

Review

〈スペシャリストシリーズ：8. そこが知りたい肺高血圧症〉

肺高血圧症の遺伝学的背景に関する最近の話題

永井 礼子^{1,2)}

¹⁾北海道大学小児科

²⁾東京女子医科大学循環器小児・成人先天性心疾患科

Genetic Background of Pulmonary Hypertension

Ayako Nagai^{1,2)}

¹⁾Department of Pediatrics, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Hokkaido, Japan

²⁾Department of Pediatric Cardiology and Adult Congenital Cardiology, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan

The disease-causing gene, *BMPR2*, in pulmonary arterial hypertension (PAH) has been discovered over two decades ago. Subsequently, the number of identified causal genes and candidate genes has increased to several tens. However, general clinicians may find the clinical significance and utility of these genes in the clinical setting challenging to comprehend. This review aimed to provide an overview, particularly focusing on three genes, including *TBX4*, *SOX17*, and *GDF2*, which gained considerable attention and may possess high clinical relevance at present. Additionally, epigenetic analysis and genetic testing in patients with PAH and their families will be introduced. Finally, the potential for developing novel therapeutic approaches for PAH based on genetic backgrounds and present perspectives will be discussed.

Keywords: pulmonary arterial hypertension, *TBX4*, *SOX17*, *GDF2*, genetic counseling

肺動脈性肺高血圧症（pulmonary arterial hypertension: PAH）の疾患原因遺伝子 *BMPR2* が報告されてから、20 年余りが経過した。その後、原因遺伝子および原因遺伝子候補は数十個にまで増加しているが、その臨床現場での意義や有用性が、一般の臨床家には、いまひとつわかりにくいのではないかと筆者は感じている。今回は、2023 年の現時点で筆者が特に注目しており、かつ臨床的意義も高いと考えている、*TBX4*、*SOX17*、*GDF2* の 3 遺伝子に焦点を当てて概説する。さらにエピジェネティック解析、PAH 患者とその家族における遺伝学的検査についても述べることにする。最後に、遺伝学的背景に基づいた、PAH の新規治療法の開発の可能性についても触れる。

はじめに

遺伝性肺動脈性肺高血圧症（pulmonary arterial hypertension: PAH）の疾患原因遺伝子として *BMPR2* が報告されたのは 2000 年 9 月のことである^{1,2)}。その後、*ACVRL1*、*ENG*、*SMAD9* など、*BMPR2* が属する TGFβスーパーファミリー内で次々と疾患原因遺伝子が同定され、さらには次世代シーケンサーの普及により、原因遺伝子および原因遺伝子候補は数十個に

まで増加している³⁾。このように、この 20 年余りで PAH の遺伝学的研究については大変な進歩が得られているが、ではその結果は臨床現場に還元されているかという点、残念ながら十分ではないのではと、個人的には感じている。今回は、肺高血圧症（pulmonary hypertension: PH）における遺伝学的背景の最近の話題について、筆者の考えを織り交ぜつつ、なるべく臨床家の方々に役立つようにという観点から紹介する。

TBX4 と肺動脈性肺高血圧症

TBX4は染色体17q23.2に位置するDNA結合型転写因子である⁴⁾。TBX4はTBX5と協働し、気管支の形成に関与しているfibroblast growth factor 10 (FGF10)の発現およびシグナル活性化をもたらす。さらにこの二つの転写因子は、FGF10と同様に肺の形態形成に関わるcanonical wingless-2 (WNT2)の発現に寄与している。このため、TBX4の減少は、FGF10とWNT2両方の発現を阻害し、肺葉形成不全と肺葉分離不全を来し、最終的に肺低形成をもたらす^{5,6)}。本邦からもTBX4変異タンパクはFGF10を活性化できなくなることで、さらにTBX4ノックダウンが肺血管内皮の形成不全に関与する可能性があるとの報告がなされている⁷⁾。

さらに近年、TBX4はリン酸化SMAD1, SMAD5の制御にも関わっていることが示されており、PAHの主要な原因遺伝子を多数含むBMPシグナル伝達経路とクロストークする可能性が示唆されている⁸⁾。

もともと、TBX4は膝蓋骨の無形成/低形成、寛骨の骨化異常等の特徴とする常染色体顕性遺伝形式をとる小膝蓋骨症候群 (small patella syndrome) の原因遺伝子として知られていた⁹⁾。その後、2013年にTBX4がPAHの原因遺伝子として報告された¹⁰⁾。この時点でTBX4病的バリエーションは、成人期発症PAHよりも小児期発症PAHで検出されやすいことが示されていた。米国のグループからは、小児期発症IPAH/HPAH患者130人中10人(8%)でTBX4病的バリエーションを検出したことが報告された¹¹⁾。2023年2月までに、新生児遷延性肺高血圧症を含む各種PAHにおいて約100症例のTBX4病的バリエーションが報告されており¹²⁾、これはBMPR2病的バリエーション例に次ぐ症例数となる。

TBX4病的バリエーションを有するPAH患者の臨床像についての検討としては、2022年の英国からの報告が現時点では最大規模であろう¹³⁾。この研究ではTBX4病的バリエーション群98例、BMPR2病的バリエーション群162例、病的バリエーションを持たない非病的バリエーション群741例の3群比較を行った結果、TBX4病的バリエーション群はより低年齢でPAHと診断されること、さらに初診時の呼吸機能検査での1秒率、努力性肺活量が不良であることが明らかにされている。また、スペインから2020年に報告された多施設共同研究も非常に興味深い¹⁴⁾。対象20例全例において肺拡散能低下が認められ、高解像度CTを撮影された15例中9例(60%)で気管支異常を、13例(87%)に肺実

質病変を認められた。死亡/肺移植をエンドポイントとした5年生存率は83%であった。ほかにも、TBX4病的バリエーションを有するPAH患者が、非特異的間質性肺炎と診断されたとの報告がある¹⁵⁾。

また、新生児遷延性肺高血圧症 (persistent pulmonary hypertension of the newborn; PPHN)としてフォローされていた症例において、TBX4病的バリエーションが同定されたとの報告が最近散見されている^{16,17)}。さらに、TBX4病的バリエーションが同定された小児19症例の臨床像を調査したところ、9症例がPPHN、8症例が呼吸窮迫症候群 (PPHNとの重複例あり)と臨床診断されていたとの報告がある¹⁸⁾。これらの報告は、TBX4病的バリエーションについては、小児循環器領域のみならず、新生児領域においても留意する必要があることを示している。

このように、TBX4病的バリエーションを有するPAH患者では、幅広い臨床像が観察される。肺動脈病変だけではなく、肺低形成や肺実質病変、肺間質病変によるPHの要素も大きいため、筆者個人としてはgroup 1: PAHに分類されるTBX4病的バリエーションを有する肺高血圧症には、group 3.5: Developmental lung disordersに分類すべきものが少なからず含まれている可能性があると考えている。また、前述の英国からの報告では、T-BOXドメインや、核局在セグメントNLS1およびNLS2内に病原性バリエーションを有する個体では、肺低形成や間質性肺疾患の頻度が高いことが確認されている¹³⁾。この報告を踏まえると、TBX4病的バリエーションの位置によって、肺小動脈以外の肺病変の有無、重症度が変化し、ひいては肺血管拡張剤の効果にも影響が出てくる可能性がある。この群における薬剤治療効果と、長期予後に関するさらなる検討が待たれる。

SOX17 と肺動脈性肺高血圧症

SOX17は染色体8q11.23に位置し、SRY関連HMG boxファミリーに属する内皮転写因子であり、内胚葉形成と血管の形態形成に特に重要であることが知られている¹⁹⁾。さらにSOX17は、TGF-βシグナリング、BMPシグナリング、Notchシグナリング、VEGFシグナリングなど、PAHに関連することが知られている複数のシグナル伝達経路に関与することが判明している。ゼブラフィッシュの内胚葉では、BMPシグナルはSox17の発現を抑制するのに対し、TGF-βシグナルはSox17を活性化すること、また、NotchシグナリングはSox17のシグナル伝達に拮抗

