

令和 6 年 6 月 12 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08075

研究課題名(和文) 遺伝性不整脈症候群の病原性遺伝子変異の決定とそれに基づく個別化医療の実現

研究課題名(英文) Determination of Pathogenic Variants in Inherited Arrhythmia Syndromes and the Realization of Personalized Medicine Based on Genetic Information

研究代表者

林 研至 (Hayashi, Kenshi)

金沢大学・保健学系・准教授

研究者番号：00422642

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)：心臓突然死の原因として重要な先天性QT延長症候群(LQTS)92例、拡張型心筋症73例、肥大型心筋症162例、若年発症刺激伝導障害32例に対し、次世代シーケンサーを用いて網羅的遺伝子解析を行った。その結果、359例中115例(32%)に病的バリエーションを見出した。タイプ1 LQTSではKCNQ1の病的意義不明バリエーションが30%程度見いだされる。その臨床的意義を明らかにするため、ゼブラフィッシュ心臓不整脈モデルの役割を検討した。検討の結果、機能喪失変異の病原性を判断するために本モデルが有用であることが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我が国の心臓突然死の原疾患の約40%が遺伝性心筋症・不整脈であると考えられる。今回遺伝性心筋症・不整脈症例において約1/3の症例に病的バリエーションを見出すことができた。病的意義不明のバリエーションの病原性を判断するためにゼブラフィッシュ心臓不整脈モデルが有用と考えられた。バリエーションの病的意義を明らかにすることで、バリエーション情報に基づいた患者の管理・治療方針の決定が可能になると考えられる。

研究成果の概要(英文)：A comprehensive genetic analysis was performed using next-generation sequencing on 92 cases of congenital long QT syndrome (LQTS), 73 cases of dilated cardiomyopathy, 162 cases of hypertrophic cardiomyopathy, and 32 cases of early-onset conduction disorders, all of which are significant causes of sudden cardiac death. As a result, pathogenic variants were found in 115 out of 359 cases (32%). In type 1 LQTS, about 30% of variants of uncertain significance were found in KCNQ1. To clarify their clinical significance, the role of the zebrafish cardiac arrhythmia model was investigated. It was revealed that this model is useful for determining the pathogenicity of loss-of-function mutations.

研究分野：循環器研究

キーワード：遺伝性不整脈 遺伝性心筋症 遺伝子バリエーション 網羅的遺伝子解析 ゼブラフィッシュ 機能解析

## 1. 研究開始当初の背景

我が国では年間7万人以上が心臓突然死(SCD)で亡くなっており、その予防と救命は循環器医にとって重要な課題である。SCDの原疾患として冠動脈疾患が50%と最も多く、次いで遺伝性心筋症が30-35%、遺伝性不整脈が10%と報告されている。遺伝性不整脈の多くは、イオンチャネルやその関連膜蛋白遺伝子の変異によって発症し、遺伝性心筋症はサルコメア遺伝子などの変異によって発症する。

近年普及した次世代シーケンサーによる網羅的遺伝子解析は、遺伝子解析研究にパラダイムシフトをもたらした。その一方で、解明すべき新たな課題が生じている。まず、従来は遺伝性不整脈の原因と考えられていた遺伝子変異(バリエーション)が遺伝性心筋症で、逆に遺伝性心筋症の原因バリエーションが遺伝性不整脈で見いだされている。そこで我々は不整脈を発症し突然死の原因として重要な両疾患を遺伝性不整脈症候群(Inherited arrhythmia syndrome, IAS)と定義し、その遺伝子基盤を解明することが重要と考えた。バリエーションの病的意義は2015年に提唱された米国臨床遺伝学会(ACMG)/分子病理学協会(AMP)のガイドラインに従って分類されるが、同時に病的意義不明なバリエーション(variant of unknown significance: VUS)が数多く見いだされ、現時点では臨床で利用されることが難しいため事実上判定が放置されている。また、多くの新規病原性バリエーションの不整脈発生機序が不明という問題もある。最後に、IASのひとつであるQT延長症候群(LQTS)ではバリエーション情報に基づいて患者の管理・治療方針を決定する個別化医療が実践されているが、LQTS以外のIASでは実践されていない。

