

201324071B

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）

遺伝性不整脈疾患の遺伝子基盤に基づいた  
病態解明と診断・治療法の開発に関する研究

平成24年度～平成25年度 総合研究報告書

研究代表者 清水 渉

平成26（2014）年5月



I. 総合研究報告書

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

日本医科大学内科学（循環器内科学）教授

清水 渉 . . . . . 1

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 . . . . . 22

III. 研究成果の刊行物・別刷り . . . . . 49

遺伝性不整脈疾患の遺伝子基盤に基づいた病態解明と診断・治療法の開発に関する研究

研究代表者 清水 渉 日本医科大学内科学（循環器内科学）教授

研究要旨

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

本研究の第一の目的は、各遺伝性不整脈疾患の遺伝子診断を施行し、遺伝子型、遺伝子変異、多型などの遺伝情報と臨床情報との関連を詳細に検討し、遺伝子基盤に基づいた患者管理と治療法を開発することである。2年間の研究期間中に、先天性 LQTS では、1123 例の世界的にも最大規模のデータベースとなった。また、各分担研究者により他の遺伝性不整脈疾患でも症例登録を追加し、Brugada 症候群 500 例、胎児・新生児期・小児期の先天性 LQTS (乳児突然死症候群も含む) 221 例、PCCD 78 例、家族性徐脈症候群 73 例、CPVT 80 例、SQTS 12 例、ERS 54 例、IVF 83 例、心房細動 (AF) 120 例のデータベースとなった。

第二の目的は、同定された変異の機能解析を行い、これを臨床にフィードバックしリスク層別化と個別化治療に応用することであり、一つの方法として、iPS 細胞由来心筋細胞を用いた機能解析がある。研究期間中、先天性 LQTS 7 例、Brugada 症候群 1 例、先天性 LQTS/Brugada 合併 1 例、PCCD 2 例、CPVT 2 例、ERS 2 名の計 15 例の患者から iPS 細胞を作製し、分化誘導した心筋細胞の機能解析を行い、不整脈発生機序を解明した。

第三の目的は、新たな原因遺伝子や遺伝的修飾因子の同定であり、研究期間中、家族集積性を認めるが変異が同定されていない先天性 LQTS、Brugada 症候群、PCCD、ERS 患者を対象として、次世代シーケンサを用いた Exome 解析を施行し、新規の原因遺伝子候補が同定された。また Brugada 症候群では、GWAS を施行し、新規の原因遺伝子候補として *SCN10A* と *HEY2* を同定した。

研究分担者	吉永正夫	鹿児島医療センター
堀江 稔	滋賀医科大学内科学講座	小児科 部長
	(呼吸器・循環器) 教授	堀米仁志 筑波大学医学医療系 小児教授
青沼和隆	筑波大学医学医療系	住友直方 日本大学医学部 小児科学系 准教授
	循環器内科 教授	田中敏博 東京医科歯科大学
蒔田直昌	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科	疾患バイオリソースセンター 教授
	分子遺伝学 教授	森田 宏 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科
萩原誠久	東京女子医科大学	先端循環器治療講座 教授
	循環器内科 教授	牧山 武 京都大学大学院医学研究科
福田恵一	慶應義塾大学	循環器内科学 助教
	循環器内科 教授	渡部 裕 新潟大学医歯学総合研究科

循環器内科 助教

林 研至 金沢大学大学院医薬保健研究域  
医学系 循環器内科学 助教

鎌倉史郎 国立循環器病研究センター  
臨床検査部 部門長

白石 公 国立循環器病研究センター  
小児循環器部 部長

宮本恵宏 国立循環器病研究センター  
予防健診部 部長

相庭武司 国立循環器病研究センター  
心臓血管内科 医長

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

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

宮内靖史 日本医科大学内科学(循環器内科学)  
准教授

#### A. 研究目的

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

未然に予防、治療する上で大変重要な課題である。

本研究の第一の目的は、これまで蓄積された各遺伝性不整脈疾患データベースに加えて、さらに新規患者登録と遺伝子診断を施行し、遺伝子型、遺伝子変異、多型などの遺伝情報と臨床情報との関連を詳細に検討し、遺伝子基盤に基づいた患者管理と治療法を開発することである。申請者の清水、堀江、蒔田、萩原、福田、吉永、森田、牧山、渡部、林らは、H18 年以来、厚生労働科学研究費補助金による先天性 LQTS の登録研究 (『致死性遺伝性不整脈疾患の遺伝子診断と臨床応用』(H18-ゲノム- 一般 -002) : 主任研究者・清水、『先天性 QT 延長症候群の家族内調査による遺伝的多様性の検討と治療指針の決定』(H23-難治- 一般 -088) : 主任研究者・堀江) により、先天性 LQTS 患者の遺伝情報と臨床情報を含む世界的にみても最大規模のデータベースを有し、これまで国内外の多施設共同研究により遺伝子型あるいは遺伝子変異部位別のリスク階層化および特異的治療法の可能性について報告してきた (Shimizu & Horie, *Circ Res* 2011, Shimizu et al. *J Am Coll Cardiol* 2009)。また清水は、Brugada 症候群の登録研究 (H18-ゲノム- 一般 -002) で、遺伝情報を含むデータベースを有している。さらに鎌倉、青沼らは Brugada 症候群の調査研究 (H22-難治- 一般 -144: 主任研究者・青沼) から、日本人の Brugada 症候群は欧米人とは異なる予後を示すことを報告してきた (Kamakura, et al, *Circulation arrhythmia electrophysiol* 2009)。また、蒔田、鎌倉、堀米、吉永らはこれまで難治性疾患克服研究事業の主任研究者として PCCD、ERS、小児科領域の先天性 LQTS 患者の遺伝情報を含んだデータベースを蓄積し (H22-難治- 一般-145: 主任研究者・蒔

田、H23-難治- 一般-114: 主任研究者・鎌倉、H22-難治- 一般-053: 主任研究者・堀米)、その成果を報告してきた (Horigome, et al, Circulation arrhythmia electrophysiol 2010)。本研究班は、これらのデータベースをオールジャパン体制で共有しさらに発展させていくものとして開始された。

第二の目的は、同定された変異の機能解析を行い、これを臨床にフィードバックしリスク層別化と個別化治療に応用することである。これには従来、培養細胞を用いて遺伝子変異、多型の電気生理学的機能解析を施行し病態解明を行う方法と、遺伝子組み換え動物を用いて各疾患モデルを作製し、致死性不整脈の発生機序を検討する方法があった。一方、2007年に山中伸弥教授によって発見された iPS 細胞を活用した難治性疾患研究が世界的に急速な勢いで進んでいる。各遺伝性不整脈疾患患者の皮膚線維芽細胞や血液細胞より iPS 細胞を樹立し、これを心筋細胞に分化誘導し、直接この心筋細胞の機能解析を行うことにより、患者ごとのテーラーメイド治療や新たな病態解明が可能となった。これまでに、分担研究者の福田との共同研究により、先天性 LQTS、Brugada 症候群などの患者から iPS 細胞由来心筋細胞を作製し、その成果を報告してきたが(Egashira, et al, Cardiovasc Res 2012)、本研究ではさらにこれを積極的に推進していくことを目的とした。

第三の目的は、新たな原因遺伝子の同定や各疾患の発症に関与する遺伝的修飾因子の同定である。これには、家族集積性を認めるが変異が同定されていない各疾患について、次世代シーケンサを用いた網羅的全ゲノム解析や全エクソン (Exome) 解析、あるいはゲノムワイド関連解析 (GWAS) などの最新のアプローチ法を用い

て解析する方法がある。すでに田中、関根、蒔田との共同研究により、既報の原因遺伝子に変異の同定されない先天性 LQTS 患者で Exome 解析を開始していたが、本研究では積極的にこれを推進していくことを目的とした。

## B. 研究方法

### ・対象疾患

臨床的に診断の確定した、(1) 先天性 LQTS、(2) Brugada 症候群 (3) PCCD、(4) 家族性徐脈症候群、(5) CPVT、(6) SQTS、(7) ERS、(8) IVF、(9)心房細動 (AF)を対象とした。臨床診断は、清水、堀江、青沼、蒔田、萩原、福田、吉永、堀米、住友、森田、牧山、渡部、林、鎌倉、白石、相庭、中野、宮内が担当した

### ・研究計画

#### 1. 遺伝子変異、多型の同定

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

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

遺伝子変異の機能解析には、Xenopus 卵母細胞発現系による二電極膜電位固定法 (K<sup>+</sup>チャンネル)、またはリポフェクタミンを用いた HEK297 あるいは CHO 細胞への発現系による whole-cell パッチクランプ法 (K<sup>+</sup>チャンネル、Na<sup>+</sup>チャンネル) を用いて行い、電位依存性活性化、不活性化、脱活性化などを変異型と正常 (野生型) の細胞で比較実験を行った。また、薬剤に対する IC50 を正常チャンネルと比較し、薬剤によるチャンネルキネティクスの変化などを検討した。機能解析は、清水、相庭、堀江、蒔田、萩原、牧山、渡部、林、中野が担当した。また、同定された遺伝子基盤を背景に、清水、相庭、堀江、蒔田、牧山、渡部、萩原らの施設ですでに確立している動脈灌流心室筋切片標本や、遺伝子改変マウスを用いた遺伝性不整脈モデルを作成し、光マッピングなどを用いて致死性不整脈の発生機序を詳細に検討した。また、福田、牧山は、先天性 LQTS、Brugada 症候群、PCCD、CPVT、ERS 患者の皮膚線維芽細胞や血液細胞より iPS 細胞由来心筋細胞を作製し、これを心筋細胞に分化誘導し、直接この心筋細胞の機能解析を行った。

### 3. 次世代シーケンサを用いた新たな原因遺伝子と遺伝的修飾因子の同定

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

蒔田)。また、遺伝性不整脈疾患群と対照群で GWAS を施行し、未知の原因遺伝子を探求した(関根)。

#### (倫理面への配慮)

本研究は、ヘルシンキ宣言 (世界医師会)・ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 (平成 16 年文部科学省・厚生労働省・経済通産省告示第 1 号) に準拠して実施した。また本研究は、申請者・共同研究者がそれぞれの施設の倫理委員会の承認を得て行った。本研究では、インフォームド・コンセントの得られた患者から末梢血を採取し、ゲノム DNA を抽出する。患者の血液・ゲノム DNA などのサンプルは、氏名、生年月日、住所などの個人を特定できる情報を取り除き、代わりに患者識別番号でコード化によって、試料や情報の由来する個人を特定できなくする「匿名化」を行った。提供者と新たにつける符号との対応表は個別識別情報管理者が厳重に管理し、個人が特定できない状態で解析を行った。また、患者に遺伝子異常が確認された場合には、患者の同胞についても遺伝子検索をする必要があることがある。その場合にでも十分な説明と同意を得て遺伝子カウンセリングを行った。

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

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

3. 遺伝性不整脈疾患の病因解明のための遺伝子解析と日本国内多施設登録 研究計画変更 (H23年5月27日承認)

C. 研究成果

・研究班全体としての研究成果

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

清水、堀江、蒔田、萩原、福田、吉永、森田、牧山、渡部、林らは、H18年以来、厚生労働科学研究費補助金による先天性 LQTS の登録研究により、先天性 LQTS 患者の遺伝情報と臨床情報を含むデータベースを有し、これまで国内外の多施設共同研究により遺伝子型あるいは遺伝子変異部位別のリスク階層化および特異的治療法の可能性について報告してきた。また清水は、Brugada 症候群の登録研究で、すでに遺伝情報を含むデータベースを蓄積してきた。また青沼、蒔田、鎌倉、堀米、吉永らは、これまで難治性疾患克服研究事業の主任研究者として Brugada 症候群、PCCD、ERS、小児科領域の先天性 LQTS 患者の遺伝情報を含んだデータベースを蓄積し、その成果を報告してきた。本研究班は、これらのデータベースをオールジャパン体制で共有しさらに発展させていくものとして開始された。2年間 (H24、25 年度) の研究期間中に、先天性 LQTS では1123例の世界的にも最大規模のデータベースとなり(図1)、現在遺伝子型あるいは遺伝子変異部位別のリスク階層化および最適な治療法について解析中である (清水、相庭、図2)。

Brugada 症候群患者もさらに症例を追加し 500

図1 厚生労働科学研究班 (2006~2013年)

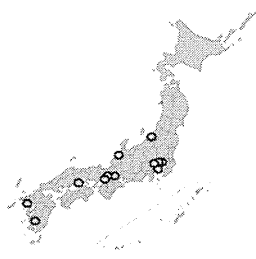
Japanese Congenital LQTS Multicenter Registry

先天性QT延長症候群患者 1123例  
発端者 615例、家族 508例

LQT1 (KCNQ1) 522例  
LQT2 (KCNH2) 489例  
LQT3 (SCN5A) 112例

経過観察

心事故 (失神、心肺停止、心室細動)

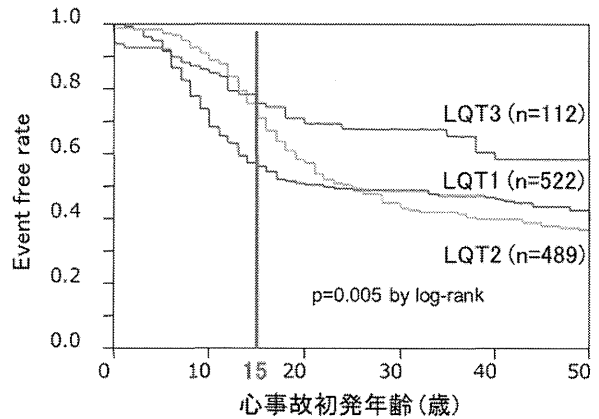


12 Japanese institutions

例の登録数となり、SCN5A 変異の有無による重症度評価・リスク階層化について解析中である (清水)。

また、各分担研究者により他の遺伝性不整脈疾患でも症例登録を追加および開始し、胎児・新生児期・小児期の先天性 LQTS 患者 (乳児突

図2 遺伝子型別の心事故初発年齢 - 厚生労働科学研究班 (2006~2013年) -



然死症候群も含む) 221 例 (吉永、堀米、白石)、PCCD 患者 78 例 (蒔田)、家族性徐脈症候群患者 73 例 (牧山、蒔田)、CPVT 患者 80 例 (住友)、SQTS 患者 12 例 (渡部、清水)、ERS 患者 54 例 (鎌倉、清水、渡部)、IVF 患者 83 例 (中野)、AF 患者 120 例 (林)のデータベースとなった。また、国内外の多施設共同研究により遺伝情報と臨床情報との関連を詳細に検討し、その成果を報告した (論文発表 5-10,13,24,26-28,32,33,35,37,39,47,50,55,66,70,78-80)。

