トピックス

I. 心筋症の病因に基づいた新しい分類

2. 遺伝子から心筋症をみる

森田 啓行

要 旨

心筋症が遺伝性疾患であることは広く知られている。遺伝子解析研究が成果をあげてきたにもかかわらず、心筋症診療において遺伝子診断がおこなわれているのはごく一部の症例に過ぎない。遺伝子解析研究の成果を正しく理解することは病態生理を深く知ることにつながる。また、診療における遺伝子診断の有用性を正しく判断することにもつながる。特に、次世代シーケンサーにより膨大な遺伝子解析データが得られるようになり、解析結果の解釈にはより高度な遺伝子の知識が必要とされる。本稿では、遺伝子の視点から心筋症を概観する。

〔日内会誌 103：285～292, 2014〕

Key words 肥大型心筋症, 拡張型心筋症, 不整脈原性右室心筋症, 原因変異, pathogenic variant

はじめに

心筋症は、心筋の構造的・機能的異常をきたす心筋原発の疾患群であり、主としてその形態・病理学的特徴から肥大型心筋症, 拡張型心筋症, 不整脈原性右室心筋症, 心室心筋緻密化障害などに分類され診断・治療が行われている。

心筋症が遺伝すること（多くは常染色体優性遺伝）自体は1960年代から知られていた。しかし、原因となる遺伝子をはじめて報告されたのは1990年のことである。肥大型心筋症の大家系において連鎖解析（linkage analysis）がおこなわれ、心筋ミオシン重鎖遺伝子MYH7のミスセ

ンス変異（ β ミオシンタンパクの403番目のアルギニン残基がグルタミン残基に置換する）が原因遺伝子変異として特定された。心筋を構成するミオシンタンパクの半量が一アミノ酸置換を有すると肥大型心筋症が惹起される、というこの発見のインパクトはきわめて大きく、これを端緒に心筋症の遺伝子解析研究は活性化し現在に至るまでに多くの成果が挙げられている。たとえば肥大型心筋症と関連する遺伝子変化（variant）は心筋サルコメア構成タンパク遺伝子に限っても1,000種類以上に及ぶ。さらに昨今、次世代シーケンサー普及により心筋症に関しても全エクソーム解析が本格化している。今後、心筋症の遺伝子解析データは加速度的に増加する。

東京大学大学院医学系研究科健康医科学創造講座

Cardiomyopathy: Progress in Diagnosis and Treatments. Topics: I. New Classification Based on Etiology of Cardiomyopathy; 2. Genomics of cardiomyopathy.

Hiroyuki Morita: The Department of Translational Research for Healthcare and Clinical Science, The University of Tokyo, Japan.

トピックス

(A) サルコメア (文献1より改変)

(B) 肥大型心筋症の原因となるサルコメアタンパク遺伝子群 (文献2より改変)

図. サルコメアとサルコメアタンパク遺伝子群

本稿では、各心筋症における遺伝子解析研究の現状を概観したうえで、研究成果を解釈する際に注意すべき点、診療に遺伝子診断を実装するにあたり克服すべき点に関して解説する。

1. 肥大型心筋症 (hypertrophic cardiomyopathy : HCM)

心エコー検査を用いた米国での疫学調査では一般人口の500人に1人と高頻度であり、循環器領域の単一遺伝子疾患（常染色体優性遺伝疾患）として最多である。軽度の左室肥大をきたすが無症状で診断には至らないという症例も多い。心不全、心房細動の合併、塞栓症・脳卒中以外に突然死発症には特に注意を払う必要がある。HCMは若年者突然死の主因である。

1) 遺伝子変異の概要

心筋ミオシン重鎖遺伝子 (MYH7) の変異が発見されて（前述）以降、一連の家系連鎖解析からトロポニンT (TNNT2)、 α -トロポミオシン (TPM1)、ミオシン結合タンパクC (MYBPC3) が

