

な電流を発現し、野生型との共発現ではDNSを示さなかった。この変異では活性化電位のシフトが認められ、電流抑制の機序としては脱活性化の促進を示した。この変異では電流抑制と臨床症状とは一致しなかった。C端側のS818L変異では単独では電流発現を認めなかったが野性型との共発現ではDNSは見られず、膜表面への蛋白発現が少なくTrafficking異常が示唆された。さらにC端側のI122fsでは、電流発現が少ないながらも認められたが、DNSは示さず、不活性化の促進と膜へのTrafficking異常の関与も考慮された。

特発性心室細動のなかでBrugada症候群においてNaチャンネル遺伝子・SCN5Aの変異が報告されているが、我々はBrugada症候群に特徴的な心電図所見を示さない症例にSCN5A遺伝子・S1710L変異を見出し、その機能異常の詳細を報告した。この変異ではチャンネルの孔でフィルター部に近接して存在するために、その電気生理学的性質と薬物に対する反応が異なっていた。

D. 考察

QT延長のひとつであるHERG遺伝子変異における機能異常は様々であり。変異の部位・種類により多様性を示すことが判明し、また臨床症状とも相関するものとしらないものなど様々な発現をきたすことが明らかとなった。HERG遺伝子の異常はLQT2をもたらすことが知られ、致死的不整脈に発症は、夜間や驚愕、突然の興奮や運動などがきっかけになることも判明している。しかし変異は多様な部位にみられ、またそれによるイオン電流の

異常も多彩であり、遺伝子検索と電気生理学的な機能の検索は重要である。

また、Brugada症候群においては心電図ST変化が様々な要因で影響され、変化することが言われている。QT延長症候群のST-T変化がインシュリン負荷に反応して大きく変化するところから、Brugada症候群においてもブドウ糖負荷を行うとインシュリン値の高騰とともにST変化が著名となることを明らかにした。その他、QT延長症候群のKvLqt1の変異に関する機能解析、カテコラミン感受性多形心室頻拍症例において、リヤノジン受容体の変異をわが国で始めて報告した。さらに、わが国において報告されたQT延長症候群やBrugada症候群の遺伝子異常と機能異常の相関やその特異性などについて調査を行い報告した(J Cardiovascular Electrophysiology, 2003)。

致死的不整脈を来す遺伝子異常は、その早期診断と遺伝子異常に基づくテーラード医療を可能にするものでさらなる展開が期待される。

E. 結論

致死性不整脈には遺伝子要因が関与するが、その遺伝子要因や機能異常の機構は多様であり、臨床症状との相関は必ずしも高くない。さらなる展開が期待される。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Nishizaki M, Ashikaga T, Yamawake N, Fujii H, Arita M, Sumitomo N, Sakurada H, **Hiraoka M.** Effects of glucose-induced insulin secretion on ventricular repolarization in patients with congenital long QT syndrome. *Circ J* 2002;66:35-40.
 2. Shirai N, Makita N, Sasaki K, Yokoi H, Sakuma I, Sakurada H, Akai J, Kimura A, **Hiraoka M,** Kitabatake A. A mutant cardiac sodium channel with multiple biophysical defects associated with overlapping clinical features of Brugada syndrome and cardiac conduction disease. *Cardiovasc Res* 2002;53:348-354.
 3. Nishizaki M, Sakurada H, Ashikaga T, Yamawake N, Fujii H, Arita M, Isobe M, **Hiraoka M.** Effects of glucose-induced insulin secretion on ST segment elevation in the Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:243-249.
 4. Aizawa Y, Ueda K, Komura S, Washizuka T, Chinushi M, Inagaki N, Matsumoto Y, Hayashi T, Takahashi M, Nakano N, Yasunami M, Kimura A, **Hiraoka M,** Aizawa Y: A novel mutation in FKBP12.6 binding region of the human cardiac ryanodine receptor gene (R2401H) in Japanese patient with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Int J Cardiol.*, in press
 5. **Hiraoka M,** Nakajima T, Furukawa T. Mechanism of functional disturbances of various HERG mutations in patients with long QT syndrome 2 (LQT2). In *Myocardial Ischemia and Preconditioning*, edited by Dhalla NS, Takeda N, Singh M, Lukas A. Kluwer Academic Publishers, Boston, 2003, pp399-408.
 6. **Hiraoka M.** Point of view: Inherited arrhythmic disorders in Japan. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:431-433.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

別紙5

研究成果の刊行に関する一覧表

主任研究者 相澤義房

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
相澤義房	診療に必要な検査	永井良三	心房細動	南江堂	東京	2003	15
相澤義房	心房細動と突然死の管理	笠貫 宏	心房細動	最新医学社	東京	2003	238
相澤義房	循環器系の症状・症候 不整脈	高久文麿	外来診療の全て	Medical View	東京	2003	140
相澤義房	不整脈ガイドンス	相澤義房	不整脈ガイドンス	Medical View	東京	2003	26,62,169
相澤義房 他	突然死の予知と予防のガイドライン	相澤義房	日本循環器学会 supplement	日本循環器学会	京都	編集中	

