

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 28 年 6 月 16 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24390199

研究課題名(和文) 全エクソンシーケンスによるブルガダ症候群の新規原因遺伝子の探索と分子病態の解明

研究課題名(英文) Identification of Novel Genes and Pathogenesis Responsible for Brugada Syndrome Using Whole Exome Sequencing

研究代表者

蒔田 直昌 (MAKITA, Naomasa)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・教授

研究者番号：00312356

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,800,000円

研究成果の概要(和文)：1.Brugada症候群(BrS) 12例の全エクソン解析をおこない、末梢神経NaチャンネルSCN10A とT型CaチャンネルCACNA1Hを同定した。さらにBrS 96例のスクリーニングを行ったところ、SCN10Aに6個、CACNA1Hに5個の稀なvariationを同定した。  
2.BrSの国際共同GWASに参加し、SCN5A・SCN10A・HEY2という新たな感受性遺伝子を解明し、日本人でもこれを確認した。この研究をもとに、日本人の有症候BrSを集積してGWASを行い、致死性不整脈の危険因子や日本人に特異的な遺伝的要因の探索研究を開始した。

研究成果の概要(英文)：1.We performed whole exome sequencing in 12 probands with Brugada syndrome (BrS), and found two novel responsible genes; peripheral neuronal Na channel subunit (SCN10A), and T-type Ca channel subunit (CACNA1H). Further screening these genes in 96 BrS cases revealed 6 rare variations in SCN10A, and 5 rare variations in CACNA1H, demonstrating that SCN10A and CACNA1H are the novel genes responsible for BrS.  
2.We participated in the international collaborative GWAS which has identified two novel risk loci for BrS, SCN10A and HEY2, in addition to the well-established responsible gene SCN5A (Bezzina, Makita, et al. Nat Genet 2013). Four Japanese institutions including us performed a replication study using Japanese BrS samples. To further identify genetic risks for the lethal arrhythmias in BrS, we have focused on symptomatic BrS patients, and developed a consortium; Japanese BrS-GWAS.

研究分野：循環器内科学

キーワード：ブルガダ症候群 全エクソン解析

## 1. 研究開始当初の背景

ブルガダ症候群(BrS)は本邦に多い遺伝性致死性不整脈で、候補遺伝子解析によってこれまでに心筋 Na チャネル(*SCN5A*)を含む9個の原因遺伝子が同定されている。しかし、各々の遺伝子変異の検出頻度は低く、突然死の予知・予防における変異情報の有用性は確立していない。次世代シーケンサーとゲノムワイド関連解析(GWAS)は、このような希少疾患の病因や関連遺伝子の解明を可能にする革命的な生命科学技術である。本研究はこれらの最新技術を用いて BrS の新規病因遺伝子・感受性遺伝子を解明する。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、BrS の新規疾患遺伝子を解明するために、原因不明の56例の BrS のうち遺伝子の関与が強いと推測される12例を対象に次世代シーケンサーを用いて、全エクソン解析を行い、新たな原因遺伝子の機能解析によって新しい病態メカニズムを解明する。さらに、GWAS その結果を臨床にフィードバックすることによって、心臓突然死の予知・予防に貢献することである。

## 3. 研究の方法

### 1) 全エクソン解析

SureSelect Human All Exon 50 Mb (Agilent) でヒト全エクソンをキャプチャーライブラリを作成した。次世代シーケンサー HiSeq2500 で得た一次解析塩基配列データを、標準ヒトゲノム配列(hg19)にアラインメントし、アミノ酸置換型・小規模の挿入欠失バリエーションなどの遺伝的機能異常の強いものを選んだ。そのうち、ヒトゲノムデータベース(dbSNP,1000Genome, ExAC, ESP6500)と日本人バリエーションデータベース(HGVD)に記載のないレアバリエ-

ーションを同定した。アミノ酸置換型はさらに In silico 機能予測プログラムで重症度を推定した。サンガー法で変異を確認し、家族のゲノムがある場合は家系解析を行った。

