

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

平成 29～31(令和元)年度 総合研究報告書

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. 総合研究報告

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 ----- 1

2. 早期発症先天性 QT 延長症候群 (LQTS) の臨床像、遺伝子型と出生前治療に関する
研究—乳児突然死症候群例から検出される LQTS 関連遺伝子変異との比較を含めて—
堀米仁志、野崎良寛、林 立申 ----- 15

3. 遺伝性不整脈患者の次世代シーケンサーを使用した遺伝子解析結果と臨床診断
および臨床的特徴との比較研究
大野聖子、堀江 稔 ----- 31

4. QT 延長症候群の睡眠中の QT-RR 関係、および就寝、起床前後の QT 時間の変動に
関する研究
住友直方 ----- 46

5. 睡眠中の脳波・ホルター心電図記録に関する研究
岩本眞理 ----- 65

6. 小児期不整脈の予後に関する研究
野村裕一 ----- 68

7. 成人班報告
- 先天性 QT 延長症候群における遺伝子検査の有用性に関する研究 -
- カテコラミン誘発多形性心室頻拍 (CPVT) に関する質問紙調査 -
清水 渉、岩崎雄樹、村田広茂 ----- 72

8. 家族性 QT 延長症候群の遺伝型と表現型に関する研究
堀江 稔、大野聖子、牧山 武、加藤浩一、
福山 恵、小澤淳一、和田悠子 ----- 81

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	----- 94
10. 筋ジストロフィー関連遺伝子と家族性心臓伝導障害に関する研究	蒔田直昌、石川泰輔	----- 96
11. 遺伝性不整脈疾患におけるクリニカルシーケンスと遺伝子診断の臨床的意義に関する研究	相庭武司	----- 99
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	----- 104
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	----- 106
14. 遺伝性不整脈突然死リスク因子に関する研究	森田 宏	----- 111
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	----- 115
16. 遺伝性不整脈の網羅的遺伝子解析および不整脈重症度評価に関する研究	林 研至	----- 117
II. 研究成果の刊行に関する一覧表		----- 119

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ことが分かった。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 \geq 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 \geq 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 \geq 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,

早期発症先天性 QT 延長症候群（LQTS）の臨床像、遺伝子型と出生前治療に関する研究 —乳児突然死症候群例から検出される LQTS 関連遺伝子変異との比較を含めて—

研究分担者 堀米 仁志
研究協力者 野崎 良寛、林 立申
所 属 筑波大学医学医療系 小児科

研究要旨

【目的】わが国では乳児突然死症候群（SIDS）が乳児死因の第3位を占め、その減少のための有効な対策が求められている。SIDSは睡眠中に起きることが多いが、その一部から先天性QT延長症候群（LQTS）関連の遺伝子変異（特にLQT3の原因であるSCN5A変異）が検出される。一方、胎児期から乳児期に重症な経過をたどるLQTSで多いのはLQT3とLQT2（KCNH2変異）であることから、LQTSとSIDSの関連が注目されている。そこで両群から検出されるSCN5AとKCNH2の変異部位を比較検討した。また、胎児期に致死的不整脈を伴って発症するLQTSは出生後も重症な経過をたどることが多いが、正確な胎児診断と経母体薬物療法の導入によって出生前から治療することが可能であり、出生後の予後改善、SIDSの予防にもつながる可能性がある。そこで胎児期発症LQTSの治療の現況について調査した。【対象と方法】①全国調査で登録された早期発症LQT2、LQT3症例および文献上報告されている同様の症例（早期発症LQTS群）を対象として、診断時のQTc、機能的房室ブロックとtorsade de pointes (TdP)/心室頻拍 (VT) の頻度を検討した。また、これらの症例のLQTS関連遺伝子変異部位を、SIDS群変異部位と比較検討した。②胎児診断されたLQTSについては、自験例と文献上報告されている症例について、臨床的特徴、家族歴、遺伝子型、心室頻拍に対して行われた経母体薬物療法とその効果、予後について後方視的に検討した。

【結果】①早期発症LQTSは合計120例（LQT2：35例、LQT3：39例）であった。LQT2、LQT3関連の遺伝子変異が検出されたSIDS報告例は50例であった。LQT2、LQT3はともに著明なQT延長と重症不整脈を高率に伴っていた。＜遺伝子変異部位＞KCNH2遺伝子変異は、早期発症LQTS群ではほとんどpore部位に位置したのに対して、SIDS群では細胞内のN末端、C末端に分布し、両群の変異部位にオーバーラップはなかった。SCN5A遺伝子変異は、早期発症LQTS群では膜貫通部位とC末端に多い傾向があったのに対して、SIDS群ではチャネル蛋白全体に広く分布していた。両群間でオーバーラップが見られたのは4つのミスセンス変異が各1例のみであった。②胎児診断されたLQTSは16例（LQT2が10例、LQT3が6例）であった。LQT3のうち5例はSCN5A-R1623Qであり、早期発症重症LQTSのなかで極めて重要なホットスポットと考えられた。9例が胎児水腫を合併し、出生後のQTc時間は550～700msと著明な延長を示した。マグネシウム、β遮断薬、メキシレチンを中心とする経母体投与はTdP/心室頻拍抑制に有効で、生命予後改善に寄与すると考えられた。【結論】胎児期から乳児期に重症不整脈をともなって発症するLQTSはLQT2とLQT3が最も多かった。これらは睡眠時に心室不整脈を発症してSIDSの原因となる可能性があるが、早期に介入すれば児の予後を改善できる余地がある。一方、早期発症LQTS群とSIDS群の間でLQT2、LQT3関連遺伝子の変異部位はオーバーラップが少なかった。その原因として、両群の好発年齢には差があ

るため、別の集団をみている可能性があること、SIDS の発症には環境因子等、他の因子の役割が重要であることなどが考えられた。

A. 研究目的

乳児死亡率は出生 1,000 あたりの乳児死亡数で表し、その国の衛生環境、医療水準、経済状況などに影響される。近年のわが国の乳児死亡率は 2 未満で安定していて、世界的にみて有数の低率国である。乳児死因順位をみると、1 位の「先天異常・染色体異常」(2015 年に全乳児死亡の 37.3%)、2 位の「(仮死・呼吸障害など) 周産期に発生した病態」(同 25.4%) は 1990 年以降不動であるが、注目すべきは 3 位 (年によって 4 位) に乳児突然死症候群 (sudden infant death syndrome, SIDS) (2015 年に全乳児死亡の 5.0%) がランクされていることである。SIDS は「それまでの健康状態および既往歴からその死亡が予測できず、しかも死亡状況調査および剖検によってもその原因が同定されない、原則として 1 歳未満の児に突然の死をもたらした症候群」と定義されている。SIDS の発生ピークは生後 2~6 か月にあり、その多くが睡眠中に起きるという特徴がある。分子生物学の発展により、SIDS の約 10~15% から先天性 QT 延長症候群 (LQTS) の原因遺伝子が検出されるという報告が相次ぎ、SIDS と遺伝性不整脈との関連が注目されている。

両者の関連を裏付ける事象として、①ニアミス SIDS を起こした乳児の心電図で torsade de pointes (TdP) が記録され、LQTS 関連の遺伝子変異が検出されたという報告 (Schwartz PJ: N Engl J Med, 2000)、②34,400 人余りの新生児 (日齢 3~4) の心電図を記録してフォローした結果、QTc > 0.44s の群は QTc ≤ 0.44s の群よりも SIDS の発症が 41 倍高かったという大規模研究 (Schwartz PJ: N Engl J Med 2000) ③SIDS 例の死亡後遺伝子検査 (molecular autopsy) を行うと LQTS 関連遺伝子の変異が約 10~15% で検出されること (Arnestad M: Circulation, 2007) などである。

LQTS のなかには胎児・新生児期、乳児期早期に TdP や (機能的) 房室ブロック (atrioventricular block, AVB) を伴って発症する重症な一群がある。そのなかで頻度が高いのは LQT2 と LQT3 である。(この時期の LQT1 は洞性徐脈のみを呈することが多い) (Horigome H: Circ Arrhythm Electrophysiol, 2010; Cuneo BF: Circ Arrhythm Electrophysiol, 2013)

また、SIDS の molecular autopsy では様々な遺伝性不整脈関連の遺伝子変異が検出されているが (表 1)、もっとも多いのは LQT3 の SCN5A 変異である。学童や成人の LQT3 は安静時に心イベントをきたしやすく、睡眠中に起きやすい SIDS との共通点とも言える。

表 1 SIDS 症例の molecular autopsy で変異の報告がある LQTS 関連遺伝子

Na チャネル : SCN5A, SCN3B, SCN4B, GPD1-L, CAV3 (caveolin-3), SNTA1 (α1-syntrophin)
K チャネル : KCNQ1, KCNH2, KCNE1, KCNE2, KCNJ2, KCNJ5, KCNJ8
Calmodulin : CALM1

胎児期に致死的不整脈を伴って発症する LQTS は胎児死亡の原因ともなるが、正確な出生前診断と経母体薬物療法の導入によって治療することが可能であり、出生後の予後改善、SIDS の予防にもつなげることができる。

以上の背景から、本研究では以下のことを目的とした。

①LQT2 (KCNH2 遺伝子)、LQT3 (SCN5A 遺伝子) の変異部位を、早期発症 LQTS と SIDS の間で比較検討すること。

②当科で経験した LQTS 胎児・新生児に対する経母体薬物治療例を後方視的に検討するとともに

に、最近の文献を検索して、世界的な動向を把握すること。

③出生直後から LQT と診断されていた 2 例

(LQT1: 1 例、LQT3: 1 例) について、幼児期にホルター心電図と脳波の同時記録を行い、睡眠と QT 時間および不整脈発生状況について検討すること。

B. 研究方法

① 筆者らが中心となって行った全国調査で登録された胎児・新生児期～乳児期の LQT2、LQT3 症例および文献上報告されている同様の症例

(早期発症 LQTS 群) を対象として、その遺伝子変異の部位、診断時の QTc、機能的 AVB と TdP/心室頻拍 (ventricular tachycardia, VT) の頻度を検討した。SIDS 症例から検出された LQT2、LQT3 関連の遺伝子変異については、我が国では大規模な molecular autopsy が行われていないため、国内外を含め文献上報告されている遺伝子変異を集計した (SIDS 群)。遺伝子変異部位について、早期発症 LQTS 群と SIDS 群間で比較検討した。

(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 (施錠可) 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。

② 当科において、胎児心エコーおよび胎児心磁図を用いて出生前に LQTS と診断された (または疑われた) 胎児で、心室頻拍/TdP に対して経母体薬物療法が行われた症例、および文献上報告されている同様の症例について臨床的特徴、家族歴、遺伝子型、治療とその効果、予後につ

いて後方視的に検討した。

C. 研究結果

① 胎児・新生児期～乳児期発症の LQT2、LQT3 症例と SIDS 例のまとめ

胎児・新生児期～乳児期発症の LQT2、LQT3 症例は全国調査で登録されたものが 82 例、文献上報告されたものが 38 例で合計 120 例 (LQT2: 35 例、29% ; LQT3 : 39 例、33% ; 遺伝子型未確定例を含むその他 : 46 例) であった。また、SIDS 群で molecular autopsy によって LQT2、LQT3 関連の遺伝子変異が検出された報告例は 50 例であった。

胎児・新生児期、乳児期に診断された LQT2、LQT3 の QTc および機能的 AVB、TdP/VT の頻度を表 2 に示した。LQT2、LQT3 ともに著明な QT 延長を呈し、高率に重症不整脈を伴っていた。

LQT2 の *KCNH2* (別名 *HERG*) 遺伝子変異は、早期発症 LQTS 群ではほとんど例外なく pore 部位に位置したのに対して、SIDS 群では細胞内の N 末端、C 末端に分布し、両群間にオーバーラップはなかった。早期発症 LQT2 で多くの症例が集積した変異は T613M (9 例) と G628S (4 例) であった。

LQT3 の *SCN5A* 遺伝子変異は、早期発症 LQTS 群では膜貫通部位と C 末端に多い傾向があったのに対して、SIDS 群ではチャンネル蛋白全体に広く分布していた。多くの症例が集積した変異としては、早期発症 LQT3 では R1623Q が 11 例、SIDS 群では F2004L が 3 例にみられた。両群間でオーバーラップが見られたのは、T1304M、R1623Q、V1951L、P2006A の 4 つのミスセンス変異が各 1 例のみであった。

表 2 胎児・新生児期、乳児期に診断された LQT2 と LQT3 の心電図所見

	n	QTc (ms)	AVB	TdP/VT
LQT2	35	585±81 (480-840)	26/35 (74%)	24/35 (68.5%)
LQT3	39	616±100 (446-860)	28/39 (72%)	26/39 (67%)

AVB, atrioventricular block; TdP, torsade de pointes; VT, ventricular tachycardia

②<当科で胎児診断された LQTS 症例>

症例 1)

不整脈の家族歴なし。妊娠 28 週に徐脈と一過性頻拍を指摘された。胎児心エコーにより、洞性徐脈（心拍数 100~110 bpm）、2:1 房室ブロック、間欠性心室頻拍と診断され、LQTS が疑われた。胎児心磁図で典型的な TdP の波形が記録され（図 1）、LQTS と診断された。TdP を繰り返すため母体へのリドカイン静注、マグネシウム静注、プロプラノロールの経口投与を行い、安定した洞調律が得られた。しかし、妊娠 31 週に TdP が再発し、マグネシウム静注、プロプラノロール増量、メキシレチン経口投与を追加した。TdP は抑制できたが、胎児仮死の徴候が出現したため、妊娠 33 週に分娩誘発された。児の出生体重 1,965g。出生後の心電図で著明な QT 延長と機能的 2:1 房室ブロックが認められた（図 2）。児に対してプロプラノロール、メキシレチンの経口投与、マグネシウムの静注が行われたが、徐脈が誘因となって TdP を繰り返したため、日齢 1 にペースメーカー植込み術が行われ、その後の経過は良好であった。遺伝子検査の結果は *KCNH2* -G628S であった。

症例 2)

不整脈の家族歴なし。妊娠満期から胎児の徐脈傾向を指摘され、LQTS が疑われていた。妊娠 37 週、出生体重 3,068g、女児）。日齢 2 に最低心拍数 70 bpm の一過性徐脈を指摘された。心電図上は洞性徐脈と QT 延長が認められ、QT

502 msec, QTc 560 msec (Bazett 補正)であった。徐脈時の心電図で QT 延長に伴う機能的 2:1 房室ブロックが記録された。T 波形は LQTS タイプ 3 に特徴的な late-appearing T を示していた。

LQT タイプ 3 を疑ってメキシレチン 2mg/kg を静注した結果、10 分後に QTc は 49 msec、2 時間後に 58 msec 短縮し、房室ブロックは消失した。この結果に基づいてメキシレチン経口投与を開始し、2 歳過ぎまで心室不整脈は抑制できている。遺伝子検査の結果は *SCN5A* -V1763M であった。

症例 3)

妊娠前から LQT2（遺伝子型は *KCNH2*-A561V）と診断されていた女性。過去に 3 回失神した既往があったが、β遮断薬の予防内服は自己中断していた。妊娠 23 週に胎児の洞性徐脈（心拍数 100 bpm）を指摘された。胎児心磁図所見では QTc (Fridericia 補正)=638ms と著明に延長し、心室期外収縮と TdP が記録された。母体と胎児の両者への効果を期待してナドロールの経口投与を開始した結果、胎児の心室不整脈はほぼ完全に抑制された。母体にも合併症は見られなかった。出生後も母児ともにナドロール内服を継続し、経過は良好である。

図 1 症例 1 の胎児心磁図

典型的な Torsade de pointes が記録されている。

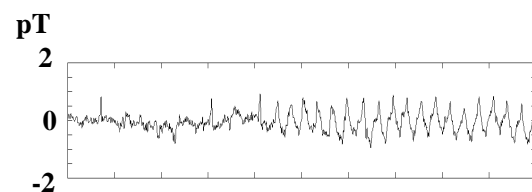
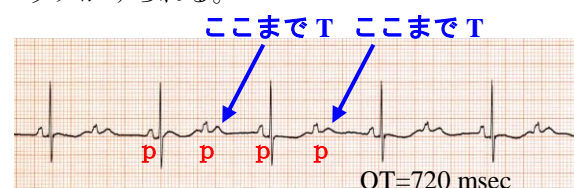


図 2 症例 1 の出生後の心電図

著明な QT 延長とそれに伴う機能的 2:1 房室ブロックがみられる。



<胎児 LQTS の文献報告例のまとめ>

LQTS 胎児診断例の文献上の報告例 69 例
そのうち経母体投与薬物療法 14 例 (表 3: 最後に添付)
妊娠週数: 22~34 週
家族歴: あり 4 例、de novo 10 例
遺伝子型: LQT2 (*KCNH2*), LQT3 (*SCN5A*)
経母体投与薬剤: β 遮断薬、Mg、リドカイン、メキシレチン、その他
出生週数: 31~38 週

D. 考察

<胎児期に発症する最重症型 LQTS>

自験例と文献例を含めて 16 例について検討した結果、診断時期は妊娠 22~34 週で、いずれも胎児心エコーにより、洞性徐脈、間欠的心室頻拍、房室ブロックを契機に LQTS が疑われた。一部の症例では胎児心磁図により、著明な QT 延長や特徴的な波形の心室頻拍 (torsade de pointes) が記録されて確定診断に至っていた。一方、LQTS の家族歴があったのは 4 例のみで 12 例は de novo 症例であり、診断における家系調査の有用性は高くないことが示された。しかし、de novo 症例であっても、流産や死産の既往がある場合があり、LQTS と関連していた可能性がある。

遺伝子型は全例が LQTS タイプ 2 (*KCNH2* 変異) または LQTS タイプ 3 (*SCN5A* 変異) であった。特に LQTS タイプ 2 では *KCNH2*-G628S が 3 例、*KCNH2*-T613M が 2 例、LQTS タイプ 3 では *SCN5A*-R1623Q が 5 例と、一部の変異に集中する傾向があり、これらは早期発症 LQTS のホットスポットと考えられた。LQTS タイプ 3、タイプ 2 ともに安静時に心イベントを起こしやすい LQTS であることを考えると、これらの重症例を早期に診断することは SIDS の予防にも繋がることを期待される。

出生後の QTc 時間は 550~700ms と著明な延長を示し、9 例が胎児水腫を合併し、胎児治療は全例で TdP/心室頻拍に対して行われていた

が、ほとんどの症例は著明な QT 延長に伴う房室ブロックも合併していて、房室ブロックは TdP 発症のリスク因子と考えられた。

経母体投与に用いられた薬剤は、TdP 発症時の急性期治療には、マグネシウム、リドカインの静注、 β 遮断薬、メキシレチンの経口投与が主体であり、その後の予防投与としては β 遮断薬、メキシレチンの経口投与が使用されていた。また、徐脈誘発性の TdP に対してはペースメーカー治療が有効であり、低出生体重児であっても積極的に導入すべき治療と考えられた。これらの治療により、胎児期・新生児期の TdP の多くは抑制されたが、最終的な生命予後については記載のない論文が多く、明確にできなかった。

<SIDS と LQTS>

SIDS の発症には、1) critical developmental period, 2) extrinsic risk factors, 3) vulnerable infant (genetic predisposition) の 3 つのリスク因子が重なることが重要であるとする triple risk hypothesis がある。①は呼吸・循環の自律神経調節、特に睡眠時の無呼吸などからの覚醒反応が未熟で、成熟過程にあること、②はうつぶせ寝、柔らかい寝具、高温環境、親の喫煙など環境因子の関与、③は SIDS 発症に関連する遺伝的背景であり、LQTS の遺伝子変異は③に含まれる。SIDS 症例の molecular autopsy で検出される遺伝性不整脈関連の遺伝子変異は表 1 に示したようにさまざまなものがあるが、約半数は LQT3 や Brugada 症候群の原因遺伝子としても知られる *SCN5A* の変異である。LQT3、Brugada 症候群ともに安静時に症状がみられることを考えると、睡眠中に起きやすい SIDS との関連は考えやすい。

しかし、*SCN5A* (LQT3) の変異部位を比較検討した今回の検討では、早期発症 LQT3 と SIDS の間にみられたオーバーラップはわずかであった。早期発症 LQT3 の 1/3 の症例が集積した R1623Q 変異も SIDS では 1 例にみられたのみであった。また、*KCNH2* (LQT2) 変異部位につい

ては、早期発症 LQT2 がほとんど例外なく pore 部位にあったのに対して、SIDS ではそれ以外の場所であり、オーバーラップはなかった。この理由の一つとして、早期発症 LQTS の発症時期は妊娠満期～新生児期（特に出生後数日以内）にピークがあるため、SIDS の好発時期（生後 2～4 か月）と異なり、別の集団を見ている可能性がある。今回の検討では対象数が少ないこと、人種による差が検討できていないことも影響した可能性がある。

また、前述の triple risk hypothesis によれば、LQTS 関連の遺伝子変異が基礎にあり、環境因子が加わったときにはじめて SIDS を発症するため、変異遺伝子の存在のみでは SIDS を説明できない場合が多いことを示唆している。

Davis ら(Davis AM: Circ Arrhythm Electrophysiol, 2016)は LQTS が SIDS 発症に寄与する程度に応じて 4 つのカテゴリーに分けている (表 4)。

表 4 SIDS 発症に寄与する程度に応じた LQTS の分類

【Group A】：まれな重症型 LQTS で、SIDS 発症に環境因子のトリガーは必ずしも必要ない。LQTS が SIDS に関与しているという論拠になっている。de novo 変異が多く、子宮内胎児死亡の原因ともなる。(カテコラミン誘発多形心室頻拍、QT 短縮症候群、Brugada 症候群など、他のまれなチャンネル病も含まれる。)

【Group B】：通常の LQTS で有病率は約 2000 人に 1 人である。環境因子がトリガーとなって SIDS を発症することがある。

【Group C】：機能異常を伴うイオンチャンネルの遺伝子多型で、環境因子によってチャンネルがダウンレギュレーションされたときのみ SIDS 発症のリスクとなる。

【Group D】：機能異常を伴わないイオンチャンネルの遺伝子多型がある場合とない場合があるが、SIDS の原因は心臓以外にある。SIDS のなかで最多である。

グループ A はまれな重症型 LQTS で、そのみで SIDS を説明できるものであり、その多くは de novo 変異とされている。筆者らの早期発症 LQTS の調査でも家族歴の頻度は 25-40% に留まり、家族歴調査が LQTS の早期診断、SIDS 予防につながる可能性は高くない。

今回集計した早期発症 LQT2 と LQT3 にはいくつかの特徴があった。QTc は著明に延長し(平均約 600ms)と 70%前後の症例が AVB (多くは機能的ブロック)や TdP/VT を伴って重症に経過していることである。遺伝子型が多かったのは、LQT2 では T613M と G628S、LQT3 では R1623Q であり、特に後者は早期発症 LQT3 の 1/3 を占めた。この変異はすでに機能解析で Na チャネルの gain-of-function を示すことがわかっている。一方、学童期以降でもっとも多くみられる LQT3 の変異は SCN5A-E1784K で、予後は比較的良好とされるが、この変異は早期発症 LQT3 のなかにほとんどみられず、遺伝子型によって発症時期や予後が異なることを示している。

E. 結論

胎児期から重症不整脈をともなって発症する LQTS はタイプ 2 とタイプ 3 がほとんどであり、出生後、睡眠時に心室不整脈を発症して SIDS の原因となる可能性がある。経胎盤薬物治療は胎児期 TdP の抑制に有効であると同時に、早期介入により出生後の予後改善にもつながる可能性がある。しかし、LQT2 (KCNH2 遺伝子)、LQT3 (SCN5A 遺伝子)の変異部位を、早期発症 LQTS 群と SIDS 群の間で比較検討した結果ではオーバーラップは少なかった。その原因として、両群の好発年齢には差があるため、別の集団をみている可能性があること、LQTS 関連遺伝子変異の存在のみでは SIDS を発症することは少なく、環境因子その他の関与が重要であることなどが考えられる。今後、症例数を増やして、同一の人種内で比較検討することが必要であると考えられた。

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 supravalvular 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 Igarashi M, [Horigome H](#). Mexiletine infusion challenge test for neonatal long QT syndrome with 2:1 atrioventricular block. **J Arrhythm**. 2019;35(4):685-688.
11. Murakami T, Lin L, Ishiodori T, Takeuchi S, Shiono J, [Horigome H](#). Prenatal diagnosis of congenital absence of aortic valve associated with restrictive foramen ovale: Hemodynamic features and clinical outcome. **J Clin Ultrasound**. 2019;47(2):104-106.
12. Lieve KVV, Verhagen JMA, Wei J, Bos JM, van der Werf C, Rosés I, Noguer 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.
13. Tsukakoshi T, Lin L, Murakami T, Shiono J, Izumi I, [Horigome H](#). Persistent QT Prolongation in a Child with Gitelman Syndrome and SCN5A H558R Polymorphism. **Int Heart J.** 2018;59(6):1466-1468.
14. Nozaki Y, Nakayama-Inaba K, Ishizu T, Iida N, Kato Y, Hiramatsu Y, [Horigome H](#). Endothelial Dysfunction of Conduit Arteries in Patients with Repaired Coarctation of the Aorta. **Int Heart J.** 2018;59(6):1340-1345.
15. Ueda K, Maeno Y, Miyoshi T, Inamura N, Kawataki M, Taketazu M, Nii M, Hagiwara A, [Horigome H](#), Shozu M, Shimizu W, Yasukochi S, Yoda H, Shiraishi I, Sakaguchi H, Katsuragi S, Sago H, Ikeda T; on behalf of Japan Fetal Arrhythmia Group. The impact of intrauterine treatment on fetal tachycardia: a nationwide survey in Japan. **J Matern Fetal Neonatal Med.** 2018;31(19):2605-2610.
16. Lin L, Murakami T, Shiono J, [Horigome H](#). Vascular Network Inside the Heart - Collateral Flow on Color Doppler Echo in a Child With Anomalous Left Coronary Artery From the Pulmonary Artery (ALCAPA). **Circ J.** 2018;82(10):2680-2681.
17. Yamada Y, Ishizu T, Tsuneoka H, Eki Y, [Horigome H](#). A Long-Term Survivor with Tetralogy of Fallot Treated Only with the Classical Blalock-Taussig Shunt. **Case Rep Cardiol.** 2018;2018:5262745.
18. Sumitomo N, Baba R, Doi S, Higaki T, [Horigome H](#), Ichida F, Ishikawa H, Iwamoto M, Izumida N, Kasamaki Y, Kuga K, Mitani Y, Musha H, Nakanishi T, Yoshinaga M, Abe K, Ayusawa M, Hokosaki T, Kato T, Kato Y, Ohta K, Sawada H, Ushinohama H, Yoshida S, Atarashi H, Hirayama A, Horie M, Nagashima M, Niwa K, Ogawa S, Okumura K, Tsutsui H; Japanese Circulation Society and the Japanese Society of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery of Joint Working. Guidelines for Heart Disease Screening in Schools (JCS 2016/JSPCCS 2016). **Circ J.** 2018;82(9):2385-2444.
19. Noma M, Abe M, Ban Y, Ishikawa N, Murakami T, Shiono J, [Horigome H](#), Matsubara M, Tokunaga C, Sakamoto H, Hiramatsu Y. Face in Profile of Right Ventricular Outflow Tract in Tetralogy of Fallot: A Morphometric Study from Right Ventriculography. **Journal of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery.** 2018;2(1):55-59.
20. Yoshinaga M, Iwamoto M, [Horigome H](#), Sumitomo N, Ushinohama H, Izumida N, Tauchi N, Yoneyama T, Abe K, Nagashima M. Standard Values and Characteristics of Electrocardiographic Findings in Children and Adolescents. **Circ J.** 2018;82(3):831-839.
21. Ishizu T, Seo Y, Atsumi A, Tanaka YO, Yamamoto M, Machino-Ohtsuka T, [Horigome H](#), Aonuma K, Kawakami Y. Global and Regional Right Ventricular Function Assessed by Novel Three-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography. **J Am Soc Echocardiogr.** 2017;30(12):1203-1213.
22. Inaba T, Nakazawa Y, Yoshida K, Kato Y, Hattori A, Kimura T, Hoshi T, Ishizu T, Seo Y, Sato A, Sekiguchi Y, Nogami A, Watanabe S, [Horigome H](#), Kawakami Y, Aonuma K. Routine clinical heart examinations using SQUID magnetocardiography at University of Tsukuba Hospital. **Superconductor Science & Technology.** 2017;30(11):114003 (6 pages).
23. Kaneshiro T, Nogami A, Kato Y, Kuroki K, Komatsu Y, Tada H, Sekiguchi Y, [Horigome H](#), Aonuma K. Effects of Catheter Ablation Targeting the Trigger Beats in Inherited Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. **JACC: Clinical Electrophysiology.** 2017;3(9):1062-1063.
24. Miyoshi T, Maeno Y, Sago H, Inamura N, Yasukochi S, Kawataki M, [Horigome H](#), Yoda H, Taketazu M, Shozu M, Nii M, Hagiwara A, Kato H, Shimizu W, Shiraishi I, Sakaguchi H, Ueda K, Katsuragi S, Ikeda T, Yamamoto H, Hamasaki T; Japan Fetal Arrhythmia

- Group. Antenatal antiarrhythmic treatment for fetal tachyarrhythmias: a study protocol for a prospective multicentre trial. **BMJ Open**. 2017;7(8):e016597.
25. Lin L, Takahashi-Igari M, Kato Y, Nozaki Y, Obata M, Hamada H, Horigome H. Prenatal Diagnosis of Atrioventricular Block and QT Interval Prolongation by Fetal Magnetocardiography in a Fetus with Trisomy 18 and SCN5A R1193Q Variant. **Case Rep Pediatr**. 2017;2017:6570465.
26. Kuroda Y, Yuasa S, Watanabe Y, Ito S, Egashira T, Seki T, Hattori T, Ohno S, Kodaira M, Suzuki T, Hashimoto H, Okata S, Tanaka A, Aizawa Y, Murata M, Aiba T, Makita N, Furukawa T, Shimizu W, Kodama I, Ogawa S, Kokubun N, Horigome H, Horie M, Kamiya K, Fukuda K. Flecainide ameliorates arrhythmogenicity through NCX flux in Andersen-Tawil syndrome-iPS cell-derived cardiomyocytes. **Biochem Biophys Rep**. 2017;9:245-256.

[和文]

- 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
- 堀米仁志 (エディトリアル)。手掌多汗症と先天性 QT 延長症候群の合併患者に対する交感神経遮断術の意義 (Meaning of Sympathectomy for Patients with Palmar Hyperhidrosis and Congenital Long QT Syndrome) **日本小児循環器学会雑誌**. 33(4); 332-334, 2017.7

2. 学会発表

[国際学会]

- 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
- 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
- Lin L, Murakami T, Fuchino R, Nozaki Y, Shiono J, Murakoshi N, Horigome H. A Novel CACNA1C Mutation (R860Q) in a Family Presented with QT Prolongation and Mild Mental Retardation Without Timothy Syndrome Phenotypes. 11th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session. Taipei, Taiwan. 2018.10.20
- Shima Y, Horigome H, Lin L, Nozaki Y, Ishiodori T, Yano Y, Yamasaki H, Takahashi M, Murakami T, Takada H. Successful Transmaternal Pharmacotherapy with Nadolol in a Fetus with Long QT Type 2 Presented with Torsade DE Pointes. 11th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session. Taipei, Taiwan. 2018.10.20
- Sonobe A, Matsubara M, Yamamoto R, Ishii T, Noma M, Kato H, Murakami T, Takahashi M, Horigome H, Hiramatsu Y. Mid-term Outcomes following Extracardiac Cavopulmonary Connection in Apicocaval Juxtaposition. The 14th China-Korea-Japan Pediatric Heart Forum. Shanghai, China. 2018.6.9
- Yoshinaga M, Ushinohama H, Sato S, Horigome H, Hata T, Tauchi N, Nishihara E, Sumitomo N, Ozawa A, Ichida F, Shiraishi H, Nomura Y, Kucho Y, Takahashi H, Ohno S, Nagashima M. Electrocardiographic Screening of 1-Month-Old Infants to Prevent Sudden Infant Death. Heart Rhythm Scientific Sessions 2018. Boston, USA. 2018.05.11
- Kato Y, Izumida N, Iwamoto M, Horigome H, Ushinohama H, Sumitomo N, Tauchi N, Abe K, Yoshinaga M, Nagashima M. Age Dependent Changes of T Wave Polarity in Japanese School Children. 第64 回日本不整脈心電学会学術大会 / The 10th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session. 横浜.

- 2017.9.16
8. Iwamoto M, Yoshinaga M, Horigome H, Sumitomo N, Ushinohama H, Izumida N, Tauchi N, Yoneyama T, Abe K, Nagashima M. Characteristics and Reference Values of Electrocardiographic Findings in Children and Adolescents. 第64回日本不整脈心電学会学術大会／The 10th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session. 横浜. 2017.9.15
 9. Horigome H. Neonatal Arrhythmias: Beware the Channelopathy; Risks for Sudden Cardiac Death. the 7th World Congress of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery (WCPCCS). Barcelona, Spain. 2017.7.17
 10. Iwamoto M, Yoshinaga M, Izumida N, Nagashima M, Tauchi N, Sumitomo N, Ushinohama H, Horigome H, Abe K. Marked Early Repolarization with Age in Boys. Heart rhythm 2017. Chicago, USA. 2017.5.12
 11. Horigome H, Nagashima M, Yoshinaga M, Sumitomo N, Tauchi N, Izumida N, Iwamoto M, Ushinohama H, Kato Y, Abe K. Screening Japanese School Children for Cardiovascular Disease: Establishing Reference Values of p/QRS Waves on Electrocardiograms for 48,000 Children. Heart rhythm 2017. Chicago, USA. 2017.5.11
 12. Ishikawa T, Ohno S, Murakami T, Yoshida K, Fukuoka T, Mishima H, Kimoto H, Aiba T, Nogami A, Sumitomo N, Shimizu W, Horigome H, Yoshiura K, Horie M, Makita N. Sick sinus syndrome caused by HCN4 mutations shows early onset and frequent association with atrial fibrillation and left ventricular non-compaction. Heart rhythm 2017. Chicago, USA. 2017.5.11
 13. Okuwaki K, Kato Y, Lin L, Nozaki Y, Ishikawa N, Takahashi-Igari M, Horigome H. Mexiletine Infusion Challenge Test for Neonatal Long QT Syndrome with 2:1 Atrioventricular Block. Heart rhythm 2017. Chicago, USA. 2017.5.10
- [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 Treprostinil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. フア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
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. 樋木大祐、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. 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
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
 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、櫛木大祐、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
 35. 川松直人、石津智子、福田旭伸、木島康文、椎名由美、山田 優、中澤直美、野崎良寛、山本昌良、町野智子、瀬尾由広、小池 朗、堀米仁志、丹羽公一郎、青沼和隆、家田真樹. Novel Echocardiographic Index eRVSP/TVS' Ratio could Predict Exercise Capacity in Adult Patients with Tetralogy of Fallot. 第83回日本循環器学会学術集会. 横浜. 2019.3.29
 36. Keiichi H, Yoshinaga M, Yasuda K, Nishihara E, Ayusawa M, Horigome H, et al. The Role and Significance of School Screening for Left Ventricular Noncompaction. 第83回日本循環器学会学術集会. 横浜. 2019.3.29
 37. 淵野玲奈、野崎良寛、林 立申、塩野淳子、堀米仁志. 当院における左心低形成症候群（HLHS）患者の臨床的検討. 第120回茨城小児科学会. 土浦. 2019.2.17
 38. 林 立申、村上 卓、野崎良寛、塩野淳子、児玉 理、山田直樹、藤木 豊、大谷明夫、堀米仁志. 肺動脈弁逆流部位に右室憩室を合併したファロー四徴症、肺動脈弁欠損の1胎児例. 第25回日本胎児心臓病学会学術集会. 大阪. 2019.2.15
 39. 石津智子、瀬尾由広、山田 優、中澤直美、川松直人、町野智子、堀米仁志. 右室同期不全の定量化. 第21回日本成人先天性心疾患学会総会・学術集会. 岡山. 2019.1.13
 40. 川松直人、石津智子、中澤直美、山本昌良、町野智子、瀬尾由広、堀米仁志、平松祐司、家田真樹. 身体的・社会的フレイルを伴う部分肺静脈還流異常症合併高齢女性の一例. 第21回日本成人先天性心疾患学会総会・学術集会. 岡山. 2019.1.11
 41. 塩野淳子、林 立申、村上 卓、堀米仁志. 重症心不全に対して在宅人工呼吸器管理を行った拡張型心筋症の2例. 第27回日本小児心筋疾患学会学術集会. 東京. 2018.10.13
 42. 川松直人、石津智子、山田 優、中澤直美、野崎良寛、山本昌良、町野智子、瀬尾由広、小池 朗、堀米仁志、青沼和隆. 成人期ファロー四徴症例における運動耐容能と経胸壁心エコー図指標についての検討. 第66回日本心臓病学会学術集会. 大

- 阪. 2018.9.7
43. 三好剛一、前野泰樹、左合治彦、稲村 昇、川滝元良、堀米仁志、与田仁志、竹田津未生、生水真紀夫、萩原聡子、白石 公、上田恵子、桂木真司、池田智明、日本胎児不整脈班。胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤的抗不整脈薬投与に関する臨床試験：多施設共同前向き介入試験。第54回日本周産期・新生児医学会学術集会。東京。2018.7.9
44. 塩野淳子、林立申、石踊 巧、村上 卓、堀米仁志。異なる経過を辿っている冠動脈起始異常の2例。第54回日本小児循環器学会総会・学術集会。横浜。2018.7.7
45. 林立申、村上 卓、塩野淳子、坂 有希子、阿部正一、堀米仁志。TCPC前に臨床的有意な不整脈を認めず、術後遠隔期に院外心肺停止に至った2症例。第54回日本小児循環器学会総会・学術集会。横浜。2018.7.7
46. 園部藍子、松原宗明、山本隆平、石井知子、加藤愛章、高橋実穂、堀米仁志、野間美緒、加藤秀之、平松祐司。ファロー四徴症に対する自己肺動脈弁温存右室流出路再建術の中期遠隔期成績。第54回日本小児循環器学会総会・学術集会。横浜。2018.7.7
47. 野間美緒、山本隆平、園部藍子、加藤秀之、松原宗明、石川伸行、野崎良寛、加藤愛章、高橋実穂、堀米仁志、平松祐司。小児に対する左心系弁置換術の中期・遠隔期成績。第54回日本小児循環器学会総会・学術集会。横浜。2018.7.7
48. 村上 卓、堀米仁志、賀藤 均、掛江直子。機能的単心室におけるフォンタン手術に関する疫学調査：小児慢性特定疾病登録データを用いた解析。第54回日本小児循環器学会総会・学術集会。横浜。2018.7.5
49. 矢野悠介、野崎良寛、今川和生、石川伸行、加藤愛章、加藤秀之、高橋実穂、堀米仁志。第五大動脈弓遺残を伴った22q11.2重複症候群。第54回日本小児循環器学会総会・学術集会。横浜。2018.7.5
50. 山口洋平、櫻井牧人、前田佳真、大内香里、野木森 宜嗣、加藤愛章、小野 博、堀米仁志、土井庄三郎。幅広い用途が考えられる小児PAHに対するTreprostinil療法。第54回日本小児循環器学会総会・学術集会。横浜。2018.7.5
51. 堀米仁志、石川康宏、林立申、野崎良寛、石川伸行、加藤愛章、高橋実穂、岩本眞理、住友直方、吉永正夫、堀江 稔。先天性QT延長症候群の診断におけるT波形態解析の有用性。第54回日本小児循環器学会総会・学術集会。横浜。2018.7.5
52. 三好剛一、前野泰樹、左合治彦、稲村 昇、安河内 聡、堀米仁志、与田仁志、竹田津 未生、新居正基、白石 公、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：多施設共同前向き介入試験。第54回日本小児循環器学会総会・学術集会。横浜。2018.7.5
53. 堀米仁志、横川直人、住友直文、渋谷和彦、前野泰樹、野崎良寛、林立申、高橋実穂、村上 卓、三浦 大。胎児不整脈に対する新しい経母体薬物療法ー先天性房室ブロック予防のためのヒドロキシクロロキンと、QT延長症候群に伴う心室頻拍の治療ー。第54回日本小児循環器学会総会・学術集会。横浜。2018.7.5
54. 嶋 侑里子、野崎良寛、角田侑以、矢野悠介、石踊 巧、林立申、村上 卓、高橋実穂、山崎 浩、堀米仁志。心室頻拍を伴いナドロールの経母体投与を行った先天性QT延長症候群2型の胎児例。第11回郡山セミナー。福島。2018.6.9
55. 堀米仁志、石川康宏、国分則人、林立申、村上 卓、野崎良寛、加藤愛章、高橋実穂、岩本眞理、住友直方、吉永正夫、堀江 稔。独立成分分析と主成分分析を用いた先天性QT延長症候群の再分極不均一性の評価。第38回日本ホルター・ノンインベイスティブ心電学研究会。千葉。2018.6.29
56. 吉田健太郎、會田 敏、緒方邦臣、稲葉 武、小松雄樹、服部 愛、小菅寿徳、青沼和隆、堀米仁志、神鳥明彦、野上昭彦。心磁図を用いた非侵襲的不整脈起源同定法の臨床評価。第38回日本ホルター・ノンインベイスティブ心電学研究会。千葉。2018.6.29
57. 堀米仁志、吉永正夫、野崎良寛、安田和志、西原栄起、鮎沢 衛、小垣滋豊、石川友一、立野 滋、岩本眞理、土井庄三郎、泉田直己、廣野恵一、市田露子、住友直方、大野聖子、檀木大祐、太田邦雄、畑 忠善、牛ノ濱大也、田内宣生、長嶋正實。

- 小児期拡張型心筋症の臨床像および治療と予後の現況. 第4回日本心筋症研究会. 奈良. 2018.6.2
58. 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, 廣野恵一, 市田蒔子, 住友直方, 大野聖子, 櫛木大祐, 太田邦雄, 畑 忠善, 牛ノ濱大也, 田内宣生, 長嶋正實. 小児期肥大型心筋症の臨床像と治療の現状 - 全国調査成績から -. 第4回日本心筋症研究会. 奈良. 2018.6.2
59. 出澤洋人, 林 立申, 村上 卓, 塩野淳子, 堀米仁志. 運動中の失神で救急搬送された先天性冠動脈異常の2例. 第32回日本小児救急医学会. つくば. 2018.6.2
60. 林 立申, 塩野淳子, 淵野玲奈, 野崎良寛, 村上 卓, 磯部剛志, 堀米仁志. 異なる臨床経過を辿った左冠動脈肺動脈起始(ALCAPA)の4例. 第118回茨城小児科学会. つくば. 2018.6.17
61. 緒方邦臣, 吉田健太郎, 會田 敏, 稲葉 武, 小松雄樹, 服部 愛, 小菅寿徳, 青沼和隆, 堀米仁志, 神鳥明彦, 野上昭彦. 心磁図を用いた非侵襲的不整脈起源同定法の開発. 第33回日本生体磁気学会大会. 広島. 2018.6.16
62. 吉田健太郎, 會田 敏, 緒方邦臣, 稲葉 武, 小松雄樹, 服部 愛, 小菅寿徳, 青沼和隆, 堀米仁志, 神鳥明彦, 野上昭彦. 心磁図を用いた非侵襲的不整脈起源同定法の臨床評価. 第33回日本生体磁気学会大会. 広島. 2018.6.16
63. 野崎良寛, 林 立申, 山崎 浩, 村上 卓, 石川伸行, 石踊 巧, 嶋 侑里子, 高橋実穂, 堀米仁志. 胎児心磁図を用いた先天性QT延長症候群の出生前診断と管理. 第33回日本生体磁気学会大会. 広島. 2018.6.16
64. 淵野玲奈, 林 立申, 村上 卓, 塩野淳子, 堀米仁志. 運動時失神を繰り返し, 冠攣縮の合併が疑われた左冠動脈右冠動脈洞起始の1小児例. 第121回日本小児科学会学術集会. 福岡. 2018.4.20
65. Murakoshi N, Isaka Y, Lin L, Xu D, Yamasaki H, Yamamoto M, Kuroki K, Machino T, Yui Y, Sekiguchi Y, Ishizu T, Seo Y, Horigome H, Aonuma K, Nogami A. Targeted Genetic Analysis for Patients with Left Ventricular Dysfunction Complicated with Arrhythmias Using Next-generation Sequencing. 第82回日本循環器学会学術集会. 大阪. 2018.3.25
66. Yoshinaga M, Ogata H, Ito Y, Aoki M, Hamajima T, Miyazaki A, Tokuda M, Lin L, Horigome H, Nagashima M. Treating Childhood Obesity by Walking: A Randomized Controlled Trial. 第82回日本循環器学会学術集会. 大阪. 2018.3.25
67. Kato Y, Takahashi-Igari M, Nozaki Y, Lin L, Horigome H. Heart Rate Variability Using Fetal Magnetocardiography in Fetuses Exposed to Maternal Anti-SSA Antibodies. 第82回日本循環器学会学術集会. 大阪. 2018.3.23
68. 黒江崇史, 高橋実穂, 矢野悠介, 石川伸行, 野崎良寛, 加藤愛章, 堀米仁志. 胎児胸腔内異常エコー所見が契機でみつかったcongenital kinking of the aortaの胎児. 第24回日本胎児心臓病学会学術集会. 埼玉. 2018.2.17
69. 野崎良寛, 高橋実穂, 加藤愛章, 大原玲奈, 八木洋也, 小島真奈, 濱田洋実, 堀米仁志. 双胎I児無飛症、徐脈頻脈に対して胎児心磁図を施行した1例. 第24回日本胎児心臓病学会学術集会. 埼玉. 2018.2.16
70. 川松直人, 石津智子, 山田 優, 中澤直美, 野崎良寛, 山本昌良, 町野智子, 瀬尾由広, 小池 朗, 堀米仁志, 青沼和隆. 右室機能と運動耐容能についてACHD症例での検討. 第20回日本成人先天性心疾患学会総会・学術集会. 東京. 2018.1.28
71. 野崎良寛, 加藤愛章, 林 立申, 高橋実穂, 緒方邦臣, 神鳥明彦, 堀米仁志. 心磁計の胎児不整脈への応用. つくば医工連携フォーラム2018. つくば. 2018.1.26
72. 稲葉 武, 中澤陽子, 吉田健太郎, 加藤愛章, 神鳥明彦, 緒方邦臣, 服部 愛, 木村泰三, 星 智也, 石津智子, 瀬尾由広, 佐藤 明, 関口幸夫, 野上昭彦, 渡邊重行, 堀米仁志, 川上 康, 青沼和隆. 筑波大学病院における心臓磁気計測(心磁図)の臨床応用. つくば医工連携フォーラム2018. つくば. 2018.1.26
73. 佐伯紗希, 高橋実穂, 奥脇 一, 矢野悠介, 石川伸行, 野崎良寛, 加藤愛章, 堀米仁志. 高周波通電を用いた弁穿孔による経皮的バルーン肺動脈

- 弁形成術(BPV)が成功した、心室中隔欠損を伴わない肺動脈閉鎖症(PA-IVS)の新生児例. 第116回茨城小児科学会. 水戸. 2017.11.26
74. 堀米仁志、泉田直己、住友直方、牛ノ濱大也、田内宣生、岩本眞理、吉永正夫、長嶋正實; 小児心電図研究委員会. QT延長症例におけるQT時間自動計測のピットフォール. 第22回日本小児心電学会学術集会. 徳島. 2017.11.25
75. 矢野悠介、加藤愛章、野上昭彦、関口幸夫、小松雄樹、野崎良寛、林 立申、高橋実穂、村上 卓、青沼和隆、堀米仁志. 難治性心室頻拍に対し経皮的な心外膜アプローチによりO-44アブレーションを施行した15歳男児例. 第22回日本小児心電学会学術集会. 徳島. 2017.11.25
76. 塩野淳子、林 立申、村上 卓、堀米仁志. 小中学生で発見される治療適応の心房中隔欠損症の心電図所見. 第22回日本小児心電学会学術集会. 徳島. 2017.11.24
77. 塩野淳子、林 立申、村上 卓、堀米仁志. β 遮断薬を中止できた拡張型心筋症の症例. 第26回日本小児心筋疾患学会. 倉敷. 2017.10.14
78. 加藤愛章、堀米仁志、吉永正夫、住友直方、泉田直己、岩本眞理、牛ノ濱大也、田内宣生、檜垣高史、阿部勝巳、長嶋正實. 学校心臓検診において心電図波高は過小評価されている可能性がある. 第53回日本小児循環器学会総会・学術集会. 浜松. 2017.7.9
79. 塩野淳子、林 立申、村上 卓、堀米仁志. 新生児・乳児期に発症する基礎疾患のない心房粗動の予後. 第53回日本小児循環器学会総会・学術集会. 浜松. 2017.7.9
80. 林 立申、村上 卓、塩野淳子、村越伸行、堀米仁志. Timothy症候群の表現型を呈さないCACNA1C遺伝子の新規変異(R860Q)を認めたQT延長症候群の1家系. 第53回日本小児循環器学会総会・学術集会. 浜松. 2017.7.9
81. 森田篤志、野崎良寛、石津智子、石川伸行、林 立申、加藤愛章、高橋実穂、堀米仁志. 小児循環器診療におけるマシテンタンの使用経験. 第53回日本小児循環器学会総会・学術集会. 浜松. 2017.7.9
82. 野崎良寛、石津智子、林 立申、石川伸行、中村昭宏、加藤愛章、高橋実穂、堀米仁志. 大動脈縮窄・離断症術後患者における血管内皮機能の検討. 第53回日本小児循環器学会総会・学術集会. 浜松. 2017.7.8
83. 吉永正夫、泉田直己、岩本眞理、牛ノ濱大也、住友直方、田内宣生、堀米仁志、阿部勝巳、長嶋正實. 小児心電図基準値作成に関する研究. 第53回日本小児循環器学会総会・学術集会. 浜松. 2017.7.7
84. 平松祐司、松原宗明、野間美緒、徳永千穂、加藤愛章、高橋実穂、堀米仁志. TAPVC修復を経てTCPCを目指した無脾症候群の中期遠隔成績. 第53回日本小児循環器学会総会・学術集会. 浜松. 2017.7.7
85. 塚田祐伍、林 立申、村上 卓、塩野淳子、坂 由希子、阿部正一、堀米仁志. 胎児診断に基づき、出生後迅速に外科治療につながられた重症肺静脈狭窄を伴う総肺静脈還流異常症の1例. 第115回茨城小児科学会. つくば. 2017.6.18
86. 中山 霞、野崎良寛、飯田典子、中島英樹、上牧 隆、南木 融、石津智子、堀米仁志、川上 康. 大動脈縮窄術後患者における血管不全の特徴. 第42回日本超音波検査学会学術集会 福岡. 2017.6.18
87. 塚越隆司、林 立申、村上 卓、塩野淳子、中村伸彦、泉 維昌、堀米仁志. SCN5A多型を合併し、QT延長を呈したGitelman症候群の1例. 第120回日本小児科学会学術集会. 東京. 2017.4.15
88. 塩野淳子、日向彩子、石川伸行、村上 卓、堀米仁志. 基礎心疾患のある小中学生の院外心肺停止例. 第120回日本小児科学会学術集会. 東京. 2017.4.15

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3 胎児LQTSに対する経母体薬物療法施行例

Author (yr)	LQTS Origin	History of fetal loss	GA (wks)	in utero Rhythm	Hydrops	in utero therapy	Post-natal QTc	Gene Variant
Cuneo (2003)	de novo	No	30	SB, VT, 2:1ABV	Yes	Amio, Mg, Lido	580	SCN5A-R1623Q
Miller (2004)	Mather mosaic	Still birth x2	28	SB, VT, 2:1ABV	Yes	BB, Amio	550	SCN5A-R1623Q
Bhuiyan (2008)	Mother Father	Miscarr *2 Stillbirth*2	22	SB, PVC, VT,2:1AB	Yes	Flec, Amio Sotalol	NA	homoz KCNH2-Q1070X
Horigome (2008)	de novo	No	28	SB, VT 2:1AVB	No	Lido, BB, Mex, Mg	640	KCNH2-G628S
Simpson (2009)	de novo	No	30	VT	Yes	Flec, BB, Mg	>600	KCNH2-T613M
Cuneo (2013)	de novo	ND	28	2:1AVB, VT	No	BB, Lido, Mex, Mg	700	KCNH2-G628S
	Mother novel	Still birth	34	2:1AVB, VT	ND	BB, Mg	677	KCNH2-T613K, K897T
	de novo	ND	30	2:1AVB, VT	ND	BB, Mex, Mg	592	SCN5A-R1623Q
	de novo	ND	30	2:1AVB, VT	ND	Sotalol	647	SCN5A-R1623Q
Miyake (2017)	de novo	Miscarriage	28	SB, VT 2:1AVB	Yes	Mg, Mex	591 (fMCG)	KCNH2-S624R
	Father	No	24	SB,VT, 2:1AVB	Yes	BB, Mg	511 (fMCG)	KCNH2-T613M
Blais (2017)	de novo	No	26	SB,VT, 2:1AVB	Yes	Mg, BB, Mex	680	SCN5A-R1623Q
Crimmins (2017)	de novo	No	27	2:1AVB, VT	Yes	Mg, Lido	>600	KCNH2-G628S
Miyoshi (2018)	de novo	No	28	2:1AVB, VT	Yes	Mg	591 (fECG)	KCNH2-S624A

遺伝性不整脈患者の次世代シーケンサーを使用した遺伝子解析結果と 臨床診断および臨床的特徴との比較研究

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】 遺伝性不整脈疾患に対する次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析において、臨床診断と遺伝子解析結果、および対象患者の臨床的特徴を明らかにする。【対象と方法】 対象患者は遺伝性不整脈の原因遺伝子変異検索のため、2017年4月1日から2019年12月31日までに滋賀医科大学遺伝性不整脈データベースに登録された発端者650人。遺伝性不整脈関連の58遺伝子について、遺伝子パネルをデザインし、小型次世代シーケンサー (NGS) で解析を行った。【結果】 対象疾患患者は先天性QT延長症候群 (LQTS) が最も多く361人、Brugada症候群が60人、カテコラミン誘発性多形性心室頻拍 (CPVT) 42人、不整脈原性右室心筋症39人等であった。臨床診断でLQTSと診断され、CPAで発症した34人中1人にRYR2変異を同定し、のちにCPVTと診断された。一方、心室期外収縮頻発のためCPVTと診断された患者にLQTSの原因遺伝子変異が同定され、遺伝子診断が鑑別に有効であった。CALM1およびCALM2は2012年以降にLQTS・CPVTの原因遺伝子として報告された新しい遺伝子だが、LQTS・CPVTと診断された患者のうち4人に同定し、いずれも有症状であった。【結論】 NGSを用いた解析により、臨床診断に基づく原因遺伝子以外の遺伝子に変異を同定することが可能であった。また重要な新規遺伝子が存在するため、特に有症状者においては、遺伝子パネルを用いた網羅的な遺伝子スクリーニングが必要と考えられる。

A. 研究目的

先天性QT延長症候群 (LQTS) を主体とした遺伝性不整脈患者に対して、遺伝子パネルと次世代シーケンサー (NGS) を用いて遺伝子スクリーニングを実施する。これまで解析が困難であったRYR2や新規原因遺伝子を含めた解析を行い、臨床診断と遺伝子解析結果、さらに臨床的特徴との関連を明らかにする。

B. 研究方法

対象患者は遺伝性不整脈の原因遺伝子変異検索のため、2017年4月1日から2019年12月31日までに滋賀医科大学遺伝性不整脈データベー

スに登録された680家系1577人。このうち64人 (30家系) は2017年3月31日までに発端者が登録されており、新規登録発端者は650人。スクリーニング対象遺伝子を表1にまとめる。これらの対象遺伝子について、HaloPlex custom kit (Agilent technology) と小型NGSであるMiSeq (Illumina) を用いて、発端者の遺伝子スクリーニングを実施した。NGSで同定した変異についてはSanger sequenceで確認し、家族症例が登録されている場合には、Sanger sequenceで発端者に同定された変異を確認した。臨床診断に基づき、発端者の変異・臨床像について検討を行った。

(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。

表 1 スクリーニング対象遺伝子

AKAP9	DSG2	KCNIP2	SCN10A
ANK2	DSP	KCNJ2	SCN1B
CACNA1C	GJA1	KCNJ3	SCN2B
CACNA2D1	GJA5	KCNJ5	SCN3B
CACNB2	GPD1L	KCNJ8	SCN4B
CALM1	HCN4	KCNN2	SCN5A
CALM2	JUP	KCNQ1	SLC8A1
CALM3	KCNA5	LMNA	SNTA1
CAMK2D	KCND3	MYBPC3	TBX5
CASQ2	KCNE1	MYH6	TCAP
CAV3	KCNE2	NCS1	TMEM43
CHRM2	KCNE3	NKX2-5	TRDN
CTNNA3	KCNE4	PKP2	TRPM4
DPP6	KCNE5	RANGRF	
DSC2	KCNH2	RYR2	

C. 研究結果

新規に登録された発端者の臨床診断と患者数、性別を表 2 にまとめる。

表 2 対象疾患と発端者数

診断名	発端者	男性	女性	不詳
LQTS	361	130	166	65
BrS	60	52	8	0
CPVT	42	25	17	0
ARVC	39	28	7	4
AF	31	25	6	0
IVF	25	21	3	1
DCM	22	14	2	6
HCM	19	11	4	4
SSS	13	8	5	0
その他の 不整脈疾患	22	12	8	2
その他の 心筋症	16	6	8	2
計	650	332	234	84

LQTS：先天性 QT 延長症候群、BrS：Brugada 症候群、CPVT：カテコラミン誘発性多形性心室頻拍、ARVC：不整脈原性右室心筋症 (LDAC：左室優位型不整脈原性心筋症 含む)、AF：心房細動、IVF：特発性心室細動 (ERS：早期再分極症候群 含む)、DCM：拡張型心筋症、HCM：肥大型心筋症、SSS：洞不全症候群

患者数では LQTS が最も多く、BrS、CPVT が続く。また LQTS では女性の発端者が多いものの、他の疾患では男性患者が多い。患者数の多い LQTS、BrS、CPVT についてその特徴をまとめた。

C-1. LQTS 患者の特徴

・図 1 に LQTS の遺伝子解析時年齢による男女別の症例数を示す。10 歳までは男性の患者数が多いものの、それ以降は女性の患者が増加している。

・対象者のうち 168 人が無症候で、73 人に失神もしくは torsades de pointes (TdP) が記録されており、34 人は心肺停止 (CPA) を生じていた。

図2に依頼時の症状と人数をまとめる。10代までは学校心臓健診でQT延長を指摘される症例が多く、無症候性の症例が多い。一方、20代以降は有症状のため受診する症例が多くなっている。

・遺伝子解析の結果、140人に変異を同定した。年齢による遺伝子変異同定率を図3に示す。無症候性の患者が多い年齢群では遺伝子変異同定率が低くなっている。変異内訳はLQT1 (KCNQ1) 67人、LQT2 (KCNH2) 45人、LQT3 (SCN5A) 4人、LQT7 (KCNJ2) 3人、LQT8 (CACNA1C) 9人、RYR2 12人であった。RYR2変異の病原性については、次の2項目を満たすものを変異とカウントしている；

1) 健常人データベースで報告がない、2) 3つの機能予測ソフトですべて重症の機能異常を示唆する。

ただし、病原性が明らかでない変異 (Variant of Unknown Significance, VUS) が含まれている可能性が残されている。

・同定された変異の年齢別の遺伝型を図4にまとめる。LQT1・LQT2はどの年代でも高頻度に同定されている。0歳でLQT1と診断された2人は無症状で、親がLQTSと診断されているものの、遺伝子解析が実施されていなかった。LQT8は9人中8人が20歳までに同定されており、無症候性の症例にも同定されている。LQT15は著名なQT延長によるAV blockを生じていた0歳児とCPAで発症した4歳児に同定された。遺伝型が同定された患者で症状を呈した症例はLQT1で7歳以降、LQT2で8歳以降であった。未就学児で症状を呈していたのは、LQT15の4歳児のみであり、TdPが記録された最低年齢はLQT8の0歳であった。

・CPAを生じた34症例において、11人に原因となる遺伝子変異が同定された。LQT2は5人で、全員女性であり、診断時の平均年齢は31.8±8.1歳だった。LQT1は3人(女性2名)であったが、診断時平均年齢は70.3±12.6歳で、全員二次性のLQTSであった。残る3人

は、RYR2変異陽性で臨床像からのちにCPVTと診断された6歳女児、軽労作時にCPAとなったLQT8の10歳女児、運動時にCPAとなったLQT15の4歳男児 (Fujita S, et al.: *Pediatr Int*, 61:852-858,2019) であった。

C-2. Brugada 症候群患者の特徴

BrS 疑いで紹介された60人の年齢中央値は37.5(2-69)歳であった。10人(女性4人)にSCN5A変異を同定した。SCN5A変異陽性者と陰性者の年齢中央値は25.5(2-50)歳と39.0(5-69)歳であり、変異陽性の方が若い傾向にあった。10人中、1人のみがCPAを生じており、残りの9人は全て無症候性であった。同定された変異はミスセンス変異7、ナンセンス変異2、フレームシフト変異1であった。女性患者の詳細を表3にまとめる。

表3 SCN5A 陽性女性 Brugada 症候群症例

診断時		
症例	年齢	診断の契機
1	4	川崎病フォロー中に Brugada 型心電図記録
2	26	SSS 精査時に Brugada 型心電図記録
3	36	家族の突然死精査
4	50	SSS 精査時に Brugada 型心電図記録

C-3. CPVT 患者の特徴

・CPVT疑いで紹介された症例の年齢中央値は11(0-50)歳であり、男性(10(0-50)歳)の方が女性(14(3-44)歳)よりも若年だった(P=0.01)。

遺伝子依頼解析時の症状はCPA18人、心室期外収縮頻発(PVCs)12人、失神10人で2人は不詳。

・23人(55%)に原因遺伝子変異を同定し、CPVTの主要な原因遺伝子であるRYR2変異保持者が18人、CACNA1C、CALM1、CALM2、

SCN5A, KCNJ2 の変異保持者が 1 人ずつであった。CACNA1C、SCN5A 変異キャリアは PVC が頻発していたため CPVT 疑いとされたが、LQTS との鑑別が困難な症例であり、KCNJ2 変異キャリアは後に LQT7 と診断されている。

・ RYR2 変異キャリアの年齢は男性が 7 (3-12) 歳なのに対し、女性は 14.5 (9-40) 歳であり、有意に男性の方が若年であった ($P=0.002$)。13 歳以降の男性では、頻発する PVC や CPA で CPVT と診断された場合でも RYR2 変異は同定されなかった。

・ CPA で CPVT と診断された 18 人中 10 人に遺伝子変異を同定し、RYR2 変異 7 人、CALM1、CACNA1C、SCN5A 変異が 1 人ずつであった。一方、RYR2 変異を同定した 18 人において、診断時の症状は CPA 7 人、失神 8 人、PVCs 2 人、不詳 1 人であり、PVCs のみで診断される症例は少なかった。

D. 考察

今回、遺伝子パネルと次世代シーケンサーを用いて遺伝子解析を実施した遺伝性不整脈の発端者 650 人についてまとめた。

LQTS 患者では LQT1 および LQT2 の頻度が高いものの、今回、これらの遺伝型で若年時に症状を呈した症例はなく、若年発症者は LQT8 または LQT15 であった。そのため若年発症者においては、LQT1-3 以外の遺伝型についても考慮すべきと考えられる。

一般的に、BrS は男性優位であることが知られており、今回解析を実施した BrS 患者 60 人中 8 人 (13%) が女性であった。ところが BrS 患者で SCN5A 変異が同定された 10 人中 4 人 (40%) が女性であった。そのうち 2 人は、SSS 精査中に Brugada 型心電図が記録されており、のちの間診で突然死の家族歴が明らかになっている。SSS 患者に対する詳細な問診と頻回の心電図記録で、突然死家系の病態が明らかになる可能性がある。

CPVT は運動や情動を契機に PVC から多形性心室頻拍を生じる疾患であり、LQT1 との鑑別に挙げられる。今回の対象者で CPA を来した症例のうち、LQT1 の 3 名はいずれも高齢発症の二次性 LQTS であったのに対し、CPVT と診断され RYR2 変異キャリアである 7 人中 6 人が 12 歳以下であった。このことから、発症状況から LQT1 が疑われる場合でも、CPA を来すような場合には、CPVT を念頭において、RYR2 のスクリーニングを実施する必要がある。

E. 結論

遺伝性不整脈患者に対し、遺伝子パネルと次世代シーケンサーを用い網羅的な解析をすることで、疾患の対象遺伝子以外の変異や稀な遺伝子に変異を同定することができた。症状を呈しながら原因遺伝子変異が同定されない場合には、解析対象遺伝子を増やすことで、変異が同定される可能性がある。

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, 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 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. Wakisaka KT, Tanaka R, Hirashima T, Muraoka Y, Azuma Y, Yoshida H, Tokuda T, Asada S, Suda K, Ichiyanagi K, Ohno S, Itoh M and Yamaguchi M. Novel roles of Drosophila FUS and Aub responsible for piRNA biogenesis in neuronal disorders. **Brain research.** 2019;1708:207-219.
 8. 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.
 9. 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.
 10. 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.
 11. 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.
 12. 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.
 13. 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.
 14. 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.
15. Honda M, Tsuchimochi H, Hitachi K and Ohno S. Transcriptional cofactor Vgl12 is required for functional adaptations of skeletal muscle induced by chronic overload. **J Cell Physiol.** 2019.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. Yoshinaga M, Kucho Y, Ushinohama H, Ishikawa Y, Ohno S and Ogata H. Autonomic Function and QT Interval During Night-Time Sleep in Infant Long QT Syndrome. **Circ J.** 2018;82:2152-2159.
21. Yagi N, Itoh H, Hisamatsu T, Tomita Y, Kimura H, Fujii Y, Makiyama T, Horie M and Ohno S. A challenge for mutation specific risk stratification in long QT syndrome type 1. **J Cardiol.** 2018;72:56-65.
22. 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 and Horie M. Complex aberrant splicing in the induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes from a patient with long-QT syndrome carrying KCNQ1-A344Aspl mutation. **Heart Rhythm.** 2018;15:1566-1574.
23. Wu J, Mizusawa Y, Ohno S, Ding WG, Higaki T, Wang Q, Kohjitani H, Makiyama T, Itoh H, Toyoda F, James AF, Hancox JC, Matsuura H and Horie M. A hERG mutation E1039X produced a synergistic lesion on IKs together with KCNQ1-R174C mutation in a LQTS family with three compound mutations. **Sci Rep.** 2018;8:3129.
24. Wakisaka KT, Ichyanagi K, Ohno S and Itoh M. Association of zygotic piRNAs derived from paternal P elements with hybrid dysgenesis in Drosophila melanogaster. **Mobile DNA.** 2018;9:7.
25. Ueshima S, Hira D, Kimura Y, Fujii R, Tomitsuka C, Yamane T, Tabuchi Y, Ozawa T, Itoh H, Ohno S, Horie M, Terada T and Katsura T. Population pharmacokinetics and pharmacogenomics of apixaban in Japanese adult patients with atrial fibrillation. **Br J Clin Pharmacol.** 2018;84:1301-1312.
26. Sonoda K, Ohno S, Ozawa J, Hayano M, Hattori T, Kobori A, Yahata M, Aburadani I, Watanabe S, Matsumoto Y, Makiyama T and Horie M. Copy number variations of SCN5A in Brugada syndrome. **Heart Rhythm.** 2018;15:1179-1188.
27. Seki S, Yamashita E, Tanoue K, Nuruki N, Sonoda M, Ohno S, Ishibashi-Ueda H, Tanaka Y and Yoshinaga M. Prediagnostic electrocardiographic and echocardiographic findings of biopsy-proven

- hypertrophic cardiomyopathy. **J Arrhythm.** 2018;34:643-646.
28. Saito A, Ohno S, Nuruki N, Nomura Y, Horie M and Yoshinaga M. Three cases of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia with prolonged QT intervals including two cases of compound mutations. **J Arrhythm.** 2018;34:291-293.
 29. Ozawa J, Ohno S, Saito H, Saitoh A, Matsuura H and Horie M. A novel CACNA1C mutation identified in a patient with Timothy syndrome without syndactyly exerts both marked loss-and-gain of function effects. **HeartRhythm Case Reports.** 2018;4:273-277.
 30. Ozawa J, Ohno S, Fujii Y, Makiyama T, Suzuki H, Saitoh A and Horie M. Differential Diagnosis Between Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia and Long QT Syndrome Type 1-Modified Schwartz Score. **Circ J.** 2018;82:2269-2276.
 31. Nakajima K, Aiba T, Makiyama T, Nishiuchi S, Ohno S, Kato K, Yamamoto Y, Doi T, Shizuta S, Onoue K, Yagihara N, Ishikawa T, Watanabe I, Kawakami H, Oginosawa Y, Murakoshi N, Nogami A, Aonuma K, Saito Y, Kimura T, Yasuda S, Makita N, Shimizu W, Horie M and Kusano K. Clinical Manifestations and Long-Term Mortality in Lamin A/C Mutation Carriers From a Japanese Multicenter Registry. **Circ J.** 2018;28:2707-2714.
 32. Nakagawa Y, Nishikimi T, Sakai H, Ohno S, Kinoshita H, Inazumi H, Moriuchi K, Kuwahara K, Horie M and Kimura T. Macro-pro-B-type natriuretic peptide (proBNP) and hidden macro-N-terminal proBNP: Case report. **Clin Biochem.** 2018;52:148-152.
 33. Murayama T, Ogawa H, Kurebayashi N, Ohno S, Horie M and Sakurai T. A tryptophan residue in the caffeine-binding site of the ryanodine receptor regulates Ca²⁺ sensitivity. **Commun Biol.** 2018;1:98.
 34. Miyata K, Ohno S, Itoh H and Horie M. Bradycardia is a Specific Phenotype of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia Induced by RYR2 Mutations. **Intern Med.** (Tokyo, Japan). 2018;57:1813-1817.
 35. Kise H, Ohno S, Kono Y, Yoshizawa M, Harama D, Okafuji A, Toda T, Koizumi K, Hoshiai M, Sugita K and Horie M. Electrical storm in an infant with short - coupled variant of torsade de pointes. **J Arrhythm.** 2018;34:315-318.
 36. Hisamatsu T, Miura K, Ohkubo T, Arima H, Fujiyoshi A, Satoh A, Kadota A, Zaid M, Takashima N, Ohno S, Horie M and Ueshima H. Home blood pressure variability and subclinical atherosclerosis in multiple vascular beds: a population-based study. **J Hypertens.** 2018;36:2193-2203.
 37. Harada M, Suzuki H, Ohno S, Ozawa J, Saitoh A and Horie M. Dynamic QT Changes in Long QT Syndrome Type 8. **Circ J.** 2018;83:1614.
 38. Fukumoto D, Ding WG, Wada Y, Fujii Y, Ichikawa M, Takayama K, Fukuyama M, Kato K, Itoh H, Makiyama T, Omatsu-Kanbe M, Matsuura H, Horie M and Ohno S. Novel intracellular transport-refractory mutations in KCNH2 identified in patients with symptomatic long QT syndrome. **J Cardiol.** 2018;71:401-408.
 39. Fujita S, Nishida K, Irabu H, Nakagawa R, Futatani T, Igarashi N, Usuda K, Nagata Y, Ohno S, Horie M and Hatahaki K. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia managed as orthostatic dysregulation and epilepsy in 11- and 15-year-old sisters. **Pediatr Int.** 2018;60:998-1001.
 40. Aizawa Y, Fujisawa T, Katsumata Y, Kohsaka S, Kunitomi A, Ohno S, Sonoda K, Hayashi H, Hojo R, Fukamizu S, Nagase S, Ito S, Nakajima K, Nishiyama T, Kimura T, Kurita Y, Furukawa Y, Takatsuki S, Ogawa S, Nakazato Y, Sumiyoshi M, Kosaki K, Horie M and Fukuda K. Sex-Dependent Phenotypic Variability of an SCN5A Mutation: Brugada Syndrome and Sick Sinus Syndrome. **J Am Heart Assoc.** 2018;7:e009387.
 41. Yamamoto Y, Makiyama T, Harita T, Sasaki K, Wuriyanghai Y, Hayano M, Nishiuchi S, Kohjitani H, Hirose S, Chen J, Yokoi F, Ishikawa T, Ohno S, Chonabayashi K, Motomura H, Yoshida Y, Horie M,

- Makita N and Kimura T. Allele-specific ablation rescues electrophysiological abnormalities in a human iPS cell model of long-QT syndrome with a CALM2 mutation. **Hum Mol Genet.** 2017;26:1670-1677.
42. Yamagata K, Horie M, Aiba T, Ogawa S, Aizawa Y, Ohe T, Yamagishi M, Makita N, Sakurada H, Tanaka T, Shimizu A, Hagiwara N, Kishi R, Nakano Y, Takagi M, Makiyama T, Ohno S, Fukuda K, Watanabe H, Morita H, Hayashi K, Kusano K, Kamakura S, Yasuda S, Ogawa H, Miyamoto Y, Kapplinger JD, Ackerman MJ and Shimizu W. Genotype-Phenotype Correlation of SCN5A Mutation for the Clinical and Electrocardiographic Characteristics of Proband With Brugada Syndrome: A Japanese Multicenter Registry. **Circulation.** 2017;135:2255-2270.
43. Wakisaka KT, Ichiyana K, Ohno S and Itoh M. Diversity of P-element piRNA production among M' and Q strains and its association with P-M hybrid dysgenesis in *Drosophila melanogaster*. **Mobile DNA.** 2017;8:13.
44. Wada Y, Ohno S, Aiba T and Horie M. Unique genetic background and outcome of non-Caucasian Japanese probands with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. **Mol Genet Genomic Med.** 2017;5:639-651.
45. Sonoda K, Ohno S, Otuki S, Kato K, Yagihara N, Watanabe H, Makiyama T, Minamino T and Horie M. Quantitative analysis of PKP2 and neighbouring genes in a patient with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy caused by heterozygous PKP2 deletion. **Europace.** 2017;19:644-650.
46. Shirai Y, Goya M, Ohno S, Horie M, Doi S, Isobe M and Hirao K. Elimination of Ventricular Arrhythmia in Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia by Targeting "Catecholamine-Sensitive Area": A Dominant-Subordinate Relationship between Origin Sites of Bidirectional Ventricular Premature Contractions. **Pacing Clin Electrophysiol. : PACE.** 2017;40:600-604.
47. Seki A, Ishikawa T, Daumy X, Mishima H, Barc J, Sasaki R, Nishii K, Saito K, Urano M, Ohno S, Otsuki S, Kimoto H, Baruteau AE, Thollet A, Fouchard S, Bonnaud S, Parent P, Shibata Y, Perrin JP, Le Marec H, Hagiwara N, Mercier S, Horie M, Probst V, Yoshiura KI, Redon R, Schott JJ and Makita N. Progressive Atrial Conduction Defects Associated With Bone Malformation Caused by a Connexin-45 Mutation. **J Am Coll Cardiol.** 2017;70:358-370.
48. Nishiuchi S, Makiyama T, Aiba T, Nakajima K, Hirose S, Kohjitani H, Yamamoto Y, Harita T, Hayano M, Wuriyanghai Y, Chen J, Sasaki K, Yagihara N, Ishikawa T, Onoue K, Murakoshi N, Watanabe I, Ohkubo K, Watanabe H, Ohno S, Doi T, Shizuta S, Minamino T, Saito Y, Oginosawa Y, Nogami A, Aonuma K, Kusano K, Makita N, Shimizu W, Horie M and Kimura T. Gene-Based Risk Stratification for Cardiac Disorders in LMNA Mutation Carriers. **Circ Cardiovasc Genet.** 2017;10:e001603.
49. Kuroda Y, Yuasa S, Watanabe Y, Ito S, Egashira T, Seki T, Hattori T, Ohno S, Kodaira M, Suzuki T, Hashimoto H, Okata S, Tanaka A, Aizawa Y, Murata M, Aiba T, Makita N, Furukawa T, Shimizu W, Kodama I, Ogawa S, Kokubun N, Horigome H, Horie M, Kamiya K and Fukuda K. Flecainide ameliorates arrhythmogenicity through NCX flux in Andersen-Tawil syndrome-iPS cell-derived cardiomyocytes. **Biochem Biophys Rep.** 2017;9:245-256.
50. Kojima A, Shikata F, Okamura T, Higaki T, Ohno S, Horie M, Uchita S, Kawanishi Y, Namiguchi K, Yasugi T and Izutani H. Refractory ventricular fibrillations after surgical repair of atrial septal defects in a patient with CACNA1C gene mutation - case report. **J Cardiothorac Surg.** 2017;12:118.
51. Kimura Y, Noda T, Matsuyama TA, Otsuka Y, Kamakura T, Wada M, Ishibashi K, Inoue Y, Miyamoto K, Okamura H, Nagase S, Aiba T, Kamakura S, Noguchi T, Anzai T, Satomi K, Wada Y, Ohno S, Horie M, Shimizu W, Yasuda S, Shimokawa H and Kusano K. Heart failure in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: What are the risk factors? **Int J Cardiol.** 2017;241:288-294.

