

令和 5 年 6 月 6 日現在

機関番号：12301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K08487

研究課題名(和文)次世代シーケンス及び電気生理学的手法を駆使した新規遺伝性不整脈の病態解明

研究課題名(英文)Elucidation of the pathophysiology of novel or rare inherited arrhythmia syndromes by using next generation sequencing and patch-clamp techniques

研究代表者

中島 忠 (Nakajima, Tadashi)

群馬大学・医学部・客員准教授

研究者番号：40510574

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：新規あるいは稀な表現型を呈する遺伝性不整脈症候群において、次世代シーケンス及び電気生理学的手法を駆使し、病態を解明すべく研究を行った。エピネフリン負荷で著明なQT延長をきたした3型LQTS(LQT3)家系にSCN5A V1667I変異を同定し、その機序を解明した。ブルガダ症候群の重症姉弟例にSCN5A W374G変異を同定し、本変異はナトリウム電流の機能減弱を認め、メキシレチンにより機能が一部改善することを確認した。心内外合併症のないLQTS家系において、CACNA1Cに新規R511Q変異を同定し、カルシウム電流の不活性化速度の軽度の遅延により機能増強をきたすことを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

稀な表現型を呈する遺伝性不整脈症候群の病態を解明し得た。また、イオンチャネル関連遺伝子の構造機能連関、及び、遺伝子型-表現型についても新たな知見をもたらした。さらに、遺伝子変異特異的治療法や新規治療法につながる基礎的基盤を構築し得た。今後、我々の研究成果が基礎研究及び臨床研究に波及し、実際に臨床に還元されることが期待される。

研究成果の概要(英文)：We sought to elucidate the pathophysiology of inherited arrhythmia syndromes exhibiting novel or rare phenotypes by using next generation sequencing and patch-clamp techniques. As a result, 1. We identified an SCN5A V1667I mutation in a family of long QT syndrome (LQTS) with epinephrine-induced QT prolongation, and revealed its underlying mechanism. 2. We identified an SCN5A W374G mutation in siblings of Brugada syndrome with severe clinical phenotypes, and revealed that reduced sodium currents by the mutation were partially restored by incubation with mexiletine. 3. We identified a novel CACNA1C R511Q mutation, located in domain-linker, in an LQTS family (without other cardiac and extra cardiac phenotypes), and revealed that a delay of voltage-dependent inactivation rate causes LQTS alone. These results provided novel insights into the structure-function relationship of ion channels and genotype-phenotype relationship, and raised a possibility of mutation specific therapies.

研究分野：循環器内科学

キーワード：遺伝性不整脈症候群 次世代シーケンス イオンチャネル 電気生理学 パッチクランプ法

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

次世代シーケンスの導入により、遺伝性QT延長症候群(LQTS)、ブルガダ症候群、カテコラミン誘発性多形性心室頻拍などの遺伝性不整脈症候群と関連する多くの遺伝子変異が同定され、また、疾患の病態も解明されつつあり、さらに、遺伝子型に基づく最適な治療法も確立しつつある。¹⁾ 一方、既存の疾患概念には当てはまらない新規表現型を呈する遺伝性不整脈症候群症例・家系も少なからず存在するが、疾患と関連する遺伝子変異や病態は未解明のことが多く、治療法も確立していないのが現状である。²⁾

遺伝性不整脈症候群の原因遺伝子の多くは、心筋イオンチャネルやその修飾因子をコードし、同定した変異遺伝子の機能異常を解明することは、疾患の病態解明や治療法の開発、確立につながる。^{2),3)} 一方、近年、遺伝性不整脈症候群の各疾患において多数の症例を集積し、ゲノムワイド関連解析や全ゲノムシーケンスなどの手法により、疾患感受性バリエーションの同定や心イベント発生と関連するバリエーションの同定などを目的とした大規模臨床研究が国内外で盛んに行われている。⁴⁾ しかしながら、これらの解析手法だけでは、特異な、あるいは、新規表現型を呈する症例・家系の病態解明や治療法の開発、確立には至らないと考えられる。

遺伝性不整脈症候群の遺伝子解析、機能解析研究において、イオンチャネル関連遺伝子の構造機能連関に着目することは、普遍的かつ特異的な機能異常の解明、及び分子病態を解明し理解する上で有用であり、ひいては、遺伝子変異特異的な新規治療法の開発、確立につながる可能性がある。³⁾

そこで我々は、遺伝性不整脈症候群において、次世代シーケンスを駆使した遺伝子解析研究と構造機能連関から着想した機能解析研究を通して、未知の分子病態を解明し、新規治療法を開発、確立できるか」を核心をなす学術的「問い」と設定し、研究を計画した。

