

平成30年6月19日現在

機関番号：84404

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09689

研究課題名(和文) カテコラミン感受性多形性心室頻拍の効率的な診断・治療法の確立

研究課題名(英文) Effective diagnosis and establishment of the therapy for catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia

研究代表者

大野 聖子 (Ohno, Seiko)

国立研究開発法人国立循環器病研究センター・研究所・部長

研究者番号：20610025

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：カテコラミン感受性多形性心室頻拍(CPVT)は、運動や感情的ストレスを契機に、若年者に多形性心室頻拍からの心室細動、そして突然死を来す遺伝性の疾患である。主な原因遺伝子のRYR2は105エクソンからなる巨大遺伝子であるため、遺伝子解析は困難であったが、遺伝子パネル及び次世代シーケンサーを用いることで、CPVT患者で効率的に原因遺伝子変異を同定することが可能になった。さらに、類縁疾患である先天性QT延長症候群(LQTS)、特に運動時に失神や心停止を来すLQT1症例とCPVTとの鑑別には、運動負荷試験が有用であり、スコアリングシステムによる鑑別が可能であることを報告した。

研究成果の概要(英文)：Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia (CPVT) is an inherited disease causing sudden cardiac death due to polymorphic ventricular tachycardia leading to VF in young patients. The major cause of CPVT is mutations in RYR2 with 105 exons, therefore the genetic analysis of CPVT has been difficult. However, we employed target gene sequencing and next generation sequencing system, and now, we can identify genetic mutations effectively. Long QT syndrome (LQTS) is an inherited disease similar to CPVT, especially, CPVT is sometimes misdiagnosed as LQT type 1 (LQT1). We compared the results of exercise stress test in patient with LQT1 or CPVT and found that the QT shortenings were prominent in CPVT patients. We construct a system for differentiation between CPVT and LQT1.

研究分野：循環器内科

キーワード：家族性突然死症候群 カテコラミン誘発性多形性心室頻拍 不整脈

1. 研究開始当初の背景

カテコラミン感受性多形性心室頻拍 (Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia, 以下 CPVT) は、運動や感情的ストレスを契機に多形性心室頻拍からの心室細動、そして突然死を来す遺伝性の疾患である。CPVT の好発年齢は 10 歳前後であり、小中学校在籍中の学童・生徒の運動時突然死の原因として、診断・治療法の解明は急務である。その頻度は 1 万人に 1 人程度とされるが、国内における罹患頻度は明らかにされていない。また CPVT の主な原因遺伝子は RYR2 であり、遺伝子診断を実施することで未発症者の同定も可能になるが、RYR2 遺伝子は巨大遺伝子であるため、遺伝子診断実施施設・解析数は限定されている。

2. 研究の目的

RYR2 の遺伝子診断を含めた効率的な CPVT の診断法を確立する。

3. 研究の方法

- 1) 徐脈を基準とした CPVT スクリーニングの可能性について検討する。
- 2) 小型次世代シーケンサーを用いて、RYR2 を含めた遺伝学的検査を実施する。
- 3) 遺伝学的検査を実施された先天性 QT 延長症候群 1 型 (LQT1) との有効な鑑別法を確立する。

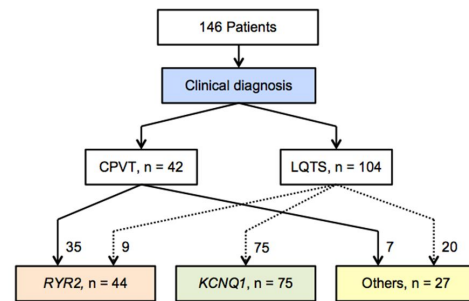
4. 研究成果

1) 学校検診を主体とした CPVT スクリーニングの可能性につき検討し、これまでの小学校心電図健診データについて調べた。その結果、6 歳児の心拍数は、2500 人に 2-3 人程度を基準とする -2.8SD で 58bpm であった。しかし、滋賀県の 7 歳前後の人口は 1 万 4000 人程度であり、1 万人に 1 人程度とされる CPVT の頻度では、滋賀県下の CPVT 症例を検出できる可能性は低く、徐脈をターゲットとした CPVT スクリーニング法は効率が悪いことが明らかになった。ただ徐脈は遺伝性不整脈の一つである Brugada 症候群の初期症状として出現することもあり、今後も徐脈をターゲットとした心電図健診の活用が望まれた。

