

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））
（総括）研究報告書

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

研究代表者 堀江 稔 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・収縮に関わる多様な蛋白群をコードする遺伝子レベルの異常により、その機能が障害され、結果として不整脈を起こす疾患群である。われわれの厚生労働科学研究班「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」では、日本循環器学会と共同してQT延長症候群やブルガダ症候群をはじめとする遺伝性不整脈症例を本邦において集積し、その独自の診断基準・治療に関するガイドライン「遺伝性不整脈の診療に関するガイドライン」を完成し、本年度末、出版することができた。内容は、下記のホームページより参照可能である。<http://www.jcirc.or.jp/guideline/index.htm>

A. 研究目的

本研究ではこれまで蓄積された遺伝性不整脈データベースに基づいた病態・診断・治療法を解明し、遺伝性不整脈疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドラインの確立や普及を行い、医療水準の向上に貢献することを目的とする。申請者の堀江らは、H18年以来厚生労働科学研究費補助金による先天性LQTSの登録研究（『致死性遺伝性不整脈疾患の遺伝子診断と臨床応用』（H18-ゲノム一般-002）、『先天性QT延長症候群の家族内調査による遺伝的多様性の検討と治療指針の決定』（H23-難治一般-088））により、先天性LQTS 1350例の遺伝情報と臨床情報を含む世界的にも最大規模のデータベースを有し、これまで国内外の多施設共同研究により遺伝子型あるいは遺伝子変異部位別のリスク階層化および特異的治療法について報告してきた。また清水は、Brugada症候群の登録研究（H18-ゲノム一般-002）で、約500例の遺伝情報を含むデータベースを有している。Brugada症候群の調査研究（H22-難治一般-144）から、日本人のBrugada症候群は欧米人とは異なる予後を示すことを報告している（Kamakura et al, Circulation A&EP 2009）。また、班員の多くはこれまで難治性疾

患克服研究事業の主任研究者としてPCCD、早期再分極症候群（ERS）、小児科領域の先天性LQTS患者の遺伝情報を含んだデータベースを蓄積し（H22-難治一般-145、H23-難治一般-114、H22-難治一般-053）、その成果を報告してきた（Horigome, Circulation A&EP, 2010など）。このような実績から、堀江と清水は、米国、欧州、アジアの三大陸不整脈学会による遺伝性不整脈の診断基準・治療のガイドラインの作成メンバーとして、国際診断基準作成に携わっている（Horie M et al, Heart Rhythm, Europace, J Arrhythmia 2013）。さらに、ブルガダ症候群を含むJ波症候群の国際会議にも参加し、昨年および今年に発表されたコンセンサスステートメントの作成に関わった（Antzelevich et al, Heart Rhythm, J Arrhythmia 2016, Europace 2017）

本研究班は、これまでの登録研究データベースをオールジャパン体制で共有し、各種遺伝性不整脈疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドラインの確立や普及に寄与するものである。また、保険診療が承認されていない遺伝性不整脈疾患について保険診療化をめざしている。この中では、われわれは遺伝子診断の有用性、actionabilityに重点を置いて、

カテコラミン誘発性多形性心室頻拍(CPVT)に関して遺伝子検査の保険償還について、厚生労働省と複数回の折衝をもった。さらに、当該の学会であるに日本不整脈心電学会を通して、保険償還の申請を続けていく予定である。CPVTは、最初の発作が致命的なることが多く、疾患の遺伝的検索による予知予防が、患者の生命予後を大きく左右するため、その導入が与える恩恵は計り知れないものがある。また、AMED事業の「臨床ゲノム情報統合データベース整備事業」グループとも連携して、保険診療化を目指している。

B. 研究方法

1. 遺伝子変異、多型の同定 (平成29年度)

患者から遺伝子検索に関する十分な説明を行い書面でインフォームド・コンセントを得た後に、約10mlの末梢血を採取し遠心分離にかけ、白血球から遺伝子を採取する。これらの遺伝子に対し目的とする部位の遺伝子増幅(PCR)をかけ、コントロールとともにスクリーニングにかける。スクリーニングにはWAVE解析装置(Transgenomic社)あるいはHRM(Roche社)を利用した変性高速液体クロマトグラフィー(DHPLC法)を用いる。さらに異常バンドが認められた場合、遺伝子異常同定法(direct sequence法)を用いて、異常塩基の同定を行いアミノ酸の変化を確認する。家族の協力が得られる場合は家族の遺伝子変異の有無も検討し、臨床病態との関係を検討する。なお、検索に必要な機器は堀江、清水、宮本、蒔田、相庭、福田、吉永、牧山、渡部、林の施設にすでに設置済みである。本研究班は、H18年以来、厚生労働科学研究費補助金により先天性LQTS患者の登録研究を開始しており、引き続き遺伝子診断を継続した。ちなみに、平成29年度には、我々の施設のみでも、新たに301家系、672例の新規症例の紹介を受けた。

2. 遺伝子基盤に基づいた遺伝性不整脈疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドラインの確立と普及 (平成29年度)

分担研究者の青沼は、日本循環器学会「遺

伝性不整脈の診療に関するガイドライン」の作成班班長であり、また代表研究者の堀江や多くの分担研究者が同作成班の班員・研究協力者である。一方、堀江と清水が作成メンバーとして参加した米国、欧州、アジアの三大陸不整脈学会による遺伝性不整脈の診断基準・治療のガイドライン(Consensus Statement)が近年発表された(Horie M, Shimizu W, et al, Heart Rhythm 2013, Europace 2013, J Arrhythmia 2013)が、この国際診断基準との整合性を取りつつ、本研究において得られる日本人独自の遺伝子基盤に基づいた各種遺伝性不整脈疾患の診断基準・重症度分類などをまとめ、日本循環器学会の診療ガイドラインとして、本年度末に公表することができた。学会ホームページよりダウンロードが可能である。<http://www.jcirc.or.jp/guideline/index.htm>。このガイドラインの発表により遺伝性不整脈の概念普及を図り、医療水準のさらなる向上を推進することができた。さらに、堀江と清水が参画したJ波症候群に関するコンセンサスステートメント(Antzelevich et al, Heart Rhythm, J Arrhythmia 2016, Europace 2017)の内容も取り込むことができた。また、下記のF研究発表に示すように多くの情報を論文として発信することができた。

3. 遺伝性不整脈疾患の遺伝子診断の保険診療化 (平成29年度)

本研究班のメンバーは、平成15年からの高度先進医療による先天性LQTS患者の遺伝子診断(清水)、および平成18年からの厚生労働科学研究費補助金による先天性LQTS患者の多施設登録研究を行い、これらの実績に基づき平成20年4月1日付で先天性LQTS患者の遺伝子診断は保険診療が承認された。しかし、他の遺伝性不整脈疾患については未だに保険診療化されていない。前述したように、小児期の運動中突然死の原因のひとつであるCPVTでは、遺伝子診断率が50-70%と高く、早期の保険診療化を目指しており、今年度は複数回にわたって厚生労働省と先進医療採択に

関して折衝を持ち、前向き校了いただいている。

また、ARVC は、主として右室を拡大・収縮不全を最初に來たし、持続性心室頻拍さらに左室も傷害して難治性心不全を起こす難治性遺伝病であるが、近年のその遺伝的背景が、明らかとされた。すなわち、心筋細胞間の接着に関わるデスモゾーム分子をコードする遺伝子変異が原因で、心筋ナトリウムチャンネルの機能障害を続発して、不整脈を起こすことが分かってきた。進行性で突然死や心不全を高率に起こす。その他の遺伝性不整脈疾患についても、本研究班のデータを蓄積することにより保険診療化の足掛かりとする。ARVC に関しては、日本人の遺伝的背景に関する研究が希少であったが、われわれの研究波が初めてその概要を多数例でまとめて論文化した (Molecular Genetics & Genomic Medicine in press)。

(倫理面への配慮)

本研究は、ヘルシンキ宣言(世界医師会)・ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成16年文部科学省・厚生労働省・経済通産省告示第1号)に準拠して実施する。また本研究は、申請者・共同研究者がそれぞれの施設の倫理委員会の承認を得ている。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を抽出する。患者の血液・ゲノムDNAなどのサンプルは、氏名、生年月日、住所などの個人を特定できる情報を取り除き、代わりに患者識別番号でコード化によって、試料や情報の由来する個人を特定できなくする「匿名化」を行う。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う。また、患者に遺伝子異常が確認された場合には、患者の同胞についても遺伝子検索をする必要が出ることもある。その場合にも十分な説明と同意を得て遺伝子カウンセリングを行う

C . 研究結果

遺伝性不整脈は、近年、ヒトゲノムプロジェクトをはじめとする分子遺伝学の急速な進歩

により明らかとされてきた新しい疾患概念である。すなわち、心臓のイオンチャンネルあるいはその関連蛋白をコードする遺伝子の多種多様な変異や一塩基置換(single nucleotide polymorphism: SNP)により招来される疾患群である。今世紀初め、ヒトゲノムプロジェクトは、人類の全ゲノム配列を解読し、その結果、多数のSNPが同定された。ヒトの病気や薬に対する反応性にかかわる遺伝的背景を探るため、2007年に実施されたHap Mapプロジェクトでは、実に310万個ものSNPが同定され、その後のGenome Wide Association Study(ゲノムワイド関連解析: GWAS)への展開となった。このようなSNPが、病気の表原稿を微妙に修飾することもわかってきた。実際、同一の遺伝子の変異あるいはSNPが異なる病像を発現することが、しばしば経験される。逆に異なる遺伝子上の変異やSNPが、非常によく似た病態を引き起こすことある。本年度は、最近、我々が論文化することのできた、後者の臨床的な問題について報告する。

C-1 研究要旨

カテコラミン誘発性多形性心室頻拍(CPVT)とQT延長症候群1型(LQT1)は、共に運動や精神的ストレスを契機に10歳前後で初発する遺伝性不整脈疾患であるが、より予後の不良なCPVTがLQT1と誤診されることは稀ではない。本研究では、運動時や精神的ストレスにより心イベントを來たした患者について、遺伝的、臨床的特徴を検討し、CPVTがLQT1と誤診される理由を明らかにした。さらに、両者を鑑別するためのスコアリングシステムを構築した。

C-2 研究目的

カテコラミン誘発性多形性心室頻拍(CPVT)とQT延長症候群(LQTS)1型(LQT1)は、共に運動や精神的ストレスによりカテコラミンが上昇するような状況で、多形性心室頻拍(pVT)や心室細動(VF)を引き起こす遺伝性不整脈疾患である。¹⁻⁴ さらに両者の後発年齢は共に10歳前後であることから、CPVTの方が予後

不良であるにも関わらず、LQT1 と誤診されることがある。⁵⁻⁷ そこで両者を鑑別するための注意点を明確にし、さらに鑑別のためのスコアリングシステムを構築するため本研究を行った。

C-3 研究方法

1 から 20 歳で運動や精神的ストレスにより失神を来し、CPVT あるいは LQTS を疑われ、滋賀医科大学と京都大学で遺伝子検査を行った 167 例の患者を対象とした。遺伝子解析は、次世代シーケンサー等を使用し LQTS、CPVT の責任遺伝子のスクリーニングを行った。このうち、146 例について臨床的特徴を後方視的に検討し、それを基に LQTS の臨床診断に有用な Schwartz スコア⁸ を修正し、CPVT と LQT1 を鑑別する新たなスコアリングシステムを構築した。さらに残り 21 例にそのシステムを適応し、その感度・特異度を検討した。

統計学的解析には、SPSS 22.0 statistical package (IBM) を使用し、unpaired *t*-test、Mann-Whitney *U* test、*chi-squared test* を用いた。P<0.05 を有意水準とした。

本研究は、滋賀医科大学と京都大学の倫理委員会において承認されたものであり、遺伝子解析にあたり研究対象者あるいはその保護者に説明し同意を得て施行した。

C-4 研究結果

a. 臨床的特徴

図 1 に示すように、臨床的特徴を検討した 146 例のうち、42 例 (28%) が CPVT、104 例 (72%) が LQTS と臨床診断されていた。臨床的に LQTS と診断された 104 例のうち、75 例 (LQTS の 72%) に LQT1 の責任遺伝子である *KCNQ1* の変異を認めた。一方、臨床的に CPVT と診断された 42 例のうち、35 例 (CPVT の 81%) で *RYR2* に変異を認めた。

さらに表 1 に示すように、LQTS と臨床診断されたものの、CPVT の責任遺伝子である *RYR2* に変異を認めた症例が 9 例あった。この 9 例は以下の 4 つの異なる理由により誤診されたと考えられた。

- 1) 心肺停止 (CPA) のため蘇生後、一過性の QT 延長を示した 3 例 (図 2)
- 2) エピネフリン負荷試験により QT 延長を示した 2 例
- 3) 運動負荷試験 (EST) やエピネフリン負荷試験で、CPVT に典型的な pVT が誘発されなかった 3 例
- 4) エピネフリンテストで pVT と VF を認め、明らかな QT 延長はなかったが、LQTS と診断された 1 例

b. *RYR2* に変異を持つ CPVT と LQT1 患者の臨床的特徴

表 2 に示すように、複合変異が同定された症例を除く、*RYR2* に変異を同定した CPVT 40 例と LQT1 71 例を比較検討した。

性別、初発年齢、突然死の家族歴、観察期間については CPVT 群と LQT1 群で有意差を認めなかった。しかし CPVT 群では、初回の発作で CPA を経験する患者が多く (CPVT 5 [13%]; LQT1 1 [1%]; $P = 0.022$)、さらにこれは全観察期間を通して多かった (CPVT 15 [38%]; LQT1 1 [1%]; $P < 0.001$)。Schwartz スコアは、CPVT 群で有意に低く (CPVT 2.4 ± 0.6 ; LQT1 4.6 ± 1.5 ; $P < 0.001$)、3.5 以上となる症例は CPVT 群ではわずか 2 例 (5%) に対して LQT1 群では 58 例 (77%) であった ($P < 0.001$)。

心電図所見について、徐脈を認める症例の割合に有意差はなかった。補正 QT 時間 (QTc) は LQT1 群で有意に長かった (CPVT 417 [403–428] ms; LQT1 471 [448–500] ms; $P < 0.001$)。

c. 運動負荷試験 (EST)

表 3 に示した通り、EST 施行時に遮断薬を使用していなかった *RYR2* に変異を同定した CPVT 18 例と LQT1 14 例について EST の結果を比較検討した。

性別、年齢について CPVT 群と LQT1 群で有意差はなかった。EST 前の QTc は LQT1 群の方が長かった (CPVT 416 [400–427] ms; LQT1 459 [427–482] ms; $P = 0.002$)。EST 後 2 分での

QTc も LQT1 で長かった (CPVT 400 [378–418] ms; LQT1 540 [511–579] ms; $P < 0.001$)。安静時から EST 後 2 分での QTc の変化 (QTc) は、LQT1 群では陽性 (92 [43–117]) で、CPVT 群では陰性 (-27 [-43 to -5]) であった ($P < 0.001$)。EST により多形性心室性不整脈が誘発された症例は、CPVT 群で 14 例 (78%) いたが、LQT1 群ではいなかった。

次に図 3 のように、EST 時の心電図データを用いて、CPVT と LQT1 の鑑別のためのカットオフ値について ROC 解析を使用し検討した。運動後 2 分の QTc について、カットオフ値を 480ms とした場合、LQT1 の診断に関して感度 93%・特異度 100%であった。さらに QTc について、カットオフ値を 40ms とすると、LQT1 の診断に関して感度 86%・特異度 100%であり、10ms とすると感度 100%・特異度 90%であった。

d. CPVT と LQT1 の鑑別のための修正 Schwartz スコア

表 4 に示した通り、CPVT と LQT1 の鑑別のため、以下の通り Schwartz スコアを修正した。

- 1) EST 後 4 分での QTc > 480ms (1 点)
EST 後 2 分での QTc > 480ms または QTc > 40ms (2 点)
- 2) QTc < 10ms (-1 点) を追加
- 3) pVT 誘発 (-1 点) を追加
- 4) CPA の経験 (-1 点) を追加
- 5) Schwartz スコアの、TdP、low heart rate for age、unexplained sudden cardiac death below age 30 among immediate family members の 3 項目を削除

さらに、この修正 Schwartz スコアを運動や精神的ストレスにより失神を来した 21 例 (CPVT 16 例、LQT1 5 例) に適応したところ、両者の鑑別について感度・特異度ともに 100%であった。

D. 考察

本研究ではなぜ CPVT 患者が LQT1 と初期診断されるのかを検討し、その鑑別をより適切に行うために Schwartz スコアを修正したスコアリ

ングシステムを提案した。

また CPVT と LQT1 の鑑別は、遺伝子検査後に後方視的に再検討すると一見複雑ではないように見えるが、我々は以下の 3 つの注意点があることを明らかにした。

1 つ目は、蘇生後の一過性の QT 延長である。今回我々は蘇生後の一過性の QT 延長と T 波陰性化を経時的に示した。これまでの報告でも、蘇生後に低体温療法を受けた患者で、蘇生後と低体温療法中に QT 延長を認めたものの、低体温療法終了後には改善したという報告がある。⁹ また類似の経時的変化が急性心筋梗塞後にも認められる¹⁰ ことから、同様のメカニズムがこの T 波陰性化を伴う一過性の QT 延長を引き起こすのではないかと推測している。QT 延長について診断を正確に行うためには、この蘇生後の T 波陰性化を伴う一過性の QT 延長に注意が必要である。

2 つ目は、エピネフリン投与により CPVT 患者においても QT 延長を起こし得ることである。これまでの報告で、エピネフリン投与試験は *RYR2* や *KCNQ1* 変異保因者を明らかにするのに有用であるとされている^{11,12} が、CPVT 患者においてはその有用性は EST に劣るとも報告されている。¹³ さらに CPVT 患者における、エピネフリン投与による QT 時間の変化は十分に明らかにはされておらず、CPVT の診断にエピネフリン負荷試験を用いるときは、その結果については慎重に解釈した方が良いと思われる。

3 つ目は、EST により誘発される心室性不整脈は CPVT の特徴と考えられているが、これは必ずしも誘発されないという点である。これまで EST で心室性不整脈が誘発されなかった症例でも、経過中に心イベントを起こした報告がある。^{14,15} したがって、運動や精神的ストレスにより心イベントを起こした症例において、CPVT 関連遺伝子のスクリーニングを行うことは有用かもしれない。

ただし、非常に少数ではあるが、LQTS のみ、あるいは LQTS と CPVT がオーバーラップした表現型を示した *RYR2* 変異保因者の報告があり

注意が必要である。¹⁶⁻¹⁸

Schwartz スコアは、これまでの研究で LQTS の診断に関して特異度は高いが、感度は低いとされていたが¹⁵、これは我々の研究結果でも同様であった。このため、我々は EST 所見を強調することで、この感度を改善することを試みた。その結果、新たなスコアリングシステムは、LQT1 と CPVT の鑑別に関して非常に高い感度・特異度を得ることができた。

E. 結論

本研究は、CPVT が LQT1 と誤診される理由を初めて検討した。さらに Schwartz スコアを改変した新たなスコアリングシステムは、運動や精神的ストレスにより心イベントを起こした患者において、CPVT と LQT1 を鑑別するのに有用であった。

参考文献 (本研究に関連した)

1. Leenhardt A, Denjoy I, Guicheney P. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012; 5: 1044-1052.
2. Tester DJ, Ackerman MJ. Genetic testing for potentially lethal, highly treatable inherited cardiomyopathies/ channelopathies in clinical practice. *Circulation.* 2011;123:1021-1037.
3. Goldenberg I, Moss AJ. Long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:2291-2300.
4. Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C, Moss AJ, Vincent M, Napolitano C, et al. Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation.* 2001; 103:89-95.
5. Priori SG, Napolitano C, Memmi M, Colombi B, Drago F, Gasparini M, et al. Clinical and molecular characterization of patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation.* 2002; 106: 69-74.
6. Tester DJ, Kopplin LJ, Will ML, Ackerman MJ. Spectrum and prevalence of cardiac ryanodine receptor (RyR2) mutations in a cohort of unrelated patients referred explicitly for long QT syndrome genetic testing. *Heart Rhythm.* 2005; 2:1099-1105.
7. Sumitomo N, Harada K, Nagashima M, Yasuda T, Nakamura Y, Aragaki Y, et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: electrocardiographic characteristics and optimal therapeutic strategies to prevent sudden death. *Heart.* 2003; 89: 66-70.
8. Schwartz PJ, Crotti L. QTc behavior during exercise and genetic testing for the long-QT syndrome. *Circulation.* 2011;124:2181-2184.

9. Rosol Z, Miranda DF, Sandoval Y, Bart BA, Smith SW, Goldsmith SR. The effect of targeted temperature management on QT and corrected QT interval in patients with cardiac arrest. *J Crit Care.* 2017;39:182-184.
10. Kosuge M, Ebina T, Hibi K, Iwahashi N, Tsukahara K, Endo M, et al. Differences in negative T waves between Takotsubo cardiomyopathy and reperfused anterior acute myocardial infarction. *Circ J.* 2012; 76: 462-468.
11. Shimizu W, Noda T, Takaki H, Kurita T, Nagaya N, Satomi K, et al. Epinephrine unmasks latent mutation carriers with LQT1 form of congenital long-QT syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:633-642.
12. Krahn AD, Healey JS, Chauhan V, Birnie DH, Simpson CS, Champagne J, et al. Systematic assessment of patients with unexplained cardiac arrest: Cardiac Arrest Survivors With Preserved Ejection Fraction Registry (CASPER). *Circulation.* 2009;120:278-285.
13. Marjamaa A, Hiippala A, Arrhenius B, Lahtinen AM, Kontula K, Toivonen L, et al. Intravenous epinephrine infusion test in diagnosis of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *J Cardiovasc Electro-physiol.* 2012;23:194-199.
14. Hayashi M, Denjoy I, Hayashi M, Extramiana F, Maltret A, Roux-Buisson N, et al. The role of stress test for predicting genetic mutations and future cardiac events in asymptomatic relatives of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia probands. *Europace.* 2012;14:1344-1351.
15. Hofman N, Wilde AA, Kaab S, van Langen IM, Tanck MW, Mannens MM, et al. Diagnostic criteria for congenital long QT syndrome in the era of molecular genetics: do we need a scoring system? *Eur Heart J.* 2007; 28: 575-580.
16. Kaufenstein S, Kiehne N, Erkapic D, Schmidt J, Hamm CW, Bratzke H, et al. A novel mutation in the cardiac ryanodine receptor gene (RyR2) in a patient with an unequivocal LQTS. *Int J Cardiol.* 2011;146:249-250.
17. Shigemizu D, Aiba T, Nakagawa H, Ozaki K, Miya F, Satake W, et al. Exome analysis of long QT syndrome reveal candidate pathogenic mutations in calmodulin-interacting genes. *PLoS One.* 2015;10:e0130329.
18. Taniguchi Y, Miyazaki A, Sakaguchi H, Hayama Y, Ebishima N, Negishi J, et al. Prominent QTc prolongation in a patient with a rare variant in the cardiac ryanodine receptor gene. *Heart Vessels.* 2017;32:229-233.

F. 研究発表 (2017年度)

1. 論文発表

1. Li P, Kurata Y, Endang M, Ninomiya H, Higaki K, Taufiq F, Morikawa K, Shirayoshi Y, Horie M, Hisatome I. Restoratio

- n of mutant hERG stability by inhibition of HDAC6. *J Mol Cell Cardiol* 115: 158-169, 2018
- Nakagawa Y, Nishikimia T, Sakai H, Ohno S, Kinoshita H, Inazumi H, Moriuchi K, Kuwahara K, Horie M, Kimura T. Macro-pro-B-type natriuretic peptide (proBNP) and hidden macro-N-terminal proBNP: Case report. *CClin Biochem* 52: 148-152, 2018
 - Wu J, Mizusawa Y, Ohno S, Ding WG, Higaki T, Wang Q, Kohjitani H, Makiyama T, Itoh H, Toyoda F, James AF, Hancock JC, Matsuura H, Horie M. A hERG mutation E1039X produced a synergistic lesion on IKs together with KCNQ1-R174C mutation in a LQTS family with three compound mutations. *Sci Rep* 8: 3129. 2018
 - Ueshima S, Hira D, Kimura Y, Fujii R, Tomitsuka C, Yamane T, Tabuchi Y, Ozawa T, Itoh H, Ohno S, Horie M, Terada T, Katsura T. Population pharmacokinetics and pharmacogenomics of apixaban in Japanese adult patients with atrial fibrillation. *Br J Clin Pharmacol* (in press)
 - Suzuki S, Arima H, Miyazaki S, Fujiyoshi A, Kadota A, Takashima N, Hisamatsu T, Kadowaki S, Zaid M, Torii S, Horie M, Murata K, Miura K, Ueshima H, for the SESSA Research Group. Self-reported Sleep Duration and Subclinical Atherosclerosis in a General Population of Japanese Men. *J Atheroscler Thromb* 25: 186-198, 2018
 - Fukumoto D, Ding W-G, Wada Y, Fujii Y, Ichikawa M, Takayama K, Fukuyama M, Kato K, Itoh H, Makiyama T, Omatu-Kanbe M, Matsuura H, Horie M, Ohno S. Novel intracellular transport-refractory mutations in KCNH2 identified in patients with symptomatic long QT syndrome. *J Cardiol* 71: 401-408, 2018
 - Tomita Y, Nakae I, Hayashi H, Ozawa T, Horie M. Utility of phase standard deviation and histogram bandwidth by "Heart Function View" analysis as a clinical indicator of heart failure. *Ann Nucl Cardiol* (in press)
 - Toyota T, Morimoto T, Shiomi H, Yamaji K, Ando K, Ono K, Shizuta S, Saito N, Kato T, Kaji S, Furukawa Y, Nakagawa Y, Kadota K, Horie M, Kimura T, Credo-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2 Investigators. Single-session versus staged procedures for elective multivessel percutaneous coronary intervention. *Heart* (in press)
 - Inoue Y, Aiba T, Sakaguchi T, Mitsuma W, Morita H, Takaki H, Toyohara K, Kanaya Y, Itoi T, Mitsunashi T, Sumitomo N, Cho Y, Yasuda S, Ogawa H, Kamakura S, Kusano KF, Horie M, Shimizu W. Different responses of ventricular arrhythmias to exercise between andersen-tawil syndrome and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Europace* (in press)
 - Pham T, Fujiyoshi A, Arima H, Tanaka-Mizuno S, Hisamatsu T, Kadowaki S, Kadota A, Zaid M, Sekikawa A, Yamamoto T, Horie M, Miura K, Ueshima H, for the Shiga Epidemiological Study of Subclinical Atherosclerosis (SESSA) Research Group. Association of coronary artery calcification with estimated coronary heart disease risk from prediction models in a community-based sample of Japanese men: The shiga epidemiological study of subclinical atherosclerosis (SESSA). *J Atheroscler Thromb* (in press)
 - Sakata K, Okuyama Y, Ozawa T, Haraguchi R, Nakazawa K, Tsuchiya T, Horie M, Ashihara T. Not all rotors, effective ablation targets for non-PAF, are included in areas suggested by conventional indirect indicators of AF drivers: ExTRa mapping project. *J Arrhythm* (in press)
 - Yagi N, Itoh H, Hisamatsu T, Tomita Y, Kimura H, Fujii Y, Makiyama T, Horie M, Ohno S. A Challenge for Mutation Specific Risk Stratification in Long QT Syndrome Type 1. *J Cardiol* (in press)
 - Sonoda K, Ohno S, Ozawa J, Hayano M, Hattori T, Kobori A, Yahata M, Aburadani I, Watanabe S, Matsumoto Y, Makiyama T, Horie M. Copy Number Variations of SCN5A in Brugada Syndrome. *Heart Rhythm* (in press)
 - Hisamatsu T, Miura K, Fujiyoshi A, Kadota A, Miyagawa N, Satoh A, Zaid M, Yamamoto T, Horie M, Ueshima H, for the SESSA Research Group. Serum magnesium, phosphorus, and calcium levels and subclinical calcific aortic valve disease: A population-based study. *Atherosclerosis* (in press)
 - Miyata K, Ohno S, Itoh H, Horie M. Bradycardia is a Specific Phenotype of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia Induced by RYR2 Mutations. *Intern Med* (in press)
 - Kuroda Y, Yuasa S, Watanabe Y, Ito S, Egashira T, Seki T, Hattori T, Ohno S, Kodaira M, Suzuki T, Hashimoto H, Okata S, Tanaka A, Aizawa Y, Murata M, A

- iba T, Makita N, Furukawa T, Shimizu W, Kodama I, Ogawa S, Kokubun N, Horigome H, Horie M, Kamiya K, Fukuda K. Flecainide ameliorates arrhythmogenicity through NCX flux in Andersen-Tawil syndrome-iPS cell-derived cardiomyocytes. *Biochem Biophys Rep* 9: 245–256, 2017
17. Kubo T, Ashihara T, Tsubouchi T, Horie M. Significance of integrated in silico transmural ventricular wedge preparation models of human non-failing and failing hearts for safety evaluation of drug candidates. *J Pharmacol Toxicol Methods* 83: 30-41, 2017
 18. Toyota T, Morimoto T, Shiomi H, Ando K, Ono K, Shizuta S, Kato T, Saito N, Furukawa Y, Nakagawa Y, Horie M, Kimura T, CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2 Investigators. Ad hoc vs. Non-ad hoc percutaneous coronary intervention strategies in patients with stable coronary artery disease. *Circ J* 81: 458-467, 2017
 19. Ishikawa T, Ohno S, Murakami T, Yoshida K, Mishima H, Fukuoka T, Kimoto H, Sakamoto R, Ohkusa T, Aiba T, Nogami A, Sumitomo N, Shimizu W, Yoshiura K I, Horigome H, Horie M, Makita N. Sick sinus syndrome with HCN4 mutations shows early onset and frequent association with atrial fibrillation and left ventricular noncompaction. *Heart Rhythm* 14: 717-724, 2017
 20. Fujii Y, Matsumoto Y, Hayashi K, Ding WG, Tomita Y, Fukumoto D, Wada Y, Ichikawa M, Sonoda K, Ozawa J, Makiyama T, Ohno S, Yamagishi M, Matsuura H, Horie M, Itoh H. Contribution of a KCNH2 variant in genotyped long QT syndrome: Romano-Ward syndrome under double mutations and acquired long QT syndrome under heterozygote. *J Cardiol* 70: 74-79, 2017
 21. Yamamoto Y, Makiyama T, Harita T, Sasaki K, Wuriyanghai Y, Hayano M, Nishiuchi S, Kohjitani H, Hirose S, Chen J, Yokoi F, Ishikawa T, Ohno S, Chonabayashi K, Motomura H, Yoshida Y, Horie M, Makita N, Kimura T. Allele-specific ablation rescues electrophysiological abnormalities in a human iPS cell model of long-QT Syndrome with a CALM2 Mutation. *Hum Mol Genet* 26: 1670-1677, 2017
 22. Ishibashi K, Aiba T, Kamiya C, Miyazaki A, Sakaguchi H, Wada M, Nakajima I, Miyamoto K, Okamura H, Noda T, Yamuchi T, Itoh H, Ohno S, Motomura H, Ogawa Y, Goto H, Minami T, Yagihara N, Watanabe H, Hasegawa K, Terasawa A, Mikami H, Ogino K, Nakano Y, Imashiro S, Fukushima Y, Tsuzuki Y, Asakura K, Yoshimatsu J, Shiraishi I, Kamakura S, Miyamoto Y, Yasuda S, Akasaka T, Horie M, Shimizu W, Kusano K. Arrhythmia risk and β -blocker therapy in pregnant women with long QT syndrome. *Heart* 103: 1374-1379, 2017
 23. Hayashi H, Wu Q, Horie M. The relationship between J waves and contact of lung cancer with the heart. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 22, 2017
 24. Yamagata K, Horie M, Aiba T, Ogawa S, Aizawa Y, Ohe T, Yamagishi M, Makita N, Sakurada H, Tanaka T, Shimizu A, Hagiwara N, Kishi R, Nakano Y, Takagi M, Makiyama T, Fukuda K, Watanabe H, Morita H, Hayashi K, Kusano K, Kamakura S, Yasuda S, Ogawa H, Kapplinger JD, Ackerman MJ, Shimizu W. Genotype-phenotype correlation of SCN5A mutation for the clinical and electrocardiographic characteristics of probands with Brugada syndrome: A Japanese multicenter registry. *Circulation* 135: 2255-2270, 2017
 25. Aoki H, Nakamura T, Horie M, Ohno S, Makiyama T, Takemura T. Cardiac conduction defects and brugada syndrome: A Family with overlap syndrome carrying a nonsense SCN5A mutation. *J Arrhythm* 33: 35-39, 2017
 26. Taniguchi T, Shiomi H, Morimoto T, Watanabe H, Ono K, Shizuta S, Kato T, Saito N, Kaji S, Ando K, Kadota K, Furukawa Y, Nakagawa Y, Horie M, Kimura T. Incidence and prognostic impact of heart failure hospitalization during follow-up after primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 119: 1729-1739, 2017
 27. Aonuma K, Shiga T, Atarashi H, Doki K, Echizen H, Hagiwara N, Hasegawa J, Hayashi H, Hirao K, Ichida F, Ikeda T, Maeda Y, Matsumoto N, Sakaeda T, Shimizu W, Sugawara M, Totsuka K, Tsuchishita Y, Ueno K, Watanabe E, Hashiguchi M, Hirata S, Kasai H, Matsumoto Y, Nogami A, Sekiguchi Y, Shinohara T, Sugiyama A, Sumitomo N, Suzuki A, Takahashi N, Yukawa E, Homma M, Horie M, Inoue H, Ito H, Miura T, Ohe T, Shinozaki K, Tanaka K. Japanese circulation society and the Japanese society of therapeutic drug monitoring joint working group: Guidelines for therapeutic drug monitoring

- g of cardiovascular drugs clinical use of blood drug concentration monitoring (JCS 2015) - Digest Version. *Circ J* 81: 581-612, 2017
28. Kimura Y, Noda T, Matsuyama T, Otsuka Y, Kamakura T, Wada M, Ishibashi K, Inoue Y, Miyamoto K, Okamura H, Nagase S, Aiba T, Kamakura S, Noguchi T, Anzai T, Satomi K, Wada Y, Ohno S, Horie M, Shimizu W, Yasuda S, Shimokawa H, Kusano K. Heart failure in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: what are the risk factors? *Int J Cardiol* 241: 288-294, 2017
 29. Hayano M, Makiyama T, Kamakura T, Watanabe H, Sasaki K, Funakoshi S, Wuriyanghai Y, Nishiuchi S, Harita T, Yamamoto Y, Kohjitani H, Hirose S, Yokoi F, Chen J, Baba O, Horie T, Chonabayashi K, Ohno S, Toyoda F, Yoshida Y, Ono K, Horie M, Kimura T. Development of a Patient-Derived Induced Pluripotent Stem Cell Model for the Investigation of SCN5A-D1275N-Related Cardiac Sodium Channelopathy. *Circ J* 81: 1783-1791, 2017
 30. Turker I, Ai T, Itoh H, Horie M. Drug-induced fatal arrhythmias: Acquired long QT and Brugada syndromes. *Pharmacol Ther* 176: 48-59, 2017
 31. Horie M. Long QT syndrome presents not only as QT prolongation but also as abnormal T-wave morphology. *Heart Rhythm* 14: 1171-1172, 2017
 32. Ueshima S, Hira D, Fujii R, Kimura Y, Tomitsuka C, Yamane T, Tabuchi Y, Ozawa T, Itoh H, Horie M, Terada T, Katsura T. Impact of ABCB1, ABCG2, and CYP3A5 polymorphisms on plasma trough concentrations of apixaban in Japanese patients with atrial fibrillation. *Pharmacogenomics* 27: 329-336, 2017
 33. Shirai Y, Goya M, Ohno S, Horie M, Doi S, Isobe M, Hirao K. Elimination of ventricular arrhythmia in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia by targeting "catecholamine-sensitive area": a dominant-subordinate relationship between origin sites of bidirectional ventricular premature contractions. *Pacing Clin Electrophysiol.* 40: 600-604, 2017
 34. Sonoda K, Ohno S, Otsuki S, Kato K, Yagihara N, Watanabe H, Makiyama T, Minamino T, Horie M. Quantitative analysis of PKP2 and neighbouring genes in a patient with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy caused by heterozygous PKP2 deletion. *Europace* 19: 644-650, 2017
 35. Hata J, Nagai A, Hirata M, Kamatani Y, Tamakoshi A, Yamagata Z, Muto K, Matsuda K, Kubo M, Nakamura Y, Biobank Japan Cooperative Hospital Group (Collaborators: Ashihara T), Kiyohara Y, Nino miya T, Collaborator. Risk prediction models for mortality in patients with cardiovascular disease: The BioBank Japan project. *J Epidemiol* 27: S71-S76, 2017
 36. Seki A, Ishikawa T, Daumy X, Mishima H, Barc J, Sasaki R, Nishii K, Saito K, Urano M, Ohno S, Otsuki S, Kimoto H, Baruteau AE, Thollet A, Fouchard S, Bonnauud S, Parent P, Shibata Y, Perrin JP, Le Marec H, Hagiwara N, Mercier S, Horie M, Probst V, Yoshiura KI, Redon R, Schott JJ, Makita N. Progressive Atrial Conduction Defects Associated With Bone Malformation Caused by a Connexin-45 Mutation. *J Am Coll Cardiol* 70: 358-370, 2017
 37. Nishiuchi S, Makiyama T, Aiba T, Nakajima K, Hirose S, Kohjitani H, Yamamoto Y, Harita T, Hayano M, Wuriyanghai Y, Chen J, Sasaki K, Yagihara N, Ishikawa T, Onoue K, Murakoshi N, Watanabe I, Ohkubo K, Watanabe H, Ohno S, Doi T, Shizuta S, Minamino T, Saito Y, Oginosawa Y, Nogami A, Aonuma K, Kusano K, Makita N, Shimizu W, Horie M, Kimura T. Gene-based risk stratification for cardiac disorders in LMNA mutation carriers. *Circ Cardiovasc Genet* 10: e001603, 2017
 38. Li M, Kanda Y, Ashihara T, Sasano T, Nakai Y, Kodama M, Hayashi E, Sekino Y, Furukawa T, Kurokawa J. Overexpression of KCNJ2 in induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes for the assessment of QT-prolonging drugs. *J Pharmacol Sci* 134: 75-85, 2017
 39. Inada S, Shibata N, Iwata M, Haraguchi R, Ashihara T, Ikeda T, Mitsui K, Dobrzynski H, Boyett MR, Nakazawa K. Simulation of ventricular rate control during atrial fibrillation using ionic channel blockers. *J Arrhythm.* 33: 302-309, 2017
 40. Wada Y, Ohno S, Aiba T, Horie M. Unique genetic background and outcome of non-Caucasian Japanese probands with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Mo Genet Genomic Med* 5: 639-651, 2017
 41. Kawatou M, Masumoto H, Fukushima H, Morinaga G, Sakata R, Ashihara T, Yamashita JK. Modelling Torsade de Pointes arrhythmias in vitro in 3D human iPSC-engineered heart tissue. *Nat Commun*

n 8: 1078, 2017

42. Kojima A, Shikata F, Okamura T, Higaki T, Ohno S, Horie M, Uchita S, Kawanishi Y, Namiguchi K, Yasugi T, Izutani H. Refractory ventricular fibrillations after surgical repair of atrial septal defects in a patient with CACNA1C gene mutation. *J Cardiothorac Surg* 12: 118, 2017
 43. Fujii Y, Itoh H, Ohno S, Murayama T, Kurebayashi N, Aoki H, Blancard M, Nakagawa Y, Yamamoto S, Matsui Y, Ichikawa M, Sonoda K, Ozawa T, Ohkubo K, Watanabe I, Guicheney P, Horie M. A type 2 ryanodine receptor variant associated with reduced Ca²⁺ release and short-coupled torsade de pointe ventricular arrhythmia. *Heart Rhythm* 14: 98-107, 2017
 44. Komatsu Y, Nogami A, Kurosaki K, Morishima I, Masuda K, Ozawa T, Kaneshiro T, Hanaki Y, Shinoda Y, Talib AK, Kowase S, Sekiguchi Y, Aonuma K. Fascicular ventricular tachycardia originating from papillary muscles: Purkinje network involvement in the reentrant circuit. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 10, 2017
 45. Watanabe E, Okajima K, Shimane A, Ozawa T, Manaka T, Morishima I, Asai T, Takagi M, Honda T, Kasai A, Fujii E, Yamashiro K, Kohno R, Abe H, Noda T, Kurita T, Watanabe S, Ohmori H, Nitta T, Aizawa Y, Kiyono K, Okumura K. Inappropriate implantable cardioverter defibrillator shocks-incidence, effect, and implications for driver licensing. *J Interv Card Electrophysiol.* 49:271-280, 2017
2. 学会発表
1. Horie M: Cardiac Sodium Channelopathy: overlapping syndromes and diverse mechanisms. TSOC meeting, (2017.5.06. taiwan)
 2. Sakata K, Okuyama Y, Ozawa T, Tsuchiya T, Haraguchi R, Nakazawa K, Horie M, Ashihara T: Not All Non-Paroxysmal Atrial Fibrillation Drivers Are Included in Complex Fractionated Electrogram Area or Low Voltage Area: ExTRa Mapping Project. 44th International Congress on Electrocardiology/17th Congress of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology. (2017.5.24-27, Portland, USA)
 3. Ashihara T, Sakata K, Okuyama Y, Ozawa T, Tsuchiya T, Haraguchi R, Horie M: ExTRa Mapping-guided non-passive activation ablation is very effective for non-paroxysmal AF. *Heart Rhythm 2017 Scientific Sessions*(2017.05.10-13, Chicago)
 4. Fukui A, Tsuchiya T, Yamaguchi T, Kawano Y, Takahashi Y, Otsubo T, Ashihara T: Ablation of arrhythmogenic low voltage zone harboring atrial fibrillation rotors frequently terminates atrial fibrillation. *Heart Rhythm 2017 Scientific Sessions*,(2017.05.10-13, Chicago)
 5. Horie M. Molecular Genetics Have Opened a New Era for Arrhythmia Research, but Also Pandora's Box? *APHRS2017.* (2017.9.14-17. Yokohama)
 6. Horie M. Cardiac Ryanodine Receptor Channel and Inherited Arrhythmia Syndrome. *APHRS2017.* (2017.9.14-17. Yokohama)
 7. Wada Y, Ohno S, Wuriyanghai Y, Makiyama T, Horie M. Exercise Inducible Polymorphic Ventricular Tachycardia Depending on the Different RYR2 Mutation Spectrum. *APHRS2017.* (2017.9.14-17. Yokohama)
 8. Fukumoto D, Ohno S, Wada Y, Fujii Y, Ichikawa M, Takayama K, Fukuyama M, Itoh H, Ding WG, Matsuura H, Horie M. Novel N-Terminal KCNH2 Mutations Identified in Symptomatic Long QT Syndrome Patients. *APHRS2017.* (2017.9.14-17. Yokohama)
 9. Hirose S, Makiyama T, Melgari D, Wu J, Yokoi F, Wuriyanghai Y, Kohjitani H, Yamamoto Y, Nishiuchi S, Hayano M, Harita T, Yoshimoto J, Ohno S, Yoshida Y, Horie M, Kimura T. Modelling Long-QT Syndrome Type 3 Associated with Near-Miss Sudden Infant Death Syndrome Using Human-Induced Pluripotent Stem Cells. *APHRS2017.* (2017.9.14-17. Yokohama)
 10. Aiba T, Ohno S, Ono M, Shigemizu D, Toyoda F, Miake J, Hagiwara A, Shinohara T, Okumura S, Toda T, Satake W, Tsunoda T, Shimamoto K, Sekine A, Takahashi A, Miyamoto Y, Tanaka T, Kusano K, Horie M, Shimizu W. KCNJ3 N496H A Rare Variant in Japanese as a Cause of Susceptible Gene for Ventricular Fibrillation in Overlap Syndromes between LQT and CPVT. *APHRS2017.* (2017.9.14-17. Yokohama)
 11. Nishiuchi S, Makiyama T, Aiba T, Nakajima K, Ishikawa T, Murakoshi N, Watanabe H, Ohno S, Doi T, Shizuta S, Minamoto T, Saito Y, Oginosawa Y, Nogami A, Aonuma K, Kusano K, Makita N, Shimizu W, Horie M, Kimura T. Gene-Based Risk Stratification for Cardiac Disorders in LMNA Mutation Carriers. *APHRS2017.* (2017.9.14-17. Yokohama)
 12. Yokoi F, Makiyama T, Harita T, Yamamoto

- to Y, Hayano M, Nishiuchi S, Kohjitani H, Wuriyanghai Y, Hirose S, Toyoda F, Yoshida Y, Makita N, Horie M, Kimura T. IL-cis-Diltiazem Ameliorates Impaired Calcium Channel Inactivation in a Patient-Specific Stem Cell Model of Long-QT Syndrome with a Calmodulin Mutation. APHRS2017. (2017.9.14-17. Yokohama)
13. Kyodo A, Sakatani T, Shimoo S, Takamatsu K, Tsuji Y, Mera K, Koide M, Isodono K, Tsubakimoto Y, Matsuo A, Inoue K, Fujita H, Ichikawa M, Ohno S, Horie M. Drug-Induced Long QT Syndrome in a Patient with an ANK2 Mutation. APHRS2017. (2017.9.14-17. Yokohama)
 14. Imai Y, Higashi Y, Yoshino T, Tarutani Y, Ichikawa M, Ohno S, Horie M. Ankyrin-B mutation identified in a patient with chronic atrial fibrillation, atrioventricular conduction disturbance and left ventricular dysfunction. APHRS2017. (2017.9.14-17. Yokohama)
 15. Dharmawan T, Nakajima T, Ohno S, Iizuka T, Irie T, Kaneko Y, Horie M, Kurbayashi M. Inherited Primary Arrhythmia Syndrome Presenting with Phenotypic Features of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia Plus Prominent U-Waves. APHRS2017. (2017.9.14-17. Yokohama)
 16. Wu Q, Hira D, Hayashi H, Sonoda K, Ohno S, Makiyama T, Terada T, Horie M. Score System for Diagnosis of Syncope after Alcohol Intake in Brugada Syndrome. APHRS2017. (2017.9.14-17. Yokohama)
 17. Sakata K, Ozawa T, Okuyama Y, Haraguchi R, Tsuchiya T, Horie M, Ashihara T. Non-Paroxysmal Atrial Fibrillation Wave Dynamics Were Determined by Age Rather than Echocardiographic Measurements or BNP: Extra Mapping Project. APHRS2017. (2017.9.14-17. Yokohama)
 18. Ashihara T, Sakata K, Okuyama Y, Ozawa T, Haraguchi R, Fukui A, Yamaguchi T, Tsuchiya T, Horie M. Extra Mapping-Guided Ablation Targeting Nonpassively Activated Area Is Very Effective for Long-Standing Persistent Atrial Fibrillation. APHRS2017. (2017.9.14-17. Yokohama)
 19. Aizawa Y, Fujisawa T, Katsumata Y, Ohno S, Sonoda K, Hayashi H, Hojo R, Fukamizu S, Nakajima K, Kunitomi A, Nishiyama T, Kimura T, Nishiyama N, Kurita Y, Takatsuki S, Ogawa S, Kosaki K, Nakazato Y, Horie M, Fukuda K. Sex Dependent Risk of Sudden Death or Sick Sinus Syndrome in a Family with Brugada Syndrome. APHRS2017. (2017.9.14-17. Yokohama)
 20. Takayama K, Ohno S, Horie M. Severe Phenotype of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia Caused by Double RYR2 Mutations. APHRS2017. (2017.9.14-17. Yokohama)
 21. Nakajima K, Aiba T, Nishiuchi S, Makiyama T, Onoue K, Kamakura T, Wada M, Ishibashi K, Inoue Y, Miyamoto K, Okamura H, Nagase S, Noda T, Ohno S, Miyamoto Y, Saito Y, Horie M, Kimura T, Shimizu W, Kusano K. Is Cardiac Resynchronization Therapy Able to Improve Mortality of Heart Failure in Patients with Laminopathy? APHRS2017. (2017.9.14-17. Yokohama)
 22. Fukuyama M, Ohno S, Takayama K, Ichikawa M, Fukumoto D, Horie M. Novel RYR2 Mutations Causative for Long QT Syndromes. APHRS2017. (2017.9.14-17. Yokohama)
 23. Yamamoto Y, Makiyama T, Harita T, Hayano M, Nishiuchi S, Wuriyanghai Y, Kohjitani H, Hirose S, Yokoi F, Ishikawa T, Ohno S, Chinabayashi K, Suda K, Yoshida Y, Horie M, Makita N, Kimura T. CALM2-D134H Mutation Associated with Long-QT Syndrome Prevents Inactivation of L-type Ca²⁺ Currents in Human iPSC Cell Derived Cardiomyocytes. APHRS2017. (2017.9.14-17. Yokohama)
 24. Ichikawa M, Ohno S, Fukumoto D, Takayama K, Wada Y, Fukuyama M, Makiyama T, Itoh H, Horie M. Next-Generation Sequencing Is One of the Promising Ways for Identifying Copy Number Variations in Patients with Inherited Primary Arrhythmia Syndromes. APHRS2017. (2017.9.14-17. Yokohama)
 25. Sakata K, Okuyama Y, Ozawa T, Haraguchi R, Horie M, Ashihara T: Using large-tip ablation catheter markedly decreases bipolar signal amplitude near spiral wave center but this is not the case with using multi-electrode mapping catheter: A simulation study. The 39th Annual Congress of the European Society of Cardiology. ESC Congress 2017. (2017. 8. 26-30. Spain)
 26. Sakata K, Ozawa T, Okuyama Y, Haraguchi R, Tsuchiya T, Horie M, Ashihara T: Non-paroxysmal atrial fibrillation wave dynamics were determined by age rather than echocardiographic measurements and BNP: A clinical study using the EXTRA Mapping system. The 39th Annual Congress of the European Society of Cardiology. ESC Congress 2017. (2017. 8. 26-30. Spain)

- diology. ESC Congress 2017. (2017. 8. 26-30. Spain)
27. Sakata K, Ozawa T, Okuyama Y, Haraguchi R, Tsuchiya T, Horie M, Ashihara T: Not all non-paroxysmal atrial fibrillation drivers are included in complex fractionated electrogram area or low-voltage area: ExTRa Mapping project. The 39th Annual Congress of the European Society of Cardiology. ESC Congress 2017. (2017. 8. 26-30. Spain)
 28. Kawatou M, Masumoto H, Fukushima H, Morinaga G, Sakata R, Ashihara T, Yamashita JK: Human iPSC cell-engineered heart tissue to reproduce "Torsade de Pointes" arrhythmia in vitro. The 39th Annual Congress of the European Society of Cardiology. ESC Congress 2017. (2017. 8. 26-30. Spain)
 29. Aoki H, Ohno S, Fukuyama M, Yoshinaga M, Horie M. SCN10A Mutations Related with Bradycardia and Conduction Block in Young Patients. ESC Congress 2017. (2017. 8. 26-30. Spain)
 30. Fukuyama M, Ohno S, Takayama K, Ichikawa M, Horie M. Novel RYR2 mutations causative for long QT syndromes. ESC Congress 2017. (2017. 8. 26-30. Spain)
 31. Ichikawa M, Ohno S, Fukumoto D, Takayama K, Wada Y, Fukuyama M, Makiyama T, Itoh H, Horie M. Identification of copy number variations by next generation sequencer in patients with inherited primary arrhythmia syndromes. ESC Congress 2017. (2017. 8. 26-30. Spain)
 32. Hayano M, Makiyama T, Kamakura T, Watanabe H, Sasaki K, Funakoshi S, Wuriyanghai Y, Nishiguchi S, Harita T, Yamamoto Y, Kohjitani H, Hirose S, Yokoi F, Chen J, Baba O, Horie T, Chonabayashi K, Ohno S, Toyoda F, Yoshida Y, Ohno K, Horie M, Kimura T. Human iPSC-Derived Myocyte Model of SCN5A-D1275N-Related Cardiac Sodium Channelopathy Reveals Diminished Sodium Currents Resulting From Enhanced Protein Degradation. AHA2017. (2017.11.11- 13. Anaheim.)
 33. Yamamoto Y, Makiyama T, Harita T, Hayano M, Suguru N, Wuriyanghai Y, Kohjitani H, Hirose S, Yokoi F, Ishikawa T, Ohno S, Chonabayashi K, Suda K, Yoshida Y, Horie M, Makita N, Kimura T. CALM2-D134H Mutation Associated with Long-QT Syndrome Delayed Inactivation of L-type Ca²⁺ Currents in Human iPSC Cells Derived Cardiomyocytes. AHA2017. (2017.11.11- 13. Anaheim.)
 34. Wuriyanghai Y. Establishment of Homozygous LMNA Knockout Human Induced Pluripotent Stem Cells For Analyzing Disease-causing Mechanism of Laminopathies. AHA2017. (2017.11.11- 13. Anaheim.)
 35. Takayama K, Ohno S, Ding W-G, Kise H, Hoshiai M, Matsuura H, Horie M. Early Repolarization Syndrome Caused by a de novo KCND3 Gain-of-Function Mutation. AHA2017. (2017.11.11- 13. Anaheim.)
 36. Hirose S, Makiyama T, Melgari D, Wu J, Yokoi F, Wuriyanghai Y, Yamamoto Y, Kohjitani H, Nishiguchi S, Harita T, Hayano M, Yoshimoto J, Ohno S, Yoshida Y, Horie M, Kimura T. Propranolol Inhibits Late Sodium Current in Long-QT Syndrome Type 3 Human Induced Pluripotent Stem Cell-driven Myocyte Model. AHA2017. (2017.11.11- 13. Anaheim.)
 37. Kohjitani K, Kouda S, Himeno Y, Makiyama T, Hirose S, Wuriyanghai Y, Yamamoto Y, Horie M, Kimura T, Noma A, Amano A. Novel Mathematical Modeling of Human Induced Pluripotent Stem Cell Derived Cardiomyocyte can Recapitulate Action Potentials of All Subtypes Including Nodal Like Cells, and Reproduced Drug Testing and Gene Mutation Model Accurately. AHA2017. (2017.11.11- 13. Anaheim.)
 38. Pham T, Fujiyoshi A, Hisamatsu T, Kadohata A, Kadowaki S, Zaid M, Horie M, Miura K, Ueshima H, for the SESSA Research Group. SMOKING ASSOCIATES WITH HIGHER INCIDENCE AND PROGRESSION OF CORONARY ATHEROSCLEROSIS IN A COMMUNITY-BASED SAMPLE OF JAPANESE MEN: THE SHIGA EPIDEMIOLOGICAL STUDY OF SUBCLINICAL ATHEROSCLEROSIS (SESSA). VJSE 2017. (2017.9.9. TOKYO)
 39. Sakata K, Ozawa T, Okuyama Y, Haraguchi R, Tsuchiya T, Horie M, Ashihara T: Not all non-paroxysmal atrial fibrillation drivers are included in complex fractionated electrogram area or low voltage area: ExTRa Mapping project. The 44th International Congress on Electrocardiology (ICE)/The 17th Congress of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology (ISHNE), 2017/06/24-27, Young Investigators Competition Finalists, Portland (Collaborative Life Sciences Building, U.S.A.).
 40. Inada S, Inoue Y, Shibata N, Yamamoto T, Ashihara T, Aiba T, Kusano K, Ikeda

- T, Mitsui K, Nakazawa K: Analyzing vectorcardiograms synthesized from 12-lead electrocardiogram to predict the origin of sinus rhythm and premature contraction. The 44th International Congress on Electrocardiology (ICE)/The 17th Congress of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology (ISHNE)(2017.06.24-27, Portland, U.S.A.).
41. Kawatou M, Masumoto H, Fukushima H, Morinaga G, Sakata R, Ashihara T, Yamashita JK: Human iPS cell-engineered heart tissue to reproduce “Torsade de Pointes” arrhythmia in vitro. International Society for Stem Cell Research (ISSCR) Annual Meeting 2017(2017.06.14-17, New Orleans, U.S.A.).
 42. Sakata K, Ozawa T, Okuyama Y, Haraguchi R, Tsuchiya T, Horie M, Ashihara T: Not all non-paroxysmal atrial fibrillation drivers are included in complex fractionated electrogram area or low-voltage area: ExTRa Mapping Project. The 10th Asia-Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session (APHRS) in conjunction with the Annual Meeting of the Japanese Heart Rhythm Society (JHRS) 2017(2017.09.14-17, Yokohama)
 43. Inada S, Inoue Y, Shibata N, Yamamoto T, Ashihara T, Aiba T, Kusano K, Ikeda T, Mitsui K, Nakazawa K: Analyzing vectorcardiograms synthesized from 12-lead electrocardiogram to predict the origin of sinus rhythm and premature contraction. The 44th International Congress on Electrocardiology (ICE)/The 17th Congress of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology (ISHNE),(2017.06.24-27, Portland, U.S.A.).
 44. Inada S, Aiba T, Haraguchi R, Ashihara T, Kusano K, Shimizu W, Ikeda T, Nakazawa K: Ventricular arrhythmias initiated from conduction delay zone around right ventricular outflow tract epicardium: A simulation study. The 10th Asia-Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session (APHRS) in conjunction with the Annual Meeting of the Japanese Heart Rhythm Society (JHRS) 2017,(2017.09.14-17, Yokohama)
 45. Ashihara T, Sakata K, Okuyama Y, Ozawa T, Haraguchi R, Fukui A, Yamaguchi T, Tsuchiya T, Horie M: ExTRa Mapping-guided ablation targeting non-passively activated area is very effective for long-standing persistent atrial fibrillation. The 10th Asia-Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session (APHRS) in conjunction

with the Annual Meeting of the Japanese Heart Rhythm Society (JHRS) 2017 (2017.09.14-17, Yokohama)

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
知的財産の内容：医薬組成物に関する発明
種類：特許
番号：特願 2016-250087
出願年月日：平成 28 年 12 月 22 日
取得年月日：出願中
権利者：国立大学法人滋賀医科大学
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし