

令和 3 年 6 月 17 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K08100

研究課題名(和文) 遺伝性不整脈の新規原因遺伝子の同定と不整脈発症機序の解明および有効治療薬の決定

研究課題名(英文) Gene analysis for novel causative mutations in an inherited arrhythmia and determination of the underlying mechanism of arrhythmia

研究代表者

林 研至 (Hayashi, Kenshi)

金沢大学・保健学系・准教授

研究者番号：00422642

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)：遺伝性不整脈は心臓突然死の原因として重要な疾患であり、その病態を把握し、これを未然に防ぐことが重要である。我々は、遺伝性不整脈であるQT延長症候群66症例、ブルガダ症候群32症例、先天性徐脈32症例、不整脈原性右室心筋症17症例、孤立性心房細動6症例に対して網羅的遺伝子解析を行った。このうち、先天性徐脈23症例に対して全エクソン解析を行い、見いだされた稀なバリエーションに対し、家族解析および機能解析を行った。ACMGガイドラインを用いて病的意義を決定したところ、12個のpathogenicあるいはlikely pathogenic variantsを11症例(48%)に見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

次世代シーケンサーによる網羅的遺伝子解析により、従来の方法で見逃されていた数多くの遺伝子変異を見出すことができた。これまで機能解析が困難だった非イオンチャネル遺伝子に対し、CRISPR/Cas9システムを用いてゼブラフィッシュの遺伝子改変を行い、ゼブラフィッシュ胚の心臓の光学マッピング、活動電位測定、体表面心電図測定といった画期的な方法で数日間以内に遺伝子変異の病的意義を明らかにすることができた。

研究成果の概要(英文)：Inherited arrhythmia can cause sudden cardiac death. It is important to determine the underlying mechanism and prevent the sudden cardiac death. We performed candidate gene analysis or whole exome sequence for inherited arrhythmia including long QT syndrome (n=66) Brugada syndrome (n=32), inherited bradyarrhythmia (n=32), arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (n=17), and lone atrial fibrillation (n=6) using a next generation sequencer. We performed whole exome sequence of 23 probands diagnosed with early-onset (<65 years) inherited bradyarrhythmia and analysed 117 genes linked to arrhythmogenic diseases or cardiomyopathies. Of 23 inherited bradyarrhythmia probands, we successfully identified pathogenic or likely pathogenic variants in 11 probands (48%).

研究分野：不整脈

キーワード：遺伝性不整脈 次世代シーケンサー 機能解析

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

遺伝性不整脈は心臓突然死(SCD)の原因として重要な疾患群である。遺伝性不整脈におけるSCDは一般に若年から中年層で発症することから、その病態を把握し、これを未然に防ぐことが重要である。過去20年間の分子遺伝学的研究の進歩により、遺伝性不整脈の多くが、細胞骨格タンパク、接着因子、イオンチャネルやその関連膜蛋白機能を司る各種遺伝子の変異によって発症することが解明された。

近年の遺伝子解析技術の発展により、次世代シーケンサーを用いて拡大候補遺伝子解析あるいは全エクソン解析が可能となった。その結果、既知遺伝子だけでなく、新規候補遺伝子の希少変異を速やかに同定することが可能になった。その一方で数多くの意義の不明な変異 variant of unknown significance (VUS)が見いだされるようになり、その病原性を決定することが極めて重要である。さらに、その変異による不整脈発症機序を明らかにし、最終的に有効な不整脈治療を探索し、決定することが重要である。

### 2. 研究の目的

本研究では遺伝性不整脈であるQT延長症候群(LQTS)、ブルガダ症候群(BrS)、先天性徐脈(CCD)、不整脈原性右室心筋症(ARVC)、孤立性心房細動(lone AF)症例のうち、主要候補遺伝子に希少変異を見出さなかった症例に対し、次世代シーケンサーを用いて網羅的遺伝子解析を行う。見いだされた既知遺伝子および新規候補遺伝子の希少変異に対し、家族解析および機能解析を行い、その病的意義を決定する。蛋白切断型変異 protein truncating variant (PTV)あるいは新規候補遺伝子変異に対し、ゼブラフィッシュのオルソログである遺伝子をモルフォリノあるいはCrispr/Cas9技術を用いて破壊し、ノックアウトゼブラフィッシュを作成する。胚および成魚の詳細な機能評価を行い、原因遺伝子変異の決定および不整脈発症機序を明らかにし、変異遺伝子の機能を調節する疾患治療薬の有効性を評価する。

