

令和 4 年 6 月 22 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08538

研究課題名（和文）iPS細胞を用いた致死性遺伝性不整脈疾患の病態解明、治療法開発

研究課題名（英文）Elucidation of the pathogenesis of lethal inherited arrhythmias using iPS cells and development of therapeutic approaches

研究代表者

牧山 武（Makiyama, Takeru）

京都大学・医学研究科・特定講師

研究者番号：30528302

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、遺伝性不整脈疾患の病態解明、治療法開発を目指し、疾患特異的iPS細胞を用いた解析を行った。特に、カテコラミン誘発性多形性心室頻拍症例にて検出されたカルモジュリン遺伝子変異に関して、患者由来iPS細胞分化心筋細胞において、高頻度の早期後脱分極、遅延後脱分極、異常なCa<sup>2+</sup>波を認め、心臓リアノジン受容体（RyR2）からの筋小胞体Ca<sup>2+</sup>リークは著明に増大していた。RyR2活性評価、RyR2-CaM結合実験により、変異カルモジュリンは、野生型カルモジュリンに対してドミナント機序によりRyR2を活性化していることが示され、本変異の分子学的発症機序が解明できた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

遺伝性致死性不整脈疾患は器質的心疾患のない若年者にも突然死を来し得り、社会的影響が大きく、根本的な治療法が確立されていない。本研究対象のカルモジュリン変異による遺伝性不整脈疾患は、稀ではあるが非常に重篤な不整脈を呈する。我々は、カルモジュリン変異によるカテコラミン誘発性多形性心室頻拍のiPS細胞モデルを初めて確立し、重度の催不整脈性を再現することに成功した。また、本モデルを用いた薬効評価の知見は治療法に関するアンメット・メディカル・ニーズが大きい本疾患において臨床的に大きな意義があると考えられ、今後の新規治療法開発の強力なプラットフォームとなり精密医療への貢献が期待される。

研究成果の概要（英文）：In this study, we aimed to elucidate the pathogenesis of inherited arrhythmias and to develop therapeutic methods, using disease-specific iPS cells (iPSCs). We identified a de novo heterozygous mutation, CALM2 p.E46K in a catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia (CPVT) patient who suffered exercise-induced syncope with ventricular tachycardias. CALM2-E46K iPSC-cardiomyocytes (CMs) exhibited significantly higher frequency of triggered activities and abnormal Ca<sup>2+</sup> release events than controls. Larger Ca<sup>2+</sup> leak via cardiac ryanodine receptors (RyR2) and smaller Ca<sup>2+</sup> storage in sarcoplasmic reticulum observed in E46K-iPSC-CMs. Furthermore, we revealed a dominant facilitative effect of E46K-CaM on RyR2 using biochemical analyses. Thus, we, for the first time, established a CALM-related CPVT iPSC model which successfully recapitulated severe arrhythmogenic features and the iPSC model provides a powerful platform in developing precision medicine.

研究分野：循環器内科

キーワード：不整脈 iPS細胞 遺伝子 心筋細胞 疾患モデル

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

遺伝性致死性不整脈疾患は器質的心疾患のない若年者にも突然死を引き起こすことがあり、社会的影響が大きく、根本的な治療法が開発されていない。病因として、心臓イオンチャネル等の遺伝子異常が報告されており、我々は、従来より、難治性不整脈疾患を対象に臨床・基礎研究を行ってきた。近年、カルモジュリン遺伝子変異が重症な遺伝性 QT 延長諸侯群 (long QT syndrome: LQTS)、カテコラミン誘発性多形性心室頻拍 (catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: CPVT) を引き起こすことが報告され、"calmodulinopathy"と呼ばれる新しい疾患概念が提唱されている。カルモジュリン (CaM) は、ユビキタスに発現している  $Ca^{2+}$  センサータンパク質で、 $Ca^{2+}$  シグナルに応答して多くの細胞内システムを制御している。カルモジュリン遺伝子に関しては、異なる染色体上にある 3 つの遺伝子 (*CALM1*、*CALM2*、*CALM3*) が同一のアミノ酸配列をコードしているというユニークな特徴がある。心臓では、3 つの *CALM* 遺伝子すべてが発現し、 $Ca^{2+}$  恒常性を保つ上で重要な L 型カルシウムチャネル (L-type  $Ca^{2+}$  channel: LTCC)、心臓リアノジン受容体 (RyR2) 等のイオンチャネルの働きを制御している。

### 2. 研究の目的

本研究では、疾患発症機序や治療法が十分に解明されていないカルモジュリン遺伝子変異による CPVT (*CALM* 関連 CPVT) に関する催不整脈分子メカニズムの解明することを目指し、ヒト iPS 細胞モデル、in vitro 生化学的手法を用いた検討を行った。