### 2) 日本人 BrS での GWAS 確認研究

白人 BrS 312 人と 1115 人で行った 1 次 GWAS で ST 上昇に関連する3つの loci (*SCN5A*, *SCN10A*, *HEY2*)が同定された。この知見を確認するために日本人 BrS 208 人、健常人 1016 人で TaqMan 法で genotyping を行った。

## 4. 研究成果

### 1) 全エクソン解析による新規 BrS 原因遺伝子の解明

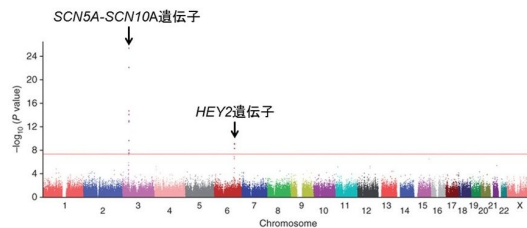
Brugada 症候群(BrS) 12 例の全エクソン解析をおこない、末梢神経 Na チャネル遺伝子 *SCN10A* と T 型 Ca チャネル遺伝子 *CACNA1H* を同定した。さらに BrS 96 例の遺伝子スクリーニングを行ったところ、*SCN10A* に 6 個、*CACNA1H* に 5 個の稀な variation を同定し、新規原因遺伝子であることを証明した。

*SCN10A* の1つの変異 Q363K は、無症候性 BrS の家系で同定された。研究分担者牧山の持つ BrS の1家系にも同定され、この症例は心室細動を経験していた。細胞発現系で確認したところ、このチャネルは無機能だった。*SCN10A* は BrS の新規疾患遺伝子と考えられる。さらに、この症例から iPS 心筋細胞を作成した。健常 iPS 心筋細胞の心筋 Na 電流と比較したが、有意差はなかった。*SCN10A* の心臓における発現量は極めて低く変異 *SCN10A* がどのように BrS をきたすかは、現在不明だが、*SCN10A* チャネルが *SCN5A* チャネルの電流をタンパクレベルで抑制しているという Hu らの説は正しくないと推測された。

### 2) BrS の GWAS

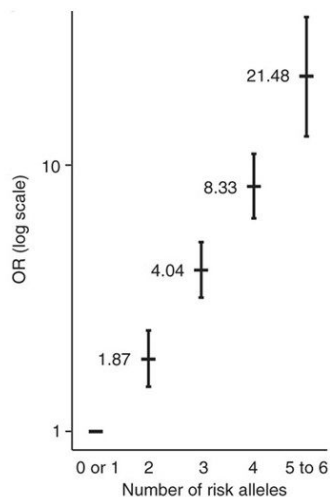
白人の BrS を用いた 1 次 GWAS で、2 つの

BrS 関連染色体座位が特定されたが、日本人の BrS でもこの知見が確認された (下図)。もっとも強い関連を示した遺伝子多型は、第 3 染色体の *SCN5A-SCN10A* 遺伝子で、次は第 6 染色体の転写因子 *HEY2* だった。*HEY2* のヘテロ欠損マウスは心室筋興奮伝播速度の低下を示しており、*HEY2* の遺伝子異常による伝導障害が BrS 発症に関与すると推測されている。



さらに、3 つの疾患感受性アリル *SCN5A*, *SCN10A*, *HEY2* の数が多いほど、相加的に患者の BrS リスクが増大することも判明した (右図)。このような現象は多遺伝子疾患に見られるものであり、これまで単一遺伝子疾患であると考えられてきた BrS が、多遺伝子疾患としての側面もあることを強く示唆する。

本 GWAS は重症不整脈や失神などの症状に関係なく BrS 型心電図を持つ患者を集積したため、ここで明らかにされたのは BrS 型心電図パターンに関連する locus であり、致死性不整脈と直接関連するものとは言えない。致死性不整脈のリスク遺伝子を明らかにし、発症前の突然死予防に資するためには、有症候性 BrS で GWAS を行う必要がある。申請者は、本研究を進展させて日本人 BrS 患者を集積し GWAS を行