2. 研究の目的

本研究は、特異あるいは新規表現型を呈する遺伝性不整脈症候群において、次世代シーケンス(パネル解析、全エクソン解析)を駆使することで疾患と関連する変異を同定し、さらに、イオンチャネル関連遺伝子を同定した場合は、その構造機能連関に着目し、電気生理学的手法などを用いて、イオンチャネルの普遍的かつ特異的な機能異常を解明し、特異あるいは新規表現型を呈する遺伝性不整脈症候群の分子病態を解明し、将来の新規治療法を開発、確立するための知見を得ることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 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た。

遺伝性不整脈症候群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、次世代シーケンサー(NGS; MiSeq, Illumina)を用いて遺伝性不整脈症候群及び心筋症に関連する72個の候補遺伝子(ABCC9, ACTC1, ACTN2, AKAP9, ANK2, CACNA1C, CACNA2D1, CACNB2, CALM1, CALM2, CASQ2, CAV3, CSRP3, DES, DPP6, DSC2, DSG2, DSP, GJA5, GPD1L, HCN4, HEY2, IRX3, JUP, KCNA5, KCND3, KCNE1, KCNE2, KCNE3, KCNE5, KCNH2, KCNJ2, KCNJ3, KCNJ5, KCNJ8, KCNQ1, LDB3, LMNA, MYBPC3, MYH6, MYH7, MYL2, MYL3, MYL4, MYOZ2, NEXN, PKP2, PLN, RANGRF, RBM20, RYR2, SCN10A, SCN1B, SCN3B, SCN4B, SCN5A, SGCD, SNTA, TAZ, TBX5, TCAP, TGFB3, TMEM43, TNNC1, TNNI3, TNNT2, TPM1, TRDN, TRPM4, TTN, TTR, VCL)を網羅的に解析した(パネル解析)。また、一部の症例においては全エクソン解析を施行した。

(2) 変異遺伝子の機能解析

同定された(心筋イオンチャネルをコードする)野生型遺伝子、変異遺伝子を培養細胞株に発現させ、パッチクランプ法にて機能解析を行った。

4. 研究成果

(1) エピネフリン負荷で著明なQT延長をきたした3型LQTS(LQT3)家系の同定及びそのメカニズムの解明

エピネフリン負荷で著明なQT延長をきたしたLQTS家系(発端者は心肺停止蘇生後)において、パネル解析を行いSCN5A V1667I変異を同定した。(KCNQ1、AKAP9、RYR2、CALM1、CALM2には病的変異は同定されなかった。)通常、SCN5A変異によるLQT3は、エピネフリン負荷により著明なQT延長はきたさないことから、本家系は遺伝子型-表現型の観点から特異であると考えられる。⁵⁾ そこで、野生型SCN5A、V1667I SCN5AをtsA201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。その結果、V1667Iはナトリウム電流(I_{Na})密度の増加(野生型: 469 ± 48 pA/pF, $n=20$; V1667I: 690 ± 62 pA/pF, $n=19$, $P<0.01$)、不活性化曲線の脱分極シフトをきたし($V_{1/2}$ -野生型: -88.1 ± 0.8 mV, $n=17$; V1667I: -82.5 ± 1.1 mV, $n=17$, $P<0.01$)、 I_{Na} の機能増強を認めた。さらに、protein kinase A activatorである8-CPT cAMP ($200 \mu M$)を投与した結果、V1667Iでは野

生型と比べ不活性化曲線の過分極シフトは小さく ($V_{1/2}$ -野生型: -92.7 ± 1.3 mV, $n=6$; V1667I: -85.3 ± 1.6 mV, $n=6$, $P < 0.01$)、さらに機能増強 (window currentsの増強) を認めた。LQT3では遮断薬の有効性は未確立だが、⁶⁾ 本変異のキャリアでは有効であることが示唆され、本研究成果はLQT3における 遮断薬治療確立の一助となり得る。

(2) SCN5A W374G変異のtrafficking defectに対するメキシレチンの効果の検討

ブルガダ症候群で心肺停止蘇生後の20代男性とその姉 (ブルガダ症候群で12歳時から失神を繰り返した30代女性) のパネル解析の結果、SCN5A W374G変異を同定した。(本変異はドメイン(D) のpore loopに位置し、selective filterであるD372から2塩基離れていた。)

SCN5AのD、D、Dのpore loopの変異の多くはtrafficking defectにより I_{Na} の機能減弱をきたし、そのうちのいくつかはメキシレチン(MEX)で改善することが報告されていた。⁷⁾ そこで、本変異はtrafficking defectにより I_{Na} の機能減弱をきたすかどうか、また、その場合、MEXで改善するかどうかを調べた。

野生型SCN5A、あるいは、W374G変異をtsA201細胞に発現させ、パッチクランプ法にて発現 I_{Na} 記録を行った結果、W374G変異は野生型と比べ発現 I_{Na} 密度が減少していた(野生型: 521 ± 38 pA/pF, $n=19$; W374G: 60 ± 10 pA/pF, $n=19$, $p < 0.01$) (図1)。

