

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^{1,2}、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³⁻⁵。一方、スウェーデンのY111C⁶や、フィンランドのG589D⁷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⁸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して比較した。

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^{9,10}。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：

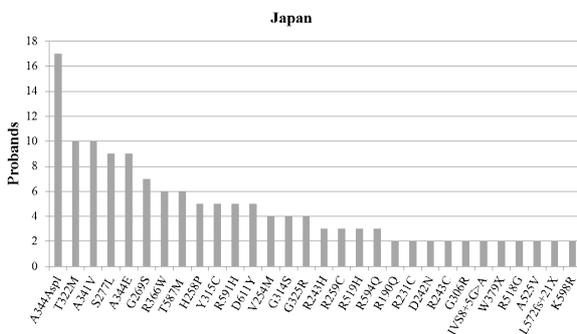
家族性不整脈症候群における遺伝子解析

(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

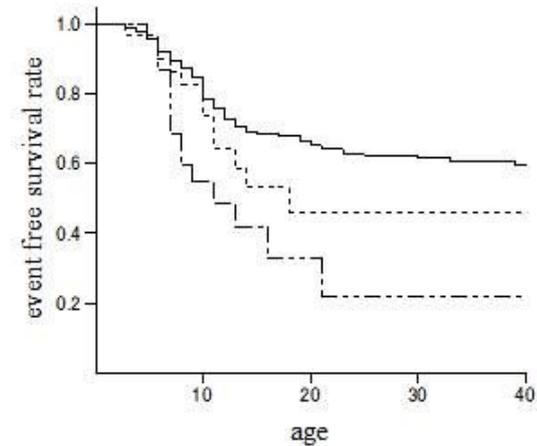


日本における A344Aspl の臨床像を A341V およびその他の変異と比較した(表 1)。発端者およびその家族のキャリアを含んだ評価とした。A344Aspl キャリア 31 人において 13 人(41.9%)で発症を認め、その発症年齢は 9.8 ± 4.1 歳。うち 11 人(35.5%)が 15 歳以下での発症であった。また、発症者 13 人中、11 人において運動誘発性のイベントであった。3 人(9.7%)で致死的事件が発生した。QTc 間隔は A344Aspl において 461 ± 30 ms であり、Schwartz スコアが 3.5 点以上は 17 人(54.8%)であった。

一方、A341V キャリアは、他国での報告⁵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

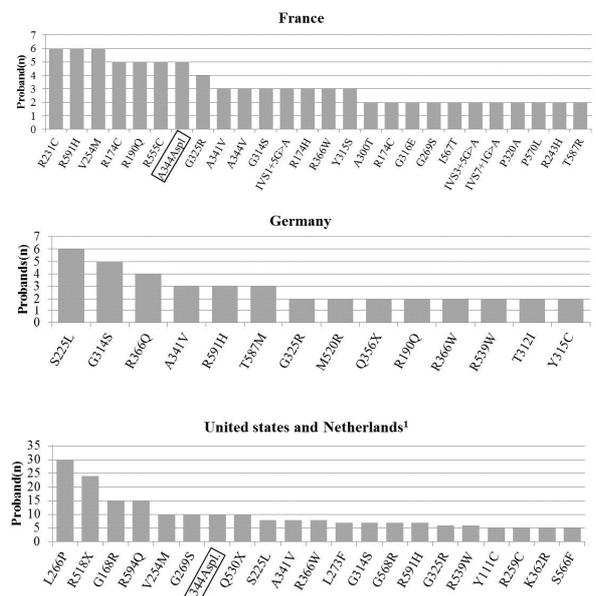
イベントについての Kaplan-Meier 曲線を描くと、3 群間で有意差が認められ、A341V で最も予後不良であった。(図 2)

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

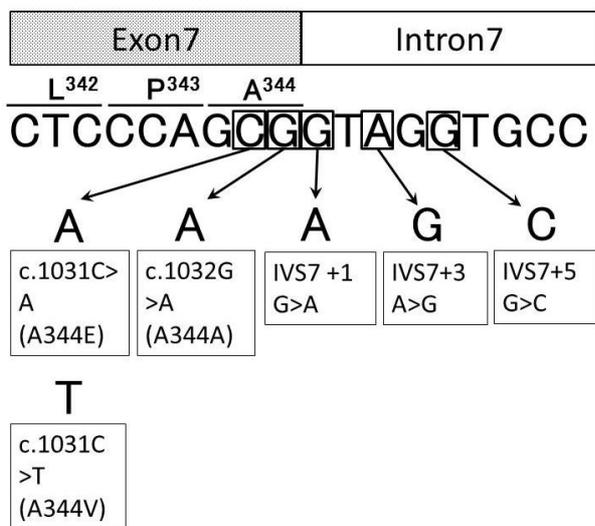


変異の種類と局在を比較すると、日本では他国に比べスプライシングエラーが多くみられ、米国とオランダでは pore region での変異が有意に高頻度であった(表 3)。

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発的脱アミノ化と一致している。

Murray ら¹⁴ 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⁶ 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す得ると述べており、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⁹ 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¹⁰。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 *knq1/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/knq1* 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 *knq1* 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 *knq1* channel and the risk of life-threatening events: Implications for mutation-specific response to β -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 *knq1*: 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 AT₁ receptor blockade attenuates hyposmotic-induced enhancement of IKs current and prevents shortening of action potential duration in atrial myocytes. *the Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. (in press)
3. Nakano Y, Chayama K, Ochi H, Toshisige M, Hayashida Y, Miki D, Hayes C. N, Suzuki H, Tokuyama T, Oda N, Suenari K, Uchimura-Makita Y, Kajihara K, Sairaku A, Motoda C, Fujiwara M, Watanabe Y, Yoshida Y, Ohkubo K, Watanabe I, Nogami A, Hasegawa K, Watanabe H, Endo N, Aiba T, Shimizu W, Ono S, Horie M, Arihiro K, Tashiro S, Makita N, Kihara Y. A nonsynonymous polymorphism in Semaphorin 3A as a risk factor for human unexplained cardiac arrest with documented ventricular fibrillation. *PLOS Genetics* (in press)
4. Wang Q, Ohno S, Kato K, Fukuyama M, Makiyama T, Kimura H, Naiki N, Kawamura M, Hayashi H, Horie M. Genetic Screening of KCNJ8 in Japanese Patients with J-wave Syndromes or Idiopathic Ventricular Fibrillation. *Journal of Arrhythmia* (in press)
5. Ohno S, Nagaok I, Fukuyama M, Kimura H, Itoh H, Makiyama T, Shimizu A, Horie M. Age-dependent clinical and genetic characteristics in Japanese patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circulation Journal* (in press)
6. Watanabe H, Ohkubo K, Watanabe I, Matsuyama M, Ishibashi-Ueda H, Yagihara N, Shimizu W, Horie M, Minamino T, Makita N. SCN5A mutation associated with ventricular fibrillation, early repolarization, and concealed myocardial abnormalities. *International Journal of Cardiology* (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

- 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 ⁽⁷⁾	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 ⁽⁸⁾
Mutation type				
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)
Location				
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