## 2. 研究の目的

IASに対し、全エクソン解析あるいは拡大候補遺伝子解析(不整脈・心筋症関連180遺伝子)を行う。網羅的遺伝子解析によって見いだされる数多くのVUSのうち、イオンチャネル関連遺伝子に対しては従来の細胞電気生理学的検討を、非イオンチャネル遺伝子に対してはゼブラフィッシュを用いて統合的に機能評価を行う。機能解析結果を考慮し、ACMG/AMPガイドラインに従って病的意義を再判定する。

不整脈発症機序不明の病原性バリエーションに対しては、遺伝子改変ゼブラフィッシュを作成し、バリエーションを有する心筋症患者への心筋生検も考慮する。検体よりmRNAを抽出して網羅的トランスクリプトームシーケンス(RNA-Seq)を行い、RNA発現データから導き出される病態および生物学的代謝経路を推定する。解析結果をもとに治療標的分子を探索し、不整脈に対する有効治療薬を探索し、新薬開発に繋げる。最終的に遺伝情報に基づく個別化医療の開発を目指す。

## 3. 研究の方法

### IAS集積と網羅的遺伝子解析

全国よりIAS家系を収集し、網羅的遺伝子解析を行う。全エクソン解析はタカラバイオ株式会社 に依頼する。拡大候補遺伝子解析はxGen® Custom Target Capture Probes (IDT社)を用いて本学で実施する。

### 2015 ACMG/AMPガイドラインに基づくバリエーションの病原性の決定

ゲノム情報が集約された公共データベース(gnomAD EAS, HGVD)を参照し、マイナーアレル頻度0.1%未満のミスセンス変異あるいは蛋白切断型変異を抽出する。次にin silico解析、バリエーションの臨床的意義に関するデータベース(ClinVar, HGMDなど)および文献情報、家族解析を行いバリエーションのアノテーション、フィルタリングを行う。この時点でガイドラインを参照し、VUSを中心に以後の機能解析を行う。

### VUSの機能解析

イオンチャネルやその関連蛋白遺伝子のVUSに対し、パッチクランプ法による細胞電気生理学的検討を行う。得られた電気生理学的実験データを基にコンピュータシミュレーションを行い、機能評価を行う。ウェスタンブロット解析および蛍光免疫染色を行い、チャンネルタンパクの細胞膜への輸送障害を評価する。

非イオンチャネル遺伝子のVUSに対し、遺伝子改変ゼブラフィッシュ胚を用いて機能評価を行う。CRISPR/Cas9あるいはモルフォリノを用いてゼブラフィッシュのオルソログをノックアウトし、その表現型を詳細に観察する。また、標的遺伝子の変異cRNAを同時にマイクロインジェクションして表現型がレスキューされるかどうか観察する。インジェクション後2~3日に表現型の観察を行う。機能評価法として、心電図測定(心拍数, PQ, QRS, QTなどを計測)、心臓の活動電位測定(活動電位持続時間などを計測)、光学顕微鏡下での心房・心室の拍動観察(心拍数、規則性などを評価)および心機能評価(心内径、心内径短縮率など)、光学マッピング(刺激伝導速度を測定)を行う。

機能解析結果を考慮し、バリエーションの最終的な病的意義を決定する。また、機能亢進変異であれば機能阻害薬、機能喪失変異であれば機能活性化薬の有効性を評価する。

不整脈発生機序の解明とそれに基づく治療薬の決定、IASの症例データベース構築、個別

## 化医療の開発および実践

不整脈発生機序が不明なバリエーションに対し、遺伝子改変ゼブラフィッシュの心臓、患者 iPS 細胞由来心筋細胞、ヒト心筋生検体より RNA サンプルを抽出し RNA-Seq 解析を行い、トランスクリプトーム解析を行う。パスウェイ解析による包括的な解析を行い、発症機序をもとに治療標的分子を探索し、変異遺伝子の機能を調節する薬剤を決定する。ゼブラフィッシュあるいは患者 iPS 細胞由来心筋細胞を用いて薬効評価を行う。臨床で使用可能な薬剤で倫理的に問題がなければバリエーションを持つ症例に投与を試みる。

IAS の症例データベースを構築し、遺伝情報を含む臨床データと不整脈イベントや予後との関係を検討する。不整脈イベントのリスク因子を決定し、IAS のリスク層別化を行い、それに基づく個別化医療を実践する。

