

令和 2 年 5 月 17 日現在

機関番号：82612

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K16316

研究課題名（和文）小動物用超音波イメージングを応用した胎仔心不全の病態解明及び新規治療法の開発

研究課題名（英文）New approach in rodent model using high-frequency ultrasound imaging systems and development of novel therapies for fetal heart failure

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・上級専門職

研究者番号：70626697

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：小動物用超音波高解像度イメージングシステムを用いて、Hey2ホモ接合型欠損マウスを胎生期から経時的に観察することにより、胎児心不全モデルマウスとして応用が可能であることが示された。同マウスを用いて、PDE5阻害剤の経胎盤的投与による胎仔胎盤循環への効果を検討した。PDE5阻害剤の低用量群において、胎仔左室駆出率の改善効果が確認された。この効果は、胎仔胎盤循環及び胎仔心臓の容量負荷の変化を介しておらず、胎仔心筋あるいはサルコメア構造へのPDE5阻害剤の直接作用が示唆された。胎児心不全に対する治療法の開発につながる新しい知見と考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

小動物用超音波高解像度イメージングシステムを応用し、従来困難であったマウス胎仔心臓の機能的評価をリアルタイムに行なうことで、Hey2ホモ接合型欠損マウスが胎児心不全モデルマウスになりうることを初めて示した。本実験系は、様々な遺伝子改変マウスの胎仔心機能や循環動態の観察などに広く応用できると考えられる。さらに、本実験系を用いて、PDE5阻害剤が胎児心不全に対する新規治療法となりうることを初めて示した。胎仔心臓に対するPDE5阻害剤の作用機序や最適な投与量については更なる検討が必要であるが、胎児水腫への進行を抑制し、在胎期間を延長させることで、胎児心疾患の予後改善に寄与すると考えている。

研究成果の概要（英文）：We first used an ultra-high-frequency ultrasound imaging system in utero and demonstrated that Hey2 knockout embryos had worsening right ventricular hypoplasia and marked left ventricular (LV) dilatation as gestation progressed. In both ventricles, fractional shortening was significantly lower in Hey2 knockout embryos than in wild-type embryos, indicating that the embryos can be used as a murine model of fetal heart failure.

Subsequently, we evaluated the effect of tadalafil treatment (0.04 or 0.08 mg/ml; T0.04 or T0.08 groups, respectively) on fetoplacental circulation in Hey2 knockout embryos. LV fractional shortening was significantly higher in the T0.04 group than in control, whereas LV dilatation, mitral E/A ratio, and umbilical artery resistance index were not significantly different among all groups. Therefore, our findings suggest that tadalafil is a potential agent to treat impaired fetal ventricular systolic function.

研究分野：胎児循環器学

キーワード：胎児心不全 胎児心疾患 胎児治療 小動物用超音波高解像度イメージングシステム PDE5阻害剤 マウス

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

胎児心疾患で胎児心不全の重症化に応じて、胎盤絨毛内のリンパ管様脈管の増生、水腫様変性、線維化などの特異的な変化を呈し、胎児心不全に伴う変性的変化や代償性変化が確認された。また、最重症例では臍帯動脈拡張期血流の途絶・逆流（胎盤血管抵抗の上昇）を認めることから、胎児心不全の進行には胎盤血流障害も関与していることが示唆された。

胎児心不全に対して、現時点では有効な治療法はなく、早期娩出し新生児治療に移行するしかない。特に出生後に外科的治療を要するタイプの心臓形態異常では、未熟性や低出生体重は治療選択に大きく影響する。そのため、胎児期より心不全が進行するような重症例においては、胎児水腫への進行を抑制し、在胎期間を延長させる胎児治療法が強く望まれる。

