

genomics of arrhythmias. The 36th Congress of the International Union of Physiological Science, Kyoto, 2009. 7. 30.

5. **Shimizu W**: Genotype-phenotype correlation and cellular mechanism of Long QT syndrome. Session “EP1: Basic Mechanism of Arrhythmias” 2nd Asia-Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session 2009, Beijing, 2009. 10. 23.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

研究協力者

横川美樹

(元、国立循環器病センター 心臓血管内科)

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

研究分担者 関 明子 東京女子医科大学循環器内科

研究要旨 我々は進行性心臓伝導障害(cardiac conduction disturbance; CCD)家系に初めてギャップジャンクション(GJ)の構成蛋白であるコネキシン(Cx)遺伝子のスクリーニングを行い、心臓刺激伝導系に分布している Cx40 遺伝子に 1 個のアミノ酸変異を同定した。この変異 Cx40 遺伝子を、内在性の GJ チャネルを持たない N2A 細胞に強制発現させ、ダブルホールセルパッチクランプ法を用いて変異 GJ チャネルの機能解析を行ったところ、野生型に対して有意なチャンネルの機能低下を認めた。

A. 研究目的

本研究の目的は、CCD 家系について本研究グループが初めて変異を同定したギャップジャンクション(GJ)の構成蛋白、コネキシン 40(Cx40)遺伝子の機能解析を行い、CCD の病態を解明することである。

B. 研究方法

症例から得られた変異 Cx40 (Q58L)を強制発現させた培養細胞 (N2A 細胞) のペアを用いて、ダブルパッチクランプ法により GJ チャネルの機能解析(ホールセル電流及びシングルチャンネル解析)を行った。

(倫理面への配慮)

研究者には、患者の名前など個人情報は一切知らされていない。

C. 研究結果

Cx40Q58Lのみによって構成されるGJチャンネルは、チャンネルを通して細胞間を流れる電流値(ホールセル電流)が野生型Cx40のみから構成されるチャンネルの10分の1と小さく、シングルチャンネルの大きさも明らかに小さいことがわかった。また、共同研究者の共焦点顕微鏡による観察では、チャンネル蛋白の細胞膜への輸送も障害されていることがわかった。野生型チャンネルと変異チャンネルの共発現をさせた細胞においては、シングルチャネ

ルの電流量は野生型、変異型及びそれらの中間の多様な値を示した。

D. 考察

Cx40 は心臓伝導系に分布するコネキシンの 1 つであり、変異 Cx40 によって GJ チャネルの機能が低下すると、心臓伝導系の伝導に障害が起きる可能性があると考えられる。研究結果によると、変異型 Cx40 のみから構成される GJ チャネルではチャンネルの機能も数も著しく低下しているが、野生型と変異型のコネキシンが入り混じる GJ チャネルにおいては、それらの含まれる比率によってチャンネルの機能や膜への発現率が異なるようである。

E. 結論

Cx40Q58L 変異チャンネルは、野生型に比べてホールセル電流、シングルチャンネル電流共に著しく低下しており、また膜への輸送が障害されているため膜に発現するチャンネルの数も少ない。変異コネキシンが野生型コネキシンと共に GJ チャネルを形成することによって、チャンネルの輸送障害と電流量の低下が起り、全体として、チャンネルを介した細胞間コミュニケーションが減少するために、心臓刺激伝導系の伝導に障害が起こることが推測された。更なる病態解明のため、共同研究者の蒔田先生が、モデル動物を用いた解析を現在進めているところである。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

未発表

2. 学会発表

① 蒔田直昌, 住友直方, 関明子, 萩原誠久, 渡部裕, 福原茂朋, 望月直樹, 牧山武, 堀江稔, Jean-Jacques Schott. : 家族性進行性心臓伝導障害に同定された connexin40 遺伝子 GJA5 変異の機能異常. 日本心電学会、京都、2009.

② Makita N, Sumitomo N, Seki A, Hagiwara N, Tsutsui H, Schott J-J. : Familial isolated cardiac conduction defect associated with a mutation in the connexin40 gene GJA5. 日本循環器学会、大阪、2009.

③ Makita N, Sumitomo N, Seki A, Mugishima H, Hagiwara N, and Tsutsui H. : Familial Isolated Cardiac Conduction Defect Associated with a Germ-Line Mutation in the Connexin40 Gene GJA5. アメリカ循環器学会、2008.

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

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

研究分担者 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 助教

研究要旨 洞不全症候群、房室ブロック、進行性心臓伝導障害等の徐脈性不整脈症例では、治療としてペースメーカー植込みが行われる。複数の家族がペースメーカー植込みを受けている家系では、遺伝的因子の関与が強く疑われるが、原因遺伝子や頻度の詳細に関しては不明な点が多い。我々は、今回、家族性ペースメーカー植込み 38 家系において遺伝子解析施行し、21/38 例（55.3%）に心臓 Na⁺チャンネル遺伝子（SCN5A）、または、lamin A/C 遺伝子異常を同定し、病型・遺伝型解析を行った。

A. 研究目的

家族性ペースメーカー植込み症例において原因遺伝子の探索を行うことにより、徐脈性不整脈疾患の遺伝的背景を検討する。

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がチャンネル蛋白の場合には、培養細胞（HEK293 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

多施設より登録された、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（38家系）を対象に候補遺伝子の網羅的スクリーニングを施行した。遺伝子解析の結果、21/38例（55.3%）に心臓Na⁺チャンネル遺伝子（SCN5A）、または、lamin A/C遺伝子異常を同定した（SCN5A異常 10/38（26.3%）、lamin A/C異

常 11/38（28.9%））。SCN5A異常を検出した10例中、6例に他の心臓Na⁺チャンネル病の合併（Brugada症候群4例、QT延長症候群2例）を認めた。一方、lamin A/Cは、核膜の裏打ち蛋白であるlamin A、Cをコードし、その遺伝子異常により拡張型心筋症、徐脈性不整脈、心室頻拍（VT）・心室細動（VF）による突然死を引き起こすことが知られている。lamin A/C異常を検出した11例中、5例では、拡張型心筋症を合併しており、typicalなlamin A/C関連心筋症であった。しかし、他の6例は、徐脈のみで明らかかな心機能低下を認めなかったが（atypicalなlamin A/C関連心筋症）、うち2例では、VTや突然死の家族歴を認めた。また、lamin A/C異常を認めた3例の発端者においては、徐脈に対するペースメーカー（VVI）植込み後、心機能低下を来し、（除細動機能付き）両室ペーシング（CRT-(D)）へのアップグレードが著効した。

D. 考察

家族性ペースメーカー植込み症例において、SCN5A、lamin A/C 遺伝子異常を多く認めた。突然死を来し得る心臓 Na⁺チャンネル病（Brugada 症候群、QT 延長症候群）や lamin A/C 関連心筋症が背景にある場合には、ペースメーカーではなく植込み型除細動器（ICD）や CRT-D を考慮すべき例もあると考えられた。また、lamin A/C 関連心筋症は、ペースメーカー植込みにて

dyssynchrony が増強し、心不全が増悪する場合があります、致死性不整脈の合併も考えると徐脈に対しては、CRT-D が望ましいと考えられた。

E. 結論

心臓 Na⁺チャネル病 (Brugada 症候群、QT 延長症候群) や lamin A/C 関連心筋症は、突然死を引き起こし得る疾患であり、ペースメーカーではなく ICD や CRT-D を考慮すべき例もある。家族性徐脈性不整脈患者においてこれらの遺伝子スクリーニングは非常に有用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. 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 Kir2.1 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 KCNJ2 mutation associated with short QT syndrome impairs inward rectification of Kir2.1 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

進行性心臓伝導障害の罹患率、発症率と危険因子の同定

研究代表者又は研究分担者 渡部 裕 新潟大学第一内科 助教

研究要旨 進行性心臓伝導障害の病態を明らかにするため、新潟県の基本健診データを用いて様々な伝導障害の発症率と最も重症な臨床型である完全房室ブロックの発症率と危険因子を検討した。多変量解析にて臨床的（男性、年齢、収縮期血圧）ならびに様々な心電図学的な危険因子を同定した。比較的健康な一般住民において伝導障害は進行性であり、危険因子の管理と慎重な経過観察の重要性が示唆された。

A. 研究目的

進行性心臓伝導障害の発症頻度を検討し、危険因子を同定すること。

B. 研究方法

新潟県成人病予防協会では新潟県住民を対象として基本健診を施行しており、住民の健康増進のためデータを蓄積してきた。この基本健診データを基にして心臓伝導障害発症率ならびに完全房室ブロック発症の危険因子を前向きコホート研究にて検討した。

（倫理面への配慮）

各施設の倫理委員会の承認を得た上でデータは不可逆的匿名化した上で、解析に用いた。

C. 研究結果

研究1 伝導障害の発症頻度の検討：平均10.45±2.8年の経過観察において、132111人（平均年齢58±11歳、男性39541人）の対象のうち、2611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。

研究2 完全房室ブロックの発症率ならびにリスクファクターの検討：均8.3±4.4年の経過観察において180152人中127人（0.07%）が完全房室ブロックを発症した。完全房室ブロック発症者の内訳は、男性77人（61%）、平均年齢65±10歳で、20名が心疾患を有していた。多変量解析において、

男性、年齢、収縮期血圧が完全房室ブロック発症に関与した。加療中の高血圧と拡張期血圧は完全房室ブロック発症に関与しなかった。心電図所見では、PQ間隔の200ms以上の延長、左脚ブロック、二度房室ブロック、左室肥大が完全房室ブロック発症のリスクファクターであった。右脚ブロックは完全房室ブロックのリスクファクターではなかった。

