

200936177A

厚生労働省科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

進行性心臓伝導障害の病態診断と
遺伝子基盤に関する研究

平成 21 年度 総括・分担研究報告書

平成 22 年 (2010) 3 月

研究代表者 鎌倉 史郎

(国立循環器病センター)

厚生労働省科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

進行性心臓伝導障害の病態診断と
遺伝子基盤に関する研究

平成 21 年度 総括・分担研究報告書

平成 22 年 (2010) 3 月

研究代表者 鎌倉史郎

(国立循環器病センター)

目 次

I. 総括研究報告

進行性心臓伝導障害の病態診断と遺伝子基盤に関する研究

国立循環器病センター心臓血管内科 部長

鎌倉 史郎…………… 1

II. 分担研究報告

1. 日本人成人における房室ブロック起因性 QT 延長症候群患者に関する臨床像と遺伝学背景の研究

滋賀医科大学呼吸循環器内科 教授

堀江 稔…………… 5

2. 進行性心臓伝導障害の遺伝子基盤に関する研究

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 内臓機能生理学 教授

蒔田 直昌…………… 10

3. Brugada 症候群と神経調節性失神

国立循環器病センター心臓血管内科 医長

清水 渉…………… 13

4. 進行性心臓伝導障害に同定されたコネキシン 40 の新規遺伝子変異の機能解析
東京女子医科大学医学部 循環器内科 助教

関 明子…………… 17

5. 家族性ペースメーカー植込み症例の遺伝的背景に関する研究

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 特任助教

牧山 武…………… 19

6. 進行性心臓伝導障害の罹患率、発症率と危険因子の同定

新潟大学医学部 第一内科 助教

渡部 裕…………… 22

III. 研究成果の刊行に関する一覧表…………… 25

IV. 研究成果の刊行物・別刷り …………… 35

I. 総括研究報告

進行性心臓伝導障害の病態診断と遺伝子基盤に関する研究

研究代表者 鎌倉 史郎 国立循環器病センター心臓血管内科 部長

研究要旨 進行性心臓伝導障害(cardiac conduction disturbance; CCD)は、心臓刺激伝導系の進行性線維変性によって突然死をきたす稀な致死性不整脈である。CCD に特徴的な脚ブロックは正常亜型として正常人にも認められる心電図であるため、明白な家族歴がなければ、単回的心電図だけでハイリスクグループを発症前に特定するのは極めて困難である。本研究ではまず、CCD の基本的な診断基準を樹立し、住民心電図検診データの解析から心臓伝導障害の発症頻度を疫学的に調査した。さらに、CCD の分子病態を解明するために遺伝子解析と機能解析を行った。今後、さらに臨床・基礎の両側面から CCD の病態を深く解明し、心臓突然死の克服を目指す。

分担研究者

堀江 稔 滋賀医科大学医学部
呼吸循環内科学 教授
蒔田直昌 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科
内臓機能生理学 教授
関 明子 東京女子医科大学医学部
循環器内科 助教
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 特任助教
渡部 裕 新潟大学医学部
第一内科 助教

A. 研究目的

進行性心臓伝導障害(CCD)は、進行性の房室ブロック・脚ブロックという心電図所見を特徴とし、心臓刺激伝導系の線維変性によって突然死をきたす稀な致死性不整脈である。家族性心臓伝導障害(Progressive Familial Heart Block (PFHB)、Progressive Cardiac Conduction Defect (PCCD)、Lenegre-Lev 病という別称もある。CCD に特徴的な脚ブロックは正常亜型として正常人にも認められる心電図であるため、明白な家族歴がなければ、単回的心電図だけでハイリスクグループを発症前に特定するのは極めて困難である。本研究の目的は、CCD の臨床病態を把握し、適切な診断

指針を確立し、さらにその分子病態を解明することによって、心臓突然死の克服を目指すことである。

B. 研究方法

1. 心臓伝導障害の発症頻度の疫学調査
新潟県成人病予防協会の基本健診データを基にして、心臓伝導障害の発症率の疫学調査を行った。対象は、平成3年度に心電図を含めた健診を受診し、平成8年～16年に一回以上心電図を記録した132,111人(平均年齢 58 ± 11 歳、男性39,541人)。平成3年度に伝導障害(PQ延長、脚ブロック、房室ブロック)を有している者は除外した。

2. 遺伝子解析

インフォームドコンセントの得られた以下の症例を対象に、末梢血ゲノム DNA を抽出し、遺伝子解析を行った。1)高度房室ブロック症例のうち、QT 延長または torsades de pointes(TdP)を認めた14例(堀江)、2)国際共同研究で集積した CCD 発端者139例(蒔田・堀江・清水・牧山)、3)家系内に2例以上のペースメーカー植込み症例を有する家族性徐脈性不整脈患者38例(牧山)である。対象遺伝子は、Na チャネル遺伝子(SCN5A, SCN1B, SCN4B)、K チャネル遺伝子(KCNQ1,

KCNH2, KCNE, KCNE2, KCNJ2, HCN4)、コネキシン遺伝子(GJA1, GJC1, GJA5)、lamin A/C 遺伝子である。各遺伝子のエクソン周囲を PCR で増幅し、ダイレクトシーケンス法で遺伝子スクリーニングを行った。

(倫理面への配慮)

遺伝子解析はそれぞれの施設の倫理委員会の承認を得て行った。

3.機能解析

Naチャンネル遺伝子変異はtsA201細胞を用いた全細胞パッチクランプ法、Cx40 遺伝子変異はN2A細胞を用いたダブル全細胞パッチクランプ法および単一チャンネル記録で電気生理学的な解析を行った。また共焦点顕微鏡を用いて変異タンパクの細胞内発現パターンを解析した。

C. 研究結果

1. CCDの診断基準を以下のように定めた。

- ① ヒス束以下の進行性または非進行性の刺激伝導障害(脚ブロック またはwide QRSと1度以上の房室ブロックを伴う)
- ② 基礎心疾患の合併がない
- ③ 失神などの症状またはペースメーカー植え込みの既往歴
- ④ 失神・突然死・ペースメーカー植え込みの家族歴

II. 心臓伝導障害の発症頻度の疫学調査

新潟県成人病予防協会の基本健診データによって、132,111人の住民を平均10.45±2.8年の経過観察したところ、2,611人(2.0%)がPQ延長、8517人(6.5%)が右脚ブロック、850人(0.6%)が左脚ブロック、88人(0.07%)が完全房室ブロックを発症した。一般人口における、心臓伝導障害の発生頻度が明らかになった。

III. CCD及び関連疾患の遺伝子解析

III-1. QT延長またはTdPを伴う高度房室ブロック
14例中、4例(29%)に心筋Kチャンネル遺伝子のミスセンス異常を認め、その電気生理学的検討では優位抑制型の電流低下を示した。

III-2. CCD

139症例のCCD発端者(本邦19症例、海外120症例)

とその家族を集積した。CCDの診断基準を満たした139症例のCCD発端者の遺伝子解析を行った。心筋Naチャンネル遺伝子(SCN5A)の変異を12症例に、コネキシン40遺伝子(GJA5) 変異を1症例に、ラミンA/Cの遺伝子変異を2例に同定した。その他のギャップ結合(GJA1, GJC1)・Naチャンネル(SCN1B, SCN4B)・Kチャンネル(KCNQ1, KCNH2, KCNE1, KCNE2)の遺伝子異常は同定しなかった。

III-3. 家族性徐脈性不整脈

38例中10例(26%)にSCN5A変異を、11例(29%)にlamin A/C変異を同定した。SCN5Aキャリア10例中、6例は他の心臓Naチャンネル病を合併し、lamin A/C変異キャリア11例中5例が拡張型心筋症を合併していた。

D. 考察

CCDの原因遺伝子として、SCN5AやSCN1Bなどの心筋Naチャンネル遺伝子が同定されている。これらの遺伝子異常を有するBrugada症候群やQT延長症候群とCCDの境界は明確ではない。また、lamin A/C変異によって引き起こされる心筋症とのCCDと間にオーバーラップが存在する可能性があり、さらなる診断基準の改定や遺伝子診断の推進が必要である。

E. 結論

国内の多施設共同研究と海外研究協力者の研究共同体制によって、CCDに関する最初のステップの知見が得られた。初年度の知見をもとに、新たな手法を用いて分子病態の解明と適切な診断指針の確立をめざして研究を推進し、心臓突然死の克服を目指すことが望まれる。

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*. 2010 May;7(5):647-52.
2. Kapplinger JD, Tester DJ, Alders M, Benito B, Berthet M, Brugada J, Brugada P, Fressart V, Guerschicoff A, Harris-Kerr C, **Kamakura S**, Kyndt F, Koopmann TT, Miyamoto Y, Pfeiffer R, Pollevick GD, Probst V, Zumhagen S, Vatta M, Towbin JA, Shimizu W, Schulze-Bahr E, Antzelevitch C, Salisbury BA, Guicheney P, Wilde AA, Brugada R, Schott JJ, Ackerman MJ. An international compendium of mutations in the SCN5A-encoded cardiac sodium channel in patients referred for Brugada syndrome genetic testing. *Heart Rhythm*. 2010 Jan;7(1):33-46.
 3. Wu J, Shimizu W, Ding WG, Ohno S, Toyoda F, Itoh H, Zang WJ, Miyamoto Y, **Kamakura S**, Matsuura H, Nademanee K, 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(2):199-205.
 4. Aizawa Y, Kohsaka S, Suzuki S, Atarashi H, **Kamakura S**, Sakurai M, Nakaya H, Fukatani M, Mitamura H, Yamazaki T, Yamashita T, Ogawa S; J-RHYTHM Investigators. Comparison of antiarrhythmics used in patients with paroxysmal atrial fibrillation: subanalysis of J-RHYTHM Study. *Circ J*. 2010 Jan;74(1):71-6.
 5. **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; for the Brugada Syndrome Investigators in Japan. Long-Term Prognosis of Proband With Brugada-Pattern ST-Elevation in Leads V1-V3. *Circulation: Arrhythm Electrophysiol*. 2009 ;2:495-503.
 6. Shimizu W, Moss AJ, Wilde AA, Towbin JA, Ackerman MJ, January CT, Tester DJ, Zareba W, Robinson JL, Qi M, Vincent GM, Kaufman ES, Hofman N, Noda T, **Kamakura S**, Miyamoto Y, Shah S, Amin V, Goldenberg I, Andrews ML, McNitt S. Genotype-Phenotype Aspects of Type 2 Long QT Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:2052-2062.
 7. 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* 2009;73;242-8
 8. 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* 2009, 137:102-107.
 9. Yokokawa M, Okamura H, Noda T, Satomi K, Suyama K, Kurita T, Aihara N, **Kamakura S**, Shimizu W. Neurally Mediated Syncope as a Cause of Syncope in Patients with Brugada Electrocardiogram. *J Cardiovasc Electrophysiol*. In press.
 10. 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;30:557-563.
 11. Yokokawa M, Ohnishi S, Ishibashi-Ueda H, Obata H, Otani K, Miyahara Y, Tanaka K, Shimizu W, Nakazawa K, Kangawa K, **Kamakura S**, Kitamura S, Nagaya N. Transplantation of mesenchymal stem cells improves atrioventricular conduction in a rat model of complete atrioventricular block. *Cell Transplant*. 2008;17:1145-55.
 12. Aiba T, Shimizu W, Noda T, Okamura H, Satomi

K, Suyama K, Kurita T, Aihara N, **Kamakura S**. Noninvasive characterization of intra-atrial reentrant tachyarrhythmias after surgical repair of congenital heart diseases. Circ J. 2009;73:451-60.

13. **鎌倉史郎**：日本での多施設登録による Brugada 症候群のエビデンス. Heart View 2009;13:1027-1032
14. **鎌倉史郎**：特発性心室細動類縁疾患-Brugada 症候群-.呼吸と循環 2010;58:21-31
15. **鎌倉史郎**：Brugada 症候群による突然死.カレントセラピー 2010;28:26-31

2. 学会発表

1. **Kamakura S**: Long term prognosis of patients

with Brugada syndrome. symposium, 13th congress of ISHNE, Yokohama,2009

2. **Kamakura S**: Clinical diagnosis and management in patients with Brugada syndrome. Focus session, 74th scientific session of Japanese Circulation Society, Kyoto,2010
3. **鎌倉史郎**：無症候性ブルガダ症候群をどう扱うか.モーニングレクチャー,第 74 回日本循環器学会学術集会,京都,2010

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

なし

II. 分担研究報告

日本人成人における房室ブロック起因性QT延長症候群患者に関する 臨床像と遺伝学的背景の研究

研究分担者 堀江 稔 滋賀医科大学呼吸循環器内科 教授

研究要旨 房室ブロック起因の成人症例において、その臨床像と心筋イオンチャネル遺伝子の検索を行った。該当は14例で女性は13例、平均年齢は57歳、2例に家族歴を認めた。4例(28.6%)にカリウムチャネルのミスセンス異常を認め、その電気生理学的検討では優位抑制型の電流低下を示した。またコンピューターシミュレーションでの活動電位持続時間も変異体では徐脈時に延長し早期後脱分極を生じた。よって本患者群も徐脈時の致死的不整脈出現に關与する遺伝子異常との關連が示唆された。

A. 研究目的

進行性に心臓伝導障害を起こす病態のひとつとして、房室伝導障害があるが、その発症基盤は単一ではなく、高度房室ブロックに伴ってQT延長とtorsade de pointes(TdP)を起こす患者群は、これらのない群とは異なることが示されている。本研究では、その遺伝学的背景、臨床像、変異チャネルの電気生理学的特性などを明らかにする。

