

従来の診断基準による遺伝子変異推定の感度は45% (24/53) で特異度は90% (71/79) であった。一方、改訂版による遺伝子変異推定の感度は89% (47/53) で特異度は76% (60/79) であった。

#### ④有症候性LQTS症例の頻度と両診断基準による有症候性症例予測

132症例中25症例は治療前に心事故を認め有症候性であった。従来の診断基準で確実に診断された32症例中18症例 (56%) で心事故が認められ、一方、改訂版で確実に診断された66症例中22症例 (33%) で心事故が認められ、両群で有意差が認められた ( $P < 0.01$ )。

#### D. 考察

従来の診断基準で確実に診断されたのは32症例だったのに対し、改訂版で確実に診断されたのは66症例と有意に増加した。一方、確実に診断された症例のうち遺伝子変異をそれぞれ75%、71%に認め、その頻度は同等であった。診断基準改訂版では、運動負荷後回復期4分のQTcが480ミリ秒以上の場合、1点が加算される。今回、遺伝子変異を認めた53症例中23症例 (83%) が運動後回復期QTc480ミリ秒以上であり、1点が加算されていた。従来の診断基準で疑いと診断された遺伝子変異保因者が新しい診断基準では確実に診断されたため、新旧の診断基準の間に遺伝子変異頻度の有意差が生じなかったのではないかと考えられる。なお、本検討ではSCN5A遺伝子変異保因者が4例と少なく、今後症例を増やして検討を行う必要がある。

#### F. 健康危険情報

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

■ Konno T, Hayashi K, Fujino N, Nagata Y, Hodatsu A, Masuta E, Sakata K, Nakamura H, Kawashiri MA, Yamagishi M. High sensitivity of late gadolinium enhancement for predicting microscopic myocardial scarring in biopsied specimens in hypertrophic cardiomyopathy. **PLoS One**. 2014 Jul 7;9(7):e101465. doi: 10.1371/journal.pone.0101465. eCollection 2014. PubMed PMID: 25000555; PubMed Central PMCID: PMC4084820.

■ Hodatsu A, Konno T, Hayashi K, Funada A, Fujita T, Nagata Y, Fujino N, Kawashiri MA, Yamagishi M. Compound heterozygosity deteriorates phenotypes of hypertrophic cardiomyopathy with founder MYBPC3 mutation: evidence from patients and zebrafish models. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**. 2014 Dec 1;307(11):H1594-604. doi: 10.1152/ajpheart.00637.2013. Epub 2014 Oct 3. PubMed PMID: 25281569.

■ Nomura A, Konno T, Fujita T, Tanaka Y, Nagata Y, Tsuda T, Hodatsu A, Sakata K, Nakamura H, Kawashiri MA, Fujino N, Yamagishi M, Hayashi K. Fragmented QRS Predicts Heart Failure Progression in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. **Circ J**. 2014 Nov 7. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25381793.

■ Fujita T, Konno T, Yokawa J, Masuta E, Nagata Y, Fujino N, Funada A, Hodatsu A, Kawashiri MA, Yamagishi M, Hayashi K. Increased extent of myocardial fibrosis in genotyped hypertrophic cardiomyopathy with ventricular tachyarrhythmias. **J Cardiol**. 2014 Nov 14. pii: S0914-5087(14)00294-9. doi: 10.1016/j.jjcc.2014.10.002. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25458192.

##### 2. 学会発表

■ The 78th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society (2014/3/22, Tokyo). Mechanisms of fever-induced QT prolongation in a patient with a KCNH2 G584S mutation. Kenshi Hayashi, Tadashi Nakajima, Shoichi Tange, Hidekazu Ino, Noboru Fujino, Tetsuo Konno, Toyonobu Tsuda, Yoshihiro Tanaka, Masa-aki Kawashiri, Yoshiaki Kaneko, Masahiko Kurabayashi, Masakazu Yamagishi.

■ ESC CONGRESS 2014, (September 02, 2014, Barcelona, Spain). Functional Characterization of Rare Variants Associated with Lone Atrial Fibrillation. Kenshi Hayashi, Noboru Fujino, Tetsuo Konno, Akihiko Hodatsu, Toyonobu Tsuda, Yoshihiro Tanaka, Masa-aki Kawashiri, Hidekazu Ino, and Masakazu Yamagishi.

■ 7th Asia-Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session, ( October 31, 2014, New Delhi,

India). Prognostic Significance of Sarcomere Gene Mutations and Myocardial Fibrosis in Hypertrophic Cardiomyopathy. Kenshi Hayashi, Noboru Fujino, Tetsuo Konno, Kenji Sakata, Takashi Fujita, Akihiko Hodatsu, Akihiro Nomura, Toyonobu Tsuda, Yoji Nagata, Yoshihiro Tanaka, Masa-aki Kawashiri, Masakazu Yamagishi.

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

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

## 高齢者Brugada症候群の予後と重症度に関する研究

研究分担者 鎌倉 史郎 国立循環器病研究センター 臨床検査部長

研究要旨 高齢者 Brugada 症候群の予後や臨床的特徴についてはほとんど知られていない。本研究では ICD を植込んだ 120 例の Brugada 症候群(平均年齢 46.6 歳)において、VF 発作や ICD 作動状況が加齢でどのように変化するかを調べた。平均 102 ヶ月の経過観察の結果、VF の初発ならびに再発は加齢と共に減少し、70 歳以降では初発の VF が見られず、また VF の再発も心筋虚血例を除けば、認められないことが判明した。一方で、高齢者では上室性頻脈による不適切作動やリード不全が増加していた。以上より、70 歳以上の高齢で、かつ無症状か、過去に失神の既往のみがある例では、ICD の新規植込みや電池交換が不要となる可能性が考えられた。また高齢者では、リスク層別のための電気生理学的検査を含めた詳細な検討が不要になる可能性も示唆された。

### A. 研究目的

Brugada症候群では加齢と共にST変化が消失して、心室細動（VF）発作が減少する考え方と、脱分極異常説に基づいて、加齢と共にVF発作が増加する考え方がある。本研究ではそれらを明らかにするために、植込み型除細動器（ICD）を埋め込んだBrugada症候群の長期予後を検討した

### B. 研究方法

対象は1992年から2013年の間に当センターでBrugada症候群のためにICDを植込んだ120例（男性115例、平均年齢46.6±12.2歳）である。それらのVF初発年齢、不整脈既往、ICD植込み適応、経過観察中の薬物治療、予後、ICD作動状況と不具合、リード不全等を検討した。Brugada症候群は、自然または薬物負荷後に高位肋間（第2、第3）を含む右前胸部誘導のV1またはV2誘導で、type 1ST上昇とそれに続くT波陰転を認めるものとした。VF発生率は人年法で求め、統計処理にはt検定、 $\chi^2$ 検定、Kaplan-Meier法を用い、 $p < 0.05$ を有意とした。

