



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



大阪母子医療センター 研究所

Research Institute, Osaka Women's and Children's Hospital

# 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。

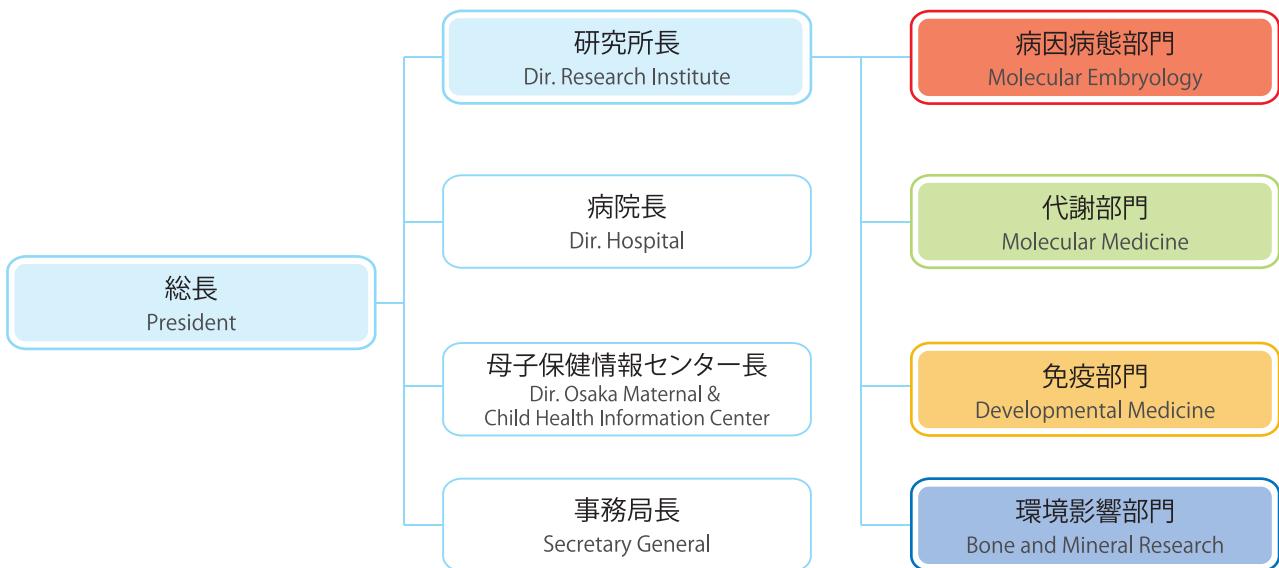
The Research Institute MCHRI was established in 1991 for the basic and clinical research to overcome the maternal, perinatal and pediatric diseases. The mission is to provide the molecular and cellular bases of diseases and to formulate novel approaches to diagnosis and treatment. Staff members are engaged 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(頭蓋顎頬面発生発育機構学)
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

## 組織、運営、評価

Organization, Management, Evaluation

### 研究企画調整会議 | Research Planning Board



### 研究評価委員会 | Review Board for Research Institute

## 構成

Staff, Member

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

## 施設の概要

Outline of Facilities

研究所棟5階建総面積／2,753m<sup>2</sup>、RI廃水処理施設／124m<sup>3</sup>

- 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、それらの破綻によって発症する先天異常の同定

胎児期の発生過程に異常が生じると、神経管閉鎖不全（二分脊椎）、先天性心疾患（心室中隔欠損症など）といった先天異常を発症します。先天異常の発症原因は、遺伝的要因、感染性要因、環境要因、さらにこれらの複合的要因によって発症リスクが高くなることが知られていますが、ほとんどの先天異常の原因は不明です。

当部門では、まず正常発生機構を理解し、その破綻によって生じる形態異常を同定することで、先天異常の発症メカニズムの解明を目指します。具体的には、ヒト疾患モデル動物として適したマウスを研究材料とし、特定の細胞群を標識した細胞系譜実験や、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用いた表現型解析を行います。また、最近では発生過程で生じる物理的な力が胎児の形態形成や器官形成に必要不可欠であることが明らかになりつつあり、これらの物理的な力がどのような役割を果たしているのか検討します。これらの研究成果から、先天異常の早期発見、新規な治療法・発症予防へ向けた基盤技術の開発を目指します。



