

- rectification of Kir2.1 currents. *Cardiovasc Res*. 93(4): 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(4): 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(22): 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(7):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(6): 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(2):e60-1, 2012.
  16. 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.
  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. 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.
  18. 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. *Cardiovascular research* 95: 419-429, 2012.
  19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
3. Fukuyama M, Ohno S, Wang Q, Kimura H, Miyamoto A, Makiyama T, Itoh H, Itoh M, Horie M. Novel CACNA1C mutations identified in Japanese patients caused both Brugada syndrome and Idiopathic Ventricular Fibrillation without QT shortening. *ESC CONGRESS 2012 (2012.08.25-29, Munich, Germany)*
4. Horie M. Hypertension and atrial fibrillation involvement of RAS, role of candesartan - *The 1st International Forum of Wuhan Geriatrics Society 2012 (2012.09.22, 2012 Wuhan, China)*
5. Horie M. Inherited arrhythmia in Asia. *The 5th Asia-Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session (APHRS) in conjunction with The 8th Asia-Pacific Atrial Fibrillation Symposium (APAFS) (2012.10.03-06 Taipei, Taiwan)*
6. Sasaki K, Makiyama T, Wuryanghai Y, Chen J, Kamakura T, Kimura T, Yoshida Y, Yamanaka S, Ohno S, Horie M. One year assessment of ion channel gene expression in cardiomyocytes derived from human induced pluripotent stem cells. *The 5th Asia-Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session (APHRS) in conjunction with The 8th Asia-Pacific Atrial Fibrillation Symposium (APAFS) (2012.10.03-06 Taipei, Taiwan)*

#### 学会発表

1. Makita N, Makiyama T, Seki A, Nogami A, Ohkubo K, Watanabe I, Shimizu W, Watanabe H, Sumitomo N, Horie M, Delmar M. Clinical features and genetic basis of 63 patients with progressive cardiac conduction defect. *The Heart Rhythm Society's 33rd Annual Scientific Sessions (2012.05.09-12, Boston, MA, U.S.A.)*
2. Kimura H, Ohno S, Itoh H, Kawamura M, Naiki N, Wang Q, Makiyama T, Ito M, Horie M. KCNJ2-R218Q/W is a hot spot with strong phenotype in Andersen-tawil syndrome. *The Heart Rhythm Society's 33rd Annual Scientific Sessions (2012.05.09-12, Boston, MA, U.S.A.)*
7. Horie M. Acquired long QT syndrome. *The 5th Asia-Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session (APHRS) in conjunction with The 8th Asia-Pacific Atrial Fibrillation Symposium (APAFS) (2012.10.03-06 Taipei, Taiwan)*
8. Ohno S, Nishio Y, Nagaoka 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. *The 5th Asia-Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session (APHRS) in conjunction with The 8th*

- Asia-Pacific Atrial Fibrillation Symposium (APAFS) (2012.10.03-06 Taipei, Taiwan)*
9. Wang Q, Ohno S, Miyamoto A, Ding WG, Wu J, Kimura H, Itoh H, Makiyama T, Matsuura H, Horie M. Functional analysis of novel KCNH2. *The 5th Asia-Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session (APHRS) in conjunction with The 8th Asia-Pacific Atrial Fibrillation Symposium (APAFS) (2012.10.03-06 Taipei, Taiwan)*
  10. Kawamura M, Ohno S, Naiki N, Nagaoka I, Dohchi K, Kimura H, Hasegawa K, Wang Q, Itoh H, Makiyama T, Horie M. Mutations identified in Brugada syndrome patients with or without ventricular fibrillation. *The 5th Asia-Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session (APHRS) in conjunction with The 8th Asia-Pacific Atrial Fibrillation Symposium (APAFS) (2012.10.03-06 Taipei, Taiwan)*
  11. Hasegawa K, Ohno S, Itoh H, Makiyama T, Horie M. A Rare KCNE1 Polymorphism, D85N, is a Genetic Modifier in Congenital Long QT Syndrome. *The 5th Asia-Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session (APHRS) in conjunction with The 8th Asia-Pacific Atrial Fibrillation Symposium (APAFS) (2012.10.03-06 Taipei, Taiwan)*
  12. Makiyama T, Sasaki K, Kamakura T, Shizuta S, Cheng J, Wuriyanghai Y, Ohno S, Itoh H, Horie M, Kimura T. Genotype-Phenotype Relationships in Patients with Familial Bradyarrhythmias; SCN5A Versus LMNA Gene Mutations. *The 5th Asia-Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session (APHRS) in conjunction with The 8th Asia-Pacific Atrial Fibrillation Symposium (APAFS) (2012.10.03-06 Taipei, Taiwan)*
  13. Fukuyama M, Ohno S, Wang Q, Kimura H, Itoh H, Makiyama T, Ito M, Horie M. CACNA1C Mutations in Japanese Patients with Brugada Syndrome or Idiopathic Ventricular Fibrillation. *The 5th Asia-Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session (APHRS) in conjunction with The 8th Asia-Pacific Atrial Fibrillation Symposium (APAFS) (2012.10.03-06 Taipei, Taiwan)*
  14. Fumimoto T, Fukuda M, Katoh T, Shimizu A, Ueyama T, Yoshiga Y, Doi M, Matuzaki M, Ohno S, Horie M. The Smaller R/S Ratio in Lead I is Characteristic of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia in Patients having Desmosomal Gene Mutations. *The 5th Asia-Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session (APHRS) in conjunction with The 8th Asia-Pacific Atrial Fibrillation Symposium (APAFS) (2012.10.03-06 Taipei, Taiwan)*
  15. Kamakura T, Makiyama T, Wuriyanghai Y, Chen J, Sasaki K, Shizuta S, Hasegawa K, Ohno S, Horie M, Kimura T. Genetic Backgrounds in Patients with Early-Onset and Familial Atrial Fibrillation. *The 5th Asia-Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session (APHRS) in conjunction with The 8th Asia-Pacific Atrial Fibrillation Symposium (APAFS) (2012.10.03-06 Taipei, Taiwan)*
  16. Aiba T, Toyoda F, Makita N, Matsuura H, Makimoto H, Yamagata K, Horie M, Fukushima N, Ogawa S, Aizawa Y, Ohe T, Kusano KF, Yamagishi M, Tanaka T, Makiyama T, Yoshinaga M, Hagiwara N, Sumitomo N, Kamakura S, Shimizu W. Biophysical Properties of Na Channel in the S5-S6 High Risk LQT3 Mutations of the Long QT Syndrome. *AHA Scientific Sessions 2012. (2012.11.03-07, Los Angeles, California, U.S.A.)*
  17. Yagihara N, Watanabe H, Atack TC, Ohno S, Shimizu W, Chatel S, Koopmann TT, Ping Yang, Marylyn D Ritchie, Turner S, Hasegawa K, Wakasugi M, Onodera O, Kuwano R, Duboscq-Bidot L, Horie M, Schott JJ, Takayama M, Nakano Y, Bezzina CR, Wilde

