

令和 3 年 6 月 11 日現在

機関番号：84404
 研究種目：基盤研究(C) (一般)
 研究期間：2018～2020
 課題番号：18K07875
 研究課題名(和文) カルシウムイオン関連遺伝子変異によるLQTSの病態と臨床像の解明および治療法確立

研究課題名(英文) Elucidation of pathogenesis and clinical characteristics, establishment of the therapy in patients with LQTS caused by calcium related gene variants

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) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：先天性QT延長症候群(LQTS)は主にKチャンネルおよびNaチャンネルをコードする遺伝子によって発症するとされてきた。ただシーケンス技術の進歩とともに、他のチャンネルをコードする遺伝子変異によって発症するLQTSも報告されるようになってきた。そこでカルシウム動態に影響を及ぼすイオンチャンネル・タンパクをターゲットに解析を進めてきた。Caチャンネルをコードする遺伝子、CACNA1Cの変異はLQT8型の原因となり、これまでの報告と比較して頻度が高いことを報告した。現在同定された変異の機能解析を進めている。カルモジュリンをコードするCALM1-3の新規突然変異は非常に重篤な症状を呈することを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

先天性QT延長症候群(LQTS)は突然死を来す遺伝性疾患である。原因遺伝子は報告されているものの、変異が同定されない場合があり、カルシウムイオン(Ca²⁺)関連遺伝子の変異が考えられた。そこで次世代シーケンサーを用いてLQTS患者の遺伝子を解析したところ、カルシウムチャンネルをコードするCACNA1C、様々なタンパクとCa²⁺との結合に関わるカルモジュリンをコードする遺伝子、および細胞内Ca²⁺をコントロールするリアノジンチャンネルをコードするRYR2に変異を同定した。これらの遺伝子変異の解析を実施することによって、これまで報告の少ないCa²⁺関連のLQTSについて明らかにすることができた。

研究成果の概要(英文)：Congenital long QT syndrome (LQTS) is mainly caused by mutations in genes encoding potassium and sodium channels. Along with the advances in the genetic analysis, LQTS caused by mutations in genes encoding other types of ion channels have been frequently reported. Therefore, we performed analysis targeting for the genes encoding calcium related ion channels and proteins. Mutations in CACNA1C encoding L-type calcium channel are the cause for LQTS type 8, and the prevalence of it among LQTS patients has proved to be higher than it reported. Now we are conducting the functional analysis of the mutant L-type calcium channel. CALM1-3 encode calmodulin which works for the binding between calcium ion and proteins. We identified several mutations in CALM1-3 in LQTS patients. Their mutations are all de novo, and the phenotypes of them were very severe. RYR2 is a gene encoding cardiac ryanodine channel (RyR2), and we elucidated that loss-of-function type RyR2 caused LQTS.

研究分野：循環器病学

キーワード：先天性QT延長症候群

1. 研究開始当初の背景

先天性 QT 延長症候群 (LQTS) は、若年者の突然死の原因として重要な遺伝性疾患であり、主要な遺伝型 (LQT1 型から 3 型) については、遺伝型と臨床像、効果的な治療法との関連が明らかにされている。他の遺伝型についても次世代シーケンサー (NGS) を導入して解析を進めたところ、カルシウムイオン (Ca^{2+}) 関連遺伝子変異による LQTS 患者 (LQTS8 型、LQT8) 頻度が高いことを明らかにした。しかし Ca^{2+} 関連遺伝子変異による LQTS については、その発症メカニズムを明らかにするための基礎的研究は少なく、遺伝型から病態を評価し、治療法を選択することはできない。

2. 研究の目的

本研究では、LQTS 患者の遺伝子解析を実施し、 Ca^{2+} 関連遺伝子変異を同定した患者の臨床像を詳細に評価する。さらに、変異タンパクの機能解析を実施することで、対象患者の LQTS 発症メカニズムを明らかにし、効果的な治療法を確立し、若年者の突然死を予防することを目指す。

3. 研究の方法

NGS を用いて LQTS 患者の遺伝子検査を実施し、 Ca^{2+} 関連遺伝子変異を同定した患者の臨床像について調査を行う。調査用紙を作成し、次の項目について調査を実施した：年齢・性別・症状 (無症状・失神・心肺停止など)・治療の有無・家族歴・症状出現時の状況 (安静時・運動時など)・運動負荷試験結果・神経学的合併症。

CACNA1C 変異については、CACNA1C を搭載したプラスミドに変異を組み込み、培養細胞に一時的に発現させ、パッチクランプ法で変異 L タイプカルシウムチャネル (LTCC) の解析を行う。

