

201128269A

厚生労働省科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

早期再分極(early repolarization)
症候群の病態と遺伝基盤、
長期予後に関する研究

平成 23 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 鎌倉 史郎

(国立循環器病研究センター)

平成 24(2012)年 5 月

厚生労働省科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

早期再分極(early repolarization)
症候群の病態と遺伝基盤、
長期予後に関する研究

平成 23 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 鎌倉 史郎

(国立循環器病研究センター)

平成 24(2012)年 5 月

目 次

I. 総括研究報告

- 早期再分極(early repolarization)症候群の病態と遺伝基盤、長期予後に関する研究
国立循環器病研究センター臨床検査部 部長
鎌倉 史郎 1

II. 分担研究報告

1. 病院ベースの心電図記録における早期再分極と QT 短縮症候群の臨床像および長期予後に関する研究
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 11
2. 早期再分極(early repolarization)症候群の病態と遺伝基盤、長期予後に関する研究
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科循環器内科 准教授
草野 研吾 18
3. 早期再分極症候群の病態と遺伝基盤、長期予後に関する研究
東邦大学医療センター大橋病院循環器内科 教授
杉 薫 20
4. 器質的心疾患を有さない患者の J 波に対する Na チャンネル遮断薬の効果
山口大学大学院医学系研究科 教授
清水 昭彦 22
5. Type1Brugada 症候群における電気生理学検査での早期期外刺激数の臨床的意義
国立循環器病研究センター心臓血管内科 部長
清水 渉 23
6. Brugada 症候群と早期再分極症候群の遺伝子検査に関する研究
国立循環器病研究センター予防検診部 部長
宮本 恵宏 27
7. 早期再分極(early repolarization)症候群の病態と遺伝基盤、長期予後に関する研究
東京女子医科大学循環器内科 教授
萩原 誠久 29

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 33

IV. 研究成果の刊行物・別刷り 41

I . 総括研究報告

厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

総括研究報告書

早期再分極(early repolarization)症候群の病態と遺伝基盤、長期予後に関する研究

研究代表者：鎌倉 史郎（国立循環器病センター臨床検査部長）

研究要旨：早期再分極(early repolarization)症候群は、心電図で下側壁誘導にJ波を有し、心室細動による突然死を生じる疾患である。本研究では早期再分極症候群とそれに近似する病態を全国的な規模で集積し、後ろ向きと前向きに予後を観察し、同時に種々の心電図検査、遺伝子検査等を行って本症候群の病態、機序、ならびに予後を解明することを目的とする。この2年間に心室細動を伴う早期再分極症例を計41例、心室細動を伴うBrugada症候群を計174例登録できた。早期再分極症候群の病態解析では、心室細動を伴う早期再分極症候群が予後の不良な群(36%)と予後の良好な群(64%)の2群に分類でき、前者は主として睡眠中に心室細動発作を生じ、心電図上、下側壁と前壁誘導に早期再分極を合併するのに対して、後者は主として体動時に心室細動発作を生じ、心電図では下側壁誘導にのみ早期再分極を有することを発見した。Brugada症候群では、電気生理学検査での2連発以下での早期期外刺激によるVF誘発が、失神群、無症候群の不良な予後予測に有用であることを報告した。

研究分担者

堀江稔 滋賀医科大学呼吸循環器内科教授

草野研吾 岡山大学医学部循環器内科准教授

萩原誠久 東京女子医科大学循環器内科教授

杉薫 東邦大学医学部大橋医療センター循環器内科教授

清水昭彦 山口大学医学部保健学科教授

清水渉、国立循環器病研究センター心臓血管内科部長

宮本恵宏 国立循環器病研究センター予防検診部部長

A. 研究目的

突然死を生じる病態には、心筋梗塞などの器質性心疾患と、非器質性心疾患がある。欧米では突然死の原因の80%以上が器質性心疾患であるが、日本ではその40%近くを非器質性心疾患が占める。中でも青壮年男性が夜間に心室細動(VF)のために突然死するBrugada症候群は、本邦の植込み型除細動器(ICD)適応の第3の原因となっている。非器質性の突然死の原因としては、その他にQT延長症候群、QT短縮症候群、カテコラミン誘発性多形性心室頻拍、心臓震盪、Purkinje起源心室細動、乳幼児突然死症候群、進行性心臓伝導障害(CCD)などがあり、

これらに加えて2008年、Haissaguerreらが下側壁誘導における早期再分極(early repolarization)症候群という新たな突然死症候群の存在をNew Engl J Med誌に発表して、一躍世界的な注目を集めた。

12誘導心電図では、Brugada症候群がV1-V3誘導でのcoved型、またはsaddleback型という特徴的なST上昇を示すのに対し、早期再分極症候群はII, III, aVF誘導またはI, aVL, V4-V6誘導での1mm以上の波高のJ波(notch & slur)を特徴とする。現在、欧米では、早期再分極症候群とBrugada症候群とは同一の遺伝的背景、再分極異常に基づいて表現型だけが異なる疾患との考え方が主流であるが、Naチャンネル遮断薬に対する反応や有病率等の疫学は、両者で大きく異なっている。またBrugada症候群では再分極異常だけでなく、脱分極異常が大きな役割を果たしているとの研究結果や、早期再分極症候群においても、再分極ではなく脱分極に異常があるとの報告も近年相次いでおり、その病像は未だ混沌としていると言っても過言ではない。

現時点で、早期再分極症候群はその有病率、発症率が明らかになっているが、前向きの子後、発症機序、遺伝的背景はいずれも未解明である。本研究では早期再分極症候群とそれに近似する病態を全国的な規模で集積し、後ろ向きと前向きに予後を観察し、同時に種々の心電図検査、電気生理学検査、遺伝子検査等を行って本症候群の病態、機序と、予後を解明することを目的とする。

B. 研究方法

1. 症例登録と病態解析

本研究では、1)Haissaguerreらの定義した早期再分極症候群、すなわち、II, III, aVF誘導とI, aVL, V4-V6誘導のうち、2誘導以上でnotchまたはslur波形を呈する1mm以上のJ波増高を有する症例を登録する。この他に、2)0.5mm以上1mm未満のJ波増高を有する境界型例、並びに3)VFの既往のあるBrugada症候群、4)QT短縮症候群等の突然死症候群に合併した早期再分極症候群を登録する。登録は、後ろ向き研究では主としてopt out形式で、前向き研究では患者本人の自著による同意文書を得て登録する。全例でピルジカイニド等のIc群薬負荷試験を行い、前胸部誘導でのType1波形の出現状況を観察する。突然死家族歴と失神歴を聴取し、心蘇生歴のある例ではVFの出現時間、出現状況を把握する。必須検査として全例に高位肋間心電図、心エコー図、ホルター心電図、運動負荷検査を、一部の例に加算平均心電図、心磁図、TWA検査を行い、同意の得られた例では電気生理学的検査により、心室性不整脈の誘発を右室心尖部と流出路から行う。誘発に用いる期外刺激数は3連発までとし、最短連結期間隔は180msecとする。

初期2年間は最も病態を解明する必要がある、VFを生じた症例(早期再分極症候群(J波症候群)、Brugada症候群、QT短縮症候群、特発性心室細動)を主として登録するが、3年度からは、VFを伴わないが、失神の既往を有する早期再分極症候群も登録する。集積目標症例は300例で、これらから本症候群の病態解析を行い、Brugada症候群や他の突然死症候群との相違を明らかにする。

2. 遺伝子解析

登録症例のうち、同意を得られた症例では末梢血を採取し、ゲノム DNA を抽出する。心筋に発現する Brugada 症候群関連の遺伝子 (SCN5A, CACNA1C 等) を PCR で増幅し、DNA シークエンサーで遺伝子異常を同定する。

3. 予後調査

登録症例では退院時の治療状況 (ICD 植込み、投薬内容) を把握し、6 ヶ月毎に経過観察する。観察項目は、臨床症状、高位肋間記録を含む 12 誘導心電図、ならびに治療内容である。また、ICD 植込み例では作動状況を観察する。

2 年以上の経過観察の後、予後解析、予後に関連する心電図指標、遺伝子変異、病態等の因子解析を行うと共に、Brugada 症候群・QT 短縮症候群・特発性心室細動等との関連性を明らかにする。

C. 研究結果

1. 症例登録状況

本研究では、これまで 2 年間に VF を伴う早期再分極症候群を計 41 例、VF を伴う Brugada 症候群を計 174 例登録した。また、この他に特発性心室細動例を 28 例登録している。このうち前向き経過観察を行っているのは、早期再分極症候群 40 例、Brugada 症候群 95 例である。VF を伴う早期再分極症候群は、Brugada 症候群に比べ発症頻度が 1/10 程度と少ないため、これまでに最も多数例が報告された研究においてもその総数は 64 例にすぎない。ただ、それらは全世界から症例が集積されているものの前向きでなく、後ろ向きの予後が検討されており、かつ薬物負荷など詳細な検討がなされていない。このため、本研究における前向き登

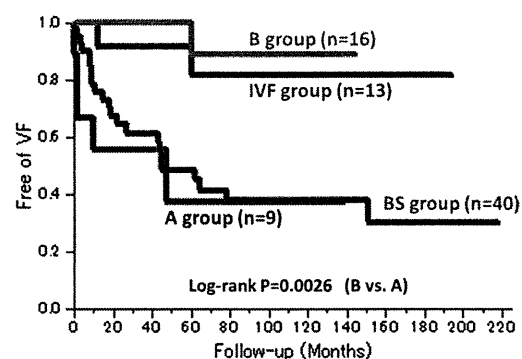
録数の 41 例は決して少なくない症例数と考えられる。本研究では最終年度までに計 300 例の症例登録を予定しており、これまで順調に症例集積が進んでいる。

