

201128105A

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 23 年度 総括・分担研究報告書

平成 24(2012)年 3 月

研究代表者 蒔 田 直 昌

(長崎大学)

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 23 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 蒔 田 直 昌

(長崎大学)

平成 24(2012)年 3 月

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
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 分子病態生理学 教授

蒔田 直昌 1

資料：進行性心臓伝導障害 多施設登録用紙

II. 分担研究報告

1. 進行性心臓伝導障害の頻度と病像解析 —QRS 幅と形態変化の検討—
滋賀医科大学 医学部 内科学講座（循環器・呼吸器）教授
堀江 稔 10
2. 心室細動の既往のある Brugada 症候群患者における早期再分極と予後の関係
国立循環器病研究センター 心臓血管内科 部長
清水 渉 17
3. 長期間経過観察が可能であった小児進行性伝導障害症例とその遺伝子解析
日本大学医学部小児科学系 小児科学分野 准教授
住友 直方 21
4. 早期再分極型心電図所見を有する症例の予後
放射線影響研究所 臨床研究部 部長
赤星 正純 25
5. 進行性心臓伝導障害に同定されたコネクシン 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 27
6. 家族性徐脈疾患における疾患特異的ヒト iPS 細胞を用いた解析
京都大学大学院医学研究科循環器内科学 助教
牧山 武 29
7. 進行性心臓伝導障害の発症率と伝導障害が関係する不整脈症候群に関する研究
新潟大学医学部 第一内科 助教
渡部 裕 32

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 34

IV. 研究成果の刊行物・別刷り 47

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 蒔田 直昌 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 分子病態生理学 教授

研究要旨 進行性心臓伝導障害(CCD)は、心臓刺激伝導系の進行性変性によってペースメーカー植え込みや突然死の原因となる稀な致死性遺伝性不整脈である。これまで、CCD全体の臨床像や分子病態に関する体系的な調査は行われていない。本研究の目的は、CCDの臨床病態と分子基盤を把握し、その危険因子の究明によって心臓突然死の克服を計ることである。CCDの診断基準を策定して症例を集積し、臨床像と予後の疫学調査と、遺伝子解析・機能解析を行った。国内75例(発端者52例、家族23例)のCCDは10歳、50歳、80歳代にピークを有する広い発症年齢分布を示した。一般にCCDは進行性で高齢者に多いと考えられるが、予後不良な小児例もあることが判明した。遺伝子解析では心筋Naチャンネル9例、ラミンA/C10例のほか、循環器疾患で初めてのギャップ結合(コネキシン40)変異1例を同定した。さらにCCDの新規原因遺伝子を解明するために、次世代シーケンサを用いて全エクソン解析を行い、現在、リストアップされた候補遺伝子の絞り込みを行っている。また、ラミンA/C変異キャリア患者からのiPS心筋細胞の作製にも成功し、現在機能解析を行っている。一方、心電図長期経過観察と疫学解析によって、CCDの発生頻度とリスクファクターを解析した。これらの研究から、CCDは必ずしも加齢・変性によって説明可能な単一の病態ではなく、心筋イオンチャンネルや核膜タンパクの遺伝子異常を原因とする刺激伝導系の異常を含めた複雑な病態であり、病態解明を目指したさらなる研究推進が必要である。

研究分担者

堀江 稔 滋賀医科大学医学部
内科学講座（循環器・呼吸器）教授
清水 渉 国立循環器病研究センター
心臓血管内科 部長
住友 直方 日本大学医学部小児科学系 小児科
学分野 准教授
赤星 正純 放射線影響研究所
臨床研究部長
関 明子 東京女子医科大学医学部
循環器内科 助教
牧山 武 京都大学大学院医学研究科
循環器内科学 助教
渡部 裕 新潟大学医歯学総合病院
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に特徴的な心電図のうち右脚ブロックは正常亜型として

健常人にも認められるため、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

昨年度、本研究班で策定したCCDの診断基準をもとに、全国の医療機関・研究機関に対しCCDの症例登録とDNA採血を依頼し、臨床解析・遺伝子解析を行った。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およびリスクファクターの疫学調査を行った。滋賀医大の約11万の外來心電図記録のうち、QRS時間が110ms未満から120ms以上に延長した143人予後調査を行った。CCD患者皮膚繊維芽細胞から山中らの方法でiPS樹立し患者特異的心筋細胞を作製し、解析した。

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。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*, *KCNE1*, *KCNE2*, *KCNJ2*, *HCN4*)、コネキシン遺伝子(*GJA1*, *GJC1*, *GJA5*)、ラミンA/C 遺伝子(*LMNA*)、転写因子(*IRX3*, *TBX5*, *NKX2.5*)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。海外の150症例DNA解析も行った。PCCDの大家系1家系のExome解析を、研究協力者Schott(フランスINSERM)で行い、候補遺伝子の再シーケンス解析を長崎大学で行った。(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)に準拠して実施した。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

I CCDの診断基準策定

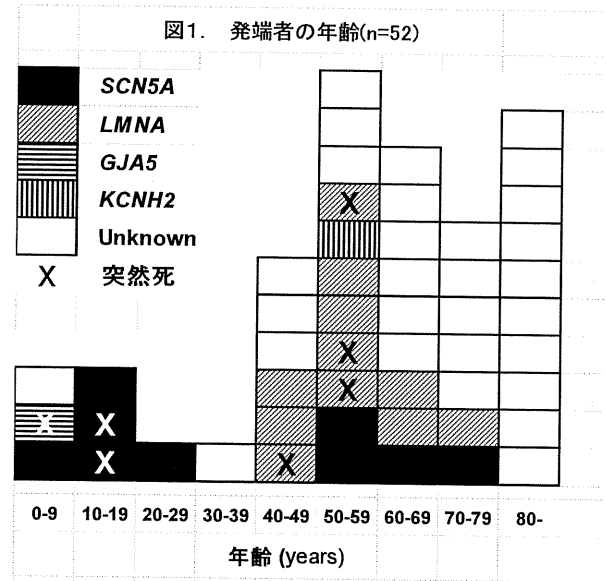
以下の3項目を診断基準とした。

- ① 2束ブロック、2型2度房室ブロック、高度房室ブロック、完全房室ブロックをもつ。
- ② 失神などの徐脈による症状またはペースメーカー植え込みの既往歴や家族歴
- ③ 基礎心疾患の合併がない。ただし、器質的心疾患があっても、徐脈による症状・病態がそれに先立っている、あるいは徐脈の関与が疑われる症例は除外しない。

II. 登録CCD患者臨床・基礎解析

II-1. 本邦CCD登録75症例の臨床解析

平成24年4月現在、全国の病院・研究施設から53家系76症例のCCDを登録した。そのうち臨床像が追跡可能な75症例を平均 11.6 ± 10.0 年(SD)(0.3~33年)経過観察した。発端者は男性35人女性17人、平均年齢 58.2 ± 23.4 歳だった。一般にCCDは、年齢ともに伝導障害が進行する進行性(progressive)で、高齢に好発すると考えられているが、今回の調査から、CCDには80歳代のほかに、10歳と50歳にもピークをもつ比較的広い好発年齢分布を示すことが判明した(図1)。また、小児PCCD例は発端者3人が突然死(Xで表示)しており、明らかな予後の悪さ



