

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）

**遺伝性不整脈疾患の遺伝子基盤に基づいた  
病態解明と診断・治療法の開発に関する研究**

平成24年度～平成25年度 総合研究報告書

研究代表者 清水 渉

平成26（2014）年5月

. 総合研究報告書

遺伝性不整脈疾患の遺伝子基盤に基づいた病態解明と診断・治療法の  
開発に関する研究

日本医科大学内科学（循環器内科学）教授

清水 渉 . . . . . 1

. 研究成果の刊行に関する一覧表 . . . . . 2 2

. 研究成果の刊行物・別刷り . . . . . 4 9

遺伝性不整脈疾患の遺伝子基盤に基づいた病態解明と診断・治療法の開発に関する研究

研究代表者 清水 渉 日本医科大学内科学（循環器内科学）教授

研究要旨

遺伝性不整脈疾患の病因は、心筋の活動電位を形成する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、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)、早期再分極症候群 (ERS)、特発性心室細動 (IVF) などが含まれる。これらの原因遺伝子上には、多様な遺伝子変異、単一塩基多型 (SNP)、コピー数多型 (CNV) などが報告されており、原因遺伝子や遺伝子多様性を包括的に解析・データベース化し、これらの遺伝的基盤に基づいた病態解明や診断・治療法を選択、開発することは、テーラーメイド医療化を可能とし、心臓突然死を未然に予防、治療する上で大変重要な課題である。

本研究の第一の目的は、各遺伝性不整脈疾患の遺伝子診断を施行し、遺伝子型、遺伝子変異、多型などの遺伝情報と臨床情報との関連を詳細に検討し、遺伝子基盤に基づいた患者管理と治療法を開発することである。2 年間の研究期間中に、先天性 LQTS では、1123 例の世界的にも最大規模のデータベースとなった。また、各分担研究者により他の遺伝性不整脈疾患でも症例登録を追加し、Brugada 症候群 500 例、胎児・新生児期・小児期の先天性 LQTS (乳児突然死症候群も含む) 221 例、PCCD 78 例、家族性徐脈症候群 73 例、CPVT 80 例、SQTS 12 例、ERS 54 例、IVF 83 例、心房細動 (AF) 120 例のデータベースとなった。

第二の目的は、同定された変異の機能解析を行い、これを臨床にフィードバックしリスク層別化と個別化治療に応用することであり、一つの方法として、iPS 細胞由来心筋細胞を用いた機能解析がある。研究期間中、先天性 LQTS 7 例、Brugada 症候群 1 例、先天性 LQTS/Brugada 合併 1 例、PCCD 2 例、CPVT 2 例、ERS 2 名の計 15 例の患者から iPS 細胞を作製し、分化誘導した心筋細胞の機能解析を行い、不整脈発生機序を解明した。

第三の目的は、新たな原因遺伝子や遺伝的修飾因子の同定であり、研究期間中、家族集積性を認めるが変異が同定されていない先天性 LQTS、Brugada 症候群、PCCD、ERS 患者を対象として、次世代シーケンサを用いた Exome 解析を施行し、新規の原因遺伝子候補が同定された。また Brugada 症候群では、GWAS を施行し、新規の原因遺伝子候補として *SCN10A* と *HEY2* を同定した。

研究分担者	吉永正夫	鹿児島医療センター
堀江 稔	滋賀医科大学内科学講座	小児科 部長
	(呼吸器・循環器) 教授	堀米仁志 筑波大学医学医療系 小児教授
青沼和隆	筑波大学医学医療系	住友直方 日本大学医学部 小児科学系 准教授
	循環器内科 教授	田中敏博 東京医科歯科大学
蒔田直昌	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科	疾患バイオリソースセンター 教授
	分子遺伝学 教授	森田 宏 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科
萩原誠久	東京女子医科大学	先端循環器治療講座 教授
	循環器内科 教授	牧山 武 京都大学大学院医学研究科
福田恵一	慶應義塾大学	循環器内科学 助教
	循環器内科 教授	渡部 裕 新潟大学医歯学総合研究科

循環器内科 助教

林 研至 金沢大学大学院医薬保健研究域  
医学系 循環器内科学 助教

鎌倉史郎 国立循環器病研究センター  
臨床検査部 部門長

白石 公 国立循環器病研究センター  
小児循環器部 部長

宮本恵宏 国立循環器病研究センター  
予防健診部 部長

相庭武司 国立循環器病研究センター  
心臓血管内科 医長

関根章博 国立循環器病研究センター  
ゲノム遺伝子学 客員部長

中野由紀子 広島大学医歯薬学総合研究科  
循環器内科 助教

宮内靖史 日本医科大学内科学(循環器内科学)  
准教授

#### A . 研究目的

遺伝性不整脈疾患の病因は、心筋の活動電位を形成する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、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)、早期再分極症候群 (ERS)、特発性心室細動 (IVF) などが含まれる。これらの原因遺伝子上には、多様な遺伝子変異、単一塩基多型 (SNP)、コピー数多型 (CNV)などが報告されており、原因遺伝子や遺伝子多様性を包括的に解析・データベース化し、これらの遺伝的基盤に基づいた病態解明や診断・治療法を選択、開発することは、テーラーメイド医療化を可能とし、心臓突然死を

未然に予防、治療する上で大変重要な課題である。

本研究の第一の目的は、これまで蓄積された各遺伝性不整脈疾患データベースに加えて、さらに新規患者登録と遺伝子診断を施行し、遺伝子型、遺伝子変異、多型などの遺伝情報と臨床情報との関連を詳細に検討し、遺伝子基盤に基づいた患者管理と治療法を開発することである。申請者の清水、堀江、蒔田、萩原、福田、吉永、森田、牧山、渡部、林らは、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): 主任研究者・清水、『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): 主任研究者・堀江)により、先天性 LQTS 患者の遺伝情報と臨床情報を含む世界的にみて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の可能性について報告してきた (Shimizu & Horie, Circ Res 2011, Shimizu et al. J Am Coll Cardiol 2009)。また清水は、Brugada 症候群の登録研究 (H18-ゲノム- 一般 -002) で、遺伝情報を含むデータベースを有している。さらに鎌倉、青沼らは Brugada 症候群の調査研究 (H22-難治- 一般 -144: 主任研究者・青沼) 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きた (Kamakura, et al, Circulation arrhythmia electrophysiol 2009)。また、蒔田、鎌倉、堀米、吉永ら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、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: 主任研究者・蒔

田、H23-難治-一般-114: 主任研究者・鎌倉、H22-難治-一般-053: 主任研究者・堀米)、その成果を報告してきた (Horigome, et al, Circulation arrhythmia electrophysiol 2010)。本研究班は、これらのデータベースをオールジャパン体制で共有しさらに発展させていくものとして開始された。

第二の目的は、同定された変異の機能解析を行い、これを臨床にフィードバックしリスク層別化と個別化治療に応用することである。これには従来、培養細胞を用いて遺伝子変異、多型の電気生理学的機能解析を施行し病態解明を行う方法と、遺伝子組み換え動物を用いて各疾患モデルを作製し、致死性不整脈の発生機序を検討する方法があった。一方、2007年に山中伸弥教授によって発見された iPS 細胞を活用した難治性疾患研究が世界的に急速な勢いで進んでいる。各遺伝性不整脈疾患患者の皮膚線維芽細胞や血液細胞より iPS 細胞を樹立し、これを心筋細胞に分化誘導し、直接この心筋細胞の機能解析を行うことにより、患者ごとのテーラーメイド治療や新たな病態解明が可能となった。これまでに、分担研究者の福田との共同研究により、先天性 LQTS、Brugada 症候群などの患者から iPS 細胞由来心筋細胞を作製し、その成果を報告してきたが (Egashira, et al, Cardiovasc Res 2012)、本研究ではさらにこれを積極的に推進していくことを目的とした。

第三の目的は、新たな原因遺伝子の同定や各疾患の発症に関与する遺伝的修飾因子の同定である。これには、家族集積性を認めるが変異が同定されていない各疾患について、次世代シーケンサを用いた網羅的全ゲノム解析や全エクソン (Exome) 解析、あるいはゲノムワイド関連解析 (GWAS) などの最新のアプローチ法を用い

て解析する方法がある。すでに田中、関根、蒔田との共同研究により、既報の原因遺伝子に変異の同定されない先天性 LQTS 患者で Exome 解析を開始していたが、本研究では積極的にこれを推進していくことを目的とした。

## B. 研究方法

### ・対象疾患

臨床的に診断の確定した、(1) 先天性 LQTS、(2) Brugada 症候群 (3) PCCD、(4) 家族性徐脈症候群、(5) CPVT、(6) SQTS、(7) ERS、(8) IVF、(9) 心房細動 (AF) を対象とした。臨床診断は、清水、堀江、青沼、蒔田、萩原、福田、吉永、堀米、住友、森田、牧山、渡部、林、鎌倉、白石、相庭、中野、宮内が担当した

### ・研究計画

#### 1. 遺伝子変異、多型の同定

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した。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た。スクリーニングには WAVE 解析装置 (Transgenomic 社) を利用した変性高速液体クロマトグラフィー (DHPLC 法) を用いた。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した。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した。

#### 2. 電気生理学的機能解析、疾患モデル、iPS 細胞由来心筋細胞を用いた致死性不整脈の発生機序解明

遺伝子変異の機能解析には、Xenopus 卵母細胞発現系による二電極膜電位固定法 ( $K^+$ チャンネル) またはリポフェクタミンを用いた HEK297 あるいは CHO 細胞への発現系による whole-cell パッチクランプ法 ( $K^+$ チャンネル、 $Na^+$ チャンネル) を用いて行い、電位依存性活性化、不活性化、脱活性化などを変異型と正常 (野生型) の細胞で比較実験を行った。また、薬剤に対する IC50 を正常チャンネルと比較し、薬剤によるチャンネルキネティクスの変化などを検討した。機能解析は、清水、相庭、堀江、蒔田、萩原、牧山、渡部、林、中野が担当した。また、同定された遺伝子基盤を背景に、清水、相庭、堀江、蒔田、牧山、渡部、萩原らの施設ですでに確立している動脈灌流心室筋切片標本や、遺伝子改変マウスを用いた遺伝性不整脈モデルを作成し、光マッピングなどを用いて致死性不整脈の発生機序を詳細に検討した。また、福田、牧山は、先天性 LQTS、Brugada 症候群、PCCD、CPVT、ERS 患者の皮膚線維芽細胞や血液細胞より iPS 細胞由来心筋細胞を作製し、これを心筋細胞に分化誘導し、直接この心筋細胞の機能解析を行った。

### 3. 次世代シーケンサを用いた新たな原因遺伝子と遺伝的修飾因子の同定

家族集積性を認めるが変異が同定されていない遺伝性不整脈疾患の家系について、次世代シーケンサを用いた網羅的全エクソン (Exome) 解析により塩基配列を同定し、(1) 未知の原因遺伝子、ならびに(2) 各疾患の発症に関与する遺伝的修飾因子を探求した。全エクソン・シーケンスでは、1 症例から膨大な数の変異・SNP の存在する遺伝子を同定できる。その中から本症候群の発症に関与する遺伝子を同定するには、同じ不整脈症状を有する一家系の複数症例におけるシーケンスの結果を比較検討した(田中、関根、

蒔田)。また、遺伝性不整脈疾患群と対照群で GWAS を施行し、未知の原因遺伝子を探求した(関根)。

(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) に準拠して実施した。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行った。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。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あることがある。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った。

本研究に関する以下の研究計画については、国立循環器病研究センター倫理委員会審査にていずれも承認を得ている。

1. 遺伝性不整脈疾患の病因解明のための遺伝子解析と日本国内多施設登録 (H21 年 10 月 2 日承認)
2. 難治性不整脈患者からの iPS 細胞の樹立とそれを用いた疾患解析に関する研究 (H21 年 10 月 2 日承認)

3. 遺伝性不整脈疾患の病因解明のための遺伝子解析と日本国内多施設登録 研究計画変更 (H23年5月27日承認)

C. 研究成果

・研究班全体としての研究成果

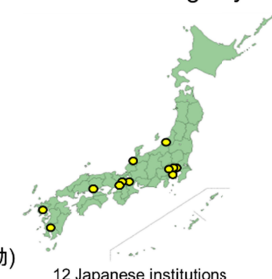
**1. 遺伝子変異、多型の同定と遺伝的基盤に基づいた病態解明や診断・治療法の開発**

清水、堀江、蒔田、萩原、福田、吉永、森田、牧山、渡部、林らは、H18年以来、厚生労働科学研究費補助金による先天性 LQTS の登録研究により、先天性 LQTS 患者の遺伝情報と臨床情報を含む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の可能性について報告してきた。また清水は、Brugada 症候群の登録研究で、すでに遺伝情報を含むデータベースを蓄積してきた。また青沼、蒔田、鎌倉、堀米、吉永らは、これまで難治性疾患克服研究事業の主任研究者として Brugada 症候群、PCCD、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、その成果を報告してきた。本研究班は、これらのデータベースをオールジャパン体制で共有しさらに発展させていくものとして開始された。2年間 (H24、25 年度) の研究期間中に、先天性 LQTS では1123例の世界的にも最大規模のデータベースとなり(図 1)、現在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最適な治療法について解析中である (清水、相庭、図 2)。Brugada 症候群患者もさらに症例を追加し 500

図1 厚生労働科学研究班 (2006~2013年)  
Japanese Congenital LQTS Multicenter Registry

先天性QT延長症候群患者 1123例  
発端者 615例、家族 508例  
LQT1 (KCNQ1) 522例  
LQT2 (KCNH2) 489例  
LQT3 (SCN5A) 112例

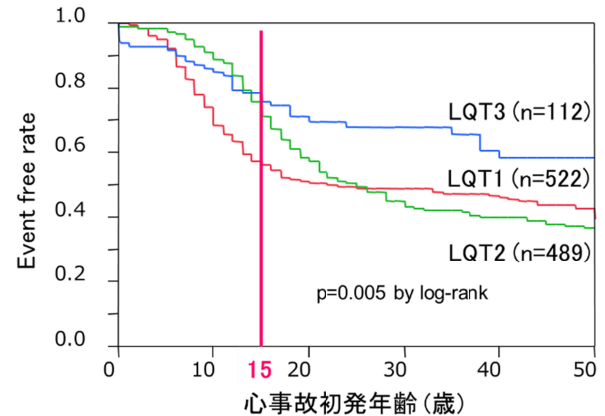
経過観察  
心事故 (失神、心肺停止、心室細動)



例の登録数となり、SCN5A 変異の有無による重症度評価・リスク階層化について解析中である (清水)。

また、各分担研究者により他の遺伝性不整脈疾患でも症例登録を追加および開始し、胎児・新生児期・小児期の先天性 LQTS 患者 (乳児突

図2 遺伝子型別の心事故初発年齢  
- 厚生労働科学研究班 (2006~2013年) -



然死症候群も含む) 221 例 (吉永、堀米、白石)、PCCD 患者 78 例 (蒔田)、家族性徐脈症候群患者 73 例 (牧山、蒔田)、CPVT 患者 80 例 (住友)、SQTS 患者 12 例 (渡部、清水)、ERS 患者 54 例 (鎌倉、清水、渡部)、IVF 患者 83 例 (中野)、AF 患者 120 例 (林)のデータベースとなった。また、国内外の多施設共同研究により遺伝情報と臨床情報との関連を詳細に検討し、その成果を報告した (論文発表 5-10,13,24,26-28,32,33,35,37,39,47,50,55,66,70,78-80)。

以上の研究成果により、清水と堀江は、米国、欧州、アジアの 3 大陸の不整脈学会で合同作成する遺伝性不整脈の診断基準・治療のコンセンサスステートメント作成メンバーに選出された。清水は Brugada 症候群に関するコンセンサスステートメントを 2013 年 5 月 10 日に米国デンバーで開催された米国心調律学会 (Heart Rhythm 2013) で発表し(学会発表 8)、またコンセンサスステートメントは 3 大陸の不整脈学会誌 (Heart

Rhythm、Europace、J of Arrhythmia) に掲載された (論文発表 29-31)。

さらに、清水、青沼、堀江、蒔田、萩原、吉永、堀米、住友、鎌倉は、班長・班員・協力員として、「日本循環器学会の「QT 延長症候群(先天性・二次性)と Brugada 症候群の診療に関するガイドライン 2013 年度改訂版作成班」を作成し、2014 年に公開予定である

