

## 思春期以降に診断された拡張型心筋症の病態に関する研究

研究分担者 大野聖子<sup>1)</sup>、堀江 稔<sup>2)</sup>

所 属 <sup>1)</sup>国立循環器病研究センター分子生物学部、<sup>2)</sup>滋賀医科大学呼吸循環器内科

### 研究要旨

【目的】小児期に診断される拡張型心筋症（Dilated Cardiomyopathy, DCM）は重症例も多いが、良好な経過をたどるものも少なくない。しかし、思春期まで経過観察された DCM 症例の報告は少なく、早期に診断された症例と思春期以降に診断された症例の違いも明らかにはされていない。そこで本研究では、中学 3 年生以降まで経過観察された DCM 症例について、その特徴について比較検討を行う。【対象と方法】対象は中学 3 年生または高校生時に DCM として登録された 29 人（男性 18 人、女性 11 人）。このうち、中学 2 年生以前に受診歴のある患者は 19 人（男性 11 人、女性 8 人、Group A）で、中学 3 年生以降に受診した 10 人（男性 7 人、女性 3 人、Group B）について、臨床像や心エコー所見について比較した。【結果】受診契機・合併所・予後に Group A と B で大きな違いはなかった。本研究のコホートでは受診契機及び合併症として、DMD が最も多かった。心エコー所見については、Group B の方が初診時に左室拡張末期径の拡大及び左室短縮率低下を示している患者が多い傾向にあった。BNP 値は大きな変動を示さない患者が多く、急激に上昇した患者は予後不良であった。【結論】思春期まで経過観察された患者は、予後良好の患者が多かったが、一部の患者は予後不良の転機をとることがあり、早期のリスク層別化を可能になる方法の開発が望まれる。

### A. 研究目的

小児期に診断される拡張型心筋症（Dilated Cardiomyopathy, DCM）は、心移植を必要とするものや致死性不整脈を合併する重症例から、軽症例まで様々である。また基礎疾患として、若年発症であれば、サルコメア遺伝子異常による先天性 DCM がある一方、思春期以降は心筋炎後の DCM もある。ただ小児から成人期への移行時の病態については不明な点が多い。そこで本研究では、思春期以降に診断された DCM 患者の病態を明らかにするため、エコー所見等について検討を行った。

### B. 研究方法

対象患者：中学 3 年生または高校生時に DCM として登録対象 5 施設のいずれかを受診した 29

人（男性 18 人、女性 11 人）。このうち、中学 2 年生以前に受診歴のある患者は 19 人（男性 11 人、女性 8 人、Group A）で、中学 3 年生以降に受診した 10 人（男性 7 人、女性 3 人、Group B）について比較した。

調査・検査項目：受診契機、合併症、家族歴、予後、心エコー所見{左室拡張末期径、短縮率 (FS)}、BNP 値  
（倫理面への配慮）

本研究は臨床研究に関する倫理指針を遵守し、各施設の倫理審査委員会の承認を得て実施した。得られた被験者のデータや個人情報等は、研究責任者及び分担研究者の研究室にて管理され、秘密が厳守されることを保証したうえで研究を行った。

### C. 研究結果

#### 受診契機

	学校検診	DMD	症状	その他
Group A	4	4	2	9
Group B	3	2	3	2

いずれの群でも学校検診を契機とした受診が多かったが、Duchene 型筋ジストロフィー (DMD) に伴う DCM として受診する患者も多かった。症状としては風邪・肺炎症状が 2 人、心不全、動機、眼前暗黒感がそれぞれ 1 人ずつだった。その他には家族検診例や心合併症が含まれる。学校検診を受診契機とした患者のうち、Group A の 1 人は心移植の転機をとり、Group B の 1 人は院外心停止を生じている。

#### 合併症

	あり		なし
	DMD	その他	
Group A (n=19)	4	5	10
Group B (n=10)	2	2	6

いずれの群でも約半数の患者に合併症があり、DMD が最多であった。それ以外の合併症では Group A では先天性心疾患が 2 名、ミオパチーが 2 名、急性リンパ性白血病が 1 名であった。Group B ではミオパチーと水腎症であった。

