

## 遺伝性不整脈患者の次世代シーケンサーを使用した遺伝子解析結果と 臨床診断および臨床的特徴との比較研究

研究分担者 大野聖子<sup>1)</sup>

研究協力者 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 アジア疫学研究センター

### 研究要旨

【目的】 遺伝性不整脈疾患に対する次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析において、臨床診断と遺伝子解析結果、および対象患者の臨床的特徴を明らかにする。【対象と方法】 対象患者は遺伝性不整脈の原因遺伝子変異検索のため、2017年4月1日から2019年12月31日までに滋賀医科大学遺伝性不整脈データベースに登録された発端者650人。遺伝性不整脈関連の58遺伝子について、遺伝子パネルをデザインし、小型次世代シーケンサー (NGS) で解析を行った。【結果】 対象疾患患者は先天性QT延長症候群 (LQTS) が最も多く361人、Brugada症候群が60人、カテコラミン誘発性多形性心室頻拍 (CPVT) 42人、不整脈原性右室心筋症39人等であった。臨床診断でLQTSと診断され、CPAで発症した34人中1人にRYR2変異を同定し、のちにCPVTと診断された。一方、心室期外収縮頻発のためCPVTと診断された患者にLQTSの原因遺伝子変異が同定され、遺伝子診断が鑑別に有効であった。CALM1およびCALM2は2012年以降にLQTS・CPVTの原因遺伝子として報告された新しい遺伝子だが、LQTS・CPVTと診断された患者のうち4人に同定し、いずれも有症状であった。【結論】 NGSを用いた解析により、臨床診断に基づく原因遺伝子以外の遺伝子に変異を同定することが可能であった。また重要な新規遺伝子が存在するため、特に有症状者においては、遺伝子パネルを用いた網羅的な遺伝子スクリーニングが必要と考えられる。

### A. 研究目的

先天性QT延長症候群 (LQTS) を主体とした遺伝性不整脈患者に対して、遺伝子パネルと次世代シーケンサー (NGS) を用いて遺伝子スクリーニングを実施する。これまで解析が困難であったRYR2や新規原因遺伝子を含めた解析を行い、臨床診断と遺伝子解析結果、さらに臨床的特徴との関連を明らかにする。

### B. 研究方法

対象患者は遺伝性不整脈の原因遺伝子変異検索のため、2017年4月1日から2019年12月31日までに滋賀医科大学遺伝性不整脈データベ

スに登録された680家系1577人。このうち64人 (30家系) は2017年3月31日までに発端者が登録されており、新規登録発端者は650人。スクリーニング対象遺伝子を表1にまとめる。これらの対象遺伝子について、HaloPlex custom kit (Agilent technology) と小型NGSであるMiSeq (Illumina) を用いて、発端者の遺伝子スクリーニングを実施した。NGSで同定した変異についてはSanger sequenceで確認し、家族症例が登録されている場合には、Sanger sequenceで発端者に同定された変異を確認した。臨床診断に基づき、発端者の変異・臨床像について検討を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は滋賀医科大学倫理委員会（承認番号 G2011-128）および国立循環器病研究センター倫理委員会（M29-167-4）の承認を受け、対象者または保護者の書面による同意を得て実施している。

表 1 スクリーニング対象遺伝子

AKAP9	DSG2	KCNIP2	SCN10A
ANK2	DSP	KCNJ2	SCN1B
CACNA1C	GJA1	KCNJ3	SCN2B
CACNA2D1	GJA5	KCNJ5	SCN3B
CACNB2	GPD1L	KCNJ8	SCN4B
CALM1	HCN4	KCNN2	SCN5A
CALM2	JUP	KCNQ1	SLC8A1
CALM3	KCNA5	LMNA	SNTA1
CAMK2D	KCND3	MYBPC3	TBX5
CASQ2	KCNE1	MYH6	TCAP
CAV3	KCNE2	NCS1	TMEM43
CHRM2	KCNE3	NKX2-5	TRDN
CTNNA3	KCNE4	PKP2	TRPM4
DPP6	KCNE5	RANGRF	
DSC2	KCNH2	RYR2	

## C. 研究結果

新規に登録された発端者の臨床診断と患者数、性別を表 2 にまとめる。

表 2 対象疾患と発端者数

診断名	発端者	男性	女性	不詳
LQTS	361	130	166	65
BrS	60	52	8	0
CPVT	42	25	17	0
ARVC	39	28	7	4
AF	31	25	6	0
IVF	25	21	3	1
DCM	22	14	2	6
HCM	19	11	4	4
SSS	13	8	5	0
その他の 不整脈疾患	22	12	8	2
その他の 心筋症	16	6	8	2
計	650	332	234	84

LQTS：先天性 QT 延長症候群、BrS：Brugada 症候群、CPVT：カテコラミン誘発性多形性心室頻拍、ARVC：不整脈原性右室心筋症 (LDAC：左室優位型不整脈原性心筋症 含む)、AF：心房細動、IVF：特発性心室細動 (ERS：早期再分極症候群 含む)、DCM：拡張型心筋症、HCM：肥大型心筋症、SSS：洞不全症候群

患者数では LQTS が最も多く、BrS、CPVT が続く。また LQTS では女性の発端者が多いものの、他の疾患では男性患者が多い。患者数の多い LQTS、BrS、CPVT についてその特徴をまとめた。

### C-1. LQTS 患者の特徴

・図 1 に LQTS の遺伝子解析時年齢による男女別の症例数を示す。10 歳までは男性の患者数が多いものの、それ以降は女性の患者が増加している。

・対象者のうち 168 人が無症候で、73 人に失神もしくは torsades de pointes (TdP) が記録されており、34 人は心肺停止 (CPA) を生じていた。

図2に依頼時の症状と人数をまとめる。10代までは学校心臓健診でQT延長を指摘される症例が多く、無症候性の症例が多い。一方、20代以降は有症状のため受診する症例が多くなっている。

・遺伝子解析の結果、140人に変異を同定した。年齢による遺伝子変異同定率を図3に示す。無症候性の患者が多い年齢群では遺伝子変異同定率が低くなっている。変異内訳はLQT1 (KCNQ1) 67人、LQT2 (KCNH2) 45人、LQT3 (SCN5A) 4人、LQT7 (KCNJ2) 3人、LQT8 (CACNA1C) 9人、RYR2 12人であった。RYR2変異の病原性については、次の2項目を満たすものを変異とカウントしている；

1) 健常人データベースで報告がない、2) 3つの機能予測ソフトですべて重症の機能異常を示唆する。

ただし、病原性が明らかでない変異 (Variant of Unknown Significance, VUS) が含まれている可能性が残されている。

・同定された変異の年齢別の遺伝型を図4にまとめる。LQT1・LQT2はどの年代でも高頻度に同定されている。0歳でLQT1と診断された2人は無症状で、親がLQTSと診断されているものの、遺伝子解析が実施されていなかった。LQT8は9人中8人が20歳までに同定されており、無症候性の症例にも同定されている。LQT15は著名なQT延長によるAV blockを生じていた0歳児とCPAで発症した4歳児に同定された。遺伝型が同定された患者で症状を呈した症例はLQT1で7歳以降、LQT2で8歳以降であった。未就学児で症状を呈していたのは、LQT15の4歳児のみであり、TdPが記録された最低年齢はLQT8の0歳であった。

・CPAを生じた34症例において、11人に原因となる遺伝子変異が同定された。LQT2は5人で、全員女性であり、診断時の平均年齢は31.8±8.1歳だった。LQT1は3人(女性2名)であったが、診断時平均年齢は70.3±12.6歳で、全員二次性のLQTSであった。残る3人

は、RYR2変異陽性で臨床像からのちにCPVTと診断された6歳女児、軽労作時にCPAとなったLQT8の10歳女児、運動時にCPAとなったLQT15の4歳男児 (Fujita S, et al.: *Pediatr Int*, 61:852-858,2019) であった。

### C-2. Brugada 症候群患者の特徴

BrS 疑いで紹介された60人の年齢中央値は37.5(2-69)歳であった。10人(女性4人)にSCN5A変異を同定した。SCN5A変異陽性者と陰性者の年齢中央値は25.5(2-50)歳と39.0(5-69)歳であり、変異陽性の方が若い傾向にあった。10人中、1人のみがCPAを生じており、残りの9人は全て無症候性であった。同定された変異はミスセンス変異7、ナンセンス変異2、フレームシフト変異1であった。女性患者の詳細を表3にまとめる。

表3 SCN5A 陽性女性 Brugada 症候群症例

診断時		
症例	年齢	診断の契機
1	4	川崎病フォロー中に Brugada 型心電図記録
2	26	SSS 精査時に Brugada 型心電図記録
3	36	家族の突然死精査
4	50	SSS 精査時に Brugada 型心電図記録

### C-3. CPVT 患者の特徴

・CPVT疑いで紹介された症例の年齢中央値は11(0-50)歳であり、男性(10(0-50)歳)の方が女性(14(3-44)歳)よりも若年だった(P=0.01)。

遺伝子依頼解析時の症状はCPA18人、心室期外収縮頻発(PVCs)12人、失神10人で2人は不詳。

・23人(55%)に原因遺伝子変異を同定し、CPVTの主要な原因遺伝子であるRYR2変異保持者が18人、CACNA1C、CALM1、CALM2、

SCN5A, KCNJ2 の変異保持者が 1 人ずつであった。CACNA1C、SCN5A 変異キャリアは PVC が頻発していたため CPVT 疑いとされたが、LQTS との鑑別が困難な症例であり、KCNJ2 変異キャリアは後に LQT7 と診断されている。

・ RYR2 変異キャリアの年齢は男性が 7 (3-12) 歳なのに対し、女性は 14.5 (9-40) 歳であり、有意に男性の方が若年であった ( $P=0.002$ )。13 歳以降の男性では、頻発する PVC や CPA で CPVT と診断された場合でも RYR2 変異は同定されなかった。

・ CPA で CPVT と診断された 18 人中 10 人に遺伝子変異を同定し、RYR2 変異 7 人、CALM1、CACNA1C、SCN5A 変異が 1 人ずつであった。一方、RYR2 変異を同定した 18 人において、診断時の症状は CPA 7 人、失神 8 人、PVCs 2 人、不詳 1 人であり、PVCs のみで診断される症例は少なかった。

#### D. 考察

今回、遺伝子パネルと次世代シーケンサーを用いて遺伝子解析を実施した遺伝性不整脈の発端者 650 人についてまとめた。

LQTS 患者では LQT1 および LQT2 の頻度が高いものの、今回、これらの遺伝型で若年時に症状を呈した症例はなく、若年発症者は LQT8 または LQT15 であった。そのため若年発症者においては、LQT1-3 以外の遺伝型についても考慮すべきと考えられる。

一般的に、BrS は男性優位であることが知られており、今回解析を実施した BrS 患者 60 人中 8 人 (13%) が女性であった。ところが BrS 患者で SCN5A 変異が同定された 10 人中 4 人 (40%) が女性であった。そのうち 2 人は、SSS 精査中に Brugada 型心電図が記録されており、のちの間診で突然死の家族歴が明らかになっている。SSS 患者に対する詳細な問診と頻回の心電図記録で、突然死家系の病態が明らかになる可能性がある。

CPVT は運動や情動を契機に PVC から多形性心室頻拍を生じる疾患であり、LQT1 との鑑別に挙げられる。今回の対象者で CPA を来した症例のうち、LQT1 の 3 名はいずれも高齢発症の二次性 LQTS であったのに対し、CPVT と診断され RYR2 変異キャリアである 7 人中 6 人が 12 歳以下であった。このことから、発症状況から LQT1 が疑われる場合でも、CPA を来すような場合には、CPVT を念頭において、RYR2 のスクリーニングを実施する必要がある。

#### E. 結論

遺伝性不整脈患者に対し、遺伝子パネルと次世代シーケンサーを用い網羅的な解析をすることで、疾患の対象遺伝子以外の変異や稀な遺伝子に変異を同定することができた。症状を呈しながら原因遺伝子変異が同定されない場合には、解析対象遺伝子を増やすことで、変異が同定される可能性がある。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

###### [英文]

1. Shimizu A, Zankov DP, Sato A, Komeno M, Toyoda F, Yamazaki S, Makita T, Noda T, Ikawa M, Asano Y, Miyashita Y, Takashima S, Morita H, Ishikawa T, Makita N, Hitosugi M, Matsuura H, Ohno S, Horie M and Ogita H. Identification of transmembrane protein 168 mutation in familial Brugada syndrome. **FASEB J** : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology. 2020.
2. Nozaki Y, Kato Y, Uike K, Yamamura K, Kikuchi M, Yasuda M, Ohno S, Horie M, Murayama T, Kurebayashi N and Horigome H. Co-Phenotype of Left Ventricular Non-Compaction Cardiomyopathy and Atypical Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia in Association With R169Q, a Ryanodine Receptor Type 2 Missense Mutation. **Circ J**. 2020;84:226-234.
3. Fukuyama M, Ohno S, Ozawa J, Kato K, Makiyama T, Nakagawa Y and Horie M. High Prevalence of Late-

- Appearing T-Wave in Patients With Long QT Syndrome Type 8. **Circ J.** 2020;84:559-568.
4. Yokokawa T, Ichimura S, Hijioka N, Kaneshiro T, Yoshihisa A, Kunii H, Nakazato K, Ishida T, Suzuki O, Ohno S, Aiba T, Ohtani H and Takeishi Y. Case reports of a c.475G>T, p.E159\* lamin A/C mutation with a family history of conduction disorder, dilated cardiomyopathy and sudden cardiac death. **BMC Cardiovascular Disorders.** 2019;19:298.
  5. 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 and Takashima S. Mutant KCNJ3 and KCNJ5 Potassium Channels as Novel Molecular Targets in Bradyarrhythmias and Atrial Fibrillation. **Circulation.** 2019;139:2157-2169.
  6. Wu Q, Hayashi H, Hira D, Sonoda K, Ueshima S, Ohno S, Makiyama T, Terada T, Katsura T, Miura K and Horie M. Genetic variants of alcohol-metabolizing enzymes in Brugada syndrome: Insights into syncope after drinking alcohol. **J Arrhythm.** 2019;35:752-759.
  7. Wakisaka KT, Tanaka R, Hirashima T, Muraoka Y, Azuma Y, Yoshida H, Tokuda T, Asada S, Suda K, Ichiyanagi K, Ohno S, Itoh M and Yamaguchi M. Novel roles of Drosophila FUS and Aub responsible for piRNA biogenesis in neuronal disorders. **Brain research.** 2019;1708:207-219.
  8. van der Werf C, Lieve KV, Bos JM, Lane CM, Denjoy I, Roses-Noguer F, Aiba T, Wada Y, Ingles J, Leren IS, Rudic B, Schwartz PJ, Maltret A, Sacher F, Skinner JR, Krahn AD, Roston TM, Tfelt-Hansen J, Swan H, Robyns T, Ohno S, Roberts JD, van den Berg MP, Kammeraad JA, Probst V, Kannankeril PJ, Blom NA, Behr ER, Borggrefe M, Haugaa KH, Semsarian C, Horie M, Shimizu W, Till JA, Leenhardt A, Ackerman MJ and Wilde AA. Implantable cardioverter-defibrillators in previously undiagnosed patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia resuscitated from sudden cardiac arrest. **Eur Heart J.** 2019;40:2953-2961.
  9. Takayama K, Ohno S, Ding WG, Ashihara T, Fukumoto D, Wada Y, Makiyama T, Kise H, Hoshiai M, Matsuura H and Horie M. A de novo gain-of-function KCND3 mutation in early repolarization syndrome. **Heart Rhythm.** 2019;16:1698-1706.
  10. Takaki T, Inagaki A, Chonabayashi K, Inoue K, Miki K, Ohno S, Makiyama T, Horie M and Yoshida Y. Optical Recording of Action Potentials in Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiac Single Cells and Monolayers Generated from Long QT Syndrome Type 1 Patients. **Stem Cells Int.** 2019;2019:7532657.
  11. 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 and Aiba T. Association of Genetic and Clinical Aspects of Congenital Long QT Syndrome With Life-Threatening Arrhythmias in Japanese Patients. **JAMA Cardiol.** 2019;4:246-254.
  12. Sakamoto N, Natori S, Hosoguchi S, Minoshima A, Noro T, Akasaka K, Sato N, Ohno S, Ikeda Y, Ishibashi-Ueda H, Horie M and Hasebe N. Left-Dominant Arrhythmogenic Cardiomyopathy With Heterozygous Mutations in DSP and MYBPC3. **Circ Cardiovasc Imaging.** 2019;12:e008913.
  13. Kawai H, Watanabe E, Ohno S, Horie M and Ozaki Y. Cardiac Arrest Associated with Both an Anomalous Left Coronary Artery and KCNE1 Polymorphism. **Int Heart J.** 2019;60:1003-1005.
  14. Horigome H, Ishikawa Y, Kokubun N, Yoshinaga M,

- Sumitomo N, Lin L, Kato Y, Tanabe-Kameda Y, Ohno S, Nagashima M and Horie M. Multivariate analysis of TU wave complex on electrocardiogram in Andersen-Tawil syndrome with KCNJ2 mutations. **Ann Noninvasive Electrocardiol.** 2019:e12721.
15. Honda M, Tsuchimochi H, Hitachi K and Ohno S. Transcriptional cofactor Vgl12 is required for functional adaptations of skeletal muscle induced by chronic overload. **J Cell Physiol.** 2019.
16. Hasegawa K, Morishita T, Miyanaga D, Hisazaki K, Kaseno K, Miyazaki S, Uzui H, Ohno S, Horie M and Tada H. Medical Castration is a Rare but Possible Trigger of Torsade de Pointes and Ventricular Fibrillation. **Int Heart J.** 2019;60:193-198.
17. Fujita S, Nakagawa R, Futatani T, Igarashi N, Fuchigami T, Saito S, Ohno S, Horie M and Hatasaki K. Long QT syndrome with a de novo CALM2 mutation in a 4-year-old boy. **Pediatr Int.** 2019;61:852-858.
18. Dharmawan T, Nakajima T, Ohno S, Iizuka T, Tamura S, Kaneko Y, Horie M and Kurabayashi M. Identification of a novel exon3 deletion of RYR2 in a family with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. **Ann Noninvasive Electrocardiol.** 2019:e12623.
19. Crotti L, Spazzolini C, Tester DJ, Ghidoni A, Baruteau AE, Beckmann BM, Behr ER, Bennett JS, Bezzina CR, Bhuiyan ZA, Celiker A, Cerrone M, Dagradi F, De Ferrari GM, Etheridge SP, Fatah M, Garcia-Pavia P, Al-Ghamdi S, Hamilton RM, Al-Hassnan ZN, Horie M, Jimenez-Jaimez J, Kanter RJ, Kaski JP, Kotta MC, Lahrouchi N, Makita N, Norrish G, Odland HH, Ohno S, Papagiannis J, Parati G, Sekarski N, Tveten K, Vatta M, Webster G, Wilde AAM, Wojciak J, George AL, Ackerman MJ and Schwartz PJ. Calmodulin mutations and life-threatening cardiac arrhythmias: insights from the International Calmodulinopathy Registry. **Eur Heart J.** 2019;40:2964-2975.
20. Yoshinaga M, Kucho Y, Ushinohama H, Ishikawa Y, Ohno S and Ogata H. Autonomic Function and QT Interval During Night-Time Sleep in Infant Long QT Syndrome. **Circ J.** 2018;82:2152-2159.
21. Yagi N, Itoh H, Hisamatsu T, Tomita Y, Kimura H, Fujii Y, Makiyama T, Horie M and Ohno S. A challenge for mutation specific risk stratification in long QT syndrome type 1. **J Cardiol.** 2018;72:56-65.
22. Wuriyanghai Y, Makiyama T, Sasaki K, Kamakura T, Yamamoto Y, Hayano M, Harita T, Nishiuchi S, Chen J, Kohjitani H, Hirose S, Yokoi F, Gao J, Chonabayashi K, Watanabe K, Ohno S, Yoshida Y, Kimura T and Horie M. Complex aberrant splicing in the induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes from a patient with long-QT syndrome carrying KCNQ1-A344Aspl mutation. **Heart Rhythm.** 2018;15:1566-1574.
23. Wu J, Mizusawa Y, Ohno S, Ding WG, Higaki T, Wang Q, Kohjitani H, Makiyama T, Itoh H, Toyoda F, James AF, Hancox JC, Matsuura H and Horie M. A hERG mutation E1039X produced a synergistic lesion on IKs together with KCNQ1-R174C mutation in a LQTS family with three compound mutations. **Sci Rep.** 2018;8:3129.
24. Wakisaka KT, Ichianagi K, Ohno S and Itoh M. Association of zygotic piRNAs derived from paternal P elements with hybrid dysgenesis in Drosophila melanogaster. **Mobile DNA.** 2018;9:7.
25. Ueshima S, Hira D, Kimura Y, Fujii R, Tomitsuka C, Yamane T, Tabuchi Y, Ozawa T, Itoh H, Ohno S, Horie M, Terada T and Katsura T. Population pharmacokinetics and pharmacogenomics of apixaban in Japanese adult patients with atrial fibrillation. **Br J Clin Pharmacol.** 2018;84:1301-1312.
26. Sonoda K, Ohno S, Ozawa J, Hayano M, Hattori T, Kobori A, Yahata M, Aburadani I, Watanabe S, Matsumoto Y, Makiyama T and Horie M. Copy number variations of SCN5A in Brugada syndrome. **Heart Rhythm.** 2018;15:1179-1188.
27. Seki S, Yamashita E, Tanoue K, Nuruki N, Sonoda M, Ohno S, Ishibashi-Ueda H, Tanaka Y and Yoshinaga M. Prediagnostic electrocardiographic and echocardiographic findings of biopsy-proven

- hypertrophic cardiomyopathy. **J Arrhythm.** 2018;34:643-646.
28. Saito A, [Ohno S](#), Nuruki N, Nomura Y, Horie M and Yoshinaga M. Three cases of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia with prolonged QT intervals including two cases of compound mutations. **J Arrhythm.** 2018;34:291-293.
  29. Ozawa J, [Ohno S](#), Saito H, Saitoh A, Matsuura H and Horie M. A novel CACNA1C mutation identified in a patient with Timothy syndrome without syndactyly exerts both marked loss-and-gain of function effects. **HeartRhythm Case Reports.** 2018;4:273-277.
  30. Ozawa J, [Ohno S](#), Fujii Y, Makiyama T, Suzuki H, Saitoh A and Horie M. Differential Diagnosis Between Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia and Long QT Syndrome Type 1-Modified Schwartz Score. **Circ J.** 2018;82:2269-2276.
  31. Nakajima K, Aiba T, Makiyama T, Nishiuchi S, [Ohno S](#), Kato K, Yamamoto Y, Doi T, Shizuta S, Onoue K, Yagihara N, Ishikawa T, Watanabe I, Kawakami H, Oginosawa Y, Murakoshi N, Nogami A, Aonuma K, Saito Y, Kimura T, Yasuda S, Makita N, Shimizu W, Horie M and Kusano K. Clinical Manifestations and Long-Term Mortality in Lamin A/C Mutation Carriers From a Japanese Multicenter Registry. **Circ J.** 2018;28:2707-2714.
  32. Nakagawa Y, Nishikimi T, Sakai H, [Ohno S](#), Kinoshita H, Inazumi H, Moriuchi K, Kuwahara K, Horie M and Kimura T. Macro-pro-B-type natriuretic peptide (proBNP) and hidden macro-N-terminal proBNP: Case report. **Clin Biochem.** 2018;52:148-152.
  33. Murayama T, Ogawa H, Kurebayashi N, [Ohno S](#), Horie M and Sakurai T. A tryptophan residue in the caffeine-binding site of the ryanodine receptor regulates Ca<sup>2+</sup> sensitivity. **Commun Biol.** 2018;1:98.
  34. Miyata K, [Ohno S](#), Itoh H and Horie M. Bradycardia is a Specific Phenotype of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia Induced by RYR2 Mutations. **Intern Med.** (Tokyo, Japan). 2018;57:1813-1817.
  35. Kise H, [Ohno S](#), Kono Y, Yoshizawa M, Harama D, Okafuji A, Toda T, Koizumi K, Hoshiai M, Sugita K and Horie M. Electrical storm in an infant with short - coupled variant of torsade de pointes. **J Arrhythm.** 2018;34:315-318.
  36. Hisamatsu T, Miura K, Ohkubo T, Arima H, Fujiyoshi A, Satoh A, Kadota A, Zaid M, Takashima N, [Ohno S](#), Horie M and Ueshima H. Home blood pressure variability and subclinical atherosclerosis in multiple vascular beds: a population-based study. **J Hypertens.** 2018;36:2193-2203.
  37. Harada M, Suzuki H, [Ohno S](#), Ozawa J, Saitoh A and Horie M. Dynamic QT Changes in Long QT Syndrome Type 8. **Circ J.** 2018;83:1614.
  38. Fukumoto D, Ding WG, Wada Y, Fujii Y, Ichikawa M, Takayama K, Fukuyama M, Kato K, Itoh H, Makiyama T, Omatsu-Kanbe M, Matsuura H, Horie M and [Ohno S](#). Novel intracellular transport-refractory mutations in KCNH2 identified in patients with symptomatic long QT syndrome. **J Cardiol.** 2018;71:401-408.
  39. Fujita S, Nishida K, Irabu H, Nakagawa R, Futatani T, Igarashi N, Usuda K, Nagata Y, [Ohno S](#), Horie M and Hatahaki K. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia managed as orthostatic dysregulation and epilepsy in 11- and 15-year-old sisters. **Pediatr Int.** 2018;60:998-1001.
  40. Aizawa Y, Fujisawa T, Katsumata Y, Kohsaka S, Kunitomi A, [Ohno S](#), Sonoda K, Hayashi H, Hojo R, Fukamizu S, Nagase S, Ito S, Nakajima K, Nishiyama T, Kimura T, Kurita Y, Furukawa Y, Takatsuki S, Ogawa S, Nakazato Y, Sumiyoshi M, Kosaki K, Horie M and Fukuda K. Sex-Dependent Phenotypic Variability of an SCN5A Mutation: Brugada Syndrome and Sick Sinus Syndrome. **J Am Heart Assoc.** 2018;7:e009387.
  41. 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 and 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.** 2017;26:1670-1677.
42. 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 and 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;135:2255-2270.
43. Wakisaka KT, Ichianagi K, Ohno S and Itoh M. Diversity of P-element piRNA production among M' and Q strains and its association with P-M hybrid dysgenesis in *Drosophila melanogaster*. **Mobile DNA.** 2017;8:13.
44. Wada Y, Ohno S, Aiba T and Horie M. Unique genetic background and outcome of non-Caucasian Japanese probands with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. **Mol Genet Genomic Med.** 2017;5:639-651.
45. Sonoda K, Ohno S, Otuki S, Kato K, Yagihara N, Watanabe H, Makiyama T, Minamino T and Horie M. Quantitative analysis of PKP2 and neighbouring genes in a patient with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy caused by heterozygous PKP2 deletion. **Europace.** 2017;19:644-650.
46. Shirai Y, Goya M, Ohno S, Horie M, Doi S, Isobe M and 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. **Pacing Clin Electrophysiol. : PACE.** 2017;40:600-604.
47. Seki A, Ishikawa T, Daumy X, Mishima H, Barc J, Sasaki R, Nishii K, Saito K, Urano M, Ohno S, Otsuki S, Kimoto H, Baruteau AE, Thollet A, Fouchard S, Bonnaud S, Parent P, Shibata Y, Perrin JP, Le Marec H, Hagiwara N, Mercier S, Horie M, Probst V, Yoshiura KI, Redon R, Schott JJ and Makita N. Progressive Atrial Conduction Defects Associated With Bone Malformation Caused by a Connexin-45 Mutation. **J Am Coll Cardiol.** 2017;70:358-370.
48. 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 and Kimura T. Gene-Based Risk Stratification for Cardiac Disorders in LMNA Mutation Carriers. **Circ Cardiovasc Genet.** 2017;10:e001603.
49. 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 and Fukuda K. Flecainide ameliorates arrhythmogenicity through NCX flux in Andersen-Tawil syndrome-iPS cell-derived cardiomyocytes. **Biochem Biophys Rep.** 2017;9:245-256.
50. Kojima A, Shikata F, Okamura T, Higaki T, Ohno S, Horie M, Uchita S, Kawanishi Y, Namiguchi K, Yasugi T and Izutani H. Refractory ventricular fibrillations after surgical repair of atrial septal defects in a patient with CACNA1C gene mutation - case report. **J Cardiothorac Surg.** 2017;12:118.
51. Kimura Y, Noda T, Matsuyama TA, 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 and Kusano K. Heart failure in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: What are the risk factors? **Int J Cardiol.** 2017;241:288-294.