### 3. 研究の方法

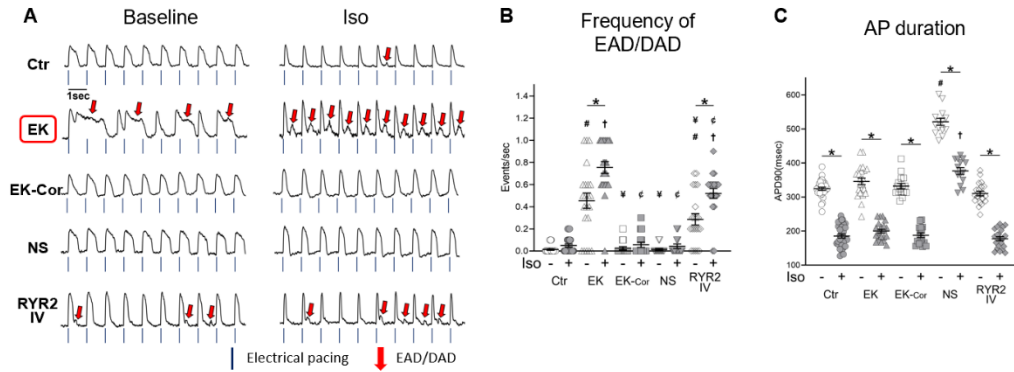
- 疾患 iPS 細胞モデル作製、iPS 細胞遺伝子編集、心筋細胞分化：ヘテロ *CALM2* ミスセンス変異 (p.E46K) を有する CPVT 症例の末梢血単核球細胞にリプログラミング転写因子をエピソーマルベクター法にて導入し、患者由来 iPS 細胞を樹立した。(当大学倫理委員会にて承認済) また、遺伝子編集技術を用いて、一塩基変異を correction した isogenic control iPS 細胞株を作製した。遺伝子編集には、組み換え Cas9 Nuclease、合成 CRISPR RNA、一本鎖オリゴヌクレチドテンプレートを用いた。iPS 細胞の心筋細胞分化に関しては、胚様体形成法を用いて心筋細胞に分化させた。対照コントロールとして、健常者から作製した 201B7 iPSC 株、本 *CALM2*-E46K iPS 細胞より作製した isogenic control 株を用いた。また、他の CPVT 関連 iPS 細胞株として、以前作製している 2 つの患者由来 iPS 細胞 (*CALM2* p.N98S : LQTS と CPVT のオーバーラップ、*RYR2* p.I4587V : *RYR2* 変異による CPVT) を用いて比較検討した。
- iPS 細胞電気生理学的解析：分化後 5-6 週で自発的な拍動を示す分化心筋細胞を用いて、活動電位記録、 $Ca^{2+}$  動態イメージングを行った。LTCC 電流はホールセルパッチクランプ法を用いて記録した。
- RyR2 活性評価：リアノジンが open state の RyR2 に結合することを利用し、 $[^3H]$  でラベルしたリアノジンを用いて、CaM の RyR2 活性への影響を調べた。HEK293 細胞ミクロソームを様々な濃度の遊離  $[Ca^{2+}]$  において WT/N98S-/E46K-CaM を含む結合バッファ中で  $[^3H]$  リアノジンとインキュベートした。 $[^3H]$  リアノジン結合データは、 $[^3H]$  リアノジンに対する最大結合量に対して正規化した。
- CaM の  $Ca^{2+}$  結合親和性解析：CaM (WT、E46K、N98S) の  $Ca^{2+}$  結合親和性は、 $Ca^{2+}$  滴定中に CaM の固有チロシンおよびフェニルアラニン蛍光を計測することにより求めた。
- CaM-RyR2 結合解析：バイオレイヤー干渉法 (Octet RED 96 システム) を用いて、RyR2 と各 CaM の結合親和性を解析した。動的解析により、結合速度 (Kon)、解離速度 (Koff)、結合親和定数 ( $KD = Koff / Kon$ ) を算出し、WT および変異 CaM の間で比較検討した。
- 統計解析：統計的な比較は、student t-test を使用した。複数の独立したグループを比較する場合は、一元配置分散分析 (ANOVA) を行った。個々の平均値間の Post-hoc 検定は Tukey 法で行い、p 値は多重検定で補正した。p < 0.05 を統計的に有意であるとした。

### 4. 研究成果

- iPS 細胞分化心筋細胞における電気生理学的解析  
活動電位記録：各 iPS 細胞分化心筋細胞の催不整脈性を評価するため、各 iPS 細胞株 (コントロール (Ctr)、*CALM2*-E46K (EK)、遺伝子編集 isogenic control (EK-Cor)、*CALM2*-N98S (NS)、*RyR2*-I4587 (IV) から分化させた iPS 細胞由来分化心筋細胞シートにおいて、膜電位感受性色素 (FluoVolt) を用いて活動電位波形を記録した。1Hz の電気刺激による活動電位の代表的な trace を図 1A に示す。EK では、ベースラインで異常な脱分極と撃発活動が他に比べ有意に頻度が多くみられ、100nM イソプロテレノール (iso) 存在下にて異常脱分極の頻度は増加した (図 1A, B)。一方、Ctr、EK-Cor では iso の有無にかかわらず異常脱分極は顕著でなく、*CALM2* p.E46K は不整脈発生に強く関与していることが示された。異常脱分極は *RYR2*-IV でも観察されたが、EK は *RYR2*-IV に比べ、異常脱分極の頻度が有

意に高かった。EK では早期後脱分極、遅延後脱分極 (EADs/DADs) が認められたが、RYR2-IV では既報のように主に DADs が認められた。90%再分極時の AP 持続時間 (APD90) は、NS のみ Ctr に比べて有意に延長しており (図 1 A, C)、患者の表現型 (LQTS+CPVT) と合致する所見であった。また、iPS 細胞分化心筋細胞の Ca<sup>2+</sup>イメージングにおいても膜電位イメージングと同様に、EK で他の株に比べて有意に頻度が多く異常 Ca<sup>2+</sup>波を認め、Ca<sup>2+</sup>振幅が減少していた。

図 1 膜電位イメージング (iPS 細胞分化心筋細胞)

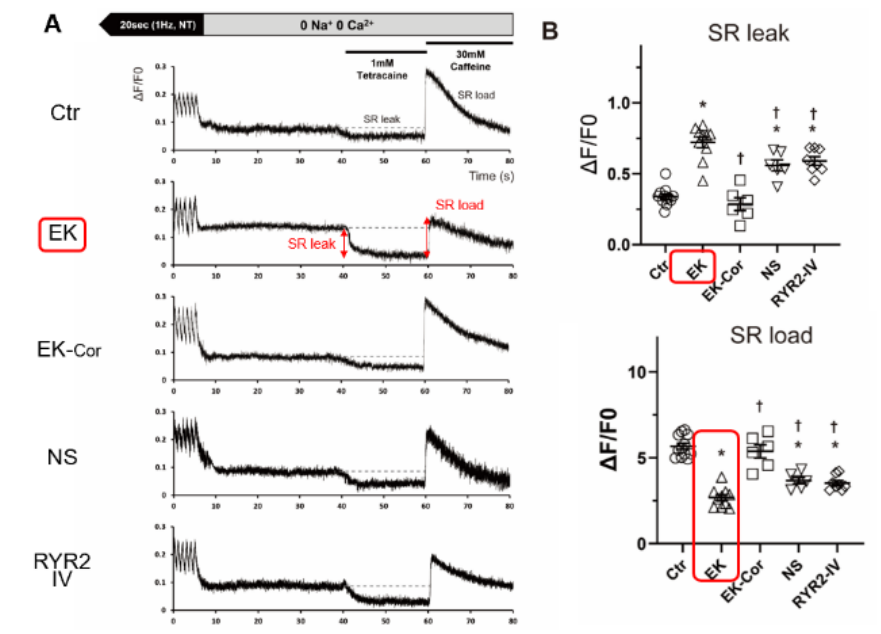


A. iPS 細胞由来分化心筋細胞シートにおける Fluovolt を用いた膜電位イメージングの代表的トレース (37±1°C, 1Hz field electrical stimulation) B. 早期後脱分極、遅延後脱分極の頻度 C. 活動電位持続時間

iso: isoproterenol 100nM, EAD: early after-depolarization. DAD: delayed after-depolarization. AP: action potential

