

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 9 月 11 日現在

機関番号：82401

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21H02919

研究課題名（和文）心不全発症の基盤となる心筋脆弱性を規定する遺伝要因の解明

研究課題名（英文）Elucidation of genetic factors that define myocardial vulnerability as a basis for the development of heart failure

研究代表者

伊藤 薫 (Ito, Kaoru)

国立研究開発法人理化学研究所・生命医科学研究センター・チームリーダー

研究者番号：50375664

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,700,000円

研究成果の概要（和文）：ありふれた心不全と遺伝性心筋症の遺伝要因の共通点を明らかにするため、約1万人の心不全患者に対して心筋症遺伝子解析を行った。その結果、既報遺伝子に加えてMYH6, RYR2, FLNC, LMNA遺伝子変異などが、ありふれた心不全でも多く存在することが判明し、これらが心不全早期発症、心機能低下、予後に影響を与えることが示された。また、心不全多遺伝子スコアと希少遺伝子変異は異なる分布を示し、お互い相補的である関係が示唆された。さらに、集団における希少遺伝子変異の浸透率や影響が明らかにされた。これらの結果により、心不全での多遺伝子的な要因と心筋症希少遺伝子変異の関係やその表現型に対する影響を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心不全の背景にある遺伝的な要因の全貌を最新技術を用いたアプローチで解析し、特に重要な遺伝子群を同定、発症の成因や病状・重症度や予後に与える影響を集団レベルで明らかにした。また、本課題では心不全の予後を層別化できるバイオマーカーとなりうる、日本人で高頻度に認められる遺伝的な多型を同定した。これらの結果により個人個人の心不全遺伝リスクの定量化と予測を可能とし、それに従った患者層別化・治療方針決定アシスタントの道筋をつけた。これらの結果は心不全精密医療実現の礎となることが期待される。更にこの研究成果が臨床に実装できれば、患者様の福音となるだけでなく、医療・経済・社会的インパクトも非常に大きい。

研究成果の概要（英文）：To elucidate shared genetic factors between common heart failure (HF) and inherited cardiomyopathy, the analysis of cardiomyopathy genes was conducted using approximately 10,000 HF patients. As a result, we found that, in addition to previously reported genes, mutations in genes such as MYH6, RYR2, FLNC, and LMNA are also prevalent in common HF, and we demonstrated that these mutations were associated with early onset of HF, cardiac dysfunction, and its prognosis. Furthermore, it was suggested that the HF polygenic score and rare genetic mutations exhibited different distributions, implying their complementary relationship. Additionally, the penetrance and impact of rare genetic mutations in the population were elucidated. These results clarify the relationship between polygenic factors and the influence of rare genetic mutations on HF phenotype.

研究分野：循環器ゲノム医学

キーワード：心不全 心筋症 遺伝子変異 コモンバリエント ゲノムリスクスコア レアバリエント 浸透率 精密医療

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

日本を含む先進国各国では高齢化社会への移行に伴い、心不全患者数と死亡数が急増する‘心不全パンデミック’がおこりつつあり、大きな問題となっている。近年、心不全治療は飛躍的に進歩してきたが、心不全を根本的に改善できる治療薬はなく、心不全の病態解明とそれに応じた予防が心不全パンデミックを防止するために必要である。

このような状況の下、精密医療は疾患原因を構成する遺伝情報に従って疾患を亜集団に分類し、それぞれに応じた治療法を提案する新しい手法として注目されており、心不全でもその実現が期待されている。そのために心不全の遺伝的基盤を明らかにする研究が行われてきたが、ゲノムワイド関連解析を含む様々なゲノム解析手法を用いても、全貌の解明は難しく、その一部が示唆されるのみであった (Argam KG. et al. *Circulation*. 2018)。

一方、一般的な“心不全と類似するが別な疾患として、家族性心筋症研究は盛んに行われ、多くの知見が蓄積されてきた。その中で、家族性心筋症関連遺伝子上の変異が、タンパク質短縮変異のようなインパクトの大きい種類のものであっても、必ずしも心筋症を引き起こさない現象は数年前より報告されていた。その中で、家族性心筋症遺伝子として最も有名なタイチン (*TTN*) 遺伝子の変異のなかに、心筋症は引き起こさないが健常人の心筋形態を変化させたり (Sebastian S. et al. *Nat Genet*. 2017)、何等かのストレスを契機として発症する心不全の基盤的要因となる (Ware JS. et al *N Engl J Med*. 2016, Ware JS. et al. *J Am Coll Cardiol*. 2018) ものが報告された。このように実臨床で認められる心不全は、遺伝要因をベースに、後天的な負荷が加わり発症するもの (two-hit theory) と考えられる。そして、このような心機能のベースラインを規定する遺伝子変異は、例えば、同程度の梗塞領域または弁膜症などであっても、容易に非代償性心不全に進行する患者とそうでない患者を分かつ鍵となりうる事が予想された。

