

## 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29年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 堀江 稔

総括・分担研究報告書目次

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	-----	24
清水 渉		
2. Brugada型心電図および非特異的ST上昇の突然死リスク	-----	27
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	-----	33
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	-----	35
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	-----	46
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		
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	-----	48
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	-----	55
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	-----	57
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	-----	62
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	-----	65
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	-----	67
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	-----	69
相庭武司		
13. 遺伝性不整脈の遺伝子解析		
宮本恵宏、太田直孝、藤山啓美、増田弘明	-----	71
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	-----	73
白石 公、宮崎 文		
III . 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	75

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

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

研究代表者 堀江 稔 滋賀医科大学 教授

研究要旨

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

A. 研究目的

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

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

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

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

## B. 研究方法

### 1. 遺伝子変異、多型の同定 (平成29年度)

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

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

分担研究者の青沼は、日本循環器学会「遺

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

### 3. 遺伝性不整脈疾患の遺伝子診断の保険診療化 (平成29年度)

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

関して折衝を持ち、前向き校了いただいている。

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

(倫理面への配慮)

本研究は、ヘルシンキ宣言(世界医師会)・ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成16年文部科学省・厚生労働省・経済通産省告示第1号)に準拠して実施する。また本研究は、申請者・共同研究者がそれぞれの施設の倫理委員会の承認を得ている。本研究では、インフォームド・コンセントの得られた患者から末梢血を採取し、ゲノムDNAを抽出する。患者の血液・ゲノムDNAなどのサンプルは、氏名、生年月日、住所などの個人を特定できる情報を取り除き、代わりに患者識別番号でコード化によって、試料や情報の由来する個人を特定できなくする「匿名化」を行う。提供者と新たにつける符号との対応表は個別識別情報管理者が厳重に管理し、個人が特定できない状態で解析を行う。また、患者に遺伝子異常が確認された場合には、患者の同胞についても遺伝子検索をする必要が出ることもある。その場合にも十分な説明と同意を得て遺伝子カウンセリングを行う

## C. 研究結果

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

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

### C-1 研究要旨

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

### C-2 研究目的

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

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

### C-3 研究方法

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

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

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

### C-4 研究結果

#### a. 臨床的特徴

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

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

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

#### b. *RYR2* に変異を持つ CPVT と LQT1 患者の臨床的特徴

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

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

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

#### c. 運動負荷試験 (EST)

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

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

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

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

#### d. CPVT と LQT1 の鑑別のための修正 Schwartz スコア

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

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

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

#### **D. 考察**

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

ングシステムを提案した。

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

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

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

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

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

注意が必要である。<sup>16-18</sup>

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

## E. 結論

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

参考文献 (本研究に関連した)

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

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

## F. 研究発表 (2017年度)

### 1. 論文発表

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



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

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

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

n 8: 1078, 2017

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

- to Y, Hayano M, Nishiuchi S, Kohjitani H, Wuriyanghai Y, Hirose S, Toyoda F, Yoshida Y, Makita N, Horie M, Kimura T. IL-cis-Diltiazem Ameliorates Impaired Calcium Channel Inactivation in a Patient-Specific Stem Cell Model of Long-QT Syndrome with a Calmodulin Mutation. APHRS2017. (2017.9.14-17. Yokohama)
13. Kyodo A, Sakatani T, Shimoo S, Takamatsu K, Tsuji Y, Mera K, Koide M, Isodono K, Tsubakimoto Y, Matsuo A, Inoue K, Fujita H, Ichikawa M, Ohno S, Horie M. Drug-Induced Long QT Syndrome in a Patient with an ANK2 Mutation. APHRS2017. (2017.9.14-17. Yokohama)
  14. Imai Y, Higashi Y, Yoshino T, Tarutani Y, Ichikawa M, Ohno S, Horie M. Ankyrin-B mutation identified in a patient with chronic atrial fibrillation, atrioventricular conduction disturbance and left ventricular dysfunction. APHRS2017. (2017.9.14-17. Yokohama)
  15. Dharmawan T, Nakajima T, Ohno S, Iizuka T, Irie T, Kaneko Y, Horie M, Kurbayashi M. Inherited Primary Arrhythmia Syndrome Presenting with Phenotypic Features of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia Plus Prominent U-Waves. APHRS2017. (2017.9.14-17. Yokohama)
  16. Wu Q, Hira D, Hayashi H, Sonoda K, Ohno S, Makiyama T, Terada T, Horie M. Score System for Diagnosis of Syncope after Alcohol Intake in Brugada Syndrome. APHRS2017. (2017.9.14-17. Yokohama)
  17. Sakata K, Ozawa T, Okuyama Y, Haraguchi R, Tsuchiya T, Horie M, Ashihara T. Non-Paroxysmal Atrial Fibrillation Wave Dynamics Were Determined by Age Rather than Echocardiographic Measurements or BNP: Extra Mapping Project. APHRS2017. (2017.9.14-17. Yokohama)
  18. Ashihara T, Sakata K, Okuyama Y, Ozawa T, Haraguchi R, Fukui A, Yamaguchi T, Tsuchiya T, Horie M. Extra Mapping-Guided Ablation Targeting NonPassively Activated Area Is Very Effective for Long-Standing Persistent Atrial Fibrillation. APHRS2017. (2017.9.14-17. Yokohama)
  19. Aizawa Y, Fujisawa T, Katsumata Y, Ohno S, Sonoda K, Hayashi H, Hojo R, Fukamizu S, Nakajima K, Kunitomi A, Nishiyama T, Kimura T, Nishiyama N, Kurita Y, Takatsuki S, Ogawa S, Kosaki K, Nakazato Y, Horie M, Fukuda K. Sex Dependent Risk of Sudden Death or Sick Sinus Syndrome in a Family with Brugada Syndrome. APHRS2017. (2017.9.14-17. Yokohama)
  20. Takayama K, Ohno S, Horie M. Severe Phenotype of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia Caused by Double RYR2 Mutations. APHRS2017. (2017.9.14-17. Yokohama)
  21. Nakajima K, Aiba T, Nishiuchi S, Makiyama T, Onoue K, Kamakura T, Wada M, Ishibashi K, Inoue Y, Miyamoto K, Okamura H, Nagase S, Noda T, Ohno S, Miyamoto Y, Saito Y, Horie M, Kimura T, Shimizu W, Kusano K. Is Cardiac Resynchronization Therapy Able to Improve Mortality of Heart Failure in Patients with Laminopathy? APHRS2017. (2017.9.14-17. Yokohama)
  22. Fukuyama M, Ohno S, Takayama K, Ichikawa M, Fukumoto D, Horie M. Novel RYR2 Mutations Causative for Long QT Syndromes. APHRS2017. (2017.9.14-17. Yokohama)
  23. Yamamoto Y, Makiyama T, Harita T, Hayano M, Nishiuchi S, Wuriyanghai Y, Kohjitani H, Hirose S, Yokoi F, Ishikawa T, Ohno S, Chinabayashi K, Suda K, Yoshida Y, Horie M, Makita N, Kimura T. CALM2-D134H Mutation Associated with Long-QT Syndrome Prevents Inactivation of L-type Ca<sup>2+</sup> Currents in Human iPSC Derived Cardiomyocytes. APHRS2017. (2017.9.14-17. Yokohama)
  24. Ichikawa M, Ohno S, Fukumoto D, Takayama K, Wada Y, Fukuyama M, Makiyama T, Itoh H, Horie M. Next-Generation Sequencing Is One of the Promising Ways for Identifying Copy Number Variations in Patients with Inherited Primary Arrhythmia Syndromes. APHRS2017. (2017.9.14-17. Yokohama)
  25. Sakata K, Okuyama Y, Ozawa T, Haraguchi R, Horie M, Ashihara T: Using large-tip ablation catheter markedly decreases bipolar signal amplitude near spiral wave center but this is not the case with using multi-electrode mapping catheter: A simulation study. The 39th Annual Congress of the European Society of Cardiology. ESC Congress 2017. (2017. 8. 26-30. Spain)
  26. Sakata K, Ozawa T, Okuyama Y, Haraguchi R, Tsuchiya T, Horie M, Ashihara T: Non-paroxysmal atrial fibrillation wave dynamics were determined by age rather than echocardiographic measurements and BNP: A clinical study using the EXTRA Mapping system. The 39th Annual Congress of the European Society of Cardiology. ESC Congress 2017. (2017. 8. 26-30. Spain)

- diology. ESC Congress 2017. (2017. 8. 26-30. Spain)
27. Sakata K, Ozawa T, Okuyama Y, Haraguchi R, Tsuchiya T, Horie M, Ashihara T: Not all non-paroxysmal atrial fibrillation drivers are included in complex fractionated electrogram area or low-voltage area: ExTRa Mapping project. The 39th Annual Congress of the European Society of Cardiology. ESC Congress 2017. (2017. 8. 26-30. Spain)
  28. Kawatou M, Masumoto H, Fukushima H, Morinaga G, Sakata R, Ashihara T, Yamashita JK: Human iPSC cell-engineered heart tissue to reproduce "Torsade de Pointes" arrhythmia in vitro. The 39th Annual Congress of the European Society of Cardiology. ESC Congress 2017. (2017. 8. 26-30. Spain)
  29. Aoki H, Ohno S, Fukuyama M, Yoshinaga M, Horie M. SCN10A Mutations Related with Bradycardia and Conduction Block in Young Patients. ESC Congress 2017. (2017. 8. 26-30. Spain)
  30. Fukuyama M, Ohno S, Takayama K, Ichikawa M, Horie M. Novel RYR2 mutations causative for long QT syndromes. ESC Congress 2017. (2017. 8. 26-30. Spain)
  31. Ichikawa M, Ohno S, Fukumoto D, Takayama K, Wada Y, Fukuyama M, Makiyama T, Itoh H, Horie M. Identification of copy number variations by next generation sequencer in patients with inherited primary arrhythmia syndromes. ESC Congress 2017. (2017. 8. 26-30. Spain)
  32. Hayano M, Makiyama T, Kamakura T, Watanabe H, Sasaki K, Funakoshi S, Wuriyanghai Y, Nishiguchi S, Harita T, Yamamoto Y, Kohjitani H, Hirose S, Yokoi F, Chen J, Baba O, Horie T, Chonabayashi K, Ohno S, Toyoda F, Yoshida Y, Ohno K, Horie M, Kimura T. Human iPSC-Derived Myocyte Model of SCN5A-D1275N-Related Cardiac Sodium Channelopathy Reveals Diminished Sodium Currents Resulting From Enhanced Protein Degradation. AHA2017. (2017.11.11- 13. Anaheim.)
  33. Yamamoto Y, Makiyama T, Harita T, Hayano M, Suguru N, Wuriyanghai Y, Kohjitani H, Hirose S, Yokoi F, Ishikawa T, Ohno S, Chonabayashi K, Suda K, Yoshida Y, Horie M, Makita N, Kimura T. CALM2-D134H Mutation Associated with Long-QT Syndrome Delayed Inactivation of L-type Ca<sup>2+</sup> Currents in Human iPSC Cells Derived Cardiomyocytes. AHA2017. (2017.11.11- 13. Anaheim.)
  34. Wuriyanghai Y. Establishment of Homozygous LMNA Knockout Human Induced Pluripotent Stem Cells For Analyzing Disease-causing Mechanism of Laminopathies. AHA2017. (2017.11.11- 13. Anaheim.)
  35. Takayama K, Ohno S, Ding W-G, Kise H, Hoshiai M, Matsuura H, Horie M. Early Repolarization Syndrome Caused by a de novo KCND3 Gain-of-Function Mutation. AHA2017. (2017.11.11- 13. Anaheim.)
  36. Hirose S, Makiyama T, Melgari D, Wu J, Yokoi F, Wuriyanghai Y, Yamamoto Y, Kohjitani H, Nishiguchi S, Harita T, Hayano M, Yoshimoto J, Ohno S, Yoshida Y, Horie M, Kimura T. Propranolol Inhibits Late Sodium Current in Long-QT Syndrome Type 3 Human Induced Pluripotent Stem Cell-derived Myocyte Model. AHA2017. (2017.11.11- 13. Anaheim.)
  37. Kohjitani K, Kouda S, Himeno Y, Makiyama T, Hirose S, Wuriyanghai Y, Yamamoto Y, Horie M, Kimura T, Noma A, Amano A. Novel Mathematical Modeling of Human Induced Pluripotent Stem Cell Derived Cardiomyocyte can Recapitulate Action Potentials of All Subtypes Including Nodal Like Cells, and Reproduced Drug Testing and Gene Mutation Model Accurately. AHA2017. (2017.11.11- 13. Anaheim.)
  38. Pham T, Fujiyoshi A, Hisamatsu T, Kadohata A, Kadowaki S, Zaid M, Horie M, Miura K, Ueshima H, for the SESSA Research Group. SMOKING ASSOCIATES WITH HIGHER INCIDENCE AND PROGRESSION OF CORONARY ATHEROSCLEROSIS IN A COMMUNITY-BASED SAMPLE OF JAPANESE MEN: THE SHIGA EPIDEMIOLOGICAL STUDY OF SUBCLINICAL ATHEROSCLEROSIS (SESSA). VJSE 2017. (2017.9.9. TOKYO)
  39. Sakata K, Ozawa T, Okuyama Y, Haraguchi R, Tsuchiya T, Horie M, Ashihara T: Not all non-paroxysmal atrial fibrillation drivers are included in complex fractionated electrogram area or low voltage area: ExTRa Mapping project. The 44th International Congress on Electrocardiology (ICE)/The 17th Congress of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology (ISHNE), 2017/06/24-27, Young Investigators Competition Finalists, Portland (Collaborative Life Sciences Building, U.S.A.).
  40. Inada S, Inoue Y, Shibata N, Yamamoto T, Ashihara T, Aiba T, Kusano K, Ikeda

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

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

#### G . 知的所有権の取得状況

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

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 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: 先天性 QT 延長症候群 (LQTS) 1135 例 (LQT1 614 例、LQT2 521 例、LQT3 126 例) の遺伝子型と臨床情報を比較検討した。15 歳未満では、いずれの遺伝子型でも性差により心イベントに差はなかったが、15 歳以上では、LQT1 と LQT2 で、女性で心イベントが多かった。LQT1 女性では、*KCNQ1* の膜貫通領域の変異で C-末端領域の変異に比べて心イベントが多く、LQT2 男性では、*KCNH2* の中心孔領域の変異で心イベントが多かった。LQT3 では、*SCN5A* の中心孔領域の変異で心イベントが多かったが、性差はなかった。

#### A．研究目的

先天性 QT 延長症候群(LQTS) は、QT 時間の延長と Torsade de Pointes (TdP)と呼ばれる QRS 波の極性が刻々と変化する特徴的な波形を呈する多形性心室頻拍(VT)を認める疾患である。TdP は通常自然停止するが、時に心室細動(VF)に移行し突然死の原因となる。

常染色体顕性遺伝形式をとる Romano-Ward 症候群では、10 個の染色体上に 15 個の遺伝子型が報告されているが、遺伝子変異が同定される 90%以上の患者は LQT1、LQT2、LQT3 であり、それぞれの頻度は LQT1 が 40%、LQT2 が 40%、LQT3 が 10%である。代表的な遺伝子型である LQT1 ~ LQT3 では、遺伝子型と表現型(臨床所見)の関連や、遺伝子変異部位別、タイプ別の重症度の違いが欧米から報告されているが、本邦での大規模な報告はなく、また、性差を考慮した検討はない。

#### B．研究方法

今回の研究は、日本国内多施設から *KCNQ1*、*KCNH2*、*SCN5A* のいずれかに変異を認める 1135 例 (LQT1 614 例、LQT2 521 例、LQT3 126 例) の先天性 LQTS を対

象に行った。

(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

15 歳未満では、いずれの遺伝子型でも性差により心イベントに差はなかったが、15 歳以上では、LQT1 と LQT2 で、女性で心イベントが多かった。LQT1 女性では、*KCNQ1* の膜貫通領域の変異で C-末端領域の変異に比べて心イベントが多かったが、LQT2 男性では、*KCNH2* の中心孔領域の変異で心イベントが多かった。LQT3 では、*SCN5A* の中心孔領域の変異で心イベントが多かったが、性差はなかった。

#### D．考察

今回の検討で、LQT1 と LQT2 では、遺伝子変異部位別の重症度に違いが明らかとなったが、LQT1 では女性のみ、LQT2 では男性のみで認めた。LQT3 では、*SCN5A* の中心孔領域の変異で心イベントが多かったが、性差はなかった。*KCNQ1*、*KCNH2*、*SCN5A* 各遺伝子の変異部位に加え、性差を考慮することで、より正確なリスク階層化が可能と考



えられた。

## E . 結 論

LQT1、LQT2、LQT3 の代表的な遺伝子型では、遺伝子変異部位と性差を考慮することで、より正確なリスク階層化が可能である。

## F . 研究発表

### 1. 論文発表

1. Ishibashi K, Aiba T, Kamiya C, Miyazaki A, Sakaguchi H, Wada M, Nakajima I, Miyamoto K, Okamura H, Noda T, Yamauchi T, Itoh H, Ohno S, Motomura H, Ogawa Y, Goto H, Minami T, Yagihara N, Watanabe H, Hasegawa K, Terasawa A, Mikami H, Ogino K, Nakano Y, Imashiro S, Fukushima Y, Tsuzuki Y, Asakura K, Yoshimatsu J, Shiraishi I, Kamakura S, Miyamoto Y, Yasuda S, Akasaka T, Horie M, **Shimizu W**, Kusano K: Arrhythmia risk and  $\beta$ -blocker therapy in pregnant women with long QT syndrome. *Heart*. 103(17): 1374-1379, 2017
2. 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*. 135(23): 2255-2270, 2017
3. 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: 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 Estimulacifin Cardíaca y Electrofisiología [SOLAECE]). *Europace*. 19(4): 665-694, 2017

4. Kamakura T, Wada M, Ishibashi K, Inoue YY, Miyamoto K, Okamura H, Nagase S, Noda T, Aiba T, Yasuda S, **Shimizu W**, Kamakura S, Kusano K: 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*. 14(4): 553-561, 2017
  5. Kuroda Y, Yuasa S, Watanabe Y, Ito S, Egashira T, Seki T, Hattori T, Ohno S, Kodaira M, Suzuki T, Hashimoto H, Okata S1 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. *Biochem Biophys Rep*. 9:245-256, 2017
- ### 2. 学会発表
1. **Shimizu W**: Genetics of Inherited Arrhythmia Syndromes. シンポジウム 第81回日本循環器学会学術集会 (金沢), 2017. 3. 19.
  2. **清水 渉**: 遺伝性不整脈の診断と治療. 平成29年度日本内科学会生涯教育講演会 B セッション (東京), 2017.6.11.
  3. **清水 渉**: 心房細動の包括的薬物治療 ~ 抗凝固療法も含めて ~. 日本内科学会東北地方会 第69回生涯教育講演会 (仙台), 2017.6.17.
  4. **Shimizu W**: Gene screening for prediction of

SCD. - What we have done. APHRS-WSA  
Joint Session. Prediction and prevention of  
SCD. 第10回アジア太平洋不整脈学会学術  
集会(APHRS2017)/第64回日本不整脈心電  
学会学術大会(JHRS2017)合同学術集会, 横  
浜, 2017. 9. 16.

5. **Shimizu W**: Sodium Channel Diseases.  
Invited Symposium 66 (Basic/Genetic-10)  
Keynote Lecture. 第10回アジア太平洋不整  
脈学会学術集会(APHRS2017)/第64回日本  
不整脈心電学会学術大会(JHRS2017)合同  
学術集会, 横浜, 2017. 9. 16
6. **Shimizu W**: Cardiac Channelopathies. Device  
(Tachycardia) Session: Role of implantable  
cardioverter defibrillator in different cardiac  
diseases. Cardio Rhythm 2017, Hong Kong,  
China, 2017.2.24.
7. **Shimizu W**: Quinidine for Brugada and what  
to do with Quinidine intolerance. Symposium:  
Up-date on drug therapy for medical  
prevention of VF in channelopathies. EHRA  
EUROPACE – CARDIOSTIM 2017, Vienna,  
Austria, 2017.6.20.

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

**Brugada症候群における電気生理検査によるリスク層別化の有用性**

研究分担者 青沼 和隆 筑波大学医学医療系循環器内科 教授

研究要旨：Brugada 症候群は、12 誘導心電図の右側胸部誘導における J 波増高と特徴的な ST 上昇を呈し、主として若年～中年男性が夜間に VF を引き起こして突然死する可能性のある疾患である。電気生理検査(EPS)によるプログラム電気刺激(PES)の誘発性は、Brugada 症候群のリスク層別化に有用という報告と有用でないという報告があり、議論の分かれるところである。本研究は日本の大規模登録研究である特発性心室細動研究会(J-IVFS)に登録された Brugada 症候群症例の中で、心停止や心室細動(VF)の既往がなく、かつ EPS を施行された 224 例(平均年齢  $51 \pm 14$  歳、男性 209 例(93.3%))を対象に、PES での VT/VF の誘発性と予後との関連を調査した。平均  $76 \pm 39$  か月間の追跡調査中、12 例(0.8%/年)で心事故(VF・心停止)が発生した。PES において単発期外刺激で誘発された 8 例中 3 例(37.5%)、単発期外刺激で誘発されなかった 216 例中 9 例(4.2%)で心事故が発生し、単発期外刺激で誘発された群における心事故発生率に有意差が認められた(8.8 vs. 0.6%/年;  $P < 0.0001$ )。①有症候、②自然発症タイプ 1、③単発期外刺激での誘発性の 3 つが予後予測因子であり、3 因子がある場合、2 つの因子以下の場合より有意に予後が不良であった。無症候性 Brugada 症候群において、PES の単発期外刺激での誘発性は予後予測因子となりうることを示された。

A．研究目的

Brugada 症候群は、12 誘導心電図の右側胸部誘導における J 波増高と特徴的な ST 上昇を呈し、主として若年～中年男性が夜間に VF を引き起こして突然死する可能性のある疾患である<sup>1)</sup>。Brugada 症候群のうち、心停止・心室細動(VF)既往のある有症候性の場合、再発する危険性が高く、植込型除細動器(ICD)の class I の適応となる。一方、無症候性 Brugada 症候群では、リスク層別化が重要な課題である。

電気生理検査(EPS)によるプログラム電気刺激(PES)は Brugada 症候群のリスク層別化に有用という報告と有用でないという報告があり、議論の分かれるところである<sup>2-4)</sup>。

本研究では日本の大規模登録研究である

特発性心室細動研究会(J-IVFS)に登録された Brugada 症候群症例の中で、無症候かつ EPS を施行された症例の心事故発生を調査し、PES が予後予測に有用か否かを検証することが目的である。

B．研究方法

特発性心室細動研究会(J-IVFS)に登録された 531 名の type 1 Brugada 型心電図を呈する症例のうち、心停止の既往がなく、EPS を施行している Brugada 症候群 224 例(平均年齢  $51 \pm 14$  歳、男性 209 例(93.3%))を対象とした。EPS は、まず右室心尖部から、次に右室流出路から行い、基本周期は 600msec および 400msec とし、三連期外刺激まで、連結期 200msec までプログラム電気刺激(PES)を行った。VF、30 秒以上の持続性

VT、または失神を伴う多型性 VT が誘発された場合を PES 陽性、誘発されない場合を PES 陰性と判定した。

(倫理面への配慮)

本研究は「本邦における Brugada 症候群と類似疾患の病態に関する多施設共同研究」として各登録施設において倫理審査にて承認を受けた上で、「臨床に関する倫理指針」「個人情報の保護に関する法律」など関連法規に則り行った。電気生理検査や治療については、各施設で通常診療の範囲内で施行されている医学的に妥当性のある検査・治療を行った。

### C. 研究結果

対象症例である心停止既往のない 224 例の Brugada 症候群を  $76 \pm 39$  か月間追跡を行った。追跡期間の長さには EP 陽性・陰性間に有意差がなかった。追跡期間中、132 例の PES 陽性例中 8 症例(6.1%)で心事故が発生したのに対し、92 例の PES 陰性例中 4 例(4.3%)で心事故が発生した( $P = 0.68$ )。

これらの 12 件の心事故には 11 例の VF に対する ICD 適切作動と 1 例の心停止蘇生が含まれている。心事故発生率は EP 陽性群で 0.9%/年、EP 陰性群で 0.7%/年であった。

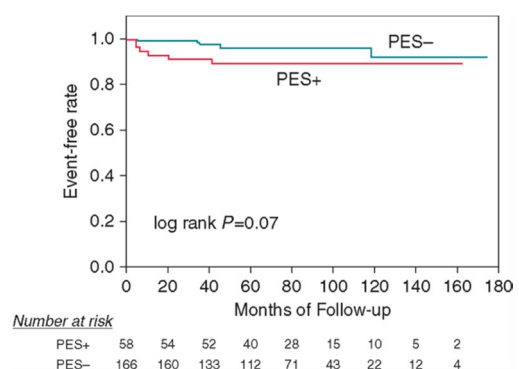
誘発部位別でみると、右室心尖部からの刺激で誘発された 72 例中 3 例(4.2%)、右室流出路からの刺激で誘発された 60 例中 5 例(8.3%)で心事故が発生し ( $P = 0.33$ )、それぞれの年次発生率は 0.6%/年、1.2%/年と有意差は認めなかった ( $P = 0.33$ )。

期外刺激の数に関しては、二連期外刺激以上で誘発された 58 例中 6 例(10.3%)、二連刺激以上で誘発されなかった 166 例中 6 例で心事故が発生したが、発生率に有意差は認めなかった (1.6 vs. 0.6%/年;  $P = 0.07$ )。しかし単発期外誘発された 8 例中 3 例(37.5%)、単発期外刺激で誘発されなかった 216 例中 9 例(4.2%)で心事故が発生し、発生率に有意差が認められた(8.8 vs.

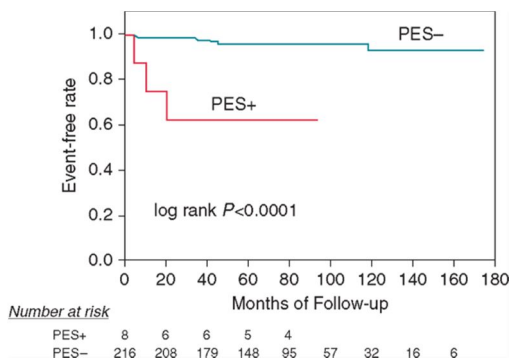
0.6%/年;  $P < 0.0001$ )。

心事故発生に関わる因子を同定するため、単変量解析を行ったところ、有症候(ハザード比 3.08, 95%信頼区間 1.01–10.4,  $p = 0.048$ )、自然発生タイプ 1(ハザード比 8.18, 95%信頼区間 1.59–149.5,  $p = 0.008$ )、および単発期外刺激での VF/VT 誘発(ハザード比 12.4, 95%信頼区間 2.72–43.1,  $p = 0.003$ )の 3 つの因子で有意であり、他の因子では有意差を認めなかった。

これらの 有症候、自然発生タイプ 1、単発期外刺激での誘発の 3 つの危険因子をすべて満たした 3 例中 3 例(100%)、2 つの危険因子を有する 40 例中 3 例(7.5%)、1 つの危険因子を有する 114 例中 6 例(5.3%)、1 つも危険因子を持たない 67 例中 0 例(0.0%)で心事故が発生した。3 つの危険因子を有する例と 2 つの危険因子を有する例、あるいは 3 つの危険因子を有する例と 1 つの危険因子を有する例、2 つの危険因子を有する例と一つも危険因子を持たない例の間では死亡率に有意差が認められた。



(図 1) 二連期外刺激以上で誘発された群(PES+)と誘発されなかった群(PES-)のイベント回避曲線 (F-1-2) Takagi M, et al.より引用)



(図2)単発期外刺激で誘発された群(PES+)と誘発されなかった群(PES-)のイベント回避曲線 (F-1-2) Takagi M, et al.より引用)

	単変量解析		
	Hazard Ratio	95% CI	p-value
症状(失神)	3.08	1.01-10.4	0.048
男性	0.87	0.17-15.9	0.900
突然死の家族歴	1.55	0.46-4.95	0.460
心臓細動の既往	1.76	0.27-6.71	0.490
自発性タイプ1	8.18	1.59-149.5	0.008
QRS>90ms in V2	3.35	0.88-21.8	0.080
fragmented QRS	1.57	0.38-5.44	0.490
J wave	0.72	0.04-3.72	0.750
J wave in inferior and lateral leads	2.98	0.16-15.8	0.370
Horizon ST-segment	n.a.	n.a.	0.190
PESでのVT/VF誘発陽性	1.29	0.40-4.84	0.670
右直流出路からの誘発	2.02	0.49-9.80	0.330
2連期外刺激以上の誘発	2.76	0.86-8.84	0.080
単発期外刺激での誘発	12.4	2.72-43.1	0.003
右直心尖部から二連期外刺激以上の誘発	1.46	0.23-5.56	0.640
右直流出路から二連期外刺激以上の誘発	3.05	0.81-9.69	0.090

(表)無症候性 Brugada 症候群の心事故発生の予測因子の単変量解析

#### D. 考察

Brugada 症候群のうち、心停止・心室細動(VF)既往のある有症候性の場合、再発する危険性が高く、植込型除細動器(ICD)の class I の適応となる。一方、無症候性 Brugada 症候群では、リスク層別化が重要な課題である。電気生理検査(EP)によるプログラム電気刺激(PES)は Brugada 症候群のリスク層別化に有用という報告と有用でないという報告があり、議論の分かれるところである。

2010 年の FINGER レジストリ<sup>2)</sup>では EPS での誘発性は心事故発生の予測因子となりえず、症状と自然発生タイプ 1 心電図が有意な予測因子であった。また 2012 年の PRELUDE レジストリ<sup>3)</sup>でも、誘発性は心事故発生の予測因子とならず、失神、自然発生

タイプ 1 心電図、心室局所不応期 < 200 msec、そして QRS fragmentation が予測因子であった。一方、2002 年の Brugada らの報告では EPS による誘発の重要性を報告し<sup>4)</sup>、2015 年の論文でも誘発性とその後の心イベント発生との有意な関連を報告している。わが国の 2007 年そして 2009 年の VF あるいは心停止既往例を含めた多施設研究では、誘発性と心イベント発生との関連を認めなかったが、2012 年の単施設研究では 2 連刺激までで誘発された場合には予測因子となりうるということが報告されている。日本の多施設登録研究である本研究では、VF あるいは心停止既往例を除いた無症候例では、単発刺激で誘発された場合には予後予測因子となりうることを示された。さらに 2016 年の欧米からのプール解析において、失神および自然発生タイプ 1 心電図のみならず EPS による誘発性も心イベントの予測因子であり、とくに 2 連刺激までで誘発された場合はリスクが高い可能性が報告されている<sup>5)</sup>。

#### E. 結論

日本の多施設登録研究である特発性心室細動研究会(J-IVFS)に登録された VF・心停止の既往のない Brugada 症候群 224 例に対して、プログラム電気刺激において単発期外刺激で VT/VF が誘発された症例ではその後の心事故発生率が有意に高率であった。有症候、自然発生タイプ 1、および単発期外刺激での誘発性は無症候性 Brugada 症候群の予後予測に有用であった。

(参考論文)

- 1) Priori, S. G., Wilde, A. A., Horie, et al. HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes. Heart Rhythm. 2013;10: 1932-1963.

- 2) Probst V, Veltmann C, Eckardt L, Merz G, Gaita F, Tan HL, Babuty D, Sacher F, Giustetto C, Schulze-Bahr E, Borggrefe M, Haissaguerre M, Mabo P, Le Marec H, Wolpert C, Wilde AA. Long-term prognosis of patients diagnosed with Brugada syndrome: Results from the FINGER Brugada Syndrome Registry. *Circulation*. 2010;121(5):635-43.
- 3) Priori SG, Gasparini M, Napolitano C, Della Bella P, Ottonelli AG, Sassone B, Giordano U, Pappone C, Mascioli G, Rossetti G, De Nardis R, Colombo M. Risk stratification in Brugada syndrome: results of the PRELUDE (PRogrammed ELectrical stimUlation preDICTive valuE) registry. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 59(1):37-45.
- 4) Brugada J, Brugada R, Antzelevitch C, Towbin J, Nademanee K, Brugada P. 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*. 2002 Jan 1;105(1):73-8.
- 5) Sroubek J, Probst V, Mazzanti A, Delise P, Hevia JC, Ohkubo K, Zorzi A, Champagne J, Kostopoulou A, Yin X, Napolitano C, Milan DJ, Wilde A, Sacher F, Borggrefe M, Ellinor PT, Theodorakis G, Nault I, Corrado D, Watanabe I, Antzelevitch C, Allocca G, Priori SG, Lubitz SA. Programmed Ventricular Stimulation for Risk Stratification in the Brugada Syndrome: A Pooled Analysis. *Circulation*. 2016; 133(7):622-30.
- 1) Komatsu Y, Nogami A, Shinoda Y, Masuda K, Machino T, Kuroki K, Yamasaki H, Sekiguchi Y, Aonuma K. Idiopathic Ventricular Arrhythmias Originating From the Vicinity of the Communicating Vein of Cardiac Venous Systems at the Left Ventricular Summit. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2018 Jan;11(1):e005386. doi: 10.1161/CIRCEP.117.005386.
- 2) Takagi M, Sekiguchi Y, Yokoyama Y, Aihara N, Hiraoka M, Aonuma K; Japan Idiopathic Ventricular Fibrillation Study (J-IVFS) Investigators. The prognostic impact of single extra-stimulus on programmed ventricular stimulation in Brugada patients without previous cardiac arrest: multi-centre study in Japan. *Europace*. 2017 Jun 16. doi: 10.1093/europace/eux096.
- 3) Yoshiaki Yui, Yukio Sekiguchi, Akihiko Nogami, Hiro Yamasaki, Takeshi Machino, Kenji Kuroki, Miyako Igarashi, Kazutaka Aonuma. Electrophysiological Characteristics and Radiofrequency Catheter Ablation Treatment of Idiopathic Ventricular Arrhythmias Successfully Ablated From the Ostium of the Coronary Sinus. *Circ J*. 2017; 81:1807-1815.
- 4) Komatsu Y, Nogami A, Kurosaki K, Morishima I, Masuda K, Ozawa T, Kaneshiro T, Hanaki Y, Shinoda Y, Talib AK, Kowase S, Sekiguchi Y, Aonuma K. Fascicular Ventricular Tachycardia Originating From Papillary Muscles: Purkinje Network Involvement in the Reentrant Circuit. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2017 Mar;10(3). pii: e004549. doi: 10.1161/CIRCEP.116.004549.

F . 研究発表

1. 論文発表

5) Igarashi M, Tada H, Yamasaki H, Kuroki K, Ishizu T, Seo Y, Machino T, Murakoshi N, Sekiguchi Y, Noguchi Y, Nogami A, Aonuma K. Fragmented QRS Is a Novel Risk Factor for Ventricular Arrhythmic Events After Receiving Cardiac Resynchronization Therapy in Nonischemic Cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electro-physiol.* 2017 Mar;28(3):327-335.

2. 学会発表

1) Takagi M, Sekiguchi Y, Yokoyama Y, Aihara N, Hiraoka M, Aonuma K; Japan Idiopathic Ventricular Fibrillation Study (J-IVFS) Investigators. The prognostic impact of single extra-stimulus on programmed ventricular stimulation in Brugada patients without previous cardiac arrest: multi-centre study in Japan. The 81th Japanese Circulation Society Annual Congress 2017. (Kanazawa), Mar 17, 2017.

2) Ahamed Talib, 青沼和隆, 嶋根 章, 岡嶋克則, 油井慶晃, 中野 誠, 林 達哉, 黒木健志, 金城貴士, Xu Dong zu, 五十嵐 都, 山崎 浩, 村越伸行, 福田浩二, 小和瀬晋弥, 黒崎健司, 新田順一, 西崎光弘, 佐藤伸之, 川村佑一郎, 長谷部幸直, 関口幸夫, 野上昭彦. Novel clinical and electrocardiographic characteristics of high-risk Brugada syndrome with drug- and ablation-resistant Ventricular fibrillation : insight from invasive point of view. 第 37 回日本ホルター・ノンインベイスティブ心電学研究会 (東京) 2017.6.10.

3) 太田千尋, 黒木健志, 村越伸行, 町野毅, 山崎 浩, 関口幸夫, 磯 博康, 野上昭彦, 青沼和隆. The Detailed Analysis of Early Repolarization Patterns in Pa-

tients with Sudden Cardiac Death. 第 81 回日本循環器学会学術集会(金沢)3月, 2017.

4) Yoshiaki Kaneko, Tadashi Nakajima, Seiji Takatsuki, Naohiko Takahashi, Masahiko Takagi, Kengo Kusano, Takeshi Mitsuhashi, Shinichi Niwano, Tadanobu Irie, Yoshiyasu Aizawa, Tetsuji Shinohara, Kazutaka Aonuma, Keiich Fukuda. Masahiko Kurabayashi, Yoshifusa Aizawa. Prominent J Wave in Early Repolarization and Brugada Syndromes. 第 81 回日本循環器学会学術集会(金沢)3月, 2017.

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 蒔田 直昌 長崎大学 教授

研究要旨：進行性心房伝導障害の原因遺伝子を解明するために、原因遺伝子不明の日本人洞不全症候群・房室ブロック 31 家系に対して心疾患関連 457 遺伝子のターゲットエクソン解析をおこない、ヨーロッパの孤発性房室ブロック 15 家系に対してトリオ全エクソン解析を行った。その結果、進行性の房室ブロックと心房静止を特徴とする血縁関係のない日仏 2 家系にコネキシン 45(Cx45)の同一変異 p.R75H を同定した。キャリアは共通して、進行性の房室ブロック・心房静止とともに、頭蓋顔面骨格異常と歯手指骨格異常を合併していた。Cx45-R75H のギャップ結合ヘミチャネルやブランク形成は正常だったが、細胞間コミュニケーション機能は著明に障害されていた。また心臓特異的 Cx45 ヘテロノックアウトマウスは、洞機能異常と心房不整脈を示した。Cx45 遺伝子 *GJC1* は、顔面頭蓋骨・歯・手指形骨成異常を伴う進行性心房伝導障害という、新規の遺伝性不整脈の原因遺伝子である。

A．研究目的

遺伝性心臓伝導障害は心筋活動電位の伝播に影響を与える様々な遺伝子の変異に起因する除脈性不整脈である。刺激伝導系に限局する伝導障害を主な兆候とするものが多く、心臓外の異常を伴う症候性の症例は少ない。また遺伝性心臓伝導障害の中には心室内伝導障害を伴わない(narrow QRS)房室ブロックを特徴とする群(進行性心房伝導障害)があるが、その原因遺伝子は解明されていない。本研究の目的は、進行性心房伝導障害の新規原因遺伝子を解明し、その機能異常を *in vitro*・*in vivo* で解明することである。

B．研究方法

進行性心房伝導障害の新規原因遺伝子を解析するために、既知の疾患遺伝子に変異のない家系に対して次世代シーケンサーを用いた網羅的遺伝子解析を行った。日本人家族性洞不全症候群と房室ブロック(31 家系)に対しては心疾患関連 457 遺伝子のターゲットエクソン解析を行い、ヨーロッパの孤発性房室ブロック(15 家系)について母体由来の SS-A/Ro・SS-B/La 自己抗体陰性の発端者と両親のトリオ全エクソン解析を

行った。ギャップ結合変異の機能異常を *in vitro* で評価するために、正常および変異 cDNA プラスミドを N2a 細胞にトランスフェクションし、ダブル whole-cell パッチクランプで細胞間コンダクタンスを定量するとともに、ギャップ結合を形成する細胞ペアの片側に蛍光色素 Lucifer yellow を微小注入し、色素の細胞間移動速度を定量した。またギャップ結合変異の *in vivo* 機能評価のために Tamoxifen 誘導心臓特異的ノックアウトマウスを作成し、カテーテルも用いて洞結節・房室結節の電気生理学的解析を行った。(倫理面への配慮)

本研究は、ヘルシンキ宣言(世界医師会)・ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成 25 年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号)、厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針(平成 18 年 6 月 1 日付厚生労働省大臣官房厚生科学課長通知)に準拠して実施した。

C.結果

心室内伝導障害を伴わない進行性の房室ブロックと心房静止を特徴とする血縁関係のない 2



家系(3世代の日本人家系とフランス人孤発例)にギャップ結合コネクシン45(Cx45)遺伝子*GJC1*上の同一のミスセンス変異R75Hを同定した。変異キャリアは共通して、進行性の房室ブロック・心房静止とともに、短顔症、屈指症・斜指症、小歯症・永久歯欠損という頭蓋顔面骨格・歯・手指骨格異常を合併していた。

Cx45変異R75Hはヘミチャネルやギャップ結合プラーク形成に異常を示さなかったが、細胞間コンダクタンスとLucifer yellowの細胞間移動能は著明に障害されていた。これはR75H変異がギャップ結合による細胞間コミュニケーションをドミナントネガティブに抑制していることを意味する。またTamoxifen誘導心臓特異的*Gjc1*ヘテロノックアウトマウスは、洞機能異常と心房不整脈を示し、変異キャリアにみられる心房内伝導障害と同様の所見であると考えられた。

#### D. 考察

心臓伝導障害(CCD)は、加齢や手術の合併症や薬剤毒性などに伴う二次的な機能的変化としてみられることが多いが、一部に明白な家族内発症を示すものもある。家族性CCDの原因遺伝子としては、いくつかの心筋イオンチャネル・膜アダプタータンパク・転写因子・核膜タンパク・ギャップ結合などが報告されている。CCDの多くは経過とともに心電図QRS幅の延長を特徴とする心室内伝導障害を示す。一方、本研究の2家系で明らかになったCx45の変異キャリアの伝導障害は、心室内伝導障害のない、心房と房室結節に局限した心房性進行性伝導障害であり、同時に顔面頭蓋形成異常・歯手指形成異常を伴う極めてまれな症候群である。

ギャップ結合は心筋細胞同士を電気的に結合し、心臓全体に活動電位が適切に伝播する役割を演じている。心臓にはCx40, Cx43, Cx45という発現分布・電気生理学的特性の異なる3つのアイソフォームが存在する。Cx43は心房・心室に強く発現し、眼歯指形成異常(ODDD)の原因遺伝子

である。一方Cx45は、主として洞結節・房室結節に発現する低コンダクタンスのギャップ結合である。Cx45変異R75Hはサブユニット6量体によるヘミチャネル形成や、ギャップ結合の細胞膜への集簇には異常はなかったが、イオンや小物質の透過性がdominant negativeに抑制されていた。心臓特異的Cx45ノックアウトマウスで見られた洞機能異常と心房不整脈はヒトCx45変異キャリアの心房内伝導障害をよく反映していた。一方、骨芽細胞の多細胞ネットワークにはCx43とCx45を介して細胞間コミュニケーションが重要な役割を果たしていることが知られている。Cx45の変異R75Hは骨マトリックスタンパクと石灰化にも異常をきたし、頭蓋骨・手指骨・歯の形成異常をもたらしたものと推測される。

#### E. 結論

Cx45変異R75Hは、顔面頭蓋骨・歯・手指骨の形成異常を伴う進行性心房伝導障害という、新規の遺伝性不整脈の原因遺伝子変異である。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Kozasa Y, Nakashima N, Ito M, Ishikawa T, Kimoto H, Ushijima K, Makita N, Takano M. HCN4 pacemaker channels attenuate the parasympathetic response and stabilize the spontaneous firing of the sinoatrial node. *J Physiol* 596(5):809-825, 2018.
2. Yamamoto Y, Makiyama T, Harita T, Sasaki K, Wuriyanghai Y, Hayano M, Nishiuchi S, Kohjitani H, Hirose S, Chen J, Yokoi F, Ishikawa T, Ohno S, Chonabayashi K, Motomura H, Yoshida Y, Horie M, Makita N, Kimura T. Allele-specific ablation rescues electrophysiological abnormalities in a human iPS cell model of long-QT syndrome with a *CALM2* mutation. *Hum Mol Genet* 26(9):1670-1677, 2017.
3. 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, Kusano K, Kamakura S, Yasuda S, Ogawa H, Miyamoto Y, Kapplinger JD, Ackerman MJ, Shimizu W. Genotype-phenotype correlation of *SCN5A* mutation

for the clinical and electrocardio-graphic characteristics of probands with Brugada syndrome: A Japanese multicenter registry. *Circulation* 135(23):2255-2270, 2017.

4. Seki A, Ishikawa T, Daumy X, Mishima H, Barc J, Sasaki R, Nishii K, Saito K, Urano M, Ohno S, Otsuki S, Kimoto H, Baruteau AE, Thollet A, Fouchard S, Bonnaud S, Parent P, Shibata Y, Perrin JP, Le Marec H, Hagiwara N, Mercier S, Horie M, Probst V, Yoshiura KI, Redon R, Schott JJ, Makita N. Progressive atrial conduction defects associated with bone malformation caused by a connexin-45 mutation. *J Am Coll Cardiol* 70(3):358-370, 2017.
5. 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*

*thm* 14(5):717-724, 2017.

2. 学会発表
1. Makita N. Genetic and Biophysical Basis of Calmodulinopathy, and Functional Rescue by Genome-Editing in Patient-Derived iPS Cardiomyocytes. 20th International Symposium on Calcium Binding Proteins and Calcium Function in Health and Disease; 2017/10/24; Awaji, Hyogo.
2. Makita N. Genetic Mutation of Brugada Syndrome. Heart Rhythm Society Scientific Sessions; 2017/5/11; Chicago, USA.
3. Makita N. Brugada Syndrome: Basic and Clinical Updates, Advancement of Basic Research. 13th Annual Congress European Cardiac Arrhythmia Society; 2017/4/3; Rome.

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

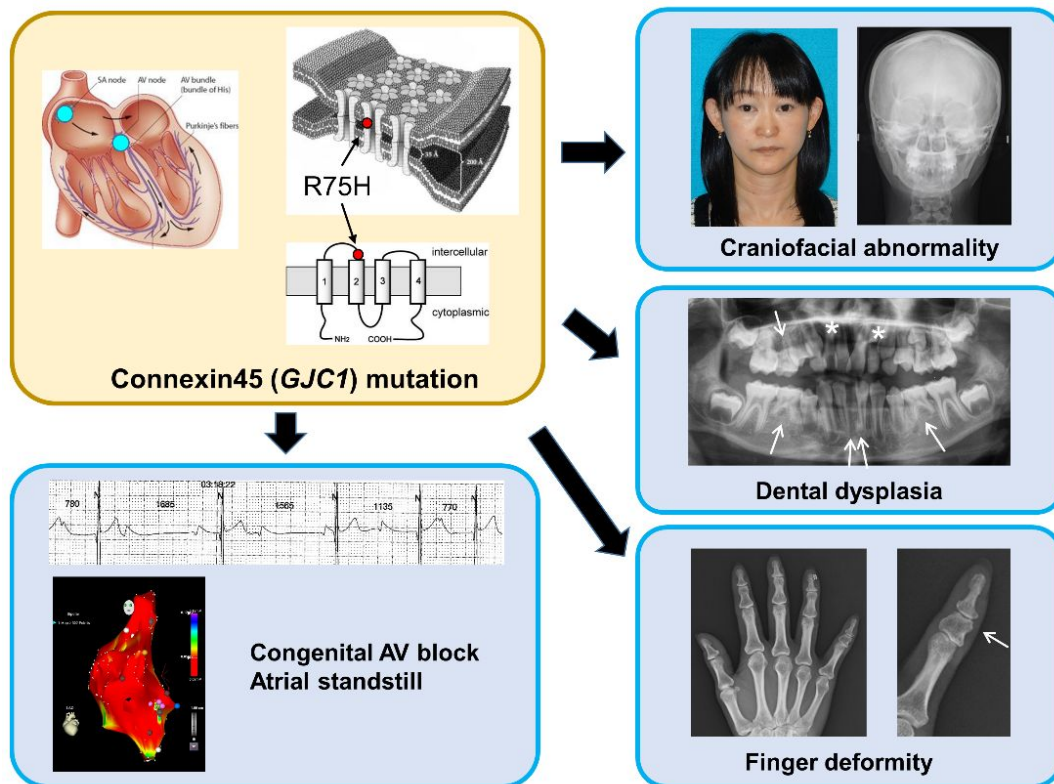


図. Cx45遺伝子変異による頭蓋骨・歯・手指骨形成異常を伴う新規進行性心房伝導障害

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

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〕93例の患者で検討を行った。性別は男34例（37%）、女59例（63%）で若干女性が多かった。発症年齢は $11.3 \pm 7.7$ 歳で、経過観察期間 $8.5 \pm 7.8$ 年であった。発見時年齢は5歳～15歳が66例（71%）と大半を占めていた。（図1）0～20歳の性別では男34例（40%）、女51例（60%）と女性が多かったが、20歳以上では女性8例（100%）と全例が女性であった。遺伝子診断が行われていたのは全体で46例（49%）であった。20歳未満ではRyR2遺伝子異常が35例（41%）に、CASQ2遺伝子異常が2例（2%）に発見された。遺伝子検査を行なった41例中37例（90%）に遺伝子異常を認めたことになる。20歳以上では8例中4例（50%）にRyR2遺伝子異常を認め、1例は遺伝子異常が検出されなかった。遺伝子検査を行なった5例中4例（80%）に遺伝子異常が検出された。全86家系中、家族歴のあるものは4家系のみであり、全ては20歳未満の発症症例であった。

〔結論〕CPVTは遺伝子診断が重要であり、臨床診断がはっきりした症例では80～90%にRyR2またはCASQ2の遺伝子異常が検出される。今後、CPVTに対する遺伝子診断の保険収載が必要と思われる。

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。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患者背景を検討した。

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。

（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

93例の患者が登録された。性別は男34例（37%）、女59例（63%）で若干女性が多かった。発症年齢は $11.3 \pm 7.7$ 歳で、経過観察期間 $8.5 \pm 7.8$ 年であった。

1. 発見時年齢分布

発見時年齢は5歳～15歳が66例（71%）と大半を占めていた。（図1）0～20歳の性別では男34例（40%）、女51例（60%）と女性が多かったが、20歳以上では女性8例（100%）と全例が女性であった。（図1）

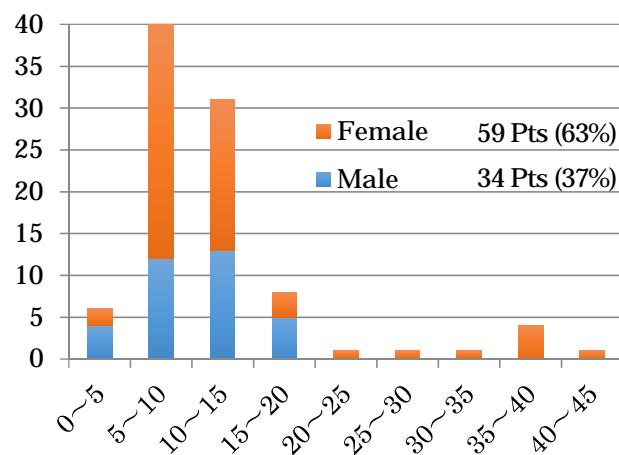


図1 発見時年齢分布

## 2. 遺伝子診断結果

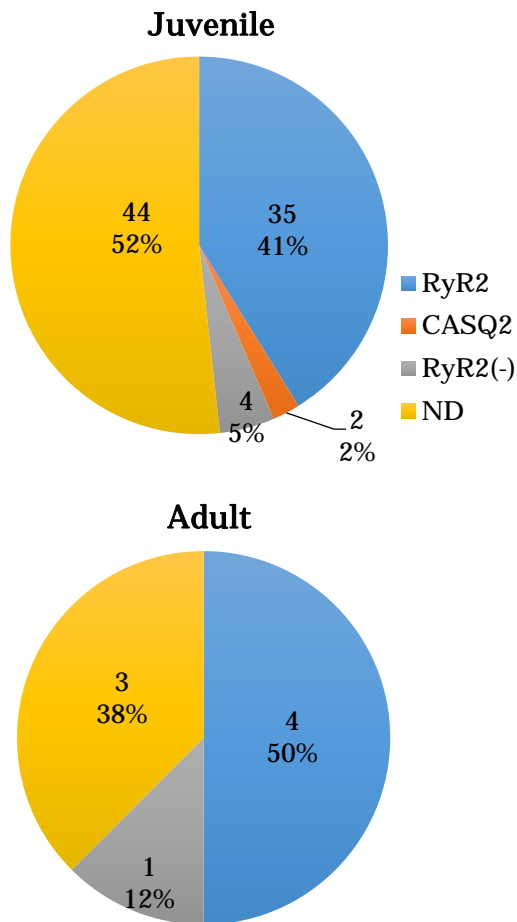


図2 遺伝子診断結果

RyR2：リアノジン受容体遺伝子異常、  
RyR2(-)：リアノジン受容体遺伝子異常なし、  
CASQ2：カルセクエストリン遺伝子異常、  
ND：遺伝子結果未確認

上段は20歳未満、下段は20歳以上の遺伝子診断結果

遺伝子診断が行われていたのは全体で46例（49%）であった。20歳未満ではRyR2遺伝子異常が35例（41%）に、CASQ2遺伝子異常が2例（2%）に発見された。遺伝子検査を行なった41例中37例（90%）に遺伝子異常を認めたことになる。20歳以上では8例中4例（50%）にRyR2遺伝子異常を認め、1例は遺伝子異常が検出されなかった。遺伝子検査を行なった5例中4例（80%）に遺伝子異常が検出された。

## 2. 家族歴の有無

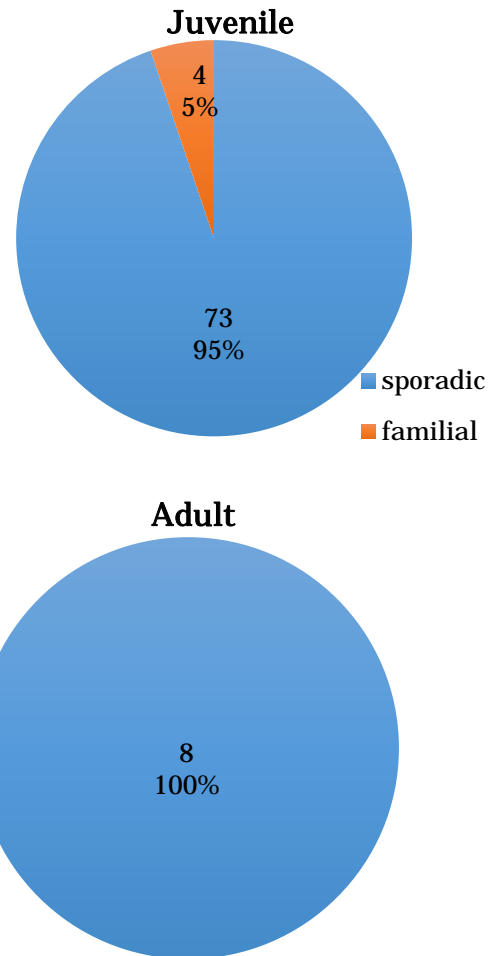


図3 家族歴の有無

sporadic：家族歴なし、familial：家族歴あり、上段は20歳未満、下段は20歳以上  
全86家系中、家族歴のあるものは4家系のみであり、全ては20歳未満の発症症例であった。

### E. 結論

CPVTは遺伝子診断が重要であり、臨床診断がはっきりした症例では80~90%にRyR2またはCASQ2の遺伝子異常が検出される。今後、CPVTに対する遺伝子診断の保険収載が必要と思われる。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

##### [国際学会]

1. Shimizu A, Mitsuhashi T, Nitta T, Mitamura

- H, Kurita T, Abe H, Nakazato Y, Sumitomo N, Kadota K, Kimura K, Okumura K; Committee for Implantable Devices Enrollment and Assessment in the Japanese Heart Rhythm Society: Japan Implantable Devices in Coronary Artery Disease (JID-CAD) study design. *Journal of Arrhythmia*. 2015;31(2):83-7
2. Harrell DT, Ashihara T, Ishikawa T, Tominaga I, Mazzanti A, Takahashi K, Oginosawa Y, Abe H, Maemura K, Sumitomo N, Uno K, Takano M, Priori SG, Makita N. Genotype-dependent differences in age of manifestation and arrhythmia complications in short QT syndrome. *Int J Cardiol*. 2015;190:393-402.
  3. Kumamoto T, Sumitomo N, Kobayashi K, Yasuhara J, Shimizu H, Yoshida S: Implantation of iliofemoral stents; A novel approach for a bilateral occlusion of the iliofemoral vein in a patient with a Glenn's operation, *Heart Rhythm Case Reports*, 2016; 2(2):138-141
  4. Sumitomo N. Clinical features of long QT syndrome in Children, *Circ J*, 2016; 80(3); 598 - 600
  5. Sumitomo N. Current topics in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, *J Arrhythm* 2016;32(5):344-351
  6. 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.
  7. 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, Matsuo 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
  8. 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, *Eur J Pediatr* 2016;175(12):1921–1926
  9. 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. *J Cardiol*. 2017;70(3):232-237
  10. 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 Non-compaction, *Heart Rhythm*. 2017 May;14(5):717-724
  11. Aonuma K, Shiga T, Atarashi H, Doki K, Echizen H, Hagiwara N, Hasegawa J, Hayashi H, Hirao K, Ichida F, Ikeda T, Maeda Y, Matsumoto N, Sakaeda T, Shimizu W, Sugawara M, Totsuka K, Tsuchishita Y, Ueno K, Watanabe E, Hashiguchi M, Hirata S, Kasai H, Matsumoto Y, Nogami A, Sekiguchi Y, Shinohara T, Sugiyama A, Sumitomo N, Suzuki A, Takahashi N, Yukawa E, Homma M, Horie M, Inoue H, Ito H, Miura T, Ohe T, Shinozaki K, Tanaka K; Ja

panese Circulation Society and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring Joint Working Group. Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring of Cardiovascular Drugs Clinical Use of Blood Drug Concentration Monitoring (JCS 2015) - Digest Version. Circ J. 2017 Mar 24;81(4):581-612.

12. Hata H, Sumitomo N, Nakai T, Amano A: Retrosternal Implantation of the Cardioverter-Defibrillator Lead in an Infant. Ann Thorac Surg 2017 May;103(5):e449-e451

13. Inoue YY, Aiba T, Kawata H, Sakaguchi T, Mitsuma W, Morita H, Noda T, Takaki H, Toyohara K, Kanaya Y, Itoi T, Mitsuhashi T, Sumitomo N, Cho Y, Yasuda S, Kamakura S, Kusano K, Miyamoto Y, Horie M, Shimizu W: Different responses to exercise between Andersen-Tawil syndrome and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. Europace. 2017; 0, 1-8

14. Yoshinaga M, Iwamoto M, Horigome H, Sumitomo N, Ushinohama H, Izumida N, Tsuchi N, Yoneyama T, Abe K, Nagashima M: Standard Values and Characteristics of Electrocardiographic Findings in Children and Adolescents. Circ J. 2017 Dec 1

#### [国内学会]

1. 戸田紘一、飛田和えりか、小柳喬幸、小島拓朗、葎葉茂樹、小林俊樹、岩崎美佳、岡田公章、保土田健太郎、柘岡歩、鈴木孝明、住友直方：先天性心疾患術後不整脈に対する静注アミオダロンの有効性、安全性に関する検討、Progress in Medicine. 2016; 36(suppl 2): 1755-1757

2. 熊本 崇、住友直方、趙 麻未、安原 潤、小島拓朗、清水寛之、葎葉茂樹、小林俊樹、岡 健介、片岡功一：左室自由壁副伝導路を介する permanent form of junctional reciprocating tachycardia (PJRT)の乳児例、心臓、2015; 47(supple 2): 44-49

3. 趙 麻未、安原潤、熊本崇、清水寛之、

小島拓朗、葎葉茂樹、小林俊樹、住友直方：頻拍停止後にニアミス乳幼児突然死を起こした WPW症候群と左室心筋線密化障害を合併した乳児例、Therapeutic Research. 2015; 36(10): 948-51

4. 熊本崇、住友直方、葎葉茂樹、趙麻未、安原潤、小島拓朗、清水寛之、小林俊樹、保土田健太郎、宇野吉雅、柘岡歩、鈴木孝明：房室結節リエントリー頻拍との鑑別を要した Junctional Ectopic Tachycardia (JET) の大動脈離断症術後乳児例、Therapeutic Research. 2015; 36(10): 959-64

5. 趙 麻未、安原 潤、熊本 崇、清水寛之、小島拓朗、葎葉 茂樹、小林俊樹、住友直方：WPW症候群、左室心筋緻密化障害を合併した乳児に対するアミオダロンの使用経験、Progress in Medicine. 2016; 36 (Supple 1): 420-423

6. 連 翔太、住友直方、今村知彦、長田洋資、戸田紘一、中野茉莉恵、小柳喬幸、小島拓朗、葎葉茂樹、小林俊樹、森 仁：His 束近傍の副伝導路に対しクライオアブレーションを行った3小児例。Therapeutic Research 2017; 38(10): 101-105

#### 2. 学会発表

##### [国際学会]

1. Naokata Sumitomo: Key Note of Joint Session AEPC and JSPCCS: Screening and prevention of sudden cardiac death in the general paediatric population, Association of European Pediatric Cardiology 2015, Prague, Czech, 2015.5. 21

2. Naokata Sumitomo: Current topics of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, Japanese Heart Rhythm Society & Japanese Society of Electrocardiology 2015, Tokyo, 2015.7.30

3. Naokata Sumitomo: Invited Lecture; Re-synchronization therapy in pediatric cardiology, CHD preceptorship, Barcelona, Spain, 2015.10.19

4. Naokata Sumitomo: Invited Lecture; Experience and prophylaxis recommendations of palivizumab in Japan, CHD preceptorship, Barcelona, Spain, 2015.10.20

5. Naokata Sumitomo: Invited Lecture; Challenges

of LQTS in children, In Genetics 7: Latest in the Clinical and Genetic Aspects of congenital LQTS, 8th Asian Pacific Heart Rhythm Society Scientific Sessions 2015, Melbourne, Australia, 2015.11.21

6. Naokata Sumitomo: Invited Lecture; Return of sinus rhythm late after pacing a child with complete heart block: Is it ever safe to remove the device?

In Paeds 9: Paediatric EP Matters for Judgement, 8th Asian Pacific Heart Rhythm Society Scientific Sessions 2015, Melbourne, Australia, 2015.11.22

7. 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

8. Naokata Sumitomo: Invited Lecture, Congenital Heart Disease and Inherited Arrhythmia, In Sudden Cardiac Death Prevention in Children and CHD Patients Sponsored by PACES, Asian Pacific Heart Rhythm Society 2016, Seoul, South Korea, 2016. 10.14

9. Naokata Sumitomo: Return of sinus rhythm late after pacing a child with complete heart block: Is it ever safe to remove the device?, 7th World Congress of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery 2017, Barcelona, 2017.7.20

10. Naokata Sumitomo: Specific Pharmacological Therapy in patients with Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia, Invited Symposium Specific Pharmacological Therapy for Inherited Arrhythmias, 64<sup>th</sup> Japanese Heart Rhythm Society & Asian Pacific Heart Rhythm Society 2017, Yokohama, 2017.9.15

11. Naokata Sumitomo: Landiolol in Pediatric Cardiology Control of the HEART rate in infant and child arrhythmias Using Landiolol (HEARTFUL) study, Invited Symposium 68 Antiarrhythmic Agents for Refractory Tachyarrhythmia in Pediatric Cardiology Patients (Including Adult Congenital Heart Dis

ease), 64<sup>th</sup> Japanese Heart Rhythm Society & Asian Pacific Heart Rhythm Society 2017, Yokohama, 2017.9.16

12. Naokata Sumitomo: Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia update, Invited Symposium Diagnosis and treatment for genetic arrhythmia in children, 64<sup>th</sup> Japanese Heart Rhythm Society & Asian Pacific Heart Rhythm Society 2017, Yokohama, 2017.9.17

13. Krystien V. Lieve, Judith M. Verhagen, Christian van der Werf, Freek van den Heuvel, Wataru Shimizu, Akihiko Nogami, Hitoshi Horigome, Harry J. Crijns, A. Christian Blank, Ans C. Wiesveld, Nico A. Blom, Naokata Sumitomo, Irene de Graaf-van de Laar, Arthur A. Wilde: Linking the heart and the brain: Neuropsychiatric abnormalities in patient with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, Heart Rhythm 2015, Boston, USA, 2015.5.15

14. 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

15. Hiro Kawata, Seiko Ohno, Naokata Sumitomo, Moritoshi Funasako, Tsukasa Kamakura, Iktaro 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

16. Naokata Sumitomo, Takashi Kumamoto, Jun Y

- asuhara, Hiroyuki Shimizu, Takuro Kojima, Shigeki Yoshiba, 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
17. Ami Cho, Hiroshi Kamiyama, Masataka Kato, Hirofumi Watanabe, Akiko Komori, Yuriko Abe, Shino Chinen, Mamoru Ayusawa, Shori Takahashi, Tadateru Takayama, Atsushi Hirayama, Yamamoto T, Naokata Sumitomo: Team Approaching for Pregnancy and Delivery in patients with Severe Coronary Arterial Lesions After Kawasaki Disease, Association for European Pediatric Congenital Cardiology 2015, Prague, Czech, 2015.5.22
18. Takashi Kumamoto, Naokata Sumitomo, Jun Yasuhara, Takuro Kojima, Hiroyuki Shimizu, Shigeki Yoshiba, Toshiki Kobayashi, Yoshimasa Uno, Ayumu Masuoka, Takaaki Suzuki: Acute effect of a midarone and nifekarant to control of tachyarrhythmias in children with post surgical congenital heart disease, 8th APHRS Scientific Sessions 2015, Melbourne, Australia, 2015.11.22
19. Takashi Kumamoto, Naokata Sumitomo, Ami Chou, Jun Yasuhara, Takuro Kojima, Hiroyuki Shimizu, Shigeki Yoshiba, Toshiki Kobayashi, Yoshimasa Uno, Ayumu Masuoka, Takaaki Suzuki: How to prevent sinus node dysfunction after PAPVC repair: Investigation after Williams procedure, 8th APHRS Scientific Sessions 2015, Melbourne, Australia, 2015.11.22
20. Robert Tulloh, Constancio Medrano-Lopez, Paul Checchia, Claudia Stapper, Naokata Sumitomo: Congenital Heart Disease and Respiratory Syncytial Virus Global Expert Exchange, 50th Annual Meeting of the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology, Rome, Italy, 2016.6.1-4
21. Naokata Sumitomo, Aya Miyazaki, Heima Sakaguchi, Mari Iwamoto, Hideaki Ueda, Chiho Tokunaga, Motoki Takamuro, Kiyohiro Takigiku, Jun Yoshimoto, Naoki Ohashi, Kazuhiro Takahashi, Takeo Anze: A prospective multicenter, open-label study of landiolol for tachyarrhythmias in children: Control of the heart rate in infant and child arrhythmias using landiolol (HEARTFUL) study, Cardiostim 2016, Nice, France, 2016.6.8-11
22. 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 Najaarscongres 2016, Utrecht, Holland, 2016.11.5
23. Masao Yoshinaga, Seiko Ohno, Hiroya Ushinohama, Seiichi Sato, T Miyamoto, Nobuo Tauchi, Hitoshi Horigome, Naokata Sumitomo, Yuu Kucho, Hiroshiko Shiraishi, T Hata, N Nomura, Minoru Horie, Naomasa Makita, Masami Nagashima: ECG Screening of 1 month old infant may prevent out-of hospital cardiac arrest in infancy, American Heart Association Scientific Session 2016, New Orleans, USA, 2016.11.13
24. Hitoshi Horigome, Masami Nagashima, Masao Yoshinaga, Naokata Sumitomo, Nobuo Tauchi, Naomi Izumida, Mari Iwamoto, Hiroya Ushinohama, Yoshiaki Kato, Katsumi Abe: Screening Japanese School Children for Cardiovascular Disease: Establishing Reference Values of p/QRS Waves on Electrocardiograms for 48,000 Children. Heart Rhythm 2017, Chicago, USA, 2017.5.11
25. Mari Iwamoto, Masao Yoshinaga, Naomi Izumida, Masami Nagashima, Nobuo Tauchi, Naokata Sumitomo, Hiroya Ushinohama, Hitoshi Horigome,



Katsumi Abe: Marked Early Repolarization with Age in Boys, Heart Rhythm 2017, Chicago, USA, 2017.5.12

26. Mari Iwamoto, Masao Yoshinaga, Hitoshi Horigome, Naokata Sumitomo, Hiroya Ushinohama, Naomi Izumida, Nobuo Tauchi, Tashuya Yoneyama, Katsumi Abe, Masami Nagashima: Characteristics and reference values of electrocardiographic findings in children and adolescents, 64<sup>th</sup> Japanese Heart Rhythm Society & Asian Pacific Heart Rhythm Society 2017, Yokohama, 2017.9.15

27. Yoshiaki Kato, Naomi Izumida, Mari Iwamoto, Hitoshi Horigome, Hiroya Ushinohama, Naokata Sumitomo, Nobuo Tauchi, Katsumi Abe, Masao Yoshinaga, Masami Nagashima: Age dependent changes of T wave polarity in Japanese school children, 64<sup>th</sup> Japanese Heart Rhythm Society & Asian Pacific Heart Rhythm Society 2017, Yokohama, 2017.9.16

28. Naokata Sumitomo, Wataru Shimizu, Kazutaka Aonuma, Masao Yoshinaga, Hitoshi Horigome, Tsugutoshi Suzuki, Takeshi Aiba, Yoshihide Nakamura, Yoshio Aragaki, Kenichi Kurosaki, Masaru Miura, Hiroya Ushinohama, Hideto Takahashi, Minoru Horie: What factors determine the prognosis of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia?, AHA Scientific Session 2017, 2017.11.12

29. Tomohiko Imamura, Naokata Sumitomo, Shota Muraji, Hitoshi Mori, Akiko Komori, Noriyuki Iwashita, Takayuki Oyanagi, Takuro Kojima, Shigeki Yoshida, Toshiki Kobayashi: Characteristics of Pediatric Brugada Syndrome, EHRA2018, Barcelona, Spain, 2018.3.18

30. Shota Muraji, Naokata Sumitomo, Rie Ichikawa, Junji Fukuhara, Mamoru Ayusawa: Familial Sick Sinus Syndrome - Electrophysiologic Study of 6 Families -, EHRA2018, Barcelona, Spain, 2018.3.19

#### [国内学会]

1. 住友直方: 遺伝性不整脈、ACHD 診療 basic course, 診療の state of art, 第 12 回成人先天性心疾患

セミナー、東京、2015.6.28

2. 住友直方: 小児の遺伝性不整脈、第 15 回九州・沖縄小児救急医学研究会、宮崎、2015.8.8

3. 住友直方: 日本の学校心臓検診の現状と問題点、平成 27 年度学校医研修会、津、2015.9.13

4. 住友直方: 小児の遺伝性不整脈、第 19 回福島県小児循環器研究会、福島、2015.10.10

5. 住友直方: 器質的心室頻拍(先天性心疾患)、日本不整脈学会カテーテルアブレーション関連秋期大会 2015、カテーテルアブレーション研修セミナー、福島、2015.10.17

6. 住友直方: 特別講演; 小児不整脈の進歩、第 3 回日立の医療を考える会、日立、2015.10.28

7. 住友直方: 1 枚の心電図からの予後推定(1):2 次検診以降の精査方法、学校検診ワークショップ 特別講演、第 20 回日本小児心電学会、静岡、2015.11.28

8. 住友直方: 特別講演、遺伝性不整脈、ICD 友の会・講演会、東京、2015.12.5

9. 住友直方: 特別講演; 小児の不整脈について、土屋小児科連携医療研究会、久喜、2016.2.15

10. 住友直方: 特別講演、胎児、新生児の不整脈、第 32 回山形不整脈研究会、山形、2016.6.17

11. 住友直方: 特別講演、当直に役立つ不整脈診療・基礎から応用、東京医科歯科大学小児科マンデラーセミナー、東京、2016.6.20

12. 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

13. 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

14. 住友直方: 特別講演、小児の不整脈、第 21 回桜越会、川越、2016.9.8

15. 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

16. 住友直方: 特別講演、学校心臓検診と小児不整脈、第 26 回茨城県小児循環器研究会、筑波、茨城、2016.11.2

17. 住友直方: 特別講演、胎児、新生児、乳児の不整脈、第 20 回ゆずの木周産期病診連携セミナー、坂戸、2017.1.23

18. 住友直方:教育講演、WPW 症候群に対するカテーテル治療戦略、第 28 回日本 JPIC 学会、東京、2017.1.27
19. 住友直方:小児の遺伝性不整脈、EP Expert カンファレンス、福岡、2017.4.15
20. 住友直方:学校心臓検診における心電図で注意すべきポイント、日本不整脈心電学会第 18 回心電図判読セミナー、函館、2017.7.15
21. 住友直方:学校心臓検診のガイドラインについて、第 61 回九州ブロック学校保健・学校医大会、平成 29 年度九州学校検診協議会(年次大会)、佐賀、2017.8.6
22. 住友直方:CPVT、第 32 回 犬山不整脈カンファレンス 2017.8.19
23. 住友直方:学校心臓検診における心電図で注意すべきポイント、教育講座 2 メディカルプロフェッショナルに伝えたい!心電図の基本的な読み方、64<sup>th</sup> Japanese Heart Rhythm Society & Asian Pacific Heart Rhythm Society 2017, Yokohama, 2017.9.17
24. 住友直方:成人先天性心疾患の不整脈カテーテル治療、第 65 回日本心臓病学会、成人先天性心疾患問題検討委員会セッション、大阪、2017.9.29
25. 住友直方:学校心臓検診のガイドラインと小児の不整脈、新潟不整脈シンポジウム、新潟、2018.2.3
26. 住友直方:How to use cryoablation for children、第 51 回日本小児循環器学会、東京、2015.7.17
27. 住友直方:小児の不整脈に対するデバイス治療の現状と問題点、JHRS & JCE 2015、東京、2015.7.31
28. 三谷義英、大槻祥一郎、淀谷典子、大橋啓之、澤田博文、太田邦雄、住友直方:児童生徒の心臓性突然死防止に向けて:学校検診と救急蘇生の新たなエビデンス、第 51 回日本小児循環器学会、東京、2015.7.17
29. 住友直方:日本小児循環器学会ジョイントシンポジウム、市民による除細動の時代の児童生徒、若年成人の心臓性突然死対策、不整脈からみた小児突然死、第 63 回日本心臓病学会、横浜、2015.9.18
30. 住友直方:遺伝性不整脈と先天性心疾患、先天性心疾患-突然死予防のための up-date-、第 8 回植込みデバイス関連冬季大会、北九州、2016.2.6
31. 住友直方:シンポジウム III、学校心臓検診の問題点、第 63 回日本小児保健協会学術集会、大宮、2016.6.25
32. 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:シンポジウム4最新の不整脈診断と治療、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、東京、2016.7.6
33. 住友直方:ミニシンポジウム2学校心臓検診ガイドラインの解説、日本の学校心臓検診の現状と問題点、第 52 回日本小児循環器学会、東京、2016.7.7
34. 戸田紘一、飛田和えりか、小柳喬幸、小島拓朗、葎葉茂樹、小林俊樹、岡田公章、岩崎美佳、保土田健太郎、枘岡 歩、鈴木孝明、住友直方:シンポジウム II「アミオダロンの役割と今後の展望」先天性心疾患術後不整脈に対するアミオダロンの有効性、第 21 回アミオダロン研究会、東京、2016.9.10.1
35. 住友直方:シンポジウム 14 小児の内科的スポーツ障害、心臓突然死、不整脈、第 27 回日本臨床スポーツ医学会、幕張、千葉、2016.11.6
36. 住友直方:シンポジウム 11 学校心臓検診今後の問題、学校心臓検診 -今後の課題 -、第 53 回日本小児循環器学会、浜松、2017.7.9
37. 牛ノ濱大也、住友直方:シンポジウム 11 学校心臓検診今後の問題、学校心臓検診で抽出すべき心疾患、第 53 回日本小児循環器学会、浜松、2017.7.9
38. 安原 潤、小林俊樹、熊本 崇、小島拓朗、清水寛之、葎葉茂樹、住友直方:上室性頻拍を合併した成人心房中隔欠損症に対する経皮的心房中隔欠損閉鎖術後の長期経過、第 51 回日本小児循環器学会、東京、2015.7.16
39. 岩本眞理、長嶋正實、吉永正夫、住友直方:学校管理下における突然死と心肺蘇生の状況について、第 51 回日本小児循環器学会、東京、2015.7.17

40. 熊本 崇、住友直方、安原潤、清水寛之、小島拓朗、葎葉茂樹、小林俊樹、細田隆介、枅岡 歩、宇野吉雅、鈴木孝明: Partial anomalous pulmonary venous connection(PAPVC)修復術; Williams 法後の一過性洞機能低下についての検討、第 51 回日本小児循環器学会、東京、2015.7.18
41. 堀米仁志、高橋一浩、石川康宏、林 立申、加藤愛章、中村昭宏、野崎良寛、高橋実穂、住友直方、岩本眞理、吉永正夫: 主成分分析と独立成分分析を用いた先天性 QT 延長症候群の T 波の解析 - LQT1 と LQT3 における解析 -、第 51 回日本小児循環器学会、東京、2015.7.18
42. 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
43. 枅岡 歩、細田隆介、宇野吉雅、加藤木利行、住友直方、鈴木孝明: 当院における先天性心疾患・小児例へのペースングデバイス治療の現況、第 51 回日本小児循環器学会、東京、2015.7.17
44. 趙 麻未、安原 潤、熊本 崇、清水寛之、小島拓朗、葎葉茂樹、小林俊樹、住友直方: WPW 症候群、左室心筋緻密化障害を合併した乳児に対する Amiodarone の使用経験、第 20 回アミオダロン研究会、東京、2015.10.3
45. 趙 麻未、安原 潤、熊本崇、清水寛之、小島拓朗、葎葉茂樹、小林俊樹、住友直方: 2:1 房室ブロックを呈した先天性 QT 延長症候群の新生児例、第 47 回埼玉不整脈ペースング研究会、埼玉、2015.12.12
46. 熊本 崇、住友直方、安原 潤、小島拓朗、清水寛之、葎葉茂樹、小林俊樹、保土田健太郎、宇野吉雅、枅岡 歩、鈴木孝明: 一時体外ペースングワイヤー抜去後に緊急手術を要した心タンポナーデ症例の検討、第52回日本小児循環器学会、東京、2016.7.7
47. 熊本 崇、住友直方、趙 麻未、安原 潤、小島拓朗、清水寛之、葎葉茂樹、小林俊樹、宇野吉雅、枅岡 歩、鈴木孝明: 当院における ASD・VSD 術後の一時体外ペースングワイヤー留置に対する実態調査~全例ペースングワイヤー留置は必要か? ~、第52回日本小児循環器学会、東京、2016.7.7
48. 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、東京、2016.7.8
49. 小柳喬幸、戸田紘一、小島拓朗、葎葉茂樹、小林俊樹、住友直方: 当院で経験した拡張型心筋症の乳幼児例、第25回日本小児心筋疾患学会、東京、2016.10.8
50. 戸田紘一、森 仁、小柳 喬幸、小島拓朗、葎葉 茂樹、小林俊樹、住友直方: 繰り返す悪心・嘔吐で発見された心室頻拍の 1 例、埼玉循環器談話会、川越、2016.11.5
51. 森 仁、住友直方、戸田紘一、小柳喬幸、小島拓朗、葎葉茂樹、小林俊樹、加藤律史、岩永史郎、西村重敬、村松俊裕、松本万夫: 房室結節リエントリー性頻拍に His 束近傍の副伝導路を介する房室回帰頻拍を合併した小児例、第21回日本小児心電学会、名古屋、2016.11.19
52. 森 仁、住友直方、戸田紘一、小柳喬幸、小島拓朗、葎葉茂樹、小林俊樹、加藤律史、岩永史郎、西村重敬、村松俊裕、松本万夫: 房室結節リエントリー性頻拍に His 束近傍の副伝導路を介する房室回帰頻拍を合併した小児例、第49回埼玉不整脈研究会、さいたま市、2016.12.10
53. 森 仁、住友直方、戸田紘一、小柳喬幸、小島拓朗、葎葉茂樹、小林俊樹、加藤律史、岩永史郎、西村重敬、村松俊裕、松本万夫: His 束近傍の副伝導路に対して Freezor Xtra により治療に成功した小児例、第29回臨床不整脈研究会、東京、2017.1.14
54. 森 仁、住友直方、戸田紘一、小柳喬幸、小島拓朗、葎葉茂樹、小林俊樹、加藤律史、岩永史郎、西村重敬、村松俊裕、松本万夫: 房室結節リエントリー性頻拍に His 束近傍の副伝導路を介する房室回帰頻拍を合併した小児例、第243回

日本循環器学会関東甲信越地方会、東京、2017.2.4

55. Jun Yasuhara, Takashi Kumamoto, Takuro Kojima, Hiroyuki Shimizu, Shigeki Yoshida, Toshiki Kobayashi, Naokata Sumitomo: Predictors of early postoperative arrhythmias in children after Fontan operation, Japanese Heart Association 2017, 金沢、2017.3.17

56. 加藤雅崇、飯田亜希子、渡邊拓史、小森暁子、阿部百合子、中村隆広、神保詩乃、神山 浩、鮎沢 衛、住友直方、深町大介、加藤真帆人: 進行性心臓伝導障害(PCCD)に心房粗動、緻密化障害を合併し、急性冠症候群を発症した若年女性の一例、郡山セミナー、郡山、2017.4.22

57. 小柳喬幸、今村知彦、中野茉莉恵、長田洋資、連 翔太、戸田紘一、小島拓朗、葎葉茂樹、小林俊樹、住友直方、尾澤慶輔、細田隆一、岩崎美佳、保土田健太郎、柘岡 歩、鈴木孝明: 当院でBerlin heart を装着した心筋症の2例、第79回埼玉循環器談話会、大宮、2017.5.20

58. 森 仁、住友直方、加藤律史、戸田紘一、小柳喬幸、小島拓朗、葎葉茂樹、小林俊樹、松本万夫: 両側大腿静脈閉塞を伴うJatene 術後の心房粗動に対して両鎖骨下静脈からアブレーションを行った一例、カテーテルアブレーション関連大会 2017、札幌、2017.7.7

59. 戸田 紘一、小林 俊樹、小柳 喬幸、小島 拓朗、葎葉 茂樹、住友直方: 先天性心疾患周術期の不整脈に対するアミオダロンの有効性、第53回日本小児循環器学会、浜松、2017.7.7

60. 杉谷 雄一郎、牛ノ濱 大也、佐川 浩一、石川 司朗、住友直方: WPW 症候群における学校心臓健診の意義と問題点、第53回日本小児循環器学会、浜松、2017.7.8

61. 小柳 喬幸、戸田 紘一、小島 拓朗、葎葉 茂樹、小林 俊樹、住友直方: 当院で経験した乳幼児期発症の拡張型心筋症の予後、第53回日本小児循環器学会、浜松、2017.7.8

62. 鈴木 博、住友直方、星野 健司、江原 英治、高橋 一浩、吉永 正夫: 小児QT短縮症候群の臨床

像と遺伝学的特徴、第53回日本小児循環器学会、浜松、2017.7.9

63. 小柳喬幸、連 翔太、戸田紘一、小林俊樹、住友直方: 当院でBerlin heart を装着した心筋症の2例、第169回日本小児科学会埼玉地方会、さいたま市、2017.9.17

64. 連 翔太、住友直方、今村知彦、長田洋資、中野茉莉恵、小柳喬幸、小島拓朗、葎葉茂樹、小林俊樹: 学校心臓検診で発見された心房粗動の1例、第80回埼玉小児循環器談話会、大宮、2017.10.21

65. 連 翔太、住友直方、今村知彦、長田洋資、中野茉莉恵、小柳喬幸、小島拓朗、葎葉茂樹、小林俊樹: 永続性接合部回帰性頻拍時の左室内血流とエネルギーロス、第37回日本小児循環動態研究会、秋田、2017.10.28

66. 長田洋資、住友直方、今村知彦、連 翔太、中野茉莉恵、小柳喬幸、小島拓朗、葎葉茂樹、小林俊樹、尾澤慶輔、岩崎美佳、保土田健太郎、柘岡 歩、鈴木孝明: 失神で発見された徐脈頻脈症候群の1女児例、第22回日本小児心電学会、徳島、2017.11.24

67. 連 翔太、住友直方、今村知彦、長田洋資、中野茉莉恵、小柳喬幸、小島拓朗、葎葉茂樹、小林俊樹、森 仁: Rhythmia®を用いた前中隔副伝導路の房室回帰性頻拍の一例、第22回日本小児心電学会、徳島、2017.11.24

68. 今村知彦、住友直方、連 翔太、長田洋資、中野茉莉恵、小柳喬幸、小島拓朗、葎葉茂樹、小林俊樹、加藤昭生、上田秀明: 極型Fallot 四徴症心内修復術後に合併したATP感受性心房頻拍の1例、第22回日本小児心電学会、徳島、2017.11.24

69. 堀米仁志、泉田直己、住友直方、牛ノ濱大也、田内宣生、岩本眞理、吉永正夫、長嶋正實: QT延長症例におけるQT時間自動計測のピットフォール、第22回日本小児心電学会、徳島、2017.11.24

70. 森 仁、住友直方、加藤律史、連翔太、今村知彦、岩下憲行、長田洋資、戸田紘一、中野茉莉恵、小柳喬幸、小島拓朗、葎葉茂樹、小林俊樹、松本万夫: 2つの房室結節を介する回帰性頻拍に対してアブレーションを行なった房室中隔欠損、Font

an 術後の1例、第16回平岡不整脈研究会、熱海、2017.12.10

71. 森 仁、住友直方、加藤律史、連翔太、今村知彦、岩下憲行、長田洋資、戸田紘一、中野茉莉恵、小柳喬幸、小島拓朗、葎葉茂樹、小林俊樹、松本万夫：2つの房室結節を介する回帰性頻拍に対してアブレーションを行った、房室中隔欠損、Fontan 術後の1例、第51回埼玉不整脈研究会、さいたま市、2017.12.16

72. 今村知彦、住友直方、連翔太、長田洋資、中野茉莉恵、小柳喬幸、小島拓朗、葎葉茂樹、小林俊樹、森 仁、尾澤慶輔、岩崎美佳、保土田健太郎、枘岡 歩、鈴木孝明：2度の心肺停止蘇生後に左冠動脈無冠動脈洞起始と診断された小児例、第30回心臓性急死研究会、東京、2017.12.16

73. 今村知彦、住友直方、連翔太、長田洋資、中野茉莉恵、小柳喬幸、小島拓朗、葎葉茂樹、小林俊樹、森 仁、尾澤慶輔、岩崎美佳、保土田健太郎、枘岡 歩、鈴木孝明：2度の心肺停止蘇生後に左冠動脈無冠動脈洞起始と診断された小児例、毛呂山日高成育医療カンファレンス、埼玉、2017.12.18

74. 森 仁、住友直方、加藤律史、連翔太、今村知彦、岩下憲行、長田洋資、戸田紘一、中野茉莉恵、小柳喬幸、小島拓朗、葎葉茂樹、小林俊樹、松本万夫：単心室症に対する Glenn 術後の心房頻拍に対して entrainment ペーシングによる詳細なマッピングを行なった幼児例、第30回臨床不整脈研究会、東京、2018.1.13

75. 連翔太、住友直方、今村知彦、小柳喬幸、葎葉茂樹、小林俊樹、森 仁、柴田映道、岩下憲行、安原 潤：Glenn 術後単心室に合併した ATP 感受性心房頻拍に対して高周波カテーテルアブレーションを行なった1例 Successful radiofrequency catheter ablation of ATP sensitive atrial tachycardia inpatient with single ventricle post bilateral bidirectional Glenn procedure、第29回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会、福岡、2018.1.18

76. 今村知彦、住友直方、連翔太、森 仁、小森暁子、岩下憲行、長田洋資、中野茉莉恵、小柳喬幸、小島拓朗、葎葉茂樹、小林俊樹：小児 AVNR

T に対する cryoablation 後の再発リスク因子の検討 Risk factor of recurrence after cryoablation for pediatric AVNRT、第29回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会、福岡、2018.1.18

77. 今村知彦、住友直方、連翔太、森仁、小森暁子、岩下憲行、長田洋資、中野茉莉恵、小柳喬幸、小島拓朗、葎葉茂樹、小林俊樹：小児に対する着用型自動除細動器 (WCD) の適応と問題点、第10回デバイス関連冬季大会、横浜、2018.2.12

78. 中野茉莉恵、今村知彦、長田洋資、連翔太、小柳喬幸、小島拓朗、葎葉茂樹、小林俊樹、住友直方、尾澤慶輔、岩崎美佳、保土田健太郎、枘岡 歩、鈴木孝明：肥大型心筋症の合併が疑われ心室細動から救命された大動脈弁狭窄症の一例、第25回東京循環器小児科治療 Agora、東京、2018.2.10

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

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

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 東京女子医科大学 萩原 誠久 教授

研究要旨 近年、致死性不整脈の病因となる遺伝子異常が数多く発見され、疾患と特定の遺伝子の関係が明らかにされつつある。しかし、同じ遺伝子の異常でありながら、表現型としての電気生理学的性質が同一家系で異なる症例も報告されるようになった。我々は、SCN5A の変異を示す同一家系において、Brugada 症候群と QT 延長症候群という異なった表現型を示す症例を経験したため、ここに報告する。

A．研究目的

SCN5A 変異を持つ同一家系の中で、Brugada 症候群と QT 延長症候群という異なった表現型を示す症例について、臨床像と遺伝子型を検討すること。

B．研究方法

当院通院中の Brugada 症候群の家系から、同胞に QT 延長を示す者のいる家系を選び、臨床像の検討と遺伝子検査を行った。（倫理面への配慮）本研究はヘルシンキ宣言（世界医師会）・ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成 16 年文部科学省・厚生労働省・経済通産省告示第 1 号）に準拠して実施した。研究分担者は当大学倫理委員会の承認を得ている。

本研究では、インフォームド・コンセントの得られた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。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 34 歳女性。家族歴では父、父方伯父及び父方叔父が Brugada 症候群と診断されている。伯父は ICD 植込みを拒否し 30 歳代で突然死している。父と叔父は ICD を植え込んでいる。

本人は失神、めまいの既往はなく、心電図上 QT 延長を認め、LP 陽性であるため外来で経過観察していた。運動負荷で心拍数増加に伴う QTc の延長は認めなかった。2017 年 7 月に父が癌で死去したのをきっかけに動悸が出現し、ホルター心電図では心室性期外収縮（monomorphic, single のみ）が多発しており、右室流出路起源と考えられた。2018 年 2 月にカテーテルアブレーションを行い、退院となった。

遺伝子検査では本人、父、父方叔父 3 人に共通する SCN5A 遺伝子変異（E1784K）を認めた。本人の妹は無症候であり遺伝子検査を希望しなかった。

D．考察

父とその兄弟二人に Brugada 症候群（突然死あり）、その娘に LQT3（無症候性）を認めた症例である。4 人のうち 3 人に遺伝子検索を行い、全員に共通する SCN5A 遺伝子変異が発見された。E1784K は LQT3 にみられる変異の中では最も頻度が多く、表現型に

Brugada 症候群や洞結節機能異常を認めることが比較的多い。機能解析では Na チャネル電流の不活性化の時定数が遅く、不活性化曲線の陰性方向への偏位や活性化曲線の陽性方向への偏位を認めると報告されている<sup>1)</sup>。この症例では無症候性であるため、現在 Ic 群薬を服用する必要はないが、今後心房性不整脈の発現などに際し Ic 群薬を処方される可能性もあるため注意が必要である。

参考文献：1. Makita N et al. J.

Clin.Invest. 118:2219-2229(2008)

#### E . 結論

Brugada 症候群と LQT3 のオーバーラップ症候群の症例を経験した。Brugada 症候群の 2 名は ICD を植込み済み、1 名は植込み拒否で突然死していた。LQT3 の 1 名は無症候であるが、Brugada 症候群を示す 2 名と同じ SCN5A 遺伝子変異が認められた。今後 I 群薬、特に Ic 群薬の使用には Brugada 症候群のリスクを上昇させる危険があり注意が必要である。

#### F . 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Seki A et al. Progressive Atrial Conduction Defects Associated With Bone Malformation Caused by a Connexin-45 Mutation. Journal of the American College of Cardiology July 18, 2017, 70 (3) 358-370.
2. 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, Kusano K, Kamakura S, Yasuda S, Ogawa H, Miyamoto Y, Kapplinger JD,

Ackerman MJ, Shimizu W. Genotype-Phenotype Correlation of SCN5A Mutation for the Clinical and Electrocardiographic Characteristics of Probands With Brugada Syndrome: A Japanese Multicenter Registry. Circulation. 2017 Jun 6;135(23):2255-2270

##### 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)）  
平成29年度分担研究報告書

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

多変量解析を用いた遺伝性不整脈のT波の解析

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  
研究協力者 石川 康宏 石川医院 院長

## 研究要旨

【背景】先天性 QT 延長症候群(LQTS)に代表される遺伝性不整脈では再分極過程の不均一性による T 波の形態異常がみられる。その形態は遺伝子型によってある程度特徴があり、遺伝子型の鑑別診断に役立つ可能性がある。また、QT 延長が境界域の LQTS の診断における有用性が指摘されている。【目的】高精度心電図データをもとに、独立成分分析法(ICA)と主成分分析法(PCA)を用いて LQTS 患者の T 波形態を解析し、LQTS 診断における有用性を検討した。【対象】遺伝子検査で病的変異が検出された LQTS 患者 43 例 (LQT1 : 22 例、LQT2 : 7 例、LQT3 : 14 例) を対象とした。心疾患のない健常者 29 例を対照とした。心電信号は生体アンプ(TEAC 社製)とアクティブ電極を用いて 2,000Hz で 10 チャンネルの時系列データとして収集した。T 波形態の指標として用いたのは ICA による独立成分(IC)の数と PCA による第 2 主成分 / 第 1 主成分比 (PCA-ratio=PCA2/PCA1)とした。【結果】T 波を構成する IC 数は健常群では全例 4 個の基本独立成分(IC)から構成されていたのに対して、LQT1 は 5~6 個、LQT2 と LQT3 は 6~7 個であった。境界域 QTc を示す LQTS 例でも IC 数は 5 個以上であった。PCA-ratio (%)は健常群で  $16.8 \pm 8.5$ 、LQT1~3 ではいずれも健常群より有意に高値 (LQT1 群  $31.6 \pm 21.3$ 、LQT2 群  $41.3 \pm 15.2$ 、LQT3 群  $34.2 \pm 21.5$ ) で、特に LQT2 で高い傾向を示した。PCA-ratio は IC 数と有意に相関し、両指標が再分極過程の不均一性を表わすことを示唆していた。LQTS の症状 (失神・心室頻拍) を伴った症例数が少なく、ハイリスク例の検出については十分検討できなかった。【まとめ】高精度心電図データから求めた再分極過程の不均一性の指標は、LQTS 診断とタイプの鑑別に有用である可能性が示唆された。

## A . 研究目的

先天性 QT 延長症候群(LQTS)に代表される遺伝性不整脈は心停止や突然死の原因となる。動悸や失神などの症状を契機に発見される場合と、無症状で学校心臓検診や家族スクリーニングの心電図で診断される場合があるが、一回の心電図検査では異常を検出できないこともあ

る。たとえば、病的な遺伝子変異が検出された LQTS でも QT 時間が境界値または軽度延長に留まることがある。また、重症な心室不整脈を伴うカテコラミン誘発性多形心室頻拍 (catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, CPVT) の安静時心電図は正常なことが少なくない。遺伝性不整脈にはもう一つ



の心電学的特徴として T 波の形態異常があり、遺伝子型の診断に有用な可能性がある。また、心室不整脈の発症には再分極過程の不均一性が関与するため、T 波形態の解析はハイリスク症例を見極めるのに有用な可能性がある。

本研究では、遺伝子検査で変異型が確定している LQTS 症例を対象として、新しい高精度デジタル心電図を記録し、再分極過程に多変量解析である独立成分分析(independent component analysis, ICA)および主成分分析(principal component analysis, PCA)を応用し、その遺伝子型診断における有用性を探った。

## B . 研究方法

### [ 対象 ]

遺伝子検査で病的変異が検出された先天性 QT 延長症候群(LQTS) 43 例を対象とした。その内訳は、LQT1 ( *KCNQ1* 遺伝子変異) 22 例、LQT2 (*KCNH2* 遺伝子変異) 7 例、LQT3 (*SCN5A* 遺伝子変異) 14 例であった。健常者 29 例を正常対照群とした。なお、LQTS 症例、健常者ともに、心電図記録の前に本研究の目的、方法、予想される結果について説明の上、同意を得て行った。

### [ 方法 ]

#### 1) データ・サンプリング (心電図記録)

心電図記録には携帯型多用途生体アンプ (AP1532、TEAC 社製)を用いた。体表面電極には 11 個のアクティブ電極 (TEAC 社製 Au1) を使用し、時定数 3.0 秒、1,024 Hz で 10 チャネルの時系列データとして収集した。チャンネル 1 は第 1 誘導、チャンネル 2 は第 2 誘導、チャンネル 3 は第 3 誘導、チャンネル 4-9 は胸部と左足間の双極誘導で、それぞれ通常の 12 誘導心電図の C1-C6 (たとえば C1 は第 2 肋間胸骨右縁・左足間の双極誘導) に相当する。チャンネル 10 は 4C9 で、第 4 肋間胸骨左縁とちょうどその背中側の位置との双極誘導とした。心電図記録はできるだけ電氣的ノイズが少ない脳波室などの検査室で行った。データは A/D コンバータ(Elmec 社製、EC-2360)を用

いてデジタル化し、パーソナルコンピュータに保存した。C1-C6 のデータは以下の式により V1-V6 に変換した。

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

#### 2) 心電図データの解析

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

##### [ICA]

TU 波領域を対象としたウェーブレット変換によるノイズ処理

ランダムノイズ負荷法を用いた radical ICA 繰り返し行った ICA の結果からベストモデルを選択

##### [PCA]

TU 波領域を対象とした。高次元データは特定の方向に広くばらつくことを利用して、もっとも大きなばらつきを持つ方向：第 1 主成分と、第 1 主成分と直交し、次に大きなばらつきを持つ方向：第 2 主成分の比(PCA ratio)を算出した。

#### 3) ICA と PCA の比較

LQT 症例を ICA で得られた IC の数によって分け、正常対照群を加えた 4 群における PCA ratio の値を比較検討した。統計には R ソフトウェアを用い、前者には ANOVA と Bonferroni 法を用いた post hoc test を、後者には  $\chi^2$  二乗検定、Fisher の正確な確率および t 検定を適用した。P<0.05 を有意水準とした。

##### < 倫理面への配慮 >

本研究は、厚生労働省・文部科学省の「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」および厚生労働省の「臨床研究に関する倫理指針(平成20年7月31日改正)」を遵守し、臨床倫理委員会の承認を得たうえで行われた。

本研究で得られたデータは研究分担者の所属機関、筑波大学医学医療系の医学系棟 743 号室

で管理され、本研究の目的以外には使用されないものとした。また、研究成果として学術集会や学術雑誌へ公表する場合は個人を特定できない形で行うものとした。

## C. 研究結果

### ■QTc値

QTc(s)は健常群  $0.40 \pm 0.03$ 、LQT1  $0.51 \pm 0.05$ 、LQT2  $0.53 \pm 0.05$ 、LQT3  $0.49 \pm 0.03$  であった。

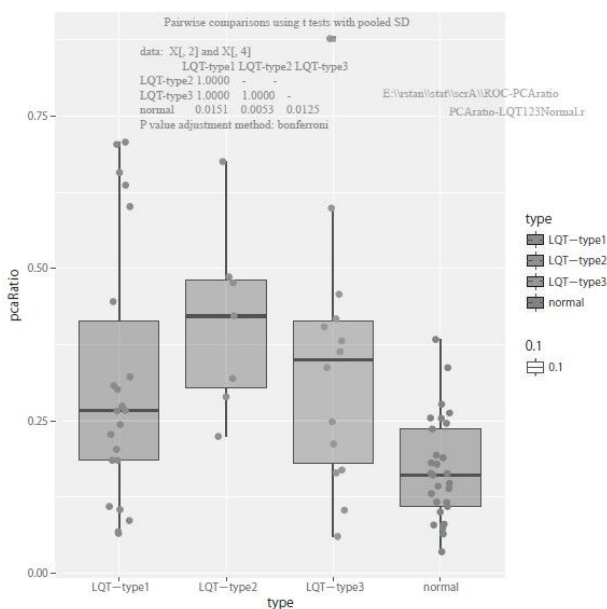
### ■ICAの結果

対照群は29例全例でT波が4つの基本独立成分(IC)から構成されていたのに対して、LQT1は5～6個(5個が14例、6個が8例)、LQT2は6～7個(6個が4例、7個が3例)、LQT3は6～7個(6個が5例、7個が9例)のICが検出された。すなわち、LQTSではタイプによらず5個以上のICが検出され、過剰な1つ以上のICがあることになり、ICAの数によって健常者と判別できた。LQT1～LQT3をIC数で鑑別することはできなかったが、LQT1に比べて、LQT2, 3ではIC数が多い傾向があった。

しかし、有症状例の数が少なかったため症状(失神・心室頻拍)の有無による比較はできなかった。

IC数とPCA ratioの関連を図1に示した。

図1 各群間のPCA ratioの比較



Bonferroni post-hoc testでは、対照群に比して、LQT1 ( $p=0.015$ ), LQT2 ( $p=0.0053$ ), LQT3 ( $p=0.0125$ ) いずれも高値を示した。LQTSの各群間の比較ではLQT2が高値の傾向を示したものの有意差は認められなかった。

## D. 考察

申請者らはすでに LQT1 型の心電図の T 波に ICA を適用することによって、正常では検出されない過剰な T 波の構成成分を検出できることを報告した [Horigome & Ishikawa, Circ Arrhythm Electrophysiol 2011]。これは心筋イオンチャンネルに異常があることによって、再分極過程の不均一性が生じることを示唆している。LQT1 型～3 型を対象とした今回の研究でも、健常人全例で T 波は 4 つの基本独立成分(IC)から構成されていたのに対して、LQT1～3 では全例で過剰な IC が検出され、5 個以上の IC から構成されていた。過剰な IC の存在による LQTS 診断の感度、特異度は極めて高いことになる。

特に、LQT1のIC数は5個か6個であったのに対して、LQT2, 3では6個か7個のICが検出され、心筋再分極過程の不均一性がより大きいことを示唆している。

### <ICA と PCA の結果の比較>

PCA の代表的な指標として PCA ratio(第2主成分/第1主成分比)があり、値が大きい不均一性は大きいと考えられる。再分極過程の不均一性は催不整脈性とも関連し、T 波の PCA ratio は心血管系死亡の予測に有用であることが報告されている。本研究でも LQTS の T 波を PCA で分解した結果、第3主成分までで波形のほとんどが説明されたが、PCA ratio は健常者と比べて高値を示した。特に LQT2 の PCA ratio は他の LQT タイプよりも高値をとる傾向があり、LQT2 の診断に有用である可能性も示唆された。

ICA と PCA の比較では、IC の個数が多いと PCA ratio も高値を示す傾向が見られた(図1)。IC 数と PCA ratio はともに再分極過程の不均一

性を反映していることを裏付けている。しかし、今回の検討では、失神やVT/TdPを呈した症例が少なかったため、ハイリスク症例の検出に有用であるかどうかは検討できなかった。今後、症例数を増やして検討する必要がある。

## E . 結論

LQTSでは、T波領域のICAにより、健常者にはみられない再分極過程の過剰な独立成分が検出され、PCA ratioも高値を示した。ICAやPCAが心室不整脈の発生を予測できるかどうかについては、今後、症例数を増やして検討する必要がある。

## F . 研究発表

### 1. 論文発表

- (1) Yoshinaga M, Iwamoto M, **Horigome H**, Sumitomo N, Ushinohama H, Izumida N, Tauchi N, Yoneyama T, Abe K, Nagashima M: Standard values and characteristics of electrocardiographic findings in children and adolescents. *Circ Journal*. 82(3); 831-9, 2018
- (2) Ishizu T, Seo Y, Atsumi A, Tanaka YO, Yamamoto M, Machino-Ohtsuka T, **Horigome H**, Aonuma K, Kawakami Y: Global and regional right ventricular function assessed by novel three-dimensional speckle-tracking echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 30(12); 1203-13, 2017
- (3) Kaneshiro T, Nogami A, Kato Y, Kuroki K, Komatsu Y, Tada H, Sekiguchi Y, **Horigome H**, Aonuma K: Effects of catheter ablation targeting the trigger beats in inherited catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *JACC: Clinical Electrophysiology*. 3(9); 1062-3, 2017
- (4) Miyoshi T, Maeno Y, Sago H, Inamura N, Yasukochi S, Kawataki M, **Horigome**

**H**, Yoda H, Taketazu M, Shozu M, Nii M, Hagiwara A, Kato H, Shimizu W, Shiraishi I, Sakaguchi H, Ueda K, Katsuragi S, Ikeda T, Yamamoto H, Hamasaki T; Japan Fetal Arrhythmia Group: Antenatal antiarrhythmic treatment for fetal tachyarrhythmias: a study protocol for a prospective multicentre trial. *BMJ Open*. 7(8) e016597 (7 pages), 2017

- (5) Ueda K, Maeno Y, Miyoshi T, Inamura N, Kawataki M, Taketazu M, Nii M, Hagiwara A, **Horigome H**, Shozu M, Shimizu W, Yasukochi S, Yoda H, Shiraishi I, Sakaguchi H, Katsuragi S, Sago H, Ikeda T; on behalf of Japan Fetal Arrhythmia Group: The impact of intrauterine treatment on fetal tachycardia: a nationwide survey in Japan. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017 Jul 19:1-6. [Epub ahead of print]
- (6) Lin L, Takahashi-Igari M, Kato Y, Nozaki Y, Obata M, Hamada H, **Horigome H**: Prenatal diagnosis of atrioventricular block and QT interval prolongation by fetal magnetocardiography in a fetus with trisomy 18 and SCN5A R1193Q variant. *Case Rep Pediatr*. 2017; 6570465 (3 pages), 2017
- (7) 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*. 234; 69-75, 2017
- (8) 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 ea

rly onset and frequent association with atrial fibrillation and left ventricular noncompaction. Heart Rhythm. 14(5); 717-24, 2017

(9) 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. J Cardiol. 70(3); 232-7, 2017

## 2. 著書・総説

(1) **堀米仁志** :【適切な学校心臓検診 見逃してはいけないポイントと管理】不整脈 . 日本医事新報 . 4898; 24-31, 2018

(2) **堀米仁志**, 吉永正夫 : 乳児期発症先天性 QT 延長症候群 (LQTS) と乳児突然死症候群にみられる LQTS 関連遺伝子変異の比較 . 循環器専門医 . 26; 64-9, 2018

(3) 加藤愛章, **堀米仁志** : 新生児医療 最新トピック NEXT(no.11) 胎児心磁図 . Neonatal Care . 31(2); 152, 2018

(4) 野崎良寛, **堀米仁志** :【心磁図による胎児不整脈の出生前診断】心磁図による胎児不整脈診断の実際 . Fetal & Neonatal Medicine . 9(2); 68-72, 2017

(5) **堀米仁志** : 手掌多汗症と先天性 QT 延長症候群の合併患者に対する交感神経遮断術の意義 (Meaning of sympathectomy for patients with palmar hyperhidrosis and congenital long QT syndrome) . 日本小児循環器学会雑誌 . 33(4); 332-334, 2017

(6) 林立申, **堀米仁志** :【胎児診断・治療の最前線】胎児診断 胎児心磁図 胎児不整脈の診断を中心に . 周産期医学 . 47(4); 495-500,

2017

## 3. 学会発表

(1) Murakoshi N, Isaka Y, Lin L, Xu D, Yamasaki H, Yamamoto M, Kuroki K, Machino T, Yui Y, Sekiguchi Y, Ishizu T, Seo Y, **Horigome H**, Aonuma K, Nogami A: Targeted genetic analysis for patients with left ventricular dysfunction complicated with arrhythmias using next-generation sequencing. 第 82 回日本循環器学会学術集会、大阪、2018 年 3 月 25 日

(2) Yoshinaga M, Ogata H, Ito Y, Aoki M, Hamajima T, Miyazaki A, Tokuda M, Lin L, **Horigome H**, Nagashima M: Treating childhood obesity by walking: A randomized controlled trial. 第 82 回日本循環器学会学術集会、大阪、2018 年 3 月 25 日

(3) Kato Y, Takahashi-Igari M, Nozaki Y, Lin L, **Horigome H**: Heart rate variability using fetal magnetocardiography in fetuses exposed to maternal anti-SSA antibodies. 第 82 回日本循環器学会学術集会、大阪、2018 年 3 月 23 日

(4) Yoshinaga M, Takahashi H, Ito Y, Aoki M, Miyazaki A, **Horigome H**, Tokuda M, Lin L, Nagashima M: Trajectory of developing obesity and its confounders in childhood. 第 82 回日本循環器学会学術集会、大阪、2018 年 3 月 23 日

(5) 川松直人、石津智子、山田 優、中澤直美、野崎良寛、山本昌良、町野智子、瀬尾由広、小池 朗、**堀米仁志**、青沼和隆 : 右室機能と運動耐容能について ACHD 症例での検討 . 第 20 回日本成人先天性心疾患学会総会・学術集会、東京、2018 年 1 月 28 日

(6) 川松直人、石津智子、山田典弘、川原有貴、後藤淳一、前村健治、樋口基明、石橋真由、千葉義郎、大平晃司、村田 実、**堀米仁志** :

大動脈弁位生体弁からの血栓塞栓により急性心筋梗塞を発症した妊婦の一例．第 20 回日本成人先天性心疾患学会総会・学術集会．東京、2018 年 1 月 27 日

(7) 野崎良寛、加藤愛章、林立申、高橋実穂、緒方邦臣、神鳥明彦、堀米仁志：心磁計の胎児不整脈への応用．つくば医工連携フォーラム 2018、つくば、2018 年 1 月 26 日

(8) 稲葉 武、中澤陽子、吉田健太郎、加藤愛章、神鳥明彦、緒方邦臣、服部 愛、木村泰三、星 智也、石津智子、瀬尾由広、佐藤 明、関口幸夫、野上昭彦、渡邊重行、堀米仁志、川上 康、青沼和隆：筑波大学病院における心臓磁気計測（心磁図）の臨床応用．つくば医工連携フォーラム 2018、つくば、2018 年 1 月 26 日

(9) 堀米仁志：QT 延長症例における QT 時間自動計測のピットフォール．第 22 回日本小児心電学会学術集会、徳島、2017 年 11 月 25 日

(10) Kato Y, Izumida N, Iwamoto M, **Horigome H**, Ushinohama H, Sumitomo N, Tauchi N, Abe K, Yoshinaga M, Nagashima M: Age dependent changes of T wave polarity in Japanese school children. 第 64 回日本不整脈心電学会学術大会 / The 10th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session. 横浜、2017/9/16

(11) Iwamoto M, Yoshinaga M, **Horigome H**, Sumitomo N, Ushinohama H, Izumida N, Tauchi N, Yoneyama T, Abe K, Nagashima M: Characteristics and reference values of electrocardiographic findings in children and adolescents. 第 64 回日本不整脈心電学会学術大会 / The 10th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session. 横浜、2017/9/15

(12) 村上 卓、塩野淳子、林立申、阿部正一、坂 有希子、野村卓哉、堀米仁志：先天性心

疾患における在宅非侵襲的陽圧換気療法の効果．第 53 回日本小児循環器学会総会・学術集会、浜松、2017 年 7 月 9 日

(13) 野崎良寛、加藤愛章、石川伸行、林立申、高橋実穂、松原宗明、野間美緒、平松祐司、堀米仁志：補助換気下での Diaphragm Thickness Fraction による超音波横隔神経麻痺診断．第 53 回日本小児循環器学会総会・学術集会、浜松、2017 年 7 月 9 日

(14) 森田篤志、野崎良寛、石津智子、石川伸行、林立申、加藤愛章、高橋実穂、堀米仁志：小児循環器診療におけるマシテンタンの使用経験．第 53 回日本小児循環器学会総会・学術集会、浜松、2017 年 7 月 9 日

(15) 加藤愛章、堀米仁志、吉永正夫、住友直方、泉田直己、岩本眞理、牛ノ濱大也、田内宜生、檜垣高史、阿部勝巳、長嶋正實：学校心臓検診において心電図波高は過小評価されている可能性がある．第 53 回日本小児循環器学会総会・学術集会、浜松、2017 年 7 月 9 日

(16) 塩野淳子、林立申、村上 卓、堀米仁志：新生児・乳児期に発症する基礎疾患のない心房粗動の予後．第 53 回日本小児循環器学会総会・学術集会、浜松、2017 年 7 月 9 日

(17) 林立申、村上 卓、塩野淳子、村越伸行、堀米仁志：Timothy 症候群の表現型を呈さない CACNA1C 遺伝子の新規変異(R860Q)を認めた QT 延長症候群の 1 家系．第 53 回日本小児循環器学会総会・学術集会、浜松、2017 年 7 月 9 日

(18) 野崎良寛、石津智子、林立申、石川伸行、中村昭宏、加藤愛章、高橋実穂、堀米仁志：大動脈縮窄・離断症術後患者における血管内皮機能の検討．第 53 回日本小児循環器学会総会・学術集会、浜松、2017 年 7 月 8 日

(19) 吉永正夫、泉田直己、岩本眞理、牛ノ濱大也、住友直方、田内宜生、堀米仁志、阿部勝巳、長嶋正實：小児心電図基準値作成に関する

る研究．第 53 回日本小児循環器学会総会・学術集会、浜松、2017 年 7 月 7 日

(20) 平松祐司、松原宗明、野間美緒、徳永千穂、加藤愛章、高橋実穂、堀米仁志：TAPVC 修復を経て TCPC を目指した無脾症候群の中期遠隔成績 第 53 回日本小児循環器学会総会・学術集会、浜松、2017 年 7 月 7 日

(21) 野間美緒、松原宗明、徳永千穂、平松祐司、石川伸行、野崎良寛、加藤愛章、高橋実穂、堀米仁志：Down 症候群を伴う先天性心疾患に対する 25 年間の外科治療経験．第 53 回日本小児循環器学会総会・学術集会、浜松、2017 年 7 月 7 日

(22) 中山 霞、野崎良寛、飯田典子、中島英樹、上牧 隆、南木 融、石津智子、堀米仁志、川上 康：大動脈縮窄術後患者における血管不全の特徴．第 42 回日本超音波検査学会学術集会、福岡、2017 年 6 月 18 日

(23) 塚田祐伍、林立申、村上卓、塩野淳子、坂 由希子、阿部正一、堀米仁志：胎児診断に基づき、出生後迅速に外科治療につながられた重症肺静脈狭窄を伴う総肺静脈還流異常症の 1 例．第 115 回茨城小児科学会、つくば、2017 年 6 月 18 日

(24) Iwamoto M, Yoshinaga M, Izumida N, Nagashima M, Tauchi N, Sumitomo N, Ushinohama H, Horigome H, Abe K: Marked early repolarization with age in boys. Heart ryhthm 2017, Chicago, USA, 2017/5/12

(25) Ishikawa T, Ohno S, Murakami T, Yoshida K, Fukuoka T, Mishima H, Kimoto H, Aiba T, Nogami A, Sumitomo N, Shimizu W, Horigome H, Yoshiura K, Horie M, Makita N: Sick sinus syndrome caused by HCN4 mutations shows early onset and frequent association with atrial fibrillation and left ventricular non-compaction. Heart ryhthm 2017, Chicago, USA, 2017/5/11

(26) Horigome H, Nagashima M, Yoshinaga M, Sumitomo N, Tauchi N, Izumida N, Iwamoto M, Ushinohama H, Kato Y, Abe K: Screening japanese school children for cardiovascular disease: Establishing reference values of p/QRS waves on electrocardiograms for 48,000 children. Heart ryhthm 2017, Chicago, USA, 2017/5/11

(27) Okuwaki K, Kato Y, Lin L, Nozaki Y, Ishikawa N, Takahashi-Igari M, Horigome H: Mexiletine infusion challenge test for neonatal long QT syndrome with 2:1 atrioventricular block. Heart ryhthm 2017, Chicago, USA, 2017/5/10

(28) 林立申、村上卓、塩野淳子、中村伸彦、泉 維昌、堀米仁志：SCN5A 多型を合併し、QT 延長を呈した Gitelman 症候群の 1 例．第 120 回日本小児科学会学術集会、東京、2017 年 4 月 15 日

(29) 塩野淳子、日向彩子、石川伸行、村上卓、堀米仁志：基礎心疾患のある小中学生の院外心肺停止例．第 120 回日本小児科学会学術集会、東京、2017 年 4 月 15 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

研究分担者 慶應義塾大学 福田 恵一

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、有効な治療法の開発を目的とする。当該疾患の患者において推定される原因遺伝子を同定した上で、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、有効な治療法の開発を目的とする。当該疾患の患者において推定される原因遺伝子を同定した上で、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力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。遺伝子変異を認め、疾患の原因と推定される遺伝子に関して各種研究、解析を行った。

（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

遺伝性不整脈疾患患者から書面同意を得て、遺伝子解析を行った。候補となる遺伝子変異を同定しており、その検証を行うための各種研究、解析を行った。SCN5A, KCNQ1, KCNH2などのこれまでに遺伝性不整脈疾患の発症に強くかかわることが示されてきた遺伝子に変異を認めた。またこれまでに遺伝性不整脈疾患とのかかわりが示されていない遺伝子においても変異が同定されており、それらの機能解析を行っている。

D．考察

遺伝性不整脈疾患において既知変異は一定の頻度で認められる。一方で新規変異に関しては、疾患発症への関与がはっきりしないために、一つ一つ丹念に研究を進める必要があることが示された。

E．結論

遺伝性不整脈疾患患者からの遺伝子解析は、過去の文献やガイドラインにも様々な情報があり、それらを参考にすることにより、診断、治療方針、

予後予測などに有効である。一方で、既知変異を認めない患者も多く、今後の研究を推進していく必要がある。

F．研究発表

1. 論文発表

1. Flecainide ameliorates arrhythmogenicity through NCX flux in Andersen-Tawil syndrome-iPS cell-derived cardiomyocytes. 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. *Biochem Biophys Rep.* 2017 Jan 11;9:245-256.
2. "J waves" induced after short coupling intervals: a manifestations of latent depolarization abnormality? Aizawa Y, Nakayama M, Sato M, Okabe M, Aizawa Y, Takatsuki S, Fukuda K. *Europace.* 2017 Apr 24
3. Genotype-Phenotype Correlation of SCN5A Mutation for the Clinical and Electrocardiographic Characteristics of Proband With Brugada Syndrome: A Japanese Multicenter Registry. Yamagata K, H

orie 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, Kusano K, Kamakura S, Yasuda S, Ogawa H, Miyamoto Y, Kapplinger JD, Ackerman MJ, Shimizu W. *Circulation*. 2017 Jun 6;135(23):2255-2270.

## 2. 学会発表

・ Shinsuke Yuasa: Arrhythmogenic disease modeling using iPS cells The 1<sup>st</sup> JCS Council Forum on Basic CardioVascular Research. Invited Lecture. January 7<sup>th</sup> 2018

・ 湯浅慎介：iPS細胞を用いた心不全の診断第21回 日本心不全学会 シンポジウム14 iPS細胞を用いた心不全の診断と治療. 秋田. 2017年10月14日

・ Shinsuke Yuasa: Cardiac Arrhythmia Modeling by Induced Pluripotent Stem Cells. The 10<sup>th</sup> Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session In Conjunction with the Annual Meeting of the Japanese Heart Rhythm Society General Symposium 8: Regenerative Medicine and Arrhythmia. Yokohama 2017年9月16日

・ 湯浅慎介：iPS細胞を用いた循環器疾患の病態解明. 第38回 日本炎症・再生医学会 シンポジウム2 iPS細胞を用いた創薬 2017年7月18日

・ 湯浅慎介：iPS細胞を用いた心筋症の病態解明. 第3回 日本心筋症研究会 シンポジウム 心筋症の病態とこれに基づく薬物療法の期待 岐阜 2017年4月22日

## G. 知的所有権の取得状況

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





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

【背景】

乳児突然死症候群 (SIDS) は主として夜間睡眠中に出現している。SIDS で死亡した乳児の約 10%に QT 延長症候群 (LQTS) の責任遺伝子が証明されている。

【目的】

QT 延長症候群 (LQTS) 乳児および健常乳児における夜間睡眠中、昼間睡眠中、昼間活動中の自律神経機能と QT 時間を検討すること。

【方法】

治療を要した LQTS 乳児 11 名 (平均週齢;  $12 \pm 3$  週)、月齢をマッチさせた健常乳児 11 名 ( $12 \pm 8$  週) とした。LQTS 乳児は治療開始前のデータを収集した。健常児は同一コホートで、乳児期後半 ( $40 \pm 6$  週) にもデータ収集を行った。夜間睡眠中、昼間睡眠中、昼間活動中のそれぞれ 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。自律神経機能には、心拍変動 (Heart rate variability, HRV) を用いた。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、 $\ln(\text{HF})$  を副交感神経活動指標、 $\{\ln(\text{LF})/\ln(\text{HF})\}$  比を交感/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 乳児は健常乳児に比し、夜間睡眠中に有意な副交感神経機能の低下と交感/副交感神経バランスの亢進を認めた。乳児期前半の自律神経機能は乳児期後半の機能より有意に未発達であった。LQTS 乳児の夜間睡眠中 QTcB 値 ( $490 \pm 20$  ms) は昼間睡眠中 QTcB 値 ( $477 \pm 21$  ms,  $P=0.04$ )、昼間活動中 QTcB 値 ( $458 \pm 18$  ms,  $P=0.003$ ) より有意に延長していた。LQTS 乳児の夜間睡眠中 QTc 値は健常児より有意に延長していた。

【結論】

LQTS 乳児の乳児期前半の QT 間隔の著明な延長と自律神経 imbalance が同時に存在していることが、LQTS 関連症状発生に関係していると考えられた。

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<sup>5,6)</sup>、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 11 名の治療を要した LQTS 乳児 (平均週齢;  $12 \pm 3$  週) とした。治療開始前のデータを用いた。対象は月齢をマッチさせた健常乳児 11 名 ( $12 \pm 8$  週) とした。健常児は同一コホートで、乳児期後半 ( $40 \pm 6$  週) にもデータ収集を行った。

### 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(HF)を副交感神経活動指標、{Ln(LF)/Ln(HF)}比を交感/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

11 例のうち、6 例に LQTS 原因遺伝子 (KCNQ1 変異 3 名、KCNH2 変異 3 名) の変異を認め、残り 5 名には変異を認めなかった。

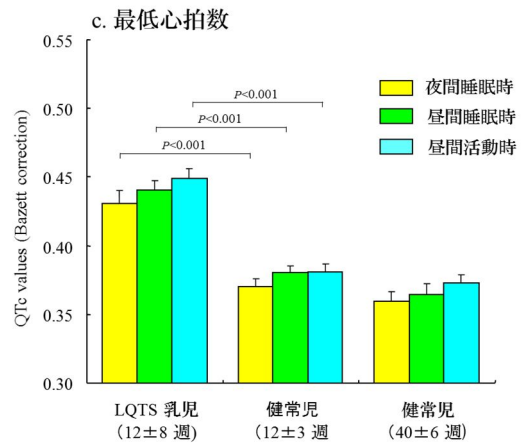
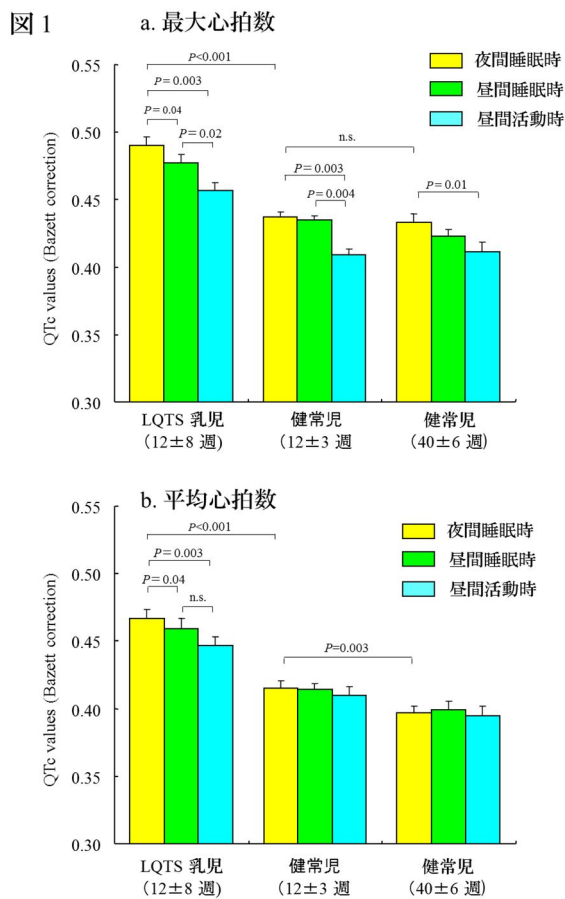
### 2. QTc 値

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=0.04)、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・昼間覚醒中の間に有意差はなく、夜間睡眠中と昼間覚醒中の QTcB 値間に有意差を認めた。

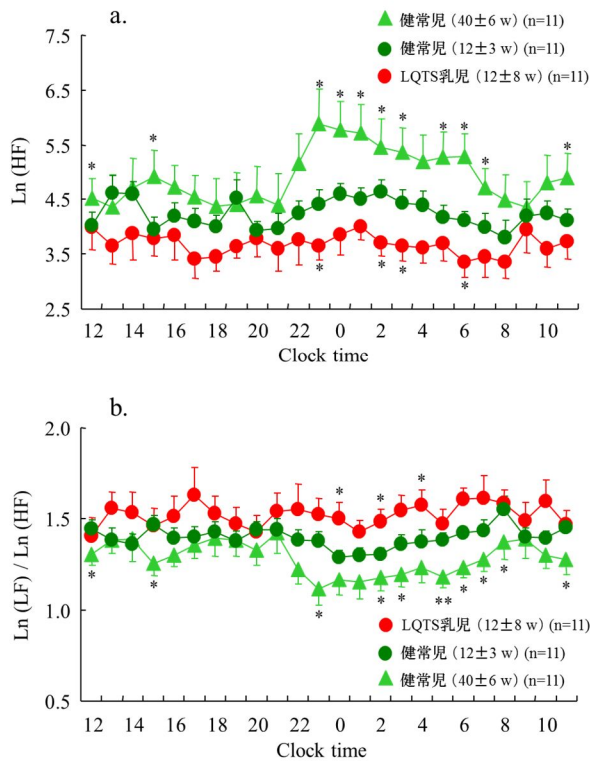


### 3. HRV

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 00:00 時台、2:00 時台、4:00 時台に有意に高値を示していた。

健常児の乳児期後半では、夜間睡眠中の副交感神経機能の増大と、交感/副交感神経バランスの減弱を認め、自律神経機能の発達をうかがわせた。

図 2



#### 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との間にだけ有意差を認めた。LQTS 乳児の自律神経機能をみると、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<sup>7)</sup>。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<sup>8)</sup>。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 乳児の乳児期前半の QT 間隔の著明な延長と自律神経 imbalance が同時に存在していることが、LQTS 関連症状発生に関係していると考えられた。

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。

#### 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と乳児期後半の最大心拍数 (1a)、平均心拍数(1b)、最小心拍数(1c)での QTc 値の変化

図 2 自律神経機能の概日変動。

副交感神経機能{Ln ( HF ) 成分} (2a)と交感/副交感神経バランス{Ln ( LF ) / Ln ( HF ) 比}の概日変動

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- (1) Vink AS, Clur SB, Geskus RB, Blank A C, De Kezel CC, Yoshinaga M, Hofman N,

Wilde AA, Blom NA. Effect of Age and Sex on the QTc Interval in Children and Adolescents with Type 1 and 2 Long-QT Syndrome. **Circ Arrhythm Electrophysiol.** 2017;10(4). pii: e004645.

(2) Yoshinaga M, Iwamoto M, Horigome H, Sumitomo N, Ushinohama H, Izumida N, Tauchi N, Yoneyama T, Abe K, Nagashima M. Standard values and characteristics of electrocardiographic findings in children and adolescents. **Circ J.** 2018;82(3):831-839.

(3) Saito A, Ohno S, Nuruki N, Nomura Y, Horie M, Yoshinaga M. Three cases of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia with prolonged QT intervals including two cases of compound mutations.

**J Arrhythmia**, 2018 (in press).

## 2. 学会発表

(1) Yoshinaga M. ECG screening and Brugada syndrome. Pediatric and Congenital Rhythm Congress (**Pedirhythm**) VII. Thessaloniki, Greece. 2017.2.5

(2) Iwamoto M, Yoshinaga M, Izumida N, Nagashima M, Tauchi N, Sumitomo N, Ushinohama H, Horigome H. Marked early repolarization with age in boys. **Heart Rhythm** 2017, Chicago, 2017.5.12.

(3) Yoshinaga M, Iwamoto M, Horigome H, Sumitomo N, Ushinohama H, Izumida N, Tauchi N, Yoneyama T, Abe K, Nagashima M. Standard values and characteristics of electrocardiographic findings in children and adolescents. **European Society of Cardiology Congress (ESC)** 2017, Barcelona, 2017.8.29

(4) Yoshinaga M, Ushinohama H, Ohno S. QT intervals during sleep and circadian he

art rate variability in healthy and long QT interval infants. **European Society of Cardiology Congress (ESC)** 2017, Barcelona, 2017.8.29

## 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

LMNA 遺伝子関連心筋症における遺伝型によるリスク層別化

研究分担者 牧山 武 京都大学 助教

研究要旨

LMNA 遺伝子は、核膜の裏打ち蛋白である lamin A, C をコードし、その遺伝子異常により laminopathy と呼ばれる様々な疾患を引き起こす。心臓では、拡張型心筋症+心臓伝導障害を呈することが知られている。我々は、77 症例、45 家系における LMNA 関連心筋症多施設コホート研究により、truncation mutation が心疾患早期発症のリスク因子であることを見出した。本知見により truncation mutation キャリアーはより注意深いフォローが必要であると考えられる。

A．研究目的

LMNA 遺伝子は、核膜の裏打ち蛋白である lamin A, C をコードし、核膜の構造保持や DNA 転写、遺伝子発現に重要な役割を果たす。本遺伝子異常は laminopathy 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、根本的治療法のない難治性疾患である。我々は、LMNA 関連心筋症の病態解明、予後指標の検討のため遺伝型・表現型解析を行ってきたが、今回、多施設コホート研究により、77 症例、45 家系に症例数を増やし検討を行った。

B．研究方法

LMNA 変異の判明している 77 症例、45 家系において、遺伝型（truncation mutation or missense mutation）、表現型（心臓伝導障害、左室駆出率低下（EF<50%）、心房性不整脈、致死性心室性不整脈）に関して検討を行った。

（倫理面への配慮）

遺伝子解析は、施設の倫理委員会にて承認受

け、インフォームドコンセントを行い施行した。

C．研究結果

遺伝子解析を施行した平均年齢は 45 ± 17 才であり、中央値 49 か月フォローした。77 例中、71 例（92%）において、心疾患を認め、それぞれの表現型の頻度は、心臓伝導障害 81%、左室駆出率低下 45%、心房性不整脈 58%、致死性心室性不整脈 26%であった。フォローアップ期間中に、9 例（12%）が死亡し、7 例は末期心不全死、2 例は突然死であった。遺伝子解析の結果、58 例（31 家系）に truncation mutation を検出し、19 例（14 家系）に missense mutation を認めた。心臓伝導障害、左室駆出率低下は、truncation mutation 群にて missense mutation 群より有意に若年での発症を認めた。多変量解析の結果、truncation mutation は、心臓伝導障害、心房性不整脈、左室駆出率低下早期発症のリスク因子であった。

D．考察

truncation mutation が心疾患の早期発症に

関わるメカニズムとして、truncation mutation では、A-type lamin の haploinsufficiency (変異アレルからの蛋白は発現しない) になると考えられるが、missense mutation は変異アレルから産生されたタンパクが partial に機能を有するため症状が軽減されるのではないかと推察された。また、海外の遺伝型・表現型の解析では、男性にて予後不良である性差が報告されているが (Van Rijsingen et al. *JACC* 2011) 本研究では明らかな性差を認めなかった。この相違点に関して、人種差や我々のコホートでは truncation mutation が 75% (v.s. 45%) と多いことが関与し得ると考えられた。

limitation として、本研究は retrospective study であり、家族性の DCM、心臓伝導障害が遺伝子解析の対象となりやすいため本コホートは LMNA 変異による心筋症の全体像を反映していない可能性がある。また、本研究では心筋症の主な原因であるサルコメア関連遺伝子に関して解析されていない。他には、変異によりエントリーした症例数が異なる、遺伝子解析されていない死亡した家族症例は本研究に含めていないため心イベントを過少評価している可能性等がある、

#### E . 結論

LMNA 関連心筋症において、truncation mutation は心疾患の早期発症に関与していると考えられた。遺伝子解析は診断のみならずリスク層別化にも有用である可能性が示唆された。

#### F . 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Nishiuchi S, Makiyama T\*, Aiba T\*, Nakajima K, Hirose S, Kohjitani H, Yamamoto Y, Harita T, Hayano M, Wuriyanghai Y, Chen J, Sasaki K, Yagihara N, Ishikawa T, Onoue K, Murakoshi N, Watanabe I, Ohkubo K, Watanabe H, Ohno S, Doi T, Shizuta S,

Minamino T, Saito Y, Oginosawa Y, Nogami A, Aonuma K, Kusano K, Makita N, Shimizu W, Horie M, Kimura T. Gene-Based Risk Stratification for Cardiac Disorders in LMNA Mutation Carriers. *Circ Cardiovasc Genet.* 2017 Dec;10(6).pii:e001603.doi:10.1161/CIRCGENETICS.116.001603.PMID:29237675

\*Corresponding author

2. Hayano M, Makiyama T\*, Kamakura T, Watanabe H, Sasaki K, Funakoshi S, Wuriyanghai Y, Nishiuchi S, Harita T, Yamamoto Y, Kohjitani H, Hirose S, Yokoi F, Chen J, Baba O, Horie T, Chonabayashi K, Ohno S, Toyoda F, Yoshida Y, Ono K, Horie M, Kimura T. Development of a Patient-Derived Induced Pluripotent Stem Cell Model for the Investigation of SCN5A-D1275N-Related Cardiac Sodium Channelopathy. *Circ J.* 2017 Jun 20. doi: 10.1253/circj.CJ-17-0064.PMID: 28637969 \*Corresponding author
3. 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
4. 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, Kusano K, Kamakura S, Yasuda S, Ogawa H, Miyamoto Y, Kapplinger JD, Ackerman MJ, Shimizu W. Genotype-Phenotype Correlation of SCN5A Mutation for the Clinical and Electrocardiographic Characteristics of Proband With Brugada Syndrome: A Japanese Multicenter Registry. *Circulation.* 2017 Jun 6;135(23):2255-2270. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027983. PMID: 28341781



5. Fukumoto D, Ding WG, Wada Y, Fujii Y, Ichikawa M, Takayama K, Fukuyama M, Kato K, Itoh H, Makiyama T, Omatsukanbe M, Matsuura H, Horie M, Ohno S. Novel intracellular transport-refractory mutations in KCNH2 identified in patients with symptomatic long QT syndrome. *J Cardiol.* 2017 Nov 13. pii: S0914-5087(17)30273-3. doi: 10.1016/j.jjcc.2017.10.004. [Epub ahead of print] PMID: 29146210
6. 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.* 2017 Jul;70(1):74-79. doi:10.1016/j.jjcc.2016.09.010. PMID: 27816319

## 2. 学会発表

1. 牧山 武, Symposium 5: Sudden Cardiac Death—Elucidation of Pathogenesis, Prediction, and Prevention—: Induced pluripotent stem cell-based modeling of inherited arrhythmias, 第 82 回日本循環器学会学術集会, 2018.3.23-25(3.23), 大阪, oral (E)
2. 牧山 武, Invited Symposium 66 (Basic/Genetic-10): Sodium Channel Diseases: Sodium channel diseases: AT/AF/DCM, APHRS2017 and JHRS2017, 2017.9.14-17(9.16), Yokohama, Japan, Chair/Speaker (E)
3. 牧山 武, General Symposium 3: Inherited arrhythmia syndromes: from bench to bedside: Modelling inherited arrhythmias using human iPS cells: a tool for developing a new therapeutic approach, the 10th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session (APHRS2017) and the 64th Annual Meeting of the Japanese Heart Rhythm Society (JHRS2017), 2017.9.14-17(9.15), Yokoham

a, Japan, Oral (E)

4. 牧山 武, Invited Symposium 67 (Basic/Genetic-11): iPS Cells in Arrhythmia Research: Modelling congenital long-QT syndrome type 8 using patient-derived iPS cells, APHRS2017 and JHRS2017, 2017.9.14-17(9.16), Yokohama, Japan, Chair/Speaker (E)
  5. 西内 英, 相庭武司, Gene-Based Risk Stratification for Cardiac Disorders in LMNA Mutation Carriers in Japan, American Heart Association (AHA) Scientific Sessions 2017, 2017.11.11-15 (11.11), Anaheim, United States, Poster
  6. Wuriyanghai Yimin, Development of Homozygous *LaminA/C* Deficient Human Induced Pluripotent Stem Cell Model for Analyzing the Pathophysiological Mechanism of *Lamin A/C*-related Cardiomyopathy, 第 82 回日本循環器学会学術集会, 2018.3.23-25(3.23), 大阪, oral (E)
- 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 渡部 裕 新潟大学医歯学総合研究科 客員研究員

研究要旨：不整脈症候群に罹患した症例において、心筋症の原因遺伝子の変異を同定した。心筋症の原因遺伝子が、不整脈症候群の原因遺伝子でもある可能性が示唆された。

A．研究目的

これまでに不整脈症候群の原因遺伝子が数多く報告されてきた。しかし、未だに多くの患者さんにおいて原因となる遺伝子変異が同定されない。不整脈症候群の原因遺伝子のほとんどはイオンチャネルとその関連タンパクの遺伝子であるが、心筋症の原因遺伝子が心筋異常の顕在化を伴わずに、不整脈の発症に関与している可能性がある。そこで本研究は、不整脈症候群と診断され、既知の原因遺伝子に変異が同定されなかった症例を対象として、心筋症の原因遺伝子の変異を検索することを目的とした。

B．研究方法

対象は、既知の原因遺伝子に変異が同定されなかった不整脈症候群に罹患した 111 症例。次世代シーケンス法を用いて、37 種類の心筋症の原因遺伝子のスクリーニングを施行した。

（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

8 例（7.2%）の症例で心筋症の原因遺伝子に変異が同定された。心エコーなどで器質的な心異常を認めた症例はいなかった。な

お、各々の変異は、パブリックアクセスが可能なデータベースには報告が無いものであった。

D．考察

心筋症の原因遺伝子の変異が来たす異常が不整脈を来たす機序として、直接電気生理的な異常を来たす、微細な器質的心筋異常から不整脈を発生させる、といったことが考えられた。変異の機能解析がまだ行われていないために、これらの変異が不整脈を発症させる機序は不明であった。

E．結論

不整脈症候群に罹患した症例において、心筋症の原因遺伝子の変異を同定した。

F．研究発表

1. 論文発表

1. 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, Kusano K, Kamakura S, Yasuda S, Ogawa H, Miyamoto Y, Kapplinger JD, Ackerman MJ and Shimizu W. Genotype-Phenotype Correlation of SCN5A Mutation for the Clinical and Electrocardiographic Characteristics of Probands with Brugada Syndrome: A Japanese Multicenter Registry. *Circulation*. 135: 2255-2270. 2017.

2. Ishibashi K, Aiba T, Kamiya C, Miyazaki A, Sakaguchi H, Wada M, Nakajima I, Miyamoto K, Okamura H, Noda T, Yamachi T, Itoh H, Ohno S, Motomura H, Ogawa Y, Goto H, Minami T, Yagihara N, Watanabe H, Hasegawa K, Terasawa A, Mikami H, Ogino K, Nakano Y, Imashiro S, Fukushima Y, Tsuzuki Y, Asakura K, Yoshimatsu J, Shiraishi I, Kamakura S, Miyam

oto Y, Yasuda S, Akasaka T, Horie M, Shimizu W, Kusano K. Arrhythmia risk and  $\beta$ -blocker therapy in pregnant women with long QT syndrome. Heart. 103: 1374-1379, 2017

2. 学会発表

1. Nobue Yagihara, Hiroshi Watanabe, Nomasa Makita, Minoru Horie, Wataru Shimizu, Seiko Ohno, Kanae Hasegawa, Takeshi Aiba, Toshihiro Tanaka, Tatsuhiko Tsunoda, Daichi Shigemizu, Tohru Minamino. Identification of mutations in causative genes for cardiomyopathies in patients with arrhythmia syndromes and structurally normal heart. 第 82 回日本循環器学会学術集会

G . 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

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：日本人 ARVD/C 15 症例に対し遺伝子解析を行い、80%にデスモゾーム遺伝子変異を見出し、主に truncating PKP2 mutations および missense DSG2 mutations であった。また、HCM と比較し、ARVD/C では致死性心室性不整脈がより高頻度で認められた。

A．研究目的

日本人 ARVD/C におけるデスモゾーム関連遺伝子変異の頻度および臨床病型を明らかにし、致死性心室性不整脈の頻度について肥大型心筋症と比較を行った。

B．研究方法

対象は 2010 Task Force Criteria で Definite と診断された ARVC 15 症例、2011 ACCF/AHA guideline で Definite と診断された HCM 76 症例とした。

ARVC については、デスモゾーム関連遺伝子である PKP2, DSP, DSG2, DSC2, JUP のシーケンスを行い、明らかな遺伝子変異が認められなかった場合、TruSight Cardio Sequencing Kit を用いて Targeted next-generation sequencing analysis を行った。HCM については、心筋サルコメア遺伝子である MYBPC3, MYH7, MYL2, MYL3, TNNT3, TNNT2, TPM1, TTN, ACTC1 のシーケンスを行った。

見いだされた遺伝子変異が Protein-truncating variants (Nonsense, frame shift, essential splice-site variants) であった場合、pathogenic variants とした。また、Missense variants については、Human Genetic Variation Database および the East Asian cohort in the Genome Aggregation

Database (gnomAD)でともに Minor allele frequency が 0.5 %未満であり、以下のいずれかの in silico prediction tools で病原性ありと判断された場合、pathogenic variants とした：SIFT  $\leq$  0.05 (=deleterious), あるいは Polyphen2 HVAR  $\geq$  0.909 (=probably damaging), あるいは CADD  $>$ 10 (=potentially pathogenic)。

(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

ARVD/C 15 症例の臨床像：診断時平均年齢は  $52 \pm 17$  歳であり、男性は 9 症例 (60%) であった。突然死の家族歴を 5 症例 (33%) に認め、致死性心室性不整脈を 12 症例 (80%) に認め、ICD 移植術を 7 症例 (47%) に認めた。

ARVD/C 15 症例に対する遺伝子解析の結果、3 種類の PKP2 遺伝子変異を、5 種類の DSG2 遺伝子変異を、1 種類の RYR2 遺伝子変異を 13 症例に見出した。PKP2 遺伝子変異はすべて Protein-truncating variants であり、DSG2 遺伝子変異はすべて Missense variants であった。

ARVC と HCM の致死性心室性不整脈発

生について比較した。ARVC では経過観察中 15 症例中 12 症例に、HCM では 76 症例中 5 症例に致死性心室性不整脈を認めた。Kaplan-Meier survival curves を作成し比較したところ、ARVC でより若年で不整脈を発症しており、有意差が認められた (Log Rank  $P < 0.0001$ )

#### D . 考察

ARVD/C は右室心筋の変性と心室性不整脈を特徴とする疾患であり、デスモゾーム関連遺伝子の変異を認めることが多い。最近の報告では ARVD/C におけるデスモゾーム関連遺伝子変異の頻度は 45.9 - 64.0%とされている。デスモゾーム関連遺伝子変異の頻度は、欧米では PKP2 遺伝子変異が多く、アジアでは DSG2 遺伝子変異が多いと報告されている。本検討ではデスモゾーム関連遺伝子変異の頻度は従来の報告と比べて高く、従来の報告どおり、DSG2 遺伝子変異がより多く認められた。

肥大型心筋症は若年者の突然死の原因として主要な疾患である。今回の検討では ARVD/C において有意に致死性心室性不整脈を認めた。

#### E . 結論

本検討では ARVD/C 症例の 80%にデスモゾーム遺伝子変異を見出し、主に truncating PKP2 mutations および missense DSG2 mutations であった。HCM と比較し、ARVD/C では致死性心室性不整脈がより高頻度で認められた。

#### F . 研究発表

##### 1. 論文発表

Shimajima M, Yuasa S, Motoda C, Yozu G, Nagai T, Ito S, Lachmann M, Kashimura S, Takei M, Kusumoto D, Kunitomi A, Hayashiji N, Seki T, Tohyama S, Hashimoto H, Kodaira M, Egashira T, Hayashi K, Nakanishi C, Sakata K, Yamagishi M, Fuk

uda K. Emerin plays a crucial role in nuclear invagination and in the nuclear calcium transient. *Sci Rep.* 2017 Mar 14;7:44312. doi: 10.1038/srep44312. PubMed PMID: 28290476; PubMed Central PMCID: PMC5349585.

Tsuda T, Hayashi K, Konno T, Sakata K, Fujita T, Hodatsu A, Nagata Y, Teramoto R, Nomura A, Tanaka Y, Furusho H, Takamura M, Kawashiri M, Fujino N, Yamagishi M. J Waves for Predicting Cardiac Events in Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol EP* 2017;3:1136-42

Nagata Y, Yamagishi M, Konno T, Nakanishi C, Asano Y, Ito S, Nakajima Y, Seguchi O, Fujino N, Kawashiri MA, Takashima S, Kitakaze M, Hayashi K. Heat Failure Phenotypes Induced by Knockdown of DAPIT in Zebrafish: A New Insight into Mechanism of Dilated Cardiomyopathy. *Sci Rep.* 2017 Dec 12;7(1):17417. doi: 10.1038/s41598-017-17572-y. PubMed PMID: 29234032; PubMed Central PMCID: PMC5727169

##### 2. 学会発表

Satoru Niwa, Kenshi Hayashi, Seiko Ohno, Noboru Fujino, Toyonobu Tsuda, Hiroshi Furusho, Kenji Sakata, Tetsuo Konno, Hayato Tada, Yoji Nagata, Ryota Teramoto, Akihiro Nomura, Yoshihiro Tanaka, Masayuki Takamura, Masa-aki Kawashiri, Masakazu Yamagishi, Genotype Distribution and Prognosis of Japanese Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/ Cardiomyopathy Patients, The 82nd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. March 23, 2018, Osaka.

#### 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

## 日本人の遺伝子変異 Hot-spot による先天性 QT 延長症候群 1 型 (LQT1) のリスク評価

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 医長

先天性 QT 延長症候群 1 型 (LQT1) における遺伝子変異の部位と不整脈リスクについては報告があるが、LQT1 には特に日本人に多い変異 (Hot-spot) があり、Hot-spot によるリスク評価は不明である。本研究では Hot-spot による不整脈リスクを合計 925 例の LQT1 にて評価した。多変量解析の結果、QTc 時間とともに重症 Hot-spot 変異は LQT1 の独立した予後規定因子であっ

### A. 研究目的

先天性 QT 延長症候群 1 型 (LQT1) は主に運動中に QT 延長から Torsades de pointes (TdP) を来し失神発作や突然死に至る。ポア領域の変異と重症度の関係が指摘されているが、LQT1 の変異は人種による偏りがあり特に日本人に多い変異 (Hot-spot) と不整脈リスクとの関係は不明である。本研究では LQT1 の日本人 Hot-spot 変異とイベントリスクについて検討した。

### B. 研究方法

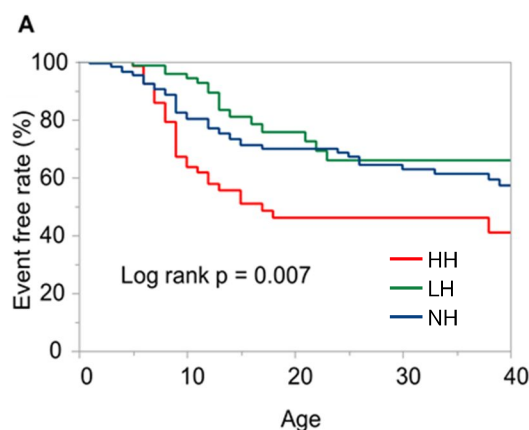
計 925 名の LQT1 患者を登録、2 グループに分けて解析を行った。1) 518 名 (発端者 269 名) の LQT1 患者の中で 9 名 (発端者 5 名) 以上を有する 16 変異を Hot-spot 変異とし、304 名の Hot-spot 群と 214 名の非 Hot-spot (NH: Non Hot-spot) 群に分類しリスク層別化を行った。2) さらに別な 407 名の LQT1 患者において 1) での層別化を再確認した。

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。研究対象者に十分な説明と理解 (インフォームド・コンセント) を書面で行い、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 (平成 25 年文部科学省・厚生労働省・経済

産業省告示第 1 号) を遵守した。

### C. 研究結果

16 Hot-spot 変異のうちイベント発生リスクが 50% 以上を高リスク (HH: High risk Hot-spot) 群 (n=166)、50% 以下を低リスク (LH: Low-risk Hot-spot) 群 (n=138) とした。その結果、心イベントの発生率は HH 群 (58%)、NH (34%)、LH (26%) であった。これを別な 407 名の LQT1 患者で再評価したところ、心イベントは年齢、性別、QTc 時間や変異部位で差はなかったが、HH 群が他の 2 群に比べ有意に高く



(図) 多変量解析の結果でも QTc 時間 500ms (HR 2.30, 95%CI=1.53~3.43,  $p<0.001$ ) とともに HH 群 (HR 1.84, 95%CI=1.18~2.83,  $p=0.008$ ) が独立した予後規定因子であった。以上から日本人における LQT1 患者のリスク評価として、変異部位よりも各変異毎のリスクを加

味したリスク評価が重要であると考えられる。

## D . 考察

LQT1 は全体の半数以上が特定の遺伝子変異 (Hot-spot) を有すること、さらにこの Hot-spot は人種により異なり日本人における LQT1 の遺伝子変異別リスク評価には、Hot-spot 変異の影響が非常に大きい。そこで本研究では従来の部位 (ポア領域、膜貫通領域や C-loops 領域など) 別リスク評価ではなく個々の変異に注目し Hot-spot 内でのイベントリスクから高リスク (HH) 群と低リスク (LH) 群に分類し、さらに 400 例以上の別な LQT1 集団にて本層別化が正しいかどうかを再評価を行った。本研究結果から日本人に多い LQT1 変異のうち、R243C, 254M, G325R, A344A/spl, A341V, T587M については重症度の高い Hot-spot 変異としてイベント発生リスクが高い LQT1 と考えられた。もちろん QTc 時間 500ms では変異の種類に関わらずハイリスクであるが、それに次いで変異毎の特異的なリスク評価方法は、今後の個別化医療において大変重要なエビデンスとなると考えられる。今後はさらに症例の蓄積と約 1000 例の LQT1 での全体での解析を Schwartz リスクスコアに HH 変異を加味した独自のリスクスコアの有用性について解析行う予定である。

## E . 結論

日本人 LQT1 患者の多くはいくつかの Hot-spot と呼ばれる頻度の高い変異に集中しており、そのなかでもいくつかの変異を有する患者のイベント発生頻度は極めて高く、高リスク変異群として注意を要する。本研究内容は LQT1 患者のリスク層別化や薬物治療の是非など個別化医療につながると考えられる。

## F . 研究発表

### 1. 論文発表

1. Inoue YY†, **Aiba T**†, Kawata H, Sakaguchi T, Mitsuma W, Morita H, Noda T, Takaki H, Toyohara K, Kanaya Y, Itoi T, Mitsunashi T, Sumitomo N, Cho Y, Yasuda S, Kamakura S, Kusano K, Miyamoto Y, Horie M, Shimizu W. Different responses to exercise between Ander

sen-Tawil syndrome and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia *Europace* (2017) in press doi:10.1093/europace/eux351.

2. Yamagata K, **Aiba T**, Shimizu W. Response by Yamagata et al to Letter Regarding Article, "Genotype-Phenotype Correlation of SCN5A Mutation for the Clinical and Electrocardiographic Characteristics of Proband With Brugada Syndrome: A Japanese Multicenter Registry". *Circulation*. 5;136(23):2289-2290, Dec 2017
3. **Aiba T**, Takahashi A. QT interval determinant: Mutations, Rare variants, or Single-nucleotide Polymorphisms? *Circ Cardiovasc Genet*.10:e001945, 2017.
4. Nishiuchi S, Makiyama T, **Aiba T**, Nakajima K, Hirose S, Kohjitani F, Yamamoto Y, Harita T, Hayano M, Wuriyanghai Y, Chen J, Sasaki K, Yagihara N, Ishikawa T, Onoue K, Murakoshi N, Watanabe I, Ohkubo K, Watanabe H, Ohno S, Doi T, Shizuta S, Minamino T, Saito Y, Oginosawa Y, Nogami A, Aonuma K, Kusano K, Makita N, Shimizu W, Horie M, Kimura T. Gene-1 based Risk Stratification for Cardiac Disorders in LMNA Mutation Carriers. *Circ Cardiovasc Genet*.10(6). pii: e001603, Dec 2017. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.116.001603.
5. Kitajima R, **Aiba T**, Kamakura T, Ishibashi K, Wada M, Inoue Y, Miyamoto K, Okamura H, Noda T, Nagase S, Kataoka Y, Asaumi Y, Noguchi T, Yasuda S, Kusano K. Landiolol suppression of electrical storm of torsades de pointes in patients with congenital long-QT syndrome type 2 and myocardial ischemia. *J Arrhythm*. 33(5):501-504. 2017

### 2. 学会発表

1. Kashiwa A, et al. How should we evaluate an arrhythmic risk in long QT syndrome type 1? : Data from a nationwide Japanese LQT registry 日本循環器学会学術集会 (2018 大阪)

## 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 宮本 恵宏 国立循環器病研究センター 部長  
研究協力者 孫 徹 国立循環器病研究センター 遺伝子検査室 室長  
太田 直孝 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  
磯田 理恵子 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 228 名、Brugada 症候群は 85 名、CPVT22 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、致死性不整脈を発生し、心臓突然死を引き起こす疾患である。遺伝性不整脈疾患の成因は、心筋のイオンチャネルとこれに関連する細胞膜蛋白、調節蛋白などをコードする遺伝子上の変異による機能障害であり、先天性 QT 延長症候群 (LQTS)、Brugada 症候群 (特発性心室細動)、進行性心臓伝導障害 (PCCD)、カテコラミン誘発性多形性心室頻拍 (CPVT)、QT 短縮症候群 (SQTS) などが含まれる。

なかでも LQTS はすでに 10 以上の原因遺伝子が報告されているが、同定される原因遺伝子の殆どが KCNQ1、KCNH2、SCN5A である。また、Brugada 症候群は SCN5A 遺伝子、CPVT は RYR2 遺伝子が主な原因遺伝子である。新たな原因遺伝子を同定するためにも、これらのスクリーニングが必須である。

B. 研究方法

KCNQ1 は染色体 11p15.5 に存在し、15 個のエクソンからなる遺伝子であり、KCNH2 は

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

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

（倫理面への配慮）

本研究は、ヘルシンキ宣言（世界医師会）・ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に準拠して実施する。また本研究は倫理委員会承認を得ている。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 228 名、Brugada 症候群は 85 名、CPVT は 22 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 45%、17%、67%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クエ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 直接シークエ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. Miyazaki, A., H. Sakaguchi, Y. Matsumura, Y. Hayama, K. Noritake, J. Negishi, E. Tsuda, Y. Miyamoto, T. Aiba, W. Shimizu, K. Kusano, I. Shiraishi and H. Ohuchi. Mid-Term Follow-up of School-Aged Children With Borderline Long QT Interval. *Circ J.* 2017;81:726 – 32

2. Kenichiro Yamagata, Minoru Horie, Takeshi Aiba, Satoshi Ogawa, Yoshifusa Aizawa, Toru Ohe, Masakazu Yamagishi, Naomasa Makita, Harumizu Sakurada, Toshihiro Tanaka, Akihiko Shimizu, Nobuhisa Hagiwara, Ryoji Kishi, Yukiko Nakano, Masahiko Takagi, Takeru Makiyama, Seiko Ohno, Keiichi Fukuda, Hiroshi Watanabe, Hiroshi Morita, Kenshi Hayashi, Kengo Kusano, Shiro Kamakura, Satoshi Yasuda, Hisao Ogawa, Yoshihiro Miyamoto, Jamie D. Kapplinger,

Michael J. Ackerman, Wataru Shimizu. Genotype-Phenotype Correlation of SCN5A Mutation for the Clinical and Electrocardiographic Characteristics of Proband with Brugada Syndrome: A Japanese Multicenter Registry. *Circulation Journal* 2017. 2017;135:2255-2270.