する作用を持ち、血管新生を抑制することが知られている²⁰⁾。ヒトにおいては肺動脈内皮細胞においてSOX17サイレンシングを行うと、そのアポトーシス、増殖能、そしてバリア機能の障害をもたらすこと、さらにはPAHモデル動物においてSox17ノックアウトがPAH悪化をもたらすことが報告されている²¹⁾。SOX17は肺動脈だけではなく、心臓大血管の発生にも関与している。Sox17ノックアウトマウスでは、心臓形成の異常、背側大動脈の形成異常が見られたとの報告がある²²⁾。さらに、マウス大動脈基部内皮細胞でSox17を欠失させたところ大動脈基部の発達が不十分となり、大動脈弁無冠尖が形成されずに先天性大動脈二尖弁が生じたこと、さらに左冠状動脈起始部の後方への移動が生じたとの報告がなされている²³⁾。

筆者がこの遺伝子に注目しているのは、先天性心疾患に伴うPAH (congenital heart disease-pulmonary arterial hypertension: CHD-PAH) 患者において、このSOX17病的バリエーションが見つかったとする報告が相次いでいるためである。特発性PAH患者において、PAHのリスク遺伝子として同定されたのが最初の報告であるが²⁴⁾、その後、CHD-PAH患者群において実施された全エクソーム解析により、その3.2%で希少なSOX17病的バリエーションを検出したとの報告がなされた²⁵⁾。また、フランスからはSOX17病的バリエーションを有していた20例中7例(35%)が、先天性心疾患を有していたと報告された²⁶⁾。この2報において報告された合併先天性心疾患は、心房中隔欠損症、心室中隔欠損症、卵円孔開存症、動脈管開存症など、そのほとんどが単純型先天性心疾患であった。

現在、本邦で「先天性心疾患を伴う肺高血圧症例の多施設症例登録研究 (Japanese Association of CHD-PH Registry: JACPHR) が進行しているが、このJACPHRの対象者の一部にSOX17病的バリエーションが隠れている可能性があるのではないか、そしてそれが心内修復術後も遷延するPAHの原因になっているのではないかと、個人的には想像しているところである。SOX17病的バリエーションの有無が、先天性心疾患の治療方針や周術期管理にも影響する可能性がある。今後のより詳細な機能解析が望まれる。

GDF2 と肺動脈性肺高血圧症

純粋なPAH患者においてGDF2病的バリエーションが最初に同定されたのは2016年であり²⁷⁾、TBX4、SOX17と同様に2018年世界肺高血圧シンポジウムで

発表されたPAH原因遺伝子17種類のひとつとして挙げられている³⁾。GDF2は染色体10q11.22に位置し、BMPR2のリガンドであるBMP9をコードする遺伝子である。現在までのところ、PAH患者で検出されたGDF2病的バリエーションはすべてホモ接合体バリエーションもしくは複合ヘテロ接合体バリエーションである²⁸⁾。これまでに50症例以上のGDF2病的バリエーションを有するPAH患者の症例報告がなされており、これはBMPR2、TBX4に次いで多い報告数となる¹²⁾。

GDF2病的バリエーションを同定されたPAH患者において、血漿BMP9量だけではなくBMP10量も低下していること、さらには、GDF2病的バリエーションを持たないPAH患者においても同様の結果が得られたことが報告されている²⁹⁾。これは、GDF2病的バリエーションの有無にかかわらず、BMP9・BMP10を増強させることが治療につながる可能性を示唆している。

PAH患者においてGDF2病的バリエーションが同定されるよりも以前から、BMP9はPAHの治療ターゲット候補として注目されていた。BMPR2病的バリエーションノックインマウス、モノクロタリンPAH誘導ラット、Sugen低酸素ラットのいずれのPAHモデル動物においても、BMP9の腹腔内投与によってPAHが改善し、さらにはPAH発症予防効果ももたらされたとする報告がある³⁰⁾。これらの研究成果を元に、英国のバイオ製薬企業Centessa PharmaceuticalsがこのBMP9組換えタンパクを用いたPAH治療薬開発を進めている。2023年にも治験開始を申請予定とのことで、朗報が待たれる。

肺動脈性肺高血圧症におけるエピジェネティクス

PAHで圧倒的に多数検出される疾患原因遺伝子BMPR2であっても、その浸透率(ある特定の遺伝子型をもつ個体が、実際にその表現型を発現する確率)は10~20%と非常に低い³¹⁾。この事実からは実際にPAHを発症するには、疾患原因遺伝子の病的バリエーションのみならず、エピジェネティクスなどの何らかの修飾因子が必要であることが示唆される。

