

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

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

平成27年度 総括研究報告書

研究代表者 堀江 稔  
(滋賀医科大学)

平成28(2016)年3月

# 目 次

## I. 総括研究報告

- 遺伝子診断に基づく不整脈疾患群の病態解明および診断基準・重症度分類・ガイドライン  
作成に関する研究 堀江 稔…… 1

## II. 分担研究報告

1. ブルガダ症候群と早期再分極症候群の類似点と  
相違点に関する研究 清水 渉…… 7
2. 日本の大規模登録研究における Brugada 症候群のリスク層別化と  
長期予後に関する研究 青沼 和隆……10
3. 遺伝子診断に基づく不整脈疾患群の病態解明および診断基準・  
重症度分類・ガイドライン作成に関する研究 蒔田 直昌……15
4. 遺伝子診断に基づく不整脈疾患群の病態解明および診断基準・  
重症度分類・ガイドライン作成に関する研究 住友 直方……19
5. 早期再分極症候群における不良な予後の予知指標に関する  
研究に関する研究 鎌倉 史郎……27
6. 遺伝子診断に基づく不整脈疾患群の病態解明および診断基準・  
重症度分類・ガイドライン作成に関する研究 萩原 誠久……30
7. 遺伝子診断された先天性 QT 延長症候群 7 型 (Andersen-Tawil 症候群) の  
心電図解析～独立成分分析と主成分分析を用いた U 波の解析～  
に関する研究 堀米 仁志、石川 康宏……33
8. 遺伝子診断に基づく不整脈疾患群の病態解明および診断基準・  
重症度分類・ガイドライン作成に関する研究 福田 恵一、湯浅 慎介、相澤 義泰……39
9. HRS/EHRA/APHRs Expert Consensus Statement 基準に基づいた  
小児期 QT 延長症候群の頻度に関する研究 吉永 正夫、九町 木綿、西島 信、緒方 裕光、野村 裕一……41

10. LMNA 関連心筋症における性差、変異部位の検討に関する研究 牧山 武……46
11. 遺伝子診断に基づく不整脈疾患群の病態解明および  
診断基準・重症度分類・ガイドライン作成に関する研究 渡部 裕……50
12. 発熱を契機に QT 延長、Torsades de pointes を発症した  
Type2 QT 延長症候群の発症メカニズムに関する研究 林 研至……51
13. 全エクソーム解析による先天性 QT 延長症候群患者の  
新規候補遺伝子の同定に関する研究 相庭 武司……55
14. 遺伝性不整脈の遺伝子検査に関する研究  
宮本 恵宏、太田 直孝、藤山 啓美、増田 弘明……58
15. 遺伝子診断に基づく不整脈疾患群の病態解明および診断基準・  
重症度分類・ガイドライン作成に関する研究 白石 公、宮崎 文……60

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表…………… 63

Ⅳ. 研究成果の刊行物・別刷…………… 73

# I . 総括研究報告

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

研究代表者 堀江 稔 滋賀医科大学 教授

研究要旨

遺伝性不整脈は、心臓の興奮・伝導・収縮に関わる多様な蛋白群をコードする遺伝子レベルの異常により、その機能が傷害され、結果として不整脈を起こす疾患群である。とくに、その中でもブルガダ症候群における不整脈は、心房細動と心室細動が知られており、とくに後者は心臓突然死につながる重篤な病態である。今回は、われわれの研究班におけるブルガダ症候群のコホートに注目して、遺伝的異常から招来されるであろう機能障害と臨床像の検討を行った。

A. 研究目的

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

et al, *Circulation A&EP* 2009)。また、班員の多くはこれまで難治性疾患克服研究事業の主任研究者として PCCD、ERS、小児科領域の先天性 LQTS 患者の遺伝情報を含んだデータベースを蓄積し（H22-難治一般-145、H23-難治一般-114、H22-難治一般-053）、その成果を報告してきた（Horigome, *Circulation A&EP*, 2010)。このような実績から、堀江と清水は、米国、欧州、アジアの三大陸不整脈学会による遺伝性不整脈の診断基準・治療のガイドラインの作成メンバーとして、国際診断基準作成に携わっている（**Horie M** et al, *Heart Rhythm, Europace, J Arrhythmia* 2013)。本研究班は、これまでの登録研究データベースをオールジャパン体制で共有し、各種遺伝性不整脈疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドラインの確立や普及に寄与するものである。また、保険診療が承認されていない遺伝性不整脈疾患について保険診療化をめざす。

B. 研究方法

1. 遺伝子変異、多型の同定（平成27年度）  
患者から遺伝子検索に関する十分な説明を

行い書面でインフォームド・コンセントを得た後に、約10mlの末梢血を採取し遠心分離にかけ、白血球から遺伝子を採取する。これらの遺伝子に対し目的とする部位の遺伝子増幅(PCR)をかけ、コントロールとともにスクリーニングにかける。スクリーニングには WAVE 解析装置(Transgenomic社)を利用した変性高速液体クロマトグラフィー(DHPLC法)を用いる。さらに異常バンドが認められた場合、遺伝子異常同定法(direct sequence法)を用いて、異常塩基の同定を行いアミノ酸の変化を確認する。家族の協力が得られる場合は家族の遺伝子変異の有無も検討し、臨床病態との関係を検討する。なお、検索に必要な機器は堀江、清水、宮本、蒔田、相庭、福田、吉永、牧山、渡部、林の施設にすでに設置済みである。本研究班は、H18年以來、厚生労働科学研究費補助金により先天性LQTS患者の登録研究を開始し、すでに1123例の遺伝情報と臨床情報を含む世界的にも最大規模のデータベースを有している(堀江、清水)。また、各分担研究者により、ブルガダ症候群約500例(清水)、PCCD74家系(蒔田)、CPVT患者79例(住友)、ERS患者54例(鎌倉、渡部)、小児科領域の先天性LQTS患者197例(吉永、堀米)のデータベースをすでに有している。H26~28年度にかけて、これらの遺伝性不整脈疾患で引き続き遺伝子診断を継続する。

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

分担研究者の青沼は、日本循環器学会「QT延長症候群(先天性・二次性)とブルガダ症候群の診療に関するガイドライン改訂版」の作成班班長であり、また代表研究者の堀江や多くの分担研究者が同作成班の班員・研究協力者である。一方、堀江と清水が作成メンバーとして参加した米国、欧州、アジアの三大陸不整脈学会による遺

伝性不整脈の診断基準・治療のガイドライン(Consensus Statement)が最近発表された(Horie M, Shimizu W, et al, Heart Rhythm 2013, Europace 2013, J Arrhythmia 2013)。この国際診断基準との整合性を取りつつ、本研究において得られる日本人独自の遺伝子基盤に基づいた病態・診断・治療法を、各種遺伝性不整脈疾患の診断基準・重症度分類・日本循環器学会の診療ガイドラインに反映させその普及を行い、医療水準の向上に貢献する。

## 3. 遺伝性不整脈疾患の遺伝子診断の保険診療化 (平成27年度)

本研究班のメンバーは、平成15年からの高度先進医療による先天性LQTS患者の遺伝子診断(清水)、およ平成18年からの厚生労働科学研究費補助金による先天性LQTS患者の多施設登録研究を行い、これらの実績に基づき平成20年4月1日付で先天性LQTS患者の遺伝子診断は保険診療が承認された。しかし、他の遺伝性不整脈疾患については未だに保険診療化されていない。特に小児期の運動中突然死の原因のひとつであるCPVTでは、遺伝子診断率が50-70%と高く、早期の保険診療化を目指す。また、ARVCは、主として右室を拡大・収縮不全を最初に来たし、持続性心室頻拍さらに左室も傷害して難治性心不全を起こす難治性遺伝病であるが、近年のその遺伝的背景が、明らかとされた。すなわち、心筋細胞間の接着に関わるデスモゾーム分子をコードする遺伝子変異が原因で、心筋ナトリウムチャネルの機能障害を続発して、不整脈を起こすことが分かってきた。進行性で突然死や心不全を高率に起こす。その他の遺伝性不整脈疾患についても、本研究班のデータを蓄積することにより保険診療化の足掛かりとする。

(倫理面への配慮)

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

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

### C. 研究結果

遺伝性不整脈は、近年、ヒトゲノムプロジェクトをはじめとする分子遺伝学の急速な進歩により明らかとされてきた新しい疾患概念である。すなわち、心臓のイオンチャネルあるいはその関連蛋白をコードする遺伝子の多種多様な変異や一塩基置換 (single nucleotide polymorphism: SNP) により招来される疾患群である。ヒトゲノムプロジェクトは、人類の全ゲノム配列を解読し、その結果、多数の SNP が同定された。ヒトの病気や薬に対する反応性にかかわる遺伝的背景を探るため、2007年に実施された Hap Map プロジェクトでは、実に310万個もの SNP が同定され、その後の Genome Wide Association Study (ゲノムワイド関連解析: GWAS) 成功の鍵となった。しかしながら、ゲノム上の DNA 欠損や重複などの構造的変化の解明については、いまだ研究途上であり、近年の急激な分子生物学的手法の進歩により、これまでの想定異常に多数のゲノムの構造的変化が

存在することが明らかになってきた。その構造的変化の一つが copy number variation (CNV) である。

CNVとは、通常2量体として存在する遺伝子のコピー数が変動する現象であり、疾患の発症と関わっていることがごく最近判明してきた。従来の Sanger法では検出できないが、MLPA (Multiplex ligation-dependent Probe Amplification) 法では、real-time PCRを利用してCNVを検出できる。

さて、遺伝性不整脈疾患の中でも、ブルガダ症候群の責任遺伝子は、SCN5A変異が最も多いと報告されているがそれでも我々の研究室を含めて発見率は高々10%程度である。そこで、このSCN5AのCNVが、疾患発症に関連していないかどうかを、MLPA法を用いて、調べた。対象は1996年3月～2015/7月までに、我々がSCN5Aを調べたブルガダ症候群患者のうち、有症状or家族歴ありの150人で、内19名(13%)を除外した131例、うち評価できる結果が得られた120名について、CNVの有無を検索したところ4名(3.3%)にSCN5Aの広汎な欠損や重複が発見された。全例が有症状で、発症年齢も、11, 15, 16, 25才と若く、さらに徐脈性不整脈の合併が見られた。さらに、別グループとして、いわゆるstop codonが入るSCN5A変異あるいはすでに機能解析がされて有意な機能低下があることが示された変異を有する8例を加えて、12例(radical mutation positive)として、CNVの4例を除いた残り116例(SCN5a mutation negative)とを比較検討した。エントリ条件として、有症状or家族歴ありとしたので、当然、この2点では有意差は出なかったが、有症状の中身をみると室細動や心肺停止が、Radical mutation positive群で有意に多かった(58%vs 22%)。これに対して、原因不明を含めた失神は両群で差が無かった(58% vs 51%)。また有症状例では、その発症年齢がRadical mutation positive群で有意に若かった(28 vs 40才) さらに、遺伝子診断を行った年齢もRadical mutation positive群で有意に若か

