

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28年度 総括研究報告書

研究代表者 堀江 稔

（滋賀医科大学）

研究報告書目次

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. 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	----- 11
清水 涉	
2. Brugada型心電図および非特異的ST上昇の突然死リスク	----- 13
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	----- 18
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	----- 20
住友直方	
5. 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	----- 25
萩原誠久	
6. 胎児・新生児期から乳児期に診断される先天性QT延長症候群の臨床像と遺 伝子変異	----- 27
乳児突然死症候群例から検出されるQT延長関連遺伝子との比較	
堀米仁志	
7. 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	----- 36
福田恵一、湯浅慎介、相澤義泰	
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	----- 38
吉永正夫	
9. 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	----- 43
牧山 武	
10. 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	----- 46
渡部 裕	
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	----- 48
林 研至	
12. 先天性QT延長症候群患者の妊娠・出産における不整脈リスクと 遮断薬の 有効性・安全性に関する研究	----- 51
相庭武司	
13. 遺伝性不整脈の遺伝子解析	----- 53
宮本恵宏、太田直孝、藤山啓美、増田弘明	
14. 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	----- 55
白石 公、宮崎 文	
III . 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 58

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、約500例の遺伝情報を含むデータベースを有している。Brugada症候群の調査研究（H22-難治一般-144）から、日本人のBrugada症候群は欧米人とは異なる予後を示すことを報告している（Kamakura et al, Circulation A&EP 2009）。また、班員の多くはこれまで難治性疾患克服研究事業の主任研究者としてPCCD、早期再分極症候群（ERS）、小児科領域の先天性LQTS患者の遺伝情報を含んだデータベースを蓄積し（H22-難治一般-145、H23-難治一般-114、H22-難治一般-053）、その成果を報告してきた（Horigome, Circulation A&EP, 2010など）。こ

のような実績から、堀江と清水は、米国、欧州、アジアの三大陸不整脈学会による遺伝性不整脈の診断基準・治療のガイドラインの作成メンバーとして、国際診断基準作成に携わっている（**Horie M** et al, Heart Rhythm, Europace, J Arrhythmia 2013）。さらに、ブルガダ症候群を含むJ波症候群の国際会議にも参加し、昨年および今年に発表されたコンセンサスステートメントの作成に関わった（Antzelevich et al, Heart Rhythm, J Arrhythmia 2016, Europace 2017）

本研究班は、これまでの登録研究データベースをオールジャパン体制で共有し、各種遺伝性不整脈疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドラインの確立や普及に寄与するものである。また、保険診療が承認されていない遺伝性不整脈疾患について保険診療化をめざしている。この中では、われわれは遺伝子診断の有用性、actionabilityに重点を置いて、カテコラミン誘発性多形性心室頻拍（CPVT）に関して遺伝子検査の保険償還について、厚生労働省と複数回の折衝をもった。CPVTは、最初の発作が致命的なことが多く、疾患の遺伝的検索による予知予防が、患者の生命予後を大きく左右するため、その導入が与える恩恵は計り知れないものがある。また、AMED事業の「臨床ゲノム情報統合データベース整備事業」グループとも連携して、保険診療化を目指している。

B. 研究方法

1. 遺伝子変異、多型の同定（平成28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。ちなみに、平成 28 年度には、新たに 592 例の新規症例の紹介があった。

2. 遺伝子基盤に基づいた遺伝性不整脈疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドラインの確立と普及 (平成28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。さらに、今年度に報告され、堀江と清水が参画した J 波症候群に関するコンセンサスステートメント(Antzelevich et al, Heart Rhythm, J Arrhythmia 2016, Europace 2017)との整合性も含めて、現在、出版に向けて鋭意作成中である。

3. 遺伝性不整脈疾患の遺伝子診断の保険診療

化 (平成28年度)

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

また、ARVC は、主として右室を拡大・収縮不全を最初に来たし、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ネルの機能障害を続発して、不整脈を起こすことが分かってきた。進行性で突然死や心不全を高率に起こす。その他の遺伝性不整脈疾患についても、本研究班のデータを蓄積することにより保険診療化の足掛かりとする。ARVC に関しては、日本人の遺伝的背景に関する研究が希少であったが、われわれの研究波が初めてその概要を多数例でまとめて論文化した(Molecular Genetics & Genomic Medicine in press)。

(倫理面への配慮)

本研究は、ヘルシンキ宣言(世界医師会)・ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成 16 年文部科学省・厚生労働省・経済通産省告示第 1 号)に準拠して実施する。また本研究は、申請者・共同研究者がそれぞれの施設の倫理委員会の承認を得ている。本研究では、インフォームド・コンセントの得られた患者から末梢血を採取し、ゲノム DNA を抽出する。患者の血液・ゲノム DNA などのサンプルは、氏名、生年月日、住所などの個人を特定できる情報を取り除き、代わりに患者識別番号でコード化によって、試料や情報の由来する個人を特定できなくする「匿名化」を行う。提供者と新たにつける符号との対応表は個別識別情報管理者が厳重に管理し、個人が特定できない状態で解析を行う。また、患者に遺伝子異常が確認された場合には、患者の同胞についても遺伝子検索をする必要があることがある。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。エントリー条件として、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% vs 22%)。これに対して、原因不明を含めた失神は両群で差が無かった(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QRS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、班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。

Kimura H, Itoh H, Hayashi H, Horie M:
Multigenerational inheritance of long

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Ichikawa M, Ohno S, Fujii Y, Ozawa J, Sonoda K, Fukuyama M, Kato K,

- QT syndrome type 2 in a Japanese family. *Internal Med.* 55: 259-262. **2016**
2. 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: 289-298. **2016**
 3. Ueshima H, Kadowaki T, Hisamatsu T, Fujiyoshi A, Miura K, Ohkubo T, Sekikawa A, Kadota A, Kadowaki S, Nakamura Y, Miyagawa N, Okamura T, Kita Y, Takashima N, Kashiwagi A, Maegawa H, Horie M, Yamamoto T, Kimura T, Kita T, for the ACCESS and SESSA Research Group: Lipoprotein-associated phospholipase A2 related to the risk of subclinical atherosclerosis independent of small low density lipoprotein particles in a general Japanese population. *Atherosclerosis.* 246: 141-147. **2016**
 4. 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, on behalf of the EAST-AF Trial Investigators: Efficacy of Antiarrhythmic drugs Short-Term use after catheter ablation for Atrial Fibrillation (EAST-AF) trial. *European Heart Journal.* 37: 610-618. **2016**
 5. 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 β_1 -selective Blocker, for Rapid Atrial and Ventricular Tachyarrhythmias with Left Ventricular Dysfunction. *Journal of Arrhythmia.* 82-88. **2016**
 6. Toyota T, Shiomi H, Taniguchi T, Morimoto T, Furukawa Y, Nakagawa Y, Horie M, Kimura T: Culprit vessel only versus staged multivessel percutaneous coronary intervention strategies in patients with multivessel coronary artery disease undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *Circulation Journal* 80: 371-378. **2016**.
 7. Sonoda K, Ohno S, Otsuki S, Kato K, Fukuyama M, Yagihara N, Watanabe H, Hayashi H, Minamino T, Horie M: Quantitative analysis of PKP2 and neighbouring genes in a patient with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy caused by heterozygous PKP2 deletion. *Europace* (in press)
 8. Baruteau AE, Perryd JC, Sanatanie S, Horie M, Walshg EP, Dubin AM: Evaluation and management of bradycardia in neonates and children. *European Journal of Pediatrics.* 175: 151-161. **2016**

9. Zaid M, Miura K, Fujiyoshi A, Abbott RD, Hisamatsu T, Kadota A, Arima H, Kadowaki S, Torii S, Miyagawa N, Suzuki S, Takashima N, Ohkubo T, Sekikawa A, Maegawa H, Horie M, Nakamura Y, Okamura T, Ueshima H, for the SESSA Research group: Associations of serum LDL particle concentration with carotid intima-media thickness and coronary artery calcification. *Journal of Clinical Lipidology*. 10: 1195-1202. **2016**
10. Freyermuth F, Rau F, Kokunai Y, Linke T, Sellier C, Nakamori M3 Kino Y, Arandel L, Jollet A, Thibault C, Philipps M, Vicaire S, Jost B, Udd B, Day JW, Duboc D, Wahbi K, Matsumura T, Fujimura H, Mochizuki H, Deryckere F, Kimura T, Nukina N, Ishiura S, Lacroix V, Campan-Fournier A, Navratil V, Chautard E, Auboeuf D, Horie M, Imoto K, Lee KY, Swanson MS, Lopez de Munain A, Inada S, Itoh H, Nakazawa K, Ashihara T, Wang E, Zimmer T, Furling D, Takahashi MP, Charlet-Berguerand N: Splicing misregulation of SCN5A contributes to cardiac-conduction delay and heart arrhythmia in myotonic dystrophy . *Nature Communications*. 7: 11067. **2016**
11. Hayashi K, Konno T, Fujino N, Itoh H, Sakata K, Tada H, Tsuda T, Nagata Y, Teramoto R, Tanaka Y, Fujii Y, Imi-Hashida Y, Saito T, 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 Clin Electrophysiol*. 2: 279-287. **2016**
12. Yamazoe M, Hisamatsu T, Miura K, Kadowaki S, Zaid M, Kadota A, Torii S, Miyazawa I, Fujiyoshi A, Abbott RD, Arima H, Sekikawa A, Maegawa H, Horie M, Ueshima H, for the SESSA Research Group: Relationship of insulin resistance to prevalence and progression of coronary artery calcification beyond metabolic syndrome components: Shiga Epidemiological Study of Subclinical Atherosclerosis (SESSA). *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 36: 1703-1708. **2016**
13. 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 genetic screening. *European Heart Journal* . 37: 1456-1464. **2016**.
14. Nakatsuma K, Shiomi H, Morimoto T, Furukawa Y, Nakagawa Y, Ando K, Kadota K, Yamamoto T, Suwa S, Horie M, Kimura T, on behalf of the CREDO-Kyoto AMI investigators: Inter-facility Transfer versus Direct Admission in Patients with ST-segment Elevation Acute Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation Journal* 80: 477-484. **2016**.
15. 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 W: Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia (CPVT) associated with Ryanodine Receptor (RyR2) gene mutations: Long term prognosis and utility of an exercise stress test after initiation of medical treatment. *Circulation Journal* 80: 1907-1915. **2016**
16. Fukuyama M, Ohno S, Makiyama T, Horie M: Novel SCN10A Variants Associated with Brugada Syndrome. *Europace* 18: 905-911. **2016**.
 17. Horie M: Molecular Genetics Have Opened a New Era for Arrhythmia Research, but also Pandora's Box? *Journal of Arrhythmia* 32: 313-314. **2016**
 18. Juang J-M, Horie M: Genetics of Brugada syndrome. *Journal of Arrhythmia* 32: 418-425. **2016**
 19. Ohno S. The genetic background of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Journal of Arrhythmia* 32: 398-403. **2016**
 20. Fujii Y, Itoh H, Ohno S, Murayama T, Kurebayashi N, Aoki H, Blancard M, Nakagawa Y, Yamamoto S, Matsui Y, Ichikawa M, Sonoda K, Ozawa T, Ohkubo K, Watanabe I, Guicheney P, Horie M: A type 2 ryanodine receptor variant associated with reduced Ca²⁺ release and short-coupled torsade de pointe ventricular arrhythmia. *Heart Rhythm* 14: 98-107 **2016**
 21. Yagihara N, Watanabe H, Barnett P, Duboscq-Bidot L, Thomas AC, Yang P, Ohno S, Hasegawa K, Kuwano R, Chatel S, Redon R, Schott JJ, Probst V, Koopmann TT, Bezzina CR, Wilde AA, Nakano Y, Aiba T, Miyamoto Y, Kamakura S, Darbar D, Donahue BS, Shigemizu D, Suda M, Sato A, Minamino T, Endo N, Shimizu W, Horie M, Roden DM, Makita N: Variants in the *SCN5A* promoter associated with various arrhythmia phenotypes. *JAHA*. 5(9). **2016**
 22. Ozawa J, Ohno S, Hisamatsu T, Itoh H, Makiyama T, Suzuki H, Saitoh A, Horie M: Pediatric cohort with long QT syndrome: KCNH2 mutation carriers have late onset but severe symptoms. *Circulation Journal* 80: 696-702. **2016**.
 23. Hisamatsu T, Miura K, Arima H, Kadota A, Kadowaki S, Torii S, Suzuki S, Miyagawa N, Sato A, Yamazoe M, Fujiyoshi A, Ohkubo T, Yamamoto T, Murata K, Abbott RD, Sekikawa A, Horie M, Ueshima H, for the SESSA Research Group: Smoking, Smoking Cessation, and Measures of Subclinical Atherosclerosis in Multiple Vascular Beds in Japanese Men. *JAHA* 5(9). **2016**
 24. Turker I, Makiyama T, Vatta M, Sohma Y, Itoh H, Ueyama T, Shimizu A, Ai T, Horie M: A novel SCN5A variant associate with drug-induced Brugada Syndrome *Plos ONE* 11: e0161872. **2016**
 25. Antzelevitch C, Yan GX, Ackerman MJ, Borggrefe M, Corrado D, Guo J, Gussak I, Hasdemir C, Horie M, Huikuri H, Ma C, Morita H, Nam GB, Sacher F, Shimizu W, Viskin S, Wilde AA: J-Wave syndromes expert consensus conference report: Emerging concepts

- and gaps in knowledge. *Heart Rhythm*. 13:e295-324. **2016**.
26. Watanabe T, Ohno S, Shirai M, Endoh A, Hongo T, Ueta I, Yoshimoto J: Inherited catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia due to RYR2 mutation. *Pediatr Int*. 58: 512-515. **2016**.
 27. Kubo T, Ashihara T, Tsuboutchi T, Horie M: Significance of integrated in silico 2-dimensional transmural ventricular wedge preparation models of human non-failing and failing hearts for evaluation of drug candidates cardiac safety. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*. 18: 30-41. **2016**
 28. Hasegawa K, Watanabe H, Hisamatsu T, Ohno S, Itoh H, Ashihara T, Hayashi H, Makiyama T, Minamino T, Horie M: Early repolarization and risk of arrhythmia events in long QT syndrome. *International Journal of Cardiology*. 223: 540-542. **2016**
 29. Ichikawa M, Aiba T, Ohno S, Shigemizu D, Ozawa J, Sonoda K, Fukuyama M, Itoh H, Minamoto Y, Tsunoda T, Makiyama T, Tanaka T, Shimizu W, Horie M: Phenotypic variability of ANK2 mutations in patients with inherited primary arrhythmia syndromes. *Circulation Journal*. 80: 2435- 2442. **2016**
 30. Sasaki K, Makiyama T, Yoshida Y, Wuriyanghai Y, Kamakura T, Nishiuchi S, Hayano M, Harita T, Yamamoto Y, Kohjitani H, Hirose S, Chen J, Itoh H, Kawamura M, Ohno S, Takeuchi A, Matsuoka S, Miura M, Sumitomo N, Horie M, Yamanaka S, Kimura T: Patient-specific Human Induced Pluripotent Stem Cell Model Assessed with Electrical Pacing Validates S107 as a Potential Therapeutic Agent for Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. *PlosOne* 11: e0164795. **2016**
 31. Toyota T, Morimoto T, Shiomi H, Ando K, Ono K, Shizuta S, Kato T, Saito N, Furukawa Y, Nakagawa Y, Horie M, Kimura T: Ad-hoc Versus Non-ad-hoc percutaneous coronary intervention strategies in patients with stable coronary artery disease. *Circ J* (in press)
 32. 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*. 24: 1160-1166. **2016**
 33. Okata S, Yuasa S, Suzuki T, Ito S, Makita N, Yoshida T, Li M, Kurokawa J, Seki T, Egashira T, Aizawa Y, Kodaira M, Motoda C, Yozu G, Shimojima M, Hayashiji N, Hashimoto H, Kuroda Y, Tanaka A, Murata M, Aiba T, Shimizu W, Horie M, Kamiya K, Furukawa T, Fukuda K: Embryonic type Na⁺ channel β -subunit, SCN3B masks the disease phenotype of Brugada syndrome. *Sci Rep*. 6: 34198 **2016**
 34. Hayashi H, Iwai K, Tobita R, Matsumoto T, Horie M: The relationship between skeletal muscle

and ventilatory response to exercise in myocardial infarction. *IJC Metabolic and Endocrine* 12: 14-18 2016

35. Antzelevitch C, Yan GX, Ackerman MJ, Borggrefe M, Corrado D, Guo J, Gussak I, Hasdemir C, Horie M, Huikuri HV, Ma C, Morita H, Nam GB, Sacher F, Shimizu W, Viskin S, Wilde AAM: J-Wave syndromes expert consensus conference report: Emerging concepts and gaps in knowledge: Endorsed by the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), the European Heart Rhythm Association (EHRA), the Heart Rhythm Society (HRS), and the Latin American Society of Cardiac Pacing and Electrophysiology (Sociedad Latinoamericana de Estimulacion Cardiaca y Electrofsiologia [SOLAECE]). *Europace* 13: euw235 2016
36. Antzelevitch C, Yan G-X, Ackerman M-J, Borggrefe M, Corrado D, Guo J, Gussak I, Hasdemir C, Horie M, Huikuri H, Ma C, Morita H, Nam G-B, Sacher F, Shimizu W, Viskin S, Wilde AAM: J-wave syndromes expert consensus conference report: Emerging concepts and gaps in knowledge. *J Arrhythm*. 32: 315-339. 2016
37. Wu J, Ding W-G, Horie M. Molecular pathogenesis of long QT syndrome type 1. *Journal of Arrhythmia* 32: 381-388. 2016
38. Fujii Y, Matsumoto Y, Hayashi K, Ding WG, Tomita Y, Fukumoto D, Wada Y, Ichikawa M, Sonoda K, Ozawa J, Makiyama T, Ohno S, Yamagishi M, Matsuura H, Horie M, Itoh H: Contribution of a KCNH2 variant in genotyped long QT syndrome: Romano-Ward syndrome under double mutations and acquired long QT syndrome under heterozygote. *J Cardiol* (in press)
39. Shirai Y, Goya M, Ohno S, Horie M, Doi S, Isobe M, Hirao K: Elimination of ventricular arrhythmia in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia by targeting “catecholamine-sensitive area”: a dominant-subordinate relationship between origin sites of bidirectional ventricular premature contractions. *PACE* (in press)
40. Kuroda Y, Yuasa S, Watanabe Y, Ito S, Egashira T, Seki T, Hattori T, Ohno S, Kodaira M, Suzuki T, Hashimoto H, Okata S, Tanaka A, Aizawa Y, Murata M, Aiba T, Makita N, Furukawa T, Shimizu W, Kodama I, Ogawa S, Kokubun N, Horigome H, Horie M, Kamiya K, Fukuda K: Flecainide ameliorates arrhythmogenicity through NCX flux in Andersen-Tawil syndrome-iPS cell-derived cardiomyocytes. *Biochemistry and Biophysics Reports*. (in press)
41. Okamura T, Miura K, Sawamura T, Kadota A, Hisamatsu T, Fujiyoshi A, Miyamatsu N, Takashima N, Miyagawa N, Kadowaki T, Ohkubo T, Murakami Y, Nakamura Y, Ueshima H; SESSA Research Group: Serum level of LOX-1 ligand containing ApoB is associated with increased carotid intima-media thickness in Japanese community-dwelling men, especially those with hypercholesterolemia LOX-1 ligand and IMT in Japanese. *J Clin Lipidol*. 10(1):172-80. 2016

42. Uehara A, Murayama T, Yasukochi M, Fill M, Horie M, Okamoto T, Matsuura Y, Uehara K, Fujimoto T, Sakurai T, Kurebayashi N: Extensive Ca²⁺ leak through K4750Q cardiac ryanodine receptors caused by cytosolic and luminal Ca²⁺ hypersensitivity. *Journal of General Physiology* 149:199-218 2016
43. Hayashi H, Wu Q, Horie M. Association between progressive intraventricular conduction disturbance and cardiovascular events. *PLOS ONE* 12: 14-18. 2016.

2. 学会発表

Sakata K, Ashihara T, Ozawa T, Tsuchiya T, Haraguchi R, Inada S, Nakazawa K, Horie M: A clinical observational study employing a novel real-time phase mapping system (ExTRa Mapping). Heart Rhythm 2016 Scientific Sessions, Poster. (5.4-7, San Francisco)

Ozawa J, Ohno S, Toyoda F, Itoh H, Fukuyama M, Harita T, Makiyama T, Hiroshi Suzuki, Akihiko Saitoh, Matsuura H, Horie M: A novel CACNA1C mutation identified in a patient with atypical Timothy syndrome exerts both loss- and gain-of-function effects on Cav1.2. ESC CONGRESS 2016 (8.26-9.1 Rome, Italy)

Ohno S, Wu J, Sonoda K, Itoh H, Makiyama T, Horie M: Triple mutations in three major genes for long QT syndrome are very rare but produce severe phenotypes. ESC CONGRESS 2016 (8.26-9.1 Rome, Italy)

Fukuyama M, Ohno S, Ichikawa M, Makiyama T, Horie M: Rare Single Nucleotide Polymorphism of SCN10A in Patients with Inherited Primary Arrhythmia Syndromes. ESC CONGRESS 2016 (8.26-9.1 Rome, Italy)

Ohno S, Ozawa J, Fujii Y, Itoh H, Horie M: Specific Phenotypes Caused by RYR2 Mutations Relate with Bradycardia but not with Mutation Locations in RYR2. ESC CONGRESS 2016 (8.26-9.1 Rome, Italy)

Sonoda K, Ohno S, Ozawa J, Hayano M, Ichikawa M, Ito H, Makiyama T, Horie M: Copy Number Variations in SCN5A associated with Brugada Syndrome. ESC CONGRESS 2016 (8.26-9.1 Rome, Italy)

Kubo T, Ashihara T, Tsubouchi T, Bando K, Horie M: SIMULATION OF IQ-CSRC

PROSPECTIVE STUDY USING INTEGRATED IN SILICO 2-DIMENSIONAL TRANSMURAL HUMAN VENTRICULAR WEDGE PREPARATION MODEL. Safety Pharmacology Society.(9.18-21. Canada)

Horie M Professor Durrer visiting professorship: Adrenergic Modulation of long QT Syndromes. (Amsterdam, September 5, 2016, AMC)

Ozawa J, Ohno S, Toyoda F, Fukuyama M, Harita T, Makiyama T, Saitoh H, Suzuki H, Saitoh A, Matsuura H, Horie M: A novel CACNA1C mutation identified in a patient with atypical Timothy syndrome exerts both loss- and gain-of-function effects on Cav1.2. (ESC2016, Rome, Aug 29)

Ohno S, Wu J, Mizusawa Y, Sonoda K, Itoh H, Makiyama T, Horie M: Triple mutations in three major genes for long QT syndrome are very rare and cause complicated phenotypes with ventricular arrhythmia. (ESC2016, Rome, Aug 29)

Harita T, Makiyama T, Toyoda F, Nishiuchi S, Hayano M, Yamamoto Y, Wuriyanghai Y, Kohjitani H, Ohno S, Yoshida Y, Ueyama T, Yamanaka S, Shimizu A, Horie M, Kimura T: l-cis diltiazem rescues impaired calcium channel inactivation in a patient-specific stem cell model of long QT syndrome with a CACNA1C mutation. (ESC2016, Rome, Aug 29)

Kuroda Y, Yuasa S, Watanabe Y, Ito S, Egashira T, Seki T, Aizawa Y, Hattori T, Okata S, Tanaka A, Horigome H, Kokubun N, Horie M, Kamiya K, Fukuda K: Flecainide suppresses an arrhythmogenic substrate in Andersen-Tawil syndrome-induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. (ESC2016, Rome, Aug 29)

Shimamoto K, Aiba T, Ishibashi K, Kamakura T, Wada M, Miyamoto K, Inoue-Yamada Y, Okamura H, Nagase S, Noda T, Kamakura S, Miyamoto Y, Horie M, Shimizu W, Kusano K: Clinical characteristics and long-term prognosis of patients with genotype-unknown long-QT syndrome. (ESC2016, Rome, Aug 29)

Sonoda K, Ohno S, Ozawa J, Hayano M, Ito H, Makiyama T, Horie M: Copy number variations in SCN5A associated with Brugada syndrome. (ESC2016, Rome, Aug 29)

Ashihara T, Sakata K, Ozawa T, Tsuchiya T, Haraguchi R, Inada S, Nakazawa K, Horie M: Quickly remapping by novel online phase mapping system complemented by in silico prediction of excitations is very useful for confirming the effectiveness of non-PAF ablation (ExTRa Mapping Project).

