

令和 元年 9 月 11 日現在

機関番号：13301
研究種目：国際共同研究加速基金（国際共同研究強化）
研究期間：2016～2018
課題番号：15KK0302
研究課題名（和文）遺伝性不整脈の新規原因遺伝子検索およびゼブラフィッシュを用いた不整脈重症度評価（国際共同研究強化）
研究課題名（英文）Gene analysis for novel causative mutations in an inherited arrhythmia and functional study for these mutations using zebrafish(Fostering Joint International Research)
研究代表者
林 研至（Hayashi, Kenshi）
金沢大学・附属病院・助教
研究者番号：00422642
交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 9,100,000円
渡航期間： 6ヶ月

研究成果の概要（和文）：突然死を来す先天性QT 延長症候群（LQTS）およびBrugada（BrS）症候群を含む遺伝性不整脈に対して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、疾患の原因と考えられる遺伝子変異を数多く見出すことができ、その一方で数多くの病的意義の不明な変異を見出した。病的意義の不明な変異に対し、ゼブラフィッシュ胚を用いて機能評価を行い、短期間でその意義を明らかにすることができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

次世代シーケンサーによる網羅的遺伝子解析により、従来の方法で見逃されていた数多くの遺伝子変異を見出すことができた。これまで機能解析が困難だった遺伝子に対し、CRISPR/Cas9システムと呼ばれる新しい手法でゼブラフィッシュの遺伝子改変を行い、ゼブラフィッシュ胚の心臓の光学マッピング、活動電位測定、体表面心電図測定といった画期的な方法で数日間以内に遺伝子変異の病的意義を明らかにすることができた。

研究成果の概要（英文）：We performed candidate gene analysis or whole exome sequence for inherited arrhythmia including long QT syndrome and Brugada syndrome using a next generation sequencer. We identified many variants of uncertain significance (VUS) as well as many causative mutations. We performed functional studies for these VUS using zebrafish embryo and could show functional abnormality of them.

研究分野：不整脈

キーワード：遺伝性不整脈 次世代シーケンサー ゼブラフィッシュ

様式 F - 19 - 2

1. 研究開始当初の背景

突然死を来す先天性 QT 延長症候群 (LQTS) および Brugada (BrS) 症候群を含む遺伝性不整脈の遺伝子変異検出とその機能異常の特徴化は、診断のみならず疾患の重症度および治療方針の決定に有用である。しかし、従来の候補遺伝子解析法は LQTS 症例の 70%、それ以外の遺伝性不整脈家系では 10-30%しか変異を同定できない。近年の遺伝子解析技術の発展により、次世代シーケンサーを用いて拡大候補遺伝子解析あるいは全エクソン解析が可能となった。その結果、既知遺伝子だけでなく、新規候補遺伝子の希少変異を速やかに同定することが可能になった。その一方で数多くの意義の不明な変異 variant of unknown significance (VUS) が見いだされるようになった。その病原性を決定することが極めて重要であり、その変異による不整脈発生機序を明らかにし、最終的に有効な不整脈治療を探索し、決定することが重要である。病原性の決定のために、詳細な家族解析、機能解析などが用いられる。パッチクランプ法は確立された機能解析法であり、病原性の決定に極めて有用であると考えられるが、対象となる遺伝子は主にイオンチャネル関連遺伝子に限定される。遺伝子変異が蛋白切断型変異 protein truncating variant (PTV) あるいは新規候補遺伝子変異の場合、ゼブラフィッシュ胚を用いてその病的意義を明らかにすることが可能である。ゼブラフィッシュ胚の電気的活動の評価方法として心臓の活動電位記録、体表面心電図測定などが試みられ、論文報告が散見されるが未だ確立した手法とは言えない。

2. 研究の目的

本研究では遺伝性不整脈である LQTS、BrS、先天性徐脈 (CCD)、不整脈原性右室心筋症 (ARVC)、孤立性心房細動 (lone AF) 症例のうち、主要候補遺伝子に希少変異を見出さなかった症例に対し、次世代シーケンサーを用いて網羅的遺伝子解析を行う。見いだされた既知遺伝子および新規候補遺伝子の希少変異に対し、家族解析および機能解析を行い、その病的意義を決定する。遺伝子変異による不整脈発症機序を明らかにし、変異遺伝子の機能を調節する疾患治療薬の有効性を評価する。機能解析法として用いるゼブラフィッシュ胚の電気的活動の評価法を確立する。

