

いると思われる変異を新たに 16 個同定した。そのうちの 14 個が CaM 結合遺伝子で確認され、LQTS の発症において CaM 結合遺伝子が重要な役割を担っている可能性があることが示唆された。

さらに RYR2 遺伝子では 9 ヶ所で変異が同定され、RYR2 遺伝子に変異を持つ 9 症例は全て若年発症かつその家族は非発症者であるという特徴が確認された。また、RYR2 遺伝子に変異を持つ多くの発症者は運動時に同様の症状が現れ、その症状もその他の発症者と比べて重篤になる傾向があることが判明した。

#### D. 考察

エクソームシーケンス解析によってカルモジュリン結合遺伝子が QT 延長症候群の発症に関与している可能性があることが判明した。今回の研究から LQTS の新たな原因候補遺伝子となった 11 種の遺伝子は、今後の詳しい機能解析あるいは別な母集団を用いた replication study により QT 延長症候群の新規原因遺伝子として認められることが期待される。また、今回の発見が QT 延長症候群の発症メカニズム解明の手がかりになることが期待される。

#### E. 結論

これまで遺伝子型が不明であった QT 延長症候群の中にはカルモジュリン結合遺伝子が原因遺伝子として関係している可能性が示唆された。

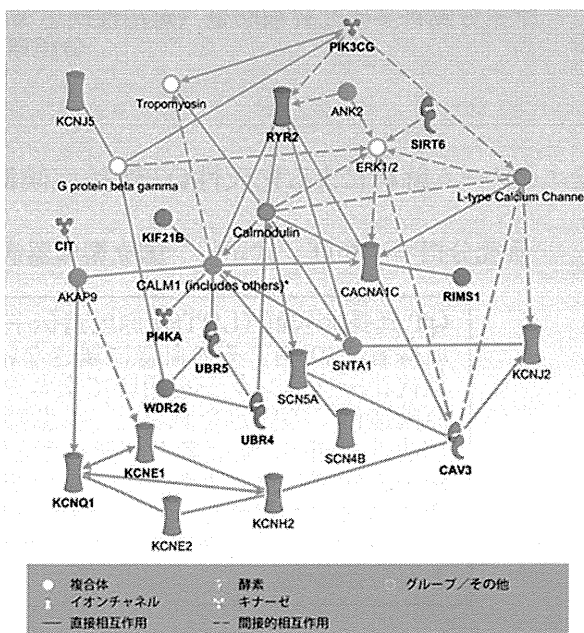


図1 既知原因遺伝子と候補原因遺伝子との相互作用ネットワーク

#### F. 研究発表

##### 論文発表

1. Itoh H, Crotti L, **Aiba T**, Spazzolini C, Denjoy I, Fressart V, Hayashi K, Nakajima T, Ohno S, Makiyama T, Wu J, Hasegawa K, Mastantuono E, Dagradi F, Pedrazzini M, Yamagishi M, Berthet M, Murakami Y, Shimizu W, Guicheney P, Schwartz PJ, Horie M. The genetics underlying acquired long QT syndrome: impact for genetic screening. *Eur Heart J*. 2015 Dec 28.
2. Koizumi A, Sasano T, Kimura W, Miyamoto Y, **Aiba T**, Ishikawa T, Nogami A, Fukamizu S, Sakurada H, Takahashi Y, Nakamura H, Ishikura T, Koseki H, Arimura T, Kimura A, Hirao K, Isobe M, Shimizu W, Miura N, Furukawa T. Genetic defects in a His-Purkinje system transcription factor, IRX3, cause lethal cardiac arrhythmias. *Eur Heart J*. 2015 Oct 1.(in press)
3. Kamakura T, Wada M, Nakajima I, Ishibashi K, Miyamoto K, Okamura H, Noda T, **Aiba T**, Takaki H, Yasuda S, Ogawa H, Shimizu W, Makiyama T, Kimura T, Kamakura S, Kusano K. Significance of electrocardiogram recording in high intercostal spaces in patients with early repolarization syndrome. *Eur Heart J*. 2015 Aug 10.(in press)
- 4. Shigemizu D, **Aiba T**, Nakagawa H, Ozaki K, Miya F, Satake W, Toda T, Miyamoto Y, Fujimoto A, Suzuki Y, Kubo M, Tsunoda T, Shimizu W, Tanaka T. Exome Analyses of Long QT Syndrome Reveal Candidate Pathogenic Mutations in Calmodulin-Interacting Genes. *PLoS One*. 2015 Jul 1;10(7):e0130329.
5. Itoh H, Dochi K, Shimizu W, Denjoy I, Ohno S, **Aiba T**, Kimura H, Kato K, Fukuyama M,

- Hasagawa K, Schulze-Bahr E, Guicheney P, Horie M. A Common Mutation of Long QT Syndrome Type 1 in Japan. *Circ J*. 2015 Aug 25;79(9):2026-30.
6. Kamakura T, Wada M, Nakajima I, Ishibashi K, Miyamoto K, Okamura H, Noda T, **Aiba T**, Takaki H, Yasuda S, Ogawa H, Shimizu W, Makiyama T, Kimura T, Kamakura S, Kusano K. Evaluation of the Necessity for Cardioverter-Defibrillator Implantation in Elderly Patients With Brugada Syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015 Aug;8(4):785-91.
7. Wada Y, **Aiba T**, Matsuyama TA, Nakajima I, Ishibashi K, Miyamoto K, Yamada Y, Okamura H, Noda T, Satomi K, Morita Y, Kanzaki H, Kusano K, Anzai T, Kamakura S, Ishibashi-Ueda H, Shimizu W, Horie M, Yasuda S, Ogawa H. Clinical and Pathological Impact of Tissue Fibrosis on Lethal Arrhythmic Events in Hypertrophic Cardiomyopathy Patients With Impaired Systolic Function. *Circ J*. 2015;79(8):1733-41.
8. **Aiba T**, Noda T, Hidaka I, Inagaki M, Katare RG, 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 26(6):678-85
9. 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, Paolucci N. Constitutive BDNF/TrkB signaling is required for normal cardiac contraction and relaxation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015 Feb 10;112(6):1880-5.
10. 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 Mar;12(3):596-603. Epub 2014 Dec 10.
2. **Aiba T**, Toyoda F, Ono M, Ishibashi K, Wada M, Nakajima I, Miyamoto K, Okamura H, Noda T, Kamakura S, Kusano K, Sekine A, Tanaka T, Miyamoto Y, Matsuura H, Horie M, Shimizu W. A novel KCNJ3 mutation as a susceptibility for ventricular arrhythmias in long-QT Syndrome 第30回日本不整脈学会・第32回日本心電学会合同学術集会シンポジウム Inherited Arrhythmias -Bench to Bedside (京都2015)
3. **Aiba T**, Shigemizu D, Ishibashi K, Wada M, Nakajima I, Miyamoto K, Okamura H, Noda T, Satake W, Toda T, Kusano K, Kamakura S, Sekine A, Miyamoto Y, Tanaka T, Ogawa H, Shimizu W Calmodulin interacting genes as a novel candidate for pathogenesis of long-QT syndrome AHA Scientific Session 2015 (Orlando, Florida)

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

学会発表

1. **Aiba T**, Makimoto H, Makiyama T, Watanabe H, Hayashi K, Morita H, Yoshinaga M, Kusano K, Miyamoto Y, Kamakura S, Yasuda S, Ogawa H, Makita N, Horie M, Shimizu W. Genetic-based Arrhythmic Risk in Patients with Congenital Long QT Syndrome from the Japanese LQTS Multicenter Registry 第79回日本循環器学会学術集会 Late Breaking Cohort Studies 5 (大阪2015)

遺伝性不整脈の遺伝子検査に関する研究

研究分担者 宮本 恵宏 国立循環器病研究センター 遺伝子検査室  
研究協力者 太田 直孝 国立循環器病研究センター 遺伝子検査室  
藤山 啓美 国立循環器病研究センター 遺伝子検査室  
増田 弘明 国立循環器病研究センター 遺伝子検査室

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 (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。我々は、LQTS は KCNQ1、KCNH2、SCN5A 遺伝子、Brugada 症候群は SCN5A 遺伝子、CPVT は RYR2 遺伝子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。本年度は LQT 症候群 241 名、Brugada 症候群は 91 名、CPVT は 19 名の遺伝子検査を行った。

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 KCNQ1、KCNH2、SCN5A である。また、Brugada 症候群は SCN5A 遺伝子、CPVT は RYR2 遺伝子が主な原因遺伝子である。新たな原因遺伝子を同定するためにも、これらのスクリーニングが必須である。

B. 研究方法

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、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、SCN5A は染色体 3p21-24 に存在し 28 個のエクソンからなる。RYR2 遺伝子は 1q43 染色体に存在し、105 個のエクソンからなる遺伝子である。

我々は KCNQ1、KCNH2、SCN5A、RYR2 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。

(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、患者は本

研究に同意することで、遺伝子検査を受けることができるが、もし同意しなくても遺伝子検査を受けられない以外の臨床的不利益は受けないことを含むインフォームド・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

LQT 症候群 241 名、Brugada 症候群は 91 名、CPVT は 19 名の遺伝子検査を行った。遺伝子変異が明らかになった症例は約 50%であった。

#### D. 考察

現在、LQTS、Brugada 症候群、CPVT の検査について、サンガー法によるシーケンスで遺伝子検査を行っている。今後次世代シーケンサーの導入をすすめ、多遺伝子のスクリーニング法を確立していく必要がある。

#### E. 結論

PCR 直接シーケンス法による遺伝子変異のスクリーニングでは約 50%に遺伝子変異が同定された。今後次世代シーケンスを取り入れた遺伝子検査法の確立をすすめる。

F. 研究発表  
論文発表  
なし

学会発表  
なし

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

遺伝子診断に基づく不整脈疾患群の病態解明および診断基準・重症度分類・  
ガイドライン作成に関する研究

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 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 小児循環器科

研究要旨: 胎児期・新生児期に Torsades de Pointes (TdP)や房室ブロックをきたす QT 延長症候群 (perinatal LQTS)では、てんかんや発達障害を高率に合併する。これらの神経障害は、チャンネル病に合併した“neurological phenotype”である可能性が示唆される。

A. 研究目的

胎児期・新生児期に Torsades de Pointes (TdP)や房室ブロックをきたす QT 延長症候群 (perinatal LQTS)の生命予後は極めて不良であることが知られているが、近年の医療の進歩によりその生存率は改善している。成人例で、QT 延長症候群とてんかんの合併の関連についての検討がなされているが、perinatal LQTS での報告はない。今回、perinatal LQTS とてんかん・発達障害の関係を明らかにすることを目的に研究をおこなった。この研究結果で、QT 延長症候群およびてんかんに対する早期治療の介入、ひいてはその治療効果を向上させることが期待しうる。

B. 研究方法

新生児期・乳児期に診断された QT 延長症候群患者 17人を対象とし、周産期に TdP や房室ブロックがみられた 5人 (perinatal LQTS)とその他の 12人 (non-perinatal LQTS)に分け、臨床経過、てんかん・発達障害合併の有無について検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理原則、臨床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、当院倫理委員会等の承認を

得た後に実施した。研臨床研究の倫理指針 (第 4 項 1-(2)-②-イ)に基づき、既存資料のみを用いる観察研究に該当し、患者本人からのインフォームド・コンセント取得は省略したが、本研究で得られた個人情報は厳重に保護し、患者個人が特定されるような情報は開示しないなど取り扱いには十分留意して行った。

C. 研究結果

最終観察時年齢は 1.8-16.1 (中央値 5.5)歳で両群間に差はなかった。Perinatal LQTS の 5人は LQT2 または LQT3 であった。この 5人は全例、新生児期より抗不整脈薬を継続し、3人に植え込み除細動器が植え込まれたが、経過中 3人に TdP や失神がみられた。Non-perinatal LQTS の 12人では、抗不整脈薬を内服していなかった 1人に失神がみられた。Perinatal LQTS の 4人 (80%)がてんかんと診断され、3人 (60%)に発達障害がみられた。Non-perinatal LQTS ではてんかんや発達障害が指摘された例はなかった。いずれの群でも脳性麻痺を呈した例はなかった。

D. 考察

KCNH2 や SCN5A は心臓だけではなく脳にも発現している。成人例ではこれらの遺伝子変異とてんかんの関連が報告されているが、分子レベルでは証明されていない。

E. 結論

Perinatal LQTS でてんかん・発達障害の合併が高率にみられた。これらの神経障害が胎児期の致死性不整脈による脳虚血に起因している可能性は残るが、チャネル病に合併した“neurological phenotype”である可能性が示唆された。

F. 研究発表  
論文発表

1. ○Miyazaki A, Sakaguchi H, Aiba T, Kumakura A, Matsuoka M, Hayama Y, Shima Y, Tsujii N, Sasaki O, Kurosaki K, Yoshimatsu J, Miyamoto Y, Shimizu W, Ohuchi H. Comorbid Epilepsy and Developmental Disorders in Congenital Long QT Syndrome With Life-Threatening Perinatal Arrhythmias. JACCEP Published online January 20, 2016
2. Toyota N, ○Miyazaki A, Sakaguchi H, Shimizu W, Ohuchi H. A high-risk patient with long-QT syndrome with no response to cardioselective beta-blockers. Heart Vessels 2015; 30: 687-691

学会発表

1. Miyazaki A. Evaluating school-aged children with borderline QT intervals (oral). In 8<sup>th</sup> Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session, Melbourne, Australia. 2015年11月22日
2. Miyazaki A, Sakaguchi H, Aiba T, Kumakura A, Miyamoto Y, Kusano K, Shimizu W, Ohuchi H. Comorbid epilepsy and developmental disorder in congenital long QT syndrome with perinatal

arrhythmia (シンポジウム). 第30回日本不整脈学会学術大会・第32回日本心電学会学術集会合同学術大会(京都)。2015年7月29日

3. Miyazaki A, Sakaguchi H, Kumakura, Aiba T, Matsuoka M, Miyamoto Y, Shimizu W, Ohuchi H. Comorbid epilepsy and developmental disorders in congenital long QT syndrome with perinatal arrhythmias (poster). In the meeting of the European heart rhythm association (EHRA) 2015, Milan, Italy. 2015年6月22日

4. 三宅 啓、坂口平馬、黒寄健一、宮崎文、阿部忠朗、北野正尚、釣谷充弘、三好剛一、吉松 淳、白石 公。胎児期に頻回の心室頻拍/torsade de pointesを認めた先天性QT延長症候群3例。第21回日本胎児心臓病学会。2015年2月
5. ○Miyake A, Sakaguchi H, Miyazaki A, Miyoshi T, Aiba T. Successful prenatal management of lethal ventricular arrhythmias in fetuses with congenital LQTS (poster). In the meeting of the European heart rhythm association (EHRA) 2015, Milan, Italy. 2015年6月22日

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

### 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
堀江 稔	先制医療としての遺伝子診断と循環器病	未指定	循環器内科	科学評論社	東京	2015	289-293
長谷川奏恵 大野聖子 堀江 稔	循環器疾患の発症とモザイク	未指定	循環器内科	科学評論社	東京	2015	354-352
伊藤英樹 藤居祐介 堀江 稔	Short-coupled variant of torsade de pointesとはどのような疾患か、また有効な薬剤はあるか. 不整脈治療update	奥村 謙, 他	不整脈治療update	医薬ジャーナル社	東京	2015	175-180
堀江 稔	QT短縮症候群	青沼和隆	不整脈を科学する	医学のあゆみ	東京	2015	647-651
堀江 稔	QT延長症候群の定義と病態	池田 隆徳, 高橋 尚彦	不整脈症候群	南江堂	東京	2015	15-18
清水 渉	IV Brugada症候群. Brugada症候群の病態~中高年男性の突然死「ポックリ病」~	池田隆徳, 清水 渉, 高橋尚彦 編集	不整脈症候群 遺伝子変異から 不整脈治療を捉える	南江堂	東京	2015	62-65
清水 渉	IV Brugada症候群. Brugada症候群の日本と世界の疫学~欧米よりも日本で多い~	池田隆徳, 清水 渉, 高橋尚彦 編集	不整脈症候群 遺伝子変異から 不整脈治療を捉える	南江堂	東京	2015	66-68
清水 渉	IV Brugada症候群. Brugada症候群の臨床診断~Brugada型心電図所見って何?~	池田隆徳, 清水 渉, 高橋尚彦 編集	不整脈症候群 遺伝子変異から 不整脈治療を捉える	南江堂	東京	2015	69-73
清水 渉	IV 症例提示 COLUMN 5 Brugada症候群(非典型例)	池田隆徳, 清水 渉, 高橋尚彦 編集	不整脈症候群 遺伝子変異から 不整脈治療を捉える	南江堂	東京	2015	97-99



著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
清水 渉	III.不整脈 C.不整脈症候群 12. QT短縮症候群はどのような疾患でどのような不整脈がみられるのか?	小室一成 監修 阿古潤哉, 坂田泰史, 池田隆徳, 長谷部直幸 編集	EBM 循環器疾患の治療	中外医学社	東京	2015	307-310
清水 渉, 淀川顕司	11章 QT延長症候群・torsade de pointes (TdP)	平尾見三, 笹野哲郎, 編集協力	不整脈診療 クリニカルケースクション	診断と治療社	東京	2015	141-144
清水 渉	II.疾患編 4.循環器疾患 QT延長症候群	金澤一郎, 永井良三, 総編集	今日の診断指針 第7版	医学書院	東京	2015	919-923
石川泰輔 蒔田直昌	Brugada症候群の遺伝子診断～有効性と限界～	池田隆徳, 清水渉, 高橋尚彦	不整脈症候群－遺伝子変異から不整脈治療を捉える－	南江堂	東京	2015	82-85
蒔田直昌	早期再分極 (J波) 症候群の遺伝子解析～危険なJ波は見極められるか?～	池田隆徳, 清水渉, 高橋尚彦	不整脈症候群－遺伝子変異から不整脈治療を捉える－	南江堂	東京	2015	116-120
蒔田直昌	遺伝子解析が有効な不整脈疾患は?	平尾見三, 笹野哲郎	不整脈診療クリニカルケースクション	診断と治療社	東京	2015	162-163
蒔田直昌	Progressive cardiac conduction disturbance (PCCD)とは?	平尾見三, 笹野哲郎	不整脈診療クリニカルケースクション	診断と治療社	東京	2015	164-165
蒔田直昌	QT短縮症候群とは?	平尾見三, 笹野哲郎	不整脈診療クリニカルケースクション	診断と治療社	東京	2015	166-167
蒔田直昌	不整脈のゲノムワイド解析はどこまで進んでい	平尾見三, 笹野哲郎	不整脈診療クリニカルケースクション	診断と治療社	東京	2015	167-168
相澤義泰, 佐野元昭	QT短縮症候群の治療の実際	池田隆徳, 清水渉, 高橋尚彦	不整脈症候群	南江堂	東京都	2015	52-57
林 研至 今野哲雄 川尻剛照 藤野陽 山岸正和	WPW症候群における遺伝子異常の関与～遺伝子異常から副伝導路が?	池田隆徳, 清水渉, 高橋尚彦	遺伝性不整脈症候群	南江堂	東京	2015	178-181
相庭武司, 草野研吾	QT延長症候群～遺伝子診断の最新知見～	磯部光章	循環器内科Vol 78 (4)	科学評論社	東京	2015年	396-404

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
林 秀樹, 内貴乃生, 宮本 証, 川口民郎, 杉本喜久, 伊藤 誠, Joel Q. Xue, 村上義孝, 堀江 稔	早期再分極と致死性不整脈：病院症例の検討 -J波症候群への考察-	JPN. J. ELECTROPHYSIOLOGY	34	NO4	2015
松本祐一, 伊藤英樹, 伊藤 誠, 堀江 稔, 長岡伊織, 杉原洋行, 川嶋剛史	PKP2遺伝子変異が同定された不整脈源性右室心筋症の1剖検例	心電図	35	31-38	2015
堀江 稔	心電図マイルストーン	心電図	35	148	2015
林 秀樹, 堀江 稔	Brugada症候群と早期再分極症候群の薬物療法	心電図	35	95-103	2015
堀江 稔	QT短縮症候群	医学のあゆみ	256巻 6号	647-651	2015
相澤義泰	右脚ブロックと不整脈(総説)	呼吸と循環	63巻 2号	154-159	2015
猪原 拓, 相澤 義泰	慶應循環器内科カンファレンス(第39回)	月刊レジデント	8巻2号	124-135	2015
林 研至, 多田隼人, 山岸正和	心房細動の遺伝子診断	循環器内科	78	60-67	2015
林 研至, 山岸正和	T波(含U波)を読む	Heart View	19	95-103	2015
Chen J, Makiyama T, Wuriyanghai Y, Ohno S, Sasaki K, Hayano M, Harita T, Nishiuchi S, Yamamoto Y, Ueyama T, Shimizu A, Horie M, Kimura T	Cardiac Sodium Channel Mutation Associated with Epinephrine-Induced QT Prolongation and Sinus Node Dysfunction.	Heart Rhythm	13(1)	289-298	2016

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kaitani K, Inoue k, Kobori A, Nakazawa Y, Ozawa T, Kurotobi Toshiya, Morishima I, Miura F, Watanabe T, Masuda M, Naito M, Fujimoto H, Nishida T, Furukawa Y, Shirayama T, Tanaka M, Okajima K, Yao T, Egami Y, Satomi K, Noda T, Miyamoto K, Haruna T, Kawaji T, Yoshizawa T, Toyota T, Yahata M, Nakai K, Sugiyama H, Higashi Y, Ito M, Horie M, Kusano K, Shimizu W, Kamakura S, Morimoto T, Kimura T, Shizuta S.EAST-AF Trial Investigators.	Efficacy of Antiarrhythmic Drugs Short-Term Use After Catheter Ablation for Atrial Fibrillation (EAST-AF) trial.	European Heart Journal	37(7)	610-618	2016
Wada Y, Aiba T, Tsujita Y, Itoh H, Wada M, Nakajima I, Ishibashi K, Okamura H, Miyamoto K, Noda T, Sugano Y, Kanzaki, Toshihisa Anzai, Kengo Kusano H, Yasuda S, Horie M, Ogawa H	Practical Applicability of Landiolol, an Ultra-short-acting $\beta$ 1-selective Blocker, for Rapid Atrial and Ventricular Tachyarrhythmias with Left Ventricular Dysfunction.	Journal of Arrhythmia	32	82-88	2016
Daumy X, Amarouch MY, Lindenbaum P, Bonnaud S, Charpentier E, Bianchi B, Nafzger S, Baron E, Fouchard S, Thollet A, Kyndt F, Barc J, Le Scouarnec S, Makita N, Le Marec H, Dina C, Gourraud JB, Probst V, Abriel H, Redon R, Schott JJ	Targeted resequencing identifies TRPM4 as a major gene predisposing to progressive familial heart block type I.	International Journal of Cardiology	207	349-358	2016
Sumitomo N	Current topics in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia.	Journal of Arrhythmia	21	in press	2016
Sumitomo N	Clinical features of long QT syndrome in children.	Circulation Journal	80(3)	598 - 600	2016
Nishii K, Seki A, Kumai M, Morimoto S, Miwa T, Hagiwara N, Shibata Y, Kobayashi Y	Connexin45 contributes to global cardiovascular development by establishing myocardial impulse propagation.	Mechanisms of Development	S0925-4773(16)	30006-5	2016
				[Epub ahead of print]	

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Haruki S, Minami Y, Hagiwara N	Stroke and Embolic Events in Hypertrophic Cardiomyopathy: Risk Stratification in Patients without Atrial Fibrillation.	Stroke	47(4)	936-42	2016
Minami Y, Haruki S, Yashiro B, Suzuki T, Ashihara K, Hagiwara N	Enlarged left atrium and sudden death risk in hypertrophic cardiomyopathy patients with or without atrial fibrillation.	Journal of Cardiology		Epub	2016
Yoshinaga M, Kucho Y, Nishibatake M, Ogata H, Nomura Y	Probability of diagnosing long QT syndrome in children and adolescents according to the criteria of the HRS/EHRA/APHRs expert consensus statement.	European Heart Journal		Epub	2016
Miyazaki A, Sakaguchi H, Aiba T, Kumakura A, Matsuoka M, Hayama Y, Shima Y, Tsumiji N, Sasaki O, Kurosaki K, Yoshimatsu J, Miyamoto Y, Shimizu W, Ohuchi H	Comorbid Epilepsy and Developmental Disorders in Congenital Long QT Syndrome With Life-Threatening Perinatal Arrhythmias.	JACCEP	20	Published online	2016
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	87(3)	279-283	2015
Kobori A, Shizuta S, Inoue K, Kaitani K, Morimoto T, Nakazawa Y, Ozawa T, Kurotobi T, Morishima I, Miura F, Watanabe T, Masuda M, Naito M, Fujimoto H, Nishida T, Furukawa Y, Shirayama T, Tanaka M, Okajima K, Yao T, Egami Y, Satomi K, Noda T, Miyamoto K, Haruna T, Kawaji T, Yoshizawa T, Toyota T, Yahata M, Nakai K, Sugiyama H, Higashi Y, Ito M, Horie M, Kusano K, Shimizu W, Kamakura S, Kimura T, UNDER-ATP Trial Investigators.	Adenosine triphosphate-guided pulmonary vein isolation for atrial fibrillation: the UNmasking Dormant Electrical Reconduction by Adenosine TriPhosphate (UNDER-ATP) trial.	European Heart Journal	36(46)	3276-3287	2015

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Itoh H, Crotti L, Aiba T, Spazzolini C, Denjoy I, Fressart V, Hayashi K, Nakajima T, Ohno S, Makiyama T, Wu J, Hasegawa K, Mastantuono E, Dagradi F, Pedrazzini M, Yamagishi M, Berthet M, Murakami Y, Shimizu W	Guicheney P, Schwartz PJ, Horie M. The Genetics Underlying Acquired Long QT Syndrome. Impact on Management.	European Heart Journal	28	pii: ehv695	2015
Itoh H, Berthet M, Fressart V, Denjoy I, Maugenre S, Klug D, Mizusawa Y, Makiyama T, Hofman N, Shimizu W, Wilde AAM, Schulze-Bahr E, Horie M	Tezenas du Montcel S, Guicheney P. Asymmetry of parental origin in Long QT syndrome. Preferential maternal transmission of KCNQ1 variants linked to channel dysfunction.	European Journal of Human Genetics		Epub	2015
Wu J, Ding W-G, Horie M.	Molecular pathogenesis of long QT syndrome type 1.	Journal of Arrhythmia		Epub	2015
Shimizu W	Where does heterogeneity exist in ventricular tachyarrhythmias?	Heart Rhythm	12	1304-1305	2015
Hayashi M, Shimizu W, Albert CM	The spectrum of epidemiology underlying sudden cardiac death.	Circulation Research	116	1887-1906	2015
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	12	596-603	2015
Shigemizu D, Aiba T, Nakagawa H, Ozaki K, Miya F, Satake W, Toda T, Miyamoto Y, Fujimoto A, Suzuki Y, Kubo M, Tsunoda T, Shimizu W, Tanaka T	Exome analyses of long QT syndrome reveal candidate pathogenic mutations in calmodulin-interacting genes.	PLoS One	10	E0130329	2015

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Itoh H, Dochi K, Shimizu W, Denjoy I, Ohno S, Aiba T, Kimura H, Kato K, Fukayama M, Hasegawa K, Schulze-Bahr E, Duichenei P, Horie M	A common mutation of long QT syndrome type1 in Japan.	Circulation Journal	79	2026-2030	2015
Nakano Y, Shimizu W	Genetics of long-QT syndrome.	Journal of Human Genetics		Epub	2015
Kamakura T, Wada M, Nakajim I, Ishibashi K, Miyamoto K, Okamura H, Noda T, Aiba T, Takaki H, Yasuda S, Ogawa H, Shimizu W, Makiyama T, Kamakura S, Kusano KF	Evaluation of the necessity for cardioverter-defibrillator implantation in elderly patients with Brugada syndrome.	Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology	8	785-791	2015
Kamakura T, Wada M, Nakajima I, Ishibashi K, Miyamoto K, Okamura H, Noda T, Aiba T, Takaki H, Yasuda S, Ogawa H, Shimizu W, Makiyama T, Kimura T, Nakamura S, Kusano K	Significance of electrocardiogram recording in high intercostal spaces in patients with early repolarization syndrome.	European Heart Journal		Epub	2015
Koizumi A, Sasano T, Kimura W, Miyamoto Y, Aiba T, Ishikawa T, Nogami A, Fukamizu S, Sakurada H, Takahashi Y, Nakamura H, Ishikura T, Koseki H, Arimura T, Kimura A, Hirao K, Isobe M, Shimizu W, Miura N, Furukawa T	Genetic defects in a His-Purkinje system transcription factor, IRX3, cause lethal cardiac arrhythmias.	European Heart Journal		Epub	2015
Itoh H, Berthet M, Fressart V, Denjoy I, Maugenre S, Klug D, Mizusawa Y, Makiyama T, Hofman N, Stallmeyer B, Zumhagen S, Shimizu W, Wilde AA, Schulze-Bahr E, Horie M, Tezenas du Montcel S, Guicheney P	Asymmetry of parental origin in long QT syndrome: preferential maternal transmission of KCNQ1 variants linked to channel dysfunction.	European Journal of Human Genetics		Epub	2015

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Funasako M, Aiba T, Ishibashi K, Nakajima I, Miyamoto K, Inoue Y, Okamura H, Noda T, Kamakura S, Anzai T, Noguchi T, Yasuda S, Miyamoto Y, Fukushima Kusano K, Ogawa H, Shimizu W	Pronounced shortening of QT interval with mexiletine infusion test in patients with type 3 congenital long QT syndrome.	Circulation Journal. Epub		Epub	2015
Harrell DT, Ashihara T, Ishikawa T, Tominaga I, Mazzanti A, Takahashi K, Oginosawa Y, Abe H, Maemura K, Sumitomo N, Uno K, Takano M, Priori SG, Makita N	Genotype-dependent differences in age of manifestation and arrhythmia complications in short QT syndrome.	International Journal of Cardiology	190	393-402	2015
Hayashi K, Konno T, Tada H, Tani S, Liu L, Fujino N, Nohara A, Hodatsu A, Tsuda T, Tanaka Y, Kawashiri MA, Ino H, Makita N, Yamagishi M	Functional Characterization of Rare Variants Implicated in Susceptibility to Lone Atrial Fibrillation.	Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology	8(5)	1095-1104	2015
Ishikawa T, Jou CJ, Nogami A, Kowase S, Arrington CB, Barnett SM, Harrell DT, Arimura T, Tsuji Y, Kimura A, Makita N	Novel mutation in the alpha-myosin heavy chain gene is associated with sick sinus syndrome.	Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology	8(2)	400-408	2015
Ishikawa T, Tsuji Y, Makita N	Inherited bradyarrhythmia: A diverse genetic background.	Journal of Arrhythmia		In press	2015
Maharani N, Ting YK, Cheng J, Hasegawa A, Kurata Y, Li P, Nakayama Y, Ninomiya H, Ikeda N, Morikawa K, Yamamoto K, Makita N, Yamashita T, Shirayoshi Y, Hisatome I	Molecular Mechanisms Underlying Urate-Induced Enhancement of Kv1.5 Channel Expression in HL-1 Atrial Myocytes.	Circulation Journal	79(12)	2659-2668	2015
Nademanee K, Raju H, de Noronha SV, Papadakis M, Robinson L, Rothery S, Makita N, Kowase S, Boonmee N, Vitayakritsirikul V, Ratanarapee S, Sharma S, van der Wal AC, Christiansen M, Tan HL, Wilde AA, Nogami A, Sheppard MN, Veerakul G, Behr ER	Fibrosis, connexin-43, and conduction abnormalities in the Brugada syndrome.	American Journal of Cardiology	66(18)	1976-1986,	2015.

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Harrell DT, Ashihara T, Ishikawa T, Tominaga I, Mazzanti A, Takahashi K, Oginosawa Y, Abe H, Maemura K, Sumitomo N, Uno K, Takano M, Priori SG, Makita N	Genotype-dependent differences in age of manifestation and arrhythmia complications in short QT syndrome.	International Journal of Cardiology	190	393-402	2015
Ogiso M, Suzuki A, Shiga T, Nakai K, Shoda M, Hagiwara N	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	31(1)	1-5	2015
Ejima K, Kato K, Iwanami Y, Henmi R, Yagishita D, Manaka T, Fukushima K, Arai K, Ashihara K, Shoda M, Hagiwara N	Impact of an empiric isolation of the superior Vena cava in addition to circumferential pulmonary vein isolation on the outcome of paroxysmal atrial fibrillation ablation.	American Journal of Cardiology	116(11)	1711-6	2015
Imamura T, Tanaka Y, Ninomiya Y, Yoshinaga M	Combination of flecainide and propranolol for congenital junctional ectopic tachycardia.	Pediatrics International	57	716-8	2015
Ngao S, Watanabe H, Sobue Y, Kodama M, Tanaka J, Tanabe N, Suzuki E, Narita I, Watanabe E, Aizawa Y, Minamino T	Electrocardiographic abnormalities and risk of developing cardiac events in extracardiac sarcoidosis.	International Journal of Cardiology	189	1-5	2015
Iijima K, Chinushi M, Saitoh O, Hasegawa K, Sonoda K, Yagihara N, Sato A, Izumi D, Watanabe H, Furushima H, Aizawa Y, Minamino T	Frequency characteristics and associations with the defibrillation threshold of ventricular fibrillation in patients with implantable cardioverter defibrillators.	Internal Medicine	54	1175-1182	2015
Shigemizu D, Aiba T, Nakagawa H, Ozaki K, Miya F, Satake W, Toda T, Miyamoto Y, Fujimoto A, Suzuki Y, Kubo M, Tsunoda T, Shimizu W, Tanaka T	Exome Analyses of Long QT Syndrome Reveal Candidate Pathogenic Mutations in Calmodulin-Interacting Genes.	PLoS One	10(7)	e0130329	2015



発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Itoh H, Crotti L, Aiba T, Spazzolini C, Denjoy I, Fressart V, Hayashi K, Nakajima T, Ohno S, Makiyama T, Wu J, Hasegawa K, Mastantuono E, Dagradi F, Pedrazzini M, Yamagishi M, Berthet M, Murakami Y, Shimizu W, Guicheney P, Schwartz PJ, Horie M	The genetics underlying acquired long QT syndrome: impact for genetic screening. 2015 Dec 28.	European Heart Journal	28	In press	2015
Funasako M, Aiba T, Ishibashi K, Nakajima I, Miyamoto K, Inoue Y, Okamura H, Noda T, Kamakura S, Anzai T, Noguchi T, Yasuda S, Miyamoto Y, Fukushima Kusano K, Otagawa H, Shimizu W	Pronounced Shortening of QT Interval With Mexiletine Infusion Test in Patients With Type 3 Congenital Long QT Syndrome.	Circulation Journal	3	In press	2015
Toyota N, Miyazaki A, Sakaguchi H, Shimizu W, Ohuchi H	A high-risk patient with long-QT syndrome with no response to cardioselective beta-blockers.	Heart Vessels	30	687-691	2015
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 M, 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	1058-64	2014
Abe K, Machida T, Sumitomo N, Yamamoto H, Ohkubo K, Watanabe I, Makiyama T, Fukae S, Kohno M, Harrell DT, Ishikawa T, Tsuji Y, Nogami A, Watabe T, Oginosawa Y, Abe H, Maemura K, Motomura H, Makita N	Sodium channelopathy underlying familial sick sinus syndrome with early onset and predominantly male characteristics.	Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology	7(4)	771	2014
Sumitomo N	E1784K Mutation in SCN5A and Overlap Syndrome.	Circulation Journal	78(8)	1839 – 1840	2014
Ohkubo K, Watanabe I, Okumura Y, Kofune M, Nagashima K, Minano H, Sonoda K, Nakakai T, Kasamaki Y, Hirayama A, Sumitomo N, Nakayama T	Spatial and transmural repolarization, and dispersion of repolarization and late potentials evaluated using signal-averaged vector-projected 187-channel high-resolution electrocardiogram in Brugada syndrome.	Journal of Arrhythmia	30(6)	433-438	2014

## IV. 研究成果の刊行物・別刷



## A Common Mutation of Long QT Syndrome Type 1 in Japan

Hideki Itoh, MD, PhD; Kenichi Dochi, MD, PhD; Wataru Shimizu, MD, PhD;  
Isabelle Denjoy, MD; Seiko Ohno, MD, PhD; Takeshi Aiba, MD, PhD; Hiromi Kimura, MD, PhD;  
Koichi Kato, MD, PhD; Megumi Fukuyama, MD, PhD; Kanae Hasagawa, MD, PhD;  
Eric Schulze-Bahr, MD; Pascale Guicheney, PhD; Minoru Horie, MD, PhD

**Background:** Previous studies of long QT syndrome (LQTS) have revealed the presence of country-specific hot spots in *KCNQ1* mutations, and the purpose of this study was to evaluate the influence of a common mutation on clinical phenotypes in Japanese LQT1 patients.

**Methods and Results:** We retrospectively studied the frequency of each mutation in 190 LQT1 Japanese probands and evaluated the clinical severity of LQT1 among carriers with a common mutation. We also compared it with that of carriers with other mutations. In the Japanese cohort, the most common mutation was p. A344spl (c.1032 G>A), comprising a substitution of a guanine for an adenine at the last base of exon 7, and it was found in 17 probands (8.9%). Regarding the clinical characteristics of A344spl carriers, the mean age-of-onset was 10±4 years, >40% were symptomatic, and the mean corrected QT interval was 461±30ms. The prognosis for carriers of the A344spl mutation (n=31) was intermediate between that for the A341V mutation reported to be associated with severe phenotypes (n=24) and other mutations (n=290).

**Conclusions:** The A344spl mutation was a frequent LQTS genotype in Japan, which indicates that the influence of country-specific hot spots should be considered when studying LQT1 clinical phenotypes. (*Circ J* 2015; **79**: 2026–2030)

**Key Words:** *KCNQ1*; Long QT syndrome; Mutations

The inherited arrhythmogenic disorder long QT syndrome (LQTS) is characterized by prolongation of the QT interval, syncope, torsade de pointes, and sudden cardiac death (SCD).<sup>1–3</sup> There have been 16 candidate genes identified<sup>4</sup> and *KCNQ1*, which encodes the  $\alpha$  subunit of the slow delayed rectifier potassium channel (Kv7.1), is the most commonly mutated gene, causing LQTS type 1 (LQT1).<sup>5</sup>

Several reports have described common mutations in LQT1. A mutation located in the S6 segment in the *KCNQ1* channel, A341V, was identified in a South African population,<sup>6,7</sup> and was linked to a severe phenotype with a high incidence of sudden death. In contrast, Y111C in Sweden<sup>8,9</sup> and G589D in Finland<sup>10</sup> are relatively benign mutations associated with a low incidence of cardiac arrhythmia events in heterozygous

individuals. These findings suggest that hot-spot mutations differ between countries, so we studied a common mutation in a Japanese LQT1 cohort and evaluated its influence on clinical phenotypes in Japanese LQT1 patients. The primary objective of this study was to evaluate the clinical severity of LQT1 among A344spl genotype-positive patients, and to compare it with that of A341V genotype-positive patients and other mutation carriers, in a Japanese population.

### Methods

#### Study Population

Shiga University of Medical Science (Otsu), Kyoto University (Kyoto) and the National Cerebral and Cardiovascular Center

Received April 15, 2015; revised manuscript received June 2, 2015; accepted June 3, 2015; released online June 29, 2015 Time for primary review: 16 days

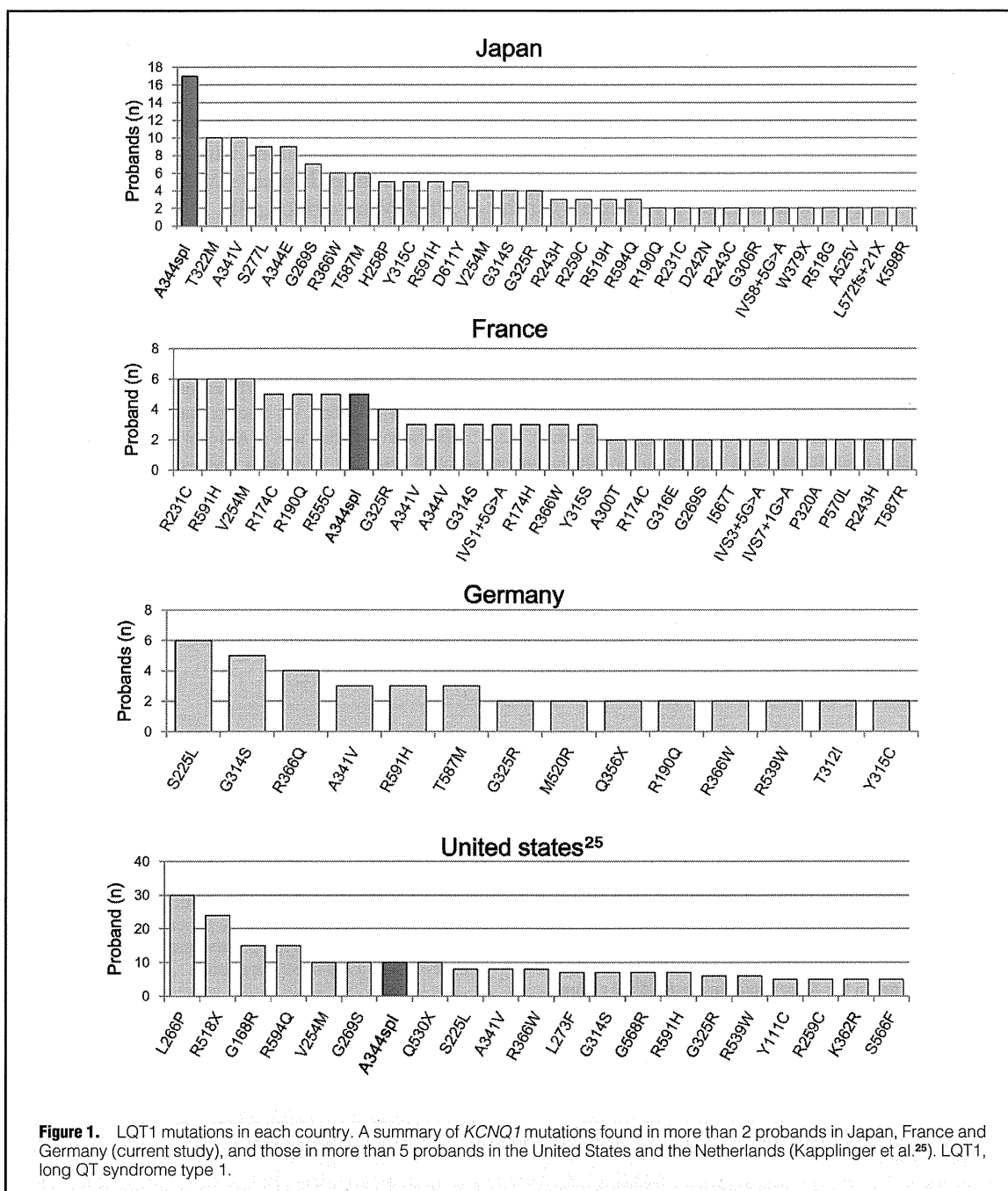
Department of Cardiovascular and Respiratory Medicine, Shiga University of Medical Science, Otsu (H.I., K.D., S.O., H.K., K.K., M.F., K.H., M.H.), Japan; Sorbonne Universités, Institut de Recherche sur les Maladies Cardiovasculaires, du Métabolisme et de la Nutrition, Paris (H.I., P.G.); Institute of Cardiometabolism and Nutrition (ICAN), Paris (H.I., P.G.), France; Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Nippon Medical School, Tokyo (W.S.); Division of Arrhythmia and Electrophysiology, Department of Cardiovascular Medicine, National Cerebral and Cardiovascular Center, Suita (W.S., T.A.), Japan; AP-HP, Hôpital Bichat, Service de Cardiologie, Centre de Référence des Maladies Cardiaques Héritaires, Université Denis Diderot, Paris (I.D.), France; Institute for Genetics of Heart Diseases (IfGH), Department of Cardiovascular Medicine, University Hospital Münster, Münster (E.S.-B.); and Interdisciplinary Centre for Clinical Research (IZKF) of the University of Münster, Münster (E.S.-B.), Germany

The first two authors contributed equally to this study (H.I., K.D.).

Mailing address: Minoru Horie, MD, PhD, Department of Cardiovascular and Respiratory Medicine, Shiga University of Medical Science, Seta-Tsukinowa, Otsu 520-2192, Japan. E-mail: horie@belle.shiga-med.ac.jp

ISSN-1346-9843 doi:10.1253/circj.CJ-15-0342

All rights are reserved to the Japanese Circulation Society. For permissions, please e-mail: [cj@j-circ.or.jp](mailto:cj@j-circ.or.jp)



(Suita) are based in regional referral centers that offer comprehensive clinical and genetic testing, enabling highly specialized treatment of inherited arrhythmias. The model of these clinics facilitates the detection of genetic patterns in Japan. Probands (n=190) were defined as the first mutation-carrier identified in an index family. Patients with either double mutations in *KCNQ1* or accompanying mutations in other genes were excluded from the clinical analysis.<sup>11,12</sup>

**Molecular Genetics Analysis**

Mutation analysis was conducted as previously described.<sup>13,14</sup> The study received institutional review board approval and written informed consent was given by each patient or their guardians, according to standards approved by local institutional review boards. Briefly, genomic DNA was isolated from peripheral blood leukocytes. Screening for LQTS-causing genes (*KCNQ1*, *KCNH2*, *SCN5A*, *KCNE1*, *KCNE2* and *KCNJ2*)<sup>15-18</sup>