3. Ishibashi, K., T. Aiba, C. Kamiya, A. Miyazaki, H. Sakaguchi, M. Wada, I. Nakajima, K. Miyamoto, H. Okamura, T. Noda, T. Yamauchi, H. Itoh, S. Ohno, H. Motomura, Y. Ogawa, H. Goto, T. Minami, N. Yagihara, H. Watanabe, K. Hasegawa, A. Terasawa, H. Mikami, K. Ogino, Y. Nakano, S. Imashiro, Y. Fukushima, Y. Tsuzuki, K. Asakura, J. Yoshimatsu, I. Shiraishi, S. Kamakura, Y. Miyamoto, S. Yasuda, T. Akasaka, M. Horie, W. Shimizu and K. Kusano Horiuchi. Arrhythmia risk and beta-blocker therapy in pregnant women with long QT syndrome. *Heart.* 2017;103(17):1374-9.

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 部長  
草野研吾 国立循環器病研究センター 部長  
吉松 淳 国立循環器病研究センター 部長  
天理よろず相談所病院 宮崎 文 医師

研究要旨：QT 延長症候群患者 76 症例 136 妊娠経過について心室性不整脈発症を中心とする心血管イベントの発症について分析。同時に 遮断薬の内服の有無について、イベントの発症と胎児への影響について検討した。早期の診断と早期の 遮断薬導入は胎児への影響が少なく、患者の心血管イベントの予防に有効であった。

A．研究目的

QT 延長症候群女性患者の妊娠と出産における心室性頻拍を主体とした心血管イベントの発症について、その詳細を調査するとともに、遮断薬の予防的効果と胎児への影響について検討する。

B．研究方法

QT 延長症候群 76 症例（平均 29+/-5 歳、LQT1 が 22 症例、LQT2 が 36 症例、LQT3 が 1 症例、遺伝子型不明が 17 症例）の合計 136 妊娠について、臨床症状、心電図所見、遮断薬内服の有無（内服 42 症例、非内服 94 症例）における妊娠出産の経過および胎児への影響について後方視的に検討した。（倫理面への配慮）

本研究は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理原則、臨床研究に関する倫理指針、独立行政法人等個人情報保護法に基づく追記事項をはじめとする本邦における法的規制要件を遵守し、当院倫理委員会等の承認を得た後に実施した。研臨床研究の倫理指針に基づき、既存資料のみを用いる観察研究に該当し、患者本人からのインフォームド・コンセント取得は省略したが、本研究で得られた個人情報は厳重に保

護し、患者個人が特定されるような情報は開示しないなど取り扱いに十分留意して行った。

C．研究結果および D．考察

All of the BB group had been diagnosed with LQTS with previous events, whereas 65% of the non-BB group had not been diagnosed at pregnancy. Pregnancy increased heart rate in the non-BB group; however, no significant difference was observed in QT and  $T_{peak-T_{end}}$  intervals between the two groups. In the BB group, only two events occurred at postpartum, whereas 12 events occurred in the non-BB group during pregnancy (n=6) or postpartum period (n=6). The frequency of spontaneous abortion did not differ between the two groups. Fetal growth rate and proportion of infants with congenital malformation were similar between the two groups, but premature delivery and low birthweight infants were more common in those taking BB (OR 4.79, 95% CI 1.51 to 15.21 and OR 3.25, 95% CI 1.17 to 9.09, respectively).

遮断薬内服症例は42例全例でLQTの診断がついていたが、非内服症例94症例では、妊娠前にLQTの診断が得られていたのは65%であった。遮断薬非内服症例では妊娠中に心拍数の増加が見られた。遮断薬内服の有無でQT時間に差は無かった。遮断薬内服群では有意に心血管イベントの低下がみられた(2/42 vs. 12/94)。2群間では胎児臓器異常には差はなかったが、遮断薬内服群では待機の発育遅延が見られた(OR 4.79)。

#### E. 結論

LQT患者の妊娠と出産早期の診断と早期の遮断薬導入は、胎児への影響が比較的少なく、LQT患者の心室性不整脈を中心とする重篤な心血管イベントの予防に有効であった。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Ishibashi K, Aiba T, Kamiya C, Miyazaki A, Sakaguchi H, Wada M, Nakajima I, Miyamoto K, Okamura H, Noda T, Yamauchi T, Itoh H, Ohno S, Motomura H, Ogawa Y, Goto H, Minami T, Yagihara N, Watanabe H, Hasegawa K, Terasawa A, Mikami H, Ogino K, Nakano Y, Imashiro S, Fukushima Y, Tsuzuki Y, Asakura K, Yoshimatsu J, Shiraishi I, Kamakura S, Miyamoto Y, Yasuda S, Akasaka T, Horie M, Shimizu W, Kusano K. Arrhythmia risk and  $\beta$ -blocker therapy in pregnant women with long QT syndrome. Heart. 2017 Sep;103(17):1374-1379.

##### 2. 学会発表 なし

#### 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

## 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	QT短縮症候群	青沼和隆	別冊医学のあゆみ 不整脈を科学する	医歯薬出版	東京	2017	13-17
堀江 稔	遺伝性不整脈の日本人 コホートにおける遺伝 的背景と発症メカニズ ムの検討.	富 修	先進医薬研究振興財 団2016年度研究成 果報告集.	先進医薬研 究振興財団	大阪	2017	224-228
堀江 稔	6. 心房粗動	伊藤浩/山下 武志	循環器疾患最新の治 療2018-2019	南江堂	東京	2017	280-282
清水 渉	3) 遺伝性不整脈. 7-4 循環器疾患と遺伝子異 常. 7. 循環器系の疾患 (分担)	矢崎義雄総 編集	朝倉『内科学』第11 班	朝倉書店	東京	2017	423-427
清水 渉	4) 突然死. 7-6 不整脈. 7. 循環器系の疾患 (分担)	矢崎義雄総 編集	朝倉『内科学』第11 班	朝倉書店	東京	2017	508-510
清水 渉	9. J 波症候群: 病態生 理から治療まで (分 担),	杉本恒明監 修 井上 博 編集	Medical Topics Series 不整脈 2017	メディカル レビュー社	東京	2017	143-155
清水 渉	4-11. QT 延長症候群, 1 不整脈および伝導障 害, 4 循環器疾患 (分 担)	猿田享男, 北村惣一郎 監修	1336 専門家による 私の治療. 2017-18 年度版	日本医事新 報社	東京	2017	270-271
青沼和隆	はじめに	青沼和隆	医学のあゆみ 不整 脈を科学する	医歯薬出版	東京	2017	635
住友直方	カテコラミン誘発多形 性心室頻拍の病態	池田隆徳、 清水 渉、 高橋尚彦	不整脈症候群 遺伝 子変異から不整脈を 捉える	南江堂	東京	2015	134-138
住友直方	カテコラミン誘発多形 性心室頻拍	監修 日本 小児科学 会、編集 国立成育医 療研究セン ター	小児慢性特定疾患診 断の手引き	診断と治療社	東京	2016	229-245
住友直方	不整脈	五十嵐隆	ガイドラインと最新 文献による小児科学 レビュー2016-'17	総合医学社	東京		334-339
住友直方	カテコラミン誘発多形 性心室頻拍	野上昭彦、 小林義典、 里見和浩	心室頻拍のすべて	南江堂	東京	2016	217-226
住友直方	カテコラミン誘発多形 性心室頻拍	青沼和隆	不整脈を科学する	医歯薬出版	東京	2017	19-26
住友直方	カテコラミン誘発多形 性心室頻拍	遠藤文夫	最新ガイドライン準 拠 小児科診断治療 指針、改定第2版	中山書店	東京	2017	691-695

<u>住友直方</u>	不整脈	猿田享男、 北村惣一郎	1336専門家による 私の治療、2017-18 年度版	日本医事新報 社	東京	2017	1580-158 3
<u>住友直方</u>		加藤貴雄、 <u>住友直方</u>	実力心電図—「読め る」のその先に	一般社団法人 日本不整脈心 電学会	東京	2018	

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
Li P, <u>Horie M</u> et al.	Restoration of mutant hERG stability by inhibition of HDAC6.	Journal of Molecular and Cellular Cardiology	In press		2018
Nakagawa Y, <u>Ohno S</u> , <u>Ohno S</u> , <u>Horie M</u> et al.	Macro-pro-B-type natriuretic peptide (proBNP) and hidden macro-N-terminal proBNP: Case report.	Clinical Biochemistry.	52	148-152	2018
Wu J, <u>Ohno S</u> , <u>Horie M</u> et al.	Who is the pathogenic culprit? A LQTS family with three compound genetic mutations.	Scientific Reports.	In press		2018
Ueshima S, <u>Ohno S</u> , <u>Horie M</u> et al.	Population pharmacokinetics and pharmacogenomics of apixaban in Japanese adult patients with atrial fibrillation.	Br J Clin Pharmacol	In press		2018
Tomita Y, Nakae I, Hayashi H, Ozawa T, <u>Horie M</u> .	Utility of phase standard deviation and histogram bandwidth by "Heart Function View" analysis as a clinical indicator of heart failure.	Annals of Nuclear Medicine	In press		2018
Suzuki S, <u>Horie M</u> et al.	Self-reported Sleep Duration and Subclinical Atherosclerosis in a General Population of Japanese Men.	Journal of Atherosclerosis and Thrombosis.	25	186-198.	2018
Toyota T, <u>Horie M</u> et al.	Single-session versus staged procedures for elective multi vessel percutaneous coronary intervention.	Heart	In press		2018
Inoue Y, <u>Aiba T</u> , <u>Sumitomo N</u> , <u>Horie M</u> , <u>Shimizu W</u> et al.	Different responses of ventricular arrhythmias to exercise between andersen-tawil syndrome and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia.	Europace	In press		2018
Pham T, <u>Horie M</u> . et al.	Association of coronary artery calcification with estimated coronary heart disease risk from prediction models in a community-based sample of Japanese men	J Atheroscler Thromb	In press		2018
Sakata K, <u>Horie M</u> et al.	Not all rotors, effective ablation targets for non-PAF, are included in areas suggested by conventional indirect indicators of AF drivers: ExTRa mapping project.	Journal of Arrhythmia	In press		2018
Fukumoto D, <u>Makiyama T</u> , <u>Horie M</u> , <u>Ohno S</u> et al.	Novel intracellular transport-refractory mutations in KCNH2 identified in patients with symptomatic long QT syndrome.	Journal of Cardiology	71	401-408	2018

Yagi N, <u>Horie M</u> , <u>Ohno S</u> et al.	A Challenge for Mutation Specific Risk Stratification in Long QT Syndrome Type 1.	Journal of Cardiology	In press		2018
Kuroda Y, Ohno S, <u>Horie M</u> et al.	Flecainide ameliorates arrhythmogenicity through NCX flux in Andersen-Tawil syndrome-iPS cell-derived cardiomyocytes.	Biochemistry and Biophysics Reports.	9	245-256	2017
Kubo T, Ashihara T, Tsubouchi T, <u>Horie M</u> .	Significance of integrated in silico transmural ventricular wedge preparation models of human non-failing and failing hearts for safety evaluation of drug candidates.	Journal of Pharmacological and Toxicological Methods.	83	30-41	2017
Toyota T, <u>Horie M</u> et al.	Ad hoc vs. Non-ad hoc percutaneous coronary intervention strategies in patients with stable coronary artery disease.	Circ J.	81	458-467	2017
Ishikawa T, Ohno S, <u>Horie M</u> et al.	Sick sinus syndrome with HCN4 mutations shows early onset and frequent association with atrial fibrillation and left ventricular noncompaction.	Heart Rhythm.	14	717-724	2017
Fujii Y, Ohno S, <u>Horie M</u> et al.	Contribution of a KCNH2 variant in genotyped long QT syndrome: Romano-Ward syndrome under double mutations and acquired long QT syndrome under heterozygote.	J Cardiol	70	74-79	2017
Yamamoto Y, <u>Makiyama T</u> , Ohno S, <u>Horie M</u> , <u>Makita N</u> et al.	Allele-specific ablation rescues electrophysiological abnormalities in a human iPS cell model of long-QT Syndrome with a CALM2 Mutation.	Human Molecular Genetics.	26	1670-1677	2017
Ishibashi K, Aiba T, Ohno S, Watanabe H, Shiraishi I, Miyamoto Y, <u>Horie M</u> , <u>Shimizu W</u> et al.	Arrhythmia risk and $\beta$ -blocker therapy in pregnant women with long QT syndrome.	Heart.	103	1374-1379	2017
Hayashi H, Wu Q, <u>Horie M</u>	The relationship between J waves and contact of lung cancer with the heart.	Ann Noninvasive Electrocardiol.	22		2017
Yamagata K, <u>Horie M</u> , Aiba T, Makita N, Hagiwara N, Makiyama T, Fukuda K, Watanabe H, <u>Hayashi K</u> , <u>Shimizu W</u> et al.	Genotype-phenotype correlation of SCN5A mutation for the clinical and electrocardiographic characteristics of probands with Brugada syndrome: A Japanese multicenter registry.	Circulation.	135	2255-2270	2017

Aoki H, Nakamura T, <u>Horie M</u> , <u>Ohno S</u> , <u>Makiyama T</u> , <u>Takekura T</u> .	Cardiac conduction defects and brugada syndrome: A Family with overlap syndrome carrying a nonsense SCN5A mutation.	Journal of Arrhythmia	33	35-39	2017
Taniguchi T, Watanabe H, <u>Horie M</u> et al.	Incidence and prognostic impact of heart failure hospitalization during follow-up after primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction.	American Journal of Cardiology	119	1729-1739	2017
Aonuma K, Shimizu W, Sumitomo N, <u>Horie M</u> et al.	Japanese circulation society and the Japanese society of therapeutic drug monitoring joint working group: Guidelines for therapeutic drug monitoring of cardiovascular drugs clinical use of blood drug concentration monitoring (JCS 2015) - Digest Version.	Circulation Journal	81	581-612	2017
Wada Y, <u>Ohno S</u> , <u>Aiba T</u> , <u>Horie M</u> .	Unique genetic background and outcome of non-Caucasian Japanese probands with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy.	Molecular Genetics & Genomic Medicine.	5	639-651	2017
Kimura Y, <u>Aiba T</u> , <u>Ohno S</u> , <u>Horie M</u> , - <u>Shimizu W</u> et al.	Heart failure in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: what are the risk factors?	International Journal of Cardiology	241	288-294	2017
Hayano M, Makiyama T, Watanabe H, <u>Ohno S</u> , <u>Horie M</u> et al.	Development of a Patient-Derived Induced Pluripotent Stem Cell Model for the Investigation of SCN5A-D1275N-Related Cardiac Sodium Channelopathy.	Circulation Journal	81	1783-1791	2017
Turker I, Ai T, Itoh H, <u>Horie M</u> .	Drug-induced fatal arrhythmias: Acquired long QT and Brugada syndromes.	Pharmacology and Therapeutics	176	48-59	2017
<u>Horie M</u> .	Long QT syndrome presents not only as QT prolongation but also as abnormal T-wave morphology.	Heart Rhythm	14	1171-1172	2017
Ueshima S, <u>Horie M</u> et al.	Impact of ABCB1, ABCG2, and CYP3A5 polymorphisms on plasma trough concentrations of apixaban in Japanese patients with atrial fibrillation	Pharmacogenetics and Genomics	27	329-336	2017



Shirai Y, Goya M, <u>Ohno S</u> , <u>Horie M</u> , 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	40	600-604	2017
Sonoda K, Ohno S, <u>Watanabe H</u> , <u>Makiyama T</u> , <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	19	644-650	2017
Seki A, Ohno S, <u>Horie M</u> , <u>Makita N</u> et al.	Progressive Atrial Conduction Defects Associated With Bone Malformation Caused by a Connexin-45 Mutation.	J Am Coll Cardiol	70	358-370	2017
Nishiuchi S, <u>Makiyama T</u> , <u>Aiba T</u> , <u>Ohno S</u> , <u>Aonuma K</u> , <u>Makita N</u> , <u>Shimizu W</u> , <u>Horie M</u> et al.	Gene-based risk stratification for cardiac disorders in L-MNA mutation carriers.	Circulation Cardiovascular Genetics	10		2017
<u>Kojima A</u> , <u>Ohno S</u> , <u>Horie M</u> et al.	Refractory ventricular fibrillations after surgical repair of atrial septal defects in a patient with CACNA1C gene mutation.	Journal of Cardiothoracic Surgery.	12	118	2017
<u>Fujii Y</u> , <u>Ohno S</u> , <u>Horie M</u> et al.	A type 2 ryanodine receptor variant associated with reduced Ca <sup>2+</sup> release and short-coupled torsade de pointe ventricular arrhythmia.	Heart Rhythm	14	98-107	2017
<u>Taniguchi Y</u> , <u>Miyamoto Y</u> , <u>Shimizu W</u> , <u>Aiba T</u> et al.	Prominent QTc prolongation in a patient with a rare variant in the cardiac ryanodine receptor gene.	Heart Vessels.	32	229-233	2017
<u>Kamakura T</u> , <u>Aiba T</u> , <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.	14	553-561	2017
<u>Komatsu Y</u> , <u>Aonuma K</u> et al.	Idiopathic Ventricular Arrhythmias Originating From the Vicinity of the Communicating Vein of Cardiac Venous Systems at the Left Ventricular Summit.	Circ Arrhythm Electrophysiol.	11(1)	e005386	2018
Takagi M, Sekiguchi Y, Yokoyama Y, Aihara N, Hiraoka M, <u>Aonuma K</u> .	The prognostic impact of single extra-stimulus on programmed ventricular stimulation in Brugada patients without previous cardiac arrest: multi-centre study in Japan.	Europace	In press		2018

Yui Y, <u>Aonuma K</u> et al.	Electrophysiological Characteristics and Radiofrequency Catheter Ablation Treatment of Idiopathic Ventricular Arrhythmias Successfully Ablated From the Ostium of the Coronary Sinus.	Circ J.	81	1807-1815	2017
Gray, B, <u>Makita N</u> et al.	Lack of genotype-phenotype correlation in Brugada syndrome and sudden arrhythmic death syndrome families with reported pathogenic SCN1B variants.	Heart Rhythm		In press	2018
Kozasa Y, <u>Makita N</u> et al.	HCN4 pacemaker channels attenuate the parasympathetic response and stabilize the spontaneous firing of the sinoatrial node.	J Physiol	596(5)	809-825,	2018
Seki A, <u>Makita N</u> et al.	Progressive atrial conduction defects associated with bone malformation caused by a connexin-45 mutation	J Am Coll Cardiol	70(3)	358-370	2017
Ishikawa T, <u>Makita N</u> et al.	Sick sinus syndrome with HCN4 mutations shows early onset and frequent association with atrial fibrillation and left ventricular noncompaction	Heart Rhythm.	14(5)	717-724	2017
<u>Sumitomo N</u> , <u>Horigome H</u> et al.	Heartful Investigators: Study design for control of HEART rate in inFant and child tachyarrhythmia with heart failure Using Landiolol (HEARTFUL)	J Cardiol	70(3)	232-237	2017
<u>Aonuma K</u> , <u>Shimizu W</u> , <u>Sumitomo N</u> , <u>Horie M</u> et al.	Japanese Circulation Society and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring Joint Working Group. Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring of Cardiovascular Drugs Clinical Use of Blood Drug Concentration Monitoring (JCS 2015)	Circ J	81(4)	581-612	2017
Inoue YY, <u>Aiba T</u> , <u>Sumitomo N</u> , <u>Horie M</u> , <u>Shimizu W</u> et al.	Different responses to exercise between Andersen-Tawil syndrome and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia	Europace	In press		2017
住友直方	不整脈、III. 主要症状に対する専門医療、特集小児循環器のファーストタッチから専門診療へ	小児科診療	80 ( 1 )	99-105	2017

<u>住友直方</u>	フレカイニドのカテコラミン誘発多形性心室頻拍に対する効果	日本小児循環器学会雑誌	33(1)	1-3	2017
Seki A et al.	Progressive Atrial Conduction Defects Associated With Bone Malformation Caused by a Connexin-45 Mutation.	J Am Coll Cardiol.	70 (3)	358-370.	2017
<u>Yoshinaga M, Horigome H, Sumitomo N et al.</u>	Standard Values and Characteristics of Electrocardiographic Findings in Children and Adolescents	Circ J	82(3)	831-839	2018
<u>Ishizu T, Horigome H, Aonuma K et al.</u>	Global and Regional Right Ventricular Function Assessed by Novel Three-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography	J Am Soc Echocardiogr	30(12)	1203-1213	2017
<u>Kaneshiro T, Horigome H, Aonuma K et al.</u>	Effects of Catheter Ablation Targeting the Trigger Beats in Inherited Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia	JACC: Clinical Electrophysiology	3(9)	1062-1063	2017
<u>Miyoshi T, Horigome H, Shimizu W, Shiraishi I et al.</u>	Antenatal antiarrhythmic treatment for fetal tachyarrhythmias: a study protocol for a prospective multicentre trial	BMJ Open	7(8)	e016597 (7 pages)	2017
<u>Vink AS, Yoshinaga M et al.</u>	Effect of Age and Sex on the QTc Interval in Children and Adolescents with Type 1 and 2 Long-QT Syndrome.	Circ Arrhythm Electrophysiol.	10(4)	pii: e004645	2017
<u>Yoshinaga M, Horigome H, Sumitomo N et al.</u>	Environmental risk factors for sudden infant death syndrome in Japan.	Circ J.	82(3)	831-9	2018
<u>Saito A, Ohno S, Horie M, Yoshinaga M.</u>	Three cases of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia with prolonged QT intervals including two cases of compound mutations.	J Arrhythmia		in press	2018
<u>林研至 / 山岸正和</u>	不整脈原性右室心筋症	循環器ジャーナル 心電図診断スキルアップ	65	372-380	2017
<u>Kitajima R, Aiba T et al.</u>	Landiolol suppression of electrical storm of torsades de pointes in patients with congenital long-QT syndrome type 2 and myocardial ischemia.	J Arrhythm	33(5)	501-504.	2017
<u>Aiba T, Takahashi A.</u>	QT interval determinant: Mutations, Rare variants, or Single-nucleotide Polymorphisms?	Circ Cardiovasc Genet.	10 DOI:10.1161/CIRCGENETICS.117.001945	e001945	2017.

Miyazaki A, <u>Miyamoto Y</u> , <u>Aiba T</u> , <u>Shimizu W</u> , <u>Shiraishi I</u> et al.	Mid-Term Follow-up of School-Aged Children With Borderline Long QT Interval.	Circ J.	81	726-32	2017
--	--	---------	----	--------	------