

病因病態部門

Department of Molecular Embryology

代謝部門

Department of Molecular Medicine

免疫部門

Department of Developmental Medicine

環境影響部門

Department of Bone and Mineral Research



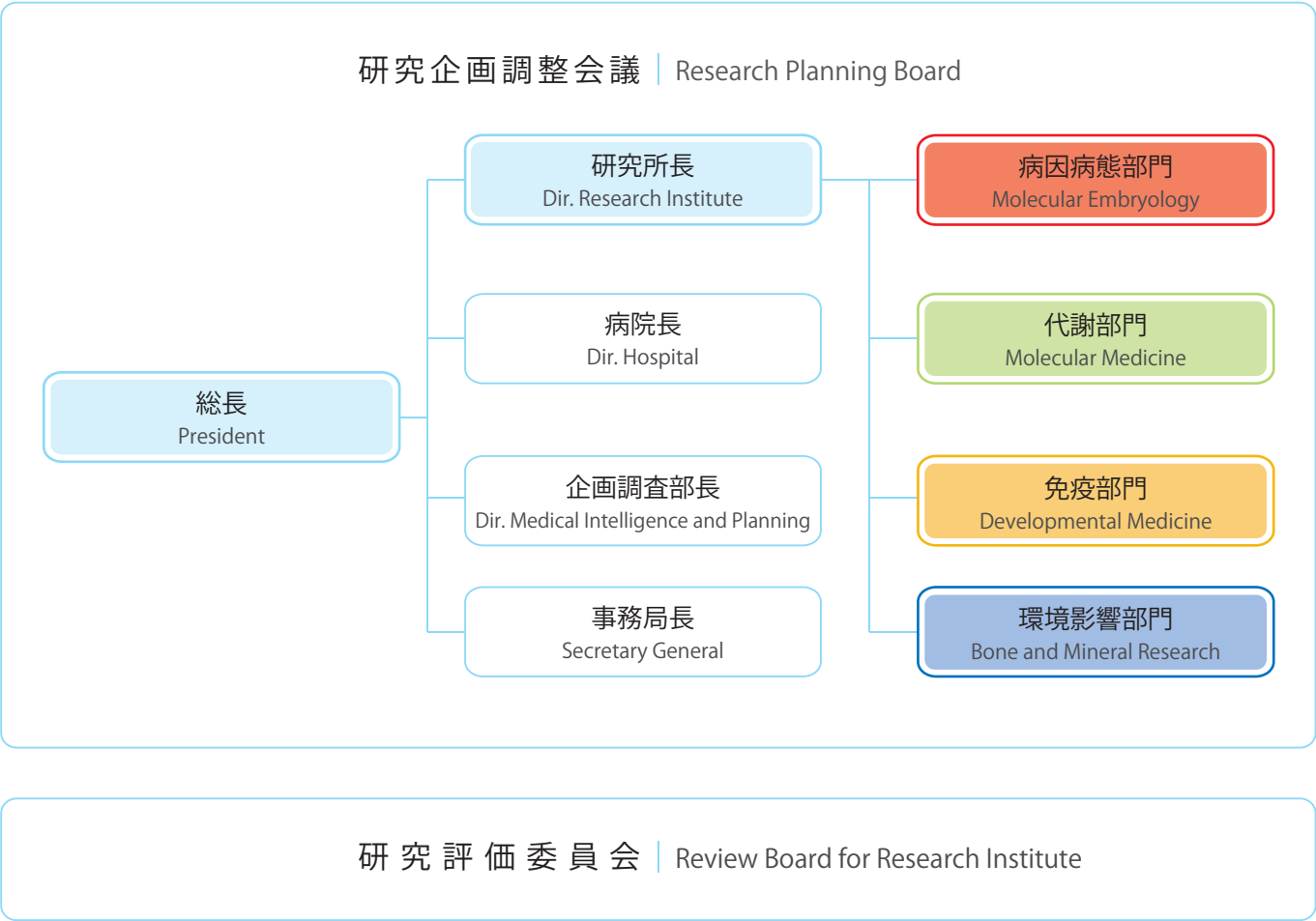
# 親から子どもへ世代をつなぎ よりよき未来のため 母子医療に大きな科学的根拠の礎を