2) 2015 年 4 月から 752 家系の遺伝性不整脈患者に対し遺伝子パネルを用いた遺伝学的検査を実施した。このうち 42 人が CPVT 疑いで、19 人に RYR2 変異を同定した。また CALM2 変異を 2 人に同定した。CPVT 以外の臨床診断で遺伝学的検査を実施した患者、主に LQTS 疑いとして紹介された 44 人にも RYR2 変異を同定した。

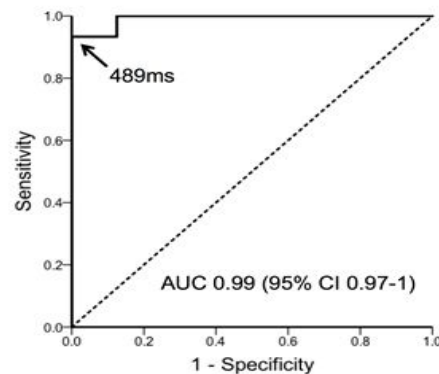
3) 2013 年 5 月までに 20 歳未満で運動時・興奮時に失神・心停止をきたした患者 146 人について調べた。遺伝学的検査前の臨床診断は CPVT が 42 人、LQTS が 104 人であった。このうち RYR2 変異キャリアは CPVT と診断さ

れた 42 人のうち 35 人、そして LQTS と診断された 104 人中 9 人に変異を同定された。一方、LQTS 患者 104 人のうち、75 人が LQT1 の原因遺伝子である KCNQ1 に変異を保持していた (下図)。



RYR2 変異キャリアでありながら LQTS と診断されていた理由の一つとして、心肺停止蘇生直後の心電図で QT 時間が評価され、LQTS と診断されていた症例があり、蘇生から一定の時間をおいて診断する必要があると考えられた。

またこの結果を元に、運動負荷試験のデータを評価したところ、運動後の QT 時間が CPVT では急激に短縮するのに対し、LQT1 では遷延することが明らかになった。そこで RYR2 変異キャリアと KCNQ1 変異キャリアの運動後 2 分の QTc489ms を基準に ROC 解析を行ったところ、感度 93%、特異度 100% と非常に有効であることが分かった (下図)。



このように、運動負荷試験が KCNQ1 変異キャリアと RYR2 変異キャリアの鑑別に有効であることが明らかになった。

この結果をまとめた論文は Circulation Journal に採択された (参考文献 4)。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 39 件)

1. Fukumoto D, Ding WG, Wada Y, Fujii Y, Ichikawa M, Takayama K, Fukuyama M, Kato K, Itoh H, Makiyama T, Omatsu-Kanbe M, Matsuura H, Horie M, Ohno S. Novel intracellular transport-refractory mutations in KCNH2 identified in patients with