52. 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 and Makita N. Sick sinus syndrome with HCN4 mutations shows early onset and frequent association with atrial fibrillation and left ventricular noncompaction. **Heart Rhythm**. 2017;14:717-724.
53. 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 and Kusano K. Arrhythmia risk and beta-blocker therapy in pregnant women with long QT syndrome. **Heart (British Cardiac Society)**. 2017;17:1374-1379.
54. 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 and Kimura T. Development of a Patient-Derived Induced Pluripotent Stem Cell Model for the Investigation of SCN5A-D1275N-Related Cardiac Sodium Channelopathy. **Circ J**. 2017;81:1783-1791.
55. 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 and 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**. 2017;70:74-79.
56. 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 and Horie M. A type 2 ryanodine receptor variant associated with reduced Ca<sup>2+</sup> release and short-coupled torsades de pointes ventricular arrhythmia. **Heart Rhythm**. 2017;14:98-107.
57. Aoki H, Nakamura Y, Ohno S, Makiyama T and Horie M. Cardiac conduction defects and Brugada syndrome: A family with overlap syndrome carrying a nonsense SCN5A mutation. **J Arrhythm**. 2017;33:35-39.

#### [和文]

1. 大野聖子 「カテコラミン誘発多形性心室頻拍の Precision Medicine」 **医学のあゆみ**, 2019, 13, 1269-1273
2. 大野聖子 「遺伝性不整脈の理解はどこまで進んだか」 **新しい臨床を開拓するための分子循環器病学**, 2019, 156-162
3. 大野聖子 「不整脈原性右室心筋症を識る 不整脈原性右室心筋症の原因・診断・予後について」 **Heart View**, 2019, 23, 1169-1175
4. 大野聖子 「心筋疾患 不整脈原性右室心筋症」 **別冊 循環器症候群(第3版) I**, 2019, 236-241
5. 大野聖子 「不整脈原性右室心筋症」 **医学のあゆみ**, 2019, 268, 715-721
6. 大野聖子 「心筋症・不整脈における遺伝子診断の進歩」 **心臓**, 2019, 51, 1247-1251
7. 大野聖子 「遺伝性不整脈の理解はどこまで進んだか」 **新しい臨床を開拓するための分子循環器病学 南山** 2019; 156-162
8. 大野聖子 「不整脈原性右室心筋症の重症度評価における遺伝子診断の意義」 **循環器内科 科学評論社** 2018; 84, 668-673
9. 大野聖子 「コピー数多型を原因とする遺伝性循環器疾患」 **循環器病研究の進歩 協和企画** 2018; 39, 58-65
10. 大野聖子 「不整脈原性右室心筋症」 **医学のあゆみ 医歯薬出版** 2018; 268, 715-721
11. 大野聖子 「不整脈原性右室心筋症の遺伝子解析」 **循環器内科 科学評論社** 2018; 84, 195-201
12. 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

13. 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. Genetics in Brugada Syndrome, 11th Annual Scientific Session of the KHRS, 2019.6.21-22, Seoul (Korea)
2. Ohno S. Cardiomyopathy Predisposing to SCD: An Update, 11th Annual Scientific Session of the KHRS, 2019.6.21-22, Seoul (Korea)
3. Ohno S., Yoshinaga M, Ozawa J, Fukuyama M, Sato S, Kashiwa A, Yasuda K, Kaneko S, Nakau K, Inukai S, Makiyama T, Aiba T, Suzuki H, Horie M. Mutation specific clinical characteristics in long QT syndrome type 8; severe phenotype in Timothy syndrome patients. ESC2019. 2019.8.31-9.4, Paris (France)
4. Takayama K, Ding WG, Matsuura H, Horie M, Ohno S. Low Dose of Quinidine is Effective to Normalize the Slow Inactivation in Mutant Kv4.3 Channel Identified in an ERS patient. ESC2019. 2019.8.31-9.4, Paris (France)
5. Ohno S., Ozawa J, Sonoda K, Makiyama T, Horie M. Ventricular septum defect can be a key for the early diagnosis of Brugada syndrome in young patients with SCN5A mutations. ASHG2019. 2019.10.15-19, Houston (USA)
6. Sonoda K, Hattori T, Horie M, Ohno S. De novo RYR2 mutations are associated with severe phenotype of CPVT more strongly than inherited ones. ASHG2019. 2019.10.15-19, Houston (USA)
7. Ohno S. Sodium channel cardiomyopathy: genetic and clinical spectrum. APHRS2019. 2019.10.24-27, Bangkok (Thailand)
8. Ohno S. CPVT: Pathophysiological substrate & Risk Stratification APHRS2019. 2019.10.24-27, Bangkok (Thailand)
9. Takayama K, Horie M, Ohno S. High Frequency of Double Mutations in RYR2 and Genes Related to Long QT Syndrome in Patients with Severe Cardiac Symptoms. APHRS2019. 2019.10.24-27, Bangkok (Thailand)
10. Ohno S. "LQTS, Ventricular Arrhythmias and SCD Pathophysiology and Mechanisms Ion Channel Disorders" EHRA2018 Case-based session 18-20 March 2018 Barcelona, Spain
11. Ohno S., VT/VF: Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy (ARVC): From Bench to Bedside APHRS2018 Symposium 17-20 October 2018 Taipei, Taiwan
12. Ohno S., "What is New in the Genetics of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy?" APHRS2018 Symposium 17-20 October 2018 Taipei, Taiwan
13. Hattori T, Sonoda K, Horie M, Ohno S. High Frequency of De Novo KCNJ2 Mutations in Andersen-Tawil Syndrome Patients APHRS2018 Poster 17-20 October 2018 Taipei, Taiwan
14. Sonoda K, Ohno S., Hattori T, Horie M, Functional Change of an SCN5A Mutation Identified in the Patient with Short-Coupled Variant of Torsades de Pointes. APHRS2018 Poster 17-20 October 2018 Taipei, Taiwan
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, Ozawa J, MD, Fukuyama M, MD, Makiyama T, Horie M. An NGS-based genotyping in LQTS; minor genes are no longer minor. 第83回日本循環器学会学術集会. 2019.3.29-3.31, 横浜
2. Ohno S, Sonoda K, Horie M. Genetic Background of ARVC 第83回日本循環器学会学術集会. 2019.3.29-3.31, 横浜
3. Ohno S. Clinical use of genetic analysis for the inherited primary arrhythmia syndromes 第83回日本循環器学会学術集会. 2019.3.29-3.31, 横浜
4. Sonoda K, Ohno S, Aiba T, Horie M. Homozygous DSG2 Variants Cause Severe Phenotype in Arrhythmogenic Right Ventricular 第83回日本循環器学会学術集会. 2019.3.29-3.31, 横浜
5. Hattori T, Sonoda K, Horie M, Ohno S. Lower Frequency of Classical Triad in Andersen-Tawil Syndrome Probands with De Novo KCNJ2 Mutations than Those with Familial Mutations 第83回日本循環器学会学術集会. 2019.3.29-3.31, 横浜
6. Kato K, Ohno S, Makiyama T, Ozawa T, Horie M. Nonsense-mediated mRNA Decay in LMNA Leading to Cardiac Conduction Disturbance and Dilated Cardiomyopathy 第83回日本循環器学会学術集会. 2019.3.29-3.31, 横浜
7. Fukuyama M, Ohno S, Ozawa J, Takayama K, Kato K, Itoh H, Aoki H, Makiyama T, Horie M. Usefulness of Genetic Screening for Long QT Syndrome in the School-Based Electrocardiographic Screening Programs
8. Ohno S. Genetic analysis of inherited primary arrhythmia syndromes in the era of next generation sequencer. 第3回日本循環器学会 基礎研究フォーラム. 2019.9.6-8, 東京
9. Ohno S, Ozawa J, Fukuyama M, Horie M. High Frequency of T-wave Alternans in Long QT Syndrome Patients with Mutations in Calcium Ion Related Gene

- Mutations. 日本人類遺伝学会第64回大会.  
2019.11.6-9, 長崎
10. 大野聖子, 小澤淳一, 今村知彦, 園田桂子, 青木寿明, 吉田葉子, 星野健司, 牧山武, 堀江稔. SCN5A変異陽性の若年者ブルガダ症候群症例には心室中隔欠損を高頻度に合併する. 第24回日本小児心電学会学術集会. 2019.11.29-30. 愛媛
  11. 大野聖子, 高山幸一郎, 園田桂子, 福山恵, 加藤浩一, 堀江稔. カテコラミン誘発性多形性心室頻拍におけるICD治療の実態. 第12回植込みデバイス関連冬季大会. 2020.2.6-8. 名古屋
  12. Ohno S, Sonoda K, Ichikawa M, Yoshinaga M, Horie M. Detection of Copy Number Variations by Next Generation Sequencer, a Missing Genetic Defect 第82回日本循環器学会学術集会 プレナリーセッション (英語) 2018.3.23-3.25
  13. Takayama K, Ohno S, Ding WG, Ashihara T, Kise H, Hoshiiai M, Matsuura H, Horie M.. Early Repolarization Syndrome Caused by a de novo KCND3 Gain-of-Function Mutation 第82回日本循環器学会学術集会シンポジウム (英語) 2018.3.23-3.25
  14. Fukumoto D, Ohno S, Makiyama T, Kubo T, Kitaoka H, Matsuura H, Horie M. Functional Analysis of Mutant Nav1.5 Channels Clarified Severe Phenotype of a Female Patient with Compound SCN5A Mutations. 第82回日本循環器学会学術集会 口頭 (英語) 2018.3.23-3.25
  15. Hirose S, Makiyama T, Melgari D, Wu J, Yokoi F, Wurianghai Y, Yamamoto Y, Khojitani H, Nishiuchi S, Harita T, Hayano M, Yoshimoto J, Ohno S, Yoshida Y, Horie M, Kimura T. Functional Analysis of Mutant Nav1.5 Channels Clarified Severe Phenotype of a Female Patient with Compound SCN5A Mutations. 第82回日本循環器学会学術集会 口頭 (英語) 2018.3.23-3.25
  16. Wurianghai Y, Maiyama T, Nishiuchi S, Yamamoto Y, Hirose S, Hayano M, Harita T, Kohjitani H, Yokoio F, Chonabayashi K, Yoshida Y, Ohno S, Horie M, Kimura T. Development of Homozygous LaminA/C Deficient Human Induced Pluripotent Stem Cell Model for Analyzing the Pathophysiological Mechanism of Lamin A/C-related Cardiomyopathy第82回日本循環器学会学術集会 口頭 (英語) 2018.3.23-3.25
  17. Takaki T, Inoue K, Ohno S, Makiyama T, Horie M, Yoshida Y. Action Potential Analysis in iPSC-derived Single Cardiomyocytes and Cardiomyocyte Monolayers Generated from LQTS Type1 Patients Using Membrane Potential Dye 第82回日本循環器学会学術集会 口頭 (英語) 2018.3.23-3.25
  18. Niwa S, Hayashi K, Fujino N, Ohno S, et al. Genotype Distribution and Prognosis of Japanese Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia Patients 第82回日本循環器学会学術集会 口頭 (英語) 2018.3.23-3.25
  19. Hoshiiai M, Kise H, Kono Y, Hoshizawa M, Koizumi K, Hirose S, Ohno S, Horie M, Sugita K, Toda T. Flecainide and Carvedilol could Prevent Ventricular Tachycardia Attack in a Female Case of Long QT Syndrome Associated with RYR2 Mutation 第82回日本循環器学会学術集会 口頭 (英語) 2018.3.23-3.25
  20. Kashiwa A, Aiba T, Makimoto H, Yamagata K, Shimamoto K, Yagihara N, Watanabe H, Ohno S, Hayashi K, Sumitomo N, Yoshinaga M, Morita H, Miyamoto Y, Makita N, Horie M, Yasuda S, Kusano K, Shimizu W. How should We Evaluate Arrhythmic Risk in Long QT Syndrome Type 1?: Data from a Nationwide Japanese LQT Registry 第82回日本循環器学会学術集会 ポスター (英語) 2018.3.23-3.25
  21. Ozawa J, Ohno S, Watatnabe H, et al. Clinical and Genetic Characteristics of Brugada Syndrome in Children Including Those Diagnosed at a School-based Electrocardiographic Screening Program 第82回日本循環器学会学術集会 ポスター (英語) 2018.3.23-3.25
  22. Yamamoto Y, Maiyama T, Harita T, (他7名), Ohno S, Chonabayashi K, Suda K, Yoshida Y, Horie M, Makita N, Kimura T. The Inactivation of L-type Ca<sup>2+</sup> Channel was Impaired in Human iPSC Cell Model of Long-QT Syndrome with CALM2-D134H Mutation. 第82回日

