C19*によるクロピドグレルの薬剤無効例の予測で、初回の冠動脈カテーテル治療を受ける 2488 人の患者を無作為に割り付けした POPular Genetics 試験[7]では、*CYP2C19* 遺伝的検査を行う群 (\*2 または\*3 ならプラスグレルまたはチカグレロル、そうでなければクロピドグレル)・プラスグレルまたはチカグレロルを投与する群で、Combined outcome (心血管イベントなど) は、5.1% vs 5.9% で非劣性であり、優越性の検定は有意差なし (HR 0.87、P=0.40) であったが、Primary bleeding outcome は 9.8% vs 12.5%で、有意差が僅かに認められたのみ (HR 0.78、P=0.04) である。また PCI を受ける予定の 5302 人の患者を無作為に割り付けした TAILOR-PCI 試験[8]でも Primary end point (心血管イベントなど) は 4.0% vs 5.9% と 34%減少するも有意差なし(P=.06)、Major/minor bleeding は 1.9% vs 1.6% (P=.58) と有意差なし、という結果であった。一方、クロピドグレルに関する *CYP2C19* \*2 または\*3 の頻度は欧米で 30%、東アジアで 65%と報告されており、我が国での有効性は我が国で調べる必要があると考えられた。

### ポリジェニックスコアを利用した薬理ゲノム学医療

疾患 GWAS の結果から、その遺伝的リスクを定量化するポリジェニックリスクスコア (Polygenic risk score、PRS) が疾患のハイリスク群を同定するのに有用であることが報告されている[9]。一方、これらの疾患 PRS が薬効予測にも有効であると報告する論文が次々と出版されている。冠動脈疾患 PRS に関してその値が高い、つまり遺伝的リスクが高い程、脂質低下薬スタチンによる疾患関連イベント抑止効果が強いことが 2 つの論文[10,11]で報告された。また脂質低下についてスタチンよりも有効だが高価な薬剤である PCSK9 阻害薬について、アリロクマブ[12]、エボロクマブ[13]ともに動脈硬化 PRS が高いグループが薬剤による疾患関連イベント抑制効果が有意に高いことが示された。

また疾患のリスクでなく、薬剤の効きやすさに対してポリジェニックスコアを作成し、それを活用しようという動きも起きている。心不全の予後改善に重要な薬剤である  $\beta$  ブロッカーに関して、ポリジェニックスコアで遺伝的に効きやすい群、効きづらい群に分けたところ、 $\beta$  ブロッカーが利きやすい群は少量の  $\beta$  ブロッカー投与でも、予後が改善することが示された[14]。つまり、薬剤ポリジェニックスコアにより、薬剤低用量での奏功群を同定できることが示された。その他、循環器疾患の薬剤ではアンギオテンシン変換酵素阻害薬[15]、カルシウム拮抗薬[16]などの応用例が報告されている。また QTc

間隔のポリジェニックスコアで抗不整脈薬使用時のトルサード・ド・ポアントの予防[17]などが報告されている。

#### ゲノム情報—薬剤適正使用によるコスト低減効果

心血管疾患（CVD）治療における薬理ゲノム学導入の費用対効果に関するエビデンスは、2018年までの複数のデータベースを用いたものが存在する[18]。そこでは、909件の研究をスクリーニングし、46件が評価に含まれた。急性冠症候群と心房細動が主な研究対象であった（59%）。ほとんどの研究（78%）は、ワルファリン-CYP2C9/VKORC1またはクロピドグレル-CYP2C19を調査していた。コスト計算には支払者からの視点がよく用いられ（39%）、ほとんどの研究（46%）は米国を拠点としていた。これらのレビューの結果、CVDケアにおけるPGxの費用対効果については、さまざまなエビデンスがあるが、大半の研究（67%）がCVD治療におけるPGx検査の費用対効果を認めている。従って、ゲノム情報を用いた薬剤適正使用によるコスト低減効果は、過半数以上で期待されると考えられた。

## 文献

1.  
A randomized trial of genotype-guided dosing of warfarin.  
Pirmohamed M, Burnside G, Eriksson N, Jorgensen AL, Toh CH, Nicholson T, Kesteven P, Christersson C, Wahlström B, Stafberg C, Zhang JE, Leathart JB, Kohnke H, Maitland-van der Zee AH, Williamson PR, Daly AK, Avery P, Kamali F, Wadelius M; EU-PACT Group.  
N Engl J Med. 2013;369(24):2294-2303. doi: 10.1056/NEJMoa1311386.PMID: 24251363.
2.  
SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy--a genomewide study.  
SEARCH Collaborative Group; Link E, Parish S, Armitage J, Bowman L, Heath S, Matsuda F, Gut I, Lathrop M, Collins R.  
N Engl J Med. 2008;359(8):789-799. doi: 10.1056/NEJMoa0801936.PMID: 18650507.
3.  
Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study.  
Collet JP, Hulot JS, Pena A, Villard E, Esteve JB, Silvain J, Payot L, Brugier D, Cayla G, Beygui F, Bensimon G, Funck-Brentano C, Montalescot G.  
Lancet. 2009;373(9660):309-317. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61845-0.PMID: 19108880.
4.  
Clopidogrel Pharmacogenetics.  
Pereira NL, Rihal CS, So DYF, Rosenberg Y, Lennon RJ, Mathew V, Goodman SG, Weinshilboum RM, Wang L, Baudhuin LM, Lerman A, Hasan A, Iturriaga E, Fu YP, Geller N, Bailey K, Farkouh ME.  
Circ Cardiovasc Interv. 2019;12(4):e007811. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.007811. PMID: 30998396; PMCID: PMC6581205.
5.  
An Evidence-Based Framework for Evaluating Pharmacogenomics Knowledge for Personalized Medicine.  
Whirl-Carrillo M, Huddart R, Gong L, Sangkuhl K, Thorn CF, Whaley R, Klein TE.  
Clin Pharmacol Ther. 2021;110(3):563-572. doi: 10.1002/cpt.2350.PMID: 34216021; PMCID: PMC8457105.
6.  
Genotype-guided vs clinical dosing of warfarin and its analogues: meta-analysis of randomized clinical trials.  
Stergiopoulos K, Brown DL.  
JAMA Intern Med. 2014;174(8):1330-1338. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.2368. PMID: 24935087.
7.  
A Genotype-Guided Strategy for Oral P2Y12 Inhibitors in Primary PCI.  
Claassens DMF, Vos GJA, Bergmeijer TO, Hermanides RS, van 't Hof AWJ, van der Harst P, Barbato E, Morisco C, Tjon Joe Gin RM, Asselbergs FW, Mosterd A, Herrman JR, Dewilde WJM, Janssen PWA, Kelder JC, Postma MJ, de Boer A, Boersma C, Deneer VHM, Ten Berg JM.  
N Engl J Med. 2019;381(17):1621-1631. doi: 10.1056/NEJMoa1907096.PMID: 31479209.
8.  
Effect of Genotype-Guided Oral P2Y12 Inhibitor Selection vs Conventional Clopidogrel Therapy on Ischemic Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention: The TAILOR-PCI Randomized Clinical Trial.  
Pereira NL, Farkouh ME, So D, Lennon R, Geller N, Mathew V, Bell M, Bae JH, Jeong MH, Chavez I, Gordon P, Abbott JD, Cagin C, Baudhuin L, Fu YP, Goodman SG, Hasan A, Iturriaga E, Lerman A, Sidhu M, Tanguay JF, Wang L, Weinshilboum R, Welsh R, Rosenberg Y, Bailey K, Rihal C.  
JAMA. 2020;324(8):761-771. doi: 10.1001/jama.2020.12443. PMID: 32840598; PMCID: PMC7448831.
9.  
Polygenic Risk Scores for Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association.  
O'Sullivan JW, Raghavan S, Marquez-Luna C, Luzum JA, Damrauer SM, Ashley EA, O'Donnell CJ, Willer CJ, Natarajan P; American Heart Association Council on Genomic and Precision Medicine; Council on Clinical Cardiology; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; and Council on Peripheral Vascular Disease.  
Circulation. 2022;146(8):e93-e118. doi: 10.1161/CIR.0000000000001077.PMID: 35862132; PMCID: PMC9847481.
10.  
Genetic risk, coronary heart disease events, and the clinical benefit of statin therapy: an analysis of primary and secondary prevention trials.  
Mega JL, Stitzel NO, Smith JG, Chasman DI, Caulfield M, Devlin JJ, Nordio F, Hyde C, Cannon CP, Sacks

- F, Poulter N, Sever P, Ridker PM, Braunwald E, Melander O, Kathiresan S, Sabatine MS. *Lancet*. 2015;385(9984):2264-2271. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61730-X.PMID: 25748612; PMCID: PMC4608367.
11. Polygenic Risk Score Identifies Subgroup With Higher Burden of Atherosclerosis and Greater Relative Benefit From Statin Therapy in the Primary Prevention Setting. Natarajan P, Young R, Stitzel NO, Padmanabhan S, Baber U, Mehran R, Sartori S, Fuster V, Reilly DF, Butterworth A, Rader DJ, Ford I, Sattar N, Kathiresan S. *Circulation*. 2017;135(22):2091-2101. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024436.PMID: 28223407; PMCID: PMC5484076.
12. Patients With High Genome-Wide Polygenic Risk Scores for Coronary Artery Disease May Receive Greater Clinical Benefit From Alirocumab Treatment in the ODYSSEY OUTCOMES Trial. Damask A, Steg PG, Schwartz GG, Szarek M, Hagström E, Badimon L, Chapman MJ, Boileau C, Tsimikas S, Ginsberg HN, Banerjee P, Manvelian G, Pordy R, Hess S, Overton JD, Lotta LA, Yancopoulos GD, Abecasis GR, Baras A, Paulding C; Regeneron Genetics Center and the ODYSSEY OUTCOMES Investigators. *Circulation*. 2020;141(8):624-636. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044434.PMID: 31707832.
13. Predicting Benefit From Evolocumab Therapy in Patients With Atherosclerotic Disease Using a Genetic Risk Score: Results From the FOURIER Trial. Marston NA, Kamanu FK, Nordio F, Gurmu Y, Roselli C, Sever PS, Pedersen TR, Keech AC, Wang H, Lira Pineda A, Giugliano RP, Lubitz SA, Ellinor PT, Sabatine MS, Ruff CT. *Circulation*. 2020;141(8):616-623. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043805.PMID: 31707849; PMCID: PMC8058781.
14. Polygenic Score for  $\beta$ -Blocker Survival Benefit in European Ancestry Patients With Reduced Ejection Fraction Heart Failure. Lanfear DE, Luzum JA, She R, Gui H, Donahue MP, O'Connor CM, Adams KF, Sanders-van Wijk S, Zeld N, Maeder MT, Sabbah HN, Kraus WE, Brunner-LaRocca HP, Li J, Williams LK. *Circ Heart Fail*. 2020;13(12):e007012. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.007012.PMID: 33012170; PMCID: PMC7738407.
15. Individualized Angiotensin-Converting Enzyme (ACE)-Inhibitor Therapy in Stable Coronary Artery Disease Based on Clinical and Pharmacogenetic Determinants: The PERindopril GENetic (PERGENE) Risk Model. Oemrawsingh RM, Akkerhuis KM, Van Vark LC, Redekop WK, Rudez G, Remme WJ, Bertrand ME, Fox KM, Ferrari R, Danser AH, de Maat M, Simoons ML, Brugs JJ, Boersma E; PERGENE investigators. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(3):e002688. doi: 10.1161/JAHA.115.002688. PMID: 27021566; PMCID: PMC4943245.
16. Pharmacogenomic association of nonsynonymous SNPs in SIGLEC12, A1BG, and the selectin region and cardiovascular outcomes. McDonough CW, Gong Y, Padmanabhan S, Burkley B, Langae TY, Melander O, Pepine CJ, Dominiczak AF, Cooper-Dehoff RM, Johnson JA. *Hypertension*. 2013;62(1):48-54. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00823.PMID: 23690342; PMCID: PMC3686553.
17. Common Genetic Variant Risk Score Is Associated With Drug-Induced QT Prolongation and Torsade de Pointes Risk: A Pilot Study. Strauss DG, Vicente J, Johannesen L, Blinova K, Mason JW, Weeke P, Behr ER, Roden DM, Woosley R, Kosova G, Rosenberg MA, Newton-Cheh C. *Circulation*. 2017;135(14):1300-1310. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023980.PMID: 28213480; PMCID: PMC5380476.
18. Systematic review of the evidence on the cost-effectiveness of pharmacogenomics-guided treatment for cardiovascular diseases. Zhu Y, Swanson KM, Rojas RL, Wang Z, St Sauver JL, Visscher SL, Prokop LJ, Bielinski SJ, Wang L, Weinshilboum R, Borah BJ. *Genet Med*. 2020;22(3):475-486. doi: 10.1038/s41436-019-0667-y.PMID: 31591509; PMCID: PMC7056639.

厚生労働科学研究費補助金  
(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対総合研究事業)  
分担研究報告書

脳血管障害に関するゲノム研究の有用性・必要性

研究分担者 国立循環器病研究センター・脳神経内科・部長 猪原匡史  
研究分担者 富山大学・学術研究部医学系・教授 黒田敏

システマティックレビュー

脳血管障害患者を対象としたゲノム研究が本格化してきた 2017 年以降の英文論文を対象に、PubMed 検索 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/advanced/>) をおこない、Title/Abstract を抽出した。

("mutation"[Title/Abstract] OR "variant"[Title/Abstract] OR "mutations"[Title/Abstract] OR "variants"[Title/Abstract] OR "genome"[Title/Abstract] OR "genomics"[Title/Abstract]) AND ("stroke"[Title] OR "cerebral infarction"[Title] OR "cerebral infarcts"[Title] OR "intracerebral hemorrhage"[Title] OR "subarachnoid hemorrhage"[Title]) AND ("2017/1/1"[Date - Publication] : "2022/12/31"[Date - Publication])

ヒット数 1100 報

上記論文の Title/Abstract を精査し、脳卒中におけるゲノム研究の有用性・必要性に関して、Genome-wide association study (GWAS)、Polygenic risk factor、Mendelian randomization の視点からレビューをおこなった。また、Epigenetics、Pharmacogenomics という観点からも別途レビューをおこなった。上記論文以外にもさらに過去に遡り、重要と考えられる英文論文を参照した。

脳卒中の GWAS

日本を含む東アジアでは欧米諸国と異なり、心筋梗塞よりも脳卒中の罹患率が高い。かつては、食生活の違いに起因すると解釈されていたが、食生活の欧米化を経てもなお脳卒中の罹患・死亡率が高いことは、何らかの遺伝的要因を物語る。脳卒中分野における遺伝学研究は、最も頻度の高い遺伝性脳卒中、CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy) の原因遺伝子が *NOTCH3* 遺伝子であることが報告された 1996 年から本格的に行われるようになった [1]。2002 年ごろ CADASIL の頻度は、一般人口 2 万 5000 人に 1 人(0.004%)と見積もられていたが [2]、次世代シーケンサーの登場とゲノム解析の発展によって、当初の推定

は過小評価されていたことが判明した。現在までに、一般人口の 0.1~0.9% [3, 4]、若年性ラクナ梗塞患者 1~3%で [5, 6]、CADASIL に関連する遺伝子変異が認められることが明らかになっている。したがって日本国内だけで数万人の CADASIL 未診断患者が存在すると疑われている。そのような背景もあり、2022 年に CADASIL の確定診断に必須となる、NOTCH3 遺伝子検査の保険適応が認められるに至った。

一方、CADASIL のような単一遺伝子変異に伴う脳卒中よりも、複数のコモンバリエントが関与する脳卒中の方が、より頻度が高い。ただしこの場合、個々のバリエントの効果量はそれほど大きくないため、ゲノム解析で脳卒中発症に関連する遺伝的リスクを見出すには少なくとも数千以上のサンプル数が必要であり、それを補うために幾つかの国際共同研究が行われてきた。これまでで最も大きな GWAS が MEGASTROKE 研究である[7]。全世界から 67162 人の脳卒中患者と 454450 人のコントロールが登録された MEGASTROKE 研究では、GWAS により 22 個の新規座位を含め、32 個の脳卒中関連座位が同定された。この 22 の新規座位には、脳卒中の病型と関連した座位も含まれていた。例えば 1 番染色体長腕 43 領域に位置する RGS7 遺伝子のバリエント (rs146390073)は、心原性脳塞栓症と関連する一方、9 番染色体長腕 31 領域に位置する LINC01492 遺伝子のバリエント(rs10820405)は、アテローム血栓性脳梗塞と関連した。また、関連した 32 座位には心房細動や虚血性心疾患、高血圧症や脂質異常症を含む血管危険因子と関連する遺伝子が含まれており、共通した遺伝子が脳卒中の病態に関連していることが明らかにされた。ほどなくして、UK Biobank と MEGASTROKE consortium の統合解析の結果(72147 人の脳卒中患者と 823869 人の対照者が登録)、新たに 3 個の脳卒中関連座位が報告された[8]。

GWAS は非常に大きなサンプル数が必要となるが、代償として詳細な臨床情報の取得が困難になるという問題が挙げられる。悪性腫瘍であれば、その組織型や TNM 分類などで、ある程度正確に分類することが比較的容易に可能であるが、脳梗塞の病因診断は、臨床像やさまざまな検査所見を専門医が総合して判断する必要があり、時に複数の要因が合併する脳梗塞も存在する。従って、GWAS の結果の評価に際して、レジストリーのサンプル数のみならず、phenotyping の質も重要となる。UK DNA Lacunar Stroke study と International Stroke Genetics Consortium から抽出された、“MRI で診断されたラクナ梗塞”患者 2987 人を含めた 7338 人のラクナ梗塞と、254798 人のコントロールが登録された GWAS の結果が 2021 年に報告された[9]。ここではラクナ梗塞に関連する 12 座位が報告され、ラクナ梗塞の病態に、細胞外マトリックスの異常、ペリサイトの分化異常などが関与している可能性が示唆された。MRI は脳梗塞を最も正確に診断することができる検査法であり、レジストリーの phenotyping 精度を高めた結果、MEGASTROKE 研究では見出せなかった新規座位を同定できた可能性がある。また、extreme-phenotype である若年性脳梗塞を対象とした解析も有効と考えられ、発症年齢 15~49 歳の脳梗塞 723 人とコントロール 726 人を対象とした GWAS において、ゲノ

ムワイド有意水準に達しなかったものの ( $P=3.79 \times 10^{-6}$ )、23 個の一塩基多型 (single nucleotide polymorphism [SNP]) を含む *NAT10* 遺伝子とラクナ梗塞 (small-vessel stroke) との相関が示唆された[10]。

人種差に焦点を当てた TOPMed 研究では、6833 人の脳卒中症例 (虚血性脳卒中 5616 例、出血性脳卒中 1080 例) と 27116 人のコントロール群が登録され、6 つの祖先グループ、すなわち 22315 人の European、7877 人の Black、2626 人の Hispanic/Latino、850 人の Asian、54 人の Native American、その他 237 人に分けて解析が行われた。その結果、新たに 5 個の脳卒中関連座位を同定できた。しかしながら、アジア人特有の脳卒中関連座位の同定には至らなかった[11]。一方、1609 人の脳卒中患者と 2479 人のコントロールを対象としたインドにおける GWAS では、TOPMed 研究及び MEGASTROKE 研究では有意と判定されなかった 8 個の遺伝子変異が脳卒中関連座位として報告された[12]。さらに、342 人のラクナ梗塞 (small-vessel occlusion) 患者と 1731 人のコントロールを対象とした台湾の GWAS[13] で脳卒中関連座位として報告された *ATG7* 遺伝子変異もこれらの大規模 GWAS では有意と判定されていなかった。*RNF213* 遺伝子 p.R4810K 多型 (rs112735431) は東アジアにおけるアテローム血栓性脳梗塞と関連するバリエーションとして同定されたが[14]、やはりこれらの研究では確認されていない。この背景として、脳梗塞の病型には人種差、地域差があり、MEGASTROKE 研究は世界 20 ヶ国を含む研究ではあったが、主に欧米の脳卒中患者が対象となったことや、SNP アレイを用いる GWAS では低頻度 SNP バリエーションの検出が難しいことが考えられる。以上のように、ゲノム情報を用いた病態解明と新規治療開発においては、人種や民族に応じたゲノム解析が必須であり、また GWAS のみでは限界があることから多面的アプローチでの遺伝子解析が必要である。

### Polygenic risk score に着目した脳卒中の病態解明

脳卒中の遺伝的背景は、CADASIL のように単一の遺伝子変異に起因する場合もあるが、多くは個々の効果量の小さい多数の遺伝子変異の累積効果によって脳卒中発症に至ると考えられている[15]。遺伝統計学の発展や機械学習の台頭に伴い、これらの複数の遺伝子から成る遺伝的リスクを、多遺伝子リスクスコア (polygenic risk score: PRS) として導出し、当該疾患の遺伝的リスクの評価指標として用いられるようになった。脳卒中領域において、PRS は脳卒中リスクの層別化、環境因子とそれに対する個別化管理の有用性の評価、多遺伝子による交絡を調整した脳卒中予後予測など、様々な有用性が期待されている。

GWAS により得られた多くの脳卒中リスクとなる遺伝子座は、個々の効果量が極めて小さいが、これらを用いて構築した PRS は、複数の遺伝子座の影響を統合した指標であり、高い効果量を有する。脳卒中において PRS を応用する場合、PRS と家族歴が脳卒中に与える影響が独立していることや[16]、人種によって PRS の有用性が異なる