を示している。CCDは、加齢を主たる原因とする変性疾患という均一な枠組みではとらえきれない複雑な病態だと思われる。

登録した発端者52症例のうち、心臓伝導障害の明白な時間的進行を示したものは32例(42.7%)だった(表1)。死亡は8例で、死因は7例が突然死または治療抵抗性の重症不整脈だった。その他は現在も内科治療やデバイス治療でコントロールされており、ペースメーカーやICDの植え込みは50例であった。非デバイス治療25例のうち3例(12%)が死亡している。

	発端者(人)	家族(人)	合計(%)
伝導障害の進行	26	6	42.7
遅発性心不全	18	3	28.0
突然死	6	1	9.3
ペースメーカー・ICD 植え込み	42	8	66.7
ペースメーカー・ICD 植え込みなし	10	15	33.3

表1. CCD患者の臨床像

II-2.CCDの遺伝子解析・機能解析

本邦CCD発端者52症例の遺伝子解析を行った。21個の遺伝子変異が19例(36.5%)に同定された。

1. Naチャネル・Kチャネル

*SCN5A*変異9こ(10症例)(うち*SCN5A*のヘテロ合併変異1こ1症例、*KCNH2*と*SCN5A*のヘテロ合併変異1こ2症例)。*KCNH2*変異1こ(うち*SCN5A*とのヘテロ合併変異1個2症例)。その他のNaチャネル・Kチャネル遺伝子に変異はなかった。

2. ギャップ結合

コネキシン40遺伝子(*GJA5*)変異を1家系2症例に、同定した。その他のギャップ結合(*GJA1*, *GJC1*)遺伝子異常は同定しなかった。Double whole-cellパッチクランプで記録した変異Cx40のコンダクタン

スは、正常の1/10に低下していた。

3. ラミンA/C (LMNA)

核膜裏打ちタンパクであるラミンA/C変異10個を9例に同定した。ラミンA/C変異キャリアは拡張型心筋症(DCM)の原因遺伝子としても知られており、ラミンA/C変異を有するCCD患者の半数が、経過中にDCMを合併していた。

遺伝子変異による家族75人の予後の違いを検討した。SCN5A変異(8人)、LMNA変異(16人)、GJA5変異(3人)、KCNH2変異(2人)、不明(48人)で伝導障害の進行、遅発性心不全の発症、ペースメーカー・ICD植え込み、突然死は、いずれの群間にも有意差がなかった(カイ2乗検定)。さらに症例数を増やして検討する必要がある。

III. 疫学調査

III-1. 完全房室ブロックの発症頻度と危険因子、早期再分極との関連

新潟県成人病予防協会の基本健診データによって、141,798人の住民を平均8.2±4.5年の経過観察で、3,880人(3%)が一度房室ブロックを、9,526人(7%)が右脚ブロックを、884人(1%)が左脚ブロックを、107人(0.08%)が完全房室ブロックを発症した。多変量解析において、一度房室ブロック、左脚ブロック、左室肥大、心房細動、非特異的なST-T変化は完全房室ブロック発症の危険因子であった。なお右脚ブロックは危険因子ではなかった。様々な程度の伝導障害が完全房室ブロック発症の危険因子であり、これは伝導障害が進行性であることを示した。

また50症例の早期再分極症候群における心電図所見から、早期再分極症候群は対照群に比べて心拍数が遅く、PQ間隔とQRS間隔が延長し、QT間隔が短縮していた。また29例でHis束心室伝導時間は平均48±9msであり、4例で55ms以上に延長していた。早期再分極症候群症例は対照群と比較して心臓の刺激伝導が緩徐であることが示された。

III-2. CCDの生命予後調査

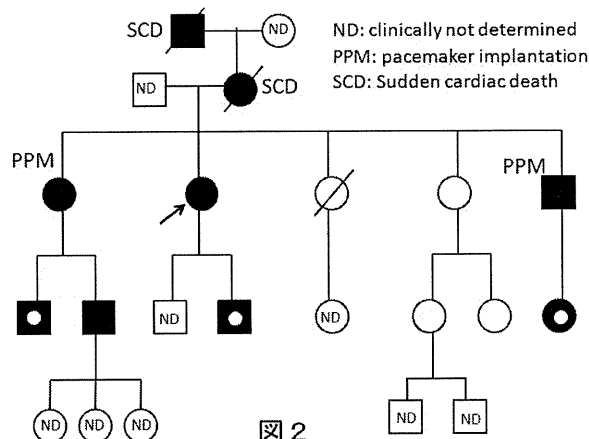
滋賀医大の約11万の外来心電図記録のうち、QRS時間が110ms未満から120ms以上に延長した143人予後調査を行った。平均観察期間12.0±5.3年の間に、QRS幅は平均46.4±13.8ms(49.6%)延長した。99例(69.2%)では右脚ブロックで、残りは左脚ブロックなどの非右脚ブロックパターンとなった。経過中44例が心不全入院した。QRS幅の経年増加が≥4ms/年の症例は、有意に入院リスクが高く、右脚ブロックよりも非右脚ブロックパター

ンの心不全入院が多かった。

IV. LMNA変異 iPS心筋細胞

LMNAフレームシフト変異を有するCCD患者から疾患特異的ヒトiPS細胞を作製し、分化心筋の解析を行った。患者由来分化心筋では、LMNA発現が約半分に低下しており、non-translated mRNA decayによるhaploinsufficiencyで発症していると推察された。3カ月までの電子顕微鏡を用いた観察では、明らかな構造的差異を認めていないが、さらなる解析にて疾患発症機序の解明や疾患モデルとしての可能性が期待される。

V. エクソーム解析



突然死と伝導異常の濃厚な家族歴を持つCCDの大家系(図2)のうち、遺伝的な距離が比較的離れた3人の罹患者のエクソーム解析を、フランスINSERMとの共同研究で行った。解析の結果10個の候補遺伝子がリストアップされた。現在それぞれについて本邦・フランスのCCD家系120のゲノムで再シーケンシングを行い、原因遺伝子としての妥当性を検証している。本手法によってCCDの新たな原因遺伝子が同定されれば、CCDの病態研究が大きく進展すると期待される。

D. 考察

本邦CCD 52症例において、主たる原因遺伝子は、Naチャンネル遺伝子SCN5AとラミンA/C遺伝子LMNAであることが判明した。ラミンA/C変異によって引き起こされるDCMとCCDには病態上のオーバーラップが示唆されるが、核の裏打ちタンパクがどのようにして伝導障害や心機能障害を表すかは不明であり、現在継続中のiPS心筋細胞の研究展開が期待される。また、CCD症例の6割以上は原因遺伝子が不明であり、エクソーム解析の今後の結果が期待される。

