

令和 5 年 5 月 28 日現在

機関番号：82612

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19K08343

研究課題名（和文）哺乳動物における心腔内メカニカルストレス変化が胎児心臓成熟化に与える影響について

研究課題名（英文）The effect of intracardiac mechanical stress on fetal heart maturation in mammals

研究代表者

三好 剛一（Miyoshi, Takekazu）

国立研究開発法人国立成育医療研究センター・臨床研究センター・（非）研究員

研究者番号：70626697

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：胎児期における心臓の形態異常又は収縮能低下を来す2つの胎児心機能障害モデルマウスを検討したところ、心臓形態異常マウスにおいてのみ胎児心不全及び心室心筋細胞数の減少がみられた。胎児期の心臓の発達には、心形態形成に伴うメカニカルストレスがより重要であると思われた。また、ヒトでは胎児心不全の重症化に伴い、胎盤における絨毛の浮腫、未熟な絨毛や異型絨毛、有核赤血球などの組織学的変化と、胎児心不全に特異的なサイトカイン関連遺伝子の変化が認められ、胎児胎盤連関性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

小動物用高解像度超音波イメージングシステムを用いて胎生期から血行動態をリアルタイムに観察することで、胎児心不全モデルマウスを同定し、胎児心不全の評価系を確立することが可能であった。組織学的解析の結果、心腔内メカニカルストレスの変化に伴って、心筋細胞の増殖抑制による低形成及び収縮機能の低下、それに対して代償性に細胞増殖期が延長することが示唆された。胎児心不全時のヒト胎盤において、二次的に組織学的変化及び遺伝子発現変化が生じることが確認された。胎児・胎盤の臓器連関を裏付ける結果であり、胎児心不全の病態解明、さらには胎児心不全のバイオマーカー開発につながると考えている。

研究成果の概要（英文）：We examined two different model mice of fetal cardiac dysfunction that cause cardiac malformation or decreased contractility during the fetal period. Fetal heart failure and decrease in the number of ventricular cardiomyocytes were observed only in mice with cardiac malformation. Therefore, mechanical stress associated with cardiac morphogenesis seems to be more important for fetal heart development. In human placenta, microscopic analysis showed that the frequency and severity of premature and edematous villi and increased nucleated red blood cells in villous vessels were greater in cases of fetal heart failure. Changes in cytokine-related genes specific to fetal heart failure were also observed, suggesting fetoplacental association.

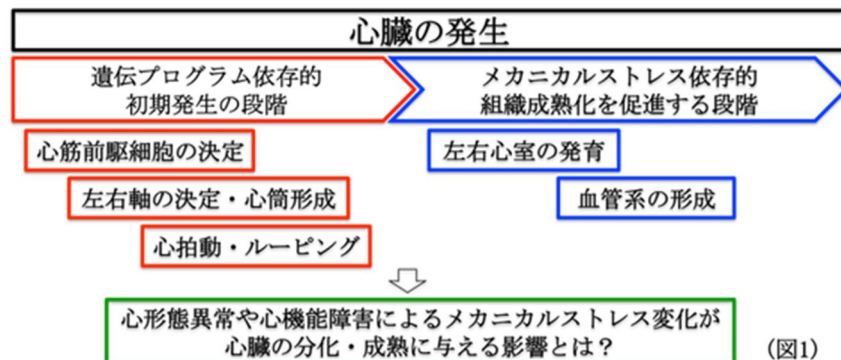
研究分野：周産期学

キーワード：胎児心不全 先天性心疾患 心筋成熟 小動物用高解像度超音波イメージングシステム 胎児胎盤循環 遺伝子発現解析 胎盤病理

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

先天性心形態異常では胎生期より心室内血流低下に伴い心室低形成を来し、出生後の治療介入によっても心室機能回復が困難な症例がある。心臓の発生には、一定の機能を持った心臓を構成するための遺伝プログラム依存的な初期発生の段階とそれに続く心腔内の血流や内腔圧等の機械的刺激(メカニカルストレス)が心臓成熟を促すメカニカルストレス依存的段階が存在する(図1)。哺乳動物において、メカニカルストレスの変化と胎児心臓の分化・成熟の関係については十分検討されていない。



(図1)