#### 家族歴

22 人が家族歴を確認でき、7 人に家族歴を認めた。4 人は同胞、2 人は父親、1 人は祖父が DCM と診断されていた。

#### 予後

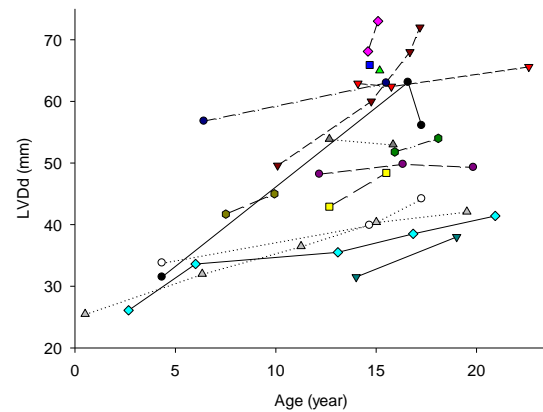
	生存	死亡	OHCA	心移植	不明
A	13	0	1	1	4
B	4	3	1	0	2

Group A では心移植が 1 人、OHCA が 1 人いたが、死亡はなかった。一方、Group B では 3 名が死亡していた。

#### 心エコー所見

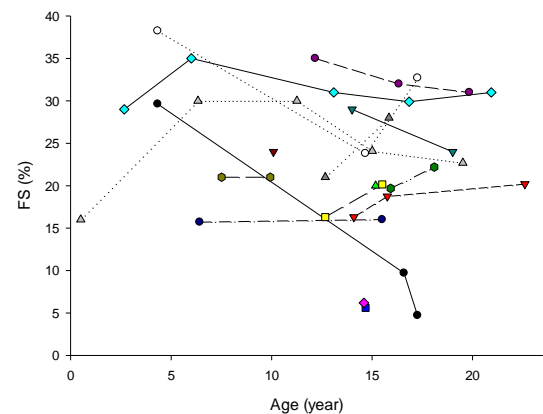
29 人中 16 人でエコー所見が確認できた。成長に伴うエコー所見の変化をグラフに示す。

#### 左室拡張末期径 (LVDd)



左室拡張末期径は成長とともに拡大しているが、Group B では初診時から拡大を生じている患者がいた。

#### 左室短縮率 (FS)

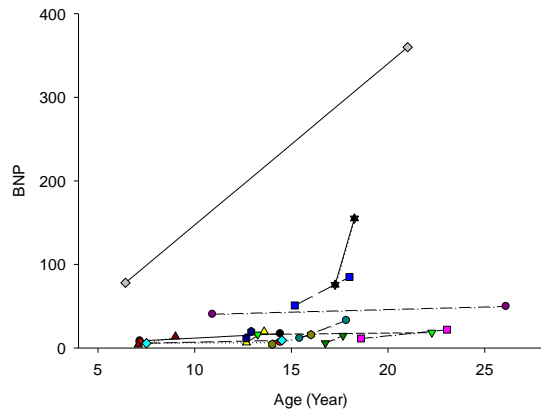


FS については、経過観察中に急激に悪化したのは DMD の 1 例のみであり、高校生まで観察できた症例は左室機能が維持されていた。

#### BNP 値

BNP 値は 16 人で 2 度以上測定され、登録されている。1 名はミオパチーを合併した症例で、登録時 (15 歳) から高値をしめしており、

979.9pg/mL、16歳時3270.3pg/mLであり、心不全増悪のため死亡している。他の症例について、グラフに示す。



1例を除き、BNP値に大きな変動はなかった。なお死亡例のBNP値はこのグラフには示されていない。

#### D. 考察

小児期から思春期にかけて、経過を追ったDCMの報告は少ない。本研究では幼少期以降に診断され、思春期まで経過観察された症例についてまとめた。今回のコホートの特徴として、DMD症例が6人(21%)含まれている。また学校検診が受診の契機となった症例は7人(24%)であり、DCMの早期診断に学校検診が重要であることがわかる。また学校検診を受診契機とした症例であっても、心移植や院外心停止に至ることがある。

心エコー所見では、左室拡張末期径は成長とともに拡大しているが、中学3年生以降に初診となった患者では、初診時から拡大傾向を示すことが多かった。また左室短縮率については、長期間フォローされている患者については、変動が少ないことが多く、治療の効果とともに、予後良好な群が含まれている可能性がある。いずれにせよ、単回的心エコー所見やBNP値では予後予測は困難であり、不幸な転機をとらないためには、慎重な経過観察が必要と考えられる。

#### E. 結論

思春期まで経過観察された患者は、予後良好の患者が多かったが、一部の患者は予後不良の転機をとることがあり、早期のリスク層別化を可能にする方法の開発が望まれる。

#### 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.** 33: 35-39. 2017
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 Ca<sup>2+</sup> 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. 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)
  18. Ishikawa T, Ohno S, Murakami T, Yoshida K, Mishima H, Fukuoka T, Kimoto H, Sakamoto R, Ohkusa T, Aiba T, Nogami A, Sumitomo N, Shimizu W, Yoshiura KI, Horigome H, Horie M, Makita N. Sick sinus syndrome with HCN4 mutations shows early onset and frequent association with atrial fibrillation and left ventricular noncompaction. **Heart Rhythm** 14:717-724, 2017
  19. 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.** 70: 74-79, 2017
20. Yamamoto Y, Makiyama T, Harita T, Sasaki K, Wuriyanghai Y, Hayano M, Nishiuchi S, Kohjitani H, Hirose S, Chen J, Yokoi F, Ishikawa T, [Ohno S](#), Chonabayashi K, Motomura H, Yoshida Y, [Horie M](#), Makita N, Kimura T. Allele-specific ablation rescues electrophysiological abnormalities in a human iPS cell model of long-QT Syndrome with a CALM2 Mutation. **Hum Mol Genet** 26: 1670-1677, 2017
21. Ishibashi K, Aiba T, Kamiya C, Miyazaki A, Sakaguchi H, Wada M, Nakajima I, Miyamoto K, Okamura H, Noda T, Yamauchi T, Itoh H, [Ohno S](#), Motomura H, Ogawa Y, Goto H, Minami T, Yagihara N, Watanabe H, Hasegawa K, Terasawa A, Mikami H, Ogino K, Nakano Y, Imashiro S, Fukushima Y, Tsuzuki Y, Asakura K, Yoshimatsu J, Shiraishi I, Kamakura S, Miyamoto Y, Yasuda S, Akasaka T, [Horie M](#), Shimizu W, Kusano K. Arrhythmia risk and  $\beta$ -blocker therapy in pregnant women with long QT syndrome. **Heart.** 103: 1374-1379, 2017
22. 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, Fukuda K, Watanabe H, Morita H, Hayashi K, Kusano K, Kamakura S, Yasuda S, Ogawa H, Kapplinger JD, Ackerman MJ, Shimizu W. Genotype-phenotype correlation of SCN5A mutation for the clinical and electrocardiographic characteristics of probands with Brugada syndrome: A Japanese multicenter registry. **Circulation.** 135: 2255-2270, 2017
23. Kimura Y, Noda T, Matsuyama T, Otsuka Y, Kamakura T, Wada M, Ishibashi K, Inoue Y, Miyamoto K, Okamura H, Nagase S, Aiba T, Kamakura S, Noguchi T, Anzai T, Satomi K, Wada Y, [Ohno S](#), [Horie M](#), Shimizu W, Yasuda S, Shimokawa H, Kusano K. Heart failure in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: what are the risk factors? **Int J Cardiol.** 241: 288-294, 2017
24. Hayano M, Makiyama T, Kamakura T, Watanabe H, Sasaki K, Funakoshi S, Wuriyanghai Y, Nishiuchi S, Harita T, Yamamoto Y, Kohjitani H, Hirose S, Yokoi F, Chen J, Baba O, Horie T, Chonabayashi K, [Ohno S](#), Toyoda F, Yoshida Y, Ono K, [Horie M](#), Kimura T. The development of a patient-derived induced pluripotent stem cell model for the investigation of SCN5A-D1275N-Related cardiac sodium channelopathy. **Circ J.** 81: 1783-1791, 2017
25. Ueshima S, Hira D, Fujii R, Kimura Y, Tomitsuka C, Yamane T, Tabuchi Y, Ozawa T, Itoh H, [Horie M](#), Terada T, Katsura T. Impact of ABCB1, ABCG2, and CYP3A5 polymorphisms on plasma trough concentrations of apixaban in Japanese patients with atrial fibrillation. **Pharmacogenet Genomics.** 27: 329-336, 2017
26. 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.** 40: 600-604, 2017
27. Sonoda K, [Ohno S](#), Otsuki S, Kato K, Yagihara N, Watanabe H, Makiyama T, 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: 644-650, 2017
28. Nishiuchi S, Makiyama T, Aiba T, Nakajima K, Hirose S, Kohjitani H, Yamamoto Y, Harita T, Hayano M, Wuriyanghai Y, Chen J, Sasaki K, Yagihara N, Ishikawa T, Onoue K, Murakoshi N, Watanabe I, Ohkubo K, Watanabe H, [Ohno S](#), Doi T, Shizuta S, Minamino T, Saito Y, Oginosawa Y, Nogami A, Aonuma K, Kusano K, Makita N, Shimizu W, [Horie M](#), Kimura T. Gene-based risk stratification for

