

20123109JA

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 24 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 25 (2013) 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 24 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 25 (2013) 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. 早期再分極と冠動脈疾患死亡との関連についての研究： NIPPON DATA90 による 15 年追跡結果

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・・・・・・・・・・ 27

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・・・・・・・・・・ 28

4. Brugada 症候群における下壁側壁誘導での J 波出現頻度と臨床的特徴

山口大学大学院医学系研究科 教授

清水 昭彦・・・・・・・・・・ 30

5. Brugada 症候群患者における予後予測因子としての早期再分極

-心室細動既往例での検討-

国立循環器病研究センター心臓血管内科 部長

清水 渉・・・・・・・・・・ 31

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・・・・・・・・・・ 37

7. 遺伝性不整脈疾患の遺伝子基盤に基づいた病態解明と診断・治療法の開発に関する研究

東京女子医科大学循環器内科 教授

萩原 誠久・・・・・・・・・・ 39

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 43

### IV. 研究成果の刊行物・別刷り・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 53

# 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

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(VF)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3年間にVFを伴う早期再分極症例を計49例、VFを伴うBrugada症候群を計174例登録できた。平均16±11月の経過観察では、VFを伴う早期再分極症候群49例中の6例と、VFを伴うBrugada症候群47例中7例にICD作動が生じたが、失神を伴うBrugada症候群21例中では2例であり、無症候群ではイベントは生じていなかった。本研究によりVFの既往がある場合は、早期再分極症候群もBrugada症候群と同様に予後が不良であることが判明した。また後ろ向き研究からは、1)早期再分極症候群は性質の異なる2つの病態から構成されていること、2)睡眠中の失神発作、潜在性の前壁誘導でのJ波、高位側壁誘導のJ波が早期再分極症候群の不良な予後予測指標になること、3)Brugada症候群において早期再分極の合併は不良な予後の予測指標となること、などが判明した。

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) 適応の大きな原因の一つとなっている。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、前向き予後、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、ならびに遺伝的背景を解明することを目的とした。

## 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波増高を有し、VFの既往のある症例を登録した。この他に、2) VFの既往のあるBrugada症候群、3) VFの既往のないBrugada症候群を登録した。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した。可能な限り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した。全例で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、出現状況を把握した。必須検査として高位肋間心電図、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った。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とした。

集積目標症例は300例で、これらからそれぞれの病態解析を行い、早期再分極症候群とBrugada症候群や他の突然死症候群との相違を検討した。

### 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を抽出し

た。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した。

### 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 ヶ月毎に経過観察した。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した。

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調べた。

### 4. 倫理面への配慮

なお、本研究計画はヒトゲノム・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・経済産業省告示第 1 号)、疫学研究に関する倫理指針 (平成 19 年文部科学省・厚生労働省告示第 1 号)、臨床研究に関する倫理指針 (平成 20 年厚生労働省告示第 415 号) に従って作成され、2010 年 11 月までに参加全施設において本研究に対する倫理委員会の承認が得られている。

## C. 研究結果

### 1. 症例登録状況

本研究では、これまでに VF を伴う早期再分極症候群 49 例、ならびに類縁の Brugada 症候群 174 例 (VF を伴う Brugada 症候群 79 例、原因不明の失神を伴う Brugada 症候群 37 例、無症候の Brugada 症

候群 58 例) の計 223 例を登録し、前向きに予後を観察している。6-30 ヶ月間 (平均観察期間  $16 \pm 11$  月) の経過観察では、VF を伴う早期再分極症候群 49 例中の 6 例に VF による ICD 作動が生じた。一方、予後評価が可能であった Brugada 症候群 73 例のうち、VF を伴う Brugada 症候群では 47 例中 7 例に、失神を伴う Brugada 症候群 21 例中 2 例に ICD 作動が生じたが、無症候群ではイベントは生じていなかった。本研究により VF の既往がある場合は、早期再分極症候群も Brugada 症候群と同様に予後が不良であることが判明した。遺伝子検査は早期再分極症候群の 24 例で施行され、1 例で SCN5A 変異が発見され、Brugada 症候群では 86 例中 15 例に SCN5A 変異が指摘された。

本研究では当初 300 例の症例集積を目標としたが、VF を伴う早期再分極症候群の登録が予想通り少なかった。VF を伴う早期再分極症候群は、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 例にすぎず、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 49 例は決して少なくない症例数と考えられた。

### 2. 個別研究結果

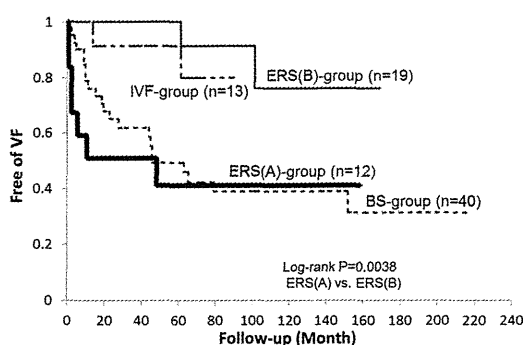
#### 1) 早期再分極症候群

鎌倉らは VF を伴う下側壁早期再分極症候群 (ERS) 31 例のコントロール時、ならびに Na チャネル遮断薬投与時の高位肋間記録を含む心電図記録から ERS を 1) 下側壁誘導 (II, III, aVF, I, aVL, V4-V6) の早期再分極 (J 波) と前壁誘導 (V1-V3) に non-type 1 早期再