- symptomatic long QT syndrome J Cardiol 2018 71:4:401-408
doi:10.1016/j.jjcc.2017.10.004
2. Kise H, **Ohno S**, Kono Y, Yoshizawa M, Harama D, Okafuji A, Toda T, Koizumi K, Hoshiai M, Sugita K, **Horie M** Electrical storm in an infant with short coupled variant of torsade de pointes Journal of Arrhythmia 2018 0:0 doi:10.1002/joa3.12071
 3. Miyata K, **Ohno S**, Itoh H, **Horie M** Bradycardia is a Specific Phenotype of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia Induced by RYR2 Mutations Internal medicine (Tokyo, Japan) 2018 doi:10.2169/internalmedicine.9843-17
 4. Ozawa J, **Ohno S**, Fujii Y, Makiyama T, Suzuki H, Saitoh A, **Horie M** Differential Diagnosis Between Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia and Long QT Syndrome Type 1: A Modified Schwartz Score. Cir J 2018 (In press)
 5. Ozawa J, **Ohno S**, Saito H, Saitoh A, Matsuura H, **Horie M** A novel CACNA1C mutation identified in a patient with Timothy syndrome without syndactyly exerts both marked loss-and-gain of function effects HeartRhythm Case Reports 2018 doi:10.1016/j.hrcr.2018.03.003
 6. Saito A, **Ohno S**, Nuruki N, Nomura Y, **Horie M**, Yoshinaga M Three cases of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia with prolonged QT intervals including two cases of compound mutations Journal of Arrhythmia 2018 0:0 doi:10.1002/joa3.12053
 7. Sonoda K, **Ohno S**, Ozawa J, Hayano M, Hattori T, Kobori A, Yahata M, Aburadani I, Watanabe S, Matsumoto Y, Makiyama T, **Horie M** Copy number variations of SCN5A in Brugada syndrome Heart Rhythm 2018 doi:10.1016/j.hrthm.2018.03.033
 8. Wu J, Mizusawa Y, **Ohno S**, Ding WG, Higaki T, Wang Q, Kohjitani H, Makiyama T, Itoh H, Toyoda F, James AF, Hancox JC, Matsuura H, **Horie M** A hERG mutation E1039X produced a synergistic lesion on IKs together with KCNQ1-R174C mutation in a LQTS family with three compound mutations Scientific reports 2018 8:1:3129 doi:10.1038/s41598-018-21442-6
 9. Wuriyanghai Y, Makiyama T, Sasaki K, Kamakura T, Yamamoto Y, Hayano M, Harita T, Nishiuchi S, Chen J, Kohjitani H, Hirose S, Yokoi F, Gao J, Chonabayashi K, Watanabe K, **Ohno S**, Yoshida Y, Kimura T, **Horie M** Complex aberrant splicing in the induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes from a patient with long-QT syndrome carrying KCNQ1-A344Aspl mutation Heart Rhythm 2018 doi:10.1016/j.hrthm.2018.05.028
