

(2011.12.11-14 Athens, Greece)

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

滋賀医科大学

伊藤英樹、林 秀樹、宮本証、川村美朋子、  
川口民郎、内貴乃生、木村紘美、王 琦

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

研究分担者 草野研吾 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 循環器内科

研究要旨 早期再分極症候群のひとつである Brugada 症候群では、自然の心電図変化が大きな症例（特に type0 と 1 の変化）で心室細動例が多く、Brugada モデルで心電図変化に呼応して活動電位持続時間のばらつきが確認できた。

#### A. 研究目的

早期再分極症候群のひとつである Brugada 症候群では、しばしば自然の心電図変化が確認されるが、その臨床的な意義や電気生理学的な変化との関連については不明な点が多いため、動物モデルを用いて評価した。

#### B. 研究方法

1. 臨床研究。70 名の Brugada 症候群で心電図を type0-3 に分け、3-6 ヶ月毎の外來心電図で変化を検討し、心室細動の有無との比較を行った。

2. 動物モデル。イヌの Brugada wedge モデルを用い擬似心電図を作成しオプティカルマッピングにて心筋局所の活動電位との比較を行った。

（倫理面への配慮）

岡山大学倫理委員会にて承認済。

#### C. 研究結果

臨床研究では、心室細動例では、0.2mV 以上の ST の自然変化が多く観察され、波形変化では type1 と type0 の変化が最も多く観察された。動物モデルでは type1 心電

図では心外膜での spike&dome が観察されたが、type0 では loss of dome が観察され著明な活動電位持続時間のばらつきから phase 2 reentry が観察された。

#### D. 考察

Brugada 症候群において発熱や full Stomach などのストレスが再分極異常の増大をきたし、心室細動発生に関与していることが報告されているが、ストレスがない状態でも心電図変化が重要と考えられた。

#### E. 結論

遅延電位陽性例や、fragmented QRS などの脱分極異常に加え 0.2mV 以上の ST 変化や type0(浅い T 波<0.1mV)の心電図変化は、ハイリスクの Brugada 症候群を鑑別することに有用である。

#### F. 健康危険情報 なし

#### G. 研究発表

Take Y, Morita H, Wu J, et al : Spontaneous electrocardiogram alterations predict ventricular fibrillation in Brugada syndrome. *Heart Rhythm* : 2011; 8: 1014-1021

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

「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（平成 23 年度）

杉 薫 東邦大学医療センター大橋病院 循環器内科 教授

研究要旨：

J 波あるいは早期再分極と絡んだ心臓突然死は以前から報告されており、2008 年に Haissaguerre らが報告して以降注目を浴びてきている。特発性心室細動は明らかな器質的心疾患をもたないものであり、これらの中には Brugada 症候群、QT 延長症候群、QT 短縮症候群などが含まれているとされており、さらに J 波症候群（早期再分極症候群）も含まれていると考えられる。

A. 研究目的

特発性心室細動として植込み型除細動器 (ICD) が植え込まれた症例を対象に、これらの症例のなかに J 波を呈する症例の頻度を検討した。

B. 研究方法

東邦大学医療センター大橋病院で 2000 年～2011 年 10 月現在までの間に ICD が植え込まれた 190 例のうち特発性心室細動 (IVF) の診断で ICD が植え込まれた 11 例 (Brugada 症候群、QT 延長・短縮症候群は除く) を対象に J 波の存在を検索した。J 波は II、III、aVF、I、aVL、V4-6 誘導のいずれかで QRS 波に連続する陽性波とした。

C. 研究結果

IVF のため ICD 植え込みがなされた 11 例のうち J 波は 4 例 (36.4%) で認められた。J 波が認められた 4 例ではいずれも適切・不適切作動をみとめなかった。

D. 考察

短期間・少数例での後ろ向き研究であるが、Brugada 症候群・QT 延長・短縮症候群を除いた IVF 症例のうち J 波を有するものでは ICD 適切・不適切作動はみとめなかった。同じ IVF に分類される Brugada 症候群の診断で ICD が植え込まれた症例では、T 波の増高による over sense で不適切作動が多い。これに対し、J 波症候群では J 波の変化 (ST-T 接合部) だけでは ICD の不適切作動を生じることはないと可能性が示唆された。

E. 結論

ICD 植え込みがなされた IVF 症例のうち、J 波を有する IVF の頻度は 36.4%であった。IVF 症例の中で Brugada 症候群等との関連が示唆されない、J 波を有するだけの IVF 症例では、心事故を発症する可能性が低い事が示唆された。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

- 1) How to Prevent Unnecessary or Inappropriate Shock (New Algorithm for ICD Shock Control).APHRS.2011.9 福岡
- 2)Two Cases Undersensing of Ventricular Fibrillation Due to Atypical ChangeonIntracardiac Electrocardiogram.APHRS.2011.9. 福岡
- 3) ICD の不適、不必要作動抑制の検討.第45回ペーシング治療研究会.2011.小倉
- 4) J 波症候群患者における植え込み型除細動器(ICD)の適切・不適切作動の状況  
冬季デバイス大会. 2012.北九州
- 5) Investigation about coronary artery vasospasm on Brugada syndrome. JCS2012.福岡