筋小胞体 (sarcoplasmic reticulum: SR) Ca<sup>2+</sup> leak の検討: 分化心筋細胞において SR からの RyR2 を介した Ca<sup>2+</sup> leak を評価した。(図 2) 細胞外液を Na<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup> free に置換することで NCX の働きを止め、RyR2 チャンネルをテトラカイン (1 mM) にて完全にブロックすることで、SR Ca<sup>2+</sup> leak を計測した。疾患特異的心筋細胞 (EK、NS、RYR2-IV) において、SR リークが有意に増加し、特に EK は有意に他の株よりリークが多かった。(図 2A, B) また、高用量カフェイン (30 mM) にて、SR 内の Ca<sup>2+</sup> load を計測したところ、control に比べ疾患心筋細胞にて有意に低下しており、特に EK が有意に他より低下していた。(図 2A, B) これらデータより、EK において、重度の SR 機能障害が不整脈発生に関与していることが示唆された。

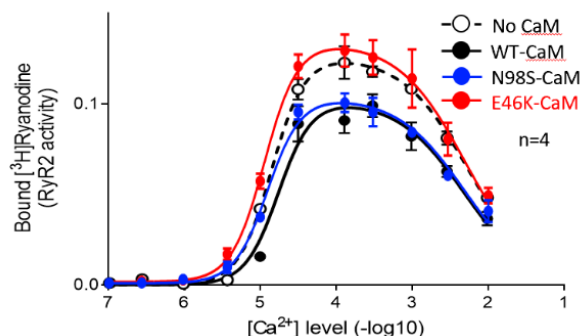
図 2 SR Ca<sup>2+</sup> leak の検討 (iPS 細胞分化心筋細胞, 37±1°C, Ca<sup>2+</sup> indicator: Fluo-8)



- [<sup>3</sup>H]リアノジン結合アッセイ: 各 CaM (WT, E46K, N98S) の RyR2 活性への影響を調べるために、[<sup>3</sup>H]リアノジン結合アッセイを行った。WT-CaM は生理的な[Ca<sup>2+</sup>]レベルで[<sup>3</sup>H]

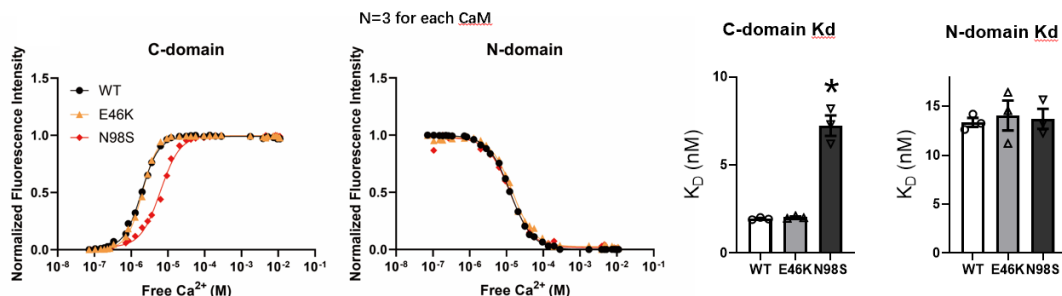
リアノジン結合を抑制し、既知の通り WT-CaM は RyR2 を抑制的に制御していることが本実験でも示された (図 3)。変異型 CaM のうち N98S は、RyR2 への抑制作用が障害されており、E46K は抑制障害にとどまらず RyR2 チャネルを活性化していた。

図 3  $[^3\text{H}]$ リアノジン結合アッセイ



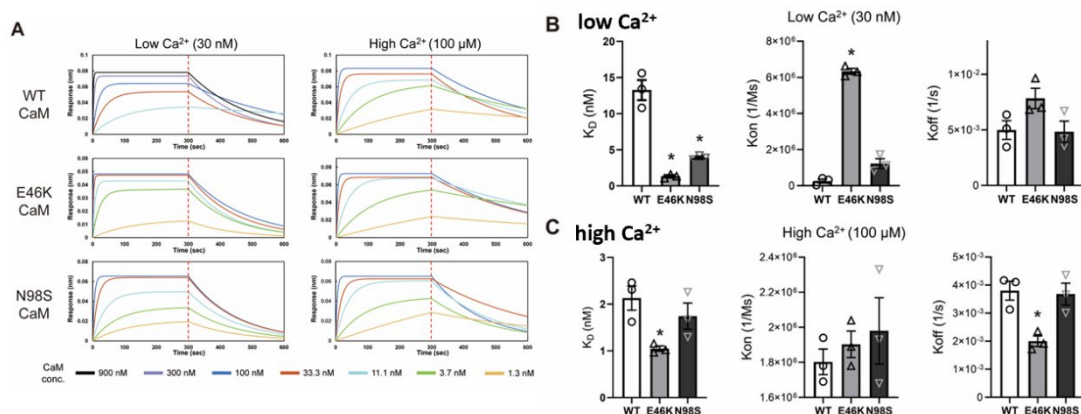
- 変異 CaM の  $\text{Ca}^{2+}$  親和性、LTCC 電流記録: CaM は C ドメインに 2 つの高親和性  $\text{Ca}^{2+}$  結合部位 (EF-hand III と IV)、N ドメインに 2 つのやや低親和性  $\text{Ca}^{2+}$  結合部位 (EF-hand I と II) を有する。これまでの報告では、LQTS を引き起こす *CALM* 変異は、CaM C ドメインにおける  $\text{Ca}^{2+}$  結合親和性を低下させ、LTCC の  $\text{Ca}^{2+}$  依存性不活性化 ( $\text{Ca}^{2+}$  dependent inactivation: CDI) が減弱し、LTCC 電流量が増加すると報告されている。本研究では、LQTS+CPVT を引き起こす N98S-CaM は既報の通り C ドメインの  $\text{Ca}^{2+}$  親和性を有意に低下させたが、E46K-CaM は C ドメインおよび N ドメインの  $\text{Ca}^{2+}$  親和性に大きな影響を与えなかった。(図 4) また、LTCC 機能に対する E46K-CaM の影響を調べるために、Ctr および EK iPS 細胞分化心筋細胞において、パッチクランプ法にて LTCC 電流を測定した。その結果、Ctr と EK の間で LTCC の不活性化の時定数に有意な差は見られなかった。これらの結果は、*CALM2* p.E46K が LTCC の  $\text{Ca}^{2+}$  親和性や CDI に影響を与えないことを示し、E46K が QT 延長を来さないのに合致する結果であった。

図 4 CaM- $\text{Ca}^{2+}$  親和性の解析



- CaM-RyR2 結合アッセイ  
CaM-RyR2 結合親和性を調べるために、リコンビナント蛋白 (His タグ付き FKBP12.6/RyR2 複合体と CaM (WT、E46K、N98S)) を用いてバイオレイヤー干渉法による分子間結合アッセイを行った。E46K および N98S-CaM は、WT-CaM と比較して、低  $[\text{Ca}^{2+}]$  レベルにおいて  $K_{on}$  を有意に増加させることにより RyR2 との結合親和性 ( $1/KD$ ) の増加を示し、特に E46K は WT より約 10 倍強い結合親和性を示した (図 5 A, B)。また、高  $[\text{Ca}^{2+}]$  レベルにおいては、E46K-CaM のみ、WT より強い RyR2 への結合親和性を示した。これらの結果より、E46K-CaM が RyR2 へ強い結合親和性を示し、WT と競合シドミナント機序により RyR2 の機能異常を来していることが示唆された。

図5 CaM-RyR2 結合アッセイ



A Octet システムによる CaM (WT, E46K, N98S) -RyR2 リアルタイム結合親和性アッセイの代表的トレース, B 低[Ca<sup>2+</sup>]レベルにおける K<sub>d</sub>, K<sub>on</sub>, K<sub>off</sub> 値 C 高[Ca<sup>2+</sup>]レベルにおける K<sub>d</sub>, K<sub>on</sub>, K<sub>off</sub> 値

- まとめ・考察：2012年にNyegaardらが*CALM*遺伝子変異に起因するCPVT症例を初めて報告し、過剰発現系を用いた機能研究が行われたが、患者由来iPS細胞分化心筋細胞を用いた研究は初めてである。本研究では、*CALM2*p.E46Kを有する患者由来iPS細胞分化心筋細胞においてRyR2から重度のSR Ca<sup>2+</sup>リークを生じ、EAD/DAD、異常な脱分極が認められ、患者のCPVTとしての臨床表現型を再現していた。また、生化学的手法により、変異CaMがドミナント機序によりRyR2に作用し、RyR2活性を促進しているという分子メカニズムを明らかにした。本iPS細胞モデルは、*CALM*関連CPVTの発症メカニズムの解明や薬剤の有効性を評価するための強力なプラットフォームとなり、精密医療へのさらなる貢献が期待される。(本研究は、一部BINDS (Basis for Supporting Innovative Drug Discovery and Life Science Research)の支援を受け行われました。)