ことから[17]、これらの前提となる患者背景を念頭に置く必要がある。また、脳卒中は病態や病因が多様であるため、脳卒中病型ごとの評価が必要である。MEGASTROKEから導出された大規模なアテローム血栓性脳梗塞、心原性脳塞栓症、脳小血管病のPRSは、Geisinger MyCode Community Health Initiative cohortの脳卒中例において、それぞれの病型を予測可能であった[18]。また、心房細動のPRSにより心原性脳塞栓症を他の病型と鑑別可能であった[19]。さらに、心筋梗塞と心房細動のPRSの差異を評価することにより、心筋梗塞のみに関連するリスク遺伝子を決定することが可能であり、より厳密な病型診断に繋がる可能性が考えられている[4, 20-22]。また、原因不明の塞栓性脳梗塞は、心房細動のPRSとの関連が報告されており[19, 20]、同病型の主要因は心原性であると推察され、治療判断への有用性が期待される。

また、脳卒中のPRSと高血圧症、糖尿病、脂質異常症、喫煙など従来の危険因子との関連について複数の研究で検討されている。PRSの脳卒中予測能は、従来の危険因子と比較して同等もしくはそれ以上であると考えられている[23]。また、脳卒中のPRSはこれらの危険因子と独立して関連するとされており[23, 24]、PRSを追加することで脳卒中のリスク予測モデルが改善すると報告されている[23, 25]。さらに、PRSは小児期を含め年齢に依らず生涯一定した値を示すと考えられ、一度のgenotypingによって得られるため、年齢に応じて変化する従来の危険因子と大きく異なる[18, 23]。しかし、脳卒中のPRSに含まれる遺伝子座の多くはこれらの危険因子と関連するため、これらの解釈は慎重に判断する必要がある[26]、PRSで遺伝要因を十分に説明できない場合、環境要因との相互作用をさらに検討する必要がある。また、片頭痛、うつ病、認知症、頭蓋内動脈瘤など他疾患に対するPRSが脳卒中リスク評価においても有用とされている[27-30]。さらに、PRSによる遺伝子リスク層別化のもと、血液型、果物摂取、喫煙など種々のリスクの真の影響を検討する報告も散見される[31-33]。

PRSを用いた脳卒中の予後予測に関して、健康な高齢者集団を対象とした縦断研究で、PRSにより虚血性脳卒中予測が可能となり、従来の危険因子よりも予測精度が改善したと報告されている[34]。また、虚血性脳卒中において、Y染色体モザイク喪失に関するPRS増加が転帰不良と関連するといった報告や[35]、従来の予後不良因子への高血糖・糖尿病のPRSの追加による予後予測モデルの改善が示されている[36]。さらに、PRSを用いて血管危険因子の出現前に、脳卒中発症高リスク者を特定することが可能であると報告されている[37]。また、単一遺伝子疾患におけるPRSを用いた脳卒中リスク評価もなされている。UK biobankからの報告では、CADASILの原因遺伝子であるNOTCH3遺伝子変異キャリアにおいて、脳梗塞発症に関連するPRS高値群と低値群で脳梗塞発症リスクに差がなかったとされており[4]、同遺伝子の効果量の大きさを示す結果となった。

これらの研究結果の蓄積により、将来的に、PRSに基づく脳卒中の診断や、従来の血管リスク因子と統合した個別化医療が臨床応用される可能性がある。

## メンデル無作為化解析 (Mendelian randomization [MR]) による脳卒中の因果関係の推定

MR は、対立形質が無作為に遺伝するという仮定に基づき、遺伝子型を操作変数として用いる分子疫学的解析法である。ある暴露のみに関連し、交絡因子やアウトカムとする疾患とは独立した SNP を選出し、その遺伝子型により、個人をランダム割り付けすることで、暴露因子とアウトカムの因果推論が可能となる[38, 39]。大規模な GWAS の出現により、様々なリスク因子と関連するバリエーションが発見されるようになり[40]、現代の MR 研究では数百から数千の SNP を組み込み、環境要因と独立して疾患との因果関係の推定することが可能となった。MEGASTROKE 研究で脳卒中における大規模な GWAS が 2018 年に発表されて以来[40]、MR 解析は脳卒中の分野でますます適用が拡大されていった。

MR を用いて血管危険因子と脳卒中との因果関係を評価した報告が数多く存在する。収縮期と拡張期血圧に関連する SNP は、虚血性脳卒中 (IS) (Odds ratio [OR] 1.41、1.28)、および頭蓋内出血 (ICH) (OR 1.41、1.29) の高リスクと有意に関連した。IS の病型別の評価では、アテローム血栓性脳梗塞 (LAA) (OR 1.68、1.34)、小血管閉塞 (SVO) (OR 1.47、1.36)、心原性脳塞栓症 (CES) (OR 1.24、1.17) と何れも有意であった。ICH では、深部 ICH との関連を認めたが (OR 1.73、1.54)、脳葉型 ICH との関連は認めなかった[41]。一方、遺伝学的に予測される pressure pulsatility が高いほど、IS のリスクが高いという報告もされている (OR 1.23) [42]。脂質異常症に関して、脳卒中の代表的なリスク因子とである高 LDL コレステロール (LDL-C) 血症は、MR においても脳卒中リスク (OR 1.14) であり、特に LAA と有意に関連した (OR 1.34)。しかしながら、LDL-C と IS の因果関係は、冠動脈疾患 (CAD) と比較してはるかに弱いと考えられている[43]。HDL コレステロールについては ICH と有意な関連を示す (OR 1.74) 一方で、SVO では保護的な関連を示していた (OR 0.79) [44]。さらに、HDL のコレステロール排出能は HDL コレステロール濃度と独立して心血管イベントと逆相関するとされるが、MR 解析で IS リスク低下 (OR 0.79) と関連していた[45]。また、遺伝的に予測される血中リポプロテイン a 濃度上昇は LAA リスクの増加 (OR 1.20)、SVO リスク低下 (OR 0.92) と関連が認められた[46]。家族性高コレステロール血症は IS と関連を認めないとされており[47]、原因遺伝子の一つである PCSK9 遺伝子多型と IS との関連も controversial であるが、わずかに LAA のリスクを低下させる可能性が指摘されている[48, 49]。従来から脳卒中の強いリスクと考えられてきた糖尿病については、関連する SNP は LAA (OR 1.28)、SVO (OR 1.21) 発症と有意に関連するが、CES とは関連しないとされている[50]。

喫煙習慣は MR 解析において IS 後の機能的転帰悪化と関連するが (OR 1.48)、遺伝学的に予測される飲酒嗜好は関連しないと報告されている[51]。また、遺伝的に予測さ

れるコーヒー摂取量は全脳卒中リスクと関連しないが、SVO はコーヒーの高摂取量では保護的な役割を果たしている傾向を認めた (OR 1.26) [52, 53]。一方で、コーヒー摂取は ICH のリスクを増大させた (OR 2.27)。長時間睡眠は脳卒中リスクを増悪させることはよく知られているが、MR 解析では睡眠時間と脳卒中リスクに変関連は指摘されなかった[54]。

非脳卒中疾患を暴露因子とした MR 研究も報告されている。アルツハイマー型認知症に関連する SNP は脳卒中との関連は明らかではない[55, 56]。パーキンソン病と IS リスクは正の因果関係を持つ可能性がある (OR 1.04) 一方、ICH とは関連を認めなかった[55]。また、病型別では CES (OR 1.11)、LAA (OR 1.08) と有意な関連を認めていた[57]。MR により心不全と脳卒中の因果関係が検討されており、すべての IS (OR 1.39)、LAA (OR 1.84)、CES (OR 1.73) で有意に関連していたが、SVO と ICH とは関連しなかった[58]。最近では、COVID-19 による入院において選出された SNP について MR 解析が行われており、IS (OR 1.06) のリスクを高め、更に COVID-19 による重度呼吸器症状と関連する SNP は脳卒中発症と有意に関連した (OR 1.04)[59]。

種々の血液バイオマーカーについても MR を用いて検討されている。炎症性サイトカイン (IL-1Ra, IL-4, sIL-6R, MCP3, TNF1, CRP) は IS と関連しなかった[60-62]。Scavenger receptor class A5(SCARA5)は CES に対して保護的に関連し (OR 0.78)、SCARA6 はくも膜下出血(SAH)のリスク低下に有意に関連し (OR 0.61)、tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis(TNFSF12)が CES リスク低下に関連する (OR 0.86)。一方、TNFSF13 は SAH 発症と有意に関連し (OR 1.53)、TNFSF14 は ICH と有意に関連していた (オッズ比 1.34)。このように、これらのタンパクは、それぞれの脳卒中病型に対する治療標的として注目されている[63]。

ポスト GWAS 時代に入り、遺伝子治療をはじめとした個別化医療の開発が時代の趨勢である。MR によって疾患と因果関係のある SNP の発見が進み、原因 SNP を治療標的とする治療法開発が望まれる。

## 脳卒中の Epigenetics

これまでの GWAS 研究において見出された脳卒中リスクとされている遺伝子変異は、脳卒中の遺伝性のおよそ 1~2%しか説明できないと推定されている[37]。これらの遺伝子変異の多くは、インタージェニック領域やイントロンに存在し、DNase I 酵素に対して感受性の高いクロマチン領域に位置している。これらの領域ではエピジェネティック修飾による遺伝子制御がなされていることから、エピジェネティックな機構が脳卒中リスクと関連することが示唆されていた[7]。脳卒中におけるエピジェネティクスは、DNA メチル化、ヒストン修飾及びクロマチンリモデリング、そして RNA を介したメカニズムからなる[64]。DNA メチル化は、主にシトシンとグアニンが並列する CpG 配列におけるシトシンの C5 位で生じ、5-メチルシトシンが形成されるが、ゲノム安定化、

遺伝子発現及び調節に関わる重要なエピジェネティクス機構である。脳卒中では、ゲノム全体におけるシトシンのメチル化の割合を示す **Global DNA** メチル化レベルが低下しており、中でもレトロトランスポゾンの一つである **long-interspersed nuclear element(LINE-1)**の低メチル化を示し、動脈硬化性病変を来すと考えられており[65, 66]、アテローム機序の脳卒中では **DNA** メチル化の関与が推察される。実際、候補遺伝子のメチル化を評価した研究では、**miR-223** のプロモーターの低メチル化とアテローム血栓性脳梗塞との関連が指摘されている[67]。一方、**Global DNA** メチル化とアテローム血栓性脳梗塞、脳小血管病、心原性塞栓症を含む脳卒中病型の検討では関連が示されず[68]、**DNA** メチル化と病型との関連についてはさらなる検討が必要である。また、脳卒中の病態生理の解明においても **DNA** メチル化は重要である。虚血性脳卒中のエピゲノムワイド関連研究 (**EWAS**) では、炎症や血管新生に関連した **21** の遺伝子座において、**CpG** 配列が集積する **CpG** 部位の **22** 箇所において **DNA** メチル化の違いが示されている[69]。また、虚血性脳卒中におけるメチル化 **DNA** のネットワーク解析においては、一酸化窒素やホモシステインの経路が活性化しており、脂質蓄積が抑制されていた[66]。また、出血性脳卒中においても、脳内出血では炎症に関連した領域で **DNA** メチル化状態が対照と比較して亢進もしくは低下しており[70]、破裂動脈瘤性クモ膜下出血においては鉄のホメオスタシスに関連した **CpG** 部位での **DNA** メチル化状態が急性期及び長期転帰と関連すると報告されている[71]。

ヒストン修飾は、アセチル化・脱アセチル化による転写因子の調節や、クロマチン構造の再構成を引き起こす。ヒストンの異常な修飾により、血管平滑筋細胞の増殖が促され、またコレステロールの合成・輸送に変化をきたし、クロマチンの状態により脂質代謝を変化させることによりアテローム硬化に寄与し、主幹動脈閉塞を含む脳卒中リスクを高めると考えられている[72]。また、ゲノムの転写領域の **98%**を占めるノンコーディング **RNA** (**ncRNA**) は、**DNA** メチル化・アセチル化、転写調整、転写後修飾、クロマチン構造変化など多岐に渡り関与するが、**miRNA** は **ncRNA** の中で最も特徴的なサブクラスであることが知られている[64, 66]。多数の脳卒中に関連する **miRNA** が報告されているが、**miR-223** は再現性を持って脳虚血イベントとの関連を示されており、**miR-16** は超急性期脳梗塞の診断及び予後予測バイオマーカーとして報告されている[73]。また、脳出血については **miR-21**、**miR-24**、**miR-26**、**let-7f**、**miR-26a**、**miR-155** が疾患の表現型との関連を報告されている。以上のように、複数の機序からなるエピジェネティクスは脳卒中の病態や予測に関して有用性が考えられているが、今後それぞれが脳卒中における新たな治療ターゲットとしても期待されている。

### ゲノム薬理学 (**Pharmacogenomics**) の視点からの脳卒中新規治療法の開発

抗血小板薬や抗凝固薬などの抗血栓薬は虚血性脳卒中の予防に広く用いられているが、抗血栓薬の治療効果には大きな個人差が存在することが、経験的に知られていた。

近年、抗血栓薬の治療効果の個人差は、遺伝子変異の影響が大きいことが明らかになった[74]。ゲノム技術の進歩により、脳卒中や心血管疾患に関連した遺伝子の解明が進み、薬物治療における個別化医療が期待されるようになった。ゲノム薬理学は、「薬物応答と関連する DNA および RNA の特性の変異に関する研究」と定義されているが、患者の遺伝子情報に基づき、特異的な介入を行うことにより、個々の患者に応じた治療の最適化を目指す学問である。これまで複数の研究で、個人の遺伝子型が抗血栓療法の効果に影響することが示されてきたが、研究結果の異質性や、脳卒中領域で遺伝子ガイド治療の効果をも十分に検証した無作為化比較試験（RCT; Randomized controlled trial）が存在しないこと、費用対効果のエビデンスが乏しいことから、臨床応用には至っていない。

抗血小板薬は脳卒中において最も使用頻度の高い薬剤の一つであり、これまでゲノム薬理学に基づいた複数の研究が報告されている。アスピリンは、脳卒中の二次予防に最も広く用いられている抗血小板薬である。アスピリンはシクロオキシゲナーゼ 1 を不可逆的に不活性化し、アラキドン酸からのトロンボキサン A2 の産生を抑え、血小板の活性化を抑制する。アスピリン抵抗性は、患者のアドヒアランス不良、不適切な投薬、薬物相互作用、遺伝的素因などに起因する可能性がある。フィブリン受容体と von Willebrand 因子をコードする、血小板受容体糖タンパク質 IIIa 遺伝子の *PIA1/A2* 多型は、アスピリン抵抗性に関連する遺伝子変異として研究されてきた。アスピリンを継続投与された冠動脈疾患を有する患者において、*PIA1/A2* 多型とアスピリン抵抗性検査、有害事象との関連を評価した 35 研究のメタアナリシスでは、*PIA1/A2* 多型はアスピリン抵抗性、有害事象いずれにも関連しないことが示された[75]。

クロピドグレルは、しばしばアスピリンと 2 剤併用抗血小板療法で用いられる ADP 受容体遮断薬の一つである。クロピドグレルは、血小板表面の P2Y12 受容体を標的とするプロドラッグであるが、その薬物動態は代謝酵素をコードする *CYP2C19* 遺伝子多型による影響を受けることがよく知られている。*CYP2C19* 遺伝子多型は大きく 3 つに分類され、変異アレルを有さない extensive metabolizer (EM, CYP \*1/\*1)、1 つの変異アレルを有する intermediate metabolizer (IM, CYP \*1/\*2, \*1/\*3)、2 つの変異アレルを有する poor metabolizer (PM, CYP \*2/\*2, \*2/\*3, \*3/\*3) に分類される。PM は酵素機能が欠損しており、IM は機能低下が認められる。この遺伝子多型には人種差があり、欧米人では PM の頻度は 3~5% であるのに対し、日本人では 18~23% とその頻度が高い。IM/PM 群では、クロピドグレルの活性代謝物の血中濃度は EM 群のそれと比べて有意に低値を示し、血小板凝集抑制作用も有意に低下すると報告されている。近年、活性体であるため *CYP2C19* 遺伝子多型の影響が少ない ADP 受容体遮断薬であるチカグレロル、プラスグレルが選択可能となったが、ADP 受容体阻害薬治療の指針となる *CYP2C19* 検査は、心疾患・脳卒中の臨床で十分に普及してこなかった。

冠動脈疾患において、PCI 後の *CYP2C19* 遺伝子多型検査を用いた遺伝子ガイド治療について、複数の RCT で結果が一定しなかったが、これにより同検査の普及が遅れた

可能性がある。近年報告された 15 件の RCT を対象としたメタアナリシスでは、PCI 後の遺伝子ガイド抗血小板療法は主要有害心血管イベント (MACE) のリスク低下と関連し (Risk Ratio 0.80)、全出血のリスクには影響しなかった[76]。同結果は PCI 後の薬物療法の最適化における遺伝子検査の適応を支持する結果と言える。一方、脳卒中患者においては遺伝子ガイド治療自体の有用性を検証した RCT はないものの、CYP2C19 検査の有用性を示す報告がなされている。中国における CHANCE 研究のサブ解析では、クロピドグレルとアスピリンを投与された軽症脳梗塞/TIA 患者において、eGFR <75 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> の場合には、CYP2C19 機能喪失型アレル保有者では新規脳卒中リスクが高いことが示された[77]。続く CHANCE-2 研究では発症 24 時間以内に CYP2C19 機能喪失型アレルを有する急性期脳梗塞/TIA 患者を対象とし、クロピドグレル投与群に比して、チカグレロル投与群は 90 日時点の新規脳卒中が少なく (HR 0.77)、中等度～重度出血に差はないものの全出血はチカグレロル群が多いことが示された (HR 2.18)[78]。このことから、CYP2C19 遺伝子多型を判定せず、全ての患者でチカグレロルを投与した場合、全体としての出血イベントが多くなることが予想されるため、虚血性脳卒中における介入前の遺伝子多型の判定の有効性が期待される。また、CYP2C19 遺伝子検査スクリーニング下では、CYP2C19 機能喪失型の虚血性脳卒中患者に対するチカグレロルはクロピドグレルに代わる費用対効果の高い薬剤であることが示唆された[79]。

こうしたゲノム薬理学情報に基づく医療がすでに臨床実装されている例として、ヴァンダービルト大学の PREDICT プロジェクトがあげられる[80]。34 項目の薬剤代謝酵素 CYP 多型判定チップの結果が電子カルテに組み込まれ、医師の処方オーダー時に警告表示が行われる。具体的には、CYP2C19 多型が \*2/\*2 の患者にクロピドグレルを処方しようとする時、他剤への変更や、クロピドグレルの分量を 2 倍にするなどの提案が電子カルテ上で行われる。ゲノム薬理的検査を脳卒中診療に応用するためには、特に脳梗塞急性期で最適な抗血小板療法が求められること、東アジア人では CYP2C19 機能喪失型アレルの頻度が高いことから、CYP2C19 多型迅速診断法の確立が望まれる。今後、CYP2C19 多型迅速診断法に基づくゲノムガイド急性期抗血小板療法の確立とその有効性・安全性の検証が必要である。