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

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

研究分担者 清水昭彦 山口大学医学部教授

研究要旨

Brugada症候群を顕著化するNa遮断薬によるJ波への影響を検討することで、致死性不整脈基質を反映するJ波の識別化を図れる可能性が示唆された。

A. 研究目的

最近、J波はBrugada症候群に見られる右側胸部誘導のST上昇と同様に不整脈基質の心電図における表現型である可能性が報告され、その臨床的意義の再評価が行われている。そこで、Naチャンネル遮断薬テストを行い下・側壁の誘導におけるJ波の発生頻度を検討した。

B. 研究方法

器質的心疾患を有せず、Brugada症候群の診断のためにNa遮断薬テストを行った327名を対象としてJ波の変化を検討した。

患者をGroup I：非致死的不整脈の既往を有する（n=73）、Group II：失神の既往を有する（n=84）、Group III：無症候性Brugada症候群（n=148）、Group IV：致死的不整脈を有する（n=22）の4群に分けた。

J波は下壁あるいは側壁誘導にて2つ上の誘導でQRS終末部の0.1mV以上のノッチあるいはスラー波形と定義した。

（倫理面への配慮）

すべての患者さんに検査前に、研究方法と目的、検査における危険性、それに対する対応策などを説明したインフォームドコンセントをとった。

C. 研究結果

1) J波は総ての患者の中で67例（20.5%）に認められた。Group IV の頻度は40.9%（n=9）で他群の頻度（Group I 26.0%、

Group II 20.2%、Group III 14.9%）より有意（ $p<0.0001$ ）に高かった。

2) Na遮断薬によるBrugada症候群の陽性率は Group I 27.4%（n=20）、Group II 35.7%（n=30）、Group III 48.0%（n=71）、Group IV 27.2%（n=6）であった。

3) Na遮断薬は、Naチャンネル遮断薬陽性患者のJ波の出現頻度には影響を与えなかったが、Naチャンネル遮断薬陰性の患者のJ波の出現頻度を低下させた。その為、Na遮断薬は、J波の出現頻度を全体的には低下（潜在化）させる傾向があった。

4) Group IV では、Naチャンネル遮断薬の結果の有無に関わらず他のgroupよりもJ波の出現頻度は高かった。

D. 考察

J波の出現頻度は、致死的不整脈の既往のあるGroup IV での出現頻度がBrugada症候群の診断のために行ったNaチャンネル遮断薬テストの結果に関わらずもっとも高かった。このことは、明らかな器質的心疾患を有さない患者さんのJ波は、何らかの致死的不整脈基質と関連している可能性が示唆された。

E. 結論

致死性不整脈基質に関連したJ波の出現は、Na遮断薬テストに影響受けにくい可能性が示唆された。

## 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

分担研究者 清水 渉 国立循環器病研究センター 心臓血管内科部長

研究要旨 Brugada 症候群における電気生理学検査(EPS)での心室性不整脈誘発性の意義に関しては未だに議論が分かれている。本研究では Type1 Brugada 症候群 108 例に最大 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、心室細動または 15 連発以上の多形性心室頻拍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、3 連発刺激で誘発された群に比べ有意に悪かった。この差は無症候群、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。

### A. 研究目的

Brugada 症候群における EPS での心室細動(VF)誘発性の意義に関しては長年議論的であった。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、容易に心室性不整脈が誘発される群では予後が悪いとの仮説の元に本研究を行った。

### B. 研究方法

Type1 Brugada 心電図波形を呈し、1993 年から 2009 年までの間に国立循環器病研究センターに入院した連続 108 例(男性 104 例、女性 4 例、平均年齢  $46 \pm 12$  才、VF 群 26 例、失神群 40 例、無症候群 42 例)に、右室心尖部と右室流出路部から最大 3 連発の早期期外刺激を加え、心室性不整脈を誘発した。心室性不整脈は VF または 15

連発以上の多形性心室頻拍(VT)が誘発された場合とした。単発または 2 連発刺激で心室性不整脈が誘発された群を SD 群、3 連発刺激で誘発された群を T 群、誘発されなかった群を N 群とした。

誘発方法は、まず 1,2 発早期期外刺激を右室心尖部から行い、次に右室流出路部に刺激部位を変えて同様な刺激を行った。その後、3 連発早期刺激を右室心尖部から、引き続き右室流出路部から行った。基本刺激周期は 500msec とし、最短早期期外刺激間隔が 180msec に達するか、または VF が誘発されるまで 10msec 毎に連結期を漸減した。

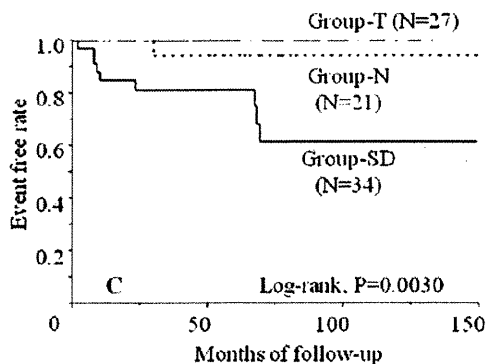
VF または多形性 VT が誘発された例では植込み型除細動器(ICD)が埋め込まれた。全例が 3-6 ヶ月毎に経過観察され、それぞれの群(SD,T,N)の観察期間中の不整脈事故を Kaplan-Meier 法で解析した。また、刺激部位(右室心尖部 vs 右室流出路部)別、また誘発された刺激間隔( $< 200\text{msec}$  vs  $\geq 200\text{msec}$ )別の予後も検討した。

