

令和 4 年 5 月 22 日現在

機関番号：14101

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K18694

研究課題名(和文)胎盤機能不全におけるタダラフィル投与による病態改善機序の解明

研究課題名(英文)Elucidation of pathological improvement mechanism by tadalafil administration in placental dysfunction

研究代表者

真木 晋太郎 (Shintaro, Maki)

三重大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：90794371

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：胎児発育不全(FGR)において、PDE5阻害薬：タダラフィルの経母体投与を行った胎児の、投与前後の胎児胎盤血流の変化を検討した。従来型治療群45例と、タダラフィル治療群において、胎児推定体重が-2.0SD以下の症例では、臍帯動脈PIは治療開始1週間後有意に減少していた。MRIの位相contrast法にて、タダラフィル投与FGR群6例と、週数をマッチさせた正常妊婦6例の両群に、2回子宮動脈血流量の測定を行ったところ、タダラフィル投与FGR群では内服後1週間で子宮動脈血流量が有意に増加していた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

胎児発育不全(FGR)において、未だ確立した治療法はなく、胎児のwell-beingを評価しながら分娩のタイミングを計ることが唯一の対処法である。近年胎盤をターゲットとした治療法の開発が研究されており、PDE5阻害薬であるタダラフィルが胎児-胎盤循環の改善をもたらす薬剤と期待されており、研究を行ってきた。本研究は胎児-胎盤循環のタダラフィル内服前後の評価を行い、その作用を解明することを目標としている。治療法がない胎盤機能不全に対しての新規治療法であり、周産期領域におけるパラダイムシフトとなる可能性のある研究である。

研究成果の概要(英文)：The changes in feto-placental blood flow before and after administration of tadalafil, a PDE5 inhibitor, for fetal growth restriction (FGR) were investigated. In 45 patients in the conventional treatment group and in the tadalafil treatment group, the estimated fetal weight was -2.0SD or less, and the umbilical artery PI decreased significantly 1 week after the start of treatment. Uterine arterial blood flow was measured twice in both the tadalafil-administered FGR group (6 patients) and the gestational age-matched normal pregnant women (6 patients) by the phase contrast method of MRI. In the tadalafil-administered FGR group, uterine arterial blood flow was significantly increased 1 week after oral administration.

研究分野：産婦人科

キーワード：胎児発育不全 PDE5阻害薬 タダラフィル 胎盤機能不全 胎児-胎盤循環

## 1. 研究開始当初の背景

FGR は現在根本的な治療がなく、胎児の well-being を評価しながら適切な分娩時期を検討するしかなかった。PDE5 阻害剤は、本邦では勃起不全、肺動脈性肺高血圧症、前立腺肥大症に伴う排尿障害の適応により臨床現場で用いられているが、近年、FGR や HDP 等の周産期合併症に対する治療薬としての可能性が注目されている。PDE5 は血管平滑筋および血小板に発現し、cGMP を分解することで細胞内 cGMP 濃度を低下させ、NO-cGMP 経路を調節している。PDE5 を阻害することにより細胞内 cGMP 濃度を上昇させ、細胞内 Ca<sup>2+</sup>濃度を低下させ、血管平滑筋を弛緩させることによって薬理作用を発揮する。PDE5 阻害薬が胎盤血管に作用し胎児胎盤循環が改善することにより、胎盤虚血に起因する FGR の発育を促進することが期待される効果である。2011 年に PDE5 阻害剤の一つであるシルデナフィルを用いた FGR に対するケーススタディが発表され胎児の腹囲の発育速度が改善したと報告されている。カナダ、イギリス、オーストラリア、ニュージーランド、オランダが参加した STRIDER (Sildenafil therapy in dismal prognosis early-onset intrauterine growth restriction) group が発足しているが、そのうち STRIDER UK により、シルデナフィルは FGR 症例に対して効果がないことが報告された。

三重大学産科婦人科学教室では、シルデナフィルと比較して半減期が長く効果発現までの時間が短いと考えられているタダラフィルを用いて、これまで三重大学病院臨床研究倫理審査委員会承認のもと FGR に対するタダラフィル投与の臨床予試験、また安全性を前向きに検討することを目的とした第 Ⅰ 相試験を行った。その結果、安全性が示されたと同時に、胎児発育速度が改善する可能性が示された。