## 4. 研究成果

### 遺伝子解析の結果

2020 年に心筋症/ 不整脈に関連する 180 遺伝子からなる *ハ・ルソックス・ローブ* を用いて網羅的遺伝子解析を行った。LQTS92 症例のうち、26 例 (28%) に病的バリエーション (KCNQ1 19 例、KCNH2 7 例) を見出した。拡張型心筋症 73 例のうち、24 例 (33%) に病的バリエーション (TTN 11 例、TNNT2 3 例、LMNA 2 例、DSG2 2 例、FLNC 2 例、MYH7 1 例、BAG3 1 例、TPM1 1 例、KCNA5 1 例) を見出した。肥大型心筋症 162 例のうち、63 例 (39%) に病的バリエーション (MYBPC3 22 例、MYH7 17 例、TNNI3 9 例、TPM1 5 例、TNNT2 5 例、TNNC1, CSRP3, MYL2, MYL3, JPH2, FKTN それぞれ 1 例) を見出した。若年発症刺激伝導障害 32 例のうち 2 例に LMNA の病的バリエーションを見出した。若年発症心房細動 (AF) 57 例のうち、15 例 (26%) に病的バリエーション (AF 関連遺伝子: TTN 2 例、KCNH2 1 例、KCNA5 3 例、KCNQ1 1 例、ABCC9 1 例、CACNA1D 1 例; 非 AF 関連遺伝子: TMPO 1 例、CALR3 1 例、EMD 1 例、MYBPC3 1 例、LOX 1 例、GAA 1 例)。

### KCNQ1 バリエーション評価におけるゼブラフィッシュ心臓不整脈モデルの有用性の検討

タイプ 1 遺伝性 QT 症候群で見つかる KCNQ1 変異の約 30% が VUS に分類される。KCNQ1 バリエーションの臨床的意義を明らかにするために、ゼブラフィッシュ心臓不整脈モデルの役割を研究した。CRISPR/Cas9 を用いてホモ接合の *kcnq1* 欠失ゼブラフィッシュ (*kcnq1*<sup>del/del</sup>) を作製し、これにヒト Kv7.1/MinK チャネルを発現させた。受精後 48~72 時間で胸部から心臓を取り出し、ゼブラフィッシュ心臓の心室の膜電位を測定した。活動電位持続時間 (APD90) は、最大上昇速度のピークから 90% 再分極までの時間間隔として計算した。*kcnq1*<sup>del/del</sup> 胚の APD90 は  $280 \pm 47$  ms であり、KCNQ1 野生型 (WT) cRNA および KCNE1 cRNA を注入することで著しく短縮した ( $169 \pm 29$  ms,  $P < 0.01$  vs. *kcnq1* del/del)。臨床的に LQTS と診断された 2 つの病原性変異 (S277L および T587M) と 1 つの VUS (R451Q) を検討した。これらの変異型 Kv7.1/MinK チャネルを持つ *kcnq1*<sup>del/del</sup> 胚の APD90 は、Kv7.1 WT/MinK チャネルの APD90 よりも有意に延長した。ゼブラフィッシュモデルの機能結果に基づき、R451Q は VUS から病原性の可能性が高いと再評価された。in vivo ゼブラフィッシュ心臓不整脈モデルを使用した機能解析は、LQTS 患者における機能喪失変異の病原性を判断するために有用であると考えられた。この研究成果は 2023 年 J Mol Cell Cardiol 誌に報告した。

### KCNH2 病的バリエーションを有する症例における発熱による QT 延長と Torsades de pointes の発症メカニズムの検討

タイプ 2 遺伝性 QT 症候群の特定の KCNH2 変異を持つ患者は、発熱中に悪性不整脈のリスクが増加する。我々は、KCNH2 変異が発熱誘発性 QT 延長およびトルサード・ド・ポアン (TdP) を引き起こすメカニズムを明らかにすることを目的として研究を行った。

発熱中に著しい QT 延長および TdP を示した患者に見られた Kv11.1 S5 ポア領域の 3 つの KCNH2 変異、G584S、D609G、および T613M を評価した。また、発熱誘発性 QT 延長と関連しない KCNH2 M124T および R269W も評価した。パッチクランプ記録およびコンピュータシミュレーションにより、変異型 Kv11.1 チャネルの電気生理学的特性の温度依存性変化を検討した。

G584S、WT+D609G、および WT+T613M の 35 °C における平均末尾電流密度 (TCD) は、WT、M124T、および R269W のものよりも有意に小さく、温度が 35 °C から 40 °C に上昇するにつれて増加の度合いも少なかった。G584S、WT+D609G、および WT+T613M の 40 °C 対 35 °C での TCD 比は、WT、M124T、および R269W のものよりも有意に小さかった。WT、M124T、および R269W の定常状態不活化曲線の電圧依存性は温度の上昇とともに有意な正シフトを示したが、G584S、WT+D609G、および WT+T613M では有意な変化は見られなかった。コンピュータシミュレーションは、G584S、WT+D609G、および WT+T613M が 40 °C で活動電位持続時間を延長し、早期後脱分極の形成を引き起こすことを示した。

以上より、Kv11.1 S5 ポア領域の KCNH2 G584S、D609G、および T613M は、不活化の増強を通じて温度依存性の TCD 増加を減少させ、LQTS 患者における発熱状態での QT 延長および TdP を引き起こすと考えられた。この研究成果は 2023 年 Europace 誌に報告した。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計26件（うち査読付論文 25件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Ishikawa Taisuke, Hayashi Kenshi, Makita Naomasa, et al.	4. 巻 -
2. 論文標題 Brugada syndrome in Japan and Europe: a genome-wide association study reveals shared genetic architecture and new risk loci	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 European Heart Journal	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/eurheartj/ehae251	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 Chikata Akio, Kato Takeshi, Usuda Kazuo, Fujita Shuhei, Usuda Keisuke, Kanatani Mao, Maruyama Michiro, Otowa Kan ichi, Kusayama Takashi, Tsuda Toyonobu, Hayashi Kenshi, Takamura Masayuki	4. 巻 13
2. 論文標題 Detection of Epicardial Connection Through Intercaval Bundle Involving Right Pulmonary Veins After Ipsilateral Circumferential Ablation by Intra Atrial Activation Sequence Pacing From the Right Pulmonary Vein	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal of the American Heart Association	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/JAHA.123.034004	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 Kojima Nobuko, Tada Hayato, Nomura Akihiro, Usui Soichiro, Sakata Kenji, Hayashi Kenshi, Nohara Atsushi, Inazu Akihiro, Kawashiri Masa-aki, Takamura Masayuki	4. 巻 13
2. 論文標題 Putative Pathogenic Variants of ABCG5 and ABCG8 of Sitosterolemia in Patients With Hyper-Low-Density Lipoprotein Cholesterolemia	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal of Lipid and Atherosclerosis	6. 最初と最後の頁 53 ~ 53
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.12997/jla.2024.13.1.53	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 Tsuda Toyonobu, Hayashi Kenshi, Kato Takeshi, Kusayama Takashi, Nakagawa Yoichiro, Nomura Akihiro, Tada Hayato, Usui Soichiro, Sakata Kenji, Kawashiri Masa-aki, Fujino Noboru, Yamagishi Masakazu, Takamura Masayuki, on behalf of the Hokuriku-Plus AF Registry Investigators	4. 巻 87
2. 論文標題 Hypertrophic Cardiomyopathy Predicts Thromboembolism and Heart Failure in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation A Prospective Analysis From the Hokuriku-Plus AF Registry	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 1790 ~ 1797
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-23-0418	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 Usuda Keisuke, Hayashi Kenshi, Nakajima Tadashi, Kurata Yasutaka, Cui Shihe, Kusayama Takashi, Tsuda Toyonobu, Tada Hayato, Kato Takeshi, Sakata Kenji, Usui Soichiro, Fujino Noboru, Tanaka Yoshihiro, Kaneko Yoshiaki, Kurabayashi Masahiko, Tange Shoichi, Saito Takekatsu, Ohta Kunio, Yamagishi Masakazu, Takamura Masayuki	4. 巻 25
2. 論文標題 Mechanisms of fever-induced QT prolongation and torsades de pointes in patients with KCNH2 mutation	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Europace	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/europace/euad161	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 Tada Hayato, Kojima Nobuko, Yamagami Kan, Nomura Akihiro, Nohara Atsushi, Usui Soichiro, Sakata Kenji, Hayashi Kenshi, Fujino Noboru, Takamura Masayuki, Kawashiri Masa-aki	4. 巻 3
2. 論文標題 Coronary artery calcium among patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 European Heart Journal Open	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ehjopen/oead046	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 Tsuda Toyonobu, Hayashi Kenshi, et al.	4. 巻 87
2. 論文標題 Effect of Catheter Ablation for Atrial Fibrillation in Heart Failure With Mid-Range or Preserved Ejection Fraction Pooled Analysis of the AF Frontier Ablation Registry and Hokuriku-Plus AF Registry	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 939 ~ 946
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-22-0461	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 Hayashi Kenshi, et al.	4. 巻 38
2. 論文標題 Characterization of baseline clinical factors associated with incident worsening kidney function in patients with non-valvular atrial fibrillation: the Hokuriku-Plus AF Registry	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Heart and Vessels	6. 最初と最後の頁 402 ~ 411
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00380-022-02178-w	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 Tada Hayato, Kojima Nobuko, Yamagami Kan, Nomura Akihiro, Nohara Atsushi, Usui Soichiro, Sakata Kenji, Hayashi Kenshi, Fujino Noboru, Takamura Masayuki, Kawashiri Masa-aki	4. 巻 3
2. 論文標題 Impact of Healthy Lifestyle in Patients With Familial Hypercholesterolemia	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 JACC: Asia	6. 最初と最後の頁 152 ~ 160
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jacasi.2022.10.012	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 Tada Hayato, Kojima Nobuko, Yamagami Kan, Nomura Akihiro, Nohara Atsushi, Usui Soichiro, Sakata Kenji, Hayashi Kenshi, Fujino Noboru, Takamura Masayuki, Kawashiri Masa-aki	4. 巻 16
2. 論文標題 Impact of variants of uncertain significance of LDL receptor on phenotypes of familial hypercholesterolemia	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Lipidology	6. 最初と最後の頁 863 ~ 869
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jacl.2022.09.007	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 -

1. 著者名 Tsuda Toyonobu, Hayashi Kenshi, Kato Takeshi, Usuda Keisuke, Kusayama Takashi, Nomura Akihiro, Tada Hayato, Usui Soichiro, Sakata Kenji, Kawashiri Masa-aki, Fujino Noboru, Yamagishi Masakazu, Takamura Masayuki, for the Hokuriku-Plus AF Registry Investigators	4. 巻 4
2. 論文標題 Clinical Characteristics, Outcomes, and Risk Factors for Adverse Events in Elderly and Non-Elderly Japanese Patients With Non-Valvular Atrial Fibrillation Competing Risk Analysis From the Hokuriku-Plus AF Registry	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Circulation Reports	6. 最初と最後の頁 298 ~ 307
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circrep.CR-22-0012	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 Nagata Yuki, Hayashi Kenshi, et al.	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 Kodani Eitaro, Hayashi Kenshi, et al.	4. 巻 2
2. 論文標題 Impact of baseline blood pressure on adverse outcomes in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation: the J-RISK AF	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 European Heart Journal Open	6. 最初と最後の頁 oeac081
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ehjopen/oeac081	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 Chikata Akio, Kato Takeshi, Usuda Kazuo, Fujita Shuhei, Maruyama Michiro, Otowa Kanichi, Usuda Keisuke, Kusayama Takashi, Tsuda Toyonobu, Hayashi Kenshi, Takamura Masayuki	4. 巻 38
2. 論文標題 Ablation index-guided high-power vs. moderate-power cavotricuspid isthmus ablation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Heart and Vessels	6. 最初と最後の頁 90 ~ 95
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00380-022-02125-9	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 Cui Shihe, Hayashi Kenshi, et al.	4. 巻 177
2. 論文標題 The utility of zebrafish cardiac arrhythmia model to predict the pathogenicity of KCNQ1 variants	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Molecular and Cellular Cardiology	6. 最初と最後の頁 50 ~ 61
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.yjmcc.2023.03.001	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 Chikata Akio, Kato Takeshi, Usuda Kazuo, Fujita Shuhei, Maruyama Michiro, Otowa Kanichi, Tsuda Toyonobu, Hayashi Kenshi, Takamura Masayuki	4. 巻 79
2. 論文標題 Prediction of atrioventricular conduction disturbance after ablation of persistent atrial fibrillation	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Electrocardiology	6. 最初と最後の頁 30 ~ 34
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jelectrocard.2023.03.005	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 Tada Hayato, Nomura Akihiro, Nohara Atsushi, Usui Soichiro, Sakata Kenji, Hayashi Kenshi, Fujino Noboru, Takamura Masayuki, Kawashiri Masa-aki	4. 巻 371
2. 論文標題 Attainment of the low-density lipoprotein cholesterol treatment target and prognosis of heterozygous familial hypercholesterolemia	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Atherosclerosis	6. 最初と最後の頁 61 ~ 66
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.atherosclerosis.2023.03.005	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 Nishikawa T, Tanaka Y, Tada H, Tsuda T, Kato T, Usui S, Sakata K, Hayashi K, Kawashiri MA, Hashiba A, Takamura M.	4. 巻 13
2. 論文標題 Association between Cardiovascular Health and Incident Atrial Fibrillation in the General Japanese Population Aged over 40 Years.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nutrients.	6. 最初と最後の頁 3201
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu13093201	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 Usuda K, Hayashi K, et al	4. 巻 37
2. 論文標題 Impact of sinus rhythm maintenance on major adverse cardiac and cerebrovascular events after catheter ablation of atrial fibrillation: insights from AF frontier ablation registry.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Heart Vessels.	6. 最初と最後の頁 327-336
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00380-021-01929-5	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 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 Eur Heart J.	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 Tanaka Y, Matsuyama S, Tada H, Hayashi K, Takamura M, Kawashiri MA, Passman R, Greenland P.	4. 巻 85