- AAM, Momotsu T, Endo N, Darbar D, Roden DM, Makita N. Arrhythmia-associated variants in the *SCN5A* promoter and regulatory regions. *AHA Scientific Sessions 2012*. (2012.11.03-07, Los Angeles, California, U.S.A.)
18. Yamada Y, Sakaguchi T, Nakajima I, Miyamoto K, Okamura H, Noda T, Satomi K, Aiba T, Anzai T, Ishihara M, Yasuda S, Ogawa H, Kamakura S, Horie M, Shimizu W. Different response to exercise testing between Andersen-Tawil syndrome and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *AHA Scientific Sessions 2012*. (2012.11.03-07, Los Angeles, California, U.S.A.)
  19. Kawaguchi T, Hayashi H, Miyamoto A, Yoshino T, Naiki N, Taniguchi A, Sugimoto Y, Itoh M, Murakami Y, Horie M. Prognostic significance of temporal increase in QRS duration and morphological development of QRS complex. *AHA Scientific Sessions 2012*. (2012.11.03-07, Los Angeles, California, U.S.A.)
  20. Hasegawa K, Ohno S, Itoh H, Hattori T, Makiyama T, Toyoda F, Ding WG, Chinushi M, Matsuura H, Horie M. Novel *KCNQ1* missense mutation associated with juvenile-onset atrial fibrillation. *AHA Scientific Sessions 2012*. (2012.11.03-07, Los Angeles, California, U.S.A.)
  21. Watanabe H, Werf Cv, Roses-Noguer F, Viskin S, Sumitomo N, Veltmann C, Rosso R, Bhuiyan Z, Till J, Kannankeril P, Horie M, Knollmann B, Wilde A. Effects of flecainide on exercise-induced arrhythmias and recurrences in genotype-negative patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *AHA Scientific Sessions 2012*. (2012.11.03-07, Los Angeles, California, U.S.A.)
  22. 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)
  23. Hattori T, Makiyama, 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)
  24. 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)
  25. 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)
  26. 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)
  27. 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)
  28. Kawaguchi T, Hayashi H, Miyamoto A, Yoshino T, Naiki N, Taniguchi A, Sugimoto Y, Itoh M, Horie M. Clinical impact of supra-ventricular and ventricular progressive cardiac conduction disturbance on heart failure hospitalization.

29. Kawaguchi T, Hayashi H, Miyamoto A, Yoshino T, Naiki N, Taniguchi A, Sugimoto Y, Itoh M, Horie M. Prognostic Value of Temporal Increase in QRS Duration: Does QRS Morphology Matter? 第76回日本循環器学会学術集会 (2012.03.16-18 福岡)
30. 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)
31. 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)
32. 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)
33. Horie M, Ohno S, Nagaoka I, Fukuyama M, Kimura H, Itoh H : Genetic Background for Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/ Dysplasia (ARVC/D) in Japan. 第27回日本不整脈学会学術大会 (2012.07.05-7 横浜)
34. 大久保公恵、渡辺一郎、奥村恭男、園田和正、永嶋孝一、真野博明、小船雅義、中井俊子、國本 聡、平山篤志、堀江 稔 : ダイエットが契機となり Torsades de Pointes を発症したと考えられる QT 延長症候群の 1 症例。第 27 回日本不整脈学会学術大会 (2012.07.05-7 横浜)
35. 小澤友哉、伊藤 誠、市川麻理、加藤浩一、道智賢市、宮本 証、中澤優子、芦原貴司、杉本喜久、堀江 稔 : 先天性心疾患の根治術後に乳頭筋起源の心室頻拍を認めた症例。第 27 回日本不整脈学会学術大会 (2012.07.05-7 横浜)
36. 中島 忠、金古善明、入江忠信、加藤寿光、飯島貴史、倉林正彦、呉 捷、大野聖子、福山 恵、堀江 稔、丹下正一 : 本邦 Brugada 症候群の遺伝的異質性 : 遺伝子型に基づくりスク層別化およびマネジメント戦略の構築に向けて。第 27 回日本不整脈学会学術大会 (2012.07.05-7 横浜)
37. 蒔田直昌、堀江 稔、清水 渉、住友直方、関 明子、牧山 武、渡部 裕、赤星正純 : 進行性心臓伝導障害の全国レジストリー。第 27 回日本不整脈学会学術大会 (2012.07.05-7 横浜)
38. 相庭武司、牧本久樹、山形研一郎、中島育太郎、宮本康二、山田優子、岡村英夫、野田 崇、里見和浩、石原正治、安斉俊久、安田 聡、小川久雄、鎌倉史郎、宮本恵宏、清水 渉、堀江 稔、小川 聡、相澤義房、大江 透、草野研吾、山岸正和、蒔田直昌。田中敏博、牧山 武、吉永正夫、萩原誠久、住友直方 : 先天性 QT 延長症候群における遺伝子変異領域と予後・治療の選択。第 27 回日本不整脈学会学術大会 (2012.07.05-7 横浜)
39. 伊藤英樹、Berthet Myriam、Maugenre Svetlana、Guicheney Pascale、Denjoy Isabelle、Didier Klug、水澤有香、Hofman Nynke、Wilder Arthur、牧山 武、Tezenas Sophie、Schulze-Bahr Eric、清水 渉、堀江 稔 : QT 延長症候群における変異遺伝子の伝達乖離—多施設国際共同研究—第 27 回日本不整脈学会学術大会 (2012.07.05-7 横浜)
40. 林 秀樹、飛田 良、柴田沙智子、澁川武志、平岩康之、木下妙子、長谷川奏恵、大

野聖子、川村美朋子、道智賢市、牧山 武、小澤友哉、伊藤 誠、堀江 稔：心肺蘇生後、心臓リハビリテーションを施行し ICD を植え込み復学に成功したカテコラミン感受性多形心室頻拍症。第25回京滋奈良ハートリズム研究会 (2012.07.21 京都)

41. 児玉浩志、浅田紘平、芦原貴司、小澤友哉、中澤優子、伊藤英樹、伊藤 誠、堀江 稔：心室細動による ICD 作動抑制にキニジン内服が著効した SCN5A 陰性の Brugada 症候群の一例。第25回京滋奈良ハートリズム研究会 (2012.07.21 京都)
42. 福山 恵、大野聖子、長谷川奏恵、加藤浩一、道智賢市、服部哲久、川村美朋子、木村紘美、伊藤英樹、山本 孝、伊藤 誠、堀江 稔：日本人の遺伝性不整脈患者における表現型とカルシウムチャンネル遺伝子変異との関係について。第10回呼吸循環器フォーラム (2012.08.04 滋賀)
43. 堀江 稔：遺伝性不整脈の診断・治療。第37回東海不整脈研究会 (2012.09.15 愛知)
44. 堀江 稔：心房細動の Up to Date—遺伝子異常から最近の抗凝固療法まで— 第29回日本心電学会学術集会(2012.10.12-13 千葉)
45. 文本朋子、清水昭彦、上山 剛、古賀康裕、土居正浩、福田昌和、加藤孝佳、石口博智、堀江 稔、松崎益徳：デスモゾーム関連淡泊の遺伝子変異を認めた不整脈源性右室心筋症の心電図的特徴 第29回日本心電学会学術集会(2012.10.12-13 千葉)
46. 堀江 稔：iPS 細胞を利用した疾患研究の可能性。第143回草津栗東医師会循環器研究会 (2012.12.05 滋賀)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
研究協力者 (国内)

滋賀医科大学

道智賢一、林 秀樹、伊藤英樹、大野聖子、川村美朋子、川口民郎、内貴乃生、木村紘美、王 琦

研究協力者 (海外)