B. 研究方法

対象は当施設などに遺伝性不整脈疾患を疑われて遺伝子解析を依頼された成人症例中、高度房室ブロック時にQT延長・TdPを示した14症例。心筋イオンチャネル遺伝子として5つを検索した。全例でインフォームドコンセントを得た。

C. 研究結果

14例が該当した。女性は13例で、平均年齢は57歳、2例に家族歴を認めた。14例中4例(28.6%)にカリウムチャネルのミスセンス異常を認めた。その内訳は、KCNQ1;G272V、KCNH2;D111V、A490T、P846Tで、すべて非Pore領域の異常であった。

電気生理学的検討では、活性化曲線において、全4例で、各変異体と野生株との共発現で優位抑制型の電流低下を示した。またKCNH2の不活性化曲線では、野生型と比べて変異体は脱分極側に偏移して不活性化しにくい傾向を示した。脱分極曲線ではD111VとP846Tは、野生株より速く脱分極する傾向を示した。

コンピューターシミュレーションによる活動電位持続時間(APD)の検討では、KCNH2の変異体3例で徐脈時にAPDが延長し、早期後脱分極(EAD)を生じた。

D. 考察

本研究での遺伝子異常同定率は28.6%と、先天性の同定率よりも低かった。変異体は、機能解析ではカリウム・チャネルの電流量低下を示し、シミュレーションでは徐脈時にEADを生じたことから、本遺伝子異常保有症例は房室ブロックによる徐脈がトリガーとなりTdPを引き起こしたことが明らかにされた。今回の遺伝子異常非同定群では、機能異常をおこす遺伝子多型や未知の遺伝子異常の關与が考えられた。

E. 結論

房室ブロック誘発性TdP症例は一部にLQTS関連遺伝子変異を有し、高度徐脈時の致死的不整脈の出現に關与していることが示された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Oka Y, Itoh H, Ding W-G, Shimizu W, Makiyama T, Sakaguchi T, Miyamoto A, Matsuura H, **Horie M**: Cases of Atrioventricular Block-Induced Torsades de Pointes with Clinical and Molecular

- Backgrounds Similar to Congenital Long QT Syndrome. (under revision)
2. 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.
 3. 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.
 4. 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.
 5. 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.
 6. 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.
 7. 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.
 8. 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.
 9. 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.
 10. Zankov DP, Toyoda F, Omatsu-Kanbe M, Matsuura M, **Horie M** : Angiotensin II type 1 receptor mediates partially hyposmotic-induced increase of IKs current in guinea pig atrium. *Pflugers Archiv-European Journal of Physiology* 458:837-849,2009.
 11. 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.
 12. 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.
 13. 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.
14. 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.
 15. 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.
 16. 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.
 17. 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.
 18. 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.
 19. 堀江 稔 : TOP-不整脈研究の流れ.BIO Clinica 24;405-405,2009.
 20. 堀江 稔 : Romano-Ward 症候群.小児科診療 72 ; 221,2009.
 21. 堀江 稔 : Jervell lange Nielsen.小児科診療 72 ; 215,2009.
 22. 堀江 稔 : Andersen 症候群.Current Therapy 27;458-459,2009.
 23. 堀江 稔 : アップストリーム治療.診断と治療 97;1022-7,2009.
 24. 堀江 稔 : 薬剤性QT延長症候群. 循環器科 65(6):546-550,2009.
 25. 堀江 稔 : 不整脈研究の流れ. BIO Clinica 310:405,2009.
 26. 堀江 稔 : QT 延長症候群. 小児科 50(7) ; 1083-7, 2009.
 27. 堀江 稔 : 遺伝性不整脈. Heart View 13(9) ; 47-51,2009.
 28. 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.
 29. 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.
 30. 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 NA+チャネル病、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 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. *Cardiorhythm*2009. (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 (APHRS2009). (2009.10.22-25, Beijing, China)
27. 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)
- H.知的財産権の出願・登録状況
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、岡 優子、坂口 知子

進行性心臓伝導障害の遺伝子基盤に関する研究

研究分担者 蒔田 直昌 長崎大学内臓機能生理学 教授

研究要旨 進行性心臓伝導障害 (CCD) 本邦 1 家系に同定した、コネキシン 40 (Cx40) の新規遺伝子変異 (Q58L) をもとに、共同研究者・研究協力者とともに PCCD 患者を集積し、139 名の発端者の遺伝子解析を行った。Cx40 変異 1 例以外に、心筋 Na チャネル遺伝子 (*SCN5A*) の変異を 12 症例に認めたが、その他のギャップジャンクション変異は同定しなかった。変異 Cx40 のコンダクタンスは正常の約 1/10 に低下しており、細胞間のコネクソンカップリングに異常をきたしていた。今後、CCD のさらなる分子病態の解明と適切な診断指針の確立によって、心臓突然死の克服を目指す。