## 文献

1.  
Notch3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia  
Joutel A, Corpechot C, Ducros A, Vahedi K, Chabriat H, Mouton P, Alamowitch S, Domenga V, Cecillion M, Marechal E, Maciazek J, Vayssiere C, Cruaud C, Cabanis EA, Ruchoux MM, Weissenbach J, Bach JF, Bousser MG, Tournier-Lasserre E  
Nature. 1996;383(6602):707-710. doi: 10.1038/383707a0. PMID: 8878478
2.  
CADASIL: a common form of hereditary arteriopathy causing brain infarcts and dementia  
Kalimo H, Ruchoux MM, Viitanen M, Kalaria RN  
Brain Pathol. 2002;12(3):371-384. doi: 10.1111/j.1750-3639.2002.tb00451.x. PMID: 12146805
3.  
Archetypal NOTCH3 mutations frequent in public exome: implications for CADASIL  
Rutten JW, Dauwerse HG, Gravesteijn G, van Belzen MJ, van der Grond J, Polke JM, Bernal-Quiros M, Lesnik Oberstein SA  
Ann Clin Transl Neurol. 2016;3(11):844-853. doi: 10.1002/acn3.344. PMID: 27844030
4.  
Association of Vascular Risk Factors and Genetic Factors With Penetrance of Variants Causing Monogenic Stroke  
Cho BPH, Harshfield EL, Al-Thani M, Tozer DJ, Bell S, Markus HS  
JAMA Neurol. 2022;79(12):1303-1311. doi: 10.1001/jamaneurol.2022.3832. PMID: 36300346
5.  
Prevalence and Atypical Clinical Characteristics of NOTCH3 Mutations Among Patients Admitted for Acute Lacunar Infarctions  
Okada T, Washida K, Irie K, Saito S, Noguchi M, Tomita T, Koga M, Toyoda K, Okazaki S, Koizumi T, Mizuta I, Mizuno T, Ihara M  
Front Aging Neurosci. 2020;12(130). doi: 10.3389/fnagi.2020.00130. PMID: 32477100
6.  
Broad phenotype of cysteine-altering NOTCH3 variants in UK Biobank: CADASIL to nonpenetrance  
Rutten JW, Hack RJ, Duering M, Gravesteijn G, Dauwerse JG, Overzier M, van den Akker EB, Slagboom E, Holstege H, Nho K, Saykin A, Dichgans M, Malik R, Lesnik Oberstein SAJ  
Neurology. 2020;95(13):e1835-e1843. doi: 10.1212/WNL.0000000000010525. PMID: 32732295
7.  
Multiancestry genome-wide association study of 520,000 subjects identifies 32 loci associated with stroke and stroke subtypes  
Malik R, Chauhan G, Traylor M, Sargurupremraj M, Okada Y, Mishra A, Rutten-Jacobs L, Giese AK, van der Laan SW, Gretarsdottir S, Anderson CD, Chong M, Adams HHH, Ago T, Almgren P, Amouyel P, Ay H, Bartz TM, Benavente OR, Bevan S, Boncoraglio GB, Brown RD, Jr., Butterworth AS, Carrera C, Carty CL, Chasman DI, Chen WM, Cole JW, Correa A, Cotlarciuc I, Cruchaga C, Danesh J, de Bakker PIW, DeStefano AL, den Hoed M, Duan Q, Engelter ST, Falcone GJ, Gottesman RF, Grewal RP, Gudnason V, Gustafsson S, Haessler J, Harris TB, Hassan A, Havulinna AS, Heckbert SR, Holliday EG, Howard G, Hsu FC, Hyacinth HI, Ikram MA, Ingelsson E, Irvin MR, Jian X, Jiménez-Conde J, Johnson JA, Jukema JW, Kanai M, Keene KL, Kissela BM, Kleindorfer DO, Kooperberg C, Kubo M, Lange LA, Langefeld CD, Langenberg C, Launer LJ, Lee JM, Lemmens R, Leys D, Lewis CM, Lin WY, Lindgren AG, Lorentzen E, Magnusson PK, Maguire J, Manichaikul A, McArdle PF, Meschia JF, Mitchell BD, Mosley TH, Nalls MA, Ninomiya T, O'Donnell MJ, Psaty BM, Pulit SL, Rannikmäe K, Reiner AP, Rexrode KM, Rice K, Rich SS, Ridker PM, Rost NS, Rothwell PM, Rotter JI, Rundek T, Sacco RL, Sakae S, Sale MM, Salomaa V, Sapkota BR, Schmidt R, Schmidt CO, Schminke U, Sharma P, Slowik A, Sudlow CLM, Tanislav C, Tatlisumak T, Taylor KD, Thijs VNS, Thorleifsson G, Thorsteinsdottir U, Tiedt S, Trompet S, Tzourio C, van Duijn CM, Walters M, Wareham NJ, Wassertheil-Smoller S, Wilson JG, Wiggins KL, Yang Q, Yusuf S, Bis JC, Pastinen T, Ruusalepp A, Schadt EE, Koplev S, Björkegren JLM, Codoni V, Civelek M, Smith NL, Trégouët DA, Christophersen IE, Roselli C, Lubitz SA, Ellinor PT, Tai ES, Kooper JS, Kato N, He J, van der Harst P, Elliott P, Chambers JC, Takeuchi F, Johnson AD, Sanghera DK, Melander O, Jern C, Strbian D, Fernandez-Cadenas I, Longstreth WT, Jr., Rolfs A, Hata J, Woo D, Rosand J, Pare G, Hopewell JC, Saleheen D, Stefansson K, Worrall BB, Kittner SJ, Seshadri S, Fornage M, Markus HS, Howson JMM, Kamatani Y, Debette S, Dichgans M  
Nat Genet. 2018;50(4):524-537. doi: 10.1038/s41588-018-0058-3. PMID: 29531354
8.  
Genome-wide meta-analysis identifies 3 novel loci associated with stroke  
Malik R, Rannikmäe K, Traylor M, Georgakis MK, Sargurupremraj M, Markus HS, Hopewell JC, Debette S, Sudlow CLM, Dichgans M

- Ann Neurol. 2018;84(6):934-939. doi: 10.1002/ana.25369. PMID: 30383316
9.  
Genetic basis of lacunar stroke: a pooled analysis of individual patient data and genome-wide association studies  
Traylor M, Persyn E, Tomppo L, Klasson S, Abedi V, Bakker MK, Torres N, Li L, Bell S, Rutten-Jacobs L, Tozer DJ, Griessenauer CJ, Zhang Y, Pedersen A, Sharma P, Jimenez-Conde J, Rundek T, Grewal RP, Lindgren A, Meschia JF, Salomaa V, Havulinna A, Kourkoulis C, Crawford K, Marini S, Mitchell BD, Kittner SJ, Rosand J, Dichgans M, Jern C, Strbian D, Fernandez-Cadenas I, Zand R, Ruigrok Y, Rost N, Lemmens R, Rothwell PM, Anderson CD, Wardlaw J, Lewis CM, Markus HS  
Lancet Neurol. 2021;20(5):351-361. doi: 10.1016/s1474-4422(21)00031-4. PMID: 33773637
10.  
Exome Array Analysis of Early-Onset Ischemic Stroke  
Jaworek T, Ryan KA, Gaynor BJ, McArdle PF, Stine OC, TD OC, Lopez H, Aparicio HJ, Gao Y, Lin X, Groves ML, Flaherty ML, Liu S, Yang Q, Wilson J, Seshadri S, Kittner SJ, Mitchell BD, Xu H, Cole JW  
Stroke. 2020;51(11):3356-3360. doi: 10.1161/strokeaha.120.031357. PMID: 32912094
11.  
Whole-Genome Sequencing Association Analyses of Stroke and Its Subtypes in Ancestrally Diverse Populations From Trans-Omics for Precision Medicine Project  
Hu Y, Haessler JW, Manansala R, Wiggins KL, Moscati A, Beiser A, Heard-Costa NL, Sarnowski C, Raffield LM, Chung J, Marini S, Anderson CD, Rosand J, Xu H, Sun X, Kelly TN, Wong Q, Lange LA, Rotter JI, Correa A, Vasani RS, Seshadri S, Rich SS, Do R, Loos RJJ, Longstreth WT, Jr., Bis JC, Psaty BM, Tirschwell DL, Assimes TL, Silver B, Liu S, Jackson R, Wassertheil-Smoller S, Mitchell BD, Fornage M, Auer PL, Reiner AP, Kooperberg C, Trans-Omics for Precision Medicine Stroke Working Group tNT-OfPMC  
Stroke. 2022;53(3):875-885. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.031792. PMID: 34727735
12.  
Association of SUMOylation Pathway Genes With Stroke in a Genome-Wide Association Study in India  
Kumar A, Chauhan G, Sharma S, Dabla S, Sylaja PN, Chaudhary N, Gupta S, Agrawal CS, Anand KS, Srivastava AK, Vibha D, Sagar R, Raj R, Maheshwari A, Vivekanandhan S, Kaul B, Raghavan S, Gorthi SP, Mohania D, Kaushik S, Yadav RK, Hazarika A, Sharma P, Prasad K  
Neurology. 2021;97(4):e345-e356. doi: 10.1212/wnl.0000000000012258. PMID: 34031191
13.  
A genome-wide association study links small-vessel ischemic stroke to autophagy  
Lee TH, Ko TM, Chen CH, Chang YJ, Lu LS, Chang CH, Huang KL, Chang TY, Lee JD, Chang KC, Yang JT, Wen MS, Wang CY, Chen YT, Chen TC, Chou SY, Lee MM, Chen YT, Wu JY  
Sci Rep. 2017;7(1):15229. doi: 10.1038/s41598-017-14355-3. PMID: 29123153
14.  
Moyamoya Disease Susceptibility Variant *RNF213* p.R4810K Increases the Risk of Ischemic Stroke Attributable to Large-Artery Atherosclerosis  
Okazaki S, Morimoto T, Kamatani Y, Kamimura T, Kobayashi H, Harada K, Tomita T, Higashiyama A, Takahashi JC, Nakagawara J, Koga M, Toyoda K, Washida K, Saito S, Takahashi A, Hirata M, Matsuda K, Mochizuki H, Chong M, Pare G, O'Donnell M, Ago T, Hata J, Ninomiya T, Dichgans M, Debette S, Kubo M, Koizumi A, Ihara M  
Circulation. 2019;139(2):295-298. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038439. PMID: 30615506
15.  
Dissecting Polygenic Etiology of Ischemic Stroke in the Era of Precision Medicine  
Li J, Abedi V, Zand R  
J Clin Med. 2022;11(20):10.3390/jcm11205980. PMID: 36294301
16.  
A Family and a Genome-Wide Polygenic Risk Score Are Independently Associated With Stroke in a Population-Based Study  
Hammerle M, Forer L, Schonherr S, Peters A, Grallert H, Kronenberg F, Gieger C, Lamina C  
Stroke. 2022;53(7):2331-2339. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.036551. PMID: 35387493
17.  
Genetic Contributors of Incident Stroke in 10,700 African Americans With Hypertension: A Meta-Analysis From the Genetics of Hypertension Associated Treatments and Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke Studies  
Armstrong ND, Srinivasasainagendra V, Patki A, Tanner RM, Hidalgo BA, Tiwari HK, Limdi NA, Lange EM, Lange LA, Arnett DK, Irvin MR  
Front Genet. 2021;12(781451). doi: 10.3389/fgene.2021.781451. PMID: 34992631
18.  
Stroke Genomics: Current Knowledge, Clinical Applications and Future Possibilities  
Appunni S, Rubens M, Ramamoorthy V, Saxena A, McGranaghan P, Veledar E  
Brain Sci. 2022;12(3):10.3390/brainsci12030302. PMID: 35326259

19.  
Atrial fibrillation genetic risk differentiates cardioembolic stroke from other stroke subtypes  
Pulit SL, Weng LC, McArdle PF, Trinquart L, Choi SH, Mitchell BD, Rosand J, de Bakker PIW, Benjamin EJ, Ellinor PT, Kittner SJ, Lubitz SA, Anderson CD  
Neurol Genet. 2018;4(6):e293. doi: 10.1212/NXG.0000000000000293. PMID: 30584597
20.  
A Polygenic Risk Score Based on a Cardioembolic Stroke Multitrait Analysis Improves a Clinical Prediction Model for This Stroke Subtype  
Carcel-Marquez J, Muino E, Gallego-Fabrega C, Cullell N, Lledos M, Lluicia-Carol L, Sobrino T, Campos F, Castillo J, Freijo M, Arenillas JF, Obach V, Alvarez-Sabin J, Molina CA, Ribo M, Jimenez-Conde J, Roquer J, Munoz-Narbona L, Lopez-Cancio E, Millan M, Diaz-Navarro R, Vives-Bauza C, Serrano-Heras G, Segura T, Ibanez L, Heitsch L, Delgado P, Dhar R, Krupinski J, Delgado-Mederos R, Prats-Sanchez L, Camps-Renom P, Blay N, Sumoy L, de Cid R, Montaner J, Cruchaga C, Lee JM, Marti-Fabregas J, Fernandez-Cadenas I  
Front Cardiovasc Med. 2022;9(940696). doi: 10.3389/fcvm.2022.940696. PMID: 35872910
21.  
Genetic Architecture of Stroke of Undetermined Source: Overlap with Known Stroke Etiologies and Associations with Modifiable Risk Factors  
Georgakis MK, Parodi L, Frerich S, Mayerhofer E, Tsvigoulis G, Pirruccello JP, Slowik A, Rundek T, Malik R, Dichgans M, Rosand J, Anderson CD, Network NSG  
Ann Neurol. 2022;91(5):640-651. doi: 10.1002/ana.26332. PMID: 35178771
22.  
Combining Clinical and Polygenic Risk Improves Stroke Prediction Among Individuals With Atrial Fibrillation  
O'Sullivan JW, Shcherbina A, Justesen JM, Turakhia M, Perez M, Wand H, Tcheandjieu C, Clarke SL, Rivas MA, Ashley EA  
Circ Genom Precis Med. 2021;14(3):e003168. doi: 10.1161/CIRCGEN.120.003168. PMID: 34029116
23.  
Risk Prediction Using Polygenic Risk Scores for Prevention of Stroke and Other Cardiovascular Diseases  
Abraham G, Rutten-Jacobs L, Inouye M  
Stroke. 2021;52(9):2983-2991. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.032619. PMID: 34399584
24.  
Genome-Wide Polygenic Score and the Risk of Ischemic Stroke in a Prospective Cohort: The Hisayama Study  
Hachiya T, Hata J, Hirakawa Y, Yoshida D, Furuta Y, Kitazono T, Shimizu A, Ninomiya T  
Stroke. 2020;51(3):759-765. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.027520. PMID: 32000589
25.  
Genetic Predisposition to Ischemic Stroke: A Polygenic Risk Score  
Hachiya T, Kamatani Y, Takahashi A, Hata J, Furukawa R, Shiwa Y, Yamaji T, Hara M, Tanno K, Ohmomo H, Ono K, Takashima N, Matsuda K, Wakai K, Sawada N, Iwasaki M, Yamagishi K, Ago T, Ninomiya T, Fukushima A, Hozawa A, Minegishi N, Satoh M, Endo R, Sasaki M, Sakata K, Kobayashi S, Ogasawara K, Nakamura M, Hitomi J, Kita Y, Tanaka K, Iso H, Kitazono T, Kubo M, Tanaka H, Tsugane S, Kiyohara Y, Yamamoto M, Sobue K, Shimizu A  
Stroke. 2017;48(2):253-258. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.014506. PMID: 28034966
26.  
Letter by Zheng Regarding Article, "Genome-Wide Polygenic Score and the Risk of Ischemic Stroke in a Prospective Cohort: the Hisayama Study"  
Zheng BK  
Stroke. 2020;51(7):e128-e129. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.029522. PMID: 32498660
27.  
Genetic Study of White Matter Integrity in UK Biobank (N=8448) and the Overlap With Stroke, Depression, and Dementia  
Rutten-Jacobs LCA, Tozer DJ, Duering M, Malik R, Dichgans M, Markus HS, Traylor M  
Stroke. 2018;49(6):1340-1347. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.020811. PMID: 29752348
28.  
Migraine-Associated Common Genetic Variants Confer Greater Risk of Posterior vs. Anterior Circulation Ischemic Stroke☆  
Frid P, Xu H, Mitchell BD, Drake M, Wasselius J, Gaynor B, Ryan K, Giese AK, Schirmer M, Donahue KL, Irie R, Bouts M, McIntosh EC, Mocking SJT, Dalca AV, Giralt-Steinhauer E, Holmegaard L, Jood K, Roquer J, Cole JW, McArdle PF, Broderick JP, Jimenez-Conde J, Jern C, Kissela BM, Kleindorfer DO, Lemmens R, Meschia JF, Rosand J, Rundek T, Sacco RL, Schmidt R, Sharma P, Slowik A, Thijs V, Woo D, Worrall BB, Kittner SJ, Petersson J, Golland P, Wu O, Rost NS, Lindgren A  
J Stroke Cerebrovasc Dis. 2022;31(8):106546. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2022.106546. PMID: 35576861

29.  
Polygenic Risk for Depression Increases Risk of Ischemic Stroke: From the Stroke Genetics Network Study  
Wassertheil-Smoller S, Qi Q, Dave T, Mitchell BD, Jackson RD, Liu S, Park K, Salinas J, Dunn EC, Leira EC, Xu H, Ryan K, Smoller JW  
Stroke. 2018;49(3):543-548. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.018857. PMID: 29438084
30.  
Genome-wide polygenic risk impact on intracranial aneurysms and acute ischemic stroke  
Hong EP, Youn DH, Kim BJ, Lee JJ, Na D, Ahn JH, Park JJ, Rhim JK, Kim HC, Jeon HJ, Hwang G, Jeon JP, on the behalf of The First Korean Stroke Genetics Association R  
PLoS One. 2022;17(4):e0265581. doi: 10.1371/journal.pone.0265581. PMID: 35427368
31.  
Contribution of Common Genetic Variants to Risk of Early Onset Ischemic Stroke  
Jaworek T, Xu H, Gaynor BJ, Cole JW, Rannikmae K, Stanne TM, Tomppo L, Abedi V, Amouyel P, Armstrong ND, Attia J, Bell S, Benavente OR, Boncoraglio GB, Butterworth A, Cervical Artery D, Ischemic Stroke Patients C, Carcel-Marquez J, Chen Z, Chong M, Cruchaga C, Cushman M, Danesh J, Debette S, Duggan DJ, Durda JP, Engstrom G, Enzinger C, Faul JD, Fecteau NS, Fernandez-Cadenas I, Gieger C, Giese AK, Grewal RP, Grittner U, Havulinna AS, Heitsch L, Hochberg MC, Holliday E, Hu J, Ilinca A, Consortium I, Irvin MR, Jackson RD, Jacob MA, Janssen RR, Jimenez-Conde J, Johnson JA, Kamatani Y, Kardia SL, Koido M, Kubo M, Lange L, Lee JM, Lemmens R, Levi CR, Li J, Li L, Lin K, Lopez H, Luke S, Maguire J, McArdle PF, McDonough CW, Meschia JF, Metso T, Muller-Nurasyid M, O'Connor TD, O'Donnell M, Peddareddygari LR, Pera J, Perry JA, Peters A, Putaala J, Ray D, Rexrode K, Ribases M, Rosand J, Rothwell PM, Rundek T, Ryan KA, Sacco RL, Salomaa V, Sanchez-Mora C, Schmidt R, Sharma P, Slowik A, Smith JA, Smith NL, Wassertheil-Smoller S, Soederholm M, Stine OC, Strbian D, Sudlow CL, Tatlisumak T, Terao C, Thijs V, Torres-Aguila NP, Tregouet DA, Tuladhar AM, Veldink JH, Walters RG, Weir DR, Woo D, Worrall BB, Hong CC, Ross O, Zand R, Leeuw FE, Lindgren AG, Pare G, Anderson CD, Markus HS, Jern C, Malik R, Dichgans M, Mitchell BD, Kittner SJ, Early Onset Stroke Genetics Consortium of the International Stroke Genetics C  
Neurology. 2022;99(16):e1738-1754. doi: 10.1212/WNL.0000000000201006. PMID: 36240095
32.  
Genetic Predisposition, Fruit Intake and Incident Stroke: A Prospective Chinese Cohort Study  
Wang J, Li J, Liu F, Huang K, Yang X, Liu X, Cao J, Chen S, Shen C, Yu L, Lu F, Zhao L, Li Y, Hu D, Huang J, Gu D, Lu X  
Nutrients. 2022;14(23):10.3390/nu14235056. PMID: 36501087
33.  
Genetically Determined Smoking Behavior and Risk of Nontraumatic Subarachnoid Hemorrhage  
Acosta JN, Szejko N, Both CP, Vanent K, Noche RB, Gill TM, Matouk CC, Sheth KN, Gunel M, Falcone GJ  
Stroke. 2021;52(2):582-587. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.031622. PMID: 33440997
34.  
Predictive Performance of a Polygenic Risk Score for Incident Ischemic Stroke in a Healthy Older Population  
Neumann JT, Riaz M, Bakshi A, Polekhina G, Thao LTP, Nelson MR, Woods RL, Abraham G, Inouye M, Reid CM, Tonkin AM, Williamson JD, Donnan GA, Brodtmann A, Cloud GC, McNeil JJ, Lacaze P  
Stroke. 2021;52(9):2882-2891. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.033670. PMID: 34039031
35.  
Genetic Predisposition to Mosaic Chromosomal Loss Is Associated With Functional Outcome After Ischemic Stroke  
Johansson M, Pedersen A, Cole JW, Lagging C, Lindgren A, Maguire JM, Rost NS, Soderholm M, Worrall BB, Stanne TM, Jern C  
Neurol Genet. 2021;7(6):e634. doi: 10.1212/NXG.0000000000000634. PMID: 34786478
36.  
Application of hyperglycemia/diabetes-derived polygenic risk scores on the risk of poor outcomes after an ischemic stroke  
Chen YL, Chi NF, Chiou HY, Hu CJ, Jeng JS, Tang SC, Lin HJ, Hsieh YC, Formosa Stroke Genetic C  
J Chin Med Assoc. 2022;85(1):81-87. doi: 10.1097/JCMA.0000000000000666. PMID: 35006127
37.  
Stroke genetics: discovery, biology, and clinical applications  
Dichgans M, Pulit SL, Rosand J  
Lancet Neurol. 2019;18(6):587-599. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30043-2. PMID: 30975520
38.  
Reading Mendelian randomisation studies: a guide, glossary, and checklist for clinicians  
Davies NM, Holmes MV, Davey Smith G  
Bmj. 2018;362(k601). doi: 10.1136/bmj.k601. PMID: 30002074
- 39.

Guidelines for performing Mendelian randomization investigations

Burgess S, Davey Smith G, Davies NM, Dudbridge F, Gill D, Glymour MM, Hartwig FP, Holmes MV, Minelli C, Relton CL, Theodoratou E

Wellcome Open Res. 2019;4(186). doi: 10.12688/wellcomeopenres.15555.2. PMID: 32760811

40.

Publisher Correction: Multiancestry genome-wide association study of 520,000 subjects identifies 32 loci associated with stroke and stroke subtypes

Malik R, Chauhan G, Traylor M, Sargurupremraj M, Okada Y, Mishra A, Rutten-Jacobs L, Giese AK, van der Laan SW, Gretarsdottir S, Anderson CD, Chong M, Adams HHH, Ago T, Almgren P, Amouyel P, Ay H, Bartz TM, Benavente OR, Bevan S, Boncoraglio GB, Brown RD, Jr., Butterworth AS, Carrera C, Carty CL, Chasman DI, Chen WM, Cole JW, Correa A, Cotlarciuc I, Cruchaga C, Danesh J, de Bakker PIW, DeStefano AL, den Hoed M, Duan Q, Engelter ST, Falcone GJ, Gottesman RF, Grewal RP, Gudnason V, Gustafsson S, Haessler J, Harris TB, Hassan A, Havulinna AS, Heckbert SR, Holliday EG, Howard G, Hsu FC, Hyacinth HI, Ikram MA, Ingelsson E, Irvin MR, Jian X, Jiménez-Conde J, Johnson JA, Jukema JW, Kanai M, Keene KL, Kissela BM, Kleindorfer DO, Kooperberg C, Kubo M, Lange LA, Langefeld CD, Langenberg C, Launer LJ, Lee JM, Lemmens R, Leys D, Lewis CM, Lin WY, Lindgren AG, Lorentzen E, Magnusson PK, Maguire J, Manichaikul A, McArdle PF, Meschia JF, Mitchell BD, Mosley TH, Nalls MA, Ninomiya T, O'Donnell MJ, Psaty BM, Pulit SL, Rannikmäe K, Reiner AP, Rexrode KM, Rice K, Rich SS, Ridker PM, Rost NS, Rothwell PM, Rotter JI, Rundek T, Sacco RL, Sakae S, Sale MM, Salomaa V, Sapkota BR, Schmidt R, Schmidt CO, Schminke U, Sharma P, Slowik A, Sudlow CLM, Tanislav C, Tatlisumak T, Taylor KD, Thijs VNS, Thorleifsson G, Thorsteinsdottir U, Tiedt S, Trompet S, Tzourio C, van Duijn CM, Walters M, Wareham NJ, Wassertheil-Smoller S, Wilson JG, Wiggins KL, Yang Q, Yusuf S, Bis JC, Pastinen T, Ruusalepp A, Schadt EE, Koplev S, Björkegren JLM, Codoni V, Civelek M, Smith NL, Tréguët DA, Christophersen IE, Roselli C, Lubitz SA, Ellinor PT, Tai ES, Kooner JS, Kato N, He J, van der Harst P, Elliott P, Chambers JC, Takeuchi F, Johnson AD, Sanghera DK, Melander O, Jern C, Strbian D, Fernandez-Cadenas I, Longstreth WT, Jr., Rolfs A, Hata J, Woo D, Rosand J, Pare G, Hopewell JC, Saleheen D, Stefansson K, Worrall BB, Kittner SJ, Seshadri S, Fornage M, Markus HS, Howson JMM, Kamatani Y, Dobbins S, Dichgans M

Nat Genet. 2019;51(7):1192-1193. doi: 10.1038/s41588-019-0449-0. PMID: 31160810

41.

