

201231067B

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業
(難治性疾患克服研究事業)

先天性QT延長症候群の家族内調査による 遺伝的多様性の検討と治療指針の決定

平成23～24年度 総合研究報告書

研究代表者 堀江 稔
(滋賀医科大学)

平成25(2013)年3月

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業
(難治性疾患克服研究事業)

先天性QT延長症候群の家族内調査による 遺伝的多様性の検討と治療指針の決定

平成23～24年度 総合研究報告書

研究代表者 堀江 稔
(滋賀医科大学)

平成25(2013)年3月

目 次

I . 総合研究報告

先天性QT延長症候群の家族内調査による

遺伝的多様性の検討と治療指針の決定

堀江 稔…… 1

II . 研究成果の刊行に関する一覧表 ……………21

III . 研究成果の刊行物・別刷 ……………33

I . 総合研究報告

先天性QT延長症候群の家族内調査による遺伝的多様性の検討と治療指針の決定

研究代表者 堀江 稔 滋賀医科大学 内科学講座（循環器・呼吸器） 教授

研究要旨：先天性QT延長症候群（以下 LQTS）は、心電図上QT延長を来とし、torsade de pointes（TdP）と呼ばれる特徴的な多形性心室頻拍から失神、突然死を生じる疾患である。LQTSでは、心筋細胞膜上の変異イオンチャネルのため、再分極過程の異常を引き起こす。LQTSの原因として、現在までに13のイオンチャネル関連タンパクをコードする遺伝子が同定され、遺伝子診断率は50～70%と高い。しかしながら、同一の変異を持つ LQTS の家族内でも症状の重症度はさまざま、他の遺伝的修飾因子の関与が示唆されている。一方、我々は一塩基多型の *KCNE1*-D85Nが、遅延整流性カリウム電流 (I_{Ks} , I_{Kr}) を減少させ、活動電位の再分極を遅らせてQT延長に関与することを報告している (Nishio Y, et al. D85N, a *KCNE1* polymorphism, is a disease-causing gene variant in long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2009 ; 54:812-9)。今回、LQTS type1-3と診断された380人に対して *KCNE1*-D85N多型の有無を調べたところ、14人 (3.7%) にその多型を同定した。その内の一人について家系内の遺伝子調査を行ったところ、発端者と娘に *KCNH2*-E58K変異と *KCNE1*-D85N多型を同定し、その両者ともに失神とTdPの既往があった。しかしながら、*KCNH2*-E58Kまたは *KCNE1*-D85Nのどちらか一方のみを保有する息子たちは無症状であった。パッチクランプ法を用いた機能解析では、*KCNH2*-E58Kと *KCNE1*-D85Nを共発現した場合、野生型 *KCNE1* を共発現させた場合と比較し、 I_{Kr} を有意に減少させることを明らかにした。このことから、*KCNE1*-D85NがLQT患者の症状に修飾因子として働いていることが明らかになった。

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
林 研至	金沢大学 医薬保険研究域医学系 臓器機能制御学 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

A. 研究目的

先天性QT延長症候群（以下LQTS）患者は、心臓再分極過程の異常を特徴として、TdPや失神、突然死を引き起こす [1]。現在までに *KCNH2* や *KCNE1* を含む13の原因遺伝子が同定されている [2-4]。一般に、複数の変異をもつLQTS患者は、単独の変異のみを持つ家族と比較し、症状は重症化するとされている [5, 6]。また、一塩基多型 (SNP) である *KCNH2*-K897Tは欧米人の約30%に同定されるが、*KCNH2*-A1116V変異の表現型を修飾したことが報告されている [7]。

さて、*KCNE1*-D85Nは、253番目の塩基がグアニンからアデニンに変化し、*KCNE1* タンパクのC末端に位置する85番目のアミノ酸がアスパラギン酸からアスパラギンに置換した一塩基多型である [8]。健常なアジア人では、この多型のアレル頻度は0.7%である [9]。ヨーロッパ人でのアレル頻度は、健常人で0%であるが、薬剤誘発性のLQTSには5%の頻度で同定された [10]。近年我々は、日本人でのアレル頻度を検索し、健常人で0.8%、臨床診断されたLQTSには3.9%とより多く *KCNE1*-D85N多型を同定した [8]。さらに、ほ乳類の細胞を用いたパッチクランプ法で、*KCNE1*-D85Nは *KCNQ1/KCNE1* チャネル (I_{Ks}) と *KCNH2/KCNE1* チャネル (I_{Kr}) の電流密度をそれぞれ28%、31%減少させることを明らかにした [8]。

今回の我々の研究では、*KCNQ1*、*KCNH2*、*SCN5A* のうち、少なくとも一つの変異が既に同定されている380人のLQTSに対して、*KCNE1*-D85N多型の有無を調べたところ、14人に *KCNE1*-

D85N多型を同定した。そのうちの*KCNH2-E58K*変異が同定された1人の発端者について、その家族内の遺伝子解析を行い、*KCNE1-D85N*多型が臨床症状に影響しているかどうか調べた。すなわち、genetic modifierとして病像の修飾をするかどうかについて検討した。さらに Chinese hamster ovary (CHO) 細胞を用いての機能解析を行った。

B. 研究方法

遺伝子解析

われわれのデータベースに登録された380人のLQT1-3のいずれかに遺伝子診断された発端者とその家族を対象に、末梢血を採取し、ゲノムDNAを抽出し、*KCNQ1*, *KCNH2*, *SCN5A*, *KCNE1*について解析した。解析にはWAVE System Model 3500 (Transgenomic, Omaha, NE, USA)、ABI PRISM 3130 DNA sequencer (Applied Biosystems, Wellesley, MA, USA) を用いた。

(倫理面への配慮)

本研究は滋賀医大倫理委員会で承認された研究であり、匿名化データベースに登録・管理された症例について解析を行っている。

機能解析

Human *KCNE1* (GenBank M26685) をpIRES-CD8 (wild-typeとmutated *KCNE1*) vectorに導入し、human *KCNH2* (GenBank AF363636) をpRc-CMV vectorに導入した。*KCNE1-D85N*多型をQuik Change II XL Site-Directed Mutagenesis Kit (Stratagene, La Jolla, California, USA) を用いて、*KCNH2-E58K*変異をoverlap-extension PCR法を用いて作成した。

