

令和 2 年 5 月 22 日現在

機関番号：12301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09487

研究課題名(和文) 特異及び多彩な表現型を呈する遺伝性不整脈疾患の分子病態の解明と治療法の確立

研究課題名(英文) Clarification of molecular mechanisms and establishment of appropriate therapies for atypical inherited arrhythmia syndromes

研究代表者

中島 忠 (Nakajima, Tadashi)

群馬大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：40510574

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：特異及び多彩な表現型を呈する遺伝性不整脈症候群において、次世代シーケンシング(NGS)を駆使し遺伝子変異を同定し、機能解析を行い分子病態を解明し、治療法の基礎を構築すべく研究を行った。その結果、特異な表現型を呈するカテコラミン誘発性多形性心室頻拍家系において、NGSでリード数に着目し、新規RYR2欠失変異を同定、多彩な表現型を呈するSCN5A N1541D及びR1632C変異において、closed-state inactivation増強のメカニズムが異なることを解明、心臓と脳の表現型を呈する姉妹にKCND3 V392Iを同定し、新規心脳チャネル病を提唱、などの成果を得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我々は、病態が未解明で治療法も未確立の特異及び多彩な表現型を呈する遺伝性不整脈症候群において、遺伝子変異を同定し、さらに機能解析を行うことにより、病態を解明し得た。これらの研究成果は、臨床面では最適な治療法を確立し、さらに新規治療法の基礎を構築することにつながる可能性がある。一方、基礎研究面ではイオンチャネルの構造-機能連関に新たな知見をもたらすなど、多方面に派生する可能性がある。

研究成果の概要(英文)：In patients with inherited arrhythmia syndromes (IASs) exhibiting unique or various phenotypes, optimal therapies have not been established. We sought to identify their responsible mutations using next generation sequencing (NGS), and reveal their pathophysiology using patch-clamp techniques.

1. We identified a novel RYR2 deletion in a family with atypical CPVT by focusing on read numbers of NGS, which help us provide an optimal therapy. 2. We revealed that SCN5A mutations (N1541D and R1632C) identified in patients with various phenotypes exhibited enhanced closed-state inactivation but through different mechanisms. 3. We encountered teenage siblings exhibiting both cardiac (ERS and PAF) and cerebral(epilepsy) phenotypes, in whom we identified a KCND3 V392I mutation with a mixed electrophysiological phenotype.

Our data will provide novel insights into structure-function relationships of ion channels, and lead to establish optimal therapies for IASs with unique or various phenotypes.

研究分野：循環器内科学

キーワード：遺伝性不整脈 次世代シーケンシング イオンチャネル 構造-機能連関 心脳チャネル病

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

分子遺伝学の進歩により、遺伝性QT延長症候群(LQTS)、ブルガダ症候群、カテコラミン誘発性多形性心室頻拍(CPVT)など、多くの遺伝性不整脈症候群の原因遺伝子が同定され、さらに、それらの分子病態も解明されつつある。¹⁾中でもLQTSは原因遺伝子/遺伝子型により病態は異なり、最適な治療法が異なることも明らかとなった。²⁾しかし、遺伝性不整脈症候群では同一の疾患群でありながら、あるいは、同一の遺伝子の変異でありながら、変異部位によりその病態は異なり、また、最適な治療法も異なる可能性も指摘されている。¹⁾これらの分子病態を解明することは、最適な治療法を選択すること、ひいては新規治療法の開発につながると考えられる。

我々は、これまでに特異及び多彩な表現型を呈する遺伝性不整脈症候群を多く経験し、候補遺伝子の網羅的解析、さらに、同定された遺伝子変異の機能解析を通して、既存の疾患概念とは性質を異にする亜型あるいは新規と考えられる遺伝性不整脈症候群を同定してきた。

ブルガダ症候群の心イベントの発症は安静時や睡眠時に多いが、³⁾我々は、洞不全、上室性頻脈性不整脈を合併し、運動中に心イベントを繰り返し発症した親子例を見出し(亜型ブルガダ症候群)SCN5A R1632C変異を同定し得た。⁴⁾機能解析では、R1632C変異はナトリウム電流(I_{Na})の速い不活性化からの回復が著明に遅延し、そのため、高頻度刺激によりR1632C- I_{Na} は著明な減衰を認めた。⁴⁾このことから、本症例では運動による心拍数上昇にともない I_{Na} がさらに減少し心イベントを発症したと考えられた。