### C. 研究結果

#### 1. ICD植込み適応

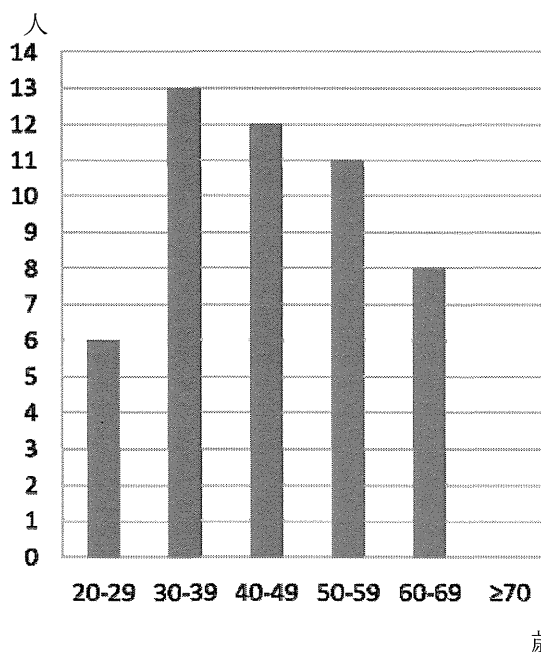
120例中、36例にはVFの既往、54例には失神の既往があった。無症候の30例中、12例には電気生理学的検査（EPS）でのVF誘発と突然死の家族歴が、14例にはEPSでのVF誘発が、2例には濃厚な突然死家族歴が、2例には自然のtype 1Brugada波形と患者のICD植込み希望があった。

#### 2. 臨床経過

平均102±68ヶ月の経過観察中、31例でVFの再発を認めた。観察前と観察中にVFを認めた50例（VF群：36例、失神群：13例、無症候群：1例）でのVF初発のピーク年齢は30-39歳であったが、以後VFの発生は減少し、70歳以降ではVFの初発を認めなかった（図1）。VF

発生率は年齢と共に低下し、70歳以降では2例のみにVFの再発を認めた（図2）。しかしながらそのうち1例

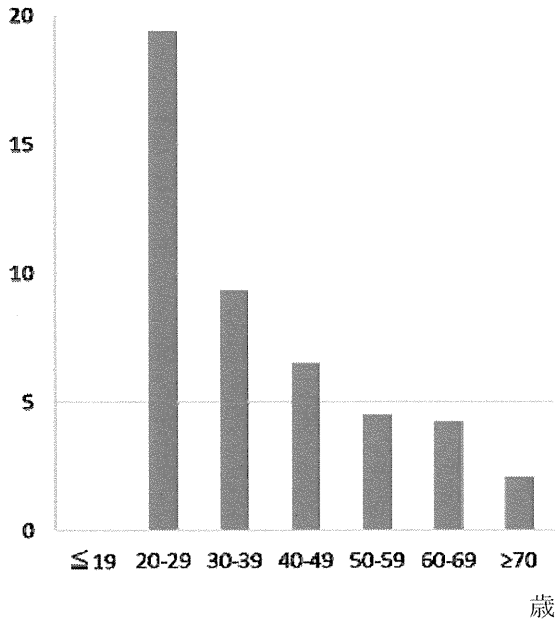
図1 年代別初回VF発生例数



には、狭心症の合併があり、PCIと冠動脈バイパス術が施行される前にVFの多発があったが、術後は消失していた。もう1例には冠攣縮性狭心症の合併が認められていた。ICD植込み後、VFを生じた5例のVF群と5例の失神群に抗不整脈薬が投与されたが、うち6例でVFが再発していた。70歳以降まで生存した17例には2例にのみ抗不整脈薬（1例：キニジン200mg、1例：キニジン300mg）が投与されていた。また28例に上室性頻

脈性不整脈（心房細動22例、心房粗動5例、心房頻拍1例）が発症した。

図2 年代別VF発症率  
(VF events per 100 person-years)



### 3. ICD合併症

経過観察中に39例でICD合併症が認められた。合併症の出現頻度は3群間で差がなかったが、無症候群では適切作動よりも不適切作動（ショック）が有意に多かった。不適切作動の原因は上室性頻脈が26回、洞頻脈が6回、リード不全が5回、T波oversensingが3回等であった。リード不全は植込み後10例に認められたが、リード本数別の発生率は10年間で13%に達した。上室性頻脈による不適切作動は28例中11例に認められ、加齢で上室性頻脈が増加すると共に、作動が増加した。

### D. 考察

高齢者では男性ホルモンの分泌が低下するため、Brugada症候群に特有の心電図変化は改善するとされている。一方で、近年ではBrugada症候群が脱分極異常に基づくとの仮説も有力となっているため、果たしてVF発作が高齢で減少するのか、増加するのかは不明であった。高齢者のBrugada症候群の予後に関しては、これまでConteらが、70歳以上では突然死が少なくなると報告している。しかしながら、彼らの対象には、高齢者にVFや失神の既往のある重症のBrugada症候群がほとんど含まれてなく、ICD植込み者も少ないため、予後良好な高齢者だけの経過観察で結果が導かれた可能性があった。本研究の結果、VFの発生率は加齢と共に低下し、70歳以上では虚血性心疾患を伴わなければVFが生じないことが判明した。また、Brugada症候群では、上室性頻脈による不適切作動やリード不全も加齢と共に増加することも明らかになった。以上より、70歳までVFを生じていない。つまり無症状または失神だけに留まっているBrugada症候群では、今後VF発作を生じない一方で、不適切作動が増加する可能性が大であるため、ICDの新規植込みや、電池入れ替えが不要になるとも考えられた。また、高齢者では電気生理学的検査を含めたBrugada

症候群の詳細なリスク評価が不要となる可能性が示唆された。さらに、Brugada症候群の機序として再分極仮説と脱分極仮説があるものの、少なくとも脱分極仮説だけでBrugada症候群に生じるすべての現象を説明することは困難であると考えられた。ただ、本研究は一施設だけの後ろ向き研究であるため、今後、検証目的での大規模の前向き研究が必要と考えられた。

### E. 結論

Brugada症候群では加齢と共にVF発生頻度が低下し、70歳以上で虚血性心疾患を合併していなければ、VFが生じないことが判明した。

### F. 健康危険情報 なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. Kaneko Y, Horie M, Niwano S, Kusano KF, Takatsuki S, Kurita T, Mitsuhashi T, Nakajima T, Irie T, Hasegawa K, Noda T, **Kamakura S**, Aizawa Y, Yasuoka R, Torigoe K, Suzuki H, Ohe T, Shimizu A, Fukuda K, Kurabayashi M, Aizawa Y. Electrical storm in patients with brugada syndrome is associated with early repolarization. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014 Dec;7(6):1122-8
2. Yamada Y, Kinoshita H, Kuwahara K, Nakagawa Y, Kuwabara Y, Minami T, Yamada C, Shibata J, Nakao K, Cho K, Arai Y, Yasuno S, Nishikimi T, Ueshima K, **Kamakura S**, Nishida M, Kiyonaka S, Mori Y, Kimura T, Kangawa K, Nakao K. Inhibition of N-type Ca<sup>2+</sup> channels ameliorates an imbalance in cardiac autonomic nerve activity and prevents lethal arrhythmias in mice with heart failure. *Cardiovasc Res.* 2014 ;104:183-93.
3. Ise T, Hasegawa T, Morita Y, Yamada N, Funada A, Takahama H, Amaki M, Kanzaki H, Okamura H, **Kamakura S**, Shimizu W, Anzai T, Kitakaze M. Extensive late gadolinium enhancement on cardiovascular magnetic resonance predicts a diverse outcomes and lack of improvement in LV function after steroid therapy in cardiac sarcoidosis. *Heart.* 2014 ;100:1165-72.
4. Katsuumi G, Shimizu W, Watanabe H, Noda T, Nogami A, Ohkubo K, Makiyama T, Takehara N, Kawamura Y, Hosaka Y, Sato M, Fukae S, Chinushi M, Oda H, Okabe M, Kimura A, Maemura K, Watanabe I, **Kamakura S**, Horie M, Aizawa Y, Makita N, Minamino T. Efficacy of bepridil to prevent ventricular fibrillation in severe form of early repolarization syndrome. *Int J Cardiol.* 2014;172:519-22.
5. Takaya Y, Noda T, Nakajima I, Yamada Y, Miyamoto K, Okamura H, Satomi K, Aiba T, Kusano KF, Kanzaki H, Anzai T, Ishihara M, Yasuda S, Ogawa H, **Kamakura S**, Shimizu W. Electrocardiographic predictors of response to cardiac resynchronization therapy in patients with intraventricular conduction delay. *Circ J.* 2014;78(1):71-7.

2. 学会発表

1. KamakuraT, NakajimaI, IshibashiK, MiyamotoK, OkamuraH, NodaT, **Kamakura S**, et al. Electrocardiographic changes during long-term follow-up in patients with Brugada Syndrome. HRS2014; San Francisco,USA2014.
2. KamakuraT, NakajimaI, IshibashiK, MiyamotoK, OkamuraH, NodaT, **Kamakura S**, et al. Significance of electrocardiogram recording in high intercostal spaces in patients with early repolarization syndrome. ESC 2014; Barcelona,Spain2014.
3. KamakuraT, NakajimaI, IshibashiK, MiyamotoK, OkamuraH, NodaT, **Kamakura S**, et al. Long-term follow-up of patients with an implantable cardioverter defibrillator (ICD) due to Brugada syndrome: should we implant an ICD for elderly patients? ESC 2014; Barcelona,Spain2014.

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）  
遺伝性不整脈疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン等の作成に関する研究  
分担研究報告書

新生児期QT延長症候群の発育・発達に関する研究

研究分担者 白石 公 国立循環器病研究センター小児循環器科  
研究協力者 宮崎 文 国立循環器病研究センター小児循環器科

研究要旨

胎児期・新生児期にTorsades de Pointesや房室ブロックを呈するperinatal LQTSは高率にてんかん・発達障害を合併し、チャンネル病のneurological phenotypeである可能性がある。

A. 研究目的

近年、QT延長症候群（LQTS）と脳波異常・てんかんと関連性が報告されている。一方、胎児期・新生児期にTorsades de Pointesや房室ブロックを呈する予後不良重症LQTS（perinatal-LQTS）にてんかん・発達障害を呈する例を認めるがその因果関係は不明である。今回の研究目的は、perinatal LQTSとてんかん・発達障害の関係性を明らかにすることである。

B. 研究方法

2006年以降に新生児期・乳児期に診断されたLQTS17例を対象とし、てんかん合併の有無・約130項目からなる質問に基づく発達試験（KIDS乳幼児発達スケール）について、perinatal LQTS 5例とnon-perinatal LQTS 12例の二群に分け比較検討する。

（倫理面への配慮）

倫理指針にしたがって、研究計画は院内掲示版やホームページで公表する予定であり、いかなる段階でも強力を拒否することができ、拒否による患者への不利益はない。

C. 研究結果

最終受診時（1.8-16.1，中央値 5.5歳）までに、てんかん・発達障害の合併はperinatal LQTSではそれぞれ4例（80%）・

3例（60%）に認め、non-perinatal QTSではいずれもみられなかった（ $p=0.0021$ ， $p=0.015$ ）。KIDS乳幼児発達スケールはperinatal LQTSで、non-perinatal LQTSと比較し、有意に低かった（ $p=0.0084$ ）。脳性麻痺等の運動機能障害を呈した例はなく、てんかん合併例の脳画像所見でも異常はみられなかった。

D. 考察

perinatal LQTSとてんかん・発達障害の関連についての症例報告が過去に2例みられる。LQTS最重症型であるperinatal LQTSでは、チャンネル病のneurological phenotypeとしててんかん・発達障害を合併していると推定する。

E. 結論

Perinatal LQTSでは高率にてんかん・発達障害の合併がみられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

投稿中

2. 学会発表

第30回日本不整脈学会に演題応募中

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

### 遺伝性不整脈の遺伝子解析に関する研究

研究分担者 宮本 恵宏 国立循環器病研究センター 予防健診部

研究協力者 太田 直孝 国立循環器病研究センター 臨床検査部

藤山 啓美 国立循環器病研究センター 臨床検査部

研究要旨：遺伝性不整脈疾患は、先天性 QT 延長症候群 (LQTS)、Brugada症候群、進行性心臓伝導障害、カテコラミン誘発性多形性心室頻拍、QT 短縮症候群などが含まれる。LQTSの原因遺伝子はすでに10以上あるが、我々の施設では陽性頻度の多いLQT1、LQT2、LQT3の遺伝子変異の同定をPCR直接シーケンス法でおこなっている。今回、補正QT間隔 (QTc) による遺伝子検査陽性率の評価を行った。PCR直接シーケンス法によるLQTSの遺伝子変異のスクリーニングではQTc値が大きいほど遺伝子変異陽性率の高い傾向が認められた。

#### A. 研究目的

遺伝性不整脈疾患は、致死性不整脈を発症し、心臓突然死を引き起こす疾患である。遺伝性不整脈疾患の成因は、心筋のイオンチャネルとこれに関連する細胞膜蛋白、調節蛋白などをコードする遺伝子上の変異による機能障害であり、先天性 QT 延長症候群 (LQTS)、Brugada症候群 (特発性心室細動)、進行性心臓伝導障害 (PCCD)、カテコラミン誘発性多形性心室頻拍 (CPVT)、QT 短縮症候群 (SQTS) などが含まれる。

なかでも、LQTS はすでに 10 以上の原因遺伝子が報告されているが、同定される原因遺伝子の殆どが LQT1 (KCNQ1)、LQT2 (KCNH2)、LQT3 (SCN5A) である。また、新たな LQTS の原因遺伝子を同定するためにも、LQT1 (KCNQ1)、LQT2 (KCNH2)、LQT3 (SCN5A) のスクリーニングが必須である。

LQTS の診断基準として、心電図所見、臨床症状、家族歴について評価し、診断を行う。補正 QT 間隔 (QTc) による遺伝子検査陽性率の評価を行ったので報告する。

#### B. 研究方法

LQT1遺伝子KCNQ1は染色体11p15.5に存在し、15個のエクソンからなる遺伝子であり、LQT2遺伝子KCNH2は染色体7q35-36にあり、15個のエクソンからなる遺伝子であり、LQT3遺伝子SCN5Aは染色体3p21-24に存在し28個のエクソンからなる。

我々はLQT1、LQT2、LQT3に対してそれぞれ19対、

15対、29対のPCRプライマーセットを作成し、遺伝子の全エクソン領域をPCR直接シーケンス法で両方向からシーケンスを行っている。

Schwartz score 4ポイント以上でLQTSと診断された患者1197名の末梢血由来ゲノムを用い、KCNQ1、KCNE2、SCN5A遺伝子についてそれぞれ全エクソンをPCR直接シーケンス法で塩基配列を決定し、変異を同定した。

診断に用いたQTc値により3グループ (A群 QTc<440ms、B群 440≤QTc<470ms、C群470ms≤QTc) に分類し、遺伝子変異の陽性率を算出した。

#### (倫理面への配慮)

本研究は、ヘルシンキ宣言 (世界医師会) ・ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に準拠して実施する。また本研究は倫理委員会の承認を得ている。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を抽出した。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。

#### C. 研究結果

全患者をQTc値により分類するとA群は435名 (36

%)、B群は302名(25%)、C群は460名(38%)であった。また、遺伝子変異が陽性であったのは631名(陽性率53%)で、遺伝子変異陽性率は、A群21%、B群58%、C群79%であった。各群の変異陽性率とQTc値の関連性についてCochran Armitage検定を行った結果、p値<0.001であった。

#### D. 考察

QTc値が大きいほど遺伝子変異陽性率の高い傾向が認められた。臨床所見を考慮して遺伝子検査の品質管理を行う必要がある。

#### E. 結論

PCR直接シーケンス法によるLQTSの遺伝子変異のスクリーニングではQTc値が大きいほど遺伝子変異陽性率の高い傾向が認められた。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Arakawa, J., A. Hamabe, T. Aiba, T. Nagai, M. Yoshida, T. Touya, N. Ishigami, H. Hisadome, S. Katsushika, H. Tabata, Y. Miyamoto and W. Shimizu. "A Novel Cardiac Ryanodine Receptor Gene (Ryr2) Mutation in an Athlete with Aborted Sudden Cardiac Death: A Case of Adult-Onset Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia." *Heart Vessels*, (2014). PMID: 25092222

##### 2. 学会発表

なし

#### 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



## Andersen-Tawil症候群におけるフレカイニドの有効性と安全性の検討

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・不整脈科医長

### 研究要旨

本研究では前向きに薬物治療抵抗性の Andersen-Tawil 症候群 (ATS) 患者 10 名 (平均年齢 27 歳) に対して、フレカイニドの有効性と安全性を同薬投与前後での Holter 心電図、トレッドミル運動負荷検査による PVC 数の減少度、心電図変化、予後などから比較検討した。

【結果】フレカイニド服薬により Holter 心電図では 1 日あたりの総 PVC 数が平均約 38000 回から約 20000 回へ ( $p=0.003$ )、非持続性心室頻拍 (NSVT) の最大連発数も平均 23 連から 5 連へ ( $p=0.01$ ) と減少した。またトレッドミル負荷では 10 例中 9 例で運動中の不整脈の減少を確認でき、うち 7 例ではほぼ完全に PVC あるいは NSVT が消失した。一方で、心電図の QT 間隔、U 波高についてはフレカイニド前後で明らかな変化は認められなかった。平均約 2 年の追跡結果では同薬治療後に致死性不整脈の発生例は皆無であった。

【結語】薬物治療抵抗性あるいはハイリスクの ATS 患者に対してはフレカイニドが今後治療の選択肢として重要である。

### A. 研究目的

Andersen-Tawil 症候群 (ATS) は、多彩な特徴的身体的形態異常、周期性四肢麻痺、心室性不整脈を特徴とする症候群である。一般には予後良好とされるが、心室性不整脈による突然死や心不全例も報告されている。その成因は KCNJ2 遺伝子の異常による内向き整流性 K チャネル (Kir2.1) の機能低下と考えられている。ATS 患者に生じる心室性不整脈に対する薬物療法としては、 $\beta$  遮断薬や Ca 拮抗薬が用いられることが多いが、その効果は必ずしも十分ではない。近年 Ic 群抗不整脈薬であるフレカイニドにより、本症候群患者における不整脈の発生が抑制された例が報告されている。今回我々は KCNJ2 遺伝子変異をもつ ATS 患者の心室性不整脈に対するフレカイニドの有効性及び安全性を検討した。

### B. 研究方法

Andersen-Tawil 症候群が遺伝子診断にて確定し、フレカイニドの投与が治療方針として決定している患者を本研究の対象とした。多施設共同前向き研究として、フレカイニド投与前後において標準 12 誘導心電図、24 時間ホルター心電図記録およびトレッドミル運動負荷試験を行い、フレカイニドの不整脈抑制効果を検討した。

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

当院を含めた国内 6 施設からの計 10 例の KCNJ2 遺伝子変異を有する Andersen-Tawil 症候群患者を対象とした。平均年齢は  $27 \pm 11$  歳 (9-47 歳)、女性が 7 例であった。5 例に Andersen-Tawil 症候群の家族歴を認めた。心室性不整脈を 10 例に、身体的形態異常を 8 例に、周期性四肢麻痺を 2 例に認めた。6 例が有症候性で、内訳は失神 (5 例)、動悸 (2 例)、めまい (2 例) であった。心停止の既往のある症例は認めなかった。KCNJ2 遺伝子異常は、9 例がミスセンス変異、1 例が塩基挿入であった。

フレカイニドの投薬量は 200mg/日が 3 例、150mg/日が 2 例、100mg/日が 5 例であった (平均  $140 \pm 46$  mg/日)。フレカイニド投与前後での心拍数、PQ 時間、QRS 時間、QTc 時間、QUc 時間、T 波の振幅と幅、U 波の振幅と幅、U 波振幅/T 波振幅の比率は、いずれも有意な変化を認めなかった。24 時間ホルター心電図の結果、1 日あたりの心室性不整脈の数は、フレカイニド投与にて  $38,407 \pm 19,956$  個/日から  $11,196 \pm 14,773$ /日に有意に減少し ( $p = 0.03$ )、うち 7 例では投薬前に比べ 70% 以上減少した。3 連発以上の心室頻拍もフレカイニド投与にて  $1,175 \pm 1,163$  個/日から  $60 \pm 167$ /日に全例で有意に減少し ( $p = 0.008$ )、うち 4 例では

全く認めなくなかった。トレッドミル運動負荷検査の結果、心室性不整脈の重症度を示すVAスコアは10例中9例で改善し(p = 0.008)、うち7例ではVAスコアが2段階以上改善した。一定時間(10秒間)における最多心室性不整脈数も全例で減少した(16.7 ± 7 vs. 5 ± 7; p = 0.002)。平均23 ± 11カ月のフォローアップ期間において、心室細動などの不整脈イベントは認めなかった。

#### D. 考察

1) 本研究の臨床的意義: ATS に対してβ遮断薬のみでは不整脈抑制が不十分な場合には、フレカイニドを追加投与することが有効かつ安全性も問題ないことが示された。

2) 遺伝子変異について: 本研究では *KCNJ2* (Kir2.1チャネル) に変異を有する患者を対象とした。本研究では変異型チャネルの機能解析実験は行っていないが、今回対象とした *KCNJ2* 変異のほとんどが  $I_{K1}$  の機能喪失型の変異であることが過去の実験結果より判明している。

3) イオンチャネル・細胞学的機序:  $I_{K1}$  の低下は静止膜電位の上昇と活動電位持続時間の延長、さらには遅延後脱分極によってPVCやNSVTを生じると考えられる。β遮断薬あるいはCa拮抗薬は直接または間接的にこれらトリガーとなる不整脈を抑制する効果がある。しかしながら臨床的にATS患者へのβ遮断薬やCa拮抗薬の不整脈抑制作用は完全ではない。一方、フレカイニドはNaチャネル抑制による直接的な抗不整脈作用のみならず、CPVT に対して有効であったようにリアノジン受容体(RyR2)に対して直接作用し筋小胞体(SR)からのCa放出を抑制しトリガーとなる不整脈を抑制すると考えられている。さらには基礎研究ではフレカイニドには  $I_{K1}$  を増加させる作用も報告があり、*KCNJ2* 変異のATSに対して理にかなった治療薬であると考えられる。