2. 個別研究結果

1) 早期再分極症候群

鎌倉、清水(渉)らは VF を伴う下側壁早期再分極症候群 25 例に Na チャネル遮断薬を投与し、その反応から 1) 下側壁誘導(II, III, aVF, I, aVL, V4-V6) の J 波と前壁誘導(V1-V3) に saddleback 型 J 波を認める A 群(36%)、2) 下側壁誘導にのみ J 波を認める B 群(64%) の 2 群に分類し、それぞれの病態、予後を検討した。その結果、下側壁誘導以外に前壁誘導にも J 波を示す A 群では、主として夜間に VF 発作が生じ、平均 92 ヶ月間の経過観察中に VF を繰り返して予後が悪かったのに対し、下側壁誘導にのみ J 波を有する B 群は、そのほとんどが体動時に VF 発作が生じ、心事故はほとんど起こさなかった。

図 1 VF を伴う早期再分極症候群(A 群, B 群)の予後



この A 群の病態と予後は VF を伴う Type 1 Brugada 症候群と同様であったのに対し、

B 群は基礎疾患を有さない特発性心室細動と同様であった(図 1)。また、A,B 群の早期再分極症候群と 40 例の Brugada 症候群での Na チャネル遮断薬の反応を比較したところ、A 群と Brugada 症候群では前壁または高位側壁誘導(I,aVL)で ST が上昇したが、下壁と側壁誘導(V4-V6)の J 波は減高または消失し、B 群の J 波は全例で減高または消失した。以上より、早期再分極症候群は 2 つの全く異なった病態で構成されていることが示唆された。

鎌倉、清水(渉)、堀江、宮本らは集積した計 50 例の早期再分極症候群で遺伝子検索を行い、3 例において SCN5A 遺伝子にアミノ酸置換の生じた非同義変異(A226D, L846R, R367H)を同定した。機能検査ではすべてで loss of function が見られ、A226D 変異では trafficking 障害が認められた。これまで早期再分極症候群では KCNJ8、CACNA1C、CACNB2B、CACNA2D1 の 4 種の遺伝子変異が報告されていたが、SCN5A 遺伝子の変異も存在することを初めて報告した。

堀江らは病院を受診した 10 万例から記録された計 30 万枚の 12 誘導心電図において、QT 時間の分布を調べ、QT 短縮症例 427 人の臨床像と経過を検討した。その結果、QTc 時間は女性 421.8 ± 23.2 msec、男性 418.0 ± 24.5 msec で有意に女性の QTc 時間が長かった。また QT 短縮症例の男女比は 1.2 で、年齢分布は若年と壮年の 2 つのピークがあった。QT 短縮症例では早期再分極を 6.1% に合併していた。平均 54 ヶ月間の追跡期間中に 2 例が致死性不整脈を発症し、そのうち 1 例に早期再分極が認められた。

清水(昭)らは Na チャネル遮断薬の負荷試験を行った 327 例を、1) 非致死性不整脈

既往例、2) 失神既往例、3) 無症候 Brugada 症候群、4) 致死性不整脈例の 4 群に分け、J 波の頻度と Na チャネル遮断薬の反応を調べた。その結果、J 波は全体で 20.5% に認められたが、致死性不整脈を伴う第 4 群で最も多く(40.9%)認められた。また Na チャネル遮断薬は陽性患者での J 波の出現頻度には影響を与えなかったが、陰性患者では J 波の出現頻度を低下させる傾向が認められた。

杉らは特発性心室細動の診断で ICD が植え込まれた 11 例で J 波の出現頻度を調査した。その結果 4 例(36.4%)で J 波が認められたが、その後 ICD 作動を認めなかった。

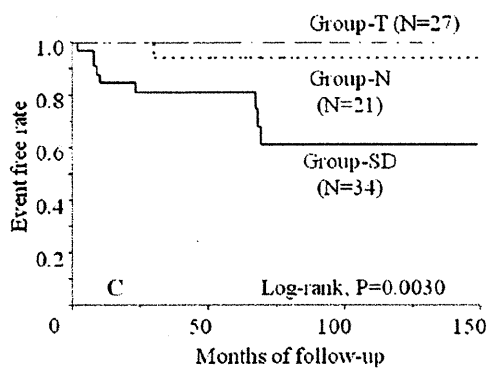
萩原らは VF 蘇生例 13 例(Brugada 症候群 9 例、早期再分極症候群 4 例)で遺伝子検査と薬物負荷検査を施行した。その結果、SCN5A 遺伝子変異を Brugada 症候群の 1 例、早期再分極症候群の 1 例に認めた。Na チャネル遮断薬では Brugada 症候群では J 波が増高したが、早期再分極症候群では J 波は減高した。