## 2. iPS 細胞由来心筋細胞を用いた致死性不整脈の病態解明と新しい治療法の開発

本研究の第二の目的は、同定された変異の機能解析を行い、これを臨床にフィードバックしリスク層別化と個別化治療に応用することである。その一つの方法として、iPS 細胞を活用した難治性疾患研究が世界的に急速な勢いで進んでいる。本研究班では福田との共同研究により、すでに先天性 LQTS など遺伝性不整脈疾患患者から iPS 細胞由来心筋細胞を作製し、その成果を報告してきた (論文発表 12)。2 年間 (H24、25 年度) の研究期間中、先天性 LQTS 7 例、Brugada 症候群 1 例、先天性 LQTS/Brugada 合併 1 例、PCCD 2 例、CPVT 2 例、ERS 2 名の計 15 例の患者から iPS 細胞を作製した。さらに iPS 細胞から分化誘導した心筋細胞の機能解析を行い、不整脈発生機序を証明した (論文発表 52,65)。福田は 2 型先天性 LQTS 患者の iPS 細胞由来心筋細胞の機能解析を行った (論文発表 52)。また、牧山も CPVT 患者から iPS 細胞を作製し、分化誘導した心筋細胞の Ca 動態を解析しその成果を報告した (学会発表 27,57,58)。

本難治性疾患研究班は、H24 年度から文部科学省の再生医療実現化プロジェクト「疾患特異的 iPS 細胞を活用した難病研究」の共同研究拠点課題の一つである『iPS 細胞を用いた遺伝性心筋疾患の病態解明および治療法開発』(代表研究

者・小室一成、遺伝性不整脈疾患担当分担研究者・福田)の協力研究機関に指定されており、同プロジェクトとの連携も取りながら活動した。

## 3. 新たな原因遺伝子と遺伝的修飾因子の同定

第三の目的は、新たな原因遺伝子や各疾患の発症に関与する遺伝的修飾因子の同定である。2 年間 (H24、25 年度) の研究期間中、田中、関根、蒔田との共同研究により、家族集積性を認めるが変異が同定されていない先天性 LQTS、Brugada 症候群、PCCD、ERS 患者において次世代シーケンサを用いた Exome 解析を施行した。この結果、PCCD の 2 家系で、原因遺伝子候補として結合織関連遺伝子 X,Y を同定した (蒔田) (論文発表 49)。遺伝子 Y では、刺激伝導系が緑色蛍光で光る *contactin2*-GFP 融合タンパクトランスジェニックマウスの心筋において、その発現局在を確認した。遺伝子 Y は胎生早期には心室筋全層に発現していたが、発育とともに次第に心内膜側に集中するようになり、生後は刺激伝導系に局在することが確認された。また、既報の原因遺伝子変異が同定されない先天性 LQTS 家系でも、新規の原因遺伝子候補が同定され、現在機能解析を施行し変異として妥当性を検討中である (関根、清水、相庭)。さらに、海外との Brugada 症候群における GWAS 共同研究で、新規の原因遺伝子候補として *SCN10A* と *HEY2* を同定した (論文発表 32)。

## D. 考察

1990 年代からの分子生物学の急速な進歩により、先天性 LQTS に代表される遺伝性不整脈の多くが、心筋の活動電位を形成する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って発症することが判明した。すなわちこれらの遺伝子変



異によりイオンチャネル機能障害をきたし、特徴的な心電図変化やこれに基づく致死性不整脈を発症して心臓突然死の原因となるものである。先天性 LQTS では、臨床診断がついた患者の半数以上で原因遺伝子上に変異が同定され、遺伝子型と臨床症状（表現型）との関連 (genotype-phenotype correlation) の詳細な検討により、遺伝子型別、あるいは遺伝子変異別の臨床症状や特異的治療、すなわちテーラーメイド治療がすでに可能な時代に突入している。

本研究の第一の目的である各遺伝性不整脈疾患の遺伝子変異・多型の同定と遺伝的基盤に基づいた病態解明、診断・治療法の開発については、2年間 (H24、25年度) の研究期間中、先天性 LQTS (胎児・新生児期・小児期を含む)、Brugada 症候群、PCCD、家族性徐脈症候群、CPVT、SQTS、ERS、IVF、AF 患者において、引き続き新規患者の遺伝子診断および多施設登録を行った。また国内外の多施設共同研究により遺伝情報と臨床情報との関連を検討し、その成果を報告した。特に先天性 LQTS のデータベースは、世界的にも最大規模のデータベースであり、今後も継続して症例登録を行い、日本人独自の遺伝的基盤に基づいた病態解明や診断・治療法の開発を進めていく必要があると考えられる。

第二の目的である致死性不整脈の病態解明と新しい治療法の開発については、2年間の研究期間中、世界的に急速な勢いで進んでいる iPS 細胞を活用した研究に重点をおいて施行した。新たに遺伝性不整脈疾患患者 15 例の iPS 細胞由来心筋細胞を作製しその成果を報告した。しかし、iPS 細胞由来心筋細胞は幼弱な細胞が多く、機能解析が難しいという問題点があり、今後解決していくべき点と考えられる。また本難治性疾患研究班は、文部科学省の再生医療実現化プ

ロジェクト「疾患特異的 iPS 細胞を活用した難病研究」の共同研究拠点課題の一つである『iPS 細胞を用いた遺伝性心筋疾患の病態解明および治療法開発』の協力研究機関に指定されており、今後もこの文部科学省の再生医療実現化プロジェクトとの連携をとりつつ、中・長期的計画のもとに遺伝性不整脈疾患の iPS 細胞研究を進めていく。

第三の目的である新たな原因遺伝子と遺伝的修飾因子の同定については、次世代シーケンサを用いた Exome 解析と GWAS を施行した。Exome 解析により、PCCD 家系においては新規の原因遺伝子候補を同定した。また先天性 LQTS においても、原因遺伝子候補を同定し、その妥当性を検討中である。また、GWAS により、Brugada 症候群において、新規の原因遺伝子候補として *SCN10A* と *HEY2* を同定した。Exome 解析や全エクソン解析では、1 症例から膨大な数の変異・SNP を有する遺伝子が同定されるため、その中から本症候群の発症に関与する遺伝子を同定するには、家系内で同じ不整脈症状を有する患者と有しない患者の複数例におけるシーケンスの結果を比較検討する必要がある。今後の課題と考えられる。今後も引き続き Exome 解析あるいは全ゲノム解析、GWAS に特に重点を置き研究を進めていく。

## E . 結論

各種遺伝性不整脈疾患の遺伝子診断を施行し、遺伝情報と臨床情報を含むデータベースを蓄積した。先天性 LQTS 患者では 1123 例の世界的にも最大規模のデータベースとなった。その他の遺伝性不整脈疾患でも症例登録を追加した。

先天性 LQTS、Brugada 症候群など遺伝性不整脈疾患患者から iPS 細胞由来心筋細胞を作製し、不整脈発生機序を証明した。

家族集積性を認めるが変異が同定されていない先天性 LQTS、Brugada 症候群、PCCD、ERS 患者を対象として、次世代シーケンサを用いた Exome 解析を施行し、新規の原因遺伝子候補が同定された。また、Brugada 症候群では、GWAS を施行し、新規の原因遺伝子候補として *SCN10A* と *HEY2* を同定した。

## F . 研究発表

### 1. 論文発表

1. Shimizu W: Diagnostic evaluation of long QT syndrome. in Priori SG (ed): Cardiac electrophysiology clinics. volume 4, p. 29-37, Elsevier, Philadelphia, 2012
2. Kawata H, Noda T, Yamada Y, Okamura H, Satomi K, Aiba T, Takaki H, Aihara N, Isobe M, Kamakura S, Shimizu W: Effect of sodium-channel blockade on early repolarization in inferior/lateral leads in patients with idiopathic ventricular fibrillation and Brugada syndrome. Heart Rhythm 9: 77-83, 2012
3. Makimoto H, Kamakura S, Aihara N, Noda T, Nakajima I, Yokoyama T, Doi A, Kawata H, Yamada Y, Okamura H, Satomi K, Aiba T, Shimizu W: Clinical impact of the number of extrastimuli in programmed electrical stimulation in patients with Brugada type 1 electrocardiogram. Heart Rhythm 9: 242-248, 2012
4. Miyoshi T, Maeno Y, Sago H, Inamura N, Yasukohchi S, Kawataki M, Horigome H, Yoda H, Taketazu M, Shozu M, Nii M, Kato H, Hayashi S, Hagiwara A, Omoto A, Shimizu W, Shiraiishi I, Sakaguchi H, Nishimura K, Ueda K, Katsuragi S, Ikeda T: Evaluation of transplacental treatment for fetal congenital bradyarrhythmia: A nationwide survey in Japan. Circ J 76: 469-476, 2012
5. Nishimoto O, Matsuda M, Nakamoto K, Nishiyama H, Kuraoka K, Taniyama K, Tamura R, Shimizu W, Kawamoto T: Peripartum cardiomyopathy presenting with syncope due to Torsades de pointes: a case of long QT syndrome with a novel KCNH2 mutation. Intern Med 51: 461-464, 2012
6. Makita N, Seki A, Sumitomo N, Chkourko H, Fukuhara S, Watanabe H, Shimizu W, Bezzina CR, Hasdemir C, Mugishima H, Makiyama T, Baruteau A, Baron E, Horie M, Hagiwara N, Wilde AA, Probst V, Le Marec H, Roden DM, Mochizuki N, Schott JJ, Delmar M: A Connexin 40 mutation associated with a malignant variant of progressive familial heart block type-1. Circ Arrhythmia and Electrophysiol 5: 163-172, 2012
7. Costa J, Lopes CM, Barsheshet A, Moss AJ, Migdalovich D, Ouellet G, McNitt S, Polonsky S, Robinson JL, Zareba W, Ackerman MJ, Benhorin J, Kaufman ES, Platonov PG, Shimizu W, Towbin JA, Vincent GM, Wilde AA, Goldenberg I: Combined assessment of gender and mutation-specific information for risk stratification in type 1 long QT syndrome. Heart Rhythm 9: 892-898, 2012
8. Baranchuk A, Nguyen T, Ryu MH, Femenía F, Zareba W, Wilde AAM, Shimizu W, Brugada P, Pérez-Riera AR: Brugada phenocopy: new terminology and proposed classification. Ann Noninvasive Electrocardiol 17:299-314, 2012
9. Barsheshet A, Goldenberg I, O-Uchi J, Moss AJ,

- Christian Jons C, Shimizu W, Wilde AA, McNitt S, Peterson DR, Zareba W, Robinson JL, Ackerman MJ, Cypress M, Gray DA, Hofman N, Kanters JK, Kaufman ES, Platonov PG, Qi M, Towbin JA, Vincent GM, Lopes CM: Mutations in cytoplasmic loops of the KCNQ1 channel and the risk of life-threatening events. Implications for mutation-specific response to beta-blocker therapy in type-1 long QT syndrome. *Circulation* 125: 1988-1996, 2012
10. Watanabe H, Nogami A, Ohkubo K, Kawata H, Hayashi Y, Ishikawa T, Makiyama T, Nagao S, Yagihara N, Takehara N, Kawamura Y, Sato A, Okamura K, Hosaka Y, Sato M, Fukae S, Chinushi M, Oda H, Okabe M, Kimura A, Maemura K, Watanabe I, Kamakura S, Horie M, Aizawa Y, Shimizu W, Makita N: Clinical characteristics and risk of arrhythmia recurrences in patients with idiopathic ventricular fibrillation associated with early repolarization. *Int J Cardiol* 159: 238-240, 2012
  11. Takigawa M, Kawamura M, Noda T, Yamada Y, Miyamoto K, Okamura H, Satomi K, Aiba T, Kamakura S, Sakaguchi T, Mizusawa Y, Itoh H, Horie M, Shimizu W: Seasonal and circadian distributions of cardiac events in genotyped patients with congenital long QT syndrome. *Circ J* 76: 2112-2118, 2012
  12. Egashira T, Yuasa S, Suzuki T, Aizawa Y, Yamakawa H, Matsunashi T, Ohno Y, Tohyama S, Okata S, Seki T, Kuroda Y, Yae K, Hashimoto H, Tanaka T, Hattori F, Sato T, Miyoshi S, Takatsuki S, Murata M, Kurokawa J, Furukawa T, Makita N, Aiba T, Shimizu W, Horie M, Kamiya K, Kodama I, Ogawa S, Fukuda K: Disease characterization using LQTS-specific induced pluripotent stem cells. *Cardiovasc Res* 95: 419-429, 2012
  13. Hoefen R, Reumann M, Goldenberg I, Moss AJ, O-Uchi J, Gu Y, McNitt S, Zareba W, Jons C, Kanters JK, Platonov PG, Shimizu W, Wilde AA, Rice JJ, Lopes CM: In silico cardiac risk assessment in patients with long QT syndrome: type 1: clinical predictability of cardiac models. *J Am Coll Cardiol* :60;2182-2191, 2012
  14. 清水 渉: Brugada症候群. 6.循環器疾患 (分担), 『今日の治療指針』2012年版 (山口 徹、北原光夫、福井次矢編集): p. 352-353, 医学書院, 2012
  15. 清水 渉: 23. 突然死の家族歴. (分担), 『あなたも名医! ああ~どうする?! この不整脈 - ずばっと解決しちゃいます』 (山下武志編集): p. 113-117, 日本医事新報社, 2012
  16. 清水 渉: 13章 循環器疾患 12. 不整脈 5) 心臓突然死 (先天性QT延長症候群、Brugada症候群、カテコールアミン誘発性多形性心室頻拍を含む). (分担), 内科学 (門脇 孝, 永井良三編集): p. 663-665, 西村書店, 2012
  17. 清水 渉: 巻頭トピックス7. 早期再分極とJ波症候群. (分担), 『循環器疾患 最新の治療 2012-2013』 (堀 正二, 永井良三編集): p.32-37, 医学書院, 2012
  18. 清水 渉: 第5章 不整脈. QT延長症候群・QT短縮症候群. (分担) 『今日の循環器疾患治療指針』〔第3版〕 (井上 博, 許 俊鋭, 檜垣實男, 代田浩之, 筒井裕之編集): p.228-232, 2012
  19. 清水 渉: 第1章 心筋の電気生理. 14) 心室の活動電位の不均一性. (分担), 『不整脈学』 (井上 博, 村川祐二編集): p. 52-54, 南江堂, 2012
  20. 清水 渉: 第13章 特発性心室頻拍と遺伝性の致死性心室頻拍. 5) 臨床像から見た先天性

- QT延長症候群. (分担), 『不整脈学』(井上 博, 村川祐二編集): p. 496-499, 南江堂, 2012
21. 清水 涉: VI-3. QT延長症候群・QT短縮症候群. (分担)『不整脈学概論 専門医になるためのエッセンシャルブック』(池田隆徳, 山下武志編集): p.376-383, 2012
  22. Shimizu W: Clinical features of Brugada syndrome. *J Arrhythmia* 29: 65-70, 2013
  23. Shimizu W: Update of diagnosis and management in inherited cardiac arrhythmias. *Circ J* 77(12): 2867-2872, 2013
  24. Nakashima K, Kusakawa I, Yamamoto T, Hirabayashi S, Hosoya R, Shimizu W, Sumitomo N. A left ventricular noncompaction in a patient with long QT syndrome caused by a KCNQ1 mutation: a case report. *Heart Vessels* 28: 126-129, 2013
  25. Iguchi K, Noda T, Kamakura S, Shimizu W: Beneficial effects of cilostazol in a patient with recurrent ventricular fibrillation associated with early repolarization syndrome. *Heart Rhythm* 10: 604-606, 2013
  26. Watanabe H, Ohkubo K, Watanabe I, Matsuyama TA, Ishibashi-Ueda H, Yagihara N, Shimizu W, Horie M, Minamino T, Makita N: SCN5A mutation associated with ventricular fibrillation, early repolarization, and concealed myocardial abnormalities. *Int J Cardiol* 65: e21-e23, 2013
  27. Mathias A, Moss AJ, Lopes CM, Barsheshet A, McNitt S, Zareba W, Robinson JL, Locati EH, Ackerman MJ, Benhorin J, Kaufman ES, Platonov PG, Qi M, Shimizu W, Towbin JA, Michael Vincent G, Wilde AA, Zhang L, Goldenberg I: Prognostic implications of mutation specific QTc standard deviation in congenital long QT syndrome. *Heart Rhythm* 10: 720-725, 2013
  28. Villafañe J, Atallah J, Gollob MH, Maury P, Wolpert C, Gebauer R, Watanabe H, Horie M, Anttonen O, Kannankeril P, Faulknier B, Bleiz J, Makiyama T, Shimizu W, Hamilton R, Young ML: Long-term follow-up of a pediatric cohort with short QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 61: 1183-1191, 2013
  29. Priori SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C, Blom N, Brugada J, Chiang CE, Huikuri H, Kannankeril P, Krahn A, Leenhardt A, Moss A, Schwartz PJ, Shimizu W, Tomaselli G, Tracy C: HRS/EHRA/APHRs Expert Consensus Statement on the Diagnosis and Management of Patients with Inherited Primary Arrhythmia Syndromes: Document endorsed by HRS, EHRA, and APhRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013. *Heart Rhythm* 10(12): 1932-1963, 2013
  30. Priori SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C, Blom N, Brugada J, Chiang CE, Huikuri H, Kannankeril P, Krahn A, Leenhardt A, Moss A, Schwartz PJ, Shimizu W, Tomaselli G, Tracy C: Executive summary: HRS/EHRA/APHRs expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes. *Europace* 15(10): 1389-1406, 2013
  31. Priori SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C, Blom N, Brugada J, Chiang CE, Huikuri H, Kannankeril P, Krahn A, Leenhardt A, Moss A, Schwartz PJ, Shimizu W, Tomaselli G, Tracy C: Executive summary: HRS/EHRA/ APhRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary

arrhythmia syndromes. *J Arrhythmia*: September 6, doi: 10.1016/j.joa.2013.07.002 [E-pub ahead of print]