CALM2 変異についてはノックインマウスを作成し、解析を行う。RYR2 変異については、安定発現系および HL-1 細胞を用いて機能解析を実施する。

4. 研究成果

a) LQT8 患者の特徴

本研究期間中に 8 家系 13 人に CACNA1C 変異を同定し、LQT8 と診断した。また LQTS 患者に CALM 変異は同定しなかったものの、1 人の CPVT 患者に既報の CALM1 変異を同定した。RYR2 変異については LQTS と診断された 12 人に変異を同定した。ただ機能解析を実施されている RYR2 変異は少なく、変異の病原性については今後の解析が必要である。

新規登録者を含め 21 家系 26 人に 16 個の CACNA1C 変異を同定しており、これらの患者について解析を行った。LQT8 は心臓外症状を呈する Timothy 症候群 (TS) とそれ以外の LQTS (Non-TS) に分類することができる。今回の対象者のうち、5 人が TS であり、TS の変異はすべて新規突然変異だった。変異の局在は TS と Non-TS で異なっており、図 1 に示すように、TS を生じる変異はドメイン I とドメイン II の Linker 上の前半部分に位置していた。Non-TS の変異はチャネルの各部位に分散しているものの、膜貫通領域の変異は少なく

(2 個) 細胞内またはポア領域の変異が多かった。日本人に多い変異があり、p.R858H は 4 家系に同定された。表現型も TS と Non-TS で異なっていた (表 1)。TS の方が若年時に診断されており、Non-TS では 64 歳で診断された症例もあった。QT 時間は TS の方が有意に

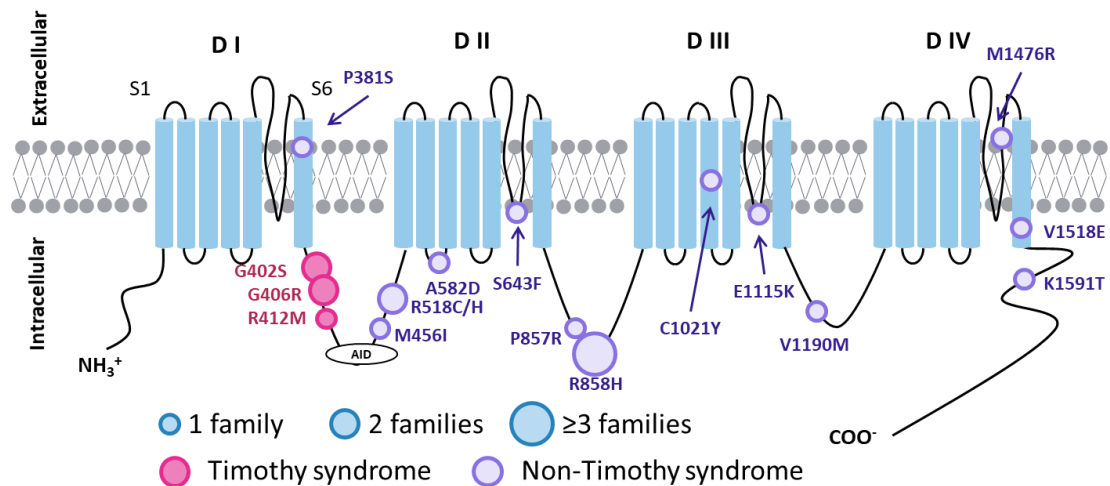


図1 LQTS患者に同定されたCACNA1C変異

表1 TSとNon-TS患者との臨床像比較

長く、T wave alternans (TWA) やQT延長に伴う房室ブロックも高頻度にTS患者で記録された。症状については、TSでは0歳の1人を除く4名(80%)が有症状者であったのに対し、non-TSでは5名(24%)のみが有症状であった。

治療に関しては、LQTSの第一選択薬であるβブロッカーの使用に関しては差がなかったものの、メキシレチンの使用についてはTS群で多かった。これは心電図のT波の形状から、心臓NaチャンネルをコードするSCN5Aを原因とするLQT3と臨床的に診断されていたため、