原因遺伝子であることが明らかになった。HCMはサルコメア構成タンパクの遺伝子変異により起こる、いわば「サルコメア病」であるという概念が提唱された。サルコメア¹⁾(図) は心筋細胞内にある筋原線維であり心筋の収縮弛緩をつかさどる。家族例に限定せず孤発例 (sporadic case) に対しても、サルコメア構成タンパク遺伝子の網羅的シーケンス解析がおこなわれ、ミオシン調節軽鎖 (MYL2)、ミオシンアルカリ軽鎖 (MYL3)、トロポニンI (TNNI3)、アクチン (ACTC) も原因遺伝子であることが示された²⁾(図)。以後の遺伝子解析研究の蓄積から判断して、これらサルコメア構成タンパク遺伝子の変異がHCMをきたすことには疑いがない。HCM患者のゲノムをスクリーニングすると60%の症例にサルコメア構成タンパク遺伝子の変異が同定される。なかでもMYBPC3とMYH7とが最も多く、あわせてサルコメアタンパク遺伝子変異全体の70%を占める。サルコメアタンパク遺伝子以外では、Z帯構成タンパク遺伝子である α -actinin-2 (ACTN2)、myozenin-2 (MYOZ2) も

原因遺伝子と考えてよい³⁾が、それらの頻度はきわめて低い。

現在までに1,000種類以上の変異が報告されており、一名（一家系）にしか報告されていないprivate mutationも多い。このように多様な変異がみられるのは何故だろうか。一人の祖先から変異が全世界に伝わったというシナリオ（founder effect）は考えにくく、各人のゲノム上にランダムに発生したvariantがたまたまサルコメア構成タンパクの機能に影響を与えたときHCMが惹起され、若年期に致死になるような重症型以外は淘汰を免れて現時点でHCM原因変異として分布している、と考えるのが自然である。変異によって惹起される病態に差があり、臨床像に違いを及ぼしている。浸透率（penetrance）の低い変異の場合には、変異陽性でも高齢になるまで発症しないことも多いし、一生涯発症しないことさえある。さらに家系内で同一変異を有する家族どうしても病態が異なるケースが経験されるが、これは他の遺伝要因や環境要因がmodifierとして病態を修飾しているためと考えられている。

変異の種類が多だけでなく、上記のように遺伝子変異-病態連関（genotype-phenotype correlation）がきわめて複雑なので、「この遺伝子変異があるところのような病態になる」、という対応関係がはっきりしない。遺伝子解析結果を診療の場で活用する際の大きな障壁のひとつになっている。

2) 遺伝子変異のダウンストリームを理解する

原因遺伝子変異を同定することは診療に貢献するだけでなく、そのダウンストリームを詳細に解析することも可能にする。すなわち、心筋症・心不全の病態生理を解明する糸口を与える。

HCMは常染色体優性遺伝疾患であり、片側のアレルが変異を持っていれば（ヘテロ型で）発症する。ミオシン遺伝子変異のヘテロ型では変異ミオシンと正常ミオシンとが同量混在してサ

ルコメアを構成し、全体のサルコメア機能に影響を与えてしまう、と考えられる。HCMをきたす変異ミオシン分子のATP（adenosine triphosphate）hydrolysis、スライディング速度、力発生、カルシウム感受性、アクチンとの親和性はいずれも亢進することが知られる。HCMの初期に見られる収縮亢進所見とよく符合する。HCMモデルマウスの心臓では心肥大がみられない生後6週齢で既に拡張障害が検出されること、HCM患者でも心肥大顕在化前から拡張障害が観察されることから、HCMの拡張障害は、心肥大の結果として二次的に起こる現象ではなく、サルコメア遺伝子変異に直接起因する現象と考えられる。その他、サルコメア遺伝子変異に伴って心筋細胞Ca（カルシウム）ホメオスタシス障害、心筋エネルギー代謝障害が心肥大発症前から観察される。

サルコメア変異陽性者では心臓MRI（magnetic resonance imaging）で線維化・心肥大所見が検出される前から血清PICP（C-terminal propeptide of type I procollagen；心筋I型コラーゲン合成を反映）レベルが上昇する⁴⁾。心筋細胞が変異サルコメアを有することで、線維化シグナルが亢進している可能性が高い。HCMモデルマウスを用いた検討では、心肥大が始まる前から非心筋細胞（おもに心筋間質線維芽細胞）において線維化関連分子TGFβ（transforming growth factor β）、CTGF（connective tissue growth factor）、ペリオスチン、コラーゲンの発現上昇が観察された⁵⁾。変異サルコメアが発現している心筋細胞においてどのような変化（収縮亢進、ATP枯渇、Caホメオスタシス異常など）が起こることにより、どのようなパラクリンシグナルが出て非心筋細胞のこの反応が惹起されているのか詳細に関しては今後の検討が必要である。