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に関する疫学的・遺伝学的知見が得られた。これまでの研究手法に加えて、iPS 技術や次世代シーケンサーなどの新たな手法を導入した研究を継続することによって、未解明の分子病態を解明し、適切な診断指針を確立と心臓突然死の克服をめざすことが望まれる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Makita N, Seki A, Sumitomo N, Chkourko H, Fukuhara S, Watanabe H, Shimizu W, Bezzina CR, Hasdemir C, Mugishima H, Makiyama T, Baruteau A, Baron E, Horie M, Hagiwara N, Wilde AA, Probst V, Le Marec H, Roden DM, Mochizuki N, Schott JJ, Delmar M. A connexin40 mutation associated with a malignant variant of progressive familial heart block type I. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 5:163-172, 2012
 - 2) Watanabe H, Nogami A, Ohkubo K, Kawata H, Hayashi Y, Ishikawa T, Nagao S, Yagihara N, Takehara N, Kawamura Y, Sato A, Okamura K, Hosaka Y, Sato N, Fukae S, Chinushi M, Oda H, Okabe M, Kimura A, Maemura K, Watanabe I, Kamakura S, Aizawa Y, Shimizu W, Makita N: Electrocardiographic Characteristics and SCN5A Mutations in Idiopathic Ventricular Fibrillation Associated with Early Repolarization. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 4:874-881, 2011
 - 3) Delmar M, Makita N. Cardiac Connexins, Mutations and Arrhythmias. *Curr Opin Cardiol*:236-241, 2012
 - 4) Makita N. Phenotypic overlap of lethal arrhythmias associated with cardiac sodium mutations. Individual-specific or mutation-specific? *Genes and Cardiovascular Function*:185-196, 2012
 - 5) Watanabe H, Makita N, Tanabe N, Watanabe T, Aizawa Y. Electrocardiographic abnormalities and risk of complete atrioventricular block. *Int J Cardiol*, 155:462-464, 2012
 - 6) Watanabe H, Nogami A, Ohkubo K, Kawata H, Hayashi Y, Ishikawa T, Makiyama T, Nagao S, Yagihara N, Takehara N, Kawamura Y, Sato A, Okamura K, Hosaka Y, Sato M, Fukae S, Chinushi M, Oda H, Okabe M, Kimura A, Maemura K, Watanabe I, Kamakura S, Horie M, Aizawa Y, Shimizu W, Makita N. Response to Letter Regarding Article, "Electrocardiographic Characteristics and SCN5A Mutations in Idiopathic Ventricular Fibrillation Associated With Early Repolarization". *Circ: Arrhythm Electrophys*, 5:e60-e61, 2012
 - 7) Shimada T, Ohkubo K, Watanabe I, Makita N. A novel 5' splice site mutation of *SCN5A* associated with Brugada syndrome resulting in multiple cryptic transcripts. *Int J Cardiol*, 2012 (in press)
 - 8) 蔭田直昌: 不整脈とイオンチャネル病. 別冊・医学のあゆみ 5-12, 2011
 - 9) 蔭田直昌: 遺伝性心臓伝導障害の分子基盤. 循環器内科 70(5):460-467, 2011
 - 10) 蔭田直昌: 致死性不整脈の基礎と臨床—特発性心室細動—. 臨床と研究 88(6):127-129, 2011
 - 11) 不整脈とイオンチャネル病 蔭田直昌 ここまで進んだ不整脈研究の最新動向 医歯薬出版株式会社 (井上博編集) 5-12, 2011
 - 12) 後天性 QT 延長症候群の新しい展開 蔭田直昌 不整脈+PLUS 3-8, 2011
 - 13) 蔭田直昌: 特発性心室細動と J 波症候群の遺伝子診断. CIRCULATION Up-to-Date 7(2):20-25, 2012.
- ### 2. 学会発表
- 1) 36 th Annual ISCE Conference, 2011 年 4 月 14 日, San Jose USA Overview of cardiac ion channelopathies. Makita N.
 - 2) The 75th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 2011 年 8 月 4 日, Yokohama Japan, Functional Basis of Type 3 Long QT Syndrome. Makita N.
 - 3) 4th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session, 2011 年 9 月 20 日, Fukuoka Japan Clinical Features and Genetic Basis of Progressive Cardiac Conduction Defect: Japanese PCCD Registry. Makita N, Makiyama T, Nogami A, Watanabe H, Seki A, Sumitomo N, Shimizu W, Horie M.
 - 4) 4th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session, 2011 年 9 月 20 日, Fukuoka Japan. Clinical and Genetic Features of Japanese Patient with Congenital Long QT Syndrome.. Makimoto H, Horie M, Ogawa S, Aizawa Y, Ohe T, Yamagishi M, Makita N, Makiyama T, Aiba T, Kamakura S, Miyamoto Y, Shimizu W.
 - 5) The 1st HD Physiology International Symposium: Integrative Multi-level Systems Biology for In silico Cardiology and Pharmacokinetics, 2012 年 1 月 21 日, Tokyo Japan. Molecular and Physiological Basis of Familial Progressive Heart Block Type-I. Makita N.
 - 6) American Heart Association Scientific Sessions 2010, Nov 2010, Chicago USA. Clinical Features of Congenital Long QT Syndrome in Pre-elementary-age Children. Makimoto H, Horie

- M, Ogawa S, Aizawa Y, Ohe T, Kusano K, Yamagishi M, Makita N, Tanaka T, Makiyama T, Yoshinaga M, Hagiwara N, Sumitomo N, Yamada Y, Okamura H, Noda T, Satomi K, Aiba T, Aihara N, Kamakura S, Miyamoto Y, Shimizu W.
- 7) 26th Annual Scientific Session of the Japanese Society of Electrophysiology. 2011年9月20日, Fukuoka Japan. Clinical and Genetic Features of Japanese Patient with Congenital Long QT Syndrome. Makimoto H, Horie M, Ogawa S, Aizawa Y, Ohe T, Yamagishi M, Makita N, Makiyama T, Aiba T, Kamakura S, Miyamoto Y, Shimizu W.
- 8) 26th Annual Scientific Session of the Japanese Society of Electrophysiology. 2011年9月20日, Fukuoka Japan. Clinical features and Genetic Basis of Progressive Cardiac Conduction Defect: Japanese PCCD Registry. Makita N, Makiyama T, Nogami A, Watanabe H, Seki A, Sumitomo N, Shimizu W, Horie M.
- 9) The 76th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. 2012年3月16日, Fukuoka Japan. Featured Research Session 03 LQT Syndrome, Brugada Syndrome. Mutation Site-specific Differences in Arrhythmic Risk in the LQT3 Form of Congenital Long QT Syndrome. Aiba T, Makimoto H, Yamagata K, Horie M, Ogawa S, Aizawa Y, Ohe T, Kusano K, Yamagishi M, Makita N, Tanaka T, Makiyama T, Yoshinaga M, Hagiwara N, Sumitomo N, Kamakura S, Miyamoto Y, Yasuda S, Shimizu W.
- 10) The 76th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. 2012年3月16日, Fukuoka Japan. A Novel Mechanism of Brugada Syndrome: Mutation of Sarcolemmal Membrane-associated Protein (SLMAP) Gene Impaired hNav1.5 Function. Ishikawa T, Sato A, Arimura T, Sakurada H, Makita N, Kimura A.
- 11) The 76th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. 2012年3月17日, Fukuoka Japan. Morning Lecture 5. Genetic Diagnosis of Hereditary Lethal Arrhythmias. Makita N.
- 12) 第62回西日本生理学会 先天性洞不全症候群2家系に同定された心筋Naチャンネル異変の機能解析 阿部圭祐 岡村拓 峰沙織 蔭田直昌 2011年10月15日 佐賀
- 13) 第56回日本人類遺伝学会・第11回東アジア人類遺伝学会共同大会 ブルガタ症候群患者に見出されたSCN3B遺伝子V110I変異とその機能解析 石川泰輔 有村卓朗 蔭田直昌 木村彰方 2011年11月10日 千葉
- 14) 平成23年度生理学研究所研究会 早期再分極を伴った特発性心室細動の遺伝子解析と機能解析 蔭田直昌 2011年11月30日 岡崎