Genetically determined blood pressure, antihypertensive drug classes, and risk of stroke subtypes

Georgakis MK, Gill D, Webb AJS, Evangelou E, Elliott P, Sudlow CLM, Dehghan A, Malik R, Tzoulaki I, Dichgans M

Neurology. 2020;95(4):e353-e361. doi: 10.1212/wnl.00000000000009814. PMID: 32611631

42.

Genetically Predicted Blood Pressure Across the Lifespan: Differential Effects of Mean and Pulse Pressure on Stroke Risk

Georgakis MK, Gill D, Malik R, Protogerou AD, Webb AJS, Dichgans M

Hypertension. 2020;76(3):953-961. doi: 10.1161/hypertensionaha.120.15136. PMID: 32623925

43.

Relative effects of LDL-C on ischemic stroke and coronary disease: A Mendelian randomization study

Valdes-Marquez E, Parish S, Clarke R, Stari T, Worrall BB, Hopewell JC

Neurology. 2019;92(11):e1176-e1187. doi: 10.1212/wnl.00000000000007091. PMID: 30787162

44.

Genetic determinants of circulating metabolites and the risk of stroke and its subtypes

Wang RZ, Huang SY, Li HQ, Yang YX, Chen SD, Yu JT

Eur J Neurol. 2022;29(12):3711-3719. doi: 10.1111/ene.15549. PMID: 36086915

45.

Differential Effects of Genetically Determined Cholesterol Efflux Capacity on Coronary Artery Disease and Ischemic Stroke

Jin A, Wang M, Chen W, Yan H, Xiang X, Pan Y

Front Cardiovasc Med. 2022;9(891148). doi: 10.3389/fcvm.2022.891148. PMID: 35859596

46.

Causal Effect of Lp(a) [Lipoprotein(a)] Level on Ischemic Stroke and Alzheimer Disease: A Mendelian Randomization Study

Pan Y, Li H, Wang Y, Meng X, Wang Y

Stroke. 2019;50(12):3532-3539. doi: 10.1161/strokeaha.119.026872. PMID: 31597550

47.

Relationship of Familial Hypercholesterolemia and High Low-Density Lipoprotein Cholesterol to Ischemic Stroke: Copenhagen General Population Study

Beheshti S, Madsen CM, Varbo A, Benn M, Nordestgaard BG

Circulation. 2018;138(6):578-589. doi: 10.1161/circulationaha.118.033470. PMID: 29593013

48.

Differential effects of PCSK9 variants on risk of coronary disease and ischaemic stroke  
 Hopewell JC, Malik R, Valdés-Márquez E, Worrall BB, Collins R  
 Eur Heart J. 2018;39(5):354-359. doi: 10.1093/eurheartj/ehx373. PMID: 29020353  
 49.

Genetic proxies for PCSK9 inhibition associate with lipoprotein(a): Effects on coronary artery disease and ischemic stroke  
 De Marchis GM, Dittrich TD, Malik R, Zietz AV, Kriemler LF, Ference BA, Dichgans M, Georgakis MK  
 Atherosclerosis. 2022;361(41-46). doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2022.09.007. PMID: 36244797  
 50.

Type 2 diabetes, glucose, insulin, BMI, and ischemic stroke subtypes: Mendelian randomization study  
 Larsson SC, Scott RA, Traylor M, Langenberg CC, Hindy G, Melander O, Orho-Melander M, Seshadri S, Wareham NJ, Markus HS  
 Neurology. 2017;89(5):454-460. doi: 10.1212/wnl.0000000000004173. PMID: 28667182  
 51.

Genetically Predicted Smoking and Alcohol Consumption and Functional Outcome After Ischemic Stroke  
 Zhang Z, Wang M, Gill D, Liu X  
 Neurology. 2022;10.1212/wnl.0000000000201291. PMID: 36130842  
 52.

Coffee Consumption and Risk of Stroke: A Mendelian Randomization Study  
 Qian Y, Ye D, Huang H, Wu DJH, Zhuang Y, Jiang X, Mao Y  
 Ann Neurol. 2020;87(4):525-532. doi: 10.1002/ana.25693. PMID: 32034791  
 53.

Genetically Predicted Coffee Consumption and Risk of Alzheimer's Disease and Stroke  
 Zhang Z, Wang M, Yuan S, Cai H, Zhu SG, Liu X  
 J Alzheimers Dis. 2021;83(4):1815-1823. doi: 10.3233/jad-210678. PMID: 34459406  
 54.

Sleep Duration and Stroke: A Mendelian Randomization Study  
 Lu H, Wu PF, Li RZ, Zhang W, Huang GX  
 Front Neurol. 2020;11(976). doi: 10.3389/fneur.2020.00976. PMID: 33117250  
 55.

Genetic predisposition to neurodegenerative diseases and risk of stroke: A Mendelian randomization study  
 Li F, Wang Y, Hou X, Cao L, Zhou X, Yuan W, Shen Y, Tian T  
 Front Neurosci. 2022;16(995045). doi: 10.3389/fnins.2022.995045. PMID: 36419459  
 56.

Stroke and Alzheimer's Disease: A Mendelian Randomization Study  
 Wang T, Ni QB, Wang K, Han Z, Sun BL  
 Front Genet. 2020;11(581). doi: 10.3389/fgene.2020.00581. PMID: 32760421  
 57.

Parkinson's Disease and Ischemic Stroke: a Bidirectional Mendelian Randomization Study  
 Fang S, Hu X, Wang T, Yang Y, Xu R, Zhang X, Luo J, Ma Y, Patel AB, Dmytriw AA, Jiao L  
 Transl Stroke Res. 2022;13(4):528-532. doi: 10.1007/s12975-021-00974-6. PMID: 35013977  
 58.

Heart Failure and Ischemic Stroke: A Bidirectional and Multivariable Mendelian Randomization Study  
 Zhang L, Liu W, Sun W, Wang X, Tian M, Pei LL, Liu K, Liang J, Zhou L, Lu J, Ning M, Buonanno FS, Xu Y, Song B  
 Front Genet. 2021;12(771044). doi: 10.3389/fgene.2021.771044. PMID: 34912375  
 59.

Genetic Predisposition to Severe COVID-19 Might Increase the Risk of Stroke: A Two-Sample Mendelian Randomization Study  
 Zhang J, Wu F, Chen S, Zhu Y, Luo X, Qiu X  
 Front Genet. 2022;13(895211). doi: 10.3389/fgene.2022.895211. PMID: 36035130  
 60.

Inflammatory biomarkers and risk of ischemic stroke and subtypes: A 2-sample Mendelian randomization study  
 Lin J, Wang Y, Wang Y, Pan Y  
 Neurol Res. 2020;42(2):118-125. doi: 10.1080/01616412.2019.1710404. PMID: 31900081  
 61.

Inflammatory Cytokines and Risk of Ischemic Stroke: A Mendelian Randomization Study  
 Li Y, Lu J, Wang J, Deng P, Meng C, Tang H  
 Front Pharmacol. 2021;12(779899). doi: 10.3389/fphar.2021.779899. PMID: 35111052  
 62.

Mendelian randomization study on the causal effects of tumor necrosis factor inhibition on coronary artery disease and ischemic stroke among the general population

Kang X, Jiao T, Wang H, Pernow J, Wirdefeldt K  
EBioMedicine. 2022;76(103824). doi: 10.1016/j.ebiom.2022.103824. PMID: 35074627  
63.

Novel Drug Targets for Ischemic Stroke Identified Through Mendelian Randomization Analysis of the Blood Proteome  
Chong M, Sjaarda J, Pigeys M, Mohammadi-Shemirani P, Lali R, Shoamanesh A, Gerstein HC, Paré G  
Circulation. 2019;140(10):819-830. doi: 10.1161/circulationaha.119.040180. PMID: 31208196  
64.

Epigenetics Mechanisms in Ischemic Stroke: A Promising Avenue?  
Kumar A, Misra S, Nair P, Algahtany M  
J Stroke Cerebrovasc Dis. 2021;30(5):105690. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105690. PMID: 33684709  
65.

Advancement of epigenetics in stroke  
Peng J, Ghosh D, Zhang F, Yang L, Wu J, Pang J, Zhang L, Yin S, Jiang Y  
Front Neurosci. 2022;16(981726). doi: 10.3389/fnins.2022.981726. PMID: 36312038  
66.

Aberrant DNA methylation and miRNAs in coronary artery diseases and stroke: a systematic review  
Sharma AR, Shashikiran U, Uk AR, Shetty R, Satyamoorthy K, Rai PS  
Brief Funct Genomics. 2020;19(4):259-285. doi: 10.1093/bfgp/elz043. PMID: 31950130  
67.

Promoter hypomethylation of microRNA223 gene is associated with atherosclerotic cerebral infarction  
Li Z, Yu F, Zhou X, Zeng S, Zhan Q, Yuan M, Yang Q, Liu Y, Xia J  
Atherosclerosis. 2017;263(237-243). doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.06.924. PMID: 28683362  
68.

Global DNA methylation of ischemic stroke subtypes  
Soriano-Tárraga C, Jiménez-Conde J, Giralte-Steinhauer E, Mola M, Ois A, Rodríguez-Campello A, Cuadrado-Godía E, Fernández-Cadenas I, Carrera C, Montaner J, Elosua R, Roquer J  
PLoS One. 2014;9(4):e96543. doi: 10.1371/journal.pone.0096543. PMID: 24788121  
69.

Identification of 20 novel loci associated with ischaemic stroke. Epigenome-wide association study  
Soriano-Tarraga C, Lazcano U, Giralte-Steinhauer E, Avellaneda-Gomez C, Ois A, Rodríguez-Campello A, Cuadrado-Godía E, Gomez-Gonzalez A, Fernandez-Sanles A, Elosua R, Fernandez-Cadenas I, Cullell N, Montaner J, Moran S, Esteller M, Jimenez-Conde J, Roquer J  
Epigenetics. 2020;15(9):988-997. doi: 10.1080/15592294.2020.1746507. PMID: 32202197  
70.

Genome-Wide DNA Methylation Pattern in Whole Blood Associated With Primary Intracerebral Hemorrhage  
Zhang Y, Long H, Wang S, Xiao W, Xiong M, Liu J, Chen L, Chen R, Wei X, Shu Y, Zeng Y, Zhang L  
Front Immunol. 2021;12(702244). doi: 10.3389/fimmu.2021.702244. PMID: 34484198  
71.

Iron homeostasis pathway DNA methylation trajectories reveal a role for STEAP3 metalloredutase in patient outcomes after aneurysmal subarachnoid hemorrhage  
Heinsberg LW, Weeks DE, Alexander SA, Minster RL, Sherwood PR, Poloyac SM, Deslouches S, Crago EA, Conley YP  
Epigenetics Commun. 2021;1(10.1186/s43682-021-00003-5. PMID: 35083470  
72.

Genome-wide association study identifies a variant in HDAC9 associated with large vessel ischemic stroke  
Bellenguez C, Bevan S, Gschwendtner A, Spencer CC, Burgess AI, Pirinen M, Jackson CA, Traylor M, Strange A, Su Z, Band G, Syme PD, Malik R, Pera J, Norrving B, Lemmens R, Freeman C, Schanz R, James T, Poole D, Murphy L, Segal H, Cortellini L, Cheng YC, Woo D, Nalls MA, Müller-Miyhsok B, Meisinger C, Seedorf U, Ross-Adams H, Boonen S, Wloch-Kopec D, Valant V, Slark J, Furie K, Delavaran H, Langford C, Deloukas P, Edkins S, Hunt S, Gray E, Dronov S, Peltonen L, Gretarsdottir S, Thorleifsson G, Thorsteinsdottir U, Stefansson K, Boncoraglio GB, Parati EA, Attia J, Holliday E, Levi C, Franzosi MG, Goel A, Helgadottir A, Blackwell JM, Bramon E, Brown MA, Casas JP, Corvin A, Duncanson A, Jankowski J, Mathew CG, Palmer CN, Plomin R, Rautanen A, Sawcer SJ, Trembath RC, Viswanathan AC, Wood NW, Worrall BB, Kittner SJ, Mitchell BD, Kissela B, Meschia JF, Thijs V, Lindgren A, Macleod MJ, Slowik A, Walters M, Rosand J, Sharma P, Farrall M, Sudlow CL, Rothwell PM, Dichgans M, Donnelly P, Markus HS  
Nat Genet. 2012;44(3):328-333. doi: 10.1038/ng.1081. PMID: 22306652  
73.

Plasma MicroRNA-16 Is a Biomarker for Diagnosis, Stratification, and Prognosis of Hyperacute Cerebral Infarction  
Tian C, Li Z, Yang Z, Huang Q, Liu J, Hong B

- PLoS One. 2016;11(11):e0166688. doi: 10.1371/journal.pone.0166688. PMID: 27846323  
74.  
Pharmacogenomics in Stroke and Cardiovascular Disease: State of the Art  
Ross S, Krebs K, Paré G, Milani L  
Stroke. 2023;54(1):270-278. doi: 10.1161/strokeaha.122.037717. PMID: 36325912
75.  
Association among PIA1/A2 gene polymorphism, laboratory aspirin resistance and clinical outcomes in patients with coronary artery disease: An updated meta-analysis  
Wang J, Liu J, Zhou Y, Wang F, Xu K, Kong D, Bai J, Chen J, Gong X, Meng H, Li C  
Sci Rep. 2019;9(1):13177. doi: 10.1038/s41598-019-49123-y. PMID: 31511539
76.  
Comparative effects of guided vs. potent P2Y12 inhibitor therapy in acute coronary syndrome: a network meta-analysis of 61 898 patients from 15 randomized trials  
Galli M, Benenati S, Franchi F, Rollini F, Capodanno D, Biondi-Zoccai G, Vescovo GM, Cavallari LH, Bikdeli B, Ten Berg J, Mehran R, Gibson CM, Crea F, Pereira NL, Sibbing D, Angiolillo DJ  
Eur Heart J. 2022;43(10):959-967. doi: 10.1093/eurheartj/ehab836. PMID: 34918066
77.  
Impact of CYP2C19 polymorphism in prognosis of minor stroke or TIA patients with declined eGFR on dual antiplatelet therapy: CHANCE substudy  
Wu Y, Zhou Y, Pan Y, Zhao X, Liu L, Wang D, Wang C, Li H, Johnston SC, Meng X, Wang Y, Wang Y  
Pharmacogenomics J. 2018;18(6):713-720. doi: 10.1038/s41397-018-0018-4. PMID: 29520080
78.  
Ticagrelor versus Clopidogrel in CYP2C19 Loss-of-Function Carriers with Stroke or TIA  
Wang Y, Meng X, Wang A, Xie X, Pan Y, Johnston SC, Li H, Bath PM, Dong Q, Xu A, Jing J, Lin J, Niu S, Wang Y, Zhao X, Li Z, Jiang Y, Li W, Liu L, Xu J, Chang L, Wang L, Zhuang X, Zhao J, Feng Y, Man H, Li G, Wang B  
N Engl J Med. 2021;385(27):2520-2530. doi: 10.1056/NEJMoa2111749. PMID: 34708996
79.  
Cost Effectiveness of Genotype-Guided Antiplatelet Therapy in Asian Ischemic Stroke Patients: Ticagrelor as an Alternative to Clopidogrel in Patients with CYP2C19 Loss of Function Mutations  
Narasimhalu K, Ang YK, Tan DSY, De Silva DA, Tan KB  
Clin Drug Investig. 2020;40(11):1063-1070. doi: 10.1007/s40261-020-00970-y. PMID: 32959334
80.  
Impact of Updating Pharmacogenetic Results: Lessons Learned from the PREDICT Program  
Liu M, Van Driest SL, Vnencak-Jones CL, Saucier LAG, Roland BP, Gatto CL, Just SL, Weitkamp AO, Peterson JF  
J Pers Med. 2021;11(11):10.3390/jpm11111051. PMID: 34834403

厚生労働科学研究費補助金  
(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対総合研究事業)  
分担研究報告書

循環器疾患におけるシングルセルオミックス解析研究の有用性・必要性

研究分担者 東京大学・医学部附属病院・特任助教 野村征太郎

システマティックレビュー

循環器疾患におけるシングルセル解析研究が始まった 2017 年以降の英文論文を対象に、PubMed 検索 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/advanced/>)を行い、Title/Abstract を抽出した。

Search: (heart failure OR cardiovascular OR myocardial infarction OR cardiomyopathy OR congenital heart disease) AND (single-cardiomyocyte OR single-cell OR single-nucleus) AND (RNA-seq OR RNA sequencing OR transcriptome OR chromatin accessibility OR multiomics) Sort by: Most Recent

ヒット数：1229 報（2023 年 2 月 4 日現在）

この検索によって当該分野の重要論文が網羅的に抽出できていることを確認した後に、すべての論文を精査し、循環器疾患におけるシングルセル解析研究の有用性・必要性に関するレビューを実施した。上記論文以外にもさらに過去に遡り、重要と考えられる英文論文を参照した。

シングルセル解析研究の位置付け

循環器疾患とは、全身に血液を送り届ける心臓・血管といった循環器臓器における疾患である。心臓は常に血行力学的なストレスを受けており、それが病的なものになると心臓機能の低下につながり、心不全を発症する。心臓は自らにも冠動脈を経由して血液を届けているが、その冠動脈の血流が途絶えると心筋梗塞を発症して急激な心臓機能の低下につながる。心臓では電気的活動によって心筋細胞の収縮が制御されているが、それに異常が生じると心房細動などの不整脈を発症する。これらの循環器疾患がどのようにして発症するかに関して様々な研究が行われてきたが、心臓という臓器を一括にして解析してきたこれまでの研究では細胞レベルの本質的な分子挙動を明らかにすることは難しかった。心臓には、ポンプ作用の中心である心筋細胞に加えて、線維芽細胞・内皮細胞・平滑筋細胞・免疫細胞などが存在しており、それらが互いに相互作用を形成している。近年になって発展してきたシングルセル解析技術によって、循環器疾患におけ

これらの細胞の分子挙動を 1 細胞レベルで詳細に解析することが可能になってきた。本システムレビューでは、心臓発生/形成・心不全・心筋梗塞・不整脈という 4 つの角度からシングルセル解析研究の流れを振り返り、その研究の有用性・必要性について検討する。

### シングルセル解析による心臓の発生/形成における分子機序の解明

心臓の発生過程において、個々の細胞は分化しながら相互作用して形態形成を進める。循環器疾患の病態を解明する上で心臓を構成する細胞の発生機序を理解することは大変重要であり、このような複雑な生命現象を細胞レベルで理解する上でシングルセル RNA-seq 解析は大きな貢献をしてきた。

心臓発生過程のシングルセル RNA-seq 解析によって、原腸陥入の際に *Mesp1* 遺伝子が活性化することが多能性状態からの離脱、および心臓関連遺伝子プログラムの活性化において必要であることがわかった[1]。また細胞の空間的な遺伝子発現局在のデータと統合することによって、中胚葉由来細胞から一次心臓領域と二次心臓領域の細胞が形成される過程の詳細な分子プロファイリングが進んだ[2]。また心臓発生において心筋細胞が成熟化するためには線維芽細胞の発生が重要であることがわかった[3]。マウスとヒトの心臓発生を比較することで、両者の相違点を分子機序で明らかにすることができる[4]。例えば、ヒト心臓の心外膜細胞は胎児期に血管新生遺伝子プログラムを発現しているのに対して、成人の心外膜細胞はこの遺伝子プログラムの代わりに免疫応答性遺伝子プログラムを発現する[5]。健常なヒト成人の心臓から抽出した核を用いた single-nucleus RNA-seq 解析によって、心筋細胞・ペリサイト・線維芽細胞などの細胞間不均一性、炎症性および保護的な心臓マクロファージの存在などが明らかとなった[6,7]。このようにシングルセル解析の発展によって、心臓発生/形成で生じる細胞の分化・相互作用・機能獲得の様子を細胞レベルで詳細に理解できるようになった。