3. 研究の方法

遺伝性不整脈症例の集積および遺伝子解析

北陸地方を中心に全国より遺伝性不整脈 (LQTS、BrS、CCD、ARVC、lone AF) 家系を収集した。主要候補遺伝子のサンガーシークエンスを行い、明らかな希少変異が認められなかった症例に対し、網羅的解析を行った。全エクソン解析はタカラバイオ株式会社に依頼し、拡大候補遺伝子解析は TruSight Cardio Sequencing Kit (Illumina 社、174 遺伝子の解析) を用いて本学で施行した。

ゲノムインフォマティクスによる病原性の評価

dbSNP に未登録であり、公共データベース ExAC、ESP6500、HGVD のいずれにおいてもマイナーアレル頻度 0.1% 以下あるいは未登録なミスセンス変異あるいは PTV を抽出した。さらに SIFT、PolyPhen 2、CADD、META SVM などの蛋白機能予測ソフトを用い、病原性のある希少変異を抽出した。

家族解析

家系調査を行い、家族に対してカスケードスクリーニングを行った。で見いだされた変異の遺伝型 - 表現型が一致した遺伝子変異に対し、さらに以下の機能解析を行った。

パッチクランプ法による電気生理学的検討

イオンチャネルやその関連蛋白の遺伝子変異に対し、同定した遺伝子変異を動物培養細胞に導入し、パッチクランプ法にて変異チャネルの電気生理学的特徴を評価した。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、遺伝子変異が臨床病型を引き起こすメカニズムを解明した。

ゼブラフィッシュ胚を用いた遺伝性不整脈機能評価、不整脈発症機序の解明

PTV あるいは新規候補遺伝子変異に対し、Crispr/Cas9 技術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した。Crispr/Cas9 技術では、sgRNA/Cas9 をゼブラフィッシュ胚の 1 cell stage にマイクロインジェクションし、2 日後に体細胞の挿入欠失変異を確認した。マイクロインジェクション後 2 ~ 3 日の時点で機能評価を行った。機能評価法として、心電図測定 (心拍数、PQ、QRS、QT などを計測)、心筋活動電位測定 (APD 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)、心機能評価 (心房心室容積、駆出率などを測定)、光学マッピング (刺激伝導速度を測定) を用いた。また、イオンチャネル活性化薬、抗不整脈薬のほか、変異遺伝子の機能を調節する薬剤を探索し、その有効性を評価した。

4. 研究成果

遺伝性不整脈症例の集積および遺伝子解析

これまでに LQTS 320 症例、Brugada 症候群 178 症例、先天性徐脈 76 症例、ARVC 38 症例、孤立性心房細動 111 症例を集積した。このうち、LQTS 71 症例、Brugada 症候群 32 症例、先天性徐脈 30 症例、ARVC 13 症例、孤立性心房細動 10 症例に対して次世代シーケンサーによる網羅的遺伝子解析を行った。

ゲノムインフォマティクスによる病原性の評価

LQTS において、ALMS 4 変異、ANK2 1 変異、APOE 1 変異、ATL3 1 変異、BRAF 1 変異、CALM2 1

変異、CASQ2 1 変異、COL5A1 2 変異、COL5A2 2 変異、CSRP3 1 変異、DMD 2 変異、DPP6 1 変異、DSG2 2 変異、DSP 2 変異、EMD 1 変異、FBN1 2 変異、FBN2 1 変異、FXN 1 変異、GCKR 2 変異、KCN5A 2 変異、KCNH2 6 変異、KCNQ1 7 変異、LAMA2 1 変異、LDB3 1 変異、LMNA 2 変異、LRR8E 1 変異、MYBPC3 1 変異、MYH11 2 変異、MYH6 2 変異、MYLK 2 変異、MYLK 1 変異、MYPN 1 変異、PDLIM3 1 変異、PKP2 2 変異、RBM20 1 変異、RYP1 2 変異、RYP2 2 変異、SALL4 1 変異、SEPN1 1 変異、SYMBOL 1 変異、TGFB2 1 変異、TMPO 1 変異、TRDN 1 変異、TTN 13 変異、UBR4 1 変異、VCL 1 変異を見出した。