Naチャンネル阻害剤であるメキシレチンが使用されていた。このLQT3とLQT8のT波の形状については、次の研究で解析を行った。

	TS	Non-TS	P
N (male)	5 (2)	21 (9)	
Median Age (range)	0 (0-7)	12 (0-64)	0.004
Symptom			
Syncope	4	5	0.034
CPA	3	4	0.101
ECG characteristics			
QT interval	603±40	507±14	0.011
TWA	5	2	<0.001
AVB	4	1	0.002
Therapy		(4 unknown)	
β-blocker	4	7	0.311
Mexiletine	3	1	0.024
ICD implantation	2	2	0.21

b) LQT8患者のT波の特徴

LQT8の原因であるCACNA1C変異とLQT3の原因であるSCN5A変異は、それぞれの遺伝子によってコードされるイオンチャンネルの内向き電流を増加させる。そのためT波の形状が似ている(図2)。

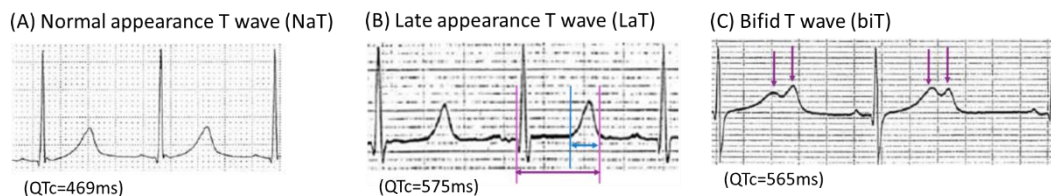


図2 LQTSで観察されるT波の形状

この LQT3 と LQT8 の臨床的な遺伝型類推に有効な T 波の形状が、どの程度の頻度で存在するか調べたところ、LQT8 で LaT が多いことがわかった (図 3a)。また T 波の形状によって遺伝型による QTc 時間の違いがあるかどうか調べたところ、いずれの遺伝型でも LaT・biT の QTc 時間は長かったものの、遺伝型による差はなかった (図 3b)。

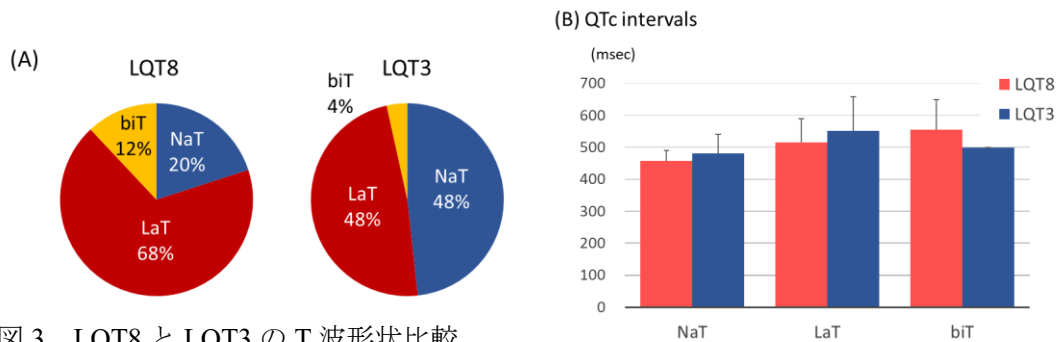


図 3 LQT8 と LQT3 の T 波形状比較

また T 波の形状による症状の違いを比較したところ、図 4 に示すようにいずれの遺伝型でも LaT にのみ心肺停止 (CPA) が生じており、LaT では TdP も多かった。つまり、遺伝型によらず、LaT は不整脈や心肺停止のリスクが高いことが予想された。

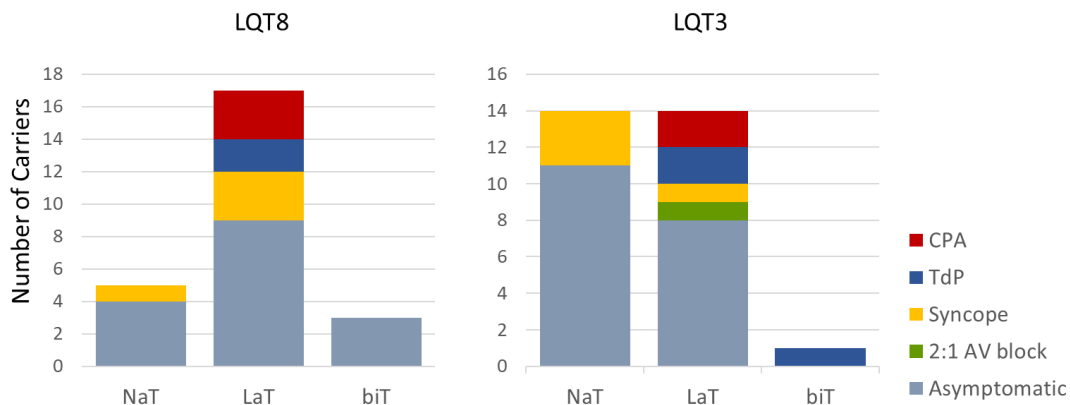


図 4 T 波の形状による症状

本研究を通じて、LQT8 と LQT3 の T 波形状による鑑別は困難なもの、LaT を呈する LQTS は重症であり、注意が必要であることが示唆された。メキシチールの LQT8 に対する効果は今後の課題である。