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計27件（うち査読付論文 20件 / うち国際共著 4件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Hirose Sayako, Makiyama Takeru, Melgari Dario, Yamamoto Yuta, Wuriyanghai Yimin, Yokoi Fumika, Nishiuchi Suguru, Harita Takeshi, Hayano Mamoru, Kohjitani Hirohiko, Gao Jingshan, Kashiwa Asami, Nishikawa Misato, Wu Jie, Yoshimoto Jun, Chonabayashi Kazuhisa, Ohno Seiko, Yoshida Yoshinori, Horie Minoru, Kimura Takeshi	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 Lahrouchi N, Tadros R, Crotti L, Makiyama T 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 Walsh R, Lahrouchi N, Tadros R, Makiyama T 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 Imamura Tomohiko, Sumitomo Naokata, Muraji Shota, Yasuda Kazushi, Nishihara Eiki, Iwamoto Mari, Tateno Shigeru, Doi Shozaburo, Hata Tadayoshi, Kogaki Shigetoyo, Horigome Hitoshi, Ohno Seiko, Ichida Fukiko, Nagashima Masami, Makiyama Takeru, Yoshinaga Masao	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 Sonoda Keiko, Ohno Seiko, Shimizu Yukiko, Kaitani Kazuaki, Makiyama Takeru, Nakagawa Yoshihisa, Horie Minoru	4. 巻 43
2. 論文標題 SCN5A mutation identified in a patient with short coupled variant of torsades de pointes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pacing and Clinical Electrophysiology	6. 最初と最後の頁 456 ~ 461
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pace.13924	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 Ohno Seiko, Ozawa Junichi, Fukuyama Megumi, Makiyama Takeru, Horie Minoru	4. 巻 65
2. 論文標題 An NGS-based genotyping in LQTS; minor genes are no longer minor	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 1083 ~ 1091
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-020-0805-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 Kato Koichi, Ohno Seiko, Sonoda Keiko, Fukuyama Megumi, Makiyama Takeru, Ozawa Tomoya, Horie Minoru	4. 巻 13
2. 論文標題 LMNA Missense Mutation Causes Nonsense-Mediated mRNA Decay and Severe Dilated Cardiomyopathy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Circulation: Genomic and Precision Medicine	6. 最初と最後の頁 435 ~ 443
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/CIRCGEN.119.002853	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 Isik, Makiyama Takeru, Ueyama Takeshi, Shimizu Akihiko, Yamakawa Masaru, Chen Peng Sheng, Vatta Matteo, Horie Minoru, Ai Tomohiko	4. 巻 43
2. 論文標題 Telethonin variants found in Brugada syndrome, J wave pattern ECG, and ARVC reduce peak Na <sup>v</sup> 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 Yagi Noriaki, Itoh Hideki, Hisamatsu Takashi, Tomita Yukinori, Kimura Hiromi, Fujii Yusuke, Makiyama Takeru, Horie Minoru, Ohno Seiko	4. 巻 77
2. 論文標題 Corrigendum to "A challenge for mutation specific risk stratification in long QT syndrome type 1" [J. Cardiol. 72(1) (2018) 56?65]	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 322 ~ 326
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jjcc.2020.09.008	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 Tadashi, Inagaki Azusa, Chonabayashi Kazuhisa, Inoue Keiji, Miki Kenji, Ohno Seiko, Makiyama Takeru, Horie Minoru, Yoshida Yoshinori	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 Noriaki, Asano Yoshihiro, Fujita Masashi, Yamazaki Satoru, Inanobe Atsushi, Matsuura Norio, Kobayashi Hatasu, Ohno Seiko, Ebanu Yusuke, Tsukamoto Osamu, Ishino Saki, Takuwa Ayako, Kioka Hidetaka, Makiyama Takeru, Takashima Seiji, 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 Daisuke, Baba Shiro, Makiyama Takeru, Shibata Hirofumi, Hirata Takuya, Akagi Kentaro, Matsuda Koichi, Kohjitani Hirohiko, Wuriyanghai Yimin, Umeda Katsutsugu, Yamamoto Yuta, Conklin Bruce R., Horie Minoru, Takita Junko, Heike Toshio	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 Koichiro, Ohno Seiko, Ding Wei-Guang, Ashihara Takashi, Fukumoto Daisuke, Wada Yuko, Makiyama Takeru, Kise Hiroaki, Hoshiai 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 Qi Wu, Hideki Hayashi, Daiki Hira, Keiko Sonoda, Satoshi Ueshima, Seiko Ohno, Takeru Makiyama, Tomohiro Terada, Toshiya Katsura, Katsuyuki Miura, Minoru Horie	4. 巻 35
2. 論文標題 ブルガダ症候群におけるアルコール代謝酵素の遺伝子変異 飲酒後の失神に関する知見 (Genetic Variants of Alcohol-Metabolizing Enzymes in Brugada Syndrome: Insights into Syncope after Drinking Alcohol)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Arrhythmia	6. 最初と最後の頁 752-759
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 堀江 稔, Wuriyanghai Yimin, 牧山 武	4. 巻 23
2. 論文標題 Expertise ヒトiPS細胞由来心筋細胞の電気生理学 (特集 心臓電気生理を理解して不整脈診療に活かす) iPS cell-derived cardiomyocytes as a platform for research on inherited arrhythmias	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Heart view	6. 最初と最後の頁 578-585
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 山本 雄大, 牧山 武	4. 巻 39
2. 論文標題 Calmodulinopathy (カルモジュリン遺伝子関連不整脈疾患) iPS細胞技術を用いた疾患モデルの作製と遺伝子治療へのアプローチ	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 心電図	6. 最初と最後の頁 273-282
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 Yoshinaga Daisuke, Wuriyanghai Yimin, Makiyama Takeru	4. 巻 2320
2. 論文標題 Multielectrode Array Assays Using Human-Induced Pluripotent Stem Cell-Derived	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Methods Mol Biol.	6. 最初と最後の頁 111 ~ 119
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-0716-1484-6_12	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 Yamamoto Yuta, Hirose Sayako, Wuriyanghai Yimin, Yoshinaga Daisuke, Makiyama Takeru	4. 巻 2320
2. 論文標題 Electrophysiological Analysis of hiPSC-Derived Using a Patch-Clamp Technique	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Methods Mol Biol.	6. 最初と最後の頁 121 ~ 133
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-0716-1484-6_13	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 Kashiwa Asami, Hosaka Yukio, Takahashi Kazuyoshi, Ohno Seiko, Wada Yuko, Makiyama Takeru, Oda Hirota, Horie Minoru	4. 巻 37
2. 論文標題 Pueraria mirifica, an estrogenic tropical herb, unveiled the severity of Type 1 LQTS caused by KCNQ1-T587M	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Arrhythmia	6. 最初と最後の頁 1114 ~ 1116
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/joa3.12576	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 Hirose Sayako, Murayama Takashi, Tetsuo Naoyuki, Hoshiai Minako, Kise Hiroaki, Yoshinaga Masao, Aoki Hisaaki, Fukuyama Megumi, Wuriyanghai Yimin, Wada Yuko, Kato Koichi, Makiyama Takeru, Kimura Takeshi, Sakurai Takashi, Horie Minoru, Kurebayashi Nagomi, Ohno Seiko	4. 巻 24
2. 論文標題 Loss-of-function mutations in cardiac ryanodine receptor channel cause various types of arrhythmias including long QT syndrome	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 EP Europace	6. 最初と最後の頁 497 ~ 510
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/europace/euab250	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 Fukuyama Megumi, Horie Minoru, Aoki Hisaaki, Ozawa Junichi, Kato Koichi, Sawayama Yuichi, Tanaka-Mizuno Sachiko, Makiyama Takeru, Yoshinaga Masao, Nakagawa Yoshihisa, Ohno Seiko	4. 巻 euab320
2. 論文標題 School-based routine screenings of electrocardiograms for the diagnosis of long QT syndrome	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 EP Europace	6. 最初と最後の頁 euab320
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/europace/euab320	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 Shimamoto Keiko, Ohno Seiko, Kato Koichi, Takayama Koichiro, Sonoda Keiko, Fukuyama Megumi, Makiyama Takeru, Kusano Kengo, Horie Minoru, Aiba Takeshi	4. 巻 108
2. 論文標題 Impact of cascade screening for catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia type 1	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Heart	6. 最初と最後の頁 840 ~ 847
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/heartjnl-2021-320220	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 Ono Katsushige, Iwasaki Yuki, Akao Masaharu, Makiyama Takeru, Maruyama Mitsunori, Miake Junichiro, Muraji Shota, Murata Hiroshige, Morita Norishige, Yokoshiki Hisashi, Yoshioka Koichiro, Yodogawa, Kimura Takeshi, Tsutsui Hiroyuki, Shimizu Wataru	4. 巻 38
2. 論文標題 JCS/JHRS 2020 Guideline on Pharmacotherapy of Cardiac Arrhythmias	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 1-30
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-20-1212	査読の有無 無
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 Suzuki Keisuke, Sonoda Keiko, Aoki Hisaaki, Nakamura Yuko, Watanabe Seiichi, Yoshida Yoko, Hoshino Kenji, Ozawa Junichi, Imamura Tomohiko, Aiba Takeshi, Kato Koichi, Makiyama Takeru, Kusano Kengo, Horie Minoru, Ohno Seiko	4. 巻 8
2. 論文標題 Association Between Deleterious SCN5A Variants and Ventricular Septal Defect in Young Patients With Brugada Syndrome	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 JACC: Clinical Electrophysiology	6. 最初と最後の頁 297 ~ 305
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jacep.2022.01.007	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 -