一方、SCN5A変異では、保因者間で表現型が異なり、多彩な表現型を呈することがあることが知られているが、我々は、ブルガダ症候群、洞不全、房室ブロック、拡張型心筋症/左室緻密化障害を合併した症例にSCN5A A735E変異を同定し得た。家系調査では、同変異保因者で、ブルガダ症候群、洞不全、あるいは房室ブロック単独の表現型を呈する者を認めた。機能解析では、SCN5A A735E変異は I_{Na} を発現しなかった。SCN5A A735E変異保因者の表現型の多様性には他の遺伝的背景や環境因子の関与が示唆されるが未解明であった。

さらに、我々は、心電図上著明なU波を有し、洞不全を合併し、運動時に心肺停止となった症例(40歳、女性)を経験した。姉が運動時に突然死(35歳時)し、父親と父方叔母は洞不全でペースメーカー移植術を受けており、心電図上著明なU波を有していた。本症例は、Andersen-Tawil症候群(ATS1)(心電図上著明なU波)とCPVT(運動時の心イベント、洞不全)の特徴を併せ持つが、⁵⁾ATS1の予後は比較的良好で、一方、CPVTの予後は不良であると考えられていることから、分子病態を解明することは、治療戦略を構築する上で重要であると考えられた。

これらのような特異及び多彩な表現型を呈する遺伝性不整脈症候群において、遺伝子変異(及び遺伝的修飾因子)を同定し、その分子病態を明らかにすることは、分子病態に基づく治療法の基礎を確立し、ひいては突然死予防につながると考えられる。

2. 研究の目的

本研究では、遺伝性不整脈症候群患者及びその血縁者の臨床像を詳細に解析し、特異及び多彩、あるいは、新規表現型を呈する患者を同定する。サンガー法及び次世代シーケンスを駆使し候補遺伝子を網羅的に解析し、疾患と関連する遺伝子変異(及び遺伝的修飾因子)を同定する。すでに同定されている、あるいは今後同定される(イオンチャネル関連の)遺伝子変異(及び遺伝的修飾因子)を培養細胞株に発現させ、その機能異常を細胞電気生理学的手法、分子生物学的手法を駆使し解明する。表現型、遺伝子型、変異遺伝子の機能異常を対比させ、分子病態を解明し、分子病態に基づく治療法の基礎を確立する、ことを目的に研究を計画した。

3. 研究の方法

(1) 遺伝子解析

遺伝子解析は、「群馬大学人を対象とする医学系研究倫理審査委員会」の承認を得て施行した。特異及び多彩な表現型を呈する遺伝性不整脈症候群患者及びその血縁者から同意を取得後、末梢血よりgenomic DNAを抽出し、最初に、KCNQ1, KCNH2, SCN5A, KCNE1, KCNE2などの遺伝子をサンガー法により解析した。遺伝子変異が同定されなかった場合は、次世代シーケンサー(NGS; MiSeq, Illumina)を用いて遺伝性不整脈症候群及び心筋症に関連する72個の候補遺伝子(ABCC9, ACTC1, ACTN2, AKAP9, ANK2, CACNA1C, CACNA2D1, CACNB2, CALM1, CALM2, CASQ2, CAV3, CSRP3, DES, DPP6, DSC2, DSG2, DSP, GJA5, GPD1L, HCN4, HEY2, IRX3, JUP, KCNA5, KCND3, KCNE1, KCNE2, KCNE3, KCNE5, KCNH2, KCNJ2, KCNJ3, KCNJ5, KCNJ8, KCNQ1, LDB3, LMNA, MYBPC3, MYH6, MYH7, MYL2, MYL3, MYL4, MYOZ2, NEXN, PKP2, PLN, RANGRF, RBM20, RYR2, SCN10A, SCN1B, SCN3B, SCN4B, SCN5A, SGCD, SNTA, TAZ, TBX5, TCAP, TGFB3, TMEM43, TNNC1, TNNI3, TNNT2, TPM1, TRDN, TRPM4, TTN, TTR, VCL)を網羅的に解析した(パネル解析)。さらに、表現型が極めて稀な症例に対しては全エクソン解析を施行した。

(2) 変異遺伝子の機能解析

同定された(心筋イオンチャネルをコードする)野生型遺伝子、変異/多型遺伝子を培養細胞株に発現させ、パッチクランプ法にて機能解析を行った。

特異なCPVT家系で同定された遺伝子変異/多型の機能解析:野生型KCNJ2、あるいは、KCNJ2 E118DをCOS1細胞に発現させ、 I_{K1} 電流特性を比較検討した。さらに、KCNJ2 E118D電流は野生型KCNJ2電流と比較し、刺激(Forskolin, 3-isobutyl-1-methylxanthine)により強い修飾を受