PAH発症に関しても、エピジェネティクス研究が多数行われている。このなかで筆者が関心を持っている報告を紹介する。PAH患者においても、PAH動物モデルにおいても、ミトコンドリア内の抗酸化酵素であるSuperoxide Dismutase 2 (SOD2)の発現と活性が低下することが2000年代には知られていた³²⁾。この、SOD2遺伝子を過剰にメチル化させると、ヒトおよびPAH動物モデルの肺動脈平滑筋細胞において、

その増殖性を亢進させ、アポトーシスを回避させることが明らかになっている³³⁾。もともとSOD活性は細胞増殖と逆相関し、特に細胞分化に関係していること、そのエピジェネティクスによる調節ががん細胞の増殖能に関わることが報告されている^{34,35)}。がんとPAHの病態の類似点はこれまでも指摘されており³⁶⁾、PAHにおける新たな治療法を考えるうえで重要なポイントとなる可能性がある。

また、DNA脱メチル化に関わる酵素であるテトメチルシトシンジオキシゲナーゼ-2をコードする*TET2*遺伝子について、PAH患者1,832名中9名で希少な病的と思われるバリエーションが検出され、さらにPAH患者の約9割において血中テトメチルシトシンジオキシゲナーゼ-2発現量が低下していたとの報告が2020年になされた³⁷⁾。また、*TET2*病的バリエーションを有するPAH患者の70%で抗インターロイキン-1 β (IL-1 β)の発現が、同バリエーションを持たないPAH患者と比較して増加していた。さらにこの研究グループが作製した*Tet2*ノックアウトマウスが月齢7~10にPAHを自然発症していたこと、抗IL-1 β 抗体投与によってこの疾患モデルマウスのPAHが改善したことがあわせて報告された。2023年5月現在、本邦で使用されている抗IL-1 β 抗体としては、家族性地中海熱や全身性若年性特発性関節炎、高IgD症候群などに用いられるカナキヌバブが挙げられる。今後、このカナキヌバブ等の抗IL-1 β 抗体が、新規PAH治療薬候補となることが期待される。

肺動脈性肺高血圧症の患者と、 その家族における遺伝学的検査

PAH患者における遺伝学的検査の意義についてはまだ議論が続いており、本邦ではPAHの遺伝学的検査は2023年5月現在保険適用外のみである。しかし、以前筆者らが報告したように*BMPR2*病的バリエーション、*ACVRL1*病的バリエーションを持つ小児期発症PAHでは予後不良な傾向があること³⁸⁾、成人PAH症例1,164例についての英国での検討でも、*BMPR2*病的バリエーションを持つ群はその他の群よりも予後不良であったことが示されていることから³⁹⁾、その臨床像を見極めるために遺伝学的検査は有用であると筆者は考えている。

さらにはPAHとの鑑別が困難で、肺血管拡張剤により肺うっ血が悪化しやすく、かつ肺移植以外に有効な治療法が存在しないPAH with overt features of venous/capillaries (PVOD/PCH) involvementの場

合、その約25%で*EIF2AK4*病的バリエーションが検出される⁴⁰⁾。重症PAHの鑑別診断と適切な治療を早期に行うために、この*EIF2AK4*病的バリエーションの有無を検索することは重要である。

2023年に、International Consortium for Genetic Studies in PAHは特発性PAH、家族性PAH、PAH with overt features of venous/capillaries (PVOD/PCH) involvement、食欲抑制剤誘発性PAH、およびCHD-PAHの、少なくとも発端者(遺伝性疾患を有していることを、その家系内で最初に注目された患者)については、遺伝カウンセリングおよび遺伝学的検査を行うべきであるとした¹²⁾(Fig. 1)。また、その際には*ACVRL1*、*ATP13A3*、*BMPR2*、*CAV1*、*EIF2AK4*、*ENG*、*GDF2*、*KCNK3*、*KDR*、*SMAD9*、*SOX17*、*TBX4*の12遺伝子を含むPAH遺伝子パネルシーケンスを行うべきとされている。