遺伝子改変技術によって作製された  
先天異常マウス胎児(15.5日目胚)  
四肢形成異常や二分脊椎などが見られる

## Recent Publications

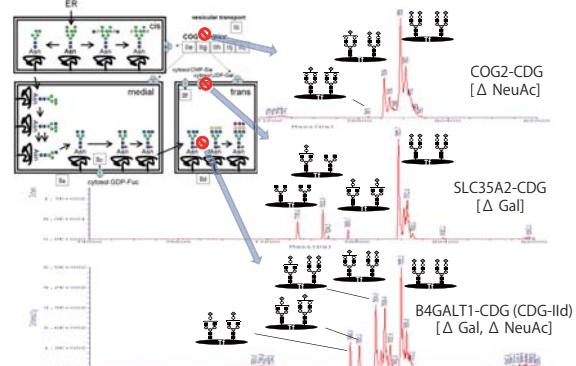
1. Fate specification of neural plate border by canonical Wnt and Grl3 is crucial for neural tube closure. *EBioMedicine* 2:513-527 (2015)
2. Extracellular distribution of diffusible growth factors controlled by heparin sulfate proteoglycans during mammalian embryogenesis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 369: 20130545 (2014)
3. External mechanical cues trigger the establishment of the anterior-posterior axis in early mouse embryos. *Dev Cell.* 27:131-144 (2013)
4. Extracellular modulation of Fibroblast Growth Factor signaling through heparan sulfate proteoglycans in mammalian development. *Curr Opin Genet Dev.* 23:399-407 (2013)
5. Cell surface heparan sulfate chains regulate local reception of FGF signaling in the mouse embryo. *Dev Cell.* 21:257-272 (2011)
6. Experience-dependent transfer of Otx2 homeoprotein into the visual cortex activates postnatal plasticity. *Cell.* 134:508-520 (2008)

## 遺伝性疾患・稀少難治性疾患の病態研究

大阪母子医療センターではさまざまな遺伝性疾患の患者が受診しています。病院の遺伝診療科と連携して遺伝性疾患の診断、病態解明、さらには治療法開発に向けての研究を行います。

## 糖鎖研究および関連疾患の診断支援

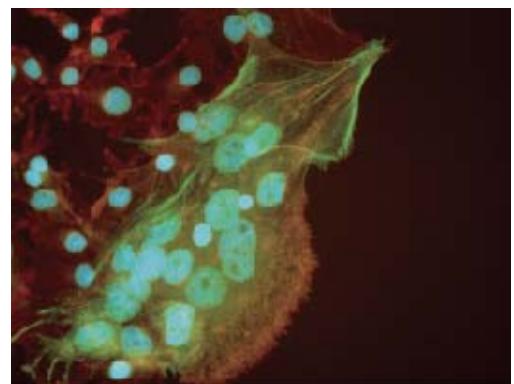
糖タンパク質糖鎖の生合成障害でおこる先天性グリコシリ化異常症 CDG は比較的新しい疾患です。当部門は質量分析法を中心とする糖鎖解析技術によってその疾患概念の確立に貢献してきました。CDG の多くが発達の遅れをおこしますが、通常の検査等では診断が不可能であるために、ほとんどの症例が診断されないままとなっています。種々の病型の本態を明らかにしつつ、分子診断法を確立して全国の医療機関に対する診断支援活動を行っています。



CDGの分子表現型分析

## 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。当部門では細胞融合における細胞骨格再構築に注目して研究を進めており、創傷治癒や胎児期での「からだづくり」で起こるさまざまな体腔閉鎖機序の解明へと発展しつつあります。細胞融合は幹細胞分化やがん化とも関係することから、本研究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もつながることが期待されます。



