

## 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27年度～平成29年度 総合研究報告書

研究代表者 堀江 稔

## 総合研究報告書目次

### 目 次

I . 総合研究報告	
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	28
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	37
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	53
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	56
乳児突然死症候群例から検出されるQT延長関連遺伝子との比較	
堀米仁志	
7. 遺伝子診断に基づく不整脈疾患群の病態解明および診断基準・重症度分類・ガイドライン作成に関する研究	66
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	68
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	75
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	79
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	81
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	84
相庭武司	
13. 遺伝性不整脈の遺伝子解析	86
宮本恵宏、太田直孝、藤山啓美、増田弘明	
14. 遺伝子診断に基づく不整脈疾患群の病態解明および診断基準・重症度分類・ガイドライン作成に関する研究	88
白石 公、宮崎 文	
III . 研究成果の刊行に関する一覧表	91

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、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を作成した。

A. 研究目的

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

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

当初の計画通り、今般の難治性疾患等政策研究事業のまとめとして、日本循環器学会と連携して、「遺伝性不整脈の診療に関するガイドライン」を出版することができた。また、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>）

このガイドラインを含めて海外のものについても、われわれの研究班が長年、発信してきた遺伝性不整脈に関する多くの知見が、採用され

組み込まれている。3年間のまとめの報告をしたい。

## B. 研究方法

### 1. 遺伝子変異、多型の同定 (平成27～29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)を利用した変性高速液体クロマトグラフィー(DHPLC法)を用いる。さらに異常バンドが認められた場合、遺伝子異常同定法(direct sequence法)を用いて、異常塩基の同定を行いアミノ酸の変化を確認する。家族の協力が得られる場合は家族の遺伝子変異の有無も検討し、臨床病態との関係を検討する。なお、検索に必要な機器は堀江、清水、宮本、蒔田、相庭、福田、吉永、牧山、渡部、林の施設にすでに設置済みである。本研究班は、H18年以来、厚生労働科学研究費補助金により先天性LQTS患者の登録研究を開始し、すでに1123例の遺伝情報と臨床情報を含む世界的にも最大規模のデータベースを有している(堀江、清水)。また、各分担研究者により、Brugada症候群約500例(清水)、PCCD74家系(蒔田)、CPVT患者79例(住友)、ERS患者54例(鎌倉、渡部)、小児科領域の先天性LQTS患者197例(吉永、堀米)のデータベースをすでに有している。これらの遺伝性不整脈疾患で引き続き遺伝子診断を継続する。

### 2. 遺伝子基盤に基づいた遺伝性不整脈疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドラインの確立と普及 (平成27～29年度)

分担研究者の青沼は、日本循環器学会「QT延長症候群(先天性・二次性)とBrugada症候群の診療に関するガイドライン改訂版」の作成班班長であり、また代表研究者の堀江や多くの分担研究者が

同作成班の班員・研究協力者である。一方、堀江と清水が作成メンバーとして参加した米国、欧州、アジアの三大陸不整脈学会による遺伝性不整脈の診断基準・治療のガイドライン(Consensus Statement)が最近発表された(Horie M, Shimizu W, et al, Heart Rhythm 2013, Europace 2013, J Arrhythmia 2013)。この国際診断基準との整合性を取りつつ、本研究において得られる日本人独自の遺伝子基盤に基づいた病態・診断・治療法を、各種遺伝性不整脈疾患の診断基準・重症度分類・日本循環器学会の診療ガイドラインに反映させ日本循環器学会と連携して、「遺伝性不整脈の診療に関するガイドライン」を出版することができた。( <http://www.jcirc.or.jp/guideline/index.htm> )

### 3. 遺伝性不整脈疾患の遺伝子診断の保険診療化 (平成27～29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。特に小児期の運動中突然死の原因のひとつであるCPVTでは、遺伝子診断率が50-70%と高く、早期の保険診療化を目指す。また、ARVCは、主として右室を拡大・収縮不全を最初に来たし、持続性心室頻拍さらに左室も傷害して難治性心不全を起こす難治性遺伝病であるが、近年のその遺伝的背景が、明らかとされた。すなわち、心筋細胞間の接着に関わるデスマゾーム分子をコードする遺伝子変異が原因で、心筋ナトリウムチャンネルの機能障害を続発して、不整脈を起こすことが分かってきた。進行性で突然死や心不全を高率に起こす。その他の遺伝性不整脈疾患についても、本研究班のデータを蓄積することに

より保険診療化の足掛かりとする。

(倫理面への配慮)

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

### 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 (ΔQTc) 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。

#### C-5 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延長を起こし得ることである。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は明らかにされておらず、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。

#### C-6 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。

#### C-7 参考文献

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, Sc



hmidt 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 reveals 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.

#### D. 3年間全体の考察と結論

過去3年間に渡って、本研究では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。その成果として、前述のように日本循環器学会と連携して、「遺伝性不整脈の診療に関するガイドライン」を出版することができた。また、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>)。また、下記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。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Li P, Kurata Y, Endang M, Ninomiya H, Higaki K, Taufiq F, Morikawa K, Shiraishi Y, Horie M, Hisatome I. Restoration 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. *Clin Biochem* 52: 148-152, 2018
3. A hERG mutation E1039X produced a sy-

nergistic 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, Omatsu-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, CRED O-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, 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
  17. Kubo T, Ashihara T, Tsuboutchi 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, Nishiuichi 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, Yamaguchi 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 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. *Pharmacogenet Genomics* 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, Ninomiya 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 a trial 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* 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
  46. Ichikawa M, Ohno S, Fujii Y, Ozawa J, Sonoda K, Fukuyama M, Kato K, Kimura H, Itoh H, Hayashi H, Horie M. Multigenerational inheritance of long QT syndrome type 2 in a Japanese family. *Internal Med* 55: 259-262, 2016
  47. Chen J, Makiyama T, Wuriyanghai Y, Ohno S, Sasaki K, Hayano M, Harita T, Nishiuchi S, Yamamoto Y, Ueyama T, Shimizu A, Horie M, Kimura T. Cardiac sodium channel mutation associated with ep

- inephrine-induced QT prolongation and sinus node dysfunction. *Heart Rhythm* 13: 289-298, 2016
48. Ueshima H, Kadowaki T, Hisamatsu T, Fujiyoshi A, Miura K, Ohkubo T, Sekikawa A, Kadota A, Kadowaki S, Nakamura Y, Miyagawa N, Okamura T, Kita Y, Takashima N, Kashiwagi A, Maegawa H, Horie M, Yamamoto T, Kimura T, Kita T, for the ACCESS and SESSA Research Group. Lipoprotein-associated phospholipase A2 related to the risk of subclinical atherosclerosis independent of small low density lipoprotein particles in a general Japanese population. *Atherosclerosis* 246: 141-147, 2016
  49. Kaitani K, Inoue k, Kobori A, Nakazawa Y, Ozawa T, Kurotobi T, Morishima I, Miura F, Watanabe T, Masuda M, Naito M, Fujimoto H, Nishida T, Furukawa Y, Shirayama T, Tanaka M, Okajima K, Yao T, Egami Y, Satomi K, Noda T, Miyamoto K, Haruna T, Kawaji T, Yoshizawa T, Toyota T, Yahata M, Nakai K, Sugiyama H, Higashi Y, Ito M, Horie M, Kusano K, Shimizu W, Kamakura S, Morimoto T, Kimura T, on behalf of the EAST-AF Trial Investigators. Efficacy of Antiarrhythmic drugs Short-Term use after catheter ablation for Atrial Fibrillation (EAST-AF) trial. *Euro Heart J* 37: 610-618, 2016
  50. Wada Y, Aiba T, Tsujita Y, Itoh H, Wada M, Nakajima I, Ishibashi K, Okamura H, Miyamoto K, Noda T, Sugano Y, Kanzaki, T Anzai, Kengo Kusano H, Yasuda S, Horie M, Ogawa H. Practical applicability of landiolol, an ultra-short-acting  $\beta_1$ -selective blocker, for rapid atrial and ventricular tachyarrhythmias with left ventricular dysfunction. *J Arrhythm* 82-88, 2016
  51. Toyota T, Shiomi H, Taniguchi T, Morimoto T, Furukawa Y, Nakagawa Y, Horie M, Kimura T. Culprit vessel only versus staged multivessel percutaneous coronary intervention strategies in patients with multivessel coronary artery disease undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *Circ J* 80: 371-378, 2016
  52. Baruteau AE, Perryd JC, Sanatanie S, Horie M, Walshg EP, Dubin AM. Evaluation and management of bradycardia in neonates and children. *Eur J Pediatr* 175: 151-161, 2016
  53. Zaid M, Miura K, Fujiyoshi A, Abbott R D, Hisamatsu T, Kadota A, Arima H, Kadowaki S, Torii S, Miyagawa N, Suzuki S, Takashima N, Ohkubo T, Sekikawa A, Maegawa H, Horie M, Nakamura Y, Okamura T, Ueshima H, for the SESSA Research group. Associations of serum LDL particle concentration with carotid intima-media thickness and coronary artery calcification. *J Clin Lipidol* 10: 1195-1202, 2016
  54. Freyermuth F, Rau F, Kokunai Y, Linke T, Sellier C, Nakamori M, Kino Y, Arandel L, Jollet A, Thibault C, Philipps M, Vicaire S, Jost B, Udd B, Day JW, Duboc D, Wahbi K, Matsumura T, Fujimura H, Mochizuki H, Deryckere F, Kimura T, Nukina N, Ishiura S, Lacroix V, Campan-Fournier A, Navratil V, Chautard E, Auboeuf D, Horie M, Imoto K, Lee KY, Swanson MS, Lopez de Munain A, Inada S, Itoh H, Nakazawa K, Ashihara T, Wang E, Zimmer T, Furling D, Takahashi MP, Charlet-Berguerand N. Splicing misregulation of SCN5A contributes to cardiac conduction delay and heart arrhythmia in myotonic dystrophy. *Nat Commun* 7: 11067, 2016
  55. Hayashi K, Konno T, Fujino N, Itoh H, Sakata K, Tada H, Tsuda T, Nagata Y, Teramoto R, Tanaka Y, Fujii Y, Imi-Hashida Y, Saito T, Kawashiri M, Ohta K, Horie M, Yamagishi M. Impact of updated diagnostic criteria for long QT syndrome on clinical detection of diseased patients: Results from study of patients carrying gene mutations. *JACC Clin Electrophysiol* 2: 279-287, 2016
  56. Yamazoe M, Hisamatsu T, Miura K, Kadowaki S, Zaid M, Kadota A, Torii S, Miyazawa I, Fujiyoshi A, Abbott RD, Arima H, Sekikawa A, Maegawa H, Horie M, Ueshima H, for the SESSA Research Group. Relationship of insulin resistance to prevalence and progression of coronary artery calcification beyond metabolic syndrome components: Shiga Epidemiological Study of Subclinical Atherosclerosis (SESSA). *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 36: 1703-1708, 2016
  57. Itoh H, Crotti L, Aiba T, Spazzolini C, Denjoy I, Fressart V, Hayashi K, Nakajima T, Ohno S, Makiyama T, Wu J, Haseg

- awa K, Mastantuono E, Dagradi F, Pedrazzini M, Yamagishi M, Berthet M, Murakami Y, Shimizu W, Guicheney P, Schwartz PJ, Horie M. The genetics underlying acquired long QT syndrome: Impact on genetic screening. *Euro Heart J* 37: 1456-1464, 2016
58. Nakatsuma K, Shiomi H, Morimoto T, Furukawa Y, Nakagawa Y, Ando K, Kadota K, Yamamoto T, Suwa S, Horie M, Kimura T, on behalf of the CREDO-Kyoto AMI investigators. Inter-facility transfer versus direct admission in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Circ J* 80: 477-484, 2016
  59. Kawata H, Ohno S, Sumitomo N, Funasako M, Kamakura T, Nakajima I, Sakaguchi H, Miyazaki A, Miyamoto K, Inoue Y, Okamura H, Noda T, Aiba T, Kusano KF, Kamakura S, Horie M, Shimizu W. Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia (CPVT) associated with Ryanodine Receptor (RyR2) gene mutations: Long term prognosis and utility of an exercise stress test after initiation of medical treatment. *Circ J* 80: 1907-1915, 2016
  60. Fukuyama M, Ohno S, Makiyama T, Horie M. Novel SCN10A variants associated with Brugada syndrome. *Europace* 18: 905-911, 2016
  61. Horie M. Molecular genetics have opened a new era for arrhythmia research, but also Pandora's Box? *J Arrhythm* 32: 313-314, 2016
  62. Juang J-M, Horie M. Genetics of Brugada syndrome. *J Arrhythm* 32: 418-425, 2016
  63. Ohno S. The genetic background of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Arrhythm* 32: 398-403, 2016
  64. Yagihara N, Watanabe H, Barnett P, Duboscq-Bidot L, Thomas AC, Yang P, Ohno S, Hasegawa K, Kuwano R, Chatel S, Redon R, Schott JJ, Probst V, Koopmann TT, Bezzina CR, Wilde AA, Nakano Y, Aiba T, Miyamoto Y, Kamakura S, Darbar D, Donahue BS, Shigemizu D, Suda M, Sato A, Minamino T, Endo N, Shimizu W, Horie M, Roden DM, Makita N. Variants in the SCN5A promoter associated with various arrhythmia phenotypes. *JAHA* 5, 2016
  65. Ozawa J, Ohno S, Hisamatsu T, Itoh H, Makiyama T, Suzuki H, Saitoh A, Horie M. Pediatric cohort with long QT syndrome: KCNH2 mutation carriers have late onset but severe symptoms. *Circ J* 80: 696-702, 2016.
  66. Hisamatsu T, Miura K, Arima H, Kadota A, Kadowaki S, Torii S, Suzuki S, Miyagawa N, Sato A, Yamazoe M, Fujiyoshi A, Ohkubo T, Yamamoto T, Murata K, Abbott RD, Sekikawa A, Horie M, Ueshima H, for the SESSA Research Group. Smoking, smoking cessation, and measures of subclinical atherosclerosis in multiple vascular beds in Japanese men. *JAHA* 5, 2016
  67. Turker I, Makiyama T, Vatta M, Sohma Y, Itoh H, Ueyama T, Shimizu A, Ai T, Horie M. A novel SCN5A variant associate with drug-induced Brugada Syndrome. *Plos ONE* 11: e0161872, 2016
  68. Antzelevitch C, Yan GX, Ackerman MJ, Borggrefe M, Corrado D, Guo J, Gussak I, Hasdemir C, Horie M, Huikuri H, MacC, Morita H, Nam GB, Sacher F, Shimizu W, Viskin S, Wilde AA. J-Wave syndromes expert consensus conference report: Emerging concepts and gaps in knowledge. *Heart Rhythm* 13:e295-324, 2016
  69. Watanabe T, Ohno S, Shirai M, Endoh A, Hongo T, Ueta I, Yoshimoto J. Inherited catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia due to RYR2 mutation. *Pediatr Int* 58: 512-515, 2016
  70. Hasegawa K, Watanabe H, Hisamatsu T, Ohno S, Itoh H, Ashihara T, Hayashi H, Makiyama T, Minamino T, Horie M. Early repolarization and risk of arrhythmia events in long QT syndrome. *Int J Cardiol* 223: 540-542, 2016
  71. Ichikawa M, Aiba T, Ohno S, Shigemizu D, Ozawa J, Sonoda K, Fukuyama M, Itoh H, Minamoto Y, Tsunoda T, Makiyama T, Tanaka T, Shimizu W, Horie M. Phenotypic variability of ANK2 mutations in patients with inherited primary arrhythmia syndromes. *Circ J* 80: 2435-2442, 2016
  72. Sasaki K, Makiyama T, Yoshida Y, Wuriyanghai Y, Kamakura T, Nishiuchi S, Hayano M, Harita T, Yamamoto Y, Kohjitani H, Hirose S, Chen J, Itoh H, Kawamura M, Ohno S, Takeuchi A, Matsuoka S, Miura M, Sumitomo N, Horie M, Yaman

- aka S, Kimura T. Patient-specific Human induced pluripotent stem cell model assessed with electrical pacing validates S107 as a potential therapeutic agent for catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *PlosOne* 11: e0164795, 2016
74. Itoh H, Berthet M, Fressart V, Denjoy I, Maugenre S, Klug D, Mizusawa Y, Makiyama T, Hofman N, Shimizu W, Wilde AAM, Schulze-Bahr E, Horie M, Tezenas du Montcel S, Guicheney P. Asymmetry of parental origin in long QT syndrome. Preferential maternal transmission of KCNQ1 variants linked to channel dysfunction. *Euro J Hum Genet* 24: 1160-1166, 2016
  75. Okata S, Yuasa S, Suzuki T, Ito S, Makiyama N, Yoshida T, Li M, Kurokawa J, Seki T, Egashira T, Aizawa Y, Kodaira M, Motoda C, Yozu G, Shimojima M, Hayashiji N, Hashimoto H, Kuroda Y, Tanaka A, Murata M, Aiba T, Shimizu W, Horie M, Kamiya K, Furukawa T, Fukuda K. Embryonic type Na<sup>+</sup> channel  $\beta$ -subunit, SCN3B masks the disease phenotype of Brugada syndrome. *Sci Rep* 6: 34198, 2016
  76. Hayashi H, Iwai K, Tobita R, Matsumoto T, Horie M. The relationship between skeletal muscle and ventilatory response to exercise in myocardial infarction. *IJC Metabolic and Endocrine* 12: 14-18, 2016
  77. Wu J, Ding W-G, Horie M. Molecular pathogenesis of long QT syndrome type 1. *J Arrhythm* 32: 381-388, 2016
  78. Okamura T, Miura K, Sawamura T, Kadota A, Hisamatsu T, Fujiyoshi A, Miyamatsu N, Takashima N, Miyagawa N, Kadowaki T, Ohkubo T, Murakami Y, Nakamura Y, Ueshima H, SESSA Research Group. Serum level of LOX-1 ligand containing ApoB is associated with increased carotid intima-media thickness in Japanese community-dwelling men, especially those with hypercholesterolemia. LOX-1 ligand and IMT in Japanese. *J Clin Lipidol* 10: 172-80, 2016
  79. Uehara A, Murayama T, Yasukochi M, Füll M, Horie M, Okamoto T, Matsuura Y, Uehara K, Fujimoto T, Sakurai T, Kurebayashi N. Extensive Ca<sup>2+</sup> leak through K4750Q cardiac ryanodine receptors caused by cytosolic and luminal Ca<sup>2+</sup> hypersensitivity. *J Gen Physiol* 149:199-218, 2016
  81. Hayashi H, Wu Q, Horie M. Association between progressive intraventricular conduction disturbance and cardiovascular events. *PLOS ONE* 12: 14-18, 2016
  82. Sonoda K, Watanabe H, Hisamatsu T, Ashihara T, Ohno S, Hayashi H, Horie M, Minamino T. High frequency of early repolarization and Brugada-type electrocardiograms in hypercalcemia. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 21:30-40, 2016
  83. Aizawa Y, Takatsuki S, Kaneko Y, Noda T, Katsumata Y, Nishiyama T, Kimura T, Nishiyama N, Fukumoto K, Niwano S, Kurita T, Mitsunashi T, Kamakura S, Shimizu A, Horie M, Aizawa Y, Fukuda K. Comparison of circadian, weekly, and seasonal variations of electrical storms and single events of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome. *Int J Cardiol Heart Vasc* 11: 104-110, 2016
  84. Kato K, Takahashi N, Fujii Y, Umehara A, Nishiuchi S, Makiyama T, Ohno S, Horie M. LMNA cardiomyopathy detected in Japanese arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy cohort. *J Cardiol* 68: 346-351, 2016
  85. Hisamatsu T, Miura K, Fujiyoshi A, Okamura T, Ohkubo T, Nagasawa SY, Horie M, Okayama A, Ueshima H, for the NIPPON DATA80 Research Group. Long-term outcomes associated with prolonged PR interval in the general Japanese population. *Int J Cardiol* 184: 291-293, 2015
  86. Miyamoto K, Aiba T, Kimura H, Hayashi H, Ohno S, Yasuoka C, Tanioka Y, Tsuchiya T, Yoshida Y, Hayashi H, Tsuboi I, Nakajima I, Ishibashi K, Okamura H, Noda T, Ishihara M, Anzai T, Yasuda S, Miyamoto Y, Kamakura S, Kusano K, Ogawa H, Horie M, Shimizu W. Efficacy and safety of flecainide for ventricular arrhythmias in patients with Andersen-Tawil syndrome with KCNJ2 mutation. *Heart Rhythm* 12: 596-603, 2015
  87. Hasegawa K, Ohno S, Kimura H, Itoh H, Makiyama T, Yoshida Y, Horie M. Mosaic KCNJ2 mutation in andersen-tawil syndrome: targeted deep sequencing is useful for the detection of mosaicism. *Clinical Genetics* 87: 279-283, 2015
  88. Wada Y, Aiba T, Matsuyama T, Nakajima I, Ishibashi K, Miyamoto K, Yamada Y, Okamura H, Noda T, Satomi K, Morita Y, Kanzaki H, Kusano K, Anzai T, Kam



- akura S, Ishibashi-Ueda H, Shimizu W, Horie M, Yasuda S, Ogawa H. Clinical and pathological impact of tissue fibrosis on lethal arrhythmic events in hypertrophic cardiomyopathy patients with impaired systolic function. *Circ J.* 79: 1733-1741, 2015
89. Itoh H, Dochi K, Shimizu W, Ohno S, Aiba T, Kimura H, Kato K, Fukuyama M, Hasegawa K, Schulze-Bahr E, Guicheney P, Horie M. A common mutation of long QT Syndrome type 1 in Japan. *Circ J.* 79: 2026-2030, 2015
90. Ohno S, Hasegawa K, Horie M. Gender differences in the inheritance mode of RYR2 mutations in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia patients. *PLoS One* 10: e0131517, 2015
91. Sawayama Y, Itoh H, Sakai H, Horie M. Löffler endocarditis and lacking heart. *Intern Med.* 54: 3093, 2015
92. Torii S, Arima H, Ohkubo T, Fujiyoshi A, Kadota A, Takashima N, Kadowaki S, Hisamatsu T, Saito Y, Miyagawa N, Zaid M, Murakami Y, Abbott RD, Horie M, Miura K, Ueshima H. Association between pulse wave velocity and coronary artery calcification in Japanese men: the Shiga epidemiological study of subclinical atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb.* 22: 1266-1277, 2015
93. Watanabe H, Shiomi H, Nakatsuma K, Morimoto T, Taniguchi T, Furukawa Y, Nakagawa Y, Horie M, Kimura T, CREDO Kyoto AMI investigators, Kimura T, Sakata R, Marui A, Matsuda M, Mitsuoka H, Onoe M, Nakagawa Y, Yamanaka K, Fujiwara H, Takatsu Y, Ohno N, Nohara R, Murakami T, Takeda T, Nobuyoshi M, Iwabuchi M, Hanyu M, Tatami R, Matsushita T, Shirotani M, Nishiwaki N, Kita T, Furukawa Y, Okada Y, Kato H, Eizawa H, Is K, Tanaka M, Nakayama S, Lee JD, Nakano A, Koshiji T, Morioka K, Takizawa A, Shimamoto M, Yamazaki F, Takahashi M, Nishizawa J, Horie M, Takashima H, Tamura T, Aota M, Takahashi M, Tabata T, Tei C, Hamasaki S, Imoto Y, Yamamoto H, Kambara H, Doi O, Matsuda K, Nara M, Mitsudo K, Kadota K, Komiya T, Miki S, Mizoguchi T, Nakajima H, Ogawa H, Sugiyama S, Kawasuji M, Moriyama S, Hattori R, Aoyama T, Araki M, Suwa S, Tanbara K, Kitagawa K, Yamauchi M, Okamoto N, Fujino Y, Tezuka S, Saeki A, Hanazawa M, Sato Y, Hibi C, Sasae H, Takinami E, Uchida Y, Yamamoto Y, Nishida S, Yoshimoto M, Maeda S, Miki I, Minematsu S, Abe M, Shiomi H, Tada T, Tazaki J, Kato Y, Hayano M, Tokushige A, Natsuaki M, Nakajima T. Clinical efficacy of thrombus aspiration on 5-Year clinical outcomes in patients with ST-Segment elevation acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention. *J Am Heart Assoc* 4: e001962, 2015
94. Watanabe H, Morimoto T, Natsuaki M, Furukawa Y, Nakagawa Y, Kadota K, Yamaji K, Ando K, Shizuta S, Shiomi H, Tada T, Tazaki J, Kato Y, Hayano M, Abe M, Tamura T, Shirotani M, Miki S, Matsuda M, Takahashi M, Ishii K, Tanaka M, Aoyama T, Doi O, Hattori R, Kato M, Suwa S, Takizawa A, Takatsu Y, Shinoda E, Eizawa H, Takeda T, Lee JD, Inoko M, Ogawa H, Hamasaki S, Horie M, Nohara R, Kambara H, Fujiwara H, Mitsudo K, Nobuyoshi M, Kita T, Kastrati A, Kimura T, CREDO-Kyoto PCI/CABG registry cohort-2 investigators. Antiplatelet therapy discontinuation and the risk of serious cardiovascular events after coronary stenting: observations from the CREDO-Kyoto Registry Cohort-2. *PLoS One* 10: e0124314, 2015
95. Hayashi H, Horie M. The association of J wave and ventricular tachycardia before device implantation with device interventions for ventricular tachyarrhythmia. *J Electrocardiol* 48: 721-728, 2015
96. Kobori A, Shizuta S, Inoue K, Kaitani K, Morimoto T, Nakazawa Y, Ozawa T, Kurotobi T, Morishima I, Miura F, Watanabe T, Masuda M, Naito M, Fujimoto H, Nishida T, Furukawa Y, Shirayama T, Tanaka M, Okajima K, Yao T, Egami Y, Satomi K, Noda T, Miyamoto K, Haruna T, Kawaji T, Yoshizawa T, Toyota T, Yahata M, Nakai K, Sugiyama H, Higashi Y, Ito M, Horie M, Kusano K, Shimizu W, Kamakura S, Kimura T, on behalf of the UNDER-ATP Trial Investigators. Adenosine triphosphate-guided pulmonary vein isolation for atrial fibrillation: the UNmasking Dormant Electrical Conduction by Adenosine Triphosphate (UNDER-ATP) trial. *European Heart Journal* 36: 3276-328