2) Brugada 症候群

鎌倉、清水(渉)らは Brugada 症候群における電気生理学検査(EPS)での早期刺激数の意義を報告した。計 108 例の Type1 Brugada 症候群に最大 3 連発までの心室早期期外刺激を加えて、心室性不整脈を誘発し、VF または 15 連発以上の多形性 VT が誘発された期外刺激数と長期予後との関係を調べた。その結果、3 連発での誘発を含む全体の誘発性と予後とは関連がなかったが、1~2 連発刺激で誘発された群の予後は、誘発されなかった群に比べ有意に悪かった(図 2)。この関係は無症候群、失神群

でも認められたことから、EPS での 2 連発以下での心室性不整脈誘発性は Brugada 症候群の有用な予後指標になると考えられた。

図 2 無症候群、失神群において、2 連発以下の早期期外刺激で心室性不整脈が誘発された群 (Group-SD)、されなかった群 (Group-N)、および 3 連発で誘発された群 (Group-T) の予後



草野らは 70 例の Brugada 症候群の ST 上昇タイプと予後、ならびに wedge モデルを用いた optical mapping の実験結果との関係を検討した。その結果、VF 既往例では 0.2mV 以上の自然の ST 上昇が有意に多く見られ、波形では Type1 または Type0 (Type1 で T 陰転がない、または T 陰転が浅い例) を呈する例の予後が最も悪かった。動物モデルでは Type1 心電図例では心外膜で spike & dome が観察され、Type0 では loss of dome があって、著明な活動電位持続時間のばらつきから phase2 reentry が発生することが確認された。Brugada 症候群では脱分極の異常に加え、0.2mV 以上の ST 上昇や Type0 ST 上昇などの再分極異常が高リスク群を形作っていると考えられた。

D. 考察

本年度の研究で得られた早期再分極症候群の病態は、従来の早期再分極の概念を根本的に変えるものであった。これまで心室細動を伴う早期再分極症候群では約 30%が Brugada 症候群の臨床病態を示すと報告され、原因遺伝子も 2 つの疾患に跨がるものが報告されていた。このため両症候群は一連の疾患であるとして、Antzelevitch らは再分極異常の観点から、J 波の分布別に、早期再分極症候群を 4 つのタイプに分類していた。しかしながら、1) Na チャネル遮断薬の、下側壁誘導 J 波に対する反応 (J 波減高) は前壁誘導 J 波への反応 (J 波増高) とは異なる、2) 有病率、発症率などの疫学は両者で全く異なる、3) 下側壁誘導の J 波の時相には脱分極相に一致するものがある、4) 加算平均心電図の検討からは脱分極異常が示唆される。等の報告が相次いでいた。このため J 波機序が再分極異常に由来するのか、脱分極異常なのかは、意見が分かれ、混沌とした状況にあった。今回の検討により、早期再分極症候群が全く異なる 2 つの病態から構成されており、約 35% は Brugada 症候群と類似した病態と不良な予後を示し、残りの約 65% は特発性心室細動に類似した病態と良好な予後を示すことが判明した。しかもそれらは前壁誘導で非 Type1、つまり saddleback 型の J 波を示すか否かで病態と予後が決定されることが判明した。この結果からは、前壁の J 波を合併した早期再分極症候群では、Brugada 症候群と同様に、主として再分極異常から VF が発生することが、一方、下側壁誘導だけに J 波をもつ早期再分極症候群は Brugada 症候群とは関係のない、脱分極異常が主体

の機序に基づいて、VFが生じる可能性が示唆された。また、純粋な下側壁早期再分極症候群ではAntzelevitchが指摘したような、J波分布別の重症度分類があてはまらないことも確認された。ただ、今回の検討は少数例での検討であるため、多数例での検証が必要と考えられた。今後、本研究が進み、早期再分極症候群の概念が整理されれば、さらに機序の理解が進むと考えられた。

Brugada症候群におけるEPSでのVF誘発性の意義に関してもずっと議論的であった。BrugadaらはVFが誘発された例ではされなかった例に比べ、心事故が有意に多いとして、EPSが予後指標になると報告していたが、日本で施行されたBrugada症候群の登録研究（循環器病委託研究）を始め、Finger研究など多くの前向き試験では誘発群と非誘発群間に有意な差が出ていなく、Brugadaの意見には否定的であった。しかしながらEPSの単発刺激で容易にVFが誘発される例では、高リスクとも判断でき、またこれまで有意差が出なかったのは、3連発刺激までの誘発性を含めたからとも考えられた。そこで、それらを明らかにするため、この研究が行われた。その結果、単発および2連発刺激で心室性不整脈が誘発された群は、されなかった群や3連発刺激での誘発群に比べ、明らかに予後が悪かった。この差は無症候群、失神群においても同様に認められたことから、EPSでの不整脈誘発は、手法を工夫すれば有用な予後指標となりうる事が判明した。これまで、Brugada症候群の中で、無症候、失神例では、その予後推定において信頼できる予知指標がなかった。しかしながら、昨年成果を報告