けるかどうか調べた。

多彩な表現型を呈した患者で同定された SCN5A N1541D、R1632C 変異の機能解析:野生型 SCN5A、あるいは、変異(N1541D、R1632C)SCN5A を h 1 と共に tsA201 細胞に発現させ、 I_{Na} 電流特性を比較検討した。

4. 研究成果

(1) 特異な表現型を呈する CPVT 家系における新規 RYR2 欠失変異の同定

前述の特異な CPVT 家系において、次世代シーケンサーを用い発端者のパネル解析を行ったが、KCNJ2 E118D 以外の変異は同定できなかった。KCNJ2 変異キャリアは心電図上著明な U 波を認め、亜型 CPVT(ATS1)を呈することから、当初は KCNJ2 E118D が病因と考えられた。⁵⁾ しかし、COS1 細胞発現系を用いた機能解析実験では、KCNJ2 E118D は野生型 KCNJ2 と比べ発現電流特性に差は認められなかった。⁶⁾ さらに、刺激 (Forskolin, 3-isobutyl-1-methylxanthine) による修飾を比較したが、差はみられなかった。これらの結果から KCNJ2 E118E は病因ではないと考えられた。一方、パネル解析のリード数に着目したところ、発端者の RYR2 exon3 のリード数が減少しており、long-range PCR 法とサンガー法にて RYR2 exon3 の新規欠失変異 (RYR2-exon3 deletion) を同定することができ、本変異と表現型は cosegregation していた。⁶⁾ 本家系は RYR2-exon3 deletion による CPVT と診断できたことは、治療方針の決定に有用であった。また、MLPA 法を施行せずに新規欠失変異を同定することができたことから、パネル解析の際には、リード数に着目することが重要であると考えられた。

(2) 多彩な表現型を呈する SCN5A N1541D、R1632C 変異の機能異常の解明: Closed-state inactivation の解析

我々は、多彩な表現型を呈した親子に SCN5A R1632C 変異 (domain -segment4: D -S4 の変異)を同定し、その機能異常を報告していた。⁴⁾ さらに、最近、ブルガダ症候群、洞不全、上室性頻脈性不整脈を呈した他の一症例に、SCN5A N1541D 変異 (D -S1 の変異) を同定した。⁷⁾ R1632C 変異キャリアと N1541D 変異キャリアは類似した表現型を呈したことから、その機能異常をパッチクランプ法にて解析し比較した。

N1541D は野生型と比べ、 I_{Na} の steady-state inactivation (SSI) の著明な過分極シフトを認め、それは、closed-state inactivation: CSI の増強に起因していた (図 1)。⁷⁾ N1541D と同様に SSI の著明な過分極シフトをきたした R1632C 変異についても CSI のメカニズムを調べた。R1632C も CSI が増強し、CSI の速度は野生型と比べ軽度促進していたが (図 1)、CSI からの回復の速度は野生型と比べ著明に遅延していた (tau-野生型: 1.90 ± 0.16 ms, R1632C: 53.0 ± 2.5 ms, $P < 0.01$ vs 野生型) (図 2)。⁷⁾ 一方、N1541D の CSI の速度は野生型と比べ著明に促進していたが (tau-野生型: 65.8 ± 7.4 ms, N1541D: 13.7 ± 1.1 ms, $P < 0.01$ vs 野生型) (図 1)、CSI からの回復の速度は野生型とほぼ同等であった (図 2)。⁷⁾ N1541D、R1632C はともに CSI の増強により著明な I_{Na} 減弱をきたしたが、そのメカニズムは異なることが明らかとなった。

