

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

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

平成27年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 堀江 稔

平成28（2016）年 3月

## 目 次

I . 総括研究報告	
遺伝子診断に基づく不整脈疾患群の病態解明および診断基準・重症度分類・ガイドライン作成に関する研究	1
堀江 稔	
II . 分担研究報告	
1. ブルガダ症候群と早期再分極症候群の類似点と相違点に関する研究	0
清水 渉	
2. 日本の大規模登録研究におけるBrugada症候群のリスク層別化と長期予後に関する研究	0
青沼和隆	
3. 遺伝子診断に基づく不整脈疾患群の病態解明および診断基準・重症度分類・ガイドライン作成に関する研究	80
蒔田直昌	
4. 遺伝子診断に基づく不整脈疾患群の病態解明および診断基準・重症度分類・ガイドライン作成に関する研究	100
住友直方	
5. 早期再分極症候群における不良な予後の予知指標に関する研究に関する研究	30
鎌倉史郎	
6. 遺伝子診断に基づく不整脈疾患群の病態解明および診断基準・重症度分類・ガイドライン作成に関する研究	30
萩原誠久	
7. 遺伝子診断された先天性QT延長症候群7型（Andersen-Tawil症候群）の心電図解析～独立成分分析と主成分分析を用いたU波の解析～に関する研究	30
堀米仁志、石川康宏	
8. 遺伝子診断に基づく不整脈疾患群の病態解明および診断基準・重症度分類・ガイドライン作成に関する研究	30
福田恵一、湯浅慎介、相澤義泰	
9. HRS/EHRA/APHR Expert Consensus Statement基準に基づいた小児期QT延長症候群の頻度に関する研究	30
吉永正夫、九町木綿、西畠 信、緒方裕光、野村裕一	
10. LMNA関連心筋症における性差、変異部位の検討に関する研究	30
牧山 武	
11. 遺伝子診断に基づく不整脈疾患群の病態解明および診断基準・重症度分類・ガイドライン作成に関する研究	30
渡部 裕	
12. 発熱を契機にQT延長、Torsades de pointesを発症したType2 QT延長症候群の発症メカニズムに関する研究	30
林 研至	
13. 全エクソーム解析による先天性QT延長症候群患者の新規候補遺伝子の同定に関する研究	30
相庭武司	
14. 遺伝性不整脈の遺伝子検査に関する研究	30
宮本恵宏、太田直孝、藤山啓美、増田弘明	
15. 遺伝子診断に基づく不整脈疾患群の病態解明および診断基準・重症度分類・ガイドライン作成に関する研究	30
白石 公、宮崎 文	
III . 研究成果の刊行に関する一覧表	140
IV . 研究成果の刊行物・別刷	150



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

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

研究代表者 堀江 稔 滋賀医科大学 教授

研究要旨

遺伝性不整脈は、心臓の興奮・伝導・収縮に関わる多様な蛋白群をコードする遺伝子レベルの異常により、その機能が傷害され、結果として不整脈を起こす疾患群である。とくに、その中でもブルガダ症候群における不整脈は、心房細動と心室細動が知られており、とくに後者は心臓突然につながる重篤な病態である。今回は、われわれの研究班におけるブルガダ症候群のコホートに注目して、遺伝的異常から招来されるであろう機能障害と臨床像の検討を行った。

A．研究目的

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

米人とは異なる予後を示すことを報告している（Kamakura et al, Circulation A&EP 2009）。また、班員の多くはこれまで難治性疾患克服研究事業の主任研究者としてPCCD、ERS、小児科領域の先天性LQTS患者の遺伝情報を含んだデータベースを蓄積し（H22-難治一般-145、H23-難治一般-114、H22-難治一般-053）、その成果を報告してきた（Horigome, Circulation A&EP, 2010）。このような実績から、堀江と清水は、米国、欧州、アジアの三大陸不整脈学会による遺伝性不整脈の診断基準・治療のガイドラインの作成メンバーとして、国際診断基準作成に携わっている（**Horie M** et al, Heart Rhythm, Europace, J Arrhythmia 2013）。本研究班は、これまでの登録研究データベースをオールジャパン体制で共有し、各種遺伝性不整脈疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドラインの確立や普及に寄与するものである。また、保険診療が承認されていない遺伝性不整脈疾患について保険診療化をめざす。

## B . 研究方法

### 1. 遺伝子変異、多型の同定 (平成27年度)

患者から遺伝子検索に関する十分な説明を行い書面でインフォームド・コンセントを得た後に、約10mlの末梢血を採取し遠心分離にかけ、白血球から遺伝子を採取する。これらの遺伝子に対し目的とする部位の遺伝子増幅(PCR)をかけ、コントロールとともにスクリーニングにかける。スクリーニングには WAVE 解析装置(Transgenomic社)を利用した変性高速液体クロマトグラフィー(DHPLC法)を用いる。さらに異常バンドが認められた場合、遺伝子異常同定法(direct sequence法)を用いて、異常塩基の同定を行いアミノ酸の変化を確認する。家族の協力が得られる場合は家族の遺伝子変異の有無も検討し、臨床病態との関係を検討する。なお、検索に必要な機器は堀江、清水、宮本、蒔田、相庭、福田、吉永、牧山、渡部、林の施設にすでに設置済みである。本研究班は、H18年以来、厚生労働科学研究費補助金により先天性LQTS患者の登録研究を開始し、すでに1123例の遺伝情報と臨床情報を含む世界的にも最大規模のデータベースを有している(堀江、清水)。また、各分担研究者により、Brugada症候群約500例(清水)、PCCD74家系(蒔田)、CPVT患者79例(住友)、ERS患者54例(鎌倉、渡部)、小児科領域の先天性LQTS患者197例(吉永、堀米)のデータベースをすでに有している。H26~28年度にかけて、これらの遺伝性不整脈疾患で引き続き遺伝子診断を継続する。

### 2. 遺伝子基盤に基づいた遺伝性不整脈疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドラインの確立と普及 (平成27年度)

分担研究者の青沼は、日本循環器学会「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改訂版」の作成班班長であり、また代表研究者の堀江や多くの分担研

究者が同作成班の班員・研究協力者である。一方、堀江と清水が作成メンバーとして参加した米国、欧州、アジアの三大陸不整脈学会による遺伝性不整脈の診断基準・治療のガイドライン(Consensus Statement)が最近発表された(Horie M, Shimizu W, et al, Heart Rhythm 2013, Europace 2013, J Arrhythmia 2013)。この国際診断基準との整合性を取りつつ、本研究において得られる日本人独自の遺伝子基盤に基づいた病態・診断・治療法を、各種遺伝性不整脈疾患の診断基準・重症度分類・日本循環器学会の診療ガイドラインに反映させその普及を行い、医療水準の向上に貢献する。

### 3. 遺伝性不整脈疾患の遺伝子診断の保険診療化 (平成27年度)

本研究班のメンバーは、平成15年からの高度先進医療による先天性LQTS患者の遺伝子診断(清水)、および平成18年からの厚生労働科学研究費補助金による先天性LQTS患者の多施設登録研究を行い、これらの実績に基づき平成20年4月1日付で先天性LQTS患者の遺伝子診断は保険診療が承認された。しかし、他の遺伝性不整脈疾患については未だに保険診療化されていない。特に小児期の運動中突然死の原因のひとつであるCPVTでは、遺伝子診断率が50-70%と高く、早期の保険診療化を目指す。また、ARVCは、主として右室を拡大・収縮不全を最初に来たし、持続性心室頻拍さらに左室も傷害して難治性心不全を起こす難治性遺伝病であるが、近年のその遺伝的背景が、明らかとされた。すなわち、心筋細胞間の接着に関わるデスモゾーム分子をコードする遺伝子変異が原因で、心筋ナトリウムチャンネルの機能障害を続発して、不整脈を起こすことが分かってきた。進行性で突然死や心不全を高率に起こす。その他の遺伝性不整脈疾患についても、本研究班のデータを蓄積することにより保険診療化の足掛かりとする。

(倫理面への配慮)

本研究は、ヘルシンキ宣言(世界医師会)・ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成16年文部科学省・厚生労働省・経済通産省告示第1号)に準拠して実施する。また本研究は、申請者・共同研究者がそれぞれの施設の倫理委員会の承認を得ている。本研究では、インフォームド・コンセントの得られた患者から末梢血を採取し、ゲノムDNAを抽出する。患者の血液・ゲノムDNAなどのサンプルは、氏名、生年月日、住所などの個人を特定できる情報を取り除き、代わりに患者識別番号でコード化によって、試料や情報の由来する個人を特定できなくする「匿名化」を行う。提供者と新たにつける符号との対応表は個別識別情報管理者が厳重に管理し、個人が特定できない状態で解析を行う。また、患者に遺伝子異常が確認された場合には、患者の同胞についても遺伝子検索をする必要があることがある。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う

### C. 研究結果

遺伝性不整脈は、近年、ヒトゲノムプロジェクトをはじめとする分子遺伝学の急速な進歩により明らかとされてきた新しい疾患概念である。すなわち、心臓のイオンチャネルあるいはその関連蛋白をコードする遺伝子の多種多様な変異や一塩基置換(single nucleotide polymorphism: SNP)により招来される疾患群である。ヒトゲノムプロジェクトは、人類の全ゲノム配列を解読し、その結果、多数のSNPが同定された。ヒトの病気や薬に対する反応性にかかわる遺伝的背景を探るため、2007年に実施されたHap Mapプロジェクトでは、実に310万個ものSNPが同定され、その後のGenome Wide Association Study(ゲノムワイド関連解析: GWAS)成功の鍵と

なった。しかしながら、ゲノム上のDNA欠損や重複などの構造的変化の解明については、いまだ研究途上であり、近年の急激な分子生物学的手法の進歩により、これまでの想定異常に多数のゲノムの構造的変化が存在することが明らかになってきた。その構造的変化の一つがcopy number variation(CNV)である。

CNVとは、通常2量体として存在する遺伝子のコピー数が変動する現象であり、疾患の発症と関わっていることがごく最近判明してきた。従来のSanger法では検出できないが、MLPA(Multiplex ligation-dependent Probe Amplification)法では、real-time PCRを利用してCNVを検出できる。さて、遺伝性不整脈疾患の中でも、ブルガダ(BrS)症候群の責任遺伝子は、SCN5A変異が最も多いと報告されているがそれでも我々の研究室を含めて発見率は高々10%程度である。そこで、このSCN5AのCNVが、疾患発症に関連していないかどうかを、MLPA法を用いて、調べた。対象は1996年3月~2015/7月までに、我々がSCN5Aを調べたBrS患者のうち、有症状or家族歴ありの150人で、内19名(13%)を除外した131例、うち評価できる結果が得られた120名について、CNVの有無を検索したところ4名(3.3%)にSCN5Aの広汎な欠損や重複が発見された。全例が有症状で、発症年齢も、11,15,16,25才と若く、さらに徐脈性不整脈の合併が見られた。さらに、別グループとして、いわゆるstop codonが入るSCN5A変異あるいはすでに機能解析がされて有意な機能低下があることが示された変異を有する8例を加えて、12例(radical mutation positive)として、CNVの4例を除いた残り116例(SCN5a mutation negative)とを比較検討した。エントリ条件として、有症状or家族歴ありとしたので、当然、この2点では有意差は出なかったが、有症状の中身をみると室細動や心肺停止が、Radical mutation positive群で有意に多かった(58% v s 22%)。これに対して、原因不明を含めた失神は両群で差がなかった

(58% vs 51%)。また有症状例では、その発症年齢がRadical mutation positive群で有意に若かった(28 vs 40才)さらに、遺伝子診断を行った年齢もRadical mutation positive群で有意に若かった。

Radical mutation positive群では、Sick sinus syndrome (42% vs 5%)あるいは、房室ブロック(92% vs 27%)の合併(overlap症例)が有意に多かった。また、安静時の心電図所見では、Radical mutation positive群において、P-Q時間(221 vs 179 ms)とQ-R-S幅(120 vs 107 ms)は、有意に長かった。

家族歴でも、Radical mutation positive群において、Sick sinus syndromeの合併(33% vs 1%)また、ペースメーカー植え込み例(42% vs 5%)が、有意に多かった。

#### D. 考察

欧米でのブルガダ症候群の遺伝子診断は、診断のサポートしてのみ考えられており、その結果は、治療方針決定には、寄与しないと考えられているが、これには、SCN5Aで同定される遺伝的variantに病的な者と相でないものが含まれるからである可能性が高い。今回、我々が発見した変異のなかで、いわゆるradical mutationsと考えられる群に限って検討すると、有意にその予後は悪く、より積極的に治療加入すべきグループと考えられた。このような観点からの患者さんの臨床評価を行い、治療方針決定にも、大きく寄与できる可能性が示唆された。現在、作成中のガイドラインへも盛り込む形で、本研究を続ける予定である。

#### E. 結論

今回のコホートは、他の研究と同じく圧倒的に男性が多かったが、その中で、radical mutation positiveを疑う症例は、思春期以前にsick sinus syndromeなど徐脈性不整脈の合併しており、思春期以降、ブルガダ症候群を発症することがわかっ

てきた。また、高率にAV blockを合併し、徐脈性疾患の家族歴もあることが多い。従って、このような症例では、遺伝子診断を進め、その遺伝的背景を明らかにするべきであることが判明した。予期せぬ、若年での心臓突然死を予防するためにも、重要な点で有り、現在作成中の本邦におけるガイドラインにも記載するべきと考えられた。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

Miyamoto K, Aiba T, Kimura H, Hayashi H, Ohno S, Yasuoka C, Tanioka Y, Tsuchiya S, Yoshida Y, Hayashi H, Tsuboi I, Nakajima I, Ishibashi K, Okamura H, Noda T, Ishihara M, Anzai T, Yasuda S, Miyamoto Y, Kamakura S, Kusano K, Ogawa H, **Horie M**, Shimizu W. Efficacy and safety of flecainide for ventricular arrhythmias in patients with Andersen-Tawil syndrome with KCNJ2 mutation. *Heart Rhythm* 12(3):596-603, 2015

Hasegawa K, Ohno S, Kimura H, Itoh H, Makiyama T, Yoshida Y, **Horie M**. Mosaic KCNJ2 Mutation in Andersen-Tawil syndrome: Targeted Deep Sequencing is Useful for the Detection of Mosaicism. *Clinical Genetics* 87(3):279-283, 2015

Wada Y, Aiba T, T Matsuyama, I Nakajima, Ishibashi K, Miyamoto K, Yamada Y, Okamura H, Noda T, Satomi K, Morita Y, Kanzaki H, Kusano K, Anzai T, Kamakura S, Ishibashi-Ueda H, Shimizu Wataru, **Horie M**, Yasuda S, Ogawa H. Clinical and Pathological Impact of Tissue Fibrosis for Lethal Arrhythmic Events in Hypertrophic Cardiomyopathy with Impaired Systolic Function. *Circulation Journal* 79(8):1733-41, 2015

Itoh H, Dochi K, Shimizu W, Ohno S, Aiba T, Kimura H, Kato K, Fukuyama M, Hasegawa K, Schulze-Bahr E, Guicheney P, **Horie M**. A common mutation of long QT Syndrome type 1 in Japan. *Circulation Journal*. 79(9):2026-30. 2015;

Fukuyama M, Ohno S, Makiyama T, **Horie M**. Novel SCN10A Variants Associated with Brugada Syndrome. *Europace*, Apr 4. pii: eu078.2015.

Ohno S, Hasegawa K, **Horie M**. Gender differences in the inheritance mode of RYR2 mutations in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia patients. *PLOS One*.10(6): e0131517.2015

Torii S, Arima H, Ohkubo T, Fujiyoshi A, Kadota A, Takashima N, Kadowaki S, Hisamatsu T, Saito Y, Miyagawa N, Zaid M, Murakami Y, Abbott R, **Horie M**, Miura K, Ueshima H. Association between Pulse Wave Velocity and Coronary Artery Calcification in Japanese men.: the Shiga Epidemiological Study of Subclinical

Atherosclerosis . Journal of Atherosclerosis and Thrombosis; 22(12):1266-77. 2015

Kato K, Takahashi N, Fujii Y, Umehara A, Nishiuchi S, Makiyama T, Ohno S, **Horie M**. LMNA Cardiomyopathy Detected in Japanese Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy Cohort. Journal of Japanese College of Cardiology Nov 24. pii: S0914-5087(15)00355-X. 2015

Itoh H, Crotti L, Aiba T, Spazzolini C, Denjoy I, Fressart V, Hayashi K, Nakajima T, Ohno S, Makiyama T, Wu J, Hasegawa K, Mastantuono E, Dagradi F, Pedrazzini M, Yamagishi M, Berthet M, Murakami Y, Shimizu W, Guicheney P, Schwartz PJ, **Horie M**. The genetics underlying acquired long QT syndrome: impact for genetic screening. European Heart Journal . 28. pii: ehv695. 2015

Itoh H, Berthet M, Fressart V, Denjoy I, Maugendre S, Klug D, Mizusawa Y, Makiyama T, Hofman N, Shimizu W, Wilde AAM, Schulze-Bahr E, **Horie M**, Tezenas du Montcel S, Guicheney P. Asymmetry of parental origin in Long QT syndrome. Preferential maternal transmission of KCNQ1 variants linked to channel dysfunction European Journal of Human Genetics. 16. 2015

Wu J, Ding W-G, **Horie M**. Molecular pathogenesis of long QT syndrome type 1. Journal of Arrhythmia (in press)

Ohno S. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy from the Viewpoint of Genetic Background. Journal of Arrhythmia (in press)

## 1. 学会発表

**Horie M**. Genetic counselling for inherited cardiac arrhythmia. Cardio Rhythm 2015(1.30-2.1 Hong Kong, China)

**Horie M**. Genetics of Early Repolarization Syndromes. Expert Consensus Symposium on J Wave Syndrome (04.21-23, Shanghai, China)

**Horie M**. Progress in Diagnosis and Treatment of Malignant Ventricular Arrhythmias. Fourth Conference on Severe Heart Diseases in China ( 06.12-13, Beijing, China)

Itoh H, Spazzolini C, Crotti L, Aiba T, Denjoy I, Fressart V, Hayashi K, Nakajima T, Ohno S, Makiyama T, Wu J, Hasegawa K, Mastantuono E, Dagradi F, Pedrazzini M, Yamagishi M, Berthet M, Murakami Y, Shimizu W, Guicheney P, Schwartz PJ, **Horie M**. The genetics underlying the acquired long QT syndrome. Impact on management. The Heart Rhythm Society's 36th Annual Scientific Sessions (05.13-16, Boston, USA)

Ohno S, Aizawa Y, Fukuyama M, Makiyama T, Kosaki K, Fukuda K, **Horie M**: desmosome gene mutations cause or modify the Brugada syndrome? (05.13-16, Boston, USA)

Sonoda K, Ohno S, Otsuki S, Yagihara N, Watanabe H, **Horie M**: Quantitative Analysis of PKP2 and Neighboring Genes in a Patient with Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy Caused by Heterozygous PKP2 Deletion. (05.13-16, Boston, USA)

Ichikawa M, Ohno S, Fujii Y, Ozawa J, Sonoda K, Fukuyama M, Kato K, Itoh H, **Horie M**: Arrhythmogenic ventricular cardiomyopathy with peculiar ventricular aneurysm and TMEM43 mutations. (06.21-24, Milan, Italy)

Fukuyama M, Ohno S, Ichikawa M, Makiyama T, **Horie M**: SCN10A polymorphisms are associated with the clinical severity of probands with sodium channelopathies. (06.21-24, Milan, Italy)

Sonoda K, Ohno S, Ichikawa M, Fujii Y, Wang Q, Kato K, Fukuyama M, Ito H, Hayashi H, **Horie M**: AKAP9 mutations identified in young patients with idiopathic ventricular fibrillation or polymorphic ventricular tachycardia. ESC CONGRESS 2015 (8.29-9.2, London, England)

Chen J, Makiyama T, Wuriyanghai Y, Ohno S, Ueyama T, Shimizu A, **Horie M**, Kimura T. Cardiac sodium channel mutation associated with epinephrine-induced QT prolongation and sinus node dysfunction. ESC CONGRESS 2015 (2015.8.29-9.2, London, England)

Nishiuchi S, Makiyama T, Sasaki K, Kohjitani Y, Ohno S, Yoshida Y, Doi T, Shizuta S, **Horie M**, Kimura T. Abnormal expression of cardiac ion channels-associated genes in lamin A/C-related cardiomyopathy-specific induced pluripotent stem cell derived cardiomyocytes. ESC CONGRESS 2015 (2015.8.29-9.2, London, England)

Ozawa J, Ohno S, Fujii Y, Makiyama T, Suzuki H, Saitoh A, **Horie M**. Differential Diagnosis of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia vs. Long QT Syndrome Type 1: A Modified Schwartz Scoring. AHA Scientific Sessions 2015 (2015.11.7-11, Orlando, FL, U.S.A.)

Ohno S, **Horie M**. Pitfalls in genetic analysis for inherited arrhythmias in the era of next generation sequencer. (2015.11.19-22, Poster, Melbourne, Australia)



G . 知的所有権の取得状況

1. 特許取得  
該当なし

2. 実用新案登録  
該当なし

3. その他  
該当なし



## ブルガダ症候群と早期再分極症候群の類似点と相違点に関する研究

分担研究者 清水 渉 日本医科大学大学院医学研究科 循環器内科学分野 大学院教授

研究要旨: Antzelevitch らは、ブルガダ症候群(Brugada syndrome: BrS)の ST 上昇と早期再分極症候群(Early repolarization syndrome: ERS)の J 波の機序は同じであるとし、J 波症候群の概念を提唱している。そこで本研究では、BrS と ERS の疫学、臨床的特徴、心電図学的特徴、電気生理学的特徴、遺伝学的特徴、および薬物治療に対する反応を比較し、その類似点と相違点を自験例および文献的考察から検討した。両症候群は、臨床的特徴、心電図学的特徴、電気生理学的特徴、遺伝学的特徴、および薬物治療に対する反応において、多くの類似点を認め、J 波症候群の概念を支持するものと考えられる。

ら

### A . 研究目的

ブルガダ症候群(Brugada syndrome: BrS)は、12誘導心電図の V1 から V2(V3)誘導での coved 型の ST 上昇を特徴とし、心室細動(VF)を発症し突然死の原因となる疾患である。一方で、2008 年に Haïssaguerre により報告された早期再分極症候群(Early repolarization syndrome: ERS)は、同じく VF を呈し、12誘導心電図で後下壁(II, III, aVF, I, aVL, V4-V6)誘導の 2 誘導以上で J 波または ER を認める疾患である。Antzelevitch らは、両症候群の ST 上昇および J 波の機序は心室筋貫壁性の電位勾配で説明可能とし、J 波症候群の概念を提唱している。

本研究では、両症候群の類似点と相違点を自験例および文献的考察から検討した。

### B . 研究方法

BrS と ERS の疫学、臨床的特徴、心電図学的特徴、電気生理学的特徴、遺伝学的特徴、および薬物治療に対する反応を比較し、その類似点と相違点を自験例および文献的考察か

検討した。

(倫理面への配慮)

倫理面の問題はない。

### C . 研究結果

#### 1. 疫学

Type 1 の coved 型 ST 上昇を認める BrS の頻度は、欧米の 0.005 ~ 0.1% に対して、日本を含めたアジア地域では、0.15 ~ 0.27% と高い。これに対して、J 点で 0.1mV または 0.2mV 以上の J 波を認める頻度は、それぞれ 1 ~ 24%、0.6 ~ 6.4% と地域差を認めない。

#### 2. 臨床的特徴

性差については、両症候群とも男性に多く (BrS vs. RRS: 76 ~ 96 vs. 87%)、診断時の年齢は共に 40 歳代である (41 ~ 50 vs. 44 歳)。また、心イベントの発生状況は、共に睡眠中や安静時に多く (82 vs. 49%)、心房細動の合併が比較的多く (19 vs. 23%)、臨床的特徴は両症候群で類似点が多い。

### 3. 遺伝学的背景

BrS では、これまで *SCN5A* をはじめとする 18 以上の原因遺伝子が同定され、ERS でも 6 つの原因遺伝子が同定されているが、ERS で報告されている原因遺伝子は、すべて BrS で報告されており、両症候群の遺伝学的背景の類似性を示唆させる。

### 4. 心電図学的・電気生理学的特徴

BrS の ST 上昇および ERS の J 波は、いずれも VF 発作時の直前直後に増高し、また、先行 RR 間隔が延長した後に増高する傾向がみられる。一方で自験例の検討では、加算平均心電図における遅延電位の陽性率、および電気生理学的検査中の VF 誘発率は、ERS に比べ VF 既往を認める BrS でそれぞれ高い(60 vs. 7%) (88 vs. 0%)。

### 5. 薬物治療に対する反応

VF 急性期には、両症候群ともに 受容体刺激薬であるイソプロテレノールの持続点滴が有効である。また、慢性期の VF 発作の予防には、両症候群ともにキニジン、シロスタゾール、ペプリジルの有効性が報告されている。

## D . 考察

今回の自験例および文献的考察による BrS と ERS の疫学、臨床的特徴、心電図学的特徴、電気生理学的特徴、遺伝学的特徴、および薬物治療に対する反応の比較検討では、地域差、加算平均心電図における遅延電位の陽性率、電気生理学的検査中の VF 誘発率において両症候群で差を認めた以外は、多くの点において両症候群間で類似点を認めた。遺伝学的背景、および BrS の ST 上昇および ERS の J 波の変化に類似性を認めたこと、さらに、両症候群で有効な薬物は、いずれも一過性外向き電流を減少、あるいは L 型 Ca 電流を増強する薬物であり、BrS の ST 上昇および ERS の J 波の細胞学的成因の類似性を示唆させる所見である。

これらは、Antzelevitch らの提唱した J 波症候群の概念を支持するものと考えられる。

## E . 結論

ブルガダ症候群と早期再分極症候群は、臨床的特徴、心電図学的特徴、電気生理学的特徴、遺伝学的特徴、および薬物治療に対する反応において、多くの類似点を認める。

## F . 研究発表

### 1. 論文発表

1. **Shimizu W**: Where does heterogeneity exist in ventricular tachyarrhythmias? *Heart Rhythm*. 12(6):1304-1305, 2015
2. Hayashi M, **Shimizu W**, Albert CM: The spectrum of epidemiology underlying sudden cardiac death. *Circ Res*. 116(12):1887-1906, 2015
3. Miyamoto K, Aiba T, Kimura H, Hayashi H, Ohno S, Yasuoka C, Tanioka Y, Tsuchiya T, Yoshida Y, Hayashi H, Tsuboi I, Nakajima I, Ishibashi K, Okamura H, Noda T, Ishihara M, Anzai T, Yasuda S, Miyamoto Y, Kamakura S, Kusano K, Ogawa H, Horie M, **Shimizu W**: Efficacy and safety of flecainide for ventricular arrhythmias in patients with Andersen-Tawil syndrome with *KCNJ2* mutations. *Heart Rhythm*. 12(3): 596-603, 2015
4. Shigemizu D, Aiba T, Nakagawa H, Ozaki K, Miya F, Satake W, Toda T, Miyamoto Y, Fujimoto A, Suzuki Y, Kubo M, Tsunoda T, **Shimizu W**, Tanaka T: Exome analyses of long QT syndrome reveal candidate pathogenic mutations in calmodulin-interacting genes. *PLoS One*. 10(7):e0130329, 2015
5. Itoh H, Dochi K, **Shimizu W**, Denjoy I, Ohno S, Aiba T, Kimura H, Kato K, Fukayama M, Hasegawa K, Schulze-Bahr E, Duicheni P, Horie M: A common mutation of long QT

syndrome type 1 in Japan. *Circ J*. 79(9):2026-2030, 2015

6. Nakano Y, **Shimizu W**: Genetics of long-QT syndrome. *J Hum Genet*. Epub, 2015
7. Kamakura T, Wada M, Nakajim I, Ishibashi K, Miyamoto K, Okamura H, Noda T, Aiba T, Takaki H, Yasuda S, Ogawa H, **Shimizu W**, Makiyama T, Kamakura S, Kusano KF: Evaluation of the necessity for cardioverter-defibrillator implantation in elderly patients with Brugada syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 8(4):785-791, 2015
8. Kamakura T, Wada M, Nakajima I, Ishibashi K, Miyamoto K, Okamura H, Noda T, Aiba T, Takaki H, Yasuda S, Ogawa H, **Shimizu W**, Makiyama T, Kimura T, Nakamura S, Kusano K: Significance of electrocardiogram recording in high intercostal spaces in patients with early repolarization syndrome. *Eur Heart J*. Epub, 2015
9. Koizumi A, Sasano T, Kimura W, Miyamoto Y, Aiba T, Ishikawa T, Nogami A, Fukamizu S, Sakurada H, Takahashi Y, Nakamura H, Ishikura T, Koseki H, Arimura T, Kimura A, Hirao K, Isobe M, **Shimizu W**, Miura N, Furukawa T: Genetic defects in a His-Purkinje system transcription factor, IRX3, cause lethal cardiac arrhythmias. *Eur Heart J*. Epub, 2015
10. Itoh H, Berthet M, Fressart V, Denjoy I, Maugendre S, Klug D, Mizusawa Y, Makiyama T, Hofman N, Stallmeyer B, Zumhagen S, **Shimizu W**, Wilde AA, Schulze-Bahr E, Horie M, Tezenas du Montcel S, Guicheney P: Asymmetry of parental origin in long QT syndrome: preferential maternal transmission of KCNQ1 variants linked to channel dysfunction. *Eur J Hum Genet*. Epub, 2015
11. Funasako M, Aiba T, Ishibashi K, Nakajima I,