 10. Yagi N, Itoh H, Hisamatsu T, Tomita Y, Kimura H, Fujii Y, Makiyama T, **Horie M**, **Ohno S** A challenge for mutation specific risk stratification in long QT syndrome type 1 J Cardiol 2018 72:1:56-65 doi:10.1016/j.jjcc.2017.12.011
 11. Aoki H, Nakamura Y, **Ohno S**, Makiyama T, **Horie M** Cardiac conduction defects and Brugada syndrome: A family with overlap syndrome carrying a nonsense SCN5A mutation J Arrhythm 2017 33:1:35-39 doi:10.1016/j.joa.2016.05.007
 12. Fujii Y, Itoh H, **Ohno S**, Murayama T, Kurebayashi N, Aoki H, Blancard M, Nakagawa Y, Yamamoto S, Matsui Y, Ichikawa M, Sonoda K, Ozawa T, Ohkubo K, Watanabe I, Guicheney P, **Horie M** A type 2 ryanodine receptor variant associated with reduced Ca²⁺ release and short-coupled torsades de pointes ventricular arrhythmia Heart Rhythm 2017 14:1:98-107 doi:10.1016/j.hrthm.2016.10.015
 13. Fujii Y, Matsumoto Y, Hayashi K, Ding WG, Tomita Y, Fukumoto D, Wada Y, Ichikawa M, Sonoda K, Ozawa J, Makiyama T, **Ohno S**, Yamagishi M, Matsuura H, **Horie M**, Itoh H Contribution of a KCNH2 variant in genotyped long QT syndrome: Romano-Ward syndrome under double mutations and acquired long QT syndrome under heterozygote J Cardiol 2017 70:1:74-79 doi:10.1016/j.jjcc.2016.09.010
 14. Hayano M, Makiyama T, Kamakura T, Watanabe H, Sasaki K, Funakoshi S, Wuriyanghai Y, Nishiuchi S, Harita T, Yamamoto Y, Kohjitani H, Hirose S, Yokoi F, Chen J, Baba O, Horie T, Chonabayashi K, **Ohno S**, Toyoda F, Yoshida Y, Ono K, **Horie M**, Kimura T Development of a Patient-Derived Induced Pluripotent Stem Cell Model for the Investigation of SCN5A-D1275N-Related Cardiac Sodium Channelopathy Circ J 2017 81:12:1783-1791 doi:10.1253/circj.CJ-17-0064
 15. Ishibashi K, Aiba T, Kamiya C, Miyazaki A, Sakaguchi H, Wada M, Nakajima I, Miyamoto K, Okamura H, Noda T, Yamauchi T, Itoh H, **Ohno S**, Motomura H, Ogawa Y, Goto H, Minami T, Yagihara N, Watanabe H, Hasegawa K, Terasawa A, Mikami H, Ogino K, Nakano Y, Imashiro S, Fukushima Y, Tsuzuki Y, Asakura K, Yoshimatsu J, Shiraiishi I, Kamakura S, Miyamoto Y, Yasuda S, Akasaka T, **Horie M**, Shimizu W, Kusano K Arrhythmia risk and beta-blocker therapy in pregnant women with long QT syndrome Heart (British Cardiac Society) 2017 17:103:1374-1379 doi:10.1136/heartjnl-2016-310617

