

令和 4 年 6 月 18 日現在

機関番号：32666

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08566

研究課題名(和文) エピジェネティクスを用いた全ゲノム解析による遺伝性不整脈疾患の新規発症機序の解明

研究課題名(英文) Whole-genome sequencing analysis using epigenetics databases to elucidate novel mechanisms of inherited arrhythmia syndromes

研究代表者

村田 広茂 (Murata, Hiroshige)

日本医科大学・医学部・助教

研究者番号：30594014

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：洞不全を合併する突然死家系の全ゲノム解析を施行した。結果、表現型との強い連鎖を認めた染色体4q25の領域に15 kbps長のヘテロ接合性欠失を検出した。エピジェネティクスデータベースを用いてバイオインフォマティクス解析した結果、転写因子CTCFが構築するクロマチンループの傷害が転写因子PITX2の発現異常を生じることが推定された。患者iPS細胞由来心筋と欠失導入マウスを用いた実験によりPITX2の発現異常と洞不全が証明された。これまで機能不明と考えられてきた非コード領域の欠失が遺伝性突然死症候群の原因となることを証明することが可能であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、ヒストン修飾情報、転写因子結合部位(シストローム)、ゲノム構造化解析を含むエピジェネティクス・データベースを用いた包括的バイオインフォマティクス技術により、遺伝性不整脈疾患の全ゲノムシーケンズデータからタンパク・アミノ酸に翻訳されるコードDNA領域のみならず非コードDNA領域に局在する調節因子の異常を検出することで、遺伝性不整脈疾患の新規発症機序を解明した初めての研究である。本解析法を用いることで全ゲノムシーケンズの真の利点を生かすことが可能となる。

研究成果の概要(英文)：Epigenetic mechanism associated with inherited sudden death with sinus node dysfunction (SND) remains poorly understood. Here we show a family with SND segregating with the non-coding deletion associated with cis-regulatory elements (CREs) of the paired-like homeodomain transcription factor 2 (PITX2). We applied 30x whole-genome sequencing to a family presenting patients with SND and identified a 15-kilobase-pairs deletion on chromosome 4q25. This non-coding deletion was located in the intergenic region between PITX2 and ANK2 and contained a binding motif of CCCTC-binding factor (CTCF). Bioinformatics analysis with several epigenetic databases clarified a possible regulatory function of the intergenic region. We concluded that disruption of CTCF-mediated genomic interaction between PITX2 and CREs caused overexpression of PITX2 in patients' induced pluripotent stem cells (iPSC) derived nodal cells and a SND phenotype in a deletion mouse model.

研究分野：循環器内科学関連

キーワード：遺伝性不整脈 心臓突然死 ゲノム解析 バイオインフォマティクス エピジェネティクス

## 1. 研究開始当初の背景

遺伝性不整脈疾患は、心臓突然死の原因となる致死性不整脈を発症する疾患群である。本疾患群には、乳幼児から比較的若年者で失神、突然死の原因となる先天性 QT 延長症候群 (LQTS)、中高年者の夜間突然死の原因となる Brugada 症候群をはじめとして、カテコラミン誘発性多形性心室頻拍、QT 短縮症候群、早期再分極症候群、特発性心室細動など多彩な疾患を含む。また、症候性徐脈を介して致死性不整脈、突然死を発症するため恒久的ペースメーカー植え込み術の適応となる進行性心臓伝導欠損、家族性洞不全症候群なども含まれる。これら疾患は、従来健康で社会に貢献する世代を突然襲う疾患であり、それにより失われる文化経済的損害は多大なものである。これを未然に予防、治療するためには疾患の発症機序を正確に同定することが非常に重要である。

本疾患群は、心臓の興奮伝導、収縮と弛緩に関わるイオンチャネルとこれに関連する細胞膜タンパク、調節タンパクなどをコードする遺伝子群の異常により多様な不整脈を発症するものと考えられている。先天性 LQTS では、現在までにイオンチャネル機能または細胞膜タンパクに関係する 16 個の遺伝子上の変異が報告され、そして家族性洞不全症候群でも、6 個の遺伝子に変異が報告されている。しかし、遺伝子検査が保険適応になり臨床の診断治療に生かされているのは LQTS のみである。その理由は、LQTS では遺伝子同定率も高く、遺伝型によって治療法の選択や予後予測が可能となるためである。一方、LQTS 以外の遺伝性不整脈疾患では、遺伝子変異同定率が低く、家族集積のある疾患においても、遺伝子異常が発見されない患者が数多く存在すること **失われた遺伝性 (missing heritability) の問題**が解決していないことにある。実際、最も研究が進んでいる LQTS で 3 割ほど、Brugada 症候群にいたっては約 8 割の患者の原因遺伝子は不明である。

近年、遺伝子ゲノム解析環境は加速度的に進歩している。次世代シーケンサーを用いた全エクソン解析や全ゲノム解析、そしてゲノムワイド関連解析 (GWAS) をはじめとした新しい遺伝学的検査・解析手法が開発されており、広範囲の遺伝性疾患に適用されはじめている。一方、DNA メチル化、ヒストン修飾解析などエピジェネティクス解析の進歩も著しく、全ゲノム領域のエピジェネティクス・データベースも整いつつある。しかし、全ゲノムシーケンスは、遺伝性不整脈疾患の遺伝子診断には、十分に生かされていない。それは、全ゲノム領域、とくに非コード領域 (タンパク・アミノ酸をコードする遺伝子領域以外のゲノム DNA 領域) の機能の解明が十分でないため、全ゲノム解析が全エクソン解析以上の有効性を示せていないためである。

## 2. 研究の目的

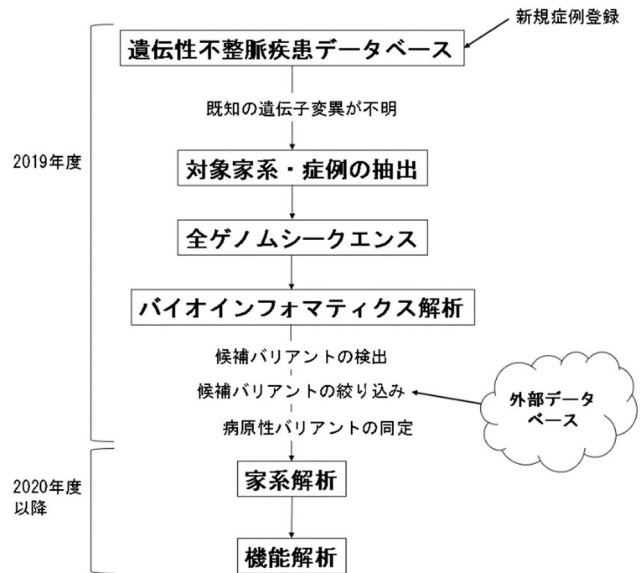
本研究の目的は、ヒストン修飾、転写因子結合部位、ゲノム構造化解析を含むエピジェネティクス・データベースを用いた包括的バイオインフォマティクス技術により、遺伝性不整脈疾患の全ゲノムシーケンスデータからタンパク・アミノ酸に翻訳されるコード領域のみならず非コード領域に局在する遺伝子調節因子の異常を検出することである。そして、遺伝性不整脈疾患の遺伝子基盤に基づいた新規発症機序を解明し、早期診断法の開発と治療法の確立に寄与することである。

## 3. 研究の方法

本研究の流れを右図のフローチャートに示す。

(1) 対象家系・症例の選択等

ダイレクトシーケンス、ターゲット領域遺伝子解析、全エクソン解析等の従来の遺伝学的解析によっても遺伝子変異を同定できなかった遺伝性不整脈疾患（特に、家族性洞不全症候群の家系）を対象とした。最終的に、国立循環器病研究センターならびに共同研究施設であるフランス・ナント大学で集積した合計7家系が対象となった。



