

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)

小児期遺伝性不整脈疾患の睡眠中突然死予防 に関する研究

令和元年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 吉永 正夫

(国立病院機構鹿児島医療センター小児科)

令和 2(2020)年 5 月

目 次

I. 総括研究報告

小児期遺伝性不整脈疾患の睡眠中突然死予防に関する研究

吉永正夫 ----- 1

II. 分担研究報告

1. 小児期遺伝性不整脈疾患の睡眠中突然死予防に関する研究

吉永正夫、堀米仁志、大野聖子、住友直方、岩本眞理、野村裕一、
高橋秀人、緒方裕光、清水 渉、堀江 稔、野上昭彦、蒔田直昌、
相庭武司、宮本恵宏、牧山 武、森田 宏、中野由紀子、林 研至、
岩崎雄樹、村田広茂、末永和榮、青木寿明 ----- 26

2. 睡眠時に発作を起こしやすい QT 延長症候群 type 3 の T 波形態に関する研究

堀米仁志、石川康宏 ----- 40

3. カテコラミン誘発性多形性心室頻拍における植込み型除細動器植込みの実態調査

大野聖子、堀江 稔 ----- 48

4. QT 延長症候群の就寝、起床前後の QT 時間の変動に関する研究

住友直方 ----- 53

5. 小児期遺伝性不整脈疾患の睡眠中突然死予防に関する研究

岩本眞理 ----- 61

6. 鹿児島市学校心臓検診スクリーニングシステムの精度に関する研究

野村裕一 ----- 63

7. 「カテコラミン誘発多形性心室頻拍(Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia, CPVT)に関する質問紙調査」

清水 渉、岩崎雄樹、村田広茂 ----- 67

8. QT 延長症候群 8 型における T 波形状と臨床像に関する研究

堀江 稔、福山 恵、大野聖子、小澤淳一、加藤浩一、牧山 武 ----- 73

9. 小児期遺伝性不整脈疾患の睡眠中突然死予防に関する研究

野上昭彦 ----- 78

10. 筋ジストロフィーの原因遺伝子デスミンに変異を有する 進行性心臓伝導障害に関する研究	蒔田直昌、石川泰輔 ----- 80
11. ACMG/AMP 分類を用いた先天性 QT 延長症候群 1 型のリスク評価に関する研究	相庭武司、柏 麻美 ----- 83
12. 成人遺伝性不整脈のクリニカルシーケンスに関する研究	宮本恵宏 ----- 87
13. カテコラミン誘発性多形性心室頻拍関連心臓リアノジン受容体遺伝子変異に 関する 3D in silico モデルを用いた変異部位の解析	牧山 武 ----- 89
14. 遺伝性不整脈突然死リスク因子に関する研究	森田 宏 ----- 94
15. マイクロ RNA を用いたブルガダ症候群予測マーカーの検討	中野由紀子 ----- 97
16. 遺伝性不整脈の網羅的遺伝子解析およびゼブラフィッシュを用いた 不整脈重症度評価に関する研究	林 研至 ----- 99
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 101

小児期遺伝性不整脈疾患の睡眠中突然死予防に関する研究

研究代表者 吉永正夫 国立病院機構鹿児島医療センター小児科

研究の概要

健常小児と遺伝性不整脈患児のホルタ型心電図、終夜睡眠中脳波検査を行い、心電図指標（QT 時間）と自律神経機能、睡眠深度の解析から、遺伝性不整脈疾患の睡眠中症状出現予測因子を決定する。遺伝学的検査を含めた患児情報から睡眠中突然死予防のための治療的介入指針を作成する。思春期・成人期の QT 延長症候群（LQTS）、ブルガダ症候群、QT 短縮症候群（SQTS）、カテコラミン誘発多形性心室頻拍（CPVT）のデータ収集、レジストリ作成を行い、各疾患における心イベント発生予防の指針を作成する。

研究要旨

1. 小児期遺伝性不整脈疾患の睡眠中突然死予防に関する研究

睡眠中の QTc 値高値の出現は、特定の睡眠深度との関係はなく、高心拍数の出現と関係しており、LQTS のタイプにより自律神経の関与は異なっていた。

2. 睡眠時に発作を起こしやすい QT 延長症候群 type 3 の T 波形態に関する研究

幾何学的形態測定学を用いて、心電図 V5 誘導の 2 階微分までの波形で、9 つの標識点を選択して検討した結果、LQT3 の T 波と正常な T 波の形状を鑑別できることが示唆された。

3. カテコラミン誘発性多形性心室頻拍における植込み型除細動器植込みの実態調査

CPVT は致死性の疾患であるが、ICD の誤作動が誘引となり、致死的不整脈を来すことがある。今回の患者群では、心肺蘇生後の患者でも ICD 植込みは 32%にとどまっている。ただ無投薬の CPVT 患者への ICD 植込みもあり、CPVT 患者に対する内服治療および ICD 植込みは慎重に行う必要がある。

4. QT 延長症候群の就寝、起床前後の QT 時間の変動に関する研究

就寝前後、起床前後 1 時間の QT 時間の変異を検討した結果では、QT 時間の延長は認めるものの、QTc には有意差がなく、これは心拍数に依存した QT 時間の延長と考えられた。

5. 鹿児島市学校心臓検診スクリーニングシステムの精度に関する研究

鹿児島市の心検における 1 次検診抽出率は全国平均（2013 年度 3.0%）より低かったが、総要管理者は全国平均（2013 年度 0.9%）とほぼ同等であり感度の低下はなく行われていた。当市中心検の集団判読システムは、心検の高い精度に寄与し、若手医師への教育効果からその精度の維持にも寄与している。

6. 「カテコラミン誘発多形性心室頻拍(Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia, CPVT)に関する質問紙調査」

CPVT の遺伝学的検査に対する成人循環器科医の認知度の低さが明らかになった。今後、2 次調査により全国の CPVT 患者の詳細な背景と CPVT を治療する可能性のある専門医師の分布を把握するとともに、遺伝学的検査までの枠組みを整備し、適切な検査と治療方法を啓蒙することの必要性が

示唆された。

7. QT 延長症候群 8 型における T 波形状と臨床像に関する研究

LQT8 の T 波形状において、late appearance T wave は致死的不整脈の予後予測因子として有用である可能性が示唆される。

8. 小児期遺伝性不整脈疾患の睡眠中突然死予防に関する研究

CPVT 患者状況および遺伝学的検査の認知度に関するアンケートは、限界があるものの、我が国における初めての実態調査でありその実施に関しては意義が高い

9. 筋ジストロフィーの原因遺伝子デスミンに変異を有する進行性心臓伝導障害に関する研究

進行性心臓伝導障害の原因は様々で、原因探索のために網羅的遺伝子探索が有用なことがある。デスミンは筋ジストロフィーと心臓伝導障害の原因遺伝子だが、変異キャリアの臨床像は極めて多彩である。

10. ACMG/AMP 分類を用いた先天性 QT 延長症候群 1 型のリスク評価に関する研究

従来からの臨床的リスク評価に各バリエーションの ACMG-AMP 分類評価を加えることで、LQT1 患者のリスクをより詳細に判断できることが可能となった。

11. 成人遺伝性不整脈のクリニカルシーケンスに関する研究

131 家系の遺伝性不整脈患者のクリニカルシーケンスで約 37% の症例に Variant (病的、VUS 含む) を認めた。症例の蓄積によりこれらの病的意義の判定精度が向上すると思われる。

12. カテコラミン誘発性多形性心室頻拍関連心臓リアノジン受容体遺伝子変異に関する 3D in silico モデルを用いた変異部位の解析

本研究より、RyR2-3D in silico モデルは、CPVT 関連 RYR2 変異の機能異常を予測するのに有用である可能性が示唆された。今後、変異部位と臨床症状のさらなる検討が必要である。

13. 遺伝性不整脈突然死リスク因子に関する研究

QRS 棘波、Tpe 間隔延長のいずれも示すものは将来的に心室細動発症リスクが高く、電気生理検査を組み合わせることで無症候例において、高リスク患者の同定が可能であった。

14. マイクロ RNA を用いたブルガダ症候群予測マーカーの検討

miRNA は Brugada 症候群の予測マーカーとして有用である。

15. 遺伝性不整脈の網羅的遺伝子解析およびゼブラフィッシュを用いた不整脈重症度評価に関する研究

早期発症心臓刺激伝導障害症例の 48% に病的遺伝子変異を見出した。機能解析は重要性不明に分類されたバリエーションの病的意義を明らかにするため有用と考えられた。

【研究分担者氏名】

吉永 正夫 国立病院機構鹿児島医療センター
小児科医師
堀米 仁志 筑波大学 教授
大野 聖子 国立循環器病研究センター 部長
住友 直方 埼玉医科大学 教授
岩本 眞理 済生会横浜市東部病院
こどもセンター長
野村 裕一 鹿児島市立病院 部長待遇

高橋 秀人 国立保健医療科学院 統括研究官
緒方 裕光 女子栄養大学 教授
清水 渉 日本医科大学 教授
堀江 稔 滋賀医科大学 特任教授
野上 昭彦 筑波大学 教授
蒔田 直昌 国立循環器病研究センター 副所長
相庭 武司 国立循環器病研究センター 部長
宮本 恵宏 国立循環器病研究センター 部長
牧山 武 京都大学 助教

森田 宏 岡山大学 教授
中野由紀子 広島大学 准教授
林 研至 金沢大学 助教
岩崎 雄樹 日本医科大学 講師
村田 広茂 日本医科大学 助教

A. 研究目的

健常小児と遺伝性不整脈患児のホルタ型心電図、終夜睡眠中脳波検査を行い、心電図指標 (QT 時間) と自律神経機能、睡眠深度との関係解析から、遺伝性不整脈疾患の睡眠中症状出現予測を行う。遺伝学的検査を含めた患児情報から睡眠中突然死予防のための治療的介入指針を作成する。

思春期・成人期の QT 延長症候群 (LQTS)、ブルガダ症候群、QT 短縮症候群 (SQTS)、カテコラミン誘発多形性心室頻拍 (CPVT) のデータ収集、レジストリ作成を行い、各疾患における心イベント発生予防の指針を作成する。

B. 研究方法

1. 小児期遺伝性不整脈疾患の睡眠中突然死予防に関する研究

睡眠中の QT/RR 間隔の自動解析、自律神経機能 (心拍変動, HRV) 解析、睡眠深度の解析を行った。対象は QT 延長症候群 (LQTS) 患児 20 名、健常児 51 名。本研究では、このうち心電図・脳波とも解析可能であった 6 歳以上の LQTS 患児 11 名 (QT 延長症候群 2 型 (LQT2) 患児 8 名、LQT3 患児 3 名)、健常児 27 名を用いた。HRV 解析はホルタ心電図解析装置から得られた周波数領域解析を 2 分毎に行い、low frequency (LF), high frequency (HF) データを得た。Log (HF) 値を副交感神経指標、Log(LF) / Log (HF) 比を交感/副交感神経バランス指標とした。ポータブル型簡易脳波計を用い、睡眠深度の判定は American Academy of Sleep Medicine に準拠した。解析は心拍数帯毎 (低心拍数帯; 2.5th パーセンタイル値未満、中心拍数帯; 2.5th 以上、97.5th パーセンタイル値未満、高心拍数帯; 97.5th パーセンタイル値以上の心拍数帯)、睡眠深度毎 {N3 期,

N2 期, N1 期, rapid eye movement (REM) 期} 毎に行った。

2. 睡眠時に発作を起こしやすい QT 延長症候群 type 3 の T 波形態に関する研究

遺伝子検査で LQT3 が確定した患者 12 例 (年齢 17.2±13.3 歳、男女比 7:5、遺伝子型はいずれも SCN5A-E1784K) を対象とした。年齢をマッチさせた健常者 12 例を正常対照群とした。心電図記録は生体アンプ (TEAC 社製、MA1000) を用いて従来報告してきた方法で行った。体表面電極には 20 個のアクティブ電極 (TEAC 社製 Au1) を使用し、時定数 3.0 秒、1,024Hz で 10 チャネルの時系列データとして収集した。2 次元空間曲線は、各症例の V5 誘導波形を対象として、2 階微分までの情報で平面曲線を記述し、9 点 (本文参照) の標識点を選択した。解析は R 言語 shapes パッケージにあるプロクラテス分析を用いて行った。集団間の差異の有意性について、標識点座標に関する多変量分散分析 (MANOVA) を用いた平均形状の有意差検定を行った。

3. カテコラミン誘発性多形性心室頻拍における植込み型除細動器植込みの実態調査

2013 年 8 月から 2019 年 1 月までに CPVT の遺伝子解析が依頼され、原因遺伝子変異が同定された CPVT 患者 37 人 (男性 18 人) を対象に登録時までの症状、内服薬の有無、遺伝子変異について調査を行った。

4. QT 延長症候群の就寝、起床前後の QT 時間の変動に関する研究

遺伝子診断で LQTS の確定診断のついた 28 例 (LQT1 : 19 例、LQT2 : 5 例、LQT3 : 2 例、LQT7, LQT1+2 : 各 1 例) に、Holter 心電図を用いて CM5 もしくは CRC5 誘導の RR 間隔、Q 波開始から T 波終末までの時間 (QTe)、Bazett で補正した QTec を自動解析し、就寝前 1 時間、就寝後 1 時間、起床前 1 時間、起床後 1 時間の平均 QTe、QTec を比較検討した。

5. 鹿児島市学校心臓検診スクリーニングシステムの精度に関する研究

平成 1 年から平成 30 年までの鹿児島市の学校

心臓検診（心検）受診者を対象とし、各年度の1次検診抽出率、受診者総数に対する有病率を算出し、心検の精度を検討した。

6. 「カテコラミン誘発多形性心室頻拍

（Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia, CPVT）に関する質問紙調査」

全国の成人および小児循環器専門施設 1194 施設対象にアンケートを配布し、CPVT 患者数、診察医数、遺伝学的検査の実施状況について調査を行った。

7. QT 延長症候群 8 型における T 波形状と臨床像に関する研究

LQT8 と診断された 17 家系 25 症例について、心電図の T 波形状の特徴並びに臨床像との関連を後ろ向きに検討した。T 波形状に基づいて患者群を 1) Early onset、2) Late appearance、3) Bifid の 3 群に分け、出現頻度や臨床的予後、遺伝学的特徴について、LQT3 の 20 家系 25 名との比較も含めて調査を行った。

8. 小児期遺伝性不整脈疾患の睡眠中突然死予防に関する研究

カテコラミン誘発性多形性心室頻拍のアンケート調査実施妥当性について検討した。

9. 筋ジストロフィーの原因遺伝子デスミンに変異を有する進行性心臓伝導障害に関する研究

心臓 Na チャネルとラミンは進行性心臓伝導障害の主たる原因遺伝子である。これらの遺伝子の変異が同定されない進行性心臓伝導障害 53 人を対象に網羅的な遺伝子解析を行った。発端者からゲノム DNA を抽出し、心疾患関連遺伝子 215 個の全エクソンをターゲットして作成した遺伝子パネルを用い、次世代シーケンサーによって網羅的シーケンスを行った。

10. ACMG/AMP 分類を用いた先天性 QT 延長症候群 1 型のリスク評価に関する研究

927 人の LQT1 患者（536 家系、142 種類の KCNQ1 バリエント）について、臨床的特徴（QT 時間、発作の既往）と ACMG-AMP 分類に基づいた遺伝子の病的分類を比較検討した。

11. 成人遺伝性不整脈のクリニカルシーケンスに関する研究

国立循環器病研究センター遺伝子検査室に検査依頼のあった遺伝性不整脈患者 131 家系の検体についてサンガー法にてクリニカルシーケンスを行い、結果を集計した。

12. カテコラミン誘発性多形性心室頻拍関連心臓リアノジン受容体遺伝子変異に関する 3D in silico モデルを用いた変異部位の解析

112 症例の遺伝子検査にて検出された RYR2 93 変異において、RyR2 の低温電子顕微鏡法（Cryo-EM）を用いた 3D 構造モデル（Peng et al. Science 2016）を用いた検討を行った。3D 構造の可視化に関しては、PyMOL（Version 2.1, Schrodinger, LLC）を用いた。

13. 遺伝性不整脈突然死リスク因子に関する研究

当院の Brugada 症候群データベース(583 名)を用い、無症候例(125 名)の発症予測因子を検討した。検討因子としては心電図指標、電気生理学検査の結果であり、各指標と予後の関連について検討した。心電図指標は type 1 心電図、T 波頂点-終末部間隔（Tpe）、下側壁誘導早期再分極（J 波）、QRS 棘波を計測し、電気生理検査では心室細動誘発及びその誘発部位・モードなどを検討した。

14. マイクロ RNA を用いたブルガダ症候群予測マーカーの検討

BrS 64 例（心室細動既往あり 20 例、既往なし 44 例）と年齢・性別をマッチしたコントロールにおいて miRNA アレイで 2,555 個の血漿 miRNA を検討し、両者の比較を行い有意差のある miRNA を検出した。アレイで有意差のあった miRNA について RT-PCR で再検査を行った。

15. 遺伝性不整脈の網羅的遺伝子解析およびゼブラフィッシュを用いた不整脈重症度評価に関する研究

早期発症心臓刺激伝導障害（CCSD）23 症例に対し網羅的遺伝子解析を行い、ACMG ガイドラインに基づいて見いだされた稀なバリエント

の病原性を評価した。イオンチャネル遺伝子バリエーションについてはパッチクランプ法を、非イオンチャネル遺伝子バリエーションについてはゼブラフィッシュを用いた機能解析を行った。

(倫理面への配慮)

本研究で行われる研究は、全て書面をもって説明を行い、同意を得た場合のみ行う。また、各研究施設の倫理委員会が許可を得た場合のみ行う。本研究は「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守して行う。

C. 研究成果

1. 小児期遺伝性不整脈疾患の睡眠中突然死予防に関する研究

健常児では高心拍数帯が低、中心拍数帯より QTc 値、交感/副交感神経バランス指標 {Log(LF)/Log(HF) 比} は有意に高かった。同様に、LQT2 患児でも高心拍数帯では QTc 値、Log(LF)/Log(HF) 比は有意に高かった。LQT3 患児も同様の傾向を示したが、例数が少なく有意差は認めなかった。LQT2 患児においては QTc 値 ≥ 500 ms の出現頻度は、高心拍数帯が低および中心拍数帯より有意に高く、LQT2 患児では交感/副交感神経バランス指標が高くなるほど、LQT3 患児では副交感神経機能が低下するほど、QTc 値 ≥ 500 ms の頻度は高くなっていた。LQTS 患児においては睡眠深度間で QTc 値、HRV 値に有意差を認めなかった。

2. 睡眠時に発作を起こしやすい QT 延長症候群 type 3 の T 波形態に関する研究

2 階微分の最初の極大値で、曲率が最大となる SdFmax は、プロクラステス変換では正常コントロール群と比較して LQT3 群では右斜め下方へ変位しており、これにはほぼ平行に FdFmax, Tp, FdFmin (略号は本文参照) の x 座標も等しく変位していた。SdFmax の値は 2 群間で重なり合いがなく、SdFmax により LQT3 の T 波と正常 T 波は鑑別可能であると考えられた。また、プロクラステス変換後では、2 階微分が最初の

極大値をとり T 波の立ち上がりを意味する SdFmax は、正常群に比べて LQT3 群で J 点との間隔が拡大し、SdFmax 点は右斜め下に変位していた。これらが LQT3 に見られる late-appearing T 形態の形成に関与していると考えられた。集団間の差異について、標識点座標に関する MANOVA を用いた平均形状の有意差検定を行った結果では、2 群間に有意差が見られた。

3. カテコラミン誘発性多形性心室頻拍における植込み型除細動器植込みの実態調査

対象患者の遺伝子解析時年齢は 13.5 ± 8.6 歳。遺伝子解析依頼時までに症状を呈していた患者は 34 人で、そのうち心室細動 (心停止) を来していた患者は 16 人だった。このうち ICD を植込まれた患者は 6 人で心肺蘇生後の患者が 5 人であり、もう 1 人は失神のみであった。ICD 植込み時の内服薬は β ブロッカーとフレカイニドの併用が 2 人、 β ブロッカーのみが 3 人であり、1 人は無投薬の状態での ICD が植込まれていた。

4. QT 延長症候群の就寝、起床前後の QT 時間の変動に関する研究

就寝前 1 時間の QTc は平均 416.9msec、就寝後 1 時間の QTc は平均 450.7msec で 33.8 ± 4.0 msec 就寝後に延長していた ($p < 0.001$)。起床前 1 時間の QTc は平均 445.5msec、起床後 1 時間の QTc は平均 411msec で 34.5 ± 5.6 msec 起床前が延長していた ($p < 0.001$)。就寝前 1 時間の QTec は平均 472.8msec、就寝後 1 時間の QTec は平均 477.1msec で 4.3 ± 2.8 msec 就寝後に延長していたが有意差は認めなかった ($p = 0.14$)。起床前 1 時間の QTec は平均 467.0msec、起床後 1 時間の QTec は平均 467.0msec で、その差は 0.1 ± 2.7 msec であり、有意差は認めなかった ($p = 0.13$)。

5. 鹿児島市学校心臓検診スクリーニングシステムの精度に関する研究

1 次検診受診者は平均 17,960 人 (15,232 - 23,414 人) で受診率は 99.2-99.5% だった。1 次検診抽出率は平均 2.1% (1.5-3.1%) であり、H21 年以降の 10 年間では 1.8-2.2% と特に安定していた。2 次検診受診者数はダブルチェック導入後

の抽出率低下に伴い低下し、ダブルチェック導入前は平均 503 人 (432-573 人) で、導入後は平均 312 人 (246-369 人) だった。一方、12 誘導心電図導入直後の抽出者に対する 2 次検診で診断される有病率は平均 22.0% (16.7-24.3 %) と低かったが、ダブルチェック導入後に平均 27.8% (24.7-35.9 %) と増加し、その後の年度毎の変動は見られなかった。総有所見者率は平均 2.1% (1.5~3.1%) であり、年度毎の大きな変動はなかった。

6. 「カテコラミン誘発多形性心室頻拍

(Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia, CPVT)に関する質問紙調査」

全国の循環器施設の約 5 割の施設から回答を得た。各施設において、CPVT を担当すると思われる医師のうち、CPVT の遺伝学的検査が可能であることを知っている医師の割合は、成人循環器施設で 68.7%と小児循環器施設の 98.6% に比較して低い結果であった。さらに、臨床診断された CPVT 患者のうち、遺伝学的検査に至ったのは 71.2%であり、小児循環器施設で 89.7%と高く、成人循環器施設では 60.1%であった。

7. QT 延長症候群 8 型における T 波形状と臨床像に関する研究

LQT8 群では late appearance T wave の割合が多く、68%を占めていた (LQT3 は 52%であった)。QTc 時間などのパラメータは T 波形状ごとで有意差はなく、LQT3 との有意差も認めなかった。しかし、致死的不整脈発作を生じた症例は LQT8 群・LQT3 群ともに全例 late appearance T wave を呈していた。分子生物学的な解析では、LQT8 の変異は domain I-II・II-III の linker に多く見られ、特に重症例の遺伝子変異は全て同領域に存在していた。

8. 小児期遺伝性不整脈疾患の睡眠中突然死予防に関する研究

班会議において成人における遺伝性突然死症候群、特にカテコラミン誘発性多形性心室頻拍 (CPVT) のアンケート調査に関して協議した

9. 筋ジストロフィーの原因遺伝子デスミンに変異を有する進行性心臓伝導障害に関する研究

53 人中 2 人に骨格筋・心筋の中間径フィラメントの構成蛋白であるデスミン (DES) の変異 (p.117_118delDinsEKV と p.R454W) を同定した。前者は 3 世代の大家系で、房室ブロック+完全房室ブロック、心房細動、心室頻拍に近位筋萎縮、球麻痺症状を伴いペースメーカー植え込みの家族歴があり、進行性伝導障害と筋ジストロフィーを合併していた。後者は両親が健常な de novo 症例で、左室緻密化障害を伴い、20 歳の時に冠動脈乖離によって心筋梗塞となったが、筋ジストロフィーの症状はない。

10. ACMG/AMP 分類を用いた先天性 QT 延長症候群 1 型のリスク評価に関する研究

142 種類の KCNQ1 バリエーションのなかで、60 個が病的バリエーション (Pathogenic : P)、58 個が病的の可能性がある (Likely pathogenic : LP)、24 個が病的意義不明 (Variant of Uncertain significance: VUS) であった。多変量解析の結果、発端者、QT 時間 (QTc \geq 500ms)、膜貫通領域あるいは C-loop 領域のバリエーションと、病的 (P) バリエーションが不整脈イベントと関係していることが判明した。さらに ACMG-AMP 分類によるリスク評価は家族のみならず、発端者にも有効であった。

11. 成人遺伝性不整脈のクリニカルシーケンスに関する研究

131 家系の遺伝性不整脈患者のクリニカルシーケンスを行い 25%に病的変異、12%に VUS (Variant of Unknown Significance) を認めた。

12. カテコラミン誘発性多形性心室頻拍関連心臓リアノジン受容体遺伝子変異に関する 3D in silico モデルを用いた変異部位の解析

低温電子顕微鏡法による RyR2 の 3D 構造モデルを用いて変異部位の解析を行い、RyR2 サブユニットやドメイン間のインターフェース、FKBP12.6 結合予測部位、カルシウム結合部位、チャンネル孔に近接した変異を多く認め、RyR2

チャンネル機能への影響が示唆された。

13. 遺伝性不整脈突然死リスク因子に関する研究

心電図指標では QRS 棘波、T 波頂点-終末部間隔 (Tpe) 延長が心室細動初発の指標となった。電気生理学検査ではプログラム刺激での心室細動誘発がリスク因子となった。電気生理検査は侵襲的検査であり、心電図指標で異常を示した例に行うことで、高リスク群を同定可能であった。

14. マイクロ RNA を用いたブルガダ症候群予測マーカーの検討

8 個の発現低下していた miRNA が RT-PCR でも有意差があることが確認できた。

15. 遺伝性不整脈の網羅的遺伝子解析およびゼブラフィッシュを用いた不整脈重症度評価に関する研究

CCSD23 症例中 11 人において病的遺伝子変異を見出すことができた。13 バリエントの機能解析を行い、LMNA, EMD, KCNH2, SCN5A, SCN10A, MYH6 の 11 バリエントに機能異常を認めた。

D. 考察

1. 小児期遺伝性不整脈疾患の睡眠中突然死予防に関する研究

睡眠中における QTc 値の変化には種々の報告がある。初年度の本研究班での乳児での検討において、睡眠中の高心拍時に最も QTc 値が高いことがわかり、睡眠中 (副交感神経興奮帯) における交感神経の亢進が示唆された。一般的な概念からすると REM 期に同様なことが起きていることが予測されるが、今回の研究では REM 睡眠期と non-REM 睡眠期間で、有意な差が認められなかった。

今回の検討からは高心拍の出現が QTc 高値の頻出と関係しており、また LQTS のタイプにより自律神経の関与が異なることが示唆され、タイプ別の介入方法の検討が必要なが分かった。今回の検討では QT 延長症候群 1 型が少な

く、各群ともさらに症例を増やし介入方法を定める必要がある。その場合、LQTS のタイプ毎に β 遮断剤等の薬物治療開始前後の検討も行う必要がある。

2. 睡眠時に発作を起こしやすい QT 延長症候群 type 3 の T 波形態に関する研究

LQT type3 (E1784K) 12 例と正常者 12 例の V5 誘導の T 波形態の差異について、幾何学的形態測定学というツールを使って解析した。LQT type3 の T 波の形態の特徴は、感覚的に late-appearing T と呼ばれ、長い ST 部分に続いて遅い phase で T 波が立ち上がることが特徴とされている。プロクラテス分析では、J 点と T 波の立ち上がりの点である 2 階微分の最初の極大値 (SdFmax) までの時間軸での間隔が正常な T 波と比較して拡大しており、かつ、SdFmax はやや左下方に変位しているため、LQT type3 の T 波の立ち上がりが遅れているように見えると考えられた。

1 階微分の最初の極大 (FdFmax)、T 波の頂点 (Tp)、1 階微分の最初の極小値 (FdFmin) は LQT type3 では正常と比較して右下方に変位していた。振幅も小さくなっていると考えられる。LQT type3 の接線法による T 波終点 (Te) と目視による T 波終点 (TeEye) はわずかに右上方へ変位が見られた。

3. カテコラミン誘発性多形性心室頻拍における植込み型除細動器植込みの実態調査

CPVT は致死性の心室不整脈を来す疾患であるが、ICD ショックによるカテコラミン放出によって、ストームとなることがある。また CPVT 患者では、上室性頻拍の合併が多く、これらの頻拍に対する誤作動によってカテコラミンが放出され、心室不整脈を生じることがある。

2019 年の報告 (van der Werf C, et al.: Eur Heart J, 2019) では、心肺停止既往のある 136 人の CPVT 患者のうち 79 人に ICD が植込まれており、そのうち 3 人が突然死している。一方、ICD を植込まれなかった群、57 人に突然死はなかった。つまり CPVT 患者において、ICD 植込みによる予後改善効果は明らかでない。

これらの結果から、CPVT 患者に対しては、

心肺蘇生後であっても、十分な薬物治療と厳格な ICD の設定が必要であることがわかる。

4. QT 延長症候群の就寝、起床前後の QT 時間の変動に関する研究

今回睡眠前後を中心とした QT 時間の検討を行った。就寝後 1 時間、起床前 1 時間では就寝前 1 時間、起床後 1 時間に比して QT 時間が延長していたが、QTc 時間は変動がなく、この QT 延長は徐脈に伴う QT 延長が原因と考えられた。本来は LQT1、LQT2、LQT3 それぞれの睡眠前後の QT の変化を検討したかったが、症例数が少なくこの検討は出来なかった。

5. 鹿児島市学校心臓検診スクリーニングシステムの精度に関する研究

2 次検診受診者に占める有病率は 12 誘導心電図導入直後より、ダブルチェック導入以降が高率であった。このことは、有病者をより効率的に 1 次検診で抽出できており、ダブルチェック・絞り込み作業を行う集団判読会システムが 1 次検診スクリーニングの精度を高めていることが考えられた。

当市の 1 次心検の抽出率と 2 次検診の有病率が継続的に安定して維持されていることが示された。集団判読会システムが心検を高い精度で行うことを可能とし、またその高い精度を継続的に維持できている理由と考えられた。

6. 「カテコラミン誘発多形性心室頻拍

(Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia, CPVT)に関する質問紙調査」

今回の調査で全国の CPVT 患者のおよその症例数を把握することが可能となり、遺伝学的検査の認知度における、成人循環器医と小児科医での違いが明らかになった。

臨床診断された CPVT 患者 462 症例のうち、遺伝学的検査に至ったのは 329 例 (71.2%) であり、小児循環器施設では、89.7% と高い一方、成人循環器施設では 60.1% と低かった。つまり、臨床診断のみで遺伝学的検査が未施行の CPVT 患者が 100 例以上存在しており、適切な診断と治療が十分に行われていない可能性が示唆された。

7. QT 延長症候群 8 型における T 波形状と臨床像に関する研究

LQT8 群では 3 分の 2 が LaT の形状を呈していた。また有症状 9 名中 8 名が LaT 群であり、致死的不整脈を発症したのは全て LaT 群であった。LQT3 でも同様の傾向がみられたが、LQT8 の方がより顕著であった。今回の調査にて、LQT3 と LQT8 の LaT 形状は非常に似ており、心電図パラメータにも有意差はなかった。よって、心電図の情報のみで LQT8 と LQT3 を鑑別することは困難である。

LQT8 は L 型心筋カルシウムチャンネルを構成する Cav1.2 蛋白のドメイン I-II・II-III linker に多く見られた。これまでの報告により、I-II linker に存在する変異は不活性化遅延型の機能亢進、II-III linker に存在する変異は電流増加型の機能亢進をきたしており、変異の部位によって機能変化の機序は異なる。しかし、いずれの変化であっても機能亢進の程度が大きいほど LaT が顕著になり、LaT を呈している LQT8 の方が致死的不整脈をきたしやすいと考えられた。

8. 小児期遺伝性不整脈疾患の睡眠中突然死予防に関する研究

CPVT は、LQTS の類縁疾患とされながら、LQTS と比較して予後不良な疾患であり、安静時心電図では異常を指摘することが困難である。CPVT の主な原因は RYR2 遺伝子の変異であり、欧米の多くの国では CPVT の遺伝学的検査が保険償還され、診療に役立てられている。日本でも LQTS の遺伝学的検査については 2008 年に保険償還されているが、CPVT については未だ保険償還されておらず、研究レベルでの実施にとどまっている。そのため、遺伝学的検査の結果を CPVT の診療に活用することは難しい状態である。そこで CPVT 患者を診療している医師から CPVT の患者状況を聴取し、CPVT 遺伝学的検査の認知度につき検討するのが、本アンケートの目的であり、その意義は高いと考えられた。

9. 筋ジストロフィーの原因遺伝子デスミンに変異を有する進行性心臓伝導障害に関する研究

デスミンは骨格筋・心筋の中間径フィラメントの構成蛋白で、筋ジストロフィーの原因遺伝子でもある。しかし同じデスミン遺伝子でも、筋ジストロフィー症状があるものとなないものや、冠動脈乖離による心筋梗塞など、臨床像は極めて多様である。進行性の著明な ST 低下と冠動脈乖離が DES 変異と関連しているかどうかは現時点では不明だが、症例を増やして検討する必要がある。

10. ACMG/AMP 分類を用いた先天性 QT 延長症候群 1 型のリスク評価に関する研究

これまでの LQTS に関する多くの研究から、LQT1 患者では思春期前では男性が、思春期後には女性の方がリスクが高いと言われてきた。また遺伝子のバリエーション部位によって、膜貫通領域や C-loop 領域でリスクが高いと考えられてきた。しかしながら、最近発表した我々の研究では、このような傾向は家族においては顕著であるものの、発端者では限定的であり、遺伝子バリエーションごとのきめ細かいリスク評価が求められている。本研究結果では、約 1000 名近い LQT1 患者において、ACMG-AMP 分類基準によってバリエーションごとに P, LP, VUS の 3 群に分け表現型との比較を行った。その結果、従来のリスク評価では十分な層別化が困難であった、発端者においても本評価方法によってリスク層別化が可能であった。

11. 成人遺伝性不整脈のクリニカルシーケンスに関する研究

VUS と判定された症例のデータ蓄積、臨床情報の集積をはかることで今後診断効率を上昇させることができる可能性がある。

12. カテコラミン誘発性多形性心室頻拍関連心臓リアノジン受容体遺伝子変異に関する 3D in silico モデルを用いた変異部位の解析

本研究より、多くの変異において RyR2 蛋白質における位置の特徴が明らかとなった。

Limitation としては、in silico モデルであり、実験による機能変化の validation が必要であると考える。我々は、ゲノム編集技術を用いた iPS 細胞モデルの作製をすすめており、本 in silico モデルの検討と変異 RyR2 チャンルの wet な機能解析結果を併せることにより、詳細な変異チャンネルの機能変化に関する prediction が可能になると考えられた。

13. 遺伝性不整脈突然死リスク因子に関する研究

ブルガダ症候群の無症候例では適切なリスク評価が重要であるが、電気生理検査を含め、確定したリスク評価法は定まっていない。今回の検討で心電図 2 指標 (Tpe 延長、QRS 棘波) がリスク予測因子であり、この 2 因子を元に、電気生理学検査で高リスク群を同定可能であった。心電図指標で 2 因子異常があるものでは、積極的に電気生理検査を行い、容易に心室細動が誘発される場合は、植え込み型除細動器の予防投与を考慮すべきであると考えられた。また、ブルガダ症候群の心電図異常は経年的に変化するため、経過観察中に心電図指標の異常が出現した場合、その時点での電気生理学検査施行が望ましいと考えられた。

14. マイクロ RNA を用いたブルガダ症候群予測マーカーの検討

hsa-miR-223-3p は、KCND2 (Ito チャンネル) との関与が報告されており、その他の有意差のある miRNA は miR-Path で adherens junction が報告されており、BrS との関与が示唆された。

15. 遺伝性不整脈の網羅的遺伝子解析およびゼブラフィッシュを用いた不整脈重症度評価に関する研究

13 バリエーションの機能解析を行い 11 バリエーションに機能異常を認めた。機能異常を認めた 11 バリエーションのうち 7 バリエーションはもともと VUS と判定されており、機能解析結果を考慮した結果、最終的に likely pathogenic と判定された。

E. 結論

1. 小児期遺伝性不整脈疾患の睡眠中突然死予防に関する研究

睡眠中の QTc 値高値の出現は、特定の睡眠深度との関係はなく、高心拍数の出現と関係しており、LQTS のタイプにより自律神経の関与は異なっていた。

2. 睡眠時に発作を起こしやすい QT 延長症候群 type 3 の T 波形態に関する研究

幾何学的形態測定学を用いて、心電図 V5 誘導の 2 階微分までの波形で、9 つの標識点を選択して検討した結果、LQT3 の T 波と正常な T 波の形状を鑑別できることが示唆された。

3. カテコラミン誘発性多形性心室頻拍における植込み型除細動器植込みの実態調査

CPVT は致死性の疾患であるが、フレカイニドを含めた薬物治療が有効である。一方で ICD は CPVT 患者の予後を悪化させる可能性がある。CPVT 患者への ICD 植込みは、心肺蘇生後の患者であっても、十分な薬物治療後にその適応を検討すべきである。

4. QT 延長症候群の就寝、起床前後の QT 時間の変動に関する研究

就寝前後、起床前後 1 時間の QT 時間の変異を検討した結果では、QT 時間の延長は認めるものの、QTc には有意差がなく、これは心拍数に依存した QT 時間の延長と考えられた。

5. 鹿児島市学校心臓検診スクリーニングシステムの精度に関する研究

鹿児島市の心検における 1 次検診抽出率は全国平均 (2013 年度 3.0%) より低かったが、総要管理者は全国平均 (2013 年度 0.9%) とほぼ同等であり感度の低下はな行われていた。当市中心検の集団判読会システムは、心検の高い精度に寄与し、若手医師への教育効果からその精度の維持にも寄与している。

6. 「カテコラミン誘発多形性心室頻拍 (Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia, CPVT) に関する質問紙調査」

CPVT の遺伝学的検査に対する成人循環器科医の認知度の低さが明らかになった。今後、2

次調査により全国の CPVT 患者の詳細な背景と CPVT を治療する可能性のある専門医師の分布を把握するとともに、遺伝学的検査までの枠組みを整備し、適切な検査と治療方法を啓蒙することの必要性が示唆された。

7. QT 延長症候群 8 型における T 波形状と臨床像に関する研究

LQT8 の T 波形状において、late appearance T wave は致死的不整脈の予後予測因子として有用である可能性が示唆される。

8. 小児期遺伝性不整脈疾患の睡眠中突然死予防に関する研究

CPVT 患者状況および遺伝学的検査の認知度に関するアンケートは、限界があるものの、我が国における初めての実態調査でありその実施に関しては意義が高い

9. 筋ジストロフィーの原因遺伝子デスミンに変異を有する進行性心臓伝導障害に関する研究

進行性心臓伝導障害の遺伝子背景は多彩で、原因遺伝子を解明するためには網羅的な遺伝子パネル解析が有効である。

10. ACMG/AMP 分類を用いた先天性 QT 延長症候群 1 型のリスク評価に関する研究

従来からの臨床的リスク評価に各バリエーションの ACMG-AMP 分類評価を加えることで、LQT1 患者のリスクをより詳細に判断できることが可能である。

11. 成人遺伝性不整脈のクリニカルシーケンスに関する研究

131 家系の遺伝性不整脈患者のクリニカルシーケンスで約 37% の症例に Variant (病的、VUS 含む) を認めた。症例の蓄積によりこれらの病的意義の判定精度が向上すると思われる。

12. カテコラミン誘発性多形性心室頻拍関連心臓リアノジン受容体遺伝子変異に関する 3D in silico モデルを用いた変異部位の解析

本研究より、RyR2-3D in silico モデルは、CPVT 関連 RYR2 変異の機能異常を予測するのに有用である可能性が示唆された。今後、変異部位と臨床症状のさらなる検討が必要である。

13. 遺伝性不整脈突然死リスク因子に関する研究

QRS 棘波、Tpe 間隔延長のいずれをも示すものは将来的に心室細動発症リスクが高く、電気生理検査を組み合わせることで無症候例において、高リスク患者の同定が可能であった。

14. マイクロ RNA を用いたブルガダ症候群予測マーカーの検討

miRNA は Brugada 症候群の予測マーカーとして有用である。

15. 遺伝性不整脈の網羅的遺伝子解析およびゼブラフィッシュを用いた不整脈重症度評価に関する研究

早期発症心臓刺激伝導障害症例の 48% に病的遺伝子変異を見出した。機能解析は重要性不明に分類されたバリエーションの病的意義を明らかにするため有用と考えられた。

F. 健康危険情報

研究の結果、得られた成果の中で健康危険情報（国民の生命、健康に重大な影響を及ぼす情報）として厚生労働省に報告すべきものはなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表

[英文]

1. [Shimizu W](#), [Makimoto H](#), [Yamagata K](#), (他 11 名), [Makiyama T](#), [Ohno S](#), [Itoh H](#), [Watanabe H](#), [Hayashi K](#), [Yamagishi M](#), [Morita H](#), [Yoshinaga M](#), [Aizawa Y](#), [Kusano K](#), [Miyamoto Y](#), [Kamakura S](#), [Yasuda S](#), [Ogawa H](#), [Tanaka T](#), [Sumitomo N](#), [Hagiwara N](#), [Fukuda K](#), [Ogawa S](#), [Aizawa Y](#), [Makita N](#), [Ohe T](#), [Horie M](#), [Aiba T](#). Association of Genetic and Clinical Aspects of Congenital Long QT Syndrome With Life-Threatening Arrhythmias in Japanese Patients. **JAMA Cardiol.** 2019;4(3):246-254.
2. [Horigome H](#), [Ishikawa Y](#), [Kokubun N](#), [Yoshinaga M](#), [Sumitomo N](#), [Lin L](#), [Kato Y](#), [Tanabe-Kameda Y](#), [Ohno S](#), [Nagashima M](#), [Horie M](#). Multivariate analysis of TU wave complex on electrocardiogram in Andersen-Tawil syndrome with KCNJ2 mutations. **Ann Noninvasive**

Electrocardiol. 2019 Nov 14:e12721. doi: 10.1111/anec.12721. [Epub ahead of print]

3. [Nomura Y](#), [Seki S](#), [Hazeki D](#), [Ueno K](#), [Tanaka Y](#), [Masuda K](#), [Nishibatake M](#), [Yoshinaga M](#). Risk factors for development of ventricular tachycardia in patients with ventricular premature contraction with a structurally normal heart. **J Arrhythmia**, 2019;36(1):127-133.
4. [Hirono K](#), [Miyao N](#), [Yoshinaga M](#), [Nishihara E](#), [Yasuda K](#), [Tateno S](#), [Ayusawa M](#), [Sumitomo N](#), [Horigome H](#), [Iwamoto M](#), [Takahashi H](#), [Sato S](#), [Kogaki S](#), [Ohno S](#), [Hata T](#), [Hazeki D](#), [Izumida N](#), [Nagashima M](#), [Ohta K](#), [Tauchi N](#), [Ushinohama H](#), [Doi S](#), [Ichida F](#); Study group on childhood cardiomyopathy in Japan. A significance of school screening electrocardiogram in the patients with ventricular noncompaction. **Heart Vessels.** 2020 Mar 11. doi: 10.1007/s00380-020-01571-7. Online ahead of print. PMID: 32161993
5. [Nozaki Y](#), [Kato Y](#), [Uike K](#), [Yamamura K](#), [Kikuchi M](#), [Yasuda M](#), [Ohno S](#), [Horie M](#), [Murayama T](#), [Kurebayashi N](#), [Horigome H](#). Co-Phenotype of Left Ventricular Non-Compaction Cardiomyopathy and Atypical Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia in Association With R169Q, a Ryanodine Receptor Type 2 Missense Mutation. **Circ J.** 2020;84(2):226-234.
6. [Nakazawa N](#), [Ishizu T](#), [Seo Y](#), [Kawamatsu N](#), [Sato K](#), [Yamamoto M](#), [Machino-Ohtsuka T](#), [Horigome H](#), [Hiramatsu Y](#), [Ieda M](#), [Kawakami Y](#). The impact of right bundle branch block on right ventricular size and function assessed by three-dimensional speckle-tracking echocardiography. **Heart Vessels.** 2020;35(4):576-585.
7. [Cuneo BF](#), [Kaizer AM](#), [Ann Clur S](#), (他 15 名), [Horigome H](#), [Schwartz PJ](#); Fetal LQTS Consortium. Mothers with long QT syndrome are at increased risk for fetal death: Findings from a multicenter international study. **Am J Obstet Gynecol.** 2020;222(3):263.e1-263.e11.
8. [Yoshida K](#), [Baba M](#), [Hasebe H](#), (他 6 名), [Horigome H](#), [Nogami A](#), [Ieda M](#). Structural relation between the superior vena cava and pulmonary veins in patients with atrial fibrillation. **Heart Vessels.** 2019;34(12):2052-2058.
9. [Sugiyama K](#), [Horigome H](#), [Lin L](#), et al. Novel ELN

- mutation in a Japanese family with a severe form of supralvalvular aortic stenosis. **Mol Genet Genomic Med.** 2019;7(11); e986.
10. Aita S, Ogata K, Yoshida K, (他 8 名), Horigome H, Aonuma K, Nogami A, Kandori A, Ieda M. Noninvasive Mapping of Premature Ventricular Contractions by Merging Magnetocardiography and Computed Tomography. **JACC Clin Electrophysiol.** 2019;5(10):1144-1157.
 11. Miyoshi T, Maeno Y, Hamasaki T, Inamura N, Yasukochi S, Kawataki M, Horigome H, Yoda H, Taketazu M, Nii M, Hagiwara A, Kato H, Shimizu W, (他 7 名); Japan Fetal Arrhythmia Group. Antenatal Therapy for Fetal Supraventricular Tachyarrhythmias: Multicenter Trial. **J Am Coll Cardiol.** 2019;74(7):874-885.
 12. Okuwaki H, Kato Y, Lin L, Nozaki Y, Takahashi - Igari M, Horigome H. Mexiletine infusion challenge test for neonatal long QT syndrome with 2:1 atrioventricular block. **J Arrhythm.** 2019;35(4):685-688.
 13. Shimizu A, Zankov DP, Sato A, (他 9 名), Morita H, Ishikawa T, Makita N, Hitosugi M, Matsuura H, Ohno S, Horie M and Ogita H. Identification of transmembrane protein 168 mutation in familial Brugada syndrome. **FASEB J** : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology. 2020.
 14. Fukuyama M, Ohno S, Ozawa J, Kato K, Makiyama T, Nakagawa Y and Horie M. High Prevalence of Late-Appearing T-Wave in Patients With Long QT Syndrome Type 8. **Circ J.** 2020;84:559-568.
 15. Yokokawa T, Ichimura S, Hijioka N, (他 6 名), Ohno S, Aiba T, Ohtani H, Takeishi Y. Case reports of a c.475G>T, p.E159* lamin A/C mutation with a family history of conduction disorder, dilated cardiomyopathy and sudden cardiac death. **BMC Cardiovascular Disorders.** 2019;19:298.
 16. Yamada N, Asano Y, Fujita M, (他 4 名), Ohno S, (他 16 名), Hayashi K, Makiyama T, Ogita H, Miura K, Ueshima H, Komuro I, Yamagishi M, Horie M, (他 8 名). Mutant KCNJ3 and KCNJ5 Potassium Channels as Novel Molecular Targets in Bradyarrhythmias and Atrial Fibrillation. **Circulation.** 2019;139:2157-2169.
 17. Wu Q, Hayashi H, Hira D, Sonoda K, Ueshima S, Ohno S, Makiyama T, Terada T, Katsura T, Miura K, Horie M. Genetic variants of alcohol-metabolizing enzymes in Brugada syndrome: Insights into syncope after drinking alcohol. **J Arrhythm.** 2019;35:752-759.
 18. van der Werf C, Lieve KV, Bos JM, Lane CM, Denjoy I, Roses-Noguer F, Aiba T, (他 13 名), Ohno S, (他 10 名), Horie M, Shimizu W, Till JA, Leenhardt A, Ackerman MJ and Wilde AA. Implantable cardioverter-defibrillators in previously undiagnosed patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia resuscitated from sudden cardiac arrest. **Eur Heart J.** 2019;40:2953-2961.
 19. Takayama K, Ohno S, Ding WG, Ashihara T, Fukumoto D, Wada Y, Makiyama T, Kise H, Hoshiiai M, Matsuura H, Horie M. A de novo gain-of-function KCND3 mutation in early repolarization syndrome. **Heart Rhythm.** 2019;16:1698-1706.
 20. Takaki T, Inagaki A, Chonabayashi K, Inoue K, Miki K, Ohno S, Makiyama T, Horie M, Yoshida Y. Optical Recording of Action Potentials in Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiac Single Cells and Monolayers Generated from Long QT Syndrome Type 1 Patients. **Stem Cells Int.** 2019;2019:7532657.
 21. Sakamoto N, Natori S, Hosoguchi S, Minoshima A, Noro T, Akasaka K, Sato N, Ohno S, Ikeda Y, Ishibashi-Ueda H, Horie M, Hasebe N. Left-Dominant Arrhythmogenic Cardiomyopathy With Heterozygous Mutations in DSP and MYBPC3. **Circ Cardiovasc Imaging.** 2019;12:e008913.
 22. Kawai H, Watanabe E, Ohno S, Horie M, Ozaki Y. Cardiac Arrest Associated with Both an Anomalous Left Coronary Artery and KCNE1 Polymorphism. **Int Heart J.** 2019;60:1003-1005.
 23. Hasegawa K, Morishita T, Miyanaga D, Hisazaki K, Kaseno K, Miyazaki S, Uzui H, Ohno S, Horie M, Tada H. Medical Castration is a Rare but Possible Trigger of Torsade de Pointes and Ventricular Fibrillation. **Int Heart J.** 2019;60:193-198.
 24. Fujita S, Nakagawa R, Futatani T, Igarashi N, Fuchigami T, Saito S, Ohno S, Horie M, Hatasaki K. Long QT syndrome with a de novo CALM2 mutation in a 4-year-old boy. **Pediatr Int.** 2019;61:852-858.
 25. Dharmawan T, Nakajima T, Ohno S, Iizuka T, Tamura S, Kaneko Y, Horie M, Kurabayashi M. Identification