心臓の発生/形成を模倣するヒト多能性幹細胞の分化モデルや細胞リプログラミングの過程もシングルセル解析によって詳細な分子機序が解明され、先天性心疾患の病態解明にも応用されている。ヒト多能性幹細胞から心筋細胞への分化過程のシングルセル RNA-seq 解析によって、*HOPX* 遺伝子が心筋細胞の肥大および成熟化を誘導することが明らかとなった[8]。線維芽細胞に *Mef2c/Gata4/Tbx5* を誘導することで心筋細胞へとダイレトリプログラミングすることができるが、その過程をシングルセル RNA-seq で解析することによって、ダイレトリプログラミングにおいて障壁となっている *Ptbp1* というスプライシング因子が同定された[9,10]。心臓発生に異常が生じる先天性心疾患の病態の解明にもシングルセル解析は大変有効である。*TBX5* 遺伝子のハプロ不全で生じる心室中隔欠損の病態を解析するため、*Kathiriy*らは遺伝子改変マウスおよびヒト iPS 細胞由来心筋をシングルセル解析し、*TBX5* と *MEF2C* が協調的に心臓発生遺伝子群を制御する機序を明らかにし、*TBX5* の量的な欠損が心臓発生遺伝子プログラム

の破綻を生じることを解明した[11]。Ameenらは、シングルセル ATAC-seq 解析によってヒト胎児心臓の細胞レベルのオープンクロマチン領域をゲノムワイドに調べた。先天性心疾患患者の全ゲノムシーケンス解析データと統合することによって、エンハンサー領域における **de novo** 変異が転写因子の結合異常・下流の遺伝子発現変化を誘導し、疾患の発症に寄与することを実証した[12]。Hillらは、先天性心疾患患者の心臓をシングルセル解析し、心筋細胞におけるインスリン抵抗性・FOXO シグナル伝達経路の活性化が特徴であることを示した[13]。そしてイメージングマスサイトメトリーによって血管周囲の微小環境を解析し、単球系細胞の機能不全を示唆する分子プロファイルを明らかにし、先天性心疾患が感染症やがんへの易罹患性を説明するものと考えられた[13]。心臓発生/形成の機序の解明のみならず、シングルセル解析はこれまで明らかでなかった先天性心疾患の病態の理解にも大きく貢献している。

### シングルセル解析による心不全の病態解明

心臓は常に血行力学的なストレスを受けており、そのストレスが病的なレベルになると、代償的に心臓からのポンプ機能を維持しようとして心臓の壁は肥大する。しかしながら、病的ストレスが長期的に心臓にかかると、この代償機構は破綻して心臓の壁は菲薄化し、心臓のポンプ機能は減弱して全身に十分な血液を供給できなくなり、心不全を発症する。

成熟したマウスおよびヒトの心筋細胞においてシングルセル解析を実施する際には、心筋細胞が直径 100-140 $\mu\text{m}$ 、短径 30-40 $\mu\text{m}$  と非常に大きいことを考慮する必要があった。そこで、単離した心筋細胞を希釈して 1 細胞ごとに細胞をピックアップして Smart-seq2[14]のプロトコルを用いて 1 細胞 cDNA ライブラリを作ることによって、世界で初めて成熟した心筋細胞の全遺伝子発現情報が得られた[15]。マウス圧負荷心不全モデル（横行大動脈を縮窄して心臓に圧負荷を加えるモデル）およびヒト心不全患者から単離した心筋細胞に適用して得られたデータを用いて、Monocle2 による擬時間解析[16]により、心筋細胞は圧負荷によって肥大した状態から代償型心筋（ミトコンドリア・蛋白合成遺伝子が高発現）と不全型心筋（ミトコンドリア・蛋白合成遺伝子が低発現）という 2 種類の細胞型に分岐することが明らかになった[15]。その分岐点で DNA 損傷・p53 シグナルが活性化しており、心筋細胞特異的 p53 ノックアウトマウスでは圧負荷によっても心臓は肥大から不全へ移行せず、不全型心筋は出現しなくなったことから、p53 シグナルは不全型心筋の誘導に必須であることがわかった[15]。

不全型心筋はミトコンドリア・蛋白合成遺伝子が低発現であり、いわゆる胎児化した状態にある。胎児型遺伝子の特徴である胎児型心筋ミオシン（Myh7）遺伝子の発現をマーカーとして 1 分子 RNA *in situ* hybridization によってその心臓における局在を 1 細胞レベルで解析した研究によって、圧負荷によって徐々に出現する Myh7 陽性心筋は、心臓の内層・外層と比較して中間層において顕著に多く出現することがわかった[17]。

さらに、Myh7 発現細胞は形態的に小さく、その細胞ではミトコンドリア代謝関連遺伝子が非常に強く発現低下しており、従来考えられている肥大大心筋とは性質が異なることがわかった[17]。Ren らは、心臓に圧負荷を加えた後に経時的に心筋細胞・非心筋細胞を回収してシングルセル RNA-seq を実施し、心筋細胞の中に線維芽細胞や内皮細胞で発現する遺伝子を発現する心筋細胞が存在することがわかり、1 細胞ウェスタンブロット法でもこれを確認した[18]。またマクロファージ・内皮細胞・線維芽細胞が圧負荷後にサブタイプを変えることがわかり、SGLT2 阻害薬を投与すると、このサブタイプスイッチが生じずに病的な心臓肥大が生じないことがわかった[18]。Martini らは CD45 陽性の免疫細胞を FACS でソートしてシングルセル RNA-seq 解析を実施し、心筋組織内に存在するマクロファージ・B 細胞・T 細胞・制御性 T 細胞・樹状細胞・ナチュラルキラー細胞・好中球・マスト細胞などを発見し、心臓への圧負荷によってこれらの細胞集団がいずれも活性化していることを見出した[19]。その中で、マクロファージではオンコスタチン M、制御性 T 細胞では PD-1 などの特徴的な活性化分子を誘導しており、圧負荷によって様々な免疫細胞が活性化して病態形成に寄与していることが明らかとなった。

心不全患者の心臓のシングルセル RNA-seq に解析により、DNA 損傷応答と TGF- $\beta$  シグナル経路の活性化、およびミトコンドリア代謝関連遺伝子の発現低下が、心不全患者の心筋細胞の特徴であることが明らかとなった[15,20]。ヒト心臓から単離した心筋細胞のシングルセル全ゲノムシーケンス解析によって、年齢とともに心筋細胞は他の分裂細胞や非分裂細胞（神経細胞）よりも早いスピードで体細胞変異（一塩基変異）を蓄積していくことがわかった[21]。詳細に変異パターンを解析することにより、酸化的 DNA 損傷に対するヌクレオチド除去修復・塩基除去修復・ミスマッチ修復が十分に機能していないことがわかり[21]、DNA 損傷の蓄積との関与が示唆された[22]。またドーパミン受容体 D1 (DRD1) 陽性の心筋細胞は、致命的な心室性不整脈を有する心不全患者に特徴的に認められたことから[23]、シングルセル RNA-seq 解析は特異的な病態を呈する患者の特徴的な分子機序を発見するのに有用であることがわかる。Wang らはシングルセル RNA-seq 解析を実施し、重度の心不全患者の心筋細胞において発現低下していたミトコンドリア代謝関連遺伝子の発現が左室補助人工心臓 (LVAD) 植込みによって回復することを示した[24]。重症心不全患者で特徴的に認められる DNA 損傷陽性心筋細胞は IGFBP7 というサイトカインを分泌しており、そのタンパクを定量評価することにより心不全の重症度を推定できることがわかった[20]。様々な年齢の心不全患者の心臓のシングルセル RNA-seq 解析によって、年齢とともに心臓線維芽細胞の割合が増加し、コラーゲン線維とプロテオグリカン修飾に関与する遺伝子の発現が増加することがわかった[25]。臨床情報に基づいて拡張型心筋症 795 名を 4 つのグループ（グループ 1~4）に分類し、各グループに属する患者の心臓生検標本の遺伝子発現解析を行った研究では、NF- $\kappa$ B シグナル伝達および TNF シグナル伝達関連遺伝子の発現は、軽

度の心機能障害を示したグループ 1 と比較して、自己免疫疾患を起こしやすいグループ 2 で高かった。合併する不整脈（心房細動および非持続性心室頻拍）を特徴とするグループ 3 は細胞間接着関連遺伝子の高発現を示し、重度の心機能障害を示したグループ 4 は DNA 複製関連遺伝子の高発現を示した[26]。

心不全を呈する多様な病態をシングルセル RNA-seq によって病態ごとに理解しようとする研究も進んでいる。Koenig らは、拡張型心筋症患者の心臓から単離された核を使用して single-nucleus RNA-seq を実施し、単球由来の炎症細胞の集団が増加していることを見出し、線維芽細胞・内皮細胞・ペリサイトにおいて拡張型心筋症に特徴的な遺伝子発現パターンがあることを発見した[27]。Chaffin らは、拡張型心筋症および肥大型心筋症の患者の心臓から単離した核を用いた single-nucleus RNA-seq を実施し、両者で共通の線維芽細胞の活性化経路を発見し、CRISPR ノックアウトスクリーンを用いて同定された経路に関与する遺伝子の機能を解明した[28]。Reichart らは、拡張型心筋症患者の心臓から単離した核を用いた single-nucleus RNA-seq を実施し、拡張型心筋症では心筋細胞の割合が減少する一方で、内皮細胞と免疫細胞の集団が増加することを発見した[29]。線維芽細胞は増加しなかったが、細胞外マトリックス関連遺伝子を強く発現し、線維化を促進する傾向にあった。LMNA 遺伝子変異型の拡張型心筋症ではエンドセリンシグナル経路が活性化される一方、TTN 変異型心筋症では IL6 シグナル経路が活性化されるなど、遺伝子変異によって心臓内で生じる分子機序の違いが詳細に明らかとなった[29]。Nicin らは、大動脈弁狭窄症を有する患者の心臓から核を抽出して single-nucleus RNA-seq を実施し、心筋細胞においてエフリン受容体チロシンキナーゼの発現が低下していること、内皮細胞からのエフリン EFNB2 発現が低下していることを発見し、EFNB2 の投与によって心筋細胞の肥大を抑制できることを示した[30]。

心不全の原因として炎症性心筋疾患も挙げられ、未だ未解明であったその病態もシングルセル解析によりかなり詳細にわかってきた。Hua らは自己免疫性心筋炎のモデルマウスから CD45 陽性の免疫細胞を抽出してシングルセル RNA-seq で解析し、マクロファージおよびヘルパー T 細胞の一部の分画において Hif1a 依存的な免疫応答をする細胞が存在することを見出し、Hif1a 抑制によって病態の改善が得られることを示した[31]。Mantri らはウイルス性心筋炎モデルマウスの心臓からシングルセル RNA-seq と空間的トランスクリプトームの情報を抽出して解析した。その結果、ウイルス刺激によって内皮細胞で誘導される炎症応答によって細胞傷害性 T 細胞がリクルートされ、心筋組織のパイロトーシス（炎症性プログラム死）が誘導されることがわかり、空間的解析によって局所の炎症病変の境界部で生じる特徴的な遺伝子発現が明らかとなった[32]。Axelrod らは免疫チェックポイント阻害薬関連心筋炎のモデルマウス (Pdc1<sup>+/+</sup>Ctla4<sup>+/+</sup>) を用いてシングルセル RNA-seq と TCR-seq の統合解析を実施し、クローン性増殖を起こした CD8 T 細胞の病態における重要性を明らかにし、この T 細胞が認識する抗原として  $\alpha$ -ミオシンが同定され、これに対する自己免疫応答が生じていることが示唆された[33]。

またこの結果については、免疫チェックポイント阻害薬関連心筋炎を起こしたヒト患者においても同様に確認することができた。このように、心不全を呈する様々な病態がシングルセル解析によって詳細に明らかになりつつある。

### シングルセル解析による心筋梗塞の分子機序の解明

心筋梗塞が生じると、その梗塞巣では様々な細胞が組織修復を起こしていく。これらの深い理解にもシングルセル解析は大きく貢献している。King らは、心筋梗塞後に集積する 4,215 細胞の CD45 陽性の白血球をソートしてシングルセル RNA-seq で解析し、マクロファージの一部のポピュレーションで転写因子 IRF3 を介してインターフェロンシグナルが活性化していることを見出した[34]。そしてマクロファージは、死んだ心筋細胞から放出される DNA を DAMPs (damage-associated molecular patterns) として cGAS-STING-IRF3-type 1 interferon 経路を活性化させていることを明らかにした。またこの経路を遮断すると心筋梗塞後の心臓機能が改善することから、この経路の活性化は心臓炎症を促進させていることが判明した[31]。Dick らは心筋梗塞後の梗塞巣に集積するマクロファージが心臓にもともと局在していた細胞 (resident macrophage) か血中からリクルートされてくる細胞 (recruited macrophage) かを明らかにするため、遺伝学的に細胞系譜を追跡しながらパラビオーシス (2 匹のマウスを結合して 2 匹間で循環血液を共有させる) を起こして心筋梗塞後のマクロファージのシングルセル RNA-seq 解析を実施した[35]。その結果、梗塞巣に存在するマクロファージの 2-5% が resident macrophage でありそれらの特徴は TIMD4・LYVE1 遺伝子を活性化していること、一方で大多数を占める recruited macrophage は CCR2 遺伝子を活性化しており様々な細胞種へ分化することがわかった[35]。一方で少数の resident macrophage を遺伝学的に欠損させると、心筋梗塞後の心臓機能が大きく減弱することから、この細胞集団には心臓に対する保護的効果があることも明らかとなった。Farbehi らはマウス心筋梗塞後の心臓から Pdgfra 陽性の間葉系細胞をソートしてシングルセル RNA-seq で解析した[36]。その結果、線維芽細胞を複数の細胞集団に分類することができ、これまで活性化状態として考えられてきた筋線維芽細胞が pro-fibrotic と anti-fibrotic の 2 面性を持つこと、これまで知られていなかった Wnt 抑制性の線維芽細胞が存在することを明らかにした[36]。Soliman らはマウスの心臓から単離した線維芽細胞の 1 細胞 RNA-seq 解析から、Hic1 陽性の脂肪線維芽前駆細胞を同定した[37]。この Hic1 遺伝子は細胞分化を抑制する働きがあり、この遺伝子をノックアウトして虚血刺激を加えると、細胞は脂肪線維化を誘導して、ヒトで見られる不整脈源性右室心筋症と似た表現型を呈し、心臓機能の低下を惹起することが明らかとなった[37]。Li らは心筋梗塞後の梗塞巣の Pdgfb 陽性内皮細胞をソートしてシングルセル RNA-seq 解析を実施するとともに、Brainbow システムを用いて細胞系譜も同時に解析した[38]。その結果、心筋梗塞後の内皮細胞には骨髄由来の細胞はほとんど存在せずほぼ全てが内在性の内皮細胞由来であ

ること、PLVAP (plasmalemma vesicle-associated protein) 陽性の内皮細胞が血管新生において重要な働きを示すことを明らかにした[38]。Tombor らは、心筋梗塞後の内皮細胞をシングルセル RNA-seq 解析することによって、虚血刺激によって内皮細胞が間葉系転換を起こしていること、低酸素応答・炎症応答を活性化させて代謝のレベルで変化を生じていることを解明した[39]。

最近になって、細胞の空間特性を維持しながら分子プロファイル进行分析する空間オミクス解析が発展し、心筋梗塞の分子病態の解明に大きく寄与している。Yamada らおよび Calcagno らは、マウス心筋梗塞モデルの時空間トランスクリプトーム解析を実施してシングルセル RNA-seq データと統合解析した[40,41]。その結果、梗塞後急性期に梗塞境界領域において *Csrp3* と *Flncl* の高発現を特徴とする心筋細胞のメカノセンシング経路の活性化の存在を明らかにし、その心臓リモデリングにおける代償機序を解明した。Kuppe らは、ヒト心筋梗塞患者の心臓組織をシングルセル RNA-seq・クロマチンアクセスビリティ・空間トランスクリプトームで解析し、心筋梗塞後の心臓リモデリングを統合解析した[42]。その結果、梗塞巣と非梗塞巣の境界に存在する損傷した心筋を取り囲む境界領域に明確な微小環境を同定し、それは *ANKRD1* と *NPPB* 発現の勾配によって特徴付けられることを見出した。さらに梗塞後に生じる線維芽細胞の骨髄細胞の不均一性を明らかにし、筋線維芽細胞と活性化された貪食マクロファージとの間の明確な細胞依存性を解明した[42]。シングルセルデータから細胞間相互作用を解析する使いやすいツールが開発されており、これらを組み合わせることで、空間的解析における細胞間相互作用の解析もより詳細に行えるようになった[43,44]。

### シングルセル解析による不整脈の分子機序の解明

心臓の電気刺激は、洞房結節（心臓の右心房付近にあるペースメーカーの役目をする部分）から始まる。Linscheid らは、マウスの洞房結節および近傍の心房筋組織を取り出して高解像度のタンパク定量解析を行うとともに、同組織から単離した核を用いて single-nucleus RNA-seq 解析を実施した[45]。その結果、洞房結節では細胞膜に局在するイオンチャネルタンパクの発現変動が大きく、それらのタンパクの複合的な機能がペースメーカーに寄与していると考えられた。また洞房結節に特徴的なタンパクとして *Hcn1* や *Hcn4* が、心房筋組織に特徴的なタンパクとして *Cx40* や *Cx43* が同定された。シングルセルデータと統合することで *Hcn1* や *Hcn4* は洞房結節心筋に特徴的に発現することが証明され、その他にも洞房結節における電気生理において重要と知られている *Cd163* 陽性マクロファージなどが同定された。またタンパク定量解析において豊富な脂肪代謝関連タンパクが洞房結節において特徴的であると判明したが、これに合致するように洞房結節心筋において細胞内の豊富な脂肪滴が電子顕微鏡で確認された[45]。

高齢になると心房細動の発症頻度が増え、国内に 80 万人が心房細動に罹患していると言われているが、その分子機序は不明な点が多い。Moreira らは、心房細動の発症と

心房線維化が関係していることに着目し、ヒト心房筋と心房線維芽細胞を取り出してシングルセル RNA-seq 解析やプロテオーム解析を実施し、心房筋が特異的に発現する **CALCA** 遺伝子がコードするカルシトニンというタンパク質に着目した[46]。このカルシトニンの受容体をコードする **CTR** 遺伝子を心房線維芽細胞が発現しており、カルシトニンの刺激が入ることによって、コラーゲン分泌・細胞増殖・遊走が負に制御されることがわかった。さらに心房細動患者から単離した心房線維芽細胞の 1 細胞 RNA-seq 解析によって、カルシトニンシグナルの下流分子として **cyclic AMP** が心房細動患者で発現上昇していることがわかった。**CTR** 遺伝子のノックアウトマウスはやはり心房線維化が亢進しているだけでなく、電気生理検査によって心房細動を生じやすいことも明らかとなった[46]。**Hocker** らは健康なヒトドナーの心臓を用いてシングルセル RNA-seq およびシングルセル ATAC-seq を統合的に解析し、心臓に存在する様々な細胞種のエンハンサー・プロモーター相互作用を解明し、特に心房細動に関係する **SNP** が心筋細胞のエンハンサーに濃縮していること、**KCNH2/HERG** 遺伝子を制御するエンハンサーが心筋細胞において活動電位の再分極を制御することを示した[47]。**Steimle** らは、心房細動の原因遺伝子である **PITX2** の変異マウスを作成し、左房および肺静脈からサンプリングして single-nucleus RNA-seq/ATAC-seq で解析した[48]。**PITX2** が T-box 関連転写因子と協調して転写に機能しており、**PITX2** の変異によって心房細動関連遺伝子全体の発現制御に影響を与えることを明らかにし、**PITX2** 変異心筋細胞は内皮細胞および心内膜細胞と **BMP10** シグナルを介して相互作用していることを解明した[48]。

### シングルセル解析研究の将来展望

本レビューでは、シングルセル解析研究によって循環器疾患の病態解明がいかに進んだかを示してきた。シングルセル解析技術が循環器疾患の研究に応用されてから 5 年程度と短い期間であるにも関わらず、本稿で示したように、既存の技術では明らかにできなかった知見が次々と明らかになり、それらの成果は一部臨床にも応用されつつある。今後のシングルセル解析研究は (1) 空間的オミックス解析への発展 (2) 他オミックス情報や形態情報との統合 (3) 臨床情報との統合による疾患層別化、といった観点で発展が期待される。

これまでのシングルセル解析研究では組織から細胞を単離して遺伝子発現を解析するため、その細胞の空間的位置情報を喪失した状態で解析することが原則となる。これに対して、本レビュー内でもいくつか取り上げたが、組織構造を保持した状態で全遺伝子発現解析を実施できる空間的解析法が最近発展し、シングルセル解析技術と統合的に利用されつつあり、この数年でこの方向性がさらに大きく発展すると期待される。現時点でも比較的に利用しやすい空間シングルセルオミックス解析のプラットフォームとして、NanoString 社の CosMx、10x Genomics 社の Xenium、Akoya Biosciences 社の PhenoCycler-Fusion、フリューダイン社の Hyperion などが存在する。これらは技術面・

コスト面・解析面などにおいて一長一短であるが、いずれも、組織から単離した細胞を用いてアトラス化してきたこれまでの研究を前進させることは間違いない。一方で、細胞種ごとの細胞膜マーカーを用いて深層学習に基づいて細胞のセグメンテーションを行うアルゴリズム[49,50]や細胞セグメンテーションから一気に細胞種分類などの分子レベルのアノテーションをつけるアルゴリズム[51]など、得られたデータを自動で解析する技術の確立も重要である。また、空間的データをウェブ上で解析できるツール[52]や空間的オミックス情報の均一化を図る取り組み[53]も進んでおり、今後さらに加速する空間的オミックス解析研究を後押ししている。

