

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患克服研究事業

# 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

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 堀江 稔  
( 滋 賀 医 科 大 学 )

平成24(2012)年 3 月

# 目 次

## I. 総括研究報告

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

堀江 稔…… 1

## II. 分担研究報告

1. 先天性QT延長症候群の2次予防における $\beta$ 遮断薬抵抗性についての検討

清水 渉……11

2. 先天性QT延長症候群の遺伝子解析と変異遺伝子の電気生理学的特徴

林 研至……15

3. カテコラミン誘発性多形性心室頻拍における疾患特異的ヒトiPS細胞を用いた解析

牧山 武……18

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ……………21

IV. 研究成果の刊行物・別刷 ……………29

# I . 総括研究報告

## 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

研究代表者 堀江 稔 滋賀医科大学 内科学講座（循環器・呼吸器） 教授

研究要旨：先天性QT延長症候群は3,000人から5,000人に一人の頻度で発見され、心筋イオンチャネルの遺伝子変異による心筋再分極異常から致死性不整脈に関連する遺伝性不整脈疾患である。先天性QT延長症候群の原因として、現在までに13個の責任遺伝子が同定されている。臨床的には、常染色体優性遺伝形式をとるRomano-Ward症候群と常染色体劣性遺伝形式を示すJervell and Lange-Nielsen症候群に分類されるがJervell and Lange-Nielsen症候群は聾啞を伴うQT延長症候群で稀であり、ほとんどは心臓異常だけのRomano-Ward症候群である。このRomano-Ward症候群は一般的には1個の遺伝子変異が原因で発症するが、2個以上の遺伝子変異を有する症例も報告されていた。このような先天性QT延長症候群の家族内検索をすると、臨床像が軽微であり、いわゆる薬剤性のQT延長症候群などの2次性の症例を経験することがある。また明らかな2次性のQT延長症候群の中にも、カリウムチャネルなどの遺伝子異常が発見されることがまれならず経験される。本研究課題では2次性と先天性症例との間の遺伝学的な差について注目した。両群間に遺伝的背景の違いがあるのか、また、その変異の悪性度はどの程度であるのかを検討した。対象は連続560例のQT延長症候群発端者で、先天性438人（ $22 \pm 18$ 歳，女性276人）と2次性122人（ $58 \pm 20$ 歳，女性89人）である。変異発見率は、先天性において有意に高かった（56% vs 24%）。2次性では、有症候性で有意にQTc時間は延長して、また、変異発見率も有意に高かった（29% vs 0%）。すなわち、症状のない2次性QT延長症候群例では、疾患関連遺伝子の変異を認めなかった。興味深いことに、2次性で同定できた変異のうち、約半分は先天性QT延長症候群でも発見されている、いわゆる悪性な変異であることが判明した。本研究で、先天性QT延長症候群に比べて、2次性では遺伝的背景が少ないことが示唆されたが、症候性の例では、約3人にひとり発見されること、また、先天性の家族で変異キャリアーは新たな2次性QT延長症候群患者として発症する危険性が高いことが示された。家族内のスクリーニングの重要性が強調された。

## 分担研究者：

清水 渉	国立循環器病研究センター 心臓血管内科 部長
林 研至	金沢大学 医薬保険研究域医学系 臓器機能制御学 助教
牧山 武	京都大学 大学院医学研究科 循環器内科学 助教

## A. 研究目的

本研究の目的は、臨床調査研究：『致死性不整脈疾患の遺伝子診断と臨床応用』（18050101）を通して全国登録できた先天性QT延長症候群を対象として、我が国で同定できた遺伝子異常（変異と多型）の分布分析・機能解析を行い、その遺伝的背景の臨床的重症度を決定しようとするものである。

る。研究申請者の堀江は、QT延長症候群例において世界で最初に原因遺伝子が同定された1995年の翌年より当時所属していた京都大学の倫理委員会の承認を得て、ゲノムDNA集積を始めている。さらに、上記の調査研究を通して、その先天性QT延長症候群コホートは、現在、600家系以上が集積され、遺伝子診断の確定例は300症例を超えた。本研究では、分担研究者の4施設に集積され解析可能であった560例の発端者を対象に、その発症様式から、先天性と2次性（このカテゴリーはさらに症候性と無症候性に分ける）に分類して、その遺伝的背景や重症度により変異の違いについて詳細に調べた。本邦での遺伝子検査を踏まえたテーラメイド医療を実践するうえでの、臨床データを提供することが目的である。

B. 研究方法

登録症例を対象に遺伝子型—臨床型の病態理解をより深めるために、QT延長症候群症例のゲノム解析も行ない分子生物学あるいは電気生理学的な手法を用いて分子病態の解明を行う。今回の検討では、すでに証明されている6つの関連遺伝子、すなわち、*KCNQ1*, *KCNH2*, *SCN5A*, *KCNE1*, *KCNE2*, *KCNJ2*について、すべてのエクソンを調べた。あらかじめ、施設の倫理委員会で承認されたプロトコル通り、すべての患者からインフォームド・コンセントを得て可能な限りの臨床情報と血液サンプルを採取した。

対象症例

1996年3月から2010年3月までの間に集積した上記6遺伝子に対する検索が終了した560人の発端者と454人の家族を対象とした。臨床像としては、年齢・性・心イベントの有無（失神、Torsade de pointes）、家族例の有無、発症した場合その年齢・心電図所見などである。先天性と分類するのは、QT延長の原因として、薬物、徐脈、低カリウム血症などが無い場合とし、2次性は上記のような因子があきらか場合として、遺伝子診断の前に、分類した。その結果、先天性438人（22±18歳，女性276人）と2次性122人（58±20歳，女性89人）の2群に分けることが出来た。2次性の誘因内訳は、薬物が71人、低カリウム血症が25人、徐脈が24人であった。また、2例ではそれぞれ脳出血と低体温が誘因であった。すべての薬物性QT延長例での投与薬物は至適投与量内であり、低カリウム血症例での平均K濃度は2.7mEq/Lであった

遺伝子変異の同定

患者の末梢血の白血球からゲノムDNAを採取する。これ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)を用いている。この方法で、異常バンドが認められた場合、直接シーケンス法(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。協力の得られた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。

(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することによって、試料や情報の由来する個人を特定できなくする「匿名化」を行う。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える。また、必要な場合には遺伝子カウンセリングを行う。

C. 研究結果

対象症例の臨床像の内訳を下のTable 1に示す。2次性(acquired LQTS)において、女性の比率が有意に高く、その心電図測定時の年齢や発症年齢も高かった。一方、家族歴については、先天性において有意に頻度が高く、また、QTc値は有意に長くT波のノッチなどの形態異常も有意に多かった。

Table 1 Clinical Characteristics of Probands With Congenital and Acquired Long-QT Syndrome

	Congenital LQTS (n = 438)	Acquired LQTS (n = 122)	P value
Gender			
Female (%)	276 (63%)	89 (83%)	0.037
Age (years) at ECG	22 ± 18 [15, 11-30]	58 ± 20 [63, 45-73]	<0.001
< 40 years (%)	362 (83%)	24 (20%)	<0.001
Symptoms			
Syncopal (%)	214 (49%)	100 (82%)	<0.001
TdP, VF, or cardiac arrest (%)	85 (19%)	85 (70%)	<0.001
Age (years) at first events (range)	18 ± 16 [13, 8-20]	55 ± 22 [60, 41-72]	<0.001
Family history			
LQTS members (%)	111 (28%)	4 (3%)	<0.001
ECG measurements			
corrected QT (ms)	490 ± 65	455 ± 44	<0.001
notched T wave (%)	143 (37%)	13 (12%)	<0.001

TdP, cardiac arrest, TdP = torsades de pointes, VF = ventricular fibrillation, [A, B], A = median, B-C = first interquartile range-third interquartile range.  
ECG measurements in acquired LQTS were parameters without secondary factors.