2. 研究の目的

現在では、*TTN*でのみこのような性質が報告されているが、他の心筋症関連遺伝子も *TTN* と同様の性質をもち、心機能のベースラインを規定するのではないかと私たちは考え、Preliminary なデータ解析でその一端を捉えた。つまり、本研究の目的は、“一般的な“心不全と、従来それとは無関係なものと考えられてきた”家族性“心筋症は、*TTN*以外でも関連し、実は共通の遺伝的背景を持つのではないかと、そしてそれらが心機能の基盤となるパフォーマンスを規定し、その後のストレス応答を決定する重要な鍵となる、という可能性を明らかにすることである。その目的を探索する過程で、臨床データや追跡データを用いて、それら遺伝子変異群がどのように心形態、心機能、そして心不全発症に与えるかを詳細に検討し、健常状態から心不全に至る遺伝的基盤とメカニズムを解明する。同定された遺伝子変異群はリスク階層化の指標となり、それに基づく予防や予後予測など、将来的に独立コホートでの検証やスコアに基づく介入試験を経て、心不全領域における精密医療の実現に貢献することが期待される。

3. 研究の方法

(1) 家族性心筋症関連遺伝子における心筋症を引き起こさない変異の、心不全発症に与える潜在的インパクトを検証するため、以下の方法で行った。

過去の研究ではターゲット遺伝子が十数に絞られていたり、ゲノムワイドではあるが高頻度な遺伝的多型のみに着目していたりと、心不全の一部の遺伝的基盤しか検討されていなかった。本研究では、過去に報告された心筋症関連遺伝子を網羅した 112 遺伝子に対してターゲットリシーケンスを行い、希少で多様な遺伝子変異を高感度に検出する。同定された遺伝子変異について、心不全発症だけでなく中間表現型である心形態や心機能、その他の臨床項目、また長期予後に与える影響も検討した。

(2) このような遺伝子変異の解析は対象が希少であるがゆえ、スタディのパワーが出ずシグナルを検出できないことが多い。本研究では従来のケース・コントロールスタディの枠組みに加えて世界最大規模のゲノムシーケンスデータベースである gnomAD を活用した 2-gate 解析を行った。このように2つの方法を用いることによって、統計的に Robust な結果と高感度の結果を同時に得ることができ、比較的少ないサンプル数でも効率よく疾患関連遺伝子変異を同定することができる。

(3) 心筋症では、遺伝子検査を行うことが推奨されるようになったが (心筋症診療ガイドライン 2018 年改訂版)、心不全も含め多くの循環器疾患では遺伝子検査結果の解釈やリスク階層化法などが曖昧で、遺伝情報を有効活用できていない。本研究では(1)-(2)で同定された遺伝子変異からバイオマーカーとなりうる遺伝子を同定する。これを患者一人一人で求めることにより、「この患者では徹底的に心臓への負荷を軽減させるべきか、どの負荷を軽減させるのが最も有効か」などの問いに答えることが可能となる。

4. 研究成果

(1) 家族性心筋症関連遺伝子のターゲットリシーケンス

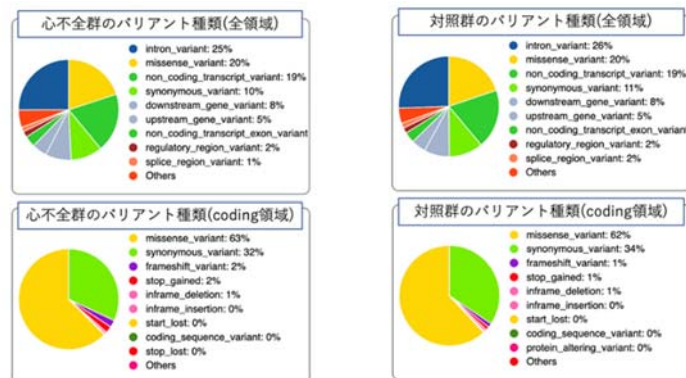
バイオバンクジャパン (BBJ) に登録された、心不全群約 1 万人に対して、112 の心筋症関連遺伝子のターゲットリシーケンス (Target re-sequencing: TGS) を施行した。理研独自に開発した多重 PCR 法を応用した方法で、安価に実行できシーケンスカバレッジも >300 x 以上と高く、非常に稀な遺伝子変異の検出も精度よく可能である。

