

令和 2 年 4 月 30 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K15847

研究課題名(和文) iPS細胞を用いたカルモジュリン遺伝子関連不整脈疾患の病態解析と新規治療法開発

研究課題名(英文) Elucidation of pathophysiological mechanisms and the development of innovative therapies for lethal arrhythmias caused by calmodulin mutations

研究代表者

山本 雄大 (Yamamoto, Yuta)

京都大学・医学研究科・研究員

研究者番号：10802762

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：カルモジュリン遺伝子関連不整脈疾患は若年発症で重篤な症状を引き起こすものの、その詳細な発症機序や不明であり、有効な治療法も確立されていない。本研究では疾患特異的iPS細胞モデルにおいて、パッチクランプ法を用いた電気生理学的解析により、緩徐活性型遅延整流性K電流(Ks)の記録を行い、新たな病態の一部を明らかにした。また新規治療法の開発としてアンチセンス核酸を用いた治療法に取り組んでおり、疾患特異的iPS細胞モデルにおいて有効性の評価を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

カルモジュリン関連不整脈疾患は若年発症で重篤な症状を引き起こすことが知られているが、その詳細な発症機序は不明な点が多く、有効な治療法も確立されておらず、本疾患の病態を解明し、新規治療法を開発する社会的な意義は大きい。本研究によりCALM2-N98S変異において、KCNQ1チャネルの機能障害を明らかにしたが、これは実際の治療法の選択に関して重要な知見であると考えられる。また、これまでの治療法とは異なりアンチセンス核酸を用いた治療法は変異カルモジュリンをターゲットとした全く新しい治療法であり、本質的な治療となる可能性があり、学術的意義は大きいと考える。

研究成果の概要(英文)：Recently, mutations in CALM genes (CALM1-3) encoding calmodulin (CaM) are reported to be associated with severe early-onset arrhythmias known as the calmodulinopathy. However, the pathophysiological mechanisms of calmodulinopathy remains unknown. Moreover, there is no effective treatment for calmodulinopathy.

In the present study, we analyzed KCNQ1 channel function using patch clamp technique and elucidate the KCNQ1 channel dysfunction using human iPS cell model that may explain the clinical phenotype of the LQTS patient carrying the CALM2-N98S mutation. In addition, we demonstrated that antisense oligonucleotides-based therapy might be a promising strategy for the treatment of calmodulinopathy.

研究分野：循環器内科学

キーワード：カルモジュリン 不整脈 iPS細胞 QT延長症候群 アンチセンス核酸 遺伝子治療

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

カルモジュリンはユビキタスに発現する Ca^{2+} 検知タンパクであり、3つの異なる遺伝子 (*CALM1-3*) が全く同一のアミノ酸配列のタンパクをコードするユニークな分子である。近年、カルモジュリンをコードする *CALM* 遺伝子の変異により若年発症の QT 延長症候群 (long-QT syndrome: LQTS) やカテコラミン誘発性多形性心室頻拍 (catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: CPVT) 等の致死性遺伝性不整脈疾患であるカルモジュリン遺伝子関連不整脈疾患が引き起こされることが報告された。心筋細胞において、カルモジュリンは心臓 L 型 Ca^{2+} チャンネル (LTCC) をはじめとする複数のイオンチャンネル、RyR2 など多くのタンパクの働きを制御している。特に心筋細胞の活動電位形成に関しては、 Ca^{2+} と複合体を形成し、LTCC の不活性化を促進する重要な働きをしており、培養細胞における過剰発現系を用いた解析より、*CALM* 遺伝子変異により LTCC の不活性化が障害され、活動電位持続時間 (APD) が延長することがカルモジュリン遺伝子関連 LQTS の病因と考えられている。また、カルモジュリンは RyR2 を安定化させる働きを持ち、*CALM* 遺伝子変異により筋小胞体より Ca^{2+} リークが生じることによりカルモジュリン遺伝子関連 CPVT が起こると考えられている。しかし、カルモジュリン遺伝子関連不整脈疾患の臨床所見や疾患発生機序についてはまだ不明な点が多く、治療法については全く確立されていない。申請者らは複数患者 (*CALM2*-E46K 変異: CPVT, *CALM2*-N98S 変異: LQTS, CPVT, *CALM2*-D134H 変異: LQTS) より iPS 細胞を樹立し、解析を進めている。

2. 研究の目的

本研究ではゲノムデータベースを用いた臨床研究、カルモジュリン遺伝子関連不整脈患者より樹立した iPS 細胞モデルを用いた基礎研究により、疾患表現型の解析、疾患発症機序の解明、新規治療法の開発を目指す。

