

200807002A

厚生労働科学研究費補助金
創薬基盤推進研究事業

致死性遺伝性不整脈疾患の遺伝子診断と
臨床応用

平成20年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 清水 渉
(国立循環器病センター)

平成21(2009)年3月

厚生労働科学研究費補助金
創薬基盤推進研究事業

致死性遺伝性不整脈疾患の遺伝子診断と
臨床応用に関する研究

平成20年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 清 水 渉
(国立循環器病センター)

平成21(2009)年3月

目 次

I. 総括研究報告

致死性遺伝性不整脈疾患の遺伝子診断と臨床応用に関する研究

国立循環器病センター心臓血管内科 医長

清水 渉・・・・・・・・ 1

II. 分担研究報告

1. 先天性QT延長症候群における遺伝子診断 -複数変異例の検討-

滋賀医科大学医学部 呼吸循環器内科学講座 教授

堀江 稔・・・・・・・・ 11

2. 完全房室ブロックを呈したKCNQ1変異によるQT延長症候群患者

慶應義塾大学医学部 呼吸循環器内科 教授

小川 聡・・・・・・・・ 15

3. 先天性QT延長症候群の遺伝子変異例におけるチャネル機能の解析

新潟大学大学院医歯学総合研究科 循環器内科 教授

相澤 義房・・・・・・・・ 17

4. Brugada症候群の心室細動発生予測指標としてのFragmented QRS波形

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 循環器内科 准教授

草野 研吾・・・・・・・・ 21

I. 総括研究報告

致死性遺伝性不整脈疾患の遺伝子診断と臨床応用に関する研究

主任研究者 清水 渉 国立循環器病センター心臓血管内科 医長

研究要旨 主任、分担研究施設において、致死性遺伝性不整脈疾患である先天性および二次性 QT 延長症候群 (LQTS) と Brugada 症候群の遺伝子診断を施行し、先天性 LQTS では遺伝子型の同定された 616 例 (LQT1 型 280 例、LQT2 型 244 例、LQT3 型 65 例、LQT4 型 1 例、LQT5 型 3 例、LQT7 型 22 例、LQT8 型 1 例)、Brugada 症候群では 254 例 (*SCN5A* 陽性 63 例、*SCN5A* 陰性 191 例) の登録およびデータベース入力を完了した。また、先天性 LQTS、Brugada 症候群、二次性 LQTS で、既報の原因遺伝子に変異が同定されていない症例について、新たな原因遺伝子 (遺伝子型) を同定した。これらのデータベースをもとに、遺伝子型、遺伝子変異、多型などの遺伝情報と、表現型である臨床病態や治療に対する反応性の違いなどとの関連を詳細に検討し、日本人独自の遺伝子型、遺伝子変異、あるいは多型特異的な患者の管理と治療法の選択、開発、すなわちテーラーメイド医療の実現をめざす予定である。

分担研究者

堀江 稔 滋賀医科大学医学部
呼吸循環器内科学講座 教授
小川 聡 慶應義塾大学医学部
呼吸循環器内科 教授
相澤義房 新潟大学大学院医歯学総合研究科
循環器内科 教授
草野研吾 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科
循環器内科 准教授
山岸正和 金沢大学大学院医学系研究科
循環器内科 教授
蒔田直昌 北海道大学大学院医学研究科
循環器病態内科学 准教授
田中敏博 理化学研究所 遺伝子多型研究センター
グループディレクター
赤尾昌治 京都大学大学院医学研究科
循環器内科 助教
宮本恵宏 国立循環器病センター
臨床研究開発部 医長

りうる致死性不整脈を発症し、比較的若年者で失神、突然死の原因となる先天性 QT 延長症候群 (LQTS)、中高年男性の夜間突然死の原因となる Brugada 症候群 (特発性心室細動)、さらに、抗不整脈薬などの薬剤使用時に QT 延長と Torsade de Pointes (TdP) を発症する薬剤誘起性 LQTS 他二次性 LQTS などが含まれる。これらは、従来健康で社会に貢献する世代を突然襲う疾患であり、それにより失われる文化経済的損害は多大なものであるため、これを未然に予防、治療するストラテジーを構築することは重要である。

遺伝性不整脈疾患の病因は、心筋の活動電位を形成するイオンチャンネルとこれに関連する細胞膜蛋白、調節蛋白などをコードする遺伝子上の変異による機能障害であり、先天性 LQTS では、12 個の遺伝子上の変異 (遺伝子型) が報告されている。また、Brugada 症候群では、 Na^+ チャンネル遺伝子 *SCN5A* を含め 6 つの遺伝子型が報告されている。さらにこれらの原因遺伝子上には、多種、多様の遺伝子変異や多型 (SNP = Single Nucleotide Polymorphism) が報告されている。

A. 研究目的

遺伝性不整脈疾患は、心臓突然死の原因とな

これらの遺伝性不整脈患者において、遺伝子型、遺伝子変異、多型別の臨床病態の違いを把握し、

さらに遺伝子型、遺伝子変異、多型に基づく治療法を選択、開発することは、将来のテーラーメイド医療化の先駆けとなり、これらの疾患によって引き起こされる心臓突然死を未然に予防、治療する上で大変重要な課題である。

本研究の第一の目的は、先天性および二次性 LQTS、Brugada 症候群などの致死性遺伝性不整脈疾患について、遺伝子スクリーニングを施行し、これを多施設登録してデータベース化し、遺伝子型、遺伝子変異、多型などの遺伝情報と、表現型である臨床病態や治療に対する反応性の違いなどとの関連を系統立てて解析し、遺伝子型、遺伝子変異、あるいは多型特異的な患者の管理と治療法を選択、開発、すなわちテーラーメイド医療の実現を目指すことである。

第二の目的は、先天性および二次性 LQTS、Brugada 症候群で、同定された遺伝子変異、多型の電気生理学的機能解析を施行し、分子生物学的および電気生理学的な病態解明を行うことである。

第三の目的は、先天性および二次性 LQTS、Brugada 症候群で、既報の原因遺伝子に変異が同定されていない症例について、新たな原因遺伝子(遺伝子型)を同定することである。

B. 研究方法

平成 20 年度(最終年度)も平成 18、19 年度に引き続き、主任、分担研究施設において、先天性 LQTS、Brugada 症候群、および二次性 LQTS 症例で、遺伝子スクリーニングによる遺伝子型、遺伝子変異、多型の同定を行った。全体研究として、各研究施設および研究協力施設において先天性 LQTS と Brugada 症候群症例の遺伝情報と臨床情報の多施設登録、およびデータベース化を施行した。