(2) 全ゲノムシーケンス

各家系につき罹患者 2~3 例の全ゲノムシーケンスを行った。

(3) バイオインフォマティクス解析

塩基バリエーション解析プログラム (SAMtools、GATK、SnEff 等) ならびに構造変異解析プログラム (Manta、Lumpy 等) を用いて候補バリエーションを検出した。

得られた候補バリエーションから、ワークフロー作成プログラム (KNIME) にて作成した解析パイプラインを用いて、候補バリエーションの絞り込みを行った。

各家系の表現型、絞り込まれた候補バリエーションに合わせた外部データベースを解析パイプラインに導入し再度、候補バリエーションの絞り込みを行い、病原性バリエーションを同定した。

(4) 家系解析

同定された病原性バリエーションの検証をダイレクトシーケンス、PCR 法等にて行った。

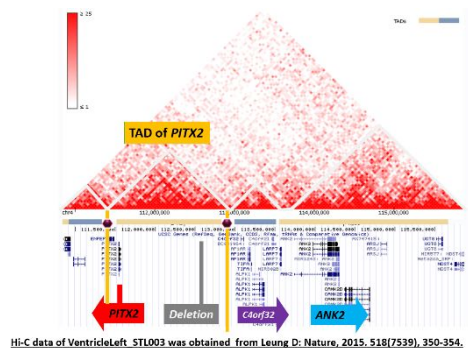
(5) 機能解析

候補バリエーションに合わせて、イオンチャネルのパッチクランプ法やリアルタイム PCR による遺伝子発現解析を行った。iPS 細胞解析は京都大学循環器内科 (牧山武) へ研究協力を依頼し施行した。動物実験は、ナント大学よりオランダ・アムステルダム大学 AMC へ依頼し施行した。

4. 研究成果

研究代表者は、全ゲノムシーケンス解析の結果、染色体 4q25 の非コード領域 (PITX2-C4orf32 遺伝子間領域) におよそ 13kbps のヘテロ欠損領域を発見した。(図1 Deletion)そして、エピジェネティクス・データベースを解析プログラムに導入しバイオインフォマティクス解析を行った。Hi-C 法によるゲノム構造化解析のデータ(図1)は、直線距離では離れている DNA 上の 2 点空間的には近接していることを Heatmap の濃度を濃くすることで表現して

図 1

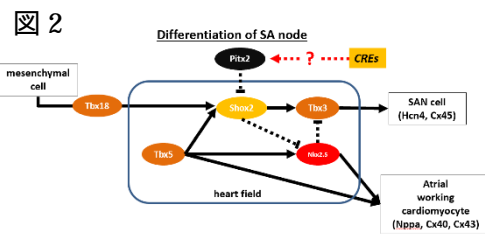


Hi-C data of VentricleLeft\_STL003 was obtained from Leung D: Nature, 2015, 518(7539), 350-354.

いる。その結果、*PITX2* 遺伝子領域と欠損領域は、核内において topological associating domain (TAD) と呼ばれる空間的に同じドメイン (TAD of *PITX2*) に含まれていることが予測された。さらに、欠損領域周辺のコルヒン修飾状態を評価すると、心筋細胞の元となる中内胚葉細胞の H3K27ac プロファイルからは、Enhancer 活性が非常に強い領域であることが判明した。一方で胎児心筋細胞の H3K27me3 プロファイルからは、非常に強く抑制されたクロマチン状態であることがわかった。

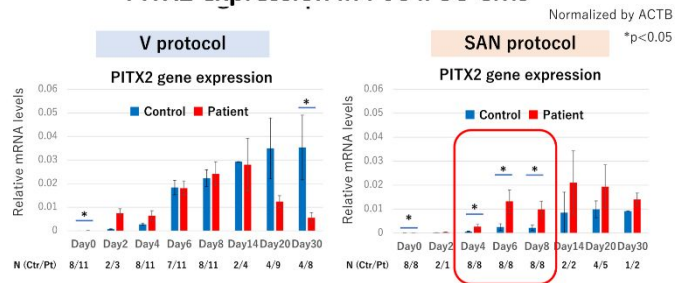
これらの所見は、この欠損領域が心筋細胞分化の過程で活性化したり抑制されたりすることで、同じ TAD 内の *PITX2* 遺伝子に対してなんらかの調節因子として機能していることを示唆する。(2021 年第 85 回日本循環器学会学術集会学会シンポジウムで発表) *PITX2* 遺伝子は、ペースメーカー細胞の分化および心房細動発症への関与が報告されている転写因子である。(図 2 SAN 細胞分化の模式図)

