

令和元年6月25日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09499

研究課題名(和文) 遺伝性不整脈疾患における疾患特異的iPS細胞研究

研究課題名(英文) Modeling Inherited Arrhythmia Disorders Using Patient-Derived Induced Pluripotent Stem Cells

研究代表者

牧山 武 (Makiyama, Takeru)

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：30528302

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、家族性不整脈疾患の遺伝的背景の解明を目指し、集積した遺伝性不整脈患者ゲノムデータベースを基に、臨床・基礎研究を行った。主な成果として、ラミンA/C遺伝子関連心筋症において、遺伝的背景に基づいた疾患発症に関するリスク層別化を行った。疾患特異的iPS細胞研究としては、QT延長症候群1型、カルモジュリン遺伝子関連QT延長症候群(LQT15型)、心臓Naチャネル病において、疾患発症メカニズムの解析、新規治療法の開発(ゲノム編集技術を用いた変異アレル特異的ノックアウトによる遺伝子治療(LQT15)、新規治療候補化合物の有効性(LQT1))を行い、成果に関して論文発表を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

致死性遺伝性不整脈疾患は、明らかな基礎疾患がないにも関わらず心室細動を来し突然死に至ることがあり、根本的な治療法は確立されておらず、社会的インパクトも大きい。ラミンA/C遺伝子関連心筋症に関しては、本研究にて得られた知見により、早期発症リスク患者に対する早期治療介入を考慮する重要な知見と考える。また、疾患特異的iPS細胞研究では、LQT15において最新のゲノム編集技術を用いた新規遺伝子治療法を提示し、学術的インパクトは大きいと考える。LQTに対する新規治療候補化合物の検討も行っており、遺伝型に応じた新規テーラーメイド治療が開発されたあかつきには、診療、患者の生命予後改善に寄与できると考える。

研究成果の概要(英文)：In this study, we performed clinical and basic researches based on the hereditary arrhythmia genome database to elucidate the genetic background of the familial arrhythmia disease (fatal inherited arrhythmia disorders).

As main results, the truncation mutation carriers exhibited earlier development of cardiac disorders in comparison with missense mutation carriers in lamin A/C-related cardiomyopathy.

In addition, we established iPS cell model of long-QT syndrome (LQT) type 1, calmodulin-related LQT (LQT15), and cardiac Na channelopathy. Using these models, we revealed the disease causing mechanisms and developed a novel gene therapy by mutant allele-specific knockout using the latest genome editing technology in LQT 15. Furthermore, we demonstrated the effectiveness of novel compounds in LQT1 iPS cell model which provides a new insight into tailor-made pharmacotherapy.

研究分野：循環器内科学

キーワード：不整脈 iPS細胞 遺伝子 突然死

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

致死性遺伝性不整脈疾患は、明らかな基礎疾患がないにも関わらず心室細動を来し突然死に至ることがあり、根本的な治療はなく社会的インパクトも大きい。原因として、心臓イオンチャネルやその関連蛋白をコードする遺伝子異常の関与が報告されている。我々は、滋賀医科大学呼吸循環器内科との共同研究により構築した遺伝性不整脈疾患ゲノムデータベースを用い、臨床・基礎研究を行ってきた。特に、新規治療法開発のためには疾患発症分子メカニズム解明の基礎研究は必須であり、以前より、患者心筋に近い、患者由来 iPS 細胞を用いた研究をすすめている。特に iPS 細胞研究の手法として、最近の革新的技術である人工ヌクレアーゼを用いたゲノム編集技術 (CRISPR/Cas9 システム) が iPS 細胞においても多く報告されてきており、我々も積極的に最新のゲノム編集手法を導入し、より詳細な疾患モデル開発や遺伝子治療への応用を開始している。

### 2. 研究の目的

本研究では、家族性不整脈疾患 (致死性遺伝性不整脈疾患など) の遺伝的背景の解明を目的とし、集積した遺伝性不整脈患者ゲノムデータベースを基に、臨床・基礎研究を行う。特に、基礎研究では、疾患特異的ヒト iPS 細胞研究を進行中であり、最近革新的な進歩を遂げている人工ヌクレアーゼを用いたゲノム編集技術を用い、治療法開発を目指す。

