

令和 5 年 5 月 19 日現在

機関番号：14101

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K17134

研究課題名（和文）胎児発育不全妊婦のMRIによる胎盤、胎児の酸素濃度変動測定とタダラフィルの効果

研究課題名（英文）Evaluation of placental and fetal oxygen concentration in fetal growth restriction by MRI and effect of tadalafil treatment

研究代表者

二井 理文（Nii, Masafumi）

三重大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：90790832

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）：blood oxygenation level-dependent (BOLD)-MRIを用いた検討において、その方法を確立し、胎児発育不全（FGR）では正常妊婦に比べ胎盤の酸素化が低下しており、胎盤病理での胎盤機能障害を反映していることが示唆された。次に、タダラフィルのFGR治療の機序解明のための研究として、FGR症例で、子宮動脈血流量を2D phase contrast (2D PC)-MRIで評価した。正常妊婦と比較して、FGRでは子宮動脈血流量が少なかった。また、タダラフィルを投与したFGR症例においては、正常妊婦と比較し、子宮動脈血流量が増加していることが分かった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

日常臨床において、これまで超音波検査による臍帯動脈血流評価から胎盤機能を間接的に評価することしかできなかったが、BOLD-MRIにより、FGRにおける胎盤の酸素化が正常より低下していることを示し、胎盤機能を直接的に評価し得る方法の可能性を見出した。今後、FGRの分娩時期の判断やタダラフィルを含めた胎内治療の機序解明に応用が期待される。また、2D PC-MRIでは、子宮動脈血流量が評価できること、タダラフィル治療により血流量が増加することが示されたことで、FGRに対する治療として期待されるタダラフィル治療確立の一助となることが予想される。

研究成果の概要（英文）：In the blood oxygenation level-dependent (BOLD)-MRI study, the oxygenation of the placenta was decreased in the FGR compared to the normal pregnant, suggesting that this reflects placental dysfunction in placental pathology. Next, as a study to elucidate the mechanism of tadalafil treatment of FGR, uterine arterial blood flow was evaluated in FGR cases by 2D phase contrast (2D PC)-MRI. Compared to normal pregnant women, uterine arterial blood flow was lower in FGR. In FGR cases treated with tadalafil, uterine arterial blood flow was found to be increased compared to that of normal pregnant.

研究分野：FGR

キーワード：FGR BOLD 2D PC-MRI 胎盤酸素化 子宮動脈血流量

1．研究開始当初の背景

妊娠 12 週から 18 週に胎盤が形成されるが、胎盤が子宮に接着する場面で、子宮らせん動脈へ絨毛外栄養細胞が侵入することによって子宮らせん動脈が remodeling されることで、らせん動脈が拡張し、胎児胎盤循環への安定的な酸素や栄養の供給が確保される。しかし、この子宮らせん動脈の remodeling が何らかの理由により障害されると、らせん動脈が拡張せず、子宮-胎盤-胎児循環の悪化および胎盤の虚血・低酸素状態が生じ、胎児の発育が障害され、胎児発育不全 (fetal growth restriction: FGR) を発症する。FGR は、胎盤形成不全 (らせん動脈の remodeling 不全) を成因とする。

FGR は、胎児の発育を抑制するため、胎児は低出生体重、早産での出生を余儀なくされ、胎児・新生児の死亡率を増加させる。また、生存した児においても、胎児期に発育が抑制された状態が持続することに起因して、脳神経の発達に障害され、脳性麻痺・神経発達遅滞などの神経学的後遺症を高率に発症する。加えて、遠隔期には自閉症スペクトラム、学習障害などの広汎性脳障害や糖尿病、高血圧などの発症率も増加する。FGR を克服することは、少子化時代に突入した本邦において喫緊の課題であるが、治療法が存在しない。