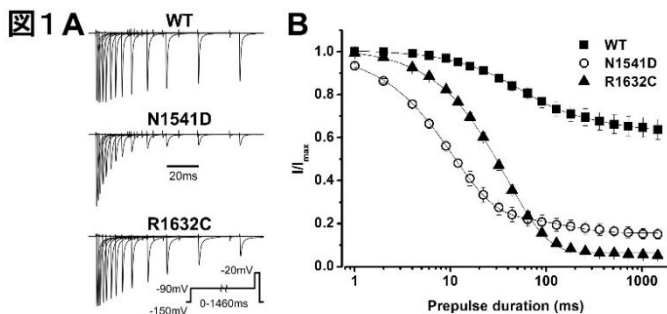
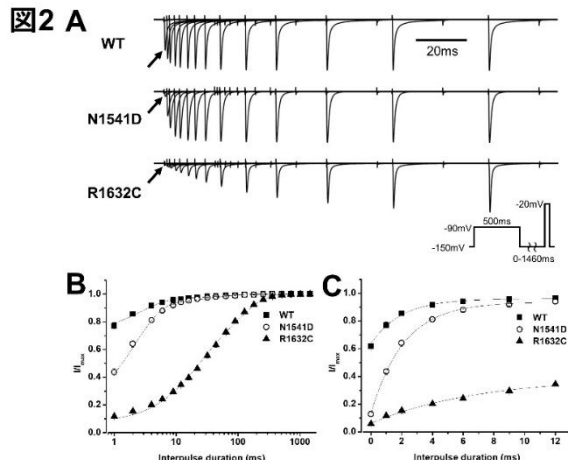


図 1 SCN5A 野生型 (WT)、N1541D 変異、R1632C 変異の closed-state inactivation (CSI) の比較。A: 挿入プロトコルでの電流記録。B: 脱分極パルス -90 mV での CSI。

図 1 SCN5A 野生型 (WT)、N1541D 変異、R1632C 変異の closed-state inactivation (CSI) の比較。A: 挿入プロトコルでの電流記録。B: 脱分極パルス -90 mV での CSI。

Nav1.4 (骨格筋タイプ) では、N1366 (Nav1.5 では N1541 に相当) と R1457 (Nav1.5 では R1632 に相当) は近接しており、⁸⁾ チャネル活性化-不活性化プロセスで連結していると考えられていることから、Nav1.5 の N1541 と R1632 でも同様と考えられる。両変異が異なるメカニズムにより CSI の増強をきたしたことは、Nav1.5 の構造-機能連関に新たな知見をもたらした。また、CSI 増強による I_{Na} 減弱により多彩な表現型を呈することが説明可能であり、遺伝子型-表現型の解明の一助となると考えられた。

図 2. SCN5A 野生型 (WT)、N1541D 変異、R1632C 変異の CSI からの回復の比較。A: 挿入プロトコルでの電流記録。B: 過分極パルス (1-1460ms) での CSI からの回復。C: 過分極パルス (0-12ms) での CSI からの回復。



(3) 多彩な表現型を呈する SCN5A A735E 家系の同定

我々は、ブルガダ症候群、洞不全、房室ブロック、拡張型心筋症/左室緻密化障害など多彩な表現型を呈する家系に SCN5A A735E 変異を同定していた。さらに、最近、ブルガダ症候群、洞不全、心房粗動を合併した 4 歳、男児を経験し、同変異を同定し得た。家系調査を行ったところ、前述の家系の血縁者であることが判明した。

SCN5A A735E 変異保因者の表現型は多様であるが、その分子機序は未解明である。本変異による表現型の多様性をきたすメカニズムを解明することや、それに関与する遺伝的及び環境修飾因子を同定することは、患者のマネジメントを決定する上で有用であり、今後の課題である。

(4) 新規心脳チャネル病の同定

我々は、発作性心房細動、早期再分極/J波(心チャネル病)と小児期にてんかん(脳チャネル病)を合併した 10 代姉妹(妹:16 歳時に突然死)を経験した。発端者(姉)の全エクソン解析の結果、KCND3 V392I 変異を同定し、妹も本変異を有していた。発端者にキニジンを投与したところ、心房細動発作の頻度は減少し、また、心電図上 J 波は減高した。

本変異キャリアの臨床像の報告は乏しく、原因不明の突然死症例一例(20 歳、男性)と、てんかん症例一例(5 歳、男児)に同定されたことが報告されているのみであった。^{9),10)} 一方、Giudicessi らは、本変異の機能解析を行い、一過性外向きカリウム電流(I_{to})密度の増加、不活性化速度の遅延、不活性化からの回復の遅延をきたすことにより I_{to} 機能増強、減弱の両方をきたすことが明らかとなった。⁹⁾ 本変異による I_{to} の機能増強により心チャネル病を、^{11),12)} 機能減弱により脳チャネル病をきたすと考えられ、^{13),14)} 我々は、本変異による心脳チャネル病を新規心脳チャネル病として提唱した。

てんかん患者は突然死をきたすことが多いが、少なくとも一部は心脳チャネル病による可能性がある。てんかん患者においては心チャネル病を合併している可能性もあることから、遺伝子変異を同定し、突然死予防策を講じることにより突然死を未然に防ぐことが重要である。