Miyamoto K, Inoue Y, Okamura H, Noda T, Kamakura S, Anzai T, Noguchi T, Yasuda S, Miyamoto Y, Fukushima Kusano K, Ogawa H, **Shimizu W**: Pronounced shortening of QT interval with mexiletine infusion test in patients with type 3 congenital long QT syndrome. *Circ J*. Epub, 2015

## 2. 学会発表

1. **清水 渉**: 遺伝性不整脈の現状と展望. 企画 5 さまざまな移行医療. 第29回日本医学会総会 2015 (関西), 2015.4.12.
2. **清水 渉**: Update in Inherited Arrhythmia Syndromes. Keynote Lecture. Featured Research Session: Arrhythmia, others. 第79回日本循環器学会学術集会 (大阪), 2015. 4. 26.
3. **Shimizu W**: International Forum of VA: Session 4 Basic Science-2 Genetic Screening."Genetics of LQTS. 1st International Forum of Ventricular Arrhythmia. Taiwan. 2015.3.7
4. **Shimizu W**: Core Curriculum: Arrhythmogenic genetic syndrome: what's new? Brugada Syndrome: What's new? Variants of Brugada syndrome: The evolving Picture. 2015 Venice Arrhythmia Venice, Italy. 2015.10.16.
5. **Shimizu W**: Challenging inherited arrhythmia syndromes: The latest early repolarization syndrome. 2015 APHRS Melbourne, Australia. 2015.11.21
6. **Shimizu W**: Investigation of sudden cardiac death: Clinical aspects of the genetic investigation of sudden cardiac death. 2015 APHRS Melbourne, Australia. 2015.11.21

## G . 知的所有権の取得状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし

## 別紙 4

## 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	IV Brugada症候群. Brugada症候群の病態~中高年男性の突然死「ポックリ病」~	池田隆徳, 清水 渉, 高橋尚彦 編集	不整脈症候群 遺伝子変異から不整脈治療を捉える	南江堂	東京	2015	62-65
清水 渉	IV Brugada症候群. Brugada症候群の日本と世界の疫学~欧米よりも日本で多い	池田隆徳, 清水 渉, 高橋尚彦 編集	不整脈症候群 遺伝子変異から不整脈治療を捉える	南江堂	東京	2015	66-68
清水 渉	IV Brugada症候群. Brugada症候群の臨床診断~Brugada型心電図所見って何?~	池田隆徳, 清水 渉, 高橋尚彦 編集	不整脈症候群 遺伝子変異から不整脈治療を捉える	南江堂	東京	2015	69-73
清水 渉	IV 症例提示. COLUMN 5. Brugada症候群(非典型例)	池田隆徳, 清水 渉, 高橋尚彦 編集	不整脈症候群 遺伝子変異から不整脈治療を捉える	南江堂	東京	2015	97-99
清水 渉	不整脈 C.不整脈症候群 12. QT短縮症候群はどのような疾患でどのような不整脈がみられるのか?	小室一成 監修 阿古潤哉, 坂田泰史, 池田隆徳, 長谷部直幸 編集	EBM 循環器疾患の治療	中外医学社	東京	2015	307-310
清水 渉, 淀川顕司	11章 QT延長症候群・torsade de pointes (TdP)	平尾見三 笹野哲郎 編集協力	不整脈診療 クリニカルケスション	診断と治療社	東京	2015	141-144
清水 渉	II.疾患編 4.循環器疾患 QT延長症候群	金澤一郎, 永井良三 総編集	今日の診断指針 第7版	医学書院	東京	2015	919-923

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Shimizu W	Where does heterogeneity exist in ventricular tachyarrhythmias?	Heart Rhythm	12	1304-1305	2015
Hayashi M, Shimizu W, Albert CM	The spectrum of epidemiology underlying sudden cardiac death.	Circ Res.	116	1887-1906	2015
Miyamoto K, Aiba T, Kimura H, Hayashi H, Ohno S, Yasuoka C, Tanioka Y, Tsuchiya T, Yoshida Y, Hayashi H, Tsuboi I, Nakajima I, Ishibashi K, Okamura H, Noda T, Ishihara M, Anzai T, Yasuda S, Miyamoto Y, Kamakura S, Kusano K, Ogawa H, Horie M, Shimizu W	Efficacy and safety of flecainide for ventricular arrhythmias in patients with Andersen-Tawil syndrome with KCNJ2 mutations.	Heart Rhythm.	12	596-603	2015
Shigemizu D, Aiba T, Nakagawa H, Ozaki K, Miya F, Satake W, Toda T, Miyamoto Y, Fujimoto A, Suzuki Y, Kubo M, Tsunoda T, Shimizu W, Tanaka T	Exome analyses of long QT syndrome reveal candidate pathogenic mutations in calmodulin-interacting genes.	PLoS One.	10	E0130329	2015
Itoh H, Dochi K, Shimizu W, Denjoy I, Ohno S, Aiba T, Kimura H, Kato K, Fukayama M, Hasegawa K, Schulze-Bahr E, Duichenei P, Horie M	A common mutation of long QT syndrome type1 in Japan.	Circ J.	79	2026-2030	2015
Nakano Y, Shimizu W	Genetics of long-QT syndrome.	J Hum Genet.		Epub	2015
Kamakura T, Wada M, Nakajim I, Ishibashi K, Miyamoto K, Okamura H, Noda T, Aiba T, Takaki H, Yasuda S, Ogawa H, Shimizu W, Makiyama T, Kamakura S, Kusano KF	Evaluation of the necessity for cardioverter-defibrillator implantation in elderly patients with Brugada syndrome.	Circ ArrhythmElectrophysiol.	8	785-791	2015

Kamakura T, Wada M, Nakajima I, Ishibashi K, Miyamoto K, Okamura H, Noda T, Aiba T, Takaki H, Yasuda S, Ogawa H, <u>Shimizu W</u> , Makiyama T, Kimura T, Nakamura S, Kusano K	Significance of electrocardiogram recording in high intercostal spaces in patients with early repolarization syndrome	Eur Heart J.		Epub	2015
Koizumi A, Sasano T, Kimura W, Miyamoto Y, Aiba T, Ishikawa T, Nogami A, Fukamizu S, Sakurada H, Takahashi Y, Nakamura H, Ishikura T, Koseki H, Arimura T, Kimura A, Hirao K, Isobe M, <u>Shimizu W</u> , Miura N, Furukawa T	Genetic defects in a His-Purkinje system transcription factor, IRX3, cause lethal cardiac arrhythmias.	Eur Heart J.		Epub	2015
Itoh H, Berthet M, Fressart V, Denjoy I, Maugenre S, Klug D, Mizusawa Y, Makiyama T, Hofman N, Stallmeyer B, Zumhagen S, <u>Shimizu W</u> , Wilde AA, Schulze-Bahr E, Horie M, Tezenas du Montcel S, Guicheney P	Asymmetry of parental origin in long QT syndrome: preferential maternal transmission of KCNQ1 variants linked to channel dysfunction.	Eur J Hum Genet		Epub	2015
Funasako M, Aiba T, Ishibashi K, Nakajima I, Miyamoto K, Inoue Y, Okamura H, Noda T, Kamakura S, Anzai T, Noguchi T, Yasuda S, Miyamoto Y, Fukushima Kusano K, Ogawa H, <u>Shimizu W</u>	Pronounced shortening of QT interval with mexiletine infusion test in patients with type 3 congenital long QT syndrome.	Circ J. Epub,		Epub	2015



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

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

日本の大規模登録研究におけるBrugada症候群のリスク層別化と長期予後

研究分担者 青沼 和隆  
筑波大学医学医療系循環器内科 教授

研究要旨

Brugada 症候群は右側胸部誘導における ST 上昇という特徴的な心電図所見を有し、心室性不整脈による突然死を来しうる症候群である。アジア人男性に多く、本邦における突然死症候群の中でも重要な位置を占めると考えられる。タイプ 1 の Brugada 型心電図を有する心停止・心室細動(VF)からの蘇生例あるいは持続性心室頻拍(VT)の自然発症例は予防的治療として植込み型除細動器 (ICD) の Class I の適応というコンセンサスが得られているが、無症候性例に対する ICD 適応については議論の余地がある。本研究は、日本における多施設共同前向き観察研究である特発性心室細動研究会に登録された 410 例の Brugada 症候群のうち、Heart Rhythm Society (HRS) / European Heart Rhythm Society (EHRS) / Asian Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) の 2013 年合同ステートメントに基づき、ICD 適応 Class II に該当する 213 例 (平均年齢  $53 \pm 14$  歳、男性 199 例 (93.4%)) を、Class IIa (自発性タイプ 1 かつ失神既往歴) 66 例、および Class IIb (自発性または薬剤誘発性タイプ 1 かつプログラム刺激陽性例) 147 例に分類し、それぞれの長期予後を検討した。平均  $62 \pm 34$  ヶ月のフォローアップ期間中、Class IIa 群では 8 例(12%、年 2.2%)、Class IIb 群では 4 例(3%、年 0.5%)で心イベントが発生し、Class IIa 群で有意に高率であった ( $p=0.01$ )。自発性タイプ 1 の症例、あるいは薬剤誘発性タイプ 1 であっても失神を有する症例では心イベント発生率が高い傾向であった。HRS/EHRS/APHRS 2013 年合同ステートメントの Class IIa および Class IIb はリスク層別化に有用であり、失神歴のある自発性タイプ 1 の症例は ICD 適応を前向きに検討すべきと考えられる。

A . 研究目的

Brugada (ブルガダ) 症候群は右側胸部誘導における ST 上昇という特徴的な心電図所見を有し、心室細動による突然死を来しうる症候群である。ナトリウムチャンネル SCN5A をはじめ、カルシウムチャンネル CACNA1C・CACNB2 など数種類の原因遺伝子が報告さ

れており、アジア人男性に多く存在し、本邦における突然死症候群の中でも重要な位置を占めると考えられる。

2013 年に発表された Heart Rhythm Society (HRS) / European Heart Rhythm Society (EHRS) / Asian Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) の合同ステートメ

ント<sup>1)</sup>によれば、タイプ1のBrugada型心電図を有する心停止・心室細動(VF)からの蘇生例、および/あるいは持続性心室頻拍(VT)の自然発症例は予防的治療として植込み型除細動器(ICD)のClass Iの適応である。また、自発的なタイプ1のBrugada型心電図を有し、心室性不整脈が原因と思われる失神を来した症例はClass IIa、自発性または薬剤誘発性Brugada型心電図を有し、プログラム刺激でVFが誘発された症例はClass IIbの適応と位置づけられている。心停止やVFから蘇生されたブルガダ症候群は再発頻度が高く、5年間で約40~70%突然死やVFを起こす危険性があり、予防的治療としてICDのClass Iの適応はすでにコンセンサスが得られている。しかしながら、このステートメントにおけるClass IIの適応が、本邦におけるBrugada症候群のICD植込みの適否の判断に有用か否かは十分に検証されていない。

本研究では、日本におけるBrugada症候群の登録研究である特発性心室細動研究会の410例を対象に、HRS/EHRS/APHRSステートメントのClass IIaおよびClass IIbに適合するBrugada症候群の長期予後を明らかにすることを目的とした。

## B．研究方法

日本における多施設共同前向き観察研究である特発性心室細動研究会に2002年から2012年までに登録された自発性または薬剤誘発性タイプ1 Brugada症候群の発端者410例を対象とした。そのうちHRS/EHRS/APHRS 2013年合同ステートメントでClass IIaのICD適応66例とClass IIbのICD適応147例の計213例を対象とした。

登録者は心イベント(心室性不整脈に対するICD適切作動、VTまたはVF)の発生について12か月毎にフォローされ、Class IIaお

よびClass IIbのBrugada症候群患者における長期予後を比較検討した。

## C．研究結果

特発性心室細動研究会に登録されたBrugada症候群410例の平均年齢は $52 \pm 14$ 歳であり、男性は382例(93.2%)であった。そのうちHRS/EHRS/APHRS合同ステートメントのICD適応Class IIに適合する患者は213例(平均年齢 $53 \pm 14$ 歳、男性199例(93.4%))で、Class IIa適合者66例、Class IIb適合者147例であった。

Class IIaおよびClass IIbの各群の臨床的背景において、年齢、性別には有意差が認められなかった。合同ステートメントに基づき、Class IIa群では全例、自発性のタイプ1 Brugada型心電図を呈し、また失神の病歴を有しており、一方、Class IIb群では全例、プログラム刺激でVT/VFが誘発された。両群間で突然死の家族歴、心房細動の病歴、QRS間隔、QTc時間、J波の合併などに有意差は認められなかった。

フォローアップ期間は平均 $62 \pm 34$ ヶ月(Class IIa群 $67 \pm 41$ ヶ月、Class IIb群 $60 \pm 31$ ヶ月、 $p=0.20$ )であった。Class IIa群では8例(12%)、Class IIb群では4例(3%)で心イベントが発生し、Class IIa群で有意に高率であった( $p=0.01$ )(図)。心イベント発生率はClass IIa群で年2.2%、Class IIbで0.5%であった。

Class IIa群66例のうち、プログラム刺激でVT/VFが誘発された40例の心イベント発生率は年2.2%(5例)、突然死の家族歴を有する8例の心イベント発生率は年2.2%(1例)、他のリスク因子のない12例は年3.3%(2例)のイベント発生率であった。Class IIb群147例のうち、失神の病歴のある20例の心イベント発生率は年1.3%(1例)、自発性タイプ1

を呈する 48 例の心イベント発生率が年 0.8% (2 例)、自発性タイプ 1 かつ突然死の家族例を有する 22 例の心イベント発生率が年 0.9% (1 例)であり、他のリスク因子のない 32 例はイベント発生率が 0%であった。

#### D . 考察

日本における Brugada 症候群の多施設大規模コホートをを用いた本研究では、心イベント (VT/VF) の既往のないタイプ 1 Brugada 型心電図を有する症例のうち、HRS/EHRS/APHRS の 2013 年合同ステートメントの ICD 植込み Class IIa の適応に該当する症例 (失神例) では、平均約 5 年の観察期間における心イベント発生率が年 2.2%であり、Class IIb に該当する症例 (プログラム刺激陽性例) の年 0.5%と比較して、有意に高率であった。このことからこの合同ステートメントが Brugada 症候群の中リスクおよび低リスクの層別化に有用であることが示唆された。また、失神の既往のない場合でも、自発性タイプ 1 Brugada 型心電図を有する例では年 0.8%と心イベントのリスクがやや高い傾向にあることが示唆された。一方、失神歴・家族歴がなく、薬剤誘発性タイプ 1 症例では心イベントの発生はなく、たとえプログラム刺激陽性例でも予後は比較的良好と考えられた。しかしながら、Brugada 症候群症例のリスク層別化と ICD 適応の判断についてはさらなる長期的な観察が必要である。

#### E . 結論

VT/VF の既往のないタイプ 1 Brugada 型心電図を有する症例のうち、HRS/EHRS/APHRS の 2013 年合同ステートメントの ICD 植込み Class IIa の適応に該当する症例 (失神例) では、平均約 5 年の観察期間における心イベント発生率が年 2.2%

であり、Class IIb に該当する症例 (プログラム刺激陽性例) の年 0.5%と比較して、有意に高率であった。失神の有無および自発性タイプ 1 心電図の有無が、Brugada 症候群の中リスクおよび低リスクの層別化に有用であることが示唆された。

#### ( 参考論文 )

1) Priori SG, Wilde AA, Horie M, et al. HRS/EHRA/APHRS Expert Consensus Statement on the Diagnosis and Management of Patients with Inherited Primary Arrhythmia Syndromes. Heart Rhythm, 10(12), 1932-1963, 2013.

#### F . 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Naruse Y, Nogami A, Harimura Y, Ishibashi M, Noguchi Y, Sekiguchi Y, Sato A, Aonuma K. Difference in the Clinical Characteristics of Ventricular Fibrillation Occurrence in the Early Phase of an Acute Myocardial Infarction Between Patients With and Without J Waves. J Cardiovasc Electrophysiol. 26(8):872-8, 2015.

2) Soejima K, Nogami A, Sekiguchi Y, Harada T, Satomi K, Hirose T, Ueda A, Miwa Y, Sato T, Nishio S, Shirai Y, Kowase S, Murakoshi N, Kunugi S, Murata H, Nitta T, Aonuma K, Yoshino H. Epicardial catheter ablation of ventricular tachycardia in no entry left ventricle: mechanical aortic and mitral valves. Circ Arrhythm Electrophysiol. 8(2):381-9, 2015.

3) Igarashi M, Nogami A, Sekiguchi Y, Kuroki K, Yamasaki H, Machino T, Yui Y, Ogawa K, Talib AK, Murakoshi N, Kuga K, Aonuma K.

The QRS morphology pattern in V5R is a novel and simple parameter for differentiating the origin of idiopathic outflow tract ventricular arrhythmias. *Europace*. 17(7):1107-16, 2015.

4) Takagi M, Sekiguchi Y, Yokoyama Y, Aihara N, Hiraoka M, Aonuma K; Japan Idiopathic Ventricular Fibrillation Study (J-IVFS) Investigators. Long-term prognosis in patients with Brugada syndrome based on Class II indication for implantable cardioverter-defibrillator in the HRS/EHRA/APHRS Expert Consensus Statement: Multicenter study in Japan. *Heart Rhythm*. 11:1716-20, 2014.

5) Naruse Y, Tada H, Harimura Y, Ishibashi M, Noguchi Y, Sato A, Hoshi T, Sekiguchi Y, Aonuma K. Early repolarization increases the occurrence of sustained ventricular tachyarrhythmias and sudden death in the chronic phase of an acute myocardial infarction. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 7(4):626-32, 2014.

6) Ruwald MH, Okumura K, Kimura T, Aonuma K, Shoda M, Kutiyifa V, Ruwald AC, McNitt S, Zareba W, Moss AJ. Syncope in high-risk cardiomyopathy patients with implantable defibrillators: frequency, risk factors, mechanisms, and association with mortality: results from the multicenter automatic defibrillator implantation trial-reduce inappropriate therapy (MADIT-RIT) study. *Circulation*. 129(5):545-52, 2014.

7) Aizawa Y, Sato M, Ohno S, Horie M,

Takatsuki S, Fukuda K, Chinushi M, Usui T, Aonuma K, Hosaka Y, Haissaguerre M, Aizawa Y. Circadian pattern of fibrillatory events in non-Brugada-type idiopathic ventricular fibrillation with a focus on J waves. *Heart Rhythm*. 2014 Dec;11(12):2261-6

## 2. 学会発表

1) Masahiko Takagi, Yukio Sekiguchi, Yasuhiro Yokoyama, Naohiko Aihara, Masayasu Hiraoka, Kazutaka Aonuma; The Japan Idiopathic Ventricular Fibrillation Study (J-IVFS) Investigators. The prognostic value of early repolarization (ER) and ST-segment morphology following the ER in Brugada syndrome: Multicenter study in Japan. The 30th annual Meeting of The Japanese Heart Rhythm Society( 京都 )2015 , 7 , 30

2) Eikou Sai, Miyako Igarashi, Yasutoshi Shinoda, Kojiro Ogawa, Mitsuhiro Fukata, Ahmed Talib, Keita Masuda, Yoshiaki Yui, Takeshi Machino, Kenji Kuroki, Yukio Sekiguchi, Akihiko Nogami, Kazutaka Aonuma. Long-term outcome of the patients with and without structural heart disease: Impact of VT/VF induction on appropriate ICD therapy. The 30th annual Meeting of The Japanese Heart Rhythm Society( 京都 )2015 , 7 , 28-31.

3) M. Takagi, Y. Sekiguchi, Y. Yokoyama, N. Aihara, M. Hiraoka, K. Aonuma. Lack of an additional prognostic value of programmed electrical stimulation for risk stratification in Brugada patients without previous cardiac arrest: J-IVFS study.

なし

4) Aonuma K. How to treat ventricular fibrillation caused by CPVT. OCC2015 (上海) 2015,9,12

5) Aonuma K. What we should know for successful VT ablation - Tips and tricks for successful VT ablation. Asian Pacific Heart Rhythm Society (Seoul) 2015,10,30.

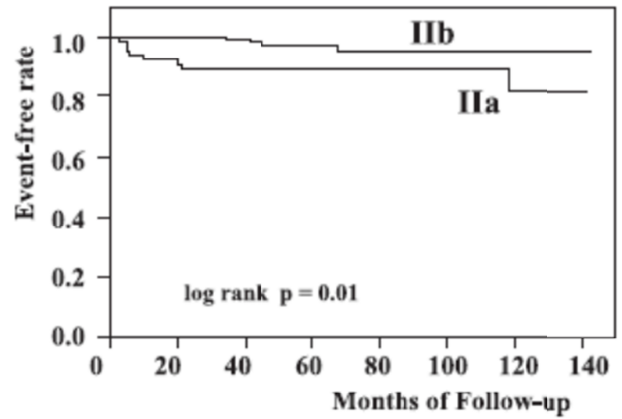
G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得  
なし

2. 実用新案登録  
なし

3. その他

図 イベントフリー生存曲線



Number at risk

Class IIa	66	59	48	36	20	17	12	3
Class IIb	147	137	112	57	35	22	9	3

作成上の留意事項

1. 「A. 研究目的」について
  - ・厚生労働行政の課題との関連性を含めて記入すること。
2. 「B. 研究方法」について
  - (1) 実施経過が分かるように具体的に記入すること。
  - (2) 「(倫理面への配慮)」には、研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究方法による研究対象者に対する不利益、危険性の排除や説明と同意(インフォームド・コンセント)に関わる状況、実験に動物に対する動物愛護上の配慮など、当該研究を行った際に実施した倫理面への配慮の内容及び方法について、具体的に記入すること。倫理面の問題がないと判断した場合には、その旨を記入するとともに必ず理由を明記すること。  
なお、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成25年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号)、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(平成26年文部科学省・厚生労働省告示第3号)、遺伝子治療臨床研究に関する指針(平成16年文部科学省・厚生労働省告示第2号)、ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針(平成18年厚生労働省告示第425号)、厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針(平成18年6月1日付厚生労働省大臣官房厚生科学課長通知)及び申請者が所属する研究機関で定めた倫理規定等を遵守するとともに、あらかじめ当該研究機関の長等の承認、届出、確認等が必要な研究については、研究開始前に所定の手続を行うこと。
3. 「C. 研究結果」について
  - ・当該年度の研究成果が明らかになるように具体的に記入すること。
4. 「F. 健康危険情報」について
  - ・研究分担者や研究協力者の把握した情報・意見等についても研究代表者がとりまとめて総括研究報告書に記入すること。
5. その他
  - (1) 日本工業規格A列4番の用紙を用いること。
  - (2) 文字の大きさは、10~12ポイント程度とする。

別紙 4

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト（参考）

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

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年

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

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

研究分担者 蒔田 直昌 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 分子生理学 教授

研究要旨

進行性心臓伝導障害(PCCD)の新規疾患遺伝子を網羅的遺伝学研究手法で解明した。日本人 PCCD 大家系の罹患者 10 人でゲノムワイド SNP タイピングを行い、疾患遺伝子を染色体 2q の 2500 万塩基領域に特定した。次に罹患者 3 人・非罹患者 1 人で全エクソン解析を行い、この領域に存在する罹患者に共通のレアバリエーションとして、タイチン(*TTN*)のスプライシング変異を同定した。この変異は多型データベースに登録がない停止コドンをもたらす短縮型変異で家族 15 人で表現型・遺伝型が完璧に一致していた。さらに遺伝子変異陰性の日本人 PCCD 9 家系で、*TTN* を含む 459 遺伝子のターゲットエクソン解析を行ったところ、1 家系に *TTN* の I バンド領域にナンセンス変異を同定した。以上の研究から、巨大サルコメア遺伝子 *TTN* は PCCD の新規原因遺伝子であると考えられた。

A . 研究目的

進行性心臓伝導障害(Progressive Cardiac Conduction Defect; PCCD)は器質的心疾患を伴わない 50 歳未満の若年に見られる原因不明の進行性の心臓伝導障害で、これまで心筋チャネル遺伝子(*SCN5A*, *SCN1B*, *TRPM4*, *GJA5*)や核膜タンパク(*LMNA*)の変異が報告されているが、原因遺伝子が未解明の症例も少なくない。本研究では、PCCD の日本人 1 大家系に着目し(突然死 2 例、ペースメーカー植え込み 5 名、網羅的遺伝子解析手法で原因遺伝子を解明した。

B . 研究方法

1. PCCD 家系

PCCD は、Mobitz II 型 2 度以上の房室ブロックまたは脚ブロックで、発症時・登録時に器質的心疾患の合併がなく、50 歳未満の症例と定義した。本研究では、*SCN5A*, *SCN1B*, *TRPM4*, *GJA5*, *LMNA* に変異

がないことをあらかじめ確認した日本人 PCCD 10 家系を対象とした。そのうち家系 A は、罹患者 17 人、非罹患者 9 人を有する 5 世代の大家系である。

2. ゲノムワイド SNP 解析・アレイ CGH

家系 A の生存罹患者 10 人で、Axiom Genome-Wide Human Array Plate(56 万個の SNP と Indel)でゲノムワイド SNP タイピングを行い、アレイ CGH でゲノム上の欠損・重複を確認した。

3. 全エクソン解析・サンガーシーケンス

罹患者 3 人・非罹患者 1 人の全エクソンを Sure Select All Exon Capture Kit v4 (Agilent)でキャプチャーし、HiSeq2000 (Illumina)でシーケンスを解析した。BWA でヒトゲノムレファレンス hg19 にマッピングし、GATK と SAMTool でバリエーションをコールし、1000Genome・日本人 100 人エクソームデータベース(HGVD)・ExAC のデータベース上のバリエーション(MAF<1%)を KINME を用いてフィルタリン

グした。候補バリエーションは PCR direct sequence 法を用い 3130 Genetic Analyzer (Applied Biosystems) で確認した。

#### 4. Mini gene

患者ゲノムの *TTN* の exon 260 ~ 263 をまたぐゲノム領域 2.0 kb を PCR で増幅し、mini gene 用プラスミド pSPL3 にクローニングした。COS-7 細胞にトランスフェクション後 RNA を回収し、RT-PCR でトランスクリプトのシーケンスを確認した。

#### 5. iPS 心筋細胞

患者末梢血から iPS を樹立した。現在心筋細胞に誘導中である

#### 6. ゲノム再キャプチャー

上記の全エクソン解析の結果を確認するために、罹患者 4 人のゲノムで、第 2 染色体 25 Mb (172,996,789\_197,667,205)ゲノム領域をキャプチャーする SeqCap (Roche) カスタムデザインし、HiSeq2000 でシーケンスした。フィルタリングは、エクソームデータベース 1000G・HGVD で MAF<1% と、全ゲノムデータ (東北メガバンク日本人 SNP, MAF<5% と長崎大学 8 人新規) を用いた。4 人に共通するゲノムバリエーション 1,887 個を、さらに、理研の日本人非循環器患者 1000 人の全ゲノムデータベース(BBJ-WGS\_1K)の頻度データを用いてフィルタリングし、転写・翻訳に影響を与える可能性のあるものを同定した。

#### 7. ターゲットエクソン解析

*TTN* が PCCD の新規疾患遺伝子であることを確認するために、不整脈・心疾患関連遺伝子 459 個を搭載したカスタム SeqCap エクソンキャプチャープローブを作成し、HiSeq2500 (Illumina) で家系 A を除く 9 家系のターゲットエクソン解析を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は、ヘルシンキ宣言(世界医師会)・ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成 16 年文部科学省・厚生労働省・経済通産省告示第 1 号)に準拠して実施した。

### C. 研究結果

ゲノムワイド SNP タイピングで、家系 A の疾患関連領域は染色体 2q の 25Mb 領域に特定できた。アレイ CGH では遺伝子の重複・欠損は見られなかった。罹患者 3 人・非罹患者 1 人の全エクソン解析では、第 2 染色体に存在し、4 人の表現型に一致する低アレル頻度(1%以下)のバリエーションが 2 つ同定された。そのうち一つは V 型コラーゲン遺伝子 *COL5A2* の変異 L80V である。これは海外の多型データベースには存在しないが、日本人では健常人の 0.9% に存在するため、疾患変異ではなく本家系に見られるタグ SNP の可能性が高いと考えられた。もう一つは巨大サルコメア遺伝子 *TTN* のエクソン 262 上流の新規スプライシング変異だった。この *TTN* 変異は罹患者 11 人・非罹患者 5 人で遺伝型・表現型が完全に一致していた。*TTN* のエクソン 260-263 の mini gene 実験から、停止コドンをきたす 2 種類の短縮型変異トランスクリプトが確認された。現在、罹患者一人から樹立した iPS 細胞を心筋細胞に誘導しており、これを用いて患者心筋における転写異常を確認する予定である。さらに罹患者 4 人に共通する染色体 2q の 25Mb 上のゲノムバリエーション 1,887 個を、理研の日本人全ゲノムデータベース(BBJ-WGS\_1K)でさらにフィルタリングしたところ、185 個に狭まり、そのうち、転写・翻訳に影響を与える可能性のあるものは唯一、エクソームで明らかになったものと同じ、*TTN* のスプライシング変異だった。

*TTN* が PCCD の新規疾患遺伝子であることを確認するために、不整脈・心疾患関連遺伝子 459 個のターゲットエクソン解析で、変異陰性の PCCD 家系を解析したところ、一家系に *TTN* の (エクソン 48) にナンセンス変異を同定した。この変異は *TTN* の I バンド領域に存在し、家系 A と同様に短縮型の変異タンパクをきたす変異であることが判明した。この変異もどのデータベースにも登録がない。今後家系解析を行う予定である。



## D . 考察

本研究では網羅的遺伝子解析によって、PCCD 2 家系にデータベース未登録の *TTN* の短縮型変異をきたす変異が同定された。そのうち家系 A に見られた変異は、家族 15 人で表現型・遺伝型が完璧に一致していた。以上から *TTN* は PCCD の新たな疾患遺伝子であると推測される

*TTN* は巨大遺伝子であり、疾患に関連のない private variation が数多く存在することが知られている。しかし、短縮型変異、なかでも A バンド領域に存在するものは、拡張型心筋症の原因遺伝子であることが証明されており、ミスセンス変異とは生物学的学的意味合いが異なる。

本研究で明らかにされた *TTN* の変異がどのようなメカニズムで伝導障害をきたすかに関しては、現時点では不明である。しかし *TTN* はサルコメアの Z バンドと M バンドを結ぶ巨大タンパクタイチンをコードするだけでなく、心臓の伝導に関連する様々な遺伝子産物(*MYHC*, *NEB*, *DES*, *KCNE1*)と直接的・間接的に連関していることが知られており、これらの機能分子の連関異常が心臓伝導障害の基盤になっている可能性が考えられる。

## E . 結論

タイチン(*TTN*)は拡張型心筋症のみならず、PCCD の原因遺伝子でもあると考えられる。エクソン 363 個をもつ巨大遺伝子 *TTN* をサンガー法でスクリーニングするのは現実的ではないので、今後 PCCD の遺伝子解析の効率化を図るために、*TTN* を載せた疾患スクリーニングパネルの作成と網羅的遺伝子解析の実施を検討する必要があると思われる。

## F . 研究発表

### 1. 論文発表

○1. Daumy X, Amarouch MY, Lindenbaum P, Bonnaud S, Charpentier E, Bianchi B, Nafzger S, Baron E, Fouchard S, Thollet A, Kyndt F, Barc J, Le Scouarnec S, Makita N, Le Marec H, Dina C,

Gourraud JB, Probst V, Abriel H, Redon R, Schott JJ. Targeted resequencing identifies TRPM4 as a major gene predisposing to progressive familial heart block type I. *Int J Cardiol* 207:349-358, 2016.

