

201231092B

厚生労働省科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

早期再分極 (early repolarization)

症候群の病態と遺伝基盤、

長期予後に関する研究

平成 23～24 年度

総合研究報告書

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 22～24 年度

総合研究報告書

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. 総合研究報告

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 臨床検査部長

鎌倉 史郎・・・・・・・・・・ 1

II. 研究成果の刊行に関する一覧表・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 45

# I. 総括研究報告

厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
（総合）研究報告書

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

研究代表者：鎌倉 史郎（国立循環器病センター臨床検査部長）

研究要旨：早期再分極 (early repolarization) 症候群は、心電図で下側壁誘導に J 波を有し、心室細動 (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した。この 3 年間に心室細動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と VF を伴う Brugada 症候群では、その 12-14% に ICD 適切作動が生じており、VF の既往がある場合は、両群の予後が同等に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が、前駆症状がある場合は予後が良好であること、4) Brugada 症候群では、運動負荷回復初期の ST 上昇や、電気生理学検査での 2 連発以下での早期期外刺激による VF 誘発が無症候群と失神群の予後推定に有用であること、などが判明した。また、5) Brugada 症候群の新たな原因遺伝子として KCNE5 の変異を発見した。

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。

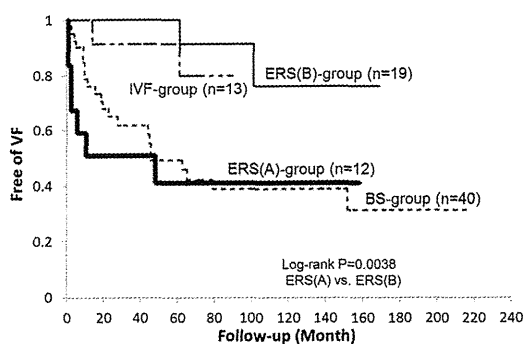
## 2. 個別研究結果

### 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)有意に予後が悪かった。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)。

図 1 VF を伴う早期再分極症候群(ERS(A)群,ERS(B)群)の予後

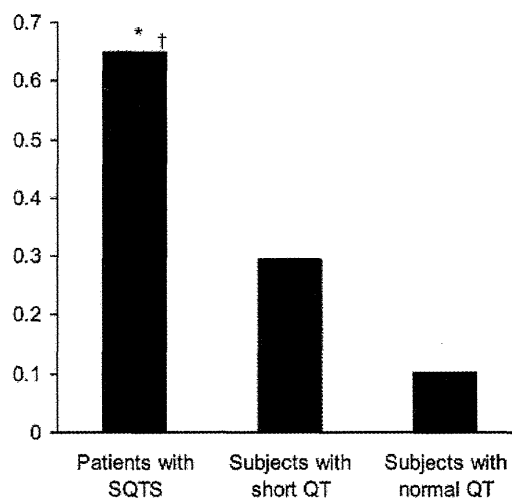


この ERS(A)群の病態と予後は、VF を伴う Type1 Brugada 症候群と同様に悪かったのに対し、ERS(B)群は基礎疾患を有さない特発性心室細動と同様に良好であった(図 1)。また、ERS 両群の Na チャネル遮断薬の J 波への反応を比較したところ、ERS(A)群

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。

鎌倉、清水(渉)、堀江らは日本全国から計 37 例の QT 短縮症候群を集積し、その心電図学的特徴を検討した。その結果、早期再分極が QT 短縮症候群に高頻度(66%)に合併し(図 2)、中でも VF 等の不整脈事故を有する群で有意に多い(88%)ことが判明した。これまで QT 短縮症候群では少数例の報告しかなかったが、本論文で多数例における臨床的特徴が示されると共に、早期再分極の存在が不良な予後の予知指標となることが示された。

図 2 QT 短縮症候群における早期再分極の合併頻度



疫学研究では、堀江らが病院で記録された 10 万例を越える 12 誘導心電図のデータベースを用いて、早期再分極の出現頻度を検討した。その結果、全人口の 1.7%に 2 誘導以上で J 波が認められ、その出現率は男性が女性の 11 倍であった。また、記録され



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

さらに、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)、心電図上伝導障害 (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。

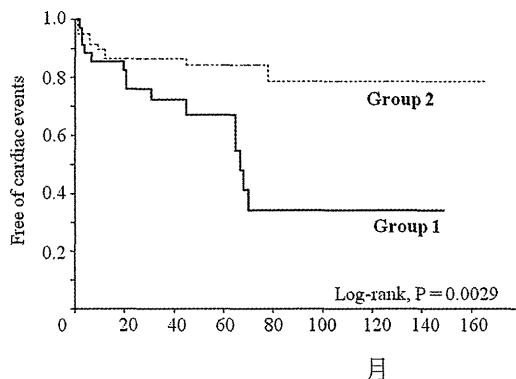
杉らは特発性心室細動の診断で ICD が植え込まれた 20 例で J 波の出現頻度を調査した。その結果 6 例 (30.0%) で J 波が認められたが、それらは全例で ICD の適切・不適切作動を認めなかった。

## 2) Brugada 症候群

清水(渉)、鎌倉らは Brugada 症候群における運動負荷回復期の ST 変化の意義を報告した。計 93 例の Brugada 症候群に Treadmill 運動負荷試験を施行し、回復初期に V1-V3 誘導で 0.05mV 以上の ST 上昇のある群とない群の長期予後を調べたところ、ある群で有意に予後が不良であり (図 3)、この ST 上昇は特に失神群、無症候群で心事故の独立した予後指標となることが判

明した。

図3 運動負荷回復期でST上昇 $\geq 0.05\text{mV}$ のある群 (group1) とない群 (group2) の予後

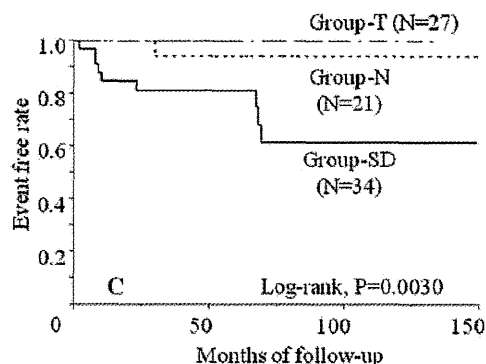


鎌倉、清水(渉)らは Brugada 症候群における電気生理学検査 (EPS) での早期刺激数の意義を報告した。計 108 例の Type1 Brugada 症候群に最大 3 連発までの心室早期期外刺激を加えて、心室性不整脈を誘発し、VF または 15 連発以上の多形性 VT が誘発された期外刺激数と長期予後との関係を調べた。その結果、3 連発での誘発を含む全体の誘発性と予後とは関連がなかったが、1~2 連発刺激で誘発された群の予後は、誘発されなかった群に比べ有意に悪かった(図 4)。この関係は無症候群、失神群でも認められたことから、EPS での 2 連発以下での心室性不整脈誘発性は Brugada 症候群の有用な予後指標になると考えられた。

杉、鎌倉らは 20 万例の 12 誘導心電図データベースから得られた所見を基に、Brugada 症候群の新しい心電図自動診断基準を報告した。この基準は、米国ならびにヨーロッパ不整脈学会が提唱した Brugada 症候群の診断基準の欠点を補うものであり、非 Type1 Brugada 型心電図もクラス分

類に含んでいる。欧米ではこれまでの基準に基づき、Type1 以外の Brugada 型心電図を Brugada 症候群と見なさないで、軽症例として扱う傾向がある。しかしながら、非 Type1 例においても突然死が多数発生することから、本診断基準が世界基準として普及することが望まれている。

図4 無症候群、失神群において、2 連発以下の早期期外刺激で心室性不整脈が誘発された群 (Group-SD)、されなかった群 (Group-N)、および 3 連発で誘発された群 (Group-T) の予後



堀江らは Brugada 症候群ならびに特発性心室細動の 205 例を対象に KCNE5 の遺伝子スクリーニングを実施し、アミノ酸置換を伴う 2 種類の遺伝子変異を 4 人の発端者に同定した。その機能解析から KCNE5 は Ito 電流を修飾することで、Brugada 症候群や特発性心室細動の発症や、疾患の性差に関与していることが判明した。

宮本らは Brugada 症候群 179 家系における SCN5A 遺伝子変異を検討し、18 家系 (26 例: 10%) に遺伝子変異を認めた。

この他に、草野らは Brugada 症候群の心房における電気生理学的、構造的リモデリングが高リスク群の Brugada 症候群で亢進

しており、ICD 作動が SCN5A 変異例で多いこと、低用量 (100mg/日) のベプリジル投与が SCN5A 変異を有する Brugada 症候群例で VF 予防に有用なこと、SCN5A 変異が Brugada 症候群の、初回ではなく再発性 VF に関連していることを報告した。

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 ( $p=0.0027, 00041$ )。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 Na チャネル遮断薬の負荷試験を行い、Type1 Brugada 型心電図が確認された 127 例において、J 波の出現頻度を検討した。その結果、全症例の 20% に J 波が認められ、中でも致死的不整脈症例の 71% に J 波が存在していた。これは、非致死的不整脈例の 21%、失神を伴う Brugada 症候群の 25%、無症候の Brugada 症候群の 12% に比べ有意に頻度が高かった。さらに、清

水 (昭) らは J 波の出現頻度と、出現部位、特徴との関係を検討した。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 70 例の Brugada 症候群の ST 上昇タイプと予後、ならびに wedge モデルを用いた optical mapping の実験結果との関係を検討した。その結果、VF 既往例では 0.2mV 以上の自然の ST 上昇が有意に多く見られ、波形では Type1 または Type0 (Type1 で T 陰転がない、または T 陰転が浅い例) を呈する例の予後が最も悪かった。動物モデルでは Type1 心電図例では心外膜で spike & dome が観察され、Type0 では loss

of dome があって、著明な活動電位持続時間のばらつきから phase2 reentry が発生することが確認された。Brugada 症候群では脱分極の異常に加え、0.2mV 以上の ST 上昇や Type0 ST 上昇などの再分極異常が高リスク群を形作っていると考えられた。さらに草野らは 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 が生じる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 が植え込まれた 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

3 年間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 of 早期再分極症候群の定義では、type 1 of 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 heterogeneous 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構成されることが判明した。

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。3 年間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。

これまで、Brugada 症候群の中で、無症候例、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乏しかった。しかしながら本研究により、Brugada 症候群における運動回復期の ST 上昇の意義が解明され、VF の既往のない Brugada 症候群において、運動負荷検査が突然死や将来の心事故の有用な予測手段となりうることが示された。また、EPS が Brugada 無症候、失神群の有用な予後予知指標となることも本研究により判明した。

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

本研究で変異が同定された KCNE5 遺伝子は、Brugada 症候群と特発性心室細動に関わる新規の遺伝子と考えられる。これまで Brugada 症候群ではナトリウム、カリウム

チャンネル電流の減少、または一過性外向きカリウム電流 (Ito) の増加が報告されている。KCNE5 は X 染色体上に存在するカリウムチャンネルの調節蛋白である Ito を抑制することで、心筋の再分極に影響を及ぼす。Brugada 症候群では遺伝子変異が発見される確率は 15-30%とされるが、今後は既知の遺伝子変異に加え、KCNE5 遺伝子変異の解析を進めることで、Brugada 症候群の性差や病態解明に役立つと考えられる。

## 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
17. Watanabe H, Nogami A, Ohkubo K, Kawata H, Hayashi Y, Ishikawa T, Makiyama T, Nagao S, Yagihara N, Takehara N, Kawamura Y, Sato A, Okamura K, Hosaka Y, Sato M, Fukae S, Chinushi M, Oda H, Okabe M, Kimura A, Maemura K, Watanabe I, **Kamakura S**, Horie M, Aizawa Y, Shimizu W, Makita N. Electrocardiographic Characteristics and SCN5A Mutations in Idiopathic Ventricular Fibrillation Associated with Early Repolarization. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 4:874-81,2011.
18. Kurita T, Noda T, Aiba T, Nakajima I, Shimizu W, Motoki K, Yasuoka R, Miyazaki S, **Kamakura S**. Cardiac resynchronization therapy to prevent life-threatening arrhythmias in patients with congestive heart failure. *J Electrocardiol.* 44:736-41,2011.
19. Makimoto H, Noda T, Kurita T, Nakajima I, Yokoyama T, Doi A, Yamada Y, Okamura H, Satomi K, Aiba T, Shimizu W, Suyama K, Aihara N, **Kamakura S**. Incessant monomorphic ventricular tachycardia induced by the proarrhythmic effect of amiodarone. *Intern Med.* 50:2591-5,2011.
20. Ogawa S, Koretsune Y, Yasaka M, Aizawa Y, Atarashi H, Inoue H, **Kamakura S**, Kumagai K, Mitamura H, Okumura K, Sugi K, Yamashita T. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation : evaluation and positioning of new oral anticoagulant agents. *Circ J.*75:1539-47,2011.
21. Sekiguchi Y, Tada H, Yoshida K, Seo Y, Li S, Tejima T, Shoda M, **Kamakura S**, Aonuma K. Significant increase in the incidence of ventricular arrhythmic events after an intrathoracic impedance change measured with a cardiac resynchronization therapy defibrillator. *Circ J.* 75: 2614-20,2011.
22. Yamashita T, Inoue H, Okumura K, Kodama I, Aizawa Y, Atarashi H, Ohe T, Ohtsu H, Kato T, **Kamakura S**, Kumagai K, Kurachi Y, Koretsune Y, Saikawa T, Sakurai M, Sato T, Sugi K, Nakaya H, Hirai M, Hirayama A, Fukatani M, Mitamura H, Yamazaki T, Watanabe E, Ogawa S; J-RHYTHM II Investigators. Randomized trial of angiotensin II-receptor blocker vs. dihydropyridine calcium channel blocker in the treatment of paroxysmal atrial fibrillation with hypertension (J-RHYTHM II study). *Europace.* 13:473-9,2011.
23. 鎌倉史郎：植込み型除細動器.山口徹・北原光夫・福井次夫(編),今日の治療指針 2011 年版, 医学書院, 東京,332-333,2011.
24. 鎌倉史郎：Brugada 症候群の最近の考え方ー麻酔薬との関連を含めてー. 日本臨床麻酔学会誌 31:771-778, 2011.
25. 鎌倉史郎：Brugada 症候群:up-to date. 井上博(編), 別冊・医学のあゆみ, ここまで進んだ不整脈研究の最前線, 医歯薬出版, 東京, 89-94,2011.
26. 鎌倉史郎：Brugada 症候群. Heart View 15:201-205,2011.



27. 鎌倉史郎:早期再分極(J波)症候群. 臨床医のための循環器診療 15:24-28,2011.
28. Makimoto H, Nakagawa E, Takaki H, Yamada Y, Okamura H, Noda T, Satomi K, Suyama K, Aihara N, Kurita T, **Kamakura S**, Shimizu W. Augmented ST-segment elevation during recovery from exercise predicts cardiac events in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 56;1576-84: 2010
29. Watanabe H, Makiyama T, Koyama T, Kannankeril PJ, Seto S, Okamura K, Oda H, Itoh H, Okada M, Tanabe N, Yagihara N, **Kamakura S**, Horie M, Aizawa Y, Shimizu W: High prevalence of early repolarization in short QT syndrome. *Heart Rhythm* 7; 647-652:2010.
30. Nishizaki M, Sugi K, Izumida N, **Kamakura S**, Aihara N, Aonuma K, Atarashi H, Takagi M, Nakazawa K, Yokoyama Y, Kaneko M, Suto J, Saikawa T, Okamoto N, Ogawa S, Hiraoka M; Investigators of the Japan Idiopathic Ventricular Fibrillation Study; Subgroup of the Japanese Society of Electrocardiology: Classification and assessment of computerized diagnostic criteria for Brugada-type electrocardiograms. *Heart Rhythm*. 7; 1660-6:2010.
31. Wu J, Shimizu W, Ding W-G, Ohno S, Toyada F, Itoh H, Zang W-J, Miyamoto Y, **Kamakura S**, Matsuura H, Nademanee J, Brugada J, Brugada P, Brugada R, Vatta M, Towbin JA, Antzelevitch C, Horie M. KCNE2 modulation of Kv4.3 current and its potential role in fatal rhythm disorders. *Heart Rhythm* 7;199-205:2010.
32. **Kamakura S**: Is early repolarization syndrome different from Brugada syndrome? *J Arrhythmia*. 26: 155-6: 2010
33. Kandori A, Ogata K, Miyashita T, Takaki H, Kanzaki H, Hashimoto S, Shimizu W, **Kamakura S**, Watanabe S, Aonuma K. Subtraction magnetocardiogram for detecting coronary heart disease. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 15; 360-8: 2010
34. Kawata H, Noda T, Kurita T, Yamagata K, Yamada Y, Okamura H, Satomi K, Shimizu W, Suyama K, Aihara N, Isobe M, **Kamakura S**. Clinical effect of implantable cardioverter defibrillator replacements: when should you resume driving after an implantable cardioverter defibrillator replacement? *Circ J*. 74; 2301-7:2010
35. Takigawa M, Noda T, Kurita T, Aihara N, Yamada Y, Okamura H, Satomi K, Suyama K, Shimizu W, **Kamakura S**. Predictors of electrical storm in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy--how to stratify the risk of electrical storm. *Circ J*. 74;1822-9: 2010
36. Itoh H, Shimizu W, Hayashi K, Yamagata K, Sakaguchi T, Ohno S, Makiyama T, Akao M, Ai T, Noda T, Miyazaki A, Miyamoto Y, Yamagishi M, **Kamakura S**, Horie M. Long QT syndrome with compound mutations is associated with a more severe phenotype: a Japanese multicenter study. *Heart Rhythm*. 7;1411-8: 2010
37. Nagai T, Satomi K, Noda T, Okamura H, Yamada Y, Shimizu W, Suyama K, Aihara N, **Kamakura S**, Kurita T. Relationship between oral amiodarone and inappropriate therapy from an implantable cardioverter defibrillator.

- Circ J.* 74; 1302-7: 2010
38. Matsuyama TA, Ishibashi-Ueda H, Ikeda Y, Yamada Y, Okamura H, Noda T, Satomi K, Suyama K, Shimizu W, Aihara N, **Kamakura S**, Inoue S. The positional relationship between the coronary sinus musculature and the atrioventricular septal junction. *Europace.* 12;719-25: 2010
  39. Yokokawa M, Okamura H, Noda T, Satomi K, Suyama K, Kurita T, Aihara N, **Kamakura S**, Shimizu W. Neurally Mediated Syncope as a Cause of Syncope in Patients with Brugada Electrocardiogram. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 21;186-92: 2010
  40. 鎌倉史郎：特発性心室細動類縁疾患 -Brugada 症候群-.呼吸と循環;58: 21-31:2010
  41. 鎌倉史郎：Brugada 症候群による突然死.カレントセラピー;28:26-31:2010
  42. 鎌倉史郎：Brugada 型心電図,Brugada 症候群. 山下武志(編),循環器臨床サピア・心電図パーフェクトガイド,中山書店,東京 ,204-213:2010
  43. 鎌倉史郎：QT 延長症候群. 山下武志(編),循環器臨床サピア・心電図パーフェクトガイド,中山書店,東京,214-223: 2010
  44. 鎌倉史郎：Brugada 症候群；診療方針 up-to-date.医学のあゆみ; 234: 703-708:2010
  45. 鎌倉史郎：Brugada 症候群における突然死. 田邊晃久(編),不整脈ノンインベイスブ検査,医学書院,東京,44-56:2010
  46. 鎌倉史郎:無症候性の Brugada 型心電図にどこまで検査を行うことが妥当か？.小室一成,山下武志(編),EBM 循環器疾患の治療,中外医学社,東京, 390-393:2010
  47. **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, Oxford, UK, 2013 (in press)
  48. **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, Oxford, 2013 (in press)
  49. 清水 渉: 23. 突然死の家族歴. (分担), 『あなたも名医! ああ~どうする?! この不整脈 - ずばっと解決しちゃいます』(山下武志編集): p. 113-117, 日本医事新報社, 2012
  50. 清水 渉: 13章 循環器疾患 12. 不整脈 5) 心臓突然死 (先天性QT延長症候群、Brugada症候群、カテコールアミン誘発性多形性心室頻拍を含む). (分担), 内科学 (門脇 孝, 永井良三編集): p. 663-665, 西村書店, 2012
  51. 清水 渉: 巻頭トピックス7. 早期再分極とJ波症候群. (分担), 『循環器疾患最新の治療 2012-2013』(堀 正二, 永

- 井良三編集): p.32-37, 医学書院, 2012
52. 清水 渉: 第5章 不整脈. QT延長症候群・QT短縮症候群.(分担) 『今日の循環器疾患治療指針』〔第3版〕(井上 博, 許 俊鋭, 檜垣實男, 代田浩之, 筒井裕之編集): p.228-232, 2012
53. 清水 渉: 第1章 心筋の電気生理. 14) 心室の活動電位の不均一性. (分担), 『不整脈学』(井上 博, 村川祐二編集): p. 52-54, 南江堂, 2012
54. 清水 渉: 第13章 特発性心室頻拍と遺伝性の致死性心室頻拍. 5) 臨床像から見た先天性QT延長症候群. (分担), 『不整脈学』(井上 博, 村川祐二編集): p. 496-499, 南江堂, 2012
55. 清水 渉: VI-3. QT延長症候群・QT短縮症候群. (分担) 『不整脈学概論 専門医になるためのエッセンシャルブック』(池田隆徳, 山下武志編集): p.376-383, 2012
56. 清水 渉: 不整脈. (分担), 『南山堂医学大辞典 2011』: p. - , 南山堂, 2012 (印刷中)
57. 清水 渉: 刺激伝導障害(ブロック). (分担), 『南山堂医学大辞典 2011』: p. - , 南山堂, 2012 (印刷中)
58. 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)
59. 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
60. Nishimoto O, Matsuda M, Nakamoto K, Nishiyama H, Kuraoka K, Taniyama K, Tamura R, **Shimizu W**, Kawamoto T: Peripartum cardiomyopathy presenting with syncope due to Torsades de pointes: a case of long QT syndrome with a novel KCNH2 mutation. *Intern Med* 51: 461-464, 2012
61. 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: 163-172, 2012
62. 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
63. 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
64. 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
65. 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. *Circ J* 76: 2112-2118, 2012
66. Egashira T, Yuasa S, Suzuki T, Aizawa Y, Yamakawa H, Matsuhashi 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. *Cardiovasc Res* 95: 419-29, 2012
67. **Shimizu W**: Clinical features of Brugada syndrome. *J Arrhythmia* : - , 2013 (in press)
68. 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
69. 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
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* : - , 2013 (in press)
71. 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* : - , 2013 (in press)