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Aarashi H,他	Idiopathic Ventricular Fibrillation Investigators. New ECG criteria for high-risk Brugada syndrome.	Circ Journal.	67	8-10	2003
Yamashita T 他	J-RHYTHM Investigators. Investigation of the Optimal treatment strategy for atrial fibrillation in Japan.	Circ Journal	67	738-741	2003
Hosaka Y 他	Images in cardiovascular medicine. Intramyocardial hemorrhage caused by myocardial contusion.	Circulation	109	277	2003
Kashimura T 他	Spatiotemporal changes of coxsackievirus and adeno-virus receptor in rat hearts during postnatal development and in cultured cardiomyocytes of neonatal rat.	Virchows Arch	印刷中		2003
Kato K 他	Analysis of postextrasystolic relaxation response in the human heart.	Mol Cell Biochem	251	43-46	2003
Matsubara T 他	Association between coronary endothelial dysfunction and local inflammation of atherosclerotic coronary arteries	Mol Cell Biochem	249	67-73	2003

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Watanabe H 他	thyroid hormone regulates mRNA expression and currents of ion channels in rat atrium	Biochem Biophys Res Commun	306	439-444	2003
Maruyama S 他	FR167653 suppresses the progression of experimental autoimmune myocarditis.	Mol Cell Biochem	246	39-44	2003
Chinushi Y 他	Microdislodgment of ventricular pacing lead undetectable during rapid pacing one year after implantation.	Pacing Clin Electrophysiol	26	787-788	2003
Hosaka Y 他	Function, subcellular localization and assembly of a novel mutation of KCNJ2 in Andersen's syndrome.	J Mol Cell Cardiol.	35	409-415	2003
Tachikawa H 他	Angiotensin II type I receptor blocker, valsartan, prevented cardiac fibrosis in rat cardiomyopathy after autoimmune myocarditis.	J Cardiovasc Pharmacol.	41	105-110	2003
Tanabe Y 他	Suppression of electrical storm by biventricular pacing in a patient with idiopathic dilated cardiomyopathy and ventricular tachycardia.	Pacing Clin Electrophysiol	26	101-102	2003
Chinushi M 他	Ventricular tachyarrhythmias in a canine model of LQT3: arrhythmogenic effects of sympathetic activity and therapeutic effects of mexiletine.	Circ Journal	67	263-268	2003
Aizawa Y.	Catheter ablation of atrial fibrillation: its implication and problems.	Internatl Medicine	43	164-166	2004
Aizawa Y.	Indications for an Implantable Cardioverter Defibrillator (ICD)	Internatl Medicine	印刷中		

分担研究者 奥村 謙

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kimura M 他	Mechanism of ST elevation and ventricular arrhythmias in an experimental Brugada syndrome model.	Circulation	109	125-131	2004
Nozawa T 他	Effects of anticoagulation intensity on hemostatic makers in patients with non-valvular atrial fibrillation.	Circ Journal	68	29-34	2004
Takahata T 他	Nucleotide changes in the translated region of SCN5A from Japanese patients with Brugada syndrome and control subjects.	印刷中			

分担研究者 山口 巖

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yamada S	Noninvasive, direct visualization of macro-reentrant circuits by using magnetocardiograms: initiation and persistence of atrial flutter.	Europace	5(4)	343-50	2004
Iemitsu M	Cardiac hypertrophy by hypertension and exercise training exhibits different gene expression of enzymes in energy metabolism.	Hypertens Res	26(10)	829-37	2003
Yamada S	Noninvasive recording of his potential using magneto- cardiograms.	Circ J	67(7)	622-4	2003
Maeda S	Aerobic exercise training reduces plasma endothelin-1 concentration in older women.	J Appl Physiol	95(1)	336-41	2003
Yamada S	Noninvasive diagnosis of partial atrial standstill using magnetocardiograms.	Circ J	66(12)	1178-80	2003
Maeda S	Involvement of endogenous endothelin-1 in exercise-induced redistribution of tissue blood flow: an endothelin receptor antagonist reduces the redistribution	Circulation.	106(17)	2188-93	2003

分担研究者 小川 聡

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kawamura A 他	Predictors of vessel remodeling following directional coronary atherectomy.	Catheter Cardiovasc	61(1)	44-51	2004
Okabe T 他	Usefulness of residual percent plaque area percutaneous coronary intervention in predicting persistent positive remodeling.	Am J Cardiol.	92(12)	1399-1403	2003
Meng F 他	Beta-blockers are effective in congestive heart failure patient with atrial fibrillation.	J Card Fail.	9(5)	398-403	2003
Sasayama S 他	Men's Health Study : epidemiology of erectile dys-function and cardiovascular disease.	Circ J.	67(8)	656-659	2003
Takahashi T 他	Serum C-reactive protein elevation in left ventricular remodeling after acute myocardial infarction-role of neurohormones and cytokines.	Int J Cardiol.	88(2-3)	257-265	2003

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Anzai T 他	Early use of beta-blockers is associated with attenuation of serum C-reactive protein elevation and favorable short-term prognosis after acute myocardial infarction.	Cardiology.	99(1)	47-53	2003
Miyoshi S 他	A mathematical model of phase 2 reentry: role of L-type Ca current.	Am J Physiol Heart Circ Physiol	284(4)	H1285-94	2003

