

## 小児期心筋症患者の遺伝的背景の解明

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】特発性心筋症の主な原因は、拡張型心筋症（DCM）および肥大型心筋症（HCM）についてはサルコメア関連遺伝子変異、不整脈原性右室心筋症（ARVC）についてはデスモゾーム関連遺伝子変異である。ところが小児期心筋症患者における遺伝子変異解析は十分に実施されているとは言えない。そこで本研究では、小児期心筋症患者の遺伝子解析を実施し、原因遺伝子やその頻度、変異タイプなどにつき明らかにする。【対象と方法】対象は 2015 年 4 月から 2018 年 3 月までに遺伝子解析を希望した特発性心筋症の発端者 98 人（DCM15 人、HCM23 人、ARVC60 人）。このうち、診断時年齢が 20 歳以下の患者は 26 人。心筋症関連遺伝子を搭載した遺伝子パネルを作成し、次世代シーケンサー（Next Generation Sequencer, NGS）で解析を行った。同定された変異は In silico の変異予測ソフト、コホートデータベースでの変異頻度を参考に病原性のある変異と診断した。【結果】それぞれの疾患での遺伝子変異同定率は、成人を含めた患者群では DCM60%、HCM70%、ARVC45%であった。診断時年齢が 20 歳以下の患者群では DCM の遺伝子変異同定率は 75%、HCM は 73%であった。一方、ARVC 関連遺伝子変異キャリアはいなかった。【結論】若年者では ARVC を疑われた患者の遺伝子変異同定率は低い、DCM 及び HCM では遺伝子変異同定率が高く、家族の早期診断や臨床像の解明に役立つと考えられる。

### A. 研究目的

特発性心筋症の主な原因は、拡張型心筋症（Dilated cardiomyopathy, DCM）および肥大型心筋症（Hypertrophic cardiomyopathy, HCM）ではサルコメア関連遺伝子変異（*MYH7*, *MYBPC3* など）、不整脈原性右室心筋症（Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy, ARVC）ではデスモゾーム関連遺伝子変異である。2018 年にアメリカ心不全学会とアメリカ臨床遺伝学会が合同で発表したガイドライン（参考文献 1）では、上記 3 疾患の遺伝学的検査を推奨している。一方日本では特発性心筋症に対する遺伝学的検査はあまり実施されておらず、小児期心筋症患者の遺伝学的背景は不明な点が多い。そこで本研究では、心筋症遺伝子パネル及び次世代シ

ークエンサーを用いて遺伝子解析を行い、小児期心筋症患者の遺伝的背景を明らかにすることを目的とする。

### B. 研究方法

対象患者：2015 年 4 月から 2018 年 3 月までに遺伝子解析を希望した特発性心筋症の発端者 98 人（DCM15 人、HCM23 人、ARVC60 人）。このうち、診断時年齢が 20 歳以下の患者は 26 人（表 1）。

	患者数 (男性)	遺伝子検査時年齢
DCM	4 (2)	9.5 ± 4.7
HCM	15 (11)	14.9 ± 5.8
ARVC	7 (5)	10.6 ± 5.0

検査方法：DCM および HCM については ClearSeq Halo HS 心筋症リサーチパネル (Agilent Technology, CA)、ARVC については PKP2, DSG2, DSC2, JUP, DSP を含んだ HaloPlex HS カスタムパネル (Agilent Technology, CA) でサンプル調整を行った。調整後サンプルを次世代シーケンサーMiSeq (Illumina, CA)で泳動した。泳動後のFASTQ ファイルは SureCall ソフトウェア (Agilent, Technology, CA) または CLC Genomic Workbench (QIAGEN, Venlo, Netherlands)を用いて解析を行った。同定した変異については、3種類のアミノ酸置換予測ソフト、PolyPhen2 (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>), SIFT (<http://sift.jcvi.org/>), CADD (<http://cadd.gs.washington.edu/home>) で重症度を評価した。また、コホートゲノムデータベース, gnomAD (<http://gnomad.broadinstitute.org/>), ExAC, (<http://exac.broadinstitute.org/>), HGVD (<http://www.hgvd.genome.med.kyoto-u.ac.jp/index.html>) を用いて変異頻度を評価し病原性を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は臨床研究および遺伝子解析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は、研究責任者及び分担研究者の研究室内にて管理され、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

遺伝子変異同定率は、成人を含めた患者群では DCM60%、HCM70%、ARVC45%であった。しかし心筋症診断時年齢 20 歳以下の ARVC 疑いの患者ではデスモゾーム関連遺伝子変異は同定されなかった。

DCM および HCM 患者の変異同定率は、それぞれ 75%と 73%で、同定された変異は表 2 の通り。

DCM では LMNA, MYH7, TTN に変異を同定し

た。HCM では一般的に HCM 患者で頻度が高いとされる MYH7 変異と MYBPC3 変異をそれぞれ 3 人と 1 人に同定した。同定した MYBPC3 変異はスプライスエラー変異であった。また Troponin T をコードする TNNT2 変異を 2 名に同定した。

### D. 考察

今回、DCM と HCM 患者においては、高い頻度で遺伝子変異を同定した。しかし ARVC 患者には変異を同定しなかった。この理由として、ARVC と診断される年齢は 30 代から 40 代であり、小児期に同様の病態を呈していても、いわゆる ARVC 以外の疾患を診断している可能性がある。ただ若年者、特にアスリートの突然死の原因として ARVC は重要であり、今回の結果がすぐに小児 ARVC の遺伝子診断を否定するものではない。以前われわれは、17 歳で心肺停止を生じた ARVC 症例について報告している (参考文献 2)。

心筋症における変異の病原性は評価が困難で、今回はアミノ酸置換機能予測ソフト及び健常人コホートでの変異頻度をもって評価した。しかし TTN に代表されるような大きな遺伝子では、これらの評価項目のみで病原性を明らかにするのは難しい。今回同定した変異のいくつかは、低頻度ながら健常人コホートにも同定されており、病原性を確認するためには、家族内の検索やモデル動物等による変異タンパクの機能解析が必要である。

### E. 結論

本研究では DCM および HCM 患者に高頻度に遺伝子変異を同定し、家族内の検索等に有効であると考えられる。しかし、遺伝子変異にもなる病態を明らかにするためには、さらに多数の患者群の遺伝子解析および予後評価が必要である。

## 参考文献

- 1) Hershberger RE, et al.: Journal of cardiac failure, 2018 in press
- 2) Ohno S, et al.: Circ J, 77:1534-1542,2013

## 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, Shiraiishi 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, Khojitani 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型性心室頻拍最近の話題 小児循環器病学会 遺伝性不整脈のプレ

- ークスルー (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レンス (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 |



表 2 本研究で同定された遺伝子変異

遺伝子変異			変異重症度予測ソフト				健常人コホート変異頻度 (MAF)		
遺伝子	塩基置換	アミノ酸置換	rs ID	PolyPhen2	SIFT	CADD	gnomAD	ExAC	HGVD
<b>DCM</b>									
<i>LMNA</i>	1286G>A	R429H	rs61444459	probably_damaging	deleterious	34	0.00001963	0.0000935	-
<i>MYH7</i>	1174T>C	S392P	-	probably_damaging	tolerated	24.6	-	-	-
<i>TTN</i>	49523G>A	R16508Q	rs760052770	probably_damaging	deleterious	23.5	0.00001225	0.00001225	-
<b>HCM</b>									
<i>MYBPC3</i>	2067+1G>A	splice error	-	-	-	25.2	-	-	-
<i>MYH7</i>	1871A>G	Y624C	rs727504291	probably_damaging	deleterious	27.3	-	-	-
<i>MYH7</i>	2155C>T	R719W	rs121913637	probably_damaging	deleterious	34	0.00003231	-	-
<i>MYH7</i>	3158G>A	R1053Q	rs587782962	probably_damaging	deleterious	35	0.00006493	0.00006903	-
<i>MYL3</i>	170C>G	A57G	rs139794067	possibly_damaging	tolerated	24.7	0.0000731	0.00009066	-
<i>LDB3</i>	869A>G	Q290R	-	probably_damaging	tolerated	23.8	-	-	-
<i>TNNT2</i>	373C>T	R125C	rs397516463	probably_damaging	deleterious	28.1	-	-	-
<i>TNNT2</i>	304C>T	R102W	rs397516456	probably_damaging	deleterious	34	0.000004062	0.000008238	-
<i>TPM1</i>	67G>A	E23K	rs199476302	possibly_damaging	deleterious	31	-	-	-
<i>MYH6</i>	4727G>A	R1576Q	rs771898553	probably_damaging	tolerated	29.6	0.00005052	0.00003298	-
<i>TTN</i>	61624C>G	R20542G	rs781330566	probably_damaging	Tolerated	23.4	0.000008166	0.000008166	-

MAF: Minor allele frequency