Eric Schulze-Bahr

Institut für Genetik von Herzerkrankungen (IfGH) Department of Cardiovascular Medicine, Division of Cardiology, University Hospital Münster, Münster, Germany

Pascale Guicheney

Inserm-UPMC UMR\_S 956, Génétique, Pharmacologie et Physiopathologie des Maladies Cardiovasculaires

Faculté de médecine Pierre et Marie Curie, Site de la Pitié-Salpêtrière, Paris, France

表 1

日本の3施設における A344Aspl と A341V およびそのほか LQT1 のまとめ

	A344Aspl	A341V	Others	<i>P</i> value
Genotype - positive patients, n	31	24	290	-
Proband, n	14	7	147	-
Female gender, n (%)	14 (45.2)	16 (66.7)	184 (63.5)	0.191
Median age at onset, y	9.8 ± 4.1	9.4 ± 4.5	14.7 ± 14.2	0.787
CA/SCD, n (%)	3 (9.7)	5 (20.8)	20 (6.9)	0.021
Symptomatic, n (%)	13 (41.9)	14 (58.3)	98 (33.8)	0.049
≤ 15y of age, n (%)	11 (35.5)	12 (50)	77 (26.6)	0.047
< 40 y of age, n (%)	12 (38.7)	14 (58.3)	90 (31.0)	0.025
Exercise trigger, n (%)	11 (33.3)	13 (52)	66 (22.1)	0.003
Other trigger, n (%)	3 (9.1)	0	20 (6.7)	0.362
Median follow-up, y (IQR)	23 (10 - 35)	26 (9 - 36)	25 (10 - 39)	-
HR	67.6 ± 2.2	67.1 ± 2.5	67.4 ± 0.7	0.989
QTc, ms	461 ± 30	497 ± 40	474 ± 46	0.011
≤ 440ms, n (%)	5 (16.1)	0	57 (19.7)	0.027
≥ 500ms, n (%)	4 (12.9)	10 (41.7)	65 (22.4)	0.044
cQTp, ms	389 ± 31	406 ± 23	387 ± 47	0.136
cQTp-e, ms	72 ± 17	92 ± 31	87 ± 34	0.045
Schwartz score	3.2 ± 1.7	5.0 ± 2.4	3.1 ± 2.0	< 0.0001
≥ 3.5	17 (54.8)	18 (75.0)	122 (42.1)	0.004
< 1	1 (3.2)	1 (4.2)	36 (12.4)	0.221

CA=cardiac arrest, SCD=sudden cardiac death, IQR=interquartile range. *P* values are compared among three groups by ANOVA.

表 2

各国における A344Aspl の頻度

	Total LQT1 mutations	A344Aspl (%)	<i>P</i> value
Japan	192	17(8.9)	—
France	163	4(2.5)	0.0109*
Germany	81	0	0.0057*
America and Netherlands <sup>(7)</sup>	465	10(2.1)	<0.0001*

\*values compared with Japan

表 3

LQT1 変異の各国での詳細

	Japan	France	Germany	United States and Netherlands <sup>(8)</sup>
<b>Mutation type</b>				
Missense	146 (75.3)	123 (74.1)	66 (80.5)	336 (72.3)
Nonmissense				
Nonsense	6 (3.1)	5 (3.0)	3 (3.7)	48 (10.3)*
Frameshift	6 (3.1)	14 (8.4)*	8 (9.8)*	35 (7.5)*
splicing error	33 (17.0)	21 (12.7)	4 (4.9)*	36 (7.7)*
Deletion	3 (1.5)	3 (1.8)	1 (1.2)	6 (1.3)
Insertion	0	0	0	4 (0.9)
<b>Location</b>				
N-terminus	0	0	0	2 (0.4)
Transmembrane	90 (46.4)	60 (36.1)	31 (37.8)	219 (47.1)
Cytoplasmic loop	30 (15.5)	30 (18.0)	11 (13.4)	37 (8.0)*
pore region	15 (7.7)	22 (13.3)	13 (15.9)*	68 (14.6)*
C-terminus	59 (30.4)	53 (31.9)	27 (32.9)	139 (29.9)

(8)Kapplinger and Tester, et al. Heart Rhythm 2009; 6: 1297-1303.

\*significant difference compared to Japan at chi-test

## 遺伝性致死性不整脈の臨床的研究

研究分担者 青沼 和隆 筑波大学医学医療系 循環器内科 教授  
研究協力者 村越 伸行 筑波大学医学医療系 循環器内科 講師

### 研究要旨

(1) 12誘導心電図の下壁誘導あるいは側壁誘導のJ波増高を示す早期再分極症候群が報告され、心室細動による突然死を来す可能性のある症候群として注目されているが、その病的意義については十分にわかっていない。発症24時間以内に経皮的冠動脈インターベンションを施行した急性心筋梗塞(AMI) 964症例のうち、発症前の心電図を解析できた220例(69±11歳, 男性163例)を対象に、発症前心電図における早期再分極所見とVF発生の関連を解析した。AMI発症前心電図で34例(16%)において早期再分極所見が認められ、その所見がAMI発症48時間以内の持続性VF発生の独立した予測因子であることを明らかにした。(2) カテコラミン誘発性多形性心室頻拍(CPVT)は、運動や情動的興奮等に伴い多形性心室頻拍や心室細動を生じて突然死を来す疾患であり、突然死を予防しうる確実な治療は未だ確立されていない。本研究では、リアノジン受容体タイプ2遺伝子変異を伴うCPVT 症例に対して、トリガーとなる心室性期外収縮を標的としたカテーテルアブレーションが心室頻拍・心室細動の抑制に有効である可能性があることを初めて報告した。

### A. 研究目的

現在、日本では年間約5万～7万例の心臓突然死が発生していると推定される。その主な原因は虚血性心疾患であるが、約70～80%を占める欧米と異なり、日本では約30%程度であり、その他、拡張型心筋症、肥大型心筋症、心サルコドーシス、催不整脈性右室心筋症などの心筋疾患に加え、Brugada(ブルガダ)症候群、QT延長症候群、特発性心室細動、カテコラミン誘発性多形性心室頻拍などの遺伝性致死性不整脈疾患が多く含まれる<sup>1)</sup>。

本研究では、これらの突然死を来しうる遺伝性致死性不整脈疾患の臨床的特徴を明らかにするとともに、適切な診断法およびリスク評価法の確立と、新たな治療法の開発を目的とした。

近年、12誘導心電図の下壁誘導(II, III, aVF誘導)あるいは側壁誘導(I, aVL, V4-V6誘導)のJ波増高を示す早期再分極症候群(early repolarization syndrome)が報告され<sup>2)</sup>、ブルガダ症候群同様、心室細動による突然死を来す可能性のある症候群として注目されている。しかし、12誘導心電図における早期再分極所見は、古くから若年健常者に多く認められる所見として認識されており、その病的意義については十分にわかっていない。本研究1は、早期再分極症候群の疫学的実態と急性心筋梗塞発症時における病的意義を明らかにすることを目的とした。

また、カテコラミン誘発性多形性心室頻拍(CPVT)は、運動や情動的興奮等に伴い多形性心室頻拍(PVT)