32. Bezzina CR, Barc J, Mizusawa Y, Remme CA, Gourraud JB, Simonet F, Verkerk AO, Schwartz PJ, Crotti L, Dagradi F, Guicheney P, Fressart V, Leenhardt A, Antzelevitch C, Bartkowiak S, Schulze-Bahr E, Zumhagen S, Behr ER, Bastiaenen R, Tfelt-Hansen J, Olesen MS, Käåb S, Beckmann BM, Weeke P, Watanabe H, Endo N, Minamino T, Horie M, Ohno S, Hasegawa K, Makita N, Nogami A, Shimizu W, Aiba T, Froguel P, Balkau B, Lantieri O, Torchio M, Wiese C, Weber D, Wolswinkel R, Coronel R, Boukens BJ, Bézieau S, Charpentier E, Chatel S, Despres A, Gros F, Kyndt F, Lecointe S, Lindenbaum P, Portero V, Violleau J, Gessler M, Tan HL, Roden DM, Christoffels VM, Le Marec H, Wilde AA, Probst V, Schott JJ, Dina C, Redon R: Common variants at SCN5A-SCN10A and HEY2 are associated with Brugada syndrome, a rare disease with high risk of sudden cardiac death. *Nat Genet* 45:1044-1049, 2013
33. Duchatelet S, Crotti L, Peat RA, Denjoy I, Itoh H, Berthet M, Ohno S, Fressart V, Monti MC, Crocama C, Pedrazzini M, Dagradi F, Vicentini A, Klug D, Brink PA, Goosen A, Swan H, Toivonen L, Lahtinen AM, Kontula K, Shimizu W, Horie M, George AL, Tréguouët DA, Guicheney P, Schwartz PJ: Identification of a KCNQ1 Polymorphism Acting as a Protective Modifier against Arrhythmic Risk in Long QT Syndrome. *Circ Cardiovasc Genet* 6(4): 354-361, 2013
34. Kamakura T, Kawata H, Nakajima I, Yamada Y, Miyamoto K, Okamura H, Noda T, Satomi K, Aiba T, Takaki H, Aihara N, Kamakura S, Kimura T, Shimizu W : Significance of Non-Type 1 Anterior Early Repolarization in Patients with Inferolateral Early Repolarization Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 62(17): 1610-1618, 2013
35. Nakano Y, Chayama K, Ochi H, Toshishige M, Hayashida Y, Miki D, Hayes CN, Suzuki H, Tokuyama T, Oda N, Suenari K, Uchimura-Makita Y, Kajihara K, Sairaku A, Motoda C, Fujiwara M, Watanabe Y, Yoshida Y, Ohkubo K, Watanabe I, Nogami A, Hasegawa K, Watanabe H, Endo N, Aiba T, Shimizu W, Ohno S, Horie M, Arihiro K, Tashiro S, Makita N, Kihara Y: A nonsynonymous polymorphism in semaphorin 3A as a risk factor for human unexplained cardiac arrest with documented ventricular fibrillation. *PLoS Genet* 9(4): e1003364, 2013
36. Kawata H, Morita H, Yamada Y, Noda T, Satomi K, Aiba T, Isobe M, Nagase S, Nakamura K, Fukushima Kusano K, Ito H, Kamakura S, Shimizu W: Prognostic significance of early repolarization in inferolateral leads in Brugada patients with documented ventricular fibrillation: A novel risk factor for Brugada syndrome with ventricular fibrillation. *Heart Rhythm* 10: 1161-1168, 2013
37. Kawakami H, Aiba T, Yamada T, Okayama H, Kazatani Y, Konishi K, Nakajima I, Miyamoto K, Yamada Y, Okamura H, Noda T, Satomi K, Kamakura S, Makita N, Shimizu W: Variable phenotype expression with a frameshift mutation of the cardiac sodium channel gene SCN5A. *J Arrhythmia* 29: 291-295, 2013
38. Yoshinaga M, Ushinohama H, Sato S, Tauchi N, Horigome H, Takahashi H, Sumitomo N, Kucho Y,

- Shiraishi H, Nomura Y, Shimizu W, Nagashima M: Electrocardiographic screening of 1-month-old infants for identifying prolonged QT intervals. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 6(5): 932-938; 2013
39. Ohno S, Nagaoka I, Fukuyama M, Kimura H, Itoh H, Makiyama T, Shimizu A, Horie M: Age-dependent clinical and genetic characteristics in Japanese patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/ dysplasia. *Circ J* 77: 1534-1542, 2013
  40. Dochi K, Watanabe H, Kawamura M, Miyamoto A, Ozawa T, Nakazawa Y, Ashihara T, Ohno S, Hayashi H, Ito M, Sakazaki H, Kawata H, Ushinohama H, Kaszynski RH, Minamino T, Sumitomo N, Shimizu W, Horie: Flecainide reduces ventricular arrhythmias via a mechanism that differs from that of  $\beta$ -blockers in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *J Arrhythmia* 29(5): 255-260, 2013
  41. Wang Q, Ohno S, Kato K, Fukuyama M, Makiyama T, Kimura H, Naiki N, Kawamura M, Hayashi H, Horie M. Genetic Screening of KCNJ8 in Japanese Patients with J-wave Syndromes or Idiopathic Ventricular Fibrillation. *J Arrhythmia* 29: 261-264, 2013
  42. Horie M, Ohno S. Genetic basis of Brugada syndrome. *J Arrhythmia* 29: 71-76, 2013
  43. Hayashi H, Murakami Y, Horie M. Pitfall of the meta-analysis regarding early repolarization pattern. *J Am Coll Cardiol* 62: 86, 2013
  44. Murakoshi N, Aonuma K: Epidemiology of arrhythmias and sudden cardiac death in Asia. *Circ J* 77(10): 2419- 2431, 2013
  45. Hiraoka M, Takagi M, Yokoyama Y, Sekiguchi Y, Aihara N, Aonuma K: Japan Idiopathic Ventricular Fibrillation Study Investigators. Prognosis and risk stratification of young adults with Brugada syndrome. *J Electrocardiol* 6(4): 279-283, 2013
  46. Sekiguchi Y, Aonuma K, Takagi M, Aihara N, Yokoyama Y, Hiraoka M: Japan Idiopathic Ventricular Fibrillation Study (J-IVFS) Investigators. New clinical and electrocardiographic classification in patients with idiopathic ventricular fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 24(8): 902-908, 2013.
  47. Doki K, Homma M, Kuga K, Aonuma K, Kohda Y. SCN5A promoter haplotype affects the therapeutic range for serum flecainide concentration in Asian patients. *Pharmacogenet Genomics*. 23(7): 349-354, 2013.
  48. Takagi M, Aonuma K, Sekiguchi Y, Yokoyama Y, Aihara N, Hiraoka M; Japan Idiopathic Ventricular Fibrillation Study (J-IVFS) Investigators. The prognostic value of early repolarization (J wave) and ST-segment morphology after J wave in Brugada syndrome: multicenter study in Japan. *Heart Rhythm*. 10(4): 533-539, 2013
  49. Makita N: Paradigm shifts in the genetics of inherited arrhythmias: Using next-generation sequencing technologies to uncover hidden etiologies. *J Arrhythmia* 29: 305-307, 2013
  50. Ishikawa T, Takahashi N, Ohno S, Sakurada H, Nakamura K, On YK, Park JE, Makiyama T, Horie M, Arimura T, Makita N, Kimura A: Novel SCN3B mutation associated with Brugada syndrome affects intracellular trafficking and function of Nav1.5. *Circ J* 77: 959-967, 2013
  51. Chen IP, Fukuda K, Fusaki N, Iida A, Hasegawa

- M, Lichtler A, Reichenberger EJ. Induced pluripotent stem cell reprogramming by integration-free sendai virus vectors from peripheral blood of patients with craniometaphyseal dysplasia. *Cell Reprogram*. 15(6): 503-513, 2013
52. Okata S, Yuasa S, Yamane T, Furukawa T, Fukuda K. The generation of induced pluripotent stem cells from a patient with KCNH2 G603D, without LQT2 disease associated symptom. *J Med Dent Sci*. 60(1): 17-22, 2013
  53. Wada R, Muraoka N, Inagawa K, Yamakawa H, Miyamoto K, Sadahiro T, Umei T, Kaneda R, Suzuki T, Kamiya K, Tohyama S, Yuasa S, Kokaji K, Aeba R, Yozu R, Yamagishi H, Kitamura T, Fukuda K, Ieda M. Induction of human cardiomyocyte-like cells from fibroblasts by defined factors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 110(31): 12667-12672, 2013.
  54. Egashira T, Yuasa S, Fukuda K. Novel insights into disease modeling using induced pluripotent stem cells. *Biol Pharm Bull*. 36(2): 182-188, 2013
  55. Yoshikane Y, Yoshinaga M, Hamamoto K, Hirose S: A case of long QT syndrome with triple gene abnormalities: Digenic mutations in KCNH2 and SCN5A and gene variant in KCNE1. *Heart Rhythm* 10:600-603, 2013
  56. Ninomiya Y, Yoshinaga M, Kucho Y, Tanaka Y: Risk factors for symptoms in long QT syndrome in a single pediatric center. *Pediatr Int* 55:277-282, 2013
  57. Yoshinaga M: Prevalence of sudden death and out-of-hospital cardiac arrest in infants, children, and adolescents; what does it imply? *Circ J* 77; 2475-2476, 2013
  58. Cuneo BF, Etheridge SP, Horigome H, Sallee D, Moon-Grady A, Weng HY, Ackerman MJ, Benson DW: Arrhythmia phenotype during fetal life suggests long-QT syndrome genotype: Risk stratification of perinatal long-QT syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 6(5): 946-951, 2013
  59. Cuneo BF, Strasburger JF, Yu S, Horigome H, Hosono T, Kandori A, Wakai RT: In utero diagnosis of long QT syndrome by magnetocardiography. *Circulation*. 128(20): 2183-2191, 2013
  60. Roden D, Behr ER, Ritchie MD, Tanaka T, Kääh S, Crawford DC, Nicoletti P, Floratos A, Sinner MF, Kannankeril PJ, AA. M. Wilde, Bezzina CR, Schulze-Bahr E, Zumhagen S, Guicheney P, Bishopric NH, Marshall V, Shakir S, Dalageorgou C, Bevan S, Jamshidi Y, Bastiaenen R, Myerberg RJ, Schott J-J, Camm AJ, Steinbeck G, Norris K, Altman RB, Tatonetti N, Jeffery S, Kubo M, Nakamura Y, Shen Y, George, Jr. AL: Genome wide analysis of drug-induced Torsades de Pointes: lack of common variants with large effect sizes. *PLoSOne* 13:08180R2, 2013
  61. Morita H, Zipes DP, Wu J. Experimental Mechanisms of Arrhythmias in Brugada Syndrome. in Wu J and Wu J (ed): *Sudden Death: Causes, Risk Factors and Prevention*. pp 39-59, Nova Science Publishers, NY. 2013
  62. Wada T, Morita H. Clinical outcome and risk stratification in Brugada syndrome. *J Arrhythmia* 29:100-109, 2013
  63. Morita H. Ion channel complex disease in long QT syndrome. *Heart Rhythm* 10: 738-739, 2013
  64. Kato K, Makiyama T, Wu J, Ding WG, Kimura H, Naiki N, Ohno S, Itoh H, Nakanishi T, Matsuura

- H, Horie M: Cardiac channelopathies associated with infantile fatal ventricular arrhythmias: From the cradle to the bench. *J Cardiovasc Electrophysiol* 25(1): 66-73, 2014
65. Kamakura T, Makiyama T, Sasaki K, Yoshida Y, Wuriyanghai Y, Chen J, Hattori T, Ohno S, Kita T, Horie M, Yamanaka S, Kimura T. Ultrastructural maturation of human-induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes in a long-term culture. *Circ J* 77(5): 1307-1314, 2013
66. Nakajima S, Makiyama T, Hanazawa K, Kaitani K, Amano M, Hayama Y, Onishi N, Tamaki Y, Miyake M, Tamura T, Kondo H, Motooka M, Izumi C, Nakagawa Y, Horie M: A novel SCN5A mutation demonstrating a variety of clinical phenotypes in familial sick sinus syndrome. *Intern Med* 52(16): 1805-1808, 2013
67. Watanabe H, van der Werf C, Roses-Noguer F, Adler A, Sumitomo N, Veltmann C, Rosso R, Bhuiyan ZA, Bikker H, Kannankeril PJ, Horie M, Minamino T, Viskin S, Knollmann BC, Till J, Wilde AA. Effects of flecainide on exercise-induced ventricular arrhythmias and recurrences in genotype-negative patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm* 10: 542-547, 2013
68. Watanabe H, Minamino T. Role of mutations in l-type calcium channel genes in brugada syndrome, early repolarization syndrome, and idiopathic ventricular fibrillation associated with right bundle branch block. *Circ J* 77: 1689-1690, 2013
69. Watanabe H, Minamino T. Similarities and differences of clinical characteristics between brugda syndrome and early repolarization syndrome. *Journal of Arrhythmia* 29: 134-137, 2013
70. Liu L, Hayashi K, Kaneda T, Ino H, Fujino N, Uchiyama K, Konno T, Tsuda T, Yamagishi M, Kawashiri MA, Ueda K, Higashikata T, Shuai W, Kupersmidt S, Higashida H, Yamagishi M: A novel mutation in the transmembrane nonpore region of the KCNH2 gene causes severe clinical manifestations of long QT syndrome. *Heart Rhythm* 10: 61-67, 2013
71. Kamakura S: Epidemiology of Brugada syndrome in Japan and rest of the world. *J Arrhythmia* 29: 52-55, 2013
72. Kamakura S: Two decades of progress in the understanding of Brugada syndrome. *J Arrhythmia* 29: 51, 2013
73. Hotta K, Kitamoto A, Kitamoto T, Mizusawa S, Teranishi H, So R, Matsuo T., Nakata Y, Hyogo H, Ochi H, Nakamura T, Kamohara S, Miyatake N, Kotani K, Itoh N, Mineo I, Wada J, Yoneda M, Nakajima A, Funahashi T, Miyazaki S, Tokunaga K, Masuzaki H, Ueno T, Chayama K, Hamaguchi K, Yamada K, Hanafusa T, Oikawa S, Sakata T, Tanaka K, Matsuzawa Y, Nakao K, Sekine A: Replication study of 15 recently published Loci for body fat distribution in the Japanese population. *J Atheroscler Thromb* 20: 336-350, 2013
74. 清水 涉: 5. 循環器系の疾患. 5.4 循環器疾患と遺伝子異常. 3) 遺伝性不整脈. (分担), 朝倉『内科学』(矢崎義雄総編集): p.424-428, 朝倉書店, 2013
75. Shimizu W: Editorial comment. Importance of clinical analysis in this era of new technology of molecular genetic screening. *J Am Coll Cardiol*