### C. 研究結果

心室性不整脈は 81 例で誘発された(単発 4 例、2 連発 41 例、3 連発 36 例; VF 71 例、多形性 VT 10 例)。平均  $82 \pm 48$  ヶ月の経過観察期間中、24 例において ICD で VF が記録されたが、死亡例はなか

った。3連発での誘発を含めた誘発例と、非誘発例間では心事故発生率に差を認めなかった。一方、誘発群をSD群、T群に分離して、それぞれの予後を比較したところ、SD群はT群、N群に比して、有意に心事故が多かった。この有意差は、対象を無症候群、失神群に限定した場合にも認められた(図1)。

図1 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:SD群)、されなかった群(Group-N:N群)、および3連発で誘発された群(Group-T:T群)の予後



一方、刺激部位別の予後には差がなく、誘発された刺激間隔が200msec以上と200msec未満との間にも心事故に差がなかった。

#### D. 考察

Type1 Brugada症候群のEPSでのVF誘発性に関してBrugadaらは、初期の報告から一貫して予後指標になりうるとの見解を示していたが、一方でPriori・Eckardtらの登録研究などをまとめたメタ解析や、循環器病委託研究などでは予後推定に有用との結果はでてなく、最近報告されたFINGER研究、PRELUDE研究でも否定的な結果を示していた。しかしながら、これまでの研究では、3連発刺激を含むすべての誘発性の有無と予後とを比較していたため、誘発された早期期外刺激数別に予後を検討したところ、1,2連発で簡単に心室性不整脈が誘発される例の予後が悪いことが判明した。また、この関係は無症候群・失神群でも認められた。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、昨年の本研究で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になりうるということが判明した。この結果に対して、PrioriらはPRELUDE研究の中で、誘発された刺激数と予後との関係には有意な差がなかったと述べている。しかしながら、彼らの誘発法は我々のように一貫した手法を用いていない。このためPRELUDE研究の誘発法では誘発刺激数と予後との関係の評価しえないと考えられる。

#### E. 結論

Type1 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心室性不整脈誘発が、全Brugada症候群のみならず、失神群、無症候群の不良な予後予測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. **Shimizu W**: Diagnostic evaluation of Long QT syndrome. in Priori SG (ed): Cardiac electrophysiology clinics, Long QT syndrome, p. 29-37, Elsevier, Philadelphia, 2012
2. **Shimizu W**, Ackerman MJ: Chapter 50, Provocative (drug) testing in inherited arrhythmias. in Gussak I, Antzelevitch C, Wilde A, Powell B, Ackerman MJ, Shen WK (eds): Electrical Diseases of the Heart (Second edition): Genetics, Mechanisms, Treatment, Prevention, Part IV. Clinical rhythmology: Diagnostic methods and tools, p. -, Springer, UK, 2012 (in press)
3. **Shimizu W**: Chapter 40, Acquired form of Brugada syndrome. in Gussak I, Antzelevitch C, Wilde A, Powell B, Ackerman MJ, Shen WK (eds): Electrical Diseases of the Heart (Second edition): Genetics, Mechanisms, Treatment,



