

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 10 月 21 日現在

機関番号：84404

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K15894

研究課題名(和文)ブルガダ症候群研究の新展開：ゲノムによる突然死リスク予測と線維化機序の解明

研究課題名(英文)Elucidation of genetic predispositions to cardiac sudden death in Brugada syndrome

研究代表者

石川 泰輔 (ISHIKAWA, TAISUKE)

国立研究開発法人国立循環器病研究センター・オープンイノベーションセンター・室長

研究者番号：60708692

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：東アジア人の中年男性の夜間突然死を特徴とするブルガダ症候群(BrS)において、突然死リスクを推測する決定的な手法はない。そこで752名の日本人BrS患者と1146名の日本人対照群のゲノムワイド関連解析を行い、複数の突然死リスクバリエントを見出した。他人種では再現されなかったため、日本人ゲノムに認められる人種特異的リスクバリエントであると考えた。そこで日本人BrS患者の突然死リスクバリエント周囲のディープシーケンスを行ったところ、突然死リスクバリエントと連鎖する候補バリエントを見出した。現在バリエントと突然死リスクをつなぐ分子機序を解明するため細胞系の実験を実施している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ブルガダ症候群(BrS)は中年男性に好発する心臓突然死だが、誰にいつ起こるか予測する手法がない。BrSには家族歴が認められ遺伝する側面があることからゲノムに心臓突然死のリスクを予測するものがあると考え、BrSと対照群のゲノムワイド関連解析を行って突然死リスクに関連するSNPを複数同定した。この結果は他人種では再現されなかったため日本人特異的であると考えた。周辺配列をシーケンスすると、この日本人らしさに関与すると思われるバリエントを複数同定した。現在これらがどのようにして心臓突然死に関与するか明らかにする実験を進めており、これによって突然死予防法の確立につながると考えられる。

研究成果の概要(英文)：There is no definitive methods to estimate the risk of sudden cardiac death in Brugada syndrome (BrS), which is characterized by nocturnal fetal arrhythmia among middle-aged men. To identify the genetic variants for the sudden death, we performed a Genome-Wide Association Study on 752 Japanese BrS patients and 1146 Japanese controls, and found multiple risk variants for sudden death. Since it was not replicated in other races, we considered the variant to increase the risks of sudden death race-specifically. We next performed deep sequencing around the sudden death risk variant in Japanese BrS patients and found candidate variants associated with sudden death. We are now conducting experiments on the cellular system to elucidate the molecular mechanisms that link variants to the risk of sudden death.

研究分野：循環器病遺伝学

キーワード：心臓突然死 ブルガダ症候群 リスク層別化 次世代シーケンス

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

ブルガダ症候群(以下、BrS)は右側前胸部誘導における coved 型 ST 上昇と心臓突然死を特徴とする遺伝性不整脈である。1992 年に Brugada らによって、右脚ブロック所見と突然死家族歴を主な所見とする 8 例の報告から、当初より遺伝子との関連が疑われてきた。1998 年に Chen らが心筋ナトリウムチャンネル *SCN5A* の変異が BrS の原因遺伝子であると報告して以来、*SCN5A* 変異は 300 以上が報告され、BrS の原因遺伝子の筆頭となった<sup>3</sup>。BrS と *SCN5A* 変異を結ぶ理由として、実際に BrS 患者の臨床像として心臓伝導障害を伴うことや心房性不整脈を伴うこと、さらに上室性不整脈の *SCN5A* 変異キャリアに男性優位性があるという点は BrS とオーバーラップする所見である。一方で *SCN5A* 以外にこれまで 20 以上の原因遺伝子候補が報告されてきたが、大きな家系で疾患との関連が示されていないことや続報に欠けることから、*SCN5A* 以外の遺伝子の意義は極めて薄いと考えられている。

*SCN5A* 変異と心臓突然死の関連については欧州人のコホート研究では否定的な研究があるが、これは比較的予後の良い家族メンバーが組み込まれていることが考えられる。逆に例数は少ないが *SCN5A* 変異が心臓突然死のリスクであることを示した研究もある。2017 年には日本人 BrS415 名のコホートにおいて、*SCN5A* 変異のうち in silico 解析で pathogenic と判断された 60 名の予後が残りの 355 名よりも悪いことが示され、*SCN5A* 変異を悪性度により選別することが BrS 患者の突然死リスク層別化に有用であることが分かった。

## 2. 研究の目的

しかし依然として *SCN5A* 陰性群における心臓突然死リスクは確定していない。288 名の *SCN5A* 陰性群に全エクソン解析を実施し、*SCN5A* 以外の BrS 関連 22 遺伝子についてバリエーションキャリアとノンキャリアに分けて予後と比較したが、有意な差は見られなかった。これらの結果を受けて、BrS において心臓突然死のリスクバリエーションはエクソン領域でなく、イントロンや遺伝子間領域にあると考えられ、ゲノムワイド関連解析により心臓突然死リスク遺伝子座を特定する研究計画が立てられた。

## 3. 研究の方法

### 1) SNP タイピングと BrS 型心電図リスク遺伝子座の同定

右側前胸部誘導にて、肋間を問わずタイプ 1-ST 上昇が確認できた BrS 患者 752 名について、インフォームドコンセント取得後に末梢血からゲノムを抽出した。各患者はサンガー法によって *SCN5A* 変異が調べられた後、Infinium CoreExome-24 チップと iScan (イルミナ)を用いてゲノムワイドに SNP タイピングを行った。アレイには 307,342 のマーカーが搭載されていた。対照となる、日本人健常者 1146 名のゲノムデータは既已取得されていた。これらの手順は関係した全施設の倫理審査委員会にて承認を得たのちに行われた。BrS 型心電図リスク遺伝子座は GWAS によるタイピングののち主成分分析により 6 名を除いた。その後 imputation 法により欠損アリルデータの補完を行い、BrS 型心電図リスク遺伝子座を同定した。

### 2) 致死性不整脈リスク遺伝子座の同定

BrS 患者 752 名に含まれる致死性不整脈経験 214 例と無症候 326 例のデータを比較して、致死性不整脈発症に関連するゲノム領域を特定した。さらにリスク SNP が相加的効果を持って突然死リスクを上昇させることを確認した。生存曲線解析は初回致死性イベントをエンドポイントとし、致死性イベント未経験例については最終生存確認日を打ち切り日として、Kaplan-Meier 曲線を作成した。Log-rank 検定によって統計学的有意差の検定を行った。

### 3) 突然死発生予測能と生命予後解析

同定された SNP と致死性イベントの関連を調べるために、全 BrS 患者の予後解析データを使って生存時間解析を行った。また SNP による致死性イベントの予測能を評価するために ROC 曲線を作成した。この 2 つにおいて有意差が確認されれば、BrS 突然死のリスク SNP が数値化されたリスク予測能力と合わせて示されると考えた。

### 4) 突然死関連ゲノム配列の特定

致死性不整脈リスク SNP 周囲の突然死関連ゲノム配列を次世代シーケンサにより解読した。致死性不整脈 SNP のリスクアリルを持つ患者と持たない患者を対象に、小規模な塩基配列異常を同定できるショートリードシーケンスによって *SCN5A* 周辺の解読を行った。ターゲット領域は 3) で同定したタグ SNP から日本人ゲノムにおいて  $R^2 > 0.2$  となる領域とした。検出した突然死リスク配列候補が本当に BrS における突然死リスクと関連しているか調べるために、日本人 BrS コホートの致死性不整脈経験 214 例と無症候 326 例で、突然死リスク配列の頻度を比較した。

### 5) 統計処理

これら研究の統計処理は PLINK、JMP Pro、SPSS medical を用いて行われた。GWAS ではゲノムワイド有意水準 ( $5.0 \times 10^{-8}$ ) が、それ以外の検定では  $p < 0.05$  が有意水準として使われた。

## 4. 研究成果

### 1) SNP タイピングと BrS 型心電図リスク遺伝子座の同定

日本人の BrS 型心電図に関連する遺伝子座はこれまでに報告がなく、欧米人について行われた GWAS の再現コホートでのみ用いられた。そこで本研究では、改めて日本人 BrS 患者の BrS 型心電図に関連する遺伝子座を特定する GWAS を行った。この際、BrS 型心電図リスク遺伝子座は GWAS によるタイピングののち主成分分析により 6 名を除いた。その結果、先行研究の欧米人 BrS-GWAS 研究で同定された 3 つの遺伝子座のうち、*SCN10A* と *HEY2* がゲノムワイド有意水準に達し、欧米人と日本人ともに *SCN10A* と *HEY2* のコモンバリエーションが BrS 型心電図に見られる右側胸部誘導の type1 ST 上昇に関連していることが分かった (表 1)。先行研究で同定されたもう一つの *SCN5A* 遺伝子座については有意水準には達しなかったものの、傾向は確認された。

表 1 先行研究の欧米人 BrS と日本人 BrS の GWAS で同定された BrS 型心電図に関連する SNP は強い連鎖にあった。

遺伝子	日本人	欧米人	R2 (日本人)
<i>SCN10A</i>	rs6790396	rs10428132	1.0
<i>HEY2</i>	rs67084866	rs9388451	0.99

### 2) 致死性不整脈リスク遺伝子座の同定

BrS 患者 746 名に含まれる致死性不整脈経験 214 例と無症候 326 例のデータを比較して、致死性不整脈発症に関連するゲノム領域を探索したところ、ゲノムワイド有意水準 ( $5.0 \times 10^{-8}$ ) に達する SNP は同定されなかったが、複数個の高い有意性を示す SNP を特定した (表 2)。これらはいずれも既知の心疾患や不整脈関連遺伝子でなく、新規遺伝子座であった。

