

令和 3 年 8 月 17 日現在

機関番号：84404

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02808

研究課題名(和文) 心筋Na/Ca交換体の遺伝子異常がもたらす致死性不整脈症候群の新規分子病態

研究課題名(英文) Novel molecular basis underlying lethal arrhythmic syndrome due to mutations in cardiac Na/Ca exchanger gene

研究代表者

蒔田 直昌 (MAKITA, Naomasa)

国立研究開発法人国立循環器病研究センター・研究所・副所長

研究者番号：00312356

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：心電図J波を特徴とする早期再分極症候群6家系に、心筋Na/Ca交換体(NCX1)の遺伝子変異を同定した。うち2家系は全ゲノムシーケンスによってNCX1変異が疾患の原因であることを検証した。細胞発現系を用いて変異NCX1蛋白の45Ca取り込み能の低下、NCX1電流量の低下とNCX1蛋白の細胞内トラフィック異常を確認した。ゲノム編集で作成したNCX1変異L215Hのノックインマウスは、右室心尖部からのバースト刺激によって心室頻拍が誘発された。心電図のJ波を特徴とする早期再分極症候群の原因として、心筋NCX1遺伝子異常が初めて明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心電図のJ波は長い間正常亜型と考えられてきた。最近J波を特徴とする特発性心室細動は、早期再分極症候群(ERS)という独立した致死性不整脈と認識されているが、未発症のERS患者とJ波陽性の健常人を心電図だけで鑑別することは困難である。本研究はこれまで未解明だったERSの新たな原因として、心筋Na/Ca交換体(NCX1)の遺伝子異常を明らかにした。今後NCX1の変異と詳細な機能異常がさらに詳細に解明されれば、遺伝子解析結果に基づく心臓突然死のリスクを評価と層別化が可能になり、突然死の個別化予防医療の実現につながる事が期待される。

研究成果の概要(英文)：Comprehensive genetic screening of patients with early repolarization syndrome (ERS) identified six novel mutations in the cardiac Na/Ca exchanger(NCX1) gene.

Whole-genome sequencing confirmed cosegregation of NCX1 mutations within two families. Mutant NCX1 cDNAs transiently transfected in HEK293 cells showed reduced 45Ca uptake and NCX1 current amplitudes associated with membrane trafficking defect. Programmed electrical stimulation of burst pacing mode at the right ventricular apex reproducibly elicited ventricular tachycardia in NCX1-L215H knock-in mice that were established by CRISPR/Cas9 genome editing, but not in wild type mice. These data demonstrated that the cardiac NCX1 is a novel gene responsible for ERS, which is characterized by J wave and predisposition to lethal ventricular arrhythmia.

研究分野：循環器内科

キーワード：早期再分極症候群 Na/Ca交換体 遺伝子変異 突然死 ゲノム編集 パッチクランプ

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

心電図の J 波は長い間正常亜型と考えられていたが、最近 J 波を有する特発性心室細動は早期再分極症候群(ERS)という独立した致死性不整脈と認識されている。しかし、未発症の ERS 患者と J 波陽性の健常人を心電図だけで鑑別することは困難で、心臓突然死の個別化予防医療を実現するためには、ERS の真の原因遺伝子や関連遺伝子を解明して層別化し、突然死の遺伝的リスクを評価するシステム構築が必要である。

心電図 J 波の保有者の多くは、既知の致死性不整脈原因遺伝子に変異を持たないため、ERS の原因を解明するためには、心室細動の既往を持つ ERS 患者に対して網羅的遺伝子解析を行う必要がある。申請者は、ゲノムワイド関連解析で新たな QT 感受性遺伝子と同定された Na/Ca 交換体(NCX1)や筋小胞体 Ca ポンプなどの細胞内 Ca 制御分子が、ERS の未説明の病態に関わると推測し、以下の研究を行った。

2. 研究の目的

日仏の ERS 家系で細胞内 Ca 制御分子の遺伝子を含めた網羅的な遺伝子解析を行う。NCX1 変異が同定された場合、その機能異常を細胞発現系で明らかにし、変異ノックインマウスを作成して *in vivo* と心室筋細胞レベルで電気生理学的異常を解明し、さらに活動電位シミュレーションを用いて検証する。これらの結果から、「心筋トランスポータの遺伝子異常による致死性不整脈」という新しい不整脈概念を確立する。

3. 研究の方法

NCX1 遺伝子が ERS の新規疾患遺伝子であることを検証し、新しい致死性不整脈の病態生理を解明するために、以下の 4 つの研究アプローチをおこなう。

① 遺伝子解析：

フランス INSERM との共同で、心室細動から蘇生した ERS 患者 50 例に対して、細胞内 Ca 制御遺伝子を含む 457 遺伝子の網羅的シークエンスし、8 個の NCX1 レアバリエントを同定した。この予備的知見を基に、日本人特発性心室細動 183 例のエクソームデータを用いて NCX1 変異をスクリーニングし、変異陽性症例について、遺伝型と臨床像の関連を解析する。さらに、NCX1 変異が ERS の原因であることを検証するために、変異が同定された家系内で全ゲノム解析を行い変異の segregation を評価する。

② *In vitro* 機能解析

正常および変異ヒト NCX1 の cDNA を一過性に HEK293 細胞に発現させ、ホールセルパッチクランプで Na/Ca 交換電流と $^{45}\text{Ca}^{2+}$ 取り込み活性を測定する。さらに共焦点顕微鏡を用いて、myc タグを付与した変異 NCX1 タンパクの細胞内局在異常を確認する。

③ *In silico* 解析:

連携研究者姫野が開発したヒト心室筋活動電位シミュレーションモデルを用いて、NCX1 電流の低下だけで J 波・QT 短縮・心室細動が再現可能かを検討する。

④ *In vivo* 機能解析：

CRISPR/Cas9 ゲノム編集を用いて NCX1 変異のノックインマウスを作成し、体表面心電図、プログラム刺激による不整脈誘発試験を行い、パッチクランプで単離心室筋細胞の NCX1 電流と活動電位を測定する。

4. 研究成果

① 遺伝子解析

日仏の ERS の遺伝子解析から、6 家系に新規の NCX1 遺伝子のミスセンス変異 4 個、フレームシフト変異 1 個、スプライス変異 1 個を同定した。ミスセンス変異は進化的に保存されたアミノ酸に起きており *in silico* 機能予測でも病的と判定された。孤発例 1 例を除く 5 家系(全ゲノム解析を行った 2 家系を含む)には遺伝型・臨床型の segregation が見られ、NCX1 遺伝子が ERS の新規疾患原因遺伝子であることが立証された。