1. 遺伝子診断による遺伝子型、遺伝子変異、多型の同定

インフォームドコンセントの得られた先天性 LQTS、Brugada 症候群、および二次性 LQTS 症例から末梢血 20cc を採血、リンパ球ゲノム DNA を抽出し、6 つの K⁺チャネル遺伝子 (*KCNQ1*, *KCNH2*, *KCNE1*, *KCNE2*, *KCNE3*, *KCNJ2*)、Na⁺チ

ヤネルおよび関連遺伝子 (*SCN5A*, *SNTA1*)、リアノジン受容体遺伝子 (*RyR2*) などを検索した。それぞれの遺伝子のエクソンをゲノム DNA から PCR で増幅し、HPLC (High Performance Liquid Chromatography) を応用した WAVE® 核酸フラグメント解析システム (Transgenomic 社) で遺伝子変異と SNP をスクリーニングした。異常パターンを認めたサンプルについては、シークエンサー (ABI3700) で塩基配列異常を同定した。SNP、変異のハプロタイプは、TaqMan® PCR 法によって決定した。

2. 先天性 LQTS と Brugada 症候群症例の遺伝情報と臨床情報の多施設登録

主任、分担研究施設と研究協力施設 (国立病院機構鹿児島医療センター、東京女子医科大学、聖マリアンナ大学)において、先天性 LQTS と Brugada 症候群症例の遺伝情報と臨床情報の多施設登録とデータベース化を施行した。データベースの情報をもとに、先天性 LQTS では、遺伝子型、遺伝子変異、多型などの遺伝情報と、表現型である臨床病態や治療に対する反応性の違いなどとの関連を詳細に検討した。

(倫理面への配慮)

本研究では遺伝子診断の確定した患者を対象とするため、個人の人権の擁護に充分留意した。遺伝子解析は科学技術会議生命倫理委員会「ヒトゲノム研究に関する基本原則について」と厚生科学審議「遺伝子解析に付随する倫理問題に対応するための指針」に準じて実施した。先天性 LQTS、Brugada 症候群、薬剤誘起性などの二次性 LQTS の遺伝子解析については、今回の研究課題で申請する各施設における倫理委員会において承認を得た。

本研究では、インフォームドコンセントが得られた患者から末梢血を採取し、リンパ球ゲノム DNA を抽出するが、ゲノム DNA および氏名・年齢・性別・心電図などの患者情報はすべて患者識別番号でコード化し、研究実施に関与しない個人識別番号管理者(医師)が厳重に管理し、遺伝子解析研究者にどの患者の試料であるかがわからない状態で研究を進めた。遺伝情報と臨床情報

の関連についてのデータベース作成においては、個人が特定できない状態で行った。

また、患者に遺伝子変異が確認された場合には、患者の同胞についても遺伝子検索をする必要が出ることもある。その場合も十分な説明と同意を得、必要な場合には遺伝子カウンセリングを行った。

C. 研究結果

1. 多施設登録およびデータベース化と遺伝情報と臨床病態の関連の検討

全体研究として、平成20年度（最終年度）は、平成18、19年度に引き続き、主任、分担研究施設、および研究協力施設において、先天性LQTSとBrugada症候群症例の遺伝子診断、および遺伝情報と臨床情報の多施設登録を継続した。

平成21年3月現在、先天性LQTSでは遺伝子型の同定された616例（LQT1型 280例、LQT2型 244例、LQT3型 65例、LQT4型 1例、LQT5型 3例、LQT7型 22例、LQT8型 1例）、Brugada症候群では254例（SCN5A陽性63例、SCN5A陰性191例）の登録およびデータベース入力を完了した。これらのデータベースをもとに、主任研究者らは、日本人および国際多施設登録によるLQT2型の遺伝子変異部位別の臨床重症度の差異（論文発表 13, *J Am Coll Cardiol* 投稿中）や、先天性LQTSの各遺伝子型における心事故の誘因を年齢別に詳細に検討し（論文発表 17）報告した。さらに、日本人の先天性LQTS患者では、9.4%が複数変異を有しており、複数変異症例は単変異症例に比べて、QT時間が有意に延長し、心事故の発生率も有意に高率であったが、複数変異症例家系の単変異症例はその他の単変異症例より心事故発生率が低く、QT延長も軽度であることを明らかとした（*J Am Coll Cardiol* 投稿中）。また、LQT3型患者において高頻度に認めるミスセンス変異（E1784K）がBrugada症候群や洞機能不全症候群を合併するオーバーラップ変異であることを同定した（論文発表 14）。さらに同じくLQT3型患者のミスセンス変異（G1631D）が新生児期に発症する重症の変異であることを報告した（論文発表 21）。

Brugada症候群患者では、多施設登録により、

SCN5Aに変異を有する患者は変異を有しない患者に比べて、失神や心室細動の既往、突然死の家族歴が有意に多く、また心電図上の脱分極指標が有意に延長しており、Brugada症候群の病態に関与することを明らかにした（論文準備中）。

2. 遺伝子型、遺伝子変異、多型の同定と臨床的、電気生理学的、薬理学的特徴の検討

分担研究として、主任、分担研究者は、Brugada症候群（*Circ J* 2008;72:1705-1706）、先天性LQTSのJervell and Lange-Nielsen症候群（*Circ J* 2008;72:687-693）、QT短縮症候群症例（*Int J Cardiol* 2009 in press）で、既報の原因遺伝子上に新規の遺伝子変異を同定した。さらに、同定された変異についてその臨床的特徴や電気生理学的、薬理学的特徴を報告した。

3. 新たな原因遺伝子（遺伝子型）の同定

全体研究のもう1つの目的は、既報の原因遺伝子に変異が同定されていない症例について、新たな原因遺伝子（遺伝子型）を同定することである。

平成20年度には、先天性LQTSの最新の遺伝子型であるLQT12の原因遺伝子として、Na⁺チャネル発現に関係する細胞膜蛋白遺伝子のSyntrophin α （SNTA1）を同定した（論文発表 19）。また、二次性LQTSでこれまで報告のないKCNE3に変異を同定した（論文発表 25）。さらに、Brugada症候群においても新規の原因遺伝子を同定した（*Circulation* 2009投稿中）。