2. 論文標題 Association of Lower Urinary Tract Symptoms Based on the International Prostate Symptom Score and Cardiovascular Disease.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Circ J.	6. 最初と最後の頁 2092-2099
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-21-0278	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 Chikata A, Kato T, Usuda K, Hayashi K, Takamura M.	4. 巻 23
2. 論文標題 Does pulmonary vein isolation prolong QT interval?	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Europace.	6. 最初と最後の頁 2046
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/europace/euab152	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 Okumura K, Tomita H, Nakai M, Kodani E, Akao M, Suzuki S, Hayashi K, Sawano M, Goya M, Yamashita T, Fukuda K, Ogawa H, Tsuda T, Isobe M, Toyoda K, Miyamoto Y, Miyata H, Okamura T, Sasahara Y; J-RISK AF Research Group.	4. 巻 85
2. 論文標題 A Novel Risk Stratification System for Ischemic Stroke in Japanese Patients With Non-Valvular Atrial Fibrillation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Circ J.	6. 最初と最後の頁 1254-1262.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-20-1075.	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 Tanaka Y, Tada H, Hamaya R, Patel RB, Hayashi K, Yamagami K, Hashiba A, Takamura M, Kawashiri MA, Greenland P.	4. 巻 36
2. 論文標題 First-degree atrioventricular block is significantly associated with incident atrial fibrillation in the population predominantly including participants aged over 60 years.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Heart Vessels.	6. 最初と最後の頁 1401-1409.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00380-021-01805-2.	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 Chikata A, Kato T, Usuda K, Fujita S, Otowa KI, Maruyama M, Hayashi K, Takamura M.	4. 巻 60
2. 論文標題 Torsade de Pointes Due to QT Prolongation after Pulmonary Vein Isolation for Persistent Atrial Fibrillation.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Intern Med.	6. 最初と最後の頁 2089-2092.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.6627-20.	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 林 研至	4. 巻 91
2. 論文標題 先天性QT延長症候群における遺伝子診断はどこまで臨床に役立っているか	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 循環器内科	6. 最初と最後の頁 265-272
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13件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 Kenshi Hayashi, Yaowen Deng, Shihe Cui, Isao Kobayashi, Akihiro Nomura, Ryota Teramoto, Keisuke Usuda, Jingjing Kobayashi-Sun, Yuya Tazaki, Ayana Sasaki, Takashi Kusayama, Toyonobu Tsuda, Hayato Tada, Takeshi Kato, Soichiro Usui, Kenji Sakata, Noboru Fujino, Masakazu Yamagishi, and Masayuki Takamura.
2. 発表標題 The utility of zebrafish cardiac arrhythmia model to predict the pathogenicity of KCNQ1 variants.
3. 学会等名 AHA Scientific sessions (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Kenshi Hayashi, Shihe Cui, Isao Kobayashi, Masayuki Takamura.
2. 発表標題 Zebrafish model of long QT syndrome. Cellular and Subcellular Mechanisms of Cardiac Arrhythmia.
3. 学会等名 Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Shihe Cui, Kenshi Hayashi, et al.
2. 発表標題 Utility of in vivo zebrafish cardiac assay to predict the functional impact of KCNQ1 variants
3. 学会等名 ESC Congress 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kenshi Hayashi, et al
2. 発表標題 Case 1: LQTS_Reassessment of KCNQ1 variant of uncertain significance by additional variant classification approach
3. 学会等名 APHRs 2022 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kenshi Hayashi, et al
2. 発表標題 Management of inherited long QT syndrome: Impact of fever on QT prolongation and torsades de pointes
3. 学会等名 APHRs 2022 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1 . 発表者名 Shihe Cui, Kenshi Hayashi, et al.
2 . 発表標題 Utility of in vivo zebrafish cardiac assay to predict the functional impact of KCNQ1 variants
3 . 学会等名 APHRs 2022 ( 国際学会 )
4 . 発表年 2022年