A. 研究目的

進行性心臓伝導障害 (cardiac conduction disturbance; CCD) は、進行性の房室ブロック・脚ブロックという心電図所見を特徴とし、心臓刺激伝導系の線維変性によって突然死をきたす稀な致死性不整脈である。現在、3 つの原因遺伝子が報告されているが、遺伝子異常が明らかになるのはごく一部の症例である。本研究の目的は、より多くの CCD 発端者の遺伝子解析を行うことによって、新たな分子病態を解明することである。

B. 研究方法

研究分担者および海外研究協力者 Schott らとの共同研究で、インフォームドコンセントの得られた CCD 発端者 139 名の末梢血ゲノム DNA を抽出し、エクソン周囲を PCR で増幅し、ダイレクトシーケンシング法で遺伝子スクリーニングを行った。対象遺伝子は、Na チャネル遺伝子 (*SCN5A*, *SCN1B*, *SCN4B*)、K チャネル遺伝子 (*KCNQ1*, *KCNH2*, *KCNE*, *KCNE2*, *KCNJ2*, *HCN4*)、コネキシン遺伝子 (*GJA1*, *GJC1*, *GJA5*) である。

(倫理面への配慮)

本研究は長崎大学意思薬学総合研究科倫理委員会の承認を得ており、倫理面への配慮もそれに準じて行った。

C. 研究結果

139 名の発端者のうち、*SCN5A* の変異を 12 例に認めた。2 名突然死を伴う若年発症の CCD 本邦家系に Cx40 遺伝子 *GJA5* のミスセンス変異 Q58L を認めた。その他の症例には、*SCN5A* 以外の Na チャネル、K チャネル、ギャップジャンクションの遺伝子異常は認めなかった。

内因性 GJ を欠損する N2A 細胞に正常 (WT) または Q58L の Cx40 cDNA を発現させ、Cx40 の機能解析をした。ダブルパッチクランプ法でもとめた whole-cell コンダクタンスは、WT = 12.9 ± 2.9 nS ($n=4$)、Q58L = 1.2 ± 0.3 nS ($n=5$) で、変異 Cx40 のコンダクタンスが有意に低下していた ($p < 0.01$)。また、単一チャネルコンダクタンスは、WT では 55 pS、125 pS の 2 つのピークが見られたが、Q58L は 40 pS の単一ピークしか存在せず、コンダクタンス低下が単一チャネルレベルでおきていることが判明した。次に、Cx40 と GFP の融合タンパクを作成し共焦点顕微鏡で細胞内局在を確認したところ、WT-Cx40 は細胞膜上の一部に集簇し GJ を形成していたが、Q58L は細胞膜にびまん性に発現していた。これは、変異 Cx40 自体はトラフィッキングに異常なく膜に移行するものの、変異が細胞外ドメインに存在するため、細胞間でコネクソン同士 (コネキシンの 6 量体) がカップリングして GJ を形成するプロセスに障害が生じていると推測された。

D. 考察

CCDの主たる原因遺伝子は *SCN5A* であるが、まれな CCD 遺伝子異常として Cx40 の遺伝子変異があげられる。Cx40 は心房筋と刺激伝導系に特異的に発現しているため、単一チャネルコンダクタンスの低下と細胞間コネクソンカップリング異常の二つのメカニズムによって、刺激伝導系の細胞間伝達速度が低下し、心臓刺激伝導障害が発生すると考えられる。

E. 結論

Cx40 は CCD の新規原因遺伝子である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. **Makita N**: Phenotypic Overlap of Cardiac Sodium Channelopathies: Individual-specific or mutation-specific? *Circ J* 73 (5): 810-817, 2009
2. 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 Proband with Brugada-pattern ST-elevation in leads V1-V3. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2(5):495-503, 2009
3. Sato A, Arimura T, **Makita N**, Ishikawa T, Aizawa Y, Ushinohama H, Aizawa Y, Kimura A: Novel mechanisms of trafficking defect caused by KCNQ1 mutations found in long QT syndrome. *J Biol Chem* 284(50):122-133, 2009
4. Okishige K, Sugiyama K, Maeda M, Aoyagi H, Kurabayashi M, Miyagi N, Ueshima D, Azegami K, Takei T, Itoh T, **Makita N**: Aborted Sudden Cardiac Death Associated with Short QT Syndrome. *J Arrhythmia* 25(4):214-218, 2009
5. **蒔田直昌**: 難治性不整脈の遺伝子検査. *Heart*

View 13(9):32-38, 2009

6. **蒔田直昌**: 心電学マイルストーン. 日本心電学会誌 心電図 29(5): 355, 2009

2. 学会発表

1. 13th Congress of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology Jun 2009, Yokohama Japan. Overlap between LQT3 and Brugada Syndrome: Clinical Features in a Common Mutation and Underlying Biophysical Mechanisms **Naomasa Makita**
2. 13th Congress of International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, June 2009, Yokohama Japan.. Clinical Phenotype of Japanese LQT3 Form of Congenital Long QT Syndrome by Location and Coding Type from Japanese Multicenter Registry. Kenichiro Yamagata, Minoru Horie, Satoshi Ogawa, Yoshifusa Aizawa, Tohm ohe, Masakazu Yamagishi, **Naomasa Makita**, Toshiro Tanaka, Masaharu Akao, Masao Yoshinaga, Yoshihiro Miyamoto, Shiro Kamakura, Watam Shimizu
3. The 36th Congress of the International Union of Physiological Sciences, July 2009, Kyoto Japan. Familial isolated cardiac conduction defect associated with a mutation in the connexin40 gene *GJA5* **Naomasa Makita**, Naokata Sumitomo, Akiko Seki, Nobuhisa Hagiwara, Jean-Jacques Schott, Hiroyuki Tsutsui
4. American Heart Association Scientific Sessions 2009, Nov 2009, Orlando USA. Clinical Phenotype and Prognosis of Proband With Brugada Syndrome in Relation to *SCN5A* Mutation.-Japanese Brugada Syndrome Multicenter Registry Kenichiro Yamagata, Minoru Horie, Satoshi Ogawa, Yoshifusa Aizawa, Kengo F Kusano, Tohru Ohe, Masakazu Yamagishi, **Naomasa Makita**, Toshihiro Tanaka, Takeru Makiyama, Masaharu Akao, Nobuhisa Hagiwara, Ryoji Kishi, Yuko Yamada, Hideo Okamura, Takashi Noda, Kazuhiro

Satomi, Kazuhiro Suyama, Naohiko Aihara, Yoshihisa Miyamoto, Shiro Kamakura, Wataru Shimizu

5. 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 シンポジウム Brugada 症候群における SCN5A 遺伝子変異と臨床像—多施設登録による検討— 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 2009年7月2日 京都
6. 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 シンポジウム Overlap Between LQT3 and Brugada Syndrome : Clinical Features in a Common Mutation and Underlying Biophysical Mechanisms. 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 2009年7月3日 京都
7. 心電学フロンティア2009(第44回理論心電図研究会) シンポジウム 家族性進行性心臓伝導障害に同定された connexin40 遺伝子 GJA5 異変の機能異常 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・Jean-Jacques Schott 2009年7月3日 京都
8. 第74回日本循環器学会総会・学術集会 シンポジウム Clinical Phenotype and Prognosis of Probands with Brugada Syndrome in Relation to SCN5A Mutation. Kenichiro Yamagata, Minoru Horie, Satoshi Ogawa, Yoshifusa Aizawa, Kengo Kusano, Tohru Ohe, Masakazu Yamagishi, Naomasa Makita, Toshihiro Tanaka, Takeru Makiyama, Masaharu Akao, Nobuhisa Hagiwara, Ryoji Kishi, Yoshihiro Miyamoto, Shiro Kamakura, Wataru Shimizu. 2010年3月6日 京都

Minoru Horie, Satoshi Ogawa, Yoshifusa Aizawa, Kengo Kusano, Tohru Ohe, Masakazu Yamagishi, Naomasa Makita, Toshihiro Tanaka, Takeru Makiyama, Masaharu Akao, Nobuhisa Hagiwara, Ryoji Kishi, Yoshihiro Miyamoto, Shiro Kamakura, Wataru Shimizu. 2010年3月6日 京都

9. 第74回日本循環器学会総会・学術集会 Special Session Molecular Basis of Congenital Long QT and Related Arrhythmia Syndromes Naomasa Makita 2010年3月6日 京都
10. 第74回日本循環器学会総会・学術集会 Clinical Features of Long QT Syndrome in Pre-Elementary Age. Hisaki Makimoto, Kenichiro Yamagata, Minoru Horie, Satoshi Ogawa, Yoshifusa Aizawa, Kengo Kusano, Tohru Ohe, Masakazu Yamagishi, Naomasa Makita, Toshihiro Tanaka, Takeru Makiyama, Masaharu Akao, Masao Yoshinaga, Yoshihiro Miyamoto, Shiro Kamakura, Wataru Shimizu. 2010年3月5日 京都

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

4. 特許取得

なし

5. 実用新案登録

なし

6. その他

研究協力者

国立循環器病センター研究所 望月直樹

フランスINSERM Jean-Jacques Schott

アメリカVanderbilt大学 Dan Roden

Brugada 症候群と神経調節性失神

研究分担者 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 Brugada 症候群患者に失神発作を認めた場合、多形性心室頻拍/心室細動に起因すると考えられる一方で、一般には原因不明の失神の原因として神経調節性失神が多い。Brugada 症候群の中にも失神の原因として神経調節性失神が疑われる症例があり、鑑別法の一つにティルト試験が挙げられる。失神の既往があり、ティルト試験が陽性であった Type 1 波形を呈する Brugada 症候群患者に対する植え込み型除細動器の植え込みに関しては議論が分かれるところである。今回の Type 1 波形を呈する Brugada 症候群患者 46 例における検討では、心室細動蘇生後の症例でも 50% にティルト試験が陽性になる症例があることから、ティルト試験が陽性であっても心室細動による失神の可能性は否定できないと考えられた。

A. 研究目的

Brugada 症候群は、明らかな器質的心疾患を有さず、12 誘導心電図上の右側胸部誘導（V1-V3 誘導）における特徴的な ST 上昇と心室細動を主徴とする。Brugada 症候群患者に失神発作を認めた場合、多形性心室頻拍/心室細動に起因すると考えられる一方で、一般には原因不明の失神の原因として神経調節性失神が多く、Brugada 症候群患者の中にも神経調節性失神が失神の原因と考えられる症例が報告されている。Brugada 症候群患者の失神には自律神経反射が少なからず関与していると考えられ、失神の原因として神経調節性失神が考えられる症例では、植え込み型除細動器（ICD）植え込み後も失神を繰り返す可能性がある。一方、病歴上、神経調節性失神が疑わしい症例にはティルト試験が有用な検査となる。今回我々は、Type 1 波形の Brugada 型心電図を呈する症例にティルト試験を行い、神経調節性失神の合併頻度を検討した。

B. 研究方法

対象は Type 1 波形の Brugada 心電図を呈する 46 例と正常対象例 20 例、および病歴上神経調節性失神が疑われた 15 例である。ティルトは 70

度で最長 30 分間薬物負荷がない状態で行った。陰性の場合、ニトログリセリン 0.3mg を舌下後に 15 分間ティルトを行った。さらに陰性の場合には一旦臥位に戻し、心拍数が安静時から 20% 増加することを目標にイソプロテレノール 0.01-0.03 μ g/kg/分の持続静注を開始し、再度 70 度で 10 分間ティルトを行った。陽性の判定は、失神もしくは失神前駆症状を伴って平均血圧が 20mmHg 以上低下した場合、もしくは収縮期血圧が 80mmHg 未満となった場合とした。ティルト試験中、12 誘導心電図記録による ST 変化を評価し、さらに自律神経活動を反映する指標である心拍変動のスペクトル解析を行った。

C. 研究結果

心室細動蘇生後症例の大部分が夜間就眠中や安静時に発症している一方、失神単独症例では排尿後、長時間の立位後、飲酒後などの失神であった。Type 1 波形の Brugada 心電図を呈する 46 例のうち 16 例（35%）、正常対象例 20 例のうち 2 例（10%）でティルト試験陽性と判定された。さらに病歴上、神経調節性失神が疑われた 15 例のうち 10 例（67%）でティルト試験が陽性であった。一方、Brugada 心電図の心室細動蘇生後の 14 例のうち 7 例

(50%) でティルト試験が陽性となり、正常対象例と比較して陽性率が有意に高かった ($P<0.05$)。また、ティルト試験陽性例16例のうち11例 (69%) で陽性反応時の12誘導心電図上、右側胸部誘導 (V1-V3誘導) におけるSTの再上昇を認めたが、ティルト試験中に心室細動が誘発された症例はなかった。一方で、正常対象例における陽性反応時には、このようなST変化は認められなかった。心拍変動解析では、ティルト試験陽性反応の直前に交感神経活動を反映する低周波成分 (LF) と副交感神経活動を反映する高周波成分 (HF) との比 LF/HFが高値を示した後に、HFが増大した。

D. 考 察

Brugada症候群患者のうち、失神の原因として神経調節性失神が考えられる症例がある。失神の既往があり、ティルト試験が陽性である症例に対するICDの植え込みに関しては議論が分かれるところである。一方で、Brugada症候群患者の心室細動発症に、副交感神経緊張の関与が示唆されている。今回の我々の検討では、Brugada症候群患者の基盤にある自律神経機能の調節異常が、神経調節性失神、心室細動両者の発症因子である可能性が示唆された。

E. 結 論

Type 1 波形を呈するBrugada症候群患者46例のうち35%でティルト試験陽性と判定された。一方、心室細動蘇生後の症例のうち50%でティルト試験が陽性となった。ティルト試験が陽性であっても心室細動による失神の可能性は否定できず、問題解決には今後のより大規模で長期間の前向き研究が必要であると考えられた。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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

2. 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
3. Shimizu W, Moss AJ, Wilde AAM, Towbin JA, Ackerman MJ, January C, Tester DJ, Zareba W, Robinson JL, Qi M, Vincent GM, Kaufman ES, Hofman N, Noda T, Kamakura S, Miyamoto Y, MD, Shah S, Amin V, Goldenberg I, Andrews ML, McNitt S: Genotype-phenotype aspects of type-2 long-QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 54: 2052-2062; 2009
4. Shimizu W: Arrhythmias originating from the RVOT: How to distinguish “malignant” from “benign”? *Heart Rhythm* 6: 1507-1511, 2009
5. 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
6. 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
7. 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, for the Brugada syndrome investigators in Japan: Long-term prognosis of probands with Brugada-pattern ST elevation on V1-V3 leads. *Circ Arrhythmia and Electrophysiol* 2: 495-503, 2009
8. 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* 20: 859-865, 2009
9. Noda T, **Shimizu W**: Idiopathic ventricular fibrillation associated with J wave and early repolarization. – a really benign electrocardiographic sign? -. *Future Cardiology* 5: 227-229, 2009
 10. **Shimizu W**: Editorial Commentary. Diagnostic values of bipolar precordial leads in Brugada syndrome: More accurate, more simple, or more theoretical? *Heart Rhythm* 7: 216-217, 2010
 11. Kapplinger JD, Tester DJ, Alders M, Benito B, Berthet M, Brugada J, Brugada P, Fressart V, Guerschicoff A, Harris-Kerr C, Kamakura S, Kyndt F, Koopmann TT, Miyamoto Y, Pfeiffer R, Pollevick GD, Probst V, Zumhagen S, Vatta M, Towbin JA, **Shimizu W**, Schulze-Bahr E, Antzelevitch C, Salisbury BA, Guicheney P, Wilde AAM, Brugada R, Schott JJ, Ackerman MJ: An international compendium of mutations in the *SCN5A*-encoded cardiac sodium channel in patients referred for Brugada Syndrome genetic testing. *Heart Rhythm* 7: 33-46, 2010
 12. Yokokawa M, Okamura H, Noda T, Satomi K, Suyama K, Kurita T, Aihara N, Kamakura S, **Shimizu W**: Neurally-mediated syncope as a cause of syncope in patients with Brugada electrocardiogram. *J Cardiovasc Electrophysiol* 21: 186-192, 2010
 13. Wu J, **Shimizu W**, Ding WG, Ohno S, Toyada F, Itoh H, Zang WJ, Miyamoto Y, Kamakura S, Matsuura H, Nademanee K, Brugada J, Brugada P, Brugada R, Vatta M, Towbin JA, Antzelevitch C, Horie M: *KCNE2* modulation of KV4.3 current and its role in inherited fatal rhythm disorders. *Heart Rhythm* 7: 199-205, 2010
 14. 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, Tauchi N, Ikoma M, Inamura N, Takahashi H, **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. *Circ Arrhythmia and Electrophysiol* 3: 10-17, 2010
 15. Nakano Y, **Shimizu W**, Ogi H, Suenari K, Oda N, Makita Y, Kajihara K, Hira Y, Sairaku A, Tokuyama T, Tonouchi Y, Ueda S, Sueda T, Chayama K, Kihara Y: Spontaneous type 1 electrocardiogram pattern in the V₂ lead is an independent predictor of ventricular fibrillation in Brugada syndrome. *Europace* 12: 410-416, 2010
 16. Watanabe H, Makiyama T, Koyama T, Kannankeril PJ, Seto S, Okamura K, Oda H, Ito H, Okada M, K, Tanabe N, Kamakura K, Horie M, Aizawa Y, **Shimizu W**: High prevalence of rarely repolarization in short QT syndrome. *Heart Rhythm*, 2010 (in press)
2. 学会発表
1. **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
 2. **Shimizu W**: Cellular and molecular mechanism of inherited arrhythmias. Workshop 2. Basic electrophysiology: Cellular or inherited mechanisms. The 13th Congress of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Yokohama, 2009. 6. 4.
 3. **Shimizu W**: Genotype-phenotype correlations in Brugada syndrome. Symposium 4: Update on Brugada syndrome. The 13th Congress of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Yokohama, 2009. 6. 5.
 4. **Shimizu W**: Mechanism of Brugada syndrome. Whole-day symposium: WD II-3 Arrhythmias and muscle contraction (Irisawa Memorial Symposium) Part 1: Functional imaging and