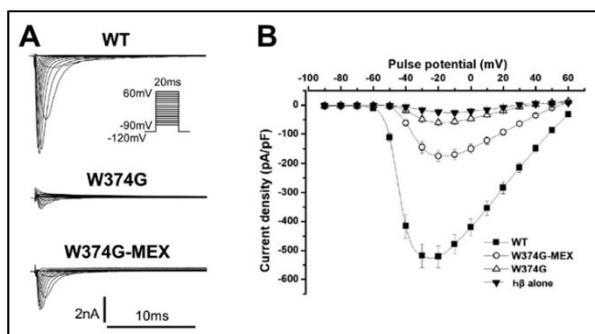


図1. SCN5A W374G変異の I_{Na} 減弱はメキシレチンにて一部改善する

A: 挿入プロトコルでの発現 I_{Na} 。上段: 野生型-SCN5A(WT)、中段: W374G-SCN5A(W374G)、下段: メキシレチンを含む培養液で培養後のW374G-SCN5A(W374G-MEX)。
B: 野生型-SCN5A(WT)、W374G-SCN5A(W374G)、メキシレチンを含む培養液で培養後のW374G-SCN5A(W374G-MEX)、サブユニットのみ(h alone)の電流-電圧曲線。

しかし、発現細胞をMEXを含む培養液で培養したところ、W374G変異では発現 I_{Na} 値の増加を認めた(W374G-MEX: 174 ± 19 pA/pF, $n=26$, $p < 0.01$ vs W374G, $p < 0.01$ vs 野生型) (図1)。

本研究によりSCN5A Dのpore loopに位置するW374G変異もMEXによりtrafficking defectが一部だが改善することが明らかとなり、MEXはSCN5A pore loopの変異における特異的治療となり得る可能性がある。

(3) LQTS家系における新規CACNA1C R511Q変異の同定

サンガー法ではKCNE1 D85Nバリエーションしか同定できなかったLQTS家系において、パネル解析を施行し、心筋カルシウムチャンネルの α -サブユニット(Cav1.2)をコードするCACNA1Cに新規R511Q変異を同定し得た。

本変異は心筋カルシウムチャンネルの不活性化において重要な役割をはたすD-リンカーに位置している。CACNA1Cの機能獲得変異は、LQTSに加えて他の心表現型や多彩な心外表現型を呈するTimothy syndrome (TS)や、^{8),9)} 心外表現型を呈さないがLQTSに加えて他の心表現型を呈するcardiac only Timothy syndrome (COTS)、¹⁰⁾ あるいは、LQTSのみを呈するnon-syndromic LQTS (nsLQTS)をきたすことが知られているが、¹¹⁾ D-リンカーの変異はTSあるいはCOTSをきたすが、nsLQTS報告はなかった。そこで、D-リンカーの変異の機能異常と表現型との関連を解明すべく、野生型CACNA1CあるいはR511Q変異をtsA201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。その結果、R511Q変異は、発現カルシウム電流(I_{Ca})値は野生型と変化なかったが(野生型: 58 ± 5.0 pA/pF, $n=20$; R511Q: 62 ± 4.9 pA/pF, $n=18$, $P=NS$)、(電位依存性)不活性化速度の軽度の遅延(時定数slow-野生型: 81.3 ± 3.3 ms, $n=13$; 時定数slow-R511Q: 125.1 ± 5.0 ms, $n=14$ $P < 0.01$)により機能獲得をきたすことが判明した(図2)。

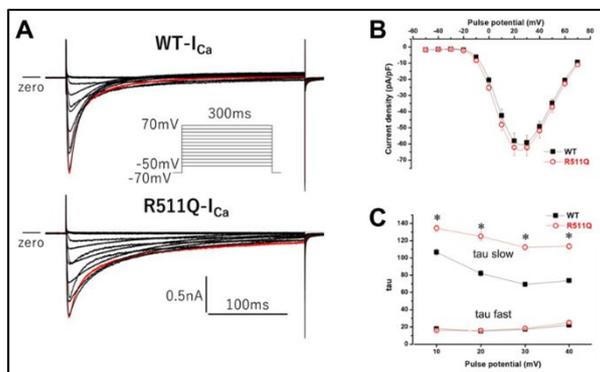


図2. LQTS家系で同定された新規CACNA1C R511Q変異の機能異常

A: 挿入プロトコルでの発現 I_{Ca} 。上段: 野生型-CACNA1C(WT- I_{Ca})、下段: R511Q変異-CACNA1C(R511Q- I_{Ca})。
B: 野生型-CACNA1C(WT)とR511Q変異-CACNA1C(R511Q)の電流-電圧曲線。
C: WT- I_{Ca} 、R511Q- I_{Ca} の不活性化電流をdouble exponential fitした際の速い時定数(tau fast)と遅い時定数(tau slow)。