った。

Radical mutation positive群では、Sick sinus syndrome (42% vs 5%) あるいは、房室ブロック (92% vs 27%) の合併(overlap症例)が有意に多かった。また、安静時の心電図所見では、Radical mutation positive群において、PQ時間 (221 vs 179 ms)とQRS幅 (120 vs 107 ms) は、有意に長かった。

家族歴でも、Radical mutation positive 群において、Sick sinus syndrome の合併(33% vs 1%)、また、ペースメーカー植え込み例 (42 vs 5%) が、有意に多かった。

#### D. 考察

欧米でのブルガダ症候群の遺伝子診断は、診断のサポートしてのみ考えられており、その結果は、治療方針決定には、寄与しないと考えられているが、これには、SCN5A で同定される遺伝的 variant に病的なものとはそうでないものが含まれるからである可能性が高い。今回、我々が発見した変異のなかで、いわゆる radical mutations と考えられる群に限って検討すると、有意にその予後は悪く、より積極的に治療加入すべきグループと考えられた。このような観点からの患者さんの臨床評価を行い、治療方針決定にも、大きく寄与できる可能性が示唆された。現在、作成中のガイドラインへも盛り込む形で、本研究を続ける予定である。

#### E. 結論

今回のコホートは、他の研究と同じく圧倒的に男性が多かったが、その中で、radical mutation positive を疑う症例は、思春期以前に sick sinus syndrome など徐脈性不整脈の合併しており、思春期以降、ブルガダ症候群を発症することがわかってきた。また、高率に AV block を合併し、徐脈性疾患の家族歴もあることが多い。従って、このような症例では、遺伝子診断を進め、その遺伝的背景を明らかにするべきであることが判明した。

予期せぬ、若年での心臓突然死を予防するためにも、重要な点で有り、現在作成中の本邦におけるガイドラインにも記載するべきと考えられた。

#### F. 研究発表

##### 論文発表

- ① Miyamoto K, Aiba T, Kimura H, Hayashi H, Ohno S, Yasuoka C, Tanioka Y, Tsuchiya S, Yoshida Y, Hayashi H, Tsuboi I, Nakajima I, Ishibashi K, Okamura H, Noda T, Ishihara M, Anzai T, Yasuda S, Miyamoto Y, Kamakura S, Kusano K, Ogawa H, **Horie M**, Shimizu W. Efficacy and safety of flecainide for ventricular arrhythmias in patients with Andersen-Tawil syndrome with KCNJ2 mutation. *Heart Rhythm* 12(3):596-603, 2015
- ② Hasegawa K, Ohno S, Kimura H, Itoh H, Makiyama T, Yoshida Y, **Horie M**. Mosaic KCNJ2 Mutation in Andersen-Tawil syndrome: Targeted Deep Sequencing is Useful for the Detection of Mosaicism. *Clinical Genetics* 87(3):279-283, 2015
- ③ Wada Y, Aiba T, Matsuyama T, Nakajima I, Ishibashi K, Miyamoto K, Yamada Y, Okamura H, Noda T, Satomi K, Morita Y, Kanzaki H, Kusano K, Anzai T, Kamakura S, Ishibashi-Ueda H, Shimizu Wataru, **Horie M**, Yasuda S, Ogawa H. Clinical and Pathological Impact of Tissue Fibrosis for Lethal Arrhythmic Events in Hypertrophic Cardiomyopathy with Impaired Systolic Function. *Circulation Journal* 79(8):1733-41, 2015
- ④ Itoh H, Dochi K, Shimizu W, Ohno S, Aiba T, Kimura H, Kato K, Fukuyama M, Hasegawa K, Schulze-Bahr E, Guicheney P, **Horie M**. A common mutation of long QT Syndrome type 1 in Japan. *Circulation Journal*. 79(9):2026-30. 2015;
- ⑤ Fukuyama M, Ohno S, Makiyama T, **Horie M**. Novel SCN10A Variants Associated with Brugada Syndrome. *Europace*, Apr 4. pii: eu.v078.2015.
- ⑥ Ohno S, Hasegawa K, **Horie M**. Gender differences in the inheritance mode of RYR2 mutations in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia patients. *PLOS One*.10(6): e0131517.2015
- ⑦ Torii S, Arima H, Ohkubo T, Fujiyoshi A, Kadota A, Takashima N, Kadowaki S, Hisamatsu T, Saito Y, Miyagawa N, Zaid M, Murakami Y, Abbott R, **Horie M**, Miura K, Ueshima H. Association between Pulse Wave Velocity and Coronary Artery Calcification in Japanese men: the Shiga Epidemiological Study of Subclinical Atherosclerosis. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*; 22(12):1266-77. 2015
- ⑧ Kato K, Takahashi N, Fujii Y, Umehara A, Nishiuchi S, Makiyama T, Ohno S, **Horie M**. LMNA Cardiomyopathy Detected.