- 2014 (in press)
76. Shimizu W, Ackerman MJ: Chapter 50, Provocative (drug) testing in inherited arrhythmias. in Gussak I, Antzelevitch C, Wilde A, Powell B, Ackerman MJ, Shen WK (eds): Electrical Diseases of the Heart (Second edition): Genetics, Mechanisms, Treatment, Prevention, Part IV. Clinical rhythmology: Diagnostic methods and tools, p. -, Springer, Oxford, UK, 2014 (in press)
  77. Shimizu W: Chapter 40, Acquired form of Brugada syndrome. in Gussak I, Antzelevitch C, Wilde A, Powell B, Ackerman MJ, Shen WK (eds): Electrical Diseases of the Heart (Second edition): Genetics, Mechanisms, Treatment, Prevention, Part III. Secondary Hereditary and Acquired Cardiac Channelopathies, and Sudden Cardiac Death, p. -, Springer, UK, Oxford, 2014 (in press)
  78. Yoshinaga M, Kucho Y, Sarantuya J, Ninomiya Y, Horigome H, Ushinohama H, Shimizu W, Horie M: Genetic characteristics of children and adolescents with long-QT syndrome diagnosed by school-based electrocardiographic screening programs. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 7(1): 107-112, 2014
  79. 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 H, 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(3): 1058-1064, 2014
  80. Bando S, Soeki T, Matsuura T, Niki T, Ise T, Yamaguchi K, Taketani Y, Iwase T, Yamada H, Wakatsuki T, Akaike M, Aiba T, Shimizu W, Sata M: Congenital long QT syndrome with compound mutations in the KCNH2 gene. *Heart Vessels* 2014 (in press)
  81. Wu J, Naiki N, Ding WG, Ohno S, Kato K, Zang WJ, Delisle BP, Matsuura H, Horie M. A molecular mechanism for adrenergic-induced long QT Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2014 (in press)
  82. Lubitz SA, Lunetta KL, Lin H, Arking DE, Trompet S, Li G, Krijthe BP, Chasman DI, Barnard J, Kleber ME, Dörr M, Ozaki K, Smith AV, Müller M, Walter S, Agarwal SK, Bis JC, Brody JA, Chen LY, Everett BM, Ford I, Franco OH, Harris TB, Hofman A, Kääb S, Mahida S, Kathiresan S, Kubo M, Launer LJ, MacFarlane PW, Magnani JW, McKnight B, McManus DD, Peters A, Psaty BM, Rose LM, Rotter JJ, Silbernagel G, Smith JD, Sotoodehnia N, Stott DJ, Taylor K, Tomaschitz A, Tsunoda T, Uitterlinden AG, VanWagoner DR, Völker U, Völzke H, Murabito JM, Sinner MF, Gudnason V, Felix SB, März W, Chung M, Albert CM, Stricker BH, Tanaka T, Heckbert SR, Jukema JW, Alonso A, Benjamin EJ, Ellinor PT: Novel Genetic Markers Associate with Atrial Fibrillation Risk in Europeans and Japanese. *J Am Coll Cardiol* 2014 (in press)
  83. Nakagawa K, Nagase S, Morita H, Ito H. Left ventricular epicardial electrogram recordings in idiopathic ventricular fibrillation with inferior and lateral early repolarization. *Heart Rhythm* 2014 (in press)
  84. Kawashiri MA, Hayashi K, Konno T, Fujino N, Ino H, Yamagishi M: Current perspectives in genetic cardiovascular disorders: from basic to

clinical aspects. Heart Vessels. 2014 (in press)

85. 清水 渉: QT延長症候群 (分担), 『今日の治療指針』2014年版 (山口 徹、北原光夫、福井次矢編集): p.374-375, 医学書院, 2014
  86. 清水 渉: X 不整脈. 11. QT延長症候群. (分担), 循環器疾患最新の治療2014-2015 (堀 正二、永井良三編集): p. 305-308, 南江堂, 2014
2. 学会発表
1. Shimizu W: Relation to Brugada Syndrome. Joint symposium 2, J wave syndrome: From cell to bedside. Heart Rhythm Society 2012. Boston, USA. 2012.5. 10.
  2. Shimizu W: ECG Diagnosis and Risk Stratification of Brugada Syndrome. THU-201DE-3-2: Inherited Arrhythmias. 5th Asia-Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session 2012, Taipei, 2012. 10. 4.
  3. Shimizu W: Risk Stratification and ICD Implant in Patients with Long QT Syndrome. Session II: Dilemmas in prevention of Sudden Death. XV International Symposium on Progress in Clinical Pacing. EURO-JAPAN ARRHYTHMIA FORUM (EJAF), Rome, 2012. 12. 6.
  4. 清水 渉: QT延長症候群の臨床研究における最近のトピックス. シンポジウム「ここまで進んだQT延長症候群の診断と治療」第29回日本心電学会学術集会 (千葉), 2012. 10.13.
  5. 清水 渉: 遺伝性不整脈の遺伝医学. 基本講座「いまさら聞けない遺伝医学」日本人類遺伝学会 第57回大会 (東京), 2012. 10.25.
  6. 清水 渉: アミオダロンを知る. 教育セミナー 5. 第40回日本救急医学会総会・学術集会 (京都), 2012. 11.13.
  7. Shimizu W: Genetic Mutation of Brugada Syndrome. In relation to Early Repolarization Syndrome. HRS-JHRS Joint Session. Revisit of Brugada Syndrome: From Basic Mechanism to Catheter Ablation. Heart Rhythm Society 2013. Denver, USA. 2013. 5. 9.
  8. Shimizu W: Recommendations on the Diagnosis and Management of Brugada Syndrome. Special Session. The 2013 Expert Consensus Statement on the Diagnosis and Management of Inherited Arrhythmias. Heart Rhythm Society 2013. Denver, USA. 2013. 5. 10.
  9. Shimizu W: Let's discuss my most difficult clinical case. EHRA Europace 2013. Athens, Greece, 2013. 6. 23.
  10. Shimizu W: Brugada syndrome. Sudden Cardiac Death Session 2 Reduction of SCD in Inherited Cardiac Disorders. 6th APHRS CARDIO RHYTHM 2013, Hong Kong, China, 2013. 10. 4.
  11. Adler A, Olde Nordkamp L, Crotti L, Schwartz P, Castelletti S, Rudic B, Schimpf R, Veltmann C, Shimizu W, Antzelevitch C, Belhassen B, Tan H, Wide A, Viskin S: Empiric quinidine for asymptomatic Brugada syndrome-preliminary result of an international registry. The Heart Rhythm Society's 34th Annual Scientific Sessions 2013, Denver, Colorado, USA, 2013.5.8.
  12. Sumitomo N, Shimizu W, Aragaki Y, Horigome H, Aonuma K, Sakurada H, Watanabe H, Nishizaki M, Kamakura S, Hiraoka M: Advancement of treatment in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia –multicenter study in Japan. The Heart Rhythm Society's 34th Annual Scientific Sessions 2013, Denver, Colorado, USA, 2013.5.8.
  13. Funasako M, Nakajima I, Miyamoto K, Yamada Y, Okamura H, Noda T, Satomi K, Aiba T, Kamakura

- S, Anzai T, Isihara M, Yasuda S, Ogawa H, Miyamoto Y, Shimizu W: Diagnostic value of mexiletine infusion test for detecting type3 congenital long QT syndrome (LQT3). The Heart Rhythm Society's 34th Annual Scientific Sessions 2013, Denver, Colorado, USA, 2013.5.8.
14. Kawakami H, Aiba T, Okayama H, Kazatani Y, Nakajima I, Miyamoto K, Yamada Y, Okamura H, Noda T, Satomi K, Kamakura S, Makita N, Shimizu W: Variable expressivity of phenotype in the V1764FSX1786 mutation of cardiac sodium channel SCN5A. The Heart Rhythm Society's 34th Annual Scientific Sessions 2013, Denver, Colorado, USA, 2013.5.8.
  15. Ohno S, Hasegawa K, Makiyama T, Doi S, Horie M: Different regulation of IKs channels by two KCNE 1 C-terminus variants predicts the QTc response to the exercise stress. The Heart Rhythm Society's 34th Annual Scientific Sessions 2013, Denver, USA. 2013. 5. 8-11.
  16. Horigome H, Kato Y, Yoshinaga M, Sumitomo N, Ushinohama H, Iwamoto M, Takahashi K, Shiono J, Tauchi N, Izumida N, Nagashima M: A nationwide questionnaire survey on clinical characteristics and genetic background of congenital long-QT syndrome diagnosed in fetal and neonatal life. The Heart Rhythm Society's 34th Annual Scientific Sessions 2013, Denver, USA. 2013. 5. 10.
  17. Morita H, Wada T, Miyaji K, Nakagawa K, Tanaka M, Nishii N, Nagase S, Nakamura K, Kusano K, Ito H: Fever not only unmasks Brugada-type ECG but also exaggerates depolarization abnormality. The Heart Rhythm Society's 34th Annual Scientific Sessions 2013, Denver, USA. 2013. 5. 9.
  18. Ohno S, Omura M, Kawamura M, Kimura H, Itoh H, Makiyama T, Ushinohama H, Makita N, Horie M: Exon-3 deletion of RyR2 encoding cardiac ryanodine receptor related to left ventricular non-compaction (LVNC) with ventricular arrhythmia and bradycardia. EHRA Europace 2013. Athens, Greece. 2013.6. 23-26.
  19. Ohno S, Fukuyama M, Itoh H, Makiyama T, Horie M: Copy number variation in KCNQ1 gene were frequently identified in the pediatric patients of long QT syndrome and caused exercise related QT prolongation. ESC Congress 2013. Amsterdam, The Netherlands. 2013. 8. 31-9. 4.
  20. Yoshinaga M, Kucho Y, Sarantuya J, Ninomiya Y, Horigome H, Ushinohama H, Shimizu W: Genetic characteristics of children and adolescents with long QT syndrome diagnosed by school-based electrocardiographic screening programs. ESC Congress 2013, Amsterdam, The Netherlands. 2013. 9. 1.
  21. Horie M: Genetic Testing in ARVC. Genetic and Inherited Syndrome 1-Update on Clinical Applications of Genetic Testing. 6th APHRS & CardioRhythm 2013. Hong Kong, China. 2013. 10. 3-6.
  22. Kamakura T, Ishibashi K, Nakajima I, Miyamoto K, Yamada Y, Okamura H, Noda T, Satomi K, Aiba T, Shimizu W, Takaki H, Anzai T, Isihara M, Yasuda S, Ogawa H, Kamakura S, Kusano K: Clinical aspects and prognosis of elderly patients with Brugada syndrome. American Heart Association (AHA), Dallas, Texas, USA, 2013 11.20
  23. Iwakami N, Aiba T, Kamakura S, Takaki H, Ishibashi K, Nakajima I, Yamada Y, Miyamoto K, Okamura H, Noda T, Satomi K, Kusano K,

- Shimizu W, Sugimachi M: Noninvasive evaluation of benign and malignant early repolarization with a new concept of late potentials in the high resolution magnetocardiography. American Heart Association (AHA), Dallas, Texas, USA, 2013 11.19
24. Hasegawa K, Watanabe H, Ohno S, Itoh H, Makiyama T, Ashihara T, Hayashi H, Horie M: The High Prevalence of Early Repolarization in Genotyped Long QT Syndrome. American Heart Association (AHA), Dallas, Texas, USA, 2013.11.16-20
25. Yoshinaga M. ECG screening program for prevention of sudden cardiac death: Benefits, Risks, and Costs. The Japanese experience. American Heart Association (AHA), Dallas, Texas, USA, 2013. 11. 20.
26. Ayusawa M, Sumitomo N: Risk index of sudden death by long QT syndrome and Wolff-Parkinson-White syndrome in school, Resuscitation Science Symposium 2013, American Heart Association (AHA), Dallas, Texas, USA, 2013. 11. 17.
27. Sasaki K, Makiyama T: Modeling catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia using human induced pluripotent stem cells: A promising tool for drug discovery. American Heart Association (AHA), Dallas, Texas, USA, 2013. 11. 16-20.
28. Haayshi K, Fujino N, Konno T, Tsuda T, Imi (Hashida) Y, Saito T, Ohta K, Ino, H, Kawashiri M, Yamagishi M: Impact of new LQTS diagnostic criteria on detection of long QT syndrome with carrying gene mutations. American Heart Association (AHA), Dallas, Texas, USA, 2013. 11. 16-20.
29. Nakano Y: Nonsynonymous polymorphism in Semaphorin 3A as a risk factor for human unexplained cardiac arrest with documented ventricular fibrillation. American Heart Association (AHA), Dallas, Texas, USA, 2013.11. 18.
30. 清水 渉: Genotype-Phenotype Correlation in Inherited Cardiac Arrhythmias from Japanese Multicenter Registry of Congenital Long QT Syndrome and Brugada Syndrome. Meet the Expert 2 「ゲノム研究最前線：循環器領域でのオーダーメイド医療は可能か?」第77回日本循環器学会学術集会（横浜），2013. 3. 15. Circulation Journal 77 (Suppl I), 2013.
31. 清水 渉: Drug-Induced Lethal Ventricular Tachyarrhythmias – Acquired Form of Congenital Long QT Syndrome and Brugada Syndrome. Morning Lecture 08 「薬剤性不整脈の診断と対処」第77回日本循環器学会学術集会（横浜），2013. 3. 16. Circulation Journal 77 (Suppl I), 2013.
32. 清水 渉: Role of Provocative Testing in Inherited Cardiac Arrhythmia Syndromes - Congenital Long QT Syndrome and Brugada Syndrome -. Meet the Expert 12 「非侵襲的検査による心臓突然死予測」第77回日本循環器学会学術集会（横浜），2013. 3. 15. Circulation Journal 77 (Suppl I), 2013.
33. 清水 渉: 心房細動治療としてのβ遮断薬療法 循環器疾患治療におけるβ遮断薬の位置づけ ファイアーサイド: 第61回日本心臓病学会学術集会（熊本）2013. 9. 21
34. 清水 渉: 遺伝性不整脈の遺伝子検査の進歩 循環器領域における遺伝子検査と看護 日本循環器学会共催セッション: 第10回日本循環器看護学会学術集会（東京）2013. 9. 29
35. 清水 渉: 心房細動治療としてのβ遮断薬療法

- ランチョンセミナー 第30回日本心電学会学術集会 (青森), 2013. 10.11.
36. 清水 渉: 心房細動治療における抗凝固療法-抗凝固薬の使い分け- ランチョンセミナー 第50回記念日本臨床生理学会総会 (東京) 2013. 11.9.
37. Hasegawa K, Ohno S, Itoh H, Hattori T, Makiyama T, Toyoda F, Ding WG, Chinushi M, Matsuura H, Horie M: A Novel KCNQ1 missense mutation identified in a patient with juvenile-onset atrial fibrillation causes constitutive open IKs channel. 第77回日本循環器学会学術集会 (横浜) 2013.3.15-17.
38. Horie M, Ohno S, Itoh H, Hayashi H, Kimura H, Hattori T, Kawamura M, Naiki N, Dochi K, Hasegawa K, Makiyama T: Genetic and acquired background of fatal arrhythmias. 第77回日本循環器学会学術集会 (横浜) 2013.3.15-17.
39. Wang Q, Ohno S, Miyamoto A, Itoh H, Ding WG, Wu Jie, Kimura H, Makiyama T, Matsuura H, Horie M: Gain of function in IKr channels caused by three novel KCNH2 mutations which were identified in patients with Brugada-like ECG. 第77回日本循環器学会学術集会 (横浜) 2013.3.15-17.
40. Kato K, Makiyama T, Kimura H, Naiki N, Itoh H, Ohno S, Horie M: Sick sinus syndrome prevalence in Japanese sodium channelopathy. 第77回日本循環器学会学術集会 (横浜) 2013.3.15-17.
41. Sekiguchi Y, Takagi M, Aihara N, Yokoyama Y, Aonuma K, Hiraoka M: New mechanism of ventricular arrhythmias in the patients with idiopathic ventricular fibrillation; from the J-IVFS database. 第77回日本循環器学会学術集会(横浜), 2013. 3. 15.
42. Kaneshiro T, Kato Y, Sekiguchi Y, Tada H, Nogami A, Goya M, Takagi M, Horigome H, Aonuma K: Prognostic effects of catheter ablation targeting the triggering arrhythmia in inherited catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia and Brugada syndrome. 第77回日本循環器学会学術集会(横浜), 2013. 3. 15.
43. 蒔田直昌. 第18回日本小児心電学会特別講演 「致死性不整脈の遺伝子基盤に関する新展開」 (宮崎) 2013. 11. 30
44. 福田恵一 . 山田和生招聘講演: iPS細胞およびGWAS研究から見えてくる遺伝性QT延長症候群を巡る諸問題の現状と将来展望 .第30回日本心電学会学術集会. (弘前) 2013. 10. 11.
45. 吉永正夫、九町木綿、牛ノ濱大也、堀米仁志、清水 渉、堀江 稔 .学校心臓検診で抽出されたQT延長症候群患児の遺伝学的特徴 . 第61回日本心臓病学会学術集会 (熊本) 2013. 9. 22.
46. 吉永正夫、佐藤誠一、牛ノ濱大也、住友直方、堀米仁志、岩本眞理、田内宣生、長嶋正實 . 心臓検診で抽出されるQT延長症候群 (LQTS) 患児の症状出現予測に関する研究 .第30回日本心電学会学術集会 (弘前) 2013. 10. 12.
47. 加藤 愛章, 高橋 実穂, 林 立申, 中村 昭宏, 石川 伸行, 今川 和生, 野崎 良寛, 関口 幸夫, 青沼 和隆, 堀米 仁志: カテコラミン誘発多形性心室頻拍に対する非薬物治療. 第49回日本小児循環器学会総会・学術集会 (東京) 2013. 7. 11.
48. 二宮由美子、九町木綿、田中裕治、吉永正夫、岩本眞理、牛ノ濱大也、住友直方、堀米仁志、長嶋正實: 学校心臓検診で抽出されたQT延長症候群の遺伝学的特徴の検討、シンポジウムI Chanelopathyの管理-そのエビデンス、第49回日本小児循環器学会 (東京) 2013. 7. 12.