これらのように、特異及び多彩、あるいは、新規表現型を呈する遺伝性不整脈症候群において、次世代シーケンシング(パネル解析、全エクソン解析)を駆使し、疾患の原因となる多くの遺伝子変異を同定し得た。さらに、機能解析を行うことにより疾患の分子病態を解明することができた。

本研究は、未解明の遺伝性不整脈症候群において、臨床面では新規治療法の基礎を構築することや、基礎研究面ではイオンチャネルの構造-機能連関に新たな知見をもたらすなど、多方面に派生する可能性がある。

< 引用文献 >

- 1) Nakajima et al. Circ J 2015;79:1185-1192.
- 2) Schwartz et al. Circulation 2001;103:89-95.
- 3) Matsuo et al. Eur Heart J 1999;20:465-470.
- 4) Nakajima et al. Heart Rhythm 2015;12:2296-2304.
- 5) Nguyen et al. Int J cardiol 2013;170:1-16.
- 6) Dharmawan et al. Ann Noninvasive Electrocardiol 2019;e12623.
- 7) Dharmawan et al. J Mol Cell Cardiol 2019;130:88-95.
- 8) Pan et al. Science 2018;362:eaau2486.
- 9) Giudicessi et al. Hum Mutat 2012;33:989-997.
- 10) Wang et al. Seizure 2019;66:26-30.
- 11) Olsen et al. Cardiovasc Res 2013;98:488-495.
- 12) Takayama et al. Heart Rhythm 2019;16:1698-1706.
- 13) Singh et al. Neurobiol Dis 2006;24:245-253.
- 14) Aronica et al. Neurobiol Dis 2009;36:81-95.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Nakajima T, Dharmawan T, Kawabata-Iwakawa R, Tamura S, Hasegawa H, Kobari T, Kaneko Y, Nishiyama M, Kurabayashi M.	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Biophysical defects of an SCN5A V1667I mutation associated with epinephrine-induced marked QT prolongation.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Cardiovasc Electrophysiol	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 -
1. 著者名 amura S, Nakajima T, Iizuka T, Hasegawa H, Kobari T, Kurabayashi M, Kaneko Y.	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Unique Electrophysiological Properties of Fast-Slow Atrioventricular Nodal Reentrant Tachycardias Characterized by a Shortening of Retrograde Conduction Time via a Slow Pathway Manifested During Atrial Induction.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Cardiovasc Electrophysiol	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/jce.14501	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 -
1. 著者名 Nakajima T, Kaneko Y, Dharmawan T, Kurabayashi M.	4. 巻 13
2. 論文標題 Role of the voltage sensor module in Nav domain IV on fast inactivation in sodium channelopathies: The implication of closed-state inactivation.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Channels (Austin)	6. 最初と最後の頁 331-343
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/19336950.2019.1649521	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 Kaneko Y, Nakajima T, Iizuka T, Tamura S, Hasegawa H, Kurabayashi M.	4. 巻 61
2. 論文標題 Atypical Slow-Slow Atrioventricular Nodal Reentrant Tachycardia with Use of a Superior Slow Pathway.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int Heart J	6. 最初と最後の頁 380-383
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1536/ihj.19-082	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 -

1. 著者名 Kaneko Y, Nakajima T, Tamura S, Hasegawa H, Kurabayashi M.	4. 巻 35
2. 論文標題 A V-A-V response during induction of supraventricular tachycardia: What is the mechanism?	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Arrhythm	6. 最初と最後の頁 692-695
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/joa3.12216	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 -

1. 著者名 Kaneko Y, Nakajima T, Tamura S, Kurabayashi M.	4. 巻 30
2. 論文標題 Superior-type fast-slow atrioventricular nodal reentrant tachycardia with a 2:1 atrioventricular block.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Cardiovasc Electrophysiol	6. 最初と最後の頁 1696-1698
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 0.1111/jce.14054	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 -

1. 著者名 Dharmawan T, Nakajima T, Iizuka T, Tamura S, Matsui H, Kaneko Y, Kurabayashi M.	4. 巻 130
2. 論文標題 Enhanced closed-state inactivation of mutant cardiac sodium channels (SCN5A N1541D and R1632C) through different mechanisms.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Mol Cell Cardiol	6. 最初と最後の頁 88-95
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1016/j.yjmcc.2019.03.023	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 -