- in Japanese Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy Cohort. Journal of Japanese College of Cardiology Nov 24. p ii: S0914-5087(15)00355-X. 2015
- ⑨ Itoh H, Crotti L, Aiba T, Spazzolini C, Denjoy I, Fressart V, Hayashi K, Nakajima T, Ohno S, Makiyama T, Wu J, Hasegawa K, Mastantuono E, Dagradi F, Pedrazzini M, Yamagishi M, Berthet M, Murakami Y, Shimizu W, Guicheney P, Schwartz PJ, **Horie M**. The genetics underlying acquired long QT syndrome: impact for genetic screening. European Heart Journal . 28. pii: ehv695. 2015
- ⑩ Itoh H, Berthet M, Fressart V, Denjoy I, Magueire S, Klug D, Mizusawa Y, Makiyama T, Hofman N, Shimizu W, Wilde AAM, Schulze-Bahr E, **Horie M**, Tezenas du Montcel S, Guicheney P. Asymmetry of parental origin in Long QT syndrome. Preferential maternal transmission of KCNQ1 variants linked to channel dysfunction European Journal of Human Genetics. 16. 2015
- ⑪ Wu J, Ding W-G, **Horie M**. Molecular pathogenesis of long QT syndrome type 1. Journal of Arrhythmia (in press)
- ⑫ Ohno S. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy from the Viewpoint of Genetic Background. Journal of Arrhythmia (in press)

#### 学会発表

- ① **Horie M**. Genetic counselling for inherited cardiac arrhythmia. Cardio Rhythm 2015 (1.30-2.1 Hong Kong, China)
- ② **Horie M**. Genetics of Early Repolarization Syndromes. Expert Consensus Symposium on J Wave Syndrome (04.21-23, Shanghai, China)
- ③ **Horie M**. Progress in Diagnosis and Treatment of Malignant Ventricular Arrhythmias. Fourth Conference on Severe Heart Diseases in China (06.12-13, Beijing, China)
- ④ Itoh H, Spazzolini C, Crotti L, Aiba T, Denjoy I, Fressart V, Hayashi K, Nakajima T, Ohno S, Makiyama T, Wu J, Hasegawa K, Mastantuono E, Dagradi F, Pedrazzini M, Yamagishi M, Berthet M, Murakami Y, Shimizu W, Guicheney P, Schwartz PJ, **Horie M**. The genetics underlying the acquired long QT syndrome. Impact on management. The Heart Rhythm Society's 36th Annual Scientific Sessions (05.13-16, Boston, USA)
- ⑤ Ohno S, Aizawa Y, Fukuyama M, Makiyama T, Kosaki K, Fukuda K, **Horie M**: desmosome gene mutations cause or modify the Brugada syndrome? (05.13-16, Boston, USA)
- ⑥ Sonoda K, Ohno S, Otsuki S, Yagihara N, Watanabe H, **Horie M**: Quantitative Analysis of PKP2 and Neighboring Genes in a Patient with Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy Caused by Heterozygous PKP2 Deletion. (05.13-16, Boston, USA)
- ⑦ Ichikawa M, Ohno S, Fujii Y, Ozawa J, Sonoda K, Fukuyama M, Kato K, Itoh H, **Horie M**: Arrhythmogenic ventricular cardiomyopathy with peculiar ventricular aneurysm and TMEM43 mutations. (06.21-24, Milan, Italy)
- ⑧ Fukuyama M, Ohno S, Ichikawa M, Makiyama T, **Horie M**: SCN10A polymorphisms are associated with the clinical severity of probands with sodium channelopathies. (06.21-24, Milan, Italy)
- ⑨ Sonoda K, Ohno S, Ichikawa M, Fujii Y, Wang Q, Kato K, Fukuyama M, Ito H, Hayashi H, **Horie M**: AKAP9 mutations identified in young patients with idiopathic ventricular fibrillation or polymorphic ventricular tachycardia. ESC CONGRESS 2015 (8.29-9.2, London, England)
- ⑩ Chen J, Makiyama T, Wuriyanghai Y, Ohno S, Ueyama T, Shimizu A, **Horie M**, Kimura T. Cardiac sodium channel mutation associated with epinephrine-induced QT prolongation and sinus node dysfunction. ESC CONGRESS 2015 (2015.8.29-9.2, London, England)
- ⑪ Nishiuchi S, Makiyama T, Sasaki K, Kohjima Y, Ohno S, Yoshida Y, Doi T, Shizuta S, **Horie M**, Kimura T. Abnormal expression of cardiac ion channels-associated genes in lamin A/C-related cardiomyopathy-specific induced pluripotent stem cell derived cardiomyocytes. ESC CONGRESS 2015 (2015.8.29-9.2, London, England)
- ⑫ Ozawa J, Ohno S, Fujii Y, Makiyama T, Suzuki H, Saitoh A, **Horie M**. Differential Diagnosis of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia vs. Long QT Syndrome Type 1: A Modified Schwartz Scoring. AHA Scientific Sessions 2015 (2015.11.7-11, Orlando, FL, U.S.A.)
- ⑬ Ohno S, **Horie M**. Pitfalls in genetic analysis for inherited arrhythmias in the era of next generation sequencer. (2015.11.19-22, Poser, Melbourne, Australia)

#### G. 知的所有権の取得状況

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

### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
堀江 稔	先制医療としての遺伝子診断と循環器病	未指定	循環器内科	科学評論社	東京	2015	289-293
長谷川奏恵 大野聖子 堀江 稔	循環器疾患の発症とモザイク	未指定	循環器内科	科学評論社	東京	2015	354-352
伊藤英樹 藤居祐介 堀江 稔	Short-coupled variant of torsade de pointesとはどのような疾患か、また有効な薬剤はあるか. 不整脈治療update	奥村 謙, 他	不整脈治療update	医薬ジャーナル社	東京	2015	175-180
堀江 稔	QT短縮症候群	青沼和隆	不整脈を科学する	医学のあゆみ	東京	2015	647-651
堀江 稔	QT延長症候群の定義と病態	池田 隆徳, 高橋 尚彦	不整脈症候群	南江堂	東京	2015	15-18
清水 渉	IV Brugada症候群. Brugada症候群の病態~中高年男性の突然死「ポックリ病」~	池田隆徳, 清水 渉, 高橋尚彦 編集	不整脈症候群 遺伝子変異から不整脈治療を捉える	南江堂	東京	2015	62-65
清水 渉	IV Brugada症候群. Brugada症候群の日本と世界の疫学~欧米よりも日本で多い~	池田隆徳, 清水 渉, 高橋尚彦 編集	不整脈症候群 遺伝子変異から不整脈治療を捉える	南江堂	東京	2015	66-68
清水 渉	IV Brugada症候群. Brugada症候群の臨床診断~Brugada型心電図所見って何?~	池田隆徳, 清水 渉, 高橋尚彦 編集	不整脈症候群 遺伝子変異から不整脈治療を捉える	南江堂	東京	2015	69-73
清水 渉	IV 症例提示 COLUMN 5 Brugada症候群(非典型例)	池田隆徳, 清水 渉, 高橋尚彦 編集	不整脈症候群 遺伝子変異から不整脈治療を捉える	南江堂	東京	2015	97-99