う多施設共同プロジェクト (Japanese BrS-GWAS) を立ち上げた。

## 5. 主な発表論文等

- 〔雑誌論文〕(計 30 件)すべて査読有
1. Daumy X, Amarouch MY, Lindenbaum P, Bonnaud S, Charpentier E, Bianchi B, Nafzger S, Baron E, Fouchard S, Thollet A, Kyndt F, Barc J, Le Scouarnec S, Makita N, Le Marec H, Dina C, Gourraud JB, Probst V, Abriel H, Redon R, Schott JJ. Targeted resequencing identifies TRPM4 as a major gene predisposing to progressive familial heart block type I. *Int J Cardiol* 207:349-358, 2016. 10.1016/j.ijcard.2016.01.052
  2. Koizumi A, Sasano T, Kimura W, Miyamoto Y, Aiba T, Ishikawa T, Nogami A, Fukamizu S, Sakurada H, Takahashi Y, Nakamura H, Ishikura T, Koseki H, Arimura T, Kimura A, Hirao K, Isobe M, Shimizu W, Miura N, Furukawa T. Genetic defects in a His-Purkinje system transcription factor, IRX3, cause lethal cardiac arrhythmias. *Eur Heart J* 37(18):1469-1475, 2016. 10.1093/eurheartj/ehv449
  3. Harrell DT, Ashihara T, Ishikawa T, Tominaga I, Mazzanti A, Takahashi K, Oginosawa Y, Abe H, Maemura K, Sumitomo N, Uno K, Takano M, Priori SG, Makita N. Genotype-dependent differences in age of manifestation and arrhythmia complications in short QT syndrome. *Int J Cardiol* 190:393-402, 2015. 10.1016/j.ijcard.2015.04.090
  4. Hayashi K, Konno T, Tada H, Tani S, Liu L, Fujino N, Nohara A, Hodatsu A, Tsuda T, Tanaka Y, Kawashiri MA, Ino H, Makita N, Yamagishi M. Functional Characterization of Rare Variants Implicated in Susceptibility to Lone Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 8(5):1095-1104, 2015. 10.1161/CIRCEP.114.002519
  5. Ishikawa T, Jou CJ, Nogami A, Kowase S, Arrington CB, Barnett SM, Harrell DT, Arimura T, Tsuji Y, Kimura A, Makita N. Novel mutation in the alpha-myosin heavy chain gene is associated with sick sinus syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 8(2):400-408, 2015. 10.1161/CIRCEP.114.002534
  6. Maharani N, Ting YK, Cheng J, Hasegawa A, Kurata Y, Li P, Nakayama Y, Ninomiya H, Ikeda N, Morikawa K, Yamamoto K, Makita N, Yamashita T, Shirayoshi Y, Hisatome I. Molecular Mechanisms Underlying Urate-Induced Enhancement of

- Kv1.5 Channel Expression in HL-1 Atrial Myocytes. *Circ J* 79(12):2659-2668, 2015. 10.1253/circj.CJ-15-0416
7. Nademanee K, Raju H, de Noronha SV, Papadakis M, Robinson L, Rothery S, Makita N, Kowase S, Boonmee N, Vitayakritsirikul V, Ratanarapee S, Sharma S, van der Wal AC, Christiansen M, Tan HL, Wilde AA, Nogami A, Sheppard MN, Veerakul G, Behr ER. Fibrosis, Connexin-43, and Conduction Abnormalities in the Brugada Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 66(18):1976-1986, 2015. 10.1016/j.jacc.2015.08.862
  8. Yamamoto T, Shimano M, Inden Y, Takefuji M, Yanagisawa S, Yoshida N, Tsuji Y, Hirai M, Murohara T. Alogliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, regulates the atrial arrhythmogenic substrate in rabbits. *Heart Rhythm* 12(6):1362-1369, 2015. 10.1016/j.hrthm.2015.03.010
  9. Abe K, Machida T, Sumitomo N, Yamamoto H, Ohkubo K, Watanabe I, Makiyama T, Fukae S, Kohno M, Harrell DT, Ishikawa T, Tsuji Y, Nogami A, Watabe T, Oginosawa Y, Abe H, Maemura K, Motomura H, Makita N. Sodium channelopathy underlying familial sick sinus syndrome with early onset and predominantly male characteristics. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 7(3):511-517, 2014. 10.1161/CIRCEP.113.001340
  10. Abe Y, Sumitomo N, Okuma H, Nakamura T, Fukuhara J, Ichikawa R, Matsumura M, Miyashita M, Kamiyama H, Ayusawa M, Watanabe M, Joo K, Makita N, Horie M. Successful control of life-threatening polymorphic ventricular tachycardia by radiofrequency catheter ablation in an infant. *Heart Vessels* 29(3):422-426, 2014. 10.1007/s00380-013-0390-6
  11. Katsuumi G, Shimizu W, Watanabe H, Noda T, Nogami A, Ohkubo K, Makiyama T, Takehara N, Kawamura Y, Hosaka Y, Sato M, Fukae S, Chinushi M, Oda H, Okabe M, Kimura A, Maemura K, Watanabe I, Kamakura S, Horie M, Aizawa Y, Makita N, Minamino T. Efficacy of bepridil to prevent ventricular fibrillation in severe form of early repolarization syndrome. *Int J Cardiol* 172(2):519-522, 2014. 10.1016/j.ijcard.2014.01.036
  12. Kusumoto S, Kawano H, Makita N, Ichimaru S, Kaku T, Haruta D, Hida A, Sera N, Imaizumi M, Nakashima E, Maemura K, Akahoshi M. Right bundle branch block without overt heart disease predicts higher risk of pacemaker implantation: the study of atomic-bomb survivors. *Int J Cardiol* 174(1):77-82, 2014. 10.1016/j.ijcard.2014.03.152
  13. Makita N, Yagihara N, Crotti L, Johnson CN, Beckmann BM, Roh MS, Shigemizu D, Lichtner P, Ishikawa T, Aiba T, Homfray T, Behr ER, Klug D, Denjoy I, Mastantuono E, Theisen D, Tsunoda T, Satake W, Toda T, Nakagawa H, Tsuji Y, Tsuchiya T, Yamamoto H, Miyamoto Y, Endo N, Kimura A, Ozaki K, Motomura H, Suda K, Tanaka T, Schwartz PJ, Meitinger T, Kaab S, Guicheney P, Shimizu W, Bhuiyan ZA, Watanabe H, Chazin WJ, George AL, Jr. Novel calmodulin mutations associated with congenital arrhythmia susceptibility. *Circ Cardiovasc Genet* 7(4):466-474, 2014. 10.1161/CIRCGENETICS.113.000459
  14. Ohno S, Omura M, Kawamura M, Kimura H, Itoh H, Makiyama T, Ushinohama H, Makita N, Horie M. Exon 3 deletion of RYR2 encoding cardiac ryanodine receptor is associated with left ventricular non-compaction. *Europace* 16(11):1646-1654, 2014. 10.1093/europace/eut382
  15. Tsuji Y, Ishikawa T, Makita N. Molecular mechanisms of heart failure progression associated with implantable cardioverter-defibrillator shocks for ventricular tachyarrhythmias. *J Arrhythmia* 30(4):235-241, 2014. 10.1016/j.joa.2014.04.003
  16. Tsurusaki Y, Koshimizu E, Ohashi H, Phadke S, Kou I, Shiina M, Suzuki T, Okamoto N, Imamura S, Yamashita M, Watanabe S, Yoshiura K, Kodera H, Miyatake S, Nakashima M, Saito H, Ogata K, Ikegawa S, Miyake N, Matsumoto N. De novo SOX11 mutations cause Coffin-Siris syndrome. *Nat Commun* 5:4011, 2014. 10.1038/ncomms5011
  17. Arimura T, Onoue K, Takahashi-Tanaka Y, Ishikawa T, Kuwahara M, Setou M, Shigenobu S, Yamaguchi K, Bertrand AT, Machida N, Takayama K, Fukusato M, Tanaka R, Somekawa S, Nakano T, Yamane Y, Kuba K, Imai Y, Saito Y, Bonne G, Kimura A. Nuclear accumulation of androgen receptor in gender difference of dilated cardiomyopathy due to lamin A/C mutations. *Cardiovasc Res* 99(3):382-394, 2013. 10.1093/cvr/cvt106
  18. Arimura T, Takeya R, Ishikawa T, Yamano T, Matsuo A, Tatsumi T, Nomura T, Sumimoto H, Kimura A. Dilated cardiomyopathy-associated FHOD3 variant impairs the ability to induce activation of transcription factor serum response factor. *Circ J* 77(12):2990-2996, 2013.
  19. Bezzina CR, Barc J, Mizusawa Y, Remme CA, Gourraud J-B, Simonet F, Verkerk AO,

- Schwartz PJ, Crotti L, Dagradi F, Guicheney P, Fressart V, Leenhardt A, Antzelevitch C, Bartkowiak S, Schulze-Bahr E, Zumhagen S, Behr ER, Bastiaenen R, Tfelt-Hansen J, Olesen MS, Kaab S, Beckmann BM, Weeke P, Watanabe H, Endo N, Minamino T, Horie M, Ohno S, Hasegawa K, Makita N, Nogami A, Shimizu W, Aiba T, Froguel P, Balkau B, Lantieri O, Torchio M, Wiese C, Weber D, Wolswinkel R, Coronel R, Boukens BJ, Bezieau S, Charpentier E, Chatel S, Despres A, Gros F, Kyndt F, Lecointe S, Lindenbaum P, Portero V, Violleau J, Gessler M, Tan HL, Roden DM, Christoffels VM, Marec HL, Wilde AA, Probst V, Schott JJ, Dina C, Redon R. Common variants at SCN5A-SCN10A and HEY2 are associated with Brugada syndrome, a rare disease with high risk of sudden cardiac death. *Nat Genet* 45(9):1044-1049, 2013. 10.1038/ng.2712
20. Ishikawa T, Takahashi N, Ohno S, Sakurada H, Nakamura K, On YK, Park JE, Makiyama T, Horie M, Arimura T, Makita N, Kimura A. Novel *SCN3B* mutation associated with brugada syndrome affects intracellular trafficking and function of Nav1.5. *Circ J* 77(4):959-967, 2013.
21. Makita N. Paradigm shifts in the genetics of inherited arrhythmias: Using next-generation sequencing technologies to uncover hidden etiologies. *J Arrhythmia* 29(6):305-307, 2013. 10.1016/j.joa.2013.09.001
22. Nakano Y, Chayama K, Ochi H, Toshishige M, Hayashida Y, Miki D, Hayes CN, Suzuki H, Tokuyama T, Oda N, Suenari K, Uchimura-Makita Y, Kajihara K, Sairaku A, Motoda C, Fujiwara M, Watanabe Y, Yoshida Y, Ohkubo K, Watanabe I, Nogami A, Hasegawa K, Watanabe H, Endo N, Aiba T, Shimizu W, Ohno S, Horie M, Arihiro K, Tashiro S, Makita N, Kihara Y. A nonsynonymous polymorphism in semaphorin 3A as a risk factor for human unexplained cardiac arrest with documented ventricular fibrillation. *PLoS Genet* 9(4):e1003364, 2013. 10.1371/journal.pgen.1003364
23. Watanabe H, Ohkubo K, Watanabe I, Matsuyama TA, Ishibashi-Ueda H, Yagihara N, Shimizu W, Horie M, Minamino T, Makita N. *SCN5A* mutation associated with ventricular fibrillation, early repolarization, and concealed myocardial abnormalities. *Int J Cardiol* 165(2):e21-23, 2013. 10.1016/j.ijcard.2012.10.074
24. Ishikawa T, Sato A, Marcou CA, Tester DJ, Ackerman MJ, Crotti L, Schwartz PJ, On YK, Park JE, Nakamura K, Hiraoka M, Nakazawa K, Sakurada H, Arimura T, Makita N, Kimura A. A novel disease gene for Brugada syndrome: sarcolemmal membrane-associated protein gene mutations impair intracellular trafficking of hNav1.5. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 5(6):1098-1107, 2012. 10.1161/CIRCEP.111.969972
25. Makita N, Seki A, Sumitomo N, Chkourko H, Fukuhara S, Watanabe H, Shimizu W, Bezzina CR, Hasdemir C, Mugishima H, Makiyama T, Baruteau A, Baron E, Horie M, Hagiwara N, Wilde AA, Probst V, Le Marec H, Roden DM, Mochizuki N, Schott JJ, Delmar M. A connexin40 mutation associated with a malignant variant of progressive familial heart block type I. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 5(1):163-172, 2012. 10.1161/CIRCEP.111.967604
26. Shimada T, Ohkubo K, Abe K, Watanabe I, Makita N. A novel 5' splice site mutation of *SCN5A* associated with Brugada syndrome resulting in multiple cryptic transcripts. *Int J Cardiol* 158(3):441-443, 2012. 10.1016/j.ijcard.2012.04.114
27. Watanabe H, Makita N, Tanabe N, Watanabe T, Aizawa Y. Electrocardiographic abnormalities and risk of complete atrioventricular block. *Int J Cardiol* 155(3):462-464, 2012. 10.1016/j.ijcard.2011.12.028
28. Watanabe H, Nogami A, Ohkubo K, Kawata H, Hayashi Y, Ishikawa T, Makiyama T, Nagao S, Yagihara N, Takehara N, Kawamura Y, Sato A, Okamura K, Hosaka Y, Sato M, Fukae S, Chinushi M, Oda H, Okabe M, Kimura A, Maemura K, Watanabe I, Kamakura S, Horie M, Aizawa Y, Shimizu W, Makita N. Clinical characteristics and risk of arrhythmia recurrences in patients with idiopathic ventricular fibrillation associated with early repolarization. *Int J Cardiol* 159(3):238-240, 2012. 10.1016/j.ijcard.2012.05.091
29. Watanabe H, Nogami A, Ohkubo K, Kawata H, Hayashi Y, Ishikawa T, Makiyama T, Nagao S, Yagihara N, Takehara N, Kawamura Y, Sato A, Okamura K, Hosaka Y, Sato M, Fukae S, Chinushi M, Oda H, Okabe M, Kimura A, Maemura K, Watanabe I, Kamakura S, Horie M, Aizawa Y, Shimizu W, Makita N. Response to Letter Regarding Article, "Electrocardiographic Characteristics and *SCN5A* Mutations in Idiopathic Ventricular Fibrillation Associated With Early Repolarization". *Circ Arrhythm Electrophysiol* 5(2):e60-e61, 2012. 10.1161/circep.112.971507

30. Nakazawa Y, Sasaki K, Mitsutake N, Matsuse M, Shimada M, Nardo T, Takahashi Y, Ohyama K, Ito K, Mishima H, Nomura M, Kinoshita A, Ono S, Takenaka K, Masuyama R, Kudo T, Slor H, Utani A, Tateishi S, Yamashita S, Stefanini M, Lehmann AR, Yoshiura K, Ogi T. Mutations in UVSSA cause UV-sensitive syndrome and impair RNA polymerase II processing in transcription-coupled nucleotide-excision repair. *Nat Genet* 44(5):586-592, 2012. 10.1038/ng.2229

〔学会発表〕(計 10 件)

1. Makita N. SCN5A and ventricular arrhythmias. Asian Pacific Heart Rhythm Society, 2015/11/22, Melbourne, Australia.
2. Makita N. New genes for Progressive Cardiac Conduction Disease. Heart Rhythm Society, 2015/05/14, Boston, USA.
3. Ishikawa T, Nogami A, Kowase S, Harrell D, Tsuji Y, Arimura T, Kimura A, Makita N. A novel cardiac alpha-myosin heavy chain (*MYH6*) mutation impairing sarcomere structure responsible for familial sick sinus syndrome European Society of Cardiology, 2014/09/02, Barcelona, Spain.
4. Ishikawa T, Nogami A, Kowase S, Arimura T, Kimura A, Makita N. A Novel Cardiac  $\alpha$ -Myosin Heavy Chain (*MYH6*) Mutation Associated with Familial Sick Sinus Syndrome Altering Sarcomeric Organization. 35th Annual Scientific Sessions, Heart Rhythm, 2014/05/08, San Francisco, USA.
5. Makita N, Yagihara N, Crotti L, Johnson CN, Beckermann B, Shigemizu D, Watanabe H, Ishikawa T, Aiba T, Mastantuono E, Tsunoda T, Nakagawa H, Tsuji Y, Tsuchiya T, Yamamoto H, Miyamoto Y, Endo N, Kimura A, Ozaki K, Motomura H, Suda K, Tanaka T, Schwartz PJ, Meitinger T, Käb S, Shimizu W, Chazin W, George AL. *CALM2* Mutations Associated With Atypical Juvenile Long QT Syndrome. American Heart Association Scientific Sessions, 2013 年 11 月 18 日, Dallas, USA.
6. Ishikawa T, Nogami A, Kowase S, Kimura A, Makita N. A Cardiac  $\alpha$ -Myosin Heavy Chain (*MYH6*) Mutation Impairing Sarcomere Structure Responsible for Familial Sick Sinus Syndrome. American Heart Association Scientific Sessions, 2013 年 11 月 17 日, Dallas, USA.
7. Makita N. Genetic mutations in early reoplarization syndrome. Venice Arrhythmias, 2013 年 10 月 28 日, Venice, Italy.
8. Makita N. Is It the Prime Time to Treat the Patients with Early Repolarization? 6th APHRS CARDIO RHYTHM, 2013 年 10 月 4 日, Hong Kong, China.
9. Makita N. Is it the Prime Time to Treat the Patients with Early Repolarization? . The 5th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session, 2012 年 10 月 5 日, Taipei Taiwan.
10. Makita N, Makiyama T, Seki A, Nogami A, Ohkubo K, Watanabe I, Shimizu W, Watanabe H, Sumitomo N, Horie M, Delmar M. Clinical Features and Genetic Basis of 63 Patients with Progressive Cardiac Conduction Defect. Heart Rhythm Society 33rd Annual Scientific Sessions, 2012 年 5 月 9 日, Boston USA.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)  
取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ：長崎大学分子生理学分野  
<http://cvmp.med.nagasaki-u.ac.jp/>

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

蒔田 直昌 (MAKITA, Naomasa)  
長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)  
教授  
研究者番号：00312356

(2) 研究分担者

前村 浩二 (MAEMURA, Koji)  
長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)  
教授  
研究者番号：90282649

吉浦 孝一郎 (YOSHIURA, Koichiro)  
長崎大学・原爆後障害医療研究所 教授  
研究者番号：00304931

辻 幸臣 (TSUJI, Yukiomi)  
長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)  
講師  
研究者番号：60432217

石川 泰輔 (ISHIKAWA, Taisuke)  
長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)  
助教  
研究者番号：50708716