本研究所は、周産期および小児発達期における疾患の原因解明と治療法の開発をめざし、母子医療に関する本格的な研究機関として1991年（平成3年）に開設されました。

4つの研究部門では、発生と成長発達に関わる疾病の原因や病態形成機構を追究し、治療につなげる研究を行っています。特に、母子医療で大きな位置を占める原因不明疾患に対しては、最新の生命科学研究の技術と知識を駆使した母性小児疾患総合診断解析センターとしての機能を果たすべく取り組んでいます。

The Research Institute MCHRI was established in 1991 for the basic and clinical research to overcome the maternal, perinatal and pediatric diseases. The mission is to provide the molecular and cellular bases of diseases and to formulate novel approaches to diagnosis and treatment. Staff members are engaged in academic activities, and the collaboration with the Hospital promotes medical practice based on the solid evidence and truth on the causes and pathogenesis of diseases.

1981～	昭和 56年 10月	センター開所、第1期事業（周産期医療部門）開始
	昭和 62年 1月	第2期事業の一環として研究所整備計画の策定、基本設計着手
	昭和 63年 7月	実施設計着手
	平成 元年 4月	着工
	平成 3年 5月	竣工
1991～	平成 3年 7月	研究所事業開始
1992～	平成 4年 3月	文部大臣より学術研究機関の指定
1994～	平成 6年 3月	大阪大学大学院医学系研究科連携大学院博士課程（細胞認識機構学）
1996～	平成 8年 4月	文部大臣より日本育英会第一種奨学金返還特別免除施設の指定
2000～	平成 12年 3月	大阪大学大学院歯学研究科連携大学院博士課程（頭蓋顎顔面発生発育機構学）
2006～	平成 18年 4月	地方独立行政法人大阪府立病院機構設立



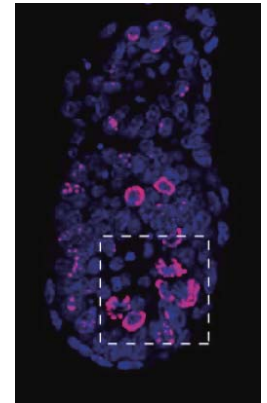
研究員、兼務研究員、流動研究員、研究技術員、研究補助員  
臨床研究医(員)、大学院生、研修研究員など

研究所棟5階建総面積／2,753㎡、RI廃水処理施設／124㎡

- 1階 研修会議室
- 2階 所長室、所員室、代謝部門
- 3階 免疫部門、環境影響部門
- 4階 病因病態部門、環境影響部門、共通機器分析室
- 5階 動物飼育室、RI実験室

## 正常胚発生の制御機構と先天異常の発症機構に関する研究

ヒトの周産期・胎児期では、受精卵から、前後、背腹、左右の三方向の体軸に沿って、三胚葉が動的な形態形成運動を行うことで、多様な器官を持つ複雑な身体ができます。このような発生過程に異常が生じると、神経管閉鎖不全や先天性心疾患といった先天異常を発症します。先天性の奇形は、新生児の死亡原因の第一位であり、自然流産や比較的軽微な奇形まで含めると、胎児の5%程度にまで発症が見られます。先天異常の発症原因は、遺伝的要因、環境要因、両者の複合的要因によると考えられていますが、詳細なメカニズムについては未だ明らかにされていません。当部門では、正常発生機構とその破綻による先天異常の発症機構を解明することを目的に研究を進めています。実際には、ヒト疾患モデル動物として開発され、リバース及びフォワード両遺伝学的手法に適したマウスを研究材料として使用しています。リバース遺伝学的手法としては、胚発生時期に特定の細胞群を標識できるトランスジェニックマウスや特定のシグナル経路を活性化又は不活性化した遺伝子組み換えマウスを作成し、得られたマウスの表現型解析を通じて、胚発生機構の解明を進めています。また、フォワード遺伝学的手法を用いて選別した劣性致死変異体の中から、先天異常のモデルマウスを同定するプロジェクトも進めています。現在、奇形を発症させる原因遺伝子の特定や病態発症機構について解析中です。今後、得られた研究成果から新規な治療法、発症予防法へ向けた基盤技術の開発を目指します。