や心室細動(VF)を生じ、突然死を来す悪性疾患である<sup>3)</sup>。CPVTに対する一般的な治療法は $\beta$  blockerを中心とした薬物療法であるが、しばしば突然死予防のため植え込み型除細動器(ICD)が選択される。しかしながら、ICDのショックによるカテコラミン放出からelectrical stormを惹起し、突然死を予防できなかった例も報告されており<sup>4)</sup>、CPVTにおいて突然死を予防しうる確実な治療は未だ確立されていない。本研究2はリアノジン2型受容体(ryanodine receptor type 2: RyR2)遺伝子異常を伴うCPVTに対するカテーテルアブレーションの有用性を検討した。

### B. 研究方法

#### (研究1)

早期再分極と心筋梗塞急性期の心室細動発症との関連

2006年4月から2010年8月までに筑波大学附属病院を含む3施設で急性心筋梗塞の診断で発症後24時間以内に経皮的冠動脈インターベンション(PCI)を施行した964症例をスクリーニングした。そのうちAMI発症前の心電図を評価することができた220例(69±11歳, 男性163例)を対象とした。患者はAMI発症48時間以内に持続性VFが出現したかどうかで分類され、それぞれの群で臨床データを比較した。持続性VFとは30秒以上続くVFもしくは電気的除細動を要したVFと定義した。心電図上の早期再分極はQRS-ST接合部の0.1mV以上の上昇

(notch 型, slur 型)が連続した2つ以上の誘導(下壁誘導もしくは側壁誘導)で観察された場合と定義した。また、早期再分極をさらに誘導(下壁型、側壁型、下壁・側壁型)、振幅(0.1mV以上, 0.2mV以上)、波形(notch 型, slur 型)、ST部分(upsloping 型, horizontal/descending 型)に分類し、VF発生との関連につき検討した。

## (研究2)

### カテコラミン誘発性多形性心室頻拍に対するカテーテルアブレーション治療の効果

対象は失神歴あるいは心肺停止歴を有し、臨床的に両方向性心室性期外収縮(VPC)あるいはPVTを認め、CPVTと診断された6症例。全例心臓電気生理学検査を施行し、isoproterenol またはepinephrineによる薬物負荷試験を施行した。3D electroanatomic mapping (CARTO)、pace mappingにてVPC/PVTの起源を同定し、高周波カテーテルアブレーションを施行した。アブレーション後の臨床経過を観察し、VPC/PVTの発生を運動負荷心電図・ホルター心電図により評価した。

### (倫理面への配慮)

両研究とも関係する病院の臨床倫理審査委員会の承認を得た上で、ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針など関連法規に則って行った。患者への十分な説明と同意を得て、個人情報と連結可能匿名化し、適切な情報管理を行うなど、倫理面への十分な配慮を行った。

## C. 研究結果

### (研究1)(表1)

#### 早期再分極と心筋梗塞急性期の心室細動発症との関連

220症例のうち21症例(10%)でAMI発症48時間以内の持続性VFが観察された。VF発生群は非発生群に比べ男性が多く(95% vs 72%;  $p < 0.05$ )、病変枝数が多く( $2.0 \pm 0.8$  vs  $1.7 \pm 0.8$ ;  $p < 0.05$ )、発症から来院までの時間が短く( $195 \pm 235$  min vs  $406 \pm 406$  min;  $p < 0.001$ )、来院時のKillip classが大きかった( $2.7 \pm 1.3$  vs  $1.4 \pm 0.8$ ;  $p < 0.001$ )。早期再分極は34症例(16%)に認められ、VF発生群においてその合併頻度は有意に高かった(48% vs. 12%;  $p < 0.001$ )。多変量解析では、早期再分極の合併(odds ratio (OR)= 7.30; 95% confidence interval (CI)= 2.21–24.14;  $p < 0.01$ )、発症から来院までが180分以内(OR= 3.77; 95%CI= 1.13–12.59;  $p < 0.05$ )、来院時 Killip classがII以上(OR= 13.60; 95% CI = 3.43–53.99;  $p < 0.001$ )がVF発生の独立した予測因子であった。早期再分極の詳細を検討すると、下壁誘導のもの、振幅が高いもの、Notch 型のもの、Horizontal/descending 型の

ものがVF発生と有意な関連を認めた。

### (研究2)(表2)

#### リアノジン受容体変異を有するカテコラミン感受性多形性心室頻拍に対するカテーテルアブレーション治療の効果

電気生理検査では、6例5例で二方向性VPCおよびPVTが誘発された。誘発されたVPC・PVTは計11箇所起源を認め、左脚後枝領域( $n=3$ ; 27%)、左脚前枝領域( $n=2$ ; 18%)、左室流出路( $n=2$ ; 18%)、右室流出路( $n=2$ ; 18%)、左室自由壁( $n=2$ ; 18%)であった。これらの部位へのカテーテルアブレーションを施行し、急性期VT誘発性の抑制が得られ、また明らかな治療に伴う合併症は認められなかった。また、6例中4例でICD植込みを行った。カテーテルアブレーション後 $2.5 \pm 2.5$ 年の観察において、東日本大震災直後に心肺停止となり蘇生された1例を除き、6例中5例(83%)で失神およびPVT/VFの出現なく経過した。

## D. 考察

### (研究1)

#### 早期再分極と心筋梗塞急性期の心室細動発症との関連

本研究では以下の知見が得られた。(1)AMI患者の約15%において、発症前12誘導心電図で早期再分極が認められた。(2)AMI発症48時間以内にVFを発症した患者の約50%において、発症前心電図で早期再分極が認められた。(3)12誘導心電図における早期再分極の存在はAMI発症早期のVF発生のリスクの増加に有意に関連していた。下壁誘導のもの、振幅が高いもの、Notch 型のもの、Horizontal / descending 型のもものがVF発生と有意な関連を認めた。(4)AMI発症早期に44%の症例で早期再分極が消失または認識不能となった。(5)発症前に早期再分極が認められなかった群ではAMI後に早期再分極が新たに出現した例はなかった。

これまでの報告で、特発性VF患者において、(1)下壁誘導のJ波が多く認められること、(2)より高電位のJ波が認められること、(3)slur型よりnotch型の方が特異度が高いこと、(4)Horizontal / descending型を呈する群で不整脈死のリスクが高いこと、が報告されている<sup>5,6)</sup>。急性心筋梗塞を対象とした本研究でも同様の結果であり、このような12誘導心電図所見はVF発症のリスク増加に関連している可能性がある。

早期再分極所見がAMI時のVF発生に関わっている機序として、早期再分極症候群の機序同様、Itoチャンネルなどの密度勾配が関与している可能性が示唆される<sup>7)</sup>。心電図のJ波形成にはNaチャンネル・Caチャンネルの他、外向きKチャンネルであるItoチャンネル、IK-ATPチャンネル、IK-Achチャンネルが関与している。このうち外向き一過性KチャンネルであるItoチャンネル

は AMI 時の VF 発生に関与していることが報告されている。AMI 発症以前から、心室間あるいは心筋層間に Ito チャネルの密度勾配がある場合、早期再分極所見を呈すると考えられるが、このような症例が AMI になると、Ito チャネルの密度勾配が増強し、VF が発生しやすくなる可能性が考えられる。

