

多施設登録研究による先天性 QT 延長症候群の日本人の臨床ならびに遺伝子型のエビデンス

研究分担者 相庭 武司 国立循環器病研究センター心臓血管内科

研究要旨

先天性QT 延長症候群 (LQTS) は心電図でのQT 時間延長に伴いTorsade de Pointes (TdP) と呼ばれる致死性の心室性不整脈を引き起こし、失神発作や突然死の原因となる疾患である。変異のある遺伝子の種類により現在1~13 のタイプに分類されているが、LQT1~3 型が9 割を占める。遺伝子診断率の向上 (50~70%) により遺伝子型と表現型との関連や、さらに同じ遺伝子型でも変異部位別の重症度の違いが検討されてきている。国内の多施設登録研究によって遺伝子型のみならず変異部位による特異的な重症度の評価・治療方法の選択が可能になりつつある。しかし、同一家系内で同じ遺伝子異常を有しているにもかかわらず、心事故の発症リスクに差が認められることも珍しくなく、遺伝子の変異だけでは説明可能なわけではない。本研究ではこれまでの国内登録研究のデータベースをもとに日本人のLQTSの遺伝子型と表現形 (心電図異常など) の関係を明らかにし、さらに変異部位別の予後やβ遮断薬に対する治療抵抗性などを明らかにする。さらにはパッチクランプ実験によるイオンチャネル機能解析を行い、その原因となる分子生物学的基盤を明らかにする。今後は年齢、性差や遺伝子多型の存在などさまざまな修飾因子を考慮し、それに基づく個別リスク評価と治療法の選択が可能となると思われる。

A. 研究目的

先天性 QT 延長症候群 (LQTS)では、遺伝子型と臨床症状(表現型) との関連(genotype-phenotype correlation)が詳細に検討され、遺伝子型別の臨床的特徴が明らかとなっている。LQTS では遺伝子診断により遺伝子型に沿った特異的な生活指導や治療が実践されつつある。一方で同じ遺伝子型でも変異の種類や領域によって治療効果や予後に差があるなど十分に解明されていない点も多い。本研究では先天性 QT 延長症候群多施設登録 (厚生労働省研究班) データベースをもとに我が国における各遺伝子型 (LQT1~3) の遺伝子変異領域と予後、治療効果について検討した。

B. 研究方法

2005年~2012年までに遺伝子検査よりLQT1~3型と診断された合計1123例(発端者615例、家族508例)を登録し、心臓イベント(失神、心停止、心室細動)との関係を比較検討した。

本研究は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理原則、疫学研究に関する倫理指針、独立行政法人等個人情報保護法に基づく追記事項をはじめとする本邦における法的規制要件を遵守し実施した。

C. 研究結果

LQT1 (変異計84箇所、発端者:274、家族:248例)では212例に失神の既往があり、そのうち40

例(19%)が致死性(心停止、VF)イベントであった。72%の心事故は運動または水泳中で、情動ストレスや安静時の発作は5%以下であった。変異部位ではC末端の比ベ膜貫通領域の変異にイベントの発生が多く、特に致死性イベントはS4-S5 inner loop やS5-pore-S6の変異の患者に多くみられた。β遮断薬内服後のイベントは18例/184例(10%)に認め、その72%はS5-pore-S6部位の変異であった。

LQT2 (変異計172箇所、発端者:275、家族:214例)では239例に失神の既往があり、そのうち66例(28%)が致死性イベントであった。心事故の誘因に運動(11%)は少なく、6割以上が情動ストレス(33%)か安静・睡眠中(29%)で、致死性イベントの半数は安静・睡眠中であった。β遮断薬後も35例/178例(20%)に失神を認めその40%は致死性イベントであった。イベントはS5-pore-S6の変異の患者はそれ以外の変異よりも多く、かつ治療抵抗性であった。

LQT3 (変異計37箇所、発端者:66、家族51例)では34例が失神の既往あり、そのうち15例(44%)は致死性イベントであった。心事故は安静・睡眠中(55%)や情動ストレス時(21%)に多く、運動中(10%)は少ない。93%の致死性イベントは安静・睡眠中に生じており、その多くが初回発作であった。発端者、QT時間、S5-S6変異が独立した予後規定因子であるが、致死性イベン

トに対しては S5-S6 変異がそれ以外の変異の 7.3 倍の危険を認めた。

D. 考察

遺伝子型と心イベント

日本人の登録研究では LQT1~3 の遺伝子型が判明した 1100 例の約半数が発端者で残りが家族であった。各遺伝子型の頻度は LQT1:2:3 型が 4:4:1 の割合で概ねこれまでの報告通りであった。初回心事故の発症年齢は LQT1 型が LQT2、LQT3 型に比べて若く、LQT1 患者では 20 歳以降の初回発症は比較的少ないとされているが、日本人のデータでも LQT1 患者の初回心イベントは平均 13 歳と LQT2 (19 歳)、LQT3 (17 歳) に比べて若年であった。

生涯心事故発生率については、Zareba らは LQT1、LQT2 型で LQT3 型に比べ高いと報告しているが、Priori らは LQT1 型では非浸透患者が多く、LQT2、LQT3 型の心事故発生率が高いとしている。我々の登録研究では心事故全体の発生頻度は LQT2 (50%)、LQT1 (43%)、LQT3 (30%) の順に多いが、一方で心停止や心室細動などの致死性イベントの割合は LQT3 (44%)、LQT2 (27%)、LQT1 (19%) と LQT3 型が高い。すなわち LQT3 型ではイベントの頻度は比較的少ないものの一旦生じたとき重篤で、致死的な心事故の危険性は LQT3 型で高いといえる。

心イベントのきっかけは、LQT1 型は運動中が 70% と最も多く、LQT2 型では突然の覚醒や感情ストレスが 35%、睡眠中や安静時が 35%、LQT3 型では 55% が睡眠・安静時であり、概ねこれまでの報告同様であった。

遺伝子変異部位、変異タイプによる重症度評価

LQT1 型では、*KCNQ1* 遺伝子上の変異部位、変異タイプ、変異の機能異常が重症度に及ぼす影響が検討されている。変異部位別では、膜貫通領域 (transmembrane) に変異を有する LQT1 患者は C 末端 (C-terminus) 領域に変異を有する LQT1 患者に比べて心事故発生率が有意に高く、QT 時間も有意に長いことが報告されている。また、変異タイプの約 80% はミスセンス変異であるが、ミスセンス変異を有する患者は非ミスセンス変異を有する患者に比べて有意差は認めないが心事故発生率が高いとも言われる。さらに機能的に dominant negative effect を示す LQT1 患者はそれ以外の LQT1 患者に比べて、心事故発生率が高いことも報告されている。

LQT2 型でも、*KCNH2* 遺伝子上の変異部位と変異タイプを含めた重症度評価が報告されており、膜貫通 pore 領域のミスセンス変異患者が最も重症であるが、C 末端領域に変異を有する患者では、ミスセンス変異に比べてフレームシフト変異やナンセンス変異などのノンミスセンス変異の方が重症であることも明らかとなった。日本人の登録研究におい