マウス着床直後胚での細胞分裂像



マウス8.5日目胚の走査電子顕微鏡像

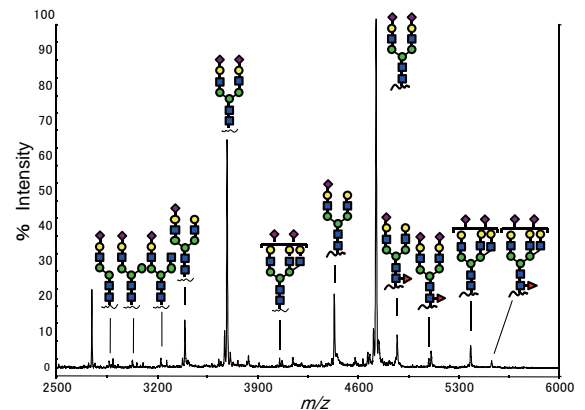
The human embryo develops from a single fertilized oocyte through dynamic morphogenetic processes of three germ layers along with three body axes, the anterior-posterior, dorsal-ventral and left-right axes, respectively. During these developmental events, failure in genetic and/or epigenetic pathways is thought to give rise to human birth defects and congenital anomalies. However, the precise mechanisms of the congenital disorders remain unknown. Laboratory mice naturally develop conditions that mimic human disease, such as congenital disease, cancer and diabetes, and the mouse has therefore been used as a model organism to study human disease for nearly a century. To elucidate the molecular and cellular mechanisms governing such developmental diseases, the mouse embryos are utilized as powerful tools in which both reverse and forward genetics can be readily applicable. With respect to a reverse genetic approach, we are generating several transgenic mouse lines, in which subpopulations of cells are marked or specific genes are mis-expressed, and knock-out mutant mice. These genetically modified mice can accelerate basic research on embryonic development as well as evaluation of therapeutics by allowing us to assign functions to genes, dissect genetic pathways, and manipulate the cellular properties of proteins. Additionally, we are also attempting a forward genetic approach, by which new insertional mouse mutations are identified and characterized as a model of human congenital disorders.

## Recent Publications

1. Cell surface heparan sulfate chains regulate local reception of FGF signaling in the mouse embryo. *Dev Cell*. 21:257-272 (2011)
2. FGF signaling directs a center-to-pole expansion of tubulogenesis in mouse testis differentiation. *Development*. 137:303-312 (2010)
3. Experience-dependent transfer of Otx2 homeoprotein into the visual cortex activates postnatal plasticity. *Cell*. 134:508-520 (2008)
4. Crucial roles of *Foxa2* in mouse anterior-posterior axis polarization via regulation of anterior visceral endoderm-specific genes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 104:5919-5924 (2007)
5. Canonical Wnt signaling and its antagonist regulate anterior-posterior axis polarization by guiding cell migration in mouse visceral endoderm. *Dev Cell*. 9:639-650 (2005)
6. Characterization of the pufferfish *Otx2* cis-regulators reveals evolutionarily conserved genetic mechanisms for vertebrate head specification. *Development*. 131:57-71 (2004)

## 糖鎖研究と関連疾患の診断支援活動

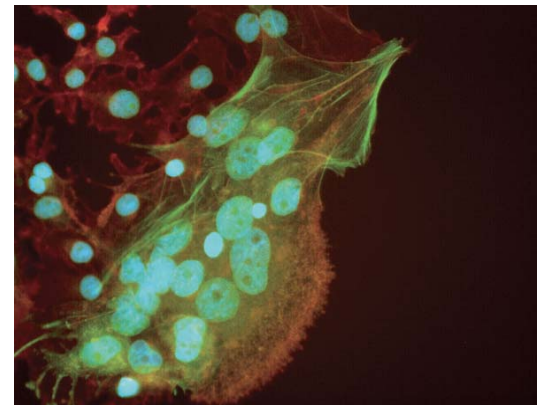
糖タンパク質糖鎖の生合成障害でおこる100以上の疾患群の総称である先天性グリコシル化異常症 CDG は、その多くが発達の遅れをおこしますが、通常の検査等では診断が不可能であるために、ほとんどの症例が診断されないままとなっています。CDGの原因はかつて当部門において質量分析法を用いて解明されましたが、その後 CDG 診断法を確立し、全国の医療機関に対して診断支援を行うことで研究成果を社会に還元しています。また、質量分析法をはじめとする解析手法によって未解明な糖鎖機能を明らかにする研究も行っています。