### 3. 研究の方法

#### (1) 不整脈患者ゲノム DNA の遺伝子解析

遺伝子解析の方法は、サンガー法、次世代シーケンサーを用いた不整脈遺伝子パネルによる target sequencing を用いる。不整脈患者ゲノムデータベースを用いた遺伝型・表現型解析を行い、発症因子、リスク層別化に関わる因子の検討を行った

#### (2) 疾患特異的 iPS 細胞研究 (疾患モデルの作製、発症機序解明、新規治療法開発)

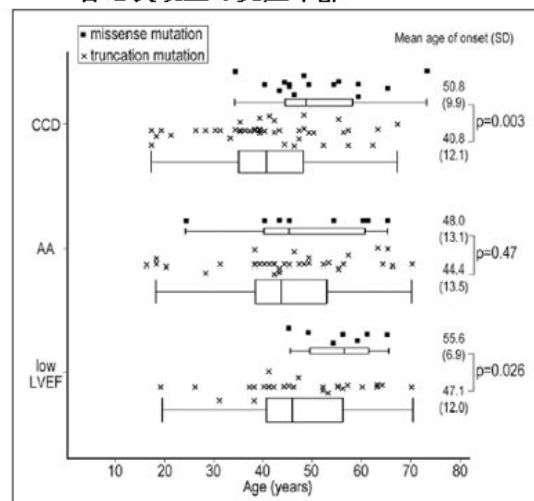
疾患特異的ヒト iPS 細胞の作製に関しては、患者より同意取得後、末梢血単核球細胞に山中 4 因子をエピソーマルベクターを用いて導入し樹立する。染色体検査、核型検査、ヌードマウス精巢への移植による多分化能の確認を行う。心筋細胞への分化は、浮遊培養にて行い、分化心筋の組織学的解析 (免疫染色、電顕観察) 分子生物学的解析 (RNA、蛋白定量) 電気生理学的解析 (活動電位、各イオンチャネル電流記録) を行った

### 4. 研究成果

#### (1) ラミン A/C 遺伝子 (LMNA) 関連心筋症の遺伝的背景に基づいたリスク層別化

lamin A/C 遺伝子は、核膜の裏打ち蛋白である lamin A, C をコードし、核膜の構造維持だけでなく、遺伝子発現、転写調節、DNA 修復等様々な役割を果たしており、遺伝子異常により laminopathy と呼ばれる疾患を引き起こす。心臓に関しては、拡張型心筋症+心臓伝導障害を呈し、重症心不全、心臓伝導障害による失神、致死性心室性不整脈による突然死を来す予後不良の難治性遺伝性心疾患である。本研究では、LMNA 関連心筋症の病態解明、予後指標の検討のため、アジア最大規模の日本人コホートにおける検討を行った。LMNA 関連心筋症患者 77 症例、45 家系において、遺伝型 (truncation 変異、または、missense 変異) 心表現型 (心臓伝導障害、左室駆出率低下 (EF<50%)、心房性不整脈、致死性心室性不整脈) に関して検討を行った。遺伝子解析を施行した平均年齢は 45±17 才、フォローアップ期間の中央値は 49 か月であった。77 例中、71 例 (92%) において、心疾患を認めた。フォローアップ期間中に、9 例 (12%) が死亡し、7 例は末期心不全死、2 例は突然死であった。遺伝子変異のタイプとして、58 例 (31 家系) に LMNA の truncation 変異 (missense 変異以外の nonsense, 挿入・欠失、splicing 異常などの変異) を検出し、残り 19 例 (14 家系) に missense 変異を認めていた。この遺伝型に注目して心表現型の発症を解析したところ、心臓伝導障害、左室駆出率低下の発症年齢は、truncation 変異キャリアーが missense 変異キャリアーに比べて有意に若く (図 1) 発端者のみで解析しても同様の結果であった。最終フォローアップにおける各心表現型の頻度は、truncation 変異群と missense 変異群で有意差を認めなかったが、年代別に検討すると truncation 変異群で各心表現型の発症率が高く、デバイス (ペースメーカー、ICD、CRT-D) の植込み頻度も truncation 変異群で多かった。各心表現型の発症に関わるリスク因子を検討するため logistic regression model を用いた