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
フランスINSERM Jean-Jacques Schott, PhD

研究資料

1. 研究協力施設リスト

日本大学医学部 循環器内科

日本大学医学部 小児科

横浜労災病院

旭川医科大学 第一内科

千葉県循環器病センター 循環器科

相模原協同病院 循環器センター

2. 進行性心臓伝導障害 多施設登録用

進行性心臓伝導障害 多施設登録用紙 (初回登録用)

(平成 22 年度 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」(22141101))

研究代表者: 蒔田 直昌

症例登録の基準 (①②を満たすもの)

- ① 二束ブロック、2 型 2 度房室ブロック、高度房室ブロック、完全房室ブロックを持つ
- ② 失神などの徐脈による症状またはペースメーカー植え込みの既往歴や家族歴を持つ
- 器質的心疾患があっても、徐脈による症状・病態がそれに先だっている、あるいは徐脈の関与が疑われる症例は除外しない。

施設名 () 報告者氏名 () 記入日 ()

報告者連絡先 (電話: - -) (FAX: - -)

(Email:)

家系登録番号 () (例: OO大-A3 など)

患者登録番号 () (例: II-4 など)

発端者との関係 本人、 家族 ()

生年月 (西暦 年 月 日) 性別 (男、 女)

安静時心電図 コピーの提出をお願いします

登録時心電図 (有、 無) (歳)

登録前心電図 (有、 無) (歳)、伝導障害の経年変化 (有、 無)

臨床所見

失神 (有、 無) 初回失神時年齢 (才)

回数 (1 回、 2 回、 3 回以上)

失神出現の状況 (安静時、 運動時、 睡眠中、 不明、 その他)

心停止・心室細動 (有、 無)

初回心停止、心室細動確認日時 (西暦 年 月 日)

ペースメーカー植え込み (有、 無) 植込み日 (西暦 年 月 日)

植込み型除細動器 (ICD) 植込み (有、 無) 植込み日 (西暦 年 月 日)

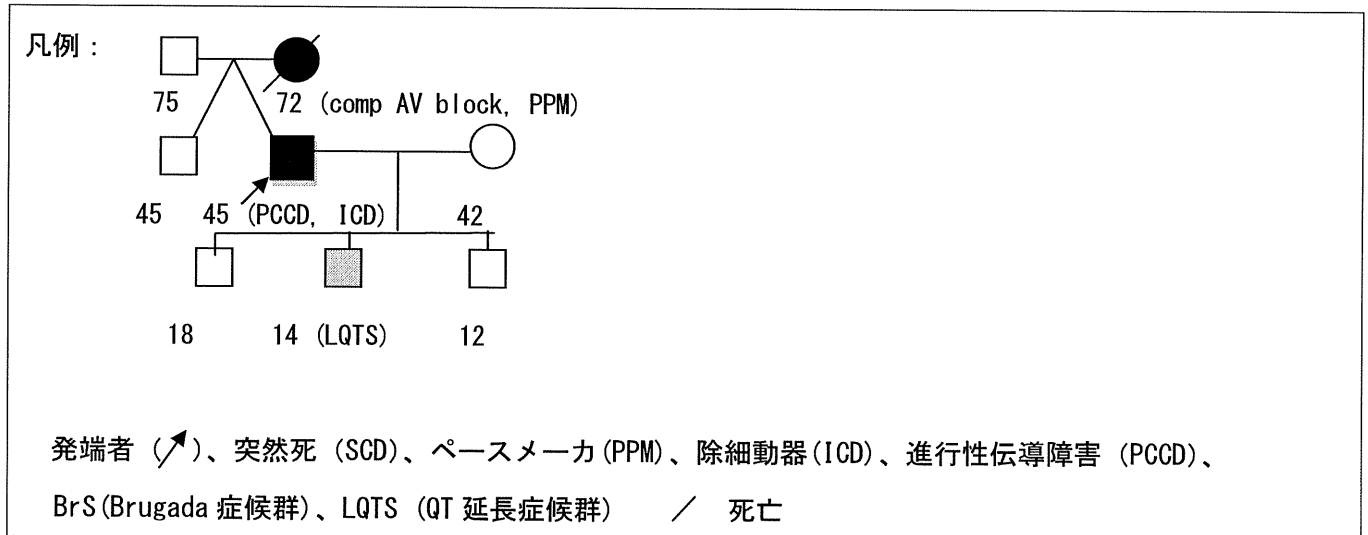
主病名・合併症

- 洞不全症候群 (有、 無)
- 房室ブロック (I度、 Wenckebach Mobitz II型、 高度、 III度)
- 右脚ブロック (完全、 不完全 無)
- 左脚ブロック (完全、 不完全 前枝ヘミブロック 後枝ヘミブロック 無)
- 多枝ブロック (有、 無) 心室内伝導障害 (有、 無)
- 心房細動 (有、 無) 有りの場合 (一過性、 慢性)
- QT 延長症候群 (有、 無)
- Brugada 症候群 (有、 無) Brugada 型心電図 (有、 無)
- その他の不整脈 (有、 無) 有の場合病名 ()
- 心筋症 (有、 無) HCM、 DCM、 ARVC、 RCM、 NCLV、 その他 ()
- 高血圧 (有、 無) 糖尿病 (有、 無)
- その他の疾患 ()

家族歴

- 進行性心臓伝導障害 (有、 無) (発端者との関係：)
- 突然死 (有、 無) (発端者との関係：)
- 失神 (有、 無) (発端者との関係：)
- ペースメーカー植え込み (有、 無) (発端者との関係：)
- ICD 植え込み (有、 無) (発端者との関係：)
- QT 延長症候群 (有、 無) (発端者との関係：)
- Brugada 症候群 (有、 無) (発端者との関係：)
- 心筋症 (有、 無) (発端者との関係：)
- HCM、 DCM、 ARVC、 RCM、 NCLV、 その他 ()
- その他の不整脈 (有、 無)
- 病名： (発端者との関係：)
- 病名： (発端者との関係：)
- 病名： (発端者との関係：)
- 病名： (発端者との関係：)

家系図 (家族歴がある場合、凡例を利用して記入してください。枠が足りなければ拡大してお使いください)



検査所見 (施行したものにチェック・記入してください)