さらに治療への応用では、HCMモデルマウスを用いた検討から、ジルチアゼム早期開始によるCaホメオスタシス改善と、ロサルタン早期開

トピックス

始によるTGF- β パスウェイ抑制が、心肥大・線維化抑制に有効という知見が得られている。臨床試験での有効性検証が待たれる。

変異のダウストリームに関して今後さらに知見が得られれば、変異陽性者の発症予測、早期治療介入有効症例の選別が可能になり、さらには新しい治療法開発にもつながる。

3) 遺伝子解析を診療に生かす

遺伝子解析は診療にいかなるインパクトを及ぼすのか、を考えてみたい。

患者本人 (proband) にとっては診断確定の補助診断として有用である。また、心Fabry病など、心肥大を主徴とするがその病態はHCMと異なる疾患 (phenocopy) を鑑別するのに役立つ。遺伝子解析は患者本人の診断だけでなく、血縁者スクリーニングにも大きく貢献する。家族内発症が明らかな例はもちろん、親からの遺伝性がはっきりしない孤発例 (sporadic case) であってもそれが遺伝子変異による場合は、子孫の代に遺伝するので血縁者スクリーニングを積極的にこなうべきである。「2011年ACCF (the American College of Cardiology Foundation) /AHA (American Heart Association) 肥大型心筋症の診断・治療ガイドライン」⁶⁾においても家族内遺伝の評価、血縁者スクリーニングはclass I推奨を受けている。

ただし、診療に実装するにあたり克服すべき問題は多い⁷⁾。まず、現時点では原因遺伝子変異同定が完遂していないので、既報変異だけを調べそれらが見つからないからといってHCMを否定することはできない。さらに「既報変異」データベースの信憑性も再精査する必要がある。大規模シーケンス解析が可能になった昨今、健常者であってもサルコメア遺伝子にrare variantを持っていることがわかってきた。3,600名のコホートで、8サルコメアタンパク遺伝子を調べたところ⁸⁾、402名 (全体の11.2%) がアミノ酸置換をきたすrare variantを有しており、そのうち

pathogenicと判定されるのは22名 (全体の0.6%) であった。このようにrare variantは健常者にも相当数見られることから、HCM患者で見つかったサルコメア遺伝子のrare variantをそのまま「既報変異」として変異データベースにリストアップするわけにはいかない。本来は家系内でのco-segregation (特に、発症者はすべて変異陽性者) を確認して初めて原因変異と断定できる。変異データベースにリストアップする際に、どの程度HCMとの因果関係が証明されたvariantか、注釈をつける必要があると考える。検査時も「既報変異」が見つかったからといって、それがHCMの原因であると即断し家族スクリーニングを開始すると大いに判断を誤ることになる。どの程度検証された後に報告された変異なのか検索する必要がある。なお、2 (~3) 個の「原因変異」を同時に持つHCM患者には重症例が多いという報告がある。これら複数変異が同じアレル上にならない場合には、子によって遺伝する変異が異なるので、子の代のスクリーニングで変異を検出しても解釈に難渋する。すなわち、すべてが原因変異なのか、本当はいずれか1個だけが原因変異なのか、あるいは、すべてが揃わないと発症に至らないのかなどははっきりさせておかないと子の代のスクリーニングに役立たない。

private mutationが多い、浸透率が低い変異も多いなどの特性 (前述) から、genotype-phenotype関連に関しては検討が難しくエビデンスが少ない。特に、変異タンパクは半量作られ続けているが発症していないgenotype (+) phenotype (-) をどのように扱うか、どのくらい頻繁にフォローアップすべきか、あるいは早期治療介入を開始すると予後改善するのかなど、未だ結論に達していない。HCMは突然死で発症する場合もあるので、遺伝子解析をICD (implantable cardioverter defibrillator) 植込みによる一次予防有効例選別に使用できれば理想的であるが、現状では遺伝子解析単独で判断することはできない。

心肥大の程度や流出路圧較差など他の基準と合わせた上で個別的に判断されている。genotype (+) phenotype (-) に関する検討は前向き研究でおこなうのが理想である。家系ごとに臨床症状・予後を丹念に記載し集積することが必要になる。

2. 拡張型心筋症 (dilated cardiomyopathy : DCM)