TSに関連する変異は不活性化の著明な遅延をきたし、^{8),9)} 一方、COTSに関連する変異は不活

性の軽度の遅延に加え発現電流値の減少をきたすが、¹⁰⁾ R511Q変異では不活性化の軽度の遅延のみをきたすことから、表現型としてはLQTSのみを呈し他の心表現型や心外表現型を呈さないと考えられた。本研究は、CACNA1C D - リンカーの構造機能連関、及び、機能異常と表現型との関連において新たな知見をもたらした。

(4) 新規心脳チャンネル病の同定及び家系調査

発作性心房細動、早期再分極/J波（心チャンネル病）と小児期にてんかん（脳チャンネル病）を合併した10代姉妹（妹は16歳時に突然死）において、発端者（姉）の全エクソン解析の結果、KCND3 V392I変異を同定し、妹にも同変異を同定した（図3）。

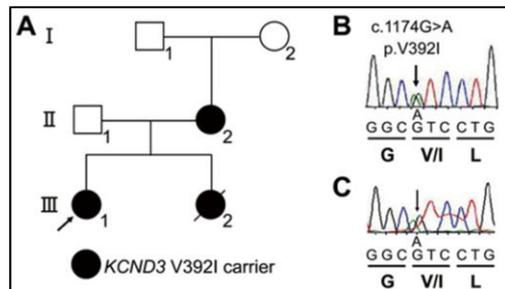


図3. 新規心脳チャンネル病家系

A: 家系図。黒シンボルはKCND3 V392I変異キャリア。矢印は発端者。

B: 発端者（Aの -1）のelectropherogram。

C: 発端者の妹（Aの -2）のelectropherogram。

発端者に I_{to} 遮断薬であるキニジンを投与したところ、心房細動発作の頻度は減少し、また、心電図上J波は減高した。

家系調査を行ったところ、母親はKCND3 V392I変異を有し、2度の失神歴があり、心電図上J波を認め、また、ホルター心電図では発作性心房細動を認め、心脳チャンネル病として矛盾しないと考えられた（図3）。母方祖父母は二人とも失神歴や心電図異常はなく、同変異は有していなかった（図3）。これらのことから、本変異は母親でのde novo変異と考えられた。

我々は、本変異は I_{to} の特異な機能異常（発現電流値の増加と不活性化速度の遅延による機能増強と、不活性化からの回復の遅延による機能減弱）をきたすことにより心チャンネル病と脳チャンネル病を合併すると考え、新規心脳チャンネル病として提唱していた。実際、KCND3の他部位の同様の機能異常をきたす変異は類似した臨床像（心脳チャンネル病）を呈することも報告されており、¹²⁾新規心脳チャンネル病の概念は確立しつつある。

本新規心チャンネル病においては、キニジンが有効である可能性が高いと考えられ、新規心脳チャンネル病に対する特異的治療の確立に向けてのさらなる研究が必要である。

これらのように、我々は、次世代シーケンズ及びパッチクランプ法を用いた電気生理学的手法を駆使し、特異あるいは新規表現型を呈する遺伝性不整脈症候群の病態を解明し得た。また、イオンチャンネル関連遺伝子の構造機能連関についても新たな知見をもたらした。さらに、遺伝子変異特異的治療法や新規治療法につながる基礎的基盤を構築し得た。今後、我々の研究成果が基礎的かつ臨床的に検証され、臨床現場に還元されることが期待される。

