

201231134A

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）

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

平成 24 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 清水 渉  
(国立循環器病研究センター)

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）

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

平成 24 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 清水 渉  
(国立循環器病研究センター)

平成 25 (2013) 年 3 月

## I. 総括研究報告

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

国立循環器病研究センター 心臓血管内科 部長

清水 渉 . . . . . 1

## II. 分担研究報告

1. 日本における QT 延長症候群の原因遺伝子における創始者変異—海外データとの比較—

滋賀医科大学 内科学講座（循環器・呼吸器） 教授

堀江 稔 . . . . . 9

2. 遺伝性致死性不整脈の臨床的研究

筑波大学医学医療系 循環器内科 教授

青沼 和隆 . . . . . 22

3. 進行性心臓伝導障害の新規原因遺伝子に関する研究

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 分子生理学 教授

蒔田 直昌 . . . . . 28

4. 遺伝性不整脈の臨床診断、基礎及び臨床研究

東京女子医科大学 循環器内科 主任教授

萩原 誠久 . . . . . 32

5. 学校心臓検診で診断された QT 延長症候群患児の遺伝学的背景に関する研究

国立病院機構鹿児島医療センター 小児科 部長

吉永 正夫 . . . . . 35

6. 胎児・新生児期・乳児期に診断される先天性 QT 延長症候群の遺伝子型と臨床的特徴に関する研究

筑波大学医学医療系 教授・

筑波大学附属病院茨城県小児地域医療教育ステーション 部長

堀米 仁志 . . . . . 42

7. カテコラミン誘発多形性心室頻拍ー若年型と成人型の遺伝学的背景についてー  
日本大学医学部小児科学系 小児科学分野 准教授  
住友 直方・・・48
8. 致死性不整脈疾患の遺伝学的解析に関する研究  
理化学研究所ゲノム医科学研究センター 副センター長  
田中 敏博・・・53
9. 遺伝性不整脈の臨床診断、臨床研究  
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 先端循環器治療学講座 准教授  
森田 宏・・・54
10. ヒト iPS 細胞由来分化心筋細胞に関する長期培養による成熟化の検討  
京都大学大学院医学研究科 循環器内科学 助教  
牧山 武・・・55
11. 早期再分極症候群の臨床像と遺伝的背景に関する研究  
新潟大学大学院医歯学総合病院 循環器内科 助教  
渡部 裕・・・58
12. 分子遺伝学的手法による心房細動発症機構の解明に関する研究  
金沢大学大学院医薬保健研究域医学系 循環器内科 助教  
林 研至・・・60
13. 早期再分極症候群と Brugada 症候群の病態と長期予後に関する研究  
国立循環器病研究センター 中央診療部門長 (内科系)  
鎌倉 史郎・・・62
14. 先天性心疾患の臨床情報データ・ベース化と遺伝子情報の統合による臨床・基礎総合研究  
国立循環器病研究センター 小児循環器・周産期部門長  
白石 公・・・65

1 5. 遺伝性不整脈の遺伝子解析に関する研究 国立循環器病研究センター 予防健診部 部長 宮本 恵宏 . . . . .	6 6
1 6. 遺伝性不整脈の臨床診断、遺伝子解析に関する基礎及び臨床研究 国立循環器病研究センター 心臓血管内科 医長 相庭 武司 . . . . .	6 8
1 7. 疾患特異的 iPS 細胞を用いた先天性 QT 延長症候群の病態解明に関する研究 慶應義塾大学医学部 循環器内科 教授 福田 恵一 . . . . .	7 0
1 8. 遺伝性不整脈のゲノム解析 国立循環器病研究センター 客員部長 関根 章博 . . . . .	7 2
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 . . . . .	7 5
IV. 研究成果の刊行物・別刷り . . . . .	9 1

# I . 総括研究報告

## 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

研究代表者 清水 渉 国立循環器病研究センター 心臓血管内科 部長

### 研究要旨

遺伝性不整脈疾患の病因は、心筋の活動電位を形成するイオンチャネルとこれに関連する細胞膜蛋白、調節蛋白などをコードする遺伝子上の変異による機能障害であり、先天性QT延長症候群(LQTS)、Brugada症候群(特発性心室細動)、進行性心臓伝導障害(PCCD)、カテコラミン誘発性多形性心室頻拍(CPVT)、QT短縮症候群(SQTS)、早期再分極症候群(ERS)などが含まれる。これらの原因遺伝子上には、多様な遺伝子変異、単一塩基多型(SNP)、コピー数多型(CNV)などが報告されており、原因遺伝子や遺伝子多様性を包括的に解析・データベース化し、これらの遺伝的基盤に基づいた病態解明や診断・治療法を選択、開発することは、テーラーメイド医療化を可能とし、心臓突然死を未然に予防、治療する上で大変重要な課題である。

本研究の第一の目的は、それぞれの遺伝性不整脈疾患の遺伝子診断をさらに継続し、遺伝子型、遺伝子変異、多型などの遺伝情報と臨床情報との関連を詳細に検討し、遺伝子基盤に基づいた患者管理と治療法を開発することである。H24年度は、先天性LQTS患者150例を新規登録しこれまでの症例と合わせて1000例を超える世界的にも最大規模のデータベースとなった。また、各分担研究者により他の遺伝性不整脈疾患でも症例登録を追加し、Brugada症候群患者約500例、PCCD 65家系、CPVT患者72例、ERS患者100例、小児科領域の先天性LQTS患者197例のデータベースとなった。