DCMでは30%に家族性が報告されているが、孤発例でも遺伝要因によるものがある。心機能に關与するいかなるパスウェイが障害を受けてもDCM(心筋細胞障害, 細胞死, 線維性置換)をきたしうると考えられ, 事実, 約40種類の遺伝子にpathogenic variantが報告されている。各variantは, 力発生低下, カルシウム感受性低下, 力伝達低下, カルシウム再取り込み低下などを介して最終的に心機能低下を惹起すると考えられる。DCM患者の30~40%にpathogenic variantが同定されるが, これらは一人の祖先から全世界に伝わったもの(founder effect)ではなく, 各家系で個別的に発生しその家系で受け継がれているprivate variantがほとんどである。一般に浸透率(penetrance)は低く, variant陽性でも若年期には発症しないことも多い。さらに家系内で同一variantを有する家族どうしても病態が異なるケースが経験される。たとえば, 核膜内側構成タンパクであるラミンの遺伝子(LMNA)変異を有する症例ではDCMに房室ブロックを合併するのが典型的であるが, LMNA変異家系内で房室ブロックだけがDCMに先行して発症する症例もみられることが報告されている。

ラミン(LMNA), タイチン(TTN), β ミオシン重鎖(MYH7), 心筋ナトリウムチャンネル(SCN5A), 転写制御因子Eya4(EYA4), RNA(ribonucleic acid)結合モータータンパク20(RBM20)は家系を用いた連鎖解析から染色体座

位が判明しさらに遺伝子変異同定に至ったケースであるが⁸, DCMでは連鎖解析に足る大家系が少ないこともあり, その他はほとんどが候補遺伝子アプローチにより同定されたvariantである(表)。家系でのco-segregationが十分確認されていないので厳密には「原因変異」ではなく, 「pathogenic variant」にとどまる可能性が高い。DCMの遺伝子解析は未だ研究途上^{9,10)}にあり, 診断に应用する際にはこの点に大いに注意する必要がある。

タイチンはサルコメアのZ帯からM帯までをつなぐ巨大弾性タンパク(35991 アミノ酸)であり, その巨大さゆえに従来型シーケンス法によるタイチン遺伝子の全域解析は現実的でなかったが, 次世代シーケンサーの活用により全域解析がおこなわれ, DCMにおけるタイチンの重要性が注目されるようになった。短いタイチンタンパクの生成を惹起するtruncating variantが家族性DCMの25%, 孤発性DCMの18%にみられる¹¹⁾。そもそもtruncating variantはタンパク機能に影響を及ぼすので原因変異と考えてよさそうであるが, 浸透率は低く, co-segregationを示せないものもある¹²⁾。健常者の3%にみられること¹¹⁾も明らかになり, たとえtruncating variantが見つかったとしても原因変異と即断はできないようである。また, タイチン遺伝子は巨大(コーディング領域だけでも107976塩基対)なのでミスセンスvariantは1人につき10個以上検出され, これらを原因変異とみなすことはできない。意義に関しては今後の検討が必要である¹²⁾。

CNV(copy number variation : 1000塩基対をこえる欠失・重複)は従来型シーケンス法では同定できなかった。次世代シーケンサー解析により, CNVが心筋症の原因としてどの程度重要なのか検討され始めた。BAG3(BCL2-associated athanogene 3 : HSPs(heat shock proteins)とともにZ帯に局在しアポトーシス関連分子Bcl-2(B-cell lymphoma 2)などと結合し機能