1. 著者名 Hasegawa Kanae, Gao Jingshan, Ohno Seiko, Ishida Kentaro, Miyazaki Shinsuke, Makiyama Takeru, Horie Minoru, Uzui Hiroyasu, Tada Hiroshi	4. 巻 63
2. 論文標題 Oral Adrenergic Agents Produced Ventricular Fibrillation and QT Prolongation in an Elderly Patient Carrying an &lt;i>R/YR2</i> Variant	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Heart Journal	6. 最初と最後の頁 398 ~ 403
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1536/ihj.21-543	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 牧山 武、山本 雄太、吉永 大介、廣瀬 紗也子、相澤 卓範、柏 麻美、高 景山、今村 知彦、黄 海、梶谷 泰彦	4. 巻 90(4)
2. 論文標題 【特集/不整脈診療・治療の最新のトピックス】『解説4. iPS心筋細胞の基礎と不整脈、心電学への応用最前線』ヒトiPS細胞モデルを用いた遺伝性不整脈疾患の基礎研究 - 診断、発症機序解明、新規治療法開発	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 循環器内科	6. 最初と最後の頁 483-490
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 牧山 武、烏日揚海 伊敏、黄 海	4. 巻 下
2. 論文標題 第4節不整脈 Laminopathyモデル	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 モデル動物の作製と利用 - 循環器疾患2021	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 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 -

〔学会発表〕 計39件（うち招待講演 6件 / うち国際学会 11件）

1. 発表者名 Takeru Makiyama, Jingshan Gao, Yuta Yamamoto, Asami Kashiwa, Takanori Aizawa, Tomohiko Imamura, Hai Huang, Hirohiko Kohjitani, Kouichi Kato, Taisuke Ishikawa, Hisaaki, Aoki, Futoshi Toyoda, Knut Wolten, Yoshinori Yoshida, Seiko Ohno, Naomasa Makita, Minoru Horie, Takeshi Kimura
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（JCS2021）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takeru Makiyama, Yuta Yamamoto, Yoshiaki Kondo, Jingshan Gao, Asami Kashiwa, Takanori Aizawa, Tomohiko Imamura, Hai Huang, Hirohiko Kohjitani, Taisuke Ishikawa, Yoshinori Yoshida, Seiko Ohno, Naomasa Makita, Minoru Horie, Takeshi Kimura
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 (JCS2021)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takeru Makiyama
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 (JCS2020) (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 牧山武
2. 発表標題 患者由来iPS細胞分化心筋モデルを用いた不整脈疾患の病態解析、創薬への応用
3. 学会等名 第97回日本生理学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yuta Yamamoto, Takeru Makiyama, Yoshiaki Kondo, Yusuke Iriyama, Ryutarou Ishikawa, Yimin Wuriyanghai, Hirohiko Kohjitani, Sayako Hirose, Jingshan Gao, Asami Kashiwa, Huang Hai, Takanori Aizawa, Tomohiko Imamura, Taisuke Ishikawa, Yoshinori Yoshida, Seiko Ohno, Minoru Horie, Naomasa Makita, Takeshi Kimura
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 (ESC) Congress 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名	Asami Kashiwa, Takeru Makiyama, Hirohiko Kohjitani, Thomas Maurissen, Yimin Wuriyanghai, Yuta Yamamoto, Jingshan Gao, Hai Huang, Tomohiko Imamura, Takanori Aizawa, Taisuke Ishikawa, Seiko Ohno, Futoshi Toyoda, Seiich Sato, Kazuhiro Takahashi, Knut Woltjen, Minoru Horie, Naomasa Makita, Takeshi Kimura
2. 発表標題	Inhibition of Late Sodium Current Attenuates Prolonged Action Potential Durations in CACNA1C-E1115K iPSC Cell Model with Disrupted Cav1.2 ion Selectivity
3. 学会等名	The Heart Rhythm Society's Annual Scientific Sessions 2020 (HRS2020) (国際学会)
4. 発表年	2020年

1. 発表者名	Tomohiko Imamura, Takeru Makiyama, Hai Huang, Takanori Aizawa, Jingshan Gao, Asami Kashiwa, Yimin Wuriyanghai, Yuta Yamamoto, Yasuhiko Kohjitani, Koichi Kato, Seiko Ohno, Naokata Sumitomo, Minoru Horie.
2. 発表標題	Clinical and genetic aspects of pediatric Brugada syndrome
3. 学会等名	European Society of Cardiology (ESC) Congress 2020 (国際学会)
4. 発表年	2020年

1. 発表者名	Asami Kashiwa, Takeru Makiyama, Thomas Maurissen, Hirohiko Kohjitani, Yimin Wuriyanghai, Yuta Yamamoto, Jungshan Gao, Huang Hai, Tomohiko Imamura, Takanori Aizawa, Taisuke Ishikawa, Seiko Ohno, Futoshi Toyoda, Seiich Sato, Kazuhiro Takahashi, Knut Woltjen, Minoru Horie, Naomasa Makita, Takeshi Kimura.
2. 発表標題	Human Induced Pluripotent Stem Cell Model of CACNA1C-E1115K which Impairs Ion Selectivity of the Cardiac L-type Calcium Channel
3. 学会等名	第84回日本循環器学会学術集会 (JCS2020)
4. 発表年	2020年

1. 発表者名	Yuta Yamamoto, Takeru Makiyama, Yimin Wuriyanghai, Hirohiko Kohjitani, Sayako Hirose, Jingshan Gao, Asami Kashiwa, Huang Hai, Takanori Aizawa, Tomohiko Imamura, Taisuke Ishikawa, Hideki Motomura, Yoshinori Yoshida, Seiko Ohno, Minoru Horie, Naomasa Makita, Takeshi Kimura.
2. 発表標題	CALM2-N98S Mutation Associated with Long QT Syndrome Impaired the Response of KCNQ1 Channel to Beta-adrenergic Stimulation in Human iPSC-derived Cardiomyocytes.
3. 学会等名	第84回日本循環器学会学術集会 (JCS2020)
4. 発表年	2020年

1. 発表者名	Asami Kashiwa, Takeru Makiyama, Thomas Maurissen, Hirohiko Kohjitani, Yimin Wuriyanghai, Yuta Yamamoto, Jungshan Gao, Huang Hai, Tomohiko Imamura, Takanori Aizawa, Taisuke Ishikawa, Seiko Ohno, Futoshi Toyoda, Seiich Sato, Kazuhiro Takahashi, Knut Woltjen, Minoru Horie, Naomasa Makita, Takeshi Kimura.
2. 発表標題	Human Induced Pluripotent Stem Cell Model of CACNA1C-E1115K which Impairs Ion Selectivity of the Cardiac L-type Calcium Channel
3. 学会等名	第84回日本循環器学会学術集会 ( JCS2020 )
4. 発表年	2020年

1. 発表者名	Yuta Yamamoto, Takeru Makiyama, Yoshiki Kondo, Yusuke Iriyama, Ryutarou Ishikawa, Jingshan Gao, Hirohiko Kohjitani, Asami Kashiwa, Takanori Aizawa, Tomohiko Imamura, Hai Huang, Taisuke Ishikawa, Yoshinori Yoshida, Seiko Ohno, Minoru Horie, Naomasa Makita, Takeshi Kimura.
2. 発表標題	Preclinical Proof-of-concept of Antisense-mediated Transcript Knockdown Therapy in Calmodulinopathy
3. 学会等名	第14回日本循環器学会基礎研究フォーラム ( BCVR2020 )
4. 発表年	2020年

1. 発表者名	Asami Kashiwa, Takeru Makiyama 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	第14回日本循環器学会基礎研究フォーラム ( BCVR2020 )
4. 発表年	2020年

1. 発表者名	Asami Kashiwa, Takeru Makiyama, Hirohiko Kohjitani, Thomas Maurissen, Yimin Wuriyanghai, Yuta Yamamoto, Jiungshan Gao, Huang Hai, Tomohiko Imamura, Takanori Aizawa, Taisuke Ishikawa, Seiko Ohno, Futoshi Toyoda, Seiich Sato, Kazuhiro Takahashi, Knut Woltjen, Minoru Horie, Naomasa Makita, Takeshi Kimura.
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
Asami Kashiwa, Takeru Makiyama, Hirohiko Kohjitani, Yimin Wuriyanghai, Yuta Yamamoto, Gao Jungshan, Hai Huang, Taisuke Ishikawa, Seiko Ohno, Futoshi Toyoda, , Seiichi Sato, Minoru Horie , Naomasa Makita, Takeshi Kimura.
2 . 発表標題
Modeling Overlap Syndrome Of Long QT And Brugada Syndrome Associated With CACNA1C-E1115K Which Alters Ion Selectivity With Induced Pluripotent Stem Cells
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
Hirohiko Kohjitani, Shigeya Kouda, Yukiko Himeno, Takeru Makiyama, Asami Kashiwa, Yimin Wuriyanghai, Yuta Yamamoto, Minoru Horie, Takeshi Kimura, Akinori Noma, Akira Amano.
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
40th Heart Rhythm Scientific Sessions ( 国際学会 )
4 . 発表年
2019年

1 . 発表者名
J. Gao, T. Makiyama, S. Ohno, Y. Yamamoto, Y. Wuriyanghai, H. Kohjitani, A. Kashiwa, H. Huang, K. Katou, M. Horie, T. Kimura.
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
Yuta Yamamoto, Takeru Makiyama, Yimin Wuriyanghai, Hirohiko Kohjitani, Sayako Hirose, Jingshan Gao, Asami Kashiwa, Huang Hai, Takanori Aizawa, Tomohiko Imamura, Taisuke Ishikawa, Seiko Ohno, Kazuhisa Chonabayashi, Hideki Motomura, Yoshinori Yoshida, Minoru Horie, Naomasa Makita, Takeshi Kimura
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	Yimin Wuriyanghai, Takeru Makiyama, Yuta Yamamoto, Hirohiko Kohjitani, Sayako Hirose, Jingshan Gao, Asami Kashiwa, Hai Huang, Takanori Aizawa, Tomohiko Imamura, Seiko Ohno, Minoru Horie, Takeshi Kimura
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	Yuta Yamamoto, Takeru Makiyama, Yimin Wuriyanghai, Hirohiko Kohjitani, Sayako Hirose, Jingshan Gao, Asami Kashiwa, Huang Hai, Takanori Aizawa, Tomohiko Imamura, Taisuke Ishikawa, Seiko Ohno, Kazuhisa Chonabayashi, Hideki Motomura, Yoshinori Yoshida, Minoru Horie, Naomasa Makita, Takeshi Kimura
2. 発表標題	Response of KCNQ1 to Adrenergic Stimulation was Impaired in Human Induced Pluripotent Stem Cell-derived Cardiomyocytes Carrying a CALM2-N98S Mutation Associated with Long QT Syndrome.
3. 学会等名	12th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session (APHRs2019) (国際学会)
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	Hirohiko Kohjitani, Shigeya Kouda, Yukiko Himeno, Takeru Makiyama, Asami Kashiwa, Yimin Wuriyanghai, Yuta Yamamoto, Minoru Horie, Takeshi Kimura, Akinori Noma, Akira Amano
2. 発表標題	Algorithmic Auto-Recreation System of hiPSC-CMs Simulation and Prediction of Drug Testing.
3. 学会等名	12th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session (APHRs2019) (国際学会)
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	Takanori Aizawa, Takeru Makiyama, Hai Huang, Tomohiko Imamura, JingShan Gao, Yimin Wuriyanghai, Takeru Makiyama, Yuta Yamamoto, Hirohiko Kohjitani, Sayako Hirose, Jingshan Gao, Asami Kashiwa, Hai Huang, Wuriyanghai Yimin, Hirohiko Kohjitani, Yuta Yamamoto, Seiko Ohno, Minoru Horie
2. 発表標題	Patients characteristics of idiopathic ventricular fibrillation carrying SCN5A mutations without Brugada or long QT syndrome.
3. 学会等名	12th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session (APHRs2019) (国際学会)
4. 発表年	2019年