また、分担研究として相澤は、Brugada症候群患者において新たな原因遺伝子（Na⁺チャネル遺伝子の β サブユニットであるSCN1B）に変異を同定した（BrS 5）（*J Clin Invest* 2008;118:2260-2268）。蒔田は、先天性洞機能不全症候群の新規原因遺伝子としてKCNQ1を同定し、左室緻密化障害でSCN5Aの新規変異を同定した（*Mol Genet Metab* 2008;93:468-474）。赤尾は、家族性心房細動で世界で初めてSCN5A変異を同定し、電気生理学的機能解析によりNa⁺チャネルの機能亢進により発症することを報告した（*J Am Coll Cardiol* 2008;52:1327-1334）。

D. 考 察

先天性 LQTS では、遺伝子診断率は 50～70% であり、今回の全体研究で同定した最新の遺伝子型である LQT12 を含めて、現在までにイオンチャンネルとこれに関連する細胞膜蛋白、調節蛋白などをコードする 12 個の遺伝子上の変異が報告されている。各遺伝子型により、表現型である臨床病態や治療に対する反応が異なることが報告され、さらに最近では、遺伝子変異部位別の重症度の違いも一部報告されている。一方、Brugada 症候群では、Na⁺チャンネル遺伝子の *SCN5A* (BrS1)、本研究で分担研究者の相澤らが報告した *SCN1B* (BrS5) を含め 6 つの遺伝子型が報告されている。しかし、変異が同定されるのは臨床的に Brugada 症候群と診断される患者の 15-30% であり、遺伝子型と表現型との関連は十分に検討されているとは言い難い。本研究の 3 年間で、先天性 LQTS では遺伝子型の同定された 616 例、Brugada 症候群では 254 例 (*SCN5A* 陽性 63 例、*SCN5A* 陰性 191 例) の登録およびデータベース入力を完了した。今後、先天性 LQTS 患者のデータベースは Web 上で公開することを検討中である。今後さらに、これらのデータベースをもとに、遺伝子型、遺伝子変異、多型などの遺伝情報と、表現型である臨床病態や治療に対する反応性の違いなどとの関連を詳細に検討し、日本人独自の遺伝子型、遺伝子変異、あるいは多型特異的な患者の管理と治療法の選択、開発、すなわちテーラーメイド医療の実現をめざす予定である。

E. 結 論

先天性 LQTS、Brugada 症候群、および二次性 LQTS 症例で、遺伝子診断により遺伝子型、遺伝子変異、多型の同定を行った。さらに、先天性 LQTS と Brugada 症候群症例の遺伝情報と臨床情報の多施設登録、およびデータベース化を行った。また、先天性 LQTS、Brugada 症候群、二次性 LQTS で、既報の原因遺伝子に変異が同定されていない症例について、新たな原因遺伝子 (遺伝子型) を同定した。本研究の成果は、今後さらに、日本人独自の遺伝子型、遺伝子変異、あるいは多型特異的な患者の管理と治療法の選択、開発、すなわちテーラーメイド医療の実現につながるものと期

待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. **Shimizu W**, Antzelevitch C: Long QT syndrome. in Lang F (ed): Molecular mechanisms of disease: an Encyclopedic reference, Springer, UK, -, 2009 (in press)
2. **清水 渉**: 潜在性QT延長症候群. III. 不整脈 (分担), 循環器内科治療ガイドライン -最新の治療指針- (田邊晃久編集): p. 186-187, 総合医学社, 2008
3. **清水 渉**: QT延長症候群の遺伝子解析 (分担), Annual Review 循環器 2009: p. 203-209, 中外医学社, 2009
4. **清水 渉**: 遺伝学的検査と倫理. 2. 不整脈診断に必要な検査法を理解しよう! I章 不整脈診療に必要な知識 -必ずおさえておきたい知識 (分担), 不整脈クリニカルプラクティス～不整脈専門医をめざして～ (井上 博, 山下武志編集): p. 60-62, 南江堂, 2009
5. **清水 渉**: QT延長症候群. II章 臨床現場における不整脈 -実践的対処法 (分担), 不整脈クリニカルプラクティス～不整脈専門医をめざして～ (井上 博, 山下武志編集): p. 216-223, 南江堂, 2009
6. **清水 渉**: 7. ホルモンとの関係. VI. 機序・病態 (分担), 「Brugada症候群 - 病態解明から診断・治療指針の決定-」(鎌倉史郎編集): p. 158-163, メジカルビュー社, 2009
7. **清水 渉**: 1) Brugada症候群とQT延長症候群. 2.ICDの実際: その適応と限界. VII. 植込み型

- 除細動器(ICD), 自動体外式除細動器(AED)で
治す(分担), 「新・心臓病診療プラクティス」
(青沼和隆, 松崎益徳編集): p. 440-447, 文光
堂, 2009
8. 清水 渉: 心室細動(QT延長症候群、Brugada
症候群を含む). 第4章 不整脈・突然死・失神
(分担), 『カラー版 循環器病学 基礎と臨床』
(川名正敏, 北風政史, 小室一成, 室原豊明,
山崎 力, 山下武志編集): 西村書店, 2009
(印刷中)
 9. 清水 渉: 5. 特発性心室細動・Brugada症候
群・先天性QT延長症候群、その他. I. デバイ
スが適応される疾患・病態の基礎知識 (分担),
「心臓リズムマネージメントを究める」(奥村
謙編集): メジカルビュー社, 2009 (印刷中)
 10. 清水 渉: 10. Brugada症候群. X.不整脈 (分
担), 「循環器疾患 最新の治療 2010-2011」
(堀 正二, 永井良三編集): 南江堂, 2009 (印
刷中)
 11. Shimizu W: Clinical impact of genetic studies in
lethal inherited cardiac arrhythmias. *Circ J* 72:
1926-1936, 2008
 12. Shimizu W: Genetics of congenital long QT
syndrome and Brugada syndrome. *Future
Cardiology* 4: 379-389, 2008
 13. Nagaoka I, Shimizu W, Itoh H, Yamamoto S,
Sakaguchi T, Oka Y, Tsuji K, Ashihara T, Ito M,
Yoshida H, Ohno S, Makiyama T, Miyamoto Y,
Kamakura S, Akao M, Horie M: Mutation site
dependent variability of cardiac events in
Japanese LQT2 form of congenital long-QT
syndrome. *Circ J* 72:694-699, 2008
 14. Makita N, Behr E, Shimizu W, Horie M, Sunami
A, Crotti L, Schulze-Bahr E, Fukuhara S,
Mochizuki N, Makiyama T, Itoh H, Christiansen
M, McKeown P, Miyamoto K, Kamakura S,
Tsutsui H, Schwartz PJ, George AL, Roden DM:
The E1784K mutation in SCN5A is associated
with mixed clinical phenotype of type 3 long QT
syndrome. *J Clin Invest* 118: 2219-2229, 2008
 15. Horigome H, Iwashita H, Yoshinaga M, Shimizu
W: Magnetocardiographic demonstration of
torsade de pointes in a fetus with congenital long
QT syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 19:
334-335, 2008
 16. Sumitomo N, Shimizu W, Taniguchi K, Hiraoka
M: Ca²⁺ channel blocker and adenosine
triphosphate terminate bidirectional ventricular
tachycardia in a patient with Andersen-Tawil
syndrome. *Heart Rhythm* 5: 498-499, 2008
 17. Sakaguchi T, Shimizu W, Itoh H, Noda T,
Miyamoto Y, Nagaoka I, Oka Y, Ashihara T, Ito
M, Tsuji K, Ohno S, Makiyama T, Kamakura S,
Horie M: Age-related triggers for life-threatening
arrhythmia in the genotyped long-QT syndrom.
J Cardiovasc Electrophysiol 19: 794-799, 2008
 18. Nagai T, Shimizu W, Ogimoto A, Higaki J,
Okayama H: Ventricular fibrillation induced by a
narrow QRS complex tachycardia in a patient
with Brugada syndrome. *J Cardiovasc
Electrophysiol* 20: 106-107, 2008
 19. Wu G, Ai T, Kim JJ, Mohapatra B, Xi Y, Li Z,
Abbasi S, Purevjav E, Samani K, Ackerman MJ,
Qi M, Moss AJ, Shimizu W, Towbin JA, Cheng
J, Vatta M: Alpha-1-Syntrophin mutation and the
long QT syndrome: a disease of sodium channel
disruption. *Circ Arrhythmia and
Electrophysiol* 1: 193-201, 2008
 20. Burashnikov A, Shimizu W, Antzelevitch C:
Fever accentuates transmural dispersion of