- of a novel exon3 deletion of RYR2 in a family with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. **Ann Noninvasive Electrocardiol.** 2019:e12623.
26. Crotti L, Spazzolini C, Tester DJ, (他 17 名), Horie M, Jimenez-Jaimez J, Kanter RJ, Kaski JP, Kotta MC, Lahrouchi N, Makita N, Norrish G, Odland HH, Ohno S, (他 11 名). Calmodulin mutations and life-threatening cardiac arrhythmias: insights from the International Calmodulinopathy Registry. **Eur Heart J.** 2019;40:2964-2975.
 27. Tamiya R, Saito Y, Fukamachi D, (他7名), Makita N, Sumitomo N, Okumura Y: A novel clinical phenotype for a desmin-related myopathy characterized by left ventricular non-compaction cardiomyopathy accompanied by progressive cardiac conduction defect and spontaneous coronary artery dissection, **ESC Heart Fail**, 2020; (in press)
 28. Mori H, Sumitomo N, Muraji S, et al: Successful ablation of atrial tachycardia originating from inside the single atrium and conduit after a Fontan operation: using an ultra-high density 3-dimensional mapping system, **Int Heart J**, 2020;61(1):174-177.
 29. Kojima T, Toda K, Oyanagi T, Yoshiba S, Kobayashi T, Sumitomo N: Early Assessment of Cardiac Troponin I Predicts the Postoperative Cardiac Status and Clinical Course After Congenital Heart Disease Surgery, **Heart Vessels**, 2020;35(3):417-421.
 30. Nagashima K, Hiro T, Fukamachi D, (他31名), Sumitomo N, (他32名). Anomalous Origin of Coronary Arteries Coursing Between the Great Vessels Presenting with a Cardiovascular Event (J-CONOMALY Registry). **Eur Heart J Cardiovasc Imaging.** 2020;21(2):222-230.
 31. Sekine M, Masutani S, Imamura T, Iwamoto Y, Muraji S, Yoshiba S, Ishido H, Sumitomo N: Improvement in dyssynchrony with pharmacological ablation of right-sided accessory pathway-induced cardiomyopathy in infants, **Int Heart J.** 2019;60(5):1201-1205.
 32. Mori H, Sumitomo N, Muraji S, Iwashita N, Kobayashi T, Kato R: Ultra-high density mapping of intraatrial reentrant tachycardia in a patient after a lateral tunnel total cavopulmonary connection, **J Arrhythm**, 2019;35(6):848-850.
 33. Mori H, Kato R, Sumitomo N, Ikeda Y, Goto K, STanaka S, Asano S, Tahara M, Nagase T, Shiro Iwanaga, Muramatsu T, Matsumoto K: Relationship between the ablation index, lesion formation, and incidence of steam pops, **J Arrhythm.** 2019;35(4):636-644.
 34. Kojima T, Imamura T, Osada Y, Muraji S, Marie M, Oyanagi T, Yoshiba S, Kobayashi T, Sumitomo N: Usefulness of the Red Blood Cell Distribution Width in the assessment of Hemodynamics after a Tetralogy of Fallot Repair, **Circ J**, 2019;83(4):818-823
 35. Yasuhara J, Kumamoto T, Kojima T, (他5名), Sumitomo N: Successful radiofrequency catheter ablation of a life threatening atrial tachycardia in an infant with asplenia syndrome, **J Cardiol Cases.** 2018;19(1):1-4.
 36. Imamura T, Sumitomo N, Muraji S, et al: The necessity of Implantable Cardioverter Defibrillators in patients with Kearns-Sayre Syndrome - Systematic review of the articles -. **Int J Cardiol.** 2019;279:105-111.
 37. Shimizu W, Makimoto H, Yamagata K, (他 26 名), Sumitomo N, Hagiwara N, Fukuda K, Ogawa S, Aizawa Y, Makita N, Ohe T, Horie M, Aiba T: Genetics and Clinical Aspects of Congenital Long-QT Syndrome: Results from the Japanese Multicenter Registry. **JAMA Cardiology**, 2019;4(3):246-254.
 38. Roberts JD, Asaki SY, Mazzanti A, (他8名), Aiba T, (他38名), Shimizu W, Kaufman ES, Roden DM, Zareba W, Schwartz PJ, Schulze-Bahr E, Etheridge SP, Priori SG, Ackerman MJ: An International Multi-Center Evaluation of Type 5 Long QT Syndrome: A Low Penetrant Primary Arrhythmic Condition. **Circulation.** 2020;141(6):429-439.
 39. Kamakura T, Shinohara T, Yodogawa K, Murakoshi N, Morita H, Takahashi N, Inden Y, Shimizu W, Nogami A, Horie M, Aiba T, Kusano K: Long-term prognosis of patients with J-wave syndrome. **Heart.** 2020;106(4):299-306.
 40. Lieve KVV, Verhagen JMA, Wei J, (他8名), Shimizu W, Nogami A, Horigome H, Roberts JD, Leenhardt A, Crijns HJG, Blank AC, Aiba T, Wiesfeld ACP, Blom NA, Sumitomo N, Till J, Ackerman MJ, Chen SRW, van de Laar IMBH, Wilde AAM: Linking the heart and the brain: Neurodevelopmental disorders in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular

- tachycardia. **Heart Rhythm.** 2019;16(2):220-228.
41. Nagayama T, Nagase S, Kamakura T, Wada M, Ishibashi K, Inoue YY, Miyamoto K, Noda T, Aiba T, Takaki H, Sugimachi M, Shimizu W, Noguchi T, Yasuda S, Kamakura S, Kusano K: Clinical and Electrocardiographic Differences in Brugada Syndrome With Spontaneous or Drug-Induced Type 1 Electrocardiogram. **Circ J.** 2019;83(3):532-539.
 42. Towbin JA, McKenna WJ, Abrams DJ, (他23名), Shimizu W, van Tintelen JP, Wilde AAM, Zareba W: 2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy. **Heart Rhythm.** 2019;16(11):e373-e407.
 43. Nakagawa S, Aiba T, Nakajima K, (他9名), Miyamoto Y, Yasuda S, Shimizu W, Kusano K: Earthquake-Induced Torsade de Pointes in Long-QT Syndrome. **Circ J.** 2019;83(9):1968.
 44. Baruteau AE, Kyndt F, Behr ER, (他7名), Shimizu W, (他40名): SCN5A mutations in 442 neonates and children: genotype-phenotype correlation and identification of higher-risk subgroups. **Eur Heart J.** 2018;39(31):2879-2887.
 45. Lahrouchi N, Tadros R, Crotti L, (他10名), Horie M, Wilde AAM, Tanck M, Bezzina CR. et al. Transethnic genome-wide association study provides insights in the genetic architecture and heritability of long QT syndrome. **Circulation** (in press)
 46. Lieve KVV, Dusi V, van der Werf C, (他23名), Horie M, Swan H, Roberts JD, Sanatani S, Haugaa KH, Schwartz PJ, Ackerman MJ, Wilde AAM. Heart rate reduction after exercise is associated with arrhythmic events in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. **Circ Arrhythm Electrophysiol.** 2020. doi: 10.1161/CIRCEP.119.007471
 47. Olubando D, Thomas H, Horie M, O'Keefe R, Venetucci L, Newman WD. Assessment of disease-associated missense variants in RYR2 on transcript splicing. **Cardiogenetics** (in press)
 48. Yoshinaga D, Baba S, Makiyama T, (他9名), Horie M, Takita J, Heike T. Phenotype-Based High-Throughput Classification of Long QT Syndrome Subtypes Using Human Induced Pluripotent Stem Cells. **Stem Cell Reports.** 2019;13(2):394-404.
 49. Ueshima S, Hira D, Tomitsuka C, (他6名), Horie M, Terada T, Katsura T. Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Apixaban Linking Its Plasma Concentration to Intrinsic Activated Coagulation Factor X Activity in Japanese Patients with Atrial Fibrillation. **AAPS J.** 21(5):80. 2019
 50. Chen CJ, Juang JJ, Lin LY, (他14名), Horie M. Gender Difference in Clinical and Genetic Characteristics of Brugada Syndrome: SADS-TW BrS Registry. **QJM.** 1;112(5):343-350. 2019
 51. Wu J, Sakaguchi T, Takenaka K, Toyoda F, Tsuji K, Matsuura H, Horie M. A trafficking-deficient KCNQ1 mutation, T587M, causes a severe phenotype of long QT syndrome by interfering with intracellular hERG transport. **J Cardiol.** 73:343-350, 2019
 52. Harada M, Suzuki H, Ohno S, Ozawa J, Saitoh A, Horie M. Dynamic QT Changes in Long QT Syndrome Type 8. **Circ J.** 83 (7) :1614. 2019
 53. Kokubun N, Aoki R, Nagashima T, Komagamine T, Kuroda Y, Horie M, Hirata K. Clinical and neurophysiological variability in Andersen-Tawil syndrome. **Muscle Nerve.** 60 (6) :752-757. 2019
 54. Kashiwa A, Aiba T, Makimoto H, et al. Systematic Evaluation of KCNQ1 variant using ACMG/AMP Guidelines and Risk Stratification in Long QT Syndrome Type 1. **Circulation: Genomic and Precision Medicine.** 2020 (revision submission)
 55. Nakasuka K, Ishibashi K, Kamijima A, Kamakura T, Wada M, Inoue Y, Miyamoto K, Okamura H, Nagase S, Noda T, Aiba T, Yasuda S, Ohte N, Kusano K. Very long-term prognosis in patients with right ventricular apical pacing for sick sinus syndrome. **Heart.** 2019;105(19):1493-1499.
 56. Mishima T, Miyamoto K, Morita Y, (他8名), Aiba T, Izumi C, Noguchi T, Yasuda S, Kusano K. Feasibility of late gadolinium enhancement magnetic resonance imaging to detect ablation lesion gaps in patients undergoing cryoballoon ablation of paroxysmal atrial fibrillation. **J Arrhythm.** 2019;35(2):190-196.
 57. Michowitz Y, Milman A, Andorin A, (他20名), Aiba T, (他25名). Characterization and Management of Arrhythmic Events in Young Patients With Brugada Syndrome. **J Am Coll Cardiol.** 2019;73(14):1756-1765.

58. Nakano H, Omote K, Nagai T, (他 7 名), Aiba T, (他 7 名); NaDEF Investigators. Comparison of Mortality Prediction Models on Long-Term Mortality in Hospitalized Patients With Acute Heart Failure - The Importance of Accounting for Nutritional Status. **Circ J**. 2019;83(3):614-621.
59. Miyamoto K, Doi A, Hasegawa K, (他 13 名), Aiba T, Asakura M, Izumi C, Noguchi T, Tada H, Takagi M, Yasuda S, Kusano KF. Multicenter Study of the Validity of Additional Freeze Cycles for Cryoballoon Ablation in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation. **Circ Arrhythm Electrophysiol**. 2019;12(1):e006989.
60. Shimoyama T, Hayashi H, Suzuki F, Nishiyama Y, Miyamoto Y, Aiba T, Shimizu W, Kimura K. Idiopathic ventricular fibrillation and the V1764fsX1786 frameshift mutation of the SCN5A gene in a myotonic dystrophy type 1 patient. **J Clin Neurosci** 2020;74:242-244.
61. Asada S, Morita H, Watanabe A, et al. Indication and prognostic significance of programmed ventricular stimulation in asymptomatic patients with Brugada syndrome. **Europace**. 2020 Mar 13. pii: euaa003. doi: 10.1093/europace/euaa003. [Epub ahead of print]
62. Matsumi H, Nakamura K, Eguchi E, (他 10 名), Morita H, Ogino K, Ito H; Ibara-AF Investigators. Low Consultation Rate of General Population with Atrial Fibrillation. **Int Heart J**. 2019;60(6):1303-1307.
63. Watanabe A, Morita H, Kawada S, Tachibana M, Morimoto Y, Ito H. Open chest epicardial mapping in an asymptomatic patient with Brugada syndrome. **HeartRhythm Case Rep**. 2019;5(10):501-504.
64. Morimoto Y, Watanabe A, Morita H, Nishii N, Nakamura K, Ito H. Successful radiofrequency catheter ablation of a premature ventricular contraction triggering ventricular fibrillation in a patient with short QT syndrome. **Heart Rhythm Case Rep**. 2019;5(5):262-265.
65. Morimoto Y, Nishii N, Tsukuda S, (他 6 名), Morita H, Ito H. A Low Critical Event Rate Despite a High Abnormal Event Rate in Patients with Cardiac Implantable Electric Devices Followed Up by Remote Monitoring. **Intern Med**. 2019;58(16):2333-2340.
66. Toda H, Nakamura K, Shimizu K, (他 9 名), Morita H, Morimatsu H, Ito H; MAMACARI Investigators. High-Risk Patients Undergoing Non-Cardiac Surgery - Multicenter Randomized Controlled Study. **Circ J**. 2020;84(4):642-649.
67. Ogura S, Nakamura K, Morita H, et al. New Appearance of Fragmented QRS as a Predictor of Ventricular Arrhythmic Events in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. **Circ J**. 2020;84(3):487-494.

[和文]

1. 鮎澤衛, 岩本真理, 加藤愛章, 加藤太一, 住友直方, 豊野学朋, 安田謙二, 山本英一, 長嶋正實, 吉永正夫, 泉田直己, 牛ノ濱大也, 田内宣生, 堀米仁志, 檜垣高史, 銚碓竜範, 阿部勝巳, 新垣義夫, 小川俊一, 加藤貴雄, 高橋尚彦, 平岡昌和. 日本小児循環器学会 学校心臓検診 2次検診対象者抽出のガイドライン—1次検診の心電図所見から— (2019年改訂). **日本小児循環器学会雑誌**, 2019;35(S3):S3.1-S3.12.
2. 太田邦雄, 鮎澤衛, 猪飼秋夫, 岩本真理, 牛ノ濱大也, 小穴慎二, 岡本吉生, 桐淵博, 坂本哲也, 佐藤誠一, 住友直方, 田中秀治, 長嶋正實, 新田雅彦, 檜垣高史, 三谷義英, 三田村秀雄, 吉永正夫, 石見拓, 興水健治, 小林正直, 千田いずみ, 高橋宏幸, 月ヶ瀬恭子, 原貴大. 日本小児循環器学会 学校管理下AEDの管理運用に関するガイドライン (2019年度). **日本小児循環器学会雑誌**, 2019;35(S4):S4.1-S4.53.
3. 石川伸行, 堀米仁志, 村上 卓, 高橋実穂, 野崎良寛, 林 立申, 塩野淳子, 平松祐司, 柳沢裕美. 左単一冠動脈の拡張を伴い、SHOC2遺伝子異常が認められたNoonan症候群の1例. **日本小児循環器学会雑誌**. 35(2);127-131, 2019.5
4. 大野聖子 「カテコラミン誘発多形性心室頻拍の Precision Medicine」 **医学のあゆみ**, 2019, 13, 1269-1273
5. 大野聖子 「遺伝性不整脈の理解はどこまで進んだか」 **新しい臨床を開拓するための分子循環器病学**, 2019, 156-162
6. 大野聖子 「不整脈原性右室心筋症を識る 不整脈原性右室心筋症の原因・診断・予後について」 **Heart View**, 2019, 23, 1169-1175

7. 大野聖子「心筋疾患 不整脈原性右室心筋症」別冊 循環器症候群(第3版) I, 2019, 236-241
 8. 大野聖子「不整脈原性右室心筋症」医学のあゆみ, 2019, 268, 715-721
 9. 大野聖子「心筋症・不整脈における遺伝子診断の進歩」心臓, 2019, 51, 1247-1251
 10. 加藤貴雄、八島正明、高橋尚彦、渡邊英一、池田隆徳、笠巻祐二、住友直方、植田典浩、森田 宏、平岡昌和: 心電図自動診断を考える会世話人: エキスパートコンセンサスステートメント 心電図自動診断の精度評価並びに有用性向上へのアプローチ 第1報: 心電図自動診断に用いられている診断名・所見名の検討、心電図. 2019;39(1): 69-84
 11. 長田洋資、住友直方、連 翔太、今村知彦、小柳喬幸、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、細田隆之、保土田健太郎、栢岡 歩、鈴木孝明: 冠動脈起始異常により失神・心停止に至った2症例、心電図. 2019;39(supple 2): S-2-13-19
 12. 大山 宜孝、高尾 知穂、雪澤 緑、坂本 正宗、山本 亜矢子、立石 格、波多野 道弘、岩本眞理. 硬膜下血腫を合併していたために乳幼児揺さぶられ症候群との鑑別が困難であった骨形成不全症I型の乳児例. 小児科臨床 72巻2号 Page187-192(2019.02)
 13. 園田桂子、大野聖子、堀江 稔. Brugada症候群におけるSCN5Aのコピー数多型についての検討. 心電図. 総説, Vol. 40 (1) 5-15. 2020
 14. 堀江 稔、Wuriyanghai Yimin、牧山 武、【心臓電気生理を理解して不整脈診療に活かす】識る ヒト iPS 細胞由来心筋細胞の電気生理学, **Heart View**, 2019, 578-585
 15. 牧山 武、失神の診断と治療 心原性、致死性不整脈疾患の鑑別 特に遺伝性不整脈疾患に関して、**てんかん研究**, 2019, 450
 16. 山本 雄大、牧山 武、Calmodulinopathy(カルモジュリン遺伝子関連不整脈疾患) iPS細胞技術を用いた疾患モデルの作製と遺伝子治療へのアプローチ、心電図, 2019, 273-282
1. Yoshinaga M, Iwamoto M, Horigome H, Sumitomo N, Ushinohama H, Izumida N, Tauchi N, Abe K, Nagashima M. Tentative criteria of a combined RV3+SV3 voltage for early diagnosis of pediatric patients with HCM. European Society of Cardiology Congress (ESC) 2019, Paris, 2019.8.
 2. Horigome H, Ishikawa Y, Kokubun N, Yoshinaga M, Sumitomo N, Lin L, Kato Y, Tanabe-Kameda Y, Ohno S, Nagashima M, Horie M. Characterization of the TU-wave complex of Andersen-Tawil syndrome with KCNJ2 mutations using high-frequency ECG data. APHRS 2019: 12th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session. Bangkok, Thailand. 2019.10.26
 3. Lin L, Horigome H, Shiono J, Iwamoto M, Ohashi N, Goto H, Suzuki T, Takahashi K, Miura M, Yoshinaga M, Sumitomo N. Management of high-risk congenital long QT syndrome with atrioventricular block in fetal and neonatal life. APHRS 2019: 12th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session. Bangkok, Thailand. 2019.10.24
 4. Ohno S. Genetics in Brugada Syndrome, 11th Annual Scientific Session of the KHRS, 2019.6.21-22, Seoul (Korea)
 5. Ohno S. Cardiomyopathy Predisposing to SCD: An Update, 11th Annual Scientific Session of the KHRS, 2019.6.21-22, Seoul (Korea)
 6. Ohno S, Yoshinaga M, Ozawa J, Fukuyama M, Sato S, Kashiwa A, Yasuda K, Kaneko S, Nakau K, Inukai S, Makiyama T, Aiba T, Suzuki H, Horie M. Mutation specific clinical characteristics in long QT syndrome type 8; severe phenotype in Timothy syndrome patients. ESC2019. 2019.8.31-9.4, Paris (France)
 7. Takayama K, Ding WG, Matsuura H, Horie M, Ohno S. Low Dose of Quinidine is Effective to Normalize the Slow Inactivation in Mutant Kv4.3 Channel Identified in an ERS patient. ESC2019. 2019.8.31-9.4, Paris (France)
 8. Ohno S, Ozawa J, Sonoda K, Makiyama T, Horie M. Ventricular septum defect can be a key for the early diagnosis of Brugada syndrome in young patients with SCN5A mutations. ASHG2019. 2019.10.15-19, Houston (USA)
 9. Sonoda K, Hattori T, Horie M, Ohno S. De novo RYR2 mutations are associated with severe phenotype of CPVT more strongly than inherited ones. ASHG2019. 2019.10.15-19, Houston (USA)

2. 学会発表

[国際学会]

1. Yoshinaga M, Iwamoto M, Horigome H, Sumitomo N, Ushinohama H, Izumida N, Tauchi N, Abe K,

10. Ohno S. Sodium channel cardiomyopathy: genetic and clinical spectrum. APHRS2019. 2019.10.24-27, Bangkok (Thailand)
11. Ohno S. CPVT: Pathophysiological substrate & Risk Stratification APHRS2019. 2019.10.24-27, Bangkok (Thailand)
12. Takayama K, Horie M, Ohno S. High Frequency of Double Mutations in RYR2 and Genes Related to Long QT Syndrome in Patients with Severe Cardiac Symptoms. APHRS2019. 2019.10.24-27, Bangkok (Thailand)
13. Yoshinaga M, Yasuda K, Nishihara E, Ayusawa M, Horigome H, Kogaki S, Tateno S, Iwamoto M, Doi S, Izumida N, Hirono K, Ichida F, Sumitomo N, Ohta K, Ohno S, Hazeki D, Hata T, Ushinohama H, Tauchi N, Nagashima M: Characteristics of in paediatric patients with hypertrophic cardiomyopathy -Effect of school-based cardiovascular screening on the prognosis, 53rd Annual Meeting of the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), Sevilla, 2019.5.15-18
14. Sumitomo N: Invited Lecture; Sudden Cardiac Death 1: Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: Update, Korean Heart Rhythm Society 2019, Seoul, South Korea, 2019.6.21
15. Sumitomo N: Invited Lecture; Pediatric and Congenital: Idiopathic Ventricular Tachycardia in Children and Adolescents, Korean Heart Rhythm Society 2019, Seoul, 2019.6.22
16. Hirono K, Miyao N, Yoshinaga M, Nishihara E, Yasuda K, Tateno S, Ayusawa M, Sumitomo N, Horigome H, Iwamoto M, Takahashi H, Kogaki S, Ohno S, Hata T, Hazeki D, Izumida N, Nagashima M, Ohta K, Tauchi N, Ushinohama H, Doi S, Ichida F: School screening predicts potential patients with ventricular noncompaction, European Society of Cardiology 2019, Paris, 2019.8.30-9.4
17. Muraji S, Sumitomo N, Imamura T, Yasuda K, Nishihara E, Iwamoto M, Tateno S, Doi S, Hata T, Kogaki S, Horigome H, Ohno S, Ichida F, Nagashima M, Yoshinaga M: Clinical and electrocardiographic features of restrictive cardiomyopathy in children, European Society of Cardiology 2019, Paris, 2019.8.30-9.4
18. Muraji S, Sumitomo N, Mori H, Imamura T, Osada Y, Oyanagi T, Kojima T, Yoshida S, Kobayashi T, Hotoda K, Masuoka A, Suzuki T. Successful ablation of atrial tachycardia after a Fontan operation inside an artificial conduit. Japanese Heart Rhythm Society 2019, Yokohama, 2019.7.26
19. Yoshinaga M, Iwamoto M, Horigome H, Sumitomo N, et al: Tentative Criteria of a combined RV3+SV3 voltage for early diagnosis for early diagnosis of pediatric patient with hypertrophic cardiomyopathy. European Society of Cardiology 2019, Paris, France, 2019.9.1
20. Mori H, Sumitomo N, Kato R, et al: Is it Safe to Retrieve a Pacemaker in a Patient with Recovered Atrio-ventricular Block after Congenital Heart Disease Surgery?, Venice Arrhythmia 2019, Venice, Italy, 2019.10.4
21. Sumitomo N, Muraji S, Mori H, Imamura T, Iwashita N, Komori A, Sagawa K, Ushinohama H: Invited Lecture; Pediatric Ablation: Catheter ablation in infants, Asian Pacific Heart Rhythm Society 2019, Bangkok, Thailand, 2019.10.24
22. Makita N, Genetic of cardiac conduction disturbance, 12th Asia Pacific heart Rhythm Society Scientific Session, Thailand. 2019/10/25
23. Ishikawa T, Makita N et al. Cardiac Emerinopathy, Novel Nonsyndromic Xlinked Left Ventricular Noncompaction Associated With Progressive Atrial Conduction Disturbance, The 40th Heart Rhythm Society Scientific Sessions, USA. 2019/5/9
24. Shimamoto K, Aiba T, Kamakura T, Wada M, Yamagata K, Miyamoto K, Ishibashi K, Nagase S, Noda T, Takahashi A, Miyamoto Y, Tanaka T, Ohno S, Makita N, Yasuda S, Shimizu W, Kusano KF: Clinical Features and Long-term Prognosis Of Patients With Phenotype-positive But Genotype-negative Long QT Syndrome. Annual meeting AHA 2019, Philadelphia, USA
25. Kashiwa A, Makiyama T, Kohjitani H, Wuriyanghai Y, Yamamoto Y, Gao J, Huang H, Ishikawa T, Ohno S, Toyoda F, Sato S, Horie M, Makita N, Kimura T. Modeling Overlap Syndrome Of Long QT And Brugada Syndrome Associated With CACNA1C-E1115K Which Alters Ion Selectivity

- With Induced Pluripotent Stem Cells. 40th Heart Rhythm Scientific Sessions 2019.5.8-11(5.9), San Francisco, U.S.A, poster(E)
26. Kohjitani H, Kouda S, Himeno Y, Makiyama T, Kashiwa A, Wuriyanghai Y, Yamamoto Y, Horie M, Kimura T, Noma A, Amano A. Automatic Computational Action Potential Analyzing System Enables Accurate Drug Response Interpretation and Prediction in Human Induced Pluripotent Stem Cell-derived Cardiomyocytes. 40th Heart Rhythm Scientific Sessions 2019.5.8-11(5.10), San Francisco, U.S.A, poster(E)
27. Gao J, Makiyama T, Ohno S, Yamamoto Y, Wuriyanghai Y, Kohjitani H, Kashiwa A, Huang H, Katou K, Horie M, Kimura T. Structural Insights into Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia-associated RyR2 Mutant Channels using a Three-dimensional In Silico Model. European Society of Cardiology Congress 2019 (ESC2019), 2019.8.31-9.4(9.3), Paris, France, moderated poster(E)
28. Yamamoto Y, Makiyama T, Wuriyanghai Y, (他 8 名), Ohno S, Chonabayashi K, Motomura H, Yoshida Y, Horie M, Makita N, Kimura T. KCNQ1 Channel Dysfunction in human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes carrying a CALM2-N98S mutation associated with long QT syndrome. American Heart Association Scientific Sessions 2019 (AHA2019), 2019.11.16-18(11.18), Philadelphia, USA, poster(E)
29. Wuriyanghai Y, Makiyama T, Yamamoto Y, (他 7 名), Ohno S, Horie M, Kimura T. Morphological and electrophysiological characterization of homozygous lamin A/C knockout human induced-pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. American Heart Association Scientific Sessions 2019 (AHA2019), 2019.11.16-18(11.17), Philadelphia, USA, poster(E)
30. Yamamoto Y, Makiyama T, Wuriyanghai Y, (他 8 名), Ohno S, Chonabayashi K, Motomura H, Yoshida Y, Horie M, Makita N, Kimura T. Response of KCNQ1 to Adrenergic Stimulation was Impaired in Human Induced Pluripotent Stem Cell-derived Cardiomyocytes Carrying a CALM2-N98S Mutation Associated with Long QT Syndrome. 12th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session (APHR2019), 2019.11.24-27, Bangkok, Thailand, poster(E)
31. Kohjitani H, Kouda S, Himeno Y, Makiyama T, Kashiwa A, Wuriyanghai Y, Yamamoto Y, Horie M, Kimura T, Noma A, Amano A. Algorithmic Auto-Recreation System of hiPSC-CMs Simulation and Prediction of Drug Testing. 12th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session (APHR2019), 2019.11.24-27, Bangkok, Thailand, poster(E)
32. Aizawa T, Makiyama T, Huang H, (他 8 名), Ohno S, Horie M. Patients characteristics of idiopathic ventricular fibrillation carrying SCN5A mutations without Brugada or long QT syndrome. 12th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session (APHR2019), 2019.11.24-27, Bangkok, Thailand, poster(E)
33. Morimoto Y, Morita H, Tsukuda S, Kimura T, Morimoto M, Nakagawa K, Nishii N, Watanabe A, Nakamura K, Ito H. Occurrence of Ventricular Fibrillation Associated with Inherited Channelopathies in Two Patients with Congenital Heart Disease. Poster Session Heart Rhythm 2019.5.8 ~ 5.11 Moscone Center (San Francisco, CA, USA)
34. Kimura T, Morita H, Asada S, et al. Ventricular Fibrillation Induced By Non-aggressive Protocol Of Programmed Electrical Stimulation Predicts Arrhythmic Events In Brugada Syndrome. Poster Session Heart Rhythm 2019.5.8~5.11 Moscone Center (San Francisco, CA, USA)
35. Nakano Y. Role of microRNA in genetic regulation of cardiac arrhythmias. APHR2019 Asia Pacific Heart Rhythm Society. Centara Grand & Bangkok Convention Centre at CentralWorld, Oct 24-27, 2019, BANGKOK, THAILAND
36. Hayashi K, Nomura A, Teramoto R, Asano Y, Beerens M, Kurata Y, Fujino N, Furusho H, Sakata K, Buys E, Sips P, Burch ML, Kelly AE, Kato T, Funada A, Tada H, Nakanishi C, Tsuda T, Okada H, MacRae2 CA, Takashima S, Yamagishi M, Kawashiri M, and Takamura M. Impact of functional studies on exome sequence variant interpretation in early-onset cardiac conduction system diseases. AHA Scientific sessions,

[国内学会]

1. 川村順平, 野村裕二, 塩川直宏, 樫木大佑, 上野健太郎, 田中裕治, 益田君教, 西畠 信, 吉永正夫. 鹿児島市学校心臓検診スクリーニングシステム精度の検討. 第55回日本小児循環器学会総会・学術集会、2019年6月29日、札幌
2. 吉永正夫, 志田正典, 星子浄水, 大坪善教, 八浪浩一, 藤本 保, 金谷能明, 高木純一, 砂川 信, 添田修, 石川司朗. 九州地区における小児期院外心停止の発生状況. 第55回日本小児循環器学会総会・学術集会、2019年6月28日、札幌
3. 吉永正夫, 岩本真理, 堀米仁志, 住友直方, 牛ノ濱大也, 泉田 直己, 田内 宣生, 阿部 勝己, 長嶋 正實. V3誘導 (R+S波) 加算値による肥大型心筋症の早期診断に関する検討. 第55回日本小児循環器学会総会・学術集会、2019年6月27日、札幌
4. 樫木 大祐, 吉永正夫, 堀米仁志, 鮎澤 衛, 安田和志, 小垣 滋豊, 土井 庄三郎, 立野 滋, 岩本真理, 長嶋 正實. 小児期肥大型心筋症の予後に与える学校心臓検診の影響—全国調査成績から—. 第55回日本小児循環器学会総会・学術集会、2019年6月29日、札幌
5. 堀米仁志, 野崎 良寛, 安田 和志, 西原 栄起, 鮎澤 衛, 小垣 滋豊, 岩本真理, 土井 庄三郎, 大野聖子, 住友直方, 吉永正夫. 小児期拡張型心筋症の臨床像および治療と予後. 第55回日本小児循環器学会総会・学術集会、2019年6月29日、札幌
6. 廣野 恵一, 宮尾 成明, 吉永正夫, 堀米仁志, 鮎澤 衛, 安田 和志, 立野 滋, 岩本真理, 長嶋 正實, 西原 栄起, 市田 路子. 学校心臓検診から見た心筋緻密化障害の臨床像. 第55回日本小児循環器学会総会・学術集会、2019年6月27日、札幌
7. 泉田 直己, 岩本真理, 堀米仁志, 住友直方, 牛ノ濱 大也, 吉永正夫, 田内 宣生, 阿部 勝己, 長嶋 正實. 心電図研究の経緯と方法. 第55回日本小児循環器学会総会・学術集会、2019年6月28日、札幌
8. Yoshinaga M, Iwamoto M, Horigome H, Sumitomo N, Ushinohama H, Izumida N, Tauchi N, Ayusawa M, Abe A, Nagashima M. Tentative Criteria of a Combined RV3+SV3 Voltage for Early Diagnosis of Pediatric Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. 第66回日本不整脈心電学会、2019年7月25日、横浜
9. 林 立申, 村上 卓, 塩野淳子, 藤里秀史, 矢野悠介, 野崎良寛, 堀米仁志. EpoprostenolからTreprostiniil持続皮下注へ切り替え後に肺動脈圧が著明に上昇したIPAHの1例. 第26回日本小児肺循環研究会学術集会. 東京. 2020.2.8
10. 村上 卓, 堀米仁志, 高橋実穂, 野崎良寛, 矢野悠介, 嶋 侑里子, 石踊 巧, 森 健作. 遺伝性出血性末梢血管拡張症における多発性肺動脈静脈瘻に対しAmplatzer vascular plugによる経カテーテル塞栓術を施行した小児例. 第31回日本Pediatric Interventional Cardiology学会学術集会. 沖縄. 2020.1.23
11. 町野智子, 石津智子, 中澤直美, 川松直人, 矢野悠介, 野崎良寛, 高橋実穂, 堀米仁志, 家田真樹. ファロー四徴症心内修復術後例における心エコーPR評価の精度と限界 - 心臓MRIとの比較. 第22回日本成人先天性心疾患学会総会・学術集会. 東京. 2020.1.18
12. 石津智子, 川松直人, 町野智子, 増田慶太, 堀米仁志. 成人未診断ccTGAをどう見つけどう管理するか. 第22回日本成人先天性心疾患学会総会・学術集会. 東京. 2020.1.18
13. 服部正幸, 石津智子, 山崎 浩, 折居大輔, 下尾 知, 川松直人, 町野智子, 町野 毅, 増田慶太, 堀米仁志, 野上昭彦, 青沼和隆, 家田真樹. Non-pharmacological therapy for refractory arrhythmias associated with adult congenital heart disease Pre- and Post-Operative State of Secundum Atrial Septal Defect Predispose to Recurrence of Atrial Fibrillation After Pulmonary Vein Isolation: Propensity Match Analysis. 第22回日本成人先天性心疾患学会総会・学術集会. 東京. 2020.1.18
14. 川松直人, 石津智子, 福田旭伸, 木島康文, 椎名由美, 立野 滋, 町野智子, 堀米仁志, 丹羽公一郎, 家田真樹. 成人期Fontan術後患者におけるDOACの有効性と安全性の検討. 第22回日本成人先天性心疾患学会総会・学術集会. 東京. 2020.1.18
15. 堀米仁志, 石川康宏, 国分則人, 吉永正夫, 住友直方, 高橋実穂, 村上 卓, 野崎良寛, 石踊 巧, 嶋 侑里子, 加藤愛章, 大野聖子, 堀江 稔, 長嶋正實. 高精度心電図を用いたAndersen-Tawil症候群のTU波形の解析. 第24回日本小児心電学会学術集会. 愛媛. 2019.11.30
16. 野崎良寛, 塩野淳子, 林 立申, 堀米仁志, 大谷

- 明夫. 2回の重症急性心筋炎を発症した症例. 第28回日本小児心筋疾患学会学術集会. 大阪. 2019.10.19
17. 石踊 巧、野崎良寛、嶋 侑里子、村上 卓、高橋 実穂、町野智子、石津智子、廣野恵一、市田 露子、堀米仁志. 妊娠を契機に心尖部腔に血栓を形成した左室心筋緻密化障害類似疾患. 第28回日本小児心筋疾患学会学術集会. 大阪. 2019.10.19
18. 村上 卓、堀米仁志、賀藤 均、掛江直子. 小児期心筋症、心筋炎に関する疫学調査：小児慢性特定疾病登録データを用いた解析. 第55回日本小児循環器学会札幌. 2019.6.29
19. 塩野淳子、野崎良寛、林 立申、堀米仁志. 心室中隔欠損症の診断年齢. 第55回日本小児循環器学会. 札幌. 2019.6.29
20. 阿部正一、坂 有希子、加藤秀之、野崎良寛、林 立申、塩野淳子、堀米仁志. 左冠動脈肺動脈起始に対する左冠動脈移植の工夫. 第55回日本小児循環器学会. 札幌. 2019.6.29
21. 野崎良寛、加藤愛章、鶴池 清、山村健一郎、菊池正広、大野聖子、堀江 稔、堀米仁志. RYR2変異 (R169Q) を有し左室心筋緻密化障害とカテコラミン誘発性多型心室頻拍の共表現型を呈した3例. 第55回日本小児循環器学会. 札幌. 2019.6.28
22. 泉田直己、岩本眞理、堀米仁志、住友直方、牛ノ濱大也、吉永正夫、田内宣生、阿部勝己、長嶋正實. 学校心臓検診におけるSTJ上昇例の判定に関する検討. 第55回日本小児循環器学会. 札幌. 2019.6.28
23. 牛ノ濱大也、阿部勝己、泉田直己、岩本眞理、住友直方、田内宣生、堀米仁志、吉永正夫、長嶋正實. 抽出基準の改訂ポイント-電位異常の判定. 第55回日本小児循環器学会. 札幌. 2019.6.28
24. 岩本眞理、吉永正夫、堀米仁志、住友直方、牛ノ濱大也、泉田直己、田内宣夫、長嶋正實、米山達也、阿部克己. 調律異常・伝導異常の判定. 第55回日本小児循環器学会. 札幌. 2019.6.28
25. 横川直人、三浦 大、住友直文、澁谷和彦、堀米仁志、前野泰樹. ヒドロキシクロロキンによる抗SS-A抗体関連房室ブロックの再発予防: オンライン診療を用いた臨床試験. 第55回日本小児循環器学会. 札幌. 2019.6.27
26. 高橋実穂、村上 卓、林 立申、野崎良寛、加藤愛章、堀米仁志. 胎児QT延長症候群の診断と管理の問題点. 第55回日本小児循環器学会. 札幌. 2019.6.27
27. 林 立申、堀米仁志、岩本眞理、大橋直樹、後藤浩子、鈴木嗣俊、高橋一浩、三浦 大、吉永正夫、住友直方. 房室ブロックを呈するハイリスク先天性QT延長症候群の胎児、新生児期からの管理. 第55回日本小児循環器学会. 札幌. 2019.6.27
28. 園部藍子、松原宗明、石井知子、米山文弥、村上卓、高橋実穂、堀米仁志、加藤秀之、平松祐司. 当院における乳幼児Peripheral VA-ECMOの検討. 第55回日本小児循環器学会. 札幌. 2019.6.27
29. 會田 敏、吉田健太郎、稲葉 武、青沼和隆、堀米仁志、野上昭彦. 心室性期外収縮に対する心磁図と3次元CT画像の合成による非侵襲的マッピング法. 第34回日本生体磁気学会大会. 函館. 2019.6.22
30. 稲葉 武、會田 敏、吉田健太郎、中澤陽子、服部愛、小松雄樹、星 智也、石津智子、佐藤 明、関口幸夫、渡邊重行、川上 康、青沼和隆、野上昭彦、堀米仁志、家田真樹. 筑波大学病院における心臓磁気計測 (心磁図) の臨床応用. 第34回日本生体磁気学会大会. 函館. 2019.6.22
31. 嶋 侑里子、堀米仁志、矢野悠介、石踊 巧、野崎良寛、林 立申、村上 卓、高橋実穂、高田英俊. 胎児心疾患診断と管理における胎児心磁図の有効性. 第34回日本生体磁気学会大会. 函館. 2019.6.22
32. 村上 卓、堀米仁志. 胎児心臓異常のスクリーニング-臨床現場の抱える課題は?-胎児不整脈のスクリーニングと診断. 日本超音波医学会第92回学術集会. 東京. 2019.5.26
33. 三好剛一、稲村 昇、安河内 聡、堀米仁志、与田仁志、竹田津未生、新居正基、左合治彦、前野泰樹、池田智明. 胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤的抗不整脈薬投与に関する臨床試験-多施設共同試験-. 日本超音波医学会第92回学術集会. 東京. 2019.5.25
34. 石津智子、川上 康、町野智子、山本昌良、佐藤希美、瀬尾由広、家田真樹、堀米仁志. 成人循環右室の拡張機能評価と臨床的意義. 日本心エコー学会学術集会. 松本. 2019.5.12
35. 石津智子、川上 康、町野智子、山本昌良、佐藤希美、瀬尾由広、家田真樹、堀米仁志. 修正大血管転位を見逃さないために. 日本心エコー学会

- 学術集会. 松本. 2019.5.10
36. 杉山夏緒里、堀米仁志、村上卓、林立申、野崎良寛、塩野淳子、松裏裕行、緒方公平、柳沢裕美. 家族性大動脈弁上狭窄症における新規エラスチン遺伝子変異の同定と解析. 第122回日本小児科学会学術集会. 金沢. 2019/4/19
 37. 廣野恵一、吉永正夫、安田和志、西原栄起、鮎沢衛、堀米仁志、小垣滋豊、立野 滋、岩本眞理、土井庄三郎、泉田直己、住友直方、樫木大祐、太田邦雄、畑 忠善、牛ノ濱大也、田内宣生、長嶋正實、佐藤誠一. 学校心臓検診から見た心筋緻密化障害の臨床像. 第122回日本小児科学会学術集会. 金沢. 2019.4.19
 38. Ohno S, Ozawa J, MD, Fukuyama M, MD, Makiyama T, Horie M. An NGS-based genotyping in LQTS; minor genes are no longer minor. 第83回日本循環器学会学術集会. 2019.3.29-3.31, 横浜
 39. Ohno S, Sonoda K, Horie M. Genetic Background of ARVC 第83回日本循環器学会学術集会. 2019.3.29-3.31, 横浜
 40. Ohno S. Clinical use of genetic analysis for the inherited primary arrhythmia syndromes 第83回日本循環器学会学術集会. 2019.3.29-3.31, 横浜
 41. Sonoda K, Ohno S, Aiba T, Horie M. Homozygous DSG2 Variants Cause Severe Phenotype in Arrhythmogenic Right Ventricular 第83回日本循環器学会学術集会. 2019.3.29-3.31, 横浜
 42. Hattori T, Sonoda K, Horie M, Ohno S. Lower Frequency of Classical Triad in Andersen-Tawil Syndrome Probands with De Novo KCNJ2 Mutations than Those with Familial Mutations 第83回日本循環器学会学術集会. 2019.3.29-3.31, 横浜
 43. Kato K, Ohno S, Makiyama T, Ozawa T, Horie M. Nonsense-mediated mRNA Decay in LMNA Leading to Cardiac Conduction Disturbance and Dilated Cardiomyopathy 第83回日本循環器学会学術集会. 2019.3.29-3.31, 横浜
 44. Ohno S. Genetic analysis of inherited primary arrhythmia syndromes in the era of next generation sequencer. 第3回日本循環器学会 基礎研究フォーラム. 2019.9.6-8, 東京
 45. Ohno S, Ozawa J, Fukuyama M, Horie M. High Frequency of T-wave Alternans in Long QT Syndrome Patients with Mutations in Calcium Ion Related Gene Mutations. 日本人類遺伝学会第64回大会. 2019.11.6-9, 長崎
 46. 大野聖子、小澤淳一、今村知彦、園田桂子、青木寿明、吉田葉子、星野健司、牧山 武、堀江 稔. SCN5A変異陽性の若年者ブルガダ症候群症例には心室中隔欠損を高頻度に合併する. 第24回日本小児心電学会学術集会. 2019.11.29-30. 愛媛
 47. 大野聖子、高山幸一郎、園田桂子、福山恵、加藤浩一、堀江 稔. カテコラミン誘発性多形性心室頻拍における ICD 治療の実態. 第12回植込みデバイス関連冬季大会. 2020.2.6-8. 名古屋
 48. 住友直方: 不整脈診療 up to date、薬物治療の最前線、第20回成人先天性心疾患セミナー、東京、2019.6.1
 49. 住友直方: 会長講演、心電図の発見から不整脈治療まで、第55回日本小児循環器学会、札幌、2019.6.27
 50. 住友直方: 心室頻拍の診断と治療、第1回筑波山小児心電図セミナー、筑波、2019.11.2
 51. 住友直方: 小児の心室細動、九州小児心電図研究会、佐賀、2019.11.23
 52. 住友直方: 記念講演: 心電図からわかること、第24回日本小児心電学会、松山、2019.11.30
 53. 住友直方: 学校生活管理指導表における運動管理、小児慢性特定疾病児童等ピアカウンセリング、東松山、2019.12.21
 54. 住友直方: 日常診療に役立つ小児不整脈の知識～診断から最新の治療まで～、第170回お茶の水木曜会、御茶ノ水、2020.1.16
 55. 住友直方: 遺伝性不整脈症候群の心電図の読み方～小児心電図の判読とピットフォール～、心電図講習会、高知、2020.1.18
 56. 住友直方: 学校心臓検診ガイドラインと小児心電図の注意点、心臓検診従事者講習会、鳥取、2020.1.19
 57. 八島正明、加藤貴雄、渡邊英一、高橋尚彦、池田隆徳、笠巻裕二、住友直方、植田典浩、森田 宏、平岡昌和: JASHNE/JSCE 合同シンポジウム「非侵襲検査と基礎医学工学との融合」、心電図自動診断の精度評価並びに有用性向上に関する研究、第39回日本ホルター・ノンインバイシブ心電学研究会、横浜、2019.6.8
 58. 連 翔太、住友直方、森 仁、今村知彦、小森暁子、岩下憲之、小林俊樹: シンポジウム2, 不整脈カテ

