

小児期心筋症の遺伝学的診断 日本人権不整脈性右室心筋症患者の臨床像・遺伝型の特徴

研究分担者 大野 聖子
所 属 滋賀医科大学 アジア疫学研究センター

研究要旨

【目的】日本人権不整脈性右室心筋症（ARVC）患者の遺伝的背景と臨床像を明らかにする。

【対象と方法】対象は日本人 ARVC の発端者 75 人と家族 24 人。登録用紙に基づき、発症年齢・初発症状・不整脈・心不全発症等の臨床情報を調べ、デスモゾーム関連遺伝子のスクリーニングを行った。平均 6.4 年間の観察期間で予後を評価した。【結果】デスモゾーム関連遺伝子解析では、発端者 75 人中 48 人に 30 個の変異を同定した。遺伝子毎には DSG2 変異を 22 人に PKP2 変異を 12 人に同定した。75 人中 53 人の発端者が 45 歳までに致死性の不整脈を発症していた。また初発症状が 20 歳以下だった症例は 8 人であり、このうち 3 人の初発症状は心肺停止（CPA）であった。【結論】日本人 ARVC では DSG2 変異が多い。若年者では初発症状が心肺停止であることも多く、遺伝子診断による発症前診断が有効である。

A. 研究目的

権不整脈性右室心筋症（ARVC）は右室の変性と右室由来の心室不整脈を特徴とする遺伝性の疾患である。遺伝性の疾患においては、人種によって疾患の原因となる遺伝子および変異が異なっていることがある。そのため本研究では、日本人 ARVC 患者の遺伝子スクリーニングを実施し、臨床像との関連を明らかにする。

B. 研究方法

対象は日本人 ARVC の発端者 75 人と家族 24 人。すべての発端者は 2010 年の Task force criteria で Definite の基準を満たしていた。登録用紙に基づき、発症年齢・初発症状・不整脈・心不全発症等の臨床情報を調べた。患者白血球よりゲノム DNA を抽出し、デスモゾーム関連遺伝子（PKP2, DSG2, DSC, DSP）の遺伝子スクリーニングを行った。平均 6.4 年間の観察期間で予後を評価した。

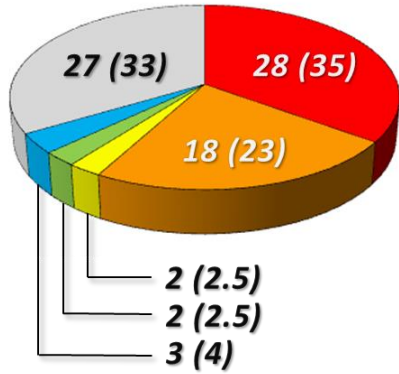
（倫理面への配慮）

本研究は、滋賀医科大学の倫理委員会承認の上、患者の同意を得て行った。

C. 研究結果

今回の患者群の初診時年齢は 44 ± 18 歳、遺伝子解析時の年齢は 49 ± 18 歳であった。初診時年齢が 20 歳以下であった患者は 8 人だった。初発症状が致死性の心室不整脈だった患者は 43 人（57%）であり、心不全症状が初発症状だった患者は 5 人（7%）だった。また不整脈は同定されなかったものの失神が初発症状だった患者は 9 人（12%）だった。致死性不整脈については 75 人中 53 人の発端者が 45 歳までに発症していた。20 歳以下で発症した患者 8 人の初発症状を列記すると、3 人が CPA、1 人は持続性心室頻拍による失神、3 人は心室期外収縮を含む心電図異常、無症状ながら CPA の家族歴で診断された患者が 1 人であった。

遺伝子解析の結果は図 1 に示す通り、原因遺伝子は DSG2 が最も多く、PKP2 がそれに続いた。また 4 人は複数の遺伝子に変異を持っていた。



Number of probands (% of total probands)