#### (研究 2)

#### カテコラミン誘発性多形性心室頻拍に対するカテーターアブレーション治療の効果

カテコラミン誘発性多形性心室頻拍(CPVT)は、運動や情動的興奮等に伴い多形性心室頻拍(PVT)や心室細動(VF)を生じ、突然死を来す悪性疾患であり、関連する遺伝子異常としてリアノジン受容体2型(ryanidine receptor type 2: RyR2)遺伝子およびカルセクエストリン(calsequestrin: CASQ2)遺伝子が報告されている。CPVT に対する一般的な治療法は $\beta$ 遮断薬を中心とした薬物療法であり、またフレカイニドやベラパミルの有効性も報告されているが、突然死予防のため植え込み型除細動器(ICD)が選択されるケースが多い<sup>8),9)</sup>。しかしながら、ICDのショックによるカテコラミン放出からelectrical stormを惹起し、突然死を予防できなかった例も報告されており<sup>4)</sup>、CPVT において突然死を予防しうる確実な治療は未だ確立されていない。CPVTにおけるVFおよびPVT発症の機序については、局所的なプルキンエネットワークから発生するdelayed afterdepolarizationによるriggered activityが原因であることがRyR2ノックインマウスを用いた研究から明らかにされているが<sup>10)</sup>、VFの機序なのか、単なるtriggerの起源なのかは不明である。今回、我々はCPVT 症例において、VF およびPVT のtrigger となるVPC/PVT に対するカテーターアブレーションにより、PVT・VF が抑制されうる可能性を初めて報告した。遺伝子異常に伴う不整脈基質に対するカテーターアブレーションの効果は確立されていないが、薬物療法に抵抗性の失神やICD 植え込み後の適切作動・突然死予防に対する高い効果が期待できる。

#### E. 結論

- (1) 12 誘導心電図における下壁誘導の早期再分極の存在は AMI 急性期の VF 発生リスクを増大させることが示唆された。
- (2) 遺伝子変異を伴うCPVT症例におけるVPC/VTに対して、カテーターアブレーションが有効である可能性が示唆された。

#### (参考文献)

- 1) 相澤義房他. 心臓突然死の予知と予防法のガイドライン. *Circulation J.* 69(Suppl. IV):1209-1252, 2005.
- 2) Haissaguerre M, et al. Sudden cardiac arrest

associated with early repolarization. *New Engl J Med.* 358:2016-2023, 2008.

- 3) Priori SG, Napolitano C, Tiso N, Memmi M, Vignati G, Bloise R, Sorrentino V, Danieli GA. Mutations in the cardiac ryanodine receptor gene (*hRyR2*) underlie catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation.* 103:196-200, 2001.
- 4) Mohamed U, Gollob MH, Gow RM, Krahn AD. Sudden cardiac death despite an implantable cardioverter-defibrillator in a young female with catecholaminergic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm.* 3:1486-1489, 2006.
- 5) Priori SG, et al. Natural history of Brugada syndrome; Insights for risk stratification and management. *Circulation.* 105: 1342-1347, 2002.
- 6) Kamakura S, et al. Long-term prognosis of probands with Brugada-pattern ST-elevation in leads V1-V3. *Circ Arrhythmia Electrophysiol.* 2:495-503, 2009.
- 5) Tikkanen JT, et al. Long-term outcome associated with early repolarization on electrocardiography. *New Engl J Med.* 361: 2529-2537, 2009.
- 6) Rosso R, et al. Risk of sudden cardiac death among young individuals with J waves end early repolarization: putting the evidence into perspective. *Heart Rhythm.* 8: 923-929, 2011.
- 7) Antzelevitch C. Genetic, molecular, and cellular mechanisms underlying the J wave syndromes. *Circ J.* 76: 1054-1065, 2012
- 8) Sumitomo N, Harada K, Nagashima M, Yasuda T, Nakamura Y, Aragaki Y, Saito A, Kurosaki K, Jouo K, Koujiro M, Konishi S, Matsuoka S, Oono T, Hayakawa S, Miura M, Ushinohama H, Shibata T, Niimura I. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: electrocardiographic characteristics and optimal therapeutic strategies to prevent sudden death. *Heart.* 89:66-70, 2003
- 9) Watanabe H, Copra N, Laver D, Hwang HS, Davis SS, Roach DE, Duff HJ, Roden DM, Wilde AAM, Knollmann BC. Flecainide prevents catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in mice and humans. *Nat Med.* 15:380-383, 2009.
- 10) Cerrone M, Noujaim SF, Tolkacheva EG, Talkachou A, O'Connell R, Berenfeld O, Anumonwo J, Pandit SV, Vikstrom K, Napolitano C, Priori SG, Jalife J. Arrhythmogenic mechanisms in a mouse model of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circ Res.* 101: 1039-1048, 2007.

#### F.健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Naruse Y, Tada H, Harimura Y, Hayashi M, Noguchi Y, Sato A, Yoshida K, Sekiguchi Y, Aonuma K. Early repolarization is an independent predictor of occurrences of ventricular fibrillation in the very early phase of acute myocardial infarction. **Circulation Arrhythm Electrophysiol.** 5(3): 506-513, 2012

2) 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 Arrhythm Electrophysiol.** 5(1):e14-17, 2012

### 2. 学会発表

1) 金城貴士, 成瀬代士久, 中野恵美, 黒木健志, 井藤葉子, 町野 毅, 山崎 浩, 常岡秀和, 五十嵐都, 吉田健太郎, 関口幸夫, 冨田 浩, 青沼和隆, 加藤愛章, 堀米 仁, 合屋雅彦, 野上昭彦. リアノジン受容体遺伝子異常を伴うカテコラミン誘発性多形性心室頻拍に対するカテーテルアブレーションの有用性. 第27回日本不整脈学会. 2012年7月7日. 神奈川・横浜

2) Naruse Y, et al. Early Repolarization Is an Independent Predictor of Occurrences of Ventricular Fibrillation in the Very Early Phase of Acute Myocardial Infarction. 第17回日本心電学会学術集会. 2012年10月13日. 千葉・幕張

## H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得:なし
2. 実用新案登録:なし

表 1. 心室細動発生に対する単変量・多変量解析

	単変量		多変量	
	オッズ比 (95% 信頼区間)	p 値	オッズ比 (95% 信頼区間)	p 値
年齢, 1 年毎	0.983 (0.945–1.022)	0.381	0.964 (0.912–1.019)	0.198
男性	7.832 (1.027–59.754)	0.047	7.353 (0.663–81.538)	0.104
発症から来院まで 180 分以内	2.468 (0.978–6.227)	0.056	3.767 (1.127–12.587)	0.031
Killip 分類 > I	7.653 (2.815–20.807)	<0.001	13.598 (3.425–53.990)	<0.001
ピーク CK > 3000 U/L	2.495 (0.989–6.291)	0.053	0.691 (0.212–2.252)	0.540
罹患冠動脈数 >1	2.629 (0.980–7.052)	0.055	3.257 (0.926–11.460)	0.066
ST 上昇型心筋梗塞	5.677 (0.741–43.492)	0.095	2.574 (0.223–29.695)	0.449
高血圧	1.448 (0.508–4.130)	0.489	0.636 (0.176–2.305)	0.491
糖尿病	1.295 (0.521–3.219)	0.579	0.752 (0.231–2.454)	0.637
喫煙	1.374 (0.554–3.406)	0.493	0.937 (0.307–2.861)	0.908
早期再分極	6.629 (2.546–17.256)	<0.001	7.305 (2.210–24.144)	0.001