(ESC2016, Rome, Aug 29)

Wada A, Matsumoto T, Fujii M, Taniguchi A, Hara T, Kinoshita M, Horie M: New insights in molecular therapeutic mechanism of statin in heart failure using high-throughput transcriptome analysis. (ESC2016, Rome, Aug 29)

Ohno S, Ozawa J, Fujii Y, Itoh H, Horie M: Specific phenotypes caused by RYR2 mutations relate with bradycardia but not with mutation locations in RYR2. (ESC2016, Rome, Aug 30)

Fukuyama M, Ohno S, Ichikawa M, Makiyama T, Horie M: Rare single nucleotide polymorphism of scn10a in patients with inherited primary arrhythmia syndromes. (ESC2016, Rome, Aug 30)

Fujii Y, Itoh H, Ohno S, Blancard M, Aoki H, Nakagawa Y, Yamamoto S, Matsui Y, Ichikawa M, Sonoda K, Ozawa T, Ohkubo K, Watanabe I, Guicheney P, Horie M: RYR2 mutations underlying in patients with short-coupled variant of torsade de pointes. (ESC2016, Rome, Aug 30)

Taniguchi T, Shiomi H, Morimoto T, Furukawa Y, Nakagawa Y, Horie M, Kimura T: Incidence of heart failure hospitalization in patients with ST-segment elevation myocardial infarction who underwent primary percutaneous coronary intervention. (ESC2016, Rome, Aug 30)

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

知的財産の内容：医薬組成物に関する発明

種類：特許

番号：特願 2016-250087

出願年月日：平成 28 年 12 月 22 日

取得年月日：出願中

権利者：国立大学法人滋賀医科大学

2. 実用新案登録

3. その他

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 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:ブルガダ症候群(Brugada syndrome: BrS)における遺伝子診断の意義については未だ定まっていない。そこで本研究では BrS の関連遺伝子の *SCN5A* 変異の有無による BrS 症例の臨床的特徴や心電図学的特徴を比較検討した。*SCN5A* 変異を有する症例では心電図において刺激伝導障害が強くみられ、また臨床的にも心イベントが多く見られた。今回の結果は、BrS における遺伝子検査の重要性を示唆すると思われる。

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、致死性不整脈を発症し突然死の原因となる疾患である。その関連遺伝子として心臓に主に発現している電位依存性ナトリウム・イオンチャネル(NaV1.5)の β -サブユニットをエンコードする *SCN5A* は BrS の 15-30% に変異がみられるが、その変異の臨床的特徴や心電図学的特徴は未だ良く検討されていない。特に、今までは発端者のみでなく家族を全て含んだ報告しか見られないため、症例のセレクションバイアスを除く目的で研究対象を発端者に絞った。

B . 研究方法

今回の研究は日本国内 14 の施設から *SCN5A* の変異の有無を調べた 415 例の BrS 発端者を対象に行った。全症例で安静時、またはナトリウムチャネル阻害薬投与負荷試験後に典型的な type 1 Brugada 型心電図を呈していた。*SCN5A* 変異の有無による 12 誘導心電図学的特徴、心イベントに差異がみられるか前向きに検討を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は各病院の倫理委員会で認められた研究であり、本研究に参加した全症例は書面での研究参加に同意している。

C . 研究結果

今回検討した 415 症例の平均年齢は 46 歳、403 症例(97%)は男性で、*SCN5A* 変異は 55 種類・

60 症例(14%)にみられ(*SCN5A*(+))、残りの 355 症例(86%)にはみられなかった(*SCN5A*(-))。*SCN5A*(+)と *SCN5A*(-)に年齢、性別、失神歴、突然死の家族歴等に有意差は認めなかった。

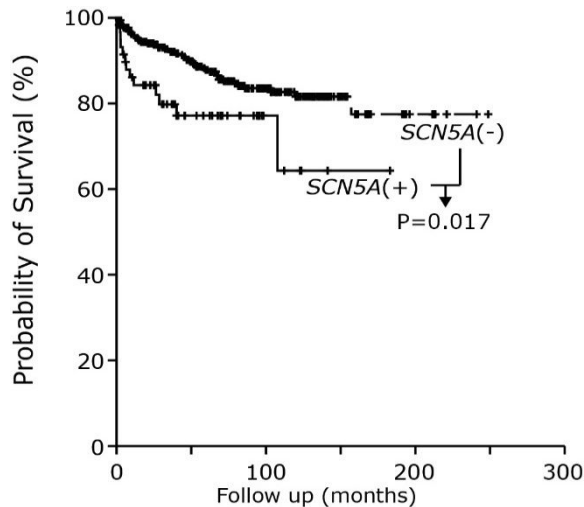
12 誘導心電図では安静時に典型的な type 1 Brugada 型心電図を呈する症例は両群間で有意差は認めなかった(80% vs. 71%, $P = 0.138$) が、表 1 に示すように *SCN5A*(+)群では有意に伝導時間を反映する心電図指標に延長を認めた。

平均追跡期間 72 ヶ月間で、*SCN5A*(+)群では 13 例(22%)、*SCN5A*(-)群では 49 例(14%)で心イベントを認めた。log-rank 法により両群を比較したところ、有意に *SCN5A*(+)で心イベントを多く認めた(図 1)。単変量解析では心停止の既往、*SCN5A* 変異を有すること、QRS 幅の延長、心房細動を有することが有意な予測因子であった。これらを多変量解析したところ、心停止の既往、*SCN5A* 変異を有することが有意な予測因子であった。

	<i>SCN5A</i> (+)	<i>SCN5A</i> (-)	<i>P</i> value
(n)	60	355	
P	117 ± 27	93 ± 15	< 0.001
PQ	214 ± 46	176 ± 25	< 0.001
QRS	109 ± 21	94 ± 15	< 0.001

表 1 12 誘導心電図計測値 (単位は ms)

図1 SCN5Aの有無による心イベントのKaplan-Meier 曲線



SCN5A(-)	355	236	108	26	7	0
SCN5A(+)	60	25	6	1	0	0

D. 考察

今回の検討では SCN5A 変異を有する BrS 症例は、有さない症例より 12 誘導心電図にて刺激伝導系に障害を示す所見を認めた。ナトリウムチャンネルは心臓において刺激伝導系の重要な役割を果たしており、今回の結果はこれを裏付ける所見と思われる。

心イベントに関する予測因子については、SCN5A 変異を有することが新たにわかった。このことから、BrS 症例において、SCN5A の変異の有無を検査することは有用であることが示唆される。

一方、今まで有用と報告されていた突然死の家族歴や失神の既往は今回の患者群では有用な予測因子とはならなかった。

E. 結論

SCN5A 変異を有するブルガダ症候群症例は刺激伝導障害がみられた。また、SCN5A 変異の有無は心イベントの予測因子になることが明らかとなった。

F. 研究発表

- 論文発表
 - 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.* 37(18): 1469-1475, 2016
 - Antzelevitch C, Yan GX, Ackerman MJ, Borggrefe M, Corrado D, Guo J, Gussak I, Hasdemir C, Horie M, Huikuri H, Ma C, Morita H, Nam GB, Sacher F, Shimizu W, Viskin S, Wilde AA: J-Wave syndromes expert consensus conference

report: Emerging concepts and gaps in knowledge. *J Arrhythm.* 32(5): 315-339, 2016

- Wilde AA, Moss AJ, Kaufman ES, Shimizu W, Peterson DR, Benhorin J, Lopes C, Towbin JA, Spazzolini C, Crotti L, Zareba W, Goldenberg I, Kanters JK, Robinson JL, Qi M, Hofman N, Tester DJ, Bezzina C, Alders M, Aiba T, Kamakura S, Miyamoto Y, Andrews ML, McNitt S, Polonsky B, Schwartz PJ, Ackerman MJ: Clinical aspects of type 3 long QT syndrome: An international multicenter study. *Circulation.* 134(12): 872-882, 2016
- Yagihara N, Watanabe H, Barnett P, Duboscq-Bidot L, Thomas AC, Yang P, Ohno S, Hasegawa K, Kuwano R, Chatel S, Redon R, Schott JJ, Probst V, Koopmann TT, Bezzina CR, Wilde AA, Nakano Y, Aiba T, Miyamoto Y, Kamakura S, Darbar D, Donahue BS, Shigemizu D, Tanaka T, Tsunoda T, Suda M, Sato A, Minamino T, Endo N, Shimizu W, Horie M, Roden, Makita N: Variants in the SCN5A promoter associated with various arrhythmia phenotypes. *J Am Heart Assoc.* 5(9), 2016
- Yamagata K, Horie M, Aiba T, Ogawa S, Aizawa Y, Ohe T, Yamagishi M, Makita N, Sakurada H, Tanaka T, Shimizu A, Hagiwara N, Kishi R, Nakano Y, Takagi M, Makiyama T, Ohno S, Fukuda K, Watanabe H, Morita H, Hayashi K, Fukushima-Kusano K, Kamakura S, Yasuda S, Ogawa H, Miyamoto Y, Kapplinger J, Ackerman M, Shimizu W: Genotype-phenotype correlation of SCN5A mutation for clinical and electrocardiographic characteristics of probands with Brugada Syndrome: A Japanese multicenter registry. *Circulation.* 2017; in press

2. 学会発表

- 清水 渉: 致死性遺伝性不整脈の遺伝子診断と治療. 教育講演 第52回日本小児循環器学会総会・学術集会 (東京), 2016.7.6.
- Shimizu W: Genetics of long QT syndrome. Special Focus Session 6 "Cardiac Genetics" IGHG 2016, Kyoto. 2016.4.4.
- Shimizu W: Stroke Prevention of the Patients with Atrial Fibrillation. -New Options for Anticoagulant Therapy-. Luncheon Symposium 1. 8th Annual Scientific Session of Korean Heart Rhythm Society, Seoul. 2016.7.8.
- Shimizu W: Genotype-phenotype correlation in long QT syndrome. SCD 02: Long QT Syndrome. 9th APHRS Scientific Sessions, Seoul, Korea. 2016.10.12
- Shimizu W: Early repolarization syndrome in relation to Brugada syndrome. SCD 08: Inherited Arrhythmias. 9th APHRS Scientific Sessions, Seoul, Korea. 2016.10.14

G. 知的所有権の取得状況 該当なし

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

Brugada型心電図および非特異的ST上昇の突然死リスク

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（ブルガダ）症候群は右側胸部誘導の特徴的な ST 上昇を呈し、致死性心室不整脈による突然死を生じる可能性のある症候群である。無症候性 Brugada 症候群は比較的突然死の危険性が低いと考えられているが、一般住民における長期予後に関する報告は少ない。また臨床や健診の現場で Brugada 型心電図以外の非典型的な ST 上昇は比較的頻度の高い心電図所見であるが、その長期予後は不明である。我々は、日本人の一般住民検診での循環器リスク疫学研究 Circulatory Risk of Communities Study (CIRCS)における Brugada 型心電図の罹患率・長期予後を調査した。1983 年から 1986 年に住民検診を施行し、CIRCS に登録された 40 歳から 64 歳までの 7178 名の健康成人(男性 2886 名、女性 4292 名)を本研究の最終対象者とした。12 誘導心電図を読影し、V1-V3 誘導で 0.2mV 以上上昇した J 点に coved 型の ST 変化を伴うものを Brugada 症候群 (type 1) 従来の診断基準による type 2・type 3 の Brugada 型心電図を non-type 1、V1-V3 誘導で J 点が 0.2mV 以上で coved 型/saddleback 型以外の ST 上昇を示すものを非特異的 ST 上昇型 (ST-segment Elevation in the Right Precordial leads: STERP) 群、それ以外を対照 (control) 群と分類した。2004 年までの最長 22 年間の追跡調査を行い、24 時間以内の突然死の発生をエンドポイントとした。ベースラインで type 1 が 8 例 (0.11%)、non-type 1 が 84 例 (1.2%)、STERP が 228 例(3.2%)で認められ、6858 例 (97.7%) は対照群に分類された。平均 18.7 年の予後調査で、対照群では 50 例 (0.7%) の突然死が認められたのに対し、type 1 では 0 例 (0.0%)、non-type 1 では 1 例 (1.2%)、STERP では 7 例(3.1%)の突然死が認められた。多変量解析では STERP はハザード比 3.9 (95%信頼区間 1.7-9.0)であり、有意に突然死に関連していることが示された。日本人のコホートにおいて、V1-V3 誘導で Brugada 型ではない非特異的な ST 上昇(STERP)を呈する例において突然死のリスクが高い可能性が示唆された。

A. 研究目的

現在、日本では年間約 5 万～10 万例の心臓突然死が発生していると推定され、そのうち約 10～20%は原因不明の突然死症候群として扱われている。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、心室細動による突然死を来しうる症候群であり¹⁾、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最も頻度が高い可能性が指摘されている。心室細動や心停止から蘇生された例、すなわち症候性 Brugada 症候群は高率に突然死や心室細動を再発する危険性があり、予防的治療として植込み型除細動器の絶対的な適応である²⁾。しかし無症候性 Brugada 型心電図症例は診断基準があいまいであること、一般住民における長期予後調査が十分に行われていないことから、治療・管理をどのようにすれば良いのか十分に明らかになっていない。また一方、臨床や健診の現場で type 1 Brugada 型心電図以外の非典型的な ST 上昇は比較的頻

度の高い心電図所見であるが、その長期予後は不明である。我々は、1969 年から 5 地域で定期的に実施している循環器リスク疫学研究 (Circulatory Risk in Communities Study: CIRCS) における心電図の再解析を行い、本邦の一般住民における Brugada 型心電図および V1-V3 誘導における非特異的 ST 上昇を有する群の疫学的実態を評価し、本邦における有病率・新規発症率・臨床背景・長期の自然予後を把握することを目的として観察研究を行った。

B. 研究方法

研究対象として、筑波大学大学院人間総合科学研究科社会環境医学教室、大阪大学大学院医学系研究科公衆衛生学教室および愛媛大学大学院医学系研究科医療環境情報解析学によって、1969 年から 30 年間以上継続している CIRCS の登録症例を用いた。本研究では 1982 年度～1986 年度に住民健診を受診し、CIRCS に登録された 40 歳以上 65 歳未満の 10337 名の成人

(男性 4223 名、女性 6114 名)を対象にした。そのうち、年齢 40 歳未満、65 歳以上の 3096 例、心電図記録のない 14 例、心筋梗塞の既往を有する 13 例、および心房細動を有する 36 例を除外し、7178 例(男性 2886 名、女性 4292 名、平均 51.8 ± 7.1 歳)を最終対象者とした。各年度の心電図を読影し、米国不整脈学会および欧州不整脈学会による 2nd consensus report¹⁾に基づき、V1-V3 誘導における J 点の 0.2mV 以上の上昇と上に凸型 (coved 型) の ST 上昇を認めるものを Brugada 症候群 (type 1) と診断した。Type 2 (0.2mV 以上の J 点上昇および 0.1mV 以上の saddleback 型 ST 上昇を認めるもの)、type 3 (0.2mV 以上の J 点上昇および 0.1mV 未満の saddleback 型 ST 上昇を認めるもの) を non-type 1、J 点の 0.2mV 以上の上昇と Brugada 型以外の ST 上昇が認められるものを右側胸部誘導における非特異的 ST 上昇 (atypical ST-segment elevation in the right precordial leads: STERP) と分類した。それ以外の心電図を有する症例を対照 (control) とした。

2004 年まで平均 18.7 年追跡調査を行い、転出者、死亡者を特定した。死因は死亡診断書(死亡票)、アンケート調査、救急搬送記録、診療記録などによって特定した。突然死は症状出現から 24 時間以内の原因不明の死と定義した。Type 1、non-type 1、および STERP 各群の突然死発生率を算出した。Cox 比例ハザードモデ

ルを用いて、年齢、性別、収縮期血圧、降圧薬治療、喫煙。糖尿病で調整し、突然死に対するハザード比と 95%信頼区間を算出した。

(倫理面への配慮)

本研究は、茨城県疫学研究合同倫理審査委員会における承認を得ている。健診等のデータは連結可能匿名化されているが、解析担当者は個人を特定することは不可能であり、個人情報を取り扱うことはなかった。

C. 研究結果

典型的な心電図所見を図に挙げる

(Tsuneoka H et al. J Am Heart Assoc. 2016, 5(8): e002899 より引用)。A は type 1、B・C は non-type 1、D・E は STERP、F は対照群である。D・E のように V1-V3 誘導のいずれかの誘導において、J 点が 0.2mV 以上上昇し、かつ coved 型や saddleback 型のいずれでもない非特異的 ST 上昇を認める心電図所見を STERP と定義した。表 1 に各群の背景・予後を示す。典型的 Brugada 症候群 (type 1) は 8 例 (0.11%)、non-type 1 は 84 例(1.2%)、Brugada 型に含まれない非特異的 ST 上昇を示す STERP は 228 例 (3.2%) で認められた。Type 1、non-type 1、STERP 群とも 85%以上が男性であり、年齢は STERP 群でやや低く、non-type 1 で body mass index (BMI)が低いという特徴が認められた (表 1)。

表 1. ブルガダ型心電図タイプ 1、非タイプ 1、右側胸部誘導非特異 ST 上昇、および対照群のベースラインにおける背景

	解析対象者	タイプ 1	非タイプ 1	非特異 ST 上昇	対照	P 値
対象者数	7178	8 (0.1%)	84 (1.2%)	228 (3.2%)	6858 (95.5%)	
フォローアップ期間、年	18.7 ± 0.1	17.4 ± 5.9	17.7 ± 5.4	18.4 ± 4.2	18.7 ± 4.9	0.233
年齢、歳	51.8 ± 7.1	52.9 ± 7.3	54.7 ± 6.9*	50.3 ± 7.1*	51.8 ± 7.1	<0.001
男性、%	2,886 (40.2%)	7 (87.5%)	74 (88.1%)	216 (94.7%)	2,589 (37.8%)	<0.001
身長、cm	152.6 ± 21.3	158.4 ± 6.3	159.7 ± 7.4*	161.3 ± 12.6*	152.2 ± 21.6	<0.001
体重、kg	55.3 ± 11.6	56.5 ± 6.6	55.6 ± 7.2	59.9 ± 8.8*	55.1 ± 11.7	<0.001
BMI、kg/m ²	23.4 ± 3.1	22.5 ± 1.7	21.8 ± 2.7*	22.9 ± 2.4	23.4 ± 3.2	<0.001
収縮期血圧、mmHg	132.0 ± 18.5	129.3 ± 18.5	131.1 ± 21.9	134.4 ± 20.0	131.9 ± 18.4	0.235
拡張期血圧、mmHg	80.1 ± 11.4	72.5 ± 10.7	81.0 ± 12.0	81.9 ± 12.7*	80.1 ± 11.3	0.017
高血圧、%	2552 (35.6%)	2 (25.0%)	33 (39.3%)	97 (42.5%)	2,420 (35.3%)	0.113
総コレステロール、mg/dl	182.7 ± 36.2	189.3 ± 39.4	184.0 ± 33.7	185.7 ± 37.4*	193.0 ± 36.1	0.003
トリグリセリド、mg/dl	140.9 ± 101.6	126.4 ± 106.0	123.8 ± 74.3	143.3 ± 98.4	147.1 ± 102.0	0.568
飲酒習慣、%	2,291(31.9%)	5 (62.5%)*	55 (65.5%)*	172 (75.4%)*	2,059 (30.0%)	<0.001
喫煙習慣、%	2,217(30.9%)	5 (62.5%)*	55 (65.5%)*	155 (68.0%)*	2,002 (29.2%)	<0.001
糖尿病、%	312 (4.3%)	1 (12.5%)	1 (1.2%)	14 (6.1%)	296 (4.3%)	0.167
心電図所見						
心拍数、bpm	68.6 ± 11.8	64.9 ± 14.4	65.9 ± 9.1	64.4 ± 8.9*	68.8 ± 11.9	<0.001
QRS 軸						
左軸偏位、%	130 (1.8%)	1 (12.5%)	4 (4.8%)	2 (0.9%)	123 (1.8%)	0.016
右軸偏位、%	3 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (0.0%)	0.987
左室高電位、%	249 (3.5%)	0 (0.0%)	3 (3.6%)	13 (5.7%)	233 (3.4%)	0.285

平均 ± 標準偏差、または%。

*P<0.05 v.s. 対照群。

平均 18.4 年間の予後調査期間中の突然死の発症率は、control 6858 例中 50 例 (0.7%) と比較し、type 1 群の 8 例中 0 例 (0.0%)、non-type 1 群 84 例中 1 例 (1.2%)、STERP 群 228 例中 7 例 (3.1%) で認められ、STERP 群に突然死が多く認められた。

多変量解析では STERP 群の突然死に対する多変量調整後のハザード比は 3.9 (95%信頼区間 1.7-9.0) であり、有意に突然死に関連していることが示された (表 2)。

D. 考察

今回の一般住民を対象とした観察研究により、平均約 18 年の追跡期間中、Brugada 症候群 type1 の 8 例中突然死は 1 例も認めなかったのに対し、右側胸部誘導における非特異的 ST 上昇 (atypical ST-segment Elevation in the Right Precordial leads: STERP) 群では多変量調整ハザード比が 3.9 (95%信頼区間 1.7-9.0) と突然死の頻度が有意に高かったことが示された。

本研究における Brugada 症候群の罹患率は type1 群で 0.11% であり、これまでの報告とほぼ一致していた。Brugada らの報告³⁾によると、無症候性 Brugada 症候群 190 例中、約 2 年 (平均 27 ヶ月) のフォローアップで、突然死または心室細動例は 8% であったのに対し、Priori らの報告⁴⁾では、約 3 年 (平均 33 ヶ月) のフォローアップ期間内に、無症候性 Brugada 症候群 30 例中、突然死・心室細動は 1 例もなかった。また本邦でも、鎌倉らのブルガダ研究班は、平均 48 ヶ月の追跡調査にて、無症候性ブルガダ症候群は予後が比較的良好であったと報告⁵⁾している。また、本邦における特発性心室細動研究会の報告でも、タイプ 1 心電図を有する 460 例 (平均年齢 52 ± 14 歳、男性 93.9%) の平均 50 ± 32 ヶ月の心事故発生率は、心室細動既往群 84 例中 27 例 (32%)、失神既往群 109 例中 8 例 (7%) に対し、無症候群 267 例中 3 例 (1%) であり、無症候性ブルガダ症候群の予後は比較的と考えられる⁶⁾。今回の長期の追跡研究の結果はこれらの報告とほぼ一致しており、無症候性ブルガダ症候群の長期予後は比較的良好である可能性が示唆される。ただし、Brugada 症候群では心電図の時間的変化が認められることが知られており、心電図の経時的な解析が必要と考えられる。また、本研究では典型的 Brugada 症候群が 8 例と少なかつたため、さらなる症例の蓄積が必要である。

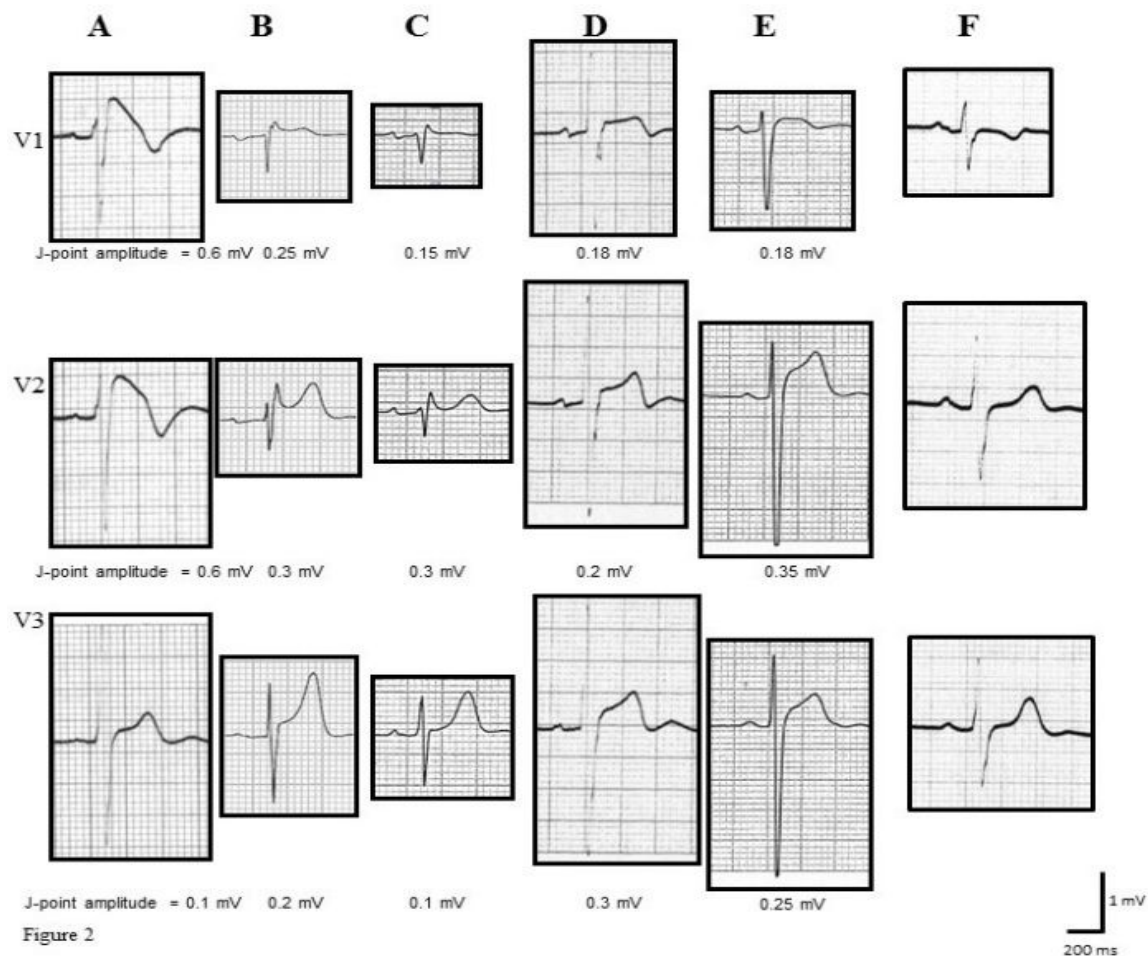
従来、健康若年男性に多く認められる早期再

表 2. 突然死に対する年齢・性別調整、および多変量調整ハザード比

	タイプ 1	非タイプ 1	非特異 ST 上昇	対照
人年	202.3	2074.4	4816.8	177472.1
対象者数	8	84	228	6858
突然死数	0 (0.0%)	1 (1.2%)	7 (3.1%)	50 (0.7%)
年齢・性別調整 HR	-	1.2 (0.16-8.6)	4.1 (1.8-9.6)	1
多変量調整 HR (95% CI)		1.1 (0.15-8.3)	3.9 (1.7-9.0)	1

多変量 HR: 年齢、性、収縮期血圧、高血圧治療、喫煙、糖尿病で調整

分極は一般的に良性と考えられてきたが、近年、下壁誘導あるいは側壁誘導に J 点上昇を認めるいわゆる早期再分極症候群 (early repolarization syndrome; J wave syndrome) が突然死と関連していることが報告⁷⁾され注目を集めている。本研究では、これまで報告にある下側壁誘導のみならず、前胸部誘導における 0.2mV 以上の J 点上昇が認められた群で突然死のリスクが高い可能性が新たに示された。本研究で STERP と名付けた 0.2mV 以上の J 点および前胸部誘導の Brugada 型以外の非特異的 ST 上昇は男性に圧倒的に多く、比較的若年者に多いという特徴がみられたことから、早期再分極症候群に類似した病態である可能性が考えられる。鎌倉らの報告⁴⁾では、本研究の分類同様、type 2、type 3、および V1-V3 誘導の 0.1 ~ 0.2mV の J 点上昇を non-type 1 と分類しているが、non-type 1 群の長期予後は type 1 群とほぼ同等、すなわち心停止・心室細動蘇生例は予後不良なのに対し、無症候性の non-type 1 群は予後が比較的良好であった。この報告の中で、Brugada 型心電図例での予後不良の予測因子として、若年の突然死の家族歴および下壁誘導での早期再分極所見の存在を挙げている。本研究の結果とあわせ、典型的 Brugada 症候群でなくとも、前胸部誘導での非特異的 ST 上昇を有する症例では突然死のリスクが高い可能性があることが示唆された。しかし突然死の真の高リスク群を同定するために、今後さらに症例を集積し、詳細な検討と長期にわたる追跡調査が必要である。



E . 結論

約 7200 例の 20 年にわたる長期予後解析の結果から、前胸部誘導における 0.2mV 以上の J 点上昇および非特異的 ST 上昇 (atypical ST-segment Elevation in the Right Precordial leads: STERP) を認める例では突然死リスクが高い可能性があることが示唆された。

(参考文献)

- 1) Antzelevitch C, et al. Brugada syndrome: Report of the second consensus conference: endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation*. 111: 659-670, 2005.
- 2) 2005-2006 年度合同研究班報告 (班長: 大江透). 循環器病の診断と治療に関するガイドライン: 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. *Circulation J*. 71. Suppe IV:1205-1239, 2007.
- 3) Brugada J, et al. Long-term follow-up of individuals with the electrocardiographic pattern of right bundle branch block and ST-segment elevation in precordial leads V1 to V3. *Circulation*. 105:73-78, 2002.
- 4) Priori SG, et al. Natural history of Brugada syndrome; Insights for risk stratification and management. *Circulation*. 105: 1342-1347, 2002.
- 5) Kamakura S, et al. Long-term prognosis of probands with Brugada-pattern ST-elevation in leads V1-V3. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 2:495-503, 2009.
- 6) Takagi M, et al. Clinical characteristics and risk stratification in symptomatic and asymptomatic patients with Brugada syndrome: Multicenter study in Japan. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 18:1244-1251, 2007.
- 7) Haissaguerre M, et al. Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. *New Engl J Med*. 358:2016-2023, 2008.

F . 研究発表

1. 論文発表

1. Tsuneoka H, Takagi M, Murakoshi N, Yamagishi K, Yokoyama Y, Xu D, Sekiguchi Y, Yamasaki H, Naruse Y, Ito Y, Igarashi M, Kitamura A, Okada T, Tanigawa T, Kuga K, Ohira T, Tada H, Aonuma K, Iso H; CIRCS Investigators. Long-Term Prognosis of Brugada-Type ECG and ECG with Atypical ST-Segment Elevation in the Right Precordial Leads Over 20 Years: Results from the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *J Am Heart Assoc.* 2016, 5(8): e002899.
2. Murakoshi N, Aonuma K. Catheter ablation for ventricular tachyarrhythmia in patients with channelopathies. *J Arrhythm.* 2016, 32(5): 404-410. Review.
3. Talib AK, Nogami A, Morishima I, Oginosawa Y, Kurosaki K, Kowase S, Komatsu Y, Kuroki K, Igarashi M, Sekiguchi Y, Aonuma K. Non-Reentrant Fascicular Tachycardia: Clinical and Electrophysiological Characteristics of a Distinct Type of Idiopathic Ventricular Tachycardia. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2016, 9(10). e004177.
4. Talib AK, Yui Y, Kaneshiro T, Sekiguchi Y, Nogami A, Aonuma K. Alternative approach for management of an electrical storm in Brugada syndrome: Importance of primary ablation within a narrow time window. *J Arrhythm.* 2016, 32(3):220-2.
5. Naruse Y, Nogami A, Shinoda Y, Hanaki Y, Shirai Y, Kowase S, Kurosaki K, Machino T, Kuroki K, Yamasaki H, Igarashi M, Sekiguchi Y, Aonuma K. J Waves Are Associated with the Increased Occurrence of Life-Threatening Ventricular Tachyarrhythmia in Patients with Nonischemic Cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2016, 27(12): 1448-1453.

2. 学会発表

1. Aonuma K. Primary Ablation of frequent VPC's Those Trigger VF Storm: It's Prognostic Impacts in Brugada Syndrome. The 9th Asian Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session. Seoul, Republic of Korea. 13 Oct 2016.
2. Ota C, Kuroki K, Murakoshi N, Machino T, Yamasaki H, Sekiguchi Y, Iso H,

Nogami A, Aonuma K. The detailed analysis of early repolarization pattern in patients with sudden cardiac death. The 81th annual scientific meeting of the Japanese Circulation Society. Kanazawa, Japan. 18 Mar, 2017.

3. Machino T, Nogami A, Sekiguchi Y, Kuroki K, Yamasaki H, Igarashi M, Xu D, Murakoshi N, Kowase S, Kurosaki K, Aonuma K. The Effect of Trigger Elimination in Patients with Inherited Ventricular Fibrillation. The 81th annual scientific meeting of the Japanese Circulation Society. Sendai, Japan. March, 2016
4. Talib AK, Aonuma K, Yui Y, Nakano M, Hayashi T, Fukada K, Kawase S, Kurosaki K, Takagi M, Nitta J, Nishizaki M, Kawamura Y, Sato N, Sekiguchi Y, Nogami A. Step wise approach for ventricular fibrillation ablation in brugada syndrome: evidence from endocardial mapping. *Heart Rhythm* 2016, San Francisco, USA. 4-7 May, 2016.

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

特記事項なし

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 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

家族性洞不全症候群(SSS)の遺伝的背景と臨床的特徴を明らかにするために、日本人家族性 SSS 38 家系に対し、3 つの SSS 関連遺伝子(*SCN5A*, *HCN4*, *LMNA*)の遺伝子解析を行い、パッチクランプ法で新規変異の機能解析を行った。また既報の家族性 SSS を加え、*HCN4* 変異陽性 16 家系と *SCN5A* 変異陽性 32 家系の発端者の臨床像を非家族性 SSS 538 例とメタ解析した。その結果 38 家系中 2 家系に *HCN4* 変異を、3 家系に *SCN5A* 変異を同定した。新規変異 *HCN4*-R393H, *SCN5A*-N1354K, *SCN5A*-P1372R はいずれも機能低下を示した。*HCN4* 変異陽性群の発症年齢は非家族性より有意に低く、*SCN5A* 変異陽性例より有意に高かった。また *HCN4* 変異陽性例は心房細動、左室緻密化障害の合併が *SCN5A* よりも多く、ペースメーカー植え込み年齢が *SCN5A* (17.8±16.5 才)より有意に高かった。*HCN4* 変異陽性家族性 SSS は、心房細動と左室緻密化障害を高率に合併し、思春期以降発症するという特徴を持つ家族性 SSS のサブグループである。

A．研究目的

洞不全症候群(SSS)は頻度の高い不整脈で、多くは加齢や心疾患に合併して発症することが多い。しかし一部に家族性に発症する SSS があり、心筋 Na チャネル *SCN5A*・ペースメーカーチャネル *HCN4*・ラミン *LMNA* などの遺伝子変異が報告されている。我々は *SCN5A* を有する家族性 SSS は発症が極めて若く、男性が圧倒的に多いことをすでに報告している。一方 *HCN4* 変異は、心房細動(AF)との関連や、SSS における左室緻密化障害(LVNC)の合併との関連が報告されている。本研究は *HCN4* 変異を有する家族性 SSS の臨床像を、*SCN5A* 変異を有する家族性 SSS や非家族性 SSS との比較で明らかにすることである。

B．研究方法

日本人家族性 SSS 38 家系に対し、PCR-Sanger によるターゲットシーケンスによって SSS 関連遺伝子(*SCN5A*, *HCN4*, *LMNA*)の遺伝子解析を行った。新規 *HCN4*, *SCN5A* 変異は、ヒト cDNA のプラスミドに遺伝子変異を導入し tsA201 細胞に発現させ、全細胞パッチクランプで、それぞれペースメーカー電流(I_h)と Na 電流(I_{Na})を測定した。本研究で同定した変異を含め *HCN4* 変異陽性発端者 16 人、*SCN5A* 変異陽性発端者 32 家系、非家族性 SSS 538 人の臨床情報を 8 つの既報論文から抽出し、メタ解析した。

(倫理面への配慮)

本研究は、ヘルシンキ宣言(世界医師会)・ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平

成 16 年文部科学省・厚生労働省・経済通産省告示第 1 号) に準拠して実施した。

C . 研究結果

38 家系中 2 家系に *HCN4* 変異(R393H, G482R) を、3 家系に *SCN5A* 変異(S910K, N1354K, P1372R)を同定した。うち *HCN4*- R393H, *SCN5A*-N1354K, *SCN5A*-P1372R は新規変異だった。tsA-201 細胞に発現させた *HCN4*- R393H は電流がほとんどなく、正常型 *HCN4* と共発現させるとドミナントネガティブな機能抑制効果を示した。細胞内タラフィッキング異常田 cAMP に対する反応異常はなかった。*SCN5A*-N1354K, *SCN5A*-P1372R も機能低下を示した。

発症年齢は、*HCN4* 群:39.1±21.7 才、*SCN5A* 群: 20.0±17.6 才、孤発例 : 74.3±0.4 才で、*HCN4* 群は *SCN5A* 群より有意に遅く(p<0.001)、孤発群より有意に早かった(P=0.003) 。AF の合併は *HCN4* 群: 43.8%、*SCN5A* 群 9.4%、(p=0.013)、LVNC の合併は *HCN4* 群: 50%、*SCN5A* 0% (p<0.001) 、ペースメーカー植え込み年齢は *HCN4* :43.5±22.1 才、*SCN5A* 群 17.8±16.5 才よりも有意に高いことが判明した(p<0.001)。

D . 考察

HCN4 変異の抑制機能の強い変異キャリアは必ずしも強い徐脈をしているわけではない。これは心拍数をコントロールする別の機序が、*HCN4* の機能障害を補償してる可能性が考えられる。一方、*HCN4* 変異が AF や LVNC を高率に合併する機序は不明である。しかし *HCN4* は、胎生期には第一心臓予定領域に特異的に発現し、この領域に発現する *HCN4*(+)細胞が原始心筒になることが知られている。*HCN4* の変異は原始心臓における心臓前駆細胞の分化に異常をきたし、それが LVNC のような構造的異常や、AF のような電気生理学的

異常をきたす可能性がある。

E . 結論

HCN4 変異陽性家族性 SSS は、AF と LVNC を高率に合併し、思春期以降発症するという特徴を持つ家族性 SSS のサブグループであることが明らかになった。

F . 研究発表

1. 論文発表

1. Ishikawa T, Makita N. et al. Sick sinus syndrome with *HCN4* mutations shows early onset and frequent association with atrial fibrillation and left ventricular noncompaction. **Heart Rhythm** 2017 (in press). doi:10.1016/j.hrthm.2017.01.020
2. Yagihara N, Makita N. et al. Variants in the *SCN5A* promoter associated with various arrhythmia phenotypes. **J Am Heart Assoc** 5:e003644, 2016.
3. Okata S, Makita N, et al. Embryonic type Na⁺ channel beta-subunit, *SCN3B* masks the disease phenotype of Brugada syndrome. **Sci Rep** 6:34198, 2016.
4. Ishikawa T, Makita N. et al. Inherited bradyarrhythmia: A diverse genetic background. **J Arrhythmia** 32:352-358, 2016.
5. Daumy X, Makita N, et al. Targeted resequencing identifies TRPM4 as a major gene predisposing to progressive familial heart block type I. **Int J Cardiol** 207:349-358, 2016.

2. 学会発表

1. Makita N. Genetic Background of Inherited Bradyarrhythmia. Korean Heart Rhythm Society 8th Annual Scientific Session, 2016/07/08, KINTEX, Korea.
2. Makita N. Overview of Genes Related to Cardiac Conduction. Korean Heart Rhythm Society 8th Annual Scientific Session, 2016/07/08, KINTEX, Korea.
3. 蒔田直昌, 石川泰輔. Naチャンネル遺伝子のバリエーションと致死性不整脈の罹患性との関連. 第93回日本生理学会大会, 2016/03/23, 札幌市、札幌コンベンションセンター.

G . 知的所有権の取得状況

なし

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

研究分担者 住友直方 埼玉医学大学国際医療センター 小児心臓科 教授

研究要旨

[目的] カテコラミン誘発多形性心室頻拍（CPVT）は予後不良の遺伝性不整脈である。CPVTの予後を決めるための因子を検討するために研究を行った。
[結果] 88例の患者で検討を行った。男では31例中6例（19%）、女では57例中3例（5%）が突然死しており、有意に男に突然死が多かった。
（ $P=0.0424$ ）遮断薬が使用されていた74例中9例が突然死しており、遮断薬不使用14例中突然死はいなかったが有意差はなかった。（ $P=0.0690$ ）フレカイニドを使用していた20例では突然死例はいなかったが、フレカイニドを使用していなかった例では68例中9例（13%）で突然死しており、フレカイニドが突然死予防に有効であることが示された。（ $P=0.0263$ ）
[結論] CPVT男性では予後不良の可能性が高く、注意深い経過観察と運動制限が必要である。また遮断薬投与のみでは突然死予防には不完全で、フレカイニド投与が予後を改善させる可能性があることが示された。

A．研究目的

カテコラミン誘発多形性心室頻拍（CPVT）は予後不良の遺伝性不整脈であり10年間で20～40%の患者が死亡するとされている。また発症年齢は10代がピークであり、若年性突然死の原因として本症が挙げられている。CPVTの予後を改善するために種々の薬剤、デバイスが使用されてきた。本研究ではCPVTの予後を決めるための因子を検討するために研究を行った。

B．研究方法

国内の多施設にCPVT登録用のアンケートを送り、その結果を元に本研究を行った。統計学的検討はJMP version9.0.2を用い、 $P<0.05$ をもって有意差ありと判定した。

（倫理面への配慮）

患者情報は非表示として個人情報の流出

に配慮した。

C．研究結果

88例の患者が登録された。性別は男31例（35%）、女57例（65%）で若干女性が多かった（図1）。発症年齢は 11.3 ± 7.9 歳で、経過観察最終年齢 20.1 ± 11.1 歳での生存、突然死の有無で予後を検討した。

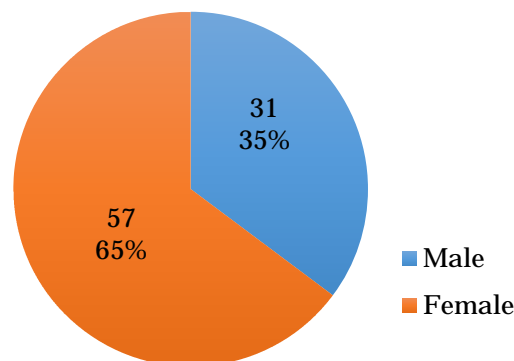


図1 性別

1. 性別での予後の検討

男女で突然死の比率を検討すると、男では 31 例中 6 例 (19%)、女では 57 例中 3 例 (5%) が突然死しており、有意に男に突然死が多いという結果であった。

($P=0.0424$)(図 2)

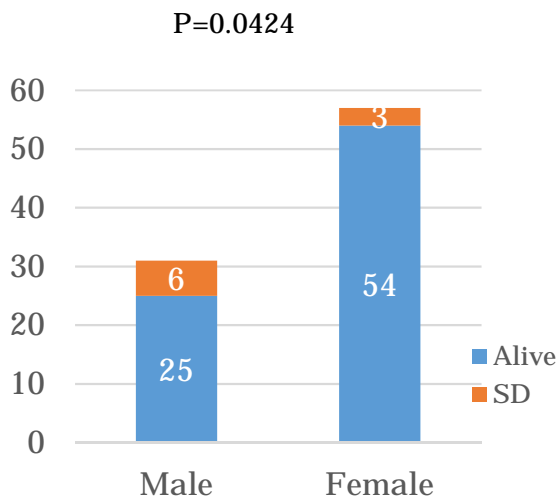


図 2 性別での予後の比較

Male : 男、Female : 女、Alive : 生存、SD : 突然死 (以下同様)

2. 遺伝子異常の有無での予後の検討

遺伝子検査を行っていない例が 47 例でその内 8 例が突然死しており、リアノジン受容体(RyR2)異常を認めたものが 34 例で 1 例が突然死、RyR2 異常を認めない例が 5 例、カルセクエストリン遺伝子異常を認めた例が 2 例であったがいずれも突然死例はいなかった。統計学的には有意差を認めなかった。

($P=0.1032$)(図 3)

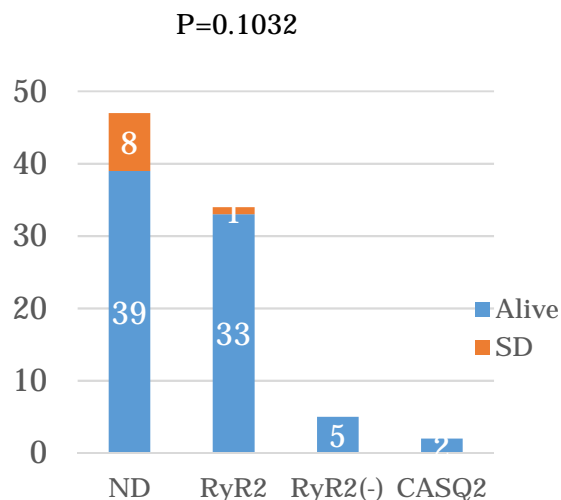


図 3 遺伝子異常の有無での予後の検討

ND : 遺伝子検査施行せず、RyR2 : リアノジン受容体異常あり、RyR2(-) : リアノジン受容体異常なし、CASQ2 : カルセクエストリン遺伝子異常あり

3. 遮断薬使用の有無での予後の検討

propranolol 41 例、atenolol 11 例、bisoprolol 6 例、carvedilol 6 例、carteolol 3 例、metoprolol 3 例、nadolol 3 例、pindolol 1 例、と種々のベータ遮断薬が使用されていた。遮断薬が使用されていた 74 例中 9 例

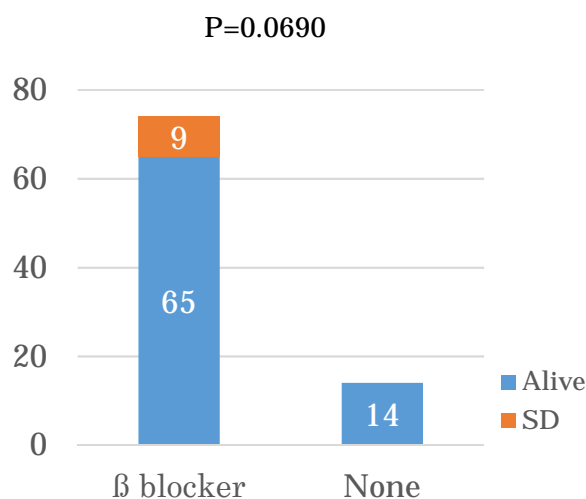


図 4 遮断薬使用の有無での予後の検討

β blocker : 遮断薬使用、None : 遮断薬不使用が突然死しており、遮断薬不使用 14 例中突然死はいなかったが、統計学的

に有意差は認めなかった。(P = 0.0690) (図 4)

4. フレカイニド使用の有無による予後の検討

Na チャネル遮断薬としては、ジソピラミド 1 例、メキシレチン 6 例、フレカイニド 20 例が使用されたが、フレカイニドを使用していた例では突然死例はいなかったが、フレカイニドを使用していなかった例では 68 例中 9 例 (13%) で突然死しており、フレカイニドが突然死予防に有効であることが示された。(P = 0.0263) (図 5)

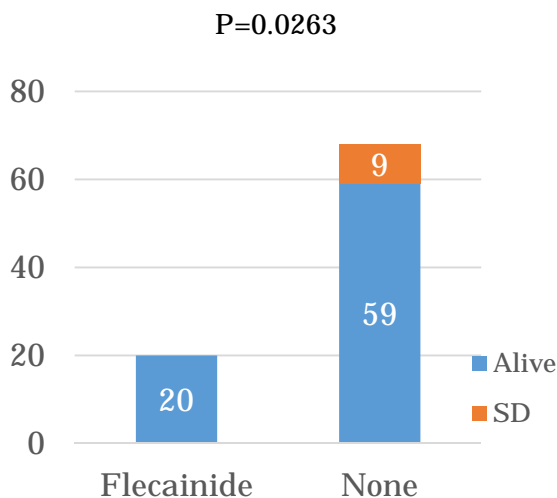


図 5 フレカイニドの有無による予後の検討

Flecainide : フレカイニド使用例、
None : フレカイニド不使用例

D. 考察

本研究では CPVT 男性での予後が悪く、遺伝子型は予後に関係ないことがわかった。治療としては 遮断薬が一般に使用されているが、遮断薬は必ずしも突然死を予防できないことが示され、唯一フレカイニドが予後を改善することが示された。

E. 結論

CPVT 男性では予後不良の可能性が高く、注意深い経過観察と運動制限が必要である。また 遮断薬投与のみでは突然死予防には不完全で、フレカイニド投与が予後を改善させる可能性があることが示された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 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
2. 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.* 2014; 7(3):511-7
3. Sumitomo N: Device therapy in Children and Patients with Congenital Heart disease, *J Arrhythmia*, 2014; 28: 428-432
4. Sumitomo N: E1784K Mutation in *SCN5A* and Overlap Syndrome, *Circ J*, 2014; 78(8): 1839 -1840
5. 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.
6. Sumitomo N. Clinical features of long QT syndrome in Children, *Circ J*, 2016: 80(3); 598 – 600
7. Sumitomo N. Current topics in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, *J Arrhythm* 2016;32(5):344-351

8. Kawata H, Ohno S, Aiba T, Sakaguchi H, Miyazaki A, Sumitomo N, Kamakura T, Nakajima I, Inoue YY, Miyamoto K, Okamura H, Noda T, Kusano K, Kamakura S, Miyamoto Y, Shiraishi I, Horie M, Shimizu W. Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia (CPVT) Associated With Ryanodine Receptor (RyR2) Gene Mutations - Long-Term Prognosis After Initiation of Medical Treatment. *Circ J.* 2016 Aug 25;80(9):1907-15.
9. Sasaki K, Makiyama T, Yoshida Y, Wuriyanghai Y, Kamakura T, Nishiuchi S, Hayano M, Harita T, Yamamoto Y, Kohjitani H, Hirose S, Chen J, Kawamura M, Ohno S, Itoh H, Takeuchi A, Matsuoka S, Miura M, Sumitomo N, Horie M, Yamanaka S, Kimura T. Patient-Specific Human Induced Pluripotent Stem Cell Model Assessed with Electrical Pacing Validates S107 as a Potential Therapeutic Agent for Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. *PLoS One.* 2016;11(10):e0164795

2. 学会発表

1. Naokata Sumitomo: Key Note of Joint Session AEPCC and JSPCCS: Screening and prevention of sudden cardiac death in the general paediatric population, AEPCC 2015, Prague, Czech, 2015.5. 21
2. Naokata Sumitomo: 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
3. Naokata 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
4. Mamoru Ayusawa, Masataka Kato, Hiroshi Watanabe, Ami Chou, Akiko Komori, Yuriko Abe, Hiroshi Kamiyama, Naokata Sumitomo: 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

5. Christian van der Werf, Krystien V. Lieve, Sami Viskin, Prince J. Kannankeril, Aiba Takeshi, Frederic Sacher, Wataru Shimizu, Naokata Sumitomo, Albert R. Willems, Maurits J. van der Veen, Andrew D. Krahn, Antoine Leenhardt, Arthur A. Wilde: Five-year follow-up of patients receiving flecainide for catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, Heart Rhythm 2015, Boston, USA, 2015.5.15
6. Hiro Kawata, Seiko Ohno, Naokata Sumitomo, Moritoshi Funasako, Tsukasa Kamakura, Ikturo Nakajima, Heima Sakaguchi, Aya Miyazaki, Koji Miyamoto, Yuko Y. Inoue, Hideo Okamura, Takashi Noda, Takeshi Aiba, Kengo F. Kusano, Shiro Kamakura, Minoru Horie, Wataru Shimizu: 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
7. Naokata Sumitomo, Takashi Kumamoto, Jun Yasuhara, Hiroyuki Shimizu, Takuro Kojima, Shigeki Yoshida, Toshiki Kobayashi, Ami Cho, Akiko Komori, Masataka Kato, Hirofumi Watanabe, Hiromi Okuma, Yuriko Abe, Shino Chinen, Hiroshi Kamiyama, Mamoru Ayusawa: Characteristics of pediatric Brugada Syndrome, Association for European Pediatric Congenital Cardiology 2015, Prague, Czech, 2015.5.20
8. K.V. Lieve, Christian van der Werf, M.J. Bos, E. Zorio, I. Denjoy, T.M. Roston, J. Ingles, T. Robyns, M. W. Tanck, T. Aiba, M.P. van den Berg, U. Chorin, S.A. Ostby, Wataru Shimizu, Naokata Sumitomo, F. Sacher, P. J. Kannankeril, V. Probst, S. Viskin, A.D. Krahn, C. Semsarian, S. Sanatani, M.J. Ackerman, Antoine Leenhardt, Arthur A. Wilde: Efficacy of

Flecainide in a Large Cohort of Patients with
Catecholaminergic Polymorphic Ventricular
Tachycardia, Nederlandse Vereniging voor
Cardiologie Najaarscongress

9. 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
10. 住友直方 : 特別講演、小児の遺伝性不整脈、第 287 回新潟循環器談話会、新潟、2016.7.2
11. 住友直方 : 特別講演、小児の遺伝性不整脈、第 25 回大分心電図研究会、大分、2016.7.29
12. 住友直方 : 特別講演、CPVT の最近の話題、遺伝性不整脈と心疾患、第 29 回九州小児不整脈研究会、佐賀、2016.10.30
13. Naokata Sumitomo: Symposium 12 Recent Topics of Inherited Arrhythmias, Progressive Cardiac Conduction Defect in Children, 29th Japanese Heart Rhythm Society & 31st Japanese Society of Electrcardiology, Tokyo, 2014.7.25
14. 小森暁子、住友直方、加藤雅崇、趙麻未、渡辺拓史、大熊洋美、阿部百合子、市川理恵、福原淳示、松村昌治、神山浩、鮎沢衛、高橋昌里 : 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
15. 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

G . 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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

研究分担者 萩原 誠久 東京女子医科大学病院 教授

研究要旨 QT 延長症候群例での妊娠出産において、不整脈イベントの管理は重要事項である。植込み型除細動器(ICD)植込み後のハイリスク症例に関しては、不整脈イベントで母子共に生命予後を脅かす可能性がある。一方、QT 延長症候群に伴う心室性不整脈の予防に用いられる 遮断薬は胎盤通過性があり、徐脈、子宮内胎児発育遅延、低血糖などのリスクがある。ICD 植込み後の LQ 延長症候群例で、帝王切開での出産に至った 1 例を報告する。

A．研究目的

QT 延長症候群の患者の妊娠出産において、不整脈イベントの管理は重要事項である。特に植込み型除細動器(ICD)植込み後のハイリスク症例に関しては、不整脈イベントが母子両方の生命予後を脅かす可能性がある。一般に QT 延長症候群に伴う心室性不整脈の予防には 遮断薬であるプロプラノロールが主に用いられるが、妊娠中のプロプラノロール使用は徐脈、子宮内胎児発育遅延、低血糖などのリスクがあり、胎盤通過性もあり、その治療管理は定まっていない。今回、ICD 植込み後の QT 延長症候群症例で、ハイリスク妊娠出産を経験したため報告する。

B．研究方法

当施設循環器内科において QT 延長症候群と診断され、妊娠出産を経た一症例について、出産に至るまでの治療経過と、QT 延長症候群の発症年齢、薬物治療、ICD 作動の有無、合併する不整脈、遺伝子変異などについて検討した。
(倫理面への配慮)本研究はヘルシンキ宣言(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患者から末梢血を採取し、ゲノム DNA を抽出する。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

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。患者に遺伝子異常が確認され、患者の血縁者についても遺伝子検索をする必要がある場合には、十分な説明と同意を得て検査を行った。必要な場合には、遺伝子カウンセリングを行った。

C．研究結果

症例は 42 歳女性。29 歳時に遺伝子診断で KCNH2 の変異を認め、QT 延長症候群 2 型と診断された。3 回の失神歴があり、30 歳の時に ICD 植込みとなった。ICD 植込み後の 35 歳時に 1 妊娠 1 出産歴があった。前回の出産の際に分娩停止で緊急帝王切開となった。本症例は妊娠中の 遮断薬内服中に K3.6mEq/L であった 9 週 6 日で心室細動のため ICD ショック作動、37 週 2 日心室頻拍を認めた。今回、ICD の最小心拍数を 60/分に設定し、プロプラノロール 30mg 内服継続、血清カリウム値が 4.0mEq/L 以上を維持できるよう定期的に心電図および血清カリウム値の観察と管理を行った。出産においては怒責予防のため無痛分娩方針として、脊髄クモ膜下硬膜外併用麻酔でプピバカインと術後鎮痛管理としてポプスカインを使用した帝王切開により、不整脈イベントなく安全に出産できた。

D．考察

日本循環器ガイドラインおよび ESC ガイドラインでは妊娠中の 遮断薬に関して、プロプラノロール、アテノロールは妊娠第 1 期(第 1

週～12週)の使用はBまたはC分類だが、妊娠第2～3期(第13週以降)の使用はD分類となる。また、遮断薬では、アテノロール、プロプラノロールにおいて子宮内胎児発育不全や胎盤重量の低下、胎児低血糖の報告があり、メトプロロールに関しては産後の母乳濃縮があるため、内服中の授乳を避けることが望ましいとの記載がされている。妊娠中もプロプラノロールを継続していた本症例では出生体重は正常であった。ICDショック作動の影響についての報告もいくつかある。ショック後の流産報告例のICD作動時期は妊娠4週,10週,20週と器官形成期以外にも見られ、妊娠週数様々であった。また、妊娠28週での除細動後に胎児徐脈を誘発し、帝王切開の原因になったという報告もある。その他の影響因子として、QT延長症候群における出産の際に使用する麻酔薬に関しても、QT延長作用を有することや、TdP発生の報告があり選択には注意が必要である。

今回は、遮断薬の使用継続下で、ICDショック作動もあったものの、胎児奇形、低出生体重等の合併症なく出産に至った貴重なLQT症例を経験した。

E. 結論

ICD植込み後QT延長症候群の妊娠例において、妊娠中のショック作動や遮断薬使用継続中にもかかわらず、安全に妊娠出産が可能であった。ICDと遮断薬は、拳児希望のあるハイリスクQT延長症候群の女性においては考慮すべき治療選択肢である。

F. 研究発表

1. 論文発表
現在執筆中

2. 学会発表

Kimiko Nagara, Ryuta Henmi, Morio Shoda, Koichiro Ejima, Atsushi Suzuki, Daigo Yagishita, Yuji Iwanami, Tsuyoshi Shiga, Nobuhisa Hagiwara. Pregnancy in high risk Long QT syndrome with an implantable cardioverter defibrillator. 第80回日本循環器学会学術集会、仙台、2016年03月18～20日

長柄希実子、鈴木敦、鈴木豪、志賀剛、萩原誠久. 妊娠中に心室細動を認め、遮断薬内服下で帝王切開による胎児娩出に至った植込み型除細動器植込み後のQT延長症候群の一例. 第37回日本臨床薬理学会学術総会、米子、2016

年12月1～3日

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

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

胎児・新生児期から乳児期に診断される先天性QT延長症候群の臨床像と遺伝子変異
乳児突然死症候群例から検出されるQT延長関連遺伝子との比較

研究分担者 堀米 仁志 筑波大学医学医療系小児科 教授
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

研究要旨

【背景と目的】近年、乳児突然死症候群(sudden infant death syndrome, SIDS)の病因・病態の一つとして先天性QT延長症候群(congenital long QT syndrome, LQTS)の関与が注目されている。SIDSで死亡した乳児の遺伝子検査(molecular autopsy)でLQTS関連遺伝子変異が検出されることはそれを裏付けている。特にその過半数が安静時心イベントの多いLQTS3型(LQT3)のSCN5A遺伝子の変異であることは、SIDSが睡眠中に起きることと合致して興味深い。一方、胎児・新生児期～乳児期に発症するLQTS(早期発症LQTS)で多い遺伝子型はLQT2とLQT3であることが知られている。そこで、我々が行った早期発症LQTSの全国調査と文献上報告されている同症例を集計し、その臨床的特徴を明らかにするとともに、それらの遺伝子変異を、SIDS症例から検出されたLQTS関連遺伝子変異と比較検討した。【対象と方法】胎児・新生児期、乳児期早期に診断されたLQTS 120例(全国調査例82例、文献報告例38例)から抽出されたLQT2 35例、LQT3 39例を対象として臨床像、心電図所見を検討した。また、それらから検出されたKCNH2, SCN5A遺伝子の変異を、SIDS症例にみられた同変異と比較検討した。【結果】早期発症LQTSの臨床的特徴：発症時期は胎児期から新生児期早期にピークがあった。QTc時間は著明に延長し、平均でLQT2が585ms、LQT3では616ms、最大値は800msを超えていた。LQT2、LQT3ともに約70%の症例が(機能的)房室ブロックと心室頻拍を伴っていた。

家族歴陽性例は全体の半数以下で、診断の契機にならないことが多かった。遺伝子変異について：早期発症LQT2のKCNH2遺伝子変異はほとんどすべてがpore regionに集積し、SIDSにみられる同変異はその他の部位にあったため、両者の間にオーバーラップはなかった。LQT3のSCN5A遺伝子変異については両者の間にオーバーラップがみられたが、その数は少なかった。KCNH2-T613MやSCN5A-R1623Qは多くの早期発症LQTSにみられ、hot spotと考えられたが、SIDS症例にはほとんどみられなかった。【結論】早期発症LQTSにみられる遺伝子変異とSIDS症例から検出されるLQTS関連遺伝子変異のオーバーラップは少なく、SIDSの発症には環境因子をはじめとする他因子の関与が示唆された。

A. 研究目的

本邦における乳児死亡率(出生1,000に対する年間の乳児死亡数)は戦後、医学の進歩と衛

生環境の改善によって2.1まで低下した。この値は世界最低レベルである。乳児死因別にみると、1位が先天奇形・変形及び染色体異常、2

位が周産期に特異的な呼吸障害等、3位が乳児突然死症候群 (sudden infant death syndrome, SIDS)、4位が不慮の事故である。本邦では1997年から、うつ伏せ寝や喫煙をやめ、できるだけ母乳で育てることを主体としたSIDS予防キャンペーンが始まり、明らかな効果が認められたものの、SIDSは依然として乳児死因の第3位にランクされている。

厚生省によればSIDSは、「それまでの健康状態および既往歴からその死が予想できず、しかも死亡状況および剖検によってもその原因が不詳である乳幼児に突然の死をもたらした症候群」と定義されている。現在、SIDSの原因として様々な病因・病態が提唱されているが、近年注目されている一つが先天性QT延長症候群 (LQTS) に代表される遺伝性不整脈の関与である。LQTSは通常の剖検では診断できないが、SIDS死亡後の遺伝子検査 (molecular autopsy) によれば、10~15%からLQTS関連遺伝子が検出されている。特にLQTS 3型 (LQT3) の原因遺伝子である *SCN5A* 変異が報告例の過半数を占める。また、前方視的研究により、新生児期の心電図でQTc時間 0.44秒の方が<0.44秒の児よりもその後のSIDS発生率が著明に高いことも示されている。

一方、我々は胎児・新生児期~乳児期に発症する重症なLQTS (早期発症LQTS) の遺伝子型で多いのは、LQT2 (*KCNH2* 変異) とLQT3 (*SCN5A* 変異) であることを報告してきた。これらのなかには初発症状が心停止や突然死である症例も認められる。

本研究では胎児・新生児期~乳児期LQTS (早期発症LQTS) の臨床的特徴を明らかにし、それらの遺伝子変異がSIDS例から検出される遺伝子変異とどの程度オーバーラップするか検討することを目的とした。

B. 研究方法

対象: 胎児・新生児期、乳児期早期に診断された先天性QT延長症候群 (LQTS) は120例で、その内訳は日本小児循環器学会評議員が所属する本邦の施設を対象にした全国調査で登録されたものが82例、文献から集計したものの38例であった。そのなかから、遺伝子検査未施行例、施行されたが変異が同定されなかったものを除外し、残りの症例から遺伝子検査でLQT2 (*KCNH2* 変異同定例) またはLQT3 (*SCN5A* 変異同定例) を抽出した。

乳児突然死症候群 (SIDS) については、本邦では死亡後の遺伝子検査 (molecular autopsy) を系統的に行ったという報告が少ないため、文献上、LQTS関連遺伝子変異が検出されたと報告されているSIDS症例を対象とした。

方法

- 1) 胎児・新生児期、乳児期早期に診断された早期発症LQTSのうち症例数が多いとされるLQT2とLQT3について、臨床像と安静時心電図のQTc、(機能的)房室ブロックおよびTorsade de pointesの有無について検討した。
- 2) 早期発症LQT2、LQT3症例にみられた遺伝子変異と、SIDS症例のmolecular autopsyで検出された同変異を比較検討した。

(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。

LQTS症例の全国調査は、筑波大学医学医療系に事務局をおき、原則として日本小児循環器学会評議員が所属する全国の病院へアンケートを郵送する方式によって行った。調査は一次と二次に分けて行い、一次調査では、それぞれの施設において胎児・新生児期、乳児期に診断された先天性QT延長症候群 (LQTS) があるかどうかについてと、症例がある場合は二次調査に

協力してもらえるかどうかを尋ねる簡単な内容とした。二次調査は、該当症例があると回答し、かつ二次調査への協力を表明した施設の担当医師宛に、個々の症例内容の調査用紙を郵送して行った。

<臨床研究の対象となる個人の人権擁護>

二次調査用紙には患者の氏名は記入せず、調査協力施設名と当該施設内における番号、イニシャル、生年月、性別のみを記載し、個人を特定できる情報は含まないものとした。それぞれの施設基準に応じて必要な場合には、LQTS患者個人（または患者本人が未成年の場合はその親権者）に対して研究の目的と方法を文書で説明し、文書で同意を得たうえでを行い、記入済み調査用紙はすべて郵送扱いとし、すべて筑波大学医学医療系の研究分担者が保管した。また、すべての調査結果は本研究目的および学会・学術雑誌等の学術的な公表以外の目的には一切使用しないものとした。その際も、個人の特定につながる情報は一切発表しないものとする。

<臨床研究によって生ずる個人への不利益及び危険性に対する配慮>

本調査への協力は対象となる病院施設、患者個人の任意であり、本調査への協力を拒否しても何ら不利益を受けないことを保証した。また、調査研究の途中、いつでも本研究への協力を撤回できることを保証した。これらの保証事項は同意書にも記載した。

C. 研究結果

1) 本邦における全国調査および文献から集計された早期発症 LQTS は LQT2 35 例、LQT3 39 例であった。それらの診断時期は胎児期から新生児期（特に日齢 0~2）が多かった。診断の契機は房室ブロック、間欠的頻拍（心室頻拍、torsade de pointes）を含めた複雑な胎児不整脈、徐脈が多く、他に失神、けいれん、チアノーゼ発作などであったが、胎児水腫（心不全）

や、初発症状が救命された心停止、突然死の症例もあった。

遺伝子型	n	【診断時期】 胎児期 新生児期 それ以降	LQTS、突然死 の家族歴あり (%)
LQT2	35	10 例 24 例 1 例	50%
LQT3	39	17 例 17 例 5 例	30%

ECG 所見

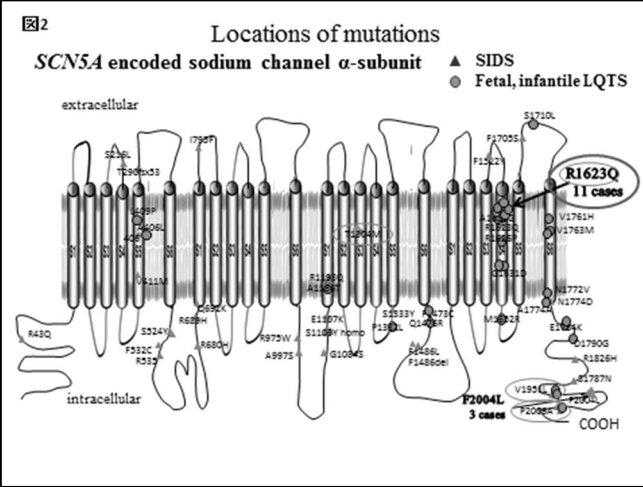
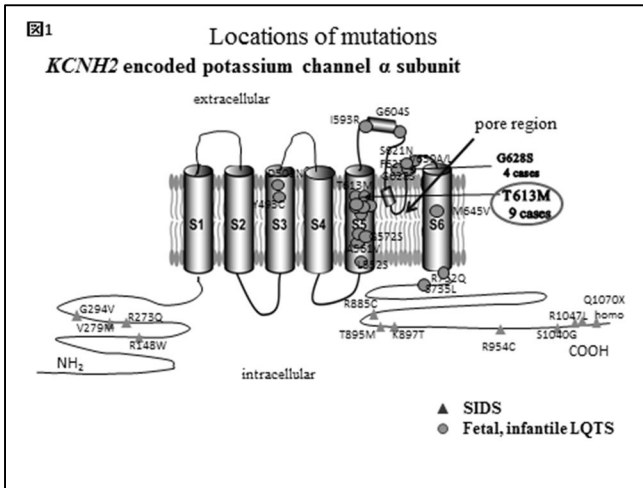
遺伝子型	n	QTc (ms)	房室 ブロック	TdP
LQT2	35	585±81 (480-840)	26/35 例 (74%)	24/35 例 (68.5%)
LQT3	39	616±100 (446-860)	28/39 (72%)	26/39 (67%)

2) 早期発症 LQT2、LQT3 症例にみられた *SCN5A* 遺伝子、*KCNH2* 遺伝子の変異と、SIDS 症例の molecular autopsy で検出された同遺伝子変異の報告例を図 1、2 に示した。

LQT2 の *KCNH2* 変異：早期発症 LQT2 にみられた変異はほとんどが pore region に集中していたのに対して、SIDS 症例で検出されているのは N 末端、C 末端にあり、両者の間にオーバーラップはなかった。早期発症 LQT2 で多く見られた変異は、T613M (9 例)、G628S (4 例) であった。

LQT3 の *SCN5A* 変異：早期発症 LQT3、SIDS とともに、変異はチャネル蛋白全体に分布していた。両者でオーバーラップが見られた変異は T1304M, R1623Q, V1951L, P2006A の 4 つであった。早期発症 LQT3 で多く見られた変

異は R1623Q (11 例) F2004L (3 例) で、特に前者は多くの症例が集中していた。



D. 考察

胎児・新生児期から乳児期に発症する LQTS は LQT2 と LQT3 が多いことが知られているが、今回の研究により、以下の特徴があることがわかった。発症時期は胎児期から新生児期早期にピークがあること、QTc 時間は著明に延長し、平均で LQT2 が 585ms、LQT3 では >600ms、最大値は 800ms を超えること、LQT2、LQT3 ともに約 70% の症例が (機能的) 房室ブロックと心室頻拍を伴い、重症に経過すること、家族歴陽性例は全体の半数以下で、診断の契機にならないことが多いことである。従って、早期から積極的な治療介入が必要

な特別な一群として捉える必要がある。実際に心停止、突然死や胎児水腫 (心不全) が初発症状となっている症例も少なくなかった。

遺伝子変異に関しては LQT2 の *KCNH2* 変異部位はほとんど例外なく pore region に集中していることが判明した。そのなかでも T613M、G628S (特に前者) は hot spot と考えられた。一方、LQT3 の *SCN5A* 変異部位は N 末端から C 末端まで膜貫通部位も含めて広く分布していた。そのなかで R1623Q 変異を持つ症例は多く、認識すべき重要な hot spot と考えられた。この変異は過去に機能解析が行われていて、Na チャネルが再開口が早く、持続時間の長い gain-of-function を示すことが知られている。

しかしながら、これらの遺伝子変異を SIDS に見られる変異部位と比べてみると、*KCNH2* 変異では両者の間にまったくオーバーラップはなく、*SCN5A* 変異もわずか 4 か所・4 例でオーバーラップがみられたのみであった。多くの早期発症 LQT3 が集中した R1623Q 変異も、SIDS では報告は 1 例のみであった。この理由として以下のことが考えられる。1) 早期発症 LQT は出生後早期に不整脈で診断されている一群であるのに対して、SIDS のピークは生後 2~4 か月にあるため、違った群をみている可能性があること、2) LQTS の遺伝子変異を持っているというだけでは SIDS の発症には至らない症例が多いこと、3) SIDS の molecular autopsy で報告されている遺伝子変異の数がまだ少ないこと、などである。実際、SIDS の発症には Vulnerable infant (Genetic predisposition)、Critical developmental period、Extrinsic risk factors の 3 つのリスク因子が重なる必要があるという “Triple Risk Hypothesis” という概念がある。低酸素血症 (伏臥位での睡眠、親の喫煙、呼吸中枢の未熟性などが関与) アシドーシス、高体温などの extrinsic risk factors が心筋イオ

ンチャネルの発現や機能に影響し、不整脈出現、SIDSへと至るという考え方で、LQTSと早期発症LQTSの変異遺伝子が必ずしも一致しないという今回の結果に関係している可能性がある。

E . 結論

早期発症LQT2のKCNH2遺伝子変異はほとんどすべてがpore regionに集積し、SIDSにみられる同変異はその他の部位にあるため、両者の間にオーバーラップはなかった。LQT3のSCN5A遺伝子変異については両者の間にオーバーラップがみられたが、その数は少なかった。これらの結果は早期発症LQTSにみられる遺伝子変異単独ではSIDS発症を説明できず、環境など他因子の関与を示唆している。

F . 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yuasa S, Kuroda Y, Suzuki T, Watanabe Y, Ito S, Egashira T, Seki T, Hattori T, Ohno S, Kodaira M, Hashimoto H, Okata S, Tanaka A, Aizawa Y, Murata M, Aiba T, Makita N, Furukawa T, Shimizu W, Kodama I, Ogawa S, Kokubun N, **Horigome H**, Horie M, Kamiya K, Fukuda K. Flecainide ameliorates arrhythmogenicity through NCX flux in Andersen-Tawil syndrome-iPS cell-derived cardiomyocytes. *Biochemistry and Biophysics Reports*. In Press.
- 2) Masuda K, Ishizu T, Niwa K, Takechi F, Tateno S, **Horigome H**, Aonuma K. Increased risk of thromboembolic events in adult congenital heart disease patients with atrial tachyarrhythmias. *International Journal of Cardiology*. 2017; 234 69-75. Epub 2017 Feb 5.
- 3) Ishikawa T, Ohno S, Murakami T, Yoshida K, Mishima H, Fukuoka T, Kimoto H, Sakamoto R, Ohkusa T, Aiba T, Nogami A, Sumitomo N, Shimizu W, Yoshiura KI, **Horigome H**, Horie M, Makita N. Sick sinus syndrome with HCN4 mutations shows early onset and frequent association with atrial fibrillation and left ventricular noncompaction. *Heart Rhythm*. Epub 2017 Jan 17.
- 4) Sumitomo N, **Horigome H**, Miura M, Ono H, Ueda H, Takigiku K, Yoshimoto J, Ohashi N, Suzuki T, Sagawa K, Ushinohama H, Takahashi K, Miyazaki A, Sakaguchi H, Iwamoto M, Takamuro M, Tokunaga C, Nagano T; Heartful Investigators. Study design for control of HEART rate in inFANT and child tachyarrhythmia with heart failure Using Landiolol (HEARTFUL): A prospective, multicenter, uncontrolled clinical trial. *Journal of Cardiology*. Epub 2017 Jan 7.
- 5) Hirabayashi M, Yoshinaga M, Nomura Y, Ushinohama H, Sato S, Tauchi N, **Horigome H**, Takahashi H, Sumitomo N, Shiraishi H, Nagashima M. Environmental risk factors for sudden infant death syndrome in Japan. *European Journal of Pediatrics*. 2016; 175(12) 1921-1926. Epub 2016 Sep 23.
- 6) 高橋実穂、**堀米仁志**、加藤愛章、野崎良寛、林立申、中村昭宏、齋藤誠、濱田洋実、瓜田泰久、須磨崎亮．胎児心エコー所見をもとに早期娩出し救命できたハイリスク仙尾部奇形腫の胎児例．日本小児循環器学会雑誌2016; 32(4) 328-334
- 7) **Horigome H**. Dilated Cardiomyopathy in

Children With Isolated Congenital Complete Atrioventricular Block. Circulation Journal. 2016; 80(5):1110-1112. Epub 2016 Apr 6.

- 8) 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2016; 32(1) 19-25

2. 著書・総説

- 1) 住友直方、石川広己、泉田直己、市田落子、岩本眞理、笠巻祐二、久賀圭祐、土井庄三郎、中西敏雄、馬場礼三、檜垣高史、堀米仁志、三谷義英、武者春樹、吉永正夫、阿部勝己、鮎沢 衛、牛ノ濱大也、太田邦雄、加藤愛章、加藤太一、澤田博文、銚碓竜範、葎葉茂樹、新 博次、小川俊一、奥村 謙、筒井裕之、長嶋正實、丹羽公一郎、平山篤志、堀江 稔、日本循環器学会、日本小児循環器学会、一般社団法人日本循環器学会ガイドライン委員会．学校心臓検診のガイドライン．循環器病ガイドラインシリーズ2016年度版 2016; i-148
- 2) 加藤愛章、堀米仁志．これだけは知っておきたい！ 胎児心磁図．心電図 2016; 36(3) 212-215
- 3) 堀米仁志．【小児循環器治療の最前線-クスリとデバイス】薬剤の使いかたを知る 遮断薬の使いかた．小児科診療 2016; 79(7) 905-913
- 4) 高橋実穂、堀米仁志．【一歩進んだ胎児超音波検査-具体的な描出法/測定方法を教えます-】超音波ドブラ法 高心拍出性心不全をきたす胎児疾患の超音波による動静脈血流の評価．周産期医学 2016; 46(5) 637-645

3. 学会発表

- 1) 堀米仁志．日本循環器学会 委員会セッション（ガイドライン委員会）ガイドライン解説 3：2014 2015 年度活動ガイドライン作成班解説講演 学校心臓検診のガイドライン（日本循環器学会/日本小児循環器学会合同ガイドライン）「右左短絡性心疾患の管理」．第 81 回日本循環器学会学術集会、金沢、2017 年 3 月 18 日
- 2) 堀米仁志．シンポジウム 9（A）心臓突然死の遺伝的背景「Genetic Background of Congenital Long QT Syndrome Diagnosed in Infancy and Comparison of Their Gene Mutations with Those in SIDS」．第 81 回日本循環器学会学術集会、金沢、2017 年 3 月 18 日
- 3) 村上 卓、堀米仁志、塩野淳子、林立申、竹内秀輔、藤木 豊．心室中隔欠損を介した特殊な circular shunt が示唆された Ebstein 奇形の胎児診断例．第 23 回日本胎児心臓病学会学術集会、東京、2017 年 3 月 3 日
- 4) 大内香里、加藤愛章、野崎良寛、石川伸行、林立申、高橋実穂、堀米仁志．Treprostinil 持続皮下注療法を導入した特発性肺動脈性肺高血圧の男児例．第 23 回日本小児肺循環研究会、東京、2017 年 2 月 4 日
- 5) 山田 優、石津智子、野崎良寛、加藤愛章、高橋実穂、堀米仁志、野間美緒、松原宗明、平松裕司、青沼和隆．Fontan 術後の無脾症、右室型単心室不全に対する心臓再同期療法導入の検討．第 19 回日本成人先天性心疾患学会総会・学術集会、三重、2017.1.14
- 6) Horigome H. Utility of magnetocardiography for the diagnosis of fetal arrhythmias. 4th international Bangkok fetal echocardiography

- symposium, Bangkok, 2017/1/10
- 7) **Horigome H.** Diagnosis and treatment of fetal and neonatal long QT syndrome. 4th international Bangkok fetal echocardiography symposium, Bangkok, 2017/1/10
- 8) **Horigome H.** Diagnosis and treatment of fetal brady- and tachyarrhythmias. 4th international Bangkok fetal echocardiography symposium, Bangkok, 2017/1/10
- 9) Kuroda Y, Yuasa S, Watanabe Y, Ito S, Egashira T, Seki T, Aizawa Y, Hattori T, Okata S, Tanaka A, **Horigome H.** Kokubun N, Horie M, Kamiya K, Fukuda K. Flecainide suppresses an arrhythmogenic substrate in Andersen-Tawil syndrome-induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. ESC CONGRESS 2016, Rome, 2016/8/29
- 10) Yoshinaga M, Ogata H, Aoki M, Ito Y, Hamajima T, Miyazaki A, Tokuda M, Lin L, **Horigome H.** Takahashi H, Nagashima M. Efficacy of walking as a lifestyle modification approach for childhood obesity. A randomized controlled trial. ESC CONGRESS 2016, Rome, 2016/8/28
- 11) Yoshinaga M, Ushinohama H, Nagashima M, Sato S, Hata T, **Horigome H.** Tauchi N, Nishihara E, Ichida F, Ohno S, Sumitomo N, Iwamoto M. Electrocardiographic (ECG) screening of 1-month-old infants for identifying prolonged QT intervals to prevent sudden infant death. ESC CONGRESS 2016, Rome, 2016/8/27
- 12) **Horigome H.** Clinical characteristics and genetic background of congenital Long-QT syndrome diagnosed pre- and postnatally. 2nd Munich Symposium on Fetal Cardiology, Munich, 2016/7/23
- 13) 三好剛一、前野泰樹、左合治彦、稲村昇、川滝元良、**堀米仁志**、与田仁志、竹田津未生、生水真紀夫、萩原聡子、尾本暁子、白石 公、上田恵子、桂木真司、池田智明、胎児不整脈治療班．胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤的抗不整脈薬投与に関する臨床試験 副作用報告（第2報）．第52回日本周産期・新生児医学会学術集会、富山、2016年7月16日
- 14) 吉永正夫、**堀米仁志**、住友直方、長嶋正實、牛ノ濱大也、田内宣生、岩本眞理、泉田直己、阿部勝己、緒方裕光、高橋秀人．新しい「小児心電図の基準値」を用いた小児期肥大型心筋症の心電図抽出基準に関する検討．第52回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2016年7月8日
- 15) 村上 卓、塩野淳子、石川伸行、阿部正一、野間美緒、坂 有希子、**堀米仁志**．動脈管、主要体肺側副動脈の両者を伴わない肺動脈閉鎖兼心室中隔欠損症、22q.11.2 欠失の2例．第52回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2016年7月8日
- 16) **堀米仁志**．『学校心臓検診のガイドライン』の解説：先天性心疾患の管理基準．第52回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2016年7月7日
- 17) 塩野淳子、石川伸行、村上 卓、坂 有希子、野間美緒、阿部正一、**堀米仁志**．フォンタン手術適応疾患患者における心臓以外の手術．第52回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2016年7月7日
- 18) 高橋実穂、加藤愛章、野崎良寛、林立申、中村昭宏、**堀米仁志**．ハイリスク新生児における臍帯静脈アプローチによるバルーン心房中隔裂開術（BAS）および static BAS．第52回日本小児循環器学会総会・

- 学術集会、東京、2016年7月7日
- 19) 石踊 巧、長谷川 誠、原 モナミ、鬼澤裕太郎、齊藤久子、今井博則、加藤愛章、**堀米仁志** . 気道感染症後に遷延する低酸素血症を契機に診断された左上大静脈遺残左房開口の1歳女児 . 第52回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2016年7月7日
- 20) 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、新居正基、生水真紀夫、賀藤 均、白石 公、坂口平馬、上田恵子、桂木真司、池田智明 . 胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤的抗不整脈薬投与に関する臨床試験 - 副作用報告 (第2報) - . 第52回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2016年7月7日
- 21) 松原宗明、石井知子、加藤愛章、高橋実穂、**堀米仁志**、阿部正一、平松祐司 . 小児開心術後の難治性感染症をいかに早期鎮静化すべきか? 第52回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2016年7月6日
- 22) 住友直方、**堀米仁志**、三浦 大、小野博、鈴木嗣敏、佐川浩一、牛ノ濱大也 . 小児の頻脈性不整脈を対象としたランジオロールの前向き多施設共同治験 (HEARTFUL study); 小児の臨床試験立案の経験から . 第52回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2016年7月6日
- 23) 加藤愛章、稲葉 武、林 立申、野崎良寛、高橋実穂、中村昭宏、**堀米仁志** . 心磁図を用いた不整脈診断 - 胎児から成人まで - . 第52回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2016年7月6日
- 24) 吉永正夫、牛ノ濱大也、長嶋正實、佐藤誠一、畑 忠善、**堀米仁志**、田内宣生、西原栄起、市田路子、大野聖子 . 1か月健診時の心電図記録による乳児突然死予防に関する研究 . 第52回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2016年7月6日
- 25) 指宿知子、松原宗明、阿部正一、加藤愛章、高橋実穂、**堀米仁志**、平松祐司 . Jatene 術後中期から遠隔期までの心エコー所見から見た大動脈弁閉鎖不全発生要因 . 第52回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2016年7月6日
- 26) 野間美緒、坂 有希子、阿部正一、石川伸行、村上 卓、塩野淳子、松原宗明、平松祐司、**堀米仁志** . ファロー四徴症における右室流出路前面の形態について - 右室造影側面像からの検討 . 第52回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2016年7月6日
- 27) 野崎良寛、加藤愛章、城戸崇裕、林 立申、中村昭宏、榎本有希、高橋実穂、松原宗明、平松祐司、**堀米仁志** . 超音波横隔膜麻痺診断における膜筋厚変化率の有用性 . 第52回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2016年7月6日
- 28) 林 立申、加藤愛章、原 英輝、野崎良寛、中村昭宏、高橋実穂、**堀米仁志** . 内臓錯位症候群における不整脈の検討 . 第52回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2016年7月6日
- 29) 塩野淳子、石川伸行、村上 卓、河野達夫、**堀米仁志** . 川崎病で頸部CTを施行した症例 ~ 後咽頭浮腫の所見を中心に ~ . 第35回関東川崎病研究会、東京、2016年6月11日
- 30) 林 立申、**堀米仁志**、加藤愛章、稲葉武、野崎良寛、高橋実穂、川上 康、青沼和隆 . 心磁図の臨床応用 ~ 胎児から成人まで ~ . 第31回日本生体磁気学会大会、金沢、2016年6月10日
- 31) 芹澤陽菜、林 立申、山田晶子、嶽下洋平、佐藤琢郎、野崎良寛、加藤愛章、高橋

実穂、堀米仁志、須磨崎 亮．無症候性川崎病性冠動脈瘤内血栓に対して経静脈的血栓溶解療法が有効であった1 幼児例．第119 回日本小児科学会学術集会、札幌、2016 年 5 月 15 日

32) 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 第119 回日本小児科学会学術集会、札幌、2016 年 5 月 14 日

33) 塙 淳美、石川伸行、村上 卓、塩野淳子、堀米仁志．総肺静脈還流異常症を合併した心室中隔欠損を伴わない肺動脈閉鎖症の一例．第 119 回日本小児科学会学術集会、札幌、2016 年 5 月 13 日

34) 吉永正夫、青木真智子、宮崎あゆみ、堀米仁志、伊藤善也、徳田正邦、厚生労働省科学研究費研究班．小学生のための肥満予防プロジェクト．第 119 回日本小児科学会学術集会、札幌、2016 年 5 月 13 日

35) Nozaki Y, Kato Y, Lin L, Takahashi-Igari M, Horigome H. Combination Therapy of Flecainide and Nadolol in Andersen Tawil Syndrome Type 1. Heart Rhythm 2016, San Francisco, 2016/5/4

G . 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

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

研究分担者 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。そのうちSCN5A-E1784K変異を伴うQT延長症候群とブルガダ症候群を合併した表現型を有する患者から、疾患特異的iPS細胞を作成し、不整脈が成人に発生する病態の解明を行った。

（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延長症候群とブルガダ症候群を合併した表現型を有する患者からiPS細胞を作製した。電気生理学的な検討から疾患特異的iPS細胞はLQTの表現型を再現できたが、ブルガダ症候群の表現型は再現されなかった。NaチャンネルのβサブユニットであるSCN3Bは胎児心臓および患者由来iPS細胞で発現が亢進していた。このSCN3Bの発現は減

弱した変異Na電流を増加させた。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。これによりブルガダ症候群の成人発症のメカニズムが説明された。

D．考察

ブルガダ症候群が働き盛りの男性に多く発症するメカニズムは不明であった。本研究によりSCN3Bの発現形式が背景に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。疾患特異的iPS細胞による解析手段は、遺伝性不整脈疾患の未解明であった発症時期の病態解明において有用な手段であることが示された。

F．研究発表

1. 論文発表

1. Okata S, Yuasa S, Suzuki T, Ito S, Makita N, Yoshida T, Li M, Kurokawa J, Seki T, Egashira T, Aizawa Y, Kodaira M, Motoda C, Yozu G, Shimojima M, Hayashiji N, Hashimoto H, Kuroda Y, Tanaka A, Murata M, Aiba T, Shimizu W, Horie M, Kamiya K, Furukawa T, Fukuda K. Embryonic type Na⁺ channel β-subunit, SCN3B masks the disease phenotype of Brugada syndrome. Sci Rep. 2016 Sep 28;6:34198.
2. Kimura M, Fujisawa T, Aizawa Y, Matsuhashi N, Ito S, Nakajima K,

Kashimura S, Kunitomi A, Katsumata Y, Nishiyama T, Kimura T, Nishiyama N, Yuasa S, Takatsuki S, Kosaki K, Fukuda K. An RyR2 mutation found in a family with a short-coupled variant of torsade de pointes. Int J Cardiol. 2017 Jan 15;227:367-369.

3. Kimura M, Kohno T, Aizawa Y, Inohara T, Shiraishi Y, Katsumata Y, Egashira T, Fukushima H, Kosaki K, Fukuda K. A Novel SCN5A Mutation Found in a Familial Case of Long QT Syndrome Complicated by Severe Left Ventricular Dysfunction. Can J Cardiol. 2016, 印刷中

2. 学会発表

1. 藤澤大志、相澤義泰、木村舞、中嶋一晶、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、福本耕太郎、谷本陽子、湯浅慎介、河野隆志、佐野元昭、高月誠司、福田恵一 . 心臓リアノジン受容体遺伝子変異を認めた short-coupled variant of torsade de pointes の一家系 . 第 240 回 日本循環器学会関東甲信越地方会 . 平成 28 年 6 月 4 日 (土) ステーションコンファレンス東京 東京都千代田区 (YIA セッション)

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。

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 吉永 正夫 国立病院機構鹿児島医療センター 小児科

研究要旨

【目的】QT 延長症候群 (LQTS) 乳児および健常乳児における睡眠中と覚醒中の QT 時間および心拍変動による自律神経機能を検討すること。

【方法】対象は治療開始前の LQTS 乳児 (平均月齢; 2.8±1.7 か月) 12 名、月齢をマッチさせた健常乳児 18 名 (平均月齢; 2.7±1.0 か月)、乳児期後半 (6~11 か月) の健常乳児 8 名 (平均月齢; 9.6±1.6 か月) とした。夜間睡眠中、昼間睡眠中、昼間覚醒中のそれぞれ 1 時間の最低心拍数、平均心拍数、最大心拍数時の心電図から連続 3 心拍の QT/RR 間隔を測定した。Bazett 補正值 (QTcB 値) を用いた。心拍変動 (Heart rate variability, HRV) は Power spectral 解析を行い low-frequency (LF: 0.04-0.15Hz) および high-frequency (HF: 0.15-0.40Hz) components を得た。自然対数変換を行い、Ln(HF)を副交感神経活動指標、{Ln(LF)/Ln(HF)}比を交感神経/副交感神経バランスの指標とした。遺伝学的解析には Next generation sequencer を用いた。

【結果】LQTS 乳児では、夜間睡眠中 QTcB 値は昼間睡眠中 QTcB 値より有意に延長し (P=0.007)、昼間睡眠中 QTcB 値は昼間覚醒中 QTcB 値より有意に延長していた (P<0.02)。健常乳児は乳児期前半でも夜間睡眠中と昼間睡眠中の QTcB 値の有意差が消失し、乳児期後半では昼間睡眠中と覚醒中の有意差が消失した。LQTS 乳児は入眠期初期と覚醒前後に副交感神経機能の低下と sympathovagal imbalance の状態を認めた。

【結論】LQTS 乳児は乳児期前半の夜間睡眠中は LQTS 関連症状発生の high risk 状態にあると考えられる。早期診断と早期介入が重要と考えられる。

A . 研究目的

乳児突然死症候群 (SIDS) の発生の peak は生後 2~3 か月時であり、死亡した乳児の多くが夜間睡眠中~早朝に found dead の状態で発見されている¹⁾。一方、SIDS victims の約 10%は QT 延長症候群 (LQTS) の責任遺伝子を持っていることが報告されている^{2,3)}。LQTS 患児において責任遺伝子が証明されるのは 60%程度であり⁴⁾、この頻度を勘案

すると SIDS victims の 17%は LQTS 患児であることが予測される。しかし、睡眠中、覚醒中の QT 時間の変化や、QT 時間に与える自律神経の影響に関しては成人例でも報告が少なく^{5,6)}、乳児・小児例では報告がない。

本研究では、LQTS 乳児および健常乳児における睡眠中と覚醒中の QT 時間および心拍変動による自律神経機能を検討した。

B . 研究方法

1. 対象

対象は 12 名の LQTS 乳児（平均月齢; 2.8 ± 1.7 か月, range; 1 ~ 5 か月）とした。治療開始前のデータを用いた。対象として 18 例の月齢をマッチさせた乳児期前半の健常乳児（平均月齢; 2.7 ± 1.0 か月, range; 1 ~ 5 か月）を用いた。乳児期前半と乳児期後半（6 ~ 11 か月）で QT 時間に差があるか検討するため、乳児期後半の健常乳児 8 名（平均月齢; 9.6 ± 1.6 か月, range; 7 ~ 11 か月）も対象とした。

2. QT 時間の測定

対象乳児の Holter 心電図検査 (SCM-8000, Fukuda Denshi, Tokyo, Japan) で得られた心電図を用いた。LQTS 乳児 12 例中 11 例は QTc 値 (Bazett 補正) が 0.50 以上になったため治療を開始したが、Holter 心電図データは治療開始前のものを用いた。

(1) 対象時間

夜間睡眠中、昼間睡眠中、昼間覚醒中のそれぞれ 1 時間とした。夜間は 23:00 から翌朝 6:00 までとした。昼間は 8:00 ~ 18:00 とした。夜間睡眠中は夜間で 1 時間当たりの総心拍数が最も少なく、心拍変化が少ない時間、昼間睡眠中は昼間で上述した時間とした。昼間覚醒中は昼間で 1 時間当たりの総心拍数が最も多い時間とした。

(2) QT 時間の測定

対象時間の最低心拍数、平均心拍数、最大心拍数時の心電図を print out し、連続 3 心拍の QT/RR 間隔を測定した。QT 時間の補正には Bazett 補正值 (QTcB 値) を用いた。

3. 心拍変動 Heart rate variability (HRV) の解析

心拍変動も上述した Holter 心電図機器を用いた。1024-point fast Fourier transform algorithm を用いて low-frequency (LF: 0.04-0.15Hz) および high-frequency (HF: 0.15-0.40Hz) components を得た。自然対数変換を行い、 $\ln(\text{HF})$ を副交感神経活動指標、 $\{\ln(\text{LF})/\ln(\text{HF})\}$ 比を交感神経/副交感神経バランスの指標とした。

4. 遺伝学的解析

HaloPlex HS custom kit および next generation sequencer を用いて行った。Target genes として LQTS, カテコラミン誘発多形性心室頻拍 (CPVT), Brugada 症候群を含む 52-54 種の遺伝子を検索した。

5. 統計学的解析

統計学的解析には Mann-Whitney test か Wilcoxon signed-ranks 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、両側で $P < 0.05$ 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. LQTS 乳児の遺伝学的検査

12 例のうち、8 例に LQTS 原因遺伝子 (KCNQ1 変異 3 名、KCNH2 変異 5 名) の変異を認め、残り 4 名には変異を認めなかった。

2. QTc 値

各時間において、最低心拍数、平均心拍数、最大心拍数での QTcB 値を求めたが、最大心拍数での QTcB 値が最も高値であったため、最大心拍数での QTcB 値で比較した。

LQTS 乳児の夜間睡眠中 QTcB 値は、乳児期前半および乳児期後半の健常児 QTcB 値より著明に延長していた ($P<0.001$) (図 1)。LQTS 乳児では、夜間睡眠中 QTcB 値は昼間睡眠中 QTcB 値より有意に延長し ($P=0.007$)、昼間睡眠中 QTcB 値は昼間覚醒中 QTcB 値より有意に延長していた ($P<0.02$)。乳児期前半の健常児では夜間と昼間の睡眠中での QTcB 値には有意差はなく、昼間睡眠中と昼間覚醒中の間に有意差を認めた。乳児期後半になると、健常児では夜間睡眠中・昼間睡眠中の間、昼間睡眠中・昼間覚醒中の間には有意差はなく、夜間睡眠中と昼間覚醒中の QTcB 値間に有意差を認めた。

3. HRV

自律神経活動の circadian rhythm を LQTS 乳児 (乳児期前半時期の検査のみ) と乳児期前半の健常児で比較してみると、LQTS 乳児は 1 日中 Ln(HF) power が低下しており、23:00 時台 (23:00-23:59)、1:00 時台から 3:00 時台、6:00 時台では健常乳児より有意に低値であった (図 2)。Ln(LF)/Ln(HF) 比においても、LQTS 乳児は 23:00 時台から 3:00 時台、6:00 時台に有意に高値を示していた。

D. 考察

LQTS 乳児は、昼間覚醒中より昼間睡眠中が、睡眠中においても昼間睡眠中より夜間睡眠中の QTcB 値が有意に延長していた。健常乳児では、乳児期前半においては昼間における睡眠中と覚醒中の QTcB 値は有意差を認めしたが、夜間と昼間の睡眠中の QTcB 値には有意差を認めなかった。健常児は乳児期後半になると、昼間覚醒中と夜間睡眠中の間にだけ有意差を認めた。LQTS 乳児の自律神経機能を見ると、入眠してからしばらくの時間および早朝において、副交感神経機能の低下と交

感神経機能の亢進が示唆された。

健常児においても、乳児期前半に昼間覚醒中より夜間睡眠中の QT 時間が有意に長く、何らかの因子の負荷が加わることによって QT 延長に由来する不整脈発生の危険因子になることが予想される。特に、LQTS 乳児においては、同じ睡眠中でも昼間より夜間の QTcB 値が有意に延長していた。長い QT 時間は LQTS 関連症状発生の risk factor である⁷⁾。LQTS 乳児も夜間睡眠中に LQTS 関連症状が起きやすいことが示唆された。今後、QT 時間に与える睡眠深度の関係も検討していく必要がある。

乳児期前半の自律神経機能においても、LQTS 乳児と健常乳児では著明な差を認めた。入眠期から入眠初期と思われる 23:00 時 ~ 3:00 時および覚醒前後と考えられる 6:00 時台において、Ln(HF)の有意な低下、すなわち副交感神経機能の有意な低下と、Ln(LF)/Ln(HF)の有意な高値、すなわち有意な sympathovagal imbalance が認められた。自律神経機能異常が不整脈発生と関連することはよく知られている⁸⁾。今後、自律神経機能障害が QT 延長に直接関与するか検討を進めていく必要がある。

E. 結論

LQTS 乳児は乳児期前半の夜間睡眠中は LQTS 関連症状発生の high risk 状態にあると考えられる。早期診断と早期介入が重要と考えられる。

注：本内容は英文論文として発表予定である。Priority は発表予定の英文論文にある。

文献

1. Fleming PJ, Blair PS, Pease A. Sudden unexpected death in infancy: aetiology,

- pathophysiology, epidemiology and prevention in 2015. *Arch Dis Child*. 2015; 100: 984-988.
2. Arnestad M, Crotti L, Rognum TO, et al. Prevalence of long-QT syndrome gene variants in sudden infant death syndrome. *Circulation*. 2007; 115: 361-367.
 3. Otagiri T, Kijima K, Osawa M, et al. Cardiac ion channel gene mutations in sudden infant death syndrome. *Pediatr Res*. 2008; 64:482-487.
 4. Kapplinger JD, Tester DJ, Salisbury BA, et al. Spectrum and prevalence of mutations from the first 2,500 consecutive unrelated patients referred for the FAMILION long QT syndrome genetic test. *Heart Rhythm*. 2009; 6:1297-1303.
 5. Lanfranchi PA, Ackerman MJ, Kara T, et al. Gene-specific paradoxical QT responses during rapid eye movement sleep in women with congenital long QT syndrome. *Heart Rhythm*. 2010;7:1067-74.
 6. Porta A, Girardengo G, Bari V, et al. Autonomic control of heart rate and QT interval variability influences arrhythmic risk in long QT syndrome type 1. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:367-74.
 7. Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, et al. Risk stratification in the long-QT syndrome. *N Engl J Med*. 2003 May 8;348(19):1866-74.
 8. Shen MJ, Zipes DP. Role of the autonomic nervous system in modulating cardiac arrhythmias. *Circ Res*. 2014;114:1004-21

図の説明

図1 QT延長症候群 (LQTS) 乳児および健常乳児における QTc 値の差

LQTS 乳児、健常乳児の乳児期前半 (2-5 か月) と乳児期後半 (5-11 か月)

図2 Ln (HF) 成分の概日変動

図3 Ln (LF) / Ln (HF) 比の概日変動

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;37: 2490-7.
2. Hirabayashi M, Yoshinaga M, Nomura Y, Ushinohama U, Sato S, Tauchi T, Horigome H, Takahashi T, Sumitomo N, Shiraishi H, Nagashima M. Environmental risk factors for sudden infant death syndrome in Japan. **Eur J Pediatr**, 2016; 175(12):1921-6.

2. 学会発表

[国際学会]

1. Yoshinaga M, Ohno S, Ushinohama H, Sato S, Miyamoto T, Tauchi N, Horigome H, Sumitomo N, Kucho Y, Shiraishi H, Ichida F, Hata T, Nomura N, Horie H, Makita N, Nagashima M. ECG Screening of 1-Month-Old Infant May Prevent Out-of-Hospital Cardiac Arrest in Infancy. Scientific Session 2016 American Heart Association (AHA), New Orleans, 2016.11.13
2. Yoshinaga M. Analysis of Out-of-Hospital Cardiac Arrest in Infants, Children, and Adolescents in the Kyushu Area in Japan. Session 2016 American Heart Association (AHA), New Orleans, 2016.11.15
3. Yoshinaga M. ECG screening and Brugada syndrome. 7th Pediatric and Congenital Rhythm Congress (Pedirhythm), Thessaloniki, Greek, 2017.2.5.

[国内学会]

1. 吉永正夫、牛ノ濱 大也、長嶋 正實、佐藤誠一、畑 忠善、堀米 仁志、住友直方、白石裕比湖、野村裕一、田内 宣生、西原 栄起、市田 路子、大野聖子 . 1 か月健診時の

心電図記録による乳児突然死予防に関する研究．第 52 回日本小児循環器学会総会・学術集会，平成 28 年 7 月 6 日、東京

2. 吉永正夫、牛ノ濱大也、長嶋正實、佐藤誠一、畑 忠善、堀米仁志、田内宣生、西原栄起、市田路子、大野聖子、住友直方．
Electrocardiographic (ECG) screening of 1-month-old infants for identifying prolonged QT intervals to prevent sudden infant death. 第 63 回日本不整脈心電学会，平成 28 年 7 月 17 日、札幌
3. 吉永正夫、小児遺伝性不整脈について．第 1 回平成 28 年度スポーツ丁女性アスリート育成・支援プロジェクト戦略推進会議、平成 28 年 9 月 30 日、別府
4. 吉永正夫、牛ノ濱大也、長嶋正實、佐藤誠一、畑 忠善、堀米仁志、田内宣生、西原栄起、市田路子、大野聖子、住友直方、岩本眞理．1 か月健診時の心電図検診は乳児突然死を防げるか．第 121 回日本循環器学会九州地方会、平成 28 年 12 月 3 日、鹿児島
5. Yoshinaga M, Ushinohama H. Why do Victims of Sudden Infant Death Syndrome Die during Sleeping, Especially during Midnight Sleeping? 第 81 回日本循環器学会学術集会、平成 29 年 3 月 17 日、金沢
6. Yoshinaga M. Analysis of Out-of-Hospital Cardiac Arrest (OHCA) in Infants, Children, and Adolescents in the Kyushu Area in Japan. 第 81 回日本循環器学会学術集会、平成 29 年 3 月 19 日、金沢

G . 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

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

研究分担者 牧山 武 京都大学 助教

研究要旨：LMNA 関連心筋症の 45 家系 77 キャリアーにおいて retrospective な genotype-phenotype 解析を行い、truncation 変異は心臓表現型の早期発症に関わる因子であった。

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、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、以前より LMNA 関連心筋症の病態解明、予後指標の検討のため genotype-phenotype 解析を行っているが、今回多施設より集積した 45 家系 77 キャリアーの日本人最大規模のコホートにて解析を行った。

B．研究方法

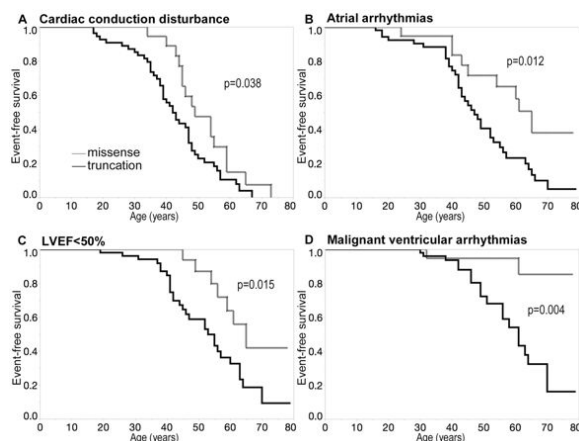
LMNA 変異の判明している発端者 45 例、家系内遺伝子異常キャリアーを含めた全 77 例において genotype-phenotype 解析を行った。

C．研究結果

全 77 キャリアーに関して、伝導障害、上室性不整脈、心機能低下、重症心室性不整脈に関して検討したところ、truncation mutation キャリアーは missense mutation キャリアーに比べ、それぞれの心表現型を早期発症するリスク因子であり（図）、発端者 45 例のみで解析しても同様の結果であっ

た。

図. 各心臓表現型に関して Missense vs. Truncation mutation 別の Kaplan-Meier curve



D．考察

今回、最大規模の日本人 LMNA 関連心筋症多施設コホートにおいて、genotype-phenotype の検討を行い、truncation mutation が心表現型の早期発症に関わるリスク因子であった。Study limitation として、家系により登録症例数が異なり、また、同じ遺伝子変異をもつ家系があることが考慮されるが、発端者のみの解析でも同じ傾向であり、本結果は必ずしも家系の登録症例数に強く影響されていない妥当なものであると考

えらた。

E . 結論

LMNA 関連心筋症患者において、truncation mutation は、心表現型を早期に発症するリスク因子であり、truncation mutation キャリアーにはより注意深い診療が必要と考えられた。

F . 研究発表

1. 論文発表

1. Yamamoto Y, Makiyama T*, Harita T, Sasaki K, Wuriyanghai Y, Hayano M, Nishiuchi S, Kohjitani H, Hirose S, Chen J, Yokoi F, Ishikawa T, Ohno S, Chonabayashi K, Motomura H, Yoshida Y, Horie M, Makita N, Kimura T: Allele-specific Ablation Rescues Electrophysiological Abnormalities in a Human iPS Cell Model of Long-QT Syndrome with a CALM2 Mutation. *Hum Mol Genet.* 2017 Mar 1. doi: 10.1093/hmg/ddx073. PMID: 28335032 * Corresponding author
2. Sasaki K, Makiyama T*, Yoshida Y, Wuriyanghai Y, Kamakura T, Nishiuchi S, Hayano M, Harita T, Yamamoto Y, Kohjitani H, Hirose S, Chen J, Itoh H, Kawamura M, Ohno S, Takeuchi A, Matsuoka S, Miura M, Sumitomo N, Horie M, Yamanaka S, Kimura T: Patient-specific Human Induced Pluripotent Stem Cell Model Assessed with Electrical Pacing Validates S107 as a Potential Therapeutic Agent for Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. *PLoS One.* 2016 Oct 20;11(10):e0164795. doi: 10.1371/journal.pone.0164795. PMID: 27764147 * Corresponding author
3. Turker I, Makiyama T, Vatta M, Itoh H, Ueyama T, Shimizu A, Ai T, Horie M. A Novel SCN5A Mutation Associated with Drug Induced Brugada Type ECG. *PLoS One.* 2016 Aug 25;11(8):e0161872. doi: 10.1371/journal.pone.0161872. PMID: 27560382
4. 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.* 2016 May 7;37(18):1456-64. doi: 10.1093/eurheartj/ehv695.

PMID: 26715165

5. 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.* 2016 Oct;68(4):346-51. doi: 10.1016/j.jjcc.2015.10.013. PMID: 26620845

2. 学会発表

国内

1. 山本雄大, Allele-specific Disruption Rescues Electrophysiological Abnormalities in Human iPS Cell Model of Long-QT Syndrome with a CALM2 Mutation, 第81回日本循環器学会学術集会, 2017.3.17-19(3.17), 金沢, oral (E), featured research session
2. 西内英, Gene-based Risk Stratification for Cardiac Disorders in LMNA Mutation Carriers, 2017.3.17-19(3.18), 金沢, oral (E), featured research session
3. 張田健志, The Phenotype in Cardiomyocytes Derived from Induced Pluripotent Stem Cells of Long QT Syndrome type 8 Patients without Extracardiac Phenotypes, 日本循環器学会学術集会, 2016.3.18-20(3.18), 仙台, poster (E)
4. 西内英, Abnormal Expressions of Cardiac Ion Channels-associated Genes in Lamin A/C-related Cardiomyopathy-specific Induced Pluripotent Stem Cell-derived Cardiomyocytes, 2016.3.18-20(3.18), 仙台, poster (E)
5. 早野護, Electrophysiological Features of Patient-specific Human-induced Pluripotent Stem Cell-derived Cardiomyocytes Carrying the SCN5A-D1275N Mutation, 日本循環器学会学術集会, 2016.3.18-20(3.18), 仙台, poster (J)

6. 早野 護, Electrophysiological Features of Patient-Specific Human-induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiomyocytes Carrying the *SCN5A*-D1275N Mutation, 第 63 回日本不整脈心電学会学術大会 2016.7.14-17(7.15), 札幌, oral (E)
7. 張田健志, *I-cis* diltiazem rescues impaired calcium channel inactivation in a patient-specific stem cell model of long-QT syndrome with a *CACNA1C* mutation, 第 63 回日本不整脈心電学会学術大会 2016.7.14-17(7.16), 札幌, oral (E)
8. 山本雄大, Modeling the long-QT syndrome associated with a calmodulin mutation using human induced pluripotent stem cells, 第 63 回日本不整脈心電学会学術大会 2016.7.14-17(7.16), 札幌, oral (E)
9. 糺谷泰彦, Patient-Specific Induced Pluripotent Stem-Cell Models a missense mutation in the *KCNH2* gene, 第 63 回日本不整脈心電学会学術大会 2016.7.14-17(7.16), 札幌, oral (E)
国際学会
10. 張田健志, *I-cis* diltiazem rescues impaired calcium channel inactivation in a patient-specific stem cell model of long-QT syndrome with a *CACNA1C* mutation, European Society of Cardiology Congress 2016 (ESC Congress 2016), 2016.8.26-30(8.29), Roma, Italy, poster
11. 山本雄大, Allele-specific Disruption Rescues Electrophysiological Abnormalities in Human iPS Cell Model of Long-QT Syndrome with a *CALM2* Mutation, American Heart Association (AHA) Scientific Sessions 2016, 2016.11.12-16(11.14), New Orleans, USA, oral, Kenneth D. Bloch

Memorial Lecture, Basic Cardiovascular Science Best Abstract Award

12. Yimin Wuriyanghai, Generation of *LMNA* knockout human induced pluripotent stem cell lines using the CRISPR/Cas9 nickase system, 2016 9th Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRs 2016), 2016.10.11-14(10.12), Seoul, Korea, poster

(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

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 医歯学総合研究科 客員研究員

研究要旨：心臓ナトリウムチャンネル遺伝子 SCN5A のプロモーター領域の変異が、心房細動、洞不全症候群、房室ブロック、Brugada 症候群と特発性心室細動の原因となることを解明した。

A．研究目的

心臓ナトリウムチャンネル遺伝子 SCN5A のプロモーター領域の変異による特発性心室細動や伝導障害といった様々な不整脈症候群発症への関与について明らかにすること。

B．研究方法

不整脈に罹患した 1,298 例（心房細動 444 例、洞不全症候群 49 例、房室ブロック 133 例、Brugada 症候群 583 例、特発性心室細動 89 例）において SCN5A プロモーター領域の遺伝子検査を行い、変異の機能異常を検討した。同定した変異と転写因子との関係をクロマチン免疫沈降シーケンスを用いて解析した。

（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

29 症例（心房細動 6 例、洞不全症候群 1 例、房室ブロック 3 例、Brugada 症候群 14 例、特発性心室細動 5 例）において SCN5A プロモーター領域の変異を同定した。変異の頻度は不

整脈患者において健常者よりも高かった。クロマチン免疫沈降シーケンス解析では、大部分の変異は転写因子の結合部位に存在していた。

D．考察

SCN5A の蛋白翻訳領域の変異は、ナトリウム電流の異常を来たして様々な不整脈を来す。今回の検討にて、SCN5A プロモーター領域の変異が転写因子との結合に異常を生じさせることによりナトリウムチャンネルの発現を変化させて、不整脈の発症に関与していることが示唆された。

E．結論

SCN5A プロモーター領域の変異は様々な不整脈の原因となる。

F．研究発表

1. 論文発表

1. Yagihara N, Watanabe H, Barnett P, Dubos cq-Bidot L, Thomas AC, Yang P, Ohno S, Hasegawa K, Kuwano R, Chatel S, Redon R, Schott JJ, Probst V, Koopmann TT, Bezzina CR, Wilde AA, Nakano Y, Aiba T, Miyamoto Y, Kamakura S, Darbar D, Donahue BS, Shigemizu D, Tanaka T, Tsunoda T, Suda M, Sato A, Minamino T, Endo N, Shimizu W, Horie M, Roden DM and Makita N. Variants in the SCN5A Promoter Associated With Various Arrhythmia Phenotypes. Journal of the American Heart Association. 2016;5.

2. Watanabe H and Minamino T. Rare Variants in ANK2 Associated With Various Inherited Arrhythmia Syndromes. Circ J. 2016.

3. Watanabe H and Minamino T. Genetics of Brugada syndrome. Journal of human genetics. 2016;61:57-60.

4. Sonoda K, Watanabe H, Hisamatsu T, Ashihara T, Ohno S, Hayashi H, Horie M and Minamino T. High Frequency of Early Repolarization and Brugada-Type Electrocardiograms in Hypocalcemia. Annals of noninvasive electrocardiology : the official journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Inc. 2016;21:30-40.

5. Sonoda K, Ohno S, Otuki S, Kato K, Yagihara N, Watanabe H, Makiyama T, Minamino T and Horie M. Quantitative analysis of PKP2 and neighbouring genes in a patient with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy caused by heterozygous PKP2 deletion. European Heart Journal. 2016.

6. Hasegawa K, Watanabe H, Hisamatsu T, Ohno S, Itoh H, Ashihara T, Hayashi H, Makiyama T, Minamino T and Horie M. Early repolarization and risk of arrhythmia events in long QT syndrome. International Journal of Cardiology. 2016;223:540-542.

2. 学会発表

1. Watanabe H. Update in the Treatment of CPVT. APHRS 2016

G . 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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

研究分担者 金沢大学附属病院 林 研至

研究要旨：先天性 QT 延長症候群（LQTS）症例における遺伝子変異の頻度、および3つの臨床診断基準（1993 criteria、2006 criteria、2011 criteria）と遺伝子変異との関係について検討を行った。1993 criteria および 2006 criteria と比較して、2011 criteria を用いることにより、LQTS 確実症例数が増加し、疑い症例が減少した。2011 criteria はより多くの潜在性遺伝子変異保因 LQTS 症例を LQTS と診断することが可能と考えられた。

A．研究目的

先天性 QT 延長症候群（LQTS）の診断には、通常 Schwartz らが報告した臨床診断基準が用いられる。診断基準は患者の臨床症状、既往歴、家族歴、心電図所見よりなり、LQTS スコアを算出し、それに基づいて診断が行われる。臨床診断基準は1993年にはじめて報告され、2006年、2011年に改訂された。1993年の診断基準ではLQTSスコアが4点以上で、2006年の診断基準では、3.5点以上でLQTS 確実と診断する。2011年の診断基準では運動負荷後のQT時間を考慮し、3.5点以上でLQTS 確実と診断する。

LQTS の主要原因遺伝子は *KCNQ1*, *KCNH2*, *SCN5A* であり、典型的な症例の70%にいずれかの変異が認められる。最近発表された HRS/EHRA/APHRA の3学会合同ステートメントでは、LQTS の診断基準のひとつに LQTS 関連遺伝子変異の存在が明記された。

本研究では LQTS 症例における遺伝子変異の頻度、および3つの臨床診断基準と遺伝子変異との関係について検討を行った。

B．研究方法

QT 延長あるいは/または異常な病歴、家族歴を認め、心精査目的に金沢大学附属病院あるいは滋賀医科大学附属病院に紹介された症例のうち、運動負荷心電図検査、遺伝子解析を含む精査を行い得た132例（女性72例、平均年齢 18 ± 14 歳）を対象とした。3つの臨床診断基準（1993 criteria, 2006 criteria, 2011 criteria）を用いて LQTS スコアを算出した。また、患者の末梢白血球よりゲノム DNA を抽出し、*KCNQ1*, *KCNH2*, *KCNE1*, *KCNE2*, *KCNJ2*, *SCN5A* の exon 領域について遺伝子解析を行った。見出された rare variants のうち、Exome Aggregation Consortium の東アジア人において $MAF < 1\%$ で、Combined Annotation Dependent Depletion (CADD) スコア > 10 以上のものを病原性変異と定義した。

（倫理面への配慮）

遺伝子解析については、それぞれの大学のヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会で承認を得た。

C．研究結果

症例の臨床的特徴と心電図

132 症例中 22% に LQTS の家族歴を認め、19% に心事故（失神あるいは心停止）を認めた。安静時 12 誘導心電図で 54 症例（41%）が QTc480 ミリ秒以上を示した。

LQTS の臨床診断

132 症例のうち、1993 criteria により 32 人を、2006 criteria により 36 人を LQTS 確実と診断した。一方、2011 criteria を用い、62 人を LQTS と診断し、1993 criteria あるいは 2006 criteria と比較して有意に LQTS 確実症例数が増加した。運動後回復期に QTc480 ミリ秒以上を示した 72 症例中、LQTS と診断しえた症例数は 1993 criteria で 29 人および 2006 criteria で 31 人であり、2011 criteria で 57 人と有意に症例数が増加した。

遺伝子解析結果

各診断基準で LQTS 確実と診断した症例のうち、遺伝子変異を認めた症例の割合はほぼ同等（1993 criteria, 23/32, 72%; 2006 criteria, 25/36, 69%; 2011 criteria, 46/62, 74%）であった。一方、各診断基準で LQTS 疑いと診断した症例のうち、遺伝子変異を認めた症例の割合に有意差が認められた（1993 criteria, 27/51, 53%; 2006 criteria, 25/47, 53%; 2011 criteria, 4/27, 15%）。

各診断基準を用いた遺伝子変異保因者の診断能に有意差が認められた。1993 criteria および 2006 criteria の感度、特異度はそれぞれ 44%/89%、48%/86% であり、2011 criteria の感度、特異度は 88%/80% であった。なお、運動後回復期に QTc480 ミリ秒以上を陽性として用いた場合、感度、特異度は 85%/65% であった。ROC 曲線を用いて 2011 criteria による LQTS 変異の予測能を評価したところ、AUC は 0.88 であり、カッ

トオフ値は 3.5 であった。

D . 考察

1993 criteria および 2006 criteria に対し、2011 criteria を用いることにより、LQTS 確実症例数が増加し、疑い症例が減少した。これは、2011 criteria に新しく加わった項目（運動後回復期に QTc480 ミリ秒以上を陽性）により、潜在性遺伝子変異保因 LQTS 症例をより多く見出すことが可能となったためと考えられる。ただ、運動後回復期の QTc 延長のみによる遺伝子変異保因者の予測能力は、特異度に関して 2011 criteria と比較して劣っていた。なお、本検討では SCN5A 遺伝子変異保因者が 4 例と少なく、今後症例を増やして検討を行う必要がある

E . 結論

2011 criteria はより多くの潜在性遺伝子変異保因 LQTS 症例を LQTS と診断することが可能と考えられる。2011 criteria を使用することにより、LQTS の診断能力を高めつつ、偽陰性症例を減らすことができると考えられる。

F . 研究発表

1. 論文発表

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;2(3):279-287 doi:10.1016/j.jacep.2016.01.003

Kurata Y, Tsumoto K, Hayashi K, Hisatome I, Tanida M, Kuda Y, Shibamoto T. Dynamical mechanisms of phase-2 early afterdepolarizations in human ventricular

myocytes: insights from bifurcation analyses of two mathematical models. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**. 2017 Jan 1;312(1):H106-H127. doi: 10.1152/ajpheart.00115.2016. PubMed PMID: 27836893.

Hayashi K, Tada H, Yamagishi M. The genetics of atrial fibrillation. **Curr Opin Cardiol**. 2017 Jan;32(1):10-16. PubMed PMID: 27861186.

2. 学会発表

Kenshi Hayashi, Tetsuo Konno, Noboru Fujino, Hideki Itoh, Yusuke Fujii, Yoko Imi-Hashida, Hayato Tada, Toyonobu Tsuda, Yoshihiro Tanaka, Takekatsu Saito, Hidekazu Ino, Masa-aki Kawashiri, Kunio Ohta, Minoru Horie, Masakazu Yamagishi. Updated Diagnostic Criteria for Long QT Syndrome A PHRS 2016, October 12-15, 2016 (Seoul, Korea)

Kenshi Hayashi, Hayato Tada, and Masakazu Yamagishi The Role of Common and Rare Genetic Variants Implicated in Susceptibility to Atrial Fibrillation APHRS 2016, October 12-15, 2016 (Seoul, Korea)

Kenshi Hayashi, Tadashi Nakajima, Yasutaka Kurata, Shoichi Tange, Noboru Fujino, Kenji Sakata, Tetsuo Konno, Toyonobu Tsuda, Yoji Nagata, Ryota Teramoto, Yoshihiro Tanaka, Takekatsu Saito, Masa-aki Kawashiri, Kunio Ohta, Yoshiaki Kaneko, Masahiko Kurabayash, Masakazu Yamagishi Mechanisms of Fever-induced QT Prolongation in Patients with KCNH2 Mutations in the S5-pore Region: Evidence from Genotypic and Functional Analyses AHA 2016, November 12-16, 2016 (New Orleans, LA)

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

先天性QT延長症候群患者の妊娠・出産における不整脈リスクと 遮断薬の有効性・安全性に関する研究

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

研究要旨 先天性 QT 延長症候群 (LQTS) は心電図の QT 時間の延長と失神発作や心臓突然死を来す恐れのある疾患で 遮断薬が発作の予防に有効である。LQTS の発作は 10 代～20 代の若い女性に多いため、妊娠・出産に際して 遮断薬を継続すべきかどうか問題になる。本研究は LQTS の妊娠出産に関する心イベントの発生頻度と、 遮断薬の有効性・胎児への安全性について本邦初の後ろ向き全国調査研究である。

A . 研究目的

LQT は思春期以後の若年女性にリスクが高く妊娠・出産に際し 遮断薬の継続の是非はガイドライン上も日本人の十分なエビデンスがない。そこで本研究は QT 延長症候群 (LQT) 患者の妊娠・出産時における不整脈発生リスクならびに 遮断薬 (BB) の有効性と安全性について検証した。

B . 研究方法

日本国内15施設においてLQTS患者で妊娠・出産した76症例（平均年齢29±5歳、LQT1：22例、LQT2：36例、LQT3：1例、遺伝子型不明：17例）合計136妊娠を対象に、妊娠出産時の心イベントの有無、心電図変化、 遮断薬の服薬状況などを調査した。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

136 妊娠中 遮断薬を内服有 (BB 群 : n=42) と内服無 (non-BB 群 : n=94) の 2 群に分けた結果、BB 群で 4 例が自然流産、non-BB 群で 6

例が自然流産と 1 例の予定流産があり、最終的には BB 群が 38 出産、non-BB 群が 87 出産を認めた。

BB 群と non-BB 群の遺伝子型、QT 時間には差は認めないが、妊娠前のイベントは BB 群がほぼ全例(98%)認めたのに対し、non-BB 群では半数(50%)にしか認めなかった。一方で妊娠中の心イベントは、BB 群が一例もなかったのに対して non-BB 群では 6 例認め、さらに出産後のイベントも BB 群が 2 例に対して non-BB 群では 6 例認めた。遺伝子型別では LQT2 型が 9 例 (妊娠中 3 例、出産後 6 例) と 75% を占め、LQT1 型が 2 例、遺伝子型不明が妊娠中 3 例であった。妊娠・出産に関する心イベントの合計は、BB 群で 2 例(5%)であったのに対して non-BB 群では 12 例 (14%) 認めた (OR=0.44, 95%CI=0.12-1.66, p=0.226)

一方、BB 群では non-BB 群に比べ帝王切開を選択するケースが多く (58% vs. 25%)、妊娠週数が 1 ~ 2 週短い(平均 37.2 週 vs. 38.9 週) ため低体重の胎児が多かった (40% vs. 16%) が、その後の発育に問題はなくまた流産や胎児の先天的な異常の頻度も BB 群と non-BB 群を比べ差は認め

なかった。

D . 考察

LQTS は遺伝性不整脈疾患の一つで、重症例では失神や突然死の恐れがある。LQTS 患者は約 1000 人に一人の割合で認められ運動やストレスが誘因となり、特に思春期以後の若い女性に発作が多く妊娠・出産も誘因の一つと言われている。LQTS の治療には 遮断剤が広く用いられているが、出産時の心事故抑制の観点からは妊娠期間中も継続的な服薬が望まれるものの、妊娠中の薬物治療による胎児への懸念から服薬を中断するケースもあり、積極的な薬物療法の是非を検証する必要があった。

本研究では全国における 2000 年～2016 年の LQTS 患者の妊娠 136 件（患者数 79 名）を解析し、 遮断剤使用例（BB 群：49 件）と未使用例（non-BB 群 94 件）における妊娠中の心電図変化、妊娠・出産後の不整脈発生の頻度、および遮断薬の胎児への影響について後ろ向きに調査・解析を実施した。

LQTS 妊産婦の致死性不整脈の発生は LQT2 型に多く、そのほとんどが 遮断薬未使用例であった。本研究はもともと BB 群と Non-BB 群で著しいバイアスがあり、BB 群では LQTS と妊娠前に診断され妊娠前のイベントも多い。一方、non-BB 例は妊娠前には LQTS と診断されておらず妊娠を契機に、または出産後に何らかの理由で LQTS と診断された例が多い。すなわち Baseline の背景因子が BB 群の方がより重症な LQTS であるにも関わらず、妊娠・出産に伴う心イベントは両群で優位な違いはなく、むしろイベント発生例のほとんどは 未治療の LQT2 であったことから、とくに未診断の LQT2 型での妊娠時・出産後のイベントに注意が必要である。

懸念された 遮断薬の胎児への影響に関しては、その直接的な有害事象といったものはなく、低体重児が多い点についても予め帝王切開を選択され人為的に妊娠週数が短くなっていること

が主要因であると考えられた。

以上から LQT を疑う症例に対しては積極的に遺伝子診断を行うこと、さらにハイリスク例については 遮断薬を妊娠中・出産後も継続投薬することが望ましいと考えられた。

E . 結論

LQTS 患者においてハイリスク例、特に LQT2 では妊娠出産に際して 遮断薬による胎児への影響よりも、内服による心イベント抑制効果の利点が上回り、妊娠中も 遮断薬を継続することが望ましい。

F . 研究発表

1. 論文発表

1. Ishibashi K, **Aiba T**, Kamiya C et al. Arrhythmia risk and β -blocker therapy in pregnant women with long QT syndrome. Heart 2017 (in press)
2. Miyazaki A, Sakaguchi H, Matsumura Y, Hayama Y, Noritake K, Negishi J, Tsuda E, Miyamoto Y, **Aiba T**, Shimizu W, Kusano K, Shiraishi I, Ohuchi H. Mid-Term Follow-up of School-Aged Children With Borderline Long QT Interval. Circ J. 2017 (in press)
3. Ichikawa M, **Aiba T**, Ohno S. et al. Phenotypic Variability of ANK2 Mutations in Patients With Inherited Primary Arrhythmia Syndromes. Circ J. 2016 Nov 25;80(12):2435-2442.
4. Wilde AA, Moss AJ, Kaufman ES, Shimizu W, Peterson DR, Benhorin J, Lopes C, Towbin JA, Spazzolini C, Crotti L, Zareba W, Goldenberg I, Kanters JK, Robinson JL, Qi M, Hofman N, Tester DJ, Bezzina CR, Alders M, **Aiba T**, Kamakura S, Miyamoto Y, Andrews ML, McNitt S, Polonsky B, Schwartz PJ, Ackerman MJ. Clinical Aspects of Type 3 Long-QT Syndrome: An International Multicenter Study. Circulation. 2016 Sep 20;134(12):872-82.
5. Ogawa Y, **Aiba T**, Kamei N, Tominaga K, Fujita H, Miyamoto Y, Tanaka T, Kido S. Coexistence of congenital long QT syndrome and autonomic dysregulation in children. Pediatr Int. 2016 Jul;58(7):672-4.

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

遺伝性不整脈の遺伝子解析

研究分担者	宮本 恵宏	国立循環器病研究センター	部長
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 279 名、Brugada 症候群は 96 名、CPVT53 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、心筋のイオンチャン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 279名、Brugada症候群は96名、CPVTは53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それぞれ48.0%、26.0%、45.3%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。今後これらの検査結果をデータベース化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遺伝子変異が同定された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Wilde AA, Moss AJ, Kaufman ES, Shimizu W, Peterson DR, Benhorin J, Lopes C, Towbin JA, Spazzolini C, Crotti L, Zareba W, Goldenberg I, Kanters JK, Robinson JL, Qi M, Hofman N, Tester DJ, Bezzina CR, Alders M, Aiba T, Kamakura S, Miyamoto Y, Andrews ML, McNitt S, Polonsky B, Schwartz PJ, Ackerman MJ. Clinical Aspects of Type 3 Long-QT Syndrome: An International Multicenter Study. *Circulation*. 134(12):872-82, 2016.
2. Taniguchi Y, Miyazaki A, Sakaguchi H, Hayama Y, Ebishima N, Negishi J, Noritake K, Miyamoto Y, Shimizu W, Aiba T, Ohuchi H. Prominent QTc prolongation in a patient with a rare variant in the cardiac ryanodine receptor gene. *Heart and vessels*. 32(2):229-233, 2016.
3. Kawata H, Ohno S, Aiba T, Sakaguchi H, Miyazaki A, Sumitomo N, Kamakura T, Nakajima I, Inoue YY, Miyamoto K, Okamura H, Noda T, Kusano K, Kamakura S, Miyamoto Y, Shiraishi I, Horie M, Shimizu W. Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia (CPVT) Associated With Ryanodine Receptor (RyR2) Gene Mutations – Long-Term Prognosis After Initiation of Medical Treatment –. *Circ J*. 80(9):1907-15, 2016.
4. 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*. 80(2):340-5, 2016.

2. 学会発表

なし

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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

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

研究要旨

境界領域 QT 延長 (b-LQT) 59 人、観察期間 (6.0 ± 3.4 年) の臨床経過・予後について LQT スコアをもとに検討した。LQT スコアは b-LQT の学童を評価するには有用であると考えますが、LQTS スコアは経過観察中に変動し、perfect な方法とはいえない。b-LQT 児童の follow-up strategy の構築が望まれる。

A．研究目的

境界領域 QT 延長 (b-LQT) の明瞭な定義の記載はなく、その臨床経過や予後について検討された報告はない。本研究の目的は b-LQT 学童の臨床経過・予後を明らかにすることである。

B．研究方法

対象は 1994 年-2016 年 4 月に当科受診し、QT 延長のため経過観察必要と判断された学童 (5-18 歳)、b-LQT (400 ms Q_{Tc} < 500 ms) の 59 人。後方視的にその臨床経過・遺伝子検査結果、補正 QT 間隔 (Bazzet の式 Q_{Tc})、LQTS スコア (Schwartz PJ 2011) の推移を検討した。high、intermediate、low probability は LQTS スコアによって分類した。

(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、人を対象とする医学系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。人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (第 5 章第 12 - 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する。しかし、研究計画に関しては院内掲示やホームページにて公表し、研究対象者となる患者が研究協力を拒否できるように十分配慮した。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おこなった。

C．研究結果

経過観察期間中 (6.0 ± 3.4 年)、初診時 LQTS スコア 4.5 の 2 人に失神がみられたが、突然死例や aborted cardiac arrest 例はなかった。LQTS 遺伝子陽性率は high、intermediate、low probability でそれぞれ 92%、57%、67% であった。経過観察期間中に行った無投薬 48 人 777 回の安静時心電図 (16 ± 9 回/人) における最大 Q_{Tc} と平均 Q_{Tc} は初診時の high、intermediate、low probability で有意に異なっていた。しかし経過観察期間中、安静時 Q_{Tc} 、運動負荷後回

復期 4 分の QTc は大きく変動し、それとともに LQTS スコアも大きく変動、結果、観察期間終了時の LQTS の high、intermediate、low probability の分類は初診時と 23 人 (48%) で異なっていた。

D . 考察

本研究の結果から、b-LQT 学童から QT 延長症候群を 1 回の受信だけで判断するのは困難である。LQTS の学童においては、QTc <500 ms であっても 13 歳時には約 1-2% の突然死・aborted cardiac arrest の報告があり、b-LQT であっても Follow-up は必要と考える。

E . 結論

LQT スコアは b-LQT の学童を評価するには有用で、LQTS スコアが低値な児童の心事故のリスクは低いことが予想される。しかし、LQTS スコアは経過観察中に変動し、perfect な方法とはいえない。初診時 low probability であっても何か疑わしいと感じる場合には経過観察を続けるべきである。b-LQT 児童の follow-up strategy の構築が望まれる。

F . 研究発表

1. 論文発表 Hayama Y, Noritake K, Negishi J, Tsuda E, Miyamoto Y, Aiba T, Shimizu W, Kusano K, Shiraishi I, Ohuchi H. Mid-term follow-up of school-aged children with a borderline long QT interval. *Circ J*. 2017 In press

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. *J Am Coll Cardiol EP* 2016; 2: 266-276

2. Miyake A, Sakaguchi H, Miyazaki A, Miyoshi T, Aiba T, Shiraishi I. Successful prenatal management of ventricular tachycardia and second-degree atrioventricular block in fetal long QT syndrome. *Heart Rhythm Case Reports*. Published online: September 21, 2016
3. Taniguchi Y, Miyazaki A, Sakaguchi H, Hayama Y, Ebishima N, Negishi J, Noritake K, Miyamoto Y, Shimizu W, Aiba T, Ohuchi H. Prominent QTc prolongation in a patient with a rare variant in the cardiac ryanodine receptor gene. *Heart Vessels*. 2016 Jul 11. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

1. 宮崎 文、坂口平馬、熊倉 啓、松岡倫生、羽山陽介、嶋侑里子、辻井信之、佐々木理、黒寄健一、大内秀雄。てんかん・発達障害を合併する周産期発症 QT 延長症候群の臨床像。第 119 回日本小児科学会学術集会 (札幌)。2016 年 5 月 13 日。
2. Miyazaki A. Evaluating school-aged children with borderline QT intervals (Symposium). In 8th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session, Melbourne, Australia. 2015 年 11 月 22 日
3. Miyazaki A, Sakaguchi H, Kumakura A, 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. 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

5. Miyazaki A. Evaluating patients with borderline long QT intervals (Symposium). In Pedirhythm 6, Istanbul, Turkey. 2014 年 9 月 18 日

4. Miyazaki A, Sakaguchi H, Matsumura Y,

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

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、 芦原貴司、 他	イオンチャネル病 のすべて	堀江 稔	別冊医学のあ ゆみ	医歯薬出版	東京	2016	156
林 秀樹、 堀江 稔	心不全における不 整脈の治療	永井良三、 伊藤浩	循環器疾患最 新の治療2016- 2017	南江堂	東京	2016	304-306
堀江 稔	はじめに		医学のあゆみ・ 心臓突然死の 先制医療	医歯薬出版	東京	2016	70
大野聖子	心筋症における心 臓突然死を予測す る		医学のあゆみ・ 心臓突然死の 先制医療	医歯薬出版	東京	2016	
Horie M, Sonoda K, Ohno S	Genetic basis for Early Repolarizati on Syndrome	C. Antzelev itch , G-X Yan	J Wave Synd romes	Springer, Co.	ドイツ	2016	77-90
清水 渉	6章 循環器・呼吸 器疾患. 5 QT延長 症候群	福島義光 監修 櫻井晃洋 編集	遺伝カウンセ リングマニユ アル	南江堂	東京	2016	166-167
清水 渉	第2章 各論-臨床 心室頻拍診療学: 個々の心室頻拍の 詳細-. B.遺伝性疾 患. B- QT延長症 候群. 5 QT延長症 候群 症例1 electrical stormを呈 したLQT2症例	野上昭彦, 小林義典, 里見和浩 編集	心室頻拍のす べて	南江堂	東京	2016	206-214
村田広茂, 清水 渉	第4章 各疾患のみ かたに対応. B不整 脈 8 QT延長症候 群, 薬剤誘発性不 整脈	永井良三シ リーズ総監 修・責任編 集 伊藤 浩, 今井 靖, 尾崎行男, 筒井裕之, 廣井透雄, 福本義弘 編集	循環器研修ノ ート	診断と治 療社	東京	2016	303-307
黒木健 志, 青沼 和隆	重症心室不整脈に 対するカテーテル アブレーション	堀正二 監 永井良三, 伊藤浩 編	循環器疾患最 新の治療216- 2017	南江堂	東京	2016	41 - 47

萩原 誠 久	ペースメーカー・ ICD・CRT-D とは	澤 芳樹	研修医・看護師・臨床工学 技士のための プラクティカル 補助循環ガイ ド	メディカ 出版		2016年	8-68
島本恵子 相庭武司	QT延長症候群 ～診断から治療ま で最新の知見～		臨床麻酔	真興交易 (株)医 書出版部	東京	2016	

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
Ichikawa M, Ohno S, <u>Horie M</u> , et al.	Multigenerational inheritance of long QT syndrome type 2 in a Japanese family.	Internal Med	55	259-262.	2016
Chen J, <u>Horie M</u> , et al.	Cardiac sodium channel mutation associated with epinephrine-induced QT prolongation and sinus node dysfunction.	Heart Rhythm	13	289-298.	2016
Ueshima H, <u>Horie M</u> , et al.	Lipoprotein-associated phospholipase A2 related to the risk of subclinical atherosclerosis independent of small low density lipoprotein particles in a general Japanese population	Atherosclerosis	246	141-147.	2016
Kaitani K, <u>Horie M</u> , et al.	Efficacy of Antiarrhythmic drugs Short-Term use after catheter ablation for Atrial Fibrillation (EAST-AF) trial.	European Heart Journal	37	610-618	2016
Wada Y, <u>Horie M</u> , et al.	Practical Applicability of Landiolol, an Ultra-short-acting β_1 -selective Blocker, for Rapid Atrial and Ventricular Tachyarrhythmias with Left Ventricular Dysfunction.	Journal of Arrhythmia.		82-88.	2016
Toyota T, <u>Horie M</u> , et al.	Culprit vessel only versus staged multivessel percutaneous coronary intervention strategies in patients with multivessel coronary artery disease undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction.	Circulation Journal	80	371-378	2016
Sonoda K, Ohno S, <u>Horie M</u> , et al.	Quantitative analysis of PKP2 and neighbouring genes in a patient with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy caused by heterozygous PKP2 deletion.	Europace			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
Zaid M, <u>Horie M</u> , et al.	Associations of serum Lp(a) concentration with carotid intima-media thickness and coronary artery calcification.	Journal of Clinical Lipidology.	10	1195-1202.	2016
Baruteau AE, <u>Horie M</u> , et al.	Evaluation and management of bradycardia in neonates and children.	European Journal of Pediatrics.	175	151-161	2016
Freyermuth F, <u>Horie M</u> , et al.	Splicing misregulation of SCN5A contributes to cardiac-conduction delay and heart arrhythmia in myotonic dystrophy.	Nature Communications.	7	11067	2016
Hayashi K, <u>Horie M</u> , et al.	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	2	279-287	2016
Yamazoe M, <u>Horie M</u> , et al.	Relationship of insulin resistance to prevalence and progression of coronary artery calcification beyond metabolic syndrome components: Shiga Epidemiological Study of Subclinical Atherosclerosis (SESSA).	Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology	36	1703-1708	2016
Itoh H, <u>Horie M</u> , et al.	The Genetics Underlying Acquired Long QT Syndrome. Impact on genetic screening.	European Heart Journal	37	1456-1464	2016
Nakatsuma K, <u>Horie M</u> , et al.	Inter-facility Transfer versus Direct Admission in Patients with ST-segment Elevation Acute Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention.	Circulation Journal	80	477-484.	2016
Kawata H, Ohno S, <u>Horie M</u> , et al.	Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia (CPVT) associated with Ryanodine Receptor (RyR2) gene mutations: Long term prognosis and utility of an exercise stress test after initiation of medical treatment.	Circulation Journal	80	1907-1915	2016
Fukuyama M, Ohno S, <u>Horie M</u> , et al.	Novel SCN10A Variants Associated with Brugada Syndrome.	Europace	18	905-911.	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
<u>Horie M.</u>	Molecular Genetics Have Opened a New Era for Arrhythmia Research, but also Pandora's Box?	Journal of Arrhythmia	32	313-314	2016
<u>Liiang J-M, Horie M</u>	Genetics of Brugada syndrome.	Journal of Arrhythmia	32	418-425	2016
Ohno S.	The genetic background of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy.	Journal of Arrhythmia	32	398-403	2016
Fujii Y, Itoh H, Ohno S, <u>Horie M</u> , et al.	A type 2 ryanodine receptor variant associated with reduced Ca ²⁺ release and short-coupled torsade de pointe ventricular arrhythmia.	Heart Rhythm	14	98-107	2016
Yagihara N, <u>Horie M</u> , et al.	Variants in the SCN5A promoter associated with various arrhythmia phenotypes.	JAHA.	5		2016
Ozawa J, Ohno S, <u>Horie M</u> , et al.	Pediatric cohort with long QT syndrome: KCNH2 mutation carriers have late onset but severe symptoms.	Circulation Journal	80	696-702	2016
Hisamatsu T, <u>Horie M</u> , et al.	Smoking, Smoking Cessation, and Measures of Subclinical Atherosclerosis in Multiple Vascular Beds in Japanese Men.	JAHA	5		2016
Turker I, <u>Horie M</u> , et al.	A novel SCN5A variant associate with drug-induced Brugada Syndrome	Plos ONE	11	e0161872	2016
Antzelevitch C, <u>Horie M</u> , et al.	J-Wave syndromes expert consensus conference report: Emerging concepts and gaps in knowledge.	Heart Rhythm.	13	e295-324	2016
Watanabe T, Ohno S, <u>Horie M</u> , et al.	Inherited catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia due to RYR2 mutation.	Pediatr Int.	58	512-515	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
Kubo T, Ashihara T, Horie M, et al.	Significance of integrated in silico 2-dimensional transmural ventricular wedge preparation models of human non-failing and failing hearts for evaluation of drug candidates cardiac safety.	Journal of Pharmacological and Toxicological Methods.	18	30-41	2016
Hasegawa K, Horie M, et al.	Early repolarization and risk of arrhythmia events in long QT syndrome.	International Journal of Cardiology.	223	540-542	2016
Ichikawa M, Aiba T, Ohno S, Horie M, et al.	Phenotypic variability of ANK2 mutations in patients with inherited primary arrhythmia syndromes.	Circulation Journal.	80	2435- 2442	2016
Sasaki K,	Patient-specific Human Induced Pluripotent Stem Cell Model Assessed with Electrical Pacing Validates S107 as a Potential Therapeutic Agent for Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia.	PlosOne	11	e0164795	2016
Toyota T,	Ad-hoc Versus Non-ad-hoc percutaneous coronary intervention strategies in patients with stable	Circ J			2016
Itoh H,	Asymmetry of parental origin in Long QT syndrome. Preferential maternal transmission of KCNQ1 variants linked to	European Journal of Human Genetics.	24	1160-1166	2016
Okata S,	Embryonic type Na ⁺ channel β -subunit, SCN3B masks the disease phenotype of Brugada syndrome.	Sci Rep	6	34198	2016
Hayashi H,	The relationship between skeletal muscle and ventilatory response to exercise in myocardial infarction.	IJC Metabolic and Endocrine	12	14-18	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
Antzelevitch C,	J-Wave syndromes expert consensus conference report: Emerging concepts and gaps in knowledge: Endorsed by the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), the European Heart Rhythm Association (EHRA), the Heart Rhythm Society (HRS), and the Latin American Society of Cardiac Pacing and Electrophysiology (Sociedad Latinoamericana de Estimulacion Cardiaca y Electrofsiologia [SOLAECE]).	Europace	13	euw235	2016
Antzelevitch C,	J-wave syndromes expert consensus conference report: Emerging concepts and gaps in knowledge.	J Arrhythm.	32	315-339	2016
Wu J, Ding W-G, Horie M.	Molecular pathogenesis of long QT syndrome type 1.	Journal of Arrhythmia	32	381-388.	2016
Fujii Y,	Contribution of a KCNH2 variant in genotyped long QT syndrome: Romano-Ward syndrome under double mutations and acquired long QT syndrome under heterozygote.	J Cardiol			2016
Shirai Y,	Elimination of ventricular arrhythmia in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia by targeting "catecholamine-sensitive area": a dominant-subordinate relationship between origin sites of bidirectional ventricular premature contractions.	PACE			2016
Kuroda Y,	Flecainide ameliorates arrhythmogenicity through NCX flux in Andersen-Tawil syndrome-iPS cell-derived cardiomyocytes.	Biochemistry and Biophysics Reports.			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
Okamura T,	Serum level of LOX-1 ligand containing ApoB is associated with increased carotid intima-media thickness in Japanese community-dwelling men, especially those with hypercholesterolemia LOX-1 ligand and IMT in Japanese.	J Clin Lipidol.	10	172-80.	2016
Uehara A,	Extensive Ca ²⁺ leak through K4750Q cardiac ryanodine receptors caused by cytosolic and luminal Ca ²⁺ hypersensitivity.	Journal of General Physiology	149	199-218	2016
Hayashi H, Wu Q, Horie M.	Association between progressive intraventricular conduction disturbance and cardiovascular events.	PLOS ONE	12	14-18	2016
Nakano Y, Shimizu W	Genetics of long-QT syndrome.	J Hum Genet.	61	51-55	2016
Ruwald MH, Shimizu W, et al.	Stop-codon and C-terminus nonsense mutations are associated with lower risk of cardiac events in Long QT Syndrome Type 1 patients.	Heart Rhythm.	13	122-131	2016
Funasako M, Aiba T, Shimizu W, et al.	Pronounced shortening of QT interval with mexiletine infusion test in patients with type 3 congenital long QT syndrome.	Circ J.	80	340-345	2016
Kamakura T, Shimizu W, Makiyama T, et al.	Significance of electrocardiogram recording in high intercostal spaces in patients with early repolarization syndrome.	Eur Heart J.	37	630-637	2016
Koizumi A, Shimizu W, et al.	Genetic defects in a His-Purkinje system transcription factor, IRX3, cause lethal cardiac arrhythmias.	Eur Heart J.	37	1469-1475	2016
Taniguchi Y, Shimizu W, et al.	Prominent QTc prolongation in a patient with a rare variant in the cardiac ryanodine receptor gene.	Heart Vessels.		Epub	2016
Kawata H, Sumitomo N, Horie M, Shimizu W, et al.	Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia (CPVT) associated with ryanodine receptor (RyR2) gene mutations - Long-term prognosis after initiation of medical treatment.	Circ J.	80	1907-1915	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
Wilde AA, <u>Shimizu W</u> , et al.	Clinical aspects of type 3 long QT syndrome: An international multicenter study.	Circulation.	134	872-882	2016
Yagihara N, <u>Shimizu W</u> , Horie M, et al.	Variants in the SCN5A promoter associated with various arrhythmia phenotypes.	Heart Assoc.	5		2016
Antzelevitch C, <u>Shimizu W</u> , et al.	J-Wave syndromes expert consensus conference report: Emerging concepts and gaps in knowledge.	J Arrhythm	32	315-339	2016
Kondo T, <u>Shimizu W</u> , et al.	Characterization of the novel mutant A78T-HERG from a long QT syndrome type 2 patient: Instability of the mutant protein and stabilization by heat shock factor 1.	J Arrhythm.	32	433-440	2016
Kamakura T, <u>Shimizu W</u> , et al.	Differences in the onset mode of ventricular tachyarrhythmia between patients with J wave in anterior leads and those with J wave in inferolateral leads.	Heart Rhythm.		Epub	2016
Mahati E, Aiba T, <u>Shimizu W</u> , et al.	M3 muscarinic receptor signaling stabilizes a novel mutant human ether-a-Go-Go-related gene channel protein via phosphorylation of heat shock factor 1 in transfected cells.	Circ J.	80	2443-2452	2016
Ichikawa M, <u>Shimizu W</u> , Horie M, et al.	Phenotypic variability of ANK2 mutations in patients with inherited primary arrhythmia syndromes.	Circ J.	80	2435-2442	2016
Yamagata K, Horie M, <u>Shimizu W</u> , et al.	Genotype-phenotype correlation of SCN5A mutation for clinical and electrocardiographic characteristics of probands with Brugada Syndrome: A Japanese multicenter registry.	Circulation.		In press	2017
Tsuneoka H, Aonuma K, et al..	Long-Term Prognosis of Brugada-Type ECG and ECG with Atypical ST-Segment Elevation in the Right Preordial Leads Over 20 Years: Results from the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS).	J Am Heart Assoc.	5(8)	E00289	2016
Murakoshi N, Aonuma K.	Catheter ablation for ventricular tachyarrhythmia in patients with channelopathies.	J Arrhythm	32(5)	404-410	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
Talib AK, Aonuma K, et al.	Clinical and Electrophysiological Characteristics of a Distinct Type of Idiopathic Ventricular Tachycardia.	Circ Arrhythm Electrophysiol.	9(10)	E004177	2016
Talib AK, Aonuma K, et al.	Alternative approach for management of an electrical storm in Brugada syndrome: Importance of primary ablation within a narrow time window.	J Arrhythm.	32(3)	220-222	2016
Naruse Y, Aonuma K, et al.	J Waves Are Associated with the Increased Occurrence of Life-Threatening Ventricular Tachyarrhythmia in Patients with Nonischemic Cardiomyopathy.	J Cardiovasc Electrophysiol.	27(12)	1448-1453	2016
Ishikawa T, Makita N. et al	Sick sinus syndrome with HCN4 mutations shows early onset and frequent association with atrial fibrillation and left ventricular noncompaction	Heart Rhythm	In press		2017
Yagihara N, Makita N. et al.	Variants in the <i>SCN5A</i> promoter associated with various arrhythmia phenotypes	J Am Heart Assoc	5	e003644	2016
Okata S, Makita N, et al	Embryonic type Na ⁺ channel beta-subunit, <i>SCN3B</i> masks the disease phenotype of Brugada syndrome	Sci Rep	6	34198	2016
Ishikawa T, Makita N. et al	Inherited bradyarrhythmia: A diverse genetic background.	J Arrhythmia	32	352-358	2016
Daumy X, Makita N, et al	Targeted resequencing identifies TRPM4 as a major gene predisposing to progressive familial heart block type I	Int J Cardiol	207	349-358	2016
Ejima K, Henmi R, Iwanami Y, Yagishita D, Shoda M, Hagiwara N.	Comparison of the Efficacy of Empiric Thoracic Vein Isolation for the Treatment of Paroxysmal and Persistent Atrial Fibrillation in Patients Without Structural Heart Disease.	J Cardiovasc Electrophysiol.	28(3)	266-272	2017

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, Hagiwara N, et al.	Connexin45 contributes to global cardiovascular development by establishing myocardial impulse propagation.	Mech Dev.	140	41-52	2016
Tsutsui H, Hagiwara N, et al.	Heart Rate Control With If Inhibitor, Ivabradine, in Japanese Patients With Chronic Heart Failure - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase II Study.	Circ J.	80(3)	668-76	2016
Henmi R, Ejima K, Shoda M, Yagishita D, Hagiwara N.	Interatrial Conduction Time Can Predict New-Onset Atrial Fibrillation After Radiofrequency Ablation of Isolated, Typical Atrial Flutter.	J Cardiovasc Electrophysiol.	81	165-71	2016
Kataoka S, Hagiwara N, et al.	An overlap of Brugada syndrome and arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia.	J Arrhythm.	32(1)	70-3	2016
Yuasa S, Watanabe Y, Ohno S, Horie M, et al.	Flecainide ameliorates arrhythmogenicity through NCX flux in Andersen-Tawil syndrome-iPS cell-derived cardiomyocytes.	Biochemistry and Biophysics Reports	-	-	In Press
Masuda K, Ishizu T, Niwa K, Takechi F, Tatenos S, Horigome H, Aonuma K	Increased risk of thromboembolic events in adult congenital heart disease patients with atrial tachyarrhythmias.	International Journal of Cardiology	234	69-75	2017
相澤義泰, 福田 恵一	ブルガダ症候群と突然死の関係は?(Q&A)	日本医事新報	4826号	57-58	2016年
湯浅慎介, 福田 恵一	iPS細胞を用いた遺伝性心筋疾患の診療法の開発	Heart View	20巻2号	165-169	2016年
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.	37	2490-7	2016
Hirabayashi M, Horigome H, et al.	Environmental risk factors for sudden infant death syndrome in Japan.	Eur J Pediatr	175 (12)	1921-6	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
Ishibashi K, Aiba T, Kamiya C et al.	Arrhythmia risk and β -blocker therapy in pregnant women with long QT syndrome	Heart	In press		2017
Miyazaki A, Aiba T, Shimizu W, et al.	Mid-Term Follow-up of School-Aged Children With Borderline Long QT Interval.	Circ J	In press		2017
Wilde AA, Miyamoto Y, et al.	Clinical Aspects of Type 3 Long-QT Syndrome: An International Multicenter Study.	Circulation.	134(12)	872-82	2016
Taniguchi Y, Miyamoto Y, et al.	Prominent QTc prolongation in a patient with a rare variant in the cardiac ryanodine receptor gene.	Heart and vessels.	32(2)	229-233	2016
Kawata H, Miyamoto Y, et al.	Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia (CPVT) Associated With Ryanodine Receptor (RyR2) Gene Mutations – Long-Term Prognosis After Initiation of Medical Treatment –.	Circ J.	80(9)	1907-15	2016
Funasako M, Miyamoto Y, et al.	Pronounced Shortening of QT Interval With Mexiletine Infusion Test in Patients With Type 3 Congenital Long QT Syndrome.	Circ J.	80(2)	340-5	2016