心電図 ST 上昇を考える：J 波症候群

J 波症候群の原因遺伝子

渡部 裕 南野 徹

早期再分極症候群は、近年提唱された新しい疾患概念であり、QRS 終末部の J 点上昇 (早期再分極ないしは J 波) と心室細動による突然死を特徴とする。また、器質的心異常を伴わず、家族性に発症することが多いことから遺伝性不整脈症候群として考えられており、現在までに 5 つの原因遺伝子が同定されている。ATP 感受性 K^+ チャネルの遺伝子である *KCNJ8* は、最初に同定された原因遺伝子である。興味深いことに、*KCNJ8* の変異は現在までに 1 種類しか同定されておらず、*S422L* 変異のみが複数の家系で報告されている。この変異は、ATP 感受性 K^+ 電流を増加させる Gain-of-function 変異であり、ATP 感受性 K^+ 電流の増加は J 点上昇をきたすことが基礎実験で報告されている。心臓に発現している L 型 Ca^{2+} チャネルサブユニットの遺伝子である *CACNA1C*, *CACNB2*, *CACNA2D1* も、早期再分極症候群の原因遺伝子である。またわれわれは、近年、心臓 Na^+ チャネル遺伝子 *SCN5A* の変異を早期再分極症候群で同定した。それは、 Ca^{2+} チャネル、 Na^+ チャネル遺伝子ともに電流を低下させる Loss-of-function 変異であることが報告されている。これらの遺伝子は Brugada 症候群の原因遺伝子でもあり、J 波症候群の臨床像のみならず遺伝的背景の相違が注目されている。

(心電図, 2015 ; 34 : 352 ~ 359)

I. はじめに

J 波または早期再分極は、QRS 終末部で ST 部分の開始部でもある J 点の slur 型ないしは notch 型の

Keywords

- 不整脈
- 心電図
- 早期再分極
- J 波

新潟大学大学院医歯学総合研究科循環器内科
(〒 951-8510 新潟県新潟市中央区旭町通 1-754)

Genetics in J Wave Syndrome
Hiroshi Watanabe, Toru Minamino

上昇である。J 波は、健常者において 1% から 10% 程度に認められるため、良性の心電図所見と長らく考えられてきた¹⁾。一方で、J 点の上昇は低体温時に認められる Osborn 波として古くから知られており、また電解質異常・虚血時などにも J 点の上昇が認められることから、心臓の病的な電気生理状態を反映する心電図所見であることも報告されてきた^{2)~5)}。近年、早期再分極が心室細動 (VF) や突然死に関与していることが明らかとなってきており、大きな関心を集めている^{6)~8)}。

1990年前後から、特発性 VF 症例において早期再分極を認める症例の報告があり、VF 発作の直前に早期再分極の電位高が増強することから、早期再分極が VF の不整脈源性(不整脈の出やすさ)に関与していることが示唆されてきた^{9), 10)}。2008 年、Haïssaguerre らにより、特発性 VF 症例のうち 30% 程度に早期再分極が認められることが明らかとなり、早期再分極症候群という新たな疾患概念が提唱された⁶⁾。以後、早期再分極と、VF や突然死に関する知見が数多く報告されている。また、2009 年に Tikkanen らは、フィンランドの一般住民約 1 万人(平均年齢 44 歳)を対象とした平均 30 年間の観察研究にて、下壁誘導の早期再分極(0.1 mV 以上)が心疾患死の危険因子であることを明らかにし、さらに、0.2 mV 以上の早期再分極は、心疾患死のリスクがより高く、不整脈死にも関与していることが明らかとなった⁸⁾。これらの重要な研究から、早期再分極自体が VF に対する不整脈源性に関与していることが示された。他の不整脈症候群と同じく、早期再分極症候群も遺伝性疾患であることが知られており、いくつかの原因遺伝子が明らかとなってきた。

II. 早期再分極症候群の遺伝性

QT 延長症候群や Brugada 症候群といった他の不整脈症候群と同様に、早期再分極症候群も遺伝性疾患であることが次第に明らかになってきている。Haïssaguerre らは 122 症例という、現時点で最も多数の早期再分極症候群症例を集積した臨床研究を報告しており、そのうち 18% の症例が突然死の家族歴を有していた¹¹⁾。遺伝的背景には人種差はあるが、日本人 53 例を対象としたわれわれの検討においても 13% と、同様の頻度で認めた¹²⁾。

突然死の家族歴の存在は、早期再分極症候群が遺伝性疾患であることを示唆している。実際に早期再分極症候群に罹患した大家系が報告されている¹³⁾。これらの家系では、早期再分極と突然死の頻度が高く、家系内で早期再分極パターンと突然死が遺伝し

表 1 早期再分極症候群の原因遺伝子

遺伝子	機能異常
Ca ²⁺ channel	
<i>CACNA1C</i>	I _{Ca} ↓ ?
<i>CACNB2</i>	I _{Ca} ↓ ?
<i>CACNA2D1</i>	I _{Ca} ↓ ?
K ⁺ channel	
<i>KCNJ8</i>	I _K ↑
Na ⁺ channel	
<i>SCN5A</i>	I _{Na} ↓

I_{Ca} : Ca²⁺ 電流, I_K : K⁺ 電流, I_{Na} : Na⁺ 電流

ていた。早期再分極を有する症例が突然死する頻度は 14% から 48% と、各々の家系によって異なる。例えば、ある家系では突然死は男性のみに発症しているなど、各家系における固有の修飾因子の存在が疑われる。また、Reinhard らは早期再分極パターンの遺伝性について検討し、少なくとも 1 名の親が早期再分極を有している場合はそうでない場合に比べて、子が早期再分極を有する可能性は 2.5 倍高くなることを明らかにした¹⁴⁾。これは、心電図上の早期再分極への遺伝的背景の関与を示している。また、母に早期再分極を認める場合のほうが、父に早期再分極を認める場合よりも、遺伝性が高かった。この研究では、下壁誘導の早期再分極や slur 型ではなく、notch 型の早期再分極パターンが、より遺伝性が高いことも明らかとなった。

III. 早期再分極症候群の原因遺伝子

現在までに、5 つの早期再分極症候群の原因遺伝子が明らかになっている(表 1)。原因遺伝子のすべてはイオンチャネルの遺伝子であり、Na⁺ チャネル、Ca²⁺ チャネルならびに K⁺ チャネルを各々コードしている遺伝子である。他の不整脈症候群と同様に、早期再分極症候群の浸透率は不完全である。すなわち、これらの遺伝子変異を有していても、同じ家系内で早期再分極症候群を発症する症例と発症しない症例が存在する。これは、遺伝子変異に加えて、早期再分極症候群の発症に関与する他の修飾因子の存

図1 *KCNJ8*変異と *S422L* 変異

- A：早期再分極症候群症例で同定された *KCNJ8* の変異。矢印は、変異の塩基配列(1,265番目のCがTに置換)を示す。
- B：*S422L* 変異は、細胞膜に存在するATP感受性K⁺チャネルの細胞内のC末端に存在する。ATP感受性K⁺チャネルは、Kir6.1サブユニットとSUR2Aサブユニットから形成される。
- C：培養細胞を用いた *S422L* 変異の機能解析。*S422L* 変異は、ATP感受性K⁺電流を増加させる変異(機能増強 = Gain-of-function 変異)であることがわかった。

[文献15), 16), 18)より引用改変]

在を示唆している。男性の発症頻度が高いことから、性染色体がこのような修飾因子のひとつである可能性がある。

IV. ATP感受性K⁺チャネル

2009年に最初の原因遺伝子として、ATP感受性K⁺チャネルのKir6.1サブユニットの遺伝子 *KCNJ8* が、Haïssaguerreらによって同定された(図1)¹⁵⁾。Kir6.1はSUR2Aサブユニットとともに、ATP感受性K⁺チャネルを形成する。不整脈症候群発症に関与するイオンチャネルの遺伝子変異(塩基配列の異常)は、家系ごとに異なることが多いが、興味深いことに、*KCNJ8* の変異は現在まで *S422L* 変異の1種類しか報告がなく、同じ変異が複数の家

系で見つまっている。また、この *KCNJ8* の *S422L* 変異は、Brugada症候群の症例や早期再分極を有する心房細動(AF)の症例でも同定されている^{16), 17)}。同じ変異でも異なる不整脈をきたすことは、この変異に加えて不整脈発症に関係する因子の存在を示唆しているが、早期再分極症候群においては、このような修飾因子はいまだ明らかになっていない。この変異がきたす電気生理学的な異常を調べるために、培養細胞にSUR2Aサブユニットとともに *KCNJ8* を発現させて、パッチクランプ法を用いて調べてみたところ、*S422L* 変異はATP感受性K⁺電流を増加させる変異(機能増強 = Gain-of-function 変異)であることがわかった(図1)¹⁸⁾。ATP感受性K⁺チャネルは、細胞内のATP濃度が低くなると開口して電

図2 J波症候群にて同定された Ca^{2+} チャネル遺伝子の変異
早期再分極症候群と Brugada 症候群の症例において、各々のサブユニットの遺伝子変異が同定された。
〔文献 19) より引用改変〕

流を流し、ATP 濃度が高くなると閉鎖する特性を有しており、細胞の代謝状態に応じて K^+ 電流を調節している^{16), 18)}。特殊な手法を用いたパッチクランプ法にて、細胞内の ATP 濃度を変化させて *S422L* 変異チャネルの ATP への感受性を検討すると、この変異は ATP に対する感受性が非常に低く、変異チャネルの閉口には正常の野生型に比べて約 20 倍の濃度の ATP が必要であった¹⁸⁾。ATP 感受性 K^+ チャネルの開口作用のあるピナシジルは、動物実験モデルによって、早期再分極や Brugada 心電図波形を出現させて多形性心室頻拍を誘発することが報告されており、これは早期再分極と VF を有する症例で同定された *S422L* 変異チャネルによる、ATP 感受性 K^+ 電流の増加と一致している。なお、*KCNJ8*, *S422L* 変異に加えて、 Ca^{2+} チャネルのサブユニットである *CACNB2B* の *D601E* 遺伝子多型を有する Brugada 症候群の症例が、複数報告されている¹⁸⁾。*CACNB2B* の *D601E* 遺伝子多型は、 Ca^{2+} 電流の遅い成分を増加させることが報告されており、活

動電位持続時間を延長させうるが、多型を有する症例ではそうでない症例と比較して、QT 間隔が長かった。

V. Ca^{2+} チャネル

イオンチャネルは、複数の異なる蛋白(サブユニット)の複合体であるものが大部分だが、2010 年に Antzelevitch らによって L 型 Ca^{2+} チャネルを形成する 3 種のサブユニットの遺伝子(*CACNA1C*, *CACNA2D1*, *CACNB2*)の変異が、早期再分極症候群の症例で同定された(図 2)¹⁹⁾。L 型 Ca^{2+} チャネルは、4 つのサブユニットから形成される。 $\alpha 1$ サブユニットは、 Ca^{2+} イオンが通過する孔(ポア)を形成し、 Ca^{2+} チャネルの中心となるサブユニットである。他の 3 つは β サブユニット、 $\alpha 2\delta$ サブユニットと γ サブユニットであるが、各々 Ca^{2+} チャネルの機能を修飾している。なお、 γ サブユニットは骨格筋の Ca^{2+} チャネルを構成しているが、心臓には発現していない。Antzelevitch らは、早期再分極症候群の症

例において、心臓に発現している $\alpha 1$ サブユニット遺伝子 *CACNA1C*, $\alpha 2\delta$ サブユニット遺伝子 *CACNA2D1*, ならびに β サブユニット遺伝子 *CACNB2*の変異を各々異なる症例において同定した。

なお、同じグループによって、 Ca^{2+} チャネルの遺伝子が Brugada 症候群の原因遺伝子であることが、以前に報告されている²⁰⁾。 Ca^{2+} チャネル遺伝子の変異が同定された Brugada 症候群の症例は、QT 間隔が短縮していた。変異 Ca^{2+} チャネルを発現させた細胞においてパッチクランプ法を用いて機能異常を調べると、Brugada 症候群で同定された Ca^{2+} チャネルの遺伝子変異は、 Ca^{2+} 電流を低下させる(機能低下 = Loss-of-function 変異)ことが明らかとなった。 Ca^{2+} 電流は活動電位の維持に働いており、 Ca^{2+} 電流の低下は活動電位持続時間の低下、すなわち QT 間隔の短縮につながることから、この変異を有する症例の QT 間隔が短縮していることと一致している。2010年の報告¹⁹⁾では、早期再分極症候群の症例で同定された Ca^{2+} チャネルの遺伝子変異の機能は調べられておらず、 Ca^{2+} チャネルの遺伝子変異が早期再分極症候群をきたす機序は明らかにされていない。しかし、Haïssaguerre らの報告⁶⁾で、早期再分極を有する特発性 VF の症例では、そうでない特発性 VF の症例に比べて QT 間隔が短縮していることや、日本人を対象としたわれわれの検討¹²⁾で、早期再分極症候群の症例は性年齢をマッチさせた健康対照群に比べて QT 間隔が短いことから、QT 間隔を短縮させる方向に働くイオン電流の異常、すなわち Ca^{2+} 電流の低下が寄与している可能性があることが示唆される。一方で滋賀医科大学・京都大学のグループは、Brugada 症候群や J 点上昇を伴う特発性 VF 症例において、 Ca^{2+} チャネルの遺伝子変異を同定しているが、QT 間隔は正常範囲であったと報告している²¹⁾。後述するように、Brugada 症候群と早期再分極症候群は、原因遺伝子や臨床像に共通する部分が多いことから、Brugada 症候群と同じように Ca^{2+} チャネル遺伝子の機能低下 (Loss-

of-function) 変異が関与していることが推測される。

VI. Na^+ チャネル

2011年に、われわれは日本全国の共同研究施設から早期再分極症候群の症例を集積して遺伝子検査を行い、 Na^+ チャネル遺伝子のイオン通過孔(ポア)を形成する α サブユニット遺伝子 *SCN5A* の変異を同定した(図 3)^{12), 22), 23)}。*SCN5A* は、Brugada 症候群の最も頻度の高い(しかし、全体の 20%程度にしか同定されない)原因遺伝子として有名であるが、QT 延長症候群、洞不全症候群、房室ブロックや AF といった様々な不整脈の原因遺伝子でもあり、 Na^+ チャネル遺伝子が関係している不整脈を総称して、sodium channelopathy ともよぶ²⁴⁾。また、安静時の心電図にまったく特徴的な所見のない心電図学的には純粋な特発性の VF 症例や、虚血性心疾患に伴う VF 症例においても、*SCN5A* の変異が同定されている。早期再分極症候群の症例で同定された変異を培養細胞に発現させ、パッチクランプ法を用いて機能異常を調べると、いずれの変異も Na^+ 電流がまったく流れない無機能チャネルであることが明らかとなった(図 3)^{22), 23)}。 Na^+ 電流は心内の刺激伝導に関係しているが、早期再分極症候群の症例では性年齢をマッチさせた対照群に比べて、PQ 間隔や QRS 間隔が長いことや、*SCN5A* 変異を有する症例では His 束心室伝導時間が延長していることの一部に、*SCN5A* 変異による Na^+ 電流の低下が寄与している可能性がある。VF や AF において同定される *SCN5A* 変異のほとんどは、 Na^+ 電流の低下をきたす Loss-of-function 変異である。 Na^+ 電流の低下は、心内において刺激伝導の低下と活動電位持続時間の短縮をきたしうるが、これは伝導速度と不応期の積で表される興奮波の波長(wavelength)の短縮につながり、より細動の発生と維持が容易となる方向に作用しうる。実際に早期再分極症候群では、AF も合併する症例が少なからず存在する。一方で、 Na^+ 電流の低下が、心電図上の早期再分極を呈する機序は不明である。

図 3

Na⁺ チャネルの遺伝子変異

A：早期再分極症候群症例で同定された SCN5A 遺伝子の変異。

B：培養細胞を用いた SCN5A 遺伝子変異の機能解析。解析を行ったすべての変異は、まったく Na⁺ 電流を流さない無機能チャネルであった。

〔文献 22), 23) より引用改変〕

Ⅶ. J波症候群

早期再分極症候群と Brugada 症候群は、臨床像や心電図所見で類似している点が多くはなく、Antzelevitch らは J 点の上昇を伴って VF や突然死をきたす疾患を総称して、J 波症候群という概念を提唱した²⁶⁾。興味深いことに、現時点で明らかとなっている早期再分極症候群の 5 つの原因遺伝子すべてが、Brugada 症候群の原因遺伝子でもあり、今後も他の Brugada 症候群の原因遺伝子の変異が、早期再分極症候群の症例で同定される可能性があることが示唆される²⁷⁾。

〔文 献〕

- 1) Klatsky AL, Oehm R, Cooper RA, Udaltsova N, Armstrong MA : The early repolarization normal variant electrocardiogram : correlates and consequences. *Am J Med*, 2003 ; 115 : 171 ~ 177
- 2) Osborn JJ : Experimental hypothermia ; respiratory and blood pH changes in relation to cardiac function. *Am J Physiol*, 1953 ; 175 : 389 ~ 398
- 3) Maruyama M, Atarashi H, Ino T, Kishida H : Osborn waves associated with ventricular fibrillation in a patient with vasospastic angina. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2002 ; 13 : 486 ~ 489
- 4) Shinde R, Shinde S, Makhale C, Grant P, Sathe S, Durairaj M, Lokhandwala Y, Di Diego J, Antzelevitch C : Occurrence of "J waves" in 12-lead ECG as a marker of acute ischemia and their cellular basis. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2007 ; 30 : 817 ~ 819
- 5) Sridharan MR, Horan LG : Electrocardiographic J wave of hypercalcemia. *Am J Cardiol*, 1984 ; 54 : 672 ~ 673
- 6) Haïssaguerre M, Derval N, Sacher F, Jesel L,

- Deisenhofer I, de Roy L, Pasquié JL, Nogami A, Babuty D, Yli-Mayry S, De Chillou C, Scanu P, Mabo P, Matsuo S, Probst V, Le Scouarnec S, Defaye P, Schlaepfer J, Rostock T, Lacroix D, Lamaison D, Lavergne T, Aizawa Y, Englund A, Anselme F, O'Neill M, Hocini M, Lim KT, Knecht S, Veenhuyzen GD, Bordachar P, Chauvin M, Jais P, Coureau G, Chene G, Klein GJ, Clémenty J : Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. *N Engl J Med*, 2008 ; 358 : 2016 ~ 2023
- 7) Rosso R, Kogan E, Belhassen B, Rozovski U, Scheinman MM, Zeltser D, Halkin A, Steinvil A, Heller K, Glikson M, Katz A, Viskin S : J-point elevation in survivors of primary ventricular fibrillation and matched control subjects : incidence and clinical significance. *J Am Coll Cardiol*, 2008 ; 52 : 1231 ~ 1238
 - 8) Tikkanen JT, Anttonen O, Junttila MJ, Aro AL, Kerola T, Rissanen HA, Reunanen A, Huikuri HV : Long-term outcome associated with early repolarization on electrocardiography. *N Engl J Med*, 2009 ; 361 : 2529 ~ 2537
 - 9) Aizawa Y, Tamura M, Chinushi M, Naitoh N, Uchiyama H, Kusano Y, Hosono H, Shibata A : Idiopathic ventricular fibrillation and bradycardia-dependent intraventricular block. *Am Heart J*, 1993 ; 126 : 1473 ~ 1474
 - 10) Bjerregaard P, Gussak I, Kotar SL, Gessler JE, Janosik D : Recurrent syncope in a patient with prominent J wave. *Am Heart J*, 1994 ; 127 : 1426-1430
 - 11) Haïssaguerre M, Sacher F, Nogami A, Komiya N, Bernard A, Probst V, Yli-Mayry S, Defaye P, Aizawa Y, Frank R, Mantovan R, Cappato R, Wolpert C, Leenhardt A, de Roy L, Heidebuchel H, Deisenhofer I, Arentz T, Pasquié JL, Weerasooriya R, Hocini M, Jais P, Derval N, Bordachar P, Clémenty J : Characteristics of recurrent ventricular fibrillation associated with inferolateral early repolarization role of drug therapy. *J Am Coll Cardiol*, 2009 ; 53 : 612 ~ 619
 - 12) 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 : Clinical characteristics and risk of arrhythmia recurrences in patients with idiopathic ventricular fibrillation associated with early repolarization. *Int J Cardiol*, 2012 ; 159 : 238 ~ 240
 - 13) Gourraud JB, Le Scouarnec S, Sacher F, Chatel S, Derval N, Portero V, Chavernac P, Sandoval JE, Mabo P, Redon R, Schott JJ, Le Marec H, Haïssaguerre M, Probst V : Identification of large families in early repolarization syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 2013 ; 61 : 164 ~ 172
 - 14) Reinhard W, Kaess BM, Debiec R, Nelson CP, Stark K, Tobin MD, Macfarlane PW, Tomaszewski M, Samani NJ, Hengstenberg C : Heritability of early repolarization : a population-based study. *Circ Cardiovasc Genet*, 2011 ; 4 : 134 ~ 138
 - 15) Haïssaguerre M, Chatel S, Sacher F, Weerasooriya R, Probst V, Loussouarn G, Horlitz M, Liersch R, Schulze-Bahr E, Wilde A, Käb S, Koster J, Rudy Y, Le Marec H, Schott JJ : Ventricular fibrillation with prominent early repolarization associated with a rare variant of KCNJ8/KATP channel. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2009 ; 20 : 93 ~ 98
 - 16) Medeiros-Domingo A, Tan BH, Crotti L, Tester DJ, Eckhardt L, Cuoretti A, Kroboth SL, Song C, Zhou Q, Kopp D, Schwartz PJ, Makielski JC, Ackerman MJ : Gain-of-function mutation S422L in the KCNJ8-encoded cardiac K_{ATP} channel Kir6.1 as a pathogenic substrate for J-wave syndromes. *Heart Rhythm*, 2010 ; 7 : 1466 ~ 1471
 - 17) Delaney JT, Muhammad R, Blair MA, Kor K, Fish FA, Roden DM, Darbar D : A KCNJ8 mutation associated with early repolarization and atrial fibrillation. *Europace*, 2012 ; 14 : 1428 ~ 1432
 - 18) Barajas-Martínez H, Hu D, Ferrer T, Onetti CG, Wu Y, Burashnikov E, Boyle M, Surman T, Urrutia J, Veltmann C, Schimpf R, Borggrefe M, Wolpert C, Ibrahim BB, Sánchez-Chapula JA, Winters S, Haïssaguerre M, Antzelevitch C : Molecular genetic and functional association of Brugada and early repolarization syndromes with S422L missense mutation in KCNJ8. *Heart Rhythm*, 2012 ; 9 : 548 ~ 555
 - 19) Burashnikov E, Pfeiffer R, Barajas-Martínez H, Delpón E, Hu D, Desai M, Borggrefe M, Haïssaguerre M, Kanter R, Pollevick GD, Guerchicoff A, Laiño R, Marieb M, Nademanee K, Nam GB, Robles R, Schimpf R, Stapleton DD, Viskin S, Winters S, Wolpert C, Zimmern S, Veltmann C, Antzelevitch C : Mutations in the cardiac L-type calcium channel associated with inherited J-wave syndromes and sudden cardiac death. *Heart Rhythm*, 2010 ; 7 : 1872 ~ 1882
 - 20) Antzelevitch C, Pollevick GD, Cordeiro JM, Casis O, Sanguinetti MC, Aizawa Y, Guerchicoff A, Pfeiffer R, Oliva A, Wollnik B, Gelber P, Bonaros EP Jr, Burashnikov E, Wu Y, Sargent JD, Schickel S, Oberheiden R, Bhatia A, Hsu LF, Haïssaguerre M, Schimpf R, Borggrefe M, Wolpert C : Loss-of-function

mutations in the cardiac calcium channel underlie a new clinical entity characterized by ST-segment elevation, short QT intervals, and sudden cardiac death. *Circulation*, 2007 ; 115 : 442 ~ 449

- 21) Fukuyama M, Ohno S, Wang Q, Kimura H, Makiyama T, Itoh H, Ito M, Horie M : L-type calcium channel mutations in Japanese patients with inherited arrhythmias. *Circ J*, 2013 ; 77 : 1799 ~ 1806
- 22) 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. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2011 ; 4 : 874 ~ 881
- 23) Watanabe H, Ohkubo K, Watanabe I, Matsuyama TA,

Ishibashi-Ueda H, Yagihara N, Shimizu W, Horie M, Minamino T, Makita N : SCN5A mutation associated with ventricular fibrillation, early repolarization, and concealed myocardial abnormalities. *Int J Cardiol*, 2013 ; 165 : e21 ~ e23

- 24) Remme CA : Cardiac sodium channelopathy associated with SCN5A mutations : electrophysiological, molecular and genetic aspects. *J Physiol*, 2013 ; 591(Pt 17) : 4099 ~ 4116
- 25) Takehara N, Makita N, Kawabe J, Sato N, Kawamura Y, Kitabatake A, Kikuchi K : A cardiac sodium channel mutation identified in Brugada syndrome associated with atrial standstill. *J Intern Med*, 2004 ; 255 : 137 ~ 142
- 26) Antzelevitch C, Yan GX : J wave syndromes. *Heart Rhythm*, 2010 ; 7 : 549 ~ 558
- 27) Antzelevitch C : Genetic, molecular and cellular mechanisms underlying the J wave syndromes. *Circ J*, 2012 ; 76 : 1054 ~ 1065