分極を認める ERS(A)群(12例：39%)、2)下側壁誘導にのみ早期再分極を認める ERS(B)群(19例：61%)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 ERS(A)群では、主として夜間にVF発作が生じ(10/12例)、平均90ヶ月間の経過観察中にVFを繰り返して(7/12例)有意に予後が悪く、特に高位側壁誘導(I,aVL)にJ波が存在した例で予後が悪かった(6/7例)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(2/19例)、心事故はほとんど起こさなかった(2/19例)。

このERS(A)群の病態と予後はVFを伴うType1 Brugada症候群と同様に悪かったのに対し、ERS(B)群は基礎疾患を有さない特発性心室細動と同様に良好であった(図1)。また、ERS両群のNaチャンネル遮断薬のJ波への反応を比較したところ、ERS(A)群では12例中9例で前壁または下側壁誘導でJ波が増高したが、ERS(B)群では全例で、J波が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。

図1 VFを伴う早期再分極症候群(ERS(A)群,ERS(B)群)の予後



堀江らはNIPPON DATA90による15年の追跡結果を基に、早期再分極と冠動脈疾患死亡との関連を検討した。計8383例の研究参加者のうち、心筋梗塞および脳卒中の既往のある者(247例)、心電図上傳導障害(QRS duration  $\geq 120$  ms) またはブルガダ型心電図を有する者(172例)、心電図データ欠損者(334例)を除外した計7630例(3180例:男性、平均年齢52.4歳)を対象とした。早期再分極は264例(3.5%)に認められた。早期再分極が見られた誘導は、前壁誘導が240例(3.1%)、下壁または側壁誘導が24例(0.3%)であった。15年の追跡期間中、1159例の死亡が認められた。その内325例が循環器疾患死亡であった。循環器疾患死亡の内訳は、173例が心疾患死亡、136例が脳卒中死亡であった。また、心疾患死亡については、71例が冠動脈疾患死亡(59例[83.1%]は急性心筋梗塞死亡)、66例は心不全死亡、12例は不整脈死亡であった。早期再分極を有さない群と比較して、早期再分極を有する群は追跡後8年後あたりから死亡数が増加する傾向にあった。循環器疾患死亡では、両群に有意な差を認めなかったが、心疾患死亡、冠動脈疾患死亡では、早期再分極を有する群は有さない群に比べて有意に死亡率が上昇していた。一方、心不全死亡、不整脈死亡、および脳卒中死亡については、早期再分極を有する群での死亡数がそれぞれ1名と少なかったため、評価ができなかった。早期再分極は心疾患死亡、特に冠動脈疾患死亡と有意に関連しており、それらの疾患の予後予測指標となると考えられた。

宮本、鎌倉、清水(渉)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。

杉らは特発性心室細動の診断で ICD が植え込まれた 20 例で J 波の出現頻度を調査した。その結果 6 例 (30.0%) で J 波が認められたが、それらは全例で ICD の適切・不適切作動を認めなかった。

## 2) Brugada 症候群

清水 (渉)、鎌倉、草野らは VF 既往のある Brugada 症候群における早期再分極の予後予測因子としての意義を検討した。計 49 例に 10 回以上の 12 誘導心電図を記録し、常に J 波が記録される症例を persistent (P) 群 (n=15)、間欠的に J 波が記録される症例を intermittent (I) 群 (n=16)、1 回も J 波が記録されない症例を Non ER (N) 群 (n=18) と定義し、平均 94 月間の予後を観察した。その結果、VF の再発は、P 群 100% (15/15 例)、I 群 75% (12/16 例)、N 群 44% (8/18 例) で、N 群に比べ P 群で有意に多かった ( $p=0.0001$ )。1 年あたりの VF 再発回数は、P 群で  $1.20 \pm 1.04$  回、I 群で  $0.91 \pm 0.98$  回で、これらの 2 群は N 群 ( $0.31 \pm 0.65$  回) よりも有意に多かった ( $p=0.0027, 0.0041$ )。Electrical storm の発生率に有意差は認められなかった。以上より、VF の既往を有する Brugada 症候群では、下壁および側壁誘

導心電図で記録される早期再分極が予後予測因子となりうる事が判明した。

清水 (昭)らは Type 1 Brugada 症候群での J 波の出現頻度と、出現部位、特徴を検討した。127 例を、非致死的不整脈の既往を有する I 群 (n=19)、失神の既往を有する II 群 (n=28)、無症候性の III 群 (n=73)、致死的不整脈を有する IV 群 (n=7) に分類した。その結果、J 波は下壁側壁誘導で 25 例 (19.7%)、下壁誘導のみで 18 例 (14.2%)、側壁誘導のみで 11 例 (8.7%) に出現していた。下壁側壁誘導における各群の J 波の出現頻度は I 群 4 例 (21.1%)、II 群 7 例 (25.0%)、III 群 9 例 (12.3%)、IV 群 5 例 (71.4%) で、統計的な有意差 ( $p<0.02$ ) があった。何らかの不整脈あるいは失神などの既往を有する I・II・IV 群における J 波の出現頻度は、下壁側壁では 16 例 (29.6%) で、無症候性の III 群 9 例 (12.3%) と比較して有意 ( $p<0.02$ ) に高かった。同様に下壁誘導では I・II・IV 群 13 例 (24.1%) と無症候性 III 群 5 例 (6.8%) と比較して有意 ( $p<0.02$ ) に高かった。しかし、側壁誘導では、I・II・IV 群では 6 例 (11.1%)、無症候性 III 群 5 例 (6.8%) であり、J 波の出現には有意差を認めなかった。以上より、下壁誘導の J 波は不整脈基質を反映している可能性が示唆された。

