

200807002B

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18年度～平成20年度 総合研究報告書

主任研究者 清水 渉  
(国立循環器病センター)

平成21(2009)年4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18年度～平成20年度 総合研究報告書

主任研究者 清水 渉  
(国立循環器病センター)

平成21(2009)年4月

## 目 次

### I. 総合研究報告書・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 1

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

### 資料

1. 研究協力施設リスト・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 15
2. 登録票・調査票・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 17
3. 患者説明書・同意書（国立循環器病センター）・・・・・・ 25
4. 班会議式次第・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 33
5. 研究成果発表会・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 39

### II. 研究成果の刊行に関する一覧表・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 53

### III. 研究成果の刊行物・別刷り・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 67

# I. 総合研究報告書

## 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

大江 透 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科  
循環器内科 前教授

草野研吾 同 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

古川哲史 東京医科歯科大学難治疾患研究所  
生体情報薬理分野 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

### A. 研究目的

遺伝性不整脈疾患は、心臓突然死の原因とな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、 $\text{Na}^+$ 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。

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 18 年度から平成 20 年度の 3 年間に、主任、分担研究施設、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、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<sup>+</sup>チャンネル遺伝子 (*KCNQ1*, *KCNH2*, *KCNE1*, *KCNE2*, *KCNE3*, *KCNJ2*)、Na<sup>+</sup>チャン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。

### 3. 新たな原因遺伝子(遺伝子型)の同定

全体研究のもう 1 つの目的である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)を同定するために、変異が同定されていない症例において、候補遺伝子のスクリーニングや SNP 解析を施行した。

(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18年度から平成20年度の3年間に、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施行した。

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、先天性LQTSの遺伝子型別のTdP発症パターンの違い（論文発表 6）や、国際多施設登録によるLQT1型先天性LQTSの遺伝子変異部位別の重症度の差異（論文発表 18, 22）を報告した。LQT2型においても、日本人および国際多施設登録によりLQT2型の遺伝子変異部位別の臨床重症度の差異を報告した（論文発表 40, *J Am Coll Cardiol* 投稿中）。また、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た（論文発表 44）。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 41）。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 48）。

Brugada症候群では、原因遺伝子の1つであるSCN5A上の転写領域に日本人特有の遺伝子多型（ハプロタイプB）を同定し、本症候群が日本を含めたアジア地域に頻度が多いことに関係することを報告した（論文発表 5）。また、SCN5A変異陽性例ではSCN5A変異陰性例に比べ心電図上の脱分極指標が延長し、経年的にその延長度も大きく、Brugada症候群の病態に関与することを報告した（論文発表 21）。さらに多施設登録により、SCN5A変異陽性例ではSCN5A変異陰性例に比べて、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、先天性LQTS（論文発表 18, 24, 26, 29, 40, 42, 43, 44, 48, 52, 53, 67）、Brugada症候群（論文発表 5, 20, 21, 27, 33, 45, 51, 55）、カテコラミン誘発性多形性心室頻拍（論文発表 13）、催不整脈性右室心筋症（論文発表 12）、QT短縮症候群（論文発表 11, 28, 66）の各疾患で、それぞれ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18年度から平成20年度の3年間に、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<sup>+</sup>チャネル発現に関係する細胞膜蛋白遺伝子のSyntrophin  $\alpha$  (*SNTA1*) を同定した (論文発表 46)。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 63)。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)。

Brugada症候群においても、新たな原因遺伝子として、Na<sup>+</sup>チャネル遺伝子の $\beta$ サブユニットである*SCN1B*に変異を同定した (BrS 5) (論文発表 54)。また、先天性洞機能不全症候群でも、新規原因遺伝子として*KCNQ1*を同定し、左室緻密化障害では*SCN5A*の新規変異を同定した (論文発表 56)。さらに、家族性心房細動では初めて*SCN5A*変異を同定し、電気生理学的機能解析によりNa<sup>+</sup>チャネルの機能亢進により発症することを報告した (論文発表 61)。

#### D. 考察

先天性LQTSでは、遺伝子診断率は50~70%であり、本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<sup>+</sup>チャネル遺伝子の*SCN5A* (BrS1)、本研究の分担研究で報告した*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えない。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上など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. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. **Shimizu W**, Ackerman MJ: Chapter 29, Provocative testing in inherited arrhythmias. in Gussak I, Antzelevitch C, Wilde A, Friedman P, Ackerman MJ, Shen WK (eds): Electrical Diseases of the Heart: Genetics, Mechanisms, Treatment, Prevention, Springer, UK, 424-433, 2007
2. **Shimizu W**: Chapter 50, Acquired form of Brugada syndrome. in Gussak I, Antzelevitch C, Wilde A, Friedman P, Ackerman MJ, Shen WK (eds): Electrical Diseases of the Heart: Genetics, Mechanisms, Treatment, Prevention, Springer, UK, 719-728, 2007
3. **Shimizu W**, Antzelevitch C: Long QT syndrome.