52. Ishikawa T, Ohno S, Murakami T, Yoshida K, Mishima H, Fukuoka T, Kimoto H, Sakamoto R, Ohkusa T, Aiba T, Nogami A, Sumitomo N, Shimizu W, Yoshiura KI, Horigome H, Horie M and Makita N. Sick sinus syndrome with HCN4 mutations shows early onset and frequent association with atrial fibrillation and left ventricular noncompaction. **Heart Rhythm**. 2017;14:717-724.
53. Ishibashi K, Aiba T, Kamiya C, Miyazaki A, Sakaguchi H, Wada M, Nakajima I, Miyamoto K, Okamura H, Noda T, Yamauchi T, Itoh H, Ohno S, Motomura H, Ogawa Y, Goto H, Minami T, Yagihara N, Watanabe H, Hasegawa K, Terasawa A, Mikami H, Ogino K, Nakano Y, Imashiro S, Fukushima Y, Tsuzuki Y, Asakura K, Yoshimatsu J, Shiraishi I, Kamakura S, Miyamoto Y, Yasuda S, Akasaka T, Horie M, Shimizu W and Kusano K. Arrhythmia risk and beta-blocker therapy in pregnant women with long QT syndrome. **Heart (British Cardiac Society)**. 2017;17:1374-1379.
54. Hayano M, Makiyama T, Kamakura T, Watanabe H, Sasaki K, Funakoshi S, Wuriyanghai Y, Nishiuchi S, Harita T, Yamamoto Y, Kohjitani H, Hirose S, Yokoi F, Chen J, Baba O, Horie T, Chonabayashi K, Ohno S, Toyoda F, Yoshida Y, Ono K, Horie M and Kimura T. Development of a Patient-Derived Induced Pluripotent Stem Cell Model for the Investigation of SCN5A-D1275N-Related Cardiac Sodium Channelopathy. **Circ J**. 2017;81:1783-1791.
55. Fujii Y, Matsumoto Y, Hayashi K, Ding WG, Tomita Y, Fukumoto D, Wada Y, Ichikawa M, Sonoda K, Ozawa J, Makiyama T, Ohno S, Yamagishi M, Matsuura H, Horie M and Itoh H. Contribution of a KCNH2 variant in genotyped long QT syndrome: Romano-Ward syndrome under double mutations and acquired long QT syndrome under heterozygote. **J Cardiol**. 2017;70:74-79.
56. Fujii Y, Itoh H, Ohno S, Murayama T, Kurebayashi N, Aoki H, Blancard M, Nakagawa Y, Yamamoto S, Matsui Y, Ichikawa M, Sonoda K, Ozawa T, Ohkubo K, Watanabe I, Guicheney P and Horie M. A type 2 ryanodine receptor variant associated with reduced Ca²⁺ release and short-coupled torsades de pointes ventricular arrhythmia. **Heart Rhythm**. 2017;14:98-107.
57. Aoki H, Nakamura Y, Ohno S, Makiyama T and Horie M. Cardiac conduction defects and Brugada syndrome: A family with overlap syndrome carrying a nonsense SCN5A mutation. **J Arrhythm**. 2017;33:35-39.

[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
7. 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** 南山 2019; 156-162
8. 大野聖子 「不整脈原性右室心筋症の重症度評価における遺伝子診断の意義」 **循環器内科 科学評論社** 2018; 84, 668-673
9. 大野聖子 「コピー数多型を原因とする遺伝性循環器疾患」 **循環器病研究の進歩** 協和企画 2018; 39, 58-65
10. 大野聖子 「不整脈原性右室心筋症」 **医学のあゆみ** 医歯薬出版 2018; 268, 715-721
11. 大野聖子 「不整脈原性右室心筋症の遺伝子解析」 **循環器内科 科学評論社** 2018; 84, 195-201
12. 大野聖子 「不整脈症候群の遺伝子解析による診断と治療への活用」 **Medical Practice** Vol.34, No.6,

989-993, 2017

13. 大野聖子「QT延長症候群 — QT時間だけでは決められない」循環器ジャーナル 心電図診断スキルアップ Vol65, No.2, 327-335, 2017

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)
10. Ohno S. "LQTS, Ventricular Arrhythmias and SCD Pathophysiology and Mechanisms Ion Channel Disorders" EHRA2018 Case-based session 18-20 March 2018 Barcelona, Spain
11. Ohno S., VT/VF: Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy (ARVC): From Bench to Bedside APHRS2018 Symposium 17-20 October 2018 Taipei, Taiwan
12. Ohno S., "What is New in the Genetics of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy?" APHRS2018 Symposium 17-20 October 2018 Taipei, Taiwan
13. Hattori T, Sonoda K, Horie M, Ohno S. High Frequency of De Novo KCNJ2 Mutations in Andersen-Tawil Syndrome Patients APHRS2018 Poster 17-20 October 2018 Taipei, Taiwan
14. Sonoda K, Ohno S., Hattori T, Horie M, Functional Change of an SCN5A Mutation Identified in the Patient with Short-Coupled Variant of Torsades de Pointes. APHRS2018 Poster 17-20 October 2018 Taipei, Taiwan
15. Wada Y, Ohno S., Wuriyanghai Y, Makiyama T, Horie M. Exercise Inducible Polymorphic Ventricular Tachycardia Depending on the Different RYR2 Mutation Spectrum. APHRS2017. (2017.9.14-17. Yokohama)
16. Fukumoto D, Ohno S., Wada Y, Fujii Y, Ichikawa M, Takayama K, Fukuyama M, Itoh H, Ding WG, Matsuura H, Horie M. Novel N-Terminal KCNH2 Mutations Identified in Symptomatic Long QT Syndrome Patients. APHRS2017. (2017.9.14-17. Yokohama)
17. Aiba T, Ohno S., Ono M, Shigemizu D, Toyoda F, Miake J, Hagiwara A, Shinohara T, Okumura S, Toda T, Satake W, Tsunoda T, Shimamoto K, Sekine A, Takahashi A, Miyamoto Y, Tanaka T, Kusano K, Horie M, Shimizu W. KCNJ3 N496H A Rare Variant in Japanese as a Cause of Susceptible Gene for

- Ventricular Fibrillation in Overlap Syndromes between LQT and CPVT. APHRS2017. (2017.9.14-17. Yokohama)
18. Takayama K, Ohno S, Horie M. Severe Phenotype of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia Caused by Double RYR2 Mutations. APHRS2017. (2017.9.14-17. Yokohama)
19. Fukuyama M, Ohno S, Takayama K, Ichikawa M, Fukumoto D, Horie M. Novel RYR2 Mutations Causative for Long QT Syndromes. APHRS2017. (2017.9.14-17. Yokohama)
20. Ichikawa M, Ohno S, Fukumoto D, Takayama K, Wada Y, Fukuyama M, Makiyama T, Itoh H, Horie M. Next-Generation Sequencing Is One of the Promising Ways for Identifying Copy Number Variations in Patients with Inherited Primary Arrhythmia Syndromes. APHRS2017. (2017.9.14-17. Yokohama)
21. Ohno S. RYR2 Mutations in LQTS APHRS2017. (2017.9.14-17. Yokohama)
22. Ohno S. Genetics in ARVC/D (2017.9.14-17. Yokohama)
23. Ohno S. Pharmacological Therapy in Patients with ARVC (2017.9.14-17. Yokohama)
24. Ohno S, Ozawa J, Fukuyama M, Horie M. High frequency of CACNA1C mutation carriers in genotyped LQTS patients (2017. 8. 26-30. Spain)
25. Aoki H, Ohno S, Fukuyama M, Yoshinaga M, Horie M. SCN10A Mutations Related with Bradycardia and Conduction Block in Young Patients. ESC Congress 2017. (2017. 8. 26-30. Spain)
26. Fukuyama M, Ohno S, Takayama K, Ichikawa M, Horie M. Novel RYR2 mutations causative for long QT syndromes. ESC Congress 2017. (2017. 8. 26-30. Spain)
27. Ichikawa M, Ohno S, Fukumoto D, Takayama K, Wada Y, Fukuyama M, Makiyama T, Itoh H, Horie M. Identification of copy number variations by next generation sequencer in patients with inherited primary arrhythmia syndromes. ESC Congress 2017. (2017. 8. 26-30. Spain)
28. Takayama K, Ohno S, Ding W-G, Kise H, Hoshiai M, Matsuura H, Horie M. Early Repolarization Syndrome Caused by a de novo KCND3 Gain-of-Function Mutation. AHA2017. (2017.11.11-13. Anaheim.)
- [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
 12. Ohno S, Sonoda K, Ichikawa M, Yoshinaga M, Horie M. Detection of Copy Number Variations by Next Generation Sequencer, a Missing Genetic Defect 第82回日本循環器学会学術集会 プレナリーセッション (英語) 2018.3.23-3.25
 13. Takayama K, Ohno S, Ding WG, Ashihara T, Kise H, Hoshiiai M, Matsuura H, Horie M.. Early Repolarization Syndrome Caused by a de novo KCND3 Gain-of-Function Mutation 第82回日本循環器学会学術集会シンポジウム (英語) 2018.3.23-3.25
 14. Fukumoto D, Ohno S, Makiyama T, Kubo T, Kitaoka H, Matsuura H, Horie M. Functional Analysis of Mutant Nav1.5 Channels Clarified Severe Phenotype of a Female Patient with Compound SCN5A Mutations. 第82回日本循環器学会学術集会 口頭 (英語) 2018.3.23-3.25
 15. Hirose S, Makiyama T, Melgari D, Wu J, Yokoi F, Wurianghai Y, Yamamoto Y, Khojitani H, Nishiuchi S, Harita T, Hayano M, Yoshimoto J, Ohno S, Yoshida Y, Horie M, Kimura T. Functional Analysis of Mutant Nav1.5 Channels Clarified Severe Phenotype of a Female Patient with Compound SCN5A Mutations. 第82回日本循環器学会学術集会 口頭 (英語) 2018.3.23-3.25
 16. Wurianghai Y, Maiyama T, Nishiuchi S, Yamamoto Y, Hirose S, Hayano M, Harita T, Kohjitani H, Yokoio F, Chonabayashi K, Yoshida Y, Ohno S, Horie M, Kimura T. Development of Homozygous LaminA/C Deficient Human Induced Pluripotent Stem Cell Model for Analyzing the Pathophysiological Mechanism of Lamin A/C-related Cardiomyopathy第82回日本循環器学会学術集会 口頭 (英語) 2018.3.23-3.25
 17. Takaki T, Inoue K, Ohno S, Makiyama T, Horie M, Yoshida Y. Action Potential Analysis in iPSC-derived Single Cardiomyocytes and Cardiomyocyte Monolayers Generated from LQTS Type1 Patients Using Membrane Potential Dye 第82回日本循環器学会学術集会 口頭 (英語) 2018.3.23-3.25
 18. Niwa S, Hayashi K, Fujino N, Ohno S, et al. Genotype Distribution and Prognosis of Japanese Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia Patients 第82回日本循環器学会学術集会 口頭 (英語) 2018.3.23-3.25
 19. Hoshiiai M, Kise H, Kono Y, Hoshizawa M, Koizumi K, Hirose S, Ohno S, Horie M, Sugita K, Toda T. Flecainide and Carvedilol could Prevent Ventricular Tachycardia Attack in a Female Case of Long QT Syndrome Associated with RYR2 Mutation 第82回日本循環器学会学術集会 口頭 (英語) 2018.3.23-3.25
 20. Kashiwa A, Aiba T, Makimoto H, Yamagata K, Shimamoto K, Yagihara N, Watanabe H, Ohno S, Hayashi K, Sumitomo N, Yoshinaga M, Morita H, Miyamoto Y, Makita N, Horie M, Yasuda S, Kusano K, Shimizu W. How should We Evaluate Arrhythmic Risk in Long QT Syndrome Type 1?: Data from a Nationwide Japanese LQT Registry 第82回日本循環器学会学術集会 ポスター (英語) 2018.3.23-3.25
 21. Ozawa J, Ohno S, Watatnabe H, et al. Clinical and Genetic Characteristics of Brugada Syndrome in Children Including Those Diagnosed at a School-based Electrocardiographic Screening Program 第82回日本循環器学会学術集会 ポスター (英語) 2018.3.23-3.25
 22. Yamamoto Y, Maiyama T, Harita T, (他7名), Ohno S, Chonabayashi K, Suda K, Yoshida Y, Horie M, Makita N, Kimura T. The Inactivation of L-type Ca²⁺ Channel was Impaired in Human iPS Cell Model of Long-QT Syndrome with CALM2-D134H Mutation. 第82回日

- 本循環器学会学術集会 ポスター (英語)
2018.3.23-3.25
23. Sonoda K, Ohno S, Takeru M, Horie M Functional Change of SCN5A Mutations Identified in the Patients with Short-Coupled Variant of Torsades de Pointes 第82回日本循環器学会学術集会 ポスター (日本語) 2018.3.23-3.25
24. Fukuyama M, Ohno S, Takayama K, Ichikawa M, Fukumoto D, Horie M. How to Confirm the Pathogenicity of Gene Variants in Inherited Primary Arrhythmia Syndrome. 第82回日本循環器学会学術集会 ポスター (日本語) 2018.3.23-3.25
25. Yagi N, Itoh H, Hisamatsu T, Ohno S, Horie M. A Challenge for Mutation Specific Risk Stratification in Long QT Syndrome Type 1第82回日本循環器学会学術集会 ポスター (日本語) 2018.3.23-3.25
26. Yokoi F, Makiyama T, Yamamoto Y,(他7名), Ohno S, Toyoda F, Yoshinori Y, Makita N, Horie M, Kimura T. l-cis-Diltiazem Enhances Slowed L-type Calcium Channel Inactivation in CALM2-associated Long-QT Syndrome iPSC Model 第82回日本循環器学会学術集会 ポスター (日本語) 2018.3.23-3.25
27. Hayano M, Makiyama T, Kamakura T, (他8名), Ohno S, Toyoda F, Yoshida Y, Horie M, Kimura T. Human iPSC-Derived Myocyte Model of SCN5A-D1275N-Related Cardiac Sodium Channelopathy Reveals Diminished Sodium Currents Resulting from Enhanced Protein Degradation第82回日本循環器学会学術集会 ポスター (日本語) 2018.3.23-3.25
28. Yagihara N, Watanabe H, Makita N, Horie M, Shimizu W, Ohno S, et al. Identification of Mutations in Causative Genes for Cardiomyopathies in Patients with Arrhythmia Syndromes and Structurally Normal Heart 第82回日本循環器学会学術集会 ポスター (日本語) 2018.3.23-3.25
29. 大野聖子, 和田悠子, 堀江稔. 不整脈原性右室心筋症に特異的な遺伝子変異の病原性を考える 第4回日本心筋症研究会 ポスター 2018.6.2
30. 大野聖子 ゲノム医療を活用した不整脈診療 第66回日本心臓病学会学術集会 シンポジウム 2018.9.7-9.9
31. 大野聖子 遺伝性不整脈の遺伝子診断 第22回日本心不全学会学術集会 シンポジウム 2018.10.11-10.13
32. 大野聖子 QT延長症候群の遺伝子解析と臨床への活用日本人類遺伝学会第63回大会 シンポジウム 2018.10.10-10.13
33. 大野聖子, 中右弘一, 真鍋博美, 吉田葉子, 青木寿明, 藤田修平, 牧山武, 堀江稔. 不整脈を呈するCALM2変異キャリアの特徴 第23回日本小児心電学会学術集会 口頭 (日本語) 2018.11.30-12.1
34. Ohno S, Ozawa J, Fukuyama M, 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 シンポジウム (英語) 2019.3.29-3.31
35. Ohno S, Sonoda K, Horie M. Genetic Background of ARVC第83回日本循環器学会学術集会 ミート・ザ・エキスパート 2019.3.29-3.31
36. 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 会長特別企画 (英語) 2019.3.29-3.31
37. 大野聖子 Can We Detect and Know All the Pathogenic Mutations by Next Generation Sequencer in Patients with Inherited Cardiovascular Diseases? 次世代シーケンサーで全部わかるの? JCS2017 (2017.3.17-19, 金沢)
38. 大野聖子 カテコラミン誘発多形性心室頻拍最近の話題 小児循環器病学会 遺伝性不整脈のブレイクスルー (2017.7.7 浜松)
39. 大野聖子 総論ーゲノム医学の基礎 第32回犬山不整脈カンファランス (2017.8.19)

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 |

図 1. LQTS の遺伝子解析時年齢による男女別の症例数

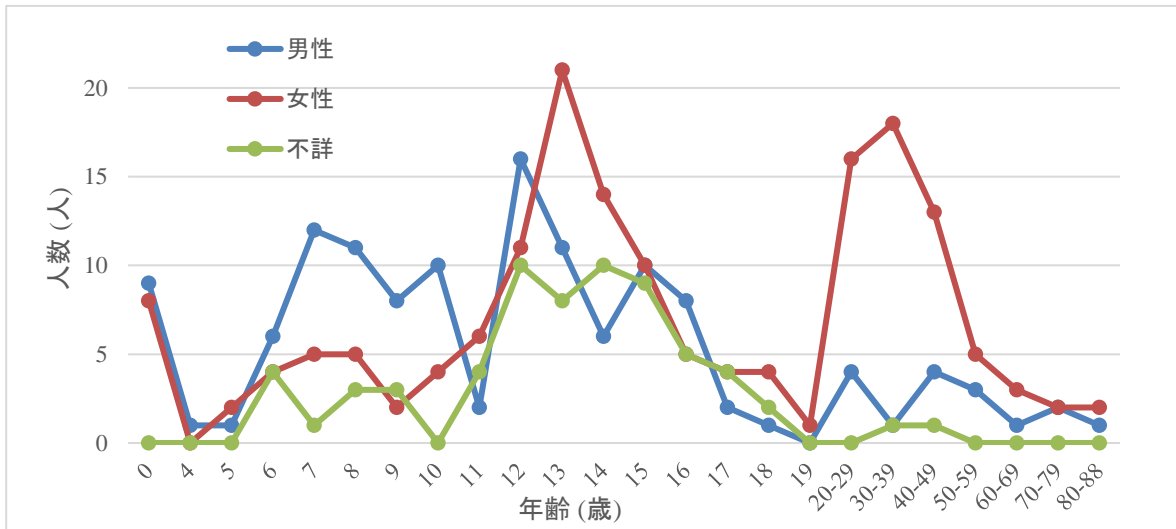


図 2. LQTS の遺伝子解析時の症状と症例数

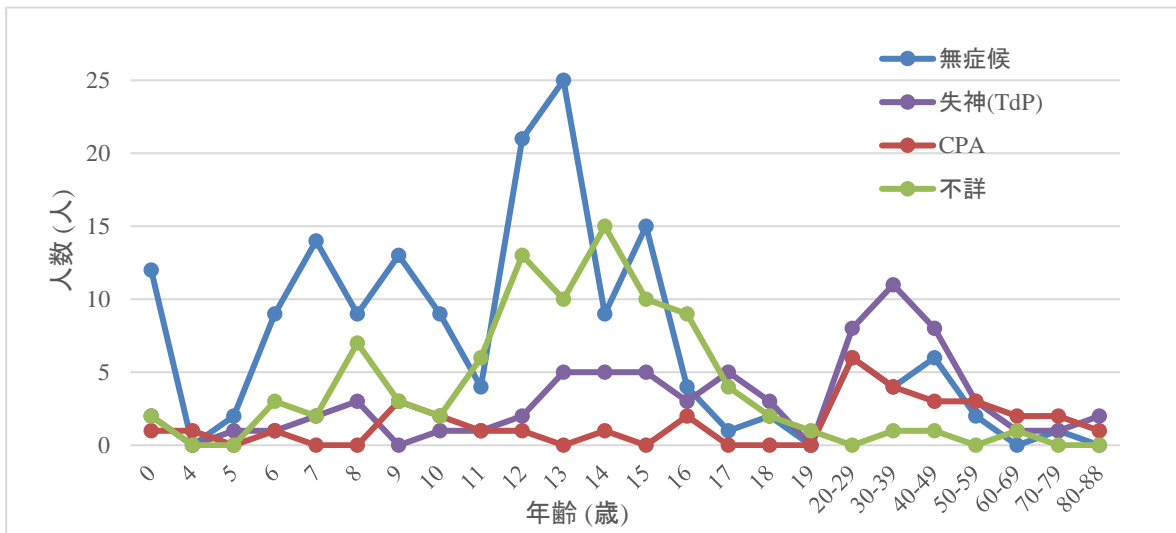


図 3. LQTS 患者の年齢毎の患者数 (棒グラフ・左目盛) と遺伝子変異同定率 (折線グラフ・右目盛)

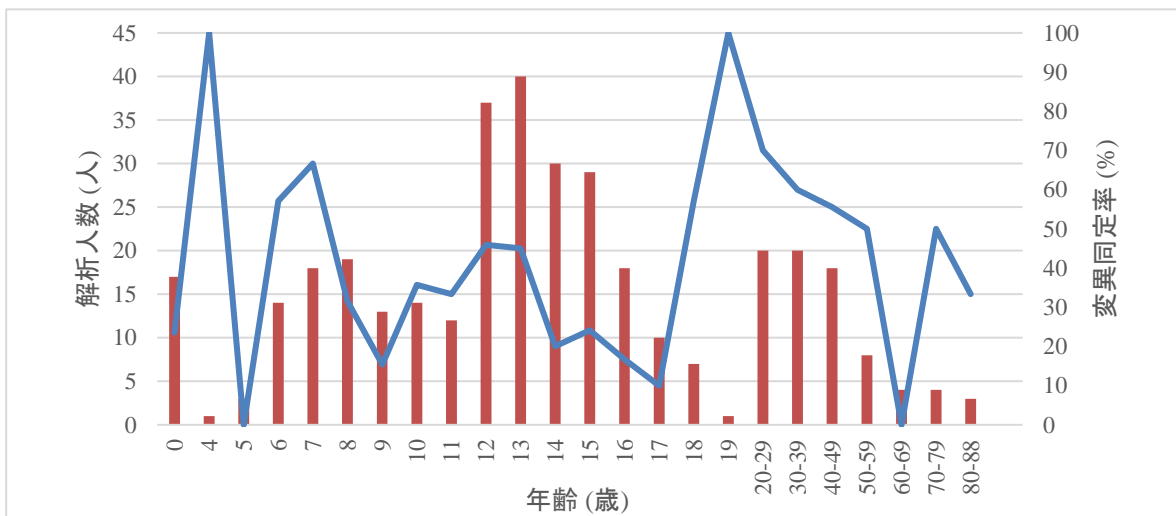


図 4. LQTS 患者の年齢毎の遺伝型

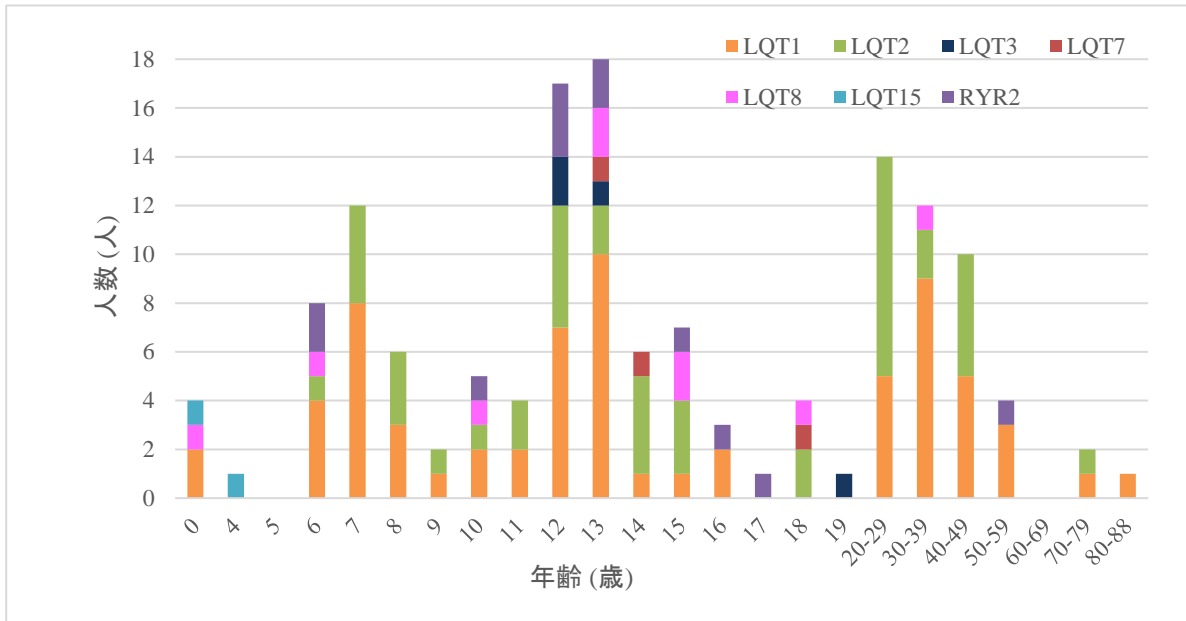
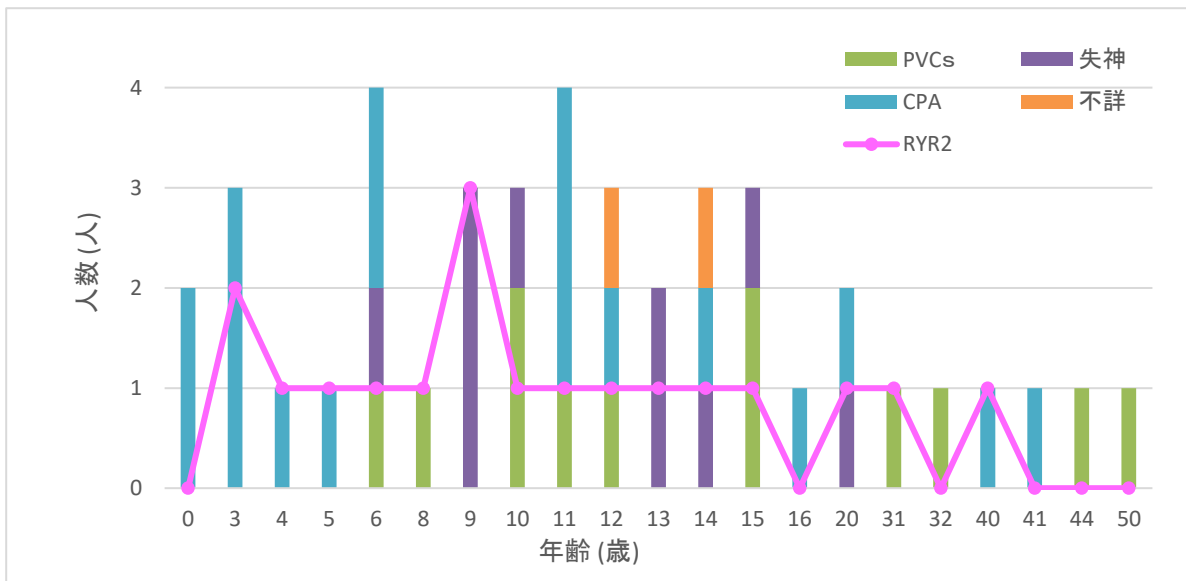


図 5. CPVT 患者の年齢毎の症状 (棒グラフ) と RYR2 変異同定者数 (折線グラフ)



QT 延長症候群の睡眠中の QT-RR 関係、および就寝、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】QT 延長症候群は運動、驚愕、睡眠中に突然死を起こす可能性のある遺伝性不整脈疾患である。Holter 心電図を用いて、QT 延長症候群の睡眠中と覚醒時の QT 時間を検討するのが、本研究の目的である。【対象と方法】Holter 心電図を記録した 29 名の QT 延長症候群の中で遺伝子診断がついた 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（QT_e）、Q 波開始から T 波頂点までの時間（QT_a）、Bazett で補正した QT_c、QT_a を自動解析し、QT-RR 関係、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 QT_e、QT_c を比較検討した。

【結果】全日の QT_a/RR の傾きは LQT1 0.180 ± 0.039 、LQT2 0.265 ± 0.056 ($p=0.01$) であり、LQT2 で有意に傾きが大きかった。全日の QT_e/RR の傾きは LQT1 0.203 ± 0.052 、LQT2 0.296 ± 0.059 ($p=0.01$) であり、LQT2 で有意に傾きが大きかった。睡眠中の QT_a/RR の傾きは LQT1 0.162 ± 0.049 、LQT2 0.169 ± 0.045 ($p=0.77$) であり有意差を認めなかった。睡眠中の QT_e/RR の傾きは LQT1 0.188 ± 0.066 、LQT2 0.200 ± 0.069 ($p=0.73$) であり有意差を認めなかった。全 LQTS で計測した就寝前 1 時間の QT_e は平均 416.9msec、就寝後 1 時間の QT_e 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 QT_e は平均 445.5msec、起床後 1 時間の QT_e 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 QT_e は平均 472.8msec、就寝後 1 時間の QT_e 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 QT_e は平均 467.0msec、起床後 1 時間の QT_e 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】遺伝子の確定診断のついた LQT で睡眠中及び全日の QT/RR 関係を検討することで、夜間睡眠中の不整脈イベントの起こりやすさを予測することが可能と考えられる。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、QT_c 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、心室細動を起こし、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 延長症候群の睡眠中と覚醒時の 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 QT-RR 関係、就寝前、就寝後、起床前、起床後の QT 時間、QT_c 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。(図 1)

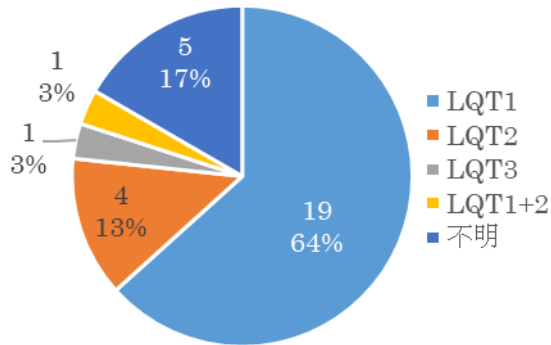


図 1 LQTS の内訳

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 (QT_e)、Q 波開始から T 波頂点までの時間 (QT_a)、Bazett で補正した QT_{ec}、QT_{ac} を自動解析し、QT-RR 関係、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 QT_e、QT_{ec} を比較検討した。

統計学的検討は JMP®14.2 を使い、Welch の T 検定もしくは対応のある 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

まず LQT1 と LQT2 での QT-RR 関係を比較検討した。

1. 基本計測値

平均心拍数、平均 QT_e、平均 QT_{ec}、QT_e - QT_a

は表 1 のごとく LQT1 群、LQT2 群間で有意差は認められなかった。

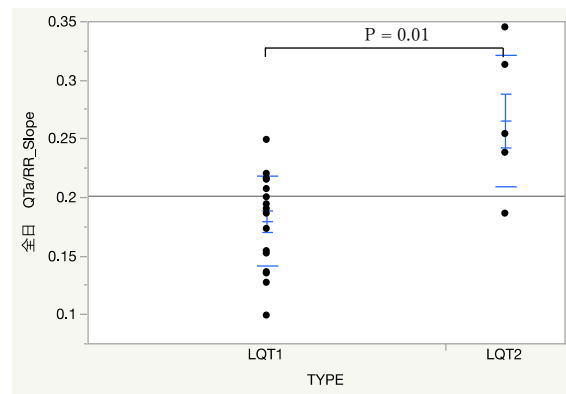
表 1 基本計測値の比較

	LQT1	LQT2	P
平均心拍数	71.3 ± 5.7	77.8 ± 13.1	0.28
平均 QT _e (msec)	441 ± 38	442 ± 104	1.0
平均 QT _{ec} (msec)	480 ± 31	491 ± 67	0.72
QT _e - QT _a (msec)	63 ± 12	69 ± 14	0.39

2. 全日の QT/RR 関係

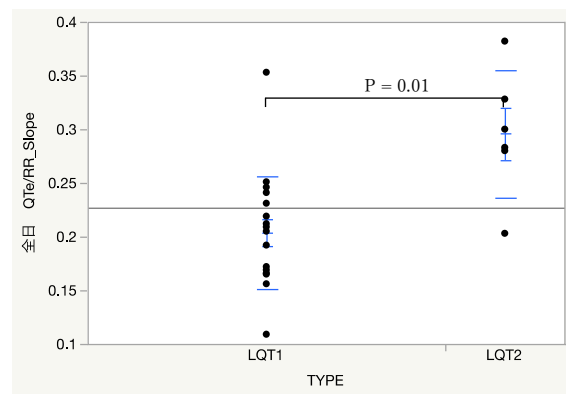
全日の QT_a/RR の傾きは LQT1 0.180 ± 0.039、LQT2 0.265 ± 0.056, P = 0.01 (図 2) であり、LQT2 で有意に傾きが大きかった。