Brugada 症候群において、ACTA2 1 変異、ANK2 2 変異、CBL 1 変異、DPP6 1 変異、GAA 1 変異、GCKR 1 変異、GPD1L 1 変異、HFE 1 変異、JAG1 1 変異、LDB3 1 変異、MAP2K2 1 変異、MYH6 1 変異、PRKAG2 1 変異、RYP1 2 変異、RYP2 1 変異、SCN1Bb 4 変異、SCN5A 1 変異、TBX3 1 変異、TRPM4 1 変異、TTN 8 変異を見出した。

先天性徐脈において、ACTC1 1 変異、CBS 1 変異、DES 1 変異、EMD 2 変異、HCN4 1 変異、KCN5A 1 変異、KCNH2 1 変異、LMNA 3 変異、MAP2K2 1 変異、MYH11 1 変異、MYH6 2 変異、MYH6 1 変異、MYH7 1 変異、PRKAG2 1 変異、RBM20 2 変異、RYP2 1 変異、SCN10A 6 変異、SCN5A 1 変異、TBX5 1 変異、TTN 1 変異を見出した。

ARVC 症例において、ALMS1 1 変異、ANK2 1 変異、CETP 1 変異、COL5A2 1 変異、DMD 1 変異、DPP6 1 変異、DSG2 5 変異、DSP 1 変異、GAA 1 変異、HFE 1 変異、JAG1 1 変異、LAMA4 2 変異、LDB3 1 変異、LMNA 1 変異、MYH6 2 変異、MYO6 1 変異、RYP1 1 変異、RYP2 2 変異、TTN 15 変異を見出した。

パッチクランプ法による電気生理学的検討

若年発症の徐脈症例より見いだされた重複変異 (KCNH2 p.Arg269Trp + SCN5A p.Pro1824Ala) に対してパッチクランプとシミュレーション解析を行った。HEK293 細胞に野生型あるいは変異型 Na チャネルを発現させたところ、野生型と比較して、変異型チャネルの発現電流の著しい低下所見を認めた。一方、late current は、両チャネルで有意差を認めなかった。また、変異チャネルの活性化曲線は右方向に偏位しており、不活性化曲線は両チャネルで有意差を認めなかった。CHO 細胞に野生型あるいは変異型 Kv11.1 チャネルを発現させたところ、野生型と比較して、変異型チャネルの発現電流の著しい低下所見を認めた。チャネルの活性化及び脱活性化については両チャネルで有意差を認めず、変異チャネルの定常状態の不活性化曲線は左方向に偏位していた。これらのデータを用いてシミュレーション解析を行ったところ、両遺伝子変異により心室筋の mid-myocardial action potential duration が 58% 延長することが予想され、IKr の 7% 遮断により EAD 発生を認めた。また、変異を持つ症例の peripheral SAN モデルにおいて INa と IKr の低下を認め、徐脈を認めた。

若年発症の徐脈症例より見いだされた SCN10A の遺伝子変異のうち、5 つの変異 (G805S, R1263X, M1373R, I1482V, D1819Y) についてパッチクランプを行った。ND 7/23 細胞に野生型あるいは変異型チャネルを発現させその発現電流を評価したところ、G805S, R1263X, M1373R は機能喪失変異、I1482V は機能獲得変異であることが明らかになった。

ゼブラフィッシュ胚を用いた遺伝性不整脈機能評価、不整脈発症機序の解明

見いだされた希少遺伝子変異の病的意義を明らかにするため、モルフォリノ、Crispr/Cas9 システムあるいはENU ミュータジェネシスを用いて遺伝子改変ゼブラフィッシュによる機能評価を試みた。若年発症徐脈症例より見出された LMNA 遺伝子変異、LQTS より見いだされた KCNQ1 遺伝子変異、KCNH2 遺伝子変異について、それぞれの遺伝子のホモログであるゼブラフィッシュ Imna 遺伝子、kcnh2a 遺伝子、kcnq1 遺伝子の改変を行った。そのゼブラフィッシュ胚に対し、心拍数計測、心機能評価、光学マッピングによる刺激伝導速度測定、活動電位測定、心電図測定の評価などを行なった。Crispr/Cas9 システムにより Imna 遺伝子をノックアウトしたゼブラフィッシュ胚の心拍数、心室内伝導速度はコントロールと比べて有意に低下していた。モルフォリノにより kcnh2a 遺伝子をノックアウトしたゼブラフィッシュ胚の心電図を測定したところ、コントロールと比較して有意な QT 延長所見を認めた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者は下線)