我々は、FGR に対してホスホジエステラーゼ 5 (PDE5) 阻害薬の 1 つであるタダラフィルを用いて、FGR 治療の開発を進めている。タダラフィルは、一酸化窒素 (NO) の作用経路を介した血管平滑筋の弛緩作用を有しており、子宮への選択性も高いため、子宮・胎盤の血管を拡張し、子宮-胎盤-胎児循環を改善する可能性がある。FGR モデルマウスを用いた基礎的研究では、タダラフィルが子宮-胎盤-胎児循環を改善し、胎児発育を促進することを示した。また、臨床的研究では、タダラフィルの母体・胎児への投与の安全性を確認するための第 Ⅰ 相試験を実施し、タダラフィル投与によって胎児・母体への重大な副作用がないことを示した。続いて、FGR に対するタダラフィルの有効性とさらなる安全性を確立するための第 Ⅱ 相試験を実施し、ヒトへの投与においても FGR へのタダラフィル投与が、有意に妊娠期間が延長し、胎児・新生児・乳児死亡が減少することを示した。

超音波検査で推定の胎児体重を計測することによって、FGR の診断、タダラフィルの効果の評価を行っているが、誤差も大きく信頼性が必ずしも高くはない。そのため、MRI により、胎盤・胎児の酸素化を直接的に評価することが可能となれば、より正確な FGR の診断に加えて、タダラフィル投与による治療効果判定、さらには予後予測への応用が可能である。また、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 (UtA) 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。

2．研究の目的

本研究は、最終的に FGR 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した。タダラフィルが FGR および妊娠高血圧症候群など「胎盤機能不全」に起因する疾患において、どのような機序で改善に寄与するかについては、まだ未解明である。前述のように、胎盤らせん動脈の remodeling 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、低酸素状態が続き、その結果 FGR を発症する。即ち、胎児胎盤循環での酸素分圧の変化をとらえることが重要と考え、造影剤不要の fMRI を用いた blood oxygenation level-dependent (BOLD) 効果の応用による胎盤酸素化の評価を用いることとしたが、その方法の確立に向けた研究は諸についたばかりである。そこで、本研究では、正常妊婦と FGR を発症した妊婦を対象に、BOLD-

MRI を用いた胎盤および胎児の酸素化を直接リアルタイムに評価できる方法を確立することを目的とした。

また、2D phase-contrast-MRI (PC-MRI) により、UtA 血流量を評価できる方法を確立し、タダラフィル投与により血流量がどのように変化するのか確かめることを第二の目的とした。その上で、BOLD-MRI により、酸素化が改善するかどうかを検討した。

本研究は、FGR の胎盤機能低下に関する病態解明に寄与する可能性があるだけでなく、FGR を対象としたタダラフィルを用いた治療法における治療効果判定、予後予測の新しいツールとして応用することで、FGR 治療開発へ大きな貢献となる。

3. 研究の方法

1 つの研究は、BOLD-MRI のプロトコルを確立するために、正常妊婦(妊娠 32 週以上)18 名に、正常酸素 (21% O₂)、高酸素 (10L O₂/min)、正常酸素の順で 4 分間連続して BOLD-MRI を実施した。胎盤の時間活性曲線は、ベースラインに対する信号強度の変化 (R2*) として表示された。母体酸素投与を開始してから R2* がピークに達するまでの時間 (time to peak R2*) を示した。peak R2* と胎盤関連パラメータおよび胎児発育との関係性を評価するため、peak R2*、胎盤重量、新生児出生体重の相関を Spearman の順位相関検定で評価した。

2 つ目の研究は、妊娠中に胎児発育不全と診断された正常妊婦 (妊娠 32 週以上) 8 名に対して、1 つ目の研究で確立したプロトコルを用いて BOLD-MRI を実施した。各胎盤の時間活性曲線の評価し、ピークスコア (peak R2*) と母体酸素投与開始から time to peak R2* を算出した。FGR 8 例中 6 例では、分娩後に胎盤の FGR 関連病理所見を評価した。

3 つ目の研究は、20 ~ 44 歳の妊娠 20 週以上の FGR の妊婦 14 名に対して、UtA 血流測定のための 2D PC-MRI を実施した。妊娠年齢をマッチさせた正常妊婦 14 名の対象と比較した。FGR 群の 6 名には、1 回目の MRI を受けた後、タダラフィル 20mg を 1 日 2 回 (1 日 40mg) 投与し、約 1 週間後に 2 回目の MRI を撮影し、6 名の正常妊婦と比較した。変数間の比較は、カテゴリー変数についてはカイ二乗検定またはフィッシャーの正確検定、連続変数についてはウィルコクソンの符号付き順位検定を用いて行った。観察者内および観察者間の再現性は、Bland-Altman プロットおよび級内相関係数 (ICC) を用いて評価した。