図1の棒グラフは、先天性(438例)と2次性(122例)での、関連遺伝子変異の同定率である。先天性において有意に高かった(56% vs 24%) (図1A)。2次性では、症候性例での変異発見率が有意に高かった(29% vs 0%) (図1B)。

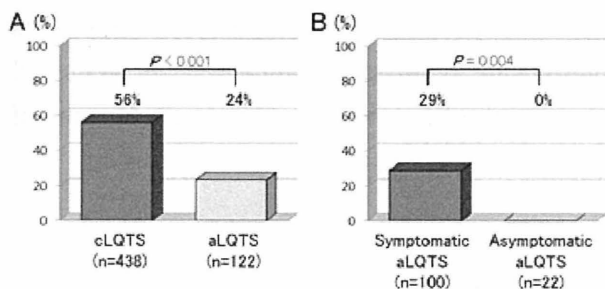


図1：遺伝子異常同定率の違い

先天性QT延長症候群で発見された変異の内訳はLQT1が106人、LQT2が97人、LQT3が17人、LQT5が2人、そして2つ以上の変異を同時に有するcompound mutation症例が24人であった。一方、2次性ではLQT1が9人、LQT2が16人、LQT3が4人で、LQT2が多い傾向であった。

図2 Aは、LQT1-3とLQT5で同定できたすべて変異の部位を、各イオンチャネルのTopology上に示している。各サブタイプの分布を図2 Bに示す

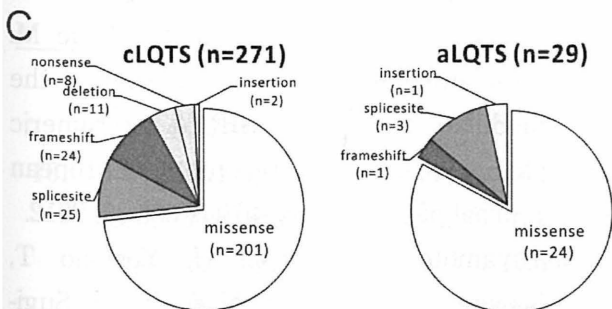
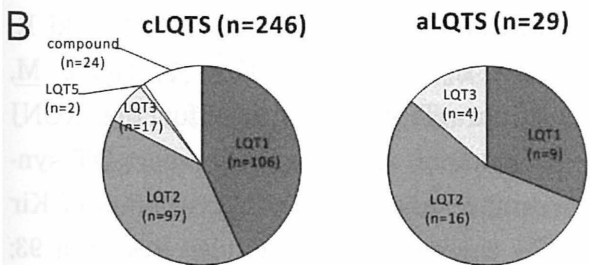
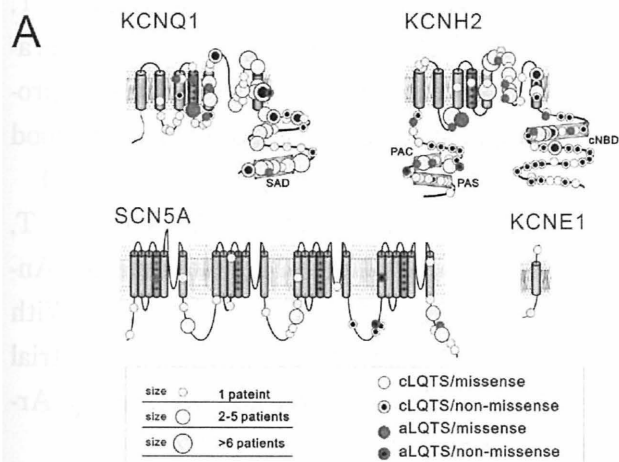


図2：遺伝子変異の部位と種類

が、compound mutationsは、すべて先天性症例で、発端者の約10%に認められた。また、変異のサブタイプも両群間で有意な差はなく、ともにミスセンス変異が多かった(図2 C: 83% vs. 74%,  $P = 0.574$ )。家族歴や以前の非特異的な失神に関しては、症候性に多い傾向があった。

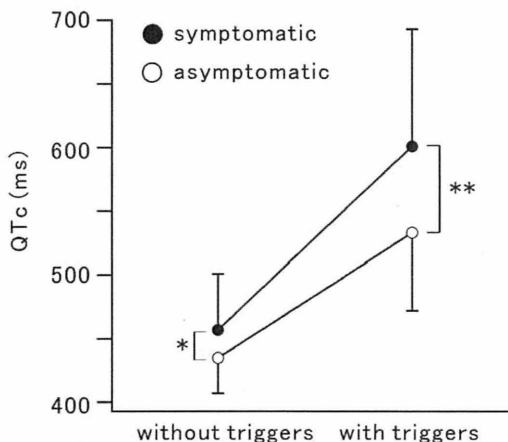


図3：症候性・無症候性によるQTcの違い

2次性症例については、症候性と無症候性に分けて検討した。症候性では、無症候性に比べて、誘因がないベースラインのQTc時間が有意に長く( $460 \pm 46$  vs.  $436 \pm 28$  ms)、また女性の比率が有意に低かった( $66\%$  vs.  $86\%$ ,  $P < 0.05$ )。さらに、薬物などの誘因の存在下での心電図では、当然ながら、症候性でのQTc時間は有意に長かった( $599 \pm 91$  ms vs.  $538 \pm 57$  ms,  $P = 0.004$  (図3))。しかし家族歴の有無には差がなかった。

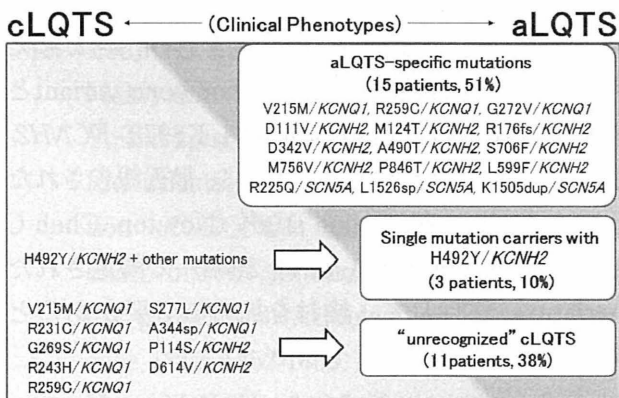


図4：我々の症例での遺伝子異常の分布

現在までに報告のあった先天性と、本研究で2次性においてわれわれの同定できた29個の変異が、すでに同定されている先天性QT延長症候群の関連変異とどの程度一致しているかを模式的に示したのが図4である。向かって左が先天性と共通する変異、右が2次性に特異的、という意味で、29

変異のうち15変異は、先天性でいまだ報告のないユニークな異常であった。一方、残り14変異は、すでに先天性症例で発見されている異常と同じであった。とくに、H492Y-KCNH2は単一変異で同定される場合(3症例)、その病像は2次性と類似していたが、他の変異とのcompound mutationsとして発見される場合、先天性の病像を示した。

#### D. 結 論

本研究では、3つの大きな発見があった。

(1)先天性QT延長症候群に比べて2次性における病的な遺伝背景は軽度であること、(2)しかし、torsade de pointesなど重症の2次性においては、先天性における頻度(56%)の半分程度で関連遺伝子の変異が発見(24%)され、(3)その約半分は、先天性QT延長症候群で同定される変異と同じであった。これらの2次性QT延長症候群での、遺伝子同定率は、従来の報告よりも高かった。さらに、興味深いことにその発見率は、2次性でも、その重症度に比例して症候例で上昇した(28%)。

先天性と2次性QT延長症候群の両者で同定された変異の中で、H492Y-KCNH2の挙動は興味深く、他の変異とcompound mutationsとして発見される場合、重症の先天性となり、単独の存在では、典型的な2次性の病像を呈した。一方、2次性、とくに無症候性では、われわれの検索した6つの関連遺伝子で変異を認めなかった。今後、もっと大きな2次性QT延長症候群コホートで、いわゆる修飾遺伝子(modifier gene)の検索を行うべきと考えられる。すでに報告されたmodifier gene variantとして有名なものに、Y1103-SCN5A, K897T-KCNH2, D85N-KCNE1などがある。さらに、最近報告された、genome-wide association study (Newton-Cheh C et al., 2009; Pfeufer A et al., 2009) で同定されたvariantsに注目して、検討を加える必要があると考えられる。

#### E. 健康危険情報

薬物性QT延長、是に伴うtorsade de pointesによる致死的な不整脈の予知・予防には、先天性QT延長症候群において同定されている遺伝子群のスクリーニング検査が重要である。

参考: Itoh H, Horie M et al. Genetic mutations in long QT syndrome manifested by acquired factors. Submitted to New England Journal of Medicine

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Aizawa Y, Sato A, Watanabe H, Chinushi M, Furushima H, Horie M, Kaneko Y, Imaizumi T, Okubo K, Watanabe I, Shinozaki T, Aizawa Y, Fukuda, Joo K, Haissaguerre M. Dynamicity of the J wave in idiopathic ventricular fibrillation with a special reference to pause-dependent augmentation of the J wave. Journal of American College of Cardiology (in press)
2. Okayasu H, Ozeki Y, Fujii K, Takano Y, Saeki Y, Hori H, Horie M, Higuchi T, Kunugi H, Shimoda K. Pharmacotherapeutic determinants for QTc interval prolongation in Japanese patients with mood disorder. Pharmacopsychiatry (in press)
3. Kuramoto Y, Furukawa Y, Yamada T, Okuyama Y, Horie M, Fukunami M. Andersen-Tawil Syndrome Associated With Aborted Sudden Cardiac Death: Atrial Pacing Was Effective for Ventricular Arrhythmias. AJMS (in press)
4. Hattori T, Makiyama T, Akao M, Ehara E, Ohno S, Iguchi M, Nishio Y, Sasaki K, Itoh H, Yokode M, Kita T, Horie M, Kimura T. A novel gain-of-function KCNJ2 mutation associated with short QT syndrome impairs inward rectification of Kir 2.1 currents. Cardiovascular Research 93; 666-673, 2012.
5. Wu J, Ding WG, Matsuura H, Horie M. Regulatory mechanisms underlying the modulation of GIRK1/GIRK4 heteromeric channels by P2Y receptors. European Journal of Physiology 463(4); 625-33, 2012.
6. Miyamoto A, Hayashi H, Yoshino T, Kawaguchi T, Taniguchi A, Ito H, Sugimoto Y, Ito M, Makiyama T, Xue JQ, Mu-

- rakami Y, Horie M. Clinical and electrocardiographic characteristics of patients with short QT interval in a large hospital-based population. *Heart Rhythm* 9; 66-74, 2012.
7. Makita N, Seki A, Sumitomo N, Fukuhara S, Watanabe H, Shimizu W, Bezzina CR, Hasdemir C, Mugishima H, Makiyama T, Baruteau A, Baron E, Horie M, Hagiwara N, Wilde AA.M, Probst V, Marec HL, Delmar M, Roden DM, Mochizuki N, Schott JJ. A. Connexin 40 mutation associated with a malignant variant of familial progressive heart block type-1. *Circulation Arrhythmia and Electrophysiology* 5: 163-172, 2012.
8. Kaneshiro T, Naruse Y, Nogami A, Tada H, Yoshida K, Sekiguchi Y, Murakoshi N, Kato Y, Horigome H, Kawamura M, Horie M, Aonuma K. Successful catheter ablation of bidirectional ventricular premature contractions triggering ventricular fibrillation in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia with RyR2 mutation. *Circulation Arrhythmia and Electrophysiology* 5; e14-e17, 2012.
9. Watanabe H, Nogami A, Ohkubo K, Kawata H, Hayashi Y, Ishikawa T, Makiyama T, Nagao S, Yagihara N, Takehara N, Kawamura Y, Sato A, Okamura K, Hosaka Y, Sato M, Fukae S, Chinushi M, Oda H, Okabe M, Kimura A, Maemura K, Watanabe I, Kamakura S, Horie M, Aizawa Y, Shimizu W, Makita N. Electrocardiographic characteristics and SCN5A mutations in idiopathic ventricular fibrillation associated with early repolarization. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology* 4; 874-881, 2011.
10. Li P, Ninomiya H, Kurata Y, Kato M, Miake J, Yamamoto Y, Igawa O, Nakai A, Higaki K, Toyoda F, Wu J, Horie M, Shirayoshi Y, Hiraoka M, Hisatome I. Reciprocal control of hERG stability by Hsp70 and Hsc70 with implication for restoration of LQT2 mutant stability. *Circulation Research* 108; 458-468, 2011.
11. Miyamoto A, Hayashi H, Makiyama T, Yoshino T, Mizusawa Y, Sugimoto Y, Ito M, Xue JQ, Murakami Y, Horie M. Risk determinants in individuals with a spontaneous type 1 Brugada ECG. *Circulation Journal* 7; 844-851, 2011.
12. Ohno S, Zankov DP, Ding WG, Itoh H, Makiyama T, Doi T, Shizuta S, Hattori T, Miyamoto A, Naiki N, Hancox JC, Matsuura H, Horie M. KCNE5 (KCNE1L) variants are novel modulators of brugada syndrome and idiopathic ventricular fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 4; 352-61, 2011.
13. Doi T, Makiyama T, Morimoto T, Haruna Y, Tsuji K, Ohno S, Akao M, Takahashi Y, Kimura T, Horie M. A novel KCNJ2 nonsense mutation, S369X, impedes trafficking and causes a limited form of Andersen-Tawil syndrome. *Circulation: Cardiovascular Genetics* 4; 253-260, 2011.
14. Shimizu W, Horie M. Phenotypical manifestations of mutations in genes encoding subunits of cardiac potassium channels. *Circulation Research* 109(1); 97-109, 2011.
15. Tsuji K, Akao M, Ishii TM, Ashihara T, Makiyama T, Ohno S, Toyoda F, Nishio Y, Sakaguchi T, Matsuura H, Horie M. Identification and functional characterization of KCNQ1 mutations around the exon7-intron7 junction affecting the splicing process. *BBA-Molecular Basis of Disease* 1812; 1452-1459, 2011.
16. Hayashi H, Horie M. Heritability of early repolarization: A population-based study. *Circulation Cardiovascular Genetics* 4(5); e20, 2011.
17. Kimura H, Mizusawa Y, Itoh H, Miyamoto A, Kawamura M, Kawaguchi T, Naiki N, Oka Y, Ohno S, Makiyama T, Ito M, Horie M. Carvedilol, a non-selective  $\beta$ -