- in Lang F (ed): Molecular mechanisms of disease: an Encyclopedic reference, Springer, UK, -, 2009 (in press)
4. **Shimizu W**: Editorial comment. Does an overlap syndrome really exist between Brugada syndrome and progressive cardiac conduction defect (Lenegre syndrome)? *J Cardiovasc Electrophysiol* 17: 276-278, 2006
  5. Bezzina CR\*, **Shimizu W**\*, Yang P\*, Koopmann TT, Tanck MWT, Miyamoto Y, Kamakura S, Roden DM, Wilde AAM: Common sodium channel promoter haplotype in Asian subjects underlies variability in cardiac conduction. *Circulation* 113: 338-344, 2006  
\* These 3 authors equally contributed
  6. Tan HL, Bardia A, **Shimizu W**, Moss AJ, Schulze-Bahr E, Noda T, Wilde AAM: Genotype-specific onset of arrhythmias in congenital long QT syndrome: Possible therapy implications. *Circulation* 114: 2096-2103, 2006
  7. Aiba T, **Shimizu W**, Hidaka I, Uemura K, Noda T, Zheng C, Kamiya A, Inagaki M, Sugimachi M, Sunagawa K: Cellular basis for trigger and maintenance of ventricular fibrillation in the Brugada syndrome model: High resolution optical mapping study. *J Am Coll Cardiol* 47: 2074-2085, 2006
  8. Kandori A, Miyashita T, Ogata K, **Shimizu W**, Yokokawa M, Kamakura S, Miyatake K, Tsukada K, Yamada S, Watanabe S, Yamaguchi I: Electrical space-time abnormalities of ventricular depolarization in patients with brugada syndrome and patients with complete right-bundle branch blocks studied by magnetocardiography. *PACE* 29: 15-20, 2006
  9. Yokokawa M, Takaki H, Noda T, Satomi K, Suyama K, Kurita T, Kamakura S, **Shimizu W**: Spatial distribution of repolarization and depolarization abnormalities evaluated by body surface potential mapping in patients with Brugada syndrome. *PACE* 29:1112-1121, 2006
  10. Kandori A, Miyashita T, Ogata K, **Shimizu W**, Yokokawa M, Kamakura S, Miyatake K, Tsukada K, Yamada S, Watanabe S, Yamaguchi I: Magnetocardiography study on ventricular depolarization-current pattern in patients with Brugada syndrome and complete right-bundle branch blocks. *PACE* 29: 1359-1367, 2006
  11. Itoh H, **Horie M**, Ito M, Imoto K: Arrhythmogenesis in the short-QT syndrome associated with combined HERG channel gating defects: A Simulation Study. *Circ J* 70: 502-508, 2006
  12. Nagaoka I, Matsui K, Ueyama T, Kanemoto M, Wu J, Matsuzaki M, **Horie M**, Shimizu A: A novel mutation of plakophilin-2 associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circ J* 70: 933-935, 2006
  13. Aizawa Y, Mitsuma W, Ikrar T, Komura S, Hanawa H, Miyajima S, Miyoshi F, Kobayashi Y, Chinushi M, Kimura A, Hiraoka M, **Aizawa Y**. Human cardiac ryanodine receptor mutations in ion channel disorders in Japan. *Int J Cardiol* 116: 263-265, 2006
  14. Watanabe A, **Kusano FK**, Morita H, Miura D, Sumida W, Hiramatsu S, Banba K, Nishii N, Nagase S, Nakamura K, Sakuragi S, **Ohe T**: Low-dose isoproterenol for repetitive ventricular arrhythmia in patients with Brugada syndrome. *Eur Heart J* 27: 1579-83, 2006

