

令和 4 年 5 月 23 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2021

課題番号：17K07251

研究課題名（和文）心房細動関連遺伝子NEURLのタンパク質品質管理機構に関する解析研究

研究課題名（英文）Quality control of protein in cardiomyocyte by atrial fibrillation associated gene, NEURL1

研究代表者

江花 有亮（Ebana, Yusuke）

東京医科歯科大学・統合研究機構・講師

研究者番号：60517043

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,900,000円

研究成果の概要（和文）：ゲノムワイド関連研究で使用された全てのSNVデータからパスウェイ解析を実施し、CTCF経路とmTOR経路が同定された。CTCF経路とmTOR経路の関与を確認するために、本学心臓外科で採取した心房筋組織検体を用いて、マイクロアレイ解析を実施した。心房細動患者と非心房細動患者で2つの経路の関与を調べたところ、心房細動患者から採取された心房筋においてはmTOR経路が抑制されていることが示された。心房細動に関する多機関にわたる共同研究、あるいは国際共同研究に参加することにより新たに心房細動に関わる遺伝的素因を同定した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ゲノムワイド関連研究から同定された遺伝マーカーから、心房細動に関連する生物学的経路を同定した。トランスクリプトーム解析から心房細動においてはmTOR経路が抑制されている可能性があり、心筋細胞におけるエネルギー代謝障害や機能タンパク質の品質管理に障害が生じていることが示唆された。心房筋の細胞障害の原因に光を当てること、心房細動の薬物的な治療への可能性を開いたという意義がある。また国際共同研究を含む、様々な共同研究を通して新たに心房細動に関わる遺伝子や遺伝子座が同定され、結果として遺伝的リスク評価法が提案され、臨床的な意義があると考えられる。

研究成果の概要（英文）：Pathway analysis was performed from all SNV data used in genome-wide association studies to identify the CTCF and mTOR pathways. In order to confirm the involvement of the CTCF pathway and the mTOR pathway, microarray analysis was performed using atrial muscle tissue specimens collected in Department of Cardiovascular Surgery. Examination of the involvement of the two pathways in patients with atrial fibrillation and non-atrial fibrillation showed that the mTOR pathway was suppressed in the atrial muscles collected from patients with atrial fibrillation. By participating in multi-institutional joint research on atrial fibrillation, we have newly identified a genetic predisposition related to atrial fibrillation.

研究分野：循環器内科学

キーワード：心房細動 ゲノムワイド関連研究

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

ゲノムワイド関連研究(GWAS)とは特定の疾患や臨床上の形質について全ゲノム領域を網羅的に行う解析である。循環器領域では主に糖尿病や動脈硬化などの common diseases を中心に解析が行われている。近年では 100 万か所以上の一塩基変異 (SNV) を用いて大規模な統計解析が行われている。

GWAS を行う目的はこれら同定された SNV を用いて疾患発症を含めた臨床アウトカムを予測し、個別化医療につなげることと、SNV の遺伝子座位から疾患に関係する遺伝子を特定して機能解析を進め、最終的には分子標的創薬をつなげることである。現在前者に関する解析により多くのエビデンスが蓄積されつつある一方、後者については遅々として進んでいない。

心房細動 (AF) は遺伝的要因と環境要因が関与する病態であり、発症機序の解明は困難である。AF の GWAS では既に 10 か所以上の遺伝子座が同定され (1) 病態の解明が期待されていた。しかし候補遺伝子のほとんどが機能未知のものであり、その創薬はおろか、機能解析さえ効率よく進んでいない。GWAS データの上澄みだけでなく、全データを包括的に捉えた解析が求められる。

## 2. 研究の目的

GWAS のバイオインフォマティクス解析を通して生物学的経路として同定された mTOR 経路について、生体試料を用いて証明する。細胞実験を通して、Neur1 と mTOR 経路の関係を調べる。

## 3. 研究の方法

既報の GWAS で使用された全ての SNV の P 値、染色体上の位置情報、オッズ比のファイルを作成する。MATLAB (R2018) をプラットフォームとするコンピューティング言語でプログラムされた MAGENTA により解析したところ、CTCF 経路と mTOR 経路が同定された。CTCF 経路と mTOR 経路の関与を確認するために、本学心臓外科で採取した既存試料 (僧帽弁膜症症例) 11 検体を用いて、マイクロアレイ解析を実施した。心房細動患者と非心房細動患者で 2 つの経路の関与を調べたところ、心房細動患者から採取された心房筋においては mTOR 経路が抑制されていることが示された。

AF における mTOR 経路の役割を調べる。AF の危険因子として糖尿病と高血圧があり、mTOR 経路はこれらの病態に共通している。しかし大動脈縮窄による圧負荷モデルや高脂肪食モデルなどいずれも初期には mTORC1 の活性化が見られるものの、慢性期にネガティブ・フィードバックにより経路の阻害や不活性化が見られ、その作用は単純ではない。予備実験からその mTOR を制御するのが、新たに AF 関連遺伝子として同定された NEUR1 である。PI3K/Akt/mTOR 経路に含まれる分子を中心に Neur1 の標的となる基質を同定する。mTOR はタンパク質合成をすすめる経路であることからこれらのユビキチン・リガーゼはタンパク質の品質管理を通して、mTOR 経路をサポートしていると考えられる。

#### 4. 研究成果

GWAS データから同定された mTOR 経路について、ヒト心房筋組織のトランスクリプトーム解析の結果、対照群に比べて、心房細動群では mTOR 経路が抑制されていることが判明した。本データは 2019 年に Int J Cardiol: Heart Vasc で発表した。

マウス新生児心筋細胞において Neurl をノックダウンしたところ、著明な細胞死の促進が認められた。細胞質に大小さまざまな液胞を認め、オートファジーの流れが阻害されていると考えられた。これらの所見と MAGENTA 解析の結果と合わせて考え、Neurl を抑制した細胞における mTOR 経路の解析を行ったところ、p70S6K および 4E-BP のリン酸化が約 30%まで有意に抑制されており、Neurl が mTOR 経路へ寄与していることを見出した。光学顕微鏡で認められた液胞は mTORC1 の抑制により発生したオートファジーである可能性が高いと考えられる。この新しい AF 感受性分子 NEURL の mTOR への相互関係を探求することで、心臓におけるタンパク質合成・品質管理・オートファジーのメカニズムの解明、ひいては AF の病態の解明につなげる。mTORC1 複合体に含まれる分子および mTORC2 に含まれる分子のタンパク・リン酸化レベルの変化を調べた。HL-1 細胞を siNEURL, siCtrl でノックダウン処理をして、PRAS40 を調べたところ、いずれも遺伝子発現抑制は認められなかった。

臨床研究では既存試料を用いた研究を用いて、様々な国際共同研究に参画し、Low ら (2017 年) や Hong ら (2021 年) とともに遺伝子解析研究の結果を発表した。またベイジアン・ネットワーク解析を通して心房細動の一種である上大静脈由来の異所性興奮の原因の予測解析を行い、IJC Heart & Vasculature 誌に出版された。また大阪大学との共同研究において、徐脈性不整脈と心房細動の関連を示した論文が Circulation 誌から出版された。

以下に、研究期間中に発表した論文を列挙する。

1. Hong M, Ebana Y, Shim J, Choi EK, Lim HE, Hwang I, Yu HT, Kim TH, Uhm JS, Joung B, Oh S, Lee MH, Kim YH, Jee SH, Pak HN. Ethnic similarities in genetic polymorphisms associated with atrial fibrillation: Far East Asian vs European populations. Eur J Clin Invest. 2021:e13584.
2. Yang X, Sasano T, Ebana Y, Takeuchi JK, Ihara K, Yamazoe M, Furukawa T. Functional Role of the L396R Mutation of Tks5 Identified by an Exome-Wide Association Study in Atrial Fibrillation. Circ J. 2020 84(12):2148-2157.
3. Ebana Y (corresponding author), Sun Y, Yang X, Watanabe T, Makita S, Ozaki K, Tanaka T, Arai H, Furukawa T. Pathway analysis with genome-wide association study (GWAS) data detected the association of atrial fibrillation with the mTOR signaling pathway. Int J Cardiol Heart Vasc 2019; 24:100383
4. Yusuke Ebana (corresponding author), Tetsushi Furukawa. Networking analysis on superior vena cava arrhythmogenicity in atrial fibrillation. Int J Cardiol Heart Vasc. 2019 22: 150-153
5. Yamada N, Asano Y, Fujita M, Yamazaki S, Inanobe A, Matsuura N, Kobayashi H, Ohno S, Ebana Y, Tsukamoto O, Ishino S, Takuwa A, Kioka H, Yamashita T, Hashimoto