ても変異部位と重症度、予後について検討を行っているが LQT1,2 と概ねこれまでの報告と同様の結果が得られている。

LQT3 型では LQT1,2 に比べて症例数も少なく、さらに LQT3 の原因遺伝子である *SCN5A* は LQT3 以外に Brugada 症候群や進行性心臓伝導障害 (PCCD) など多彩な表現型を呈することもあり、その変異部位と予後との関係は十分検討されていなかった。我々が日本人の登録研究から行った検討では、LQT3 型のセグメント 5-6 間の pore 領域における変異では、それ以外の場所に比べて明らかに致死性の心イベントが多い結果が得られた。

今後は遺伝子型にとどまらず、各遺伝子型の変異部位や変異タイプなどを考慮した治療が行われていくものと考えられる。またいわゆる hot spot と呼ばれる一部の遺伝子変異部位では非常に多数の家系、患者が見つかることがある。特に LQT1 では *KCNQ1* 遺伝子上の一部の変異部位に多くの症例が見つかり、これは欧米からの報告と必ずしも一致せず人種の違いが影響している可能性もある。日本人の LQT1 ではこのような hot spot の変異はその他の変異部位に比べてイベント発生頻度が高い可能性がある。

E. 結論

先天性 LQTS では、遺伝子診断率の向上 (50-70%) により、遺伝子型と表現型との関連や、さらに同じ遺伝子型でも変異部位別の重症度の違いが検討され、遺伝子型のみならず変異部位による特異的な診断・治療方法の選択が可能になりつつある。しかしながら同じ遺伝子異常を有している家族でも、心事故の発症リスクに差が認められることも珍しくなく、遺伝子の変異だけで全てが説明可能なわけではない。今後は年齢、性差や遺伝子多型の存在など様々な修飾因子を考慮し、それに基づく個別リスク評価と治療法の選択が可能となると思われる。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Bezzina CR, Barc J, Mizusawa Y, Remme CA, Gourraud JB, Simonet F, Verkerk AO, Schwartz PJ, Crotti L, Dagradi F, Guicheney P, Fressart V, Leenhardt A, Antzelevitch C, Bartkowiak S, Schulze-Bahr E, Zumhagen S, Behr ER, Bastiaenen R, Tfelt-Hansen J, Olesen MS, Kääh S, Beckmann BM, Weeke P, Watanabe H, Endo N, Minamino T, Horie M, Ohno S, Hasegawa K, Makita N, Nogami A, Shimizu W, Aiba T, Froguel P, Balkau B, Lantieri O, Torchio M, Wiese C, Weber D, Wolswinkel R, Coronel R, Boukens BJ,

- Bézieau S, Charpentier E, Chatel S, Despres A, Gros F, Kyndt F, Lecointe S, Lindenbaum P, Portero V, Violleau J, Gessler M, Tan HL, Roden DM, Christoffels VM, Le Marec H, Wilde AA, Probst V, Schott JJ, Dina C, Redon R. Common variants at SCN5A-SCN10A and HEY2 are associated with Brugada syndrome, a rare disease with high risk of sudden cardiac death. *Nat Genet* 2013 Sep;45(9):1044-9.
2. Kawakami T, Aiba T, Yamada T, Okayama H, Kazatani Y, Konishi K, Nakajima I, Miyamoto K, Yamada Y, Okamura H, Noda T, Satomi K, Kamakura S, Makita N, Shimizu W. Variable expressivity of phenotype in a frameshift mutation of cardiac sodium channel SCN5A. *J Arrhythmia* 2013;29: 291-295.
 3. Kamakura T, Kawata H, Nakajima I, Yamada Y, Miyamoto K, Okamura H, Noda T, Satomi K, Aiba T, Takaki H, Aihara N, Kamakura S, Kimura T, Shimizu W. Significance of non-type 1 anterior early repolarization in patients with inferolateral early repolarization syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(17):1610-8.
 4. Nakano Y, Chayama K, Ochi H, Toshishige 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, Ohno 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 Genet*. 2013;9(4):e1003364.
2. 学会発表
 1. Aiba T, Toyoda F, Makita N, Matsuura H, Makimoto H, Yamagata K, Horie M, Fukushima N, Ogawa S, Aizawa Y, Ohe T, Kusano F K, Yamagishi M, TanakT, Makiyama T, Yoshinaga M, Hagiwara N, Sumitomo N, KamakuraS, Shimizu W. Biophysical Properties of Na Channel in the S5-S6 High Risk LQT3 Mutations of the Long QT Syndrome. *AHA* 2012
 - 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
なし

遺伝性不整脈のゲノム広域解析アプローチによる原因探索に関する研究

研究分担者 関根章博 国立循環器病研究センター ゲノム遺伝子学 客員部長

研究要旨

Brugada症候群の新規遺伝要因を探索するために、既知原因遺伝子を保有しない6小家系32人のexome解析を、原因不明type1以上の重症度を有する個々80検体 (vs一般集団約2,000例) のGWAS (Omni2.5M) による相関解析を実施し、前者と統合したが、約300座位程度の候補座位に絞れたが、原因の特定に至らなかった。ただ、本試験を通じて、Brugada症候群には多くの原因座位の存在が推察され、これを打開するために、今後は検体数を増加し、大家系を集めての解析が有効であることが判明した。

A. 研究目的

遺伝性の疑いの高い重篤な不整脈、特にBrugada症候群を中心にAF、LQT、SQT、IVF、AVB、ALQTS、CCDの新規原因遺伝子の探索をゲノム広域解析を用いて実施する。

B. 研究方法

本研究事業を通じて収集された検体の中から、既に確立された原因遺伝子診断にて、原因不明と判定された症例についてゲノム広域解析を実施した。家系検体については広域exon解析をIllumina社のexonキャプチャーを用いてpair-end法によるシーケンスをHiSEQ1000にてcoverage 100を目指して実施した、一方、個々の検体については、Illumina社Omni2.5MchipによるGWAS (Genome-Wide Association Study) にて行い、既に所持する約2,000例の一般集団を対照して相関解析を行った。なお、解析対象となった家系は以下の通りである。

Brugada症候群 (6家系、32人)

< +80例の個々検体 >

AF (5家系、16人)

LQT (1家系、3人)

SQT (4家系、10人)

IVF (2家系、8人)

AVB (2家系、5人)

ALQTS (2家系、5人)

CCD (1家系、3人)

一方、試験開始前から新規原因遺伝子の探索は困難が予想されていたので、解析の戦略は家系と個々検体の解析を統合して行う計画とした (以下)。

家系解析(exon seq.)

↓

個々検体の解析 (Omni2.5M chip)

↓

両者共有する座位の特定

↓

ホームデータベース・公開情報から
common多型の除去

↓

原因座位の絞り込み

(倫理面への配慮)

ゲノム研究については三省合同指針を遵守した倫理申請ならびに承認を得た上で、患者さんの同意の下、実施した。検体および診療情報等、研究に用いる試料・情報については個人識別情報 (氏名、住所、電話番号等) を匿名化の上で研究に用いた。また、次世代シーケンサーおよび計算機・データサーバーについてはインターネット非接続下にて複数の施錠可能な部屋および立入り管理の行える研究室内で実施して、限られた研究メンバーによる閲覧のみとしてあるので (複製できない)、盗難・漏洩・紛失に伴う被害は著しく低い環境下で研究を遂行している。

C. 研究結果

Brugada症候群については、type1以上の重症度を有する個々80検体を疾患群とし、既に所持する一般集団 (対照群) 1,998例との相関解析を実施した結果、 p 値 $>10^{-8}$ 以下の候補遺伝子座が約1,000となり、候補の絞り込みはできなかった。一方、Brugada症候群を有する6家系、32人の全exonシーケンスによるノンパラメトリック家系解析を実施し、前記相関解析の結果と統合した結果、候補座位は約300に絞られたが、特定は困難であった。

一方、同様にAF、LQT、SQT、IVF、AVB、ALQTS、CCDの広域exonシーケンスを用いたノンパラメトリック家系解析も候補座位の絞り込みはできな

かった。

D. 考察

Brugada症候群について、原因不明（SCN5A遺伝子等を原因としない）のtype1以上の重症度を有する個々80検体（vs 約2,000例の対照群）を用いた相関解析と、家族集積性のある6小家系の解析を併用しても原因座位の特定には繋がらなかった。そこで、Brugada症候群の表現型に沿って相関解析を実施、つまり、「失神あり」あるいは「VFあり」の表現型をCaseとして相関解析を実施し、さらに、家系解析結果を組合わせたが、それでも原因の特定には至らなかった。また、発症には性差が知られ（罹患浸透率に性差が生じる）、特に女性では発症に至らないケースが存在することから、女性を解析から除外したが、原因遺伝子の同定には至らなかった。これらのことから、今後は検出力を向上させるため、検体数を追加し、大家系の集積に取り組む必要があると推察された。

E. 結論

今回実施した解析から原因遺伝子の絞り込みは出来なかった。本来、遺伝性の高い疾患の場合、原因が速やかに同定できる場合と出来ない場合に分割される。その理由は、同じ疾患でも原因が2~3に限られる場合（1遺伝子が罹患をほぼ決定付けるが、家系毎で原因が2~3に分かれるという意味）と、家系毎に原因が異なり、より以上の複数の原因が存在する場合であり、後者では原因の同定が難しく、打開するには、①検出力を向上させるために検体数を増加させる、②より多くの家系内調査対象者を増やして、小家系を大家系にして家系内で解析できる体制にすることで検出力を向上させ、原因が同定する方法がある。本取組み前はこのことすら予想できなかったが、本トライアルを通じて、Brugada症候群では相当数の原因座位が存在することが推察された。今後の取組みにあたっては、①、②を揃えた上で取り組む必要があるが、すでに着手した。なお、複数の原因座位が存在することは、これまでの研究でSCN5A遺伝子以外の決定的な遺伝子が同定されないことから肯定され、新たな取組みが必要であることを確信した。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Tabara Y, Sekine A, et al.: Airflow limitation in smokers is associated with arterial stiffness: the Nagahama Study. *Atherosclerosis*. 232:59-64, 2014
2. Nakata I, Sekine A, et al.: Association between the cholesteryl ester transfer protein gene and polypoidal choroidal vasculopathy. *Invest*

Ophthalmol Vis Sci. 54:6068-6073, 2013

3. Nakata I, Sekine A, et al.: Prevalence and characteristics of age-related macular degeneration in the Japanese population: the Nagahama study. *Am J Ophthalmol*. 156:1002-1009, 2013
4. Yamazaki T, Sekine A, et al.: Mastication and risk for diabetes in a Japanese population: a cross-sectional study. *PLoS One*. 8:e64113, 2013
5. Tabara Y, Sekine A, et al.: Association of Longer QT Interval With Arterial Waveform and Lower Pulse Pressure Amplification: The Nagahama Study. *Am. J. Hypertens*. 26: 973-980, 2013
6. Tabara Y, Sekine A, et al.: Increased aortic wave reflection and smaller pulse pressure amplification in smokers and passive smokers confirmed by urinary cotinine levels: The Nagahama Study. *Int. J. Cardiol.*, 2013
7. Yoshimura K, Sekine A, et al.: Prevalence of postmicturition urinary incontinence in Japanese men: Comparison with other types of incontinence. *Int. J. Urol.*, 2013
8. Kitamoto A, Sekine A, et al.: NUDT3 rs206936 is associated with body mass index in obese Japanese women. *Endocr. J*. 60:991-1000, 2013
9. Kitamoto T, Sekine A, et al.: Genome-wide scan revealed that polymorphisms in the PNPLA3, SAMM50, and PARVB genes are associated with development and progression of nonalcoholic fatty liver disease in Japan. *Hum. Genet*. 132:783-92, 2013
10. Hotta K, Sekine A, et al.: Replication study of 15 recently published Loci for body fat distribution in the Japanese population. *J. Atheroscler. Thromb*. 20:336-350, 2013

2. 学会発表

1. 関根章博：“WG Sの実際について”、ヒト生物資源研究会設立記念シンポジウム ゲノムシークエンسとバイオバンク、東京、（2013年1月）
2. Sekine A.：“Establishment of an accurate genome sequencing method combining next generation short-read (Hisq, Miseq) and long-read (PacBio) sequencers”, Okinawa International Project for Construction of Intellectual Cluster and Industrybased on Advanced Genomic Research., Okinawa Japan, (2013.11.5)

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（原因遺伝子が同定されれば申請予定）
2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

セマフォリン 3A 遺伝子変異と関連する特発性心室細動発症の分子病態メカニズムの解明

研究分担者 中野由紀子 広島大学医歯薬学総合研究科 循環器内科 助教

研究要旨

心室細動発症における自律神経の関与が報告されてきた。心交感神経の抑制因子であるセマフォリン3A (*SEMA3A*)遺伝子と特発性心室細動の関連について検討した。特発性心室細動83例と健常人2958人において*SEMA3A*遺伝子の検討を行い、特発性心室細動症例では*SEMA3A*遺伝子SNP I334V (rs138694505A>G)の保因率が有意に高いことを発見した。(リスクアレル15.7% vs 5.6%, P=0.0004, OR 3.08, 95%CI 1.67-5.7)。 *SEMA3A*遺伝子I334Vにより、心臓の神経支配の変容が起こり特発性心室細動の発症に関与していることを推測した。

A. 研究目的

特発性心室細動は心臓突然死の重要な原因であるが、その分子レベルでの発症機構は明らかにされていない部分も多い。心室細動発症における自律神経の関与が報告されてきた^{1,2}。セマフォリン 3A (*SEMA3A*)は、心内膜・心外膜への交感神経分布の抑制因子であり、*SEMA3A* ノックアウトマウスや過剰発現マウスでは心臓での自律神経が無秩序となり、突然死を起こすことが報告されている³。我々の目的は、*SEMA3A* 遺伝子と特発性心室細動の関連について検討することである。

B. 研究方法

Region	IVF			control			Odds ratio	95%CI	P*	P _{adj} [†]
	AA	AG	GG	AA	AG	GG				
Western Japan	41	3	0	1941	162	1	3.9	1.0-6.7	0.007	
	88.9%	11.3%	0.0%	93.0%	5.0%	0.0%				
Eastern Japan	25	0	0	630	60	2	3.5	1.0-8.0	0.008	
	83.3%	10.4%	0.0%	93.2%	6.6%	0.2%				
Combined [‡]							3.08	1.67-5.70	0.0004	0.06

¹*SEMA3A*: semaphorin 3A, ²ICD: unexplained cardiac arrest.
³The value of all inquires test in dominant model.
⁴Recall of Random Day test.
⁵Combined meta-analysis was performed using the Mantel-Haenszel method.