<引用文献>

- 1) Nakajima et al. Circ J 2015;79:1185-1192.
- 2) Nakajima et al. Int J Mol Sci 2021;22:3930.
- 3) Nakajima et al. Heart Rhythm 2015;12:2296-2304.
- 4) Bezzina et al. Nat Genet 2013;45:1044-1049.
- 5) Shimizu et al. Heart Rhythm 2004;1:276-283.
- 6) Wilde et al. Circulation 2016;134:872-882.
- 7) Hu et al. Channels 2018;12:176-186.
- 8) Splawski et al. Cell 2004;119:19-31.
- 9) Splawski et al. Proc Natl Acad Sci 2005;102:8089-8096.
- 10) Boczek et al. Circ Arrhythm Electrophysiol 2015;8:1122-1132.
- 11) Fukuyama et al. Europace 2014;16:1828-1837.
- 12) Choubey et al. J Cardiovasc Electrophysiol 2022;1-4.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 17件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Mori Hiroshi, Nakajima Tadashi (61名中、18番目)、Kaneko Yoshiaki (61名中、20番目)、Kato Ritsushi	4. 巻 371
2. 論文標題 Efficacy of Subcutaneous implantable cardioverter-defibrillators in 18 year-old CHILDREN: SAVE-CHILDREN registry	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Int J Cardiol	6. 最初と最後の頁 204 ~ 210
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijcard.2022.09.008	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 Nagata Yuki, Nakajima Tadashi (32名中、11番目)、Kurabayashi Masahiko (32名中、26番目)、Tanaka Toshihiro	4. 巻 17
2. 論文標題 Targeted deep sequencing analyses of long QT syndrome in a Japanese population	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PLoS ONE	6. 最初と最後の頁 e0277242
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0277242	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 Nakajima Tadashi, Kawabata-Iwakawa Reika, Tamura Shuntaro, Hasegawa Hiroshi, Kobari Takashi, Itoh Hideki, Horie Minoru, Nishiyama Masahiko, Kurabayashi Masahiko, Kaneko Yoshiaki, Ishii Hideki	4. 巻 17
2. 論文標題 Novel CACNA1C R511Q mutation, located in domain - linker, causes non-syndromic type-8 long QT syndrome	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PLoS ONE	6. 最初と最後の頁 e0271796
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0271796	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 Kaneko Yoshiaki, Nakajima Tadashi, Tamura Shuntaro, Nagashima Koichi, Kobari Takashi, Hasegawa Hiroshi, Ishii Hideki	4. 巻 45
2. 論文標題 Discrimination of atypical atrioventricular nodal reentrant tachycardia from atrial tachycardia by the V-A-A-V response	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pacing Clin Electrophysiol	6. 最初と最後の頁 839 ~ 852
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pace.14540	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 Tamura Shuntaro, Kaneko Yoshiaki, Nakajima Tadashi, Kobari Takashi, Hasegawa Hiroshi, Ishii Hideki	4. 巻 45
2. 論文標題 What is the mechanism of this short atrio-His narrow QRS tachycardia?	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pacing Clin Electrophysiol	6. 最初と最後の頁 234 ~ 237
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pace.14435	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 Kaneko Yoshiaki, Nakajima Tadashi, Tamura Shuntaro, Hasegawa Hiroshi, Kobari Takashi, Ishii Hideki	4. 巻 32
2. 論文標題 Pacing site and rate dependent shortening of retrograde conduction time over the slow pathway after atrial entrainment of fast slow atrioventricular nodal reentrant tachycardia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Cardiovascular Electrophysiology	6. 最初と最後の頁 2979 ~ 2986
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jce.15242	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 Ishikawa T, Kimoto H, Mishima H, Yamagata K, Ogata S, Aizawa Y, Hayashi K, Morita H, Nakajima T, Nakano Y, Nagase S, Murakoshi N, Kowase S, Ohkubo K, Aiba T, Morimoto S, Ohno S, Kamakura S, Nogami A, Takagi M, Karakachoff M, Dina C, Schott JJ, Yoshiura KI, Horie M, Shimizu W, Nishimura K, Kusano K, Makita N	4. 巻 42
2. 論文標題 Functionally validated SCN5A variants allow interpretation of pathogenicity and prediction of lethal events in Brugada syndrome	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Heart Journal	6. 最初と最後の頁 2854 ~ 2863
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/eurheartj/ehab254	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 Sasaki Takashi, Ikeda Kentaro, Nakajima Tadashi, Kawabata-Iwakawa Reika, Iizuka Takashi, Dharmawan Tommy, Tamura Shuntaro, Niwamae Nogiku, Tange Shoichi, Nishiyama Masahiko, Kaneko Yoshiaki, Kurabayashi Masahiko	4. 巻 65
2. 論文標題 Multiple arrhythmic and cardiomyopathic phenotypes associated with an SCN5A A735E mutation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Electrocardiology	6. 最初と最後の頁 122 ~ 127
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jelectrocard.2021.01.019	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 Tadashi, Dharmawan Tommy, Kawabata Iwakawa Reika, Tamura Shuntaro, Hasegawa Hiroshi, Kobari Takashi, Ota Masaki, Tange Shoichi, Nishiyama Masahiko, Kaneko Yoshiaki, Kurabayashi Masahiko	4. 巻 26
2. 論文標題 Reduced current density, partially rescued by mexiletine, and depolarizing shift in activation of SCN5A W374G channels as a cause of severe form of Brugada syndrome	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.12828	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 Tadashi, Tamura Shuntaro, Kurabayashi Masahiko, Kaneko Yoshiaki	4. 巻 22
2. 論文標題 Towards Mutation-Specific Precision Medicine in Atypical Clinical Phenotypes of Inherited Arrhythmia Syndromes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 3930 ~ 3930
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22083930	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 Kaneko Yoshiaki, Nakajima Tadashi, Tamura Shuntaro, Hasegawa Hiroshi, Kobari Takashi, Iizuka Takashi, Kurabayashi Masahiko	4. 巻 13
2. 論文標題 Superior-Type Fast-Slow Atrioventricular Nodal Reentrant Tachycardia Phenotype Mimicking the Slow-Fast Type	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology	6. 最初と最後の頁 e008732
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/CIRCEP.120.008732	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 Iizuka Takashi, Nakajima Tadashi, Tamura Shuntaro, Hasegawa Hiroshi, Kobari Takashi, Nakahara Shiro, Kurabayashi Masahiko, Kaneko Yoshiaki	4. 巻 43
2. 論文標題 Simple differential entrainment screens ablation strategy for slow fast atrioventricular nodal reentrant tachycardia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pacing and Clinical Electrophysiology	6. 最初と最後の頁 671 ~ 679
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pace.13946	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 Tadashi, Dharmawan Tommy, Kawabata Iwakawa Reika, Tamura Shuntaro, Hasegawa Hiroshi, Kobari Takashi, Kaneko Yoshiaki, Nishiyama Masahiko, Kurabayashi Masahiko	4. 巻 31
2. 論文標題 Biophysical defects of an SCN5A V1667I mutation associated with epinephrine induced marked QT prolongation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Cardiovascular Electrophysiology	6. 最初と最後の頁 2107 ~ 2115
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jce.14575	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 Tamura Shuntaro, Nakajima Tadashi, Iizuka Takashi, Hasegawa Hiroshi, Kobari Takashi, Kurabayashi Masahiko, Kaneko Yoshiaki	4. 巻 31
2. 論文標題 Unique electrophysiological properties of fast slow atrioventricular nodal reentrant tachycardia characterized by a shortening of retrograde conduction time via a slow pathway manifested during atrial induction	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Cardiovascular Electrophysiology	6. 最初と最後の頁 1420 ~ 1429
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jce.14501	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 Kaneko Yoshiaki, Nakajima Tadashi, Tamura Shuntaro, Hasegawa Hiroshi, Kobari Takashi, Kurabayashi Masahiko	4. 巻 32
2. 論文標題 V A A V activation sequence followed by an induction of long RP tachycardia: What is the mechanism?	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Cardiovascular Electrophysiology	6. 最初と最後の頁 540 ~ 544
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jce.14844	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 Tadashi, Kawabata-Iwakawa Reika, Kaneko Yoshiaki, Hamano Shin-ichiro, Sano Rie, Tamura Shuntaro, Hasegawa Hiroshi, Kobari Takashi, Kominato Yoshihiko, Nishiyama Masahiko, Kurabayashi Masahiko	4. 巻 61
2. 論文標題 Novel Cardiocerebral Channelopathy Associated with a <i>KCNQ3</i> V392I Mutation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Heart Journal	6. 最初と最後の頁 1049 ~ 1055
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1536/ihj.20-203	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 Kaneko Yoshiaki, Nakajima Tadashi, Iizuka Takashi, Tamura Shuntaro, Hasegawa Hiroshi, Kurabayashi Masahiko	4. 巻 61
2. 論文標題 Atypical Slow-Slow Atrioventricular Nodal Reentrant Tachycardia with Use of a Superior Slow Pathway	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Heart Journal	6. 最初と最後の頁 380 ~ 383
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1536/ihj.19-082	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31件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Tadashi Nakajima, Shuntaro Tamura, Hiroshi Hasegawa, Takashi Kobari, Kentaro Ikeda, Nogiku Niwamae, Shoichi Tange, Masahiko Kurabayashi, Yoshiaki Kaneko, Hideki Ishii