トロホblastの細胞融合

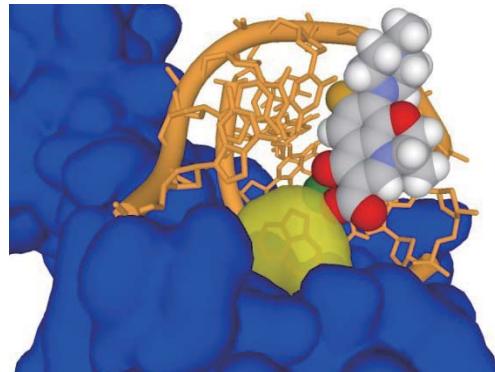
## Recent Publications

1. A novel genetic syndrome with STARD9 mutation and abnormal spindle morphology. Am J Med Genet A. 173:2690-2696 (2017)
2. De novo mutations in SMCHD1 cause Bosma arhinia microphthalmia syndrome and abrogate nasal development. Nat Genet. 49:249-255 (2017)
3. Further evidence of a mutation in CDC42 as a cause of a recognizable syndromic form of thrombocytopenia. Am J Med Genet A. 170A:852-855 (2016)
4. Identification of a Post-translational Modification with Ribitol-Phosphate and Its Defect in Muscular Dystrophy. Cell Rep. 14:2209-2223 (2016)
5. CCDC115 Deficiency Causes a Disorder of Golgi Homeostasis with Abnormal Protein Glycosylation. Am J Hum Genet. 98:310-21 (2016)
6. Targeted next-generation sequencing in the diagnosis of neurodevelopmental disorders. Clin Genet. 2015;88:288-92 (2015)

## 流早産の原因と制御に関する研究

世界では年間 1,500 万人が早産で産まれ、100 万人の子どもが早産及びその合併症で死亡しています。我が国の早産率は 6% (年間 6 万人) と先進諸国の中では低いものの、周産期医療最大の課題です。我々は、流早産胎盤でのウレアプラズマの検出、早産モデル動物を用いた病原因子の同定、ウレアプラズマサイズのナノ粒子による胎盤機能障害、宿主細胞内侵入性などを通じて、ウレアプラズマが流早産起因微生物であることを証明し、その薬剤耐性メカニズムの解明や新たな制御法の開発を行っています。

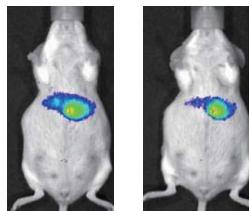
### Homology Modeling of S83W ParC



### Reproductive toxicity

nano silica      300      70 (nm)

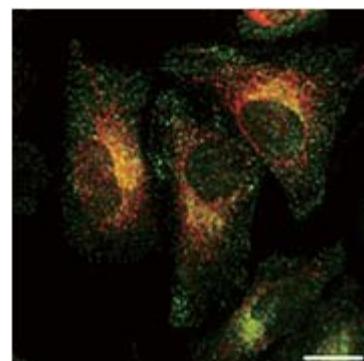
Liver



Placenta



### Intracellular *Ureaplasma*



Red: *Ureaplasma*, Green: clathrin

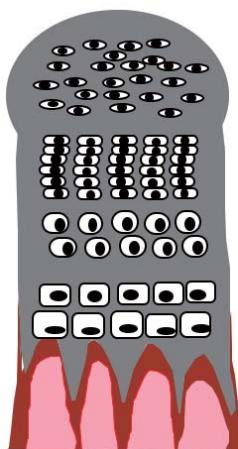
## Recent Publications

1. Intracellular fate of *Ureaplasma parvum* entrapped by host cellular autophagy. *MicrobiologyOpen*. 6:1-14 (2017)
2. Human thioredoxin-1 attenuates the rate of lipopolysaccharide-induced preterm delivery in mice in association with its anti-inflammatory effect. *Ped Res*. 80:433-9 (2016)
3. Hydroxylated fullerene: a potential antiinflammatory and antioxidant agent for preventing mouse preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 213:708.e1-9 (2015)
4. *In vitro* activity of five quinolones and analysis of the quinolone resistance-determining regions of *gyrA*, *gyrB*, *parC*, and *parE* in *Ureaplasma parvum* and *Ureaplasma urealyticum* clinical isolates from perinatal patients in Japan. *Antimicrob Agents Chemother*. 59:2358-64 (2015)
5. E2A and CBP/p300 act in synergy to promote chromatin accessibility of the immunoglobulin  $\kappa$  locus. *J Immunol*. 188:5547-60 (2012)
6. Silica and titanium dioxide nanoparticles cause pregnancy complications in mice. *Nat Nanotechnol*. 6:321-8 (2011)
7. Placental features of chorioamnionitis colonized with *Ureaplasma* species in preterm delivery. *Pediatr Res*. 67:166-72 (2010)

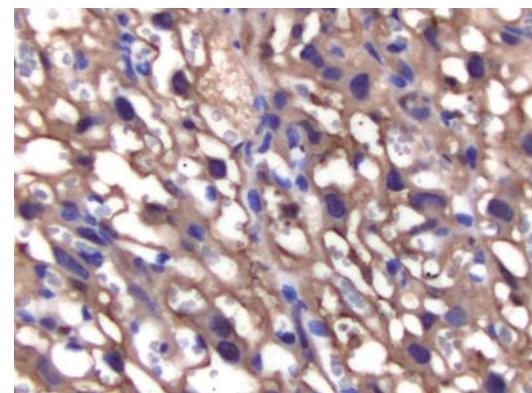
## 骨ミネラル代謝異常症・成長障害の病態解析及び治療法の開発

胎児期および小児期の身体発育において中心的な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、成人期においては骨粗鬆症などの代謝性骨疾患の原因となります。

当部門では、成長期の健全な骨発育に資する事を目的として、骨格の形成及び維持の分子機構や種々の骨ミネラル代謝異常症・成長障害の分子病態に関する研究を行っています。これまで、遺伝性骨系統疾患責任分子の解析やジーントラップを用いた変異体作製、変異マウスの解析などにより軟骨細胞分化の分子基盤を明らかにしてきました。また、カルシウム／リンの恒常性維持機構や骨格の生物学的石灰化に関わる多彩な分子群の発現制御や機能的連関についても解析を進めており、最近では、遺伝性低リンくる病マウスの骨細胞機能の異常やリン酸利尿因子 FGF23 の概日リズムによる発現制御、胎盤に対する FGF23 の内分泌作用、リンにより惹起されるシグナルの伝達機構などを報告しています。私達はこれらの研究を通じて、種々の骨ミネラル代謝異常症や成長障害に対する新たな診断法や治療法の開発をめざしています。



軟骨細胞分化に関わる多彩な分子群



マウス胎盤におけるNaPi-2bの発現

## Recent Publications

1. Phosphate as a signaling molecule and its sensing mechanism. *Physiol Rev.* in press (2018)
2. Inorganic phosphate activates the AKT/mTORC1 pathway and shortens the life span of an  $\alpha$ -klotho-deficient model. *J Am Soc Nephrol.* 27:2810-2824 (2016)
3. Interleukin-1-induced acute bone resorption facilitates the secretion of fibroblast growth factor 23 into the circulation. *J Bone Miner Metab.* 33:342-354 (2015)
4. Elevated fibroblast growth factor 23 exerts its effects on placenta and regulates vitamin D pregnancy of Hyp mice. *J Bone Miner Res.* 29:1627-1638 (2014)
5. Dysregulated gene expression in the primary osteoblasts and osteocytes isolated from hypophosphatemic Hyp mice. *PLoS One.* 9:e93840 (2014)
6. Sympathetic activation induces skeletal FGF23 expression in a circadian rhythm-dependent manner. *J Biol Chem.* 289:1457-1466 (2014)

## 交通のご案内

### Access



地方独立行政法人 大阪府立病院機構  
大阪母子医療センター 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  
Research Institute, Osaka Women's and Children's Hospital  
840 Murodo-cho Izumi, Osaka, 594-1101, Japan  
TEL. +81-725-57-4105 FAX. +81-725-57-3021  
[https://www.wch.opho.jp](http://www.wch.opho.jp)