- ーテルアブレーション：治療困難症例に対する戦略、His束近傍副伝導路に対する新しい治療戦略、第55回日本小児循環器学会、札幌、2019.6.27
59. 牛ノ濱大也、住友直方、佐川浩一、石川友一、石川司朗：JCC-JSPCCS Joint Symposium (II-JCCJS) 先天性心疾患に合併する上室頻拍：術前から術後遠隔期まで、単心室例の出生時から Fontan術までの上室頻拍、第55回日本小児循環器学会、札幌、2019.6.28
60. 戸田紘一、連 翔太、葭葉茂樹、小林俊樹、住友直方：JCC-JSPCCS Joint Symposium、先天性心疾患に合併する上室頻拍：術前から術後遠隔期まで、先天性心疾患周術期の不整脈に対するIII群抗不整脈剤の効果、第55回日本小児循環器学会、札幌、2019.6.28
61. 住友直方：シンポジウム11学校検診で心臓突然死をどのように予防できるか、突然死に至った例の学校検診での所見突然死もしくは突然死から蘇生された症例の検討、第55回日本小児循環器学会、札幌、2019.6.29
62. Muraji S, Sumitomo N, Mori H, et al. Efficacy and safety of catheter ablation in under 4-year-old children. Japanese Heart Rhythm Society 2019, Yokohama, 2019.7.26
63. 葭葉茂樹、小林俊樹、多喜 萌、戸田紘一、連 翔太、小島拓朗、住友直方：動脈管開存、体肺動脈側副血行路合併肺動脈閉鎖兼心室中隔欠損に対する新しい治療戦略-ステントによる肺血流コントロール-、第31回JPIC学会、那覇、2020.1.23
64. 連 翔太、住友直方、多喜 萌、戸田紘一、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹：パネルディスカッション8、この症例をどうするか？：不整脈診断、Fallot四徴症術後の左脚ブロック、下方軸心室性期外収縮の一例、第55回日本小児循環器学会、札幌、2019.6.29
65. 連 翔太、住友直方、森 仁、今村知彦、長田洋資、小柳喬幸、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、保土田健太郎、枘岡 歩、鈴木孝明：ATP感受性心室頻拍とFallot四徴症を合併したVACTERL症候群の一例、第83回埼玉小児循環器談話会、大宮、2019.4.13
66. 連 翔太、住友直方、森 仁、今村知彦、長田洋資、小柳喬幸、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、保土田健太郎、枘岡 歩、鈴木孝明：ATP感受性心室頻拍とFallot四徴症を合併したVACTERL症候群の一例、第122回日本小児科学会、金沢、2019.4.20
67. 藤野美里、連 翔太、葭葉茂樹、長田洋資、今村知彦、小柳喬幸、小島拓朗、小林俊樹、住友直方、保土田健太郎、鈴木孝明：絶飲食中の左心低形成症候群の Hybrid stage1術後難治性乳び胸水をインドシアニングリーン近赤外線蛍光リンパ管造影で診断しえた1例、第55回日本小児循環器学会、札幌、2019.6.27
68. 長田洋資、今村知彦、連 翔太、小柳喬幸、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、住友直方：Glenn術後に心筋炎となり ECMOにて救命した一例、第55回日本小児循環器学会、札幌、2019.6.27
69. 今村知彦、住友直方、連 翔太、森 仁、長田洋資、戸田紘一、小柳喬幸、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹：小児 Brugada症候群に見られる SCN5A 遺伝子変異の特徴、第55回日本小児循環器学会、札幌、2019.6.27
70. 今村知彦、住友直方、連 翔太、長田洋資、戸田紘一、小柳喬幸、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、枘岡 歩、鈴木 孝明：小児に対する着用型除細動器の有用性、第55回日本小児循環器学会、札幌、2019.6.27
71. 葭葉茂樹、小林俊樹、今村友彦、長田洋資、連 翔太、小柳喬幸、小島拓朗、住友直方：Hybrid stage 1後 inter-stageで行った心臓カテーテル検査 一プレッシャーワイヤーの有効性一、第55回日本小児循環器学会、札幌、2019.6.27
72. 葭葉茂樹、小林俊樹、今村友彦、長田洋資、連 翔太、小柳喬幸、小島拓朗、住友直方、鈴木孝明、枘岡 歩、保土田健太郎：肺静脈閉塞性病変への取り組み 一カテーテルインターベンションニストはどう戦うか一、第55回日本小児循環器学会、札幌、2019.6.28
73. 関根麻衣、増谷 聡、今村知彦、岩本洋一、連 翔太、葭葉茂樹、石戸博隆、住友直方：右側副伝導路による拡張型心筋症に対し、フレカイニドが奏功した2乳児例、第55回日本小児循環器学会、札幌、2019.6.28
74. 牛ノ濱大也、鍋嶋泰典、兒玉祥彦、倉岡彩子、石川友一、佐川浩一、石川司朗、小田晋一郎、中野俊秀、角 秀秋、住友直方：先天性心臓病術後の心房頻拍は心室細動の原因となりうる 一1単室例の経験から一、第55回日本小児循環器学会、札

- 幌、2019.6.28
75. 小柳喬幸、今村知彦、長田洋資、戸田紘一、連 翔太、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、住友直方：重症肺動脈弁狭窄症に対する乳児期早期PBPVの有効性、第55回日本小児循環器学会、札幌、2019.6.28
 76. 長谷川早紀、中埜信太郎、保土田健太郎、柘岡 歩、岩永史郎、小林俊樹、鈴木孝明、住友直方：埼玉医科大学国際医療センターにおける成人先天性心疾患患者の概要と診療体制の検討、第55回日本小児循環器学会、札幌、2019.6.28
 77. 松崎正樹、連 翔太、住友直方、今村知彦、長田洋資、小柳喬幸、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、鈴木孝明：心室ペーシングにより肺高血圧の改善を見た先天性完全房室ブロックの1例、第55回日本小児循環器学会、札幌、2019.6.28
 78. 小島拓朗、今村知彦、長田洋資、連 翔太、小柳喬幸、葭葉茂樹、小林俊樹、住友直方：Fontan術後患者の心不全評価における、肝細胞増殖因子の有用性、第55回日本小児循環器学会、札幌、2019.6.28
 79. 細田隆介、柘岡 歩、永瀬晴啓、岩崎美佳、保土田健太郎、鈴木孝明、戸田紘一、小柳喬幸、住友直方：当院における EXCOR装着5症例の経験、第55回日本小児循環器学会、札幌、2019.6.28
 80. 柘岡 歩、細田隆介、永瀬晴啓、岩崎美佳、戸田紘一、小柳喬幸、住友直方、鈴木孝明：小児補助人工心臓治療と弁逆流の検討、第55回日本小児循環器学会、札幌、2019.6.28
 81. 小柳喬幸、今村知彦、長田洋資、戸田紘一、連 翔太、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、住友直方、柘岡 歩、鈴木孝明：10kg未満のEXCOR装着児にサーモダイレーションカテーテルを用いた循環動態評価を行い、VAD離脱と限界を判断した2例、第55回日本小児循環器学会、札幌、2019.6.28
 82. 戸田紘一、多喜 萌、細田隆介、連 翔太、岩崎美佳、小島拓朗、葭葉茂樹、柘岡 歩、小林俊樹、住友直方：当院における EXCOR 装着 7 例の経験、第 28 回日本小児心筋疾患学会、大阪、2019.10.19
 83. 連 翔太、住友直方、森 仁、多喜 萌、戸田紘一、小島拓朗、葭葉茂樹、岩下憲之、小林俊樹：心室性期外収縮に対する RHYTHMIA™ mapping system の有効性と pit fall、カテーテルアブレーション関連秋季大会、金沢、2019.11.8
 84. 森 仁、住友直方、連 翔太、多喜 萌、戸田紘一、小島拓朗、葭葉茂樹、加藤律史、松本万夫、小林俊樹：Rhythmia が有用であった Fontan 術後の心房内リエントリー性頻拍の 2 例、カテーテルアブレーション関連秋季大会、金沢、2019.11.8
 85. 連 翔太、住友直方、多喜 萌、森 仁、戸田紘一、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、柘岡 歩、鈴木孝明：J 波症候群が疑われた小児例、第 32 回九州不整脈研究会、佐賀、2019.11.23
 86. 連 翔太、住友直方、森 仁、多喜 萌、戸田紘一、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、鈴木孝明：先天性心疾患に合併した心室頻拍の新生児 2 症例、第 24 回日本小児心電学会、松山、2019.11.29
 87. 多喜 萌、連 翔太、森 仁、戸田紘一、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、柘岡 歩、鈴木孝明、住友直方：S-ICD で初めて心室頻拍が記録された特発性心室細動の小児例、第 24 回日本小児心電学会、松山、2019.11.29
 88. 戸田紘一、多喜 萌、細田隆介、連 翔太、小島拓朗、葭葉茂樹、柘岡 歩、鈴木孝明、小林俊樹、住友直方：当院で体外式補助人工心臓(EXCOR®)を装着した 7 例の経験、第 178 回日本小児科学会埼玉地方会、浦和、2019.12.1
 89. 森 仁、住友直方、連翔太、多喜萌、戸田紘一、小島拓朗、葭葉茂樹、加藤律史、小林俊樹、松本万夫：左室流出路で焼灼に成功したファロー四徴症術後の心室頻拍の一例、第 18 回平岡不整脈研究会、熱海、2019.12.14
 90. 森 仁、住友直方、連翔太、多喜萌、戸田紘一、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、加藤律史、松本万夫：大動脈冠尖で焼灼に成功した Fallot 四徴症術後の心室頻拍の一例、第 32 回臨床不整脈研究会、東京、2020.1.11
 91. 小柳喬幸、今村知彦、長田洋資、連 翔太、戸田紘一、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、住友直方：拡張に大口径 Self-expandable stent を用いた大動脈スイッチ術後の左肺動脈狭窄、第 31 回 JPIC 学会、那覇、2020.1.23
 92. 多喜 萌、戸田紘一、連 翔太、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、住友直方：Fontan fenestration バルーン拡張術は蛋白漏出性胃腸症に有効か？、第 31 回 JPIC 学会、那覇、2020.1.23
 93. 小島拓朗、小林俊樹、多喜 萌、戸田紘一、連翔太、葭葉茂樹、住友直方：当院における

- Amplatzer Septal Occluder と Occlutech Figulla Flex 2 の使用成績の比較、第 31 回 JPIC 学会、那覇、2020.1.25
94. 葭葉茂樹、小林俊樹、多喜 萌、戸田紘一、連翔太、小島拓朗、住友直方：成人先天性心疾患肺動脈狭窄に対するステント留置 - 肺血流不均衡は是正されたか、第 31 回 JPIC 学会、那覇、2020.1.25
95. 青木 晴香、渡辺 重朗、黒田 浩行、中野 裕介、銚碕 竜範、岩本真理。多臓器に異常のない LQT8 の親子例。第 55 回日本小児循環器学会 2019 年 7 月 札幌
96. 銚碕 竜範、上田 秀明、若宮 卓也、青木 晴香、黒田 浩行、中野 裕介、渡辺 重朗、岩本真理。学校心電図検診における心房中隔欠損の新しい抽出基準を検討する。第 55 回日本小児循環器学会 2019 年 7 月 札幌
97. 岩本真理。日本小児循環器学会の現状と厚労省の医師の働き方改革の概要。第 55 回日本小児循環器学会 2019 年 7 月 札幌
98. 池田尚弘、新小田雄一、四俣一幸、久保田知洋、野村裕一、鮫島幸二。三酸化ヒ素とリスペリドンの併用により著明な QT 延長をきたした女児例。第 173 回日本小児科学会鹿児島地方会。鹿児島市。2020.2.2
99. 江角裕香、酒井 宏、岡本寛樹、堀江 稔。冠動脈自然乖離による急性心筋梗塞に多発内臓動脈瘤・椎骨動脈乖離を伴った 1 例。第 116 回日本内科学会総会・講演会 (2019.4.26. 名古屋)
100. Fukuyama M, Ohno S, Ozawa J, Kato K, Takayama K, Makiyama T, Horie M. High Prevalence of Late Appearance T Wave in Patients with Long QT Syndrome Type 8. 第 66 回日本不整脈心電学会学術集会 (2019.7.24-27. 横浜)
101. Fukuyama M, Ohno S, Ozawa J, Horie M. Calmodulin Mutations in Japanese Children with Long QT Syndrome. 第 66 回日本不整脈心電学会学術集会 (2019.7.24-27. 横浜)
102. Kato K, Ohno S, Ozawa T, Horie M. A Novel SCN5A Frameshift Mutation Caused Progressive Cardiac Conduction Disorder and Multiform Ventricular Arrhythmia in a Case with a Surgical-Repair History of Congenital Heart Disease. 第 66 回日本不整脈心電学会学術集会 (2019.7.24-27. 横浜)
103. Fukuyama M, Ohno S, Ozawa J, Takayama K, Kato K, Itoh H, Aoki H, Makiyama T, Horie M. Usefulness of Genetic Screening for Long QT syndrome in the School-Based Electrocardiographic Screening Programs. 第 83 回日本循環器学会学術集会 シンポジウム (2019.3.28-31, 横浜)
104. Ishikawa T, Makita N. Functional Reappraisal of SCN5A Mutations Reemphasize Their Predictive Value for Lethal Cardiac Events in Brugada Syndrome, 第 66 回日本不整脈心電学会, 神奈川. 2019/3/30
105. Makita N, Ishikawa T. Japanese Brugada Exome Consortium Investigators, Comprehensive Analyses Using Functional Evaluation and Whole-exome Sequencings to Decipher the Genetic predispositions for Sudden Death in Brugada Syndrome, 第 83 回日本循環器学会学術集会, 神奈川. 2019/3/30
106. Ishikawa T, Makita N. Japanese Brugada Exome project. Whole-Exome Sequencing to Discover Novel Responsible Genes for Brugada Syndrome: A Multicenter Japanese Registry, 第 83 回日本循環器学会学術集会, 神奈川. 2019/3/30
107. 富田努、野口倫生、高橋彩子、森脇佐和子、森美和、大畑欣也、鷺田義一、山本賢、古田賢二、孫徹、細田公則、宮本恵宏、植田初江。国立循環器病研究センターでのバイオバンク事業とゲノム医療部門の協働 - 遺伝子検査用外部検体受け入れ 1 年での実績と課題 -。日本人類遺伝学会 第 64 回大会。2019 年 11 月 8 日。長崎
108. Kohjitani H, Kouda S, Himeno Y, Makiyama T, Huang H, Gao J, Kashiwa A, Wuriyanghai Y, Yoshinaga D, Kimura T, Amano A. Algorithmic Auto-Recreation System of hiPSC-CMs Simulation and Prediction of Drug Testing. 第 83 回日本循環器学会学術集会 2019.3.29-31(3.31), 横浜, poster(J)
109. Kashiwa A, Makiyama T, Ohno S, (他 6 名), Horie M, Kimura T. Overlapping Sick Sinus Syndrome Associated with SCN5A Mutations in Patients with Brugada Syndrome. 第 83 回日本循環器学会学術集会 2019.3.29-31(3.31), 横浜, Best poster session (E)
110. Gao J, Makiyama T, Ohno S, Yamamoto Y, Wuriyanghai Y, Kohjitani H, Kashiwa A, Horie M, Kimura T. Three-Dimensional Structural Analysis of

- Mutant Ryanodine Receptor Type 2 Channels Associated with Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. 第 83 回日本循環器学会学術集会 2019.3.29-31(3.31), 横浜, poster(E)
111. Kashiwa A, Makiyama T, Kohjitani H, Wuriyanghai Y, Yamamoto Y, Gao J, Huang H, Ishikawa T, Ohno S, Toyoda F, Sato S, Horie M, Makita N, Kimura T. Modeling Overlapping Phenotypes of Long-QT and Brugada Syndrome with CACNA1C-E1115K that Alters Ion Selectivity of the Cardiac L-Type Calcium Channel Using Induced Pluripotent Stem Cells. 第 66 回日本不整脈心電学会学術大会 2019.7.24-27 (7.25), 横浜, Oral (E), Young Investigator Award (YIA) Competition 1st prize
112. Kohjitani H, Kouda S, Himeno Y, Makiyama T, et al. Algorithmic Auto-Recreation System of hiPSC-CMs Simulation and Prediction of Drug Testing. 第 66 回日本不整脈心電学会学術大会 2019.7.24-27 (7.26), 横浜, Oral(J)
113. Yamamoto Y, Makiyama T(代表), Wuriyanghai Y, Kohjitani H, Hirose S, Gao J, Kashiwa A, Hai H, Ishikawa T, Ohno S, Chonabayashi K, Suda K, Yoshida Y, Horie M, Makita N, Kimura T, Single Cell Electrophysiological Analysis of iPS Cell-derived Cardiomyocytes Generated from Long-QT Syndrome Patients Carrying a CALM2 Mutation Using a Membrane Potential Imaging System. 第 66 回日本不整脈心電学会学術大会 2019.7.24-27 (7.25), 横浜, Oral(E)
114. Gao J, Makiyama T, Ohno S, Yamamoto Y, Wuriyanghai Y, Kohjitani H, Kashiwa A, Huang H, Katou K, Horie M, Kimura T. Structural Insights into Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia-associated RyR2 Mutant Channels using a Three-dimensional in Silico Model. 第 66 回日本不整脈心電学会学術大会 2019.7.24-27 (7.25), 横浜, Oral(E)
115. Yoshinaga D, Baba S, Makiyama T, Shibata H, Hirata T, Akagi K, Matsuda K, Kohjitani H, Wuriyanghai Y, Umeda K, Yamamoto Y, Bruce R. Conklin, Horie M, Takita J, Heike T. Phenotype-based High-throughput Classification of Long-QT Syndrome Subtypes Using Human Induced Pluripotent Stem Cells. 第 66 回日本不整脈心電学会学術大会 2019.7.24-27 (7.26), 横浜, Oral(E)
116. Wuriyanghai Y, Makiyama T, Sasaki K, Kamakura T, Yamamoto Y, Hayano M, Harita T, Nishiuchi S, Chen J, Kohjitani H, Hirose S, Yokoi F, Gao J, Chonabayashi K, Watanabe K, Ohno S, Yoshida Y, Kimura T, Horie M. Complex aberrant splicing in the induce pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes from a patient with long-QT syndrome carrying KCNQ1-A344Aspl mutation. 第 66 回日本不整脈心電学会学術大会 2019.7.24-27 (7.26), 横浜, Oral(J) 第 24 回 日本不整脈心電学会学術奨励賞選考会
117. Makiyama T. Challenges of iPS cell-Based Disease Modeling and Therapeutic Approaches to Inherited Arrhythmias 第 3 回日本循環器学会基礎研究フォーラム(BCVR2019), 2019.9.6-8 (9.6), 東京, Oral(E), シンポジウム・不整脈の分子基盤, invited
118. Morita H, Asada S, Morimoto Y, et al. Significance of Exercise-Induced Ventricular Arrhythmias in patients with Brugada Syndrome. Symposium 第 66 回日本不整脈心電学会学術大会 7.24~7.27 パシフィコ横浜(横浜市)
119. Nakano Y, Motoda C, Onohara Y, et al. Plasma MicroRNAs as Non-Invasive Biomarkers in Patients with Brugada Syndrome. 第 83 回日本循環器学会学術集会. 2019 年 3 月 29-31 日, 神奈川.
120. 中野由紀子, 廣延直也, 清水渉, 高木雅彦, 森田宏, 草野研吾, 相庭武司, 大野聖子, 鎌倉令, 堀江稔, 木原康樹. Brugada 症候群の心臓突然死リスク予測モデルを用いたリスク階層化. 第 67 回日本心臓病学会学術集会. 2019 年 9 月 13-15 日, 愛知.
121. Hayashi K, Nomura A, Teramoto R, et al. Impact of functional studies on exome sequence variant interpretation in early-onset cardiac conduction system diseases. The 64th Annual Meeting of the Japan Society of Human Genetics, November 7-9, 2019 (Nagasaki)

H. 知的財産権の出願・登録状況

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

小児期遺伝性不整脈疾患の睡眠中突然死予防に関する研究

研究代表者 吉永正夫¹⁾
研究分担者 堀米仁志²⁾、大野聖子³⁾、住友直方⁴⁾、岩本眞理⁵⁾、野村裕一⁶⁾、高橋秀人⁷⁾、
緒方裕光⁸⁾、清水 渉⁹⁾、堀江 稔¹⁰⁾、野上昭彦¹¹⁾、蒔田直昌¹²⁾、相庭武司¹³⁾、
宮本恵宏¹⁴⁾、牧山 武¹⁵⁾、森田 宏¹⁶⁾、中野由紀子¹⁷⁾、林 研至¹⁸⁾、
岩崎雄樹⁹⁾、村田広茂⁹⁾
研究協力者 末永和榮¹⁹⁾、青木寿明²⁰⁾
所 属 ¹⁾国立病院機構鹿児島医療センター小児科
²⁾筑波大学医学医療系小児科、³⁾国立循環器病研究センター分子生物学部、
⁴⁾埼玉医科大学国際医療センター、⁵⁾済生会横浜市東部病院こどもセンター、
⁶⁾鹿児島市立病院小児科、⁷⁾国立保健医療科学院、⁸⁾女子栄養大学疫学・生物
統計学研究室、⁹⁾日本医科大学循環器内科、¹⁰⁾滋賀医科大学アジア疫学研究セ
ンター、¹¹⁾筑波大学医学医療系循環器内科、¹²⁾国立循環器病研究センター研究
所、¹³⁾国立循環器病研究センター臨床検査部、¹⁴⁾国立循環器病研究センターゲ
ノム医療支援部、¹⁵⁾京都大学大学院医学研究科、¹⁶⁾岡山大学大学院医歯薬学総
合研究科、¹⁷⁾広島大学大学院医系科学研究科、¹⁸⁾金沢大学附属病院検査部、
¹⁹⁾東京睡眠医学センタースリープクリニック調布、²⁰⁾大阪府立病院機構大阪
母子医療センター

研究要旨

【目的】 健常小児と遺伝性不整脈患児のホルタ心電図、睡眠時脳波検査の同時記録を行い、心電図指標（QT 時間）、自律神経機能、睡眠深度の解析から、遺伝性不整脈疾患の睡眠中症状出現予測と睡眠中突然死予防のための治療的介入指針を作成する。【対象と方法】 睡眠中の QT/RR 間隔の自動解析、自律神経機能（心拍変動、HRV）解析、睡眠深度の解析を行った。対象は QT 延長症候群（LQTS）患児 20 名、健常児 51 名。本研究では、このうち心電図・脳波とも解析可能であった 6 歳以上の LQTS 患児 11 名 {QT 延長症候群 2 型（LQT2）患児 8 名、LQT3 患児 3 名}、健常児 27 名を用いた。HRV 解析はホルタ心電図解析装置から得られた周波数領域解析を 2 分毎に行い、low frequency (LF), high frequency (HF) データを得た。Log (HF) 値を副交感神経指標、Log(LF) / Log (HF) 比を交感/副交感神経バランス指標とした。ポータブル型簡易脳波計を用い、睡眠深度の判定は American Academy of Sleep Medicine に準拠した。解析は心拍数帯毎（低心拍数帯; 2.5th パーセンタイル値未満、中心拍数帯; 2.5th 以上、97.5th パーセンタイル値未満、高心拍数帯; 97.5th パーセンタイル値以上の心拍数帯）、睡眠深度毎 {N3 期, N2 期, N1 期, rapid eye movement (REM) 期} 毎に行った。【結果】 健常児では高心拍数帯が低、中心拍数帯より QTc 値、交感/副交感神経バランス指標 {Log(LF)/Log(HF) 比} は有意に高かった。同様に、LQT2 患児でも高心拍数帯では QTc 値、Log(LF)/Log(HF) 比は有意に高かった。LQT3 患児も同様の傾向を示したが、例数が少なく有意差は認めなかった。LQT2 患児においては QTc 値 \geq 500 ms の出現頻度は、高心拍数帯が低および中心拍数帯より有意に高く、LQT2 患児では

交感/副交感神経バランス指標が高くなるほど、LQT3 患児では副交感神経機能が低下するほど、QTc 値 ≥ 500 ms の頻度は高くなっていった。健常児、LQTS 患児ともに睡眠深度間で QTc 値に有意差を認めなかった。【結論】睡眠中の QTc 値高値の出現は、特定の睡眠深度との関係はなく、高心拍数の出現と関係しており、LQTS のタイプにより自律神経の関与は異なっていた。

A. 研究目的

若年者の原因不明の突然死の 41~48% は睡眠中に起きており、死亡後の遺伝学的検査で遺伝性不整脈の責任遺伝子が 21~26% に証明されている^{1,2)}。2017 年日本での 19 歳未満の院外心停止 (OHCA) 例 1803 名のうち原因不明で予後不良 (死亡または脳死) の頻度 (対 10 万) は乳児、幼児、小学生、12-19 歳で各々 48.5、5.2、1.9、6.7 である (消防庁データ)。OHCA が睡眠中に発生する割合は、乳児 72%、幼児 34%、小学生 12%、12-19 歳 10% である (九州学校検診協議会データ、486 例、2012-2016 年)³⁾。2017 年には日本全国で乳児 336 名、幼児 88 名、小学生 15 名、12-19 歳 62 名、計 501 名が睡眠中に予後不良の状態に陥ったと推測される。このうち遺伝性不整脈によるものが毎年 105~130 名に起きていることになる。深夜睡眠中 OHCA の救命率は極めて低い。遺伝性不整脈疾患の睡眠中の症状出現防止は次世代を担う子どもの健全育成と心身障害発生予防の重要な柱と考えられる。

初年度~2 年度の研究において、LQTS 乳児は夜間睡眠中の QTc 値は昼間睡眠中の QTc 値より有意に長く、また睡眠中の最大心拍数時に QTc 値が最も長いことを証明した⁴⁾。このことは副交感神経活動中である睡眠中に交感神経活動が加わったことを意味すると考えられた。

本研究の目的は、健常児および遺伝性不整脈患児、特に LQTS 患児において、ホルタ心電図検査による QT 間隔解析と心拍変動解析 (heart rate variability, HRV)、睡眠中脳波検査による睡眠深度 {N3 期, N2 期, N1 期, rapid eye movement (REM) 期睡眠} 解析を行い、小児期遺伝性不整脈疾患における睡眠中症状出現因子を決定することである。

B. 研究方法

1. 対象

平成 29 年度~令和元年度までに検査を行った QT 延長症候群患児 20 名、健常児 51 名を対象にした。

2. 方法

(1) QT/RR 間隔の自動測定

QT/RR 間隔の自動解析はホルタ心電図解析装置 (SCM-8000 システム, Ver.54-11, Fukuda Denshi, Tokyo) を用いた。各心拍の QT 間隔測定を自動測定で行い、その後マニュアルで測定が適切に行われているかチェックした。

QT 間隔値は Fridericia 法にて補正した $\{QTcF = (QT \text{ 間隔}) / (RR \text{ 間隔})^{1/3}\}$ 。

(2) 心拍変動 (自律神経機能) 解析

上記ホルタ解析装置を用い、周波数領域解析を 1 分毎 (解析サンプル数 64)、2 分毎 (解析サンプル数 128)、1 時間毎 (解析サンプル数 1024) で fast Fourier transform algorithm から low frequency (LF; 0.04-0.15 Hz), high frequency (HF; 0.15-0.40 Hz) データを得た。Log (HF) 値を副交感神経指標、Log (LF) / Log (HF) 比を交感/副交感神経バランス指標とした。

(3) 心拍数帯毎の解析

初年度~2 年度の研究により、乳児では最大心拍数時に最大 QTc 値が得られることがわかった⁴⁾ ことより、心拍数帯を 3 群に分類した。低心拍数、高心拍数の指標として睡眠中の全心拍の 2.5th パーセンタイル値、97.5th パーセンタイル値を対象者ごとに算出し、2.5th パーセンタイル値未満の心拍数帯を低心拍数帯、2.5th 以上 97.5th パーセンタイル値未満の心拍数帯を中心心拍数帯、97.5th パーセンタイル値以上を高心拍数帯として解析を行った。

(4) 睡眠深度による解析

ポータブル型簡易脳波計 (脳波センサ ZA、プロアシスト(株)、大阪) を用い、自宅でデータ収集を行った。本システムは2チャンネルで、脳波(0.5~40 Hz) を前額部と左耳後部に置いた端子で、眼球運動(0.5~10 Hz) を左外眼角部上部と右外眼角部下部に置いた端子でデータを収集した。サンプリング周波数は128 Hzとした。睡眠深度はN3期、N2期、N1期、REM期、覚醒期とした。覚醒期は入眠後、起床前の就寝中覚醒期のみで検討した。解析はProassist Ltd (Osaka) に依頼した。睡眠深度の判定はAmerican Academy of Sleep Medicine に準拠した⁵⁾。

(5) QTc 値 \geq 500 ms の頻度

LQTS においては QTc 値 \geq 500 ms は症状出現の risk と考えられているので、各心拍数帯、各睡眠深度での総心拍数に対する QTc 値 \geq 500 ms の頻度を算出した。

(6) 統計学的解析

平均値の差の検定には Mann-Whitney U-test または Wilcoxon signed-ranks test を用いた。健常児群、LQT2 患児群、LQT3 患児群の各群における心拍数帯群別、睡眠深度別の QTc 値、HRV 変数値の統計学的解析にはまず対応のある分散分析で心拍数3群全体の有意差を検定し、有意差があった場合、多重比較 (ボンフェロニの方法で2群間の P 値を調整) を行い、2群間の有意差を検定した。

(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。遺伝学的検査についても倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

1. 対象者

(1) ボランティア健常児

平成29年度~令和元年度で総数51名(男子25名、女子26名)が参加した。内訳は乳児5名(男児4名、女児1名)、幼児(1~5歳)13名

(男児6名、女児7名)、6-11歳25名(男児10名、女児15名)、12-19歳8名(男児5名、女児3名)、ホルタ型心電図、脳波ともに解析可能であったのは乳児5名、幼児12名、6-11歳23名、12-19歳6名、計46名(検査対象者の90.2%)であった。

(2) 遺伝性疾患群患児

遺伝学的検査で変異が確認された1-5歳4名(男児1名、女児3名)、6-11歳7名(男児2名、女児5名)、12-19歳9名(男児2名、女児7名)、計20名を対象にした。ホルタ型心電図、脳波ともに解析可能であったのは1-5歳3名、6-11歳7名、12-19歳6名、計16名(検査対象者の80.0%)であった。遺伝性不整脈患児群はLQT1患児2名、LQT2患児9名、LQT3患児4名、カテコラミン誘発多形性心室頻拍患児1名であった。LQT2患児9名中、記録時治療中であつたものが5名あつた。LQT3患児4名中2名は治療中であつた。

2. 6歳以上対象者の心拍数、QTc 値、HRV 値

幼児期の疾患対象群が少なかったため6歳以上の40例を対象とした。またLQT1は2名のみであつたため解析対象から外し、最終的に健常児27名、LQT2患児8名、LQT3患児3名、計38名で解析を行った。

表1に睡眠中解析時間全体の心拍数、QTc 値、HRV を示した。

3. 心拍数帯別の QTc 値、HRV 値

健常児群、LQT2患児、LQT3患児での QTc 値、HRV 値を表2に示した。健常児では高心拍数帯が低、中心拍数帯より QTc 値、交感/副交感神経バランス指標 {Log(LF)/Log(HF) 比} は有意に高値であつた。同様に、LQT2患児でも高心拍数帯では QTc 値、Log(LF)/Log(HF) 比は有意に高かつた。LQT3患児も同様の傾向を示したが、例数が少なく有意差は認めなかつた。

LQT2患児においては QTc 値 \geq 500 ms の頻度は、高心拍数帯が低および中心拍数帯より有意に高かつた(表2)。

そこで、低・中・高心拍数帯の3群をまとめ、

QTc 値 \geq 500 ms の頻度を従属因子、Log(HF)、Log(LF) / Log (HF) 比を独立因子として回帰分析を行うと、LQT2 患児では交感/副交感神経バランス指標が高くなるほど、LQT3 患児では副交感神経機能が低下するほど、QTc 値 \geq 500 ms の頻度は高くなっていった (表 3)。

心拍数帯別での健常児、LQT2、LQT3 患児の QTc 値および HRV 値を検討した (表 4)。QTc 値には当然ながら健常児と LQTS 患児の間に著明な有意差を認められたが、HRV 値には差を認めなかった。

4. 睡眠深度別の心拍数、QTc 値、HRV 値

健常児、LQT2 患児、LQT3 患児毎に各睡眠深度における心拍数、QTc 値、HRV 値を検討した (表 5)。健常児の副交感神経機能は各睡眠深度で差を認めなかったが、Log(LF) / Log (HF) 比は N3 期が最も低く、N2 期、N1 期、REM 期になるほど高値になっており (全体の trend $P=0.009$)、各睡眠深度間でも有意差を認めた。しかし、QTc 値は睡眠深度間で有意差を認めなかった。

LQT2 患児においても Log(LF) / Log (HF) 比の変化がみられ (全体の trend $P<0.001$)、N3 期は N2 期より有意に低値であった。QTc 値、QTc 値 \geq 500 ms の頻度に関しては全体の Trend P においても、各睡眠深度間においても有意差を認めなかった。

睡眠深度毎に、健常児、LQT2 患児、LQT3 患児間での心拍数、QTc 値、HRV 値を検討した (表 6)。心拍数帯毎の変化と同様に、LQTS 患児の QTc 値は全ての睡眠深度で有意に長かったが、HRV 値間には有意差を認めなかった。

D. 考察

今回の検討で、睡眠中の QTc 値は睡眠深度そのものより、睡眠中に高心拍になることと強い関係があることが分かった。また LQTS において症状出現の risk factor である QTc 値 \geq 500 ms の頻度は LQT2 患児では交感/副交感神経バランスの亢進が、LQT3 では副交感神経機能の低下が関与していることが示唆された。

睡眠中における QTc 値の変化には種々の報告がある^{4,6-9)}。初年度の本研究班での乳児での検討において、睡眠中の最大心拍時に最も QTc 値が高いことがわかり、睡眠中 (副交感神経興奮帯) における交感神経の亢進が示唆された。一般的な概念からすると REM 期に同様なことが起きていることが予測される。今回の検討でも REM 期の副交感神経状態は深睡眠の N3 期と同様の値であったが、交感/副交感バランス値は REM 期が N3 期より有意に高値になっていた (表 5)。しかし、REM 睡眠期と N3 期では QTc 値に有意差を認めず、non-REM 期全体でも有意差をみとめなかった (data not shown)。

今回の検討からは高心拍の出現が QTc 高値の頻出と関係しており、また LQTS のタイプにより自律神経の関与が異なることが示唆され、タイプ別の介入方法の検討が必要なが分かった。今回の結果からは睡眠中の QTc 値は睡眠深度と関係がないことを示しており、過去の数多くのホルタ心電図から QTc 値に与える心拍数、自律神経の関係を加えて、夜間の症状出現予防に関して更に詳細な解析が可能であることを示唆している。今回の検討では QT 延長症候群 1 型が少なかったが、各群とも大幅に症例を増やし介入方法を定めることも可能になる。その場合、各群別に β 遮断剤等の薬物治療開始前後の検討も行う必要がある。

E. 結論

睡眠中の QTc 値高値の出現は、特定の睡眠深度との関係はなく、高心拍数の出現と関係しており、LQTS のタイプにより自律神経の関与は異なることが分かった。

(参考文献)

1. Tester DJ, Medeiros-Domingo A, Will ML et al. Cardiac channel molecular autopsy: insights from 173 consecutive cases of autopsy-negative sudden unexplained death referred for postmortem genetic testing. Mayo Clin Proc. 2012;87:524-39.

2. Bagnall RD, Das K J, Duflou J, Semsarian C. Exome analysis-based molecular autopsy in cases of sudden unexplained death in the young. *Heart Rhythm*. 2014;11:655-62.
3. Yoshinaga M, Otsubo Y, Shida M, Hoshiko K, Yatsunami K, Kanaya Y, Takagi J, Takamura K, Ganaha H, Sunagawa M, Soeda O, Ishikawa S, Kashima N. Out-of-hospital cardiac arrest in pediatric patients in Kyushu area in Japan. (in submission).
4. Yoshinaga M, Kucho Y, Ushinohama H, et al. Autonomic Function and QT Interval During Night-Time Sleep in Infant Long QT Syndrome. *Circ J*. 2018 Jul 25;82(8):2152-2159.
5. Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, et al. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology, and Technical Specifications, Version 2.3. <https://aasm.org/clinical-resources/scoring-manual/> (accessed 2019/05/20)
6. Haddad GG, Krongrad E, Epstein RA, et al. Effect of sleep state on the QT interval in normal infants. *Pediatr Res* 1979; 13: 139 – 141.
7. Haddad GG, Epstein MA, Epstein RA, et al. The QT interval in aborted sudden infant death syndrome infants. *Pediatr Res* 1979; 13: 136 – 138.
8. Montague TJ, Finley JP, Mukelabai K, et al. Cardiac rhythm, rate and ventricular repolarization properties in infants at risk for sudden infant death syndrome: Comparison with age- and sex-matched control infants. *Am J Cardiol* 1984; 54: 301 – 307.
9. Franco P, Groswasser J, Scaillet S, et al. QT interval prolongation in future SIDS victims: A polysomnographic study. *Sleep* 2008; 31: 1691 – 1699.
- H, Shiraishi I, Makiyama T, Ohno S, Itoh H, Watanabe H, Hayashi K, Yamagishi M, Morita H, Yoshinaga M, Aizawa Y, Kusano K, Miyamoto Y, Kamakura S, Yasuda S, Ogawa H, Tanaka T, Sumitomo N, Hagiwara N, Fukuda K, Ogawa S, Aizawa Y, Makita N, Ohe T, Horie M, Aiba T. Association of Genetic and Clinical Aspects of Congenital Long QT Syndrome With Life-Threatening Arrhythmias in Japanese Patients. **JAMA Cardiol**. 2019 Mar 1;4(3):246-254.
2. Horigome H, Ishikawa Y, Kokubun N, Yoshinaga M, Sumitomo N, Lin L, Kato Y, Tanabe-Kameda Y, Ohno S, Nagashima M, Horie M. Multivariate analysis of TU wave complex on electrocardiogram in Andersen-Tawil syndrome with KCNJ2 mutations. **Ann Noninvasive Electrocardiol**. 2019 Nov 14:e12721. doi: 10.1111/anec.12721. [Epub ahead of print]
3. Nomura Y, Seki S, Hazeki D, Ueno K, Tanaka Y, Masuda K, Nishibatake M, Yoshinaga M. Risk factors for development of ventricular tachycardia in patients with ventricular premature contraction with a structurally normal heart. **J Arrhythmia**, [Epub ahead of print] 2019 December 16: <https://doi.org/10.1002/joa3.12286>
4. Hirono K, Miyao N, Yoshinaga M, Nishihara E, Yasuda K, Tateno S, Ayusawa M, Sumitomo N, Horigome H, Iwamoto M, Takahashi H, Sato S, Kogaki S, Ohno S, Hata T, Hazeki D, Izumida N, Nagashima M, Ohta K, Tauchi N, Ushinohama H, Doi S, Ichida F; Study group on childhood cardiomyopathy in Japan. A significance of school screening electrocardiogram in the patients with ventricular noncompaction. **Heart Vessels**. 2020 Mar 11. doi: 10.1007/s00380-020-01571-7. Online ahead of print. PMID: 32161993

F. 研究発表

1. 論文発表

[英文]

1. Shimizu W, Makimoto H, Yamagata K, Kamakura T, Wada M, Miyamoto K, Inoue-Yamada Y, Okamura H, Ishibashi K, Noda T, Nagase S, Miyazaki A, Sakaguchi

[和文]

1. 山田洸夢、本村秀樹、横川真理、蓮把朋之、中垣麻里、伊達木澄人、吉永正夫、相庭武司、森内浩幸. 思春期にQT時間が短縮したQT延長症候群の2男子例. *日児誌*, 2019;123(6):991-995
2. 鮎澤衛, 岩本真理, 加藤愛章, 加藤太一, 住友直

方, 豊野学朋, 安田謙二, 山本英一, 長嶋正實, 吉永正夫, 泉田直己, 牛ノ濱大也, 田内宣生, 堀米仁志, 檜垣高史, 銚碓竜範, 阿部勝己, 新垣義夫, 小川俊一, 加藤貴雄, 高橋尚彦, 平岡昌和. 日本小児循環器学会 学校心臓検診 2次検診対象者抽出のガイドライン—1次検診の心電図所見から— (2019年改訂). **日本小児循環器学会雑誌**, 2019;35(S3):S3.1-S3.12.

3. 太田邦雄, 鮎澤衛, 猪飼秋夫, 岩本真里, 牛ノ濱大也, 小穴慎二, 岡本吉生, 桐淵博, 坂本哲也, 佐藤誠一, 住友直方, 田中秀治, 長嶋正實, 新田雅彦, 檜垣高史, 三谷義英, 三田村秀雄, 吉永正夫, 石見拓, 興水健治, 小林正直, 千田いづみ, 高橋宏幸, 月ヶ瀬恭子, 原貴大. 日本小児循環器学会 学校管理下 AED の管理運用に関するガイドライン (2019年度). **日本小児循環器学会雑誌**, 2019;35(S4):S4.1-S4.53.

2. 学会発表

[国際学会]

1. Yoshinaga M. Electrocardiographic Screening of 1-Month-Old Infants to Prevent Them from Sudden Death, Particularly from Long QT Syndrome. Scientific Session 2019 American Heart Association (AHA), Philadelphia, 2019.11.17

[国内学会]

1. 川村順平, 野村裕一, 塩川直宏, 樫木大佑, 上野健太郎, 田中裕治, 益田君教, 西島 信, 吉永正夫. 鹿児島市学校心臓検診スクリーニングシステム精度の検討. 第 55 回日本小児循環器学会総会・学術集会、2019年6月29日、札幌
2. 吉永正夫, 志田正典, 星子浄水, 大坪善教, 八浪浩一, 藤本 保, 金谷能明, 高木純一, 砂川 信, 添田修, 石川司朗. 九州地区における小児期院外心停止の発生状況. 第 55 回日本小児循環器学会総会・学術集会、2019年6月28日、札幌
3. 林 立申, 堀米 仁志, 岩本 眞理, 大橋 直樹, 後藤 浩子, 鈴木 嗣俊, 高橋 一浩, 三浦 大, 吉永 正夫, 住友 直方. 房室ブロックを呈するハイリスク先天

性 QT 延長症候群の胎児、新生児期からの管理. 第 55 回日本小児循環器学会総会・学術集会、2019年6月27日、札幌

4. 樫木大祐, 吉永正夫, 堀米仁志, 鮎澤 衛, 安田和志, 小垣滋豊, 土井庄三郎, 立野 滋, 岩本眞理, 長嶋正實. 小児期肥大型心筋症の予後に与える学校心臓検診の影響—全国調査成績から—. 第 55 回日本小児循環器学会総会・学術集会、2019年6月29日、札幌
5. 堀米仁志, 野崎良寛, 安田和志, 西原栄起, 鮎澤衛, 小垣滋豊, 岩本眞理, 土井庄三郎, 大野聖子, 住友直方, 吉永正夫. 小児期拡張型心筋症の臨床像および治療と予後. 第 55 回日本小児循環器学会総会・学術集会、2019年6月29日、札幌
6. 廣野恵一, 宮尾成明, 吉永正夫, 堀米仁志, 鮎澤衛, 安田和志, 立野 滋, 岩本眞理, 長嶋正實, 西原栄起, 市田露子. 学校心臓検診から見た心筋緻密化障害の臨床像. 第 55 回日本小児循環器学会総会・学術集会、2019年6月27日、札幌
7. 泉田直己, 岩本眞理, 堀米仁志, 住友直方, 牛ノ濱大也, 吉永正夫, 田内宣生, 阿部勝己, 長嶋正實. 心電図研究の経緯と方法. 第 55 回日本小児循環器学会総会・学術集会、2019年6月28日、札幌
8. Shiokawa N, Horinouchi K, Yoshinaga M. The Circadian QT Intervals in Healthy Children and the Criteria for Screening Prolonged QT Interval on Holter Electrocardiography. 第 66 回日本不整脈心電学会、2019年7月26日、横浜

G. 知的財産権の出願・登録状況

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

表 1. 参加者の Profiles (6 歳以上のみ)

	健常児	LQT2 患児	LQT3 患児
例数	27	8	3
性 (M/F)	11/16	2/6	1/2
年齢 (歳)	9.7 (2.4)	12.5 (2.9)	12.5 (2.7)
身長 (cm)	135 (16)	146 (11)	147 (14)
体重 (kg)	33 (13)	44 (8)	45 (17)
収縮期血圧 (mmHg)	102 (9)	96 (8)	102 (8)
解析時間	435 (94)	400 (76)	483 (38)
平均心拍数 (回/分)	69 (7)	59 (9)*	61 (4)
2.5th percentile 値 (回/分)	60 (7)	49 (6)*	51 (8)
97.5th percentile 値 (回/分)	94 (8)	80 (11)*	87 (4)
QTcF 値 (ms)	398 (16)	477 (16)**	479 (43)*
Log (LF)	2.94 (0.35)	2.94 (0.33)	2.90 (0.45)
Log (HF)	3.07 (0.46)	3.26 (0.38)	3.02 (0.64)
Log(LF)/Log(HF)比	0.97 (0.08)	0.91 (0.06)	0.97 (0.06)

統計値は平均値 (標準偏差) で示した。

補正 QT 時間 (QTc) は Fridericia 補正 (QTcF) 値を示した。

統計学的解析は QT 延長症候群患児と健常児との間で行った。*; P<0.05, **; P<0.001

略語 ; LQT1, QT 延長症候群 1 型、LQT2, QT 延長症候群 2 型、LF, low frequency, HF, high frequency,

表 2. 健常児、QT 延長症候群児の心拍数帯毎の QTc 値と HRV 値

1. 健常児 (n=27)

	Low HR (L)		Mid HR (M)		High HR (H)		全体	L vs H	M vs H	L vs M
心拍数 (回/分)	54	(6)	69	(7)	100	(8)	<.001	.005	<.001	<.001
QTcF 値 (ms)	380	(14)	399	(14)	426	(16)	<.001	<.001	<.001	<.001
Log (LF)	3.28	(0.33)	2.92	(0.35)	3.46	(0.24)	<.001	<.001	<.001	<.001
Log (HF)	3.38	(0.43)	3.06	(0.46)	3.08	(0.40)	<.001	<.001	ns	<.001
Log(LF)/Log(HF)比	0.98	(0.09)	0.96	(0.08)	1.15	(0.10)	<.001	<.001	<.001	ns

2. QT 延長症候群 2 型 (n=8)

	Low HR (L)		Mid HR (M)		High HR (H)		全体	L vs H	M vs H	L vs M
心拍数 (回/分)	48	(6)	59	(9)	86	(12)	<.001	<.001	<.001	.001
QTcF 値 (ms)	457	(21)	477	(15)	513	(22)	<.001	<.001	<.001	.006
QTcF≥500ms 頻度(%) ^a	1.6	(2.8)	12.7	(18.8)	66.2	(29.0)	<.001	<.001	<.001	ns
Log (LF)	3.06	(0.35)	2.92	(0.34)	3.46	(0.18)	<.001	.014	<.001	ns
Log (HF)	3.42	(0.35)	3.26	(0.38)	3.28	(0.32)	.029	ns	ns	ns
Log(LF)/Log(HF)比	0.90	(0.05)	0.90	(0.06)	1.06	(0.06)	<.001	<.001	.002	ns

3. QT 延長症候群 3 型 (n=3)

	Low HR (L)		Mid HR (M)		High HR (H)		全体	L vs H	M vs H	L vs M
心拍数 (回/分)	50	(8)	61	(4)	92	(6)	.003	.004	.003	ns
QTcF 値 (ms)	459	(53)	479	(44)	490	(13)	.350	ns	ns	ns
QTcF≥500ms 頻度(%) ^a	21.7	(37.7)	33.8	(51.3)	36.3	(25.2)	.407	ns	ns	ns
Log (LF)	3.32	(0.28)	2.88	(0.47)	3.51	(0.09)	.057	ns	ns	ns
Log (HF)	3.29	(0.58)	3.01	(0.65)	3.03	(0.34)	.292	ns	ns	ns
Log(LF)/Log(HF)比	1.02	(0.11)	0.96	(0.05)	1.18	(0.12)	.010	ns	ns	ns

統計値は平均値（標準偏差）で示した。補正 QT 時間 (QTc) は Fridericia 補正 (QTcF) 値を示した。統計学的解析は対応のある分散分析で心拍数 3 群全体の有意差を検定。有意差があった場合、多重比較（ボンフェロニの方法で 2 群間の P 値を調整）を行い、2 群間の有意差を検定した。

略語; Low HR, 低心拍数帯 (2.5th percentile 未満の心拍数帯); Mid HR, 中心拍数帯 (2.5th 以上 97.5th パーセンタイル値未満の心拍数帯); High HR, 高心拍数帯 (97.5th パーセンタイル値以上の心拍数帯; LF, low frequency; HF, high frequency; ns, not significant. a; 各群の総心拍数に対する QTc≥500ms の頻度(%)。

表 3. QTc \geq 500 ms の頻度に与える心拍変動指標の影響

1. QT 延長症候群 2 型

	係数	標準誤差	標準回帰係数	t 値	P 値
(定数)	-2.869	0.948		-3.03	0.006
Log(HF)	0.256	0.176	0.253	1.45	0.16
Log(LF)/Log(HF)比	2.4	0.618	0.676	3.88	0.001

2. QT 延長症候群 3 型

	係数	標準誤差	標準回帰係数	t 値	P 値
(定数)	2.382	0.708		3.36	0.02
Log(HF)	-0.678	0.112	-0.943	-6.04	0.001
Log(LF)/Log(HF)比	0.032	0.424	0.012	0.08	0.94

略語: HF, high frequency; LF, low frequency.