112 の遺伝子選択は古典的に心筋症と呼ばれるものに加えて、全身疾患の中でも特に心機能に異常を来しうるもの、たとえば全身代謝異常などの原因疾患も含んだ網羅的な構成とした。シーケンスクオリティに非常に良好であり、平均カバレッジ 921.7x、ターゲットのカバー率は 95% を超えた。一方、これらの中で GC-rich な領域であったり、他の領域と相同性が高くショートリードのシーケンスでは捉えるのが困難な部分も存在した。これらの領域に関しては現在のショートリードシーケンスの限界を示すものであり、ロングリードシーケンスへと移行しなければならない現実を改めて認識させるものであった。

これら心不全 TGS 群と非心不全対照群全ゲノムシーケンス (Whole genome-sequencing: WGS)

の当該領域で同定されたバリエントクラスの対比を図 1 に示す。このように今後症例対照研究を行う上で、対照群のバリエントクラスが心不全症例群とほぼ同じであることから、シーケンスモダリティの違いによる影響は最小限に抑えられたと考えられた。

図 1. 心不全群 (TGS 施行)、対照群 (WGS 施行) それぞれバリエントクラスとアノテーション情報



(2) ありふれた心不全に多く存在する心筋症関連遺伝子群の同定: 2-gate method

今回、TGS による心不全症例群と WGS による対照群について、モダリティやバリエントコーリングパイプラインによる違いは大きくないことを図 1 で示した。しかし、上記の検討では十分検出できないバッチ効果を最小限にするために、2-gate method を用いた。具体的には、世界最大のバリエントデータベースである gnomAD (<https://gnomad.broadinstitute.org/>) を 1st gate の対照群として用いた。gnomAD データベースは約 73 万人分の全エクソームシーケンスデータと約 8 万人の WGS データからつくられており、対照群として非常に頑健なデータセットである。これを利用して、症例対照解析を行った (図 2 左)。この際、バリエントの絞りこみに関しては、心筋症遺伝子変異探索で一般的に用いられているマイナーアレル頻度 0.0001 以下、機能的に deleterious と判断される REVEL score > 0.65 の missense variant または putative loss of function variant (pLOF) を残すようなフィルターを使用した。gnomAD のバリエント情報はカウントデータとなるため、それ専用開発されたソフトウェア CoCoRV を使用して症例対照解析を行った。

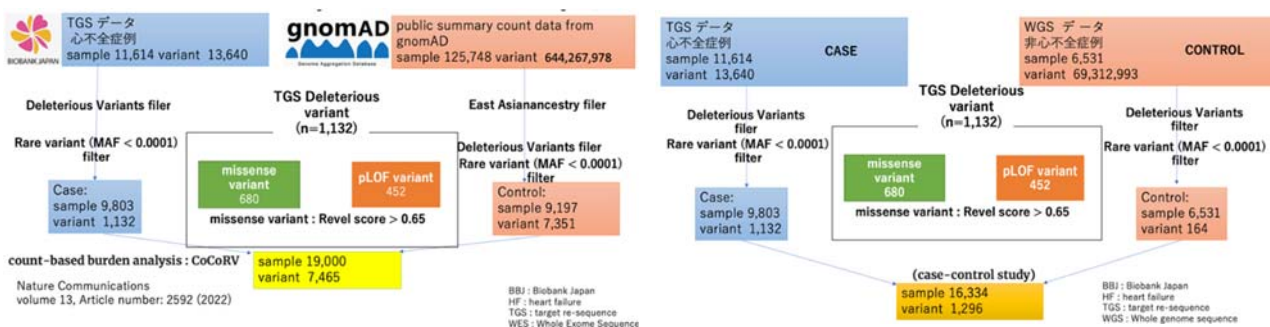


図 2. 2 gate method の症例対照解析フレームワーク

このフレームワークで、多重検定補正 (ボンフェローニ補正) を行っても有意に残る遺伝子群をマークした。一方、この 1st gate では年齢や性別などの臨床データによる補正項が使用できないため 2nd gate 解析へと進んだ。

2nd gate 解析では症例群は同じ心不全 TGS 群を用いつつも、対照群を臨床データがあり、年齢・性別など必要な臨床項目で補正可能な BBJ 約 7 千例の WGS データを用いて行った (図 2 右)。バリエントのフィルタリングは同条件で行い、今度は補正項付きの gene-based test を行い、心不全症例で有意となる遺伝子群を同定した (図 3)。この結果、TTN など既に報告されている遺伝子がポジティブコントロールとして同定された他、現在まで報告のない 20 の遺伝子が多重検定補正後も有意となった。そして 1st gate 解析でマークされた遺伝子、つまり 1st gate, 2nd gate 両方で有意な遺伝子群を心不全関連遺伝子として同定した結果、7 個の遺伝子が残った。

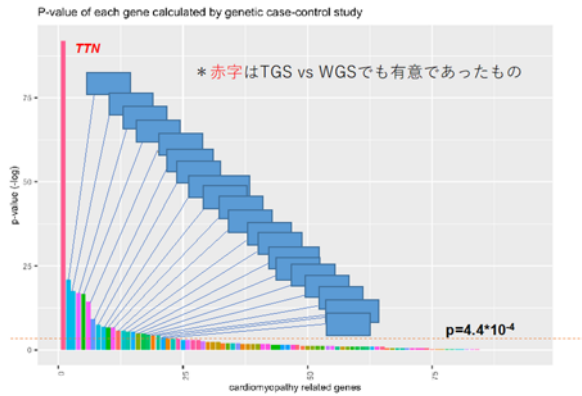


図3. 2st Gate 解析で有意になった遺伝子群 1st gate でも有意だったものを赤字で示した
* 特許、論文発表前なのでマスクした遺伝子あり *

(3) ありふれた心不全での心筋症関連遺伝子変異の心不全表現型に与える影響

(2) で同定された7個の遺伝子群に変異を持つ患者において、その心機能に与える影響を調べた。心機能を評価する指標として臨床でよく用いられるものには、心臓超音波検査の計測値がある。そのため、有意となった心不全遺伝子について、それら計測値の症例対照間での差を検討した。左室拡張末期径 (Left ventricular diastolic diameter: LVDd) と LVDs (Left ventricular systolic diameter: LVDs) の検討では *TTN* 遺伝子変異をもつ群で有意に値の増大傾向が認められた。一方、左室駆出率 (ejection fraction: EF) では既報の *TTN* に加えて *遺伝子A* でも、統計的に有意に値の低下が認められ、この2つの遺伝子がありふれた心不全でもその心機能に与える影響が大きいことが示唆された。一方、その他の遺伝子群でこれら計測値の値では差がつかなかった。これはこの2つ以外の遺伝子では心機能に与える影響があまり大きくないという原因も考えられるが、既報の論文によると心臓超音波検査では感度が十分でなく心臓 MRI など感度と定量性を伴ったモダリティで同定される場合もあり (*Nat Genet.* 2017;49:46)、今後さらなる検討が必要と考えられた。

(4) 心筋症遺伝子変異の浸透率の比較

今回、心不全関連遺伝子として同定した7個について、それぞれ臨床症状としてどのような形で表出するか、またどれほどの浸透率を持って表出するかを検討した。臨床症状として、拡張型心筋症 (dilated cardiomyopathy: DCM)、左室駆出率が保たれた心不全 (Heart failure with preserved ejection fraction: HFpEF)、左室駆出率が低下 (LVEF<50%) した心不全 (Heart failure with reduced ejection fraction: HFrEF)、LVDd>55mm である左室拡張 (Dilated diastolic diameter Dilated_Dd)、不整脈または心筋伝導障害があるものを arrhythmia または CDD (conduction disorders and diseases) と定義した。また評価にあたって各カテゴリの優先度を DCM > HFpEF > Dilated_Dd > arrhythmia CDD > HFpEF として評価した。その結果 (図4)、*TTN* 遺伝子変異の浸透率は7割程度と高く、多くは DCM を発症していた。また *遺伝子A* に関しては arrhythmia CDD としての発症が多く、それぞれの遺伝子で心不全に繋がる表現型発症の浸透率とその割合が異なることが分かった。この結果は遺伝子機能と心不全に至るバイオロジー、そして臨床表現型の多様性を推測する上で非常に興味深い知見をもたらした。