### 3. 研究の方法

#### 遺伝性不整脈症例の集積および遺伝子解析

北陸地方を中心に全国より遺伝性不整脈(LQTS、BrS、CCD、ARVC、lone AF)家系を収集した。主要候補遺伝子のサンガーシーケンスを行い、明らかな希少変異が認められなかった症例に対し、網羅的解析を行った。全エクソン解析はタカラバイオ株式会社に依頼し、拡大候補遺伝子解析はTruSight Cardio Sequencing Kit (illumina社、174遺伝子の解析)を用いて本学で施行した。

#### ゲノムインフォマティクスによる病原性の評価

dbSNPに未登録であり、公共データベース ExAC, ESP6500, HGVD のいずれにおいてもマイナーアレル頻度 0.1%以下あるいは未登録なミスセンス変異あるいは PTV を抽出した。さらに SIFT, PolyPhen 2, CADD などの蛋白機能予測ソフトを用い、病原性のある希少変異を抽出した。

#### 家族解析

家系調査を行い、家族に対してカスケードスクリーニングを行った。で見いだされた変異の遺伝型 - 表現型が一致した遺伝子変異に対し、さらに以下の機能解析を行った。

#### パッチクランプ法による電気生理学的検討

イオンチャネルやその関連蛋白の遺伝子変異に対し、同定した遺伝子変異を動物培養細胞に導入し、パッチクランプ法にて変異チャネルの電気生理学的特徴を評価した。得られた電気生理学的実験データを基にコンピュータ・シミュレーションを行い、遺伝子変異が臨床病型を引き起こすメカニズムを解明した。

#### ゼブラフィッシュ胚を用いた遺伝性不整脈機能評価、不整脈発症機序の解明

PTV あるいは新規候補遺伝子変異に対し、Crispr/Cas9 技術あるいはモルフォリノを用いてゼブラフィッシュのオルソログをノックアウトし、その表現型を詳細に観察した。Crispr/Cas9 技術では、sgRNA/Cas9 をゼブラフィッシュ胚の 1 cell stage にマイクロインジェクションし、2 日後に体細胞の挿入欠失変異を確認した。マイクロインジェクション後 2 ~ 3 日の時点で機能評価を行った。機能評価法として、心電図測定(心拍数、PQ, QRS, QTなどを計測)、心筋活動電位測定(APDなどを計測)、光学顕微鏡下での心房・心室の拍動観察(心拍数、規則性などを評価)、心機能評価(心房心室容積、駆出率などを測定)、光学マッピング(刺激伝導速度を測定)を用いた。

#### バリエーションの病的意義決定

米国臨床遺伝学会(ACMG)/分子病理学協会(AMP)のガイドラインに従ってバリエーションの病的意義を5つに分類した: pathogenic, likely pathogenic, uncertain significance, likely benign, and benign。

#### ヘテロ接合性変異体アレルを有する成魚の作成

受精後 2-3 ヶ月で野生型ゼブラフィッシュと異種交配させ、その胚より生殖細胞の挿入欠失変異の確認を行ない、最終的に 4 - 6 ヶ月かけてヘテロ接合性変異体アレルを有する成魚を作成し、

機能解析を行った。

#### 4. 研究成果

##### 遺伝性不整脈症例の遺伝子解析

全国より集積した遺伝性不整脈症例に対して TruSight Cardio Sequencing Kit を用いた拡大候補遺伝子解析あるいはタカラバイオ株式会社で全エクソン解析を行った。LQTS 66 症例、BrS 21 症例、CCD 9 症例、ARVC 17 症例、Lone AF 6 症例に対して拡大候補遺伝子解析を行い、BrS 11 症例、CCD 23 症例に対しで全エクソン解析を行った。

##### CCD 症例に対する遺伝子解析と機能解析

全エクソン解析を行った CCD 症例について詳細な検討を行った。

CCSD23 症例の診断時平均年齢は  $40 \pm 16$  歳であった。23 症例のうち、12 症例 (52%) が女性、13 症例 (57%) が洞不全症候群、17 症例 (74%) が房室ブロックであり、18 症例 (78%) がペースメーカー移植術を受けていた。13 症例 (57%) にペースメーカー移植術の家族歴を認めた。心エコー図指標では平均左室駆出率は正常であった。