第二の目的は、同定された変異の機能解析を行い、これを臨床にフィードバックしリスク層別化と個別化治療に応用することである。その一つの方法として、iPS細胞由来心筋細胞を用いた機能解析があるが、H24年度までに先天性LQTS、Brugada症候群など遺伝性不整脈疾患患者108例からiPS細胞由来心筋細胞を作製し、一部その成果を報告した。

第三の目的は、新たな原因遺伝子や遺伝的修飾因子の同定であるが、H24年度は、家族集積性を認めるが変異が同定されていない先天性LQTS、Brugada症候群、PCCD、ERS患者を対象として次世代シーケンサを用いた網羅的全エクソン(Exome)解析を開始し、一部の疾患では新規の原因遺伝子候補が同定され、現在、変異として妥当性を検討中である。

### 研究分担者

堀江 稔	滋賀医科大学医学部 呼吸循環器内科学講座 教授	堀米仁志	筑波大学医学医療系 小児内科学 教授
青沼和隆	筑波大学医学医療系 循環器内科学 教授	住友直方	日本大学医学部 小児科学系 准教授
蒔田直昌	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 内臓機能生理学 教授	田中敏博	独立行政法人理化学研究所 統合生命医科学研究センター 副センター長
萩原誠久	東京女子医科大学 循環器内科 教授	森田 宏	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 循環器内科 准教授
吉永正夫	国立病院機構鹿児島医療センター 小児科 部長	牧山 武	京都大学大学院医学研究科 循環器内科学 助教

渡部 裕 新潟大学医歯学総合病院  
循環器内科 助教

林 研至 金沢大学大学院医薬保健研究域  
医学系 臓器機能制御学 助教

鎌倉史郎 国立循環器病研究センター  
臨床検査部 部長

白石 公 国立循環器病研究センター  
小児循環器部 部長

宮本恵宏 国立循環器病研究センター  
予防健診部 部長

相庭武司 国立循環器病研究センター  
心臓血管内科 医長

福田恵一 慶應義塾大学  
循環器内科 教授

関根章博 国立循環器病研究センター  
客員部長

#### A. 研究目的

本研究の第一の目的は、これまで蓄積された各遺伝性不整脈疾患データベースに加えて、さらに新規患者登録と遺伝子診断を施行し、遺伝子型、遺伝子変異、多型などの遺伝情報と臨床情報との関連を詳細に検討し、遺伝子基盤に基づいた患者管理と治療法を開発することである。本研究班の班員は、H18年以来、先天性QT延長症候群(LQTS)患者の遺伝情報と臨床情報を含む世界的にみても最大規模のデータベースを有し、これまで国内外の多施設共同研究により遺伝子型あるいは遺伝子変異部位別のリスク階層化および特異的治療法の可能性について報告してきた。また Brugada 症候群、進行性心臓伝導障害(PCCD)、早期再分極症候群(ERS)、小児科領域の先天性 LQTS 患者の遺伝情報を含んだデータベースを蓄積し、その成果を報告してきた。本研究班は、これらのデータベースをオールジャパン体制で共有しさらに発展させていくものとして開始された。

第二の目的は、同定された変異の機能解析を行い、これを臨床にフィードバックしリスク層別化と個別化治療に応用することである。これには、培養細胞を用いて遺伝子変異、多型の電気生理学的機能解析を施行し病態解明を行う方法と、遺伝子組み換え動物を用いて各疾患モデルを作製し、致死性不整脈の発生機序を検討する方法がある。一方、2007年に山中伸弥教授によって発見された iPS 細胞を活用した難治性

疾患研究が世界的に急速な勢いで進んでいる。各遺伝性不整脈疾患患者の皮膚線維芽細胞や血液細胞より iPS 細胞を樹立し、これを心筋細胞に分化誘導し、直接この心筋細胞の機能解析を行うことにより、患者ごとのテーラーメイド治療や病態解明が可能となっており、今後積極的にこれを推進していく。

第三の目的は、新たな原因遺伝子の同定や各疾患の発症に關与する遺伝的修飾因子の同定である。これには、家族集積性を認めるが変異が同定されていない各疾患について、Exome 解析などの最新のアプローチ法を導入して解析を行う。

#### B. 研究方法

##### ・対象疾患

臨床的に診断の確定した、(1) 先天性 LQTS、(2) Brugada 症候群 (特発性心室細動)、(3) PCCD、(4) カテコラミン誘発性多形性心室頻拍 (CPVT)、(5) QT 短縮症候群 (SQTS)、(6) ERS を対象とした。臨床診断は、清水、堀江、青沼、蒔田、萩原、吉永、堀米、住友、森田、牧山、渡部、林、鎌倉、白石、相庭、福田が担当した。

##### ・研究計画

##### 1. 遺伝子変異、多型の同定

患者から遺伝子検索に関する十分な説明を行い書面でインフォームド・コンセントを得た後に、約 10ml の末梢血を採取し遠心分離にかけ、白血球から遺伝子を採取した。これらの遺伝子に対し目的とする部位の遺伝子増幅 (PCR) をかけ、コントロールとともにスクリーニングにかけた。スクリーニングには WAVE 解析装置 (Transgenomic 社) を利用した変性高速液体クロマトグラフィー (DHPLC 法) を用いた。さらに異常バンドが認められた場合、遺伝子異常同定法 (direct sequence 法) を用いて、異常塩基の同定を行いアミノ酸の変化を確認した。家族の協力が得られる場合は家族の遺伝子変異の有無も検討し、臨床病態との関係を検討した。

##### 2. 電気生理学的機能解析、疾患モデル、iPS 細胞由来心筋細胞を用いた致死性不整脈の発生機序解明

遺伝子変異の機能解析には、Xenopus 卵母細胞発現系による二電極膜電位固定法 (K+チャ



ネル)、またはリポフェクタミンを用いた HEK297 あるいは CHO 細胞への発現系による whole-cell パッチクランプ法 (K+チャンネル、Na+チャンネル) を用いて行い、電位依存性活性化、不活性化、脱活性化などを変異型と正常 (野生型) の細胞で比較実験を行った。また、薬剤に対する IC50 を正常チャンネルと比較し、薬剤によるチャンネルキネティクスの変化などを検討した。機能解析は、清水、相庭、堀江、蒔田、萩原、牧山、渡部、林が担当した。また、同定された遺伝子基盤を背景に、清水、相庭、堀江、蒔田、牧山、渡部、萩原らの施設ですでに確立している動脈灌流心室筋切片標本や、遺伝子改変マウスを用いた遺伝性不整脈モデルを作成し、光マッピングなどを用いて致死性不整脈の発生機序を詳細に検討した。また、福田との共同研究により、先天性 LQTS、Brugada 症候群などの患者の皮膚線維芽細胞や血液細胞より iPS 細胞を樹立し、これを心筋細胞に分化誘導し、直接この心筋細胞の機能解析を行った。

### 3. 新たな原因遺伝子と遺伝的修飾因子の同定

家族集積性を認めるが変異が同定されていない各疾患の家系について、次世代シーケンサを用いた網羅的全エクソン (Exome) 解析により塩基配列を同定し、(1) 未知の原因遺伝子、ならびに (2) 各疾患の発症に関与する遺伝的修飾因子を探索した。全エクソン・シーケンスでは、1 症例から膨大な数の変異・SNP の存在する遺伝子を同定できる。その中から本症候群の発症に関与する遺伝子を同定するには、同じ不整脈症状を有する一家系の複数症例におけるシーケンスの結果を比較検討した (田中、関根)。

#### (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。また本研究は、申請者・共同研究者がそれぞれの施設の倫理委員会の承認を得て行った。本研究では、インフォームド・コンセントの得られた患者から末梢血を採取し、ゲノム DNA を抽出する。患者の血液・ゲノム DNA などのサンプルは、氏名、生年月日、住所などの個人を特定できる情報を取り除き、代わりに患者識別番号でコー

ド化によって、試料や情報の由来する個人を特定できなくする「匿名化」を行った。提供者と新たにつける符号との対応表は個別識別情報管理者が厳重に管理し、個人が特定できない状態で解析を行った。また、患者に遺伝子異常が確認された場合には、患者の同胞についても遺伝子検索をする必要があることがある。その場合にも十分な説明と同意を得て遺伝子カウンセリングを行った。

本研究に関する以下の研究計画については、国立循環器病研究センター倫理委員会審査にていずれも承認を得ている。

1. 遺伝性不整脈疾患の病因解明のための遺伝子解析と日本国内多施設登録 (H21 年 10 月 2 日承認)
2. 難治性不整脈患者からの iPS 細胞の樹立とそれを用いた疾患解析に関する研究 (H21 年 10 月 2 日承認)
3. 遺伝性不整脈疾患の病因解明のための遺伝子解析と日本国内多施設登録 研究計画変更 (H23 年 5 月 27 日承認)

#### C. 研究成果

・研究班全体としての研究成果

##### 1. 遺伝子変異、多型の同定と遺伝的基盤に基づいた病態解明や診断・治療法の開発

本研究班は、H18 年以来、厚生労働科学研究費補助金による先天性 LQTS の登録研究 (『致死性遺伝性不整脈疾患の遺伝子診断と臨床応用』 (H18-ゲノム- 一般 -002) : 主任研究者・清水、『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』 (H23-難治- 一般 -088) : 主任研究者・堀江) により、先天性 LQTS 患者の遺伝情報と臨床情報を含むデータベースを蓄積し、これまで国内外の多施設共同研究により遺伝子型あるいは遺伝子変異部位別のリスク階層化および特異的治療法の可能性について報告してきた (Shimizu & Horie, Circ Res 2011, Shimizu et al. J Am Coll Cardiol 2009)。また清水は、Brugada 症候群の登録研究 (H18-ゲノム- 一般 -002) で、400 例の遺伝情報を含むデータベースを有している。さらに鎌倉、青沼らは Brugada 症候群の調査研究 (H22-難治- 一般 -144: 主任研究者・青沼) から、日本人の Brugada 症候群は欧米人とは異なる予後を示すことを報告し

てきた (Kamakura, et al, Circulation arrhythmia electrophysiol 2009)。また、蒔田、鎌倉、堀米、吉永らはこれまで難治性疾患克服研究事業の主任研究者として PCCD、ERS、小児科領域の先天性 LQTS 患者の遺伝情報を含んだデータベースを蓄積し (H22-難治- 一般-145: 主任研究者・蒔田、H23-難治- 一般-114: 主任研究者・鎌倉、H22-難治- 一般-053: 主任研究者・堀米)、その成果を報告してきた (Horigome, et al, Circulation arrhythmia electrophysiol 2010)。本研究班は、これらのデータベースをオールジャパン体制で共有しさらに発展させていくものとして開始された。H24 年度には、さらに先天性 LQTS 患者 150 例の登録を追加し 1000 例を超える先天性 LQTS としては世界的にも最大規模のデータベースとなっている(清水)。Brugada 症候群患者もさらに症例を追加し約 500 例の症例数となった(清水)。また、各分担研究者により他の遺伝性不整脈疾患でも症例登録を追加し、PCCD 65 家系(蒔田)、CPVT 患者 72 例(住友)、ERS 患者 100 例(鎌倉、渡部)、小児科領域の先天性 LQTS 患者 197 例(吉永、堀米、白石)のデータベースとなった。また、国内外の多施設共同研究により遺伝情報と臨床情報との関連を詳細に検討し、その成果を報告した (Shimizu W. Cardiac electrophysiology clinics. 2012, p.29-37, 論文発表 17,18,20-22,28,30,31)。

以上の研究成果により、清水と堀江は、米国、欧州、アジアの 3 大陸の不整脈学会で合同作成する遺伝性不整脈の診断基準・治療のガイドライン・ステートメント作成メンバーに選出されており、その内容は 2013 年に 3 大陸の不整脈学会誌(Heart Rhythm, Europace, J of Arrhythmia)に公開掲載予定となっている。

さらに、清水、青沼、堀江、蒔田、萩原、吉永、堀米、住友、鎌倉は、班長、班員、協力員として、「日本循環器学会の「QT 延長症候群(先天性・二次性)と Brugada 症候群の診療に関するガイドライン 2013 年度改訂版作成班」を作成し、2013 年に公開予定である。

## 2. iPS 細胞由来心筋細胞を用いた致死性不整脈の病態解明と新しい治療法の開発

本研究の第二の目的は、同定された変異の機能解析を行い、これを臨床にフィードバックしリスク層別化と個別化治療に応用することで

ある。その一つの方法として、iPS 細胞を活用した難治性疾患研究が世界的に急速な勢いで進んでいる。本研究班は福田との共同研究により、H24 年度までに先天性 LQTS、Brugada 症候群など遺伝性不整脈疾患患者 108 例から iPS 細胞由来心筋細胞を作製し、一部その成果を報告した(論文発表 23)。

また、本難治性疾患研究班は、文部科学省の再生医療実現化プロジェクト「疾患特異的 iPS 細胞を活用した難病研究」の共同研究拠点課題の一つである『iPS 細胞を用いた遺伝性心筋疾患の病態解明および治療法開発』(代表研究者・小室一成) の協力研究機関に H24 年度指定された。

## 3. 新たな原因遺伝子と遺伝的修飾因子の同定

第三の目的である新たな原因遺伝子や各疾患の発症に関与する遺伝的修飾因子の同定を目的とし、H24 年度、田中、関根、蒔田との共同研究により、家族集積性を認めるが変異が同定されていない先天性 LQTS、Brugada 症候群、PCCD、ERS 患者で Exome 解析を開始し、一部の疾患では新規の原因遺伝子候補が同定され、現在、変異として妥当性を検討中である。

## D. 考察

1991 年、第 11 番目染色体に連鎖する先天性 LQTS の大家系を報告されて以後 20 年に渡る遺伝子診断の急速な進歩により、先天性 LQTS に代表される遺伝性不整脈の多くが、心筋の活動電位を形成するイオンチャンネルとこれに関連する細胞膜蛋白、調節蛋白などをコードする遺伝子上の変異によって発症することが判明した。つまりこれらの遺伝子変異によりイオンチャンネル機能障害をきたし、特徴的な心電図変化やこれに基づく致死性不整脈を発症して心臓突然死の原因となる。特に先天性 LQTS では、臨床診断がついた患者の半数以上で原因遺伝子上に変異が同定され、遺伝子型と臨床症状(表現型)との関連(genotype-phenotype correlation)の詳細な検討により、遺伝子型別、あるいは遺伝子変異別の臨床症状や特異的治療、すなわちテーラーメイド治療がすでに可能な時代に突入している。

本研究の第一の目的である各遺伝性不整脈疾患の新規患者登録と遺伝子診断、および遺伝

子基盤に基づいた患者管理と治療法を開発については、先天性 LQTS、Brugada 症候群、PCCD、CPVT、ERS、小児科領域の先天性 LQTS と順調に新規患者登録を行った。国内外の多施設共同研究により遺伝情報と臨床情報との関連の検討も、前述の研究成果に上げたように、その成果を報告した。H25 年度も、症例登録をさらに追加し、遺伝的基盤に基づいた病態解明や診断・治療法の開発を進めていく。

第二の目的である致死性不整脈の病態解明と新しい治療法の開発については、世界的に急速な勢いで進んでいる iPS 細胞を活用した研究を特に重点的に行い、H24 年度までに先天性 LQTS、Brugada 症候群など遺伝性不整脈疾患患者 108 例から iPS 細胞由来心筋細胞を作製し、その成果を報告した。また本年度、本難治性疾患研究班は、文部科学省の再生医療実現化プロジェクト「疾患特異的 iPS 細胞を活用した難病研究」の共同研究拠点課題の一つである『iPS 細胞を用いた遺伝性心筋疾患の病態解明および治療法開発』（代表研究者・小室一成）の協力研究機関に指定された。今後、この文部科学省の再生医療実現化プロジェクトとの連携をとりながら、中・長期的計画のもとに遺伝性不整脈疾患の iPS 細胞研究を進めていく。

第三の目的である新たな原因遺伝子や各疾患の発症に関与する遺伝的修飾因子の同定についても、近年急速な勢いで進歩している次世代シーケンサを用いた Exome 解析を開始し、家族集積性を認めるが変異が同定されていない先天性 LQTS、Brugada 症候群、PCCD、ERS 患者で Exome 解析を開始し、一部の疾患では新規の原因遺伝子候補が同定し、現在、変異として妥当性を検討中である。今後も、Exome 解析あるいは全ゲノム解析に特に重点を置き研究を進めていく。

#### E. 結論

各種遺伝性不整脈疾患の遺伝子診断を施行し、遺伝情報と臨床情報を含むデータベースを蓄積した。先天性 LQTS 患者では 1000 例を超える世界的にも最大規模のデータベースとなった。その他の遺伝性不整脈疾患でも症例登録を追加した。

先天性 LQTS、Brugada 症候群など遺伝性不整脈疾患患者から iPS 細胞由来心筋細胞を作製し、一部その成果を報告した。

家族集積性を認めるが変異が同定されていない先天性 LQTS、Brugada 症候群、PCCD、ERS 患者を対象として次世代シーケンサを用いた網羅的全エクソン(Exome)解析を開始し、一部の疾患では新規の原因遺伝子候補が同定された。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 論文発表

1. **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)
2. **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)
3. **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
4. **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
5. **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
6. **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
7. 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
  8. 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
  9. 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
  10. 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)
  11. 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)
  12. 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)
  13. 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
  14. 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
  15. 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
  16. 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
  17. 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
  18. 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
  19. 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
  20. 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
  21. 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. *International J Cardiol* 159: 238-240, 2012
22. 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
  23. 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. *Cardiovasc Res* 95: 419-29, 2012
  24. **Shimizu W**: Clinical features of Brugada syndrome. *J Arrhythmia* : - , 2013 (in press)
  25. 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
  26. 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
  27. 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 (in press)
  28. 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* : - , 2013 (in press)
  29. 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 cardioverter-defibrillator during pregnancy and after delivery. *Circ J* : - , 2013 (in press)
  30. 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)
  31. 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
  32. 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* : - , 2013 (in press)
- 学会発表
1. **Shimizu W**: Relation to Brugada Syndrome. Joint symposium 2, J wave syndrome: From cell to bedside. Heart Rhythm Society 2012. Boston, USA. 2012.5. 10.
  2. **Shimizu W**: ECG Diagnosis and Risk Stratification of Brugada Syndrome. THU-201DE-3-2: Inherited Arrhythmias. 5<sup>th</sup> Asia-Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session 2012, Taipei, 2012. 10. 4.
  3. **Shimizu W**: Risk Stratification and ICD Implant

in Patients with Long QT Syndrome. Session II:  
Dilemmas in prevention of Sudden Death. XV  
International Symposium on Progress in Clinical  
Pacing. EURO-JAPAN ARRHYTHMIA FORUM  
(EJAF), Rome, 2012. 12. 6.

H. 知的財産権の出願・登録情報 (予定を含む)

1. 特許取得
2. 実用新案登録  
特になし。

3. その他

研究協力者

里見和浩、野田 崇、岡村英夫、山田優子、宮  
本康二、中島育太郎、和田 暢、井口公平、岡  
松秀治、小林 貴、船迫宴福、大塚陽介、川上  
大志

(国立循環器病研究センター 心臓血管内科)

## II. 分担研究報告

## 日本における QT 延長症候群の原因遺伝子における創始者変異 - 海外データとの比較 -

研究分担者 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：日本の3つの施設に集積された、遺伝子診断例、192例について、LQT1の創始者変異があるかどうかを検討した。A344Asplのヘテロ変異保有者が17名と全体の8.9%を占めた。一方、A344Asplの検討できた海外での頻度は、日本に比べて有意に低く、フランス2.1%( $P<0.05$ )、ドイツ0%( $P<0.01$ )、米国およびオランダ2.1%( $P<0.0005$ )であった。また、高頻度変異としてフランスではR231C、R591H、V254M、ドイツではS225Lが認められた。A344Asplキャリアの重症度は、既報で近傍にあるA341Vとその他のLQT1変異症例の丁度中間に位置するものであった。初発不整脈イベントを指標に、Kaplan-Meier曲線を描くと、3群間で有意差が認められ、A341Vで最も予後不良であった。各国でのLQT1臨床像を見ると、ホットスポットとなる変異が国によって異なるため、人種間の背景の違いを考慮する必要があると考えられた。

### A. 研究目的

QT延長症候群は、心電図上QT間隔の延長、意識消失発作、torsade de pointes、心臓突然死を特徴とする遺伝性不整脈である。原因遺伝子は現在のところ13種類報告されており<sup>1,2</sup>、遅延活性型カリウムチャネル( $I_{Ks}$ )をコードしている遺伝子であるKCNQ1の変異を原因とするタイプ(1型QT延長症候群：LQT1)が最も頻度が高い。

現在、LQT1の創始者変異(founder's mutation：FM)にはいくつかの報告がある。KCNQ1の細胞膜貫通領域のS6に位置する変異であるA341Vは、南アフリカのFMであり高い突然死率をもつ重症表現型として知られる<sup>3-5</sup>。一方、スウェーデンのY111C<sup>6</sup>や、フィンランドのG589D<sup>7</sup>は低い発症率を示す軽症表現型のFMである。

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班の研究の一環として、今回、我々は日本人のLQT1の発端者における遺伝子検査を行い、欧州や、既に報告されている米国およびオランダのデータ<sup>8</sup>と比較した。国や人種内の

FM・ホットスポット変異のデータを基に、より簡便に新規発症者の変異の同定・臨床重症度を特定出来る可能性を検討した。

### B. 研究方法

滋賀医科大学・京都大学・国立循環器病センターにおいて遺伝子診断を行ったLQT1患者を対象とした。更にドイツのミュンスター大学およびフランスのピエール・マリー・キュリー(パリ第6)大学の協力を得て、各国のLQT1遺伝子変異頻度のデータを取得比較した。

臨床症候については、40歳までの不整脈関連イベント(意識消失、心停止、突然死)を発症と定義して、発症年齢、15歳以下の発症、致死的事件(心停止、突然死)の有無、Schwartzスコア3.5点以上を評価項目とした<sup>9,10</sup>。遺伝子変異を重複して持っている患者(compound mutation)については臨床症候の評価から除いた。

(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)に準拠して実施する。また本



研究は、所属施設の倫理委員会の承認を得ている。

倫理委員会での承認状況：

滋賀医科大学：

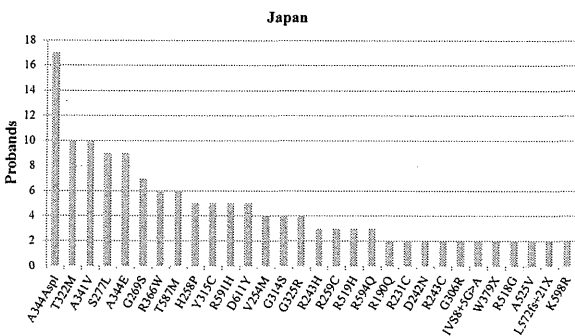
家族性不整脈症候群における遺伝子解析

(H21年9月29日更新) 承認番号: 21-50

### C. 研究結果

日本人には合計 192 名の発端者で LQT1 遺伝子変異が認められた(図 1)。KCNQ1 に重複して遺伝子変異を持つ患者が 1 名あった。A344Aspl が最も高頻度であった(17 名、8.9%)。A344Aspl は、exon7 の最終コドンである 344 番目の塩基が G(グアニン)から A(アデニン)に変化していることで、スプライシングエラーを生じる変異であり、FM であると考えられた。

図 1

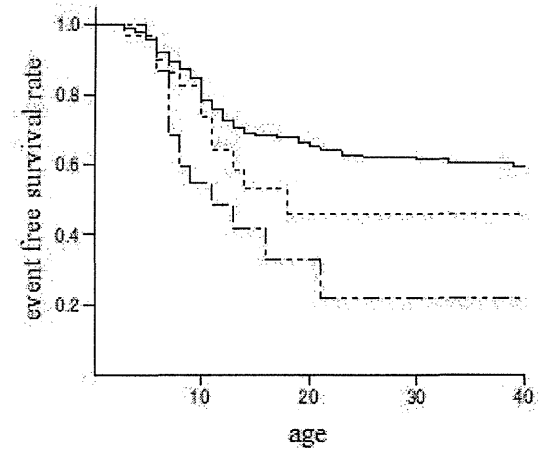


日本における A344Aspl の臨床像を A341V およびその他の変異と比較した(表 1)。発端者およびその家族のキャリアを含んだ評価とした。A344Aspl キャリア 31 人において 13 人(41.9%)で発症を認め、その発症年齢は  $9.8 \pm 4.1$  歳。うち 11 人(35.5%)が 15 歳以下での発症であった。また、発症者 13 人中、11 人において運動誘発性のイベントであった。3 人(9.7%)で致死的事件が発生した。QTc 間隔は A344Aspl において  $461 \pm 30$  ms であり、Schwartz スコアが 3.5 点以上は 17 人(54.8%)であった。

一方、A341V キャリアは、他国での報告<sup>5</sup>と同様に重症であり、A344Aspl キャリアは A341V とその他の中間に位置する重症度であった。QTc は A341V で有意に延長していた。初発不整脈イ

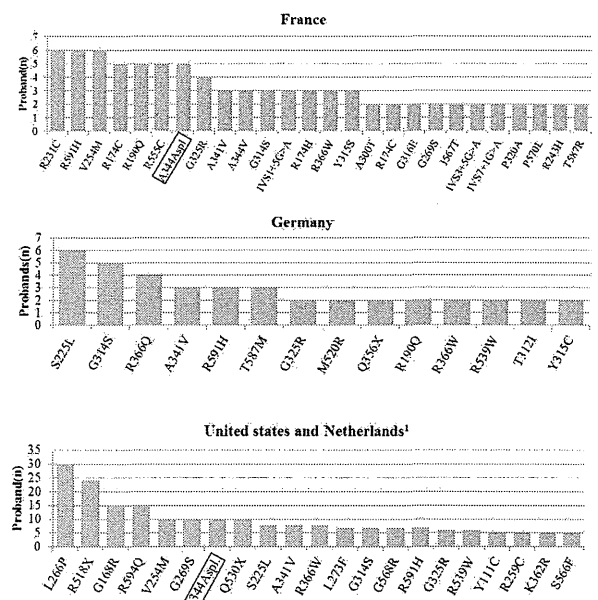
ベントについての Kaplan-Meier 曲線を描くと、3 群間で有意差が認められ、A341V で最も予後不良であった。(図 2)

図 2



また、図 1 と 3 に示すように、日本では A344Aspl、S277L、T322M、フランスでは R231C、R591H、V254M、ドイツでは S225L が高頻度変異であったが、A344Aspl については日本で有意に高頻度であった [フランス 2.1%( $P < 0.05$ )、ドイツ 0%( $P < 0.01$ )、米国およびオランダ 2.1%( $P < 0.0005$ )、表 2]。

図 3

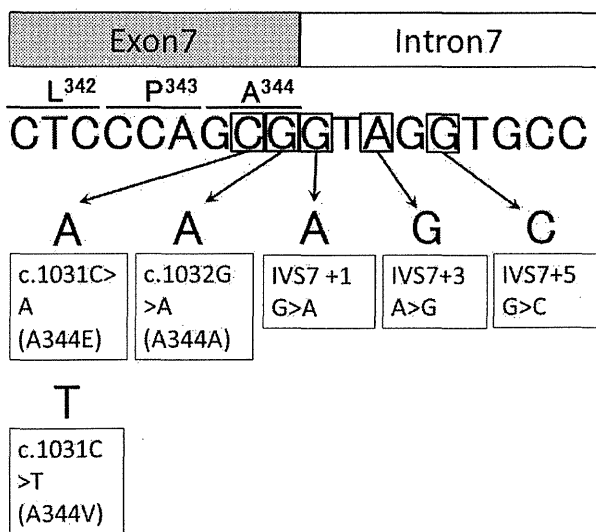


変異の種類と局在を比較すると、日本では他国に比べスプライシングエラーが多くみられ、米国とオランダでは pore region での変異が有意に高頻度であった(表3)。

#### D. 考察

今回の研究で、exon 7 と intron 7 間のスプライシングエラーを生じる A344Aspl(c.1032G →A) は、日本の LQT1 で最もよくみられる遺伝子変異であり、典型的な表現型を示した(図4)。更に、A344Aspl はフランス、ドイツや米国およびオランダよりも、日本で有意に高い頻度であった。日本における A344Aspl を、南アフリカの A341V、スウェーデンの Y111C、フィンランドの G589D のような FM として、その遺伝学的背景と臨床像を示した。

図4



コドン 344 に関連するスプライシング異常だけでなく、他の FM においても、メチル化シトシンが *KCNQ1* におけるホットスポットに関連する理由は不明のままである。A341V は 1022 番目の C が T に置換され、CpG ジヌクレオチドにおける 5 - メチルシトシンの偶然の脱アミノ化と一致している。

Murray ら<sup>14</sup>は codon344 の CpG ジヌクレオチドが、変異のホットスポットである特徴をこう述べている：(1) 独立した典型的な遷移の発生、

(2) 同じ遺伝子座に 2 回の塩基転換の発生、および (3) これらの変異が高頻度に発生すること。高等脊椎動物においては、シトシンの大半は 5 メチル化されていて、自発的脱アミノ化は、DNA 修復系によって処理されずチミンへの置換につながり、このように不可逆的な点突然変異へと、つまり CG が TG または CA のいずれかに置換される結果となる。

一方、Y111C は 332 番目の A が G に置換されることが原因で、G589D は 1766 番目の G が A に置換されることにより引き起こされる。これらの 2 つの突然変異は、CpG ジヌクレオチドとは無関係と思われる。Winbo ら<sup>6</sup>は、Y111C は軽症の変異であることを報告し、軽度の機能変化が遺伝子変異の多様性をもたらし得ると述べており、FM になるための要素は、一つだけではないと考えられる。

LQT1 の臨床的重症度は、変異の種類または局在によって異なる。Moss ら<sup>9</sup>は、膜貫通部、ミスセンスまたはドミナントネガティブ効果のある変異は、C 末端、または非ミスセンス、haploinsufficiency の変異よりも重篤な表現型に関連することを報告した。また、細胞質ループ (C-loop) の変異は、すべての変異の中で最重症であることが示されている<sup>10</sup>。これらの結果は、一施設で臨床表現型を検討するときコホートにおける突然変異の頻度統計は大きな影響を及ぼすことを示唆する。他の施設や人種の異なる国のデータを比較検討する上でも、コホートの多くを占めるホットスポット突然変異の表現型に留意する必要があると考えられた。