図 2 全日の QT_a/RR 傾き



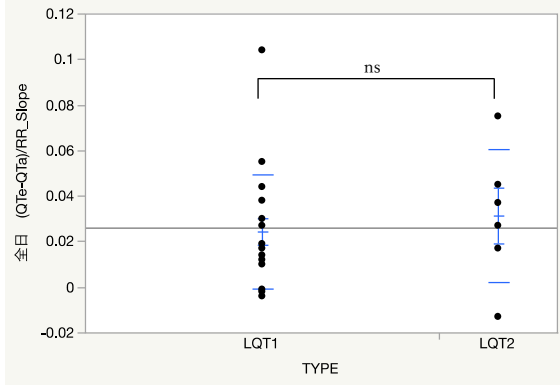
全日の QT_e/RR の傾きは LQT1 0.203 ± 0.052、LQT2 0.296 ± 0.059, p=0.01 (図 3) であり、LQT2 で有意に傾きが大きかった。

図 3 全日の QT_e/RR 傾き



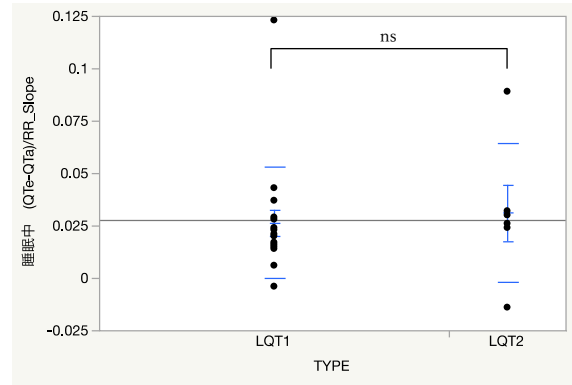
全日の(QTe-QTa)/RRの傾きはLQT1 0.024 ± 0.025 、LQT2 0.031 ± 0.029 , $p=0.61$ (図4) であり有意差を認めなかった。

図4 全日の(QTe-QTa)/RR 傾き



睡眠中の(QTe-QTa)/RRの傾きはLQT1 0.026 ± 0.026 、LQT2 0.031 ± 0.033 , $p=0.76$ (図7) であり有意差を認めなかった。

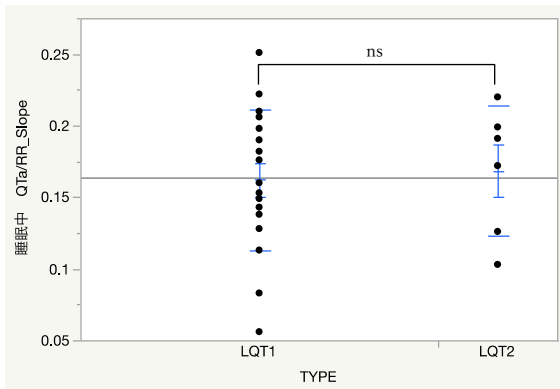
図7 睡眠中(QTe-QTa)/RR 傾き



3. 睡眠中の QT/RR 関係

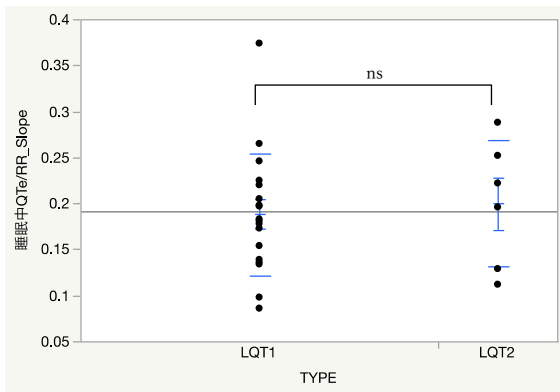
睡眠中のQTa/RRの傾きはLQT1 0.162 ± 0.049 、LQT2 0.169 ± 0.045 , $p=0.77$ (図5) であり有意差を認めなかった。

図5 睡眠中のQTa/RR 傾き



睡眠中のQTe/RRの傾きはLQT1 0.188 ± 0.066 、LQT2 0.200 ± 0.069 , $p=0.73$ (図6) であり有意差を認めなかった。

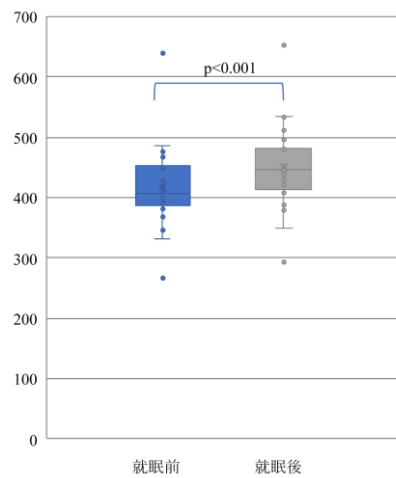
図6 睡眠中QTe/RR 傾き



4. 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8)

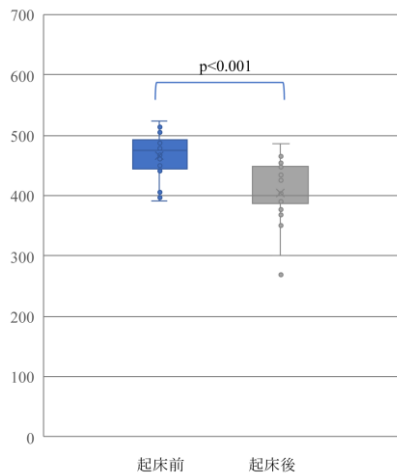
図8 就寝前後のQTe時間



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 9)

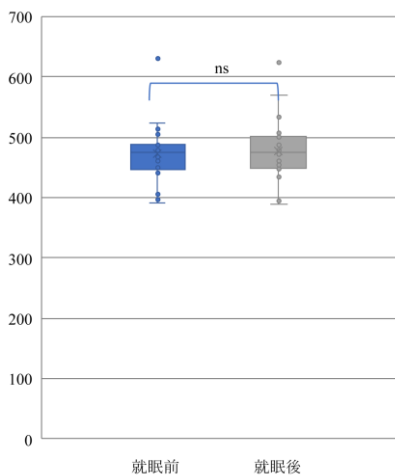
図 9 起床前後の QTe 時間



3. 就寝前後の QTec 時間

就寝前 1 時間の QTe は平均 472.8msec、就寝後 1 時間の QTe 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 10)

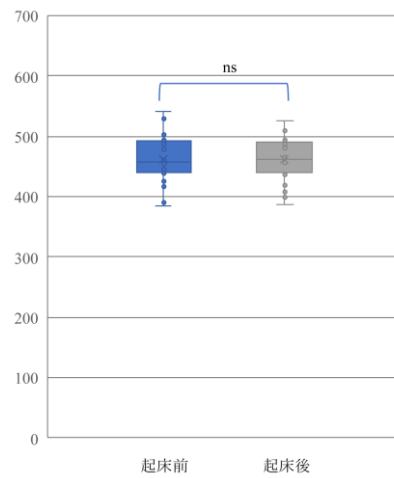
図 10 就寝前後の QTec 時間



4. 起床前後の QTec 時間

起床前 1 時間の QTe は平均 467.0msec、起床後 1 時間の QTe 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 11)

図 11 起床前後の QTec 時間



D. 考察

LQT では LQT1、LQT2、LQT3 のタイプにより睡眠中と覚醒時の QTe/RR に変化があることが推測された。

LQT1、LQT2 を比較すると全日では LQT2 が QT/RR の傾きが大きいことがわかった。つまり LQT2 では頻脈になるほど QTp、QTe が短縮することを示す。反対に LQT1 では頻脈になっても QTp、QTe 短縮が起きにくいことを示す。このことから、LQT1 では頻脈や運動時に心室不応期の不均一性が増強し、不整脈関連イベントが起きやすいことを示唆する。

睡眠中の検討では LQT1 と LQT2 で QT/RR に有意差は認められなかった。つまり、LQT1、LQT2 は睡眠時には不整脈イベントは起こりにくい可能性が示唆された。

LQT1 では睡眠、覚醒での QT-RR 関係はほぼ同一の直線上に存在し、心拍数の変動のみで QT 時間が変化することが示されたが、LQT3 では睡眠中と覚醒時での直線は別の動態をとり、睡眠時には QT がより延長するようにシフトすることが考えられた。

このことは睡眠中に LQT3 でより心室性不整脈や突然死が起こりやすい可能性が示唆された。

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、QTe 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 QT_e は長く、就寝前に短縮し、就寝中の QT_e は長くなる。日中は QT_c 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 QT_e の変化は心拍依存性と考えられる。しかし日中は QT_e、QT_c 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。しかし、本研究での LQT3 が少なく、LQT2、LQT3 の症例の蓄積を行い、さらなる検討が必要と考えられた。

E. 結論

遺伝子の確定診断のついた LQT で睡眠中及び全日の QT/RR 関係を検討することで、夜間睡眠中の不整脈イベントの起こりやすさを予測することが可能と考えられる。

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、QT_c 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, Yoshida 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, et al: 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.
13. Lieve KVV, Verhagen J, Wei J, (他18名), 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
14. Mori H, Muraji S, Sumitomo N, Kato R, et al: The Safety and Accuracy of the RHYTHMIA Mapping System in Pediatric Patients. **Heart Rhythm**. 2019;16(3):388-394.
15. Abe Y, Sumitomo N, Ayusawa M, Yamada T, Sugitani M: Congenital multiple pulmonary vein atresia and stenosis in an infant, **Pediatr Int**, 2018;60(10):976-978.
16. Mori H, Sumitomo N, Muraji S, Imamura T, Kobayashi T, Kato R: Successful demonstration of the detailed connection between the twin atrioventricular nodes and sling in a Patient with asplenia syndrome, **Heart Rhythm Case Rep**. 2018;4:480-483
17. Sumitomo N, Baba R, Doi S, et al; Japanese Circulation Society and the Japanese Society of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery of Joint Working. Guidelines for Heart Disease Screening in Schools (JCS 2016/JSPCCS 2016)- Digest Version -. **Circ J**. 2018;82:2385-2444
18. Kojima T, Imamura T, Osada Y, Muraji S, Nakano M, Oyanagi T, Yoshiba S, Kobayashi T, Sumitomo N: Efficacy of catheter interventions in the early and very early postoperative period after CHD operation, **Cardiol Young**. 2018;28(12):1426-1430.
19. Inoue-Yamada Y, Aiba T, Kawata H, (他9名), Sumitomo N, (他7名): Different responses to exercise between Andersen-Tawil syndrome and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. **Europace**. 2018;20(10):1675-1682.
20. Yoshinaga M, Iwamoto M, Horigome H, Sumitomo N, Ushinohama H, Izumida N, Tauchi N, Yoneyama T, Abe K, Nagashima M: Standard Values and Characteristics of Electrocardiographic Findings in Children and Adolescents. **Circ J**. 2018;82(3):831-839.
21. Tulloh RMR, Medrano-Lopez C, Checchia PA, Stapper C, Sumitomo N, et al: CHD and respiratory syncytial virus: global expert exchange recommendations. **Cardiol Young**. 2017; 27(8):1504-1521.

22. Hata H, Sumitomo N, Nakai T, Amano A: Retrosternal Implantation of the Cardioverter-Defibrillator Lead in an Infant. **Ann Thorac Surg.** 2017;103:e449-51
23. Aonuma K, Shiga T, Atarashi H, (他25名), Sumitomo N, (他11名); Japanese Circulation Society and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring Joint Working Group. Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring of Cardiovascular Drugs Clinical Use of Blood Drug Concentration Monitoring (JCS 2015) - Digest Version. **Circ J.** 2017;81(4):581-612.
24. Ishikawa T, Ohno S, Murakami T, (他8名), Sumitomo N, (他5名): Sick Sinus Syndrome with HCN4 Mutations Shows Early Onset and Frequent Association with Atrial Fibrillation and Left Ventricular Non-compaction, Heart Rhythm. 2017;14(5):717-724.
25. Sumitomo N, Horigome H, Miura M, et al; Heartful Investigators: Study design for control of HEART rate in inFant and child tachyarrhythmia with heart failure Using Landiolol (HEARTFUL): A prospective, multicenter, uncontrolled clinical trial. **J Cardiol.** 2017;70(3):232-237.

[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、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
3. 連 翔太、住友直方、今村知彦、長田洋資、戸田絢一、中野茉莉恵、小柳喬幸、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、森 仁: His 束近傍の副伝導路に対しクライオアブレーションを行なった3小児例、**Therapeutic Research.** 2018; 39(10): 13-17

4. 連 翔太、住友直方、今村知彦、長田洋資、戸田絢一、中野茉莉恵、小柳喬幸、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、森 仁: His 束近傍の副伝導路に対しクライオアブレーションを行なった3小児例. **Therapeutic Research** 2017; 38(10): 101-105
5. 森 仁、住友直方、加藤律史、戸田絢一、小柳喬幸、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、松本万夫: His 束近傍の副伝導路に対し Freezor Xtra により治療に成功した小児例、**心臓.** 2017; 49(supple 2): 94-100

2. 学会発表

[国際学会]

1. Yoshinaga M, Yasuda K, Nishihara E, (他9名), Sumitomo N, (他7名): 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, (他14名): 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, et al: 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, (他6名). 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, et al. 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, et al: 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, 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
 10. 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
 11. Sumitomo N, Muraji S, Mori H, et al: Invited Lecture; Pediatric Ablation: Catheter ablation in infants, Asian Pacific Heart Rhythm Society 2019, Bangkok, Thailand, 2019.10.24
 12. Sumitomo N: Return of sinus rhythm late after pacing a child with complete heart block: Is it ever safe to remove the device?, 7th World Congress of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery 2017, Barcelona, 2017.7.20
 13. Sumitomo N: Specific Pharmacological Therapy in patients with Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia, Invited Symposium Specific Pharmacological Therapy for Inherited Arrhythmias, 64th Japanese Heart Rhythm Society & Asian Pacific Heart Rhythm Society 2017, Yokohama, 2017.9.15
 14. Sumitomo N: Landiolol in Pediatric Cardiology Control of the HEART rate in inFANT and child arrhythmias Using Landiolol (HEARTFUL) study, Invited Symposium 68 Antiarrhythmic Agents for Refractory Tachyarrhythmia in Pediatric Cardiology Patients (Including Adult Congenital Heart Disease), 64th Japanese Heart Rhythm Society & Asian Pacific Heart Rhythm Society 2017, Yokohama, 2017.9.16
 15. Sumitomo N: Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia update, Invited Symposium Diagnosis and treatment for genetic arrhythmia in children, 64th Japanese Heart Rhythm Society & Asian Pacific Heart Rhythm Society 2017, Yokohama, 2017.9.17
 16. Horigome H, Nagashima M, Yoshinaga M, Sumitomo (他 6 名): Screening Japanese School Children for Cardiovascular Disease: Establishing Reference Values of p/QRS Waves on Electrocardiograms for 48,000 Children. Heart Rhythm 2017, Chicago, USA, 2017.5.11
 17. Iwamoto M, Yoshinaga M, Izumida N, Nagashima M, Tauchi N, Sumitomo N, Ushinohama H, Horigome H, Abe K: Marked Early Repolarization with Age in Boys, Heart Rhythm 2017, Chicago, USA, 2017.5.12
 18. Iwamoto M, Yoshinaga M, Horigome H, Sumitomo N, et al: Characteristecs and reference values of electrocardiographic findings in children and adolescents, 64th Japanese Heart Rhythm Society & Asian Pacific Heart Rhythm Society 2017, Yokohama, 2017.9.15
 19. Kato Y, Izumida N, Iwamoto M, Horigome H, Ushinohama H, Sumitomo N Tauchi N, Abe K, Yoshinaga M, Nagashima M: Age dependent changes of T wave polarity in Japanese school children, 64th Japanese Heart Rhythm Society & Asian Pacific Heart Rhythm Society 2017, Yokohama, 2017.9.16
 20. Sumitomo N, Shimizu W, Aonuma K, et al: What factors determine the prognosis of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia?, AHA Scientific Session 2017, 2017.11.12
 21. Imamura T, Sumitomo N, Muraji S, et al: Characteristics of Pediatric Brugada Syndrome, EHRA2018, Barcelona, Spain, 2018.3.18
 22. Muraji S, Sumitomo N, Ichikawa R, Fukuhara J, Ayusawa M: Familial Sick Sinus Syndrome -

- Electrophysiologic Study of 6 Families -, EHRA2018, Barcelona, Spain, 2018.3.19
23. Sumitomo N: Invited Lecture, Role of Exercise in Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia (CPVT), Complex Issues in SCD in Children, Asian Pacific Heart Rhythm Society 2018, Taipei, Taiwan, 2018.10.20
 24. Sumitomo N: Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: Update, Topics 12 Inherited Cardiac Disorders and ECG, International Congress on Electrocardiology 2018, Chiba, 2018.6.30
 25. Sumitomo N: Return of sinus rhythm late after pacing a child with complete heart block: Is it ever safe to remove the device?, 7th World Congress of Pediatric Cardiology and Ccardiac Surgery 2017, Barcelona, 2017.7.20
 26. Sumitomo N: Symposium 30 Pediatric Arrhythmia 2 Cardiac Pacing and Ablation in Pediatrics, Device Implantation in Pediatric and Congenital Heart Disease Patients, Asian Pacific Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery 2018, Bali, Indonesia, 2018.9.1
 27. Imamura T, Sumitomo N, Muraji S, et al: Clinical and electrocardiographic features of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in children, European Heart Rhythm Association 2019, Lisbon, 2019.3.17
 28. Muraji S, Sumitomo N, Mori H, et al: Electrophysiological properties of ATP sensitive AT in 6 children, Asian Pacific Heart Rhythm Society 2018, Taipei, Taiwan, 2018.9.16
 29. Imamura T, Sumitomo N, Muraji S, et al: A Study of Fatal Arrhythmia in Kearns-Sayre Syndrome: Necessity of Implantable Cardioverter Defibrillator, Asian Pacific Heart Rhythm Society 2018, Taipei, Taiwan, 2018.9.16
 30. Mori H, Muraji S, Sumitomo N, et al: Utility of a RHYTHMIA Mapping System in Pediatric Patients, Asian Pacific Heart Rhythm Society 2018, Taipei, Taiwan, 2018.9.16
 31. Krystien V.V. Lieve, Conor M. Lane, J. Martijn. Bos, (他 4 名), Sumitomo N, (他 22 名): Implantable Cardioverter-defibrillators For Secondary Prevention Of Sudden Cardiac Death In Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia, Heart Rhythm 2018, Boston USA, 2018.5.10
 32. Yoshinaga M, Ushinohama H, Sato S, (他 4 名), Sumitomo N, (他 8 名): Electrocardiographic Screening of 1-month-old Infants to prevent sudden infant death, Heart Rhythm 2018, Boston USA, 2018.5.11
 33. Kashiwa A, Aiba T, Makimoto H, (他 6 名), Sumitomo N, (他 8 名), The Japanese LQTS registry investigators: Mutation Hot-spot-based Risk Stratification In Long Qt Syndrome Type 1 : Data From A Nationwide Japanese Lqt Registry, Heart Rhythm 2018, Boston USA, 2018.5.10
 34. Imamura T, Sumitomo N, Muraji S, et al: Characteristics of Pediatric Brugada Syndrome, European Heart Rhythm Association 2018, Barcelona, Spain, 2018.3.18
 35. Muraji S, Sumitomo N, Ichikawa R, et al: Familial Sick Sinus Syndrome - Electrophysiologic Study of 6 Families -, European Heart Rhythm Association 2018, Barcelona, Spain, 2018.3.19
 36. Sumitomo N, Shimizu W, Aonuma K, et al: What factors determine the prognosis of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia?, AHA Scientific Session 2017, 2017.11.12
 37. Horigome H, Nagashima M, Yoshinaga M, Sumitomo N Tauchi N, Izumida N, Iwamoto M, Ushinohama H, Kato Y, Abe K: Screening Japanese School Children for Cardiovascular Disease: Establishing Reference Values of p/QRS Waves on Electrocardiograms for 48,000 Children. Heart Rhythm 2017, Chicago, USA, 2017.5.11
 38. Iwamoto M, Yoshinaga M, Izumida N, Nagashima M, Tauchi N, Sumitomo N, Ushinohama H, Horigome H, Abe K: Marked Early Repolarization with Age in Boys, Heart Rhythm 2017, Chicago, USA, 2017.5.12

【国内学会】

1. 住友直方: 小児の遺伝性不整脈、EP Expert カンファレンス、福岡、2017.4.15
2. 住友直方: 学校心臓検診における心電図で注意すべきポイント、日本不整脈心電学会第 18 回心電図判読セミナー、函館、2017.7.15
3. 住友直方: 学校心臓検診のガイドラインについて、第 61 回九州ブロック学校保健・学校医大会、平成 29 年度九州学校検診協議会(年次大会)、佐賀、2017.8.6
4. 住友直方: CPVT、第 32 回 犬山不整脈カンファレンス 2017.8.19
5. 住友直方: 学校心臓検診における心電図で注意すべきポイント、教育講座 2 メディカルプロフェSSIONAL に伝えたい! 心電図の基本的な読み方、64th Japanese Heart Rhythm Society & Asian Pacific Heart Rhythm Society 2017, Yokohama, 2017.9.17
6. 住友直方: 成人先天性心疾患の不整脈カテーテル治療、第 65 回日本心臓病学会、成人先天性心疾患問題検討委員会セッション、大阪、2017.9.29
7. 住友直方: 学校心臓検診のガイドラインと小児の不整脈、新潟不整脈シンポジウム、新潟、2018.2.3
8. 住友直方: シンポジウム 11 学校心臓検診今後の問題、学校心臓検診 -今後の課題 -, 第 53 回日本小児循環器学会、浜松、2017.7.9
9. 牛ノ濱大也、住友直方: シンポジウム 11 学校心臓検診今後の問題、学校心臓検診で抽出すべき心疾患、第 53 回日本小児循環器学会、浜松、2017.7.9
10. 中村隆広、加藤雅崇、小森暁子、阿部百合子、神保詩乃、神山 浩、鮎沢 衛、高橋蓄里、中井俊子、住友直方: 成人期の術後ファロー四徴症の問題点とトランジション、第 120 回日本小児科学会、東京、2017.4.14
11. 加藤雅崇、飯田亜希子、渡邊拓史、(他 6 名)、住友直方、深町大介、加藤真帆人: 進行性心臓伝導障害 (PCCD) に心房粗動、緻密化障害を合併し、急性冠症候群を発症した若年女性の一例、郡山セミナー、郡山、2017.4.22
12. 小柳喬幸、今村知彦、中野茉莉恵、(他 6 名)、住友直方、尾澤慶輔、細田隆一、岩崎美佳、保土田健太郎、枘岡 歩、鈴木孝明: 当院で Berlin heart を装着した心筋症の 2 例、第 79 回埼玉循環器談話会、大宮、2017.5.20
13. 森 仁、住友直方、加藤律史、(他 6 名): 両側大腿静脈閉塞を伴う Jatene 術後の心房粗動に対して両鎖骨下静脈からアブレーションを行った一例、カテーテルアブレーション関連大会 2017、札幌、2017.7.7
14. 小柳 喬幸、戸田 紘一、小島 拓朗、葭葉 茂樹、小林 俊樹、住友直方: Fontan candidate における Venovenous collateral に対する Amplatzer Vascular Plug 留置 遺残短絡を生じないためのデバイスサイズの検討、第 53 回日本小児循環器学会、浜松、2017.7.7
15. 戸田 紘一、小林 俊樹、小柳 喬幸、小島 拓朗、葭葉 茂樹、住友直方: 先天性心疾患術後の不整脈に対するアミオダロンの有効性、第 53 回日本小児循環器学会、浜松、2017.7.7
16. 小島 拓朗、戸田 紘一、小柳 喬幸、葭葉 茂樹、小林 俊樹、住友直方: 先天性心疾患術後急性期の循環動態評価における、心筋トロポニン I の有用性、第 53 回日本小児循環器学会、浜松、2017.7.7
17. 杉谷 雄一郎、牛ノ濱 大也、佐川 浩一、石川 司朗、住友直方: WPW 症候群における学校心臓健診の意義と問題点、第 53 回日本小児循環器学会、浜松、2017.7.8
18. 小柳 喬幸、戸田 紘一、小島 拓朗、葭葉 茂樹、小林 俊樹、住友直方: 当院で経験した乳幼児期発症の拡張型心筋症の予後、第 53 回日本小児循環器学会、浜松、2017.7.8
19. 春日 美緒、佐藤 里絵子、新井 聡美、住友直方: 新人看護師に対する OJT の有効性-内服薬の投与後の経胃管チューブの閉塞によるインシデントからの考察、第 53 回日本小児循環器学会、浜松、2017.7.9
20. 小島 拓朗、葭葉 茂樹、小林 俊樹、戸田 紘一、小柳 喬幸、住友直方: 肺静脈狭窄に対するカテーテルインターベンション -インターベンションは予後を改善できているのか? -, 第 53 回日本小児循環器学会、浜松、2017.7.9

21. 鈴木 博, 住友直方, 星野 健司, 江原 英治, 高橋 一浩, 吉永 正夫: 小児 QT 短縮症候群の臨床像と遺伝学的特徴、第 53 回日本小児循環器学会、浜松、2017.7.9
22. 小柳喬幸, 連 翔太, 戸田紘一, 小林俊樹, 住友直方: 当院で Berlin heart を装着した心筋症の 2 例、第 169 回日本小児科学会埼玉地方会、さいたま市、2017.9.17
23. 連 翔太, 住友直方, 今村知彦, (他 6 名): 学校心臓検診で発見された心房粗動の 1 例、第 80 回埼玉小児循環器談話会、大宮、2017.10.21
24. 連 翔太, 住友直方, 今村知彦, (他 6 名): 永続性接合部回帰性頻拍時の左室内血流とエネルギーロス、第 37 回日本小児循環動態研究会、秋田、2017.10.28
25. 長田洋資, 住友直方, 今村知彦, (他 11 名): 失神で発見された徐脈頻脈症候群の 1 女児例、第 22 回日本小児心電学会、徳島、2017.11.24
26. 連 翔太, 住友直方, 今村知彦, (他 7 名): Rhythmia® を用いた前中隔副伝導路の房室回帰性頻拍の一例、第 22 回日本小児心電学会、徳島、2017.11.24
27. 今村知彦, 住友直方, 連 翔太, (他 8 名): 極型 Fallot 四徴症心内修復術後に合併した ATP 感受性心房頻拍の 1 例、第 22 回日本小児心電学会、徳島、2017.11.24
28. 堀米仁志, 泉田直己, 住友直方, (他 5 名): QT 延長症例における QT 時間自動計測のピットフォール、第 22 回日本小児心電学会、徳島、2017.11.24
29. 森 仁, 住友直方, 加藤律史, (他 11 名): 2 つの房室結節を介する回帰性頻拍に対してアブレーションを行なった房室中隔欠損、Fontan 術後の 1 例、第 16 回平岡不整脈研究会、熱海、2017.12.10
30. 森 仁, 住友直方, 加藤律史, (他 11 名): 2 つの房室結節を介する回帰性頻拍に対してアブレーションを行った、房室中隔欠損、Fontan 術後の 1 例、第 51 回埼玉不整脈研究会、さいたま市、2017.12.16
31. 今村知彦, 住友直方, 連 翔太, (他 12 名): 2 度の心肺停止蘇生後に左冠動脈無冠動脈洞起始と診断された小児例、第 30 回心臓性急死研究会、東京、2017.12.16
32. 今村知彦, 住友直方, 連 翔太, (他 12 名): 2 度の心肺停止蘇生後に左冠動脈無冠動脈洞起始と診断された小児例、毛呂山日高成育医療カンファレンス、埼玉、2017.12.18
33. 森 仁, 住友直方, 加藤律史, (他 11 名): 単心室症に対する Glenn 術後の心房頻拍に対して entrainment ペーシングによる詳細なマッピングを行なった幼児例、第 30 回臨床不整脈研究会、東京、2018.1.13
34. 葭葉茂樹, 小林俊樹, 今村知彦, (他 5 名), 住友直方, 鈴木孝明, 枘岡 歩, 保土田健太郎, Hybrid stage 1 手技中の重大な問題—合併症回避に向けての検討—Severe troubles during Hybrid stage 1 -Discussion to avoid complications-, 第 29 回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会、福岡、2018.1.18
35. 葭葉茂樹, 小林俊樹, 今村知彦, (他 5 名), 住友直方: 開心術後に生じた閉塞上大静脈に対するカテーテルインターベンション—難治性乳糜胸水は改善したか?—Catheter intervention for obstructed SVC after open heart surgery-Refractory chylothorax was improved-, 第 29 回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会、福岡、2018.1.18
36. 連 翔太, 住友直方, 今村知彦, (他 7 名): Glenn 術後単心室に合併した ATP 感受性心房頻拍に対して高周波カテーテルアブレーションを行なった 1 例 Successful radiofrequency catheter ablation of ATP sensitive atrial tachycardia inpatient with single ventricle post bilateral bidirectional Glenn procedure、第 29 回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会、福岡、2018.1.18
37. 今村知彦, 住友直方, 連 翔太, (他 9 名): 小児 AVNRT に対する cryoablation 後の再発リスク因子の検討 Risk factor of recurrence after cryoablation for pediatric AVNRT、第 29 回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会、福岡、2018.1.18
38. 長田洋資, 葭葉茂樹, 小島拓朗, (他 5 名), 住友直方, (他 5 名): ECMO 管理下に施行した心臓カ

- テール検査および治療 Cardiac catheterization and catheter intervention in pediatric patients supported by Extracorporeal Membrane Oxygenation、第 29 回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会、福岡、2018.1.19
39. 小柳喬幸、今村知彦、長田洋資、(他 5 名)、住友直方：Norwood 型手術後の左肺動脈狭窄に対する早期ステント留置の中期予後 Early stent placement for post-operative severe left pulmonary artery stenosis in Norwood type operation、第 29 回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会、福岡、2018.1.19
 40. 今村知彦、住友直方、連翔太、(他 9 名)：小児に対する着用型自動除細動器 (WCD) の適応と問題点、第 10 回デバイス関連冬季大会、横浜、2018.2.12
 41. 中野茉莉恵、今村知彦、長田洋資、(他 5 名)、住友直方、(他 5 名)：肥大型心筋症の合併が疑われ心室細動から救命された大動脈弁狭窄症の一例、第 25 回東京循環器小児科治療 Agora、東京、2018.2.10
 42. 住友直方：アブレーションの進歩、第 30 回 JPIC 学会、浦和、2019.1.25
 43. 住友直方：体育・部活動・スポーツと心臓突然死、日本循環器学会関東甲信越支部主催、第 4 回心肺蘇生法 市民公開講座、横浜、2018.12.1
 44. 住友直方：小児不整脈の診断と治療、第 10 回日本小児循環器学会教育セミナー Advanced Course、東京、2018.10.21
 45. 住友直方：小児の失神、第 9 回失神研究会、東京、2018.7.13
 46. 住友直方：学校心臓検診と小児の不整脈、第 23 回和歌山小児循環器談話会、和歌山、2018.6.2
 47. 住友直方：学校心臓検診のガイドラインと小児の不整脈、新潟不整脈シンポジウム、新潟、2018.2.3
 48. 住友直方：成人先天性心疾患の不整脈カテーテル治療、第 65 回日本心臓病学会、成人先天性心疾患問題検討委員会セッション、大阪、2017.9.29
 49. 住友直方：学校心臓検診における心電図で注意すべきポイント、教育講座 2 メディカルプロフェSSIONナルに伝えたい！心電図の基本的な読み方、64th Japanese Heart Rhythm Society & Asian Pacific Heart Rhythm Society 2017, Yokohama, 2017.9.17
 50. 住友直方：CPVT、第 32 回 犬山不整脈カンファレンス 2017.8.19
 51. 住友直方：学校心臓検診のガイドラインについて、第 61 回九州ブロック学校保健・学校医大会、平成 29 年度九州学校検診協議会(年次大会)、佐賀、2017.8.6
 52. 住友直方：学校心臓検診における心電図で注意すべきポイント、日本不整脈心電学会第 18 回心電図判読セミナー、函館、2017.7.15
 53. 住友直方：小児の遺伝性不整脈、EP Expert カンファレンス、福岡、2017.4.15
 54. 住友直方：特別シンポジウム「スポーツ関連突然死の現状と対策—東京オリンピックを契機として—」若年スポーツ関連突然死の病態と対応策(不整脈系)、第 31 回心臓性急死研究会、東京、2018.12.15
 55. 住友直方：小児肥大型心筋症の臨床的特徴、シンポジウム「肥大型心筋症と QT 延長症候群の遺伝学」、第 63 回日本人類遺伝学会、横浜、2018.10.13
 56. Sumitomo N：Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia update, Invited Symposium Diagnosis and treatment for genetic arrhythmia in children, 64th Japanese Heart Rhythm Society & Asian Pacific Heart Rhythm Society 2017, Yokohama, 2017.9.17
 57. Mori H, Muraji S, Sumitomo N, et al: The Safety and Efficacy of RHYTHMIA Mapping System in Pediatric Patients, Japanese Heart Rhythm Society 2018, 2018.7.13
 58. Nagashima K, Fukamachi D, Hiro T, (他 10 名), Sumitomo N, (他 5 名)：Anomalous Origins of Coronary Arteries Coursing between the Great Vessels Presenting with Cardiovascular Events: Clinical Features, Management, and Major Determinants of Clinical Outcome (J-CORONARY Registry), Japanese Heart Rhythm Society 2018, 2018.7.13
 59. Sumitomo N：Specific Pharmacological Therapy in patients with Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia, Invited Symposium Specific Pharmacological Therapy for Inherited Arrhythmias,

- 64th Japanese Heart Rhythm Society & Asian Pacific Heart Rhythm Society 2017, Yokohama, 2017.9.15
60. Sumitomo N: Landiolol in Pediatric Cardiology Control of the HEART rate in inFANT and child arrhythmias Using Landiolol (HEARTFUL) study, Invited Symposium 68 Antiarrhythmic Agents for Refractory Tachyarrhythmia in Pediatric Cardiology Patients (Including Adult Congenital Heart Disease), 64th Japanese Heart Rhythm Society & Asian Pacific Heart Rhythm Society 2017, Yokohama, 2017.9.16
61. 住友直方: シンポジウム 11 学校心臓検診今後の問題、学校心臓検診 -今後の課題 -, 第 53 回日本小児循環器学会、浜松、2017.7.9
62. 牛ノ濱大也、住友直方: シンポジウム 11 学校心臓検診今後の問題、学校心臓検診で抽出すべき心疾患、第 53 回日本小児循環器学会、浜松、2017.7.9
63. 岩崎美佳, 枘岡 歩, 細田隆介, 保土田健太郎, 連翔太, 住友直方, 鈴木孝明: 新生児期にペースメーカー治療を行った先天性完全房室ブロックの1例、第46回日本集中治療医学会学術集会、京都、2019.3.1
64. 森 仁、住友直方、加藤律史、(他 8 名): 先天性心疾患術後の房室ブロックに於けるペーシング率の推移に関する検討、第 11 回植込みデバイス関連冬季大会、品川、2019.2.16
65. 今村知彦、住友直方、連 翔太、(他6名): 小児 Verapamil 感受性心室頻拍に対するアブレーション後の再発についての検討、第30回JPIC学会、浦和、2019.1.25
66. 連 翔太、住友直方、今村知彦、(他8名): ATP感受性心室頻拍を合併したFallot四徴症、VACTERL症候群乳児の1例、第31回臨床不整脈研究会、東京、2019.1.12
67. 森 仁、住友直方、連 翔太、(他9名): 乳児期の特発性心室細動に対して心外膜腔にICD植え込みを施行した一例、第17回平岡不整脈研究会、熱海、2018.12.8
68. 森 仁、住友直方、連 翔太、(他9名): 乳児期の特発性心室細動に対して心外膜腔にICD植え込みを施行した一例、第23回日本小児心電学会学術集会、奈良、2018.11.30
69. 堀口明由美、鈴木詩央、百木恒大、(他6名)、住友直方: 診断と治療に苦慮した特発性心室細動の乳児例、第23回日本小児心電学会学術集会、奈良、2018.11.30
70. 連 翔太、住友直方、今村知彦、(他8名): 新生児期から心室性不整脈を合併したFallot四徴症、VACTERL症候群の一例、第23回日本小児心電学会学術集会、奈良、2018.12.1
71. 今村知彦、住友直方、連 翔太、(他8名): 小児 Valsalva洞起源心室性不整脈に対するカテーテルアブレーションの有効性と安全性、第23回日本小児心電学会学術集会、奈良、2018.12.1
72. 森 仁、住友直方、連翔太、今村知彦、加藤律史、松本万夫、小林俊樹: CARTO Ripple が頻拍回路の同定に有用であった大血管転位 Senning 術後の心房粗動の1例、カテーテルアブレーション関連秋季大会 2018、那覇、沖縄、2018.11.10
73. 今村知彦、住友直方、連 翔太、(他 8 名): 小児 Verapamil 感受性心室頻拍の再発についての検討、カテーテルアブレーション関連秋季大会 2018、那覇、沖縄、2018.11.10
74. 連 翔太、住友直方、森 仁、今村知彦、岩下憲之、小森暁子、小林俊樹: RHYTHMIA™ による AVNRT の頻拍回路解析、カテーテルアブレーション関連秋季大会 2018、那覇、沖縄、2018.11.10
75. 岩下憲行、森仁、加藤律史、(他16名)、住友直方: 複数回のアブレーションを必要とした多発性心房頻拍を合併したNoonan症候群の小児例、カテーテルアブレーション関連秋季大会2018、那覇、沖縄、2018.11.10
76. 長田洋資、住友直方、連 翔太、(他 7 名): 冠動脈起始異常により失神・心停止に至った2症例、第9回失神研究会、東京、2018.7.15
77. Nabeshima T, Ushinohama H, Muraji S, Kuraoka A, Sagawa K, Ishikawa S, Sumitomo N: An Overview of EPS and RFCA for Pediatric Patients with Ebstein's Anomaly: 20-year Experience of a Single Institute, Japanese Heart Rhythm Society 2018, 東京、2018.7.13