- cardiac disorders in LMNA mutation carriers. **Circ Cardiovasc Genet.** 10: e001603, 2017
29. Wada Y, Ohno S, Aiba T, Horie M. Unique genetic background and outcome of non-Caucasian Japanese probands with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. **Mol Genet Genomic Med.** 5: 639-651, 2017
30. Kojima A, Shikata F, Okamura T, Higaki T, Ohno S, Horie M, Uchita S, Kawanishi Y, Namiguchi K, Yasugi T, Izutani H. Refractory ventricular fibrillations after surgical repair of atrial septal defects in a patient with CACNA1C gene mutation. **J Cardiothorac Surg** 12: 118, 2017
31. 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 Ca<sup>2+</sup> release and short-coupled torsade de pointe ventricular arrhythmia. **Heart Rhythm** 14: 98-107, 2017
32. Nakagawa Y, Nishikimi T, Sakai H, Ohno S, Kinoshita H, Inazumi H, Moriuchi K, Kuwahara K, Horie M, Kimura T. Macro-pro-B-type natriuretic peptide (proBNP) and hidden macro-N-terminal proBNP: Case report. **Clin Biochem** 52: 148-152, 2018
33. Saito A, Ohno S, Nuruki N, Nomura Y, Horie M, Yoshinaga M. Three cases of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia with prolonged QT intervals including two cases of compound mutations. **J Arrhythmia** (in press)
34. Ozawa J, Ohno S, Saito H, Saitoh A, Matsuura H, Horie M. A novel CACNA1C mutation identified in a patient with Timothy syndrome without syndactyly exerts both marked loss-and-gain of function effects. **Heart Rhythm Case Reports** (in press)
35. Wu J, Mizusawa Y, Ohno S, Ding W-G, Higaki T, Wang Q, Makiyama T, Itoh H, Toyoda F, James AF, Hancox JC, Matsuura H, Horie M. Who is the pathogenic culprit? A LQTS family with three compound genetic mutations. **Scientific Reports** (in press)
36. Ueshima S, Hira D, Kimura Y, Fujii R, Tomitsuka C, Yamane T, Tabuchi Y, Ozawa T, Itoh H, Ohno S, Horie M, Terada T, Katsura T. Population pharmacokinetics and pharmacogenomics of apixaban in Japanese adult patients with atrial fibrillation. **Br J Clin Pharmacol** (in press)
37. Fukumoto D, Ding W-G, Wada Y, Fujii Y, Ichikawa M, Takayama K, Fukuyama M, Kato K, Itoh H, Makiyama T, Omatsu-Kanbe M, Matsuura H, Horie M, Ohno S. Novel intracellular transport-refractory mutations in KCNH2 identified in patients with symptomatic long QT syndrome. **J Cardiol** 71: 401-408, 2018
38. Yagi N, Itoh H, Hisamatsu T, Tomita Y, Kimura H, Fujii Y, Makiyama T, Horie M, Ohno S. A Challenge for Mutation Specific Risk Stratification in Long QT Syndrome Type 1. **J Cardiol** (in press)
39. Sonoda K, Ohno S, Ozawa J, Hayano M, Hattori T, Kobori A, Yahata M, Aburadani I, Watanabe S, Matsumoto Y, Makiyama T, Horie M. Copy Number Variations of SCN5A in Brugada Syndrome. **Heart Rhythm** (in press)
40. Miyata K, Ohno S, Itoh H, Horie M. Bradycardia is a Specific Phenotype of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia Induced by RYR2 Mutations. **Intern Med** (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. 大野聖子 : 不整脈症候群の遺伝子解析による診断と治療への活用、 **Medical Practice** Vol.34, No.6, 989-993, 2017
3. 大野聖子 : QT 延長症候群 — QT 時間だけでは決められない、 **循環器ジャーナル 心電図診断スキルアップ** Vol65, No.2, 327-335, 2017