- with  $\alpha_1$ -blocker is effective in long QT syndrome type2. Journal of Arrhythmia 27; 324-331, 2011.
18. Miyamoto A, Hayashi H, Ito M, Horie M. Remission of abnormal conduction and re-polarization in the right ventricle after chemotherapy in patients with anterior mediastinal tumor. J Cardiovasc Electrophysiol. 22; 350, 2011.
  19. 佐野 幹、渡邊栄一、牧山 武、内山達司、祖父江嘉洋、奥田健太郎、山本真由美、堀江 稔、尾崎行男：ペースメーカー植え込み同胞例で認められた新たなLamin A/C変異 心電図 31(1);18-24, 2011.
  20. 堀江 稔：働き盛りの心臓突然死、QT延長症候群、抗うつ薬との関係－薬物性torsade de pointes－ 大津市医師会誌 34;20-25, 2010.
  21. 伊藤英樹、堀江 稔、井本敬二：遺伝性不整脈疾患とシミュレーション。不整脈PLUS 3;9, 2011.
  22. 定 翼、国分則人、堀江 稔、阿部百佳、駒ヶ嶺朋子、平田幸一：KCNJ2変異を伴う Andersen-Tawil症候群の神経生理所見。臨床神経生理学 39(1):18-23, 2011.
  23. 堀江 稔：循環器疾患における遺伝的背景と発症機序理解のための多面的アプローチ 循環器内科 70;421-422, 2011.
  24. 脇坂啓子、堀江 稔：スプラッシング異常と循環器疾患 循環器内科 70;523-529, 2011.
2. 学会発表
1. 堀江 稔：遺伝性突然死症候群の実態に迫る 第25回日本心臓病学会教育セミナー (2011.02.20 大阪)
  2. Horie M: Molecular genetics of ARVC. Cardiorhythm 2011 (2011.02.25-27, Hong Kong, China)
  3. 堀江 稔：家族性QT延長症候群の遺伝診断と治療 第5回愛媛発達心臓病研究会 (2011.04.09 愛媛)
  4. 堀江 稔：不整脈のUp To Date 循環器合同エキスパートミーティング (2011.04.16 岡山)
  5. Horie M: Genetics and Molecular mechanisms of ventricular tachyarrhythmia. Taiwan Society of Cardiology-2011 Annual Meeting (2011.05.14-15 Taipei, Taiwan)
  6. Horie M: Challenging ECG of sudden cardiac death. Taiwan Society of Cardiology -2011 Annual Meeting (2011.05.14-15 Taipei, Taiwan)
  7. 堀江 稔：遺伝性不整脈の診断と治療におけるiPS 細胞利用の可能性 iPSアカデミアジャパン研修会 (2011.05.20 京都)
  8. 岡川浩人、鹿野真由美、西山敬三、松井俊樹、山岡 修、大村 具子、伊藤 誠、堀江 稔：学校検診にて発見された早期再分極症候群 (J wave syndrome) の疑われる一例。第70回滋賀県循環器疾患研究会 (2011.06.11 滋賀)
  9. Takigawa M, Kawamura M, Noda T, Yamada Y, Okamura H, Satomi K, Aiba T, Aihara N, Kamakura S, Sakaguchi T, Mizusawa Y, Itoh H, Horie M, Shimizu W: Seasonal and circadian distributions of occurrence of cardiac events in genotyped patients with congenital long QT syndrome. 第75回日本循環器学会総会・学術集会 (2011.08.3-4 横浜)
  10. Makimoto H, Horie M, Ogawa S, Aizawa Y, Ohe T, Kusano K, Yamagishi M, Makita N, Tanaka T, Makiyama T, Yoshinaga M, Hagiwara N, Sumitomo N, Itoh H, Yamada Y, Okamura, Noda T, Aiba T, Kamakura S, Miyamoto Y, Shimizu W: What influences  $\beta$ -blocker resistance for secondary prevention of cardiac events in patients with congenital long QT syndrome. 第75回日本循環器学会総会・学術集会 (2011.08.3-4 横浜)
  11. Makiyama T, Yoshida Y, Sasaki K, Shizuta S, Doi T, Hattori T, Horie M, Kimura T: Establishment of disease-specific induced pluripotent stem cells from a patient with Lamin A/C-related cardiomyopathy. 第75回日本循環器学会総会・学術集会 (2011.08.3-4 横浜)

12. Kimura H, Zhou J, Itoh H, Mizusawa Y, Miyamoto A, Jitoh Y, Kawamura M, Sakaguchi T, Nishio Y, Ding WG, Makiyama T, Ito M, Matsuura H, Horie M: Genotype-phenotype correlation in Japanese patients with andersen-tawil syndrome. 第75回日本循環器学会総会・学術集会 (2011.08.3-4 横浜)
13. Kawaguchi T, Hayashi H, Miyamoto A, Yoshino T, Taniguchi A, Sugimoto Y, Ito M, Horie M: Prognostic implications of progressive cardiac conduction disease. 第75回日本循環器学会総会・学術集会 (2011.08.3-4 横浜)
14. Kimura H, Zhou J, Itoh H, Mizusawa Y, Miyamoto A, Kawamura M, Makiyama T, Ito M, Matsuura H, Horie H. Phenotype variability in patients carrying KCNJ2 mutations. ESC Congress 2011 (2011.08.27-31, Paris, France)
15. Hattori T, Makiyama T, Akao M, Ehara E, Ohno S, Iguchi M, Sasaki K, Itoh H, Horie M, Kimura T. Over-expression of heterozygous KCNJ2-M301K channels, identified in a patient with short QT syndrome, shortened action potential durations in neonatal rat ventricular myocytes. ESC Congress 2011 (2011.08.27-31, Paris, France)
16. Horie M, Ohno S, Wu J, Zankov DP, Toyoda F, Ding WG, Matsuura H: Mutations of KCNE gene family in inherited arrhythmia syndromes. Special Symposium (APHRS2011 & 26th JHRS 28th JSE 合同学会 2011.09.18-22 福岡)
17. Horie M, Itoh H, Shimizu W, Hayashi K, Ohno S, Makiyama T, Yamagishi M, Kamakura S: Long QT Syndromes are heterogeneous disease entities presenting not only QT prolongation but multiple phenotypes Cases with compound heterozygous mutations. JHRS-JSE Joint Symposium (APHRS2011 & 26th JHRS 28th JSE 合同学会 2011.09.18-22 福岡)
18. Horie M: Renin-Angiotensin-Aldosterone system and atrial fibrillation. Evening Seminar 1 (APHRS2011 & 26th JHRS 28th JSE 合同学会 2011.09.18-22 福岡)
19. Makimoto H, Horie M, Ogawa S, Aizawa Y, Ohe T, Yamagishi M, Makita N, Makiyama T, Aiba T, Kamakura S, Miyamoto Y, Shimizu W: Clinical and genetic features of japanese patient with congenital long QT syndrome. JHRS-JSE Joint Symposium (APHRS2011 & 26th JHRS 28th JSE 合同学会 2011.09.18-22 福岡)
20. Wu J, Naiki N, Ding WG, Matsuura H, Horie M: A weak dominant negative mutation of KCNQ1-G269S affects PKA-Mediated up-regulation of IKs channels and causes adrenergic triggered long QT syndrome. Mini-Symposium (APHRS2011 & 26th JHRS 28th JSE 合同学会 2011.09.18-22 福岡)
21. Naiki N, Hayashi H, Miyamoto A, Sugimoto Y, Ito M, Horie M. Prognostic significance of J wave in patients who underwent device therapy for ventricular defibrillation. Mini-Symposium (APHRS2011 & 26th JHRS 28th JSE 合同学会 2011.09.18-22 福岡)
22. Nakazawa Y, Ashihara T, Miyamoto A, Ozawa T, Sugimoto Y, Ito M, Horie M: Importance of long-term follow-up after pulmonary vein isolation: A study using event-ECG monitors. Mini-Symposium (APHRS2011 & 26th JHRS 28th JSE 合同学会 2011.09.18-22 福岡) Ozawa T, Ito M, Nakazawa Y, Ashihara T, Miyamoto A, Sugimoto Y, Yao T, Horie M: Ventricular fibrillation triggered during radiofrequency energy delivery for verapamil-sensitive idiopathic left ventricular tachycardia. Mini-Symposium (APHRS2011 & 26th JHRS 28th JSE 合同学会 2011.09.18-22 福岡)
23. Makita N, Makiyama T, Nogami A, Watanabe H, Seki A, Sumitomo N,

- Shimizu W, Horie M: Clinical features and genetic basis of progressive cardiac conduction defect: Japanese PCCD registry. JHRS-JSE Joint Symposium (APHRS2011 & 26th JHRS 28th JSE 合同学会 2011.09.18-22 福岡)
24. Ashihara T, Haraguchi R, Inada S, Nakazawa K, Ozawa T, Nakazawa Y, Ito M, Horie M, Trayanova N: Mechanisms of complex fractionated electrogram-targeted ablation in a model for chronic atrial fibrillation. Mini-Symposium (APHRS2011 & 26th JHRS 28th JSE 合同学会 2011.09.18-22 福岡)
  25. Wang Q, Ohno S, Makiyama T, Kimura H, Naiki N, Kawamura M, Kato K, Horie M: Mutation analysis of the KCNJ8 gene in Japanese patients with J-wave syndrome and idiopathic ventricular fibrillation. Mini-Symposium (APHRS2011 & 26th JHRS 28th JSE 合同学会 2011.09.18-22 福岡)
  26. Nakashima T, Ohkusa T, Yoshida M, Yamada J, Okamura T, Ueyama T, Miura T, Shimizu A, Horie M, Matsuzaki M: New diagnostic test for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Mini-Symposium (APHRS 2011 & 26th JHRS 28th JSE 合同学会 2011.09.18-22 福岡)
  27. Taniguchi A, Hayashi H, Miyamoto A, Yoshino T, Kawaguchi T, Naiki N, Nakae I, Matsumoto T, Horie M: Relationship between nonspecific electrocardiographic abnormalities and left ventricular performance in coronary atherosclerosis. Poster Session (APHRS2011 & 26th JHRS 28th JSE 合同学会 2011.09.18-22 福岡)
  28. Yoshino T, Hayashi H, Miyamoto A, Taniguchi A, Kawaguchi T, Naiki N, Sugimoto Y, Ito M, Horie M: Biphase P wave in lead II is a novel electrophysiologic marker for atrial fibrillation. Poster Session (APHRS 2011 & 26th JHRS 28th JSE 合同学会 2011.09.18-22 福岡)
  29. Kawamura M, Nagaoka I, Kenichi, Nishio Y, Itoh H, Kimura H, Miyamoto A, Mizusawa Y, Jito Y, Ishida K, Ito M, Makiyama T, Ohno S, Sumitomo N, Oyama K, Horie M: Mutations of the cardiac ryanodine Receptor (RyR2) gene in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. (APHRS2011 & 26th JHRS 28th JSE 合同学会 2011.09.18-22 福岡)
  30. Ozawa T, Ito M, Itoh H, Nakazawa Y, Sugimoto Y, Yao T, Miyamoto A, Ashihara T, Horie M: Site-specific arrhythmogenesis in structurally normal heart of non-brugada patients with ventricular arrhythmias originating from ventricular outflow tract. Mini-Symposium (APHRS 2011 & 26th JHRS 28th JSE 合同学会 2011.09.18-22 福岡)
  31. Sumitomo N, Shimizu W, Horigome H, Nakamura Y, Arakaki Y, Sakurada H, Watanabe H, Nishizaki H, Kamakura S, Horie M, Hiraoka M: Recent advancement of treatment in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. Mini-Symposium (APHRS2011 & 26th JHRS 28th JSE 合同学会 2011.09.18-22 福岡)
  32. Li P, Ninomiya H, Kurata Y, Kato M, Miake J, Yamamoto Y, Igawa O, Nakai A, Higaki K, Toyoda F, Wu J, Horie M, Matsuura H, Yoshida A, Shirayoshi Y, Hiraoka M, Hisatome I: Reciprocal control of hERG stability by hsp70 and hsc70 with implication for restoration of LQT2 mutant stability. JSE Academic Award Competition (APHRS2011 & 26th JHRS 28th JSE 合同学会 2011.09.18-22 福岡)
  33. Ohno S, Zankov DP, Ding WG, Itoh H, Makiyama T, Doi T, Shizuta S, Hattori T, Miyamoto A, Naiki N, Matsuura H, Horie M: KCNE5 variants are novel modulators of brugada syndrome and idiopathic ventricular fibrillation. Young Investigator Award Competition (APHRS2011 & 26th JHRS 28th JSE 合同学会 2011.09.18-22 福岡)

34. Horie M, Ohno S, Wu J, Zankov DP, Toyoda F, Ding WG, Matsuura H. Mutations of KCNE gene family in inherited arrhythmia syndromes. Special Symposium (APHRS2011 & 26th JHRS 28th JSE 合同学会 2011.09.18-22 福岡)
  35. Horie M, Itoh H, Shimizu W, Hayashi K, Ohno S, Makiyama T, Yamagishi M, Kamakura S. Long QT syndromes are heterogeneous disease entities presenting not only QT prolongation but multiple phenotypes-cases with compound heterozygous mutations. JHRS-JSE Joint Symposium (APHRS2011 & 26th JHRS 28th JSE 合同学会 2011.09.18-22 福岡)
  36. Horie M. Renin-Angiotensin-Aldosterone system and atrial fibrillation. Evening Seminar 1 (APHRS2011 & 26th JHRS 28th JSE 合同学会 2011.09.18-22 福岡)
  37. 堀江 稔: 薬剤誘発性QT延長症候群と遺伝的背景(薬剤感受性) 瀬戸内国際臨床試験カンファレンス (2011.10.15 愛媛)
  38. 堀江 稔: 心臓性突然死を巡る最近の話題—イオンチャネル病— 第28回循環器診療セミナー in 西宮 (2011.11.02 兵庫)
  39. 堀江 稔: 家族性突然死症候群の診断と治療 第112回日本循環器学会近畿地方会 (2011.11.27 京都)
  40. Watanabe H, Nogami A, Ohkubo K, Makiyama T, Hayashi, Shimada T, Nagao S, Yagihara N, Takehara N, Kawamura Y, Sato A, Okamura K, Hosaka Y, Sato M, Fukae S, Chinushi M, Oda H, Okabe M, Maemura K, Horie M, Watanabe I, Aizawa Y, Makita N. Clinical, electrocardiographic, and genetic characteristics of patients with idiopathic ventricular fibrillation associated with early repolarization. AHA Scientific Sessions 2011. (2011.11.12-16 Orlando, Florida, U.S.A.)
  41. Ohno S, Miyamoto A, T Makiyama, Itoh H, Horie M. Clinical differences between KCNH2 and SCN5A mutation carriers with Brugada syndrome and Brugada-like ECG patients in Japan. AHA Scientific Sessions 2011. (2011.11.12-16 Orlando, Florida, U.S.A.)
  42. Horie M: Short QT and Early Repolarization Syndromes. ICPEs 2011 (2011.12.11-14 Athens, Greece)
  43. Horie M: Basic characteristics of Brugada syndrome in Japan. ICPEs 2011 (2011.12.11-14 Athens, Greece)
  44. Ohno S, Nishio Y, Nagaoka I, Miyamoto A, Kimura H, Itoh H, Makiyama T, Horie M: Clinical and genetic characterization of Japanese patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. ICPEs 2011 (2011.12.11-14 Athens, Greece)
- G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)**
1. 特許取得  
なし
  2. 実用新案登録  
なし
  3. その他  
研究協力者  
滋賀医科大学  
伊藤英樹、林 秀樹、大野聖子、宮本証、川村美朋子、川口民郎、内貴乃生、木村絃美、王 琦、加藤浩一、道智賢一、吉野知秀、福山 恵  
長谷川奏恵 (新潟大学)  
呉 捷 (西安交通大学)