78. Muraji S, Sumitomo N, Mori H, et al: Efficacy of Catheter Ablation of ATP Sensitive AT in 6 Children, Japanese Heart Rhythm Society 2018, 東京、2018.7.13
79. Imamura T, Sumitomo N, Muraji S, et al: Experience Introducing WCD to 2 Children with Cardiopulmonary Arrest Resuscitation, Japanese Heart Rhythm Society 2018, 東京、2018.7.14
80. 連 翔太、住友直方、森 仁、今村知彦、柴田映道、上田秀明、小森暁子、岩下憲之、小林俊樹：小児の ATP 感受性心房頻拍 6 例に対するカテーテルアブレーション、第 54 回日本小児循環器学会、横浜、2018.7.7
81. 今村知彦、住友直方、連 翔太、(他 7 名)：Kearns-Sayre 症候群と致死的不整脈の合併に関する考察：植込み型除細動器の必要性について、第 54 回日本小児循環器学会、横浜、2018.7.6
82. 堀米仁志、石川康宏、林 立申、(他 5 名)、住友直方、吉永正夫、堀江 稔：先天性 QT 延長症候群の診断における T 波形態解析の有用性、第 54 回日本小児循環器学会、横浜、2018.7.5
83. 森 仁、住友直方、連翔太、今村知彦、加藤律史、松本万夫、小林俊樹：CARTO Ripple が頻拍回路の同定に有用であった大血管転位 Senning 術後の一例、第 8 回関東アブレーションフロンティア、東京、2018.6.30
84. 森 仁、住友直方、加藤律史、(他 8 名)：複数回のアブレーションを必要とした Noonan 症候群に合併した心房頻拍の小児例、第 52 回埼玉不整脈ペーシング研究会、さいたま市、2018.6.9
85. 長田洋資、住友直方、今村知彦、(他 11 名)：冠動脈起始異常により心肺停止に至った 2 症例、第 32 回日本小児救急医学会、筑波、2018.6.3
86. 連翔太、住友直方、森 仁、(他 7 名)：Fontan 術後単心室症の twin AV node による房室回帰頻拍に対してカテーテルアブレーションを行なった 1 例- 頻拍回路及び伝導系の考察 -、第 48 回臨床電気生理研究会、東京、2018.5.26
87. 中野茉莉恵、今村知彦、長田洋資、(他 5 名)、住友直方、(他 5 名)：肥大型心筋症の合併が疑われ心室細動から救命された大動脈弁狭窄症の一例、第 25 回東京循環器小児科治療 Agora、東京、2018.2.10
88. 今村知彦、住友直方、連翔太、(他 9 名)：小児に対する着用型自動除細動器(WCD)の適応と問題点、第 10 回デバイス関連冬季大会、横浜、2018.2.12
89. 連 翔太、住友直方、今村知彦、(他 7 名)：Glenn 術後単心室に合併した ATP 感受性心房頻拍に対して高周波カテーテルアブレーションを行なった 1 例 Successful radiofrequency catheter ablation of ATP sensitive atrial tachycardia inpatient with single ventricle post bilateral bidirectional Glenn procedure、第 29 回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会、福岡、2018.1.18
90. 今村知彦、住友直方、連 翔太、(他 9 名)：小児 AVNRT に対する cryoablation 後の再発リスク因子の検討 Risk factor of recurrence after cryoablation for pediatric AVNRT、第 29 回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会、福岡、2018.1.18
91. 森 仁、住友直方、加藤律史、(他 11 名)：単心室症に対する Glenn 術後の心房頻拍に対して entrainment ペーシングによる詳細なマッピングを行なった幼児例、第 30 回臨床不整脈研究会、東京、2018.1.13
92. 今村知彦、住友直方、連 翔太、(他 12 名)：2 度の心肺停止蘇生後に左冠動脈無冠動脈洞起始と診断された小児例、毛呂山日高成育医療カンファレンス、埼玉、2017.12.18
93. 今村知彦、住友直方、連 翔太、(他 12 名)：2 度の心肺停止蘇生後に左冠動脈無冠動脈洞起始と診断された小児例、第 30 回心臓性急死研究会、東京、2017.12.16
94. 森 仁、住友直方、加藤律史、(他 11 名)：2 つの房室結節を介する回帰性頻拍に対してアブレーションを行った、房室中隔欠損、Fontan 術後の 1 例、第 51 回埼玉不整脈研究会、さいたま市、2017.12.16
95. 森 仁、住友直方、加藤律史、(他 11 名)：2 つの房室結節を介する回帰性頻拍に対してアブレーションを行なった房室中隔欠損、Fontan 術後の 1

- 例、第 16 回平岡不整脈研究会、熱海、2017.12.10
96. 長田洋資、住友直方、今村知彦、(他 11 名) : 失神で発見された徐脈頻脈症候群の 1 女兒例、第 22 回日本小児心電学会、徳島、2017.11.24
97. 連 翔太、住友直方、今村知彦、(他 7 名) : Rhythmia®を用いた前中隔副伝導路の房室回帰性頻拍の一例、第 22 回日本小児心電学会、徳島、2017.11.24
98. 今村知彦、住友直方、連 翔太、(他 8 名) : 極型 Fallot 四徴症心内修復術後に合併した ATP 感受性心房頻拍の 1 例、第 22 回日本小児心電学会、徳島、2017.11.24
99. 堀米仁志、泉田直己、住友直方、(他 5 名) : QT 延長症例における QT 時間自動計測のピットフォール、第 22 回日本小児心電学会、徳島、2017.11.24
100. 今村知彦、住友直方、連翔太、(他 9 名) : 完全房室ブロック、QT 延長に伴い心室細動を来した Kearns-Sayre 症候群の一例、第 30 回九州小児不整脈研究会、熊本、2017.10.29
101. 連 翔太、住友直方、今村知彦、(他 6 名) : 学校心臓検診で発見された心房粗動の 1 例、第 80 回埼玉小児循環器談話会、大宮、2017.10.21
102. 加藤貴雄、八島正明、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、心電図自動診断を考える会 : 心電図自動診断の精度評価ならびに有用性向上に関する研究(第 1 報)第 65 回日本心臓病学会、大阪、2017.9.30
103. 加藤貴雄、八島正明、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、心電図自動診断を考える会 : 心電図自動診断の精度評価ならびに有用性向上に関する研究(第 1 報)、日本人間ドック学会、大宮、2017.8.24
104. Iwamoto M, Yoshinaga M, Horigome H, Sumitomo N, et al: Characteristecs and reference values of electrocardiographic findings in children and adolescests, 64th Japanese Hearrt Rhythm Sociy & Asian Pacific Heart Rhythm Society 2017, Yokohama, 2017.9.15
105. Kato Y, Izumida N, Iwamoto M, Horigome H, Ushinohama H, Sumitomo N, et al: Age dependent changes of T wave polarity in Japanese school children, 64th Japanese Hearrt Rhythm Sociy & Asian Pacific Heart Rhythm Society 2017, Yokohama, 2017.9.16
106. 鈴木 博、住友直方、星野 健司、江原 英治、高橋一浩、吉永 正夫 : 小児 QT 短縮症候群の臨床像と遺伝学的特徴、第 53 回日本小児循環器学会、浜松、2017.7.9
107. 杉谷 雄一郎、牛ノ濱 大也、佐川 浩一、石川 司朗、住友直方 : WPW 症候群における学校心臓健診の意義と問題点、第 53 回日本小児循環器学会、浜松、2017.7.
108. 戸田 紘一、小林 俊樹、小柳 喬幸、小島 拓朗、葭葉 茂樹、住友直方 : 先天性心疾患周術期の不整脈に対するアミオダロンの有効性、第 53 回日本小児循環器学会、浜松、2017.7.7
109. 森 仁、住友直方、加藤律史、戸田紘一、小柳喬幸、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、松本万夫 : 両側大腿静脈閉塞を伴う Jatene 術後の心房粗動に対して両鎖骨下静脈からアブレーションを行った一例、カテーテルアブレーション関連大会 2017、札幌、2017.7.7
110. Yodogawa K, Aiba T, Sumitomo N, Shimizu W. Differential diagnosis between LQT1 and LQT2 by QT/RR relationships using 24-hour Holter monitoring, The 83rd Japanese Circulation Society, Yokohama, 2019. 3.29
111. 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
112. 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
113. 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
114. 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
115. 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
116. 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
117. 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
118. 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
119. 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
120. 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
121. 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
122. 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
123. 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
124. 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
125. 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
126. 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
127. 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
128. 連 翔太、住友直方、森 仁、(他9名)：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
129. 連 翔太、住友直方、森 仁、(他9名)：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
130. 林 立申、堀米仁志、岩本眞理、(他6名)、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
131. 藤野美里、連 翔太、葭葉茂樹、(他5名)、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
132. 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

133. 吉永正夫、岩本眞理、堀米仁志、住友直方、(他5名)：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
134. 今村知彦、住友直方、連 翔太、(他7名)：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
135. 今村知彦、住友直方、連 翔太、(他8名)：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
136. 葎葉茂樹、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 プレッシャーワイヤーの有効性ー、第55回日本小児循環器学会、札幌、2019.6.27
137. 葎葉茂樹、小林俊樹、今村友彦、(他4名)、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リストはどう戦うかー、第55回日本小児循環器学会、札幌、2019.6.28
138. 関根麻衣、増谷 聡、今村知彦、岩本洋一、連 翔太、葎葉茂樹、石戸博隆、住友直方：右側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
139. 牛ノ濱大也、鍋嶋泰典、兒玉祥彦、(他7名)、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
140. 小柳喬幸、今村知彦、長田洋資、(他5名)、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
141. 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
142. 泉田直己、岩本眞理、堀米仁志、住友直方、(他5名)：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
143. 松崎正樹、連 翔太、住友直方、(他7名)：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
144. 小島拓朗、今村知彦、長田洋資、連 翔太、小柳喬幸、葎葉茂樹、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
145. 細田隆介、柘岡 歩、永瀬晴啓、(他5名)、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
146. 柘岡 歩、細田隆介、永瀬晴啓、岩崎美佳、戸田絃一、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
147. 小柳喬幸、今村知彦、長田洋資、(他5名)、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
148. 泉田直己、岩本眞理、堀米仁志、住友直方、(他5名)：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
149. 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ー電位異常の判定、第55回日本小児循環器学会、札幌、2019.6.28
150. 岩本眞理、吉永正夫、堀米仁志、住友直方、(他6名)：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
151. 堀米仁志、野崎良寛、安田和志、(他6名)、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
152. 戸田絃一、多喜 萌、細田隆介、(他6名)、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
153. 連 翔太、住友直方、森 仁、(他 6 名)：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
154. 森 仁、住友直方、連 翔太、(他 7 名)：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
155. 連 翔太、住友直方、多喜 萌、(他 7 名)：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
156. 連 翔太、住友直方、森 仁、(他 6 名)：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
157. 多喜 萌、連 翔太、森 仁、(他 6 名)、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
158. 戸田紘一、多喜 萌、細田隆介、(他 6 名)、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
159. 森 仁、住友直方、連翔太、(他 7 名)：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
160. 森 仁、住友直方、連翔太、(他 7 名)：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
161. 小柳喬幸、今村知彦、長田洋資、(他 5 名)、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
162. 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
163. 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
164. 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
165. 住友直方：アブレーションの進歩、第 30 回 JPIC 学会、浦和、2019.1.25
166. 住友直方：体育・部活動・スポーツと心臓突然死、日本循環器学会関東甲信越支部主催、第 4 回心肺蘇生法 市民公開講座、横浜、2018.12.1
167. 住友直方：小児不整脈の診断と治療、第 10 回日本小児循環器学会教育セミナー Advanced Course、東京、2018.10.21
168. 住友直方：小児の失神、第 9 回失神研究会、東京、2018.7.13
169. 住友直方：学校心臓検診と小児の不整脈、第 23 回和歌山小児循環器談話会、和歌山、2018.6.2
170. 住友直方：学校心臓検診のガイドラインと小児の不整脈、新潟不整脈シンポジウム、新潟、2018.2.3
171. 住友直方：成人先天性心疾患の不整脈カテーテル治療、第 65 回日本心臓病学会、成人先天性心疾患問題検討委員会セッション、大阪、2017.9.29
172. 住友直方：学校心臓検診における心電図で注意すべきポイント、教育講座 2 メディカルプロフェッショナルに伝えたい！心電図の基本的な読み方、64th Japanese Heart Rhythm Society & Asian Pacific Heart Rhythm Society 2017, Yokohama、2017.9.17
173. 住友直方：CPVT、第 32 回 犬山不整脈カンファレンス 2017.8.19
174. 住友直方：学校心臓検診のガイドラインについて、第 61 回九州ブロック学校保健・学校医大会、平成 29 年度九州学校検診協議会（年次大会）、佐賀、2017.8.6

175. 住友直方：学校心臓検診における心電図で注意すべきポイント、日本不整脈心電学会第 18 回心電図判読セミナー、函館、2017.7.15
176. 住友直方：小児の遺伝性不整脈、EP Expert カンファレンス、福岡、2017.4.15
177. 住友直方：特別シンポジウム「スポーツ関連突然死の現状と対策—東京オリンピックを契機として—」若年スポーツ関連突然死の病態と対応策（不整脈系）、第 31 回心臓性急死研究会、東京、2018.12.15
178. 住友直方：小児肥大型心筋症の臨床的特徴、シンポジウム「肥大型心筋症と QT 延長症候群の遺伝学」、第 63 回日本人類遺伝学会、横浜、2018.10.13
179. Sumitomo N: Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia update, Invited Symposium Diagnosis and treatment for genetic arrhythmia in children, 64th Japanese Heart Rhythm Society & Asian Pacific Heart Rhythm Society 2017, Yokohama, 2017.9.17
180. Mori H, Muraji S, Sumitomo N, et al: The Safety and Efficacy of RHYTHMIA Mapping System in Pediatric Patients, Japanese Heart Rhythm Society 2018, 2018.7.13
181. Nagashima K, Fukamachi D, Hiro T, (他 10 名), Sumitomo N, (他 4 名), J-Coronary Investigators: Anomalous Origins of Coronary Arteries Coursing between the Great Vessels Presenting with Cardiovascular Events: Clinical Features, Management, and Major Determinants of Clinical Outcome (J-CORONARY Registry), Japanese Heart Rhythm Society 2018, 2018.7.13
182. Sumitomo N: Specific Pharmacological Therapy in patients with Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia, Invited Symposium Specific Pharmacological Therapy for Inherited Arrhythmias, 64th Japanese Heart Rhythm Society & Asian Pacific Heart Rhythm Society 2017, Yokohama, 2017.9.15
183. Sumitomo N: Landiolol in Pediatric Cardiology Control of the HEART rate in infant and child arrhythmias Using Landiolol (HEARTFUL) study, Invited Symposium 68 Antiarrhythmic Agents for Refractory Tachyarrhythmia in Pediatric Cardiology Patients (Including Adult Congenital Heart Disease), 64th Japanese Heart Rhythm Society & Asian Pacific Heart Rhythm Society 2017, Yokohama, 2017.9.16
184. 住友直方：シンポジウム 11 学校心臓検診今後の問題、学校心臓検診 -今後の課題 -, 第 53 回日本小児循環器学会、浜松、2017.7.9
185. 牛ノ濱大也、住友直方：シンポジウム 11 学校心臓検診今後の問題、学校心臓検診で抽出すべき心疾患、第 53 回日本小児循環器学会、浜松、2017.7.9
186. 岩崎美佳, 枘岡 歩, 細田隆介, 保土田健太郎, 連 翔太, 住友直方, 鈴木孝明：新生児期にペースメーカー治療を行った先天性完全房室ブロックの 1 例、第 46 回日本集中治療医学会学術集会、京都、2019.3.1
187. 森 仁、住友直方、加藤律史、連翔太、今村知彦、長田洋、小柳喬幸、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、松本万夫：先天性心疾患術後の房室ブロックに於けるペーシング率の推移に関する検討、第 11 回植込みデバイス関連冬季大会、品川、2019.2.16
188. 今村知彦、住友直方、連 翔太、(他 6 名)：小児 Verapamil 感受性心室頻拍に対するアブレーション後の再発についての検討、第 30 回 JPIC 学会、浦和、2019.1.25
189. 連 翔太、住友直方、今村知彦、(他 8 名)：ATP 感受性心室頻拍を合併した Fallot 四徴症、VACTERL 症候群乳児の 1 例、第 31 回臨床不整脈研究会、東京、2019.1.12

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

睡眠中の脳波・ホルター心電図記録に関する研究

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】健常小児と不整脈患児のホルター型心電図、睡眠脳波検査を行い、そ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。【対象と方法】イオンチャネル病（QT 延長症候群、Brugada 症候群、カテコラミン誘発性心室頻拍、QT 短縮症候群）による 20 歳未満の不整脈患児、年齢・性を一致させた健常児を対象にした。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】2 名の健常小児（7 歳男児、7 歳女児）に対して施行した。1 名の LQT2 患児（6 歳男児）に対して施行した。【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

健常小児と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

対象はイオンチャネル病による不整脈患児、年齢・性を一致させた健常児とした。健常児は基礎疾患がなく、定期的な服薬または受診していない 20 歳未満の小児。イオンチャネル病による不整脈患児としては、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 短縮症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法を保護者に説明する。端

子は 2 チャンネルのものを着用して耳後部 (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。健常者の場合は自宅での記録となるため、端子の接着および取り外しは保護者に行ってもらった。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測定する記録した。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

2名の健常小児(7歳男児、7歳女児)と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。健常児のホルター心電図では不整脈はみられず正常パターンであった。LQT2患児のホルター心電図では、夕方16時台に心室期外収縮2連発(単形性)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。

脳波解析と心電図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

健常児2名およびLQT2男児1名のホルター心電図・睡眠時脳波の同時記録を施行した。多施設共同研究のデータをまとめ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

[英文]

1. Yoshinaga M, Iwamoto M, Horigome H, Sumitomo N, Ushinohama H, Izumida N, Tauchi N, Yoneyama T, Abe K, Nagashima M. Standard Values and Characteristics of Electrocardiographic Findings in Children and Adolescents. *Circ J*. 2018;82(3):831-839.
2. Sumitomo N, Horigome H, Miura M, Ono H, Ueda H, Takigiku K, Yoshimoto J, Ohashi N, Suzuki T, Sagawa K, Ushinohama H, Takahashi K, Miyazaki A, Sakaguchi H, Iwamoto M, Takamuro M, Tokunaga C,

Nagano T, Heartful Investigators. Study design for control of HEART rate in inFant and child tachyarrhythmia with heart failure Using Landiolol (HEARTFUL): A prospective, multicenter, uncontrolled clinical trial. *J Cardiol*. 2017; 70(3):232-237

[和文]

1. 長嶋正實、泉田 直己、岩本 眞理、堀米 仁志、住友 直方、牛ノ濱 大也、田内 宣夫、吉永正夫. **小児心電図正常値ガイドブック**. 診断と治療社 (2020.03)
2. 岩本 眞理. 学校心臓検診(各論・不整脈)【おさえない診療ガイドラインのツボ-小児循環器編-】 各診療ガイドラインのポイント. *小児科診療* 81巻7号 Page863-870(2018.07)
3. 正本 雅斗、銚崎 竜範、岩本 眞理、中野 裕介、渡辺 重朗、原 良紀、伊藤 秀一. チアノーゼ性心疾患に合併した肥厚性骨関節症の小児例. *横浜医学* 68巻1-2号 Page23-27(2017.05)

2. 学会発表

[国際学会]

1. Iwamoto M, Yoshinaga M, Horigome H, Sumitomo N, Ushinohama H, Izumida N, Tauchi N, Yoneyama T, Abe K, Nagashima M. Marked early Repolarization with age in boys. HEART RHYTHM 2017 ,Shicago Illinois, 2017.5
2. Iwamoto M, Yoshinaga M, Horigome H, Sumitomo N, Ushinohama H, Izumida N, Tauchi N, Yoneyama T, Abe K, Nagashima M. Characteristics and reference values of Electrocardiographic findings in children and Adolescents. 10th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session 2017, 横浜、2017.9

[国内学会]

1. 渡辺重朗、岩本 眞理、青木春香、正本雅斗、中野祐介、銚崎竜範. 二次性QT延長症候群により Torsade de pointe を認めた3例. 第22回日本小児心電学会学術集会、徳島、2017.11
2. 柴田 愛子、銚崎 竜範、菅谷 憲太、正本 雅斗、銚

- 木 彩代, 中野 裕介, 渡辺 重朗, 伊藤 秀一, 岩本 眞理. 劇症型心筋炎後の完全房室ブロックと重症心不全に対し両心室ペースメーカーが有効であった1例 第365回小児科学会神奈川県地方会、横浜、2017.
3. 渡辺重朗, 黒田浩行, 青木晴香, 中野裕介, 鉾碓竜範, 岩本 眞理. RV only pacing により心室間同期不全が軽快した単心室循環 DORV の 2 例. 第 23 回日本小児心電学会学術集会 2018年11月.奈良
4. 正本雅斗, 中野 裕介, 鉾碓 竜範, 渡辺 重朗, 青木 晴香, 岩本 眞理, 伊藤 秀一. てんかんが疑われたため、診断までに時間を要した心原性失神の2症例.第121回日本小児科学会学術集会 2018年4月.福岡
5. 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
6. 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
7. 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, 鉾碓 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
8. 櫛木 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
9. 鉾碓 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
10. 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
11. 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
12. 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
13. 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 |

小児期不整脈の予後に関する研究

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）で診断される小児期不整脈である心室期外収縮（VPC）の予後を調査する。【対象と方法】対象は 2001 年から 2015 年の鹿児島市心検を受けた小学 1 年生 81,844 人と中学 1 年生 88,244 人とした。対象から後方視的に心検で初めて基礎疾患のない VPC を診断された学童の頻度とその予後の調査を行った。予後は心検後に紹介された小児心臓専門施設から情報を得た。

【結果】VPC は小学 1 年生の 133 名（0.16%）に認め、中学 1 年生の 270 名（0.31%）に認めた。心検心電図（10 秒間）で 1.8 ± 1.5 個の VPC を認め、43 例（11%）が 2 段脈もしくは 3 段脈を呈しており、3 例で連発を認めた。156 例の予後情報が得られ、55 例（35%）で VPC が消失し改善と判断され、91 例（58%）が不変だった。10 例（6%）が連発の増加や short run（7 例）を、3 例が心室頻拍をきたし、計 10 例（6%）が悪化していた。VPC の悪化の予後には心検心電図における心拍数や QRS 幅は関連しなかった。心検心電図における VPC 数（/10 秒）は悪化群で有意に多かった（悪化群、 4.3 ± 2.6 、悪化しなかった群、 1.8 ± 1.4 、 $p < 0.0001$ ）。VPC 数と 2/3 段脈の有無、連発の有無を独立因子としたロジスティック解析では、VPC 数は悪化の予後に関する有意な独立因子だった（ $p < 0.001$ 、オッズ比 2.01, 95% CI 1.46-2.93）。ROC 解析では VPC 患者の悪化する予後に関連する心検心電図での VPC 数の Cut-off 値は、小学 1 年生で 4 個以上であり、感度 75%、特異度 85%だった。中学 1 年生は 3 個以上であり、感度 80%、特異度 80%だった。【結論】心臓検診で診断される VPC は小学 1 年の 576 人に 1 人であり、中学 1 年の 315 人に 1 人だった。ほとんどは予後良好であったが、一部に悪化し、VT を呈する例も見られた。VT が出現する頻度は中学 1 年の 29,415 人に 1 人だった。心検心電図で VPC 数が多い場合には注意深い経過観察が重要である。

A. 研究目的

心室期外収縮（Ventricular premature contractions; VPC）は最もよくみられる不整脈であり、基礎疾患のない VPC の予後は良好とされている。しかし、少数ではあるが心室頻拍（VT）をきたす例もあり、そのリスクに関する情報が望まれる。基礎疾患のない VPC 患者の予後が分かれば、診断時にその後の管理のための有用な情報となることが考えられるが、これまでの VPC の予後について検討された報告は少数例での報告しかなく、まだ十分に解明されているとは言えない。日本では学校心臓検診（心検）

制度が義務化されており、この心検でも VPC が多くスクリーニングされる。心検でスクリーニングされる VPC 患児のほとんどは基礎疾患のない学童であり、これらの例を検討することは基礎疾患のない VPC の予後に関する重要な情報となるものと考えられる。

今回、基礎疾患のない VPC の頻度とその予後を調査する目的で、心検における VPC の頻度と予後の調査を行った。

B. 研究方法

2001 年から 2015 年の鹿児島市心検を受けた

小学1年生および中学1年生を対象とし、後方視的に心検で初めてVPCを診断された学童の頻度とその予後を調査した。基礎疾患のある場合や既に管理されている例は除外して検討した。VPCと診断された例の予後は心検後に紹介された各小児心臓専門施設のカルテ情報を後方視的に収集した。

予後はVPCが消失して定期検査を終了した場合を軽快と定義し、VPCが持続し、経過観察を継続している場合を不変と定義した。連発の出現や頻度の増加、VTをきたした場合を悪化と定義した。これらの予後の判定は、ホルター心電図や運動負荷心電図結果をもとに判断された。

(倫理面への配慮)

本研究は鹿児島市立病院倫理委員会で承認され、研究概要は鹿児島市立病院ホームページで案内した。

C. 研究結果

対象は小学1年生が81,844人で中学1年生が88,244人だった。VPCは小学1年生の133名、中学1年生の270名において診断された。各年度で多少の増減はあるが、小学1年生は0.09%から0.28%の頻度であり、平均0.16%、576人に1人の頻度だった。中学1年生は0.21%から0.41%の頻度であり、平均0.31%、315人に1人の頻度だった。男女比は小学1年生が58/65で中学1年生が140/130と大きな偏りはなかった。

VPCは心検心電図(10秒間)で、小学1年生は 1.8 ± 1.5 個、中学1年生は 1.7 ± 1.5 個認めた。VPC数は1-3個の場合がほとんどであり、小学1年生で88%、中学1年生で89%だった。VPCのパターンは小学生はRBBBパターンが54%と多く、LBBBパターンは41%であったが、中学生はLBBBパターンが57%と多くなっていた。これらのVPCは下方軸がほとんどであった。小学1年生の14例(10%)、中学1年の29例(10%)が2段脈もしくは3段脈を呈しており、小学1年の1例と中学1年の2例で連発を認めていた。

小学1年の59例と中学1年の106例、合計156例の予後情報が得られた。小学1年の27例(46%)でVPCが消失し改善と判断され、28例(47%)が不変だった。4例(7%)が連発の増加があり、が悪化と判定された。中学1年は31例(29%)が改善と判断され、69例(65%)が不変だった。6例(6%)が悪化と判定された。

小学生の1例は心検心電図でVTを認め緊急呼び出しとなった。24時間心電図で頻回のVTを認め、プロプラノロールで治療が開始された。VTはしだいに見られなくなり、最終的には消失し、軽快と判断された。悪化した4例の心検心電図のVPC数は2-8個で、VPCパターンは4例ともCLBBBパターンだった。3例が2・3段脈であり、1例に連発を認めた。

悪化した中学1年の6例の中の1例は心検心電図では不整脈はなく、校医の診察で不整脈を指摘されスクリーニングされた。小児循環器施設を受診した時の心電図で連発を伴うVPCが確認された。経過中にVTが認められ、3年後にカテーテル治療が施行され、VPCは消失した。残り5例の心検心電図ではVPC数は1-7個で、VPCパターンは5例ともCLBBBパターンだった。3例が2・3段脈であり、2例に連発を認めた。連発のなかった3例のうち2例は経過中に連発を認めた。他の1例は小児循環器専門施設受診1週間後に同院救急外来を動悸を主訴に緊急受診した。VTがあり、翌週にはカテーテル治療が行われ、VPCは消失した。心検心電図で連発があった2例のうち1例は連発の頻度が悪化し、他の1例は連発頻度の増加や3連発がみられ、1年後にはトレッドミル心電図でVTを認めた。プロプラノロールやメキシレチンによる加療を行ったが、運動で誘発されるVTは消失しなかった。その後の2年間にカテーテル治療が行われたが、効果は不十分だった。その後フレカイニドによる加療を開始し軽快した。

VPCの悪化の予後には心検の心電図における心拍数やQRS幅は関連しなかった。心検心電図におけるVPC数(/10秒)は悪化群で有意に

多かった (小学 1 年 ; 悪化群 vs. 悪化しなかった群、 4.7 ± 2.2 vs. 2.2 ± 1.6 , $p=0.006$ 、中学 1 年 ; 4.6 ± 2.6 vs. 1.9 ± 1.2 , $p=0.002$)。また、2・3 段脈の例は悪化群に有意に多く (小学 1 年 ; 75% vs. 13%, $p=0.013$ 、中学 1 年 ; 60% vs. 8%, $p=0.008$)、連発の有る例も悪化群に多く、中学生では有意差を認めた (小学 1 年 ; 25% vs. 0%, $p=0.068$ 、中学 1 年 ; 40% vs. 0%, $p=0.002$)。VPC 数と 2・3 段脈の有無、連発の有無を独立因子としてロジスティック解析を行ったが、VPC 数は悪化の予後に関する有意な独立因子だった ($p<0.001$, オッズ比 2.01, 95% CI 1.46-2.93)。ROC 解析では小学生の悪化の予後に関連する心検心電図の VPC 数のカットオフ値は 4 個だった (AUC 0.894, 感度 75%、特異度 85%)。中学生ではカットオフ値は 3 個で (AUC 0.833, 感度 80%、特異度 80%)、小中学生全体では 3 個だった (AUC 0.863, 感度 89%、特異度 77%)。

D. 考察

これまでも心検データを用いた VPC の頻度は報告されている。Hosaki ら (Acta Paediatr Jpn) は小学 1 年および中学 1 年の VPC の頻度をそれぞれ 0.29% および 0.46% と報告し、長嶋 (小児科診療) は 0.19% および 0.35%、また長嶋ら (小児不整脈) は 0.28% および 0.50% だった。これらの報告に較べて今回の検討における VPC の頻度は低かったが、今回の検討で基礎疾患や管理中の例を除外しているためと考えられた。

基礎疾患のない VPC 患児の予後は良好と考えられているが、今回の検討でも少数ではあるが生命予後に影響をきたしうる VT をきたす例があることが示され、その管理方針の検討が必要である。ただ、VPC の頻度は 24 時間心電図による検討では 18-27% とも報告され、その全例を管理することは現実的ではない。PACES/HRS expert consensus statement では 10% 以上の頻度の VPC 患児は経過観察することを推奨している。10 秒間の心検心電図で VPC がスクリーニング

された場合は、単純計算で一日 8,640 個の VPC があることになり、心検でスクリーニングされた患児の経過観察が必要である理由として考えられた。しかし、これらの例のほとんどは予後良好であり、治療や運動制限が不要であることも PACES/HRS expert consensus statement でも示されている。ただ、一部に VT 等をきたす例も含まれていることも事実である。従って、心検でスクリーニングされた VPC 患児の適切な管理のためには、そのリスク評価が重要となる。心検心電図での VPC 数は悪化の予後に関するオッズ比 2.01 の独立した因子であり、本心電図はその予後に関するリスク評価の情報としても有用と考えられた。ただ、記録時間が短いことから VPC を心電図だけではスクリーニングできなかった事例もあり、学校医の診察も重要と考えられた。

E. 結論

心臓検診で診断される VPC は小学 1 年の 576 人に 1 人であり、中学 1 年の 315 人に 1 人だった。VT が出現する頻度は中学 1 年の 29,415 人に 1 人だった。多くは予後良好であるが、一部に悪化し連発や VT をきたす例があった。心検心電図で VPC 数が多い場合には注意深い経過観察が重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

[英文]

1. Saito A, Ohno S, Nuruki N, Nomura Y, Horie M, Yoshinaga M.. Three cases of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia with prolonged QT intervals including two cases of compound mutations. *J Arrhythmia*. 2018;34(3):291-293.
2. 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

[和文]

1. 野村裕一, Fridericia補正式. 特定非営利活動法人日本小児循環器学会編. 学校心臓検診実践マニュアルQ&A. **診断と治療社**. 東京. 2018.151-152

2. 学会発表

[国際学会]

1. Yoshinaga M, Seki S, Tanaka Y, Hazeki D, Ueno K, Masuda K, Nishibatake M, Nomura Y. Prevalence of ventricular premature conduction and the risk for developing ventricular tachycardia with structurally normal heart in general pediatric population. *Heart & Rhythm* 2018, Boston. USA. 2018.5.9-12

[国内学会]

1. Nomura Y, Yoshinaga M, Seki S, Hazeki D, Ueno K, Tanaka Y, Masuda K, Nishibatake M. Prognosis of patients with ventricular premature contraction diagnosed in the school-based cardiovascular screening. 第82回日本循環器学会総会. 大阪. 2018.3.20-22
2. 田中裕治, 吉永 正夫, 上野健太郎, 樫木大祐, 楠生亮, 益田君教, 野村裕一, 徳永正朝, 西島信. 鹿児島市学校心臓検診 39年の歴史を振り返って. 第54回日本小児循環器学会総会・学術集会. 横浜. 2018年7.5-7
3. 川村順平, 野村裕一, 塩川 直宏, 樫木大祐, 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170回日本小児科学会鹿児島地方会. 鹿児島市. 2019年2.3.
4. 小齊平千世佳, 三浦美沙, 切原奈美, 谷口博子, 前田隆嗣, 上塘正人, 野村裕一, 西島信. 自然軽快し妊娠19週に胎児水腫を伴っていたが自然軽快し正期産となった上室頻拍(SVT)の一例. 第25回日本胎児心臓病学会学術集会. 大阪府. 2019年2.15-16.
5. 川村順平, 野村 裕一, 塩川 直宏, 樫木 大祐, 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. 日本小児循環器学会総会・学術集会. 札幌市. 2019.6.27-29

6. 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

成人班報告

- 先天性 QT 延長症候群における遺伝子検査の有用性に関する研究 -
- カテコラミン誘発多形性心室頻拍（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】 第 1 の目的は、遺伝子診断検査が本邦でも保険診療化されている先天性 QT 延長症候群（LQTS）において、遺伝子型や年齢・性別が致死性不整脈イベントの発症にどのような影響を与えるか、日本人における LQTS 患者のエビデンスを確立すること（研究 1）。第 2 の目的は、小児の突然死の原因として重要であるカテコラミン誘発多形性心室頻拍（CPVT）における遺伝子診断検査の保険診療化をめざし、アンケート調査を行い CPVT 診療の本邦の現状を把握すること（研究 2）。

【対象と方法】（研究 1）日本国内の 11 施設において 1124 例の LQTS 患者（LQT1 型 521 例、LQT2 型 487 例、LQT3 型 116 例）を対象に、遺伝子型および変異部位、各患者の年齢・性別により致死性不整脈の発症に差異がみられるか後向きに長期追跡調査を行った。（研究 2）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た。**【結果】**（研究 1）総イベント発生率は LQT1、2 型に比べ LQT3 型で少なかったが、致死性イベント（心室細動・心停止・突然死）の発生率では遺伝子型による差は認めず、総イベントに対する致死性イベントの占める割合は LQT3 型が高かった。15 歳未満では各遺伝子型とも心イベント率に男女差はなかったが、15 歳以上では LQT1 型と LQT2 型で女性が男性より心イベント率が有意に高かった。LQT1 型の男性では変異部位による心イベント発生率に違いがないが、女性ではイオンが通過するポア（孔）領域の変異が他の部位の変異よりも心イベント発生が高かった。LQT2 型と LQT3 型では、性別に関係なくポア領域の変異の心イベント発生率が他の変異に比べて高かった。しかし LQT2 型の女性では、非ポア領域でも高い心イベント発生率を認めた。（研究 2）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%）。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% に比較して低かった。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% と低かった。**【結論】** 日本人の LQTS 患者 1000 人以上のエビデンスを明らかにした。致死性不整脈イベントを予測するためには遺伝子型だけでなく、変異部位、年齢や性別も考慮することの重要性が明らかとなった。一方で、CPVT では、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