トピックス

表. 拡張型心筋症との関連が報告されている遺伝子

遺伝子	染色体座位	遺伝様式
○サルコメア		
cardiac actin (<i>ACTC</i>)	15q14	AD
cardiac β-myosin heavy chain (<i>MYH7</i>)	14q11	AD
cardiac troponin T (<i>TNNT2</i>)	1q32	AD
cardiac troponin I (<i>TNNI3</i>)	19q13	AR
cardiac troponin C (<i>TNNC1</i>)	3p21	AD
α -tropomyosin (<i>TPM1</i>)	15q22	AD
titin (<i>TTN</i>)	2q31	AD
cardiac myosin binding protein C (<i>MYBPC3</i>)	11p11	AD
cardiac α -myosin heavy chain (<i>MYH6</i>)	14q12	AD
○Z帯および関連分子		
α B-crystallin (<i>CRYAB</i>)	11q22	AD
four and a half LIM protein 2 (<i>FHL2</i>)	2q12	AD
muscle LIM protein (<i>CSRP3</i>)	11p15	AD
T-cap (telethonin) (<i>TCAP</i>)	17q12	AD
cypher/ZASP (<i>LDB3</i>)	10q22-q23	AD
α -actinin-2 (<i>ACTN2</i>)	1q42-q43	AD
BCL2-associated athanogene 3 (<i>BAG3</i>)	10q25-q26	AD
nexilin (<i>NEXN</i>)	1p31	AD
myopalladin (<i>MYPN</i>)	10q21	AD
CARP (<i>ANKRD1</i>)	10q23	AD
○細胞骨格		
δ -sarcoglycan (<i>SGCD</i>)	5q33	AD
β -sarcoglycan (<i>SGCB</i>)	4q12	AD
dystrophin (<i>DMD</i>)	Xp21	X-linked
desmin (<i>DES</i>)	2q35	AD
fukutin (<i>FKTN</i>)	9q31	AD
metavinculin (<i>VCL</i>)	10q22-q23	AD
laminin- α 4 (<i>LAMA4</i>)	6q21	AD
integrin-linked kinase (<i>ILK</i>)	11p15	AD
lamin A/C (<i>LMNA</i>)	1q21	AD
emerin (<i>EMD</i>)	Xq28	X-linked
○イオンサイクリング		
phospholamban (<i>PLN</i>)	6q22	AD
K _{ATP} channel (<i>ABCC9</i>)	12p12	AD
cardiac sodium channel (<i>SCN5A</i>)	3p21	AD
○転写因子		
Eya4 (<i>EYA4</i>)	6q23	AD
○その他		
presenilin 1 (<i>PSEN1</i>)	14q24	AD
presenilin 2 (<i>PSEN2</i>)	1q31	AD
RNA binding motif protein 20 (<i>RBM20</i>)	10q25	AD
○ミトコンドリア		
mitochondrial DNA	Mitochondria	Maternal

AD：常染色体優性遺伝，AR：常染色体劣性遺伝，家系連鎖解析により同定された原因遺伝子は太字で示した。

調節をおこなう) 遺伝子のCNVによるエクソン全欠失が報告された¹³⁾が、現在のところ、タイチン遺伝子で1個¹¹⁾、ラミン遺伝子で0個¹⁴⁾と心筋症の原因としてCNVはそう多くなさそうである。

3. 不整脈原性右室心筋症 (arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy : ARVC)

心筋の脱落、脂肪変性、線維化をきたす心筋症であり、若年者突然死の原因として大いに注意すべき疾患である。30%~50%の症例に、細胞間接着に関与するデスモソーム構成タンパクの遺伝子変化が検出される。プラコフィリン-2遺伝子(PKP2)のvariantが最も多く(検出されるデスモソーム構成タンパク遺伝子異常の70%以上)見られるが、2つ以上のvariantがみられる(PKP2の別のvariant,あるいは他のデスモソーム構成タンパク遺伝子のvariantを伴う)ものが多く、単独のPKP2 variantで原因になっていると断定できるものは少ない¹⁵⁾。そもそも健常者の16%にデスモソーム構成タンパク遺伝子異常(ほとんどがミスセンス)が検出されることから¹⁶⁾、「原因変異」と断定する際にはかなりの注意が必要である。

4. 次世代シーケンサーによる心筋症遺伝子解析

全エクソーム解析においては膨大な数のvariantからfalse positiveをいかに的確にふるい落とし真の「原因変異」に辿り着くか、その方法論こそが重要である。まず、データベースと照合しSNP (single nucleotide polymorphism) (頻度1%以上)、rare variant (頻度0.1~1.0%)¹⁷⁾を除外する。エクソームデータベースで0.04%より高頻度に見られるvariantでは病因変異の可能性が低いという解析結果も得られている¹⁸⁾。次に各