15. Ozaki K, Sato H, Iida A, Mizuno H, Nakamura T, Miyamoto Y, Takahashi A, Tsunoda T, Ikegawa S, Kamatani N, Hori M, Nakamura Y, **Tanaka T**: A functional SNP in PSMA6 confers risk of myocardial infarction in the Japanese population. *Nature Genetics* 38:921-925, 2006
16. **Shimizu W**, Matsuo K, Kokubo Y, Satomi K, Kurita T, Noda T, Nagaya N, Suyama K, Aihara N, Kamakura S, Inamoto N, Akahoshi M, Tomoike H: Sex hormone and gender difference. - Role of testosterone on male predominance in Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 18: 415-421, 2007
17. **Shimizu W**, Aiba T, Kamakura S: Mechanism and new findings in the Brugada syndrome. *Circ J* 71: (Suppl A) A32-A39, 2007
18. Moss AJ\*, **Shimizu W**\*, Wilde AAM\*, Towbin JA\*, Zareba Z, Robinson JL, Qi M, Vincent GM, Ackerman MJ, Kaufman ES, Hofman N, Seth R, Kamakura S, Miyamoto Y, Goldenberg I, Andrews ML, McNitt S: Clinical aspects of type-1 long-QT syndrome by location, coding type, and biophysical function of mutations involving the KCNQ1 gene. *Circulation* 115:2481-2489, 2007 \* These 4 authors equally contributed
19. Miyamoto K, Yokokawa M, Tanaka K, Nagai T, Okamura H, Noda T, Satomi K, Suyama K, Kurita T, Aihara N, Kamakura S, **Shimizu W**: Diagnostic and prognostic value of type 1 Brugada electrocardiogram at higher (third or second) V1 to V2 recording in men with Brugada syndrome. *Am J Cardiol* 99: 53-57, 2007
20. Ohgo T, Okamura H, Noda T, Satomi K, Suyama K, Kurita T, Aihara N, Kamakura S, Ohe T, **Shimizu W**: Acute and chronic management in patients with Brugada syndrome associated with electrical storm of ventricular fibrillation. *Heart Rhythm* 4: 695-700, 2007
21. Yokokawa M, Noda T, Okamura H, Satomi K, Suyama K, Kurita T, Aihara N, Kamakura S, **Shimizu W**: Comparison of long-term follow-up of electrocardiographic features in Brugada syndrome between the *SCN5A*-positive probands and the *SCN5A*-negative probands. *Am J Cardiol* 100: 649-655, 2007
22. Crotti L, Spazzolini C, Schwartz PJ, **Shimizu W**, Denjoy I, Schulze-Bahr E, Zaklyazminskaya EV, Swan H, Ackerman MJ, Moss AJ, Wilde AM, **Horie M**, Brink PA, Insolia R, De Ferrari GM, Crimi G: The common long QT syndrome mutation KCNQ1/A341V causes unusually severe clinical manifestations in patients with different ethnic backgrounds: Toward a mutation-specific risk stratification. *Circulation* 116: 2366-2375, 2007
23. Wu Jie, Ding Wei-Guang, Tsuji K, Toyoda F, Matsuura H, **Horie M**: Inhibitory actions of LY294002, a PI3kinase inhibitor, on the human Kv1. 5 channel. *The Journal of Physiological Sciences* 57: S227, 2007
24. Ohno S, Zankov DP, Yoshida H, Tauji K, Makiyama T, Itoh H, Akao M, Hancox JC, Kita T, **Horie M**: N- and C-terminal KCNE1 mutations cause distinct phenotypes of long QT syndrome. *Heart Rhythm* 4: 332-340, 2007
25. Toda H, Ding WG, Yasuda Y, Toyoda F, Ito M, Matsuura H, **Horie M**: Stimulatory action of protein kinase Cvarepsilon isoform on the slow component of delayed rectifier K(+) current in