## 2. 学会発表

### [国際学会]

1. Ohno S, Aizawa Y, Fukuyama M, Makiyama T, Kosaki K, Fukuda K, Horie M. Do desmosome gene mutations cause or modify the Brugada syndrome? (Heart Rhythm 2015, Boston, USA)
2. Sonoda K, Ohno S, Otsuki S, Yagihara N, Watanabe H, Horie M. Quantitative Analysis of PKP2 and Neighboring Genes in a Patient with Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy Caused by Heterozygous PKP2 Deletion. (Heart Rhythm 2015, Boston, USA)
3. 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 M: Triggers of cardiac events in RYR2 positive CPVT patients before and after optimal medical treatment. Importance of exercise restriction and avoidance of emotional stress especially in younger patient. (Heart Rhythm 2015, Boston, USA)
4. Ichikawa M, Ohno S, Fujii Y, Ozawa J, Sonoda K, Fukuyama M, Kato K, Itoh H, Horie M. Arrhythmogenic ventricular cardiomyopathy with peculiar ventricular aneurysm and TMEM43 mutations. (EHRA EUROPACE – CARDIOSTIM 2015, Milan, Italy)
5. Fukuyama M, Ohno S, Ichikawa M, Makiyama T, Horie M. SCN10A polymorphisms are associated with the clinical severity of probands with sodium channelopathies. (EHRA EUROPACE – CARDIOSTIM 2015, Milan, Italy)
6. Sonoda K, Ohno S, Ichikawa M, Fujii Y, Wang Q, Kato K, Fukuyama M, Ito H, Hayashi H, Horie M. AKAP9 mutations identified in young patients with idiopathic ventricular fibrillation or polymorphic ventricular tachycardia. (ESC CONGRESS 2015, London, England)
7. Nishiuchi S, Makiyama T, Sasaki K, Khojistani Y, Ohno S, Yoshida Y, Doi T, Shizuta S, Horie M, Kimura T. Abnormal expression of cardiac ion channels-associated genes in lamin A/C-related cardiomyopathy-specific induced pluripotent stem cell derived cardiomyocytes. (ESC CONGRESS 2015, London, England)
8. Chen J, Makiyama T, Wuriyanghai Y, Ohno S, Ueyama T, Shimizu A, Horie M, Kimura T. Cardiac sodium channel mutation associated with epinephrine-induced QT prolongation and sinus node dysfunction. (ESC CONGRESS 2015, London, England)
9. Ozawa J, Ohno S, Fujii Y, Makiyama T, Suzuki H, Saitoh A, Horie M. Differential Diagnosis of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia vs. Long QT Syndrome Type 1: A Modified Schwartz Scoring. (AHA Scientific Sessions 2015, Orlando, USA)
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. Modelling Long-QT Syndrome Associated With a Calmodulin Mutation Using Human Induced Pluripotent Stem Cells. (AHA Scientific Sessions 2015, Orlando, USA)
11. Ohno S. Case 4: Learning from Challenging Genetic Heart Disease Cases. (APHRS2015, Melbourne, Australia)
12. Ohno S. CPVT: Challenging inherited arrhythmia syndromes: the latest. (APHRS2015, Melbourne, Australia)
13. Ohno S. Brady and Atrial Arrhythmias in CPVT Patients with RYR2 Mutations (APHRS2015, Melbourne, Australia)
14. Ohno S, Horie M. Left ventricular non-compaction (APHRS2015, Melbourne, Australia)
15. Wada Y, Ohno S, Wuriyanghai Y, Makiyama T, Horie M. Exercise Inducible Polymorphic Ventricular Tachycardia Depending on the Different RYR2 Mutation Spectrum. APHRS2017. (2017.9.14-17. Yokohama)
16. Fukumoto D, Ohno S, Wada Y, Fujii Y, Ichikawa M, Takayama K, Fukuyama M, Itoh H, Ding WG, Matsuura H, Horie M. Novel N-Terminal KCNH2