図1 77 LMNA変異キャリアーにおける各心表現型の発症年齢



多変量解析を行ったところ、truncation 変異であることが、50 才以下の心臓伝導障害、60 才以下の心房性不整脈、左室駆出率低下発症の有意なリスク因子であった。truncation 変異が心表現型の早期発症、重症度に関わるメカニズムとして、ほとんどの truncation 変異では、変異アレルから全くタンパクが作られない haploinsufficiency になると考えられるが、missense 変異では、変異アレルから産生されたタンパクが partial な機能を有するため症状が軽減されているのではないかと推察された。本研究では、致死性不整脈が truncation 変異群にて多い傾向があり、ICD を積極的に考慮した方がよいと考えられる。本研究において、truncation 変異が心臓伝導障害、心房性不整脈、左室駆出率低下の早期発症に関与するリスク因子であった。遺伝子解析は診断のみならずリスク層別化にも有用であると考えられた。本研究は、2017 年、Circ Cardiovasc Genet 誌に論文発表を行った。

(2) カルモジュリン関連 QT 延長症候群 iPS 細胞モデルにおけるゲノム編集技術を用いた新規遺伝子治療法の開発

カルモジュリンは、ユビキタスに存在する  $Ca^{2+}$  センサー蛋白であり、CALM1-3 の異なる遺伝子が同一の蛋白をコードしているユニークな分子である。近年、CALM1-3 の遺伝子異常により、若年発症で重症な LQTS を引き起こすことが報告された。しかしながら、3 つの CALM 遺伝子の中で 1 つの遺伝子におけるヘテロミスセンス変異が、重症な QT 延長症候群を引き起こすメカニズムに関してはよく分かっていない。

本研究では、CALM2 遺伝子異常による LQT15 型のヒト iPS 細胞モデルを確立し、ゲノム編集を用いた変異アレル特異的ノックアウトによる遺伝子治療の可能性を検討した。分化心筋の解析では、LQT15 では、健康人由来分化心筋に比べて有意に自己拍動レートが遅かった。また、単一心筋におけるパッチクランプ法を用いた解析では、LQT15 にて活動電位持続時間の延長を認め、拍動間隔を考慮した補正活動電位持続時間も有意に延長していた (図 3)。L 型  $Ca^{2+}$  チャネル電流記録では、LQT15 において、有意な不活性化遅延 (tau の延長) を認め、これによる、L 型  $Ca^{2+}$  チャネル電流の gain-of-function により、活動電位持続時間延長を認め (図 4)、ヒトにおいて QT 延長を引き起こしていると考えられた。次に遺伝子治療への応用を目指し、CRISPR-Cas9 システムを用いたゲノム編集技術を用いて LQT15-iPS 細胞における変異アレル特異的ノックアウト (LQT15-KO) を行い、分化心筋において同様な解析を行った。LQT15-KO では、胚様体の自己拍動レートの低下が改善し、活動電位持続時間も正常化していた (図 3 右)。L 型  $Ca^{2+}$  チャネル電流記録では、LQT15-KO において、不活性化遅延の改善を認めた (図 4 右)。

通常、カルモジュリンは、L 型  $Ca^{2+}$  チャネル開口により、細胞内  $Ca^{2+}$  が上昇すると  $Ca^{2+}$ -カルモジュリン複合体を形成し、L 型  $Ca^{2+}$  チャネル電流不活性化を促進する働きがある。本結果より、LQT15 において変異カルモジュリンがドミナントネガティブ効果により、L 型  $Ca^{2+}$  チャネル電流の不活性化遅延を引き起こし、活動電位持続時間の延長を来していると考えられた。また、最新のゲノム編集技術を用いた変異アレル特異的ノックアウト法は、同様なドミナントネガティブメカニズムが疾患発症機序にある遺伝性心疾患において有望な治療法になり得ることが示唆された。本研究は、2016 年アメリカ心臓病学会にて発表を行い、Kenneth D. Bloch Memorial Lecture, Basic Cardiovascular Science Best Abstract Award を受賞し、論文発表を行った (2017 年、Human Molecular Genetics 誌)。