草野らは 84 例の失神の既往のある Brugada 症候群患者を、前駆症状の有無 (有 41 名、無 43 名) によって 2 群に分け、VF イベント時の症状や迷走神経調節性失神の頻度、経過観察中での VF の頻度を比較し、さらに心電図諸指標との検討を行った。その結果、VF が記録された 19 例のうち直前に前駆症状があったのは 4 例 (21%) と少な

かった。前駆症状があった群において迷走神経調節性失神と診断されたのは 27 例、前駆症状がなかった群では 7 例であった。平均 48 ヶ月の経過観察で、VF による繰り返す失神は 13 例に発症し、うち 10 例は前駆症状が無かった群に生じた。さらに多変量解析では視野がぼやけるなどの視野障害（ハザード比 0.20）、異常呼吸（同 2.18）、心電図 QRS 棘波（同 2.39）が VF 発生と関連していた。以上より、失神を伴う Brugada 症候群では、視野障害などの前駆症状を伴う場合には VF の可能性は低いと結論づけられた。

萩原らは ICD が植え込まれた Brugada 症候群の作動状況と合併症発生状況、遺伝子検査結果を調べ、ICD 治療の有用性と問題点を検討した。対象は ICD が植込まれた 49 例で、男性 46 例（94%）、平均年齢 47±13 歳、平均観察期間は 84 ヶ月であった。適切作動は蘇生群で 10 例（59%）、失神群で 9 例（39%）、無症候群で 1 例（11%）に認め、無症候群と蘇生群間に統計学的有意差を認めた（ $p<0.05$ ）。ICD 植え込み後初回適切作動の時期は、失神群に比べ蘇生群で早期に生じていた。遺伝子解析を行った 30 例のうち SCN5A 変異を認めた症例は 7 例であった。SCN5A 変異を有する症例と、SCN5A 変異を有さない症例とで、適切作動の発生割合に有意差は認められなかった。経過中 16 例に 18 事象の合併症を認めた。不適切作動を 14 例（29%）に認め、最多の原因は心房細動であった。3 群の比較では合併症発生率に有意差はなかった。無症候例の適切作動率は低く、かつ比較的高率に合併症を伴うため、その植込みは慎重に行うと同時に、新たな予測因子の開発が望まれた。

## 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とともに、Brugada 症候群の予後予測に早期再分極が極めて重要な意義を有することを示唆していた。これまで、早期再分極症候群と Brugada 症候群では共通の遺伝的背景を有し、いずれにおいても心外膜側心筋と心内膜側心筋の活動電位差により J 波が形成されると考えられてきた。またこれらはいずれも再分極異常に基づく一連の疾患群であると考えられてきた（再分極仮説）。しかしながら、早期再分極症候群では Brugada 症候群と比較して、夜間の VF が少なく、VF が主に左室起源の期外収縮により起こり、EPS での VF 誘発率が低い、といった臨床的特徴が報告されており、再分極仮説に相反する報告も散見されていた。清水（渉）、鎌倉らや、Roten らはそれぞれ、ピルシカイニド、アジマリンなどの Na チャネル遮断薬負荷で、下側壁誘導の J 波は減高、消失するのに対し、Brugada 症候群の前壁誘導の J 波は増高することを報告し、下側壁誘導の早期再分極と Brugada 症候群の前壁誘導の J 波の機序が異なることを示唆していた。これらの臨床的所見は、早期再分極症候群と Brugada 症候群とを一連の疾患とする理論と矛盾するものであり、早期再分極症候群の理解が困難な一因となっていた。

従来の早期再分極症候群の定義では、type 1 の Brugada 症候群は除外されているが、非 type 1 Brugada 症例は含まれている可能性があった。したがって、本症候群は下側壁誘導と前壁誘導の早期再分極を含む he

terogeneousな疾患群である可能性があった。これまでBrugada症候群において、Naチャンネル遮断薬や高位肋間心電図記録でのみcove型心電図を呈する症例は、通常肋間でcoved型を呈する症例と予後が変わらないことが報告されており、負荷試験により前壁誘導のST上昇が初めて明らかとなる症例の存在も知られていた。今回鎌倉らは、通常肋間心電図記録に加え、高位肋間心電図とピルシカイニド負荷後の心電図記録を全例に行って、前壁誘導における早期再分極を検出し、各症例の病態を比較した。それにより早期再分極症候群は異なる2つの病型を有する疾患群であることが判明した。

前壁誘導の早期再分極波形に関しては、鎌倉らが厚生労働省委託研究において、VF既往のある非type 1 Brugada型心電図を示す症例は、type 1 Brugada症候群と同様に予後が悪いことを報告している。しかしながら高位肋間心電図記録が限定された症例にのみ行われていたため、予後不良の原因が前壁の非type 1 Brugada型心電図それ自体に由来するのか、または高位肋間にのみtype 1波形を呈した症例が多く含まれていたためなのかが不明確であった。本研究では高位肋間心電図記録を徹底することにより、非type 1 Brugada型心電図、または非type 1の前壁早期再分極波形自体が予後不良の原因であることが判明した。また、本研究において、約半数の前壁誘導の早期再分極は、コントロール時の通常肋間記録だけでは検出されず、ピルシカイニド負荷や高位肋間心電図記録によって初めて検出された。早期再分極症候群の病型判別にこれらの手法は極めて重要と考えられた。

一方で、鎌倉らは厚生労働省委託研究に

おいて、type 1 Brugada症候群に下側壁早期再分極を有する症例はそうでない例に比べ有意に予後が悪いと報告していた。本年度の鎌倉らの研究により、非type 1の前壁早期再分極と下側壁早期再分極を合併する例も予後が悪いことが判明した。また、type 1 Brugada症候群に下側壁早期再分極を合併した例の予後に関しては、欧米ではこれまで、必ずしも予後が悪くないとの結果が出ていた。しかしながら、本年度の清水（渉）らの研究結果により、VF既往を有するBrugada症候群では下壁および側壁誘導の早期再分極は予後増悪因子であることが証明された。また、最近報告されたJ-IVF研究の長期経過観察報告においても、それらが、type 1 Brugada症候群の独立した心事故予測因子であることが判明している。したがって、下側壁誘導の早期再分極はBrugada症候群における重要な予後規定因子とみなしてよいと考えられた。

## E. 結論

この3年間での早期再分極症候群、ならびにBrugada症候群の症例登録数は計画数よりもやや少なかった。しかしながら、個別研究において、早期再分極症候群とBrugada症候群の病態に関して国際的に極めて重要な知見が見いだされた。今後、さらに前向きに症例登録を進めてそれぞれの疾患の長期予後を解明すると共に、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、治療指針を確立したい。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. 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
2. 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*. 2013 Apr;10(4):604-6.
3. Kawata H, Satomi K, Yamagata K, **Kamakura S**. Successful slow pathway ablation in a patient with a rare unroofed type coronary sinus. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2013 Apr;36(4):e100-2.
4. Matsuyama TA, Ho SY, McCarthy KP, Ueda A, Makimoto H, Satomi K, **Kamakura S**, Inoue S, Ishibashi-Ueda H. Anatomic assessment of variations in myocardial approaches to the atrioventricular node. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012 Apr;23:398-403.
5. 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
6. Watanabe H, Nogami A, Ohkubo K, Kawata H, Hayashi Y, Ishikawa T, Makiyama T, Nagao S, Yagihara N, Takehara N, Kawamura Y, Sato A, Okamura K, Hosaka Y, Sato M, Fukae S, Chinushi M, Oda H, Okabe M, Kimura A, Maemura K, Watanabe I, **Kamakura S**, Horie M, Aizawa Y, Shimizu W, Makita N. Clinical characteristics and risk of arrhythmia recurrences in patients with idiopathic ventricular fibrillation associated with early repolarization. *Int J Cardiol*. 2012;159:238-40.
7. Kamakura T, Kawata H, Yamada Y, Miyamoto K, Okamura H, Noda T, Satomi K, Aiba T, Takaki H, Aihara N, **Kamakura S**, kimura T, Shimizu W. Significance of latent anterior early repolarization in patients with inferolateral early repolarization syndrome. *J Am Coll Cardiol* in revision.
8. **Kamakura S**. Two decades of progress in the understanding of Brugada syndrome. *J Arrhythmia* 2013;29:51
9. **Kamakura S**. Epidemiology of Brugada syndrome in Japan and rest of the world. *J Arrhythmia* 2013;29:52-55.
10. 鎌倉史郎：心室細動.山口徹・北原光夫・福井次夫(編),今日の治療指針 2012年版,医学書院,東京,2012;351-352
11. 鎌倉史郎：早期再分極症候群.井上博・村川祐二(編),不整脈学,南江堂,東京,2012:517-520

12. 鎌倉史郎：J波症候群.永井良三・許俊鋭・鄭忠和・澤芳樹(編),循環器疾患の最新医療,先端医療技術研究所,東京,2012:126-128
  13. 鎌倉史郎：心房細動に対する抗血栓療法. 月刊薬事 2012;54:1101-1107.
  14. 鎌倉史郎：リスク因子の重要性. 後藤信哉(編),新しい経口抗凝固薬どう使う?,日本医事新報社,東京,2012;13-16
  15. 鎌倉史郎ほか：拡張型心筋症ならびに関連する二次性心筋症の診療に関するガイドライン.友池仁暢(編).Circulation J 2012;76(suppleI):3-79
  16. 鎌倉史郎ほか：循環器疾患における末期医療に関する提言.野々木宏(編).Circulation J 2012;76(suppleI):81-153
2. 学会発表
1. **Kamakura S**: Debate:Could Brugada syndrome be treated without ICD; Con. 5th APHRS 2012, Taipei,2012.10.4
  2. 鎌倉史郎：Jwave(波)症候群.第76回日本循環器学会学術集会モーニングレクチャー,福岡,2012
  3. Kobayashi T, **Kamakura S**, Miyamoto K,Yamada Y, Okamura H, Noda T, Satomi K, Aiba T, Yasuda S, Shimizu W. Distribution of J waves on 87-lead body surface map in patients with inferolateral early repolarization syndrome. ESC Congress 2012, Munich, 2012
  4. Iwakami N, **Kamakura S**, Okamura H, Noda T, Satomi K, Shimizu W, Takaki H, Sugimachi M. Is J-wave a manifestation of ventricular repolarization abnormality? AHA2012, Los Angeles, 2012, Circulation 2012;126:A10813
  5. Aiba T, Yokoyama T, **Kamakura S**, Takaki H, Nakajima I, Miyamoto K, Yamada Y, Okamura H, Noda T, Satomi K, Shimizu W, Sugimachi M. Noninvasive evaluation of arrhythmic substrate in the Brugada syndrome using high resolution magnetocardiography. AHA2012, Los Angeles, 2012, Circulation 2012;126:A15888.
- 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

## 早期再分極と冠動脈疾患死亡との関連についての研究： NIPPON DATA90 による 15 年追跡結果

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。最近のAntzelevitchらによる分類ではBrSは、いわゆる心電図上ST上昇あるいは早期再分極を呈する疾患群の一員として捉えられている。さて、日常診療でもっとも一般的に認められるのは虚血性心疾患に伴うST上昇である。厚生労働科学研究費補助金・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」の一環として、今回、われわれは、NIPPON DATA90による15年追跡結果をベースに早期再分極と冠動脈疾患死亡との関連について検討を加えた。その詳細は、Hisamatsu T et al. *Circulation Journal* (in press)に報告した。

### A. 研究目的

早期再分極、心電図上 QRS-ST 接合部（J 点）の上昇（J point elevation）は、最初に報告された1936年以降、良性の心電図所見と考えられてきたが、近年になり心疾患死亡、心臓突然死との関連が報告されている。しかしながら、この早期再分極と各種の循環器疾患死亡（冠動脈疾患、心不全、不整脈、脳卒中など）との関連について検討された報告は乏しい。J point elevation を来す疾患として、最近、Antzelevitchらは、いわゆるJ波症候群（J wave syndrome）なる概念を提唱し、急性心筋梗塞におけるST上昇も含めて分類している。そこで、今回、我々は循環器基礎調査に参加した30歳以上の日本人の代表的抽出集団のコホートにおける15年追跡データを用いて、早期再分極の冠動脈疾患を含む各循環器疾患の死亡に対する予後予測能について検討を行った。

### B. 研究方法

厚生省により行われた1980年および1990年の循環器基礎疾患は、それぞれNIPPON DATA

(National Integrated Project for Prospective Observation of Non-communicable Disease And its Trends in the Aged)として広く知られている。我々は、1990年に基礎調査が行われたNIPPON DATA90を用いて解析した。詳細な方法論については先行研究により報告されているが、本研究調査では、無作為抽出された全国300地区からの30歳以上の一般住民（10956人）のうち、8383人が本研究に参加した。参加率は76.5%（8,383/10,956）であった。本研究NIPPON DATAは身体検査、血液検査、生活習慣に関する自己記入質問票、食事調査、および12誘導心電図からなる。また、本研究は1990年から2005年まで追跡された（NIPPON DATA90）。

8383人から合計753人を以下の理由で除外した。すなわち心筋梗塞および脳卒中の既往のある者（247人）、心電図上傳導障害（QRS duration  $\geq$  120 ms）またはブルガダ型心電図を有する者（172人）、心電図データ欠損者（334人）。よって、7630人（3180人男性、平均年齢52.4歳）を分析対象とした。

## エンドポイントの決定

15年追跡期間中、許可を得たうえで人口動態統計の原死因を用いて、死因決定を行った。人口動態統計における死因は1994年まではthe 9<sup>th</sup> International Classification of Disease (ICD9)により、1995年以降はthe 10<sup>th</sup> International Classification of Disease (ICD10)によりコード化されている。

アウトカムは循環器疾患死亡、心疾患死亡(冠動脈疾患、心不全、不整脈)、および脳卒中死亡とした。対応するICD9およびICD10コードは以下のとおりである：循環器疾患死亡、393 to 459 (ICD9), I00 to I99 (ICD10); 心疾患死亡、393 to 429 (ICD9), I01 to I09, I11, I13, I20 to I52 (ICD10); 冠動脈疾患死亡 410 to 414 (ICD9), I20 to I25 (ICD10); 心不全死亡 428 (ICD9), I50 (ICD10); 不整脈死亡 426, 427, 798 (ICD9), I44 to I49, R96, R98 (ICD10); および脳卒中死亡 430 to 438 (ICD9), I60 to I69 (ICD10)。

## ベースライン調査

ベースライン調査は地域の公共健康センターにて行った。自己記入式の既往歴、生活習慣(喫煙、飲酒を含む)、服薬歴、等の聞き取りを行い、後で保健師による確認を行った。BMIは体重を身長<sup>2</sup>の二乗したもので割り算し計算して求めた。水銀血圧計を用いて5分の安静後、保健師による血圧測定を行った。

12誘導心電図測定は、5分の静寂な部屋で安静後に施行した。心電図は独立して2人の医師がMinnesota code (MC)を用いて判読し、判定結果が一致したものは採用とし、不一致の心電図所見は判定委員会により最終判定を行った。早期再分極はMinnesota code 9.2に従って定義した。つまり、下壁:II, III, aVF、側壁:I, aVL, V<sub>6</sub>誘導ではJ点の0.1mV以上の上昇とし、前壁:V<sub>1</sub>-V<sub>5</sub>誘導ではJ点の0.2mV以上の上昇とした。その他の心電図所見として、異常Q波をMC1.1-1.3、左室肥大をMC3.1またはMC3.3、ST低下をMC4.1-4.3、T波異常をMC5.1またはMC5.2と定義した。

非空腹時採血を行い、血清を分離し、血漿はシリコン処理されたスピッツで採取した。脂質は標準化された方法で測定された。ヘモグロビンA1cはラテックス法を用いて測定した。全ての血液サンプルは中央検査室(SRL, Tokyo, Japan)で行われた。

## 統計学的分析

参加者の基礎特性は、連続変数を平均(標準偏差)およびカテゴリー変数をパーセンテージで表示した。早期再分極を有する者と有さない者における基礎特定の比較あるいは性の比較は、t検定、Wilcoxonの符号付き順位検定、およびカイ二乗検定などの統計的検定を用いて行った。Kaplan-Meier曲線は早期再分極の有無に応じてプロットされた、グループ間のそれらの差はlog-rank検定により検討した。Cox比例ハザード回帰モデルを用いて、早期再分極を有さない者と比較して、早期再分極を有する者における多変量補正ハザード比を推定したModel 1は、年齢と性別を調整した。Model 2では年齢、性別、BMI、喫煙状態、投薬状況、収縮期血圧、心拍数、心電図上の左室肥大(MC3.1またはMC3.3)、および心電図上の冠動脈疾患疑(MC1.1-1.3、MC4.1-4.3、およびMC5.1、MC5.2)とした。Model 3はModel 2に加え、飲酒の習慣、血清総コレステロール、ヘモグロビンA1cを調整した。

さらに年齢によるサブグループ解析を行い(<60歳、≥60歳)、年齢と早期再分極との交互作用を検討した。他の心電図リスクマーカー、つまり左室肥大および冠動脈疾患疑と早期再分極の予後的意義を比較した。統計解析は、SASソフトウェア、バージョン9.1.3(SASインスティテュート、ケアリー、ノースカロライナ州、米国)を用いて行った。すべての確率値は、2つの側であって、P値が0.05未満を有意とみなした。

## (倫理面への配慮)

本研究は、ヘルシンキ宣言(世界医師会)・ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成16年文部科学省・厚生労働省・経済通産省告示第1号)に準拠して実施した。



倫理委員会での承認状況：

滋賀医科大学：

また本研究は、所属施設の倫理委員会の承認を得ている。(No.12-18, 2000; No.17-21-1, 2010)

### C. 研究結果

早期再分極を有する者、有さない者の基礎特性は表1に提示した。全体として、早期再分極は7630人中264人(3.5%)に認められた。早期再分極の誘導について、前壁誘導が240人(3.1%)、下壁または側壁誘導が24人(0.3%)であった。早期再分極を有さない群と比較して、早期再分極を有する群は、大部分が男性であり、若く、喫煙者・飲酒者が多く、拡張期血圧が高く、心電図上の左室肥大所見が多かった。

15年の追跡期間中、1159人の死亡が認められた。その内325人が循環器疾患死亡であった。循環器疾患死亡の内訳として、173人が心疾患死亡、136人が脳卒中死亡であった。また、心疾患死亡については、71人が冠動脈疾患死亡(59人[83.1%]は急性心筋梗塞死亡)、66人は心不全死亡、12人は不整脈死亡であった。

図1に早期再分極を有する者、有さないものにおける Kaplan-Meier 曲線を提示した。早期再分極を有さない群と比較して、早期再分極を有する群について追跡後8年後あたりから死亡数が増加する傾向にあった。循環器疾患死亡については、両群に有意な差を認めなかったが、両群の差は経時的に徐々に拡大傾向にあった(図1A)。心疾患死亡、冠動脈疾患死亡については、早期再分極を有する群において有意な死亡率の上昇を認めた(図1B, C)。

Cox比例ハザードモデルによる分析結果は表2に提示した。Model1では、早期再分極を有さない群と比較して、早期再分極を有する群において有意な循環器疾患死亡のリスク上昇を認めた。Model2, 3では統計学的有意差は消失したが、点推定値はModel1より少し低下したのみであった。(hazard ratio in Model 3 = 1.49; P=0.136)。心疾患死亡、冠動脈疾患死亡については、早期再分極を有さない群と比較して、早期再分極を有する

群において有意なリスク上昇を認めた(心疾患死亡 hazard ratios in Model 3 = 2.54, P=0.002; 冠動脈疾患死亡 4.66, P<0.001)。心不全死亡、不整脈死亡、および脳卒中死亡については、早期再分極を有する群における死亡数がそれぞれ1名と少ないためハザード比の算出を行わなかった。男性のみで分析した場合も結果は同様であった。

左室肥大および冠動脈疾患疑いの心電図所見と早期再分極における、循環器疾患死亡、心疾患死亡、冠動脈疾患死亡に対する予測能について、比較、検討を行った。いずれの心電図指標も心疾患死亡に対する有意な予測因子であったが(冠動脈疾患疑い心電図 adjusted hazard ratio=1.72; P=0.039; 左室肥大心電図 adjusted hazard ratio=1.48; P=0.042)、早期再分極の調整後ハザード比が最も大きく、最も強い予測能を有していた(表3)。

年齢により60歳未満、60歳以上の2群に区分して分析を行ったが、60歳未満の群において、早期再分極と循環器疾患死亡、心疾患死亡、および冠動脈疾患死亡との関連がより強く認められた。また各死亡における早期再分極と年齢の交互作用も統計学的に有意であった(循環器疾患死亡 P for interaction <0.01、心疾患死亡および冠動脈疾患死亡 both Ps for interaction <0.05) (表4)。

60歳未満について、早期再分極の誘導により前壁誘導、下側壁誘導の2群に区分して分析を行ったが、早期再分極の循環器疾患死亡、心疾患死亡、および冠動脈疾患死亡に対する調整後ハザード比は、前壁群よりも下側壁群においてより高値であった。また、下壁と側壁に分けた場合でも早期再分極の予後予測能は同様の傾向を認めた。

### D. 考察

我々の報告は最近の一般住民を対象とした先行研究と一致していた。今回の研究では早期再分極を有する群で有意な冠動脈疾患死亡のリスク上昇を認めた。最近のフィンランド、ドイツ、米国の一般住民を対象とした報告では早期再分極と心疾患死亡との有意な関連を報告している。しかし、その心疾患死亡の詳細な内訳について

は記載されていなかった。他の報告および国民調査によると、それぞれの国では冠動脈疾患死亡が心疾患死亡の主要な原因であることから、フィンランド、ドイツ、および米国においても、早期再分極が冠動脈疾患死亡と関連していた可能性が示唆される。

本研究では循環器疾患死亡の危険因子および心電図所見等の多変量調整後も早期再分極と心疾患死亡、特に冠動脈疾患死亡との有意な関連性があることを報告した。しかし、先行研究では、いくつかの危険因子は多変量調整されているものの、他の主要な危険因子である、飲酒習慣、血清総コレステロール、ヘモグロビンA1cがフィンランド先行研究で、また交絡する心電図所見がドイツ先行研究で調整されていなかった。更には、我々と同じ日本人を対象とした長崎被爆者コホート研究では、危険因子、交絡する心電図所見の両方が調整されておらず、またその報告では、逆に早期再分極が心疾患死亡のリスク低下と関連していた。興味深いことに、我々の報告では上記すべての因子を調整後も、早期再分極は心疾患死亡および冠動脈疾患死亡の独立した予測因子であった。

早期再分極を今回の研究ではミネソタコード9.2に従い定義したが、先行研究とは異なる定義を用いており、その結果、早期再分極は心疾患死亡、特に冠動脈疾患死亡のリスク上昇と関連していた。同じくOlsonらは我々と類似した定義を用い（前壁誘導を含み、1誘導のみの有所見で定義）、早期再分極が心臓突然死の有意な予測因子であることを報告したが、彼らはそれらが主に動脈硬化性疾患による死亡であることを述べている。また、我々の結果は虚血に関連した早期再分極は心電図上全誘導でみられることを支持している。したがって、今回全誘導における早期再分極と循環器疾患アウトカム、特に冠動脈疾患との関連について分析したことは妥当である可能性がある。更には、先行研究と一致して、60歳未満の中年群において、下壁または側壁における早期再分極がより強い予測能を有していた。

先行研究では早期再分極の有所見率は0.9-12.3%と報告されているが、我々の報告では3.5%（男性8.1%、女性0.2%）であった。この所見は同じ日本人を対象とした長崎被爆者コホート研究の報告（追跡期間中の早期再分極発生数が779例[13.0%]、もともとの有所見数が650例[10.9%]で、合計23.9%）よりも著しく低い。早期再分極の所見率の不一致性は、定義、判定技術、および対象者特性、等の差が要因とされている。例えば、2つの一般住民を対象としたコホート研究（Framingham Heart StudyとHealth 2000 Survey）では、Framingham Heart Studyの対象者（平均年齢約40歳）はHealth 2000 Survey（平均年齢約50歳）よりも10歳ほど若い。早期再分極の有所見率は約2倍であった（それぞれ6.1%と3.2%）。したがって、我々の報告と長崎被爆者コホート研究の報告における早期再分極の有所見率の差は、主に対象者年齢の差が要因である可能性がある。長崎被爆者コホート研究では40歳未満が58.2%を占め、我々の対象者（40歳未満が21.9%）よりも若い。興味深いことに、我々の研究における対象者の平均年齢はHealth 2000 Survey とほぼ同じであり、また早期再分極の有所見率もきわめて類似している（それぞれ3.5%と3.2%）。

#### 潜在する機序

早期再分極と循環器疾患 outcome との関連における正確な機序については依然不明のままである。一つの解釈として、早期再分極は潜在性の心筋虚血を示唆する peri-infarction block を表現している可能性である。しかし、以前の実験的な研究では早期再分極と致死性不整脈との関連を報告している。特に、心室の再分極時の不均一性が心電図上の早期再分極を表現し、その結果として心室性不整脈を引き起こすとされている。従って、心室再分極時の活動電位の不均一性、peri-infarction block（潜在性冠動脈疾患）、またはその両方が組み合わさって心電図上の早期再分極を表現し、その結果不整脈による心臓突然死および冠動脈疾患死亡を引き起こす機序が

考えられる。しかしながら、日本人は欧米諸国と比較して突然死が低いとされており、よって我々の報告では十分な不整脈死亡数を得られず、また早期再分極と冠動脈疾患死亡との有意な関連を認めたのかもしれない。早期再分極と心疾患死亡との関連における詳細な機序について今後更なる研究が必要である。研究の限界

本研究はいくつかの限界を有する。一つ目は、早期再分極に関連した不整脈死亡の予後予測能については、全体の死亡例数が少なかったため包括的な分析ができなかった。15年の追跡期間中、最近の一般住民を対象とした先行研究と比較して、早期再分極の有所見率および死亡率とも低かった。よって、特に下壁および側壁の早期再分極のハザード比の信頼区間が広がってしまった。二つ目は、発症データがなく、発症率と死亡率の違いについて分析できなかった点である。三つ目は、死亡原因の特定のために死亡診断書を用いていた点である。日本においては、不整脈による心臓突然死が冠動脈疾患や心不全による死亡に誤分類されていることが報告されている。四つ目は、急性心筋梗塞以外の冠動脈疾患死亡について詳細が不明なことである。最後に、我々は早期再分極に関する形態学的データを有していないことである（例えば notching or slurring, and horizontal/descending or rapidly ascending/ upsloping in the ST segment）。しかし、早期再分極後にST上昇が続く場合は良性所見と報告されているようである。

#### E. 結論

日本人一般住民を対象とした15年の前向き研究の結果より、心電図上の早期再分極と心疾患死亡、特に冠動脈疾患死亡との有意な関連を報告した。早期再分極は他の心電図所見、つまり冠動脈疾患疑、左室肥大よりもより強力な予後予測能を有していた。また、早期再分極と各循環器疾患死亡との関連は60歳未満の中年群においてより顕著であった。我々の知る限りでは、早期再分極が冠動脈疾患死亡の独立した予測因子であることを報告した初めての研究である。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 論文発表

1. Villafane 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, Hamilton R, Young ML. Long Term Follow-up of a Pediatric Cohort with Short QT Syndrome. *Journal of American College of Cardiology (in press)*
2. Wu J, Ding WG, Zang WJ, Matsuura H, Horie M. Irbesartan-mediated AT<sub>1</sub> receptor blockade attenuates hyposmotic-induced enhancement of IKs current and prevents shortening of action potential duration in atrial myocytes. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System. (in press)*
3. Nakano Y, Chayama K, Ochi H, Toshisige 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)*
4. 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)*
5. 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)
6. Watanabe H, Ohkubo K, Watanabe I, Matsuyama M, 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. *International Journal of Cardiology* (inpress)
  7. 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* 45:770-3, 2012.
  8. Miyamoto A, Hayashi H, Yoshino T, Kawaguchi T, Taniguchi A, Ito H, Sugimoto Y, Ito M, Makiyama T, Xue JQ, Murakami Y, Horie M. Clinical and electrocardiographic characteristics of patients with short QT interval in a large hospital-based population. *Heart Rhythm* 9: 66-74, 2012.
  9. 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. *Cardiovasc Res*. 93: 666-673, 2012.
  10. 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.
  11. Wu J, Ding WG, Matsuura H, Horie M. Regulatory mechanisms underlying the modulation of GIRK1/GIRK4 heteromeric channels by P2Y receptors. *Pflugers Arch*. 463: 625-33, 2012.
  12. 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: 1948- 1953, 2012.
  13. 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* 45:279-83, 2012.
  14. Kinoshita T, Asai T, Suzuki T, Matsubayashi K, Horie M. Time course and prognostic implications of QT interval in patients with coronary artery disease undergoing coronary bypass surgery. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 23: 645-9, 2012.
  15. Watanabe H, Nogami A, Ohkubo K, Kawata H, Hayashi Y, Ishikawa T, Makiyama T, Nagao S, Yagihara N, Takehara N, Kawamura Y, Sato A, Okamura K, Hosaka Y, Sato M, Fukae S, Chinushi M, Oda H, Okabe M, Kimura A, Maemura K, Watanabe I, Kamakura S, Horie M, Aizawa Y, Shimizu W, Makita N. Response to Letter Regarding Article, "Electrocardiographic Characteristics and SCN5A Mutations in Idiopathic Ventricular Fibrillation Associated With Early Repolarization". *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 5: e60-1, 2012.
  16. Kimura H, Zhou J, Kawamura M, Itoh H, Mizusawa Y, Ding WG, Wu J, Ohno S,