した運動負荷検査における回復期のST上昇と共に、EPSがBrugada無症候、失神群の有用な予後予知指標として、全世界で利用されるようになると考えられた。

E. 結論

本研究班が発足して以来、順調に症例登録が進行している。個別研究も成果があがっており、早期再分極症候群とBrugada症候群の管理において、国際的に極めて重要な知見が蓄積されている。今後、さらに症例登録を進め、多数例での病態解析、遺伝子解析、予後解析を行い、早期再分極症候群の診断指針、治療指針を確立する方針である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Makimoto H, **Kamakura S**, Aihara N, Noda T, Nakajima I, Yokoyama T, Doi A, Kawata H, Yamada Y, Okamura H, Satomi K, Aiba T, Shimizu W. Clinical impact of the number of extrastimuli in programmed electrical stimulation in patients with Brugada type 1 electrocardiogram. *Heart Rhythm*. 9:242-8,2012.
2. Kawata H, Noda T, Yamada Y, Okamura H, Satomi K, Aiba T, Takaki H, Aihara N, Isobe M, **Kamakura S**, Shimizu W. Effect of sodium-channel blockade on early repolarization in inferior/lateral leads in patients with idiopathic ventricular fibrillation and Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 9:77-83,2012.
3. Kawata H, Noda T, Yamada Y, Okamura H, Nakajima H, Kobayashi J, **Kamakura S**. Abrupt Heart Rate Fallings in a Patient with Biventricular Pacing: Latent Risk for Exacerbation of

- Heart Failure. *Pacing Clin Electrophysiol.* 35:e55-8,2012.
4. 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. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 4:874-81,2011.
 5. Kurita T, Noda T, Aiba T, Nakajima I, Shimizu W, Motoki K, Yasuoka R, Miyazaki S, **Kamakura S**. Cardiac resynchronization therapy to prevent life-threatening arrhythmias in patients with congestive heart failure. *J Electrocardiol.* 44:736-41,2011.
 6. Makimoto H, Noda T, Kurita T, Nakajima I, Yokoyama T, Doi A, Yamada Y, Okamura H, Satomi K, Aiba T, Shimizu W, Suyama K, Aihara N, **Kamakura S**. Incessant monomorphic ventricular tachycardia induced by the proarrhythmic effect of amiodarone. *Intern Med.* 50:2591-5,2011.
 7. Ogawa S, Koretsune Y, Yasaka M, Aizawa Y, Atarashi H, Inoue H, **Kamakura S**, Kumagai K, Mitamura H, Okumura K, Sugi K, Yamashita T. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation : evaluation and positioning of new oral anticoagulant agents. *Circ J.*75:1539-47,2011.
 8. Sekiguchi Y, Tada H, Yoshida K, Seo Y, Li S, Tejima T, Shoda M, **Kamakura S**, Aonuma K. Significant increase in the incidence of ventricular arrhythmic events after an intrathoracic impedance change measured with a cardiac resynchronization therapy defibrillator. *Circ J.* 75: 2614-20,2011.
 9. Yamashita T, Inoue H, Okumura K, Kodama I, Aizawa Y, Atarashi H, Ohe T, Ohtsu H, Kato T, **Kamakura S**, Kumagai K, Kurachi Y, Koretsune Y, Saikawa T, Sakurai M, Sato T, Sugi K, Nakaya H, Hirai M, Hirayama A, Fukatani M, Mitamura H, Yamazaki T, Watanabe E, Ogawa S; J-RHYTHM II Investigators. Randomized trial of angiotensin II-receptor blocker vs. dihydropyridine calcium channel blocker in the treatment of paroxysmal atrial fibrillation with hypertension (J-RHYTHM II study). *Europace.* 13:473-9,2011.
 10. 鎌倉史郎：植込み型除細動器.山口徹・北原光夫・福井次夫(編),今日の治療指針 2011年版,医学書院,東京,332-333,2011.
 11. 鎌倉史郎：Brugada 症候群の最近の考え方—麻酔薬との関連を含めて—。日本臨床麻酔学会誌 31:771-778, 2011.
 12. 鎌倉史郎：Brugada 症候群:up-to date.井上博(編),別冊・医学のあゆみ,ここまで進んだ不整脈研究の最前線,医歯薬出版,東京,89-94,2011.
 13. 鎌倉史郎：Brugada 症候群. Heart View 15:201-205,2011.
 14. 鎌倉史郎：早期再分極(J波)症候群. 臨床医のための循環器診療 15:24-28,2011.
2. 学会発表
 1. **Kamakura S**: Clinical characteristics of Brugada