2. 発表標題 Clinical and Electrocardiographic Features that Lead to a Diagnosis with Epilepsy in Genetically-Diagnosed LQTS Patients
3. 学会等名 The 87th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Kaneko Y, Nakajima T, Tamura S, Hasegawa H, Kobari T
2. 発表標題 Pacing site- and rate-dependent shortening of retrograde conduction time over the slow pathway after atrial entrainment of fast-slow atrioventricular nodal reentrant tachycardia
3. 学会等名 American Heart Association 's annual Scientific Sessions 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kaneko Y, Nakajima T, Tamura S, Hasegawa H, Kobari T, Nagashima K, Sekita G
2. 発表標題 Fast-slow atrioventricular nodal reentrant tachycardia phenotype mimicking the slow-slow type
3. 学会等名 ESC Congress 2021 - The Digital Experience (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yoshiaki Kaneko, Tadashi Nakajima, Shuntaro Tamura, Hiroshi Hasegawa, Takashi Kobari
2. 発表標題 Electrophysiological characteristics and ablation outcome of ATP-sensitive atrial tachyarrhythmias originating from tricuspid annulus: a proposal of atrioventricular ring tachycardias
3. 学会等名 Heart Rhythm 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Shuntaro Tamura, Tadashi Nakajima, Hiroshi Hasegawa, Takashi Kobari, Kazuya Nakagawa, Tetsuya Asakawa, Yoshiaki Kaneko
2. 発表標題 A conversion to/from atypical atrioventricular nodal reentrant tachycardia using a superior slow pathway owing to a shift of circuit after ablation
3. 学会等名 Heart Rhythm 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中島忠、伊藤英樹、田村峻太郎、長谷川寛、小針堯司、堀江稔、倉林正彦、金古善明
2. 発表標題 Novel CACNA1C R511Q Mutation, Located in Domain1-2 Linker, with Delayed Calcium Channel Inactivation Causes Non-Syndromic Type-8 Long QT Syndrome
3. 学会等名 第86回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yoshiaki Kaneko, Tadashi Nakajima, Shuntaro Tamura, Hiroshi Hasegawa, Takashi Kobari, Koichi Nagashima, Hideki Ishii
2. 発表標題 Application of V-A-A-V Response on Ventricular Induction/Entrainment for Discriminating Atypical Atrioventricular Nodal Reentrant Tachycardia from Atrial Tachycardia
3. 学会等名 The 86th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yoshiaki Kaneko, Tadashi Nakajima, Shuntaro Tamura, Hiroshi Hasegawa, Takashi Kobari, Koichi Nagashima, Gaku Sekita, Hideki Ishii
2. 発表標題 Fast-slow Atrioventricular Nodal Reentrant Tachycardia Phenotype Mimicking the Slow-slow Type
3. 学会等名 The 86th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田村峻太郎、金古善明、中島忠、長谷川寛、小針堯司、石井秀樹
2. 発表標題 Detection of Compact Atrioventricular Nodal Potentials by Using High Resolution Mapping System
3. 学会等名 第86回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 金古善明、中島忠、田村峻太郎、長谷川寛、小針堯司、石井秀樹
2. 発表標題 Pacing Site-dependent Shortening of Retrograde Conduction Time over the Slow Pathway after Atrial Entrainment of Fast-slow Atrioventricular Nodal Reentrant Tachycardia
3. 学会等名 第86回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 谷内亮太、小坂橋紀通、佐野幸恵、天内士郎、原田智成、小針堯司、長谷川寛、石橋洋平、藍原和史、田村峻太郎、長坂崇司、高間典明、中島忠、金古善明、横山知行
2. 発表標題 心原性ショックで発症し、ステロイドが奏功した免疫チェックポイント阻害剤による遅発性心筋炎の一例
3. 学会等名 第263回日本循環器学会関東甲信越地方会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 長谷川寛、中島忠、河内英行、川端麗香、田村峻太郎、小針堯司、西山正彦、倉林正彦、金古善明、石井秀樹
2. 発表標題 失神を伴う痙攣発作の原因が異なる可能性がある若年姉妹例
3. 学会等名 第2回日本不整脈心電学会関東甲信越支部地方会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田村峻太郎、金古善明、中島忠、長谷川寛、小針堯司、石井秀樹
2. 発表標題 心房エントレインメントにてPPI < TCLを生じ一見manifest entrainmentに類似する所見を呈したfast-slow AVNRTの2例
3. 学会等名 第2回日本不整脈心電学会関東甲信越支部地方会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小針堯司、金古善明、中島忠、田村峻太郎、長谷川寛、石井秀樹
2. 発表標題 心房刺激によりlower common pathwayでの順伝導ブロックを意図的に惹起することで診断しえたfast-slow AVNRTの1例
3. 学会等名 第2回日本不整脈心電学会関東甲信越支部地方会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田村峻太郎、金古善明、中島忠、長谷川寛、小針堯司、石井秀樹
2. 発表標題 Pseudo V-A-A-V反応を呈したinferolateral left atrial slow pathwayを介したfast-slow AVNRTの1例
3. 学会等名 第2回日本不整脈心電学会関東甲信越支部地方会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小針堯司、金古善明、中島忠、田村峻太郎、長谷川寛、石井秀樹
2. 発表標題 V-A-A-V反応による心房頻拍診断においてslow pathway逆伝導との対比が有効であった1例
3. 学会等名 第2回日本不整脈心電学会関東甲信越支部地方会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tadashi Nakajima, Tommy Dharmawan, Reika Kawabata-Iwakawa, Shuntaro Tamura, Hiroshi Hasegawa, Takashi Kobari, Yoshiaki Kaneko, Masahiko Nishiyama, Masahiko Kurabayashi
2. 発表標題 Biophysical Defects of an SCN5A V1667I Mutation Associated with Epinephrine-Induced Marked QT Prolongation