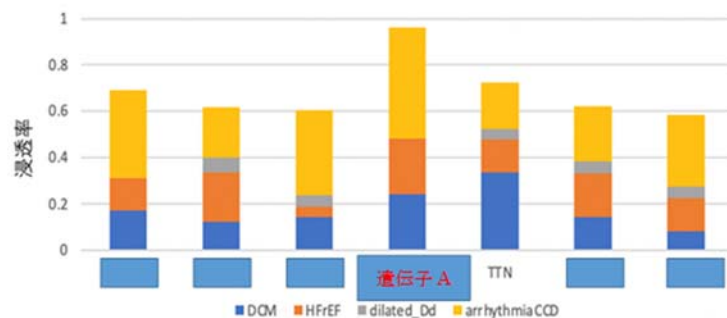


図4. 潜在的臨床像と浸透率

* 特許、論文発表前なのでマスクした遺伝子あり *

(5) 一般的な心不全集団での心筋症遺伝子群の予後に与える影響

次に同定した7つの遺伝子群に対して、長期的な死亡に与える影響を調べた。解析方法として症例内層別化を行い、その遺伝子の変異を持つ群とそれ以外に分けて検討した。平均追跡期間は約10年であり、アウトカムは心血管死とした。まず Kaplan-Meier 検定と Log-rank test を行ったところ *TTN* では有意差はつかずに、*遺伝子A* 他、2つの遺伝子において有意に心血管死の増加が観察された (図5左)。ちなみに *TTN* は巨大な遺伝子であり、構成するドメインによって影響が小さいとされた部分も報告されている。本解析では、そのような場所に存在する遺伝子変異を Percent Spliced In (PSI) つまり DNA から転写された時に RNA として高発現しているかの指標を基に inclusion/exclusion を決めて解析を行った。つまり、本解析では High PSI 部分=遺伝子変異の影響があると考えられる部分にある遺伝子変異のみを含むようにして解析をした。

続いて、年齢、性別などの臨床的な補正項を加えて生存解析を行うためにコックス比例ハザードモデルを用いて検討を行った (図5右)。臨床項目で補正した結果も、補正なしの結果と同様に *遺伝子A* を含む3つの遺伝子群が心血管死の増悪と有意に関わっていることが示された。こ

の結果は、この3つの遺伝子群の変異を検査することが、心不全治療の intensity を決定するのに有用であることを示唆していると考えられた。

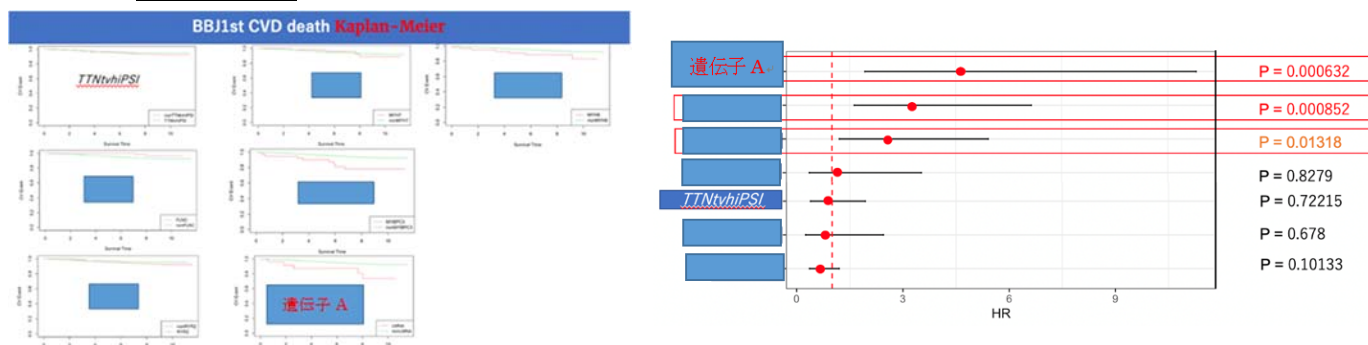


図5、7つの心不全関連遺伝子の遺伝子変異を持つ群の Kaplan-Meier 解析とコックス比例ハザードモデルによる解析 * 特許、論文発表前なのでマスクした遺伝子あり *

(6) これらの結果からの考察

“一般的な”心不全患者を対象に、家族性心筋症遺伝子群の特にマイナーアレル頻度が低い rare variant と呼ばれるものの、心不全表現型に対する関与を観察した。結果として、既報の *TTN* 遺伝子がポジティブコントロールとして検出されたが、心機能の変化には関与するものの心血管死には関与せず、高頻度に存在するが比較的悪性でない遺伝子変異と考えられた。一方、遺伝子 A の遺伝子変異を持つ患者群においては、心機能低下だけでなく心血管死を増加させるため、心不全診療において注目すべき遺伝子であることが示された。その他の2つの遺伝子でも心血管死を悪化させる結果が示されており、今回同定された遺伝子群において 遺伝子 A を含む3つの遺伝子を心不全患者で検査することは、臨床的に有意であると考えられた。