ホスホジエステラーゼ (PDE) 5 阻害剤は、細胞内で cGMP の分解を抑制しその濃度を高めることにより、NO を介した血管拡張作用を増強させる。最近、妊娠高血圧モデルマウスにみられる胎盤血流障害及び胎仔発育不全が PDE5 阻害剤投与によって改善することが報告された。その機序として、子宮動脈及び胎盤における血管抵抗の低下作用及び血管新生作用が報告されている。PDE5 阻害剤による胎盤血管抵抗の改善作用に着目し、胎仔心臓の後負荷を軽減することにより、胎内における心形態異常及び心不全の進行を抑制できるのではないかと考えた。

Hey2 遺伝子は胎生期より心臓・血管内皮細胞・血管平滑筋細胞に強く発現している。Hey2 ホモ接合型欠損 (KO) マウスは心室中隔欠損などの心形態異常を呈し、出生後 2 週間以内に心不全により死亡することが報告された。小動物用超音波高解像度イメージングシステムを用いた予備検討により、胎児心疾患を伴う胎児心不全モデルマウスとなり得る所見が得られた。

2. 研究の目的

本研究では、小動物用超音波高解像度イメージングシステムを用いて、まずは Hey2 KO マウスを胎生期より経時的に観察することで、先天性心疾患を伴う胎児心不全モデルマウスとして応用可能かどうかを検討する。さらに、同マウスを用いて、胎仔胎盤循環系の形成及び PDE5 阻害剤による胎仔心機能と胎盤血管系への影響について明らかにし、胎児心不全の治療法を開発することを目的とする

3. 研究の方法

(1) 先天性心疾患を伴う胎児心不全モデルマウスの探索

小動物用超音波高解像度イメージングシステム (Vevo2100®, VisualSonics) を用いて、Hey2 KO マウスの胎仔心形態及び胎仔胎盤循環を、胎齢 12.5 ~ 18.5 まで経時的に観察した。

(2) PDE5 阻害剤の経母体投与による胎仔心形態及び胎仔胎盤循環への影響についての検討

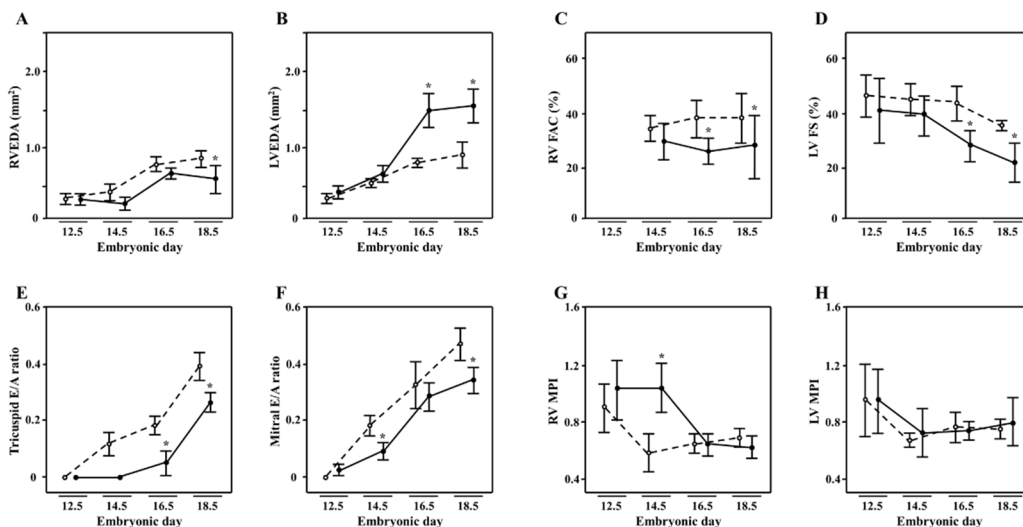
Hey2 ヘテロ接合型欠損マウス同士交配後の妊娠マウスを、無治療群 (Vehicle)、Tadalafil 0.04mg/mL 投与群 (T0.04)、Tadalafil 0.08mg/mL 投与群 (T0.08) の 3 群 (各 9 匹) に分けた。Tadalafil は胎齢 10.5 ~ 18.5 まで母獣に投与した。胎齢 18.5 に小動物用超音波高解像度イメージングシステムで、胎仔の心形態・機能及び胎盤血流評価を行った後に摘出した。各胎仔の genotype を確定し、Hey2 KO 胎仔において 3 群間で比較検討した。