*KCNQ1* の変異では、膜貫通部内の変異とドミナントネガティブ効果を持つ変異は重症であると従来知られている。より臨床症状が不良である患者にて、臨床像が軽い患者よりも選択的に遺伝子検索が行われるバイアスがあると考えられる。

## E. 結論

LQT1の変異の中で、A344Asplは日本において欧州や米国とオランダより有意に高頻度であった。各国でのLQT1臨床像を見ると、ホットスポットが国によって異なるため、その人種間の背景を考慮する必要がある。

(表1-3については文末に掲載)

## 関連文献

1. Hedley PL, Jørgensen P, Schlamowitz S, Wangari R, Moolman-Smook J, Brink PA, Kanters JK, Corfield VA, Christiansen M. The genetic basis of long qt and short QT syndromes: A mutation update. *Hum Mutat.* 2009; 30: 1486-1511
2. Chopra N, Knollmann BC. Genetics of sudden cardiac death syndromes. *Curr Opin Cardiol.* 2011;26:196-203
3. Crotti L, Spazzolini C, Schwartz PJ, Shimizu W, Denjoy I, Schulze-Bahr E, Zaklyazminskaya EV, Swan H, Ackerman MJ, Moss AJ, Wilde AA, Horie M, Brink PA, Insolia R, De Ferrari GM, Crimi G. The common long-QT syndrome mutation *kcq1/a341v* causes unusually severe clinical manifestations in patients with different ethnic backgrounds: Toward a mutation-specific risk stratification. *Circulation.* 2007;116:2366-2375
4. Brink PA, Schwartz PJ. Of founder populations, long QT syndrome, and destiny. *Heart Rhythm.* 2009; 6: S25-33
5. Brink PA, Crotti L, Corfield V, Goosen A, Durrheim G, Hedley P, Heradien M, Geldenhuys G, Vanoli E, Bacchini S, Spazzolini C, Lundquist AL, Roden DM, George AL, Schwartz PJ. Phenotypic variability and unusual clinical severity of congenital long-qt syndrome in a founder population. *Circulation.* 2005;112:2602-2610
6. Winbo A, Diamant UB, Rydberg A, Persson J, Jensen SM, Stattin EL. Origin of the swedish long QT syndrome *y111c/kcq1* founder mutation. *Heart Rhythm.* 2011;8:541-547
7. Marjamaa A, Salomaa V, Newton-Cheh C, Porthan K, Reunanen A, Karanko H, Jula A, Lahermo P, Väänänen H, Toivonen L, Swan H, Viitasalo M, Nieminen MS, Peltonen L, Oikarinen L, Palotie A, Kontula K. High prevalence of four long QT syndrome founder mutations in the finnish population. *Ann Med.* 2009;41:234-240
8. Kapplinger JD, Tester DJ, Salisbury BA, Carr JL, Harris-Kerr C, Pollevick GD, Wilde AA, Ackerman MJ. Spectrum and prevalence of mutations from the first 2,500 consecutive unrelated patients referred for the familion long QT syndrome genetic test. *Heart Rhythm.* 2009;6:1297-1303
9. Moss AJ, Shimizu W, Wilde AA, Towbin JA, Zareba W, Robinson JL, Qi M, Vincent GM, Ackerman MJ, Kaufman ES, Hofman N, Seth R, Kamakura S, Miyamoto Y, Goldenberg I, Andrews ML, McNitt S. Clinical aspects of type-1 long-QT syndrome by location, coding type, and biophysical function of mutations involving the *kcq1* gene. *Circulation.* 2007;115:2481-2489
10. Barsheshet A, Goldenberg I, O-Uchi J, Moss AJ, 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 *kcq1* channel and the risk of life-threatening events: Implications for mutation-specific response to  $\beta$ -blocker therapy in type 1 long-QT syndrome. *Circulation.* 2012;125:1988-1996
11. 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.* 2010; 7: 1411-1418
12. Westenskow P, Splawski I, Timothy KW, Keating MT, Sanguinetti MC. Compound mutations: A common cause of severe long-QT syndrome. *Circulation.* 2004;109:1834-1841

13. Mullally J, Goldenberg I, Moss AJ, Lopes CM, Ackerman MJ, Zareba W, McNitt S, Robinson JL, Benhorin J, Kaufman ES, Towbin JA, Barsheshet A. Risk of life-threatening cardiac events among patients with long QT syndrome and multiple mutations. *Heart Rhythm*. (in press)

14. Murray A, Donger C, Fenske C, Spillman I, Richard P, Dong YB, Neyroud N, Chevalier P, Denjoy I, Carter N, Syrris P, Afzal AR, Patton MA, Guicheney P, Jeffery S. Splicing mutations in *kcnq1*: A mutation hot spot at codon 344 that produces in frame transcripts. *Circulation*. 1999;100:1077-1084

F. 健康危険情報  
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. *the Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. (in press)
3. 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)

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* (in press)
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(6):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(1): 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