(研究1) 先天性QT延長症候群(LQTS)は、心電図でQT時間の延長と、Torsade de Pointesと呼ばれる多形性心室頻拍や心室細動を発症し、失神発作や心臓突然死の原因となる疾患である。LQTS患者の約70%に心筋イオンチャンネルに関連する遺伝子変異を認め、その約9割が*KCNQ1*(LQT1)、*KCNH2*(LQT2)、*SCN5A*(LQT3)遺伝子上の変異である。LQTSは新生児の約1000人に一人認められると考えられ、決して稀な疾患ではない。これまで国際多施設共同研究で、LQTSにおける遺伝子型と臨床的特徴の関係が示されてきたが、多数の日本人LQTSにおいて、遺伝子型や年齢・性別が致死性不整脈イベントの発症にどのような影響を与えるかは十分には検討されていない。研究1の目的は、日本国内の1000例を超えるLQTS患者における、遺伝子型および変異部位、年齢・性別などと致死性不整脈の発症との関係を後向きに検討することである。

(研究2) カテコラミン誘発多形性心室頻拍(CPVT)は、運動や興奮を誘因として致死性不整脈を若年で発症し、LQTSの類縁疾患とされる。LQTSと比較して予後不良であるが、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いない。そこで、研究2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することである。

B. 研究方法

(研究1) LQTS観察研究では、日本国内の11施設において1124例のLQTS患者(LQT1型521例、LQT2型487例、LQT3型116例)を対象に、遺伝子型および変異部位、各患者の年齢・性別などと致死性不整脈の発症との関係を後向きに長期追跡調査を行った。

(倫理面への配慮)

LQTS研究は、国立循環器病研究センター・倫理審査委員会において承認(M21-031-7)された。文部科学省・厚生労働省の「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(平成26年12月22日)に従い、研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究方法による研究対象者に対する不利益や危険性の無いように配慮し、研究対象者に十分な説明と理解(インフォームド・コンセント)を得た。また患者情報に関して、決して個別に公開しないことを明確に述べ、患者名は、匿名番号化し、検体および情報は全て番号をもって取り扱うようにした。番号と患者名の照合は、代表および各分担機関責任者のみが知りうるようにした。ヒトゲノム・遺伝子解析研究については、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成25年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号)を遵守した。

(研究2) CPVTアンケート調査の調査対象施設は、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とした。対象施設数は、日本循環器学会専門医研修施設が1035、小児循環器専門医修練施設が142、小児医療センターが36であった。調査デザインは全数調査(調査単位 施設)とし、質問紙を用いて調査した。

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)

CPVT アンケート調査研究は、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。

C. 研究結果

(研究 1) LQTS 1124 例 (女性 : 663、男性 : 461 例、年齢 20 ± 15 才) の中で、総イベント発生率は LQT1、2 型に比べ LQT3 型で少なかったが、致死性イベント (心室細動・心停止・突然死) の発生率では遺伝子型による差は認めず、総イベントに対する致死性イベントの割合はむしろ LQT3 型で高かった。(図 1)

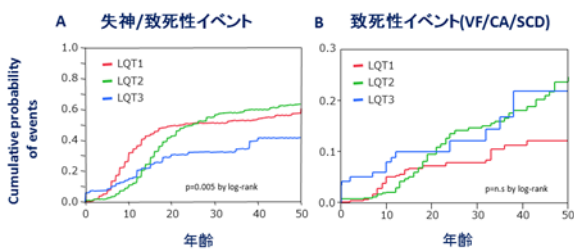


図 1 遺伝子型と心イベントの初発年齢 A 失神/致死性イベント (心室細動・心停止・突然死)、B 致死性イベントのみ

年齢別に評価すると、15 歳未満では各遺伝子型とも心イベント率に男女差はなかったが、15 歳以上では LQT1 型と LQT2 型で女性が男性より心イベント率が有意に高かった (図 2)。

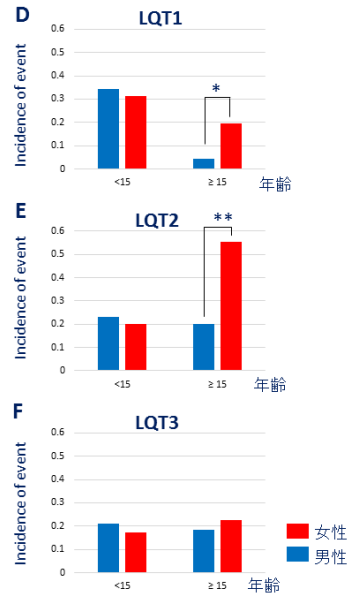


図 2 : LQTS 各遺伝子型別の年齢と性別による失神/致死性イベントの違い
LQT1 型と 2 型では 15 歳以上で有意に女性のリスクが高くなるが、LQT3 では年齢による男女の違いはない。

さらに性別と遺伝子変異部位との関係を見ると、LQT1 の男性では変異部位による心イベント発生率に違いはないが、LQT1 女性ではイオンが通過するポア (孔) 領域の変異が他の部位の変異よりも心イベント発生が高かった。LQT2 型と LQT3 型では、性別に関係なくポア領域の変異の心イベント発生率が他の変異に比べて高かった。しかし LQT2 の女性では、非ポア領域でも高い心イベント発生率を認めた。(図 3)

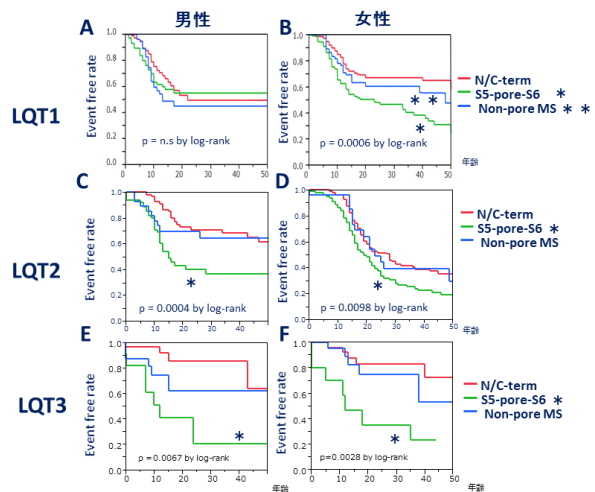


図 3 遺伝子型別の変異部位と性別による失神/致死性イベント

LQT1 の男性では変異部位によるイベント発生率に違いはないが、女性ではポア (S5-pore-S6) 領域で他よりイベントが多い。LQT2 では男女ともにポア領域でのイベント発生が多いが、女性では非ポア領域であってもイベント発生は決して少なくはない。LQ3 では変異部位による予後に性別による違いは認められない。

(研究2) CPVT アンケート送付対象施設は、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1、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

(研究1) 本LQTS研究は、日本のみならずアジアで初のLQTSに関する大規模登録研究である。本研究の結果は概ねこれまでのLQTSに関する欧米中心の研究結果を追従するものであるが、LQTSに関する遺伝子変異は人種による違いが大きく、本結果はアジア人におけるLQTSのリスク評価に多大なる貢献が期待される。さらにはLQTS遺伝子変異部位別の予後において、特にチャネルの孔(ポア)領域の変異の重要性が指摘されているが、本研究ではさらに男女別かつ遺伝子型別に詳細に変異部位とイベント発生との関係を解析した結果、特にLQT1の女性とLQT2の男性においてポア領域の変異と他の領域の変異との違いが際立っていることが判明し、一方LQT2型の女性では、ポア領域以外の変異であっても決してリスクが低くはないこと

が示され、改めて LQT2 型女性の特に 15 歳以後のイベント発生率の高さが浮き彫りとなった。一方 LQT3 型では、男女の違いは認められず、ポア領域が明らかに重症であることは LQT2 型と同様であったが、LQT1 型や 2 型に比べて症例が少なく今後のさらなる調査に期待される。また本研究結果は遺伝子型と初回の失神発作や致死性不整脈イベントとの関係を調べたものであり、薬物治療の効果や診断・治療後の予後を調べたものではない。治療の是非や治療後の予後については今後の研究成果に期待される。

(研究 2) CPVT 全国アンケート調査の結果、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、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。また、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

本 LQTS 研究により、日本人の先天性 QT 延長症候群において致死性不整脈イベントのリスクを評価する上で、遺伝子診断による遺伝子型

だけでなく、年齢や性別を考慮することの重要性が明らかとなった。本研究は、日本人の先天性 QT 延長症候群において、社会的損失が大きい若年から青壮年の突然死を予防する上で極めて重要な成果であり、 β 遮断薬治療や ICD を植え込むべき症例を検討する際の有用なエビデンスとなると考えられる。

また、本 CPVT 研究では、アンケート調査を行い、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

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 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. doi:10.1001/jamacardio.2018.4925
2. Roberts JD, Asaki SY, Mazzanti A, Bos JM, Tuleta I, Muir AR, Crotti L, Krahn AD, Kutiyafa 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 Noguier 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-Noguier 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):e301-e372.
 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, Vink AS, Lachaud M, Joong A, Schott JJ, Horie M, Denjoy I, Crotti L, [Shimizu W](#), Bos JM, Stephenson EA, Wong L, Abrams DJ, Davis AM, Winbo A, Dubin AM, Sanatani S, Liberman L, Kaski JP, Rudic B, Kwok SY, Rieubland C, Tfelt-Hansen J, Van Hare GF, Guyomarc'h-Delalasse B, Blom NA, Wijeyeratne YD, Gourraud JB, Le Marec H, Ozawa J, Fressart V, Lupoglazoff JM, Dagradi F, Spazzolini C, Aiba T, Tester DJ, Zahavich LA, Beauséjour-Ladouceur V, Jadhav M, Skinner JR, Franciosi S, Krahn AD, Abdelsayed M, Ruben PC, Yung TC, Ackerman MJ, Wilde AA, Schwartz PJ, Probst V: SCN5A mutations in 442 neonates and children: genotype-phenotype correlation and identification of higher-risk subgroups. **Eur Heart J**. 2018;39(31):2879-2887.
 10. Nakajima K, Aiba T, Makiyama T, Nishiuchi S, Ohno S, Kato K, Yamamoto Y, Doi T, Shizuta S, Onoue K, Yagihara N, Ishikawa T, Watanabe I, Kawakami H, Oginosawa Y, Murakoshi N, Nogami A, Aonuma K,

- Saito Y, Kimura T, Yasuda S, Makita N, Shimizu W, Horie M, Kusano K. Clinical Manifestations and Long-Term Mortality in Lamin A/C Mutation Carriers From a Japanese Multicenter Registry. **Circ J**. 2018;82(11):2707-2714.
11. Kamakura T, Wada M, Ishibashi K, Inoue YY, Miyamoto K, Okamura H, Nagase S, Noda T, Aiba T, Yasuda S, Shimizu W, Kamakura S, Kusano K. Significance of Coronary Artery Spasm Diagnosis in Patients With Early Repolarization Syndrome. **J Am Heart Assoc**. 2018;7(4). pii: e007942. doi: 10.1161/J Am Heart Assoc. 117.007942.
12. Kamakura T, Wada M, Ishibashi K, Inoue YY, Miyamoto K, Okamura H, Nagase S, Noda T, Aiba T, Yasuda S, Shimizu W, Kamakura S, Kusano K: Feasibility of drugs in Brugada syndrome: Authors' reply. **Europace**. 2018;20(FI1):f137.
13. Inoue YY, Aiba T, Kawata H, Sakaguchi T, Mitsuma W, Morita H, Noda T, Takaki H, Toyohara K, Kanaya Y, Itoi T, Mitsuhashi T, Sumitomo N, Cho Y, Yasuda S, Kamakura S, Kusano K, Miyamoto Y, Horie M, Shimizu W: Different responses to exercise between Andersen-Tawil syndrome and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. **Europace**. 2018;20(10):1675-1682.
- 2. 学会発表**
[国際学会]
1. Shimizu W, Makimoto H, Yamagata K, et al: Genetics and Clinical Aspects of Congenital Long-QT Syndrome: Results from the Japanese Multicenter Registry. Late Breaking Cohort study 2, Arrhythmias, 第83回日本循環器学会学術集会 (横浜), 2019.3.30.
2. Shimizu W: How diagnose and manage channelopathies in athletes: Long QT Syndrome / Brugada Syndrome. Session 4: The Arrhythmias in athletes: from diagnosis to management. IOC Course on Cardiovascular Evaluation of Olympic Athletes 2019. Tokyo, Japan. 2019. 7. 1.
3. Murata H, Lindenbaum P, Scouarnec SL, Baron E, Rajalu A, Kyndt F, Jean-françois D3, Hervé LM, Probst V, Shimizu W, Redon R, Schott J: A Novel Mechanism of Sinus Node Dysfunction: Intergenic Deletion between PITX2 and ANK2 Disrupts Chromatin Structure in Pacemaker Cell Differentiation, シンポジウム, 第66回日本不整脈心電学会学術大会 (横浜), 2019. 7.26.
4. Shimizu W: Role of Genetic testing in Channelopathies -Long QT Syndrome / Brugada Syndrome-. Symposium: Arrhythmias and Clinical EP -Updates Form the New Bradycardia, Sudden Death and Syncope, ACC Asia Conference 2019. Nagoya, Japan. 2019. 9.13.
5. Shimizu W: Genotype-Phenotype Correlation in Brugada Syndrome. Symposium Session 1: Brugada Syndrome: Genetics & Pathogenesis. 第12回アジア太平洋不整脈学会学術集会(APHRS 2019), Bangkok, Thailand, 2019. 10. 26.
6. Shimizu W: Genotype-Phenotype Correlation in Congenital Long QT Syndrome. Symposium Session 2: Long QT Syndrome: Pathophysiology & Management. 第12回アジア太平洋不整脈学会学術集会(APHRS 2019), Bangkok, Thailand, 2019. 10. 26.
7. Shimizu W, Kawata S, Morita H: Values and limitations of Shanghai Score. Session 1: Definition and Diagnosis of J Wave Syndrome. Current Perspective of J-Wave Syndromes: An Expert Consensus Conference Report, Hua Hin, Thailand, 2019. 10. 28.
8. Shimizu W, Morita H: Risk stratification in J wave syndromes - overview. Session 4: Clinical aspects. Current Perspective of J-Wave Syndromes: An Expert Consensus Conference Report, Hua Hin, Thailand, 2019. 10. 28.
- 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

家族性 QT 延長症候群の遺伝型と表現型に関する研究

研究分担者 堀江 稔

研究協力者 大野聖子、牧山 武、加藤浩一、福山 恵、小澤淳一、和田悠子

所 属 滋賀医科大学アジア疫学研究センター

研究要旨

【目的】家族性 QT 延長症候群のうち、臨床的に一番多いと考えられる遺伝型の LQT2 について、その Genotype-phenotype の詳細を明らかにする。【対象と方法】1996 年から 2019 年までの 23 年間に、我々が遺伝子検査で、KCNH2 にバリエーションを同定できた、患者およびその家族で Genotype positive を対象とした。【結果】LQT2 と診断された総患者数は 601 名であった。うち、発端者は、299 名（女性は、187 名）、その家族は 302 名（女性 198 名）であった。発端者の診断時の年齢は、平均 37.2 歳、家族の遺伝子診断時年齢は、26.2 歳であった。Genotype positive 家族の方が、平均年齢が低いのは、発端者が何らかの症状を呈してから初めて調べられるのに対して、家族は、発端者の子供など、未発症の症例となるため、必然的に年齢が低くなるためと考えられた。【結論】本邦における一施設での LQT2 遺伝子診断の症例について、その遺伝型と表現型の関係を検討した。

A. 研究目的

家族性 QT 延長症候群は、心電図上、著しい QT 時間の延長（QTc > 500ms）と Torsade de pointes と呼ばれる特異な多形性心頻拍から心室細動をおこし突然死を来す、重篤な遺伝性疾患である。1995—1996 年に世界で最初にこの疾患の責任遺伝子が同定され、我々は、1996 年よりこの家族性 QT 延長症候群の発端者を中心に、患者の詳細な臨床像の集積と遺伝子検索を行ってきた。その中で、20 歳までの 496 症例（男性 206 例）の発端者を対象に、その生命予後と遺伝型（LQT1—3）について、検討した(1)。その詳細は、2016 年に発表した(1)が、検討対象とした登録症例は、2014 年までであった。この時点で、LQT1—3 と診断された症例数は、LQT1（責任遺伝子は KCNQ1）が 271 例、LQT2（KCNH2）は 192 例、LQT3（SCN5A）は 33 例であった。疾患の臨床的重症度を 3 つのカテゴリーに分け、20 歳までの心肺停止既往 4 例、Torsade de pointes

の既往例 3 例、失神が 133 例（27%）であった。この 3 つのカテゴリーを心イベントと定義して K-M 曲線を 3 つの遺伝型で提示する（図 1）。さらに、LQT1 と 2 において、男女に分けて K-M 曲線を示す。心イベントは 12 歳までの LQT1 女性で、同年代の男性と比べると有意に低かった（Hazard Ratio : HR, 0.55）。一方、13 歳以上の LQT2 女性では、同年代の男性に比べて有意に高かった（HR, 4.60）（図 2）。興味深いことに、年代を問わず 20 歳までの LQT2 患者で、Torsade de pointes を起こした患者は、すべて女性であり、短期間の内に再発する傾向を示した(1)。

1995—1996 年にかけて最初の 3 つの遺伝型が報告されたが、その後、20 年以上の研究期間を経て、現時点では 17 遺伝子が、LQTS の発症と関連するとされている。しかし、ACMG の勧告に従う再評価で過去の論文を精査したところ、病態と重要な関わりをもつとのエビデンスを有するのは最初に見つかった LQT1-3 であること

が、示されている(2)。

今回、我々は、前の報告以降の遺伝子検査結果を含めて、とくに LQT2 症例に焦点を当てて、その臨床像と、とくに KCNH2 遺伝子バリエントとの関連を検討した。

B. 研究方法

1996 年から 2019 年までの 23 年間に、我々が遺伝子検査で、KCNH2 にバリエントを同定できた、患者およびその家族で Genotype positive を対象とした。

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

総患者数は 601 例で、発端者は、299 名(女性は、187 名)、2016 年に報告した 192 例(1)を含んでいる。その家族は 302 名(女性 198 名)であった。発端者の診断時の年齢は、平均 37.2 歳、家族の遺伝子診断時年齢は、26.2 歳であった。Genotype positive 家族の方が、平均年齢

が低いのは、発端者が何らかの症状を呈してから初めて調べられるのに対して、家族は、発端者の子供など、未発症の症例となるため、必然的に年齢が低くなるためと考えられた。

表 1 には、発端者 299 名に同定された KCNH2 変異のコドン変化、アミノ酸変化、および、角張案とに対応する家系数(N)を示す。個々のバリエントでは、H492Y は、8 家系(compound hetero を加えると 10 家系)と多いが、これは、Hetero では、2 次性 QT 延長症候群の原因となり、Homo あるいは compound hetero では、重症度と浸透率の高い家族性 QT 延長症候群を起こす。この事実は、論文としてまとめて、報告した。(3)さらに、T613M も多く、7 家系あり、このバリエントは古くから機能解析を含めて報告(4)(5)があり、日本にも多く、すでに症例報告も散見する。(6)R148W は、6 家系で発見されており、これも重篤な機能低下を起こすことが知られている(7)。

D. 考察

興味深いことに、もう一つ頻度の高い LQT1 における原因遺伝子である KCNQ1 において発見されるバリエントに比べて、圧倒的に missense 変異が少なく、In/del による Frameshift(表 1 の内では黄色ハイライトを付けて示した)が多い。さらに、KCNH2 は、エクソントロンが in-frame で終わっていないことが多いため、このような In/del 例では、いわゆる Premature termination codon が入り、nonsense mutation となり、したがって、Nonsense mutation mediated decay of Messenger RNA がおこり、蛋白質の品質管理がおこることになり、必然的に、Loss-of-function となり、QT 延長症候群が発症することが考えられる。

いわゆる、Pure な、Nonsense を加えて、計 60 バリエントが、premature termination codon を起こすものとなり、これらでは、Haploinsufficiency のために、1 部の Pore 領域の Missense バリエントが引き起こす dominant negative suppression

は、回避され、典型的な重症 QT 延長症候群ではないが、中等度の重症度を示す症例となると考えられる。

実際、QTc 時間で網羅的に検討すると、Pore 領域の Missense バリエント症例に比べて中等度の QT 延長を呈する例が多かった。症状の発症の有無も検討に加えて、遺伝型—表現型の相関をさらに深く検討する予定である。

E. 結論

向後、これらの集積データを用いて、LQT2 における遺伝型がどのように表現型の重症度を決定する。具体的には (1) KCNH2 バリエントの種類 (前述のような Stop codon (Nonsense)、In/del, missense, Splicing error など)、(2) 電気生理学的な機能解析を用いた、各バリエントの機能障害レベルの評価、(3) コンピュータシミュレーションを用いた 3 次元構造の再構築その機能変化の予測、(4) 各種の Prediction software による機能評価、などを用いる。すでに、一部は、業績欄に示すように英文論文として報告した。

表 1: 1996 年から 2019 年までに我々のラボで同定された KCNH2 バリエント。前述のように、黄色のハイライトを付けた症例は In/del バリエント、グリーンは Nonsense (Stop Codon)、ブルーは、Splicing Error となると考えられるバリエントを示す。さらに、パープルは Compound hetero をしめす。

KCNH2 nucleotide code	Kv11.1 amino acid	N
1474C>T	H492Y	8
1838C>T	T613M	7
442C>T	R148W	6
957C>T	T319T	5
1682C>T	A561V	5
1714G>A	G572S	5
1841C>T	A614V	5

1458c>t	P486P	4
1744 c>t	R582C	4
1810G>A	G604S	4
2587C>T	R863X	4
340C>T	P114S	3
684G>A	A228A	3
1681G>A	A561T	3
1736T>C	M579T	3
del 1913-1915	del K638	3
2477c>t	T826I	3
2713G>A	V905M	3
3096-		
3109delGCGGC		
CCCGGGGCG	P1034GfsX80	3
65 t>a	F22Y	2
122T>C	V41A	2
1467C>T/1539C		
>T/1692A>G/19	I489I/F513F/L	
56T>C/2690A>	564L/Y652Y/	
C	K897T	2
1600C>T	R534C	2
1783A>G	K595E	2
1801G>A	G601S	2
1898A>T	N633I	2
2453C>T	S818L	2
2684c>t	T895M	2
2775delG	G925fsX973	2
2892-2893insC	G695fs 1118X	2
2930G>C	C977S	2
2959-2960delCT	p. L987fsX1117	2
3278C>T	P1093L	2
3289-		
3296delGTCAG		
CCC	V1097fsX1115	2
IVS11+32 C>T	IVS11+32 C>T	2
IVS5+7 G>A		2
IVS7+26G>A		2
IVS8+1G>T		2
3G>A	MII	1

43C>T	R15W	1	512-		
76+2_3delTG		1	524dupTGGCG		
80G>C	R27P	1	CTGACGGC	A175fs 335X	1
125T>C	I42T	1	515C>T	A172V	1
127T>G	Y43D	1	526-527insC	R176fsX331	1
132C>G,			526C>T	R176W	1
1474C>T	C44W, H492Y	1	526-527insC	R176fs 331X	1
T145G	C49G	1	577delG	A193fsX200	1
G148del	E50fs+10X	1	604A>G	I202V	1
157G>A	G53S	1	621-622dupCG	E208fsX216	1
164C>T	S55L	1	715-		
172G>A	E58K	1	719delTCTCC	G238fs+91X	1
173A>G	E58G	1	730-		
202T>G	F68V	1	742delGCGCC		
204C>A	F68L	1	CGGCCAGC	S243+112X	1
c.205-			c.755-		
237delCTGCA			768delGGGCG		
CGGGCCGCG	p.69-		CACAGCCTC	p. R252fsX326	1
CACGCAGCG	79delLHGPR		C828A	C276X	1
CCGCGCTGCC	QRRAA	1	c.844 845dupGC	A282fsX360	1
208C>T	H70Y	1	847T>A	S283T	1
210C>G	H70Q	1	860-IVS4+6del	287-305del	1
211G>A	G71R	1	865G>A,		
242A>C	Q81P	1	1096C>T	E289K, R366X	1
243G>C	Q81H	1	922A>G	M308V	1
244-252 ins9	82-84insIAQ	1	933-952del	Leu311+13x	1
277A>T	K93X	1	959C>T	S320L	1
281T>C	V94A	1	982C>T	R328C	1
286A>G	I196V	1	1001C>T	P334L	1
332A>T	D111V	1	1025A>T	D342V	1
351-352dupCG	E118fsX133	1	del1091-		
351C>T	N117N	1	1102,ins1091-		
388G>A	E130K	1	1132	k364fs+3x	1
443G>A	R148Q	1	1144G>A	A382T	1
P151+179X(453			1190-1191del gc	R397fsX517	1
-454insC)	P151+179X	1	c.1274-		
455C>T	T152I	1	1294dupCACC	p. 432-	
490C>T	R164C	1	CTACTCGGCT	438insPPYSAA	
503G>A	P168L	1	GCCTTCC	F	1

1280A>C	Y427S	1	1922C>T	S641F	1
1280A>C	Y427C	1	1930G>T	V644F	1
1283C>T	S428L	1	1951-		
1293C>G,2684			1952delAT	L650+3X	1
C>T	F431L,T895M	1	1989-		
1398C>G	D466E	1	1991del(TCC)	640F del	1
1414del C	R472fs 520X	1	2117C>T	S706F	1
1459G>A	G487S	1	2117C>G	P486P, S706C	1
1463G>A	R488H	1	2134G>A	D712N	1
1465A>T	I489F	1	2150T>C	L717P	1
1468G>A	A490T	1	2170-2171insCC	C723+10X	1
3376-3377insG	P1125fs+144X	1	2212C>T	Q738X	1
1501G>A	D501N	1	C2217T	H739H	1
1514G>A	G572S	1	c.2235-		
1583G>A	R528Q	1	2245delGGCCA		
1635C>T	Y545Y	1	CCAAGG/insT		
1675C>T)	L559F	1	TT	p.G745fs+55X	1
1685A>G	H562R	1	2254C>T	R752W	1
1689G>C	W563C	1	2266A>G	M756V	1
1692a>g,			2292G>A	P764P	1
1801g>a	L564L, G601S	1	2353G>A	G785S	1
1697G>C	C566F	1	2354G>A	G785D	1
c.1720a>g	p.M574V	1	2361C>G	I787M	1
1745G>T	R582L	1	IVS9+1G>A		1
1787-			IVS9+2T>G		1
1794delcctacaac	K595fs+56X	1	IVS9(G2399-35a)	IVS9(G2399-35a)	1
1816T>C	S606P	1	IVS9-9G>A		1
1824G>C	K608N	1	2467C>T	R823W	2
1831T>G	Y611D	1	2484T>G	C828W	1
G1832A	S621N	1	2536C>A	P846T	1
1842C>T	A614V	1	2547C>T	S849S	1
1849T>C	F617L	1	G2559del	W853fs+12x	1
1864C>T	L622F	1	2591A>G	D864G	1
1882G>A	G628S	1	S871+31X(2613		
1883G>T	G628V	1	-2669del / ins		
1887C>A	N629K	1	ACGCCTG)		1
1894C>T	P972S	1	2615C>T	P872L	1
1898A>G	N633S	1	2617G>A	G873S	1
1911_1912delGA	E637fsX653	1			

2620-				2901-			
2624dupAGTA				2902insAGCCG	P967+8X		1
C	T875fsX879	1		2911G>A,	p.E971K,		
2647C>T	R883W	1		3007G>A	p.D1003N		1
del 2690A ins	del 2690A ins			2931C>A	C977X		1
CGACAC	CGACAC	1		2932G>T	E978X		1
2695delC	T899Fs 973X	1		2954-2955insA	N985fs 1118X		1
2710-				2965+1_10delGTATCCCGGG			
2732delGAGGT				(IVS12+1_10del)			1
GTCGGCCTT				2993delT	I997+59X		1
GGGGCCGGG	E904fsX911	1		3040C>T	R1014X		1
2722-				3077-			
2725delTTGG/i				3112delCCCTC			
nsCAA	L908fsX973	1		TCC			
2722-				AGCCCGGGTC	1026-		
2734delTTGGG				GGCGGC	1038delPLSSP		
GCCGGGCC	L908fs 969X	1		CCCGGGGCG	GR		
c3228t, 2728-	P1076P,			ACG	RPRGDV/insL		1
2729insGGGGC	G909+66X	1		G3095A,			
2732-				IVS13+22 A>G	R1032Q		1
2766delGCCGG				3099delG	R1033fsX1056		1
GCGGGGGCA				3103_3104insC	R1035fsX1118		1
GGGCCGAGT				3103-			
AGCCGGGGC				3122delCGGG			
CGG	G911fsX927	1		GCGACGTGG			
2733-				AGAGCAG/ins			
2737dupCCGG				TCCA	R1035fsX1051		1
G (NMD なし)	A915RfsX61	1		3103delC	R1035fsX1056		1
2737-				3104-			
2738insCCGGG	R912+63X	1		3107delIGGGG	R1035fsX1055		1
2738C>T	A913V	1		3115G>T	E1039X		1
2758C>T	R920W	1		3140G>A	R1047H		1
2768C>T	P923L	1		C3147T	L1049L		1
2774-				3181G>A,			
2775delgg/insT	G924+49X	1		IVS10+5G>C	A1061T		1
2779T>G	W927G	1		3181G>C	A1061P		1
2842C>A	R948S	1		3228c>t, 2607-			
2843G>A	R948H	1		2614dupGGGC	P1076P, P872fs		
2886delG	R962fsX973	1		TCCC	880X		1

3404G>A	R1135H	1
3430G>A	A1144T	1
IVS11+42 G>A	IVS11+42 G>A	1
IVS11-2A>T	IVS11-2A>T	1
IVS1-13C>T,		
2775-2776insG	P926fsX939	1
IVS12-2a>g	splice error	1
IVS3-7C>T		1
IVS4+44T>G		1
IVS5+14G>T		1
del IVS5-3 to	del IVS5-3 to	
1132	1132	1
IVS6+3G>A		1
IVS7+25C>A		1

図 1：全症例における各遺伝型の心イベント発生に関わる Kaplan-Meier カーブを示す。
文献 1 より引用。

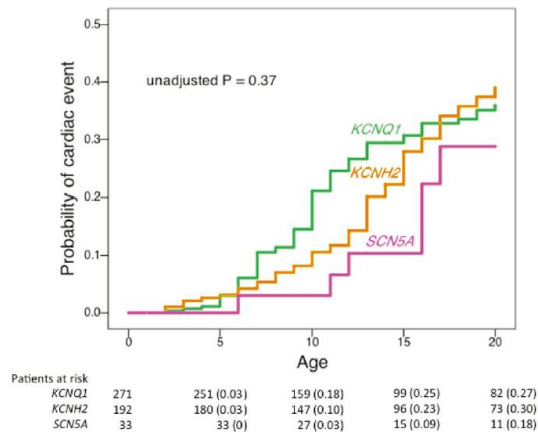
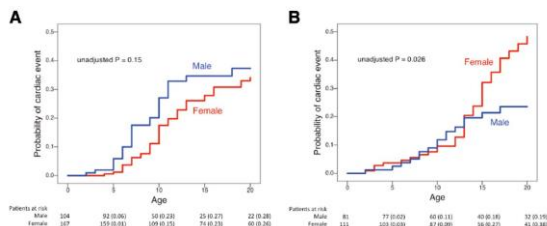


図 2：LQT1 (A) と LQT2 (B) の性別ごとの心イベント発生に関わる Kaplan-Meier カーブを示す。青：男性、赤：女性。
文献 (1) より引用。



文献：

- Ozawa J, Ohno S, Hisamatsu T, Itoh H, Makiyama T, Suzuki H, et al. Pediatric Cohort With Long QT Syndrome- KCNH2 Mutation Carriers Present Late Onset But Severe Symptoms. *Circ J*. 2016;80(3):696-702.
- Adler A, Novelli V, Amin AS, Abiusi E, Care M, Nannenber EA, et al. An International, Multicentered, Evidence-Based Reappraisal of Genes Reported to Cause Congenital Long QT Syndrome. *Circulation*. 2020;141(6):418-28.
- Fujii Y, Matsumoto Y, Hayashi K, Ding WG, Tomita Y, Fukumoto D, et al. Contribution of a KCNH2 variant in genotyped long QT syndrome: Romano-Ward syndrome under double mutations and acquired long QT syndrome under heterozygote. *J Cardiol*. 2017;70(1):74-9.
- Laitinen P, Fodstad H, Piippo K, Swan H, Toivonen L, Viitasalo M, et al. Survey of the coding region of the HERG gene in long QT syndrome reveals six novel mutations and an amino acid polymorphism with possible phenotypic effects. *Hum Mutat*. 2000;15(6):580-1.
- Huang FD, Chen J, Lin M, Keating MT, Sanguinetti MC. Long-QT syndrome-associated missense mutations in the pore helix of the HERG potassium channel. *Circulation*. 2001;104(9):1071-5.
- Komiya N, Tanaka K, Doi Y, Fukae S, Nakao K, Isomoto S, et al. A patient with LQTS in whom verapamil administration and permanent pacemaker implantation were useful for preventing torsade de pointes. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2004;27(1):123-4.
- Mechakra A, Vincent Y, Chevalier P, Millat G, Ficker E, Jastrzebski M, et al. The variant hERG/R148W associated with LQTS is a mutation that reduces current density on co-expression with the WT. *Gene*. 2014;536(2):348-56

F. 研究発表

1. 論文発表

[英文]

1. 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)
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.** (in press)
3. 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.** 2020; 84(2):226-234. doi: 10.1253/circj.
4. 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, Noguera 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
5. 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)
6. 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.** 2019;16(11):1698-1706.
7. 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(9):852-858.
8. 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.
9. 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.** 2019;21(5):80.
10. 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.** 2019;106(4):299-306.
11. 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**. 2019;139(18):2157-2169.
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, Shiraiishi 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.
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**. 2019;112(5):343-350.
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**. 2019;24(3):e12623.
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**. 2019;83(7):1614.
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**. 2019;60:193-198.
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**. **Eur Heart J**. 2019;40(35):2964-2975.
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**. 2019;40(35):2953-2961.
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**. 2019;60(6):752-757.
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**. 2019;61(9):852-858.