○2. Harrell DT, Ashihara T, Ishikawa T, Tominaga I, Mazzanti A, Takahashi K, Oginosawa Y, Abe H, Maemura K, Sumitomo N, Uno K, Takano M, Priori SG, Makita N. Genotype-dependent differences in age of manifestation and arrhythmia complications in short QT syndrome. *Int J Cardiol* 190:393-402, 2015.

○3. Hayashi K, Konno T, Tada H, Tani S, Liu L, Fujino N, Nohara A, Hodatsu A, Tsuda T, Tanaka Y, Kawashiri MA, Ino H, Makita N, Yamagishi M. Functional Characterization of Rare Variants Implicated in Susceptibility to Lone Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 8(5):1095-1104, 2015.

○4. Ishikawa T, Jou CJ, Nogami A, Kowase S, Arrington CB, Barnett SM, Harrell DT, Arimura T, Tsuji Y, Kimura A, Makita N. Novel mutation in the alpha-myosin heavy chain gene is associated with sick sinus syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 8(2):400-408, 2015.

○5. Ishikawa T, Tsuji Y, Makita N. Inherited bradyarrhythmia: A diverse genetic background. *J Arrhythm* In press 2015.

○6. Maharani N, Ting YK, Cheng J, Hasegawa A, Kurata Y, Li P, Nakayama Y, Ninomiya H, Ikeda N, Morikawa K, Yamamoto K, Makita N, Yamashita T, Shirayoshi Y, Hisatome I. Molecular Mechanisms Underlying Urate-Induced Enhancement of Kv1.5 Channel Expression in HL-1 Atrial Myocytes. *Circ J* 79(12):2659-2668, 2015.

○7. Nademanee K, Raju H, de Noronha SV, Papadakis M, Robinson L, Rothery S, Makita N, Kowase S,

Boonmee N, Vitayakritsirikul V, Ratanarapee S, Sharma S, van der Wal AC, Christiansen M, Tan HL, Wilde AA, Nogami A, Sheppard MN, Veerakul G, Behr ER. Fibrosis, connexin-43, and conduction abnormalities in the Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 66(18):1976-1986, 2015.

## 2. 学会発表

1. Makita N. SCN5A and ventricular arrhythmias. Asian Pacific Heart Rhythm Society, 2015/11/22, Melbourne, Australia.
2. Makita N. New genes for Progressive Cardiac Conduction Disease. Heart Rhythm Society, 2015/05/14, Boston, USA.
3. Ishikawa T, Ohkubo K, Yamaguchi R, Harrell DT,

Tsuji Y, Watanabe I, Makita N. Dose-Sensitive Relationship of an SCN10A Pore Mutation and Enhancer SNPs Identified in a Brugada Syndrome Family with Different Expressivity. Heart Rhythm Society, 2015/05/15, Boston, USA.

本研究は本厚労科研による他施設国内共同研究と、JSPS 二国間共同研究のサポートによるフランス INSERM の遺伝性不整脈研究チームとの国際共同研究によって行われた。

G . 知的所有権の取得状況  
なし

## 研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト（参考）

## 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
石川泰輔 蒔田直昌	Brugada症候群の 遺伝子診断～有効 性と限界～	池田隆徳 清水渉 高橋尚彦	不整脈症候群 - 遺伝子変異 から不整脈治 療を捉える～	南江堂	東京	2015	82-85
蒔田直昌	早期再分極（J波） 症候群の遺伝子解 析～危険なJ波は 見極められるか？ ～	池田隆徳 清水渉 高橋尚彦	不整脈症候群 - 遺伝子変異 から不整脈治 療を捉える～	南江堂	東京	2015	116-120
蒔田直昌	遺伝子解析が有効 な不整脈疾患は？	平尾見三 笹野哲郎	不整脈診療ク リニカルクエ スション	診断と治 療社	東京	2015	162-163
蒔田直昌	Progressive cardiac conduction disturbance (PCCD)とは？	平尾見三 笹野哲郎	不整脈診療ク リニカルクエ スション	診断と治 療社	東京	2015	164-165
蒔田直昌	QT短縮症候群と は？	平尾見三 笹野哲郎	不整脈診療ク リニカルクエ スション	診断と治 療社	東京	2015	166-167
蒔田直昌	不整脈のゲノムワ イド解析はどこま で進んでいる？	平尾見三 笹野哲郎	不整脈診療ク リニカルクエ スション	診断と治 療社	東京	2015	167-168

## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Daomy X, Amarouch MY, Lindenbaum P, Bonnaud S, Charpentier E, Bianchi B, Nafzger S, Baron E, Fouchard S, Thollet A, Kyndt F, Barc J, Le Scouarnec S, Makita N, Le Marec H, Dina C, Gourraud JB, Probst V, Abriel H, Redon R, Schott JJ.	Targeted resequencing identifies TRPM4 as a major gene predisposing to progressive familial heart block type I	<i>Int J Cardiol</i>	207	349-358	2016

Harrell DT, Ashihara T, Ishikawa T, Tominaga I, Mazzanti A, Takahashi K, Oginosawa Y, Abe H, Maemura K, Sumitomo N, Uno K, Takano M, Priori SG, Makita N.	Genotype-dependent differences in age of manifestation and arrhythmia complications in short QT syndrome.	<i>Int Cardiol J</i>	190	393-402	2015
Hayashi K, Konno T, Tada H, Tani S, Liu L, Fujino N, Nohara A, Hodatsu A, Tsuda T, Tanaka Y, Kawashiri MA, Ino H, Makita N, Yamagishi M.	Functional Characterization of Rare Variants Implicated in Susceptibility to Lone Atrial Fibrillation	<i>Circ Arrhythm Electrophysiol</i>	8(5)	1095-1104	2015
Ishikawa T, Jou CJ, Nogami A, Kowase S, Arrington CB, Barnett SM, Harrell DT, Arimura T, Tsuji Y, Kimura A, Makita N.	Novel mutation in the alpha-myosin heavy chain gene is associated with sick sinus syndrome.	<i>Circ Arrhythm Electrophysiol</i>	8(2)	400-408	2015
Ishikawa T, Tsuji Y, Makita N.	Inherited bradyarrhythmia: A diverse genetic background.	<i>J Arrhythm.</i>	In press		2015
Maharani N, Ting YK, Cheng J, Hasegawa A, Kurata Y, Li P, Nakayama Y, Ninomiya H, Ikeda N, Morikawa K, Yamamoto K, Makita N, Yamashita T, Shirayoshi Y, Hisatome I.	Molecular Mechanisms Underlying Urate-Induced Enhancement of Kv1.5 Channel Expression in HL-1 Atrial Myocytes.	<i>Circ J</i>	79(12)	2659-2668	2015
Nademanee K, Raju H, de Noronha SV, Papadakis M, Robinson L, Rothery S, Makita N, Kowase S, Boonmee N, Vitayakritsirikul V, Ratanarapee S, Sharma S, van der Wal AC, Christiansen M, Tan HL, Wilde AA, Nogami A, Sheppard MN, Veerakul G, Behr ER.	Fibrosis, connexin-43, and conduction abnormalities in the Brugada syndrome.	<i>J Am Coll Cardiol</i>	66(18)	1976-1986,	2015.

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

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

研究分担者 住友直方 埼玉医科大学国際医療センター 小児心臓科

研究要旨 カテコラミン誘発多形性心室頻拍（CPVT）は運動や、カテコラミンの上昇するような状況で、多形性心室頻拍、心室細動を引き起こす遺伝性不整脈である。リアノジン受容体（*RyR2*）の変異をもつ CPVT 患者の臨床的特徴を検討した。*RyR2* 変異のある 250 名の CPVT 患者のうち知的障害を認めたものは 18 例(7%)で平均年齢は  $9.0 \pm 4.6$  歳、16 例(89%)に症状を認め、そのうち 2 例は心肺停止蘇生例であった。17 例(94%)は運動中、Holter 心電図、もしくは薬剤負荷試験で心室性不整脈を認めた。13 例(72%)に上室性不整脈を合併していた。8 例は発作性心房細動で、3 例はそれ以外の上室性頻拍であった。 $7.9 \pm 7.2$  年の経過観察中、8 例(47%)が不整脈関連症状(心肺停止蘇生例 4 例、心肺停止 2 例を含む)を認めた。9 例(50%)に ICD が植込まれ、4 例に左星状神経節切除術が施行された。知的障害の発現頻度は一般人口に比較して CPVT 患者では多いことが判明した。上室性、心室性不整脈の発症もより重篤な例が多いことが判明した。

A．研究目的

カテコラミン誘発多形性心室頻拍(CPVT)は運動や、カテコラミンの上昇するような状況で、多形性心室頻拍、心室細動を引き起こす遺伝性不整脈である<sup>1</sup>。このうち 50%以上のものがリアノジン受容体(*RyR2*)の変異が原因であることが分かっている<sup>2</sup>。*RyR2* は心筋と同時に脳にも発現しており、CPVT 患者は知的障害を同時に合併するのではないかとの仮説に基づき研究を行った。

B．研究方法

6 つの日本とオランダの施設から登録の合った *RyR2* 変異のある 250 例の CPVT 患者のうち知的障害を合併する患者を選び、その臨床的特徴を検討した。

(倫理面への配慮)

患者登録は連結可能匿名化を行い、個人情報漏洩に配慮した。患者の治療に関しては

通常通り行ない、倫理的問題はないと考えられる。

C．研究結果

*RyR2* 変異のある 250 名の CPVT 患者のうち知的障害を認めたものは 18 例(7%)であった。この内 10 例(56%)は男性であった。診断時の平均年齢は  $9.0 \pm 4.6$  歳で、14 例に家族の遺伝子検査を行い、10 例(71%)が de novo の変異を認めた。16 例(89%)に症状を認め、そのうち 2 例は心肺停止蘇生例であった。17 例(94%)は運動中、Holter 心電図、もしくは薬剤負荷試験で心室性不整脈を認めた。13 例(72%)に上室性不整脈を合併していた(図)。8 例は発作性心房細動で、3 例はそれ以外の上室性頻拍であった。知的障害の程度は、軽度から重度であり、その他の神経発達障害を 7 例(39%)に認めた。全例 遮断薬を服用しており、10 例(59%)は flecainide を、2 例(12%)

は verapamil を併用していた。7.9 ± 7.2 年の経過観察中、8 例(47%)が不整脈関連症状(心肺停止蘇生例 4 例、心肺停止 2 例を含む)を認めた。9 例(50%)に ICD が植込まれ、4 例に左星状神経節切除術が施行された。

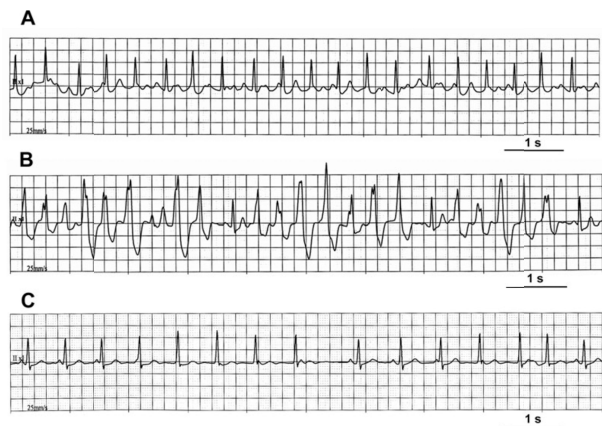


図 CPVT に知的障害を合併した患者の運動負荷心電図(本報告の中の 1 例、文献 3 より引用)

A 心房細動

B 多形性心室頻拍

C atenolol 投与後には多形性心室頻拍は抑制されたが、接合部頻拍を認める。

#### D . 考察

一般人口における知的障害の頻度は 1~3%と報告されており<sup>4,5</sup>、今回の報告の 18 例(7%)と比較して明らかに少ない。CPVT 患者は約 7 倍の頻度で知的障害を合併することになる。

現在まで RyR2 変異をもつ CPVT にてんかん<sup>6,7</sup>や、ADHD<sup>8</sup>、軽度の知的障害<sup>9</sup>を合併したという報告がある。

今回の症例では、上室頻拍の発生頻度が高く、心房筋の Ca 伝達異常に関与することが考えられる<sup>10-12</sup>。

#### E . 結論

知的障害の発現頻度は一般人口に比較して CPVT 患者では多いことが判明した。また上室性、心室性不整脈の発症もより重篤な例が多いことが判明した。

#### 文献

- 1 . Leenhardt A, Lucet V, Denjoy I, Grau F, Ngoc DD, Coumel P: Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children. A 7-year follow-up of 21 patients. *Circulation* 1995; 91:1512-1519.
- 2 .Medeiros-Domingo A, Bhuiyan ZA, Tester DJ, Hofman N, Bikker H, van Tintelen JP, Mannens MMAM, Wilde AAM, Ackerman MJ: The RYR2-encoded ryanodine receptor/calcium release channel in patients diagnosed previously with either catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia or genotype negative, exercise-induced long QT syndrome: a comprehensive open reading frame muta. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:2065-2074.
- 3 . Sugiyasu A, Oginosawa Y, Nogami A, Hata Y: A case with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia unmasked after successful ablation of atrial tachycardias from pulmonary veins. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2009; 32: e21-24.
- 4 . van Bokhoven H: Genetic and epigenetic networks in intellectual disabilities. *Annu Rev Genet* 2011; 45:81-104.
- 5 . Nagrani T, Siyamwala M, Vahid G, Bekheit S: Ryanodine calcium channel: a novel channelopathy for seizures. *Neurologist* 2011; 17:91-94.
- 6 . LaPage MJ, Russell MW, Bradley DJ, Dick M: Novel ryanodine receptor 2 mutation associated with a severe phenotype of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *J*

- Pediatr Elsevier, 2012; 161:362–364.
- 7 . Johnson JN, Tester DJ, Bass NE, Ackerman MJ: Cardiac channel molecular autopsy for sudden unexpected death in epilepsy. *J Child Neurol* 2010; 25:916–921.
  - 8 .Hamdan FF, Srour M, Daoud H, et al.: De Novo Mutations in Moderate or Severe Intellectual Disability. 2014; 10.
  - 9 . Nagrani T, Siyamwala M, Vahid G, Bekheit S: Ryanodine calcium channel: a novel channelopathy for seizures. *Neurologist* 2011; 17:91–94.
  1757. 10 . Purohit A, Rokita AG, Guan X, et al.: Oxidized Ca(2+)/calmodulin-dependent protein kinase II triggers atrial fibrillation. *Circulation* 2013; 128:1748–11 . Huke S, Knollmann BC: Oxidized CaMKII: a “heart stopper” for the sinus node? *J Clin Invest* 2011; 121:2975–2977.
  - 12 . Faggioni M, Savio-Galimberti E, Venkataraman R, Hwang HS, Kannankeril PJ, Darbar D, Knollmann BC: Suppression of spontaneous calcium elevations prevents atrial fibrillation in calsequestrin 2-null hearts. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014; 7:313–320.
- F . 研究発表
1. 論文発表
  - 1. Sumitomo N. Current topics in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, *J Arrhythm* 21; (in press), 2016
  - 2. Sumitomo N. Clinical features of long QT syndrome in children, *Circ J*, 80(3); 598 - 600, 2016
  2. Kumamoto T, Sumitomo N, Kobayashi K, Yasuhara J, Shimizu H, Yoshida S: Implantation of iliofemoral stents; A novel approach for a bilateral occlusion of the iliofemoral vein in a patient with a Glenn’s operation, *Heart Rhythm Case Reports*, 2016; 2:138-141
  3. Kojima T, Yasuhara J, Kumamoto T, Shimizu H, Yoshida S, Kobayashi T, Sumitomo N. Usefulness of the Red Blood Cell Distribution Width to Predict Heart Failure in Patients with a Fontan Circulation, *Am J Cardiol*. 2015;116(6):965-8
  - 4. Harrell DT, Ashihara T, Ishikawa T, Tominaga I, Mazzanti A, Takahashi K, Oginosawa Y, Abe H, Maemura K, Sumitomo N, Uno K, Takano M, Priori SG, Makita N. Genotype-dependent differences in age of manifestation and arrhythmia complications in short QT syndrome. *Int J Cardiol*. 2015;190:393-402.
  - 5. Sumitomo N: E1784K Mutation in *SCN5A* and Overlap Syndrome, *Circ J*, 78(8): 1839 – 1840, 2014
  6. Sumitomo N: Device therapy in Children and Patients with Congenital Heart disease, *J Arrhythmia*, 30(6) 428-432, 2014
  - 7. Abe K, Machida T, Sumitomo N, Yamamoto H, Ohkubo K, Watanabe, I Makiyama T, Fukae S, Kohno M, Harrell DT, Ishikawa T, Tsuji Y, Nogami A, Watabe T, Oginosawa Y, Abe H, Maemura K, Motomura H, Makita N. Sodium Channelopathy Underlying Familial Sick Sinus Syndrome with Early Onset and Predominantly Male Characteristics. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 7(3):511-7,2014
  8. Suzuki T, Sumitomo N, Yoshimoto J, Miyazaki A, Hinokiyama K, Ushinohama H, Yasukochi S. Current Trends in Use of Implantable Cardioverter Defibrillators and Cardiac Resynchronization Therapy With a Pacemaker or Defibrillator in Japanese Pediatric Patients. *Circ J*. 78(7): 1710 - 1716, 2014
  9. 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, Yoshinaga M, Nagashima M, Sumitomo N: 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.* 78:701-7, 2014

10. Abe Y, Sumitomo N, Okuma H, Nakamura T, Fukuhara J, Ichikawa R, Matsumura M, Miyashita M, Kamiyama H, Ayusawa M, Watanabe M, Joo K, Makita N, Horie M: Successful Control of Life Threatening Polymorphic Ventricular Tachycardias by Radiofrequency Catheter Ablation in an Infant. *Heart Vessels.* 29:422-6. 2014

## 2. 学会発表

1. 住友直方: 特別講演「小児における遺伝性不整脈」、第23回 近畿不整脈フォーラム、大阪、2014.7.19
2. 住友直方: 特別講演「運動と小児不整脈」、第 14 回群馬スポーツ医学研究会、高崎、2014.7.29
3. 住友直方: 器質的心室頻拍(先天性心疾患)日本不整脈学会カテーテルアブレーション関連秋期大会 2013、カテーテルアブレーション研修セミナー、新潟、2014.10.11
4. 住友直方: 学校健診で注意すべき心電図異常、第 8 回城北不整脈フォーラム、東京、2014.10.24
- 5. 住友直方: カテコラミン誘発多形性心室頻拍(CPVT) update、第 7 回お茶の水ハートリズム研究会、東京、2014.10.25
6. Sumitomo N: Invited Lecture, Ablation of Pediatric Idiopathic Ventricular Tachyarrhythmia, Pediatric Ablation: tips and tricks, 7<sup>th</sup> Asian Pacific Heart Rhythm Society 2014, New Delhi, India, 2014.10.30
7. 住友直方: ランチョンセミナー「小児・若年者の遺伝性不整脈」第 159 回日本循環器学会東北地方会、仙台、2014.12.6
8. 住友直方: 特別講演「学校健診と小児の不整脈」、第 158 回日本小児科学会埼玉地方会、さいたま市、2014.12.7
9. 住友直方: 特別講演「小児・若年者の致死性不整脈」、北区医師会学術講演会、東京、2015.1.27
10. 住友直方: 特別講演「小児不整脈治療の進歩」、第 3 回神奈川小児疾患カンファレンス、横浜、2015.1.28
11. 住友直方: 特別講演「小児の遺伝性不整脈-最近の話題を含めて-」、Arrhythmia

Expert Seminar、名古屋、2015.2.13

12. 住友直方: 特別講演「小児不整脈に対するカテーテルアブレーション」、第 121 回成育医療センターカンファレンス、日高、2015.3.2
13. Sumitomo N: Key Note of Joint Session AEPC and JSPCCS: Screening and prevention of sudden cardiac death in the general paediatric population, AEPC 2015, Prague, Czech, 2015.5. 21
14. 住友直方: 遺伝性不整脈、ACHD 診療 basic course, 診療の state of art, 第 12 回成人先天性心疾患セミナー、東京、2015.6.28
- 15. Sumitomo N: Current topics of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, JHRS & JSE 2015, Tokyo, 2015.7.30
- 16. 住友直方: 小児の遺伝性不整脈、第 15 回九州・沖縄小児救急医学研究会、宮崎、2015.8.8
17. 住友直方: 日本の学校心臓検診の現状と問題点、平成 27 年度学校医研修会、津、2015.9.13
- 18. 住友直方: 小児の遺伝性不整脈、第 19 回福島県小児循環器研究会、福島、2015.10.10
19. 住友直方: 器質的心室頻拍(先天性心疾患)日本不整脈学会カテーテルアブレーション関連秋期大会 2015、カテーテルアブレーション研修セミナー、福島、2015.10.17
20. Sumitomo N: Invited Lecture; Re-synchronization therapy in pediatric cardiology, CHD preceptorship, Barcelona, Spain, 2015.10.19
21. Sumitomo N: Invited Lecture; Experience and prophylaxis recommendations of palivizumab in Japan, CHD preceptorship, Barcelona, Spain, 2015.10.20
22. 住友直方: 特別講演「小児不整脈の進歩、第 3 回 日立の医療を考える会、日立、2015.10.28
- 23. Sumitomo N: Invited Lecture; Challenges of LQTS in children, In Genetics 7: Latest in the Clinical and Genetic Aspects of congenital LQTS, 8th APHRS Scientific Sessions 2015, Melbourne, Australia,



- 2015.11.21
24. Sumitomo N: Invited Lecture; Return of sinus rhythm late after pacing a child with complete heart block: Is it ever safe to remove the device? In Paeds 9: Paediatric EP Matters for Judgement, 8th APHRS Scientific Sessions 2015, Melbourne, Australia, 2015.11.22
25. 住友直方: 1枚の心電図からの予後推定(1):2次検診以降の精査方法、学校検診ワークショップ 特別講演、第20回日本小児心電学会、静岡、2015.11.28
- 26. 住友直方: 特別講演、遺伝性不整脈、ICD友の会・講演会、東京、2015.12.5
27. 住友直方: 特別講演;小児の不整脈について、土屋小児科連携医療研究会、久喜、2016.2.15
28. Sumitomo: Invited Lecture; Japanese Heart Disease Screening in Schools, 2nd Annual Think Tank on Prevention of Sudden Cardiac Death in the Young: Developing A Rational, Reliable & Sustainable National Health Care Resource, Miami, USA, 2016. 2.18
29. 三谷義英、太田邦雄、長嶋正實、住友直方: Public access defibrillationの時代の児童生徒の心臓性突然死の防止策 児童生徒の心原性院外心停止の実態とAEDの役割、第117回日本小児科学会、名古屋、2014.4.13
30. 神山 浩、鮎沢衛、唐澤賢祐、加藤雅崇、渡邊拓史、大熊洋美、阿部百合子、市川理恵、阿部修、住友直方、高橋昌里: シンポジウム 14 川崎病既往社における思春期成人期の問題点、川崎病冠動脈障害患者のトランジションと診療システムについて、第50回日本小児循環器学会、岡山、2014.7.4
- 31. 住友直方: 学術諮問委員会提言シンポジウム、テーマ: 遺伝性不整脈の治療戦略、「小児科領域の遺伝性不整脈に対する薬物療法」、第31回日本心電学会、第29回日本不整脈学会、東京、2014.7.23
- 32. Sumitomo: Symposium 12 Recent Topics of Inherited Arrhythmias, Progressive Cardiac Conduction Defect in Children, 29<sup>th</sup> Japanese Heart Rhythm Society & 31<sup>st</sup> Japanese Society of Electrcardiology, Tokyo, 2014.7.25
33. 住友直方: How to use cryoablation for children、第51回日本小児循環器学会、東京、2015.7.17
34. 住友直方:小児の不整脈に対するデバイス治療の現状と問題点、JHRS & JCE 2015, 東京、2015.7.31
35. 三谷義英、大槻祥一郎、淀谷典子、大橋啓之、澤田博文、太田邦雄、住友直方: 児童生徒の心臓性突然死防止に向けて:学校検診と救急蘇生の新たなエビデンス、第51回日本小児循環器学会、東京、2015.7.17
36. 住友直方:日本小児循環器学会ジョイントシンポジウム、市民による除細動の時代の児童生徒、若年成人の心臓性突然死対策、不整脈からみた小児突然死、第63回日本心臓病学会、横浜、2015.9.18
37. 住友直方: 遺伝性不整脈と先天性心疾患、先天性心疾患・突然死予防のためのup-date、第8回植込みデバイス関連冬季大会、北九州、2016.2.6
38. 平林雅子、田中裕治、吉永正夫、野村裕一、堀米仁志、長嶋正實、牛ノ濱大也、田内宣生、佐藤誠一、住友直方、白石裕比湖: SIDSに関する1ヵ月健診時と1年後の環境リスク因子の検討、第117回日本小児科学会、名古屋、2014.4.11-13
- 39. 小森暁子、住友直方、加藤雅崇、趙 麻未、渡邊拓史、大熊洋美、阿部百合子、市川理恵、神山 浩、鮎沢衛、高橋昌里: QT 延長症候群における当院での管理、第50回日本小児循環器学会、岡山、2014.7.3
40. 阿部百合子、鮎沢衛、加藤雅崇、渡邊拓史、趙 麻未、小森暁子、大熊洋美、市川理恵、神山 浩、住友直方、伊東三吾: 学校管理下の肥大型心筋症による心事故発生状況の変化、第50回日本小児循環器学会、岡山、2014.7.3
- 41. 堀米仁志、林立申、加藤愛章、高橋美穂、中村昭宏、後藤浩子、岩本眞理、住友直方、吉永正夫、田内宣生: 胎児・新生児期に発症する先天性QT延長症候群3型の遺伝子型と臨床症状の関連および治療と予後、第50回日本小児循環器学会、岡山、2014.7.3
- 42. 加藤雅崇、鮎沢衛、渡邊拓史、趙 麻未、

- 小森暁子、大熊洋美、阿部百合子、市川理恵、神山 浩、住友直方：心蘇生後に植込み型除細動器の適応となった学校生徒に関する分析、第 50 回日本小児循環器学会、岡山、2014.7.4
43. 趙 麻未、住友直方、加藤雅崇、渡邊拓史、小森暁子、大熊洋美、阿部百合子、市川理恵、鮎沢衛：心房中隔欠損術後、心室性期外収縮に伴う心不全を発症し、カテーテルアブレーションにより改善した幼児例、第 50 回日本小児循環器学会、岡山、2014.7.5
44. Ayusawa M, Kato M, Watanabe H, Chou A, Komori A, Abe Y, Kamiyama H, Sumitomo N: How do we explain the risk of sudden death caused by representative cardiovascular diseases diagnosed by the screening system for school children?, European Society of Cardiology 2014, Barcelona, Spain, 2014.8.30
- 45. 小森暁子、住友直方、加藤雅崇、趙麻未、渡邊拓史、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：QT 延長症候群の管理についての検討、第 18 回東京循環器小児科治療 Agora、東京、2014.9.13
46. 熊本 崇、住友直方、安原 潤、小島拓朗、清水寛之、葭葉茂樹、小林俊樹、細田隆介、宇野吉雅、柘岡 歩、鈴木孝明：先天性心疾患術後の頻拍発作に対する III 群薬の効用について、第 18 回東京循環器小児科治療 Agora、東京、2014.9.13
47. Kumamoto T, Sumitomo N, Kobayashi T, Yasuhara J, Kojima T, Shimizu H, Yoshida S: The case of 32years old who implanted stents for occluded iliofemoral vein in purpose of catheter ablation, 2014.9.23
48. Komori A, Ayusawa M, Kato M, Chou A, Watanabe H, Abe Y, Jinbo S, Kamiyama H, Sumitomo N, Takahashi S: Analysis of Successful Resuscitation for an Emergency in School Demonstrates Contribution of Teachers and Proposes Issue for Location of Automated External Defibrillator, Resuscitation Science Symposium 2014, Chicago, 2014.11.16
49. Ayusawa M, Kato M, Chou A, Watanabe H, Komori A, Abe Y, Kamiyama H, Sumitomo N, Takahashi S: Basic Life Support and Defibrillation Are Changing the Prognosis of Hypertrophic Cardiomyopathy in School Students, Resuscitation Science Symposium 2014, Chicago, 2014.11.16
50. 熊本 崇、住友直方、小林俊樹、葭葉茂樹、安原 潤、小島拓朗、清水寛之：Glenn 術後の両側大腿静脈閉塞に対し、右腸骨静脈にステント留置術を行い、アブレーションに成功した心房粗動の一例、第 45 回埼玉不整脈ペーシング研究会、さいたま市、2014.11.22
51. 安原 潤、熊本 崇、清水寛之、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、住友直方、小柳喬幸、山岸敬幸：無脾症候群、二重房室結節に合併した心房頻拍に対し、緊急カテーテルアブレーションを行なった 1 例、第 26 回アブレーション関連秋季大会、新潟、2014.10.10
52. 熊本 崇、住友直方、安原 潤、小島拓朗、清水寛之、葭葉茂樹、小林俊樹、岡健介：左側自由壁に存在する slow conducting 副伝導路による房室回帰頻拍を認めた乳児例、第 19 回日本小児心電学会、札幌、2014.11.28
53. 小野晋、渡邊友博、新津麻子、金基成、西澤崇、柳貞光、上田秀明、住友直方：副伝導路の焼灼に失敗したが、頻拍のコントロールが可能であった Ebstein 奇形の 1 例、第 19 回日本小児心電学会、札幌、2014.11.29
54. 趙 麻未、加藤雅崇、渡邊拓史、小森暁子、阿部百合子、神保詩乃、神山 浩、鮎沢 衛、高橋昌里、住友直方：アミオダロンによる肝機能障害のため心室頻拍抑制に難渋した急性心筋炎の乳児例、第 19 回日本小児心電学会、札幌、2014.11.29
55. 岩本眞理、長嶋正實、吉永正夫、住友直方：学校一次心臓検診の心電図検査の実態(12 誘導心電図 vs 省略 4 誘導心電図)、第 19 回日本小児心電学会、札幌、2014.11.29
56. 熊本 崇、住友直方、趙 麻未、安原 潤、小島拓朗、清水寛之、葭葉茂樹、小林俊

- 樹、岡 健介、片岡功一：左室自由壁副伝導路を介する permanent form of junctional reciprocating tachycardia (PJRT)の乳児例、第 27 回臨床不整脈研究会、東京、2015.1.10
57. 熊本 崇、住友直方、趙 麻未、安原 潤、小島拓朗、清水寛之、葭葉茂樹、小林俊樹：乳児 Permanent form of junctional reciprocating tachycardia (PJRT)の一例、第 159 回日本小児科学会埼玉地方会、大宮、2015.2.14
- 58. Lieve KV, Verhagen JM, van der Werf C, van den Heuvel F, Shimizu W, Nogami A, Horigome H, Crijns HJ, A. Blank C, Wiesveld AC, Blom NA, Sumitomo N, de Graaf-van de Laar I, Wilde AA: Linking the heart and the brain: Neuropsychiatric abnormalities in patient with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, Heart Rhythm 2015, Boston, USA, 2015.5.15
- 59. van der Werf C, Lieve KV, Viskin S, Kannankeril PJ, Takeshi A, Sacher F, Shimizu W, Sumitomo N, Willems AR, van der Veen MJ, Krahn AD, Leenhardt A, Wilde AA: Five-year follow-up of patients receiving flecainide for catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, Heart Rhythm 2015, Boston, USA, 2015.5.15
- 60. Kawata H, Ohno S, Sumitomo N, Funasako M, Kamakura T, Nakajima I, Sakaguchi H, Miyazaki A, Miyamoto K, Inoue YY, Okamura H, Noda T, Aiba T, Kusano KF, Kamakura S, Horie M, Shimizu M: Triggers of cardiac events in RYR2 positive CPVT patients before and after optimal medical treatment. Importance of exercise restriction and avoidance of emotional stress especially in younger patient. Heart Rhythm 2015, Boston, USA, 2015.5.14
- 61. Sumitomo N, Kumamoto T, Yasuhara J, Shimizu H, Kojima T, Yoshida S, Kobayashi T, Cho A, Komori A, Kato M, Watanabe H, Okuma H, Abe Y, Chinen S, Kamiyama H, Ayusawa M: Characteristics of pediatric Brugada Syndrome, Association for European Pediatric Congenital Cardiology 2015, Prague, Czech, 2015.5.20
62. 岩本眞理, 長嶋正實, 吉永正夫, 住友直方: 学校管理下における突然死と心肺蘇生の状況について、第 51 回日本小児循環器学会、東京、2015.7.17
63. 熊本 崇、住友直方、安原潤、清水寛之、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、細田隆介、栢岡 歩、宇野吉雅、鈴木孝明: Partial anomalous pulmonary venous connection(PAPVC)修復術; Williams 法後の一過性洞機能低下についての検討、第 51 回日本小児循環器学会、東京、2015.7.18
- 64. 堀米仁志、高橋一浩、石川康宏、林立申、加藤愛章、中村昭宏、野崎良寛、高橋実穂、住友直方、岩本眞理、吉永正夫: 主成分分析と独立成分分析を用いた先天性 QT 延長症候群の T 波の解析 - LQT1 と LQT3 における解析 -、第 51 回日本小児循環器学会、東京、2015.7.18
- 65. 倉岡彩子、牛ノ濱大也、井福俊充、中村真、佐川浩一、石川司朗、住友直方、大野聖子、堀江 稔: カテコラミン感受性多形性心室頻拍 CPVT に対する当院での治療経験、第 51 回日本小児循環器学会、東京、2015.7.17
66. 趙 麻未、安原 潤、熊本 崇、清水寛之、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、住友直方: WPW 症候群、左室心筋緻密化障害を合併した乳児に対する Amiodarone の使用経験、第 20 回アミオダロン研究会、東京、2015.10.3
67. Kumamoto T, Sumitomo N, Yasuhara J, Kojima T, Shimizu H, Yoshida S, Kobayashi T, Uno Y, Masuoka A, Suzuki T: Acute effect of amiodarone and nifekarant to control of tachyarrhythmias in children with post surgical congenital heart disease, 8th APHRS Scientific Sessions 2015, Melbourne, Australia, 2015.11.22

68. Kumamoto T, Sumitomo N, Chou A, Yasuhara J, Kojima T, Shimizu H, Yoshida S, Kobayashi T, Uno Y, Masuoka A, Suzuki T: How to prevent sinus node dysfunction after PAPVC repair: Investigation after Williams procedure, 8th APHRS Scientific Sessions 2015, Melbourne, Australia, 2015.11.22
69. 趙 麻未、安原 潤、熊本崇、清水寛之、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、住友直方 : 2 : 1 房室ブロックを呈した先天性

QT 延長症候群の新生児例、第 47 回埼玉不整脈ペーシング研究会、埼玉、2015.12.12

G . 知的所有権の取得状況

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

## 研究成果の刊行に関する一覧表

## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sumitomo N	Current topics in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia	J Arrhythm	21	in press	2016
Sumitomo N	Clinical features of long QT syndrome in children	Circ J	80(3)	598 - 600	2016
Harrell DT, Ashihara T, Ishikawa T, Tominaga I, Mazzanti A, Takahashi K, Oginosawa Y, Abe H, Mamura K, Sumitomo N, Uno K, Takano M, Priori SG, Makita N	Genotype-dependent differences in age of manifestation and arrhythmia complications in short QT syndrome	Int J Cardiol	190	393-402	2015
Sumitomo N	E1784K Mutation in SCN5A and Overlap Syndrome	Circ J	78(8)	1839 - 1840	2014
Ohkubo K, Watanabe I, Okumura Y, Kofune M, Nagashima K, Mano H, Sonoda K, Nakai T, Kasamaki Y, Hirayama A, Sumitomo N, Nakayama T	Spatial and transmural repolarization, and dispersion of repolarization and late potentials evaluated using signal-averaged vector-projected 12-lead high-resolution electrocardiogram in Brugada syndrome	J Arrhythm	30(6):	433-438	2014

## 早期再分極症候群における不良な予後の予知指標に関する研究

研究分担者 鎌倉 史郎 国立循環器病研究センター 臨床検査部長

**研究要旨** 早期再分極症候群(ERS)では、広範囲なJ波分布、徐脈時やVF前のJ波の著明な増高などが予後不良の指標と報告されてきた。しかしながら、従来のERSは標準12誘導心電図のみで診断され、ほとんどの症例に冠攣縮誘発試験が施行されていなかったため、高位肋間におけるBrugada症候群や冠攣縮性狭心症がERSと誤診されていて、それに基づいて指標が報告された可能性がある。このため、これらの疾患を除外するため、全例にNaチャンネル遮断薬を用いた薬物負荷を行い、冠攣縮性狭心症を除外したERS38例の長期予後と、予後不良指標を検討した。その結果、ERSの16%が、高位肋間のBrugada症候群であること、ERSは高位肋間を含む前胸部誘導でnon-type1心電図を有する群と、それらを有さない群の2群に分類でき、前者は予後が不良なのに対し、後者の予後はよいこと、また、前胸部誘導でのnon-type1心電図がERSにおける不良な予後の予知指標となることが判明した。

### A. 研究目的

早期再分極症候群(ERS)とは下側壁誘導に1mm以上のslurrまたはnotched J波を有し、心室細動(VF)の既往を有する症例をさす。それらにおいては、これまで広範囲なJ波分布、徐脈時やVF前のJ波の著明な増高、短い連結期の心室期外収縮(PVC)などが予後不良の指標と報告されてきた。しかしながら、従来のERSは標準12誘導心電図のみで診断され、ほとんどの症例に冠攣縮誘発試験が施行されていなかったため、高位肋間におけるBrugada症候群や冠攣縮性狭心症がERSと診断されていた可能性がある。従って、その指標自体が信頼に足るものかどうか不明であった。本研究では両疾患を除外したERSにおいて、予後不良指標を検討した。

### B. 研究方法

対象は1996年から2014年の間にVFの既往を有し、12誘導心電図でERSと診断された38例(男性34例、女性4例、平均年齢 $40.4 \pm 13.6$ 才)である。全例で高位肋間(第2、第3)を含む右前胸部誘導のV1からV3誘導記録と共に、ピルジカイニド等のc群薬負荷試験を行い、それらの誘導でのtype1、non-type1波形の出現状況を観察し、その結果に基づいて、ERSを4群に分類した。すなわち、A群(6例):高位肋間のみtype1心電図を有するERS、B群(5例):高位肋間のみnon-type1心電図を有するERS、C群(8例):通常誘導でnon-type1心電図の見られるERS、D群(19例):type1、non-type1心電図を有さないERSである。なお、通常肋間でtype1 ST上昇のあるBrugada症候群は対象から除外した。また、全体では60%の例、睡眠中や安静時のVF例の全例に冠攣縮誘発試験を行い、冠攣縮性狭心症を有していないこと、かつその他の器質的心疾患を有していないことを種々の検査で確認した。また、VFの出現時間、出現状況を把握するとともに長期予後を検討した。Brugada症候群は、自然または薬物負荷後に高位肋間(第2、第3)を含む右前胸部誘

導のV1またはV2誘導で、とそれに続くT波陰転を認めるものとした。統計処理にはt検定、2検定、Kaplan-Meier法を用い、 $p < 0.05$ を有意とした。なお、本研究は国立循環器病研究センター倫理委員会の承認の元で施行した。

### C. 研究結果

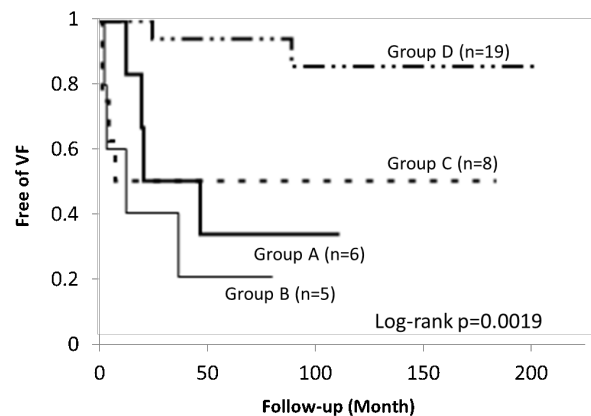
#### 1. VF発生状況

VFはA群の50%、B群の100%、C群の75%が睡眠中、または覚醒直後の安静時に発生していたが、D群では11%だけがそうであり( $P < 0.05$ )、D群のほとんどは覚醒時や運動時に発生していた。

#### 2. 臨床経過

経過観察期間は、A群: $120 \pm 51$ ヶ月、B群: $109 \pm 61$ ヶ月、C群: $106 \pm 67$ ヶ月、D群: $108 \pm 54$ ヶ月であった。

図1 ERS例の致死的心事故回避率



VF再発はA群67%、B群80%、C群50%に対し、D群では11%

と有意に少なかった( $P < 0.05$ )。Kplan-Meier解析においても、D群に比して、A,B,C群の致死的心事故率は有意に高かった(図1)。type1とnon-type1波形はVF再発のあった14例中8例(57%)では高位肋間においてのみ認められた。前壁のいずれかの誘導でBrugada波形(type1,non-type1)が見られた例ではそうでない例に比べて有意に再発率が高く、Brugada波形の存在のVF再発に対する感度は86%、特異度は71%、陽性的中率は63%であった。

#### D . 考察

ERSはHaissaguerreらが2008年にNEJM誌に初めて報告した突然死症候群で、VF直前には著明にJ波が増高し、VFを導くPVCの連結期は短く、全体の27%が複数回のVFを生じ、13%が電気的ストームを生じると報告されている。また、VF再発例では徐脈時やpause dependentにJ波が増高すると報告されている。しかしながら、Hissaguerreらの論文に掲載されている図における、典型的ERS波形とされた心電図のほとんどには、その後に報告された心筋虚血作成時の動物実験で確認されたJ波の特徴が認められる。すなわち、VF直前のQRS幅延長とnotched J波増高、それに続くST上昇などである。彼らが増高したJ波と呼んでいる部分は、明らかにQRS内にあり、QRS延長やST上昇がほとんどの症例で認められる。一方、Haissaguerreらの論文では冠攣縮誘発試験を行った例が全体の1割にも満たない。欧米では日本と異なり冠攣縮性狭心症が無視されやすいという事実があるが、これは逆にERSとして集積された症例のかなりの部分が冠攣縮性狭心症、特に胸痛を伴わないか、あるいは突然VFに移行した冠攣縮性狭心症であった可能性を示唆している。また、ERSに関してこれまで報告された例はすべて、安静時の標準12誘導心電図のみで診断されている。本研究により、ERSの約16%が高位肋間のみBrugada症候群であり、VF再発例の約6割が高位肋間のみBrugada波形を呈することが判明したが、これからは、高位肋間心電図記録を行っていない従来の報告には、高位肋間だけのBrugada症候群やBrugada波形例が多数存在していた可能性が示唆される。つまり、従来のERSの予後予知に有用とされた指標は真のERSではなく、Brugada症候群や冠攣縮性狭心症に伴う、偽のERSの予後指標であった可能性が少なからずあるといえる。本研究ではそれらの疾患の可能性を否定したERSを用いて予後指標を検討した。その結果、ERSは高位肋間を含む前胸部誘導にnon-type1心電図を有する群(B+C群)と、それを有さない群(D群)の2群に分類され、前者は不良な予後を、後者は良好な予後を示すことが判明した。またERSでは高位肋間のいずれかの前胸部誘導でのnon-type1(主としてsaddleback型)心電図が不良な予後の指標となることが判明した。この結果は従来報告されたものと全く異なっているが、むしろ従来報告されたERS自体が、本来除外すべき疾患から派生したJ波に基づくERSであったとすれば、本研究で導かれた指標と従来の予知指標とが異なるのも当然と言える。

#### E . 結論

ERSでは、高位肋間を含むいずれかの前胸部誘導で認められるnon-type1心電図が不良な予後の予知指標となることが判明した。

#### F . 健康危険情報 なし

#### G . 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Kamakura T, Wada M, Nakajima I, Ishibashi K, Miyamoto K, Okamura H, Noda T, Aiba T, Takaki H, Yasuda S, Ogawa H, Shimizu W, Makiyama T, Kimura T, **Kamakura S**, Kusano K. Significance of electrocardiogram recording in high intercostal spaces in patients with early repolarization syndrome. *Eur Heart J.* 2016;37(7):630-7.
2. Kaitani K, Inoue K, Kobori A, Nakazawa Y, Ozawa T, Kurotobi T, Morishima I, Miura F, Watanabe T, Masuda M, Naito M, Fujimoto H, Nishida T, Furukawa Y, Shirayama T, Tanaka M, Okajima K, Yao T, Egami Y, Satomi K, Noda T, Miyamoto K, Haruna T, Kawaji T, Yoshizawa T, Toyota T, Yahata M, Nakai K, Sugiyama H, Higashi Y, Ito M, Horie M, Kusano KF, Shimizu W, **Kamakura S**, Morimoto T, Kimura T, Shizuta S; EAST-AF Trial Investigators. Efficacy of Antiarrhythmic Drugs Short-Term Use After Catheter Ablation for Atrial Fibrillation (EAST-AF) trial. *Eur Heart J.* 2016;37(7):610-8.
3. Kobori A, Shizuta S, Inoue K, Kaitani K, Morimoto T, Nakazawa Y, Ozawa T, Kurotobi T, Morishima I, Miura F, Watanabe T, Masuda M, Naito M, Fujimoto H, Nishida T, Furukawa Y, Shirayama T, Tanaka M, Okajima K, Yao T, Egami Y, Satomi K, Noda T, Miyamoto K, Haruna T, Kawaji T, Yoshizawa T, Toyota T, Yahata M, Nakai K, Sugiyama H, Higashi Y, Ito M, Horie M, Kusano KF, Shimizu W, **Kamakura S**, Kimura T; UNDER-ATP Trial Investigators. Adenosine triphosphate-guided pulmonary vein isolation for atrial fibrillation: the UNmasking Dormant Electrical Reconduction by Adenosine TriPhosphate (UNDER-ATP) trial. *Eur Heart J.* 2015;36(46):3276-87.
4. Kamakura T, Wada M, Nakajima I, Ishibashi K, Miyamoto K, Okamura H, Noda T, Aiba T, Takaki H, Yasuda S, Ogawa H, Shimizu W, Makiyama T, Kimura T, **Kamakura S**, Kusano K. Evaluation of the necessity for cardioverter-defibrillator implantation in elderly patients with Brugada syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015;8(4):785-91.
5. Funasako M, Aiba T, Ishibashi K, Nakajima I, Miyamoto K, Inoue Y, Okamura H, Noda T, **Kamakura S**, Anzai T, Noguchi T, Yasuda S, Miyamoto Y, Fukushima Kusano K, Ogawa H, Shimizu W. Pronounced Shortening of QT Interval With Mexiletine Infusion Test in Patients With Type 3 Congenital Long QT Syndrome. *Circ J.* 2016;80(2):340-5.
6. Wada Y, Aiba T, Matsuyama TA, Nakajima I, Ishibashi K, Miyamoto K, Yamada Y, Okamura H, Noda T, Satomi K, Morita Y, Kanzaki H, Kusano K, Anzai T, **Kamakura S**, Ishibashi-Ueda H, Shimizu W, Horie M, Yasuda S, Ogawa H. Clinical and Pathological Impact of Tissue Fibrosis on Lethal Arrhythmic Events in Hypertrophic Cardiomyopathy Patients With Impaired Systolic Function. *Circ J.* 2015;79(8):1733-41.

7. Makimoto H, Nakajima I, Miyamoto K, Yamada Y, Okamura H, Noda T, Aiba T, **Kamakura S**, Kusano K, Shimizu W, Satomi K. Clinical impact of mapping strategies for treatment of ventricular tachycardias in patients with structural heart disease. Pacing Clin Electrophysiol. 2015;38(5):630-40.

## 2. 学会発表

1. Kamakura T, Wada M, Nakajima I, Ishibashi K, Miyamoto K, Okamura H, Noda T, Aiba T, **Kamakura S**, et al. Mode of onset of ventricular fibrillation in patients with early repolarization syndrome. HRS2015; Boston, USA2015.
2. Kamakura T, Wada M, Nakajima I, Ishibashi K, Miyamoto K, Okamura H, Noda T, Aiba T, **Kamakura S**, et al. Clinical features and prognosis in patients with idiopathic ventricular fibrillation free from primary electrical diseases and triggering premature ventricular contractions. 79回日本循環器学会; 大阪 2015.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

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



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

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

研究分担者 萩原 誠久 東京女子医科大学病院 循環器内科

研究要旨 洞不全症候群、先天性房室ブロックは、その原因として SCN5A, HCN4, ANK2, LMNA, MYH6 遺伝子等の異常が報告されているが、多くの症例では原因不明である。当院の症例で、3 世代にわたり先天性房室ブロックの経過中に心房停止を発症した家系について、遺伝子及び機能解析を行った結果、新たな遺伝子変異と病態との関連が発見されたので報告する。

A．研究目的

先天性房室ブロックに心房停止を発症した家系の特徴的臨床像と、遺伝子解析及び異常遺伝子の機能解析。

B．研究方法

1. 遺伝子解析：罹患者及び非罹患者の末梢白血球よりゲノムを抽出し、心疾患や心電図情報に関連する 459 遺伝子のエクソン領域に対し HiSeq2500 で網羅的シーケンシングを行った。更にサンガー法によってパリエーションを確認し、dnSNP や日本人特異的多形データベースなどに登録のないものを新規範囲と推定した。サンガー法による確認では、54 個のパリエーションが該当したが、機能的な側面から *GJC1* (コネキシン 45 (Cx45) をコードする) 遺伝子を原因遺伝子と推定した。

2. 機能解析：チャンネルの形成能の評価：蛍光 myc タグを付加した野生型及び変異 Cx45 を N2A 細胞にトランスフェクションし、蛍光顕微鏡を用いてプラーク形成を観察した。

細胞電気生理学的検討：N2A 細胞に野生型および変異 Cx45 を導入したプラスミドをトランスフェクションし、ペアになった二つの

細胞を選び、ホールセルダブルパッチクランプ法を用いてチャンネルのコンダクタンスや電位依存性を検討し、比較した。Cx45KO マウスを用いた電気生理学的検討：Tamoxifen 投与により Cx45 が KO されるマウスを用いて、体表面心電図及び食道ペーシングによる洞結節、房室結節の機能評価を行った。

（倫理面への配慮）本研究はヘルシンキ宣言（世界医師会）・ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成 16 年文部科学省・厚生労働省・経済通産省告示第 1 号）に準拠して実施した。研究分担者は当大学倫理委員会の承認を得ている。

本研究では、インフォームド・コンセントの得られた罹患者及びその家族のみから末梢血を採取し、ゲノム DNA を抽出した。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することによって、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。

マウスを用いた研究については、東京女子医大動物実験倫理委員会の承認を得て実験を行った。

## C . 研究結果

臨床像：発端者は20歳女性。6歳時、学校健診の心電図で異常を指摘され、近医を受診したところ、I度房室ブロックとMobitz型II度房室ブロックを指摘されたが、症状はなく経過観察となった。11歳頃より心電図で房室解離が出現し、13歳で運動中に動悸と眩暈が出現した。14歳で入浴後失神し、入院精査ではP波が消失して心房停止の状態であり、電気生理学的検査で心房の電位がほとんど認められず、房室ブロックと心房停止の診断で人工ペースメーカー(VVI)の植込みを行った。

母方の祖父は37歳、母は17歳時に、それぞれ洞不全症候群、房室ブロック+心房停止の診断にて人工ペースメーカー植込みを行っている。弟(17歳)も発端者と同様の経過を辿って現在心房停止であるが、無症状のため経過観察されている。

1. 遺伝子解析：75番目のアルギニンがヒスチジンに変異(R75H)しており、今までに報告のない新規変異と考えられる。
2. 機能解析：R75Hは野生型同様に細胞間にプラークを形成した。膜輸送能、チャンネル形成能は障害されていないことが確かめられた。R75Hはチャンネルのカップリング確率がホモで0%、ヘテロで72.7%(野生型100%)に低下しており、コンダクタンスもヘテロで5.0 nS(野生型24.2 nS)と有意に低下していた。Cx45KOマウス(tamoxifen投与後)は、コントロール(tamoxifen投与前)に比較して、心電図には有意な変化を認めなかったが、洞結節回復時間(SNRT)が $195.3 \pm 10.0$  msから $226.1 \pm 11.6$  ms ( $p=0.03$ )、補正洞結節回復時間(CSNRT)が $67.2 \pm 9.3$  msから $95.4 \pm 11.2$  ms ( $p=0.04$ )に延長しており、この変化は週齢10週未満の若いマウスにのみ認められた。

## D . 考察

Cx45はギャップジャンクションチャンネルの構造蛋白の一つであり、心臓に於いては、胎生期に最初に発現するCxとして知られている。その分布は心臓全体に及ぶが、胎齢が進むにつれてその分布は縮小し、Cx43、Cx40などの別のCxが作業心筋に広く分布するようになる<sup>1</sup>。出生時には、Cx45は刺激伝導系のみに限局して存在する。胎生期にCx45をノックアウトすると、心内膜床欠損、房室ブロックにより心不全となり胎児死亡する<sup>2</sup>ため、Cx45の出生後の役割については現在まで明らかにされていなかった。

今回発見された*GJC1*遺伝子の変異について、*in vitro*の実験によって、チャンネル蛋白の膜輸送・形成が正常である一方、その機能が著しく障害されていることが新たにわかった。R75はチャンネルポアの内面を構成するアミノ酸ではないが<sup>3</sup>、R75の変異でチャンネル形成は正常ながらチャンネル機能が変化したという報告が幾つかあり<sup>4,5</sup>、我々の実験結果と一致している。Cx45を成体においてノックアウトする*in vivo*での実験では、洞結節の機能が低下することが示され、この点はR75H変異を持つ家系の臨床像と一致する。しかしながら、マウスにおいては明らかな房室ブロックはみられておらず、ヒトの臨床例のモデルとするには限界があることもわかった。これは、マウスとヒトのCx45の電位依存性が異なること<sup>6</sup>、Cx45の機能の障害の程度が、ヒトの症例とCx45KOマウスでは異なることなどが関与していると考えられる。しかし少なくとも、Cx45は成体心臓において、洞結節機能に関与していることが示唆された。

## E . 結論

家族性先天性房室ブロックと心房停止を呈する症例において新規に発見された*GJC1*

遺伝子 R75H 変異について、機能解析を行った。R75H は野生型に比較して、チャネル蛋白の膜への輸送やチャネル形成は正常であるが、チャネル機能は著しく障害されていた。また、Cx45 をマウス成体でノックアウトしたところ、週齢 10 週未満のマウスで洞結節機能の低下がみられ、Cx45 は成体、特に若年において、洞結節機能に關与している可能性が示唆された。GJC1R75H 変異は、先天性房室ブロックに心房停止を合併する症例に於いてその病態に關与していると考えられ、今後このような症例に対しては、候補遺伝子として GJC1 についても検索する必要があると思われる。

#### <参考文献>

1. Alcolea, S., et al. Replacement of connexin40 by connexin45 in the mouse: impact on cardiac electrical conduction. *Circulation research* **94**, 100-109 (2004).
  2. Kumai, M., et al. Loss of connexin45 causes a cushion defect in early cardiogenesis. *Development* **127**, 3501-3512 (2000).
  3. Maeda, S., et al. Structure of the connexin 26 gap junction channel at 3.5 Å resolution. *Nature* **458**, 597-602 (2009).
  4. Abrams, C.K., et al. Functional requirement for a highly conserved charged residue at position 75 in the gap junction protein connexin 32. *The Journal of biological chemistry* **288**, 3609-3619 (2013).
  5. Paznekas, W.A., et al. Connexin 43 (GJA1) mutations cause the pleiotropic phenotype of oculodentodigital dysplasia. *American journal of human genetics* **72**, 408-418 (2003).
  6. Barrio, L.C., Capel, J., Jarillo, J.A., Castro, C. & Revilla, A. Species-specific voltage-gating properties of connexin-45 junctions expressed in *Xenopus* oocytes. *Biophysical journal* **73**, 757-769 (1997).
- F. 研究発表
1. 論文発表
    1. Nishii K, Seki A, Kumai M, Morimoto S, Miwa T, Hagiwara N, Shibata Y, Kobayashi Y. Connexin45 contributes to global cardiovascular development by establishing myocardial impulse propagation. *Mech Dev.* 2016 Feb 23. pii: S0925-4773(16)30006-5. doi: 10.1016/j.mod.2016.02.003. [Epub ahead of print]
    2. Haruki S, Minami Y, Hagiwara N. Stroke and Embolic Events in Hypertrophic Cardiomyopathy: Risk Stratification in Patients without Atrial Fibrillation. *Stroke.* 2016 Apr;47(4):936-42. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.012130. Epub 2016 Mar 3.
    3. Minami Y, Haruki S, Yashiro B, Suzuki T, Ashihara K, Hagiwara N. Enlarged left atrium and sudden death risk in hypertrophic cardiomyopathy patients with or without atrial fibrillation. *J Cardiol.* 2016 Feb 20. pii: S0914-5087(16)00017-4. doi: 10.1016/j.jjcc.2016.01.006. [Epub ahead of print]
    4. Ejima K, Kato K, Iwanami Y, Henmi R, Yagishita D, Manaka T, Fukushima K, Arai

K, Ashihara K, Shoda M, Hagiwara N. Impact of an empiric isolation of the superior Vena cava in addition to circumferential pulmonary vein isolation on the outcome of paroxysmal atrial fibrillation ablation. *Am J Cardiol*. 2015 Sep 10. pii: S0002-9149(15)01919-0. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.09.005. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26434513.