[雑誌論文](計 14 件)

1. Yamada N, Asano Y, Fujita M, Yamazaki S, Inanobe A, Matsuura N, Kobayashi H, Ohno S, Ebana Y, Tsukamoto O, Ishino S, Takuwa A, Kioka H, Yamashita T, Hashimoto N, Zankov DP, Shimizu A, Asakura M, Asanuma H, Kato H, Nishida Y, Miyashita Y, Shinomiya H, Naiki N, Hayashi K, Makiyama T, Ogita H, Miura K, Ueshima H, Komuro I, Yamagishi M, Horie M, Kawakami K, Furukawa T, Koizumi A, Kurachi Y, Sakata Y, Minamino T, Kitakaze M, Takashima S. Mutant KCNJ3 and KCNJ5 Potassium Channels as Novel Molecular Targets in Bradyarrhythmias and Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2019 Apr 30;139(18):2157-2169. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036761. PubMed PMID: 30764634. 査読有
2. 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. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30758498. 査読有
3. Hodatsu A, Fujino N, Uyama Y, Tsukamoto O, Imai-Okazaki A, Yamazaki S, Seguchi O, Konno T, Hayashi K, Kawashiri MA, Asano Y, Kitakaze M, Takashima S, Yamagishi M. Impact of cardiac myosin light chain kinase gene mutation on development of dilated cardiomyopathy. *ESC Heart Fail.* 2019 Apr;6(2):406-415. doi: 10.1002/ehf2.12410. Epub 2019 Jan 28. PubMed PMID: 30690923; PubMed Central PMCID: PMC6437445. 査読有
 4. Tanaka Y, Hayashi K, Fujino N, Konno T, Tada H, Nakanishi C, Hodatsu A, Tsuda T, Nagata Y, Teramoto R, Yoshida S, Nomura A, Kawashiri MA, Yamagishi M. Functional analysis of KCNH2 gene mutations of type 2 long QT syndrome in larval zebrafish using microscopy and electrocardiography. *Heart Vessels.* 2019 Jan;34(1):159-166. doi: 10.1007/s00380-018-1231-4. Epub 2018 Jul 25. 査読有
 5. Hayashi K, Tsuda T, Nomura A, Fujino N, Nohara A, Sakata K, Konno T, Nakanishi C, Tada H, Nagata Y, Teramoto R, Tanaka Y, Kawashiri MA, Yamagishi M; Hokuriku-Plus AF Registry Investigators. Impact of B-Type Natriuretic Peptide Level on Risk Stratification of Thromboembolism and Death in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation - The Hokuriku-Plus AF Registry. *Circ J.* 2018 Apr 25;82(5):1271-1278. doi: 10.1253/circj.CJ-17-1085. Epub 2018 Mar 1. PubMed PMID: 29491320. 査読有
 6. Nagata Y, Yamagishi M, Konno T, Nakanishi C, Asano Y, Ito S, Nakajima Y, Seguchi O, Fujino N, Kawashiri MA, Takashima S, Kitakaze M, Hayashi K. Heat Failure Phenotypes Induced by Knockdown of DAPIT in Zebrafish: A New Insight into Mechanism of Dilated Cardiomyopathy. *Sci Rep.* 2017 Dec 12;7(1):17417. doi: 10.1038/s41598-017-17572-y. PubMed PMID: 29234032; PubMed Central PMCID: PMC5727169. 査読有
 7. Yoshida S, Nakanishi C, Okada H, Mori M, Yokawa J, Yoshimuta T, Ohta K, Konno T, Fujino N, Kawashiri MA, Yachie A, Yamagishi M, Hayashi K. Characteristics of induced pluripotent stem cells from clinically divergent female monozygotic twins with Danon disease. *J Mol Cell Cardiol.* 2018 Jan;114:234-242. doi: 10.1016/j.yjmcc.2017.11.019. Epub 2017 Nov 23. PubMed PMID: 29175505. 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. Epub 2017 Mar 24. PubMed PMID: 28341781. 査読有
 9. Shimojima M, Yuasa S, Motoda C, Yozu G, Nagai T, Ito S, Lachmann M, Kashimura S, Takei M, Kusumoto D, Kunitomi A, Hayashiji N, Seki T, Tohyama S, Hashimoto H, Kodaira M, Egashira T, Hayashi K, Nakanishi C, Sakata K, Yamagishi M, Fukuda K. Emerin plays a crucial role in nuclear invagination and in the nuclear calcium transient. *Sci Rep.* 2017 Mar 14;7:44312. doi: 10.1038/srep44312. PubMed PMID: 28290476; PubMed Central PMCID: PMC5349585. 査読有
 10. Hayashi K, Tada H, Yamagishi M. The genetics of atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol.* 2017 Jan;32(1):10-16. PubMed PMID: 27861186. 査読有 DOIなし
 11. Kurata Y, Tsumoto K, Hayashi K, Hisatome I, Tanida M, Kuda Y, Shibamoto T. Dynamical mechanisms of phase-2 early afterdepolarizations in human ventricular myocytes: insights from bifurcation analyses of two mathematical models. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2017 Jan 1;312(1):H106-H127. doi: 10.1152/ajpheart.00115.2016. PubMed PMID: 27836893.
 12. Fujii Y, Matsumoto Y, Hayashi K, Ding WG, Tomita Y, Fukumoto D, Wada Y, Ichikawa M, Sonoda K, Ozawa J, Makiyama T, Ohno S, Yamagishi M, Matsuura H, Horie M, Itoh H. Contribution of a KCNH2 variant in genotyped long QT syndrome: Romano-Ward syndrome under double mutations and acquired long QT syndrome under heterozygote. *J Cardiol.* 2016 Nov 2. pii: S0914-5087(16)30219-2. doi: 10.1016/j.jjcc.2016.09.010. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 27816319. 査読有
 13. Hayashi K, Konno T, Fujino N, Itoh H, Fujii Y, Imi-Hashida Y, Tada H, Tsuda T, Tanaka Y, Saito T, MD, Ino H, Kawashiri M, Ohta K, Horie M, Yamagishi M. Impact of Updated Diagnostic Criteria for Long QT Syndrome on Clinical Detection of Diseased Patients: Results from Study of Patients Carrying Gene Mutations. *JACC: Clinical Electrophysiology.* 2016;2(3):279-287 doi:10.1016/j.jacep.2016.01.003 査読有
 14. 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 May 7;37(18):1456-64. doi:10.1093/eurheartj/ehv695. Epub 2015 Dec 28. PubMed PMID: 26715165; PubMed Central PMCID: PMC4914885. 査読有

〔学会発表〕(計 15 件)

1. Kenshi Hayashi, Akihiro Nomura, Yoshihiro Asano, Manu Beerens, Yasutaka Kurata, Noboru Fujino, Hayato Tada, Calum A MacRae, Seiji Takashima, Masakazu Yamagishi. EXOME SEQUENCING AND FUNCTIONAL ANALYSIS FOR PATIENTS WITH EARLY ONSET CARDIAC CONDUCTION-SYSTEM DISEASES. INTERNATIONAL ACADEMY OF CARDIOLOGY ANNUAL SCIENTIFIC SESSIONS 2018 23rd WORLD CONGRESS ON HEART DISEASE, JULY 27-29, 2018. (BOSTON, USA)
2. Kenshi Hayashi, Manu Beerens, Eva Buys, Patrick Sips, Micah L. Burch, An Xiao, Yanbin Zhao, Noboru Fujino, Kenji Sakata, Tetsuo Konno, Hayato Tada, Akihiro Nomura, Toyonobu Tsuda, Ryota Teramoto, Yoji Nagata, Yoshihiro Tanaka, Masa-aki Kawashiri, Masakazu Yamagishi, and Calum A. MacRae. CRISPR-mediated insertions or deletions of the human LMNA homolog in zebrafish as a model of early-onset cardiac conduction disease. AHA Scientific sessions 2017 (平成 29 年 11 月 11-15 日開催) Anaheim, USA
3. Yasutaka Kurata, Kunichika Tsumoto, Kenshi Hayashi, Ichiro Hisatome. Dynamical Mechanisms of Early Afterdepolarizations in Human Ventricular Myocytes: novel insights from stability and bifurcation analyses of a mathematical model. The 64th Annual Meeting of the Japanese Heart Rhythm Society September 15, 2017, Yokohama
4. Kenshi Hayashi, Noboru Fujino, Kenji Sakata, Tetsuo Konno, Hayato Tada, Akihiro Nomura, Toyonobu Tsuda, Ryota Teramoto, Yoji Nagata, Yoshihiro Tanaka, Masa-aki Kawashiri, Calum MacRae, and Masakazu Yamagishi. CRISPR-mediated insertions or deletions of the human LMNA homolog in zebrafish as a model of early-onset cardiac conduction disease. The 64th Annual Meeting of the Japanese Heart Rhythm Society General Symposium 3: Inherited Arrhythmia Syndromes: From Bench to Bedside September 15, 2017, Yokohama
5. Kenshi Hayashi, Tetsuo Konno, Hayato Tada, Satoyuki Tani, Li Liu, Noboru Fujino, Atsushi Nohara, Akihiko Hodatsu, Toyonobu Tsuda, Yoshihiro Tanaka, Masa-aki, Kawashiri, Hidekazu Ino, Naomasa Makita, Masakazu Yamagishi. Functional Characterization of Rare Variants Implicated in Susceptibility to Lone Atrial Fibrillation. INTERNATIONAL ACADEMY OF CARDIOLOGY ANNUAL SCIENTIFIC SESSIONS 2017. 22nd WORLD CONGRESS ON HEART DISEASE VANCOUVER, BC, CANADA, JULY 14-16, 2017
6. Kenshi Hayashi, Akihiro Nomura, Yoshihiro Asano, Noboru Fujino, Kenji Sakata, Tetsuo Konno, Hayato Tada, Toyonobu Tsuda, Ryota Teramoto, Yoji Nagata, Yoshihiro Tanaka, Masa-aki Kawashiri, Calum MacRae, Seiji Takashima, Masakazu Yamagishi. Exome Sequencing for Patients with Early-onset Cardiac Conduction Diseases. The 81st Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society Symposium 9 (A), 心臓突然死の遺伝的背景; March 18, 2017, Kanazawa
7. 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, Kunio Ohta, Yoshiaki Kaneko, Masahiko Kurabayash, Masakazu Yamagishi Mechanisms of Fever-induced QT Prolongation in Patients with KCNH2 Mutations in the S5-pore Region: Evidence from Genotypic and Functional Analyses AHA2016 (New Orleans, LA, November 12-16, 2016)
8. Kenshi Hayashi, Hayato Tada, and Masakazu Yamagishi The Role of Common and Rare Genetic Variants Implicated in Susceptibility to Atrial Fibrillation APHRS 2016 (Seoul, Korea, October 12-15, 2016)
9. Kenshi Hayashi, Tetsuo Konno, Noboru Fujino, Hideki Itoh, Yusuke Fujii, Yoko Imi-Hashida, Hayato Tada, Toyonobu Tsuda, Yoshihiro Tanaka, Takekatsu Saito, Hidekazu Ino, Masa-aki Kawashiri, Kunio Ohta, Minoru Horie, Masakazu Yamagishi. Updated Diagnostic Criteria for Long QT Syndrome APHRS 2016 (Seoul, Korea, October 12-15, 2016)
10. Kenshi Hayashi, Noboru Fujino, Toyonobu Tsuda, Yoshihiro Tanaka, Hidekazu Ino, Naomasa Makita, and Masakazu Yamagishi Selective therapeutic targeting of ion channel rare variants predisposing to lone atrial fibrillation Annual Meeting of the Japanese Heart Rhythm Society 2016 July 14-17, Sapporo
11. Kenshi Hayashi, Noboru Fujino, Kenji Sakata, Tetsuo Konno, Hayato Tada, Toyonobu Tsuda, Ryota Teramoto, Yoji Nagata, Yoshihiro Tanaka, Masa-aki Kawashiri, Masakazu Yamagishi Rare Variants in SCN10A Gene Associated with Bradycardia The 80th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society March 18-20, 2016, Sendai

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

研究協力者

〔主たる渡航先の主たる海外共同研究者〕

研究協力者氏名：Calum MacRae

ローマ字氏名：Calum MacRae

所属研究機関名：プリガム・アンド・ウィメンズ病院

部局名：循環器内科

職名：科長兼准教授

〔その他の研究協力者〕

研究協力者氏名：Ferenc Mueller 博士

ローマ字氏名：Ferenc Mueller

研究協力者氏名：Attila Sik 博士

ローマ字氏名：Attila Sik

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。