

令和 3 年 5 月 22 日現在

機関番号：84404

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K19550

研究課題名(和文)ギャップ結合遺伝子異常による心臓刺激伝導障害の新たな分子病態の解明

研究課題名(英文) Novel pathophysiology underlying cardiac conduction defect due to mutations of gap junction genes

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) 4,900,000円

研究成果の概要(和文)：心臓伝導障害家系に同定したCx40-Q58LとCx45-R57Hのヘテロノックインマウスの作成を試みた。Cx40-Q58Lマウスは伝導障害を示さなかったため、房室結節に発現する別のコネクシンCx30.2ノックアウトとの交配マウス(Cx40-K1/Cx30.2-K0)を作成した。研究代表者の移転に伴ってこれらのマウスの凍結胚を作成・輸送した。しかし個体復元は成功せず、これ以上の機能評価はできなかった。Cx45の変異R75HノックインマウスはCRISPR/Cas9法のほかiGONAD法も試みたがいずれも無効だった。胎生期の生命維持にCx45タンパクが重要な役割を演じている可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

Cx40変異、Cx45変異はともに伝導障害患者で同定された変異だが、Cx40変異のヘテロノックインマウスは心臓伝導障害を示さず、Cx45変異のヘテロノックインマウスは逆に、おそらく胎生致死のために樹立されなかった。これは心臓コネクシンサブユニットの分布や機能に明らかな種差があることを示唆する。将来的に心臓コネクシン病の動物モデルを作成する際には、マウス以外の動物を考慮する必要がある。

研究成果の概要(英文)：In contrast to patients with connexin mutations, Cx40-Q58L heterozygous knock-in mice showed no conduction disturbance. We also established another Cx40-Q58L mice with Cx30.2 knock-out, but we failed to restore the frozen embryos probably due to some technical problems. For Cx45-Q58L, we tried several methods including CRISPR/Cas9 and iGONAD, but we failed to establish the Cx45-R57H knock-in mice, probably because perturbations of the Cx45 protein during the embryonic stage may not be compatible with life.

研究分野：循環器内科

キーワード：ギャップ結合 コネクシン40 コネクシン45 心臓伝導障害 ノックインマウス CRISPR/Cas9 ゲノム編集 胎生致死

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

心臓ギャップ結合は心肥大・虚血などの様々な病態でリモデリングを受け、正常な刺激伝導に影響を与える。疾患にともなうこのようなギャップ結合の二次的な変化は、心臓伝導障害の病態生理としてある程度確立しているが、ギャップ結合の遺伝子異常が直接、不整脈の原因となるかどうかに関してはむしろ否定的な考えが多かった。しかし我々は、3家系の進行性心臓伝導障害家系に、ギャップ結合サブユニット(コネキシン40および45)の遺伝子変異を同定した(Makita et al. Circ AE 2012; Seki, Makita et al. J Am Coll Cardiol 2017)。これまで遺伝性不整脈の主体はイオンチャネルの遺伝子異常だと考えられてきたが、我々の研究結果は「心筋細胞間コミュニケーション異常」という新しい疾患範疇の存在を示唆する。しかし、両研究から得られた *in vitro* の研究データと患者の臨床像の間には未解決の問題が残っており、その詳細を明らかにするためには病態モデル動物を用いた *in vivo* 解析が必須である。

2. 研究の目的

本研究の目的は、ギャップ結合変異の疾患モデルノックインマウスを作成し、多面的な *in vivo* 解析を遂行することで、「心筋コネキシン病」の未知の分子病態を解明し、新規遺伝性不整脈として確立することである。具体的には、コネキシン40(Cx40)およびコネキシン45(Cx45)変異の疾患モデルノックインマウスを作成し、心電図・光学マッピング・マイクロ3次元CTなど多面的な *in vivo* 解析によって、「心臓コネキシン症候群」の未知の分子病態を解明することである。

3. 研究の方法

1) CRISPR/Cas9 ノックインマウス作成:

申請者が同定したヒトコネキシン変異(Cx40-Q58LおよびCx45-R75H)のノックインマウスを、CRISPR/Cas9ゲノム編集技術を用いて作成する。樹立したノックインマウスを用いて以下の2)-4)の研究を行い、Cx40・Cx45の遺伝子変異による細胞間コミュニケーション異常がもたらす新たな不整脈「心臓コネキシン症候群」の病態解明につなげる。

2) 心電図テレメトリーと電気生理学的解析

心電図テレメトリーを用いてCx40マウスにおける致死性不整脈の発生、Cx45マウスにおける心房電位の減衰と心房性不整脈の経過を長時間記録解析する。また麻酔下で経静脈的にノックインマウスの心臓にカテーテルを挿入する。心臓ペーシング法で心房・心室・刺激伝導系の電気生理学的解析と不整脈誘発試験を行い、ヒトの臨床像と比較する。

3) 光学マッピング:

不整脈を可視化するために、空間・時間分解能に優れた光学マッピングシステムを用いてマウスのランゲンドルフ灌流心の活動電位光学シグナルを記録し、心筋組織のギャップ結合と興奮波伝播ダイナミクスを定量的に解析する。

4) 歯骨格形成異常の3D-CT画像・組織学的解析:

Cx45マウスで、実験動物用3DマイクロX線CTを用いて歯・四肢・頭蓋などの全身硬組織の3D画像を撮影し、病理組織学的解析を行う。

4. 研究成果

Cx40の変異Q58Lのヘテロノックインマウス(Cx40-Q58L-KI)は作成に成功した。しかし心電図上、明白な伝導障害は見られなかったため、ヒトには発現しないがマウスの房室結節に発現する別のコネキシンCx30.2のホモノックアウトマウス(Cx30.2-KO)を作成し、両遺伝子の交配マウス(Cx40-KI/Cx30.2-KO)を作成した。研究責任者は2019年4月に国立循環器病研究センター(国循)に異動となったため、長崎大学の動物実験施設に依頼して3種類のマウス(Cx40-Q58L-KI, Cx30.2-KO, Cx40-KI/Cx30.2-KO)の凍結胚を作成し国循に輸送した。国循は2020年全施設移転のため動物飼育施設が7月まで使用できず、10月から個体復元作業を行った。しかし胚の作製過程に不備があったためか、個体復元できなかった。長崎大学に凍結胚作製を依頼した別系統のマウスの個体復元は成功したので、Cxマウスの凍結胚作成手技に何らかの問題があったと考えられる。

Cx45の変異R75HノックインマウスもCRISPR/Cas9法で試みた。sgRNAやオリゴを数回変えて試したが1匹も出生しなかった。また、遺伝子編集の簡便化と迅速化を図るため、野生型マウスの自然交配により着床前胚を有する子宮~卵管に核酸とCRISPR/Cas9タンパクを注入し卵管全体に電気穿孔法を行う「iGONAD法」を試みたが、これも無効であった。Cx45のホモKOは胎生致死であることは知られているが、胎生期にCx45の機能が極めて重要な役割を演じている可能性があり、このKIマウス作成は困難だと判断した。なお、Cx45のConditional KOマウスはす

でに作成し、論文化している (Seki, Makita et al. J Am Coll Cardiol 2017)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計20件（うち査読付論文 18件／うち国際共著 8件／うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Ishikawa T, Makita N. et al.	4. 巻 (in press)
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 -
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. (in	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) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 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 Teruki, 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 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 -
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 印刷中
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 Seiji, Morita Hiroshi, Ishikawa Taisuke, Makita Naomasa, Hitosugi Masahito, Matsuura Hiroshi, Ohno Seiko, Horie Minoru, Ogita Hisakazu	4. 巻 5
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., Ishijima I., 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 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Crotti L, Spazzolini C, Makita N, Schwartz P. 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 272
2. 論文標題 遺伝性不整脈のPrecision medicine	5. 発行年 2019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	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 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 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 Shimizu W., 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 Cardiol	6. 最初と最後の頁 246-254.
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 該当する

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 Circ Genom Precis Med	6. 最初と最後の頁 e001980.
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 Nakajima K., 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 Circ J	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 J Physiol	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 Gray B., Hasdemir C., Ingles J., Aiba T., Makita N., Probst V., Wilde A. A. M., Newbury-Ecob R., Sheppard M. N., Semsarian C., Sy R. W., Behr E. R.	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 Tomii Naoki, Yamazaki Masatoshi, Arafune Tatsuhiko, Kamiya Kaichiro, Nakazawa Kazuo, Honjo Haruo, Shibata Nitara, Sakuma Ichiro	4. 巻 315
2. 論文標題 Interaction of phase singularities on the spiral wave tail: reconsideration of capturing the excitable gap	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 H318 ~ H326
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajpheart.00558.2017	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35件(うち招待講演 12件/うち国際学会 16件)

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., 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 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 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, 糺谷泰, 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 2019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 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 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 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, 徹 南野
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 (招待講演) (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 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 (招待講演) (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. 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 (招待講演) (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 (招待講演) (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
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 (招待講演) (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 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計3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 ゼロから学ぶブルガダ症候群	

1. 著者名 辻幸臣 蒔田直昌 (平尾見三、小室一成編)	4. 発行年 2018年
2. 出版社 中山書店	5. 総ページ数 376
3. 書名 不整脈 識る・診る・治す	

1. 著者名 石川泰輔 蒔田直昌 (村川 裕二編)	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〕

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/project05.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	西井 明子 (関明子) (NISHII Akiko) (80408608)	東京女子医科大学・医学部・准教授 (32653)	

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	柴田 恭明 (SHIBATA Yasuaki) (80253673)	長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・准教授 (17301)	
研究分担者	本荘 晴朗 (HONJO Haruo) (70262912)	名古屋大学・環境医学研究所・准教授 (13901)	

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