3. 研究の方法

(1) 遺伝性不整脈患者の遺伝子解析

日本最大規模のゲノムデータベースを用いてカルモジュリン遺伝子関連不整脈患者の検索、遺伝型、表現型の解析を行った。

(2) 患者由来 iPS 細胞モデルを用いた発症機序の解明

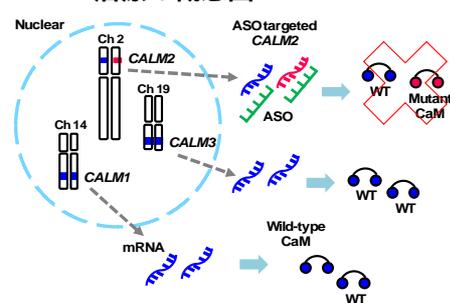
疾患特異的ヒト iPS 細胞の作製に関しては、患者より同意取得後、末梢血単核球細胞に山中 4 因子をエピソーマルベクターを用いて導入、樹立を行った。

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、各イオンチャンネル電流記録)を行った。

(3) 新規治療法の開発

新規治療法の開発として核酸医薬のひとつである、アンチセンス核酸 (ASO) を用いた治療法の開発に取り組んでいる。コンセプトとしては、変異のある *CALM* 遺伝子 (図 1 では *CALM2*) をノックダウンすることにより、変異カルモジュリンタンパクの発現を抑制し、*CALM1, 3* より発現している正常なカルモジュリンが生理的な働きを代償し治療効果を得るというものである。*CALM2* 遺伝子をターゲットとする複数配列を作製し、マウス・ヒト培養細胞を用いてスクリーニングを行った。培養細胞を用いたスクリーニングにて *CALM* 遺伝子の抑制効果の高かったアンチセンス核酸の薬効評価を iPS 細胞モデルを用いて電気生理学的解析により行った。

図 1 . アンチセンス核酸を用いた治療の概念図



4. 研究成果

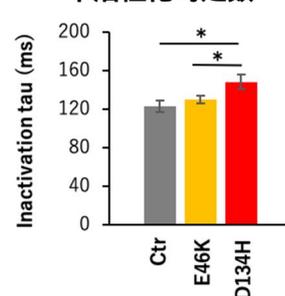
(1) *CALM2* 変異における LTCC の解析

LQTS 患者由来分化心筋 (N98S 変異, D134H 変異) において健康人由来分化心筋と比較して、有意な LTCC の不活性化の障害が認められた。しかしながら、CPVT 患者由来分化心筋 (E46K 変異) においては健康人由来分化心筋と比較して、LTCC の不活性化機能に有意な差は認められなかった (図 2、test potential: 0 mV)。

(2) *CALM2*-N98S 変異における KCNQ1 チャンネルの解析

CALM2-N98S 変異症例では複数の患者において運動時の失神や QT 間隔の延長など KCNQ1 遺伝子変異を原因とする LQT1 に類似した表現型が認められている。N98S 変異 iPS 細胞モデルにおい

図 2 . LTCC 電流の不活性化時定数

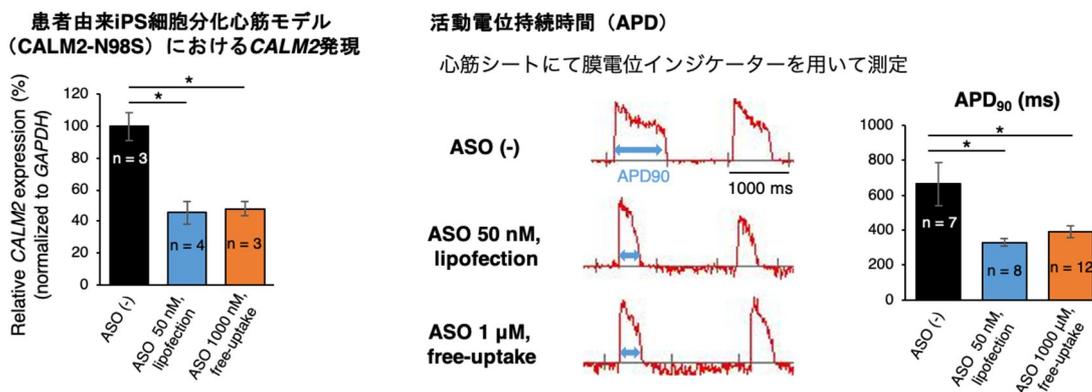


てパッチクランプ法により、KCNQ1 チャンネル電流 (I_{KS}) の解析を行ったところ、健康人由来のコントロールと比較してイソプロテレノール負荷時の電流密度が有意に減少していることを明らかにした。また、膜電位インジケータを用いたイメージングシステムによる活動電位の解析により、イソプロテレノールによる活動電位持続時間の短縮率が小さいことを明らかにした。

