

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

研究代表者又は研究分担者 堀江 稔 国立大学法人滋賀医科大学 教授

研究要旨

遺伝性不整脈は、心臓の興奮・伝導・収縮に関わる蛋白群をコードする多数の遺伝子の異常により、その蛋白機能が障害され、結果として多様な不整脈を起こす疾患群である。遺伝性不整脈の遺伝子異常が発見されるきっかけとなったのは、QT延長症候群であり、現時点でもっとも詳しく研究されている病態である。我々の研究班における遺伝子診断例の総数はgenotype positiveの家族や2次性QT延長を含め、2,000例を越えており、この数は世界的に見ても最多のデータコホートである。本研究では、先天性と2次性QT延長症候群について、その遺伝的背景に関する検討をおこなった。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

（分担研究報告書の場合は、省略）

A. 研究目的

遺伝性不整脈は、心臓の興奮・伝導・収縮に関わる蛋白群をコードする遺伝子の異常により、蛋白の機能が障害され、結果として多様な不整脈を起こす病気である。当初より調べられたのはQT延長症候群である。QT延長症候群は、心電図上QT間隔の延長、意識消失発作、torsade de pointes、心臓突然死を特徴とする遺伝性不整脈である。原因遺伝子は現在のところ16種類報告されている。さらに、特異な胸部誘導V1-3におけるST上昇と心室細動を特徴とするBrugada症候群やカテコラミン感受性多型性心室頻拍など、10近い不整脈の原因遺伝子が同定されている。われわれは、1996年から、家族性不整脈症候群に注目し、図1のような疾患について詳しい病像とゲノムを集積している。また、そのうち現時点で、遺伝子診断されたコホートについて、内訳を図1に示す。

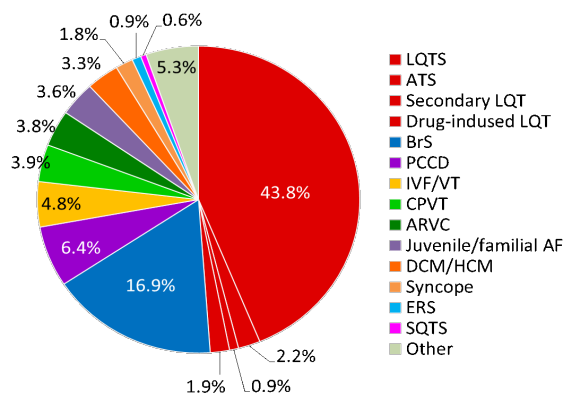


図1：研究期間は、平成26年度の単年度であったが、厚生

労働省科学研究費補助金に基づく制裁事業の一環として、本研究班では、遺伝性不整脈の中でも、比較的頻度の高い6疾患について登録研究を展開し、さらに、その遺伝的な基盤を明らかとすることを目的として、IIIの刊行に関する一覧表に示すように多くの実績を上げることが出来た。

この報告では、遺伝性不整脈の遺伝子異常が発見されるきっかけとなったQT延長症候群は、現時点でもっとも詳しく研究されている。これに関わる、平成26年度における共同研究を紹介する。遺伝子診断例の総数は2次性QT延長を含め、2,000例を越えており、この数は世界的に見ても最多のデータコホートである。

B. 研究方法

臨床的にQT延長症候群（以下、LQTS）は、先天性と2次性のものに分けられるが、臨床像として著しいQT時間の延長とtorsade de pointes (TdP)と呼ばれる特異な多形性心室性不整脈が特徴である。TdPは、まれならず心室細動に移行し、心臓突然につながる。先天性については、常染色体優性遺伝を示すものと、頻度は非常に低いが劣性遺伝を示すものがあり、1995年以降、次々と責任遺伝子（現在15遺伝子以上）が発見され、その発症メカニズムが詳しく検討されている。一方、2次性LQTSは、薬物や電解質異常など、種々の原因により、QT延長からTdPを来す疾患群である。われわれは予備的な検討で、この2次性LQTSの中にも、遺伝性LQTS関連遺伝子の変異が発見されることを、世界に先駆けて報告してきた。本研究では、薬物性を含む2次性LQTSと遺伝子診断が着いた先天性LQTSおよび、その家族でgenotype-negative症例を比較検討した。

本研究は、日本の多施設（本研究班）およびフランス、イタリアで遺伝子診断された2次性LQTS188

名と、同じく遺伝子診断が判明している先天性 LQTS1010 家系の発端者(1010 名)および、その家族で genotype-positive 928 名の合計、1938 名を positive controls、そして家族で genotype-negative 441 名を対象として検討した。2 次性 LQTS での無症候例とは、QT 延長のリスク存在下で、症状無く QT c > 480ms と定義し、症例有症候とは、TdP あるいは心室細動の記録、失神、前失神とした。

QTc時間は、薬物などのQT延長リスク存在下およびリスク消失後の最低2回記録した。このリスク消失後の所見によって、2次性LQTSを“true aLQTS” (女性でQTc <460ms、男性で <450ms)あるいは“unmasked LQTS” (前記以外)の2群に分類した。

遺伝子変異の検索では、まず末梢血内のリンパ球から DNA を抽出し、高解像度融解(High Resolution Melting: HRM)曲線分析などでスクリーニングを実施し、遺伝子変異の可能性が指摘される cDNA 部分を抽出したのち、DNA ポリメラーゼ連鎖反応(PCR)・Sanger 法で遺伝子配列を読んで詳細を確認した。対象の遺伝子としては、LQTS の原因遺伝子の中でもっとも頻度の高い *KCNQ1*, *KCNH2*, *SCN5A* の3 遺伝子と *KCNE1*, *KCNE2* に限った。各々、LQT1-3 と LQT5, 6 に対応する。さきに、すべての遺伝性 LQTS 発端者 1805 名について、これらの遺伝子を調べ、1010 名に上記遺伝子のいずれかに一つのみ変異が同定できた。この段階で、compound mutation 保有症例は、検討から除外した。なお、SNP 保有者についても除外したが、*KCNQ1* D85N のみは、機能的 SNP であることが報告されているので、検討に加えた。

(倫理面への配慮)

本研究は、ヘルシンキ宣言(世界医師会)ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針(平成16年文部科学省・厚生労働省・経済通産省告示第1号)に準拠して実施する。また本研究は、所属施設の倫理委員会の承認を得ている。

倫理委員会での承認状況:

滋賀医科大学:

家族性不整脈症候群における遺伝子解析

(H21年9月29日更新)承認番号: 21-50)

C. 研究結果

2次性LQTS患者の背景

188 名中、女性は 140 名(74.5%) で、診断時の平均年齢は、55±20 歳であった。86%の症例が、有症状であった。QT 延長のリスクとしては、81 名で薬物、42 名で低カリウム血症 (serum level <3.5mEq/l)、17 名で徐脈 (多くは洞不全症候群あるいは房室ブロック)、43 名で以上のうち2つの合併、あるいは5名でほかの因子が認められた(たこつぼ心筋症3例、低体温症1例、くも膜下出血1例)。

薬物性とそれ以外の2群間の比較では、(表1)に示すように、有症状率と遺伝子異常の検出率が、

非薬物による LQTS 例において有意に高い以外、有意な差はなかった。

	Drug-induced aLQTS § (n=117)	Non drug-induced aLQTS (n=71)
Female gender	83 (71)	57 (80)
Age (years)	55±22	54±19
QTc off trigger (ms)	451±39	455±39
True aLQTS	69 (59)	43 (61)
Unmasked LQTS	48 (41)	28 (39)
QTc on trigger	585±85	601±76
Japanese:Caucasian:Black	91 (78):24 (20):2 (2)	56 (79):15 (21):0
Symptomatic*	94 (80)	68 (96)
Mutation carriers *	28 (24)	27 (38)
<i>KCNQ1</i>	9 (32)	6 (22)
<i>KCNH2</i>	13 (46)	17 (63)
<i>SCN5A</i>	3 (11)	1(4)
<i>KCNE1/KCNE2</i>	3 (11)	1(4)
Double mutations	0	2 (7)

表1: *P<0.05

2次性LQTS例でのQT時間

188 名の 2 次性 LQTS での平均 QT c 時間は 453±39 ms で、441 名の genotype-negative に比べて有意に長かった(406±26 ms, p<0.001)が、1938 名の先天性 LQTS よりも有意に短かった(478±46 ms, p<0.001)。(図2) すなわち、リスク因子に晒される前の状態で、潜在的な QT 延長が存在していることが明らかとなった。前述のように、ベースラインの QT c 値に従い分類すると、112 名が true aLQTS で、残りの 62 名が unmasked aLQTS であった。図3に、各群の代表的な症例の心電図を示す。リスクに晒されると、QT c は著しく延長した(591±82ms)。

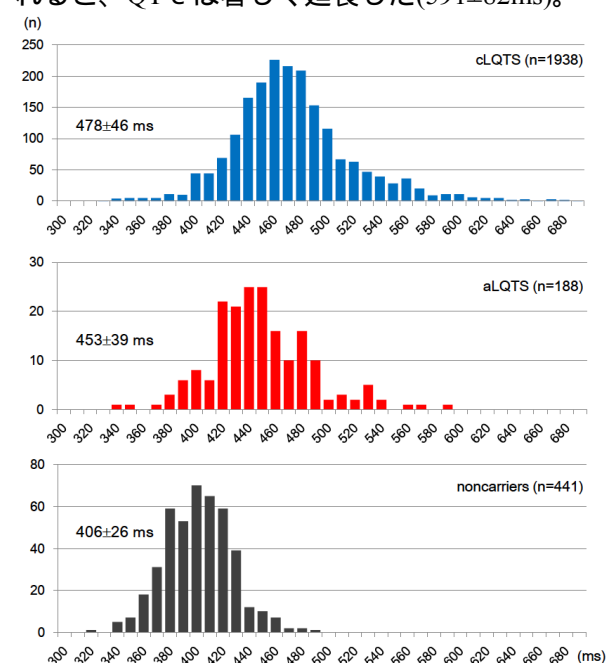


図2:

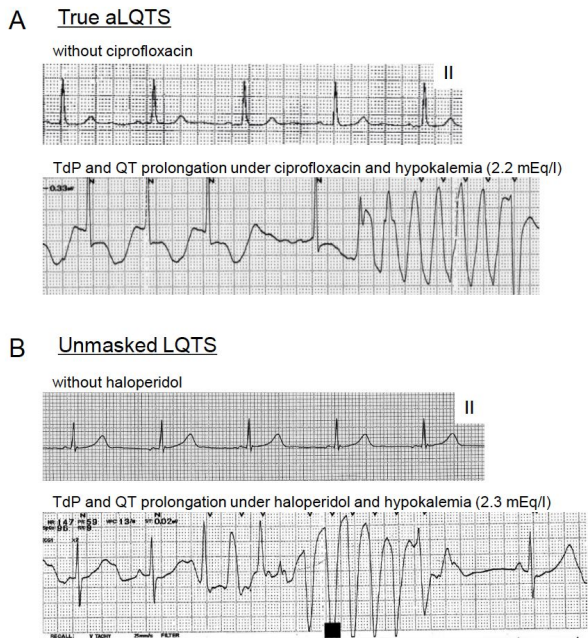


図 3 :

2 次性 LQTS における遺伝子の変異検索

遺伝子スクリーニングにより188例中55名にLQTS関連遺伝子の変異を同定した(29%)。その内訳は、53名で単一遺伝子の変異、残り2名では、いわゆる compound heterozygous mutationsが同定された。同定された変異数は49で、うち8変異は、以前に報告のないものであった。*KCNQ1*:13変異、*KCNH2*:29変異、*SCN5A*:4変異、*KCNE1*:2変異、*KCNE2*:1変異、であった。40歳未満の有症状症例で、変異が同定される率が有意に高かった。また、ベースラインのQTcは、55名の mutation carriersで144名の mutation negativesに比べて有意に長かった (468 ± 35 vs 446 ± 39 ms, $p < 0.001$)。

Genotype positive 発端者の家族検索では、56名に変異が発見された(平均年齢 37 ± 24 歳)。QTc時間の平均は 459 ± 36 msであった。56名中54名は、無症候性であったが、2名は薬物誘発性LQTSの診断を以前に受けていた。その時のQTcは、628 msと678 msで、原因薬物は各々 terfenadine と probucol であった。

先天性と2次性LQTSの原因遺伝子の比較

Emutations症例をすべて除外して検討した。図4(A)のヒストグラムに示すように、両群間で原因遺伝子の頻度が有意に異なることが分かった。Single mutation carrierの先天性LQTS 957名の中では、いままでの報告通り、*KCNQ1*遺伝子変異が多いのに対し、2次性LQTSでは、この遺伝子変異は、*KCNH2*に比べて有意に少なかった。この傾向は、true aLQTSで、さらに顕著であった。図4(B) また、頻度は少ないものの、*KCNE1*/*KCNE2*遺伝子の変異が2次性で多かった

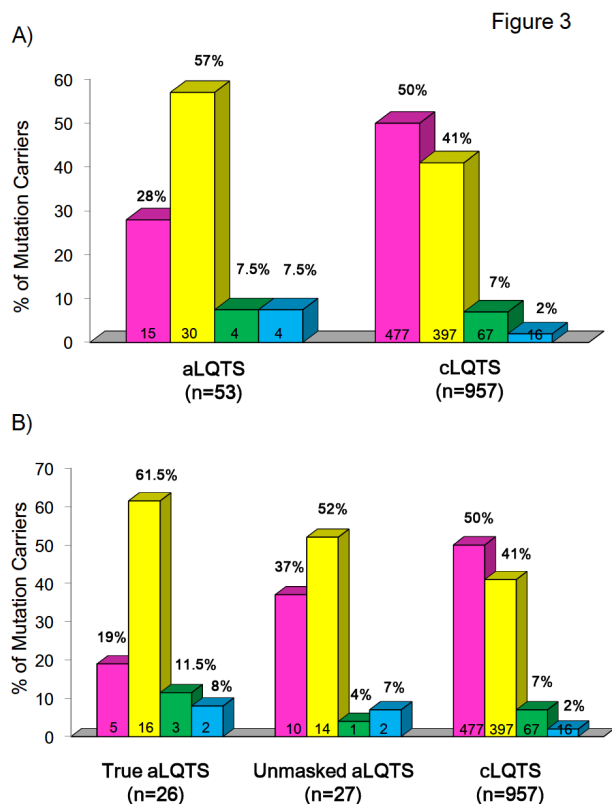


図 4 A), B) :

ポイント加算システムによる mutation carrier の予測

2次性LQTS症例の中にも、LQTS関連遺伝子変異が発見されることから、その発端者の家族に対する予防的な対策を構築することができる。しかしながら、すべての2次性に対して、遺伝子検索を行うのは現実的ではない。そこで、今回、我々はポイント加算システムを作成し、2次性LQTS患者の変異同定率が、どのような因子で高くなるのかの検討を行った。まず、単変量解析で、3つの因子が有意に($p < 0.05$)変異の存在と相関することが判明した。年齢、QTc時間、症状の有無であった。多変量解析でも、有意差を持って残り、前2者のcutt-off値は、40歳と440 msと算出された。そこで、各々因子が、2次性LQTS診断時の(1)年齢 < 40 歳、(2)ベースラインのQTc > 440 ms、(3)有症状であれば、各々1点を加えることとした。したがって、最終的にポイント数は、0から3までに分布することになる。

図5に、このようなポイント加算で計算される各ポイント数のグループでの、mutation carrier と non-carrier のヒストグラムを示す。赤のバーが、mutation carrier (MC)、青のバーが、non-carrier (NMC)を示している。ポイント・スコアが高ければ高いほど、変異発見率が直線的に高くなっている。2つのバー合計に対する赤のバーの比率(%)は、ポイント・スコアが0点の場合の0%から、3点の場合の63%まで大きく変化することが分かる。

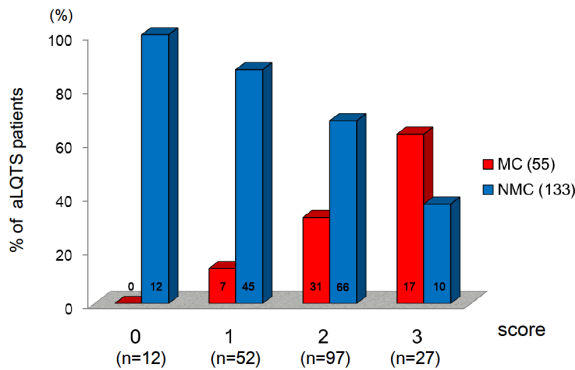


図5

D. 考察

本研究では、次の4つの点が明らかとされた。

- (1) 2次性LQTSのベースライン時のQTcは、先天性LQTSと健常人の中間的な値であった。
- (2) 2次性LQTSの30%にLQTS関連遺伝子の変異が同定された。
- (3) 先天性LQTSの場合と異なり、2次性ではKCNH2遺伝子変異が多かった。
- (4) あらたに提唱したポイント加算によるスコアは、2次性LQTSのどのような患者に遺伝子診断を行うべきかを予測することができた。

2次性にKCNH2変異が多かった理由は判然としないが、我々の同定し得た変異の多くは、機能障害の少ないとされるnon-pore mutationsであったので、これが関連しているかもしれない。また、KチャネルのサブユニットのKCNE1, KCNE2の変異が、相対的に多かったのも、この機能障害が軽度であることと関係しているかもしれない。約3分の2に2次性に変異が見つからなかったが、今回、KCNE1 D85N以外のSNPについては、検討していない。さらに、すでに、15以上のLQTS関連遺伝子が報告されているが、今回調べることができたのは、その中の5遺伝子のみであった。また、未だ知られていないgenetic modifierが存在する可能性も否定できない。

E. 結論

2次性LQTSが潜んでいる可能性があるため、臨床の場で日常的に記録される心電図で、軽度のQT延長に注意を払うべきである。今回提唱するポイント加算システムで、スコアが2ないし3の場合、遺伝子診断が推奨される。なぜなら、もし病的な変異が発見されれば、より効率よくmutation carrierの家族を同定することができ、予期せぬ心臓突然死を予防できるからである。このことは、とりもなおさず、遺伝情報を基盤とした先制医療あるいはオーダーメイド医療を実践することとなる。

F. 健康危険情報

薬物性を含むいわゆる2次性QT延長とTdPは、先天性の場合より、有意に頻度高い。その中に、遺伝性不整脈と同様の遺伝的背景を有するものがある点、留意すべきである。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Hasegawa K, Ohno S, Ashihara T, Itoh H, Ding WG, Toyoda F, Makiyama T, Aoki H, Nakamura Y, Delisle BP, Matsuura H, Horie M. A novel KCNQ1 missense mutation identified in a patient with juvenile-onset atrial fibrillation causes constitutively open IKs channels. *Heart Rhythm*. 11(1): 67-75, 2014.
2. 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.
3. Wang Q, Ohno S, Ding WG, Fukuyama M, Miyamoto A, Itoh H, Makiyama T, Wu J, Bai J, Hasegawa K, Shinohara T, Takahashi N, Shimizu A, Matsuura H, Horie M. Gain-of-Function KCNH2 Mutations in Patients with Brugada Syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 25(5):522-30, 2014
4. Sakata S, Kurata Y, Li P, Notsu T, Morikawa K, Miake J, Higaki K, Yamamoto Y, Yoshida A, Shirayoshi Y, Yamamoto K, Horie M, Ninomiya H, Kanzaki S, Hisatome T. Instability of KCNE1-D85N that causes long QT syndrome: stabilization by verapamil. *PACE*. 37 (7):853-863, 2014
5. Zhou J, Ding WG, Makiyama T, Miyamoto A, Matsumoto Y, Kimura H, Tarutani Y, Zhao J, Wu J, Zang WJ, Matsuura H, Horie M. A Novel HCN4 Mutation, G1097W, is associated with atrioventricular block. *Circulation Journal*. 78(4):938-42, 2014
6. Araki A, Katsuno M, Suzuki K, Banno H, Suga N, Hashizume A, Mano T, Hijikata Y, Nakatsuji H, Watanabe H, Makiyama T, Ohno S, Fukuyama M, Morimoto S, Horie M, Sobue G. Brugada syndrome in spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA). *Neurology* 82(20):1813-21, 2014
7. Hasegawa K, Ohno S, Kimura H, Itoh H, Makiyama T, Yoshida Y, Horie M. Mosaic KCNJ2 Mutation in Andersen-Tawil syndrome: Targeted Deep Sequencing is Useful for the Detection of Mosaicism. *Clinical Genetics* (in press)
8. 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*. 63(8)819-27, 2014
9. Bartos DC, Giudicessi JR, Tester DJ, Ackerman MJ, Ohno S, Horie M, 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(3): 459-68, 2014.

10. Fukuyama M, Ohno S, Wang Q, Shirayama T, Itoh H, **Horie M**. Nonsense-mediated mRNA decay due to a CACNA1C splicing mutation in a patient with Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 11(4):629-34, 2014.

著書

1. **堀江 稔**: 梗塞後不整脈 循環器疾患最新の治療 2014-2015. 南江堂, 東京, 2014, pp.77-81.
2. **堀江 稔**監修: 別冊医学のあゆみ・イオンチャネル病のすべて 2014年 医歯薬出版
3. **堀江 稔** 我が国における遺伝子不整脈診断・治療の今後の展望(座談会) *Cardiac Practice* 25(2), 65-72, 2014
4. 芦原貴司, **堀江 稔**: II. 治療の常識が変わった!: D. 抗不整脈薬によるリズムコントロールは限定的: 2. 電気的リモデリングと抗不整脈薬の選択. 心房細動のトータルマネージメント - 治療の常識が変わる! 文光堂, 東京, 2014 pp.132-138.

発表

1. Miyamoto K, Aiba T, Kimura H, Hayashi H, Nakajima I, Ishibashi K, Okamura H, Noda T, Kamakura S, Kusano K, **Horie M**, Shimizu W. Electrocardiographic Characteristic of Flecainide Therapy for Ventricular Arrhythmia in Patients with Andersen-Tawil Syndrome with KCNJ2 Mutation. *Heart Rhythm* 2014(2014.05.06-11, San Francisco, Ca, U.S.A)
2. Hasegawa K, Ohno S, Kimura H, Itoh H, Makiyama T, Yoshida Y, **Horie M**. Mosaic KCNJ2 Mutation in Andersen-Tawil syndrome: Targeted Deep Sequencing is Useful for the Detection of Mosaicism. *Heart Rhythm* 2014(2014.05.06-11, San Francisco, Ca, U.S.A)
3. Onoda K, Watanabe H, Nogami A, Ohkubo K, Makiyama T, Takehara N, Kawamura Y, Hosaka Y, Sato M, Fukae S, Chinushi M, Oda H, Okabe M, Shimizu W, Kimura A, Maemura K, Watanabe I, Kamakura S, Burashnikov E, Antzelevitch C, **Horie M**, Aizawa Y, Minamino T, Makita N. Genotype-phenotype associations in early repolarization syndrome. *Heart Rhythm* 2014(2014.05.06-11, San Francisco, Ca, U.S.A)
4. Pedrazzini M, Itoh H, Crotti L, Aiba T, Denjoy I, Fressart V, Hayashi K, Nakajima T, Ohno S, Makiyama T, Wu J, Hasegawa K, Mastantuono E, Dagradi F, Yamagishi M, Berthet M, Shimizu W, Guicheney P, Schwartz PJ, **Horie M**. Genetics in acquired long QT syndrome.

ESHG 2014 (2014.5.31-6.3, Milano, Italy)

5. Toyota T, Shiomi H, Taniguchi T, Morimoto T, Kadota K, Ando K, Nakagawa Y, Furukawa Y, **Horie M**, Kimura T. Clinical characteristics and long-term outcome of ST-segment elevation myocardial infarction patients with multivessel disease: An appraisal of percutaneous coronary intervention strategies. ESC CONGRESS 2014(2014.8.30-9.3, Barcelona, Spain)
6. Ashihara T, Haraguchi R, Kurokawa K, Nakazawa K, **Horie M**. Spiral wave behaviors and antiarrhythmic drug efficacy in human induced pluripotent stem cell-derived myocardial sheet are different from those in original heart: A simulation study. ESC CONGRESS 2014(2014.8.30-9.3, Barcelona, Spain)
7. Wijeyeratne Y, Probst V, Veltmann C, Shimizu W, Crotti L, **Horie M**, Mckeown P, Makita N, Roden D, Behr ER. Ethnicity and phenotype in the SCN5A E1784K mutation. ESC CONGRESS 2014(2014.8.30-9.3, Barcelona, Spain)
8. Hayano M, Makiyama T, Sasaki K, Yamamoto Y, Harita T, Nishiuchi S, Wuriyanghai Y, Ohno S, **Horie M**, Kimura T. Cardiac sodium channel gene mutations associated with dilated cardiomyopathy. ESC CONGRESS 2014(2014.8.30-9.3, Barcelona, Spain)
9. Wang Q, Ohno S, Fukuyama M, Sasaki K, Makiyama T, **Horie M**. A novel SCN4B intronic variant identified in patients with Brugada syndrome and idiopathic ventricular fibrillation caused an exon skipping. ESC CONGRESS 2014(2014.8.30-9.3, Barcelona, Spain)
10. Wuriyanghai Y, Makiyama T, Sasaki K, Yoshida Y, Ohno S, Watanabe K, **Horie M**, Kimura T. Novel abnormal splicing variants identified in induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes from a long-QT syndrome patient with KCNQ1-A344A. ESC CONGRESS 2014(2014.8.30-9.3, Barcelona, Spain)
11. Ohno S, Fukuyama M, Itoh H, Makiyama T, **Horie M**. Identification of latent mutations in primary inherited arrhythmia syndromes using benchtop next generation sequencer. ESC CONGRESS 2014(2014.8.30-9.3, Barcelona, Spain)
12. Ohno S, Fukuyama M, Itoh H, Makiyama T, **Horie M**. High frequency of ANK2 mutations in patients with non-genotyped primary inherited arrhythmia syndromes. ESC CONGRESS 2014(2014.8.30-9.3, Barcelona, Spain)
13. Fukuyama M, Ohno S, Makiyama T, Hasegawa K, Itoh H, **Horie M**. Identification of novel SCN10A variants in Brugada syndrome patients. ESC CONGRESS 2014(2014.8.30-9.3, Barcelona, Spain)

14. Nishiuchi S, Makiyama T, Sasaki K, Wuriyanghai Y, Yoshida Y, Ohno S, Aiba T, Shimizu W, **Horie M**, Kimura T. Receptitulation of lamin A/C-related cardiomyopathy using patient-specific induced pluripotent stem cells: a novel splicing mutation in LMNA gene. ESC CONGRESS 2014(2014.8.30-9.3, Barcelona, Spain)
15. Nakatsuma K, Shiomi H, Watanabe H, Morimoto T, Taniguchi T, Toyota T, Furukawa Y, Nakagawa Y, **Horie M**, Kimura T. Lack of association between living alone and long-term mortality in patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention. ESC CONGRESS 2014(2014.8.30-9.3, Barcelona, Spain)
16. Taniguchi T, Shiomi H, Toyota T, Makiyama T, Shizuta S, Morimoto T, Furukawa Y, Nakagawa Y, **Horie M**, Kimura T. Association of pre-infarction angina and total ischemic time with long-term survival in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. ESC CONGRESS 2014(2014.8.30-9.3, Barcelona, Spain)
17. Ohno S, Kawamura M, Hasegawa K, **Horie M**. Gender differences in the inheritance mode of RYR2 mutations in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia patients. ESC CONGRESS 2014(2014.8.30-9.3, Barcelona, Spain)
18. **Horie M**. Genetic background of fatal arrhythmias. The 41st International Systemic Functional Congress, ISFC 2014(2014.10.24-26, Dalian, China)
19. Kubo T, Ashihara T, Kadotsuji K, Katsura Y, Kobayashi A, Nomura N, Funabashi H, **Horie M**. in silico assessment of cardiac safety of drugs using integrated computer model of failing heart. The 14th Annual Meeting of Safety Pharmacology Society (2014.10.28-30, Washington DC, U.S.A.)
20. **Horie M**. Underlying genetics of the acquired LQTS Impact on management. 7th APHS 2014(2014.10.29-11.1, New Delhi, India)
21. Wang Q, Ohno S, Ding WG, Bai J, Makiyama T, Matsuura H, **Horie M**. Functional analysis of a novel KCNH2 Mutation identified in Familial Short QT Syndrome. AHA Scientific Sessions 2014(2014.11.15-19, Chicago, IL, U.S.A.)
22. Ozawa J, Ohno S, Itoh H, Makiyama T, **Horie M**. Young long QT syndrome patients with KCNH2 mutations have late onset but severe symptoms. AHA Scientific Sessions 2014(2014.11.15-19, Chicago, IL, U.S.A.)
23. Kato K, Ohno S, Makiyama T, **Horie M**. LMNA Cardiomyopathy Mimicking Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. AHA Scientific Sessions 2014(2014.11.15-19, Chicago, IL, U.S.A.)
24. Kimura H, Itoh H, Ohno S, Fukuyama M, Kato K, Ichikawa M, Fujii Y, Makiyama T, **Horie M**. The Prognosis of Andersen-Tawil syndrome is not so benign as ever thought. AHA Scientific Sessions 2014(2014.11.15-19, Chicago, IL, U.S.A.)
25. Yamamoto Y, Makiyama T, Sasaki K, Hayano M, Harita T, Nishiuchi S, Wuriyanghai Y, Chen J, Kamakura T, Yoshida Y, Ohno S, **Horie M**, Kimura T. Electrophysiological Characteristics and Transcriptional Profiles in Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiomyocytes During a Long-Term Culture. AHA Scientific Sessions 2014.(2014.11.15-19, Chicago, IL, U.S.A.)
26. Nishiuchi S, Makiyama T, Sasaki K, Kohjitani Y, Wuriyanghai Y, Hayano M, Harita T, Yamamoto Y, Kamakura T, Chen J, Ohno S, Yoshida Y, Doi T, Shizuta S, Aiba T, Shimizu W, **Horie M**, Kimura T. Lamin A/C-Related Cardiomyopathy Specific Induced-Pluripotent Stem Cells-Derived Cardiomyocytes Stressed by Adrenergic-Stimulation Recapitulate the Aging-Related Phenotype in an Early Phase of Differentiation. AHA Scientific Sessions 2014.(2014.11.15-19, Chicago, IL, U.S.A.)
27. Matsumoto T, Wada A, Fujii M, Taniguchi A, Mori K, Tamagawa Y, Isono T, **Horie M**. Next Generation Sequencing of Cardiac Gene Expression Changes Associated With Heart Failure in Chronic Inflammation Inhibition. AHA Scientific Sessions 2014.(2014.11.15-19, Chicago, IL, U.S.A.)
28. 小澤友哉, 芦原貴司, 藤居祐介, 伊藤英樹, 杉本喜久, 伊藤 誠, **堀江 稔**: 左室心外膜側に頻拍回路起源を同定しイリゲーションカテーテルにて心内膜側からの通電にて回路の完全離断に成功した陳旧性心筋梗塞の一例 第 28 回京滋奈良ハートリズム研究会 (2014.01.25 京都)
29. 八木典章, 山本 孝, 酒井 宏, 木村紘美, 松本祐一, 内貴乃生, 福山 恵, 富田行則, **堀江 稔**: 右鎖骨下から腋窩動脈の慢性完全閉塞に対する EVT 中に生じた hematoma に対して cutting balloon が有用であった 1 例 第 22 回 CVIT 近畿地方会 (2014.02.01 大阪)
30. 八木典章, **堀江 稔**: 心疾患二次予防における高血圧患者教育の取り組みについて 第 41 回関西高血圧研究会 (2014.02.07 京都)
31. 堀本かんな, 伊藤英樹, 藤居祐介, 服部哲久, 小澤友哉, 芦原貴司, 大野聖子, 伊藤 誠, **堀江 稔**: short-coupled variant of

- torsade de pointes の遺伝的背景 第 25 回滋賀不整脈研究会 (2014.02.08 滋賀)
32. 長谷川奏恵, 大野聖子, 芦原貴司, 伊藤英樹, 牧山 武, **堀江 稔**: 若年性心房細動患者に同定されたカリウムチャンネル変異 第 25 回滋賀不整脈研究会 (2014.02.08 滋賀)
 33. 久保多恵子, 芦原貴司, 野村成章, 船橋 斉, **堀江 稔**: 薬剤の心臓安全性評価における *in silico* 心臓シミュレーション評価の有用性 第 5 回日本安全性薬理研究会学術集会 (2014.02.14-15 東京)
 34. 児玉健二, 八木典章, 酒井 宏, 伊藤英樹, 山本 孝, 伊藤 誠, **堀江 稔**, 塩谷 淳: Wilson 病に合併した門脈肺高血圧症の 1 例 第 203 回日本内科学会近畿地方会 (2014.03.01 大阪)
 35. 藤居祐介, 小澤友哉, 伊藤英樹, 山本 孝, 伊藤 誠, **堀江 稔**: 滋賀ハートチームによる低左心機能患者に対する集学的治療 第 37 回循環器内科・外科フォーラム (2014.03.08 大阪)
 36. 伊藤英樹, Crotti L, Schwartz JP, 林 研至, 中島 忠, 大野聖子, 牧山 武, 山岸正和, 井本敬二, Pascale G, **堀江 稔**: 後天性 QT 延長症候群の発症病態 第 91 回日本生理学会大会 (2014.03.16-18 鹿児島)
 37. 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 第 78 回日本循環器学会総会・学術集会 (2014.03.21-23 東京)
 38. Ohno S, Hasegawa K, Fukuyama M, Makiyama T, **Horie M.** Benchtop Next Generation Sequencer has Facilitated the Genetic Analysis for Inherited Arrhythmias. 第 78 回日本循環器学会総会・学術集会 (2014.03.21-23 東京)
 39. Nakae I, Hayashi H, Mitsunami K, **Horie M.** Utility of Gated SPECT Phase Analysis-derived Histogram Bandwidth as a Clinical Marker of Heart Function or Myocardial Perfusion 第 78 回日本循環器学会総会・学術集会 (2014.03.21-23 東京)
 40. Hayashi H, Kawaguchi T, **Horie M.** Invention of Software That Detects J Wave and Its Clinical Application 第 78 回日本循環器学会総会・学術集会 (2014.03.21-23 東京)
 41. Ito M, Ozawa T, Ashihara T, Sugimoto Y, Fujii Y, Nakazawa Y, **Horie M.** New Oral Anticoagulants Need More Heparin but Reduce Periprocedural Bleeding than Warfarin During Atrial Fibrillation (AF) Ablation 第 78 回日本循環器学会総会・学術集会 (2014.03.21-23 東京)
 42. Ashihara T, Haraguch R, Inada S, Nakazawa K, Ikeda T, Ozawa T, Ito M, **Horie M.** In Silico Arrhythmology: To Unlock the Future of Arrhythmia Treatment 第 78 回日本循環器学会総会・学術集会 (2014.03.21-23 東京)
 43. Kato K, Makiyama T, Wu J, Kimura H, Naiki N, Ohno S, Itoh H, Nakanishi T, Matsuura H, **Horie M.** Cardiac Channelopathies Associated with Infantile Fatal Ventricular Arrhythmias 第 78 回日本循環器学会総会・学術集会 (2014.03.21-23 東京)
 44. Fukuyama M, Ohno S, Wang Q, Shirayama T, Itoh H, **Horie M.** Nonsense-Mediated mRNA Decay due to a CACNA1C Splicing Mutation in a Patient with Brugada Syndrome 第 78 回日本循環器学会総会・学術集会 (2014.03.21-23 東京)
 45. Fukuyama M, Wang Q, Kato K, Ohno S, Kimura H, Makiyama T, Itoh H, Ito M, **Horie M.** Long QT Syndrome Type8: Novel CACNA1C Mutations Showing Variant Phenotypes 第 78 回日本循環器学会総会・学術集会 (2014.03.21-23 東京)
 46. Harita T, Makiyama T, Shizuta S, Sasaki K, Wuriyanghai Y, Nishiuchi S, Hayano M, Yamamoto Y, Kamakura T, Chen J, Ohno S, **Horie M.** Kimura T. The Association Between the Hereditary Factor of Atrial Fibrillation and the Recurrent Atrial Arrhythmias After Catheter Ablation Therapy. 第 78 回日本循環器学会総会・学術集会 (2014.03.21-23 東京)
 47. 古田 充, 殻内洋介, 中田智彦, 坂田宗平, 木村紘美, 相庭武司, 吉永正夫, 大崎裕亮, 中森雅之, 伊藤秀樹, 佐藤貴子, 久保田智哉, 門田一繁, 進藤克郎, 望月秀樹, 清水涉, **堀江 稔**, 岡村康司, 大野欽司, 高橋正紀: Kir3.4 変異は Kir2.1 に対する抑制作用を通して Andersen-Tawil 症候群を引き起こす. 第 55 回日本神経学会学術大会 (2014.05.21-24 福岡)
 48. 小澤友哉, 芦原貴司, 藤居祐介, 伊藤英樹, 杉本喜久, 伊藤 誠, **堀江 稔**: 左心室外膜側に頻拍の共通回路起源を同定し 56 穴イリゲーションカテーテルによる心内膜側からの通電にて心外膜側の回路の完全離断に成功した陳旧性心筋梗塞の一例 第 44 回臨床心臓電気生理研究会 (2014.05.31 東京)
 49. 林 秀樹: 肺性 P 波と心房細動の発生 第 34 回日本ホルター・ノンインベシブ心電学研究会 (2014.06.07 名古屋)
 50. 西川絢子, 木村紘美, 澤山裕一, 児玉健二, 富田行則, 八木典章, 内貴乃生, 松本祐一, 酒井 宏, 小澤友哉, 伊藤英樹, 山本 孝, **堀江 稔**, 浅井 徹: 難治性心不全の診断に MDCT が有用であった一症例 第 5 回滋賀循環器画像研究会 (2014.06.21 滋賀)
 51. 加藤浩一, 米田直人, 栗本泰行, 廣吉康秀, 久松恵理子, 山中あすか, 富澤宗樹, 田中康史, 北川泰生, **堀江 稔**: 一過性完全房室ブロックを契機に心 Fabry 病を疑われ遺伝子診断にて診断確定に至った一例 第 76 回滋賀県循環器疾患研究会 (2014.06.28 滋賀)
 52. 青木寿明, 中村好秀, **堀江 稔**: 幼児期に洞不全症候群と診断され 13 歳で心室細動を契機にブルガダ症候群と診断した 1 例 - 第 2 報 - 第 117 回日本循環器学会近畿地方会 (2014.07.12 大阪)

53. 澤山裕一、木村紘美、西川絢子、富田行則、八木典章、内貴乃生、松本祐一、酒井 宏、小澤友哉、伊藤英樹、山本 孝、堀江 稔、浅井 徹：A型大動脈解離術後遠隔期に心不全を発症し、診断に苦慮した一症例 第117回日本循環器学会近畿地方会（2014.07.12 大阪）
54. 小澤友哉、芦原貴司、藤居祐介、伊藤英樹、杉本喜久、伊藤 誠、堀江 稔：左室心外膜側に頻拍回路起源を同定しイリゲーションカテーテルにて心内膜側からの通電にて回路の完全離断に成功した陳旧性心筋梗塞の一例 第3回九州関西3会合同カンファレンス（2014.07.22 東京）
55. 黒田裕介、湯浅慎介、堀江 稔、堀米仁志、神谷香一郎、福田恵一：Reverse-mode Na⁺/Ca²⁺ Exchanger Inhibitor Suppresses an Arrhythmogenic Substrate in Andersen-Tawil Syndrome-induced Pluripotent Stem Cell-derived Cardiomyocytes 第62回日本心臓病学会学術集会（2014.09.26-28 仙台）
56. 八木原伸江、渡部 裕、Barnett P、Duboscq-Bidot L、Thomas AC、Yang P、大野聖子、長谷川奏恵、桑野良三、Chatel S、Redon R、Schott JJ、Probst V、Koopmann TT、Bezzina CR、Wilde AA、中野由紀子、相庭武司、宮本義弘、鎌倉史郎、Darbar D、Donahue BS、佐藤光希、南野 徹、遠藤直人、清水 涉、堀江 稔、Roden DM、蒔田直昌：Variants in SCN5A Promoter Associated with Various Arrhythmia Phenotypes 第62回日本心臓病学会学術集会（2014.09.26-28 仙台）
57. 伊藤英樹、Crotti L、相庭武司、Denjoy I、Fressart V、林 研至、中島 忠、大野聖子、牧山 武、山岸正和、Berthet M、清水 涉、Guicheney P、Schwartz PJ、堀江 稔：後天性QT延長症候群の遺伝的背景：多施設国際共同研究 第62回日本心臓病学会学術集会（2014.09.26-28 仙台）
58. 藤居祐介、伊藤英樹、芦原貴司、八木典章、酒井 宏、堀江 稔、中川義久：Short-coupled Variant of Torsade de Pointes の遺伝学的検討 第62回日本心臓病学会学術集会（2014.09.26-28 仙台）
59. 児玉健二、伊藤英樹、酒井 宏、堀江 稔、田辺正喜：Wilson 病に合併した門脈肺高血圧症の一例 第62回日本心臓病学会学術集会（2014.09.26-28 仙台）
60. 八木典章、酒井 宏、富田行則、伊藤英樹、山本 孝、堀江 稔：心肥大の進行が契機となり発見された心ALアミロイドーシスの1例 第62回日本心臓病学会学術集会（2014.09.26-28 仙台）
61. 園田桂子、渡部 裕、大野聖子、南野 徹、堀江 稔：高Ca血症とJ波 不整脈 Expert Meeting 2014～不整脈研究の最新知見～（2014.10.11 新潟）
62. 王 琦、大野聖子、福山 恵、佐々木建一、牧山 武、堀江 稔：Exon Skipping Due to a Novel SCN4B intronic variant in Patients with Brugada Syndrome and Idiopathic Ventricular fibrillation. 不整脈 Expert Meeting 2014～不整脈研究の最新知見～（2014.10.11 新潟）
63. Kubo T, Ashihara T, Kadotsuji K, Katsura Y, Kobayashi A, Nomura N, Funabashi H, Horie M: Comparison of in silico human ventricular model assay with in vivo canine PK/PD analysis for predicting the cardiac safety of an psychotropic drugs. CBI学会2014年大会（情報計算化学生物学会）（2014.10.28-30 東京）
64. 田中智基、八木典章、酒井 宏、伊藤英樹、山本 孝、堀江 稔、江口 豊：産褥期に発症したAT3欠乏症による致死的肺塞栓症の一例 第118回日本循環器学会近畿地方会（2014.11.29 大阪）
65. 澤山裕一、酒井 宏、八木典章、木村紘美、松本祐一、伊藤英樹、山本 孝、堀江 稔：好酸球増多症に伴う心筋障害から右心不全を呈した1例 第118回日本循環器学会近畿地方会（2014.11.29 大阪）
66. 市川麻理、大野聖子、藤居祐介、園田桂子、小澤淳一、王 琦、福山 恵、加藤浩一、伊藤英樹、堀江 稔：交通事故を契機に診断された4世代に渡るLQT2症例の一家系 第206回日本内科学会近畿地方会（2014.12.6 京都）
67. 肥後洋祐、小澤友哉、澤山裕一、富田行則、八木典章、加藤浩一、福山 恵、服部哲久、松本祐一、木村紘美、酒井 宏、伊藤英樹、芦原貴司、山本 孝、林 秀樹、堀江 稔：アミオダロンによる間質性肺炎が示唆され、異なる経過を辿った3症例についての検討 第77回滋賀県循環器疾患研究会（2014.12.6 滋賀）
68. 小澤友哉、芦原貴司、服部哲久、藤居祐介、加藤浩一、伊藤英樹、伊藤 誠、杉本喜久、堀江 稔：10年来Verapamilの内服でコントロールされてきたwide QRS tachycardiaの一例：inter-fascicular VT? or idiopathic left VT? 第29回京滋奈良ハートリズム研究会（2014.12.20 京都）

H. 知的財産権の出願・登録状況
（予定を含む。）

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他