糖ペプチドのマスペクトル

## 生体内でおこる細胞融合の機構と関連疾患に関する研究

胎盤や筋肉が作られ、機能を発揮するには細胞融合という特有の現象を経ることが必要です。細胞融合に関する本部門の研究は、創傷治癒や胎児期「からだづくり」の際に起こるさまざまな体腔閉鎖の機構解明へと発展しています。細胞融合は幹細胞分化やがん化とも関係することから、その機構の解明によって胎盤形成の障害による流産や不育症の原因究明や先天性筋肉疾患の治療開発、さらには再生医療につながることを期待されます。



細胞融合

This laboratory focuses on “glycoproteomics” to open a new frontier of glycan-related disorders. With an expertise in mass spectrometry (MS), we are carrying out a molecular diagnosis program for the Congenital Disorders of Glycosylation (CDG), a newly established group of inherited metabolic diseases. Our “clinical glycoproteomics” study using originally developed mass spectrometric technology is unraveling CDG to constitute 1 % of the developmental delay patients with unknown origins. Another project is to scrutinize the cell fusion mechanism underlying placenta and muscle development. Cell fusion is a drastic but physiological event required for cellular transformation and differentiation and accompanies actin cytoskeleton rearrangement, and thus our study is anticipated to open a new perspective in the regenerative therapy, an emerging field of medicine, as well as to address the pathogenesis of body wall closure defects.

## Recent Publications

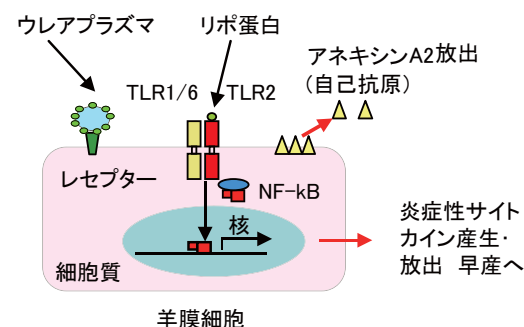
1. Calponin 3 regulates actin cytoskeleton rearrangement in trophoblastic cell fusion. *Mol Biol Cell*. 21:3973-3984 (2010)
2. Comparison of methods for profiling O-glycosylation: Human Proteome Organisation Human Disease Glycomics/Proteome Initiative multi-institutional study of IgA1. *Mol Cell Proteomics*. 9:719-727 (2010)
3. Quantitation of saccharide compositions of O-glycans by mass spectrometry of glycopeptides and its application to rheumatoid arthritis. *J Proteome Res*. 9:1367-1373 (2010)
4. Distinct features of matrix-assisted 6  $\mu$ m infrared laser desorption/ionization mass spectrometry in biomolecular analysis. *Anal Chem*. 81:6750-6755 (2009)
5. Comparison of the methods for profiling glycoprotein glycans--HUPO Human Disease Glycomics/Proteome Initiative multi-institutional study. *Glycobiology*. 17:411-422 (2007)
6. Hydrophilic affinity isolation and MALDI multiple-stage tandem mass spectrometry of glycopeptides for glycoproteomics. *Anal Chem*. 76:6560-6565 (2004)



## 流早産・不育症に関する研究

早産は、周産期死亡や新生児の神経・呼吸器疾患に関連し、周産期医療最大の課題です。ウレプラズマ細菌が日本人早産の重要な起因微生物であることを見出し（当施設原因不明流早産の4割）、その特徴的な病理像を報告しました。周産期専門施設への本菌の分離同定方法の指導や、検体の受け入れを行っています。

一方、化粧品、食品、医薬品などに利用されているナノ材料の一部は、動物実験において胎盤機能を障害することを見出し、国レベルでのリスク解析研究につなげています。関連施設と日本人不育症（反復流産）の遺伝的な要因の解析・治療法の開発も行っています。

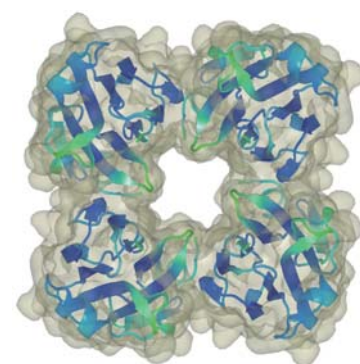


ウレプラズマによる炎症反応惹起機構

## 腸内細菌の病原因子・細胞骨格蛋白質の構造学的機能解析

腸炎ビブリオは大阪で見つかった食中毒細菌です。本菌の産生する耐熱性溶血毒 (TDH) をモデルに“Arrhenius 効果 100 年の謎”の分子メカニズムを解いてきました。そして TDH の立体構造を明らかにしました。