欠損領域周辺の制御機能を評価するため、京都大学循環器内科にて患者 iPS 細胞による検証およびアムステルダム大学 Academic Medical Center にてトランスジェニックマウスを用いた機能解析を施行した。マウス実験にて洞不全の表現型が再現された。また、患者 iPS 細胞を洞結節細胞へ分化 (SAN protocol) させる際に *PITX2* が過剰発現することがわかった。(図 3)



以上より、染色体 4q25 の非コード領域 (*PITX2*-C4orf32 遺伝子間領域) のヘテロ欠損により *PITX2* の過剰発現が引き起こされ、洞結節細胞分化の際に抑制的に働くことにより先天性洞不全症候群および突然死が生じると結論付けた。(主要論文は現在作成、投稿準備中である。)

図 3 *PITX2* expression in Pt's iPSC-CMs



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計19件（うち査読付論文 19件／うち国際共著 3件／うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Ono Katsushige, Aiba Takeshi, Makiyama Takeru, Murata Hiroshige, Shimizu Wataru, et al. on behalf of the Japanese Circulation Society and Japanese Heart Rhythm Society Joint Working Group	4. 巻 -
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 -
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 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 Iwasaki Yu Ki, Fujimoto Yuhi, Ito Hagiwara Kanako, Oka Eiichiro, Hayashi Hiroshi, Kubota Yoshiaki, Murata Hiroshige, Yamamoto Teppei, Miyachi Hideki, Tara Shuhei, Tokita Yukichi, Yodogawa Kenji, Yamamoto Takeshi, Takano Hitoshi, Shimizu Wataru	4. 巻 -
2. 論文標題 Feasibility and safety of CT aided pericardiocentesis from a subxiphoid anterior approach by using fluoroscopy in patients with chronic pericardial effusions	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clinical Cardiology	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) 10.1002/clc.23810	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 Iwasaki Yu-ki, Fujimoto Yuhi, Ito-Hagiwara Kanako, Oka Eiichiro, Hayashi Hiroshi, Yamamoto Teppei, Murata Hiroshige, Yodogawa Kenji, Shimizu Wataru	4. 巻 37
2. 論文標題 Metal interference alert guided septal approach with 3 catheter positions on intracardiac echocardiography for a near-zero fluoroscopy catheter ablation of atrial fibrillation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 IJC Heart & Vasculature	6. 最初と最後の頁 100896 ~ 100896
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijcha.2021.100896	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 Hachisuka Masato, Fujimoto Yuhi, Oka Eiichiro, Hayashi Hiroshi, Yamamoto Teppei, Murata Hiroshige, Yodogawa Kenji, Iwasaki Yu-ki, Hayashi Meiso, Miyauchi Yasushi, Shimizu Wataru	4. 巻 -
2. 論文標題 Perioperative coronary artery spasms in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology	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) 10.1007/s10840-021-01089-6	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 -