- repolarization and facilitates the development of early afterdepolarizations and torsade de pointes under long QT conditions. *Circ Arrhythmia and Electrophysiol* 1: 202-208, 2008
21. Wang D, Crotti L, **Shimizu W**, Pedrazzini M, Cantu F, De Filippo P, Kishiki K, Miyazaki A, Ikeda T, Schwartz PJ, George AL: Malignant perinatal variant of long-QT syndrome caused by a profoundly dysfunctional cardiac sodium channel mutation. *Circ Arrhythmia and Electrophysiol* 1:370-378, 2008
 22. Liu JF, Goldenberg I, Moss AJ, **Shimizu W**, Wilde AA, Hofman N, McNitt S, Zareba W, Miyamoto Y, Robinson JL, Andrews ML: Phenotypic variability in Caucasian and Japanese patients with matched LQT1 mutations. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 13: 234-241, 2008
 23. Takigawa M, Noda T, **Shimizu W**, Miyamoto K, Okamura H, Satomi K, Suyama K, Aihara N, Kamakura S, Kurita T: Seasonal and circadian distributions of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 5:1523-1527, 2008
 24. Viskin S, Wilde AAM, Tan HL, Antzelevitch C, **Shimizu W**, Belhassen B: Empiric quinidine therapy for asymptomatic Brugada syndrome. Time for a Prospective registry. *Heart Rhythm* 6: 401-404, 2009
 25. Ohno S, Toyoda F, Zankov D, Yoshida H, Makiyama T, Tsuji K, Honda T, Obayashi K, Ueyama H, **Shimizu W**, Miyamoto Y, Kamakura S, Matsuura H, Kita T, Horie M: Novel KCNE3 mutation reduces repolarizing potassium current and causes long QT syndrome. *Hum Mutat* 30: 557-563, 2009
 26. Jons C, Moss AJ, Lopes CM, McNitt S, Zareba W, Goldenberg I, Qi M, Wilde AAM, **Shimizu W**, Kanters JK, Towbin J, Ackerman MJ, Robinson J: Mutations in conserved amino acids in the KCNQ1 channel and risk of cardiac events in type-1 long QT syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009 (in press)
 27. **清水 渉**: 遺伝情報に基づいた先天性QT延長症候群の管理と治療. 日本小児循環器学会雑誌 24: 27-33, 2008
 28. **清水 渉**, 相庭武司, 栗田隆志, 里見和浩, 横川美樹, 岡村英夫, 野田 崇, 須山和弘, 相原直彦, 鎌倉史郎: Brugada症候群における性差と加齢. 心電図 28: 147-157, 2008
 29. **清水 渉**: 遺伝子異常による心室頻拍/心室細動. 臨床と研究 85: 95-99, 2008
 30. **清水 渉**: Brugada症候群における遺伝子診断. 5.不整脈と関連遺伝子. 「循環器病の発症・増悪関連遺伝子 -最近の話題-」 循環器科 63: 568-574, 2008
 31. **清水 渉**: 9. Brugada症候群の心電図学的診断 -特徴的な波形の成立機序-. 特集「致死性不整脈をきたす疾患 -診断と治療-」 Heart View 12: 66-71, 2008
 32. **清水 渉**: 致死性不整脈の遺伝情報に基づいた治療. 臨床薬理の進歩 29: 133-142, 2008
 33. **清水 渉**: Brugada症候群. 特集「不整脈治療最前線」. クリニシアン 573: 90-97, 2008
 34. **清水 渉**: はじめに. Brugada症候群 - 臨床と研究の最近動向. 医学のあゆみ 227: 1021, 2008
 35. **清水 渉**: イントロダクション. 不整脈の遺伝子診断. HEART' s Selection. 心臓 40: 1053-1054, 2008
 36. 山形研一郎, **清水 渉**, 河田 宏, 岡村英夫,

- 野田 崇, 里見和浩, 須山和弘, 栗田隆志, 相原直彦, 鎌倉史郎: Brugada症候群症例の予後調査. 心電図 28: (Suppl 4) 2-5, 2008
37. 野田 崇, 清水 渉: 後天性(二次性)Brugada症候群の機序と成因. Brugada症候群 - 臨床と研究の最近動向. 医学のあゆみ 227: 1035-1040, 2008
38. 清水 渉: 9. 2相リエントリー 特集「電気生理検査をどう活かすか」 Heart View 13: 63-70, 2009
39. 清水 渉: 87. 先天性QT延長症候群の診断における運動負荷試験の限界とカテコラミン負荷試験の有用性. 循環器検査のグノーティ・セアウトン: 2009 (印刷中)
40. 清水 渉: Brugada症候群の基礎から最新の治療まで. Therapeutic Research 30: 2009 (印刷中)
2. 学会発表
1. Shimizu W: Gender differences in the Brugada syndrome. Featured symposium “Understanding the electrophysiology of the female heart” Heart Rhythm 2008, San Francisco, USA, 2008. 5. 17. *Heart Rhythm* 5 (Suppl): S, 2008
2. Shimizu W: Risk stratification and therapy in Japan. Cardiostim-JHRS Joint Symposium “New findings in Brugada syndrome” Cardiostim 2008, Nice, France, 2008. 6. 18. *Europace* 10 (Suppl): 2008.
3. Shimizu W: The long QT syndrome. Session “Genetic channelopathies and cardiomyopathy” 1st Asia-Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session 2008, Singapore, 2008. 11. 28.
4. Shimizu W: Genotype-phenotype relations in ion channel diseases. Session “Gene / Cell”. CardioRhythm 2009, Hong Kong, China, 2009. 2. 20.
5. Shimizu W: Brugada Syndrome; With or Without a Meal. Translational Electrophysiology Session “Can we Predict Clinical Phenotypes from Genotype?” Heart Rhythm 2009, Boston, USA, 2009. 5. 14. *Heart Rhythm* 6 (Suppl): S, 2009
6. Yamada Y, Sakaguchi T, Mitsuma Y, Aizawa Y, Miyamoto M, Okamura H, Noda T, Satomi K, Suyama K, Kurita T, Aihara N, Kamakura S, Mitsuhashi T, Aizawa Y, Horie M, Shimizu W: Different response to exercise testing between Andersen-Tawil syndrome and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. Heart Rhythm 2008, San Francisco, USA, 2008. 5. *Heart Rhythm* 5 (Suppl): S149, 2008
7. Yamada Y, Shimizu W, Hashimoto S, Ogata K, Kandori S, Miyamoto K, Okamura H, Noda T, Satomi K, Suyama K, Kurita T, Aihara N, Komamura K, Takaki H, Kamakura S: Noninvasive detection of conduction delay using magnetocardiography in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Heart Rhythm 2008, San Francisco, USA, 2008. 5. *Heart Rhythm* 5 (Suppl): S200, 2008
8. Noda T, Horie M, Ogawa S, Aizawa Y, Ohe T, Yamagishi M, Makita N, Tanaka T, Akao M, Yoshinaga M, Miyamoto Y, Yamagata K, Okamura H, Kamakura S, Shimizu W: Impact of frameshift mutation and nonsense-mediated mRNA decay on clinical phenotype in LQT2 form of congenital long QT syndrome. Heart Rhythm 2008, San Francisco, USA, 2008. 5. *Heart Rhythm* 5 (Suppl): S228, 2008
9. Takigawa M, Noda T, Kurita T, Shimizu W,

Okamura H, Satomi K, Suyama K, Aihara N, Kamakura K: Seasonal and circadian distribution of malignant ventricular tachyarrhythmias in patients with Brugada syndrome. Heart Rhythm 2008, San Francisco, USA, 2008. 5. *Heart Rhythm* 5 (Suppl): S202, 2008

10. Jons C, Moss AJ, McNitt M, Lopes CM, Zareba W, Wilde A, **Shimizu W**: Mutations in conserved areas of the KCNQ1 gene are associated with an increased risk of cardiac events: A new mutation specific risk stratification tool for the long QT syndrome type 1. Heart Rhythm 2008, San Francisco, USA, 2008. 5. *Heart Rhythm* 5 (Suppl): S75, 2008

11. Makimoto H, Nakagawa E, Takaki H, Yamagata K, Kawata H, Okamura H, Noda T, Satomi K, Suyama K, Kurita T, Aihara N, Kamakura S, **Shimizu W**: Diagnostic and prognostic value of augmented ST-segment elevation at exercise testing in patients with Brugada syndrome. The 81st American Heart Association (AHA) meeting, New Orleans, USA, 2008. 11. *Circulation* 118 (Suppl 2): S674, 2008

12. Yamagata K, Horie M, Ogawa S, Aizawa Y, Ohe T, Yamagishi M, Makita N, Tanaka T, Akao M, Yoshinaga M, Okamura H, Noda T, Miyamoto Y, Kamakura S, **Shimizu W**: Clinical phenotype of Japanese LQT3 form of congenital long QT syndrome by location of mutation from Japanese multicenter registry. The 81st American Heart Association (AHA) meeting, New Orleans, USA, 2008. 11. *Circulation* 118 (Suppl 2): S773, 2008

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
特になし。

2. 実用新案登録
特になし。

3. その他

研究協力者

山形研一郎、野田 崇、鎌倉史郎
(国立循環器病センター 心臓血管内科)

～研究協力施設リスト～

国立病院機構鹿児島医療センター 小児科
吉永 正夫

東京女子医科大学 循環器内科
萩原 誠久

聖マリアンナ医科大学 循環器内科
岸 良示

II. 分担研究報告

先天性 QT 延長症候群における遺伝子診断 –複数変異例の検討–

分担研究者 堀江 稔 滋賀医科大学医学部内科学講座 呼吸循環器内科 教授

研究要旨 全国4施設で遺伝子変異の同定された512症例の先天性QT延長症候群を単変異477例と複数変異35例に分類し、臨床像を比較検討した。266症例の遺伝子診断された発端者のうち、25例（9.4%）が複数変異例であった。全512例の解析において、QT間隔は複数変異症例で有意に延長しており、心イベントの発生率も有意に高率であった。また、複数変異症例では、LQT1症例よりβ遮断薬の効果が期待できない傾向を認めた。一方、単変異例のみの解析では、複数変異症例の家系の単変異症例はその他の単変異症例より心イベント発生率が低く、QT延長も軽度であった。以上、先天性QT延長症候群における遺伝子診断から、潜在する遺伝子変異を偶発的に複数有することで重篤な臨床病態を発症することが示唆された。

A. 研究目的

先天性QT延長症候群の原因として、現在までに12個の責任遺伝子が同定されている。臨床的には、常染色体優性遺伝形式をとるRomano-Ward症候群と常染色体劣性遺伝形式を示すJervell and Lange-Nielsen症候群に分類される。

Romano-Ward症候群は一般的には1個の遺伝子変異が原因で発症するが、2個以上の遺伝子変異を有する症例も報告されている。今回我々は日本の多施設において遺伝子変異の同定された先天性QT延長症候群を遺伝学的に解析し、2個以上の遺伝子変異を有する複数変異症例の頻度とその臨床的特徴を検討した。