[和文]

- 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
- 芦原貴司, 坂田憲祐, 堀江 稔: TOPICS : 心房細動に対する基質アブレーションの可能性. **臨床医のための循環器診療** 27:56-59.2017
- 芦原貴司, 坂田憲祐, 奥山雄介, 小澤友哉, 土谷 健,

- 原口 亮, 稲田 慎, 中沢一雄, 堀江 稔, 杉本喜久, 永田 啓: 慢性心房細動アブレーションの新たな治療戦略に向けたインシリコの応用. **医療情報学** 37(Suppl.):796-798. 2017
4. 古川 卓朗, 泉 岳, 大野 聖子, 堀江 稔. 無症候の両親にそれぞれSCN5A およびKCNQ1 の変異を認め, 異なる遺伝伝達および表現型を示したQT 延長症候群の三姉妹例. **Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery** 33: 431-437, 2017
- 2. 学会発表**
[国際学会]
1. Okuyama Y, Ozawa T, Sakata K, Fujii Y, Sugimoto Y, Horie M, Ashihara T: Low voltage area could be diminished after pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation. The 82nd Annual Scientific Meeting of Japanese Circulation Society(2018.03.23-25. Osaka)
2. Ashihara T, Sakata K, Okuyama Y, Ozawa T, Haraguchi R, Nakazawa K, Tsuchiya T, Horie M: Modulation of non-PAF driver is not always reflected by the increase in global AF cycle length: ExTRa Mapping project. Heart Rhythm 2018 Scientific Sessions(2018.05.09-12.Boston. U.S.A)
3. Horie M. T wave alternans. ECG change specific to the inherited arrhythmia. JASHNE2018(2018.6.29. Chiba)
4. Watanabe R, Ohno S, Aiba T, Ishikawa T, Nakano Y, Aizawa Y, Hayashi K, Murakoshi N, Nakajima T, Yagihara N, Shigemizu D, Mishima H, Sudo T, Higuchi C, Takahashi A, Sekine A, Minamino N, Makiyama T, Tanaka Y, Murata H, Hayashi M, Iwasaki Y, Watanabe A, Tachibana M, Morita H, Miyamoto Y, Yoshiura K, Tsunoda T, Watanabe H, Kurabayashi M, Nogami A, Kihara Y, Makita N, Shimizu W, Horie M, Tanaka T. Identification of novel long QT syndrome-associated mutations by targeted sequencing analyses. European Society of Human Genetics Conference.(2017.5.27-30. Denmark)
5. Horie M. Cardiac Sodium Channelopathy. overlapping syndromes and diverse mechanisms. TSOC meeting,(2017.5.06. taiwan)
6. Sakata K, Okuyama Y, Ozawa T, Tsuchiya T, Haraguchi R, Nakazawa K, Horie M, Ashihara T. Not All Non-Paroxysmal Atrial Fibrillation Drivers Are Included in Complex Fractionated Electrogram Area or Low Voltage Area: ExTRa Mapping Project. 44th International Congress on Electrocardiology/17th Congress of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology.(2017.5.24-27. Portland, USA)
7. Ashihara T, Sakata K, Okuyama Y, Ozawa T, Tsuchiya T, Haraguchi R, Horie M. ExTRa Mapping-guided non-passive activation ablation is very effective for non-paroxysmal AF. Heart Rhythm 2017 Scientific Sessions(2017.05.10-13. Chicago)
8. Horie M. Molecular Genetics Have Opened a New Era for Arrhythmia Research, but Also Pandora's Box? APHRS2017(2017.9.14-17. Yokohama)
9. Horie M. Cardiac Ryanodine Receptor Channel and Inherited Arrhythmia Syndrome. APHRS2017(2017.9.14-17. Yokohama)
10. Wada Y, Ohno S, Wuriyanghai Y, Makiyama T, Horie M. Exercise Inducible Polymorphic Ventricular Tachycardia Depending on the Different RYR2 Mutation Spectrum. APHRS2017 (2017.9.14-17. Yokohama)
11. Fukumoto D, Ohno S, Wada Y, Fujii Y, Ichikawa M, Takayama K, Fukuyama M, Itoh H, Ding WG, Matsuura H, Horie M. Novel N-Terminal KCNH2 Mutations Identified in Symptomatic Long QT Syndrome Patients. APHRS2017 (2017.9.14-17. Yokohama)
12. Hirose S, Makiyama T, Melgari D, Wu J, Yokoi F, Wuriyanghai Y, Kohjitani H, Yamamoto Y, Nishiuchi S, Hayano M, Harita T, Yoshimoto J, Ohno S, Yoshida Y, Horie M, Kimura T. Modelling Long-QT Syndrome Type 3 Associated with Near-Miss Sudden Infant Death Syndrome Using Human-Induced Pluripotent Stem Cells. APHRS2017(2017.9.14-17. Yokohama)
13. Aiba T, Ohno S, Ono M, Shigemizu D, Toyoda F, Miake J, Hagiwara A, Shinohara T, Okumura S, Toda T, Satake W, Tsunoda T, Shimamoto K, Sekine A,

- Takahashi A, Miyamoto Y, Tanaka T, Kusano K, Horie M, Shimizu W. KCNJ3 N496H A Rare Variant in Japanese as a Cause of Susceptible Gene for Ventricular Fibrillation in Overlap Syndromes between LQT and CPVT. APHRS2017 (2017.9.14-17. Yokohama)
14. Nishiuchi S, Makiyama T, Aiba T, Nakajima K, Ishikawa T, Murakoshi N, Watanabe H, Ohno S, Doi T, Shizuta S, Minamino T, Saito Y, Oginosawa Y, Nogami A, Aonuma K, Kusano K, Makita N, Shimizu W, Horie M, Kimura T. Gene-Based Risk Stratification for Cardiac Disorders in LMNA Mutation Carriers. APHRS2017.(2017.9.14-17. Yokohama)
15. Yokoi F, Makiyama T, Harita T, Yamamoto Y, Hayano M, Nishiuchi S, Kohjitani H, Wuriyanghai Y, Hirose S, Toyoda F, Yoshida Y, Makita N, Horie M, Kimura T. IL-cis-Diltiazem Ameliorates Impaired Calcium Channel Inactivation in a Patient-Specific Stem Cell Model of Long-QT Syndrome with a Calmodulin Mutation. APHRS2017 (2017.9.14-17. Yokohama)
16. Kyodo A, Sakatani T, Shimoo S, Takamatsu K, Tsuji Y, Mera K, Koide M, Isodono K, Tsubakimoto Y, Matsuo A, Inoue K, Fujita H, Ichikawa M, Ohno S, Horie M. Drug-Induced Long QT Syndrome in a Patient with an ANK2 Mutation. APHRS2017(2017.9.14-17. Yokohama)
17. Imai Y, Higashi Y, Yoshino T, Tarutani Y, Ichikawa M, Ohno S, Horie M. Ankyrin-B mutation identified in a patient with chronic atrial fibrillation, atrioventricular conduction disturbance and left ventricular dysfunction. APHRS2017(2017.9.14-17. Yokohama)
18. Dharmawan T, Nakajima T, Ohno S, Iizuka T, Irie T, Kaneko Y, Horie M, Kurabayashi M. Inherited Primary Arrhythmia Syndrome Presenting with Phenotypic Features of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia Plus Prominent U-Waves. APHRS2017(2017.9.14-17. Yokohama)
19. Wu Q, Hira D, Hayashi H, Sonoda K, Ohno S, Makiyama T, Terada T, Horie M. Score System for Diagnosis of Syncope after Alcohol Intake in Brugada Syndrome. APHRS2017(2017.9.14-17. Yokohama)
20. Sakata K, Ozawa T, Okuyama Y, Haraguchi R, Tsuchiya T, Horie M, Ashihara T. Non-Paroxysmal Atrial Fibrillation Wave Dynamics Were Determined by Age Rather than Echocardiographic Measurements or BNP: Extra Mapping Project. APHRS2017(2017.9.14-17. Yokohama)
21. Ashihara T, Sakata K, Okuyama Y, Ozawa T, Haraguchi R, Fukui A, Yamaguchi T, Tsuchiya T, Horie M. Extra Mapping-Guided Ablation Targeting NonPassively Activated Area Is Very Effective for Long-Standing Persistent Atrial Fibrillation. APHRS2017(2017.9.14-17. Yokohama)
22. Aizawa Y, Fujisawa T, Katsumata Y, Ohno S, Sonoda K, Hayashi H, Hojo R, Fukamizu S, Nakajima K, Kunitomi A, Nishiyama T, Kimura T, Nishiyama N, Kurita Y, Takatsuki S, Ogwa S, Kosaki K, Nakazato Y, Horie M, Fukuda K. Sex Dependent Risk of Sudden Death or Sick Sinus Syndrome in a Family with Brugada Syndrome. APHRS2017(2017.9.14-17. Yokohama)
23. Takayama K, Ohno S, Horie M. Severe Phenotype of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia Caused by Double RYR2 Mutations. APHRS2017(2017.9.14-17. Yokohama)
24. Nakajima K, Aiba T, Nishiuchi S, Makiyama T, Onoue K, Kamakura T, Wada M, Ishibashi K, Inoue Y, Miyamoto K, Okamura H, Nagase S, Noda T, Ohno S, Miyamoto Y, Saito Y, Horie M, Kimura T, Shimizu W, Kusano K. Is Cardiac Resynchronization Therapy Able to Improve Mortality of Heart Failure in Patients with Laminopathy? APHRS2017(2017.9.14-17. Yokohama)
25. Fukuyama M, Ohno S, Takayama K, Ichikawa M, Fukumoto D, Horie M. Novel RYR2 Mutations Causative for Long QT Syndromes. APHRS2017(2017.9.14-17. Yokohama)
26. Yamamoto Y, Makiyama T, Harita T, Hayano M, Nishiuchi S, Wuriyanghai Y, Kohjitani H, Hirose S, Yokoi F, Ishikawa T, Ohno S, Chinabayashi K, Suda K, Yoshida Y, Horie M, Makita N, Kimura T.

- CALM2-D134H Mutation Associated with Long-QT Syndrome Prevents Inactivation of L-type Ca²⁺ Currents in Human iPS Cell Derived Cardiomyocytes. APHRS2017(2017.9.14-17. Yokohama)
27. Ichikawa M, Ohno S, Fukumoto D, Takayama K, Wada Y, Fukuyama M, Makiyama T, Itoh H, Horie M. Next-Generation Sequencing Is One of the Promising Ways for Identifying Copy Number Variations in Patients with Inherited Primary Arrhythmia Syndromes. APHRS2017 (2017.9.14-17. Yokohama)
28. Sakata K, Okuyama Y, Ozawa T, Haraguchi R, Horie M, Ashihara T: Using large-tip ablation catheter markedly decreases bipolar signal amplitude near spiral wave center but this is not the case with using multi-electrode mapping catheter: A simulation study. The 39th Annual Congress of the European Society of Cardiology. ESC Congress 2017 (2017. 8. 26-30. Spain)
29. Sakata K, Ozawa T, Okuyama Y, Haraguchi R, Tsuchiya T, Horie M, Ashihara T: Non-paroxysmal atrial fibrillation wave dynamics were determined by age rather than echocardiographic measurements and BNP: A clinical study using the ExTRa Mapping system. The 39th Annual Congress of the European Society of Cardiology. ESC Congress 2017 (2017. 8. 26-30. Spain)
30. Sakata K, Ozawa T, Okuyama Y, Haraguchi R, Tsuchiya T, Horie M, Ashihara T: Not all non-paroxysmal atrial fibrillation drivers are included in complex fractionated electrogram area or low-voltage area: ExTRa Mapping project. The 39th Annual Congress of the European Society of Cardiology. ESC Congress 2017 (2017. 8. 26-30. Spain)
31. Aoki H, Ohno S, Fukuyama M, Yoshinaga M, Horie M. SCN10A Mutations Related with Bradycardia and Conduction Block in Young Patients. ESC Congress 2017(2017. 8. 26-30. Spain)
32. Fukuyama M, Ohno S, Takayama K, Ichikawa M, Horie M. Novel RYR2 mutations causative for long QT syndromes. ESC Congress 2017(2017. 8. 26-30. Spain)
33. Ichikawa M, Ohno S, Fukumoto D, Takayama K, Wada Y, Fukuyama M, Makiyama T, Itoh H, Horie M. Identification of copy number variations by next generation sequencer in patients with inherited primary arrhythmia syndromes. ESC Congress 2017 (2017. 8. 26-30. Spain)
34. Hayano M, Makiyama T, Kamakura T, Watanabe H, Sasaki K, Funakoshi S, Wuriyanghai Y, Nishiguchi S, Harita T, Yamamoto Y, Kohjitani H, Hirose S, Yokoi F, Chen J, Baba O, Horie T, Chonabayahi K, Ohno S, Toyoda F, Yoshida Y, Ohno K, Horie M, Kimura T. Human iPSC-Derived Myocyte Model of SCN5A-D1275N-Related Cardiac Sodium Channelopathy Reveals Diminished Sodium Currents Resulting From Enhanced Protein Degradation. AHA2017(2017.11.11-13. Anaheim)
35. Yamamoto Y, Makiyama T, Harita T, Hayano M, Suguru N, Wuriyanghai Y, Kohjitani H, Hirose S, Yokoi F, Ishikawa T, Ohno S, Chonabayashi K, Suda K, Yoshida Y, Horie M, Makita N, Kimura T. CALM2-D134H Mutation Associated with Long-QT Syndrome Delayed Inactivation of L-type Ca²⁺ Currents in Human iPS Cells Derived Cardiomyocytes. AHA2017(2017.11.11-13. Anaheim)
36. Takayama K, Ohno S, Ding W-G, Kise H, Hoshiai M, Matsuura H, Horie M. Early Repolarization Syndrome Caused by a de novo KCND3 Gain-of-Function Mutation. AHA2017(2017.11.11-13. Anaheim)
37. Hirose S, Makiyama T, Melgari D, Wu J, Yokoi F, Wuriyanghai Y, Yamamoto Y, Kohjitani H, Nishiguchi S, Harita T, Hayano M, Yoshimoto J, Ohno S, Yoshida Y, Horie M, Kimura T. Propranolol Inhibits Late Sodium Current in Long-QT Syndrome Type 3 Human Induced Pluripotent Stem Cell-driven Myocyte Model. AHA2017(2017.11.11-13. Anaheim)
38. Kohjitani K, Kouda S, Himeno Y, Makiyama T, Hirose S, Wuriyanghai Y, Yamamoto Y, Horie M, Kimura T, Noma A, Amano A. Novel Mathematical

- Modeling of Human Induced Pluripotent Stem Cell Derived Cardiomyocyte can Recapitulate Action Potentials of All Subtypes Including Nodal Like Cells, and Reproduced Drug Testing and Gene Mutation Model Accurately. AHA2017(2017.11.11-13. Anaheim)
39. Pham T, Fujiyoshi A, Hisamatsu T, Kadota A, Kadowaki S, Zaid M, Horie M, Miura K, Ueshima H, for the SESSA Research Group. Smoking Associates With Higher Incidence And Progression of Coronary Atherosclerosis in A Community-Based Sample of Japanese Men. The Shiga Epidemiological Study of Subclinical Atherosclerosis (SESSA). VJSE 2017(2017.9.9. Tokyo)
40. Sakata K, Ozawa T, Okuyama Y, Haraguchi R, Tsuchiya T, Horie M, Ashihara T. Not all non-paroxysmal atrial fibrillation drivers are included in complex fractionated electrogram area or low voltage area: ExTRa Mapping project. The 44th International Congress on Electrocardiology (ICE)/The 17th Congress of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology (ISHNE), 2017/06/24-27, Young Investigators Competition Finalists, Portland (Collaborative Life Sciences Building, U.S.A.)
41. Sakata K, Ozawa T, Okuyama Y, Haraguchi R, Tsuchiya T, Horie M, Ashihara T. Not all non-paroxysmal atrial fibrillation drivers are included in complex fractionated electrogram area or low-voltage area: ExTRa Mapping Project. The 10th Asia-Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session (APHRs) in conjunction with the Annual Meeting of the Japanese Heart Rhythm Society (JHRS) 2017(2017.09.14-17. Yokohama)
42. Ashihara T, Sakata K, Okuyama Y, Ozawa T, Haraguchi R, Fukui A, Yamaguchi T, Tsuchiya T, Horie M. ExTRa Mapping-guided ablation targeting non-passively activated area is very effective for long-standing persistent atrial fibrillation. The 10th Asia-Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session (APHRs) in conjunction with the Annual Meeting of the Japanese Heart Rhythm Society (JHRS) 2017(2017.09.14-17. Yokohama)
- [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)
6. Fukuyama M, Seiko Ohno S, Horie M. Consideration of CACNA1C variants in Long QT Syndrome. 第 65 回日本不整脈心電学会学術集会 (2018.7.11-14. 東京)
- 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 |

筋ジストロフィー関連遺伝子と家族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 123 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 457 個または 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】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

家族性心臓伝導障害は、洞結節・房室結節・His-Purkinje 系などの刺激伝導系の遺伝性障害である。これまでにその関連遺伝子として、心筋 Na チャネル (*SCN5A*)・ペースメーカーチャネル (*HCN4*) などの心筋イオンチャネル遺伝子のほかに、核膜タンパクラミン (*LMNA*) やエメリン (*EMD*) や中間径ファイラメント構成蛋白デスミン (*DES*) などの筋ジストロフィー関連遺伝子も関与していることが知られている。最近我々が心房心筋症と歯骨の形成異常を合併する症候性心房伝導障害同定したコネキシン 45 (*GJCI*) 変異のように (Seki, Makita et al. JACC 2017)、一部の心臓伝導障害には神経・骨格筋を含めた心臓以外の合併症を有する症例が少なくない。しかし、心臓伝導障害の原因である筋ジストロフィー遺伝子変異のキャリアが、どの程

度心筋症や非心臓合併症を持つのかなどの詳しい臨床像には不明の点が多い。

本研究の目的は進行性心臓伝導障害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い、筋ジストロフィー関連遺伝子を有する家族性心臓伝導障害患者の特徴的な臨床像を解明することである。

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 123 人（家族性洞不全症候群 (SSS; 87 人) と家族性房室ブロック (AVB; 36 人)）を対象とした。457 個または 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

123 家系のうち、心房静止と左室緻密化障害 (LVNC) を伴い、脳梗塞の家族歴が濃厚な 4 家系に X 染色体のエメリン遺伝子 (EMD) の変異を同定した。EMD は筋ジストロフィーの原因遺伝子だが、家系内には骨格筋の異常や血中 CK 高値を示すものはなかった。また、別の 2 家系に骨格筋・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) の変異を同定した。そのうちの 1 家系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。もう 1 家系に筋ジストロフィーの症状はないが、心電図の著明な進行性の ST 低下を認め、20 歳の時に冠動脈解離による心筋梗塞を 2 度繰り返し、現在補人工心臓を入れ心臓移植の待機中である。

D. 考察

進行性心臓伝導障害にはまだ確立した定義がないが、骨格筋ミオパチーを除外診断とする提案が存在する。ラミン・エメリン・デスミンはいずれもミオパチーの原因遺伝子であり、ミオパチーと伝導障害や心筋症を合併する症例もあるが、ミオパチーの臨床症状を全く示さない症例もあり、ミオパチーと心臓伝導障害と心筋症は

様々な程度の臨床像が連続的にオーバーラップした症候群であると考えたほうが適切と考えられる症例も多い。

E. 結論

進行性心臓伝導障害の少なくとも一部は、心筋症やミオパチーがオーバーラップした連続した症候群であり、その原因遺伝子を解明するためには網羅的な遺伝子解析が有効である。

F. 研究発表

1. 論文発表

[英文]

1. Tamiya R, Saito Y, Fukamachi D, (他7名), Makita N, Sumitomo N, Okumura Y. Desmin - related myopathy characterized by non - compaction cardiomyopathy, cardiac conduction defect, and coronary artery dissection, **ESC Heart Fail**. in press.
2. Shimizu A, Zankov DP, Sato A, (他11名), Makita N, (他5名). Identification of Transmembrane Protein 168 Mutation in Familial Brugada Syndrome, **FASEB J**, in press.
3. Shimizu W, Makimoto H, Yamagata K, (他31名), 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;4:246-254.
4. Crotti L, Spazzolini C, Tester DJ, (他23名), Makita N, (他14名). Calmodulin mutations and life-threatening cardiac arrhythmias: insights from the International Calmodulinopathy Registry, **Eur Heart J**, 2019;40(35):2964-2975.

[和文]

1. 石川泰輔, 蒔田直昌. 進行性心臓伝導障害の病態と遺伝的背景. **循環器内科**, 84, 721-728, 2018.
2. 蒔田直昌. 家族性心房細動の遺伝子基盤. **心電図**, 38, 286-290, 2018.
3. 蒔田直昌. 心臓突然死の病態解明における最新の遺伝学研究—ゲノムワイド関連解析と次世代シーケンズ解析—. **循環器内科**, 84, 699-704, 2018.

4. 石川泰輔, 蒔田直昌. QT短縮症候群: 致死性イベントのリスクが高い. In: 村川裕二, ed. **循環器科の心電図: ECG for Cardiologists** 東京: 南江堂, 151-156, 2018.
5. 辻幸臣, 蒔田直昌. 不整脈の発生機序. In: 小室一成・平尾見三, eds. **循環器内科専門医バイブル3 不整脈 識る・診る・治す**, 東京, 中山書店, 33-42, 2018.

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
3. Tsuji Y, Makita N, et al., Mechanisms of Electrical Storm Associated with QT Prolongation: Successful Mapping of Torsades de Pointes in Rabbits, AHA 2018, Chicago, USA. 2018/11/11
4. Makita N, Genotype-Dependent Differences in Short QT Syndrome, 11th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session, Taipei, Taiwan. 2018/10/20
5. Makita N, Atrial Conduction Defects Caused by a Connexin45 Mutation. 11th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session, Taipei, Taiwan. 2018/10/20
6. Yamamoto Y, Makita N, et al., Single Cell Electrophysiological Analysis of Human iPS Cell-Derived Cardiomyocytes Generated from Long-QT Syndrome Patients Carrying a CALM2 Mutation Using a Membrane Voltage Imaging System, 11th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session, Taipei, Taiwan. 2018/10/19.
7. Makita N, Novel Arrhythmia Syndrome Associated with Gap Junction Mutations, 11th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session, Taipei, Taiwan. 2018/10/19
8. Makita N, Clinical and Genetic Basis of

Calmodulinopathy, 11th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session, Taipei. Taiwan. 2018/10/19

[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 |

遺伝性不整脈疾患におけるクリニカルシーケンスと遺伝子診断の臨床的意義に関する研究

研究分担者 相庭 武司

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】 LQTS 患者における次世代シーケンサーを用いた網羅的遺伝子解析の臨床的意義について検討した。

【対象と方法】 617 例の LQTS 患者にサンガー法にて遺伝子検査を実施し、上記 LQT1~3 遺伝子が認められなかった患者については次世代シーケンサー (NGS) を用いた網羅的遺伝子解析を施行し、主要 3 遺伝子以外の疾患関連遺伝子がどの程度検出されるかを検討した。

【結果】 617 例の LQT 患者中、LQT1 : 186、LQT2 : 143、LQT3 : 35 と LQT1~3 がほぼ 6 割を占めたが、LQT1~3 の遺伝子に異常を認めなかった例について、NGS を用いて網羅的に遺伝子解析を実施した結果 ANK2、KCNE1、KCNJ2、CACNA1C、AKAP9 遺伝子のバリエーションが各 0.2~1.1%程度認められた。さらに LQTS と臨床診断されたが遺伝子型未定の患者のなかに、RYR2 遺伝子異常を有する患者が 1.3%認められた。約 3 割の患者は NGS を用いても原因遺伝子が同定不可能であった。

【結論】 NGS を使った網羅的解析を行ったとしても LQT の遺伝子診断率は数%程度しか向上しないが、初期診断では LQT とされている中には運動中の失神発作や突然死などを来すカテコラミン誘発性多形性心室頻拍 (CPVT) 例が一定数存在することから、対象を絞ったうえで NGS によるパネル解析を行うことは意味があると考えられる。また網羅的解析まで行っても遺伝子型不明の LQT 例の予後については、遺伝子型が判明した患者に比べて良好と考えられる。

A. 研究目的

遺伝性不整脈症候群 (Inherited primary arrhythmia syndrome: IPAS) は、遺伝子異常により致死性不整脈 (心室頻拍 : VT や心室細動 : VF) を生じ心臓突然死を招く疾患群である。IPAS の多くが心筋イオンチャネルの異常によって生じるため「イオンチャネル病」とも呼ばれている。先天性 QT 延長症候群 (LQTS) は健康人の 0.1%に認められ最も頻度の高い IPAS である。LQTS 患者の約 70%で原因遺伝子が同定され、これまでに 17 の原因遺伝子が報告されているが、その多くが *KCNQ1* (LQT1)、*KCNH2* (LQT2) および *SCN5A* (LQT3) 遺伝子である。本研究では、LQTS 患者における遺伝子検査の臨床的意義について検討を行った。

B. 研究方法

我々は 617 例の LQTS 患者にサンガー法にて遺伝子検査を実施し、上記 LQT1~3 遺伝子が認められなかった患者については次世代シーケンサー (NGS) を用いた網羅的遺伝子解析を施行し、主要 3 遺伝子以外の疾患関連遺伝子がどの程度検出されるかを検討した。

(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で承認済みである (M24-031-7)

C. 研究結果

LQT1~3 の遺伝子に異常を認めなかった例について、次世代シーケンサーを用いて網羅的に遺伝子解析を実施した結果 *ANK2*、*KCNE1*、*KCNJ2*、

CACNA1C、AKAP9 遺伝子のバリエントが各 0.2～1.1%程度認められた。さらに LQTS と臨床診断されたが遺伝子型未定の患者のなかに、RYR2 遺伝子異常を有する患者が 1.3%認められた

(図)。すなわち LQTS 患者の一部にはカテコラミン誘発性多形性心室頻拍 (CPVT) とオーバーラップする患者が存在することが示された。一方で網羅的遺伝子解析まで行っても、主要 3 遺伝子以外で疾患原因あるいは関連する遺伝子異常を同定できる患者は数%に留まり、また残り 3 割近くの患者は遺伝子型未定となった。これら遺伝子型未定 (Genotype-unknown) の患者の予後は、遺伝子型が判明した

(Genotype-positive) 患者に比べて比較的良好であった。

図 LQTS (n=617) 例において遺伝子解析の結果同定された原因遺伝子

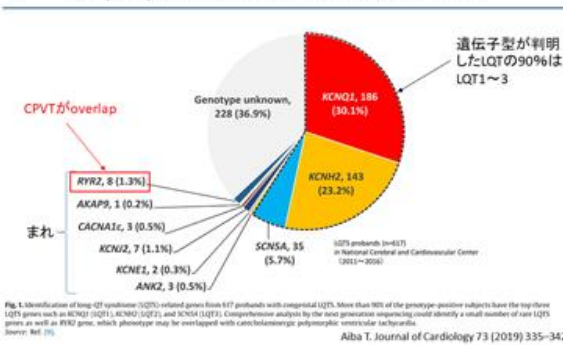


Fig. 4. Identification of long-QT syndrome (LQTS)-related genes from 617 probands with congenital LQTS. More than 90% of the genotype-positive subjects have the frequent LQTS genes such as KCNQ1 (LQTS1), KCNH2 (LQTS2), and SCN5A (LQTS3). Comprehensive analysis by the next generation sequencing could identify a small number of rare LQTS genes as well as RYR2 gene, which phenotype may be overlapped with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. Aiba T. Journal of Cardiology 73 (2019) 335-342

D. 考察

本研究から臨床的に LQTS と診断されても LQT1~3 の遺伝子異常が見つからない症例が 3 割以上いることが明らかとなった。NGS を使った網羅的解析を行ったとしても、遺伝子診断率は数%程度しか向上しないものの、LQT1 と同様に運動中の失神発作や、突然死などを来す遺伝性不整脈の CPVT が、初期診断では LQT とされている例が一定数存在することは無視できない。また網羅的解析まで行っても

Genotype-unknown 例の予後については、遺伝子型が判明した患者に比べて良好であり、全ての遺伝性疾患の可能性を否定したわけではないが、現時点でのパネル等による網羅的解析によるスクリーニングでも異常を認めなかった症例の予

後は比較的良好であると考えられる。

E. 結論

IPAS のなかでも特に LQTS に対しては、臨床カルシークエンスは診断的意義のみならずリスク階層化や今後の治療戦略に極めて有用であることが本研究から示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

[英文]

- 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, Sacher 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, Borggreffe 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 (in press).
- 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.
- 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.
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, 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. 2019
*Co-corresponding authors.
 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. Milman A, Hochstadt A, Andorin A, Gourraud JB, Sacher F, Mabo P, Kim SH, Conte G, Arbelo E, Kamakura T, [Aiba T](#), Napolitano C, Giustetto C, Denjoy I, Juang JJM, Maeda S, Takahashi Y, Leshem E, Michowitz Y, Rahkovich M, Jespersen CH, Wijeyeratne YD, Champagne J, Calo L, Huang Z, Mizusawa Y, Postema PG, Brugada R, Wilde AAM, Yan GX, Behr ER, Tfelt-Hansen J, Hirao K, Veltmann C, Leenhardt A, Corrado D, Gaita F, Priori SG, Kusano KF, Takagi M, Delise P, Brugada J, Brugada P, Nam GB, Probst V, Belhassen B. Time-to-first appropriate shock in patients implanted prophylactically with an implantable cardioverter-defibrillator: data from the Survey on Arrhythmic Events in Brugada Syndrome (SABRUS). **Europace**. 2019;21(5):802.
 7. Nagase S, Kamakura T, Kataoka N, Wada M, Yamagata K, Ishibashi K, Inoue YY, Miyamoto K, Noda T, [Aiba T](#), Izumi C, Noguchi T, Yasuda S, Shimizu W, Kamakura S, Kusano K. Low-Voltage Type 1 ECG Is Associated With Fatal Ventricular Tachyarrhythmia in Brugada Syndrome. **J Am Heart Assoc**. 2018;7(21):e009713.
 9. Baruteau AE, Kyndt F, Behr ER, Vink AS, Lachaud M, Joong A, Schott JJ, Horie M, Denjoy I, Crotti L, Shimizu W, Bos JM, Stephenson EA, Wong L, Abrams DJ, Davis AM, Winbo A, Dubin AM, Sanatani S, Liberman L, Kaski JP, Rudic B, Kwok SY, Rieubland C, Tfelt-Hansen J, Van Hare GF, Guyomarc'h-Delasalle B, Blom NA, Wijeyeratne YD, Gourraud JB, Le Marec H, Ozawa J, Fressart V, Lupoglazoff JM, Dagradi F, Spazzolini C, [Aiba T](#), Tester DJ, Zahavich LA, Beauséjour-Ladouceur V, Jadhav M, Skinner JR, Franciosi S, Krahn AD, Abdelsayed M, Ruben PC, Yung TC, Ackerman MJ, Wilde AA, Schwartz PJ, Probst V. SCN5A mutations in 442 neonates and children: genotype-phenotype correlation and identification of higher-risk subgroups. **Eur Heart J**. 2018;39(31):2879-2887.
 10. Milman A, Gourraud JB, Andorin A, Postema PG, Sacher F, Mabo P, Conte G, Giustetto C, Sarquella-Brugada G, Hochstadt A, Kim SH, Juang JJM, Maeda S, Takahashi Y, Kamakura T, [Aiba T](#), Leshem E, Michowitz Y, Rahkovich M, Mizusawa Y, Arbelo E, Huang Z, Denjoy I, Wijeyeratne YD, Napolitano C, Brugada R, Casado-Arroyo R, Champagne J, Calo L, Tfelt-Hansen J, Priori SG, Takagi M, Veltmann C, Delise P, Corrado D, Behr ER, Gaita F, Yan GX, Brugada J, Leenhardt A, Wilde AAM, Brugada P, Kusano KF, Hirao K, Nam GB, Probst V, Belhassen B. Gender differences in patients with Brugada syndrome and arrhythmic events: Data from a survey on arrhythmic events in 678 patients. **Heart Rhythm**. 2018;15(10):1457-1465.
 11. Gray B, Hasdemir C, Ingles J, [Aiba T](#), Makita N, Probst V, Wilde AAM, Newbury-Ecob R, Sheppard MN, Semsarian C, Sy RW, Behr ER. Lack of genotype-phenotype correlation in Brugada Syndrome and Sudden Arrhythmic Death Syndrome families with reported pathogenic SCN1B variants. **Heart**

- Rhythm.** 2018;15(7):1051-1057.
12. Michowitz Y, Milman A, Sarquella-Brugada G, Andorin A, Champagne J, Postema PG, Casado-Arroyo R, Leshem E, Juang JJM, Giustetto C, Tfelt-Hansen J, Wijeyeratne YD, Veltmann C, Corrado D, Kim SH, Delise P, Maeda S, Gourraud JB, Sacher F, Mabo P, Takahashi Y, Kamakura T, Aiba T, Conte G, Hochstadt A, Mizusawa Y, Rahkovich M, Arbelo E, Huang Z, Denjoy I, Napolitano C, Brugada R, Calo L, Priori SG, Takagi M, Behr ER, Gaita F, Yan GX, Brugada J, Leenhardt A, Wilde AAM, Brugada P, Kusano KF, Hirao K, Nam GB, Probst V, Belhassen B. Fever-related arrhythmic events in the multicenter Survey on Arrhythmic Events in Brugada Syndrome. **Heart Rhythm.** 2018;15(9):1394-1401.
 13. Kamakura T, Wada M, Ishibashi K, Inoue YY, Miyamoto K, Okamura H, Nagase S, Noda T, Aiba T, Yasuda S, Shimizu W, Kamakura S, Kusano K. Significance of Coronary Artery Spasm Diagnosis in Patients With Early Repolarization Syndrome. **J Am Heart Assoc.** 2018;7(4). pii: e007942.
 14. Inoue YY†, Aiba T†, Kawata H, Sakaguchi T, Mitsuma W, Morita H, Noda T, Takaki H, Toyohara K, Kanaya Y, Itoi T, Mitsunashi T, Sumitomo N, Cho Y, Yasuda S, Kamakura S, Kusano K, Miyamoto Y, Horie M, Shimizu W. Different responses to exercise between Andersen–Tawil syndrome and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. **Europace.** 2018;20(10):1675-1682. †equally contributed.
 15. Milman A, Andorin A, Gourraud JB, Sacher F, Mabo P, Kim SH, Maeda S, Takahashi Y, Kamakura T, Aiba T, Conte G, Juang JJM, Leshem E, Rahkovich M, Hochstadt A, Mizusawa Y, Postema PG, Arbelo E, Huang Z, Denjoy I, Giustetto C, Wijeyeratne YD, Napolitano C, Michowitz Y, Brugada R, Casado-Arroyo R, Champagne J, Calo L, Sarquella-Brugada G, Tfelt-Hansen J, Priori SG, Takagi M, Veltmann C, Delise P, Corrado D, Behr ER, Gaita F, Yan GX, Brugada J, Leenhardt A, Wilde AAM, Brugada P, Kusano KF, Hirao K, Nam GB, Probst V, Belhassen B. Age of First Arrhythmic Event in Brugada Syndrome: Data From the SABRUS (Survey on Arrhythmic Events in Brugada Syndrome) in 678 Patients. **Circ Arrhythm Electrophysiol.** 2017;10(12). pii: e005222.
 16. Yamagata K, Aiba T, Shimizu W. Response by Yamagata et al to Letter Regarding Article, "Genotype-Phenotype Correlation of SCN5A Mutation for the Clinical and Electrocardiographic Characteristics of Proband With Brugada Syndrome: A Japanese Multicenter Registry". **Circulation.** 2017;136(23):2289-2290.
 17. Nishiuchi S, Makiyama T*, Aiba T*, Nakajima K, Hirose S, Kohjitani F, Yamamoto Y, Harita T, Hayano M, Wuriyanghai Y, Chen J, Sasaki K, Yagihara N, Ishikawa T, Onoue K, Murakoshi N, Watanabe I, Ohkubo K, Watanabe H, Ohno S, Doi T, Shizuta S, Minamino T, Saito Y, Oginosawa Y, Nogami A, Aonuma K, Kusano K, Makita N, Shimizu W, Horie M, Kimura T. Gene-1 based Risk Stratification for Cardiac Disorders in LMNA Mutation Carriers. **Circ Cardiovasc Genet.** 2017;10(6). pii: e001603. *co-corresponding authors.
 18. Kitajima R, Aiba T*, Kamakura T, Ishibashi K, Wada M, Inoue Y, Miyamoto K, Okamura H, Noda T, Nagase S, Kataoka Y, Asami Y, Noguchi T, Yasuda S, Kusano K. Landiolol suppression of electrical storm of torsades de pointes in patients with congenital long-QT syndrome type 2 and myocardial ischemia. **J Arrhythm.** 2017;33(5):501-504. *corresponding author
 19. Wada Y, Ohno S, Aiba T, Horie M. Unique genetic background and outcome of non-Caucasian Japanese probands with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. **Mol Genet Genomic Med.** 2017;5(6):639-651.
 20. Kuroda Y, Yuasa S, Watanabe Y, Ito S, Egashira T, Seki T, Hattori T, Ohno S, Kodaira M, Suzuki T, Hashimoto H, Okata S, Tanaka A, Aizawa Y, Murata M, Aiba T, Makita N, Furukawa T, Shimizu W, Kodama I, Ogawa S, Kokubun N, Horigome H, Horie

- M, Kamiya K, Fukuda K. Flecainide ameliorates arrhythmogenicity through NCX flux in Andersen-Tawil syndrome-iPS cell-derived cardiomyocytes. **Biochem Biophys Rep.** 2017;9:245-256.
21. Kimura Y, Takaki H, Inoue YY, Oguchi Y, Nagayama T, Nakashima T, Kawakami S, Nagase S, Noda T, Aiba T, Shimizu W, Kamakura S, Sugimachi M, Yasuda S, Shimokawa H, Kusano K. Isolated Late Activation Detected by Magnetocardiography Predicts Future Lethal Ventricular Arrhythmic Events in Patients With Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. **Circ J.** 2017;82(1):78-86.
22. Kamakura T, Wada M, Ishibashi K, Inoue YY, Miyamoto K, Okamura H, Nagase S, Noda T, Aiba T, Yasuda S, Kusano K. Impact of electrocardiogram screening during drug challenge test for the prediction of T-wave oversensing by a subcutaneous implantable cardioverter defibrillator in patients with Brugada syndrome. **Heart Vessels.** 2017;32(10):1277-1283.
23. Miyake A, Sakaguchi H, Miyazaki A, Miyoshi T, Aiba T, Shiraishi I. Successful prenatal management of ventricular tachycardia and second-degree atrioventricular block in fetal long QT syndrome. **HeartRhythm Case Rep.** 2016;3(1):53-57.
24. Kimura Y, Aiba T*, Sasano T, Furukawa T, Kusano K, Shimizu W. IRX3 variant as a modifier of Brugada syndrome with frequent ventricular fibrillation. **HeartRhythm Case Rep.** 2016;2(6):465-468.
*corresponding author.
25. Kimura Y, Noda T, Matsuyama TA, Otsuka Y, Kamakura T, Wada M, Ishibashi K, Inoue Y, Miyamoto K, Okamura H, Nagase S, Aiba T, Kamakura S, Noguchi T, Anzai T, Satomi K, Wada Y, Ohno S, Horie M, Shimizu W, Yasuda S, Shimokawa H, Kusano K. Heart failure in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: What are the risk factors? **Int J Cardiol.** 2017;241:288-294.
26. Yamagata K, Horie M, Aiba T, Ogawa S, Aizawa Y, Ohe T, Yamagishi M, Makita N, Sakurada H, Tanaka T, Shimizu A, Hagiwara N, Kishi R, Nakano Y, Takagi M, Makiyama T, Ohno S, Fukuda K, Watanabe H, Morita H, Hayashi K, Kusano K, Kamakura S, Yasuda S, Ogawa H, Miyamoto Y, Kapplinger JD, Ackerman MJ, Shimizu W. Genotype-Phenotype Correlation of SCN5A Mutation for the Clinical and Electrocardiographic Characteristics of Proband with Brugada Syndrome: A Japanese Multicenter Registry. **Circulation.** 2017;135(23):2255-2270.
27. Ishibashi K, Aiba T*, Kamiya C, Miyazaki A, Sakaguchi H, Wada M, Nakajima I, Miyamoto K, Okamura H, Noda T, Yamauchi T, Itoh H, Ohno S, Motomura H, Ogawa Y, Goto H, Minami T, Yagihara N, Watanabe H, Hasegawa K, Terasawa A, Mikami H, Ogino K, Nakano Y, Imashiro S, Fukushima Y, Tsuzuki Y, Asakura K, Yoshimatsu J, Shiraishi I, Kamakura S, Miyamoto Y, Yasuda S, Akasaka T, Horie M, Shimizu W, Kusano K. Arrhythmia risk and β -blocker therapy in pregnant women with long QT syndrome. **Heart.** 2017;103(17):1374-1379.
*corresponding author
28. Miyazaki A, Sakaguchi H, Matsumura Y, Hayama Y, Noritake K, Negishi J, Tsuda E, Miyamoto Y, Aiba T, Shimizu W, Kusano K, Shiraishi I, Ohuchi H. Mid-Term Follow-up of School-Aged Children With Borderline Long QT Interval. **Circ J.** 2017;81(5):726-732.
29. Ishikawa T, Ohno S, Murakami T, Yoshida K, Mishima H, Fukuoka T, Kimoto H, Sakamoto R, Ohkusa T, Aiba T, Nogami A, Sumitomo N, Shimizu W, Yoshiura KI, Horigome H, Horie M, Makita N. Sick sinus syndrome with HCN4 mutations shows early onset and frequent association with atrial fibrillation and left ventricular noncompaction. **Heart Rhythm.** 2017;14(5):717-724.