D. 考察

比較的健康な一般住民において伝導障害は進行性であり、危険因子の管理と慎重な経過観察の重要性が示唆された。

E. 結論

伝道障害は進行性で、様々な危険因子が進展に関与している。

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, Kanna nkeril 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;7(5):647-652.
2. Chopra SS, Stroud DM, Watanabe H, Bennett

JS, Burns CG, Wells KS, Yang T, Zhong TP, Roden DM. Voltage-Gated Sodium Channels Are Required for Heart Development in Zebrafish. *Circ Res*. 2010 in press

3. Watanabe H, Obata H, Watanabe T, Sasaki S, Nagai K, Aizawa Y. Metabolic syndrome and risk of development of chronic kidney disease: the Niigata preventive medicine study. *Diabetes Metab Res Rev*. 2010;26(1):26-32.
4. Suzuki A, Kosuge K, Nanyu O, Watanabe H, Watanabe T, Usuda Y, Sasaki S, Aizawa Y. Five year study of cardiovascular risk factors in Japanese people: implications concerning new onset of metabolic syndrome. *Intern Med*. 2010;49(1):1-6.
5. Komura S, Chinushi M, Furushima H, Hosaka Y, Izumi D, Iijima K, Watanabe H, Yagihara N, Aizawa Y. Efficacy of Procainamide and Lidocaine in Terminating Sustained Monomorphic Ventricular Tachycardia. *Circ J*. 2010; in press.
6. Watanabe H, Watanabe T, Sasaki S, Nagai K, Roden DM, Aizawa Y. Close bidirectional relationship between chronic kidney disease and atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study. *Am Heart J*. 2009;158(4):629-636.
7. Watanabe H, Kaiser DW, Makino S, MacRae CA, Ellinor PT, Wasserman BS, Kannankeril PJ, Donahue BS, Roden DM, Darbar D. ACE I/D polymorphism associated with abnormal atrial and atrioventricular conduction in lone atrial fibrillation and structural heart disease: implications for electrical remodeling. *Heart Rhythm*. 2009;6(9):1327-1332.
8. Watanabe H, Darbar D, Kaiser DW, Jiramongkolchai K, Chopra S, Donahue BS, Kannankeril PJ, Roden DM. Mutations in Sodium Channel Beta1 and Beta2 Subunits Associated with Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 2009;2:268 - 275.
9. Watanabe H, Chopra N, Laver D, Hwang HS, Davies SS, Roach DE, Henry J. Duff, Roden DM, Arthur A.M. Wilde, Knollmann BC. Flecainide Prevents Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia in Mice and Humans. *Nature Medicine*. 2009;15(4):380-383.
10. 渡部裕, 相澤義房. 特殊な心電図所見を有する特発性心室細動. 呼吸と循環. 2010;58(1):33-36.

2. 学会発表

1. Hayashi Y, Watanabe H, Okamura K, Sato M, Hosaka Y, Furushima H, Chinushi M, Oda H,

Okabe M, Aizawa Y. Electrocardiographic Characteristics and Outcome of Idiopathic Ventricular Fibrillation. (59th Annual Scientific Session of American College of Cardiology)

2. 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. Association of Early Repolarization with Arrhythmic Events in Short QT Syndrome. (Annual meeting of American Heart Association 2009)
3. Hayashi Y, Watanabe H, Okamura K, Sato M, Hosaka Y, Furushima H, Chinushi M, Oda H, Okabe M, Aizawa Y. Electrocardiographic Characteristics and Outcome of Idiopathic Ventricular Fibrillation. (第74回日本循環器学会総会・学術集会)
4. Watanabe H. Not so innocent: 'bystander' accessory subunits and arrhythmogenesis. European Society of Cardiology Congress 2009. Symposium.
5. Watanabe H, Chopra S, Atack T, Tao Yang, Zhong T, Roden D. Novel molecular mechanism for Tetrodotoxin-resistance in voltage-gated sodium channel. (Annual meeting of Heart Rhythm Society 2009)
6. Watanabe H, Yang T, Atack T, Hasdemir C, Crawford J, Skinner J, Roden D. Divergent Biophysical Effects of Cardiac Sodium Channel Mutations in the N-terminus. (Annual meeting of Heart Rhythm Society 2009)
7. Watanabe H, Atack T, Yang T, Knollmann B, Roden D. The L1825P SCN5A mutation slows conduction and causes drug-induced arrhythmias in mice. (Annual meeting of Heart Rhythm Society 2009)
8. Watanabe H, Yang T, Chopra N, Atack T, Hwang H, Leake B, Kupersmidt S, Knollmann B, Roden D. D1275N SCN5A mutation causes dilated cardiomyopathy and arrhythmias: mechanisms revealed in mice but absent by heterologous expression. Keystone Symposia, Common Mechanisms in Arrhythmias and Heart Failure. 2009.