c) 変異 LTCC の機能解析

LQT8 患者で同定された 4 変異 (C1021Y、M1476R、V1518E、K1591T) と既報の 1 変異 (R1004G) について、培養細胞を用いた一過性発現系で、変異 LTCC の解析を実施した。それぞれの変異チャンネルの代表的なカルシウム電流波形 (図 5A) とピーク電流密度のグラフ (図 5B) を示す。野生型 (WT) と比較し、いずれの変異チャンネルでも記録されたピーク電流密度は低下していた。ただ不活性化・活性化曲線 (図 6) においては、変異によって様々ではあるものの、電位依存性の変化が認められ、QT 延長の原因となる Window current の増加が示唆された。V1518E と K1591T については WT と比較して変化が少なく、疾患への影響が少ない多型の可能性が示唆された。実際、V1518E の変異キャリアは 4 歳女児で、心肺停止で発症しているものの、QTc470 ms と軽度延長しているのみだった。また K1591T は心

臓術後に心停止を来した 64 歳男性に同定されており、QTc は 539 ms と延長しているものの、心臓手術の影響も否定できなかった。

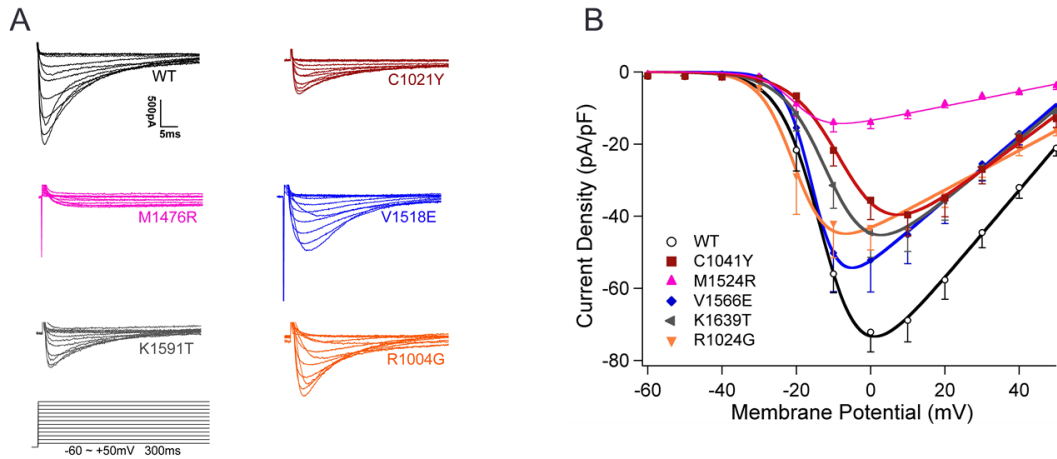


図 5 変異 LTCC の電流密度

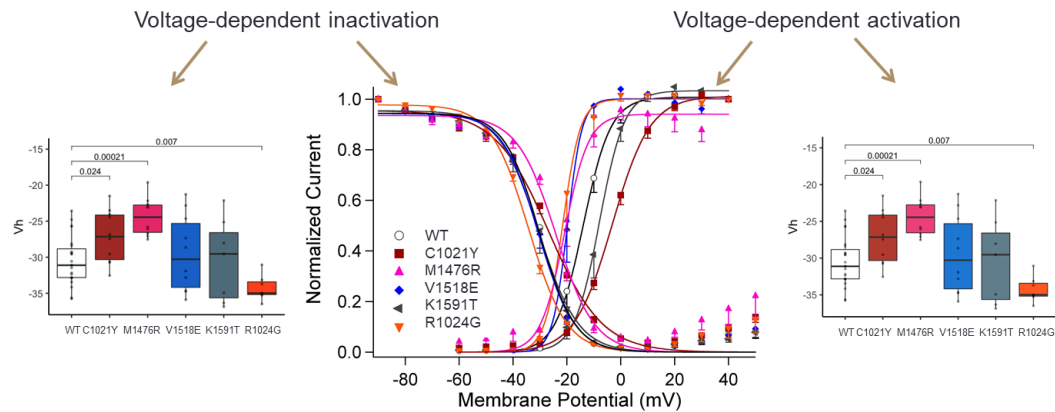


図 6 変異 LTCC の電位依存性不活性化・活性化曲線

このように、LQTS 患者に多くの CACNA1C 変異が同定されるようになってきたが、臨床像を理解するためには機能解析が不可欠であると考えられる。

d) CALM2-D134H ノックインマウスの解析

LQTS 患者に同定された CALM2-D134H のノックイン (KI) マウスを構築した。CALM2 は発生時にも機能する遺伝子で、受精卵・胚の生育は遅いものの、構築後の KI マウスは生後 2 か月でも正常に発育し、突然死は認めていない。今後運動負荷等を実施し、表現型の解析を行う。

e) 変異 RYR2 解析

LQTS 患者に同定された 2 変異 (E4146D、S4168P) について、安定発現系の培養細胞と HL-1 細胞への一過性発現系を用いて機能解析を行った。いずれの変異も機能喪失型変異であった。この解析結果について、現在論文投稿中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計30件（うち査読付論文 30件／うち国際共著 3件／うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Fukuyama Megumi, Ohno Seiko, Ozawa Junichi, Kato Koichi, Makiyama Takeru, Nakagawa Yoshihisa, Horie Minoru	4. 巻 84
2. 論文標題 High Prevalence of Late-Appearing T-Wave in Patients With Long QT Syndrome Type 8	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 559 ~ 568
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1253/circj.CJ-19-1101	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 van der Werf Christian, Lieve Krystien V, Seiko Ohno, Leenhardt Antoine, Ackerman Michael J, Wilde Arthur A, et al.	4. 巻 40
2. 論文標題 Implantable cardioverter-defibrillators in previously undiagnosed patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia resuscitated from sudden cardiac arrest	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Heart Journal	6. 最初と最後の頁 2953 ~ 2961
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/eurheartj/ehz309	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 Koichiro, Ohno Seiko, Ding Wei-Guang, Ashihara Takashi, Fukumoto Daisuke, Wada Yuko, Makiyama Takeru, Kise Hiroaki, Hoshiiai Minako, Matsuura Hiroshi, Horie Minoru	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 Shimizu Wataru, Makimoto Hisaki, Ohno Seiko, Horie Minoru, Aiba Takeshi, 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 Fujita Shuhei, Nakagawa Ryo, Futatani Takeshi, Igarashi Noboru, Fuchigami Takamasa, Saito Shinsuke, Ohno Seiko, Horie Minoru, Hatasaki Kiyoshi	4. 巻 61
2. 論文標題 Long QT syndrome with a de novo CALM2 mutation in a 4 year old boy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pediatrics International	6. 最初と最後の頁 852 ~ 858
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ped.13959	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 Lia, Spazzolini Carla, Tester David J, Ohno Seiko, Ackerman Michael J, Schwartz Peter J, 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 Yamada N, Asano Y, Fujita M, Yamazaki S, Inanobe A, Matsuura N, Kobayashi H, Ohno S, Ebara Y, Zankov DP, Shimizu A, 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, 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 Shimizu W, Makimoto H, Yamagata K, Kamakura T, Wada M, Inoue-Yamada Y, Ishibashi K, Makiyama T, Ohno S, Itoh H, Hayashi K, Yamagishi M, Morita H, Yoshinaga M, Aizawa Y, Kusano K, Tanaka T, Sumitomo N, Hagiwara N, Fukuda K, Ogawa S, Aizawa Y, Makita N, Ohe T, Horie M, Aiba T, et al.	4. 巻 印刷中
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 印刷中
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 Honda Masahiko, Tsuchimochi Hirotsugu, Hitachi Keisuke, Ohno Seiko	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Transcriptional cofactor Vgl12 is required for functional adaptations of skeletal muscle induced by chronic overload	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Cellular Physiology	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) 10.1002/jcp.28239	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 Tommy, Nakajima Tadashi, Ohno Seiko, Iizuka Takashi, Tamura Shuntaro, Kaneko Yoshiaki, Horie Minoru, Kurabayashi Masahiko	4. 巻 24
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 Annals of Noninvasive Electrocardiology	6. 最初と最後の頁 e12623 ~ e12623
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 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 Wakisaka Keiko Tsuji, Tanaka Ryo, Hirashima Tomoki, Muraoka Yuuka, Azuma Yumiko, Yoshida Hideki, Tokuda Takahiko, Asada Satoshi, Suda Kojiro, Ichyanagi Kenji, Ohno Seiko, Itoh Masanobu, Yamaguchi Masamitsu	4. 巻 1708
2. 論文標題 Novel roles of Drosophila FUS and Aub responsible for piRNA biogenesis in neuronal disorders	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Brain Research	6. 最初と最後の頁 207 ~ 219
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.brainres.2018.12.028	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 Yoshinaga Masao, Kucho Yu, Ushinohama Hiroya, Ishikawa Yuichi, Ohno Seiko, Ogata Hiromitsu	4. 巻 82
2. 論文標題 Autonomic Function and QT Interval During Night-Time Sleep in Infant Long QT Syndrome	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 2152 ~ 2159