O157 に代表される腸管出血性大腸菌等は、病原因子を宿主細胞に打ち込む III 型分泌装置 (TTSS) を持っています。TTSS 構成蛋白質の新たな構造学的特殊性を発見しました。細胞骨格蛋白質の RodZ 破壊株は桿菌から球菌に形態変化します。赤痢菌の二成分制御系の *cpxA* 及び *rodZ* の二重変異株は、TTSS のエフェクター蛋白質の発現を相補し RodZ 蛋白質が翻訳後修飾の場としても機能していることを報告しました。



TDH 4量体: PDB 3A57

Chorioamnionitis (CAM) is a placental finding associated with premature rupture of membranes and preterm birth, which are the most important causes of perinatal morbidity and mortality. Among 151 placentas delivered at less than 32 weeks of gestation, 42% (63 cases) were culture-positive for *Ureaplasma* spp.. *Ureaplasma* spp. was shown to specifically recognize host cell surface sulfoglycolipids, which have been implicated in sperm-egg interactions. We also identified placental features that might be characteristic of ureaplasma infection. Several bacterial toxins, including *Vibrio parahaemolyticus* thermostable direct hemolysin (TDH), show paradoxical responses to heat treatment, known as the Arrhenius effect. The Arrhenius effect has been recognized for 100 years, and its underlying molecular mechanism was finally unraveled in our previous report. The common features of the bacterial pore-forming toxin are a) it is released as a soluble monomer into the extra-bacterial space, and b) it oligomerizes to form a pore at the host cell membrane. In contrast, TDH showed that TDH formed tetrameric structure in solution, and electron micrographs revealed that TDH tetramer diagonally attached to lipid membranes.

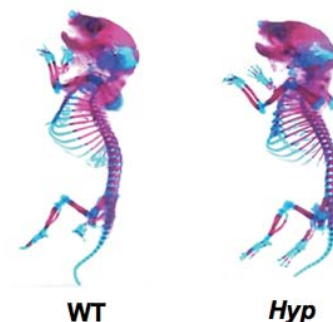
## Recent Publications

1. Silica and titanium dioxide nanoparticles cause pregnancy complications in mice. *Nat Nanotechnol.* 6:321-328 (2011)
2. Polymorphisms in the *annexin A5* gene promoter in Japanese women with recurrent pregnancy loss. *Mol Hum Reprod.* 17:447-452 (2011)
3. RodZ regulates the post-transcriptional processing of the *Shigella sonnei* type III secretion system. *EMBO Rep.* 12:911-916 (2011)
4. Placental features of chorioamnionitis colonized with *Ureaplasma* species in preterm delivery. *Pediatr Res.* 67:166-172 (2010)
5. Structure and functional characterization of *Vibrio parahaemolyticus* thermostable direct hemolysin. *J Biol Chem.* 285:16267-16274 (2010)
6. Cytoskeleton-modulating effectors of enteropathogenic and enterohemorrhagic *Escherichia coli*: a case for EspB as an intrinsically less-ordered effector. *FEBS J.* 277:2409-2415 (2010) review

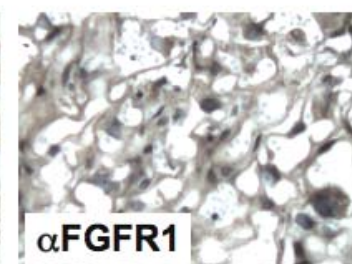
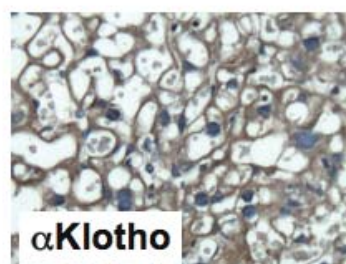
## 骨疾患・成長障害の病態解析及び治療法の開発

胎児期から乳幼児期、小児期にかけて、身体は急速な発育を遂げます。身体発育において中心的役割を担っているのは骨格の形成と成長であり、その破綻は骨格の形成異常や成長障害のみならず、将来の代謝性骨疾患の原因となります。また、骨格は、支持組織として脊椎動物の形態を決定し、造血の場である骨髄を内包するとともに、カルシウムやリンなどの生命維持に必須のミネラルの恒常性維持にも寄与する重要な臓器です。