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	III.不整脈 C.不整脈症候群 12. QT短縮症候群はどのような疾患でどのような不整脈がみられるのか?	小室一成 監修 阿古潤哉, 坂田泰史, 池田隆徳, 長谷部直幸 編集	EBM 循環器疾患の治療	中外医学社	東京	2015	307-310
清水 渉, 淀川顕司	11章 QT延長症候群・torsade de pointes (TdP)	平尾見三, 笹野哲郎, 編集協力	不整脈診療 クリニカルケースション	診断と治療社	東京	2015	141-144
清水 渉	II.疾患編 4.循環器疾患 QT延長症候群	金澤一郎, 永井良三, 総編集	今日の診断指針 第7版	医学書院	東京	2015	919-923
石川 泰輔 蒔田直昌	Brugada症候群の遺伝子診断～有効性と限界～	池田隆徳, 清水渉, 高橋尚彦	不整脈症候群～遺伝子変異から不整脈治療を捉える～	南江堂	東京	2015	82-85
蒔田直昌	早期再分極 (J波)症候群の遺伝子解析～危険なJ波は見極められるか?～	池田隆徳, 清水渉, 高橋尚彦	不整脈症候群～遺伝子変異から不整脈治療を捉える～	南江堂	東京	2015	116-120
蒔田直昌	遺伝子解析が有効な不整脈疾患は?	平尾見三, 笹野哲郎	不整脈診療クリニカルケースション	診断と治療社	東京	2015	162-163
蒔田直昌	Progressive cardiac conduction disturbance (PCCD)とは?	平尾見三, 笹野哲郎	不整脈診療クリニカルケースション	診断と治療社	東京	2015	164-165
蒔田直昌	QT短縮症候群とは?	平尾見三, 笹野哲郎	不整脈診療クリニカルケースション	診断と治療社	東京	2015	166-167
蒔田直昌	不整脈のゲノムワイド解析はどこまで進んでい	平尾見三, 笹野哲郎	不整脈診療クリニカルケースション	診断と治療社	東京	2015	167-168
相澤義泰, 佐野元昭	QT短縮症候群の治療の実際	池田隆徳, 清水渉, 高橋尚彦	不整脈症候群	南江堂	東京都	2015	52-57
林 研至 今野哲雄 川尻剛照 藤野陽 山岸正和	WPW症候群における遺伝子異常の関与～遺伝子異常から副伝導路が?	池田隆徳, 清水渉, 高橋尚彦	遺伝性不整脈症候群	南江堂	東京	2015	178-181
相庭武司, 草野研吾	QT延長症候群～遺伝子診断の最新知見～	磯部光章	循環器内科Vol 78 (4)	科学評論社	東京	2015年	396-404

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
林 秀樹, 内貴乃生, 宮本 証, 川口民郎, 杉本喜久, 伊藤 誠, Joel Q. Xue, 村上義孝, 堀江 稔	早期再分極と致死性不整脈：病院症例の検討 -J波症候群への考察-	JPN. J. ELECTROPHYSIOLOGY	34	NO4	2015
松本祐一, 伊藤英樹, 伊藤 誠, 堀江 稔, 長岡伊織, 杉原洋行, 川嶋剛史	PKP2遺伝子変異が同定された不整脈源性右室心筋症の1剖検例	心電図	35	31-38	2015
堀江 稔	心電図マイルストーン	心電図	35	148	2015
林 秀樹, 堀江 稔	Brugada症候群と早期再分極症候群の薬物療法	心電図	35	95-103	2015
堀江 稔	QT短縮症候群	医学のあゆみ	256巻 6号	647-651	2015
相澤義泰	右脚ブロックと不整脈(総説)	呼吸と循環	63巻 2号	154-159	2015
猪原 拓, 相澤 義泰	慶應循環器内科カンファレンス(第39回)	月刊レジデント	8巻2号	124-135	2015
林 研至, 多田隼人, 山岸正和	心房細動の遺伝子診断	循環器内科	78	60-67	2015
林 研至, 山岸正和	T波(含U波)を読む	Heart View	19	95-103	2015
Chen J, Makiyama T, Wuriyanghai Y, Ohno S, Sasaki K, Hayano M, Harita T, Nishiuchi S, Yamamoto Y, Ueyama T, Shimizu A, Horie M, Kimura T	Cardiac Sodium Channel Mutation Associated with Epinephrine-Induced QT Prolongation and Sinus Node Dysfunction.	Heart Rhythm	13(1)	289-298	2016