表2. カテコラミン誘発性多形性心室頻拍に対してカテーテルアブレーション治療を行った症例

症例	年齢	性別	RyR2 変異	初発年齢	初発症状	初回診断
1	13	女	+	7	失神	神経調節性失神
2	18	女	+	6	失神	洞不全
3	18	女	+	6	失神	てんかん
4	38	女	+	7	失神	てんかん
5	18	男	未	18	心肺停止	
6	13	女	+	7	失神	発作性心房細動

症例	不整脈タイプ	標的部位	アブレーション結果
1	bidirectional VT/VF	左脚前枝、左脚後枝	停止
2	polymorphic VPCs/AF	右室流出路	抑制
3	polymorphic VPCs	左室側壁基部、右室流出路、左脚後枝	抑制
4	bidirectional VT/VF	左脚後枝、左室流出路(左冠尖)	停止
5	polymorphic VPCs	左脚前枝、左室流出路、左室側壁基部	抑制
6	multifocal AT	肺静脈、冠静脈洞	停止

## 進行性心臓伝導障害の新規原因遺伝子に関する研究

研究分担者 蒔田 直昌 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 分子生理学 教授

研究要旨 進行性心臓伝導障害(PCCD)は、心臓刺激伝導系の進行性変性によってペースメーカ植え込みや突然死の原因となる稀な致死性遺伝性不整脈である。本研究の目的は、PCCD家系の分子基盤を解明するために、既知のPCCD原因遺伝子に異常のない家系に対して網羅的エクソーム解析を行い、新規原因遺伝子を解明することである。国内外のPCCD発端者57例（男37人女20人）の遺伝子解析で、心筋Naチャンネル(*SCN5A*) 13個、ラミンA/C (*LMNA*)に12個、コネキシン40 (*GJA5*)に1個を同定した。変異が同定されなかった2家系のエクソーム解析を行った、PCCD大家系に第2染色体上の遺伝子Xの変異を同定した。またもう一つの家系で明らかになった第16染色体上の遺伝子Yについてその他のPCCD家系でスクリーニングしたところ、1症例に遺伝子Yの別のミスセンス変異が同定された。現在これら2つの遺伝子X・Yについて、新規原因遺伝子としての妥当性を国際共同研究体制で検討している。

### A. 研究目的

進行性心臓伝導障害(PCCD)は、進行性の房室ブロック・脚ブロックという心電図所見を特徴とし、心臓刺激伝導系の線維変性によって突然死をきたす稀な致死性不整脈で、Lenégre-Lev 病ともよばれる。PCCD に特徴的な心電図のうち右脚ブロックは正常亜型として健常人にも認められるため、明白な家族歴がなければ、単回の心電図だけでハイリスクグループを発症前に特定するのは極めて困難である。また、Brugada 症候群や拡張型心筋症の合併例の報告もあることから、PCCD の分子病態を解明し、迅速かつ有効な診断法を確立し、心臓伝導障害による突然死を予防することは重要な課題である。

本研究の目的は、PCCD の分子基盤を明らかにするために、まずこれまで集積した家系のゲノムを用いて既知の原因遺伝子をスクリーニングする。次いで、変異が同定されない家系に対して網羅的エクソーム解析を行い、新規原因遺伝子を解明する。

### B. 研究方法

インフォームドコンセントの得られた PCCD 発端者 57 症例（日本人 47 人、トルコ人 10 人；男 37 人・女 20 人、平均 55.8±24.1 歳）及びその家族 41 症例を対象に、末梢血ゲノム DNA を抽出し、遺伝子解析を行った。対象遺伝子は、Na チャンネル(*SCN5A*, *SCN1B*, *SCN2B*, *SCN3B*, *SCN4B*)、K チャンネル(*KCNQ1*, *KCNH2*, *KCNE1*, *KCNE2*, *KCNJ2*, *KCNJ8*, *HCN4*)、コネキシン(*GJA1*, *GJCI*, *GJA5*)、ラミン A/C(*LMNA*)、転写因子(*IRX3*, *TBX5*,

*NKX2.5*)である。各遺伝子のエクソン周囲を PCR で増幅し直接シーケンス法でスクリーニングした。これらの遺伝子に変異を認めなかった発端者のうち家族性が明白な2家系においてエクソーム解析を行った。エクソームの情報下記で候補となった遺伝子について、家族のゲノムも含めサンガー法で再シーケンス解析を解析した。

(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。

### C. 研究結果

*SCN5A*のcodingエクソン領域に11個、5'非翻訳領域に1個、プロモータ領域に1個の変異を同定した。codingエクソン変異11個のうち8個はミスセンス変異で、3個は1塩基欠損によるフレームシフト欠失変異だった。プロモータ変異(g.-115G>T)のプロモータ活性をルシフェラーゼ法で測定したところ、正常配列に比べて73%低下していることが判明し、*SCN5A*の転写活性が著しく低下していなう。*LMNA*では、変異12個のうち6個がミスセンス変異、フレームシフト欠失5個、スプライシング変異1個だった。*GJA5*はPurkinje線維に強くするギャップ結合だが、その変異はコンダクタンスを1/40に低下する機能異常を有していた。

候補遺伝子アプローチによって変異が同定されなかったPCCD症例のうち、比較的大きな2家系(A・B)を選定しエクソーム解析を行った。dbSNP, 1000ゲノムデータベースに登録されたバリエーション

をフィルター処理後、循環生理への関与が推測される遺伝子のミスセンスバリエーション、欠失・挿入バリエーションを候補として20個ずつ選定した。それぞれバリエーションについての家族の遺伝型をサンガー法で確認し、表現型と一致の見られるものを変異の候補とした。

家系Aは罹患者17人・非罹患者7人のゲノムが保存されている大家系で、エクソーム解析によって第2染色体上の遺伝子Xが候補遺伝子としてリストアップされた。遺伝子Xのミスセンス変異L80Vの遺伝型は家系内で遺伝型と完全に cosegregate していた。L80VはdbSNP、1000ゲノムに登録されておらず、フランス人241人にも認めないため疾患遺伝子変異であることが示唆されたが、日本人1,304人中24人(0.9%)に同定された。したがってL80Vが人種得意的な多型で、遺伝子Xそのものは真の疾患遺伝子に物理的的近傍に存在している可能性が高い。今後さらなる精査によって真の疾患遺伝子の解明をめざす。

家系Bは罹患者3人・非罹患者3人で、第16染色体上の遺伝子Yの変異が臨床像と cosegregate した。別のPCCD家系の患者40人のゲノムを用いて遺伝子Yを再シーケンスしたところ、1症例に異なるミスセンス変異が同定され、遺伝子Yは新たな原因遺伝子である可能性が示唆された。

#### D. 考察

SCN5AとLMNAは最も頻度の高いPCCDの原因遺伝子である。遺伝子変異はアミノ酸置換や欠失、スプライシング異常によってタンパクの構造を・機能を変化させるだけでなく、プロモータ活性の低下による転写異常も新たな病態であることが判明した。

エクソームによって2つの遺伝子が新規原因遺伝子候補として同定された。これらが疾患遺伝子であることを確定するためには、より多くのPCCD症例において同一遺伝子上の変異を同定することが必要である。これらの遺伝子は巨大なため、サンガー法によるスクリーニングは困難で、次世代シーケンサーを用いたターゲット再シーケンスを行う予定、その準備中である。