- Mutations Identified in Symptomatic Long QT Syndrome Patients. APHRS2017. (2017.9.14-17. Yokohama)
17. Aiba T, Ohno S, Ono M, Shigemizu D, Toyoda F, Miake J, Hagiwara A, Shinohara T, Okumura S, Toda T, Satake W, Tsunoda T, Shimamoto K, Sekine A, Takahashi A, Miyamoto Y, Tanaka T, Kusano K, Horie M, Shimizu W. KCNJ3 N496H A Rare Variant in Japanese as a Cause of Susceptible Gene for Ventricular Fibrillation in Overlap Syndromes between LQT and CPVT. APHRS2017. (2017.9.14-17. Yokohama)
  18. Takayama K, Ohno S, Horie M. Severe Phenotype of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia Caused by Double RYR2 Mutations. APHRS2017. (2017.9.14-17. Yokohama)
  19. Fukuyama M, Ohno S, Takayama K, Ichikawa M, Fukumoto D, Horie M. Novel RYR2 Mutations Causative for Long QT Syndromes. APHRS2017. (2017.9.14-17. Yokohama)
  20. Ichikawa M, Ohno S, Fukumoto D, Takayama K, Wada Y, Fukuyama M, Makiyama T, Itoh H, Horie M. Next-Generation Sequencing Is One of the Promising Ways for Identifying Copy Number Variations in Patients with Inherited Primary Arrhythmia Syndromes. APHRS2017. (2017.9.14-17. Yokohama)
  21. Ohno S. RYR2 Mutations in LQTS APHRS2017. (2017.9.14-17. Yokohama)
  22. Ohno S. Genetics in ARVC/D (2017.9.14-17. Yokohama)
  23. Ohno S. Pharmacological Therapy in Patients with ARVC (2017.9.14-17. Yokohama)
  24. Ohno S, Ozawa J, Fukuyama M, Horie M. High frequency of CACNA1C mutation carriers in genotyped LQTS patients (2017. 8. 26-30. Spain)
  25. Aoki H, Ohno S, Fukuyama M, Yoshinaga M, Horie M. SCN10A Mutations Related with Bradycardia and Conduction Block in Young Patients. ESC Congress 2017. (2017. 8. 26-30. Spain)
  26. Fukuyama M, Ohno S, Takayama K, Ichikawa M, Horie M. Novel RYR2 mutations causative for long QT syndromes. ESC Congress 2017. (2017. 8. 26-30. Spain)
  27. Ichikawa M, Ohno S, Fukumoto D, Takayama K, Wada Y, Fukuyama M, Makiyama T, Itoh H, Horie M. Identification of copy number variations by next generation sequencer in patients with inherited primary arrhythmia syndromes. ESC Congress 2017. (2017. 8. 26-30. Spain)
  28. Takayama K, Ohno S, Ding W-G, Kise H, Hoshiai M, Matsuura H, Horie M. Early Repolarization Syndrome Caused by a de novo KCND3 Gain-of-Function Mutation. AHA2017. (2017.11.11-13. Anaheim.)
- [国内学会]
1. Ohno S, Horie M. What is Needed for Cardiologists Who Engage Themselves in Childcare (第 79 回日本循環器学会総会・学術集会, 2015 シンポジウム)
  2. Fukuyama M, Ohno S, Wang Q, Shirayama T, Itoh H, Horie M: Nonsense-Mediated mRNA Decay due to a CACNA1C Splicing Mutation in a Patient with Brugada Syndrome (第 30 回日本不整脈学会学術大会, 2015 最優秀研究奨励賞受賞)
  3. Ohno S, Wada Y, Sonoda K, Horie M: Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy from the Genetic Basis to the Clinical Symptoms (第 30 回日本不整脈学会学術大会, 2015 シンポジウム)
  4. 大野聖子, 堀江 稔. 「QT 延長症候群の遺伝子診断と臨床への活用」(第 63 回日本心臓病学会学術集会 2015 シンポジウム)
  5. 大野聖子, 堀江 稔. 「カテコラミン誘発性多型性心室頻拍患者に同定された RYR2 変異の遺伝に関する性差」日本人類遺伝学会第 60 回大会 2015
  6. 大野聖子. Can We Detect and Know All the Pathogenic Mutations by Next Generation Sequencer in Patients with Inherited Cardiovascular Diseases? 次世代シーケンサーで全部わかるの? JCS2017 (2017.3.17-19, 金沢)
  7. 大野聖子. カテコラミン誘発多形性心室頻拍最近の話題 小児循環器病学会 遺伝性不整脈のブレイクスルー (2017.7.7 浜松)



8. 大野聖子. 総論ーゲノム医学の基礎 第32回犬山  
不整脈カンファランス (2017.8.19)

**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 |