Lipofectamine法 (Invitrogen, Carlsbad, California, USA) を用い、CHO細胞にチャンネル遺伝子とマーカー遺伝子となるGFP (pEGFP-N1/CMV vector) を導入し、48-72時間後にgreen fluorescent protein (GFP) 陽性でありanti-CD8 antibody-coated ビーズ (Dynabeads CD8; Dynal Biotech, Oslo, Norway) の付着した細胞について、パッチクランプを用いて解析した。EPC-8 patch-clamp amplifier (HEKA, Lam-brecht, Germany) を使い、37 °Cで全細胞型記録法による電流を測定した。ピペットの抵抗は2.5-4 M Ω とした。細胞外溶液の組成は

(mmol/l) : 140 NaCl, 0.33 NaH₂PO₄, 5.4 KCl, 1.8 CaCl₂, 0.5 MgCl₂, 5.5 glucose, and 5 HEPES, NaOHでpH 7.4に調節、ピペット内溶液の組成は (mmol/l) : 70 potassium aspartate, 70 KOH, 40 KCl, 10 KH₂PO₄, 1 Mg₂SO₄, 3 Na₂-ATP, 0.1 Li₂-GTP, 5 EGTA, and 5 HEPES, KOHでpH 7.2に調節した。

保持電位を-80mVとし、-60 から+50 mV まで10mVずつ増加させた刺激を与え、-60mVでI_{Kr}電流を測定した。データ解析には Patch master , Igor Pro (WaveMetrics, Lake Oswego, Oregon, USA) を使用した。

電位依存性電流の活性化の解析には、Boltzmannの式

$$I_{tail} = 1 / (1 + \exp [(V_{0.5}-V_t) / k])$$

を用いた。(I_{tail} ; normalized tail current, V_t ; test potential) また、時間依存性の脱活性化の2つの時定数 (τ_{fast} , τ_{slow}) を2変数指数関数でフィットさせた。すべてのデータは、T検定を用いて平均 \pm 標準誤差を算出し、P<0.05を有意差ありと定義した。

C. 研究結果

臨床症状

KCNQ1, *KCNH2*, *SCN5A*の変異を少なくとも1つ持つ380人のLQTSのうち、14人 (3.7%) に*KCNE1-D85N*多型を同定した (表1)。共存する遺伝子は*KCNQ1*, *KCNH2*のどちらか一方であった。10人がミスセンス変異、4人が挿入や欠失に伴うフレームシフト変異であった。14人の発端者の平均年齢は28 \pm 18歳、女性が71.4%、平均QTcは503.7 \pm 56.2 msであった。14人中11人 (78.5%) が失神またはTdPなどの心室性不整脈を有した。14人中7人で家族の遺伝子解析の同意が得られた。その内の1家系で、詳細な遺伝子および臨床情報を得ることができた (図1A)。

この家系の発端者 (図1Aの矢印) は51歳の女性で、動悸や45歳頃から繰り返す頻回の失神のため入院歴があった。12誘導心電図では下壁誘導にノッチがあり、心室性期外収縮を伴い、QTの延長を認めた (QT/QTc 478/490 ms, HR 63 bpm)。

血液生化学検査には異常を認めず、心エコー、シンチグラム、さらに心臓カテーテル検査でも異常を認めなかった。心臓電気生理学検査では致死性心室性不整脈は誘発されなかった。しかし検査

後の診察中に失神し、そのときモニター上TdPが記録された。さらに日中でも心拍数が40bpm以下と徐拍化することがあったため、ペースメーカの植込み後、 β 遮断薬の治療が開始された。

発端者の母方の同胞9人中、3人にペースメーカ植込みがされており、40歳までに突然死した母方伯母が1人いる(図1A)。また、発端者には3人の子供がおり(図1A)、息子2人はQT延長を認めず(QTc 429 ms^{1/2}, 381 ms^{1/2})、特に心イベントを認めなかった。しかし娘は13歳から頻回の失神を繰り返していた。彼女は22歳のとき、チルト試験、運動負荷試験及びイソプロテレノール負荷試験を施行され、神経調節性失神を疑われた。しかしその後も失神を繰り返すため、27歳時にホルター心電図が施行され、QT延長が疑われたため、エピネフリン負荷試験(0.1 μ g/kg + 0.1 μ g/kg/min)を施行された。その結果、薬物負荷後にQTの著明な延長(QTc, 前438 ms^{1/2} 後 658 ms^{1/2})を認めたためLQTSと診断され、その後 β 遮断薬の治療を開始した。

遺伝子解析(図1B)

発端者のDNAシーケンスでは、*KCNE1*の253番目の塩基がグアニンからアデニンに変化し、その結果C末端にあるアミノ酸がアスパラギン酸からアスパラギンに置換されていた(図1Ba)。さらに*KCNH2*においては172番目の塩基がグアニンからアデニンに変化し、N末端にあるアミノ酸がグルタミン酸からリジンに置換されていた(図1Bb)。この2つの多型と変異は、発端者と娘に同定され、二人の息子にはそれぞれ一つ同定された。そのため、家系内でこれらの遺伝子変異/多型を2つ同時に持っている場合に限り、臨床症状を大きく重症化することが明らかとなった(図1A)

機能解析(図2)

我々は、*KCNE1*-D85NがI_{Kr}にどのような影響を与えるか調べた。Figures 2Aa -bは*KCNH2*野生型(1 μ g)に*KCNE1*野生型(1 μ g)またはD85N多型(1 μ g)をCHO細胞に共発現させて得られた、代表的な電流波形である。患者は*KCNH2*-E58Kのヘテロ保持者であるため、機能解析においても*KCNH2*野生型(0.5 μ g)とE58K変異(0.5 μ g)と*KCNE1*-D85N(1 μ g)を共発現させ、得られた電流波形をFigure 2Cに示す。

