

200936134A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

家族性突然死症候群の遺伝的背景の 解明に関する研究

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 堀江 稔

平成22(2010)年3月

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

家族性突然死症候群の遺伝的背景の 解明に関する研究

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 堀江 稔

平成22(2010)年3月

目 次

I. 総括研究報告

家族性突然死症候群に関する研究

滋賀医科大学 呼吸循環器内科 教授 堀江 稔…………… 1

II. 分担研究報告

1. QT短縮症候群の病態解明に関する研究

京都大学医学部附属病院探索医療センター探索医療臨床部

特定助教 牧山 武…………… 9

2. 薬剤性QT延長症候群の遺伝的背景と分子病態の解明

滋賀医科大学 呼吸循環器内科 助教 伊藤 英樹……………13

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ……………17

IV. 研究成果の刊行物・別刷 ……………21

I . 総括研究報告

家族性突然死症候群の遺伝的背景の解明

研究代表者 堀江 稔 滋賀医科大学 呼吸循環器内科 教授

研究要旨：他の臨床医学に比べて、循環器疾患の遺伝子学は明らかに遅れていた。例えば、腫瘍学や神経学では、古くより単一遺伝子の異常が疾患の病態生理と密接に関連しており、その理解のために分子遺伝学の方法論は大きな力を発揮している。一方、循環器領域では、頻度的には高血圧や虚血性心疾患のように多因子病が多く、また家族内で発症する病気についても、その浸透率が低かったり、サンプルを得ることが難しかったり、遺伝学研究は進んでいなかった。ところが、近年再生医学的なアプローチが注目され、分子遺伝学的方法論が導入されてきた。1つは、(1)多因子病に対する単一塩基多型 (SNP) を含む疾患関連遺伝子の検索であり、もう1つは(2)家族性肥大型心筋症 (HCM) やQT延長症候群 (LQTS) の研究が端緒となった単一遺伝子病の原因遺伝子の検索である。この20年近くの間急速に発展した領域であるが、本研究課題は、LQTSを中心とした家族性突然死症候群の遺伝子診断を通して疾患の治療選択や予後の予測に役立てようとするものである。

研究分担者：

牧山 武 京都大学医学部循環器内科学
講座 助教
伊藤 英樹 滋賀医科大学呼吸循環器内科
助教

A. 研究目的

家族性突然死症候群の実態は、この10年余りの間に急速に解明された。古くより、ある限られた家系に集中して心臓性突然死の発症することが知られていた。その中でも、QT延長症候群やブルガダ症候群は、現在、遺伝性不整脈疾患として理解されており、心筋の興奮性を決定するイオン・チャンネルやその調節蛋白などをコードする遺伝子の異常により機能異常を有する蛋白が合成されるために、心筋細胞の電気的活動が障害され心電図異常や心室性不整脈さらに心臓突然死を起こす疾患群である。これらの疾患の責任遺伝子変異は生まれ持って両親から受け継がれるために幼少時より心電図異常を認め若年で発症することが多い。例えば、QT延長症候群は心筋再分極の異常から心電図QT間隔の延長をきたし特異な心室細動 (torsade de pointes: TdP) から突然死を引き起こす症候群であるが、本症候群のほとんどは40歳までの若年

者に発症する。われわれの報告を含め、現時点で13の原因遺伝子が同定され報告されている。

一方、心電図右側胸部誘導の典型的なST上昇と右脚ブロック、安静時や睡眠中に起こる心室細動のため突然死を来すブルガダ症候群は、中高年の男性に頻度が高い。1998年には最初の原因遺伝子として心筋ナトリウムチャンネル遺伝子のSCN5Aが同定され、その後の研究で、すでに6つの関連遺伝子が報告されている。しかし実際にはSCN5A以外の変異による本症候群の発症は、きわめて少ない。さらに、SCN5A変異による発症も少なく我々の検討でも典型的なブルガダ症候群患者の約11%にしか、SCN5A遺伝子変異が発見されないで、その原因が完全に解明されたわけではない。

本研究課題では、家族性突然死症候群の遺伝的背景を明らかにするため、我々が1996年から始めている家族性致死性不整脈疾患患者からのゲノム集積をさらに進めるのが目的である。申請者自身が参加した平成18-20年度の厚生労働科学研究『致死性遺伝子不整脈疾患の遺伝子診断と臨床応用(18050101)』は、臨床調査研究として全国登録を行ってきたが、これと蜜に連携し、我々の発見できた遺伝的知見についても、完全に匿名化したのち、そのホームページを介して、広く公開する予定である。

B. 研究方法

本研究の基盤は、平成18-20年度に厚生労働科学研究費補助金を受けておこなった『致死性遺伝子不整脈疾患の遺伝子診断と臨床応用』で、全国登録できた症例のうちQT延長症候群について検討を続行すると同時に、新たにその登録基準を拡大して薬物性を含む潜在性QT延長症候群も加えることを目的としている。実際、研究代表者の堀江が中心となって、一昨年、厚生労働省・重篤副作用疾患別対応マニュアル『心室頻拍・細動』（HPリンク先http://www.info.pmda.go.jp/juutoku/juutoku_index.html）をまとめたが、近年、薬物によるQT延長さらに心室細動が誘発されるため起こる突然死が社会的にも注目を集めている。

現時点で登録症例1,763例(995家系)のうち、約80例の二次性QT延長症候群での解析では、二次的な要因で発症する例でも比較的遺伝子変異率が高く、その変異部位に違いがみられている。従って変異蛋白の特性も先天性のものとは異なることが予想される。これら結果は日本循環器学会などのプレナリーセッション等で報告してきたが、さらに本研究関連の国内8施設の協力を得て行った薬剤性QT延長症候群の遺伝子解析とその分子病態の解析からは薬剤性QT延長症候群の重症度は正常と先天性の間に位置し、いわゆる“不完全型”病型を示すことを明らかにした。

このような予備的研究を踏まえて、本研究課題では(1)薬剤性QT延長症候群を含めた潜在性QT延長症候群の遺伝的背景を明らかにし先天性QT延長疾患群と比較検討すること、(2)発見された遺伝子変異の機能解析を行い、その病態生理を明らかにすること、が目的である。さらに、(3)先行する登録研究を引き継ぐ形で蓄積できた臨床データベースとそれを裏付ける基礎研究を、臨床管理において役立てることを最終目標とする。従来、基礎的な実験で、遺伝子変異による機能異常の“有無”を検討することができても、その“程度”を変異ごとに比較検討することは大変、困難であった。しかし我々が蓄積しつつあるデータベースを活用することにより、個々の症例の重症度を明らかにして、研究結果を直接治療に利用可能である。潜在性QT延長症候群の重症度は正常と先天性の間に位置し、“不完全型”臨床病型を示すので、このような検討から、致死性不整脈疾患のテーラメ

イド医療にも貢献できる。

対象とする遺伝子は現在までに報告されている責任遺伝子だけではなく、疾患に関与すると想定されるものも候補として検索する。変異が同定された場合、遺伝子型—臨床型の病態理解をより深めるために家族の解析を行うとともに、分子生物学あるいは電気生理学的的手法を用いて分子病態の解明を行う。さらに、分子レベルの異常が病態に与える影響をシミュレーション等を用いて解析し、統合的な病態解明と理解を目指す。

1) 遺伝子変異の同定

遺伝子検索に関するインフォームド・コンセントを書面で得た後に、約10mlの末梢血を採取し遠心分離にかけ、白血球から遺伝子を採取する。これらの遺伝子に対し目的とする部位の遺伝子増幅(PCR)をかけ、コントロールと共にスクリーニングにかける。スクリーニングにはWAVE解析装置(Transgenomic社)を利用した変性高速液体クロマトグラフィー(DHPLC法)を用いる。さらに異常バンドが認められた場合、遺伝子異常同定法(direct sequence法)を用いて、異常塩基の同定を行いアミノ酸の変化を確認する。家族の協力が得られる場合は家族の遺伝子変異の有無も検討し、臨床病態との関係を検討する。

2) 遺伝子変異を有するcDNAの作成

遺伝子変異から作られる蛋白の機能変化を確認するためにcDNAに同じ変異を組み込み、機能解析を行う。心筋イオン・チャンネルに関するcDNAはヒト由来のものを、種々、有している。制限酵素、大腸菌など分子生物学的な手法を用いて変異を組み込む。

3) 哺乳類培養細胞をもちいた電気生理学的検討

チャンネル電流解析にはCHO細胞、HEK細胞等哺乳類由来の細胞を使用する。Lipofect-amineを使用して、目的とする蛋白をコードする遺伝子をインサートとして含むベクターをtransfectionさせる。数日後にGFP、CD8など遺伝子発現細胞を同定し電流解析を行う。場合によっては薬剤の感受性など電流動態に関与すると思われる因子の影響を検討する。

4) コンピューターシミュレーションによる活動電位波形の再構築

ヒトを含む哺乳類心筋細胞から得られたチャネル動態を数値化した心筋細胞モデルを利用して、我々が電気生理学的実験から得た変異チャネルの特性に合わせてパラメーターを変更することにより、心筋活動電位の変化をみる。これらの変化をみることで変異チャネルの重症度を知らることが可能である。さらに心筋イオンチャネルの解析だけではなく、イオンチャネルの機能に重要な役割を果たす膜裏打ち蛋白の遺伝子変異等、新たな遺伝子候補も検討する。

(倫理面への配慮)

本研究は、ヘルシンキ宣言(世界医師会)・ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成16年文部科学省・厚生労働省・経済通産省告示第1号)に準拠して実施する。また本研究は、申請者・共同研究者がそれぞれの施設の倫理委員会の承認を得ている。

本研究では、インフォームド・コンセントの得られた患者から末梢血を採取し、ゲノムDNAを抽出する。患者の血液・ゲノムDNAなどのサンプルは、氏名、生年月日、住所などの個人を特定できる情報を取り除き、代わりに患者識別番号でコード化によって、試料や情報の由来する個人を特定できなくする『匿名化』を行う。提供者と新たにつける符号との対応表は個別識別情報管理者が厳重に管理し、個人が特定できない状態で解析を行う。

また、患者に遺伝子異常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あることがある。その場合にで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う。

C. 研究結果

平成21年度は、330例(193家系)の遺伝子検査の依頼を受け、現在1763症例(995家系)の遺伝性不整脈患者のゲノムDNAが集積している。これらのうち、QT延長は発端者が488名(家系)あり、現時点で遺伝子診断が終了している525家系中、289に遺伝子型が同定できた(55%)。これらの遺伝型情報と臨床像を比較検討し、本年度はいくつかの論文を発表した(G研究発表の欄を参照)。

カリウムチャネルのベータ・サブユニットであるMink蛋白をコードするKCNE1は、その変異のいくつかはQT延長症候群と関連することがすでに報告されている。われわれは、そのSNPであるKCNE1 D85Nに注目して、317名のQT延長症候群発端者においてD85Nの頻度を検討し、一般人における頻度と比較した。先天性/後天性QT延長症候群でのD85Nのアレル頻度は3.9%であり、一般での0.81%に比べて有意に高かった。さらに、このD85N陽性のQT延長症候群のうち、他のQT延長症候群関連遺伝子に変異を有する例と明らかな誘因のある例を除外したが、それでもアレル頻度はQT延長症候群群で2.1%であり、有意にコントロール群よりも高かった。次にこのSNPの機能解析を行った。ほ乳類培養細胞に遺伝子を導入してこの変異KCNE1由来蛋白の機能を調べたところ、KCNQ1のみならずKCNH2によりコードされるカリウムチャネル電流を有意に減少することが判明した。すなわち、このKCNE1のD85NというSNPは、2つのチャネル機能を抑制することで、単独でもQT延長症候群を引き起こす可能性が示唆された。実際、D85Nは日本人のコントロールで0.81%に認められ、したがって健常人においても、重篤な不整脈を起し得る可能性があることが示された。今後、遺伝子解析が、この分野にも応用され、テーラーメイド医療が展開されることが期待される。

(Nishio Y, Makiyama T, Itoh H, Sakaguchi T, Ohno S, Gong Y-Z, Yamamoto S, Ozawa T, Ding W-G, Toyoda F, Kawamura M, Akao M, Matsuura H, Kita T, Horie M: D85N, a KCNE1 polymorphism, is a disease-causing gene variant in long QT syndrome. *JACC* 54; 812-819, 2009.)

何らかの薬剤を内服後に致死性不整脈イベント(torsade de pointes)を認めた20症例(平均年齢65歳)を対象に遺伝子検索を施行した結果、8例(20%)に遺伝子変異を認めた。この頻度は先天性QT延長症候群の発端者における同定率(52%)と差を認めなかった。一方、抗不整脈薬で発症した症例における遺伝子変異同定率は、抗不整脈薬以外の薬剤による発症症例より有意に低率であった(21% vs. 83%, $p < 0.05$)。哺乳類細胞を用いた強制発現実験での機能解析により、これらの変異は軽微な電流減少やチャネル・ゲーティングの変化

を有していた。コンピュータを用いた活動電位のシミュレーションでは、薬剤性QT延長症候群で認められた変異チャネルの特性を有する心筋活動電位持続時間は正常と先天性QT延長症候群の中間に位置した。以上のことから、薬剤性QT延長症候群はいわゆる“不完全型”QT延長症候群の一種であり、潜在的に有する機能異常により再分極予備能 (repolarization reserve) が失われていることが発症に関与することが考えられた。

(Itoh H, Sakaguchi T, Ding WS, Watanabe E, Watanabe I, Nishio Y, Makiyama T, Ohno S, Akao M, Higashi Y, Zenda N, Kubota T, Mori C, Okajima K, Haruna T, Miyamoto A, Kawamura M, Ishida K, Nagaoka I, Oka Y, Nakazawa Y, Yao T, Jo H, Sugimoto Y, Ashihara T, Hayashi H, Ito M, Imoto K, Matsuura H, Horie M: Latent genetic backgrounds and molecular pathogenesis in drug-induced long QT syndrome. *Circulation Arrhythmia & EP* 2; 511-523, 2009.)

D. 考 察

遺伝性不整脈症例の遺伝子検査を通して、遺伝的な背景には、多種多様なものがあり、たとえ、遺伝子変異を有していても必ずしも発症する訳ではなく、実はその病気を発症する素質を遺伝していることを意味することが分かった。このような、いわゆる潜在性の遺伝性QT延長症候群が、薬物等による後天性QT延長症候群やTdPのなかに、予想以上に高頻度で発見される事が明らかとなった。これらの事実は、後天性QT延長症候群の中にも、遺伝的な因子を疑い、その同胞の発病予防に留意する必要があること示唆された。

E. 結 論

平成21年度末までに、遺伝性不整脈患者のゲノムDNAが集積遺伝子検査の依頼症例は、1763症例(995家系)となった。うち、本研究の対象となった家族性突然死を起こす遺伝性QT延長症候群の遺伝子同定率は55%であった。

F. 健康危険情報

上述のように日本人の健常人の0.9% (約100人にひとり) の率で認められるSNPのKCNE1-D85Nについて、将来的に薬物投与等のQT延長リスク

が加わる場合、遺伝子スクリーニング法によりSNPキャリアーであるかどうかをチェックされる診断法が導入される可能性がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ishida K, Hayashi H, Miyamoto A, Sugimoto Y, Ito M, Murakami Y, Horie M: P-wave and the development of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 7; 289-294, 2010.
2. Horigome H, Nagashima M, Sumitomo N, Yoshinaga M, Ushinohama H, Iwamoto M, Shiono J, Ichihashi K, Hasegawa S, Yoshikawa T, Matsunaga T, Goto H, Waki K, Arima M, Takasugi H, Tanaka Y, Miura M, Ogawa K, Suzuki H, Yamagishi H, Ikoma M, Suda K, Takagi J, Sato J, Shimizu H, Saiki H, Hoshiai M, Ichida F, Takeda S, Takigiku K, Inamura N, Kajino H, Murakami T, Shimizu W, Horie M. Clinical characteristics and genetic background of congenital long QT syndrome diagnosed in fetal, neonatal and infantile life. A nation-wide questionnaire survey in Japan. *Journal of American College of Cardiology* 3; 10-17, 2010.
3. Wu J, Shimizu W, Ding W-G, Ohno S, Toyada F, Itoh H, Zang W-J, Miyamoto Y, Kamakura S, Matsuura H, Nademanee J, Brugada J, Brugada P, Brugada R, Vatta M, Towbin JA, Antzelevitch C, Horie M. KCNE2 modulation of Kv4.3 current and its potential role in fatal rhythm disorders. *Heart Rhythm* 34; 401-405, 2010.
4. Irar 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. *BBRC* 378(3); 589-94, 2009.
5. Zankov DP, Yoshida H, Tsuji K, Toyoda F, Ding WG, Matsuura H, Horie M: Adrenergic regulation of the rapid component of delayed rectifier K⁺ current:

- Implications for arrhythmogenesis in LQT2 patients. *Heart Rhythm* 6(7): 1038-1046, 2009.
6. Itoh H, Yamamoto T, Sugihara H, Saotome T, Eguchi Y, Asai T, Horie M: Aorto-Pulmonary artery dissection. *Journal of American College of Cardiology* 54 (21): 1990, 2009.
 7. Nakazawa Y, Ashihara T, Tsutamoto T, Ito M, Horie M: Endothelin-1 as a predictor of atrial fibrillation recurrence after pulmonary vein isolation. *Heart Rhythm* 6; 725-730, 2009.
 8. 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; J-RHYTHM Investigators: Optimal treatment strategy for patients with paroxysmal atrial fibrillation: J-RHYTHM Study. *Circ J* 73: 242-8, 2009.
 9. Zankov DP, Toyoda F, Omatsu-Kanbe M, Matsuura M, Horie M: Angiotensin II type I receptor mediates partially hyposmotic-induced increase of IKs current in guinea pig atrium. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology* 458: 837-849, 2009.
 10. Nishio Y, Makiyama T, Itoh H, Sakaguchi T, Ohno S, Gong Y-Z, Yamamoto S, Ozawa T, Ding W-G, Toyoda F, Kawamura M, Akao M, Matsuura H, Kita T, Horie M: D85N, a KCNE1 polymorphism, is a disease-causing gene variant in long QT syndrome. *Journal of American College of Cardiology* 54(9); 812-9, 2009.
 11. Kamakura S, Ohe T, Nakazawa K, Aizawa Y, Shimizu A, Horie M, Ogawa S, Okumura K, Tsuchihashi K, Sugi K, Makita N, Hagiwara N, Inoue H, Atarashi H, Aihara N, Shimizu W, Kurita T, Suyama K, Noda T, Satomi K, Okamura H, Tomoike H. Long-term prognosis of probands of Brugada-pattern ST-Elevation in leads V1-V3. *Circulation Arrhythmia and Electrophysiology* 2(5); 495-503, 2009.
 12. Itoh H, Sakaguchi T, Ding WS, Watanabe E, Watanabe I, Nishio Y, Makiyama T, Ohno S, Akao M, Higashi Y, Zenda N, Kubota T, Mori C, Okajima K, Haruna T, Miyamoto A, Kawamura M, Ishida K, Nagaoka I, Oka Y, Nakazawa Y, Yao T, Jo H, Sugimoto Y, Ashihara T, Hayashi H, Ito M, Imoto K, Matsuura H, Horie M: Latent genetic backgrounds and molecular pathogenesis in drug-induced long QT syndrome. *Circulation Arrhythmia and Electrophysiology* 2(5); 511-23, 2009.
 13. Wu J, Ding WG, Matsuura H, Tsuji K, Zang WJ, Horie M: Inhibitory actions of the phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor LY294002 on the human Kv1.5 channel. *Brit J Pharm* 156(2): 377-87.
 14. Ohno S, Toyoda F, Zankov DP, 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 associated with long QT syndrome. *Hum Mutat* 30: 557-563, 2009.
 15. 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* 137(1): 83-5, 2009.
 16. 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*. 137; 102-

- 107, 2009.
17. 牧山 武, 赤尾昌治, 堀江 稔: 遺伝子変異と多型. Brugada症候群－病態解明から診断・治療指針の決定－ 210-223, 2009.
 18. 堀江 稔: TOP-不整脈研究の流れ. BIO Clinica 24; 405-405, 2009.
 19. 堀江 稔: Romano-Ward症候群. 小児科診療 72; 221, 2009.
 20. 堀江 稔: Jervell lange Nielsen. 小児科診療 72; 215, 2009.
 21. 堀江 稔: Andersen症候群. Current Therapy 27; 458-459, 2009.
 22. 堀江 稔: アップストリーム治療. 診断と治療 97; 1022-7, 2009.
 23. 堀江 稔: 薬剤性QT延長症候群. 循環器科 65(6): 546-550, 2009.
 24. 堀江 稔: 不整脈研究の流れ. BIO Clinica 310: 405, 2009.
 25. 堀江 稔: QT延長症候群. 小児科 50(7); 1083-7, 2009.
 26. 堀江 稔: 遺伝性不整脈. Heart View 13(9); 47-51, 2009.
 27. 堀江 稔: 遺伝性不整脈 4. QT延長症候群. 新しい診断と治療のABC 循環器11 心臓突然死 105-112, 2009.
 28. 堀江 稔: 致死性不整脈に関する遺伝子研究の現状. 不整脈News & Views 8-10, 2009.
 29. 西尾由貴子, 堀江 稔: QT延長の潜在的危険性の予知－遺伝子多型: KCNE1-D85N－. 循環器専門医 17(2): 237-42, 2009.
2. 学会発表
1. 牧山 武, 赤尾昌治, 静田 聡, 土井孝浩, 池田智之, 大野聖子, 服部哲久, 西尾由貴子, 辻 啓子, 木村 剛, 横出正之, 北徹, 堀江 稔: 家族性ペースメーカー植込み症例における遺伝的背景の検討－心臓N A +チャンネル病, lamin A/C遺伝子関連心筋症－. 第7回 京都心血管疾患フォーラム (2008.1.11 京都).
 2. Horie M: Mechanistic basis of heart rhythm disorders in ion channel diseases. 第73回日本循環器学会総会・学術集会. (2009.3.20-22, 大阪).
 3. 堀江 稔: 運動中の心臓性突然死: 成人の不整脈. 第73回 日本循環器学会総会・学術集会ファイアサイドセミナー26. (2009.3.21 大阪).
 4. Ito M, Nakazawa Y, Yao T, Ashihara T, Joh H, Itoh H, Sugimoto Y, Horie M: Event ECG recording is useful tool for atrial fibrillation (AF) recurrence after pulmonary vein isolation (PVI). 第73回日本循環器学会総会・学術集会. (2009.3.20-22, 大阪).
 5. Itoh H, Watanabe E, Watanabe I, Sakaguchi T, Makiyama T, Akao M, Oono S, Zenda N, Higashi Y, Mori C, Okajima K, Matsuura H, Horie M: Latent genetic backgrounds and molecular pathogenesis of drug-induced long QT syndrome. 第73回日本循環器学会総会・学術集会. (2009.3.20-22, 大阪).
 6. Itoh H, Shimizu W, Yamagata K, Sakaguchi T, Oono S, Makiyama T, Akao M, Noda T, Miyamoto Y, Kamakura S, Horie M: Severer phenotypes of long QT syndrome are associated with compound mutations: A multicenter study. 第73回日本循環器学会総会・学術集会. (2009.3.20-22, 大阪).
 7. Ishida K, Hayashi H, Miyamoto A, Horie M: Relation between P terminal force and the development of atrial fibrillation: Outcome derived from long-term follow-up. 第73回日本循環器学会総会・学術集会. (2009.3.20-22, 大阪).
 8. Makiyama T, Akao M, Shizuta S, Doi T, Oono S, Nishio Y, Hattori T, Tsuji K, Itoh H, Kimura T, Yokode M, Kita T, Horie M: SCN5A and lamin A/C gene mutations are highly prevalent in patients with familial bradyarrhythmic disorders. 第73回日本循環器学会総会・学術集会. (2009.3.20-22, 大阪).
 9. Ohno S, Yoshida H, Tsuji K, Makiyama T, Doi T, Nishio Y, Hattori T, Akao M, Kita T, Horie M: Multiple mechanisms under-

- lie long QT syndrome by the change of amino acid R259 in the intracellular S4-S5 linker of KCNQ1. 第73回日本循環器学会総会・学術集会. (2009.3.20-22, 大阪).
10. Nishio Y, Itoh H, Makiyama T, Sakaguchi T, Oono S, Akao M, Matsuura H, Kita T, Horie M: A novel genetic marker for potential risk of QT prolongation and cardiac sudden death - KCNE1 - D85N polymorphism. 第73回日本循環器学会総会・学術集会. (2009.3.20-22, 大阪).
 11. Tsuji K, Akao M, Ishii T, Ashihara T, Makiyama T, Ohno S, Toyoda F, Nishio Y, Sakaguchi T, Matsuura H, Horie M: Identification and functional characterization of a novel intronic splicing mutation in KCNQ1 associated with long QT syndrome. 第73回日本循環器学会総会・学術集会. (2009.3.20-22, 大阪).
 12. 堀江 稔: 糖尿病でみられる不整脈の特徴とその管理. 第52回日本糖尿病学会年次学術集会. (2009.5.24, 大阪).
 13. 林 秀樹, 石田勝也, 宮本 証, 堀江 稔: 早期再分極の解析. 第24回日本不整脈学会学術大会 第26回日本心電学会学術集会合同学術集会. (2009.7.2-4, 京都).
 14. 伊藤英樹, 清水 渉, 林 研至, 山形研一郎, 坂口知子, 大野聖子, 牧山 武, 赤尾昌治, 藍 智彦, 野田 崇, 宮崎 彩, 宮本恵宏, 山岸正和, 鎌倉史郎, 堀江 稔: 先天性QT延長症候群の遺伝子診断 - 複数変異例の検討 -. 第24回日本不整脈学会学術大会 第26回日本心電学会学術集会合同学術集会. (2009.7.2-4, 京都).
 15. 宮本 証, 林 秀樹, 石田勝也, 堀江 稔: V1誘導はBrugada症候群のrisk stratificationとなるか? : spontaneous coved-type ST-segment elevationを呈した症例の検討. 第24回日本不整脈学会学術大会 第26回日本心電学会学術集会合同学術集会. (2009.7.2-4, 京都).
 16. 蒔田直昌, 住友直方, 関 明子, 萩原誠久, 渡部 裕, 福原茂明, 望月直樹, 牧山 武, 堀江 稔: 家族性進行性心臓伝導障害に同定されたconnexin 40遺伝子GJA5異変の機能異常. 第24回日本不整脈学会学術大会 第26回日本心電学会学術集会合同学術集会. (2009.7.2-4, 京都).
 17. 牧山 武, 横出正之, 赤尾昌治, 静田 聡, 土井孝浩, 池田智之, 大野聖子, 服部哲久, 西尾由貴子, 木村 剛, 北 徹, 宮本 証, 伊藤英樹, 堀江 稔: 家族性ペースメーカー植込み症例における遺伝的背景の検討 - 心臓Naチャンネル病, lamin A/C関連心筋症 -. 第24回日本不整脈学会学術大会 第26回日本心電学会学術集会合同学術集会. (2009.7.2-4, 京都).
 18. Makita N, Shimizu W, Miyamoto K, Kamakura S, Horie M, Itoh H, Crotti L, Schwartz PJ, George AL Jr, Roden DM: Overlap between LQT3 and syndrome: Clinical features in a common mutation and underlying biophysical mechanisms. 第24回日本不整脈学会学術大会 第26回日本心電学会学術集会合同学術集会. (2009.7.2-4, 京都).
 19. 山形研一郎, 堀江 稔, 赤尾昌治, 大江 透, 草野研吾, 相澤義房, 山岸正和, 蒔田直昌, 小川 聡, 田中敏博, 萩原誠久, 岸 良示, 宮本恵宏, 鎌倉史郎, 清水 渉: Brugada症候群におけるSCN5A遺伝子変異と臨床像 - 他施設登録による検討 -. 第24回日本不整脈学会学術大会 第26回日本心電学会学術集会合同学術集会. (2009.7.2-4, 京都).
 20. 堀江 稔: 心臓突然死を巡る不整脈診療の話題. 第6回西海不整脈フォーラム. (2009.8.21, 長崎).
 21. 堀江 稔: ポストゲノム時代の不整脈診療を考える. 第29回福島心疾患治療談話会. (2009.9.5, 福島).
 22. 伊藤英樹, 八尾武憲, 宮本 証, 中澤優子, 城日加里, 水澤有香, 芦原貴司, 八木崇文, 横田良司, 杉本喜久, 伊藤 誠, 堀江 稔: 冠動脈洞開口以上を合併した防湿回帰性頻拍にカテーテル・アブレーションを施行し根治しえた1例. 第21回 カテーテル・アブレーション委員会公開研究会. (2009.10.

- 16-8, 埼玉).
23. 堀江 稔：心房細動を巡る最近の話題. 第2回東西循環器懇話会. (2009.10.31, 京都).
 24. Ohno S, Tsuji K, Makiyama T, Nishio Y, Akao M, Kita T, Horie M: Multiple mechanisms underlie long QT syndrome by the change of amino acid R259 in the intracellular S4-S5 linker of KCNQ1. Cardiorhythm2009. (2009.2.20-22, Hong Kong).
 25. Horie M: Overlap syndromes in inherited arrhythmia disorders. ISHNE 2009 (2009. 6.4-6, 横浜).
 26. Horie M: Structure-function relationships of K channels. 2nd Asia pacific heart rhythm society science session (APHRs 2009). (2009.10.22-25, Beijing, China)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

II. 分担研究報告

QT短縮症候群の病態解明に関する研究

分担研究者 牧山 武 (京都大学医学部附属病院探索医療センター探索医療臨床部)

研究要旨：QT短縮症候群は、心電図上著明なQT間隔短縮と心室性不整脈による突然死を特徴とする難治性致死性不整脈疾患である。QT短縮症候群は、比較的最近の疾患概念であり、新たな遺伝性突然死症候群として近年注目されている。しかし、遺伝的背景としては、現在、数例にて心臓Kチャンネル遺伝子 (KCNQ1, KCNH2, KCNJ2) の異常が報告されている程度で、大部分は不明なままである。我々は今回、QTc間隔 280msecと著明な短縮を認める症例において2例目となる新規KCNJ2遺伝子異常を検出し、電気生理学的機能解析にて発症メカニズムの解明を行った。

A. 研究目的

QT短縮症候群症例において原因遺伝子の探索、またその遺伝子異常の機能解析を行い、疾患の発生機序を解明する。

B. 研究方法

患者の末梢血リンパ球よりDNAを抽出し、イオンチャンネルなどの候補遺伝子に関して、高速液体クロマトグラフィー (DHPLC) を用いた網羅的スクリーニングを行った。検出された遺伝子変異に関しては、変異チャンネルを作製し、培養細胞 (HEK 293細胞) に発現させ、ホールセル・パッチクランプ法を用いた電気生理学的機能解析を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は、京都大学医の倫理委員会にて承認済みである。

C. 研究結果

患者は8歳女児。既往歴として、精神発達遅滞、川崎病、てんかん、食道血管増生がある。心房細動にて近医受診時、著明なQT短縮 (QTc 0.28sec) を指摘された。Swan-Gantzカテーテル検査を施行したところ、カテの接触刺激にて心房頻拍、心室細動 (除細動要した) が認められ、心筋の易刺激性が示唆された。候補遺伝子の網羅的解析の結果、内向き整流性Kチャンネル (Kir2.1) をコードするKCNJ2遺伝子において、M301K変異を検出した。

変異KCNJ2チャンネルを培養細胞に発現させ、ホ

ールセル・パッチクランプ法を用いた電気生理学的機能解析を行ったところ、野生型と変異チャンネルのヘテロ共発現では、内向き整流性が障害され、結果として、外向きK電流が増大する機能亢進の所見であった。また、変異チャンネルの単独発現 (ホモ) では、電流を形成せず、non-functionalな所見であった。変異チャンネルの細胞膜への発現を見るために、HA-tagを細胞外ドメインに導入し、免疫染色を行ったところ、ヘテロ、ホモとも膜への発現は保たれていた。

アミノ酸の電荷の変異 (M301K, neutral→positive) が重要と考え、他のpositive電荷を持つアミノ酸 (M301R) へかえたところ同様に内向き整流性障害による機能亢進を認め、同じneutralな電荷のアミノ酸 (M301A) に変えたところ野生型と同じ所見であった。

以上より、内向き整流性が障害されることにより、外向きK電流量が増加し (機能亢進)、心筋活動電位の持続時間短縮を来し、QT短縮、リエントリー形成につながると考えられた。

D. 考察

KCNJ2遺伝子異常によるQT短縮症候群としては、2番目の報告となる。最初の報告 (Priori et al. Circ Res 2005) であるKCNJ2-D172N変異と異なり、外向きK電流量がヘテロ>野生型>>ホモとなっており、新しい機能亢進のメカニズムであると考えられた。アミノ酸の電荷を変えた変異チャンネルの検討により、M301の電荷がKir2.1チャネ

ルの内向き整流性に非常に重要であることが示唆された。

E. 結論

QT短縮症候群において新規KCNJ2遺伝子異常M301Kを同定した。内向き整流性の障害による外向きK電流の増大という新しい機能亢進のメカニズムが明らかとなり、QT短縮症候群の病態解明に新たな知見を与えると考える。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- ① Ohno S, Toyoda F, Zankov DP, 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 associated with long QT syndrome. Hum Mutat. 2009 Apr; 30(4): 557-63.
- ② Nishio Y, Makiyama T, Itoh H, Sakaguchi T, Ohno S, Gong YZ, Yamamoto S, Ozawa T, Ding WG, Toyoda F, Kawamura M, Akao M, Matsuura H, Kimura T, Kita T, Horie M. D85N, a KCNE1 polymorphism, is a disease-causing gene variant in long QT syndrome. J Am Coll Cardiol. 2009 Aug 25; 54(9): 812-9.
- ③ Watanabe H, Makiyama T, Koyama T, Kannankeril PJ, Seto S, Okamura K, Oda H, Itoh H, Okada M, Tanabe N, Yagihara N, Kamakura S, Horie M, Aizawa Y, Shimizu W. High prevalence of early repolarization in short QT syndrome. Heart Rhythm. 2010.
- ④ Itoh H, Sakaguchi T, Ding WG, Watanabe E, Watanabe I, Nishio Y, Makiyama T, Ohno S, Akao M, Higashi Y, Zenda N, Kubota T, Mori C, Okajima K, Haruna T, Miyamoto A, Kawamura M, Ishida K, Nagaoka I, Oka Y, Nakazawa Y, Yao T, Jo

H, Sugimoto Y, Ashihara T, Hayashi H, Ito M, Imoto K, Matsuura H, Horie M. Latent genetic backgrounds and molecular pathogenesis in drug-induced long-QT syndrome. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2009 Oct; 2(5): 511-23.

- ⑤ Yamamura K, Muneuchi J, Uike K, Ikeda K, Inoue H, Takahata Y, Shiokawa Y, Yoshikane Y, Makiyama T, Horie M, Hara T. A novel SCN5A mutation associated with the linker between III and IV domains of Na(v)1.5 in a neonate with fatal long QT syndrome. Int J Cardiol. 2009 May 4.

2. 学会発表

- ① 牧山 武 : SCN5A and Lamin A/C gene mutations are highly prevalent in patients with familial bradyarrhythmic disorders. 第73回日本循環器学会学術集会, 大阪, 3.20-22, 2009.
- ② 牧山 武 : 学術諮問委員会指定トピックス【不整脈の遺伝子診断】: 家族性ペースメーカー植込み症例における遺伝的背景の検討 - 心臓Na+チャネル病, lamin A/C関連心筋症 -, 第24回日本不整脈学会学術大会 / 第26回日本心電学会学術集会 合同学術集会, 京都, 7.2-4, 2009.
- ③ 牧山 武 : Dilated Cardiomyopathy: DCM, Case presentation. 第74回日本循環器学会学術集会 (Focus session), 京都, 3.5-7, 2010.
- ④ 大野聖子 : Novel KCNE5 Mutations Are Associated With Brugada Syndrome and Idiopathic Ventricular Fibrillation. American Heart Association Scientific Sessions 2009, New Orleans, USA, 11.15-18, 2009.
- ⑤ 服部哲久 : A novel gain-of-function KCNJ2 mutation associated with short QT syndrome impairs inward rectification of Kir 2.1 currents. American Heart Association Scientific Sessions 2009, New Orleans, USA, 11.15-18, 2009
- ⑥ 大野聖子 : Multiple Mechanisms underlie

long QT syndrome by the change of amino acid R259 in the intracellular S4-S5 linker of KCNQ1. 第73回日本循環器学会学術集会, 大阪, 3.20-22, 2009.

- ⑦ 服部哲久: A novel gain-of-function KCNJ 2 mutation associated with short QT syndrome impairs inward rectification of Kir 2.1 currents. 第74回日本循環器学会学術集会 (Featured research session), 京都, 3.5-7, 2010.

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

なし

薬剤性QT延長症候群の遺伝的背景と分子病態の解明

研究代表者又は研究分担者 伊藤 英樹 滋賀医科大学呼吸循環器内科学 助教

研究要旨：何らかの薬剤を内服後に致死性不整脈イベント (torsade de pointes) を認めた20症例 (平均年齢65歳) を対象に遺伝子検索を施行した結果、8例 (20%) に遺伝子変異を認めた。この頻度は先天性QT延長症候群の発端者における同定率 (52%) と差を認めなかった。一方、抗不整脈薬の内服で発症した症例における遺伝子変異同定率は、抗不整脈薬以外の薬剤による発症症例より有意に低率であった (21% vs. 83%, $p < 0.05$)。哺乳類細胞を用いた強制発現実験での機能解析により、これらの変異は軽微な電流減少やゲーティングの変化を有していた。活動電位持続時間のシミュレーションでは、薬剤性QT延長症候群で認めた変異チャネルの特性を有する心筋活動電位は正常と先天性QT延長症候群の中間に位置した。以上のことから、薬剤性QT延長症候群はいわゆる”不完全型” QT延長症候群の一種であり、潜在的に有する機能異常により再分極予備能 (repolarization reserve) が失われていることが発症に関与していると考えられた。

A. 研究目的

何らかの薬剤を内服後にQT延長と致死性不整脈を認める薬剤性QT延長症候群には先天性QT延長症候群と同様に、遺伝的背景が潜在している可能性がある。今回我々は先天性と薬剤性QT延長症候群の遺伝的背景を比較し、さらにその機能異常から臨床病態を解明することを目的とした。

B. 研究方法

臨床的に先天性あるいは後天性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クエンス法による遺伝子異常の同定を行った。哺乳類細胞を利用して変異チャネルの電流特性を解析した。心筋細胞モデルを利用して、変異チャネルを有する心筋細胞の活動電位長をシミュレーションした。

(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

何らかの薬剤を内服後に致死性不整脈イベント (torsade de pointes) を認めた20症例 (平均年齢65歳) を対象に遺伝子検索を施行した結果、8例 (20%) に遺伝子変異を認めた。この頻度は先天性QT延長症候群の発端者における同定率 (52%) と差を認めなかった。一方、抗不整脈薬の内服で発症した症例における遺伝子変異同定率は、抗不整脈薬以外の薬剤による発症症例より有意に低率であった (21% vs. 83%, $p < 0.05$)。哺乳類細胞を用いた強制発現実験での機能解析により、これらの変異は軽微な電流減少やゲーティングの変化を有していた。変異チャネルの薬剤感受性は野生型と差を認めなかった。活動電位持続時間のシミュレーションでは、薬剤性QT延長症候群で認めた変異チャネルの特性を有する心筋活動電位は正常と先天性QT延長症候群の中間に位置した。後天性QT延長症候群で見出された変異チャネルを有する場合、遅延整流性カリウムチャネルのコンダクタンスのより変化量が少ない状態で早期後脱分極を認めた。

D. 考 察

薬剤性QT延長症候群に潜在する遺伝的背景は今回の検討では先天性と同等の頻度である半面、その機能異常の程度は明らかに異なり薬剤性QT延長の機能異常は軽症であった。いわゆる薬剤性QT延長症候群は“不完全型”QT延長症候群の一群と考えられる。注意しなければいけないことは、より臨床病型が軽症であることから、QT延長症候群として判断されることなく見逃されてしまうことである。薬剤性QT延長症候群は投薬前から軽度のQT延長を有し、突然死の家族歴、原因不明の失神などを認める症例もあることから、QT間隔を延長させる薬剤を投与する際には、臨床情報を十分に判断してから投与することが望ましいと考えられた。最近の遺伝子網羅的研究 (Genome-Wide Association Study, GWAS) では機能異常を有する遺伝子多型がQT間隔に影響しうることが報告されており、このような遺伝子多形は今後薬剤性QT延長症候群の責任遺伝子としてターゲットになると考えられる。

E. 結 論

薬剤性QT延長症候群はいわゆる“不完全型”QT延長症候群の一種であり、潜在的に有する機能異常により再分極予備能 (repolarization reserve) が失われていることが発症に関与していると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Watanabe H, Makiyama T, Koyama T, Kannankeril PJ, Seto S, Okamura K, Oda H, Itoh H, Okada M, Tanabe N, Yagihara N, Kamakura S, Horie M, Aizawa Y, Shimizu W. High prevalence of early repolarization in Short QT syndrome. *Heart Rhythm*, in press.
2. Wu J, Shimizu W, Ding W-G, Ohno S, Toyada F, Itoh H, Zang W-J, Miyamoto Y, Kamakura S, Matsuura H, Nademanee J, Brugada J, Brugada P, Brugada R, Vatta

M, Towbin JA, Antzelevitch C, Horie M. KCNE2 Modulation of KV4.3 current and its potential role in fatal rhythm disorders. *Heart Rhythm* 2010; 7: 199-205.

3. 伊藤英樹, 堀江 稔. QTが長ければQT延長症候群か? *Medicina* 47(1); 66-68, 2010.
 4. 伊藤英樹, 堀江 稔. 遺伝子異常と不整脈. *臨床と研究* 87(1); 98-101, 2010.
 5. Itoh H, Yamamoto T, Sugihara H, Saotome T, Eguchi Y, Asai T, Horie M. Aortopulmonary artery dissection. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 54: 1990.
 6. Nishio Y, Makiyama T, Itoh H, Sakaguchi T, Ohno S, Gong YZ, Yamamoto S, Ozawa T, Ding WG, Toyoda F, Kawamura M, Akao M, Matsuura H, Kimura T, Kita T. D85N, a KCNE1 polymorphism, is a disease-causing gene variant in long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 812-819.
 7. Itoh H, Sakaguchi T, Ding WG, Watanabe E, Watanabe I, Nishio Y, Makiyama T, Ohno S, Akao M, Higashi Y, Zenda N, Kubota T, Mori C, Okajima K, Haruna T, Miyamoto A, Kawamura M, Ishida K, Nagaoka I, Oka Y, Nakazawa Y, Yao T, Jo H, Sugimoto Y, Ashihara T, Hayashi H, Ito M, Imoto K, Matsuura H, Horie M. Latent Genetic Background and Molecular Pathogenesis of Drug-Induced Long QT Syndrome. *Circulation: Arrhythm Electrophysiol* 2009; 2: 511-523.
 8. Itoh H, Sakaguchi T, Ashihara T, Ding WG, 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; 137: 83-85.
- ### 2. 学会発表
1. 伊藤英樹, 坂口知子, 堀江 稔, 清水 渉, 山形研一郎, 野田 崇, 宮崎 彩, 宮本恵宏, 鎌倉史郎, 林 研至, 山岸正和, 大野聖子, 牧山 武, 赤尾昌治, 藍 智彦: 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－第24回日本不整脈学会・第26回日本心電図学会合同学術集会学術諮問委員会指定トピックス 2009.7.2-4, 京都
2. 牧山 武, 横出正之, 赤尾昌治, 静田 聡, 土井孝浩, 池田智之, 大野聖子, 服部哲久, 西尾由貴子, 木村 剛, 北 徹, 宮本 証, 伊藤英樹, 堀江 稔: 家族性ペースメーカー一植込み症例における遺伝的背景の検討－心臓Na⁺チャンネル病, lamin A/C関連心筋症－ 第24回日本不整脈学会・第26回日本心電図学会合同学術集会学術諮問委員会指定トピックス 2009.7.2-4, 京都
 3. Naomasa Makita, Elijah Behr, Wataru Shimizu, Koji Miyamoto, Shiro Kamakura, Minoru Horie, Hideki Itoh, Lia Crotti, Peter J. Schwartz, Alfred L. George Jr., Dan M. Roden. Overlap between LQT3 and Brugada syndrome: clinical features in a common mutation and underlying biophysical mechanisms. HRS-JHRS joint Symposium 2009.7.2-4 Kyoto.
 4. 伊藤英樹, 八尾武憲, 宮本 証, 中澤優子, 城日加里, 水澤有香, 芦原貴司, 八木崇文, 横田良司, 杉本喜久, 伊藤 誠, 堀江 稔: 冠動脈洞開口異常を合併した房室回帰性頻拍にカテーテル・アブレーションを施行し根治しえた1例. 第21回カテーテル・アブレーション委員会公開研究会 2009.10.16-8, 埼玉
 5. Hideki Itoh, Yuko Oka, Tomoko Sakaguchi, Takashi Ashihara, Makoto Ito, Minoru Horie. Latent Genetic Backgrounds of Acquired Long QT Syndrome. 第74回日本循環器学会総会学術集会シンポジウム 遺伝性不整脈の診断と治療 2010.03
 6. Ueyama T, Shimizu A, Yoshiga Y, Ohmiya T, Ohno M, Yoshida M, Hiratsuka A, Fukuda M, Matsuzaki M, Makiyama T, Itoh H, Horie M: Genetic Variants of KCNQ1 and KCNE2 in Patients with Brugada Syndrome and Idiopathic Ventricular Fibrillation. 第74回日本循環器学会総会・学術集会 2010.03.05-07, 京都
 7. Ashihara T, Haraguchi R, Nakazawa Y, Yao T, Itoh H, Nanba T, Nakazawa K, Ikeda T, Sugimoto Y, Itoh M, Horie M: Theoretical Study on the Mechanisms of Complex Fractionated Atrial Electrogram-Targeted Atrial Fibrillation Ablation. 第74回日本循環器学会総会・学術集会 2010.03.05-07, 京都
 8. Ito M, Nakazawa Y, Yao T, Itoh H, Joh H, Sugimoto Y, Ashihara T, Horie M: What is the Best Index of Successful Ablation in Each Radiofrequency Point Using Irrigation Catheter for Pulmonary Vein Isolation? 第74回日本循環器学会総会・学術集会 2010.03.05-07, 京都
 9. Jito Y, Itoh H, Ding W-G, Shimizu W, Kawamura M, Makiyama T, Ohno S, Kawamura M, Miyamoto A, Ishida K, Ashihara T, Itoh M, Matsuura H, Horie M: Atrioventricular Block-Induced Torsades de Pointes had Clinical and Molecular Backgrounds of not Acquired but Congenital Long QT Syndrome. 第74回日本循環器学会総会・学術集会 2010.03.05-07, 京都
 10. Makiyama T, Watanabe S, Yamamura K, Arima M, Hattori T, Ohno S, Shizuta S, Doi T, Nishio Y, Itoh H, Akao M, Yokode M, Kimura T, Horie M: Both Gain- and Loss-of-Function Mutations in the Cardiac Na Channel Gene, SCN5A, are Associated with Sudden Infant Death Syndrome (SIDS). 第74回日本循環器学会総会・学術集会 2010.03.05-07, 京都
- 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
なし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表