- 電気生理学的検査 検査日 (年 月)
- 洞結節機能解析 (SACT ms, CSACT ms, SRT s, CSRT s)
- His 束心電図 (AH ms, HV ms, BCL ms)
- AF 誘発試験 判定 (陽性、 陰性、 境界)
- VT/VF 誘発試験 判定 (陽性、 陰性、 境界)
- その他の検査結果 ()
- 加算平均心電図 検査日 (年 月)
- Late potential (陽性、 陰性、 境界)
- fQRS () ms、LAS40 () ms、RMS40 () μ V
- Brugada 症候群のための I 群薬負荷検査 検査日 (年 月)
- 判定 (Type I 陽性、 陰性)
- 運動負荷検査 検査日 (年 月)
- 虚血 (陽性、 陰性)、伝導障害の増悪 (陽性、 陰性)、
頻脈性不整脈の出現 (陽性、 陰性)
- 心エコー 検査日 (年 月)
- 左室壁運動異常 (有、 無) (有の場合所見 :)
- 左室拡張末期径 (mm)、左室収縮末期径 (mm)、中隔 (mm)
- 弁膜異常 (有、 無) (有の場合所見 :)
- その他の異常 (有、 無) (有の場合所見 :)
- 心臓 CT 検査日 (年 月)
- 異常あり 異常なし (異常ありの場合所見 :)
- 心臓 MRI 検査日 (年 月)
- 異常あり 異常なし (異常ありの場合所見 :)
- 冠動脈造影 検査日 (年 月)
- 狭窄 (有、 無)、有の場合の狭窄部位 ()
- 左室造影 検査日 (年 月)
- 異常あり 異常なし (異常ありの場合所見 :)
- 心筋生検 検査日 (年 月)
- 異常あり 異常なし (異常ありの場合所見 :)

現在の治療

薬物治療 (有、 無) 有の場合、使用薬剤にチェックしてください。

- I 群抗不整脈剤 (種類)
- β 受容体遮断剤 β 受容体刺激薬 気管支拡張剤
- ソタロール アミオダロン
- ペラパミル ジルチアゼム 他のカルシウム拮抗剤
- その他 ()

II. 分担研究報告

進行性心臓伝導障害の頻度と病像解析 —QRS 幅と形態変化の検討

分担研究者 堀江 稔 滋賀医科大学 医学部 内科学講座（循環器・呼吸器）教授

研究要旨

進行性心臓伝導障害（PCCD）は、経時的に PQ 間隔と QRS 時間が延長する。本研究では、PCCD の生命予後に及ぼす影響について検討することを目的とした。滋賀医科大学附属病院で長期間にわたり記録された約 36 万枚の心電図データベースを用いて、PCCD 症例の 12 誘導心電図のデジタル解析をおこない、QRS 時間の経時変化で QRS 時間が <110 ms to ≥ 120 ms に延長した症例を 114,334 人から 143 例が抽出された。このコホートでの心不全入院を含めた、その生命予後について調査検討した。

A. 研究目的

進行性心臓伝導障害（以下 PCCD）は、経年的に PQ 間隔と QRS 時間が延長することを特徴としている。今回は、PCCD の QRS 時間の経時変化に注目して、その診断的な意義と生命予後に及ぼす影響について検討した。

B. 研究方法

滋賀医科大学附属病院では 30 年近い期間にわたり、心電図をデジタル記録してサーバー・コンピューターに保存している。このうち 27 年間に記録された心電図データベースを対象とした。同一患者が複数回記録しているケースがあるため、男性 59,243 人[心電図は計 200,342 枚]、女性 55,091 人[計 159,395 枚]の計 114,334 人[359,737 枚]であった。心電図のデジタル解析から、最初の記録で QRS 時間が <110 ms であったものが経過フォロー中に ≥ 120 ms に延長した症例を抽出した。解析には MUSE システム（GE Medical Systems 社製 Marquette 12SL ECG Analysis Program）を用いた。なお、ペースメーカー波形、WPW 症候群、房室接合部調律、心室固有調律、持続性心室頻拍、心室細動や明らかに異常な波形の症例、15 歳未満の小児症例、心電図記録のフォロー期間が 1 年未満の症例は除外した。

（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。

C. 研究結果

経過中に QRS 時間 ≥ 120 ms となった対象症例数は 143 人（男性 100 人、平均年齢 58.9 ± 11.1 歳）であった。平均の観察期間 12.0 ± 5.3 年の間に、QRS 幅は平均 46.4 ± 13.8 ms (49.6%)延長した。99 例(69.2%)では右脚ブロック（RBBB）となり、残りの 44 例(30.8%)では non-RBBB パターン（すなわち、ここでの定義としては LBBB, RBBB with left anterior hemiblock, or interventricular conduction block）となった。経過中 44 例が心不全入院した。観察期間で QRS 時間変化を除いたものを経時的な QRS 幅変化とした。この QRS 幅の増加が <4 ms/年の症例に比べて、 ≥ 4 ms/年の症例では、有意に入院リスクが高かった (hazard ratio [HR] 2.2; 95% confidence interval [CI] 1.20-4.07; $P=0.01$)。また、QRS の形態変化を見ると、RBBB になった症例に比べて、non-RBBB パターン例において心不全入院が多かった (HR 3.3; 95% CI 1.84-6.04; $P<0.0001$)。non-RBBB パターンで QRS 幅変化 ≥ 4 ms/年の症例では、心不全入院率はさらに高かった (HR 7.7; 95% CI 2.90-22.74; $P<0.0001$)。

D. 考察

QRS 間隔の経時的増加を示す PCCD は、先

天性、後天性、心筋虚血など様々な原因で生じる。我々は、計 114,334 例の経時的に心電図が記録できた症例から、進行性に QRS 幅の延長を呈した 143 例を抽出し、心不全を指標とした予後との関係を比較検討した。QRS 幅の延長で検討した進行性伝導障害の重症度が心不全入院と関連していたことから、心室内刺激伝導と心機能が関連していたと考えられた。現在、進行性伝導障害の原因として、*SCN5A* をはじめ多くの遺伝子異常が報告されている。我々の症例では、一部においてのみ遺伝子検索を行っており、また、蒔田班の登録として、遺伝子検査を前提とした 15 例を現在登録している。心不全とは関係のない PCCD も認められ、今後、遺伝子検索が必要と考えられる。

