

家族性 QT 延長症候群の遺伝型と表現型に関する研究

研究分担者 堀江 稔

研究協力者 大野聖子、牧山 武、加藤浩一、福山 恵、小澤淳一、和田悠子

所 属 滋賀医科大学アジア疫学研究センター

研究要旨

【目的】家族性 QT 延長症候群のうち、臨床的に一番多いと考えられる遺伝型の LQT2 について、その Genotype-phenotype の詳細を明らかにする。【対象と方法】1996 年から 2019 年までの 23 年間に、我々が遺伝子検査で、KCNH2 にバリエーションを同定できた、患者およびその家族で Genotype positive を対象とした。【結果】LQT2 と診断された総患者数は 601 名であった。うち、発端者は、299 名（女性は、187 名）、その家族は 302 名（女性 198 名）であった。発端者の診断時の年齢は、平均 37.2 歳、家族の遺伝子診断時年齢は、26.2 歳であった。Genotype positive 家族の方が、平均年齢が低いのは、発端者が何らかの症状を呈してから初めて調べられるのに対して、家族は、発端者の子供など、未発症の症例となるため、必然的に年齢が低くなるためと考えられた。【結論】本邦における一施設での LQT2 遺伝子診断の症例について、その遺伝型と表現型の関係を検討した。

A. 研究目的

家族性 QT 延長症候群は、心電図上、著しい QT 時間の延長（QTc > 500ms）と Torsade de pointes と呼ばれる特異な多形性心頻拍から心室細動をおこし突然死を来す、重篤な遺伝性疾患である。1995—1996 年に世界で最初にこの疾患の責任遺伝子が同定され、我々は、1996 年よりこの家族性 QT 延長症候群の発端者を中心に、患者の詳細な臨床像の集積と遺伝子検索を行ってきた。その中で、20 歳までの 496 症例（男性 206 例）の発端者を対象に、その生命予後と遺伝型（LQT1—3）について、検討した(1)。その詳細は、2016 年に発表した(1)が、検討対象とした登録症例は、2014 年までであった。この時点で、LQT1—3 と診断された症例数は、LQT1（責任遺伝子は KCNQ1）が 271 例、LQT2（KCNH2）は 192 例、LQT3（SCN5A）は 33 例であった。疾患の臨床的重症度を 3 つのカテゴリーに分け、20 歳までの心肺停止既往 4 例、Torsade de pointes

の既往例 3 例、失神が 133 例（27%）であった。この 3 つのカテゴリーを心イベントと定義して K-M 曲線を 3 つの遺伝型で提示する（図 1）。さらに、LQT1 と 2 において、男女に分けて K-M 曲線を示す。心イベントは 12 歳までの LQT1 女性で、同年代の男性と比べると有意に低かった（Hazard Ratio : HR, 0.55）。一方、13 歳以上の LQT2 女性では、同年代の男性に比べて有意に高かった（HR, 4.60）（図 2）。興味深いことに、年代を問わず 20 歳までの LQT2 患者で、Torsade de pointes を起こした患者は、すべて女性であり、短期間の内に再発する傾向を示した(1)。

1995—1996 年にかけて最初の 3 つの遺伝型が報告されたが、その後、20 年以上の研究期間を経て、現時点では 17 遺伝子が、LQTS の発症と関連するとされている。しかし、ACMG の勧告に従う再評価で過去の論文を精査したところ、病態と重要な関わりをもつとのエビデンスを有するのは最初に見つかった LQT1-3 であること

が、示されている(2)。

今回、我々は、前の報告以降の遺伝子検査結果を含めて、とくに LQT2 症例に焦点を当てて、その臨床像と、とくに KCNH2 遺伝子バリエントとの関連を検討した。

B. 研究方法

1996 年から 2019 年までの 23 年間に、我々が遺伝子検査で、KCNH2 にバリエントを同定できた、患者およびその家族で Genotype positive を対象とした。

(倫理面への配慮)

本研究は、ヘルシンキ宣言(世界医師会)・ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(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。その場合にでも十分な説明と同意を得て遺伝子カウンセリングを行う。

C. 研究結果

総患者数は 601 例で、発端者は、299 名(女性は、187 名)、2016 年に報告した 192 例(1)を含んでいる。その家族は 302 名(女性 198 名)であった。発端者の診断時の年齢は、平均 37.2 歳、家族の遺伝子診断時年齢は、26.2 歳であった。Genotype positive 家族の方が、平均年齢

が低いのは、発端者が何らかの症状を呈してから初めて調べられるのに対して、家族は、発端者の子供など、未発症の症例となるため、必然的に年齢が低くなるためと考えられた。

表 1 には、発端者 299 名に同定された KCNH2 変異のコドン変化、アミノ酸変化、および、角張案とに対応する家系数(N)を示す。個々のバリエントでは、H492Y は、8 家系(compound hetero を加えると 10 家系)と多いが、これは、Hetero では、2 次性 QT 延長症候群の原因となり、Homo あるいは compound hetero では、重症度と浸透率の高い家族性 QT 延長症候群を起こす。この事実は、論文としてまとめて、報告した。(3)さらに、T613M も多く、7 家系あり、このバリエントは古くから機能解析を含めて報告(4)(5)があり、日本にも多く、すでに症例報告も散見する。(6)R148W は、6 家系で発見されており、これも重篤な機能低下を起こすことが知られている(7)。

D. 考察

興味深いことに、もう一つ頻度の高い LQT1 における原因遺伝子である KCNQ1 において発見されるバリエントに比べて、圧倒的に missense 変異が少なく、In/del による Frameshift(表 1 の内では黄色ハイライトを付けて示した)が多い。さらに、KCNH2 は、エクソントロンが in-frame で終わっていないことが多いため、このような In/del 例では、いわゆる Premature termination codon が入り、nonsense mutation となり、したがって、Nonsense mutation mediated decay of Messenger RNA がおこり、蛋白質の品質管理がおこることになり、必然的に、Loss-of-function となり、QT 延長症候群が発症することが考えられる。

いわゆる、Pure な、Nonsense を加えて、計 60 バリエントが、premature termination codon を起こすものとなり、これらでは、Haploinsufficiency のために、1 部の Pore 領域の Missense バリエントが引き起こす dominant negative suppression

は、回避され、典型的な重症 QT 延長症候群ではないが、中等度の重症度を示す症例となると考えられる。

実際、QTc 時間で網羅的に検討すると、Pore 領域の Missense バリエント症例に比べて中等度の QT 延長を呈する例が多かった。症状の発症の有無も検討に加えて、遺伝型—表現型の相関をさらに深く検討する予定である。

E. 結論

向後、これらの集積データを用いて、LQT2 における遺伝型がどのように表現型の重症度を決定する。具体的には (1) KCNH2 バリエントの種類 (前述のような Stop codon (Nonsense)、In/del, missense, Splicing error など)、(2) 電気生理学的な機能解析を用いた、各バリエントの機能障害レベルの評価、(3) コンピュータシミュレーションを用いた 3 次元構造の再構築その機能変化の予測、(4) 各種の Prediction software による機能評価、などを用いる。すでに、一部は、業績欄に示すように英文論文として報告した。

表 1: 1996 年から 2019 年までに我々のラボで同定された KCNH2 バリエント。前述のように、黄色のハイライトを付けた症例は In/del バリエント、グリーンは Nonsense (Stop Codon)、ブルーは、Splicing Error となると考えられるバリエントを示す。さらに、パープルは Compound hetero をしめす。

KCNH2 nucleotide code	Kv11.1 amino acid	N
1474C>T	H492Y	8
1838C>T	T613M	7
442C>T	R148W	6
957C>T	T319T	5
1682C>T	A561V	5
1714G>A	G572S	5
1841C>T	A614V	5

1458c>t	P486P	4
1744 c>t	R582C	4
1810G>A	G604S	4
2587C>T	R863X	4
340C>T	P114S	3
684G>A	A228A	3
1681G>A	A561T	3
1736T>C	M579T	3
del 1913-1915	del K638	3
2477c>t	T826I	3
2713G>A	V905M	3
3096-		
3109delGCGGC		
CCCGGGGCG	P1034GfsX80	3
65 t>a	F22Y	2
122T>C	V41A	2
1467C>T/1539C		
>T/1692A>G/19	I489I/F513F/L	
56T>C/2690A>	564L/Y652Y/	
C	K897T	2
1600C>T	R534C	2
1783A>G	K595E	2
1801G>A	G601S	2
1898A>T	N633I	2
2453C>T	S818L	2
2684c>t	T895M	2
2775delG	G925fsX973	2
2892-2893insC	G695fs 1118X	2
2930G>C	C977S	2
2959-2960delCT	p. L987fsX1117	2
3278C>T	P1093L	2
3289-		
3296delGTCAG		
CCC	V1097fsX1115	2
IVS11+32 C>T	IVS11+32 C>T	2
IVS5+7 G>A		2
IVS7+26G>A		2
IVS8+1G>T		2
3G>A	M1I	1