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-18-0048	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 Yagi Noriaki, Itoh Hideki, Hisamatsu Takashi, Tomita Yukinori, Kimura Hiromi, Fujii Yusuke, Makiyama Takeru, Horie Minoru, Ohno Seiko	4. 巻 72
2. 論文標題 A challenge for mutation specific risk stratification in long QT syndrome type 1	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 56 ~ 65
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jjcc.2017.12.011	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 Yimin, Makiyama Takeru, Sasaki Kenichi, Kamakura Tsukasa, Yamamoto Yuta, Hayano Mamoru, Harita Takeshi, Nishiuchi Suguru, Chen Jiarong, Kohjitani Hirohiko, Hirose Sayako, Yokoi Fumika, Gao Jingshan, Chonabayashi Kazuhisa, Watanabe Ken, Ohno Seiko, Yoshida Yoshinori, Kimura Takeshi, Horie Minoru	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-A344AspI 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 Wu Jie, Mizusawa Yuka, Ohno Seiko, Ding Wei-Guang, Higaki Takashi, Wang Qi, Kohjitani Hirohiko, Makiyama Takeru, Itoh Hideki, Toyoda Futoshi, James Andrew F., Hancox Jules C., Matsuura Hiroshi, Horie Minoru	4. 巻 8
2. 論文標題 A hERG mutation E1039X produced a synergistic lesion on IKs together with KCNQ1-R174C mutation in a LQTS family with three compound mutations	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	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) 10.1038/s41598-018-21442-6	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 Wakisaka Keiko Tsuji, Ichianagi Kenji, Ohno Seiko, Itoh Masanobu	4. 巻 9
2. 論文標題 Association of zygotic piRNAs derived from paternal P elements with hybrid dysgenesis in <i>Drosophila melanogaster</i>	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Mobile DNA	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) 10.1186/s13100-018-0110-y	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 Ueshima Satoshi, Hira Daiki, Kimura Yuuma, Fujii Ryo, Tomitsuka Chiho, Yamane Takuya, Tabuchi Yohei, Ozawa Tomoya, Itoh Hideki, Ohno Seiko, Horie Minoru, Terada Tomohiro, Katsura Toshiya	4. 巻 84
2. 論文標題 Population pharmacokinetics and pharmacogenomics of apixaban in Japanese adult patients with atrial fibrillation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 British Journal of Clinical Pharmacology	6. 最初と最後の頁 1301 ~ 1312
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bcp.13561	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 Sonoda Keiko, Ohno Seiko, Ozawa Junichi, Hayano Mamoru, Hattori Tetsuhisa, Kobori Atsushi, Yahata Mitsuhiro, Aburadani Isao, Watanabe Seiichi, Matsumoto Yuichi, Makiyama Takeru, Horie Minoru	4. 巻 15
2. 論文標題 Copy number variations of SCN5A in Brugada syndrome	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Heart Rhythm	6. 最初と最後の頁 1179 ~ 1188
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.hrthm.2018.03.033	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 Seki Shunji, Yamashita Erika, Tanoue Kazuyuki, Nuruki Norihito, Sonoda Masahiro, Ohno Seiko, Ishibashi Ueda Hatsue, Tanaka Yuji, Yoshinaga Masao	4. 巻 34
2. 論文標題 Prediagnostic electrocardiographic and echocardiographic findings of biopsy proven hypertrophic cardiomyopathy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Arrhythmia	6. 最初と最後の頁 643 ~ 646
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/joa3.12110	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 Saito Aki, Ohno Seiko, Nuruki Norihito, Nomura Yuichi, Horie Minoru, Yoshinaga Masao	4. 巻 34
2. 論文標題 Three cases of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia with prolonged QT intervals including two cases of compound mutations	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Arrhythmia	6. 最初と最後の頁 291 ~ 293
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/joa3.12053	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 Ozawa Junichi, Ohno Seiko, Saito Hideki, Saitoh Akihiko, Matsuura Hiroshi, Horie Minoru	4. 巻 4
2. 論文標題 A novel CACNA1C mutation identified in a patient with Timothy syndrome without syndactyly exerts both marked loss- and gain-of-function effects	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 HeartRhythm Case Reports	6. 最初と最後の頁 273 ~ 277