4. 研究成果

(1) 先天性心疾患を伴う胎児心不全モデルマウスの探索

共通の表現型として、心室中隔欠損症及び右室低形成を呈し、胎齢と共に拡張型心筋症様に左室が拡大し、心収縮能が低下することを見出した (Fig.1)。約 20% で胎仔胸水を認め、心不全の重症化が示唆された。以上より、胎児心不全モデルマウスとして応用しようと考えられた。

Figure 1



○ Hey2^{+/+} ● Hey2^{-/-}

(2) PDE5 阻害剤の経母体投与による胎仔心形態及び胎仔胎盤循環への影響についての検討

胎齢 18.5 において、*Hey2* KO 胎仔数は Vehicle 群 17 匹、T0.04 群 20 匹、T0.08 群 14 匹であった。胎仔・胎盤重量及び胎仔心拍数に 3 群間で差を認めなかった。胎仔胸水は Vehicle 群 2 匹、T0.04 群 1 匹、T0.08 群 4 匹で認めたと統計学的な有意差はなかった。左室拡張末期面積及び内径に 3 群間で差を認めなかった (Fig. 2)。左室流入血流速度波形 E/A に 3 群間で差はなかったが、T0.04 群で左室内径短縮率が有意に高値であった。臍帯動脈 Resistance index 及び拡張期途絶は 3 群間で差を認めなかった。

胎仔心臓の組織切片を HE 染色で観察したところ、*Hey2* KO、Wild type とともに線維化は認めなかった。左室心筋緻密化層を計測したところ、*Hey2* KO では Wild type の 2/3 程度に菲薄化していたが、Tadalafil 投与による変化は認めなかった (Fig. 3)。胎盤では、*Hey2* KO と Wild type で組織学的な相違は見せず、Tadalafil 投与による変化も認めなかった。

Figure 2

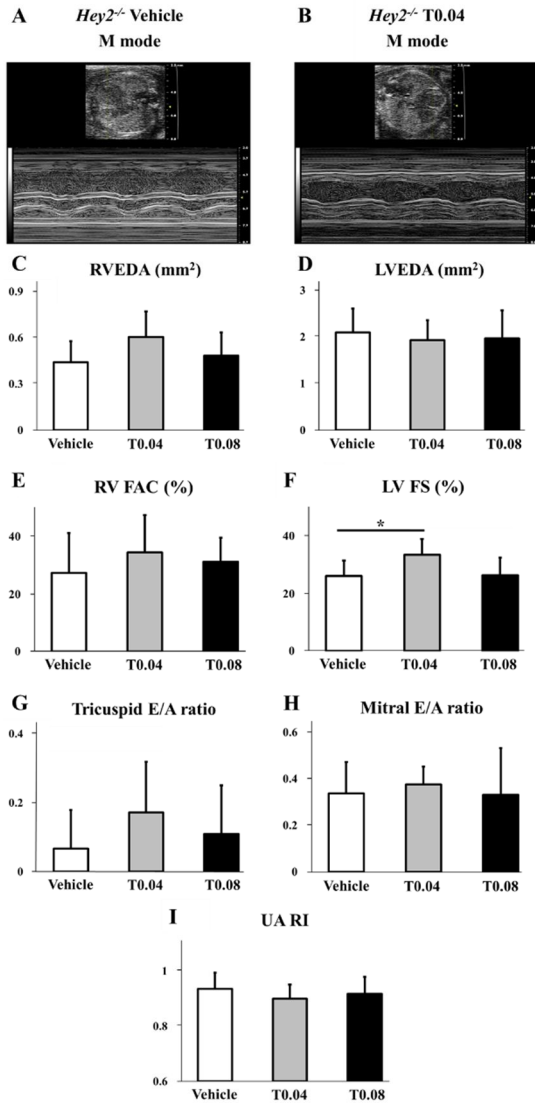
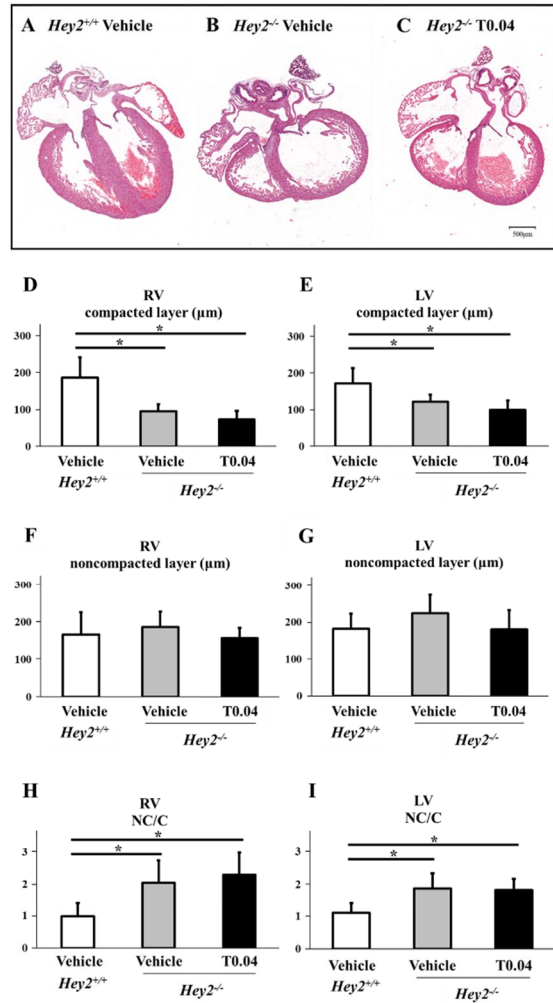