7, 2015

97. Zaid M, Miura K, Fujiyoshi A, Abbott R D, Hisamatsu T, Kadota A, Arima H, Kawadaki S, Torii S, Miyagawa N, Suzuki S, Takashima N, Ohkubo T, Sekikawa A, Maegawa H, Horie M, Nakamura Y, Okamura T, Ueshima H, for the SESSA Research group. Associations of serum LDL particle concentration with carotid intima-media thickness and coronary artery calcification. *Journal of Clinical Lipidology* 10(5): 1195-1202, 2015
  98. Hayashi H, Horie M. Biphasic P wave in inferior leads and the development of atrial fibrillation. *J Arrhythm*31: 376-378, 2015
  99. Kaitani K, Inoue K, Kobori A, Nakazawa Y, Ozawa T, Kurotobi T, Morishima I, Miura F, Watanabe T, Masuda M, Naito M, Fujimoto H, Nishida T, Furukawa Y, Shirayama T, Tanaka M, Okajima K, Yao T, Egami Y, Satomi K, Noda T, Miyamoto K, Haruna T, Kawaji T, Yoshizawa T, Toyota T, Yahata M, Nakai K, Sugiyama H, Higashi Y, Ito M, Horie M, Kusano K, Shimizu W, Kamakura S, Morimoto T, Kimura T, on behalf of the EAST-AF Trial Investigators. Efficacy of Antiarrhythmic drugs Short-Term use after catheter ablation for Atrial Fibrillation (EAST-AF) trial. *European Heart Journal* 37: 610-618, 2015
  100. Fukuyama M, Ohno S, Makiyama T, Horie M. Novel SCN10A variants associated with Brugada syndrome. *Europace* 18: 905-911, 2015
  101. Nakatsuma K, Shiomi H, Morimoto T, Ando K, Kadota K, Watanabe H, Taniguchi T, Yamamoto T, Furukawa Y, Nakagawa Y, Horie M, Kimura T, CREDO-Kyoto AMI investigators. Intravascular ultrasound guidance vs. angiographic guidance in primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: Long-term clinical outcomes from the CREDO-Kyoto AMI registry. *Circ J* 80: 477-484, 2016
  102. Harrell DT, Ashihara T, Ishikawa T, Tominaga I, Mazzanti A, Takahashi K, Oginosawa Y, Abe H, Maemura K, Sumitomo N, Uno K, Takano M, Priori SG, Makita N. Genotype-dependent differences in age of manifestation and arrhythmia complications in short QT syndrome. *Int J Cardiol* 190: 393-402, 2015
  103. Zaid M, Fujiyoshi A, Miura K, Abbott RD, Okamura T, Takashima N, Torii S, Saito Y, Hisamatsu T, Miyagawa N, Ohkubo T, Kadota A, Sekikawa A, Maegawa H, Nakamura Y, Mitsunami K, Ueshima H, SESSA Research group. High-density lipoprotein particle concentration and subclinical atherosclerosis of the carotid arteries in Japanese men. *Atherosclerosis* 239(2): 444-50, 2015
2. 学会発表
  1. Watanabe R, Ohno S, Aiba T, Ishikawa T, Nakano Y, Aizawa Y, Hayashi K, Murakoshi N, Nakajima T, Yagihara N, Shigemizu D, Mishima H, Sudo T, Higuchi C, Takahashi A, Sekine A, Minamino N, Makiyama T, Tanaka Y, Murata H, Hayashi M, Iwasaki Y, Watanabe A, Tachibana M, Morita H, Miyamoto Y, Yoshiura K, Tsunoda T, Watanabe H, Kurabayashi M, Nogami A, Kihara Y, Makita N, Shimizu W, Horie M, Tanaka T: Identification of novel long QT syndrome-associated mutations by targeted sequencing analyses. European Society of Human Genetics Conference. (27-30 May, Copenhagen, Denmark)
  2. Horie M: Cardiac Sodium Channelopathy: overlapping syndromes and diverse mechanisms. TSOC meeting, (2017.5.06. taiwan)
  3. 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)
  4. 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)
  5. 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)
6. Horie M. Molecular Genetics Have Opened a New Era for Arrhythmia Research, but Also Pandora's Box? APHRS2017. (2017.9.14-17. Yokohama)
  7. Horie M. Cardiac Ryanodine Receptor Channel and Inherited Arrhythmia Syndrome. APHRS2017. (2017.9.14-17. Yokohama)
  8. 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)
  9. 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)
  10. 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)
  11. 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)
  12. 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)
  13. Yokoi F, Makiyama T, Harita T, Yamamoto Y, Hayano M, Nishiuchi S, Kohjitani H, Wuriyanghai Y, Hirose S, Toyoda F, Yoshida Y, Makita N, Horie M, Kimura T. IL-cis-Diltiazem Ameliorates Impaired Calcium Channel Inactivation in a Patient-Specific Stem Cell Model of Long-QT Syndrome with a Calmodulin Mutation. APHRS2017. (2017.9.14-17. Yokohama)
  14. Mutation. APHRS2017. (2017.9.14-17. Yokohama)
  15. 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)
  16. 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)
  17. 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)
  18. 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)
  19. 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)
  20. 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)
  21. 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, Kuri

- ta 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)
22. Takayama K, Ohno S, Horie M. Severe Phenotype of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia Caused by Double RYR2 Mutations. APHRS2017. (2017.9.14-17. Yokohama)
  23. 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)
  24. 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)
  25. 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 Cell Derived Cardiomyocytes. APHRS2017. (2017.9.14-17. Yokohama)
  26. 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)
  27. 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)
  28. 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)
  29. 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)
  30. 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)
  31. Aoki H, Ohno S, Fukuyama M, Yoshinaga M, Horie M. SCN10A Mutations Related with Bradycardia and Conduction Block in Young Patients. ESC Congress 2017. (2017. 8. 26-30. Spain)
  32. Fukuyama M, Ohno S, Takayama K, Ichikawa M, Horie M. Novel RYR2 mutations causative for long QT syndromes. ESC Congress 2017. (2017. 8. 26-30. Spain)
  33. Ichikawa M, Ohno S, Fukumoto D, Takayama K, Wada Y, Fukuyama M, Makiyama T, Itoh H, Horie M. Identification of copy number variations by next generation sequencer in patients with inherited primary arrhythmia syndromes. ESC Congress 2017. (2017. 8. 26-30. Spain)
  34. Hayano M, Makiyama T, Kamakura T, Watanabe H, Sasaki K, Funakoshi S, Wuriyanghai Y, Nishiguchi S, Harita T, Yamamoto Y, Kohjitani H, Hirose S, Yokoi F, Chen J, Baba O, Horie M, Chinabayashi 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

- ion. AHA2017. (2017.11.11–13. Anaheim.)
35. Yamamoto Y, Makiyama T, Harita T, Hayano M, Suguru N, Wuriyanghai Y, Kohjitan 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 iPS Cells Derived Cardiomyocytes. AHA2017. (2017.11.11–13. Anaheim.)
  36. 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.)
  37. 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.)
  38. Hirose S, Makiyama T, Melgari D, Wu J, Yokoi F, Wuriyanghai Y, Yamamoto Y, Kohjitan 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.)
  39. Kohjitan 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.)
  40. 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)
  41. Sakata K, Ozawa T, Okuyama Y, Haraguchi R, Tsuchiya T, Horie M, Ashihara T: Not all non-paroxysmal atrial fibrillation drivers are included in complex fractionated electrogram area or low voltage area: ExTRa Mapping project. The 44th International Congress on Electrophysiology (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.).
  42. 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 Electrophysiology (ICE)/The 17th Congress of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology (ISHNE)(2017.06.24-27, Portland, U.S.A.).
  43. 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.).
  44. 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)
  45. 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 Electrophysiology (ICE)/The 17th Congress of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology (ISHNE)

- E),(2017.06.24-27, Portland, U.S.A.).
46. 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)
  47. Ashihara T, Sakata K, Okuyama Y, Ozawa T, Haraguchi R, Fukui A, Yamaguchi T, Tsuchiya T, Horie M: ExTRa Mapping-guided ablation targeting non-passively activated area is very effective for long-standing persistent atrial fibrillation. The 10th Asia-Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session (APHRS) in conjunction with the Annual Meeting of the Japanese Heart Rhythm Society (JHRS) 2017 (2017.09.14-17,Yokohama)
  48. Sakata K, Ashihara T, Ozawa T, Tsuchiya T, Haraguchi R, Inada S, Nakazawa K, Horie M : A clinical observational study employing a novel real-time phase mapping system (ExTRa Mapping). Heart Rhythm 2016 Scientific Sessions, Poster. (5.4-7, San Francisco)
  49. Ozawa J, Ohno S, Toyoda F, Itoh H, Fukuyama M, Harita T, Makiyama T, Hiroshi Suzuki, Akihiko Saitoh, Matsuura H, Horie M : A novel CACNA1C mutation identified in a patient with atypical Timothy syndrome exerts both loss- and gain-of-function effects on Cav1.2. ESC CONGRESS 2016 (8.26-9.1 Rome, Italy)
  50. Ohno S, Wu J, Sonoda K, Itoh H, Makiyama T, Horie M : Triple mutations in three major genes for long QT syndrome are very rare but produce severe phenotypes. ESC CONGRESS 2016 (8.26-9.1 Rome, Italy)
  51. Fukuyama M, Ohno S, Ichikawa M, Makiyama T, Horie M : Rare Single Nucleotide Polymorphism of SCN10A in Patients with Inherited Primary Arrhythmia Syndromes. ESC CONGRESS 2016 (8.26-9.1 Rome, Italy)
  52. Ohno S, Ozawa J, Fujii Y, Itoh H, Horie M : Specific Phenotypes Caused by RYR2 Mutations Relate with Bradycardia but not with Mutation Locations in RYR2. ESC CONGRESS 2016 (8.26-9.1 Rome, Italy)
  53. Sonoda K, Ohno S, Ozawa J, Hayano M, Ichikawa M, Ito H, Makiyama T, Horie M : Copy Number Variations in SCN5A associated with Brugada Syndrome. ESC CONGRESS 2016 (8.26-9.1 Rome, Italy)
  54. Kubo T, Ashihara T, Tsubouchi T, Bando K, Horie M: SIMULATION OF IQ-CSRC PROSPECTIVE STUDY USING INTEGRATED IN SILICO 2-DIMENSIONAL TRANSMURAL HUMAN VENTRICULAR WEDGE PREPARATION MODEL. Safety Pharmacology Society.(9.18-21. Canada)
  55. Horie M Professor Durrer visiting professorship: Adrenergic Modulation of long QT Syndromes. (Amsterdam, September 5, 2016, AMC)
  56. Ohno S, Wu J, Mizusawa Y, Sonoda K, Itoh H, Makiyama T, Horie M: Triple mutations in three major genes for long QT syndrome are very rare and cause complicated phenotypes with ventricular arrhythmia. (ESC2016, Rome, Aug 29)
  57. Harita T, Makiyama T, Toyoda F, Nishiuichi S, Hayano M, Yamamoto Y, Wuriyanghai Y, Kohjitani H, Ohno S, Yoshida Y, Ueyama T, Yamanaka S, Shimizu A, Horie M, Kimura T: l-cis diltiazem rescues impaired calcium channel inactivation in a patient-specific stem cell model of long QT syndrome with a CACNA1C mutation. (ESC2016, Rome, Aug 29)
  58. Kuroda Y, Yuasa S, Watanabe Y, Ito S, Egashira T, Seki T, Aizawa Y, Hattori T, Okata S, Tanaka A, Horigome H, Kokubun N, Horie M, Kamiya K, Fukuda K: Flecainide suppresses an arrhythmogenic substrate in Andersen-Tawil syndrome-induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. (ESC2016, Rome, Aug 29)
  59. Shimamoto K, Aiba T, Ishibashi K, Kamakura T, Wada M, Miyamoto K, Inoue-Yamada Y, Okamura H, Nagase S, Noda T, Kamakura S, Miyamoto Y, Horie M, Shimizu W, Kusano K: Clinical characteristics and long-term prognosis of patients with genotype-unknown long-QT syndrome. (ESC2016, Rome, Aug 29)
  60. Sonoda K, Ohno S, Ozawa J, Hayano M, Ito H, Makiyama T, Horie M: Copy number variations in SCN5A associated with Brugada syndrome. (ESC2016, Rome, Aug 29)

61. Ashihara T, Sakata K, Ozawa T, Tsuchiya T, Haraguchi R, Inada S, Nakazawa K, Horie M: Quickly remapping by novel online phase mapping system complemented by in silico prediction of excitations is very useful for confirming the effectiveness of non-PAF ablation (ExTRa Mapping Project). (ESC2016, Rome, Aug 29)
62. Wada A, Matsumoto T, Fujii M, Taniguchi A, Hara T, Kinoshita M, Horie M: New insights in molecular therapeutic mechanism of statin in heart failure using high-throughput transcriptome analysis. (ESC2016, Rome, Aug 29)
63. Ohno S, Ozawa J, Fujii Y, Itoh H, Horie M: Specific phenotypes caused by RYR2 mutations relate with bradycardia but not with mutation locations in RYR2. (ESC 2016, Rome, Aug 30)
64. Fukuyama M, Ohno S, Ichikawa M, Makiyama T, Horie M: Rare single nucleotide polymorphism of scn10a in patients with inherited primary arrhythmia syndromes. (ESC2016, Rome, Aug 30)
65. Fujii Y, Itoh H, Ohno S, Blancard M, Aoki H, Nakagawa Y, Yamamoto S, Matsui Y, Ichikawa M, Sonoda K, Ozawa T, Ohkubo K, Watanabe I, Guicheney P, Horie M: RYR2 mutations underlying in patients with short-coupled variant of torsade de pointes. (ESC2016, Rome, Aug 30)
66. Taniguchi T, Shiomi H, Morimoto T, Furukawa Y, Nakagawa Y, Horie M, Kimura T: Incidence of heart failure hospitalization in patients with ST-segment elevation myocardial infarction who underwent primary percutaneous coronary intervention. (ESC2016, Rome, Aug 30)
67. Fukumoto D, Ohno S, Wada Y, Fujii Y, Ichikawa M, Ito H, Ding WG, Matsuura H, Horie M: KCNH2 mutation in patients with long QT syndrome type 2. 9th APHRS Scientific Session.(10.12-15,Korea)
68. Wuriyanghai Y, Makiyama T, Nishiuchi S, Yokoi F, Hayano M, Yamamoto Y, Harita T, Kohjitani H, Hirose A, Ohno S, Yoshida Y, Horie M, Kimura T: Generation of Imna knock out human induced pluripotent stem cells using the crispr-cas9 nickase system. 9th APHRS Scientific Session.(10.12-15,Korea)
69. Ichikawa M, Aiba T, Ohno S, Shigemizu D, Ozawa J, Sonoda K, Fukuyama M, Itoh H, Miyamoto Y, Tsunoda T, Makiyama T, Tanaka T, Shimizu W, Horie M: Various ANK2 mutations in patients with inherited primary arrhythmia syndromes. 9th APHRS Scientific Session.(10.12-15,Korea)
70. Takayama K, Ohno S, Wada Y, Horie M: Non desmosomal mutations detected in Japanese patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. 9th APHRS Scientific Session.(10.12-15,Korea)
71. Hayashi H, Tobita R, Iwai K, Horie M: Roles of Skeletal Muscle in Ventilatory Response to Exercise: Comparison between Myocardial Infarction and Diabetes Mellitus. AHA2016(11.12-16. New Orleans)
72. Ohno S: The RYR2 mutations identified not only in CPVT but also short coupled variant of torsade de pointes and LQTS. (APHRS2016, 10.12-15, Korea)
73. Ohno S: What's New in 2016; Genetics in ARVC/D. (APHRS2016, 10.12-15,Korea)
74. Ohno S, Ozawa J, Fukuyama M, Makiyama T, Horie M. High prevalence of late onset T in patients with long QT syndrome type 8. (AHA2016, 11.12-16, New Orleans, USA)
75. Wada Y, Ohno S, Aiba T, Horie M: A Unique Genetic Background and Prognostic Impact on Non-Caucasian ARVC/C Probands (AHA2016, 11.12-16, New Orleans, USA)
76. Yoshinaga M, Ohno S, Ushinohama H, Sato S, Miyamoto T, Tauchi N, Horigome H, Sumitomo N, Shiraishi H, Ichida F, Hata T, Nomura Y, Horie M, Makita N, Nagashima M: ECG Screening of 1-Month-Old Infants May Prevent Out-of-Hospital Cardiac Arrest in Infancy (AHA2016, 11.12-16, New Orleans, USA)
77. Yamamoto Y, Makiyama T, Harita T, Sasaki K, Hayano M, Nishiuchi S, Wuriyanghai Y, Kohjitani H, Hirose S, Chen J, Ishikawa T, Motomura H, Ohno S, Chonabayashi K, Yoshida Y, Horie M, Makita N, Kimura T: Allele-specific Disruption Rescues Electrophysiological Abnormalities in Human iPS Cell Model of Long-QT Syndrome With a CALM2 Mutation (AHA 2016, 11.12-16, New Orleans, USA)
78. Tsumoto K, Ashihara T, Nakazawa K, Kurachi Y: A generating mechanism of phase-2 reentry in Brugada syndrome: insights from changes in the Na<sup>+</sup> channel expression. The 63rd Annual Meeting of t



- the Japanese Heart Rhythm Society (JHRS 2016)(2016.07.14-17,Sapporo)
79. Kawatou M, Masumoto H, Fukushima H, Morinaga G, Minakata K, Ikeda T, Sakata R, Ashihara T, Sekino Y, Yamashita JK: Development of a drug-induced spiral wave re-entrant tachycardia model in human induced pluripotent stem cell-derived mini-3D cardiac tissue sheets. American Heart Association Scientific Sessions 2016( 2016.11.12-16,New Orleans, U.S.A.).
  80. Sakata K, Ashihara T, Ozawa T, Tsuchiya T, Haraguchi R, Inada S, Nakazawa K, Horie M: Stationary rotors are not therapeutic targets in patients with non-paroxysmal atrial fibrillation?: A clinical study employing a novel "online" real-time phase mapping system (ExTRa Mapping). Heart Rhythm 2016 Scientific Sessions,(2016/05/04-07, San Francisco, U.S.A.).
  81. Horie M. Genetics of Early Repolarization Syndromes. Expert Consensus Symposium on J Wave Syndrome (04.21-23, Shanghai, China)
  82. Horie M. Progress in Diagnosis and Treatment of Malignant Ventricular Arrhythmias. Fourth Conference on Severe Heart Diseases in China ( 06.12-13, Beijing, China)
  83. Ashihara T, Ozawa T, Hattori T, Kato K, Tsuchiya T, Yamaguchi T, Haraguchi R, Inada S, Nakazawa K, Horie M: Possible mechanisms of rotor ablation for chronic atrial fibrillation: A simulation study. Heart Rhythm 2015 Scientific Sessions, Poster. (05.13-16, Boston, USA)
  84. Ashihara T, Kurokawa J, Kanda Y, Haraguchi R, Nakazawa K, Horie M: Spiral wave behaviors and antiarrhythmic drug efficacy in human induced pluripotent stem cell-derived myocardial sheet are different from those in original heart: A simulation study. Heart Rhythm 2015 Scientific Sessions, Poster. (05.13-16, Boston)
  85. Itoh H, Spazzolini C, Crotti L, Aiba T, Denjoy I, Fressart V, Hayashi K, Nakajima T, Ohno S, Makiyama T, Wu J, Hasegawa K, Mastantuono E, Dagradi F, Pedrazzini M, Yamagishi M, Berthet M, Murakami Y, Shimizu W, Guicheney P, Schwartz PJ, Horie M. The genetics underlying the acquired long QT syndrome. Impact on management. The Heart Rhythm Society's 36th Annual Scientific Sessions (05.13-16, Boston, USA)
  86. Ohno S, Aizawa Y, Fukuyama M, Makiyama T, Kosaki K, Fukuda K, Horie M: desmosome gene mutations cause or modify the Brugada syndrome? (05.13-16, Boston, USA)
  87. Sonoda K, Ohno S, Otsuki S, Yagihara N, Watanabe H, Horie M: Quantitative Analysis of PKP2 and Neighboring Genes in a Patient with Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy Caused by Heterozygous PKP2 Deletion. (05.13-16, Boston, USA)
  88. Ichikawa M, Ohno S, Fujii Y, Ozawa J, Sonoda K, Fukuyama M, Kato K, Itoh H, Horie M: Arrhythmogenic ventricular cardiomyopathy with peculiar ventricular aneurysm and TMEM43 mutations. (06.21-24, Milan, Italy)
  89. Fukuyama M, Ohno S, Ichikawa M, Makiyama T, Horie M: SCN10A polymorphisms are associated with the clinical severity of probands with sodium channelopathies. (06.21-24, Milan, Italy)
  90. Sonoda K, Ohno S, Ichikawa M, Fujii Y, Wang Q, Kato K, Fukuyama M, Ito H, Hayashi H, Horie M:
  91. AKAP9 mutations identified in young patients with idiopathic ventricular fibrillation or polymorphic ventricular tachycardia. ESC CONGRESS 2015 (8.29-9.2, London, England)
  92. Chen J, Makiyama T, Wuriyanghai Y, Ohno S, Ueyama T, Shimizu A, Horie M, Kimura T. Cardiac sodium channel mutation associated with epinephrine-induced QT prolongation and sinus node dysfunction. ESC CONGRESS 2015 (2015.8.29-9.2, London, England)
  93. Nishiuchi S, Makiyama T, Sasaki K, Kohjitani Y, Ohno S, Yoshida Y, Doi T, Shizuta S, Horie M, Kimura T. Abnormal expression of cardiac ion channels-associated genes in lamin A/C-related cardiomyopathy-specific induced pluripotent stem cell derived cardiomyocytes. ESC CONGRESS 2015 (2015.8.29-9.2, London, England)
  94. Ozawa J, Ohno S, Fujii Y, Makiyama T, Suzuki H, Saitoh A, Horie M. Differential Diagnosis of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia vs. Long QT Syndrome Type 1: A Modified Schwartz

- z Scoring. AHA Scientific Sessions 2015 (2015.11.7-11, Orlando, FL, U.S.A.)
95. Yamamoto Y, Makiyama T, Harita T, Sasaki K, Hayano H, Nishiuchi S, Wuriyang hai Y, Kohjitani H, Hirose S, Chen J, Ishikawa T, Ohno S, Yoshida Y, Horie M, Makita N, Kimura T. Modelling Long-QT Syndrome Associated With a Calmodulin Mutation Using Human Induced Pluripotent Stem Cells. AHA Scientific Sessions 2015 (2015.11.7-11, Orlando, FL, U.S.A.)
  96. Ashihara T, Sakata K, Ozawa T, Kato K, Tsuchiya T, Haraguchi R, Inada S, Nakazawa K, Horie M: Development of a novel real-time phase mapping system, called ExTRa Mapping, using in silico technique for identifying unstable rotors in patients with non-paroxysmal atrial fibrillation. The 8th Asia-Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session (APHRS), (2015.11.19-22, Poster, Melbourne, Australia)
  97. Sakata K, Ashihara T, Ozawa T, Kato K, Tsuchiya T, Haraguchi R, Inada S, Nakazawa K, Horie M: No stationary rotors are observed in patients with non-paroxysmal atrial fibrillation: A combined clinical and in silico study employing a novel real-time phase mapping system (ExTRa Mapping). The 8th Asia-Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session (APHRS), (2015.11.19-22, Poster, Melbourne, Australia)
  98. Ashihara T, Sakata K, Ozawa T, Kato K, Tsuchiya T, Haraguchi R, Inada S, Nakazawa K, Horie M: Rotor distribution does not always match with the anatomic distribution of complex fractionated atrial electrogram sites in patients with non-paroxysmal atrial fibrillation: A clinical observational study employing a novel real-time phase mapping system (ExTRa Mapping). The 8th Asia-Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session (APHRS), (2015.11.19-22, Poster, Melbourne, Australia)
  99. Ohno S. Case 4: Learning from Challenging Genetic Heart Disease Cases. The 8th Asia-Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session (APHRS), (2015.11.19-22, Poster, Melbourne, Australia)
  100. Ohno S. CPVT: Challenging inherited arrhythmia syndromes: the latest. The 8th Asia-Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session (APHRS), (2015.11.19-22, Poster, Melbourne, Australia)
  101. Ohno S. Brady and Atrial Arrhythmias in CPVT Patients with RYR2 Mutations. The 8th Asia-Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session (APHRS), (2015.11.19-22, Poster, Melbourne, Australia)
  102. Ohno S, Horie M. Pitfalls in genetic analysis for inherited arrhythmias in the era of next generation sequencer. The 8th Asia-Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session (APHRS), (2015.11.19-22, Poster, Melbourne, Australia)
  103. Horie M Consensus expert meeting on J wave syndrome. Genetic basis for Early Repolarization Syndrome (Shanghai, April 21-24, organized by Prof C. Antzelevitch)
  104. Horie M Invited lecture at APHRS2016: Left ventricular non-compaction. The 8th Asia-Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session (2015.11.19-22, Melbourne, Australia)
  105. Horie M. Invited Keynote Lecture: Critically ill heart patients? Treatment progress and transform of malignant arrhythmias. The 4th China Cardiac Intensive Care Congress (Beijing, June 12)
  106. Inada S, Aiba T, Harrell DT, Haraguchi R, Ashihara T, Makita N, Shimizu W, Ikeda T, Nakazawa K: Conduction delay of right ventricular outflow tract and ventricular tachyarrhythmia: A simulation study for Brugada syndrome. The 42nd International Congress on Electrocardiology (ICE)(2015.06.24-27, Brazil).
  107. Kurokawa J, Okada J, Hayashi E, Ashihara T, Yoshinaga T, Sugiura S, Li M, Kanda Y, Sekino Y, Furukawa T: A novel approach for evaluation of drug-induced QT prolongation using human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. 58th Annual Meeting of the Biophysical Society(2015.02.07-11, Boston)
- G . 知的所有権の取得状況**
1. 特許取得
    - 種類：特許
    - 番号：特願 2016-250087
    - 技術分野：【0001】不整脈およびQT延長症候群の治療並びに予防に有用な医薬組成物に関する。
    - 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

遺伝性不整脈疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン等の作成に関する研究班

区分	氏名	所属	職名
研究代表者	堀江 稔	滋賀医科大学内科学講座 (呼吸器・循環器)	教授
研究分担者	清水 渉	日本医科大学内科学循環器内科学	主任教授
	青沼 和隆	筑波大学医学医療系循環器内科	教授
	森田 直昌	長崎大学大学院医学歯学総合研究科分子生理学	教授
	萩原 誠久	東京女子医科大学循環器内科	教授
	福田 恵一	慶應義塾大学循環器内科	教授
	吉永 正夫	国立病院機構鹿児島医療センター小児科	部長
	堀米 仁志	筑波大学医学医療系小児内科学	教授
	住友 直方	埼玉医科大学国際医療センター小児心臓科	教授
	森田 宏	岡山大学大学院医学歯学総合研究科先端循環器治療学講座	教授
	牧山 武	京都大学大学院医学研究科循環器内科学	助教
	渡部 裕	新潟大学医学総合病院循環器内科	助教
	林 研至	金沢大学附属病院検査部	助教
	鎌倉 史郎	国立循環器病研究センター臨床検査部	部長
	白石 公	国立循環器病研究センター小児循環器部	部長
	宮本 恵宏	国立循環器病研究センター予防健康部/予防医学疫学情報部	部長
	相庭 武司	国立循環器病研究センター心臓血管内科不整脈科	医長
	中野 由紀子	広島大学病院循環器内科	助教
研究協力者	松浦 博	滋賀医科大学生理学講座 (細胞機能生理学)	教授
	豊田 太	滋賀医科大学生理学講座 (細胞機能生理学)	講師
	伊藤 英樹	滋賀医科大学内科学講座 (循環器)	助教
	大野 聖子	滋賀医科大学アジア疫学研究センター	特任講師
	宮本 正章	日本医科大学内科学 (循環器内科学)	教授
	本間 博	日本医科大学内科学 (循環器内科学)	教授
	福岡 長知	日本医科大学内科学 (循環器内科学)	准教授
	八島 正明	日本医科大学内科学 (循環器内科学)	講師
	浅井 邦也	日本医科大学内科学 (循環器内科学)	准教授
	高野 仁司	日本医科大学内科学 (循環器内科学)	准教授
	高木 元	日本医科大学内科学 (循環器内科学)	講師
	山本 剛	日本医科大学内科学 (循環器内科学)	講師
	塚田 弥生	日本医科大学内科学 (循環器内科学)	講師
	林 明聡	日本医科大学内科学 (循環器内科学)	病院講師
	岩崎 雄樹	日本医科大学内科学 (循環器内科学)	病院講師
	淀川 顕司	日本医科大学内科学 (循環器内科学)	病院講師
	村井 綱児	日本医科大学内科学 (循環器内科学)	助教
	村田 広茂	日本医科大学内科学 (循環器内科学)	助教
	稲見 茂信	日本医科大学内科学 (循環器内科学)	助教
	村越 伸行	筑波大学医学医療系循環器内科	講師
	辻 幸臣	長崎大学大学院医学歯学総合研究科分子生理学	講師
	石川 泰輔	長崎大学大学院医学歯学総合研究科分子生理学	助教
	西井 明子	東京女子医科大学循環器内科	助教
	鈴木 教	東京女子医科大学循環器内科	助教
	相澤 義泰	慶應義塾大学医学部循環器内科	助教
	加藤 愛章	筑波大学附属病院小児科	病院講師
	野上 昭彦	独立行政法人労働者健康福祉機構横浜労災病院不整脈科	部長
渡辺 一郎	日本大学医学部内科学系循環器内科学分野	准教授	
中村 一文	岡山大学大学院医学歯学総合研究科循環器内科学	准教授	

永瀬 聡	岡山大学病院循環器内科	助教
杉山 洋樹	岡山大学病院循環器内科	助教
和田 匡史	岡山大学病院循環器内科	医員
池主 雅臣	新潟大学医学部保健科学	准教授
古嶋 博司	新潟大学大学院医学歯学総合研究科循環器分野	助教
佐藤 光希	新潟大学大学院医学歯学総合研究科循環器分野	病院助教
草野 研吾	国立循環器病研究センター心臓血管内科不整脈科	部長
野田 崇	国立循環器病研究センター心臓血管内科不整脈科	医長
岡村 英夫	国立循環器病研究センター心臓血管内科不整脈科	医師
山田 優子	国立循環器病研究センター心臓血管内科不整脈科	医師
宮本 康二	国立循環器病研究センター心臓血管内科不整脈科	医師
中島 育太郎	国立循環器病研究センター心臓血管内科不整脈科	医師
石橋 耕平	国立循環器病研究センター心臓血管内科不整脈科	医師
船迫 宴福	国立循環器病研究センター心臓血管内科不整脈科	専門修練医
川上 大志	国立循環器病研究センター心臓血管内科不整脈科	専門修練医
大塚 陽介	国立循環器病研究センター心臓血管内科不整脈科	専門修練医
金山 純二	国立循環器病研究センター心臓血管内科不整脈科	専門修練医
鎌倉 令	国立循環器病研究センター心臓血管内科不整脈科	専門修練医
上島 彩子	国立循環器病研究センター心臓血管内科不整脈科	専門修練医
木次 紗也子	国立循環器病研究センター心臓血管内科不整脈科	専門修練医
大内 秀雄	国立循環器病研究センター小児循環器部	医長
宮崎 文	国立循環器病研究センター小児循環器部	医師
坂口 平馬	国立循環器病研究センター小児循環器部	医師
安田 謙二	国立循環器病研究センター小児循環器部	医師
太田 直孝	国立循環器病研究センター臨床検査部遺伝子検査室	主任臨床検査技師
北本 卓也	京都大学医学研究科	技術職員
北本 綾	京都大学医学研究科	教務補佐員
水澤 精徳	京都大学医学研究科	研究員
関根 裕子	京都大学医学研究科	技術補佐員

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: 代表的な遺伝性不整脈疾患である先天性 QT 延長症候群とブルガダ症候群について、日本国内多施設登録前向き観察研究を行った。

ブルガダ症候群では、*SCN5A* 変異の有無は心イベントの予測因子になることが明らかとなった。先天性 QT 延長症候群の LQT1、LQT2、LQT3 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ことが示された。

### A. 研究目的

遺伝性不整脈は、心筋の活動電位を形成するイオンチャンネルとこれに関連する細胞膜蛋白などをコードする遺伝子上の変異により、イオンチャンネル機能障害をきたし、心電図異常と致死性不整脈を発症する。代表的な疾患として、先天性 QT 延長症候群(LQTS)、ブルガダ症候群(Brugada syndrome: BrS)があげられる。BrS は、12 誘導心電図の V1 から V2(V3)誘導での coved 型の ST 上昇と心室細動(VF)を主徴とする。BrS の 15-30%の患者で、電位依存性ナトリウム・イオンチャンネル(NaV1.5)の  $\beta$ -サブユニットをエンコードする *SCN5A* に変異がみられるが、*SCN5A* のリスク因子としての意義については否定的な報告が多い。

先天性 LQTS は、QT 時間の延長と Torsade de Pointes (TdP)と呼ばれる多形性心室頻拍(VT)を認める疾患である。すでに、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。

### B. 研究方法

BrS では、日本国内 14 施設から *SCN5A* の変異の有無を調べた 415 例の BrS 発端者を対象に、*SCN5A* 変異の有無による 12 誘導心電図学的特

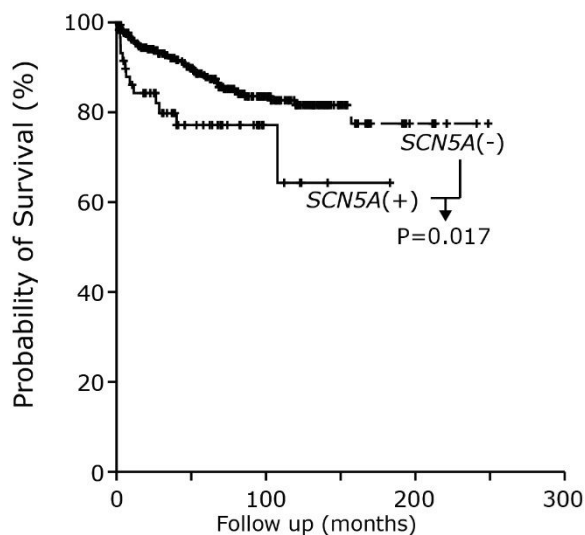
徴、心イベントに差異がみられるか前向きに検討を行った。

先天性 LQTS では、*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)を対象とし、遺伝子型と臨床所見との関連を検討した。

(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



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

BrS 415 症例の平均年齢は 46 歳、403 症例 (97%)は男性で、*SCN5A* 変異は、55 種類・60 症例(14%)に認め(*SCN5A*(+)群)、残りの 355 症

例(86%)には認めなかった(*SCN5A*(-)群)。

*SCN5A*(+)群と *SCN5A*(-)群に、年齢、性別、失神歴、突然死の家族歴等に有意差は認めなかった。*SCN5A*(+)群では *SCN5A*(-)群に比べて有意に伝導時間を反映する心電図指標に延長を認めた。

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

先天性 LQTS では、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。

図 1 *SCN5A* の有無による心イベントの Kaplan-Meier 曲線

#### D . 考 察

BrS では、*SCN5A* 変異が心イベントに関する予測因子であることが示され、BrS 症例において、*SCN5A* の変異の有無を検査することの有用性が示された。

先天性 LQTS では、*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

ブルガダ症候群では、*SCN5A* 変異の有無は

心イベントの予測因子になることが明らかとなった。

先天性 QT 延長症候群の LQT1、LQT2、LQT3 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ことが示された。

#### F . 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Koizumi A, Sasano T, Kimura W, Miyamoto Y, Aiba T, Ishikawa T, Nogami A, Fukamizu S, Sakurada H, Takahashi Y, Nakamura H, Ishikura T, Koseki H, Arimura T, Kimura A, Hirao K, Isobe M, **Shimizu W**, Miura N, Furukawa T: Genetic defects in a His-Purkinje system transcription factor, *IRX3*, cause lethal cardiac arrhythmias. *Eur Heart J*. 37(18): 1469-1475, 2016

2. Wilde AA, Moss AJ, Kaufman ES, **Shimizu W**, Peterson DR, Benhorin J, Lopes C, Towbin JA, Spazzolini C, Crotti L, Zareba W, Goldenberg I, Kanters JK, Robinson JL, Qi M, Hofman N, Tester DJ, Bezzina C, Alders M, Aiba T, Kamakura S, Miyamoto Y, Andrews ML, McNitt S, Polonsky B, Schwartz PJ, Ackerman MJ: Clinical aspects of type 3 long QT syndrome: An international multicenter study. *Circulation*. 134(12): 872-882, 2016

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, 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

4. 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
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. **清水 渉**: 遺伝性不整脈の現状と展望. 企画5 さまざまな移行医療. 第29回日本医学会総会 2015 (関西), 2015.4.12.
  2. **清水 渉**: Update in Inherited Arrhythmia Syndromes. Keynote Lecture. Featured Research Session: Arrhythmia, others. 第79回日本循環器学会学術集会 (大阪), 2015. 4. 26.
  3. **Shimizu W**: International Forum of VA: Session 4 Basic Science-2 Genetic Screening.”Genetics of LQTS. 1st International Forum of Ventricular Arrhythmia. Taiwan. 2015.3.7
  4. **Shimizu W**: Core Curriculum: Arrhythmogenic genetic syndrome: what’s new? Brugada Syndrome: What’s new? Variants of Brugada syndrome: The evolving Picture. 2015 Venice Arrhythmia Venice, Italy. 2015.10.16.
5. **Shimizu W**: Challenging inherited arrhythmia syndromes: The latest early repolarization syndrome. 2015 APHRS Melbourne, Australia. 2015.11.21
6. **Shimizu W**: Investigation of sudden cardiac death: Clinical aspects of the genetic investigation of sudden cardiac death. 2015 APHRS Melbourne, Australia. 2015.11.21
7. **清水 渉**: 致死性遺伝性不整脈の遺伝子診断と治療. 教育講演 第52回日本小児循環器学会総会・学術集会 (東京), 2016.7.6.
8. **Shimizu W**: Genetics of long QT syndrome. Special Focus Session 6 ”Cardiac Genetics” IGHG 2016, Kyoto. 2016.4.4.
9. **Shimizu W**: Genotype-phenotype correlation in long QT syndrome. SCD 02: Long QT Syndrome. 9th APHRS Scientific Sessions, Seoul, Korea. 2016.10.12
10. **Shimizu W**: Early repolarization syndrome in relation to Brugada syndrome. SCD 08: Inherited Arrhythmias. 9th APHRS Scientific Sessions, Seoul, Korea. 2016.10.14
11. **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.
12. **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.
13. **Shimizu W**: Gene screening for prediction of SCD. - What we have done. APHRS-WS A 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.
14. **Shimizu W**: Sodium Channel Diseases. Invited Symposium 66 (Basic/Genetic-10) Keyno

te 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

15. **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.

16. **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。

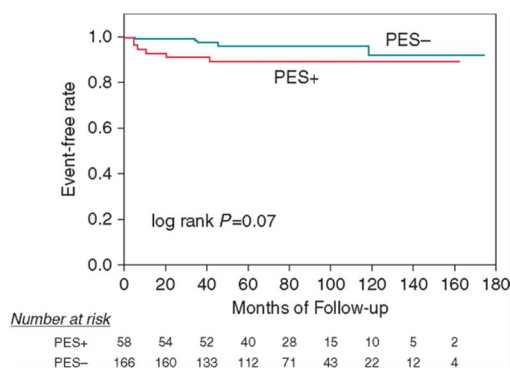
誘発部位別でみると、右室心尖部からの刺激で誘発された 72 例中 3 例(4.2%)、右室流出路からの刺激で誘発された 60 例中 5 例(8.3%)で心事故が発生し ( $P = 0.33$ )、それぞれの年次発生率は 0.6%/年、1.2%/年と有意差は認めなかった( $P = 0.33$ )。

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;  $P < 0.0001$ )。

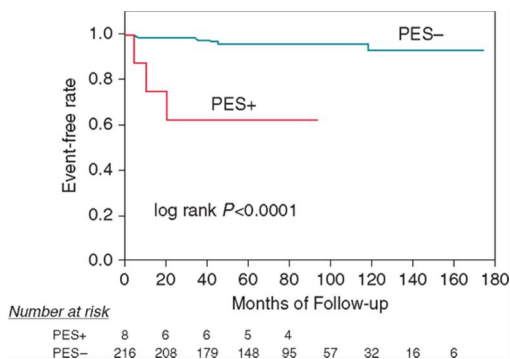
心事故発生に関わる因子を同定するため、単変

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
心房細動の既往	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連刺外刺激以上の誘発	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刺外刺激以上の誘発	1.46	0.23-5.56	0.640
右直流出路から二連刺外刺激以上の誘発	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 連刺外刺激までで誘発された場合には予測因子となりうることを報告されている。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 連刺外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, Meregalli PG, Gaita F, Tan HL, Babuty D,

Sacher F, Giustetto C, Schulze-Bahr E, Borggreffe M, Haissaguerre M, Mabo P, Le Marrec 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, Borggreffe 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.

## F . 研究発表

### 1. 論文発表

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.

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 Resynchroniza-

on Therapy in Nonischemic Cardiomyopathy. J Cardiovasc Electrophysiol. 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・ノンインベシブ心電学研究会 (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 Patients 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 Kurabay

ashi, 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

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：家族性心臓伝導障害(CCD)は刺激伝導系の遺伝的な異常によってもたらされる遺伝性不整脈である。これまで心筋イオンチャネルなどいくつかの原因遺伝子が報告されているが、原因が未解明の症例も少なくない。本研究は、次世代シーケンサーを用いて 1) 家族性洞不全症候群、2) 進行性心臓伝導障害(PCCD)、3) 歯骨形成異常と房室結節・心房に限局した伝導障害を特徴とする新規 CCD で網羅的遺伝子解析を行い、新規疾患遺伝子を探索した。その結果、家族性洞不全症候群では、ペースメーカーチャネル遺伝子 *HCN4* の変異キャリアは発症が早く、心房細動と左室緻密化障害を高率に合併することが判明した。また日本人 PCCD 大家系の解析から、拡張型心筋症の原因サルコメア遺伝子タイチン(*TTN*)が PCCD の新規疾患遺伝子であることを同定した。さらに、歯骨形成異常と房室結節・心房に限局した伝導障害を特徴とする新規 CCD の原因遺伝子として、洞結節・房室結節に発現するギャップ結合コネクシン 45 の遺伝子 *GJC1* を同定した。心臓特異的 *Gjc1* ヘテロノックアウトは患者と同様に心房不整脈を示し、新規 CCD 症候群の原因遺伝子であることが証明された。本研究では家族性 CCD の新たな原因遺伝子と分子病態を解明することができた。

A．研究目的

心臓伝導障害(CCD)は心筋活動電位の形成・伝播に障害を有する除脈性不整脈の総称である。加齢や手術後や薬剤などによる二次的なものが多いが、家族内発症を示す遺伝性 CCD もみられる。遺伝性 CCD の中には、洞結節・心房・房室結節・His 束・左脚右脚・プルキンエ線維という一連の刺激伝導系のなかで伝播障害部位が限局しているものもあるが、進行性に拡大するものもある。遺伝性 CCD の原因遺伝子として、これまで心筋チャネル(*SCN5A*, *HCN4*, *TRPM4*)や核膜タンパク(*LMNA*)、膜アダプタータンパク(*ANK2*)、ギャップ結合(*GJA5*)などの変異の報告がある。遺伝性 CCD の中には正常 QRS 幅の房室ブロックを特徴とする進行性心房伝導障害もみられるが、その原因遺伝子は解明されていない。骨格筋ミオパチーなど心臓外の異常を伴う症候性 CCD は少ない。本研究の目的は、原因遺伝子が不明の家族性 CCD の新規原因遺伝子を解明し、その機能異常を解

明することである。

B．研究方法

1. 家族性洞不全症候群(SSS)の遺伝子解析

日本人家族性 SSS 38 家系に対し、PCR ダイレクトシーケンス法で SSS 関連遺伝子(*SCN5A*, *HCN4*, *LMNA*)の遺伝子解析を行った。新規 *HCN4*, *SCN5A* 変異は、ヒト cDNA プラスミドに遺伝子変異を導入し tsA201 細胞に発現させ、全細胞パッチクランプで、ペースメーカー電流(I<sub>h</sub>)と Na 電流(I<sub>Na</sub>)を測定した。本研究で同定した変異を含め、*HCN4* 変異陽性発端者 16 人、*SCN5A* 変異陽性発端者 32 人、非家族性 SSS 538 人の臨床情報をメタ解析した。

2. 進行性心臓伝導障害(PCCD)の日本人大家系に対する網羅的遺伝子解析

罹患者 17 人、非罹患者 9 人の 5 世代にわたる日本人 PCCD 大家系の病因を解明するために、ゲノムワイド SNP 解析・アレイ CGH・全エクソン解析で候補遺伝子を同定した。

さらにその近傍のゲノム領域 25M bp をキャ

ブチャーして病因と考えられるスプライシング変異を特定し、この変異による転写産物の異常をミニジーン法で確認した。

### 3. 家族性心房伝導障害の新規疾患遺伝子と病態の解明

31 家系の日本人家族性 SSS と房室ブロック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行い、15 家系のヨーロッパの孤発性房室ブロックについてトリオ全エクソン解析を行った。日仏 2 家系に共通して得られたギャップ結合変異の機能は、変異 cDNA プラスミドを N2a 細胞にトランスフェクションし、ギャップ結合でペアになった細胞の細胞間コンダクタンスをダブル whole-cell パッチクランプ法で測定し、さらに微小注入した蛍光色素の細胞間移動速度で評価した。

さらに Tamoxifen 誘導心臓特異的のノックアウトマウスを作成し、心臓カテーテルで洞結節・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. 研究結果

#### 1. 家族性洞不全症候群(SSS)の遺伝子解析

家族性 SSS 38 家系中 2 家系に *HCN4* 変異を、3 家系に *SCN5A* 変異を同定した。tsA-201 細胞に発現させた新規 *HCN4* 変異 R393H はドミナントネガティブな抑制効果を示した。*SCN5A* の 3 変異も機能低下を示した。

またメタ解析から、*HCN4* 変異陽性の家族性 SSS 患者は、心房細動と左室緻密化障害を高率に合併し、思春期以降発症するという特徴を持つことが明らかになった。

#### 2. PCCD の新規遺伝子解明

アレイ CGH では遺伝子の重複・欠損はなく、疾患関連領域はゲノムワイド SNP タイピングで染色体 2q のゲノム領域 25Mb に特定した。罹患者 3 人・非罹患者 1 人の全エクソン解析から、巨大サルコメア遺伝子タイチン(*TTN*) の新規スプライシング変異が同定され、家族 16 人で遺伝子型と心電図異常の完全な一致が確認された。さらに罹患者 4 人で染色体 2q のゲノム領域 25Mb をシーケンスし、4 人に共通するバリエーションを探索したところ 1,887 個確認されたが、理研の日本人全ゲノムデータベース(BBJ-WGS\_1K)でフィルタリングしたところ 185 個に狭まり、そのうち、転写・翻訳に影響を与える可能性のあるものは唯一、*TTN* のスプライシング変異であることが確認された。この変異の機能異常を確認するために *TTN* のエクソン 260-263 のミニジーン実験を行ったところ、途中で停止コドンをきたす 2 種類の短縮型変異トランスクリプトが確認された。

さらに *TTN* が PCCD の新規疾患遺伝子であることを確認するために、不整脈・心疾患関連遺伝子 459 個のターゲットエクソン解析で、変異陰性の PCCD 家系を解析したところ、一家系に *TTN* の (エクソン 48) にナンセンス変異を同定した。この変異は *TTN* の I バンド領域に存在し、先のスプライシング変異と同様に短縮型の変異タンパクをきたすことが判明した。以上から、*TTN* は拡張型心筋症のみならず、PCCD の原因遺伝子であることが明らかになった。

#### 3. 家族性心房伝導障害の新規疾患遺伝子と病態の解明

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キシン 45 (*Cx45*) 遺伝子 *GJCL1* 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 はヘミチャンネルやギャップ結合ブラン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

家族性 SSS では、*HCN4* 変異キャリアは発症が早く、心房細動と左室緻密化障害を高率に合併することが判明した。また日本人 PCCD 大家系の解析から、拡張型心筋症の原因遺伝子 *TTN* が PCCD の新規疾患遺伝子であることを同定した。さらに、歯骨形成異常と房室結節・心房に限局した伝導障害を特徴とする新規 CCD の原因遺伝子として、洞結節・房室結節に発現するギャップ結合コネクシン 45 の遺伝子 *GJC1* を同定した。

#### E . 結論

家族性 SSS の遺伝子解析・メタ解析から、臨床病態の特徴は原因遺伝子によって異なることが明らかになった。PCCD・歯骨形成異常を伴う心房性 CCD にそれぞれ *TTN*, *GJC1* という新規疾患遺伝子が明らかになった。

#### F . 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Yamamoto Y, Makiyama T, Harita T, Sasaki K, Wuriyanghai Y, Hayano M, Nishiuchi S, Kohjitani H, Hirose S, Chen J, Yokoi F, Ishikawa T, Ohno S, Chonabayashi K, Motomura H, Yoshida Y, Horie M, Makita N, Kimura T. Allele-specific ablation rescues electrophysiological abnormalities in a human iPSC cell model of long-QT syndrome with a *CALM2*

mutation. *Hum Mol Genet* 26(9):1670-1677, 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, 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* 135(23):2255-2270, 2017.
3. 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.
4. 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* 14(5):717-724, 2017.
5. Nademanee K, Raju H, de Noronha SV, Papadakis M, Robinson L, Rothery S, Makita N, Kowase S, Boonmee N, Vitayakritsirikul V, Ratanarapee S, Sharma S, van der Wal AC, Christiansen M, Tan HL, Wilde AA, Nogami A, Sheppard MN, Veerakul G, Behr ER. Fibrosis, connexin-43, and conduction abnormalities in the Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 66(18):1976-1986, 2015.
2. 学会発表
  1. Makita N. Genetic and Biophysical Basis of Calmodulinopathy, and Functional Rescue by Genome-Editing in Patient-Derived iPSC 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

a 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.
4. Makita N. Genetic Background of Inherited Bradyarrhythmia. Korean Heart Rhythm Society 8th Annual Scientific Session, 2016/07/08, KINTEX, Korea.
5. Makita N. Overview of Genes Related to Cardiac Conduction. Korean Heart Rhythm Society 8th Annual Scientific Session, 2016/07/08, KINTEX, Korea.
6. Makita N. SCN5A and ventricular arrhythmias. Asian Pacific Heart Rhythm Society, 2015/11/22, Melbourne, Australia.
7. Makita N. New genes for Progressive Cardiac Conduction Disease. Heart Rhythm Society, 2015/05/14, Boston, USA.

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 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）は運動や、カテコラミンの上昇するような状況で、多形性心室頻拍、心室細動を引き起こす遺伝性不整脈である。リアノジン受容体（*RyR2*）の変異をもつ CPVT 患者の臨床的特徴を検討した。さらに 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] *RyR2* 変異のある 250 名の CPVT 患者のうち知的障害を認めたものは 18 例(7%)で平均年齢は  $9.0 \pm 4.6$  歳、16 例(89%)に症状を認め、そのうち 2 例は心肺停止蘇生例であった。17 例(94%)は運動中、Holter 心電図、もしくは薬剤負荷試験で心室性不整脈を認めた。13 例(72%)に上室性不整脈を合併していた。8 例は発作性心房細動で、3 例はそれ以外の上室性頻拍であった。7.9  $\pm$  7.2 年の経過観察中、8 例(47%)が不整脈関連症状(心肺停止蘇生例 4 例、心肺停止 2 例を含む)を認めた。9 例(50%)に ICD が植込まれ、4 例に左星状神経節切除術が施行された。88 例の患者で検討を行った。男では 34 例中 6 例（19%）、女では 59 例中 3 例（5%）が突然死しており、男に突然死が多い傾向があった。（ $P=0.0624$ ）遮断薬が使用されていた 74 例中 9 例が突然死しており、遮断薬不使用 14 例中突然死はいなかったが、統計学的に有意差は認めなかった。（ $P=0.3460$ ）フレカイニドを使用していた例では突然死例はいなかったが、フレカイニドを使用していなかった例では 68 例中 9 例（13%）で突然死しており、フレカイニドが突然死予防に有効である可能性が示されたが統計学的に有意差は認められなかった。（ $P=0.1007$ ）

[結論] CPVT 患者では知的障害の発現頻度は一般人口に比較して多く、上室性、心室性不整脈の発症もより重篤な例が多いことが判明した。CPVT 男性では予後不良の可能性が高く、注意深い経過観察と運動制限が必要である。また 遮断薬投与のみでは突然死予防には不完全で、フレカイニド投与が予後を改善させる可能性があることが示された。CPVT の診断のために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

1. カテコラミン誘発多形性心室頻拍（CPVT）は運動や、カテコラミンの上昇するような状況で、多形性心室頻拍、心室細動を引き起こす遺伝性不整脈である<sup>1</sup>。このうち 50%以上のものがリアノジン受容体（*RyR2*）の変異が原因であることが分かっている<sup>2</sup>。*RyR2* は心筋と同時に脳にも発現して

おり、CPVT 患者は知的障害を同時に合併するのではないかとの仮説に基づき検討を行った。

2. CPVT は予後不良の遺伝性不整脈であり 10 年間で 20~40%の患者が死亡するとされている。また発症年齢は 10 代がピークであり、若年性突然死の原因として本症が挙げられている。CPVT の予後を改善するために種々の薬剤、デバイスが

使用されてきた。CPVTの予後を決めるための因子を検討するために研究を行った。

## B. 研究方法

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

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

(倫理面への配慮)

患者情報は非表示として個人情報の流出に配慮した。

## C. 研究結果

### 1. 知的障害のあるCPVTの検討

*RyR2* 変異のある250名のCPVT患者のうち知的障害を認めたものは18例(7%)であった。この内10例(56%)は男性であった。診断時の平均年齢は $9.0 \pm 4.6$ 歳で、14例に家族の遺伝子検査を行い、10例(71%)が *de novo* の変異を認めた。16例(89%)に症状を認め、そのうち2例は心肺停止蘇生例であった。17例(94%)は運動中、Holter心電図、もしくは薬剤負荷試験で心室性不整脈を認めた。13例(72%)に上室性不整脈を合併していた(図1)。8例は発作性心房細動で、3例はそれ以外の上室性頻拍であった。知的障害の程度は、軽度から重度であり、その他の神経発達障害を7例(39%)に認めた。全例遮断薬を服用しており、10例(59%)はflecainideを、2例(12%)はverapamilを併用していた。 $7.9 \pm 7.2$ 年の経過観察中、8例(47%)が不整脈関連症状(心肺停止蘇生例4例、心肺停止2例を含む)を認めた。9例(50%)にICDが植込まれ、4例に左星状神経節切除術が施行された。

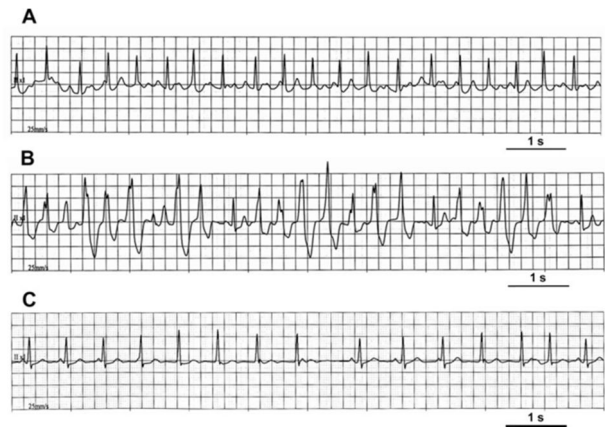


図1 CPVTに知的障害を合併した患者の運動負荷心電図(本報告の中の1例、文献3より引用)

A 心房細動

B 多形性心室頻拍

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

### 2. 本邦のCPVTに関する予後の検討

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2)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2)

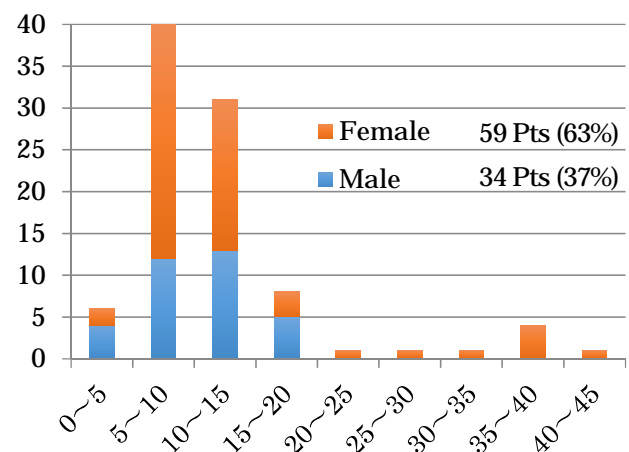
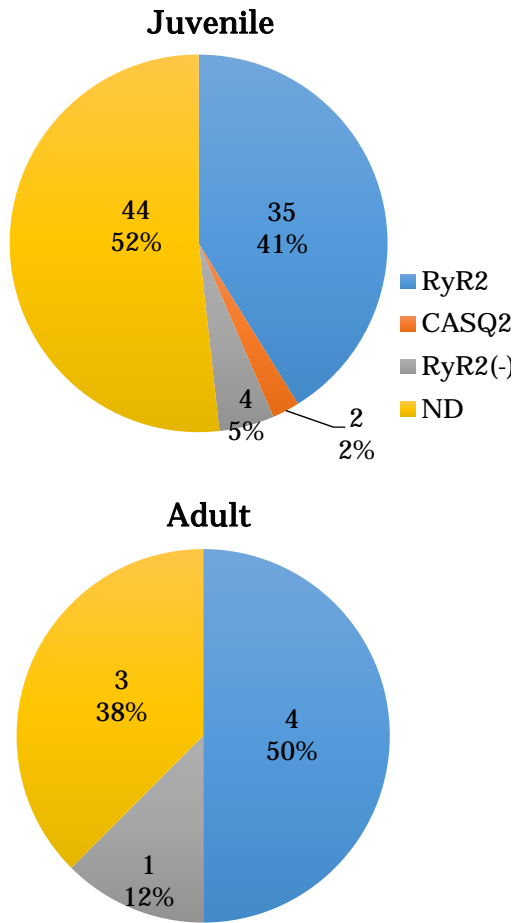


図2 発見時年齢分布

2) 遺伝子診断結果



3) 家族歴の有無

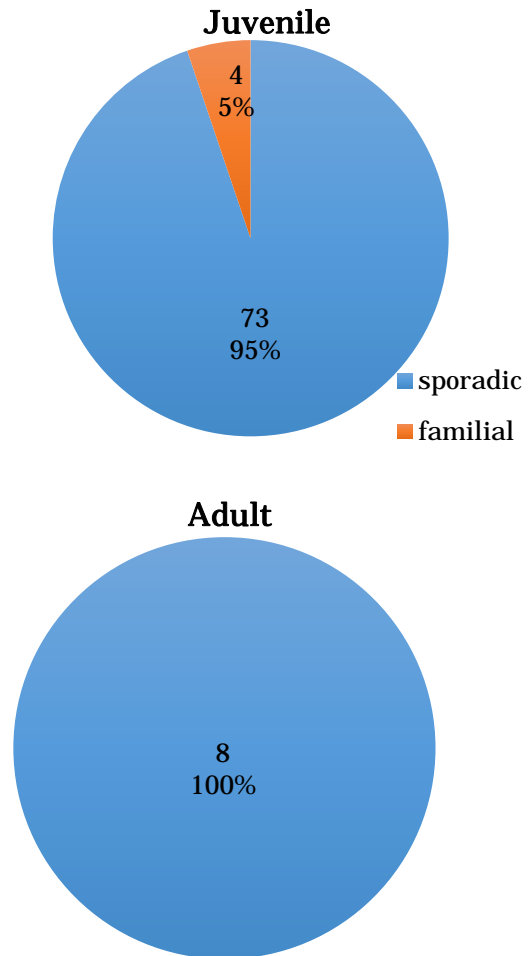


図3 遺伝子診断結果

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。

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。

4) 性別での予後の検討

男女で突然死の比率を検討すると、男では34例中6例(19%)、女では59例中3例(5%)が突然死しており、男に突然死が多い傾向があった。(P=0.0624)(図4)

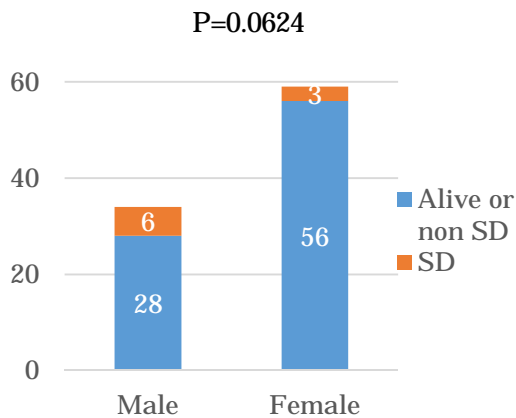


図4 性別での予後の比較

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

5) 遺伝子異常の有無での予後の検討

遺伝子検査を行っていない例が47例でその内8例が突然死しており、リアノジン受容体(RyR2)異常を認めたものが39例で1例が突然死、RyR2異常を認めない例が5例、カルセクエストリン遺伝子異常を認めた例が2例であったがいずれも突然死例はいなかった。統計学的には有意差を認めなかった。(P=0.0716)(図5)

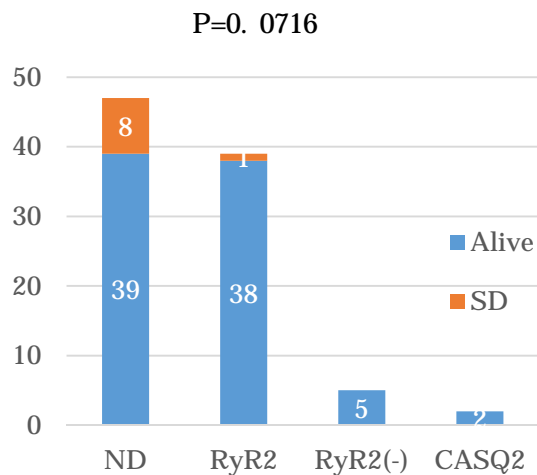


図5 遺伝子異常の有無での予後の検討

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

6) 遮断薬使用の有無での予後の検討

propranolol 41例、atenolol 11例、bisoprolol

6例、carvedilol 11例、carteolol 3例、metoprolol 3例、nadolol 3例、pindolol 1例、と種々のベータ遮断薬が使用されていた。遮断薬が使用されていた79例中9例が突然死しており、遮断薬不使用14例中突然死はいなかったが、統計学的に有意差は認めなかった。(P=0.3460)(図6)

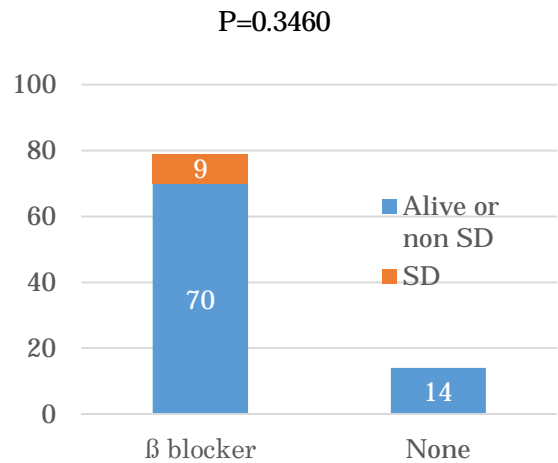


図6 遮断薬使用の有無での予後の検討

beta blocker : 遮断薬使用、None : 遮断薬不使用

7) フレカイニド使用の有無による予後の検討

Naチャンネル遮断薬としては、ジソピラミド1例、メキシレチン6例、フレカイニド25例が使用された。フレカイニドを使用していた例では突然死例はいなかったが、フレカイニドを使用していなかった例では68例中9例(13%)で突然死しており、フレカイニドが突然死予防に有効である可能性が示されたが統計学的に有意差は認められなかった。(P=0.1007)(図7)

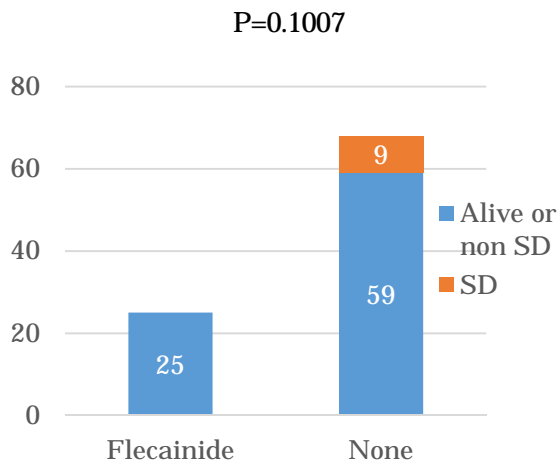


図7 フレカイニドの有無による予後の検討  
Flecainide : フレカイニド使用例、None :  
フレカイニド不使用例

#### D . 考察

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

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

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

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

2. 本研究では統計学的に有意差はなかったが、CPVT 男性での予後が悪く、フレカイニドが予後を改善する傾向があることがわかった。また遺伝子型は予後には無関係であり、治療としては遮断薬は必ずしも突然死を予防できないことが示された。

#### E . 結論

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

男性では予後不良の可能性が高く、注意深い経過観察と運動制限が必要である。また遮断薬投与のみでは突然死予防には不完全で、フレカイニド投与が予後を改善させる可能性があることが示された。CPVT の診断のために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 RyR 2 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。

(文献)

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



- ck M: Novel ryanodine receptor 2 mutation associated with a severe phenotype of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *J Pediatr Elsevier*, 2012; 161:362–364.
- 7 . Johnson JN, Tester DJ, Bass NE, Ackerman MJ: Cardiac channel molecular autopsy for sudden unexpected death in epilepsy. *J Child Neurol* 2010; 25:916–921.
  - 8 . Hamdan FF, Srour M, Daoud H, et al.: De Novo Mutations in Moderate or Severe Intellectual Disability. 2014; 10.
  - 9 . Nagrani T, Siyamwala M, Vahid G, Bekheit S: Ryanodine calcium channel: a novel channelopathy for seizures. *Neurologist* 2011; 17:91–94.
  10. Purohit A, Rokita AG, Guan X, et al.: Oxidized Ca(2+)/calmodulin-dependent protein kinase II triggers atrial fibrillation. *Circulation* 2013; 128:1748–
  11. Huke S, Knollmann BC: Oxidized CaM KII: a “heart stopper” for the sinus node? *J Clin Invest* 2011; 121:2975–2977.
  - 12 . Faggioni M, Savio-Galimberti E, Venkataraman R, Hwang HS, Kannankeril PJ, Darbar D, Knollmann BC: Suppression of spontaneous calcium elevations prevents atrial fibrillation in calsequestrin 2-null hearts. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014; 7:313–320.
- F. 研究発表**
1. 論文発表  
[国際学会]
  1. Shimizu A, Mitsunashi 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, Tomimaga I, Mazzanti A, Takahashi K, Oginosawa Y, Abe H, Maemura K, Sumitomo N, Uno K, Takano M, Priori SG, Makiyama 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, Matsuoka S, Miura M, Sumitomo N, Horie M, Yamanak



- a 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 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 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; 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. *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, Tauchi 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、葭葉茂樹、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、析岡歩、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、左室心筋線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なった 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; Resynchronization 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 Spon

- ored 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 Disease), 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, Ikutaro 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 Yasuhara, Hiroyuki Shimizu, Takuro Kojima, Shigeki Yoshida, Toshiki Kobayashi, Ami Cho, Akiko Komori, Masataka Kato, Hirofumi Watanabe, Hiromi Okuma, Yuriko Abe, Shino Chinen, Hiroshi Kamiyama, Mamoru Ayusawa: Characteristics of pediatric Brugada Syndrome, Association for European Pediatric Congenital Car

- diology 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 Yoshida, Toshiki Kobayashi, Yoshimasa Uno, Ayumu Masuoka, Takaaki Suzuki: Acute effect of amiodarone and nifedipine 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 Yoshida, 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, Taketo 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 Shirahishi, 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 Wave 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 Aragi, 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 -, EHR A2018, 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  
SSIONAL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 2  
017, 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、201  
8.2.3
  26. 住友直方:How to use cryoablation for ch  
ildren、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、20  
16.7.7
  34. 戸田紘一、飛田和えりか、小柳喬幸、小島拓  
朗、葭葉茂樹、小林俊樹、岡田公章、岩崎美

- 佳、保土田健太郎、柘岡 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、葭葉茂樹、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、葭葉茂樹、小林俊樹、細田隆介、柘岡 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. 柘岡 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、葭葉茂樹、小林俊樹、住友直方: WPW 症候群、左室心筋緻密化障害を合併した乳児に対する Amiodarone の使用経験、第 20 回アミオダロン研究会、東京、2015.10.3
45. 趙 麻未、安原 潤、熊本崇、清水寛之、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、住友直方: 2:1 房室ブロックを呈した先天性 QT 延長症候群の新生児例、第 47 回埼玉不整脈ペーシング研究会、埼玉、2015.12.12
46. 熊本 崇、住友直方、安原 潤、小島拓朗、清水寛之、葭葉茂樹、小林俊樹、保土田健太郎、宇野吉雅、柘岡 歩、鈴木孝明:一時体外ペーシ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、葭葉茂樹、小林俊樹、宇野吉雅、柘岡 歩、鈴木孝明:当院における ASD・VSD 術後の一時体外ペーシングワイヤー留置に対する実態調査 ~ 全例ペーシ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、葭葉茂樹、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, Taku ro Kojima, Hiroyuki Shimizu, Shigeki Yoshiba, 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、枘岡 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、葭葉茂樹、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、葭葉茂樹、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、葭葉茂樹、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、葭葉茂樹、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、葭葉茂樹、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、葭葉茂樹、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、Fontan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、葭葉茂樹、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、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、葭葉茂樹、小林俊樹、森 仁、尾澤慶輔、岩崎美佳、保土田健太郎、柘岡 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、葭葉茂樹、小林俊樹、森 仁、尾澤慶輔、岩崎美佳、保土田健太郎、柘岡 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、葭葉茂樹、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、葭葉茂樹、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、小島拓郎、葭葉茂樹、小林俊樹：小児 AVNRT 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、小島拓郎、葭葉茂樹、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、小島拓郎、葭葉茂樹、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 萩原 誠久 東京女子医科大学 教授

研究要旨 遺伝性不整脈症候群のガイドライン作成には、遺伝子変異の特定、機能解析に基づく病態の詳細な検討、そして治療・管理法に関する検討が不可欠である。我々は平成 27 年度から 29 年度にかけて、当院で新規診断した遺伝性不整脈症候群の症例に対し、検討を行ったので報告する。

A．研究目的

遺伝性不整脈疾患の候補遺伝子のスクリーニングが短時間で可能となり、次世代シーケンサーを用いた網羅的解析も行われる時代となった。今まで診断のつかなかった症例に遺伝子変異という新たな情報が与えられ、遺伝性不整脈症候群の症例が増える中、ガイドラインの策定は急務である。遺伝子変異から病態を想定し、機能解析によってそれを裏付け、治療・管理法を決定することが我々の研究の目的である。

B．研究方法

我々は当施設通院中の遺伝性不整脈症候群の症例に対し、次の方法で検討を行った。

先天性房室ブロックに洞静止を合併する症例について、臨床病像を詳細に検討し、次世代シーケンサーを用いた遺伝子の網羅的解析を行った。更に、症例と同じ遺伝子変異を導入した培養細胞と、ノックアウト動物（マウス）を用いた機能解析を行った。

QT 延長症候群の妊娠例に対して、遺伝子変異、妊娠の経過、妊娠中の不整脈、薬物治療、ICD 作動などにつき検討した。

Brugada 症候群と QT 延長症候群のオーバーラップを示す家系に対し、遺伝子検索、臨床像の検討、薬物治療についての検討を行った。

（倫理面への配慮）

本研究はヘルシンキ宣言（世界医師会）・ヒトゲ

ノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成 16 年文部科学省・厚生労働省・経済通産省告示第 1 号）に準拠して実施した。研究分担者は当大学倫理委員会の承認を得ている。

本研究では、インフォームド・コンセントの得られた罹患者及びその家族のみから末梢血を採取し、ゲノム DNA を抽出した。個人を特定できる情報を取り除き、代わりに患者識別番号でコード化することによって、試料や情報の由来する個人を特定できなくする匿名化を行った。マウスを用いた研究については、東京女子医大動物実験倫理委員会の承認を得て実験を行った。

C．研究結果

発端者は 20 歳女性、6 歳時に学校健診で II 型房室ブロック、14 歳で失神し、房室ブロックと心房停止の診断で人工ペースメーカー（VV I）の植込みを行った。母方の祖父は 37 歳、母は 17 歳時に、それぞれ洞不全症候群、房室ブロック + 心房停止の診断にて人工ペースメーカー植込みを行っている。弟（17 歳）も発端者と同様の経過を辿って現在心房停止であるが、無症状のため経過観察されている。発端者と母、弟には共通する骨格異常（下顎骨が小さい、歯牙欠損、指の変形）がみられ、一つの症候群と考えられた。

遺伝子解析ではコネキシン 45 遺伝子の 75 番目のアルギニンがヒスチジンに変異（R75H）し

ており、今までに報告のない新規変異と考えられる。パッチクランプ法を用いた機能解析では R75H は膜輸送能、チャネル形成能は障害されていない R75H はチャネルのカップリング確率がホモで 0%、ヘテロで 72.7% (野生型 100%) に低下しており、コンダクタンスもヘテロで 5.0 nS (野生型 24.2 nS) と有意に低下していた。Cx45KO マウスは、コントロールマウスに比較して、心電図には有意な変化を認めなかったが、洞結節回復時間 (SNRT) が有意 ( $p=0.04$ ) に延長していた。

症例は 42 歳女性。29 歳時に遺伝子診断で K<sub>CNH2</sub> の変異を認め、QT 延長症候群 2 型と診断された。3 回の失神歴があり、30 歳の時に ICD 植込みとなった。ICD 植込み後の 35 歳時に 1 妊娠 1 出産歴があった。前回の出産の際に分娩停止で緊急帝王切開となった。本症例は妊娠中の β 遮断薬内服中に K3.6mEq/l であった 9 週 6 日で心室細動のため ICD ショック作動、37 週 2 日心室頻拍を認めた。今回、ICD の最小心拍数を 60/分に設定し、プロプラノロール 30mg 内服継続、血清カリウム値が 4.0mEq/L 以上を維持できるよう定期的に心電図および血清カリウム値の観察と管理を行った。出産においては怒責予防のため無痛分娩方針として、脊髄クモ膜下硬膜外併用麻酔でピピバカインと術後鎮痛管理としてポプスカインを使用した帝王切開により、不整脈イベントなく安全に出産できた。

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

遺伝性不整脈症候群のガイドライン作成には、診断、治療及び管理に対するエビデンスが必要であり、我々はそのエビデンスを蓄積するために日々患者とその家族と向き合っている。遺伝子検査技術が発達し、また遺伝性不整脈の症例の蓄積もあって、スクリーニングすべき候補遺伝子の数は増え続けている。候補遺伝子が全て正常であった場合に、次世代シーケンサーを用いた遺伝子の網羅的解析によって新たな遺伝子変異が発見されることがある。イオンチャネル遺伝子の他に、最近では遺伝性不整脈症例にギャップジャンクションの構成蛋白であるコネキシンの異常が発見される症例が報告されている。心筋活動電位の形成・伝播には、イオンチャネル、ギャップジャンクションの他にも、デスモゾームなど接着因子も関与しているため、それらを含めた網羅的解析が必要である。

また、病態解明のため、変異遺伝子を導入した培養細胞、トランスジェニックマウス、iPS 細胞などを用いた機能解析を治療法の開発に役立てることが重要である。遺伝子変異の解析は、診断を確定し治療法を選択する以外に、妊娠・出産・手術などに際しての管理法の確立や、原疾患以外の疾患に対して患者が将来服用するであろう薬剤の使用に関する注意を患者本人に伝えることで、リスクを減らす意味合いも持っている。

本研究により、今までに報告のないコネキシン 45 の変異症例を発見し、その機能解析から

病態を推測することができたが、治療法に関してはまだ更なる研究が必要である。また、QT延長症候群の妊娠出産例から、周産期の不整脈の発生、ICD作動の状況や、薬物治療による胎児への影響、無痛分娩が無事な出産に有効であったことなど、妊娠・出産の管理に役立つ多くのエビデンスを得ることができた。Brugada症候群とQT延長症候群のオーバーラップ症例では、SCN5Aの変異を持ちながら無症候の症例に対して、将来Ic群薬を避けた方がよいことを本人にアドバイスすることができた。これらの結果を遺伝性不整脈症候群のガイドライン作成に反映させていくことが我々の責務と考えている。

#### E. 結論

本研究では、遺伝性不整脈症候群の患者の遺伝子診断、新たに発見された遺伝子変異の機能解析による病態解明、妊娠・出産など特殊な状況における治療と管理、使用を避けた方がよい薬剤のリストアップなどを行い、多くの成果が得られた。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. 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 A-E, Thollet A, Fouchard S, Bonnaud S, Parent P, Shibata Y, Perrin J-P, Le Marec H, Hagiwara N, Mercier S, Horie M, Probst V, Yoshiura K-I, Redon R, Schott J-J, Makita N. Progressive Atrial Conduction Defects Associated With Bone Malformation Caused by a Connexin-45 Mutation. *Journal of the Am Coll Cardiol.* July 18, 2017, 70 (3) 358-370.