今回は特に家族性心筋症遺伝子と一般的な心不全の関連に注目した遺伝子解析であったが、いわゆる通常的心不全として診断し治療を受けている患者群に比較的多くの家族性心筋症の遺伝子変異を持つ患者がいることが証明された。加えて、その臨床症状としての表出の多様性や浸透率などが遺伝子によって異なるため、もしこれらの遺伝子情報が分かっていたら今後心不全がどのような経過を辿って悪化するか予想することができるかも知れない可能性を示唆した。この結果についても今後、別の集団を用いて検討し再現性を確認する必要がある。つまり、今回同定された遺伝子群の有意性をより確定することができれば、これらを検査しバイオマーカーとして使用することによって、それぞれの患者に応じた心不全治療のプロトコル開発につながることができると期待される。

また本研究はバイオマーカーとしての遺伝子変異（いわゆる集団内頻度の低い rare variant に属する）に着目した研究であるが、一方ではゲノムワイド関連解析を用いて一般人口が多くもつ common variant の小さな効果を検出し、そしてそれらを累積した遺伝的リスクスコアの1つであるポリジェニックリスクスコア (polygenic risk score: PRS) というものが開発されている。心不全の PRS に関して、症例対照分離能の他に臨床的有用性はまだ報告されていないが (*Nat Commun.* 2022;13:6914, *Nat Commun.* 2023;14:3826)、本研究で同定された遺伝子群をバイオマーカーとして用いた上にこれらの心不全 PRS を組み合わせることによって、多様な病態を示す心不全をより精密に層別化できる可能性がある。そのため日本人においても common variant に着目した心不全ゲノム解析も並行して行い、本研究結果と組み合わせることが重要と考えられた。

本研究にはいくつかの Limitation が存在する。1つは症例対照研究の枠組みで症例と対照の遺伝子変異の検出方法に違いがあることである。その違いによる影響を最小限にするため 2-gate method を用いて結果をより頑健なものとした。また臨床症状の検討においては、疾患コホートではなくバイオバンクのデータのため情報の深度に制限があり、各心不全遺伝子の特徴を捉えきれていない可能性がある。この点について、今後も別の心不全コホートでの検討が必要と考えられた。最後に、前者に関連して、同定された遺伝子群のバイオマーカーとしての有用性の検討が、臨床的表出型と心機能低下、心血管死に限られたことである。これらの検討は心不全患者において臨床的重要度の高いものであるが、心不全の多様性に鑑みるに今後の研究においてより多角的にその特徴を捉えなければならない。