- guinea-pig atrial. *Br J Pharmacol* 150: 1011-1021, 2007
26. Tsuji K, Akao M, Ishii TM, Ohno S, Makiyama T, Takenaka K, Doi T, Haruna Y, Yoshida H, Nakashima T, Kita T, **Horie M**: Mechanistic basis for the pathogenesis of long QT syndrome associated with a common splicing mutation in KCNQ1 gene. *J Mol Cell Cardiol* 42: 662-669, 2007
  27. Itoh H, Tsuji K, Sakaguchi T, Nagaoka I, Oka Y, Nakazawa Y, Yao T, Jo H, Ashihara T, Ito M, **Horie M**, Imoto K: A paradoxical effect of lidocaine for the N406S mutation of SCN5A associated with Brugada syndrome. *Int J Cardiol* 121: 249-252, 2007
  28. **Horie M**, Itoh H: Disorders of cardiac repolarization-long QT and short QT syndromes-. *Circ J* 71: 436-443, 2007
  29. Nakamura K, Katayama Y, Kusano FK, Haraoka K, Tani Y, Nagase S, Morita H, Miura D, Fujimoto Y, Furukawa T, Ueda K, Aizawa Y, Kimura A, Kurachi Y, **Ohe T**: Anti-KCNH2 antibody-induced long QT syndrome -Novel acquired form of LQT syndrome-. *J Am Coll Cardiol*. 50: 1808-1809, 2007
  30. Yada H, Murata M, Shimoda K, Yuasa S, Kawaguchi H, Ieda M, Adachi T, Murata M, **Ogawa S**, Fukuda K: Dominant negative suppression of Rad leads to QT prolongation and causes ventricular arrhythmias via modulation of L-type calcium current in the heart. *Circ Res* 101: 69-77, 2007
  31. Ieda M, Kanazawa H, Kimura K, Hattori F, Ieda Y, Taniguchi M, Lee JK, Matsumura K, Tomita Y, Miyoshi S, Shimoda K, Makino S, Sano M, Kodama I, **Ogawa S**, Fukuda K: Sema3 maintains normal heart rhythm through sympathetic innervations patterning. *Nat Med* 13: 604-612, 2007
  32. Hagiwara S, Miyoshi S, Fukuda K, Nishiyama N, Ikegami Y, Tanimoto K, Murata M, Takahashi E, Shimoda K, Hirano T, Mitamura H, **Ogawa S**: SHP2-mediated signaling cascade through gp130 is essential for LIF-dependent  $I_{Ca,L}$ ,  $[Ca^{2+}]_i$ , and APD increase in cardiomyocytes. *J Mol Cell Cardiol* 43: 710-716, 2007
  33. **Makita N**, Sumitomo N, Watanabe I, Tsutsui H: Novel SCN5A mutation (Q55X) associated with age-dependent expression of Brugada syndrome presenting as neurally mediated syncope. *Heart Rhythm* 4, 516-519, 2007
  34. **Makita N**, Tsutsui H: Genetic polymorphisms and arrhythmia susceptibility *Circ J* 71; A54-A60, 2007
  35. The International HapMapConsortium: Genome-wide detection and characterization of positive selection in human populations. *Nature* 449: 913-918, 2007
  36. The International HapMapConsortium: A second generation human haplotype map of over 3.1 million SNPs. *Nature* 449: 851-861, 2007
  37. Miyamoto Y, Mabuchi A, Shi D, Kubo T, Takatori Y, Saito S, Fujioka M, Sudo A, Uchida A, Yamamoto S, Ozaki K, Takigawa M, **Tanaka T**, Nakamura Y, Jiang Q, Ikegawa S: A functional polymorphism in the 5' UTR of GDF5 is associated with susceptibility to osteoarthritis. *Nature Genetics* 39: 529-553, 2007
  38. **Shimizu W**: Clinical impact of genetic studies in lethal inherited cardiac arrhythmias. *Circ J* 72: 1926-1936, 2008
  39. **Shimizu W**: Genetics of congenital long QT