PAHの原因遺伝子は常染色体顕性遺伝形式をとることが多い。前述したように、原因遺伝子として最多である、*BMPR2*遺伝子病的バリエーションであっても、その浸透率は10~20%と低い。このため、PAH患者の家系内における遺伝学的検査は、無症状の家族に多大な心理的影響を与える可能性があることを留意する必要がある。一方で、18歳以上の無症候*BMPR2*病的バリエーションキャリアを追跡したDELPHI-2試験では、この群における肺高血圧の発症率が1年間あたり2.3%(男性0.99%、女性3.5%)であること、追跡終了時の時点で肺高血圧を発症した対象者は全員、早期に経口肺血管拡張剤の投与を開始された状態で病状が安定していることが示された⁴¹⁾。この結果から、*BMPR2*遺伝子病的バリエーションを有するPAH患者の家系内スクリーニングは有用であると考えられる。前述のInternational Consortium for Genetic Studies in PAHは遺伝的リスクのある無症候性キャリアについて、病歴や身体所見の確認、心電図、呼吸機能検査、NT-proBNP/BNP、そして心臓超音波検査等を、理想的には毎年実施すべきであるとしている¹²⁾。2022年に発表された欧州心臓病学会・欧州呼吸器学会(ESC/ERS)肺高血圧症ガイドラインにおいても、遺伝的リスクのある無症候性キャリアおよび遺伝性PAH患者の第1度近親者については毎年心臓超音波検査等のスクリーニングを受けることが、class Iで推奨されている⁴²⁾。

2023年5月現在、本邦では少数の施設で研究としての遺伝学的検査のほか、公益財団法人かずさDNA研究所においてコマーシャルベースでの検査依頼が可能となっている。ただし、*BMPR2*、*ACVRL1*、*ENG*、

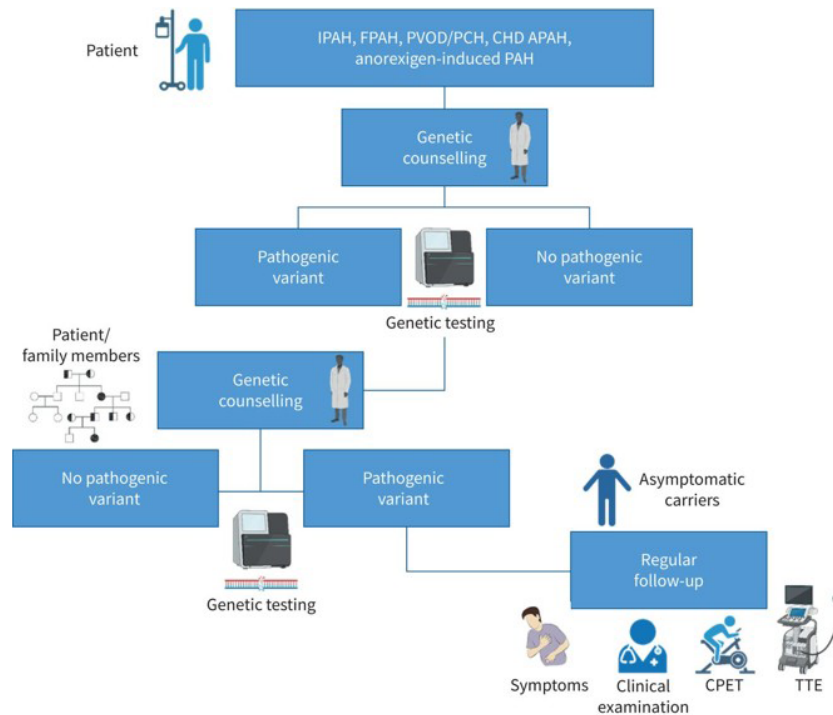


Fig. 1 Genetic counselling path for patients with pulmonary arterial hypertension and their relatives [modified from Ref.9)]

TBX4については単一塩基の変化のみではなく、MLPA 法等で大規模欠失・重複を検索するのが望ましいが、現在、コマーシャルベースでこれらの検索を行うことはできないことには注意が必要である。

いずれの検査機関を利用する場合でも、遺伝カウンセリング体制を十分に整備したうえで遺伝学的検査を実施すべきである。本邦では2023年5月現在、PAHについては遺伝カウンセリング加算の適用外であり、遺伝カウンセリングは自費診療で行うこととなる。また、遺伝カウンセリングの施設基準は「遺伝カウンセリングを要する診療に係る経験を3年以上有する常勤の医師が1名以上配置されていること」と、若干曖昧に規定されている。しかしながら、前述のように浸透率等の繊細な問題もあるため、可能な限り臨床遺伝専門医、認定遺伝カウンセラーによる丁寧な説明が行われることが望ましい。

筆者は大学院生としてPAHの遺伝学的研究に携わった際に、これは体系的に勉強しなければ表面をなぞるだけで何もわからずに終わってしまうのではないかと危機感を抱き、東京女子医科大学ゲノム診療科で臨床遺伝専門医研修を受講した。その間に臨床遺伝学はもちろんのこと、よりよい医師-患者関係の構築に必要な医師としての基本姿勢（身につけているつもりだったが、全く不十分であった）、コミュニケーション

ン技術をも学ぶことができ、自身の医師人生に不可欠な時間であったと今も感謝している。小児循環器学の道を選んでいる読者の方々にも、“sub-sub-specialty”としての臨床遺伝学を、ぜひお勧めしたい。

最後に：遺伝学的背景に基づいた新規治療法開発への期待

周知のように、現在臨床の場で使用されているPAH治療薬はプロスタサイクリン経路、一酸化窒素経路、エンドセリン経路の3系統に限られている。しかし、現在同定されているPAHの原因遺伝子はBMP2, ACVRL1, ENG, GDF2, SMAD9など、TGFβスーパーファミリー内に存在するものが大多数であり、上記の3系統との直接の関連がないことが個人的には不思議に、そして残念に感じていた。

しかし、複数のPAHモデル動物に対してTGFβII受容体細胞外ドメイン（Transforming growth factor-βII: TGFβRII-Fc）を投与したところ、右室圧低下と生存率改善が得られたとの報告が2016年になされ⁴³⁾、TGFβスーパーファミリー内での治療薬開発の機運が高まった。さらに2023年、同じくTGFβスーパーファミリーに属するActivin Receptor Type-IIAとIgG1 Fc領域の遺伝子組換えタンパクであるソタテルセプト

(Activin Receptor Type-IIA-Fc: ACTR-IIA Fc) の第 III 相試験において、ソタテルセプト投与群はプラセボ投与群と比較して、6 分間歩行距離を有意に改善させたとの報告がなされた⁴⁴⁾。このソタテルセプトは、TGFβスーパーファミリー内の activin 等が activin receptor 等に結合するのを阻害することで、肺動脈平滑筋細胞の増殖を抑制すると考えられる。

ソタテルセプトは肺動脈のみならず、全身のほぼ全ての臓器でこの経路のリガンドの一部をブロックする薬剤となるため、全身性の副作用は懸念されるところである。この 2023 年の報告では、鼻出血、めまい、毛細血管拡張、ヘモグロビン値上昇、血小板減少、血圧上昇がソタテルセプトの副作用として認められており、他の肺血管拡張剤と同様、使用時には慎重な観察が必要と考えられる。

個人的には、前述の TGFβスーパーファミリー内の病的バリエーションが見つかっている症例において、このソタテルセプトはより有効なのではないかと推察している。新たなアプローチで、重症 PAH 症例の病態を改善させられる薬剤に成長することを期待したい。

利益相反

本稿について申告すべき利益相反はない。

引用文献

- Deng Z, Morse JH, Slager SL, et al: Familial primary pulmonary hypertension (gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene. *Am J Hum Genet* 2000; **67**: 737–744
- Lane KB, Machado RD, Pauciulo MW, et al: International PPH Consortium: Heterozygous germline mutations in BMPR2, encoding a TGF-beta receptor, cause familial primary pulmonary hypertension. *Nat Genet* 2000; **26**: 81–84
- Morrell NW, Aldred MA, Chung WK, et al: Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2019; **53**: 1801899
- Haarman MG, Kerstjens-Frederikse WS, Berger RMF: TBX4 variants and pulmonary diseases: Getting out of the 'Box'. *Curr Opin Pulm Med* 2020; **26**: 277–284
- Arora R, Metzger RJ, Papaioannou VE: Multiple roles and interactions of Tbx4 and Tbx5 in development of the respiratory system. *PLoS Genet* 2012; **8**: e1002866
- Itoh N: FGF10: A multifunctional mesenchymal-epithelial signaling growth factor in development, health, and disease. *Cytokine Growth Factor Rev* 2016; **28**: 63–69
- Yoshida Y, Uchida K, Kodo K, et al: Genetic and functional analyses of TBX4 reveal novel mechanisms underlying pulmonary arterial hypertension. *J Mol Cell Cardiol* 2022; **171**: 105–116
- Cai Y, Yan L, Kiehl MJ, et al: TBX4 Transcription factor is a positive feedback regulator of itself and Phospho-SMAD1/5. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2021; **64**: 140–143
- Bongers EM, Duijff PH, van Beersum SE, et al: Mutations in the human TBX4 gene cause small patella syndrome. *Am J Hum Genet* 2004; **74**: 1239–1248
- Kerstjens-Frederikse WS, Bongers EM, Roofthoof MT, et al: TBX4 mutations (small patella syndrome) are associated with childhood-onset pulmonary arterial hypertension. *J Med Genet* 2013; **50**: 500–506
- Zhu N, Gonzaga-Jauregui C, Welch CL, et al: Exome sequencing in children with pulmonary arterial hypertension demonstrates differences compared with adults. *Circ Genom Precis Med* 2018; **11**: e001887
- Eichstaedt CA, Belge C, Chung WK, et al: for PAH-ICON associated with the PVRI: Genetic counselling and testing in pulmonary arterial hypertension: A consensus statement on behalf of the International Consortium for Genetic Studies in PAH. *Eur Respir J* 2023; **61**: 2201471
- Prapa M, Lago-Docampo M, Swietlik EM, et al: NIHRR BioResource for Translational Research–Rare Diseases; National Cohort Study of Idiopathic and Heritable PAH; PAH Biobank Enrolling Centers' Investigators: First genotype-phenotype study in TBX4 Syndrome: Gain-of-function mutations causative for lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; **206**: 1522–1533
- Hernandez-Gonzalez I, Tenorio J, Palomino-Doza J, et al: Clinical heterogeneity of pulmonary arterial hypertension associated with variants in TBX4. *PLoS One* 2020; **15**: e0232216
- Thoré P, Girerd B, Jaïs X, et al: Phenotype and outcome of pulmonary arterial hypertension patients carrying a TBX4 mutation. *Eur Respir J* 2020; **55**: 1902340
- Liu X, Mei M, Chen X, et al: Identification of genetic factors underlying persistent pulmonary hypertension of newborns in a cohort of Chinese neonates. *Respir Res* 2019; **20**: 174
- Tsoi SM, Jones K, Colglazier E, et al: Persistence of persistent pulmonary hypertension of the newborn: A case of de novo TBX4 variant. *Pulm Circ* 2022; **12**: e12108
- Galambos C, Mullen MP, Shieh JT, et al: Phenotype characterisation of TBX4 mutation and deletion carriers with neonatal and paediatric pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019; **54**: 1801965
- Welch CL, Chung WK: Genetics and genomics of pediatric pulmonary arterial hypertension. *Genes (Basel)* 2020; **11**: 1213
- Wu Y, Wharton J, Walters R, et al: The pathophysiological role of novel pulmonary arterial hypertension gene SOX17. *Eur Respir J* 2021; **58**: 2004172
- Walters R, Vasilaki E, Aman J, et al: SOX17 enhancer variants disrupt transcription factor binding and enhancer inactivity drives pulmonary hypertension. *Circulation* 2023; **147**: 1606–1621
- Sakamoto Y, Hara K, Kanai-Azuma M, et al: Redundant roles of SOX17 and Sox18 in early cardiovascular development of mouse embryos. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; **360**: 539–544
- Lu P, Wang P, Wu B, et al: A SOX17-PDGFB signaling axis regulates aortic root development. *Nat Commun* 2022; **13**: 4065
- Gräf S, Haimel M, Bleda M, et al: Identification of rare

- sequence variation underlying heritable pulmonary arterial hypertension. *Nat Commun* 2018; **9**: 1416
- 25) Zhu N, Welch CL, Wang J, et al: Rare variants in SOX17 are associated with pulmonary arterial hypertension with congenital heart disease. *Genome Med* 2018; **10**: 56
 - 26) Montani D, Lechartier B, Girerd B, et al: An emerging phenotype of pulmonary arterial hypertension patients carrying SOX17 variants. *Eur Respir J* 2022; **60**: 2200656
 - 27) Wang G, Fan R, Ji R, et al: Novel homozygous BMP9 nonsense mutation causes pulmonary arterial hypertension: A case report. *BMC Pulm Med* 2016; **16**: 17
 - 28) Upton P, Richards S, Bates A, et al: A rare homozygous missense GDF2 (BMP9) mutation causing PAH in siblings: Does BMP10 status contribute? *Am J Med Genet A* 2023; **191**: 228–233
 - 29) Hodgson J, Swietlik EM, Salmon RM, et al: Characterization of GDF2 mutations and levels of BMP9 and BMP10 in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; **201**: 575–585
 - 30) Long L, Ormiston ML, Yang X, et al: Selective enhancement of endothelial BMPR-II with BMP9 reverses pulmonary arterial hypertension. *Nat Med* 2015; **21**: 777–785
 - 31) Jachec W, Foremny A, Domal-Kwiatkowska D, et al: Expression of TGF-beta1 and its receptor genes (TbetaR I, TbetaR II, and TbetaR III-beta glycan) in peripheral blood leucocytes in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension and Eisenmenger's syndrome. *Int J Mol Med* 2008; **21**: 99–107
 - 32) Bonnet S, Michelakis ED, Porter CJ, et al: An abnormal mitochondrial-hypoxia inducible factor-1alpha-Kv channel pathway disrupts oxygen sensing and triggers pulmonary arterial hypertension in fawn hooded rats: Similarities to human pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2006; **113**: 2630–2641
 - 33) Archer SL, Marsboom G, Kim GH, et al: Epigenetic attenuation of mitochondrial superoxide dismutase 2 in pulmonary arterial hypertension: A basis for excessive cell proliferation and a new therapeutic target. *Circulation* 2010; **121**: 2661–2671
 - 34) Li N, Oberley TD, Oberley LW, et al: Overexpression of manganese superoxide dismutase in DU145 human prostate carcinoma cells has multiple effects on cell phenotype. *Prostate* 1998; **35**: 221–233
 - 35) Bravard A, Sabatier L, Hoffschir F, et al: SOD2: A new type of tumor-suppressor gene? *Int J Cancer* 1992; **51**: 476–480
 - 36) Han S, Chandel NS: Lessons from cancer metabolism for pulmonary arterial hypertension and fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2021; **65**: 134–145
 - 37) Potus F, Pauciulo MW, Cook EK, et al: Novel mutations and decreased expression of the epigenetic regulator TET2 in pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2020; **141**: 1986–2000
 - 38) Chida A, Shintani M, Yagi H, et al: Outcomes of childhood pulmonary arterial hypertension in BMPR2 and ALK1 mutation carriers. *Am J Cardiol* 2012; **110**: 586–593
 - 39) Evans JD, Girerd B, Montani D, et al: BMPR2 mutations and survival in pulmonary arterial hypertension: An individual participant data meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2016; **4**: 129–137
 - 40) Montani D, Girerd B, Jaïs X, et al: Clinical phenotypes and outcomes of heritable and sporadic pulmonary veno-occlusive disease: A population-based study. *Lancet Respir Med* 2017; **5**: 125–134
 - 41) Montani D, Girerd B, Jaïs X, et al: Screening for pulmonary arterial hypertension in adults carrying a BMPR2 mutation. *Eur Respir J* 2021; **58**: 2004229
 - 42) Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al: ESC/ERS Scientific Document Group: 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2022; **43**: 3618–3731
 - 43) Yung LM, Nikolic I, Paskin-Flerlage SD, et al: A selective transforming growth factor-beta ligand trap attenuates pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; **194**: 1140–1151
 - 44) Hoeper MM, Badesch DB, Ghofrani HA, et al: STELLAR Trial Investigators: Phase 3 trial of sotatercept for treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2023; **388**: 1478–1490