一方で、トランスクリプトーム情報を空間的かつシングルセル解像度で解析するだけで個体レベルの生命現象を理解できるわけではない。トランスクリプトームだけでなくゲノム情報[54]やエピゲノム情報[55]も空間的に取得できるようになり、オミックス間の連結の理解が進んでいる。全ゲノム情報とシングルセルトランスクリプトーム情報をつなぐシングルセル eQTL 解析によって疾患関連 SNP から原因細胞・原因遺伝子への繋がりが明確にわかるようになってきた[56,57]。さらに、核内の高次構造のレベルで 3 次元的に DNA・RNA・タンパク質を網羅的に解析する技術も開発され、細胞内の分子間の関係性も明らかになりつつある[58,59]。また、電子顕微鏡解析の発展に伴い、細胞内小器官の形態的な特徴を理解して分子の情報と結びつけることができるようになってきた[60-62]。このようにシングルセル解析において、トランスクリプトームだけでなく他オミックス情報や形態情報などとの連結が今後急速に進むと期待される。

臓器の機能は臨床画像 AI 解析などと密接に結びついて理解が進んでおり[63]、今後はウェアラブルデバイスなどによるデジタルデータとの統合も重要になると予想される[64]。このように、シングルセル解析はさらに他次元のデータと連結することで深い生命現象の理解につながっていくだろう。ゲノム情報だけでなく組織オミックス情報、さらには組織病理情報と統合することで乳がんの予後層別化の精度が格段に上がることが知られており[65]、このような手法は循環器疾患の病態層別化にも応用されると期待される。実際に、シングルセル RNA-seq 解析で同定された心不全の分子機序である心筋 DNA 損傷を定量評価することによって患者の治療応答性や予後を高精度で推定する技術も確立している[66]。多重免疫染色およびシングルセル分子病理情報によって患者の分子病態を把握した上で治療に反映することができ、精密医療の精度を上げることができると考えられる[67-70]。こういった画像解析においても人工知能を応用することで、マルチモーダル・マルチオミックスな情報を連結していくことが今後の循環器研究に求められるだろう[71]。

## 文献

1. Defining the earliest step of cardiovascular lineage segregation by single-cell RNA-seq. Lescoart F, Wang X, Lin X, Swedlund B, Gargouri S, Sánchez-Dànes A, Moignard V, Dubois C, Paulissen C, Kinston S, Göttgens B, Blanpain C. *Science*. 2018 Mar 9;359(6380):1177-1181. doi: 10.1126/science.aao4174. Epub 2018 Jan 25. PMID: 29371425; PMCID: PMC6556615.
2. Characterization of a common progenitor pool of the epicardium and myocardium. Tyser RCV, Ibarra-Soria X, McDole K, Arcot Jayaram S, Godwin J, van den Brand TAH, Miranda AMA, Scialdone A, Keller PJ, Marioni JC, Srinivas S. *Science*. 2021 Mar 5;371(6533):eabb2986. doi: 10.1126/science.abb2986. Epub 2021 Jan 7. PMID: 33414188.
3. Single-cell analysis of murine fibroblasts identifies neonatal to adult switching that regulates cardiomyocyte maturation. Wang Y, Yao F, Wang L, Li Z, Ren Z, Li D, Zhang M, Han L, Wang SQ, Zhou B, Wang L. *Nat Commun*. 2020 May 22;11(1):2585. doi: 10.1038/s41467-020-16204-w. PMID: 32444791; PMCID: PMC7244751.
4. Single-Cell Transcriptome Analysis Maps the Developmental Track of the Human Heart. Cui Y, Zheng Y, Liu X, Yan L, Fan X, Yong J, Hu Y, Dong J, Li Q, Wu X, Gao S, Li J, Wen L, Qiao J, Tang F. *Cell Rep*. 2019 Feb 12;26(7):1934-1950.e5. doi: 10.1016/j.celrep.2019.01.079. PMID: 30759401.
5. A single-cell comparison of adult and fetal human epicardium defines the age-associated changes in epicardial activity. Knight-Schrijver, V.R., Davaapil, H., Bayraktar, S. *et al*. *Nat Cardiovasc Res* 2022;1:1215–1229. doi: 10.1038/s44161-022-00183-w
6. Cells of the adult human heart. Litviňuková M, Talavera-López C, Maatz H, Reichart D, Worth CL, Lindberg EL, Kanda M, Polanski K, Heinig M, Lee M, Nadelmann ER, Roberts K, Tuck L, Fasouli ES, DeLaughter DM, McDonough B, Wakimoto H, Gorham JM, Samari S, Mahbubani KT, Saeb-Parsy K, Patone G, Boyle JJ, Zhang H, Zhang H, Viveiros A, Oudit GY, Bayraktar OA, Seidman JG, Seidman CE, Nosedá M, Hubner N, Teichmann SA. *Nature*. 2020 Dec;588(7838):466-472. doi: 10.1038/s41586-020-2797-4. Epub 2020 Sep 24. PMID: 32971526; PMCID: PMC7681775.
7. Transcriptional and Cellular Diversity of the Human Heart. Tucker NR, Chaffin M, Fleming SJ, Hall AW, Parsons VA, Bedi KC Jr, Akkad AD, Herndon CN, Arduini A, Papangelis I, Roselli C, Aguet F, Choi SH, Ardlie KG, Babadi M, Margulies KB, Stegmann CM, Ellinor PT. *Circulation*. 2020 Aug 4;142(5):466-482. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.045401. Epub 2020 May 14. PMID: 32403949; PMCID: PMC7666104.
8. Single-Cell Transcriptomic Analysis of Cardiac Differentiation from Human PSCs Reveals HOPX-Dependent Cardiomyocyte Maturation. Friedman CE, Nguyen Q, Lukowski SW, Helfer A, Chiu HS, Miklas J, Levy S, Suo S, Han JJ, Osteil P, Peng G, Jing N, Baillie GJ, Senabouth A, Christ AN, Bruxner TJ, Murry CE, Wong ES, Ding J, Wang Y, Hudson J, Ruohola-Baker H, Bar-Joseph Z, Tam PPL, Powell JE, Palpant NJ. *Cell Stem Cell*. 2018 Oct 4;23(4):586-598.e8. doi: 10.1016/j.stem.2018.09.009. PMID: 30290179; PMCID: PMC6220122.
9. Single-Cell Transcriptomic Analyses of Cell Fate Transitions during Human Cardiac Reprogramming. Zhou Y, Liu Z, Welch JD, Gao X, Wang L, Garbutt T, Keepers B, Ma H, Prins JF, Shen W, Liu J, Qian L. *Cell Stem Cell*. 2019 Jul 3;25(1):149-164.e9. doi: 10.1016/j.stem.2019.05.020. Epub 2019 Jun 20. PMID: 31230860; PMCID: PMC6684137.
10. Single-cell transcriptomics reconstructs fate conversion from fibroblast to cardiomyocyte. Liu Z, Wang L, Welch JD, Ma H, Zhou Y, Vaseghi HR, Yu S, Wall JB, Alimohamadi S, Zheng M, Yin C, Shen W, Prins JF, Liu J, Qian L. *Nature*. 2017 Nov 2;551(7678):100-104. doi: 10.1038/nature24454. Epub 2017 Oct 25. PMID: 29072293; PMCID: PMC5954984.
- 11.

Modeling Human TBX5 Haploinsufficiency Predicts Regulatory Networks for Congenital Heart Disease. Kathiriya IS, Rao KS, Iacono G, Devine WP, Blair AP, Hota SK, Lai MH, Garay BI, Thomas R, Gong HZ, Wasson LK, Goyal P, Sukonnik T, Hu KM, Akgun GA, Bernard LD, Akerberg BN, Gu F, Li K, Speir ML, Haeussler M, Pu WT, Stuart JM, Seidman CE, Seidman JG, Heyn H, Bruneau BG.

Dev Cell. 2021 Feb 8;56(3):292-309.e9. doi: 10.1016/j.devcel.2020.11.020. Epub 2020 Dec 14. PMID: 33321106; PMCID: PMC7878434.

12.

Integrative single-cell analysis of cardiogenesis identifies developmental trajectories and non-coding mutations in congenital heart disease.

Ameen M, Sundaram L, Shen M, Banerjee A, Kundu S, Nair S, Shcherbina A, Gu M, Wilson KD, Varadarajan A, Vadgama N, Balsubramani A, Wu JC, Engreitz JM, Farh K, Karakikes I, Wang KC, Quertermous T, Greenleaf WJ, Kundaje A.

Cell. 2022 Dec 22;185(26):4937-4953.e23. doi: 10.1016/j.cell.2022.11.028. PMID: 36563664.

13.

Integrated multi-omic characterization of congenital heart disease.

Hill MC, Kadow ZA, Long H, Morikawa Y, Martin TJ, Birks EJ, Campbell KS, Nerbonne J, Lavine K, Wadhwa L, Wang J, Turaga D, Adachi I, Martin JF.

Nature. 2022 Aug;608(7921):181-191. doi: 10.1038/s41586-022-04989-3. Epub 2022 Jun 22. PMID: 35732239.

14.

Full-length RNA-seq from single cells using Smart-seq2.

Picelli S, Faridani OR, Björklund AK, Winberg G, Sagasser S, Sandberg R.

Nat Protoc. 2014 Jan;9(1):171-81. doi: 10.1038/nprot.2014.006. Epub 2014 Jan 2. PMID: 24385147.

15.

Cardiomyocyte gene programs encoding morphological and functional signatures in cardiac hypertrophy and failure.

Nomura S, Satoh M, Fujita T, Higo T, Sumida T, Ko T, Yamaguchi T, Tobita T, Naito AT, Ito M, Fujita K, Harada M, Toko H, Kobayashi Y, Ito K, Takimoto E, Akazawa H, Morita H, Aburatani H, Komuro I.

Nat Commun. 2018 Oct 30;9(1):4435. doi: 10.1038/s41467-018-06639-7. PMID: 30375404; PMCID: PMC6207673.

16.

Reversed graph embedding resolves complex single-cell trajectories.

Qiu X, Mao Q, Tang Y, Wang L, Chawla R, Pliner HA, Trapnell C.

Nat Methods. 2017 Oct;14(10):979-982. doi: 10.1038/nmeth.4402. Epub 2017 Aug 21. PMID: 28825705; PMCID: PMC5764547.

17.

High-throughput single-molecule RNA imaging analysis reveals heterogeneous responses of cardiomyocytes to hemodynamic overload.

Satoh M, Nomura S, Harada M, Yamaguchi T, Ko T, Sumida T, Toko H, Naito AT, Takeda N, Tobita T, Fujita T, Ito M, Fujita K, Ishizuka M, Kariya T, Akazawa H, Kobayashi Y, Morita H, Takimoto E, Aburatani H, Komuro I.

J Mol Cell Cardiol. 2019 Mar;128:77-89. doi: 10.1016/j.jmcc.2018.12.018. Epub 2019 Jan 3. PMID: 30611794.

18.

Single-Cell Reconstruction of Progression Trajectory Reveals Intervention Principles in Pathological Cardiac Hypertrophy.

Ren Z, Yu P, Li D, Li Z, Liao Y, Wang Y, Zhou B, Wang L.

Circulation. 2020 May 26;141(21):1704-1719. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043053. Epub 2020 Feb 26. PMID: 32098504.

19.

Single-Cell Sequencing of Mouse Heart Immune Infiltrate in Pressure Overload-Driven Heart Failure Reveals Extent of Immune Activation.

Martini E, Kunderfranco P, Peano C, Carullo P, Cremonesi M, Schorn T, Carriero R, Termanini A, Colombo FS, Jachetti E, Panico C, Faggian G, Fumero A, Torracca L, Molgora M, Cibella J, Pagiatakis C, Brummelman J, Alvisi G, Mazza EMC, Colombo MP, Lugli E, Condorelli G, Kallikourdis M.

Circulation. 2019 Dec 17;140(25):2089-2107. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041694. Epub 2019 Oct 30. PMID: 31661975.

20.

Cardiac fibroblasts regulate the development of heart failure via Htra3-TGF- $\beta$ -IGFBP7 axis.

Ko T, Nomura S, Yamada S, Fujita K, Fujita T, Satoh M, Oka C, Katoh M, Ito M, Katagiri M, Sassa T, Zhang B, Hatsuse S, Yamada T, Harada M, Toko H, Amiya E, Hatano M, Kinoshita O, Nawata K, Abe H, Ushiku T, Ono M, Ikeuchi M, Morita H, Aburatani H, Komuro I.

Nat Commun. 2022 Jun 7;13(1):3275. doi: 10.1038/s41467-022-30630-y. PMID: 35672400; PMCID: PMC9174232.

21.  
Somatic mutations in single human cardiomyocytes reveal age-associated DNA damage and widespread oxidative genotoxicity.  
Choudhury S, Huang AY, Kim J, Zhou Z, Morillo K, Maury EA, Tsai JW, Miller MB, Lodato MA, Araten S, Hilal N, Lee EA, Chen MH, Walsh CA.  
Nat Aging. 2022 Aug;2(8):714-725. doi: 10.1038/s43587-022-00261-5. Epub 2022 Aug 11. PMID: 36051457; PMCID: PMC9432807.
22.  
The central role of DNA damage in the ageing process.  
Schumacher B, Pothof J, Vijg J, Hoeijmakers JHJ.  
Nature. 2021 Apr;592(7856):695-703. doi: 10.1038/s41586-021-03307-7. Epub 2021 Apr 28. PMID: 33911272; PMCID: PMC9844150.
23.  
Cardiac dopamine D1 receptor triggers ventricular arrhythmia in chronic heart failure.  
Yamaguchi T, Sumida TS, Nomura S, Satoh M, Higo T, Ito M, Ko T, Fujita K, Sweet ME, Sanbe A, Yoshimi K, Manabe I, Sasaoka T, Taylor MRG, Toko H, Takimoto E, Naito AT, Komuro I.  
Nat Commun. 2020 Aug 31;11(1):4364. doi: 10.1038/s41467-020-18128-x. PMID: 32868781; PMCID: PMC7459304.
24.  
Single-cell reconstruction of the adult human heart during heart failure and recovery reveals the cellular landscape underlying cardiac function.  
Wang L, Yu P, Zhou B, Song J, Li Z, Zhang M, Guo G, Wang Y, Chen X, Han L, Hu S.  
Nat Cell Biol. 2020 Jan;22(1):108-119. doi: 10.1038/s41556-019-0446-7. Epub 2020 Jan 8. PMID: 31915373.
25.  
Single Nuclei Sequencing Reveals Novel Insights Into the Regulation of Cellular Signatures in Children With Dilated Cardiomyopathy.  
Nicin L, Abplanalp WT, Schänzer A, Sprengel A, John D, Mellentin H, Tombor L, Keuper M, Ullrich E, Klingel K, Dettmeyer RB, Hoffmann J, Akintuerk H, Jux C, Schranz D, Zeiher AM, Rupp S, Dimmeler S.  
Circulation. 2021 Apr 27;143(17):1704-1719. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051391. Epub 2021 Feb 23. PMID: 33618539.
26.  
Phenotypic clustering of dilated cardiomyopathy patients highlights important pathophysiological differences.  
Verdonschot JAJ, Merlo M, Dominguez F, Wang P, Henkens MTHM, Adriaens ME, Hazebroek MR, Masè M, Escobar LE, Cobas-Paz R, Derks KWJ, van den Wijngaard A, Krapels IPC, Brunner HG, Sinagra G, Garcia-Pavia P, Heymans SRB.  
Eur Heart J. 2021 Jan 7;42(2):162-174. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa841. PMID: 33156912; PMCID: PMC7813623.
27.  
Single-cell transcriptomics reveals cell-type-specific diversification in human heart failure.  
Koenig AL, Shchukina I, Amrute J, Andhey PS, Zaitsev K, Lai L, Bajpai G, Bredemeyer A, Smith G, Jones C, Terrebone E, Rentschler SL, Artyomov MN, Lavine KJ.  
Nat Cardiovasc Res. 2022 Mar;1(3):263-280. doi: 10.1038/s44161-022-00028-6. Epub 2022 Mar 16. PMID: 35959412; PMCID: PMC9364913.
28.  
Single-nucleus profiling of human dilated and hypertrophic cardiomyopathy.  
Chaffin M, Papangelis I, Simonson B, Akkad AD, Hill MC, Arduini A, Fleming SJ, Melanson M, Hayat S, Kost-Alimova M, Atwa O, Ye J, Bedi KC Jr, Nahrendorf M, Kaushik VK, Stegmann CM, Margulies KB, Tucker NR, Ellinor PT.  
Nature. 2022 Aug;608(7921):174-180. doi: 10.1038/s41586-022-04817-8. Epub 2022 Jun 22. PMID: 35732739.
29.  
Pathogenic variants damage cell composition and single cell transcription in cardiomyopathies.  
Reichart D, Lindberg EL, Maatz H, Miranda AMA, Viveiros A, Shvetsov N, Gärtner A, Nadelmann ER, Lee M, Kanemaru K, Ruiz-Orera J, Strohmenger V, DeLaughter DM, Patone G, Zhang H, Woehler A, Lippert C, Kim Y, Adami E, Gorham JM, Barnett SN, Brown K, Buchan RJ, Chowdhury RA, Constantinou C, Cranley J, Felkin LE, Fox H, Ghauri A, Gummert J, Kanda M, Li R, Mach L, McDonough B, Samari S, Shahriaran F, Yapp C, Stanasiuk C, Theotokis PI, Theis FJ, van den Bogaerd A, Wakimoto H, Ware JS, Worth CL, Barton PJR, Lee YA, Teichmann SA, Milting H, Nosedá M, Oudit GY, Heinig M, Seidman JG, Hubner N, Seidman CE.  
Science. 2022 Aug 5;377(6606):eabo1984. doi: 10.1126/science.abo1984. Epub 2022 Aug 5. PMID: 35926050; PMCID: PMC9528698.

30.  
A human cell atlas of the pressure-induced hypertrophic heart.  
Nicin, L., Schroeter, S.M., Glaser, S.F. et al.  
Nat Cardiovasc Res 2022;1:174–185. doi: org/10.1038/s44161-022-00019-7
31.  
Single-Cell RNA Sequencing to Dissect the Immunological Network of Autoimmune Myocarditis.  
Hua X, Hu G, Hu Q, Chang Y, Hu Y, Gao L, Chen X, Yang PC, Zhang Y, Li M, Song J.  
Circulation. 2020 Jul 28;142(4):384-400. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043545. Epub 2020 May 20. PMID: 32431172.
32.  
Spatiotemporal transcriptomics reveals pathogenesis of viral myocarditis.  
Mantri, M., Hinchman, M.M., McKellar, D.W. et al.  
Nat Cardiovasc Res 2022;1:946–960. <https://doi.org/10.1038/s44161-022-00138-1>
33.  
T cells specific for  $\alpha$ -myosin drive immunotherapy-related myocarditis.  
Axelrod ML, Meijers WC, Screever EM, Qin J, Carroll MG, Sun X, Tannous E, Zhang Y, Sugiura A, Taylor BC, Hanna A, Zhang S, Amancherla K, Tai W, Wright JJ, Wei SC, Opalenik SR, Toren AL, Rathmell JC, Ferrell PB, Phillips EJ, Mallal S, Johnson DB, Allison JP, Moslehi JJ, Balko JM.  
Nature. 2022 Nov;611(7937):818-826. doi: 10.1038/s41586-022-05432-3. Epub 2022 Nov 16. PMID: 36385524.
34.  
IRF3 and type I interferons fuel a fatal response to myocardial infarction.  
King KR, Aguirre AD, Ye YX, Sun Y, Roh JD, Ng RP Jr, Kohler RH, Arlauckas SP, Iwamoto Y, Savol A, Sadreyev RI, Kelly M, Fitzgibbons TP, Fitzgerald KA, Mitchison T, Libby P, Nahrendorf M, Weissleder R.  
Nat Med. 2017 Dec;23(12):1481-1487. doi: 10.1038/nm.4428. Epub 2017 Nov 6. PMID: 29106401; PMCID: PMC6477926.
35.  
Self-renewing resident cardiac macrophages limit adverse remodeling following myocardial infarction.  
Dick SA, Macklin JA, Nejat S, Momen A, Clemente-Casares X, Althagafi MG, Chen J, Kantores C, Hosseinzadeh S, Aronoff L, Wong A, Zaman R, Barbu I, Besla R, Lavine KJ, Razani B, Ginhoux F, Husain M, Cybulsky MI, Robbins CS, Epelman S.  
Nat Immunol. 2019 Jan;20(1):29-39. doi: 10.1038/s41590-018-0272-2. Epub 2018 Dec 11. Erratum in: Nat Immunol. 2019 Mar 12; PMID: 30538339; PMCID: PMC6565365.
36.  
Single-cell expression profiling reveals dynamic flux of cardiac stromal, vascular and immune cells in health and injury.  
Farbehi N, Patrick R, Dorison A, Xaymardan M, Janbandhu V, Wystub-Lis K, Ho JW, Nordon RE, Harvey RP.  
Elife. 2019 Mar 26;8:e43882. doi: 10.7554/eLife.43882. PMID: 30912746; PMCID: PMC6459677.
37.  
Pathogenic Potential of Hic1-Expressing Cardiac Stromal Progenitors.  
Soliman H, Paylor B, Scott RW, Lemos DR, Chang C, Arostegui M, Low M, Lee C, Fiore D, Braghetta P, Pospichalova V, Barkauskas CE, Korinek V, Rampazzo A, MacLeod K, Underhill TM, Rossi FMV.  
Cell Stem Cell. 2020 Feb 6;26(2):205-220.e8. doi: 10.1016/j.stem.2019.12.008. Epub 2020 Jan 23. Erratum in: Cell Stem Cell. 2020 Mar 5;26(3):459-461. PMID: 31978365.
38.  
Single-cell transcriptome analyses reveal novel targets modulating cardiac neovascularization by resident endothelial cells following myocardial infarction.  
Li Z, Solomonidis EG, Meloni M, Taylor RS, Duffin R, Dobie R, Magalhaes MS, Henderson BEP, Louwe PA, D'Amico G, Hodivala-Dilke KM, Shah AM, Mills NL, Simons BD, Gray GA, Henderson NC, Baker AH, Brittan M.  
Eur Heart J. 2019 Aug 7;40(30):2507-2520. doi: 10.1093/eurheartj/ehz305. PMID: 31162546; PMCID: PMC6685329.
39.  
Single cell sequencing reveals endothelial plasticity with transient mesenchymal activation after myocardial infarction.  
Tombar LS, John D, Glaser SF, Luxán G, Forte E, Furtado M, Rosenthal N, Baumgarten N, Schulz MH, Wittig J, Rogg EM, Manavski Y, Fischer A, Muhly-Reinholz M, Klee K, Looso M, Selnigow C, Acker T, Bibli SI, Fleming I, Patrick R, Harvey RP, Abplanalp WT, Dimmeler S.  
Nat Commun. 2021 Jan 29;12(1):681. doi: 10.1038/s41467-021-20905-1. PMID: 33514719; PMCID: PMC7846794.
40.  
Spatiotemporal transcriptome analysis reveals critical roles for mechano-sensing genes at the border zone

in remodeling after myocardial infarction.

Yamada S, Ko T, Hatsuse S, Nomura S, Zhang B, Dai Z, Inoue S, Kubota M, Sawami K, Yamada T, Sassa T, Katagiri M, Fujita K, Kato H, Harada M, Toko H, Takeda N, Morita H, Aburatani H, Komuro I. *Nat Cardiovasc Res.* 2022;1:1072–1083. doi: 10.1038/s44161-022-00140-7

41.

Single-cell and spatial transcriptomics of the infarcted heart define the dynamic onset of the border zone in response to mechanical destabilization.

Calcagno, D.M., Taghdiri, N., Ninh, V.K. et al.

*Nat Cardiovasc Res.* 2022;1:1039–1055. doi: 10.1038/s44161-022-00160-3

42.

Spatial multi-omic map of human myocardial infarction.

Kuppe C, Ramirez Flores RO, Li Z, Hayat S, Levinson RT, Liao X, Hannani MT, Tanevski J, Wünnemann F, Nagai JS, Halder M, Schumacher D, Menzel S, Schäfer G, Hoefl K, Cheng M, Ziegler S, Zhang X, Peisker F, Kaesler N, Saritas T, Xu Y, Kassner A, Gummert J, Morshuis M, Amrute J, Veltrop RJA, Boor P, Klingel K, Van Laake LW, Vink A, Hoogenboezem RM, Bindels EMJ, Schurgers L, Sattler S, Schapiro D, Schneider RK, Lavine K, Milting H, Costa IG, Saez-Rodriguez J, Kramann R.

*Nature.* 2022 Aug;608(7924):766-777. doi: 10.1038/s41586-022-05060-x. Epub 2022 Aug 10. PMID: 35948637; PMCID: PMC9364862.

43.

Inference and analysis of cell-cell communication using CellChat.

Jin S, Guerrero-Juarez CF, Zhang L, Chang I, Ramos R, Kuan CH, Myung P, Plikus MV, Nie Q.

*Nat Commun.* 2021 Feb 17;12(1):1088. doi: 10.1038/s41467-021-21246-9. PMID: 33597522; PMCID: PMC7889871.

44.

CellPhoneDB: inferring cell-cell communication from combined expression of multi-subunit ligand-receptor complexes.

Efremova M, Vento-Tormo M, Teichmann SA, Vento-Tormo R.

*Nat Protoc.* 2020 Apr;15(4):1484-1506. doi: 10.1038/s41596-020-0292-x. Epub 2020 Feb 26. PMID: 32103204.

45.

Quantitative proteomics and single-nucleus transcriptomics of the sinus node elucidates the foundation of cardiac pacemaking.

Linscheid N, Logantha SJRJ, Poulsen PC, Zhang S, Schrölkamp M, Egerod KL, Thompson JJ, Kitmitto A, Galli G, Humphries MJ, Zhang H, Pers TH, Olsen JV, Boyett M, Lundby A.

*Nat Commun.* 2019 Jun 28;10(1):2889. doi: 10.1038/s41467-019-10709-9. PMID: 31253831; PMCID: PMC6599035.

46.

Paracrine signalling by cardiac calcitonin controls atrial fibrogenesis and arrhythmia.

Moreira LM, Takawale A, Hulsurkar M, Menassa DA, Antanaviciute A, Lahiri SK, Mehta N, Evans N, Psarros C, Robinson P, Sparrow AJ, Gillis MA, Ashley N, Naud P, Barallobre-Barreiro J, Theofilatos K, Lee A, Norris M, Clarke MV, Russell PK, Casadei B, Bhattacharya S, Zajac JD, Davey RA, Sirois M, Mead A, Simmons A, Mayr M, Sayeed R, Krasopoulos G, Redwood C, Channon KM, Tardif JC, Wehrens XHT, Nattel S, Reilly S.

*Nature.* 2020 Nov;587(7834):460-465. doi: 10.1038/s41586-020-2890-8. Epub 2020 Nov 4. PMID: 33149301.

47.

Cardiac cell type-specific gene regulatory programs and disease risk association.

Hocker JD, Poirion OB, Zhu F, Buchanan J, Zhang K, Chiou J, Wang TM, Zhang Q, Hou X, Li YE, Zhang Y, Farah EN, Wang A, McCulloch AD, Gaulton KJ, Ren B, Chi NC, Preissl S.

*Sci Adv.* 2021 May 14;7(20):eabf1444. doi: 10.1126/sciadv.abf1444. PMID: 33990324; PMCID: PMC8121433.

48.

Decoding the PITX2-controlled genetic network in atrial fibrillation.

Steimle JD, Grisanti Canozo FJ, Park M, Kadow ZA, Samee MAH, Martin JF.

*JCI Insight.* 2022 Jun 8;7(11):e158895. doi: 10.1172/jci.insight.158895. PMID: 35471998; PMCID: PMC9221021.

49.

Membrane marker selection for segmenting single cell spatial proteomics data.

Dayao MT, Brusko M, Wasserfall C, Bar-Joseph Z.

*Nat Commun.* 2022 Apr 14;13(1):1999. doi: 10.1038/s41467-022-29667-w. PMID: 35422106; PMCID: PMC9010440.

50.

Whole-cell segmentation of tissue images with human-level performance using large-scale data annotation and deep learning.

Greenwald NF, Miller G, Moen E, Kong A, Kagel A, et al.  
 Nat Biotechnol. 2022 Apr;40(4):555-565. doi: 10.1038/s41587-021-01094-0. Epub 2021 Nov 18. PMID: 34795433; PMCID: PMC9010346.

51.  
 MCMICRO: a scalable, modular image-processing pipeline for multiplexed tissue imaging.  
 Schapiro D, Sokolov A, Yapp C, Chen YA, Muhlich JL, et al.  
 Nat Methods. 2022 Mar;19(3):311-315. doi: 10.1038/s41592-021-01308-y. Epub 2021 Nov 25. PMID: 34824477; PMCID: PMC8916956.

52.  
 Viv: multiscale visualization of high-resolution multiplexed bioimaging data on the web.  
 Manz T, Gold I, Patterson NH, McCallum C, Keller MS, Herr BW 2nd, Börner K, Spraggins JM, Gehlenborg N.  
 Nat Methods. 2022 May;19(5):515-516. doi: 10.1038/s41592-022-01482-7. PMID: 35545714.

53.  
 MITI minimum information guidelines for highly multiplexed tissue images.  
 Schapiro D, Yapp C, Sokolov A, Reynolds SM, Chen YA, et al.  
 Nat Methods. 2022 Mar;19(3):262-267. doi: 10.1038/s41592-022-01415-4. PMID: 35277708; PMCID: PMC9009186.

54.  
 Spatial genomics enables multi-modal study of clonal heterogeneity in tissues.  
 Zhao T, Chiang ZD, Morriss JW, LaFave LM, Murray EM, Del Priore I, Meli K, Lareau CA, Nadaf NM, Li J, Earl AS, Macosko EZ, Jacks T, Buenrostro JD, Chen F.  
 Nature. 2022 Jan;601(7891):85-91. doi: 10.1038/s41586-021-04217-4. Epub 2021 Dec 15. PMID: 34912115; PMCID: PMC9301586.

55.  
 Spatial-CUT&Tag: Spatially resolved chromatin modification profiling at the cellular level.  
 Deng Y, Bartosovic M, Kukanja P, Zhang D, Liu Y, Su G, Enniful A, Bai Z, Castelo-Branco G, Fan R.  
 Science. 2022 Feb 11;375(6581):681-686. doi: 10.1126/science.abg7216. Epub 2022 Feb 10. PMID: 35143307; PMCID: PMC7612972.

56.  
 Single-cell eQTL models reveal dynamic T cell state dependence of disease loci.  
 Nathan A, Asgari S, Ishigaki K, Valencia C, Amariuta T, Luo Y, Beynor JI, Baglaenko Y, Suliman S, Price AL, Lecca L, Murray MB, Moody DB, Raychaudhuri S.  
 Nature. 2022 Jun;606(7912):120-128. doi: 10.1038/s41586-022-04713-1. Epub 2022 May 11. PMID: 35545678; PMCID: PMC9842455.

57.  
 Single-cell eQTL mapping identifies cell type-specific genetic control of autoimmune disease.  
 Yazar S, Alquicira-Hernandez J, Wing K, Senabouth A, Gordon MG, Andersen S, Lu Q, Rowson A, Taylor TRP, Clarke L, Maccora K, Chen C, Cook AL, Ye CJ, Fairfax KA, Hewitt AW, Powell JE.  
 Science. 2022 Apr 8;376(6589):eabf3041. doi: 10.1126/science.abf3041. Epub 2022 Apr 8. PMID: 35389779.

58.  
 Single-cell nuclear architecture across cell types in the mouse brain.  
 Takei Y, Zheng S, Yun J, Shah S, Pierson N, White J, Schindler S, Tischbirek CH, Yuan GC, Cai L.  
 Science. 2021 Oct 29;374(6567):586-594. doi: 10.1126/science.abj1966. Epub 2021 Sep 30. PMID: 34591592.

59.  
 Integrated spatial genomics reveals global architecture of single nuclei.  
 Takei Y, Yun J, Zheng S, Ollikainen N, Pierson N, White J, Shah S, Thomassie J, Suo S, Eng CL, Guttman M, Yuan GC, Cai L.  
 Nature. 2021 Feb;590(7845):344-350. doi: 10.1038/s41586-020-03126-2. Epub 2021 Jan 27. PMID: 33505024; PMCID: PMC7878433.

60.  
 Whole-body integration of gene expression and single-cell morphology.  
 Vergara HM, Pape C, Meechan KI, Zinchenko V, Genoud C, et al.  
 Cell. 2021 Sep 2;184(18):4819-4837.e22. doi: 10.1016/j.cell.2021.07.017. Epub 2021 Aug 10. PMID: 34380046; PMCID: PMC8445025.

61.  
 Whole-cell organelle segmentation in volume electron microscopy.  
 Heinrich L, Bennett D, Ackerman D, Park W, Bogovic J, Eckstein N, Petruncio A, Clements J, Pang S, Xu CS, Funke J, Korff W, Hess HF, Lippincott-Schwartz J, Saalfeld S, Weigel AV; COSEM Project Team.  
 Nature. 2021 Nov;599(7883):141-146. doi: 10.1038/s41586-021-03977-3. Epub 2021 Oct 6. PMID: 34616042.

62.  
Regulation of liver subcellular architecture controls metabolic homeostasis.  
Parlakgöl G, Arruda AP, Pang S, Cagampan E, Min N, Güney E, Lee GY, Inouye K, Hess HF, Xu CS, Hotamışlıgil GS.  
Nature. 2022 Mar;603(7902):736-742. doi: 10.1038/s41586-022-04488-5. Epub 2022 Mar 9. PMID: 35264794; PMCID: PMC9014868.
63.  
Applications of artificial intelligence in cardiovascular imaging.  
Sermesant M, Delingette H, Cochet H, Jaïs P, Ayache N.  
Nat Rev Cardiol. 2021 Aug;18(8):600-609. doi: 10.1038/s41569-021-00527-2. Epub 2021 Mar 12. PMID: 33712806.
64.  
Multiomics and digital monitoring during lifestyle changes reveal independent dimensions of human biology and health.  
Marabita F, James T, Karhu A, Virtanen H, Kettunen K, et al.  
Cell Syst. 2022 Mar 16;13(3):241-255.e7. doi: 10.1016/j.cels.2021.11.001. Epub 2021 Dec 1. PMID: 34856119.
65.  
Multi-omic machine learning predictor of breast cancer therapy response.  
Sammut SJ, Crispin-Ortuzar M, Chin SF, Provenzano E, Bardwell HA, Ma W, Cope W, Dariush A, Dawson SJ, Abraham JE, Dunn J, Hiller L, Thomas J, Cameron DA, Bartlett JMS, Hayward L, Pharoah PD, Markowitz F, Rueda OM, Earl HM, Caldas C.  
Nature. 2022 Jan;601(7894):623-629. doi: 10.1038/s41586-021-04278-5. Epub 2021 Dec 7. PMID: 34875674; PMCID: PMC8791834.
66.  
Quantification of DNA Damage in Heart Tissue as a Novel Prediction Tool for Therapeutic Prognosis of Patients With Dilated Cardiomyopathy.  
Ko T, Fujita K, Nomura S, Uemura Y, Yamada S, Tobita T, Katoh M, Satoh M, Ito M, Domoto Y, Hosoya Y, Amiya E, Hatano M, Morita H, Fukayama M, Aburatani H, Komuro I.  
JACC Basic Transl Sci. 2019 Sep 25;4(6):670-680. doi: 10.1016/j.jacbs.2019.05.010. PMID: 31709317; PMCID: PMC6834953.
67.  
Multistain deep learning for prediction of prognosis and therapy response in colorectal cancer.  
Foersch S, Glasner C, Woerl AC, Eckstein M, Wagner DC, Schulz S, Kellers F, Fernandez A, Tserea K, Kloth M, Hartmann A, Heintz A, Weichert W, Roth W, Geppert C, Kather JN, Jesinghaus M.  
Nat Med. 2023 Jan 9. doi: 10.1038/s41591-022-02134-1. Epub ahead of print. PMID: 36624314.
68.  
The single-cell pathology landscape of breast cancer.  
Jackson HW, Fischer JR, Zanotelli VRT, Ali HR, Mechera R, Soysal SD, Moch H, Muenst S, Varga Z, Weber WP, Bodenmiller B.  
Nature. 2020 Feb;578(7796):615-620. doi: 10.1038/s41586-019-1876-x. Epub 2020 Jan 20. PMID: 31959985.
69.  
Single-cell spatial immune landscapes of primary and metastatic brain tumours.  
Karimi E, Yu MW, Maritan SM, Perus LJM, Rezanejad M, Sorin M, Dankner M, Fallah P, Doré S, Zuo D, Fiset B, Kloosterman DJ, Ramsay L, Wei Y, Lam S, Alsajjan R, Watson IR, Roldan Urgoiti G, Park M, Brandsma D, Senger DL, Chan JA, Akkari L, Petrecca K, Guiot MC, Siegel PM, Quail DF, Walsh LA.  
Nature. 2023 Feb 1. doi: 10.1038/s41586-022-05680-3. Epub ahead of print. PMID: 36725935.
70.  
Single-cell spatial landscapes of the lung tumour immune microenvironment.  
Sorin M, Rezanejad M, Karimi E, Fiset B, Desharnais L, Perus LJM, Milette S, Yu MW, Maritan SM, Doré S, Pichette É, Enlow W, Gagné A, Wei Y, Orain M, Manem VSK, Rayes R, Siegel PM, Camilleri-Broët S, Fiset PO, Desmeules P, Spicer JD, Quail DF, Joubert P, Walsh LA.  
Nature. 2023 Feb 1. doi: 10.1038/s41586-022-05672-3. Epub ahead of print. PMID: 36725934.
71.  
Pan-cancer integrative histology-genomic analysis via multimodal deep learning.  
Chen RJ, Lu MY, Williamson DFK, Chen TY, Lipkova J, Noor Z, Shaban M, Shady M, Williams M, Joo B, Mahmood F.  
Cancer Cell. 2022 Aug 8;40(8):865-878.e6. doi: 10.1016/j.ccell.2022.07.004. PMID: 35944502.

厚生労働科学研究費補助金  
(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対総合研究事業)  
分担研究報告書

循環器疾患におけるゲノム・オミックス研究の医療経済評価

研究分担者 東京大学・医学部附属病院・特任講師 小寺聡

システマティックレビュー

日本では、高齢化や医療技術の進歩により、国民医療費が増大している。限られた医療財源を有効に活用するために、2019年より日本の医療保険制度に費用対効果の観点が入り導入された。しかし、心血管病におけるゲノム検査、オミックス検査の費用対効果についての報告は少ない。そこで本章では、費用対効果の理解に必要な用語の説明を行った後に、心血管病におけるゲノム検査、オミックス検査の費用対効果研究のシステマティックレビューを行う。医療経済評価が実施されるようになってきた2010年以降の英文論文を対象に、PubMed検索 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/advanced/>)をおこない、Title/Abstractを抽出した。

```
"cardiologi"[All Fields] OR "cardiologie"[All Fields] OR "cardiology"[MeSH Terms] OR "cardiology"[All Fields] OR "cardiology s"[All Fields]) AND ("genome"[MeSH Terms] OR "genome"[All Fields] OR "genomes"[All Fields] OR "genomes s"[All Fields] OR "genomically"[All Fields] OR "genomics"[MeSH Terms] OR "genomics"[All Fields] OR "genomic"[All Fields]) AND ("economics"[MeSH Subheading] OR "economics"[All Fields] OR "cost"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields]) AND ("effect"[All Fields] OR "effecting"[All Fields] OR "effective"[All Fields] OR "effectively"[All Fields] OR "effectiveness"[All Fields] OR "effectivenesses"[All Fields] OR "effectives"[All Fields] OR "effectivities"[All Fields] OR "effectivity"[All Fields] OR "effects"[All Fields])
```

ヒット数 108 報

```
"cardiologi"[All Fields] OR "cardiologie"[All Fields] OR "cardiology"[MeSH Terms] OR "cardiology"[All Fields] OR "cardiology s"[All Fields]) AND ("omics"[Journal] OR "omics"[All Fields]) AND ("economics"[MeSH Subheading] OR "economics"[All Fields] OR "cost"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields])
```

OR "costs and cost analysis"[All Fields]) AND ("effect"[All Fields] OR "effecting"[All Fields] OR "effective"[All Fields] OR "effectively"[All Fields] OR "effectiveness"[All Fields] OR "effectivenesses"[All Fields] OR "effectives"[All Fields] OR "effectivities"[All Fields] OR "effectivity"[All Fields] OR "effects"[All Fields])

ヒット数 9 報

上記論文の Title/Abstract を精査し、心血管病におけるゲノム検査・オミックス検査の医療経済評価に関するレビューをおこなった。なお、上記論文以外にも、重要と考えられる英文論文を参照した。

### 費用対効果分析の概要

費用対効果を検討する場合、疾患横断的な指標が必要となる。一般に癌の臨床試験では、癌再発の有無が指標となり、循環器疾患の臨床試験では、心血管イベントの発症が指標となる。癌再発抑制にかかる費用と心血管イベント抑制にかかる費用を比較して、どちらの治療がより費用対効果が良いかを検討することは困難である。しかし、生活の質 (QOL) を導入した指標を用いることで疾患横断的な比較が可能になる [1]。また、小児から高齢者まで幅広い年代の治療を比較する必要があるため、比較指標には時間の概念を導入する必要がある。質調整生存年 (QALY) は QOL と生存期間を考慮したパラメータであり、 $QALY = QOL \times \text{生存年}$  として計算される [1]。QOL は、1 が完全な健康、0 が死亡を意味する。

費用対効果分析では、標準治療と比較して新治療において費用がどれだけ増えて、効果がどれだけ増えたかを検討する必要がある [1]。増分費用対効果比 (ICER) は標準治療と比較した指標であり、式としては 「新治療の費用 - 標準治療の費用 / 新治療の効果 - 標準治療の効果」となる。日本のガイドラインでは、費用対効果分析に ICER を使用することを推奨しており、ICER の閾値は 500 万円/QALY である [1, 2]。ICER が 500 万円/QALY 以下の場合には、費用対効果がよいと言える。ゲノム検査、オミックス検査の費用対効果を検討する際には、長期間観察した臨床データがないため、モデルベースの解析手法が有用であることが報告されている [3, 4]。

### 検査費用

ヒトゲノムの完全解析を目指した国際的プロジェクト「ヒトゲノム計画」が 1990 年に発表され、ヒトゲノムの解析を実施した際には、約 10 年間の月日と数千億円もの解析費用が必要であった。米国国立衛生研究所のヒトゲノム研究所は、大規模ゲノムシーケンサーによる DNA 検査費用の推移を報告した。2001~2020 年の間で、30 億塩基対のヒトゲノム解析費用は約 1/100,000 に低減した。特に 2008 年 1 月以降の第 2 世代

シーケンサーによって、第1世代よりはるかに速い速度で費用が低減した。2022年に約15万円で全ゲノム検査を行うサービスが日本でも開始され、2023年には米国イルミナ社が全ヒトゲノム検査を200ドル台で実施する予定である。トランスクリプトーム、プロテオーム、メタボロームなどオミックス検査の費用も、今後低減することが予想される。ゲノム検査、オミックス検査費用が低下することで、費用対効果が良くなる方向に推移する。