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

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
鎌倉史郎	心臓再同期療法	山口徹、北原光夫、福井次夫	今日の治療指針 2009年版	医学書院	東京	2009	256-257
鎌倉史郎	致死性不整脈治療の歴史と将来の展望	北風政史	ICDとCRT-Dの臨床	中山書店	東京	2009	1-11
鎌倉史郎	無症候性のBrugada型心電図にどこまで検査を行うことが妥当か?	小室一成、横井宏佳、山下武志	EBM循環器疾患の治療2010-2011	中外医学社	東京	2009	390-393
鎌倉史郎	Brugada症候群の歴史	鎌倉史郎	Brugada症候群-病態解明から診断・治療指針の決定-	メジカルビュー社	東京	2009	8-10
鎌倉史郎	循環器病委託研究	鎌倉史郎	Brugada症候群-病態解明から診断治療指針の決定-	メジカルビュー社	東京	2009	261-271
鎌倉史郎	心臓ペースングのABC	藤田喜久、鎌倉史郎		真興交易		2009	
鎌倉史郎	Brugada症候群	友池仁暢	最新循環器診療マニュアル	中山書店	東京	2009	322-325
鎌倉史郎	ガイドライン	相澤義房	新しい診断と治療のABC-心臓突然死-	最新医学社	東京	2009	220-228
鎌倉史郎	心室頻拍	北風政史	循環器治療薬ハンドブック	中外医学社	東京	2010	495-499
河田宏、鎌倉史郎	薬剤誘発性不整脈	永井良三	循環器研修ノート	診断と治療社	東京	2010	468-471
堀江 稔	遺伝性不整脈 QT 延長症候群	相澤 義房	新しい診断と治療のABC 循環器 11 心臓突然死	最新医学社	大阪	2009	105-112
堀江 稔	QT 延長症候群	小室 一成	循環器疾患のサイエンス	南山堂	東京	2010	155-159
蒔田直昌	他のイオンチャネル病との関連	鎌倉史郎	Brugada 症候群 -病態解明から診断・治療指針の決定-	メジカルレビュー	東京	2009	224-233
蒔田直昌	失神の遺伝子異常	野原隆司	失神を究める	メジカルレビュー	東京	2009	215-224
蒔田直昌	心臓突然死の予知と遺伝子検査	相沢義房	心臓突然死	最新医学社	大阪	2009	180-189
蒔田直昌	Brugada 症候群	山下武志	患者アウトカム から見た不整脈治療	中山書店	東京	2010	143-147
清水 渉	QT 延長症候群の遺伝子解析		Annual Review 循環器 2009	中外医学社	東京	2009	203-209
清水 渉	遺伝学的検査と倫理. 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	井上 博, 山下武志	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~	南江堂	東京	2009	60-62

清水 涉	QT 延長症候群. II 章 臨床現場における不整脈 -実践的対処法	井上 博, 山下武志	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～	南江堂	東京	2009	216-223
清水 涉	ホルモンとの関係. VI.機序・病態	鎌倉史郎	Brugada 症候群 -病態解明から診断・治療指針の決定-	メジカルビュー社	東京	2009	158-163
清水 涉	Brugada 症候群と QT 延長症候群. 2.ICD の実際: その適応と限界. VII. 植込み型除細動器 (ICD), 自動体外式除細動器(AED)で治す	青沼和隆, 松崎益徳	新・心臓病診療プラクティス	文光堂	東京	2009	440-447
清水 涉	特発性心室細動・Brugada 症候群・先天性 QT 延長症候群、その他. I. デバイスが適応される疾患・病態の基礎知識	奥村 謙	心臓リズムマネージメントを究め	メジカルビュー社	東京	2009	59-66
清水 涉	失神既往のない QT 延長症候群の治療は β 遮断薬で十分か? C. 心室性不整脈. III. 不整脈	小室一成, 横井宏佳, 山下武志, 楽木宏実	EBM 循環器疾患の治療 2010-2011	中外医学社	東京	2009	394-397
清水 涉	QT 延長症候群. [疾患別 診療方針] 不整脈	友池仁暢	最新、循環器診療マニュアル	中山書店	東京	2009	317-321
清水 涉	先天性 QT 延長症候群の診断における運動負荷試験の限界とカテコラミン負荷試験の有用性. 3. 不整脈と失神循環器検査のグノーティ・セアウトン	山科 章			東京	2009	218-222
清水 涉	不整脈薬物治療に関するガイドライン (2004).	山口 徹, 北原光夫, 福井次矢	今日の治療指針 2009 年版付録診療ガイドライン	医学書院	東京	2009	1721-1727