また、家系Aについては、遺伝子X周辺のさらに詳細な遺伝子解析を行い、原因遺伝子を究明すると同時に（フランスINSERM Schott博士との共同研究）、患者末梢血からiPS心筋細胞を作製し、その機能解析を行う予定である（本研究班員、京都大学牧山武助教との共同研究）。

#### E. 結論

候補遺伝子アプローチによって、PCCDの約4割の症例に遺伝子変異を同定した。そのうちSCN5A LMNAが最も頻度が多かった。エクソーム解析によって2つの新たな疾患遺伝子候補が見つかった。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Watanabe H, Makita N, Tanabe N, Watanabe T, Aizawa Y. Electrocardiographic abnormalities and risk of complete atrioventricular block. *Int J Cardiol.* 2012;155:462-464
2. 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.* 2012;5:e60-e61
3. 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;159:238-240
4. 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 connexin40 mutation associated with a malignant variant of progressive familial heart block type I. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012;5:163-172
5. Delmar M, Makita N. Cardiac Connexins, Mutations and Arrhythmias. *Curr Opin Cardiol.* 2012;27:236-241
6. 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.* 2012;95:419-429
7. 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
  8. Ishikawa T, Sato A, Marcou CA, Tester DJ, Ackerman MJ, Crotti L, Schwartz PJ, On YK, Park JE, Nakamura K, Hiraoka M, Nakazawa K, Sakurada H, Arimura T, Makita N, Kimura A. A Novel Disease Gene for Brugada Syndrome: Sarcolemmal Membrane-Associated Protein Gene Mutations Impair Intracellular Trafficking of hNav1.5. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012;5:1098-1107
  9. Ishikawa T, Takahashi N, Ohno S, Sakurada H, Nakamura K, On YK, Park JE, Makiyama T, Horie M, Arimura T, Makita N, Kimura A. A Novel SCN3B Mutation Associated with Brugada Syndrome Affects Intracellular Trafficking and Function of Nav1.5. *Circ J.* in press
  10. Nakano Y, Chayama K, Ochi H, Toshisige M, Hayashida Y, Miki D, Hayes CN, 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 W, 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 Genet.* in press
  11. Shimada T, Ohkubo K, Abe K, Watanabe I, Makita N. A novel 5' splice site mutation of SCN5A associated with Brugada syndrome resulting in multiple cryptic transcripts. *Int J Cardiol.* 2012; 158: 441-3
  12. 蒔田直昌：特発性心室細動とJ波症候群の遺伝子診断 CIRCULATION Up-to-Date 7:20-25,2012
  13. 蒔田直昌：早期再分極とJ波症候群：オーバービュー. 心臓 44:1226-1231,2012
  14. Makita N. Phenotypic overlap of lethal arrhythmias associated with cardiac sodium mutations. Individual-specific or mutation-specific?. *Genes and Cardiovascular Function.* 2012:185-196
  15. 蒔田直昌：遺伝子とチャネルからみた先天性QT延長症候群 不整脈学 南江堂（井上博 村川裕二編集）491-495, 2012
  2. 学会発表
    1. Makita N. Genetic Diagnosis of Hereditary Lethal Arrhythmias. The 76th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. 2012年3月17日, Fukuoka Japan.
    2. Makita N. Is it the Prime Time to Treat the Patients with Early Repolarization? The 5th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session, 2012年10月5日, Taipei Taiwan.
    3. Aiba T, Makimoto H, Yamagata K, Horie M, Ogawa S, Aizawa Y, Ohe T, Kusano K, Yamagishi M, Makita N, Tanaka T, Makiyama T, Yoshinaga M, Hagiwara N, Sumitomo N, Kamakura S, Miyamoto Y, Yasuda S, Shimizu W. Brugada Syndrome Mutation Site-specific Differences in Arrhythmic Risk in the LQT3 Form of Congenital Long QT Syndrome. The 76th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. 2012年3月16日, Fukuoka Japan
    4. Ishikawa T, Sato A, Arimura T, Sakurada H, Makita N, Kimura A. A Novel Mechanism of Brugada Syndrome: Mutation of Sarcolemmal Membrane-associated Protein (SLMAP) Gene Impaired hNav1.5 Function. The 76th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. 2012年3月16日, Fukuoka Japan.
    5. Makita N, Makiyama T, Seki A, Nogami A, Ohkubo K, Watanabe I, Shimizu W, Watanabe H, Sumitomo N, Horie M, Delmar M. Clinical features and genetic basis of 63 patients with progressive cardiac conduction defect. *Heart Rhythm* 9: S249, 2012 (Heart Rhythm Society, Boston, USA)
    6. Makita N. "Molecular and Physiological Basis of Familial Progressive Heart Block Type-I" The 1st HD Physiology International Symposium: Integrative Multi-level Systems Biology for In silico Cardiology and Pharmacokinetics, 2012年1月21日, Tokyo Japan
    7. Yagihara N, Yagihara N, Watanabe H, Aiba T, Ohno S, Shimizu W, Chatel S, Koopmann T, Yang P, Hasegawa K, Wakasugi M, Onodera O, Kuwano R, Duboscq-Bidot L, Redon R, Horie M, Schott J, Takayama M, Nakano Y, Bezzina C, Momotsu T, Endo N, Darbar D, Roden D, Makita N. Arrhythmia-associated variant in the SCN5A promoter and regulatory regions. (American Heart Association Annual Meeting, Los Angeles USA)
    8. Aiba T, Toyoda F, Makita N, Matsuura H, Makimoto H, Yamagata K, Hoire M, Fukushima N, Ogawa S, Aizawa Y, Ohe T, Kusano K, Yamagi

shi M, Tanaka T, Makiyama T, Yoshinaga M, Hagiwara N, Sumitomo N, Kamakura S, Shimizu W. Biophysical Properties of Na Channel in the S5-S6 High Risk LQT3 Mutations of the Long QT Syndrome. (American Heart Association Annual Meeting, Los Angeles, USA)

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

(研究協力者)

野上明彦 (横浜労災病院)

関 明子 (東京女子医大)

Can Hasdemir (Ege University School of Medicine, Turkey)

Jean-Jacques Schott (INSERM, Nantes, France)

## 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

研究分担者 萩原 誠久 東京女子医科大学 循環器内科 主任教授

研究要旨 本年度は当施設に通院中の進行性心臓伝導障害(PCCD)の2家系について、臨床像、体表面心電図の検討と候補遺伝子解析を行った。PCCDの診断基準としては二束ブロック、2型2度房室ブロック、高度房室ブロック、完全房室ブロックを持つ、あるいは失神などの徐脈による症状またはペースメーカー植え込みの既往歴や家族歴を持つ症例とした。2家系17症例の理解と協力が得られた。家系1は2例の突然死と3例のペースメーカー植え込み症例があり、14例中9例が右脚ブロックを示した。これら罹患者のうち数例に於いて、ペースメーカー植え込み時期の一致や、心房心筋症に類似した病態がみられた。遺伝子解析は現在進行中であるが、現時点では候補遺伝子Aの異常が認められた。家系2では、現在のところ発端者を含め3例の協力が得られた。発端者は心室細動からの蘇生例であり、心電図では右脚ブロックを認めた。右室心筋生検で脂肪浸潤を認めており、確定診断には至らないが、不整脈源性右室心筋症の可能性もある症例である。この症例に候補遺伝子Bの変異が認められ、正常心電図を示す2例にはこの変異は認められなかった。この遺伝子異常は他施設の2家系のPCCD症例に発見されたものと同じであった。