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kaitani K, Inoue k, Kobori A, Nakazawa Y, Ozawa T, Kurotobi Toshiya, Morishima I, Miura F, Watanabe T, Masuda M, Naito M, Fujimoto H, Nishida T, Furukawa Y, Shirayama T, Tanaka M, Okajima K, Yao T, Egami Y, Satomi K, Noda T, Miyamoto K, Haruna T, Kawaji T, Yoshizawa T, Toyota T, Yahata M, Nakai K, Sugiyama H, Higashi Y, Ito M, Horie M, Kusano K, Shimizu W, Kamakura S, Morimoto T, Kimura T, Shizuta S.EAST-AF Trial Investigators.	Efficacy of Antiarrhythmic Drugs Short-Term Use After Catheter Ablation for Atrial Fibrillation (EAST-AF) trial.	European Heart Journal	37(7)	610-618	2016
Wada Y, Aiba T, Tsujita Y, Itoh H, Wada M, Nakajima I, Ishibashi K, Okamura H, Miyamoto K, Noda T, Sugano Y, Kanzaki, Toshihisa Anzai, Kengo Kusano H, Yasuda S, Horie M, Ogawa H	Practical Applicability of Landiolol, an Ultra-short-acting $\beta$ 1-selective Blocker, for Rapid Atrial and Ventricular Tachyarrhythmias with Left Ventricular Dysfunction.	Journal of Arrhythmia	32	82-88	2016
Daumy X, Amarouch MY, Lindenbaum P, Bonnaud S, Charpentier E, Bianchi B, Nafzger S, Baron E, Fouchard S, Thollet A, Kyndt F, Barc J, Le Scouarnec S, Makita N, Le Marec H, Dina C, Gourraud JB, Probst V, Abriel H, Redon R, Schott JJ	Targeted resequencing identifies TRPM4 as a major gene predisposing to progressive familial heart block type I.	International Journal of Cardiology	207	349-358	2016
Sumitomo N	Current topics in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia.	Journal of Arrhythmia	21	in press	2016
Sumitomo N	Clinical features of long QT syndrome in children.	Circulation Journal	80(3)	598 - 600	2016
Nishii K, Seki A, Kumai M, Morimoto S, Miwa T, Hagiwara N, Shibata Y, Kobayashi Y	Connexin45 contributes to global cardiovascular development by establishing myocardial impulse propagation.	Mechanisms of Development	S0925-4773(16)	30006-5	2016

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Haruki S, Minami Y, Hagiwara N	Stroke and Embolic Events in Hypertrophic Cardiomyopathy: Risk Stratification in Patients without Atrial Fibrillation.	Stroke	47(4)	936-42	2016
Minami Y, Haruki S, Yashiro B, Suzuki T, Ashihara K, Hagiwara N	Enlarged left atrium and sudden death risk in hypertrophic cardiomyopathy patients with or without atrial fibrillation.	Journal of Cardiology		Epub	2016
Yoshinaga M, Kucho Y, Nishibatake M, Ogata H, Nomura Y	Probability of diagnosing long QT syndrome in children and adolescents according to the criteria of the HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement.	European Heart Journal		Epub	2016
Miyazaki A, Sakaguchi H, Aiba T, Kumakura A, Matsuoka M, Hayama Y, Shima Y, Tsumejii N, Sasaki O, Kurosaki K, Yoshimatsu J, Miyamoto Y, Shimizu W, Ohuchi H	Comorbid Epilepsy and Developmental Disorders in Congenital Long QT Syndrome With Life-Threatening Perinatal Arrhythmias.	JACCEP	20	Published online	2016
Hasegawa K, Ohno S, Kimura H, Itoh H, Makiyama T, Yoshida Y, Horie M	Mosaic KCNJ2 Mutation in Andersen-Tawil syndrome: Targeted Deep Sequencing is Useful for the Detection of Mosaicism.	Clinical Genetics	87(3)	279-283	2015
Kobori A, Shizuta S, Inoue K, Kaitani K, Morimoto T, Nakazawa Y, Ozawa T, Kurotobi T, Morishima I, Miura F, Watanabe T, Masuda M, Naito M, Fujimoto H, Nishida T, Furukawa Y, Shirayama T, Tanaka M, Okajima K, Yao T, Egami Y, Satomi K, Noda T, Miyamoto K, Haruna T, Kawaji T, Yoshizawa T, Toyota T, Yahata M, Nakai K, Sugiyama H, Higashi Y, Ito M, Horie M, Kusano K, Shimizu W, Kamakura S, Kimura T, UNDER-ATP Trial Investigators.	Adenosine triphosphate-guided pulmonary vein isolation for atrial fibrillation: the UNmasking Dormant Electrical Reconduction by Adenosine TriPhosphate (UNDER-ATP) trial.	European Heart Journal	36(46)	3276-3287	2015