遺伝子解析の結果、EMD と LMNA の 5 つの蛋白切断型変異 (PTVs) を見出した。米国臨床遺伝学会 (ACMG) / 分子病理学協会 (AMP) のガイドラインに従い、これらのバリエーションは Pathogenic と考えられた。これら 5 つの PTVs の他に、1 つの PTV と 14 の missense variants が gnomAD あるいは HGVD で報告されておらず、1 つの PTV と 20 の missense variants が in silico 解析で deleterious と考えられた。

CCSD に関与する PTVs の病的意義を評価する目的で CRISPR/Cas9-mediated gene knock-out による in vivo zebrafish assay を行った。LMNA の PTV である c. 339dupT, p. K114XfsX1 の機能評価を行ったところ、sgRNA+Cas9 injected embryos の平均心拍数は sgRNA のみあるいはコントロールの胚と比べて有意に少なかった。ゼブラフィッシュ胚の心臓の voltage mapping において、single guide (sg)RNA+Cas9 injected embryos の心室の平均伝導速度は sgRNA injected embryos (コントロール) と比べて有意に低値であった。次に EMD の 2 つの PTVs (p. Q222X and p. W226X) の機能評価を行った。ゼブラフィッシュ emd をノックアウトさせた emd aCRISPR embryos の平均心拍数は tracrRNA-injected embryos (コントロール) と比較して有意に低値であった。emd aCRISPR embryos の心室の mean conduction velocities は tracrRNA-injected embryos (コントロール) と比較して有意に低値であった。

SA block, AV block, marked QT prolongation を認めた症例で SCN5A P1824A と KCNH2 R269W が見いだされ、両バリエーションは ACMG ガイドラインでは VUS と判断された。パッチクランプ法による機能解析を行ったところ、両バリエーションともに機能低下変異であった。シミュレーション解析の結果、KCNH2 R269W+SCN5A P1824A により、mid-myocardial action potential duration の 32% 延長を認めた。また、patient peripheral SAN cell model において、mutational changes により徐拍化を認めた。

4 症例において、SCN10A の 1 つの PTV と 5 つの rare missense variants を見出した。パッチクランプ法による機能解析を行ったところ、3 バリエーションで機能低下、1 バリエーションで機能亢進を認めた。

洞不全症候群で見いだされた MYH6 遺伝子のミスセンスバリエーションに対し、ゼブラフィッシュを用いて機能解析を行った。ATG-MO を用いて myh6 knockdown したところ、myh6 morphants (n=73) は non-injected embryos (n=75) と比較して有意な心拍数低下を認めた。ATG-MO と MYH6 WT (n=69) あるいは R1252Q cRNA (n=70) を同時にマイクロインジェクションしたところ、non-injected embryos と比較して心拍数が増加した。myh6 MO と MYH6 WT cRNA の同時注入により velocities の改善を認めたが、MYH6 R1252Q cRNA では低下したままであった。

13 バリエーションの機能解析を行い、LMNA, EMD, KCNH2, SCN5A, SCN10A, MYH6 の 12 バリエーションに機能異常を認めた。機能異常を認めた 12 バリエーションのうち 7 バリエーションはもともと VUS と判定されており、機能解析結果を考慮した結果、最終的に likely pathogenic と判定された。

CCSD23 症例に対し不整脈および心筋症関連 117 遺伝子の網羅的解析を行い、12 個の pathogenic あるいは likely pathogenic variants を 11 症例 (48%) に認めた。5 症例は encoding nuclear envelope proteins をコードする遺伝子のバリエーションを認めた。5 症例は ion channels をコードする遺伝子のバリエーションを認めた。1 症例は MYH6 のバリエーションを認めた。SCN10A は CCSD の主要原因遺伝子である可能性があると考えられた。

本研究の内容は Cardiovasc Res 誌に報告した。

##### LQTS で見いだされる VUS に対する新しい機能解析方法の確立

イオンチャネル遺伝子のバリエーションの機能評価のため、現在ではパッチクランプ法で VUS の病的意義を決定しているが、ときに症例の臨床症状と機能解析結果が一致しないことがある。ゼブラフィッシュを用いた LQTS の VUS の機能評価法が有用かどうか検討した。