4. 研究成果

1 つ目の研究結果として、全例で母体酸素投与により BOLD 信号が上昇し、酸素投与終了後 4 分以内にピークが解消した。酸素投与時の peak R2* は 7.99 ± 2.58 、time to peak R2* は 458.1 ± 73.9 秒であった。peak R2* と新生児出生体重 (% tile) ($r=0.537$, $p=0.022$)、胎盤重量と新生児出生体重 ($r=0.769$, $p<0.01$) の間に有意な相関があった。peak R2* 評価には母体酸素投与後 4 分の観察で十分であった。本研究で設定したこれらの基準値は、妊娠 32 週以降の正常妊娠における BOLD 信号の変化の指標の一つとなり得ることが示唆された。

2 つ目の研究結果として、peak R2* は FGR 群で有意に低下したが (8 ± 3 vs 6 ± 1 , $p < 0.001$)、time to peak R2* (458 ± 74 s vs 468 ± 57 s, $p=0.750$) には有意差はなかった。胎盤の病理を評価した FGR 6 例の所見は、2 例で絨毛膜症、2 例で無血管絨毛、2 例で胎盤梗塞、1 例で合胞体節形成だった。FGR 群では正常群に比べ胎盤の酸素化が低下しており、FGR との関連性が考えられた。また、胎盤の病理検査では、FGR に関連すると考えられる所見が認められ、FGR 群の低い R2* ピーク値は胎盤の機能障害を反映している可能性が示唆された。

3 つ目の研究結果として、UtA 血流量/体表面積の中央値は、FGR 群で 420mL/min (290-494)