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Itoh H, Crotti L, Aiba T, Spazzolini C, Denjoy I, Fressart V, Hayashi K, Nakajima T, Ohno S, Makiyama T, Wu J, Hasegawa K, Mastantuono E, Dagradi F, Pedrazzini M, Yamagishi M, Berthet M, Murakami Y, Shimizu W	Guicheney P, Schwartz PJ, Horie M. The Genetics Underlying Acquired Long QT Syndrome. Impact on Management.	European Heart Journal	28	pii: ehv695	2015
Itoh H, Berthet M, Fressart V, Denjoy I, Maugendre S, Klug D, Mizusawa Y, Makiyama T, Hofman N, Shimizu W, Wilde AAM, Schulze-Bahr E, Horie M	Tezenas du Montcel S, Guicheney P. Asymmetry of parental origin in Long QT syndrome. Preferential maternal transmission of KCNQ1 variants linked to channel dysfunction.	European Journal of Human Genetics		Epub	2015
Wu J, Ding W-G, Horie M.	Molecular pathogenesis of long QT syndrome type 1.	Journal of Arrhythmia		Epub	2015
Shimizu W	Where does heterogeneity exist in ventricular tachyarrhythmias?	Heart Rhythm	12	1304-1305	2015
Hayashi M, Shimizu W, Albert CM	The spectrum of epidemiology underlying sudden cardiac death.	Circulation Research	116	1887-1906	2015
Miyamoto K, Aiba T, Kimura H, Hayashi H, Ohno S, Yasuoka C, Tanioka Y, Tsuchiya T, Yoshida Y, Hayashi H, Tsuboi I, Nakajima I, Ishibashi K, Okamura H, Noda T, Ishihara M, Anzai T, Yasuda S, Miyamoto Y, Kamakura S, Kusano K, Ogawa H, Horie M, Shimizu W	Efficacy and safety of flecainide for ventricular arrhythmias in patients with Andersen-Tawil syndrome with KCNJ2 mutations.	Heart Rhythm	12	596-603	2015
Shigemizu D, Aiba T, Nakagawa H, Ozaki K, Miya F, Satake W, Toda T, Miyamoto Y, Fujimoto A, Suzuki Y, Kubo M, Tsunoda T, Shimizu W, Tanaka T	Exome analyses of long QT syndrome reveal candidate pathogenic mutations in calmodulin-interacting genes.	PLoS One	10	E0130329	2015



発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Itoh H, Dochi K, Shimizu W, Denjoy I, Ohno S, Aiba T, Kimura H, Kato K, Fukayama M, Hasegawa K, Schulze-Bahr E, Duichenei P, Horie M	A common mutation of long QT syndrome type1 in Japan.	Circulation Journal	79	2026-2030	2015
Nakano Y, Shimizu W	Genetics of long-QT syndrome.	Journal of Human Genetics		Epub	2015
Kamakura T, Wada M, Nakajim I, Ishibashi K, Miyamoto K, Okamura H, Noda T, Aiba T, Takaki H, Yasuda S, Ogawa H, Shimizu W, Makiyama T, Kamakura S, Kusano KF	Evaluation of the necessity for cardioverter-defibrillator implantation in elderly patients with Brugada syndrome.	Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology	8	785-791	2015
Kamakura T, Wada M, Nakajima I, Ishibashi K, Miyamoto K, Okamura H, Noda T, Aiba T, Takaki H, Yasuda S, Ogawa H, Shimizu W, Makiyama T, Kimura T, Nakamura S, Kusano K	Significance of electrocardiogram recording in high intercostal spaces in patients with early repolarization syndrome.	European Heart Journal		Epub	2015
Koizumi A, Sasano T, Kimura W, Miyamoto Y, Aiba T, Ishikawa T, Nogami A, Fukamizu S, Sakurada H, Takahashi Y, Nakamura H, Ishikura T, Koseki H, Arimura T, Kimura A, Hirao K, Isobe M, Shimizu W, Miura N, Furukawa T	Genetic defects in a His-Purkinje system transcription factor, IRX3, cause lethal cardiac arrhythmias.	European Heart Journal		Epub	2015
Itoh H, Berthet M, Fressart V, Denjoy I, Maugenre S, Klug D, Mizusawa Y, Makiyama T, Hofman N, Stallmeyer B, Zumhagen S, Shimizu W, Wilde AA, Schulze-Bahr E, Horie M, Tezenas du Montcel S, Guicheney P	Asymmetry of parental origin in long QT syndrome: preferential maternal transmission of KCNQ1 variants linked to channel dysfunction.	European Journal of Human Genetics		Epub	2015

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Funasako M, Aiba T, Ishibashi K, Nakajima I, Miyamoto K, Inoue Y, Okamura H, Noda T, Kamakura S, Anzai T, Noguchi T, Yasuda S, Miyamoto Y, Fukushima Kusano K, Ogawa H, Shimizu W	Pronounced shortening of QT interval with mexiletine infusion test in patients with type 3 congenital long QT syndrome.	Circulation Journal. Epub		Epub	2015
Harrell DT, Ashihara T, Ishikawa T, Tominaga I, Mazzanti A, Takahashi K, Oginosawa Y, Abe H, Maemura K, Sumitomo N, Uno K, Takano M, Priori SG, Makita N	Genotype-dependent differences in age of manifestation and arrhythmia complications in short QT syndrome.	International Journal of Cardiology	190	393-402	2015
Hayashi K, Konno T, Tada H, Tani S, Liu L, Fujino N, Nohara A, Hodatsu A, Tsuda T, Tanaka Y, Kawashiri MA, Ino H, Makita N, Yamagishi M	Functional Characterization of Rare Variants Implicated in Susceptibility to Lone Atrial Fibrillation.	Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology	8(5)	1095-1104	2015
Ishikawa T, Jou CJ, Nogami A, Kowase S, Arrington CB, Barnett SM, Harrell DT, Arimura T, Tsuji Y, Kimura A, Makita N	Novel mutation in the alpha-myosin heavy chain gene is associated with sick sinus syndrome.	Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology	8(2)	400-408	2015
Ishikawa T, Tsuji Y, Makita N	Inherited bradyarrhythmia: A diverse genetic background.	Journal of Arrhythmia		In press	2015
Maharani N, Ting YK, Cheng J, Hasegawa A, Kurata Y, Li P, Nakayama Y, Ninomiya H, Ikeda N, Morikawa K, Yamamoto K, Makita N, Yamashita T, Shirayoshi Y, Hisatome I	Molecular Mechanisms Underlying Urate-Induced Enhancement of Kv1.5 Channel Expression in HL-1 Atrial Myocytes.	Circulation Journal	79(12)	2659-2668	2015
Nademanee K, Raju H, de Noronha SV, Papadakis M, Robinson L, Rothery S, Makita N, Kowase S, Boonmee N, Vitayakritsirikul V, Ratanarapee S, Sharma S, van der Wal AC, Christiansen M, Tan HL, Wilde AA, Nogami A, Sheppard MN, Veerakul G, Behr ER	Fibrosis, connexin-43, and conduction abnormalities in the Brugada syndrome.	American Journal of Cardiology	66(18)	1976-1986,	2015.