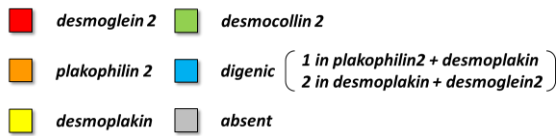


図 1) 日本人 ARVC 患者の遺伝子毎の変異頻度

欧米の ARVC 患者では、図 2 に示すように PKP2 の変異キャリアが多く、日本人との違いが明らかになった。

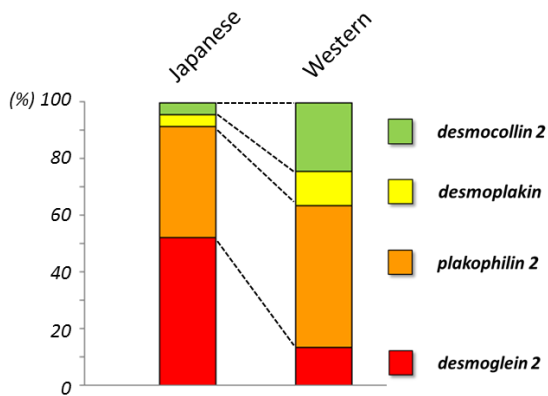


図 2) 日本人と欧米人の ARVC 変異頻度の違い

また遺伝子によって変異のタイプが異なり、DSG2 はミスセンス変異が多く、PKP2 には停止コドンを生じる変異 (Radical mutation) を多く同定した。

変異タイプ毎に予後と比較してみると (図 3)、Radical mutation 保持者のほうが早期に症状を呈していることが明らかになった。

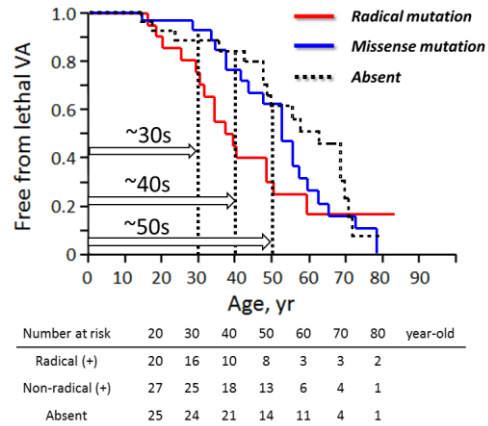


図 3) 変異タイプによる致死性不整脈発症年齢比較

D. 考察

これまで日本人と欧米人の ARVC 患者の遺伝子変異と予後について検討した研究は少なかったが、本研究で同定された Radical mutation (主に PKP2) 保持者はこれまでの欧米からの報告と、ほぼ同様の致死性不整脈発症リスクがあることが分かった (図 4)。

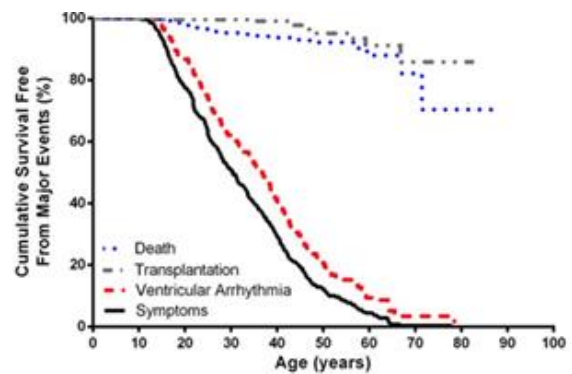


図 4) 変異保持者と心イベント (引用 2 を改変)

これらの結果から、日本人 ARVC においても遺伝子診断が予後予測に有用であることが示された。

E. 結論

日本人 ARVC 患者では欧米と比較し DSG2 変

異の頻度が高い。変異タイプでは停止コドンを生じる変異において若年齢で心イベントを発症する。そのため、遺伝子診断を行うことで、予後予測が可能であり、特に若年者の発症前診断には有用であると考えられる。

引用

1. Lazzarini E, Jongbloed JDH, Pilichou K, Thiene G, Basso C, Bikker H, et al. The ARVD/C Genetic Variants Database: 2014 Update. *Human Mutation* 2015;36:403-410.
2. Groeneweg JA, Bhonsale A, James CA, te Riele AS, Dooijes D, Tichnell C, et al. Clinical Presentation, Long-Term Follow-Up, and Outcomes of 1001 Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy Patients and Family Members. *Circ Cardiovasc Genet* 2015;8:437-446.