表2 致死性不整脈リスク SNP のアリル頻度の比較

SNP	致死性不整脈例	無症候例
SNP 1	41.4%	28.1%
SNP 2	36.7%	22.5%
SNP 3	8.4%	2.5%
SNP 4	35.1%	22.4%

### 3) 突然死発生予測能と生命予後解析

ゲノムワイド有意水準 ( $5.0 \times 10^{-8}$ ) に達さないかわりに、これら SNP が長期にわたって致死性不整脈リスクとなるとすれば、生存曲線解析により突然死や致死性不整脈イベントをエンドポイントとした生存曲線解析により有意差を見出せると考えた。その結果一つを除き、リスクアリルホモキャリアは Log-rank 検定で有意に早期に致死性不整脈を経験することが分かった。ホモキャリアとノンキャリアの中央値の差は 4.6~10.3 年であった。

また Cox 比例ハザードモデルにて、BrS 型心電図リスク SNP と致死性不整脈リスク SNP を評価したところ、致死性不整脈リスク SNP がハザード比 1.46~1.61 でリスクを上昇させることが分かった。

表3 Cox ハザードモデルによる致死性不整脈 SNP の評価

SNP	Coefficients (95% CI)	偽発見率
SNP 1	1.46 (1.10-1.94)	0.065
SNP 2	1.61 (1.22-2.11)	0.009
SNP 3	1.50 (1.04-2.16)	0.107

続いてこれら致死性不整脈リスク SNP による突然死発生予測能を ROC 曲線にて解析したが、C 統計量は 0.65 (感度 0.59、特異度 0.61) でやや弱かった。

### 4) 突然死関連ゲノム配列の特定

さらに分子機序に焦点を当てるため、今回同定した致死性不整脈リスク SNP 周辺の未知の配列が、致死性不整脈リスクを高める配列であることを確かめるため、次世代シーケンサを用いてリシーケンシングを行った。次世代シーケンスタargetプロンプ作成に際し、既存の欧米人ゲノムを中心にビルドされたリファレンスゲノム配列をもとにすると、日本人やアジア人に多いという人種特異的なゲノム配列を見落とす可能性があると考え、10kbp 以下の PCR アンプリコンを作成してシーケンスした。

PCR アンプリコン作成時アガロースゲルにて大きなバンド位置の異常は確認されなかったため、当該領域には極端に大きな欠損や挿入が無いことを確認した。シーケンスにより収集した配列データは日本リファレンスゲノムデータ JG1 にマッピングし、致死性不整脈リスクアリルと連鎖する稀少バリエーションを探索したが同定できなかった。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

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 e0227393
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 D. P., 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 Kawano H., Ishimatsu T., Kawamura K., Ishijima M., Hayashi T., Ishikawa T., Makita N., Maemura K.	4. 巻 -
2. 論文標題 Pathological Features of Lamin Cardiomyopathy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 in press
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 オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 石川泰輔, 蒔田直昌	4. 巻 272
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 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 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 Nakajima K., Aiba T., Makiyama T., Nishiuchi S., Ohno S., Kato K., Yamamoto Y., Doi T., Shizuta S., Onoue K., Yagihara N., Ishikawa T., et al.	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 Arimura T., Muchir A., Kuwahara M., Morimoto S., Ishikawa T., Du C.-K., Zhan D.-Y., Nakao S., Machida N., Tanaka R., Yamane Y., Hayashi T., Kimura A.	4. 巻 314
2. 論文標題 Overexpression of heart-specific small subunit of myosin light chain phosphatase results in heart failure and conduction disturbance	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology	6. 最初と最後の頁 H1192 ~ H1202
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajpheart.00696.2017	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18件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 2件)

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.
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., 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 Ishikawa T.
2. 発表標題 Attempts to identify the genetic risk loci for the lethal arrhythmia in Japanese Brugada syndrome population.
3. 学会等名 第一回日本循環器学会基礎研究フォーラム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ishikawa 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 The 65th Annual Meeting of the Japan Heart Rhythm Society
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 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 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 <sup>2+</sup> 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 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 Single Cell Electrophysiological Analysis of Human iPS Cell-Derived Cardiomyocytes Generated from Long-QT Syndrome Patients Carrying a CALM2 Mutation Using a Membrane Voltage Imaging System
3. 学会等名 The 11th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石川泰輔, 佐藤誠一, 高橋一浩, 蒔田直昌
2. 発表標題 Naチャンネル 1サブユニット SCN1Bは致死性不整脈の原因遺伝子か?
3. 学会等名 第16回特発性心室細動研究会(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
3. 書名 ゼロから学ぶ Burugada症候群	

1. 著者名 村川裕二	4. 発行年 2018年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 224
3. 書名 循環器科の心電図	

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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