- syndrome and Brugada syndrome. *Future Cardiology* 4: 379-389, 2008
40. 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
  41. **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
  42. 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
  43. Sumitomo N, **Shimizu W**, Taniguchi K, Hiraoka M: Ca<sup>2+</sup> channel blocker and adenosine triphosphate terminate bidirectional ventricular tachycardia in a patient with Andersen-Tawil syndrome. *Heart Rhythm* 5: 498-499, 2008
  44. 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
  45. 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
  46. 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
  47. 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
  48. 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
  49. 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
  50. 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
51. 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-1 like (GPD1L) gene in Japanese patients with Brugada syndrome. *Circ J* 72: 1705-170, 2008
  52. 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* 72 :687-693, 2008
  53. Ikrar T, Hanawa H, Watanabe H, Okada S, Aizawa Y, Ramadan MM, Komura S, Yamashita F, Chinushi M, **Aizawa Y**. A double-point mutation in the selectivity filter site of the KCNQ1 potassium channel results in a severe phenotype, LQT1, of long QT syndrome. *J Cradivasc Electrophysiol* 19: 541-549, 2008
  54. Watanabe H, Koopmann TT, Le Scouarnec S, Yang T, Ingram CR, Schott JJ, Demolombe S, Probst V, Anselme F, Escande D, Wiesfeld AC, Pfeufer A, Käåb S, Wichmann HE, Hasdemir C, **Aizawa Y**, Wilde AA, Roden DM, Bezzina CR. Sodium channel beta1 subunit mutations associated with Brugada syndrome and cardiac conduction disease in humans. *J Clin Invest* 118: 2260-2268, 2008
  55. **Kusano KF**, Taniyama M, Nakamura K, Miura D, Banba K, Nagase S, Morita H, Nishii N, Watanabe A, Tada T, Murakami M, Miyaji K, Hiramatsu S, Nakagawa K, Tanaka M, Miura A, Kimura H, Fuke S, Sumita W, Sakuragi S, Urakawa S, Iwasaki J, **Ohe T**: Atrial fibrillation in patients with Brugada syndrome: Relationship of gene mutation, electrophysiology and clinical backgrounds. *J Am Coll Cardiol* 51: 1169-1175, 2008
  56. Morita H, **Kusano KF**, Miura D, Nagase S, Nakamura K, Morita ST, **Ohe T**, Zipes DP, Wu J: Fragmented QRS as a marker of conduction abnormality and a predictor of prognosis of Brugada syndrome. *Circulation* 118: 1697-1704, 2008
  57. Shan L, **Makita N**, Xing Y, Watanabe S, Futatani T, Ye F, Saito K, Ibuki K, Watanabe K, Hirono K, Uese K, Ichida F, Miyawaki T, Origasa H, Bowles NE, Towbin JA: *SCN5A* variants in Japanese patients with left ventricular noncompaction and arrhythmia. *Mol Genet Metab* 93: 468-474, 2008
  58. **Makita N**, Mochizuki N, Tsutsui H: Absence of a trafficking defect in R1232W/T1620M, a double *SCN5A* mutant responsible for Brugada syndrome. *Circ J* 72: 1018-1019, 2008
  59. Otagiri T, Kijima K, Osawa M, Ishii K, **Makita N**, Matoba R, Hayasaka K: Cardiac ionc channel gene mutations in sudden infant death syndrome. *Pediatreic Res* 64: 482-487, 2008
  60. Miyamoto Y, Shi D, Nakajima M, Ozaki K, Sudo A, Kotani A, Uchida A, **Tanaka T**, Fukui N, Tsunoda T, Takahashi A, Nakamura Y, Jiang Q, Ikegawa S: Common variants in *DVWA* on chromosome 3p24.3 are associated with susceptibility to knee osteoarthritis. *Nature Genetics* 40: 994-998, 2008
  61. Makiyama T, **Akao M**, Shizuta S, Doi T, Nishiyama K, Oka Y, 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*. 52: 1327-1334, 2008
62. 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
  63. 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
  64. Ikrar T, Hanawa H, Watanabe H, Aizawa Y, Ramadan MM, Chinushi M, Horie M, **Aizawa Y**: Evaluation of channel function after alteration of amino acid residues at the pore center of KCNQ1 channel. *Biochem Biophys Res Commun*. 378: 589-594, 2009
  65. 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)
  66. 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)
  67. 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)
  68. Ozaki K, Sato H, Inoue K, Tsunoda T, Sakata Y, Mizuno H, Lin T-H, Miyamoto Y, Aoki A, Onouchi Y, Sheu S-H, Ikegawa S, Odashiro K, Nobuyoshi M, Juo S-H H, Hori M, Nakamura Y, **Tanaka T**: SNPs in BRAP associated with risk of myocardial infarction in Asian populations. *Nature Genetics* 2009 (in press)
2. 学会発表
    1. Yokokawa M, Kitamura S, Okamura H, Noda T, Suyama K, Kurita T, Aihara N, Kamakura S, **Shimizu W**: Long-term follow-up of electrocardiographic features in patients with Brugada syndrome: Comparison between *SCN5A* mutation carriers and non-mutation carriers. The 79th American Heart Association (AHA) meeting, Chicago, USA, 2006. 11. *Circulation* 114: II-471, 2006
    2. Schwartz PJ, Spazzolini C, Crotti L, Vicentini A, **Horie M**, Moss AJ, **Shimizu W**, Schulze-Bahr E, Wilde AA: The common LQT1 mutation KCNQ1/A341V predicts high risk of cardiac events in different ethnic backgrounds. The 79th American Heart Association (AHA) meeting, Chicago, USA, 2006. 11. *Circulation* 114: II-722, 2006
    3. **Shimizu W**: Genetic testing. Tutorial 2 "Risk Assessment of Sudden Cardiac Death (Case based tutorial)" CardioRhythm 2007, Hong Kong, China, 2007. 2. 2
    4. **Shimizu W**: Genetics of congenital long QT syndrome and Brugada syndrome in Japan.