F. 研究発表

1. 論文発表

[英文]

1. Ichikawa M, Ohno S, Fujii Y, Ozawa J, Sonoda K, Fukuyama M, Kato K, Kimura H, Itoh H, Hayashi H, Horie M: Multigenerational inheritance of long QT syndrome type 2 in a Japanese family. **Internal Med.** 55: 259-262. 2016
2. Chen J, Makiyama T, Wuriyanghai Y, Ohno S, Sasaki K, Hayano M, Harita T, Nishiuchi S, Yamamoto Y, Ueyama T, Shimizu A, Horie M, Kimura T: Cardiac sodium channel mutation associated with epinephrine-induced QT prolongation and sinus node dysfunction. **Heart Rhythm.** 13: 289-298. 2016
3. Sonoda K, Ohno S, Otsuki S, Kato K, Yagihara N, Watanabe H, Hayashi H, Minamino T, Horie M: Quantitative analysis of PKP2 and neighbouring genes in a patient with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy caused by heterozygous PKP2 deletion. **Europace.** 19(4): 644-650. 2017
4. Aoki H, Nakamura T, Horie M, Ohno S, Makiyama T, Takemura T: Cardiac conduction defects and brugada syndrome: A Family with overlap syndrome carrying a nonsense SCN5A mutation. **J Arrhythmia.** (in press)
5. 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 on genetic screening. **Eur Heart J** 37: 1456-1464. 2016.
6. Kawata H, Ohno S, Sumitomo N, Funasako M, Kamakura T, Nakajima I, Sakaguchi H, Miyazaki A, Miyamoto K, Inoue YY, Okamura H, Noda T, Aiba T, Kusano KF, Kamakura S, Horie M, Shimizu W: Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia (CPVT) associated with Ryanodine Receptor (RyR2) gene mutations: Long term prognosis and utility of an exercise stress test after initiation of medical treatment. **Circ J.** 80: 1907-1915. 2016
7. Fukuyama M, Ohno S, Makiyama T, Horie M: Novel SCN10A Variants Associated with Brugada Syndrome. **Europace.** 18: 905-911. 2016.
8. Ohno S. The genetic background of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. **J Arrhythmia.** 32: 398-403. 2016
9. Fujii Y, Itoh H, Ohno S, Murayama T, Kurebayashi N, Aoki H, Blancard M, Nakagawa Y, Yamamoto S, Matsui Y, Ichikawa M, Sonoda K, Ozawa T, Ohkubo K, Watanabe I, Guicheney P, Horie M: A type 2 ryanodine receptor variant associated with reduced Ca²⁺ release and short-coupled torsade de pointe ventricular arrhythmia. **Heart Rhythm.** 14: 98-107 2016
10. Yagihara N, Watanabe H, Barnett P, Duboscq-Bidot L, Thomas AC, Yang P, Ohno S, Hasegawa K, Kuwano R, Chatel S, Redon R, Schott JJ, Probst V, Koopmann TT, Bezzina CR, Wilde AA, Nakano Y, Aiba T, Miyamoto Y, Kamakura S, Darbar D, Donahue BS, Shigemizu D, Suda M, Sato A, Minamino T, Endo N, Shimizu W, Horie M, Roden DM, Makita N: Variants in the SCN5A promoter associated with various arrhythmia phenotypes. **JAHA.** 5(9). 2016
11. Ozawa J, Ohno S, Hisamatsu T, Itoh H, Makiyama T,

- Suzuki H, Saitoh A, Horie M: Pediatric cohort with long QT syndrome: KCNH2 mutation carriers have late onset but severe symptoms. **Circ J.** 80: 696-702. 2016.
12. Watanabe T, Ohno S, Shirai M, Endoh A, Hongo T, Ueta I, Yoshimoto J: Inherited catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia due to RYR2 mutation. **Pediatr Int.** 58: 512-515. 2016.
13. Honda T, Kanai Y, Ohno S, Ando H, Honda M, Niwano S and Ishii M. Fetal arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with double mutations in TMEM43. **Pediatr Int.** 58:409-411.2016
14. Hasegawa K, Watanabe H, Hisamatsu T, Ohno S, Itoh H, Ashihara T, Hayashi H, Makiyama T, Minamino T, Horie M: Early repolarization and risk of arrhythmia events in long QT syndrome. **Int J Cardiol.** 223: 540-542. 2016
15. Ichikawa M, Aiba T, Ohno S, Shigemizu D, Ozawa J, Sonoda K, Fukuyama M, Itoh H, Minamoto Y, Tsunoda T, Makiyama T, Tanaka T, Shimizu W, Horie M: Phenotypic variability of ANK2 mutations in patients with inherited primary arrhythmia syndromes. **Circ J.** 80: 2435- 2442. 2016
16. 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 Pacing Validates S107 as a Potential Therapeutic Agent for Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. **PlosOne.** 11: e0164795. 2016
17. 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** (in press)
18. Shirai Y, Goya M, Ohno S, Horie M, Doi S, Isobe M, Hirao K: Elimination of ventricular arrhythmia in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia by targeting “catecholamine-sensitive area”: a dominant-subordinate relationship between origin sites of bidirectional ventricular premature contractions. **PACE** (in press)
19. Kuroda Y, Yuasa S, Watanabe Y, Ito S, Egashira T, Seki T, Hattori T, Ohno S, Kodaira M, Suzuki T, Hashimoto H, Okata S, Tanaka A, Aizawa Y, Murata M, Aiba T, Makita N, Furukawa T, Shimizu W, Kodama I, Ogawa S, Kokubun N, Horigome H, Horie M, Kamiya K, Fukuda K: Flecainide ameliorates arrhythmogenicity through NCX flux in Andersen-Tawil syndrome-iPS cell-derived cardiomyocytes. **Biochem Biophys Rep.** (in press)

[和文]

1. 大野聖子 : 心筋症における心臓突然死を予測する。 **医学のあゆみ**、心臓突然死の先制医療 258:779-783. 2016

2. 学会発表

[国際学会]

1. Ozawa J, Ohno S, Toyoda F, Itoh H, Fukuyama M, Harita T, Makiyama T, Hiroshi Suzuki, Akihiko Saitoh, Matsuura H, Horie M : A novel CACNA1C mutation identified in a patient with atypical Timothy syndrome exerts both loss- and gain-of-function effects on Cav1.2. ESC CONGRESS 2016. (8.26-9.1 Rome, Italy)
2. Fukuyama M, Ohno S, Ichikawa M, Makiyama T, Horie M : Rare Single Nucleotide Polymorphism of SCN10A in Patients with Inherited Primary Arrhythmia Syndromes. ESC CONGRESS 2016. (8.26-9.1 Rome, Italy)
3. Ohno S, Ozawa J, Fujii Y, Itoh H, Horie M : Specific Phenotypes Caused by RYR2 Mutations Relate with Bradycardia but not with Mutation Locations in RYR2. ESC CONGRESS 2016. (8.26-9.1 Rome, Italy)
4. Sonoda K, Ohno S, Ozawa J, Hayano M, Ichikawa M, Ito H, Makiyama T, Horie M : Copy Number Variations