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】224 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 29%に病的変異、15%に VUS (Variant of Unknown Significance) を認めた。

【結論】224 家系の遺伝性不整脈患者のクリニカルシーケンスで約 44%の症例に Variant 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 LQTS203 例、BrS16 例、CPVT14 例のクリニカルシーケンスを行った。29%に病的変異、15%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

224 家系の遺伝性不整脈患者のクリニカルシーケンスで約 44%の症例に Variant 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]

1. 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. 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.

3. 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;4:246-254

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、大槻欣也、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

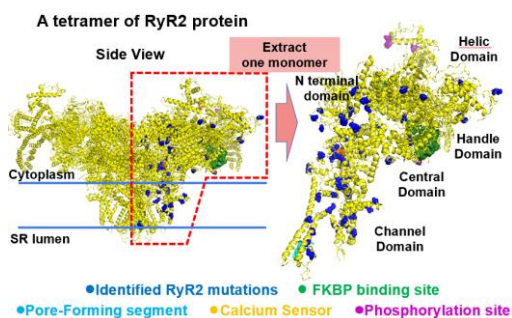
112 症例の遺伝子検査にて検出された RYR2 93 変異において、RyR2 の低温電子顕微鏡法 (Cryo-EM) を用いた 3D 構造モデル (Peng et al. Science 2016) を用いた検討を行った。3D 構造の可視化に関しては、PyMOL (Version 2.1, Schrodinger, LLC) を用いた。
(倫理面への配慮)
遺伝子検査に関しては、書面によるインフォームドコンセントにより行われた。

C. 研究結果

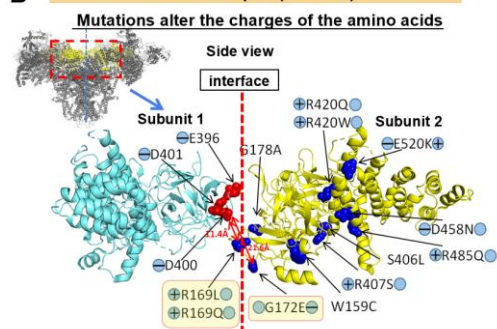
RyR2 は 4 量体にてチャネルを形成しており、Cryo-EM RyR2 3D モデルを用いて、図 A のように 93 変異を plot した。N-terminal part では、9/13 変異において、アミノ酸の電荷の変化が生じており、それによるサブユニット間の不安定性が

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

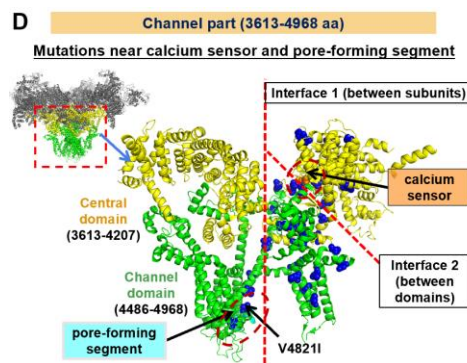
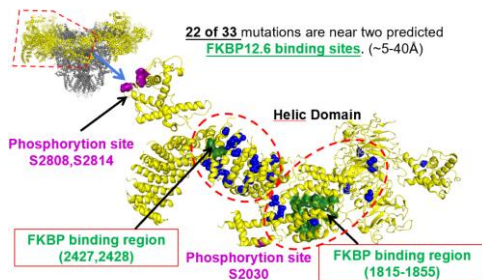


B N-terminal part (1-642 aa)



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

Mutations possibly linked with FKBP12.6 binding affinity



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、負荷試験、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、心室細動発症高リスク群の同定を行った。【結果】 心電図指標では QRS 棘波、T 波頂点-終末部間隔（Tpe）が心室細動初発・再発の指標となった。早期再分極は心室細動再発のリスク因子であった。また type 1 ECG を示す患者で、Pilsicainide 負荷による心室不整脈誘発は、経過中の心室細動発生予測因子であった。電気生理学検査による心室細動誘発は無症候例で発症の予測因子であった。無症候例では心電図異常指標と電気生理学検査を組み合わせることで、高リスク群同定が可能であった。【結論】 Brugada 症候群症例では QRS 棘波、T 波頂点-終末部間隔（Tpe）が心室細動初発・再発の指標であり、無症候例では心電図異常を元にして電気生理学検査を行うことで、高リスク群同定が可能であった。また薬剤負荷による心室不整脈誘発は、潜在的な不整脈基質の顕在化に有用であった。

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して、研究を行った。

B. 研究方法

当院の Brugada 症候群データベースを用い（583 例）、心電図指標、薬剤負荷心電図の結果、電気生理学検査と予後の関連について検討した。心電図指標としては QRS 幅、QT 間隔、QRS-T 波頂点間隔（QTp）、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、ST レベルについて検討した（471 例）。薬剤負荷では Pilsicainide を用い、負荷後の PQ 間隔、QRS 幅、ST レベル、心室性不整脈発生について検討した（245 例）。無症候例（125 名）では心電図異常指標と電気生理学検査の予後予測について検討を行った。

（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

心電図解析では type 1 ECG、Tpe 延長、高 ST レベル、fQRS が不整脈イベント発生と関連した（初発、再発とも）。さらに、QRS 延長、QT 延長、J 波の存在、心房細動は心室細動再発のリスク因子であった。Pilsicainide 負荷では負荷後の著明な ST 上昇、心室不整脈誘発が予後予測因子であった。

無症候例 125 例の検討では 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。心電図異常が無く電気生理検査で心室細動が誘発された場合の発症率は 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、無症候例でのリスク層別化が行え、高リスク群を同定可能であった。

D. 考察

Brugada 症候群で無症候性患者のイベント発生に type 1 ECG、Tpe 延長、高 ST レベル、fQRS がリスク因子であった。心室細動再発に関してはさらに QRS 延長、QT 延長、J 波の存在、心房細動が重要であった。薬剤負荷試験は診断にとどまらず、リスク評価として用いることが可能であった。

さらに、心電図異常指標を元にして、電気生理学検査を行うと高リスク群が同定可能であった。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。

E. 結論

十二誘導心電図及び薬剤負荷心電図の指標は Brugada 症候群患者のリスク評価に有用であった。無症候性ブルガダ症候群症例で、心電図異常が存在し、かつ電気生理学検査で心室細動が誘発される場合、将来的に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. [Morita H](#), Watanabe A, Kawada S, Miyamoto M, Morimoto Y, Nakagawa K, Nishii N, Nakamura K, Ito. Identification of electrocardiographic risk markers for the initial and recurrent episodes of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome. **J Cardiovasc Electrophysiol**. 2018;29(1):107-114.
2. Ueoka A, [Morita H](#), Watanabe A, Morimoto Y, Kawada S, Tachibana M, Miyamoto M, Nakagawa K, Nishii N, Ito. Prognostic Significance of the Sodium Channel Blocker Test in Patients With Brugada Syndrome. **J Am Heart Assoc**. 2018;7(10). pii: e008617.
3. [Morita H](#). Hot topics in Brugada syndrome. **Heart Rhythm**. 2018;15:1402-1403.
4. [Morita H](#). They Are Not Monozygotic Twins - Long QT Syndrome Type 1 (LQT1) and Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia (CPVT). **Circ J**. 2018;82:2246-2247.
5. Kawada S, [Morita H](#), Antzelevitch C, Morimoto Y, Nakagawa K, Watanabe A, Nishii N, Nakamura K, Ito H. Shanghai Score System for Diagnosis of Brugada Syndrome: Validation of the Score System and System and Reclassification of the Patients. **JACC Clin Electrophysiol**. 2018;4:724-730.
6. [Morita H](#), Miyamoto M, Watanabe A, Tsukuda S, Morimoto Y, Kawada S, Nakagawa K, Nishii N, Ito H. Progression of electrocardiographic abnormalities associated with initial ventricular fibrillation in asymptomatic patients with Brugada syndrome. **Heart Rhythm**. 2018;15:1468-1474.
7. Nakagawa K, Nagase S, [Morita H](#), Wada T, Tanaka M, Murakami M, Watanabe A, Nishii N, Nakamura K, Kusano KF, Ito H, Ohe T. Impact of premature activation of the right ventricle with programmed stimulation in Brugada syndrome. **J Cardiovasc Electrophysiol**. 2018;29:71-78.
8. Saito Y, Nakamura K, [Morita H](#), Nishii N, Igawa O, Yoshida M, Miyoshi T, Watanabe A, Ito H. RPM4 Mutation in Patients With Ventricular Noncompaction

- and Cardiac Conduction Disease. **Circ Genom Precis Med.** 2018;11:e002103.
9. Inoue YY, Aiba T, Kawata H, Sakaguchi T, Mitsuma W, Morita H, Noda T, Takaki H, Toyohara K, Kanaya Y, Itoi T, Mitsuhashi T, Sumitomo N, Cho Y, Yasuda S, Kusano K, Miyamoto Y, Horie M, Shimizu W. Different responses to exercise between Andersen-Tawil syndrome and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. **Europace.** 2018;20:1675-1682.
 10. Morita H. Gender difference in Brugada syndrome: Mirror images of long QT syndrome? **Heart Rhythm.** 2019;16(2):268-269.
 11. Kawada S, Morita H, et al. Radiofrequency catheter ablation for drug-refractory atrial tachyarrhythmias in a patient with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: A case report. **J Cardiol Cases.** 2018;19:36-39.
 12. 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]
 13. 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]
 14. 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.
 15. 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, Shiraiishi 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.
 16. 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.
 17. 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. **HeartRhythm Case Rep.** 2019;5(5):262-265.
- ## 2. 学会発表
- ### [国際学会]
1. Morita H. Topics 2. Brugada syndrome, TO2-2 Clinical Feature of Brugada syndrome patients. The 2018 International Congress on Electrocardiology 2018/6/28-30. Chiba, Japan
 2. Morita H. Early repolarization in Brugada syndrome. Asian Pacific Heart Rhythm Society 2018, 2018/10/17-20, Taipei
 3. Morita H. Inherited arrhythmia: emerging concept and gaps in knowledge. Asian Pacific Heart Rhythm Society 2018, 2018/10/17-20, Taipei
 4. Morita H, Watanabe A, Nakagawa K, Tsukuda S, Miyamoto M, Morimoto Y, Kawada S, Nishii N, Ito. Programmed electrical stimulation can predict prognosis in asymptomatic patients but not in symptomatic patients with Brugada syndrome. Scientific Session of American Heart Association 2018. 2018/11/9-12, Chicago.
 5. Morita H, Watanabe A, Nakagawa K, Miyamoto M,

Morimoto Y, Kawada S, Nishii N, Ito. Indication and prognostic significance of programmed electrical stimulation in patients with Brugada syndrome. Heart Rhythm 2018, 2018/5/8-12, Boston.

[国内学会]

1. 森田 宏. メディカルプロフェッショナルシンポジウム 1. 心臓イオンチャネルとイオンチャネル病. 第 65 回日本不整脈心電学会学術集会 2018/7/12-14、東京
2. Morita H. SY17, Genetics of Rhythm Disorders: up to date. SY17-1 Progression of an Arrhythmogenic Substrate Associated with Initial Ventricular Fibrillation Episode in Asymptomatic Patients with Brugada Syndrome. 第 65 回日本不整脈心電学会学術集会 2018/7/12-14、東京

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、両者の比較を行った。

【結果】8 個の miRNA が発現低下しており、1 つの miRNA が発現上昇していた。

【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。

(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。

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. 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.
2. 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.

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 Type 1 Brugada 症候群および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、病的遺伝子変異を決定すること。病的遺伝子変異を決定する際に機能解析の有用性を明らかにすること。【対象と方法】 Type 1 Brugada 症候群 25 症例および 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】 Type 1 Brugada 症候群 25 症例中 3 症例において、CCSD 23 症例中 11 症例において病的遺伝子変異を見出した。17 バリエーションの機能解析を行い、14 バリエーションに機能異常を認めた。【結論】 Type 1 Brugada 症候群の 12% および 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 Type 1 Brugada 症候群および早期発症心臓刺激伝導障害（CCSD）症例に対して網羅的解析を行い、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

Type 1 Brugada 症候群 25 症例および 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、Type 1 Brugada 症候群 25 症例のうち、2 症例に *SCN5A* 変異、1 症例に *GPD1-L* 変異、1 症例に *SCN1B* 変異、1 症例に *TRPM4* 変異を見出した。パッチクランプを用いた機能解析の結果、*SCN5A* 2 変異および *GPD1-L* 変異は機能喪失変異であった。一方、*SCN1B* 変異は機能異常を認めなかった。Type 1 Brugada 症候群 25 症例中 3 症例に病的遺伝子変異を認めた。

CCSD23 症例において、26 個の不整脈・心筋症関連遺伝子の極めて稀なバリエーションを見出した。このうち、6 個のイオンチャネル遺伝子バリエーション (*KCNH2* バリエーション 1 個、*SCN5A* バリエーション 1 個、*SCN10A* バリエーション 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ーション (*LMNA* バリエーション 3 個、*EMD* バリエーション 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

Type 1 Brugada 症候群で見いだされた 4 バリエーションおよび CCSD で見いだされた 13 バリエーションの機能解析を行いそれぞれ 3 バリエーションおよび 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 14 バリエーションのうち 10 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

Type I Brugada 症候群の 12% および 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. [Epub ahead of print]

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

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>岩本真理</u>	運動負荷試験	日本小児循環器学会理事 会長 坂本喜三郎	小児・成育循環器学	診断と治療社	東京	2018	180-183
<u>岩本真理</u>	現在日本で実施されている学校心臓検診のシステム, Q16 小学校での心臓検診実施の際の留意点	住友直方	学校心臓検診実践マニュアル	診断と治療社	東京	2018	10-11, 37
<u>野村裕一</u>	Fridericia 補正式	特定非営利活動法人 日本小児循環器学会編	学校心臓検診実践マニュアル Q&A	診断と治療社	東京	2018	151-152
<u>清水 渉</u>	12. J 波症候群 (Brugada 症候群, 早期再分極症候群) (分担)	永井良三, 伊藤 浩, 山下武志編集	「循環器疾患 最新の治療 2018-2019	南江堂	東京	2018	302-305
<u>清水 渉</u>	6. 循環器疾患 心房細動(分担)	『今日の治療指針』 2018 年版	福井次矢, 高木誠, 小室一成総編集	医学書院		2018	375-377
<u>石川泰輔</u> <u>蒔田直昌</u>	QT 短縮症候群: 致死性イベントのリスクが高い	村川裕二	循環器科の心電図 ECG for cardiologists	南江堂	東京	2018	151-156
<u>辻 幸臣</u> <u>蒔田直昌</u>	不整脈の発生機序	小室一成 平尾見三	循環器内科専門医バイブル 3 不整脈 識る・診る・治す	中山書店	東京	2018	33-42
<u>島本恵子</u> <u>相庭武司</u>	先天性 QT 延長症候群における遺伝子診断の役割とは		循環器内科	科学評論社	東京	2018	84(6)1-7
<u>川田哲史</u> , <u>森田宏</u>	稀な心室頻脈/心室細動-Brugada 症候群など	小室一成, 平尾見三	循環器内科専門医バイブル 不整脈 識る・診る・治す	中山書店	東京	2018	198-206
<u>住友直方</u>		加藤貴雄, 住友直方	実力心電図—「読める」のその先に	一般社団法人日本不整脈心電学会	東京	2018	

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>住友直方</u>	不整脈	猿田享男、 北村惣一郎	1336専門家による私の治療、 2017-18年度版	日本医事 新報社	東京	2017	1580-15 83
<u>大野聖子</u>	不整脈症候群の 遺伝子解析による 診断と治療への 活用	池田隆徳	Medical Practice	文光堂	東京	2017	989-993
<u>大野聖子</u>	QT 延長症候群 — QT 時間だけでは 決められない	池田隆徳	循環器ジャーナル 心電図診断 スキルアップ	医学書院	東京	2017	327-335

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-compact 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:cva010. doi:10.1093/cvr/cvaa010.	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	e12721	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 supravulvular 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
Murakami T, Lin L, Ishiodori T, Takeuchi S, Shiono J, Horigome H	Prenatal diagnosis of congenital absence of aortic valve associated with restrictive foramen ovale: Hemodynamic features and clinical outcome	J Clin Ultrasound.	47(2)	104-106	2019
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		e12623.	2019
Morita H	Gender difference in Brugada syndrome: Mirror images of long QT syndrome?	Heart Rhythm	16	268-269	2019
Yoshinaga M, Kucho Y, Ushinohama H, Ishikawa Y, Ohno S, Ogata H.	Autonomic Function and QT Interval During Night-Time Sleep in Infant Long QT Syndrome.	Circ J	82	2152-2159	2018

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Milman A, Hochstadt A, Andorin A, (他 7 名), <u>Aiba T</u> , (他 35 名).	Time-to-first appropriate shock in patients implanted prophylactically with an implantable cardioverter-defibrillator: data from the Survey on Arrhythmic Events in BRUGada Syndrome (SABRUS).	Europace	21(5)	796-802	2019
<u>Yoshinaga M</u> , <u>Iwamoto M</u> , <u>Horigome H</u> , <u>Sumitomo N</u> , Ushinohama H, Izumida N, Tauchi N, Yoneyama T, Abe K, Nagashima M.	Standard values and characteristics of electrocardiographic findings in children and adolescents.	Circ J	82	831-839	2018
<u>Sumitomo N</u> , Baba R, Doi S, Higaki T, <u>Horigome H</u> , Ichida F, Ishikawa H, <u>Iwamoto M</u> , (他 6 名), <u>Yoshinaga M</u> , (他 11 名), <u>Horie M</u> , Nagashima M, Niwa K, Ogawa S, Okumura K, Tsutsui H	Japanese Circulation Society and the Japanese Society of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery of Joint Working. Guidelines for Heart Disease Screening in Schools (JCS 2016/JSPCCS 2016) - Digest Version.	Circ J	82	2385-2444	2018
Hazeki D, Ninomiya Y, Ueno K, <u>Yoshinaga M</u> .	Tentative Screening Criteria for Short QT Interval in Children and Adolescents.	Circ J	82	2627-2633	2018
Yagi N, Itoh H, Hisamatsu T, Tomita Y, Kimura H, Fujii Y, <u>Makiyama T</u> , <u>Horie M</u> and <u>Ohno S</u> .	A challenge for mutation specific risk stratification in long QT syndrome type 1	J Cardiol	72	56-65	2018
Wuriyanghai Y, <u>Makiyama T</u> , Sasaki K, (他 12 名), <u>Ohno S</u> , Yoshida Y, Kimura T and <u>Horie M</u> .	Complex aberrant splicing in the induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes from a patient with long-QT syndrome carrying KCNQ1-A344Aspl mutation.	Heart Rhythm	15	1566-1574	2018
Wu J, Mizusawa Y, <u>Ohno S</u> , Ding WG, Higaki T, Wang Q, Kohjitani H, <u>Makiyama T</u> , Itoh H, Toyoda F, James AF, Hancox JC, Matsuura H, <u>Horie M</u> .	A hERG mutation E1039X produced a synergistic lesion on IKs together with KCNQ1-R174C mutation in a LQTS family with three compound mutations.	Sci Rep	8	3129	2018
Sonoda K, <u>Ohno S</u> , Ozawa J, (他 7 名), <u>Makiyama T</u> , <u>Horie M</u> .	Copy number variations of SCN5A in Brugada syndrome.	Heart Rhythm	15	1179-1188	2018

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ozawa J, <u>Ohno S</u> , Saito H, Saitoh A, Matsuura H, <u>Horie M</u> .	A novel CACNA1C mutation identified in a patient with Timothy syndrome without syndactyly exerts both marked loss-and-gain of function effects.	HeartRhythm Case Reports.	4	273-277	2018
Ozawa J, <u>Ohno S</u> , Fujii Y, <u>Makiyama T</u> , Suzuki H, Saitoh A, <u>Horie M</u> .	Differential Diagnosis Between Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia and Long QT Syndrome Type 1-Modified Schwartz Score.	Circ J	82	2269-2276	2018
Tsakakoshi T, Lin L, Murakami T, Shiono J, Izumi I, <u>Horigome H</u>	Persistent QT Prolongation in a Child with Gitelman Syndrome and SCN5A H558R Polymorphism	International Heart Journal	59(6)	1466-1468	2018
Fukumoto D, Ding WG, Wada Y, (他 6 名), <u>Makiyama T</u> , Omatsu-Kanbe M, Matsuura H, <u>Horie M</u> , <u>Ohno S</u> .	Novel intracellular transport-refractory mutations in KCNH2 identified in patients with symptomatic long QT syndrome.	J Cardiol	71	401-408	2018
Seki S, Yamashita E, Tanoue K, Nuruki N, Sonoda M, Ohno S, Ishibashi-Ueda H, Tanaka Y, Yoshinaga M,	Prediagnostic electrocardiographic and echocardiographic findings of biopsy-proven hypertrophic cardiomyopathy.	J Arrhythm	34	643-646	2018
<u>Sumitomo N</u> , Baba R, Doi S, Higaki T, <u>Horigome H</u> , Ichida F, Ishikawa H, <u>Iwamoto M</u> , (他 6 名), <u>Yoshinaga M</u> , (他 11 名), <u>Horie M</u> , (他 5 名); Japanese Circulation Society and the Japanese Society of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery of Joint Working	Guidelines for Heart Disease Screening in Schools (JCS 2016/JSPCCS 2016)	Cir J	82(9)	2385-2444	2018
Nozaki Y, Nakayama-Inaba K, Ishizu T, Iida N, Kato Y, Hiramatsu Y, <u>Horigome H</u>	Endothelial Dysfunction of Conduit Arteries in Patients with Repaired Coarctation of the Aorta	International Heart Journal	59(6)	1340-1345	2018
Yamada Y, Ishizu T, Tsuneoka H, Eki Y, <u>Horigome H</u>	A Long-Term Survivor with Tetralogy of Fallot Treated Only with the Classical Blalock-Taussig Shunt	Case Reports in Cardiology	eCollection 2018	2018:52-62745	2018

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Lin L, Murakami T, Shiono J, <u>Horigome H</u>	Vascular Network Inside the Heart - Collateral Flow on Color Doppler Echo in a Child With Anomalous Left Coronary Artery From the Pulmonary Artery (ALCAPA)	Circ J	82(10)	2680-2681	2018
Kamakura T, Wada M, Ishibashi K, Inoue YY, Miyamoto K, Okamura H, Nagase S, Noda T, <u>Aiba T</u> , Yasuda S, <u>Shimizu W</u> , Kamakura S, Kusano K.	Feasibility of drugs in Brugada syndrome: Authors' reply.	Europace	20 (F11)	f137	2018
Kamakura T, Wada M, Ishibashi K, Inoue YY, Miyamoto K, Okamura H, Nagase S, Noda T, <u>Aiba T</u> , Yasuda S, <u>Shimizu W</u> , Kamakura S, Kusano K	Feasibility evaluation of long-term use of beta-blockers and calcium antagonists in patients with Brugada syndrome.	Europace	20 (F11)	72-76	2018
Inoue YY, <u>Aiba T</u> , Kawata H, Sakaguchi T, Mitsuma W, <u>Morita H</u> , Noda T, Takaki H, Toyohara K, Kanaya Y, Itoi T, Mitsuhashi T, <u>Sumitomo N</u> , Cho Y, Yasuda S, Kamakura S, Kusano K, <u>Miyamoto Y</u> , <u>Horie M</u> , <u>Shimizu W</u>	Different responses to exercise between Andersen–Tawil syndrome and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia	Europace	20	1675-1682	2018
Kamakura T, Wada M, Ishibashi K, (他 5 名), <u>Aiba T</u> , Yasuda S, <u>Shimizu W</u> , Kamakura S, Kusano K	Significance of coronary artery spasm diagnosis in patients with early repolarization syndrome.	J Am Heart Assoc.	7(4)	pii: e007942	2018
Nakajima K, <u>Aiba T</u> , <u>Makiyama T</u> , Nishiuchi S, <u>Ohno S</u> , (他 11 名), <u>Nogami A</u> , Aonuma K, Saito Y, Kimura T, Yasuda S, <u>Makita N</u> , <u>Shimizu W</u> , <u>Horie M</u> , Kusano K	Clinical Manifestations and Long-Term Mortality in Lamin A/C Mutation Carriers From a Japanese Multicenter Registry.	Circ J	82(11)	2707-2714	2018
Nagase S, Kamakura T, Kataoka N, Wada M, Yamagata K, Ishibashi K, Inoue YY, Miyamoto K, Noda T, <u>Aiba T</u> , Izumi C, Noguchi T, Yasuda S, <u>Shimizu W</u> , Kamakura S, Kusano K.	Low-Voltage Type 1 ECG Is Associated With Fatal Ventricular Tachyarrhythmia in Brugada Syndrome.	J Am Heart Assoc	7(21)	e009713	2018
<u>Morita H</u> .	Hot topics in Brugada syndrome	Heart Rhythm	15	1402-1403	2018

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>Morita H</u>	They Are Not Monozygotic Twins- Long QT Syndrome Type 1 (LQT1) and Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia (CPVT).	Circ J	82	2246-2247	2018
Kawada S, <u>Morita H</u> , Antzelevitch C, <u>Morimoto Y</u> , Nakagawa K, Watanabe A, Nishii N, Nakamura K, Ito H.	Shanghai Score System for Diagnosis of Brugada Syndrome: Validation of the Score System and System and Reclassification of the Patients.	JACC Clin Electrophysiol	4	724-730	2018
Morita H, Miyamoto M, Watanabe A, Tsukuda S, Morimoto Y, Kawada S, Nakagawa K, Nishii N, Ito H.	Progression of electrocardiographic abnormalities associated with initial ventricular fibrillation in asymptomatic patients with Brugada syndrome.	Heart Rhythm	15	1468-1474	2018
<u>Morita H</u> , Watanabe A, Kawada S, Miyamoto M, Morimoto Y, Nakagawa K, Nishii N, Nakamura K, Ito H	Identification of electrocardiographic risk markers for the initial and recurrent episodes of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome.	J Cardiovasc Electrophysiol	29	107-114	2018
Nakagawa K, Nagase S, <u>Morita H</u> , Wada T, Tanaka M, Murakami M, Watanabe A, Nishii N, Nakamura K, Kusano KF, Ito H.	Impact of premature activation of the right ventricle with programmed stimulation in Brugada syndrome.	J Cardiovasc Electrophysiol	29	71-78	2018
Ueoka A, <u>Morita H</u> , Watanabe A, Morimoto Y, Kawada S, Tachibana M, Miyamoto M, Nakagawa K, Nishii N, Ito H.	Prognostic Significance of the Sodium Channel Blocker Test in Patients With Brugada Syndrome.	J Am Heart Assoc	7	pii: e008617	2018
Saito Y, Nakamura K, <u>Morita H</u> , Nishii N, Igawa O, Yoshida M, Miyoshi T, Watanabe A, Ito H.	RPM4 Mutation in Patients With Ventricular Noncompaction and Cardiac Conduction Disease.	Circ Genom Precis Med	11	e002103	2018
Shi L, Fujioka K, <u>Nakano Y</u> .et al.	Chromosomal Abnormalities in Human Lymphocytes after Computed Tomography Scan Procedure.	Radiat Res	190(4)	424-432	2018
Tomomori S, <u>Nakano Y</u> , Ochi H, et al	Chromosome 4q25 Variant rs6817105 Bring Sinus Node Dysfunction and Left Atrial Enlargement.	Sci Rep	8(1)	14565	2018

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tomomori S, <u>Nakano Y</u> , Ochi H. et al	Maintenance of low inflammation level by the ZFHX3 SNP rs2106261 minor allele contributes to reduced atrial fibrillation recurrence after pulmonary vein isolation.	PLoS One	13(9)	e020328 1	2018
<u>Nakano Y</u> , Ochi H, Sairaku A et al.	HCN4 Gene Polymorphisms Are Associated With Occurrence of Tachycardia-Induced Cardiomyopathy in Patients With Atrial Fibrillation.	Circ Genom Precis Med	11(7)	e001980	2018
Ueda K, Maeno Y, Miyoshi T, Inamura N, Kawataki M, Taketazu M, Nii M, Hagiwara A, <u>Horigome H</u> , et al; on behalf of Japan Fetal Arrhythmia Group	The impact of intrauterine treatment on fetal tachycardia: a nationwide survey in Japan	J Matern Fetal Neonatal Med	31(19)	2605-26 10	2018
Vink AS, Clur SB, Geskus RB, Blank AC, De Kezel CC, <u>Yoshinaga M</u> , Hofman N, Wilde AA, Blom NA.	Effect of Age and Sex on the QTc Interval in Children and Adolescents with Type 1 and 2 Long-QT Syndrome.	Circ Arrhythm Electrophysiol	10(4)	pii: e004645	2017
Ishizu T, Seo Y, Atsumi A, Tanaka YO, Yamamoto M, Machino-Ohtsuka T, <u>Horigome H</u> , Aonuma K, Kawakami Y	Global and Regional Right Ventricular Function Assessed by Novel Three-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography	J Am Soc Echocardiogr	30(12)	1203-12 13	2017
Kaneshiro T, <u>Nogami A</u> , Kato Y, Kuroki K, Komatsu Y, Tada H, Sekiguchi Y, <u>Horigome H</u> , Aonuma K	Effects of Catheter Ablation Targeting the Trigger Beats in Inherited Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia	JACC: Clinical Electrophysiology	3(9)	1062-10 63	2017
Miyoshi T, Maeno Y, Sago H, Inamura N, Yasukochi S, Kawataki M, <u>Horigome H</u> , et al; Japan Fetal Arrhythmia Group	Antenatal antiarrhythmic treatment for fetal tachyarrhythmias: a study protocol for a prospective multicentre trial	BMJ Open	7(8)	e016597 (7 pages)	2017
Lin L, Takahashi-Igari M, Kato Y, Nozaki Y, Obata M, Hamada H, <u>Horigome H</u>	Prenatal Diagnosis of Atrioventricular Block and QT Interval Prolongation by Fetal Magnetocardiography in a Fetus with Trisomy 18 and SCN5A R1193Q Variant	Case Rep Pediatr	2017	6570465 (3 pages)	2017

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>Sumitomo N</u> , <u>Horigome H</u> , Miura M, (他11名), <u>Iwamoto M</u> , Takamuro M, Tokunaga C, Nagano T	Heartful Investigators: Study design for control of HEART rate in inFant and child tachyarrhythmia with heart failure Using Landiolol (HEARTFUL)	J Cardiol	70(3)	232-237	2017
Aonuma K, Shiga T, Atarashi H, (他11名), <u>Shimizu W</u> , (他9名), <u>Nogami A</u> , Sekiguchi Y, Shinohara T, Sugiyama A, <u>Sumitomo N</u> , Suzuki A, Takahashi N, Yukawa E, Homma M, <u>Horie M</u> , Inoue H, Ito H, Miura T, Ohe T, Shinozaki K, Tanaka K	Japanese Circulation Society and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring Joint Working Group. Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring of Cardiovascular Drugs Clinical Use of Blood Drug Concentration Monitoring (JCS 2015)	Circ J	81(4)	581-612	2017
太田邦雄、鮎沢衛、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> 、石見拓、輿水健治、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	35(S4)	S4.1-S4.53.	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
鮎沢衛、 <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> 、檜垣高史、銚碯竜範、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	35(S3)	S3.1-S3.12.	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
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
堀米仁志、吉永正夫	乳児期発症先天性 QT 延長症候群 (LQTS) と乳児突然死症候群にみられる LQTS 関連遺伝子変異の比較	循環器専門医	26	64-69	2018
吉永正夫	小児 QT 延長症候群の診断と管理	循環器内科	84(6)	738-744	2018
林 立申、堀米仁志	【知っておくべき治療可能な胎児・新生児希少疾患】循環器疾患 先天性 QT 延長症候群	周産期医学	48(10)	1420-1423	2018
岩本眞理	学校心臓検診 (各論・不整脈)	小児科診療	81(7)	863-870	2018
石川泰輔、蒔田直昌	進行性心臓伝導障害の病態と遺伝的背景	循環器内科	84	721-728	2018
蒔田直昌	心臓突然死の病態解明における最新の遺伝学研究ーゲノムワイド関連解析と次世代シーケンス解析	循環器内科	84	699-704	2018
蒔田直昌	家族性心房細動の遺伝子基盤	心電図	38	286-290	2018
吉永正夫	学校検診における心臓検診の役割～九州学校心臓検診協議会 (心臓部門) の報告	鹿児島県医師会報	796(10)	31-32	2017
牧山 武	iPS 細胞を用いた遺伝性不整脈の新たな展開	循環器内科	84	691-698	2018
加藤愛章、堀米仁志	新生児医療 最新トピック NEXT (no.11) 胎児心磁図	Neonatal Care	31(2)	152	2018
野崎良寛、堀米仁志	【心磁図による胎児不整脈の出生前診断】心磁図による胎児不整脈診断の実際	Fetal & Neonatal Medicine	9(2)	68-72	2017
堀米仁志	手掌多汗症と先天性 QT 延長症候群の合併患者に対する交感神経遮断術の意義 (Meaning of Sympathectomy for Patients with Palmar Hyperhidrosis and Congenital Long QT Syndrome)	日本小児循環器学会雑誌	33(4)	332-334	2017
林 立申、堀米仁志	【胎児診断・治療の最前線】胎児診断 胎児心磁図 胎児不整脈の診断を中心に	周産期医学	47(4)	495-500	2017
住友直方	不整脈、III. 主要症状に対する専門医療、特集小児循環器のファーストタッチから専門診療へ	小児科診療	80(1)	99-105	2017
岩本眞理	12 誘導心電図でここまで読みたい不整脈	日本小児循環器学会雑誌	33(2)	111-119	2017
岩本眞理	【小児循環器のファーストタッチから専門診療へ】 不整脈	小児科診療	80	61-67	2017