対象群で 547mL/min (433-681) であった ($p=0.01$)。FGR 群と対象群の血流増加率はそれぞれ 68.8% (51-75) 18.8% (16.0-57) で有意差があった ($p<0.01$)。観察者内再現性 ($r=0.997$, $p<0.01$, bias 4.9, 一致限界 -17.7 ~ 27.6, ICC 0.997) および観察者間再現性 ($r=0.997$, $p<0.01$, bias 10.4, 一致限界 95% -26.9 ~ 14.0, ICC 0.998) はともに高かった。FGR 妊婦の UtA 血流は、正常妊婦のそれと比較して有意に低く、タダラフィルの作用機序として、UtA 血流を改善することで、FGR の妊婦の胎盤機能を改善する可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 12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 Magawa S, Nii M, Ishida M, Takase S, Nakayama R, Enomoto N, Tanaka H, Kondo E, Sakuma H, Ikeda T.	4. 巻 Jan
2. 論文標題 Evaluation of placental oxygenation index using blood oxygen level-dependent magnetic resonance imaging (BOLD-MRI) during normal late pregnancy.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Matern Fetal Neonatal Med.	6. 最初と最後の頁 1-13
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/14767058.2021.1878140.	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 Tsuchiya K, Tanaka K, Tanaka H, Maki S, Enomoto N, Takakura S, Nii M, Toriyabe K, Katsuragi S, Ikeda T.	4. 巻 56(12)
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 (Kaunas).	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 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 Maki S, Kato I, Enomoto N, Takakura S, Nii M, Tanaka K, Tanaka H, Hori S, Matsuda K, Ueda Y, Sawada H, Hirayama M, Sudo A, Ikeda T.	4. 巻 9(5)
2. 論文標題 Developmental Evaluation of Infants Who Have Received Tadalafil in Utero for Fetal Growth Restriction.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Clin Med.	6. 最初と最後の頁 1448
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/jcm9051448.	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 Furuhashi F, Tanaka H, Maki S, Tsuji M, Magawa S, Kaneda MK, Nii M, Tanaka K, Ogura T, Nishimura Y, Endoh M, Kimura T, Kotani T, Sekizawa A, Ikeda T	4. 巻 Nov
2. 論文標題 Tadalafil treatment for preeclampsia (medication in preeclampsia; MIE): a multicenter phase II clinical trial.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Matern Fetal Neonatal Med.	6. 最初と最後の頁 1-7
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/14767058.2019.1690447.	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 Tanaka H, Maki S, Magawa S, Nii M, Tanaka K, Ikemura K, Toriyabe K, Ikeda T.	4. 巻 55 (10)
2. 論文標題 Maternal Blood Concentration of Tadalafil and Uterine Blood Flow in Pregnancy.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Medicina (Kaunas)	6. 最初と最後の頁 E708.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/medicina55100708.	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 Maki S, Tanaka H, Tsuji M, Furuhashi F, Magawa S, Kaneda MK, Nii M, Tanaka K, Kondo E, Tamaru S, Ogura T, Nishimura Y, Endoh M, Kimura T, Kotani T, Sekizawa A, Ikeda T.	4. 巻 8(6)
2. 論文標題 Safety Evaluation of Tadalafil Treatment for Fetuses with Early-Onset Growth Restriction (TADAFER): Results from the Phase II Trial.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Clin Med.	6. 最初と最後の頁 E856.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm8060856.	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 Magawa S, Nii M, Tanaka H, Furuhashi F, Maki S, Kubo M, Tanaka K, Kondo E, Ikeda T.	4. 巻 Jun
2. 論文標題 Phase-1 clinical study of tadalafil administered for selective fetal growth restriction in twin pregnancy.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Matern Fetal Neonatal Med.	6. 最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14767058.2019.1624717.	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 Magawa S, Tanaka H, Furuhashi F, Maki S, Nii M, Toriyabe K, Kondo E, Ikeda T.	4. 巻 May
2. 論文標題 Intrapartum cardiotocogram monitoring between obstetricians and computer analysis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Matern Fetal Neonatal Med	6. 最初と最後の頁 1-7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14767058.2019.1617688.	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(1)
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 Sci Rep.	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 Tanaka H, Furuhashi FH, Toriyabe K, Matsumoto T, Magawa S, Nii M, Watanabe J, Tanaka K, Umekawa T, Kamimoto Y, Ikeda T.	4. 巻 32(19)
2. 論文標題 Management of fetal growth restriction using the contraction stress test: a case-control study.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Matern Fetal Neonatal Med.	6. 最初と最後の頁 3221-3225
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14767058.2018.1461313.	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 Kubo-Kaneda M, Tanaka H, Maki S, Nii M, Umekawa T, Osato K, Kamimoto Y, Kondo E, Ikeda T.	4. 巻 32(17)
2. 論文標題 Placental growth factor as a predictor of the efficacy of tadalafil treatment for fetal growth restriction.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Matern Fetal Neonatal Med.	6. 最初と最後の頁 2879-2882
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14767058.2018.1450863.	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 Tanaka K, Tanaka H, Maki S, Kubo M, Nii M, Magawa S, Hatano F, Tsuji M, Osato K, Kamimoto Y, Umekawa T, Ikeda T.	4. 巻 32(15)
2. 論文標題 Cardiac function and tadalafil used for treating fetal growth restriction in pregnant women without cardiovascular disease.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Matern Fetal Neonatal Med.	6. 最初と最後の頁 2460-2462
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14767058.2018.1438401	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 Magawa Shoichi, Nii Masafumi, Enomoto Naosuke, Takakura Sho, Maki Shintaro, Tanaka Hiroaki, Ishida Masaki, Kondo Eiji, Sakuma Hajime, Ikeda Tomoaki	4. 巻 126
2. 論文標題 Evaluation of placental oxygenation in fetal growth restriction using blood oxygen level-dependent magnetic resonance imaging	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Placenta	6. 最初と最後の頁 40～45
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.placenta.2022.06.005	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12件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 二井 理文, 榎本 尚助, 真川 祥一, 高倉 翔, 真木 晋太郎, 田中 佳世, 鳥谷部 邦明, 田中 博明, 池田 智明
2. 発表標題 dimensional phase contrast MRIによる子宮動脈血流量評価
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 真木 晋太郎, 田中 博明, 高倉 翔, 榎本 尚助, 二井 理文, 金城 忠嗣, 安藤 大史, 菅 幸恵, 小谷 友美, 遠藤 誠之, 関沢 明彦, 池田 智明
2. 発表標題 FGRに対するタグラフィルの経母体投与における胎児胎盤循環動態の評価
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 辻 誠, 真木 晋太郎, 岡本 幸太, 北村 亜沙, 高倉 翔, 真川 祥一, 二井 理文, 田中 佳世, 田中 博明, 桂木 真司, 池田 智明
2. 発表標題 胎児発育不全に対するタグラフィル経母体投与における、胎児超音波計測値の検
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 田中 佳世，田中 博明，高倉 翔，真木 晋太郎，二井 理文，池田 智明
2．発表標題 胎児発育不全に対するタダラフィル治療が胎盤に与える影響 低酸素とmTORシグナリング
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 高倉 翔，田中 佳世，榎本 尚助，真木 晋太郎，二井 理文，田中 博明，池田 智明
2．発表標題 ヒト胎盤におけるタダラフィルとmTORシグナリングについての検討
3．学会等名 第41回日本妊娠高血圧学会
4．発表年 2021年