- in SCN5A associated with Brugada Syndrome. ESC CONGRESS 2016. (8.26-9.1 Rome, Italy)
5. Ohno S, Wu J, Mizusawa Y, Sonoda K, Itoh H, Makiyama T, Horie M: Triple mutations in three major genes for long QT syndrome are very rare and cause complicated phenotypes with ventricular arrhythmia. (ESC2016, Rome, Aug 29)
 6. Harita T, Makiyama T, Toyoda F, Nishiuchi S, Hayano M, Yamamoto Y, Wuriyanghai Y, Kohjitani H, Ohno S, Yoshida Y, Ueyama T, Yamanaka S, Shimizu A, Horie M, Kimura T: I-cis diltiazem rescues impaired calcium channel inactivation in a patient-specific stem cell model of long QT syndrome with a CACNA1C mutation. (ESC2016, Rome, Aug 29)
 7. Fujii Y, Itoh H, Ohno S, Blancard M, Aoki H, Nakagawa Y, Yamamoto S, Matsui Y, Ichikawa M, Sonoda K, Ozawa T, Ohkubo K, Watanabe I, Guicheney P, Horie M: RYR2 mutations underlying in patients with short-coupled variant of torsade de pointes. (ESC2016, Rome, Aug 30)
 8. Fukumoto D, Ohno S, Wada Y, Fujii Y, Ichikawa M, Ito H, Ding WG, Matsuura H, Horie M: KCNH2 mutation in patients with long QT syndrome type 2. (APHRS2016, 10.12-15, Korea)
 9. Wuriyanghai Y, Makiyama T, Nishiuchi S, Yokoi F, Hayano M, Yamamoto Y, Harita T, Kohjitani H, Hirose A, Ohno S, Yoshida Y, Horie M, Kimura T: Generation of human knock out human induced pluripotent stem cells using the crispr-cas9 nickase system. (APHRS2016, 10.12-15, Korea)
 10. Ichikawa M, Aiba T, Ohno S, Shigemizu D, Ozawa J, Sonoda K, Fukuyama M, Itoh H, Miyamoto Y, Tsunoda T, Makiyama T, Tanaka T, Shimizu W, Horie M: Various ANK2 mutations in patients with inherited primary arrhythmia syndromes. (APHRS2016, 10.12-15, Korea)
 11. Takayama K, Ohno S, Wada Y, Horie M: Non desmosomal mutations detected in Japanese patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. (APHRS2016, 10.12-15, Korea)
 12. Ohno S: The RYR2 Mutations Identified Not Only in CPVT But Also Short Coupled Variant of Torsade De Pointes and LQTS. (APHRS2016, 10.12-15, Korea)
 13. Ohno S: What's New in 2016; Genetics in ARVC/D. (APHRS2016, 10.12-15, Korea)
 14. Ohno S, Junichi Ozawa, Megumi Fukuyama, Takeru Makiyama, Minoru Horie: High prevalence of late onset T in patients with long QT syndrome type 8. (AHA2016, 11.12-16, New Orleans, USA)
 15. Wada Y, Ohno S, Aiba T, Horie M: A Unique Genetic Background and Prognostic Impact on Non-Caucasian ARVC/D Proband (AHA2016, 11.12-16, New Orleans, USA)
 16. Yoshinaga M, Ohno S, Ushinohama H, Sato S, Miyamoto T, Tauchi N, Horigome H, Sumitomo N, Shiraishi H, Ichida F, Hata T, Nomura Y, Horie M, Makita N, Nagashima M: ECG Screening of 1-Month-Old Infants May Prevent Out-of-Hospital Cardiac Arrest in Infancy (AHA2016, 11.12-16, New Orleans, USA)
 17. Yamamoto Y, Makiyama T, Harita T, Sasaki K, Hayano M, Nishiuchi S, Wuriyanghai Y, Kohjitani H, Hirose S, Chen J, Ishikawa T, Motomura H, Ohno S, Chonabayashi K, Yoshida Y, Horie M, Makita N, Kimura T: Allele-specific Disruption Rescues Electrophysiological Abnormalities in Human iPSC Cell Model of Long-QT Syndrome With a CALM2 Mutation (AHA2016, 11.12-16, New Orleans, USA)
- [国内学会]**
1. 大野聖子: 遺伝性不整脈 最近の話題. 第57回山梨小児循環器懇話会 特別講演 (2016.3.4 山梨)
 2. 大野聖子: Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy and Brugada Syndrome; from the View of Desmosome Gene Mutation. 第80回日本循環器学会学術集会 シンポジウム (2016.3.18-20 仙台)
 3. Sonoda K, Ohno S, Wada Y, Ichikawa M, Fujii Y, Ozawa J, Itoh H, Ashihara T, Hayashi H, Horie M: AKAP9 mutations identified in young patients with idiopathic ventricular fibrillation or polymorphic