myopathy. 第76回日本循環器学会学術集会, 福岡, 3.16-18, 2012.

3. 牧山 武: Establishment of Disease-specific Induced Pluripotent Stem Cells from a Patient with Lamin A/C-related Cardiomyopathy. 第75回日本循環器学会学術集会, 横浜, 8.3-4, 2011.
4. 服部哲久: Genetic Analysis of Candidate Gene Mutations in Patients with Short QT Syndrome. 第76回日本循環器学会学術集会, 福岡, 3.16-18, 2012.
5. 服部哲久: Over-expression of heterozygous KCNJ2-M301K channels, identified in a patient with short QT syndrome. 第76回日本循環器学会学術集会, 福岡, 3.16-18, 2012.
6. 鎌倉 令: ヒトiPS細胞由来心筋細胞の電子顕微鏡所見, 第33回心筋生検研究会, 京都, 11.25-26, 2012.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
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
<u>堀江 稔</u>	QT短縮症候群	井上 博	別冊医学のあゆみ ここまで進んだ不整脈研究の最新動向	医歯薬出版株式会社	東京	2011	105-108
Hayashi H, <u>Horie M.</u>	Prognostic value of P wave for developing atrial fibrillation.	Jong-Il Choi	Atrial Fibrillation- Basic Research and Clinical Applications	INTECH	Croatia	2011	189-198
<u>堀江 稔</u>	15章 細胞内灌流法	岡田泰伸	最新パッチクラ ンプ実験技術法	吉岡書店	京都	2011	145-152
<u>Shimizu W</u>	Diagnostic evaluation of Long QT syndrome	Priori SG	Cardiac electrophysiology clinics	Elsevier	Philadel- phia	2012	29-37
<u>Shimizu W</u> , Ackerman MJ.	Clinical rhythmology: Diagnostic methods and tools	Gussak I, Antzelevitch C, Wilde A, Powell B, Ackerman MJ, Shen WK (eds)	Electrical Diseases of the Heart (Second edition)	Springer	UK		in press
<u>Shimizu W</u>	Secondary Hereditary and Acquired Cardiac Channelopathies, and Sudden Cardiac Death	Gussak I, Antzelevitch C, Wilde A, Powell B, Ackerman MJ, Shen WK (eds)	Electrical Diseases of the Heart (Second edition)	Springer	UK		in press
<u>清水 渉</u>	I-7. 無症状のBrugada 型心電図：どうする!? (分担)	山下武志 高橋 淳 栗田隆志	不整脈診療のト ラブルシューテ ィング	南江堂	東京	2011	24-27
<u>清水 渉</u>	I-8. QT延長症候群・ QT短縮症候群の診断は どうする!?(分担)	山下武志 高橋 淳 栗田隆志	不整脈診療のト ラブルシューテ ィング	南江堂	東京	2011	28-31
<u>清水 渉</u>	Brugada症候群。 6.循環器疾患(分担)	山口 徹 北原光夫 福井次矢	『今日の治療指 針』2012年版	医学書院	東京	2012	352-353
<u>清水 渉</u>	5.循環器系の疾患。 5.4 循環器疾患と遺伝 子異常. 3)遺伝性不整 脈(分担)	矢崎義雄 永井良三	朝倉『内科学』	朝倉書店	東京		印刷中

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Aizawa Y, Sato A, Watanabe H, Chinushi M, Furushima H, <u>Horie M</u> , Kaneko Y, Imaizumi T, Okubo K, Watanabe I, Shinozaki T, Aizawa Y, Fukuda, Joo K, Haissaguerre M.	Dynamicity of the J wave in idiopathic ventricular fibrillation with a special reference to pause-dependent augmentation of the J wave.	Journal of American College of Cardiology		in press	
Kuramoto Y, Furukawa Y, Yamada T, Okuyama Y, <u>Horie M</u> , Fukunami M.	Andersen-Tawil Syndrome Associated With Aborted Sudden Cardiac Death: Atrial Pacing Was Effective for Ventricular Arrhythmias.	AJMS		in press	
Okayasu H, Ozeki Y, Fujii K, Takano Y, Saeki Y, Hori H, <u>Horie M</u> , Higuchi T, Kunugi H, Shimoda K.	Pharmacotherapeutic determinants for QTc interval prolongation in Japanese patients with mood disorder.	Pharmacopsychiatry		in press	
Costa J, Lopes CM, Barsheshet A, Moss AJ, Migdalovich D, Ouellet G, McNitt S, Polonsky S, Robinson JL, Zareba W, Ackerman MJ, Benhorin J, Kaufman ES, Platonov PG, <u>Shimizu W</u> , Towbin JA, Vincent GM, Wilde AA, Goldenberg I.	Combined assessment of gender and mutation-specific information for risk stratification in type 1 long QT syndrome.	Heart Rhythm		in press	
Baranchuk A, Nguyen T, Ryu MH, Femenia F, Zareba W, Wilde AAM, <u>Shimizu W</u> , Brugada P, Perez-Riera AR.	Brugada phenocopy: new terminology and proposed classification.	Ann Noninvasive Electrocardiol		in press	
Nakashima K, Kusakawa I, Yamamoto T, Hirabayashi S, Hosoya R, <u>Shimizu W</u> , Sumitomo N.	A left ventricular noncompaction in a patient with long QT syndrome caused by a KCNQ1 mutation: a case report.	Heart Vessels		in press	
Barsheshet A, Goldenberg I, O-Uchi J, Moss AJ, Christian Jons C, <u>Shimizu W</u> , Wilde AA, McNitt S, Peterson DR, Zareba W, Robinson JL, Ackerman MJ, Cypress M, Gray DA, Hofman N, Kanters JK, Kaufman ES, Platonov PG, Qi M, Towbin JA, Vincent GM, Lopes CM.	Mutations in cytoplasmic loops of the KCNQ1 channel and the risk of life-threatening events. Implications for mutation-specific response to beta-blocker therapy in type-1 long QT syndrome.	Circulation		in press	
Hoefen R, Reumann M, Goldenberg I, Moss AJ, O-Uchi j, Gu Y, McNitt S, Zareba W, Jons C, Kanters JK, Platonov PG, <u>Shimizu W</u> , Wilde AAM, Rice JJ, Lopes CM.	In silico cardiac risk assessment of Long QT patients:clinical predictability of cardiac models.	J Am Coll Cardiol		in press	



発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tada H, Kawashiri MA, Sakata K, Takabatake S, Tsubokawa T, Konno T, <u>Hayashi K</u> , Uchiyama K, Ino H, Yamagishi M.	Impact of out-stent plaque volume on in-stent intimal hyperplasia: Results from serial volumetric analysis with high-gain intravascular ultrasound.	Int J Cardiol.		in press	
Hattori T, <u>Makiyama T</u> , Akao M, Ehara E, Ohno S, Iguchi M, Nishio Y, Sasaki K, Itoh H, Yokode M, Kita T, <u>Horie M</u> , Kimura T.	A novel gain-of-function KCNJ2 mutation associated with short QT syndrome impairs inward rectification of Kir2.1 currents.	Cardiovascular Research	934	666-673	2012
Wu J, Ding WG, Matsuura H, <u>Horie M</u> .	Regulatory mechanisms underlying the modulation of GIRK1/GIRK4 heteromeric channels by P2Y receptors.	Pflugers Archiv	463	625-633	2012
Makita N, Seki A, Sumitomo N, Fukuhara S, Watanabe H, <u>Shimizu W</u> , Bezzina CR, Hasdemir C, Mugishima H, <u>Makiyama T</u> , Baruteau A, Baron E, <u>Horie M</u> , Hagiwara N, Wilde AA. M, Probst V, Marec HL, Delmar M, Roden DM, Mochizuki N, Schott JJ. A.	A connexin40 mutation associated with a malignant variant of progressive familial heart block type I.	Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology	5	163-172	2012
Yamazaki M, Honjo H, Ashihara T, Harada M, Sakuma I, Nakazawa K, Trayanova N, <u>Horie M</u> , Kalifa J, Jalife J, Kamiya K, Kodama I.	Regional cooling facilitates termination of spiral-wave reentry through unpinning of rotors in rabbit hearts.	Heart Rhythm	9	107-114	2012
Kaneshiro T, Naruse Y, Nogami A, Tada H, Yoshida K, Sekiguchi Y, Murakoshi N, Kato Y, Horigome H, Kawamura M, <u>Horie M</u> , Aonuma K.	Successful catheter ablation of bidirectional ventricular premature contractions triggering ventricular fibrillation in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia with RyR2 mutation.	Circulation Arrhythmia and Electrophysiology	5	e14-e17	2012
Miyamoto A, Hayashi H, Yoshino T, Kawaguchi T, Taniguchi A, Ito H, Sugimoto Y, Ito M, <u>Makiyama T</u> , Xue JQ, Murakami Y, <u>Horie M</u> .	Clinical and electrocardiographic characteristics of patients with short QT interval in a large hospital-based population.	Heart Rhythm	9	66-74	2012
Kawata H, Noda T, Yamada Y, Okamura H, Satomi K, Aiba T, Takaki H, Aihara N, Isobe M, Kamakura S, <u>Shimizu W</u>	Effect of sodium-channel blockade on early repolarization in inferior/lateral leads in patients with idiopathic ventricular fibrillation and Brugada syndrome.	Heart Rhythm	9	77-83	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Makimoto H, Kamakura S, Aihara N, Noda T, Nakajima I, Yokoyama T, Doi A, Kawata H, Yamada Y, Okamura H, Satomi K, Aiba T, <u>Shimizu W</u>	Clinical impact of the number of extrastimuli in programmed electrical stimulation in patients with Brugada type 1 electrocardiogram.	Heart Rhythm	9	242-248	20102
Miyoshi T, Maeno Y, Sago H, Inamura N, Yasukohchi S, Kawataki M, Horigome H, Yoda H, Taketazu M, Shozu M, Nii M, Kato H, Hayashi S, Hagiwara A, Omoto A, <u>Shimizu W</u> , Shiraishi I, Sakaguchi H, Nishimura K, Ueda K, Katsuragi S, Ikeda T	Evaluation of transplacental treatment for fetal congenital bradyarrhythmia: A nationwide survey in Japan.	Circ J	76	469-476	2012
Li P, Ninomiya H, Kurata Y, Kato M, Miake J, Yamamoto Y, Igawa O, Nakai A, Higaki K, Toyoda F, Wu J, <u>Horie M</u> , Shirayoshi Y, Hiraoka M, Hisatome I.	Reciprocal control of hERG stability by Hsp70 and Hsc70 with implication for restoration of LQT2 mutant stability.	Circulation Research	108	458-468	2011
Miyamoto A, Hayashi H, <u>Makiyama T</u> , Yoshino T, Mizusawa Y, Sugimoto Y, Ito M, Xue JQ, Murakami Y, <u>Horie M</u> .	Risk determinants in individuals with a spontaneous type 1 Brugada ECG.	Circulation Journal	75	844-851	2011
Ohno S, Zankov DP, Ding WG, Itoh H, <u>Makiyama T</u> , Doi T, Shizuta S, Hattori T, Miyamoto A, Naiki N, Hancox JC, Matsuura H, <u>Horie M</u> .	KCNE5 (KCNE1L) variants are novel modulators of brugada syndrome and idiopathic ventricular fibrillation.	Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology	4	352-361	2011
Doi T, <u>Makiyama T</u> , Morimoto T, Haruna Y, Tsuji K, Ohno S, Akao M, Takahashi Y, Kimura T, <u>Horie M</u> .	A novel KCNJ2 nonsense mutation, S369X, impedes trafficking and causes a limited form of andersen-tawil syndrome.	Circulation: Cardiovascular Genetics	4	253-260	2011
<u>Shimizu W</u> , <u>Horie M</u> .	Phenotypical manifestations of mutations in genes encoding subunits of cardiac potassium channels.	Circulation Research	109	97-109	2011
Tsuji-Wakisaka K, Akao M, Ishii TM, Ashihara T, <u>Makiyama T</u> , Ohno S, Toyoda F, Nishio Y, Sakaguchi T, Matsuura H, <u>Horie M</u> .	Identification and functional characterization of KCNQ1 mutations around the exon7-intron7 junction affecting the splicing process.	Biochemi Biophys Acta-Molecular Basis of Disea	1812	1524-1459	2011
Hayashi H, <u>Horie M</u> .	Heritability of early repolarization: A population-based study.	Circulation Cardiovascular Genetics	4	e20	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Watanabe H, Nogami A, Ohkubo K, Kawata H, Hayashi Y, Ishikawa T, <u>Makiyama T</u> , Nagao S, Yagihara N, Takehara N, Kawamura Y, Sato A, Okamura K, Hosaka Y, Sato M, Fukae S, Chinushi M, Oda H, Okabe M, Kimura A, Maemura K, Watanabe I, Kamakura S, <u>Horie M</u> , Aizawa Y, Shimizu W, Makita N.	Electrocardiographic characteristics and SCN5A mutations in idiopathic ventricular fibrillation associated with early repolarization.	Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology	4	874-881	2011
Kimura H, Mizusawa Y, Itoh H, Miyamoto A, Kawamura M, Kawaguchi T, Naiki N, Oka Y, Ohno S, <u>Makiyama T</u> , Ito M, <u>Horie M</u> .	Carvedilol, a non-selective $\beta$ -with $\alpha$ 1-blocker is effective in long QT syndrome type2.	Journal of Arrhythmia	27	324-331	2011
Miyamoto A, Hayashi H, Ito M, <u>Horie M</u> . 22; 350, 2011.	Remission of abnormal conduction and repolarization in the right ventricle after chemotherapy in patients with anterior mediastinal tumor.	J Cardiovasc Electrophysiol.	22	350	2011
Aiba T, <u>Shimizu W</u>	Editorial Commentary. Molecular screening of long-QT syndrome: risk is there or rare?	Heart Rhythm	8	420-421	2011
Goldenberg I, Horr S, Moss AJ, Lopes CM, Barsheshet A, McNitt S, Zareba W, Andrews ML, Robinson JL, Locati EH, Ackerman MJ, Benhorin J, Kaufman ES, Napolitano C, Platonov PG, Priori SG, Qi M, Schwartz PJ, <u>Shimizu W</u> , Towbin JA, Vincent GM, Wilde AA, Zhang L	Risk for Life-threatening cardiac events in patients with genotype-confirmed long-QT syndrome and normal-range corrected QT intervals.	J Am Coll Cardiol 1	57	51-59	2011
Jons C, O-Uchi J, Moss AJ, Reumann M, Rice JJ, Goldenberg I, Zareba W, Wilde AA, <u>Shimizu W</u> , Kanters JK, McNitt S, Hofman N, Robinson JL, Lopes CM:	Use of mutant-specific ion channel characteristics for risk stratification of long QT syndrome patients.	Sci Transl Med	3	76ra28	2011
Migdalovich D, Moss AJ, Lopes CM, Costa J, Ouellet G, Barsheshet A, McNitt S, Polonsky S, Robinson JL, Zareba W, Ackerman MJ, Benhorin J, Kaufman ES, Platonov PG, <u>Shimizu W</u> , Towbin JA, Vincent GM, Wilde AA, Goldenberg I	Mutation and gender specific risk in type-2 long QT syndrome: Implications for risk stratification for life-threatening cardiac events in patients with long QT syndrome.	Heart Rhythm	8	1537-1543	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
van der Werf C, Kannankeril PJ, Sacher F, Krahn AD, Viskin S, Leenhardt S, <u>Shimizu W</u> , Sumitomo N, Fish FA, Bhuiyan ZA, Willems AR, van der Veen MJ, Watanabe H, Laborderie J, Haissaguerre M, Knollmann BC, Wilde AAM	Flecainide therapy reduces exercise-induced ventricular arrhythmias in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia.	J Am Coll Cardiol	57	2244-2254	2011
Tada H, Kawashiri MA, Ikewaki K, Terao Y, Noguchi T, Nakanishi C, Tsuchida M, Takata M, Miwa K, Konno T, <u>Hayashi K</u> , Nohara A, Inazu A, Kobayashi J, Mabuchi H, Yamagishi M	Altered metabolism of low-density lipoprotein and very-low-density lipoprotein remnant in autosomal recessive hypercholesterolemia: results from stable isotope kinetic study in vivo.	Circ Cardiovasc Genet.	5	35-41	2012
Kawashiri MA, Nohara A, Noguchi T, Tada H, Nakanishi C, Mori M, Konno T, <u>Hayashi K</u> , Fujino N, Inazu A, Kobayashi J, Mabuchi H, Yamagishi M.	Efficacy and safety of coadministration of rosuvastatin, ezetimibe, and colestimide in heterozygous familial hypercholesterolemia.	Am J Cardiol.	109	364-9	2012
Tada H, Kawashiri MA, Ohtani R, Noguchi T, Nakanishi C, Konno T, <u>Hayashi K</u> , Nohara A, Inazu A, Kobayashi J, Mabuchi H, Yamagishi M.	A novel type of familial hypercholesterolemia: double heterozygous mutations in LDL receptor and LDL receptor adaptor protein 1 gene.	Atherosclerosis.	219	663-6	2011
Nakanishi C, Nagaya N, Ohnishi S, Yamahara K, Takabatake S, Konno T, <u>Hayashi K</u> , Kawashiri MA, Tsubokawa T, Yamagishi M.	Gene and protein expression analysis of mesenchymal stem cells derived from rat adipose tissue and bone marrow.	Circ J.	75	2260-8	2011
Uchiyama K, Ino H, <u>Hayashi K</u> , Fujioka K, Takabatake S, Yokawa J, Namura M, Mizuno S, Tatami R, Kanaya H, Nitta Y, Michishita I, Hirase H, Ueda K, Aoyama T, Okeie K, Haraki T, Mori K, Araki T, Minamoto M, Oiwake H, Konno T, Sakata K, Kawashiri M, Yamagishi M; Heart Research Group of Kanazawa.	Impact of severe coronary disease associated or not associated with diabetes mellitus on outcome of interventional treatment using stents: results from HERZ (Heart Research Group of Kanazawa) analyses.	J Int Med Res.	39	549-57	2011
Mori M, Kanzaki H, Amaki M, Ohara T, Hasegawa T, Takahama H, Hashimura K, Konno T, <u>Hayashi K</u> , Yamagishi M, Kitakaze M.	Impact of reduced left atrial functions on diagnosis of paroxysmal atrial fibrillation: results from analysis of time-left atrial volume curve determined by two-dimensional speckle tracking.	J Cardiol.	57	89-94	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hayashi K, Fujino N, Ino H, Uchiyama K, Sakata K, Konno T, Masuta E, Funada A, Sakamoto Y, Tsubokawa T, Hodatsu A, Yasuda T, Kanaya H, Kim MY, Kupersmidt S, Higashida H, Yamagishi M.	A KCR1 variant implicated in susceptibility to the long QT syndrome.	J Mol Cell Cardiol.	50	50-7	2011
Sakamoto A, Sugamoto Y, Tokunaga Y, Yoshimuta T, Hayashi K, Konno T, Kawashiri MA, Takeda Y, Yamagishi M.	Expression profiling of the ephrin (EFN) and Eph receptor (EPH) family of genes in atherosclerosis-related human cells.	J Int Med Res.	39(2)	522-527	2011
佐野 幹、渡邊栄一、牧山 武、内山達司、祖父江嘉洋、奥田健太郎、山本真由美、堀江 稔、尾崎行男	ペースメーカー植え込み同胞霊位認められた新たなLamin A/C変異	心電図	31(1)	18-24	2011
伊藤英樹、堀江 稔、井本敬二	遺伝性不整脈疾患とシミュレーション	不整脈+PLUS	3	9	2011
定 翼、国分則人、堀江 稔、阿部百佳、駒ヶ嶺朋子、平田幸一	KCNJ2変異を伴うAndersen-Tawil症候群の神経生理所見	臨床神経生理学	39	18-23	2011
堀江 稔	循環器疾患における遺伝的背景と発症機序理解のための多面的アプローチ	循環器内科	70	421-422	2011
脇坂啓子、堀江 稔	スプライシング異常と循環器疾患	循環器内科	70	523-529	2011
林 研至、津田豊暢、今野哲雄、井野秀一、山岸正和	QT延長症候群の遺伝子診断に基づく発症機序の解明	循環器内科	70	446-454	2011
牧山 武	循環器疾患の発症機序解明におけるiPS細胞の可能性	循環器内科	70	530-536	2011