- syndrome in Japan. 14th world society of arrhythmias congress. (2011. Dec 11-14 Athens)
2. Usami S, Takaki H, Hashimoto S, Oishi S, Yamada Y, Okamura H, Noda T, Shimizu W, Sugimachi M, **Kamakura S**: Prediction of clinical response to cardiac resynchronization therapy using magnetocardiography. ESC2011 (2011. Aug 27-31 Paris)
 3. Takahama H, Yokoyama H, Sekiguchi K, Kanzaki H, Hashimura K, Goto Y, **Kamakura S**, Nonogi H, Kitakaza M: Heart rate reduction during heart failure hospitalization is powerful predictor of cardiac events in patients with acute decompensated heart failure regardless heart rate at discharge. ESC 2011 (Aug 27-31, Paris)
 4. Sakane K, Takaki H, Okamura T, Noda T, Satomi K, Aiba T, Shimizu W, Aihara N, **Kamakura S**, Sugimachi M: Visualization of intra-QRS fragmented activation in patients with hypertrophic cardiomyopathy and life-threatening ventricular arrhythmia using magnetocardiography. ESC 2011(Aug 27-31, Paris)
 5. Kusano K, **Kamakura S**, Morimoto S: Clinical factors and management of ventricular arrhythmias in patients with cardiac sarcoidosis. AHA 2011(Nov 12-16, Orlando)
 6. 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, Miyamoto K, Yamada Y, Okamura H, Noda T, Aiba T, Aihara N, **Kamakura S**, Miyamoto Y, Shimizu W: What influences beta blocker resistance for secondary prevention of cardiac events in patients with congenital long QT syndrome? AHA 2011(Nov 12-16, Orlando)
 7. Kawakami S, Takaki H, Hashimoto S, Yamada Y, Okamura H, Noda T, Aiba T, Aihara N, **Kamakura S**, Sugimachi M: Magnetocardiography can disclose left intraventricular conduction delay in patients with left ventricular dysfunction and complete right bundle branch block. AHA 2011(Nov 12-16, Orlando)
 8. 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, Toyoda F, Matsuura H, **Kamakura S**, Miyamoto Y, Shimizu W: Mutation site-specific differences in arrhythmic risk in the LOT3 form of congenital long QT syndrome: Multicenter study in Japan. AHA 2011(Nov 12-16, Orlando)
 9. Kamakura T, Kawata H, Yamada Y, Okamura H, Noda T, Aiba T, Satomi K, Shimizu W, Aihara N, **Kamakura S**: Inferolateral early repolarization syndrome consists of two types of sudden death syndrome showing different clinical profiles. AHA 2011(Nov 12-16, Orlando)
 10. Kawata H, Morita H, Noda T, Makimoto K, Yamada Y, Okamura H, Satomi K, Aiba T, Aihara N, **Kamakura S**, Nagase S, Nakamura K, Kusano K, Ito H, Shimizu W: Prognostic significance of early repolarization in inferolateral leads in Brugada patients with documented ventricular fibrillation. AHA 2011(Nov 12-16, Orlando)
 11. Kawata H, Morita H, Miyamoto K, Yamada Y, Okamura H, Noda T, Satomi K, Aiba T, Aihara N, Kusano K, Ito H, **Kamakura S**, Shimizu W: Clinical and electrocardiographic characteristics in

- relation to ryanodine receptor(RyR29 gene mutations in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia multicenter study. AHA 2011(Nov 12-16, Orlando)
12. Sakane K, Takaki H, Okamura T, Noda T, Satomi K, Aiba T, Shimizu W, Aihara N, **Kamakura S**, Sugimachi M: Visualization of intra-QRS fragmented activation in patients with hypertrophic cardiomyopathy and life-threatening ventricular arrhythmia using magnetocardiography. AHA 2011(Nov 12-16, Orlando)
13. Usami S, Takaki H, Hashimoto S, Oishi S, Yamada Y, Okamura H, Noda T, Satomi K, Aiba T, Shimizu W, Aihara N, **Kamakura S**, Sugimachi M: Magnetocardiography can predict reverse remodeling and long-term prognosis after cardiac resynchronization therapy. AHA 2011(Nov 12-16, Orlando)
14. Nakajima I, Noda T, Miyamoto K, Yamada Y, Okamura H, Satomi K, Aiba T, Shimizu W, Aihara N, **Kamakura S**: Effectiveness of cardiac resynchronization therapy in patients with end-stage phase of hypertrophic cardiomyopathy: comparison with idiopathic dilated cardiomyopathy. AHA 2011(Nov 12-16, Orlando)
15. Ise T, Hasegawa T, Morita Y, Yamada N, Funada A, Takahama H, Amaki M, Kanzaki H, Okamura H, **Kamakura S**, Kitakaze M: Extent of late gadolinium enhancement on cardiovascular magnetic response predicts improvement in left ventricular function and adverse outcomes after steroid therapy in patients with cardiac sarcoidosis. AHA 2011(Nov 12-16, Orlando)
16. Kokubo Y, Shimizu W, **Kamakura S**, Watanabe M, Kada A, Kawanishi K, Miyamoto Y: Obesity index and the risk of atrial fibrillation in an urban Japanese cohort: the suite study. AHA 2011(Nov 12-16, Orlando)

G. 知的財産権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

II. 分担研究報告

病院ベースの心電図記録における早期再分極と QT 短縮症候群の 臨床像および長期予後に関する研究

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 ブルガダ症候群（BrS）を含め、心電図上、J波の上昇（早期再分極: early repolarization）が特発性心室細動(IVF)の発症と関連があることが報告され注目を集めている。また、BrSの発症には、心筋の興奮・刺激伝導に関わるNaチャンネル遺伝子（SCN5A）の変異との関係が示唆されているが、その頻度は高々20%（われわれの施設では11%）であり、その他の報告されている関連遺伝子における変異の頻度はきわめて低い。今回、われわれは、「心室細動」を合併するQT短縮症例で有意に早期再分極が多かったという本邦での報告（Watanabe H, et al. High prevalence of early repolarization in short QT syndrome. Heart Rhythm 2010;7:647-652.）を受けて、当院を受診した113,334人から記録された、のべ359,737枚の心電図を詳細に調べ、QT時間の分布を解析すると同時に、QT短縮症例427人（平均QTcは359.8 ± 7.1 ms）において、その臨床像と経過を検討した（54.0±62.0か月の追跡期間）。

A.研究目的

QT短縮症候群は、心室細動を生じる疾患の一つである。しかし、Hospital-based data cohortにおけるQT短縮症例の生命予後については不明である。また、早期再分極の有無との関係もよく分かっていない。滋賀医科大学附属病院において心電図を記録された患者のうち、QT間隔が短縮している症例の分布と生命予後を検討した。

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。1983年1月から2010年7月までの連続113,334名の患者から記録された359,737枚の心電図を対象に、補正QT間隔が短縮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。一部の症例では、患者のインフォームドコンセントを得て、関連遺伝子の検索をおこなった。末梢血を採取し、ゲノムDNAを抽出した。患者の血液・ゲノムDNAなどのサンプルは、氏名、生年月日、住所などの個人を特定できる情報をすべて取り除き、代

わりに患者識別番号でコード化によって、試料や情報の由来する個人を特定できなくする「匿名化」を行なった。提供者と新たにつける符号との対応表は個別識別情報管理者が厳重に管理し、個人が特定できない状態で解析した。

（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・遺伝子解析に関する倫理指針（平成16年文部科学省・厚生労働省・経済通産省告示第1号）に準拠して実施する。また本研究は、所属施設の倫理委員会の承認を得ている。

倫理委員会での承認状況：

滋賀医科大学：

家族性不整脈症候群における遺伝子解析（H21年9月29日更新）承認番号: 21-50

C.研究結果

心電図で心拍数100以上あるいは50以下はQTc時間の計測に支障があるため除外したので、全体で105,824人、のべ301,345枚の心電図が検討対象となった。その平均QTc時間は女性で421.8 ± 23.2 ms、男性で418.0 ± 24.5 msであった。わずかな差であるが有意に女性のQTcが延長していた（ $P < .0001$ ）。QTcの分布が正規分布に従わなかったため、男女とも全体の0.15%以下のQTcを示す症例を、QT短縮として、427症例（平均年齢43.4 ± 22.4歳、男性234例、女性193例）を抽出した。男女比は、1.2倍であった。

これらのQT短縮症例においても、補正QT間隔は女性が男性に比べて有意に延長していた(女性: 363.8±6.1 ms、男性: 357.1±5.8, P<0.0001)。QT間隔短縮例の年齢分布は2相性であった。すなわち、若年層と壮年層に分布のピークがあった。さらに、QT間隔短縮例では、早期再分極を26 (6.1%)に、心房細動を39例(9.1%)に合併していた。QT間隔短縮例中、327例(平均年齢46.4±27.3歳、男性182例)において生命予後を追跡することができた。平均追跡期間は、54.0±62.0か月であった。追跡期間中に、2例が致死性不整脈を発症した。そのうち1例に早期再分極を認めた。一方、6例が心疾患以外で死亡したが、それら症例では早期再分極は認めなかった。