49. Harrell DT, Tominaga I, Abe K, Watabe T, Oginosawa Y, Okishige K, Abe H, Sumitomo N, Uno K, Takano M, Makita N: Clinical and genetic characteristics of short QT syndrome in Japan. 第77回日本循環器学会学術集会 (横浜), 2013. 3. 16.
50. 牛ノ濱大也、石川友一、中村 真、佐川浩一、石川央朗、住友直方: Catecholaminergic-induced VT(CPVT)に対する新しい薬物治療. 第49回日本小児循環器学会 (東京) 2013. 7. 12.
51. 小森暁子、住友直方、加藤雅崇、趙 麻未、渡辺拓史、大熊洋美、阿部百合子、市川理恵、福原淳示、松村昌治、神山 浩、鮎沢 衛、高橋昌里: 当院管理中のQT延長症候群の特徴、第30回日本心電学会 (青森) 2013. 10. 12.
52. 森田 宏. Back to the history -Importance of family history of sudden death in Brugada syndrome-. シンポジウム5 「New Insights: from Diagnosis to Treatment in Patients with Ventricular Fibrillation without Structural Heart Disease」第28回日本不整脈学会学術大会 (東京)、2013. 7.5.
53. Wada T, Morita H, Kubo M, Nakagawa J, Tanaka M, Nishii N, Nagase N, Nakamura K, Kono K, Kusano K, Ito H. The Investigation about the Indication of Implantable Cardioverter Defibrillator Implantation in Patients with Brugada Syndrome for Primary Prevention. シンポジウム7 「Novel Strategy: Dealing with Sudden Cardiac Death」. 第28回日本不整脈学会学術大会 (東京) 2013. 7. 6.
54. Morita H, Miyaji K, Take Y, Nakagawa K, Tanaka M, Nishii N, Nagase S, Kusano K, Ito H. Fever Not Only Unmasks Brugada-Type ECG but Also Exaggerates Depolarization Parameters. 第77回日本循環器学会学術集会 (横浜) 2013.3.17.
55. Tokioka K, Kusano K, Morita H, Miyoshi T, Nishii N, Hashimoto K, Nagase S, Nakamura K, Kohno K, Ito H. Depolarization and Repolarization Abnormalities are Independently Associated with Ventricular Fibrillation Episodes in Brugada Syndrome. 第77回日本循環器学会学術集会 (横浜) 2013. 3. 17.
56. 牧山 武: Disease Modeling in Human Induced Pluripotent Stem Cells -Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia-, 第77回日本循環器学会学術集会 (横浜) 3.15-17, 2013
57. 佐々木健一, 牧山 武: O Ca<sup>2+</sup> Imaging of cardiomyocytes differentiated from human induced pluripotent stem cells in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, 第77回日本循環器学会学術集会 (横浜) 3. 15-17, 2013
58. 佐々木健一, 牧山 武: One year assessment of ion channel gene expression in cardiomyocytes derived from human induced pluripotent stem cells, 第77回日本循環器学会学術集会 (横浜) 3. 15-17, 2013
59. Yimin W, 牧山 武: Identification of cardiomyocytes derived from human induced pluripotent stem cells using a cardiac specific lentiviral vector, 第77回日本循環器学会学術集会 (横浜) 3. 15-17, 2013
60. 牧山 武: iPS細胞由来の不整脈疾患モデル心筋細胞. 学術委員会指定トピックス「iPS細胞の臨床応用—現状と展望—」第30回日本心電学会学術集会(弘前), 10. 11-13, 2013
61. 渡部 裕: Variants in SCN5A promoter and regulatory regions associated with various arrhythmias. 第77回日本循環器学会学術集会 (横浜) 2013. 3. 15.

62. 中野由紀子: 1141-3C>A Polymorphism is linked to H558R polymorphism: Genetic modulators of Brugada syndrome. 第77回日本循環器学会学術集会 (横浜) 2013. 3. 17.

なし

2. 実用新案登録  
なし

## G . 知的財産権の取得状況

3. その他  
なし

### 1. 特許取得

## 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
清水 渉	X 不整脈. 11. QT 延長症候群	堀 正二, 永 井良三	循環器疾患最新 の治療 2014-2015	南江堂	東京	2014	305-308
清水 渉	QT延長症候群	山口 徹, 北 原光夫, 福井 次矢	『今日の治療指 針』2014年版	医学書院	東京	2014	374-375
Shimizu W, Ackerman MJ	Chapter 50, Provocative (drug) testing in inherited arrhythmias.	Gussak I, Antzelevitch C, Wilde A, Powell B, Ackerman MJ, Shen WK	Electrical Diseases of the Heart (Second edition): Genetics, Mechanisms, Treatment, Prevention, Part IV. Clinical rhythmology: Diagnostic methods and tools	Springer	Oxford, UK	2014	in press
Shimizu W, Ackerman MJ	Chapter 50, Provocative (drug) testing in inherited arrhythmias.	Gussak I, Antzelevitch C, Wilde A, Powell B, Ackerman MJ, Shen WK	Electrical Diseases of the Heart (Second edition): Genetics, Mechanisms, Treatment, Prevention, Part IV. Clinical rhythmology: Diagnostic methods and tools	Springer	Oxford, UK	2014	in press
清水 渉	5. 循環器系の疾 患. 5.4 循環器疾 患と遺伝子異常. 3) 遺伝性不整脈	矢崎義雄総編 集	朝倉『内科学』	朝倉書店	東京	2013	424-428
清水 渉	23. 突然死の家 族歴.	山下武志	あなたも名医! ああ~どうする?! この不整脈 - ずばっと解決し ちゃいます	日本医事新 報社	東京	2012	113-117



清水 渉	13章 循環器疾患 12. 不整脈 5) 心臓突然死 (先天性QT延長症候群, Brugada症候群, カテコールアミン誘発性多形性心室頻拍を含む).	門脇 孝, 永井良三	内科学	西村書店	新潟	2012	663-665
清水 渉	巻頭トピックス7. 早期再分極とJ波症候群.	堀 正二, 永井良三	循環器疾患 最新の治療 2012-2013	医学書院	東京	2012	32-37
清水 渉	第5章 不整脈. QT延長症候群・QT短縮症候群	井上 博, 許俊鋭, 檜垣實男, 代田浩之, 筒井裕之	今日の循環器疾患治療指針 (第3版)	医学書院	東京	2012	228-232
清水 渉	第1章 心筋の電気生理. 14) 心室の活動電位の不均一性	井上 博, 村川祐二	不整脈学	南江堂	東京	2012	52-54
清水 渉	第13章 特発性心室頻拍と遺伝性の致死性心室頻拍. 5) 臨床像から見た先天性QT延長症候群	井上 博, 村川祐二	不整脈学	南江堂	東京	2012	496-499
清水 渉	VI-3. QT延長症候群・QT短縮症候群	池田隆徳, 山下武志	不整脈学概論 専門医になるためのエッセシャルブック	メジカルビュー社	東京	2012	376-383
堀江 稔	梗塞後不整脈	堀 正二, 永井良三	循環器疾患最新の治療 2014-2015	南江堂	東京	2014	77-81
堀江 稔	イオンチャンネル病としての心房細動	杉本恒明, 井上 博	不整脈2013	メディカルレビュー社	東京	2013	111-118
Hayashi H, Horie M	Prognostic value of P wave for developing atrial fibrillation.	Choi JI	Atrial Fibrillation - Basic Research and Clinical Applications	INTECH	Croatia	2012	189-198
Horie M	Pipette perfusion technique.	Okada Y	Patch Clamp Techniques: from Beginning to Advanced Protocol.	Springer	Germany	2012	219-228
堀江 稔	不整脈の遺伝子異常	井上 博, 村川裕二	不整脈学	南江堂	東京	2012	221-225

堀江 稔	遺伝子疾患としての心房細動	井上 博, 村川裕二	不整脈学	南江堂	東京	2012	405-409
堀江 稔	不整脈	藤田次郎, 大屋祐輔	Nuesing Mook 74 - 慢性疾患の急性増悪とその対応	株式会社学研マーケティング	東京	2012	44-53
青沼和隆	カテーテル・アブレーション	山口 徹, 北原三夫, 福井次矢	今日の治療指針	医学書院	東京	2013	331-33
関口幸夫, 青沼和隆	緊急を要する不整脈の処置	井上 博, 許俊悦, 檜垣寛男, 代田浩之, 筒井裕之	今日の循環器疾患治療指針	医学書院	東京	2013	85-88
蒔田直昌	遺伝性不整脈研究の黎明期とその後の急速な展開	日本心電学会30周年記念誌編集委員会	日本心電学会30年の軌跡	日本心電学会	東京	2013	154-157
Makita N	Phenotypic overlap of lethal arrhythmias associated with cardiac sodium mutations. Individual-specific or mutation-specific?	Ostadal B.	Genes and Cardiovascular Function	Springer	New York	2012	185-196
蒔田直昌	遺伝子とチャネルからみた先天性QT延長症候群	井上 博, 村川裕二	不整脈学	南江堂	東京	2012	491-495
萩原誠久	不整脈源性右室心筋症	井上 博, 許俊鋭, 檜垣寛男, 代田浩之, 筒井裕之	今日の循環器疾患治療指針 第3版	医学書院	東京	2013	618-620
藤田 淳, 福田恵一	【心不全の最前線】 治す 心不全とiPS細胞の展望	福田恵一	Heart View	メジカルビュー社	東京	2014	101-105
関 倫久, 福田恵一	循環器疾患における再生医療の展望 循環器領域での再生医療の実践にむけて	福田恵一	循環器Plus	メディカルトリビューン	東京	2013	10-12
黒田裕介, 福田恵一	【iPSの樹立とその応用病態解析】 心疾患と疾患特異的iPS細胞	中畑龍俊	Medical Science Digest	ニューサイエンス社	東京	2013	518-521

岩本眞理, 住友直方, 高橋英子, 長嶋正實, 茂呂修平, 吉永正夫	心臓病に対する学校生活管理指導表の活用	長嶋正實	心疾患児 学校生活管理指導のしおり 学校・学校医用 平成24年改訂	学校保健会	東京	2013	7-11
堀米仁志, 高橋一浩	先天性QT延長症候群3型	小黒正榮	小児内科	東京医学社	東京	2013	1107-1110
堀米仁志	不整脈QT延長症候群, QT短縮症候群	堀江康弘	小児科診療	診断と治療社	東京	2013	1779-1787
堀米仁志	QT延長症候群	『小児内科』 『小児外科』編集委員会共編	小児内科 Vol.44 2012年増刊号 小児疾患の診断治療基準 第4版	東京医学社	東京	2012	522-523
住友直方	WPW 症候群	大関武彦, 古川 漸, 横田俊一郎, 水口雅	Electrical Diseases of the Heart (Second edition)	医学書院	東京	2013	502-503
阿部百合子, 住友直方	小児期不整脈の問題点	井上 博, 許俊英, 檜垣實男, 代田浩之, 筒井裕之	今日の循環器疾患治療指針第3版	医学書院	東京	2013	264-268
住友直方	小児のPBLsとPALS, 小児の不整脈	笠貫 宏, 野々木宏, 高木 厚	心肺蘇生・心臓管救急ガイドブック, ガイドラインに基づく実践診療 ポケット判	南江堂	東京	2013	24-27 115-118
金丸 浩, 住友直方	就学・学校生活での注意事項	奥村 謙	ペースメーカー・ICD・CRT/CRT-D トラブルシューティングからメンタルケアまで	Medical View社	東京	2012	222-227
住友直方	カテコラミン誘発多形性心室頻拍 (CPVT)	井上 博, 村川裕二	不整脈学	南江堂	東京	2012	511-516
田中敏博	循環器疾患と遺伝子異常 虚血性心疾患	矢崎義雄	朝倉内科学 第10版	朝倉書店	東京	2013	420-421
田中敏博	ゲノム解析テクノロジー	清水 渉	最新医学 致死性不整脈診療の最前線	最新医学社	大阪	2013	1520-1524
Morita H, Zipes DP, Wu J	Experimental Mechanisms of Arrhythmias in Brugada Syndrome	Wu J, Wu J	Sudden Death: Causes, Risk Factors and Prevention	Nova Science Publishers, Inc	NY, US A	2013	39-59

牧山 武	イオンチャネル病のすべて. 各論. QT短縮症候群	堀江 稔	医学のあゆみ	南江堂	東京	2013	773-780
牧山 武	致死性不整脈診療の最前線. 致死性不整脈診療各論. 家族性徐脈症候群	清水 渉	最新医学68号7巻	最新医学社	東京	2013	1611-1618
鎌倉史郎	心室細動	井上 博, 許俊鋭, 檜垣實男, 代田浩之, 筒井裕之	今日の循環器疾患治療指針	医学書院	東京	2013	226-228
鎌倉史郎	Brugada症候群	井上 博, 許俊鋭, 檜垣實男, 代田浩之, 筒井裕之	今日の循環器疾患治療指針	医学書院	東京	2013	232-235
鎌倉史郎	心室細動	山口徹, 北原光夫, 福井次夫	今日の治療指針2012年版	医学書院	東京	2012	351-352
鎌倉史郎	早期再分極症候群	井上博, 村川祐二	不整脈学	南江堂	東京	2012	517-520
鎌倉史郎	J波症候群.	永井良三, 許俊鋭, 鄭忠和, 澤芳樹	循環器疾患の最新医療	先端医療技術研究所	東京	2012	126-128
相庭武司, 清水 渉	QT延長症候群: 遺伝子タイプ別の病態, 予後, 治療方法	堀江 稔	医学のあゆみ イオンチャネル病のすべて	医歯薬出版	東京	2013	766-772
相庭武司	後天性QT延長症候群	清水 渉	最新医学致死性不整脈診療の最前線	最新医学社	大阪	2013	68-76
関根章博	内分泌代謝疾患のゲノム, エピゲノム解析	中尾一和	最新内分泌代謝学	診断と治療社	東京	2013	67-71
宮内靖史, 清水 渉	植え込み型除細動器 (ICD・CRTD) の現状と問題点	小室一成 佐地勉 坂田隆造 赤坂隆史	Annual Review 循環器	中外医学社	東京	2014	186-193

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>Shimizu W</u>	Editorial comment. Importance of clinical analysis in this era of new technology of molecular genetic screening.	J Am Coll Cardiol		In press	2014
<u>Yoshinaga M</u> , <u>Kucho Y</u> , <u>Sarantuya J</u> , <u>Ninomiya Y</u> , <u>Horigome H</u> , <u>Ushinohama H</u> , <u>Shimizu W</u> , <u>Horie M</u>	Genetic characteristics of children and adolescents with long-QT syndrome diagnosed by school-based electrocardiographic screening programs.	Circ Arrhythm Electrophysiol	7	107-112	2014
<u>Kokunai Y</u> , <u>Nakata T</u> , <u>Furuta M</u> , <u>Sakata S</u> , <u>Kimura H</u> , <u>Aiba T</u> , <u>Yoshinaga M</u> , <u>Osaki Y</u> , <u>Nakamori M</u> , <u>Itoh H</u> , <u>Sato T</u> , <u>Kubota T</u> , <u>Kadota K</u> , <u>Shindo K</u> , <u>Mochizuki H</u> , <u>Shimizu W</u> , <u>Horie M</u> , <u>Okamura Y</u> , <u>Ohno K</u> , <u>Takahashi MP</u>	A Kir3.4 mutation causes Andersen-Tawil syndrome by an inhibitory effect on Kir2.1.	Neurology	82	1058-1064	2014
<u>Bando S</u> , <u>Soeki T</u> , <u>Matsuura T</u> , <u>Niki T</u> , <u>Ise T</u> , <u>Yamaguchi K</u> , <u>Taketani Y</u> , <u>Iwase T</u> , <u>Yamada H</u> , <u>Wakatsuki T</u> , <u>Akaike M</u> , <u>Aiba T</u> , <u>Shimizu W</u> , <u>Sata M</u>	Congenital long QT syndrome with compound mutations in the KCNH2 gene.	Heart Vessels		In press	2014
<u>Shimizu W</u>	Clinical features of Brugada syndrome.	J Arrhythmia	29	65-70	2013
<u>Shimizu W</u>	Update of diagnosis and management in inherited cardiac arrhythmias.	Circ J	77	2867-2872	2013
<u>Nakashima K</u> , <u>Kusakawa I</u> , <u>Yamamoto T</u> , <u>Hirabayashi S</u> , <u>Hosoya R</u> , <u>Shimizu W</u> , <u>Sumitomo N</u>	A left ventricular noncompaction in a patient with long QT syndrome caused by a KCNQ1 mutation: a case report.	Heart Vessels	28	126-129	2013
<u>Iguchi K</u> , <u>Noda T</u> , <u>Kamakura S</u> , <u>Shimizu W</u>	Beneficial effects of cilostazol in a patient with recurrent ventricular fibrillation associated with early repolarization syndrome.	Heart Rhythm	10	604-606	2013
<u>Watanabe H</u> , <u>Ohkubo K</u> , <u>Watanabe I</u> , <u>Matsuyama TA</u> , <u>Ishibashi-Ueda H</u> , <u>Yagihara N</u> , <u>Shimizu W</u> , <u>Horie M</u> , <u>Minamino T</u> , <u>Makita N</u>	SCN5A mutation associated with ventricular fibrillation, early repolarization, and concealed myocardial abnormalities.	Int J Cardiol	65	e21-e23	2013

Mathias A, Moss AJ, Lopes CM, Barshesht A, McNitt S, Zareba W, Robinson JL, Locati EH, Ackerman MJ, Benhorin J, Kaufman ES, Platonov PG, Qi M, <u>Shimizu W</u> , Towbin JA, Michael Vincent G, Wilde AA, Zhang L, Goldenberg I	Prognostic implications of mutation specific QTc standard deviation in congenital long QT syndrome.	Heart Rhythm	10	720-725	2013
Villafañe J, Atallah J, Gollob MH, Maury P, Wolpert C, Gebauer R, <u>Watanabe H</u> , <u>Horie M</u> , Anttonen O, Kannankeril P, Faulknier B, Bleiz J, <u>Makiyama T</u> , <u>Shimizu W</u> , Hamilton R, Young ML	Long-term follow-up of a pediatric cohort with short QT syndrome.	J Am Coll Cardiol	61	1183-1191	2013
Priori SG, Wilde AA, <u>Horie M</u> , Cho Y, Behr ER, Berul C, Blom N, Brugada J, Chiang CE, Huikuri H, Kannankeril P, Krahn A, Leenhardt A, Moss A, Schwartz PJ, <u>Shimizu W</u> , Tomaselli G, Tracy C	HRS/EHRA/APHRS Expert Consensus Statement on the Diagnosis and Management of Patients with Inherited Primary Arrhythmia Syndromes: Document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPCC in June 2013.	Heart Rhythm	10	1932-1963	2013
Priori SG, Wilde AA, <u>Horie M</u> , Cho Y, Behr ER, Berul C, Blom N, Brugada J, Chiang CE, Huikuri H, Kannankeril P, Krahn A, Leenhardt A, Moss A, Schwartz PJ, <u>Shimizu W</u> , Tomaselli G, Tracy C	Executive summary: HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes.	Europace	15	1389-1406	2013
Priori SG, Wilde AA, <u>Horie M</u> , Cho Y, Behr ER, Berul C, Blom N, Brugada J, Chiang CE, Huikuri H, Kannankeril P, Krahn A, Leenhardt A, Moss A, Schwartz PJ, <u>Shimizu W</u> , Tomaselli G, Tracy C	Executive summary: HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes	J Arrhythmia	E-pub	September 6, doi:10.1016/j.joa.2013.07.002	2013

<p>Bezzina CR, Barc J, Mizusawa Y, Remme CA, Gourraud JB, Simonet F, Verkerk AO, Schwartz PJ, Crotti L, Dagradi F, Guicheney P, Fressart V, Leenhardt A, Antzelevitch C, Bartkowiak S, Schulze-Bahr E, Zumhagen S, Behr ER, Bastiaenen R, Tfelt-Hansen J, Olesen MS, Käab S, Beckmann BM, Weeke P, <u>Watanabe H</u>, Endo N, Minamino T, <u>Horie M</u>, Ohno S, Hasegawa K, <u>Makita N</u>, Nogami A, <u>Shimizu W</u>, <u>Aiba T</u>, Froguel P, Balkau B, Lantieri O, Torchio M, Wiese C, Weber D, Wolswinkel R, Coronel R, Boukens BJ, Bézieau S, Charpentier E, Chatel S, Despres A, Gros F, Kyndt F, Lecointe S, Lindenbaum P, Portero V, Violleau J, Gessler M, Tan HL, Roden DM, Christoffels VM, Le Marec H, Wilde AA, Probst V, Schott JJ, Dina C, Redon R</p>	<p>Common variants at SCN5A-SCN10A and HEY2 are associated with Brugada syndrome, a rare disease with high risk of sudden cardiac death.</p>	<p>Nat Genet</p>	<p>45</p>	<p>1044-1049</p>	<p>2013</p>
<p>Duchatelet S, Crotti L, Peat RA, Denjoy I, Itoh H, Berthet M, Ohno S, Fressart V, Monti MC, Crocamo C, Pedrazzini M, Dagradi F, Vicentini A, Klug D, Brink PA, Goosen A, Swan H, Toivonen L, Lahtinen AM, Kontula K, <u>Shimizu W</u>, <u>Horie M</u>, George AL, Tréguët DA, Guicheney P, Schwartz PJ</p>	<p>Identification of a KCNQ1 Polymorphism Acting as a Protective Modifier against Arrhythmic Risk in Long QT Syndrome.</p>	<p>Circ Cardiovasc Genet</p>	<p>6</p>	<p>354-361</p>	<p>2013</p>

Kamakura T, Kawata H, Nakajima I, Yamada Y, Miyamoto K, Okamura H, Noda T, Satomi K, <u>Aiba T</u> , Takaki H, Aihara N, <u>Kamakura S</u> , Kimura T, <u>Shimizu W</u>	Significance of Non-Type 1 Anterior Early Repolarization in Patients with Inferolateral Early Repolarization Syndrome.	J Am Coll Cardiol	62	1610-1618	2013
Nakano Y, Chayama K, Ochi H, Toshishige M, Hayashida Y, Miki D, Hayes CN, Suzuki H, Tokuyama T, Oda N, Suenari K, Uchimura-Makita Y, Kajihara K, Sairaku A, Motoda C, Fujiwara M, Watanabe Y, Yoshida Y, Ohkubo K, Watanabe I, Nogami A, Hasegawa K, <u>Watanabe H</u> , Endo N, <u>Aiba T</u> , <u>Shimizu W</u> , Ohno S, <u>Horie M</u> , Arihiro K, Tashiro S, <u>Makita N</u> , Kihara Y	A nonsynonymous polymorphism in semaphorin 3A as a risk factor for human unexplained cardiac arrest with documented ventricular fibrillation.	PLoS Genet	9	e1003364	2013
Kawata H, <u>Morita H</u> , Yamada Y, Noda T, Satomi K, <u>Aiba T</u> , Isobe M, Nagase S, Nakamura K, Fukushima Kusano K, Ito H, <u>Kamakura S</u> , <u>Shimizu W</u>	Prognostic significance of early repolarization in inferolateral leads in Brugada patients with documented ventricular fibrillation: A novel risk factor for Brugada syndrome with ventricular fibrillation.	Heart Rhythm	10	1161-1168	2013
Kawakami H, <u>Aiba T</u> , Yamada T, Okayama H, Kazatani Y, Konishi K, Nakajima I, Miyamoto K, Yamada Y, Okamura H, Noda T, Satomi K, <u>Kamakura S</u> , <u>Makita N</u> , <u>Shimizu W</u>	Variable phenotype expression with a frameshift mutation of the cardiac sodium channel gene SCN5A.	J Arrhythmia	29	291-295	2013
<u>Yoshinaga M</u> , Ushinohama H, Sato S, Tauchi N, <u>Horigome H</u> , Takahashi H, <u>Sumitomo N</u> , Kucho Y, Shiraishi H, Nomura Y, <u>Shimizu W</u> , Nagashima M	Electrocardiographic screening of 1-month-old infants for identifying prolonged QT intervals.	Circ Arrhythm Electrophysiol	6	932-938	2013



Dochi K, <u>Watanabe H</u> , Kawamura M, Miyamoto A, Ozawa T, Nakazawa Y, Ashihara T, Ohno S, Hayashi H, Ito M, Sakazaki H, Kawata H, Ushinohama H, Kaszynski RH, Minamino T, <u>Sumitomo N</u> , <u>Shimizu W</u> , <u>Horie M</u>	Flecainide reduces ventricular arrhythmias via a mechanism that differs from that of $\beta$ -blockers in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia.	J Arrhythmia	29	255-260	2013
Kawata H, Noda T, Yamada Y, Okamura H, Satomi K, Aiba T, Takaki H, Aihara N, Isobe M, <u>Kamakura S</u> , <u>Shimizu W</u>	Effect of sodium-channel blockade on early repolarization in inferior/lateral leads in patients with idiopathic ventricular fibrillation and Brugada syndrome.	Heart Rhythm	9	77-83	2012
Makimoto H, <u>Kamakura S</u> , Aihara N, Noda T, Nakajima I, Yokoyama T, Doi A, Kawata H, Yamada Y, Okamura H, Satomi K, <u>Aiba T</u> , <u>Shimizu W</u>	Clinical impact of the number of extrastimuli in programmed electrical stimulation in patients with Brugada type 1 electrocardiogram.	Heart Rhythm	9	242-248	2012
Miyoshi T, Maeno Y, Sago H, Inamura N, Yasukohchi S, Kawataki M, <u>Horigome H</u> , Yoda H, Taketazu M, Shozu M, Nii M, Kato H, Hayashi S, Hagiwara A, Omoto A, <u>Shimizu W</u> , <u>Shiraishi I</u> , Sakaguchi H, Nishimura K, Ueda K, Katsuragi S, Ikeda T	Evaluation of transplacental treatment for fetal congenital bradyarrhythmia: A nationwide survey in Japan.	Circ J	76	469-476	2012
Nishimoto O, Matsuda M, Nakamoto K, Nishiyama H, Kuraoka K, Taniyama K, Tamura R, <u>Shimizu W</u> , Kawamoto T	Peripartum cardiomyopathy presenting with syncope due to Torsades de pointes: a case of long QT syndrome with a novel KCNH2 mutation.	Intern Med	51	461-464	2012

<u>Makita N</u> , Seki A, <u>Sumitomo N</u> , Chkourko H, Fukuhara S, <u>Watanabe H</u> , <u>Shimizu</u> <u>W</u> , Bezzina CR, Hasdemir C, Mugishima H, <u>Makiyama T</u> , Baruteau A, Baron E, <u>Horie M</u> , Hagiwara N, Wilde AA, Probst V, Le Marec H, Roden DM, Mochizuki N, Schott JJ, Delmar M	A Connexin 40 mutation associated with a malignant variant of progressive familial heart block type-1.	Circ Arrhythm Electrophysiol	5	163-172	2012
Costa J, Lopes CM, Barsheshet A, Moss AJ, Migdalovich D, Ouellet G, McNitt S, Polonsky S, Robinson JL, Zareba W, Ackerman MJ, Benhorin J, Kaufman ES, Platonov PG, <u>Shimizu W</u> , Towbin JA, Vincent GM, Wilde AA, Goldenberg I	Combined assessment of sex- and mutation-specific information for risk stratification in type 1 long QT syndrome.	Heart Rhythm	9	892-898	2012
Baranchuk A, Nguyen T, Ryu MH, Femenia F, Zareba W, Wilde AAM, <u>Shimizu W</u> , Brugada P, Pérez-Riera AR	Brugada phenocopy: new terminology and proposed classification.	Ann Noninvasive Electrocardiol	17	299-314	2012
Barsheshet A, Goldenberg I, O-Uchi J, Moss AJ, Christian Jons C, <u>Shimizu W</u> , Wilde AA, McNitt S, Peterson DR, Zareba W, Robinson JL, Ackerman MJ, Cypress M, Gray DA, Hofman N, Kanters JK, Kaufman ES, Platonov PG, Qi M, Towbin JA, Vincent GM, Lopes CM	Mutations in cytoplasmic loops of the KCNQ1 channel and the risk of life-threatening events. Implications for mutation-specific response to beta-blocker therapy in type-1 long QT syndrome.	Circulation	125	1988- 1996	2012
<u>Watanabe H</u> , Nogami A, Ohkubo K, Kawata H, Hayashi Y, Ishikawa T, <u>Makiyama T</u> , Nagao S, Yagihara N, Takehara N, Kawamura Y, Sato A, Okamura K, Hosaka Y, Sato M, Fukae S, Chinushi M, Oda H, Okabe M, Kimura A, Maemura K, Watanabe I, <u>Kamakura</u> <u>S</u> , <u>Horie M</u> , Aizawa Y, <u>Shimizu W</u> , <u>Makita N</u>	Clinical characteristics and risk of arrhythmia recurrences in patients with idiopathic ventricular fibrillation associated with early repolarization.	Int J Cardiol	159	238-240	2012

Takigawa M, Kawamura M, Noda T, Yamada Y, Miyamoto K, Okamura H, Satomi K, <u>Aiba T</u> , <u>Kamakura S</u> , Sakaguchi T, Mizusawa Y, Itoh H, <u>Horie M</u> , <u>Shimizu W</u>	Seasonal and circadian distributions of cardiac events in genotyped patients with congenital long QT syndrome.	Circ J	76	2112- 2118	2012
Egashira T, Yuasa S, Suzuki T, Aizawa Y, Yamakawa H, Matsuhashi T, Ohno Y, Tohyama S, Okata S, Seki T, Kuroda Y, Yae K, Hashimoto H, Tanaka T, Hattori F, Sato T, Miyoshi S, Takatsuki S, Murata M, Kurokawa J, Furukawa T, <u>Makita N</u> , <u>Aiba T</u> , <u>Shimizu W</u> , <u>Horie M</u> , Kamiya K, Kodama I, Ogawa S, <u>Fukuda K</u>	Disease characterization using LQTS-specific induced pluripotent stem cells.	Cardiovasc Res	95	419-429	2012
Wu J, Naiki N, Ding WG, Ohno S, Kato K, Zang WJ, Delisle BP, Matsuura H, <u>Horie M</u>	A molecular mechanism for adrenergic-induced long QT Syndrome.	J Am Coll Cardiol		In press	2014
Kato K, <u>Makiyama T</u> , Wu J, DingW-G, Kimura H, Nauki N, Ohno S, Itoh H, Nakanishi T, Matsuura H, <u>Horie M</u>	Cardiac channelopathies associated with infantile fatal ventricular arrhythmias, from the cradle to the bench.	J Cardiovasc Electrophysiol	25	66-73	2014
Bartos DC, Giudicessi JR, Tester DJ, Ackerman MJ, Ohno S, <u>Horie M</u> , Gollob MH, Burgess DE, Delisle BP	A KCNQ1 Mutation Contributes to the Concealed Type 1 Long QT Phenotype by Limiting the Kv7.1 Channel Conformational Changes Associated with PKA Phosphorylation.	Heart Rhythm	11	459-68	2014
Araki A, Katsuno M, Suzuki K, Banno H, Suga N, Hashizume A, Mano T, Hijikata Y, Nakatsuji H, <u>Watanabe H</u> , <u>Makiyama T</u> , Ohno S, Fukuyama M, Morimoto S, <u>Horie M</u> , Sobue G	Brugada syndrome in spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA).	Neurology		In press	2014
Hasegawa K, Ohno S, Ashihara T, Itoh H, Ding WG, Toyoda F, <u>Makiyama T</u> , Aoki H, Nakamura Y, Delisle BP, Matsuura H, <u>Horie M</u>	A novel KCNQ1 missense mutation identified in a patient with juvenile-onset atrial fibrillation causes constitutively open IKs channels.	Heart Rhythm	11	67-75	2014

Zhou J, Ding WG, <u>Makiyama T</u> , Miyamoto A, Matsumoto Y, Kimura H, Tarutani Y, Zhao J, Wu J, Zang WJ, Matsuura H, <u>Horie M</u>	A Novel HCN4 Mutation, G1097W, is associated with atrioventricular block.	Circ J		In press	2014
Sakata S, Kurata Y, Li P, Notsu T, Morikawa K, Miake J, Higaki K, Yamamoto Y, Yoshida A, Shirayoshi Y, Yamamoto K, <u>Horie M</u> , Ninomiya H, Kanzaki S, Hisatome I	Instability of KCNE1-D85N that causes long QT syndrome: stabilization by verapamil.	PACE		In press	2014
Wang Q, Ohno S, Ding WG, Fukuyama M, Miyamoto A, Itoh H, Makiyama T, Wu J, Bai J, Hasegawa K, Shinohara T, Takahashi N, Shimizu A, Matsuura H, <u>Horie M</u>	Gain-of-Function KCNH2 Mutations in Patients with Brugada Syndrome.	J Cardiovasc Electrophysiol		In press	2014
Hasegawa K, Ohno S, Kimura H, Itoh H, <u>Makiyama T</u> , Yoshida Y, <u>Horie M</u>	Mosaic KCNJ2 Mutation in Andersen-Tawil syndrome: Targeted DeepSequencing is Useful for the Detection of Mosaicism.	Clinical Genetics		In press	2014
Smith JL, Reloj AR, Nataraj PS, Bartos DC, Schroder EA, Moss AJ, Ohno S, <u>Horie M</u> , Anderson CL, January CT, Delisle BP	Pharmacological Correction of Long QT-linked Mutations in KCNH2 (hERG) Increases the Trafficking of Kv11.1 Channels Stored in the Transitional ER.	Am J Physiol -Cell Physiol	305	C919-30	2013
Wang Q, Ohno S, Kato K, Fukuyama M, <u>Makiyama T</u> , Kimura H, Naiki N, Kawamura M, Hayashi H, <u>Horie M</u>	Genetic Screening of KCNJ8 in Japanese Patients with J-wave Syndromes or Idiopathic Ventricular Fibrillation.	J Arrhythmia	29	261-264	2013
<u>Horie M</u> , Ohno S	Genetic basis of Brugada syndrome.	J Arrhythmia	29	71-76	2013
Hayashi H, Murakami Y, <u>Horie M</u>	Pitfall of the meta-analysis regarding early repolarization pattern.	J Am Coll Cardiol	62	86	2013
Lin L, <u>Horigome H</u> , Nishigami N, Ohno S, <u>Horie M</u> , Sumazaki R	Drug-induced QT-interval prolongation and recurrent torsade de pointes in a child with heterotaxy syndrome and KCNE1 D85N polymorphism.	J Electrocardiol	45	770-773	2012

Miyamoto A, Hayashi H, Yoshino T, Kawaguchi T, Taniguchi A, Ito H, Sugimoto Y, Ito M, <u>Makiyama T</u> , Xue JQ, Murakami Y, <u>Horie M</u>	Clinical and electrocardiographic characteristics of patients with short QT interval in a large hospital-based population.	Heart Rhythm	9	66-74	2012
Hattori T, <u>Makiyama T</u> , Akao M, Ehara E, Ohno S, Iguchi M, Nishio Y, Sasaki K, Itoh H, Yokode M, Kita T, <u>Horie M</u> , Kimura T	A novel gain-of-function KCNJ2 mutation associated with short QT syndrome impairs inward rectification of Kir2.1 currents.	Cardiovasc Res.	93	666-673	2012
Wu J, Ding WG, Matsuura H, <u>Horie M</u>	Regulatory mechanisms underlying the modulation of GIRK1/GIRK4 heteromeric channels by P2Y receptors.	Pflugers Arch.	463	625-633	2012
Aizawa Y, Sato A, <u>Watanabe H</u> , Chinushi M, Furushima H, <u>Horie M</u> , Kaneko Y, Imaizumi T, Okubo K, Watanabe I, Shinozaki T, Aizawa Y, Fukuda, Joo K, Haissaguerre M	Dynamicity of the J wave in idiopathic ventricular fibrillation with a special reference to pause-dependent augmentation of the J wave.	J Am Coll Cardiol	59	1948-1953	2012
Okayasu H, Ozeki Y, Fujii K, Takano Y, Saeki Y, Hori H, <u>Horie M</u> , Higuchi T, Kunugi H, Shimoda K	Pharmaco-therapeutic determinants for QTc interval prolongation in Japanese patients with mood disorder.	Pharmacopsychiatry	45	279-283	2012
Kinoshita T, Asai T, Suzuki T, Matsubayashi K, <u>Horie M</u>	Time course and prognostic implications of QT interval in patients with coronary artery disease undergoing coronary bypass surgery.	J Cardiovasc Electrophysiol	23	645-649	2012
<u>Watanabe H</u> , Nogami A, Ohkubo K, Kawata H, Hayashi Y, Ishikawa T, <u>Makiyama T</u> , Nagao S, Yagihara N, Takehara N, Kawamura Y, Sato A, Okamura K, Hosaka Y, Sato M, Fukae S, Chinushi M, Oda H, Okabe M, Kimura A, Maemura K, Watanabe I, <u>Kamakura S</u> , <u>Horie M</u> , Aizawa Y, <u>Shimizu W</u> , <u>Makita N</u>	Electrocardiographic Characteristics and SCN5A Mutations in Idiopathic Ventricular Fibrillation Associated With Early Repolarization".	Circ Arrhythm Electrophysiol	4	874-881	2012

Kimura H, Zhou J, Kawamura M, Itoh H, Mizusawa Y, Ding WG, Wu J, Ohno S, <u>Makiyama T</u> , Miyamoto A, Naiki N, Wang Q, Xie Y, Suzuki T, Tateno S, Nakamura Y, Zang WJ, Ito M, Matsuura H, <u>Horie M</u>	Phenotype Variability in Patients Carrying KCNJ2 Mutations.	Circ Cardiovasc Genet.	5	344-353	2012
Nakajima T, Wu J, Kaneko Y, Ashihara T, Ohno S, Irie T, Ding WG, Matsuura H, Kurabayashi M, <u>Horie M</u>	KCNE3 T4A as a genetic background of Brugada-pattern electrocardiogram.	Circ J	76	2763-2772	2012
Kawaguchi T, Hayashi H, Miyamoto A, Yoshino T, Taniguchi A, Naiki N, Sugimoto Y, Ito M, Xue JQ, Murakami Y, <u>Horie M</u>	Prognostic implications of progressive cardiac conduction disease.	Circ J	77	60-67	2013
Murakoshi N, <u>Aonuma K</u>	Epidemiology of arrhythmias and sudden cardiac death in Asia.	Circ J	77	2419- 2431	2013
Hiraoka M, Takagi M, Yokoyama Y, Sekiguchi Y, Aihara N, <u>Aonuma K</u> : Japan Idiopathic Ventricular Fibrillation Study Investigators	Prognosis and risk stratification of young adultswith Brugada syndrome.	J Electrocardiol	6	279-283	2013
Sekiguchi Y, <u>Aonuma K</u> , Takagi M, Aihara N, Yokoyama Y, Hiraoka M: Japan Idiopathic Ventricular Fibrillation Study Investigators	New clinical and electrocardiographic classification in patients with idiopathic ventricular fibrillation.	J Cardiovasc Electrophysiol	24	902-908	2013
Doki K, Homma M, Kuga K, <u>Aonuma K</u> , Kohda Y	SCN5A promoter haplotype affects the therapeutic range for serum flecainide concentration inAsian patients.	Pharmacogenet Genomics	23	349-354	2013
Kawamura M, Ohno S, Naiki N, Nagaoka I, Dochi K, Wang Q, Hasegawa K, Kimura H, Miyamoto A, Mizusawa Y, Itoh H, <u>Makiyama T</u> , <u>Sumitomo N</u> , Ushinohama H, Oyama K, Murakoshi N, <u>Aonuma K</u> , <u>Horigome H</u> , Honda T, <u>Yoshinaga M</u> , Ito M, <u>Horie M</u>	Genetic background of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in Japan.	Circ J	77	1705-1713	2013

Takagi M, <u>Aonuma K</u> , Sekiguchi Y, Yokoyama Y, Aihara N, Hiraoka M; Japan Idiopathic Ventricular Fibrillation Study (J-IVFS) Investigators	The prognostic value of early repolarization (J wave) and ST-segment morphology after J wave in Brugada syndrome: multicenter study in Japan.	Heart Rhythm	10	533-539	2013
Murakoshi N, <u>Aonuma K</u>	Epidemiology of arrhythmias and sudden cardiac death in Asia.	Circ J	77	2419-2431	2013
JCS Joint Working Group	Guidelines for clinical cardiac electrophysiologic studies (JCS 2011)	Circ J	77	497-518	2013
Kaneshiro T, Naruse Y, Nogami A, Tada H, Yoshida K, Sekiguchi Y, Murakoshi N, Kato Y, <u>Horigome H</u> , Kawamura M, <u>Horie M</u> , <u>Aonuma K</u>	Successful catheter ablation of bidirectional ventricular premature contractions triggering ventricular fibrillation in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia with RyR2 mutation.	Circ Arrhythm Electrophysiol	5	e14-e17	2012
Naruse Y, Tada H, Harimura Y, Hayashi M, Noguchi Y, Sato A, Yoshida K, Sekiguchi Y, <u>Aonuma K</u>	Early repolarization is an independent predictor of occurrences of ventricular fibrillation in the very early phase of acute myocardial infarction	Circ Arrhythm Electrophysiol	5	506-513	2012
Abe K, Machida T, <u>Sumitomo N</u> , Yamamoto H, Ohkubo K, Watanabe I, <u>Makiyama T</u> , Fukae S, Kohno M, Harrell DT, Ishikawa T, Tsuji Y, Nogami A, Watabe T, Oginosawa Y, Abe H, Maemura K, Motomura H, <u>Makita N</u>	Sodium channelopathy underlying familial sick sinus syndrome with early onset and predominantly male characteristics.	Circ Arrhythm Electrophysiol		In revision	2014

<u>Makita N</u> , Yagihara N, Crotti L, Johnson CN, Beckmann BM, Shigemizu D, Lichtner P, Ishikawa T, <u>Aiba T</u> , Homfray T, Behr ER, Klug D, Denjoy I, Mastantuono E, Theisen D, Tsunoda T, Satake W, Toda T, Nakagawa H, Tsuji Y, Tsuchiya T, Yamamoto H, <u>Miyamoto Y</u> , Endo N, Kimura A, Ozaki K, Motomura H, Suda K, Tanaka T, Schwartz PJ, Meitinger T, Käb S, Guicheney P, Bhuiyan ZA, <u>Shimizu W</u> , <u>Watanabe H</u> , Chazin WJ, George, AL Jr	Novel calmodulin (CALM2) mutations associated with congenital arrhythmia susceptibility.	Circ Cardiovasc Genet		In press	2014
Ohno S, Omura M, Kawamura M, Kimura H, Itoh H, <u>Makiyama T</u> , Ushinohama H, <u>Makita N</u> , Horie M	Exon 3 deletion of RYR2 encoding cardiac ryanodine receptor is associated with left ventricular non-compaction.	Europace		In press	2014
Yoshida M, Ando S, Chishaki A, <u>Makita N</u> , Hasegawa Y, Narita S, Momii H, Kadokami T	Normal dose of pilsicainide showed marked negative inotropic effects in a patient who had no underlying heart disease.	J Arrhythmia		In press	2014
Abe Y, <u>Sumitomo N</u> , Okuma H, Nakamura T, Fukuhara J, Ichikawa R, Matsumura M, Miyashita M, Kamiyama H, Ayusawa M, Watanabe M, Joo K, <u>Makita N</u> , <u>Horie M</u>	Successful control of life-threatening polymorphic ventricular tachycardia by radiofrequency catheter ablation in an infant.	Heart Vessels		In press	2014
<u>Makita N</u>	Paradigm shifts in the genetics of inherited arrhythmias: Using next-generation sequencing technologies to uncover hidden etiologies.	J Arrhythmia	29	305-307	2013
Ishikawa T, Takahashi N, Ohno S, Sakurada H, Nakamura K, Ono YK, Park JE, <u>Makiyama T</u> , <u>Horie M</u> , Arimura T, <u>Makita N</u> , Kimura A	Novel SCN3B mutation associated with Brugada syndrome affects intracellular trafficking and function of Nav1.5.	Circ J	77	959-967	2013
<u>蒔田直昌</u>	心臓伝導障害の遺伝子基盤	不整脈 2013		12-22	2013



蒔田直昌	【致死性不整脈診療の最前線】 致死性不整脈診療 遺伝性心臓 伝導障害	最新医学	68	1588-1596	2013
蒔田直昌	【イオンチャネル病のすべて】 進行性心臓伝導障害	医学のあゆみ	245	802-809	2013
蒔田直昌	難治性不整脈の遺伝子解析	循環器専門医	21	3-8	2013
Watanabe H, Makita N, Tanabe N, Watanabe T, Aizawa Y	Electrocardiographic abnormalities and risk of complete atrioventricular block.	Int J Cardiol	155	462-464	2012
Watanabe H, Nogami A, Ohkubo K, Kawata H, Hayashi Y, Ishikawa T, <u>Makiyama</u> T, Nagao S, Yagihara N, Takehara N, Kawamura Y, Sato A, Okamura K, Hosaka Y, Sato M, Fukae S, Chinushi M, Oda H, Okabe M, Kimura A, Maemura K, Watanabe I, <u>Kamakura S</u> , <u>Horie</u> <u>M</u> , Aizawa Y, <u>Shimizu</u> <u>W</u> , Makita N	Response to Letter Regarding Article, "Electrocardiographic Characteristics and SCN5A Mutations in Idiopathic Ventricular Fibrillation Associated With Early Repolarization"	Circ Arrhythm Electrophysiol	5	e60-e61	2012
Delmar M, <u>Makita N</u>	Cardiac Connexins, Mutations and Arrhythmias	Curr Opin Cardiol	27	236-241	2012
Ishikawa T, Sato A, Marcou, C. A, Tester, D. J, Ackerman, M. J, Crotti L, Schwartz, P. J, On, Y. K, Park, J. E, Nakamura K, Hiraoka M, Nakazawa K, Sakurada H, Arimura T, <u>Makita N</u> , Kimura A	A Novel Disease Gene for Brugada Syndrome: Sarcolemmal Membrane-Associated Protein Gene Mutations Impair Intracellular Trafficking of hNav1.5.	Circ Arrhythm Electrophysiol	5	1098-107	2012
Shimada T, Ohkubo K, Abe K, Watanabe I, <u>Makita N</u>	A novel 5' splice site mutation of SCN5A associated with Brugada syndrome resulting in multiple cryptic transcripts	Int J Cardiol	158	441-443	2012
蒔田 直昌	特発性心室細動とJ波症候群の遺 伝子診断	CIRCULATION Up-to-Date	7	20-25	2012
蒔田 直昌	早期再分極とJ波症候群: オーバ ービュー	心臓	44	1226-1231	2012
Nakajima T, Kimura F, Kajimoto K, Kasanuki H, <u>Hagiwara N</u>	Utility of ECG-gated MDCT to differentiate patients with ARVC/D from patients with ventricular tachyarrhythmias.	J Cardiovasc Comput Tomogr	7	223-233	2013
Fujita E, Nakanishi T, Nishizawa T, <u>Hagiwara</u> <u>N</u> , Matsuoka R	Mutations in the cardiac troponin T gene show various prognoses in Japanese patients with hypertrophic cardiomyopathy.	Heart Vessels	28	785-794	2013

Shiga T, Hashiguchi M, Naganuma M, Suzuki A, <u>Hagiwara N</u>	Contributing factors to the apparent clearance of bepridil in patients with paroxysmal or persistent atrial fibrillation: analysis using population pharmacokinetics.	Ther Drug Monit	35	367-373	2013
Sekiguchi H, Ii M, Jujo K, Thorne T, Ito A, Klyachko E, Hamada H, Kessler JA, Tabata Y, Kawana M, Asahi M, <u>Hagiwara N</u> , Losordo DW	Estradiol promotes neural stem cell differentiation into endothelial lineage and angiogenesis in injured peripheral nerve.	Angiogenesis.	16	45-58	2012
Matsuura K, Wada M, Shimizu T, Haraguchi Y, Sato F, Sugiyama K, Konishi K, Shiba Y, Ichikawa H, Tachibana A, Ikeda U, Yamato M, <u>Hagiwara N</u> , Okano T	Creation of human cardiac cell sheets using pluripotent stem cells.	Biochem Biophys Res Commun.	425	321-327	2012
Seki T, Yuasa S, Kusumoto D, Kunitomi A, Saito Y, Tohyama S, Yae K, Kishino Y, Okada M, Hashimoto H, Takei M, Egashira T, Kodaira M, Kuroda Y, Tanaka A, Okata S, Suzuki T, Murata M, Fujita J, <u>Fukuda K</u>	Generation and characterization of functional cardiomyocytes derived from human T cell-derived induced pluripotent stem cells.	PLoS One	9	e85645	2014
Ohno Y, Yuasa S, Egashira T, Seki T, Hashimoto H, Tohyama S, Saito Y, Kunitomi A, Shimoji K, Onizuka T, Kageyama T, Yae K, Tanaka T, Kaneda R, Hattori F, Murata M, Kimura K, <u>Fukuda K</u>	Distinct iPS Cells Show Different Cardiac Differentiation Efficiency.	Stem Cells Int	E-pub		2013
Chen IP, <u>Fukuda K</u> , Fusaki N, Iida A, Hasegawa M, Lichtler A, Reichenberger EJ	Induced pluripotent stem cell reprogramming by integration-free sendai virus vectors from peripheral blood of patients with craniometaphyseal dysplasia.	Cell Reprogram	15	503-13	2013
Okata S, Yuasa S, Yamane T, Furukawa T, <u>Fukuda K</u>	The generation of induced pluripotent stem cells from a patient with KCNH2 G603D, without LQT2 disease associated symptom	J Med Dent Sci	60	17-22	2013

Wada R, Muraoka N, Inagawa K, Yamakawa H, Miyamoto K, Sadahiro T, Umei T, Kaneda R, Suzuki T, Kamiya K, Tohyama S, Yuasa S, Kokaji K, Aeba R, Yozu R, Yamagishi H, Kitamura T, <u>Fukuda K</u> , Ieda M	Induction of human cardiomyocyte-like cells from fibroblasts by defined factors.	Proc Natl Acad Sci USA	110	12667-12672	2013
Egashira T, Yuasa S, <u>Fukuda K</u>	Novel insights into disease modeling using induced pluripotent stem cells.	Biol Pharm Bull	36	182-188	2013
<u>福田 恵一</u>	再生医学・再生医療の最前線 iPS細胞の循環器領域への臨床 応用	日本内科学会雑誌	102	2232-2240	2013
Seki T, Yuasa S, <u>Fukuda K</u>	Generation of induced pluripotent stem cells from a small amount of human peripheral blood using a combination of activated T cells and Sendai virus.	Nat Protoc.	7	718-728	2012
Mitani Y, Ohta K, Ichida F, Nii M, Arakaki Y, Ushinohama H, Takahashi T, Ohashi H, Yodoya N, Fujii E, Ishikura K, Tateno S, Sato S, Suzuki T, Higaki T, Iwamoto M, <u>Yoshinaga M</u> , Nagashima M, <u>Sumitomo N</u>	Circumstances and Outcomes of Out-Of-Hospital Cardiac Arrest in Elementary and Middle School Students in the Era of Public-Access Defibrillation: Implications for Emergency Preparedness in Schools.	Circ J	78	701-707	2014
Yoshikane Y, <u>Yoshinaga M</u> , Hamamoto K, Hirose S	A case of long QT syndrome with triple gene abnormalities: Digenic mutations in KCNH2 and SCN5A and gene variant in KCNE1.	Heart Rhythm	10	600-603	2013
Ninomiya Y, <u>Yoshinaga M</u> , Kucho Y, Tanaka Y	Risk factors for symptoms in long QT syndrome in a single pediatric center.	Pediatr Int	55	277-282	2013
<u>Yoshinaga M</u>	Prevalence of sudden death and out-of-hospital cardiac arrest in infants, children, and adolescents; what does it imply?	Circ J	77	2475-2476	2013
吉永正夫	乳児突然死症候群とQT延長症候群	日本小児科学会雑誌	117	44-48	2013
吉永正夫, 長嶋正實	自動計測とマニュアル計測でのQT時間の差に関する検討	心電図	32	7-35	2013

吉永正夫, 泉田直己, 岩本眞理, 牛ノ濱大也, 住友直方, 田打宣生, 高橋良明, 富田英, 長嶋正實, 堀米仁志, 山内邦明, 日本小児循環器学会学校心臓検診委員会	器質的心疾患を認めない不整脈の学校生活管理指導ガイドライン (2013年改訂版)	日本小児循環器学会雑誌	29	277-290	2013
吉永正夫	心臓突然死のリスク評価のパラメータ . HRT,HRV,QT時間の日内変動 - 自律神経の関与の面から -	臨床医のための循環器診療	18	43-47	2013
吉永正夫, 長嶋正實	Timothy症候群	医学のあゆみ	245	821-824	2013
堀米仁志, 石川康宏, 加藤愛章, 中村昭宏, 岩本眞理, 住友直方, 吉永正夫	独立成分文政期を用いた先天性QT延長症候群のT波の解析 主成分分析との診断精度の比較	日本心臓病学会誌	8	14-25	2013
Cuneo BF, Strasburger JF, Yu S, Horigome H, Hosono T, Kandori A, Wakai RT	In Utero Diagnosis of Long QT Syndrome by Magnetocardiography. Circulation.	Circulation	128	2183-2191	2013
Cuneo BF, Etheridge SP, Horigome H, Sallee D, Moon-Grady A, Weng HY, Ackerman MJ, Benson DW	Arrhythmia Phenotype During Fetal Life Suggests Long-QT Syndrome Genotype: Risk Stratification of Perinatal Long-QT Syndrome.	Circ Arrhythm Electrophysiol	6	946-951	2013
Mitchell JL, Cuneo BF, Etheridge SP, Horigome H, Weng HY, Benson DW	Fetal heart rate predictors of long QT syndrome	Circulation	126	2688-2695	2012
Mitani Y, Ohta K, Yodoya N, Otsuki S, Ohashi H, Sawada H, Nagashima M, Sumitomo N, Komada Y	Public access defibrillation improved the outcome after out-of-hospital cardiac arrest in school-age children: a nationwide, population-based Utstein registry study in Japan.	Europace	15	1256-1266	2013

<p>Lubitz SA, Lunetta KL, Lin H, Arking DE, Trompet S, Li G, Krijthe BP, Chasman DI, Barnard J, Kleber ME, Dörr M, Ozaki K, Smith AV, Müller M, Walter S, Agarwal SK, Bis JC, Brody JA, Chen LY, Everett BM, Ford I, Franco OH, Harris TB, Hofman A, Kääb S, Mahida S, Kathiresan S, Kubo M, Launer LJ, MacFarlane PW, Magnani JW, McKnight B, McManus DD, Peters A, Psaty BM, Rose LM, Rotter JI, Silbernagel G, Smith JD, Sotoodehnia N, Stott DJ, Taylor K, Tomaschitz A, Tsunoda T, Uitterlinden AG, VanWagoner DR, Völker U, Völzke H, Murabito JM, Sinner MF, Gudnason V, Felix SB, März W, Chung M, Albert CM, Stricker BH, <u>Tanaka T</u>, Heckbert SR, Jukema JW, Alonso A, Benjamin EJ, Ellinor PT</p>	<p>Novel genetic markers associate with atrial fibrillation risk in Europeans and Japanese.</p>	<p>J Am Coll Cardiol</p>		<p>In press</p>	<p>2014</p>
<p>Behr ER, Ritchie MD, <u>Tanaka T</u>, Kääb S, Crawford DC, Nicoletti P, Floratos A, Sinner MF, Kannankeril PJ, AA. M. Wilde, Bezzina CR, Schulze-Bahr E, Zumhagen S, Guicheney P, Bishopric NH, Marshall V, Shakir S, Dalageorgou C, Bevan S, Jamshidi Y, Bastiaenen R, Myerberg RJ, Schott J-J, Camm AJ, Steinbeck G, Norris K, Altman RB, Tatonetti N, Jeffery S, Kubo M, Nakamura Y, Shen Y, George, Jr. AL</p>	<p>Genome wide analysis of drug-induced Torsades de Pointes: lack of common variants with large effect sizes.</p>	<p>PLoS One</p>	<p>13</p>	<p>08180R2</p>	<p>2013</p>

Okada Y, Kubo M, Ohmiya H, Takahashi A, Kumasaka N, Hosono N, Maeda S, Wen W, Dorajoo R, Go MJ, Zheng W, Kato N, Wu J-Y, Lu Q, GIANT consortium, Tsunoda T, Yamamoto K, Nakamura Y, Kamatani N, <u>Tanaka T</u>	Common variants at CDKAL1 and KLF9 are associated with body mass index in east Asian populations	Nat Genet	44	302-306	2012
Tokioka K, Kusano KF, <u>Morita H</u> , Miura D, Nishii N, Nagase S, Nakamura K, Kohno K, Ito H, Ohe T	Depolarization and Repolarization Abnormalities are Synergistically Associated with Fatal Arrhythmic Events in Patients with Brugada Syndrome.	J Am Coll Cardiol	63	In press	2014
Nakagawa K, Nagase S, <u>Morita H</u> , Ito H	Left ventricular epicardial electrogram recordings in idiopathic ventricular fibrillation with inferior and lateral early repolarization.	Heart Rhythm	11	314-317	2014
Wada T, <u>Morita H</u>	Clinical outcome and risk stratification in Brugada syndrome.	J Arrhythmia	29	100-109	2013
<u>Morita H</u>	Ion channel complex disease in long QT syndrome.	Heart Rhythm	10	738-739	2013
上岡 亮, 森田 宏	Brugada症候群と特発性心室細動	レジデント	7	91-100	2014
森田 宏	Brugda症候群	最新医学	68	1579-1587	2013
Take Y, <u>Morita H</u>	Identificaiton of high-risk syncope related to ventricular fibrillation in patietns with Brugada syndrome	Heart Rhythm	9	752-759	2012
<u>Morita H</u>	The compound mutation, a model for acquire long QT syndrome	J Cardiol Cases	6	e187-e188	2012
Take Y, <u>Morita H</u>	Fragemented QRS: what is the meaning?	Indian Pacing and Electrophysiology Journal	12	213-225	2012
森田 宏	J波症候群及びBrugada症候群の活動電位、心電図、電気生理学的検査の特徴	心電図	32	S4-56-71	2012
森田 宏	早期再分極症候群とJ波症候群-細胞学的成因について	心臓	44	1232-1236	2012
Kato K, <u>Makiyama T</u> , Wu J, Ding WG, Kimura H, Naiki N, Ohno S, Itoh H, Nakanishi T, Matsuura H, <u>Horie M</u>	Cardiac channelopathies associated with infantile fatal ventricular arrhythmias: From the cradle to the bench.	J Cardiovasc Electrophysiol	25	66-73	2014

<u>Kamakura T</u> , <u>Makiyama T</u> , Sasaki K, Yoshida Y, Wuriyanghai Y, Chen J, Hattori T, Ohno S, Kita T, <u>Horie M</u> , Yamanaka S, Kimura T	Ultrastructural maturation of human-induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes in a long-term culture.	Circ J	77	1307-1314	2013
Nakajima S, <u>Makiyama</u> <u>T</u> , Hanazawa K, Kaitani K, Amano M, Hayama Y, Onishi N, Tamaki Y, Miyake M, Tamura T, Kondo H, Motooka M, Izumi C, Nakagawa Y, <u>Horie M</u>	A novel SCN5A mutation demonstrating a variety of clinical phenotypes in familial sick sinus syndrome.	Intern Med	52	1805-1808	2013
Fukuyama M, Ohno S, Wang Q, Kimura H, <u>Makiyama T</u> , Itoh H, Ito M, <u>Horie M</u>	L-type calcium channel mutations in Japanese patients with inherited arrhythmias.	Circ J	77	1799-1806	2013
Ohno S, Nagaoka I, Fukuyama M, Kimura H, Itoh H, <u>Makiyama</u> <u>T</u> , Shimizu A, <u>Horie M</u>	Age-dependent clinical and genetic characteristics in Japanese patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia.	Circ J	77	1534-1542	2013
牧山 武	疾患特異的iPS細胞を用いた遺 伝性心疾患研究	心電図	33, Suppl e 3	5012-5022	2013
Katsuumi G, <u>Shimizu</u> <u>W</u> , <u>Watanabe H</u> , Noda T, Nogami A, Ohkubo K, Makiyama T, Takehara N, Kawamura Y, Hosaka Y, Sato M, Fukae S, Chinushi M, Oda H, Okabe M, Kimura A, Maemura K, Watanabe I, Kamakura S, <u>Horie M</u> , Aizawa Y, <u>Makita N</u> , Minamino T	Efficacy of bepridil to prevent ventricular fibrillation in severe form of early repolarization syndrome.	Int J Cardiol	E-pub		2014
<u>Watanabe H</u> , Van der Werf C, Roses-Noguer F, Adler A, <u>Sumitomo</u> <u>N</u> , Veltmann C, Rosso R, Bhuiyan ZA, Bikker H, Kannankeril PJ, Horie M, Minamino T, Viskin S, Knollmann BC, Till J, Wilde AA	Effects of flecainide on exercise-induced ventricular arrhythmias and recurrences in genotype-negative patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia.	Heart Rhythm	10	542-547	2013

Watanabe H, Minamino T	Role of mutations in L-type calcium channel genes in brugada syndrome, early repolarization syndrome, and idiopathic ventricular fibrillation associated with right bundle branch block.	Circ J	77	1689-1690	2013
Watanabe H, Minamino T	Similarities and differences of clinical characteristics between brugda syndrome and early repolarization syndrome.	J Arrhythmia	29	134-137	2013
渡部 裕, 南野 徹	不整脈症候群ならびに心臓電気生理学における遺伝学研究の進歩.	血管	36	63-68	2013
渡部 裕, 南野 徹	早期再分極症候群の特徴	最新医学	68	422-428	2013
Kawashiri MA, Hayashi K, Konno T, Fujino N, Ino H, Yamagishi M	Current perspectives in genetic cardiovascular disorders: from basic to clinical aspects.	Heart Vessels	29	129-141	2014
Liu L, Hayashi K, Kaneda T, Ino H, Fujino N, Uchiyama K, Konno T, Tsuda T, Kawashiri MA, Ueda K, Higashikata T, Shuai W, Kupersmidt S, Higashida H Yamagishi M	A novel mutation in the transmembrane nonpore region of the KCNH2 gene causes severe clinical manifestations of long QT syndrome.	Heart Rhythm	1	61-67	2013
林 研至, 津田豊暢, 川尻剛照, 山岸正和	家族性心房細動	最新医学	68	1626-1634	2013
Kamakura S	Epidemiology of Brugada syndrome in Japan and rest of the world.	J Arrhythmia	29	52-55	2013
Kamakura S	Two decades of progress in the understanding of Brugada syndrome.	J Arrhythmia	29	51	2013
鎌倉史郎	Brugada症候群	医学のあゆみ	245	782-789	2013
鎌倉史郎	Brugada波形	日本医事新報	4670	33-39	2013
Morisaki H, Yamanaka I, Iwai N, Miyamoto Y, Kokubo Y, Okamura T, Okayama A, Morisaki T	CDH13 Gene Coding T-Cadherin Influences Variations in Plasma Adiponectin Levels in the Japanese Population.	Hum Mutat	33	402-410	2012
Aiba T, Barth AS, Hesketh GG, Hashamboy YL, Chakir K, Tunin RS, Greenstein JL, Winslow RL, Kass DA, Tomaselli GF	Cardiac Resynchronization Therapy Improves Altered Na Channel Gating in Canine Model of Dyssynchronous Heart Failure.	Circ Arrhythm Electrophysiol.	6	546-554	2013



Das S, <u>Aiba T</u> , Rosenberg M, Hessler K, Xiao C, Quintero PA, Ottaviano FG, Knight AC, Graham EL, Boström P, Morissette MR, del Monte F, Begley MJ, Cantley LC, Ellinor PT, Tomaselli GF, Rosenzweig A	Pathological role of serum- and glucocorticoid-regulated kinase 1 in adverse ventricular remodeling.	Circulation	126	2208-2219	2012
Yamazaki T, Yamori M, Asai K, Nakano-Araki I, Yamaguchi A, Takahashi K, <u>Sekine A</u> , Matsuda F, Kosugi S, Nakayama T, Inagaki N, Bessho K: Nagahama Study Collaboration Group	Mastication and risk for diabetes in a Japanese population: a cross-sectional study.	PLoS One	8	e64113	2013
Tabara Y, Takahashi Y, Kohara K, Setoh K, Kawaguchi T, Terao C, Igase M, Yamada R, Kosugi S, <u>Sekine A</u> , Miki T, Nakayama T, Matsuda F: Nagahama Study Group	Association of Longer QT Interval With Arterial Waveform and Lower Pulse Pressure Amplification: The Nagahama Study.	Am J Hypertens	26	973-980	2013
Hotta K, Kitamoto A, Kitamoto T, Mizusawa S, Teranishi H, So R, Matsuo T, Nakata Y, Hyogo H, Ochi H, Nakamura T, Kamohara S, Miyatake N, Kotani K, Itoh N, Mineo I, Wada J, Yoneda M, Nakajima A, Funahashi T, Miyazaki S, Tokunaga K, Masuzaki H, Ueno T, Chayama K, Hamaguchi K, Yamada K, Hanafusa T, Oikawa S, Sakata T, Tanaka K, Matsuzawa Y, Nakao K, <u>Sekine A</u>	Replication study of 15 recently published Loci for body fat distribution in the Japanese population.	J Atheroscler Thromb	20	336-350	2013

Kitamoto A, Kitamoto T, Mizusawa S, Teranishi H, So R, Matsuo T, Nakata Y, Hyogo H, Ochi H, Nakamura T, Kamohara S, Miyatake N, Kotani K, Komatsu, Itoh N, Mineo I, Wada J, Yoneda M, Nakajima A, Funahashi T, Miyazaki S, Tokunaga K, Masuzaki H, Ueno T, Chayama K, Hamaguchi K, Yamada K, Hanafusa T, Oikawa S, Sakata T, Tanaka K, Matsuzawa Y, Nakao K, <u>Sekine A</u> , Hotta K	NUDT3 rs206936 is associated with body mass index in obese Japanese women.	Endocr J	60	991-1000	2013
Yoshimura K, Nakayama T, <u>Sekine A</u> , Matsuda F, Kosugi S, Yamada R, Shimizu Y, Kanematsu A, Yoshimura K, Ogawa O; Nagahama Cohort Research Group	B-type natriuretic peptide as an independent correlate of nocturnal voiding in Japanese women.	Neurourology and urodynamics	31	1266-1271	2012
Tokuyama T, <u>Nakano Y</u> , Awazu A, Uchimura M, Makita Y, Fujiwara M, Watanabe Y, Sairaku A, Kajihara K, Motoda C, Oda N, Kihara Y	Deterioration of the circadian variation of heart rate variability in Brugada syndrome may contribute to the pathogenesis of ventricular fibrillation.	J Cardiol	13	385-387	2014
Sairaku A, Yoshida Y, <u>Nakano Y</u> , Kihara Y	Ablation of atrial fibrillation in Brugada syndrome patients with an implantable cardioverter defibrillator to prevent inappropriate shocks resulting from rapid atrial fibrillation.	Int J Cardiol	168	5273-5276	2013