② *In vitro* 機能解析

細胞に発現させた 4 つの NCX1 変異はいずれも正常 NCX1 に比べて電流量が低く、 $^{45}\text{Ca}^{2+}$ 取り込み能も低下していた。2 つのミスセンス変異にはトラフィック異常が確認された。

③ *In silico* 解析:

心室筋活動電位シミュレーションモデルで NCX1 電流量を 50% 低下させたところ、活動電位持続時間の短縮が確認された。心内膜・外膜間の活動電位勾配には差が確認できなかった。

④ ノックインマウスの機能解析：

CRISPR/cas9 法でミスセンス変異 L215H のノックインマウス 3 系統樹立した。変異マウスには心電図異常は認めなかったが、右室心尖部からのバーストペーシングによってノックインマウスには心室頻拍が誘発されたが、正常マウスは誘発されなかった。現在、単離心室筋細胞を用いた活動電位・NCX 電流を解析中である。

⑤結論・今後の方針

ERS の原因疾患遺伝子として、これまで知られていなかった心筋 Na/Ca 交換体遺伝子が明らかになった。現在、NCX1 ノックインマウスの単離心筋細胞の活動電位と NCX 電流を解析中である。その結果を入れて国際共著論文を執筆し投稿する予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計39件（うち査読付論文 36件／うち国際共著 15件／うちオープンアクセス 19件）

1. 著者名 Ishikawa T, Makita N. et al.	4. 巻 42
2. 論文標題 Functionally-Validated SCN5A Variants Allow Interpretation of Pathogenicity and Prediction of Lethal Events in Brugada Syndrome	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Eur Heart J	6. 最初と最後の頁 2854-2863
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/eurheartj/ehab254	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
1. 著者名 Suzuki, H Makita N. et al.	4. 巻 in press
2. 論文標題 Novel Electrocardiographic Criteria for Short QT Syndrome in Children and Adolescents	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Europace	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） 10.1093/europace/euab097	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 Kawano H. Makita N. et al.	4. 巻 84
2. 論文標題 Pathological Features of Lamin Cardiomyopathy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Circ J	6. 最初と最後の頁 1191
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1253/circj.CJ-20-0187	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 Walsh R, Lahrouchi N, Ishikawa T, Makita N, Bezzina C. R et al.	4. 巻 23
2. 論文標題 Enhancing rare variant interpretation in inherited arrhythmias through quantitative analysis of consortium disease cohorts and population controls	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Genetics in Medicine	6. 最初と最後の頁 47～58
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41436-020-00946-5	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 Wijeyeratne Y. D, Ishikawa T, Makita, N, Aiba, T, Behr ER et al.	4. 巻 13
2. 論文標題 SCN5A Mutation Type and a Genetic Risk Score Associate Variably With Brugada Syndrome Phenotype in SCN5A Families	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Circulation: Genomic and Precision Medicine	6. 最初と最後の頁 e002911
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/CIRCGEN.120.002911	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 Ishikawa T, Mishima H, Barc J, Yoshiura KI, Schott JJ, Makita N et al.	4. 巻 13
2. 論文標題 Cardiac Emerinopathy: A Nonsyndromic Nuclear Envelopathy With Increased Risk of Thromboembolic Stroke Due to Progressive Atrial Standstill and Left Ventricular Noncompaction	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology	6. 最初と最後の頁 e008712
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/CIRCEP.120.008712	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

1. 著者名 Lahrouchi, N, Ishikawa T, Makita N, Bezzina CR et al.	4. 巻 142
2. 論文標題 Transethnic Genome-Wide Association Study Provides Insights in the Genetic Architecture and Heritability of Long QT Syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Circulation	6. 最初と最後の頁 324 ~ 338
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.045956	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 Hirose S, Makiyama T, Melgari D, Yamamoto Y, Wuriyanghai Y, Yokoi F, Nishiuchi S, Harita T, Hayano M, Kohjitani H, Gao J, Kashiwa A, Nishikawa M, Wu J, Yoshimoto J, Chonabayashi K, Ohno S, Yoshida Y, Horie M, Kimura T.	4. 巻 8
2. 論文標題 Propranolol Attenuates Late Sodium Current in a Long QT Syndrome Type 3-Human Induced Pluripotent Stem Cell Model	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Cell and Developmental Biology	6. 最初と最後の頁 761
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcell.2020.00761	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 Imamura T, Sumitomo N, Muraji S, Yasuda K, Nishihara E, Iwamoto M, Tateno S, Doi S, Hata T, Kogaki S, Horigome H, Ohno S, Ichida F, Nagashima M, Makiyama T, Yoshinaga M.	4. 巻 323
2. 論文標題 Impact of the T-wave characteristics on distinguishing arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy from healthy children	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 168 ~ 174
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijcard.2020.08.088	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 Turker I, Makiyama T, Ueyama T, Shimizu A, Yamakawa M, Chen PS, Vatta M, Horie M, Ai T.	4. 巻 43
2. 論文標題 Telethonin variants found in Brugada syndrome, J wave pattern ECG, and ARVC reduce peak Na ^v 1.5 currents in HEK 293 cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pacing and Clinical Electrophysiology	6. 最初と最後の頁 838 ~ 846
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pace.13996	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

1. 著者名 Takaki T, Inagaki A, Chonabayashi K, Inoue K, Miki K, Ohno S, Makiyama T, Horie M, Yoshida Y.	4. 巻 2020
2. 論文標題 Erratum to "Optical Recording of Action Potentials in Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiac Single Cells and Monolayers Generated from Long QT Syndrome Type 1 Patients"	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Stem Cells International	6. 最初と最後の頁 1 ~ 2
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2020/8765895	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 Walsh R, Lahrouchi N, Ishikawa T, Makita N, Bezzina CR. et al.	4. 巻 23
2. 論文標題 Enhancing rare variant interpretation in inherited arrhythmias through quantitative analysis of consortium disease cohorts and population controls	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Genetics in Medicine	6. 最初と最後の頁 47 ~ 58
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41436-020-00946-5	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 Wijeyeratne Y. D, Ishikawa T, Makita, N, Aiba, T, Behr ER et al.	4. 巻 13
2. 論文標題 SCN5A Mutation Type and a Genetic Risk Score Associate Variably With Brugada Syndrome Phenotype in SCN5A Families	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Circulation: Genomic and Precision Medicine	6. 最初と最後の頁 e002911
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/CIRCGEN.120.002911	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 Ishikawa T, Mishima H, Barc J, Takahashi M, Hirono K, Terada S, Kowase S, Sato T, Mukai Y, Yui Y, Ohkubo K, Kimoto H, Watanabe H, Hata Y, Aiba T, Ohno S, Chishaki A, Shimizu W, Horie M, Ichida F, Nogami A, Yoshiura K-I, Schott JJ, Makita N.	4. 巻 13
2. 論文標題 Cardiac Emerinopathy: A Nonsyndromic Nuclear Envelopathy With Increased Risk of Thromboembolic Stroke Due to Progressive Atrial Standstill and Left Ventricular Noncompaction	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology	6. 最初と最後の頁 e008712
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/CIRCEP.120.008712	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