Crispr/Cas9 法を用いてゼブラフィッシュ kcnq1 遺伝子のホモ接合性の欠失変異を有する成魚 (kcnq1del/del) を作成した。ホモ接合性変異体どおしを交配し得られた胚 (受精後 72 時間) より心臓を摘出し、ガラス微小電極を用いて心臓の活動電位を測定した。また、受精直後の胚にヒト WT KCNQ1 cRNA および LQTS 症例で見いだされた変異 cRNA (KCNQ1 S277L) を注入し、72 時間後に活動電位を評価した。

ゼブラフィッシュ kcnq1del/del の心臓活動電位持続時間は野生型に比べて有意な延長を認め

た。kcnq1del/del にヒト WT KCNQ1 cRNA の注入したところ、その活動電位持続時間は有意に短縮したが、変異 cRNA を注入してもレスキューされなかった。このように、本解析法は KCNQ1 バリエーションの機能評価として有用である可能性がある。今後、LQTS 症例で見いだされたさまざまな KCNQ1 変異 cRNA を注入し、活動電位を評価し、本解析方法の有用性を確立する。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 14件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Hayashi K, Teramoto R, Nomura A, Fujino N, Takamura M, et al.	4. 巻 13
2. 論文標題 Impact of functional studies on exome sequence variant interpretation in early-onset cardiac conduction system diseases.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cardiovasc Res.	6. 最初と最後の頁 2116-2130
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/cvr/cvaa010.	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, Hayashi K, 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 Okumura K, Tomita H, Nakai M, Kodani E, Akao M, Suzuki S, Hayashi K, Sawano S, Goya M, Yamashita T, Fukuda K, Ogawa H, Tsuda T, Isobe M, Toyoda K, Miyamoto Y, Miyata H, Okamura T, Sasahara Y for the J-RISK AF Research Group.	4. 巻 3
2. 論文標題 Risk Factors associated with ischemic stroke in Japanese patients with nonvalvular atrial fibrillation.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 JAMA Network Open.	6. 最初と最後の頁 e202881
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1001/jamanetworkopen.2020.2881.	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 Mahmuda N, Yokoyama S, Munesue T, Hayashi K, Yagi K, Tjuji C, Higashida H.	4. 巻 8
2. 論文標題 One single nucleotide polymorphism of the TRPM2 channel gene identified as a risk factor in bipolar disorder associates with autism spectrum disorder in a Japanese population.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Diseases.	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） 10.3390/diseases8010004.	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 Kurata Y, Tsumoto K, Hayashi K, Hisatome I, Kuda Y, Tanida M.	4. 巻 10
2. 論文標題 Multiple Dynamical Mechanisms of Phase-2 Early Afterdepolarizations in a Human Ventricular Myocyte Model: Involvement of Spontaneous SR Ca (2+) Release.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Front Physiol.	6. 最初と最後の頁 1545
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphys.2019.01545.	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 Chikata A, Kato T, Usuda K, Fujita S, Takaoka M, Tsuda T, Hayashi K, Furusho H, Takamura M.	4. 巻 31
2. 論文標題 Optimization of the hot balloon ablation strategy using real-time pulmonary vein potential monitoring.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Cardiovasc Electrophysiol.	6. 最初と最後の頁 163-173
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jce.14313.	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 Hodatsu A, Fujino N, Uyama Y, Tsukamoto O, Imai-Okazaki A, Yamazaki S, Seguchi O, Konno T, Hayashi K, Kawashiri MA, Asano Y, Kitakaze M, Takashima S, Yamagishi M.	4. 巻 6
2. 論文標題 Impact of cardiac myosin light chain kinase gene mutation on development of dilated cardiomyopathy.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ESC Heart Fail.	6. 最初と最後の頁 406-415
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ehf2.12410.	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 Tsuda T, Hayashi K, Fujino N, Konno T, Tada H, Nomura A, Tanaka Y, Sakata K, Furusho H, Takamura M, Kawashiri MA, Yamagishi M; Hokuriku-Plus AF Registry Investigators.	4. 巻 16
2. 論文標題 Effect of hypertrophic cardiomyopathy on the prediction of thromboembolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Heart Rhythm.	6. 最初と最後の頁 829-837
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.hrthm.2018.11.029.	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 Tsuda T, Nomura A, Hayashi K	4. 巻 16
2. 論文標題 Reply to the Editor- Patients with atrial fibrillation with hypertrophic cardiomyopathy: Do we need new stroke risk stratification?	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Heart Rhythm.	6. 最初と最後の頁 e56-e57
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.hrthm.2019.04.001.	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 Yamagishi M, Tsuda T, Kato T, Furusho H, Hayashi K; Hokuriku?plus AF Registry Research Group.	4. 巻 34
2. 論文標題 Cost-effectiveness for prevention of thromboembolism by anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation: additional analysis from the Hokuriku-Plus AF Registry.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Heart Vessels.	6. 最初と最後の頁 1024-1030
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00380-018-01333-6.	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 林 研至	4. 巻 4992
2. 論文標題 QT間隔の測定法とQT延長症候群の診断の流れ	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本医事新報	6. 最初と最後の頁 20-29
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 Yamada Noriaki, Asano Yoshihiro, Hayashi Kenshi, et al.	4. 巻 印刷中
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 印刷中
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 Hodatsu Akihiko, Fujino Noboru, Uyama Yuki, Tsukamoto Osamu, Imai Okazaki Atsuko, Yamazaki Satoru, Seguchi Osamu, Konno Tetsuo, Hayashi Kenshi, Kawashiri Masa aki, Asano Yoshihiro, Kitakaze Masafumi, Takashima Seiji, Yamagishi Masakazu	4. 巻 6
2. 論文標題 Impact of cardiac myosin light chain kinase gene mutation on development of dilated cardiomyopathy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ESC Heart Failure	6. 最初と最後の頁 406 ~ 415
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ehf2.12410	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 Tanaka Yoshihiro, Hayashi Kenshi, Fujino Noboru, Konno Tetsuo, Tada Hayato, Nakanishi Chiaki, Hodatsu Akihiko, Tsuda Toyonobu, Nagata Yoji, Teramoto Ryota, Yoshida Shohei, Nomura Akihiro, Kawashiri Masa-aki, Yamagishi Masakazu	4. 巻 34
2. 論文標題 Functional analysis of KCNH2 gene mutations of type 2 long QT syndrome in larval zebrafish using microscopy and electrocardiography	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Heart and Vessels	6. 最初と最後の頁 159 ~ 166
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00380-018-1231-4	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 Nagata Yoji, Yamagishi Masakazu, Konno Tetsuo, Nakanishi Chiaki, Asano Yoshihiro, Ito Shin, Nakajima Yuri, Seguchi Osamu, Fujino Noboru, Kawashiri Masa-aki, Takashima Seiji, Kitakaze Masafumi, Hayashi Kenshi	4. 巻 8
2. 論文標題 Author Correction: Heart Failure Phenotypes Induced by Knockdown of DAPIT in Zebrafish: A New Insight into Mechanism of Dilated Cardiomyopathy	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/s41598-018-26012-4	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 -