- N, Zankov DP, Shimizu A, Asakura M, Asanuma H, Kato H, Nishida Y, Miyashita Y, Shinomiya H, Naiki N, Hayashi K, Makiyama T, Ogita H, Miura K, Ueshima H, Komuro I, Yamagishi M, Horie M, Kawakami K, Furukawa T, Koizumi A, Kurachi Y, Sakata Y, Minamino T, Kitakaze M, Takashima S. Mutant KCNJ3 and KCNJ5 Potassium Channels as Novel Molecular Targets in Bradyarrhythmias and Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2019; 139(18):2157-2169
6. **Ebana Y (corresponding author)**, Nitta J, Takahashi Y, Miyazaki S, Suzuki M, Liu L, Hirao K, Kanda E, Isobe M, Furukawa T. Association of the Clinical and Genetic Factors With Superior Vena Cava Arrhythmogenicity in Atrial Fibrillation. *Circ. J.* 82(1):71-77
  7. Miyazaki S, **Ebana Y**, Liu L, Nakamura H, Hachiya H, Taniguchi H, Takagi T, Kajiyama T, Watanabe T, Igarashi M, Kusa S, Niida T, Iesaka Y, Furukawa T. Chromosome 4q25 variants and recurrence after second-generation cryoballoon ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Int. J. Cardiol.* 2017 244:151-157
  8. **Ebana Y**, Ozaki K, Liu L, Hachiya H, Hirao K, Isobe M, Kubo M, Tanaka T, Furukawa T. Clinical utility and functional analysis of variants in atrial fibrillation-associated locus 4q25. *J Cardiol* 2017 70(4):366-373 **(2018 Ueda Award of Japanese College of Cardiology)**
  9. Low SK, Takahashi A, **Ebana Y**, Ozaki K, Christophersen IE, Ellinor PT; AFGen Consortium, Ogishima S, Yamamoto M, Satoh M, Sasaki M, Yamaji T, Iwasaki M, Tsugane S, Tanaka K, Naito M, Wakai K, Tanaka H, Furukawa T, Kubo M, Ito K, Kamatani Y, Tanaka T. Identification of six new genetic loci associated with atrial fibrillation in the Japanese population. *Nat. Genet.* 49(6):953-958
  10. Akiyama S, Fujii T, Matsuoka K, **Ebana Y**, Negi M, Takenaka K, Nagahori M, Ohtsuka K, Isobe M, Watanabe M. Endoscopic features and genetic background of inflammatory bowel disease complicated with Takayasu arteritis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2017 32(5):1011-1017
  11. Liu L\*, **Ebana Y>(\* equally contributed)**, Nitta JI, Takahashi Y, Miyazaki S, Tanaka T, Komura M, Isobe M, Furukawa T. Genetic Variants Associated With Susceptibility to Atrial Fibrillation in a Japanese Population. *Can J Cardiol.* 2017;33(4):443-449
  12. Ohigashi H, Tamura N, **Ebana Y**, Harigai M, Maejima Y, Ashikaga T, Isobe M. Effects of immunosuppressive and biological agents on refractory Takayasu arteritis patients unresponsive to glucocorticoid treatment. *J Cardiol* 2017;70(4):774-778