分担研究者 笠貫 宏

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Shiga T 他	Amiodarone decreases plasma brain natriuretic peptide level in patients with heart failure and ventricular tachyarrhythmia.	Cardiovasc Drugs Ther.	17(4)	325-333	2003
Morimoto S 他	Cardiac muscle cell disorganization in apical hypertrophic cardiomyopathy: a cardiac biopsy study.	Jpn Heart J.	44(4)	505-513	2003
Endoh Y 他	Clinical significance of prolonged P wave width after right atrial appendage pacing in sick sinus syndrome.	Circ J.	67(6)	485-489	2003
Suzuki T 他	Hemodynamics during chronic amiodarone administration in Japanese patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and ventricular arrhythm: a retrospective study.	J Cardiol.	41(4)	169-173	2003
Yutaka T 他	Long-Term Prognosis in Patients with Hypertrophic Non-Obstructive Cardiomyopathy: A Comparison of Apical Type and Non-Apical Type.	Circulation	663	3018	2003
Imai T 他	Efficacy of Pircainide, a Pure Na Channel Blocker in Patients with Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy: A comparison with Propranolol, Verpamil, Disopyramide, and Cibenzoline.	Circulation		2059	2003
Inoue K 他	New Quantitative Criteria of Time-Domain Signal-Averaged Electrocardiogram in Patients with Bundle Branch Block: Evaluation in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy.	Circulation	427	1971	2003
Matsuda N 他	Strategies for Survival in Non-Ischemic Cardiomyopathy Patients with Ventricular Arrhythmias	Circulation	67	57	2003
Azuma F 他	Survival Improvement with Combination Therapy of Implantable Cardioverter-Defibrillator and β Blocker in Patients with Life-Threatening Ventricular Arrhythmias.	Circulation Journal	67	387-388	2003

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ajiro Y 他	Assessment of Marker for Identifying Patients at Risk in the Brugada Syndrome: a Comparison between Invasive and Noninvasive Markers	Circulation Journal	67	385	2003

分担研究者 井上 博

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Fuziki A 他	Repolarization abnormality in idiopathic ventricular fibrillation: assessment using 24-hour QT-RR and QT-T-RR relationships.	J Cardiovasc Electrophysiol	15	59-63	2004
Yamada K 他	Parametric system identification of arterial baroreflex with random perturbation of blood pressure in normal subjects.	J Cardiovasc Pharmacol	42 Suppl	S11-3	2003
Nishida K 他	Complex atrial reentrant circuits evaluated by entrainment mapping using a multielectrode basket catheter.	Circ Journal	68(2):	168-71	2004
Sakurai K 他	Left atrial appendage function and abnormal hypercoagulability in patients with atrial flutter.	Chest	124(5)	1670-4	2003
Sakabe M 他	Proportion and prognosis of healthy people with coved or saddle-back type ST segment elevation in the right precordial leads during 10 years follow-up.	Eur Heart J	24(16):	1488-93	2003
Fujiki A	Usefulness and safety of bepridil in converting persistent atrial fibrillation to sinus rhythm.	Am J Cardiol	92(4):	472-5	2003
Igawa A	Long-term treatment with low-dose, but not high-dose, guanethidine improves ventricular function and survival of rats with heart failure after myocardial infarction.	J Am Coll Cardiol	42(3)	541-8	2003
Takahashi T	Angiotensin-converting enzyme-gene polymorphism is associated with collagen I synthesis and QT dispersion in essential hypertension.	J Hypertens	21(5):	985-91	2003
Igawa A	Effects of the angiotensin-converting enzyme inhibitor enalapril on sympathetic neuronal function and beta-adrenergic desensitization in heart failure after myocardial infarction in rats.	Jpn Heart J	43(6)	675-88	2002

分担研究者 堀江 稔

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yumoto Y 他	Bepriidil block of of human cardiac I _{Ks} current shows time dependent unblock.	J Cardiovasc Pharmacol	43	178-82	2004
Kobori A 他	Additional gene variants reduce effectiveness of b-blockers in the LQT1 form of the long QT syndrome.	J Cardiovasc Electrophysiol (in press)			2004
Takenaka K 他	Exercise stress test amplifies genotype-phenotype correlation in the LQT1 and LQT2 forms of the long QT syndrome	Circulation	107	838-844	2003
Matsumoto T 他	Angiotensin-converting enzyme inhibition but not angiotensin II type 1 receptor antagonism augments coronary release of tissue plasminogen activator in hypertensive patients.	JACC	41	1373-1379	2003
Ninomiya T 他.	Verapamil, a Ca entry blocker, targets the pore-Forming subunit of cardiactype KATP channel (Kir6.2).	J Cardiovasc Pharmacol	42	161-168	2003
Matsuo S 他	Non-invasive detection of endothelial dysfunction in femoral artery using Thallium-201 scintigraphy.	Internal Medical Journal	10	39-42	2003
Hayashi M 他	Immediate administration of mineralcorticoid receptor antagonist spironolactone prevents post-infarct left ventricular remodeling associated with suppression of myocardial collagen synthesis in patients with first AMI.	Circulation	107	2559-2595	2003
Matsumoto T 他	Chymase inhibition prevents cardiac fibrosis and improves diastolic dysfunction in the progression of heart failure	Circulation	107	2555-2558	2003
Matsuo S 他	Plasma B-type natriuretic peptide measurement in asymptomatic population.	Internal Medical Journal	10	105-108	2003
Nakae I 他	Endothelial modulation and tolerance development in the vasorelaxant responses to nitrate of rabbit aorta.	Life Sci	73	3083-94	73
Nakae I 他	Proton magnetic resonance spectroscopy can detect creatine depletion associated with the progression of heart failure in cardiomyopathy.	J Am Coll Cardiol	42	1587-93	2003
Kuwahara K 他	NRSF regulates the fetal cardiac gene program and maintains normal cardiac structure and function.	EMBO J	22	6310-6321	2003
Katsuta H 他	Insulinotropic action of glutamate is dependent on the inhibition of ATP-sensitive potassium channel activities in MIN6 beta cells	Biochem Biophys Res Commun	311	660-4	2003
Matsuo S 他	Prognostic value of iodine-123 metaiodobenzylguanidine imaging in patients with heart failure.	Exp Xlin Cardiol	8	95-98	2003