- Prevention, Part III. Secondary Hereditary and Acquired Cardiac Channelopathies, and Sudden Cardiac Death, p. -, Springer, UK, 2012 (in press)
4. 清水 渉: I-7. 無症状のBrugada型心電図: どうする!? (分担), 不整脈診療のトラブルシューティング (山下武志, 高橋 淳, 栗田隆志編集): p. 24-27, 南江堂, 2011
  5. 清水 渉: I-8. QT延長症候群・QT短縮症候群の診断はどうする!?. (分担), 不整脈診療のトラブルシューティング (山下武志, 高橋 淳, 栗田隆志編集): p. 28-31, 南江堂, 2011
  6. 清水 渉: Brugada症候群. 6.循環器疾患 (分担), 『今日の治療指針』2012年版 (山口 徹, 北原光夫, 福井次矢編集): p. 352-353, 医学書院, 2012
  7. 清水 渉: 5. 循環器系の疾患. 5.4 循環器疾患と遺伝子異常. 3) 遺伝性不整脈. (分担), 朝倉『内科学』(矢崎義雄, 永井良三他編集): p. -, 朝倉書店, 2012 (印刷中)
  8. Shimizu W, Horie M: Phenotypical manifestations of mutations in genes encoding subunits of cardiac potassium channels. *Circ Res* 109: 97-109, 2011
  9. Aiba T, Shimizu W: Editorial Commentary. Molecular screening of long-QT syndrome: risk is there or rare? *Heart Rhythm* 8: 420-421, 2011
  10. Goldenberg I, Horr S, Moss AJ, Lopes CM, Barsheshet A, McNitt S, Zareba W, Andrews ML, Robinson JL, Locati EH, Ackerman MJ, Benhorin J, Kaufman ES, Napolitano C, Platonov PG, Priori SG, Qi M, Schwartz PJ, Shimizu W, Towbin JA, Vincent GM, Wilde AA, Zhang L: Risk for Life-threatening cardiac events in patients with genotype-confirmed long-QT syndrome and normal-range corrected QT intervals. *J Am Coll Cardiol* 57:51-59, 2011
  11. Jons C, O-Uchi J, Moss AJ, Reumann M, Rice JJ, Goldenberg I, Zareba W, Wilde AA, Shimizu W, Kanters JK, McNitt S, Hofman N, Robinson JL, Lopes CM: Use of mutant-specific ion channel characteristics for risk stratification of long QT syndrome patients. *Sci Transl Med* 3: 76ra28, 2011
  12. Migdalovich D, Moss AJ, Lopes CM, Costa J, Ouellet G, Barsheshet A, McNitt S, Polonsky S, Robinson JL, Zareba W, Ackerman MJ, Benhorin J, Kaufman ES, Platonov PG, Shimizu W, Towbin JA, Vincent GM, Wilde AA, Goldenberg I: Mutation and gender specific risk in type-2 long QT syndrome: Implications for risk stratification for life-threatening cardiac events in patients with long QT syndrome. *Heart Rhythm* 8: 1537-1543, 2011
  13. van der Werf C, Kannankeril PJ, Sacher F, Krahn AD, Viskin S, Leenhardt S, Shimizu W, Sumitomo N, Fish FA, Bhuiyan ZA, Willems AR, van der Veen MJ, Watanabe H, Laborderie J, Haïssaguerre M, Knollmann BC, Wilde AAM: Flecainide therapy reduces exercise-induced ventricular arrhythmias in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 57:2244-2254, 2011
  14. 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 Arrhythmia and Electrophysiol* 4:874-881, 2011
  15. 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
  16. 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: 242-248, 2012
17. Miyoshi T, Maeno Y, Sago H, Inamura N, Yasukohchi S, Kawataki M, Horigome H, Yoda H, Taketazu M, Shozu M, Nii M, Kato H, Hayashi S, Hagiwara A, Omoto A, **Shimizu W**, Shiraishi I, Sakaguchi H, Nishimura K, Ueda K, Katsuragi S, Ikeda T: Evaluation of transplacental treatment for fetal congenital bradyarrhythmia: A nationwide survey in Japan. *Circ J* 76: 469-476, 2012
  18. 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 Connexin 40 mutation associated with a malignant variant of progressive familial heart block type-1. *Circ Arrhythmia and Electrophysiol* 5: -, 2012 (in press)
  19. Costa J, Lopes CM, Barsheshet A, Moss AJ, Migdalovich D, Ouellet G, McNitt S, Polonsky S, Robinson JL, Zareba W, Ackerman MJ, Benhorin J, Kaufman ES, Platonov PG, **Shimizu W**, Towbin JA, Vincent GM, Wilde AA, Goldenberg I: Combined assessment of gender and mutation-specific information for risk stratification in type 1 long QT syndrome. *Heart Rhythm* 9: -, 2012 (in press)
  20. Baranchuk A, Nguyen T, Ryu MH, Femenía F, Zareba W, Wilde AAM, **Shimizu W**, Brugada P, Pérez-Riera AR: Brugada phenocopy: new terminology and proposed classification. *Ann Noninvasive Electrocardiol* : -, 2012 (in press)
  21. Nakashima K, Kusakawa I, Yamamoto T, Hirabayashi S, Hosoya R, **Shimizu W**, Sumitomo N. A left ventricular noncompaction in a patient with long QT syndrome caused by a KCNQ1 mutation: a case report. *Heart Vessels* : -, 2012 (in press)
  22. Barsheshet A, Goldenberg I, O-Uchi J, Moss AJ, Christian Jons C, **Shimizu W**, Wilde AA, McNitt S, Peterson DR, Zareba W, Robinson JL, Ackerman MJ, Cypress M, Gray DA, Hofman N, Kanters JK, Kaufman ES, Platonov PG, Qi M, Towbin JA, Vincent GM, Lopes CM: Mutations in cytoplasmic loops of the KCNQ1 channel and the risk of life-threatening events. Implications for mutation-specific response to beta-blocker therapy in type-1 long QT syndrome. *Circulation* : -, 2012 (in press)
2. 学会発表
1. **Shimizu W**: Clinical manifestation and risk stratification of Brugada syndrome. Joint Session with Asia Pacific Heart Rhythm Society. Topic: Inherited Arrhythmic Disorders in the Asia Pacific Region. CardioRhythm 2011, Hong Kong, 2011. 2. 26.
  2. **Shimizu W**: Understanding QT Syndromes. In honor of Professor Douglas Zipes - Special Symposium in Basic EP. CardioRhythm 2011, Hong Kong, 2011. 2. 26.
  3. **Shimizu W**: Mutations associated with idiopathic VF. JHRS-EHRA Joint Session: Idiopathic VT and VF. Europace 2011, Madrid, 2011. 6. 28.
  4. 清水 渉, 相庭武司: ヒトiPS細胞由来心筋細胞を用いた先天性QT延長症候群のテーラメイド医療および病態解明の可能性. 会長特別企画「ヒトiPS細胞由来心筋樹立による家族性突然死症候群の病態解明と治療法の確立」第75回日本循環器学会学術集会 (横浜), 2011. 8. 4. *Circulation Journal* 75 (Suppl I):, 2011.

## 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

研究分担者 宮本恵宏 国立循環器病研究センター 予防健診部 部長

研究要旨 Brugada 症候群はまれな遺伝性不整脈症候群の一つであり、心電図にて胸部誘導 V1-V3 の ST 上昇を特徴とし心室細動を引き起こす疾患として、遺伝子異常や臨床的特徴に関して研究が進んでいる。一方、心室細動を引き起こす特発性心室細動の中に心電図の下壁（Ⅱ,Ⅲ,aVF）、側壁（Ⅰ,aVL, V4,V5,V6）誘導に J 波を伴うものが多く存在することが近年になって報告され、早期再分極（J 波）症候群として注目を集めている。本研究では Brugada 症候群と早期再分極症候群の遺伝子検査の意義と有用性を明らかにすることを目的としている。本年度は全国で集積された早期再分極症候群による特発性心室細動 50 例における遺伝子検査結果を検討した。その結果、3 例において SCN5A 遺伝子の 3 箇所(A226D, L846R, R367H)でアミノ酸置換の生じる非同義変異を同定した。機能解析では 3 例すべてで 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が判明した。

### A. 研究目的

近年、明らかかな心疾患を伴わないにも関わらず、心室細動を引き起こす特発性心室細動の中に、心電図の下壁（Ⅱ,Ⅲ,aVF）、側壁（Ⅰ,aVL, V4,V5,V6）誘導に J 波を伴うものが多く存在することが報告され、早期再分極（J 波）症候群として注目を集めている。

本研究では早期再分極症候群の遺伝子検査の意義を明らかにすることを目的とした。

### B. 研究方法

早期再分極症候群の原因遺伝子として、これまでに KCNJ8、CACNA1C、CACNB2B、CACNA2D1 遺伝子変異が知られている。日本全国から集積された 50 例の心室細動を伴う早期再分極症候群において、末梢白血球から抽出したゲノム DNA を用いて KCNQ1、KCNH2、SCN5A、KCNE1、KCNE2、KCNJ8 遺伝子のコドン領域を PCR で増幅し、直接シーケンス

法で検索した。また、患者の心電図を 250 人の健常成人の心電図と比較し、Na チャネル遮断薬を投与して Type1 Brugada 症候群でないことを確認した。

### C. 研究結果

3例で3種のSCN5A遺伝子変異(A226D, R367H, L846R)が見られ、いずれもアミノ酸置換が生じており、うち2種(R367H, L846R)はポア部での変異であった。機能解析ではすべてでloss of functionが認められ、A226D変異ではtrafficking障害が認められた。これらの症例ではNaチャネル遮断薬負荷で、前胸部誘導または下壁誘導においてST上昇が認められた。

### D. 考察

今回、世界で初めて早期再分極症候群において SCN5A 遺伝子変異を同定した。ただ、これらの症例では、下側壁誘導に J 波を有し、Na

チャンネル遮断薬投与後に T 陰転を伴わない coved 型 ST 上昇が前胸部誘導で認められた。このため、これらが Brugada 症候群の亜型である可能性を否定できない。

今後、早期再分極症候群の遺伝子検査を進め、前胸部誘導で coved 型波形や J 波を伴わない例の原因遺伝子を検索することが必要と思われる。

#### E. 結論

早期再分極症候群で SCN5A の遺伝子変異が認められた。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

特になし

##### 2. 学会発表

1. 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)
2. 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)
3. 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 suita study. AHA 2011(Nov 12-16, Orlando)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

##### 1. 特許取得

特になし

##### 2. 実用新案登録

特になし

##### 3. その他

研究協力者

太田直孝（国立循環器病研究センター遺伝子検査室）、藤山啓美（国立循環器病研究センター遺伝子検査室）、藤野正

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

分担研究者 萩原 誠久 東京女子医科大学循環器内科

研究要旨 今まで Brugada 症候群の亜型、または特発性心室細動と診断されてきた症例の中には、12 誘導心電図の V3-6 に早期再分極（J 波）を示す症例が数多く存在し、その遺伝基盤や長期予後についてはよく知られていない。我々は心室細動からの蘇生例、または植え込み型除細動器植え込み例のうち、Brugada 様心電図及び早期再分極（J 波）を示す症例について、遺伝基盤や長期予後を調査するため、症例登録及び心電図解析、遺伝子解析を行った。

A. 研究目的

本研究の目的は、心室細動からの蘇生例、または植え込み型除細動器植え込み例のうち、Brugada 様心電図及び早期再分極（J 波）を示す症例について、運動負荷、薬物負荷に対する J 波の変化及び遺伝基盤を調査することである。

B. 研究方法

当院に通院中、または新規入院症例の中で、心室細動からの蘇生例、または植え込み型除細動器植え込み例のうち、12 誘導心電図において Brugada 様心電図及び早期再分極（J 波）を示す症例を選び、本人の同意を得た上で症例登録、12 誘導心電図解析及び遺伝子採血を行った。遺伝子解析については、病態に関与する可能性のあるイオンチャネル遺伝子（KVLQT1, KCNH2, SCN5A, KCNE1, KCNE2）について解析を行った。

（倫理面への配慮）

東京女子医科大学では従来より高度先進医療として遺伝性不整脈の遺伝子解析を行っており、当大学倫理委員会の承諾を得ている。患者の名前など個人情報情報は全て符号化し、登録データベースから個人が特定できないよう配慮している。

C. 研究結果

平成23年度中に、当院で登録の同意を得られた症例は11例であった。そのうち、新規発症が7例、ICD交換などで入院した既往例が4例であった。Brugada症候群（BS）が7例（Type1 5例、非Type1 2

例）、早期再分極症候群（ERS）が4例であり、体表心電図においては、ERSの症例でV2-5誘導にJ波を認めた。薬物負荷に対しては、BSではI群薬負荷でJ波は増高したが、ERSにおいてはJ波は減高した（ピルジカイニド負荷によるJ波消失が1例、サンリズム負荷によるJ波低下1例、イソプロテレノール+ジソピラミドによるJ波の消失1例）。運動負荷によるJ波の低下はERSの1例に認められた。遺伝子検査の結果、KVLQT1, KCNH2, KCNE1, KCNE2には変異はみられなかったが、SCN5Aについては2例に変異を認めた。1例はERSの症例でR1193Q、もう1例はBSの症例で、R1193Qに加えてP1090Lを認めた。R1193QはBS（Type2）とQT延長症候群の症例で報告がある既知の変異であり、P1090LはLeft ventricular noncompactionの症例で報告されている既知の変異であった。

D. 考察

BS と ERS における I 群薬負荷に対する J 波の反応の違いは、心室細動という症候は同じであっても両者の病態機序が異なることを示唆している。遺伝基盤の検討であるが、SCN5A 遺伝子異常が BS と ERS に各 1 例ずつ認められた。P1090L は BS での報告は今までにない。他の 11 例については異常を認めず、次世代シーケンサーを用いた網羅的解析を行うことを検討する必要がある。

E. 結論

平成22年度及び23年度に当院に入院した心室

細動からの蘇生例(新規発症及び既往症例)13例について、本人の同意を得て症例登録、体表面心電図検査及び遺伝子解析を行った。9例がBS、4例がERSと診断した。I群薬負荷に対する反応はBSではJ波増高、ERSではJ波減高と、異なっていた。2例にSCN5Aの遺伝子変異を認めた。今後更なる遺伝基盤の解析と、外来での長期予後についての追跡を行い、また登録症例を増やすよう努力する。

F. 健康危険情報  
特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1: Kawarai H, Kajimoto K, Minami Y, Hagiwara N, Kasanuki H. Risk of sudden death in end-stage hypertrophic cardiomyopathy. *J Card Fail.* 2011 ;17(6):459-64.

2: Ando K, Koyama J, Abe Y, Sato T, Shoda M, Soga Y, Nobuyoshi M, Honda T, Nakao K, Terata K, Kadowaki K, Maeda A, Ogawa S, Manaka T, Hagiwara N, Doi K. Feasibility evaluation of a remote monitoring system for implantable cardiac devices in Japan. *Int Heart J.* 2011;52(1):39-43.

3: Shiga T, Suzuki A, Naganuma M, Hosaka F, Shoda M, Hagiwara N. Clinical outcome in patients with paroxysmal or persistent atrial fibrillation receiving bepridil. *Circ J.* 2011;75(6):1334-42.

4: Matsuura K, Masuda S, Haraguchi Y, Yasuda N, Shimizu T, Hagiwara N, Zandstra PW, Okano T. Creation of mouse embryonic

stem cell-derived cardiac cell sheets. *Biomaterials.* 2011;32(30):7355-62.

5: Suzuki T, Shiga T, Kuwahara K, Kobayashi S, Suzuki S, Nishimura K, Suzuki A, Omori H, Mori F, Ishigooka J, Kasanuki H, Hagiwara N. Depression and outcomes in hospitalized Japanese patients with cardiovascular disease. – Prospective single-center observational study-. *Circ J.* 2011 ;75(10):2465-73.

6: Fukushima K, Momose M, Kondo C, Hagiwara N, Sakai S. Accelerated BMIPP uptake immediately after reperfused ischemia in the isolated rat heart model. *Ann Nucl Med.* 2011 ;25(8):560-5.

7: Minami Y, Kajimoto K, Terajima Y, Yashiro B, Okayama D, Haruki S, Nakajima T, Kawashiro N, Kawana M, Hagiwara N. Clinical implications of midventricular obstruction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2011 ;57(23):2346-55.

8: Stone GW, Teirstein PS, Meredith IT, Farah B, Dubois CL, Feldman RL, Dens J, Hagiwara N, Allocco DJ, Dawkins KD; PLATINUM Trial Investigators. A prospective, randomized evaluation of a novel everolimus-eluting coronary stent: the PLATINUM (a Prospective, Randomized, Multicenter Trial to Assess an Everolimus-Eluting Coronary Stent System [PROMUS Element] for the Treatment of Up to Two de Novo

Coronary Artery Lesions) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(16):1700-8.

9: Momose M, Okayama D, Nagamatsu H, Kondo C, Hagiwara N, Sakai S. Long-term prognostic stratification by a combination of (123)I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy and ejection fraction in dilated cardiomyopathy. *Ann Nucl Med*. 2011;25(6):419-24.

10: Higashitani M, Mori F, Yamada N, Arashi H, Kojika A, Hoshi H, Minami Y, Yamaguchi J, Yamauchi T, Takagi A, Ogawa H, Hagiwara N. Efficacy of paclitaxel-eluting stent implantation in hemodialysis patients. *Heart Vessels*. 2011. 26(6):582-9.

11: Kanai S, Uto K, Honda K, Hagiwara N, Oda H. Eicosapentaenoic acid reduces warfarin-induced arterial calcification in rats. *Atherosclerosis*. 2011;215(1):43-51.

12: Matsuura K, Hagiwara N. The pleiotropic effects of ARB in vascular endothelial progenitor cells. *Curr Vasc Pharmacol*. 2011;9(2):153-7.