5. Ogiso M, Suzuki A, Shiga T, Nakai K, Shoda M, Hagiwara N. Effect of intravenous amiodarone on QT and T peak-T end dispersions in patients with nonischemic heart failure treated with cardiac resynchronization-defibrillator therapy and electrical storm. *J Arrhythm*. 2015 Feb;31(1):1-5. doi: 10.1016/j.joa.2014.01.006. Epub 2014 Apr 3.

## 2. 学会発表

1. Akiko Nishii, Taisuke Ishikawa, Xavier Daumy, Mari Urano, Kayoko Saito, Kiyomasa Nishii, Yosaburo Shibata, Yasushi

Kobayashi, Jean-Jacques Schott, Richard Redon, Vincent Probst, Nobuhisa Hagiwara, Naomasa Makita. A novel connexin 45 mutation responsible for cardiac conduction disturbance demonstrated by next generation sequencing and recapitulated by conditional knockout mice. 第80回日本循環器学会総会、2016.3.18. 仙台市民会館

2. Akiko Seki, Nobuhisa Hagiwara. Impact of connexin45 knockout on the cardiac conduction system in different age adult mice. 第30回日本不整脈学会学術大会・第32回日本心電学会学術集会 2016.7.2.京都国際会議場

## G . 知的所有権の取得状況

1. 特許取得  
なし

2. 実用新案登録  
なし

3. その他

特になし

## 研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト（参考）

## 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

## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nishii K, Seki A, Kumai M, Morimoto S, Miwa T, Hagiwara N, Shibata Y, Kobayashi Y.	Connexin45 contributes to global cardiovascular development by establishing myocardial impulse propagation.	Mech Dev.	S0925-4773(16)	30006-5. [Epub ahead of print]	2016
Haruki S, Minami Y, Hagiwara N.	Stroke and Embolic Events in Hypertrophic Cardiomyopathy: Risk Stratification in Patients without Atrial Fibrillation.	Stroke.	47(4)	936-42.	2016
Minami Y, Haruki S, Yashiro B, Suzuki T, Ashihara K, Hagiwara N.	Enlarged left atrium and sudden death risk in hypertrophic cardiomyopathy patients with or without atrial fibrillation.	J Cardiol.	S0914-5087(16)	00017-4. [Epub ahead of print]	2016
Ejima K, Kato K, Iwanami Y, Henmi R, Yagishita D, Manaka T, Fukushima K, Arai K, Ashihara K, Shoda M, Hagiwara N.	Impact of an empirical isolation of the superior Vena cava in addition to circumferential pulmonary vein isolation on the outcome of paroxysmal atrial fibrillation ablation.	Am J Cardiol.	S0002-9149(15)	01919-0. [Epub ahead of print]	2015
Ogiso M, Suzuki A, Shiga T, Nakai K, Shoda M, Hagiwara N.	Effect of intravenous amiodarone on QT and T peak-T end dispersions in patients with nonischemic heart failure treated with cardiac resynchronization-defibrillator therapy and electrical storm.	J Arrhythm.	31(1)	1-5.	2015

遺伝子診断された先天性QT延長症候群7型（Andersen-Tawil症候群）の心電図解析  
～独立成分分析と主成分分析を用いたU波の解析～に関する研究

研究分担者 堀米 仁志 筑波大学医学医療系小児科 教授  
研究協力者 石川 康宏 筑波大学附属病院茨城県小児地域医療教育ステーション 部長  
石川医院 院長

### 研究要旨

【目的】Andersen-Tawil 症候群（ATS）は遺伝性不整脈の一つで、先天性 QT 延長症候群の7型(LQT7)に分類され、遺伝子検査ではイオンチャネル Kir2.1 をコードする *KCNJ2* 変異が約半数で検出される。その心電図の特徴は大きな U 波と QT 延長（または QU 延長）および二方向性心室頻拍である。しかし、大きな U 波は他のタイプの LQTS や健常者でも見られることがある。本研究では独立成分分析（ICA）と主成分分析（PCA）を用いた心電図解析の ATS 診断における有用性を検討した。【対象】遺伝子検査で診断が確定した ATS 6 例と LQT1 21 例を対象とした。健常者 29 例を対照群とした。【方法】生体アンプ MA1000 (TEAC)を用いて体表面 10 チャンネル波形を 1,024Hz で記録し、A/D コンバータ EC2360 (Elmec) でデジタル化した。TU 波領域を対象として Wavelet によるノイズ処理を行った後、ランダムノイズ付加法を用いた Radical ICA および PCA で解析した。【結果】ICA の結果:対照群全例で T 波が4つの基本独立成分(IC)から構成されていたのに対して、LQT1 および ATS では5-6 個の IC が検出され、LQTS 症例を明確に鑑別できた。また、ATS の6例ではいずれも大きな U 波は2つの IC から構成され、かつ、その1つ以上の IC は T 波の構成には寄与せず、U 波だけを構成する IC であった。一方、LQT1 や健常例で見られる U 波は T 波を構成する IC の一部であった。PCA の結果: PCA ratio (第2主成分 / 第1主成分%)は LQT7 では対照群より有意に高値を示したが、LQT1 とは差がなかった。【まとめ】心電図の TU complex 領域の ICA により、LQT7S の U 波は、T 波の構成成分の一部ではなく、U 波だけを構成する IC であることが示された。ICA は他の LQTS や健常者に見られる U 波と ATS1 に見られる U 波の鑑別に有用で、ATS1 の診断に応用できる可能性がある。

### A . 研究目的

先天性 QT 延長症候群7型(LQT7)は Andersen-Tawil 症候群, ATS) と呼ばれ、心電図上の大きな U 波、QT 延長（または QU 延長）と二方向性心室頻拍、骨格系の異常(低身長、特異顔貌)、周期性四肢麻痺を特徴とする常染色体優性遺伝性疾患である。約半数の症例でイオンチャネル Kir2.1 をコードする *KCNJ2* 遺伝子の変異が検出され、それは ATS type1 と呼ばれる。しかし、ATS における大きな U 波の成因は十分に解明されておらず、QU 時間の延長や U 波の形態に基づいた診断基準も確立されていない。そこで独立成分分析(independent component analysis, ICA)および主成分分析(principal component analysis, PCA)による TU complex 波形の解析が LQT7 の診断および成因の解明に有用であるかどうかを検証した。

### B . 研究方法

#### 【対象】

遺伝子検査で *KCNJ2* 変異が検出され、LQTS タイプ7(ATS1)が確定している患者6例(年齢6~46歳、女性4例)、LQT1 21 例を対象とし、心肺疾患を伴わず、薬剤を内服していない健常人 29 例を対照群とした。

#### 【方法】

##### 1) データ・サンプリング(心電図記録)

心電図記録はできるだけ電氣的ノイズが少ない検査室で蛍光灯を消し、生体アンプ(TEAC社製、MA1000)を用いて行った。体表面電極には11個のアクティブ電極(TEAC社製 Au1)を使用し、時定数3.0秒、1,024 Hzで10チャンネルの時系列データとして収集した。チャンネル1は第誘導、チャ

ネル2は第 誘導、チャンネル3は第 誘導、チャンネル4-9は胸部と左足間の双極誘導で、それぞれ通常の12誘導心電図のC1-C6(たとえばC1は第2肋間胸骨右縁・左足間の双極誘導)に相当する。チャンネル10は4C9で、第4肋間胸骨左縁とちょうどその背中側の位置との双極誘導とした。データはA/Dコンバータ(Elmec社製、EC-2360)を用いてデジタル化し、パーソナルコンピュータに保存した。C1-C6のデータは以下の式によりV1-V6に変換した。

$$V_i = C_i + (II+III)/3 \quad (\text{ここで } i=1 \sim 6)$$

## 2) 心電図データの解析

データ解析の概略は以下の ~ のステップから構成されている。 ~ の詳細については筆者らの論文(Horigome H, Ishikawa Y, et al: Circ Arrhythm Electrophysiol 2011; 4: 456-464)およびその supplement に記載されている。

TU波領域を対象としたウェーブレット変換によるノイズ処理

デジタル化された心電図データのJ点から次心拍のp波の直前までを対象として、ウェーブレット変換を用いてノイズ処理を行った。

ランダムノイズ負荷法を用いた radical ICA

ICAの結果が局所的な最大値・最小値(local extrema)の影響を受けないように、標準偏差の倍数でノイズを発生させてランダムに負荷して radical ICA を行った。

ICAの結果からベストモデルを選択

radical ICAは、行う度に異なる結果が出るという特徴がある。各例で繰り返し160回ずつ行ったICAから最適のモデルを選択した。

PCA

TU波領域のみを対象としたPCAを行った。PCAは高次元データが特定の方向に広がらつくことを利用して、その特定の方向を抽出する方法である。もっとも大きなばらつきを持つ方向が第1主成分、第1主成分と直交し、次に大きなばらつきを持つ方向が第2主成分、以下同様である。得られた結果から、各例の第2主成分/第1主成分比(PCA ratio, %)を算出した。

## 3) ICAとPCAの比較

LQT症例をICAで得られたICの数によって分け、正常対照群を加えた3群におけるPCA ratioの値を比較検討した。統計にはRソフトウェアを用い、前者にはANOVAとBonferroni法を用いたpost hoc testを、後者には $\chi^2$ 乗検定、Fisherの正確な確率およびt検定を適用した。P<0.05を有意水準とした。

(倫理面への配慮)

本研究は臨床研究に関する倫理指針(文部科学省・厚生労働省)を遵守し、筑波大学臨床研究倫理審査委員会の承認を得た上で行った。得られた被験者のデータや個人情報、研究責任者および分担研究者の研究室にて管理され、秘密が厳守されることを保証したうえで研究を行った。また、LQTS症例、健常者ともに、心電図記録の前に本研究の目的、方法、予想される結果について説明の上、同意を得て行った。

## C. 研究結果

ICAの結果

正常対照群全例でT波が4つの基本独立成分(IC)から構成されていたのに対して、LQT1では5-6個、LQT7では5例で6個、1例で5個のICが検出され、LQTS症例と健常者をICの数によってを明確に区別することができた。ICの数によってLQT1とLQT7を鑑別することはできなかった。

Andersen症候群の6例ではいずれも大きなU波は2つのICから構成され、かつ、その1つ以上のICはT波を構成する成分ではなく、U波だけを構成するICであった。それに対して、LQT1や健常例で見られるU波はT波構成成分のICの一部であった。

遺伝子検査でATS1が確定した32歳男性の解析結果例を図1、2に示す。

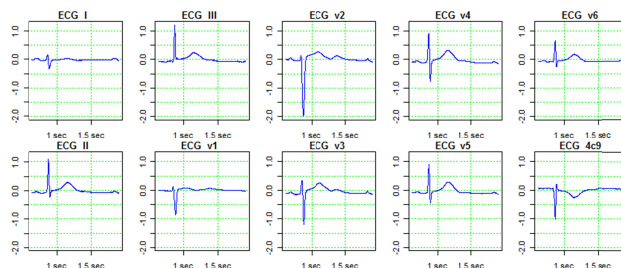


図1 32歳男性ATS1の体表面12誘導心電図  
大きなU波が認められる。

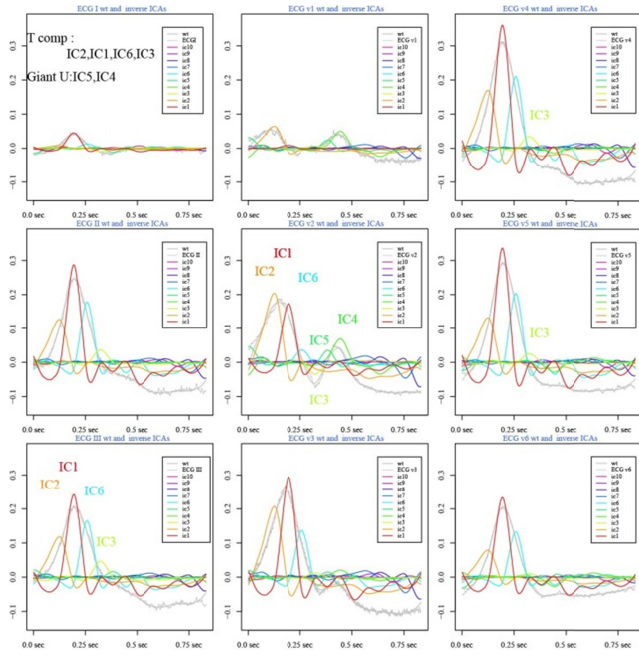


図2 標準体表面心電図(図1)を独立成分(IC)へ分解した結果、通常は4個の成分が6個検出された。そのうちIC5, IC4はU波を構成しT波の形成には寄与していない。T波はIC2, IC1, IC6, IC3で構成されている。PCA-ratioは15.8%。

#### PCAの結果

LQT7(6例)のPCA-ratioは9.7-20.9(24.7±15.9)%で、LQT1、健常者群との間に有意差はなかった。LQT1(21例)のPCA-ratioは正常対照群(29例)よりも有意も高値を示した。3群のPCA-ratioを比較した結果を図3に示す。

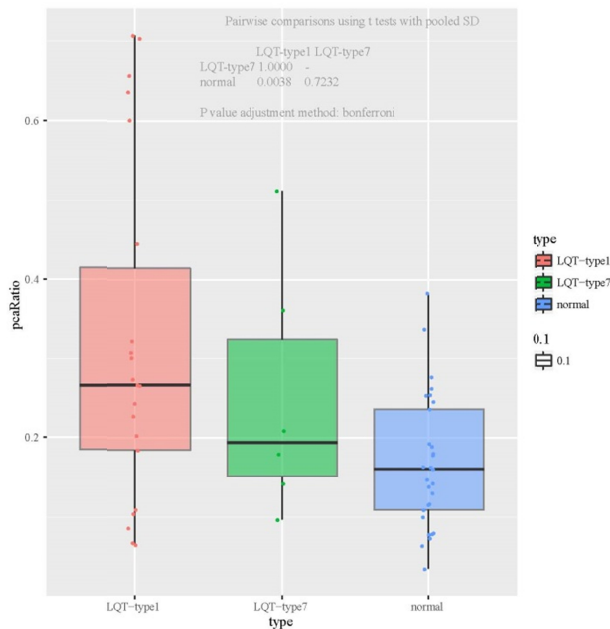


図3 LQT1, LQT7, 健常群のPCA-ratio

LQT1とLQT7を合わせてICの個数とPCA-ratioを比較した結果を図4に示す。IC6(6個のIC)の

PCA-ratioはIC4(4個のIC), IC5(5個のIC)と有意差があるが、IC4とIC5の比較では有意差がなかった。

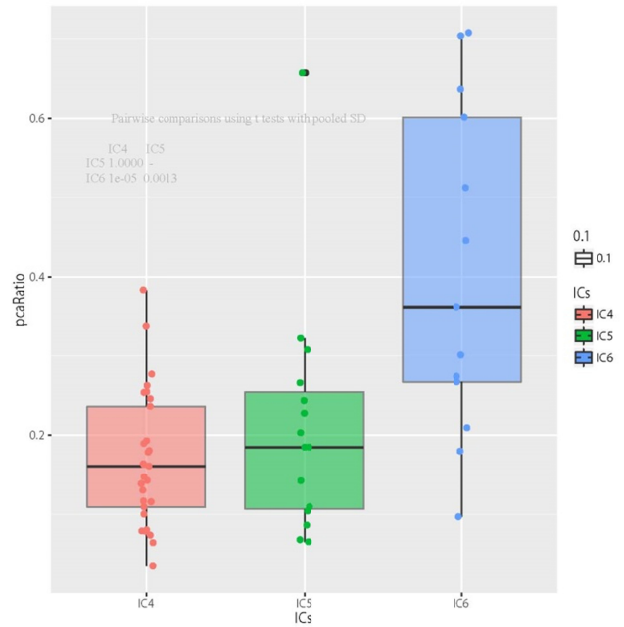


図4 ICの個数とPCA-ratioの関係

#### D. 考察

先天性QT延長症候群7型(LQT7)(Andersen-Tawil症候群, ATS)の約半数の症例ではイオンチャネルKir2.1をコードするKCNJ2遺伝子の変異が検出され、ATS1と呼ばれる。ATS1は二方向性心室頻拍や運動時/精神的緊張時の不整脈を呈するため、カテコラミン誘発多型性心室頻拍(CPVT)や他のタイプの先天性QT延長症候群(LQTS)との鑑別が問題となることがある。実際にKCNJ2変異を伴うCPVTも報告されている(CPVT3)。一方で、最近報告されたKCNJ2変異(R260P-KCNJ2)のATS1では多型性と二方向性の心室頻拍がみられ、遮断剤の有効性が低く、フレカイニドで症状が消失した。一般にATS1では安静時の心室期外収縮の頻度が高く、二方向性心室頻拍の頻拍レートもCPVTに比べて遅めで、失神や突然死に至る率が少ない。それに対して、CPVTやLQT1、2では安静時に心室不整脈を呈することは少なく、運動時や精神的緊張時にVTが出現する。その頻拍レートも速く、torsade de pointes (TdP)を含め多型性と言われる特徴的なVT波形を呈し、心室細動へ移行して突然死に至る率も高いことが鑑別点となる。

ATS1の洞調律時の心電図の特徴は大きなU波とQT延長(またはQU延長)である。しかし、その成因は詳細には解明されておらず、他のLQTSや健常者でもU波が目立つことがあるため、それらとの鑑別は容易でない。今回、ICAを用いた心電図の波形解析において、ATS1の6例では



いずれも大きなU波は2つのICから構成され、かつ、その1つ以上のICはT波を構成する成分ではなく、U波だけを構成するICであった。それに対して、LQT1や健常例で見られるU波はT波を構成するICの一部であった。このことは、ICAがATS1の心電図診断において有用であるとともに、KCNJ2変異を何らかの形で表現している可能性を示唆している。しかしながら、ICAの結果における各々の独立成分(IC)がそれぞれ対応するイオンチャネル電流と対応しているわけではないため、今後さらなる研究が必要である。

### <ICAの心電図への応用>

ICAは近年開発された多変量解析の手法であり、観測された混合信号を加法的な成分に分離する方法である。各成分はガウスのでない相互に独立なものを想定する。臨床応用としては、妊婦の腹壁上で記録される胎児心電信号を母体の信号と分離する方法として導入されたのが始まりであるが、自然科学、社会現象、経済学など様々な分野で応用され、その有用性が認められている。ICAでは、通常fast ICAが用いられるが、雑音の影響を受けやすいこと、得られるICの数が予測できないこと、各ICの大きさと方向が不明であることなどの問題が指摘されている。また、施行するたびに異なる結果が得られるという問題もある。今回用いたRadical ICAではノイズ負荷なしでは同一の結果が得られるが、local extremaに陥るのを防ぐためにノイズ負荷を行った。また、ICAでは独立成分の個数が決定できないため、得られた複数の結果からベストモデルを選ぶのが重要と考えられた。

### <ICAのLQTS診断への応用>

我々はLQTS心電図の新しい解析法としてT波領域にICAを適用することにより、正常では検出されない過剰なT波の構成成分を検出でき、ICAがLQTSの診断に応用できることを報告してきた。本報告書でも示しているように、健常例のT波は4個の独立成分(IC)から成り立っているのに対して、LQTSのT波は過剰な成分が含まれていて、LQT1、LQT7では全例で5個か6個のICが検出された。これはIC一つ一つがそれぞれ別個のイオンチャネルに対応しているという意味ではない。また、過剰なICが変異チャネルに対応しているという意味でもない。再分極過程は多くのチャネルの総合的バランスによって形成されT波として表現される。過剰成分も、その再分極成分の1つという意味である。対象数が少ないため、今後大きな集団における追試が必要であるが、IC数はLQTSと健常者との鑑別には有用であったが、LQT1とLQT7との鑑別には役立たないことが示

された。

### <ICAとPCAの結果の比較>

従来、多変量解析による再分極過程の定量的評価法としてPCAを用いた報告があり、PCA ratio(第2主成分/第1主成分比で、値が大きいほどheterogeneityは大きい)は心血管系死亡の予測に有用であることが報告されている。本研究でもLQTSのPCA ratioは健常者と比べて高値をとることが示された。しかし、LQTSのタイプ診断における有用性は示せなかった。ICAとPCAの結果を対比してみると、ICAで6個のICが検出された症例ではPCA ratioも有意に高値を示した。これはIC6個の症例の方がIC5個よりもheterogeneityが高いことを示しているとも言える。今後症例数を積み重ねることにより、LQTSのイベント発生予測に利用できれば、ICAやPCAはさらに有用な方法になると考えられる。

### E. 結論

デジタル心電図のTU complex領域のICAにより、LQT7(AT S1)全例で大きなU波は2つのICから構成され、かつ、その1つ以上のICはT波を構成する成分ではなく、U波だけを構成するICであることが示された。ICAは他のLQTSや健常者に見られるU波とATS1に見られるU波の鑑別に有用で、ATS1の診断に応用できる可能性がある。

### F. 研究発表

#### 論文発表

- (1) Murakami T, **Horigome H**, Shiono J, Ishiodori T, Ban Y, Gomi S, Abe M. Prenatal Diagnosis of Congenital Absence of Aortic Valve: A Report of Two Cases with Different Outcomes and a Literature Review. Fetal Diagn Ther. 2015; 38(4):307-14. Epub 2014 Aug 22.
- (2) Sugano A, Ishizu T, Nakamura A, Kawamatsu N, Kato Y, Takahashi M, Kanemoto S, Seo Y, **Horigome H**, Hiramatsu Y, Aonuma K. Cardiac resynchronization therapy in a patient with a failing systemic right ventricle. Can J Cardiol. 2015; 31(6):819.e5-7. Epub 2015 Jan 14.
- (3) Tsuboi H, Sumida T, Noma H, Yamagishi K, Anami A, Fukushima K, **Horigome H**, Maeno Y, Kishimoto M, Takasaki Y, Nakayama M, Waguri M, Sago H, Murashima A. Maternal predictive factors for fetal congenital heart block in pregnant mothers positive for anti-SS-A antibodies. Mod Rheumatol. 2015 Nov 20:1-7.

[Epub ahead of print]

- (4) 鈴木孝典、林 泰佑、小野 博、前野泰樹、**堀米仁志**、村島温子．母体抗 SS-A 抗体陽性の先天性完全房室ブロックの胎児における子宮内胎児死亡の危険因子．日本小児循環器学会雑誌 2015; 32(1) 19-25

### 著書・総説

- (1) **堀米仁志**．【不整脈を科学する】突然死を識る・治す イオンチャネル病における突然死 先天性 QT 延長症候群 年齢層別にみた臨床像の特徴 リスク因子と突然死の予防 医学のあゆみ 2016; 256(6) 639-646
- (2) 住友直方、池田智明、前野泰樹、**堀米仁志**．胎児・新生児・乳児の不整脈管理．Fetal & Neonatal Medicine 2015; 7(3) 100-8

### 学会発表

- (1) Nozaki Y, Kato Y, Lin L, Nakamura A, Takahashi M, Sekiguchi Y, Nogami A, Aonuma K, **Horigome H**. Refractory tachyarrhythmias caused by ryanodine receptor type 2 gene mutation in two patients with left ventricular noncompaction. Heart Rhythm 2015, Boston, 2015/5/13
- (2) Kato Y, Nozaki Y, Takahashi-Igari M, Lin L, Nakamura A, **Horigome H**. Progressive atrial myocardial fibrosis in A 4-year-old girl with atrial standstill associated with SCN5A gene mutation. Heart Rhythm 2015, Boston, 2015/5/16
- (3) **Horigome H**, Yoshiaki Kato, Lisheng Lin, Takeshi Inaba, Miho Takahashi, Yoshihiro Nozaki, Akihiro Nakamura, Ryo Sumazaki. In utero diagnosis and treatment of long QT syndrome -Literature review with a special reference to the usefulness of MCG. Asian Symposium on Magnetocardiography 2015, Daejeon, Korea, 2015/11/3
- (4) 高尾 航、大原玲奈、眞弓みゆき、人見義郎、八木洋也、安部加奈子、永井優子、小畠真奈、**堀米仁志**、濱田洋実、吉川裕之．洞性徐脈の評価に胎児心磁図が有用であった症例．第67回日本産科婦人科学会学術講演会、横浜、2015年4月11日
- (5) 林 立申、**堀米仁志**、鈴木涼子、和田宏来、金井 雄、岩本真理、吉永正夫、須磨崎 亮．幼児の心血管危険因子に与える本人と保護者の生活習慣の影響．第118回日本小児科学会学術集会、大阪、2015年4月18日
- (6) 石川伸行、亀田有里、**堀米仁志**、加藤啓輔、中尾朋平、吉見 愛、村上 卓、塩野淳子、小池和俊、土田昌宏．化学療法後小児がん患者の心エコー・スペクトルトラッキング法を用いた心

機能評価．第118回日本小児科学会学術集会、大阪、2015年4月19日

- (7) 塩野淳子、石川伸行、石橋奈保子、村上 卓、**堀米仁志**．小児病院が関わる心疾患患者の妊娠の問題．第118回日本小児科学会学術集会、大阪、2015年4月19日
- (8) 林 立申、高橋実穂、森田篤志、永藤元道、野崎良寛、中村昭宏、加藤愛章、小関 剛、小倉剛、小畠真奈、濱田洋実、**堀米仁志**．胎児心磁図により出生前に徐脈・房室ブロック・QT延長の合併を診断された18トリソミーの1例．第30回日本生体磁気学会大会、旭川、2015年6月5日
- (9) 原 モナミ、林 立申、今井綾子、星野雄介、野崎良寛、竹内秀輔、酒井愛子、石川伸行、加藤愛章、高橋実穂、**堀米仁志**、須磨崎 亮．心室頻拍を呈し、異なる治療戦略を選択した4新生児例．第109回茨城小児科学会、つくば、2015年6月7日
- (10) 村上 卓、塩野淳子、石橋奈保子、石川伸行、阿部正一、野間美緒、坂有希子、**堀米仁志**．心房中隔欠損症・心房中隔欠損閉鎖術が小児の身体発育に及ぼす影響．第51回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2015年7月16日
- (11) **堀米仁志**、中村昭宏、石津智子、野崎良寛、林立申、加藤愛章、高橋実穂、松原宗明、平松祐司．成人先天性心疾患外来の現況と紹介患者の心肺運動負荷テストを含めた重症度評価．第51回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2015年7月16日
- (12) **堀米仁志**、高橋一浩、石川康宏、林 立申、加藤愛章、中村昭宏、野崎良寛、高橋実穂、住友直方、岩本真理、吉永正夫．主成分分析と独立成分分析を用いた先天性QT延長症候群のT波の解析 - LQT1とLQT3における解析 - ．第51回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2015年7月17日
- (13) 松原宗明、加藤愛章、高橋実穂、**堀米仁志**、阿部正一、平松祐司．心房細動を合併した成人先天性心疾患患者に対するRadial手術の有用性．第51回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2015年7月16日
- (14) 野崎良寛、加藤愛章、林 立申、中村昭宏、高橋実穂、**堀米仁志**．省略4誘導心電図による小児期早期再分極所見の検討．第51回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2015年7月16日
- (15) 野間美緒、坂 有希子、阿部正一、石橋奈保子、石川伸行、村上 卓、塩野淳子、**堀米仁志**、平松祐司．狭小肺動脈PAI 100でFontan手術を行った3例．第51回日本小児循環器学会総会・学

術集会、東京、2015年7月16日

- (16) 塩野淳子、石川伸行、石橋奈保子、村上 卓、**堀米仁志**、森崎裕子．多彩な症状を呈した ACTA2 遺伝子変異の1例．第51回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2015年7月17日
- (17) 野崎良寛、加藤愛章、林 立申、中村昭宏、高橋実穂、**堀米仁志**．先天性筋線維タイプ不均等症に拡張型心筋症を合併した3例．第51回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2015年7月17日
- (18) 指宿知子、松原宗明、加藤愛章、高橋実穂、**堀米仁志**、阿部正一、平松祐司．高侵襲小児開心術後の非外科的持続性出血に対する第VII因子製剤の有効性．第51回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2015年7月17日
- (19) 加藤愛章、高橋実穂、林 立申、野崎良寛、中村昭宏、**堀米仁志**、松原宗明．低形成中心肺動脈を有する肺動脈閉鎖、心室中隔欠損、主要体肺側副動脈に対する姑息的右室流出路形成を含めた肺血流の調整．第51回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2015年7月18日
- (20) 林 立申、**堀米仁志**、岩本眞理、宮崎あゆみ、徳田正邦、久保俊英、吉永正夫．幼児の心血管危険因子値に与える本人、保護者の生活習慣の影響 ～全国調査～．第51回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2015年7月18日
- (21) 平松祐司、吉村幸浩、松原宗明、高橋実穂、加藤愛章、**堀米仁志**、阿部正一、寺田正次．Pulmonary cusp and annular extension technique によるFallot四徴症根治術；新術式導入後4年までの評価．第51回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2015年7月18日
- (22) 阿部正一、坂 有希子、野間美緒、石橋奈保子、石川伸行、村上 卓、塩野淳子、**堀米仁志**、松原宗明、平松祐司．Kreutzer techniqueによるファロー四徴症、肺動脈弁欠損の治療．第51回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2015年7月18日
- (23) 野間美緒、坂 有希子、阿部正一、石橋奈保子、石川伸行、村上 卓、塩野淳子、**堀米仁志**、平松祐司．小児心臓手術後のECMO (Extracorporeal membrane oxygenation)の経験．第51回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2015年7月18日
- (24) Yoshinaga M, **Horigome H**, Ushinohama H, Ohno S. QT intervals during sleeping and around wake-up periods in school-aged patients with long QT syndrome and age-matched healthy controls. 第30回日本不整脈学会学術大会・第32回日本心電学会学術集会合同学術大会、京都、2015年7月29日
- (25) 石津智子、瀬尾由広、**堀米仁志**、山本昌良、町野智子、青沼和隆．新しい右室3次元エコーサブエックルトラッキング法による右室駆出率の計測精度．第63回日本心臓病学会学術集会、横浜、2015年9月18～20日
- (26) 石川伸行、塩野淳子、村上 卓、**堀米仁志**．血球貪食症候群を合併した川崎病の3例．第35回日本川崎病学会・学術集会、鹿児島、2015年10月9日
- (27) 石川伸行、塩野淳子、塙 淳美、村上 卓、**堀米仁志**．房室ブロックを伴った急性心筋炎5例．第110回茨城小児科学会、日立、2015年11月15日
- (28) 野崎良寛、加藤愛章、林 立申、中村昭宏、高橋実穂、**堀米仁志**．KCNJ2遺伝子変異によるAndersen-Tawil症候群に対するFlecainide, Nadolol併用療法の効果．第20回日本小児心電学会学術集会、静岡、2015年11月28日
- (29) 三好剛一、前野泰樹、左合治彦、稲村 昇、安河内 聡、川滝元良、**堀米仁志**、与田仁志、竹田津未生、生水真紀夫、新居正基、白石 公、坂口平馬、上田恵子、池田智明．胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤の抗不整脈薬投与の臨床試験 副作用報告 (第2報) ．第22回日本胎児心臓病学会学術集会、東京、2016年2月19日
- (30) 村上 卓、**堀米仁志**、塩野淳子、石川伸行、雪竹義也、藤木 豊．予後不良な染色体異常の出生前診断が在宅医療移行に及ぼす影響．第22回日本胎児心臓病学会学術集会、東京、2016年2月20日

## G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

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

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

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

研究分担者 慶應義塾大学 福田 恵一、湯浅 慎介、相澤 義泰

研究要旨

遺伝性不整脈疾患の突然死の原因の病態解明および早期診断、有効な治療法の検索を目的とする。当該疾患の患者において原因遺伝子を同定した上で、疾患特異的iPS細胞を作成し、各種研究、解析を行う。またその結果を速やかに実臨床へフィードバックし、診断基準・重症度分類・診療ガイドライン等の作成に貢献する。

A．研究目的

遺伝性不整脈疾患の突然死の原因の病態解明および早期診断、有効な治療法の検索を目的とする。当該疾患の患者において原因遺伝子を同定した上で、疾患特異的iPS細胞を作成し、各種研究、解析を行う。またその結果を速やかに実臨床へフィードバックし、診断基準・重症度分類・診療ガイドライン等の作成に貢献する。

B．研究方法

慶應義塾大学病院循環器内科を外来通院または入院加療を行っている患者に対し、QT延長症候群、ブルガダ症候群、家族性心房細動、家族性ペースメーカー症候群などの当該疾患を有している者に対し、書面にて説明と同意を得た上で遺伝子解析目的の採血を行った。またそれぞれの疾患特異的iPS細胞を作成し（QT延長症候群は1,2,3,7型）、不整脈の病態解明、薬効評価などを行った。

（倫理面への配慮）

遺伝子解析にあたり、本研究の目的、方法、同意書などは慶應義塾大学病院の倫理委員会によって承認されたものである。なお遺伝子解析にあたり研究対象全患者には書面を用いて説明し同意書を得た。

C．研究結果

QT延長症候群患者の家系において1型1名、2型2名、3型/ブルガダ合併1名、7型3名の患者からiPS細胞を作製した。1型では疾患特異的iPS細胞を作製した。1型QT延長症候群の患者での基礎的検討では、IKr遮断薬であるE4031はコントロールおよび患者由来iPS細胞でFPDを延長させ、不整脈が発生した。またIKs遮断薬であるchromanol 293Bは患者由来のiPS細胞のFPDは延長させず、本患者

におけるIKsの障害が示唆された。3型/ブルガダ合併の患者由来ではLQT3型の表現型の再現が可能であった。SCN3Bのノックダウンによりブルガダ症候群の表現型の再現が可能であった。7型の患者ではCa過負荷が観察され不整脈源性のメカニズムを証明した。

D．考察

この新しい解析手段は従来のパッチクランプを用いた解析と結果が一致し、本解析は有用な手段であることが示された。

E．結論

疾患特異的iPS細胞の作成により、不整脈の病態解明、薬効評価などが可能になった。またこの新しい解析手段は従来のパッチクランプを用いた解析と結果が一致し、本解析は遺伝性不整脈疾患の病態解明において有用な手段であることが確立された。

F．研究発表

1. 論文発表 番号の前に を記して主に関連する5 - 10編程度をご記入下さい。番号の前にを記して

1. Aizawa Y, Kimura M, Kohno T, Fujita J, Fukuda K. Report of the American Heart Association (AHA) Scientific Sessions 2015, Orlando. Circ J. 2015 Dec 25;80(1):51-7.
2. Aizawa Y, Negishi M, Kashimura S, Nakajima K, Kunitomi A, Katsumata Y, Nishiyama T, Kimura T, Nishiyama N, Fukumoto K, Tanimoto Y, Kohsaka S, Takatsuki S, Fukuda K. Predictive factors of lead failure in patients

implanted with cardiac devices. In t J Cardiol. 2015 Nov 15;199:277-81.

3. Fukuda K, Kanazawa H, Aizawa Y, Ardell JL, Shivkumar K. Cardiac innervation and sudden cardiac death. Circ Res. 2015 Jun 5;116(12):2005-19.

## 2. 学会発表

1. **Yoshiyasu Aizawa**, Seiji Takatsuki, Seiko Ohno, Satoshi Nagase, Shogo Ito, Kazuaki Nakajima, Shin Kashimura, Akira Kunitomi, Yoshinori Katsumata, Takahiko Nishiyama, Takehiro Kimura, Nobuhiro Nishiyama, Yoko Tanimoto, Satoshi Ogawa, Kenjiro Kosaki, Keiichi Fukuda. Sex-dependency of Sick Sinus Syndrome Phenotype in Female Members of Familial Brugada Syndrome. Heart Rhythm 2015, Boston, MA, USA.
2. 中嶋一晶, **相澤義泰**, 伊藤章吾, 櫻村晋, 國富晃, 勝俣良紀, 西山崇比古, 木村雄弘, 西山信大, 谷本陽子, 湯浅慎介, 小崎健次郎, 福田恵一, 高月誠司. ラミン A/C 変異を認めた家族性洞不全症候群の 1 例. 第 27 回臨床不整脈研究会. 2015 年 1 月 10 日、東京都港区。(優秀演題賞(3 位)受賞)
3. 伊藤章吾, **相澤義泰**, 中嶋一晶, 櫻村晋, 國富晃, 勝俣良紀, 西山崇比古, 木村雄

弘、西山信大、福本耕太郎、谷本陽子、高月誠司、福田恵一. VF 再発および electrical storm を呈する Brugada 症候群・特発性心室細動症例の臨床的特徴. 第 13 回 特発性心室細動研究会(J-IVFS). 平成 27 年 2 月 14 日(土). 東京都千代田区.

4. 佐藤 由里子, **相澤 義泰**<sup>1</sup>、宮部 彰<sup>2</sup>、丸山 高<sup>2</sup>、片桐 敏雄<sup>2</sup>、登坂 淳<sup>2</sup>、前田 備子<sup>2</sup>、玉村 年健<sup>2</sup>、水村 泰祐<sup>2</sup>、高月 誠司<sup>1</sup>、福田 恵一<sup>1</sup>、杉村 洋一<sup>2</sup>. 重症肺炎に起因する発熱により incessant 型単形性心室頻拍を発症した Brugada 症候群の一例. 第 63 回日本心臓病学会学術集会. 2015 年 9 月 20 日、神奈川県横浜市.(日本心臓病学会学術集会抄録 63 回 Page1131)

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

## G. 知的所有権の取得状況

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

## 作成上の留意事項

1. 「A. 研究目的」について  
・厚生労働行政の課題との関連性を含めて記入すること。
2. 「B. 研究方法」について

(1) 実施経過が分かるように具体的に記入すること。

(2) 「(倫理面への配慮)」には、研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究方法による研究対象者に対する不利益、危険性の排除や説明と同意(インフォームド・コンセント)に関わる状況、実験に動物に対する動物愛護上の配慮など、当該研究を行った際に実施した倫理面への配慮の内容及び方法について、具体的に記入すること。倫理面の問題がないと判断した場合には、その旨を記入するとともに必ず理由を明記すること。

なお、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成 25 年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号)、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(平成 26 年文部科学省・厚生労働省告示第 3 号)、遺伝子治療臨床研究に関する指針(平成 16 年文部科学省・厚生労働省告示第 2 号)、ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針(平成 18 年厚生労働省告示第 425 号)、厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針(平成 18 年 6 月 1 日付厚生労働省大臣官房厚生科学課長通知)及び申請者が所属する研究機関で定めた倫理

規定等を遵守するとともに、あらかじめ当該研究機関の長等の承認、届出、確認等が必要な研究については、研究開始前に所定の手続を行うこと。

3. 「C. 研究結果」について
  - ・当該年度の研究成果が明らかになるように具体的に記入すること。
4. 「F. 健康危険情報」について
  - ・研究分担者や研究協力者の把握した情報・意見等についても研究代表者がとりまとめて総括研究報告書に記入すること。
5. その他
  - (1) 日本工業規格A列4番の用紙を用いること。
  - (2) 文字の大きさは、10～12ポイント程度とする。

## 研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト（参考）

## 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
相澤義泰、 佐野元昭	QT短縮症候群の 治療の実際	池田隆徳、 清水渉、高 橋尚彦	不整脈症候群	南江堂	東京都	2015年	52-57

## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
相澤義泰	右脚ブロックと不整脈 (総説)	呼吸と循環	63巻2号	154-159	2015年
猪原 拓, 相澤 義 泰	慶應循環器内科カンフ ァレンス(第39回)	月刊レジデント	8巻2号	124-135	2015年

HRS/EHRA/APHRS Expert Consensus Statement 基準に基づいた  
小児期 QT 延長症候群の頻度

研究分担者 吉永正夫<sup>1)</sup>  
分担協力者 九町木綿<sup>1)</sup>、西畠 信<sup>2)</sup>、緒方裕光<sup>3)</sup>、野村裕一<sup>4)</sup>  
所 属 <sup>1)</sup>国立病院機構鹿児島医療センター、<sup>2)</sup>総合病院鹿児島生協  
病院、<sup>3)</sup>国立保健医療科学院研究情報支援研究センター、<sup>4)</sup>鹿児島市立病院

**研究要旨**

**【目的】**学校心臓検診（心検）で抽出される QT 延長症候群（LQTS）の頻度を HRS/EHRA/APHRS Expert Consensus Statement 基準で決定すること。

**【方法及び結果】**2008 年から 2013 年までの鹿児島市学校心臓検診の受診対象者小学 1 年 33,051 名、中学 1 年 34,751 名を対象とした。鹿児島市においては 1 次、2 次、3 次の検診を行っている。1 次検診を受診したのは小学生 32,982 名（対象者の 99.8%）、中学生 34,572 名（同 99.5%）であった。1 次、2 次、3 次検診後、小学 1 年 10 名、中学 1 年 32 名が HRS/EHRA/APHRS 基準により high probability of LQTS と診断された。心検による抽出頻度は小学 1 年で 1:3298、中学 1 年で 1:1080 と考えられた。本期間中、中学生では既に小学 1 年の心検において 3 名が LQTS と診断されており、小学 1 年、中学 1 年での頻度は 1:3298 および 1:988 と考えられた。

**【結論】**心検における HRS/EHRA/APHRS 基準による a high

**A. 研究目的**

QT 延長症候群（LQTS）は心電図上 QT 延長を示し、症状として失神、突然死、蘇生された心停止を示す遺伝性不整脈疾患の一つである<sup>1-3</sup>。現在まで 16 の責任遺伝子が証明されている<sup>3</sup>。

1957 年に難聴と QT 延長を伴う 4 例が報告されて以来<sup>4</sup>、LQTS の病態、診断、治療への理解は急速に進んでいる<sup>2,3</sup>。健常新生

児での LQTS の頻度は 2000 人に一人と報告されている<sup>5</sup>。

日本では小学 1 年、中学 1 年、高校 1 年の全員に対して学校心臓検診（以下、心検）による心電図スクリーニングが行われ、多くの QT 延長を示す児童生徒が抽出されている<sup>6</sup>。心検により診断される頻度は中学生で 1200 人に一人である<sup>7</sup>。三大陸不整脈学会 {不整脈学会(HRS)、欧州不整脈学会



(EHRA)、環太平洋不整脈学会(APHRS)}は2013年に遺伝性不整脈に関する診断と治療に関する基準を発表した<sup>8</sup>。

そこで本研究において、HRS/EHRA/APHRS 基準による小児期LQTSの頻度を鹿児島市心検のDataを用いて検討した。

## B. 研究方法

### 1. 対象

2008年から2013年までの鹿児島市心検の受診対象者小学1年33,051名、中学1年34,751名を対象にした。高1年生は3次検診として多くの医療機関を受診していたため、検討から除外した。

### 2. 鹿児島市のスクリーニングシステム

鹿児島市においては1次スクリーニング、2次、3次検診を行っている。

#### (1) 1次スクリーニング

安静時心電図と問診票で抽出されている。小・中学生は小児循環器医が担当している。

#### (2) 2次検診

1次スクリーニングで抽出された児童生徒は全て鹿児島市医師会病院を受診する方式をとっている。更に精査が必要な場合は3次検診を行っている。

#### (3) 3次検診

小・中学生の場合、小児循環器を専門とする医療機関に紹介されている。QT延長が疑われた場合、全て単一の施設(鹿児島医療センター)に紹介されている。

### 3. QT延長のスクリーニング法

#### (1) べき指数補正によるQTc値(QT/RR<sup>0.31</sup>)<sup>9</sup>

1993~2009年はべき指数によるスクリ

ーニングを行った。基準値は下記の通りとした。

	男子	女子
小学生	0.430	0.430
中学生	0.445	0.450

#### (2) Fridericia 補正によるQTc値(QT/RR<sup>1/3</sup>)<sup>10</sup>

2010年以降はFridericia補正によるスクリーニングを行った。基準値は下記の通りとした。

	男子	女子
小学生		0.430 0.430
中学生	0.445	0.445

#### 4. High probability of LQTS (definite LQTS)の診断基準 (HRS/EHRA/APHRS statement)

High probability of LQTS (definite LQTS)の診断基準はHRS/EHRA/APHRS statementに準拠した。

##### (1) High probability of LQTS:

- ・ LQTS risk score が 3.5 以上、または
- ・ 有意な遺伝子変異の存在、または
- ・ 12誘導心電図で1回でもQTc ≥ 500 ms

##### (2) High probability of LQTSを疑う場合:

- ・ 2次性のQT延長がなく、原因不明の失神の既往があり、12誘導心電図でQTc値が480-499 ms

##### (3) LQTS risk score<sup>2</sup>

表1の基準を用いた。

### 5. 徐脈の診断基準

LQTS risk scoreには徐脈に関する診断項目があり、心検における徐脈の診断基準がないため、2006~2009年の鹿児島市の心検を受診した下記対象者数から決定した。各学年/性における2パーセンタイル値は下記の通りであった。

- ・小学生男子 (n=9849)  $\leq 63$
- ・小学生女子 (n=9518)  $\leq 63$
- ・中学生男子 (n=10,401)  $\leq 56$
- ・中学生女子 (n=10,868)  $\leq 58$

## 6. 統計学的解析

統計学的解析には unpaired t-test か Fisher's exact probability test を用いた。統計学的解析には IBM® SPSS® Statistics Version 21.0 (IBM Japan, Ltd., Tokyo, Japan)を用い、片側で  $P < 0.05$  を有意とした。

(倫理面への配慮)

本研究は国立病院機構鹿児島医療センター倫理委員会の承認を得て行った。

## C. 研究結果

### 1. 検診・診断の Flow

本研究の検診・診断の Flow は図 1 の通りであった。小学 1 年、中学 1 年の年度毎の対象者数、1 次スクリーニング受診数、2 次検診への抽出数、3 次検診受診者数、High probability of LQTS と診断された児童生徒数を表 2、3 に示した。

### 2. 対象者の QTcB 値

本研究においては診断時の QTc としては Bazett での補正を指定してあるため、図では Bazett 補正での QTc 値 (QTcB) を用いた。対象者、1 次、2 次での QTcB 値を図 2 に示した。対象者のうち、3 次検診受診者が 1 次スクリーニング、2 次検診ともに QTcB 値が長いのは当然であるが、2 次検診までの受診者 (3 次検診が必要でなかったもの)、3 次検診受診者ともに 1 次スクリーニング時の QTcB 値が 2 次検診時の QTcB 値より有意に高値であった。今後の検診で注意すべきことと考えられた。

### 3. 心検における LQTS 患児の頻度

心検時における High probability of LQTS の頻度は小学 1 年 (6 歳) 時、10 名/32,982 名 (1/3298)、中学 1 年 (12 歳) 時、32 名/34,572 名 (1/1080) であった。中学 1 年 (12 歳) においては 3 名は既に小学 1 年で抽出されており、最終的には (32+3) 名/34,572 名 (1/988) の頻度であった。

## D. 考察

High probability of LQTS の頻度は診断基準により異なっていた。新生児期における遺伝子診断を基にした頻度は 1/2000 と考えられている<sup>5</sup>。LQTS においては遺伝子診断における変異の変異確定率がおおよそ 60% であり、この変異確定率を考慮に入れると実際には 1/1200 と考えられる。実際、心電図を基に診断を行うと 1/1100 であったことが報告されている<sup>11</sup>。

児童生徒における頻度は日本における Data しかない。小学 1 年における頻度は今回の報告が初めてである。中学 1 年において心電図を基にした診断では 1:1200 であったという報告があり、今回の報告と同様の結果であった。

LQTS は肥大型心筋症と同様、小児において心臓突然死を起こす代表的な疾患であり、今回の Data は小児期における心臓突然死の予防対策および突然死予防の費用対効果の検討<sup>12,13</sup>に重要な根拠を与えるものと考えられる。

## E. 結論

心検で LQTS と診断できる頻度は小学 1 年時でおおよそ 1/3300、中学 1 年時でおおよそ 1/1000 である。QT 延長に関しては 1 次検診時の QTc 値も重要と考えられる。

## 文献

1. Goldenberg I, Moss AJ. Long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 2291-2300.
2. Schwartz PJ, Ackerman MJ. The long QT syndrome: a transatlantic clinical approach to diagnosis and therapy. *Eur Heart J* 2013;34:3109-3116.
3. Schwartz PJ, Ackerman MJ, George AL Jr, Wilde AA. Impact of genetics on the clinical management of channelopathies. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:169-80.
4. Jervell A, Lange-Nielsen F. Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the Q-T interval and sudden death. *Am Heart J* 1957; 54: 59-68.
5. Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Crotti L, et al. Prevalence of the congenital long-QT syndrome. *Circulation* 2009;120:1761-1767.
6. Yoshinaga M, Kucho Y, Sarantuya J, et al. Genetic Characteristics of Children and Adolescents with Long QT Syndrome Diagnosed by School-Based Electrocardiographic Screening Programs. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;7:107-112.
7. Fukushige T, Yoshinaga M, Shimago A, et al. Effect of age and overweight on the QT interval and the prevalence of long QT syndrome in children. *Am J Cardiol* 2002; 89:395-398.
8. Priori SG, Wilde AA, Horie M, et al. 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* 2013;10:1932-1963.
9. Yoshinaga M, Tomari T, Aihoshi S, et al. Exponential correction of QT interval to minimize the effect of the heart rate in children. *Jpn Circ J* 1993;57:102-108.
10. Hazeki D, Yoshinaga M, Takahashi H, et al. Cut-offs for screening prolonged QT intervals from Fridericia's formula in children and adolescents. *Circ J* 2010;74:1663-1669.
11. Yoshinaga M, Ushinohama H, Sato S, et al. Electrocardiographic screening of 1-month-old infants for identifying prolonged QT intervals. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;6:932-938.
12. Zupancic JA, Triedman JK, Alexander M, Walsh EP, Richardson DK, Berul CI. Cost-effectiveness and implications of newborn screening for prolongation of QT interval for the prevention of sudden infant death syndrome. *J Pediatr* 2000;136:481-9.
13. Quaglini S, Rognoni C, Spazzolini C, Priori SG, Mannarino S, Schwartz PJ. Cost-effectiveness of neonatal ECG screening for the long QT syndrome. *Eur Heart J* 2006;27:1824-32.

## 図の説明

図 1 鹿児島市学校心臓検診における検診と診断の Flow

図 2 QT 延長が疑われた児童生徒のうち、2 次検診までの受診者と 3 次検診受診者での 1 次、2 次検診時の QTcB 値

2 次検診までの受診者、3 次検診受診者ともに 1 次スクリーニング時の QTcB 値が 2 次検診時の QTcB 値より有意に高値を示している。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- (1) Yoshinaga M, Kucho Y, Nishibatake M, Ogata H, Nomura Y. Probability of diagnosing long QT syndrome in children and adolescents according to the criteria of the HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement. **Eur Heart J**. 2016 Mar 29. [Epub ahead of print]
- (2) Imamura T, Tanaka Y, Ninomiya Y, Yoshinaga M. Combination of flecainide and propranolol for congenital junctional ectopic tachycardia. **Pediatr Int**. 2015;57:716-8.
- (3) Kokunai Y, Nakata T, Furuta M, Sakata S, Kimura H, Aiba T, Yoshinaga M, Osaki Y, Nakamori M, Itoh H, Sato T, Kubota T, Kadota K, Shindo K, Mochizuki M, Shimizu W, Horie M, Okamura Y, Ohno K, Takahashi MP. A Kir3.4 mutation causes

Andersen-Tawil syndrome by an inhibitory effect on Kir2.1. **Neurology** 2014;82:1058-64.

## 2. 著書・総説

なし

## 3. 学会発表

- (1) Yoshinaga M, Ogata H, Suzuki H, Ushinohama H, Sumitomo N, Horigome H, Tateno S, Sato S, Tauchi N, Nagashima M. Cumulative risk of symptoms in pediatric patients with long QT syndrome (LQTS) who were diagnosed by school-based screening programs in Japan. European Society of Cardiology Congress (ESC) 2015, London, 2015.8.30
- (2) 吉永正夫, 石川司朗, 志田正典, 星子浄水, 持永俊一, 西原重剛, 高村一志, 本庄 茂, 我那覇仁. 九州地区における乳児・小児・思春期の院外心停止の状況に関する調査成績. 第 118 回日本小児科学会学術集会, 平成 27 年 4 月 17 日, 大阪.
- (3) Yoshinaga M, Ogata H, Suzuki H, Ushinohama H, Sumitomo N, Horigome H, Tateno S, Hoshino K, Iwamoto M, Shiono J, Sato S, Kucho Y, Tauchi N, Nagashima M. Risk assessment of pediatric patients with long QT syndrome who were diagnosed by the screening program in Japan. 第 79 回日本循環器学会学術集会, 平成 27 年 4 月 24 日, 大阪
- (4) 吉永正夫, 小川結実, 山下 和, 潤田 心, 佐藤龍一, 平林雅子, 石川司朗, 志田正典, 星子浄水, 持永俊一, 西原重剛, 嶋田 丞, 高村一志, 本庄 茂, 我那覇 仁, 砂川 信, 半井都枝子. 九州地区における小児期院外突然死の状況. 第 8 回蘇生科学シンポジウム, 平成 27 年 6 月 4 日, 富山
- (5) 樫木大輔, 吉永正夫, 福重寿郎. 学校心臓検診での QT 短縮症候群スクリーニングに関する検討. 第 51 回日本小児循環器学会総会・学術集会, 平成 27 年 7 月 16 日, 東京
- (6) 野村裕一, 吉永正夫, 上野 健太郎, 江口 太助, 益田 君教, 田中 裕治, 西畠 信. 学校心臓検診の自動解析正常で医師判読により二次検診へスクリーニングされた心電図の検討. 第 51 回日本小児循環器学会総会・学術集会, 平成 27 年 7 月 16 日, 東京

- (7) 岩本眞理, 長嶋正實, 吉永正夫, 住友直方. 学校管理下における突然死と心肺蘇生の状況について. 第 51 回日本小児循環器学会総会・学術集会, 平成 27 年 7 月 17 日, 東京
- (8) 吉永正夫, 九町 木綿, 西畠 信, 緒方 裕光, 野村 裕一. Prevalence of Children and Adolescents with Long QT Syndrome According to the Criteria of the HRS/EHRA/APHRS Expert Consensus Statement. 第 80 回日本循環器学会学術集会, 平成 28 年 3 月 18 日, 仙台

## G. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

表 1 QT 延長症候群の診断<sup>2)</sup>

	Point		Point
1. 心電図所見		2. 臨床症状	
A. QTc 値		A. 失神	
480 msec	3	ストレス時	2
460-470 msec	2	非ストレス時	1
450 msec (in males)	1	B. 先天性聾	0.5
B. 運動負荷後 4 分 QTc 値	480 msec	3. 家族歴	
C. 倒錯型心室頻拍	2	A. LQTS の家族歴	1
D. T 波交互脈	1	B. 30 歳未満の突然死	0.5
E. 切れ込みのある T 波 (3 誘導以上)	1		
F. 年齢不相応の徐脈	0.5		

点数の合計が,  $\geq 3.5$ ; 診断確実 (high probability); 1.5 ~ 3.0 点; 疑診 (intermediate probability);  $\leq 1.0$ ; 可能性が低い (low probability)

表 2 鹿児島市小学 1 年生の学校心臓検診結果

年	対象者数 <sup>*1</sup>	受診数 <sup>*2</sup>	2 次抽出 <sup>*3</sup>	要精査 <sup>*4</sup>	LQTS <sup>*5</sup>	頻度
2008	5559	5544 (99.7%)	5	1	1	1/5544
2009	5533	5526 (99.9%)	5	3	2	1/2663
2010	5582	5572 (99.8%)	12	6	0	0/5572
2011	5446	5430 (99.7%)	19	11	5	1/1086
2012	5270	5259 (99.8%)	12	5	0	0/5259
2013	5661	5651 (99.8%)	15	5	2	1/2826
計	33,051	32,982 ( <b>99.8%</b> )	68	31	<b>10</b>	<b>1/3298</b>