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 12件）

|                                                                                                                                                                 |                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| 1. 著者名<br>Yang Xiaoxi, Sasano Tetsuo, Ebana Yusuke, Takeuchi Jun K., Ihara Kensuke, Yamazoe Masahiro, Furukawa Tetsushi                                         | 4. 巻<br>84                    |
| 2. 論文標題<br>Functional Role of the L396R Mutation of Tks5 Identified by an Exome-Wide Association Study in Atrial Fibrillation                                   | 5. 発行年<br>2020年               |
| 3. 雑誌名<br>Circulation Journal                                                                                                                                   | 6. 最初と最後の頁<br>2148 ~ 2157     |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1253/circj.CJ-20-0101                                                                                                            | 査読の有無<br>有                    |
| オープンアクセス<br>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<br>-                     |
| 1. 著者名<br>Yamada Noriaki, Asano Yoshihiro, Fujita Masashi, Yamazaki Satoru, Inanobe Atsushi, Matsuura Norio, Kobayashi Hatasu, Ohno Seiko, Ebana Yusuke, et al. | 4. 巻<br>139                   |
| 2. 論文標題<br>Mutant KCNJ3 and KCNJ5 Potassium Channels as Novel Molecular Targets in Bradyarrhythmias and Atrial Fibrillation                                     | 5. 発行年<br>2019年               |
| 3. 雑誌名<br>Circulation                                                                                                                                           | 6. 最初と最後の頁<br>2157 ~ 2169     |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036761                                                                                                   | 査読の有無<br>有                    |
| オープンアクセス<br>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<br>-                     |
| 1. 著者名<br>Ebana Yusuke, Sun Yihan, Yang Xiaoxi, Watanabe Taiju, Makita Satoru, Ozaki Kouichi, Tanaka Toshihiro, Arai Hirokuni, Furukawa Tetsushi                | 4. 巻<br>24                    |
| 2. 論文標題<br>Pathway analysis with genome-wide association study (GWAS) data detected the association of atrial fibrillation with the mTOR signaling pathway      | 5. 発行年<br>2019年               |
| 3. 雑誌名<br>IJC Heart & Vasculature                                                                                                                               | 6. 最初と最後の頁<br>100383 ~ 100383 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.ijcha.2019.100383                                                                                                         | 査読の有無<br>有                    |
| オープンアクセス<br>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<br>-                     |
| 1. 著者名<br>Ebana Yusuke, Furukawa Tetsushi                                                                                                                       | 4. 巻<br>22                    |
| 2. 論文標題<br>Networking analysis on superior vena cava arrhythmogenicity in atrial fibrillation                                                                   | 5. 発行年<br>2019年               |
| 3. 雑誌名<br>IJC Heart & Vasculature                                                                                                                               | 6. 最初と最後の頁<br>150 ~ 153       |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.ijcha.2019.01.007                                                                                                         | 査読の有無<br>有                    |
| オープンアクセス<br>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<br>-                     |

|                                                                                                                                                                          |                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| 1. 著者名<br>Yusuke Ebana, Junichi Nitta, Yoshihide Takahashi, Shinsuke Miyazaki, Masahito Suzuki, Lian Liu, Kenzo Hirao, Eiichiro Kanda, Mitsuaki Isobe, Tetsushi Furukawa | 4. 巻<br>82          |
| 2. 論文標題<br>Association of the Clinical and Genetic Factors With Superior Vena Cava Arrhythmogenicity in Atrial Fibrillation                                              | 5. 発行年<br>2017年     |
| 3. 雑誌名<br>Circulation Journal                                                                                                                                            | 6. 最初と最後の頁<br>71-77 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1253/circj.CJ-17-0350                                                                                                                     | 査読の有無<br>有          |
| オープンアクセス<br>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<br>-           |

|                                                                                                                                                                                                                                                     |                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Miyazaki Shinsuke, Ebana Yusuke, Liu Lian, Nakamura Hiroaki, Hachiya Hitoshi, Taniguchi Hiroshi, Takagi Takamitsu, Kajiyama Takatsugu, Watanabe Tomonori, Igarashi Miyako, Kusa Shigeki, Niida Takashi, Iesaka Yoshito, Furukawa Tetsushi | 4. 巻<br>244             |
| 2. 論文標題<br>Chromosome 4q25 variants and recurrence after second-generation cryoballoon ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation                                                                                                     | 5. 発行年<br>2017年         |
| 3. 雑誌名<br>International Journal of Cardiology                                                                                                                                                                                                       | 6. 最初と最後の頁<br>151 ~ 157 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.ijcard.2017.06.046                                                                                                                                                                                            | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

|                                                                                                                                                                                 |                           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Akiyama Shintaro, Fujii Toshimitsu, Matsuoka Katsuyoshi, Yusuke Ebana, Negi Mariko, Takenaka Kento, Nagahori Masakazu, Ohtsuka Kazuo, Isobe Mitsuaki, Watanabe Mamoru | 4. 巻<br>32                |
| 2. 論文標題<br>Endoscopic features and genetic background of inflammatory bowel disease complicated with Takayasu arteritis                                                         | 5. 発行年<br>2017年           |
| 3. 雑誌名<br>Journal of Gastroenterology and Hepatology                                                                                                                            | 6. 最初と最後の頁<br>1011 ~ 1017 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1111/jgh.13640                                                                                                                                   | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>-                 |

|                                                                                                                                                                                                                                             |                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Low Siew-Kee, Takahashi Atsushi, Ebana Yusuke, Ozaki Kouichi, Christophersen Ingrid E, Ellinor Patrick T, Ogishima Soichi, Yamamoto Masayuki, Satoh Mamoru, Sasaki Makoto, Yamaji Taiki, Iwasaki Motoki, Tsugane Shoichiro, et al | 4. 巻<br>49              |
| 2. 論文標題<br>Identification of six new genetic loci associated with atrial fibrillation in the Japanese population                                                                                                                            | 5. 発行年<br>2017年         |
| 3. 雑誌名<br>Nature Genetics                                                                                                                                                                                                                   | 6. 最初と最後の頁<br>953 ~ 958 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/ng.3842                                                                                                                                                                                                 | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する            |

|                                                                                                                                                                 |                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Liu Lian, Ebana Yusuke, Nitta Jun-ichi, Takahashi Yoshihide, Miyazaki Shinsuke, Tanaka Toshihiro, Komura Masatoshi, Isobe Mitsuaki, Furukawa Tetsushi | 4. 巻<br>33              |
| 2. 論文標題<br>Genetic Variants Associated With Susceptibility to Atrial Fibrillation in a Japanese Population                                                      | 5. 発行年<br>2017年         |
| 3. 雑誌名<br>Canadian Journal of Cardiology                                                                                                                        | 6. 最初と最後の頁<br>443 ~ 449 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.cjca.2016.10.029                                                                                                          | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

|                                                                                                                                                   |                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Ebana Yusuke, Ozaki Kouichi, Liu Lian, Hachiya Hitoshi, Hirao Kenzo, Isobe Mitsuaki, Kubo Michiaki, Tanaka Toshihiro, Furukawa Tetsushi | 4. 巻<br>70              |
| 2. 論文標題<br>Clinical utility and functional analysis of variants in atrial fibrillation-associated locus 4q25                                      | 5. 発行年<br>2017年         |
| 3. 雑誌名<br>Journal of Cardiology                                                                                                                   | 6. 最初と最後の頁<br>366 ~ 373 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.jjcc.2016.11.016                                                                                            | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

|                                                                                                                                                  |                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Ohigashi Hirokazu, Tamura Natsuko, Ebana Yusuke, Harigai Masayoshi, Maejima Yasuhiro, Ashikaga Takashi, Isobe Mitsuaki                 | 4. 巻<br>69              |
| 2. 論文標題<br>Effects of immunosuppressive and biological agents on refractory Takayasu arteritis patients unresponsive to glucocorticoid treatment | 5. 発行年<br>2017年         |
| 3. 雑誌名<br>Journal of Cardiology                                                                                                                  | 6. 最初と最後の頁<br>774 ~ 778 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.jjcc.2016.07.009                                                                                           | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

|                                                                                                                                                                                                                        |                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| 1. 著者名<br>Hong Myunghee, Ebana Yusuke, Shim Jaemin, Choi Eue Keun, Lim Hong Euy, Hwang Inseok, Yu Hee Tae, Kim Tae Hoon, Uhm Jae Sun, Joung Boyoung, Oh Seil, Lee Moon Hyoung, Kim Young Hoon, Jee Sun Ha, Pak Hui Nam | 4. 巻<br>51           |
| 2. 論文標題<br>Ethnic similarities in genetic polymorphisms associated with atrial fibrillation: Far East Asian vs European populations                                                                                    | 5. 発行年<br>2021年      |
| 3. 雑誌名<br>European Journal of Clinical Investigation                                                                                                                                                                   | 6. 最初と最後の頁<br>1 ~ 12 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1111/eci.13584                                                                                                                                                                          | 査読の有無<br>有           |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する         |

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件）

|                                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>Yusuke Ebana                                                                |
| 2. 発表標題<br>Genetics of atrial fibrillation in Japanese Population                      |
| 3. 学会等名<br>The 11th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年<br>2018年                                                                        |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

| 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号) | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号) | 備考 |
|---------------------------|-----------------------|----|
|---------------------------|-----------------------|----|

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           |  |  |  |
|---------|-------------------|--|--|--|
| 韓国      | Yonsei University |  |  |  |
| 米国      | Broad Institute   |  |  |  |