表 4. 心拍数帯別の健常児と QT 延長症候群患児との差

1. Low HR

	健常児 (n=27)	LQT2 (n=8)	LQT3 (n=3)
心拍数 (回/分)	54 (6)	48 (6)	50 (8)
QTcF 値 (ms)	380 (14)	457 (21) ^{***}	459 (53) [*]
Log (LF)	3.28 (0.33)	3.06 (0.35)	3.32 (0.28)
Log (HF)	3.38 (0.43)	3.42 (0.35)	3.29 (0.58)
Log(LF)/Log(HF)比	0.98 (0.09)	0.90 (0.05)	1.02 (0.11)

2. Mid HR

	健常児 (n=27)	LQT2 (n=8)	LQT3 (n=3)
心拍数 (回/分)	69 (7)	59 (9) [*]	61 (4)
QTcF 値 (ms)	399 (14)	477 (15) ^{***}	479 (44) [*]
Log (LF)	2.92 (0.35)	2.92 (0.34)	2.88 (0.47)
Log (HF)	3.06 (0.46)	3.26 (0.38)	3.01 (0.65)
Log(LF)/Log(HF)比	0.96 (0.08)	0.90 (0.06)	0.96 (0.05)

3. High HR

	健常児 (n=27)	LQT2 (n=8)	LQT3 (n=3)
心拍数 (回/分)	100 (8)	86 (12) [*]	92 (6)
QTcF 値 (ms)	426 (16)	513 (22) ^{***}	490 (13)
Log (LF)	3.46 (0.24)	3.46 (0.18)	3.51 (0.09)
Log (HF)	3.08 (0.40)	3.28 (0.32)	3.03 (0.34)
Log(LF)/Log(HF)比	1.15 (0.10)	1.06 (0.06)	1.18 (0.12)

統計値は平均値（標準偏差）で示した。

補正 QT 時間 (QTc) は Fridericia 補正 (QTcF) 値を示した。

統計学的解析は QT 延長症候群患児と健常児との間で行った。*; P<0.05, **; P<0.001

略語 ; LQT1, QT 延長症候群 1 型、LQT2, QT 延長症候群 2 型、LF, low frequency, HF, high frequency,

表 5. 各群の睡眠深度別の QTc 値および心拍変動変数値

1. 健常児 (n=27)

	N3 (n=27)		N2 (n=27)		N1 (n=26)		REM (n=27)		wake (n=27)		全体	N3-N2	N3-N1	N3-REM	N3-Wake	N2-N1	N2-REM	N2-Wake
心拍数 (回/分)	67	(7)	68	(7)	71	(8)	72	(7)	75	(10)	<.001		0.008	<.001	<.001	.009	<.001	0.002
QTcF 値 (ms)	399	(17)	399	(16)	395	(17)	397	(17)	397	(21)	.125							
Log(LF)	2.64	(0.35)	2.94	(0.36)	3.22	(0.37)	3.10	(0.31)	3.23	(0.52)	<.001	<0.001	<0.001	<.001	<.001	.003	0.01	0.018
Log(HF)	3.03	(0.50)	3.11	(0.46)	3.14	(0.46)	3.03	(0.46)	3.09	(0.49)	.078							
Log(LF)/ Log(HF)	0.88	(0.09)	0.95	(0.09)	1.04	(0.12)	1.04	(0.10)	1.06	(0.14)	<.001	<0.001	<0.001	<.001	<.001	.001	<0.001	0.001

2. QT 延長症候群 2 型 (n=8)

	N3 (n=8)		N2 (n=8)		N1 (n=8)		REM (n=8)		wake (n=8)		全体
心拍数 (回/分)	58	(10)	58	(9)	63	(12)	61	(8)	67	(15)	.044
QTcF 値 (ms)	482	(15)	477	(17) ^a	483	(13)	474	(16) ^a	480	(22)	.271
QTc=>500ms 頻度	17	(22)	14	(20)	22	(19)	12	(17)	20	(18)	.682
Log(LF)	2.63	(0.38)	2.92	(0.40)	3.24	(0.45)	3.12	(0.28)	2.99	(0.28)	.054
Log(HF)	3.21	(0.37)	3.28	(0.39)	3.36	(0.29)	3.25	(0.39)	3.07	(0.46)	.787
Log(LF)/ Log(HF)	0.82	(0.07) ^b	0.89	(0.08) ^b	0.94	(0.08)	0.98	(0.06)	0.98	(0.09)	.009

a; P=0.001, b; P=0.01

3. QT 延長症候群 3 型 (n=3)

	N3 (n=3)		N2 (n=3)		N1 (n=3)		REM (n=3)		wake (n=3)		全体
心拍数 (回/分)	61	(4)	61	(4)	62	(3)	62	(5)	67	(12)	.487
QTcF 値 (ms)	481	(40)	480	(46)	475	(45)	476	(41)	459	(32)	.138
QTc=>500ms 頻度	35	(55)	34	(52)	35	(56)	33	(45)	14	(20)	.408
Log(LF)	2.53	(0.36)	2.87	(0.53)	3.14	(0.57)	3.17	(0.38)	3.35	(0.27)	.222
Log(HF)	2.92	(0.66)	3.01	(0.67)	3.11	(0.69)	3.11	(0.61)	3.15	(0.41)	.369
Log(LF)/ Log(HF)	0.87	(0.08)	0.95	(0.04)	1.02	(0.05)	1.03	(0.09)	1.09	(0.22)	.073

統計値は平均値（標準偏差）で示した。補正 QT 時間 (QTc) は Fridericia 補正值。

統計学的解析はまず対応のある分散分析で睡眠深度 5 群全体の有意差を検定。有意差があった場合、多重比較（ボンフェロニの方法で 2 群間の P 値を調整）を行い、2 群間の有意差を検定した。

多重比較欄の空白は not significant

略語； LF, low frequency, HF, high frequency,

表 6. 睡眠深度別の健常児、QT 延長症候群患児の QTc 値および心拍変動変数値

1. N3

	健常児	LQT2	LQT3
心拍数 (回/分)	[27] 67 (7)	[8] (58) (10)	[3] (61) (4)
QTcF (ms)	[27] 399 (17)	[8] (482) (15) ^{***}	[3] (481) (40) [*]
Log(LF)	[27] 2.64 (0.35)	[8] 2.63 (0.38)	[3] 2.53 (0.36)
Log(HF)	[27] 3.03 (0.50)	[8] 3.21 (0.37)	[3] 2.92 (0.66)
Log(LF)/Log(HF)	[27] 0.88 (0.09)	[8] 0.82 (0.07)	[3] 0.87 (0.08)

2. N2

	健常児	LQT2	LQT3
心拍数 (回/分)	[27] 68 (7)	[8] (58) (9)	[3] (61) (4)
QTcF (ms)	[27] 399 (16)	[8] (477) (17) ^{***}	[3] (480) (46) [*]
Log(LF)	[27] 2.94 (0.36)	[8] 2.92 (0.40)	[3] 2.87 (0.53)
Log(HF)	[27] 3.11 (0.46)	[8] 3.28 (0.39)	[3] 3.01 (0.67)
Log(LF)/Log(HF)	[27] 0.95 (0.09)	[8] 0.89 (0.08)	[3] 0.95 (0.04)

3. N1

	健常児	LQT2	LQT3
心拍数 (回/分)	[26] 71 (8)	[7] 63 (12)	[3] 62 (3)
QTcF (ms)	[26] 395 (17)	[7] 483 (13) ^{***}	[3] 475 (45) [*]
Log(LF)	[26] 3.22 (0.37)	[6] 3.24 (0.45)	[3] 3.14 (0.57)
Log(HF)	[26] 3.14 (0.46)	[6] 3.36 (0.29)	[3] 3.11 (0.69)
Log(LF)/Log(HF)	[26] 1.04 (0.12)	[7] 0.94 (0.08)	[3] 1.02 (0.05)

4. REM

	健常見	LQT2	LQT3
心拍数 (回/分)	[27] 72 (7)	[8] 61 (8)	[3] 62 (5)
QTcF (ms)	[27] 397 (17)	[8] 474 (16) ^{***}	[3] 476 (41) [*]
Log(LF)	[27] 3.10 (0.31)	[7] 3.12 (0.28)	[3] 3.17 (0.38)
Log(HF)	[27] 3.03 (0.46)	[8] 3.25 (0.39)	[3] 3.11 (0.61)
Log(LF)/Log(HF)	[27] 1.04 (0.10)	[8] 0.98 (0.06)	[3] 1.03 (0.09)

5. 覚醒時

	健常見	LQT2	LQT3
心拍数 (回/分)	[27] 75 (10)	[5] 67 (15)	[3] 67 (12)
QTcF (ms)	[27] 397 (21)	[5] 480 (22) ^{**}	[3] 459 (32)
Log(LF)	[27] 3.23 (0.52)	[5] 2.99 (0.28)	[3] 3.35 (0.27)
Log(HF)	[27] 3.09 (0.49)	[5] 3.07 (0.46)	[3] 3.15 (0.41)
Log(LF)/Log(HF)	[27] 1.06 (0.14)	[5] 0.98 (0.09)	[3] 1.09 (0.22)

統計値は[例数]、平均値、(標準偏差)で示した。補正 QT 時間 (QTc) は Fridericia 補正值。統計学的解析は QT 延長症候群患者と健常見との間で行った。^{*}; P<0.05, ^{*}; P<0.01, ^{***}; P<0.001

略語 ; LQT2, QT 延長症候群 2 型、LQT3, QT 延長症候群 3 型、LF, low frequency, HF, high frequency,

睡眠時に発作を起こしやすい QT 延長症候群 type 3 の T 波形態に関する研究

研究分担者 堀米 仁志¹⁾

研究協力者 石川 康宏²⁾

所 属 ¹⁾筑波大学医学医療系小児科、²⁾石川医院

研究要旨

【目的】先天性 QT 延長症候群 (LQTS) の心電図では、遺伝子型によって T 波形態に特徴があることが知られている。睡眠時に心イベントを起こしやすい LQTS type 3 (LQT3) の T 波は late-appearing T と呼ばれる特徴的な形態をしているが、これは感覚的、直感的なものであり、形態を定量的に診断するには至っていない。本研究では幾何学的形態測定学と呼ばれるツールを用いて、T 波形態の差異のみから LQT3 と正常コントロールを識別できるかどうかを検討した。【対象と方法】遺伝子検査で LQT3 が確定した患者 12 例 (年齢 17.2 ± 13.3 歳、男女比 7:5、遺伝子型はいずれも SCN5A-E1784K) を対象とした。年齢をマッチさせた健常者 12 例を正常対照群とした。心電図記録は生体アンブレ (TEAC 社製、MA1000) を用いて従来報告してきた方法で行った。体表面電極には 20 個のアクティブ電極 (TEAC 社製 Au1) を使用し、時定数 3.0 秒、1,024Hz で 10 チャンネルの時系列データとして収集した。2 次元空間曲線は、各症例の V5 誘導波形を対象として、2 階微分までの情報で平面曲線を記述し、9 点 (本文参照) の標識点を選択した。解析は R 言語 shapes パッケージにあるプロクラステス分析を用いて行った。集団間の差異の有意性について、標識点座標に関する多変量分散分析 (MANOVA) を用いた平均形状の有意差検定を行った。【結果】2 階微分の最初の極大値で、曲率が最大となる SdFmax は、プロクラステス変換では正常コントロール群と比較して LQT3 群では右斜め下方へ変位しており、これにほぼ平行に FdFmax, Tp, FdFmin (略号は本文参照) の x 座標も等しく変位していた。SdFmax の値は 2 群間で重なり合いがなく、SdFmax により LQT3 の T 波と正常 T 波は鑑別可能であると考えられた。また、プロクラステス変換後では、2 階微分が最初の極大値をとり T 波の立ち上がりを意味する SdFmax は、正常群に比べて LQT3 群で J 点との間隔が拡大し、SdFmax 点は右斜め下に変位していた。これらが LQT3 に見られる late-appearing T 形態の形成に関与していると考えられた。集団間の差異について、標識点座標に関する MANOVA を用いた平均形状の有意差検定を行った結果では、2 群間に有意差が見られた。【結論】幾何学的形態測定学を用いて、心電図 V5 誘導の 2 階微分までの波形で、9 つの標識点を選択して検討した結果、LQT3 の T 波と正常な T 波の形状を鑑別できることが示唆された。

A. 研究目的

先天性 QT 延長症候群 (LQTS) の心電図では QT 時間の延長がみられる以外に、遺伝子型によってある程度特徴のある T 波形態を示すことが知られている。睡眠時、安静時に失神発作、心室頻拍を起こしやすい LQTS type 3 の T 波は

late-appearing T と呼ばれ、長い ST 部分の後に T 波のピークがみられる特徴的な形態をしている。しかし、これは感覚的、直感的なものであり、形態を定量的に診断するには至っていない。最近、生物形態の変形や変異に関する諸問題を解決するために、「かたち」の定量的解析のための

ツールとして、統計学的形態解析 (statistical shape analysis) または幾何学的形態測定学 (geometric morphometrics) と呼ばれる一つの分野が確立されつつある。本稿ではこのツールを使って、T波の形態の差異のみから LQTS type 3 と正常コントロールを識別できるかどうかを検討した。

B. 研究方法

<対象>

遺伝子検査で LQTS type 3 が確定した患者 12 例 (年齢 17.2±13.3 歳、男女比 7:5) を対象とした。遺伝子型はいずれも SCN5A-E1784K のミスセンス変異であった。年齢をマッチさせた健康者 12 例を正常対照群とした。

(倫理面への配慮)

本研究は、厚生労働省・文部科学省の「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。

<データサンプリングと心電図記録>

心電図記録はできるだけ電氣的ノイズが少ない検査室で蛍光灯を消し、生体アンプ (TEAC 社製、MA1000) を用いて行った。体表面電極には 20 個のアクティブ電極 (TEAC 社製 Au1) を使用し、時定数 3.0 秒、1,024Hz で 10 チャネルの時系列データとして収集した。チャンネル 1 は第 I 誘導、チャンネル 2 は第 II 誘導、チャンネル 3 は第 III 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・左足間に相当する。チャンネル 10 は 4C9 で、第 4 肋間胸骨左縁とちょうどその背中側の位置との

双極誘導とした。データは A/D コンバータ (Elmec 社製、EC-2360) を用いてデジタル化し、パーソナルコンピュータに保存した。C1-C6 のデータは以下の式により、V1-V6 に変換した。

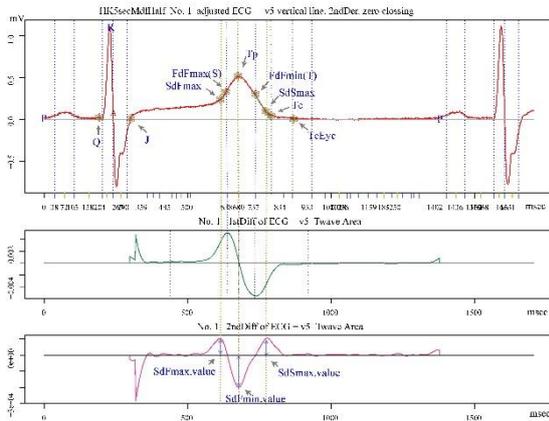
$$V_i = C_i + (II + III)/3 \quad (\text{ここで } i=1\sim6)$$

それぞれの ECG で、基線の揺れの少ない 10 心拍を切り出し、以下の 9 点の標識点を研究協力者 (石川) が作成した R 言語のソフトウェアで測定した。各々の症例について、各標識点の平均値を求めて、分析の対象とした。

2 次元空間曲線は、Frenet-Serret (フレネーセレ) の公式により、2 階微分までの情報で平面曲線を記述できる。図 1 は心電図の V5 である。標識点 (landmark) として V5 の以下 9 点を選択した。

1. Q波の始点Q: Qを起点とする。($x; y$) = (0; 0)
 2. J点の座標 Jpoint 始点はQ以下も始点はすべてQ
 3. 2階微分の第1回目の極大値をとる点のV5の座標 (SdFmax)
 4. 1階微分の第1回目の極大値をとる点のV5の座標 (FdFmax)
 5. T波の頂点のV5の座標 (Tp)
 6. 1階微分の第1回目の極小値をとる点のV5の座標 (FdFmin)
 7. 2階微分の第2回目の極大値をとる点のV5の座標 (SdSmax)
 8. 1階微分の第1回目の極小値をとる点から下した接線が基線と交差する点 (接線法のT end) のx座標とそのx座標のy座標 (Te)
 9. 目視でのT波終点 (x座標のみ、 \sqrt{RR} で補正、 $y = 0$, TeEye)
- 始点のQ点から標識点の距離のx座標は、 \sqrt{RR} で補正した。

図 1



<ECG の測定方法>

図1に心電図のV5波形を示す。R言語で研究協力者（石川）が作成したソフトウェアでは、最上段にV5の原波形、中段に1階微分波形、下段に2階微分波形が表示される。目視でマウスをクリックする事でQ波の始点、J点、T波の終点 (TeEye) を求める。1階微分の最初の極大値は、V5の上向脚と2階微分が最初に基線と交差する点のx座標が最上段のV5で縦の青い破線で示されているので、その交点 (図中のFdFmax) をマウスでクリックする事で求める。この点をFdFmaxとする。J点からFdFmaxまでの間で、2階微分の1つ目の最大値をとる点を求めた。この点をSdFmaxとする。

接線法によるT波終点 (Te) は、2階微分が2回目に基線と交差する点のx座標が最上段のV5に縦の破線で示されているので、その交点 (図中FdFmin) をマウスでクリックする事で求める。1階微分の1つ目の極小値をとる点 (FdFmin) の元データ (ECGV5 図中のT) の座標をマウスでクリックし、その点から引いた接線と基線との交点からTeを算出できる。

T波の頂点 (Tp) は1階微分の1つ目の極小値をとる点 (FdFmin) から、元のV5を遡っての最初の最大値として求めた。2階微分の2つ目の極大値は、FdFminとTeEyeの間の2階微分の最大値を求めることから得た。このx座標がV5と交わる点をSdSmaxとした。最後に、次のP波の始点

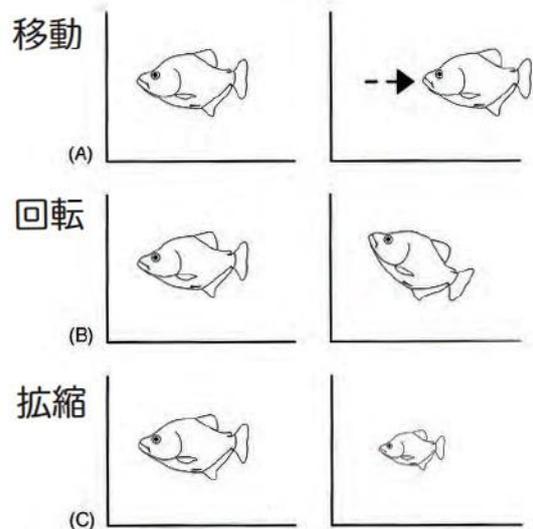
をマウスでクリックすると、図1が描画される。上段はV5、2段目が1階微分、3段目に2階微分が描画されて1拍分の測定が終了となり、次の心拍のV5が表示され、次の測定が始まる。

<解析方法>

プロクラテス分析は、R言語の shapes パッケージで行った。図2にプロクラテス分析の概要を示した。図形 (figure)=size+shape であるが、図形を移動 (変位)、回転 (重心を中心に)、拡大縮小 (スケールング) することで figure から size を取り除き、shape (形状) を取り出す方法である。(即ち figure-size=shape)

集団間の差異の有意性について、標識点座標に関する多変量分散分析 (MANOVA) を用いた平均形状の有意差検定を行った。

図 2



三中信宏. JSMB Newsletter. 57; 6-13, 2009 から引用

C. 研究結果

図3にQ点を始点 (原点) としたときの正常コントロール群12例 (赤) とLQT3群12例 (緑) の心電図V5の9個の標識点の平均形状を示した。正常コントロールのSdFmaxと比較し、LQT3のSdFmax (2階微分の最初の極大値であり、周囲

と比べ、この点で曲率が最大となり、立ち上がりが明瞭となる)が右斜め下方へ変位しており、これにほぼ平行にFdFmax, Tp, FdFminの x 座標も等しく変位している。赤の破線の楕円は正常群のSdFmaxの95% confidence ellipsesを示し、緑の破線の楕円はLQT3のSdFmaxの95% confidence ellipsesを示しているが、両者は重なりあっていないので、SdFmaxでcontrolとLQT type3は分別できることが判る。

また、2階微分が最初の極大値をとる点(SdFmax)は曲率が最も大きくなるので、T波の立ち上がりを意味すると考えられるが、LQT3群では正常群に比べて、J点とSdFmaxの間隔が拡大し、SdFmax点は右斜め下に変位していた。

図3

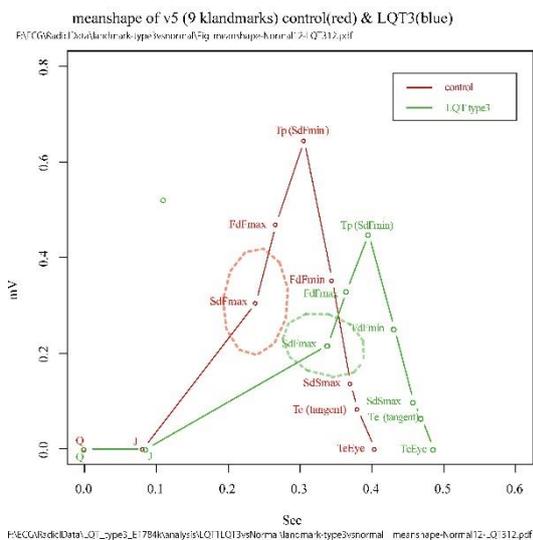


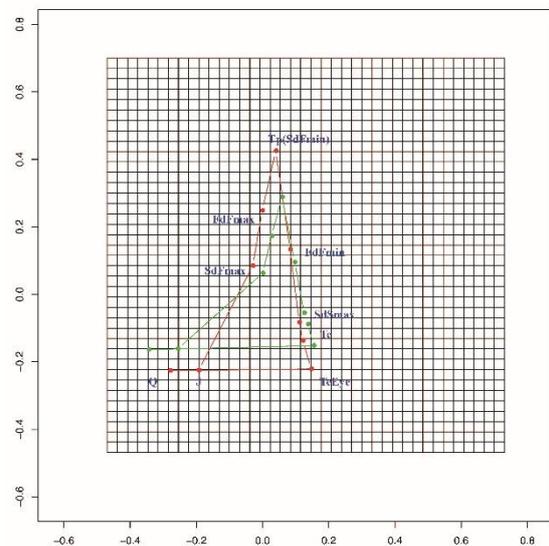
図4は、プロクラステス変換にて、正常者とLQT3のT波を、重心が原点で直径1の円に収まるように、変位、回転、拡張して平均形状を比較した。(ギリシャ神話に因み、プロクラステス変換と呼ぶ。図2参照) 赤は正常者のECG V5の標識点の平均形状、緑はLQT3の標識点の平均形状の図である。

LQT3の緑のQ, Jは左上方に、SdFmaxは右下方に変位することで、controlと比べ、J, SdFmaxの間隔が伸びており、late-appearance Tのように

見えるものと思われる。それに伴い、以降の標識点が右にずれている。また、TpなどT波の高さはLQT3で低くなっている。

集団間の差異の有意性について、標識点座標に関する多変量分散分析(MANOVA)を用いた平均形状の有意差検定を行った結果では、Hotelling's T^2 testではTest static=7.987であり、p-value=0.002で、正常群12例のT波とLQT3群12例のT波の平均形状には有意差があった。

図4



D. 考察

LQT type3 (E1784K) 12例と正常者12例のV5誘導のT波形態の差異について、幾何学的形態測定学というツールを使って解析した。LQT type3のT波の形態の特徴は、感覚的にlate-appearing Tと呼ばれ、長いST部分に続いて遅いphaseでT波が立ち上がることが特徴とされている。プロクラステス分析では、J点とT波の立ち上がりの点である2階微分の最初の極大値(SdFmax)までの時間軸での間隔が正常なT波と比較して拡大しており、かつ、SdFmaxはやや左下方に変位しているため、LQT type3のT波の立ち上がりが遅れているように見えると考えられた。

1階微分の最初の極大(FdFmax)、T波の頂点

(Tp)、1階微分の最初の極小値 (FdFmin) は LQT type3では正常と比較して右下方に変位していた。振幅も小さくなっていると考えられる。LQT type3の接線法によるT波終点 (Te) と目視によるT波終点 (TeEye) はわずかに右上方へ変位が見られた。

E. 結論

幾何学的形態測定学を用いて、心電図 V5 誘導の2階微分までの波形で、9つの標識点を選択して検討した結果、LQT3のT波と正常なT波を形状そのものから鑑別できることが示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

[英文]

1. Hirono K, Miyao N, Yoshinaga M, Nishihara E, Yasuda K, Tateno S, Ayusawa M, Sumitomo N, [Horigome H](#), Iwamoto M, Takahashi H, Sato S, Kogaki S, Ohno S, Hata T, Hazeki D, Izumida N, Nagashima M, Ohta K, Tauchi N, Ushinohama H, Doi S, Ichida F; Study group on childhood cardiomyopathy in Japan. A significance of school screening electrocardiogram in the patients with ventricular noncompaction. **Heart and Vessels**. 2020 Mar 11 (Epub ahead of print)
2. Nozaki Y, Kato Y, Uike K, Yamamura K, Kikuchi M, Yasuda M, Ohno S, Horie M, Murayama T, Kurebayashi N, [Horigome H](#). Co-Phenotype of Left Ventricular Non-Compaction Cardiomyopathy and Atypical Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia in Association With R169Q, a Ryanodine Receptor Type 2 Missense Mutation. **Circ J**. 2020;84(2):226-234.
3. [Horigome H](#), Ishikawa Y, Kokubun N, Yoshinaga M, Sumitomo N, Lin L, Kato Y, Tanabe-Kameda Y, Ohno S, Nagashima M, Horie M. Multivariate analysis of TU wave complex on electrocardiogram in Andersen-Tawil syndrome with KCNJ2 mutations. **Ann Noninvasive Electrocardiol**. 2019:e12721, (Epub ahead of print)
4. Nakazawa N, Ishizu T, Seo Y, Kawamatsu N, Sato K, Yamamoto M, Machino-Ohtsuka T, [Horigome H](#), Hiramatsu Y, Ieda M, Kawakami Y. The impact of right bundle branch block on right ventricular size and function assessed by three-dimensional speckle-tracking echocardiography. **Heart Vessels**. 2020;35(4):576-585.
5. Cuneo BF, Kaizer AM, Ann Clur S, Swan H, Herberg U, Winbo A, Rydberg A, Haugaa K, Etheridge S, Ackerman MJ, Dagradi F, Killen SAS, Waker-Gussmann A, Benson DW, Wilde AAM, Pan Z, Lam A, Spazzolini C, [Horigome H](#), Schwartz PJ; Fetal LQTS Consortium. Mothers with long QT syndrome are at increased risk for fetal death: Findings from a multicenter international study. **Am J Obstet Gynecol**. 2020;222(3):263.e1-263.e11.
6. Yoshida K, Baba M, Hasebe H, Shinoda Y, Harunari T, Ebine M, Uehara Y, Watabe H, Takeyasu N, [Horigome H](#), Nogami A, Ieda M. Structural relation between the superior vena cava and pulmonary veins in patients with atrial fibrillation. **Heart Vessels**. 2019;34(12):2052-2058.
7. Sugiyama K, [Horigome H](#), Lin L, Murakami T, Shiono J, Yamashiro Y, Matsuura H, Yoda H, Yanagisawa H. Novel ELN mutation in a Japanese family with a severe form of supra-aortic stenosis. **Mol Genet Genomic Med**. 2019;7(11): e986.
8. Aita S, Ogata K, Yoshida K, Inaba T, Kosuge H, Machino T, Tsumagari Y, Hattori A, Ito Y, Komatsu Y, Sekihara K, [Horigome H](#), Aonuma K, Nogami A, Kandori A, Ieda M. Noninvasive Mapping of Premature Ventricular Contractions by Merging Magnetocardiography and Computed Tomography. **JACC Clin Electrophysiol**. 2019;5(10):1144-1157.
9. Miyoshi T, Maeno Y, Hamasaki T, Inamura N, Yasukochi S, Kawataki M, [Horigome H](#), Yoda H, Taketazu M, Nii M, Hagiwara A, Kato H, Shimizu W, Shiraishi I, Sakaguchi H, Ueda K, Katsuragi S, Yamamoto H, Sago H, Ikeda T; Japan Fetal Arrhythmia Group. Antenatal Therapy for Fetal Supraventricular Tachyarrhythmias: Multicenter Trial. **J Am Coll Cardiol**. 2019;74(7):874-885.

10. Okuwaki H, Kato Y, Lin L, Nozaki Y, Takahashi - Igari M, Horigome H. Mexiletine infusion challenge test for neonatal long QT syndrome with 2:1 atrioventricular block. **J Arrhythm.** 2019;35(4):685-688.

[和文]

1. 石川伸行、堀米仁志、村上 卓、高橋実穂、野崎良寛、林 立申、塩野淳子、平松祐司、柳沢裕美. 左単一冠動脈の拡張を伴い、SHOC2遺伝子異常が認められたNoonan症候群の1例. **日本小児循環器学会雑誌.** 35(2);127-131, 2019.5

2. 学会発表

[国際学会]

1. Horigome H, Ishikawa Y, Kokubun N, Yoshinaga M, Sumitomo N, Lin L, Kato Y, Tanabe-Kameda Y, Ohno S, Nagashima M, Horie M. Characterization of the TU-wave complex of Andersen-Tawil syndrome with KCNJ2 mutations using high-frequency ECG data. APHRS 2019: 12th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session. Bangkok, Thailand. 2019.10.26
2. Lin L, Horigome H, Shiono J, Iwamoto M, Ohashi N, Goto H, Suzuki T, Takahashi K, Miura M, Yoshinaga M, Sumitomo N. Management of high-risk congenital long QT syndrome with atrioventricular block in fetal and neonatal life. APHRS 2019: 12th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session. Bangkok, Thailand. 2019.10.24

[国内学会]

1. 林 立申、村上 卓、塩野淳子、藤里秀史、矢野悠介、野崎良寛、堀米仁志. Epoprostenolから Treprostiniil持続皮下注へ切り替え後に肺動脈圧が著明に上昇したIPAHの1例. 第26回日本小児肺循環研究会学術集会. 東京. 2020.2.8
2. 村上 卓、堀米仁志、高橋実穂、野崎良寛、矢野悠介、嶋 侑里子、石踊 巧、森 健作. 遺伝性出血性末梢血管拡張症における多発性肺動静脈瘻に対し Amplatzer vascular plugによる経カテーテル塞栓術を施行した小児例. 第31回日本Pediatric

Interventional Cardiology学会学術集会. 沖縄. 2020.1.23

3. 町野智子、石津智子、中澤直美、川松直人、矢野悠介、野崎良寛、高橋実穂、堀米仁志、家田真樹. ファロー四徴症心内修復術後例における心エコーPR評価の精度と限界 - 心臓MRIとの比較. 第22回日本成人先天性心疾患学会総会・学術集会. 東京. 2020.1.18
4. 石津智子、川松直人、町野智子、増田慶太、堀米仁志. 成人未診断ccTGAをどう見つけどう管理するか. 第22回日本成人先天性心疾患学会総会・学術集会. 東京. 2020.1.18
5. 服部正幸、石津智子、山崎 浩、折居大輔、下尾 知、川松直人、町野智子、町野 毅、増田慶太、堀米仁志、野上昭彦、青沼和隆、家田真樹. Non-pharmacological therapy for refractory arrhythmias associated with adult congenital heart disease Pre- and Post-Operative State of Secundum Atrial Septal Defect Predispose to Recurrence of Atrial Fibrillation After Pulmonary Vein Isolation: Propensity Match Analysis. 第22回日本成人先天性心疾患学会総会・学術集会. 東京. 2020.1.18
6. 川松直人、石津智子、福田旭伸、木島康文、椎名由美、立野 滋、町野智子、堀米仁志、丹羽公一郎、家田真樹. 成人期Fontan術後患者におけるDOACの有効性と安全性の検討. 第22回日本成人先天性心疾患学会総会・学術集会. 東京. 2020.1.18
7. 堀米仁志、石川康宏、国分則人、吉永正夫、住友直方、高橋実穂、村上 卓、野崎良寛、石踊 巧、嶋 侑里子、加藤愛章、大野聖子、堀江 稔、長嶋正實. 高精度心電図を用いたAndersen-Tawil症候群のTU波形の解析. 第24回日本小児心電学会学術集会. 愛媛. 2019.11.30
8. 野崎良寛、塩野淳子、林 立申、堀米仁志、大谷明夫. 2回の重症急性心筋炎を発症した症例. 第28回日本小児心筋疾患学会学術集会. 大阪. 2019.10.19
9. 石踊 巧、野崎良寛、嶋 侑里子、村上 卓、高橋実穂、町野智子、石津智子、廣野恵一、市田路子、堀米仁志. 妊娠を契機に心尖部に血栓を形成した左室心筋緻密化障害類似疾患. 第28回日本小児心筋疾患学会学術集会. 大阪. 2019.10.19

10. 堀米仁志、野崎良寛、安田和志、西原栄起、鮎澤衛、小垣滋豊、岩本眞理、土井庄三郎、大野聖子、住友直方、吉永正夫、小児期拡張型心筋症の臨床像および治療と予後。第55回日本小児循環器学会。札幌。2019.6.29
11. 樫木大祐、吉永正夫、堀米仁志、鮎澤衛、安田和志、小垣滋豊、土井庄三郎、立野 滋、岩本眞理、長嶋正實。小児期肥大型心筋症の予後に与える学校心臓検診の影響—全国調査成績から—。第55回日本小児循環器学会。札幌。2019.6.29
12. 村上 卓、堀米仁志、賀藤 均、掛江直子。小児期心筋症、心筋炎に関する疫学調査：小児慢性特定疾病登録データを用いた解析。第55回日本小児循環器学会札幌。2019.6.29
13. 塩野淳子、野崎良寛、林 立申、堀米仁志。心室中隔欠損症の診断年齢。第55回日本小児循環器学会。札幌。2019.6.29
14. 阿部正一、坂 有希子、加藤秀之、野崎良寛、林 立申、塩野淳子、堀米仁志。左冠動脈肺動脈起始に対する左冠動脈移植の工夫。第55回日本小児循環器学会。札幌。2019.6.29
15. 野崎良寛、加藤愛章、鶴池 清、山村健一郎、菊池正広、大野聖子、堀江 稔、堀米仁志。R169Q変異（R169Q）を有し左室心筋緻密化障害とカテコラミン誘発性多型心室頻拍の共表現型を呈した3例。第55回日本小児循環器学会。札幌。2019.6.28
16. 泉田直己、岩本眞理、堀米仁志、住友直方、牛ノ濱大也、吉永正夫、田内宣生、阿部勝己、長嶋正實。学校心臓検診におけるSTJ上昇例の判定に関する検討。第55回日本小児循環器学会。札幌。2019.6.28
17. 泉田直己、岩本眞理、堀米仁志、住友直方、牛ノ濱大也、吉永正夫、田内宣生、阿部勝己、長嶋正實。心電図研究の経緯と方法。第55回日本小児循環器学会。札幌。2019.6.28
18. 牛ノ濱大也、阿部勝己、泉田直己、岩本眞理、住友直方、田内宣生、堀米仁志、吉永正夫、長嶋正實。抽出基準の改訂ポイント—電位異常の判定。第55回日本小児循環器学会。札幌。2019.6.28
19. 岩本眞理、吉永正夫、堀米仁志、住友直方、牛ノ濱大也、泉田直己、田内宣夫、長嶋正實、米山達也、阿部克己。調律異常・伝導異常の判定。第55回日本小児循環器学会。札幌。2019.6.28
20. 吉永正夫、岩本眞理、堀米仁志、住友直方、牛ノ濱大也、泉田直己、田内宣生、阿部勝己、長嶋正實。V3誘導（R+S波）加算値による肥大型心筋症の早期診断に関する検討。第55回日本小児循環器学会。札幌。2019.6.27
21. 廣野恵一、宮尾成明、吉永正夫、堀米仁志、鮎澤衛、安田和志、立野 滋、岩本眞理、長嶋正實、西原栄起、市田路子。学校心臓検診から見た心筋緻密化障害の臨床像。第55回日本小児循環器学会。札幌。2019.6.27
22. 横川直人、三浦 大、住友直文、澁谷和彦、堀米仁志、前野泰樹。ヒドロキシクロロキンによる抗SS-A抗体関連房室ブロックの再発予防：オンライン診療を用いた臨床試験。第55回日本小児循環器学会。札幌。2019.6.27
23. 高橋実穂、村上 卓、林 立申、野崎良寛、加藤愛章、堀米仁志。胎児QT延長症候群の診断と管理の問題点。第55回日本小児循環器学会。札幌。2019.6.27
24. 林 立申、堀米仁志、岩本眞理、大橋直樹、後藤浩子、鈴木嗣俊、高橋一浩、三浦 大、吉永正夫、住友直方。房室ブロックを呈するハイリスク先天性QT延長症候群の胎児、新生児期からの管理。第55回日本小児循環器学会。札幌。2019.6.27
25. 園部藍子、松原宗明、石井知子、米山文弥、村上卓、高橋実穂、堀米仁志、加藤秀之、平松祐司。当院における乳幼児Peripheral VA-ECMOの検討。第55回日本小児循環器学会。札幌。2019.6.27
26. 會田 敏、吉田健太郎、稲葉 武、青沼和隆、堀米仁志、野上昭彦。心室性期外収縮に対する心磁図と3次元CT画像の合成による非侵襲的マッピング法。第34回日本生体磁気学会大会。函館。2019.6.22
27. 稲葉 武、會田 敏、吉田健太郎、中澤陽子、服部愛、小松雄樹、星 智也、石津智子、佐藤 明、関口幸夫、渡邊重行、川上 康、青沼和隆、野上昭彦、堀米仁志、家田真樹。筑波大学病院における心臓磁気計測（心磁図）の臨床応用。第34回日本生体磁気学会大会。函館。2019.6.22
28. 嶋 侑里子、堀米仁志、矢野悠介、石踊 巧、野崎

良寛、林 立申、村上 卓、高橋実穂、高田英俊。
胎児心疾患診断と管理における胎児心磁図の有
用性。第34回日本生体磁気学会大会。函館。

2019.6.22

29. 村上 卓、堀米仁志。胎児心臓異常のスクリー
ニング - 臨床現場の抱える課題は？ - 胎児不整脈
のスクリーニングと診断。日本超音波医学会第92
回学術集会。東京。2019.5.26
30. 三好剛一、稲村 昇、安河内 聡、堀米仁志、与田
仁志、竹田津未生、新居正基、左合治彦、前野泰
樹、池田智明。胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤
的抗不整脈薬投与に関する臨床試験 - 多施設共
同試験 -。日本超音波医学会第92回学術集会。東
京。2019.5.25
31. 石津智子、川上 康、町野智子、山本昌良、佐藤
希美、瀬尾由広、家田真樹、堀米仁志。成人体循
環右室の拡張機能評価と臨床的意義。日本心エコ
ー図学会学術集会。松本。2019.5.12
32. 石津智子、川上 康、町野智子、山本昌良、佐藤
希美、瀬尾由広、家田真樹、堀米仁志。修正大血
管転位を見逃さないために。日本心エコー図学会
学術集会。松本。2019.5.10
33. 杉山夏緒里、堀米仁志、村上 卓、林 立申、野崎
良寛、塩野淳子、松裏裕行、緒方公平、柳沢裕美。
家族性大動脈弁上狭窄症における新規エラスチ
ン遺伝子変異の同定と解析。第122回日本小児科
学会学術集会。金沢。2019/4/19
34. 廣野恵一、吉永正夫、安田和志、西原栄起、鮎沢
衛、堀米仁志、小垣滋豊、立野 滋、岩本眞理、
土井庄三郎、泉田直己、住友直方、樫木大祐、太
田邦雄、畑 忠善、牛ノ濱大也、田内宣生、長嶋
正實、佐藤誠一。学校心臓検診から見た心筋緻密
化障害の臨床像。第122回日本小児科学会学術集
会。金沢。2019.4.19

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

カテコラミン誘発性多形性心室頻拍における植込み型除細動器植込みの実態調査

研究分担者 大野聖子¹⁾

研究協力者 堀江 稔²⁾

所 属 ¹⁾国立循環器病研究センター 分子生物学部

²⁾滋賀医科大学 アジア疫学研究センター

研究要旨

【目的】カテコラミン誘発性多形性心室頻拍（CPVT）における植込み型除細動器（ICD）植込みの頻度や対象者の特徴を明らかにする。【対象と方法】2013年8月から2019年1月までにCPVTの遺伝子解析が依頼され、原因遺伝子変異が同定されたCPVT患者37人（男性18人）。【結果】対象患者の遺伝子解析時年齢は13.5±8.6歳。遺伝子解析依頼時までに症状を呈していた患者は34人で、そのうち心室細動（心停止）を来していた患者は16人だった。このうちICDを植込まれた患者は6人で心肺蘇生後の患者が5人であり、もう1人は失神のみであった。ICD植込み時の内服薬はβブロッカーとフレカイニドの併用が2人、βブロッカーのみが3人であり、1人は無投薬の状態(ICD)が植込まれていた。【結論】CPVTは致死性の疾患であるが、ICDの誤作動が誘引となり、致死的不整脈を来すことがある。今回の患者群では、心肺蘇生後の患者でもICD植込みは32%にとどまっている。ただ無投薬のCPVT患者へのICD植込みもあり、CPVT患者に対する内服治療およびICD植込みは慎重に行う必要がある。

A. 研究目的

カテコラミン誘発性多形性心室頻拍

(Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia, CPVT) は運動や情動などのカテコラミン刺激を契機として若年者に心室不整脈からの突然死を来す遺伝性の疾患である。主な原因は細胞内の筋小胞体 (SR) 上にある心筋リアノジンチャンネル (RyR2) をコードする遺伝子、RYR2の変異であり、変異RyR2はSRに貯蔵されているカルシウムイオンを大量に心筋細胞内へ放出するため、心室不整脈の原因となる。

CPVTの治療薬としてβブロッカーが使用されてきたが、コントロール不良例もあり、植込み型除細動器 (ICD) の植込みが必要な症例も少なくなかった。2009年にCPVTに対するフレカイニドの効果が報告 (Watanabe H, et al.: Nat Med, 15:380-383,2009) されて以降、CPVTに対

する薬物治療が確立されてきた。そして2019年、CPVT患者に対するICD植込みが予後を悪化させることが国際共同研究で明らかになった (van der Werf C, et al: Eur Heart J, 40:2953-2961,2019)。

そこで本研究では、フレカイニドがCPVTの治療薬として使用されるようになった2013年以降にCPVTの遺伝子解析目的で登録され、原因遺伝子変異が同定されたCPVT患者について、ICD植込みの頻度およびその特徴を明らかにする。

B. 研究方法

対象者は2013年8月から2019年1月までにCPVTの遺伝子解析目的で登録され、原因遺伝子変異が同定された患者37人（男性18人）。

対象者の登録時までの症状、内服薬の有無、遺伝子変異について調査を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は滋賀医科大学倫理委員会（承認番号 G2011-128）および国立循環器病研究センター倫理委員会（M29-167-4）の承認を受け、対象者または保護者の書面による同意を得て実施している。

C. 研究結果

対象者の遺伝子解析時年齢は 13.5 ± 8.6 歳で、34 人に RYR2 変異を、2 人に CALM2 変異、1 人に CALM1 変異を同定した。37 人中 34 人が有症状で、16 人は心室細動または心停止の既往がある。無症状者 3 人について、2 人については突然死の家族歴があり、もう 1 人は先天性 QT 延長症候群が疑われ、いずれも運動負荷試験が実施され、CPVT に特徴的な心室不整脈が記録されたため CPVT と診断され、遺伝子診断が実施されている。

遺伝子変異が同定された患者で ICD 植込みを実施されている患者は 6 人（16.2%）で、全員が RYR2 変異キャリアだった。表 1 に ICD 植込み患者の詳細をまとめる。

表 1 ICD 植込み患者

患者	性別	初発年齢	症状	内服薬
1	女	5	心室細動	BB, FL
2	男	6	失神	BB
3	女	15	心室細動	BB
4	男	17	心肺停止	なし
5	女	6	心室細動	BB, FL
6	女	8	心室細動	BB

BB : β ブロッカー、FL : フレカイニド

ICD 植込み時の平均年齢は 14.8 ± 8.8 歳。植込みまでの症状は心室細動または心肺停止が 5 名、失神が 1 人であった。失神のみで ICD を植込まれた患者は、精神発達遅滞があり、怠薬による発作が危惧されたため、ICD 植込みが実施されている。ICD 植込み時、2 人は β ブロッカーとフレカイニド、4 人は β ブロッカーを内服

していた。無投薬で ICD が植込まれている患者は、17 歳から運動時の失神を繰り返していたものの、無治療で経過しており、30 歳時に心肺停止を来したため、ICD を植込まれている。

なお心室細動または心肺停止既往で ICD 植込みが実施されなかった 11 人では、全員に薬物治療が実施されていた。

D. 考察

CPVT は致死性の心室不整脈を来す疾患であるが、ICD ショックによるカテコラミン放出によって、ストームとなることがある。また CPVT 患者では、上室性頻拍の合併が多く、これらの頻拍に対する誤作動によってカテコラミンが放出され、心室不整脈を生じることがある。

2019 年の報告 (van der Werf C, et al.: Eur Heart J, 40:2953-2961,2019) では、心肺停止既往のある 136 人の CPVT 患者のうち 79 人に ICD が植込まれており、そのうち 3 人が突然死している。一方、ICD を植込まれなかった群、57 人に突然死はなかった。つまり CPVT 患者において、ICD 植込みによる予後改善効果は明らかでない。

これらの結果から、CPVT 患者に対しては、心肺蘇生後であっても、十分な薬物治療と厳格な ICD の設定が必要であることがわかる。近年、皮下植込み型 ICD (S-ICD) が使用可能となり、若年者に対する植込みも増加している。しかし S-ICD では sensing failure による誤作動も多い (Zeitler EP, et al.: Heart Rhythm, 17:447-454,2020)。CPVT では誤作動が心室頻拍・心室細動の原因となりうるため、S-ICD の適応については、慎重な判断が必要となる。

E. 結論

CPVT は致死性の疾患であるが、フレカイニドを含めた薬物治療が有効である。一方で ICD は CPVT 患者の予後を悪化させる可能性がある。CPVT 患者への ICD 植込み頻度は、心肺蘇生後の患者であっても、十分な薬物治療後にその適応を検討すべきであろう。

F. 研究発表

1. 論文発表

[英文]

1. Shimizu A, Zankov DP, Sato A, Komeno M, Toyoda F, Yamazaki S, Makita T, Noda T, Ikawa M, Asano Y, Miyashita Y, Takashima S, Morita H, Ishikawa T, Makita N, Hitosugi M, Matsuura H, Ohno S, Horie M and Ogita H. Identification of transmembrane protein 168 mutation in familial Brugada syndrome. **FASEB J** : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology. 2020.
2. Nozaki Y, Kato Y, Uike K, Yamamura K, Kikuchi M, Yasuda M, Ohno S, Horie M, Murayama T, Kurebayashi N and Horigome H. Co-Phenotype of Left Ventricular Non-Compaction Cardiomyopathy and Atypical Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia in Association With R169Q, a Ryanodine Receptor Type 2 Missense Mutation. **Circ J**. 2020;84:226-234.
3. Fukuyama M, Ohno S, Ozawa J, Kato K, Makiyama T, Nakagawa Y and Horie M. High Prevalence of Late-Appearing T-Wave in Patients With Long QT Syndrome Type 8. **Circ J**. 2020;84:559-568.
4. Yokokawa T, Ichimura S, Hijioka N, Kaneshiro T, Yoshihisa A, Kunii H, Nakazato K, Ishida T, Suzuki O, Ohno S, Aiba T, Ohtani H and Takeishi Y. Case reports of a c.475G>T, p.E159* lamin A/C mutation with a family history of conduction disorder, dilated cardiomyopathy and sudden cardiac death. **BMC Cardiovascular Disorders**. 2019;19:298.
5. Yamada N, Asano Y, Fujita M, Yamazaki S, Inanobe A, Matsuura N, Kobayashi H, Ohno S, Ebana Y, Tsukamoto O, Ishino S, Takawa A, Kioka H, Yamashita T, Hashimoto N, Zankov DP, Shimizu A, Asakura M, Asanuma H, Kato H, Nishida Y, Miyashita Y, Shinomiya H, Naiki N, Hayashi K, Makiyama T, Ogita H, Miura K, Ueshima H, Komuro I, Yamagishi M, Horie M, Kawakami K, Furukawa T, Koizumi A, Kurachi Y, Sakata Y, Minamino T, Kitakaze M and Takashima S. Mutant KCNJ3 and KCNJ5 Potassium Channels as Novel Molecular Targets in Bradyarrhythmias and Atrial Fibrillation. **Circulation**. 2019;139:2157-2169.
6. Wu Q, Hayashi H, Hira D, Sonoda K, Ueshima S, Ohno S, Makiyama T, Terada T, Katsura T, Miura K and Horie M. Genetic variants of alcohol-metabolizing enzymes in Brugada syndrome: Insights into syncope after drinking alcohol. **J Arrhythm**. 2019;35:752-759.
7. van der Werf C, Lieve KV, Bos JM, Lane CM, Denjoy I, Roses-Noguer F, Aiba T, Wada Y, Ingles J, Leren IS, Rudic B, Schwartz PJ, Maltret A, Sacher F, Skinner JR, Krahn AD, Roston TM, Tfelt-Hansen J, Swan H, Robyns T, Ohno S, Roberts JD, van den Berg MP, Kammeraad JA, Probst V, Kannankeril PJ, Blom NA, Behr ER, Borggrefe M, Haugaa KH, Semsarian C, Horie M, Shimizu W, Till JA, Leenhardt A, Ackerman MJ and Wilde AA. Implantable cardioverter-defibrillators in previously undiagnosed patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia resuscitated from sudden cardiac arrest. **Eur Heart J**. 2019;40:2953-2961.
8. Takayama K, Ohno S, Ding WG, Ashihara T, Fukumoto D, Wada Y, Makiyama T, Kise H, Hoshiai M, Matsuura H and Horie M. A de novo gain-of-function KCND3 mutation in early repolarization syndrome. **Heart Rhythm**. 2019;16:1698-1706.
9. Takaki T, Inagaki A, Chonabayashi K, Inoue K, Miki K, Ohno S, Makiyama T, Horie M and Yoshida Y. Optical Recording of Action Potentials in Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiac Single Cells and Monolayers Generated from Long QT Syndrome Type 1 Patients. **Stem Cells Int**. 2019;2019:7532657.
10. Shimizu W, Makimoto H, Yamagata K, Kamakura T, Wada M, Miyamoto K, Inoue-Yamada Y, Okamura H, Ishibashi K, Noda T, Nagase S, Miyazaki A, Sakaguchi H, Shiraishi I, Makiyama T, Ohno S, Itoh H, Watanabe H, Hayashi K, Yamagishi M, Morita H, Yoshinaga M, Aizawa Y, Kusano K, Miyamoto Y, Kamakura S, Yasuda S, Ogawa H, Tanaka T, Sumitomo N, Hagiwara N, Fukuda K, Ogawa S, Aizawa Y, Makita N, Ohe T, Horie M and Aiba T. Association of Genetic and Clinical Aspects of

- Congenital Long QT Syndrome With Life-Threatening Arrhythmias in Japanese Patients. **JAMA Cardiol.** 2019;4:246-254.
11. Sakamoto N, Natori S, Hosoguchi S, Minoshima A, Noro T, Akasaka K, Sato N, Ohno S, Ikeda Y, Ishibashi-Ueda H, Horie M and Hasebe N. Left-Dominant Arrhythmogenic Cardiomyopathy With Heterozygous Mutations in DSP and MYBPC3. **Circ Cardiovasc Imaging.** 2019;12:e008913.
 12. Kawai H, Watanabe E, Ohno S, Horie M and Ozaki Y. Cardiac Arrest Associated with Both an Anomalous Left Coronary Artery and KCNE1 Polymorphism. **Int Heart J.** 2019;60:1003-1005.
 13. Horigome H, Ishikawa Y, Kokubun N, Yoshinaga M, Sumitomo N, Lin L, Kato Y, Tanabe-Kameda Y, Ohno S, Nagashima M and Horie M. Multivariate analysis of TU wave complex on electrocardiogram in Andersen-Tawil syndrome with KCNJ2 mutations. **Ann Noninvasive Electrocardiol.** 2019:e12721.
 14. Hasegawa K, Morishita T, Miyanaga D, Hisazaki K, Kaseno K, Miyazaki S, Uzui H, Ohno S, Horie M and Tada H. Medical Castration is a Rare but Possible Trigger of Torsade de Pointes and Ventricular Fibrillation. **Int Heart J.** 2019;60:193-198.
 15. Fujita S, Nakagawa R, Futatani T, Igarashi N, Fuchigami T, Saito S, Ohno S, Horie M and Hatasaki K. Long QT syndrome with a de novo CALM2 mutation in a 4-year-old boy. **Pediatr Int.** 2019;61:852-858.
 16. Dharmawan T, Nakajima T, Ohno S, Iizuka T, Tamura S, Kaneko Y, Horie M and Kurabayashi M. Identification of a novel exon3 deletion of RYR2 in a family with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. **Ann Noninvasive Electrocardiol.** 2019:e12623.
 17. Crotti L, Spazzolini C, Tester DJ, Ghidoni A, Baruteau AE, Beckmann BM, Behr ER, Bennett JS, Bezzina CR, Bhuiyan ZA, Celiker A, Cerrone M, Dagradi F, De Ferrari GM, Etheridge SP, Fatah M, Garcia-Pavia P, Al-Ghamdi S, Hamilton RM, Al-Hassnan ZN, Horie M, Jimenez-Jaimez J, Kanter RJ, Kaski JP, Kotta MC, Lahrouchi N, Makita N, Norrish G, Odland HH, Ohno S, Papagiannis J, Parati G, Sekarski N, Tveten K, Vatta M, Webster G, Wilde AAM, Wojciak J, George AL, Ackerman MJ and Schwartz PJ. Calmodulin mutations and life-threatening cardiac arrhythmias: insights from the International Calmodulinopathy Registry. **Eur Heart J.** 2019;40:2964-2975.
- [和文]
1. 大野聖子「カテコラミン誘発多形性心室頻拍の Precision Medicine」**医学のあゆみ**, 2019, 13, 1269-1273
 2. 大野聖子「遺伝性不整脈の理解はどこまで進んだか」**新しい臨床を開拓するための分子循環器病学**, 2019, 156-162
 3. 大野聖子「不整脈原性右室心筋症を識る 不整脈原性右室心筋症の原因・診断・予後について」**Heart View**, 2019, 23, 1169-1175
 4. 大野聖子「心筋疾患 不整脈原性右室心筋症」**別冊 循環器症候群(第3版) I**, 2019, 236-241
 5. 大野聖子「不整脈原性右室心筋症」**医学のあゆみ**, 2019, 268, 715-721
 6. 大野聖子「心筋症・不整脈における遺伝子診断の進歩」**心臓**, 2019, 51, 1247-1251
2. 学会発表
- [国際学会]
1. Ohno S. Genetics in Brugada Syndrome, 11th Annual Scientific Session of the KHRS, 2019.6.21-22, Seoul (Korea)
 2. Ohno S. Cardiomyopathy Predisposing to SCD: An Update, 11th Annual Scientific Session of the KHRS, 2019.6.21-22, Seoul (Korea)
 3. Ohno S, Yoshinaga M, Ozawa J, Fukuyama M, Sato S, Kashiwa A, Yasuda K, Kaneko S, Nakau K, Inukai S, Makiyama T, Aiba T, Suzuki H, Horie M. Mutation specific clinical characteristics in long QT syndrome type 8; severe phenotype in Timothy syndrome patients. ESC2019. 2019.8.31-9.4, Paris (France)
 4. Takayama K, Ding WG, Matsuura H, Horie M, Ohno S. Low Dose of Quinidine is Effective to Normalize the

- Slow Inactivation in Mutant Kv4.3 Channel Identified in an ERS patient. ESC2019. 2019.8.31-9.4, Paris (France)
5. Ohno S, Ozawa J, Sonoda K, Makiyama T, Horie M. Ventricular septum defect can be a key for the early diagnosis of Brugada syndrome in young patients with SCN5A mutations. ASHG2019. 2019.10.15-19, Houston (USA)
 6. Sonoda K, Hattori T, Horie M, Ohno S. De novo RYR2 mutations are associated with severe phenotype of CPVT more strongly than inherited ones. ASHG2019. 2019.10.15-19, Houston (USA)
 7. Ohno S. Sodium channel cardiomyopathy: genetic and clinical spectrum. APHRS2019. 2019.10.24-27, Bangkok (Thailand)
 8. Ohno S. CPVT: Pathophysiological substrate & Risk Stratification APHRS2019. 2019.10.24-27, Bangkok (Thailand)
 9. Takayama K, Horie M, Ohno S. High Frequency of Double Mutations in RYR2 and Genes Related to Long QT Syndrome in Patients with Severe Cardiac Symptoms. APHRS2019. 2019.10.24-27, Bangkok (Thailand)
- [国内学会]**
1. Ohno S, Ozawa J, MD, Fukuyama M, MD, Makiyama T, Horie M. An NGS-based genotyping in LQTS; minor genes are no longer minor. 第83回日本循環器学会学術集会. 2019.3.29-3.31, 横浜
 2. Ohno S, Sonoda K, Horie M. Genetic Background of ARVC 第83回日本循環器学会学術集会. 2019.3.29-3.31, 横浜
 3. Ohno S. Clinical use of genetic analysis for the inherited primary arrhythmia syndromes 第83回日本循環器学会学術集会. 2019.3.29-3.31, 横浜
 4. Sonoda K, Ohno S, Aiba T, Horie M. Homozygous DSG2 Variants Cause Severe Phenotype in Arrhythmogenic Right Ventricular 第83回日本循環器学会学術集会. 2019.3.29-3.31, 横浜
 5. Hattori T, Sonoda K, Horie M, Ohno S. Lower Frequency of Classical Triad in Andersen-Tawil Syndrome Probands with De Novo KCNJ2 Mutations than Those with Familial Mutations 第83回日本循環器学会学術集会. 2019.3.29-3.31, 横浜
 6. Kato K, Ohno S, Makiyama T, Ozawa T, Horie M. Nonsense-mediated mRNA Decay in LMNA Leading to Cardiac Conduction Disturbance and Dilated Cardiomyopathy 第83回日本循環器学会学術集会. 2019.3.29-3.31, 横浜
 7. Fukuyama M, Ohno S, Ozawa J, Takayama K, Kato K, Itoh H, Aoki H, Makiyama T, Horie M. Usefulness of Genetic Screening for Long QT Syndrome in the School-Based Electrocardiographic Screening Programs
 8. Ohno S. Genetic analysis of inherited primary arrhythmia syndromes in the era of next generation sequencer. 第3回日本循環器学会 基礎研究フォーラム. 2019.9.6-8, 東京
 9. Ohno S, Ozawa J, Fukuyama M, Horie M. High Frequency of T-wave Alternans in Long QT Syndrome Patients with Mutations in Calcium Ion Related Gene Mutations. 日本人類遺伝学会第64回大会. 2019.11.6-9, 長崎
 10. 大野聖子, 小澤淳一, 今村知彦, 園田桂子, 青木寿明, 吉田葉子, 星野健司, 牧山武, 堀江稔. SCN5A 変異陽性の若年者ブルガダ症候群症例には心室中隔欠損を高頻度に合併する. 第24回日本小児心電学会学術集会. 2019.11.29-30. 愛媛
 11. 大野聖子, 高山幸一郎, 園田桂子, 福山恵, 加藤浩一, 堀江稔. カテコラミン誘発性多形性心室頻拍におけるICD治療の実態. 第12回植込みデバイス関連冬季大会. 2020.2.6-8. 名古屋
- 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

QT 延長症候群の就寝、起床前後の QT 時間の変動に関する研究

研究分担者 住友直方
所 属 埼玉医科大学国際医療センター

研究要旨

【目的】Holter 心電図を用いて、QT 延長症候群の就寝前後と起床前後の QT 時間を検討するのが、本研究の目的である。【対象と方法】遺伝子診断で LQTS の確定診断のついた 28 例（LQT1：19 例、LQT2：5 例、LQT3：2 例、LQT7、LQT1+2：各 1 例）に、Holter 心電図を用いて CM5 もしくは CRC5 誘導の RR 間隔、Q 波開始から T 波終末までの時間（QTe）、Bazett で補正した QTec を自動解析し、就寝前 1 時間、就寝後 1 時間、起床前 1 時間、起床後 1 時間の平均 QTe、QTec を比較検討した。

【結果】就寝前 1 時間の QTe は平均 416.9msec、就寝後 1 時間の QTe は平均 450.7msec で 33.8 ± 4.0 msec 就寝後に延長していた（ $p < 0.001$ ）。起床前 1 時間の QTe は平均 445.5msec、起床後 1 時間の QTe は平均 411msec で 34.5 ± 5.6 msec 起床前が延長していた（ $p < 0.001$ ）。就寝前 1 時間の QTec は平均 472.8msec、就寝後 1 時間の QTec は平均 477.1msec で 4.3 ± 2.8 msec 就寝後に延長していたが有意差は認めなかった（ $p = 0.14$ ）。起床前 1 時間の QTec は平均 467.0msec、起床後 1 時間の QTec は平均 467.0msec で、その差は 0.1 ± 2.7 msec であり、有意差は認めなかった（ $p = 0.13$ ）。【結論】就寝前後、起床前後 1 時間の QT 時間の変異を検討した結果では、QT 時間の延長は認めるものの、QTc には有意差がなく、これは心拍数に依存した QT 時間の延長と考えられた。

A. 研究目的

QT 延長症候群（LQTS）は torsade de pointes（TdP）、心室細動（VF）を起こし、突然死する可能性のある遺伝性不整脈疾患である。不整脈を起こす状況は LQT1 では運動、水泳中が多く、LQT2 では驚愕、LQT3 では睡眠中が多いとされる。しかし、Holter 心電図を用いた 1 日の継続的な QT 時間の検討を行った報告はない。Holter 心電図を用いて、QT 延長症候群の就寝前後と起床前後の QT 時間を検討するのが、本研究の目的である。

【対象と方法】今までに分担研究者が経過観察している QT 延長症候群で、Holter 心電図を記録した症例の就寝前、就寝後、起床前、起床後の QT 時間、QTc 時間を後方視的に検討した。

B. 研究方法

Holter 心電図を記録した 29 名の QT 延長症候群中、遺伝子診断がついたものが 28 例（97%）であり、この内 LQT1 が 19 例（68%）、LQT2 が 5 例（18%）、LQT3 が 2 例（7%）、LQT7、LQT1+2 が 1 例（4%）であった。これらの Holter 心電図を後方視的に検討した。使用した Holter 心電図はスズケン社製 Kenz Cardy 303 pico で CM5 もしくは CRC5 誘導の RR 間隔、Q 波開始から T 波終末までの時間（QTe）、Bazett で補正した QTec を自動解析し、就寝前 1 時間、就寝後 1 時間、起床前 1 時間、起床後 1 時間の平均 QTe、QTec を比較検討した。

統計学的検討は JMP®14.2 を用い、対応のある 2 群間の T 検定を行い、 $P < 0.05$ を有意とした。

(倫理面への配慮)

患者情報はそれぞれの施設で匿名化され、厳重に管理され、外部に漏洩することはない。

C. 研究結果

1. 就寝前後の QTe 時間

就寝前 1 時間の QTe は平均 416.9msec、就寝後 1 時間の QTe は平均 450.7msec で 33.8 ± 4.0 msec 就寝後に延長していた ($p < 0.001$)。 (図 1)

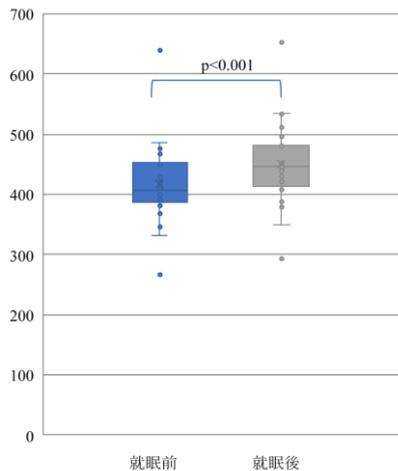


図 1 就寝前後の QTe 時間

2. 起床前後の QTe 時間

起床前 1 時間の QTe は平均 445.5msec、起床後 1 時間の QTe は平均 411msec で 34.5 ± 5.6 msec 起床前が延長していた ($p < 0.001$)。 (図 2)

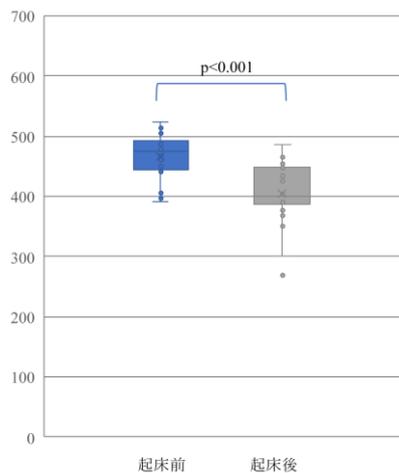


図 2 起床前後の QTe 時間

3. 就寝前後の QTec 時間

就寝前 1 時間の QTec は平均 472.8msec、就寝後 1 時間の QTec は平均 477.1msec で 4.3 ± 2.8 msec 就寝後に延長していたが有意差は認めなかった ($p = 0.14$)。 (図 3)

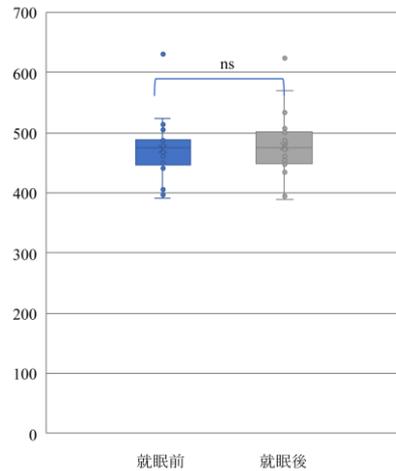


図 3 就寝前後の QTec 時間

4. 起床前後の QTec 時間

起床前 1 時間の QTec は平均 467.0msec、起床後 1 時間の QTec は平均 467.0msec で、その差は 0.1 ± 2.7 msec であり、有意差は認めなかった ($p = 0.13$)。 (図 4)

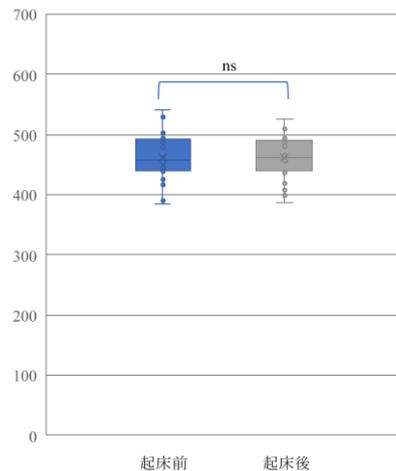


図 4 起床前後の QTec 時間

5. QTe、QTec の日内変動

LQT1 では日中の QTe は長く、就寝前に短縮し、就寝中の QTe は長くなる。しかし QTec は就寝前後、起床前後で変化しないことがわかつ

た。しかし日中は QTe、QTec 共に延長していた。(図 5)

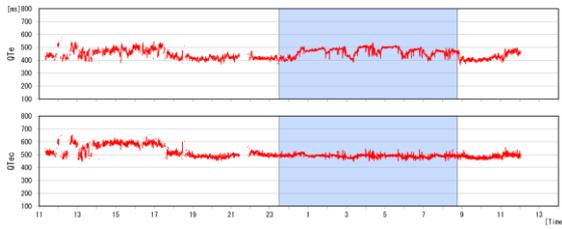


図 5 LQT1 の QTe、QTec の日内変動パターン

これに対し、LQT3 では日中に比し、夜間の QTe は若干延長するものの、QTec には変化がなかった。

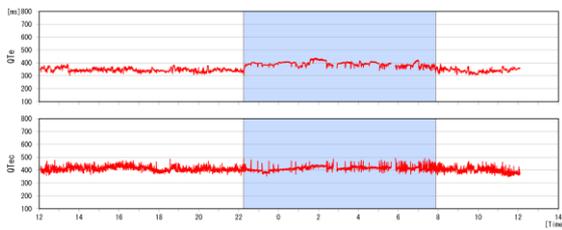


図 6 LQT3 の QTe、QTec の日内変動パターン

また、記録された Holter 心電図には不整脈を認めたものはいなかった。

D. 考察

今回睡眠前後を中心とした QT 時間の検討を行った。就寝後 1 時間、起床前 1 時間では就寝前 1 時間、起床後 1 時間に比して QT 時間が延長していたが、QTc 時間は変動がなく、この QT 延長は徐脈に伴う QT 延長が原因と考えられた。本来は LQT1、LQT2、LQT3 それぞれの睡眠前後の QT の変化を検討したかったが、症例数が少なくこの検討は出来なかった。

LQT1 の典型例では日中の QTe は長く、就寝前に短縮し、就寝中の QTe は長くなる。日中は QTec は延長しているが、就寝前後、起床前後で変化しないことから、就寝前後、起床前後の QTe の変化は心拍依存性と考えられる。しかし日中は QTe、QTec 共に延長しており、これは交感神経緊張に伴う QT 延長と考えられる。

LQT1 は I_{Ks} のチャンネル変異により、正常では

心拍増加時に短縮すべき QT 時間が短縮せず、運動時に QT が延長する¹⁾。

LQT2 は I_{Kr} のチャンネル変異であり、運動開始時のおおよそ心拍数 100 前後までの QT の短縮が起こらないが、その後心拍数が 100 を越えると QT の短縮が認められ、これが運動回復期にも続く¹⁾。

LQT3 は SCN5A のチャンネル変異であり、運動や心拍数増加により QT 時間は短縮する。

Holter 心電図を用いた検討では、LQT1、LQT2、LQT3 などの遺伝子変異が検出された LQT では上室頻拍が 30 例中 15 例 (50%) に検出されたとの報告もあるが²⁾、今回の Holter 心電図の記録ではこれらの不整脈は記録されていなかった。

E. 結論

就寝前後、起床前後 1 時間の QT 時間の変異を検討した結果では、QT 時間の延長は認めるものの、QTc には有意差がなく、これは心拍数に依存した QT 時間の延長と考えられた。

文献

1. Wong JA, Gula LJ, Klein GJ, Yee R, Skanes AC, Krahn AD. Utility of Treadmill Testing in Identification and Genotype Prediction in Long-QT Syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2010;3(2):120-5.
2. Mauriello DA, Johnson JN, Ackerman MJ. Holter Monitoring in the Evaluation of Congenital Long QT Syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2011;34(9):1100-4.

F. 研究発表

1. 論文発表

[英文]

1. Tamiya R, Saito Y, Fukamachi D, (他8名), Sumitomo N, Okumura Y: A novel clinical phenotype for a desmin-related myopathy characterized by left ventricular non-compaction cardiomyopathy accompanied by progressive cardiac conduction defect and spontaneous coronary artery dissection, ESC

- Heart Fail**, 2020; (in press)
2. Mori H, Sumitomo N, Muraji S, et al: Successful ablation of atrial tachycardia originating from inside the single atrium and conduit after a Fontan operation: using an ultra-high density 3-dimensional mapping system, **Int Heart J**, 2020;61(1):174-177.
 3. Horigome H, Ishikawa Y, Kokubun N, Yoshinaga M, Sumitomo N, et al: Multivariate analysis of T-U wave complex on electrocardiogram in Andersen-Tawil syndrome with KCNJ2 mutations, **Ann Noninvasive Electrocardiol**, 2020; (in press)
 4. Kojima T, Toda K, Oyanagi T, Yoshiba S, Kobayashi T, Sumitomo N: Early Assessment of Cardiac Troponin I Predicts the Postoperative Cardiac Status and Clinical Course After Congenital Heart Disease Surgery, **Heart Vessels**, 2020;35(3):417-421.
 5. Nagashima K, Hiro T, Fukamachi D, (他31名), Sumitomo N, (他32名). Anomalous Origin of Coronary Arteries Coursing Between the Great Vessels Presenting with a Cardiovascular Event (J-CONOMALY Registry). **Eur Heart J Cardiovasc Imaging**, 2020;21(2):222-230.
 6. Sekine M, Masutani S, Imamura T, Iwamoto Y, Muraji S, Yoshiba S, Ishido H, Sumitomo N: Improvement in dyssynchrony with pharmacological ablation of right-sided accessory pathway-induced cardiomyopathy in infants, **Int Heart J**. 2019;60(5):1201-1205.
 7. Mori H, Sumitomo N, Muraji S, Iwashita N, Kobayashi T, Kato R: Ultra-high density mapping of intraatrial reentrant tachycardia in a patient after a lateral tunnel total cavopulmonary connection, **J Arrhythm**, 2019;35(6):848-850.
 8. Mori H, Kato R, Sumitomo N, Ikeda Y, Goto K, STanaka S, Asano S, Tahara M, Nagase T, Shiro Iwanaga, Muramatsu T, Matsumoto K: Relationship between the ablation index, lesion formation, and incidence of steam pops, **J Arrhythm**. 2019;35(4):636-644.
 9. Kojima T, Imamura T, Osada Y, Muraji S, Marie M, Oyanagi T, Yoshiba S, Kobayashi T, Sumitomo N: Usefulness of the Red Blood Cell Distribution Width in

- the assessment of Hemodynamics after a Tetralogy of Fallot Repair, **Circ J**, 2019;83(4):818-823
10. Yasuhara J, Kumamoto T, Kojima T, Shimizu H, Yoshiba S, Kobayashi T, Oyanagi T, Yamagishi H, Sumitomo N: Successful radiofrequency catheter ablation of a life threatening atrial tachycardia in an infant with asplenia syndrome, **J Cardiol Cases**. 2018;19(1):1-4.
 11. Imamura T, Sumitomo N, Muraji S, et al: The necessity of Implantable Cardioverter Defibrillators in patients with Kearns-Sayre Syndrome - Systematic review of the articles -. **Int J Cardiol**. 2019;279:105-111.
 12. Shimizu W, Makimoto H, Yamagata K, (他26名), Sumitomo N, Hagiwara N, Fukuda K, Ogawa S, Aizawa Y, Makita N, Ohe T, Horie M, Aiba T: Genetics and Clinical Aspects of Congenital Long-QT Syndrome: Results from the Japanese Multicenter Registry. **JAMA Cardiology**, 2019;4(3):246-254.

[和文]

1. 加藤貴雄、八島正明、高橋尚彦、渡邊英一、池田隆徳、笠巻祐二、住友直方、植田典浩、森田 宏、平岡昌和: 心電図自動診断を考える会世話人: エキスパートコンセンサスステートメント 心電図自動診断の精度評価並びに有用性向上へのアプローチ 第1報: 心電図自動診断に用いられている診断名・所見名の検討、**心電図**. 2019;39(1): 69-84
2. 長田洋資、住友直方、連 翔太、今村知彦、小柳喬幸、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、細田隆之、保土田健太郎、枘岡 歩、鈴木孝明: 冠動脈起始異常により失神・心停止に至った2症例、**心電図**. 2019;39(supple 2): S-2-13-19

2. 学会発表

[国際学会]

1. Yoshinaga M, Yasuda K, Nishihara E, Ayusawa M, Horigome H, Kogaki S, Tateno S, Iwamoto M, Doi S, Izumida N, Hirono K, Ichida F, Sumitomo N, Ohta K, Ohno S, Hazeki D, Hata T, Ushinohama H, Tauchi N, Nagashima M: Characteristics of in paediatric patients

- with hypertrophic cardiomyopathy -Effect of school-based cardiovascular screening on the prognosis, 53rd Annual Meeting of the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), Sevilla, 2019.5.15-18
2. Sumitomo N: Invited Lecture; Sudden Cardiac Death 1: Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: Update, Korean Heart Rhythm Society 2019, Seoul, South Korea, 2019.6.21
 3. Sumitomo N: Invited Lecture; Pediatric and Congenital: Idiopathic Ventricular Tachycardia in Children and Adolescents, Korean Heart Rhythm Society 2019, Seoul, 2019.6.22
 4. Hirono K, Miyao N, Yoshinaga M, Nishihara E, Yasuda K, Tateno S, Ayusawa M, Sumitomo N, Horigome H, Iwamoto M, Takahashi H, Kogaki S, Ohno S, Hata T, Hazeki D, Izumida N, Nagashima M, Ohta K, Tauchi N, Ushinohama H, Doi S, Ichida F: School screening predicts potential patients with ventricular noncompaction, European Society of Cardiology 2019, Paris, 2019.8.30-9.4
 5. Muraji S, Sumitomo N, Imamura T, Yasuda K, Nishihara E, Iwamoto M, Tateno S, Doi S, Hata T, Kogaki S, Horigome H, Ohno S, Ichida F, Nagashima M, Yoshinaga M: Clinical and electrocardiographic features of restrictive cardiomyopathy in children, European Society of Cardiology 2019, Paris, 2019.8.30-9.4
 6. Yoshinaga M, Iwamoto M, Horigome H, Sumitomo N, Ushinohama H, Izumida N, Tauchi N, Ayusawa M, Abe K, Nagashima M. Tentative Criteria of a Combined RV3+SV3 Voltage for Early Diagnosis of Pediatric Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy Japanese Heart Rhythm Society 2019, Yokohama, 2019.7.25
 7. Muraji S, Sumitomo N, Mori H, Imamura T, Osada Y, Oyanagi T, Kojima T, Yoshiba S, Kobayashi T, Hotoda K, Masuoka A, Suzuki T. Successful ablation of atrial tachycardia after a Fontan operation inside an artificial conduit. Japanese Heart Rhythm Society 2019, Yokohama, 2019.7.26
 8. Muraji S, Sumitomo N, Imamura T, Yasuda K, Nishihara E, Iwamoto M, Tateno S, Doi S, Hata T, Kogaki S, Horigome H, Ohno S, Ichida F, Nagashima M, Yoshinaga M: Clinical and electrocardiographic features of restrictive cardiomyopathy in children. European Society of Cardiology 2019, Paris, France, 2019.9.1
 9. Yoshinaga M, Iwamoto M, Horigome H, Sumitomo N, Ushinohama H, Izumida N, Tauchi N, Yoneyama T, Abe M, Kato T, Hokosaki T, Kato Y, Nagashima M: Tentative Criteria of a combined RV3+SV3 voltage for early diagnosis for early diagnosis of pediatric patient with hypertrophic cardiomyopathy. European Society of Cardiology 2019, Paris, France, 2019.9.1
 10. Mori H, Sumitomo N, Kato R, Muraji S, Osada Y, Kojima T, Yoshiba S, Kobayashi T, Matsumoto K: Is it Safe to Retrieve a Pacemaker in a Patient with Recovered Atrio-ventricular Block after Congenital Heart Disease Surgery?, Venice Arrhythmia 2019, Venice, Italy, 2019.10.4
 11. Sumitomo N, Muraji S, Mori H, Imamura T, Iwashita N, Komori A, Sagawa K, Ushinohama H: Invited Lecture; Pediatric Ablation: Catheter ablation in infants, Asian Pacific Heart Rhythm Society 2019, Bangkok, Thailand, 2019.10.24
- [国内学会]
1. 住友直方: 不整脈診療 up to date、薬物治療の最前線、第20回成人先天性心疾患セミナー、東京、2019.6.1
 2. 住友直方: 会長講演、心電図の発見から不整脈治療まで、第55回日本小児循環器学会、札幌、2019.6.27
 3. 住友直方: 心室頻拍の診断と治療、第1回筑波山小児心電図セミナー、筑波、2019.11.2
 4. 住友直方: 小児の心室細動、九州小児心電図研究会、佐賀、2019.11.23
 5. 住友直方: 記念講演: 心電図からわかること、第24回日本小児心電学会、松山、2019.11.30
 6. 住友直方: 学校生活管理指導表における運動管理、

- 小児慢性特定疾病児童等ピアカウンセリング、東松山、2019.12.21
7. 住友直方：日常診療に役立つ小児不整脈の知識～診断から最新の治療まで～、第170回お茶の水木曜会、御茶ノ水、2020.1.16
 8. 住友直方：遺伝性不整脈症候群の心電図の読み方～小児心電図の判読とピットフォール～、心電図講習会、高知、2020.1.18
 9. 住友直方：学校心臓検診ガイドラインと小児心電図の注意点、心臓検診従事者講習会、鳥取、2020.1.19
 10. 八島正明、加藤貴雄、渡邊英一、高橋尚彦、池田隆徳、笠巻裕二、住友直方、植田典浩、森田 宏、平岡昌和：JASHNE/JSCE 合同シンポジウム「非侵襲検査と基礎医学工学との融合」、心電図自動診断の精度評価並びに有用性向上に関する研究、第 39 回日本ホルター・ノンインベシブ心電学研究会、横浜、2019.6.8
 11. 連 翔太、住友直方、森 仁、今村知彦、小森暁子、岩下憲之、小林俊樹：シンポジウム2、不整脈カテーテルアブレーション：治療困難症例に対する戦略、His東近傍副伝導路に対する新しい治療戦略、第55回日本小児循環器学会、札幌、2019.6.27
 12. 牛ノ濱大也、住友直方、佐川浩一、石川友一、石川司朗：JCC-JSPCCS Joint Symposium (II-JCCJS) 先天性心疾患に合併する上室頻拍：術前から術後遠隔期まで、単心室例の出生時から Fontan術までの上室頻拍、第55回日本小児循環器学会、札幌、2019.6.28
 13. 戸田紘一、連 翔太、葭葉茂樹、小林俊樹、住友直方：JCC-JSPCCS Joint Symposium、先天性心疾患に合併する上室頻拍：術前から術後遠隔期まで、先天性心疾患周術期の不整脈に対するIII群抗不整脈剤の効果、第55回日本小児循環器学会、札幌、2019.6.28
 14. 住友直方：シンポジウム11学校検診で心臓突然死をどのように予防できるか、突然死に至った例の学校検診での所見突然死もしくは突然死から蘇生された症例の検討、第55回日本小児循環器学会、札幌、2019.6.29
 15. Muraji S, Sumitomo N, Mori H, et al. Efficacy and safety of catheter ablation in under 4-year-old children. Japanese Heart Rhythm Society 2019, Yokohama, 2019.7.26
 16. 葭葉茂樹、小林俊樹、多喜 萌、戸田紘一、連 翔太、小島拓朗、住友直方：動脈管開存、体肺動脈側副血行路合併肺動脈閉鎖兼心室中隔欠損に対する新しい治療戦略-ステントによる肺血流コントロール-、第 31 回 JPIC 学会、那覇、2020.1.23
 17. 連 翔太、住友直方、多喜 萌、戸田紘一、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹：パネルディスカッション8、この症例をどうするか？：不整脈診断、Fallot四徴症術後の左脚ブロック、下方軸心室性期外収縮の一例、第 55 回日本小児循環器学会、札幌、2019.6.29
 18. 連 翔太、住友直方、森 仁、今村知彦、長田洋資、小柳喬幸、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、保土田健太郎、枘岡 歩、鈴木孝明：ATP感受性心室頻拍とFallot四徴症を合併したVACTERL症候群の一例、第83回埼玉小児循環器談話会、大宮、2019.4.13
 19. 連 翔太、住友直方、森 仁、今村知彦、長田洋資、小柳喬幸、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、保土田健太郎、枘岡 歩、鈴木孝明：ATP感受性心室頻拍とFallot四徴症を合併したVACTERL症候群の一例、第122回日本小児科学会、金沢、2019.4.20
 20. 林 立申、堀米仁志、岩本真理、大橋直樹、後藤浩子、鈴木嗣俊、高橋一浩、三浦 大、吉永正夫、住友直方：房室ブロックを呈するハイリスク先天性QT延長症候群の胎児、新生児期からの管理、第55回日本小児循環器学会、札幌、2019.6.27
 21. 藤野美里、連 翔太、葭葉茂樹、長田洋資、今村知彦、小柳喬幸、小島拓朗、小林俊樹、住友直方、保土田健太郎、鈴木孝明：絶飲食中の左心低形成症候群の Hybrid stage1術後難治性乳び胸水をインドシアニンググリーン近赤外線蛍光リンパ管造影で診断しえた1例、第55回日本小児循環器学会、札幌、2019.6.27
 22. 長田洋資、今村知彦、連 翔太、小柳喬幸、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、住友直方：Glenn術

- 後に心筋炎となり ECMOにて救命した一例、第55回日本小児循環器学会、札幌、2019.6.27
23. 吉永正夫、岩本眞理、堀米仁志、住友直方、牛ノ濱大也、泉田直己、田内宣生、阿部勝己、長嶋正實：V3誘導（R+S波）加算値による肥大型心筋症の早期診断に関する検討、第55回日本小児循環器学会、札幌、2019.6.27
24. 今村知彦、住友直方、連 翔太、森 仁、長田洋資、戸田紘一、小柳喬幸、小島拓朗、葭葉 茂樹、小林俊樹：小児 Brugada症候群に見られる SCN5A 遺伝子変異の特徴、第55回日本小児循環器学会、札幌、2019.6.27
25. 今村知彦、住友直方、連 翔太、長田洋資、戸田紘一、小柳喬幸、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、柘岡 歩、鈴木 孝明：小児に対する着用型除細動器の有用性、第55回日本小児循環器学会、札幌、2019.6.27
26. 葭葉茂樹、小林俊樹、今村友彦、長田洋資、連 翔太、小柳喬幸、小島拓朗、住友直方：Hybrid stage 1後 inter-stageで行った心臓カテーテル検査 ー プレシチャーワイヤーの有用性ー、第55回日本小児循環器学会、札幌、2019.6.27
27. 葭葉茂樹、小林俊樹、今村友彦、長田洋資、連 翔太、小柳喬幸、小島拓朗、住友直方、鈴木孝明、柘岡 歩、保土田健太郎：肺静脈閉塞性病変への取り組み ーカテーテルインターベンションストはどうかー、第55回日本小児循環器学会、札幌、2019.6.28
28. 関根麻衣、増谷 聡、今村知彦、岩本洋一、連 翔太、葭葉茂樹、石戸博隆、住友直方：右側副伝導路による拡張型心筋症に対し、フレカイニドが奏功した2乳児例、第55回日本小児循環器学会、札幌、2019.6.28
29. 牛ノ濱大也、鍋嶋泰典、兒玉祥彦、倉岡彩子、石川友一、佐川浩一、石川司朗、小田晋一郎、中野俊秀、角 秀秋、住友直方：先天性心臓病術後の心房頻拍は心室細動の原因となりうる ー1単室例の経験からー、第55回日本小児循環器学会、札幌、2019.6.28
30. 小柳喬幸、今村知彦、長田洋資、戸田紘一、連 翔太、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、住友直方：重症肺動脈弁狭窄症に対する乳児期早期PBPVの有効性、第55回日本小児循環器学会、札幌、2019.6.28
31. 長谷川早紀、中埜信太郎、保土田健太郎、柘岡 歩、岩永史郎、小林俊樹、鈴木孝明、住友直方：埼玉医科大学国際医療センターにおける成人先天性心疾患患者の概要と診療体制の検討、第55回日本小児循環器学会、札幌、2019.6.28
32. 泉田直己、岩本眞理、堀米仁志、住友直方、牛ノ濱 也、吉永正夫、田内宣生、阿部勝己、長嶋正實：学校心臓検診における STJ上昇例の判定に関する検討、第55回日本小児循環器学会、札幌、2019.6.28
33. 松崎正樹、連 翔太、住友直方、今村知彦、長田洋資、小柳喬幸、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、鈴木孝明：心室ペーシングにより肺高血圧の改善を見た先天性完全房室ブロックの1例、第55回日本小児循環器学会、札幌、2019.6.28
34. 小島拓朗、今村知彦、長田洋資、連 翔太、小柳喬幸、葭葉茂樹、小林俊樹、住友直方：Fontan術後患者の心不全評価における、肝細胞増殖因子の有用性、第55回日本小児循環器学会、札幌、2019.6.28
35. 細田隆介、柘岡 歩、永瀬晴啓、岩崎美佳、保土田健太郎、鈴木孝明、戸田紘一、小柳喬幸、住友直方：当院における EXCOR装着5症例の経験、第55回日本小児循環器学会、札幌、2019.6.28
36. 柘岡 歩、細田隆介、永瀬晴啓、岩崎美佳、戸田紘一、小柳喬幸、住友直方、鈴木孝明：小児補助人工心臓治療と弁逆流の検討、第55回日本小児循環器学会、札幌、2019.6.28
37. 小柳喬幸、今村知彦、長田洋資、戸田紘一、連 翔太、小島拓朗、葭葉茂樹、小林 俊樹、住友直方、柘岡 歩、鈴木孝明：10kg未満のEXCOR装着児にサーモダイルーションカテーテルを用いた循環動態評価を行い、VAD離脱と限界を判断した2例、第55回日本小児循環器学会、札幌、2019.6.28
38. 泉田直己、岩本眞理、堀米仁志、住友直方、牛ノ濱大也、吉永正夫、田内宣生、阿部勝己、長嶋正

- 實：心電図研究の経緯と方法、第55回日本小児循環器学会、札幌、2019.6.28
39. 牛ノ濱大也、阿部勝己、泉田直己、岩本眞理、住友直方、田内宣生、堀米仁志、吉永正夫、長嶋正實：抽出基準の改訂ポイント-電位異常の判定、第55回日本小児循環器学会、札幌、2019.6.28
40. 岩本眞理、吉永正夫、堀米仁志、住友直方、牛ノ濱大也、泉田直己、田内宣夫、長嶋正實、米山達也、阿部克己：調律異常・伝導異常の判定、第55回日本小児循環器学会、札幌、2019.6.28
41. 堀米仁志、野崎良寛、安田和志、西原栄起、鮎澤衛、小垣滋豊、岩本眞理、土井庄三郎、大野聖子、住友直方、吉永正夫：小児期拡張型心筋症の臨床像および治療と予後、第55回日本小児循環器学会、札幌、2019.6.29
42. 戸田紘一、多喜 萌、細田隆介、連 翔太、岩崎美佳、小島拓朗、葎葉茂樹、柘岡 歩、小林俊樹、住友直方：当院における EXCOR 装着 7 例の経験、第 28 回日本小児心筋疾患学会、大阪、2019.10.19
43. 連 翔太、住友直方、森 仁、多喜 萌、戸田紘一、小島拓朗、葎葉茂樹、岩下憲之、小林俊樹：心室性期外収縮に対する RHYTHMIA™ mapping system の有効性と pit fall、カテーテルアブレーション関連秋季大会、金沢、2019.11.8
44. 森 仁、住友直方、連 翔太、多喜 萌、戸田紘一、小島拓朗、葎葉茂樹、加藤律史、松本万夫、小林俊樹：Rhythmia が有用であった Fontan 術後の心房内リエントリー性頻拍の 2 例、カテーテルアブレーション関連秋季大会、金沢、2019.11.8
45. 連 翔太、住友直方、多喜 萌、森 仁、戸田紘一、小島拓朗、葎葉茂樹、小林俊樹、柘岡 歩、鈴木孝明：J 波症候群が疑われた小児例、第 32 回九州不整脈研究会、佐賀、2019.11.23
46. 連 翔太、住友直方、森 仁、多喜 萌、戸田紘一、小島拓朗、葎葉茂樹、小林俊樹、鈴木孝明：先天性心疾患に合併した心室頻拍の新生児 2 症例、第 24 回日本小児心電学会、松山、2019.11.29
47. 多喜 萌、連 翔太、森 仁、戸田紘一、小島拓朗、葎葉茂樹、小林俊樹、柘岡 歩、鈴木孝明、住友直方：S-ICD で初めて心室頻拍が記録された特発性心室細動の小児例、第 24 回日本小児心電学会、松山、2019.11.29
48. 戸田紘一、多喜 萌、細田隆介、連 翔太、小島拓朗、葎葉茂樹、柘岡 歩、鈴木孝明、小林俊樹、住友直方：当院で体外式補助人工心臓(EXCOR®)を装着した 7 例の経験、第 178 回日本小児科学会埼玉地方会、浦和、2019.12.1
49. 森 仁、住友直方、連翔太、多喜萌、戸田紘一、小島拓朗、葎葉茂樹、加藤律史、小林俊樹、松本万夫：左室流出路で焼灼に成功したファロー四徴症術後の心室頻拍の一例、第 18 回平岡不整脈研究会、熱海、2019.12.14
50. 森 仁、住友直方、連翔太、多喜萌、戸田紘一、小島拓朗、葎葉茂樹、小林俊樹、加藤律史、松本万夫：大動脈冠尖で焼灼に成功した Fallot 四徴症術後の心室頻拍の一例、第 32 回臨床不整脈研究会、東京、2020.1.11
51. 小柳喬幸、今村知彦、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：拡張に大口径 Self-expandable stent を用いた大動脈スイッチ術後の左肺動脈狭窄、第 31 回 JPIC 学会、那覇、2020.1.23
52. 多喜 萌、戸田紘一、連 翔太、小島拓朗、葎葉茂樹、小林俊樹、住友直方：Fontan fenestration バルーン拡張術は蛋白漏出性胃腸症に有効か？、第 31 回 JPIC 学会、那覇、2020.1.23
53. 小島拓朗、小林俊樹、多喜 萌、戸田紘一、連 翔太、葎葉茂樹、住友直方：当院における Amplatzer Septal Occluder と Occlutech Figulla Flex 2 の使用成績の比較、第 31 回 JPIC 学会、那覇、2020.1.25
54. 葎葉茂樹、小林俊樹、多喜 萌、戸田紘一、連 翔太、小島拓朗、住友直方：成人先天性心疾患肺動脈狭窄に対するステント留置 -肺血流不均衡は是正されたか-、第 31 回 JPIC 学会、那覇、2020.1.25

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 |

小児期遺伝性不整脈疾患の睡眠中突然死予防に関する研究

研究分担者 岩本 眞理

所 属 済生会横浜市東部病院 こどもセンター

研究要旨

【目的】 小児期遺伝性不整脈患児の睡眠ステージと心電図の関連を探る

【対象と方法】 対象は先天性 QT 延長症候群の患児。ホルター型心電図で 24 時間心電図を記録、夜間は簡易型脳波計を装着して脳波と眼球運動筋電図をホルター心電図と同時に記録し REM 睡眠を含む睡眠深度と心電図変化・不整脈との関連を解析する。

【結果】 1 名の LQT2 の患児（7 歳男児）に対してホルター心電図と夜間脳波の同時記録を行った。データ解析は国立病院機構鹿児島医療センターに依頼。

【結論】 他の対象者のデータと合わせて国立病院機構鹿児島医療センターより報告。

A. 研究目的

不整脈患児のホルター型心電図、睡眠脳波検査を行い、ホルター型心電図検査から得られる結果 {心電図指標 (QT 時間、心室不整脈出現)、自律神経機能} と睡眠脳波検査から得られる結果 (REM 睡眠を含む睡眠深度、脳波) との関係解析から、不整脈疾患の睡眠中症状出現予測を行う。

B. 研究方法

対象はイオンチャンネル病による不整脈患児で、20 歳未満の QT 延長症候群、Brugada 症候群、カテコラミン誘発性心室頻拍、QT 短縮候群とした。検査項目は 脳波検査・ホルター型心電図検査 (24 時間)・身長、体重 (全対象者)、血圧 (3 歳以上) である。脳波検査はポータブル型簡易脳波計 (脳波センサ ZA®) を用いる。ホルター型心電図を装着後、簡易脳波計の使用方を保護者に説明する。端子は 2 チャンネルのものをを用いて耳後部 (または下部、前部) と前頭部につける。眼球運動記録のためさらに 2 チャンネルを装着する。LQTS では検査入院の際に行った。

睡眠中および睡眠前後 30 分～1 時間程度を含む脳波を記録した。脳波とホルター心電図の解析は国立病院機構鹿児島医療センターで行った。脳波記録から REM 睡眠を含む睡眠深度を解析する。α 波、β 波、γ 波、δ 波、θ 波のフーリエ変換 (FFT) 解析を行う。睡眠深度と心電図の関連を解析する。

(倫理面への配慮)

研究報告書の作成、対象者のデータの取り扱いなどは、対象者のプライバシーの保護に配慮した。すなわち個人が特定できない形にし、本研究専用の識別符号で管理した。研究対象者が未成年であるので、インフォームド・コンセントを、両親あるいは父親または母親または直近の親族に行った。

C. 研究結果

1 名の LQT2 患児 (7 歳男児) に対してホルター心電図記録と睡眠中簡易脳波記録を施行した。ホルター心電図では夕方 16 時台に心室期外収縮 2 連発 (単計性) をみとめた。夜間睡眠中は心拍数 50 台の洞性除脈を呈した。QT 間隔は除脈時と心拍増加時に QT 延長がめだった。睡眠

ステージと QT 間隔との関連については国立病院機構鹿児島医療センター小児科 吉永正夫先生により分析。

D. 考察

イオンチャネル病による不整脈において、睡眠深度と心電図の関連については、知られていない。QT 延長や T 波形の変化と関連して、TdP 発作予防方法を見出すための基礎データとして活用していく。

E. 結論

LQT2 男児のホルター心電図・睡眠時脳波の同時記録を施行した。多施設のデータと合わせて遺伝性不整脈の診断治療に役立てるための基準の作成を検討していく。

F. 研究発表

1. 論文発表

[和文]

1. 大山 宜孝, 高尾 知穂, 雪澤 緑, 坂本 正宗, 山本 亜矢子, 立石 格, 波多野 道弘, 岩本 眞理, 硬膜下血腫を合併していたために乳幼児揺さぶられ症候群との鑑別が困難であった骨形成不全症I型の乳児例. 小児科臨床 72巻2号 Page187-192(2019.02)

2. 学会発表

[国内学会]

1. 岩本 眞理, 吉永 正夫, 堀米 仁志, 住友 直方, 牛ノ濱 大也, 泉田 直己, 田内 宣夫, 長嶋 正實, 米山 達也, 阿部 克己. 抽出基準の改訂ポイント: 調律異常・伝導異常の判定. 第55回日本小児循環器学会 2019年7月 札幌
2. 牛ノ濱 大也, 阿部 勝己, 泉田 直己, 岩本 眞理, 住友 直方, 田内 宣生, 堀米 仁志, 吉永 正夫, 長嶋 正實, 小児心電図研究委員会. 抽出基準の改訂ポイント 電位異常の判定. 第55回日本小児循環器学会 2019年7月 札幌
3. 青木 晴香(横浜市立大学附属病院 小児循環器科), 渡辺 重朗, 黒田 浩行, 中野 裕介, 鉾崎 竜範, 岩本 眞理. 多臓器に異常のないLQT8の親子例. 第

55回日本小児循環器学会 2019年7月 札幌

4. 榎木 大祐(鹿児島大学 大学院医歯学総合研究科小児科学分野), 吉永 正夫, 堀米 仁志, 鮎澤 衛, 安田 和志, 小垣 滋豊, 土井 庄三郎, 立野 滋, 岩本 眞理, 長嶋 正實. 小児期肥大型心筋症の予後に与える学校心臓検診の影響 全国調査成績から. 第55回日本小児循環器学会 2019年7月 札幌
5. 鉾崎 竜範, 上田 秀明, 若宮 卓也, 青木 晴香, 黒田 浩行, 中野 裕介, 渡辺 重朗, 岩本 眞理. 学校心電図検診における心房中隔欠損の新しい抽出基準を検討する. 第55回日本小児循環器学会 2019年7月 札幌
6. 吉永 正夫, 岩本 眞理, 堀米 仁志, 住友 直方, 牛ノ濱 大也, 泉田 直己, 田内 宣生, 阿部 勝己, 長嶋 正實. V3誘導(R+S波)加算値による肥大型心筋症の早期診断に関する検討. V3誘導(R+S波)加算値による肥大型心筋症の早期診断に関する検討. 第55回日本小児循環器学会 2019年7月 札幌
7. 岩本 眞理. 日本小児循環器学会の現状と厚労省の医師の働き方改革の概要. 第55回日本小児循環器学会 2019年7月 札幌
8. 林 立申, 堀米 仁志, 岩本 眞理, 大橋 直樹, 後藤 浩子, 鈴木 嗣俊, 高橋 一浩, 三浦 大, 吉永 正夫, 住友 直方. 胎児徐脈性不整脈の胎児治療とハイリスク症例への対応 房室ブロックを呈するハイリスク先天性QT延長症候群の胎児、新生児期からの管理. 第55回日本小児循環器学会 2019年7月 札幌
9. 堀米 仁志(筑波大学 医学医療系小児科), 野崎 良寛, 安田 和志, 西原 栄起, 鮎澤 衛, 小垣 滋豊, 岩本 眞理, 土井 庄三郎, 大野 聖子, 住友 直方, 吉永 正夫. 小児期拡張型心筋症の臨床像および治療と予後. 第55回日本小児循環器学会 2019年7月 札幌

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

鹿児島市学校心臓検診スクリーニングシステムの精度に関する研究

研究分担者 野村 裕一
所 属 鹿児島市立病院

研究要旨

【目的】学校心臓検診（心検）の対象は極めて多く、その精度はその費用対効果に大きく影響する。ただ、その精度の一端である1次検診での有所見者抽出率（抽出率）には全国的に大きなばらつきがある。鹿児島市の心検は1次検診の集団判読システムと2次検診を鹿児島市医師会病院のみで行うことが特徴である。当市の心検の精度の検証を行った。【対象と方法】H1年から30年までの鹿児島市の心検受診者を対象とした。当市では自動解析異常の心電図を判読医2人が別個に判読し（ダブルチェック）、抽出された心電図を指導的立場の医師1人を中心にグループの合議制で1次検診対象者を決定する。対象者全員の2次検診は鹿児島市医師会病院で行う。当市における1次検診抽出率と2次検診での有病率を解析した。【結果】1次検診受診者は平均17,960人（15,232-23,414人）で受診率は99.2-99.5%だった。1次検診抽出率は平均2.1%（1.5-3.1%）であり、H21年以降の10年間では1.8-2.2%と特に安定していた。2次検診受診者数はダブルチェック導入後の抽出率低下に伴い低下し、ダブルチェック導入前は平均503人（432-573人）で、導入後は平均312人（246-369人）だった。一方、12誘導心電図導入直後の抽出者に対する2次検診で診断される有病率は平均22.0%（16.7-24.3%）と低かったが、ダブルチェック導入後に平均27.8%（24.7-35.9%）と増加し、その後の年度毎の変動は見られなかった。総有所見者率は平均2.1%（1.5～3.1%）であり、年度毎の大きな変動はなかった。【結論】鹿児島市の心検における1次検診抽出率は全国平均（2013年度3.0%）より低かったが、総要管理者は全国平均（2013年度0.9%）とほぼ同等であり感度の低下はなく行われていた。当市中心検の集団判読システムは、心検の高い精度に寄与し、若手医師への教育効果からその精度の維持にも寄与している。

A. 研究目的

これまで学校心臓検診（心検）で診断される心室期外収縮の予後について研究し、心検時の心電図はスクリーニングとして有用であるだけでなく、その予後に関する情報としても有用であることを報告した（J Arrhythmia. 2019;36(1):127-133.）。心検では心室期外収縮を含め多くの疾患がスクリーニングされ、学校突然死の予防に寄与している。ただ、対象が非常に多いため、その精度は費用対効果に大きく関連することから、心検の精度管理は重要である。しかし、心検システムには全国統一のプロトコ

ールはなく、精度の一端である1次検診での有所見者抽出率（抽出率）は全国的に大きなばらつきがあるのが現状である。平成25年度の都道府県別抽出率調査では、小学生で平均3.0%（1.1～8.3%）、中学生で平均3.7%（1.1～10.0%）、高校生で平均3.5%（0.7～9.2%）と大きなばらつきがみられる。学校突然死予防の観点からは抽出率を高くすることでスクリーニングでの偽陰性例をなくすことが望ましい。しかし、そうすると2次検診での有病率は低下する。心検費用は1次検診1,575円/人、2次検診10,500円/人との報告にもあるように2次検診の費用負担は

大きく、費用対効果の観点からは、2次検診での有病率を高くする、即ち、特異度を高くする必要はある。この矛盾する必要性を伴い満たすために、1次検診の感度が高く、更に2次検診での有病率も高いという精度の高い1次検診が重要となる。

鹿児島市の心検は1次検診の集団判読システムと2次検診を鹿児島市医師会病院のみで行うことが特徴である。今回、鹿児島市の心検の精度についての検証を行った。

B. 研究方法

平成1年から平成30年までの鹿児島市の心検診受診者を対象とし、① 1次検診抽出率、② 2次検診受診者総数に対する有病率を後方視的に検討した。

鹿児島市の心検の対象は、小学校1年生、中学校1年生、高校1年生で検診のシステムは以下のとおりである。全員に自動解析付きの12誘導心電図検査を行い、心電図自動解析で異常と診断された心電図は判読医2人がそれぞれ別個に判読し(ダブルチェック)、どちらかが異常と判断した心電図が抽出される。抽出された心電図は、指導的立場の医師1人を中心に判読医3~6人のグループを作り合議制で絞り込みを行い、2次検診対象者を決定する。2次検診対象者は指定された土曜日に鹿児島市医師会病院を受診する。2次検診では胸部X線検査、心エコー検査、運動負荷心電図を適宜行い、診察を行い、診断を決定する。

なお、1次検診心電図は平成7年からそれまでの4誘導心電図から12誘導心電図へ変更した。平成14年度からは心電図解析異常判読のダブルチェックを行うように変更した。

C. 研究結果

鹿児島市の研究期間内の心検受診者数は538,803人(15,714~23,414人/年)であった。1次心検受診者数は学童数減少に伴い、年々減少傾向にあった(図1)。一次検診での抽出率は平

成7年の12誘導心電図導入後は急激に増加し、平成11年には3.1%であった。しかし、平成14年のダブルチェック導入後から抽出率は1.5~2.2%と低下し推移していた。平成21年以降の10年間は1.8-2.2%と特に安定していた。

2次検診受診者数はダブルチェック導入前には平均503人(432-573人)であったが、学童数減少やダブルチェック導入後の抽出率低下に伴い減少し、導入後は平均312人(246-369人)だった(図2)。一方で12誘導心電図を導入直後の抽出者に対する2次検診で診断される有病率は平均22.0%(16.7-24.3%)と低かったが、ダブルチェック導入後には平均27.8%(24.7-35.9%)と増加し、年度毎の変動は見られなくなっていた。

総有所見者率は平均2.1%(1.5~3.1%)であり、年度毎の大きな変動は見られなかった。

D. 考察

当市の1次検診の抽出率は、平均2.1%であり、全国平均(2013年度3.0%)より低率であった。しかし、総要管理者の割合は平均0.69%と全国平均(2013年度0.9%)並みであり、感度の低下はないものと考えられた。

2次検診受診者に占める有病率は12誘導心電図導入直後より、ダブルチェック導入以降が高率であった。このことは、有病者をより効率的に1次検診で抽出できており、ダブルチェック・絞り込み作業を行う集団判読システムが1次検診スクリーニングの精度を高めていることが考えられた。

今回の結果からは、当市の1次心検の抽出率と2次検診の有病率が継続的に安定して維持されていることが示された。心検は多くの学童を対象とするため、多くの小児循環器医師による対応が必要である。従って、経験豊富な医師のみで継続することは現実的ではなく、経験の少ない若手医師の参加も必然である。しかし、経験の少ない若手医師の場合は、見逃しを恐れて過度に正常例をスクリーニングしてしまうこと

から感度が高くなり特異度が低下し、費用対効果の低下に繋がる。当市心検の1次検診はダブルチェックで行い、最終的に絞り込みを行うシステムである点が特徴である。本システムでは、若手医師としては自分が見逃した場合も他医師の判読もあると安心感があり、また、感度が高めのスクリーニングでも最終的に絞り込み作業があることからその感度を気にせずに判読を行うことも可能となる。以上のことから若手医師の負担が軽減され、心検への参加を促しやすくなるものと考えられる。また、合議制の絞り込み作業のディスカッションに加わることは、自分の判読結果のフィードバックを受ける機会となり、他の多くのスクリーニングを要する所見の情報を確認・学習することで質の高い経験を積むことができる。以上のことが、当市心検の集団判読会システムが心検を高い精度で行うことを可能とし、またその高い精度を継続的に維持できている理由と考えられた。

E. 結論

鹿児島市の心検の1次検診抽出率は全国平均より低かったが、総要管理者の割合は全国と同等であり感度の低下はなかった。当市心検の集団判読会システムは、心検の高い精度に寄与し、若手医師への教育効果からその精度の維持にも寄与している。

F. 研究発表

1. 論文発表

[英文]

1. Nomura Y, Seki S, Hazeki D, Ueno K, Tanaka Y, Masuda K, Nishibatake M, Yoshinaga M. Risk factors for development of ventricular tachycardia in patients with ventricular premature contraction with a structurally normal heart. **J Arrhythmia**. 2019;36(1):127-133. doi: 10.1002/joa3.12286. eCollection 2020

2. 学会発表

[国内学会]

1. 川村順平、野村裕一、塩川直宏、樫木大佑、上野健太郎、田中裕治、益田君教、西畠 信、吉永正夫. 鹿児島市学校心臓検診スクリーニングシステム精度の検討. 日本小児循環器学会総会・学術集会. 札幌市. 2019. 6.27-29
2. 池田尚弘、新小田雄一、四俣一幸、久保田知洋、野村裕一、鮫島幸二. 三酸化ヒ素とリスペリドンの併用により著明なQT延長をきたした女児例. 第173回日本小児科学会鹿児島地方会. 鹿児島市. 2020. 2.2

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

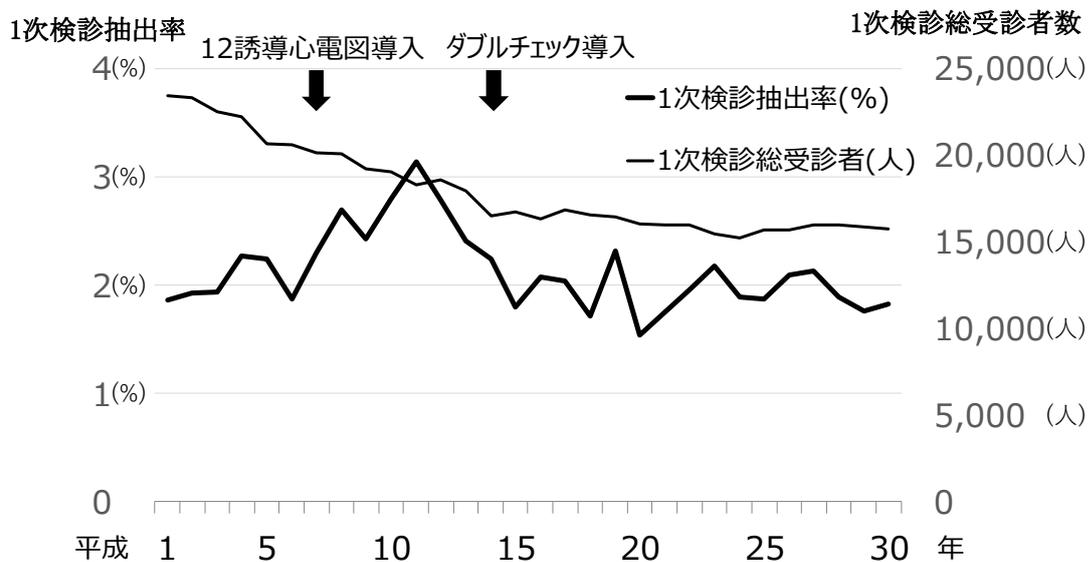


図1. 1次検診総受診者数および抽出率の推移

1次検診受診者は小児人口の減少により年度毎に減少している。1次検診抽出率は、平成7年度の12誘導心電図導入後は急激に増加したが、平成14年度のダブルチェック導入後から抽出率は1.5～2.2%と低下して推移している。

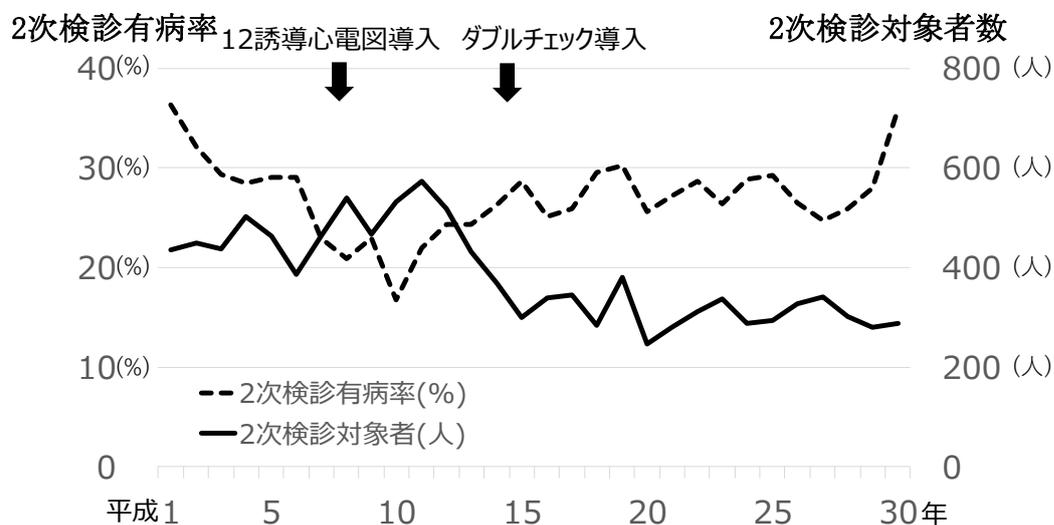


図2. 2次検診対象者数および有病率の推移

平成14年度のダブルチェック導入後の2次検診対象者は小児人口の減少および1次検診抽出率低下のため減少している。一方、抽出者に対する2次検診で診断される有病率は、平成7年度に12誘導心電図を導入・ダブルチェック導入後に上昇している。

「カテコラミン誘発多形性心室頻拍(Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia, CPVT)に関する質問紙調査」

研究分担者 清水 渉、岩崎雄樹、村田広茂
所 属 日本医科大学 循環器内科

研究要旨

【目的】カテコラミン誘発多形性心室頻拍（以下 CPVT）は、小児期から若年成人において心臓突然死を発症する予後不良な遺伝性不整脈疾患である。遺伝学的検査による原因遺伝子検出率は 60% 以上と高く、適切な治療により予後が改善するにもかかわらず、日本における遺伝学的検査の普及と認知度は十分ではない。そこで、本研究班では、実際に CPVT の患者を診療される可能性のある医師にアンケートを行い、全国の CPVT の患者数を把握し、CPVT の遺伝学的検査の認知度と実施状況について検討した。【対象と方法】全国の成人および小児循環器専門施設 1194 施設にアンケートを送付し、2020 年 1 月 31 日の時点で、462 施設より有効回答があった（回収率 47.1%）。

【結果】各施設において、CPVT を担当すると思われる医師のうち、CPVT の遺伝学的検査が可能であることを知っている医師の割合は、成人循環器施設で 68.7%と小児循環器施設の 98.6%に比較して低い結果であった。さらに、臨床診断された CPVT 患者のうち、遺伝学的検査に至ったのは 71.2%であり、小児循環器施設で 89.7%と高く、成人循環器施設では 60.1%であった。【結論】CPVT の遺伝学的検査に対する成人循環器科医の認知度の低さが明らかになった。今後、2 次調査により全国の CPVT 患者の詳細な背景と CPVT を治療する可能性のある専門医師の分布を把握するとともに、遺伝学的検査までの枠組みを整備し、適切な検査と治療方法を啓蒙することの必要性が示唆された。

A. 研究目的

カテコラミン誘発多形性心室頻拍 (Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia, CPVT) は、運動や興奮を誘因として多形性心室頻拍や心室細動といった致死性不整脈を若年で発症する重篤な遺伝性疾患である。先天性 QT 延長症候群 (LQTS) の類縁疾患とされながら、LQTS と比較して予後不良な疾患であり、安静時心電図では異常を指摘することが困難である。CPVT の主な原因はリアノジン受容体 2 型遺伝子 (RYR2 遺伝子) の変異であり、欧米の多くの国では CPVT の遺伝学的検査が確定診断として日常診療に役立てられている。日本では LQTS の遺伝学的検査については 2008 年に保険償還されているものの、CPVT につい

ては未だ保険償還されておらず、研究または自由診療での実施にとどまっている。そのため、遺伝学的検査の結果を CPVT の診療に活用することは難しい状況である。そこで本研究班の目的は、実際に CPVT の患者さんを診療される可能性のある専門医師にアンケートを行うことで、全国の CPVT の患者数を把握し、CPVT の遺伝学的検査の認知度と実施状況について検討することである。

B. 研究方法

(1) 調査対象施設：日本循環器専門医関連施設、日本小児循環器専門医修練施設ならびに小児医療センターを対象とした。

(2) 対象施設数：

- ・日本循環器学会専門医研修施設：1035
- ・小児循環器専門医修練施設：142
- ・小児医療センター：36

(3) 調査デザイン：全数調査 (調査単位 施設)

(4) 調査法：質問紙調査

対象施設の施設代表者（成人循環器科医または小児循環器科医）に、CPVT についてのアンケート（添付）を送付し、回答を得た。なお、今回のアンケートの内容は、CVPT 患者の詳細を含まず、各施設における CPVT 患者数と診療する医師の数を確認する一次調査とした。

（倫理面への配慮）

本研究は、ヘルシンキ宣言（世界医師会）、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成 25 年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号）、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（平成 26 年文部科学省・厚生労働省告示第 3 号）、遺伝子治療等臨床研究に関する指針（平成 27 年厚生労働省告示第 344 号）に準拠して実施した。今回のアンケート内容（添付）を、研究代表施設でスクリーニングした結果、「特定の個人を識別することができないものであって、対応表が作成されていない情報のみを用いる研究」に該当すると判断され、一次調査である今回のアンケートに限っては倫理審査の申請は不要と判断された。一次調査を踏まえて、追加情報を得る二次調査のさいに、アンケート内容も含めて倫理審査申請を予定している。

C. 研究結果

アンケート送付対象施設は、成人循環器施設として日本循環器学会研修施設 1035 施設、小児循環器施設として小児循環器学会の修練施設 142 施設ならびに小児医療センター 36 施設とした。最終的に、小児医療センターのうち小児循環器学会修練施設に含まれる 19 施設を除き、合計 1194 施設にアンケートを送付した。2019 年 11 月上旬にアンケートの送付を開始し、最終受付（2020 年 1 月 31 日）までに、462 施設より有

効回答があった（回収率 47.1%）。

アンケートの集計結果を表にまとめた。（表 1～4）臨床診断された CPVT 患者数は、のべ 462 症例（成人循環器施設 288 例、小児循環器施設 174 例）であった。このうち、遺伝学的検査が行われていたのは、合計 329 例（71.2%）であった。（表 1、4）

CPVT を担当すると思われる医師は、全国の施設に 1017 名が在籍しており、このうち、CPVT の遺伝学的検査が可能であることを知っている医師の割合は、77.1%（779 名）であった。成人循環器施設では 68.7%と小児循環器施設の 98.6%に比較して低い結果であった。（表 2、3）

表 1. 臨床診断された CPVT の患者数（問 1 より）

	患者数 (合計)	施設ごと 患者数 (平均±SD)	施設ごと 患者数 (範囲)
全施設	462	0.94 ± 2.3	0-30
成人循環器 施設	288	0.76 ± 2.2	0-30
小児循環器 施設	174	1.6 ± 2.2	0-13

表 2. CPVT を担当する医師数（問 2 より）

	医師数 (合計)	施設ごと 医師数 (平均±SD)	施設ごと 医師数 (範囲)
全施設	1017	2.1 ± 2.2	0-25
成人循環器 施設	735	1.9 ± 2.3	0-25
小児循環器 施設	282	2.6 ± 1.8	0-10

表 3. CPVT で遺伝学的検査が可能であることを認知している医師数 (問 3 より)

	医師数 (合計)	施設ごと 医師数 (平均±SD)	施設ごと 医師数 (範囲)
全施設	779	1.6 ± 1.9	0-12
成人循環器 施設	501	1.3 ± 1.8	0-12
小児循環器 施設	278	2.6 ± 1.8	0-10

表 4. 遺伝子検査された CPVT の患者数 (問 5 より)

	患者数 (合計)	施設ごと 患者数 (平均±SD)	施設ごと 患者数 (範囲)
全施設	329	0.67 ± 2.1	0-30
成人循環器 施設	173	0.46 ± 2.0	0-30
小児循環器 施設	156	1.4 ± 2.3	0-13

D. 考察

CPVT に関する全国アンケート調査を行った結果、全国の循環器施設の約 5 割の施設から回答を得ることができた。結果、全国の CPVT 患者のおよその症例数を把握することが可能となり、遺伝学的検査の認知度における、成人循環器医と小児科医での違いが明らかになった。

臨床診断された CPVT 患者 462 症例のうち、遺伝学的検査に至ったのは 329 例 (71.2%) であり、小児循環器施設では、89.7% と高い一方、成人循環器施設では 60.1% と低かった。つまり、臨床診断のみで遺伝学的検査が未施行の CPVT 患者が 100 例以上存在しており、適切な診断と治療が十分に行われていない可能性が示唆された。

次に、全国の CPVT を担当する可能性のある医師 1017 名のうち、CPVT の遺伝学的検査が可

能であることを知っている医師の割合は、成人循環器施設では 68.7% と小児循環器施設の 98.6% に比較して明らかに低い結果であり、成人循環器科医における、遺伝学的検査に対する理解が不十分である可能性が示唆された。アンケート調査のコメント欄を確認すると、遺伝学的検査の認知度の低さのみならず、遺伝学的検査の際の手続きや検査可能施設への検体送付などに煩雑さがあることもわかり、今後の改善が必要であることがわかった。

E. 結論

質問紙調査を行い、全国の CPVT 患者数と CPVT を診療する可能性のある医師の実態が把握可能であった。

今後、2 次調査により全国の CPVT 患者の詳細な背景と CPVT を治療する可能性のある専門医師を把握するとともに、遺伝学的検査までの枠組みを整備し、適切な検査と治療方法を啓蒙することが重要であると考えられた。

F. 研究発表

論文発表

[英文]

1. Shimizu W, Makimoto H, Yamagata K, Kamakura T, Wada M, Miyamoto K, Inoue-Yamada Y, Okamura H, Ishibashi K, Noda T, Nagase S, Miyazaki A, Sakaguchi H, Shiraishi I, Makiyama T, Ohno S, Ito H, Watanabe H, Hayashi K, Yamagishi M, Morita H, Yoshinaga M, Aizawa Y, Kusano K, Miyamoto Y, Kamakura S, Yasuda S, Ogawa H, Tanaka T, Sumitomo N, Hagiwara N, Fukuda K, Ogawa S, Aizawa Y, Makita N, Ohe T, Horie M, Aiba T. Association of Genetic and Clinical Aspects of Congenital Long QT Syndrome With Life-Threatening Arrhythmias in Japanese Patients. *JAMA Cardiol.* 2019;4(3):246-254.
2. Roberts JD, Asaki SY, Mazzanti A, Bos JM, Tuleta I, Muir AR, Crotti L, Krahn AD, Kutiyifa V, Shoemaker MB, Johnsrude CL, Aiba T, Marcondes L, Baban A, Udupa S, Dechert B, Fischbach P, Knight LM,

- Vittinghoff E, Kukavica D, Stallmeyer B, Giudicessi JR, Spazzolini C, Shimamoto K, Tadros R, Cadrin-Tourigny J, Duff HJ, Simpson CS, Roston TM, Wijeyeratne YD, El Hajjaji I, Yousif MD, Gula LJ, Leong-Sit P, Chavali N, Landstrom AP, Marcus GM, Dittmann S, Wilde AAM, Behr ER, Tfelt-Hansen J, Scheinman MM, Perez MV, Kaski JP, Gow RM, Drago F, Aziz PF, Abrams DJ, Gollob MH, Skinner JR, Shimizu W, Kaufman ES, Roden DM, Zareba W, Schwartz PJ, Schulze-Bahr E, Etheridge SP, Priori SG, Ackerman MJ: An International Multi-Center Evaluation of Type 5 Long QT Syndrome: A Low Penetrant Primary Arrhythmic Condition. **Circulation**. 2020;141(6):429-439.
3. Kamakura T, Shinohara T, Yodogawa K, Murakoshi N, Morita H, Takahashi N, Inden Y, Shimizu W, Nogami A, Horie M, Aiba T, Kusano K: Long-term prognosis of patients with J-wave syndrome. **Heart**. 2020;106(4):299-306.
4. Lieve KVV, Verhagen JMA, Wei J, Bos JM, van der Werf C, Rosés I, Nogueira F, Mancini GMS, Guo W, Wang R, van den Heuvel F, Frohn-Mulder IME, Shimizu W, Nogami A, Horigome H, Roberts JD, Leenhardt A, Crijns HJG, Blank AC, Aiba T, Wiesfeld ACP, Blom NA, Sumitomo N, Till J, Ackerman MJ, Chen SRW, van de Laar IMBH, Wilde AAM: Linking the heart and the brain: Neurodevelopmental disorders in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. **Heart Rhythm**. 2019;16(2):220-228.
5. Nagayama T, Nagase S, Kamakura T, Wada M, Ishibashi K, Inoue YY, Miyamoto K, Noda T, Aiba T, Takaki H, Sugimachi M, Shimizu W, Noguchi T, Yasuda S, Kamakura S, Kusano K: Clinical and Electrocardiographic Differences in Brugada Syndrome With Spontaneous or Drug-Induced Type 1 Electrocardiogram. **Circ J**. 2019;83(3):532-539.
6. van der Werf C, Lieve KV, Bos JM, Lane CM, Denjoy I, Roses-Nogueira F, Aiba T, Wada Y, Ingles J, Leren IS, Rudic B, Schwartz PJ, Maltret A, Sacher F, Skinner JR, Krahn AD, Roston TM, Tfelt-Hansen J, Swan H, Robyns T, Ohno S, Roberts JD, van den Berg MP, Kammeraad JA, Probst V, Kannankeril PJ, Blom NA, Behr ER, Borggrefe M, Haugaa KH, Semsarian C, Horie M, Shimizu W, Till JA, Leenhardt A, Ackerman MJ, Wilde AA: Implantable cardioverter-defibrillators in previously undiagnosed patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia resuscitated from sudden cardiac arrest. **Eur Heart J**. 2019;40(35):2953-2961.
7. Towbin JA, McKenna WJ, Abrams DJ, Ackerman MJ, Calkins H, Darrieux FCC, Daubert JP, de Chillou C, DePasquale EC, Desai MY, Estes NAM 3rd, Hua W, Indik JH, Ingles J, James CA, John RM, Judge DP, Keegan R, Krahn AD, Link MS, Marcus FI, McLeod CJ, Mestroni L, Priori SG, Saffitz JE, Sanatani S, Shimizu W, van Tintelen JP, Wilde AAM, Zareba W: 2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy. **Heart Rhythm**. 2019;16(11):e373-e407.
8. Nakagawa S, Aiba T, Nakajima K, Kataoka N, Kamakura T, Wada M, Ishibashi K, Yamagata K, Inoue Y, Miyamoto K, Nagase S, Noda T, Miyamoto Y, Yasuda S, Shimizu W, Kusano K: Earthquake-Induced Torsade de Pointes in Long-QT Syndrome. **Circ J**. 2019;83(9):1968.
9. Baruteau AE, Kyndt F, Behr ER, (他7名), Shimizu W, (他40名): SCN5A mutations in 442 neonates and children: genotype-phenotype correlation and identification of higher-risk subgroups. **Eur Heart J**. 2018;39(31):2879-2887.

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 |

2019年10月吉日

カテコラミン誘発多形性心室頻拍
(Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia, CPVT)
に関するアンケートのお願い

内科・小児科・循環器内科・小児循環器科 御担当先生御侍史

謹啓

時下ますますご清栄のこととお喜び申し上げます。

カテコラミン誘発多形性心室頻拍（以下 CPVT）は、運動や興奮を誘因として多形性心室頻拍や心室細動といった致死性不整脈を若年者で発症する重篤な遺伝性疾患です。先天性QT延長症候群(LQTS)の類縁疾患とされながら、LQTSと比較して予後不良な疾患であり、安静時心電図では異常を指摘することが困難です。CPVTの主な原因は *RYR2* 遺伝子の変異であり、欧米の多くの国では CPVT の遺伝学的検査が保険償還され、診療に役立てられています。日本でも LQTS の遺伝学的検査については 2008 年に保険償還されていますが、CPVT については未だ保険償還されておらず、研究または自由診療での実施にとどまっています。そのため、遺伝学的検査の結果を CPVT の診療に活用することは難しい状態です。

そこで本研究班では、実際に CPVT の患者さんを診療される可能性のある先生方にアンケートを行うことで、全国の CPVT の患者数を把握し、CPVT の遺伝学的検査の認知度と実施状況について検討していきたいと考えています。

先生におかれましては、本アンケートの意義、趣旨をご理解の上、CPVT の診療向上に向けてご協力くださいますよう、よろしくお願い申し上げます。

本アンケートは、貴施設において「CPVT をご担当されると思われる先生」にお回しいただきご回答いただければ幸いです。

謹白

厚生労働科学研究費 難治性疾患政策研究事業
『小児期遺伝性不整脈疾患の睡眠中突然死予防に関する研究』 吉永班
研究代表者 鹿児島医療センター 小児科 吉永正夫
埼玉医科大学国際医療センター 小児心臓科 住友 直方
日本医科大学大学院医学研究科 循環器内科学分野 清水 渉

CPVTに関する全国アンケート調査

記入日 20 年 月 日

貴施設名 () ご記入者名 ()

ご記入者メールアドレス ()

ご所属科名 **A.内科** **B.小児科** **C.循環器内科** **D.小児循環器科** **E. その他** ()

1. 貴施設でこれまでに、臨床診断された CPVT の患者数は、およそ何人ですか。 () 人

2. 貴施設で「CPVT をご担当されると思われる先生」は、何人いらっしゃいますか。() 人

3. 項目 2. 「CPVT をご担当されると思われる先生」方のうち、CPVT で遺伝学的検査が可能であることをご存知の先生は、何人いらっしゃいますか。 () 人

4. 貴施設でこれまでに、CPVT の診断目的で、遺伝学的検査を実施されたことはありますか。

(他施設へ検査を依頼した場合も「はい」となります)

A.はい B.いいえ

5. 項目 4. で、A.はいとお答えいただいた場合は、およその件数もお教えてください。() 件

6. 貴施設での、CPVT の診療・遺伝学的検査の状況やご意見、コメント等をご自由にご記載ください

(是非ご記入いただければ幸いです)

ご協力ありがとうございました。

アンケートをご送付いただく方法：

①E-mail (**s7086@nms.ac.jp**、村田広茂宛て) (スキャンして添付してください)

②FAX (**03-5685-0987**、村田広茂宛て)

③同封の封筒で郵送、のいずれかをご選択ください。

アンケート回収事務局： 日本医科大学附属病院 循環器内科 医局

アンケート回収担当医師： 村田広茂 (s7086@nms.ac.jp)

住所： 東京都文京区千駄木 1-1-5 (〒113-8603)

代表電話：03-3822-2131 (内線 6736/6743) /医局 FAX：03-5685-0987

QT 延長症候群 8 型における T 波形状と臨床像に関する研究

研究分担者 堀江 稔

研究協力者 福山 恵、大野聖子*、小澤淳一**、加藤浩一、牧山 武***

所 属 滋賀医科大学アジア疫学研究センター/ 循環器内科、

*国立循環器病研究センター、**新潟大学、***京都大学循環器内科

研究要旨

【目的】QT 延長症候群 8 型 (LQT8) における T 波形状と臨床像との関連を調査し、T 波形状が診断・予後予測因子となり得るかを検討する。**【対象と方法】**我々の遺伝性不整脈コホートにおいて LQT8 と診断された症例について、心電図の T 波形状の特徴並びに臨床像との関連を後ろ向きに検討した。T 波形状に基づいて患者群を 1) Early onset、2) Late appearance、3) Bifid の 3 群に分け、出現頻度や臨床的予後、遺伝学的特徴について、LQT3 との比較も含めて調査を行った。**【結果】**対象となったのは QT 延長症候群 8 型と診断された 17 家系 25 名である。LQT8 群では late appearance T wave の割合が多く、68%を占めていた (LQT3 は 52%であった)。QTc 時間などのパラメータは T 波形状ごとで有意差はなく、LQT3 との有意差も認めなかった。しかし、致死的不整脈発作を生じた症例は LQT8 群・LQT3 群ともに全例 late appearance T wave を呈していた。分子生物学的な解析では、LQT8 の変異は domain I-II・II-III の linker に多く見られ、特に重症例の遺伝子変異は全て同領域に存在していた。**【結論】**LQT8 の T 波形状において、late appearance T wave は致死的不整脈の予後予測因子として有用である可能性が示唆される。

A. 研究目的

先天性 QT 延長症候群 (LQTS) は QT 時間延長が心電図学的特徴として必須であるが、同時に T 波の形態異常を呈することがある。LQT1・LQT2・LQT3 はそれぞれ特徴的な T 波形状を呈し、診断の一助となることが報告されている。

LQT8 は L 型心筋カルシウムチャンネルの機能異常により引き起こされる LQTS のひとつの型であり、従来は Timothy 症候群の名で非常に稀であると定義されてきた。近年の遺伝子スクリーニング技術の発達により心臓外徴候を示さない LQT8 が同定されるようになり、その過程で、LQT8 患者の心電図においても LQT3 で見られるような late appearance T wave が散見されることに着目した。本研究では、LQT8 における late appearance T wave の出現頻度や T 波形状の違い

による臨床像の変化を調査することで、T 波形状が LQT8 の予後予測因子になりうるかについて検討する。

B. 研究方法

我々の遺伝性不整脈コホートにおいて LQT8・LQT3 と診断された症例について、心電図の T 波形状の特徴、分子生物学的特徴ならびに臨床像との関連を後ろ向きに検討した。

心電図の T 波形状に基づいて LQT8・LQT3 それぞれの患者群を 1) Early onset (EoT)、2) Late appearance (LaT)、3) Bifid (BiT) の 3 群に分け、出現頻度や心電図パラメータ、臨床的予後、遺伝学的特徴について調査を行った。

(倫理面への配慮)

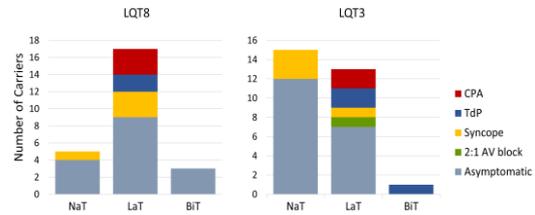
本研究は、ヘルシンキ宣言（世界医師会）・ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成16年文部科学省・厚生労働省・経済通産省告示第1号)に準拠して実施する。また本研究は、申請者・共同研究者がそれぞれの施設の倫理委員会の承認を得ている。本研究では、インフォームド・コンセントの得られた患者から末梢血を採取し、ゲノムDNAを抽出する。患者の血液・ゲノムDNAなどのサンプルは、氏名、生年月日、住所などの個人を特定できる情報を取り除き、代わりに患者識別番号でコード化によって、試料や情報の由来する個人を特定できなくする「匿名化」を行う。提供者と新たにつける符号との対応表は個別識別情報管理者が厳重に管理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

C. 研究結果

我々の遺伝性不整脈コホートの症例において、対象となったのはLQT8と診断された17家系25名、ならびにLQT3 20家系25名であった。LQT8群ではLaTの割合が多く、68%を占めた(LQT3は52%であった)。平均年齢・男女比・心拍数・QTc時間などの心電図パラメータはT波形状ごとで有意差はなく、またLQT3との有意差も認めなかった。

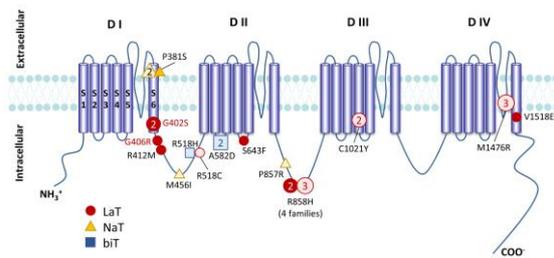
有症状の患者はLQT8群で9名であり、そのうち8名はLaTを呈していた。LQT3群では症候性は10名であり、うち6名がLaTであった。またLQT8群において、心肺停止や心室細動、torsade de pointsなどの致死的不整脈発作を生じた症例は全例LaTを呈しており、LQT3群においても高率にLaTを示していた(図1)。

【図1】



分子生物学的な解析では、LQT8の変異はdomain I-II・II-IIIのlinkerに多く見られ、特に重症例の遺伝子変異は全て同領域に存在していた(図2)。LQT3では変異は蛋白全体に満遍なく分布しており、T波形状や症状の重症化との関連は見られなかった。

【図2】

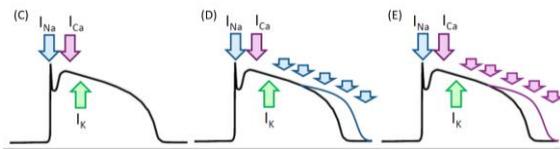


D. 考察

LQT8群では3分の2がLaTの形状を呈していた。また有症状9名中8名がLaT群であり、致死的不整脈を発症したのは全てLaT群であった。LQT3でも同様の傾向がみられたが、LQT8の方がより顕著であった。今回の調査にて、LQT3とLQT8のLaT形状は非常に似ており、心電図パラメータにも有意差はなかった。よって、心電図の情報のみでLQT8とLQT3を鑑別することは困難である。

LQT8はL型心筋カルシウムチャネルを構成するCav1.2蛋白のドメインI-II・II-III linkerに多く見られた。これまでの報告により、I-II linkerに存在する変異は不活性化遅延型の機能亢進、II-III linkerに存在する変異は電流増加型の機能亢進をきたしており、変異の部位によって機能変化の機序は異なる。しかし、いずれの変化であっても機能亢進の程度が大きいほどLaTが顕著になり(図3)、LaTを呈しているLQT8の方が致死的不整脈をきたしやすいと考えられた。

【図 3】



E. 結論

LQT8 の T 波形状において、late appearance T wave は致死的不整脈の予後予測因子として有用である可能性が示唆される。

F. 研究発表

1. 論文発表

[英文]

- Lahrouchi N, Tadros R, Crotti L, Mizusawa Y, Postema P, Beekman L, Walsh R, Hasegawa K, Barc J, Ernsting M, Turkowski K, Mazzanti A, Beckmann B, [Horie M](#), Wilde AAM, Tanck M, Bezzina CR. et al. Transethnic genome-wide association study provides insights in the genetic architecture and heritability of long QT syndrome. **Circulation** (in press)
- Shimizu A, Zankov DP, Sato A, Komeno M, Toyoda F, Yamazaki S, Makita T, Noda T, Ikawa M, Asano Y, Miyashita Y, Takashima S, Morita H, Ishikawa T, Makita N, Hitosugi M, Matsuura H, Ohno S, [Horie M](#), Ogita H. Identification of Transmembrane Protein 168 Mutation in Familial Brugada Syndrome. **FASEB Journal** (in press)
- Nozaki Y, Kato Y, Uike K, Yamamura K, Kikuchi M, Yasuda M, Ohno S, [Horie M](#), Murayama T, Kurebayashi N, Horigome H. Co-phenotype of left ventricular noncompaction cardiomyopathy and atypical catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in association with R169Q, a ryanodine receptor type 2 gene missense mutation. **Circ J**. 24; 84 (2) :226-234. 2020. doi: 10.1253/circj.
- Lieve KVV, Dusi V, van der Werf C, Bos JM, Lane CM, Stokke MK, Roston TM, Djupsjöbacka A, Wada Y, Denjoy I, Bundgaard H, Rosés I, Nogueira F, Semsarian C, Robyns T, Hofman N, Tanck MW, van den Berg MP, Kammeraad JAE, Krahn AD, Clur SB, Sacher F, Till J, Skinner JR, Tfelt-Hansen J, Probst V, Leenhardt A, [Horie M](#), Swan H, Roberts JD, Sanatani S, Haugaa KH, Schwartz PJ, Ackerman MJ, Wilde AAM. Heart rate reduction after exercise is associated with arrhythmic events in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. **Circ Arrhythm Electrophysiol**. 2020. doi: 10.1161/CIRCEP.119.007471
- Olubando D, Thomas H, [Horie M](#), O'Keefe R, Venetucci L, Newman WD. Assessment of disease-associated missense variants in RYR2 on transcript splicing. **Cardiogenetics** (in press)
- Takayama K, Ohno S, Ding WG3, Ashihara T1, Fukumoto D, Wada Y, Makiyama T, Kise H, Hoshiaki M, Matsuura H, [Horie M](#). A de novo gain-of-function KCND3 mutation in early repolarization syndrome. **Heart Rhythm**. 16 (11) : 1698-1706. 2019
- Fujita S, Nakagawa R, Futatani T, Igarashi N, Fuchigami T, Saito S, Ohno S, [Horie M](#), Hatasaki K. Long QT syndrome with a de novo CALM2 mutation in a 4-year-old boy. **Pediatr Int**. 61 (9) : 852-858. 2019
- Yoshinaga D, Baba S, Makiyama T, Shibata H, Hirata T, Akagi K, Matsuda K, Kohjitani H, Wuriyanghai Y, Umeda K, Yamamoto Y, Conklin BR, [Horie M](#), Takita J, Heike T. Phenotype-Based High-Throughput Classification of Long QT Syndrome Subtypes Using Human Induced Pluripotent Stem Cells. **Stem Cell Reports**. 13 (2) :394-404. 2019
- Ueshima S, Hira D, Tomitsuka C, Nomura M, Kimura Y, Yamane T, Tabuchi Y, Ozawa T, Itoh H, [Horie M](#), Terada T, Katsura T. Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Apixaban Linking Its Plasma Concentration to Intrinsic Activated Coagulation Factor X Activity in Japanese Patients with Atrial Fibrillation. **AAPS J**. 21 (5) :80. 2019
- Kamakura T, Shinohara T, Yodogawa K, Murakoshi N, Morita H, Takahashi N, Inden Y, Shimizu W, Nogami A, [Horie M](#), Aiba T, Kusano K. Long-term prognosis of patients with J-wave syndrome. **Heart**. 106 (4) : 299-306, 2019
- Sakamoto N, Natori S, Hosoguchi S, Minoshima A,

- Noro T, Akasaka K, Sato N, Ohno S, Ikeda Y, Ishibashi-Ueda H, [Horie M](#), Hasebe N. Response by Sakamoto et al to Letter Regarding Article, "Left-Dominant Arrhythmogenic Cardiomyopathy With Heterozygous Mutations in DSP and MYBPC3". **Circ Cardiovasc Imaging**. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.119.009691. Epub 2019
12. Yamada N, Asano Y, Fujita M, Yamazaki S, Inanobe A, Matsuura N, Kobayashi H, Ohno S, Ebana Y, Tsukamoto O, Ishino S, Takuwa A, Kioka H, Yamashita T, Hashimoto N, Zankov DP, Shimizu A, Asakura M, Asanuma H, Kato H, Nishida Y, Miyashita Y, Shinomiya H, Naiki N, Hayashi K, Makiyama T, Ogita H, Miura K, Ueshima H, Komuro I, Yamagishi M, [Horie M](#), Kawakami K, Furukawa T, Koizumi A, Kurachi Y, Sakata Y, Minamino T, Kitakaze M, Takashima S. Mutant KCNJ3 and KCNJ5 Potassium Channels as Novel Molecular Targets in Bradyarrhythmias and Atrial Fibrillation. **Circulation**. 139 (18) :2157-2169. 2019
 13. Takaki T, Inagaki A, Chonabayashi K, Inoue K, Miki K, Ohno S, Makiyama T, [Horie M](#), Yoshida Y. Optical Recording of Action Potentials in Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiac Single Cells and Monolayers Generated from Long QT Syndrome Type 1 Patients. **Stem Cells Int**. doi: 10.1155/2019/7532657. eCollection 2019
 14. Shimizu W, Makimoto H, Yamagata K, Kamakura T, Wada M, Miyamoto K, Inoue-Yamada Y, Okamura H, Ishibashi K, Noda T, Nagase S, Miyazaki A, Sakaguchi H, Shiraishi I, Makiyama T, Ohno S, Itoh H, Watanabe H, Hayashi K, Yamagishi M, Morita H, Yoshinaga M, Aizawa Y, Kusano K, Miyamoto Y, Kamakura S, Yasuda S, Ogawa H, Tanaka T, Sumitomo N, Hagiwara N, Fukuda K, Ogawa S, Aizawa Y, Makita N, Ohe T, [Horie M](#), Aiba T. Association of Genetic and Clinical Aspects of Congenital Long QT Syndrome With Life-Threatening Arrhythmias in Japanese Patients. **JAMA Cardiol**. 4 (3) :246-254. 2019
 15. Chen CJ, Juang JJ, Lin LY, Liu YB, Ho LT, Yu CC, Huang HC, Lin TT, Liao MC, Chen JJ, Hwang JJ, Chen WJ, Yeh SS, Yang DH, Chiang FT, Lin JL, Lai LP, [Horie M](#). Gender Difference in Clinical and Genetic Characteristics of Brugada Syndrome: SADS-TW BrS Registry. **QJM**. 1; 112 (5): 343-350. 2019
 16. Dharmawan T, Nakajima T, Ohno S, Iizuka T, Tamura S, Kaneko Y, [Horie M](#), Kurabayashi M. Identification of a novel exon3 deletion of RYR2 in a family with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. **Ann Noninvasive Electrocardiol**. **Ann Noninvasive Electrocardiol**. 24 (3) :e12623. 2019
 17. Wu J, Sakaguchi T, Takenaka K, Toyoda F, Tsuji K, Matsuura H, [Horie M](#). A trafficking-deficient KCNQ1 mutation, T587M, causes a severe phenotype of long QT syndrome by interfering with intracellular hERG transport. **J Cardiol**. 73: 343-350, 2019
 18. Harada M, Suzuki H, Ohno S, Ozawa J, Saitoh A, [Horie M](#). Dynamic QT Changes in Long QT Syndrome Type 8. **Circ J**. 83 (7) :1614. 2019
 19. Hasegawa K, Morishita T, Miyanaga D, Hisazaki K, Kaseno K, Miyazaki S, Uzui H, Ohno S, [Horie M](#), Tada H. Medical Castration is a Rare but Possible Trigger of Torsade de Pointes and Ventricular Fibrillation. **Int Heart J**. 60: 193-198, 2019
 20. Crotti L, Spazzolini C, [Horie M](#), Ohno S, Schwartz PJ, et al. Calmodulin mutations and life-threatening cardiac arrhythmias: insights from the International Calmodulinopathy Registry. **Eur Heart J**. 40 (35) :2964-2975. 2019
 21. Van der Werf C, Lieve KV, Ohno S, [Horie M](#), Wilde AA, et al. Implantable cardioverter-defibrillators in previously undiagnosed patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia resuscitated from sudden cardiac arrest. **Eur Heart J**. 14; 40 (35) :2953-2961. 2019
 22. Kokubun N, Aoki R, Nagashima T, Komagamine T, Kuroda Y, [Horie M](#), Hirata K. Clinical and neurophysiological variability in Andersen-Tawil syndrome. **Muscle Nerve**. 60 (6) :752-757. 2019
 23. Fujita S, Nakagawa R, Futatani T, Igarashi N,

Fuchigami T, Saito S, Ohno S, Horie M, Hatasaki K.
Long QT syndrome with a de novo CALM2 mutation
in a 4-year-old boy. **Pediatr Int.** 61 (9) :852-858. 2019

[和文]

1. 園田桂子, 大野聖子, 堀江 稔, Brugada症候群におけるSCN5Aのコピー数多型についての検討.
心電図. 総説, Vol. 40 (1) 5-15. 2020

2. 学会発表

[国内学会]