16. Ishikawa T, **Ohno S**, Murakami T, Yoshida K, Mishima H, Fukuoka T, Kimoto H, Sakamoto R, Ohkusa T, Aiba T, Nogami A, Sumitomo N, Shimizu W, Yoshiura KI, Horigome H, **Horie M**, Makita N Sick sinus syndrome with HCN4 mutations shows early onset and frequent association with atrial fibrillation and left ventricular noncompaction Heart Rhythm 2017 14:5:717-724
doi:10.1161/circgenetics.116.001603
17. Nishiuchi S, Makiyama T, Aiba T, Nakajima K, Hirose S, Kohjitani H, Yamamoto Y, Harita T, Hayano M, Wuriyanghai Y, Chen J, Sasaki K, Yagihara N, Ishikawa T, Onoue K, Murakoshi N, Watanabe I, Ohkubo K, Watanabe H, **Ohno S**, Doi T, Shizuta S, Minamino T, Saito Y, Oginosawa Y, Nogami A, Aonuma K, Kusano K, Makita N, Shimizu W, **Horie M**, Kimura T Gene-Based Risk Stratification for Cardiac Disorders in LMNA Mutation Carriers Circ Cardiovasc Genet 2017 10:6
doi:10.1161/circgenetics.116.001603
18. Seki A, Ishikawa T, Daumy X, Mishima H, Barc J, Sasaki R, Nishii K, Saito K, Urano M, **Ohno S**, Otsuki S, Kimoto H, Baruteau AE, Thollet A, Fouchard S, Bonnaud S, Parent P, Shibata Y, Perrin JP, Le Marec H, Hagiwara N, Mercier S, **Horie M**, Probst V, Yoshiura KI, Redon R, Schott JJ, Makita N Progressive Atrial Conduction Defects Associated With Bone Malformation Caused by a Connexin-45 Mutation J Am Coll Cardiol 2017 70:3:358-370 doi:10.1016/j.jacc.2017.05.039
19. Shirai Y, Goya M, **Ohno S**, **Horie M**, Doi S, Isobe M, Hirao K Elimination of Ventricular Arrhythmia in Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia by Targeting "Catecholamine-Sensitive Area": A Dominant-Subordinate Relationship between Origin Sites of Bidirectional Ventricular Premature Contractions Pacing and clinical electrophysiology : PACE 2017 40:5:600-604
doi:10.1111/pace.13006
20. Sonoda K, **Ohno S**, Otuki S, Kato K, Yagihara N, Watanabe H, Makiyama T, Minamino T, **Horie M** Quantitative analysis of PKP2 and neighbouring genes in a patient with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy caused by heterozygous PKP2 deletion Europace 2017 19:4:644-650
doi:10.1093/europace/euw038
21. Wada Y, **Ohno S**, Aiba T, **Horie M** Unique genetic background and outcome of non-Caucasian Japanese probands with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy Molecular Genetics & Genomic Medicine 2017 5:6:639-651 doi:10.1002/mgg3.311
22. Yamagata K, **Horie M**, Aiba T, Ogawa S, Aizawa Y, Ohe T, Yamagishi M, Makita N, Sakurada H, Tanaka T, Shimizu A, Hagiwara N, Kishi R, Nakano Y, Takagi M, Makiyama T, **Ohno S**, Fukuda K, Watanabe H, Morita H, Hayashi K, Kusano K, Kamakura S, Yasuda S, Ogawa H, Miyamoto Y, Kapplinger JD, Ackerman MJ, Shimizu W Genotype-Phenotype Correlation of SCN5A Mutation for the Clinical and Electrocardiographic Characteristics of Proband With Brugada Syndrome: A Japanese Multicenter Registry Circulation 2017 135:23:2255-2270
doi:10.1161/circulationaha.117.027983
23. Yamamoto Y, Makiyama T, Harita T, Sasaki K, Wuriyanghai Y, Hayano M, Nishiuchi S, Kohjitani H, Hirose S, Chen J, Yokoi F, Ishikawa T, **Ohno S**, Chonabayashi K, Motomura H, Yoshida Y, **Horie M**, Makita N, Kimura T Allele-specific ablation rescues electrophysiological abnormalities in a human iPSC cell model of long-QT syndrome with a CALM2 mutation Human molecular genetics 2017 26:9:1670-1677
doi:10.1093/hmg/ddx073
24. Chen J, Makiyama T, Wuriyanghai Y, **Ohno S**, Sasaki K, Hayano M, Harita T, Nishiuchi S, Yuta Y, Ueyama T, Shimizu A, **Horie M**, Kimura T Cardiac sodium channel mutation associated with epinephrine-induced QT prolongation and sinus node dysfunction Heart Rhythm 2016 13:1:289-298
doi:10.1177/1547-5271(15)01035-8 [pii]
25. Fukuyama M, **Ohno S**, Makiyama T, **Horie M** Novel SCN10A variants associated with Brugada syndrome Europace 2016 18:6:905-911 doi:10.1093/europace/euv078
26. Hasegawa K, Watanabe H, Hisamatsu T, **Ohno S**, Itoh H, Ashihara T, Hayashi H, Makiyama T, Minamino T, **Horie M** Early repolarization and risk of arrhythmia events in long QT syndrome International journal of cardiology 2016 223:540-542
doi:10.1016/j.ijcard.2016.08.215
27. Ichikawa M, Aiba T, **Ohno S**, Shigemizu D, Ozawa J, Sonoda K, Fukuyama M, Itoh H, Miyamoto Y, Tsunoda T, Makiyama T, Tanaka T, Shimizu W, **Horie M** Phenotypic Variability of ANK2 Mutations in Patients With Inherited Primary Arrhythmia Syndromes Circ J 2016 80:12:2435-2442
doi:10.1253/circj.CJ-16-0486
28. Ichikawa M, **Ohno S**, Fujii Y, Ozawa J, Sonoda K, Fukuyama M, Kato K, Kimura H, Itoh H, Hayashi H, **Horie M** Multigenerational Inheritance of Long QT Syndrome Type 2 in a Japanese Family Internal medicine (Tokyo, Japan) 2016 55:3:259-262
doi:10.2169/internalmedicine.55.6014

29. Itoh H, Crotti L, Aiba T, Spazzolini C, Denjoy I, Fressart V, Hayashi K, Nakajima T, **Ohno S**, Makiyama T, Wu J, Hasegawa K, Mastantuono E, Dagradi F, Pedrazzini M, Yamagishi M, Berthet M, Murakami Y, Shimizu W, Guicheney P, Schwartz PJ, **Horie M** The genetics underlying acquired long QT syndrome: impact for genetic screening *Eur Heart J* 2016 37:18:1456-1464 doi:ehv695 [pii]10.1093/eurheartj/ehv695 [doi]
30. Kawata H, **Ohno S**, Aiba T, Sakaguchi H, Miyazaki A, Sumitomo N, Kamakura T, Nakajima I, Inoue YY, Miyamoto K, Okamura H, Noda T, Kusano K, Kamakura S, Miyamoto Y, Shiraishi I, **Horie M**, Shimizu W Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia (CPVT) Associated With Ryanodine Receptor (RyR2) Gene Mutations - Long-Term Prognosis After Initiation of Medical Treatment - *Circulation Journal* 2016 80:9:1907-1915 doi:10.1253/circj.CJ-16-0250
31. **Ohno S** The genetic background of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy *J Arrhythmia* 2016 32:5:398-403 doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.joa.2016.01.006
32. Ozawa J, **Ohno S**, Hisamatsu T, Itoh H, Makiyama T, Suzuki H, Saitoh A, **Horie M** Pediatric Cohort With Long QT Syndrome-KCNH2 Mutation Carriers Present Late Onset But Severe Symptoms *Circ J* 2016 80:3:696-702 doi:10.1253/circj.CJ-15-0933 [doi]
33. Sasaki K, Makiyama T, Yoshida Y, Wuriyanghai Y, Kamakura T, Nishiuchi S, Hayano M, Harita T, Yamamoto Y, Kohjitani H, Hirose S, Chen J, Kawamura M, **Ohno S**, Itoh H, Takeuchi A, Matsuoka S, Miura M, Sumitomo N, **Horie M**, Yamanaka S, Kimura T Patient-Specific Human Induced Pluripotent Stem Cell Model Assessed with Electrical Pacing Validates S107 as a Potential Therapeutic Agent for Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia *PLoS One* 2016 11:10:e0164795 doi:10.1371/journal.pone.0164795
34. Watanabe T, **Ohno S**, Shirai M, Endoh A, Hongo T, Ueta I, Yoshimoto J Inherited catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia due to RYR2 mutation *Pediatr Int* 2016 58:6:512-515 doi:10.1111/ped.12910
35. Yagihara N, Watanabe H, Barnett P, Duboscq-Bidot L, Thomas AC, Yang P, **Ohno S**, Hasegawa K, Kuwano R, Chatel S, Redon R, Schott JJ, Probst V, Koopmann TT, Bezzina CR, Wilde AA, Nakano Y, Aiba T, Miyamoto Y, Kamakura S, Darbar D, Donahue BS, Shigemizu D, Tanaka T, Tsunoda T, Suda M, Sato A, Minamino T, Endo N, Shimizu W, **Horie M**, Roden DM, Makita N Variants in the SCN5A Promoter Associated With Various Arrhythmia Phenotypes *Journal of the American Heart Association* 2016 5:9:e003644 doi:10.1161/jaha.116.003644
36. Hasegawa K, **Ohno S**, Kimura H, Itoh H, Makiyama T, Yoshida Y, **Horie M** Mosaic KCNJ2 mutation in Andersen-Tawil syndrome: targeted deep sequencing is useful for the detection of mosaicism *Clin Genet* 2015 87:3:279-283 doi:10.1111/cge.12357
37. Itoh H, Dochi K, Shimizu W, Denjoy I, **Ohno S**, Aiba T, Kimura H, Kato K, Fukuyama M, Hasagawa K, Schulze-Bahr E, Guicheney P, **Horie M** A Common Mutation of Long QT Syndrome Type 1 in Japan *Circ J* 2015 79:9:2026-2030 doi:10.1253/circj.CJ-15-0342 [doi]
38. Miyamoto K, Aiba T, Kimura H, Hayashi H, **Ohno S**, Yasuoka C, Tanioka Y, Tsuchiya T, Yoshida Y, Tsuboi I, Nakajima I, Ishibashi K, Okamura H, Noda T, Ishihara M, Anzai T, Yasuda S, Miyamoto Y, Kamakura S, Kusano K, Ogawa H, **Horie M**, Shimizu W Efficacy and safety of flecainide for ventricular arrhythmias in patients with Andersen-Tawil syndrome with KCNJ2 mutations *Heart Rhythm* 2015 12:3:596-603 doi:S1547-5271(14)01416-7 [pii] 10.1016/j.hrthm.2014.12.009 [doi]
39. **Ohno S**, Hasegawa K, **Horie M** Gender Differences in the Inheritance Mode of RYR2 Mutations in Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia Patients *PLoS ONE* 2015 10:6:e0131517 doi:10.1371/journal.pone.0131517 [doi] PONE-D-15-12144 [pii]

〔学会発表〕(計19件)

1. **Ohno S**. Long QT syndrome. Ventricular Arrhythmias and SCD – Pathophysiology and Mechanisms - Ion Channel Disorders. Invited lecture (2018.3.18 - 20, Barcelona)
2. **Ohno S**, Sonoda K, Ichikawa M, Yoshinaga M, **Horie M**. Detection of Copy Number Variations by Next Generation Sequencer, a Missing Genetic Defect. 第82回日本循環器学会学術集会 プレナリーセッション (2018.3.23-25, Osaka)
3. **Ohno S**. RYR2 Mutations in LQTS APHRS2017. (2017.9.14-17, Yokohama)
4. **Ohno S**, Ozawa J, Fukuyama M, **Horie M**. High frequency of CACNA1C mutation carriers in genotyped LQTS patients ESC 2017(2017. 8.

- 26-30. Spain)
5. **大野聖子** . Can We Detect and Know All the Pathogenic Mutations by Next Generation Sequencer in Patients with Inherited Cardiovascular Diseases? 次世代シーケンサーで全部わかるの? JCS2017 (2017.3.17-19, 金沢)
 6. **大野聖子** .カテコラミン誘発多形性心室頻拍最近の話題 小児循環器病学会 遺伝性不整脈のブレイクスルー (2017.7.7 浜松)
 7. **大野聖子** . 総論 - ゲノム医学の基礎 第 32 回 犬山不整脈カンファランス (2017.8.19)
 8. **Ohno S**, Ozawa J, Fujii Y, Itoh H, **Horie M** : Specific Phenotypes Caused by RYR2 Mutations Relate with Bradycardia but not with Mutation Locations in RYR2. ESC CONGRESS 2016 (8.26-9.1 Rome, Italy)
 9. **Ohno S**, Wu J, Mizusawa Y, Sonoda K, Itoh H, Makiyama T, **Horie M**: Triple mutations in three major genes for long QT syndrome are very rare and cause complicated phenotypes with ventricular arrhythmia. (ESC2016, Rome, Aug 29)
 10. **Ohno S**: The RYR2 Mutations Identified Not Only in CPVT But Also Short Coupled Variant of Torsade De Pointes and LQTS. (APHR2016, 10.12-15, Korea)
 11. **Ohno S**, Junichi Ozawa, Megumi Fukuyama, Takeru Makiyama, Minoru Horie: High prevalence of late onset T in patients with long QT syndrome type 8. (AHA2016, 11.12-16, New Orleans, USA)
 12. **大野聖子**: Arrhythmogenic Right Ventricular
 13. **Ohno S**, Symposium 7 Mechanisms Underlying Brugada Syndrome: Genetic background of Brugada syndrome. 第 63 回日本不整脈心電学会 学術集会 (2016.7.14-17 札幌)
 14. **Ohno S**. CPVT:Challenging inherited arrhythmia syndromes: the latest. (APHR2015, Melbourne, Australia)
 15. **Ohno S**. Brady and Atrial Arrhythmias in CPVT Patients with RYR2 Mutations (APHR2015, Melbourne, Australia)
 16. **Ohno S**, **Horie M**. Left ventricular non-compaction (APHR2015, Melbourne, Australia)

17. **Ohno S**, Aizawa Y, Fukuyama M, Makiyama T, Kosaki K, Fukuda K, **Horie M**. Do desmosome gene mutations cause or modify the Brugada syndrome? (Heart Rhythm 2015, Boston, USA)
18. **大野聖子**, **堀江 稔**. 「QT 延長症候群の遺伝子診断と臨床への活用」(第 63 回日本心臓病学会学術集会 2015 シンポジウム)
19. **大野聖子**, **堀江 稔**. 「カテコラミン誘発性多形性心室頻拍患者に同定された RYR2 変異の遺伝に関する性差」日本人類遺伝学会第 60 回大会 2015

〔図書〕(計 3 件)

1. **大野聖子** : 不整脈症候群の遺伝子解析による診断と治療への活用、**Medical Practice** Vol.34, No.6, 989-993, 2017
2. **大野聖子** : QT 延長症候群 QT 時間だけでは決められない、**循環器ジャーナル** 心電図診断スキルアップ Vol65, No.2, 327-335, 2017
3. **大野聖子** : 心筋症における心臓突然死を予測する。 **医学のあゆみ**, 心臓突然死の先制医療 258:779-783. 2016

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

滋賀医科大学循環器内科

<http://www.shiga-med.ac.jp/~hqmed1/>

6 . 研究組織

(1)研究代表者

大野聖子 (OHNO Seiko)

国立研究開発法人国立循環器病研究センター・研究所・部長

研究者番号 : 20610025

(2)研究分担者

堀江 稔 (HORIE Minoru)

滋賀医科大学・呼吸循環器内科・教授

研究者番号 : 90183938