遺伝子改変や薬剤誘導による胎児心形態異常モデルマウスを用いた検討から、心臓の形態形成には様々な転写因子やクロマチン制御因子等の厳密な時間的・空間的な発現制御が重要であることが分かってきた。しかし、多くの心形態異常マウスは胎生致死で、また生体のまま心臓の動きを観察することが困難であり、胎生期を通じた心臓形成については解明されていない点が多い。近年、ゼブラフィッシュやニワトリの胚を用いた検討から、心筋細胞に加わる伸張(stretch stress)や剪断応力(shear stress)等のメカニカルストレスも心臓の発生・発達に重要であることが明らかになりつつある(Nature. 421:172, 2003)。心臓特異的なトロポニンT遺伝子を欠失するゼブラフィッシュ変異体の心臓は、細胞数減少、弁形成不全、心血管・脈管系形態異常がみられる(Nat Genet. 31:106, 2002)。このゼブラフィッシュ変異体の心臓において、心臓の形態や細胞数に顕著な異常が見られるのは、ルーピング、同期的拍動以降であり、心臓中胚葉の正中への移動や融合は正常に進行する。このことは心臓の発生には遺伝プログラム依存的な初期発生の段階(genetic program)とメカニカルストレス依存的な組織成熟化を促進する段階(force-driven / epigenetic program)が間断なく存在していることを示唆している。興味深いことに、この心筋トロポニンT遺伝子欠失ゼブラフィッシュでは心臓のANP(atrial natriuretic peptide, 心房性ナトリウム利尿ペプチド)の発現が消失し(Genes Dev. 20:2361, 2006)、ニワトリ胚の心臓発生過程ではeNOSが心筋細胞分化に重要な役割を担っており(Dev Dyn. 230:57, 2004)、cGMPシグナル系が心筋細胞の分化・成熟に関与していることが示唆された。

一方、胎児心臓において心腔内の血流や内腔圧等のメカニカルストレスがどのように成熟化に影響するのか、哺乳動物で十分な検討は行われていない。ヒト胎児では弁形成異常等による心室への血流低下、圧負荷低下時には心筋緻密心筋層の菲薄化が認められ、心室低形成を引き起こす。心臓発生、特に胎生後期において心形態異常や心機能低下による心室へのメカニカルストレスの変化が心筋細胞の増殖及び分化に与える作用や出生後の心筋発達に対する影響はほとんど分かっておらず、その分子機構を明らかにすることは先天性心疾患児の予後改善に寄与する新たな治療法の開拓につながるものと期待される。

2. 研究の目的

胎児心不全を来す重症の先天性心形態異常では心室の圧負荷低下と緻密化障害に相関を認め、心不全の発症を予防・低減できるような胎児治療法の確立が望まれている。本研究では、2系統の心筋緻密化低下を来す胎児心室形成障害マウスを用いて、それらの血行動態の解析、心筋の分化・成熟化の評価法の確立、心機能改善薬に対する心室機能の反応性及び共通する遺伝子発現変化を網羅的に解析することで、心臓発生における心筋細胞の分化・成熟に関わる分子機構を明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

- 1) 2系統の胎児心室形成障害マウスにおいて、小動物用高解像度超音波イメージングシステムによる経時的な血行動態解析及び組織学的解析を実施する。
 - ・ Hey2 KO マウス: Hey2 遺伝子をノックアウトすることで、三尖弁形態異常・心室中隔欠損症を引き起こし、右室低形成、左室拡張を呈し、出生後2週間以内に心不全が進行し死亡する(Genetics. 11:897, 2014)。
 - ・ DCM KI マウス: ヒト拡張型心筋症(DCM)の病因と同様に心筋トロポニン遺伝子変異を自身のゲノム遺伝子にノックイン(KI)した心機能低下に至るモデルマウスである(Cir Res.

101:185, 2007)。

小動物用高解像度超音波イメージングシステム(VisualSonics Vevo2100)を用いて Hey2 KO マウス及び DCM KI マウスの胎生期の経時的な血行動態を把握する。胎生 12.5、14.5、16.5、18.5 日目に胎児心形態・心機能・血流の評価、子宮動脈・臍帯動静脈の pulsed Doppler 法による血流評価を行う。同一個体における胎齢毎の経時的な変化を観察することで、Hey2 KO マウス及び DCM KI マウスの胎生期の血行動態を把握し、心不全の病態及び重症度を確認する。

各胎生期に胎児心臓、肝臓、胎盤を採取し、組織形態学的な検討を行う。

心臓の分化・成熟化の評価法の確立。心筋の厚さ(肉柱層・緻密層)、心筋細胞分裂像の割合、毛細血管数等を評価する。

胎生 18.5 日における RNA-seq による網羅的な遺伝子発現解析法を用いて、心臓の分化・成熟に関わる分子または分子機構を探索する。

- Hey2 KO マウスと野生型、DCM KI マウスと野生型の各群間で共通して発現制御されている遺伝子を比較解析で同定された遺伝子を定量 PCR 法で検証する。

- 2) 近年、胎児-胎盤の臓器連関性も指摘されていることから、臨床情報及びヒト検体を用いて、胎児先天性心疾患及び不整脈に伴う心不全の重症度と胎盤の病理組織学的変化との相関性について検討する。また、中等度以上の胎児心不全症例、胎児治療により胎児心不全が改善した症例、正常コントロールにおけるヒト胎盤の遺伝子発現(マイクロアレイ解析)を比較検討する。

4. 研究成果

- 1) 2 系統の胎児心室形成障害マウスを用いた血行動態解析及び組織学的解析
 - Hey2 KO マウス胎仔において心室中隔欠損及び右室低形成を呈し、胎齢と共に左室拡大の進行、両心室の収縮能の低下を認め、胎児心不全モデルマウスとして応用が可能と考えられた(図 2、Int J Cardiol. 302: 110, 2020)。野生型に比べて Hey2 KO マウス胎仔では両心室心筋細胞数の減少を認めた一方、胎生後期まで心筋細胞分裂像が認められ、心腔内メカニカルストレスの変化による心筋細胞の増殖抑制による形態的低形成及び収縮機能の低下とその代償性の細胞増殖期延長が示唆された。心筋細胞の成熟化について引き続き検討予定である。

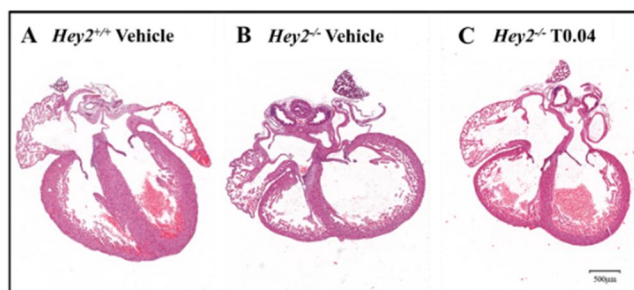


図 2 A 正常マウス胎仔心臓、B Hey2 KO マウス胎仔心臓、C Hey2 KO マウス胎仔心臓(PDE5 阻害剤による経胎盤的治療後) いずれも胎生 18.5 日目、HE 染色

- DCM KI マウスの胎仔において、同様に解析を行った。DCM KI マウスは、胎生期より両心室の心筋壁の菲薄化が確認されたが、Hey2 KO マウス胎仔のような心室腔の著明な拡大や胸腹水の貯留はなく、両心室の機能も保たれていた。胎生期の心室の形態形成と心筋細胞の機能獲得は異なる機構が存在することが示唆された。DCM KI マウスの胎仔では心室機能は保たれていたことから、胎児心不全モデルマウスとして適当でないと考えられた。
 - Hey2 KO マウス胎仔を用いた心筋シングルセル RNA-seq 解析及びサルコメア構造解析を試みたが、解析可能な心筋細胞を調整することが難しく、本研究期間内に RNA-seq を終えられなかった。
- 2) 胎児心不全胎盤における病理組織学的解析及び遺伝子発現解析
 - ヒト胎盤において、胎児心不全の重症化に伴い、絨毛の浮腫、未熟な絨毛や異型絨毛、有核赤血球などの組織学的変化が認められた(図 3)。これらの所見は、在胎週数をマッチングしたコントロール群よりも高度かつ高頻度に認めており、胎児心不全に起因する早産に伴う変化ではなく、胎児心不全の重症化に伴う変化が示唆された(図 4)。また胎児治療(経胎盤的抗不整脈薬投与)により胎児心不全が改善した症例では高度の組織学的変化は認めなかったことから、これらの所見は胎児心不全に伴う二次的な変化と推察された(Circ J. 87: 560, 2023)。

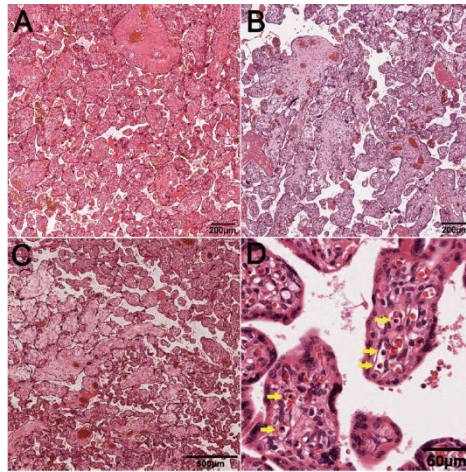


図3 A 中間型絨毛、B 異型絨毛、C 絨毛浮腫、D 絨毛血管内の有核赤血球（黄色の矢印）
いずれも HE 染色

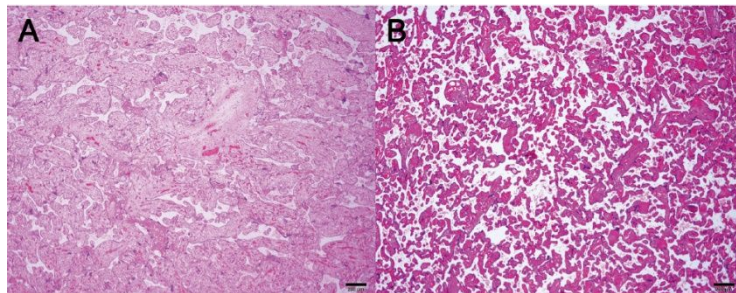


図4 A 胎児重症心不全の胎盤（高度に不均一で浮腫状の絨毛） B 正常胎児の胎盤（成熟した終末絨毛）
いずれも HE 染色

- まず、ヒト胎盤のサンプリング部位によって遺伝子発現量に差がないか検討した。胎盤の中心部と辺縁部、胎児側と母体（子宮）側でハウスキーピング遺伝子等の発現量を比較検討したところ、有意な差は認められなかった。以上の結果を踏まえ、胎盤の遺伝子発現解析には、胎盤中心部で梗塞巣などの肉眼的な異常所見を認めない2箇所から採取した胎盤絨毛組織を1つにまとめたものを使用した。胎盤絨毛組織の遺伝子発現は、IL18、TGF 1、IRF1 など一部のサイトカインにおいて、胎児心不全で低下し、胎児治療により胎児心不全が改善することによって正常コントロールと同等のレベルまで改善した（図5、論文投稿中）。

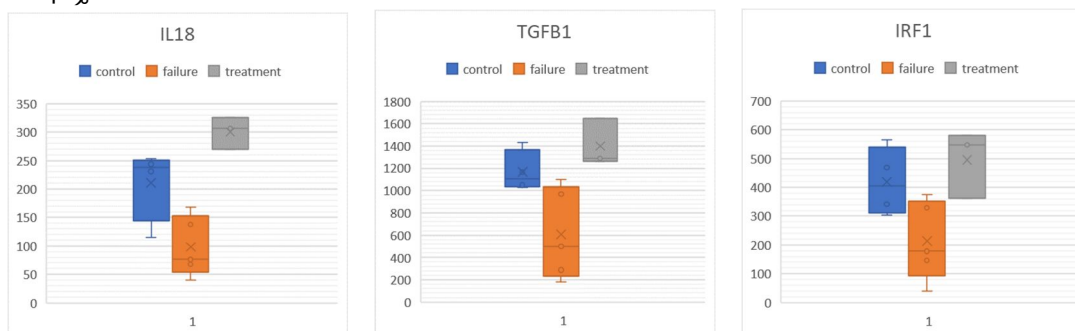


図5 正常コントロール群、胎児心不全群、胎児治療後群（胎児心不全が改善）における遺伝子発現レベル

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計31件（うち査読付論文 29件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Miyoshi Takekazu, Kato Atsuko, Yasukochi Satoshi, Takahashi Sara, Ho Mami, Yamamoto Haruko, Inuzuka Ryo, Kim Sung-Hae, Sakamoto Kisaburo, Kobayashi Tohru	4. 巻 3
2. 論文標題 Pediatric Medical Devices Survey of Pediatric Cardiologists and Cardiovascular Surgeons in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Circulation Reports	6. 最初と最後の頁 153 ~ 160
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circrep.CR-20-0136	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Miyoshi Takekazu, Hosoda Hiroshi, Minamino Naoto	4. 巻 12
2. 論文標題 Significance of Atrial and Brain Natriuretic Peptide Measurements in Fetuses With Heart Failure	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Physiology	6. 最初と最後の頁 654356
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphys.2021.654356	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Miyoshi Takekazu, Hosoda Hiroshi, Kurosaki Ken-ichi, Shiraishi Isao, Nakai Michikazu, Nishimura Kunihiko, Miyazato Mikiya, Kangawa Kenji, Yoshimatsu Jun, Minamino Naoto	4. 巻 34
2. 論文標題 Plasma natriuretic peptide levels reflect the status of the heart failure in fetuses with arrhythmia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine	6. 最初と最後の頁 1883 ~ 1889
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14767058.2019.1651271	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Miyoshi T, Hosoda H, Minamino N	4. 巻 12
2. 論文標題 Significance of Atrial and Brain Natriuretic Peptide Measurements in Fetuses With Heart Failure	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Physiology	6. 最初と最後の頁 654356
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphys.2021.654356	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Miyoshi T, Kato A, Yasukochi S, Takahashi S, Ho M, Yamamoto H, Inuzuka R, Kim SH, Sakamoto K, Kobayashi T.	4. 巻 3
2. 論文標題 Pediatric Medical Devices: Survey of Pediatric Cardiologists and Cardiovascular Surgeons in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Circulation Reports	6. 最初と最後の頁 153-160
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circrep.CR-20-0136.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Shimazu Y, Endo M, Miyoshi T, Takahashi K, Hosoda H, Tamai K, Flake AW, Kimura T, Yosimatsu J.	4. 巻 9
2. 論文標題 Induction of Immune Tolerance towards allogeneic cells using fetal directed placental injection in a Murine model	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Stem Cell Research & Therapeutics	6. 最初と最後の頁 456
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.35248/2157-7633/19.9.456	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Miyoshi T, Hisamitsu T, Ishibashi-Ueda H, Ikemura K, Ikeda T, Miyazato M, Kangawa K, Watanabe Y, Nakagawa O, Hosoda H	4. 巻 302
2. 論文標題 Maternal administration of tadalafil improves fetal ventricular systolic function in a Hey2 knockout mouse model of fetal heart failure	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 110-116
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijcard.2019.12.013	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Miyoshi T, Maruyama K, Oku H, Asahara S, Hanada H, Neki R, Yoshimatsu J, Kokame K, Miyata T	4. 巻 185
2. 論文標題 Predictive value of protein S-specific activity and ELISA testing in patients with the protein S K196E mutation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Thrombosis Research	6. 最初と最後の頁 1-4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.thromres.2019.10.026.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Miyoshi T, Hisamitsu T, Ishibashi-Ueda H, Ikemura K, Ikeda T, Miyazato M, Kangawa K, Watanabe Y, Nakagawa O, Hosoda H.	4. 巻 302
2. 論文標題 Maternal administration of tadalafil improves fetal ventricular systolic function in a Hey2 knockout mouse model of fetal heart failure.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 110-116
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijcard.2019.12.013	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shimazu Y, Endo M, Miyoshi T, Takahashi K, Hosoda H, Tamai K, Flake AW, Kimura T, Yosimatsu J.	4. 巻 9
2. 論文標題 Induction of Immune Tolerance towards allogeneic cells using fetal directed placental injection in a Murine model.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Stem Cell Research & Therapy	6. 最初と最後の頁 456
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.35248/2157-7633/19.9.456	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Miyoshi T, Maruyama K, Oku H, Asahara S, Hanada H, Neki R, Yoshimatsu J, Kokame K, Miyata T.	4. 巻 185
2. 論文標題 Predictive value of protein S-specific activity and ELISA testing in patients with the protein S K196E mutation.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Thrombosis Research	6. 最初と最後の頁 1-4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.thromres.2019.10.026.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Miyoshi T, Hosoda H, Kurosaki K, Shiraishi I, Nakai M, Nishimura K, Miyazato M, Kangawa K, Ikeda T, Yoshimatsu J, Minamino N.	4. 巻 -
2. 論文標題 Plasma natriuretic peptide levels reflect the status of the heart failure in fetuses with arrhythmia.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14767058.2019.1651271.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Neki R, Mitsuguro M, Okamoto A, Ida K, Miyoshi T, Kamiya C, Iwanaga N, Miyata T, Yoshimatsu J.	4. 巻 110
2. 論文標題 A less-intensive anticoagulation protocol of therapeutic unfractionated heparin administration for pregnant patients.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 550-558
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-019-02712-z.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Miyoshi T, Hosoda H, Miyazato M, Kangawa K, Yoshimatsu J, Minamino N.	4. 巻 83
2. 論文標題 Metabolism of atrial and brain natriuretic peptides in the fetoplacental circulation of fetuses with congenital heart diseases.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Placenta	6. 最初と最後の頁 26-32
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.placenta.2019.06.382	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 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, Shiraiishi I, Sakaguchi H, Ueda K, Katsuragi S, Yamamoto H, Sago H, Ikeda T; the Japan Fetal Arrhythmia Group.	4. 巻 74
2. 論文標題 Antenatal therapy for fetal supraventricular tachyarrhythmias: multicenter trial.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of the American College of Cardiology	6. 最初と最後の頁 874-885
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jacc.2019.06.024	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakashima A, Miyoshi T, Kamiya CA, Nishio M, Horiuchi C, Tsuritani M, Iwanaga N, Katsuragi S, Neki R, Ikeda T, Yoshimatsu J.	4. 巻 74
2. 論文標題 Predicting postpartum cardiac events in pregnant women with complete atrioventricular block.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 347-352
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jjcc.2019.04.002.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Katsurahgi S, Kamiya C, Yamanaka K, Neki R, Miyoshi T, Iwanaga N, Horiuchi C, Tanaka H, Yoshimatsu J, Niwa K, Takagi Y, Ogo T, Nakanishi N, Ikeda T.	4. 巻 58
2. 論文標題 Maternal and fetal outcomes in pregnancy complicated with Eisenmenger syndrome.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology	6. 最初と最後の頁 183-187
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tjog.2019.01.002.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ide T, Miyoshi T, Katsuragi S, Neki R, Kurosaki K, Shiraishi I, Yoshimatsu J, Ikeda T.	4. 巻 32
2. 論文標題 Prediction of postnatal arrhythmia in fetuses with cardiac rhabdomyoma.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine	6. 最初と最後の頁 2463-2468
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14767058.2018.1438402.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Miyoshi T, Katsuragi S, Neki R, Kurosaki K, Shiraishi I, Nakai M, Nishimura K, Yoshimatsu J, Ikeda T.	4. 巻 45
2. 論文標題 Cardiovascular profile and biophysical profile scores predict short-term prognosis in infants with congenital heart defect.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Obstetrics and Gynaecology Research	6. 最初と最後の頁 1268-1276
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jog.13970	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Miyoshi T, Oku H, Asahara S, Okamoto A, Kokame K, Nakai M, Nishimura K, Otsuka F, Higashiyama A, Yoshimatsu J, Miyata T.	4. 巻 109
2. 論文標題 Effects of low-dose combined oral contraceptives and protein S K196E mutation on anticoagulation factors: a prospective observational study.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 641-649
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-019-02633-x.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Miyoshi T, Hosoda H, Nakai M, Nishimura K, Miyazato M, Kangawa K, Ikeda T, Yoshimatsu J, Minamino N.	4. 巻 220
2. 論文標題 Maternal biomarkers for fetal heart failure in fetuses with congenital heart defects or arrhythmias.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 American Journal of Obstetrics & Gynecology	6. 最初と最後の頁 104.e1-15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajog.2018.09.024.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tachibana R, Umekawa T, Yoshikawa K, Owa T, Magawa S, Furuhashi F, Tsuji M, Maki S, Shimada K, Kaneda MK, Nii M, Tanaka H, Tanaka K, Kamimoto Y, Kondo E, Kato I, Ikemura K, Okuda M, Ma N, Miyoshi T, Hosoda H, Endoh M, Kimura T, Ikeda T.	4. 巻 9
2. 論文標題 Tadalafil treatment in mice for preeclampsia with fetal growth restriction has neuro-benefic effects in offspring through modulating prenatal hypoxic conditions.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 234
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-36084-x.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Horiuchi C, Kamiya CA, Ohuchi H, Miyoshi T, Tsuritani M, Iwanaga N, Neki R, Niwa K, Kurosaki K, Ichikawa H, Ikeda T, Yoshimatsu J.	4. 巻 73
2. 論文標題 Pregnancy Outcomes and Mid-term Prognosis in Women after Arterial Switch Operation for Dextro-transposition of the Great Arteries -Experiences in a tertiary hospital and review of literature-.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 247-254
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jjcc.2018.11.007.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ueda Y, Kamiya CA, Horiuchi C, Miyoshi T, Hazama R, Tsuritani M, Iwanaga N, Neki R, Ikeda T, Yoshimatsu J.	4. 巻 45
2. 論文標題 Safety and Efficacy of a 52-mg Levonorgestrel-releasing Intrauterine System in Women with Cardiovascular Disease.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Obstetrics and Gynaecology Research	6. 最初と最後の頁 382-388
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jog.13828.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tsuritani M, Morita Y, Miyoshi T, Kurosaki K, Yoshimatsu J.	4. 巻 43
2. 論文標題 Fetal Cardiac Functional Assessment by Fetal Heart Magnetic Resonance Imaging.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Computer Assisted Tomography	6. 最初と最後の頁 104-108
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/RCT.0000000000000781.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Miyoshi T., Maeno Y., Matsuda T., Ito Y., Inamura N., Kim K. S., Shiraishi I., Kurosaki K., Ikeda T., Sago H., Horigome H., Yoda H., Tsukahara S., Teramachi Y., Takahashi K., Toyoshima K., Nakai M., Katsuragi S., Collaborators, Japan?Fetal Arrhythmia Group	4. 巻 61
2. 論文標題 Neurodevelopmental outcome after antenatal therapy for fetal supraventricular tachyarrhythmia: 3 year follow up of multicenter trial	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Ultrasound in Obstetrics & Gynecology	6. 最初と最後の頁 49-58
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/uog.26113	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Miyoshi Takekazu, Matsuyama Taka-aki, Nakai Michikazu, Miyazato Mikiya, Yoshimatsu Jun, Hatakeyama Kinta, Hosoda Hiroshi	4. 巻 87
2. 論文標題 Abnormal Microscopic Findings in the Placenta Correlate With the Severity of Fetal Heart Failure	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 560-568
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-22-0568	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kobayashi Shinobu, Miyoshi Takekazu, Kobayashi Tohru, Hayakawa Itaru, Urayama Kevin Y., Uchiyama Masato, Muto Kaori, Takeuchi Yasuto, Taira Masaki, Sago Haruhiko, Takehara Kenji	4. 巻 67
2. 論文標題 Public attitudes in the clinical application of genome editing on human embryos in Japan: a cross-sectional survey across multiple stakeholders	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 541-546
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-022-01042-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Miyoshi Takekazu, Hosoda Hiroshi, Miyake Akira, Sakaguchi Heima, Kitano Masataka, Kurosaki Kenichi, Shiraishi Isao, Nakai Michikazu, Nishimura Kunihiro, Miyazato Mikiya, Kangawa Kenji, Yoshimatsu Jun, Minamino Naoto	4. 巻 64
2. 論文標題 Utility of perinatal natriuretic peptide for predicting neonatal heart failure	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pediatrics International	6. 最初と最後の頁 e15231
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ped.15231	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 三好剛一	4. 巻 74
2. 論文標題 胎児心不全の診断マーカー及び新規治療法の開発	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 日本産科婦人科学会誌	6. 最初と最後の頁 1678-1691
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 三好剛一	4. 巻 74
2. 論文標題 胎児頻脈性不整脈の臨床試験および胎児心不全バイオマーカーの開発	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 日本産科婦人科学会誌	6. 最初と最後の頁 1383-1396
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計19件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 三好剛一、細田洋司、吉松 淳、南野直人
2. 発表標題 胎児胎盤循環におけるナトリウム利尿ペプチドの代謝
3. 学会等名 第27回日本胎児心臓病学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Miyoshi T, Hosoda H, Yoshimatsu J, Minamino N
2. 発表標題 Metabolism of atrial and brain natriuretic peptides in the fetoplacental circulation of fetuses with congenital heart diseases
3. 学会等名 第73回日本産科婦人科学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 三好剛一、細田洋司、吉松 淳、南野直人
2. 発表標題 胎児胎盤循環におけるナトリウム利尿ペプチドの分子型及び代謝
3. 学会等名 第57回日本周産期・新生児医学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 三好剛一
2. 発表標題 胎児心不全バイオマーカー
3. 学会等名 第1回日本産婦人科超音波研究会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 三好剛一、細田洋司、吉松 淳、南野直人
2. 発表標題 胎児胎盤循環におけるナトリウム利尿ペプチドの代謝
3. 学会等名 第27回日本胎児心臓病学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 三好剛一、根木玲子、吉松 淳
2. 発表標題 CVPスコアおよびBPスコアを用いた胎児先天性心疾患の予後予測
3. 学会等名 第93回日本超音波医学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 細田洋司、三好剛一、吉松 淳、池田智明、南野直人.
2. 発表標題 胎児心不全診断におけるナトリウム利尿ペプチド測定の意義
3. 学会等名 日本心血管内分泌代謝学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三好剛一、細田洋司、吉松 淳、池田智明、南野直人.
2. 発表標題 母体血清を用いた胎児心不全診断法の開発
3. 学会等名 日本胎児治療学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三好剛一
2. 発表標題 上室性不整脈の胎児治療
3. 学会等名 心臓病胎児診断症例報告会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三好剛一、細田洋司、吉松 淳、池田智明、南野直人.
2. 発表標題 胎児心不全における母体血中バイオマーカー
3. 学会等名 日本周産期・新生児医学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Miyoshi T, Oku H, Asahara S, Okamoto A, Kokame K, Nakai M, Nishimura K, Otsuka F, Higashiyama A, Yoshimatsu J, Miyata T.
2. 発表標題 Effects of low-dose combined oral contraceptives and protein S K196E mutation on anticoagulation factors: a prospective observational study.
3. 学会等名 Congress of International Society on Thrombosis and Hemostasis (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 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.
2. 発表標題 胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤の抗不整脈薬投与に関する臨床試験 - 多施設共同試験 -
3. 学会等名 日本超音波医学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Miyoshi T, Yoshimatsu J, Ikeda T.
2. 発表標題 Maternal biomarkers for fetal heart failure in fetuses with congenital heart disease.
3. 学会等名 日本産科婦人科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三好剛一、前野泰樹、稲村 昇、安河内 聡、川滝元良、堀米仁志、与田仁志、竹田津未生、新居正基、生水真紀夫、賀藤 均、萩原聡子、清水 渉、坂口平馬、白石 公、上田恵子、桂木真司、瀧崎俊光、山本晴子、左合治彦、池田智明.
2. 発表標題 胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤の抗不整脈薬投与に関する臨床試験：多施設共同介入試験
3. 学会等名 日本胎児心臓病学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三好剛一
2. 発表標題 胎児心不全バイオマーカー
3. 学会等名 第1回日本産婦人科超音波研究会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 三好剛一
2. 発表標題 胎児心不全の診断マーカー及び新規治療法の開発
3. 学会等名 第74回日本産科婦人科学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 三好剛一
2. 発表標題 胎児頻脈性不整脈の臨床試験および胎児心不全バイオマーカーの開発
3. 学会等名 第74回日本産科婦人科学会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 三好剛一
2. 発表標題 胎児心不全の診断
3. 学会等名 第58回日本超音波医学会 中国地方会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 三好剛一
2. 発表標題 胎児不整脈に対する胎児治療
3. 学会等名 第29回日本胎児心臓病学会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計8件

1. 著者名 三好剛一 他（左合治彦 編集）	4. 発行年 2021年
2. 出版社 診断と治療社	5. 総ページ数 240
3. 書名 国立成育医療研究センター 新産科実践ガイド	

1. 著者名 三好剛一 他（池田智明 編集）	4. 発行年 2021年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 200
3. 書名 CTGエボリューション 胎児生理学からコンピュータ判読まで	

1. 著者名 三好剛一	4. 発行年 2021年
2. 出版社 診断と治療社	5. 総ページ数 496
3. 書名 特集：画像！ エキスパート直伝 産婦人科画像診断	

1. 著者名 三好剛一	4. 発行年 2020年
2. 出版社 東京医学社	5. 総ページ数 732
3. 書名 特集：周産期の薬	

1. 著者名 三好剛一	4. 発行年 2020年
2. 出版社 東京医学社	5. 総ページ数 120
3. 書名 特集：周産期と循環管理	

1. 著者名 三好剛一	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 600
3. 書名 産婦人科処方ofすべて2020 - 最新投薬マニュアル産科編	

1. 著者名 Miyoshi T, et al. (Ikeda T & Kamiya C Eds)	4. 発行年 2019年
2. 出版社 Springer Japan	5. 総ページ数 60
3. 書名 Maternal and Fetal Cardiovascular Disease 1st ed.	

1. 著者名 三好剛一 他 (稲村昇 編集)	4. 発行年 2023年
2. 出版社 金芳堂	5. 総ページ数 239
3. 書名 ガイドラインに基づく胎児心エコーテキスト 精査・臨床編	

〔産業財産権〕

〔その他〕

胎児心不全に対する新規治療法開発につながる可能性 経母体的タダラフィル投与により胎仔心収縮能が改善 http://www.ncvc.go.jp/pr/release/20200302_press.html
--

6. 研究組織			
	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	細田 洋司 (Hosoda Hiroshi) (40359807)	国立研究開発法人国立循環器病研究センター・研究所・客員 研究員 (84404)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------