2. Yamagata K, Horie M, Aiba T, Ogasawa 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 B

rugada Syndrome: A Japanese Multicenter Registry. *Circulation.* 2017 Jun 6;135(23):2255-2270

3. An overlap of Brugada syndrome and arrhythmic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. Kataoka S, Serizawa N, Kitamura K, Suzuki A, Suzuki T, Shiga T, Shoda M, Hagiwara N. *J Arrhythm.* 2016 Feb;32(1):70-3.

4. Connexin45 contributes to global cardiovascular development by establishing myocardial impulse propagation. Nishii K, Seki A, Kumai M, Morimoto S, Miwa T, Hagiwara N, Shibata Y, Kobayashi Y. *Mech Dev.* 2016 May;140:41-52.

5. Seki A, Nishii K, Hagiwara N. Gap junctional regulation of pressure, fluid force, and electrical fields in the epigenetics of cardiac morphogenesis and remodeling. *Life Sci.* 2015 May 15;129:27-34.

##### 2. 学会発表

1. Impact of connexin45 knockout on the cardiac conduction system in different age adult mice. Akiko Seki, Nobuhisa Hagiwara. 第30回日本不整脈学会学術大会・第32回日本心電学会学術集会 平成27年7月29日 (水) 京都国際会議場.

#### G. 知的所有権の取得状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

特になし

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））  
（総合）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

先天性QT延長症候群の遺伝子型とT波形態の関連に関する研究  
～独立成分分析と主成分分析を用いた解析～

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】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)でもQTcが軽度延長または正常範囲内に留まることがあり、さらに自律神経や環境因子による変動もあるため、LQTSの診断に迷うことがある。LQTSのもう一つのECGの特徴にT波の形態異常があり、境界域QTc例の診断や遺伝子型の鑑別診断における有用性が注目されている。【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56例を対象とした。遺伝子型はLQT1:22例、LQT2:7例、LQT3:14例、LQT7(Andersen-Tawil症候群):13例であった。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個であったのに対して、LQTSではいずれも5~7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16.8±8.5、LQT1群31.6±21.3、LQT2群41.3±15.2、LQT3群34.2±21.5、LQT7群25.1±12.6で、LQTSではLQT7を除き、健常群より有意に高値で、特にLQT2で高い傾向を示した。PCA-ratioはQTcと有意な相関がなかったが、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。LQT7の大きなU波は2つのICから構成され、その1つ以上がU波のみを構成する独自のICであり、健常者にみられるU波の構成とは異なった。LQTSの症状(失神・心室頻拍)の有無による比較は有症状例の数が少なく、十分な検定ができなかった。【まとめ】T波形態の指標はLQTS診断とタイプの鑑別に有用である可能性があるが、どの指標がもっとも感度、特異度に優れ、リスク階層化に有用であるかはさらに多数例での検討を要する。

## A. 研究目的

遺伝性不整脈の代表である先天性QT延長症候群(LQTS)は小児期に発症することが多く、心停止や突然死の原因となるため、早期の診断と

管理が重要である。学校心臓検診においてもその診断は重要である。LQTSは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、LQTS 全体の 20~40%は QT 時間が境界値または軽度延長に留まることが知られている。QT 時間は自律神経活動や環境の影響も受けて変動するため、一回の心電図検査で診断できないこともある。一方、LQTS 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、QT 延長が軽度であっても T 波形が診断に役立つことがある。また、LQTS の管理においては、ハイリスク症例を見極めて予防投薬やリスク因子の回避を行うことが重要であるが、通常的心電図所見のみから致死的不整脈の発生を予測することは容易でない。

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、再分極過程を中心に独立成分分析(independent component analysis, ICA)および主成分分析(principal component analysis, PCA)等の新しい手法を取り入れて詳細な波形解析、特に再分極過程である T 波の解析を行った。遺伝子型と T 波形を比較して、各遺伝子型に特徴的な波形を同定するとともに、ホルター心電図、運動負荷心電図による不整脈発生状況と比較して、致死的不整脈発生予測における新しい心電学的指標の有用性を検討した。

## 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) 56 例 (年齢 6~46 歳)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 例および LQT7 (Andersen-Tawil 症候群、*KCNJ2* 遺伝子変異) 13 例であった。心肺疾患を伴わず、薬剤を内服していない健常人 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 チャン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において、部屋の蛍光灯を消し、周辺医療機器や携帯電話等の電源をオフにして、ノイズを極力減らして行った。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。

TU 波領域を対象としたウェーブレット変換によるノイズ処理

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

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

ICAの結果からベストモデルを選択

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

PCA

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

### 3) ICAとPCAの比較

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

<倫理面への配慮>

本研究は、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

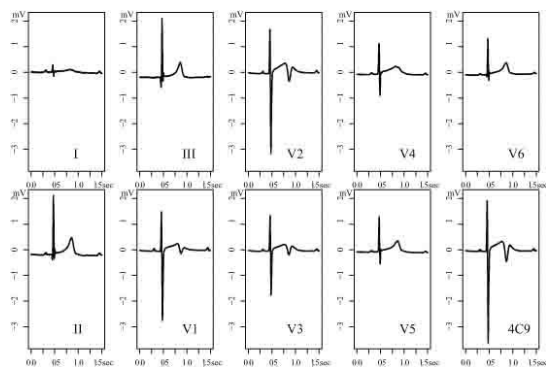
QTc(s)は健常群  $0.40 \pm 0.03$ 、LQT1  $0.51 \pm 0.05$ 、LQT2  $0.53 \pm 0.05$ 、LQT3  $0.49 \pm 0.03$ であった。

### ■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)、LQT7(Andersen-Tawil症候群)は13例全例で6個のICが検出された。(LQT7のU波にはT波を構成しないICが1個以上見られた。)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およびLQT7をIC数で鑑別することはできなかったが、LQT1、7に比べて、LQT2、3ではIC数が多い傾向があった。また、LQT3ではメキシレチン内服「あり」の方が「なし」よりもQTcは低値を示した(QTc  $468 \pm 24$  vs  $504 \pm 27$ ms)が、IC数には有意差がなかった。

しかし、LQTSの症状(失神・心室頻拍)の有無による比較は有症状例の数が少なく、検定できなかった。

LQT症例のICAの具体例を図1に示した。





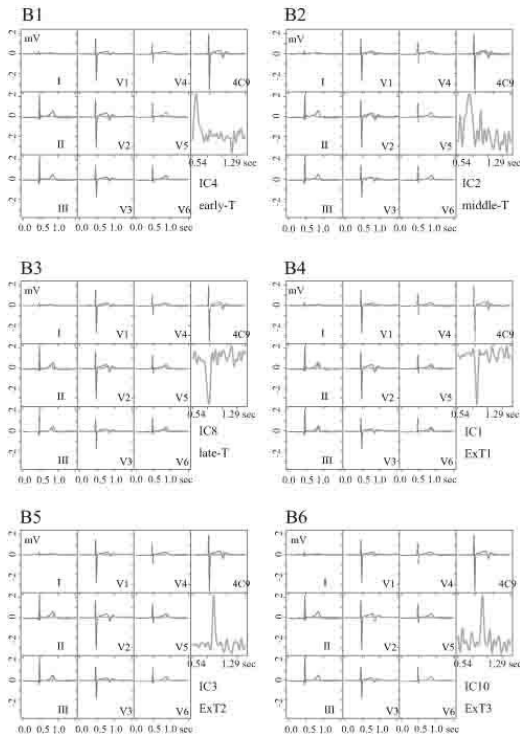


図1 LQTS症例のデジタル心電図独立成分分析  
LQTS症例の標準体表面心電図（上図）のT波を独立成分へ分解した結果、通常は4個の成分が6個検出された（下図）。

### PCAの結果

各群のPCA ratio（第2主成分 / 第1主成分比）を表1に、各群間のPCA ratioの比較を図2に示した。ANOVAで5群間に有意差が認められた。

表1

	平均	SD	最大値	最小値
健常者	0.168	0.085	0.383	0.035
LQT1	0.316	0.213	0.707	0.065
LQT2	0.413	0.152	0.675	0.224
LQT3	0.342	0.215	0.877	0.06
LQT7	0.251	0.126	0.512	0.097

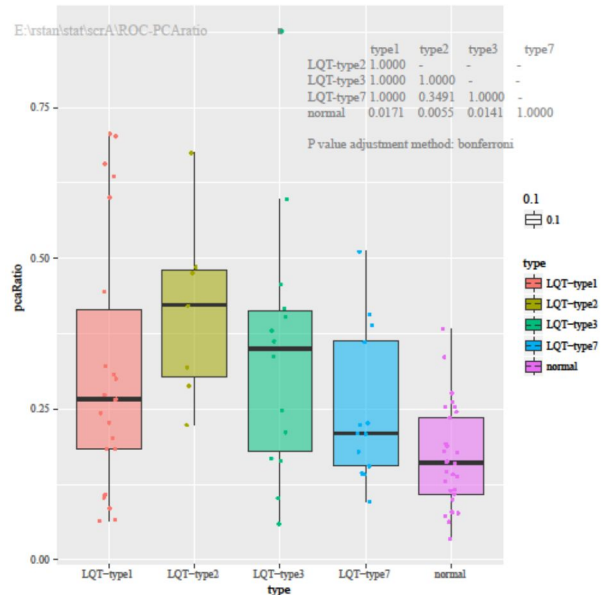


図2

Bonferroni post-hoc testでは、対照群に比して、LQT1 ( $p=0.017$ ), LQT2 ( $p=0.0055$ ), LQT3 ( $p=0.014$ ) は高値を示したが、LQT7(Andersen-Tawil症候群)は対照群と差がなかった。LQT1 ~ LQT7の各群間の比較では、LQT2がLQT2, 3に比べて高値の傾向を示したものの、有意差は認められなかった。

### ICAとPCAの比較

IC数が多いほど、PCA ratioが高いほど心筋再分極過程の非均一性を示すため、両者の相関を検討した（図3）

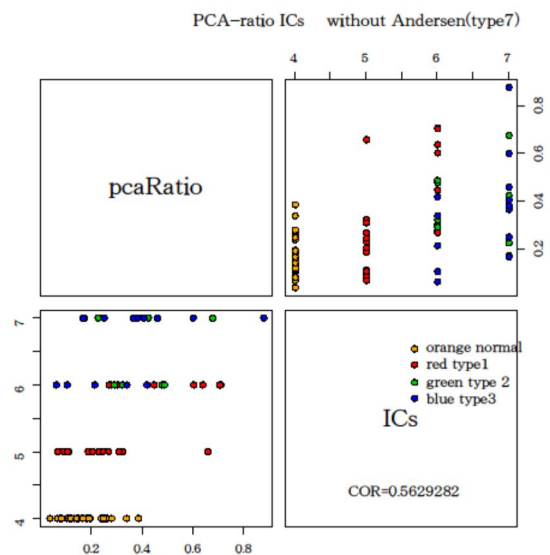


図3 健常者を含め、LQT7を除いた全症例におけるIC数とPCA ratioの比較

相関係数 0.563

LQT関連症状とICA、PCAの関連

LQT関連症状「あり」の群と「なし」の群の比較ではIC数とPCA ratioに有意差はなかったが、失神やVTを伴った症例が少なく十分検討できなかった。

LQT7(Andersen-Tawil 症候群)の ICA の結果

Andersen-Tawil 症候群の 13 例ではいずれも大きな U 波は 2 つの IC から構成され、その 1 つは T 波を構成する IC の一部であり、もう一つは U 波のみを構成する独自の IC であった。(健常例で見られる U 波は T 波を構成する IC の一部であった。)

遺伝子検査でATS1が確定した32歳男性の解析結果を図4、5に示す。

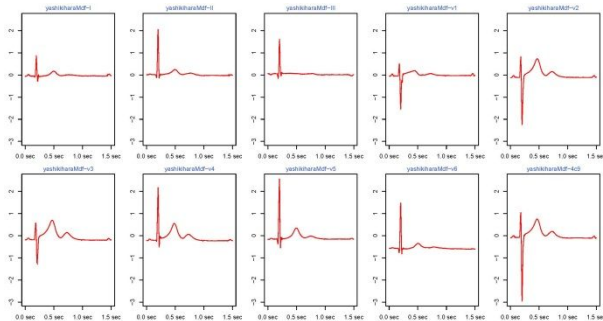


図4 32歳男性ATS1の体表面12誘導心電図  
大きなU波が認められる。

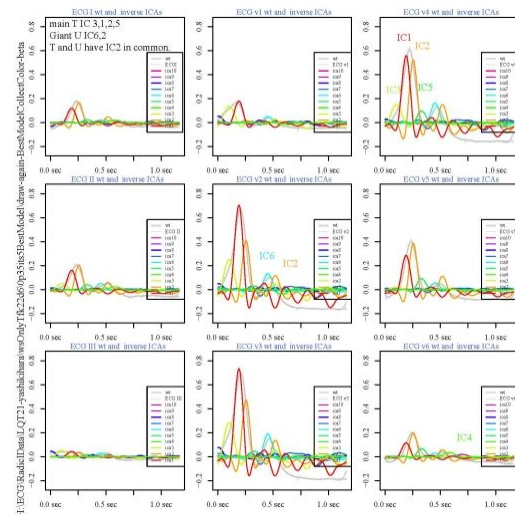


図5 図4と同一症例のICAの結果

標準体表面心電図(図4)を独立成分へ分解した結果、通常は4個の成分が6個検出された。そのうち2つのICがU波を構成している。PCA-ratio=15.8%

D. 考察

LQTSの心電図の特徴として、QT時間の延長以外にT波の形態異常が見られることが知られている。心筋イオンチャネルの遺伝子異常のタイプによって、それぞれ特徴的なT波形態がみられ、LQT1~3の約2/3の症例はT波形態から鑑別が可能であることはMossら、Zhangらによって報告されている。また、LQT7(Andersen-Tawil症候群)では巨大なU波の存在が診断上重要である。しかし、これらの方法は基本的に視覚的、定性的なもので経験に頼る部分も多く、明確に分類できない症例も少なくない。

われわれは既に、LQTSの心電図の新しい解析法としてT波領域にICAを適用することにより、正常では検出されない過剰なT波の構成成分を検出でき、ICAがLQTSの診断に応用できることを報告してきた[Horigome & Ishikawa, Circ Arrhythm Electrophysiol 2011]。本研究では、ICAをLQT1, 2, 3, 7型に適用し、LQTS診断におけるその有用性を示すことができた。従来から報告しているように、今回も健常例29例全例でT波は4個の独立成分(IC)から成り立っていた。

それに対して、LQTSのT波はタイプによらず、いずれも過剰な成分が含まれているために5個以上のICが検出された。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た。対象数が少ないため、今後大きな集団における追試が必要であるが、今回の対象の範囲内ではLQT1~3型の診断における“IC数 5”の感度・特異度はいずれも100%となる。LQTSのQT時間は自立神経機能や薬剤によって変動するばかりでなく、明らかなQT延長を示さない症例が20~40%に達することも報告されている。実際に今回検討したLQTSのなかにはQT時間が正常~軽度延長に留まる症例も含まれていたが、その場合もICAにより5個以上のICが検出された。βブロッカーなどの抗不整脈薬を内服中の患者でも同様に5個以上のICが検出された。このことはICAを用いることによって再分極過程の異常成分、すなわちT波の形態異常の原因となっている成分がQT時間に影響されずに検出できることを示唆している。

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

った。ICAのいくつかの方法が提唱されていて、それぞれの特徴を見極めて応用していく必要がある。

#### < Andersen-Tawil 症候群の TU 波形の ICA >

本症候群は下記の3主要徴候を特徴とする常染色体優性遺伝性疾患であるが、3つすべて揃うとは限らず、2つ以上あれば診断される。約半数で*KCNJ2*遺伝子の変異が検出される(ATLS1型)。

#### < 3 主要徴候 >

- 1) 身体的特徴: 耳介低位、小顔など特徴的顔貌、低身長
- 2) 周期性四肢麻痺
- 3) 心電図所見: QT(またはQU)延長、著明なU波、多形性または二方向性VT

ATLSはLQT7に分類されているが、QT時間は必ずしも延長しておらず、QU時間の延長という概念も提唱されている。今回のICAの結果ではIC数は全例で6個であった。興味深いのは巨大U波を構成するICは2個で、そのうち1個または2個はT波を構成するICからは独立して、U波のみの構成にかかわる独自のICであったことである。その理由は明らかでないが、*KCNJ2*遺伝子にコードされるIk1電流は再分極過程の終末部に関与していることが関与している可能性はある。

#### < ICA と PCA の結果の比較 >

多変量解析による再分極過程(T波)の定量的評価法としてPCAが以前から報告されている。代表的な指標はPCAratio(第2主成分/第1主成分比)で、値が大きいほど心筋再分極heterogeneityは大きい。この指標はLQTSの診断や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で分解すると第3主成分までで波形のほとんどが説明されるが、PCAratioは健常者と比べて高値をとることが示された。特に、LQTSの群間で有意差はなかったものの、LQT2のPCAratio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 の結果を対比してみると、IC の個数が多いと PCA ratio も高値を示す傾向が見られた。IC 数と PCA ratio はともに再分極の heterogeneity を反映しているという解釈ができる。しかし、今回の検討では、失神などの症状や VT/TdP が確認されている症例が、無症候例に比べて ICA 数が多い、または PCA ratio が高値を示すという結果は得られなかった。その理由の一つは症例数が少ないためと考えられる。今後症例数を積み重ねることにより、LQTS のイベント発生予測に利用できれば、ICA はさらに有用な方法になると考えられる。

#### E . 結論

T 波領域の ICA により、LQT1, 2, 3, 7 型の全例で再分極過程の過剰な独立成分が検出され、LQTS 診断における ICA の有用性が示された。PCA ratio も健常者に比べて LQTS、特に LQT2 で高値を示す傾向が見られた。IC の数や PCA ratio で VT/TdP 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 J.* 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. *J Am Soc Echocardiogr.* 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: Clin Electrophysiol.* 3(9); 1062-3, 2017
- (4) **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); 332-4, 2017
- (5) 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
- (6) Kuroda Y, Yuasa S, Watanabe Y, Ito S, Egashira T, Seki T, Hattori T, Ohno S, Kodaira M, Suzuki T, Hashimoto H, Okata S, Tanaka A, Aizawa Y, Murata M, Aiba T, Makita N, Furukawa T, Shimizu W, Kodama I, Ogawa S, Kokubun N, **Horigome H**, Horie M, Kamiya K, Fukuda K: Flecainide ameliorates arrhythmogenicity through NCX flux in Andersen-Tawil syndrome-iPS cell-derived cardiomyocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 493; 245-56, 2017
- (7) 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. 14(5); 717-24, 2017

- (8) **Horigome H**: Dilated cardiomyopathy in children with isolated congenital complete atrioventricular block. Circ J. 80(5); 1110-2, 2016

## 2. 著書・総説

- (1) **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
- (2) 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
- (3) 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
- (4) 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
- (5) 住友直方、石川広己、泉田直己、市田路子、岩本眞理、笠巻祐二、久賀圭祐、土井庄三郎、中西敏雄、馬場礼三、檜垣高史、**堀米仁志**、三谷義英、武者春樹、吉永正夫、阿部勝己、鮎沢 衛、牛ノ濱大也、太田邦雄、加藤愛章、加藤太一、澤田博文、鉾碓竜範、葎葉茂樹、新 博次、小川俊一、奥村 謙、筒井裕之、長嶋正實、丹羽公一郎、平山篤志、堀江 稔、日本循環器学会、日本小児循環器学会、一般社団法人日本循環器学会ガイドライン委員会：学校心臓検診のガイドライン．循環器病ガイドラインシリーズ2016年度版． i-148, 2016

- (6) 加藤愛章、**堀米仁志**：これだけは知っておきたい！ 胎児心磁図．心電図．36(3); 212-5, 2016

- (7) **堀米仁志**：【小児循環器治療の最前線-クスリとデバイス】薬剤の使いかたを知る 遮断薬の使いかた．小児科診療．79(7); 905-13, 2016

- (8) 高橋実穂、**堀米仁志**：【一歩進んだ胎児超音波検査-具体的な描出法/測定方法を教えます-】超音波ドプラ法 高心拍出性心不全をきたす胎児疾患の超音波による動静脈血流の評価．周産期医学．46(5); 637-45, 2016

- (9) **堀米仁志**：【不整脈を科学する】突然死を識る・治す イオンチャネル病における突然死 先天性 QT 延長症候群 年齢層別にみた臨床像の特徴 リスク因子と突然死の予防．医学のあゆみ．256(6); 639-46, 2016

- (10) 住友直方、池田智明、前野泰樹、**堀米仁志**：胎児・新生児・乳児の不整脈管理．Fetal & Neonatal Medicine．7(3); 100-8, 2015

## 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) **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
- (3) Kato Y, Izumida N, Iwamoto M, **Horigome H**, Ushinohama H, Sumitomo N, Tsuchi N, Abe K, Yoshinaga M, Nagashi

- ma 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 年 9 月 16 日
- (4) 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
- (5) **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 Rhythm 2017, Chicago, USA, 2017/5/11
- (6) 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 Rhythm 2017, Chicago, USA, 2017/5/10
- (7) 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
- (8) **堀米仁志** . シンポジウム 9 (A) 心臓突然死の遺伝的背景「Genetic Background of Congenital Long QT Syndrome Diagnosed in Infancy and Comparison of Their Gene Mutations with Those in SIDS」. 第 81 回日本循環器学会学術集会、金沢、2017 年 3 月 18 日
- (9) **Horigome H**: Diagnosis and treatment of fetal and neonatal long QT syndrome. 4th international Bangkok fetal echocardiography symposium, Bangkok, 2017/10/10
- (10) **Horigome H**: Clinical characteristics and genetic background of congenital Long-QT syndrome diagnosed pre- and postnatally. 2nd Munich Symposium on Fetal Cardiology, Munich, 2016/7/23
- (11) 林立申、**堀米仁志**、加藤愛章、稲葉武、野崎良寛、高橋実穂、川上康、青沼和隆 : 心磁図の臨床応用 ~ 胎児から成人まで ~ . 第 31 回日本生体磁気学会大会、金沢、2016 年 6 月 10 日
- (12) Nozaki Y, Kato Y, Lin L, Takahashi-Igari M, **Horigome H**: Combination Therapy of Flecainide and Nadolol in Andersen-Tawil Syndrome Type 1. Heart Rhythm 2016, San Francisco, 2016/5/4
- (13) Nozaki Y, Kato Y, Lin L, Nakamura A, Takahashi M, Sekiguchi Y, Nogami A, Aonuma K, **Horigome H**: Refractory tachyarrhythmias caused by ryanodine receptor type 2 gene mutation in two patients with left ventricular noncompaction. Heart Rhythm 2015, Boston, 2015/5/13
- (14) Kato Y, Nozaki Y, Takahashi-Igari M, Lin L, Nakamura A, **Horigome H**: Progressive atrial myocardial fibrosis in a 4-year-old girl with atrial standstill associated with SCN5A gene mutation. Heart Rhythm 2015, Boston, 2015/5/16
- (15) **Horigome H**, Kato Y, Lin L, Inaba T, Takahashi M, Nozaki Y, Nakamura A, Sumazaki R: In utero diagnosis and treat

tment of long QT syndrome -Literature review with a special reference to the usefulness of MCG. Asian Symposium on Magnetocardiography 2015, Daejeon, Korea, 2015/11/3

- (16) 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総会・学術集会、東京、2015年7月17日
- (17) Yoshinaga M, Horigome H, Ushinohama H, Ohno S: QT intervals during sleeping and around wake-up periods in school-aged patients with long QT syndrome and age-matched healthy controls. 第30回日本不整脈学会学術大会・第32回日本心電学会学術集会合同学術大会、京都、2015年7月29日

G . 知的所有権の取得状況

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

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

研究分担者 慶應義塾大学 福田 恵一

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。当該疾患患者において推定される原因遺伝子を同定し、各種研究、解析を行う。その結果を実臨床へフィードバックし、診断基準・重症度分類・診療ガイドライン等の作成に貢献する。

A．研究目的

遺伝性不整脈疾患の突然死の原因の病態解明および早期診断、有効な治療法の検索を目的とする。当該疾患の患者において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カ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。健常人遺伝子解析データと比較することで、遺伝子変異を同定した。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。またこれまでは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い、意義付けを行っている。

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検査とその結果は、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

- Okata S, Yuasa S, Suzuki T, Ito S, Makita N, Yoshida T, Li M, Kurokawa J, Seki T, Egashira T, Aizawa Y, Kodaira M, Motoda C, Yozu G, Shimojima M, Hayashiji N, Hashimoto H, Kuroda Y, Tanaka A, Murata M, Aiba T, Shimizu W, Horie M, Kamiya K, Furukawa T, Fukuda K. Embryonic type Na<sup>+</sup> channel β-



subunit, SCN3B masks the disease phenotype of Brugada syndrome. *Sci Rep.* 2016 Sep 28;6:34198.

- Kimura M, Fujisawa T, Aizawa Y, Matsuhashi N, Ito S, Nakajima K, Kashimura S, Kunitomi A, Katsumata Y, Nishiyama T, Kimura T, Nishiyama N, Yuasa S, Takatsuki S, Kosaki K, Fukuda K. An RyR2 mutation found in a family with a short-coupled variant of torsades de pointes. *Int J Cardiol.* 2017 Jan 15;227:367-369.
- 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 Res.* 2017 Jan 11;9:245-256.
- "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
- Genotype-Phenotype Correlation of *SCN5A* Mutation for the Clinical and Electrocardiographic Characteristics of Proband With Brugada Syndrome: A Japanese Multicenter Registry. 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. *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 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 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：**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資する目的下記の研究を行った。

**研究 I：HRS/EHRA/APHRs Expert Consensus Statement 基準に基づいた**

**小児期 QT 延長症候群の頻度に関する研究**

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

**【方法及び結果】**鹿児島市学校心臓検診を受診した小学生 32,982 名、中学生 34,572 名を最終対象者とした。精密検査後、小学 1 年生 10 名、中学 1 年生 32 名が HRS/EHRA/APHRs 基準により high probability of LQTS と診断された。本期間中、中学生では既に小学 1 年の心検において 3 名が LQTS と診断されており、小学 1 年、中学 1 年での頻度は 1:3298 および 1:988 と考えられた。

**【結論】**心検における a high probability of LQTS の頻度は小学 1 年(6 歳)でおおよそ 1:3300、中学 1 年(12 歳)で 1:1000 である。

**研究 II；LQTS 乳児の夜間睡眠中の自律神経機能、QT 間隔の研究**

**【目的】**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。

**【方法及び結果】**治療開始前の LQTS 乳児 11 名（平均週齢；12 ± 3 週）、月齢をマッチさせた健常乳児 11 名（12 ± 8 週）、健常児は乳児期後半（40 ± 6 週）にもデータ収集を行った。夜間睡眠中、昼間睡眠中、昼間活動中の心電図から QT/RR 間隔を測定し、Bazett 補正值（QTcB 値）した。自律神経機能には、心拍変動（Heart rate variability, HRV）を用いた。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 値は昼間睡眠中、昼間活動中 QTcB 値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**

**研究 I：LQTS 患児の頻度に関する研究**

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

1957 年に難聴と QT 延長を伴う 4 例が報告されて以来、LQTS の病態、診断、治療への理解は

急速に進んでいる。健常新生児での LQTS の頻度は 2,000 人に一人と報告されている。

日本では小学 1 年、中学 1 年、高校 1 年生の全員に対して学校心臓検診（以下、心検）による心電図スクリーニングが行われ、多くの QT 延長を示す児童生徒が抽出されている。心検により診断される頻度は中学生で 1,200 人に一人である<sup>7)</sup>。三大陸不整脈学会 {不整脈学会(HRS)、欧州不整

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

そこで本研究において、HRS/EHRA/APHRS基準による小児期LQTSの頻度を鹿児島市学校心臓検診のDataを用いて検討した。

## 研究 : LQTS 乳児の自律神経機能、QT 間隔の研究

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。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。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、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、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

### 研究 I : LQTS 患児の頻度に関する研究

#### 1. 対象

2008年から2013年までの鹿児島市心臓検診受診対象者小学1年生 32,982名、中学1年生 34,572名を対象にした。

#### 2. QT 延長のスクリーニング法

(1) ベキ指数補正による QTc 値 ( $QT/RR^{0.31}$ )

1993~2009年はベキ指数によるスクリーニングを行った。基準値は下記の通りとした。

	男子	女子
小学生	0.430	0.430
中学生	0.445	0.450

(2) Fridericia 補正による QTc 値 ( $QT/RR^{1/3}$ )

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

	男子	女子
小学生	0.430	0.430
中学生	0.445	0.445

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

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

#### 4. 徐脈の診断基準

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

- ・小学生男子 (n=9,849)  $\leq 63$
- ・小学生女子 (n=9,518)  $\leq 63$
- ・中学生男子 (n=10,401)  $\leq 56$
- ・中学生女子 (n=10,868)  $\leq 58$

#### 5. 統計学的解析

統計学的解析には unpaired t-test か Fisher's exact probability test を用いた。統計学的解析には IBM® SPSS® Statistics Version 21.0 (IBM Japan, Ltd., Tokyo, Japan)を用い、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。

### 研究 : LQTS 乳児の自律神経機能、QT 間隔の研究

#### 1. 対象

対象は治療開始前の LQTS 乳児 11名(平均週齢;  $12 \pm 3$  週)、対照は月齢をマッチさせた健常乳児 11名 ( $12 \pm 8$  週)とした。健常児は乳児期後半 ( $40 \pm 6$  週)にも行った。

#### 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。

#### (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

### 研究 I : LQTS 患児の頻度に関する研究

#### 1. 検診・診断の Flow

本研究の検診・診断の Flow は図 1 の通りであった。

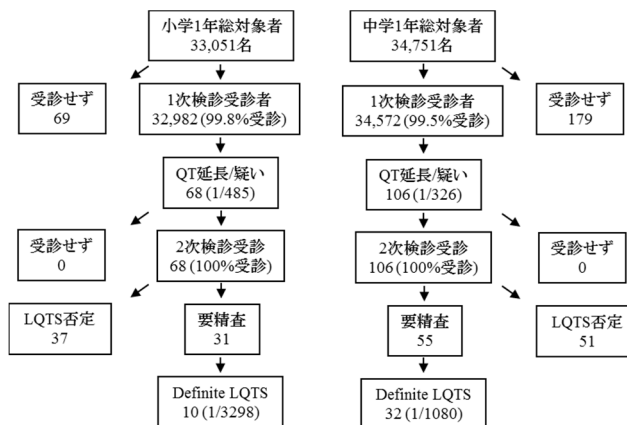
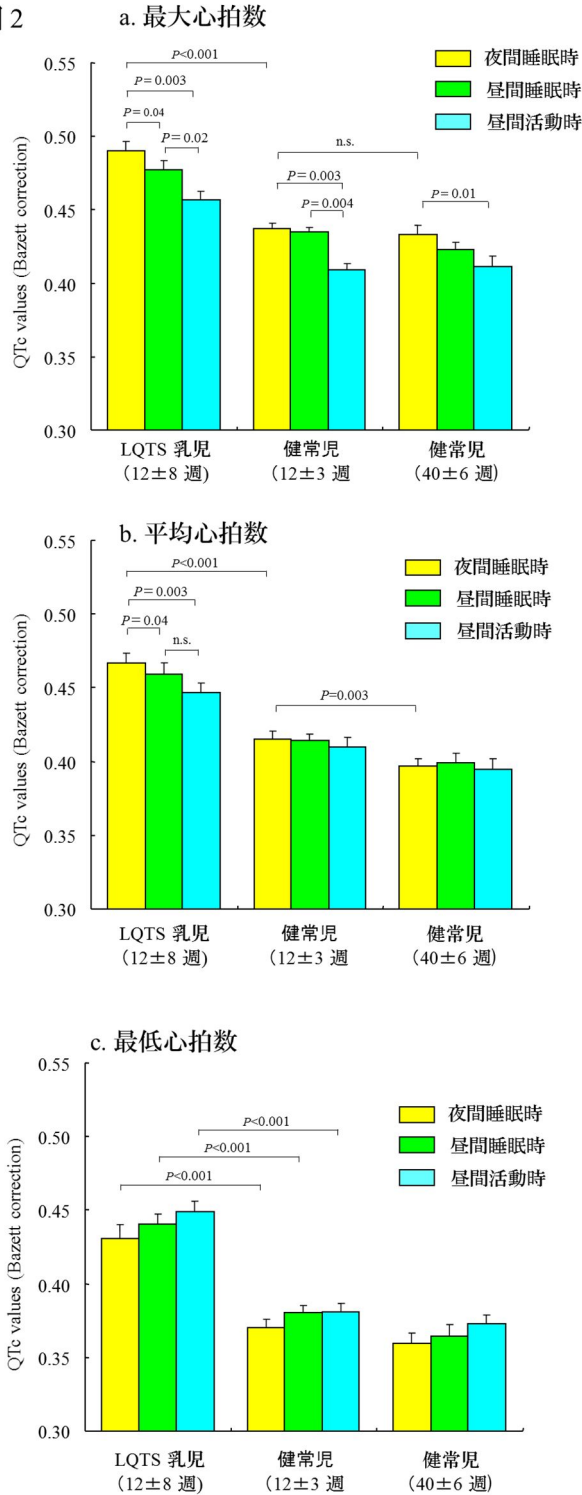


図1 鹿児島市学校心検でのLQTS抽出のフロー

#### 2. 対象者の QTcB 値

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

図 2



### 3. 心検における LQTS 患児の頻度

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

的には(32+3)名/34,572 名 (1/988)の頻度であった。

### 研究 : LQTS 乳児の自律神経機能、QT 間隔の研究

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

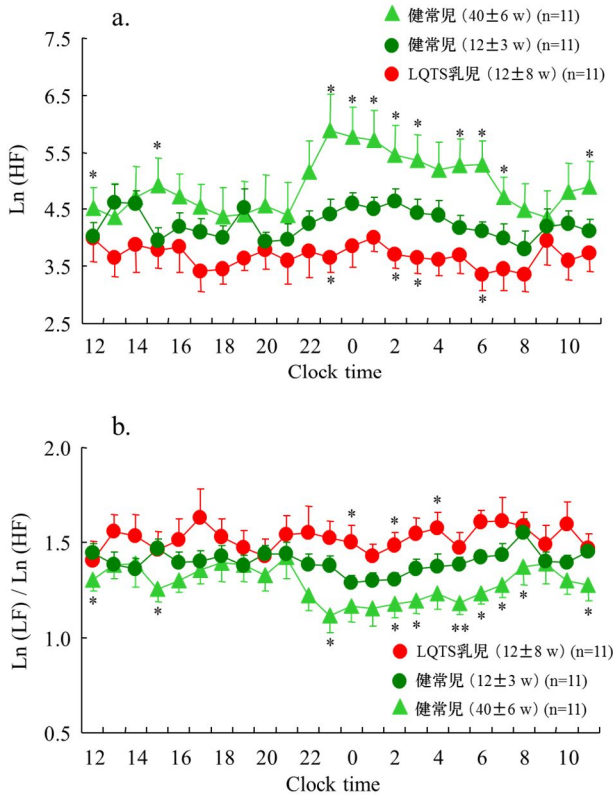
#### 3. HRV

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



## D. 考察

### 研究 I : LQTS 患児の頻度に関する研究

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

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

LQTS は肥大型心筋症と同様、小児において心臓突然死を起こす代表的な疾患であり、今回の

Data は小児期における心臓突然死の予防対策および突然死予防の費用対効果の検討に重要な根拠を与えるものと考えられる。

### 研究 : LQTS 乳児の自律神経機能、QT 間隔の研究

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 値は有意差を認めたが、夜間と昼間の睡眠中の QTcB 値には有意差を認めなかった。健常児は乳児期後半になると、昼間覚醒中と夜間睡眠中の際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

### 研究 I : LQTS 患児の頻度に関する研究

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

### 研究 : LQTS 乳児の自律神経機能、QT 間隔 の研究

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 : 研究 の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 鹿児島市学校心検での LQTS 抽出のフロ  
ー

図 2 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 3 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) Yoshinaga M, Kucho Y, Nishibatake M, Ogata H, Nomura Y. Probability of diagnosing long QT syndrome in children and adolescents according to the criteria of the HRS/EHRA/APHS expert consensus statement. **Eur Heart J**. 2016 Aug;37(31):2490-2497.
- (2) Hirabayashi M, Yoshinaga M, Nomura Y, Ushinohama U, Sato S, Tauchi T, Horigome H, Takahashi T, Sumitomo N, Shirashi H, Nagashima M. Environmental risk factors for sudden infant death syndrome in Japan. **Eur J Pediatr**, 2016 Dec;175(12):1921-1926.

- (3) 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.
  - (4) 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.
  - (5) 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, Ohno S, Ushinohama H, Sato S, Miyamoto T, Tauchi N, Horigome H, Sumitomo N, Kucho Y, Shirashi H, Ichida F, Hata T, Nomura N, Horie H, Makita N, Nagashima M. ECG Screening of 1-Month-Old Infant May Prevent Out-of-Hospital Cardiac Arrest in Infancy. Scientific Session 2016 American Heart Association (AHA), New Orleans, 2016.11.13
  - (2) Yoshinaga M. Analysis of Out-of-Hospital Cardiac Arrest in Infants, Children, and Adolescents in the Kyushu Area in Japan. Session 2016 American Heart Association (AHA), New Orleans, 2016.11.15
  - (3) Yoshinaga M. ECG screening and Brugada syndrome. Pediatric and Congenital Rhythm Congress (**Pedirhythm**) VII. Thessaloniki, Greece. 2017.2.5
  - (4) 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.
  - (5) 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
  - (6) Yoshinaga M, Ushinohama H, Ohno S. QT intervals during sleep and circadian h

heart rate variability in healthy and long  
QT interval infants. **European Society of  
Cardiology Congress (ESC) 2017**, Barcelo  
na, 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



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し、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、日本最大規模の多施設コホート（77 症例、45 家系）における検討より、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。

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、日本最大規模の多施設コホート（77 症例、45 家系）における検討を行った。

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）

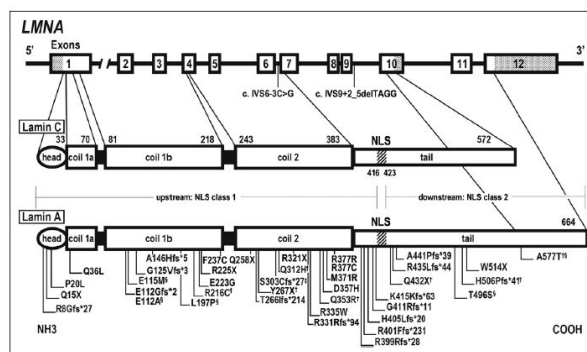
遺伝子解析は、施設の倫理委員会にて承認受け、インフォームドコンセントを行い施行した。

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、フォロー期間の中央値は 49 か月であった。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%）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（図 1）。

図 1．検出した LMNA 変異の location



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（図 2、3）。

図2 . 77例におけるそれぞれの心疾患の発症年齢

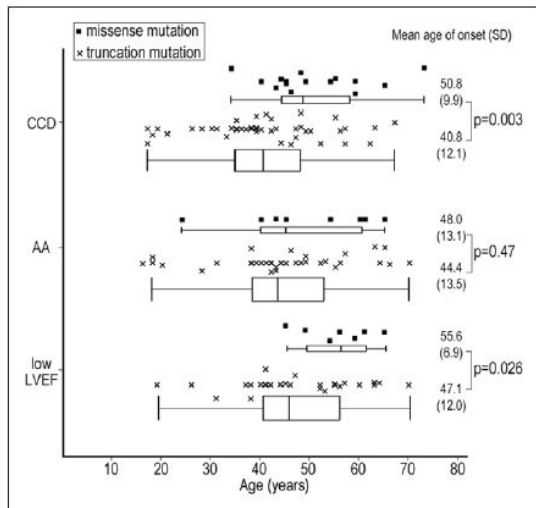
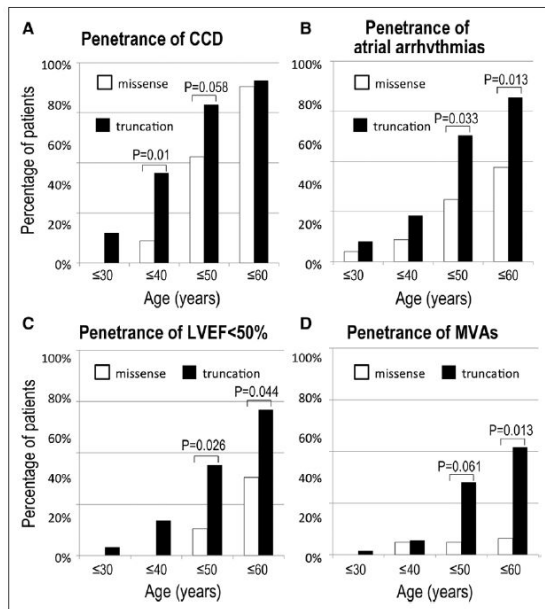


Figure 2. Age of onset in each cardiac phenotype in 77 LMNA (*lamin A/C*) mutation carriers with truncation mutation (x mark) and missense mutation (solid square mark). AA indicates atrial arrhythmias; CCD, cardiac conduction disturbance; and LVEF, left ventricular ejection fraction.

図3 . 各年代における心疾患の浸透率



また、多変量解析により、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(表)。

表 60才未満の各心疾患発症に関与する因子の検討 ( Logistic regression model 解析 )

	No. of Patients With Phenotype	Parameter: Positive vs Negative	OR (95% CI)	P Value
CCD (<math>< 50</math> y)*				
Truncation mutation	38 (79) vs 9 (53)		3.55 (1.06–12.33)	0.04*
Proband	29 (71) vs 18 (75)		0.94 (0.27–3.09)	0.91
Men	29 (67) vs 18 (82)		0.43 (0.10–1.47)	0.18
Atrial arrhythmias				
Truncation mutation	31 (82) vs 7 (47)		5.18 (1.42–20.38)	0.013*
Proband	28 (72) vs 10 (71)		1.13 (0.24–4.95)	0.87
Men	25 (69) vs 13 (76)		0.62 (0.13–2.56)	0.52
Low LVEF (<math>\le 50\%</math>)				
Truncation mutation	24 (71) vs 5 (38)		3.92 (1.03–16.55)	0.045*
Proband	22 (67) vs 7 (50)		2.28 (0.59–9.33)	0.23
Men	18 (58) vs 11 (69)		1.76 (0.46–7.62)	0.41

CCD indicates cardiac conduction disturbance; CI, confidence interval; LVEF, left ventricular ejection fraction; and OR, odds ratio.

\*P value <math>< 0.05</math>.

#### 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。

本研究は、*Circ Cardiovasc Genet.* 2017 に論文発表を行った。

#### 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, Omatsu-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.* 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), Yokohama, 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, Gene-based Risk Stratification for Cardiac Disorders in LMNA Mutation Carriers, European Society of Cardiology (ESC) Congress 2017, 2017.8.26-30, Barcelona, Spain, Poster
6. 西内 英, Gene-based Risk Stratification for Cardiac Disorders in LMNA Mutation Carriers, 第 81 回日本循環器学会学術集会, 2017.3.17-19(3.18), 金沢, oral (E), featured research session
7. 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)
8. Wuriyanghai Yimin, Establishment of Homozygous LMNA Knockout Human Induced Pluripotent Stem Cells For Analyzing Disease-causing Mechanism of Laminopathies, American Heart Association (AHA) Scientific Sessions 2017, 2017.11.11-15 (11.14), Anaheim, United States, Poster
9. 西内 英, Abnormal Expressions of Cardiac Ion Channels-associated Genes in Lamin A/C-related Cardiomyopathy-specific Induced Pluripotent Stem Cell-derived Cardiomyocytes, 第 80 回日本循環器学会学術集会, 2016.3.18-20(3.18), 仙台, poster (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、SCN5A プロモーター領域の変異や心筋症の原因遺伝子の変異を同定した。SCN5A プロモーター領域や心筋症の原因遺伝子は、不整脈症候群の原因遺伝子である。

#### 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。そこで本研究では、様々な不整脈症候群に罹患した症例を対象として、新たな原因遺伝子を同定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1409症例。サンガ法ないしは次世代シーケンス法を用いて、新たな原因遺伝子のスクリーニングを探求を行った。

（倫理面への配慮）

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

#### C．研究結果

29症例（心房細動6例、洞不全症候群1例、房室ブロック3例、Brugada症候群14例、特発性心室細動5例）においてSCN5A プロモーター領域の変異を同定した。変異の頻度は不整脈患者において健常者よりも高かった。クロマチン免疫沈降シーケンス解析では、大部分の変異は転写因子の結合部位に存在していた。また、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。

#### D．考察

SCN5A プロモーター領域の変異が転写因子との結合に異常を生じさせることによりナトリウムチャネルの発現を変化させて、不整脈の発症に関与していることが示唆された。また、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。

#### E．結論

SCN5A プロモーター領域の変異や心筋症の原因遺伝子は様々な不整脈の原因となる。

#### F．研究発表

##### 1. 論文発表

1. Yagihara N, Watanabe H, Barnett P, Duboscq-Bidot L, Thomas AC, Yang P, Ohno S, Hasegawa K, Kuwano R, Chatel S, Redon R, Schott JJ, Probst V, Koopmann TT, Bezzina CR, Wilde AA, Nakano Y, Aiba T, Miyamoto Y, Kamakura S, Darbar D, Donahue BS, Shigemizu D, Tanaka T, Tsunoda T, Suda M, Sato A, Minamino T, Endo N, Shimizu W, Horie M, Roden DM and Makita N. Variants in the SCN5A Promoter Associated With Various Arrhythmia Phenotypes. Journal of the American Heart Association. 2016;5.
2. Watanabe H and Minamino T. Rare Variants in ANK2 Associated With Various Inherited Arrhythmia Syndromes. Circ J. 2016.
3. Watanabe H and Minamino T. Genetics of Brugada syndrome. Journal of human genetics. 2016;61:57-60.
4. Sonoda K, Watanabe H, Hisamatsu T, Asahara T, Ohno S, Hayashi H, Horie M and Minamino T. High Frequency of Early Rep

olarization and Brugada-Type Electrocardiograms in Hypercalcemia. *Annals of noninvasive electrocardiology : the official journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Inc.* 2016;21:30-40.

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

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

## 2. 学会発表

1. Watanabe H. Update in the Treatment of CPVT. *APHRs 2016*

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

#### A．研究目的

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

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

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

#### B．研究方法

QT 延長あるいは/または異常な病歴、家族歴を認め、心精査目的に金沢大学附属病院あるいは滋賀医科大学附属病院に紹介された症例のう

ち、運動負荷心電図検査、遺伝子解析を含む精査を行い得た 132 例（女性 72 例、平均年齢  $18 \pm 14$  歳）を対象とした。3 つの臨床診断基準（1993 criteria, 2006 criteria, 2011 criteria）を用いて LQTS スコアを算出した。また、患者の末梢白血球よりゲノム DNA を抽出し、*KCNQ1*, *KCNH2*, *KCNE1*, *KCNE2*, *KCNJ2*, *SCN5A* の exon 領域について遺伝子解析を行った。見出された rare variants のうち、Exome Aggregation Consortium の東アジア人において  $MAF < 1\%$  で、Combined Annotation Dependent Depletion (CADD) スコア  $> 10$  以上のものを病原性変異と定義した。

（倫理面への配慮）

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

#### C．研究結果

症例の臨床的特徴と心電図

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

LQTS の臨床診断

132 症例のうち、1993 criteria により 32 人を、2006 criteria により 36 人を LQTS 確実と診

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

#### 遺伝子解析結果

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

各診断基準を用いた遺伝子変異保因者の診断能に有意差が認められた。1993 criteria および 2006 criteria の感度、特異度はそれぞれ 44%/89%、48%/86% であり、2011 criteria の感度、特異度は 88%/80% であった。なお、運動後回復期に QTc480 ミリ秒以上を陽性として用いた場合、感度、特異度は 85%/65% であった。ROC 曲線を用いて 2011 criteria による LQTS 変異の予測能を評価したところ、AUC は 0.88 であり、カットオフ値は 3.5 であった。

#### D . 考察

1993 criteria および 2006 criteria に対し、2011 criteria を用いることにより、LQTS 確定症例数が増加し、疑い症例が減少した。これは、2011 criteria に新しく加わった項目 (運動後回復期に QTc480 ミリ秒以上を陽性) により、潜在性遺伝子変異保因 LQTS 症例をより多く見出すことが可能となったためと考えられる。ただ、運動後回復期の QTc 延長のみによる遺伝子変異保因者の予測能力は、特異度に関し

て 2011 criteria と比較して劣っていた。なお、本検討では SCN5A 遺伝子変異保因者が 4 例と少なく、今後症例を増やして検討を行う必要がある。

#### E . 結論

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

#### F . 研究発表

##### 1. 論文発表

Hayashi K, Konno T, Tada H, Tani S, Liu L, Fujino N, Nohara A, Hodatsu A, Tsuda T, Tanaka Y, Kawashiri MA, Ino H, Maki ta N, Yamagishi M. Functional Characterization of Rare Variants Implicated in Susceptibility to Lone Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015 Oct;8(5):1095-104. doi: 10.1161/CIRCEP.114.002519. Epub 2015 Jun 30. PubMed PMID: 26129877.

Hayashi K, Konno T, Fujino N, Itoh H, Fujii Y, Imi-Hashida Y, Tada H, Tsuda T, Tanaka Y, Saito T, MD, Ino H, Kawashiri M, Ohta K, Horie M, Yamagishi M. Impact of Updated Diagnostic Criteria for Long QT Syndrome on Clinical Detection of Diseased Patients: Results from Study of Patients Carrying Gene Mutations. *JACC: Clinical Electrophysiology.* 2016;2(3):279-287 doi:10.1016/j.jacep.2016.01.003

Kurata Y, Tsumoto K, Hayashi K, Hisatome I, Tanida M, Kuda Y, Shibamoto T. Dynamical mechanisms of phase-2 early afterdepolarizations in human ventricular myocytes: insights from bifurcation analyses of two mathematical models. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2017 Jan 1;312(1):H106-H127. doi: 10.1152/ajpheart.00115.2016. PubMed PMID: 27836893.

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

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 Eve



nts in Hypertrophic Cardiomyopathy. **JACC: Clinical Electrophysiology**. 2017;3:1136–42

2. 学会発表

1. Kenshi Hayashi, Hayato Tada, Masakazu Yamagishi. The role of common and rare genetic variants implicated in susceptibility to atrial fibrillation. 2015 Annual Convention & Scientific Session of the Taiwan Society of Cardiology JCS-TSOC JOINT SESSION: ARRHYTHMIA IN STRUCTURAL HEART DISEASE

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

3. Kenshi Hayashi, Noboru Fujino, Tetsuo Konno, Kenji Sakata, Takashi Fujita, Akihiro Hodatsu, Akihiro Nomura, Toyonobu Tsuda, Yoji Nagata, Yoshihiro Tanaka, Masa-aki Kawashiri, Masakazu Yamagishi. Hypertrophic Cardiomyopathy. 2015 8TH APHR S SCIENTIFIC SESSIONS

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

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

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

7. 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

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

## 遺伝性不整脈疾患の病因解明のための遺伝子解析

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（LQTS）では各遺伝子型により、心室性不整脈発作の誘因や薬物および非薬物治療の有効性が異なることが報告され、遺伝子診断は患者に対する適切な生活指導や有効な治療法を選択する上で、临床上重要な診断法となっているため、保険診療が承認されている。カテコラミン誘発性多形性心室頻拍（CPVT）は遺伝子異常の検出率が高く、遺伝子解析の診断的有用性は非常に高いが保険診療とはなっていない。一方、Brugada 症候群では、SCN5A 遺伝子変異の予後に及ぼす影響が報告されたが、その検出率は必ずしも高くない。このように様々な遺伝性不整脈において、遺伝子異常と表現型（不整脈や心電図異常など）の関係が解明されつつあり、予後予測などに役立つようになってきているが日本人におけるエビデンスは必ずしも十分とはいえない。本研究では遺伝性不整脈疾患における遺伝子異常と心電図や不整脈イベントを解析し、今後のゲノム医療の礎となるエビデンスを構築した。

### A．研究目的

遺伝性不整脈疾患患者およびその家族を対象として、(1) 候補遺伝子の遺伝子解析を行い、(2) 対象者の個人情報をも匿名化した上で多施設登録し、同定された遺伝子型、遺伝子変異、多型などの遺伝情報と臨床情報をデータベース化して、遺伝子型、遺伝子変異、あるいは多型に基づく患者管理と治療法の確立を目指す。(3) また、候補遺伝子解析にて原因遺伝子に変異を認めない患者に対して、全ゲノムシーケンスやエクソーム解析（タンパク質翻訳領域のみを解析すること）を含む最新のゲノム解析法により未知の遺伝子に存在する変異の同定を目指す。

### B．研究方法

遺伝性不整脈疾患（先天性 QT 延長症候群（LQTS）、不整脈原性右室心筋症（ARVC）/ Brugada 症候群 / 進行性心臓伝導障害（PCCD）/ 家族性徐脈症候群 / 特発性心室細動 / カテコラミン誘発性多形性心室頻拍（CPVT））患者および家族の遺伝子解析を行った。検体は全て匿名化されバイオバンクへ保管、ゲノム抽出を行

い、疾患毎にサンガー法および次世代シーケンサー（NGS）によるターゲット遺伝子パネル解析（別表）を行い既存主要遺伝子の解析を行った。得られたデータはアノテーションを行い、遺伝子多型(SNP)との鑑別や既知の変異や病態との関連について確認を行い、家系内情報や臨床情報と照合し疾患原因としての妥当性の検証を行った。

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

これまで 12 年間で合計 3130 例の遺伝性不整脈（LQTS = 2224 名、非 LQTS = 906 名）の遺伝子解析を行った。LQTS は 60% に LQT1 ~ 3 の遺伝子

が特定され、NGSを用いた結果LQT4~13を含め合計約7割で原因遺伝子が同定された。

Brugada 症候群 (BrS) 210 例中 *SCN5A* に遺伝子変異は 18%であった。BrS で *SCN5A* の Pore 領域の変異が予後不良であることを報告した。

カテコラミン誘発性多形性心室頻拍 (CPVT) は 42 例中 71%で原因遺伝子 (*RyR2*:69%、*CASQ2*:2%) を同定した。

不整脈原性右室心筋症 (ARVC) 28 例中デスモゾーム関連の遺伝子異常を 22 例に認めた (*DSG2*: 15、*PKP2*: 6、*JUP*: 1)。滋賀医科大学との共同研究では ARVC99 例を解析し発端者の 64%に *DSG2*, *PKP2*などの異常を認めた。

LaminA/C (*LMNA*) の異常によるラミン心筋症を 57 家系 102 例同定し病態との関係を解析した。20 家系 106 名の進行性心臓伝導欠損 (PCCD) 患者・家族から 62 名に *SCN5A* の異常を同定した。特発性 VF 患者 210 例の全エクソン解析を行った

#### D. 考察

LQTS や CPVT については比較的高い遺伝子異常の検出率と疾患との関連が確立されているが、Brugada 症候群、PCCD、ARVC などは依然として遺伝子異常と疾患原因や予後との関係は必ずしも解明されていない。ラミノパチーは我々が中心となり日本人におけるラミン心筋症の遺伝子変異と臨床情報の関連を報告した。一方、特発性 VF (早期再分極症候群を含む) については、疾患原因と言える遺伝子異常は既知の不整脈関連遺伝子だけでは検出率は非常に低いと考えられる。

#### E. 結論

LQTS については Sanger 法による遺伝子解析でも主な疾患原因遺伝子の特定につながる場合が多いが、それ以外の遺伝性不整脈においては網羅的な遺伝子解析による

#### F. 研究発表

1. 論文発表

1. **Aiba T**, Takahashi A. QT interval determinant: Mutations, Rare variants, or Single-nucleotide Polymorphisms? *Circ Cardiovasc Genet.* 2017;10:e001945. DOI:10.1161/CIRCGENETICS.117.001945.
2. 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, Minamoto 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.* 2017 (in press)
3. Wada Y, Ohno S, **Aiba T**, Horie M. Unique genetic background and outcome of non-Caucasian\_Japanese probands with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Molecular Genetics and Genomic Medicine*, 2017 (in press).
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 J D, 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 Mar 24. pii: CIRCULATIONAHA.117.027983.
5. 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, Go to 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, Aka saka T, Horie M, Shimizu W, Kusano K. Arrhythmia risk and  $\beta$ -blocker therapy in pregnant women with long QT syndrome. *Heart.* 2017 Mar 14. pii: heartjnl-2016-310617.

#### 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））  
（総合）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  
藤山 啓美 国立循環器病研究センター 遺伝子検査室  
増田 弘明 国立循環器病研究センター 遺伝子検査室  
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。本研究期間中に LQT 症候群 748 名、Brugada 症候群は 272 名、CPVT94 名の遺伝子検査を行った。

A. 研究目的

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

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

B. 研究方法

KCNQ1 は染色体 11p15.5 に存在し、15 個のエクソンからなる遺伝子であり、KCNH2 は染色体 7q35-36 にあり、15 個のエクソンからなる

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

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

(倫理面への配慮)

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

人を特定できなくする「匿名化」を行った。提供者と新たにつける符号との対応表は個別識別情報管理者が厳重に管理し、個人が特定できない状態で解析を行った。

#### C . 研究結果

本研究期間中LQT 症候群 748 名、Brugada 症候群は 272 名、CPVT は 94 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LQT 症候群で約 50%程度であった。

#### D . 考察

現在、LQTS、Brugada 症候群、CPVT の検査について、サンガー法によるシーケンスで遺伝子検査を行っている。今後これらの検査結果をデータベース化していく必要がある。

#### E . 結論

PCR 直接シーケンス法による遺伝子変異のスクリーニングで遺伝子変異が同定された。

#### F . 研究発表

##### 1. 論文発表

1. 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.

4. Wilde AA, Moss AJ, Kaufman ES, Shimizu W, Peterson DR, Benhorin J, Lopes C, Towbin JA, Spazzolini C, Crotti L, Zareba W, Goldenberg I, Kanters JK, Robinson JL, Qi M, Hofman N, Tester DJ, Bezzina CR, Alders M, Aiba T, Kamakura S, Miyamoto Y, Andrews ML, McNitt S, Polonsky B, Schwartz PJ, Ackerman MJ. Clinical Aspects of Type 3 Long-QT Syndrome: An International Multicenter Study. *Circulation.* 134(12):872-82, 2016.

5. Taniguchi Y, Miyazaki A, Sakaguchi H, Hayama Y, Ebishima N, Negishi J, Noritake K, Miyamoto Y, Shimizu W, Aiba T, Ohuchi H. Prominent QTc prolongation in a patient with a rare variant in the cardiac ryanodine receptor gene. *Heart and vessels.* 32(2):229-233, 2016.

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.* 80(9):1907-15, 2016.

7. Funasako M, Aiba T, Ishibashi K, Nakajima I, Miyamoto K, Inoue Y, Okamura H, Noda T, Kamakura S, Anzai T, Noguchi T, Yasuda S, Miyamoto Y, Fukushima Kusano K, Ogawa H, Shimizu W. Pronounced Shortening of QT Interval With Mexiletine Infusion Test in Patients With Type 3 Congenital Long QT Syndrome. *Circ J.* 80(2):340-5, 2016.

2. 学会発表 なし

#### G . 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））  
（総合）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  
研究協力者 天理よろず相談所病院 宮崎 文 医師

研究要旨：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して、以下の3研究をおこなった。

- 1) 胎児期・新生児期に Torsades de Pointes (TdP)や房室ブロックをきたす QT 延長症候群では、てんかんや発達障害を高率に合併した。これらの神経障害は、チャネル病に合併した“neurological phenotype”である可能性が示唆された。
- 2) 境界領域 QT 延長 (b-LQT) 59 人、観察期間 (6.0±3.4 年)の臨床経過・予後について LQT スコアをもとに検討した。LQT スコアは b-LQT の学童を評価するには有用であると考えが、LQTS スコアは経過観察中に変動し、perfect な方法とはいえない。b-LQT 児童の follow-up strategy の構築が望まれる。
- 3) 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

- 1) 胎児期・新生児期に Torsades de Pointes (TdP)や房室ブロックをきたす QT 延長症候群 (perinatal LQTS)とてんかん・発達障害の関係を明らかにすることを目的に研究を行った。
- 2) 境界領域 QT 延長 (b-LQT)の明瞭な定義の記載はなく、その臨床経過や予後について検討された報告はない。本研究の目的は b-LQT 学童の臨床経過・予後を明らかにすることである。
- 3) 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など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

- 1) 新生児期・乳児期に診断された QT 延長症候群患者 17 人を対象とし、周産期に TdP や房室ブロックがみられた 5 人と他の 12 人に分け、臨床経過、てんかん・発達障害合併の有無を検討した。
- 2) 対象は 1994 年-2016 年 4 月に QT 延長のため経過観察必要と判断された学童 (5-18 歳)、b-LQT (400 ms QTc<500 ms)の 59 人。後方視的に臨床経過・遺伝子検査結果、補正 QT 間隔、LQTS スコアを検討した。
- 3) QT 延長症候群 76 症例 (平均 29+/-5 歳、LQ T1 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、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針、独立行政法人等個人情報保護法に基づく追記事項をはじめとする本邦における法的規制要件を遵守し実施した。人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(第 5 章第 12 - 1 - (2) イ)に基づき、既存資料のみを用いる観察研究に該当し、患者本人からのインフォームド・コンセント取得は省略する。しかし、研究計画に関しては院内掲示やホームページにて公表し、研究対象者となる患者が研究協力を拒否できるように十分配慮した。本研究で得られた個人情報は厳重に保護し、患者個人が特定されるような情報は開示しないなど取り扱いには十分留意しておこなった。

#### C．研究結果

1)最終観察時年齢は 1.8-16.1 (中央値 5.5)歳で両群間に差はなかった。Perinatal LQTS の 5 人は LQT2 または LQT3 であった。この 5 人は全例、新生児期より抗不整脈薬を継続し、3 人に植え込み除細動器が植え込まれたが、経過中

3人にTdPや失神がみられた。Non-perinatal LQTSの12人では、抗不整脈薬を内服していなかった1人に失神がみられた。Perinatal LQTSの4人(80%)がてんかんと診断され、3人(60%)に発達障害がみられた。Non-perinatal LQTSではてんかんや発達障害が指摘された例はなかった。いずれの群でも脳性麻痺を呈した例はなかった。

2) 経過観察期間中(6.0±3.4年)、初診時LQTSスコア4.5の2人に失神がみられたが、突然死例やaborted cardiac arrest例はなかった。LQTS遺伝子陽性率はhigh、intermediate、low probabilityでそれぞれ92%、57%、67%であった。経過観察期間中に行った無投薬48人77回の安静時心電図(16±9回/人)における最大QTcと平均QTcは初診時のhigh、intermediate、low probabilityで有意に異なっていた。しかし経過観察期間中、安静時QTc、運動負荷後回復期4分のQTcは大きく変動し、それとともにLQTSスコアも大きく変動、結果、観察期間終了時のLQTSのhigh、intermediate、low probabilityの分類は初診時と23人(48%)で異なっていた。

3) 遮断薬内服症例は42例全例でLQTSの診断がついていたが、非内服症例94症例では、妊娠前にLQTS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)。

#### D. 考察

1) KCNH2やSCN5Aは心臓だけではなく脳にも発現している。成人例ではこれらの遺伝子変異とてんかんと関連が報告されているが、分子レベルでは証明されていない。

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

3) 今後症例数を重ねて、LQTSのタイプ間での差がないか、遮断薬の胎児だけでなく新生児期以降の発育や神経学的予後に問題がないかを検討する必要がある。

#### E. 結論

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

2) LQTS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、LQTS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。

3) LQTS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、LQTS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

- Miyazaki A, Sakaguchi H, Aiba T, Kumakura A, Matsuoka M, Hayama Y, Shima Y, Tsujii N, Sasaki O, Kurosaki K, Yoshimatsu J, Miyamoto Y, Shimizu W, Ohuchi H. Comorbid Epilepsy and Developmental Disorders in Congenital Long QT Syndrome With Life-Threatening Perinatal Arrhythmias. JACC EP Published online January 20, 2016
- Toyota N, Miyazaki A, Sakaguchi H, Shimizu W, Ohuchi H. A high-risk patient with long-QT syndrome with no response to cardioselective beta-blockers. Heart Vessels 2015; 30: 687-691.
- Hayama Y, Noritake K, Negishi J, Tsuda E, Miyamoto Y, Aiba T, Shimizu W, Kusano K, Shiraishi I, Ohuchi H. Mid-term follow-up of school-aged children with a borderline long QT interval. Circ J. 2017 In press
- Miyazaki A, Sakaguchi H, Aiba T, Kumakura A, Matsuoka M, Hayama Y, Shima Y, Tsujii N, Sasaki O, Kurosaki K, Yoshimatsu J, Miyamoto Y, Shimizu W, Ohuchi H. Comorbid Epilepsy and Developmental Disorders in Congenital Long QT Syndrome with Life-Threatening Perinatal Arrhythmias. J Am Coll Cardiol EP 2016; 2: 266-276
- Miyake A, Sakaguchi H, Miyazaki A, Miyoshi T, Aiba T, Shiraishi I. Successful prenatal management of ventricular tachycardia and second-degree atrioventricular block in fetal long QT syndrome. Heart Rhythm Case Reports. Published online: September 21, 2016
- Taniguchi Y, Miyazaki A, Sakaguchi H, Hayama Y, Ebishima N, Negishi J, Noritake

e K, Miyamoto Y, Shimizu W, Aiba T, Ohuchi H. Prominent QTc prolongation in a patient with a rare variant in the cardiac ryanodine receptor gene. *Heart Vessels*. 2016 Jul 11. [Epub ahead of print]

7. 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, Oginio 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

1. Miyazaki A. Evaluating school-aged children with borderline QT intervals (oral). In 8<sup>th</sup> Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session, Melbourne, Australia. 2015年11月22日

2. Miyazaki A, Sakaguchi H, Aiba T, Kumakura A, Miyamoto Y, Kusano K, Shimizu W, Ohuchi H. Comorbid epilepsy and developmental disorder in congenital long QT syndrome with perinatal arrhythmia (シンポジウム). 第30回日本不整脈学会学術大会・第32回日本心電学会学術集会合同学術大会(京都), 2015年7月29日

3. Miyazaki A, Sakaguchi H, Kumakura, Aiba T, Matsuoka M, Miyamoto Y, Shimizu W, Ohuchi H. Comorbid epilepsy and developmental disorders in congenital long QT syndrome with perinatal arrhythmias (poster).

In the meeting of the European heart rhythm association (EHRA) 2015, Milan, Italy. 2015年6月22日

4. 三宅 啓、坂口平馬、黒崎健一、宮崎文、阿部忠朗、北野正尚、釣谷充弘、三好剛一、吉松 淳、白石 公。胎児期に頻回の心室頻拍/torsade de pointesを認めた先天性QT延長症候群3例。第21回日本胎児心臓病学会。2015年2月

5. Miyake A, Sakaguchi H, Miyazaki A, Miyoshi T, Aiba T. Successful prenatal management of lethal ventricular arrhythmias in fetuses with congenital LQTS (poster). In the meeting of the European heart rhythm association (EHRA) 2015, Milan, Italy. 2015

年6月22日

6. 宮崎 文、坂口平馬、熊倉 啓、松岡倫生、羽山陽介、嶋侑里子、辻井信之、佐々木理、黒崎健一、大内秀雄。てんかん・発達障害を合併する周産期発症QT延長症候群の臨床像。第119回日本小児科学会学術集会(札幌)。2016年5月13日。

7. Miyazaki A. Evaluating school-aged children with borderline QT intervals (Symposium). In 8<sup>th</sup> Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session, Melbourne, Australia. 2015年11月22日

8. Miyazaki A, Sakaguchi H, Kumakura, Aiba T, Matsuoka M, Miyamoto Y, Shimizu W, Ohuchi H. Comorbid epilepsy and developmental disorders in congenital long QT syndrome with perinatal arrhythmias (poster). In the meeting of the European heart rhythm association (EHRA) 2015, Milan, Italy. 2015年6月22日

9. Miyazaki A, Sakaguchi H, Aiba T, Kumakura A, Miyamoto Y, Kusano K, Shimizu W, Ohuchi H. Comorbid epilepsy and developmental disorder in congenital long QT syndrome with perinatal arrhythmia (シンポジウム). 第30回日本不整脈学会学術大会・第32回日本心電学会学術集会合同学術大会(京都), 2015年7月29日

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



## 別紙 4

## 研究成果の刊行に関する一覧表

## 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
住友直方		加藤貴雄、 住友直方	実力心電図— 「読める」のそ の先へ	一般社団法人日本不整 脈心電学会	東京	2018	
Aiba T	Ionic and Cellular Basis Underlying ERS	Shimizu Wataru	Early repolariz ation syndrom	Springer	US	2018	pp.33-42
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2018-201 9	南江堂	東京	2017	280-282
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	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
住友直方	不整脈	猿田享男、 北村惣一郎	1336専門家によ る私の治療、201 7-18年度版	日本医事新 報社	東京	2017	1580-158 3
島本恵子、 相庭武司	QT延長症候群～診断から 治療まで最新の知見～		臨床麻酔		日本	2017	433-444
堀江 稔、 芦原貴司、 他	イオンチャネル病のすべて	堀江 稔	別冊医学のあゆ み	医歯薬出版	東京	2016	156
林 秀樹、堀 江 稔	心不全における不整脈の治 療	永井良三、 伊藤浩	循環器疾患最新 の治療2016-201 7	南江堂	東京	2016	304-306
堀江 稔	はじめに		医学のあゆみ・心 臓突然死の先制 医療	医歯薬出版	東京	2016	70
大野聖子	心筋症における心臓突然死 を予測する		医学のあゆみ・心 臓突然死の先制 医療	医歯薬出版	東京	2016	
Horie M, S onoda K, O hno S	Genetic basis for Early R epolarization Syndrome	C. Antzelev itch ,G-X Y an	J Wave Syndro mes	Springer, C o.	ドイツ	2016	77-90

黒木健志、 青沼和隆	重症心室不整脈に対するカテテルアブレーション	堀 正二 永井良三、 伊藤 浩	循環器疾患最新の治療216-2017	南江堂	東京	2016	41 - 47
住友直方	カテコラミン誘発多形性心室頻拍	日本小児科学会 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	2016	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、 石川広己、 泉田直己、 堀米仁志、 吉永正夫 他	学校心臓検診のガイドライン	日本循環器学会	循環器病ガイドラインシリーズ2016年度版	日本循環器学会	東京	2016	i-148
堀江 稔	先制医療としての遺伝子診断と循環器病.	未指定	循環器内科	科学評論社	東京	2015	289-293
長谷川奏恵 大野聖子 堀江 稔	循環器疾患の発症とモザイク.	未指定	循環器内科	科学評論社	東京	2015	354-352
伊藤英樹 藤居祐介 堀江 稔	Short-coupled variant of torsade de pointesとはどのような疾患か、また有効な薬剤はあるか. 不整脈治療update	奥村 謙、他	不整脈治療update	医薬ジャーナル社	東京	2015	175-180
堀江 稔	QT短縮症候群	青沼和隆	不整脈を科学する	医学のあゆみ	東京	2015	647-651
堀江 稔	QT延長症候群の定義と病態.	池田 隆徳 高橋 尚彦 清水 渉	不整脈症候群	南江堂	東京	2015	15-18
深田光敬、 青沼 和隆	特発性心室細動の病態と治療	小室一成	Annual Review 循環器	中外医学社	東京	2015	132-141
石川泰輔 蒔田直昌	Brugada症候群の遺伝子診断～有効性と限界～	池田隆徳 清水渉 高橋尚彦	不整脈症候群 - 遺伝子変異から不整脈治療を捉える -	南江堂	東京	2015	82-85
蒔田直昌	早期再分極(J波)症候群の遺伝子解析～危険なJ波は見極められるか?～	池田隆徳 清水渉 高橋尚彦	不整脈症候群 - 遺伝子変異から不整脈治療を捉える -	南江堂	東京	2015	116-120
蒔田直昌	遺伝子解析が有効な不整脈疾患は?	平尾見三 笹野哲郎	不整脈診療クリニック	診断と治療社	東京	2015	162-163

蒔田直昌	Progressive cardiac conduction disturbance (PCCD)とは？	平尾見三 笹野哲郎	不整脈診療クリニック ニカルクエスチ ョン	診断と治療 社	東京	2015	164-165
蒔田直昌	QT短縮症候群とは？	平尾見三 笹野哲郎	不整脈診療クリニック ニカルクエスチ ョン	診断と治療 社	東京	2015	166-167
蒔田直昌	不整脈のゲノムワイド解析はどこまで進んでいる？	平尾見三 笹野哲郎	不整脈診療クリニック ニカルクエスチ ョン	診断と治療 社	東京	2015	167-168
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
林研至今野 哲雄川尻剛 照 藤野陽 山岸正和	WPW症候群における遺伝子異常の関与～遺伝子異常から副伝導路が？	池田隆徳/ 清水 渉/高 橋尚彦	遺伝性不整脈症候群	南江堂	東京	2015	178-181

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, Naka e 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 multivessel percutaneous coronary intervention.	Heart	In press		2018
Inoue Y, Aiba T, <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
Nakagawa Y, <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.	Clin Biochem	52	148-152	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

Komatsu Y, <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
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
Saito A, <u>Ohno S</u> , <u>Nuruki N</u> , <u>Nomura Y</u> , <u>Horie M</u> , <u>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>Yoshinaga M</u> , <u>Horigome H</u> , <u>Sumitomo N</u> et al.	Standard values and characteristics of electrocardiographic findings in children and adolescents	Circ J	82(3)	831-9	2018
<u>Takagi M</u> , <u>Aonuma K</u> et al.	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
<u>Takagi M</u> , <u>Aonuma K</u> et al.	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
<u>Kamakura T</u> , <u>Aiba T</u> , <u>Shimizu W</u> , <u>Kamakura S</u> et al.	Significance of coronary artery spasm diagnosis in patients with early repolarization syndrome.	J Am Heart Assoc.	7(4)		2018
<u>Kuroda Y</u> , <u>Ohno S</u> , <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
<u>Kubo T</u> , <u>Ashihara T</u> , <u>Tsubouchi T</u> , <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
<u>Toyota T</u> , <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
<u>Ishikawa T</u> , <u>Ohno S</u> , <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
<u>Fujii Y</u> , <u>Ohno S</u> , <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> , <u>Ohno S</u> , <u>Horie M</u> , <u>Makita N</u> . et al.	Allele-specific ablation rescues electrophysiological abnormalities in a human iPSC cell model of long-QT Syndrome with a CALM2 Mutation.	Human Molecular Genetics.	26	1670-1677	2017
Ishibashi K, <u>Aiba T</u> , <u>Ohno S</u> , <u>Watanabe H</u> , <u>Shiraiishi I</u> , <u>Kamakura S</u> , <u>Miyamoto Y</u> , <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, <u>Wu Q</u> , <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> , <u>Aiba T</u> , <u>Makita N</u> , <u>Hagiwara N</u> , <u>Makiyama T</u> , <u>Watanabe H</u> , <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, <u>Horie M</u> , <u>Ohno S</u> , <u>Makiyama T</u> et al.	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, <u>Watanabe H</u> , <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, <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) - 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, <u>Makiyama T</u> , <u>Watanabe H</u> , <u>Ohno S</u> , <u>Horie M</u> . et al.	The 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, <u>Ai T</u> , <u>Itoh H</u> , <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
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, <u>Isobe M</u> , 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, <u>Ohno S</u> , <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, <u>Ohno S</u> , <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>Aibama 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 LMNA mutation carriers.	Circulation Cardiovascular Genetics	10		2017
Kojima A, <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
Kojima A, <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
Fujii Y, <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
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
Komatsu Y, <u>Aonuma K.</u> et al.	Fascicular Ventricular Tachycardia Originating From Papillary Muscles: Purkinje Network Involvement in the Reentrant Circuit.	Circ Arrhythm Electrophysiol.	10(3)	e004549	2017
Igarashi M, <u>Aonuma K.</u> et al.	Fragmented QRS Is a Novel Risk Factor for Ventricular Arrhythmic Events After Receiving Cardiac Resynchronization Therapy in Nonischemic Cardiomyopathy.	J Cardiovasc Electrophysiol.	28(3)	327-335	2017