3. 学会等名 第67回日本不整脈心電学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田村峻太郎、金古善明、中島忠、田村峻太郎、長谷川寛、小針堯司
2. 発表標題 Three cases presenting the subatrial connections between atrioventricular nodal pathways
3. 学会等名 第67回日本不整脈心電学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 金古善明、中島忠、田村峻太郎、長谷川寛、小針堯司
2. 発表標題 Verification of electrophysiological criteria for a diagnosis of ATP-sensitive atrial tachycardia
3. 学会等名 第67回日本不整脈心電学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tadashi Nakajima, Yoshiaki Kaneko, Shuntaro Tamura, Hiroshi Hasegawa, Takashi Kobari, Masahiko Kurabayashi
2. 発表標題 Unique Electrophysiological Properties of Mutant Channels Underlie Atypical Clinical Phenotypes in Inherited Arrhythmia Syndromes
3. 学会等名 The 85th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tadashi Nakajima, Yoshiaki Kaneko, Shuntaro Tamura, Hiroshi Hasegawa, Takashi Kobari, Masahiko Kurabayashi
2. 発表標題 Novel Cardiocerebral Channelopathy Associated with a KCND3 V392I Mutation
3. 学会等名 The 85th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yoshiaki Kaneko, Tadashi Nakajima, Shuntaro Tamura, Hiroshi Hasegawa, Takashi Kobari, Masahiko Kurabayashi
2. 発表標題 Electrophysiological Characteristics and Ablation Outcome of ATP-sensitive Atrial Tachyarrhythmias Originating from Tricuspid Annulus: A Proposal of Atrioventricular Ring Tachycardias
3. 学会等名 The 85th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yoshiaki Kaneko, Tadashi Nakajima, Shuntaro Tamura, Hiroshi Hasegawa, Takashi Kobari, Masahiko Kurabayashi
2. 発表標題 Detection of the Lower Common Pathway Potentials in Atrioventricular Nodal Reentrant Tachycardias
3. 学会等名 The 85th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Shuntaro Tamura, Yoshiaki Kaneko, Tadashi Nakajima, Hiroshi Hasegawa, Takashi Kobari, Masahiko Kurabayashi
2. 発表標題 New Development of Atrioventricular Nodal Reentrant Tachycardia Using Non-ablated Slow Pathway after Ablation Owing to a Shift of Circuit
3. 学会等名 The 85th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 池田健太郎, 中島忠, 佐々木孝志, 飯塚貴士, 田村峻太郎, 長谷川寛, 小針堯司, 庭前野菊, 丹下正一, 金古善明, 倉林正彦
2. 発表標題 Multiple Arrhythmic and Cardiomyopathic Phenotypes Associated with a Non-functional SCN5A A735E Mutation
3. 学会等名 第85回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 金古善明, 中島忠, 田村峻太郎, 長谷川寛, 小針堯司, 倉林正彦
2. 発表標題 Verification of a Ventriculoatrial Relationship of Superior-type Fast-slow Atrioventricular Nodal Reentrant Tachycardia Based on the Principle of Differential Entrainment Pacing
3. 学会等名 第85回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中島忠, 金古善明, 田村峻太郎, 長谷川寛, 小針堯司, 太田昌樹, 丹下正一, 倉林正彦
2. 発表標題 Trafficking Defect and Depolarizing Shift in Activation of SCN5A W374G Channels as Underlying Biophysical Defects of Brugada Syndrome
3. 学会等名 第84回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 長谷川寛、金古善明、中島忠、田村峻太郎、小針堯司、倉林正彦
2. 発表標題 Patterns and Mechanism of a Spontaneous Transition between Two Types of Atrioventricular Nodal Reentrant Tachycardias
3. 学会等名 第84回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Shuntaro Tamura, Yoshiaki Kaneko, Tadashi Nakajima, Hiroshi Hasegawa, Takashi Kobari, Masahiko Kurabayashi
2. 発表標題 Unique Electrophysiological Properties of Fast-slow Atrioventricular Nodal Reentrant Tachycardias Manifested during Atrial Induction
3. 学会等名 The 84th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yoshiaki Kaneko, Tadashi Nakajima, Shuntaro Tamura, Hiroshi Hasegawa, Takashi Kobari, Masahiko Kurabayashi
2. 発表標題 Unique VA Relationship during Differential Atrial Entrainment of Fast-slow Atrioventricular Nodal Reentrant Tachycardia
3. 学会等名 The 84th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Shuntaro Tamura, Yoshiaki Kaneko, Tadashi Nakajima, Hiroshi Hasegawa, Takashi Kobari, Masahiko Kurabayashi. Electrophysiological Characteristics and Ablation Outcome Specific of Length of Superior Slow Pathway
2. 発表標題 Electrophysiological Characteristics and Ablation Outcome Specific of Length of Superior Slow Pathway
3. 学会等名 The 84th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔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	倉林 正彦 (Kurabayashi Masahiko) (00215047)	群馬大学・その他部局等・名誉教授 (12301)	2021年度より現職に変更
研究分担者	金古 善明 (Kaneko Yoshiaki) (60302478)	群馬大学・大学院医学系研究科・准教授 (12301)	
研究分担者	西山 正彦 (Nishiyama Masahiko) (20198526)	群馬大学・その他部局等・名誉教授 (12301)	
研究分担者	川端 麗香 (Kawabata Reika) (90721928)	群馬大学・未来先端研究機構・講師 (12301)	

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
---------	---------