2016 年より始まった、タダラフィルの FGR に対する経母体投与の第 Ⅰ 相多施設共同試験では三重大学を中心に日本全国の 40 施設が参加し、タダラフィル投与を行う群と、日本産婦人科学会ガイドラインに沿った従来型治療を行う群で治療効果を比較したところ、妊娠 32 週未満および 30 週未満に治療を開始した症例で、タダラフィル群で有意に妊娠期間が長いという結果が得られた。このように PDE5 阻害薬は周産期医療のパラダイムシフトとなりうる、画期的な治療薬である。

FGR や HDP などいわゆる「胎盤機能不全」に起因する疾患では、血管内皮障害が背景にあるとされ、PDE5 阻害薬は内皮障害の改善を来す可能性がある。喫煙男性を対象にした検討では、シルデナフィルが上腕動脈の血流、血管内皮障害を改善したと報告され、in vitro の FGR や PE 症例で子宮筋層内の小動脈を用いた検討では、血管内皮機能の改善を認めたと報告されているが、タダラフィルにおける妊娠時の、内皮障害に陥った母体血管機能への影響は明らかになっていない。

また同時に、胎盤らせん動脈の形成不全 (リモデリング障害) が起こると、胎盤虚血に陥り、FGR が発症する。胎盤への血流として母体からの子宮動脈血流が大きな要素を担っており、その血流量を測ることができれば FGR の病態解明、また治療効果判定に大きく役立つことが予想される。超音波ドプラ検査により子宮動脈血流量を計測し、児の出生体重と相関するという報告が存在する。

タダラフィルが胎児-胎盤循環をさせることを示すことができれば、作用機序および有効性の証明になることが予想され、本研究を立案した。

## 2. 研究の目的

本研究は、タダラフィルの胎児胎盤循環、胎盤機能への影響を評価することを目的とする。

タダラフィルが FGR および HDP など「胎盤機能不全」に起因する疾患における、血管内皮障害の改善に寄与することについての報告は存在しない。前述のように、胎盤らせん動脈のリモデリング不全が生じると、胎児胎盤循環での酸素分圧の上昇が起こらず、低酸素状態が続く。その結果 FGR を発症し、さらに胎盤の低酸素は絨毛細胞での soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) の産生を刺激し、胎盤成長因子 (Placental Growth Factor : PIGF) の産生を抑制する。また正常胎盤での絨毛細胞の侵入を抑制し、soluble endoglin (sEng) の産生を増加させる。実際に妊娠高血圧症候群では母体循環系での sFlt-1 や sEng の高値、PIGF の低値が報告されている。sFlt-1 および sEng は母体血管内皮を障害し、高血圧や蛋白尿を惹起する。sFlt-1 をはじめとする抗血管新生因子が妊娠高血圧腎症の発症予測につながるという報告や、病態形成、臨床症状の発現に関与しているという報告もあることから、FGR や HDP に代表される、胎盤機能不全に対する治療効果を判定するのに sFlt-1 や sEng などの angiogenic factor を評価することは妥当であり、新しい試みであると考えられる。

タダラフィルによる FGR 治療への可能性に関して、胎盤機能を反映する胎盤に流入する子宮動脈の血流量の改善を検討し、証明できれば薬効の機序および病態解明につながると考えた。

### 3 . 研究の方法

第 相多施設共同ランダム化比較試験 (Tadalafil Treatment For Fetuses with Early-Onset Growth Restriction Phase II Trial: TADAFER II) に登録された症例について、検討した。対象は 20 歳以上の妊娠 20 週以降 34 週未満の、FGR (胎児推定体重  $<-1.5$  SD) と診断された単胎症例とした。本試験は 2016 年に倫理委員会の承認を得ている。TADAFER に登録された従来型治療群 45 例と、従来型治療に加えて分娩までタダラフィルの投与を行うタダラフィル治療群 44 例、合計 89 症例を対象とし、臍帯動脈、中大脳動脈、子宮動脈の Pulsatility Index (PI) の、治療開始から 1 週間の変化を検討した。さらに Early-onset である登録時に 32 週未満であった症例、および治療開始時に胎児推定体重が  $-2.0$ SD 以下であった症例を抽出し、副次的に解析した。検定は、Paired t-test、カイ二乗検定を用いた。