分担研究者 鎌倉 史郎

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Myoishi M 他	Intravenous administration of nifekalant hydrochloride for the prevention of ischemia-induced ventricular tachyarrhythmia in patients with renal failure undergoing hemo-dialysis.	Circ Journal	67(10)	898-900.	2003
Noda T 他	Ventricular tachycardia associated with bi-directional reentrant circuit around the tri-cuspid annulus in arrhythmogenic right ventricular dysplasia.	Pacing Clin Electrophysiol	26(10)	2050-1.	2004
Miyasaka Y 他	A simple and accurate method to identify early ventricular contraction sites in Wolff-Parkinson-White syndrome using high frame-rate tissue-velocity imaging.	Am J Cardiol.	92(5)	617-20	2003
Aiba T 他	Directions of atrial excitation wavefront influenced antegrade conduction of manifest accessory atrioventricular pathway: a case report.	J Interv Card Electrophysiol	8(2)	129-33	2003
Shimizu W 他	Epinephrine unmasks latent mutation carriers with LQT1 form of congenital long-QT syndrome.	J Am Coll Cardiol	41(4)	633-42.	2003
Takenaka K 他	Exercise stress test amplifies genotype-phenotype correlation in the LQT1 and LQT2 forms of the long-QT syndrome.	Circulation.	107(6)	838-44.	2003
Takagi M 他	Abnormal response to sodium channel blockers in patients with Brugada syndrome: augmented localised wall motion abnormalities in the right ventricular outflow tract region detected by electron beam computed tomography.	Heart.	89(2)	169-74	2003

分担研究者 大江 透

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hisamatsu K 他	Evaluation of the usefulness of recording the ECG in the 3rd intercostal space and prevalence of Brugada-type ECG in accordance with recently established electrocardiographic criteria.	Circ Journal	68(2)	135-8	2003
Morita H 他	Ventricular arrhythmia induced by sodium channel blocker in patients with Brugada syndrome.	J Am Coll Cardiol	42(9)	1624-31	2003
Morita H 他	Site-specific arrhythmogenesis in patients with Brugada syndrome.	J Cardiovasc Electrophysiol	14(4)	373-9	2003
Morita H 他	Risk stratification for asymptomatic patients with Brugada syndrome.	Circ Journal	67(4)	312-6	2003

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Emori T 他	Clusters of ventricular fibrillation in a patient with an implantable cardioverter defibrillator treated with amiodarone.	Circ Joournal	67(2)	163-5	2003
Kakishita M 他	Direct evidence for increased hydroxyl radicals in angiotensin II-induced cardiac hypertrophy through angiotensin II type 1a receptor.	J Cardiovasc Pharmacol.	11	67-70	2003

分担研究者 平岡 昌和

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kocic I 他	Regional and frequency-dependent changes currents in ventricular myocytes from J-2-K cardiomyopathic hamsters.	Basic Res Cardiol	98(6)	367-79	2003
Wu LM 他	Effects of Na ⁺ channel blocker, pilsicainide, on HERG current expressed in HEK-293 cells.	J Cardiovasc Pharmacol	42(3)	410-8	2004
Takahashi Y 他	Reentrant tachycardia in pulmonary veins of patients with paroxysmal atrial fibrillation.	J Cardiovasc Electrophysiol.	14(9)	927-32	2003
Kawano S 他	Ca ²⁺ oscillations regulated by Na ⁺ -Ca ²⁺ exchanger and plasma membrane Ca ²⁺ pump induce fluctuations of membrane currents and potentials in human mesenchymal stem cells.	Cell Calcium	34(2)	145-56	2003
Hiraoka M 他	Inherited arrhythmic disorders in Japan.	J Cardiovasc Electrophysiol	14(4)	431-4	2003
Igawa M 他	Ca ²⁺ entry-dependent inactivation of L-type Ca current: a novel formulation for cardiac action potential models.	Biophys J.	84(1)	696-708	2003

20030481

以降 P.49-241は雑誌/図書等に掲載された論文となりますので、
「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。

資料1

平成15年度研究成果発表会（生活習慣分野）
（研究者向け）

平成16年2月26日（東京）

主催：財団法人 長寿科学振興財団

平成 15 年度研究成果発表会（生活習慣分野）

研究課題名：不整脈死の予知と予防ガイドライン作成に関する研究
課題番号：H15-心筋-06

主任研究者：新潟大学大学院循環器学分野
相澤義房

1. 本年度の研究成果

(1) ガイドラインの作成。不整脈死をきたす疾患や病態の研究に基づき、我が国独自の不整脈死を予知し予防するためのガイドラインを日本循環器学会の「心臓突然死の予知と予防ガイドラインの作成班」と連携して進めている。

本年度は班員が集積した不整脈死予備群といえる重症不整脈例の臨床症状、心電図および各種検査法の結果を分析し、不整脈死の予知に有用な手がかりを確立する。このため突然死高危険群の診断に用いられている予知法を自験例を含めて突然死危険群の階層化に有用であるかの評価を行う。有用性の根拠はエビデンスレベルで評価した。この作業に基づき、本ガイドラインの予知編にあたる部分を編集作業中である。

(2) 個別研究

不整脈の発生機序や新たな遺伝子異常の発見など、最新の手法による解析を踏まえて報告してきた（発表論文）。この中には、世界に先駆けての不整脈の心筋のイオンチャネルの新たな遺伝子異常があり、その機能解析とともに報告されてきた。とりわけ日本と東南アジアに集中するとされる特発性心室細動であるBrugada症候群について、心電図の診断基準、不整脈の発症機序、および予後からみた治療法の選択などに関する研究も報告がされた。Brugada症候群は全国レベルの多施設共同研究が進行中であり、班員の全てがその一員である。

(3) 治療法の評価。

現在植え込み型除細動器は最も強力な不整脈死の回避手段であり、頻脈による突然死の究極の治療法である。その適応と有用性は不整脈の種類や疾患によって大きく異なるが、突然死の危険の階層化ことで適応をガイドラインに盛り込む予定である。突然死の高危険群をどう診断し予知するかを決定しつつあり、その後適応の妥当性を、作動状況に基づき判定する目的で、現在全国から1,000例を目標に集積を開始している。

2. 研究成果の意義および今後の発展性

突然死に繋がる不整脈の予知法を評価することで、植え込み型除細動器を含めた最新の治療法の適応の背景ができる。これは我が国の実態に合わせてしかも各疾患毎に、不整脈毎に細かく決める必要がある。次いで予防法としての治療の妥当性が植え込み型除細動器の植え込まれた例における作動状況の解析から評価できる。植え込み型除細動器は発生した不整脈に対して除細動をするという対症的な治療でしかも苦痛を伴う。さらに高価であり時に全く作動することなくバッテリーが消耗し無断なる例もある。一方では突然死の回避と、他方では医療効率とのバランスを評価することの意義は大であると考えられる。

3. 倫理面への配慮

本研究の遂行にあたり倫理面には十分に配慮する。そのために、文部科学省・厚生労働省の定めた「疫学研究に関する倫理指針」を遵守し、計画の実施にあたり倫理委員会に審査を依頼し承認を得る。前向き調査については患者の同意を得てプライバシーの侵害の無いように十分配慮し、当該施設以外では個人の同意ができない様に匿名性を確保する。遺伝子が扱われる場合、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針を遵守し、当該施設での遺伝子倫理委員会の承認を得る。動物の使用に当たり、ヘルシンキ宣言等の実験指針を遵守する。

4. 発表論文

相澤義房

1. Hosaka Y, Hanawa H, Washizuka T, Chinushi M, Yamashita F, Yoshida T, Komura S, Watanabe H, Aizawa Y. Function, Subcellular Localization and Assembly of a Novel Mutation of KC

多施設共同研究

1) Atarashi H, Ogawa S; Idiopathic Ventricular Fibrillation Investigators. New ECG criteria for high-risk Brugada syndrome. *Circ J*. 2003 Jan;67(1):8-10.

2) Yamashita T, Ogawa S, Aizawa Y, Atarashi H, Inoue H, Ohe T, Okumura K, Kato T, Kamakura S, Kumagai K, Kurachi Y, Kodama I, Koretsune Y, Saikawa T, Sakurai M, Sugi K, Nakaya H, Nakayama T, Hirai M, Fukatani M, Mitamura H, Yamazaki T; J-RHYTHM Investigators. Investigation of the optimal treatment strategy for atrial fibrillation in Japan. *Circ J*. 2003 Sep;67(9):738-41.

3) 心臓突然死の予知と予防ガイドラインの作成班および不整脈死の予知と予防ガイドラインの作成班。予知編（編集中）

個別研究

相澤義房

- 1) Hosaka Y, Kodama M, Chinushi M, Washizuka T, Sugiura H, Satou K, Aizawa Y. Images in cardiovascular medicine. Intramyocardial hemorrhage caused by myocardial contusion. *Circulation*. 2004 Jan 20;109(2):277.
- 2) Fuse K, Kodama M, Ito M, Okura Y, Kato K, Hanawa H, Aoki S, Aizawa Y. Polarity of helper T cell subsets represents disease nature and clinical course of experimental autoimmune myocarditis in rats. *Clin Exp Immunol*. 2003;134(3):403-8.
- 3)Kashimura T, Kodama M, Hotta Y, Hosoya J, Yoshida K, Ozawa T, Watanabe R, Okura Y, Kato K, Hanawa H, Kuwano R, Aizawa Y. Spatiotemporal changes of coxsackievirus and adenovirus receptor in rat hearts during postnatal development and in cultured cardiomyocytes of neonatal rat. *Virchows Arch*. 2003 Nov 18 [in press]
- 4) Kato K, Kodama M, Hirono S, Okura Y, Hanawa H, Shiono T, Ito M, Fuse K, Tsuchida K, Maruyama S, Yoshida T, Abe S, Hayashi M, Nasuno A, Saigawa T, Ozawa T, Aizawa Y. Analysis of postextrasystolic relaxation response in the human heart. *Mol Cell Biochem*. 2003 Sep;251(1-2):43-6.
- 5) Matsubara T, Ishibashi T, Hori T, Ozaki K, Mezaki T, Tsuchida K, Nasuno A, Kubota K, Tanaka T, Miida T, Aizawa Y, Nishio M. Association between coronary endothelial dysfunction and local inflammation of atherosclerotic coronary arteries. *Mol Cell Biochem*. 2003 Jul;249(1-2):67-73.
- 6) Watanabe H, Ma M, Washizuka T, Komura S, Yoshida T, Hosaka Y, Hatada K, Chinushi M, Yamamoto T, Watanabe K, Aizawa Y. Thyroid hormone regulates mRNA expression and currents of ion channels in rat atrium. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003 Aug 29;308(3):439-44.
- 7) Maruyama S, Kato K, Kodama M, Okura Y, Hirono S, Fuse K, Hanawa H, Nakagawa O, Nakazawa M, Miida T, Yaoita E, Yamamoto T, Inoue I, Aizawa Y. FR167653 suppresses the progression of experimental autoimmune myocarditis. *Mol Cell Biochem*. 2003 Apr;246(1-2):39-44.
- 8) Chinushi Y, Chinushi M, Furushima H, Tanabe Y, Washizuka T, Aizawa Y. Microdislodgment of ventricular pacing lead undetectable during rapid pacing one year after implantation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2003 Mar;26(3):787-8.
- 9) Hosaka Y, Hanawa H, Washizuka T, Chinushi M, Yamashita F, Yoshida T, Komura S, Watanabe H, Aizawa Y. Function, subcellular localization and assembly of a novel mutation of KCNJ2 in Andersen's syndrome. *J Mol Cell Cardiol*. 2003 Apr;35(4):409-15.