1. 発表者名 Hirohiko Kohjitani, Shigeya Kouda, Yukiko Himeno, Takeru Makiyama, Hai Huang, Jingshan Gao, Asami Kashiwa, Yimin Wuriyanghai, Daisuke Yoshinaga, Takeshi Kimura, Akira Amano.
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 Asami Kashiwa, Takeru Makiyama, Seiko Ohno, Hisaaki Aoki, Hirohiko Kohjitani Yimin Wuriyanghai, Yuta Yamamoto, Jingshan Gao, Huang Hai, Minoru Horie, Takeshi Kimura.
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 Jingshan Gao, Takeru Makiyama, Seiko Ohno, Yuta Yamamoto, Yimin Wuriyanghai, Hirohiko Kohjitani, Asami Kashiwa, Minoru Horie, Takeshi Kimura.
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 Asami Kashiwa, Takeru Makiyama, Hirohiko Kohjitani, Yimin Wuriyanghai, Yuta Yamamoto, Jingshan Gao, Hai Huang, Taisuke Ishikawa, Seiko Ohno, Futoshi Toyoda, Seiichi Sato, Minoru Horie, Naomasa Makita, Takeshi Kimura
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学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hirohiko Kohjitani, Shigeya Kouda, Yukiko Himeno, Takeru Makiyama, Hai Huang, Jingshan Gao, Asami Kashiwa, Yimin Wuriyanghai, Daisuke Yoshinaga, Takeshi Kimura, Akira Amano.
2. 発表標題 Algorithmic Auto-Recreation System of hiPSC-CMs Simulation and Prediction of Drug Testing.
3. 学会等名 第66回日本不整脈心電学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuta Yamamoto, Takeru Makiyama(代発表), Yimin Wuriyanghai, Hirohiko Kohjitani, Sayako Hirose, Jingshan Gao, Asami Kashiwa, Huang Hai, Taisuke Ishikawa, Seiko Ohno, Kazuhisa Chonabayashi, Kenji Suda, Yoshinori Yoshida, Minoru Horie, Naomasa Makita, Takeshi Kimura,
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学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Jingshan Gao, Takeru Makiyama, Seiko Ohno, Yuta Yamamoto, Yimin Wuriyanghai, Hirohiko Kohjitani, Asami Kashiwa, Hai Huang, Kouichi Katou, Minoru Horie, Takeshi Kimura.
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 第66回日本不整脈心電学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Daisuke Yoshinaga, Shiro Baba, Takeru Makiyama, Hirofumi Shibata, Takuya Hirata, Kentaro Akagi, Koichi Matsuda, Hirohiko Kohjitani, Yimin Wuriyanghai, Katsutsugu Umeda, Yuta Yamamoto, Bruce R. Conklin, Minoru Horie, Junko Takita, Toshio Heike.
2. 発表標題 Phenotype-based High-throughput Classification of Long-QT Syndrome Subtypes Using Human Induced Pluripotent Stem Cells.
3. 学会等名 第66回日本不整脈心電学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 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
2. 発表標題 Complex aberrant splicing in the induce pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes from a patient with long-QT syndrome carrying KCNQ1-A344Aspl mutation.
3. 学会等名 第66回日本不整脈心電学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takeru Makiyama
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 Takeru Makiyama
2. 発表標題 Modeling Inherited Arrhythmias using Patient-derived iPS Cells. -Calmodulinopathy-
3. 学会等名 第86回日本循環器学会学術集会（JCS2022）（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 牧山 武
2. 発表標題 iPS細胞由来心筋細胞の電気生理学的特徴と遺伝性不整脈疾患モデルの検討
3. 学会等名 心電学関連春季大会2021（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Jingshan Gao, Takeru Makiyama, Seiko Ohno, Yuta Yamamoto, Asami Kashiwa, Tomohiko Imamura, Takanori Aizawa, Hai Huang, Hirohiko Kohjitani, Minoru Horie, Takeshi Kimura
2. 発表標題 Modeling RYR2-related Long-QT Syndrome using iPS Cell Model Generated by CRISPR/Cas9-based Knock-in Genome Editing Technology
3. 学会等名 第86回日本循環器学会学術集会 ( JCS2022 )
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tomohiko Imamura, Takeru Makiyama, Junichi Ozawa, Hai Huang, Takanori Aizawa, Jingshan Gao, Asami Kashiwa, Hirohiko Kohjitani, Koichi Kato, Hiroshi Suzuki, Keiko Sonoda, Seiko Ohno, Naokata Sumitomo, Minoru Horie, Takeshi Kimura
2. 発表標題 Clinical aspects of Brugada syndrome in children: the impact of gender and age on the prognosis
3. 学会等名 第86回日本循環器学会学術集会 ( JCS2022 )
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 今村知彦, 牧山武, 大野聖子, 堀江稔
2. 発表標題 乳幼児突然死症例における遺伝性不整脈の関与と死亡状況の検討
3. 学会等名 第27回日本SIDS・乳幼児突然死予防学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Asami Kashiwa, Takeru Makiyama, Hirohiko Kohjitani, Thomas Maurissen, Yimin Wuriyanghai, Yuta Yamamoto, Jingshan Gao, Hai Huang, Tomohiko Imamura, Takanori Aizawa, Taisuke Ishikawa, Seiko Ohno, Futoshi Toyoda, Seiich Sato, Kazuhiro Takahashi, Knut Woltjen, Minoru Horie, Naomasa Makita, Takeshi Kimura
2. 発表標題 Inhibition of Late Sodium Current Shortens Action Potential Durations in CACNA1C-E1115K iPS Cell Model with Disrupted Cav1.2 Ion Selectivity
3. 学会等名 第67回日本不整脈心電学会学術集会 ( JHRS2021 )
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 今村知彦、牧山武、小澤淳一、加藤浩一、大野聖子、鈴木博、住友直方、堀江稔
2. 発表標題 小児Brugada症候群の臨床的・遺伝学的特徴：年齢、性ホルモンの影響
3. 学会等名 第25回小児心電学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Jingshan Gao, Takeru Makiyama, Yuta Yamamoto, Asami Kashiwa, Takanori Aizawa, Tomohiko Imamura, Hai Huang, Hirohiko Kohjitani, Kouichi Kato, Seiko Ohno, Minoru Horie, Takeshi Kimura
2. 発表標題 Modeling Novel Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia (CPVT)-Associated Calmodulin Mutation CALM2-E46K using iPS cells
3. 学会等名 第5回日本循環器学会基礎研究フォーラム（BCVR2021）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 アンチセンスオリゴヌクレオチド医薬のスクリーニング方法	発明者 牧山武、山本雄大、 入山友輔、近藤嘉 紀、日高夕貴、石川	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020-036716	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 CALM2のアンチセンスオリゴヌクレオチド	発明者 入山友輔、近藤嘉 紀、日高夕貴、石川 龍太郎、牧山武、山	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020-036715	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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
---------	---------