## 2. 学会発表 :

溝淵景子, 江島浩一郎, 鈴木敦, 野村新, 柳下大悟, 八代文, 南雄一郎, 佐藤高栄, 真中哲之, 志賀剛, 庄田守男, 萩原誠久. Circadian Patterns on the Occurrence of Ventricular Tachyarrhythmias Triggering Defibrillator Interventions in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. 第75回日本循環器学会学術集会. 2011.08.03. 横浜

鈴木敦, 志賀剛, 柳下大悟, 八代文, 江島浩一郎, 真中哲之, 中井健司, 庄田守男, 笠貫宏, 萩原誠久. Inter-lead Difference between T-peak to T-end Intervals and Arrhythmic Event in Patients with Cardiac Resynchronization Therapy Device. 第75回日本循環器学会学術集会. 2011.08.03. 横浜

萩原誠久. HIJ-CREATE 試験からの考察. 第75回日本循環器学会学術集会. 2011.08.04. 横浜

林慶子, 弓野大, 芹澤直紀, 志賀剛, 南雄一郎, 市川やよい, 菊地規子, 逸見隆太, 萩原誠久. Prevalence and Risk Factors of Pulmonary Hypertension in Patients with Dilated Cardiomyopathy. 第75回日本循環器学会学術集会. 2011.08.03. 横浜

五味田敬子, 佐藤加代子, 菊池紀子, 松本卓, Kim Ahsung, 東谷迪昭, 森文章, 沢辺元治, 萩原誠久. PSGL-1 expressing CD4 T cells in plaque instability. 第75回日本循環器学会学術集会. 2011.08.03. 横浜

五味田敬子, 佐藤加代子, 内田啓子, 大橋汀子, 萩原誠久. Th1 T cells and Th17 cells contribute to the microalbuminuria in apolipoprotein E-deficient mice. 第75回日本循環器学会学術集会. 2011.08.03. 横浜

Kim Ahsung, 佐藤加代子, 松本卓, 五味田敬子, 萩原誠久. Role of T cells in Essential Hypertension. 第75回日本循環器学会学術集会. 2011.08.04. 横浜

大森久子, 谷本京美, 齋藤聡, 山崎健二, 萩原誠久. Problems in the Long-term Survivor; More than 20 Years Result of Prosthetic Valve Implantations. 第75回日本循環器学会学術集会. 2011.08.04. 横浜

柳下慈子, 新井光太郎, 柳下大悟, 鈴木太, 八代文, 郡司一恵, 江島浩一郎, 佐藤高栄, 真中哲之, 谷本京美, 高木厚, 志賀剛, 庄田守男, 萩

原 誠 久 . Dobutamine Induced Radial-Dyssynchrony is the Strong Predictor for Left Ventricular Remodeling after Cardiac Resynchronization Therapy: A Speckle Tracking Echocardiographic Study. 第 75 回日本循環器学会学術集会. 2011.08.04. 横浜

萩原 誠久. 心不全に対する陽圧治療の現状と展望～ガイドラインに基づいた陽圧治療～. 第 5

回心不全陽圧治療研究会. 2011.02.26. 東京

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：特になし



### 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

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
Makimoto H, <b>Kamakura S</b> , Aihara N, Noda T, Nakajima I, Yokoyama T, Doi A, Kawata H, Yamada Y, Okamura H, Satomi K, Aiba T, <b>Shimizu W</b> .	Clinical impact of the number of extrastimuli in programmed electrical stimulation in patients with Brugada type 1 electrocardiogram.	Heart Rhythm	9	242-248	2012
Kawata H, Noda T, Yamada Y, Okamura H, Satomi K, Aiba T, Takaki H, Aihara N, Isobe M, <b>Kamakura S</b> , <b>Shimizu W</b> .	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
Kawata H, Noda T, Yamada Y, Okamura H, Nakajima H, Kobayashi J, <b>Kamakura S</b> .	Abrupt Heart Rate Fallings in a Patient with Biventricular Pacing: Latent Risk for Exacerbation of Heart Failure.	Pacing Clin	35	e55- e58	2012
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, <b>Kamakura S</b> , <b>Horie M</b> , Aizawa Y, <b>Shimizu W</b> , Makiita N.	Electrocardiographic characteristics and SCN5A mutations in idiopathic ventricular fibrillation associated with early repolarization.	Circ Arrhythmia and Electrophysiol	4	874-881	2011
Kurita T, Noda T, Aiba T, Nakajima I, <b>Shimizu W</b> , Motoki K, Yasuoka R, Miyazaki S, <b>Kamakura S</b> .	Cardiac resynchronization therapy to prevent life-threatening arrhythmias in patients with congestive heart failure.	J Electrocardiol	44	736-741	2011
Makimoto H, Noda T, Kurita T, Nakajima I, Yokoyama T, Doi A, Yamada Y, Okamura H, Satomi K, Aiba T, <b>Shimizu W</b> , Suyama K, Aihara N, <b>Kamakura S</b> .	Incessant monomorphic ventricular tachycardia induced by the proarrhythmic effect of amiodarone.	Intern Med	50	2591-2595	2011
Ogawa S, Koretsune Y, Yasaka M, Aizawa Y, Atarashi H, Inoue H, <b>Kamakura S</b> , 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	1539-1547	2011
Sekiguchi Y, Tada H, Yoshida K, Seo Y, Li S, Tejima T, Shoda M, <b>Kamakura S</b> , 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	2614-2620	2011
Yamashita T, Inoue H, Okumura K, Kodama I, Aizawa Y, Atarashi H, Ohe	Randomized trial of angiotensin II-receptor blocker vs. dihydropyridine calcium channel	Europace	13	473-479	2011