E. 結論

QRS 幅 (≥ 4 ms/年) と形態の変化 (RBBB or non-RBBB パターン) からみた PCCD の重症度は、心不全入院のリスク増加と関連していた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表
1. Kimura H, Zhou J, Kawamura M, Itoh H, Mizusawa Y, Ding WG, Wu J, Ohno S, Makiyama T, Miyamoto A, Naiki N, Wang Q, Xie Y, Suzuki T, Tateno S, Nakamura Y, Zang WJ, Ito M, Matsuura H, Horie M. Phenotype variability in patients carrying KCNJ2 mutations. *Circulation Cardiovascular Genetics* (in press)
2. Aizawa Y, Sato A, Watanabe H, Chinushi M, Furushima H, Horie M, Kaneko Y, Imaizumi T, Okubo K, Watanabe I, Shinozaki T, Aizawa Y, Fukuda, Joo K, Haissaguerre M. Dynamicity of the J wave in idiopathic ventricular fibrillation with a special reference to pause-dependent augmentation of the J wave. *Journal of American College of Cardiology* (in press)
3. Okayasu H, Ozeki Y, Fujii K, Takano Y, Saeki Y, Hori H, Horie M, Higuchi T, Kunugi H, Shimoda K. Pharmacotherapeutic determinants for QTc interval prolongation in Japanese patients with mood disorder. *Pharmacopsychiatry* (in press)
4. Kuramoto Y, Furukawa Y, Yamada T, Okuyama Y, Horie M, Fukunami M. Andersen-Tawil syndrome associated with aborted sudden cardiac death: atrial pacing was effective for ventricular arrhythmias. *AJMS* (in press)
5. Hattori T, Makiyama T, Akao M, Ehara E, Ohno S, Iguchi M, Nishio Y, Sasaki K, Itoh H, Yokode M, Kita T, Horie M, Kimura T. A novel gain-of-function KCNJ2 mutation associated with short QT syndrome impairs inward rectification of Kir2.1 currents. *Cardiovascular Research* 93 ; 666-673, 2012.
6. Wu J, Ding WG, Matsuura H, Horie M. Regulatory mechanisms underlying the modulation of GIRK1/GIRK4 heteromeric channels by P2Y receptors. *European Journal of Physiology* 463; 625-33, 2012.
7. Miyamoto A, Hayashi H, Yoshino T, Kawaguchi T, Taniguchi A, Ito H, Sugimoto Y, Ito M, Makiyama T, Xue JQ, Murakami Y, Horie M. Clinical and electrocardiographic characteristics of patients with short QT interval in a large hospital-based population. *Heart Rhythm* 9; 66-74, 2012.
8. Makita N, Seki A, Sumitomo N, Fukuhara S, Watanabe H, Shimizu W, Bezzina CR., Hasdemir C, Mugishima H, Makiyama T, Baruteau A, Baron E, Horie M, Hagiwara N, Wilde AA.M, Probst V, Marec HL, Delmar M, Roden DM, Mochizuki N, Schott JJ. A. Connexin 40 mutation associated with a malignant variant of familial progressive heart block type-1. *Circulation Arrhythmia and Electrophysiology* 5: 163-172, 2012.
9. Kaneshiro T, Naruse Y, Nogami A, Tada H, Yoshida K, Sekiguchi Y, Murakoshi N, Kato Y, Horigome H, Kawamura M, Horie M, Aonuma K. Successful catheter ablation of bidirectional ventricular premature contractions triggering ventricular fibrillation in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia with RyR2 mutation. *Circulation Arrhythmia and Electro-physiology* 5; e14-e17, 2012.
10. Watanabe H, Nogami A, Ohkubo K, Kawata H,

- Hayashi Y, Ishikawa T, Makiyama T, Nagao S, Yagihara N, Takehara N, Kawamura Y, Sato A, Okamura K, Hosaka Y, Sato M, Fukae S, Chinushi M, Oda H, Okabe M, Kimura A, Maemura K, Watanabe I, Kamakura S, Horie M, Aizawa Y, Shimizu W, Makita N. Electrocardiographic characteristics and SCN5A mutations in idiopathic ventricular fibrillation associated with early repolarization. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology* 4; 874-881, 2011.
11. Li P, Ninomiya H, Kurata Y, Kato M, Miake J, Yamamoto Y, Igawa O, Nakai A, Higaki K, Toyoda F, Wu J, Horie M, Shirayoshi Y, Hiraoka M, Hisatome I. Reciprocal control of hERG stability by Hsp70 and Hsc70 with implication for restoration of LQT2 mutant stability. *Circulation Research* 108; 458-468, 2011.
 12. Miyamoto A, Hayashi H, Makiyama T, Yoshino T, Mizusawa Y, Sugimoto Y, Ito M, Xue JQ, Murakami Y, Horie M. Risk determinants in individuals with a spontaneous type 1 Brugada ECG. *Circulation Journal* 7; 844-851, 2011.
 13. Ohno S, Zankov DP, Ding WG, Itoh H, Makiyama T, Doi T, Shizuta S, Hattori T, Miyamoto A, Naiki N, Hancox JC, Matsuura H, Horie M. KCNE5 (KCNE1L) variants are novel modulators of brugada syndrome and idiopathic ventricular fibrillation. *Circ Arrhythm Electro physiol.* 4; 352-61, 2011.
 14. Doi T, Makiyama T, Morimoto T, Haruna Y, Tsuji K, Ohno S, Akao M, Takahashi Y, Kimura T, Horie M. A novel KCNJ2 nonsense mutation, S369X, impedes trafficking and causes a limited form of Andersen-Tawil syndrome. *Circulation: Cardiovascular Genetics* 4; 253-260, 2011.
 15. Shimizu W, Horie M. Phenotypical manifestations of mutations in genes encoding subunits of cardiac potassium channels. *Circulation Research* 109; 97-109, 2011.
 16. Tsuji K, Akao M, Ishii TM, Ashihara T, Makiyama T, Ohno S, Toyoda F, Nishio Y, Sakaguchi T, Matsuura H, Horie M. Identification and functional characterization of KCNQ1 mutations around the exon7-intron7 junction affecting the splicing process. *BBA-Molecular Basis of Disease* 1812; 1452-1459, 2011.
 17. Hayashi H, Horie M. Heritability of early repolarization: A population-based study. *Circulation Cardiovascular Genetics* 4; e20, 2011.
 18. Kimura H, Mizusawa Y, Itoh H, Miyamoto A, Kawamura M, Kawaguchi T, Naiki N, Oka Y, Ohno S, Makiyama T, Ito M, Horie M. Carvedilol, a non-selective β -with α 1-blocker is effective in long QT syndrome type2. *Journal of Arrhythmia* 27; 324-331, 2011.
 19. Miyamoto A, Hayashi H, Ito M, Horie M. Remission of abnormal conduction and repolarization in the right ventricle after chemotherapy in patients with anterior mediastinal tumor. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 22; 350, 2011.
 20. 佐野 幹、渡邊栄一、牧山 武、内山達司、祖父江嘉洋、奥田健太郎、山本真由美、堀江 稔、尾崎行男：ペースメーカー植え込み同胞霊位認められた新たな Lamin A/C 変異 心電図 31(1);18-24,2011.
 21. 堀江 稔：働き盛りの心臓突然死、QT 延長症候群、抗うつ薬との関係－薬物性 torsade de pointes－ 大津市医師会誌 34; 20-25, 2010.
 22. 伊藤英樹、堀江 稔、井本敬二：遺伝性不整脈疾患とシミュレーション。不整脈+PLUS 3;9,2011.
 23. 定 翼、国分則人、堀江 稔、阿部百佳、駒ヶ嶺朋子、平田幸一：KCNJ2 変異を伴う Andersen-Tawil 症候群の神経生理所見。臨床神経生理学 39(1): 18-23, 2011.
 24. 堀江 稔：循環器疾患における遺伝的背景と発症機序理解のための多面的アプローチ 循環器内科 70; 421-422, 2011.
 25. 脇坂啓子、堀江 稔：スプライシング異常と循環器疾患 循環器内科 70; 523-529, 2011.
- 2.学会発表
1. 堀江 稔：遺伝性突然死症候群の実態に迫