種インフォマティクスツールを用いてそのvariantがもたらす機能変化の大きさを予測する。的確な絞込みをおこなうことができるよう今後さらにデータベースの質を向上させ、インフォマティクスツールを改良する必要がある。心筋症原因変異の場合、その遺伝子が正常心臓に発現しているか、心筋症心臓での発現はどうなっているかという情報も参考にする。基礎実験(遺伝子改変動物モデル、患者のiPSC(induced pluripotent stem cell)由来心筋細胞)による機能解析も重要である。家系解析でco-segregationを示すことが原因変異を確定するためのgold standardであるが、現実的には大きな家系を得ることは困難であり、「原因変異」と確定するに至らず「pathogenic variant」にとどまることも多い。現行の単一遺伝子疾患のコンセプト(ひとつの遺伝子変異が発症を説明する)が正しいとするならば、全エクソーム解析で検出された膨大な数のvariantのうち、ひとつが答え、複数個がmodifier,その他はその疾患にとっては単なるノイズにすぎないということになる。次世代シーケンサーデータから原因変異へと絞り込むまでの情報処理方法、解析戦略をさらに向上させ、診療応用に耐えるものへと改良していく努力が必要である。

おわりに

以上、心筋症遺伝子解析研究の現状、研究成果を解釈する際に注意すべき点、診療に遺伝子診断を実装するにあたり克服すべき点に関して概説した。

各個人のゲノムには数百以上のrare variantがあることがわかっている。心筋症患者において心機能に影響しそうな遺伝子にrare variantが同定されれば「原因変異」と判断してしまいがちであるが、これは健常者でもしばしば観察されることである。「原因変異」とまでは断定で

トピックス

きないこれらのrare variantを記載し機能解析を進めることは心筋症・心不全の病態解明に貢献するが、さらに踏み込んで「原因変異」か否かを確定しておくことが近未来の遺伝子診断実現にとって不可欠である。シーケンス技術は今後もさらに進歩する。データベースの質向上、インフォマティクスツール改良による的確なシーケンスデータ処理が重要であるのは言うまでもないが、「原因変異」を確定するために最も必要な作業は、大きな家系の集積、正確な臨床情報収集であることを改めて強調しておきたい。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- Flashman E, et al: Cardiac myosin binding protein C: its role in physiology and disease. *Circ Res* 94: 1279-1289, 2004.
- Spirito P, et al: The management of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 336: 775-785, 1997.
- Seidman CE, Seidman JG: Identifying sarcomere gene mutations in hypertrophic cardiomyopathy: a personal history. *Circ Res* 108: 743-750, 2011.
- Ho CY, et al: Myocardial fibrosis as an early manifestation of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 363: 552-563, 2010.
- Teekakirikul P, et al: Cardiac fibrosis in mice with hypertrophic cardiomyopathy is mediated by non-myocyte proliferation and requires Tgf- β . *J Clin Invest* 120: 3520-3529, 2010.
- Gersh BJ, et al: 2011 ACCF/AHA Guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 124: 2761-2796, 2011.
- 森田啓行, 他: 肥大型心筋症の遺伝子診断: 推進に向けての方策. *日内会誌* 102: 1233-1242, 2013.
- Bick AG, et al: Burden of rare sarcomere gene variants in the Framingham and Jackson Heart Study cohorts. *Am J Hum Genet* 91: 513-519, 2012.
- Human Gene Mutation Database <http://www.hgmd.org/>
- Online Mendelian Inheritance in Man <http://www.omi.org/>
- Herman DS, et al: Truncations of titin causing dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 366: 619-628, 2012.
- Norton N, et al: Exome sequencing and genome-wide linkage analysis in 17 families illustrate the complex contribution of TTN truncating variants to dilated cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet* 6: 144-153, 2013.
- Norton N, et al: Genome-wide studies of copy number variation and exome sequencing identify rare variants in BAG3 as a cause of dilated cardiomyopathy. *Am J Hum Genet* 88: 273-282, 2011.
- Norton N, et al: Assessment of LMNA copy number variation in 58 probands with dilated cardiomyopathy. *Clin Transl Sci* 4: 351-352, 2011.
- Xu T, et al: Compound and digenic heterozygosity contributes to arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 55: 587-597, 2010.
- Kaplinger JD, et al: Distinguishing arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia-associated mutations from background genetic noise. *J Am Coll Cardiol* 57: 2317-2327, 2011.
- Morita H: Human genomics in cardiovascular medicine: implications and perspectives. *Circ J* 77: 876-885, 2013.
- Norton N, et al: Evaluating pathogenicity of rare variants from dilated cardiomyopathy in the exome era. *Circ Cardiovasc Genet* 5: 167-174, 2012.