\*1; 心検受診が必要であった数

\*2; 1 次スクリーニング受診者数

\*3; QT 延長または QT 延長の疑いとして 2 次検診に抽出された数

\*4; QT 延長症候群診断のため 3 次検診受診を勧められた数

\*5; High probability of LQTS と診断された数

表 3 鹿児島市中学 1 年生の学校心臓検診結果

年	対象者数 <sup>*1</sup>	受診数 <sup>*2</sup>	2 次抽出 <sup>*3</sup>	要精査 <sup>*4</sup>	LQTS <sup>*5</sup>	頻度
2008	5731	5703 (99.5%)	9	6	5	1/1159
2009	5854	5825 (99.5%)	11	4	3	1/2913
2010	5885	5853 (99.5%)	15	6	3	1/2927
2011	5794	5765 (99.5%)	30	17	7	1/1153
2012	5725	5689 (99.4%)	22	13	10	1/632
2013	5762	5737 (99.6%)	19	9	4	1/1912
計	34,571	34,572 ( <b>99.5%</b> )	106	55	<b>32</b>	<b>1/1080</b>

\*1 から \*5; 表 2 の説明と同様

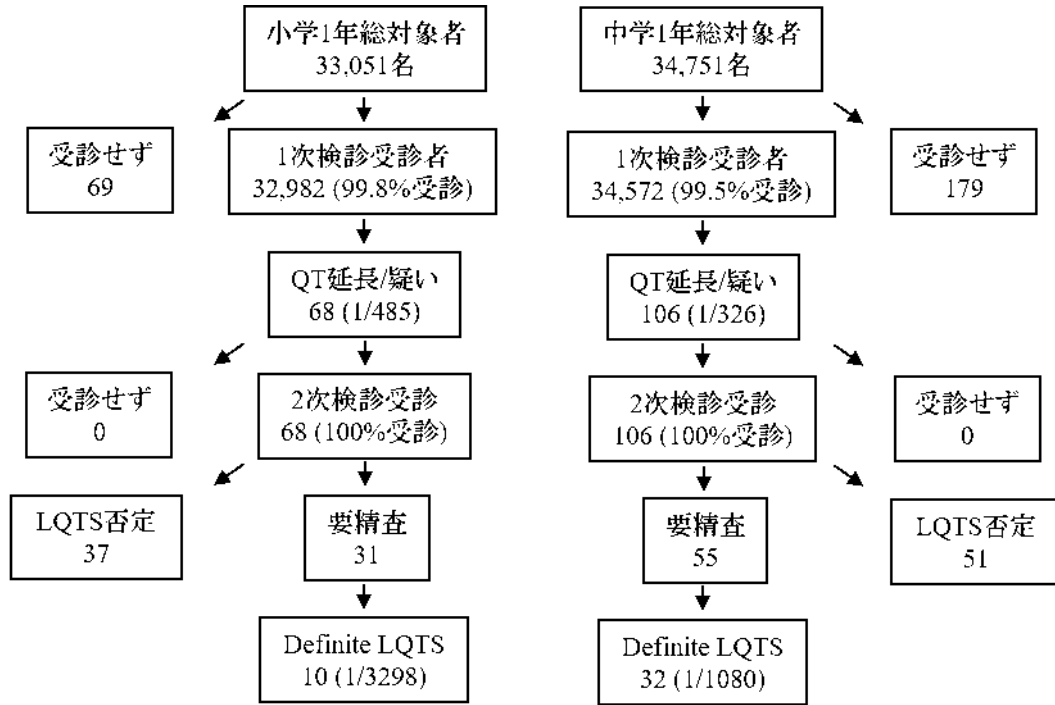


図1 鹿児島市学校心検でのLQTS抽出のフロー

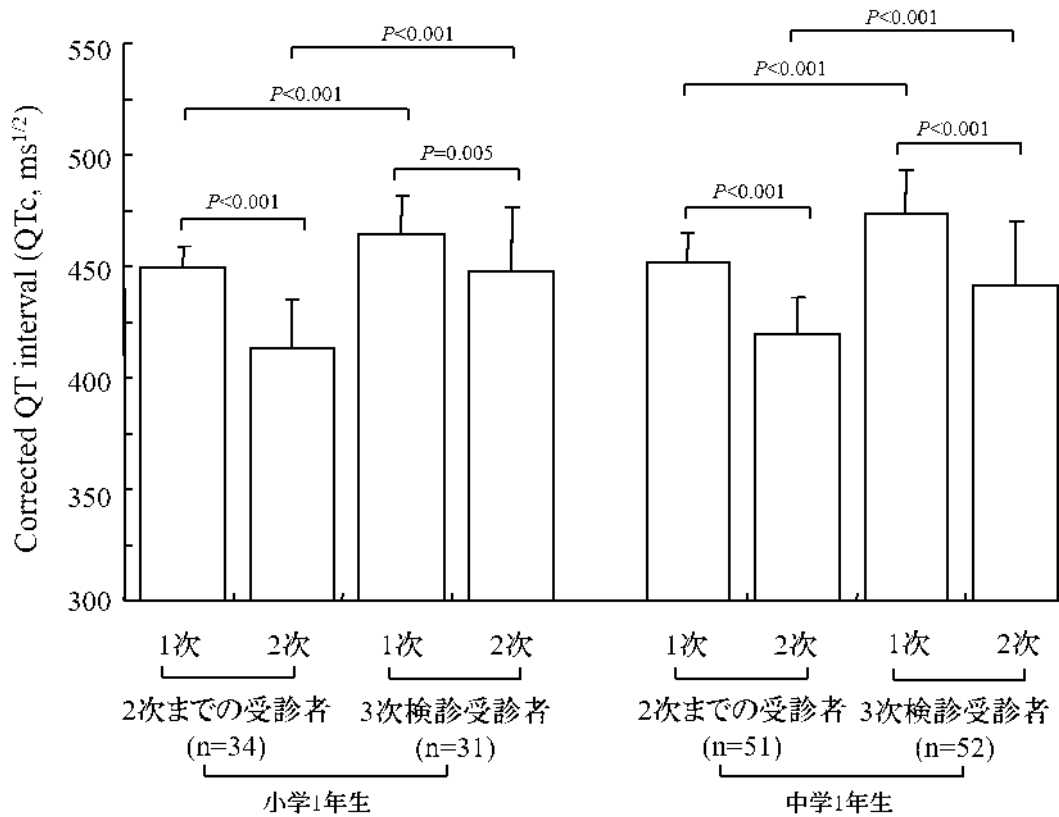


図2 2次までの受診者、3次検診受診者の1次、2次でのQTc値

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

「遺伝性不整脈疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン等の作成に関する研究((H27-難治等(難)-一般-040)」

分担研究報告書

## LMNA関連心筋症における性差、変異部位の検討

研究分担者 牧山 武 京都大学大学院 医学研究科 助教

研究要旨 核膜の裏打ち蛋白である lamin A, C をコードする LMNA 遺伝子異常により、laminopathy と呼ばれる様々な疾患を引き起こし、特に心臓では、拡張型心筋症+心臓伝導障害を呈することが知られている。我々は、LMNA 関連心筋症の病態解明、予後指標の検討のため genotype-phenotype 解析を行ってきた。海外の報告にて、予後に性差があり、変異部位の影響も示唆されており、我々は日本人コホートにおいて検討を行った。本知見が病態の把握、患者診療への還元されることが期待される。

### A. 研究目的

LMNA 遺伝子は、核膜の裏打ち蛋白である lamin A, C をコードし、核膜の構造保持や DNA 転写、遺伝子発現に重要な役割を果たす。本遺伝子異常はラミノパチ と呼ばれる種々の疾患を引き起こし、特に心臓では、拡張型心筋症+心臓伝導障害を呈する。本疾患は、致死性不整脈や重症心不全の合併により予後不良であり、根本的治療のない難治性疾患である。我々は、LMNA 関連心筋症の病態解明、予後指標の検討のため genotype-phenotype 解析を行ってきた。海外の報告にて、予後に性別が関係し、変異部位の影響も示唆されており、我々の日本人コホートにおいて検討を行った。

### B. 研究方法

LMNA 変異の判明している発端者 38 例、家系内遺伝子変異キャリアー 27 例において性別、変異部位伝と病態(伝導障害、上室性不整脈、左室収縮能低下、致死性不整脈)との検討を行った。

### C. 研究結果

全キャリアー65例に関して、性別を分けてそれぞれの評価項目のKaplan-Meier curveを描いたところ有意な相関は認めなかった。(図1)また、nuclear localization signal (NLS) が保持されているかどうかで同様に検討したところ伝導障害、上室性不整脈とは有意な相関があったが(logrank test  $p=0.012, 0.027$ )、左室機能低下、致死性不整脈とは相関しない結果であった。(図2)

図1 性別と病態との関連

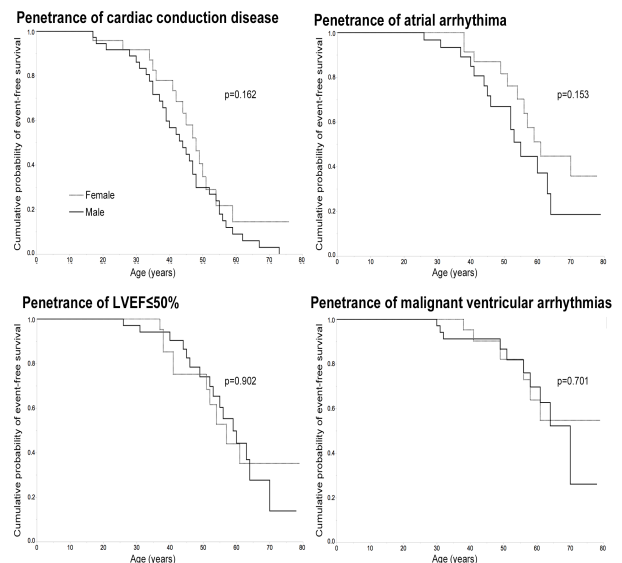
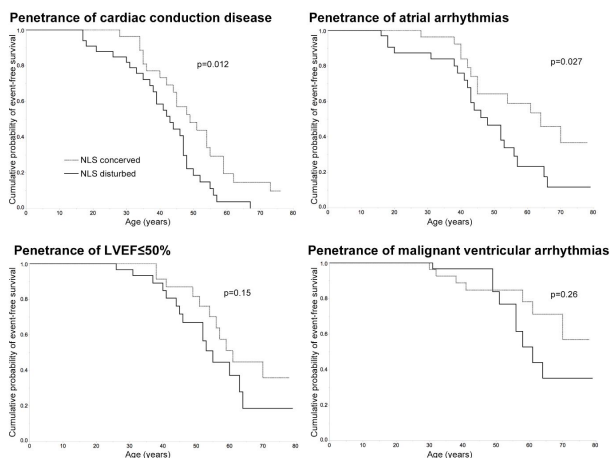




図2 変異部位と病態との関連



#### D. 考察

海外の報告で男性、NLS 部位の欠損は予後に関わる因子として報告されている。( Van Rijsingen et al. JACC 2011, Wu Nucleus 2014 ) 本研究では異なる結果が得られているが解釈は慎重にすべきである。limitation として、症例数、フォローアップ期間の問題、本件研究では genotype された症例のみ解析対象としており、遺伝子解析を受けていない家系内キャリアー、既に亡くなられたキャリアー疑い症例は含まれないことが考えられた。今後これらの要因も考慮してさらに検討を進める必要があると考えられた。

#### E. 結論

本研究をさらに進め、日本における LMNA 関連心筋症の病態の把握、患者診療への還元されることが期待される。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### 1. 論文発表

Chen J, Makiyama T\*, Wuriyanghai Y, Ohno S, Sasaki K, Hayano M, Harita T, Nishiuchi S, Yuta Yamamoto, Ueyama T, Shimizu A, Horie M, Kimura T. Cardiac sodium channel mutation associated with epinephrine-induced QT prolongation and sinus node dysfunction. *Heart Rhythm*. 2016 Jan;13(1):289-98. doi:

10.1016/j.hrthm.2015.08.021. Epub 2015 Aug 14. PMID: 26282245 \* Corresponding author Itoh H, Crotti L, Aiba T, Spazzolini C, Denjoy I, Fressart V, Hayashi K, Nakajima T, Ohno S, Makiyama T, Wu J, Hasegawa K, Mastantuono E, Dagradi F, Pedrazzini M, Yamagishi M, Berthet M, Murakami Y, Shimizu W, Guicheney P, Schwartz PJ, Horie M. The genetics underlying acquired long QT syndrome: impact for genetic screening. *Eur Heart J*. 2015 Dec 28. pii: ehv695. [Epub ahead of print] PMID: 26715165

Itoh H, Berthet M, Fressart V, Denjoy I, Maugendre S, Klug D, Mizusawa Y, Makiyama T, Hofman N, Stallmeyer B, Zumhagen S, Shimizu W, Wilde AA, Schulze-Bahr E, Horie M, Tezenas du Montcel S, Guicheney P. Asymmetry of parental origin in long QT syndrome: preferential maternal transmission of KCNQ1 variants linked to channel dysfunction. *Eur J Hum Genet*. 2015 Dec 16. doi: 10.1038/ejhg.2015.257. [Epub ahead of print] PMID: 26669661

Kato K, Takahashi N, Fujii Y, Umehara A, Nishiuchi S, Makiyama T, Ohno S, Horie M. LMNA cardiomyopathy detected in Japanese arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy cohort. *J Cardiol*. 2015 Nov 24. pii: S0914-5087(15)00355-X. doi: 10.1016/j.jjcc.2015.10.013. [Epub ahead of print] PMID: 26620845

Kamakura T, Wada M, Nakajima I, Ishibashi K, Miyamoto K, Okamura H, Noda T, Aiba T, Takaki H, Yasuda S, Ogawa H, Shimizu W, Makiyama T, Kimura T, Kamakura S, Kusano K. Significance of electrocardiogram recording in high intercostal spaces in patients with early repolarization syndrome. *Eur Heart J*. 2015 Aug 10. pii: ehv369. [Epub ahead of print] PMID: 26261291

Fukuyama M, Ohno S, Makiyama T, Horie M. Novel SCN10A variants associated with Brugada syndrome. *Europace*. 2015 Apr 4. pii:

euv078. [Epub ahead of print] PMID: 25842276

## 2. 学会発表

牧山 武: Genetics 8: Advances in Diagnosis and Management of CPVT: Prevention of Sudden death in CPVT: who gets an ICD? , APHRS2015 (8th Asia-Pacific Heart Rhythm Scientific Session), Melbourne, Australia 11.19-11.22, 2015, invited speaker

牧山 武: Paeds 3 with GENETICS: Paediatric Cardiac Inherited Disease: The latest on the treatment of CPVT in children, APHRS2015 (8th Asia-Pacific Heart Rhythm Scientific Session), Melbourne, Australia 11.19-11.22, 2015, invited speaker

西内 英: Abnormal expressions of cardiac ion channels-associated genes in lamin A/C-related cardiomyopathy-specific induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes, European Society of Cardiology (ESC) Congress 2015, London, United Kingdom, 8.29-9.2, 2015, (poster)

山本 雄大: Modeling of long-QT syndrome associated with a calmodulin mutation using human induced pluripotent stem cells, American Heart Association Scientific Sessions (AHA) 2015, Orland, United States, 11.7-11.11, 2015, (poster)

牧山 武: トピック, iPS を用いた再生医療: Structural and Electrophysiological Characteristic of Human Induced Pluripotent Stem Cell-derived Cardiomyocytes, 第79回日本循環器学会学術集会, 大阪, 4.24-26, 2015 (oral)

糺谷 泰彦: Genetic Backgrounds of Patients with Clinically Diagnosed Idiopathic Ventricular Fibrillation, 第79回日本循環器学会学術集会, 大阪, 4.24-26, 2015, (oral, Featured research session)

西内 英: LMNA Related Cardiomyopathy Specific Induced Pluripotent Stem Cells derived Cardiomyocytes Stressed by Adrenergic Stimulation Recapitulate the Aging Related

Phenotype in an Early Phase of Differentiation, 第79回日本循環器学会学術集会, 大阪, 4.24-26, 2015 (oral)

張田 健志: Electrophysiological Properties of L-type Calcium Channels in Human Induced Pluripotent Stem Cells-Derived Cardiomyocytes, 第79回日本循環器学会学術集会, 大阪, 4.24-26, 2015 (poster)

Yimin Wuriyanghai: ML277 が延長された LQT1 患者由来 iPS 心筋細胞の活動電位を短縮する効果について, 第1回日本心血管薬物療法学会 (J-ISCP) 学術集会, 京都, 6.20-21, 2015, (poster)

佐々木 健一: S107 はカテコラミン誘発性多形性心室頻拍の患者由来 iPS 細胞モデルの表現型を抑制する, 第1回日本心血管薬物療法学会 (J-ISCP) 学術集会, 京都, 6.20-21, 2015, (poster)

張田 健志: Patient-Specific Induced Pluripotent Stem-Cell Models for Long QT Syndrome with the missense mutation in the CACNA1C gene, 第30回日本不整脈学会学術大会 / 第32回日本心電学会学術集会, 京都, 7.28-31, 2015, (oral)

山本雄大: Generation of TRPM4 knock out human induced pluripotent stem cells by genome editing using the CRISPR-Cas9 nickase, 第30回日本不整脈学会学術大会 / 第32回日本心電学会学術集会, 京都, 7.28-31, 2015, (poster)

佐々木 健一: S107 rescues arrhythmogenic phenotype in a patient specific-induced stem cell-based model of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, 第30回日本不整脈学会学術大会 / 第32回日本心電学会学術集会, 京都, 7.28-31, 2015, (poster)

陳 嘉容: Cardiac Sodium Channel Mutation Associated With Epinephrine-Induced QT Prolongation and Sinus Node Dysfunction, 第30回日本不整脈学会学術大会 / 第32回日本心電学会学術集会, 京都, 7.28-31, 2015, (poster)

Yimin Wuriyanghai: ML277 shortens prolonged

action potential durations in a patient-specific induced pluripotent stem cell-based model of long-QT syndrome type 1, 第30回日本不整脈学会学術大会 / 第32回日本心電学会学術集会, 京都, 7.28-31, 2015, (poster)

西内 英: Abnormal expressions of cardiac ion channels-associated genes in lamin A/C-related cardiomyopathy-specific induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes, 第80回日本循環器学会学術集会, 仙台, 3.18-20, 2016, (poster)

早野 護: Electrophysiological Features of Patient-specific Human-induced Pluripotent Stem Cell-derived Cardiomyocytes Carrying the SCN5A-D1275N Mutation, 第80回日本循環器学会学術集会, 仙台, 3.18-20, 2016, (poster)

張田 健志: The Phenotype in Cardiomyocytes Derived from Induced Pluripotent Stem Cells of Long QT Syndrome type 8 Patients without Extracardiac Phenotypes, 第80回日本循環器学会学術集会, 仙台, 3.18-20, 2016, (poster)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他

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

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

研究分担者 渡部 裕 新潟大学大学院医歯学総合研究科循環器内科客員研究員

研究要旨 洞不全症候群は一部に遺伝的背景が原因となる家族性洞不全症候群の患者が存在する。本研究は、SCN5A 変異が器質的心疾患を伴わない比較的若年な洞不全症候群患者において重要な原因であることを解明した。

A．研究目的

洞不全症候群は恒久的ペースメーカー植え込みが必要となる原因の主要な一つである。大部分の洞不全症候群の患者は高齢者であるが、一部に遺伝的背景が原因となる家族性洞不全症候群の患者が存在する。心臓ナトリウムチャンネル遺伝子 SCN5A は、遺伝性洞不全症候群の原因遺伝子の一つである。本研究は洞不全症候群を発症した非高齢者における SCN5A 変異の役割を解明することを目的とした。

B．研究方法

洞不全症候群を発症し、器質的心疾患のない非高齢者 7 名を対象として、SCN5A 遺伝子のスクリーニングを行った。同定された SCN5A 変異の機能異常について In silico 的に解析を行った。

（倫理面への配慮）

本研究は新潟大学大学院医歯学総合研究科の遺伝子倫理委員会の承認を得て行われた。研究対象者へは文書による説明を行い、インフォームドコンセントを得て研究を行った。検体は連結可能匿名化されて遺伝子検査に用いられた。

C．研究結果

7 名中 4 名において SCN5A 変異を同定した。全ての変異が In silico 的に機能異常が予測された、ないしは既に機能異常が報告されていたものであった。

D．考察

SCN5A 変異は、器質的心疾患を伴わない比較的若年な洞不全症候群患者において重要な原因であることが示された。SCN5A 遺伝子のスクリーニングは洞不全症候群発症のリスク管理において重要である。

E．結論

SCN5A 変異は、器質的心疾患を伴わない比較的若年な洞不全症候群患者において重要な原因である。

F．研究発表

1. 論文発表

1. Ngao S, Watanabe H, Sobue Y, Kodama M, Tanaka J, Tanabe N, Suzuki E, Narita I, Watanabe E, Aizawa Y, Minamino T. Electrocardiographic abnormalities and risk of developing cardiac events in extracardiac sarcoidosis. *Int J Cardiol.* 2015;189:1-5
2. Iijima K, Chinushi M, Saitoh O, Hasegawa K, Sonoda K, Yagihara N, Sato A, Izumi D, Watanabe H, Furushima H, Aizawa Y, Minamino T. Frequency characteristics and associations with the defibrillation threshold of ventricular fibrillation in patients with implantable cardioverter defibrillators. *Inter*

n Med. 2015;54:1175-1182

2. 学会発表

1. Watanabe H, Minamino T. Sodium Channel Dysfunction and Inherited Cardiac Diseases.  
第80回日本循環器病学会

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得、なし

2. 実用新案登録、なし

3. その他、なし

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

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

発熱を契機にQT延長、Torsades de pointesを発症したType2 QT延長症候群の発症メカニズムに関する  
研究

研究分担者 林 研至 金沢大学付属病院 循環器内科

研究要旨 発熱時に著明な QT 延長が認められ、Kv11.1 チャネルの S5-pore 領域に KCNH2 遺伝子変異（G584S 変異、D609G 変異）が認められた症例の発症メカニズムについて検討を行った。細胞電気生理学的検討の結果、野生型チャネルと比較して、変異チャネルでは高熱時に不活性化の増強が認められており、温度依存性の発現電流の増大の程度が有意に小さかった。Kv11.1 チャネル S5-pore 領域領域に遺伝子変異を認める症例の中には、発熱時に著明な QT 延長を来さず症例が含まれており、Torsades de pointes 発症を回避するために速やかな解熱が必要と考えられた。

A．研究目的

後天性 QT 延長症候群の原因として薬剤、低カリウム血症、徐脈、イオンチャネル遺伝子変異などが知られている。発熱が QT 延長症候群の原因となることは稀であり、その報告は少ない。最近、我々は発熱時に QT 延長と Torsades de pointes を発症し、KCNH2 遺伝子変異（G584S 変異、D609G 変異）を認めた 2 症例を経験した。本研究では、発熱に伴う QT 延長および不整脈発症のメカニズムを明らかにするため、細胞電気生理学的検討を行った。

B．研究方法

患者から約 10ml の末梢血を採取し遠心分離をかけ、コントロールとともにスクリーニングを行った。スクリーニングには Hi-Res Melting 法による遺伝子変異解析装置 LightScanner（Idaho Technology 社）を用い

た。異常パターンを認めたサンプルについては、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。

同定された KCNH2 遺伝子変異について、変異遺伝子発現ベクターを作成、CHO-K1 細胞にトランスフェクションさせ、パッチクランプ法にて電気生理学的特徴を検討した。細胞外液の温度を 25 度（室温）、35 度（生理学的温度）、40 度（発熱時）に変化させ、発現電流の大きさ、チャネルキネティクスの評価を行った。

（倫理面への配慮）

本研究ではヒト遺伝子の解析を行うため、採血前に書面にて同意書をとって行った。不整脈関連心疾患の遺伝子解析については、金沢大学ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会の承認を得た。

C．研究結果

症例 1 は 47 歳女性で、以前薬剤性 QT 延長症候群と診断された。腎盂腎炎による発熱および失神を認めたため外来を受診した。心電図で著明な QT 延長を認め、ホルター心電図で Torsades de pointes を認めた。解熱により QT 時間は正常化した。遺伝子解析で KCNH2 G584S 変異が認められた。

症例 2 は 2 歳男児で、生下時に洞性徐脈と診断された。微熱を伴う急性気管支炎に対してクラリスロマイシンが投与され、その 3 日後に高熱で再診した際、著明な QT 延長と Torsades de pointes が認められた。遺伝子解析で KCNH2 D609G 変異が認められた。

CHO 細胞に Kv11.1 変異チャンネルを発現させたところ、G584S チャンネルの発現電流は野生型と比較して有意に小であり、D609G チャンネルでは明らかな発現電流が認められず、WT と共発現させた WT + D609G チャンネルは野生型と比較して有意に小であった。細胞外液の温度を 35 度から 40 度に変化させ、末尾電流の大きさの比 (40 度における末尾電流/35 度における末尾電流) を比較したところ、野生型は  $1.29 \pm 0.06$  (n=16)、G584S は  $1.12 \pm 0.05$  (n=13)、WT+D609G は  $1.10 \pm 0.06$  (n=10) であった。

次にチャンネルの不活性化の評価を行った。35 度において、G584S あるいは WT+D609G の定常状態の不活性化曲線は、野生型と比べて陰性方向にシフトしていたが、有意差はみとめられなかった。一方、40 度において、両変異チャンネルの定常状態の不活性化曲線は、野生型と比べて有意に陰性方向にシフトしていた。

#### D . 考察

本研究では、発熱時に著明な QT 延長が認められ、Kv11.1 チャンネルの S5-pore 領域に遺伝子変異が認められた症例の発症メカニズムについて検討を行った。細胞電気生理学的検討の結果、変異チャンネルでは温度依存性の発現電流の増大が認められず、それは変異チャ

ネルの不活性化の増強によるものと考えられた。これまで発熱に伴う QT 延長症候群症例が 2 例報告されており、いずれも Kv11.1 チャンネルの S5-pore 領域に遺伝子変異が認められた。この領域に遺伝子変異を認める症例は、発熱時の著明な QT 延長に注意すべきであり、速やかな解熱が必要と考えられた。

#### E . 結論

Kv11.1 チャンネルの S5-pore 領域に遺伝子変異を認める症例の中には、発熱時に著明な QT 延長と Torsades de pointes を呈する症例が存在する可能性がある。発熱時に不活性化の増強のため、外向きカリウム電流の増大が制限されていることがその原因と考えられた。

#### F . 研究発表

##### 1.論文発表

1. Nagata Y, Konno T, Fujino N, Hodatsu A, Nomura A, Hayashi K, Nakamura H, Kawashiri MA, Yamagishi M. Right ventricular hypertrophy is associated with cardiovascular events in hypertrophic cardiomyopathy: evidence from study with magnetic resonance imaging. **Can J Cardiol**. 2015 Jun;31(6):702-8. doi: 10.1016/j.cjca.2014.12.036. Epub 2015 Jan 24. PubMed PMID: 25935883.
2. Tada H, Kawashiri MA, Yamagishi M, Hayashi K. Atrial fibrillation: an inherited cardiovascular disease-a commentary on genetics of atrial fibrillation: from families to genomes. **J Hum Genet**. 2016 Jan;61(1):3-4. doi: 10.1038/jhg.2015.63. Epub 2015 Jun 11

3. Konno T, Hayashi K, Fujino N, Oka R, Nomura A, Nagata Y, Hodatsu A, Sakata K, Furusho H, Takamura M, Nakamura H, Kawashiri MA, Yamagishi M. Electrocardiographic QRS Fragmentation as a Marker for Myocardial Fibrosis in Hypertrophic Cardiomyopathy. **J Cardiovasc Electrophysiol**. 2015 Oct;26(10):1081-7. doi: 10.1111/jce.12742. Epub 2015 Aug 11. PubMed PMID: 26102305.
  4. Hayashi K, Konno T, Tada H, Tani S, Liu L, Fujino N, Nohara A, Hodatsu A, Tsuda T, Tanaka Y, Kawashiri MA, Ino H, Makita N, Yamagishi M. Functional Characterization of Rare Variants Implicated in Susceptibility to Lone Atrial Fibrillation. **Circ Arrhythm Electrophysiol**. 2015 Oct;8(5):1095-104. doi: 10.1161/CIRCEP.114.002519. Epub 2015 Jun 30. PubMed PMID: 26129877.
  5. Nomura A, Tada H, Teramoto R, Konno T, Hodatsu A, Won HH, Kathiresan S, Ino H, Fujino N, Yamagishi M, Hayashi K. Whole exome sequencing combined with integrated variant annotation prediction identifies a causative myosin essential light chain variant in hypertrophic cardiomyopathy. **J Cardiol**. 2016 Feb;67(2):133-9. doi: 10.1016/j.jjcc.2015.09.003. Epub 2015 Oct 9. PubMed PMID: 26443374.
  6. Tada H, Kawashiri MA, Yoshida T, Teramoto R, Nohara A, Konno T, Inazu A, Mabuchi H, Yamagishi M, Hayashi K. Lipoprotein(a) in Familial Hypercholesterolemia With Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9) Gain-of-Function Mutations. **Circ J**. 2016 Jan 25;80(2):512-8. doi: 10.1253/circj.CJ-15-0999. Epub 2015 Dec 2. PubMed PMID: 26632531.
  7. Konno T, Nagata Y, Teramoto R, Fujino N, Nomura A, Tada H, Sakata K, Furusho H, Takamura M, Nakamura H, Kawashiri MA, Yamagishi M, Hayashi K. Usefulness of Electrocardiographic Voltage to Determine Myocardial Fibrosis in Hypertrophic Cardiomyopathy. **Am J Cardiol**. 2016 Feb 1;117(3):443-9. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.11.015. Epub 2015 Nov 19. PubMed PMID: 26705881.
  8. Hayashi K, Konno T, Fujino N, Itoh H, Fujii Y, Imi-Hashida Y, Tada H, Tsuda T, Tanaka Y, Saito T, MD, Ino H, Kawashiri M, Ohta K, Horie M, Yamagishi M. Impact of Updated Diagnostic Criteria for Long QT Syndrome on Clinical Detection of Diseased Patients: Results from Study of Patients Carrying Gene Mutations. **JACC: Clinical Electrophysiology**. 2016 in press
2. 学会発表
1. Kenshi Hayashi, Hayato Tada, Masakazu Yamagishi. The role of common and rare genetic variants implicated in susceptibility to atrial fibrillation. 2015 Annual Convention & Scientific Session of the Taiwan Society of Cardiology JCS-TSOC JOINT SESSION:



ARRHYTHMIA IN STRUCTURAL HEART  
DISEASE

2. Kenshi Hayashi, Tadashi Nakajima,  
Shoichi Tange, Noboru Fujino, Kenji  
Sakata, Tetsuo Konno, Toyonobu Tsuda,  
Yoshihiro Tanaka, Takekatsu Saito,  
Masa-aki Kawashiri, Kunio Ohta,  
Yoshiaki Kaneko, Masahiko  
Kurabayashi, Masakazu Yamagishi.  
Mechanisms of Fever-induced QT  
Prolongation in Patients with KCNH2  
Mutations in the S5-pore Region. ESC  
CONGRESS 2015
3. Kenshi Hayashi, Noboru Fujino, Tetsuo

Konno, Kenji Sakata, Takashi Fujita,  
Akihiko Hodatsu, Akihiro Nomura,  
Toyonobu Tsuda, Yoji Nagata,  
Yoshihiro Tanaka, Masa-aki Kawashiri,  
Masakazu Yamagishi. Hypertrophic  
Cardiomyopathy. 2015 8TH APHRS  
SCIENTIFIC SESSIONS

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他

作成上の留意事項

1. 「A. 研究目的」について  
・厚生労働行政の課題との関連性を含めて記入すること。
2. 「B. 研究方法」について

(1) 実施経過が分かるように具体的に記入すること。

(2) 「(倫理面への配慮)」には、研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究方法による研究対象者に対する不利益、危険性の排除や説明と同意(インフォームド・コンセント)に関わる状況、実験に動物に対する動物愛護上の配慮など、当該研究を行った際に実施した倫理面への配慮の内容及び方法について、具体的に記入すること。倫理面の問題がないと判断した場合には、その旨を記入するとともに必ず理由を明記すること。

なお、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成25年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号)、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(平成26年文部科学省・厚生労働省告示第3号)、遺伝子治療臨床研究に関する指針(平成16年文部科学省・厚生労働省告示第2号)、ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針(平成18年厚生労働省告示第425号)、厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針(平成18年6月1日付厚生労働省大臣官房厚生科学課長通知)及び申請者が所属する研究機関で定めた倫理規定等を遵守するとともに、あらかじめ当該研究機関の長等の承認、届出、確認等が必要な研究については、研究開始前に所定の手続を行うこと。

3. 「C. 研究結果」について  
・当該年度の研究成果が明らかになるように具体的に記入すること。
4. 「F. 健康危険情報」について

・研究分担者や研究協力者の把握した情報・意見等についても研究代表者がとりまとめて総括研究報告書に記入すること。

5. その他

- (1) 日本工業規格A列4番の用紙を用いること。
- (2) 文字の大きさは、10～12ポイント程度とする。

## 別紙 4

## 研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト（参考）

## 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
林 研至 今野 哲 井 山 昌	WPW症候群における遺伝子異常の関与に関する研究	池田隆徳 / 清水 渉 / 高橋 尚彦	遺伝性不整脈症候群	南江堂	東京	2015	178-181

## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
林 研至 多田 隼人 山岸正和	心房細動の遺伝子診断	循環器内科	78	60-67	2015
林 研至 山岸正和	T波（含U波）を読む	Heart View	19	95-103	2015

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

全エクソーム解析による先天性QT延長症候群患者の新規候補遺伝子の同定に関する研究

研究分担者 相庭 武司 国立循環器病研究センター心臓血管内科・不整脈科医長

QT 延長症候群（LQTS）原因遺伝子に変異が認められなかった発端者とその血縁者 120 例、その血縁に属さない発症者 138 例の計 258 例に対して、次世代シーケンサーを用いて全エクソームシーケンス解析を行い、新たな原因遺伝子の同定を試みた。疾患原因の候補遺伝子と既知の原因遺伝子との関連性を調べ、発症者と非発症者との関連解析を行った結果、11 種の候補遺伝子を同定した。また、それらの変異の有無を確認したところ、見つかった変異のほとんどはカルモジュリン結合遺伝子で確認された。本研究により、カルモジュリン結合遺伝子が LQTS の発症に関与している可能性があることが分かった。

A. 研究背景・目的

先天性 QT 延長症候群(LQTS)は致死性遺伝性不整脈疾患の中で最も患者が多く約 2000 人に一人の頻度と言われる。これまでに少なくとも 15 種類の原因遺伝子が報告されており、そのほとんどが、カリウム、カルシウム、ナトリウムチャンネルといった膜貫通タンパク質の一種であるイオンチャンネルと、それらと関連のある遺伝子群であることが分かっている。しかし、約 3 割の QT 延長症候群発症者は既知の原因遺伝子に変異が認められず、LQTS 全容を解明するためには、新規原因遺伝子の解明が不可欠である。そこで本研究では、全エクソームシーケンス解析を用いて QT 延長症候群の新規原因遺伝子の探索を行った。

B. 研究方法

LQTS の既知の原因遺伝子に変異が認められなかった 35 例の発端者とその血縁者からなる計 120 例(59 例の発症者と 61 例の非発症者)の血液から DNA を抽出し、全エクソームシーケンス解析を行った。LQTS の発症に関与していると思われる変異を選定するため、まず、

疾患と関連がない一塩基多型(SNP)を除外し次に、家系図から推定される遺伝形式に従うアミノ酸置換を伴った変異を同定した。なお本研究は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理原則、疫学研究に関する倫理指針、独立行政法人等個人情報保護法に基づく追記事項をはじめとする本邦における法的規制要件を遵守し実施した。

C. 研究結果

88 種の遺伝子から 92 個の変異を同定しました。同定した変異について、既知の原因遺伝子との関連性から 10 種(図 1)、発症者と非発症者との関連解析から 1 種、合計 11 種の遺伝子を LQTS の原因遺伝子の候補として同定した。この 11 種のうち 5 種はカルモジュリン(CaM)と相互作用する遺伝子であった。この割合は、全遺伝子のうち CaM と相互作用する遺伝子の割合と比べて統計学的に有意に多く、QT 延長症候群と CaM に相互作用する遺伝子には、強い関連があることが判明した。

同定した 11 種の遺伝子について既知の原因遺伝子に変異が認められなかった発端者と

その血縁に属さない発症者 138 例を用いて変異を確認したところ、LQTS の発症に関与していると思われる変異を新たに 16 個同定した。そのうちの 14 個が CaM 結合遺伝子で確認され、LQTS の発症において CaM 結合遺伝子が重要な役割を担っている可能性があることが示唆された。

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

#### D. 考察

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

#### E. 結論

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

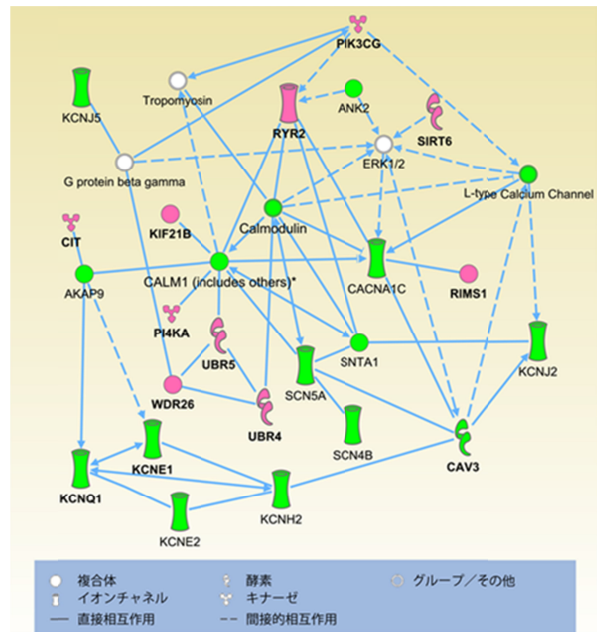


図1 既知原因遺伝子と候補原因遺伝子との相互作用ネットワーク

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

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

- Hasagawa K, Schulze-Bahr E, Guicheney P, Horie M. **A Common Mutation of Long QT Syndrome Type 1 in Japan.** *Circ J.* 2015 Aug 25;79(9):2026-30.
6. Kamakura T, Wada M, Nakajima I, Ishibashi K, Miyamoto K, Okamura H, Noda T, **Aiba T**, Takaki H, Yasuda S, Ogawa H, Shimizu W, Makiyama T, Kimura T, Kamakura S, Kusano K. **Evaluation of the Necessity for Cardioverter-Defibrillator Implantation in Elderly Patients With Brugada Syndrome.** *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015 Aug;8(4):785-91.
7. Wada Y, **Aiba T**, Matsuyama TA, Nakajima I, Ishibashi K, Miyamoto K, Yamada Y, Okamura H, Noda T, Satomi K, Morita Y, Kanzaki H, Kusano K, Anzai T, Kamakura S, Ishibashi-Ueda H, Shimizu W, Horie M, Yasuda S, Ogawa H. **Clinical and Pathological Impact of Tissue Fibrosis on Lethal Arrhythmic Events in Hypertrophic Cardiomyopathy Patients With Impaired Systolic Function.** *Circ J.* 2015;79(8):1733-41.
8. **Aiba T**, Noda T, Hidaka I, Inagaki M, Katare RG, Ando M, Sunagawa K, Sato T, Sugimachi M. Acetylcholine suppresses ventricular arrhythmias and improves conduction and connexin-43 properties during myocardial ischemia in isolated rabbit hearts. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2015 26(6):678-85
9. Feng N, Huke S, Zhu G, Tocchetti CG, Shi S, **Aiba T**, Kaludercic N, Hoover DB, Beck SE, Mankowski JL, Tomaselli GF, Bers DM, Kass DA, Paolocci N. Constitutive BDNF/TrkB signaling is required for normal cardiac contraction and relaxation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015 Feb 10;112(6):1880-5.
10. Miyamoto K, **Aiba T**, Kimura H, Hayashi H, Ohno S, Yasuoka C, Tanioka Y, Tsuchiya T, Yoshida Y, Hayashi H, Tsuboi I, Nakajima I, Ishibashi K, Okamura H, Noda T, Ishihara M, Anzai T, Yasuda S, Miyamoto Y, Kamakura S, Kusano K, Ogawa H, Horie M, Shimizu W. Efficacy and safety of flecainide for ventricular arrhythmias in patients with Andersen-Tawil syndrome with KCNJ2 mutations. *Heart Rhythm.* 2015 Mar;12(3):596-603. Epub 2014 Dec 10.

## 2. 学会発表

1. **Aiba T**, Makimoto H, Makiyama T, Watanabe H, Hayashi K, Morita H, Yoshinaga M, Kusano K, Miyamoto Y, Kamakura S, Yasuda S, Ogawa H, Makita N, Horie M, Shimizu W. Genetic-based Arrhythmic Risk in Patients with Congenital Long QT Syndrome from the Japanese LQTS Multicenter Registry 第79 回日本循環器学会学術集会 Late Breaking Cohort Studies 5 (大阪2015)
2. **Aiba T**, Toyoda F, Ono M, Ishibashi K, Wada M, Nakajima I, Miyamoto K, Okamura H, Noda T, Kamakura S, Kusano K, Sekine A, Tanaka T, Miyamoto Y, Matsuura H, Horie M, Shimizu W. A novel KCNJ3 mutation as a susceptibility for ventricular arrhythmias in long-QT Syndrome 第30回日本不整脈学会・第32回日本心電学会合同学術集会シンポジウム Inherited Arrhythmias -Bench to Bedside (京都 2015)
3. **Aiba T**, Shigemizu D, Ishibashi K, Wada M, Nakajima I, Miyamoto K, Okamura H, Noda T, Satake W, Toda T, Kusano K, Kamakura S, Sekine A, Miyamoto Y, Tanaka T, Ogawa H, Shimizu W Calmodulin interacting genes as a novel candidate for pathogenesis of long-QT syndrome AHA Scientific Session 2015 (Orlando, Florida)

( 発表誌名巻号・頁・発行年等も記入 )

## G . 知的所有権の取得状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他

## 研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト（参考）

## 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
相庭武司、草野研吾	QT延長症候群～遺伝子診断の最新知見～	磯部光章	循環器内科Vol 78 (4)	科学評論社	東京	2015年	396-404

## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Shigemizu D, <b>Aiba T</b> , Nakagawa H, Ozaki K, Miya F, Satake W, Toda T, Miyamoto Y, Fujimoto A, Suzuki Y, Kubo M, Tsunoda T, Shimizu W, Tanaka T.	Exome Analyses of Long QT Syndrome Reveal Candidate Pathogenic Mutations in Calmodulin-Interacting Genes.	PLoS One.	Jul 1;10(7)	e0130329	2015
Itoh H, Crotti L, <b>Aiba T</b> , Spazzolini C, Denjoy I, Fressart V, Hayashi K, Nakajima T, Ohno S, Makiyama T, Wu J, Hasegawa K, Mastantuono E, Dagradi F, Pedrazzini M, Yamagishi M, Berthet M, Murakami Y, Shimizu W, Guicheney P, Schwartz PJ, Horie M.	The genetics underlying acquired long QT syndrome: impact for genetic screening. 2015 Dec 28.	Eur Heart J.	Dec 28	In press	2015
Funasako M, <b>Aiba T</b> , Ishibashi K, Nakajima I, Miyamoto K, Iino Y, Okamura H, Noda T, Kamakura S, Anzai T, Noguchi T, Yasuda S, Miyamoto Y, Fukushima Kusano K, Ogawa H, Shimizu W.	Pronounced Shortening of QT Interval With Mexiletine Infusion Test in Patients With Type 3 Congenital Long QT Syndrome.	Circ J	Dec 3	In press	2015

..

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

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

「遺伝性不整脈の遺伝子検査に関する研究」

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

研究要旨 遺伝性不整脈疾患は、先天性 QT 延長症候群 (LQTS)、Brugada 症候群、進行性心臓伝導障害 (PCCD)、カテコラミン誘発性多形性心室頻拍 (CPVT)、QT 短縮症候群 (SQTS)などが含まれる。我々は、LQTS は KCNQ1、KCNH2、SCN5A 遺伝子、Brugada 症候群は SCN5A 遺伝子、CPVT は RYR2 遺伝子の遺伝子変異の同定を PCR 直接シーケンス法でおこなっている。本年度は LQT 症候群 241 名、Brugada 症候群は 91 名、CPVT は 19 名の遺伝子検査を行った。

A . 研究目的

遺伝性不整脈疾患は、致死性不整脈を発症し、心臓突然死を引き起こす疾患である。遺伝性不整脈疾患の成因は、心筋のイオンチャネルとこれに関連する細胞膜蛋白、調節蛋白などをコードする遺伝子上の変異による機能障害であり、先天性 QT 延長症候群 (LQTS)、Brugada 症候群 (特発性心室細動)、進行性心臓伝導障害 (PCCD)、カテコラミン誘発性多形性心室頻拍 (CPVT)、QT 短縮症候群 (SQTS)などが含まれる。

なかでも LQTS はすでに 10 以上の原因遺伝子が報告されているが、同定される原因遺伝子の殆どが KCNQ1、KCNH2、SCN5A である。また、Brugada 症候群は SCN5A 遺伝子、CPVT は RYR2 遺伝子が主な原因遺伝

子である。新たな原因遺伝子を同定するためにも、これらのスクリーニングが必須である。

B . 研究方法

KCNQ1 は染色体 11p15.5 に存在し、15 個のエクソンからなる遺伝子であり、KCNH2 は染色体 7q35-36 にあり、15 個のエクソンからなる遺伝子であり、SCN5A は染色体 3p21-24 に存在し 28 個のエクソンからなる。RYR2 遺伝子は 1q43 染色体に存在し、105 個のエクソンからなる遺伝子である。

我々は KCNQ1、KCNH2、SCN5A、RYR2 遺伝子の全エクソン領域を PCR 直接シーケンス法で両方向からシーケンスを行っている。

#### (倫理面への配慮)

本研究は、ヘルシンキ宣言(世界医師会)・ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に準拠して実施する。また本研究は倫理委員会の承認を得ている。本研究では、患者は本研究に同意することで、遺伝子検査を受けることができるが、もし同意しなくても遺伝子検査を受けられない以外の臨床的不利益は受けないことを含むインフォームド・コンセントの得られた患者から末梢血を採取し、ゲノムDNAを抽出した。患者の血液・ゲノムDNAなどのサンプルは、氏名、生年月日、住所などの個人を特定できる情報を取り除き、代わりに患者識別番号でコード化によって、試料や情報の由来する個人を特定できなくする「匿名化」を行った。提供者と新たにつける符号との対応表は個別識別情報管理者が厳重に管理し、個人が特定できない状態で解析を行った。

#### C . 研究結果

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

#### D . 考察

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

#### E . 結論

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

#### F . 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし  
(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

#### G . 知的所有権の取得状況

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



## 別紙 4

## 研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト（参考）

## 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
なし							

## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
なし					

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

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

研究分担者 白石 公 国立循環器病研究センター小児循環器科 小児循環器科  
研究協力者 宮崎 文 国立循環器病研究センター小児循環器科 小児循環器科

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

A．研究目的

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

B．研究方法

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

(倫理面への配慮)

本研究は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理原則、臨床研究に関する倫理指針、独立行政法人等個人情報保護法に基づく追記事項をはじめ

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

C．研究結果

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

D．考察

KCNH2 や SCN5A は心臓だけではなく脳にも発現している。成人例ではこれらの遺伝子

変異とてんかんとの関係が報告されているが、分子レベルでは証明されていない。

## E . 結論

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

## F . 研究発表

### 1. 論文発表

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

### 2. 学会発表

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

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

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

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

## G . 知的所有権の取得状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他

## 別紙 4

## 研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

## 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
該当なし							

## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Miyazaki A, Sakaguchi H, Aiba T, Kumakura A, Matsuo M, Hayama Y, Shima Y, Tsujii N, Sasaki O, Kurosaki K, Yoshimatsu J, Miyamoto Y, Shimizu W, Ohuchi H.	Comorbid Epilepsy and Developmental Disorders in Congenital Long QT Syndrome With Life-Threatening Perinatal Arrhythmias.	JACCEP		Published online	January 20, 2016
Toyota N, Miyazaki A, Sakaguchi H, Shimizu W, Ohuchi H.	A high-risk patient with long-QT syndrome with no response to cardioselective beta-blockers.	Heart Vessels	30	687-691	2015

## 研究成果の刊行に関する一覧表

## 書籍

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

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

雑誌

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

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



発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Haruki S, Minami Y, Hagiwara N.	Stroke and Embolic Events in Hypertrophic Cardiomyopathy: Risk Stratification in Patients without Atrial Fibrillation.	Stroke.	47(4)	936-42.	2016
Minami Y, Haruki S, Yashiro B, Suzuki T, Ashihara K, Hagiwara N.	Enlarged left atrium and sudden death risk in hypertrophic cardiomyopathy patients with or without atrial fibrillation.	Journal of Cardiology.		Epub	2016
Yoshinaga M, Kucho Y, Nishibatake M, Ogata H, Nomura Y.	Probability of diagnosing long QT syndrome in children and adolescents according to the criteria of the HRS/EHRA/APHS expert consensus statement.	European Heart Journal.		[Epub ahead of print]	2016
Miyazaki A, Sakaguchi H, Aiba T, Kumakura A, Matsuoka M, Hayama Y, Shima Y, Tsumijii N, Sasaki O, Kuroseki K, Yoshimatsu J, Miyamoto Y, Shimizu W, Ohuchi H.	Comorbid Epilepsy and Developmental Disorders in Congenital Long QT Syndrome With Life-Threatening Perinatal Arrhythmias.	JACCEP	20	Published online	2016
Hasegawa K, Ohno S, Kimura H, Itoh H, Makiyama T, Yoshida Y, Horie M.	Mosaic KCNJ2 Mutation in Andersen-Tawil syndrome: Targeted Deep Sequencing is Useful for the Detection of Mosaicism.	Clinical Genetics	87(3)	279-283	2015
Kobori A, Shizuta S, Inoue K, Kaitani K, Morimoto T, Nakazawa Y, Ozawa T, Kurotobi T, Morishima I, Miura F, Watanabe T, Masuda M, Naito M, Fujimoto H, Nishida T, Furukawa Y, Shirayama T, Tanaka M, Okajima K, Yao T, Egami Y, Satomi K, Noda T, Miyamoto K, Haruna T, Kawaji T, Yoshizawa T, Toyota T, Yahata M, Nakai K, Sugiyama H, Higashi Y, Ito M, Horie M, Kusano K, Shimizu W, Kamakura S, Kimura T, UNDER-ATP Trial Investigators.	Adenosine triphosphate-guided pulmonary vein isolation for atrial fibrillation: the UNmasking Dormant Electrical Reconduction by Adenosine TriPhosphate (UNDER-ATP) trial.	European Heart Journal.	36(46)	3276-3287	2015

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Itoh H, Crotti L, Aiba T, Spazzolini C, Denjoy I, Fressart V, Hayashi K, Nakajima T, Ohno S, Makiyama T, Wu J, Hasegawa K, Mastantuono E, Dagradi F, Pedrazzini M, Yamagishi M, Berthet M, Murakami Y, Shimizu W,	Guicheney P, Schwartz PJ, Horie M. The Genetics Underlying Acquired Long QT Syndrome. Impact on Management.	European Heart Journal .	28	pii: ehv695.	2015
Itoh H, Berthet M, Fressart V, Denjoy I, Maugenre S, Klug D, Mizusawa Y, Makiyama T, Hofman N, Shimizu W, Wilde AAM, Schulze-Bahr E, Horie M,	Tezenas du Montcel S, Guicheney P. Asymmetry of parental origin in Long QT syndrome. Preferential maternal transmission of KCNQ1 variants linked to channel dysfunction	European Journal of Human Genetics.		Epub	2015
Wu J, Ding W-G, Horie M.	Molecular pathogenesis of long QT syndrome type 1.	Journal of Arrhythmia		Epub	2015
Shimizu W	Where does heterogeneity exist in ventricular tachyarrhythmias?	Heart Rhythm	12	1304-1305	2015
Hayashi M, Shimizu W, Albert CM	The spectrum of epidemiology underlying sudden cardiac death.	Circulation Research.	116	1887-1906	2015
Miyamoto K, Aiba T, Kimura H, Hayashi H, Ohno S, Yasuoka C, Tanioka Y, Tsuchiya T, Yoshida Y, Hayashi H, Tsuboi I, Nakajima I, Ishibashi K, Okamura H, Noda T, Ishihara M, Anzai T, Yasuda S, Miyamoto Y, Kamakura S, Kusano K, Ogawa H, Horie M, Shimizu W	Efficacy and safety of flecainide for ventricular arrhythmias in patients with Andersen-Tawil syndrome with KCNJ2 mutations.	Heart Rhythm.	12	596-603	2015
Shigemizu D, Aiba T, Nakagawa H, Ozaki K, Miya F, Satake W, Toda T, Miyamoto Y, Fujimoto A, Suzuki Y, Kubo M, Tsunoda T, Shimizu W, Tanaka T	Exome analyses of long QT syndrome reveal candidate pathogenic mutations in calmodulin-interacting genes.	PLoS One.	10	E0130329	2015

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

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

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Harrell DT, Ashihara T, Ishikawa T, Tomimaga I, Mazzanti A, Takahashi K, Oginosawa Y, Abe H, Maemura K, Sumitomo N, Uno K, Takano M, Priori SG, Makita N	Genotype-dependent differences in age of manifestation and arrhythmia complications in short QT syndrome	International Journal of Cardiology	190	393-402	2015
Ogiso M, Suzuki A, Shiga T, Nakai K, Shoda M, Hagiwara N.	Effect of intravenous amiodarone on QT and T peak-T end dispersions in patients with nonischemic heart failure treated with cardiac resynchronization-defibrillator therapy and electrical storm.	Journal of Arrhythmia.	31(1)	1-5.	2015
Ejima K, Kato K, Iwanami Y, Henmi R, Yagishita D, Manaka T, Fukushima K, Arai K, Ashihara K, Shoda M, Hagiwara N.	Impact of an empiric isolation of the superior Vena cava in addition to circumferential pulmonary vein isolation on the outcome of paroxysmal atrial fibrillation ablation.	American Journal of Cardiology	S0002-9149(1	Epub.	2015
Imamura T, Tanaka Y, Ninomiya Y, Yoshinaga M.	Combination of flecainide and propranolol for congenital junctional ectopic tachycardia.	Pediatrics International	57	716-8	2015
Ngao S, Watanabe H, Sobue Y, Kodama M, Tanaka J, Tanabe N, Suzuki E, Narita I, Watanabe E, Aizawa Y, Minamino T.	Electrocardiographic abnormalities and risk of developing cardiac events in extracardiac sarcoidosis.	International Journal of Cardiology.	189	1-5	2015
Iijima K, Chinushi M, Saitoh O, Hasegawa K, Sonoda K, Yagihara N, Sato A, Izumi D, Watanabe H, Furushima H, Aizawa Y, Minamino T.	Frequency characteristics and associations with the defibrillation threshold of ventricular fibrillation in patients with implantable cardioverter defibrillators.	Internal Medicine	54	1175-1182	2015
Shigemizu D, Aiba T, Nakagawa H, Ozaki K, Miya F, Satake W, Toda T, Miyamoto Y, Fujimoto A, Suzuki Y, Kubo M, Tsunoda T, Shimizu W, Tanaka T	Exome Analyses of Long QT Syndrome Reveal Candidate Pathogenic Mutations in Calmodulin-Interacting Genes.	PLoS One.	Jul 1;10(7)	e0130329	2015

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Itoh H, Crotti L, Aiba T, Spazzolini C, Denjoy I, Fressart V, Hayashi K, Nakajima T, Ohno S, Makiyama T, Wu J, Hasegawa K, Mastantuono E, Dagradi F, Pedrazzini M, Yamagishi M, Berthet M, Murakami Y, Shimizu W, Guicheney P, Schwartz PJ, Horie M.	The genetics underlying acquired long QT syndrome: impact for genetic screening. 2015 Dec 28.	European Heart Journal.	Dec 28	In press	2015
Funasako M, Aiba T, Ishibashi K, Nakajima I, Miyamoto K, Inoue Y, Okamura H, Noda T, Kamakura S, Aizawa T, Noguchi T, Yasuda S, Miyamoto Y, Fukushima Kusano K, Ogawa H, Shimizu W.	Pronounced Shortening of QT Interval With Mexiletine Infusion Test in Patients With Type 3 Congenital Long QT Syndrome.	Circulation Journal	Dec 3	In press	2015
Toyota N, Miyazaki A, Sakaguchi H, Shimizu W, Ohuchi H.	A high-risk patient with long-QT syndrome with no response to cardioselective beta-blockers.	Heart Vessels	30	687-691	2015
Kokunai Y, Nakata T, Furuta M, Sakata S, Kimura H, Aiba T, Yoshinaga M, Osaki Y, Nakamori M, Itoh H, Sato T, Kubota T, Kadota K, Shindo K, Mochizuki M, Shimizu W, Horie M, Okamura Y, Ohno K, Takahashi MP.	A Kir3.4 mutation causes Andersen-Tawil syndrome by an inhibitory effect on Kir2.1.	Neurology	82	1058-64	2014
Abe K, Machida T, Sumitomo N, Yamamoto H, Ohkubo K, Watanabe I, Makiyama T, Fukae S, Kohno M, Harrell DT, Ishikawa T, Tsuji Y, Nogami A, Watabe T, Oginosawa Y, Abe H, Maemura K, Motomura H, Makita N	Sodium channelopathy underlying familial sick sinus syndrome with early onset and predominantly male characteristics.	Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology	7(4)	771.	2014
Sumitomo N	E1784K Mutation in SCN5A and Overlap Syndrome	Circulation Journal	78(8)	1839 – 1840	2014
Ohkubo K, Watanabe I, Okumura Y, Kofune M, Nagashima K, Mano H, Sonoda K, Nakai T, Kasamaki Y, Hirayama A, Sumitomo N, Nakayama T	Spatial and transmural repolarization, and dispersion of repolarization and late potentials evaluated using signal-averaged vector-projected 187-channel high-resolution electrocardiogram in Brugada syndrome	Journal of Arrhythmia	30(6):	433-438	2014