Figure 2Bに、-60mVでのテイル電流値を示す。

*KCNH2*野生型/*KCNE1*-D85N多型の0から+50mVに活性化した後のテイル電流密度は、*KCNH2*野生型/*KCNE1*野生型と比較して、31~36%減少していた(P<0.005)。さらに、*KCNH2*野生型/E58K変異型+*KCNE1*-D85N多型を発現させた細胞からの電流密度は60~65%減少していた(P<0.000)。ボルツマンの式を適合すると、V_{0.5}は-18.3 \pm 0.8 mV(*KCNH2*野生型/*KCNE1*野生型)、-22.1 \pm 1.6 mV(*KCNH2*野生型/*KCNE1*-D85N多型)(P<0.05)、-24.5 \pm 2.1 mV(*KCNH2*野生型/E58K変異型+*KCNE1*-D85N多型)(P<0.005)であり、*KCNE1*多型と*KCNH2*変異の存在下では、活性化曲線をわずかに陰性方向に偏位させた(Fig. 2C and Table 2)。脱活性化の指標としての τ_{fast} and τ_{slow} は、有意な差を認めなかった(表2)

D. 考察

今回の研究で、稀な*KCNE1*-D85N多型が臨床的にも電気生理学的にもLQTSの修飾因子として作用することを明らかにした。一塩基多型は、一般に病因に関与しないものがほとんどであるが、一部には臨床症状に影響するものがある。例えば、*KCNH2*-K897T多型[7]は*KCNH2*の変異(A1116V)に関与して直接LQTSの表現型を修飾する。この*KCNH2*-K897T多型のアレル頻度は、白人では33%にも上る[9, 11, 12]。

一方、*KCNE1*-D85Nは元々Tessonらによって報告されたまれな一塩基多型であり[13]、我々は、健常日本人で0.8%、臨床診断されたLQTSで3.9%のアレル頻度であることを報告した[8]。*Xenopus oocytes*を用いた発現系実験では、*KCNE1*-D85NはI_{Ks}を50%減少させると報告されていたが[5]、CHO細胞を用いた実験では、I_{Ks}を28%(P<0.05)しか減少させないと我々は示した[8]。これに対して、*KCNE1*-D85NはI_{Kr}を31~36%(P<0.005)減少させることを明らかにした[8]。つまり*KCNE1*-D85Nは*KCNQ1*よりも*KCNH2*と共発現させた方が、より多く電流を減少させる。また、通常的心拍数では、心室再分極への影響は、I_{Ks}よりもI_{Kr}の方が大きく、*KCNH2*のloss-of-function変異をもつ患者は、*KCNQ1*の変異を持つ者よりもよりQTは延長しやすい。

今回の研究では、遺伝子変異を有するLQTS患

者の3.7%に*KCNE1*-D85N多型を同定した。パッチクランプ法を用いた機能解析では、*KCNH2*変異と*KCNE1*野生型または*KCNE1*-D85N多型を共発現した場合の活性化曲線は、 I_{Kr} 比較して陰性変異を示した。その一方で、活性化の電流密度は大きく減少し(60~65%, $P < 0.0001$; Fig. 2B)、この二つの作用が*KCNE1*-D85Nによるloss-of-function効果を大きくしていると考えられた。この変異と多型の両方を有する発端者と娘は、TdPを起こし、結果として繰り返す失神を認めていた。これには、*KCNE1*-D85N多型が I_{Ks} に加えて、 I_{Kr} にも作用し、より重症な表現型を来したと考えられる。このように、2つの遺伝的因子の組み合わせにより、より大きなloss-of-function効果を引き出し、よりQTを延長させて、一家系内での症状の重症化に関与したと考えられる。

近年、吉兼ら [14] は、*KCNE1*-D85N多型の有無に関与する一家系内での表現型の違いについて報告した。*KCNH2*-N45Dに加えて、*SCN5A*-A1428Sと*KCNE1*-D85Nを有する場合について比較している。発端者はこれら3つ(triple hit)の多型を有し、心室細動と徐脈を呈した。その兄弟と母は*KCNE1*-D85Nに加えて、*KCNH2*-N45Dまたは*SCN5A*-A1428S(double hit)を有していた。父は*KCNH2*-N45Dのみを有していた。発端者以外は無症状であり、兄はQT延長(500 ms^{1/2})と徐脈を示し、父はQTは正常範囲内(430 ms^{1/2})であった。*KCNE1*-D85N多型が、LQTSの修飾因子として作用した典型的な症例報告であり、我々の症例との関連も興味深い。

結論

稀な一塩基多型である*KCNE1*-D85Nは、LQTS関連遺伝子変異と同時に認めるとき、LQTSの表現型に修飾因子として作用することがわかった。このような機能変化を起こす塩基多型については、家族内での症状や心電図と遺伝型を比較検討することにより、その病状を修飾する程度を推察することができ、将来的なテーラーメイド医療につながる。

参考文献

[1] Keating MT, Sanguinetti MC. Molecular and cellular mechanisms of cardiac arrhythmias. *Cell*.

2001;104:569-80.

[2] Shimizu W. Clinical impact of genetic studies in lethal inherited cardiac arrhythmias. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2008;72:1926-36.

[3] Goldenberg I, Moss AJ. Long QT syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51:2291-300.

[4] Chen L, Marquardt ML, Tester DJ, Sampson KJ, Ackerman MJ, Kass RS. Mutation of an A-kinase-anchoring protein causes long-QT syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2007;104:20990-5.

[5] Westenskow P, Splawski I, Timothy KW, Keating MT, Sanguinetti MC. Compound mutations: a common cause of severe long-QT syndrome. *Circulation*. 2004;109:1834-41.

[6] Schwartz PJ, Priori SG, Napolitano C. How really rare are rare diseases?: the intriguing case of independent compound mutations in the long QT syndrome. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2003;14:1120-1.

[7] Crotti L, Lundquist AL, Insolia R, Pedrazzini M, Ferrandi C, De Ferrari GM, et al. *KCNH2*-K897T is a genetic modifier of latent congenital long-QT syndrome. *Circulation*. 2005;112:1251-8.

[8] Nishio Y, Makiyama T, Itoh H, Sakaguchi T, Ohno S, Gong YZ, et al. D85N, a *KCNE1* polymorphism, is a disease-causing gene variant in long QT syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54:812-9.