1. 著者名 Yodogawa Kenji, Aiba Takeshi, Sumitomo Naotaka, Yamamoto Teppei, Murata Hiroshige, Iwasaki Yu ki, Kokubo Yoshihiro, Shimizu Wataru	4. 巻 26
2. 論文標題 Differential diagnosis between LQT1 and LQT2 by QT/RR relationships using 24 hour Holter monitoring: A multicenter cross sectional study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Annals of Noninvasive Electrocardiology	6. 最初と最後の頁 e12878
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/anec.12878	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 Yamamoto Teppei, Iwasaki Yu ki, Fujimoto Yuhi, Oka Eiichiro, Hayashi Hiroshi, Murata Hiroshige, Yodogawa Kenji, Hayashi Meiso, Igawa Osamu, Shimizu Wataru	4. 巻 44
2. 論文標題 The characteristics and efficacy of catheter ablation of focal atrial tachycardia arising from an epicardial site	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Cardiology	6. 最初と最後の頁 563 ~ 572
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/clc.23577	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 Hayashi Hiroshi, Iwasaki Yu-ki, Arai Toshiki, Mimuro Rei, Hachisuka Masato, Maru Yujin, Fujimoto Yuhi, Oka Eiichiro, Hagiwara Kanako, Imori Yoichi, Yamamoto Teppei, Murata Hiroshige, Yodogawa Kenji, Takano Hitoshi, Shimizu Wataru	4. 巻 36
2. 論文標題 Prognostic impact of newly detected atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy following cardiac implantable electronic device implantation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Heart and Vessels	6. 最初と最後の頁 667 ~ 674
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00380-020-01728-4	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 -

1. 著者名 Yamamoto Teppei, Iwasaki Yu ki, Fujimoto Yuhi, Oka Eiichiro, Hayashi Hiroshi, Murata Hiroshige, Yodogawa Kenji, Hayashi Meiso, Igawa Osamu, Shimizu Wataru	4. 巻 44
2. 論文標題 The characteristics and efficacy of catheter ablation of focal atrial tachycardia arising from an epicardial site	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Cardiology	6. 最初と最後の頁 563 ~ 572
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/clc.23577	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 Sasamoto Nozomi, Akutsu Koichi, Yamamoto Takeshi, Otsuka Toshiaki, Sangen Hideto, Hayashi Hiroshi, Murata Hiroshige, Miyachi Hideki, Hosokawa Yusuke, Tara Shuhei, Tokita Yukichi, Miyata Satoshi, Morota Tetsuro, Nitta Takashi, Shimizu Wataru	4. 巻 -
2. 論文標題 Characteristics of the Inter-arm Difference in Blood Pressure in Acute Aortic Dissection	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Nippon Medical School	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) 10.1272/jnms.JNMS.2021_88-605	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 Ohara Toshihiko, Murata Hiroshige, Yodogawa Kenji, Yasutake Masahiro	4. 巻 -
2. 論文標題 Long-term Electrocardiographic Follow-up in Patients with Light-chain Cardiac Amyloidosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Nippon Medical School	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) 10.1272/jnms.JNMS.2022_89-111	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 Fujimoto Yuhi, Yodogawa Kenji, Oka Eiichiro, Hayashi Hiroshi, Yamamoto Teppei, Murata Hiroshige, Iwasaki Yu-ki, Hayashi Meiso, Shimizu Wataru	4. 巻 17
2. 論文標題 Significance of fragmented QRS complexes for predicting new-onset atrial fibrillation after cavotricuspid isthmus dependent atrial flutter ablation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Heart Rhythm	6. 最初と最後の頁 1493 ~ 1499
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.hrthm.2020.04.021	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 Yodogawa Kenji, Ohara Toshihiko, Murata Hiroshige, Iwasaki Yu-ki, Seino Yoshihiko, Shimizu Wataru	4. 巻 35
2. 論文標題 Detection of arrhythmogenic substrate within QRS complex in patients with cardiac sarcoidosis using wavelet-transformed ECG	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Heart and Vessels	6. 最初と最後の頁 1148 ~ 1153
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00380-020-01584-2	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 Lieve Krystien V.V., Verhagen Judith M.A., Shimizu Wataru, et al.	4. 巻 16
2. 論文標題 Linking the heart and the brain: Neurodevelopmental disorders in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Heart Rhythm	6. 最初と最後の頁 220 ~ 228
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.hrthm.2018.08.025	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 Nagayama Tomomi, Nagase Satoshi, Kamakura Tsukasa, Wada Mitsuru, Ishibashi Kohei, Inoue Yuko Y., Miyamoto Koji, Noda Takashi, Aiba Takeshi, Takaki Hiroshi, Sugimachi Masaru, Shimizu Wataru, Noguchi Teruo, Yasuda Satoshi, Kamakura Shiro, Kusano Kengo	4. 巻 83
2. 論文標題 Clinical and Electrocardiographic Differences in Brugada Syndrome With Spontaneous or Drug-Induced Type 1 Electrocardiogram	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 532 ~ 539
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-18-0643	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 van der Werf Christian, Lieve Krystien V, Horie Minoru, Shimizu Wataru, 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 Nakagawa Shoko, Aiba Takeshi, Nakajima Kenzaburo, Kataoka Naoya, Kamakura Tsukasa, Wada Mitsuru, Ishibashi Kohei, Yamagata Kenichiro, Inoue Yuko, Miyamoto Koji, Nagase Satoshi, Noda Takashi, Miyamoto Yoshihiro, Yasuda Satoshi, Shimizu Wataru, Kusano Kengo	4. 巻 83
2. 論文標題 Earthquake-Induced Torsade de Pointes in Long-QT Syndrome	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 1968 ~ 1968
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-18-1306	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 Roberts Jason D., Asaki S. Yukiko, Shimizu Wataru, Kaufman Elizabeth S., et al.	4. 巻 141
2. 論文標題 An International Multicenter Evaluation of Type 5 Long QT Syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Circulation	6. 最初と最後の頁 429 ~ 439
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043114	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 Kamakura Tsukasa, Shinohara Tetsuji, Yodogawa Kenji, Murakoshi Nobuyuki, Morita Hiroshi, Takahashi Naohiko, Inden Yasuya, Shimizu Wataru, Nogami Akihiko, Horie Minoru, Aiba Takeshi, Kusano Kengo	4. 巻 106
2. 論文標題 Long-term prognosis of patients with J-wave syndrome	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Heart	6. 最初と最後の頁 299 ~ 306
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/heartjnl-2019-315007	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 Sakamoto Shun-Ichiro, Hiromoto Atsushi, Murata Hiroshige, Suzuki Kenji, Kurita Jiro, Kawase Yasuhiro, Sasaki Takashi, Miyagi Yasuo, Ishii Yosuke, Morota Tetsuro, Shimizu Wataru, Nitta Takashi	4. 巻 17
2. 論文標題 Surgical procedure for targeting arrhythmogenic substrates in the treatment of ventricular tachycardia associated with cardiac tumors	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Heart Rhythm	6. 最初と最後の頁 238 ~ 242
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.hrthm.2019.08.025	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12件 (うち招待講演 7件 / うち国際学会 10件)

1. 発表者名 Hiroshige Murata
2. 発表標題 A novel mechanism of inherited sudden cardiac death syndrome with sinus node dysfunction: intergenic deletion between PITX2-ANK2 disrupts chromatin structure
3. 学会等名 第86回日本循環器学会学術集会 (国際学会)
4. 発表年 2021年 ~ 2022年

1. 発表者名 村田 広茂
2. 発表標題 バイオインフォマティクスを用いた遺伝性不整脈の新規発症機序の解明 - PITX2-ANK2遺伝子間領域の欠失によるクロマチン構造変化と洞機能不全の発症
3. 学会等名 CVMW2021 心血管代謝週間 (招待講演)
4. 発表年 2021年 ~ 2022年

1. 発表者名 Hiroshige Murata
2. 発表標題 A novel mechanism of inherited sudden cardiac death syndrome with sinus node dysfunction: intergenic deletion between PITX2 and ANK2 disrupts chromatin structure
3. 学会等名 第85回日本循環器学会学術集会 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Murata H, Schott JJ, Makiyama T, Shimizu W
2. 発表標題 A novel mechanism of inherited sudden cardiac death syndrome with sinus node dysfunction: intergenic deletion between PITX2 and ANK2 disrupts chromatin structure
3. 学会等名 第85回日本循環器学会学術集会 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Murata H, Shimizu W, Lindenbaum P, Le Scouarnec S, Baron E, Rajalu A, Kyndt1 F, Deleuze JF, Le Marec H, Probst V, Redon R and Schot JJ
2. 発表標題 A novel mechanism of sinus node dysfunction: intergenic deletion between PITX2 and ANK2 disrupts chromatin structure in pacemaker cell differentiation
3. 学会等名 第40回米国不整脈学会(HRS 2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Murata H, Shimizu W, Lindenbaum P, Le Scouarnec S, Baron E, Rajalu A, Kyndt1 F, Deleuze JF, Le Marec H, Probst V, Redon R and Schot JJ
2. 発表標題 A novel mechanism of sinus node dysfunction: intergenic deletion between PITX2 and ANK2 disrupts chromatin structure in pacemaker cell differentiation
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 Murata H, Shimizu W, Lindenbaum P, Le Scouarnec S, Baron E, Rajalu A, Kyndt1 F, Deleuze JF, Le Marec H, Probst V, Redon R and Schot JJ
2. 発表標題 A novel mechanism of sinus node dysfunction: intergenic deletion between PITX2 and ANK2 disrupts chromatin structure in pacemaker cell differentiation
3. 学会等名 European Society of Cardiology Congress2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shimizu W
2. 発表標題 Role of Genetic testing in Channelopathies -Long QT Syndrome / Brugada Syndrome-. Symposium: Arrhythmias and Clinical EP - Updates Form the New Bradycardia, Sudden Death and Syncope
3. 学会等名 ACC Asia Conference 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shimizu W
2. 発表標題 Genotype-Phenotype Correlation in Brugada Syndrome. Symposium Session 1: Brugada Syndrome: Genetics & Pathogenesis
3. 学会等名 第12回アジア太平洋不整脈学会学術集会(APHRs 2019) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shimizu W
2. 発表標題 Genotype-Phenotype Correlation in Congenital Long QT Syndrome. Symposium Session 2: Long QT Syndrome: Pathophysiology & Management
3. 学会等名 第12回アジア太平洋不整脈学会学術集会 (APHRs 2019) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shimizu W, Kawata S, Morita H
2. 発表標題 Values and limitations of Shanghai Score. Session 1: Definition and Diagnosis of J Wave Syndrome. Current Perspective of J-Wave Syndromes: An Expert Consensus Conference Report
3. 学会等名 An Expert Consensus Conference Report (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shimizu W, Morita H
2. 発表標題 Risk stratification in J wave syndromes - overview. Session 4: Clinical aspects. Current Perspective of J-Wave Syndromes: An Expert Consensus Conference Report
3. 学会等名 An Expert Consensus Conference Report (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計5件

1. 著者名 北岡 裕章, 村田広茂	4. 発行年 2021年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 176
3. 書名 循環器ジャーナル Vol.70 No.1	

1. 著者名 村田広茂	4. 発行年 2021年
2. 出版社 メディカルアイ	5. 総ページ数 108
3. 書名 CATH LAB JIN 2021春 (Vol.4 No.2)	

1. 著者名 村田広茂	4. 発行年 2021年
2. 出版社 (有)科学評論社	5. 総ページ数 6
3. 書名 循環器内科 Electrical stormへの対応	

1. 著者名 村田広茂、清水渉	4. 発行年 2020年
2. 出版社 (有)科学評論社	5. 総ページ数 6
3. 書名 循環器内科 【臨床医が知っていてほしい循環器基礎研究最新の成果】不整脈 遺伝性不整脈の研究成果を臨床に役立てる	

1. 著者名 村田広茂、清水渉	4. 発行年 2019年
2. 出版社 メジカルビュー社	5. 総ページ数 88
3. 書名 Heart View2019年6月号 Vol.23 No.6心臓電気生理を理解して不整脈診療に活かす	

〔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	清水 渉  (Shimizu Wataru)  (50399606)	日本医科大学・大学院医学研究科・大学院教授    (32666)	
研究分担者	大野 聖子  (Ono Seiko)  (20610025)	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    (84404)	
研究分担者	堀江 稔  (Horie Minoru)  (90183938)	滋賀医科大学・アジア疫学研究センター・特任教授    (14202)	
研究分担者	相庭 武司  (Aiba Takeshi)  (40574348)	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    (84404)	

## 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