(3) アンチセンス核酸 (ASO) を用いた新規治療法の開発

アンチセンス試薬の中でも DNA と人工核酸である LNA を組み合わせ、ターゲット配列との親和性とヌクレアーゼ耐性を向上させた Gapmer 型のアンチセンスを用いて *CALM2* 遺伝子をノックダウンする複数の配列を作成し、ヒト由来培養細胞を用いてスクリーニングを行ったところ複数の配列にて強いノックダウン。さらに lipofection 試薬を用いない free uptake 法による検討をマウス由来 3T3L1 細胞にて行ったところ 1 つの配列において、強い *CALM2* 発現ノックダウン効果を認めた。本核酸は、配列がマウスと完全に相同性があるものの一つであった。ヒト・マウス培養細胞にて高いノックダウン効果の認められた ASO の薬効評価を iPS 細胞モデルにおいて行ったところ、有意なノックダウン効果と活動電位持続時間の短縮を認めた (図 3)。

図 3. N98S 変異 iPS 細胞モデルにおけるアンチセンス核酸 (ASO) の薬効評価



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Wuriyanghai Yimin, Makiyama Takeru, Sasaki Kenichi, Kamakura Tsukasa, Yamamoto Yuta, Hayano Mamoru, Harita Takeshi, Nishiuchi Suguru, Chen Jiarong, Kohjitani Hirohiko, Hirose Sayako, Yokoi Fumika, Gao Jingshan, Chonabayashi Kazuhisa, Watanabe Ken, Ohno Seiko, Yoshida Yoshinori, Kimura Takeshi, Horie Minoru	4. 巻 15
2. 論文標題 Complex aberrant splicing in the induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes from a patient with long QT syndrome carrying KCNQ1-A344Asp1 mutation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Heart Rhythm	6. 最初と最後の頁 1566 ~ 1574
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.hrthm.2018.05.028	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 Nakajima Kenzaburo, Aiba Takeshi, Makiyama Takeru, Nishiuchi Suguru, Ohno Seiko, Kato Koichi, Yamamoto Yuta, Kimura Takeshi, Yasuda Satoshi, Makita Naomasa, Shimizu Wataru, Horie Minoru, Kusano Kengo	4. 巻 82
2. 論文標題 Clinical Manifestations and Long-Term Mortality in <i>Lamin A/C</i> Mutation Carriers From a Japanese Multicenter Registry	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 2707 ~ 2714
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1253/circj.CJ-18-0339	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 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 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 -

[学会発表] 計26件(うち招待講演 0件/うち国際学会 16件)

1. 発表者名 梶谷泰彦、山本雄大、牧山武
2. 発表標題 Cell-specific Mathematical Modeling of hiPSC-CMs and Its Potential for Prediction of Drug Testing.
3. 学会等名 23rd Annual Scientific Meeting of the International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Wuriyanghai Yimin、山本雄大、牧山武
2. 発表標題 Development of Homozygous Lamin A/C Deficient Human Induced Pluripotent Stem Cell Model for Analyzing the Pathophysiological Mechanism of Lamin A/C-related Cardiomyopathy.
3. 学会等名 23rd Annual Scientific Meeting of the International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 梶谷泰彦、山本雄大、牧山武
2. 発表標題 Significance of cell-specific precise computer simulation using new mathematical models of human induced pluripotent stem cell derived cardiomyocyte in drug testing.
3. 学会等名 ESC Congress 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 柏麻美、山本雄大、牧山武
2. 発表標題 Overlapping Brugada Syndrome Associated with SCN5A Mutations in Patients with Sick Sinus Syndrome Treated with Permanent Pacemakers.
3. 学会等名 The 11th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山本雄大、牧山武
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 membrane voltage imaging system.
3. 学会等名 The 11th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Wuriyanghai Yimin、山本雄大、牧山武
2. 発表標題 Analysis of Disease-Causing Mechanism of Lamin A/C-Related Cardiomyopathy Using Homozygous Lamin A/C Knock out Human Induced Pluripotent Stem Cell Model.
3. 学会等名 The 11th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高景山、山本雄大、牧山武
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 The 11th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山本雄大、牧山武
2. 発表標題 The Inactivation of L-type Ca ²⁺ Channel was Impaired in Human iPS Cell Model of Long-QT Syndrome with CALM2-D134H Mutation.
3. 学会等名 第 82 回 日本循環器学会学術集会 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山本雄大、牧山武
2. 発表標題 Single cell analysis of CALM-related iPS cell model using membrane voltage imaging system.
3. 学会等名 第 2 回 日本循環器学会基礎研究フォーラム
4. 発表年 2018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 (APHR2019) (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 (APHR2019) (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 (APHR2019) (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

〔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、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、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
---------	---------------------------	-----------------------	----