当院と滋賀医科大学・長崎大学・新潟大学・国立循環器病センターでエントリーした特発性心室細動 83 例と健常人 2958 人において *SEMA3A* 遺伝子のリシークエンスを行った。*SEMA3A* 遺伝子の SNP の有無による、臨床的特徴、心電図や心室遅延電位の各指標、右心室生検組織における心臓交感神経分布の違いについて検討を行った。鶏胎生交感神経節と *SEMA3A* 遺伝子の SNP

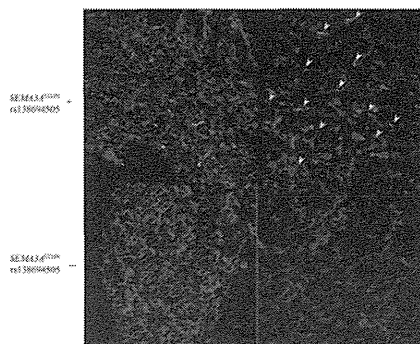
を発現させた HEK 細胞の共培養を行い、交感神経の伸長の程度の比較を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は、学内のヒトゲノム・遺伝子解析研究審査を受けて認可されており、定期的な審査も受けている。被験者の血液は、分析前に個人情報情報を削り、かわりに新しく符号をつけ、被験者との符号を結びつける対応表は広島大学循環器内科にて厳重に保管している。方法は個人情報管理者のみがアクセス可能なスタンドアローンのパーソナルコンピューターのハードディスクに保存し鍵のかかる、研究室に保存している。倫理委員会での承認状況：広島大学：不整脈および高血圧疾患における遺伝子異常の検索(承認番号: 医倫ヒ-52)

C. 研究結果

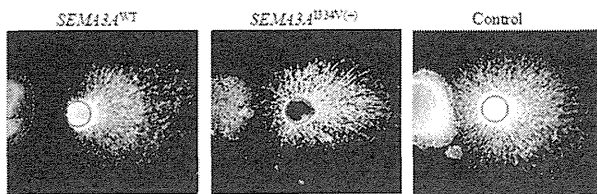
特発性心室細動症例では *SEMA3A* 遺伝子 SNP I334V (rs138694505A>G)の保因率が有意に高いことを発見した。(リスクアレル15.7% vs 5.6%, P=0.0004, OR 3.08, 95%CI 1.67-5.7)。



*SEMA3A*遺伝子I334Vを有する症例では、右心室心内膜生検組織で、通常は心外膜側にしか存在しないはずの心臓交感神経が心内膜側まで延長し交感神経分布の異常をきたしていた。

(*SEMA3A*遺伝子I334Vを有する症例、図上では交感神経THの心内膜側への発現が認められる。図の緑がanti TH、赤がVinculin)

In vitroの実験においても、*SEMA3A*遺伝子



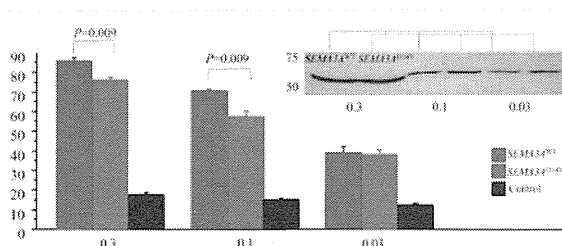
I334Vを発現させたベクターを鶏胎生交感神経節と共培養すると、I334Vを有さない正常のもの(WT)よりも神経伸長の抑制作用が弱くなっていることを明らかにした。

左: *SEMA3A*遺伝子wild typeでは神経伸長が抑制されている。

中: *SEMA3A*遺伝子I334V(+)では神経伸長抑制作用が低下している。

右: コントロールベクターでは神経伸長を抑制するものがないので神経は各方向に伸長していることを明らかにした。

各図共、左が*SEMA3A*遺伝子発現させたHEK細胞、右は交感神経節(dorsal root ganglion, DRG) 途絶した神経の数の割合を定量したところ、同様に*SEMA3A*遺伝子I334V(+)ではwild typeよりも神経の伸長抑制作用が低下していた。



D. 考察

今回の検討で、ヒト心臓において、*SEMA3A*遺伝子I334Vにより、心臓の神経支配の変容が起こり特発性心室細動の発症に関与していることを推測した。

特発性心室細動は蘇生された心室細動症例のうちで器質的心疾患を有する症例やチャンネル病などが除外されて初めて診断される疾患であり、心電図的診断などあらかじめの診断が出来ない疾患である。これまで特発性心室細動に関する遺伝子としてKCNJ8遺伝子やDPP6遺伝子の報告がされているが、その報告は少ない^{5,6}。

今回我々は、心室細動の発症と自律神経の関与が広く知られていることより、交感神経伸長抑制因子である*SEMA3A*遺伝子に着目した。

*SEMA3A*は心臓交感神経の伸長を抑制し心内膜側には神経が伸長しないようにして、心内膜、心外膜の神経分布勾配を保っている。*SEMA3A*を過剰発現させても、欠損させても、神経分布のバランスを崩し、突然死することが報告されている³。今回、日本の色々なエリアからの特発性心室細動症例と健常人の比較において、*SEMA3A*遺伝子I334Vが特発性心室細動症例において有意に多いことが明らかになった。実際、I334Vを有する特発性心室細動症例では、心臓交感神経分布の異常を認めており、in vitroの実験でも、I334はWTよりも心系伸長抑制作用が減弱しており、この遺伝子の異常が特発性心室細動発症および病態に関与している可能性がある。

この結果は我々の知る限り世界初であり、今後の特発性心室細動の病態解明および、心臓突然死の予防という観点において大変有意義である

関連文献

- Smith ML, Hamdan MH, Wasmund SL, Kneip CF, Joglar JA, et al. (2010). High-frequency ventricular ectopy can increase sympathetic neural activity in humans. *Heart Rhythm* 7: 497–503.

2. Nishisato K, Hashimoto A, Nakata T, Doi T, Yamamoto H, et al. (2010). Impaired cardiac sympathetic innervation and myocardial perfusion are related to lethal arrhythmia quantification of cardiac tracers in patients with ICDs. *J Nucl Med* 51: 1241–1249.
 3. Ieda M, Kanazawa H, Kimura K, Hattori F, Ieda Y, et al. (2007). *Sema3A* maintains normal heart rhythm through sympathetic innervation patterning. *Nature Med* 13: 604–612.
 4. Haissaguerre M, Chatel S, Sacher F, Weerasooriya R, Probst V, et al. (2009). Ventricular fibrillation with prominent early repolarization associated with a rare variant of *KCNJ8/KATP* channel. *Cardiovasc Electrophysiol* 20: 93–98.
 5. Alders M, Koopmann TT, Christiaans I, Postema PG, Beekman L, et al. (2009). Haplotype-sharing analysis implicates chromosome 7q36 harboring *DPP6* in familial idiopathic ventricular fibrillation. *Am J Hum Genet* 84: 468–476.
- G. 研究発表
1. 論文発表
 1. 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* 2013;9(4):e1003364.
 2. Tokuyama T, Nakano Y, Awazu A, Uchimura-Makita Y, Fujiwara M, Watanabe Y, Sairaku A, Kajihara K, Motoda C, Oda N, Kihara Y. Deterioration of the circadian variation of heart rate variability in Brugada syndrome may contribute to the pathogenesis of ventricular fibrillation. *J Cardiol*. 2014; S0914-5087
2. 学会発表
1. Nakano Y, et al.: Nonsynonymous Polymorphism in *Semaphorin 3A* as a Risk Factor for Human Unexplained Cardiac Arrest with Documented Ventricular Fibrillation. AHA 2013. Dallas, USA. 2013.11. 18.
- 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
なし
 3. その他
なし

家族歴を有する心房細動症例における心房細動の電気生理学的機序に関する研究

研究分担者 宮内靖史 日本医科大学内科学(循環器内科学) 准教授

研究要旨

心房細動のカテーテル心筋焼灼術施行症例を調査、家族歴を有する頻度は1.4%、機序は家族性心房細動症例の報告と同様に肺静脈以外の心房異常自動能の頻度が高く、遺伝子異常を背景とする心房細動症例が想定以上に多いと考えられ遺伝子基盤に基づいたアプローチの重要性が示唆された。

A. 研究目的

心房細動(AF)の機序は症例毎に異なる。本研究では家族性AF症例におけるAFの電気生理学的特徴を検討する。

B. 研究方法

平成25年度に当施設で心房細動に対してカテーテル心筋焼灼術(CA)を行う器質的心疾患のない心房細動症例において家族歴(FH)を詳細に聴取し3親等以内の心房細動の有無を確認。CA時に判明したAFの機序を家族歴の有無で比較した。

(倫理面への配慮)

診療・治療への介入はなくプライバシーに十分に配慮した。

C. 研究結果

対象147例のうちAFのFHを有する症例は2例(1.4%)のみであったため過去6年前までさかのぼり15例を追加。FHを有する計17例はFHのない145例に比し有意に年齢が低く(54±11 vs. 64±10歳, p=0.003)、発作性AFの比率が有意に高かった(88% vs. 56%, p=0.009)。肺静脈に異常自動能を認めた症例は同等(88% vs. 86%)であったが、肺静脈および上大静脈以外の部位に異常自動能の発生する症例が有意に高かった(59% vs. 4%, p<0.0001)

D. 考察

家族性心房細動は稀と考えられている。当施設でのCA対象のAF症例の1.3%においてFHを有し、それらの電気生理学的特徴は過去に報告されている家族性AFにおける原因遺伝子(KCNE2, KCNJ2, KCNA5, SCN5A)の異常によってもたらされる可能性のある心房異

常自動能の占める頻度が高く、遺伝子異常によるAF症例の頻度は想定以上に高いことが示唆される。

E. 結論

遺伝子異常が発生に関与するAF症例はこれまでの想定以上に高くAF診療において遺伝子を基盤としたアプローチの重要性が示唆される。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Uetake S, Miyauchi Y, Shimizu W. et al. Frequency analysis of surface electrocardiograms in patients with persistent atrial fibrillation: Correlation with the intracardiac ECGs and implication radiofrequency catheter ablation. J Arrhythmia in press

2. 学会発表

1. Tsuboi I, Miyauchi Y, Hayashi M, Shimizu W. et al. Different response to intravenous adenosine for revealing arrhythmogenic foci between patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation undergoing catheter ablation. Circ J 2014, 78(Suppl 1)

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

なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
清水 渉	X 不整脈. 11. QT延長症候群	堀 正二, 永井良三	循環器疾患最新の治療 2014-2015	南江堂	東京	2014	305-308
清水 渉	QT延長症候群	山口 徹, 北原光夫, 福井次矢	『今日の治療指針』2014年版	医学書院	東京	2014	374-375
Shimizu W, Ackerman MJ	Chapter 50, Provocative (drug) testing in inherited arrhythmias.	Gussak I, Antzelevitch C, Wilde A, Powell B, Ackerman MJ, Shen WK	Electrical Diseases of the Heart (Second edition): Genetics, Mechanisms, Treatment, Prevention, Part IV. Clinical rhythmology: Diagnostic methods and tools	Springer	Oxford, UK	2014	in press
Shimizu W	Chapter 40, Acquired form of Brugada syndrome.	Gussak I, Antzelevitch C, Wilde A, Powell B, Ackerman MJ, Shen WK	Electrical Diseases of the Heart (Second edition): Genetics, Mechanisms, Treatment, Prevention, Part III. Secondary Hereditary and Acquired Cardiac Channelopathies, and Sudden Cardiac Death	Springer	Oxford, UK	2014	in press
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	矢崎義雄総編集	朝倉『内科学』	朝倉書店	東京	2013	424-428
堀江 稔	梗塞後不整脈	堀 正二, 永井良三	循環器疾患最新の治療 2014-2015	南江堂	東京	2014	77-81
堀江 稔	イオンチャンネル病としての心房細動	杉本恒明, 井上 博	不整脈2013	メディカルレビュー社	東京	2013	111-118

青沼和隆	カテーテル・アブレーション	山口 徹, 北原三夫, 福井次矢	今日の治療指針	医学書院	東京	2013	331-33
関口幸夫, 青沼和隆	緊急を要する不整脈の処置	井上 博, 許俊悦, 檜垣寛男, 代田浩之, 筒井裕之	今日の循環器疾患治療指針	医学書院	東京	2013	85-88
蒔田直昌	遺伝性不整脈研究の黎明期とその後の急速な展開	日本心電学会30周年記念誌編集委員会	日本心電学会30年の軌跡	日本心電学会	東京	2013	154-157
萩原誠久	不整脈源性右室心筋症	井上 博, 許俊鋭, 檜垣寛男, 代田浩之, 筒井裕之	今日の循環器疾患治療指針 第3版	医学書院	東京	2013	618-620
藤田 淳, 福田恵一	【心不全の最前線】 治す 心不全とiPS細胞の展望	福田恵一	Heart View	メジカルビュー社	東京	2014	101-105
関 倫久, 福田恵一	循環器疾患における再生医療の展望 循環器領域での再生医療の実践にむけて	福田恵一	循環器Plus	メディカルトリビューン	東京	2013	10-12
黒田裕介, 福田恵一	【iPSの樹立とその応用病態解析】 心疾患と疾患特異的iPS細胞	中畑龍俊	Medical Science Digest	ニューサイエンス社	東京	2013	518-521
岩本眞理, 住友直方, 高橋英子, 長嶋正實, 茂呂修平, 吉永正夫	心臓病に対する学校生活管理指導表の活用	長嶋正實	心疾患児 学校生活管理指導のしおり 学校・学校医用 平成24年改訂	学校保健会	東京	2013	7-11
堀米仁志, 高橋一浩	先天性QT延長症候群3型	小黒正榮	小児内科	東京医学社	東京	2013	1107-1110
堀米仁志	IV. 不整脈 QT延長症候群, QT短縮症候群	堀江康弘	小児科診療	診断と治療社	東京	2013	1779-1787
住友直方	WPW症候群	大関武彦, 古川漸, 横田俊一郎, 水口 雅	Electrical Diseases of the Heart (Second edition)	医学書院	東京	2013	502-503
阿部百合子, 住友直方	小児期不整脈の問題点	井上 博, 許俊英, 檜垣寛男, 代田浩之, 筒井裕之	今日の循環器疾患治療指針第3版	医学書院	東京	2013	264-268

住友直方	小児のPBLsとPALS,小児の不整脈	笠貫 宏, 野々木宏, 高木 厚	心肺蘇生・心血管救急ガイドブック,ガイドラインに基づく実践診療〈ポケット判〉	南江堂	東京	2013	24-27 115-118
田中敏博	循環器疾患と遺伝子異常 虚血性心疾患	矢崎義雄	朝倉内科学 第10版	朝倉書店	東京	2013	420-421
田中敏博	ゲノム解析テクノロジー	清水 渉	最新医学 致死性不整脈診療の最前線	最新医学社	大阪	2013	1520-1524
Morita H, Zipes DP, Wu J	Experimental Mechanisms of Arrhythmias in Brugada Syndrome	Wu J, Wu J	Sudden Death: Causes, Risk Factors and Prevention	Nova Science Publishers, Inc	NY,US A	2013	39-59
牧山 武	イオンチャネル病のすべて. 各論. QT短縮症候群	堀江 稔	医学のあゆみ	南江堂	東京	2013	773-780
牧山 武	致死性不整脈診療の最前線. 致死性不整脈診療各論. 家族性徐脈症候群	清水 渉	最新医学68号7巻	最新医学社	東京	2013	1611-1618
鎌倉史郎	心室細動	井上 博, 許俊鋭, 檜垣實男, 代田浩之, 筒井裕之	今日の循環器疾患治療指針	医学書院	東京	2013	226-228
鎌倉史郎	Brugada症候群	井上 博, 許俊鋭, 檜垣實男, 代田浩之, 筒井裕之	今日の循環器疾患治療指針	医学書院	東京	2013	232-235
相庭武司, 清水 渉	QT延長症候群: 遺伝子タイプ別の病態, 予後, 治療方法	堀江 稔	医学のあゆみ イオンチャネル病のすべて	医歯薬出版	東京	2013	766-772
相庭武司	後天性QT延長症候群	清水 渉	最新医学 致死性不整脈診療の最前線	最新医学社	大阪	2013	68-76
関根章博	内分泌代謝疾患のゲノム, エピゲノム解析	中尾一和	最新内分泌代謝学	診断と治療社	東京	2013	67-71
宮内靖史, 清水 渉	植え込み型除細動器 (ICD・CRTD) の現状と問題点	小室一成 佐地勉 坂田隆造 赤坂隆史	Annual Review 循環器	中外医学社	東京	2014	186-193

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>Shimizu W</u>	Editorial comment. Importance of clinical analysis in this era of new technology of molecular genetic screening.	J Am Coll Cardiol		In press	2014
<u>Yoshinaga M</u> , <u>Kucho Y</u> , <u>Sarantuya J</u> , <u>Ninomiya Y</u> , <u>Horigome H</u> , <u>Ushinohama H</u> , <u>Shimizu W</u> , <u>Horie M</u>	Genetic characteristics of children and adolescents with long-QT syndrome diagnosed by school-based electrocardiographic screening programs.	Circ Arrhythm Electrophysiol	7	107-112	2014
<u>Kokunai Y</u> , <u>Nakata T</u> , <u>Furuta M</u> , <u>Sakata S</u> , <u>Kimura H</u> , <u>Aiba T</u> , <u>Yoshinaga M</u> , <u>Osaki Y</u> , <u>Nakamori M</u> , <u>Itoh H</u> , <u>Sato T</u> , <u>Kubota T</u> , <u>Kadota K</u> , <u>Shindo K</u> , <u>Mochizuki H</u> , <u>Shimizu W</u> , <u>Horie M</u> , <u>Okamura Y</u> , <u>Ohno K</u> , <u>Takahashi MP</u>	A Kir3.4 mutation causes Andersen-Tawil syndrome by an inhibitory effect on Kir2.1.	Neurology	82	1058-1064	2014
<u>Bando S</u> , <u>Soeki T</u> , <u>Matsuura T</u> , <u>Niki T</u> , <u>Ise T</u> , <u>Yamaguchi K</u> , <u>Taketani Y</u> , <u>Iwase T</u> , <u>Yamada H</u> , <u>Wakatsuki T</u> , <u>Akaike M</u> , <u>Aiba T</u> , <u>Shimizu W</u> , <u>Sata M</u>	Congenital long QT syndrome with compound mutations in the KCNH2 gene.	Heart Vessels		In press	2014
<u>Shimizu W</u>	Clinical features of Brugada syndrome.	J Arrhythmia	29	65-70	2013
<u>Shimizu W</u>	Update of diagnosis and management in inherited cardiac arrhythmias.	Circ J	77	2867-2872	2013
<u>Nakashima K</u> , <u>Kusakawa I</u> , <u>Yamamoto T</u> , <u>Hirabayashi S</u> , <u>Hosoya R</u> , <u>Shimizu W</u> , <u>Sumitomo N</u>	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
<u>Iguchi K</u> , <u>Noda T</u> , <u>Kamakura S</u> , <u>Shimizu W</u>	Beneficial effects of cilostazol in a patient with recurrent ventricular fibrillation associated with early repolarization syndrome.	Heart Rhythm	10	604-606	2013
<u>Watanabe H</u> , <u>Ohkubo K</u> , <u>Watanabe I</u> , <u>Matsuyama TA</u> , <u>Ishibashi-Ueda H</u> , <u>Yagihara N</u> , <u>Shimizu W</u> , <u>Horie M</u> , <u>Minamino T</u> , <u>Makita N</u>	SCN5A mutation associated with ventricular fibrillation, early repolarization, and concealed myocardial abnormalities.	Int J Cardiol	65	e21-e23	2013

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, <u>Shimizu W</u> , 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	10	720-725	2013
Villafañe J, Atallah J, Gollob MH, Maury P, Wolpert C, Gebauer R, <u>Watanabe H</u> , <u>Horie M</u> , Anttonen O, Kannankeril P, Faulknier B, Bleiz J, <u>Makiyama T</u> , <u>Shimizu W</u> , Hamilton R, Young ML	Long-term follow-up of a pediatric cohort with short QT syndrome.	J Am Coll Cardiol	61	1183-1191	2013
Priori SG, Wilde AA, <u>Horie M</u> , Cho Y, Behr ER, Berul C, Blom N, Brugada J, Chiang CE, Huikuri H, Kannankeril P, Krahn A, Leenhardt A, Moss A, Schwartz PJ, <u>Shimizu W</u> , Tomaselli G, Tracy C	HRS/EHRA/APHRS Expert Consensus Statement on the Diagnosis and Management of Patients with Inherited Primary Arrhythmia Syndromes: Document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013.	Heart Rhythm	10	1932-1963	2013
Priori SG, Wilde AA, <u>Horie M</u> , Cho Y, Behr ER, Berul C, Blom N, Brugada J, Chiang CE, Huikuri H, Kannankeril P, Krahn A, Leenhardt A, Moss A, Schwartz PJ, <u>Shimizu W</u> , Tomaselli G, Tracy C	Executive summary: HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes.	Europace	15	1389-1406	2013
Priori SG, Wilde AA, <u>Horie M</u> , Cho Y, Behr ER, Berul C, Blom N, Brugada J, Chiang CE, Huikuri H, Kannankeril P, Krahn A, Leenhardt A, Moss A, Schwartz PJ, <u>Shimizu W</u> , Tomaselli G, Tracy C	Executive summary: HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes	J Arrhythmia	E-pub	September 6,doi:10.1016/j.joa.2013.07.002	2013

<p>Bezzina CR, Barc J, Mizusawa Y, Remme CA, Gourraud JB, Simonet F, Verkerk AO, Schwartz PJ, Crotti L, Dagradi F, Guicheney P, Fressart V, Leenhardt A, Antzelevitch C, Bartkowiak S, Schulze-Bahr E, Zumhagen S, Behr ER, Bastiaenen R, Tfelt-Hansen J, Olesen MS, Kääh S, Beckmann BM, Weeke P, <u>Watanabe H</u>, Endo N, Minamino T, <u>Horie M</u>, Ohno S, Hasegawa K, <u>Makita N</u>, Nogami A, <u>Shimizu W</u>, <u>Aiba T</u>, Froguel P, Balkau B, Lantieri O, Torchio M, Wiese C, Weber D, Wolswinkel R, Coronel R, Boukens BJ, Bézieau S, Charpentier E, Chatel S, Despres A, Gros F, Kyndt F, Lecointe S, Lindenbaum P, Portero V, Violleau J, Gessler M, Tan HL, Roden DM, Christoffels VM, Le Marec H, Wilde AA, Probst V, Schott JJ, Dina C, Redon R</p>	<p>Common variants at SCN5A-SCN10A and HEY2 are associated with Brugada syndrome, a rare disease with high risk of sudden cardiac death.</p>	<p>Nat Genet</p>	<p>45</p>	<p>1044-1049</p>	<p>2013</p>
<p>Duchatelet S, Crotti L, Peat RA, Denjoy I, Itoh H, Berthet M, Ohno S, Fressart V, Monti MC, Crocamo C, Pedrazzini M, Dagradi F, Vicentini A, Klug D, Brink PA, Goosen A, Swan H, Toivonen L, Lahtinen AM, Kontula K, <u>Shimizu W</u>, <u>Horie M</u>, George AL, Trégouët DA, Guicheney P, Schwartz PJ</p>	<p>Identification of a KCNQ1 Polymorphism Acting as a Protective Modifier against Arrhythmic Risk in Long QT Syndrome.</p>	<p>Circ Cardiovasc Genet</p>	<p>6</p>	<p>354-361</p>	<p>2013</p>

Kamakura T, Kawata H, Nakajima I, Yamada Y, Miyamoto K, Okamura H, Noda T, Satomi K, <u>Aiba T</u> , Takaki H, Aihara N, <u>Kamakura S</u> , Kimura T, <u>Shimizu W</u>	Significance of Non-Type 1 Anterior Early Repolarization in Patients with Inferolateral Early Repolarization Syndrome.	J Am Coll Cardiol	62	1610-1618	2013
<u>Nakano Y</u> , Chayama K, Ochi H, Toshishige 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, <u>Watanabe H</u> , Endo N, <u>Aiba T</u> , <u>Shimizu W</u> , Ohno S, <u>Horie M</u> , Arihiro K, Tashiro S, <u>Makita N</u> , Kihara Y	A nonsynonymous polymorphism in semaphorin 3A as a risk factor for human unexplained cardiac arrest with documented ventricular fibrillation.	PLoS Genet	9	e1003364	2013
Kawata H, <u>Morita H</u> , Yamada Y, Noda T, Satomi K, <u>Aiba T</u> , Isobe M, Nagase S, Nakamura K, Fukushima Kusano K, Ito H, <u>Kamakura S</u> , <u>Shimizu W</u>	Prognostic significance of early repolarization in inferolateral leads in Brugada patients with documented ventricular fibrillation: A novel risk factor for Brugada syndrome with ventricular fibrillation.	Heart Rhythm	10	1161-1168	2013
Kawakami H, <u>Aiba T</u> , Yamada T, Okayama H, Kazatani Y, Konishi K, Nakajima I, Miyamoto K, Yamada Y, Okamura H, Noda T, Satomi K, <u>Kamakura S</u> , <u>Makita N</u> , <u>Shimizu W</u>	Variable phenotype expression with a frameshift mutation of the cardiac sodium channel gene SCN5A.	J Arrhythmia	29	291-295	2013
<u>Yoshinaga M</u> , Ushinohama H, Sato S, Tauchi N, <u>Horigome H</u> , Takahashi H, <u>Sumitomo N</u> , Kucho Y, Shiraishi H, Nomura Y, <u>Shimizu W</u> , Nagashima M	Electrocardiographic screening of 1-month-old infants for identifying prolonged QT intervals.	Circ Arrhythm Electrophysiol	6	932-938	2013

Dochi K, <u>Watanabe H</u> , Kawamura M, Miyamoto A, Ozawa T, Nakazawa Y, Ashihara T, Ohno S, Hayashi H, Ito M, Sakazaki H, Kawata H, Ushinohama H, Kaszynski RH, Minamino T, <u>Sumitomo N</u> , <u>Shimizu W</u> , <u>Horie M</u>	Flecainide reduces ventricular arrhythmias via a mechanism that differs from that of β -blockers in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia.	J Arrhythmia	29	255-260	2013
Wu J, Naiki N, Ding WG, Ohno S, Kato K, Zang WJ, Delisle BP, Matsuura H, <u>Horie M</u>	A molecular mechanism for adrenergic-induced long QT Syndrome.	J Am Coll Cardiol		In press	2014
Kato K, <u>Makiyama T</u> , Wu J, Ding W-G, Kimura H, Nauki N, Ohno S, Itoh H, Nakanishi T, Matsuura H, <u>Horie M</u>	Cardiac channelopathies associated with infantile fatal ventricular arrhythmias, from the cradle to the bench.	J Cardiovasc Electrophysiol	25	66-73	2014
Bartos DC, Giudicessi JR, Tester DJ, Ackerman MJ, Ohno S, <u>Horie M</u> , Gollob MH, Burgess DE, Delisle BP	A KCNQ1 Mutation Contributes to the Concealed Type 1 Long QT Phenotype by Limiting the Kv7.1 Channel Conformational Changes Associated with PKA Phosphorylation.	Heart Rhythm	11	459-468	2014
Araki A, Katsuno M, Suzuki K, Banno H, Suga N, Hashizume A, Mano T, Hijikata Y, Nakatsuji H, <u>Watanabe H</u> , <u>Makiyama T</u> , Ohno S, Fukuyama M, Morimoto S, <u>Horie M</u> , Sobue G	Brugada syndrome in spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA).	Neurology		In press	2014
Hasegawa K, Ohno S, Ashihara T, Itoh H, Ding WG, Toyoda F, <u>Makiyama T</u> , Aoki H, Nakamura Y, Delisle BP, Matsuura H, <u>Horie M</u>	A novel KCNQ1 missense mutation identified in a patient with juvenile-onset atrial fibrillation causes constitutively open IKs channels.	Heart Rhythm	11	67-75	2014
Zhou J, Ding WG, <u>Makiyama T</u> , Miyamoto A, Matsumoto Y, Kimura H, Tarutani Y, Zhao J, Wu J, Zang WJ, Matsuura H, <u>Horie M</u>	A Novel HCN4 Mutation, G1097W, is associated with atrioventricular block.	Circ J		In press	2014

Sakata S, Kurata Y, Li P, Notsu T, Morikawa K, Miake J, Higaki K, Yamamoto Y, Yoshida A, Shirayoshi Y, Yamamoto K, <u>Horie M</u> , Ninomiya H, Kanzaki S, Hisatome I	Instability of KCNE1-D85N that causes long QT syndrome: stabilization by verapamil.	PACE		In press	2014
Wang Q, Ohno S, Ding WG, Fukuyama M, Miyamoto A, Itoh H, Makiyama T, WuJ, Bai J, Hasegawa K, Shinohara T, Takahashi N, Shimizu A, Matsuura H, <u>Horie M</u>	Gain-of-Function KCNH2 Mutations in Patients with Brugada Syndrome.	J Cardiovasc Electrophysiol		In press	2014
Hasegawa K, Ohno S, Kimura H, Itoh H, <u>Makiyama T</u> , Yoshida Y, <u>Horie M</u>	Mosaic KCNJ2 Mutation in Andersen-Tawil syndrome: Targeted DeepSequencing is Useful for the Detection of Mosaicism.	Clinical Genetics		In press	2014
Smith JL, Reloj AR, Nataraj PS, Bartos DC, Schroder EA, Moss AJ, Ohno S, <u>Horie M</u> , Anderson CL, January CT, Delisle BP	Pharmacological Correction of Long QT-linked Mutations in KCNH2 (hERG) Increases the Trafficking of Kv11.1 Channels Stored in the Transitional ER.	Am J Physiol -Cell Physiol	305	C919-30	2013
Wang Q, Ohno S, Kato K, Fukuyama M, <u>Makiyama T</u> , Kimura H, Naiki N, Kawamura M, Hayashi H, <u>Horie M</u>	Genetic Screening of KCNJ8 in Japanese Patients with J-wave Syndromes or Idiopathic Ventricular Fibrillation.	J Arrhythmia	29	261-264	2013
<u>Horie M</u> , Ohno S	Genetic basis of Brugada syndrome.	J Arrhythmia	29	71-76	2013
Hayashi H, Murakami Y, <u>Horie M</u>	Pitfall of the meta-analysis regarding early repolarization pattern.	J Am Coll Cardiol	62	86	2013
Murakoshi N, <u>Aonuma K</u>	Epidemiology of arrhythmias and sudden cardiac death in Asia.	Circ J	77	2419- 2431	2013
Hiraoka M, Takagi M, Yokoyama Y, Sekiguchi Y, Aihara N, <u>Aonuma K</u> : Japan Idiopathic Ventricular Fibrillation Study Investigators	Prognosis and risk stratification of young adults with Brugada syndrome.	J Electrocardiol	6	279-283	2013
Sekiguchi Y, <u>Aonuma K</u> , Takagi M, Aihara N, Yokoyama Y, Hiraoka M: Japan Idiopathic Ventricular Fibrillation Study Investigators	New clinical and electrocardiographic classification in patients with idiopathic ventricular fibrillation.	J Cardiovasc Electrophysiol	24	902-908	2013

Doki K, Homma M, Kuga K, <u>Aonuma K</u> , Kohda Y	SCN5A promoter haplotype affects the therapeutic range for serum flecainide concentration in Asian patients.	Pharmacogenet Genomics	23	349-354	2013
Kawamura M, Ohno S, Naiki N, Nagaoka I, Dochi K, Wang Q, Hasegawa K, Kimura H, Miyamoto A, Mizusawa Y, Itoh H, <u>Makiyama T</u> , <u>Sumitomo N</u> , Ushinohama H, Oyama K, Murakoshi N, <u>Aonuma K</u> , <u>Horigome H</u> , Honda T, <u>Yoshinaga M</u> , Ito M, <u>Horie M</u>	Genetic background of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in Japan.	Circ J	77	1705-1713	2013
Takagi M, <u>Aonuma K</u> , Sekiguchi Y, Yokoyama Y, Aihara N, Hiraoka M; Japan Idiopathic Ventricular Fibrillation Study (J-IVFS) Investigators	The prognostic value of early repolarization (J wave) and ST-segment morphology after J wave in Brugada syndrome: multicenter study in Japan.	Heart Rhythm	10	533-539	2013
Murakoshi N, <u>Aonuma K</u>	Epidemiology of arrhythmias and sudden cardiac death in Asia.	Circ J	77	2419-2431	2013
JCS Joint Working Group	Guidelines for clinical cardiac electrophysiologic studies (JCS 2011)	Circ J	77	497-518	2013
Abe K, Machida T, <u>Sumitomo N</u> , Yamamoto H, Ohkubo K, Watanabe I, <u>Makiyama T</u> , Fukae S, Kohno M, Harrell DT, Ishikawa T, Tsuji Y, Nogami A, Watabe T, Oginosawa Y, Abe H, Maemura K, Motomura H, <u>Makita N</u>	Sodium channelopathy underlying familial sick sinus syndrome with early onset and predominantly male characteristics.	Circ Arrhythm Electrophysiol		In revision	2014