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.hrct.2018.03.003	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 Ozawa Junichi, Ohno Seiko, Fujii Yusuke, Makiyama Takeru, Suzuki Hiroshi, Saitoh Akihiko, Horie Minoru	4. 巻 82
2. 論文標題 Differential Diagnosis Between Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia and Long QT Syndrome Type 1 Modified Schwartz Score	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 2269 ~ 2276
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-17-1032	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, Aiba T, Makiyama T, Nishiuchi S, Ohno S, Kato K, Yamamoto Y, Doi T, Shizuta S, Onoue K, Yagihara N, Ishikawa T, Watanabe I, Kawakami H, Oginosawa Y, Murakoshi N, Nogami A, Aonuma K, Saito Y, Kimura T, Yasuda S, Makita N, Shimizu W, Horie M, Kusano K	4. 巻 82
2. 論文標題 Clinical Manifestations and Long-Term Mortality in <i>Lamin A/C</i> 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 Murayama Takashi, Ogawa Haruo, Kurebayashi Nagomi, Ohno Seiko, Horie Minoru, Sakurai Takashi	4. 巻 1
2. 論文標題 A tryptophan residue in the caffeine-binding site of the ryanodine receptor regulates Ca ²⁺ sensitivity	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Communications Biology	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) 10.1038/s42003-018-0103-x	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 Miyata Kazuaki, Ohno Seiko, Itoh Hideki, Horie Minoru	4. 巻 57
2. 論文標題 Bradycardia Is a Specific Phenotype of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia Induced by <i>RYR2</i> Mutations	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 1813 ~ 1817
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.9843-17	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 Kise Hiroaki, Ohno Seiko, Kono Yosuke, Yoshizawa Masashi, Harama Daisuke, Okafuji Asami, Toda Takako, Koizumi Keiichi, Hoshiai Minako, Sugita Kanji, Horie Minoru	4. 巻 34
2. 論文標題 Electrical storm in an infant with short-coupled variant of torsade de pointes	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Arrhythmia	6. 最初と最後の頁 315 ~ 318
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/joa3.12071	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 Hisamatsu Takashi, Miura Katsuyuki, Ohkubo Takayoshi, Arima Hisatomi, Fujiyoshi Akira, Satoh Atsushi, Kadota Aya, Zaid Maryam, Takashima Naoyuki, Ohno Seiko, Horie Minoru, Ueshima Hirotsugu	4. 巻 36
2. 論文標題 Home blood pressure variability and subclinical atherosclerosis in multiple vascular beds	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Hypertension	6. 最初と最後の頁 2193 ~ 2203
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/hjh.0000000000001810	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 Harada Mizuki, Suzuki Hiroshi, Ohno Seiko, Ozawa Junichi, Saitoh Akihiko, Horie Minoru	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Dynamic QT Changes in Long QT Syndrome Type 8	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Circulation Journal	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) 10.1253/circj.CJ-18-0984	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 Fukumoto Daisuke, Ding Wei-Guang, Wada Yuko, Fujii Yusuke, Ichikawa Mari, Takayama Koichiro, Fukuyama Megumi, Kato Koichi, Itoh Hideki, Makiyama Takeru, Omatsu-Kanbe Mariko, Matsuura Hiroshi, Horie Minoru, Ohno Seiko	4. 巻 71
2. 論文標題 Novel intracellular transport-refractory mutations in KCNH2 identified in patients with symptomatic long QT syndrome	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 401 ~ 408
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jjcc.2017.10.004	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 Fujita Shuhei, Nishida Keigo, Irabu Hitoshi, Nakagawa Ryo, Futatani Takeshi, Igarashi Noboru, Usuda Kazuo, Nagata Yoshiki, Ohno Seiko, Horie Minoru, Hatasaki Kiyoshi	4. 巻 60
2. 論文標題 Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia managed as orthostatic dysregulation and epilepsy in 11 and 15 year old sisters	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Pediatrics International	6. 最初と最後の頁 998 ~ 1001
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ped.13688	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20件 (うち招待講演 11件 / うち国際学会 9件)