- る 第 25 回日本心臓病学会教育セミナー (2011.02.20 大阪)
2. Horie M: Molecular genetics of ARVC. *Cardiorhythm 2011* (2011.02.25-27, Hong Kong, China)
 3. 堀江 稔: 家族性 QT 延長症候群の遺伝診断と治療 第 5 回愛媛発達心臓病研究会 (2011.04.09 愛媛)
 4. 堀江 稔: 不整脈の Up To Date 循環器合同エキスパートミーティング (2011.04.16 岡山)
 5. Horie M: Genetics and Molecular mechanisms of ventricular tachyarrhythmia. *Taiwan Society of Cardiology -2011 Annual Meeting* (2011.05.14-15 Taipei, Taiwan)
 6. Horie M: Challenging ECG of sudden cardiac death. *Taiwan Society of Cardiology -2011 Annual Meeting* (2011.05.14-15 Taipei, Taiwan)
 7. 堀江 稔: 遺伝性不整脈の診断と治療における iPS 細胞利用の可能性 iPS アカデミアジャパン研修会 (2011.05.20 京都)
 8. 岡川浩人、鹿野真由美、西山敬三、松井俊樹、山岡 修、大村 具子、伊藤 誠、堀江 稔: 学校検診にて発見された早期再分極症候群(J wave syndrome)の疑われる一例。第 70 回滋賀県循環器疾患研究会 (2011.06.11 滋賀)
 9. Takigawa M, Kawamura M, Noda T, Yamada Y, Okamura H, Satomi K, Aiba T, Aihara N, Kamakura S, Sakaguchi T, Mizusawa Y, Itoh H, Horie M, Shimizu W: Seasonal and circadian distributions of occurrence of cardiac events in genotyped patients with congenital long QT syndrome. 第 75 回日本循環器学会総会・学術集会 (2011.08.3-4 横浜)
 10. Makimoto H, Horie M, Ogawa S, Aizawa Y, Ohe T, Kusano K, Yamagishi M, Makita N, Tanaka T, Makiyama T, Yoshinaga M, Hagiwara N, Sumitomo N, Itoh H, Yamada Y, Okamura , Noda T, Aiba T, Kamakura S, Miyamoto Y, Shimizu W: What influences β -blocker resistance for secondary prevention of cardiac events in patients with congenital long QT syndrome. 第 75 回日本循環器学会総会・学術集会 (2011.08.3-4 横浜)
 11. Makiyama T, Yoshida Y, Sasaki K, Shizuta S, Doi T, Hattori T, Horie M, Kimura T: Establishment of disease-specific induced pluripotent stem cells from a patient with Lamin A/C-related cardiomyopathy. 第 75 回日本循環器学会総会・学術集会 (2011.08.3-4 横浜)
 12. Kimura H, Zhou J, Itoh H, Mizusawa Y, Miyamoto A, Jitoh Y, Kawamura M, Sakaguchi T, Nishio Y, Ding WG, Makiyama T, Ito M, Matsuura H, Horie M: Genotype-phenotype correlation in Japanese patients with andersen-tawil syndrome. 第 75 回日本循環器学会総会・学術集会 (2011.08.3-4 横浜)
 13. Kawaguchi T, Hayashi H, Miyamoto A, Yoshino T, Taniguchi A, Sugimoto Y, Ito M, Horie M: Prognostic implications of progressive cardiac conduction disease. 第 75 回日本循環器学会総会・学術集会 (2011.08.3-4 横浜)
 14. Kimura H, Zhou J, Itoh H., Mizusawa Y, Miyamoto A, Kawamura M, Makiyama T, Ito M, Matsuura H, Horie H. Phenotype variability in patients carrying KCNJ2 mutations. *ESC Congress 2011* (2011.08.27-31, Paris, France)
 15. Hattori T, Makiyama T, Akao M, Ehara E, Ohno S, Iguchi M, Sasaki K, Itoh H, Horie M, Kimura T. Over-expression of heterozygous KCNJ2-M301K channels, identified in a patient with short QT syndrome, shortened action potential durations in neonatal rat ventricular myocytes. *ESC Congress 2011* (2011.08.27-31, Paris, France)
 16. Horie M, Ohno S, Wu J, Zankov DP, Toyoda F, Ding WG, Matsuura H: Mutations of KCNE gene family in inherited arrhythmia syndromes. *Special Symposium(APHRS2011 & 26th JHRS 28th JSE 合同学会 2011.09.18-22 福岡)* Horie M, Itoh H, Shimizu W, Hayashi K, Ohno S, Makiyama T, Yamagishi M, Kamakura S: Long QT Syndromes are heterogeneous disease entities