1 . 発表者名 Keisuke Usuda, Kenshi Hayashi, et al.
2 . 発表標題 A novel SCN5A variant suggested to be pathogenic by functional analysis in sick sinus syndrome
3 . 学会等名 The 68th Annual Meeting of the Japanese Heart Rhythm Society
4 . 発表年 2022年

1 . 発表者名 Shihe Cui, Kenshi Hayashi, et al.
2 . 発表標題 Utility of in vivo zebrafish cardiac assay to predict the functional impact of KCNQ1 variants
3 . 学会等名 The 68th Annual Meeting of the Japanese Heart Rhythm Society
4 . 発表年 2022年

1 . 発表者名 Keisuke Usuda, Kenshi Hayashi, et al.
2 . 発表標題 Mechanisms of fever-induced QT prolongation and torsades de pointes in patient with KCNH2 T613M mutation
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 Shuhei Iwaisako, Kenshi Hayashi, et al.
2. 発表標題 Response of Skin Sympathetic Nerve Activity by Handgrip Exercise in Patients with Long QT Syndrome Type 1 and Type 2
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 Yoichiro Nakagawa, Kenshi Hayashi, et al.
2. 発表標題 A case of Danon disease presenting with slowly progressive cardiomyopathy and harboring a novel missense mutation in the lysosome-associated membrane protein type 2 (LAMP-2) gene
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 "Kenshi Hayashi, Ryota Teramoto, Akihiro Nomura, Yoshihiro Asano, Manu Beerens, Yasutaka Kurata, Isao Kobayashi, Noboru Fujino, Hiroshi Furusho, Takeshi Kato, Toyonobu Tsuda, Satoru Niwa, Keisuke Usuda, Shihe Cui, Calum A MacRae, Seiji Takashima, Masakazu Yamagishi, Masa-aki Kawashiri, and Masayuki Takamura
2. 発表標題 Impact of functional studies on exome sequence variant interpretation in early-onset cardiac conduction system diseases
3. 学会等名 The 67th Annual Meeting of the Japanese Heart Rhythm Society, July 1 - July 4, 2021(WEB開催)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 林 研至
2. 発表標題 ゼブラフィッシュを用いたEmery-Dreifuss 型筋ジストロフィーの機能解析
3. 学会等名 第7回日本心筋症研究会 シンポジウム4 心筋症のゲノム研究最前線 2021年4月17日(WEB開催)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 林 研至	4. 発行年 2021年
2. 出版社 総合医学社	5. 総ページ数 413
3. 書名 循環器内科学レビュー	

〔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	吉田 昌平 (Yoshida Shohei)  (30623657)	金沢大学・附属病院・助教  (13301)	
研究分担者	野村 章洋 (Nomura Akihiro)  (30707542)	金沢大学・附属病院・特任准教授  (13301)	
研究分担者	藤野 陽 (Fujino Noboru)  (40361993)	金沢大学・保健学系・教授  (13301)	

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