B. 研究方法

臨床的にQT延長症候群と診断された患者末梢血からDNAを抽出し、先天性QT延長症候群の原因遺伝子とされるKCNQ1(LQT1)、KCNH2(LQT2)、SCN5A(LQT3)、KCNE1、KCNE2、KCNJ2に関して遺伝子異常のスクリーニングとシーケンス法による遺伝子異常の同定を行った。遺伝子変異を1個のみ認める単変異症例と複数個有する症例に分類し、その臨床

像を統計学的に比較検討した。

（倫理面への配慮）

本研究では、インフォームドコンセントが得られた患者から末梢血を採取し、リンパ球ゲノムDNAを抽出するが、ゲノムDNAおよび氏名・年齢・性別・心電図などの患者情報はすべて患者識別番号でコード化し、研究実施に関与しない個人識別番号管理者（医師）が厳重に管理し、遺伝子解析研究者にどの患者の試料であるかがわからない状態で研究を進めた。

C. 研究結果

266症例の遺伝子診断された発端者のうち、25例（9.4%）が複数変異例であった。全512例の解析において、QTc間隔は複数変異症例で有意に延長しており（複数変異例vs. 単変異例； 503 ± 59 vs. 480 ± 54 ms, $p < 0.05$ ）、シュワルツスコアも高値であった（複数変異例vs. 単変異例； 4.4 ± 2.1 vs. 3.6 ± 2.0 , $p < 0.05$ ）。また心イベントの発生率も有意に高率であった（log-rank test, $p < 0.05$ ）。両群間でβ遮断薬内服後の心イベント発生率に有意差はないものの、LQT1症例よりβ遮断薬の効果が期待で

きない傾向を認めた（複数変異例 vs. LQT1, log-rank test, $p=0.082$ ）。一方、単変異例のみの解析では、複数変異症例の家系の単変異症例はその他の単変異症例より心イベント発生率が低く（複数変異家系の単変異例 vs. 単変異家系の家族 vs. 単変異家系の発端者；7% vs. 22% vs. 69%）、QTc延長も軽度であった（複数変異家系の単変異例 vs. 単変異家系の家族 vs. 単変異家系の発端者； 444 ± 28 ms vs. 465 ± 43 ms vs. 500 ± 59 ms, $p < 0.05$ ）。

D. 考察

今回の検討の結果では、複数個の遺伝子変異を有する先天性QT延長症候群の比率は9.4%であり、欧米の報告と同様であった。また、その心電図異常、心イベントを含む臨床像が重篤であることも同様の結果であったが、 β 遮断薬の効果はLQT1ほど期待できず、集約的な治療が必要であることが考えられた。家族解析の結果では、複数変異症例内の単変異症例の心イベント発生率は極めて低く、また心電図上QT間隔は正常と延長のボーダーライン上であった。以上から、これらの変異の機能変化は軽微であることが予想されるが、この点に関しては発現実験を用いた変異チャネル機能解析を行いすでに報告している（Kobori A, Sarai N, Shimizu W, et al. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004; 15: 190-9）。

E. 結論

複数個の遺伝子変異を有する先天性QT延長症候群は稀ではない。その臨床像は重篤である一方で家系内の単変異症例の臨床像はきわめて軽微である。潜在する遺伝子変異を偶発的に複数個有することが臨床像の重篤化する原因であると考えられた。

F. 健康危険情報

複数個の変異を有する先天性QT延長症候群の家系には臨床像の極めて軽微な単変異症例が潜在している可能性があり、家族調査が重要である。重篤な臨床像を示すQT延長症候群の孤発例は遺伝子変異を複数有している可能性を考慮する必要がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Makiyama T, Akao M, Haruna Y, Tsuji K, Doi T, Ohno S, Nishio Y, Kita T, **Horie M**: Mutation analysis of the glycerol-3 phosphate dehydrogenase-I like (GPD1L) gene in Japanese patients with Brugada syndrome. *Circ J* 2008;72:1705-170.
2. Makita N, Behr E, Shimizu W, **Horie M**, Sunami A, Crotti L, Schulze-Bahr E, Fukuhara S, Mochizuki N, Makiyama T, Itoh H, Christiansen M, McKeown P, Miyamoto K, Kamakura S, Tsutsui H, Schwartz P J, George Jr.A, Roden D: The E1784K mutation in SCN5A is associated with mixed clinical phenotype of type 3 long QT syndrome. *J Clin Invest* 2008;118:219-222.
3. Sakaguchi T, Itoh H, Ding WG, Tsuji K, Nagaoka I, Oka Y, Ashihara T, Ito M, Yumoto Y, Zenda N, Higashi Y, Takeyama Y, Matsuura H, **Horie M**: Hydroxyzine, a First Generation H1-Receptor Antagonist, Inhibits Human Ether-a-go-go-Related Gene (HERG) Current and Causes Syncope in a Patient With the HERG Mutation. *J Pharmacol Sci* 2008;108:462-471.
4. Ohno S, Kubota T, Yoshida H, Tsuji K, Makiyama T, Yamada S, Kuga K, Yamaguchi I, Kita T, **Horie M**: A novel mutation associated with Jervell and Lange-Nielsen syndrome in a Japanese family. *Circ J* 2008;72:687-693.
5. Sakaguchi T, Shimizu W, Itoh H, Noda T, Miyamoto A, Nagaoka I, Oka Y, Ashihara T, Ito M, Tsuji K, Ohno S, Makiyama T, Kamakura S, **Horie M**: Age- and genotype-specific triggers for life-threatening arrhythmia in the genotyped long-QT syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19:794-799.
6. Nagaoka I, Shimizu W, Itoh H, Yamamoto S, Sakaguchi T, Ashihara T, Ito M, Yoshida H, Ohno S, Miyamoto Y, Kamakura S, Akao M, **Horie M**: Mutation site dependent variability of cardiac events in LQT2 form of congenital long-QT syndrome. *Circ J* 2008;72:694-699.
7. Makiyama T, Akao M, Shizuta S, Doi T, Nishiyama K, Oka, Ohno S, Nishio Y, Tsuji K, Itoh H, Kimura T, Kita T, **Horie M**: A novel

SCN5A gain-of-function mutation M1875T associated with familial atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2008;5:1326-1334.

8. Gong YZ, Ding WG, Wu J, Tsuji K, **Horie M**, Matsuura H: Cinnamyl-3,4-dihydroxy-alpha-cyanocinnamate and nordihydroguaiaretic acid inhibit human Kv1.5 currents independently of lipoxigenase. *Eur J Pharmacol* 2008;600:18-25.