10) Tachikawa H, Kodama M, Hui L, Yoshida T, Hayashi M, Abe S, Kashimura T, Kato K, Hanawa H, Watanabe K, Nakazawa M, Aizawa Y. Angiotensin II type 1 receptor blocker, valsartan, prevented cardiac fibrosis in rat cardiomyopathy after autoimmune myocarditis. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2003 Jan;41 Suppl 1:S105-10.

11) Tanabe Y, Chinushi M, Washizuka T, Minagawa S, Furushima H, Watanabe H, Hosaka Y, Komura S, Aizawa Y. Suppression of electrical storm by biventricular pacing in a patient with idiopathic dilated cardiomyopathy and ventricular tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2003 Jan;26(1 Pt 1):101-2.

12) Chinushi M, Tagawa M, Sugiura H, Komura S, Hosaka Y, Washizuka T, Aizawa Y. Ventricular tachyarrhythmias in a canine model of LQT3: arrhythmogenic effects of sympathetic activity and therapeutic effects of mexiletine. *Circ J.* 2003 Mar;67(3):263-8.

13) Ishibashi T, Himeno M, Kubota K, Matsubara T, Hori T, Ozaki K, Yamazoe M, Aizawa Y, Yoshida J, Nishio M. Decrease in plasma NOx concentration by isosorbide dinitrate, an organic nitrate ester. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2003 Jan;41(1):40-8.

奥村 謙

1) Kimura M, Kobayashi T, Owada S, Ashikaga K, Higuma T, Sasaki S, Iwasa A, Motomura S, Okumura K. Mechanism of ST elevation and ventricular arrhythmias in an experimental Brugada syndrome model. *Circulation.* 2004 Jan 6;109(1):125-31.

2) Nozawa T, Inoue H, Iwasa A, Okumura K, Jong-dae L, Shimizu A, Hayano M, Yano K. Effects of anticoagulation intensity on hemostatic markers in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Circ J.* 2004 Jan;68(1):29-34.

3) Takahata T, Yasui-Furukori N, Sasaki S, Igarashi T, Okumura K, Munakata A, Tateishi T. Nucleotide changes in the translated region of SCN5A from Japanese patients with Brugada syndrome and control subjects.

山口 巖

1) Yamada S, Tsukada K, Miyashita T, Kuga K, Yamaguchi I. Noninvasive, direct visualization of macro-reentrant circuits by using magnetocardiograms: initiation and persistence of atrial flutter. *Europace.* 2003 Oct;5(4):343-50.

2) Iemitsu M, Miyauchi T, Maeda S, Sakai S, Fujii N, Miyazaki H, Kakinuma Y, Matsuda M, Yamaguchi I. Cardiac hypertrophy by hypertension and exercise training exhibits different gene expression of enzymes in energy metabolism. *Hypertens Res.* 2003 Oct;26(10):829-37.

3) Yamada S, Kuga K, On K, Yamaguchi I. Noninvasive recording of his potential using magnetocardiograms. *Circ J.* 2003 Jul;67(7):622-4.

- 4) Maeda S, Tanabe T, Miyauchi T, Otsuki T, Sugawara J, Iemitsu M, Kuno S, Ajisaka R, Yamaguchi I, Matsuda M. Aerobic exercise training reduces plasma endothelin-1 concentration in older women. *J Appl Physiol.* 2003 Jul;95(1):336-41.
- 5) Yamada S, Tsukada K, Miyashita T, Oyake Y, Kuga K, Yamaguchi I. Noninvasive diagnosis of partial atrial standstill using magnetocardiograms. *Circ J.* 2002 Dec;66(12):1178-80.
- 6) Maeda S, Miyauchi T, Iemitsu M, Tanabe T, Irukayama-Tomobe Y, Goto K, Yamaguchi I, Matsuda M. Involvement of endogenous endothelin-1 in exercise-induced redistribution of tissue blood flow: an endothelin receptor antagonist reduces the redistribution. *Circulation.* 2002 Oct 22;106(17):2188-93.