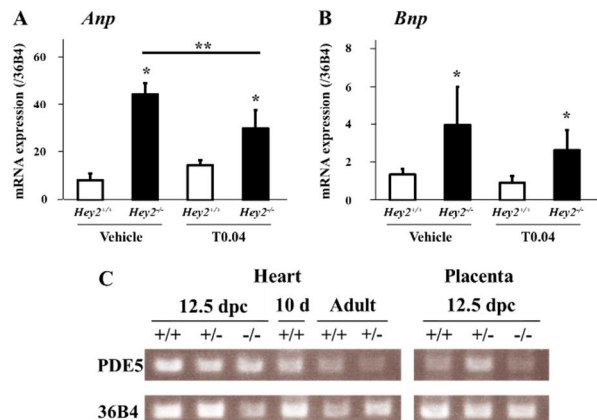
Figure 3



胎仔左室心筋組織の遺伝子発現解析において、*Hey2* KO では Wild type に比し ANP 及び BNP 発現は有意に上昇しており、Tadalafil 投与によって ANP 発現の有意な低下を認めた (Fig. 4)。*Hey2* KO、Wild type とともに、胎生期には心筋組織中に PDE5 発現を認めたが、PDE11 発現は認められなかった。

高速液体クロマトグラフィーにより、胎仔の心臓、肝臓、腎臓において Tadalafil を検出した。

Figure 4



(3) 結果に対する考察

小動物用超音波高解像度イメージングシステムを用いて胎仔胎盤循環をリアルタイムに観察した結果、*Hey2* KO マウスは胎児心不全モデルマウスとして応用可能と考えられた。本研究により、先天性心疾患を伴う胎児心不全モデルマウスが初めて示された。

さらに、*Hey2* KO マウスを用いて、経母体的な PDE5 阻害剤投与の胎仔心機能への効果を検討したところ、PDE5 阻害剤の低用量群において、胎仔左室駆出率の改善効果が確認された。この効果は、胎仔胎盤循環及び胎仔心臓の容量負荷の変化を介しておらず、胎仔心筋あるいはサルコメア構造への PDE5 阻害剤の直接作用が示唆された。胎児心不全に対する治療法の開発につながる新しい知見と考えられた。