図2 変異アレル特異的ノックアウトにより活動電位持続時間の退縮を認めた。

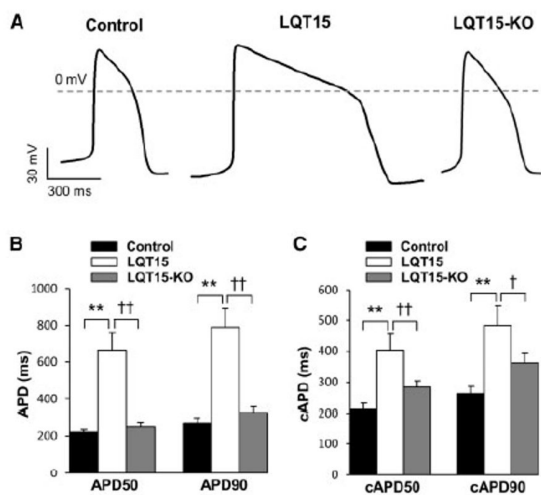
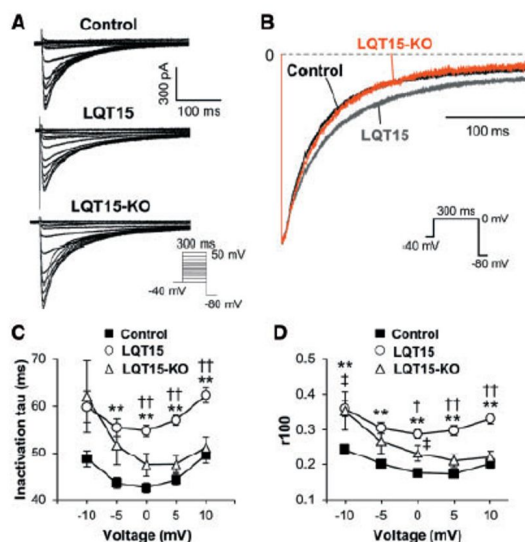


図3 L型カルシウムチャネル電流記録



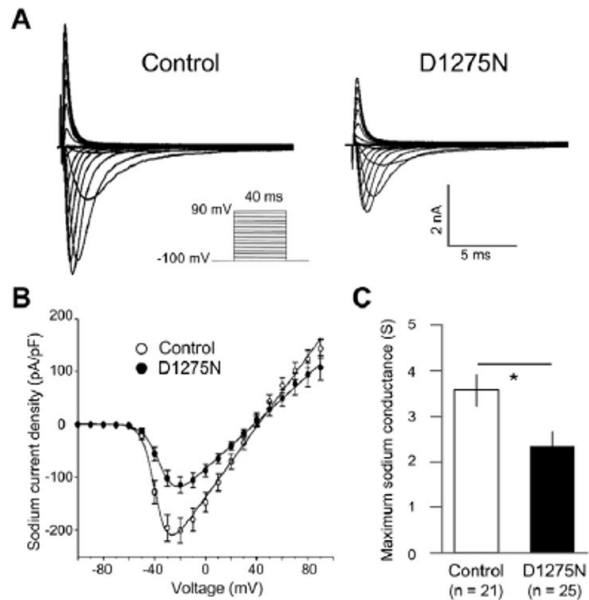
(3) 患者由来 iPS 細胞モデルを用いた SCN5A-D1275N 関連心臓ナトリウムチャネル病の病態解明

SCN5A は電位依存性心臓ナトリウムチャネル  $\alpha$  サブユニット (Nav1.5) をコードし、そ

の遺伝子異常により遺伝性 QT 延長症候群、ブルガダ症候群、心臓伝導障害など様々な遺伝性不整脈疾患が引き起こされることが知られている。中でも SCN5A-D1275N 変異は、心臓伝導障害や拡張型心筋症を呈する特徴があるが、これまでの解析では、実験系によって異なる結果が報告されており、ヒトにおける疾患発症メカニズムは未だ解明されていない。ヘテロ D1275N 変異を有し心臓伝導障害を呈する患者からヒト iPS 細胞を作成し、分化心筋の解析を行った。胚様体の拍動頻度は健康人由来コントロールと比較して患者由来分化心筋で有意に低下していた (D1275N:  $42 \pm 4$  bpm, Control:  $101 \pm 4$  bpm;  $P < 0.001$ )。次に、遺伝子発現解析を行ったところ、SCN5A の mRNA 量は両群で差を認めな

かったが、Nav1.5 蛋白発現量 (細胞全体、膜分画) は D1275N-iPSC 由来分化心筋で約半分に低下しており、プロテアソーム阻害薬である MG132 処理により、低下していた D1275N 分化心筋のチャネル蛋白発現が細胞全体、膜分画とも改善した。以上の結果より、D1275N-iPSC 由来分化心筋では、Nav1.5 がコピキチネーション促進により減少していることが示唆された。さらに、パッチクランプ法を用いた活動電位記録では、D1275N-hiPSC 由来分化心筋において立ち上がり最大加速度の低下を認め、ナトリウムチャネル電流記録では、最大コンダクタンスの低下を認めた (図 4)。今後、本 iPSC モデルを用いた SCN5A-D1275N 関連心臓ナトリウムチャネル病の更なる疾患発症機序解明、治療法開発への応用が期待される。(2017 年 Cir J 誌に発表)

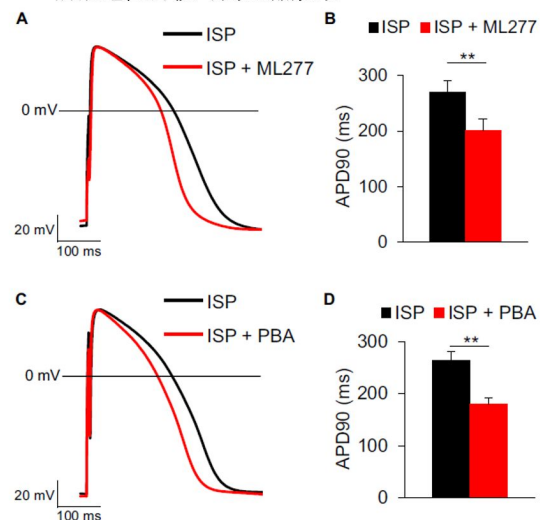
図4 iPSC細胞分化心筋におけるNa電流記録



(4) 遺伝性 QT 延長症候群 1 型スプライシング異常(KCNQ1-A344Aspl)iPS 細胞モデルを用いた病態解明、新規治療薬の検討

LQTS は、心電図上 QT 間隔の延長を特徴とし、重症心室性不整脈による失神や突然死を引き起こす致死性遺伝性不整脈疾患である。本研究では、サブタイプの中でも最も多い LQT1 型の中でも日本人で最も頻度が高い変異 (KCNQ1 c.1032G>A, p.A344Aspl) に関して、ヒト心筋における疾患発症機序を解明するため、患者由来 iPSC 細胞を用いた検討を行った。安静時心電図にて QT 延長を認めないが (QTc: 424 ms)、運動により初めて QT 延長が著明となる (QTc: 500 ms) いわゆる「潜在性 LQT」の症例より iPSC 細胞を樹立した。分化心筋のスプライシング異常のパターンを検討したところ、我々は以前、同変異キャリアーの末梢血における検討を行い、4 つのスプライシングバリエーション (正常型、エクソン 7 欠失、エクソン 8 欠失、エクソン 7-8 欠失) を検出し、スプライシング異常が LQT の成因であることを報告している (Tsuji et al. J Mol Cell Cardiol 2007)。本研究における患者 iPSC 細胞由来分化心筋を用いた検討では、上記 4 つに加え、新たに 3 つのス