9. Ohno S, Toyoda F, Zankov D, Yoshida H, Makiyama T, Tsuji K, Honda T, Obayashi K, Matsuura H, Shimizu W, Miyamoto Y, Kamakura S, Kita T, **Horie M**: Novel KCNE3 mutations interact with KCNQ1 and cause long QT syndrome. *Hum Mutat* 2008;30: 557-563.

10. Itoh H, Sakaguchi T, Ashihara T, Ding G W, Nagaoka I, Oka Y, Nakazawa Y, Yao T, Jo H, Ito M, Matsuura H, **Horie M**: A Novel KCNH2 Mutation as a Modifier for Short QT Interval. *Int J Cardiol* 2009 (in press).

11. Samani K, Ai T, Makiyama T, Wu G, Vatta M, Sohma Y, Xi Y, Itoh I, Ueyama T, Shimizu A, **Horie M**, Cheng J: A subclinical SCN5A mutation associated with drug-induced Brugada type ECG. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009 (in press).

12. **堀江 稔**, 奥村 謙: 不整脈予防における ARB, ACE阻害薬とアルドステロン拮抗薬. *心電図* 2008;28:5-5.

13. **堀江 稔**: 心電学マイルストーン. *心電図* 2008;28:80-80.

14. **堀江 稔**: 第72回日本循環器学会・学術集会緊急レポート New findings of mechanism and therapeutic strategies of idiopathic ventricular fibrillation. *医学のあゆみ* 2008;225:328-329.

15. 伊藤英樹, 宮本 証, 牧山 武, 赤尾昌治, **堀江 稔**: QT延長症候群の遺伝子変異. *Heart View* 2008;12:84-88.

16. 三宅 誠, 長岡伊織, 貝谷和昭, 坂本二郎, 樋口貴文, 吉谷和泰, 本岡眞琴, 和泉俊明, 泉 知里, 玄 博允, 小西 孝, **堀江 稔**, 中川義久: 遺伝子PKP2の変異が確認された不整脈源性右室心筋症の1例. *心電図* 2008;28:295-302.

17. 大野聖子, **堀江 稔**. QT延長症候群の治療. *JIM* 2008;18:764-767.

18. 三宅 誠, 長岡伊織, 貝谷和昭, 坂本二郎, 樋口貴文, 吉谷和泰, 本岡眞琴, 和泉俊明, 泉 知里, 玄 博允, 小西 孝, **堀江 稔**, 中川義久: 遺伝子PKP2の変異が確認された不整脈源性右室心筋症の1例. *心電図* 2008;28:295-302.

19. **堀江 稔**: 循環器疾患の遺伝子学. *最新医学* 2008;63:1814-1826.

20. 伊藤英樹, 岡 優子, **堀江 稔**: 薬剤性QT延長症候群の遺伝子異常と分子病態. *循環器専門医* 2008;16:227.

21. **堀江 稔**: 不整脈の遺伝子診断の歴史と変遷. *心臓* 2008;40:1055-1059.

22. **堀江 稔**: 不整脈源性右室異形成・心筋症 (ARVC/C). *心筋症 循環器* 2008;9:194-199.

2. 学会発表

1. Ozeki Y, Fujii K, Kurimoto N, Tsuji K, Yamada N, Okawa M, Aoki T, Takahashi J, Ishida N, Narita M, Saito O, **Horie M**, Kunugi H: Risk factors of QTc interval prolongation in 1000 patients with schizophrenia. 14th Biennial winter workshop on schizophrenia and bipolar disorders. (2008/2/3-7, Switzerland).

2. **Horie M**: A KCNE1 polymorphism, D85N, is a disease-causing gene variant in congenital long QT syndrome. ESC Congress 2008. (2008/8/31-9/3, Munchen, Germany).

3. **Horie M**: Plakophilin-2 mutations are common in Japanese arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. 2008 Tokyo-Taipei-Seoul Arrhythmia Joint Conference. (2008.10.4 Seoul, Korea).

4. Ohno S, Toyoda F, Zankov D, Yoshida H, Makiyama T, Tsuji K, Honda T, Obayashi K, Ueyama H, Shimizu W, Miyamoto Y, Kamakura S, Matsuura H, Kita T, **Horie M**: Mutant KCNE3 Reduces Repolarizing Potassium Current And Causes Long QT Syndrome. 第72回日本循環器学会・学術集会 (2008. 3. 28-30 福岡) .

5. Itoh H, Ashihara T, Joh H, Ito M, Matsuura H, **Horie M**: Molecular Pathogenesis of Genotyped Drug-Induced Long QT Syndrome. 第72回日本循

環器学会・学術集会 (2008. 3. 28-30 福岡) .

6. Makita N, Shimizu W, **Horie M**, Itoh H, Kamakura S, Tsutsui H : Overlap Between LQT3 and Brugada Syndrome: Clinical Features in a Common Mutation and Underlying Biophysical Mechanisms. 第72回日本循環器学会・学術集会 (2008. 3. 28-30 福岡) .

7. Makiyama T, Akao M, Doi T, Oono S, Nishio Y, Oka Y, Tsuji K, Itoh H, Kita T, **Horie M** : Brugada Syndrome and Diverse Phenotypes of Cardiac Sodium Channelopathies. 第72回日本循環器学会・学術集会 (2008. 3. 28-30 福岡) .

8. Nishio Y, Nagaoka I, Ishida K, Makiyama T, Kajimoto K, Kasanuki H, Kita T, **Horie M** : Plakophilin-2 Mutations are Common in Japanese Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. 第72回日本循環器学会・学術集会 (2008. 3. 28-30 福岡) .

9. Makiyama T, Akao M, Shizuta S, Doi T, Nishiyama K, Oka Y, Oono S, Nishio Y, Tsuji K, Itoh H, Kimura T, Kita T, **Horie M** : A novel SCN5A gain-of-function mutation M1875T associated with familial atrial fibrillation. 第72回日本循環器学会・学術集会 (2008. 3. 28-30 福岡) .

10. Makiyama T, Akao M, Shizuta S, Doi T, Oono S, Nishio Y, Nishiyama K, Kimura T, **Horie M**, Kita T : Familial Dilated Cardiomyopathy with Conduction Disease Caused by Lamin A/C Mutations: Efficacy of the Cardiac Resynchronization Therapy with a Defibrillator. 第72回日本循環器学会・学術集会 (2008. 3. 28-30 福岡) .