当部門では、成長期の健全な骨発育に資することを目的として、骨／軟骨の分化成熟分子機構や遺伝性骨疾患の病態に関する解析を行っています。これまで、軟骨細胞にジーントラップによる変異導入を適用することにより、軟骨細胞分化に関わる分子群の同定及び解析を行ってきました。また、Wnt に対する共役受容体である Lrp6 が骨吸収を制御することにより出生後の骨量規定因子として働くことや、骨粗鬆症に対する新薬として注目される PTH の骨形成作用に Wnt シグナルとの相互作用が関与することを示しました。さらに、カルシウム／リンの恒常性維持にかかわる多彩な分子群の機能的連関や、これらのミネラルの経胎盤輸送や周産期特異的な代謝調節機構についても解析を進めており、これらの研究を通じて、種々の骨疾患や成長障害に対する新たな治療法の開発をめざしています。



野生型マウスおよび低リンくる病マウス (Hyp) 新生仔の Skeletal Preparation



マウス胎盤におけるKlotho及びFGFR1の発現

Skeletal development plays the central role in body growth from fetus to adolescence. Skeleton is the indispensable organ which serves as the template for morphogenesis in vertebrates, contains the bone marrow involved in hematopoiesis, and contributes to the maintenance of mineral homeostasis. Our goal is to develop new strategies to diagnose and treat patients with impaired skeletal development and growth. To achieve this mission, we are investigating the molecular and cellular mechanisms underlying the skeletal development, and unraveling the pathogenesis for inherited bone diseases. By applying a gene-trap mutagenesis in chondrocytes, we have identified several molecules involved in chondrocyte differentiation. Moreover, we have revealed that low-density lipoprotein receptor related protein 6 (Lrp6), a co-receptor for Wnt/ $\beta$ -catenin signaling, functions as a determinant of postnatal bone mass through the regulation of bone resorption, and that parathyroid hormone (PTH) enhances bone formation through a crosstalk with Wnt/ $\beta$ -catenin pathway. Another research interest in our laboratory is focused on the molecular basis for calcium and phosphate homeostasis. We are currently elucidating the functional relationship among the various molecules involved in mineral metabolism and the mechanisms for the fetal-specific regulation.

## Recent Publications

1. Signaling of extracellular inorganic phosphate up-regulates cyclin D1 expression in proliferating chondrocytes via the  $\text{Na}^+/\text{Pi}$  cotransporter Pit-1 and Raf/MEK/ERK pathway. *Bone*. 47:938-947 (2010)
2. An Lrp6 hypomorphic mutation affects bone mass through bone resorption in mice and impairs interaction with Mesd. *J Bone Miner Res*. 23:1661-1671 (2008)
3. PTH/cAMP/PKA signaling facilitates canonical Wnt signaling via inactivation of glycogen synthase kinase-3  $\beta$  in osteoblastic Saos-2 cells. *J Cell Biochem*. 104:314-317 (2008)
4. Involvement of nuclear factor I transcription/replication factor in the early stage of chondrocytic differentiation. *Bone*. 41:1025-1035 (2007)
5. Importin 4 is responsible for ligand-independent nuclear translocation of vitamin D receptor. *J Biol Chem*. 280:40901-40908 (2005)
6. Intraperitoneal administration of recombinant receptor-associated protein causes phosphaturia via an alteration in subcellular distribution of the renal sodium phosphate co-transporter. *J Am Soc Nephrol*. 16:2338-2345 (2005)

## 交通のご案内

### Access



地方独立行政法人 大阪府立病院機構  
 大阪府立母子保健総合医療センター 研究所  
 〒594-1101 大阪府和泉市室堂町840 TEL. 0725-56-1220 (センター代表)  
 TEL. 0725-57-4105 (研究所直通) FAX. 0725-57-3021 (研究所直通)

Osaka Prefectural Hospital Organization  
 Osaka Medical Center and Research Institute for Maternal and Child Health  
 840 Murodo-cho Izumi, Osaka, 594-1101, Japan  
 TEL. +81-725-57-4105 FAX. +81-725-57-3021  
<http://www.mch.pref.osaka.jp>