4) 本研究の限界: 多施設の前向き研究ではあるが、フレカイニド非投薬群との二重盲目ランダム化試験ではない。あくまで投薬できた症例の効果を確認できたにすぎない。これは疾患自体が“まれ”であることからやむを得ないと考えられる。また *KCNJ2* の変異部位による薬物反応性の違いまでは本研究結果からは得られていない。さらには非 *KCNJ2* 変異例のATS患者に対してどの程度フレカイニドが有効なのかも未解明である。

#### E. 結論

本多施設前向き研究により *KCNJ2* 遺伝子変異をもつ Andersen-Tawil 症候群の心室性不整脈に対して、フレカイニドによる薬物療法の有効性と安全性が示された。またフレカイニド投与にてU波を

含む心電図指標に大きな変化は認められなかった。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) **Aiba T**, Noda T, Hidaka I, Inagaki M, Katare R, Ando M, Sunagawa K, Sato T, Sugimachi M. Acetylcholine Suppresses Ventricular Arrhythmias and Improves Conduction and Connexin-43 Properties During Myocardial Ischemia in Isolated Rabbit Hearts. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015 (.in press)
- 2) Miyamoto K, **Aiba T**, Kimura H, Hayashi H, Ohno S, Yasuoka C, Tanioka Y, Tsuchiya T, Yoshida Y, Hayashi H, Tsuboi I, Nakajima I, Ishibashi K, Okamura H, Noda T, Ishihara M, Anzai T, Yasuda S, Miyamoto Y, Kamakura S, Kusano K, Ogawa H, Horie M, Shimizu W. Efficacy and safety of flecainide for ventricular arrhythmias in patients with Andersen-Tawil syndrome with *KCNJ2* mutations *Heart Rhythm* 2015;12:596-603.
- 3) Feng N, Huke S, Zhu G, Tocchetti CG, Shi S, **Aiba T**, Kaludercic N, Hoover DB, Beck SE, Mankowski JL, Tomaselli GF, Bers DM, Kass DA, Paolocci N. Constitutive BDNF/TrkB signaling is required for normal cardiac contraction and relaxation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015 Feb 10;112(6):1880-5.
- 4) **Aiba T**, Farinelli F, Kostecki G, Hesketh GG, Edwards D, Biswas S, Tung L, Tomaselli GF. A Mutation Causing Brugada Syndrome Identifies a Mechanism for Altered Autonomic and Oxidant Regulation of Cardiac Sodium Currents *Circulation Cardiovasc Genet*. 2014;7:249-256
- 5) 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, Béziau 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.
- 6) 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 *Journal of Arrhythmia* 2013 (in press)
- 7) 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 Oct 22;62(17):1610-8.
- 8). **Aiba T**, Barth AS, Hesketh GG, Hashambay Y L, Chakir K, Tunin RS, Greenstein JL, Winslow RL, Kass DA, Tomaselli GF. Cardiac Resynchronization Therapy Improves Altered Na Channel Gating in Canine Model of Dyssynchronous Heart Failure. *Circulation Arrhythm Electrophysiol*. 2013 May 6. 546-554.
- 9). 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, Arita K, Tashiro S, Makita N, Kihara Y. A Non-synonymous Polymorphism in Semaphorin 3A as a Risk Factor for Human Unexplained Cardiac Arrest with Documented Ventricular Fibrillation. *PLoS Genet*. 2013 Apr;9(4):e1003364.
- 10). Das S, **Aiba T**, Rosenberg M, Hessler K, Xiao C, Quintero PA, Ottaviano FG, Knight AC, Graham EL, Boström P, Morissette MR, del Monte F, Begley MJ, Cantley LC, Ellinor PT, Tomaselli GF, Rosenzweig A. Pathological role of serum- and glucocorticoid-regulated kinase 1 in adverse ventricular remodeling. *Circulation*. 2012 Oct 30;126(18):2208-19.
- 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*. 2012;76(9):2112-8. Epub 2012 Jun 23.
- 12). Egashira T, Yuasa S, Suzuki T, Aizawa Y, Yamakawa H, Matsubashi T, Ohno Y, Tohyama S, Okata S, Seki T, Kuroda Y, Yae K, Hashimoto H, Tanaka T, Hattori F, Sato T, Miyoshi S, Takatsuki S, Murata M, Kurokawa J, Furukawa T, Makita N, **Aiba T**, Shimizu W, Horie M, Kamiya K, Kodama I, Ogawa S, Fukuda K. Disease characterization using LQTS-specific induced pluripotent stem cells. *Cardiovasc Res*. 2012 Sep 1;95(4):419-29.
- 13). **Aiba T**, Tomaselli G. Electrical remodeling in dyssynchrony and resynchronization. *J Cardiovasc Transl Res*. 2012 Apr;5(2):170-9.
- 14). Sachse FB, Torres NS, Savio-Galimberti E, **Aiba T**, Kass DA, Tomaselli GF, Bridge JH. Subcellular structures and function of myocytes impaired during heart failure are restored by cardiac resynchronization therapy. *Circ Res*. 2012 Feb 17;110(4):588-97.
- 15). 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/late
- ral leads in patients with idiopathic ventricular fibrillation and Brugada syndrome. *Heart Rhythm*. 2012 Jan;9(1):77-83.
- 16). 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*. 2012 Jan;9(1):77-83.
2. 学会発表
- 1). **Aiba T**, Ishibashi K, Wada M, Nakajima I, Miyamoto K, Okamura H, Noda T, Shigemizu D, Satake W, Toda T, Kusano KF, Kamakura S, Yasuda S, Sekine A, Miyamoto Y, Tanaka T, Ogawa H, Shimizu W. Clinical Significance of Whole Exome Analysis using Next Generation Sequencing in the Genotype-negative Long-QT Syndrome. *AHA* 2014
- 2). **Aiba T**. Arrhythmogenic Substrates in Heart Failure with Dyssynchronous Contraction and its Restoration by CRT. 7th APHRS 2014
- 3). **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, 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* 2012
- (発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)
- 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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業） 分担研究報告書  
遺伝性不整脈疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドラ  
イン等の作成に関する研究

研究分担者 中野由紀子・広島大学病院循環器内科 講師

研究要旨

ブルガダ症候群の心室細動リスクの層別化におけるTime-domain  
T wave alternanceの有用性について

研究目的

ブルガダ症候群における心室細動(VF)の発症を予測しリスクを層別化する方法の開発が望まれている。我々は、24時間ホルター心電図のTime domain T wave alternance (TWA)を用いて心室細動症例の予測が出来るか否かを検討した。

B. 研究方法

ブルガダ症候群45例(男性44例、平均年齢45+15歳)についてVFの有無と突然死の家族歴、自然発症タイプ1心電図、心室遅延電位、電気生理学的検査でのVF誘発とTime-domain TWAの関連について検討を行った。Time-domain TWAはホルター心電図でmodified moving average【MMA】法にて算出した。

C. 研究結果

ROC curveよりTWAのカットオフ値を60uVとすると、Time domain TWAは13人で陽性であった。

VF既往のある症例ではない症例に比較して、有意にTWA陽性例(82% vs. 13%,  $P < 0.001$ )と自然発症type 1心電図(92% vs. 38%,  $P = 0.007$ )が多かった。多変量解析では、TWA陽性[odds比(OR) 7.217, 95% confidence interval (CI) 2.503-35.504,  $P = 0.002$ ]で自然発症type 1心電図(OR 5.530, 95% CI 1.651-34.337,  $P = 0.020$ )が密接にVF発症に関与していた。自然発症type 1心電図の感度は高かったが(92%)、特異度が低かった(63%)。

TWA陽性は感度も特異度も良好であった。(感度82%, 特異度88%)。Time domain TWAはブルガダ症候群におけるVFリスクの層別化に大変有用であると考えた。

D. 考察心臓突然死の予知指標として、TWAは使用されてきたが、ブルガダ症候群におけるVF予知にもある。Microvolt TWA法は、測定中の脈拍数を110/min以上に上

昇させ維持することが必要であるが、ブルガダ症候群は、副交感神経優位の時に、VF発作を起こしやすい事が知られている。

我々は近年開発されたTime domain TWAは昼間、夜間とも一日を通してTWAが測定出来ることに着目し、ブルガダ症候群症例でVFの予知に有用であることを発見した。これは自律神経とVF発症が関連しているブルガダ症候群で、この手法がこれまでの手法より有利であったためと考える。再分極異常か脱分極異常か結論の出ていない、ブルガダ症候群の病態を考える上でもVFリスク予測という意味でも非常に重要である。

E. 結論

Time domain TWAはブルガダ症候群におけるVFリスクの層別化に有用であった。今後、他指標との組み合わせにより更に信頼度の高いリスク評価が期待される。

G. 研究発表

1. 論文発表

Uchimura-Makita Y, Nakano Y, Tokuyama T, Fujiwara M, Watanabe Y, Sairaku A, Kawazoe H, Matsumura H, Oda N, Ikenaga H, Kajihara K, Motoda C, Oda N, Verrier R, Kihara Y. Time-Domain T-Wave Alternans is Strongly Associated with a History of Ventricular Fibrillation in Patients with Brugada Syndrome.

2. 学会発表

Kawazoe H, Nakano Y, Tokuyama T, Uchimura Y, Watanabe Y, Sairaku A, Matsumura H, Kishimoto S, Tomomori S, Kihara Y Risk Stratification of Ventricular Fibrillation in Brugada Syndrome Using Non-invasive Scoring Methods The 87th Scientific Sessions of the American Heart Association 2014(AHA)

### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

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       |
|---------------|--|--------------------------|----------------------------|-------------|-----|------|-----------|
| 森田 宏          | QRS fragmentation                                    | 平尾見三、<br>笹野哲郎            | 不整脈診療クリニック<br>カルクエスチョン     | 診断と治療社      | 東京  | 2015 | 印刷中       |
| 森田 宏          | QRS 幅は予後と<br>相関する？                                   | 平尾見三、<br>笹野哲郎            | 不整脈診療クリニック<br>カルクエスチョン     | 診断と治療社      | 東京  | 2015 | 印刷中       |
| 森田 宏          | Late Potential<br>とは？                                | 平尾見三、<br>笹野哲郎            | 不整脈診療クリニック<br>カルクエスチョン     | 診断と治療社      | 東京  | 2015 | 印刷中       |
| 森田 宏          | 加算平均心電図<br>(心室 Late                                  | 小室一成                     | EBM 循環器疾患の<br>治療 2015-2016 | 中外医学社       | 東京  | 2015 | 印刷中       |
| 森田 宏          | 拡張不全患者の<br>心電図検査では                                   | 伊藤 浩                     | 拡張不全の日常診<br>療 Q&A          | 中外医学社       | 東京  | 2015 | 印刷中       |
| 堀江 稔          | 梗塞後不整脈   | 堀 正二、<br>永井良三            | 循環器疾患最新の<br>治療2014-2015    | 南江堂         | 東京  | 2014 | 77-81     |
| 堀江 稔          | イオンチャネル<br>病のすべて                                     | 堀江 稔<br>監修               | 別冊医学のあゆみ                   | 医歯薬出版       | 東京  | 2014 | 全165      |
| 清水 渉          | QT 延長症候群<br>(分担)                                     | 山口 徹、北<br>原光夫、福井<br>次矢編集 | 今日の治療指針                    | 医学書院        | 東京  | 2014 | 374-375   |
| 清水 渉          | 6.不整脈薬物治<br>療に関するガイ<br>ドライン (2009<br>年改訂版). (分<br>担) | 山口 徹、北<br>原光夫、福井<br>次矢編集 | 今日の治療指針                    | 医学書院        | 東京  | 2014 | 1798-1805 |
| 清水 渉          | X 不整脈. 11.<br>QT 延長症候群.<br>(分担)                      | 堀 正二、永<br>井良三編集          | 循環器疾患最新の<br>治療 2014-2015   | 南江堂         | 東京  | 2014 | 305-308   |
| 清水 渉          | 4 遺伝性不整脈<br>の遺伝医学. (分<br>担)                          | 斎藤加代子、<br>近藤恵里編<br>集     | いまさら聞けない<br>「遺伝医学」         | メディカル<br>ドゥ | 東京  | 2014 | 49-58     |
| 町野 毅,<br>青沼和隆 | 不整脈  | 堀 正二、<br>永井良三            | 循環器疾患最新の<br>治療 2014-2015   | 南江堂         | 東京  | 2014 | 267-270   |

|                |  |                                  |   |              |    |      |         |
|----------------|--|----------------------------------|---|--------------|----|------|---------|
| 町野 毅,<br>青沼 和隆 | 循環器内科 カ<br>テーテルアブレ<br>ーションー医<br>学・医療のいま<br>がわかるキーワ<br>ード2014 | 小室一成                             | 医学のあゆみ  | 医歯薬出版        | 東京 | 2014 | 412     |
| 深田光敬,<br>青沼和隆  | 特発性心室細動<br>の病態と治療  | 小室一成,<br>佐地勉, 坂田<br>隆造, 赤坂隆<br>史 | Annual Review 2015<br>循環器   | 中外医学<br>社    | 東京 | 2015 | 132-141 |
| 住友直方           | 小児におけるカ<br>テーテルアブレ<br>ーションの適応<br>と手技                         | 奥村謙                              | インフォームドコ<br>ンセントのための<br>図説シリーズ「不整<br>脈治療のためのカ<br>テーテルアブレ<br>ーション〜エビデ<br>ンスに基づいた周術<br>期」 | 医薬ジャー<br>ナル社 | 大阪 | 2014 | 90-99   |
| 住友直方           |  | 住友直方                             | 小児不整脈のカテ<br>ーテルアブレーショ<br>ン、心臓解剖から先<br>天性心疾患治療ま<br>で                                     | 診断と治<br>療社   | 東京 | 2014 |         |
| 相庭武司           | 不整脈の遺伝子<br>診断と治療   | 小室一成<br>他                        | Annual Review<br>循環器 2015   | 中外医学<br>社    | 東京 | 2014 | 152-162 |
| 相庭武司           | QT延長症候群の<br>遺伝子診断<br>遺伝子診断の意<br>義は？遺伝子型<br>別の症状とは            | 池田隆徳<br>清水 渉<br>高橋尚彦             | 不整脈症候群  | 南江堂          | 東京 | 2014 |         |
| 宮崎 文           | 房室ブロック   | 「小児内科」<br>「小児外科」<br>編集委員会        | 小児疾患診療のた<br>めの病態生理 1 第<br>5 版   | 東京医学<br>社    | 東京 | 2014 | 391-395 |
| 宮崎 文           | 成人先天性心疾<br>患に合併する不<br>整脈と治療                                  | 小室一成,他                           | Annual Review<br>2014 循環器   | 中外医学<br>社    | 東京 | 2014 | 168-174 |

雑誌

| 発表者氏名  | 論文タイトル名   | 発表誌名                          | 巻号 | ページ      | 出版年 |
|--|---|-------------------------------|----|----------|-----|
| Ishikawa T, Jou CJ, Nogami A, Kowase S, Arrington CB, Barnett SM, Harrell DT, Arimura T, Tsuji Y, Kimura A, <b>Makita N</b>                            | A novel mutation in the $\alpha$ -myosin heavy chain gene is associated with sick sinus syndrome  | Circ Arrhythm Electrophysiol. |    | in press |     |
| Ogiso M, Suzuki A, Shiga T, Nakai K, Shoda M, <b>Hagiwara N.</b>   | Effect of intravenous amiodarone on QT and T peak-T end dispersions in patients with nonischemic heart failure treated with cardiac resynchronization-defibrillator therapy and electrical storm. | Journal of Arrhythmia         |    | in press |     |
| Arakawa J, Hamabe A, <b>Aiba T</b> , Nagai T, Yoshida M, Touya T, Ishigami N, Hisadome H, Katsushika S, Tabata H, <b>Shimizu W.</b>                    | A novel cardiac ryanodine receptor gene (RyR2) mutation in an athlete with aborted sudden cardiac death: a case of adult-onset catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia.             | Heart Vessels.                |    | in press |     |
| Miyamoto K, <b>Aiba T</b> , Kimura H, et al.   | Efficacy and Safety of Flecainide for Ventricular Arrhythmias in Patients with Andersen-Tawil Syndrome with KCNJ2 Mutation.   | HeartRhythm                   |    | in press |     |
| Kato K, Ejima K, Fukushima N, Ishizawa M, Wakisaka O, Henmi R, Yoshida K, Nuki T, Arai K, Yashiro B, Manaka T, Ashihara K, Shoda M, <b>Hagiwara N.</b> | Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with severely impaired left ventricular systolic function.   | Heart Vessels                 |    | in press |     |
| Osawa K, Miyoshi T, Oe H, Sato S, Nakamura K, Kohno K, <b>Morita H</b> , Kanazawa S, Ito H.  | Association between coronary artery calcification and left ventricular diastolic dysfunction in elderly people.   | Heart and vessels             |    | in press |     |
| Fukushima K, Fukushima N, Ejima K, Kato K, Sato Y, Uematsu S, Arai K, Manaka T, Takagi A, Ashihara K, Shoda M, <b>Hagiwara N.</b>                      | Left Atrial Appendage Flow Velocity and Time from P-Wave Onset to Tissue Doppler-Derived A' Predict Atrial Fibrillation Recurrence after Radiofrequency Catheter Ablation.                        | Echocardiography              |    | in press |     |



|   |  |                                     |       |         |      |
|---|--|-------------------------------------|-------|---------|------|
| Hasegawa K, Ohno S, Kimura H, Itoh H, Makiyama T, Yoshida Y, ,  | Mosaic KCNJ2 Mutation in Andersen-Tawil syndrome: Targeted Deep Sequencing is Useful for the Detection of Mosaicism.   | Clinical Genetics                   | 87(3) | 279-283 | 2015 |
| Miyamoto K, <b>Aiba T</b> , Kimura H, Hayashi H, Ohno S, Yasuoka C, Tanioka Y, Tsuchiya T, Yoshida Y, Hayashi H, Tsuboi I, Nakajima I, Ishibashi K, Okamura H, Noda T, Ishihara M, Anzai T, Yasuda S, <b>Miyamoto Y</b> , <b>Kamakura S</b> , Kusano K, Ogawa H, , <b>Shimizu W</b> | Efficacy and safety of flecainide for ventricular arrhythmias in patients with Andersen-Tawil syndrome with KCNJ2 mutations.   | Heart Rhythm.                       | 12    | 590-603 | 2015 |
| Matsuura K, Kodama F, Sugiyama K, Shimizu T, <b>Hagiwara N</b> , Okano T.   | Elimination of remaining undifferentiated induced pluripotent stem cells in the process of human cardiac cell sheet fabrication using a methionine-free culture condition.                         | Tissue Engineering Part C: Methods. | 21(3) | 330-338 | 2015 |
| Aizawa Y, Sato M, Kitazawa H, Aizawa Y, Takatsuki S, Oda E, Okabe M, <b>Fukuda K</b> .  | Tachycardia-dependent augmentation of "notched J waves" in a general patient population without ventricular fibrillation or cardiac arrest: Not a repolarization but a depolarization abnormality? | Heart Rhythm.                       | 12    | 376-83  | 2015 |
| Lin L, <b>Horigome H</b> , Kato Y, Kikuchi T, Nakahara S, Sumazaki R.   | Significant associations between hemostatic/fibrinolytic systems and accumulation of cardiovascular risk factors in Japanese elementary schoolchildren.  | Blood Coagul Fibrinolysis.          | 26    | 75-80   | 2015 |
| Miyoshi T, Maeno Y, Sago H, Inamura N, Yasukouchi S, Kawataki M, <b>Horigome H</b> , Yoda H, Taketazu M, Shozu M, Nii M, Kato H, Hagiwara A, Omoto A, <b>Shimizu W</b> , <b>Shiraishi I</b> , Sakaguchi H, Nishimura K, Nakai M, Ueda K, Katsuragi S, Ikeda T.                      | Fetal bradyarrhythmia associated with congenital heart defects - nationwide survey in Japan.   | Circ J.                             | 79(4) | 854-61  | 2015 |

|   |  |                       |        |           |      |
|---|--|-----------------------|--------|-----------|------|
| Ishizu T, <b><u>Horigome H.</u></b>   | Assessment and treatment of systemic right ventricular dyssynchrony.   | Circ J.               | 79(3)  | 519-21    | 2015 |
| Okamura H, Kamakura T, <b><u>Morita H,</u></b> Tokioka K, Nakajima I, Wada M, Ishibashi K, Miyamoto K, Noda T, <b><u>Aiba T,</u></b> Nishii N, Nagase S, <b><u>Shimizu W,</u></b> Yasuda S, Ogawa H, <b><u>Kamakura S,</u></b> Ito H, Ohe T, Kusano KF. | Risk stratification in patients with brugada syndrome without previous cardiac arrest.   | Circulation Journal   | 78     | 310-317   | 2015 |
| <b><u>Miyazaki A, Sakaguchi H,</u></b> Kagisaki K, Tsujii N, Matsuoka M, Yamamoto T, Hoashi T, Noda T, Ohuchi H..   | Optimal pacing sites for cardiac resynchronization therapy for patients with a systemic right ventricle with or without a rudimentary left ventricle.  | Europace.             | /      | 401       | 2015 |
| <b><u>Miyazaki A, Sakaguchi H,</u></b> Ohuchi H, Yasuda K, Tsujii N, Matsuoka M, Yamamoto T, Yazaki S, Tsuda E, Yamada O.   | The clinical characteristics of sudden cardiac arrest in asymptomatic patients with congenital heart disease.  | Heart Vessels.        | 30     | 70-80     | 2015 |
| Sairaku A, <b><u>Nakano Y,</u></b> Kihara Y   | Increased urine output by ipragliflozin in a non-diabetic patient with a diuretic-resistant heart failure.   | Int J Cardiol         | 180    | 42-3      | 2015 |
| Watanabe Y, <b><u>Nakano Y,</u></b> Hidaka T, Oda N, Kajihara K, Tokuyama T, Uchimura Y, Sairaku A, Motoda C, Fujiwara M, Kawazoe H, Matsumura H, Kihara Y.   | Mechanical and substrate abnormalities of the left atrium assessed by 3-dimensional speckle-tracking echocardiography and electroanatomic mapping system in patients with paroxysmal atrial fibrillation | Heart Rhythm.         | 12(3)  | 490-7     | 2015 |
| Mizusawa Y, <b><u>Horie M,</u></b> Wilde AA.  | Genetic and Clinical Advances in Congenital Long QT Syndrome.  | Circ J.               | 78(12) | 2827-2833 | 2014 |
| Hasegawa K, Ohno S, Itoh H, <b><u>Makiyama T,</u></b> <b><u>Aiba T, Nakano Y,</u></b> <b><u>Shimizu W,</u></b> Matsuura H, <b><u>Horie M.</u></b>   | A rare KCNE1 polymorphism, D85N, as a genetic modifier of long QT syndrome.  | Journal of Arrhythmia | 30(3)  | 161-166   | 2014 |
| Fukuyama M, Ohno S, Wang Q, Shirayama T, Itoh H, <b><u>Horie M.</u></b>   | Nonsense-mediated mRNA decay due to a CACNA1C splicing mutation in a patient with Brugada syndrome.  | Heart Rhythm          | 11(4)  | 629-634   | 2014 |

|   |   |                                  |       |           |      |
|---|---|----------------------------------|-------|-----------|------|
| Kato K, <b>Makiyama T</b> ,<br>Wu J, Ding WG, Kimura<br>H, Naiki N, Ohno S, Itoh<br>H, Nakanishi T, Matsuura<br>H, <b>Horie M</b> .   | Cardiac Channelopathies<br>Associated With Infantile<br>Fatal Ventricular<br>Arrhythmias, From The<br>Cradle to The Bench.                                  | J Cardiovasc<br>Electrophysiol   | 25(1) | 66-73     | 2014 |
| Hasegawa K, Ohno S,<br>Ashihara T, Itoh H, Ding<br>WG, Toyoda F,<br><b>Makiyama T</b> , Aoki H,<br>Nakamura Y, Delisle BP,<br>Matsuura H, <b>Horie M</b> .  | A novel KCNQ1 missense<br>mutation identified in a<br>patient with juvenile-onset<br>atrial fibrillation causes<br>constitutively open IKs<br>channels.     | Heart Rhythm                     | 11(1) | 67-75     | 2014 |
| <b>Shimizu W</b>  | Editorial comment.<br>Importance of clinical<br>analysis in this era of new<br>technology of molecular<br>genetic screening.                                | J Am Coll<br>Cardiol.            | 64    | 80-82     | 2014 |
| <b>Shimizu W</b>  | Clinical and genetic<br>diagnosis for inherited<br>cardiac arrhythmias.   | J Nippon Med<br>Sch.             | 81    | 203-210   | 2014 |
| <b>Yoshinaga M</b> , Kucho Y,<br>Sarantuya J, Ninomiya Y,<br><b>Horigome H</b> ,<br>Ushinohama H, <b>Shimizu<br/>W</b> , <b>Horie M</b>   | Genetic characteristics of<br>children and adolescents with<br>long-QT syndrome diagnosed<br>by school-based<br>electrocardiographic<br>screening programs. | Circ Arrhythm<br>Electrophysiol. | 7     | 107-112   | 2014 |
| Katsuumi G, <b>Shimizu W</b> ,<br><b>Watanabe H</b> , Noda T,<br>Nogami A, Ohkubo K,<br><b>Makiyama T</b> , Takehara<br>N, Kawamura Y, Hosaka<br>Y, Sato M, Fukae S,<br>Chinushi M, Oda H,<br>Okabe M, Kimura A,<br>Maemura K, Watanabe I,<br><b>Kamakura S</b> , <b>Horie M</b> ,<br>Aizawa Y, <b>Makita N</b> ,<br>Minamino T | Efficacy of bepridil to<br>prevent ventricular<br>fibrillation in severe form of<br>early repolarization<br>syndrome.                                       | Int J Cardiol.                   | 172   | 519-522   | 2014 |
| Kokunai Y, Nakata T,<br>Furuta M, Sakata S,<br>Kimura H, <b>Aiba T</b> ,<br><b>Yoshinaga M</b> , Osaki Y,<br>Nakamori M, Itoh H, Sato<br>T, Kubota T, Kadota K,<br>Shindo K, Mochizuki H,<br><b>Shimizu W</b> , <b>Horie M</b> ,<br>Okamura Y, Ohno K,<br>Takahashi MP  | A Kir3.4 mutation causes<br>Andersen-Tawil syndrome by<br>an inhibitory effect on Kir2.1.   | Neurology.                       | 82    | 1058-1064 | 2014 |

|  |   |                               |        |           |      |
|--|---|-------------------------------|--------|-----------|------|
| Toyota N, Miyazaki A, Sakaguchi H, <b>Shimizu W</b> , Ohuchi H   | A high-risk patient with long-QT syndrome with no response to cardioselective beta-blockers.  | Heart Vessels.                | Epub   |           | 2014 |
| <b>Makita N</b> , Yagihara N, Crotti L, Johnson CN, Beckmann BM, Roh MS, Shigemizu D, Lichtner P, Ishikawa T, <b>Aiba T</b> , Homfray T, Behr ER, klug D, Denjoy I, Mastantuono E, Theise D, Tsunoda T, Satake W, Toda T, Nakagawa H, Tsuji Y, Tsuchiya T, Yamamoto H, <b>Miyamoto Y</b> , Endo N, Kimura A, ozaki K, Motomura H, Suda K, Tanaka T, Schwartz PJ, Meitinger T, Käab S, Guicheney P, <b>Shimizu W</b> , Bhuiyan ZA, <b>Watanabe H</b> , Chazin WJ, Geroge AL | Novel Calmodulin (CALM2) Mutations Associated with Congenital Arrhythmia Susceptibility.  | Circ Cardiovasc Genet.        | 7      | 466-474   | 2014 |
| Takahashi K, <b>Shimizu W</b> , Miyake A, Nabeshima T, Nakayashiro M, Ganaha H   | High prevalence of the SCN5A E1784K mutation in school children with long QT syndrome living on the Okinawa islands.  | Circ J.                       | 78     | 1974-1979 | 2014 |
| Okamura H, Kamakura T, <b>Morita H</b> , Tokioka K, Nakajima I, Wada M, Ishibashi K, Miyamoto K, Noda T, <b>Aiba T</b> , Nishi N, Nagase S, <b>Shimizu W</b> , Yasuda S, Ogawa H, <b>Kamakura S</b> , Ito H, Ohe T, Kusano KF  | Risk atratification in patients with Brugada syndrome without previous cardiac arrest - Prognostic value of combined risk factors -.  | Circ J.                       | Epub   |           | 2014 |
| Takagi M, Sekiguchi Y, Yokoyama Y, Aihara N, Hiraoka M, <b>Aonuma K</b> ; Japan Idiopathic Ventricular Fibrillation Study (J-IVFS) Investigators.  | Long-term prognosis in patients with Brugada syndrome based on Class II indication for implantable cardioverter-defibrillator in the HRS/EHRA/APHRS Expert Consensus Statement: multicenter study in Japan. | Heart Rhythm.                 | 11(10) | 1716-20   | 2014 |
| Naruse Y, Tada H, Harimura Y, Ishibashi M, Noguchi Y, Sato A, Hoshi T, Sekiguchi Y, <b>Aonuma K</b> .  | Early repolarization increases the occurrence of sustained ventricular tachyarrhythmias and sudden death in the chronic phase of an acute myocardial infarction.  | Circ Arrhythm Electrophysiol. | 7(4)   | 626-32    | 2014 |