[9] Ackerman MJ, Tester DJ, Jones GS, Will ML, Burrow CR, Curran ME. Ethnic differences in cardiac potassium channel variants: implications for genetic susceptibility to sudden cardiac death and genetic testing for congenital long QT syndrome. *Mayo Clinic proceedings Mayo Clinic*. 2003;78:1479-87.

[10] Paulussen AD, Gilissen RA, Armstrong M, Doevendans PA, Verhasselt P, Smeets HJ, et al. Genetic variations of *KCNQ1*, *KCNH2*, *SCN5A*, *KCNE1*, and *KCNE2* in drug-induced long QT syndrome patients. *Journal of molecular medicine (Berlin, Germany)*. 2004;82:182-8.

[11] Bezzina CR, Verkerk AO, Busjahn A, Jeron A,

Erdmann J, Koopmann TT, et al. A common polymorphism in KCNH2 (HERG) hastens cardiac repolarization. Cardiovascular research. 2003;59:27-36.

[12] Paavonen KJ, Chapman H, Laitinen PJ, Fodstad H, Piippo K, Swan H, et al. Functional characterization of the common amino acid 897 polymorphism of the cardiac potassium channel KCNH2 (HERG). Cardiovascular research. 2003;59:603-11.

[13] Tesson F, Donger C, Denjoy I, Berthet M,

Bennaceur M, Petit C, et al. Exclusion of KCNE1 (IsK) as a candidate gene for Jervell and Lange-Nielsen syndrome. Journal of molecular and cellular cardiology. 1996;28:2051-5.

[14] Yoshikane Y, Yoshinaga M, Hamamoto K, Hirose S. A case of long QT syndrome with triple gene abnormalities: Digenic mutations in KCNH2 and SCN5A and gene variant in KCNE1. Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society. 2013;10:600-3.

図1 A 発端者の家系図。矢印が発端者、記号が灰色になっている症例は遺伝子未検索である。／は死亡例を示す

B KCNE1 と KCNH2 の遺伝子データ

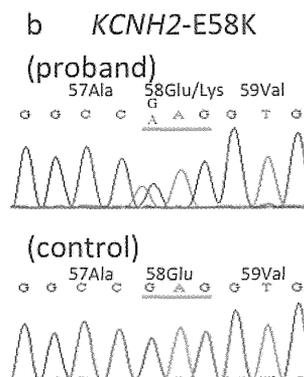
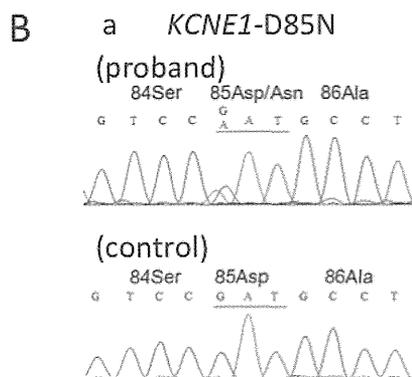
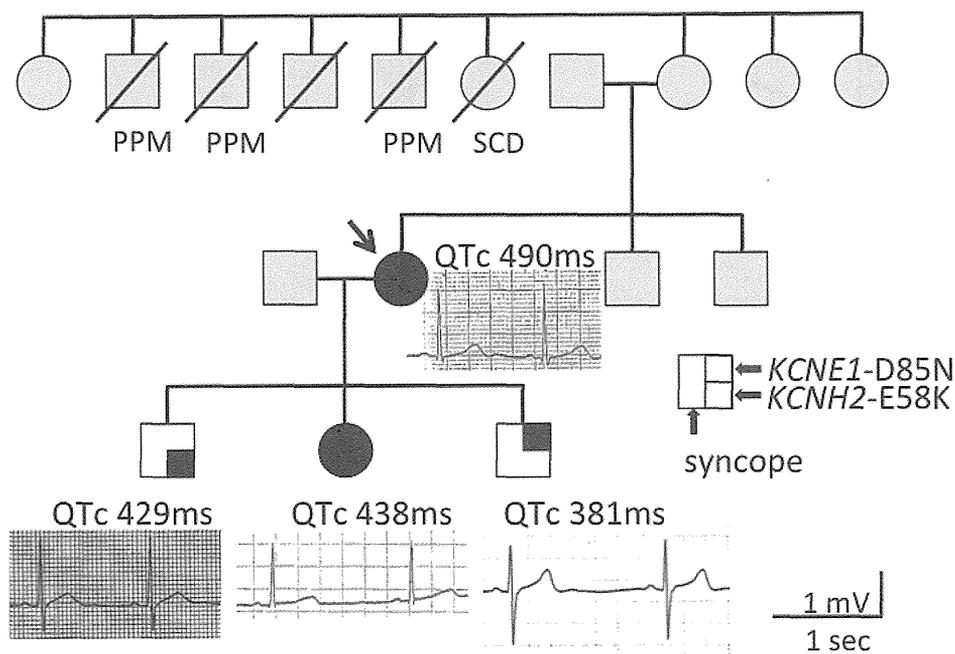


表 1 QT延長症候群の関連遺伝子変異に加えてKCNE1-D85Nを有していた14症例（発端者）

1	43	F	syncope	429	S277L/KCNQ1
2	10	M	syncope	441	A344A/KCNQ1
3	13	F	syncope	493	D242N/KCNQ1
4	57	F	syncope, TdP, VF	522	D111V/KCNH2
5	9	M	—	511	A175fs+335X/KCNH2
6	21	F	VT	635	S706F/KCNH2*
7	45	F	syncope	490	E58K/KCNH2*
8	19	F	syncope	479	G745fs+55X/KCNH2*
9	12	F	syncope, VT	445	S320L/KCNH2
10	11	F	—	521	R823W/KCNH2
11	16	F	syncope	432	H562R/KCNH2
12	52	M	TdP	755	R948S/KCNH2*
13	50	M	—	396	G238fs+91X/KCNH2
14	29	F	VF	502	L650fs+3X/KCNH2

*novel mutation, F; female, M; male, TdP; torsade de pointes, VF; ventricular fibrillation, VT; ventricular tachycardia

図 2 遺伝子変異の機能解析

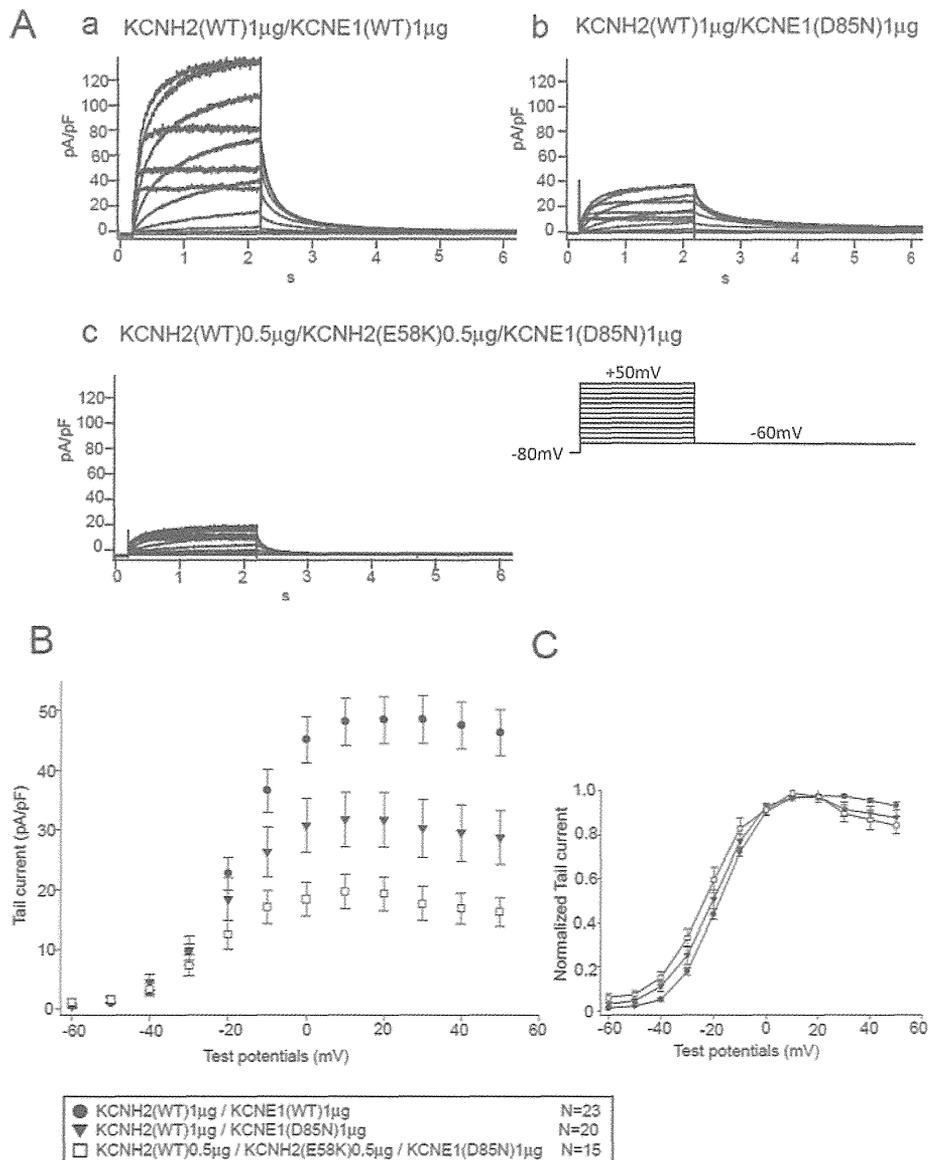


表 2 実験データのサマリー ($V_{0.5}$, slope factor k and τ deactivation at +20mV)

	N	$V_{0.5}$	k	τ_{fast}	τ_{slow}
KCNH2(WT)1 μ g/ KCNE1(WT)1 μ g	23	-18.326 \pm 0.775	7.373 \pm 0.289	0.183 \pm 0.016	1.077 \pm 0.102
KCNH2(WT)1 μ g/ KCNE1(D85N)1 μ g	20	-22.069 \pm 1.560 *	7.037 \pm 0.389	0.193 \pm 0.013	1.258 \pm 0.090
KCNH2(WT)0.5 μ g/ KCNH2(E58K)0.5mg/ KCNE1(D85N)1 μ g	15	-24.467 \pm 2.122**	7.525 \pm 0.947	0.212 \pm 0.033	1.092 \pm 0.149

* P<0.05 vs KCNH2(WT)1 μ g/ KCNE1(WT)1 μ g; ** P<0.005 vs KCNH2(WT)1 μ g/ KCNE1(WT)1 μ g;

E. 研究発表

1. 論文発表

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Shimizu W, Horie M. Phenotypical manifestations of mutations in genes encoding subunits of cardiac potassium channels. *Circulation Research* 109(1); 97-109, 2011.
- Tsuji-Wakisaka 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.
- Hayashi H, Horie M. Heritability of early repolarization: A population-based study. *Circulation Cardiovascular Genetics* 4(5); e20, 2011.
- 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.
- 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.
- 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.

11. Aiba T, Shimizu W: Editorial Commentary. Molecular screening of long-QT syndrome: risk is there or rare? *Heart Rhythm* 8: 420-421, 2011.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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, Laborde 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.
16. Tada H, Kawashiri MA, Ohtani R, Noguchi T, Nakanishi C, Konno T, Hayashi K, Nohara A, Inazu A, Kobayashi J, Mabuchi H, Yamagishi M. A novel type of familial hypercholesterolemia: double heterozygous mutations in LDL receptor and LDL receptor adaptor protein 1 gene. *Atherosclerosis*. 219(2): 663-6, 2011.
17. Nakanishi C, Nagaya N, Ohnishi S, Yamahara K, Takabatake S, Konno T, Hayashi K, Kawashiri MA, Tsubokawa T, Yamagishi M. Gene and protein expression analysis of mesenchymal stem cells derived from rat adipose tissue and bone marrow. *Circ J*. 75(9):2260-8, 2011.
18. Uchiyama K, Ino H, Hayashi K, Fujioka K, Takabatake S, Yokawa J, Namura M, Mizuno S, Tatami R, Kanaya H, Nitta Y, Michishita I, Hirase H, Ueda K, Aoyama T, Okeie K, Haraki T, Mori K, Araki T, Minamoto M, Oiwake H, Konno T, Sakata K, Kawashiri M, Yamagishi M; Heart Research Group of Kanazawa. Impact of severe coronary disease associated or not associated with diabetes mellitus on outcome of interventional treatment using stents: results from HERZ (Heart Research Group of Kanazawa) analyses. *J Int Med Res*. 39(2): 549-57, 2011.
19. Mori M, Kanzaki H, Amaki M, Ohara T, Hasegawa T, Takahama H, Hashimura K, Konno T, Hayashi K, Yamagishi M, Kitakaze M. Impact of reduced left atrial functions on diagnosis of paroxysmal atrial fibrillation: results from analysis of time-left atrial volume curve determined by two-dimensional speckle tracking. *J Cardiol*. 57(1): 89-94, 2011.
20. Hayashi K, Fujino N, Ino H, Uchiyama K, Sakata K, Konno T, Masuta E, Funada A, Sakamoto Y, Tsubokawa T, Hodatsu A, Yasuda T, Kanaya H, Kim MY, Kupersmidt S, Higashida H, Yamagishi M. A KCR1 variant implicated in susceptibility to the long QT syndrome. *J Mol Cell Cardiol*. 50(1):50-7, 2011.

21. Sakamoto A, Sugamoto Y, Tokunaga Y, Yoshimuta T, Hayashi K, Konno T, Kawashiri MA, Takeda Y, Yamagishi M. Expression profiling of the ephrin (EFN) and Eph receptor (EPH) family of genes in atherosclerosis-related human cells. *J Int Med Res.* 39(2): 522-7, 2011.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 牧山 武：循環器疾患の発症機序解明における iPS 細胞の可能性 循環器内科 2011 70(5): 530-536.
28. 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* 59(22): 1948- 1953, 2012.
29. Burgess DE, Bartos DC, Reloj AR, Campbell KS, Johnson JN, Tester DJ, Ackerman MJ, Fressart V, Denjoy I, Guicheney P, Moss AJ, Ohno S, Horie M, Delisle BP. High-risk long QT syndrome mutations in the Kv7.1 (KCNQ1) pore disrupt the molecular basis for rapid K(+) permeation. *Biochemistry* 51(45): 9076-9085, 2012.
30. Lin L, Horigome H, Nishigami N, Ohno S, Horie M, Sumazaki R. Drug-induced QT-interval prolongation and recurrent torsade de pointes in a child with heterotaxy syndrome and KCNE1 D85N polymorphism. *Journal of Electrocardiology* 45(6):770-3, 2012.
31. 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. *The American Journal of the Medical Sciences* 344(3): 248-250, 2012.
32. 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* 45(7):279-83, 2012.
33. Nakajima T, Wu J, Kaneko Y, Ohno S, Irie T, Ding WG, Matsuura H, Kurabayashi M, Horie M. KCNE3 T4A as a genetic background of Brugada-pattern electrocardiogram. *Circulation Journal* 76(12):2763-72, 2012.
34. Kawaguchi T, Hayashi H, Miyamoto A, Yoshino T, Taniguchi A, Naiki N, Sugimoto Y, Ito M, Xue JQ, Murakami Y, Horie M. Prognostic implications of progressive cardiac conduction disease. *Circulation Journal* 77(1):60-7, 2012.
35. 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.
36. 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.

37. 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.
38. 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.
39. 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* 5: 344-353, 2012.
40. 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.
41. 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. Clinical characteristics and risk of arrhythmia recurrences in patients with idiopathic ventricular fibrillation associated with early repolarization. *Int J Cardiol.* 159(3):238-40, 2012.
42. Egashira T, Yuasa S, Suzuki T, Aizawa Y, Yamakawa H, Matsushashi T, Ohno Y, Tohyama S, Okata S, Seki T, Kuroda Y, Yae K, Hashimoto H, Tanaka T, Hattori F, Sato T, Miyoshi S, Takatsuki S, Murata M, Kurokawa J, Furukawa T, Makita N, Aiba T, Shimizu W, Horie M, Kamiya K, Kodama I, Ogawa S, Fukuda K. Disease characterization using LQTS-specific induced pluripotent stem cells. *Cardiovascular research* 95: 419-429, 2012.
43. Takigawa M, Kawamura M, Noda T, Yamada Y, Miyamoto K, Okamura H, Satomi K, Aiba T, Kamakura S, Sakaguchi T, Mizusawa Y, Itoh H, Horie M, Shimizu W. Seasonal and Circadian Distributions of Cardiac Events in Genotyped Patients With Congenital Long QT Syndrome. *Circulation Journal* 76(9):2112-8, 2012.
44. 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: 892-898, 2012.
45. 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* 17:299-314, 2012.
46. 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* 125: 1988-1996, 2012.
47. 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.
 48. 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.
 49. 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.
 50. Nishimoto O, Matsuda M, Nakamoto K, Nishiyama H, Kuraoka K, Taniyama K, Tamura R, Shimizu W, Kawamoto T: Evaluation of transplacental treatment for fetal congenital bradyarrhythmia: A nationwide survey in Japan. *Intern Med* 51: 461-464, 2012.
 51. Tada H, Kawashiri MA, Ikewaki K, Terao Y, Noguchi T, Nakanishi C, Tsuchida M, Takata M, Miwa K, Konno T, Hayashi K, Nohara A, Inazu A, Kobayashi J, Mabuchi H, Yamagishi M. Altered metabolism of low-density lipoprotein and very-low-density lipoprotein remnant in autosomal recessive hypercholesterolemia: results from stable isotope kinetic study in vivo. *Circ Cardiovasc Genet.* 5 (1): 35- 41, 2012.
 52. Kawashiri MA, Nohara A, Noguchi T, Tada H, Nakanishi C, Mori M, Konno T, Hayashi K, Fujino N, Inazu A, Kobayashi J, Mabuchi H, Yamagishi M. Efficacy and safety of coadministration of rosuvastatin, ezetimibe, and colestimide in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 109(3): 364-9, 2012.
 53. Yamamoto R, Kawashiri MA, Tada H, Tsubokawa T, Uchiyama K, Konno T, Hayashi K, Saito T, Ohta K, Yachie A, Yamagishi M. Anomalous origin with myocardial bridging in coronary artery: stealth images in computed tomography. *J Am Coll Cardiol.* 60(23):2419, 2012.
 54. Yoshida S, Miwa K, Matsubara T, Yasuda T, Inoue M, Teramoto R, Okada H, Kanaya H, Hayashi K, Konno T, Kawashiri MA, Yamagishi M. Stress-induced takotsubo cardiomyopathy complicated with wall rupture and thrombus formation. *Int J Cardiol.* 161(1):e18-20, 2012.
 55. Tada H, Kawashiri MA, Tanaka A, Nakano T, Nakajima K, Inoue T, Noguchi T, Nakanishi C, Konno T, Hayashi K, Nohara A, Inazu A, Kobayashi J, Mabuchi H, Yamagishi M. Post-prandial remnant lipoprotein metabolism in autosomal recessive hypercholesterolaemia. *Eur J Clin Invest.* 42(10):1094-9, 2012.
 56. Tada H, Masuta E, Mori M, Tsubokawa T, Konno T, Hayashi K, Uchiyama K, Kawashiri MA, Tomita S, Watanabe G, Yamagishi M. Perfect correspondence of mitral valve perforation using real-time 3-dimensional transesophageal echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 59(21):1914, 2012.
 57. Villafañe J, Atallah J, Gollob MH, Maury P, Wolpert C, Gebauer R, Watanabe H, Horie M, Anttonen O, Kannankeril P, Faulkner B, Bleiz J, Makiyama T, Shimizu W, Hamilton R, Young ML: Long-term follow-up of a pediatric cohort with short QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 61 : 1183-1191 , 2013.
 58. 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* 28: 126-129, 2013
59. Makimoto H, Satomi K, Wada M, Shimizu W: Double tachycardia after slow pathway ablation for atrioventricular nodal tachycardia: what is the mechanism? *J Cardiovasc Electrophysiol.* 24: 233-236, 2013.
 60. Fujino N, Konno T, Hayashi K, Hodatsu A, Fujita T, Tsuda T, Nagata Y, Kawashiri MA, Ino H, Yamagishi M. Impact of Systolic Dysfunction in Genotyped Hypertrophic Cardiomyopathy. *Clin Cardiol.* 36(3):160-5, 2013.
 61. Liu L, Hayashi K, Kaneda T, Ino H, Fujino N, Uchiyama K, Konno T, Tsuda T, Kawashiri MA, Ueda K, Higashikata T, Shuai W, Kupersmidt S, Higashida H, Yamagishi M. A novel mutation in the transmembrane nonpore region of the KCNH2 gene causes severe clinical manifestations of long QT syndrome. *Heart Rhythm.* 10(1):61-7, 2013.
 62. Wu J, Ding WG, Zang WJ, Matsuura H, Horie M. Irbesartan-mediated AT1 receptor blockade attenuates hyposmotic-induced enhancement of IKs current and prevents shortening of action potential duration in atrial myocytes. *the Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System.* (in press)
 63. Nakano Y, Chayama K, Ochi H, Toshiyige M, Hayashida Y, Miki D, Hayes C. N, Suzuki H, Tokuyama T, Oda N, Suenari K, Uchimura-Makita Y, Kajihara K, Sairaku A, Motoda C, Fujiwara M, Watanabe Y, Yoshida Y, Ohkubo K, Watanabe I, Nogami A, Hasegawa K, Watanabe H, Endo N, Aiba T, Shimizu W, Ono S, Horie M, Arihiro K, Tashiro S, Makita N, Kihara Y. A nonsynonymous polymorphism in Semaphorin 3A as a risk factor for human unexplained cardiac arrest with documented ventricular fibrillation. *PLOS Genetics* (in press)
 64. Watanabe H, Ohkubo K, Watanabe I, Matsuyama TA, Ishibashi-Ueda H, Yagihara N, Shimizu W, Horie M, Minamino T, Makita N: SCN5A mutation associated with ventricular fibrillation, early repolarization, and concealed myocardial abnormalities. *Int J Cardiol* (in press)
 65. Wang Q, Ohno S, Kato K, Fukuyama M, Makiyama T, Kimura H, Naiki N, Kawamura M, Hayashi H, Horie M. Genetic Screening of KCNJ8 in Japanese Patients with J-wave Syndromes or Idiopathic Ventricular Fibrillation. *Journal of Arrhythmia* (in press)
 66. Ohno S, Nagaok I, Fukuyama M, Kimura H, Itoh H, Makiyama T, Shimizu A, Horie M. Age-dependent clinical and genetic characteristics in Japanese patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circulation Journal* (in press)
 67. Shimizu W: Clinical features of Brugada syndrome. *J Arrhythmia* (in press)
 68. Iguchi K, Noda T, Kamakura S, Shimizu W: Beneficial effects of cilostazol in a patient with recurrent ventricular fibrillation associated with early repolarization syndrome. *Heart Rhythm* (in press)
 69. Miyoshi T, Kamiya CA, Katsuragi S, Ueda H, Kobayashi Y, Horiuchi C, Yamanaka K, Neki R, Yoshimatsu J, Ikeda T, Yamada Y, Okamura H, Noda T, Shimizu W: Safety and efficacy of implantable cardioverterdefibrillator during pregnancy and after delivery. *Circ J* (in press)
 70. Mathias A, Moss AJ, Lopes CM, Barsheshet A, McNitt S, Zareba W, Robinson JL, Locati EH, Ackerman MJ, Benhorin J, Kaufman ES, Platonov PG, Qi M, Shimizu W, Towbin JA, Michael Vincent G, Wilde AA, Zhang L, Goldenberg I: Prognostic implications of mutation specific QTc standard deviation in congenital long QT syndrome. *Heart Rhythm* (in press)
 71. Takigawa M, Kiso K, Noda T, Kurita T, Yamada Y, Okamura H, Satomi K, Suyama K, Aihara N, Nanasato M, Hirayama H,

Kamakura S, Shimizu W, Ishida Y. Usefulness of scintigraphy to predict electrical storms in severe idiopathic dilated cardiomyopathy. *Ann Nucl Med (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. Hayashi K, Shuai W, Sakamoto Y, Higashida H, Yamagishi M, Kupersmidt S. Trafficking- Competent KCNQ1 Variably Influences the Function of HERG Long QT Alleles. *Heart Rhythm 2011, 32nd Annual Scientific Sessions (2011.03.04-07 San Francisco, CA, U.S.A.)*
4. 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)
5. 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)
6. Horie M. Genetics and Molecular mechanisms of ventricular tachyarrhythmia. *Taiwan Society of Cardiology -2011Annual Meeting (2011.05.14-15 Taipei, Taiwan)*
7. Horie M. Challenging ECG of sudden cardiac death. *Taiwan Society of Cardiology -2011 Annual Meeting (2011.05.14-15 Taipei, Taiwan)*
8. 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)
9. 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)
10. Shimizu W. Mutations associated with idiopathic VF. JHRS-EHRA Joint Session: Idiopathic VT and VF. *Europace 2011, Madrid, 2011. 6. 28.*
11. 牧山 武. Establishment of Disease-specific Induced Pluripotent Stem Cells from a Patient with Lamin A/C-related Cardiomyopathy. 第75回日本循環器学会学術集会, 横浜, 8.3-4, 2011.
12. 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.
13. 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)
14. 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)
15. 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)

16. 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)
17. 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)
18. 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)*
19. 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)*
20. Tani S, Hayashi K, Ino H, Fujino N, Tsuda T, Takamura M, Yamagishi M. Impact of gain-of-function gene variant of *SCN1B* T189M, on occurrence of lone atrial fibrillation *26th Annual Scientific Session of the Japanese Heart Rhythm Society (2011.09.18-22 Fukuoka)*
21. 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)
22. 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)
23. 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)
24. 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 (APHRS2011 & 26th JHRS 28th JSE 合同学会 2011.09.18-22 福岡)
25. 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)
26. 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)
27. 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)
28. 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)
29. 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*)
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. 牧山 武. Analysis of Cardiomyocytes Differentiated from Disease-specific Induced Pluripotent Stem Cells from a Patient with Lamin A/C-related Cardiomyopathy. *American Heart Association, Orlando, USA, 11.16, 2011.*
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, Makiyama T, 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. 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)
44. Horie M: Short QT and Early Repolarization Syndromes. *ICPES 2011* (2011.12.11-14 Athens, Greece)
45. Horie M: Basic characteristics of Brugada syndrome in Japan. *ICPES 2011* (2011.12.11 - 14 Athens, Greece)
46. 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* (2011.12.11-14 Athens, Greece)
47. 堀江 稔: 心筋イオンチャネル病: 疾患群としての概要と発症機序。厚生労働科学研究難治性疾患克服研究事業奨励研究分野3 班合同ワークショップ (2012.01.22 大阪)
48. Hattori T, Makiyama T, Ohno S, Sasaki K, Kamakura T, Hayashi H, Itoh H, Horie M, Kimura T. Genetic analysis of candidate gene mutations in patients with short QT syndrome. 第76回日本循環器学会学術集会 (2012.03.16-18 福岡)
49. Sato A, Watanabe H, Louise H, Makiyama T, Shimizu W, Sonoda K, Hasegawa K, Yagihara N, Iijima K, Izumi D, Furushima H, Roden DM., Horie M, Chinushi M, Aizawa Y. The various unusual phenotypes and overlaps caused by a D1275N mutation in SCN5A. 第76回日本循環器学会学術集会 (2012.03.16-18 福岡)
50. Hattori T, Makiyama T, Akao M, Ehara E, Ohno S, Iguchi M, Sasaki K, Kamakura T, Itoh H, Horie M, Kimura T. Overexpression of heterozygous KCNJ2-M301K channels identified in short QT syndrome abbreviated action potential durations in neonatal rat ventricular myocytes. 第76回日本循環器学会学術集会 (2012.03.16-18 福岡)
51. Dochi K, Ohno S, Itoh H, Itoh M, Horie M. Clinical characterisation of the patient with a common splicing mutation, KCNQ1-A344A. 第76回日本循環器学会学術集会 (2012.03.16-18 福岡)
52. Naiki N, Hayashi H, Miyamoto A, Yoshino T, Kawaguchi T, Taniguchi A, Sugimoto Y, Itoh M, Horie M. Comparison of J Wave and Interventricular Conduction Defect: Mechanistic Insights into Arrhythmogenic J Wave. 第76回日本循環器学会学術集会 (2012.03.16-18 福岡)
53. Dochi K, Kawamura M, Naiki N, Ohno S, Itoh M, Horie M. Combination therapy with beta-blocker and flecainide effectively prevents ventricular arrhythmias in CPVT patients with RyR2 mutations. 第76回日本循環器学会学術集会 (2012.03.16-18 福岡)
54. Aizawa Y, Sato A, Hasegawa K, Chinushi M, Furushima H, Sato M, Horie M, Imaizumi T, Watanabe I, Aizawa Y, Fukuda K, Kaneko Y, Kurabayashi M, Shinozaki T, Aonuma K, Kuwano H, Haissaguerre M. Dynamicity of J Wave in Idiopathic Ventricular Fibrillation with a Special Reference to Pause-dependent Augmentation of J Wave. 第76回日本循環器学会学術集会 (2012.03.16-18 福岡)
55. Makiyama T, Yoshida Y, Sasaki K, Kamakura T, Hattori T, Shizuta S, Doi T, Ohno S, Horie M, Yamanaka S, Kimura T. Analysis of Cardiomyocytes Differentiated from Disease-specific Induced Pluripotent Stem Cells in Lamin A/C-related Cardiomyopathy. 第76回日本循環器学会学術集会 (2012.03.16-18 福岡)
56. 牧山 武. Analysis of Cardiomyocytes Differentiated from Disease-specific Induced Pluripotent Stem Cells from a Patient with Lamin A/C-related Cardiomyopathy. 第76回日本循環器学会学術集会, 福岡, 3.16-18, 2012.