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>鎌倉史郎</u>	不整脈学の進歩	循環器専門医	17	325-329	2009
<u>鎌倉史郎</u>	日本での多施設登録による Brugada 症候群のエビデンス	Heart View	13	1027-1032	2009
野田崇、 <u>鎌倉史郎</u>	心不全患者におけるデバイス 治療-ICD,CRT-D の update-	医学のあゆみ	232	516-521	2009
野田崇、 <u>鎌倉史郎</u>	CRT-P,CRT-D の適応とその有 用性	Medical Practice	26	1897-1902	2009
山田優子、 <u>鎌倉史郎</u>	心房細動の発生機序	最新医学	64	1651-1657	2009
<u>鎌倉史郎</u>	特発性心室細動類縁疾患 -Brugada 症候群-	呼吸と循環	58	21-31	2010
<u>鎌倉史郎</u>	Brugada 症候群による突然死	カレントセラピー	28	26-31	2010
<u>鎌倉史郎</u>	高周波カテーテルアブレーション の薬剤抵抗性心房細動に 対する有効性	MMJ	6	94-95	2010
Aizawa Y, Kohsaka S, Suzuki S, Atarashi H, <u>Kamakura S</u> , 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	74	71-76	2010
Ogawa S, Yamashita T, Yamazaki T, Aizawa Y, Atarashi H, Inoue H, Ohe T, Ohtsu H, Okumura K, Katoh T, <u>Kamakura S</u> , 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	242-248	2009
Aiba T, <u>Shimizu W</u> , Noda T, Okamura H, <u>Satomi K</u> , Suyama K, Kurita T, Aihara N, <u>Kamakura S</u>	Noninvasive characterization of intra-atrial reentrant tachyarrhythmias after surgical repair of congenital heart diseases.	Circ J	73	451-460	2009
Yasuda S, Hiramatsu S, Odashiro K, Maruyama T, Tsuji K, <u>Horie M</u> .	A family of hereditary long QT syndrome caused by Q738X HERG mutation.	Int J Cardiol.		in press	
<u>Watanabe H</u> , <u>Makiyama T</u> , Koyama T, Kannankeril PJ, Seto S, Okamura K, Oda H, Itoh H, Okada M, Tanabe N, Yagihara N, <u>Kamakura S</u> , <u>Horie M</u> , Aizawa Y, <u>Shimizu W</u> .	High prevalence of early repolarization in short QT syndrome.	Heart Rhythm	7	647-652	2010
Yamamura K, Muneuchi J, Uike K, Ikeda K, Inoue H, Takahata Y, Shiokawa Y, Yoshikane Y, <u>Makiyama T</u> , <u>Horie M</u> , 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.		in press	
Ishida K, Hayashi H, Miyamoto A, Sugimoto Y, Ito M, Murakami Y, <u>Horie M</u>	P-wave and the development of atrial fibrillation.	Heart Rhythm	7	289-294	2010

Ozeki Y, Fujii K, Kuromoto N, Yamada N, Okawa M, Aoki T, Takahashi J, Narita M, Ishida N, Saito O, <u>Horie M</u> , Kunugi H	QTc prolongation and antipsychotic medication in 1017 patients with schizophrenia.	Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry	34	401-405	2010
堀江 稔	デスモゾーム病としての不整脈源性右室心筋症—デスモゾーム分子遺伝子異常	医学のあゆみ	232	588-592	2010
伊藤英樹、堀江 稔	遺伝子異常と不整脈	臨床と研究	87	98-101	2010
伊藤英樹、堀江 稔	QT が長ければ QT 延長症候群か？	Meidicina	47	66-68	2010
Ikrar T, Hanawa H, Watanabe H, Aizawa Y, Ramadan MM, Chinushi M, <u>Horie M</u> , Aizawa Y	Evaluation of channel function after alteration of amino acid residues at the pore center of KCNQ1 channel.	BBRC	378	589-594	2009
Zankov DP, Yoshida H, Tsuji K, Toyoda F, Ding WG, Matsuura H, <u>Horie M</u>	Adrenergic regulation of the rapid component of delayed rectifier K ⁺ current: Implications for arrhythmogenesis in LQT2 patients.	Heart Rhythm	6	1038-1046	2009
Wu J, <u>Shimizu W</u> , Ding W-G, Ohno S, Toyada F, Itoh H, Zang W-J, Miyamoto Y, <u>Kamakura S</u> , Matsuura H, Nademanee J, Brugada J, Brugada P, Brugada R, Vatta M, Towbin JA, Antzelevitch C, <u>Horie M</u> .	KCNE2 modulation of KV4.3 current and its potential role in fatal rhythm disorders.	Heart Rhythm	7	199-205	2010
Itoh H, Yamamoto T, Sugihara H, Saotome T, Eguchi Y, Asai T, <u>Horie M</u>	Aortopulmonary artery dissection.	JACC	54	1990	2009
Nakazawa Y, Ashihara T, Tsutamoto T, Ito M, <u>Horie M</u>	Endothelin-1 as a predictor of atrial fibrillation recurrence after pulmonary vein isolation.	Heart Rhythm	6	725-730	2009
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, <u>Shimizu W</u> , <u>Horie M</u>	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 Arrhythm Electrophysiol.	3	10-17	2010
Zankov DP, Toyoda F, Omatsu-Kanbe M, Matsuura M, <u>Horie M</u>	Angiotensin II type 1 receptor mediates partially hyposmotic-induced increase of IKs current in guinea pig atrium.	Pflugers Arch.	458	837-849	2009.

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; <u>J-RHYTHM Investigators</u>	Optimal treatment strategy for patients with paroxysmal atrial fibrillation: J-RHYTHM Study	Circ J	73	242-248	2009
Nishio Y, <u>Makiyama T</u> , 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, <u>Horie M</u>	D85N, a KCNE1 polymorphism, is a disease-causing gene variant in long QT syndrome.	JACC	54	812-819	2009
Tamaki S, Nakamura Y, Tabara Y, Okamura T, Kanda H, Kita Y, Kadowaki T, Tsujita Y, Turin T C, <u>Horie M</u> , Miki T, Ueshima H.	Association between polymorphism of the AGTR1 and cardiovascular events in a Japanese general sample (The Shigaraki Study)	Int J Cardiol	136	354-355	2009
Inoue H, Fujiki A, Origasa H, Ogawa S, Okumura K, Kubota I, Aizawa Y, Yamashita T, Atarashi H, <u>Horie M</u> , Ohe T, Doi Y, Shimizu A, Chishaki A, Saikawa T, Yano K, Kitabatake A, Mitamura H, Kodama I, <u>Kamakura S</u> .	Prevalence of atrial fibrillation in the general population of Japan: An analysis based on periodic health examination.	Int J Cardiol	137	102-107	2009
Wu J, Ding WG, Matsuura H, Tsuji K, Zang WJ, <u>Horie M</u> .	Inhibitory actions of LY294002, a phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor, on the human Kv1.5 channel.	Brit J Pharm	56	377-387	2009
Itoh H, Sakaguchi T, Ashihara T, Ding G W, Nagaoka I, Oka Y, Nakazawa Y, Yao T, Jo H, Ito M, Matsuura H, <u>Horie M</u> .	A novel KCNH2 mutation as a modifier for short QT interval.	Int J Cardiol.	137	83-85	2009
Okamura T, Sekikawa A, Kadowaki T, El-Saed A, Abbott DR, Curb JD, Edmundowicz D, Nakamura Y, Murata K, Kashiwagi A, Kim ST, Evans RW, Zmuda JM, Maegawa H, Hozawa A, Mitsunami K, Nisio Y, Iva MG, <u>Horie M</u> , Miyamastu N, Murakami Y, Kuller LH, Ueshima H.	Cholesteryl ester transfer protein, coronary calcium and intima-media thickness of the carotid artery in middle-aged Japanese men.	Am J Cardiol.	104	818-822	2009
<u>Kamakura S</u> , Ohe T, Nakazawa K, Aizawa Y, Shimizu A, <u>Horie M</u> , Ogawa S, Okumura K, Tsuchihashi K, Sugi K, <u>Makita N</u> , Hagiwara N, Inoue H, Atarashi H, Aihara N, <u>Shimizu W</u> , Kurita T, Suyama K, Noda T, Satomi K, Okamura H, Tomoike H.	Long-term prognosis of probands with brugada-pattern ST-Elevation in leads V1-V3.	Circulation Arrhythmia & EP	2	495-503	2009

Itoh H, Sakaguchi T, Ding WS, Watanabe E, Watanabe I, Nishio Y, <u>Makiyama T</u> , 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, <u>Horie M</u>	Latent genetic backgrounds and molecular pathogenesis in drug-induced long QT syndrome.	Circulation Arrhythmia & EP	2	511-523	2009
Ohno S, Toyoda F, Zankov D, Yoshida H, <u>Makiyama T</u> , Tsuji K, Honda T, Obayashi K, Matsuura H, <u>Shimizu W</u> , Miyamoto Y, <u>Kamakura S</u> , Kita T, <u>Horie M</u> .	Novel KCNE3 mutations interact with KCNQ1 and cause long QT syndrome.	Hum Mut	30	557-563	2009
<u>堀江 稔</u>	薬剤性 QT 延長症候群.	ICU と CCU	33	19-24	2009
<u>堀江 稔</u>	Arrhythmias and sudden death in heart failure.	AHA Highlights 2008		136-140	2009.
<u>牧山 武</u> , 赤尾昌治, <u>堀江 稔</u>	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
<u>堀江 稔</u>	TOP-不整脈研究の流れ.	BIO Clinica	24	405-405	2009
<u>堀江 稔</u>	Romano-Ward 症候群.	小児科診療	72	221	2009
<u>堀江 稔</u>	Jervell lange Nielsen.	小児科診療	72	215	2009
<u>堀江 稔</u>	Andersen 症候群.	Current Therapy	27	458-459	2009
<u>堀江 稔</u>	アップストリーム治療	診断と治療	97	1022-1027	2009
<u>堀江 稔</u>	薬剤性 QT 延長症候群	循環器科	65	546-550	2009
<u>堀江 稔</u>	不整脈研究の流れ	BIO Clinica	310	405	2009
本荘清明, 山崎正俊, 石黒有子, 神谷香一郎, 佐久間一郎, 芦原貴司, <u>堀江 稔</u> , 児玉逸雄	Optical mapping による spiral wave の解析.	心電図	29	231-235	2009
<u>堀江 稔</u>	QT 延長症候群.	小児科	50	1083-1087	2009
<u>堀江 稔</u>	遺伝性不整脈	Heart View	13	47-51	2009
<u>堀江 稔</u>	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
西尾由貴子, <u>堀江 稔</u>	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	237-242	2009
<u>蒔田直昌</u>	難治性不整脈の遺伝子検査	Heart View	13	32-38	2009
<u>蒔田直昌</u>	心電学マイルストーン	日本心電学会誌	29	355	2009
<u>Makita N.</u>	Phenotypic Overlap of Cardiac Sodium Channelopathies: Individual-specific or mutation-specific?	Circ J	73	810-817	2009
Sato A., Arimura T, <u>Makita N.</u> 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	35122-35133	2009