### A. 研究目的

遺伝性不整脈疾患の原因遺伝子の解明及び病態との関連を解析し、診断・治療に役立てること。

### B. 研究方法

当施設循環器内科に通院中の遺伝性不整脈疾患の家系について、病歴と臨床像、体表面心電図の検討(当施設)及び遺伝子解析(長崎大学)を行い、罹患者及び非罹患者の比較を行った。

PCCDの診断基準としては、①二束ブロック、2型2度房室ブロック、高度房室ブロック、完全房室ブロックを持つ、または②失神などの徐脈による症状またはペースメーカー植え込みの既往歴や家族歴を持つ症例とし、器質的心疾患があっても、徐脈による症状・病態がそれに先立っている、あるいは徐脈の関与が疑われる症例は除外しないものとした。遺伝子解析は長崎大学 蒔田直昌教授に依頼した。

(倫理面への配慮)以下の全てについて被検者に説明し同意を得た上で研究に参加して頂いた。

- ①研究への参加は任意であること、同意しなくても不利益を受けないこと、同意は撤回できること
- ②研究の意義(背景)、目的、対象、方法、実施期間、予定被験者数
- ③研究に参加することにより期待される利益、起こりえる不利益
- ④個人情報を含めた試料等の取扱い、保存期間と廃棄方法、研究方法等の閲覧
- ⑤研究成果の発表および特許が発生した場合の取扱い
- ⑥研究に係る被験者の費用負担、研究資金源と利益

### 相反

⑦研究の組織体制、研究に関する問い合わせ、苦情等の相談窓口(連絡先)

⑧被験者に健康被害が発生した場合の対応と補償の有無

### C. 研究結果

進行性心臓伝導障害の2家系計17人について臨床像、心電図及び遺伝子異常について検討した。家系1は、2例の突然死と3例のペースメーカー植え込み症例を含み、体表面心電図では14例中9例が右脚ブロックを示した。ペースメーカー植え込みを行った3例は同胞で、植え込みの原因疾患は2例が房室ブロック、1例が洞機能不全症候群であった。いずれも植え込み時期が60歳台後半であったことも興味深い。突然死した2例も55歳と60歳であり比較的高齢である。また、房室ブロックの2例では、心臓超音波検査の結果、心房心筋症に類似した病態を認めた。この家系について、長崎大学で現在詳細な遺伝子解析が進行中である。現時点では、右脚ブロックを示した9例については、いずれも第2染色体上にある候補遺伝子Aの変異を認めており、正常心電図を示した残りの5例にはこの遺伝子異常はみられていない。

家系2は発端者が心室頻拍・心室細動による失神のため植え込み型除細動器を植え込んだ症例である。現在のところ、この家系内では、心電図、採血に協力を得られた親族は発端者を含め3例である。そのうち、失神の既往があり、右脚ブロックを示しているのは発端者のみで、他2例は無症状で正常心電図であった。発端者は右室心筋生検で脂肪浸潤を

認めており、確定診断には至らないが、不整脈源性右室心筋症 (ARVC/D) の可能性もある。この家系についても、現在遺伝子解析が進行中であり、現段階では発端者に第16染色体上の候補遺伝子Bのミスセンス変異が認められ、他2例にはこの変異は認められなかった。この遺伝子異常は他施設の2家系のPCCD症例に発見されたものと同じである。

#### D. 考察

家系1の中で、ペースメーカー植え込みを行っている罹患者の2例に於いて、心臓超音波検査の結果、心房心筋症に類似した病態を認めた。心筋細胞や刺激伝導系の構築、細胞間の連絡に何等かの異常がある可能性もある。また、この2例と同胞を含めた罹患者3例に於いて、植え込み時期の一致がみられること、突然死の2例もそれに近い年齢であることから、伝導障害の進行・発症には加齢など他の因子が関与していることも考えられる。罹患者にみられる候補遺伝子Aの変異は非罹患者には認められておらず、病態に関与している可能性がある。

家系2については、候補遺伝子Bの変異が罹患者に認められ、非罹患者には認められなかったこと、この遺伝子変異が別のPCCDの2家系でみられた変異と一致していることは大変興味深く、PCCDの原因遺伝子として確立する可能性もある。まだ症例数が3例と少ないため、今後も親族の理解と協力を得て例数を増やして検討する必要がある。

#### E. 結論

進行性心臓伝導障害の2家系について、臨床像、心電図及び遺伝子異常について検討した。家系1では突然死、伝導障害によるペースメーカー植え込み、心房心筋症に類似した病態がみられた。右脚ブロック型心電図を示す罹患者において、遺伝子解析の結果、第2染色体上にある候補遺伝子Aの変異が認められた。家系2では、ARVC/Dの疑いがあり心室頻拍、心室細動による植え込み型除細動器植え込みを行った右脚ブロック症例において、第16染色体上にある候補遺伝子Bの変異が認められ、非罹患者には変異は認められなかった。いずれの家系においても、罹患者に認められた遺伝子変異は非罹患者には認められないことから、これらの遺伝子変異が病態に関与していると考えられるが、現在も詳細な遺伝子解析が進行中であり、結果が確定するまでは結論を待たなくてはならない。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1: Ejima K, Shoda M, Miyazaki S, Yashiro B, Wakisaka O, Manaka T, Hagiwara N. Localized reentrant tachycardia in the aorta contiguity

region mimicking perimitral atrial flutter in the context of atrial fibrillation ablation. *Heart Vessels*. 2012 Oct 19. Epub

2: 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 connexin40 mutation associated with a malignant variant of progressive familial heart block type I. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012 Feb;5(1):163-72.

3: Sekiguchi H, Ii M, Jujo K, Thorne T, Ito A, Klyachko E, Hamada H, Kessler JA, Tabata Y, Kawana M, Asahi M, Hagiwara N, Losordo DW. Estradiol promotes neural stem cell differentiation into endothelial lineage and angiogenesis in injured peripheral nerve. *Angiogenesis*. 2012 Sep 2;16(1):45-58

4: Momose M, Miyake Y, Fukushima K, Nakajima T, Kondo C, Hagiwara N, Sato A, Uchigata Y, Sakai S. Prognostic Value of (123)I-Betamethyl-p-Iodophenyl-Pentadecanoic Acid Single-Photon Emission Computed Tomography in Diabetic Patients With Suspected Ischemic Heart Disease. *Circ J*. 2012 Oct 25;76(11):2633-9.

5: Matsuura K, Wada M, Shimizu T, Haraguchi Y, Sato F, Sugiyama K, Konishi K, Shiba Y, Ichikawa H, Tachibana A, Ikeda U, Yamato M, Hagiwara N, Okano T. Creation of human cardiac cell sheets using pluripotent stem cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012 Aug 24;425(2):321-7.

6: Ejima K, Shoda M, Manaka T, Hagiwara N. Ratchet syndrome. *Intern Med*. 2012;51(9):1139.

7: Yashiro B, Shoda M, Tomizawa Y, Manaka T, Hagiwara N. Long-term results of a cardiovascular implantable electronic device wrapped with an expanded polytetrafluoroethylene sheet. *J Artif Organs*. 2012 Sep;15(3):244-9.

8: Sekiguchi H, Ii M, Jujo K, Renault MA,