〔学会発表〕 計11件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 Kenshi Hayashi
2. 発表標題 Impact of B-type Natriuretic Peptide Level on Risk Stratification of Thromboembolism and Death in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation
3. 学会等名 The 12th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session (国際学会)
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 Kenshi Hayashi, et al.
2. 発表標題 Impact of functional studies on exome sequence variant interpretation in early-onset cardiac conduction system diseases.
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 Kenshi Hayashi, Toyonobu Tsuda, Akihiro Nomura, Noboru Fujino, Atsushi Nohara, Hiroshi Furusho, Kenji Sakata, Takeshi Kato, Chiaki Nakanishi, Hayato Tada, Yoshihiro Tanaka, Masa-aki Kawashiri, Masakazu Yamagishi, Masayuki Takamura.
2. 発表標題 Predictors for Exacerbating Kidney Function in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation: The Hokuriku-plus AF Registry.
3. 学会等名 Annual Meeting of the Japanese Heart Rhythm Society 2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 林 研至
2. 発表標題 非弁膜症性心房細動を合併した肥大型心筋症の血栓塞栓症発症リスク
3. 学会等名 第5回日本心筋症研究会(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kenshi Hayashi, Akihiro Nomura, Ryota Teramoto, Yoshihiro Asano, Noboru Fujino <sup>1</sup> , Hiroshi Furusho, Kenji Sakata, Takeshi Kato, Hayato Tada, Chiaki Nakanishi <sup>1</sup> , Toyonobu Tsuda <sup>1</sup> , Seiji Takashima, Masakazu Yamagishi, Masa-aki Kawashiri, and Masayuki Takamura
2. 発表標題 Impact of functional studies on exome sequence variant interpretation in early-onset cardiac conduction system diseases
3. 学会等名 The 64th Annual Meeting of the Japan Society of Human Genetics
4. 発表年 2019年