1. 著者名 Lahrouchi N, Ishikawa T, Makita N, Bezzina CR et al.	4. 巻 142
2. 論文標題 Transethnic Genome-Wide Association Study Provides Insights in the Genetic Architecture and Heritability of Long QT Syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Circulation	6. 最初と最後の頁 324 ~ 338
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.045956	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 Miyao N, Hata Y, Izumi H, Nagaoka R, Oku Y, Takasaki I, Ishikawa T, Takarada S, Okabe M, Nakaoka H, Ibuki K, Ozawa S, Yoshida T, Hasegawa H, Makita N, Nishida N, Mori H, Ichida F, Hirono K.	4. 巻 15
2. 論文標題 TBX5 R264K acts as a modifier to develop dilated cardiomyopathy in mice independently of T-box pathway	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 0227393 ~ 0227393
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0227393	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 Tamiya R, Saito Y, Fukamachi D, Nagashima K, Aizawa Y, Ohkubo K, Hatta T, Sezai A, Tanaka M, Ishikawa T, Makita N, Sumitomo N, Okumura Y.	4. 巻 7
2. 論文標題 Desmin related myopathy characterized by non compaction cardiomyopathy, cardiac conduction defect, and coronary artery dissection	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ESC Heart Failure	6. 最初と最後の頁 1338 ~ 1343
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ehf2.12667	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 Shimizu A, Zankov DP, Sato A, Komeno M, Toyoda F, Yamazaki S, Makita T, Noda T, Ikawa M, Asano Y, Miyashita Y, Takashima S, Morita H, Ishikawa T, Makita N, Hitosugi M, Matsuura H, Ohno S, Horie M, Ogita H.	4. 巻 34
2. 論文標題 Identification of transmembrane protein 168 mutation in familial Brugada syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The FASEB Journal	6. 最初と最後の頁 6399 ~ 6417
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.201902991R	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 Crotti L, Spazzolini C, Makita N, Schwartz PJ et al.	4. 巻 40
2. 論文標題 Calmodulin mutations and life-threatening cardiac arrhythmias: insights from the International Calmodulinopathy Registry	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Heart Journal	6. 最初と最後の頁 2964 ~ 2975
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/eurheartj/ehz311	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 石川泰輔, 蒔田直昌	4. 巻 -
2. 論文標題 遺伝性不整脈のPrecision medicine	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 週間 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 1279 ~ 1283
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 無
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 石川泰輔, 蒔田直昌	4. 巻 -
2. 論文標題 Brugada症候群の遺伝的背景	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 別冊・医学のあゆみ 遺伝性心血管疾患のすべて	6. 最初と最後の頁 87~90
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 無
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 石川泰輔, 蒔田直昌	4. 巻 40
2. 論文標題 遺伝性不整脈の遺伝子診断：有効性と限界	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 循環器病研究の進歩 Recent Advances in Cardiovascular Disease	6. 最初と最後の頁 58~66
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 無
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 Takaki T, Inagaki A, Chonabayashi K, Inoue K, Miki K, Ohno S, Makiyama T, Horie M, Yoshida Y.	4. 巻 2019
2. 論文標題 Optical Recording of Action Potentials in Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiac Single Cells and Monolayers Generated from Long QT Syndrome Type 1 Patients	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Stem Cells International	6. 最初と最後の頁 1~12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2019/7532657	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 Yamada N, Asano Y, Fujita M, Yamazaki S, Inanobe A, Matsuura N, Kobayashi H, Makiyama T, Takashima S et al.	4. 巻 139
2. 論文標題 Mutant KCNJ3 and KCNJ5 Potassium Channels as Novel Molecular Targets in Bradyarrhythmias and Atrial Fibrillation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Circulation	6. 最初と最後の頁 2157~2169
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036761	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 Yoshinaga D, Baba S, Makiyama T, Shibata H, Hirata T, Akagi K, Matsuda K, Kohjitani H, Wuriyanghai Y, Umeda K, Yamamoto Y, Conklin BR, Horie M, Takita J, Heike T.	4. 巻 13
2. 論文標題 Phenotype-Based High-Throughput Classification of Long QT Syndrome Subtypes Using Human Induced Pluripotent Stem Cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Stem Cell Reports	6. 最初と最後の頁 394 ~ 404
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stemcr.2019.06.007	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

1. 著者名 Takayama K, Ohno S, Ding W-G, Ashihara T, Fukumoto D, Wada Y, Makiyama T, Kise H, Hoshiai M, Matsuura H, Horie M.	4. 巻 16
2. 論文標題 A de novo gain-of-function KCND3 mutation in early repolarization syndrome	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Heart Rhythm	6. 最初と最後の頁 1698 ~ 1706
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.hrthm.2019.05.033	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 Crotti L, Spazzolini C, Makita N, Schwartz PJ, et al.	4. 巻 40
2. 論文標題 Calmodulin mutations and life-threatening cardiac arrhythmias: insights from the International Calmodulinopathy Registry	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Heart Journal	6. 最初と最後の頁 2964 ~ 2975
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/eurheartj/ehz311	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 Shimizu W, Makiyama T, Makita N, et al.	4. 巻 4
2. 論文標題 Association of Genetic and Clinical Aspects of Congenital Long QT Syndrome With Life-Threatening Arrhythmias in Japanese Patients	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 JAMA Cardiology	6. 最初と最後の頁 246 ~ 246
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1001/jamacardio.2018.4925	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 Nakajima K, Makiyama T, Makita N, et al.	4. 巻 82
2. 論文標題 Clinical Manifestations and Long-Term Mortality in Lamin A/C Mutation Carriers From a Japanese Multicenter Registry	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 2707 ~ 2714
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-18-0339	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 Nakano Y, Ochi H, Sairaku A, Onohara Y, Tokuyama T, Motoda C, Matsumura H, Tomomori S, Amioka M, Hironobe N, Ohkubo Y, Okamura S, Makita N, Yoshida Y, Chayama K, Kihara Y.	4. 巻 11
2. 論文標題 HCN4 Gene Polymorphisms Are Associated With Occurrence of Tachycardia-Induced Cardiomyopathy in Patients With Atrial Fibrillation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Circulation: Genomic and Precision 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) 10.1161/CIRCGEN.117.001980	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 Kozasa Y, Nakashima N, Ito M, Ishikawa T, Kimoto H, Ushijima K, Makita N, Takano M.	4. 巻 596
2. 論文標題 HCN4 pacemaker channels attenuate the parasympathetic response and stabilize the spontaneous firing of the sinoatrial node	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Physiology	6. 最初と最後の頁 809 ~ 825
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1113/JP275303	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 Gray B, Hasdemir C, Ingles J, Aiba T, Makita N, Probst V, Wilde Arthur AM., Newbury-Ecob R, Sheppard MN, Semsarian C, Sy RW, Behr ER.	4. 巻 15
2. 論文標題 Lack of genotype-phenotype correlation in Brugada Syndrome and Sudden Arrhythmic Death Syndrome families with reported pathogenic SCN1B variants	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Heart Rhythm	6. 最初と最後の頁 1051 ~ 1057
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.hrthm.2018.03.015	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 Yamashita S, Suzuki T, Iguchi K, Sakamoto T, Tomita K, Yokoo H, Sakai M, Misawa H, Hattori K, Nagata T, Watanabe Y, Matsuda N, Yoshimura N, Hattori Y.	4. 巻 391
2. 論文標題 Cardioprotective and functional effects of levosimendan and milrinone in mice with cecal ligation and puncture-induced sepsis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology	6. 最初と最後の頁 1021 ~ 1032
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00210-018-1527-z	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 Iguchi K, Saotome M, Yamashita K, Hasan P, Sasaki M, Maekawa Y, Watanabe Y.	4. 巻 392
2. 論文標題 Pinacidil, a KATP channel opener, stimulates cardiac Na ⁺ /Ca ²⁺ exchanger function through the NO/cGMP/PKG signaling pathway in guinea pig cardiac ventricular myocytes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology	6. 最初と最後の頁 949 ~ 959
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00210-019-01642-1	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 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.	4. 巻 15
2. 論文標題 Complex aberrant splicing in the induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes from a patient with long QT syndrome carrying KCNQ1-A344Asp1 mutation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Heart Rhythm	6. 最初と最後の頁 1566 ~ 1574
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.hrthm.2018.05.028	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 Takaki T, Inagaki A, Chonabayashi K, Inoue K, Miki K, Ohno S, Makiyama T, Horie M, Yoshida Y.	4. 巻 2019
2. 論文標題 Optical Recording of Action Potentials in Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiac Single Cells and Monolayers Generated from Long QT Syndrome Type 1 Patients	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Stem Cells International	6. 最初と最後の頁 1 ~ 12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2019/7532657	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 Yamada N, Asano Y, Shimizu A, Asakura M, Asanuma H, Kato H, Hayashi K, Makiyama T, Kitakaze M, Takashima S, et al.	4. 巻 139
2. 論文標題 Mutant KCNJ3 and KCNJ5 Potassium Channels as Novel Molecular Targets in Bradyarrhythmias and Atrial Fibrillation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Circulation	6. 最初と最後の頁 2157 ~ 2169
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036761	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 Yoshinaga D, Baba S, Makiyama T, Shibata H, Hirata T, Akagi K, Matsuda K, Kohjitani H, Wuriyanghai Y, Umeda K, Yamamoto Y, Conklin BR, Horie M, Takita J, Heike T.	4. 巻 13
2. 論文標題 Phenotype-Based High-Throughput Classification of Long QT Syndrome Subtypes Using Human Induced Pluripotent Stem Cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Stem Cell Reports	6. 最初と最後の頁 394 ~ 404
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stemcr.2019.06.007	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 Takayama K, Ohno S, Ding W-G, Ashihara T, Fukumoto D, Wada Y, Makiyama T, Kise H, Hoshiai M, Matsuura H, Horie M.	4. 巻 16
2. 論文標題 A de novo gain-of-function KCND3 mutation in early repolarization syndrome	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Heart Rhythm	6. 最初と最後の頁 1698 ~ 1706
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.hrthm.2019.05.033	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77件 (うち招待講演 14件 / うち国際学会 41件)

1. 発表者名 Makiyama T, Gao J, Yamamoto Y, Ishikawa T, Makita N, Kimura T et al.
2. 発表標題 Modeling Inherited Arrhythmias Associated with Ryanodine Receptor Dysfunction using iPS Cells
3. 学会等名 第85回日本循環器学会学術集会 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Makiyama T, Yamamoto Y, Ishikawa T, Makita N, Horie M, Kimura T et al.
2. 発表標題 Development of an Oligonucleotide-Based Therapeutic Approach for Calmodulinopathy
3. 学会等名 第85回日本循環器学会学術集会（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Makita N.
2. 発表標題 Genetic Risks of Sudden Death in Brugada Syndrome
3. 学会等名 第84回日本循環器学会学術集会（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Makiyama T.
2. 発表標題 iPS Cell-Based Inherited Arrhythmia Disease Modeling. iPSCs: Limitations and Future challenges. Cardiac Arrhythmias
3. 学会等名 第84回日本循環器学会学術集会（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ishikawa T, Aiba T, Ohno S, Yoshiura K, Makita N et al
2. 発表標題 Cardiac Emerinopathy, Novel Non-syndromic X-linked Left Ventricular Noncompaction Associated with Progressive Atrial Conduction Disturbance
3. 学会等名 第84回日本循環器学会学術集会（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yamamoto Y, Makiyama T, Kondo Y, Iriyama Y, Ishikawa R, Kimura T et al.
2. 発表標題 Preclinical Proof-of-Concept Study: Antisense-mediated Knockdown of CALM as a Therapeutic Strategy for Calmodulinopathy
3. 学会等名 European Society of Cardiology Congress 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kashiwa A, Makiyama T, Ishikawa T, Makita N, Kimura T et al.
2. 発表標題 Inhibition of Late Sodium Current Attenuates Prolonged Action Potential Durations in CACNA1C-E1115K iPS Cell Model with Disrupted Cav1.2 ion Selectivity
3. 学会等名 The Heart Rhythm Society's Annual Scientific Sessions 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Imamura T, Makiyama T, Sumitomo N, Horie M et al.
2. 発表標題 Clinical and genetic aspects of pediatric Brugada syndrome
3. 学会等名 European Society of Cardiology Congress 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Makita N.
2. 発表標題 Genetic Risks of Sudden Death in Brugada Syndrome
3. 学会等名 第84回日本循環器学会学術集会 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ishikawa T, Aiba T, Ohno S, Yoshiura K, Makita N et al.
2. 発表標題 Cardiac Emerinopathy, Novel Non-syndromic X-linked Left Ventricular Noncompaction Associated with Progressive Atrial Conduction Disturbance
3. 学会等名 第84回日本循環器学会学術集会（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yamamoto Y, Makiyama T, Wuriyanghai Y, Kohjitani H, Hirose S, Gao J, Kashiwa A, Huang H, Ishikawa T, Ohno S, Chonabayashi K, Suda K, Yoshida Y, Horie M, Makita N, Kimura T.
2. 発表標題 Single Cell Electrophysiological Analysis of iPS Cell-Derived Cardiomyocytes Generated from Long-QT Syndrome Patients Carrying a CALM2 Mutation Using a Membrane Potential Imaging System
3. 学会等名 第66回日本不整脈心電学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Makita N.
2. 発表標題 Genetic of cardiac conduction disturbance
3. 学会等名 12th Asia Pacific heart Rhythm Society Scientific Session（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kumanomidou J, Makita N.
2. 発表標題 A case report of juvenile onset familial atrial fibrillation due to genetic defect
3. 学会等名 12th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kashiwa A, Makiyama T, Kohjitani H, Wuriyanghai Y, Yamamoto Y, Jungshan G, Huang H, Ishikawa T, Ohno S, Toyoda F, Sato S, Horie M, Makita N, Kimura T.
2. 発表標題 Modeling Overlap Syndrome of Long QT and Brugada Syndrome Associated with Induced Pluripotent Stem Cells
3. 学会等名 The 40th Heart Rhythm Society Scientific Sessions (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ishikawa T.
2. 発表標題 Novel common genetic predispositions to sudden death in Brugada syndrome distinct from those to diagnostic Brugada-ECG pattern
3. 学会等名 第3回日本循環器病学会基礎研究フォーラム (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kashiwa A, Makiyama T, Kohjitani H, Hirose S, Gao J, Kashiwa A, Huang H, Ishikawa T, Ohno S, Chonabayashi K, Suda K, Yoshida Y, Horie M, Makita N, Kimura T.
2. 発表標題 Modeling Overlapping Phenotypes of Long-QT and Brugada Syndrome with CACNA1C-E1115K that Alters Ion Selectivity of the Cardiac L-Type Calcium Channel Using Induced Pluripotent Stem Cells
3. 学会等名 第66回日本不整脈心電学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ishikawa T, Makita N.
2. 発表標題 Automatic Computational Action Potential Analyzing System Enables Accurate Drug Response Interpretation and Prediction in Human Induced Pluripotent Stem Cell-derived Cardiomyocytes
3. 学会等名 第66回日本不整脈心電学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kohitani H, Kouda S, Himeno Y, Makiyama T, Kashiwa A, Wuriyanghai Y, Ymamaoto Y, Hiroe M, Kimura T, Noma A, Amano A.
2. 発表標題 40th Heart Rhythm Scientific Sessions
3. 学会等名 40th Heart Rhythm Scientific Sessions (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ishikawa T, Barc J, Mishima H, Hirono K, Terada S, Kowase S, Sato T, Mukai Y, Yui Y, Ohkubo K, Kimoto H, Hata Y, Aiba T, Ohno S, Chishaki A, Shimizu W, Horie M, Ichida F, Nogami A, Yoshiura K, Schott JJ, Makita N.
2. 発表標題 Cardiac Emerinopathy, Novel Nonsyndromic Xlinked Left Ventricular Noncompaction Associated With Progressive Atrial Conduction Disturbance
3. 学会等名 The 40th Heart Rhythm Society Scientific Sessions (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 柏麻美, 牧山武, 糀谷泰, マウリッセン トーマス, ウリヤンハイ イミン, 山本雄大, ガオ ジンシャン, ファン ハイ, 今村知彦, 相澤卓範, 石川泰輔, 大野聖子, 豊田太, 佐藤誠一, 高橋一浩, ウォルツェン クヌート, 堀江稔, 蒔田直昌, 木村剛
2. 発表標題 患者由来iPS 細胞モデルを用いたCav 1.2イオン選択性を障害するCACNA1C-E1115K変異がQT 延長症候群、Brugada 症候群を発症するメカニズムの解析
3. 学会等名 第97回日本生理学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 石川泰輔, 関明子, 蒔田直昌
2. 発表標題 進行性心臓伝導障害患者の網羅的遺伝子解析とin vitro 機能解析系を用いて明らかになった心臓コネクシン病の分子病態
3. 学会等名 第97回日本生理学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 石川泰輔, 蒔田直昌
2. 発表標題 Brugada症候群の予後予測に対する分子生理学的アプローチ
3. 学会等名 第67回日本心臓病学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松下悠紀, 永田弾尺, 小川昌宣, 鹿田佐和子, 石川泰輔, 蒔田直昌
2. 発表標題 発症前診断を行ったQT延長症候群の姉妹
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第64回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 謝颯琴, 高橋篤, 大野聖子, 鎌倉令, 石川泰輔, 植田初江, 斯波真理子, 南野直人, 林研至, 八木原伸江, 中野由紀子, 伊藤英樹, 宮本恵宏, 田中敏博, 蒔田直昌, 堀江稔, 清水渉, 草野研吾, 安田聡, 相庭武司
2. 発表標題 次世代シーケンス解析による特発性心室細動の遺伝背景の解明
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第64回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岩橋英明, 熊埜御堂淳, 高橋淳彌, 大淵綾, 本多亮博, 平方佐季, 大塚昌紀, 大江征嗣, 蒔田直昌, 福本義弘
2. 発表標題 若年発症の家族性心房細動症例で遺伝子異常を認めた1例
3. 学会等名 日本内科学会 第326回九州地方会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Gao J, Makiyama T, Ohno S, Yamamoto Y, Wuriyanghai Y, Kohjitani H, Kashiwa A, Huang H, Katou K, Horie M, Kimura T.
2. 発表標題 Structural Insights into Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia-associated RyR2 Mutant Channels using a Three-dimensional In Silico Model
3. 学会等名 European Society of Cardiology Congress 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yamamoto Y, Makiyama T, Ishikawa T, Makita N, Kimura T et al.
2. 発表標題 KCNQ1 Channel Dysfunction in human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes carrying a CALM2-N98S mutation associated with long QT syndrome
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Sessions 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Wuriyanghai Y, Makiyama T, Yamamoto Y, Horie M, Kimura T.
2. 発表標題 Morphological and electrophysiological characterization of homozygous lamin A/C knockout human induced-pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. American Heart Association Scientific Sessions 2019
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Sessions 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yamamoto Y., Makiyama T., Wuriyanghai Y., Kohjitani H., Hirose S., Gao J., Kashiwa A., Huang H., Ishikawa T., Ohno S., Chonabayashi K., Suda K., Yoshida Y., Horie M., Makita N., Kimura T.
2. 発表標題 Single Cell Electrophysiological Analysis of iPS Cell-Derived Cardiomyocytes Generated from Long-QT Syndrome Patients Carrying a CALM2 Mutation Using a Membrane Potential Imaging System
3. 学会等名 第66回日本不整脈心電学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Makita N., Ishikawa T., Japanese Brugada Exome Consortium Investigators
2. 発表標題 Comprehensive Analyses Using Functional Evaluation and Whole-exome Sequencings to Decipher the Genetic predispositions for Sudden Death in Brugada Syndrome
3. 学会等名 第83回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kashiwa A., Makiyama T., Kohjitani H., Wuriyanghai Y., Yamamoto Y., Jungshan G., Huang H., Ishikawa T., Ohno S., Toyoda F., Sato S., Horie M., Makita N., Kimura T.
2. 発表標題 Modeling Overlap Syndrome of Long QT and Brugada Syndrome Associated with Induced Pluripotent Stem Cells
3. 学会等名 The 40th Heart Rhythm Society Scientific Sessions (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kashiwa A., Makiyama T., Kohjitani H., Hirose S., Gao J., Kashiwa A., Huang H., Ishikawa T., Ohno S., Chonabayashi K., Suda K., Yoshida Y., Horie M., Makita N., Kimura T.
2. 発表標題 Modeling Overlapping Phenotypes of Long-QT and Brugada Syndrome with CACNA1C-E1115K that Alters Ion Selectivity of the Cardiac L-Type Calcium Channel Using Induced Pluripotent Stem Cells
3. 学会等名 第66回日本不整脈心電学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ishikawa T., Makita N., Japanese Brugada Exome project
2. 発表標題 Whole-Exome Sequencing to Discover Novel Responsible Genes for Brugada Syndrome: A Multicenter Japanese Registry
3. 学会等名 第83回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ishikawa T., Makita N.
2. 発表標題 Functional Reappraisal of SCN5A Mutations Reemphasize Their Predictive Value for Lethal Cardiac Events in Brugada Syndrome
3. 学会等名 第66回日本不整脈心電学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ishikawa T., Kimoto H., Yamagata K., Asakura K., Aiba T., Kusano K., Shimizu W., Makita N.
2. 発表標題 Functional reappraisal of SCN5A mutations reemphasize their predictive value for lethal cardiac events in Brugada syndrome
3. 学会等名 第83回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ishikawa T., Barc J., Mishima H., Hirono K., Terada S., Kowase S., Sato T., Mukai Y., Yui Y., Ohkubo K., Kimoto H., Hata Y., Aiba T., Ohno S., Chishaki A., Shimizu W., Horie M., Ichida F., Nogami A., Yoshiura K., Schott JJ., Makita N.
2. 発表標題 Cardiac Emerinopathy, Novel Nonsyndromic Xlinked Left Ventricular Noncompaction Associated With Progressive Atrial Conduction Disturbance
3. 学会等名 The 40th Heart Rhythm Society Scientific Sessions (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Aiba T., Cha, Pei-Chieng, Takahashi A., Ohno S., Kamakura T., Ishikawa T., Ishibashi-Ueda H., Harada-Shiba M., Minamino N., Hayashi K., Yagihara N., Nakano Y., Itoh H., Miyamoto Y., Tanaka T., Makita N., Horie M., Shimizu W., Kusano K., Yasuda S.
2. 発表標題 Genetic Background in Patients with Idiopathic Ventricular Fibrillation: Known Gene Screening from Whole Exome Analysis Data
3. 学会等名 第83回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石川泰輔, 蒔田直昌
2. 発表標題 Brugada症候群の予後予測に対する分子生理学的アプローチ
3. 学会等名 第67回日本心臓病学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 清水渉, 山形研一郎, 野田崇, 草野研吾, 宮崎文, 牧山武, 伊藤英樹, 大野聖子, 渡部裕, 林研至, 森田宏, 吉永正夫, 福田恵一, 宮本恵宏, 鎌倉史郎, 田中敏博, 住友直方, 萩原誠久, 蒔田直昌, 堀江稔, 相庭武司
2. 発表標題 Genetics and Clinical Aspects of Congenital Long-QT Syndrome: Results from the Japanese Multicenter Registry
3. 学会等名 第83回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岩橋英明, 熊埜御堂淳, 高橋淳彌, 大淵綾, 本多亮博, 平方佐季, 大塚昌紀, 大江征嗣, 蒔田直昌, 福本義弘
2. 発表標題 若年発症の家族性心房細動症例で遺伝子異常を認めた1例
3. 学会等名 日本内科学会 第326回九州地方会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Gao J., Makiyama T., Ohno S., Yamamoto Y., Wuriyanghai Y., Kohjitani H., Kashiwa A., Huang H., Katou K., Horie M., Kimura T.
2. 発表標題 Structural Insights into Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia-associated RyR2 Mutant Channels using a Three-dimensional In Silico Model.
3. 学会等名 European Society of Cardiology Congress 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Makiyama T.
2. 発表標題 Challenges of iPS cell-Based Disease Modeling and Therapeutic Approaches to Inherited Arrhythmias
3. 学会等名 第3回日本循環器学会基礎研究フォーラム（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kohjitani H., Kouda S., Himeno Y., Makiyama T., Kashiwa A., Wuriyanghai Y., Yamamoto Y., Horie M., Kimura T., Noma A., Amano A.
2. 発表標題 Automatic Computational Action Potential Analyzing System Enables Accurate Drug Response Interpretation and Prediction in Human Induced Pluripotent Stem Cell-derived Cardiomyocytes
3. 学会等名 The 40th Heart Rhythm Society Scientific Sessions（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kohjitani H., Kouda S., Himeno Y., Makiyama T., Huang H., Gao J., Kashiwa A., Wuriyanghai Y., Yoshinaga D., Kimura T., Amano A.
2. 発表標題 Algorithmic Auto-Recreation System of hiPSC-CMs Simulation and Prediction of Drug Testing
3. 学会等名 第83回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kashiwa A., Makiyama T., Ohno S., Aoki H., Kohjitani H., Wuriyanghai Y., Yamamoto Y., Gao J., Hai H., Horie M., Kimura T.
2. 発表標題 Overlapping Sick Sinus Syndrome Associated with SCN5A Mutations in Patients with Brugada Syndrome
3. 学会等名 第83回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Gao J., Makiyama T., Ohno S., Yamamoto Y., Wuriyanghai Y., Kohjitani H., Kashiwa A, Horie M., Kimura T.
2. 発表標題 Three-Dimensional Structural Analysis of Mutant Ryanodine Receptor Type 2 Channels Associated with Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia
3. 学会等名 第83回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 八木原伸江, 渡部裕, 蒔田直昌, 堀江稔, 清水渉, 大野聖子, 長谷川奏恵, 相庭武司, 田中敏博, 角田達彦, 重水大智, 南野徹
2. 発表標題 不整脈症候群で心臓が構造的に正常な患者における心筋症の原因遺伝子変異の特定
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 辻幸臣, 蒔田直昌
2. 発表標題 CaMKII as a target for novel therapy to treat lethal ventricular tachyarrhythmias
3. 学会等名 第57回日本生体医工学学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 横井文香, 牧山武, 山本雄大, 張田健志, Yimin Wuriyanghai, 早野護, 西内英, 糺谷泰彦, 廣瀬紗也子, 高景山, 大野聖子, 豊田太, 吉田善紀, 蒔田直昌, 堀江稔, 木村剛
2. 発表標題 CALM2関連性QT延長症候群iPSCモデルにおいて、l-cis-diltiazemは遅延したL型calciumチャネルの不活性化をさらに強める
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 Yamazaki M., Tsuji Y., Niwa R., Tomii N., Arafune T., Honjo H., Dobrev D., Nattel S., Kodama I., Sakuma I., Makita N.
2. 発表標題 Torsadogenic Action Of Late Na ⁺ Current In Experimental Electrical Storm
3. 学会等名 The 39th Heart Rhythm Society Scientific Sessions (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yamamoto Y., Makiyama T., Wuriyanghai Y., Kohjitani H., Hirose S., Gao J, Kashiwa A., Kimura T., Ishikawa T., Motomura H., Makita N, Ohno S., Chonabayashi K., Yoshida Y., Suda K., Horie M
2. 発表標題 Torsadogenic Action Of Late Na ⁺ Current In Experimental Electrical Storm
3. 学会等名 The 11th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yamamoto Y., Makiyama T., Harita T., Hayano M., Nishiuchi S., Wuriyanghai Y., Kohjitani H., Hirose S., Yokoi F., Ishikawa T., Ohno S., Chonabayashi K., Suda K., Yoshida Y., Horie M., Makita N., Kimura T.
2. 発表標題 The inactivation of L-type Ca ²⁺ Channel was impaired in Human iPS Cell Model of Long-QT Syndrome with CALM2-D134H Mutation.
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 Wijeyeratne Y., Makita N., Roden D., Probst V., Ackerman M., Aiba T., Behr E. et al.
2. 発表標題 Duration Predicts Events In Caucasians With E1784K-SCN5A: The E1784K International Consortium
3. 学会等名 The 39th Heart Rhythm Society Scientific Sessions (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tsuji Y., Yamazaki M., Niwa R., Tomii N., Arafune T., Honjo H., Dobrev D., Nattel S., Kodama I., Sakuma I., Makita N
2. 発表標題 Mechanisms of Electrical Storm Associated With QT Prolongation: Successful Mapping of Torsades de Pointes in Rabbits
3. 学会等名 American Heart Association Annual Scientific Sessions 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nakano Y., Ochi H., Onohara Y., Sairaku A., Tokuyama T., Motoda C., Matsumura H., Tomomori S., Amioka M., Hironobe N., Ohkubo Y., Okamura S., Makita N., Yoshida Y., Chayama K., Kihara Y.
2. 発表標題 HCN4 Polymorphisms and Tachycardia Induced Cardiomyopathy
3. 学会等名 The 65th Annual Meeting of the Japan Heart Rhythm Society
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nakajima K., Aiba T., Makiyama T., Nishiuchi S., Ohno S., Doi T., Shizuta S., Onoue K., Yagihara N., Ishikawa T., Watanabe I., Oginosawa Y., Nogami A., Aonuma K., Saitoh Y., Kimura T., Makita N., Shimizu W., Horie M., Kusano K.
2. 発表標題 Clinical Manifestations and Long-term Mortality in Lamin A/C Mutation Carriers from the Japanese Multicenter Registry
3. 学会等名 The 65th Annual Meeting of the Japan Heart Rhythm Society
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Makita N.
2. 発表標題 Genotype-Dependent Differences in Short QT Syndrome
3. 学会等名 The 11th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Makita N.
2. 発表標題 Atrial Conduction Defects Caused by a Connexin45 Mutation
3. 学会等名 The 11th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Makita N.
2. 発表標題 Novel Arrhythmia Syndrome Associated with Gap Junction Mutations
3. 学会等名 The 11th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Makita N.
2. 発表標題 Clinical and Genetic Basis of Calmodulinopathy
3. 学会等名 The 11th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Makita N.
2. 発表標題 Pathophysiology of Inherited Arrhythmias Associated with Ca Handling Abnormality
3. 学会等名 The 65th Annual Meeting of the Japan Heart Rhythm Society (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名	Kashiwa A., Aiba T., Makimoto H., Yamagata K., Keiko S., Yagihara N., Watanabe H., Ohno S., Hayashi K., Sumitomo N., Yoshinaga M., Morita H., Miyamoto Y., Makita N., Horie M., Yasuda S., Kusano K., Shimizu W., The_Japanese_LQTS_registry_investigators.
2. 発表標題	Mutation Hot-spot-based Risk Stratification In Long QT Syndrome Type 1: Data From A Nationwide Japanese LQT Registry
3. 学会等名	The 39th Heart Rhythm Society Scientific Sessions (国際学会)
4. 発表年	2018年

1. 発表者名	Ishikawa T., Seki A., Hagiwara N., Makita N.
2. 発表標題	Cardiac Connexin Syndrome: A New Inherited Cardiac Conduction Disease Entity with Distinct Electrophysiological and Extracardiac Manifestations.
3. 学会等名	第82回日本循環器学会学術大会
4. 発表年	2018年

1. 発表者名	Ishikawa T., Mishima H., Ohno S., T. Aiba, 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	The 65th Annual Meeting of the Japan Heart Rhythm Society
4. 発表年	2018年

1. 発表者名	Gray B., Hasdemir C., Ingles J., Aiba T., Makita N., Probst V., Wilde A., Semsarian C., Sy R, Behr E.
2. 発表標題	Lack Of Genotype-phenotype Correlation In Brugada Syndrome And Sudden Arrhythmic Death Syndrome Families With Reported Pathogenic SCN1B Variants
3. 学会等名	The 39th Heart Rhythm Society Scientific Sessions (国際学会)
4. 発表年	2018年

1. 発表者名 Iguchi K, Saotome M, Yamashita K, Ikoma T, Hasan P, Maekawa Y, Watanabe Y.
2. 発表標題 The effects of pinacidil, an ATP-sensitive K ⁺ channel opener on cardiac Na ⁺ /Ca ²⁺ exchanger function in guinea pig cardiomyocytes.
3. 学会等名 63rd Annual Meeting of the Biophysical Society (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Iguchi K, Watanabe Y, Saotome M, Yamashita K, Sasaki M, Maekawa Y
2. 発表標題 Pinacidil, a KATP channel opener stimulate a cardiac Na ⁺ /Ca ²⁺ exchanger function through NO/cGMP/PKG pathways in guinea-pig cardiac myocytes
3. 学会等名 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 富田賢吾, 山下重幸, 鈴木登紀子, 坂本卓也, 酒井麻里, 横尾宏毅, 渡邊泰秀, 芳村直樹, 服部裕一
2. 発表標題 盲腸結紮穿刺誘発性敗血症モデルマウスにおけるレボシメンダンおよびミルリノンの強心作用と心保護効果
3. 学会等名 第47回日本心脈管作動物質学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 井口恵介, 早乙女雅夫, 山下寛奈, 前川裕一郎, 渡邊泰秀
2. 発表標題 モルモット心筋においてピナシジルはNa ⁺ /Ca ²⁺ exchangerをNO/cGMP/PKG経路を介して増強させる
3. 学会等名 第28回日本循環薬理学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yoshinaga D, Baba S, Shibata H, Hirata T, Makiyama T., Nishikomori R.
2. 発表標題 Can patient-derived iPSCs be applied to phenotypic cell-based high throughput screening assessment to distinguish between different types of long-QT syndrome?
3. 学会等名 European Society of Cardiology Congress 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kohjitani H., Kouda S., Himeno Y., Makiyama T., Yokoi F., Hirose S., Wuriyanghai Y., Yamamoto Y., Horie M., Kimura T., Noma A., Amano A.
2. 発表標題 Significance of cell-specific precise computer simulation using new mathematical models of human induced pluripotent stem cell derived cardiomyocyte in drug testing
3. 学会等名 European Society of Cardiology Congress 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Wuriyanghai Y., Makiyama T., Yamamoto Y., Nishiuchi S., Hirose S., Kohjitani H., Gao J., Kashiwa A., Ohno S., Horie M., Kimura T.
2. 発表標題 Analysis of Disease-Causing Mechanism of Lamin A/C-Related Cardiomyopathy Using Homozygous Lamin A/C Knock out Human Induced Pluripotent Stem Cell Model
3. 学会等名 The 11th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Gao J., Makiyama T., Ohno S., Yamamoto Y., Wuriyanghai Y., Kohjitani H., Kashiwa A., Hirose S., Horie M., Kimura T.
2. 発表標題 Three-dimensional Structural Analysis of Mutant Ryanodine Receptor Type 2 Channels Associated with Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia
3. 学会等名 The 11th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 牧山 武
2. 発表標題 Symposium 5: Sudden Cardiac Death Elucidation of Pathogenesis, Prediction, and Prevention : Induced pluripotent stem cell-based modeling of inherited arrhythmias
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 Makiyama T.
2. 発表標題 Modelling long-QT syndrome with human iPS cells and development of new pharmacotherapies
3. 学会等名 23rd International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Makiyama T.
2. 発表標題 Human induced pluripotent stem cell models for inherited arrhythmias
3. 学会等名 The 2018 International Congress on Electrocardiology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Makiyama T.
2. 発表標題 Modelling calmodulin-related long-QT syndrome using human iPS cells: therapeutic genome editing using CRISPR/Cas9 system
3. 学会等名 第65回日本不整脈心電学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 石川泰輔, 蒔田直昌	4. 発行年 2020年
2. 出版社 大道学館出版部	5. 総ページ数 133(86-107)
3. 書名 ゼロから学ぶ Burugada症候群	

1. 著者名 渡邊泰秀, 安西尚彦, 櫻田香	4. 発行年 2018年
2. 出版社 朝倉書店	5. 総ページ数 264
3. 書名 コメディカルのための薬理学 (第3版)	

〔産業財産権〕

〔その他〕

国立循環器病研究センター 創薬オミックス解析センター ホームページ http://www.ncvc.go.jp/omics/research/project03.html

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	牧山 武 (MAKIYAMA Takeru) (30528302)	京都大学・医学研究科・助教 (14301)	

6. 研究組織（つづき）

	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	渡邊 泰秀 (WATANABE Yasuhide) (50305380)	浜松医科大学・医学部・教授 (13802)	

	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
連携研究者	相庭 武司 (AIBA TAKESHI) (40574348)	国立循環器病研究センター・臨床検査部・部長 (84404)	
連携研究者	石川 泰輔 (Ishikawa Taisuke) (60708692)	国立循環器病研究センター・創薬オミックス解析センター・室長 (84404)	
連携研究者	姫野 友紀子 (Himeno Yukiko) (10534365)	立命館大学・生命科学部・助教 (34315)	

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		
フランス	INSERM		