- ventricular tachycardia. 第 80 回日本循環器学会学術集会 (2016.3.18-20 仙台)
4. Ichikawa M, Ohno S, Fujii Y, Ozwa J, Sonoda K, Fukuyama M, Kato K, Kimura H, Hayashi H, Horie M : Various ANK2 Mutations in Japanese Patients with Inherited Primary Arrhythmia Syndromes. 第 80 回日本循環器学会学術集会 (2016.3.18-20 仙台)
 5. Fujii Y, Itoh H, Ohno S, Blancard M, Aoki H, Nakagawa Y, Yamamoto S, Matsui Y, Ichikawa M, sonoda K, Ozawa T, Ohkubo K, Watanabe I, Guicheney P, Horie M. RYR2 mutations underlying in patients with short-coupled variant of torsade de pointes. 第 80 回日本循環器学会学術集会 (2016.3.18-20 仙台)
 6. 山本孝, 八木典章, 松本祐一, 木村紘美, 酒井宏, 森本政憲, 寺田真也, 板倉玲欧, 木村 武, 鈴木友彰, 水野隆芳, 北川裕利, 浅井 徹, 堀江稔: 経カテーテル的大動脈弁置換術(TAVI)を施行した2例. 第 79 回滋賀県循環器疾患研究会 (2016.6.18 滋賀)
 7. Furukawa S, Ashihara T, Ohno S, Horie M, Nishi K, Hitosugi M: An autopsy examination case of diagnosed Brugada syndrome. 第 63 回日本不整脈心電学会学術集会 (2016.7.14-17 札幌)
 8. Horigome H, Ishikawa Y, Sumitomo N, Yoshinaga M, Lin L, Kato Y, Ohno S, Horie M, Nagashima M: Independent component analysis and principal component analysis of T-U wave complex in Andersen-Tawil syndrome. 第 63 回日本不整脈心電学会学術集会 (2016.7.14-17 札幌)
 9. Harita T, Makiyama T, Toyoda F, Sasaki K, Nishiuchi S, Hayano M, Yamamoto Y, Kohjitani H, Wuriyanghai Y, Hirose S, Chen J, Chonabayashi K, Ohno S, Yoshida Y, Ueyama T, Shimizu A, Horie M, Kimura T: l-cis diltiazem rescues impaired calcium channel inactivation in a patient-specific stem cell model of long QT syndrome with a CACNA1C mutation. 第 63 回日本不整脈心電学会学術集会 (2016.7.14-17 札幌)
 10. Yamamoto Y, Makiyama T, Harita T, Sasaki K, Hayano M, Nishiuchi S, Wuriyanghai Y, Kohjitani H, Hirose S, Chen J, Ishikawa T, Ohno S, Yoshida Y, Horie M, Makita N, Kimura T: Modeling of long-QT syndrome associated with a calmodulin mutation using human induced pluripotent stem cells. 第 63 回日本不整脈心電学会学術集会 (2016.7.14-17 札幌)
 11. Wada Y, Ohno S, Horie M: Updates for the Diagnosis of ARVC in Japan. 第 63 回日本不整脈心電学会学術集会 (2016.7.14-17 札幌)
 12. Hasegawa K, Ohno S, Ashihara T, Itoh H, Ding WG, Toyoda F, Makiyama T, Aoki H, Nakamura Y, Delisle BP, Matsuura H, Horie M: SP21-5 A Novel KCNQ1 Missense Mutation Identified in a Patient with Juvenile-Onset Atrial Fibrillation Causes Constitutively Open Iks Channels. 第 63 回日本不整脈心電学会学術集会 (2016.7.14-17 札幌)
 13. Hayano M, Makiyama T, Sasaki K, Kamakura T, Wuriyanghai Y, Nishiuchi S, Harita T, Yamamoto Y, Kohjitani H, Hirose S, Ohno S, Yoyoda F, Watanabe H, Yoshida Y, Yamanaka S, Horie M, Kimura T: Electrophysiological Features of Patient-specific Human-induced Pluripotent Stem Cell-derived Cardiomyocytes Carrying the SCN5A-D1275N Mutation. 第 63 回日本不整脈心電学会学術集会 (2016.7.14-17 札幌)
 14. Nozaki Y, Kato Y, Lin L, Kiyoshi Uike K, Kenichro Yamamura K, Yukio Sekiguchi Y, Nogami A, Ohno S, Horie M, Shimizu W, Aonuma K, Horigome H: Six Patients with Ryanodine Receptor type2 Mutation Presenting with the Phenotype of both Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia and Left Ventricular Noncompaction. 第 63 回日本不整脈心電学会学術集会 (2016.7.14-17 札幌)
 15. Ishikawa T, Mishima H, Ohno S, Harrell D, Tsuji Y, Yoshiura K, Horie M, Makita N: Broader Genetic Spectrum of Familial Atrial Arrhythmias Involving Rare Variations in the Common Arrhythmia-Susceptible Genes. 第 63 回日本不整脈心電学会学術集会 (2016.7.14-17 札幌)
 16. Fujii Y, Itoh H, Hayashi K, Wg D, Tomita Y,