- presenting not only QT prolongation but multiple phenotypes Cases with compound heterozygous mutations. JHRS-JSE Joint Symposium (APHRS2011 & 26th JHRS 28th JSE 合同学会 2011.09.18-22 福岡)
17. Horie M: Renin-Angiotensin-Aldosterone system and atrial fibrillation. Evening Seminar 1 (APHRS2011 & 26th JHRS 28th JSE 合同学会 2011.09.18-22 福岡)
 18. Makimoto H, Horie M, Ogawa S, Aizawa Y, Ohe T, Yamagagishi M, Makita N, Makiyama T, Aiba T, Kamakura S, Miyamoto Y, Shimizu W: Clinical and genetic features of japanese patient with congenital long QT syndrome. JHRS-JSE Joint Symposium (APHRS2011 & 26th JHRS 28th JSE 合同学会 2011.09.18-22 福岡)
 19. Wu J, Naiki N, Ding WG, Matsuura H, Horie M: A weak dominant negative mutation of KCNQ1-G269S affects PKA-Mediated up-regulation of IKs channels and causes adrenergic triggered long QT syndrome. Mini-Symposium (APHRS2011 & 26th JHRS 28th JSE 合同学会 2011.09.18-22 福岡)
 20. Naiki N, Hayashi H, Miyamoto A, Sugimoto Y, Ito M, Horie M. Prognostic significance of J wave in patients who underwent device therapy for ventricular defibrillation. Mini - Symposium (APHRS 2011 & 26th JHRS 28th JSE 合同学会 2011.09.18-22 福岡)
 21. Nakazawa Y, Ashihara T, Miyamoto A, Ozawa T, Sugimoto Y, Ito M, Horie M: Importance of long-term follow-up after pulmonary vein isolation: A study using event-ECG monitors. Mini-Symposium (APHRS 2011 & 26th JHRS 28th JSE 合同学会 2011.09.18-22 福岡) Ozawa T, Ito M, Nakazawa Y, Ashihara T, Miyamoto A, Sugimoto Y, Yao T, Horie M: Ventricular fibrillation triggered during radiofrequency energy delivery for verapamil - sensitive idiopathic left ventricular tachycardia. Mini-Symposium (APHRS2011 & 26th JHRS 28th JSE 合同学会 2011.09.18-22 福岡)
 22. Makita N, Makiyama T, Nogami A, Watanabe H, Seki A, Sumitomo N, Shimizu W, Horie M: Clinical features and genetic basis of progressive cardiac conduction defect: Japanese PCCD registry. JHRS-JSE Joint Symposium (APHRS2011 & 26th JHRS 28th JSE 合同学会 2011.09.18-22 福岡)
 23. Ashihara T, Haraguchi R, Inada S, Nakazawa K, Ozawa T, Nakazawa Y, Ito M, Horie M, Trayanova N: Mechanisms of complex fractionated electrogram - targeted ablation in a model for chronic atrial fibrillation. Mini - Symposium (APHRS2011 & 26th JHRS 28th JSE 合同学会 2011.09.18-22 福岡)
 24. Wang Q, Ohno S, Makiyama T, Kimura H, Naiki N, Kawamura M, Kato K, Horie M: Mutation analysis of the KCNJ8 gene in Japanese patients with J-wave syndrome and idiopathic ventricular fibrillation. Mini-Symposium (APHRS2011 & 26th JHRS 28th JSE 合同学会 2011.09.18-22 福岡)
 25. Nakashima T, Ohkusa T, Yoshida M, Yamada J, Okamura T, Ueyama T, Miura T, Shimizu A, Horie M, Matsuzaki M: New diagnostic test for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Mini - Symposium (APHRS 2011 & 26th JHRS 28th JSE 合同学会 2011.09.18-22 福岡)
 26. Taniguchi A, Hayashi H, Miyamoto A, Yoshino T, Kawaguchi T, Naiki N, Nakae I, Matsumoto T, Horie M: Relationship between nonspecific electrocardiographic abnormalities and left ventricular performance in coronary atherosclerosis. Poster Session (APHRS2011 & 26th JHRS 28th JSE 合同学会 2011.09.18-22 福岡)
 27. Yoshino T, Hayashi H, Miyamoto A, Taniguchi A, Kawaguchi T, Naiki N, Sugimoto Y, Ito M, Horie M. Biphasic P wave in lead II is a novel electrophysiologic marker for atrial fibrillation. Poster Session (APHRS 2011 & 26th JHRS 28th JSE 合同学会 2011.09.18-22 福岡)
 28. Kawamura M, Nagaoka I, Kenichi, Nishio Y, Itoh H, Kimura H, Miyamoto A, Mizusawa Y, Jito Y, Ishida K, Ito M, Makiyama T, Ohno S, Sumitomo N, Oyama K, Horie M. Mutations of the cardiac ryanodine Receptor (RyR2)

- gene in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. (APHRS2011 & 26th JHRS 28th JSE 合同学会 2011.09.18-22 福岡)
29. Ozawa T, Ito M, Itoh H, Nakazawa Y, Sugimoto Y, Yao T, Miyamoto A, Ashihara T, Horie M. Site-specific arrhythmogenesis in structurally normal heart of non-brugada patients with ventricular arrhythmias originating from ventricular outflow tract. Mini-Symposium(APHRS2011 & 26th JHRS 28th JSE 合同学会 2011.09.18-22 福岡)
 30. Sumitomo N, Shimizu W, Horigome H, Nakamura Y, Arakaki Y, Sakurada H, Watanabe H, Nishizaki H, Kamakura S, Horie M, Hiraoka M. Recent advancement of treatment in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. Mini-Symposium (APHRS 2011 & 26th JHRS 28th JSE 合同学会 2011.09.18-22 福岡)
 31. Li P, Ninomiya H, Kurata Y, Kato M, Miake J, Yamamoto Y, Igawa O, Nakai A, Higaki K, Toyoda F, Wu J, Horie M, Matsuura H, Yoshida A, Shirayoshi Y, Hiraoka M, Hisatome I. Reciprocal control of hERG stability by hsp70 and hsc70 with implication for restoration of LQT2 mutant stability. JSE Academic Award Competition(APHRS2011 & 26th JHRS 28th JSE 合同学会 2011.09.18-22 福岡)
 32. Ohno S, Zankov DP, Ding WG, Itoh H, Makiyama T, Doi T, Shizuta S, Hattori T, Miyamoto A, Naiki N, Matsuura H, Horie M. KCNE5 variants are novel modulators of brugada syndrome and idiopathic ventricular fibrillation. Young Investigator Award Competition (APHRS2011 & 26th JHRS 28th JSE 合同学会 2011.09.18-22 福岡)
 33. Horie M, Ohno S, Wu J, Zankov DP, Toyoda F, Ding WG, Matsuura H. Mutations of KCNE gene family in inherited arrhythmia syndromes. Special Symposium (APHRS2011 & 26th JHRS 28th JSE 合同学会 2011.09.18-22 福岡)
 34. Horie M, Itoh H, Shimizu W, Hayashi K, Ohno S, Makiyama T, Yamagishi M, Kamakura S. Long QT syndromes are heterogeneous disease entities presenting not only QT prolongation but multiple phenotypes - cases with compound heterozygous mutations. JHRS-JSE Joint Symposium (APHRS 2011 & 26th JHRS 28th JSE 合同学会 2011.09.18-22 福岡)
 35. Horie M. Renin-Angiotensin-Aldosterone system and atrial fibrillation. Evening Seminar 1 (APHRS2011 & 26th JHRS 28th JSE 合同学会 2011.09.18-22 福岡)
 36. 堀江 稔: 薬剤誘発性 QT 延長症候群と遺伝的背景(薬剤感受性) 瀬戸内国際臨床試験カンファレンス (2011.10.15 愛媛)
 37. 堀江 稔: 心臓性突然死を巡る最近の話題—イオンチャンネル病— 第 28 回循環器診療セミナー in 西宮 (2011.11.02 兵庫)
 38. 堀江 稔: 家族性突然死症候群の診断と治療 第 112 回日本循環器学会近畿地方会 (2011.11.27 京都)
 39. Watanabe H, Nogami A, Ohkubo K, Makiyama T, Hayashi, Shimada T, Nagao S, Yagihara N, Takehara N, Kawamura Y, Sato A, Okamura K, Hosaka Y, Sato M, Fukae S, Chinushi M, Oda H, Okabe M, Maemura K, Horie M, Watanabe I, Aizawa Y, Makita N. Clinical, electrocardiographic, and genetic characteristics of patients with idiopathic ventricular fibrillation associated with early repolarization. AHA Scientific Sessions 2011. (2011.11.12-16 Orlando, Florida, U.S.A.)
 40. Ohno S, Miyamoto A, T Makiyama, Itoh H, Horie M. Clinical differences between KCNH2 and SCN5A mutation carriers with Brugada syndrome and Brugada-like ECG patients in Japan. AHA Scientific Sessions 2011 . (2011.11.12-16 Orlando, Florida, U.S.A.)
 41. Horie M: Short QT and Early Repolarization Syndromes. ICPEs 2011 (2011.12.11-14 Athens, Greece)
 42. Horie M: Basic characteristics of Brugada syndrome in Japan. ICPEs 2011 (2011.12.11 - 14 Athens, Greece)
 43. Ohno S, Nishio Y, Nagaoka I, Miyamoto A, Kimura H, Itoh H, Makiyama T, Horie M: