

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 8 日現在

機関番号：12301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461056

研究課題名(和文) 潜在性致死性不整脈疾患における遺伝子変異特異的顕性化因子についての検討

研究課題名(英文) An examination of mutation-specific precipitation factors for ventricular tachyarrhythmias in concealed inherited arrhythmia syndromes

研究代表者

中島 忠 (Nakajima, Tadashi)

群馬大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：40510574

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：遺伝性不整脈疾患の遺伝子変異特異的表現型及び顕性化因子についての検討を行った。運動誘発性ブルガダ症候群(亜型ブルガダ症候群)で同定したSCN5A R1632Cは、心筋ナトリウムチャネルの新規かつ特異な機能異常を有することが判明し、分子病態を解明し得た。発熱誘発性QT延長症候群(LQTS)で同定したKCNH2 G584Sの機能異常を解明し、また、発熱誘発性LQTSにKCNQ1変異(D611Y、921G>A)を同定し得た。冠攣縮による一過性心筋虚血は、LQTSの顕性化因子となりうることを明らかにし、さらに、LQTSの新規顕性化因子として左脚ブロック関連cardiac memoryを同定し得た。

研究成果の概要(英文)：We tried to clarify the molecular mechanisms of phenotypic manifestations by mutation-specific precipitation factors for ventricular tachyarrhythmias in inherited arrhythmia syndromes. A SCN5A R1632C mutation was identified in a Brugada syndrome (BrS) family who presented with exercise-induced cardiac events (atypical BrS). The mutation had an enhanced fast inactivated-state stability of cardiac sodium channels, which could explain the phenotypic manifestation of atypical BrS. A KCNH2 G584S mutation was identified in a patient with fever-induced long QT syndrome (LQTS), and its molecular mechanisms was clarified. Two KCNQ1 mutations were identified in patients with fever-induced LQTS. We found that transient myocardial ischemia due to coronary spasm could be the cause of post myocardial ischemia-associated torsades de pointes (TdP) in a SCN5A delF1617 carrier, and that left bundle branch block-related cardiac memory could be a novel precipitation factor for TdP in a SCN5A P621H carrier.

研究分野：循環器内科

キーワード：遺伝性不整脈 潜在性 遺伝子変異 顕性化因子 イオンチャネル

1. 研究開始当初の背景

近年の分子遺伝学の進歩にともない遺伝性 QT 延長症候群(LQTS)、ブルガダ症候群など多くの遺伝性致死性不整脈疾患の原因遺伝子が同定され、疾患の病態が解明されつつあった。¹⁾ また、低カリウム血症、薬剤、徐脈、心筋虚血などの後天的顕性化因子が存在した場合に致死性心室性不整脈(VTAs)を発症する不完全型(潜在性)致死性不整脈疾患の症例においても、遺伝子変異/多型が多く同定されることが明らかとなっていた。さらに、遺伝子変異/多型により顕性化因子に対する感受性は異なり、遺伝子変異/多型特異的、あるいは、高感受性顕性化因子の存在も示唆されていた。

通常、発熱により QT 時間は短縮するが、LQTS の一部において発熱が顕性化因子となることが報告されていた。²⁾ 興味深いことに、発熱が顕性化因子となった LQTS 症例の報告は、すべて KCNH2 S5-Pore 領域に変異を有していた。Amin らは、発熱が顕性化因子となった KCNH2 S5-Pore 領域の変異(A558P, F640V)の発現実験を行い報告していた。野生型 KCNH2 を単独で発現させた場合、低温時と比較し高温で発現電流記録を行うと発現電流値が著明に増高した。一方、野生型 KCNH2 と KCNH2 S5-pore 領域の変異を共発現させた場合の高温時の発現電流値の増高は軽度であった。この実験結果より、変異キャリアは健康人と比較し、発熱時に KCNH2 電流/ I_{Kr} の増高が軽微であることにより QT 延長/VTAs 発生をきたすと考えられたが、その詳細な分子メカニズムは未解明であった。

また、心筋虚血の急性期に心室細動の重積(VF storm)をきたす病態や、亜急性期に著明な QT 延長をきたし VTAs を発症する病態(post myocardial ischemia-associated TdP: pMI-TdP)と心筋イオンチャンネル遺伝子の変異/多型との関連も示唆されていた。Crotti らは、pMI-TdP 患者 13 人中 9 人に KCNH2 K897T 多型を認めたと報告し、本多型と本病態との関連が示唆されていた。³⁾ 一方、我々は pMI-TdP 患者 4 例中 3 例において KCNQ1 G643S 多型を同定していた。⁴⁾ 本多型は、白人にはほとんど認めず、アジア人にアレル頻度で 10%程度と比較的によく認め、本多型キャリアは、徐脈や低カリウム血症などの顕性化因子により VTAs を発症し得ると考えられていた。本多型キャリアでは、心筋虚血も顕性化因子であり、本病態の遺伝的基盤は人種により異なることが示唆されていた。

これらのように、遺伝子変異/多型を有する潜在性致死性不整脈疾患患者の VTAs の発症には、遺伝子変異/多型特異的、あるいは、高感受性顕性化因子が存在する可能性があり、それらを同定し、さらに病態を解明することは、遺伝子変異/多型特異的治療の開発につながる可能性を秘めていた。

2. 研究の目的

遺伝性致死性不整脈疾患の中には、疾患と関連する遺伝子変異/多型を有するが、表現型は軽症であり、後天的な顕性化因子により致死性不整脈を発症する不完全型(潜在性)も多く同定されてきている。我々の研究は、遺伝性致死性不整脈疾患に加え、比較的よく存在すると考えられている潜在性致死性不整脈疾患患者において、

(1) 疾患と関連する遺伝子変異/多型を同定し、

(2) VTAs の発症をもたらす遺伝子変異/多型特異的、あるいは、高感受性顕性化因子を明らかにし、さらに、

(3) VTAs 発症の分子メカニズムを解明すること、

を目的とした。これらを解明することは、潜在性致死性不整脈疾患患者において、VTAs の発症を予知し予防策を講じることを可能とし、さらに、遺伝子変異/多型特異的治療の開発につながり、突然死を減少させ得ると考えられる。

3. 研究の方法

(1) 潜在性致死性不整脈疾患症例の集積及び臨床データの解析

顕性化因子(運動、発熱、急性心筋虚血など)により VTAs を発症した(潜在性)致死性不整脈疾患症例を集積した。

(2) 遺伝子解析

遺伝子解析は、「群馬大学人を対象とする医学系研究倫理審査委員会」の承認を得て施行している。患者及びその血縁者から同意を取得後、末梢血より genomic DNA を抽出した。KCNQ1, KCNH2, SCN5A, KCNE1, KCNE2 などの候補遺伝子の splice site を含む全 exon 領域を PCR 法で増幅し、purification 後、Genetic Analyzer (Applied Biosystems 3130xl)を用い direct sequence を行った。

(3) 変異遺伝子の機能解析

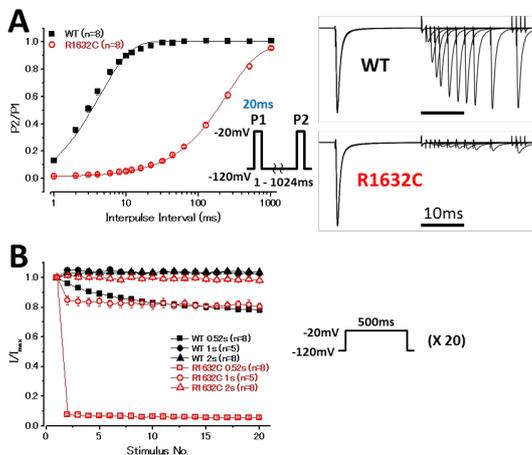
同定された(心筋イオンチャンネルをコードする)遺伝子変異を QuikChange Site-Directed Mutagenesis Kit を用い作成した。野生型遺伝子、変異遺伝子を培養細胞株(tsA201 細胞、あるいは CHO-K1 細胞)に発現させ、パッチクランプ法にて機能解析を行った。

4. 研究成果

(1) 亜型ブルガダ症候群における新規 SCN5A 変異の同定及びその病態解明

ブルガダ症候群は壮年男性に多く、心イベントの発症は安静時や睡眠時に多いとされている。しかしながら、我々は、運動中に心イベントを繰り返し発症し、心房頻拍、洞機能不全を合併したブルガダ症候群(亜型ブルガダ症候群)患者(17歳、男性)を見出した。⁵⁾ その母親も運動時に失神歴があり、ブルガダ症候群、洞機能不全を合併していた。

遺伝子解析の結果、親子に新規 SCN5A R1632C 変異を同定し得た。R1632C 変異は、ナトリウムチャネルの電位センサーとして機能すると考えられている domain 4 に位置し、新規かつ特異な機能異常を有する可能性が考えられた。実際、培養細胞株 (tsA201 細胞) 発現系を用いたパッチクランプ法による機能解析では、R1632C 変異はナトリウム電流 (I_{Na}) の速い不活性化からの回復が著明に遅延し、速い不活性化状態の安定性が增强しており、 I_{Na} の新規かつ特異な機能異常を有していた (図 1A)。そのため、高頻度刺激により R1632C- I_{Na} は著明な減衰を認められた (図 1B)。これらのことから、本症例では運動による心拍数上昇にともない I_{Na} がさらに減少し心イベントを発症したと考えられた。通常、ブルガダ症候群では、刺激薬が抗不整脈作用を發揮し、遮断薬は避けるべき薬剤とされている。しかし、亜型ブルガダ症候群では刺激薬は病態を悪化させる可能性や、逆に遮断薬の有効性が示唆された (ブルガダ症候群の遺伝子変異特異的治療の可能性)。



(図 1) SCN5A R1632C 変異の機能異常。(A) SCN5A R1632C- I_{Na} と野生型 (WT)- I_{Na} の速い不活性化からの回復の比較。R1632C- I_{Na} は、WT- I_{Na} と比べ速い不活性化からの回復の著明な遅延を認められた。(C) 高頻度刺激による I_{Na} 減衰の比較。R1632C- I_{Na} は、WT- I_{Na} と比べ、高頻度刺激により著明な減衰を認められた。

(2) 発熱誘発性 LQTS の同定及びその機序の解明

発熱時には通常 QT 時間は短縮するが、発熱時に QT 時間が延長し VTAs による心イベントを発症した LQTS (発熱誘発性 LQTS) 2 例を経験し、1 例 (47 歳、女性) に KCNH2 G584S 変異を、他 1 例 (2 歳、男児) に KCNH D609G を同定し得ていた。^{6),7)} 培養細胞株 (CHO-K1 細胞) への発現実験では、野生型 KCNH2 では細胞外液を低温から高温にしたとき KCNH2 電流の増大を認められた。一方、G584S 変異、D609G 変異では、KCNH2 電流の増大は軽微であった。さらに詳細にキネティクスを比較したところ、野生型 KCNH2 では高温時は不活性化曲線の脱分極側シフトが大きかったが、変異

(G584S、D609G) KCNH2 では小さかった。変異 KCNH2 では、高温時は不活性化の增强により KCNH2 電流/ I_{Kr} の増大が軽微であり、変異キャリアでは発熱時に QT が延長する主因と考えられた。これまでに発熱誘発性 LQTS で同定された変異は、KCNH2 の S5-pore 領域に局限しており、同領域は KCNH2 チャネルの不活性化に關与する領域であり、KCNH2 チャネルの構造-機能連関の解明の観点からも有益な情報をもたらした。

また、我々は、発熱時に QT 延長をきたし TdP を発症した 2 症例に KCNQ1 変異 (D611Y、921G>A) を同定し得た。これらの症例においては、発熱時には解熱剤による早急の解熱が心イベントの抑制に有効であることが示唆された (LQTS の遺伝子変異特異的治療の可能性)。

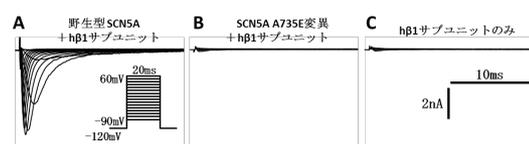
(3) 冠攣縮により TdP を発症した症例における遺伝子変異の同定

冠攣縮性狭心症の急性期に VTAs を発症することは多いが、我々は、亜急性期に著明な QT 延長をきたし TdP を発症した症例を経験した。以前にも同様の症例を経験しており、遺伝子解析の結果 KCNQ1 G643S 多型を同定していた。⁴⁾ 本症例では SCN5A delF1617 変異を同定し得た。本変異の機能異常は軽微であることが報告されており、⁸⁾ 顕性化因子非存在下での QT 延長は認めなかった (QTc 435ms) ことと合致していた。本症例は、一過性心筋虚血が顕性化因子となった二次性 LQTS であると考えられた。

他の LQTS でも同様に、一過性心筋虚血が顕性化因子となり亜急性期に著明な QT 延長をきたし TdP を発症する可能性があり、症状出現直後の心電図で QT 延長を認めない場合でも注意深い経過観察が必要と考えられた。

(4) 多彩な表現型を呈する SCN5A 変異の同定

SCN5A 変異では、保因者間で表現型が異なり、多彩な表現型を呈することがある。我々は、ブルガダ症候群、洞機能不全、房室ブロック、拡張型心筋症/左室緻密化障害を合併した症例に SCN5A A735E 変異を同定し得た。家系調査では、同変異保因者で、ブルガダ症候群、洞機能不全、あるいは房室ブロック単独の表現型を呈する者を認められた。機能解析では、SCN5A A735E 変異は I_{Na} を発現しなかった (図 2)。本変異キャリアの表現型の多様性は、本変異だけによるものか、あるいは他の遺伝的背景や環境因子が關与するのかが解明することは今後の課題である。



(図 2) SCN5A A735E 変異の機能異常。SCN5A A735E 変異と h 1 サブユニットを tsA201 細胞に共発現させた場合の膜電流 (B) は、h 1

サブユニットを単独で発現させた場合(C)と同様であり、野生型 SCN5A と h 1 サブユニットを共発現させた場合(A)とは異なり、 I_{Na} を発現しなかった。

(5) 新規顕性化因子としての左脚ブロック関連 cardiac memory の同定

左脚ブロックや右室ペーシングが長期間持続した後、正常な刺激伝導系を介し心室筋が興奮すると再分極異常(心電図上、T波の極性の変化やQT延長)をきたすことが知られている(cardiac memory)⁹⁾ 通常、cardiac memory は良性とされており、それにとまなうVTAsの発症は稀である。しかしながら、我々は、左脚ブロックが長期間持続し、その解除後にT波の極性変化をとまなう著明なQT延長をきたし(左脚ブロック関連 cardiac memory) TdPを頻回に発症した症例を経験した。¹⁰⁾ 遺伝子解析の結果、SCN5A P621H変異を同定し得た。機能解析では、軽度の I_{Na} 機能異常(gain of function)を認めた。本症例は、左脚ブロック関連 cardiac memoryにより顕性化された二次性LQTSと考えられ、左脚ブロック関連 cardiac memoryはLQTS患者における新規顕性化因子と考えられた。LQTS患者で左脚ブロックを認めた場合は、その解除後にTdPを発症する可能性があり注意が必要である。

以上のように、我々は、潜在性を含む致死性不整脈疾患において、多くの疾患と関連する遺伝子変異/多型を同定し、また、遺伝子変異/多型特異的顕性化因子を同定し得た。さらに、これらの疾患の分子病態を解明し得た。我々の研究成果は、致死性不整脈疾患患者の突然死予防の一助となり得ると考えられる。

<引用文献>

- Nakajima T. et al. *Circ J* 2015; 79: 1185-1192
- Amin et al. *J Clin Inves.* 2008; 118: 2553-2561
- Crotti et al. *Heart Rhythm* 2012; 9: 1104-1112
- Nakajima et al. *Intern Med* 2010; 49: 2587-2891
- Nakajima et al. *Heart Rhythm* 2015; 12: 2296-2304
- Tange et al. *Ther Res* 2012; 33: 1639-1642
- Yamaguchi et al. *Clin Sci (Lond)* 2005; 108: 143-150
- Chen et al. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 288: H2666-H2676
- Rosenbaum et al. *Am J Cardiol* 1982; 50: 213-222
- Yoshida et al. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2016; 27: 757-758

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 8 件)

Itoh H, Crotti L, Aiba T, Spazzolini C, Denjoy I, Fressart V, Hayashi K, Nakajima T, Ohno S, Makiyama T, Wu J, Hasegawa K, Mastantuono E, Dagradi F, Pedrazzini M, Yamagishi M, Berthet M, Murakami Y, Shimizu W, Guicheney P, Schwartz PJ, Horie M. The genetics underlying acquired long QT syndrome: impact for genetic screening. *Eur Heart J* 2016; 37: 1456-1464. 査読有
doi: 10.1093/eurheartj/ehv695

Yoshida K, Nakajima T, Kaneko Y, Kurabayashi M. Implication of Left Bundle Branch Block-Related Cardiac Memory in the Initiation of Torsades De Pointes. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2016; 27: 757-758. 査読有
doi: 10.1111/jce.12884

Kaneko Y, Naito S, Okishige K, Morishima I, Tobiume T, Nakajima T, Irie T, Ota M, Iijima T, Iizuka T, Tamura M, Tamura S, Saito A, Igawa O, Kato R, Matsumoto K, Suzuki F, Kurabayashi M. Atypical Fast-Slow Atrioventricular Nodal Reentrant Tachycardia Incorporating a "Superior" Slow Pathway: A Distinct Supraventricular Tachyarrhythmia. *Circulation* 2016; 133: 114-123. 査読有
doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018443

Nakajima T, Kaneko Y, Saito A, Ota M, Iijima T, Kurabayashi M. Enhanced fast-inactivated state stability of cardiac sodium channels by a novel voltage sensor SCN5A mutation, R1632C, as a cause of atypical Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 2015; 12: 2296-2304. 査読有
doi: 10.1016/j.hrthm.2015.05.032

Nakajima T, Kaneko Y, Kurabayashi M. Unveiling specific triggers and precipitating factors for fatal cardiac events in inherited arrhythmia syndromes. *Circ J* 2015; 79: 1185-1192. 査読有
doi: 10.1253/circj.CJ-15-0322

Kaneko Y, Horie M, Niwano S, Kusano KF, Takatsuki S, Kurita T, Mitsuhashi T, Nakajima T, Irie T, Hasegawa K, Noda T, Kamakura S, Aizawa Y, Yasuoka R, Torigoe K, Suzuki H, Ohe T, Shimizu A, Fukuda K, Kurabayashi M, Aizawa Y. Electrical storm in patients with Brugada syndrome is associated with early repolarization. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014; 7:

1122-1128. 査読有
doi: 10.1161/CIRCEP.114.001806

Manita M, Nakajima T, Kaneko Y, Kurabayashi M. Idiopathic ventricular fibrillation associated with complete right bundle branch block? Intern Med 2014; 53: 633-634. 査読有
<http://doi.org/10.2169/internalmedicine.53.1704>

Imai M, Nakajima T, Kaneko Y, Niwamae N, Irie T, Ota M, Iijima T, Tange S, Kurabayashi M. Novel KCNQ1 splicing mutation in patients with forme fruste LQT1 aggravated by hypokalemia. J Cardiol 2014; 64: 121-126. 査読有
doi: 10.1016/j.jjcc.2013.11.014

〔学会発表〕(計 17 件)

Tadashi Nakajima, Yoshiaki Kaneko, Koji Kurosawa, Takashi Iizuka, Tadanobu Irie, Masahiko Kurabayashi. Hypertrabeculation at Left Ventricular Apex is highly Prevalent in Genotyped Long QT Syndrome. 第 81 回日本循環器学会学術集会、2017 年 3 月 19 日、金沢都ホテル (金沢)

Tadashi Nakajima, Yoshiaki Kaneko, Yohei Ono, Takashi Iizuka, Tadanobu Irie, Michiko Imai, Ryuichi Funada, Noriaki Takama, Shu Kasama, Nogiku Niwamae, Shoichi Tange, Masahiko Kurabayashi. Clinical, Electrocardiographic and Genetic Predispositions to Life-Threatening Ventricular Arrhythmias Associated with Vasospastic Angina. 第 81 回日本循環器学会学術集会、平成 29 年 3 月 18 日、ANA クラウンプラザ (金沢)

Tadashi Nakajima, Yoshiaki Kaneko, Takashi Iizuka, Michiko Imai, Nogiku Niwamae, Tadanobu Irie, Shoichi Tange, Masahiko Kurabayashi. Identification of Rare Precipitation Factors for Torsades de Pointes in Patients with Genotyped Forme Fruste Long QT Syndrome. 第 81 回日本循環器学会学術集会、平成 29 年 3 月 17 日、金沢フォーラス (金沢)

Kenshi Hayashi, Tadashi Nakajima, Yasutaka Kurata, Shoichi Tange, Noboru Fujino, Kenji Sakata, Tetsuo Konno, Toyonobu Tsuda, Yoji Nagata, Ryota Teramoto, Yoshihiro Tanaka, Takekatsu Saito, Masa-aki Kawashiri, Yoshiaki Kaneko, Kunio Ohta, Masahiko Kurabayashi, Masakazu Yamagishi. Mechanism of Fever-Induced QT Prolongation in Patients with KCNH2 Mutations in the S5-Pore

Region: Evidence from Genotypic and Functional Analyses. American Heart Association, Scientific Sessions 2016, Nov 12-16, 2016, New Orleans (USA)

Tadashi Nakajima, Yoshiaki Kaneko, Akihiro Saito, Takashi Iizuka, Takafumi Iijima, Masaki Ota, Tadanobu Irie, Masahiko Kurabayashi. Electrophysiological mechanisms of atypical Brugada syndrome. 第 63 回日本不整脈心電学会、平成 28 年 7 月 14-17 日、札幌コンベンションセンター (札幌)

Tadashi Nakajima, Yoshiaki Kaneko, Kuniko Yoshida, Takashi Iizuka, Takafumi Iijima, Masaki Ota, Tadanobu Irie, Masahiko Kurabayashi. Left bundle branch block myopathy and long QT syndrome associated with a SCN5A mutation. Heart Rhythm 2016 - 37th Annual Scientific Sessions, May 4-7, 2016, San Francisco (USA)

Tadashi Nakajima, Yoshiaki Kaneko, Takashi Iizuka, Takafumi Iijima, Masaki Ohta, Tadanobu Irie, Masahiko Kurabayashi. Inherited arrhythmia syndrome presenting with exercise-induced cardiac events, prominent U-waves and sinus node dysfunction caused by KCNJ2-E118D. 第 80 回日本循環器学会学術集会、平成 28 年 3 月 20 日、(仙台)

Takashi Iizuka, Tadashi Nakajima, Takashi Sasaki, Nogiku Niwamae, Takafumi Iijima, Masaki Ohta, Tadanobu Irie, Shoichi Tange, Yoshiaki Kaneko, Masahiko Kurabayashi. Phenotypic Variability of Patients with a SCN5A-A735E Mutation. 第 80 回日本循環器学会学術集会、平成 28 年 3 月 18 日、(仙台)

Tadashi Nakajima, Yoshiaki Kaneko, Takashi Iizuka, Takafumi Iijima, Masaki Ohta, Tadanobu Irie, Masahiko Kurabayashi. Severe loss-of-function of I_{Na} may be associated with exercise-induced cardiac events in young patients with Brugada syndrome. 第 80 回日本循環器学会学術集会、平成 28 年 3 月 18 日、(仙台)

Tadashi Nakajima, Yoshiaki Kaneko, Akihiro Saito, Masaki Ota, Takafumi Iijima, Masahiko Kurabayashi. Enhanced fast-inactivated state stability of cardiac sodium channels by a novel voltage sensor SCN5A mutation R1632C as a cause of multiple electrophysiological phenotypes. European Society of Cardiology (ESC)

Congress, Aug 29-Sep 2, 2015, London (UK)

Kenshi Hayashi, Tadashi Nakajima, Shoichi Tange, Toyonobu Tsuda, Yoshihiro Tanaka, Masa-aki Kawashiri, Kunio Ohta, Yoshiaki Kaneko, Masahiko Kurabayashi, Masakazu Yamagishi. Mechanisms of fever-induced QT prolongation in patients with KCNH2 mutations in the S5-pore region. European Society of Cardiology (ESC) Congress, Aug 29-Sep 2, 2015, London (UK)

Tadashi Nakajima, Yoshiaki Kaneko, Akihiro Saito, Masaki Ota, Takafumi Iijima, Masahiko Kurabayashi. Enhanced fast-inactivated state stability of cardiac sodium channels by a novel voltage sensor SCN5A mutation R1632C as a cause of multiple electrophysiological phenotypes. The joint meeting of the 30th Annual Meeting of the Japanese Heart Rhythm Society and the 32nd Annual Scientific Session of the Japanese Society of Electrocardiology. July 30, 2015, (Kyoto)

Yohei Ono, Tadashi Nakajima, Yoshiaki Kaneko, Akihiro Saitoh, Michiko Imai, Tadanobu Irie, Masaki Ohta, Takafumi Iijima, Ryuichi Funada, Noriaki Takama, Kouki Nakamura, Yukihiro Seta, Katsumi Kaneko, Shitoshi Hiroi, Nogiku Niwamae, Masahiro Inoue, Shoichi Tange, Masahiko Kurabayashi. Clinical and genetic backgrounds of fatal arrhythmias associated with vasospastic angina. The 79th annual scientific meeting of the Japanese Circulation Society, Apr 25, 2015, (Osaka)

Tadashi Nakajima, Yoshiaki Kaneko, Kuniko Masuda, Takafumi Iijima, Masaki Ohta, Masahiko Kurabayashi. Novel SCN5A-P621H mutation associated with long QT syndrome and left-bundle-branch-block myopathy. The 79th annual scientific meeting of the Japanese Circulation Society, Apr 25, 2015, (Osaka)

増田くに子、中島忠、金古善明、太田昌樹、飯島貴史、倉林正彦。稀少な torsades de pointes 発症様式を呈した一例。第 62 回日本心臓病学会学術集会、平成 26 年 9 月 27 日、(仙台)

反町秀美、中島忠、金古善明、齋藤章宏、菊地聡一郎、太田昌樹、飯島貴史、倉林正彦。失神歴を有し多彩な心電図異常を認めた SCN5A R1632C 変異キャリア。第 62 回日本心臓病学会学術集会、平成 26 年 9 月 27 日、(仙台)

Kuniko Masuda, Tadashi Nakajima, Yoshiaki Kaneko, Masaki Ota, Takafumi Iijima, Masahiko Kurabayashi. A unique initiation of torsades de pointes in a patient with a novel SCN5A mutation. The joint meeting of the 29th annual meeting of the Japanese Heart Rhythm Society and the 31th annual scientific meeting of the Japanese Society of Electrocardiology, July 25, 2014, (Tokyo)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中島 忠 (NAKAJIMA Tadashi)
群馬大学・医学部附属病院・講師
研究者番号：40510574

(2) 研究分担者

倉林 正彦 (KURABAYASHI Masahiko)
群馬大学・医学系研究科・教授
研究者番号：00215047

(3) 研究分担者

金古 善明 (KANEKO Yoshiaki)
群馬大学・医学系研究科・准教授
研究者番号：60302478

(2) 研究分担者

五條 理志 (GOJO Satoshi)
京都府立医科大学・医学系研究科・教授
研究者番号：90316745

(2) 研究分担者

林 研至 (HAYASHI Kenshi)
金沢大学・大学病院・助教
研究者番号：00422642