図5 LQT1-iPSC細胞分化心筋における化合物による活動電位持続時間短縮効果



プライシングバリエーション (エクソン 6-7 欠損、エクソン 6-8 欠損、イントロン 7 の最初の 15 塩基挿入) が検出され、心筋では末梢血より複雑なスプライシング異常が起こっていると推察された。パッチクランプ法を用いた単一心筋細胞における活動電位記録において、ベースラインでは、健康人由来と LQT 由来分化心筋の活動電位持続時間に差をみとめなかったが、イソプロテレンール  $1 \mu\text{M}$  負荷後は、LQT 由来分化心筋の活動電位が有意に延長していた。これらの所見は、患者の QT 延長、催不整脈性に合致する所見であった。最後に、新たな治療候補薬を探索する目的で、KCNQ1 チャネル活性化薬として最近報告された ML277 と PBA の効果を検討した。パッチクランプ法にてイソプロテレン



ールと化合物を同時投与し活動電位を記録したところ両化合物とも有意な活動電位持続時間の短縮作用を認め(図5) これらの化合物はLQTタイプ1型においてQT延長を改善し得る有望な治療候補薬であると考えられた。(2018年Heart Rhythm誌に発表)

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計11件)

1. Shimizu W, Makimoto H, Yamagata K, Kamakura T, Wada M, Miyamoto K, Inoue-Yamada Y, Okamura H, Ishibashi K, Noda T, Nagase S, Miyazaki A, Sakaguchi H, Shiraishi I, Makiyama T, Ohno S, Itoh H, Watanabe H, Hayashi K, Yamagishi M, Morita H, Yoshinaga M, Aizawa Y, Kusano K, Miyamoto Y, Kamakura S, Yasuda S, Ogawa H, Tanaka T, Sumitomo N, Hagiwara N, Fukuda K, Ogawa S, Aizawa Y, Makita N, Ohe T, Horie M, Aiba T. Association of Genetic and Clinical Aspects of Congenital Long QT Syndrome With Life-Threatening Arrhythmias in Japanese Patients. *JAMA Cardiol.* 2019 Feb 13. doi: 10.1001/jamacardio.2018.4925. PMID: 30758498 (査読有)
2. 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. Complex aberrant splicing in the induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes from a patient with long-QT syndrome carrying KCNQ1-A344Aspl mutation. *Heart Rhythm.* Heart Rhythm. 2018 Oct;15(10):1566-1574. doi: 10.1016/j.hrthm.2018.05.028. Epub 2018 May 29. PMID: 29857160 \*Corresponding author
3. Nakajima K, Aiba T, Makiyama T, Nishiuchi S, Ohno S, Kato K, Yamamoto Y, Doi T, Shizuta S, Onoue K, Yagihara N, Ishikawa T, Watanabe I, Kawakami H, Oginosawa Y, Murakoshi N, Nogami A, Aonuma K, Saito Y, Kimura T, Yasuda S, Makita N, Shimizu W, Horie M, Kusano K. Clinical Manifestations and Long-Term Mortality in Lamin A/C Mutation Carriers From a Japanese Multicenter Registry. *Circ J.* 2018 Oct 25;82(11):2707-2714. doi: 10.1253/circj.CJ-18-0339. Epub 2018 Aug 4. PMID: 30078822 (査読有)
4. Wu J, Mizusawa Y, Ohno S, Ding WG, Higaki T, Wang Q, Kohjitani H, Makiyama T, Itoh H, Toyoda F, James AF, Hancox JC, Matsuura H, Horie M. A hERG mutation E1039X produced a synergistic lesion on IKs together with KCNQ1-R174C mutation in a LQTS family with three compound mutations. *Sci Rep.* 2018 Feb 15;8(1):3129. doi: 10.1038/s41598-018-21442-6. PMID: 29449639 (査読有)
5. Yamamoto Y, Makiyama T\*, Harita T, Sasaki K, Wuriyanghai Y, Hayano M, Nishiuchi S, Kohjitani H, Hirose S, Chen J, Yokoi F, Ishikawa T, Ohno S, Chonabayashi K, Motomura H, Yoshida Y, Horie M, Makita N, Kimura T: Allele-specific Ablation Rescues Electrophysiological Abnormalities in a Human iPS Cell Model of Long-QT Syndrome with a CALM2 Mutation. *Hum Mol Genet.* 2017 May 1;26(9):1670-1677. doi: 10.1093/hmg/ddx073. PMID: 28335032 \*Corresponding author (査読有)
6. Nishiuchi S, Makiyama T\*, Aiba T, Nakajima K, Hirose S, Kohjitani H, Yamamoto Y, Harita T, Hayano M, Wuriyanghai Y, Chen J, Sasaki K, Yagihara N, Ishikawa T, Onoue K, Murakoshi N, Watanabe I, Ohkubo K, Watanabe H, Ohno S, Doi T, Shizuta S, Minamino T, Saito Y, Oginosawa Y, Nogami A, Aonuma K, Kusano K, Makita N, Shimizu W, Horie M, Kimura T. Gene-Based Risk Stratification for Cardiac Disorders in LMNA Mutation Carriers. *Circ Cardiovasc Genet.* 2017 Dec;10(6). pii: e001603. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.116.001603. PMID: 29237675 \*Corresponding author (査読有)
7. Hayano M, Makiyama T\*, Kamakura T, Watanabe H, Sasaki K, Funakoshi S, Wuriyanghai Y, Nishiuchi S, Harita T, Yamamoto Y, Kohjitani H, Hirose S, Yokoi F, Chen J, Baba O, Horie T, Chonabayashi K, Ohno S, Toyoda F, Yoshida Y, Ono K, Horie M, Kimura T. Development of a Patient-Derived Induced Pluripotent Stem Cell Model for the Investigation of SCN5A-D1275N-Related Cardiac Sodium Channelopathy. *Circ J.* 2017 Nov 24;81(12):1783-1791. doi: 10.1253/circj.CJ-17-0064. PMID: 28637969 \*Corresponding author (査読有)
8. Yamagata K, Horie M, Aiba T, Ogawa S, Aizawa Y, Ohe T, Yamagishi M, Makita N, Sakurada H, Tanaka T, Shimizu A, Hagiwara N, Kishi R, Nakano Y, Takagi M, Makiyama T, Ohno S, Fukuda K, Watanabe H, Morita H, Hayashi K, Kusano K, Kamakura S, Yasuda S, Ogawa H, Miyamoto Y, Kapplinger JD, Ackerman MJ, Shimizu W. Genotype-Phenotype Correlation of SCN5A Mutation for the Clinical and Electrocardiographic Characteristics of Proband With Brugada Syndrome: A Japanese Multicenter Registry. *Circulation.* 2017 Jun 6;135(23):2255-2270. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027983. PMID: 28341781 (査読有)
9. Sasaki K, Makiyama T\*, Yoshida Y, Wuriyanghai Y, Kamakura T, Nishiuchi S, Hayano M, Harita T, Yamamoto Y, Kohjitani H, Hirose S, Chen J, Itoh H, Kawamura M, Ohno S, Takeuchi A, Matsuoka S, Miura M, Sumitomo N, Horie M, Yamanaka S, Kimura T: Patient-specific Human Induced Pluripotent Stem Cell Model Assessed with Electrical PacingValidatesS107 as a Potential Therapeutic Agent for Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. *PLoS One.* 2016 Oct 20;11(10):e0164795. doi: 10.1371/journal.pone.0164795. PMID: 27764147 \*

Corresponding author (査読有)

- Itoh H, Berthet M, Fressart V, Denjoy I, Maugenre S, Klug D, Mizusawa Y, Makiyama T, Hofman N, Stallmeyer B, Zumhagen S, Shimizu W, Wilde AA, Schulze-Bahr E, Horie M, Tezenas du Montcel S, Guicheney P. Asymmetry of parental origin in long QT syndrome: preferential maternal transmission of KCNQ1 variants linked to channel dysfunction. *Eur J Hum Genet*. 2016 Aug;24(8):1160-6. doi: 10.1038/ejhg.2015.257. PMID: 26669661 (査読有)
- 牧山 武, 山本 雄大. iPS 細胞を用いた遺伝性不整脈研究の新たな展開. 循環器内科 84(6) 691-698 2018 年 12 月

[学会発表](計12件)

- 牧山 武, Symposium 5: Sudden Cardiac Death—Elucidation of Pathogenesis, Prediction, and Prevention—: Induced pluripotent stem cell-based modeling of inherited arrhythmias, 第 82 回日本循環器学会学術集会, 2018.3.23-25(3.23), 大阪, oral
- Takeru Makiyama, Symposium Reprogramming and Regeneration of the Heart: Basic Science for the Clinician, 23rd ISCP. Modelling long-QT syndrome with human iPS cells and development of new pharmacotherapies, Kyoto 2018, 2018.5.26-27 (5.26)
- Takeru Makiyama Human induced pluripotent stem cell models for inherited arrhythmias, ICE 2018, 2018.6.28-30 (6.28), Chiba, Japan
- Takeru Makiyama. Modelling calmodulin-related long-QT syndrome using human iPS cells: therapeutic genome editing using CRISPR/Cas9 system. 第 65 回日本不整脈心電学会学術大会 (JHRS2018), 2018.7.11-7.14 (7.14), 東京, oral(E), invited, symposium
- 牧山 武, 医学薬学ジョイントシンポジウム—再生技術を用いた治療法開発—: 遺伝性不整脈疾患における患者由来 iPS 細胞を用いた病態解明、治療法開発, 第三回国際心血管薬物療法学会日本部会 (J-ISCP) 学術集会, 2017.6.17-18(6.18), 東京, oral, invited
- 牧山 武, General Symposium 3: Inherited arrhythmia syndromes: from bench to bedside: Modelling inherited arrhythmias using human iPS cells: a tool for developing a new therapeutic approach, the 10th APHRS2017 and the 64th JHRS2017, 2017.9.14-17(9.15), Yokohama, Japan
- 牧山 武, Invited Symposium 66 (Basic/Genetic-10): Sodium Channel Diseases: Sodium channel diseases: AT/AF/DCM, APHRS2017 and JHRS2017, 2017.9.14-17(9.16), Yokohama, Japan, Chair/Speaker (E)
- 牧山 武, Invited Symposium 67 (Basic/Genetic-11): iPS Cells in Arrhythmia Research: Modelling congenital long-QT syndrome type 8 using patient-derived iPS cells, APHRS2017 and JHRS2017, 2017.9.14-17(9.16), Yokohama, Japan, Chair/Speaker (E)
- Hirohiko Kohjitani, Takeru Makiyama, Akinori Noma, Akira Amano. Significance of cell-specific precise computer simulation using new mathematical models of human induced pluripotent stem cell derived cardiomyocyte in drug testing. ESC2018, 2018.8.25-29(8.28), Munich, Germany
- 西内英, 牧山武, Gene-based Risk Stratification for Cardiac Disorders in LMNA Mutation Carriers, European Society of Cardiology (ESC) Congress 2017, 2017.8.26-30, Barcelona, Spain
- 早野 護, 牧山武, Human iPSC-Derived Myocyte Model of SCN5A-D1275N-Related Cardiac Sodium Channelopathy Reveals Diminished Sodium Currents Resulting From Enhanced Protein Degradation, AHA Scientific Sessions 2017, 2017.11.11-15 (11.12), Anaheim, United States
- 山本雄大, 牧山武, Allele-specific Disruption Rescues Electrophysiological Abnormalities in Human iPS Cell Model of Long-QT Syndrome with a CALM2 Mutation, AHA Scientific Sessions 2016, 2016.11.12-16(11.14), New Orleans, USA

[産業財産権]

取得状況 (計1件)

名称: l-cis-ジルチアゼム又はその塩を含む医薬組成物

発明者: 堀江 稔, 松浦 博, 豊田 太, メルガリ グリオ, 牧山 武, 張田 健志

権利者: 国立大学法人滋賀医科大学

種類: 医薬組成物、公開公報

番号: 出願番号(国際出願番号): 特願 2016-250087、公開番号(公開出願番号): 特開 2018-104307

取得年: 出願日: 2016 年 12 月 22 日、公開日(公表日): 2018 年 07 月 05 日

国内外の別: 国内

6. 研究組織

(1)研究分担者 なし

(2)研究協力者 なし