43C>T	R15W	1	512-		
76+2_3delTG		1	524dupTGGCG		
80G>C	R27P	1	CTGACGGC	A175fs 335X	1
125T>C	I42T	1	515C>T	A172V	1
127T>G	Y43D	1	526-527insC	R176fsX331	1
132C>G,			526C>T	R176W	1
1474C>T	C44W, H492Y	1	526-527insC	R176fs 331X	1
T145G	C49G	1	577delG	A193fsX200	1
G148del	E50fs+10X	1	604A>G	I202V	1
157G>A	G53S	1	621-622dupCG	E208fsX216	1
164C>T	S55L	1	715-		
172G>A	E58K	1	719delTCTCC	G238fs+91X	1
173A>G	E58G	1	730-		
202T>G	F68V	1	742delGCGCC		
204C>A	F68L	1	CGGCCAGC	S243+112X	1
c.205-			c.755-		
237delCTGCA			768delGGGCG		
CGGGCCGCG	p.69-		CACAGCCTC	p. R252fsX326	1
CACGCAGCG	79delLHGPR		C828A	C276X	1
CCGCGCTGCC	QRRAA	1	c.844 845dupGC	A282fsX360	1
208C>T	H70Y	1	847T>A	S283T	1
210C>G	H70Q	1	860-IVS4+6del	287-305del	1
211G>A	G71R	1	865G>A,		
242A>C	Q81P	1	1096C>T	E289K, R366X	1
243G>C	Q81H	1	922A>G	M308V	1
244-252 ins9	82-84insIAQ	1	933-952del	Leu311+13x	1
277A>T	K93X	1	959C>T	S320L	1
281T>C	V94A	1	982C>T	R328C	1
286A>G	I196V	1	1001C>T	P334L	1
332A>T	D111V	1	1025A>T	D342V	1
351-352dupCG	E118fsX133	1	del1091-		
351C>T	N117N	1	1102,ins1091-		
388G>A	E130K	1	1132	k364fs+3x	1
443G>A	R148Q	1	1144G>A	A382T	1
P151+179X(453			1190-1191del gc	R397fsX517	1
-454insC)	P151+179X	1	c.1274-		
455C>T	T152I	1	1294dupCACC	p. 432-	
490C>T	R164C	1	CTACTCGGCT	438insPPYSAA	
503G>A	P168L	1	GCCTTCC	F	1

1280A>C	Y427S	1	1922C>T	S641F	1
1280A>C	Y427C	1	1930G>T	V644F	1
1283C>T	S428L	1	1951-		
1293C>G,2684			1952delAT	L650+3X	1
C>T	F431L,T895M	1	1989-		
1398C>G	D466E	1	1991del(TCC)	640F del	1
1414del C	R472fs 520X	1	2117C>T	S706F	1
1459G>A	G487S	1	2117C>G	P486P, S706C	1
1463G>A	R488H	1	2134G>A	D712N	1
1465A>T	I489F	1	2150T>C	L717P	1
1468G>A	A490T	1	2170-2171insCC	C723+10X	1
3376-3377insG	P1125fs+144X	1	2212C>T	Q738X	1
1501G>A	D501N	1	C2217T	H739H	1
1514G>A	G572S	1	c.2235-		
1583G>A	R528Q	1	2245delGGCCA		
1635C>T	Y545Y	1	CCAAGG/insT		
1675C>T)	L559F	1	TT	p.G745fs+55X	1
1685A>G	H562R	1	2254C>T	R752W	1
1689G>C	W563C	1	2266A>G	M756V	1
1692a>g,			2292G>A	P764P	1
1801g>a	L564L, G601S	1	2353G>A	G785S	1
1697G>C	C566F	1	2354G>A	G785D	1
c.1720a>g	p.M574V	1	2361C>G	I787M	1
1745G>T	R582L	1	IVS9+1G>A		1
1787-			IVS9+2T>G		1
1794delcctacaac	K595fs+56X	1	IVS9(G2399-35a)	IVS9(G2399-35a)	1
1816T>C	S606P	1	IVS9-9G>A		1
1824G>C	K608N	1	2467C>T	R823W	2
1831T>G	Y611D	1	2484T>G	C828W	1
G1832A	S621N	1	2536C>A	P846T	1
1842C>T	A614V	1	2547C>T	S849S	1
1849T>C	F617L	1	G2559del	W853fs+12x	1
1864C>T	L622F	1	2591A>G	D864G	1
1882G>A	G628S	1	S871+31X(2613-2669del / ins		
1883G>T	G628V	1	ACGCCTG)		1
1887C>A	N629K	1	2615C>T	P872L	1
1894C>T	P972S	1	2617G>A	G873S	1
1898A>G	N633S	1			
1911_1912delGA	E637fsX653	1			

2620-				2901-			
2624dupAGTA				2902insAGCCG	P967+8X		1
C	T875fsX879	1		2911G>A,	p.E971K,		
2647C>T	R883W	1		3007G>A	p.D1003N		1
del 2690A ins	del 2690A ins			2931C>A	C977X		1
CGACAC	CGACAC	1		2932G>T	E978X		1
2695delC	T899Fs 973X	1		2954-2955insA	N985fs 1118X		1
2710-				2965+1_10delGTATCCCGGG			
2732delGAGGT				(IVS12+1_10del)			1
GTCGGCCTT				2993delT	I997+59X		1
GGGGCCGGG	E904fsX911	1		3040C>T	R1014X		1
2722-				3077-			
2725delTTGG/i				3112delCCCTC			
nsCAA	L908fsX973	1		TCC			
2722-				AGCCCGGGTC	1026-		
2734delTTGGG				GGCGGC	1038delPLSSP		
GCCGGGCC	L908fs 969X	1		CCCGGGGCG	GR		
c3228t, 2728-	P1076P,			ACG	RPRGDV/insL		1
2729insGGGGC	G909+66X	1		G3095A,			
2732-				IVS13+22 A>G	R1032Q		1
2766delGCCGG				3099delG	R1033fsX1056		1
GCGGGGGCA				3103_3104insC	R1035fsX1118		1
GGGCCGAGT				3103-			
AGCCGGGGC				3122delCGGG			
CGG	G911fsX927	1		GCGACGTGG			
2733-				AGAGCAG/ins			
2737dupCCGG				TCCA	R1035fsX1051		1
G (NMD なし)	A915RfsX61	1		3103delC	R1035fsX1056		1
2737-				3104-			
2738insCCGGG	R912+63X	1		3107delIGGGG	R1035fsX1055		1
2738C>T	A913V	1		3115G>T	E1039X		1
2758C>T	R920W	1		3140G>A	R1047H		1
2768C>T	P923L	1		C3147T	L1049L		1
2774-				3181G>A,			
2775delgg/insT	G924+49X	1		IVS10+5G>C	A1061T		1
2779T>G	W927G	1		3181G>C	A1061P		1
2842C>A	R948S	1		3228c>t, 2607-			
2843G>A	R948H	1		2614dupGGGC	P1076P, P872fs		
2886delG	R962fsX973	1		TCCC	880X		1

3404G>A	R1135H	1
3430G>A	A1144T	1
IVS11+42 G>A	IVS11+42 G>A	1
IVS11-2A>T	IVS11-2A>T	1
IVS1-13C>T,		
2775-2776insG	P926fsX939	1
IVS12-2a>g	splice error	1
IVS3-7C>T		1
IVS4+44T>G		1
IVS5+14G>T		1
del IVS5-3 to	del IVS5-3 to	
1132	1132	1
IVS6+3G>A		1
IVS7+25C>A		1

図 1：全症例における各遺伝型の心イベント発生に関わる Kaplan-Meier カーブを示す。
文献 1 より引用。

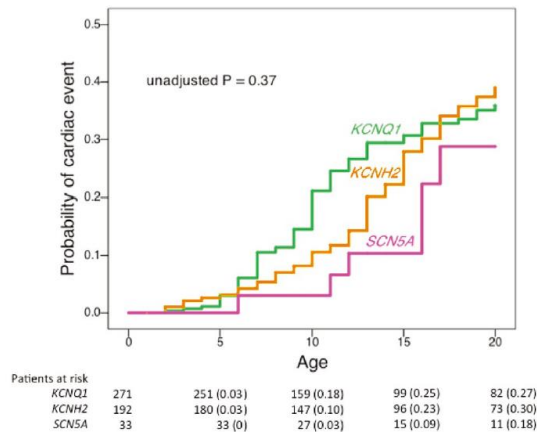
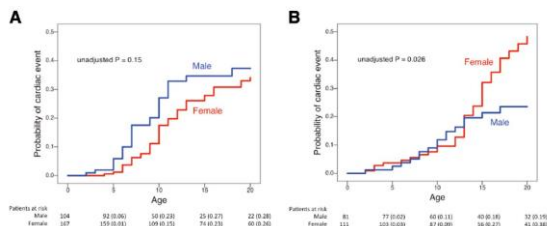


図 2：LQT1 (A) と LQT2 (B) の性別ごとの心イベント発生に関わる Kaplan-Meier カーブを示す。青：男性、赤：女性。
文献 (1) より引用。



文献：

- Ozawa J, Ohno S, Hisamatsu T, Itoh H, Makiyama T, Suzuki H, et al. Pediatric Cohort With Long QT Syndrome- KCNH2 Mutation Carriers Present Late Onset But Severe Symptoms. *Circ J.* 2016;80(3):696-702.
- Adler A, Novelli V, Amin AS, Abiusi E, Care M, Nannenber EA, et al. An International, Multicentered, Evidence-Based Reappraisal of Genes Reported to Cause Congenital Long QT Syndrome. *Circulation.* 2020;141(6):418-28.
- Fujii Y, Matsumoto Y, Hayashi K, Ding WG, Tomita Y, Fukumoto D, et al. 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.* 2017;70(1):74-9.
- Laitinen P, Fodstad H, Piippo K, Swan H, Toivonen L, Viitasalo M, et al. Survey of the coding region of the HERG gene in long QT syndrome reveals six novel mutations and an amino acid polymorphism with possible phenotypic effects. *Hum Mutat.* 2000;15(6):580-1.
- Huang FD, Chen J, Lin M, Keating MT, Sanguinetti MC. Long-QT syndrome-associated missense mutations in the pore helix of the HERG potassium channel. *Circulation.* 2001;104(9):1071-5.
- Komiya N, Tanaka K, Doi Y, Fukae S, Nakao K, Isomoto S, et al. A patient with LQTS in whom verapamil administration and permanent pacemaker implantation were useful for preventing torsade de pointes. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2004;27(1):123-4.
- Mechakra A, Vincent Y, Chevalier P, Millat G, Ficker E, Jastrzebski M, et al. The variant hERG/R148W associated with LQTS is a mutation that reduces current density on co-expression with the WT. *Gene.* 2014;536(2):348-56

F. 研究発表

1. 論文発表

[英文]

1. Lahrouchi N, Tadros R, Crotti L, Mizusawa Y, Postema P, Beekman L, Walsh R, Hasegawa K, Barc J, Ernsting M, Turkowski K, Mazzanti A, Beckmann B, Horie M, Wilde AAM, Tanck M, Bezzina CR. et al. Transethnic genome-wide association study provides insights in the genetic architecture and heritability of long QT syndrome. **Circulation** (in press)
2. Shimizu A, Zankov DP, Sato A, Komeno M, Toyoda F, Yamazaki S, Makita T, Noda T, Ikawa M, Asano Y, Miyashita Y, Takashima S, Morita H, Ishikawa T, Makita N, Hitosugi M, Matsuura H, Ohno S, Horie M, Ogita H. Identification of Transmembrane Protein 168 Mutation in Familial Brugada Syndrome. **FASEB J.** (in press)
3. Nozaki Y, Kato Y, Uike K, Yamamura K, Kikuchi M, Yasuda M, Ohno S, Horie M, Murayama T, Kurebayashi N, Horigome H. Co-phenotype of left ventricular noncompaction cardiomyopathy and atypical catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in association with R169Q, a ryanodine receptor type 2 gene missense mutation. **Circ J.** 2020; 84(2):226-234. doi: 10.1253/circj.
4. Lieve KVV, Dusi V, van der Werf C, Bos JM, Lane CM, Stokke MK, Roston TM, Djupsjöbacka A, Wada Y, Denjoy I, Bundgaard H, Rosés I, Noguera F, Semsarian C, Robyns T, Hofman N, Tanck MW, van den Berg MP, Kammeraad JAE, Krahn AD, Clur SB, Sacher F, Till J, Skinner JR, Tfelt-Hansen J, Probst V, Leenhardt A, Horie M, Swan H, Roberts JD, Sanatani S, Haugaa KH, Schwartz PJ, Ackerman MJ, Wilde AAM. Heart rate reduction after exercise is associated with arrhythmic events in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. **Circ Arrhythm Electrophysiol.** 2020. doi: 10.1161/CIRCEP.119.007471
5. Olubando D, Thomas H, Horie M, O'Keefe R, Venetucci L, Newman WD. Assessment of disease-associated missense variants in RYR2 on transcript splicing. **Cardiogenetics** (in press)
6. Takayama K, Ohno S, Ding WG3, Ashihara T1, Fukumoto D, Wada Y, Makiyama T, Kise H, Hoshiaki M, Matsuura H, Horie M. A de novo gain-of-function KCND3 mutation in early repolarization syndrome. **Heart Rhythm.** 2019;16(11):1698-1706.
7. Fujita S, Nakagawa R, Futatani T, Igarashi N, Fuchigami T, Saito S, Ohno S, Horie M, Hatasaki K. Long QT syndrome with a de novo CALM2 mutation in a 4-year-old boy. **Pediatr Int.** 2019;61(9):852-858.
8. Yoshinaga D, Baba S, Makiyama T, Shibata H, Hirata T, Akagi K, Matsuda K, Kohjitani H, Wuriyanghai Y, Umeda K, Yamamoto Y, Conklin BR, Horie M, Takita J, Heike T. Phenotype-Based High-Throughput Classification of Long QT Syndrome Subtypes Using Human Induced Pluripotent Stem Cells. **Stem Cell Reports.** 2019;13(2):394-404.
9. Ueshima S, Hira D, Tomitsuka C, Nomura M, Kimura Y, Yamane T, Tabuchi Y, Ozawa T, Itoh H, Horie M, Terada T, Katsura T. Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Apixaban Linking Its Plasma Concentration to Intrinsic Activated Coagulation Factor X Activity in Japanese Patients with Atrial Fibrillation. **AAPS J.** 2019;21(5):80.
10. Kamakura T, Shinohara T, Yodogawa K, Murakoshi N, Morita H, Takahashi N, Inden Y, Shimizu W, Nogami A, Horie M, Aiba T, Kusano K. Long-term prognosis of patients with J-wave syndrome. **Heart.** 2019;106(4):299-306.
11. Sakamoto N, Natori S, Hosoguchi S, Minoshima A, Noro T, Akasaka K, Sato N, Ohno S, Ikeda Y, Ishibashi-Ueda H, Horie M, Hasebe N. Response by Sakamoto et al to Letter Regarding Article, "Left-Dominant Arrhythmogenic Cardiomyopathy With Heterozygous Mutations in DSP and MYBPC3". **Circ Cardiovasc Imaging.** doi: 10.1161/CIRCIMAGING.119.009691. Epub 2019
12. Yamada N, Asano Y, Fujita M, Yamazaki S, Inanobe A, Matsuura N, Kobayashi H, Ohno S, Ebana Y, Tsukamoto O, Ishino S, Takuwa A, Kioka H, Yamashita T, Hashimoto N, Zankov DP, Shimizu A,

- Asakura M, Asanuma H, Kato H, Nishida Y, Miyashita Y, Shinomiya H, Naiki N, Hayashi K, Makiyama T, Ogita H, Miura K, Ueshima H, Komuro I, Yamagishi M, Horie M, Kawakami K, Furukawa T, Koizumi A, Kurachi Y, Sakata Y, Minamino T, Kitakaze M, Takashima S. Mutant KCNJ3 and KCNJ5 Potassium Channels as Novel Molecular Targets in Bradyarrhythmias and Atrial Fibrillation. **Circulation**. 2019;139(18):2157-2169.
13. Takaki T, Inagaki A, Chonabayashi K, Inoue K, Miki K, Ohno S, Makiyama T, Horie M, Yoshida Y. Optical Recording of Action Potentials in Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiac Single Cells and Monolayers Generated from Long QT Syndrome Type 1 Patients. **Stem Cells Int**. doi: 10.1155/2019/7532657. eCollection 2019
14. Shimizu W, Makimoto H, Yamagata K, Kamakura T, Wada M, Miyamoto K, Inoue-Yamada Y, Okamura H, Ishibashi K, Noda T, Nagase S, Miyazaki A, Sakaguchi H, Shiraishi I, Makiyama T, Ohno S, Itoh H, Watanabe H, Hayashi K, Yamagishi M, Morita H, Yoshinaga M, Aizawa Y, Kusano K, Miyamoto Y, Kamakura S, Yasuda S, Ogawa H, Tanaka T, Sumitomo N, Hagiwara N, Fukuda K, Ogawa S, Aizawa Y, Makita N, Ohe T, Horie M, Aiba T. Association of Genetic and Clinical Aspects of Congenital Long QT Syndrome With Life-Threatening Arrhythmias in Japanese Patients. **JAMA Cardiol**. 2019;4(3):246-254.
15. Chen CJ, Juang JJ, Lin LY, Liu YB, Ho LT, Yu CC, Huang HC, Lin TT, Liao MC, Chen JJ, Hwang JJ, Chen WJ, Yeh SS, Yang DH, Chiang FT, Lin JL, Lai LP, Horie M. Gender Difference in Clinical and Genetic Characteristics of Brugada Syndrome: SADS-TW BrS Registry. **QJM**. 2019;112(5):343-350.
16. Dharmawan T, Nakajima T, Ohno S, Iizuka T, Tamura S, Kaneko Y, Horie M, Kurabayashi M. Identification of a novel exon3 deletion of RYR2 in a family with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. **Ann Noninvasive Electrocardiol**. **Ann Noninvasive Electrocardiol**. 2019;24(3):e12623.
17. Wu J, Sakaguchi T, Takenaka K, Toyoda F, Tsuji K, Matsuura H, Horie M. A trafficking-deficient KCNQ1 mutation, T587M, causes a severe phenotype of long QT syndrome by interfering with intracellular hERG transport. **J Cardiol**. 73: 343-350, 2019
18. Harada M, Suzuki H, Ohno S, Ozawa J, Saitoh A, Horie M. Dynamic QT Changes in Long QT Syndrome Type 8. **Circ J**. 2019;83(7):1614.
19. Hasegawa K, Morishita T, Miyanaga D, Hisazaki K, Kaseno K, Miyazaki S, Uzui H, Ohno S, Horie M, Tada H. Medical Castration is a Rare but Possible Trigger of Torsade de Pointes and Ventricular Fibrillation. **Int Heart J**. 2019;60:193-198.
20. Crotti L, Spazzolini C, Horie M, Ohno S, Schwartz PJ, et al. Calmodulin mutations and life-threatening cardiac arrhythmias: insights from the International Calmodulinopathy Registry. **Eur Heart J**. **Eur Heart J**. 2019;40(35):2964-2975.
21. Van der Werf C, Lieve KV, Ohno S, Horie M, Wilde AA, et al. Implantable cardioverter-defibrillators in previously undiagnosed patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia resuscitated from sudden cardiac arrest. **Eur Heart J**. 2019;40(35):2953-2961.
22. Kokubun N, Aoki R, Nagashima T, Komagamine T, Kuroda Y, Horie M, Hirata K. Clinical and neurophysiological variability in Andersen-Tawil syndrome. **Muscle Nerve**. 2019;60(6):752-757.
23. Fujita S, Nakagawa R, Futatani T, Igarashi N, Fuchigami T, Saito S, Ohno S, Horie M, Hatahara K. Long QT syndrome with a de novo CALM2 mutation in a 4-year-old boy. **Pediatr Int**. 2019;61(9):852-858.

[和文]

- 園田桂子, 大野聖子, 堀江 稔. Brugada症候群におけるSCN5Aのコピー数多型についての検討. **心電図**. 総説, Vol. 40 (1) 5-15. 2020
- 芦原貴司, 坂田憲祐, 堀江 稔: TOPICS : 心房細動に対する基質アブレーションの可能性. **臨床医のための循環器診療** 27:56-59.2017
- 芦原貴司, 坂田憲祐, 奥山雄介, 小澤友哉, 土谷 健,

- 原口 亮, 稲田 慎, 中沢一雄, 堀江 稔, 杉本喜久, 永田 啓: 慢性心房細動アブレーションの新たな治療戦略に向けたインシリコの応用. **医療情報学** 37(Suppl.):796-798. 2017
4. 古川 卓朗, 泉 岳, 大野 聖子, 堀江 稔. 無症候の両親にそれぞれSCN5A およびKCNQ1 の変異を認め, 異なる遺伝伝達および表現型を示したQT 延長症候群の三姉妹例. **Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery** 33: 431-437, 2017
- 2. 学会発表**
[国際学会]
1. Okuyama Y, Ozawa T, Sakata K, Fujii Y, Sugimoto Y, Horie M, Ashihara T: Low voltage area could be diminished after pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation. The 82nd Annual Scientific Meeting of Japanese Circulation Society(2018.03.23-25. Osaka)
 2. Ashihara T, Sakata K, Okuyama Y, Ozawa T, Haraguchi R, Nakazawa K, Tsuchiya T, Horie M: Modulation of non-PAF driver is not always reflected by the increase in global AF cycle length: ExTRa Mapping project. Heart Rhythm 2018 Scientific Sessions(2018.05.09-12.Boston. U.S.A)
 3. Horie M. T wave alternans. ECG change specific to the inherited arrhythmia. JASHNE2018(2018.6.29. Chiba)
 4. Watanabe R, Ohno S, Aiba T, Ishikawa T, Nakano Y, Aizawa Y, Hayashi K, Murakoshi N, Nakajima T, Yagihara N, Shigemizu D, Mishima H, Sudo T, Higuchi C, Takahashi A, Sekine A, Minamino N, Makiyama T, Tanaka Y, Murata H, Hayashi M, Iwasaki Y, Watanabe A, Tachibana M, Morita H, Miyamoto Y, Yoshiura K, Tsunoda T, Watanabe H, Kurabayashi M, Nogami A, Kihara Y, Makita N, Shimizu W, Horie M, Tanaka T. Identification of novel long QT syndrome-associated mutations by targeted sequencing analyses. European Society of Human Genetics Conference.(2017.5.27-30. Denmark)
 5. Horie M. Cardiac Sodium Channelopathy. overlapping syndromes and diverse mechanisms. TSOC meeting,(2017.5.06. taiwan)
 6. 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)
 7. 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)
 8. Horie M. Molecular Genetics Have Opened a New Era for Arrhythmia Research, but Also Pandora's Box? APHRS2017(2017.9.14-17. Yokohama)
 9. Horie M. Cardiac Ryanodine Receptor Channel and Inherited Arrhythmia Syndrome. APHRS2017(2017.9.14-17. Yokohama)
 10. 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)
 11. 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)
 12. 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)
 13. 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)
14. Nishiuchi S, Makiyama T, Aiba T, Nakajima K, Ishikawa T, Murakoshi N, 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. APHRS2017.(2017.9.14-17. Yokohama)
15. Yokoi F, Makiyama T, Harita T, Yamamoto 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)
16. 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)
17. 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)
18. Dharmawan T, Nakajima T, Ohno S, Iizuka T, Irie T, Kaneko Y, Horie M, Kurabayashi M. Inherited Primary Arrhythmia Syndrome Presenting with Phenotypic Features of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia Plus Prominent U-Waves. APHRS2017(2017.9.14-17. Yokohama)
19. 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)
20. 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)
21. 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)
22. 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, Ogwa 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)
23. Takayama K, Ohno S, Horie M. Severe Phenotype of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia Caused by Double RYR2 Mutations. APHRS2017(2017.9.14-17. Yokohama)
24. 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)
25. 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)
26. 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 iPS Cell Derived Cardiomyocytes. APHRS2017(2017.9.14-17. Yokohama)
27. 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)
28. 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)
29. 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)
30. 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)
31. 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)
32. 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)
33. 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)
34. 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, Chonabayahi 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)
35. 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 iPS Cells Derived Cardiomyocytes. AHA2017(2017.11.11-13. Anaheim)
36. 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)
37. 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)
38. 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)
39. Pham T, Fujiyoshi A, Hisamatsu T, Kadota 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)
40. 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.)
41. 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)
42. 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)
- [国内学会]
1. 江角裕香, 酒井 宏, 岡本寛樹, 堀江 稔. 冠動脈自然乖離による急性心筋梗塞に多発内臓動脈瘤. 椎骨動脈乖離を伴った1例. 第116回日本内科学会総会・講演会 (2019.4.26. 名古屋)
2. Fukuyama M, Ohno S, Ozawa J, Kato K, Takayama K, Makiyama T, Horie M. High Prevalence of Late Appearance T Wave in Patients with Long QT Syndrome Type 8. 第66回日本不整脈心電学会学術集会 (2019.7.24-27. 横浜)
3. Fukuyama M, Ohno S, Ozawa J, Horie M. Calmodulin Mutations in Japanese Children with Long QT Syndrome. 第66回日本不整脈心電学会学術集会 (2019.7.24-27. 横浜)
4. Kato K, Ohno S, Ozawa T, Horie M. A Novel SCN5A Frameshift Mutation Caused Progressive Cardiac Conduction Disorder and Multifocal Ventricular Arrhythmia in a Case with a Surgical-Repair History of Congenital Heart Disease. 第66回日本不整脈心電学会学術集会 (2019.7.24-27. 横浜)
5. Fukuyama M, Ohno S, Ozawa J, Takayama K, Kato K, Itoh H, Aoki H, Makiyama T, Horie M. Usefulness of Genetic Screening for Long QT syndrome in the School-Based Electrocardiographic Screening Programs. 第 83 回日本循環器学会 学術集会 シンポジウム (2019. 3.28-31, 横浜)
6. Fukuyama M, Seiko Ohno S, Horie M. Consideration of CACNA1C variants in Long QT Syndrome. 第 65 回日本不整脈心電学会学術集会 (2018.7.11-14. 東京)
- G. 知的財産権の出願・登録状況
- | | |
|-----------|----|
| 1. 特許取得 | なし |
| 2. 実用新案登録 | なし |
| 3. その他 | なし |