1. 著者名 Dharmawan T, Nakajima T, Ohno S, Iizuka T, Tamura S, Kaneko Y, Horie M, Kurabayashi M.	4. 巻 e12623
2. 論文標題 Identification of a novel exon3 deletion of RYR2 in a family with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Ann Noninvasive Electrocardiol	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) doi: 10.1111/anec.12623	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 Kaneko Y, Nakajima T, Iizuka T, Tamura S, Kurabayashi M.	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 What is the mechanism of wide QRS tachycardia?	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pacing Clin Electrophysiol	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1111/pace.13687	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 -

1. 著者名 Kaneko Y, Nakajima T, Nogami A, Inden Y, Asakawa T, Morishima I, Mizukami A, Iizuka T, Tamura S, Ota C, Kanzaki Y, Nakagawa K, Suzuki M, Kurabayashi M.	4. 巻 1
2. 論文標題 Atypical fast-slow atrioventricular nodal reentrant tachycardia utilizing a slow pathway extending to the inferolateral right atrium.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Circ Rep	6. 最初と最後の頁 46-54
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1253/circrep.CR-18-0016	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 -

1. 著者名 Kaneko Y, Nakajima T, Iizuka T, Tamura S, Kurabayashi M.	4. 巻 60
2. 論文標題 Atypical fast-slow atrioventricular nodal reentrant tachycardia using a slow pathway extending to the superoanterior right atrium.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int Heart J	6. 最初と最後の頁 756-760
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1536/ihj.18-528	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 -

1. 著者名 Nakajima T, Sugawara T, Kaneko Y, Kurabayashi M.	4. 巻 57
2. 論文標題 Atrioventricular Block-induced Torsades de Pointes Associated with KCNQ1-G269S.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Intern Med	6. 最初と最後の頁 905-906
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.9372-17.	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 -

1. 著者名 Kaneko Y, Nakajima T, Irie T, Iizuka T, Tamura S, Kurabayashi M.	4. 巻 14
2. 論文標題 Atrial and ventricular activation sequence after ventricular induction/entrainment pacing during fast-slow atrioventricular nodal reentrant tachycardia: New insight into the use of V-A-A-V for the differential diagnosis of supraventricular tachycardia.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Heart Rhythm	6. 最初と最後の頁 1615-1622
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.hrthm.2017.06.006.	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 -

〔学会発表〕 計24件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 9件)

1. 発表者名 Tadashi Nakajima, Tommy Dharmawan, Takashi Iizuka, Shuntaro Tamura, Hiroshi Hasegawa, Yoshiaki Kaneko, Masahiko Kurabayashi.
2. 発表標題 Enhanced closed-state inactivation of overlapped phenotype-associated mutant cardiac sodium channels (SCN5A N1541D and R1632C) through different biophysical mechanisms.
3. 学会等名 The 66th Annual Meeting of the Japanese Heart Rhythm Society
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshiaki Kaneko, Tadashi Nakajima, Takashi Iizuka, Shuntaro Tamura, Masahiko Kurabayashi.
2. 発表標題 VA linking after atrial entrainment of typical fast-slow atrioventricular nodal reentrant tachycardia is masked depending on the pacing rate.
3. 学会等名 Heart Rhythm 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tadashi Nakajima, Yoshiaki Kaneko, Takashi Iizuka, Shuntaro Tamura, Hiroshi Hasegawa, Tommy Dharmawan, Masaki Ota, Kentaro Ikeda, Masahiko Kurabayashi.
2. 発表標題 Does a RYR2 K4392R Variant Act as a Genetic Modifier for Arrhythmic Phenotypes in Distinct Disease Entities of Inherited Arrhythmia Syndromes?
3. 学会等名 The 83rd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tadashi Nakajima, Yoshiaki Kaneko, Takashi Iizuka, Shuntato Tamura, Hiroshi Hasegawa, Tommy Dharmawan, Masahiko Kurabayashi.
2. 発表標題 A Pedigree of Type-3 Long QT Syndrome Exhibiting Epinephrine-Induced Marked QT Prolongation.
3. 学会等名 The 83rd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tommy Dharmawan, Tadashi Nakajima, Takashi Iizuka, Shuntaro Tamura, Hiroki Matsui, Yoshiaki Kaneko, Masahiko Kurabayashi.
2. 発表標題 Enhanced Closed-State Fast Inactivation of Cardiac Sodium Channels as a Primary Biophysical Defect Associated with an SCN5A Channelopathy.
3. 学会等名 The 83rd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shuntaro Tamura, Yoshiaki Kaneko, Tadashi Nakajima, Takashi Iizuka, Masahiko Kurabayashi.
2. 発表標題 New appearance of J wave after the onset of myocardial infarction is associated with a poor prognosis.
3. 学会等名 The 83rd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takashi Iizuka, Yoshiaki Kaneko, Tadashi Nakajima, Shuntaro Tamura, Masahiko Kurabayashi, Shiro Nakahara.
2. 発表標題 Differential atrial entrainment pacing predicts ablation site for successfully curing slow-fast atrioventricular nodal reentrant tachycardia.
3. 学会等名 The 83rd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society
4. 発表年 2019年