また胎盤機能を評価するためのマーカーである Placental growth factor (PIGF) を経膈分娩成功例と胎児機能不全で帝王切開となった症例を比較検討した。MRI の位相 contrast 法にて子宮動脈血流量を測定し、タダラフィル投与 FGR 症例と正常妊婦で比較検討を行った。

### 4 . 研究成果

登録時の母体年齢の中央値はタダラフィル治療群、従来型治療群ともに 34 歳で、妊娠週数の中央値はタダラフィル治療群で 29.0 週、従来型治療群で 29.1 週であった。臍帯動脈 PI は治療開始時および治療開始から 1 週間後では減少する傾向はあったものの、有意な差を認めなかった ( $p=0.10$ )。同様に、32 週未満の症例では臍帯動脈 PI で減少傾向を認めたものの、有意な差を認めなかったが ( $p=0.052$ )、1 週後に PI が減少した症例数をタダラフィル治療群および従来型治療群と比較すると、タダラフィル治療群で有意に多かった (72% vs 31%,  $p=0.005$ )。また胎児推定体重が  $-2.0$ SD 以下の症例では、臍帯動脈 PI は、治療開始 1 週間後有意に減少していた (中央値 1.11 vs 0.98,  $p=0.0027$ )。中大脳動脈および子宮動脈では、治療開始 1 週間での有意な変化は認めなかった。

分娩経過良好で経膈分娩が成功した 26 例と、胎児機能不全で帝王切開となった 7 例で比較すると、有意に胎児機能不全症例で PIGF が低値であった。

MRI の位相 contrast 法にて、タダラフィル投与 FGR 群 6 例と、週数をマッチさせた正常妊婦 6 例の両群に、約 1 週間の期間において 2 回子宮動脈血流量の測定を行った。タダラフィル投与

FGR 群では内服後 1 週間で子宮動脈血流量が有意に増加していた ( $p < 0.05$ )。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 0件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Hiroaki Tanaka , Yuko Nagahashi , Kuniaki Toriyabe , Shintaro Maki , Sho Takakura , Naosuke Enomoto , Kayo Tanaka , Katsuragi Shinji & Tomoaki Ikeda	4. 巻 online
2. 論文標題 sFlt-1 value predicts pregnancy prolongation periods from diagnosis in pregnant women diagnosed with early-onset preeclampsia	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 1-4
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/14767058.2020.1849093	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 Kyoka Tsuchiya, Kayo Tanaka , Hiroaki Tanaka *, Shintaro Maki, Naosuke Enomoto , Sho Takakura, Masafumi Nii, Kuniaki Toriyabe , Shinji Katsuragi and Tomoaki Ikeda	4. 巻 56
2. 論文標題 Tadalafil Treatment Ameliorates Hypoxia and Alters Placental Expression of Proteins Downstream of mTOR Signaling in Fetal Growth Restriction	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 medicina	6. 最初と最後の頁 722
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/medicina56120722	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2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 真木晋太郎、田中博明、高倉翔、辻誠、二井理文、田中佳世、桂木真司、小谷友美、遠藤誠之、関沢明彦、木村正、池田智明
2. 発表標題 FGRに対するタダラフィルの投与による胎児胎盤循環評価 -TADAFER 試験における超音波ドプラ解析-
3. 学会等名 第30回日本産婦人科・新生児血液学会 学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 真木晋太郎、田中博明、榎本尚助、高倉翔、二井理文、田中佳世、桂木真司、仲村将光、小谷友美、遠藤誠之、関沢明彦、木村正、池田智明
2. 発表標題 FGRに対するタダラフィルの経母体投与による 胎児胎盤循環動態の変化に関する検討
3. 学会等名 第73回日本産科婦人科学会学術講演会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------