### 心血管疾患に対するポリジェニックリスクスコアの医療経済評価

ポリジェニックリスクスコアとは、各患者さんのもつ遺伝的なリスクの積み重なりをスコア化して、病気の発症や進展を予測する手法である。冠動脈疾患のポリジェニックリスクスコアは、既存の心血管疾患リスクスコアより精度が高い。心血管疾患リスクを推定する標準手法にポリジェニックリスクスコアを追加することの、費用対効果を検討した米国の研究がある[5]。動脈硬化の中程度リスク(10年で5%から20%)を持つ中年者を対象にマルコフモデルを使用し、費用対効果を推定した。リスクスコアで高リスクと判断された場合には、スタチンで心血管イベントを予防する一方で、中リスク以下と判断された場合には、スタチンの予防内服は行わないと仮定した。10年間の予測モデルにおいて、標準スクリーニング手法にポリジェニックリスクスコアを追加した場合、冠動脈イベント、脳卒中が減少することにより、QALYが0.011向上し、費用は181ドル低下した。標準スクリーニング手法にポリジェニックリスクスコアを追加することは、QALYが向上し、費用が低下するため、明らかに費用対効果が良好であった。カナダでも同様にポリジェニックリスクスコアの費用対効果を調査した研究がある[6]。心血管疾患リスクが中程度のカナダ人に対する、ポリジェニックリスクスコアを用いたスクリーニングの費用対効果を検討した。ポリジェニックリスクスコアが低い12%の対象者にスタチン使用を控えた場合、ポリジェニックリスクスコアに基づく戦略は明らかに費用対効果が良好であった。このように、ゲノム検査によるポリジェニックリスクスコアを用いた心血管イベントのリスク評価は、費用対効果が良いことが示されている。ゲノム研究のさらなる進展により、ポリジェニックリスクスコアの精度が向上すれば、さらに費用対効果が向上することが予想される。また、プロテオミクスを用いた心血管イベントのリスク評価や死亡リスク評価が報告されている[7, 8]。実際、プロテオーム解析の結果、IGFBP7により心不全の重症化が予測可能であることも報告されている[9]。今後、オミックス研究の進展により、オミックス検査による心血管イベントリスク評価の精度向上も期待される。

### 家族性高コレステロール血症の遺伝子検査の医療経済評価

家族性高コレステロール血症に対する遺伝子検査の費用対効果について複数の報告がある[10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17]。オーストラリアで18-40歳の成人全員を対象に家

族性高コレステロール血症の原因遺伝子である LDLR/APOB/PCSK9 の遺伝子スクリーニング検査を行うことの費用対効果が検討された[10]。従来法と比較した遺伝子検査の費用対効果をマルコフモデルで検証したところ、遺伝子検査により、家族性高コレステロール血症患者を早期に発見でき、スタチンで適切に心血管イベントを抑制できるようになった。モデルでは、遺伝子スクリーニングにより、費用は 1,434,849,530 オーストラリアドル増加するものの、獲得 QALY は 51790 増加するため、遺伝子スクリーニングの ICER は 1 QALY あたり約 280 万円であった。費用対効果の閾値である 1QALY あたり約 500 万円を下回り、家族性高コレステロール血症の遺伝子スクリーニングの費用対効果が良好であった。感度分析では、家族性高コレステロール血症の患者を早期に発見し、スタチンで治療することにより、心血管イベントが減少し、遺伝子スクリーニング検査の費用を考慮しても、医療費全体のコスト削減につながる可能性すらあることが示唆された。英国、ポーランド、スペイン、米国からの複数の費用対効果の検討においても、同様に家族性高コレステロール血症の遺伝子スクリーニング検査の費用対効果は良好であった[11, 12, 13, 14, 15, 16, 17]。遺伝子検査が高額であった 2000 年代においても、家族性高コレステロール血症患者の近親者のカスケード検査は費用対効果が高いことが報告されている[11]。家族性高コレステロール血症は一般人口の 300 人に 1 人程度に認める比較的高頻度の遺伝性疾患であり、スタチンにより心血管イベントの予防が可能な疾患であるため、遺伝子スクリーニングの費用対効果が高いと考えられる。

### 拡張型心筋症に対する遺伝子検査の医療経済評価

拡張型心筋症患者の家族に対する遺伝子検査の費用対効果を検討した報告がある[18]。オーストラリアで拡張型心筋症患者の近親者に対して、遺伝子検査を行う場合と、通常の定期的な外来診察を行う場合との費用と効果をマルコフモデルで用いて検討した。遺伝子検査を行う群では、遺伝子異常を認めた場合のみ定期的な外来診察が必要となり、遺伝子異常を認めない場合には定期的な外来診察は不要となる。一方、通常の定期的な外来診察を行う群では、定期的な外来診察を行うものの、既存の報告に基づき 48%が外来を中断すると仮定した。遺伝子検査の増分費用対効果は 1 QALY あたり約 61 万円で費用対効果が良好であった。拡張型遺伝子検査により、慎重にフォローアップが必要な近親者とフォローアップが必要でない近親者の判別を行うことは、費用対効果が良いと言える。拡張型心筋症は、家族性高コレステロール血症と比較して、疾患頻度は低く、遺伝子異常を認めた場合においても、有効な治療方法が確立していない。一般集団への、拡張型心筋症の遺伝子スクリーニングは費用対効果が悪いものの、拡張型心筋症患者の近親者への遺伝子検査は費用対効果が良いと考えられる。拡張型心筋症に限らず、遺伝性循環器疾患の患者の近親者への遺伝子検査は、ハイリスクな近親者を同定し、効率的なフォローアップが可能となるため、費用対効果が良い可能性がある。また、遺伝子検査の精度が向上することで、費用対効果が向上することが想定される。実際、全

ゲノム解析により、肥大型心筋症患者の遺伝子検査の精度が向上したこと、全エクソン解析で拡張型心筋症患者の遺伝子検査の精度が向上したことが報告されている[19, 20]。

### 急性冠症候群に対する遺伝子ガイドの抗血小板剤選択の医療経済評価

急性冠症候群に対する遺伝子ガイド（CYP2C19）の抗血小板剤選択の費用対効果が報告されている[21]。クロピドグレルはチカグレロール、プラスグレルと比較して、安価であるものの、CYP2C19の多型によっては、十分な抗血小板機能を維持できない場合がある。他方、チカグレロール、プラスグレルは、クロピドグレルと比較して、抗血小板機能が低いものの、高価であり、出血のリスクも高い。遺伝子検査を行うことにより、効率的に抗血小板剤を選択できる可能性がある。遺伝子検査を検査した群では、遺伝子検査の結果に応じてチカグレロールもしくはプラスグレルを使用した。遺伝子検査を行わない群では、CYP2C19の多型に関わらず、クロピドグレル、チカグレロール、プラスグレルを選択した。遺伝子検査を行ってプラスグレルを使用する群は、遺伝子検査を行わずにプラスグレルを使用する群と比較して、QALYが増加し、費用が低下するため、明らかに費用対効果が良好であった。遺伝子検査を行ってプラスグレルを使用する群は、遺伝子検査を行わずにクロピドグレルを使用する群と比較して、ICERが1 QALYあたり\$ 35800（約460万円）で費用対効果は良好であった。遺伝子検査を行ってチカグレロールを使用する群は、遺伝子検査を行ってプラスグレルを使用する群と比較して、さらに費用対効果が良好であった。急性冠症候群に対する遺伝子ガイドの抗血小板剤選択の費用対効果が良いことが確認された。その他にも、遺伝子型に基づく治療とクロピドグレル、チカグレロール、および/またはプラスグレルとを比較した複数の報告がある[22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29]。各国の研究でも、遺伝子型に基づく治療が通常のクロピドグレル治療と比較して費用対効果が高いことが示された。CYP2C19遺伝子型に基づく治療の実施は、急性冠症候群患者の薬剤選択をする上で費用対効果の高いアプローチである[30]。遺伝子検査の費用が低下しており、遺伝子検査が治療の効率化につながる場合、遺伝子検査の費用対効果は良いと推定される。

## 文献

1. Development of an Official Guideline for the Economic Evaluation of Drugs/Medical Devices in Japan. Shiroiwa T, Fukuda T, Ikeda S, Takura T, Moriwaki K. *Value Health*. 2017 Mar;20(3):372-378. doi: 10.1016/j.jval.2016.08.726. Epub 2016 Oct 21. PMID: 28292481
2. International survey on willingness-to-pay (WTP) for one additional QALY gained: what is the threshold of cost effectiveness? Shiroiwa T, Sung YK, Fukuda T, Lang HC, Bae SC, Tsutani K. *Health Econ*. 2010 Apr;19(4):422-37. doi: 10.1002/hec.1481. PMID: 19382128
3. Cost-effectiveness analyses of genetic and genomic diagnostic tests. Payne K, Gavan SP, Wright SJ, Thompson AJ. *Nat Rev Genet*. 2018 Apr;19(4):235-246. doi: 10.1038/nrg.2017.108. Epub 2018 Jan 22. PMID: 29353875
4. Cost-effectiveness frameworks for comparing genome and exome sequencing versus conventional diagnostic pathways: A scoping review and recommended methods. Ferket BS, Baldwin Z, Murali P, Pai A, Mittendorf KF, Russell HV, Chen F, Lynch FL, Lich KH, Hindorf LA, Savich R, Slavotinek A, Smith HS, Gelb BD, Veenstra DL. *Genet Med*. 2022 Oct;24(10):2014-2027. doi: 10.1016/j.gim.2022.06.004. Epub 2022 Jul 14. PMID: 35833928
5. Integrating a Polygenic Risk Score for Coronary Artery Disease as a Risk-Enhancing Factor in the Pooled Cohort Equation: A Cost-Effectiveness Analysis Study. Mujwara D, Henno G, Vernon ST, Peng S, Di Domenico P, Schroeder B, Busby GB, Figtree GA, Bottà G. *J Am Heart Assoc*. 2022 Jun 21;11(12):e025236. doi: 10.1161/JAHA.121.025236. Epub 2022 Jun 14. PMID: 35699184
6. Cost-Effectiveness of Polygenic Risk Scores to Guide Statin Therapy for Cardiovascular Disease Prevention. Kiflen M, Le A, Mao S, Lali R, Narula S, Xie F, Paré G. *Circ Genom Precis Med*. 2022 Oct;15(5):e003423. doi: 10.1161/CIRCGEN.121.003423. Epub 2022 Jul 29. PMID: 35904973
7. Proteomics-Enabled Deep Learning Machine Algorithms Can Enhance Prediction of Mortality. Unterhuber M, Kresoja KP, Rommel KP, Besler C, Baragetti A, Klötting N, Ceglarek U, Blüher M, Scholz M, Catapano AL, Thiele H, Lurz P. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Oct 19;78(16):1621-1631. doi: 10.1016/j.jacc.2021.08.018. PMID: 34649700
8. Improved cardiovascular risk prediction using targeted plasma proteomics in primary prevention. Hoogeveen RM, Pereira JPB, Nurmohamed NS, Zampoleri V, Bom MJ, Baragetti A, Boekholdt SM, Knaapen P, Khaw KT, Wareham NJ, Groen AK, Catapano AL, Koenig W, Levin E, Stroes ESG. *Eur Heart J*. 2020 Nov 1;41(41):3998-4007. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa648. PMID: 32808014
9. Cardiac fibroblasts regulate the development of heart failure via Htra3-TGF- $\beta$ -IGFBP7 axis. Ko T, Nomura S, Yamada S, Fujita K, Fujita T, Satoh M, Oka C, Katoh M, Ito M, Katagiri M, Sassa T, Zhang B, Hatsuse S, Yamada T, Harada M, Toko H, Amiya E, Hatano M, Kinoshita O, Nawata K, Abe H, Ushiku T, Ono M, Ikeuchi M, Morita H, Aburatani H, Komuro I. *Nat Commun*. 2022 Jun 7;13(1):3275. doi: 10.1038/s41467-022-30630-y. PMID: 35672400
10. Population genomic screening of young adults for familial hypercholesterolaemia: a cost-effectiveness analysis. Marquina C, Lacaze P, Tiller J, Riaz M, Sturm AC, Nelson MR, Ference BA, Pang J, Watts GF, Nicholls SJ, Zoungas S, Liew D, McNeil J, Ademi Z. *Eur Heart J*. 2022 Sep 7;43(34):3243-3254. doi: 10.1093/eurheartj/ehab770. PMID: 34788414
11. Cost effectiveness analysis of different approaches of screening for familial hypercholesterolaemia. Marks D, Wonderling D, Thorogood M, Lambert H, Humphries SE, Neil HA.

- BMJ. 2002 Jun 1;324(7349):1303. doi: 10.1136/bmj.324.7349.1303.PMID: 12039822
12.  
Cost-effectiveness of a cascade screening program for the early detection of familial hypercholesterolemia. Lázaro P, Pérez de Isla L, Watts GF, Alonso R, Norman R, Muñoz O, Fuentes F, Mata N, López-Miranda J, González-Juanatey JR, Díaz-Díaz JL, Blasco AJ, Mata P. J Clin Lipidol. 2017 Jan-Feb;11(1):260-271. doi: 10.1016/j.jacl.2017.01.002. Epub 2017 Jan 10.PMID: 28391894
13.  
The cost-effectiveness of screening strategies for familial hypercholesterolaemia in Poland. Pelczarska A, Jakubczyk M, Jakubiak-Lasocka J, Banach M, Myśliwiec M, Gruchała M, Niewada M. Atherosclerosis. 2018 Mar;270:132-138. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.01.036. Epub 2018 Jan 31.PMID: 29407882
14.  
Cost effectiveness of cascade testing for familial hypercholesterolaemia, based on data from familial hypercholesterolaemia services in the UK. Kerr M, Pears R, Miedzybrodzka Z, Haralambos K, Cather M, Watson M, Humphries SE. Eur Heart J. 2017 Jun 14;38(23):1832-1839. doi: 10.1093/eurheartj/ehx111.PMID: 28387827
15.  
Cost-utility analysis of searching electronic health records and cascade testing to identify and diagnose familial hypercholesterolaemia in England and Wales. Crosland P, Maconachie R, Buckner S, McGuire H, Humphries SE, Qureshi N. Atherosclerosis. 2018 Aug;275:80-87. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.05.021. Epub 2018 May 17.PMID: 29879685
16.  
Cascade screening based on genetic testing is cost-effective: evidence for the implementation of models of care for familial hypercholesterolemia. Ademi Z, Watts GF, Pang J, Sijbrands EJ, van Bockxmeer FM, O'Leary P, Geelhoed E, Liew D. J Clin Lipidol. 2014 Jul-Aug;8(4):390-400. doi: 10.1016/j.jacl.2014.05.008. Epub 2014 Jun 12.PMID: 25110220
17.  
Cost-effectiveness analysis of alternative screening and treatment strategies for heterozygous familial hypercholesterolemia in the United States. Chen CX, Hay JW. Int J Cardiol. 2015 Feb 15;181:417-24. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.12.070. Epub 2014 Dec 24.PMID: 25569270
18.  
A cost-effectiveness model of genetic testing and periodical clinical screening for the evaluation of families with dilated cardiomyopathy. Catchpool M, Ramchand J, Martyn M, Hare DL, James PA, Trainer AH, Knight J, Goranitis I. Genet Med. 2019 Dec;21(12):2815-2822. doi: 10.1038/s41436-019-0582-2. Epub 2019 Jun 20.PMID: 31222143
19.  
Whole Genome Sequencing Improves Outcomes of Genetic Testing in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. Bagnall RD, Ingles J, Dinger ME, Cowley MJ, Ross SB, Minoche AE, Lal S, Turner C, Colley A, Rajagopalan S, Berman Y, Ronan A, Fatkin D, Semsarian C. J Am Coll Cardiol. 2018 Jul 24;72(4):419-429. doi: 10.1016/j.jacc.2018.04.078.PMID: 30025578
20.  
Prospective Evaluation of the Utility of Whole Exome Sequencing in Dilated Cardiomyopathy. Ramchand J, Wallis M, Macciocca I, Lynch E, Farouque O, Martyn M, Phelan D, Chong B, Lockwood S, Weintraub R, Thompson T, Trainer A, Zentner D, Vohra J, Chetrit M, Hare DL, James P. J Am Heart Assoc. 2020 Jan 21;9(2):e013346. doi: 10.1161/JAHA.119.013346. Epub 2020 Jan 14.PMID: 31931689
21.  
Cost-effectiveness of genotype-guided and dual antiplatelet therapies in acute coronary syndrome. Kazi DS, Garber AM, Shah RU, Dudley RA, Mell MW, Rhee C, Moshkevich S, Boothroyd DB, Owens DK, Hlatky MA. Ann Intern Med. 2014 Feb 18;160(4):221-32. doi: 10.7326/M13-1999.PMID: 24727840
22.  
Cost-effectiveness of CYP2C19-guided antiplatelet therapy for acute coronary syndromes in Singapore. Kim JH, Tan DS, Chan MYY.

- Pharmacogenomics J. 2021 Apr;21(2):243-250. doi: 10.1038/s41397-020-00204-6. Epub 2021 Jan 18. PMID: 33462345
23.  
Cost-effectiveness of CYP2C19-guided antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome and percutaneous coronary intervention informed by real-world data.  
Limdi NA, Cavallari LH, Lee CR, Hillegass WB, Holmes AM, Skaar TC, Pisu M, Dillon C, Beitelshes AL, Empey PE, Duarte JD, Diaby V, Gong Y, Johnson JA, Graves J, Garbett S, Zhou Z, Peterson JF; Implementing GeNomics In pracTice (IGNITE) Network Pharmacogenetic Working Group (IGNITE-PGx). Pharmacogenomics J. 2020 Oct;20(5):724-735. doi: 10.1038/s41397-020-0162-5. Epub 2020 Feb 11. PMID: 32042096
24.  
Cost-effectiveness of CYP2C19-guided P2Y12 inhibitors in Veterans undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes.  
Dong OM, Friede KA, Chanfreau-Coffinier C, Voora D. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes. 2022 Jun 2:qcac031. doi: 10.1093/ehjqcc/qcac031. Online ahead of print. PMID: 35652783
25.  
CYP2C19-guided antiplatelet therapy: a cost-effectiveness analysis of 30-day and 1-year outcomes following percutaneous coronary intervention.  
Borse MS, Dong OM, Polasek MJ, Farley JF, Stouffer GA, Lee CR. Pharmacogenomics. 2017 Aug;18(12):1155-1166. doi: 10.2217/pgs-2017-0075. Epub 2017 Jul 26. PMID: 28745582
26.  
The cost effectiveness of genetic testing for CYP2C19 variants to guide thienopyridine treatment in patients with acute coronary syndromes: a New Zealand evaluation.  
Panattoni L, Brown PM, Te Ao B, Webster M, Gladding P. Pharmacoeconomics. 2012 Nov 1;30(11):1067-84. doi: 10.2165/11595080-000000000-00000. PMID: 22974536
27.  
CYP2C19 LOF and GOF-Guided Antiplatelet Therapy in Patients with Acute Coronary Syndrome: A Cost-Effectiveness Analysis.  
Jiang M, You JH. Cardiovasc Drugs Ther. 2017 Feb;31(1):39-49. doi: 10.1007/s10557-016-6705-y. PMID: 27924429
28.  
Cost-Effectiveness of Strategies to Personalize the Selection of P2Y<sub>12</sub> Inhibitors in Patients with Acute Coronary Syndrome.  
Kim K, Touchette DR, Cavallari LH, Ardati AK, DiDomenico RJ. Cardiovasc Drugs Ther. 2019 Oct;33(5):533-546. doi: 10.1007/s10557-019-06896-8. PMID: 31367811
29.  
Cost-Effectiveness of Multigene Pharmacogenetic Testing in Patients With Acute Coronary Syndrome After Percutaneous Coronary Intervention.  
Dong OM, Wheeler SB, Cruden G, Lee CR, Voora D, Dusetzina SB, Wiltshire T. Value Health. 2020 Jan;23(1):61-73. doi: 10.1016/j.jval.2019.08.002. Epub 2019 Sep 25. PMID: 31952675
30.  
Economic Evaluations of CYP2C19 Genotype-Guided Antiplatelet Therapy Compared to the Universal Use of Antiplatelets in Patients With Acute Coronary Syndrome: A Systematic Review.  
AlMukdad S, Elewa H, Al-Badriyeh D. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2020 May;25(3):201-211. doi: 10.1177/1074248420902298. Epub 2020 Feb 6. PMID: 32027168

## 総括

研究代表者 東京大学・医学部附属病院・教授 小室一成

以上、難治性心血管病、循環器多因子疾患、薬効・薬剤副作用と関連する遺伝要因、脳血管障害、シングルセルオミックス解析、医療経済評価に分担して、海外で先行している各種循環器病におけるゲノム・オミックス研究を詳細に検討し、わが国で今後、どのような戦略をもって推進すべきかを明らかにした。

各疾患レジストリーを主体とした疾患ゲノム研究、一般健常者集団を対象としたゲノム臨床疫学研究に加えて、遺伝学的検査および polygenic risk score の実装の妥当性、有用性、影響を評価し、さらにそれらの遺伝子情報に基づいた発症予防、治療、予後改善の方策を解明するゲノム臨床研究を推進しなくてはならない。遺伝リスク判定は、心血管病の診断、予後予測、リスク層別化、予防策・治療法選択の個別化に直結する(精密先制医療の実現)。また、原因遺伝子変異のダウンストリーム分子機序解明とそれに基づく治療法開発研究、すなわち、機能ゲノム学の推進が、心血管病研究のさらなる進歩を牽引し、疾患病態の根本的理解と新しい治療法の開発につながると考える。健康寿命延伸のためには、心血管病の診断・予防・治療技術を向上させることが肝要であり、それらの基礎となるデータを獲得するゲノム・オミックス研究はきわめて臨床的有用性・必要性が高く、優先順位の高い研究課題と考える。

本研究の成果を踏まえて、「循環器病におけるゲノム・オミックス研究の推進に関する提言」を別途おこなった。本研究の成果が、循環器病対策推進基本計画へ反映され、国としての循環器病の研究戦略立案に活用され、さらにイノベーション施策立案にも貢献することを強く期待したい。