T, Ohtsu H, Kato T, <b>Kamakura S</b> , 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.	blocker in the treatment of paroxysmal atrial fibrillation with hypertension (J-RHYTHM II study).				
<b>鎌倉 史郎</b>	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
<b>鎌倉 史郎</b>	Brugada 症候群.	Heart View	15	201-205	2011
<b>鎌倉 史郎</b>	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
Aizawa Y, Sato A, Watanabe H, Chinushi M, Furushima H, <b>Horie M</b> , 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	
Kuramoto Y, Furukawa Y, Yamada T, Okuyama Y, <b>Horie M</b> , Fukunami M.	Andersen-Tawil Syndrome Associated With Aborted Sudden Cardiac Death: Atrial Pacing Was Effective for Ventricular Arrhythmias.	AJMS		in press	
Okayasu H, Ozeki Y, Fujii K, Takano Y, Saeki Y, Hori H, <b>Horie M</b> , Higuchi T, Kunugi H, Shimoda K.	Pharmacotherapeutic determinants for QTc interval prolongation in Japanese patients with mood disorder.	Pharmacopsychiatry		in press	
Hattori T, Makiyama T, Akao M, Ehara E, Ohno S, Iguchi M, Nishio Y, Sasaki K, Itoh H, Yokode M, Kita T, <b>Horie M</b> , Kimura T.	A novel gain-of-function KCNJ2 mutation associated with short QT syndrome impairs inward rectification of Kir2.1 currents.	Cardiovascular Research	934	666-673	2012
Wu J, Ding WG, Matsuura H, <b>Horie M</b> .	Regulatory mechanisms underlying the modulation of GIRK1/GIRK4 heteromeric channels by P2Y receptors.	Pflugers Archiv	463(4)	625-633	2012
Makita N, Seki A, Sumitomo N, Fukuhara S, Watanabe H, <b>Shimizu W</b> , Bezzina CR., Hasdemir C, Mugishima H, Makiyama T, Baruteau A, Baron E, <b>Horie M</b> , Hagiwara N, Wilde AA. M, Probst V, Marec HL, Delmar M, Roden DM, Mochizuki N, Schott JJ. A.	A connexin40 mutation associated with a malignant variant of progressive familial heart block type I.	Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology	5(1)	163-172	2012

Yamazaki M, Honjo H, Ashihara T, Harada M, Sakuma I, Nakazawa K, Trayanova N, <b>Horie M</b> , Kalifa J, Jalife J, Kamiya K, Kodama I.	Regional cooling facilitates termination of spiral-wave reentry through unpinning of rotors in rabbit hearts.	Heart Rhythm	9	107-114	2012
Kaneshiro T, Naruse Y, Nogami A, Tada H, Yoshida K, Sekiguchi Y, Murakoshi N, Kato Y, Horigome H, Kawamura M, <b>Horie M</b> , 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
Miyamoto A, Hayashi H, Yoshino T, Kawaguchi T, Taniguchi A, Ito H, Sugimoto Y, Ito M, Makiyama T, Xue JQ, Murakami Y, <b>Horie M</b> .	Clinical and electrocardiographic characteristics of patients with short QT interval in a large hospital-based population.	Heart Rhythm	9(1)	66-74	2012
Li P, Ninomiya H, Kurata Y, Kato M, Miake J, Yamamoto Y, Igawa O, Nakai A, Higaki K, Toyoda F, Wu J, <b>Horie M</b> , 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
Miyamoto A, Hayashi H, Makiyama T, Yoshino T, Mizusawa Y, Sugimoto Y, Ito M, Xue JQ, Murakami Y, <b>Horie M</b> .	Risk determinants in individuals with a spontaneous type 1 Brugada ECG.	Circulation Journal	75	844-851	2011
Ohno S, Zankov DP, Ding WG, Itoh H, Makiyama T, Doi T, Shizuta S, Hattori T, Miyamoto A, Naiki N, Hancox JC, Matsuura H, <b>Horie M</b> .	KCNE5 (KCNE1L) variants are novel modulators of brugada syndrome and idiopathic ventricular fibrillation.	Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology	4(3)	352-361	2011
Doi T, Makiyama T, Morimoto T, Haruna Y, Tsuji K, Ohno S, Akao M, Takahashi Y, Kimura T, <b>Horie M</b> .	A novel KCNJ2 nonsense mutation, S369X, impedes trafficking and causes a limited form of andersen-tawil syndrome.	Circulation: Cardiovascular Genetics	4	253-260	2011
<b>Shimizu W, Horie M.</b>	Phenotypical manifestations of mutations in genes encoding subunits of cardiac potassium channels.	Circulation Research	109	97-109	2011
Tsuji -Wakisaka K, Akao M, Ishii TM, Ashihara T, Makiyama T, Ohno S, Toyoda F, Nishio Y,	Identification and functional characterization of KCNQ1 mutations around the exon7-intron7 junction affecting	Biochemi Biophys Acta-Molecular Basis of Disea	1812	1524-1459	2011