11. Fujii M, Tsutamoto T, Tanaka T, Nishiyama K, Yamamoto T, Ohnishi M, Wada A, **Horie M** : Beneficial Effect of Perindopril on Cardiac Sympathetic Nerve Activity in Patients with Chronic Heart Failure - Comparison with Enalapril. 第72回日本循環器学会・学術集会 (2008. 3. 28-30 福岡) .

12. Makiyama T, Akao M, Doi T, Oono S, Nishio Y, Tsuji K, Itoh H, Kita T, **Horie M** : Cardiac sodium channel gene mutations are prevalent in Japanese patients with familial sick sinus syndrome. 第72回日本循環器学会・学術集会 (2008. 3. 28-30 福岡) .

13. Nishio Y, Yamamoto S, Makita N, Makiyama T, Itoh H, Sakaguchi T, Oono S, Akao M, Kita T, **Horie M** : A Common KCNE1 Polymorphism, D85N, is a Genetic Modifier of Long QT Syndrome. 第72回日本循環器学会・学術集会 (2008. 3. 28-30 福岡) .

14. Ashihara T, Yao T, Nakazawa Y, Sugimoto Y, Ito M, Namba T, Haraguchi R, Nakazawa K, Ikeda T, **Horie M** : Effects of Amiodarone and Bepridil, Multi-channel Blockers, on Spiral Wave Reentries in Human Atrial Model with Electrical and Structural Remodelings. 第72回日本循環器学会・学術集会 (2008. 3. 28-30 福岡) .

15. Makiyama T, Akao M, Haruna Y, Doi T, Oono S, Nishio Y, Tsuji K, Kita T, **Horie M** : Mutation Analysis of the Glycerol-3 Phosphate Dehydrogenase-I Like (GPD1L) Gene in Japanese Patients with Brugada Syndrome. 第72回日本循環器学会・学術集会 (2008. 3. 28-30 福岡) .

16. **Horie M** : Inherited Arrhythmias Update. 第72回日本循環器学会・学術集会 (2008. 3. 28-30 福岡) .

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

特になし。

2. 実用新案登録

特になし。

3. その他

研究協力者

滋賀医科大学

伊藤英樹、坂口知子、林 秀樹、石田勝也、
宮本 証、川村美朋子

国立循環器病センター

清水 渉、宮本恵宏、鎌倉史郎

完全房室ブロックを呈した KCNQ1 変異による QT 延長症候群患者

分担研究者 小川 聡 慶應義塾大学医部呼吸循環器内科 教授

研究要旨 QT 延長症候群 (LQT) においては既に 12 つの原因遺伝子が同定されているが、しばしば非定形例に遭遇する。当院にて外来および入院加療を行っている LQT 患者のうち、遺伝子診断の付いていない症例に対して遺伝子解析を行った。1 例として、生下時より完全房室ブロックと LQT を呈した患者に KCNQ1 変異 T322M を同定した。KCNQ1 変異が刺激伝導系に關与する報告はこれまでにない。また甲状腺の手術後に LQT が顕在化した貴重な症例を報告した。前者に対する遺伝子解析により、LQT1 型の原因遺伝子 KCNQ1 が刺激伝導系に關与している可能性が示唆された。また後者により、甲状腺ホルモンが QT を調節している可能性が示唆された。

A. 研究目的

QT 延長症候群 (LQT) においては既に 12 つの原因遺伝子が同定されているが、しばしば非定形例に遭遇する。当院における LQT 患者のうち遺伝子診断の付いていない症例に対して遺伝子解析を行い、表現型-遺伝型について検討を行い、その結果を報告する。

B. 研究方法

当院にて外来および入院加療を行った LQT 患者のうち、特異的な表現型を呈したものの遺伝子解析を行い、考察を加えた。検索遺伝子は KCNQ1, KCNH2, SCN5A, KCNE1, KCNE2, SCN1B, SCN2B, SCN3B, SCN4B とした。

(倫理面への配慮)

慶應義塾大学の倫理委員会に承認を得た。遺伝子解析を行う上で、書面による説明を行い同意を得た。

C. 研究結果

先天性 LQT、完全房室ブロックの患者に KCNQ1 T322M 変異を見出した。これまでに KCNQ1 変異による先天性完全房室ブロックの報告例はない。また甲状腺の手術後に LQT が顕在化した貴重な症例

を報告した。後者には SCN5A H558R 遺伝子多型を認めた。

D. 考 察

LQT1 型の原因遺伝子 KCNQ1 が刺激伝導系に關与している可能性が示唆された。今後、また、甲状腺ホルモンが QT を調節している可能性が示唆された。

E. 結 論

臨床的に非典型的な表現型を呈する LQT 患者が稀に存在する。それらの患者の遺伝型-表現型を調査することにより、これまでにないメカニズムが発見される可能性がある。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ohashi N, Mitamura H, Ogawa S. Development of Newer Calcium Channel Antagonists: Therapeutic Potential of

- Efonidipine in Preventing Electrical Remodelling during Atrial Fibrillation. *Drugs* 2009;69:21-30.
2. **Ogawa S**, Yamashita T, Yamazaki T, Aizawa Y, Atarashi H, Inoue H, Ohe T, Ohtsu H, Okumura K, Katoh T, Kamakura S, Kumagai K, Kurachi Y, Kodama I, Koretsune Y, Saikawa T, Sakurai M, Sugi K, Tabuchi T, Nakaya H, Nakayama T, Hirai M, Fukatani M, Mitamura H; for the J-RHYTHM Investigators. Optimal Treatment Strategy for Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Circ J* 2009;73:242-248.
 3. Shiroshita-Takeshita A, Mitamura H, **Ogawa S**, Nattel S. Rate-dependence of atrial tachycardia effects on atrial refractoriness and atrial fibrillation maintenance. *Cardiovasc Res* 2009;81:90-97.
 4. Inoue H, Fujiki A, Origasa H, **Ogawa S**, Okumura K, Kubota I, Aizawa Y, Yamashita T, Atarashi H, Horie M, Ohe T, Doi Y, Shimizu A, Chishaki A, Saikawa T, Yano K, Kitabatake A, Mitamura H, Kodama I, Kamakura S. Prevalence of atrial fibrillation in the general population of Japan: An analysis based on periodic health examination. *Int J Cardiol* 2008 Aug 6.

2. 学会発表

1. Aizawa Y, Murata M, **Ogawa S** et al.: A Common SCN5A Polymorphism Associated with Severe QT Prolongation and Torsades de Pointes Development after Thyroidectomy in a Patient with Graves' Disease. APHRS, Singapore, 2008年11月27-29日.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
研究協力者：村田光繁、相澤義泰