- Symposium 1 “Genetic Mechanisms of Cardiac Arrhythmias” 16th Asian Pacific Congress of Cardiology 2007, Taipei, Taiwan, 2007. 12. 14
5. **Shimizu W**: Channelopathy as a cause of sudden cardiac death in children. Symposium 11 “Arrhythmias and Imaging in Children” 16th Asian Pacific Congress of Cardiology 2007, Taipei, Taiwan, 2007. 12. 14
  6. **Shimizu W**, Miyamoto K, Yamada Y, Kitamura S, Ueda S, Okamura H, Noda T, Satomi K, Suyama K, Kurita T, Aihara N, **Horie M**, Kamakura K: Multiple clinical phenotype in patients with the LQT3 syndrome due to a hot spot mutation, E1784K, in *SCN5A* gene. *Heart Rhythm* 2007, Denver, USA, 2007. 5. *Heart Rhythm* 4 (Suppl): S136-137, 2007
  7. **Shimizu W**, Taneike R, Yamada Y, Miyamoto K, Okamura H, Noda T, Satomi K, Suyama K, Kurita T, Aihara N, Kamakura S: Clinical and electrocardiographic characteristics of genotype-unknown patients with congenital long-QT syndrome. The 80th American Heart Association (AHA) meeting, Orlando, USA, 2007. 11. *Circulation* 116: 2007
  8. Yamada Y, Miyamoto K, Kitamura S, Ueda S, Okamura H, Noda T, Satomi K, Suyama K, Kurita T, Aihara N, Kamakura K, **Shimizu W**: Clinical characteristics and efficacy of additional therapy in patients with LQT1 and LQT2 syndrome refractory to  $\beta$ -blocker therapy. *Heart Rhythm* 2007, Denver, USA, 2007. 5. *Heart Rhythm* 4 (Suppl): S121, 2007
  9. Okamura H, Kurita T, Yamada Y, Miyamoto K, Kitamura S, Noda T, Suyama K, **Shimizu W**, Aihara N, Kamakura K: Unique waveform of the intracardiac T-wave induces T-wave oversensing by an implantable cardioverter defibrillator in patients with Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 2007, Denver, USA, 2007. 5. *Heart Rhythm* 4 (Suppl): S393-394, 2007
  10. Take Y, Miyamoto K, Yamada Y, Okamura H, Noda T, Suyama K, Kurita T, Aihara N, Kamakura S, **Shimizu W**: Effects of beta-blocker on dynamic repolarization measured by 24-hr electrocardiography in LQT1 and LQT2 forms of congenital long-QT syndrome. The 80th American Heart Association (AHA) meeting, Orlando, USA, 2007. 11. *Circulation* 116: 2007
  11. Sakaguchi T, **Shimizu W**, Itoh H, Noda T, **Miyamoto Y**, Nagaoka I, 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 syndrome. The 80th American Heart Association (AHA) meeting, Orlando, USA, 2007. 11. *Circulation* 116: 2007
  12. **Makita N**, Behr E, **Shimizu W**, **Horie M**, Crotti L, Itoh H, Miyamoto Y, Kamakura S, Tsutsui H, George Jr AL, Schwartz PJ, Roden DM: Overlap between LQT3 and Brugada syndrome: Clinical features in a common mutation and underlying biophysical mechanisms. The 80th American Heart Association (AHA) meeting, Orlando, USA, 2007. 11. *Circulation* 116: 2007
  13. **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
  14. **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
15. **Shimizu W**: The long QT syndrome. Session “Genetic channelopathies and cardiomyopathy” 1st Asia-Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session 2008, Singapore, 2008. 11. 28.
  16. **Shimizu W**: Genotype-phenotype relations in ion channel diseases. Session “Gene / Cell”. CardioRhythm 2009, Hong Kong, China, 2009. 2. 20.
  17. 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
  18. 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
  19. 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
  20. 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
  21. 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
  22. 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
  23. 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

24. **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

G. 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

国立循環器病センター 心臓血管内科  
山形研一郎、野田 崇、鎌倉史郎

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

資 料

(資料 1)

## 研究協力施設リスト

## ～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