- 本循環器学会学術集会 ポスター (英語)  
2018.3.23-3.25
23. Sonoda K, Ohno S, Takeru M, Horie M Functional Change of SCN5A Mutations Identified in the Patients with Short-Coupled Variant of Torsades de Pointes 第82回日本循環器学会学術集会 ポスター (日本語) 2018.3.23-3.25
24. Fukuyama M, Ohno S, Takayama K, Ichikawa M, Fukumoto D, Horie M. How to Confirm the Pathogenicity of Gene Variants in Inherited Primary Arrhythmia Syndrome. 第82回日本循環器学会学術集会 ポスター (日本語) 2018.3.23-3.25
25. Yagi N, Itoh H, Hisamatsu T, Ohno S, Horie M. A Challenge for Mutation Specific Risk Stratification in Long QT Syndrome Type 1第82回日本循環器学会学術集会 ポスター (日本語) 2018.3.23-3.25
26. Yokoi F, Makiyama T, Yamamoto Y,(他7名), Ohno S, Toyoda F, Yoshinori Y, Makita N, Horie M, Kimura T. l-cis-Diltiazem Enhances Slowed L-type Calcium Channel Inactivation in CALM2-associated Long-QT Syndrome iPSC Model 第82回日本循環器学会学術集会 ポスター (日本語) 2018.3.23-3.25
27. Hayano M, Makiyama T, Kamakura T, (他8名), Ohno S, Toyoda F, Yoshida Y, Horie M, Kimura T. Human iPSC-Derived Myocyte Model of SCN5A-D1275N-Related Cardiac Sodium Channelopathy Reveals Diminished Sodium Currents Resulting from Enhanced Protein Degradation第82回日本循環器学会学術集会 ポスター (日本語) 2018.3.23-3.25
28. Yagihara N, Watanabe H, Makita N, Horie M, Shimizu W, Ohno S, et al. Identification of Mutations in Causative Genes for Cardiomyopathies in Patients with Arrhythmia Syndromes and Structurally Normal Heart 第82回日本循環器学会学術集会 ポスター (日本語) 2018.3.23-3.25
29. 大野聖子, 和田悠子, 堀江稔. 不整脈原性右室心筋症に特異的な遺伝子変異の病原性を考える 第4回日本心筋症研究会 ポスター 2018.6.2
30. 大野聖子 ゲノム医療を活用した不整脈診療 第66回日本心臓病学会学術集会 シンポジウム 2018.9.7-9.9
31. 大野聖子 遺伝性不整脈の遺伝子診断 第22回日本心不全学会学術集会 シンポジウム 2018.10.11-10.13
32. 大野聖子 QT延長症候群の遺伝子解析と臨床への活用日本人類遺伝学会第63回大会 シンポジウム 2018.10.10-10.13
33. 大野聖子, 中右弘一, 真鍋博美, 吉田葉子, 青木寿明, 藤田修平, 牧山武, 堀江稔. 不整脈を呈するCALM2変異キャリアの特徴 第23回日本小児心電学会学術集会 口頭 (日本語) 2018.11.30-12.1
34. Ohno S, Ozawa J, Fukuyama M, Makiyama T, Horie M. An NGS-based genotyping in LQTS; minor genes are no longer minor 第83回日本循環器学会学術集会 シンポジウム (英語) 2019.3.29-3.31
35. Ohno S, Sonoda K, Horie M. Genetic Background of ARVC第83回日本循環器学会学術集会 ミート・ザ・エキスパート 2019.3.29-3.31
36. Ohno S, Clinical use of genetic analysis for the inherited primary arrhythmia syndromes 第83回日本循環器学会学術集会 会長特別企画 (英語) 2019.3.29-3.31
37. 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)
38. 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)
39. 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 |

図 1. LQTS の遺伝子解析時年齢による男女別の症例数

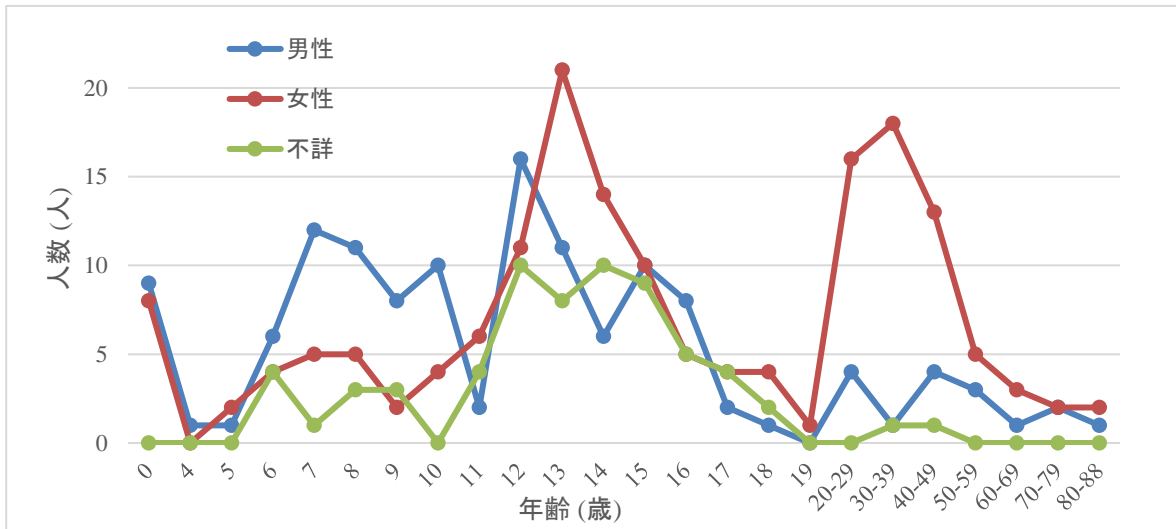


図 2. LQTS の遺伝子解析時の症状と症例数

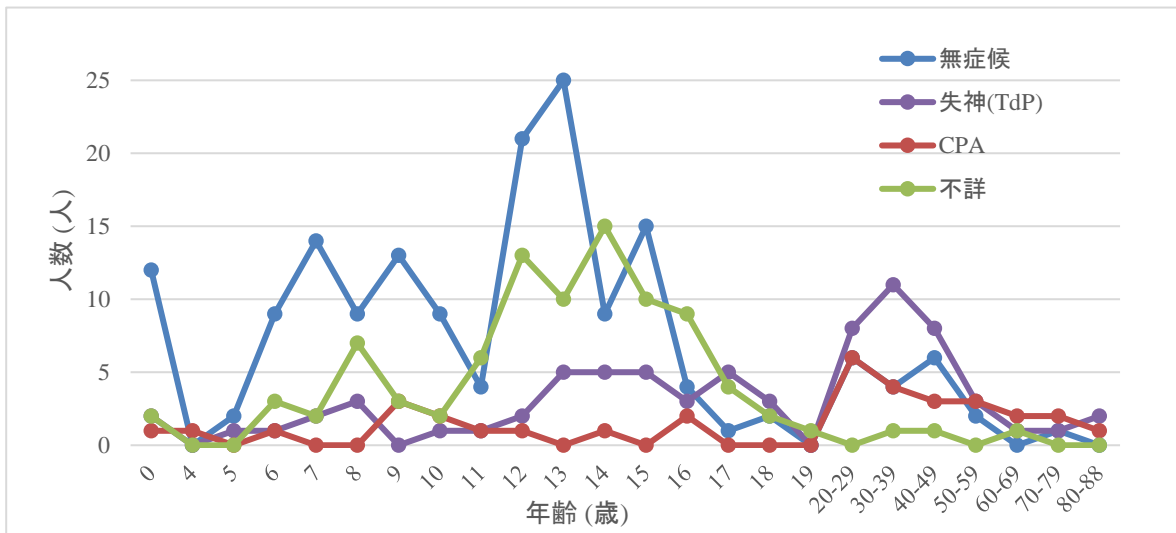


図 3. LQTS 患者の年齢毎の患者数 (棒グラフ・左目盛) と遺伝子変異同定率 (折線グラフ・右目盛)

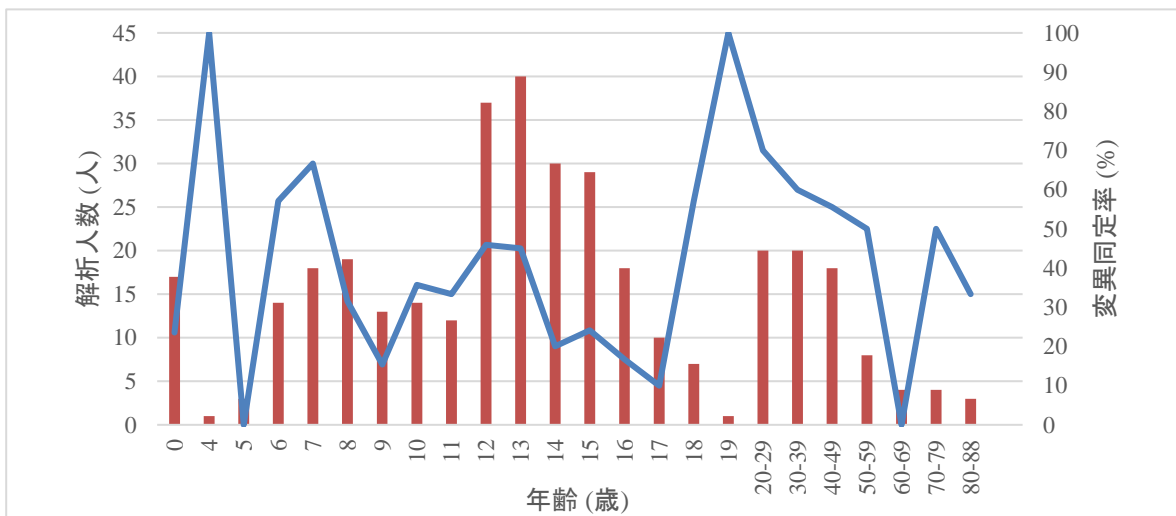


図 4. LQTS 患者の年齢毎の遺伝型

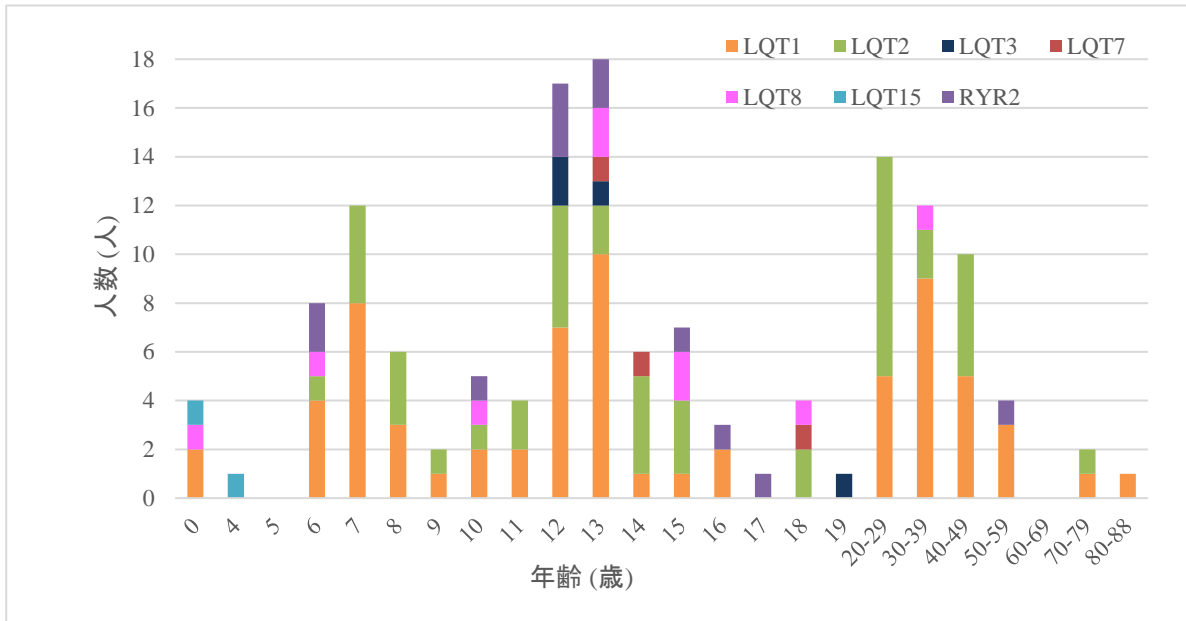


図 5. CPVT 患者の年齢毎の症状 (棒グラフ) と RYR2 変異同定者数 (折線グラフ)