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Harrell DT, Ashihara T, Ishikawa T, Tomiyaga I, Mazzanti A, Takahashi K, Oginosawa Y, Abe H, Maemura K, Sumitomo N, Uno K, Takano M, Priori SG, Makita N	Genotype-dependent differences in age of manifestation and arrhythmia complications in short QT syndrome.	International Journal of Cardiology	190	393-402	2015
Ogiso M, Suzuki A, Shiga T, Nakai K, Shoda M, Hagiwara N	Effect of intravenous amiodarone on QT and T peak-T end dispersions in patients with nonischemic heart failure treated with cardiac resynchronization-defibrillator therapy and electrical storm.	Journal of Arrhythmia	31(1)	1-5	2015
Ejima K, Kato K, Iwanami Y, Henmi R, Yagishita D, Manaka T, Fukushima K, Arai K, Ashihara K, Shoda M, Hagiwara N	Impact of an empiric isolation of the superior Vena cava in addition to circumferential pulmonary vein isolation on the outcome of paroxysmal atrial fibrillation ablation.	American Journal of Cardiology	116(11)	1711-6	2015
Imamura T, Tanaka Y, Ninomiya Y, Yoshinaga M	Combination of flecainide and propranolol for congenital junctional ectopic tachycardia.	Pediatrics International	57	716-8	2015
Ngao S, Watanabe H, Sobue Y, Kodama M, Tanaka J, Tanabe N, Suzuki E, Narita I, Watanabe E, Aizawa Y, Minamino T	Electrocardiographic abnormalities and risk of developing cardiac events in extracardiac sarcoidosis.	International Journal of Cardiology	189	1-5	2015
Iijima K, Chinushi M, Saitoh O, Hasegawa K, Sonoda K, Yagihara N, Sato A, Izumi D, Watanabe H, Furushima H, Aizawa Y, Minamino T	Frequency characteristics and associations with the defibrillation threshold of ventricular fibrillation in patients with implantable cardioverter defibrillators.	Internal Medicine	54	1175-1182	2015
Shigemizu D, Aiba T, Nakagawa H, Ozaki K, Miya F, Satake W, Toda T, Miyamoto Y, Fujimoto A, Suzuki Y, Kubo M, Tsunoda T, Shimizu W, Tanaka T	Exome Analyses of Long QT Syndrome Reveal Candidate Pathogenic Mutations in Calmodulin-Interacting Genes.	PLoS One	10(7)	e0130329	2015

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Itoh H, Crotti L, Aiba T, Spazzolini C, Denjoy I, Fressart V, Hayashi K, Nakajima T, Ohno S, Makiyama T, Wu J, Hasegawa K, Mastantuono E, Dagradi F, Pedrazzini M, Yamagishi M, Berthet M, Murakami Y, Shimizu W, Guicheney P, Schwartz PJ, Horie M	The genetics underlying acquired long QT syndrome: impact for genetic screening. 2015 Dec 28.	European Heart Journal	28	In press	2015
Funasako M, Aiba T, Ishibashi K, Nakajima I, Miyamoto K, Inoue Y, Okamura H, Noda T, Kamakura S, Anzai T, Noguchi T, Yasuda S, Miyamoto Y, Fukushima Kusano K, Ohgawa H, Shimizu W	Pronounced Shortening of QT Interval With Mexiletine Infusion Test in Patients With Type 3 Congenital Long QT Syndrome.	Circulation Journal	3	In press	2015
Toyota N, Miyazaki A, Sakaguchi H, Shimizu W, Ohuchi H	A high-risk patient with long-QT syndrome with no response to cardioselective beta-blockers.	Heart Vessels	30	687-691	2015
Kokunai Y, Nakata T, Furuta M, Sakata S, Kimura H, Aiba T, Yoshinaga M, Osaki Y, Nakamori M, Itoh H, Sato T, Kubota T, Kadota K, Shindo K, Mochizuki M, Shimizu W, Horie M, Okamura Y, Ohno K, Takahashi MP	A Kir3.4 mutation causes Andersen-Tawil syndrome by an inhibitory effect on Kir2.1.	Neurology	82	1058-64	2014
Abe K, Machida T, Sumitomo N, Yamamoto H, Ohkubo K, Watanabe I, Makiyama T, Fukae S, Kohno M, Harrell DT, Ishikawa T, Tsuji Y, Nogami A, Watabe T, Oginosawa Y, Abe H, Maemura K, Motomura H, Makita N	Sodium channelopathy underlying familial sick sinus syndrome with early onset and predominantly male characteristics.	Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology	7(4)	771	2014
Sumitomo N	E1784K Mutation in SCN5A and Overlap Syndrome.	Circulation Journal	78(8)	1839 - 1840	2014
Ohkubo K, Watanabe I, Okumura Y, Kofune M, Nagashima K, Matsuno H, Sonoda K, Nakakai T, Kasamaki Y, Hirayama A, Sumitomo N, Nakayama T	Spatial and transmural repolarization, and dispersion of repolarization and late potentials evaluated using signal-averaged vector-projected 187-channel high-resolution electrocardiogram in Brugada syndrome.	Journal of Arrhythmia	30(6)	433-438	2014