(7) 研究の結果から至る結論

心不全は比較的ありふれた疾患であり、遺伝子変異の関与を通常臨床で意識することは少ない。本研究は、一般的な心不全患者にもそのような遺伝子変異が私たちの予想よりも多く存在し、そして病型や重症度、そして心血管死に影響していることを示した。この結果は、一般的な心不全診療において、心筋症遺伝子変異を心不全患者で調べる有用性を示すものである。今後、さらにエビデンスが積み重なれば、遺伝子変異の種類により患者 1 人 1 人にテーラーメイドされた治療が可能になることが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 5件/うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Bujo Satoshi、Toko Haruhiro、Ito Kaoru、et al.	4. 巻 13
2. 論文標題 Low-carbohydrate diets containing plant-derived fat but not animal-derived fat ameliorate heart failure	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-023-30821-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Miyazawa Kazuo、Ito Kaoru、et al.	4. 巻 55
2. 論文標題 Cross-ancestry genome-wide analysis of atrial fibrillation unveils disease biology and enables cardioembolic risk prediction	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nature Genetics	6. 最初と最後の頁 187 ~ 197
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41588-022-01284-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Ieki Hiroataka、Ito Kaoru、et al.	4. 巻 2
2. 論文標題 Deep learning-based age estimation from chest X-rays indicates cardiovascular prognosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Communications Medicine	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s43856-022-00220-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Miyazawa Kazuo、Ito Kaoru	4. 巻 8
2. 論文標題 The Evolving Story in the Genetic Analysis for Heart Failure	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Cardiovascular Medicine	6. 最初と最後の頁 646816 ~ 646816
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fcvm.2021.646816	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Ito Kaoru, Morita Hiroyuki	4. 巻 85
2. 論文標題 Prediction Score-Guided Genetic Testing for Hypertrophic Cardiomyopathy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 675 ~ 676
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-20-1287	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Patel Parth N., Ito Kaoru, Willcox Jon A.L., Haghghi Alireza, Jang Min Young, Gorham Joshua M., DePalma Steven R., Lam Lien, McDonough Barbara, Johnson Renee, Lakdawala Neal K., Roberts Amy, Barton Paul J.R., Cook Stuart A., Fatkin Diane, Seidman Christine E., Seidman J.G.	4. 巻 14
2. 論文標題 Contribution of Noncanonical Splice Variants to TTN Truncating Variant Cardiomyopathy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Circulation: Genomic and Precision Medicine	6. 最初と最後の頁 e003389
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/CIRCGEN.121.003389	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Hartiala Jaana A, Ito Kaoru, Allayee Hooman	4. 巻 42
2. 論文標題 Genome-wide analysis identifies novel susceptibility loci for myocardial infarction	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Heart Journal	6. 最初と最後の頁 919 ~ 933
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/eurheartj/ehaa1040	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Smith Johanna L., Tcheandjieu Catherine, Dikilitas Ozan, Sheu Wayne Huey-Herng, Chang Kyong-Mi, Kanoni Stavroula, Tsao Phil, Ito Kaoru, Kosel Matthew, Clarke Shoa L., Schaid Daniel J., Assimes Themistocles L., Kullo Iftikhar J.	4. 巻 0
2. 論文標題 Multi-Ancestry Polygenic Risk Score for Coronary Heart Disease Based on an Ancestrally Diverse Genome-Wide Association Study and Population-Specific Optimization	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Circulation: Genomic and Precision Medicine	6. 最初と最後の頁 e004272
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/CIRCGEN.123.004272	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計16件（うち招待講演 13件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 吉田 浩紀、伊藤 薫
2. 発表標題 Genetic Analysis of All-cause Heart Failure Using Deep Sequencing
3. 学会等名 第87回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Kaoru Ito
2. 発表標題 Applying GWAS and Omics in Cardiovascular Diseases
3. 学会等名 The 1st International Conference of Cardiovascular, Metabolic, and Aging Research Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Kaoru Ito
2. 発表標題 Cardiovascular Genomics for Disease Biology and Comorbidity Prediction
3. 学会等名 The 6th RIKEN IMS-Stanford ISCBRM Joint Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 伊藤 薫
2. 発表標題 多因子循環器疾患のゲノム解析と臨床応用の最前線
3. 学会等名 第4回NCVC Seminar Series (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 伊藤 薫
2. 発表標題 大規模NGSデータを基盤としたゲノム解析「大規模バイオバンクを用いたヒト循環器疾患ゲノム解析の最前線」
3. 学会等名 2022年日本バイオインフォマティクス学会年会 第11回生命医薬情報学連合大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 伊藤 薫
2. 発表標題 シンポジウム1 生活習慣病のゲノム研究の最前線「心疾患のゲノム解析の最前線」
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第66回大会・第28回日本遺伝子診療学会大会合同開催（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 伊藤 薫
2. 発表標題 シンポジウム3 心不全ゲノム医療の最前線「ゲノムから見た「一般的な」疾患としての心不全研究」
3. 学会等名 第25回日本心不全学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 伊藤 薫
2. 発表標題 How Should We Apply Omics on Cardiovascular Diseases to Clinical Medicine?
3. 学会等名 CVCT(Cardiovascular Clinical Trialist)- Asia-Pacific Forum（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 伊藤 薫
2. 発表標題 Basic Science Summit Session3: The Promise and Peral of Next-Generation sequencing "AIを用いたメンデル遺伝病Variant of Unknown Significanceの解釈”
3. 学会等名 第67回日本不整脈心電図学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 伊藤 薫
2. 発表標題 BCVR Symposium 1: Genomic analysis and Genome editing “Cardiovascular Population Genetics and Precision Medicine”
3. 学会等名 Cardiovascular and Metabolic Week 2023（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 伊藤 薫
2. 発表標題 循環器領域におけるゲノム解析と 臨床応用への展望
3. 学会等名 第46回 Okayama Nephro-Talk（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 K. Miyazawa, K. Ito, T. Yamaguchi, R. Kurosawa, H. Yoshida, N. Enzan, F. Takechi, M. Fukuyama, R. Osako, M. Koido, Y. Momozawa, S. Momura, H. Akazawa, K. Node, Y. Kamatani, C. Terao, and I. Komuro.
2. 発表標題 Common and rare variant contributions to genomic architecture of atrial fibrillation using array-based genotyping and whole-genome sequencing data
3. 学会等名 American Society of Human Genetics 2023 annual meeting（国際学会）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 伊藤 薫
2. 発表標題 ”ありふれた循環器疾患”のゲノム解析と今後の展望
3. 学会等名 第8回 愛媛遺伝子疾患研究会（招待講演）
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Kaoru Ito
2. 発表標題 Genomic Analysis of Cardiovascular Complex Diseases and the Realization of Precision Medicine
3. 学会等名 第88回日本循環器学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 伊藤 薫
2. 発表標題 ゲノム・オミックス関連に基づく心不全と循環器疾患の革新
3. 学会等名 第27回日本心不全学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 伊藤 薫
2. 発表標題 学術委員会企画シンポジウム 5 「血管疾患におけるゲノム医療の展望」 “虚血性心疾患のポリジェニックリスクスコアの臨床実装と展望”
3. 学会等名 第64回日本脈管学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計7件

1. 著者名 伊藤 薫	4. 発行年 2022年
2. 出版社 医歯薬出版株式会社	5. 総ページ数 7
3. 書名 第5土曜特集 循環器病の未来 基本計画から考える循環器病のグランドデザイン	

1. 著者名 円山信之、伊藤 薫	4. 発行年 2022年
2. 出版社 日本心臓財団	5. 総ページ数 8
3. 書名 心臓 Vol.54 Heart's selection 1 これから5年間の臨床・基礎研究の強化に向けて「循環器疾患におけるゲノム・オミクス研究の過去・現在・未来の展望」	

1. 著者名 宮澤 一雄、伊藤 薫	4. 発行年 2022年
2. 出版社 科学評論社	5. 総ページ数 7
3. 書名 循環器内科 第91巻第3号 循環器疾患のゲノム解析におけるバイオインフォマティクスの実際	

1. 著者名 伊藤 薫	4. 発行年 2021年
2. 出版社 公益財団法人日本心臓財団・一般社団法人日本循環器学会	5. 総ページ数 5
3. 書名 心臓 53巻 8号 P.793-797	

1. 著者名 宮澤 一雄, 伊藤 薫	4. 発行年 2021年
2. 出版社 日本臨牀社	5. 総ページ数 8
3. 書名 日本臨牀「特集：心不全の診療update - 最新の診断と治療-」79巻 8号 P.1153-1160	

1. 著者名 伊藤 薫	4. 発行年 2024年
2. 出版社 医歯薬出版株式会社	5. 総ページ数 6
3. 書名 週間医学のあゆみ 第一土曜特集 不整脈の新潮流—基礎研究・医工連携からA Iの社会実装まで「ゲノム研究からみえてきた疾患関連遺伝子とその機能」	

1. 著者名 黒澤 亮, 伊藤 薫	4. 発行年 2024年
2. 出版社 メジカルビュー社	5. 総ページ数 4
3. 書名 Heart View 循環器疾患に対する遺伝子診断と治療 Up to date 「冠動脈疾患のポリジェニックリスクスコア」	

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 不整脈または不整脈関連障害のリスク判定方法及びリスク判定システム	発明者 伊藤 薫, 宮澤 一雄	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2022- 130225	出願年 2022年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 心不全のリスク判定方法及びリスク判定システム	発明者 伊藤 薫, 円山 信之	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2024-051916	出願年 2024年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

本研究の遂行に当たっては、心不全だけでなくその原因となる冠動脈疾患や心房細動、弁膜症など多様な疾患の遺伝的基盤を横断的に検討した。その過程において、海外とのコラボレーションが促進され、研究を活性化し幅を大きく広げることができた。これらのコラボレーションの結果はまだ進行中であるが、今後インパクトのある結果を多く生み出すことが期待される。

また臨床的観点から本研究課題の成果は、日本人における心不全の遺伝的基盤を家族性心筋症遺伝子の点から明らかにし、その潜在的な脅威、心不全の表現型に与える多様な影響、そしてバイオマーカー となりうる遺伝子の同定など、心不全診療に与えるインパクトは強く、また本研究が礎となる心不全基礎 - 臨床への科学的な波及効果も非常に大きいと考えられる。

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	桃沢 幸秀 (Momozawa Yukihide) (40708583)	国立研究開発法人理化学研究所・生命医学研究センター・チームリーダー (82401)	ゲノムデータの生成に非常に大きな役割を果たした。
研究分担者	尾崎 浩一 (Ozaki Kouichi) (50373288)	国立研究開発法人国立長寿医療研究センター・研究所 メディカルゲノムセンター・センター長 (83903)	ゲノムデータの生成に非常に大きな役割を果たした。

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
米国	Broad Institute	Mayo Clinic	Harvard Medical School	
フランス	INSERM			