小川 聡

- 1) Kawamura A, Asakura Y, Okabe T, Yamane A, Hui-Chong L, Ogawa S. Predictors of vessel remodeling following directional coronary atherectomy. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2004 Jan;61(1):44-51.
- 2) Okabe T, Asakura Y, Asakura K, Kawamura A, Ogawa S. Usefulness of residual percent plaque area after percutaneous coronary intervention in predicting persistent positive remodeling. *Am J Cardiol.* 2003 Dec 15;92(12):1399-403.
- 3) Meng F, Yoshikawa T, Baba A, Moritani K, Suzuki M, Satoh T, Yokozuka H, Murayama A, Ogawa S. Beta-blockers are effective in congestive heart failure patients with atrial fibrillation. *J Card Fail.* 2003 Oct;9(5):398-403.
- 4) Sasayama S, Ishii N, Ishikura F, Kamijima G, Ogawa S, Kanmatsuse K, Kimoto Y, Sakuma I, Nonogi H, Matsumori A, Yamamoto Y. Men's Health Study: epidemiology of erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Circ J.* 2003 Aug;67(8):656-9.
- 5) Takahashi T, Anzai T, Yoshikawa T, Maekawa Y, Asakura Y, Satoh T, Mitamura H, Ogawa S. Serum C-reactive protein elevation in left ventricular remodeling after acute myocardial infarction-role of neurohormones and cytokines. *Int J Cardiol.* 2003 Apr;88(2-3):257-65.
- 6) Anzai T, Yoshikawa T, Takahashi T, Maekawa Y, Okabe T, Asakura Y, Satoh T, Mitamura H, Ogawa S. Early use of beta-blockers is associated with attenuation of serum C-reactive protein elevation and favorable short-term prognosis after acute myocardial infarction. *Cardiology.* 2003;99(1):47-53.
- 7) Miyoshi S, Mitamura H, Fujikura K, Fukuda Y, Tanimoto K, Hagiwara Y, Ita M, Ogawa S. A mathematical model of phase 2 reentry: role of L-type Ca current. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003 Apr;284(4):H1285-94.

笠貫 宏

- 1) Shiga T, Hosaka F, Wakaumi M, Matsuda N, Tanizaki K, Kajimoto K, Shoda M, Hagiwara N, Kasanuki H. Amiodarone decreases plasma brain natriuretic peptide level in patients with heart failure and ventricular tachyarrhythmia. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2003 Jul;17(4):325-33.
- 2) Morimoto S, Sekiguchi M, Uemura A, Hiramitsu S, Kimura K, Ohtsuki M, Ishii J, Kato S, Kasanuki H, Hishida H. Cardiac muscle cell disorganization in apical hypertrophic cardiomyopathy: a cardiac biopsy study. *Jpn Heart J.* 2003 Jul;44(4):505-13.
- 3) Endoh Y, Nakamura A, Suzuki T, Mizuno M, Takara A, Ota Y, Kasanuki H. Clinical significance of prolonged P wave width after right atrial appendage pacing in sick sinus syndrome. *Circ J.* 2003 Jun;67(6):485-9.
- 4) Suzuki T, Shiga T, Wakaumi M, Matsuda N, Ishizuka N, Kasanuki H. Hemodynamics during chronic amiodarone administration in Japanese patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and ventricular arrhythmia: a retrospective study. *J Cardiol.* 2003 Apr;41(4):169-73.

井上 博

- 1) Yamada K, Asanoi H, Takagawa J, Joho S, Kameyama T, Hirai T, Nozawa T, Inoue H. Parametric system identification of arterial baroreflex with random perturbation of blood pressure in normal subjects. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2003 Dec;42 Suppl 1:S11-3.
- 2) Nishida K, Fujiki A, Nagasawa H, Sakabe M, Mizumaki K, Inoue H, Misaki T. Complex atrial reentrant circuits evaluated by entrainment mapping using a multielectrode basket catheter. *Circ J.* 2004 Feb;68(2):168-71.
- 3) Sakurai K, Hirai T, Nakagawa K, Kameyama T, Nozawa T, Asanoi H, Inoue H. Left atrial appendage function and abnormal hypercoagulability in patients with atrial flutter. *Chest.* 2003 Nov;124(5):1670-4.
- 4) Sakabe M, Fujiki A, Tani M, Nishida K, Mizumaki K, Inoue H. Proportion and prognosis of healthy people with coved or saddle-back type ST segment elevation in the right precordial leads during 10 years follow-up. *Eur Heart J.* 2003 Aug;24(16):1488-93.
- 5) Fujiki A, Tsuneda T, Sugao M, Mizumaki K, Inoue H. Usefulness and safety of bepridil in converting persistent atrial fibrillation to sinus rhythm. *Am J Cardiol.* 2003 Aug 15;92(4):472-5.
- 6) Igawa A, Nozawa T, Fujii N, Kato B, Asanoi H, Inoue H. Long-term treatment with low-dose, but not high-dose, guanethidine improves ventricular function and survival of rats with heart failure after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2003 Aug 6;42(3):541-8.
- 7) Takahashi T, Ueno H, Yasumoto K, Kagitani S, Tomoda F, Inoue H, Takata M.

Angiotensin-converting enzyme-gene polymorphism is associated with collagen I synthesis and QT dispersion in essential hypertension. *J Hypertens.* 2003 May;21(5):985-91.

8) Igawa A, Nozawa T, Yoshida N, Fujii N, Kato B, Inoue M, Tazawa S, Yamada Y, Asanoi H, Inoue H. Effects of the angiotensin-converting enzyme inhibitor enalapril on sympathetic neuronal function and beta-adrenergic desensitization in heart failure after myocardial infarction in rats. *Jpn Heart J.* 2002 Nov;43(6):675-88.