一方で、PDE5 阻害剤の高用量群においては、胎仔心収縮能の改善効果が確認されず、有効な治療域があることが示唆された。組織学的な検討からは、PDE5 阻害剤による胎仔心筋への毒性を示唆する所見は認めなかった。PDE5 阻害剤には cGMP producer として子宮・胎盤の血流改善作用が知られているが、PDE5 阻害剤の高用量群では、胎盤からの還流血流量の増加に不全心が適応できなかった可能性がある。

(4) 今後の展望と課題

我々が確立した小動物用超音波高解像度イメージングシステムを応用した実験系は、従来困難であったマウス胎仔心臓の機能的評価がリアルタイムに可能であった。本実験系は、様々な遺伝子改変マウスの胎仔心機能や循環動態の観察、さらに治療開発薬の効果判定などに広く応用できると考えられる。

胎仔心臓に対する PDE5 阻害剤の分子生物学的な作用機序については不明な点も多く、心筋シングルセル RNA-seq 解析やサルコメア構造解析など、更なる解析が必要である。また、将来的に PDE5 阻害剤を胎児心不全治療薬として臨床応用する場合には、胎児心不全の重症度も考慮しながら、人における PDE5 阻害剤の適切な投与量を探索する必要があると考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計24件（うち査読付論文 24件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 4件）

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 -
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 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 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 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, Umekawa T, Hosoda H, Asada T, Fujiwara A, Kurosaki K, Shiraishi I, Nakai M, Nishimura K, Miyazato M, Kangawa K, Ikeda T, Yoshimatsu J, Minamino N.	4. 巻 52
2. 論文標題 Plasma natriuretic peptide levels in fetuses with congenital heart defect and/or arrhythmia	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Ultrasound in Obstetrics & Gynecology	6. 最初と最後の頁 609-616
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/uog.18925.	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, Umekawa T, Asada T, Fujiwara A, Kurosaki K, Shiraishi I, Nakai M, Nishimura K, Miyazato M, Kangawa K, Ikeda T, Yoshimatsu J, Minamino N.	4. 巻 82
2. 論文標題 Amniotic fluid natriuretic peptide levels in fetuses with congenital heart defect or arrhythmia.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 2619-2626
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-18-0235.	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, Sakaguchi H, Shiraishi I, Yoshimatsu J, Ikeda T.	4. 巻 5
2. 論文標題 Fetal paroxysmal atrial fibrillation during transplacental therapy for supraventricular tachycardia	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 HeartRhythm Case Reports	6. 最初と最後の頁 22-24
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.hrcr.2018.10.004.	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 Yoshikawa K, Umekawa T, Maki S, Kubo M, Nii M, Tanaka K, Tanaka H, Osato K, Kamimoto Y, Kondo E, Ikemura K, Okuda M, Katayama K, Miyoshi T, Hosoda H, Ma N, Yoshida T, Ikeda T.	4. 巻 31
2. 論文標題 Tadalafil Improves L-NG-Nitroarginine Methyl Ester-Induced Preeclampsia With Fetal Growth Restriction-Like Symptoms in Pregnant Mice.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 American Journal of Hypertension	6. 最初と最後の頁 89-96
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ajh/hpx130.	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 KI, Shiraiishi I, Nakai M, Nishimura K, Yoshimatsu J, Ikeda T.	4. 巻 30
2. 論文標題 Cardiovascular profile score as a predictor of acute intrapartum non-reassuring fetal status in infants with congenital heart defects.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine	6. 最初と最後の頁 2831-2837
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14767058.	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, Sakaguchi H, Shiraiishi I, Yoshimatsu J, Ikeda T.	4. 巻 51
2. 論文標題 Potential utility of pulsed Doppler for prenatal diagnosis of fetal ventricular tachycardia secondary to long QT syndrome.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Ultrasound in Obstetrics & Gynecology	6. 最初と最後の頁 697-699
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/uog.18819.	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, Sago H, Inamura N, Yasukochi S, Kawataki M, Horigome H, Yoda H, Taketazu M, Shozu M, Nii M, Hagiwara A, Kato H, Shimizu W, Shiraiishi I, Sakaguchi H, Ueda K, Katsuragi S, Ikeda T, Yamamoto H, Hamasaki T; Japan Fetal Arrhythmia Group.	4. 巻 7
2. 論文標題 Antenatal Anti-arrhythmic Treatment for Fetal Tachyarrhythmias: a Study Protocol for a Prospective Multicenter Trial.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 BMJ Open	6. 最初と最後の頁 e016597
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bmjopen-2017-016597.	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 -

〔学会発表〕 計19件（うち招待講演 5件 / うち国際学会 2件）

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 第23回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 第17回日本胎児治療学会
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 第42回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 第55回日本周産期・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 27th 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 第92回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 第71回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 第25回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 胎児不整脈の経胎盤的治療
3. 学会等名 第70回日本産科婦人科学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 三好剛一、細田洋司、久光隆、渡邊裕介、中川修
2. 発表標題 胎児心疾患モデルマウスに対する経胎盤的PDE5阻害剤投与の有効性
3. 学会等名 第91回日本超音波医学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 三好剛一
2. 発表標題 頻脈性不整脈と胎児治療
3. 学会等名 第70回神奈川胎児エコー研究会アドバンス講座（招待講演）
4. 発表年 2018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の探索研究
3. 学会等名 第39回日本妊娠高血圧学会
4. 発表年 2018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 胎児先天性心疾患及び不整脈症例における羊水中ナトリウム利尿ペプチドの検討
3. 学会等名 第16回日本胎児治療学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Minamino N, Miyoshi T, Umekawa T, Shiraishi I, Nishimura K, Miyazato M, Kangawa K, Ikeda T, Yoshimatsu J, Hosoda H
2. 発表標題 Measurements of natriuretic peptides in amniotic fluid and umbilical cord plasma provide valuable diagnostic information on fetal heart diseases
3. 学会等名 18th International Congress of Endocrinology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 三好剛一、根木玲子、吉松淳
2. 発表標題 小動物用超音波イメージングシステムを用いた胎児心不全モデルマウスの探索
3. 学会等名 第90回日本超音波医学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 三好剛一、吉松淳、池田智明
2. 発表標題 小動物用超音波高解像度イメージングシステムを用いた胎仔心不全の病態解明
3. 学会等名 第53回日本周産期・新生児医学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 三好剛一
2. 発表標題 胎児頻脈性不整脈の鑑別診断と治療
3. 学会等名 第19回日本イアソナルド超音波講座（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 三好剛一、吉松淳、渡邊裕介、中川修、植田初江、宮里幹也、細田洋司
2. 発表標題 胎児心疾患モデルマウスを用いた胎仔心不全治療法の開発
3. 学会等名 第24回日本胎児心臓病学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 三好剛一
2. 発表標題 胎児不整脈のトピックス
3. 学会等名 第21回中部出生前医療研究会（招待講演）
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計4件

1. 著者名 Miyoshi T.	4. 発行年 2019年
2. 出版社 Springer Japan	5. 総ページ数 30
3. 書名 Maternal and Fetal Cardiovascular Disease 1st ed,	

1. 著者名 三好剛一	4. 発行年 2018年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 196
3. 書名 胎児発育不全	

1. 著者名 三好剛一、根木玲子	4. 発行年 2018年
2. 出版社 文光堂	5. 総ページ数 304
3. 書名 心エコー	

1. 著者名 三好剛一	4. 発行年 2018年
2. 出版社 メディカルレビュー社	5. 総ページ数 44
3. 書名 Fetal & Neonatal Medicine	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>2020年3月2日 国立循環器病研究センターより研究成果をプレスリリース 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</p>

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 協力者	細田 洋司 (Hosoda Horoshi)	国立循環器病研究センター・再生医療部・室長	