- Fukumoto D, Ichikawa M, Sonoda K, Ozawa J, Makiyama T, Ohno S, Yamagishi M, Matsuura H, Horie M: Contribution of a KCNH2 variant in genotyped long QT syndrome : Romano-Ward Syndrome under Double Mutations and Acquired Long QT Syndrome under Heterozygote. 第 63 回日本不整脈心電学会学術集会 (2016.7.14-17 札幌)
17. Kohjitani H, Makiyama T, Kenichi Sasaki K, Hirose S, Nishiuchi S, Mamoru Hayano M, Harita T, Yamamoto Y, Wuriyanghai Y, Ohno S, Horie M, Kimura T: Patient-Specific Induced Pluripotent Stem-Cell Models for Long QT Syndrome with the missense mutation in the KCNH2 gene. 第 63 回日本不整脈心電学会学術集会 (2016.7.14-17 札幌)
18. Yoshinaga M, Ushinohama H, Nagashima M, Sato S, Hata T, Horigome H, Tauchi N, Nishihara E, Ichida F, Ohno S, Sumitomo N, Iwamoto M, Ogata H, Takahashi H, Horie M, Naoaki Makita N: Electrocardiographic (ECG) screening of 1-month-old infants for identifying prolonged QT intervals to prevent sudden infant death. 第 63 回日本不整脈心電学会学術集会 (2016.7.14-17 札幌)
19. 大野聖子: 若年性 Brugada 症候群について 第 22 回東京循環器小児科治療 Agora (2016.9.10 東京)

G. 知的財産権の出願・登録状況

- | | |
|-----------|----|
| 1. 特許取得 | なし |
| 2. 実用新案登録 | なし |
| 3. その他 | なし |