1. 江角裕香, 酒井 宏, 岡本寛樹, 堀江 稔. 冠動脈自然乖離による急性心筋梗塞に多発内臓動脈瘤. 椎骨動脈乖離を伴った1例. 第116回日本内科学会総会・講演会 (2019.4.26. 名古屋)
2. Fukuyama M, Ohno S, Ozawa J, Kato K, Takayama K, Makiyama T, Horie M. High Prevalence of Late Appearance T Wave in Patients with Long QT Syndrome Type 8. 第66回日本不整脈心電学会学術集会 (2019.7.24-27. 横浜)
3. Fukuyama M, Ohno S, Ozawa J, Horie M. Calmodulin Mutations in Japanese Children with Long QT Syndrome. 第66回日本不整脈心電学会学術集会 (2019.7.24-27. 横浜)
4. Kato K, Ohno S, Ozawa T, Horie M. A Novel SCN5A Frameshift Mutation Caused Progressive Cardiac Conduction Disorder and Multifocal Ventricular Arrhythmia in a Case with a Surgical-Repair History of Congenital Heart Disease. 第66回日本不整脈心電学会学術集会 (2019.7.24-27. 横浜)
5. Fukuyama M, Ohno S, Ozawa J, Takayama K, Kato K, Itoh H, Aoki H, Makiyama T, Horie M. Usefulness of Genetic Screening for Long QT syndrome in the School-Based Electrocardiographic Screening Programs. 第 83 回日本循環器学会 学術集会 シンポジウム (2019. 3.28-31, 横浜)

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

小児期遺伝性不整脈疾患の睡眠中突然死予防に関する研究

研究分担者 野上昭彦
所 属 筑波大学医学医療系循環器内科

研究要旨

【目的】研究の計画や実施可能性の検証

【対象と方法】文献等から研究の実施可能性を検討した

【結果】班会議において成人における遺伝性突然死症候群、特にカテコラミン誘発性多形性心室頻拍（CPVT）のアンケート調査に関して協議した

【結論】CPVT患者状況および遺伝学的検査の認知度に関するアンケートは、限界があるものの、我が国における初めての実態調査でありその実施に関しては意義が高い

A. 研究目的

研究の計画や実施可能性を検証する。

B. 研究方法

文献等から研究の実施可能性を検討した。
（倫理面への配慮）

活動は「研究の計画や実施可能性の検証のための研究」であり、順守すべき倫理指針には該当しない。

C. 研究結果

班会議において成人における遺伝性突然死症候群、特にカテコラミン誘発性多形性心室頻拍（CPVT）のアンケート調査に関して協議した。

突然死を引き起こす他の遺伝性疾患に対する実施可能な研究に関しては本年度中には結論が出なかった。

D. 考察

CPVTは、運動や興奮を誘引として多形性心室頻拍や心室細動といった致死性不整脈を若年者で発症する重篤な遺伝性疾患である。先天性QT延長症候群（LQTS）の類縁疾患とされながら、LQTSと比較して予後不良な疾患であり、

安静時心電図では異常を指摘することが困難である。CPVTの主な原因はRYR2遺伝子の変異であり、欧米の多くの国ではCPVTの遺伝学的検査が保険償還され、診療に役立てられている。日本でもLQTSの遺伝学的検査については2008年に保険償還されているが、CPVTについては未だ保険償還されておらず、研究レベルでの実施にとどまっている。そのため、遺伝学的検査の結果をCPVTの診療に活用することは難しい状態である。そこでCPVT患者を診療している医師からCPVTの患者状況を聴取し、CPVT遺伝学的検査の認知度につき検討するのが、本アンケートの目的であり、その意義は高いと考える。アンケートの送付先が循環器専門医認定施設、および小児循環器専門医認定施設、小児循環器専門病院の医師であり、「CPVTを担当されと思われる医師」に関してほぼカバーされていると思われる。ただし、一施設に複数の「CPVTを担当されと思われる医師」が存在する場合、アンケートの回答内容が施設を代表するものなのか、医師個人の意見なのかが不明確であり、このことは結果の集計時にも問題になる可能性があると思われた。

E. 結論

CPVT を担当医師に対する CPVT 患者状況および遺伝学的検査の認知度に関するアンケートは、さまざまな限界があるものの、我が国における初めての実態調査でありその実施に関しては意義が高い。

F. 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 |

筋ジストロフィーの原因遺伝子デスミンに変異を有する進行性心臓伝導障害に関する研究

研究分担者 蒔田 直昌

研究協力者 石川 泰輔

所 属 国立循環器病研究センター 創薬オミックス解析センター

研究要旨

【目的】原因不明の進行性心臓伝導障害の病因を解明すること【対象と方法】心臓 Na チャネルとラミンは進行性心臓伝導障害の主たる原因遺伝子である。これらの遺伝子の変異が同定されない進行性心臓伝導障害 53 人を対象に、網羅的な遺伝子解析を行った。発端者からゲノム DNA を抽出し、心疾患関連遺伝子 215 個の全エクソンをターゲットして作成した遺伝子パネルを用い、次世代シーケンサーによって網羅的シーケンスを行った。【結果】53 人中 2 人に骨格筋・心筋の中間径フィラメントの構成蛋白であるデスミン (*DES*) の変異 (p.117_118delDinsEKV と p.R454W) を同定した。前者は 3 世代の大家系で、房室ブロック+完全房室ブロック、心房細動、心室頻拍に近位筋萎縮、球麻痺症状を伴いペースメーカー植え込みの家族歴があり、進行性伝導障害と筋ジストロフィーを合併していた。後者は両親が健常な *de novo* 症例で、左室緻密化障害を伴い、20 歳の時に冠動脈解離によって心筋梗塞となったが、筋ジストロフィーの症状はない。【結論】進行性心臓伝導障害の原因は様々で、原因探索のために網羅的遺伝子探索が有用なことがある。デスミンは筋ジストロフィーと心臓伝導障害の原因遺伝子だが、変異キャリアの臨床像は極めて多彩である。

A. 研究目的

進行性心臓伝導障害は刺激伝導系の遺伝性障害で、これまでに心筋 Na チャネル (*SCN5A*) ・核膜タンパクラミン (*LMNA*) などの原因遺伝子が知られている。我々は最近、左室緻密化障害 (LVNC) と歯骨の形成異常を合併する症候性心房伝導障害にコネキシン 45 (*GJCI*) 変異を同定し (Seki, Makita et al. JACC 2017)、LVNC と進行性心房静止と特徴とする X 染色体劣性の伝導障害 4 家系にエメリン遺伝子変異を同定した。

本研究の目的は *SCN5A*, *LMNA* などの既知の遺伝子に変異が同定されない進行性心臓伝導障害患者の病態を解明するために、遺伝子パネルを用いた網羅的遺伝子解析を行うことである。

B. 研究方法

PCR-Sanger 法によるスクリーニングで遺伝子

変異が同定できなかった、進行性心臓伝導障害患者 52 人を対象とした。215 個の心疾患関連遺伝子のエクソンキャプチャーパネル (Haloplex) を作成し、患者ゲノム DNA からライブラリを作成し、次世代シーケンサーでシーケンスした。ヒトレファレンスゲノム (GRCh37) にマッピングし、バリエントコール後、公共多型データベースでマイナーアレル頻度 (MAF) >0.1% のバリエントを除外した。

(倫理面への配慮)

本研究は、ヘルシンキ宣言 (世界医師会) ・ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 (平成 25 年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号)、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (平成 26 年文部科学省・厚生労働省告示第 3 号) に準拠して実施した。

C. 研究結果

53人中2人に骨格筋・心筋の中間径フィラメントの構成蛋白であるデスミン (DES) の変異 (p.117_118delDinsEKV と p.R454W) を同定した。前者はペースメーカ植え込みの家族歴を持つ3世代の大家系で、28歳の時に失神で発症し、房室ブロック・完全房室ブロック・心房細動・心室頻拍などの不整脈と、近位筋萎縮、球麻痺症状などの筋ジストロフィー症状を特徴としていた。一方後者は両親が健常な *de novo* 症例で、6歳の時に心電図異常を指摘された。10歳ころより心電図左室前側壁誘導に著明な進行性のST低下を認め、11歳で完全房室ブロックのためペースメーカを装着した。心エコー上左室緻密化障害が指摘され、20歳の時に冠動脈解離による心筋梗塞を2度繰り返し、現在補助人工心臓をいれ心臓移植の待機中である。しかし筋ジストロフィーの症状はない。

D. 考察

デスミンは骨格筋・心筋の中間径フィラメントの構成蛋白で、筋ジストロフィーの原因遺伝子でもある。しかし同じデスミン遺伝子でも、筋ジストロフィー症状があるものとないものや、冠動脈乖離による心筋梗塞など、臨床像は極めて多様である。進行性の著明なST低下と冠動脈乖離がDES変異と関連しているかどうかは現時点では不明だが、症例を増やして検討する必要がある。

E. 結論

進行性心臓伝導障害の遺伝子背景は多彩で、原因遺伝子を解明するためには網羅的な遺伝子パネル解析が有効である。

F. 研究発表

1. 論文発表

[英文]

1. Tamiya R, Makita N et al. Desmin - related myopathy characterized by non - compaction cardiomyopathy,

cardiac conduction defect, and coronary artery dissection. **ESC Heart Fail.** in press.

2. Zankov DP, Makita N et al. Identification of Transmembrane Protein 168 Mutation in Familial Brugada Syndrome. **FASEB J.** in press.
3. Shimizu W, Makita N, et al. Association of Genetic and Clinical Aspects of Congenital Long QT Syndrome With Life-Threatening Arrhythmias in Japanese Patients. **JAMA Cardiol.** 2019;4(3):246-254.
4. Crotti L, Makita N, et al. Calmodulin mutations and life-threatening cardiac arrhythmias: insights from the International Calmodulinopathy Registry. **Eur Heart J.** 2019;40(35):2964-2975.

2. 学会発表

[国際学会]

1. Makita N, Genetic of cardiac conduction disturbance, 12th Asia Pacific heart Rhythm Society Scientific Session, Thailand. 2019/10/25
2. Ishikawa T, Makita N et al. Cardiac Emerinopathy, Novel Nonsyndromic Xlinked Left Ventricular Noncompaction Associated With Progressive Atrial Conduction Disturbance, The 40th Heart Rhythm Society Scientific Sessions, USA. 2019/5/9

[国内学会]

1. Ishikawa T, Makita N. Functional Reappraisal of SCN5A Mutations Reemphasize Their Predictive Value for Lethal Cardiac Events in Brugada Syndrome, 第66回日本不整脈心電学会, 神奈川. 2019/3/30
2. Makita N, Ishikawa T. Japanese Brugada Exome Consortium Investigators, Comprehensive Analyses Using Functional Evaluation and Whole-exome Sequencings to Decipher the Genetic predispositions for Sudden Death in Brugada Syndrome, 第83回日本循環器学会学術集会, 神奈川. 2019/3/30
3. Ishikawa T, Makita N. Japanese Brugada Exome project. Whole-Exome Sequencing to Discover Novel Responsible Genes for Brugada Syndrome: A Multicenter Japanese Registry, 第83回日本循環器学会学術集会, 神奈川. 2019/3/30

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

ACMG/AMP 分類を用いた先天性 QT 延長症候群 1 型のリスク評価に関する研究

研究分担者 相庭 武司

研究協力者 柏 麻美

所 属 国立循環器病研究センター 臨床検査部

研究要旨

【目的】 ACMG/AMP 分類を用いた先天性 QT 延長症候群 1 型 (LQT1) に対する新たなリスク評価方法を確立することを目的とする。**【対象と方法】** 927 人の LQT1 患者 (536 家系、142 種類の KCNQ1 バリエント) について、臨床的特徴 (QT 時間、発作の既往) と ACMG-AMP 分類に基づいた遺伝子の病的分類を比較検討した。**【結果】** 142 種類の KCNQ1 バリエントのなかで、60 個が病的バリエント (Pathogenic : P)、58 個が病的の可能性のある (Likely pathogenic : LP)、24 個が病的意義不明 (Variant of Uncertain significance: VUS) であった。多変量解析の結果、発端者、QT 時間 ($QTc \geq 500ms$)、膜貫通領域あるいは C-loop 領域のバリエントと、病的 (P) バリエントが不整脈イベントと関係していることが判明した。さらに ACMG-AMP 分類によるリスク評価は家族のみならず、発端者にも有効であった。**【結論】** 従来からの臨床的リスク評価に各バリエントの ACMG-AMP 分類評価を加えることで、LQT1 患者のリスクをより詳細に判断できることが可能となった。

A. 研究目的

本研究では ACMG/AMP 分類を用いた先天性 QT 延長症候群 1 型 (LQT1) に対する新たなリスク評価方法を確立することを目的とする。

B. 研究方法

これまでの日本人 LQTS レジストリならびに、国立循環器病研究センターの遺伝性不整脈コホートから 927 人の LQT1 患者 (536 家系、142 種類の KCNQ1 バリエント) を抽出し、臨床的特徴 (QT 時間、発作の既往) と各バリエントの部位、ACMG-AMP 分類に基づいた遺伝子の病的分類を比較検討した。

(倫理面への配慮)

本研究内容は国立循環器病研究センターにおいて倫理委員会承認済みである (M24-031-7)

C. 研究結果

142 種類の KCNQ1 バリエントのなかで、60 個が病的バリエント (Pathogenic : P)、58 個が病的の可能性のある (Likely pathogenic : LP)、24 個が病的意義不明 (Variant of Uncertain significance: VUS) であった。多変量解析の結果、発端者、QT 時間 ($QTc \geq 500ms$)、膜貫通領域あるいは C-loop 領域のバリエントと、病的 (P) バリエントが不整脈イベントと関係していることが判明した。さらに ACMG-AMP 分類によるリスク評価は家族のみならず、発端者にも有効であった。

これらの結果から、発端者、 $QTc \geq 500ms$ 、膜貫通領域あるいは C-loop のバリエント、ACMG-AMP 分類で病的 (P) バリエントについて各 1 点ずつとして加点すると、点数に応じて不整脈イベントリスクが増加することが判明した (図)。

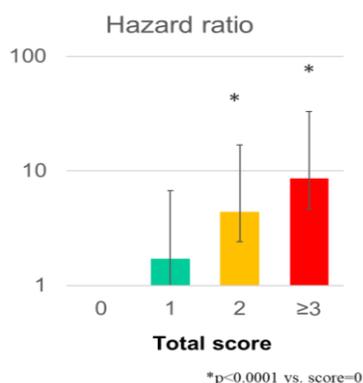


図:ACMG-AMP 分類を加味した LQT1 患者の新しいリスクスコアと不整脈イベント発生リスク

D. 考察

これまでの LQTS に関する多くの研究から、LQT1 患者では思春期前では男性が、思春期後には女性の方がリスクが高いと言われてきた。また遺伝子のバリエーション部位によって、膜貫通領域や C-loop 領域でリスクが高いと考えられてきた。しかしながら、最近発表した我々の研究では、このような傾向は家族においては顕著であるものの、発端者では限定的であり、遺伝子バリエーションごとのきめ細かいリスク評価が求められている。本研究結果では、約 1000 名近い LQT1 患者において、ACMG-AMP 分類基準によってバリエーションごとに P, LP, VUS の 3 群に分け表現型との比較を行った。その結果、従来のリスク評価では十分な層別化が困難であった、発端者においても本評価方法によってリスク層別化が可能であった。

なお本研究では、β 遮断薬の服薬前（非内服下）でのイベントと、遺伝子バリエーションの重症度を比較している。β 遮断薬投薬後の効果については、今後の検討課題である。また、KCNQ1 バリエーションは人種によっても異なるため、本結果が他の人種でも同じような結果になるか否かは不明である。今後国際共同研究などによって、本結果が他の人種でも再現されるか否かを確認する必要がある。さらに、VUS 患者については、今後の知見などによって P 群や LP 群になることも考えられるため、本分類については常にア

ップデートしていく必要がある。

E. 結論

本研究によって LQT1 患者のリスク評価方法として ACMG-AMP 分類を用いた KCNQ1 バリエーション単位での評価が有効であることがわかった。Proband か家族か、QTc 時間 (≥500ms)、バリエーションの場所などの情報と併せて ACMG-AMP 分類によるバリエーションの重症度を総合的に評価することで、LQT1 患者の予後予測に有用であると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

[英文]

1. Kashiwa A, Aiba T, Makimoto H, et al. Systematic Evaluation of KCNQ1 variant using ACMG/AMP Guidelines and Risk Stratification in Long QT Syndrome Type 1. **Circulation: Genomic and Precision Medicine**. 2020 (revision submission)
2. Roberts JD, Asaki SY, Mazzanti A, Bos JM, Tuleta I, Muir AR, Crotti L, Krahn AD, Kutiyifa V, Shoemaker MB, Johnsrude CL, Aiba T, Marcondes L, Baban A, Udupa S, Dechert B, Fischbach P, Knight LM, Vittinghoff E, Kukavica D, Stallmeyer B, Giudicessi JR, Spazzolini C, Shimamoto K, Tadros R, Cadrin-Tourigny J, Duff HJ, Simpson CS, Roston TM, Wijeyeratne YD, El Hajjaji I, Yousif MD, Gula LJ, Leong-Sit P, Chavali N, Landstrom AP, Marcus GM, Dittmann S, Wilde AAM, Behr ER, Tfelt-Hansen J, Scheinman MM, Perez MV, Kaski JP, Gow RM, Drago F, Aziz PF, Abrams DJ, Gollob MH, Skinner JR, Shimizu W, Kaufman ES, Roden DM, Zareba W, Schwartz PJ, Schulze-Bahr E, Etheridge SP, Priori SG, Ackerman MJ. An International Multicenter Evaluation of Type 5 Long QT Syndrome: A Low Penetrant Primary Arrhythmic Condition. **Circulation**. 2020;141(6):429-439.
3. Werf C, Lieve K, Bos M, Lane C, Denjoy I, Roses-Noguer F, Aiba T, Wada Y, Ingles J, Leren I, Rudic B, Schwartz P, Maltret A, Sacherl F, Skinner J,

- Krahn A, Roston T, Tfelt-Hansen J, Swan H, Robyns T, Ohno S, Roberts J, Berg M, Kammeraad J, Probst V, Kannankeril P, Blom N, Behr E, Borggrefe M, Haugaa K, Semsarian C, Horie M, Shimizu W, Till J, Leenhardt A, Ackerman M, Wilde A. Implantable Cardioverter-Defibrillators in Previously Undiagnosed Patients with Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia Resuscitated from Sudden Cardiac Arrest. **Eur Heart J.** 2019;40(35):2953-2961.
4. Nakasuka K, Ishibashi K, Kamijima A, Kamakura T, Wada M, Inoue Y, Miyamoto K, Okamura H, Nagase S, Noda T, Aiba T, Yasuda S, Ohte N, Kusano K. Very long-term prognosis in patients with right ventricular apical pacing for sick sinus syndrome. **Heart.** 2019;105(19):1493-1499.
5. Mishima T, Miyamoto K, Morita Y, Kamakura T, Nakajima K, Yamagata K, Wada M, Ishibashi K, Inoue Y, Nagase S, Noda T, Aiba T, Izumi C, Noguchi T, Yasuda S, Kusano K. Feasibility of late gadolinium enhancement magnetic resonance imaging to detect ablation lesion gaps in patients undergoing cryoballoon ablation of paroxysmal atrial fibrillation. **J Arrhythm.** 2019;35(2):190-196.
6. Michowitz Y, Milman A, Andorin A, Sarquella-Brugada G, Gonzalez Corcia MC, Gourraud JB, Conte G, Sacher F, Juang JJM, Kim SH, Leshem E, Mabo P, Postema PG, Hochstadt A, Wijeyeratne YD, Denjoy I, Giustetto C, Mizusawa Y, Huang Z, Jespersen CH, Maeda S, Takahashi Y, Kamakura T, Aiba T, Arbelo E, Mazzanti A, Allocca G, Brugada R, Casado-Arroyo R, Champagne J, Priori SG, Veltmann C, Delise P, Corrado D, Brugada J, Kusano KF, Hirao K, Calo L, Takagi M, Tfelt-Hansen J, Yan GX, Gaita F, Leenhardt A, Behr ER, Wilde AAM, Nam GB, Brugada P, Probst V, Belhassen B. Characterization and Management of Arrhythmic Events in Young Patients With Brugada Syndrome. **J Am Coll Cardiol.** 2019;73(14):1756-1765.
7. Nakagawa S, Aiba T*, Nakajima K, Kataoka N, Kamakura T, Wada M, Ishibashi K, Yamagata K, Inoue Y, Miyamoto K, Nagase S, Noda T, Miyamoto Y, Yasuda S, Shimizu W, Kusano K. Earthquake-Induced Torsade de Pointes in Long-QT Syndrome. **Circ J.** 2019;83(9):1968. *corresponding author
8. Shimizu W*, Makimoto H, Yamagata K, Kamakura T, Wada M, Miyamoto K, Inoue-Yamada Y, Okamura H, Ishibashi K, Noda T, Nagase S, Miyazaki A, Sakaguchi H, Shiraishi I, Makiyama T, Ohno S, Itoh H, Watanabe H, Hayashi K, Yamagishi M, Morita H, Yoshinaga M, Aizawa Y, Kusano K, Miyamoto Y, Kamakura S, Yasuda S, Ogawa H, Tanaka T, Sumitomo N, Hagiwara N, Fukuda K, Ogawa S, Aizawa Y, Makita N, Ohe T, Horie M, Aiba T*. Association of Genetic and Clinical Aspects of Congenital Long QT Syndrome With Life-Threatening Arrhythmias in Japanese Patients. **JAMA Cardiol.** 2019;4(3):246-254.
*Co-corresponding authors.
9. Nakano H, Omote K, Nagai T, Nakai M, Nishimura K, Honda Y, Honda S, Iwakami N, Sugano Y, Asaumi Y, Aiba T, Noguchi T, Kusano K, Yokoyama H, Yasuda S, Ogawa H, Chikamori T, Anzai T; NaDEF Investigators. Comparison of Mortality Prediction Models on Long-Term Mortality in Hospitalized Patients With Acute Heart Failure - The Importance of Accounting for Nutritional Status. **Circ J.** 2019;83(3):614-621.
10. Nagayama T, Nagase S, Kamakura T, Wada M, Ishibashi K, Inoue YY, Miyamoto K, Noda T, Aiba T, Takaki H, Sugimachi M, Shimizu W, Noguchi T, Yasuda S, Kamakura S, Kusano K. Clinical and Electrocardiographic Differences in Brugada Syndrome With Spontaneous or Drug-Induced Type 1 Electrocardiogram. **Circ J.** 2019;83(3):532-539.
11. Miyamoto K, Doi A, Hasegawa K, Morita Y, Mishima T, Suzuki I, Kaseno K, Nakajima K, Kataoka N, Kamakura T, Wada M, Yamagata K, Ishibashi K, Inoue YY, Nagase S, Noda T, Aiba T, Asakura M, Izumi C, Noguchi T, Tada H, Takagi M, Yasuda S, Kusano KF. Multicenter Study of the Validity of Additional Freeze Cycles for Cryoballoon Ablation in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation. **Circ Arrhythm Electrophysiol.** 2019;12(1):e006989.

2. 学会発表

[国際学会]

1. Shimamoto K, Aiba T, Kamakura T, Wada M, Yamagata K, Miyamoto K, Ishibashi K, Nagase S, Noda T, Takahashi A, Miyamoto Y, Tanaka T, Ohno S, Makita N, Yasuda S, Shimizu W, Kusano KF: Clinical Features and Long-term Prognosis Of Patients With Phenotype-positive But Genotype-negative Long QT Syndrome. Annual meeting AHA 2019, Philadelphia, USA

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

成人遺伝性不整脈のクリニカルシーケンスに関する研究

研究分担者 宮本 恵宏

所属 国立循環器病研究センター ゲノム医療支援部 部長

研究要旨

【目的】 成人遺伝性不整脈の患者にクリニカルシーケンスを行い、変異情報を蓄積する。

【対象と方法】 国立循環器病研究センター遺伝子検査室に検査依頼のあった遺伝性不整脈患者検体についてサンガー法にてクリニカルシーケンスを行う。

【結果】 131 家系の遺伝性不整脈患者のクリニカルシーケンスを行い 25%に病的変異、12%に VUS (Variant of Unknown Significance) を認めた。

【結論】 131 家系の遺伝性不整脈患者のクリニカルシーケンスで約 37%の症例に Variant (病的、VUS 含む) を認めた。症例の蓄積によりこれらの病的意義の判定精度が向上すると思われる。

A. 研究目的

研究の対象を小児期のみならず成人期の遺伝性不整脈患者に広げることで、突然死と関連した不整脈疾患の研究をより深く疾患の病態に迫るものとする。

B. 研究方法

国立循環器病研究センター遺伝子検査室に検査依頼のあった遺伝性不整脈患者（先天性 QT 延長症候群（LQTS）、Brugada 症候群（BrS）、やカテコラミン誘発多形性心室頻拍（CPVT））の検体についてサンガー法にてクリニカルシーケンスを行い、結果を集計する。

（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及び人を対象とする医学系研究に関する倫理指針、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に従って行われる。

C. 研究結果

オーバーラップ症例を含めて延べ LQTS116 例、BrS11 例、CPVT8 例のクリニカルシーケンスを行った。25%に病的変異、12%に VUS を認めた。

D. 考察

VUS と判定された症例のデータ蓄積、臨床情報の集積をはかることで今後診断効率を上昇させることができる可能性がある。

E. 結論

131 家系の遺伝性不整脈患者のクリニカルシーケンスで約 37%の症例に Variant (病的、VUS 含む) を認めた。症例の蓄積によりこれらの病的意義の判定精度が向上すると思われる。

F. 研究発表

1. 論文発表

[英文]

- Shimoyama T, Hayashi H, Suzuki F, Nishiyama Y, Miyamoto Y, Aiba T, Shimizu W, Kimura K. Idiopathic ventricular fibrillation and the V1764fsX1786 frameshift mutation of the SCN5A gene in a myotonic dystrophy type 1 patient. *J Clin Neurosci* 2020;74:242-244.

2. 学会発表

[国内学会]

日本人類遺伝学会 第64回大会

2019年11月8日(金)長崎

タイトル：国立循環器病研究センターでのバイオ
バンク事業とゲノム医療部門の協働 ―遺
伝子検査用外部検体受け入れ1年での実績
と課題―

発表者：富田努、野口倫生、高橋彩子、森脇佐和子、
森美和、大柵欣也、鷺田義一、山本賢、
古田賢二、孫徹、細田公則、宮本恵宏、
植田初江

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 |

カテコラミン誘発性多形性心室頻拍関連心臓リアノジン受容体遺伝子変異に関する 3D in silico モデルを用いた変異部位の解析

研究分担者 牧山 武

所 属 京都大学大学院医学研究科循環器内科学

研究要旨

【目的】 カテコラミン誘発性多形性心室頻拍（CPVT）は、運動時の致死性心室性頻拍による突然死を特徴とし、約70%の症例に心臓リアノジン受容体をコードする RYR2 遺伝子の変異が検出される。RyR2 は巨大な蛋白であるため変異チャネルの機能解析が困難であり、病原性が不明な VUS（Variant of Unknown Significance）が多いことが問題となっている。本研究では、検出された RYR2 変異の病原性を検討するために、3D in silico モデルを用いた変異部位との関連を検討した。

【対象と方法】 112 症例にて検出された RYR2 遺伝子 93 変異において、3D in silico モデルを用いた検討を行い、タンパク質内の変異部位の特徴に関して検討した。

【結果】 低温電子顕微鏡法による RyR2 の 3D 構造モデルを用いて変異部位の解析を行い、RyR2 サブユニットやドメイン間のインターフェース、FKBP12.6 結合予測部位、カルシウム結合部位、チャネル孔に近接した変異を多く認め、RyR2 チャネル機能への影響が示唆された。

【結論】 本研究より、RyR2-3D in silico モデルは、CPVT 関連 RYR2 変異の機能異常を予測するのに有用である可能性が示唆された。今後、変異部位と臨床症状のさらなる検討が必要である。

A. 研究目的

心臓リアノジン受容体（RyR2）は、心筋細胞の興奮時に筋小胞体より Ca^{2+} を放出し筋線維の収縮に関わる重要なイオンチャネル蛋白である。本遺伝子（RYR2）の変異により、カテコラミン誘発性多形性心室頻拍（Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia（CPVT））等の遺伝性致死性不整脈疾患が引き起こされることが知られているが、RyR2 は、105 エクソン、496 アミノ酸に及ぶ巨大な蛋白であり、また、筋小胞体上に存在するため、遺伝子検査にて変異が検出されても病原性が不明な VUS（Variant of Unknown Significance）が多いことが問題となっている。我々は、遺伝性不整脈疾患にて検出された RYR2 変異の病原性を検討するために、3D in silico モデルを用いて変異部位のチャネル構造における特徴に関して検討した。

B. 研究方法

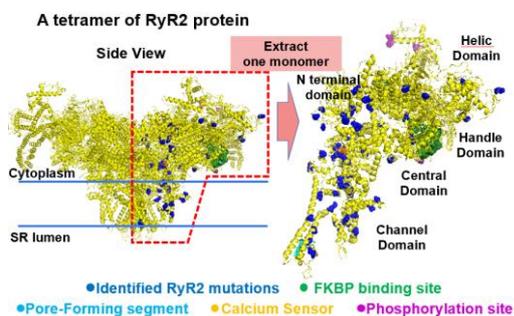
112 症例の遺伝子検査にて検出された RYR2 93 変異において、RyR2 の低温電子顕微鏡法（Cryo-EM）を用いた 3D 構造モデル（Peng et al. Science 2016）を用いた検討を行った。3D 構造の可視化に関しては、PyMOL（Version 2.1, Schrodinger, LLC）を用いた。（倫理面への配慮）
遺伝子検査に関しては、書面によるインフォームドコンセントにより行われた。

C. 研究結果

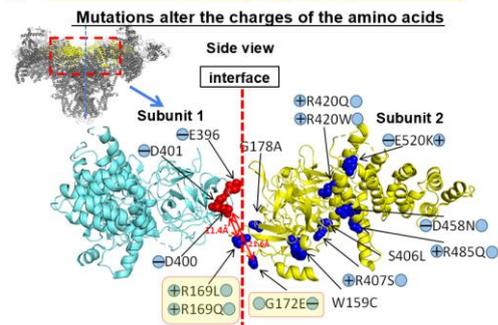
RyR2 は 4 量体にてチャネルを形成しており、Cryo-EM RyR2 3D モデルを用いて、図 A のように 93 変異を plot した。N-terminal part では、9/13 変異において、アミノ酸の電荷の変化が生じており、それによるサブユニット間の不安定性が

RyR2 の開口を促進させている可能性が示唆された (図 B)。また、Periphery part では、22/33 変異が、二つの FKBP12.6 結合予測部位に近接しており、FKBP12.6 蛋白の結合に影響を及ぼす可能性が示唆された (図 C)。Channel part では、16/40 変異が、近接するドメインまたはサブユニットの境界に位置し、12 変異はカルシウムセンサー部位、4 変異は、チャネル孔形成部位に位置していた (図 D)。

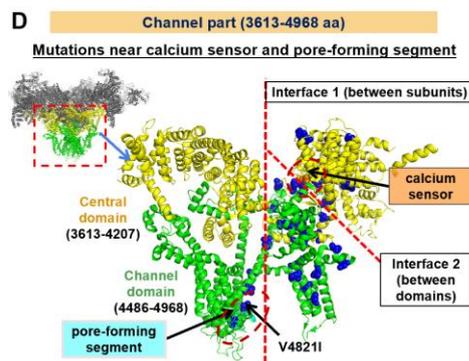
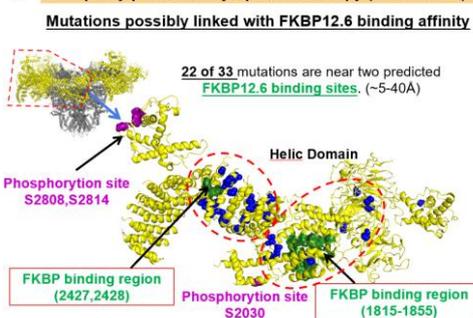
A Location of 93 RYR2 mutations in 3D in silico model



B N-terminal part (1-642 aa)



C Periphery part of the cytoplasmic canopy (643-3528 aa)



D. 考察

本研究より、多くの変異において RyR2 蛋白質における位置の特徴が明らかとなった。

Limitation としては、in silico モデルであり、実験による機能変化の validation が必要であると考える。我々は、ゲノム編集技術を用いた iPS 細胞モデルの作製をすすめており、本 in silico モデルの検討と変異 RyR2 チャネルの wet な機能解析結果を併せることにより、詳細な変異チャネルの機能変化に関する prediction が可能になると考えられた。

E. 結論

3D in silico モデルは、CPVT 関連 RYR2 変異の病原性を予測するのに有用である可能性が示唆された。今後、wet な実験結果も含めた変異部位と臨床症状のさらなる検討が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

[英文]

1. Wu Q, Hayashi H, Hira D, Sonoda K, Ueshima S, Ohno S, Makiyama T, Terada T, Katsura T, Miura K, Horie M. Genetic variants of alcohol-metabolizing enzymes in Brugada syndrome: Insights into syncope after drinking alcohol. *J Arrhythm.* 2019;35(5):752-759. doi: 10.1002/joa3.12227. eCollection 2019 Oct. PMID: 31624517
2. Yoshinaga D, Baba S, Makiyama T, Shibata H, Hirata T, Akagi K, Matsuda K, Kohjitani H, Wuriyanghai Y,

- Umeda K, Yamamoto Y, Conklin BR, Horie M, Takita J, Heike T. Phenotype-Based High-Throughput Classification of Long QT Syndrome Subtypes Using Human Induced Pluripotent Stem Cells. **Stem Cell Reports**. 2019;13(2):394- 404. doi: 10.1016/j.stemcr.2019.06.007. Epub 2019 Aug 1. PMID: 31378668 (査読有)
3. Takayama K, Ohno S, Ding WG, Ashihara T, Fukumoto D, Wada Y, Makiyama T, Kise H, Hoshiai M, Matsuura H, Horie M. A de novo gain-of-function KCND3 mutation in early repolarization syndrome. **Heart Rhythm**. 2019 Jun 4. pii: S1547-5271(19)30543-0. doi: 10.1016/j.hrthm.2019.05.033. [Epub ahead of print] PMID: 31173922 (査読有)
4. Yamada N, Asano Y, Fujita M, Yamazaki S, Inanobe A, Matsuura N, Kobayashi H, Ohno S, Ebana Y, Tsukamoto O, Ishino S, Takuwa A, Kioka H, Yamashita T, Hashimoto N, Zankov DP, Shimizu A, Asakura M, Asanuma H, Kato H, Nishida Y, Miyashita Y, Shinomiya H, Naiki N, Hayashi K, Makiyama T, Ogita H, Miura K, Ueshima H, Komuro I, Yamagishi M, Horie M, Kawakami K, Furukawa T, Koizumi A, Kurachi Y, Sakata Y, Minamino T, Kitakaze M, Takashima S. Mutant KCNJ3 and KCNJ5 Potassium Channels as Novel Molecular Targets in Bradyarrhythmias and Atrial Fibrillation. **Circulation**. 2019 Feb 15. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036761. PMID: 30764634 (査読有)
5. Shimizu W, Makimoto H, Yamagata K, Kamakura T, Wada M, Miyamoto K, Inoue-Yamada Y, Okamura H, Ishibashi K, Noda T, Nagase S, Miyazaki A, Sakaguchi H, Shiraishi I, Makiyama T, Ohno S, Itoh H, Watanabe H, Hayashi K, Yamagishi M, Morita H, Yoshinaga M, Aizawa Y, Kusano K, Miyamoto Y, Kamakura S, Yasuda S, Ogawa H, Tanaka T, Sumitomo N, Hagiwara N, Fukuda K, Ogawa S, Aizawa Y, Makita N, Ohe T, Horie M, Aiba T. Association of Genetic and Clinical Aspects of Congenital Long QT Syndrome With Life-Threatening Arrhythmias in Japanese Patients. **JAMA Cardiol**. 2019 Feb 13. doi: 10.1001/jamacardio.2018.4925. PMID: 30758498 (査読有)
- [和文]**
1. 堀江 稔, Wuriyanghai Yimin, 牧山 武, 【心臓電気生理を理解して不整脈診療に活かす】 識る ヒト iPS 細胞由来心筋細胞の電気生理学, **Heart View**, 2019, 578-585
2. 牧山 武, 失神の診断と治療 心原性、致死性不整脈疾患の鑑別 特に遺伝性不整脈疾患に関して, **てんかん研究**, 2019, 450
3. 山本 雄大, 牧山 武, Calmodulinopathy(カルモジュリン遺伝子関連不整脈疾患) iPS 細胞技術を用いた疾患モデルの作製と遺伝子治療へのアプローチ, **心電図**, 2019, 273-282
- 2. 学会発表**
- [国際学会]**
1. Kashiwa A, Makiyama T, Kohjitani H, Wuriyanghai Y, Yamamoto Y, Gao J, Huang H, Ishikawa T, Ohno S, Toyoda F, Sato S, Horie M, Makita N, Kimura T. Modeling Overlap Syndrome Of Long QT And Brugada Syndrome Associated With CACNA1C-E1115K Which Alters Ion Selectivity With Induced Pluripotent Stem Cells. 40th Heart Rhythm Scientific Sessions 2019.5.8-11(5.9), San Francisco, U.S.A, poster(E)
2. Kohjitani H, Kouda S, Himeno Y, Makiyama T, Kashiwa A, Wuriyanghai Y, Yamamoto Y, Horie M, Kimura T, Noma A, Amano A. Automatic Computational Action Potential Analyzing System Enables Accurate Drug Response Interpretation and Prediction in Human Induced Pluripotent Stem Cell-derived Cardiomyocytes. 40th Heart Rhythm Scientific Sessions 2019.5.8-11(5.10), San Francisco, U.S.A, poster(E)
3. Gao J, Makiyama T, Ohno S, Yamamoto Y, Wuriyanghai Y, Kohjitani H, Kashiwa A, Huang H, Katou K, Horie M, Kimura T. Structural Insights into Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia-associated RyR2 Mutant Channels using a

- Three-dimensional In Silico Model. European Society of Cardiology Congress 2019 (ESC2019), 2019.8.31-9.4(9.3), Paris, France, moderated poster(E)
4. Yamamoto Y, Makiyama T, Wuriyanghai Y, Kohjitani H, Hirose S, Gao J, Kashiwa A, Hai H, Aizawa T, Imamura T, Ishikawa T, Ohno S, Chonabayashi K, Motomura H, Yoshida Y, Horie M, Makita N, Kimura T. KCNQ1 Channel Dysfunction in human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes carrying a CALM2-N98S mutation associated with long QT syndrome. American Heart Association Scientific Sessions 2019 (AHA2019), 2019.11.16-18(11.18), Philadelphia, USA, poster(E)
 5. Wuriyanghai Y, Makiyama T, Yamamoto Y, Kohjitani H, Hirose S, Gao J, Kashiwa A, Huang H, Aizawa T, Imamura T, Ohno S, Horie M, Kimura T. Morphological and electrophysiological characterization of homozygous lamin A/C knockout human induced-pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. American Heart Association Scientific Sessions 2019 (AHA2019), 2019.11.16-18(11.17), Philadelphia, USA, poster(E)
 6. Yamamoto Y, Makiyama T, Wuriyanghai Y, Kohjitani H, Hirose S, Gao J, Kashiwa A, Hai H, Aizawa T, Imamura T, Ishikawa T, Ohno S, Chonabayashi K, Motomura H, Yoshida Y, Horie M, Makita N, Kimura T. Response of KCNQ1 to Adrenergic Stimulation was Impaired in Human Induced Pluripotent Stem Cell-derived Cardiomyocytes Carrying a CALM2-N98S Mutation Associated with Long QT Syndrome. 12th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session (APHR2019), 2019.11.24-27, Bangkok, Thailand, poster(E)
 7. Kohjitani H, Kouda S, Himeno Y, Makiyama T, Kashiwa A, Wuriyanghai Y, Yamamoto Y, Horie M, Kimura T, Noma A, Amano A. Algorithmic Auto-Recreation System of hiPSC-CMs Simulation and Prediction of Drug Testing. 12th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session (APHR2019), 2019.11.24-27, Bangkok, Thailand, poster(E)
 8. Aizawa T, Makiyama T, Huang H, Imamura T, Gao J, Wuriyanghai Y, Yamamoto Y, Kohjitani H, Hirose S, Kashiwa A, Kohjitani H, Ohno S, Horie M. Patients characteristics of idiopathic ventricular fibrillation carrying SCN5A mutations without Brugada or long QT syndrome. 12th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session (APHR2019), 2019.11.24-27, Bangkok, Thailand, poster(E)
- [国内学会]
1. Kohjitani H, Kouda S, Himeno Y, Makiyama T, Huang H, Gao J, Kashiwa A, Wuriyanghai Y, Yoshinaga D, Kimura T, Amano A. Algorithmic Auto-Recreation System of hiPSC-CMs Simulation and Prediction of Drug Testing. 第 83 回日本循環器学会学術集会 2019.3.29-31(3.31), 横浜, poster(J)
 2. Kashiwa A, Makiyama T, Ohno S, Aoki H, Kohjitani H, Wuriyanghai Y, Yamamoto Y, Gao J, Hai H, Horie M, Kimura T. Overlapping Sick Sinus Syndrome Associated with SCN5A Mutations in Patients with Brugada Syndrome. 第 83 回日本循環器学会学術集会 2019.3.29-31(3.31), 横浜, Best poster session (E)
 3. Gao J, Makiyama T, Ohno S, Yamamoto Y, Wuriyanghai Y, Kohjitani H, Kashiwa A, Horie M, Kimura T. Three-Dimensional Structural Analysis of Mutant Ryanodine Receptor Type 2 Channels Associated with Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. 第 83 回日本循環器学会学術集会 2019.3.29-31(3.31), 横浜, poster(E)
 4. Kashiwa A, Makiyama T, Kohjitani H, Wuriyanghai Y, Yamamoto Y, Gao J, Huang H, Ishikawa T, Ohno S, Toyoda F, Sato S, Horie M, Makita N, Kimura T. Modeling Overlapping Phenotypes of Long-QT and Brugada Syndrome with CACNA1C-E1115K that Alters Ion Selectivity of the Cardiac L-Type Calcium Channel Using Induced Pluripotent Stem Cells. 第 66 回日本不整脈心電学会学術大会 2019.7.24-27 (7.25), 横浜, Oral (E), Young Investigator Award (YIA) Competition 1st prize
 5. Kohjitani H, Kouda S, Himeno Y, Makiyama T, Huang H, Gao J, Kashiwa A, Wuriyanghai Y, Yoshinaga D, Kimura T, Amano A. Algorithmic Auto-Recreation

System of hiPSC-CMs Simulation and Prediction of Drug Testing. 第66回日本不整脈心電学会学術大会 2019.7.24-27 (7.26), 横浜, Oral(J)

6. Yamamoto Y, Makiyama T(代発表), Wuriyanghai Y, Kohjitani H, Hirose S, Gao J, Kashiwa A, Hai H, Ishikawa T, Ohno S, Chonabayashi K, Suda K, Yoshida Y, Horie M, Makita N, Kimura T, Single Cell Electrophysiological Analysis of iPS Cell-derived Cardiomyocytes Generated from Long-QT Syndrome Patients Carrying a CALM2 Mutation Using a Membrane Potential Imaging System. 第66回日本不整脈心電学会学術大会 2019.7.24-27 (7.25), 横浜, Oral(E)
7. Gao J, Makiyama T, Ohno S, Yamamoto Y, Wuriyanghai Y, Kohjitani H, Kashiwa A, Huang H, Katou K, Horie M, Kimura T. Structural Insights into Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia-associated RyR2 Mutant Channels using a Three-dimensional in Silico Model. 第66回日本不整脈心電学会学術大会 2019.7.24-27 (7.25), 横浜, Oral(E)
8. Yoshinaga D, Baba S, Makiyama T, Shibata H, Hirata T, Akagi K, Matsuda K, Kohjitani H, Wuriyanghai Y, Umeda K, Yamamoto Y, Bruce R. Conklin, Horie M, Takita J, Heike T. Phenotype-based High-throughput Classification of Long-QT Syndrome Subtypes Using Human Induced Pluripotent Stem Cells. 第66回日本不整脈心電学会学術大会 2019.7.24-27 (7.26), 横浜, Oral(E)
9. Wuriyanghai Y, Makiyama T, Sasaki K, Kamakura T, Yamamoto Y, Hayano M, Harita T, Nishiuchi S, Chen J, Kohjitani H, Hirose S, Yokoi F, Gao J, Chonabayashi K, Watanabe K, Ohno S, Yoshida Y, Kimura T, Horie M. Complex aberrant splicing in the induce pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes from a patient with long-QT syndrome carrying KCNQ1-A344Aspl mutation. 第66回日本不整脈心電学会学術大会 2019.7.24-27 (7.26), 横浜, Oral(J) 第24回日本不整脈心電学会学術奨励賞選考会
10. Makiyama T. Challenges of iPS cell-Based Disease Modeling and Therapeutic Approaches to Inherited

Arrhythmias 第3回日本循環器学会基礎研究フォーラム(BCVR2019), 2019.9.6-8 (9.6), 東京, Oral(E), シンポジウム・不整脈の分子基盤, invited

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

遺伝性不整脈突然死リスク因子に関する研究

研究分担者 森田 宏

所 属 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 先端循環器治療学

研究要旨

【目的】 遺伝性不整脈疾患での突然死予防のため、心室細動リスクと関連する因子を同定する。

【対象と方法】 当院データベース Brugada 症候群患者 583 名において心電図指標、心臓電気生理学検査などから特異的な因子を同定し、予後との関連を検討した。この中で、電気生理検査を施行した無症候例（125 名）でのリスク評価に焦点を当てて解析を行った。【結果】 心電図指標では QRS 棘波、T 波頂点-終末部間隔（Tpe）延長が心室細動初発の指標となった。電気生理学検査ではプログラム刺激での心室細動誘発がリスク因子となった。電気生理検査は侵襲的検査であり、心電図指標で異常を示した例に行うことで、高リスク群を同定可能であった。【結論】 QRS 棘波、Tpe 間隔延長のいずれも示すものは将来的に心室細動発症リスクが高く、電気生理検査を組み合わせることで無症候例において、高リスク患者の同定が可能であった。

A. 研究目的

遺伝性不整脈の中でも、Brugada 症候群は青年～中年期にかけての夜間突然死を来す疾患である。Brugada 症候群は検診で 0.3%程度存在すると言われているが、ほとんどが無症候性で、突然死の家族歴を有しない場合も多い。無症候性患者から心室心室細動発生率は 0.5%/年とされているが、高リスク患者を同定するリスク因子は十分に解明されていない。当研究では、当院の Brugada 症候群の心電図、負荷心電図検査、電気生理検査などの指標から、心室細動発生と関連するリスク因子を同定することを目的とする。

B. 研究方法

当院の Brugada 症候群データベース(583 名)を用い、無症候例(125 名)の発症予測因子を検討した。検討因子としては心電図指標、電気生理学検査の結果であり、各指標と予後の関連について検討した。心電図指標は type 1 心電図、T 波頂点-終末部間隔（Tpe）、下側壁誘導早期再分極（J

波）、QRS 棘波を計測し、電気生理検査では心室細動誘発及びその誘発部位・モードなどを検討した。

（倫理面への配慮）

研究は岡山大学倫理委員会の承認を得て、倫理規定に則って行った。

C. 研究結果

無症候例 125 例の内、経過観察期間中（133 ヶ月）に 10 例で新規心室細動発症がみられた（発症率 0.7%/年）。心電図指標では Tpe 間隔延長（ $\geq 100\text{ms}$ ）及び QRS 棘波の二因子が心室細動発症の予測因子であった。いずれの因子も有さないものの心室細動発生率は 0%/年、1 因子のみでは 0.6%/年、2 因子有するものは 3.0%/年であった。電気生理検査で心室細動が誘発された場合、経過中の心室細動発症リスクは 13 倍となり、とくに 2 連早期刺激以下で誘発の連結期が長いほど高リスクであった。心電図異常が無く心室細動誘発ありの場合は発症率は 0%/年、心電図異常有無にかかわらず心室細動が誘発され

ない場合の発症率は0.1%/年、心電図異常1因子+誘発ありは1.3%/年、心電図異常2因子+誘発ありでは4.4%/年と無症候例での高リスク群を同定可能であった。

D. 考察

ブルガダ症候群の無症候例では適切なリスク評価が重要であるが、電気生理検査を含め、確定したリスク評価法は定まっていない。今回の検討で心電図2指標（Tpe 延長、QRS 棘波）がリスク予測因子であり、この2因子を元に、電気生理学検査で高リスク群を同定可能であった。心電図指標で2因子異常があるものでは、積極的に電気生理検査を行い、容易に心室細動が誘発される場合は、植え込み型除細動器の予防投与を考慮すべきであると考えられた。また、ブルガダ症候群の心電図異常は経年的に変化するため、経過観察中に心電図指標の異常が出現した場合、その時点での電気生理学検査施行が望ましいと考えられた。

E. 結論

無症候性ブルガダ症候群症例で、心電図異常が2指標（Tpe 延長、QRS 棘波）とも存在し、かつ電気生理学検査で心室細動が誘発される場合、経過観察中の心室細動発症リスクが高率であった。

F. 研究発表

1. 論文発表

[英文]

1. Asada S, [Morita H](#), Watanabe A, Nakagawa K, Nagase S, Miyamoto M, Morimoto Y, Kawada S, Nishii N, Ito H. Indication and prognostic significance of programmed ventricular stimulation in asymptomatic patients with Brugada syndrome. **Europace**. 2020 Mar 13. pii: euaa003. doi: 10.1093/europace/euaa003. [Epub ahead of print]
2. Shimizu A, Zankov DP, Sato A, Komeno M, Toyoda F, Yamazaki S, Makita T, Noda T, Ikawa M, Asano Y,

- Miyashita Y, Takashima S, [Morita H](#), Ishikawa T, Makita N, Hitosugi M, Matsuura H, Ohno S, Horie M, Ogita H. Identification of transmembrane protein 168 mutation in familial Brugada syndrome. **FASEB J**. 2020 Mar 16. doi: 10.1096/fj.201902991R. [Epub ahead of print]
3. Kamakura T, Shinohara T, Yodogawa K, Murakoshi N, [Morita H](#), Takahashi N, Inden Y, Shimizu W, Nogami A, Horie M, Aiba T, Kusano K. Long-term prognosis of patients with J-wave syndrome. **Heart**. 2020;106(4):299-306.
4. Shimizu W, Makimoto H, Yamagata K, Kamakura T, Wada M, Miyamoto K, Inoue-Yamada Y, Okamura H, Ishibashi K, Noda T, Nagase S, Miyazaki A, Sakaguchi H, Shiraishi I, Makiyama T, Ohno S, Ito H H, Watanabe H, Hayashi K, Yamagishi M, [Morita H](#), Yoshinaga M, Aizawa Y, Kusano K, Miyamoto Y, Kamakura S, Yasuda S, Ogawa H, Tanaka T, Sumitomo N, Hagiwara N, Fukuda K, Ogawa S, Aizawa Y, Makita N, Ohe T, Horie M, Aiba T. Association of Genetic and Clinical Aspects of Congenital Long QT Syndrome With Life-Threatening Arrhythmias in Japanese Patients. **JAMA Cardiol**. 2019;4(3):246-254.
5. Matsumi H, Nakamura K, Eguchi E, Miyoshi T, Nakagawa K, Nishii N, Watanabe A, Ueoka A, Yoshida M, Tokunaga N, Amioka N, Yamada N, Saito D, [Morita H](#), Ogino K, Ito H; Ibara-AF Investigators. Low Consultation Rate of General Population with Atrial Fibrillation. **Int Heart J**. 2019;60(6):1303-1307.
6. Watanabe A, [Morita H](#), Kawada S, Tachibana M, Morimoto Y, Ito H. Open chest epicardial mapping in an asymptomatic patient with Brugada syndrome. **HeartRhythm Case Rep**. 2019;5(10):501-504.
7. Morimoto Y, Watanabe A, [Morita H](#), Nishii N, Nakamura K, Ito H. Successful radiofrequency catheter ablation of a premature ventricular contraction triggering ventricular fibrillation in a patient with short QT syndrome. **Heart Rhythm Case Rep**. 2019;5(5):262-265.
8. Morimoto Y, Nishii N, Tsukuda S, Kawada S, Miyamoto M, Miyoshi A, Nakagawa K, Watanabe A,

Nakamura K, Morita H, Ito H. A Low Critical Event Rate Despite a High Abnormal Event Rate in Patients with Cardiac Implantable Electric Devices Followed Up by Remote Monitoring. **Intern Med.** 2019;58(16):2333-2340.