1．発表者名 二井理文、榎本尚助、真川祥一、古橋芙美、真木晋太郎、田中佳世、鳥谷部邦明、田中博明、池田智明
2．発表標題 タダラフィル内服により子宮動脈血流量は増加する MRIを用いた検討
3．学会等名 第72回日本産科婦人科学会学術集会
4．発表年 2020年

1．発表者名 榎本尚助、二井理文、古橋芙美、高倉翔、真川祥一、真木晋太郎、田中佳世、鳥谷部邦明、田中博明、池田智明
2．発表標題 MRIを用いた子宮動脈血流測定の有用性に関する検討
3．学会等名 第72回日本産科婦人科学会学術集会
4．発表年 2020年

1．発表者名 真木晋太郎、田中博明、高倉翔、辻誠、古橋芙美、真川祥一、二井理文、鳥谷部邦明、田中佳世、池田智明
2．発表標題 子宮内胎児発育不全に対するタダラフィル投与母体から出生した児の発達予後
3．学会等名 第72回日本産科婦人科学会学術集会
4．発表年 2020年

1．発表者名 高倉翔、田中佳世、真木晋太郎、二井理文、鳥谷部邦明、田中博明、池田智明
2．発表標題 胎児発育不全に対する胎内でのタダラフィル投与と出生児の将来の生活習慣病の発症に関する研究
3．学会等名 第72回日本産科婦人科学会学術集会
4．発表年 2020年

1．発表者名 真川祥一、二井理文、榎本尚助、石田正樹、中山良平、高瀬伸一、古橋芙美、真木晋太郎、田中博明、佐久間肇、池田智明
2．発表標題 MRIを用いた胎盤機能および子宮動脈血流評価
3．学会等名 第7回 新胎児学研究会
4．発表年 2019年

1．発表者名 真木 晋太郎、田中 博明、高倉 翔、古橋 芙美、二井 理文、前田 佳紀、田中 佳世、鳥谷部 邦明、加藤 稲子、池田 智明
2．発表標題 子宮内胎児発育不全に対するタダラフィル投与母体から出生した児の発達予後
3．学会等名 第40回 日本妊娠高血圧学会
4．発表年 2019年

1．発表者名 二井 理文，石田 正樹，高倉 翔，古橋 芙美，真木 晋太郎，前田 佳紀，田中 佳世，鳥谷部 邦明，田中 博明，池田 智明
2．発表標題 周産期心筋症における心臓MRIを用いた解析
3．学会等名 第40回 日本妊娠高血圧学会
4．発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1．著者名 池田智明、山口恭平、二井理文、山口瑞希、田中博明、真川祥一、村林奈緒、真木晋太郎、前田佳紀、三好剛一、桂木真司、古橋芙美、中尾真大、榎本尚助	4．発行年 2021年
2．出版社 中外医学社	5．総ページ数 224
3．書名 CTGエポリーション	

〔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
---------	---------