以上の研究成果により、清水と堀江は、米国、欧州、アジアの 3 大陸の不整脈学会で合同作成する遺伝性不整脈の診断基準・治療のコンセンサスステートメント作成メンバーに選出された。清水は Brugada 症候群に関するコンセンサスステートメントを 2013 年 5 月 10 日に米国デンバーで開催された米国心調律学会 (Heart Rhythm 2013) で発表し(学会発表 8)、またコンセンサスステートメントは 3 大陸の不整脈学会誌 (Heart

Rhythm、Europace、J of Arrhythmia) に掲載された (論文発表 29-31)。

さらに、清水、青沼、堀江、蒔田、萩原、吉永、堀米、住友、鎌倉は、班長・班員・協力員として、「日本循環器学会の「QT 延長症候群(先天性・二次性)と Brugada 症候群の診療に関するガイドライン 2013 年度改訂版作成班」を作成し、2014 年に公開予定である

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

本研究の第二の目的は、同定された変異の機能解析を行い、これを臨床にフィードバックしリスク層別化と個別化治療に応用することである。その一つの方法として、iPS 細胞を活用した難治性疾患研究が世界的に急速な勢いで進んでいる。本研究班では福田との共同研究により、すでに先天性 LQTS など遺伝性不整脈疾患患者から iPS 細胞由来心筋細胞を作製し、その成果を報告してきた (論文発表 12)。2 年間 (H24、25 年度) の研究期間中、先天性 LQTS 7 例、Brugada 症候群 1 例、先天性 LQTS/Brugada 合併 1 例、PCCD 2 例、CPVT 2 例、ERS 2 名の計 15 例の患者から iPS 細胞を作製した。さらに iPS 細胞から分化誘導した心筋細胞の機能解析を行い、不整脈発生機序を証明した (論文発表 52,65)。福田は 2 型先天性 LQTS 患者の iPS 細胞由来心筋細胞の機能解析を行った (論文発表 52)。また、牧山も CPVT 患者から iPS 細胞を作製し、分化誘導した心筋細胞の Ca 動態を解析しその成果を報告した (学会発表 27,57,58)。

本難治性疾患研究班は、H24 年度から文部科学省の再生医療実現化プロジェクト「疾患特異的 iPS 細胞を活用した難病研究」の共同研究拠点課題の一つである『iPS 細胞を用いた遺伝性心筋疾患の病態解明および治療法開発』(代表研究

者・小室一成、遺伝性不整脈疾患担当分担研究者・福田)の協力研究機関に指定されており、同プロジェクトとの連携も取りながら活動した。

## 3. 新たな原因遺伝子と遺伝的修飾因子の同定

第三の目的は、新たな原因遺伝子や各疾患の発症に関与する遺伝的修飾因子の同定である。2 年間 (H24、25 年度) の研究期間中、田中、関根、蒔田との共同研究により、家族集積性を認めるが変異が同定されていない先天性 LQTS、Brugada 症候群、PCCD、ERS 患者において次世代シーケンサを用いた Exome 解析を施行した。この結果、PCCD の 2 家系で、原因遺伝子候補として結合織関連遺伝子 X,Y を同定した (蒔田) (論文発表 49)。遺伝子 Y では、刺激伝導系が緑色蛍光で光る *contactin2-GFP* 融合タンパクトランスジェニックマウスの心筋において、その発現局在を確認した。遺伝子 Y は胎生早期には心室筋全層に発現していたが、発育とともに次第に心内膜側に集中するようになり、生後は刺激伝導系に局在することが確認された。また、既報の原因遺伝子変異が同定されない先天性 LQTS 家系でも、新規の原因遺伝子候補が同定され、現在機能解析を施行し変異として妥当性を検討中である (関根、清水、相庭)。さらに、海外との Brugada 症候群における GWAS 共同研究で、新規の原因遺伝子候補として *SCN10A* と *HEY2* を同定した (論文発表 32)。

## D. 考察

1990 年代からの分子生物学の急速な進歩により、先天性 LQTS に代表される遺伝性不整脈の多くが、心筋の活動電位を形成するイオンチャネルとこれに関連する細胞膜蛋白、調節蛋白などをコードする遺伝子上の変異によって発症することが判明した。すなわちこれらの遺伝子変



異によりイオンチャネル機能障害をきたし、特徴的な心電図変化やこれに基づく致死性不整脈を発症して心臓突然死の原因となるものである。先天性 LQTS では、臨床診断がついた患者の半数以上で原因遺伝子上に変異が同定され、遺伝子型と臨床症状（表現型）との関連 (genotype-phenotype correlation) の詳細な検討により、遺伝子型別、あるいは遺伝子変異別の臨床症状や特異的治療、すなわちテーラーメイド治療がすでに可能な時代に突入している。

本研究の第一の目的である各遺伝性不整脈疾患の遺伝子変異・多型の同定と遺伝的基盤に基づいた病態解明、診断・治療法の開発については、2年間 (H24、25年度) の研究期間中、先天性 LQTS (胎児・新生児期・小児期を含む)、Brugada 症候群、PCCD、家族性徐脈症候群、CPVT、SQTS、ERS、IVF、AF 患者において、引き続き新規患者の遺伝子診断および多施設登録を行った。また国内外の多施設共同研究により遺伝情報と臨床情報との関連を検討し、その成果を報告した。特に先天性 LQTS のデータベースは、世界的にも最大規模のデータベースであり、今後も継続して症例登録を行い、日本人独自の遺伝的基盤に基づいた病態解明や診断・治療法の開発を進めていく必要があると考えられる。

第二の目的である致死性不整脈の病態解明と新しい治療法の開発については、2年間の研究期間中、世界的に急速な勢いで進んでいる iPS 細胞を活用した研究に重点をおいて施行した。新たに遺伝性不整脈疾患患者 15 例の iPS 細胞由来心筋細胞を作製しその成果を報告した。しかし、iPS 細胞由来心筋細胞は幼弱な細胞が多く、機能解析が難しいという問題点があり、今後解決していくべき点と考えられる。また本難治性疾患研究班は、文部科学省の再生医療実現化プ

ロジェクト「疾患特異的 iPS 細胞を活用した難病研究」の共同研究拠点課題の一つである『iPS 細胞を用いた遺伝性心筋疾患の病態解明および治療法開発』の協力研究機関に指定されており、今後もこの文部科学省の再生医療実現化プロジェクトとの連携をとりつつ、中・長期的計画のもとに遺伝性不整脈疾患の iPS 細胞研究を進めていく。

第三の目的である新たな原因遺伝子と遺伝的修飾因子の同定については、次世代シーケンサを用いた Exome 解析と GWAS を施行した。Exome 解析により、PCCD 家系においては新規の原因遺伝子候補を同定した。また先天性 LQTS においても、原因遺伝子候補を同定し、その妥当性を検討中である。また、GWAS により、Brugada 症候群において、新規の原因遺伝子候補として *SCN10A* と *HEY2* を同定した。Exome 解析や全エクソン解析では、1 症例から膨大な数の変異・SNP を有する遺伝子が同定されるため、その中から本症候群の発症に関与する遺伝子を同定するには、家系内で同じ不整脈症状を有する患者と有しない患者の複数例におけるシーケンスの結果を比較検討する必要がある、今後の課題と考えられる。今後も引き続き Exome 解析あるいは全ゲノム解析、GWAS に特に重点を置き研究を進めていく。

## E. 結論

各種遺伝性不整脈疾患の遺伝子診断を施行し、遺伝情報と臨床情報を含むデータベースを蓄積した。先天性 LQTS 患者では 1123 例の世界的にも最大規模のデータベースとなった。その他の遺伝性不整脈疾患でも症例登録を追加した。

先天性 LQTS、Brugada 症候群など遺伝性不整脈疾患患者から iPS 細胞由来心筋細胞を作製し、不整脈発生機序を証明した。

家族集積性を認めるが変異が同定されていない先天性 LQTS、Brugada 症候群、PCCD、ERS 患者を対象として、次世代シーケンサを用いた Exome 解析を施行し、新規の原因遺伝子候補が同定された。また、Brugada 症候群では、GWAS を施行し、新規の原因遺伝子候補として *SCN10A* と *HEY2* を同定した。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Shimizu W: Diagnostic evaluation of long QT syndrome. in Priori SG (ed): Cardiac electrophysiology clinics. volume 4, p. 29-37, Elsevier, Philadelphia, 2012
2. Kawata H, Noda T, Yamada Y, Okamura H, Satomi K, Aiba T, Takaki H, Aihara N, Isobe M, Kamakura S, Shimizu W: Effect of sodium-channel blockade on early repolarization in inferior/lateral leads in patients with idiopathic ventricular fibrillation and Brugada syndrome. Heart Rhythm 9: 77-83, 2012
3. Makimoto H, Kamakura S, Aihara N, Noda T, Nakajima I, Yokoyama T, Doi A, Kawata H, Yamada Y, Okamura H, Satomi K, Aiba T, Shimizu W: Clinical impact of the number of extrastimuli in programmed electrical stimulation in patients with Brugada type 1 electrocardiogram. Heart Rhythm 9: 242-248, 2012
4. Miyoshi T, Maeno Y, Sago H, Inamura N, Yasukohchi S, Kawataki M, Horigome H, Yoda H, Taketazu M, Shozu M, Nii M, Kato H, Hayashi S, Hagiwara A, Omoto A, Shimizu W, Shiraishi I, Sakaguchi H, Nishimura K, Ueda K, Katsuragi S, Ikeda T: Evaluation of transplacental treatment for fetal congenital bradyarrhythmia: A nationwide survey in Japan. Circ J 76: 469-476, 2012
5. Nishimoto O, Matsuda M, Nakamoto K, Nishiyama H, Kuraoka K, Taniyama K, Tamura R, Shimizu W, Kawamoto T: Peripartum cardiomyopathy presenting with syncope due to Torsades de pointes: a case of long QT syndrome with a novel KCNH2 mutation. Intern Med 51: 461-464, 2012
6. Makita N, Seki A, Sumitomo N, Chkourko H, Fukuhara S, Watanabe H, Shimizu W, Bezzina CR, Hasdemir C, Mugishima H, Makiyama T, Baruteau A, Baron E, Horie M, Hagiwara N, Wilde AA, Probst V, Le Marec H, Roden DM, Mochizuki N, Schott JJ, Delmar M: A Connexin 40 mutation associated with a malignant variant of progressive familial heart block type-1. Circ Arrhythmia and Electrophysiol 5: 163-172, 2012
7. Costa J, Lopes CM, Barsheshet A, Moss AJ, Migdalovich D, Ouellet G, McNitt S, Polonsky S, Robinson JL, Zareba W, Ackerman MJ, Benhorin J, Kaufman ES, Platonov PG, Shimizu W, Towbin JA, Vincent GM, Wilde AA, Goldenberg I: Combined assessment of gender and mutation-specific information for risk stratification in type 1 long QT syndrome. Heart Rhythm 9: 892-898, 2012
8. Baranchuk A, Nguyen T, Ryu MH, Femenía F, Zareba W, Wilde AAM, Shimizu W, Brugada P, Pérez-Riera AR: Brugada phenocopy: new terminology and proposed classification. Ann Noninvasive Electrocardiol 17:299-314, 2012
9. Barsheshet A, Goldenberg I, O-Uchi J, Moss AJ,

- Christian Jons C, Shimizu W, Wilde AA, McNitt S, Peterson DR, Zareba W, Robinson JL, Ackerman MJ, Cypress M, Gray DA, Hofman N, Kanters JK, Kaufman ES, Platonov PG, Qi M, Towbin JA, Vincent GM, Lopes CM: Mutations in cytoplasmic loops of the KCNQ1 channel and the risk of life-threatening events. Implications for mutation-specific response to beta-blocker therapy in type-1 long QT syndrome. *Circulation* 125: 1988-1996, 2012
10. 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: 238-240, 2012
  11. Takigawa M, Kawamura M, Noda T, Yamada Y, Miyamoto K, Okamura H, Satomi K, Aiba T, Kamakura S, Sakaguchi T, Mizusawa Y, Itoh H, Horie M, Shimizu W: Seasonal and circadian distributions of cardiac events in genotyped patients with congenital long QT syndrome. *Circ J* 76: 2112-2118, 2012
  12. Egashira T, Yuasa S, Suzuki T, Aizawa Y, Yamakawa H, Matsuhashi T, Ohno Y, Tohyama S, Okata S, Seki T, Kuroda Y, Yae K, Hashimoto H, Tanaka T, Hattori F, Sato T, Miyoshi S, Takatsuki S, Murata M, Kurokawa J, Furukawa T, Makita N, Aiba T, Shimizu W, Horie M, Kamiya K, Kodama I, Ogawa S, Fukuda K: Disease characterization using LQTS-specific induced pluripotent stem cells. *Cardiovasc Res* 95: 419-429, 2012
  13. Hoefen R, Reumann M, Goldenberg I, Moss AJ, O-Uchi J, Gu Y, McNitt S, Zareba W, Jons C, Kanters JK, Platonov PG, Shimizu W, Wilde AA, Rice JJ, Lopes CM: In silico cardiac risk assessment in patients with long QT syndrome: type 1: clinical predictability of cardiac models. *J Am Coll Cardiol* :60;2182-2191, 2012
  14. 清水 渉: Brugada症候群. 6.循環器疾患 (分担), 『今日の治療指針』2012年版 (山口 徹、北原光夫、福井次矢編集): p. 352-353, 医学書院, 2012
  15. 清水 渉: 23. 突然死の家族歴. (分担), 『あなたも名医! ああ~どうする?! この不整脈 - ずばっと解決しちゃいます』 (山下武志編集): p. 113-117, 日本医事新報社, 2012
  16. 清水 渉: 13章 循環器疾患 12. 不整脈 5) 心臓突然死 (先天性QT延長症候群、Brugada症候群、カテコールアミン誘発性多形性心室頻拍を含む). (分担), 内科学 (門脇 孝, 永井良三編集): p. 663-665, 西村書店, 2012
  17. 清水 渉: 巻頭トピックス7. 早期再分極とJ波症候群. (分担), 『循環器疾患 最新の治療 2012-2013』 (堀 正二, 永井良三編集): p.32-37, 医学書院, 2012
  18. 清水 渉: 第5章 不整脈. QT延長症候群・QT短縮症候群. (分担) 『今日の循環器疾患治療指針』〔第3版〕 (井上 博, 許 俊鋭, 檜垣實男, 代田浩之, 筒井裕之編集): p.228-232, 2012
  19. 清水 渉: 第1章 心筋の電気生理. 14) 心室の活動電位の不均一性. (分担), 『不整脈学』 (井上 博, 村川祐二編集): p. 52-54, 南江堂, 2012
  20. 清水 渉: 第13章 特発性心室頻拍と遺伝性の致死性心室頻拍. 5) 臨床像から見た先天性

- QT延長症候群. (分担), 『不整脈学』(井上 博, 村川祐二編集): p. 496-499, 南江堂, 2012
21. 清水 渉: VI-3. QT延長症候群・QT短縮症候群. (分担)『不整脈学概論 専門医になるためのエッセンシャルブック』(池田隆徳, 山下武志編集): p.376-383, 2012
  22. Shimizu W: Clinical features of Brugada syndrome. *J Arrhythmia* 29: 65-70, 2013
  23. Shimizu W: Update of diagnosis and management in inherited cardiac arrhythmias. *Circ J* 77(12): 2867-2872, 2013
  24. Nakashima K, Kusakawa I, Yamamoto T, Hirabayashi S, Hosoya R, Shimizu W, Sumitomo N. A left ventricular noncompaction in a patient with long QT syndrome caused by a KCNQ1 mutation: a case report. *Heart Vessels* 28: 126-129, 2013
  25. Iguchi K, Noda T, Kamakura S, Shimizu W: Beneficial effects of cilostazol in a patient with recurrent ventricular fibrillation associated with early repolarization syndrome. *Heart Rhythm* 10: 604-606, 2013
  26. 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* 65: e21-e23, 2013
  27. Mathias A, Moss AJ, Lopes CM, Barsheshet A, McNitt S, Zareba W, Robinson JL, Locati EH, Ackerman MJ, Benhorin J, Kaufman ES, Platonov PG, Qi M, Shimizu W, Towbin JA, Michael Vincent G, Wilde AA, Zhang L, Goldenberg I: Prognostic implications of mutation specific QTc standard deviation in congenital long QT syndrome. *Heart Rhythm* 10: 720-725, 2013
  28. Villafañe J, Atallah J, Gollob MH, Maury P, Wolpert C, Gebauer R, Watanabe H, Horie M, Anttonen O, Kannankeril P, Faulkner B, Bleiz J, Makiyama T, Shimizu W, Hamilton R, Young ML: Long-term follow-up of a pediatric cohort with short QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 61: 1183-1191, 2013
  29. Priori SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C, Blom N, Brugada J, Chiang CE, Huikuri H, Kannankeril P, Krahn A, Leenhardt A, Moss A, Schwartz PJ, Shimizu W, 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(12): 1932-1963, 2013
  30. Priori SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C, Blom N, Brugada J, Chiang CE, Huikuri H, Kannankeril P, Krahn A, Leenhardt A, Moss A, Schwartz PJ, Shimizu W, 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(10): 1389-1406, 2013
  31. Priori SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C, Blom N, Brugada J, Chiang CE, Huikuri H, Kannankeril P, Krahn A, Leenhardt A, Moss A, Schwartz PJ, Shimizu W, 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*: September 6, doi: 10.1016/j.joa.2013.07.002 [E-pub ahead of print]
32. 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, Käåb 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* 45:1044-1049, 2013
  33. Duchatelet S, Crotti L, Peat RA, Denjoy I, Itoh H, Berthet M, Ohno S, Fressart V, Monti MC, Crocama C, Pedrazzini M, Dagradi F, Vicentini A, Klug D, Brink PA, Goosen A, Swan H, Toivonen L, Lahtinen AM, Kontula K, Shimizu W, Horie M, George AL, Tréguët DA, Guicheney P, Schwartz PJ: Identification of a KCNQ1 Polymorphism Acting as a Protective Modifier against Arrhythmic Risk in Long QT Syndrome. *Circ Cardiovasc Genet* 6(4): 354-361, 2013
  34. 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* 62(17): 1610-1618, 2013
  35. 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* 9(4): e1003364, 2013
  36. Kawata H, Morita H, Yamada Y, Noda T, Satomi K, Aiba T, Isobe M, Nagase S, Nakamura K, Fukushima Kusano K, Ito H, Kamakura S, Shimizu W: 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
  37. Kawakami H, 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 phenotype expression with a frameshift mutation of the cardiac sodium channel gene SCN5A. *J Arrhythmia* 29: 291-295, 2013
  38. Yoshinaga M, Ushinohama H, Sato S, Tauchi N, Horigome H, Takahashi H, Sumitomo N, Kucho Y,

- Shiraishi H, Nomura Y, Shimizu W, Nagashima M: Electrocardiographic screening of 1-month-old infants for identifying prolonged QT intervals. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 6(5): 932-938; 2013
39. Ohno S, 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. *Circ J* 77: 1534-1542, 2013
40. Dochi K, Watanabe H, 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, Sumitomo N, Shimizu W, Horie: Flecainide reduces ventricular arrhythmias via a mechanism that differs from that of  $\beta$ -blockers in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *J Arrhythmia* 29(5): 255-260, 2013
41. 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. *J Arrhythmia* 29: 261-264, 2013
42. Horie M, Ohno S. Genetic basis of Brugada syndrome. *J Arrhythmia* 29: 71-76, 2013
43. Hayashi H, Murakami Y, Horie M. Pitfall of the meta-analysis regarding early repolarization pattern. *J Am Coll Cardiol* 62: 86, 2013
44. Murakoshi N, Aonuma K: Epidemiology of arrhythmias and sudden cardiac death in Asia. *Circ J* 77(10): 2419- 2431, 2013
45. Hiraoka M, Takagi M, Yokoyama Y, Sekiguchi Y, Aihara N, Aonuma K: Japan Idiopathic Ventricular Fibrillation Study Investigators. Prognosis and risk stratification of young adults with Brugada syndrome. *J Electrocardiol* 6(4): 279-283, 2013
46. Sekiguchi Y, Aonuma K, Takagi M, Aihara N, Yokoyama Y, Hiraoka M: Japan Idiopathic Ventricular Fibrillation Study (J-IVFS) Investigators. New clinical and electrocardiographic classification in patients with idiopathic ventricular fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 24(8): 902-908, 2013.
47. Doki K, Homma M, Kuga K, Aonuma K, Kohda Y. SCN5A promoter haplotype affects the therapeutic range for serum flecainide concentration in Asian patients. *Pharmacogenet Genomics*. 23(7): 349-354, 2013.
48. Takagi M, Aonuma K, 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(4): 533-539, 2013
49. Makita N: Paradigm shifts in the genetics of inherited arrhythmias: Using next-generation sequencing technologies to uncover hidden etiologies. *J Arrhythmia* 29: 305-307, 2013
50. Ishikawa T, Takahashi N, Ohno S, Sakurada H, Nakamura K, On YK, Park JE, Makiyama T, Horie M, Arimura T, Makita N, Kimura A: Novel SCN3B mutation associated with Brugada syndrome affects intracellular trafficking and function of Nav1.5. *Circ J* 77: 959-967, 2013
51. Chen IP, Fukuda K, Fusaki N, Iida A, Hasegawa

- M, Lichtler A, Reichenberger EJ. Induced pluripotent stem cell reprogramming by integration-free sendai virus vectors from peripheral blood of patients with craniometaphyseal dysplasia. *Cell Reprogram.* 15(6): 503-513, 2013
52. Okata S, Yuasa S, Yamane T, Furukawa T, Fukuda K. The generation of induced pluripotent stem cells from a patient with KCNH2 G603D, without LQT2 disease associated symptom. *J Med Dent Sci.* 60(1): 17-22, 2013
53. Wada R, Muraoka N, Inagawa K, Yamakawa H, Miyamoto K, Sadahiro T, Umei T, Kaneda R, Suzuki T, Kamiya K, Tohyama S, Yuasa S, Kokaji K, Aeba R, Yozu R, Yamagishi H, Kitamura T, Fukuda K, Ieda M. Induction of human cardiomyocyte-like cells from fibroblasts by defined factors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 110(31): 12667-12672, 2013.
54. Egashira T, Yuasa S, Fukuda K. Novel insights into disease modeling using induced pluripotent stem cells. *Biol Pharm Bull.* 36(2): 182-188, 2013
55. Yoshikane Y, Yoshinaga M, Hamamoto K, Hirose S: A case of long QT syndrome with triple gene abnormalities: Digenic mutations in KCNH2 and SCN5A and gene variant in KCNE1. *Heart Rhythm* 10:600-603, 2013
56. Ninomiya Y, Yoshinaga M, Kucho Y, Tanaka Y: Risk factors for symptoms in long QT syndrome in a single pediatric center. *Peadiatr Int* 55:277-282, 2013
57. Yoshinaga M: Prevalence of sudden death and out-of-hospital cardiac arrest in infants, children, and adolescents; what does it imply? *Circ J* 77; 2475-2476, 2013
58. Cuneo BF, Etheridge SP, Horigome H, Sallee D, Moon-Grady A, Weng HY, Ackerman MJ, Benson DW: Arrhythmia phenotype during fetal life suggests long-QT syndrome genotype: Risk stratification of perinatal long-QT syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 6(5): 946-951, 2013
59. Cuneo BF, Strasburger JF, Yu S, Horigome H, Hosono T, Kandori A, Wakai RT: In utero diagnosis of long QT syndrome by magnetocardiography. *Circulation.* 128(20): 2183-2191, 2013
60. Roden D, Behr ER, Ritchie MD, Tanaka T, Kääh S, Crawford DC, Nicoletti P, Floratos A, Sinner MF, Kannankeril PJ, AA. M. Wilde, Bezzina CR, Schulze-Bahr E, Zumhagen S, Guicheney P, Bishopric NH, Marshall V, Shakir S, Dalageorgou C, Bevan S, Jamshidi Y, Bastiaenen R, Myerberg RJ, Schott J-J, Camm AJ, Steinbeck G, Norris K, Altman RB, Tatonetti N, Jeffery S, Kubo M, Nakamura Y, Shen Y, George, Jr. AL: Genome wide analysis of drug-induced Torsades de Pointes: lack of common variants with large effect sizes. *PLoSOne* 13:08180R2, 2013
61. Morita H, Zipes DP, Wu J. Experimental Mechanisms of Arrhythmias in Brugada Syndrome. in Wu J and Wu J (ed): Sudden Death: Causes, Risk Factors and Prevention. pp 39-59, Nova Science Publishers, NY. 2013
62. Wada T, Morita H. Clinical outcome and risk stratification in Brugada syndrome. *J Arrhythmia* 29:100-109, 2013
63. Morita H. Ion channel complex disease in long QT syndrome. *Heart Rhythm* 10: 738-739, 2013
64. Kato K, Makiyama T, Wu J, Ding WG, Kimura H, Naiki N, Ohno S, Itoh H, Nakanishi T, Matsuura

- H, Horie M: Cardiac channelopathies associated with infantile fatal ventricular arrhythmias: From the cradle to the bench. *J Cardiovasc Electrophysiol* 25(1): 66-73, 2014
65. Kamakura T, Makiyama T, Sasaki K, Yoshida Y, Wuriyanghai Y, Chen J, Hattori T, Ohno S, Kita T, Horie M, Yamanaka S, Kimura T. Ultrastructural maturation of human-induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes in a long-term culture. *Circ J* 77(5): 1307-1314, 2013
66. Nakajima S, Makiyama T, Hanazawa K, Kaitani K, Amano M, Hayama Y, Onishi N, Tamaki Y, Miyake M, Tamura T, Kondo H, Motooka M, Izumi C, Nakagawa Y, Horie M: A novel SCN5A mutation demonstrating a variety of clinical phenotypes in familial sick sinus syndrome. *Intern Med* 52(16): 1805-1808, 2013
67. Watanabe H, van der Werf C, Roses-Noguer F, Adler A, Sumitomo N, Veltmann C, Rosso R, Bhuiyan ZA, Bikker H, Kannankeril PJ, Horie M, Minamino T, Viskin S, Knollmann BC, Till J, Wilde AA. Effects of flecainide on exercise-induced ventricular arrhythmias and recurrences in genotype-negative patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm* 10: 542-547, 2013
68. Watanabe H, Minamino T. Role of mutations in l-type calcium channel genes in brugada syndrome, early repolarization syndrome, and idiopathic ventricular fibrillation associated with right bundle branch block. *Circ J* 77: 1689-1690, 2013
69. Watanabe H, Minamino T. Similarities and differences of clinical characteristics between brugda syndrome and early repolarization syndrome. *Journal of Arrhythmia* 29: 134-137, 2013
70. Liu L, Hayashi K, Kaneda T, Ino H, Fujino N, Uchiyama K, Konno T, Tsuda T, Yamagishi M, Kawashiri MA, Ueda K, Higashikata T, Shuai W, Kupersmidt S, Higashida H, Yamagishi M: A novel mutation in the transmembrane nonpore region of the KCNH2 gene causes severe clinical manifestations of long QT syndrome. *Heart Rhythm* 10: 61-67, 2013
71. Kamakura S: Epidemiology of Brugada syndrome in Japan and rest of the world. *J Arrhythmia* 29: 52-55, 2013
72. Kamakura S: Two decades of progress in the understanding of Brugada syndrome. *J Arrhythmia* 29: 51, 2013
73. Hotta K, Kitamoto A, Kitamoto T, Mizusawa S, Teranishi H, So R, Matsuo T., Nakata Y, Hyogo H, Ochi H, Nakamura T, Kamohara S, Miyatake N, Kotani K, Itoh N, Mineo I, Wada J, Yoneda M, Nakajima A, Funahashi T, Miyazaki S, Tokunaga K, Masuzaki H, Ueno T, Chayama K, Hamaguchi K, Yamada K, Hanafusa T, Oikawa S, Sakata T, Tanaka K, Matsuzawa Y, Nakao K, Sekine A: Replication study of 15 recently published Loci for body fat distribution in the Japanese population. *J Atheroscler Thromb* 20: 336-350, 2013
74. 清水 渉: 5. 循環器系の疾患. 5.4 循環器疾患と遺伝子異常. 3) 遺伝性不整脈. (分担), 朝倉『内科学』(矢崎義雄総編集): p.424-428, 朝倉書店, 2013
75. Shimizu W: Editorial comment. Importance of clinical analysis in this era of new technology of molecular genetic screening. *J Am Coll Cardiol*



- 2014 (in press)
76. Shimizu W, Ackerman MJ: Chapter 50, Provocative (drug) testing in inherited arrhythmias. in Gussak I, Antzelevitch C, Wilde A, Powell B, Ackerman MJ, Shen WK (eds): *Electrical Diseases of the Heart (Second edition): Genetics, Mechanisms, Treatment, Prevention, Part IV. Clinical rhythmology: Diagnostic methods and tools*, p. -, Springer, Oxford, UK, 2014 (in press)
  77. Shimizu W: Chapter 40, Acquired form of Brugada syndrome. in Gussak I, Antzelevitch C, Wilde A, Powell B, Ackerman MJ, Shen WK (eds): *Electrical Diseases of the Heart (Second edition): Genetics, Mechanisms, Treatment, Prevention, Part III. Secondary Hereditary and Acquired Cardiac Channelopathies, and Sudden Cardiac Death*, p. -, Springer, UK, Oxford, 2014 (in press)
  78. Yoshinaga M, Kucho Y, Sarantuya J, Ninomiya Y, Horigome H, Ushinohama H, Shimizu W, Horie M: Genetic characteristics of children and adolescents with long-QT syndrome diagnosed by school-based electrocardiographic screening programs. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 7(1): 107-112, 2014
  79. Kokunai Y, Nakata T, Furuta M, Sakata S, Kimura H, Aiba T, Yoshinaga M, Osaki Y, Nakamori M, Itoh H, Sato T, Kubota T, Kadota K, Shindo K, Mochizuki H, Shimizu W, Horie M, Okamura Y, Ohno K, Takahashi MP: A Kir3.4 mutation causes Andersen-Tawil syndrome by an inhibitory effect on Kir2.1. *Neurology*. 82(3): 1058-1064, 2014
  80. Bando S, Soeki T, Matsuura T, Niki T, Ise T, Yamaguchi K, Taketani Y, Iwase T, Yamada H, Wakatsuki T, Akaike M, Aiba T, Shimizu W, Sata M: Congenital long QT syndrome with compound mutations in the KCNH2 gene. *Heart Vessels* 2014 (in press)
  81. Wu J, Naiki N, Ding WG, Ohno S, Kato K, Zang WJ, Delisle BP, Matsuura H, Horie M. A molecular mechanism for adrenergic-induced long QT Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2014 (in press)
  82. Lubitz SA, Lunetta KL, Lin H, Arking DE, Trompet S, Li G, Krijthe BP, Chasman DI, Barnard J, Kleber ME, Dörr M, Ozaki K, Smith AV, Müller M, Walter S, Agarwal SK, Bis JC, Brody JA, Chen LY, Everett BM, Ford I, Franco OH, Harris TB, Hofman A, Käåb S, Mahida S, Kathiresan S, Kubo M, Launer LJ, MacFarlane PW, Magnani JW, McKnight B, McManus DD, Peters A, Psaty BM, Rose LM, Rotter JJ, Silbernagel G, Smith JD, Sotoodehnia N, Stott DJ, Taylor K, Tomaschitz A, Tsunoda T, Uitterlinden AG, VanWagoner DR, Völker U, Völzke H, Murabito JM, Sinner MF, Gudnason V, Felix SB, März W, Chung M, Albert CM, Stricker BH, Tanaka T, Heckbert SR, Jukema JW, Alonso A, Benjamin EJ, Ellinor PT: Novel Genetic Markers Associate with Atrial Fibrillation Risk in Europeans and Japanese. *J Am Coll Cardiol* 2014 (in press)
  83. Nakagawa K, Nagase S, Morita H, Ito H. Left ventricular epicardial electrogram recordings in idiopathic ventricular fibrillation with inferior and lateral early repolarization. *Heart Rhythm* 2014 (in press)
  84. Kawashiri MA, Hayashi K, Konno T, Fujino N, Ino H, Yamagishi M: Current perspectives in genetic cardiovascular disorders: from basic to

- clinical aspects. Heart Vessels. 2014 (in press)
85. 清水 渉: QT延長症候群 (分担), 『今日の治療指針』2014年版 (山口 徹、北原光夫、福井次矢編集): p.374-375, 医学書院, 2014
  86. 清水 渉: X 不整脈. 11. QT延長症候群. (分担), 循環器疾患最新の治療2014-2015 (堀 正二、永井良三編集): p. 305-308, 南江堂, 2014
2. 学会発表
1. Shimizu W: Relation to Brugada Syndrome. Joint symposium 2, J wave syndrome: From cell to bedside. Heart Rhythm Society 2012. Boston, USA. 2012.5. 10.
  2. Shimizu W: ECG Diagnosis and Risk Stratification of Brugada Syndrome. THU-201DE-3-2: Inherited Arrhythmias. 5th Asia-Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session 2012, Taipei, 2012. 10. 4.
  3. Shimizu W: Risk Stratification and ICD Implant in Patients with Long QT Syndrome. Session II: Dilemmas in prevention of Sudden Death. XV International Symposium on Progress in Clinical Pacing. EURO-JAPAN ARRHYTHMIA FORUM (EJAF), Rome, 2012. 12. 6.
  4. 清水 渉: QT延長症候群の臨床研究における最近のトピックス. シンポジウム「ここまで進んだQT延長症候群の診断と治療」第29回日本心電学会学術集会 (千葉), 2012. 10.13.
  5. 清水 渉: 遺伝性不整脈の遺伝医学. 基本講座「いまさら聞けない遺伝医学」日本人類遺伝学会 第57回大会 (東京), 2012. 10.25.
  6. 清水 渉: アミオダロンを知る. 教育セミナー 5. 第40回日本救急医学会総会・学術集会 (京都), 2012. 11.13.
  7. Shimizu W: Genetic Mutation of Brugada Syndrome. In relation to Early Repolarization Syndrome. HRS-JHRS Joint Session. Revisit of Brugada Syndrome: From Basic Mechanism to Catheter Ablation. Heart Rhythm Society 2013. Denver, USA. 2013. 5. 9.
  8. Shimizu W: Recommendations on the Diagnosis and Management of Brugada Syndrome. Special Session. The 2013 Expert Consensus Statement on the Diagnosis and Management of Inherited Arrhythmias. Heart Rhythm Society 2013. Denver, USA. 2013. 5. 10.
  9. Shimizu W: Let's discuss my most difficult clinical case. EHRA Europace 2013. Athens, Greece, 2013. 6. 23.
  10. Shimizu W: Brugada syndrome. Sudden Cardiac Death Session 2 Reduction of SCD in Inherited Cardiac Disorders. 6th APHRS CARDIO RHYTHM 2013, Hong Kong, China, 2013. 10. 4.
  11. Adler A, Olde Nordkamp L, Crotti L, Schwartz P, Castelletti S, Rudic B, Schimpf R, Veltmann C, Shimizu W, Antzelevitch C, Belhassen B, Tan H, Wide A, Viskin S: Empiric quinidine for asymptomatic Brugada syndrome-preliminary result of an international registry. The Heart Rhythm Society's 34th Annual Scientific Sessions 2013, Denver, Colorado, USA, 2013.5.8.
  12. Sumitomo N, Shimizu W, Aragaki Y, Horigome H, Aonuma K, Sakurada H, Watanabe H, Nishizaki M, Kamakura S, Hiraoka M: Advancement of treatment in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia –multicenter study in Japan. The Heart Rhythm Society's 34th Annual Scientific Sessions 2013, Denver, Colorado, USA, 2013.5.8.
  13. Funasako M, Nakajima I, Miyamoto K, Yamada Y, Okamura H, Noda T, Satomi K, Aiba T, Kamakura

- S, Anzai T, Isihara M, Yasuda S, Ogawa H, Miyamoto Y, Shimizu W: Diagnostic value of mexiletine infusion test for detecting type3 congenital long QT syndrome (LQT3). The Heart Rhythm Society's 34th Annual Scientific Sessions 2013, Denver, Colorado, USA, 2013.5.8.
14. Kawakami H, Aiba T, Okayama H, Kazatani Y, Nakajima I, Miyamoto K, Yamada Y, Okamura H, Noda T, Satomi K, Kamakura S, Makita N, Shimizu W: Variable expressivity of phenotype in the V1764FSX1786 mutation of cardiac sodium channel SCN5A. The Heart Rhythm Society's 34th Annual Scientific Sessions 2013, Denver, Colorado, USA, 2013.5.8.
  15. Ohno S, Hasegawa K, Makiyama T, Doi S, Horie M: Different regulation of IKs channels by two KCNE 1 C-terminus variants predicts the QTc response to the exercise stress. The Heart Rhythm Society's 34th Annual Scientific Sessions 2013, Denver, USA. 2013. 5. 8-11.
  16. Horigome H, Kato Y, Yoshinaga M, Sumitomo N, Ushinohama H, Iwamoto M, Takahashi K, Shiono J, Tauchi N, Izumida N, Nagashima M: A nationwide questionnaire survey on clinical characteristics and genetic background of congenital long-QT syndrome diagnosed in fetal and neonatal life. The Heart Rhythm Society's 34th Annual Scientific Sessions 2013, Denver, USA. 2013. 5. 10.
  17. Morita H, Wada T, Miyaji K, Nakagawa K, Tanaka M, Nishii N, Nagase S, Nakamura K, Kusano K, Ito H: Fever not only unmasks Brugada-type ECG but also exaggerates depolarization abnormality. The Heart Rhythm Society's 34th Annual Scientific Sessions 2013, Denver, USA. 2013. 5. 9.
  18. Ohno S, Omura M, Kawamura M, Kimura H, Itoh H, Makiyama T, Ushinohama H, Makita N, Horie M: Exon-3 deletion of RyR2 encoding cardiac ryanodine receptor related to left ventricular non-compaction (LVNC) with ventricular arrhythmia and bradycardia. EHRA Europace 2013. Athens, Greece. 2013.6. 23-26.
  19. Ohno S, Fukuyama M, Itoh H, Makiyama T, Horie M: Copy number variation in KCNQ1 gene were frequently identified in the pediatric patients of long QT syndrome and caused exercise related QT prolongation. ESC Congress 2013. Amsterdam, The Netherlands. 2013. 8. 31-9. 4.
  20. Yoshinaga M, Kucho Y, Sarantuya J, Ninomiya Y, Horigome H, Ushinohama H, Shimizu W: Genetic characteristics of children and adolescents with long QT syndrome diagnosed by school-based electrocardiographic screening programs. ESC Congress 2013, Amsterdam, The Netherlands. 2013. 9. 1.
  21. Horie M: Genetic Testing in ARVC. Genetic and Inherited Syndrome 1-Update on Clinical Applications of Genetic Testing. 6th APHRS & CardioRhythm 2013. Hong Kong, China. 2013. 10. 3-6.
  22. Kamakura T, Ishibashi K, Nakajima I, Miyamoto K, Yamada Y, Okamura H, Noda T, Satomi K, Aiba T, Shimizu W, Takaki H, Anzai T, Isihara M, Yasuda S, Ogawa H, Kamakura S, Kusano K: Clinical aspects and prognosis of elderly patients with Brugada syndrome. American Heart Association (AHA), Dallas, Texas, USA, 2013 11.20
  23. Iwakami N, Aiba T, Kamakura S, Takaki H, Ishibashi K, Nakajima I, Yamada Y, Miyamoto K, Okamura H, Noda T, Satomi K, Kusano K,

- Shimizu W, Sugimachi M: Noninvasive evaluation of benign and malignant early repolarization with a new concept of late potentials in the high resolution magnetocardiography. American Heart Association (AHA), Dallas, Texas, USA, 2013.11.19
24. Hasegawa K, Watanabe H, Ohno S, Itoh H, Makiyama T, Ashihara T, Hayashi H, Horie M: The High Prevalence of Early Repolarization in Genotyped Long QT Syndrome. American Heart Association (AHA), Dallas, Texas, USA, 2013.11.16-20
25. Yoshinaga M. ECG screening program for prevention of sudden cardiac death: Benefits, Risks, and Costs. The Japanese experience. American Heart Association (AHA), Dallas, Texas, USA, 2013. 11. 20.
26. Ayusawa M, Sumitomo N: Risk index of sudden death by long QT syndrome and Wolff-Parkinson-White syndrome in school, Resuscitation Science Symposium 2013, American Heart Association (AHA), Dallas, Texas, USA, 2013. 11. 17.
27. Sasaki K, Makiyama T: Modeling catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia using human induced pluripotent stem cells: A promising tool for drug discovery. American Heart Association (AHA), Dallas, Texas, USA, 2013. 11. 16-20.
28. Haayshi K, Fujino N, Konno T, Tsuda T, Imi (Hashida) Y, Saito T, Ohta K, Ino, H, Kawashiri M, Yamagishi M: Impact of new LQTS diagnostic criteria on detection of long QT syndrome with carrying gene mutations. American Heart Association (AHA), Dallas, Texas, USA, 2013. 11. 16-20.
29. Nakano Y: Nonsynonymous polymorphism in Semaphorin 3A as a risk factor for human unexplained cardiac arrest with documented ventricular fibrillation. American Heart Association (AHA), Dallas, Texas, USA, 2013.11. 18.
30. 清水 渉: Genotype-Phenotype Correlation in Inherited Cardiac Arrhythmias from Japanese Multicenter Registry of Congenital Long QT Syndrome and Brugada Syndrome. Meet the Expert 2 「ゲノム研究最前線：循環器領域でのオーダーメイド医療は可能か?」第77回日本循環器学会学術集会（横浜），2013. 3. 15. Circulation Journal 77 (Suppl I), 2013.
31. 清水 渉: Drug-Induced Lethal Ventricular Tachyarrhythmias – Acquired Form of Congenital Long QT Syndrome and Brugada Syndrome. Morning Lecture 08 「薬剤性不整脈の診断と対処」第77回日本循環器学会学術集会（横浜），2013. 3. 16. Circulation Journal 77 (Suppl I), 2013.
32. 清水 渉: Role of Provocative Testing in Inherited Cardiac Arrhythmia Syndromes - Congenital Long QT Syndrome and Brugada Syndrome -. Meet the Expert 12 「非侵襲的検査による心臓突然死予測」第77回日本循環器学会学術集会（横浜），2013. 3. 15. Circulation Journal 77 (Suppl I), 2013.
33. 清水 渉: 心房細動治療としてのβ遮断薬療法 循環器疾患治療におけるβ遮断薬の位置づけ ファイアーサイド: 第61回日本心臓病学会学術集会（熊本）2013. 9. 21
34. 清水 渉: 遺伝性不整脈の遺伝子検査の進歩 循環器領域における遺伝子検査と看護 日本循環器学会共催セッション: 第10回日本循環器看護学会学術集会（東京）2013. 9. 29
35. 清水 渉: 心房細動治療としてのβ遮断薬療法