D. 考察

QT間隔短縮例において、女性のほうが、より長いQT間隔であったのは、性ホルモンの影響と考えられる。QT間隔短縮例の年齢分布が2峰性を示した理由は明確ではないが、若年者のQT間隔短縮と壮年者のそれとは、おそらく機序が異なることが考えられた。本研究のQT間隔短縮例において、心房細動と早期再分極の合併が多かった(9.1%)ことは、これまでの報告と一致していた。本研究において、致死性不整脈を発症した2症例では、遺伝子検索を行ったが、われわれの調べ得た範囲内の関連遺伝子には異常は検出されなかった。

E. 結論

QT間隔短縮の頻度は、わずかに男性に高く、男女ともに2峰性の分布を示した。QT間隔短縮例における心房細動と早期再分極の合併は、一般人口におけるそれらよりも高値であった。生命予後の結果から、QT間隔短縮例の合併した早期再分極は致死性不整脈のリスクを上昇させることが示唆された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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)

2. 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)
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. 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(4); 666-673, 2012.
5. 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(4); 625-33, 2012.
6. 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(1); 66-74, 2012.
7. 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.
8. 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 Electrophysiology* 5; e14-e17, 2012.
9. 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(6); 874-881, 2011.
 10. 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.
 11. 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.
 12. 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 Electrophysiol.* 4(3); 352-61, 2011.
 13. 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.
 14. Shimizu W, **Horie M**. Phenotypical manifestations of mutations in genes encoding subunits of cardiac potassium channels. *Circulation Research* 109(1); 97-109, 2011.
 15. 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.
 16. Hayashi H, **Horie M**. Heritability of early repolarization: A population-based study. *Circulation Cardiovascular Genetics* 4(5); e20, 2011.
 17. 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 type 2. *Journal of Arrhythmia* 27; 324-331, 2011.
 18. 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.
 19. 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.
 20. **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.
 21. 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.
 22. 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.

23. 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.
24. 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)

17. **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 (APHR2011 & 26th JHRS 28th JSE 合同学会 2011.09.18-22 福岡)
18. **Horie M**: Renin- Angiotensin - Aldosterone system and atrial fibrillation. Evening Seminar 1 (APHR2011 & 26th JHRS 28th JSE 合同学会 2011.09.18-22 福岡)
19. Makimoto H, **Horie M**, Ogawa S, Aizawa Y, Ohe T, Yamagishi 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 (APHR2011 & 26th JHRS 28th JSE 合同学会 2011.09.18-22 福岡)
20. 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 (APHR2011 & 26th JHRS 28th JSE 合同学会 2011.09.18-22 福岡)
21. 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 (APHR 2011 & 26th JHRS 28th JSE 合同学会 2011.09.18-22 福岡)
22. 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 (APHR 2011 & 26th JHRS 28th JSE 合同学会 2011.09.18-22 福岡)
23. 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 (APHR2011 & 26th JHRS 28th JSE 合同学会 2011.09.18-22 福岡)
24. 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 (APHR2011 & 26th JHRS 28th JSE 合同学会 2011.09.18-22 福岡)
25. 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 (APHR 2011 & 26th JHRS 28th JSE 合同学会 2011.09.18-22 福岡)
26. 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 (APHR2011 & 26th JHRS 28th JSE 合同学会 2011.09.18-22 福岡)
27. 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 (APHR 2011 & 26th JHRS 28th JSE 合同学会 2011.09.18-22 福岡)
28. 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 (APHR2011 & 26th JHRS 28th JSE 合同学会 2011.09.18-22 福岡)
29. Yoshino T, Hayashi H, Miyamoto A, Taniguchi A, Kawaguchi T, Naiki N, Sugimoto Y, Ito M, **Horie M**. Biphase P wave in lead II is a novel electrophysiologic marker for atrial fibrillation. Poster Session (APHR 2011 & 26th JHRS 28th JSE 合同学会 2011.09.18-22 福岡)
30. 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)
31. 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)
 32. 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)
 33. 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)
 34. 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)
 35. **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)
 36. **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)
 37. **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)
 38. 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)
 39. 堀江 稔: 心臓性突然死を巡る最近の話題—イオンチャネル病— 第28回循環器診療セミナー in 西宮 (2011.11.02 兵庫)
 40. 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)
 41. 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.)
 42. 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.)
 43. **Horie M**: Short QT and Early Repolarization Syndromes. ICPES 2011 (2011.12.11-14 Athens, Greece)
 44. **Horie M**: Basic characteristics of Brugada syndrome in Japan. ICPES 2011 (2011.12.11 - 14 Athens, Greece)
 45. Ohno S, Nishio Y, Nagaoka I, Miyamoto A, Kimura H, Itoh H, Makiyama T, **Horie M**: Clinical and genetic characterization of Japanese patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. ICPES 2011