1 . 発表者名 Takashi Iizuka, Yoshiaki Kaneko, Tadashi Nakajima, Shuntaro Tamura, Masahiko Kurabayashi .
2 . 発表標題 A new phenotype of superior type fast-slow atrioventricular nodal reentrant tachycardia mimicking slow-fast type.
3 . 学会等名 The 83rd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Yoshiaki Kaneko, Tadashi Nakajima, Takashi Iizuka, Shuntaro Tamura, Masahiko Kurabayashi .
2 . 発表標題 VA linking after atrial entrainment of typical fast-slow atrioventricular nodal reentrant tachycardia is masked depending on the pacing rate.
3 . 学会等名 The 83rd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Tadashi Nakajima, Yoshiaki Kaneko, Reika Kawabata, Takashi Iizuka, Shuntaro Tamura, Yukie Sano, Hiroshi Hasegawa, Tadanobu Irie, Yoshiaki Ohyama, Yoshinao Sugai, Koji Kumagai, Shigeto Naito, Masahiko Nishiyama, Masahiko Kurabayashi .
2 . 発表標題 Epinephrine-induced marked QT prolongation in patients with type-3 long QT syndrome.
3 . 学会等名 11th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Yoshiaki Kaneko, Tadashi Nakajima, Takashi Iizuka, Shuntaro Tamura, Masahiko Kurabayashi .
2 . 発表標題 Application of V-A-A-V Response Immediately after Ventricular Induction/Entrainment to Discriminate Atypical Atrioventricular Nodal Reentrant Tachycardia from Atrial Tachycardia.
3 . 学会等名 11th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1. 発表者名 Shuntaro Tamura, Yoshiaki Kaneko, Tadashi Nakajima, Takashi Iizuka, Masahiko Kurabayashi.
2. 発表標題 Novel Electrophysiological Evidence of Functionally Longitudinal Dissociation in the His Bundle: Paradoxical Penetration into AV Node During Ventricular Stimulation.
3. 学会等名 第65回日本不整脈心電学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takashi Iizuka, Yoshiaki Kaneko, Tadashi Nakajima, Tadanobu Irie, Shuntaro Tamura, Masahiko Kurabayashi.
2. 発表標題 Atypical Fast-slow Atrioventricular Nodal Reentrant Tachycardia Apparently Mimicking Slow-fast Type due to Block at the Lower Common Pathway.
3. 学会等名 第65回日本不整脈心電学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tadashi Nakajima, Yoshiaki Kaneko, Koji Kurosawa, Shuntaro Tamura, Takashi Iizuka, Tadanobu Irie, Masahiko Kurabayashi.
2. 発表標題 Hypertrabeculation localized at left ventricular apex may be associated with life-threatening ventricular arrhythmias in Brugada Syndrome.
3. 学会等名 第65回日本不整脈心電学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Isikawa T, Mishima H, Ohno S, Aiba T, Nakano Y, Aizawa Y, Nakajima T, Hayashi K, Murakoshi N, Yagihara N, Kimoto H, Makiyama T, Watanabe H, Morita H, Yoshiura K, Nogami A, Shimizu W, Horie M, Tanaka T, Makita N.
2. 発表標題 Rare Coding Variants in Genes Other Than SCN5A Are Minimal Genetic Burden on the Prognosis of Brugada Syndrome.
3. 学会等名 第65回日本不整脈心電学会学術大会
4. 発表年 2018年

1 . 発表者名 Tommy Dharmawan, Tadashi Nakajima, Seiko Ohno, Takashi Iizuka, Tadanobu Irie, Yoshiaki Kaneko, Minoru Horie, Masahiko Kurabayashi.
2 . 発表標題 Uncommon phenotype of catecholaminergic ventricular tachycardia presenting with prominent U-waves.
3 . 学会等名 Heart Rhythm Society Scientific Sessions 2018 (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Tommy Dharmawan, Tadashi Nakajima, Seiko Ohno, Takashi Iizuka, Tadanobu Irie, Yoshiaki Kaneko, Minoru Horie, Masahiko Kurabayashi.
2 . 発表標題 Uncommon phenotype of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia presenting with prominent U-waves.
3 . 学会等名 Heart Rhythm 2018. (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Tadashi Nakajima, Yoshiaki Kaneko, Takashi Sakai, Shuntaro Tamura, Takashi Iizuka, Tadanobu Irie, Tommy Dharmawan, Michiko Imai, Nogiku Niwamae, Shoichi Tange, Masahiko Kurabayashi.
2 . 発表標題 Diverse Precipitating Factors in Secondary Long QT Syndrome.
3 . 学会等名 第82回日本循環器学会学術集会.
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 中島 忠、金古善明、黒沢幸嗣、田村峻太郎、飯塚貴士、Tommy Dharmawan、入江忠信、倉林正彦.
2 . 発表標題 Hypertraveculation at Left Ventricular Apex is Highly Prevalent and may be Associated with Life-Threatening Ventricular Arrhythmias in Brugada Syndrome.
3 . 学会等名 第82回日本循環器学会学術集会.
4 . 発表年 2018年

1. 発表者名	Tommy Dharmawan, Tadashi Nakajima, Takashi Iizuka, Takashi Sasaki, Shuntaro Tamura, Tadanobu Irie, Hiroki Matsui, Michiko Imai, Nogiku Niwamae, Shoichi Tange, Yoshiaki Kaneko, Masahiko Kurabayashi.
2. 発表標題	Divergent Molecular Mechanisms of Cardiac Sodium Cannelopathies Exhibiting Brugada Syndrome with Multiple Electrophysiological Phenotypes.
3. 学会等名	第82回日本循環器学会学術集会.
4. 発表年	2018年

1. 発表者名	Tadashi Nakajima, Yoshiaki Kaneko, Yohei Ono, Akihiro Saito, Michiko Imai, Takashi Iizuka, Tadanobu Irie, Tommy Dharmawan, Ryuichi Funada, Noriaki Takama, Shu Kasama, Kohki Nakamura, Nogiku Niwamae, Shoichi Tange, Masahiko Kurabayashi.
2. 発表標題	Identification of clinical characteristics and genetic variants that predispose patients with vasospastic angina to ventricular tachyarrhythmias.
3. 学会等名	APHRs 2017/JHRS 2017. (国際学会)
4. 発表年	2017年

1. 発表者名	Tadashi Nakajima, Yoshiaki Kaneko, Koji Kurosawa, Takashi Iizuka, Shuntaro Tamura, Tommy Dharmawan, Tadanobu Irie, Masahiko Kurabayashi.
2. 発表標題	Hypertrabeculation at left ventricular apex is highly prevalent and may affect the formation of both J-waves and T-waves in long QT Syndrome.
3. 学会等名	APHRs 2017/JHRS 2017. (国際学会)
4. 発表年	2017年

1. 発表者名	Tommy Dharmawan, Tadashi Nakajima, Seiko Ohno, Takashi Iizuka, Tadanobu Irie, Yoshiaki Kaneko, Minoru Horie, Masahiko Kurabayashi.
2. 発表標題	Inherited primary arrhythmia syndrome presenting with phenotypic features of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia plus prominent U-waves.
3. 学会等名	APHRs 2017/JHRS 2017. (国際学会)
4. 発表年	2017年

1. 発表者名 Tadashi Nakajima, Yohei Ono, Yoshiaki Kaneko, Akihiro Saito, Michiko Imai, Takashi Iizuka, Tadanobu Irie, Ryuichi Funada, Noriaki Takama, Shu Kasama, Kohki Nakamura, Nogiku Niwamae, Shoichi Tange, Masahiko Kurabayashi.
2. 発表標題 The clinical and genetic predispositions to ventricular tachyarrhythmias associated with vasospastic angina.
3. 学会等名 ESC Congress 2017. (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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	倉林 正彦 (Kurabayashi Masahiko) (00215047)	群馬大学・大学院医学系研究科・教授 (12301)	
研究 分担者	金古 善明 (Kaneko Yoshiaki) (60302478)	群馬大学・大学院医学系研究科・准教授 (12301)	
連携 研究者	西山 正彦 (Nishiyama Masahiko) (20198526)	群馬大学・その他の部局等・名誉教授 (12301)	
連携 研究者	川端 麗香 (Kawabata Reika) (90721928)	群馬大学・未来先端研究機構・講師 (12301)	