9. Toda H, Nakamura K, Shimizu K, Ejiri K, Iwano T, Miyoshi T, Nakagawa K, Yoshida M, Watanabe A, Nishii N, Hikasa Y, Hayashi M, Morita H, Morimatsu H, Ito H; MAMACARI Investigators. High-Risk Patients Undergoing Non-Cardiac Surgery - Multicenter Randomized Controlled Study. **Circ J.** 2020;84(4):642-649.
10. Ogura S, Nakamura K, Morita H, Toh N, Nakagawa K, Yoshida M, Watanabe A, Nishii N, Miyoshi T, Ito H. New Appearance of Fragmented QRS as a Predictor of Ventricular Arrhythmic Events in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. **Circ J.** 2020;84(3):487-494.

2. 学会発表

[国際学会]

1. Morimoto Y, Morita H, Tsukuda S, Kimura T, Morimoto M, Nakagawa K, Nishii N, Watanabe A, Nakamura K, Ito H. Occurrence of Ventricular Fibrillation Associated with Inherited Channelopathies in Two Patients with Congenital Heart Disease. Poster Session Heart Rhythm 2019.5.8~5.11 Moscone Center (San Francisco, CA, USA)
2. Kimura T, Morita H, Asada S, Morimoto Y, Miyoshi A, Miyamoto M, Nakagawa K, Nishii N, Watanabe A, Ito H. Ventricular Fibrillation Induced By Non-aggressive Protocol Of Programmed Electrical Stimulation Predicts Arrhythmic Events In Brugada Syndrome. Poster Session Heart Rhythm 2019.5.8~5.11 Moscone Center (San Francisco, CA, USA)

[国内学会]

1. Morita H, Asada S, Morimoto Y, Kimura T, Miyamoto M, Miyoshi A, Nakagawa K, Nishii N, Watanabe A, Ito H. Significance of Exercise-Induced Ventricular Arrhythmias in patients with Brugada Syndrome.

Symposium 第66回日本不整脈心電学会学術大会
7.24~7.27 パシフィコ横浜(横浜市)

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 |

マイクロ RNA を用いたブルガダ症候群予測マーカーの検討

研究分担者 中野由紀子

所 属 広島大学大学院医系科学研究科・循環器内科

研究要旨

【目的】ブルガダ症候群 (BrS) のマイクロ RNA (miRNA) 予測マーカーについて検討する。

【対象と方法】BrS 64 例 (心室細動既往あり 20 例、既往なし 44 例) と年齢・性別をマッチしたコントロールにおいて miRNA アレイで 2,555 個の血漿 miRNA を検討し、両者の比較を行い有意差のある miRNA を検出した。アレイで有意差のあった miRNA について RT-PCR で再検査を行った。

【結果】8 個の発現低下していた miRNA が RT-PCR でも有意差があることが確認できた。

【結論】miRNA は BrS の予測マーカーとして有用である。

A. 研究目的

BrS はタイプ 1BrS 型心電図で診断可能であるが、BrS の心電図は日による変化が強く診断に難渋することも多い。

B. 研究方法

BrS 64 例 (心室細動既往あり 20 例、既往なし 44 例) と年齢・性別をマッチしたコントロールにおいて miRNA アレイで 2,555 個の血漿 miRNA (3D-Gene) を検討し、両者の比較を行った。有意差のある miRNA を RT-PCR で確認を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は、学内のヒトゲノム・遺伝子解析研究審査を受けて認可されており、定期的な審査も受けている。被験者の血液は、分析前に個人情報情報を削り、かわりに新しく符号をつけ、被験者とその符号を結びつける対応表は広島大学循環器内科にて厳重に保管している。方法は個人情報管理者のみがアクセス可能なスタンドアローンのパーソナルコンピューターのハードディスクに保存し鍵のかかる、研究室に保存している。倫理委員会での承認状況：広島大学：不整脈および高血圧疾患における遺伝子異常の検索 (承認番号: 医倫ヒ-52)

C. 研究結果

8 個の miRNA (hsa-miR-223-3p, hsa-miR-22-3p, hsa-miR-221-3p, hsa-miR-4485-5p, hsa-miR-550a-5p, hsa-miR-423-3p, hsa-miR-23a-3p, hsa-miR-30d-5p) の発現が低下しており、hsa-miR-873-3p 発現が上昇していた。RT-PCR の結果、8 個の miRNA (hsa-miR-223-3p, hsa-miR-22-3p, hsa-miR-221-3p, hsa-miR-4485-5p, hsa-miR-550a-5p, hsa-miR-423-3p, hsa-miR-23a-3p, hsa-miR-30d-5p) の発現低下が確認された。

D. 考察

hsa-miR-223-3p は、KCND2 (Ito チャネル) との関与が報告されており、その他の有意差のある miRNA は miR-Path で adherens junction が報告されており、BrS との関与が示唆された。

E. 結論

血漿中の miRNA は BrS のバイオマーカーとなる可能性がある。

F. 研究発表

学会発表

[国際学会]

1. Nakano Y. Role of microRNA in genetic regulation of cardiac arrhythmias. APHRS2019 Asia Pacific Heart Rhythm Society. Centara Grand & Bangkok Convention Centre at CentralWorld, Oct 24-27, 2019, BANGKOK, THAILAND

[国内学会]

1. Nakano Y., Motoda C, Onohara Y, Tokuyama T, Amioka M, Hironobe N, Okubo Y, Okamura S, Miyauchi S, Ikeuchi Y, Nishiyama Y, Tahara H, Kihara Y. Plasma MicroRNAs as Non-Invasive Biomarkers in Patients with Brugada Syndrome. 第 83 回日本循環器学会学術集会. 2019 年 3 月 29-31 日, 神奈川.
2. 中野由紀子, 廣延直也, 清水渉, 高木雅彦, 森田宏, 草野研吾, 相庭武司, 大野聖子, 鎌倉令, 堀江稔, 木原康樹. Brugada 症候群の心臓突然死リスク予測モデルを用いたリスク階層化. 第 67 回日本心臓病学会学術集会. 2019 年 9 月 13-15 日, 愛知.

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

遺伝性不整脈の網羅的遺伝子解析およびゼブラフィッシュを用いた 不整脈重症度評価に関する研究

研究分担者 林 研至
所 属 金沢大学附属病院検査部

研究要旨

【目的】 遺伝性不整脈である早期発症心臓刺激伝導障害（CCSD）の網羅的遺伝子解析を行い、病的遺伝子変異を見出すこと。【対象と方法】 CCSD 23 症例に対し網羅的遺伝子解析を行い、ACMG ガイドラインに基づいて見いだされた稀なバリエーションの病原性を評価した。【結果】 CCSD23 症例中 11 人において病的遺伝子変異を見出すことができた。13 バリエーションの機能解析を行い、*LMNA*, *EMD*, *KCNH2*, *SCN5A*, *SCN10A*, *MYH6* の 11 バリエーションに機能異常を認めた。【結論】 CCSD 症例の 48% に病的遺伝子変異を見出した。機能解析は重要性不明に分類されたバリエーションの病的意義を明らかにするため有用と考えられた。

A. 研究目的

本研究では早期発症心臓刺激伝導障害（CCSD）症例に対して全エクソーム解析を行い、不整脈・心筋症関連 117 遺伝子の稀なミスセンスバリエーションあるいは蛋白切断型バリエーションを抽出し、2015 ACMG ガイドラインを用いて病原性を決定した。評価の結果、重要性不明（VUS）に分類されたバリエーションに対し、機能解析を用いてその病原性を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

CCSD 23 症例に対し網羅的遺伝子解析を行い、ACMG ガイドラインに基づいて見いだされた稀なバリエーションの病原性を評価した。イオンチャンネル遺伝子バリエーションについてはパッチクランプ法を、非イオンチャンネル遺伝子バリエーションについてはゼブラフィッシュを用いた機能解析を行った。

（倫理面への配慮）

本研究ではヒト遺伝子の解析を行うため、個人の人権の擁護に十分留意した。遺伝子解析については、金沢大学医薬保健研究域 ヒトゲノム・

遺伝子解析研究倫理審査委員会に課題名「遺伝性心血管疾患における集中的な遺伝子解析及び原因究明に関する研究」を申請し、H29 年 4 月 18 日に承認を得た。遺伝子解析に際しては、インフォームドコンセントが得られた患者から末梢血を採取し、リンパ球ゲノム DNA を抽出するが、ゲノム DNA および得られる患者情報についてはすべて患者識別番号でコード化し、研究実施に関与しない個人識別管理者（医師）が厳重に管理し、遺伝子解析研究者にどの患者の試料であるかがわからない状態で研究を進めた。解析の終了した検体のデータについては、パスワード管理され、インターネットに接続されていないパーソナルコンピュータで管理して、情報が漏洩しないよう個人情報の保護に細心の注意をはらって行った。ゼブラフィッシュの飼育、管理、心臓の採取、パッチクランプ法を用いた実験は、動物実験の各種法令に基づいた「金沢大学動物実験規程」および「動物実験等に関わる飼養保管施設及び実験室の設置と運用に関する細則」に沿って手続きを行った。遺伝子組み換え生物に関わる実験についても同様に各種

法令に基づいた「金沢大学遺伝子組換え実験安全管理規程」に添って手続きを行った。ともに医学倫理審査委員会に既に承認済みである。

C. 研究結果

網羅的遺伝子解析の結果、26個の不整脈・心筋症関連遺伝子の極めて稀なバリエントを見出した。このうち、6個のイオンチャネル遺伝子バリエント (*KCNH2* バリエント1個, *SCN5A* バリエント1個, *SCN10A* バリエント4個) において発現電流の異常を認め、5つの非イオンチャネル遺伝子バリエント (*LMNA* バリエント3個, *EMD* バリエント2個) において、変異を導入したゼブラフィッシュ胚の心拍数低下、心筋伝導速度の低下を認めた。CCSD23症例中11人において病的遺伝子変異を見出した。

D. 考察

13バリエントの機能解析を行い11バリエントに機能異常を認めた。機能異常を認めた11バリエントのうち7バリエントはもともとVUSと判定されており、機能解析結果を考慮した結果、最終的に likely pathogenic と判定された。

E. 結論

CCSD症例の48%に病的遺伝子変異を見出した。VUSの病的意義を明らかにするため、機能解析は有用と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

[英文]

1. [Hayashi K](#), Teramoto R, Nomura A, Asano Y, Beerens M, Kurata Y, Kobayashi I, Fujino N, Furusho H, Sakata K, Onoue K, Chiang DY, Kiviniemi TO, Buys E, Sips P, Burch ML, Zhao Y, Kelly AE, Namura M, Kita Y, Tsuchiya T, Kaku B, Oe K, Takeda Y, Konno T, Inoue M, Fujita T, Kato T, Funada A, Tada H, Hodatsu A, Nakanishi C, Sakamoto Y, Tsuda T, Nagata Y, Tanaka Y, Okada H, Usuda K, Cui S, Saito Y, MacRae CA,

Takashima S, Yamagishi M, Kawashiri MA, Takamura M. Impact of functional studies on exome sequence variant interpretation in early-onset cardiac conduction system diseases. *Cardiovasc Res.* 2020 Jan 24. pii: cvaa010.

2. 学会発表

[国際学会]

1. [Hayashi K](#), Nomura A, Teramoto R, Asano Y, Beerens M, Kurata Y, Fujino N, Furusho H, Sakata K, Buys E, Sips P, Burch ML, Kelly AE, Kato T, Funada A, Tada H, Nakanishi C, Tsuda T, Okada H, MacRae2 CA, Takashima S, Yamagishi M, Kawashiri M, and Takamura M. Impact of functional studies on exome sequence variant interpretation in early-onset cardiac conduction system diseases. AHA Scientific sessions, Chicago, 2019

[国内学会]

1. [Hayashi K](#), Nomura A, Teramoto R, Asano Y, Fujino N, Furusho H, Sakata K, Kato T, Kato T, Takashima S, Yamagishi M, Kawashiri M, and Takamura M. Impact of functional studies on exome sequence variant interpretation in early-onset cardiac conduction system diseases. The 64th Annual Meeting of the Japan Society of Human Genetics, November 7-9, 2019 (Nagasaki)

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

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
<u>吉永正夫</u>	小児心電図基準値（心拍数、RR間隔、QRS軸、PR間隔、QRS幅、VAT）	長嶋正實、吉永正夫	学校心臓検診のための小児心電図正常値ガイドブック	診断と治療社	東京	2020	21-35
<u>吉永正夫</u>	小児心電図基準値（QT間隔）	長嶋正實、吉永正夫	学校心臓検診のための小児心電図正常値ガイドブック	診断と治療社	東京	2020	81-85
<u>住友直方</u>	Q波、学校心臓検診2次検診対象者抽出のガイドライン（2019年改定）について、学校心臓検診2次検診対象者抽出のガイドライン（2019年改定）の解説	長嶋正實、吉永正夫	学校心臓検診のための小児心電図正常値ガイドブック	診断と治療社	東京	2020	48-51, 90, 100-109
<u>岩本眞理</u>	ST部分	長嶋正實、吉永正夫	学校心臓検診のための小児心電図正常値ガイドブック	診断と治療社	東京	2020	70-73
<u>清水 渉</u>	13. QT延長症候群（分担）	伊藤 浩、山下武志編集	「循環器疾患 最新の治療 2020-2021」	南江堂	東京	2020	127-129
<u>岩崎雄樹、清水 渉</u>	20. 不整脈治療薬（分担）	小松康宏、渡邊裕司編集	Pocket Drugs 2020	医学書院	東京	2020	137-138
<u>清水 渉</u>	心臓再同期療法. 6 循環器疾患（分担）	福井次矢、高木 誠、小室一成 総編集	『今日の治療指針』2020年版	医学書院	東京	2020	362-363
<u>蒔田直昌</u>	Brugada 症候群の遺伝的背景	小室 一成	別冊「医学のあゆみ」遺伝性心血管疾患のすべて	医歯薬出版	東京	2020	87-90
<u>森田 宏</u>	J波症候群（Brugada 症候群、早期再分極症候群）	伊藤 浩、山下武志	循環器疾患最新の治療 2020-2021	南江堂	東京	2020	125-126

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
林 研至	先天性 QT 延長症候群の Precision medicine - 臨床リスク評価の立場から	清水 渉	医学のあゆみ	医歯薬出版株式会社	東京	2020	1264-1268
大野聖子	カテコラミン誘発多形性心室頻拍の Precision Medicine	清水 渉	医学のあゆみ	医歯薬出版株式会社	東京	2019	1269-1273
大野聖子	遺伝性不整脈の理解はどこまで進んだか	小室一成	新しい臨床を開拓するための分子循環器病学	南山堂	東京	2019	156-162
大野聖子	不整脈原性右室心筋症を識る 不整脈原性右室心筋症の原因・診断・予後について	北岡裕章	Heart View	メディカルレビュー社	東京	2019	1169-1175
大野聖子	心筋疾患不整脈原性右室心筋症	小室一成	別冊 循環器症候	日本臨牀社	東京	2019	236-241
大野聖子	不整脈原性右室心筋症	小室一成	医学のあゆみ	医歯薬出版株式会社	東京	2019	715-721
大野聖子	心筋症・不整脈における遺伝子診断の進歩	朝野仁裕	心臓	日本心臓財団	東京	2019	1247-1251
住友直方	遺伝性不整脈の見かた	清水昭彦	不整脈の考えかた、治しかた、最新の不整脈非薬物治療ガイドラインに準拠	中外医学社	東京	2019	25-38
住友直方	小児の重症不整脈	井上 博	不整脈 2019	メディカルレビュー社	東京	2019	207-220
住友直方	胎児不整脈		領域別症候群シリーズ No. 7 循環器症候群 (第3版) - その他の循環器疾患を含めて - III 別冊 日本臨牀	日本臨牀社	東京	2019	298-305

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
清水 渉	A. QT 延長症候群(LQTS)の病態と診断, 14 QT 延長・短縮症候群 (分担)	村川裕二、山下武志 編集	EPS 概論	南江堂	東京	2019	340-350
清水 渉	QT 延長症候群. 6 循環器疾患 (分担)	福井次矢, 高木 誠, 小室一成 総編集	『今日の治療指針』2019 年版	医学書院	東京	2019	399-401
清水 渉	Topics 10 遺伝性 QT 延長症候群に対する治療. 第2章 不整脈治療の考えかた ②頻脈性不整脈 (分担)	清水昭彦 編集	不整脈の考えかた、治しかた	中外医学社	東京	2019	286-292
清水 渉	家族性 QT 延長症候群. 循環器疾患 15.循環器疾患と遺伝子異常 (分担)	南学 正臣 総編集	改訂第9版 内科学書 Vol.3	中山書店	東京	2019	328-329
清水 渉	遺伝子病としての致死性不整脈：現状と課題 (分担)	井上 博編集	Medical Topics Series 不整脈 2019	メディカルレビュー社	東京	2019	185-196
岩崎雄樹、清水 渉	20. 不整脈治療薬 (分担)	小松康宏、渡邊裕司 編集	Pocket Drugs 2019	医学書院	東京	2019	135-136
堀江 稔	遺伝子検査の歴史と現状(解説/特集)		循環器内科	科学評論社	東京	2019	593-597
堀江 稔 ほか	ヒト iPS 細胞由来心筋細胞の電気生理学(解説/特集)		Heart View	メジカルビュー社	東京	2019	578-585
石川泰輔、 蒔田直昌	遺伝性不整脈の遺伝子診断:有効性と限界	小川 久雄	循環器病研究の進歩	協和企画	東京	2019	58-66
石川泰輔、 蒔田直昌	心臓伝導障害の分子病態と遺伝子異常	杉本 恒明 井上 博	不整脈 2019	メディカルレビュー社	大阪	2019	31-38
林 研至	QT 時間の測定法と QT 延長症候群の診断の流れ		日本医事新報	日本医事新報社	東京	2019	20-29

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
Hirono K, Miyao N, <u>Yoshinaga M</u> , (他 4 名), <u>Sumitomo N</u> , <u>Horigome H</u> , <u>Iwamoto M</u> , <u>Takahashi H</u> , Sato S, Kogaki S, <u>Ohno S</u> , (他 9 名); Study group on childhood cardiomyopathy in Japan	A significance of school screening electrocardiogram in the patients with ventricular noncompaction	Heart Vessels		Epub ahead of print	2020
Nozaki Y, Kato Y, Uike K, Yamamura K, Kikuchi M, Yasuda M, <u>Ohno S</u> , <u>Horie M</u> , Murayama T, Kurebayashi N, <u>Horigome H</u>	Co-Phenotype of Left Ventricular Non-Compaction Cardiomyopathy and Atypical Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia in Association With R169Q, a Ryanodine Receptor Type 2 Missense Mutation	Cir J	84(2)	226-234	2020
Nakazawa N, Ishizu T, Seo Y, Kawamatsu N, Sato K, Yamamoto M, Machino-Ohtsuka T, <u>Horigome H</u> , Hiramatsu Y, Ieda M, Kawakami Y	The impact of right bundle branch block on right ventricular size and function assessed by three-dimensional speckle-tracking echocardiography	Heart Vessels.	35(4)	576-585	2020
Cuneo BF, Kaizer AM, Ann Clur S, (他 15 名), <u>Horigome H</u> , Schwartz PJ; Fetal LQTS Consortium	Mothers with long QT syndrome are at increased risk for fetal death: Findings from a multicenter international study	Am J Obstet Gynecol	222(3)	263.e1-263.e11	2020
Fukuyama M, <u>Ohno S</u> , Ozawa J, Kato K, <u>Makiyama T</u> , Nakagawa Y and <u>Horie M</u> .	High Prevalence of Late-Appearing T-Wave in Patients With Long QT Syndrome Type 8.	Cir J	84	559-568	2020
Nozaki Y, Kato Y, Uike K, Yamamura K, Kikuchi M, Yasuda M, <u>Ohno S</u> , <u>Horie M</u> , Murayama T, Kurebayashi N and <u>Horigome H</u> .	Co-Phenotype of Left Ventricular Non-Compaction Cardiomyopathy and Atypical Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia in Association With R169Q, a Ryanodine Receptor Type 2 Missense Mutation.	Cir J	84	226-234	2020
Shimizu A, Zankov DP, Sato A, (他 9 名), <u>Morita H</u> , Ishikawa T, <u>Makita N</u> , Hitosugi M, Matsuura H, <u>Ohno S</u> , <u>Horie M</u> and Ogita H.	Identification of transmembrane protein 168 mutation in familial Brugada syndrome.	FASEB J.		Epub ahead of print	2020

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Mori H, <u>Sumitomo N</u> , Muraji S, Iwashita N, Kobayashi T, Kato R	Ultra-high density mapping of intraatrial reentrant tachycardia in a patient after a lateral tunnel total cavopulmonary connection	J Arrhythm		in press	2020
Mori H, <u>Sumitomo N</u> , Muraji S, Imamura T, Iwashita N, Kobayashi T	Successful ablation of atrial tachycardia originating from inside the single atrium and conduit after a Fontan operation: using an ultra-high density 3-dimensional mapping system	Int Heart J		in press	2020
Tamiya R, Saito Y, Fukamachi D, Nagashima K, Aizawa Y, Ohkubo K, Hatta T, Sezai A, Tanaka M, Ishikawa T, <u>Makita N</u> , <u>Sumitomo N</u> , Okumura Y	A novel clinical phenotype for a desmin-related myopathy characterized by left ventricular non-compaction cardiomyopathy accompanied by progressive cardiac conduction defect and spontaneous coronary artery dissection	ESC Heart Fail		in press	2020
Roberts JD, Asaki SY, Mazzanti A, (他8名), <u>Aiba T</u> , (他38名), <u>Shimizu W</u> , Kaufman ES, Roden DM, Zareba W, Schwartz PJ, Schulze-Bahr E, Etheridge SP, Priori SG, Ackerman MJ	An International Multi-Center Evaluation of Type 5 Long QT Syndrome: A Low Penetrant Primary Arrhythmic Condition.	Circulation	141 (6)	429-439	2020
Kamakura T, Shinohara T, Yodogawa K, Murakoshi N, <u>Morita H</u> , Takahashi N, Inden Y, <u>Shimizu W</u> , <u>Nogami A</u> , <u>Horie M</u> , <u>Aiba T</u> , Kusano K	Long-term prognosis of patients with J-wave syndrome.	Heart	106(4)	299-306	2020
Lahrouchi N, Tadros R, Crotti L, Mizusawa Y, Postema P, Beekman L, Walsh R, Hasegawa K, Barc J, Ernsting M, Turkowski K, Mazzanti A, Beckmann B, <u>Horie M</u> , Wilde AAM, Tanck M, Bezzina CR.	Transethnic genome-wide association study provides insights in the genetic architecture and heritability of long QT syndrome.	Circulation		in press	2020
Shimizu A, Zankov DP, Sato A, (他9名), <u>Morita H</u> , Ishikawa T, <u>Makita N</u> , Hitosugi M, Matsuura H, <u>Ohno S</u> , <u>Horie M</u> , Ogita H.	Identification of Transmembrane Protein 168 Mutation in Brugada Syndrome.	FASEB J		in press	2020

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tamiya R, Saito Y, Fukamachi D, Nagashima K, Aizawa Y, Ohkubo K, Hatta T, Sezai A, Tanaka M, Ishikawa T, <u>Makita N</u> , <u>Sumitomo N</u> , Okumura Y	Desmin-related myopathy characterized by non-compaction cardiomyopathy, cardiac conduction defect, and coronary artery dissection	ESC Heart Fail		in press	2020
Shimoyama T, Hayashi H, Suzuki F, Nishiyama Y, <u>Miyamoto Y</u> , <u>Aiba T</u> , <u>Shimizu W</u> , Kimura K.	Idiopathic ventricular fibrillation and the V1764fsX1786 frameshift mutation of the SCN5A gene in a myotonic dystrophy type 1 patient.	J Clin Neurosci	74	242-244	2020
Okubo Y, <u>Nakano Y</u> , Ochi H, Onohara Y, Tokuyama T, Motoda C, Amioka M, Hironobe N, Okamura S, Ikeuchi Y, Miyauchi S, Chayama K, Kihara Y	Predicting Atrial Fibrillation using a Combination of Genetic Risk Score and Clinical Risk Factors.	Heart Rhythm	S1547-5271(20)30010-2	Epub ahead of print	2020
<u>Hayashi K</u> , Teramoto R, Nomura A, (他 42 名).	Impact of functional studies on exome sequence variant interpretation in early-onset cardiac conduction system diseases	Cardiovasc Res	pii:cva a010. doi:10.1093/cvr/cv aa010.	Epub ahead of print	2020
Kurata Y, Tsumoto K, <u>Hayashi K</u> , Hisatome I, Kuda Y, Tanida M.	Multiple Dynamical Mechanisms of Phase-2 Early Afterdepolarizations in a Human Ventricular Myocyte Model: Involvement of Spontaneous SR Ca (2+) Release.	Front Physiol.	10	1545	2020
<u>Nomura Y</u> , Seki S, Hazeki D, Ueno K, Tanaka Y, Masuda K, Nishibatake M, <u>Yoshinaga M</u> .	Risk factors for development of ventricular tachycardia in patients with ventricular premature contraction with a structurally normal heart.	J Arrhythm	36 (1)	127-133	2019
<u>Horigome H</u> , Ishikawa Y, Kokubun N, <u>Yoshinaga M</u> , <u>Sumitomo N</u> , Lin L, Kato Y, Tanabe-Kameda Y, <u>Ohno S</u> , Nagashima M, <u>Horie M</u>	Multivariate analysis of TU wave complex on electrocardiogram in Andersen-Tawil syndrome with KCNJ2 mutations	Ann Noninvasive Electrocardiol		Epub ahead of print	2019

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yoshida K, Baba M, Hasebe H, Shinoda Y, Harunari T, Ebine M, Uehara Y, Watabe H, Takeyasu N, <u>Horigome H</u> , <u>Nogami A</u> , Ieda M	Structural relation between the superior vena cava and pulmonary veins in patients with atrial fibrillation	Heart Vessels	34(12)	2052-2058	2019
Sugiyama K, <u>Horigome H</u> , Lin L, Murakami T, Shiono J, Yamashiro Y, Matsuura H, Yoda H, Yanagisawa H	Novel ELN mutation in a Japanese family with a severe form of supravalvular aortic stenosis	Mol Genet Genomic Med.	7(11)	e986	2019
Aita S, Ogata K, Yoshida K, Inaba T, Kosuge H, Machino T, Tsumagari Y, Hattori A, Ito Y, Komatsu Y, Sekihara K, <u>Horigome H</u> , Aonuma K, <u>Nogami A</u> , Kandori A, Ieda M	Noninvasive Mapping of Premature Ventricular Contractions by Merging Magnetocardiography and Computed Tomography	JACC Clin Electrophysiol.	5(10)	1144-1157	2019
Miyoshi T, Maeno Y, Hamasaki T, Inamura N, Yasukochi S, Kawataki M, <u>Horigome H</u> , (他 5 名), <u>Shimizu W</u> , (他 7 名); Japan Fetal Arrhythmia Group	Antenatal Therapy for Fetal Supraventricular Tachyarrhythmias: Multicenter Trial	J Am Coll Cardiol.	74(7)	874-885	2019
Okuwaki H, Kato Y, Lin L, Nozaki Y, Takahashi-Igari M, <u>Horigome H</u>	Mexiletine infusion challenge test for neonatal long QT syndrome with 2:1 atrioventricular block	J Arrhythm.	35(4)	685-688	2019
an der Werf C, Lieve KV, Bos JM, Lane CM, Denjoy I, Roses-Noguer F, <u>Aiba T</u> , (他 13 名), <u>Ohno S</u> , (他 10 名), <u>Horie M</u> , <u>Shimizu W</u> , Till JA, Leenhardt A, Ackerman MJ and Wilde AA.	Implantable cardioverter-defibrillators in previously undiagnosed patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia resuscitated from sudden cardiac arrest.	Eur Heart J	40	2953-2961	2019
<u>Shimizu W</u> , Makimoto H, Yamagata K, (他 11 名), <u>Makiyama T</u> , <u>Ohno S</u> , Itoh H, Watanabe H, <u>Hayashi K</u> , Yamagishi M, <u>Morita H</u> , <u>Yoshinaga M</u> , (他 7 名), <u>Sumitomo N</u> , (他 4 名), <u>Makita N</u> , Ohe T, <u>Horie M</u> and <u>Aiba T</u> .	Association of Genetic and Clinical Aspects of Congenital Long QT Syndrome With Life-Threatening Arrhythmias in Japanese Patients.	JAMA Cardiol	4	246-254	2019
Yamada N, Asano Y, Fujita M, (他 4 名), <u>Ohno S</u> , (他 16 名), <u>Hayashi K</u> , <u>Makiyama T</u> , (他 5 名), <u>Horie M</u> , (他 8 名).	Mutant KCNJ3 and KCNJ5 Potassium Channels as Novel Molecular Targets in Bradyarrhythmias and Atrial Fibrillation.	Circulation	139	2157-2169	2019

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Crotti L, Spazzolini C, Tester DJ, (他 17 名), <u>Horie M</u> , (他 5 名), <u>Makita N</u> , Norrish G, Odland HH, <u>Ohno S</u> , (他 11 名).	Calmodulin mutations and life-threatening cardiac arrhythmias: insights from the International Calmodulinopathy Registry.	Eur Heart J	40	2964-2975	2019
Sakamoto N, Natori S, Hosoguchi S, Minoshima A, Noro T, Akasaka K, Sato N, <u>Ohno S</u> , Ikeda Y, Ishibashi-Ueda H, <u>Horie M</u> and Hasebe N.	Left-Dominant Arrhythmogenic Cardiomyopathy With Heterozygous Mutations in DSP and MYBPC3.	Circ Cardiovasc Imaging.	12	e008913	2019
Imamura T, <u>Sumitomo N</u> , Muraji S, Mori H, Osada Y, Oyanagi T, Kojima T, Yoshida S, Kobayashi T, Ono K	The necessity of Implantable Cardioverter Defibrillators in patients with Kearns-Sayre Syndrome - Systematic review of the articles -	Int J Cardiol	279	105-111	2019
<u>Shimizu W</u> , Makimoto H, Yamagata K, (他 11 名), <u>Makiyama T</u> , <u>Ohno S</u> , Ito H, Watanabe H, <u>Hayashi K</u> , Yamagishi M, <u>Morita H</u> , <u>Yoshinaga M</u> , (他 7 名), <u>Sumitomo N</u> , (他 4 名), <u>Makita N</u> , Ohe T, <u>Horie M</u> , <u>Aiba T</u>	Genetics and Clinical Aspects of Congenital Long-QT Syndrome: Results from the Japanese Multicenter Registry	JAMA Cardiology	4(3)	246-254	2019
Yasuhara J, Kumamoto T, Kojima T, Shimizu H, Yoshida S, Kobayashi T, Oyanagi T, Yamagishi H, <u>Sumitomo N</u>	Successful radiofrequency catheter ablation of a life threatening atrial tachycardia in an infant with asplenia syndrome	J Cardiol Case	19	1-4	2019
Sekine M, Masutani S, Imamura T, Iwamoto Y, Muraji S, Yoshida S, Ishido H, <u>Sumitomo N</u>	Improvement in dyssynchrony with pharmacological ablation of right-sided accessory pathway-induced cardiomyopathy in infants	Int Heart J	60(5)	1201-1205	2019
Mori H, Kato R, <u>Sumitomo N</u> , Ikeda Y, Goto K, Tanaka S, Asano S, Tahara M, Nagase T, Shiro Iwanaga, Muramatsu T, Matsumoto K	Relationship between the ablation index, lesion formation, and incidence of steam pops	J Arrhythm	35(4)	636-644	2019
Lieve KVV, Verhagen JMA, Wei J, (他 8 名), <u>Shimizu W</u> , <u>Nogami A</u> , <u>Horigome H</u> , (他 4 名), <u>Aiba T</u> , Wiesfeld ACP, Blom NA, <u>Sumitomo N</u> , Till J, Ackerman MJ, Chen SRW, van de Laar IMBH, Wilde AAM	Linking the heart and the brain: Neurodevelopmental disorders in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia.	Heart Rhythm	16(2)	220-228	2019

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nagayama T, Nagase S, Kamakura T, Wada M, Ishibashi K, Inoue YY, Miyamoto K, Noda T, <u>Aiba T</u> , Takaki H, Sugimachi M, <u>Shimizu W</u> , Noguchi T, Yasuda S, Kamakura S, Kusano K	Clinical and Electrocardiographic Differences in Brugada Syndrome With Spontaneous or Drug-Induced Type 1 Electrocardiogram.	Circ J	83(3)	532-539	2019
Towbin JA, McKenna WJ, Abrams DJ, (他23名), <u>Shimizu W</u> , van Tintelen JP, Wilde AAM, Zareba W	2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy.	Heart Rhythm	16(11)	e301-e372	2019
Nakagawa S, <u>Aiba T</u> , (他11名), <u>Shimizu W</u> , Kusano K	Earthquake-Induced Torsade de Pointes in Long-QT Syndrome.	Circ J	83(9)	1968	2019
Takayama K, <u>Ohno S</u> , Ding WG3, Ashihara T1, Fukumoto D, Wada Y, <u>Makiyama T</u> , Kise H, Hoshiai M, Matsuura H, <u>Horie M</u> .	De novo gain-of-function KCND3 mutation in early repolarization syndrome.	Heart Rhythm.	16	1698-1706	2019
Takagi K, Matsuda K, Kohjitani H, Wuriyanghai Y, Umeda K, Yamamoto Y, Conklin BR, <u>Horie M</u> , Takita J, Heike T.	Phenotype-Based High-Throughput Classification of Long QT Syndrome Subtypes Using Human Induced Pluripotent Stem Cells.	Stem Cell Reports.	13	394-404	2019
Wu J, Sakaguchi T, Takenaka K, Toyoda F, Tsuji K, Matsuura H, <u>Horie M</u> .	A trafficking-deficient KCNQ1 mutation, T587M, causes a severe phenotype of long QT syndrome by interfering with intracellular hERG transport.	J Cardiol.	73	343-350	2019
Michowitz Y, Milman A, Andorin A, (他 20 名), <u>Aiba T</u> , (他 25 名).	Characterization and Management of Arrhythmic Events in Young Patients With Brugada Syndrome.	J Am Coll Cardiol.	73(14)	1756-1765.	2019
Hironobe N, Sairaku A, <u>Nakano Y</u> , Tokuyama T, Okamura S, Okubo Y, <u>Shimizu W</u> , Kihara Y.	Cardiac electrophysiological characteristics of silent paroxysmal atrial fibrillation: What causes asymptomaticity?	J Cardiovasc Electrophysiol	30(12)	2716-2723	2019
Tanaka Y, <u>Hayashi K</u> , Fujino N, Konno T, Tada H, Nakanishi C, Hodatsu A, Tsuda T, Nagata Y, Teramoto R, Yoshida S, Nomura A, Kawashiri MA, Yamagishi M.	Functional analysis of KCNH2 gene mutations of type 2 long QT syndrome in larval zebrafish using microscopy and electrocardiography.	Heart Vessels.	1	159-166	2019

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hodatsu A, Fujino N, Uyama Y, Tsukamoto O, Imai-Okazaki A, Yamazaki S, Seguchi O, Konno T, <u>Hayashi K</u> , Kawashiri MA, Asano Y, Kitakaze M, Takashima S, Yamagishi M.	Impact of cardiac myosin light chain kinase gene mutation on development of dilated cardiomyopathy	ESC Heart Fail	2	406-415	2019
Okada H, Nakanishi C, Yoshida S, Shimojima M, Yokawa J, Mori M, Tada H, Yoshimuta T, <u>Hayashi K</u> , Yamano T, Hanayama R, Yamagishi M, Kawashiri MA	Function and Immunogenicity of Gene-corrected iPSC-derived Hepatocyte-Like Cells in Restoring Low Density Lipoprotein Uptake in Homozygous Familial Hypercholesterolemia.	Sci Rep	9	4695	2019
Tsuda T, <u>Hayashi K</u> , Fujino N, Konno T, Tada H, Nomura A, Tanaka Y, Sakata K, Furusho H, Takamura M, Kawashiri MA, Yamagishi M; Hokuriku-Plus AF Registry Investigators.	Effect of hypertrophic cardiomyopathy on the prediction of thromboembolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation.	Heart Rhythm.	488	31-39	2019
Yamagishi M, Tsuda T, Kato T, Furusho H, <u>Hayashi K</u> ; Hokuriku-plus AF Registry Research Group.	Cost-effectiveness for prevention of thromboembolism by anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation: additional analysis from the Hokuriku-Plus AF Registry.	Heart Vessels	6	1024-1030	2019
山田洗夢、本村秀樹、横川真理、蓮把朋之、中垣麻里、伊達木澄人、 <u>吉永正夫</u> 、 <u>相庭武司</u> 、森内浩幸	思春期に QT 時間が短縮した QT 延長症候群の 2 男子例	日児誌	123(6)	991-995	2019
鮎澤衛, <u>岩本真理</u> , 加藤愛章, 加藤太一, <u>住友直方</u> , 豊野学朋, 安田謙二, 山本英一, 長嶋正實, <u>吉永正夫</u> , 泉田直己, 牛ノ濱大也, 田内宣生, <u>堀米仁志</u> , (他 8 名)	日本小児循環器学会 学校心臓検診 2 次検診対象者抽出のガイドライン-1 次検診の心電図所見から- (2019 年改訂)	日本小児循環器学会雑誌	35(S3)	S3.1-S3.12.	2019
太田邦雄、鮎澤衛、猪飼秋夫、 <u>岩本真理</u> 、牛ノ濱大也、小穴慎二、岡本吉生、桐淵博、坂本哲也、佐藤誠一、 <u>住友直方</u> 、田中秀治、長嶋正實、新田雅彦、檜垣高史、三谷義英、三田村秀雄、 <u>吉永正夫</u> 、(他 7 名)	日本小児循環器学会 学校管理下 AED の管理運用に関するガイドライン (2019 年度)	日本小児循環器学会雑誌	35(S4)	S4.1-S4.53.	2019
中野由紀子	ブルガダ症候群の突然死予測モデルを構築	Medical Tribune			2019

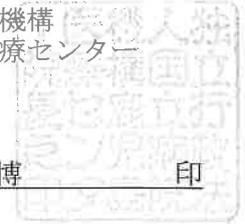
令和 2 年 4 月 10 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立病院機構
鹿児島医療センター

所属研究機関長 職 名 院長

氏 名 田中 康博 印



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 小児期遺伝性不整脈疾患の睡眠中突然死予防に関する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 小児科・小児科医師
(氏名・フリガナ) 吉永 正夫・ヨシナガ マサオ
4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立病院機構鹿児島医療センター	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立病院機構鹿児島医療センター	<input type="checkbox"/>
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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 2 年 3 月 23 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人筑波大学

所属研究機関長 職名 国立大学法人筑波大学長

氏名 永田 恭介



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 小児期遺伝性不整脈疾患の睡眠中突然死予防に関する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学医療系小児科 ・ 教授
(氏名・フリガナ) 堀米 仁志 ・ ホリゴメ ヒトシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	筑波大学附属病院 茨城県立こども病院	<input type="checkbox"/>
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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 2 年 3 月 16 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立研究開発法人
国立循環器病研究センター
所属研究機関長 職名 理事長
氏名 小川 久雄 印



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 小児期遺伝性不整脈疾患の睡眠中突然死予防に関する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 分子生物学部・部長
(氏名・フリガナ) 大野聖子・オオノセイコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	国立循環器病研究センター	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	国立循環器病研究センター	<input type="checkbox"/>
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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 2 年 3 月 10 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 埼玉医科大学
所属研究機関長 職名 学長
氏名 別所 正美 印



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 小児期遺伝性不整脈疾患の睡眠中突然死予防に関する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・教授
(氏名・フリガナ) 住友直方・スミトモ ナオカタ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	埼玉医科大学国際医療センター	<input type="checkbox"/>
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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 2 年 3 月 25 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 済生会横浜市東部病院

所属研究機関長 職 名 院長

氏 名 三角 隆彦



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 小児期遺伝性不整脈疾患の睡眠中突然死予防に関する研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) こどもセンター・こどもセンター長

(氏名・フリガナ) 岩本 眞理 ・ イワモト マリ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立病院機構鹿児島医療センター	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	済生会横浜市東部病院	<input type="checkbox"/>
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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 2 年 3 月 23 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 鹿児島市立病院

所属研究機関長 職名 院長

氏名 坪内 博仁



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 小児期遺伝性不整脈疾患の睡眠中突然死予防に関する研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 小児科・部長待遇

(氏名・フリガナ) 野村 裕一・ノムラ ユウイチ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	鹿児島市立病院	<input type="checkbox"/>
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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和2年3月23日

国立保健医療科学院 殿

機関名 国立保健医療科学院

所属研究機関長 職名 院長

氏名 福島 靖正 印



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業2. 研究課題名 小児期遺伝性不整脈疾患の睡眠中突然死予防に関する研究3. 研究者名 (所属部局・職名) 統括研究官(氏名・フリガナ) 高橋 秀人・タカハシ ヒデト

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	鹿児島医療センター	<input type="checkbox"/>
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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 2 年 3 月 26 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 女子栄養大学
所属研究機関長 職名 学長
氏名 香川 明夫



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 小児期遺伝性不整脈疾患の睡眠中突然死予防に関する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 疫学・生物統計学研究室 ・ 教授
(氏名・フリガナ) 緒方 裕光 ・ オガタ ヒロミツ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	鹿児島医療センター	<input type="checkbox"/>
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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

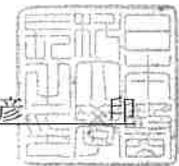
令和2年3月13日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 日本医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 弦間 昭彦 印



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 小児期遺伝性不整脈疾患の睡眠中突然死予防に関する研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学研究科・教授
(氏名・フリガナ) 清水 渉 (シミズ ワタル)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

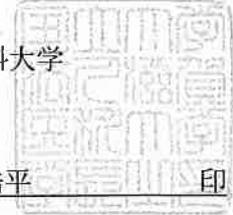
令和 2 年 3 月 24 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 滋賀医科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 塩田 浩平 印



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 小児期遺伝性不整脈疾患の睡眠中突然死予防に関する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) アジア疫学研究センター・特任教授
(氏名・フリガナ) 堀江 稔 (ホリエ ミノル)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	滋賀医科大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	滋賀医科大学	<input type="checkbox"/>
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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

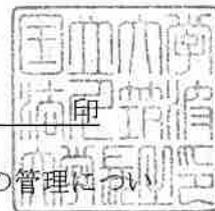
令和 2 年 3 月 16 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 筑波大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 永田 恭介



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 小児期遺伝性不整脈疾患の睡眠中突然死予防に関する研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学医療系循環器内科・教授

(氏名・フリガナ) 野上昭彦・ノガミアキヒコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 2 年 3 月 13 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立研究開発法人
国立循環器病研究センター

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 小川 久雄

印



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 小児期遺伝性不整脈疾患の睡眠中突然死予防に関する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 研究所 副所長
(氏名・フリガナ) 蒔田 直昌・マキタ ナオマサ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立循環器病研究センター	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	国立循環器病研究センター	<input type="checkbox"/>
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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 2 年 3 月 16 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立研究開発法人
国立循環器病研究センター

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 小川 久雄 印



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 小児期遺伝性不整脈疾患の睡眠中突然死予防に関する研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 臨床検査部 部長

(氏名・フリガナ) 相庭 武司 (アイバ タケシ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立循環器病研究センター	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立循環器病研究センター	<input type="checkbox"/>
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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 2 年 4 月 8 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立研究開発法人
国立循環器病研究センター

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 小川 久雄 印



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 小児期遺伝性不整脈疾患の睡眠中突然死予防に関する研究
- 研究者名 (所属部局・職名) ゲノム医療支援部 部長
(氏名・フリガナ) 宮本 恵宏・ミヤモト ヨシヒロ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立循環器病研究センター	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立循環器病研究センター	<input type="checkbox"/>
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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 京都大学
 所属研究機関長 職名 医学研究科長
 氏名 岩井 一宏



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 小児期遺伝性不整脈疾患の睡眠中突然死予防に関する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学研究科・助教
 (氏名・フリガナ) 牧山 武 (マキヤマ タケル)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

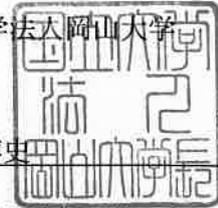
令和 2年 4月 1日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人岡山大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 榎野 博史 印



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 小児期遺伝性不整脈疾患の睡眠中突然死予防に関する研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医歯薬学総合研究科・教授

(氏名・フリガナ) 森田 宏・モリタ ヒロシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし、一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和2年4月7日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人広島大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 越智 光夫



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 小児期遺伝性不整脈疾患の睡眠中突然死予防に関する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医系科学研究科・准教授
(氏名・フリガナ) 中野由紀子 (ナカノユキコ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	広島大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	広島大学	<input type="checkbox"/>
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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人金沢大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 山崎 光悦 印



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 小児期遺伝性不整脈疾患の睡眠中突然死予防に関する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 附属病院検査部・助教
(氏名・フリガナ) 林 研至・ハヤシ ケンシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	金沢大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和2年3月13日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 日本医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 弦間 昭彦 印



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 小児期遺伝性不整脈疾患の睡眠中突然死予防に関する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・講師
(氏名・フリガナ) 岩崎 雄樹 (イワサキ ユウキ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

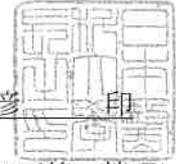
令和2年3月13日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 日本医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 弦間 昭彦 印



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 小児期遺伝性不整脈疾患の睡眠中突然死予防に関する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・助教
(氏名・フリガナ) 村田 広茂 (ムラタ ヒロシゲ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
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	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。