堀江 稔

1) Yumoto Y, Horie M, Kubota T, Ninomiya T, Kobori A, Takenaka K, Takano M, Niwano S, Izumi T. Bepridil block of recombinant human cardiac IKs current shows a time-dependent unblock. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2004 Feb;43(2):178-82.

2) Katsuta H, Ozawa S, Ninomiya T, Shimoyama T, Ito E, Tanaka T, Yamaguchi S, Katahira H, Nagamatsu S, Horie M, Ishida H. Insulinotropic action of glutamate is dependent on the inhibition of ATP-sensitive potassium channel activities in MIN 6 beta cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003 Nov 21;311(3):660-4.

3) Ninomiya T, Takano M, Haruna T, Kono Y, Horie M. Verapamil, a Ca²⁺ entry blocker, targets the pore-forming subunit of cardiac type KATP channel (Kir6.2). *J Cardiovasc Pharmacol.* 2003 Aug;42(2):161-8.

4) Hayashi M, Tsutamoto T, Wada A, Tsutsui T, Ishii C, Ohno K, Fujii M, Taniguchi A, Hamatani T, Nozato Y, Kataoka K, Morigami N, Ohnishi M, Kinoshita M, Horie M. Immediate administration of mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone prevents post-infarct left ventricular remodeling associated with suppression of a marker of myocardial collagen synthesis in patients with first anterior acute myocardial infarction. *Circulation.* 2003 May 27;107(20):2559-65.

5) Matsumoto T, Minai K, Horie H, Ohira N, Takashima H, Tarutani Y, Yasuda Y, Ozawa T, Matsuo S, Kinoshita M, Horie M. Angiotensin-converting enzyme inhibition but not angiotensin II type 1 receptor antagonism augments coronary release of tissue plasminogen activator in hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol.* 2003 Apr 16;41(8):1373-9.

6) Takenaka K, Ai T, Shimizu W, Kobori A, Ninomiya T, Otani H, Kubota T, Takaki H, Kamakura S, Horie M. Exercise stress test amplifies genotype-phenotype correlation in the LQT1 and LQT2 forms of the long-QT syndrome. *Circulation.* 2003 Feb 18;107(6):838-44

鎌倉史郎

1) Myoishi M, Yasuda S, Miyazaki S, Ueno K, Morii I, Satomi K, Otsuka Y, Kawamura A, Kurita T, Kamakura S, Nonogi H. Intravenous administration of nifekalant hydrochloride for the

prevention of ischemia-induced ventricular tachyarrhythmia in patients with renal failure undergoing hemodialysis. *Circ J.* 2003 Oct;67(10):898-900.

2) Noda T, Suyama K, Shimizu W, Satomi K, Otomo K, Nakagawa E, Kurita T, Aihara N, Kamakura S. Ventricular tachycardia associated with bidirectional reentrant circuit around the tricuspid annulus in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2003 Oct;26(10):2050-1.

3) Miyasaka Y, Nakatani S, Suyama K, Kamakura S, Haiden M, Yamagishi M, Kitakaze M, Iwasaka T, Miyatake K. A simple and accurate method to identify early ventricular contraction sites in Wolff-Parkinson-White syndrome using high frame-rate tissue-velocity imaging. *Am J Cardiol.* 2003 Sep 1;92(5):617-20.

4) Aiba T, Kurita T, Suyama K, Satomi K, Taguchi A, Shimizu W, Aihara N, Kamakura S. Directions of atrial excitation wavefront influenced antegrade conduction of manifest accessory atrioventricular pathway: a case report. *J Interv Card Electrophysiol.* 2003 Apr;8(2):129-33.

5) Shimizu W, Noda T, Takaki H, Kurita T, Nagaya N, Satomi K, Suyama K, Aihara N, Kamakura S, Sunagawa K, Echigo S, Nakamura K, Ohe T, Towbin JA, Napolitano C, Priori SG. Epinephrine unmasks latent mutation carriers with LQT1 form of congenital long-QT syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2003 Feb 19;41(4):633-42.

6) Takenaka K, Ai T, Shimizu W, Kobori A, Ninomiya T, Otani H, Kubota T, Takaki H, Kamakura S, Horie M. Exercise stress test amplifies genotype-phenotype correlation in the LQT1 and LQT2 forms of the long-QT syndrome. *Circulation.* 2003 Feb 18;107(6):838-44.

7) Takagi M, Aihara N, Kuribayashi S, Taguchi A, Kurita T, Suyama K, Kamakura S, Takamiya M. Abnormal response to sodium channel blockers in patients with Brugada syndrome: augmented localised wall motion abnormalities in the right ventricular outflow tract region detected by electron beam computed tomography. *Heart.* 2003 Feb;89(2):169-74.

大江 透

1) Hisamatsu K, Morita H, Fukushima Kusano K, Takenaka S, Nagase S, Nakamura K, Emori T, Ohe T. Evaluation of the usefulness of recording the ECG in the 3rd intercostal space and prevalence of Brugada-type ECG in accordance with recently established electrocardiographic criteria. *Circ J.* 2004 Feb;68(2):135-8.

2) Morita H, Morita ST, Nagase S, Banba K, Nishii N, Tani Y, Watanabe A, Nakamura K, Kusano KF, Emori T, Matsubara H, Hina K, Kita T, Ohe T. Ventricular arrhythmia induced by sodium channel blocker in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2003 Nov 5;42(9):1624-31.