Yamagata K, <u>Makita N</u> et al.	Genotype-phenotype correlation of SCN5A mutation for the clinical and electrocardiographic characteristics of probands with Brugada syndrome: A Japanese multicenter registry.	<i>Circulation</i>	135(23)	2255-2270	2017
Seki A, <u>Makita N</u> et al.	Progressive atrial conduction defects associated with bone malformation caused by a connexin-45 mutation	<i>J Am Coll Cardiol</i>	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	<i>Heart Rhythm.</i>	14(5)	717-724	2017
<u>Sumitomo N, 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)	<i>J Cardiol</i>	70(3)	232-237	2017
Ishikawa T, <u>Ohno S, Aiba T, Sumitomo N, Shimizu W, Horigome H, Horie M, Makita N</u> et al.	Sick Sinus Syndrome with HCN4 Mutations Shows Early Onset and Frequent Association with Atrial Fibrillation and Left Ventricular Non-compaction	<i>Heart Rhythm</i>	14(5)	717-724	2017
<u>Aonuma K, Hagiwara N, Shimizu W, Sumitomo N, 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)	<i>Circ J</i>	81(4)	581-612	2017
Inoue YY, <u>Aiba T, Sumitomo N, Kamakura S, Miyamoto Y, Horigome M, Shimizu W</u> et al.	Different responses to exercise between Andersen-Tawil syndrome and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia	<i>Europace</i>	In press		2017
Seki A et al.	Progressive Atrial Conduction Defects Associated With Bone Malformation Caused by a Connexin-45 Mutation.	<i>American College of Cardiology</i>	70 (3)	358-370	2017
Yamagata K et al.	Genotype-Phenotype Correlation of SCN5A Mutation for the Clinical and Electrocardiographic Characteristics of Probands With Brugada Syndrome: A Japanese Multicenter Registry.	<i>Circulation.</i>	135(23)	2255-2270	2017
Ishizu T, <u>Horigome H, Aonuma K</u> et al.	Global and regional right ventricular function assessed by novel three-dimensional speckle-tracking echocardiography.	<i>J Am Soc Echocardiogr</i>	30(12)	1203-13	2017
Kaneshiro T, <u>Horigome H, Aonuma K</u> et al.	Effects of catheter ablation targeting the trigger beats in inherited catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia	<i>JACC: Clin Electrophysiol</i>	3(9)	1062-3	2017



Lin L, <u>Horigome H</u> et al.	Prenatal diagnosis of atrioventricular block and QT interval prolongation by fetal magnetocardiography in a fetus with trisomy 18 and SCN5A R1193Q variant	Case Rep Pediatrics	2017	6570465 (3 pages)	2017
Kuroda Y, <u>Ohno S</u> , <u>Aiba T</u> , <u>Makita N</u> , <u>Shimizu W</u> , <u>Horigome H</u> , <u>Horie M</u> et al.	Flecainide ameliorates arrhythmogenicity through NCX flux in Andersen-Tawil syndrome-iPS cell-derived cardiomyocytes	Biochem Biophysics Rep	9	245-56	2017
Ishikawa T, <u>Ohno S</u> , <u>Aiba T</u> , <u>Sumitomo N</u> , <u>Shimizu W</u> , <u>Horigome H</u> , <u>Horie M</u> , <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)	717-24	2017
Vink AS, Yoshinaga M et al	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
Hayano M, <u>Makiyama T</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.	Circ J.	81(12)	1783-1791	2017
<u>Aiba T</u> , Takahashi A.	QT interval determinant: Mutations, Rare variants, or Single-nucleotide Polymorphisms?	Circ Cardiovasc Genet.	10(5)		2017.
Nishiuchi S, <u>Makiyama T</u> , <u>Aiba T</u> , <u>Watanabe H</u> , <u>Ohno S</u> , <u>Aonuma K</u> , <u>Makita N</u> , <u>Shimizu W</u> , <u>Horie M</u> et al.	Gene-1 based Risk Stratification for Cardiac Disorders in LMNA Mutation	Circ Cardiovasc Genet.	10(6).		2017.
Miyazaki A, <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
Ishibashi K, <u>Ohno S</u> , <u>Watanabe H</u> , <u>Shiraishi I</u> , <u>Kamakura S</u> , <u>Miyamoto Y</u> , <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 (17)	1374-9	2017
Ichikawa M, <u>Ohno S</u> , <u>Horie M</u> et al.	Multigenerational inheritance of long QT syndrome type 2 in a Japanese family.	Internal Med.	55	259-262.	2016
Chen J, <u>Makiyama T</u> , <u>Ohno S</u> , <u>Horie M</u> et al.	Cardiac sodium channel mutation associated with epinephrine-induced QT prolongation and sinus node dysfunction.	Heart Rhythm.	13	289-298	2016

Ueshima H, <u>Horie M</u> .et al.	Lipoprotein-associated phospholipase A2 related to the risk of subclinical atherosclerosis independent of small low density lipoprotein particles in a general Japanese population.	Atherosclerosis.	246	141-147	2016
Kaitani K, <u>Horie M</u> , <u>Shimizu W</u> , <u>Kamakura S</u> . et al.	Efficacy of Antiarrhythmic drugs Short-Term use after catheter ablation for Atrial Fibrillation (EAST-AF) trial.	European Heart Journal.	37	610-618.	2016
Wada Y, <u>Aiba T</u> , <u>Horie M</u> .et al.	Practical Applicability of Landiolol, an Ultra-short-acting $\beta$ 1-selective Blocker, for Rapid Atrial and Ventricular Tachyarrhythmias with Left Ventricular Dysfunction.	Journal of Arrhythmia.		82-88.	2016
Toyota T, <u>Horie M</u> .et al.	Culprit vessel only versus staged multivessel percutaneous coronary intervention strategies in patients with multivessel coronary artery disease undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction.	Circulation Journal	80	371-378	2016
Baruteau AE, <u>Horie M</u> .et al.	Evaluation and management of bradycardia in neonates and children.	European Journal of Pediatrics.	175	151-161.	2016
Zaid M, <u>Horie M</u> .et al.	Associations of serum LDL particle concentration with carotid intima-media thickness and coronary artery calcification.	Journal of Clinical Lipidology.	10	1195-1202.	2016
Freyermuth F, <u>Horie M</u> .et al.	Splicing misregulation of SCN5A contributes to cardiac-conduction delay and heart arrhythmia in myotonic dystrophy.	Nature Communications.	7	11067.	2016
<u>Hayashi K</u> , <u>Horie M</u> .et al.	Impact of Updated Diagnostic Criteria for Long QT Syndrome on Clinical Detection of Diseased Patients: Results from Study of Patients Carrying Gene Mutations.	JACC Clin Electrophysiol.	2	279-287.	2016
Yamazoe M, <u>Horie M</u> .et al.	Relationship of insulin resistance to prevalence and progression of coronary artery calcification beyond metabolic syndrome components: Shiga Epidemiological Study of Subclinical Atherosclerosis (SESSA).	Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology	36	1703-1708.	2016
Itoh H, <u>Aiba T</u> , <u>Ohno S</u> , <u>Makiyama T</u> , <u>Shimizu W</u> , <u>Horie M</u> .et al.	The Genetics Underlying Acquired Long QT Syndrome. Impact on genetic screening.	European Heart Journal.	37	1456-1464.	2016
Nakatsuma K, <u>Horie M</u> .et al.	Inter-facility Transfer versus Direct Admission in Patients with ST-segment Elevation Acute Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention.	Circulation Journal.	80	477-484.	2016

<u>Kawata H, Ohno S, Sumitomo N, Aiba T, Kamakura S, Horie M, Shimizu W</u> .et al.	Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia (CPVT) associated with Ryanodine Receptor (RyR2) gene mutations: Long term prognosis and utility of an exercise stress test after initiation of medical treatment.	Circulation Journal.	80	1907-1915.	2016
<u>Fukuyama M, Ohno S, Makiyama T, Horie M.</u>	Novel SCN10A Variants Associated with Brugada Syndrome.	Europace.	18	905-911.	2016
<u>Horie M.</u>	Molecular Genetics Have Opened a New Era for Arrhythmia Research, but also Pandora's Box?	Journal of Arrhythmia.	32	313-314.	2016
<u>Juang J-M, Horie M.</u>	Genetics of Brugada syndrome.	Journal of Arrhythmia.	32	418-425.	2016
<u>Ohno S.</u>	The genetic background of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy.	Journal of Arrhythmia.	32	398-403.	2016
<u>Yagihara N, Watanabe H, Ohno S, Aiba T, Miyamoto Y, Kamakura S, Shimizu W, Horie M, Makita N.</u> et al.	Variants in the SCN5A promoter associated with various arrhythmia phenotypes.	JAHA.	5		2016
<u>Ozawa J, Ohno S, Makiyama T, Horie M.</u> et al.	Pediatric cohort with long QT syndrome: KCNH2 mutation carriers have late onset but severe symptoms.	Circulation Journal	80	696-702.	2016
<u>Hisamatsu T, Horie M.</u> et al.	Smoking, Smoking Cessation, and Measures of Subclinical Atherosclerosis in Multiple Vascular Beds in Japanese Men.	JAHA	5		2016
<u>Turker I, Makiyama T, Horie M.</u> et al.	A novel SCN5A variant associate with drug-induced Brugada Syndrome.	Plos ONE.	11	e0161872.	2016
<u>Antzelevitch C, Horie M, Shimizu W.</u> et al.	J-Wave syndromes expert consensus conference report: Emerging concepts and gaps in knowledge.	Heart Rhythm.	13	e295-324.	2016
<u>Watanabe T, Ohno S.</u> et al.	Inherited catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia due to RYR2 mutation.	Pediatr Int.	58	512-515.	2016
<u>Hasegawa K, Watanabe H, Ohno S, Makiyama T, Horie M.</u> et al.	Early repolarization and risk of arrhythmia events in long QT syndrome.	International Journal of Cardiology.	223	540-542.	2016
<u>Ichikawa M, Aiba T, Ohno S, Makiyama T, Shimizu W, Horie M.</u> et al.	Phenotypic variability of ANK2 mutations in patients with inherited primary arrhythmia syndromes.	Circulation Journal.	80	2435- 2442.	2016
<u>Sasaki K, Makiyama T, Ohno S, Sumitomo N, Horie M.</u> et al.	Patient-specific Human Induced Pluripotent Stem Cell Model Assessed with Electrical Pacing Validates S107 as a Potential Therapeutic Agent for Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia.	PlosOne.	11	e0164795.	2016

Itoh H, <u>Makiyama T, Shimizu W, Horie M.</u> et al.	Asymmetry of parental origin in Long QT syndrome. Preferential maternal transmission of KCNQ1 variants linked to channel dysfunction.	European Journal of Human Genetics.	24	1160-1166.	2016
Okata S, <u>Makita N, Aiba T, Shimizu W, Horie M.</u> et al.	Embryonic type Na <sup>+</sup> channel $\beta$ -subunit, SCN3B masks the disease phenotype of Brugada syndrome.	Sci Rep.	6	34198.	2016
Hayashi H, Iwai K, Tobita R, Matsumoto T, <u>Horie M.</u>	The relationship between skeletal muscle and ventilatory response to exercise in myocardial infarction.	IJC Metabolic and Endocrine	12	14-18.	2016
Antzelevitch C, <u>Horie M, Shimizu W.</u> et al.	J-Wave syndromes expert consensus conference report: Emerging concepts and gaps in knowledge.	Europace.	19	665-694.	2016
Antzelevitch C, <u>Horie M, Shimizu W.</u> et al.	J-Wave syndromes expert consensus conference report: Emerging concepts and gaps in knowledge.	J Arrhythm.	32	315-339.	2016
Wu J, Ding W-G, <u>Horie M.</u>	Molecular pathogenesis of long QT syndrome type 1.	Journal of Arrhythmia.	32	381-388.	2016
Okamura T, <u>SESSA Research Group.</u> et al.	Serum level of LOX-1 ligand containing ApoB is associated with increased carotid intima-media thickness in Japanese community-dwelling men, especially those with hypercholesterolemia LOX-1 ligand and IMT in Japanese.	J Clin Lipidol.	10	172-80.	2016
Uehara A, <u>Horie M.</u> et al.	Extensive Ca <sup>2+</sup> leak through K4750Q cardiac ryanodine receptors caused by cytosolic and luminal Ca <sup>2+</sup> hypersensitivity.	Journal of General Physiology	149	199-218.	2016
Hayashi H, Wu Q, <u>Horie M.</u>	Association between progressive intraventricular conduction disturbance and cardiovascular events.	PLOS ONE	12	14-18.	2016
Sonoda K, <u>Watanabe H, Ohno S, Hayashi H, Horie M.</u> et al.	High frequency of early repolarization and Brugada-type electrocardiograms in hypercalcemia.	Ann Noninvasive Electrocardiol.	21	30-40.	2016
Aizawa Y, <u>Kamakura S, Horie M.</u> et al.	Comparison of circadian, weekly, and seasonal variations of electrical storms and single events of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome.	Int J Cardiol Heart Vasc.	11	104-110.	2016
Kato K, <u>Makiyama T, Ohno S, Horie M.</u> et al.	LMNA Cardiomyopathy Detected in Japanese Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy Cohort.	Journal of Cardiology.	68	346-351.	2016
Tsuneoka H, <u>Aonuma K.</u> et al.	Long-Term Prognosis of Brugada-Type ECG and ECG with Atypical ST-Segment Elevation in the Right Preordial Leads Over 20 Years: Results from the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS).	J Am Heart Assoc.	5(8)	E00289	2016
Murakoshi N, <u>Aonuma K.</u>	Catheter ablation for ventricular tachyarrhythmia in patients with channelopathies.	J Arrhythm.	32(5)	404-410	2016

Talib AK, <u>Aonuma K.</u> et al.	Clinical and Electrophysiological Characteristics of a Distinct Type of Idiopathic Ventricular Tachycardia.	Circ Arrhythm Electrophysiol.	9(10)	E004177	2016
Talib AK, <u>Aonuma K.</u> et al.	Alternative approach for management of an electrical storm in Brugada syndrome: Importance of primary ablation within a narrow time window.	J Arrhythm.	32(3)	220-222	2016
Naruse Y, <u>Aonuma K.</u> et al.	J Waves Are Associated with the Increased Occurrence of Life-Threatening Ventricular Tachyarrhythmia in Patients with Nonischemic Cardiomyopathy.	J Cardiovasc Electrophysiol.	27(12)	1448-1453	2016
Yagihara N, <u>Makita N.</u> et al.	Variants in the <i>SCN5A</i> promoter associated with various arrhythmia phenotypes	<i>J Am Heart Assoc</i>	5(9)	e003644	2016
Okata S, <u>Makita N.</u> et al.	Embryonic type Na <sup>+</sup> channel beta-subunit, <i>SCN3B</i> masks the disease phenotype of Brugada syndrome	Sci Rep	6	34198	2016
Ishikawa T, <u>Makita N.</u> et al.	Inherited bradyarrhythmia: A diverse genetic background.	<i>J Arrhythmia</i>	32(5)	352-358	2016
Daumy X, <u>Makita N.</u> et al.	Targeted resequencing identifies <i>TRPM4</i> as a major gene predisposing to progressive familial heart block type I	Int J Cardiol	207	349-358	2016
Sumitomo N	Current topics in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia	J Arrhythm	32(5)	344-351	2016
Sumitomo N	Clinical features of long QT syndrome in Children	Circ J	80(3)	598 - 600	2016
Kawata H, <u>Ohno S, Aiba T, Sumitomo N, Kamakura S, Miyamoto Y, Shiraihi I, Horie M, Shimizu W.</u> et al.	Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia (CPVT) Associated With Ryanodine Receptor (RyR2) Gene Mutations - Long-Term Prognosis After Initiation of Medical Treatment	Circ J	80(9)	1907-15	2016
Sasaki K, <u>Makiyama T, Ohno S, Sumitomo N, Horie M.</u> et al.	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	11(10)	e0164795	2016
Hirabayashi M, Yoshinaga M, <u>Horigome H, Tsumitomo N, Shiraishi H.</u> et al.	Environmental risk factors for sudden infant death syndrome in Japan	Eur J Pediatr	175(12)	1921–1926	2016
Kataoka S et al.	An overlap of Brugada syndrome and arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia.	J Arrhythm	32(1)	70-3	2016
Seki A et al.	Connexin45 contributes to global cardiovascular development by establishing myocardial impulse propagation.	Mech Dev.	140	41-52	2016

<u>Horigome H.</u>	Dilated cardiomyopathy in children with isolated congenital complete atrioventricular block	Circ J	80(5)	1110-2	2016
<u>Yoshinaga M, Kucho Y, Nishibatake M, Ogata H, Nomura Y.</u>	Probability of diagnosing long QT syndrome in children and adolescents according to the criteria of the HRS/EHRA/APHS expert consensus statement.	Eur Heart J.	37(31)	2490-2497	2016
<u>Hisamatsu T, Horie M.et al.</u>	Long-term outcomes associated with prolonged PR interval in the general Japanese population.	International Journal of Cardiology.	184	291-293.	2015
<u>Miyamoto K, Aiba T, Ohno S, Miyamoto Y, Kamakura S, Horie M, Shimizu W. et al.</u>	Efficacy and safety of flecainide for ventricular arrhythmias in patients with Andersen-Tawil syndrome with KCNJ2 mutation.	Heart Rhythm	12	596-603.	2015
<u>Hasegawa K, Ohno S, Makiyama T, Horie M.et al.</u>	Mosaic KCNJ2 Mutation in Andersen-Tawil syndrome: Targeted Deep Sequencing is Useful for the Detection of Mosaicism.	Clinical Genetics	87	279-283.	2015
<u>Wada Y, Aiba T, Kamakura S, Shimizu W, Horie M.et al.</u>	Clinical and Pathological Impact of Tissue Fibrosis on Lethal Arrhythmic Events in Hypertrophic Cardiomyopathy Patients With Impaired Systolic Function.	Circulation Journal	79	1733-1741.	2015
<u>Itoh H, Shimizu W, Ohno S, Aiba T, Horie M.et al.</u>	A common mutation of long QT Syndrome type 1 in Japan.	Circulation Journal.	79	2026-2030.	2015
<u>Ohno S, Hasegawa K, Horie M.</u>	Gender differences in the inheritance mode of RYR2 mutations in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia patients.	PLOS One.	10	e0131517.	2015
<u>Sawayama Y, Itoh H, Sakai H, Horie M.</u>	Löffler endocarditis and lacking heart.	Intern Med.	54	3093.	2015
<u>Torii S, Horie M.et al.</u>	Association between Pulse Wave Velocity and Coronary Artery Calcification in Japanese men: the Shiga Epidemiological Study of Subclinical Atherosclerosis	Journal of Atherosclerosis and Thrombosis	22	1266-1277.	2015
<u>Watanabe H, Horie M.et al.</u>	Clinical Efficacy of Thrombus Aspiration on 5-Year Clinical Outcomes in Patients With ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction Undergoing Percutaneous Coronary Intervention.	J Am Heart Assoc.	4	e001962.	2015
<u>Watanabe H, Horie M.et al.</u>	Antiplatelet therapy discontinuation and the risk of serious cardiovascular events after coronary stenting: observations from the CREDO-Kyoto Registry Cohort-2.	PLoS One.	10	e0124314	2015
<u>Hayashi H, Horie M.</u>	The association of J wave and ventricular tachycardia before device implantation with device interventions for ventricular tachyarrhythmia.	J Electrocardiol.	48	721-728.	2015

Kobori A, <u>Horie M</u> , <u>Shimizu W</u> , <u>Kamakura S</u> .et al.	Adenosine triphosphate-guided pulmonary vein isolation for atrial fibrillation: the UNmasking Dormant Electrical Conduction by Adenosine TriPhosphate (UNDER-ATP) trial.	European Heart Journal.	36	3276-3287.	2015
Zaid M, <u>Horie M</u> .et al.	Associations of serum LDL particle concentration with carotid intima-media thickness and coronary artery calcification.	Journal of Clinical Lipidology	10	1195-1202.	2015
Hayashi H, <u>Horie M</u> .	Biphasic P wave in inferior leads and the development of atrial fibrillation.	J Arrhythm.	31	376-378.	2015
Kaitani K, <u>Horie M</u> , <u>Shimizu W</u> , <u>Kamakura S</u> , <u>Morimoto T</u> .et al.	Efficacy of Antiarrhythmic drugs Short-Term use after catheter ablation for Atrial Fibrillation (EAST-AF) trial.	European Heart Journal	37	610-618.	2015
Baruteau AE, <u>Horie M</u> .et al.	Evaluation and Management of Bradycardia in Neonates and Children.	European Journal of Pediatrics	175	151-161.	2015
Fukuyama M, <u>Ohno S</u> , <u>Makiyama T</u> , <u>Horie M</u> .	Novel SCN10A variants associated with Brugada syndrome .	Europace	18	905-911.	2015
Nakatsuma K, <u>Horie M</u> .et al.	Intravascular Ultrasound Guidance vs. Angiographic Guidance in Primary Percutaneous Coronary Intervention for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction - Long-Term Clinical Outcomes From the CREDO-Kyoto AMI Registry.	Circ J.	80	477-484.	2015
Miyamoto K, <u>Aiba T</u> , <u>Ohno S</u> , <u>Miyamoto Y</u> , <u>Kamakura S</u> , <u>Horie M</u> , <u>Shimizu W</u> .et al.	Efficacy and safety of flecainide for ventricular arrhythmias in patients with Andersen-Tawil syndrome with KCNJ2 mutations.	Heart Rhythm.	12	596-603.	2015
Harrell DT, <u>Sumitomo N</u> , <u>Makita N</u> .et al.	Genotype-dependent differences in age of manifestation and arrhythmia complications in short QT syndrome.	Int J Cardiol	190	393-402.	2015
Zaid M, SESSA Research group.et al	High-density lipoprotein particle concentration and subclinical atherosclerosis of the carotid arteries in Japanese men.	Atherosclerosis.	239	444-50.	2015
Naruse Y, <u>Aonuma K</u> . et al.	Difference in the Clinical Characteristics of Ventricular Fibrillation Occurrence in the Early Phase of an Acute Myocardial Infarction Between Patients With and Without J Waves.	J Cardiovasc Electrophysiol.	26(8)	872-878	2015
Soejima K, , <u>Aonuma K</u> . et al.	Epicardial catheter ablation of ventricular tachycardia in no entry left ventricle: mechanical aortic and mitral valves.	Circ Arrhythm Electrophysiol.	8(2)	381-9	2015
Igarashi M, <u>Aonuma K</u> . et al.	The QRS morphology pattern in V5R is a novel and simple parameter for differentiating the origin of idiopathic outflow tract ventricular arrhythmias.	Europace.	17(7)	1107-16	2015
Harrell DT, <u>Makita N</u> et al	Genotype-dependent differences in age of manifestation and arrhythmia complications in short QT syndrome.	Int J Cardiol	190	393-402	2015

Hayashi K, Makita N et al	Functional Characterization of Rare Variants Implicated in Susceptibility to Lone Atrial Fibrillation	Circ Arrhythm Electrophysiol	8(5)	1095-1104	2015
Ishikawa T, Makita N et al	Novel mutation in the alpha-myosin heavy chain gene is associated with sick sinus syndrome.	Circ Arrhythm Electrophysiol	8(2)	400-408	2015
Maharani N, Makita N et al	Molecular Mechanisms Underlying Urate-Induced Enhancement of Kv1.5 Channel Expression in HL-1 Atrial Myocytes.	Circ J	79(12)	2659-2668	2015
Nademanee K, Makita N et al	Fibrosis, connexin-43, and conduction abnormalities in the Brugada syndrome.	J Am Coll Cardiol	66(18)	1976-1986	2015.
Shimizu A, Sumitomo N et al	Committee for Implantable Devices Enrollment and Assessment in the Japanese Heart Rhythm Society: Japan Implantable Devices in Coronary Artery Disease (JID-CAD) study design	J Arrhythm	31(2)	83-7	2015
Harrell DT, Sumitomo N, Makita N et al.	Genotype-dependent differences in age of manifestation and arrhythmia complications in short QT syndrome	Int J Cardiol	190	393-402	2015
Seki A et al.	Gap junctional regulation of pressure, fluid force, and electrical fields in the epigenetics of cardiac morphogenesis and remodeling.	Life Sciences	15(129)	27-34	2015
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
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
林研至 / 山岸正和	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
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)	332-4	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
住友直方	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
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
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
住友直方	カテコラミン誘発多形性心室頻拍(CPV T)	医学のあゆみ	256(6)	653-659	2016
住友直方	不整脈、特集小児慢性疾患の成人期移行の現状と問題点	小児科臨床	69(4)	611-616	2016



住友直方、石川広己、泉田直己、堀米仁志、吉永正夫 et al.	2016年版『学校心臓検診のガイドライン』Guidelines for Heart Disease Screening in Schools (JCS 2016/JSPCCS 2016)	循環器病ガイドラインシリーズ2016年度版		1-80	2016
加藤愛章、堀米仁志	これだけは知っておきたい！ 胎児心磁図	心電図	36(3)	212-5	2016
堀米仁志	【小児循環器治療の最前線-クスリとデバイス】薬剤の使いかたを知る β遮断薬の使いかた	小児科診療	79(7)	905-13	2016
高橋実穂、堀米仁志	【一歩進んだ胎児超音波検査-具体的な描出法/測定方法を教えます-】超音波ドプラ法 高心拍出性心不全をきたす胎児疾患の超音波による動静脈血流の評価	周産期医学	46(5)	637-45	2016
堀米仁志	【不整脈を科学する】突然死を識る・治す イオンチャネル病における突然死 先天性QT延長症候群 年齢層別にみた臨床像の特徴 リスク因子と突然死の予防	医学のあゆみ	256(6)	639-46	2016
相澤義泰、福田恵一	ブルガダ症候群と突然死の関係は?(Q&A)	日本医事新報	4826号	57-58	2016
湯浅慎介、福田恵一	iPS細胞を用いた遺伝性心筋疾患の診療法の開発	Heart View	20巻2号	165-169	2016
福田恵一 et al.	iPS細胞を用いた循環器領域の再生医療.	日本内科学会雑誌.	105	1287-1295	2016
住友直方、池田智明、前野泰樹、堀米仁志	胎児・新生児・乳児の不整脈管理	Fetal & Neonatal Medicine	7(3)	100-8	2015
林研至 多田隼人 山岸正和	心房細動の遺伝子診断	循環器内科	78	60-67	2015
林研至 山岸正和	T波(含U波)を読む	Heart View	19	95-103	2015
住友直方	小児科領域の遺伝性不整脈	心電図	35(2)	77-85	2015