1 . 発表者名 Kenshi Hayashi, Akihiro Nomura, Yoshihiro Asano, Manu Beerens, Yasutaka Kurata, Noboru Fujino, Hayato Tada, Calum A MacRae, Seiji Takashima, Masakazu Yamagishi
2 . 発表標題 EXOME SEQUENCING AND FUNCTIONAL ANALYSIS FOR PATIENTS WITH EARLY ONSET CARDIAC CONDUCTION-SYSTEM DISEASES
3 . 学会等名 INTERNATIONAL ACADEMY OF CARDIOLOGY ANNUAL SCIENTIFIC SESSIONS 2018 23rd WORLD CONGRESS ON HEART DISEASE ( 国際学会 )
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Kenshi Hayashi, Toyonobu Tsuda, Akihiro Nomura, Noboru Fujino, Masakazu Yamagishi
2 . 発表標題 J Wave for Predicting Cardiac Events in Hypertrophic Cardiomyopathy
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 Kenshi Hayashi, Toyonobu Tsuda, Akihiro Nomura, Noboru Fujino, Atsushi Nohara, Kenji Sakata, Chiaki Nakanishi, Hayato Tada, Yoshihiro Tanaka, Masa-aki Kawashiri, and Masakazu Yamagishi
2 . 発表標題 Predictors for Exacerbating Kidney Function in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation: The Hokuriku-plus AF Registry
3 . 学会等名 AHA Scientific sessions 2018 ( 国際学会 )
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Kenshi Hayashi, Kunio Ohta, Takekatsu Saito, Noboru Fujino, Yasuhiro Todo, Kenji Sakata, Hayato Tada, Akihiro Nomura, Toyonobu Tsuda, Yoshihiro Tanaka, Masakazu Yamagishi, Masa-aki Kawashiri
2 . 発表標題 Cardiac Events during Competitive Sports and Daily Activities in Children and Adolescents with Long QT Syndrome
3 . 学会等名 JCS2019
4 . 発表年 2019年

1. 発表者名 Kenshi Hayashi, Noboru Fujino, Hiroshi Furusho, Soichiro Usui, Kenji Sakata, Takeshi Kato, Toyonobu Tsuda, Satoru Niwa, Kazutaka Takeuchi, Masa-aki Kawashiri, Masakazu Yamagishi.
2. 発表標題 Rare SCN10A variants associated with cardiac conduction system diseases
3. 学会等名 ESC2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kenshi Hayashi, Ryota Teramoto, Akihiro Nomura, Yoshihiro Asano, Manu Beerens, Yasutaka Kurata, Noboru Fujino, Hiroshi Furusho, Kenji Sakata, Takeshi Kato, Hayato Tada, Chiaki Nakanishi, Toyonobu Tsuda, Calum A MacRae, Seiji Takashima, Masakazu Yamagishi Masa-aki Kawashiri, and Masayuki Takamura.
2. 発表標題 Impact of functional studies on exome sequence variant interpretation in early-onset cardiac conduction system diseases
3. 学会等名 JCS2020
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 加藤 武史、松尾 征一郎、林 研至、他	4. 発行年 2020年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 392
3. 書名 不整脈診療ロジック×プラクティス	

〔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	野村 章洋  (Nomura Akihiro)  (30707542)	金沢大学・附属病院・特任准教授   (13301)	

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	藤野 陽  (Fujino Noboru)  (40361993)	金沢大学・保健学系・准教授    (13301)	

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		
米国	Brigham and Women's Hospital	Harvard Medical School	