1. 発表者名 Ohno S, Yoshinaga M, Ozawa J, Fukuyama M, Sato S, Kashiwa A, Yasuda K, Kaneko S, Nakau K, Inukai S, Makiyama T, Aiba T, Suzuki H, Horie M.
2. 発表標題 Mutation specific clinical characteristics in long QT syndrome type 8; severe phenotype in Timothy syndrome patients.
3. 学会等名 European Society of Cardiology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ohno S, Ozawa J, Sonoda K, Makiyama T, Horie M.
2. 発表標題 Ventricular septum defect can be a key for the early diagnosis of Brugada syndrome in young patients with SCN5A mutations.
3. 学会等名 American Society of Human Genetics (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ohno S
2. 発表標題 Sodium channel cardiomyopathy: genetic and clinical spectrum.
3. 学会等名 Asian Pacific Heart Rhythm Society (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ohno S
2. 発表標題 Pathophysiological substrate & Risk Stratification
3. 学会等名 Asian Pacific Heart Rhythm Society (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ohno S
2. 発表標題 Genetics in Brugada Syndrome
3. 学会等名 Annual Scientific Session of the KHRS (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ohno S
2. 発表標題 LQTS, Ventricular Arrhythmias and SCD Pathophysiology and Mechanisms Ion Channel Disorders
3. 学会等名 European Heart Rhythm Society Meeting 2018 in Barcelona (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ohno S
2. 発表標題 VT/VF: Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy (ARVC): From Bench to Bedside
3. 学会等名 Asian Pacific Heart Rhythm Society Meeting 2018 in Taiwan (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ohno S
2. 発表標題 What is New in the Genetics of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy?
3. 学会等名 Asian Pacific Heart Rhythm Society Meeting 2018 in Taiwan (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hattori T, Sonoda K, Horie M, Ohno S
2. 発表標題 High Frequency of De Novo KCNJ2 Mutations in Andersen-Tawil Syndrome Patients
3. 学会等名 Asian Pacific Heart Rhythm Society Meeting 2018 in Taiwan (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Sonoda K, Ohno S,, Hattori T, Horie M,
2. 発表標題 Functional Change of an SCN5A Mutation Identified in the Patient with Short-Coupled Variant of Torsades de Pointes.
3. 学会等名 Asian Pacific Heart Rhythm Society Meeting 2018 in Taiwan (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ohno S., Sonoda K, Ichikawa M, Yoshinaga M, Horie M.
2. 発表標題 Detection of Copy Number Variations by Next Generation Sequencer, a Missing Genetic Defect
3. 学会等名 第82回日本循環器学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takayama K, Ohno S., Ding WG, Ashihara T, Kise H, Hoshiai M, Matsuura H, Horie M..
2. 発表標題 Early Repolarization Syndrome Caused by a de novo KCND3 Gain-of-Function 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 Fukumoto D, Ohno S., Makiyama T, Kubo T, Kitaoka H, Matsuura H, Horie M.
2. 発表標題 Functional Analysis of Mutant Nav1.5 Channels Clarified Severe Phenotype of a Female Patient with Compound SCN5A Mutations.
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 大野聖子、和田悠子、堀江稔
2. 発表標題 不整脈原性右室心筋症に特異的な遺伝子変異の病原性を考える
3. 学会等名 第4回日本心筋症研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大野聖子
2. 発表標題 ゲノム医療を活用した不整脈診療
3. 学会等名 第66回日本心臓病学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大野聖子
2. 発表標題 遺伝性不整脈の遺伝子診断
3. 学会等名 第22回日本心不全学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大野聖子、中右弘一、真鍋博美、吉田葉子、青木寿明、藤田修平、牧山武、堀江稔
2. 発表標題 不整脈を呈するCALM2変異キャリアの特徴
3. 学会等名 第23回日本小児心電学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ohno S., Ozawa J, Fukuyama M, Makiyama T, Horie M
2. 発表標題 An NGS-based genotyping in LQTS; minor genes are no longer minor
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 Ohno S., Sonoda K, Horie M.
2. 発表標題 Genetic Background of ARVC
3. 学会等名 第83回日本循環器学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ohno S
2. 発表標題 Clinical use of genetic analysis for the inherited primary arrhythmia syndromes
3. 学会等名 第83回日本循環器学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

国立循環器病研究センター 研究所 分子生物学部 http://www.ncvc.go.jp/res/divisions/bioscience/ 滋賀医科大学 循環器内科 http://www.shiga-med.ac.jp/~hqmed1/research/

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

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
---------	---------