Okishige K., Sugiyama K, Maeda M. Aoyagi H, Kurabayashi, M., Miyagi N. Ueshima, D. Azegami, K. Takei, T. Itoh T. <u>Makita N.</u>	Aborted sudden death associated with short QT syndrome	J. Arrhythmia	25	214-218	2009
<u>Shimizu W</u> , 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, <u>Kamakura S</u> , 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
<u>Shimizu W</u>	Arrhythmias originating from the RVOT: How to distinguish “malignant” from “benign”?	Heart Rhythm	6	1507-1511	2009
Viskin S, Wilde AAM, Tan HL, Antzelevitch C, <u>Shimizu W</u> , Belhassen B	Empiric quinidine therapy for asymptomatic Brugada syndrome Time for a Prospective registry.	Heart Rhythm	6	401-404	2009
Ohno S, Toyoda F, Zankov D, Yoshida H, <u>Makiyama T</u> , Tsuji K, Honda T, Obayashi K, Ueyama H, <u>Shimizu W</u> , Miyamoto Y, Kamakura S, Matsuura H, Kita T, <u>Horie M</u>	Novel KCNE3 mutation reduces repolarizing potassium current and causes long QT syndrome.	Hum Mutat	30	557-563	2009
Jons C, Moss AJ, Lopes CM, McNitt S, Zareba W, Goldenberg I, Qi M, Wilde AAM, <u>Shimizu W</u> , 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
Noda T, <u>Shimizu W</u>	Idiopathic ventricular fibrillation associated with J wave and early repolarization. – a really benign electrocardiographic sign? -.	Future Cardiology	5	227-229	2009
Kaplinger JD, Tester DJ, Alders M, Benito B, Berthet M, Brugada J, Brugada P, Fressart V, Guerchicoff A, Harris-Kerr C, <u>Kamakura S</u> , Kyndt F, Koopmann TT, Miyamoto Y, Pfeiffer R, Pollevick GD, Probst V, Zumhagen S, Vatta M, Towbin JA, <u>Shimizu W</u> , 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
<u>Shimizu W</u>	Editorial Commentary. Diagnostic values of bipolar precordial leads in Brugada syndrome: More accurate, more simple, or more theoretical?	Heart Rhythm	7	216-217	2010

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
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
清水 渉	2相リエントリー 特集「電気生理検査をどう活かすか」	Heart View	13	63-70	2009
清水 渉	Brugada 症候群の基礎から最新の治療まで.	Therapeutic Research	30	14-23	2009
清水 渉	QT 延長症候群. 第2章 病理・病態.	最新医学 別冊「新しい診断と治療の ABC 64」『心臓突然死』		79-87	2009
清水 渉	遺伝性不整脈疾患の薬物治療. 特集/循環器疾患薬物治療のコツ.	循環器科	65	482-489	2009
清水 渉, 相庭武司, 山田優子, 岡村英夫, 野田 崇, 里見和浩, 須山和弘, 相原直彦, 栗田隆志, 鎌倉史郎	先天性 QT 延長症候群における electrical storm に対する Ca 拮抗薬の使い方.	心電図	30	55-62	2010
Chopra SS, Stroud DM, Watanabe H, Bennett JS, Burns CG, Wells KS, Yang T, Zhong TP, Roden DM.	Voltage-Gated Sodium Channels Are Required for Heart Development in Zebrafish.	Circ Res		in press	
Watanabe H, Obata H, Watanabe T, Sasaki S, Nagai K, Aizawa Y.	Metabolic syndrome and risk of development of chronic kidney disease: the Niigata preventive medicine study.	Diabetes Metab Res Rev	26	26-32	2010
Suzuki A, Kosuge K, Nanyu O, Watanabe H, Watanabe T, Usuda Y, Sasaki S, Aizawa Y	Five year study of cardiovascular risk factors in Japanese people: implications concerning new onset of metabolic syndrome.	Intern Med	49	1-6	2010
Komura S, Chinushi M, Furushima H, Hosaka Y, Izumi D, Iijima K, Watanabe H, Yagihara N, Aizawa Y.	Efficacy of Procainamide and Lidocaine in Terminating Sustained Monomorphic Ventricular Tachycardia.	Circ J		in press	
Watanabe H, Watanabe T, Sasaki S, Nagai K, Roden DM, Aizawa Y.	Close bidirectional relationship between chronic kidney disease and atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study.	Am Heart J	158	629-636	2009
Watanabe H, Kaiser DW, Makino S, MacRae CA, Ellinor PT, Wasserman BS, Kannankeril PJ, Donahue BS, Roden DM, Darbar D.	ACE I/D polymorphism associated with abnormal atrial and atrioventricular conduction in lone atrial fibrillation and structural heart disease: implications for electrical remodeling.	Heart Rhythm	6	1327-1332	2009
Watanabe H, Darbar D, Kaiser DW, Jiramongkolchai K, Chopra S, Donahue BS, Kannankeril PJ, Roden DM.	Mutations in Sodium Channel Beta1 and Beta2 Subunits Associated with Atrial Fibrillation.	Circ Arrhythmia Electrophysiol	2	268-275	2009

Watanabe H, Chopra N, Laver D, Hwang HS, Davies SS, Roach DE, Henry J. Duff, Roden DM, Arthur A.M. Wilde, Knollmann BC.	Flecainide Prevents Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia in Mice and Humans.	Nature Medicine	15	380-383	2009
渡部裕, 相澤義房.	特殊な心電図所見を有する特発性心室細動.	呼吸と循環	58	33-36	2010

IV. 研究成果の刊行物・別刷り



Letter to the Editor

A family of hereditary long QT syndrome caused by Q738X HERG mutation

Shioto Yasuda^a, Shin-ichi Hiramatsu^a, Keita Odashiro^a, Toru Maruyama^{a,*},
Keiko Tsuji^b, Minoru Horie^b

^a The Department of Medicine and Biosystemic Science, Kyushu University Graduate School of Medical Sciences, Fukuoka 812-8582, Japan

^b Department of Cardiovascular and Respiratory Medicine, Shiga University of Medical Science, Otsu 520-2192, Japan

Received 5 August 2008; accepted 6 December 2008

Abstract

We report a family of type 2 long QT syndrome caused by a novel single nucleotide HERG mutation (c.C2212T, p.Q738X). A female complained of syncope and ECG showed long QT, flat T wave, lack of QT shortening during sinus tachycardia and subsequent Torsade de Pointes. After implantation of ICD, she has experienced no syncope. Her father exhibited advanced atrioventricular block and persistent atrial flutter, and her daughter showed long QT with broad-based, sharp T wave. A possible cause to show wide variety of ECG phenotypes under the same mutation in this family is discussed.

© 2008 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

Keywords: Genetic mutation; HERG channel; Long QT syndrome; Torsade de Pointes

Dear Sir,

Hereditary long QT syndromes (LQTS) are autosomal dominant familial disorders characterized by impaired cardiac repolarization and QT prolongation leading to Torsade de Pointes (TdP). Among them, type 2 LQTS (LQT2) is caused by mutations in the human ether a-go-go related gene (HERG) channel gene [1]. Typical ECG manifestation of LQT2 is prolonged QT interval with flat T wave, and TdP is likely to occur at rest by emotional stress evoked by auditory stimuli [2]. Here, we report a small family of hereditary LQT2 caused by a novel HERG mutation, showing a wide variety of ECG phenotypes among family members under the common single nucleotide mutation (c.C2212T and p.Q738X).

A 42-year-old female referred to our hospital due to syncope. ECG showed an increase in QT interval and flat T wave (Fig. 1A). Ambulatory monitoring demonstrated lack of QT shortening under an increase in heart rate during walking. Thereafter, heart rate decreased and QT prolonged further causing short segment of TdP in the morning (Fig. 1B). Although lack of rate adaptation in QT interval was partly restored by propranolol (20 mg/day), she was not tolerant to oral propranolol due to fatigue. Her father underwent pacemaker implantation for back-up pacing against advanced atrioventricular (AV) block, when he was 38-year-old. Thereafter, he exhibited persistent atrial flutter with QT interval of 420 ms at age of 43-year-old (Fig. 1C). Her second daughter is now 10-year-old, and shows long QT interval (480 ms) with broad-based, sharp T wave (Fig. 1D).

Suspecting genetic disorder causing familial LQTS, DNA isolation and mutation analysis were performed as introduced elsewhere [3] after obtaining written informed consent. Gene analysis revealed that the proband, her father and daughter commonly showed a single nucleotide HERG mutation of

* Corresponding author. Tel.: +81 92 642 5235 (direct line); fax: +81 92 642 5247.

E-mail address: maruyama@ihs.kyushu-u.ac.jp (T. Maruyama).