

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* が報告されたから、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とする。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クエ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と、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、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、寛骨の骨化異常等を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⁾。この時点では TBX4 病的バリアントは、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 病的バリアント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 病的バリアントが報告されており¹²⁾、これは BMPR2 病的バリアント例に次ぐ症例数となる。

TBX4 病的バリアントを有する 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 病的バリアント群 98 例、BMPR2 病的バリアント群 162 例、病的バリアントを持たない非病的バリアント群 741 例の 3 群比較を行った結果、TBX4 病的バリアント群はより低年齢で 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 病的バリアントを有する 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 病的バリアント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 病的バリアントが同定された小児 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 病的バリアントについては、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 病的バリアントを有する 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 病的バリアント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 内に病原性バリアントを有する個体では、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 病的バリアントの位置によって、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、心ループ形成の異常、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 病的バリアント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 病的バリアント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 病的バリアントを有していた 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 病的バリアント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 病的バリアントの有無が、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 病的バリアント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* 病的バリアントはすべてホモ接合体バリアントもしくは複合ヘテロ接合体バリアントである²⁸⁾。これまでに 50 症例以上の *GDF2* 病的バリアントを有する 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 病的バリアントを同定された 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* 病的バリアントを持たない 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* 病的バリアントの有無にかかわらず、BMP9・BMP10 を増強させることができることを示唆している。

PAH 患者において *GDF2* 病的バリアント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* 病的バリアントノックインマウス、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アントのみならず、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にも指摘されており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アントが検出され、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* 病的バリアントを有する PAH 患者の 70% で抗インターロイキン-1β (IL-1β) の発現が、同バリアントを持たない 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-1β 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-1β 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-1β 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いるが、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ままである。しかし、以前筆者らが報告したように *BMPR2* 病的バリアント、*ACVRL1* 病的バリアントを持つ小児期発症 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* 病的バリアント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* 病的バリアントが検出される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* 病的バリアント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* 遺伝子病的バリアントであっても、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* 病的バリアント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* 遺伝子病的バリアントを有する 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*,

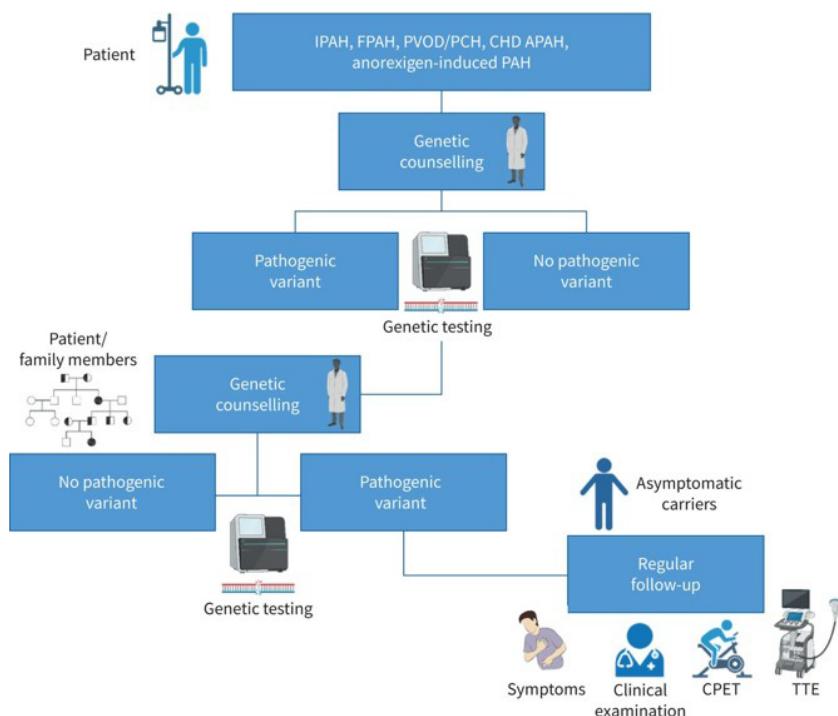


Fig. 1 Genetic counselling path for patients with pulmonary arterial hypertension and their relatives [modified from Ref.9)]

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（身に附い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

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BMPR2, ACVRL1, ENG, GDF2, SMAD9など、TGF β 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TGF- β II受容体細胞外ドメイン (Transforming growth factor- β II: TGFBR2-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⁾、TGF β 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TGF β スーパーファミリーに属するActivin Receptor Type-IIAとIgG1Fc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、TGF β 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 TGF β スーパーファミリー内の病的バリエント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

- 1) 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
- 2) 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
- 3) Morrell NW, Aldred MA, Chung WK, et al: Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2019; **53**: 1801899
- 4) 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
- 5) 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
- 6) Itoh N: FGF10: A multifunctional mesenchymal-epithelial signaling growth factor in development, health, and disease. *Cytokine Growth Factor Rev* 2016; **28**: 63–69
- 7) 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
- 8) Cai Y, Yan L, Kielt MJ, et al: TBX4 Transcription fac-
- tor is a positive feedback regulator of itself and Phospho-SMAD1/5. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2021; **64**: 140–143
- 9) Bongers EM, Duijf PH, van Beersum SE, et al: Mutations in the human TBX4 gene cause small patella syndrome. *Am J Hum Genet* 2004; **74**: 1239–1248
- 10) Kerstjens-Frederikse WS, Bongers EM, Roofthooft MT, et al: TBX4 mutations (small patella syndrome) are associated with childhood-onset pulmonary arterial hypertension. *J Med Genet* 2013; **50**: 500–506
- 11) 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
- 12) 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
- 13) Prapa M, Lago-Docampo M, Swietlik EM, et al: NIHR 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
- 14) 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
- 15) 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
- 16) 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
- 17) 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
- 18) 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
- 19) Welch CL, Chung WK: Genetics and genomics of pediatric pulmonary arterial hypertension. *Genes (Basel)* 2020; **11**: 1213
- 20) Wu Y, Wharton J, Walters R, et al: The pathophysiological role of novel pulmonary arterial hypertension gene SOX17. *Eur Respir J* 2021; **58**: 2004172
- 21) 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
- 22) 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
- 23) Lu P, Wang P, Wu B, et al: A SOX17-PDGFB signaling axis regulates aortic root development. *Nat Commun* 2022; **13**: 4065
- 24) 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 non-sense 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, Foremy A, Domal-Kwiatkowska D, et al: Expression of TGF-beta1 and its receptor genes (TbetaR I, TbetaR II, and TbetaR III-betaglycan) 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- β 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