

Bio News – April, 2023

In-Vivo Science
International, Inc.

今月の企業関連ニュース/他

3/1 コロナワクチン会社 Novavax(本社:メリーランド州)の事業継続が危うい

[Novavax Just Dropped a Bombshell on Investors: Even Management Is Questioning Its Future | Nasdaq](#)

3/2 独の MorphoSys が前臨床研究一切を中止〜ドイツ研究拠点の従業員およそ 17%削減

1 年前に米国での創業を止めてドイツのプラネックの研究所を主体にすることにした MorphoSys が、今度は前臨床研究一切を中止しプラネックの従業員およそ 17%を削減する。

3/3 “ゲノム編集ベビー”の賀建奎氏、再び研究の場へ

「デシヌヌ型筋ジストロフィーの治療費は高価です。誰にでも手が届くような金額でのゲノム編集による治療法を開発したい」——これが賀建奎氏の新たな目標だという。2023 年 2 月 11 日に英国ケント大学が主催するオンラインでの講演会で彼はそう語った。

賀建奎氏といえば 2018 年に、受精卵の段階で遺伝子に改変を施した“ゲノム編集ベビー”を誕生させた人物として知られる。当の赤ちゃんにとって医学的メリットのほとんどない遺伝的改変が行われた上、技術的な安全性についても議論されることないまま実施されていたことなどから、中国を含めた世界中の研究者から厳しく非難された。賀氏は裁判の結果、不法な医療行為を行ったと判断され、罰金と懲役 3 年の実刑判決を受け、昨年春に出所していた。

3/3 米国政府はコロナ mRNA ワクチンの開発、製造、調達に少なくとも 319 億ドルを費やした

3/4 AI 創薬会社 Pathos AI(本社:カリフォルニア州パロアルト市)が既に 4,000 万ドル調達目標の半分 2,000 万ドルを手に入れている

3/4 Chan Zuckerberg Initiative が生理信号解析技術を開発する研究連携をシカゴで発足

FaceBook を運営する Meta 社の創業者にして CEO・Mark Zuckerberg 氏とその妻が設立した社会改善の取り組み Chan Zuckerberg Initiative の一翼を担う細胞研究非営利事業 Chan Zuckerberg Biohub Network が拡大して米国イリノイ州シカゴに新たな生物医学研究連携が発足した。

3/6 Eisai のアルツハイマー病薬の承認を不動にするための申請を米国 FDA が受理

3/7 遺伝子組換えメダカ 東工大から流出 カルタヘナ法違反で初の逮捕

赤色に発光するように遺伝子改変したメダカを未承認で飼育、販売したなどとして、警視庁生活環境課は 8 日、千葉県九十九里町の自営業、古川敏一容疑者(68)ら男性 5 人をカルタヘナ法違反の疑いで逮捕したと発表。同法違反での逮捕は全国初。いずれも容疑を認めているという。

東京工業大では遺伝子改変したメダカの卵が研究目的で保管されていたが、09 年ごろに外部に流出し、今回の一連の拡散のきっかけとなったとみられる。流出させたのは当時大学院生だった男性会社員(35)＝東京都＝と同課は特定したが、すでに時効が成立しているという。

3/8 塩野義製薬のゾコーバ薬価、5 万 1,850 円に コロナ飲み薬、当面無料

3/10 アルツハイマー病薬 Leqembi の 2030 年度売上、Eisai の見込みでは 1 兆円に到達

3/13 米国退役軍人への Eisai のアルツハイマー病薬 Leqembi 使用が可能に(支払いは米国政府)

3/14 Sanofi が Provention Bio(本社:ニュージャージー州)を 29 億ドルで買収して 1 型糖尿病薬 Tzield を手に入れる

3/14 Pfizer が Seagen(本社:ワシントン州)を 430 億ドルで買収

<https://www.reuters.com/markets/deals/pfizer-buy-seagen-deal-valued-43-billion-2023-03-13/>

3/15 失敗しても「やる気ホルモン」増 新ドーパミン細胞、京大が発見

やる気や集中力を生み出す神経伝達物質「ドーパミン」について、京都大の研究グループは、目標に対して期待外れの結果が生じて、直後に活発化して分泌量を増加させる新たなドーパミン細胞や神経回路を発見したと明らかにした。研究グループは「挫折を乗り越えて動物やヒトが意欲を持ち続ける脳の仕組みの解明や、鬱病などの治療法開発につながることを期待できる」としている。研究成果は、10 日付の国際科学誌電子版に掲載された。

3/15 食塩に隠れた甘さ、塩化物イオンによる味覚を発見 岡山大など

食塩(塩化ナトリウム)はナトリウムイオンと塩化物イオンが結びついている。このうち、ナトリウムイオンは口の味細胞にある塩味の受容体に結合し塩味として感じられるが、一方の塩化物イオンは甘味やうま味の受容体に結合していることが分かった。岡山大学などの研究グループが、メダカやマウスの実験で発見した。ヒトにも、同様に塩化物イオンが結合するタイプの受容体があるという。

3/16 BMS の製造研究が SpaceX の宇宙船 Dragon で宇宙に出発

<https://www.nasa.gov/press-release/nasa-spacex-dragon-to-deliver-heart-studies-more-to-space-station>

3/17 第一三共が提携している Esperion(本社:ミシガン州)の達成報奨金は合格水準をクリアしていないとの判断から支払わないと主張

[Esperion Therapeutics falls 55% over Daiichi Sankyo spat | Seeking Alpha](#)

3/17 稲盛財団が1億円助成、基礎科学の研究者 2 人に

稲盛財団(京都市、金沢しのぶ理事長)は 17 日、基礎科学の若手研究者を継続的に支援する「稲盛科学研究機構(InaRIS)フェロー」の令和 5 年度の対象者を発表した。亀井靖高・九州大大学院准教授(40)と田中由浩・名古屋工業大大学院教授・学長特別補佐(43)の 2 人で、それぞれ年間 1 千万円の研究費が 10 年間(各計 1 億円)助成される。

3/17 飛ばず臭わず、新種カメムシ 小笠原諸島で発見 東京農業大など

東京農業大などの研究チームが、世界自然遺産の小笠原諸島で新種のカメムシを発見し、「オガサワラシロヒラタカメムシ」と命名した。体長は 3 ミリ前後で、羽が退化して飛ばなくなり、独特の臭いも発しないという。論文は 17 日までに、国際学術誌ズーキーズ電子版に掲載された。

3/18 Amgen(本社:カリフォルニア州サウザンドオークス市)がさらに 450 人を削減

3/18 Immunome(本社:ペンシルベニア州)がコロナ治療抗体の自前開発を中止

3/20 両親ともオスの赤ちゃんマウス誕生 iPS で受精、人間でも可能性

遺伝的に2匹のオスを両親にもつ赤ちゃんマウスを誕生させることに、大阪大学や九州大学などのチームが成功した。様々な細胞に分化できるiPS細胞の技術を使って、オスの体の細胞から卵子を作った。原理上は、人間でも男性同士の間にも子どもができる可能性があるという。

3/21 新型コロナ、武漢の市場でタヌキから人間に感染か

中国の科学者らが一時的に公開した新型コロナウイルス感染拡大初期のデータから、ウイルスがタヌキを介して人間に広がった可能性を示す情報などが得られたと、国際的な研究者チームが3月20日発表した。

<https://jp.reuters.com/article/health-coronavirus-origins-idJPKBN2VO030?rpc=122>

3/22 コロナワクチン値上げ、「規模の経済」失うため＝ModernaCEO

米バイオ医薬品大手 Moderna のステファン・バンセル最高経営責任者(CEO)は22日、同社の製新型コロナウイルスワクチンが政府契約から商業販売に移行する際に販売価格を1回当たり130ドルと現在の4倍に引き上げることにについて、政府調達による「規模の経済」が働かなくなるためだと釈明した。

3/22 りゅうぐう試料にRNAの材料 ビタミンB3も検出 北大など

小惑星探査機「はやぶさ2」が持ち帰った小惑星「リュウグウ」の粒子から、遺伝物質のリボ核酸=RNAを形作る、「ウラシル」が検出されたと、北海道大学などの研究グループが発表した。

3/23 昨春 Seagen(本社:ワシントン州)を去った Clay Siegall 氏が表舞台に復帰～Morphimmune(本社:インディアナ州)の舵取り

妻が暴力を振るわれたとの訴えを受けて Seagen を昨春去った Clay Siegall 氏が表舞台に戻り、Seagen と似た類いの治療を開発する Morphimmune の CEO に就任した。Morphimmune は目当ての標的にのみたどり着く抗体のような働きを担うリガンドと標的にたどり着いて仕事をする分子を連結させた薬による癌治療を開発している。

[Morphimmune Appoints Dr. Clay Siegall Chief Executive Officer and President | Business Wire](#)

3/24 岡山大の教授 論文で113カ所捏造

岡山大学は医歯薬学域の教授が発表したがんについての論文に捏造があったと24日、発表した。1匹のマウスで8匹分のマウスの実験をしたように見せかけるなど架空の実験結果だと指摘されている。

捏造が認められたのは岡山大学学術研究院医歯薬学域の神谷厚範教授が発表した論文で、自律神経を操作してがんを抑制する治療法の可能性をしめす内容。2020年に日本学術振興会から岡山大学に告発があり、大学が調査委員会を設置して調べていた。調査委員会はこれらの実験で神谷教授の捏造は113カ所だったと認定した。この研究は、神谷教授が以前所属していた国立循環器病研究センターのときのもので、このほかの論文についても今回の調査で不正が認められている。

3/25 難病の薬を開発できた…しかし、製薬会社の名乗りなく 患者は3人「救う道を」 神戸大研究グループが訴え

治療法のない腎臓の難病に、有力な薬が見つかった。だが患者は全国に3人しかおらず、商品化する製薬会社が見つからない。治療しなければ若いうちに末期の腎不全になり、人工透析なしでは生きられなくなる。

神戸大教授の野津寛大さん(50)＝小児科＝らの研究グループが開発したのは「アルポート症候群」

の治療薬。マウスによる実験では、投薬された個体は半年たっても1匹も死なないが、投薬しないグループは半数以上が死んだ。

3/26 鳥取大教授、犬猫用の未承認薬1本1万5,000円で全国の動物病院に…「違法販売の恐れ」

鳥取大農学部共同獣医学科の男性教授が、犬猫用がん治療薬の「臨床研究」で、2021年度までの8年間に全国の延べ791の動物病院に未承認の試薬を有償で提供していたことがわかった。多数の病院で長期間に及ぶ上、一部からは研究に必要な症例報告書を集めておらず、学内外から不適切との指摘が出ている。

3/26 40・50代でも発症、遺伝アルツハイマー治験を年内にも開始…原因物質を除去

新潟大と東大の研究チームが、若年発症が多い遺伝性の認知症「家族性アルツハイマー病」の家系の人を対象に、病気の原因と考えられる脳内の異常なたんぱく質を取り除く薬剤を投与する治験（臨床試験）を年内にも開始する。計画が両大学の治験審査委員会で2月末に審査され、新潟大で承認、東大で文書修正の条件付きで承認された。

3/27 コロナ感染後の脳のもやもやがADHD薬*グアンファシンで改善

*グアンファシンは、テネックス(Tenex)などの商品名で販売されている、注意欠陥・多動性障害(ADHD)や高血圧の治療に用いられる医薬品

3/27 「レビー小体型認知症」発見、世界初の症例発表 小阪憲司さんが死去

レビー小体と呼ばれるたんぱく質が神経細胞にたまることで起きる「レビー小体型認知症」を発見した、横浜市立大名誉教授の小阪憲司(こさか・けんじ)さんが、16日、誤嚥(ごえん)性肺炎のため横浜市内の病院で死去した。83歳だった。

1939年生まれ。認知症の原因となる病気の中に、アルツハイマー病とは異なる症状や特徴を示すレビー小体が原因の認知症を発見し、76年に世界で初めて症例を発表した。2013年度朝日賞を受賞した。

3/27 国内初 経鼻インフルエンザワクチン「フルミスト」承認 24年度の秋冬シーズンから供給へ

第一三共は、インフルエンザの経鼻ワクチン「フルミスト」の国内での製造販売が承認されたと発表した。「フルミスト」は両方の鼻の中に1回ずつふきかけ、インフルエンザの発症を予防する新しいタイプのワクチンで、2歳から18歳が対象となる。

3/27 「前代未聞」113件の論文捏造、岡山大が認定した研究不正の中身

岡山大学と国立循環器病研究センター(国循)は、岡山大の神谷厚範学術研究院医師薬学域教授が2019年に国際的な科学誌「ネイチャー・ニューロサイエンス」に発表した論文に研究不正があったと認定した。実験に使用したマウスなどの数の不整合や実験画像の不正など、岡山大の認定分だけで113件の捏造(ねつぞう)があった。同教授に論文の撤回を勧告するとともに、別途委員会で処分を検討する。

不正があった論文は、自律神経が乳がんの組織に入り込み、がんの増大や転移に強い影響を及ぼすことを発見したという内容。神谷教授が国循の研究所循環動態制御部室長を務めていた16~18年の研究データを元に、岡山大への移籍後に発表され、これまで100回以上引用されている。20年9月に日本学術振興会に告発があり、岡山大と国循がそれぞれ21年1月に調査委員会を設置し調査に当たった。実験に使った記録のあるマウスやラットの数が、論文記載の数と大幅に違うことが判明。また腫瘍の画像データが、時系列や、別の実験系のものを入れ替えて記載されていることが分かった。

岡山大の那須保友理事は記者会見で「113カ所に及ぶ捏造は前代未聞」と説明。倫理観の欠如が原因として、研究者への研修強化により再発防止に取り組むという。

3/28 中国がアステラス製薬の男性社員をスパイ容疑で身柄拘束

3/28 Moderna のコロナワクチン追加接種の効果が Pfizer のワクチンに勝る/英国データ

3/29 第一三共からの報奨金 3 億ドル支払いを求める訴えを Esperion (本社:ミシガン州) が起こした

3/29 Pfizer との提携打ち切りにより Merck KGaA が Bavencio (バベンチオ) を再び手中に

3/29 WHO、コロナワクチン接種勧告を修正 健康な子どもも必要なし

世界保健機関(WHO)は、新型コロナウイルス感染症のワクチン接種に関する勧告を修正した。パンデミック(世界的大流行)の新たな段階に合わせた措置で、健康な子どもや青年は必ずしも接種する必要はないが、リスクの高いグループは前回のワクチン接種から 6-12 カ月後に追加接種(ブースター接種)を受けるよう提案した。

3/29 魚は淡水より海水でマイクロプラスチックを多く飲む 東大、メダカで解明

人類が自然界に排出し、大きな問題となっているマイクロプラスチック。魚が淡水より海水で多く取り込んでしまうことが、東京大学の研究グループにより分かった。両方に適応できるタイプのメダカで実験し解明した。粒子の大きさによっては餌と誤認するのではなく、水と一緒に否応なく体内に取り込んでいることも判明。魚の生理を基に、汚染の影響と対策を考える上で重要な手がかりになるという。

3/29 週 1、2 回のウォーキングでも「死亡率が低下する傾向」京大など発表

1 週間に 1、2 日でも 8,000 歩以上歩く人は、歩かない人に比べて死亡率が十数%低下する——。京都大などのチームは 29 日、こんな研究結果を発表した。

習慣的に 8,000 歩以上歩く人の死亡率が低下することは知られていたが、この研究は頻度に着目。週に数日だけでも、全体的な死亡リスクや、心臓・血管系の病気による死亡率が低減する傾向がみられたという。

チームは、米国民を対象にした健康調査のデータを使い、20 歳以上の 3,101 人について、1 週間で 8,000 歩以上歩いた日数と、10 年後の死亡率の関連性を分析した。この結果、8,000 歩以上歩いた日が 1 日もなかった人に比べて 1、2 日歩いた人は 14.9%、3~7 日歩いた人は 16.5%、死亡率が低かった。また、心筋梗塞(こうそく)や脳梗塞など心臓・血管の異常による死亡率は、1、2 日歩いた人は 8.1%、3~7 日歩いた人は 8.4%、低減していた。この傾向は、年齢や性別に関係なく、1 日当たり 6,000 歩や 1 万歩を条件に分析しても同様だったという。

研究結果は国際科学誌「ジャマ・ネットワーク・オープン」に発表された。

3/30 J&J が RSV ワクチンの開発を断念

3/31 太り過ぎ、世界の半数に 無策なら「35 年までに」

肥満の防止に取り組む「世界肥満連合」(英国)が 31 日までに報告書を公表し、各国が積極的に対策を取らなければ、世界人口の約半数が 2035 年までに「太り過ぎ」か、より深刻な「肥満」に分類されるとの推計を明らかにした。

肥満は心疾患やがん、糖尿病の疾患リスクを高める。最悪のシナリオでは医療への負担増などにより、各国経済への影響が年間 4 兆ドル(約 530 兆円)を超えると予測。世界で流行した新型コロナウイルスに匹敵する規模の打撃を、経済に与えかねないと警告した。

3/31 第一三共がベルギーの Confo の GPCR 創薬技術を使って中枢神経系疾患薬開発に取り組む

[Confo Therapeutics Enters into Collaboration Agreement with Daiichi Sankyo to Discover Novel Medicines for CNS Diseases – Confo Therapeutics](#)

[企業関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

今月の研究関連ニュース/他

1. 夢見るグリアの酸性化 てんかん病態時に酸性化が増強する
-マウス実験
2. マウスの酒の酔いを早く覚ますホルモンの役割が判明
3. ダウン症候群の遺伝子改良型動物モデル
4. カフェインの分子成分が腸の健康に関与している可能性 -マウス実験
5. HDL コレステロールを減らす不妊症治療 -マウス研究
6. 固形腫瘍における T 細胞療法を改善するための戦略 -マウス実験
7. キーとなる膵臓細胞を失うことで糖尿病になる可能性 -マウス研究
8. 発達中の過剰なカロリーが脳を変化させ、
成人時の過食を促進する可能性 -マウス実験
9. 腸内の免疫系細胞がストレス誘発性うつ病に関連

1. 夢見るグリアの酸性化 てんかん病態時に酸性化が増強する -マウス実験

日付:2023年3月3日

ソース:東北大学

概要:<https://www.tohoku.ac.jp/japanese/2023/03/press20230303-01-rem.html>

【発表のポイント】

- マウス脳内環境を光ファイバーで読み出したところ、レム睡眠^{注1}時に生じる様々な環境変化のうち、視床下部^{注2}グリア細胞^{注3}が酸性化することを新たに発見しました。
- グリア細胞や血管は、神経細胞と協調して、睡眠等の脳機能変化を担うことが示唆されました。
- てんかん^{注4}発作が生じやすい状態では、レム睡眠時の酸性化が強化されました。
- レム睡眠時の脳内環境を計測しててんかんの程度を診断し、グリア機能を操作することで、てんかんを制御する新たな治療戦略が開拓されることが期待されます

【概要】

私たちは、目を閉じて寝ている間でも、レム睡眠と呼ばれる特定の時期に夢を見ると言われており、レム睡眠時には脳内で特有の情報処理が行われていることが示唆されています。東北大学大学院生命科学研究科の生駒葉子助教、松井広教授（大学院医学系研究科兼任）らのグループは、レム睡眠時の視床下部の脳内環境の変化を調べました。蛍光センサータンパク質^{注5}をグリア細胞のうちのアストロサイト^{注6}に遺伝子発現させたマウスに細い光ファイバーを刺し入れ、光信号解析の新技术^{注7}を使ったところ、レム睡眠にともない、視床下部アストロサイトが酸性化することが示されました。このような脳内環境変化は、レム睡眠時に特有の脳波変化に20秒近く先行するため、アストロサイトが神経機能に影響を与えることが示されました。また、海馬を電氣的に刺激すると、てんかん様の発作が生じ、このような刺激を繰り返すと、てんかん様発作症状は悪化します。てんかん発作が生じやすい病態脳でのレム睡眠を調べると、アストロサイトがより強く酸性化するようになったことが分かりました。したがって、レム睡眠はてんかん発展度のバイオマーカーとして使える可能性があります。また、アストロサイトのpHを安定化するなどの方法で、てんかんの発展を予防する新たな治療戦略に結び付くことが期待されます。

本研究成果は、2023年3月3日付でBrain誌にオンライン掲載されました。

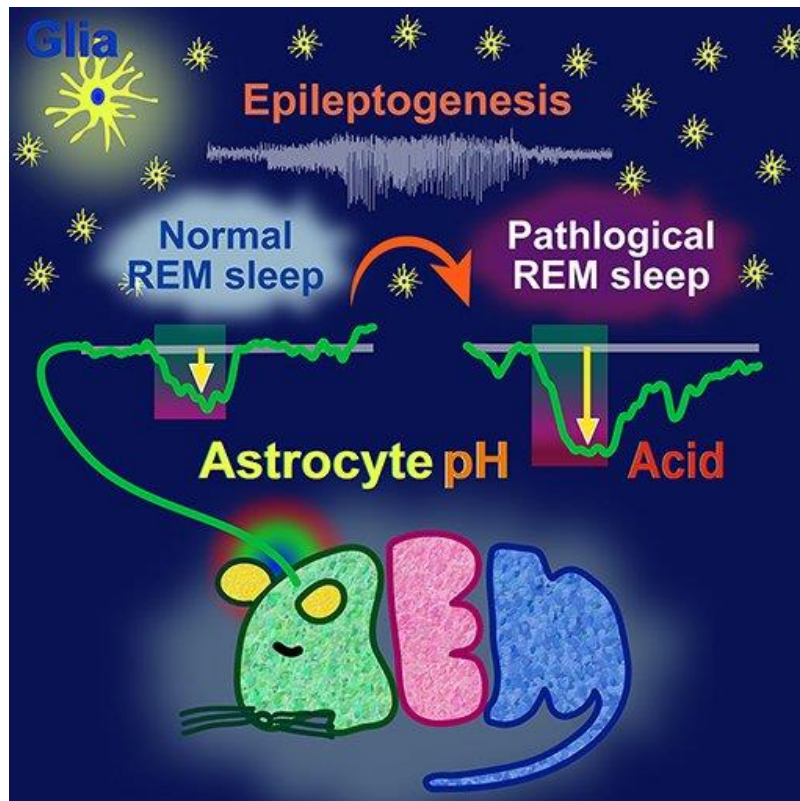


図 1. レム睡眠時の視床下部アストロサイトの酸性化はてんかん病態時に強化された 実験動物のマウス脳深部の視床下部に光ファイバーを刺し入れ、蛍光波形を解析すると、レム睡眠にともない、アストロサイト内が酸性化することが明らかになりました。海馬に電気刺激を連日繰り返すとてんかん発作の生じやすい脳に変化します。このようなてんかん病態脳に変化した後、自発的に生じるレム睡眠を解析しました。その結果、レム睡眠にともなって、アストロサイトはより強く酸性化することが明らかになりました。レム睡眠時の脳内環境変動を解析することで、てんかんの発展度を診断し、アストロサイト酸性度を制御することでてんかん病態を治療する新戦略が開拓されることが期待されます。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

< 英文 > [Acid glia in REM sleep: Stronger acid response in epileptic mice -- ScienceDaily](#)

Acid glia in REM sleep: Stronger acid response in epileptic mice

Date:

March 3, 2023

Source:

Tohoku University

Summary:

Changes in our REM sleep patterns could potentially be used to diagnose the severity of epilepsy, a new study has suggested. Researchers showed that astrocytes -- star-shaped glial cells that control the local ionic and metabotropic environment of the brain -- exhibit an acid response with REM sleep in mice. They theorize that the acid response could be the underlying drive for specific information processing and generating plasticity during sleep.

FULL STORY



Researchers at Tohoku University have shown that astrocytes -- star-shaped glial cells that control the local ionic and metabotropic environment of the brain -- exhibit an acid response with REM sleep in mice. They theorize that the acid response could be the underlying drive for specific information processing and generating plasticity during sleep.

They further discovered that the REM response in astrocytes intensified in the epileptic brain, meaning studying brain environmental changes associated with REM sleep could potentially be employed as a biomarker for the severity of epileptogenesis.

The findings were detailed in the journal *Brain* on March 3, 2023.

Neurons are undoubtedly responsible for information processing in the brain. Astrocytes were not thought to be an essential component of the neural information circuit. However, recent findings suggest that the state of the mind, such as consciousness, sleep, memory formation, and meta-plasticity may all be controlled by astrocytes' actions.

To understand the role of astrocytes in brain function, fluorescent sensor proteins were genetically expressed in the astrocytes of mice. The researchers implanted an optical fiber into

the mice's lateral hypothalamus, a part of the brain vital for controlling our state of being asleep or awake and whole-body metabolism.

Excitation light was sent through this fiber and the emitted fluorescence signals were recorded. Using a newly devised method, the researchers dissected the calcium concentration and pH of the astrocytes and the local brain blood volume changes from the recorded optical signals.

A clear change in the optical signals associated with REM sleep was observed. A calcium decrease, pH decrease (i.e., acidification), and increase in local brain blood volume occurred. The researchers identified that acidification and blood volume changes produce a strong effect on the optical signals; thus, many of the previous studies using fiber photometry could have misinterpreted their recorded data.

Acidification was especially unexpected, as the intracellular solution of cells is highly buffered for pH. Strong acidification occurs upon ischemia but changes in pH were not assumed to occur under physiological conditions. This astrocyte acidification may drive the amplification of synaptic signals and may underlie memory formation during REM sleep.

Interestingly, changes in the local brain environment detected with the optical recordings preceded the signature change of the ensemble neuronal electrical activity detected with electroencephalogram by nearly 20 seconds. This suggests that astrocytes and vascular changes control the state of neuronal activity. Transition to REM sleep can also be predicted from these local brain environmental changes.

"During REM sleep, prior experiences are sorted and remembered or forgotten, and this process is likely perceived as dreams," says Professor Ko Matsui of the Super-network Brain Physiology lab at Tohoku University, who led the research. "Acidification in astrocytes may control the likelihood of plasticity to occur in the neural circuits."

The researchers further studied how the properties of REM sleep change with epilepsy. Repeated stimulus to a mouse's hippocampus produces a brain prone to hyperactivity and this "kindling" method has been used as a model of epileptogenesis. After kindling, spontaneously occurring REM sleep episodes were recorded. Surprisingly, very little astrocytic calcium decreases and local brain blood volume increases occurred with REM sleep, and a strong acid response was recorded from astrocytes.

"Our previous study has shown an increased acid response of astrocytes associated with intensified epileptic seizures," says the lead study investigator, Dr. Yoko Ikoma. "Information is transmitted and processed with electrical signals in neurons. The pH of astrocytes may have control over these neuronal activities both in physiology and in disease."

Monitoring of the bulk pH and local brain blood flow is possible in humans using fMRI. Ikoma says that these local brain environmental changes associated with REM sleep can potentially be used to diagnose the severity of epilepsy in human patients. "A therapeutic strategy designed to control astrocytes' pH could potentially be used for preventing exacerbation of epilepsy."

Story Source:

[Materials](#) provided by [Tohoku University](#). *Note: Content may be edited for style and length.*

Journal Reference:

1. Yoko Ikoma, Yusuke Takahashi, Daichi Sasaki, Ko Matsui. **Properties of REM sleep alterations with epilepsy**. *Brain*, 2023; DOI: [10.1093/brain/awac499](https://doi.org/10.1093/brain/awac499)
-

2. マウスの酒の酔いを早く覚ますホルモンの役割が判明

日付: 2023 年 3 月 7 日

ソース: Cell Press

概要:

3 月 7 日に「Cell Metabolism」誌に掲載された研究によると、線維芽細胞成長因子 21 (FGF21) と呼ばれるホルモンが、マウスをエタノールによるバランスの喪失や起立反射の低下から守ることが分かった。

テキサス大学南西医療センターのステーブ・クリューアー氏は、「肝臓はアルコールを代謝するだけでなく、無意識や調整能力の喪失など、中毒の有害な影響から守るためのホルモン信号を脳に送っていることが分かった。さらに、注射によって FGF21 濃度をより高くすることで、中毒からの回復を劇的に加速できることも示された。FGF21 は、警戒を制御する脳の非常に特定の部分を活性化することでこれを行う。」と語っている。

エタノールは、熟した果物や蜜の単純糖の自然発酵によって生成され、移動性や判断力を損なう中毒を引き起こすことがあるため、果糖やその他の単純糖を消費する動物は、エタノールを分解する肝臓酵素を進化させている。

FGF21 は、空腹、たんぱく質欠乏、単純糖、エタノールなどの様々な代謝ストレスによって肝臓で誘導されるホルモンであり、人間では、エタノールは最も強力な FGF21 誘発物である。以前の研究では、FGF21 はエタノールの好みを抑制し、脱水症状を防止するために水を飲ませ、アルコール性肝障害から保護することが示されていた。

今回の研究で、クリューアー氏と共同著者のデビッド・マンゲルスドルフ氏は、FGF21 が以前に考えられていたよりも広範囲にエタノールの有害な影響から防御する役割を果たすことを示した。マウスの場合、FGF21 はエタノールの分解を変えることなく、中毒からの覚醒を促した。FGF21 を欠いたマウスは、エタノール暴露後に正しい反射やバランスを回復するのに、その仲間よりも長い時間が掛かった。一方、薬理的 FGF21 投与により、マウスがエタノール誘発性の無意識状態や筋肉の調整不良から回復するために必要な時間が短縮された。

驚くべきことに、FGF21 はケタミン、ジアゼパム、またはペンタバルビタールによる鎮静作用を相殺しなかった。これは、エタノールに特異的なことを示している。

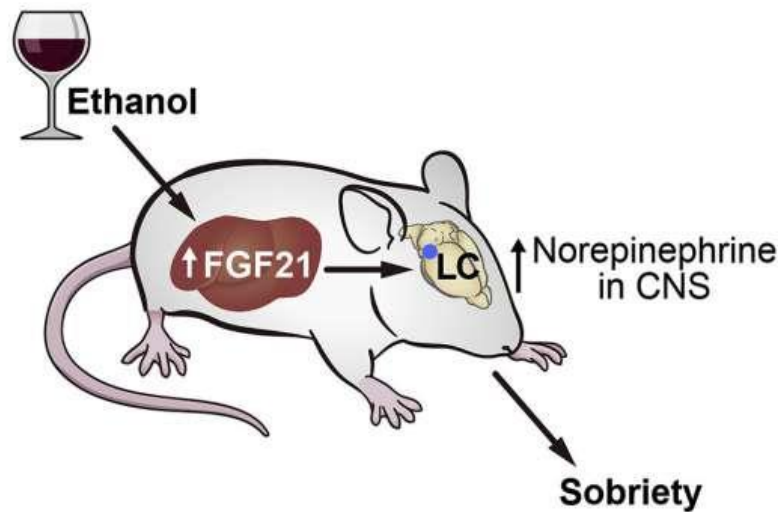
[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

< 英文 > [Drunk mice sober up after a hormone shot \(medicalxpress.com\)](https://www.medicalxpress.com)

MARCH 7, 2023

Drunk mice sober up after a hormone shot

by [Cell Press](#)



FGF21 counteracts alcohol intoxication by activating the noradrenergic nervous system.
 Credit: *Cell Metabolism*/Choi et al.

A hormone called fibroblast growth factor 21 (FGF21) protects mice against ethanol-induced loss of balance and righting reflex, according to a study publishing on March 7 in the journal *Cell Metabolism*.

"We've discovered that the liver is not only involved in metabolizing alcohol but that it also sends a hormonal signal to the brain to protect against the harmful effects of intoxication, including both loss of consciousness and coordination," says co-senior study author Steven Kliewer of the University of Texas Southwestern Medical Center.

"We've further shown that by increasing FGF21 concentrations even higher by injection, we can dramatically accelerate recovery from intoxication. FGF21 does this by activating a very specific part of the brain that controls alertness," says Kliewer.

The consumption of ethanol produced by the natural fermentation of simple sugars in ripening fruits and nectars can cause intoxication, impairing mobility and judgment. Animals that consume fructose and other simple sugars have evolved liver enzymes to break down ethanol.

FGF21 is a hormone that is induced in the liver by a variety of metabolic stresses, including starvation, protein deficiency, simple sugars, and ethanol. In humans, ethanol is by far the most potent inducer of FGF21 described to date. Previous studies showed that FGF21 suppresses ethanol preference, induces water drinking to prevent dehydration, and protects against alcohol-induced liver injury.

In the new study, Kliewer and co-senior study author David Mangelsdorf of the University of Texas Southwestern Medical Center show that FGF21 plays a broader role in defending against the harmful consequences of ethanol exposure than previously thought. In mice, FGF21 stimulated arousal from intoxication without changing the breakdown of ethanol. Mice lacking FGF21 took longer than their littermates to recover their righting reflex and balance following ethanol exposure. Conversely, pharmacologic FGF21 administration reduced the time needed for mice to recover from ethanol-induced unconsciousness and lack of muscle coordination.

Surprisingly, FGF21 did not counteract sedation caused by ketamine, diazepam, or pentobarbital, indicating specificity for ethanol. FGF21 mediated its anti-intoxicant effects by directly activating noradrenergic neurons in the locus coeruleus region in the brain, which regulates arousal and alertness. Taken together, the results suggest that the FGF21 liver-brain pathway evolved to protect against ethanol-induced intoxication. According to the authors, this pathway may modulate a variety of cognitive and emotional functions to enhance survival under stressful conditions.

Yet it remains to be determined whether activation of the noradrenergic system contributes to FGF21's other effects, including those on metabolism and ethanol and sweet preference. Although both FGF21 and noradrenergic nervous system activity are induced by ethanol in humans, additional studies will also be required to determine whether FGF21's anti-intoxicant activity translates to humans.

"Our studies reveal that the brain is the major site of action for FGF21's effects," Mangelsdorf says. "We are now exploring in greater depth the neuronal pathways by which FGF21 exerts its sobering effect."

More information: Steven A. Kliewer, FGF21 Counteracts Alcohol Intoxication by Activating the Noradrenergic Nervous System, *Cell Metabolism* (2023). DOI: [10.1016/j.cmet.2023.02.005](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2023.02.005). [www.cell.com/cell-metabolism/f ... 1550-4131\(23\)00041-4](https://www.cell.com/cell-metabolism/fulltext/S1550-4131(23)00041-4)

Journal information: [Cell Metabolism](#)

Provided by [Cell Press](#)

3. ダウン症候群の遺伝子改良型動物モデル

日付: 2023年3月14日

ソース: NIH/国立ヒトゲノム研究所

概要:

Ts66Yahとして知られる新しいマウスモデルは、ダウン症候群に関する研究の標準モデルとして改良されたものであり、以前に研究されたダウン症候群マウスモデルに比べて、軽度の認知的特徴を示す。この研究の結果は、「Biological Psychiatry」誌に掲載され、ダウン症候群の認知改善に向けたより正確な治療法の開発に役立つ可能性がある。

以前のマウスモデルはTs65Dnとして知られ、30年近くにわたりダウン症候群の研究の標準とされてきた。ホルモンベースの認知治療など、いくつかの成功した認知治療があるものの、他の治療法はヒトではそれほど効果がなかった。重要なことに、以前のマウスモデルのゲノムには、モデルがどのように開発されたかの副産物である、ヒトのダウン症候群とは無関係の45の余分な遺伝子が含まれている。

強化されたダウン症候群のマウスモデルを作成するために、フランスのストラスブール大学の研究者らは、CRISPR 遺伝子編集技術を使用してこれらの余分な45遺伝子を除去した。研究者グループは、2つのマウスモデルを比較し、前のマウスモデルの余分な45の遺伝子が脳の発達に影響を与えており、運動能力、コミュニケーション、記憶のより深刻な問題に寄与していることを発見した。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

< 英文 > [Researchers develop enhanced genetic animal model of Down syndrome: New mouse model may inform potential therapeutic options for Down syndrome -- ScienceDaily](#)

Researchers develop enhanced genetic animal model of Down syndrome

New mouse model may inform potential therapeutic options for Down syndrome

Date:

March 14, 2023

Source:

NIH/National Human Genome Research Institute

Summary:

Researchers compared a new genetic animal model of Down syndrome to the standard model and found the updated version to be enhanced. The new mouse model shows milder cognitive traits compared to a previously studied Down syndrome mouse model.

FULL STORY

National Institutes of Health researchers compared a new genetic animal model of Down syndrome to the standard model and found the updated version to be enhanced. The new mouse model shows milder cognitive traits compared to a previously studied Down syndrome mouse model. The results of this study, published in *Biological Psychiatry*, may help researchers develop more precise treatments to improve cognition in people with Down syndrome.

Scientists found that the new mouse model, known as Ts66Yah, had memory difficulties and behavior traits, but the symptoms were not as severe as seen with the previous mouse model. Scientists often use different strains of mice as animal models to study human diseases because most genes in humans have similar counterparts in mice.

"A mouse model that more precisely captures the genetics of Down syndrome has important implications for human clinical trials that aim to improve cognition," said Diana W. Bianchi, M.D., director of the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, senior investigator in the National Human Genome Research Institute (NHGRI) Center for Precision Health Research and senior author of the study.

About 6,000 newborns are diagnosed with Down syndrome each year in the United States. In most cases, these babies have a third copy of chromosome 21. An additional chromosome 21 adds an extra copy of over 200 protein-coding genes to that person's genome, which causes difficulties with learning, speech and motor skills.

A previous mouse model, known as Ts65Dn, has been considered the standard for Down syndrome research, used in preclinical studies for nearly 30 years. Along with some successful cognitive treatments, such as a recent hormone-based cognitive treatment, some other treatments that were effective in the mouse model were not as effective in humans.

Importantly, the previous mouse model's genome contains 45 extra genes that are irrelevant to human Down syndrome, a byproduct of how the model was developed. Humans and mice have very similar genomes, but the chromosomes that make up those genomes do not precisely align across those two species. For example, many of the genes found on human chromosome 21 are found on mouse chromosomes 16 and 17. The previous mouse model has an additional region of mouse chromosome 17 that contains 45 extra genes not found on human chromosome 21. How these 45 extra genes affect the brain and behavior of the previous Ts65Dn mice has not been investigated until now.

To create an enhanced mouse model of Down syndrome, researchers at the University of Strasbourg, France, removed these extra 45 genes using CRISPR gene-editing technology. Dr. Bianchi's group then compared the two mouse models and found that the extra 45 genes in the previous mouse model were affecting brain development and contributed to more severe difficulties with motor skills, communication and memory.

"There are considerable effects of these extra genes on mouse brain development and behavior," said Faycal Guedj, Ph.D., staff scientist in NHGRI's Center for Precision Health

Research and first author of the study. "What was previously thought as the best mouse model of Down syndrome has traits derived from genes that are not relevant to human chromosome 21."

Researchers at the Center for Precision Health Research aim to use cutting-edge genomics tools to foster next-generation healthcare. With this new and improved mouse model, Dr. Bianchi's group hopes to develop more precise treatments for improving cognition in people with Down syndrome.

"The possibility of treating intellectual disabilities in the context of Down syndrome goes to the core of changing conceptions about the nature of disability, its medical and clinical aspects, and what we, often pejoratively, consider 'normal' and 'desirable' in the context of medical care and in society," underscores Christopher R. Donohue, Ph.D., NHGRI senior historian. "As cognitive treatments based on genetic models become more feasible in the future, researchers, in conversation with disability ethicists, those with Down syndrome and other healthcare professionals, should carefully weigh potential benefits versus drawbacks, including contributing to ableism in medicine, and other forms of stigma."

Story Source:

[Materials](#) provided by [NIH/National Human Genome Research Institute](#). *Note: Content may be edited for style and length.*

Journal Reference:

1. Faycal Guedj, Elise Kane, Lauren A. Bishop, Jeroen L.A. Pennings, Yann Herault, Diana W. Bianchi. **The impact of Mmu17 non-Hsa21 orthologous genes in the Ts65Dn mouse model of Down syndrome: the "gold standard" refuted.** *Biological Psychiatry*, 2023; DOI: [10.1016/j.biopsych.2023.02.012](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2023.02.012)
-

4. カフェインの分子成分が腸の健康に関与している可能性 -マウス実験

日付:2023年3月14日

ソース:

概要:

腸には、健康と病気に影響を与える微生物が集まっている。いくつかの種類の微生物は、炎症性腸疾患 (IBD) などの炎症状態の発症に寄与すると考えられているものの、微生物から免疫細胞、さらには病気に至る一連の事象の正確な流れは謎のままである。

Mass General Brigham ヘルスケア システムの創設メンバーである Brigham and Women's Hospital の研究者らによる新しい研究では、腸内の細胞の重要なサブタイプである T ヘルパー (Th17) 細胞の生成につながるものを正確に調査し、過小評価されているいくつかの細胞を明らかにしている。腸内の細胞分化につながる分子プレーヤーとイベント、それらのプレーヤーの 1 つは、コーヒー、紅茶、チョコレートなどのカフェイン入り食品に高レベルで含まれるプリン代謝産物キサンチンである。

Th17 細胞は、腸内に保護バリアを構築するのに役立ち、細菌または真菌感染症が発生するとシグナルを放出し、体がより多くの Th17 細胞を産生するようにする。しかし、この細胞は、同時に多発性硬化症、関節リウマチ、乾癬、IBD などの疾患にも関与している。

チームは、いくつかのマウスモデルを使用して、Th17 細胞の発生につながる分子イベントを研究した。驚くべきことに、無菌マウスや細菌を一掃する抗生物質を与えていたマウスでも、Th17 細胞が増殖できることが分かった。チームは、腸上皮細胞の小胞体ストレスが、キサンチンなどのプリン代謝産物を介して Th17 細胞の分化を促進することを発見した。これは、微生物を持たず、保護特性を持つ細胞を示唆する遺伝子シグネチャを持つマウスでも同様であった。

彼らの研究は、Th17 細胞が病原性になる原因、つまり病気に関与する原因を特定しておらず、ヒト IBD と Th17 細胞に焦点を当てた研究を含め、さらなる調査が必要であると述べている。この研究の結果は「Immunity」誌に掲載されている。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

< 英文 > [Molecular component of caffeine may play a role in gut health -- ScienceDaily](#)

Molecular component of caffeine may play a role in gut health

Date:

March 14, 2023

Source:

Summary:

A new study explores exactly what leads to the generation of Th17 cells -- an important subtype of cells in the intestine -- and uncovers some of the underappreciated molecular players and events that lead to cell differentiation in the gut.

FULL STORY

The gut is home to a cast of microbes that influence health and disease. Some types of microorganisms are thought to contribute to the development of inflammatory conditions, such as inflammatory bowel disease (IBD), but the exact cascade of events that leads from microbes to immune cells to disease remains mysterious. A new study by investigators from Brigham and Women's Hospital, a founding member of the Mass General Brigham healthcare system, explores exactly what leads to the generation of Th17 cells -- an important subtype of cells in the intestine -- and uncovers some of the underappreciated molecular players and events that lead to cell differentiation in the gut. One of those players is the purine metabolite xanthine, which is found at high levels in caffeinated foods such as coffee, tea and chocolate. Results of the study are published in *Immunity*.

"One of the concepts in our field is that microbes are required for Th17 cell differentiation, but our study suggests that there may be exceptions," said co-lead author Jinzhi Duan, PhD, of the Division of Gastroenterology, Hepatology and Endoscopy in the Department of Medicine at BWH. "We studied the underlying mechanisms of Th17 cell generation in the gut and found some surprising results that may help us to better understand how and why diseases like IBD may develop."

While illuminating the steps leading to Th17 cell differentiation, the researchers unexpectedly discovered a role for xanthine in the gut.

"Sometimes in research, we make these serendipitous discoveries -- it's not necessarily something you sought out, but it's an interesting finding that opens up further areas of inquiry," said senior author Richard Blumberg, MD, of the Division of Gastroenterology, Hepatology and Endoscopy in the Department of Medicine. "It's too soon to speculate on whether the amount of xanthine in a cup of coffee leads to helpful or harmful effects in a person's gut, but it gives us interesting leads to follow up on as we pursue ways to generate a protective response and stronger barrier in the intestine."

Interleukin-17-producing T helper (Th17) cells are thought to play a key role in the intestine. The cells can help to build a protective barrier in the gut, and when a bacterial or fungal infection occurs, these cells may release signals that cause the body to produce more Th17 cells. But the cells have also been implicated in diseases such as multiple sclerosis, rheumatoid arthritis, psoriasis, and IBD.

Duan, co-lead author Juan Matute, MD, Blumberg and colleagues used several mouse models to study the molecular events that lead to the development of Th17 cells. Surprisingly, they found that Th17 cells could proliferate even in germ-free mice or mice that had been given antibiotics wiping out bacteria. The team found that endoplasmic reticulum stress in intestinal epithelial cells drove Th17 cell differentiation through purine metabolites, such as xanthine, even in mice that did not carry microbes and with genetic signatures that suggested cells with protective properties.

The authors note that their study was limited to cells in the intestine -- it's possible that crosstalk between cells in the gut and other organs, such as the skin and lung, may have an important influence on outcomes. They also note that their study does not identify what causes Th17 cells to become pathogenic -- that is, play a role in disease. They note that further exploration is needed, including studies that focus on human-IBD Th17 cells.

"While we don't yet know what's causing pathogenesis, the tools we have developed here may take us a step closer to understanding what causes disease and what could help resolve or prevent it," said Blumberg.

Funding: This work was supported by the National Institutes of Health (grants DK044319, DK051362, DK053056, DK088199, DK117565, DK110559, DK015070), the Harvard Digestive Diseases Center (DK034854), CCF Research Fellowship Award (#707702), the Pediatric Scientist Development Program (K12HD000850), Austrian Science Fund (FWF J 4396), the Wellcome Trust (senior investigator award 106260/Z/14/Z and 222497/Z/21/Z), the European Research Council (HORIZON2020/ERC grant agreement no. 648889), the DFG individual grant (SO1141/10-1); DFG Research Unit FOR5042 "miTarget -- The Microbiome as a Target in Inflammatory Bowel Diseases" (project P5); the DFG Cluster of Excellence 2167 Precision Medicine in Chronic Inflammation, the BMBF project iTREAT (SP5); and the EU H2020 grant SYSCID (contract no. 733100).

Story Source:

[Materials](#) provided by [Brigham and Women's Hospital](#). Note: Content may be edited for style and length.

Journal Reference:

1. Jinzhi Duan, Juan D. Matute, Lukas W. Unger, Thomas Hanley, Alexandra Schnell, Xi Lin, Niklas Krupka, Paul Griebel, Conner Lambden, Brandon Sit, Joep Grootjans, Michal Pyzik, Felix Sommer, Sina Kaiser, Maren Falk-Paulsen, Helmut Grasberger, John Y. Kao, Tobias Fuhrer, Hai Li, Donggi Paik, Yunjin Lee, Samuel Refetoff, Jonathan N. Glickman, Adrienne W. Paton, Lynn Bry, James C. Paton, Uwe Sauer, Andrew J. Macpherson, Philip Rosenstiel, Vijay K. Kuchroo, Matthew K. Waldor, Jun R. Huh, Arthur Kaser, Richard S. Blumberg. **Endoplasmic reticulum stress in the intestinal epithelium initiates purine metabolite synthesis and promotes Th17 cell differentiation in the gut.** *Immunity*, 2023; DOI: [10.1016/j.immuni.2023.02.018](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2023.02.018)
-

5. HDL コレステロールを減らす不妊症治療 - マウス研究

日付: 2023 年 3 月 14 日

ソース: ヒューストン・メソジスト

概要:

米ヒューストン・メソジスト病院の研究者らは、HDL コレステロールを軽減することで、不妊症のマウスを逆転させることに成功した。米国における生殖可能な女性の 5 人に 1 人が 1 年間の妊娠試行で妊娠できないため、これは有望な開発である、としている。

研究者らは、血管内皮細胞の細菌タンパク質「血清混濁因子」を使用した。このタンパク質は、コレステロールを 3 時間で 40% 以上低下させた。このタンパク質の主な機能は細菌の定着を促進することだが、コレステロールを運ぶ高密度リポタンパク質 (HDL) の構造を変化させ、受胎を妨げている過剰なコレステロールを肝臓が処理しやすくする。このタンパク質は、現在の高コレステロール治療のゴールドスタンダードであるスタチンの代替策としても利用できる可能性があることにも注目している。

研究者らは、HDL 機能不全を研究するために、血流中を循環する HDL コレステロールのレベルが不自然に高い前臨床マウスモデルを使用、不妊マウスに脂質低下薬を与えたところ、LDL と HDL の両方のコレステロール値が低下し、マウスは一時的に不妊症から救われた。これらの結果に動機付けられて、彼らは、HDL に対して高度に選択的であることが知られている細菌タンパク質の血清不透明度因子に目を向けた。そこで次の一連の実験では、彼らはアデノ随伴ウイルスを操作して、血中コレステロールが高い HDL 受容体を欠くマウスに血清混濁因子の遺伝子を送達した。遺伝子が発現し、細菌タンパク質が産生されると、マウスの HDL コレステロールが大幅に低下し、生殖能力が回復した。今後、この発見に基づき、原因不明の不妊症の女性の脂質レベルを調べるのが治療の新しいガイドラインとなるかもしれない、としている。

この研究結果は、米国生化学分子生物学会の「Journal of Lipid Research」誌に掲載されている。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

< 英文 > [Researchers discover way to reverse infertility by reducing HDL cholesterol -- ScienceDaily](#)

Researchers discover way to reverse infertility by reducing HDL cholesterol

Date:

March 14, 2023

Source:

Houston Methodist

Summary:

Scientists reversed infertility in sterile mice by reducing HDL cholesterol with a bacterial protein in a promising development that shows further evidence linking high cholesterol to female infertility. The researchers worked with a protein called serum opacity factor that lowered cholesterol levels by over 40% in three hours.

FULL STORY

Houston Methodist scientists reversed infertility in sterile mice by reducing high-circulating cholesterol with a bacterial protein, showing further evidence that links high cholesterol to female infertility. This is a promising development, with one in every five women of childbearing age in the U.S. unable to get pregnant after trying for a year.

"We are working with a protein, called serum opacity factor, with unique characteristics," said Corina Rosales, Ph.D., assistant research professor of molecular biology in medicine with the Houston Methodist Research Institute and lead author on the study. "In our experiments, serum opacity factor lowered cholesterol levels by over 40% in three hours. So, this protein is quite potent."

The results are published in the American Society for Biochemistry and Molecular Biology's *Journal of Lipid Research*.

While this protein's primary function is to increase bacterial colonization, it also alters the structure of cholesterol-carrying high-density lipoproteins, or HDLs, making it easier for the liver to dispose of the excess cholesterol that's preventing conception. The researchers also noted that serum opacity factor's dramatic action on HDL could be leveraged as a potential alternative to statins, which are the current gold standard for lowering cholesterol in people with atherosclerosis.

HDL, known as the "good cholesterol," carries excess cholesterol from different tissues to the liver for breakdown, thereby bringing down cholesterol levels. However, if there is HDL dysfunction, lipid metabolism gets altered, which could then be harmful, like its counterpart LDL, or low-density lipoprotein. Often called "bad cholesterol," LDL carries cholesterol from the liver to other tissues, with high levels of it causing accumulation and diseases.

"Both HDLs and LDLs contain a mixture of free and esterified cholesterol, and free cholesterol is known to be toxic to many tissues," said Henry J. Pownall, Ph.D., professor of biochemistry in medicine at the Houston Methodist Research Institute and corresponding author on the study. "So, any dysfunction in HDL could be a risk factor for several diseases, too."

To study HDL dysfunction, the researchers worked with preclinical mouse models that had unnaturally high levels of HDL cholesterol circulating in their bloodstream. While this made them ideal for studying atherosclerosis, Rosales observed that these mice were also completely sterile.

"Cholesterol is the backbone of all steroidal hormones, and an orchestra of hormones is needed to have a fertile animal," Rosales said. "We know that the ovaries are studded with receptors for HDL, so the metabolism of HDL had to play a very important role in fertility for that reason."

As predicted, when the researchers fed the sterile mice with a lipid-lowering drug, both LDL and HDL cholesterol levels reduced, and the animals were temporarily rescued from infertility. Motivated by these results, they turned to the bacterial protein serum opacity factor, known to be highly selective for HDL.

"Serum opacity factor is known mainly in the context of bacterial strep infections where it serves as a virulence factor. But it was also discovered that this protein only reacts to HDL and not to LDL or other lipoproteins," Rosales said. "We hypothesized that perhaps administering serum opacity factor to these mice might help restore their fertility, as well."

For their next set of experiments, the team engineered an adeno-associated virus to deliver the gene for serum opacity factor to the mice lacking HDL receptors that had high blood cholesterol. When the gene was expressed and the bacterial protein was produced, the animals' HDL cholesterol significantly lowered, and their fertility was restored.

Based on these promising preclinical results, the researchers next plan to conduct a clinical study to investigate lipid levels in women undergoing treatments for idiopathic infertility, where the underlying causes are not fully known. If these patients have high HDL levels, then the researchers say serum opacity factor may be a line of future treatment.

"Even if we were to help 1% of women who are struggling to conceive, it would be life-changing for them, and I think that's where we can make the most impact with our research," Rosales said.

Rosales and Pownall's collaborators on this study were Dedipya Yelamanchili, Baiba K. Gillard and Jing Liu with the Center for Bioenergetics and Department of Medicine at the Houston Methodist Research Institute; and Antonio M. Gotto Jr. with Weill Cornell Medicine's Department of Medicine.

This research is funded by the National Institutes of Health (HL149804) and the Bass Endowment.

Story Source:

[Materials](#) provided by [Houston Methodist](#). Note: Content may be edited for style and length.

Journal Reference:

1. Corina Rosales, Dedipya Yelamanchili, Baiba K. Gillard, Jing Liu, Antonio M. Gotto, Henry J. Pownall. **Serum opacity factor rescues fertility among female *Scarb1*^{-/-} mice by reducing HDL-free cholesterol bioavailability**. *Journal of Lipid Research*, 2023; 64 (2): 100327 DOI: [10.1016/j.jlr.2022.100327](https://doi.org/10.1016/j.jlr.2022.100327)
-

6. 固形腫瘍における T 細胞療法を改善するための戦略 - マウス実験

日付: 2023 年 3 月 15 日

ソース: ペンシルベニア大学ペレルマン医学部

概要:

ペンシルベニア大学の Perelman 医学部の研究者らによる前臨床研究により、固形腫瘍を攻撃する T 細胞を助ける「ワンツーパーチ」を提供する新しいアプローチが開発された。Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS) に掲載されたこの研究結果は、炎症に関連する遺伝子機能を制御する 2 つの調節因子をターゲットにすることで、マウスモデルにおいて T 細胞の増殖が最低でも 10 倍増加し、抗腫瘍免疫活性と耐久性が向上したことを示した。

CAR T 細胞療法は、ペンシルベニア医学部のカール・H・ジューン博士によって開発され、免疫療法センター (CCI) のディレクターである彼は、2017 年に B 細胞急性リンパ性白血病に対して最初に承認された CAR T 細胞療法を導いた。その後、個別の細胞療法は、血液がん治療を革新したものの、肺がんや乳がんなどの固形腫瘍に対しては効果が出なかった。

この新しいアプローチは、T 細胞の疲れを解消し、抗腫瘍応答を復活させることができる炎症性調節因子 Regnase-1 を間接的に標的化する可能性があることが以前の観察研究で示されていた。そこで、研究チームは、関連するが独立した Roquin-1 調節因子も同時に標的化することで、さらに応答を増強できると仮説を立てた。

研究チームは、現在第 I 相臨床試験で調査されている 2 つの免疫受容体を持つ健康なドナー T 細胞で、CRISPR-Cas9 遺伝子編集を使用して Regnase-1 と Roquin-1 を個別におよび併用でノックアウトした。それらの T 細胞を増殖させ、固形腫瘍マウスモデルに投与した結果、二重ノックアウトにより、Regnase-1 のみを無効にした場合と比較して、少なくとも 10 倍の操作された T 細胞が得られ、抗腫瘍免疫活性が増加した、としている。

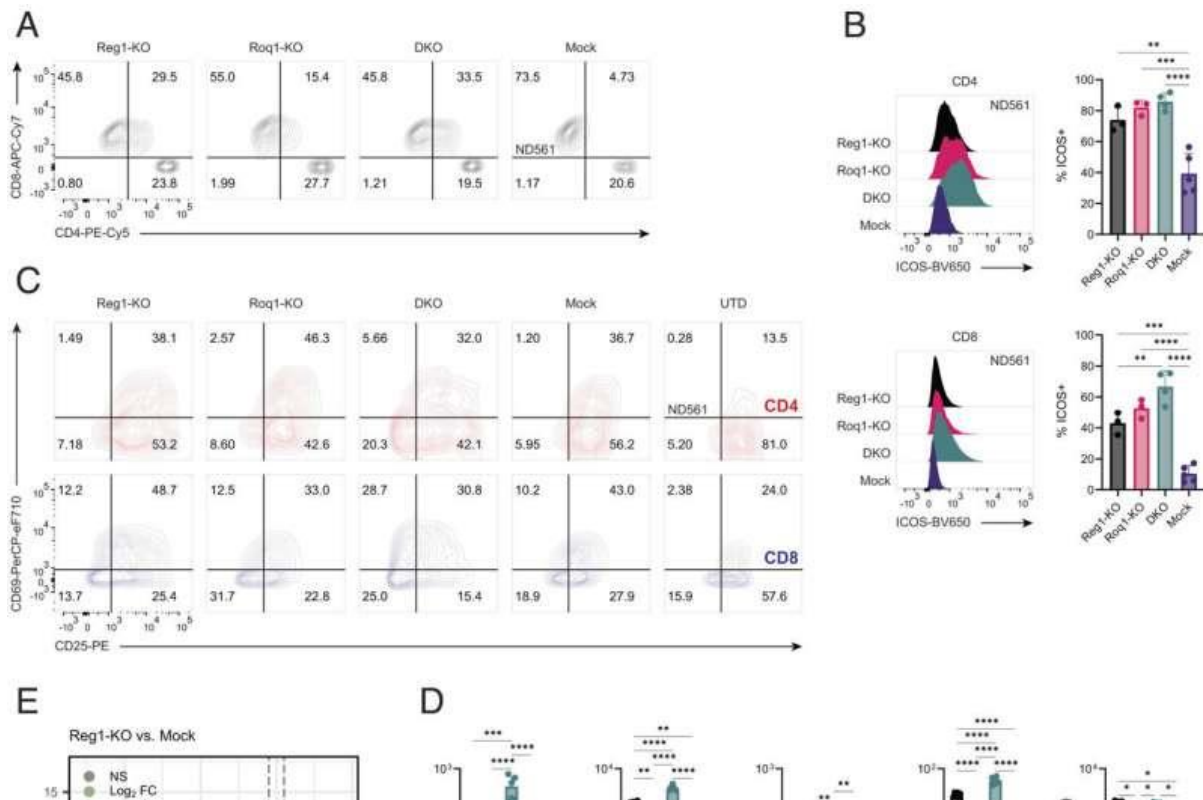
[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

< 英文 > [Study offers a potential strategy to improve T cell therapy in solid tumors \(medicalxpress.com\)](#)

MARCH 15, 2023

Study offers a potential strategy to improve T cell therapy in solid tumors

by [Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania](#)



Regnase-1 and Roquin-1 double knockout alters the activation profile of resting engineered T cells. (A) Healthy human donor T cells were subject to CAR-T cell expansion and cryopreserved. Thawed CAR-T cells were rested overnight in media supplemented with cytokines before flow cytometry analysis of CD4 and CD8. Knockout of Regnase-1 and/or Roquin-1 increased expression of CD4, an activation marker, on CD8 T cells. Plots shown are representative of three independent donors. (B) Expression of ICOS, a costimulatory receptor, from CAR-T cells rested overnight with cytokines. Left flow plots shown are representative of three independent donors. Right graphs show percentage of ICOS⁺ T cells summarized among at least three independent donors. Top and Bottom figures refer to CD4 and CD8 T cells, respectively. Error bars represent SD. One-way ANOVA was used for analysis followed by Tukey's multiple comparisons test. (C) Expression of activation markers CD25 and CD69 on CD4 (red) or CD8 (blue) CAR-T cells and UTD controls after coculture with mesothelin-negative K562 cells overnight. Plots shown are representative of two independent experiments from two independent donors each performed in triplicate. (D) Secretion of Th1 and inflammatory cytokines (IL2, IFN γ , TNF α , IL6, and GM-CSF) measured via Luminex assay. CAR-T cells and untransduced (UTD) T cell controls were cocultured with mesothelin-negative K562 cells overnight, and supernatants were collected for analysis. Data shown are pooled from two independent experiments from two independent donors each performed in triplicate. Error bars represent SD. One-way ANOVA was used for analysis followed by Tukey's multiple comparisons test. (E) Volcano plots showing differentially expressed genes between Regnase-1, Roquin-1, and double knockout versus mock engineered T cells (pooled n = 2 CAR-T and n = 1 TCR-T for total n = 3 independent donors) after thaw and overnight rest with cytokines. Genes that are statistically significant (adjusted P \leq 0.005) and have a Log₂FC \geq 1 are shown in red. Statistical significance was calculated using the Wald test with Benjamini-Hochberg multiple testing correction. (F) Expression levels of various inflammatory genes, including Th1 cytokines (IL2, IFN γ , TNF α), activation markers (CD25, CD69, CD40LG, PD1, LAG3), and costimulatory receptors (CD28, ICOS).

Values shown are log normalized transcript counts of bulk RNA sequencing data from three independent donors (n = 2 CAR-T and n = 1 TCR-T). Box plots show medians, interquartile ranges, minimum, and maximum values. Not shown = not significant, *P ≤ 0.05; **P ≤ 0.01; ***P ≤ 0.001; ****P ≤ 0.0001.

Credit: *Proceedings of the National Academy of Sciences* (2023). DOI: 10.1073/pnas.2218632120

A new approach that delivers a "one-two punch" to help T cells attack solid tumors is the focus of a preclinical study by researchers from the Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania. The findings, published in the *Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS)*, showed that targeting two regulators that control gene functions related to inflammation led to at least 10 times greater T cell expansion in models, resulting in increased antitumor immune activity and durability.

CAR T cell therapy was pioneered at Penn Medicine by Carl H. June, MD, the Richard W. Vague Professor in Immunotherapy at Penn and director of the Center for Cellular Immunotherapies (CCI) at Abramson Cancer Center, whose work led to the first approved CAR T cell therapy for B-cell acute lymphoblastic leukemia in 2017. Since then, personalized cellular therapies have revolutionized blood cancer treatment, but remained stubbornly ineffective against solid tumors, such as lung cancer and breast cancer.

"We want to unlock CAR T cell therapy for patients with solid tumors, which include the most commonly diagnosed cancer types," said June, the new study's senior author. "Our study shows that immune inflammatory regulator targeting is worth additional investigation to enhance T cell potency."

One of the challenges for CAR T cell therapy in solid tumors is a phenomenon known as T cell exhaustion, where the persistent antigen exposure from the solid mass of tumor cells wears out the T cells to the point that they aren't able to mount an antitumor response. Engineering already exhausted T cells from patients for CAR T cell therapy results in a less effective product because the T cells don't multiply enough or remember their task as well.

Previous observational studies hinted at the inflammatory regulator Regnase-1 as a potential target to indirectly overcome the effects of T cell exhaustion because it can cause hyperinflammation when disrupted in T cells—reviving them to produce an antitumor response. The research team, including lead author David Mai, a Bioengineering graduate student in the School of Engineering and Applied Science, and co-corresponding author Neil Sheppard, DPhil, head of the CCI T Cell Engineering Lab, hypothesized that targeting the related but independent Roquin-1 regulator at the same time could boost responses further.

"Each of these two regulatory genes has been implicated in restricting T cell inflammatory responses, but we found that disrupting them together produced much

greater anticancer effects than disrupting them individually," Mai said. "By building on previous research, we are starting to get closer to strategies that seem to be promising in the solid tumor context."

The team used CRISPR-Cas9 gene editing to knock out Regnase-1 and Roquin-1 individually and together in healthy donor T cells with two different immune receptors that are currently being investigated in Phase I clinical trials: the mesothelin-targeting M5 CAR (mesoCAR) and the NY-ESO-1-targeting 8F TCR (NYESO TCR). Neither engineered T cell product targets CD19, the antigen targeted by most approved CAR T cell therapies, as this antigen is not present in solid tumors.

After CRISPR editing, the T cells were expanded and infused in solid tumor mice models, where researchers observed the double knockout led to at least 10 times as many engineered T cells compared to disabling Regnase-1 alone, as well as increased antitumor immune activity and longevity of the engineered T cells. In some mice, it also led to overproduction of lymphocytes, causing toxicity.

"CRISPR is a useful tool for completely ablating the expression of target genes like Regnase and Roquin, resulting in a clear phenotype, however there are other strategies to consider for translating this work to the clinical setting, such as forms of conditional gene regulation," Sheppard said.

"We're certainly impressed by the antitumor potency that was unleashed by knocking out these two non-redundant proteins in combination. In solid tumor studies, we often see limited expansion of CAR T cells, but if we're able to make each T cell more potent, and replicate them to greater quantities, we expect T cell therapies to have a better shot at attacking solid tumors."

Additional authors include Omar Johnson, Jordan Reff, Ting-Jia Fan, and John Scholler.

More information: David Mai et al, Combined disruption of T cell inflammatory regulators Regnase-1 and Roquin-1 enhances antitumor activity of engineered human T cells, *Proceedings of the National Academy of Sciences* (2023). [DOI: 10.1073/pnas.2218632120](https://doi.org/10.1073/pnas.2218632120)

Journal information: [Proceedings of the National Academy of Sciences](#)

Provided by [Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania](#)

7. キーとなる膵臓細胞を失うことで糖尿病になる可能性 -マウス研究

日付:2023年3月17日

ソース:ワイルコーネル医科大学

概要:

3月16日に「Nature Cell Biology」誌に掲載されたこの研究では、ワイルコーネル医科大学の医学部准教授である James Lo 博士と同僚が、マウスから採取した個々の β 細胞の遺伝子発現を測定し、その中にいくつかの異なるタイプの β 細胞が存在するかを決定した。チームは、際立ったものを含む 4 つの異なる β 細胞タイプを発見した。この中で β 細胞のクラスター 1 グループは、他の β 細胞よりも多くのインスリンを生成し、糖を代謝する能力が優れており、この β 細胞タイプの喪失が 2 型糖尿病の発症につながる可能性があるとして示唆された。

チームがヒトとマウスの両方の β 細胞を調べたところ、CD63 遺伝子発現が高いクラスター 1 β 細胞は、CD63 発現が低い他の 3 種類の β 細胞よりも、糖に反応してより多くのインスリンを産生することが分かった。このグループの β 細胞は、CD63 遺伝子の高い発現によって、他の β 細胞と区別することができる。また、高 CD63 産生 β 細胞を移植することで、タイプ 2 糖尿病マウスの血糖値が正常化されることも確認された。しかし、移植された細胞を取り除くと、また血糖値が高くなった。また、低 CD63 産生 β 細胞をマウスに移植しても、血糖値は正常レベルに回復せず、移植された低 CD63 β 細胞は、機能不全に見えた、としている。

今後は、高 CD63 産生 β 細胞の動向を調査することが、糖尿病の治療や予防に役立つ可能性がある。

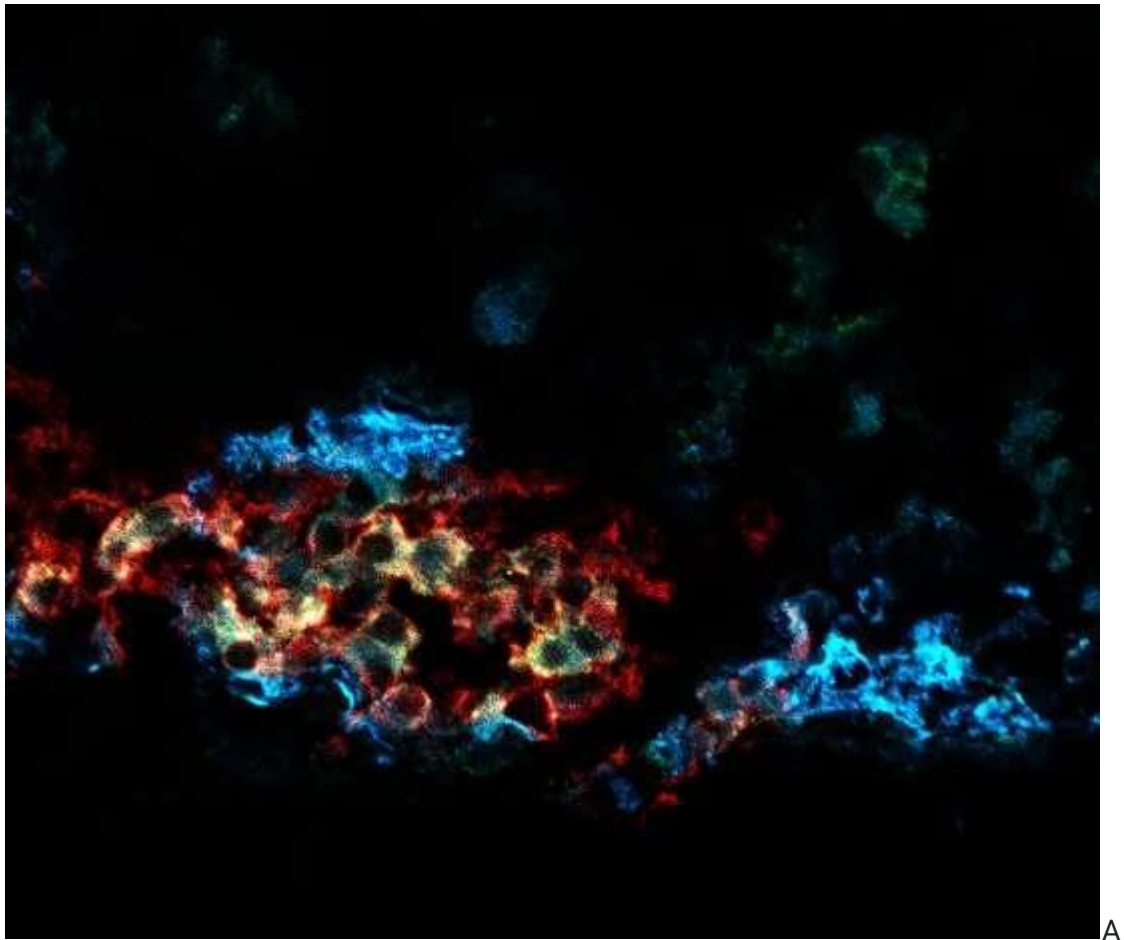
[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

<英文> [Study finds health impact of chemicals in plastics is handed down two generations \(medicalxpress.com\)](#)

MARCH 16, 2023

Losing a key type of pancreatic cell may contribute to diabetes

by [Weill Cornell Medical College](#)



transplanted pseudoislet made from CD63hi beta cells. Credit: Weill Cornell Medicine

Multiple types of beta cells produce insulin in the pancreas, helping to balance blood sugar levels. Losing a particularly productive type of beta cell may contribute to the development of diabetes, according to a new study by Weill Cornell Medicine investigators.

In the study, published March 16 in *Nature Cell Biology*, Dr. James Lo, associate professor of medicine at Weill Cornell Medicine, and colleagues measured gene expression in individual beta cells collected from mice to determine how many different types of beta cells exist in the pancreas. The team discovered four distinct beta cell types, including one that stood out.

The cluster 1 group of beta cells produced more insulin than other beta cells and appeared better able to metabolize sugar. The study also showed that loss of this beta cell type might contribute to type 2 diabetes.

"Before this, people thought a beta cell was a beta cell, and they just counted total beta cells," said Dr. Lo, who is also a member of the Weill Center for Metabolic Health and the Cardiovascular Research Institute at Weill Cornell Medicine and a cardiologist at NewYork-Presbyterian/Weill Cornell Medical Center. "But this study

tells us it might be important to subtype the beta cells and that we need study the role of these special cluster 1 beta cells in diabetes."

Drs. Doron Betel, Jingli Cao, Geoffrey Pitt and Shuibing Chen at Weill Cornell Medicine teamed up with Dr. Lo to carry out the study.

The investigators used a technique called single-cell transcriptomics to measure all the genes expressed in individual mouse beta cells and then used that information to group them into four types.

The cluster 1 beta cells had a unique gene expression signature that included high expression of genes that help cellular powerhouses called mitochondria to break down sugar and power them to secrete more insulin. Additionally, they could distinguish the cluster 1 beta cells from the other beta cell types by its high expression of the CD63 gene, which enabled them to use the CD63 protein as a marker for this specific beta cell type.

"CD63 expression provided us a way to identify the cells without destroying them and allowed us to study the live cells," he said.

When the team looked at both human and mouse beta cells, they found that cluster 1 beta cells with high CD63 gene expression produce more insulin in response to sugar than the three other types of beta cells with low CD63 expression.

"They are very high-functioning beta cells," Dr. Lo said. "We think they may carry the bulk of the workload of producing insulin, so their loss might have profound impacts."

In mice fed an obesity-inducing, high-fat diet and mice with type 2 diabetes, the numbers of these insulin-producing-powerhouse beta cells decreased.

"Because the numbers of cluster 1/high CD63 cells went down, you may have less insulin production, which may play a major role in diabetes development," he said.

Transplanting beta cells with high CD63 production into mice with type 2 diabetes restored their blood sugar levels to normal. But removing the transplanted cells caused high blood sugar levels to return. Transplanting low CD63 production beta cells into the mice didn't restore blood sugar to normal levels. The transplanted low CD63 beta cells instead appeared dysfunctional.

The discovery may have important implications for the use of beta cell transplants to treat diabetes, Dr. Lo said. For example, it may be better to transplant only high CD63- beta cells. He noted that it might also be possible to transplant fewer of these highly productive cells. Dr. Lo's team also found that humans with type 2 diabetes had lower levels of high CD63 beta cells compared to those without diabetes.

Next, Dr. Lo and his colleagues would like to find out what happens to the high CD63-producing beta cells in mice with diabetes and how to keep them from disappearing.

"If we can figure out how to keep them around longer, surviving and functional, that could lead to better ways to treat or prevent type 2 diabetes," he said.

They would also like to study how existing diabetes treatments affect all types of beta cells. GLP-1 agonists, which help increase the release of insulin in people with diabetes, interact with high and low CD63-producing beta cells.

"Our study also shows that GLP-1 agonists might also be a way to get the low CD63-producing beta cells to work better," Dr. Lo said.

More information: Alfonso Rubio-Navarro et al, A beta cell subset with enhanced insulin secretion and glucose metabolism is reduced in type 2 diabetes, *Nature Cell Biology* (2023). DOI: [10.1038/s41556-023-01103-1](https://doi.org/10.1038/s41556-023-01103-1). www.nature.com/articles/s41556-023-01103-1

Journal information: [Nature Cell Biology](#)

Provided by [Weill Cornell Medical College](#)

8. 発達中の過剰なカロリーが脳を変化させ、 成人時の過食を促進する可能性 -マウス実験

日付:2023年3月20日

ソース:ラトガース大学

概要:

「Molecular Metabolism」誌に掲載されたラトガース大学の研究によると、妊娠中や授乳中に母親が肥満である場合、大人になってから肥満になる可能性がある、すなわち、子供達は発育過程で過剰な栄養摂取により、脳が変化して健康に悪い食べ物を欲するようになり、成人して肥満になる可能性があることが判明した。

この研究はマウスを用いて行われ、妊娠中と授乳期間中に無制限の高脂肪食品を摂取したマウスと、無制限の健康的な食品を与えられたマウスを比較したところ、肥満な母親から生まれたマウスは、健康的な食べ物には制限を受けずに過ごすことができるが、不健康な食べ物を与えられた場合、健康な母親から生まれたマウスよりも過剰に食べることが分かった。

この研究は、健康的な食べ物を食べることができる一方、不健康な食べ物の摂取を制限することが難しい母親から生まれた人々にとって、複合的な意味を持っている。すなわち、一方では、満腹になるまで健康的な食べ物を食べ、ジャンクフードを完全に避けながら、痩せたままでいられる可能性があること。もう一方では、適度な量の不健康なおやつを食べようとする努力は、過剰摂取と肥満に拍車をかける可能性があること。

今後、2つのグループのマウスにおける脳回路の混乱に関する発見ができれば、不健康な食品を消費したいという過度の欲求をブロックする薬の生成に役立つ可能性がある、としている。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

<英文> [New evidence: Immune system cells in the gut linked to stress-induced depression -- ScienceDaily](#)

New evidence: Immune system cells in the gut linked to stress-induced depression

Date:

March 20, 2023

Source:

Johns Hopkins Medicine

Summary:

In experiments with mice and humans, a team led by Johns Hopkins Medicine researchers says it has identified a particular intestinal immune cell that impacts the gut microbiome, which in turn may affect brain functions linked to stress-induced disorders such as depression. Targeting changes mediated by these immune cells in the gut, with drugs or other therapies, could potentially bring about new ways to treat depression.

FULL STORY

In experiments with mice and humans, a team led by Johns Hopkins Medicine researchers says it has identified a particular intestinal immune cell that impacts the gut microbiome, which in turn may affect brain functions linked to stress-induced disorders such as depression. Targeting changes mediated by these immune cells in the gut, with drugs or other therapies, could potentially bring about new ways to treat depression.

The findings of the study were published March 20, 2023 in the journal *Nature Immunology*.

"The results of our study highlight the previously unrecognized role of intestinal gamma delta T cells ($\gamma\delta$ T cells) in modifying psychological stress responses, and the importance of a protein receptor known as dectin-1, found on the surface of immune cells, as a potential therapeutic target for the treatment of stress-induced behaviors," says Atsushi Kamiya, M.D., Ph.D., professor of psychiatry and behavioral sciences at the Johns Hopkins University School of Medicine and the study's senior author.

Dectin-1 binds to certain antigens, or proteins, to signal immune cells to activate in specific ways. This receptor, the researchers say, may be involved in the microbiome alteration and immune-inflammatory responses in the colon of mice, which suggests that it may be involved in stress responses via $\gamma\delta$ T cells in the intestinal immune system.

On the basis of previous studies suggesting that immune inflammatory responses in the gut are related to depression, Kamiya and his team designed experiments to focus on understanding stress-induced behaviors produced by an imbalance in the gut microbiota -- types of microorganisms found in a specific environment, such as bacteria, fungi and viruses.

To this end, the team examined the effects of chronic social defeat stress (CSDS) on the gut microbiota in mice. CSDS is a standard rodent test to study stress-induced disorders such as depression. In a series of experiments, the researchers simulated potential stress inducing environments that could mimic similar responses in human environments. After each exposure, the mice were assessed and classified as stress-resilient (stress did not diminish social interactions) or stress-susceptible (stress increased social avoidance).

Fecal samples were then collected and put through genetic analysis to identify the diversity of bacteria in the gut microbiota of the mice. The analysis showed that the intestinal organisms were less diverse in stress-susceptible mice than in stress-resilient mice. It specifically revealed that there were less *Lactobacillus johnsonii* (*L. johnsonii*) -- a type of probiotic, or "good" bacteria -- in stress-susceptible mice compared to stress-resilient mice.

"We found that stress increased the $\gamma\delta$ T cells, which in turn increased social avoidance," says Xiaolei Zhu, M.D., Ph.D., assistant professor of psychiatry and behavioral sciences at the Johns Hopkins University School of Medicine and the study's lead author. "However, when the stressed mice were given *L. johnsonii*, social avoidance decreased and the $\gamma\delta$ T cells went to normal

levels, suggesting that CSDS-induced social avoidance behavior may be the result of lower levels of the bacteria and $\gamma\delta$ T cell changes."

Looking for potential natural approaches for prevention of depression rooted somehow in the gut, the researchers explored how changes in dectin-1 on CSDS-induced elevation of $\gamma\delta$ T cells responded to pachyman. A compound extracted from wild mushrooms, pachyman is used as a natural anti-inflammatory agent and for treating depression in Eastern medicine. For this experiment, mice were fed a dose of pachyman, which was shown in previous research to affect immune function. Data from flow cytometry analysis -- a technology *used to measure the physical and chemical characteristics of a population of cells* -- provided evidence that dectin-1 binds to pachyman, inhibiting CSDS-induced $\gamma\delta$ 17 T cell activity and easing social avoidance behavior.

To gain insight into how the alterations in the gut microbiota could impact the human brain, the researchers investigated the makeup of gut organisms in people with major depressive disorder (MDD) compared to people without MDD. From June 2017 to September 2020, 66 participants, ages 20 or older, were recruited at Showa University Karasuyama Hospital, Keio University Hospital and Komagino Hospital in Tokyo, Japan. Of the study participants, 32 had MDD (17 women and 15 men). The other 34 participants (18 women and 16 men) who did not have MDD formed the control group.

Stool samples were collected from all study participants, who had comprehensive evaluations including psychiatric history and standard screening assessments for depression and anxiety. In these assessments, higher scores indicate greater depressive symptoms. Genetic analysis of the stool samples showed no difference in the diversity of intestinal bacteria between the subjects with MDD and the control group. However, the relative abundance of *Lactobacillus* was inversely related to higher depression and anxiety scores in the MDD group, meaning that the more *Lactobacillus* found in the gut, the lower the potential for depression and anxiety, the researchers say.

"Despite the differences of intestinal microbiota between mice and humans, the results of our study indicate that the amount of *Lactobacillus* in the gut may potentially influence stress responses and the onset of depression and anxiety," says Kamiya.

The investigators say more research is needed to further understand how $\gamma\delta$ T cells in the intestinal immune system may impact the neurological functions in the brain and the role of dectin-1 in other cell types along the gut-brain connection under stress conditions.

"These early-stage findings show that, in addition to probiotic supplements, targeting drugs to such types of receptors in the gut immune system may potentially yield novel approaches to prevent and treat stress-induced psychiatric symptoms such as depression," says Kamiya.

In addition to Kamiya and Zhu, other researchers who contributed to the study are Shinji Sakamoto, Koki Ito, Mizuho Obayashi, Lisa Unger, Yuto Hasegawa, Matthew Smith, Peter Calabresi, Hui Li and Tza-Huei Wang from The Johns Hopkins University; Chiharu Ishii, Shinji Fukuda, Shunya Kurokawa and Taishiro Kishimoto from Keio University in Japan; Shinya Hatano and Yasunobu Yoshikai from Kyushu University in Japan; Shin-ichi Kano from the University of Alabama at Birmingham; and Kenji Sanada from Showa University in Japan.

Story Source:

[Materials](#) provided by [Johns Hopkins Medicine](#). Note: Content may be edited for style and length.

Journal Reference:

1. Zhu, X., Sakamoto, S., Ishii, C. et al. **Dectin-1 signaling on colonic $\gamma\delta$ T cells promotes psychosocial stress responses.** *Nat Immunol*, 2023 DOI: [10.1038/s41590-023-01447-8](https://doi.org/10.1038/s41590-023-01447-8)
-

9. 腸内の免疫系細胞がストレス誘発性うつ病に関連

日付:2023年3月20日

ソース:ジョンズ・ホプキンス大学医学部

概要:

ジョンズ・ホプキンス大学医学部の研究者チームは、マウスおよび人間を対象に実験を行い、腸内免疫細胞がストレス誘発性のうつ病などの病気に関連する脳機能に影響を与え、腸内細菌叢に影響を与えることを特定した。腸内免疫細胞による変化を、薬剤またはその他の治療法で標的化することで、うつ病の新しい治療法を開発することができる可能性がある。詳細は、3月20日に「Nature Immunology」誌に掲載された。

この研究の結果は、心理的ストレス応答の変更における腸の $\gamma\delta$ T細胞（ガンマデルタT細胞）のこれまで認識されていなかった役割と、免疫細胞の表面に見られるデクチン-1として知られるタンパク質受容体の重要性を強調している。デクチン-1は、特定の抗原またはタンパク質に結合して、免疫細胞に特定の方法で活性化するようシグナルを送る。研究者によると、この受容体は、マウスの結腸における細菌叢の変化と免疫炎症反応に関与している可能性があり、腸の免疫系における $\gamma\delta$ T細胞を介したストレス反応に関与している可能性があることが示唆されている。

研究者らは、腸の免疫細胞が脳の神経学的機能にどのように影響するか、およびストレス条件下での腸と脳の接続に沿った他の細胞型でのデクチン-1の役割をさらに理解するには、さらなる研究が必要であると述べている。

ちなみに、腸内微生物叢の変化が脳にどのように影響するかについての洞察を得るために、研究者らは大うつ病性障害（MDD）を持つ人々の腸内生物の構成を、MDDのない人々と比較して調査した。2017年6月から2020年9月まで、20歳以上の66人の参加者が東京の昭和大学烏山病院、慶應義塾大学病院、駒木野病院で募集された。また、この研究の主任著者は、ジョンズ・ホプキンス大学医学部の精神医学および行動科学の教授である神谷篤医学博士。

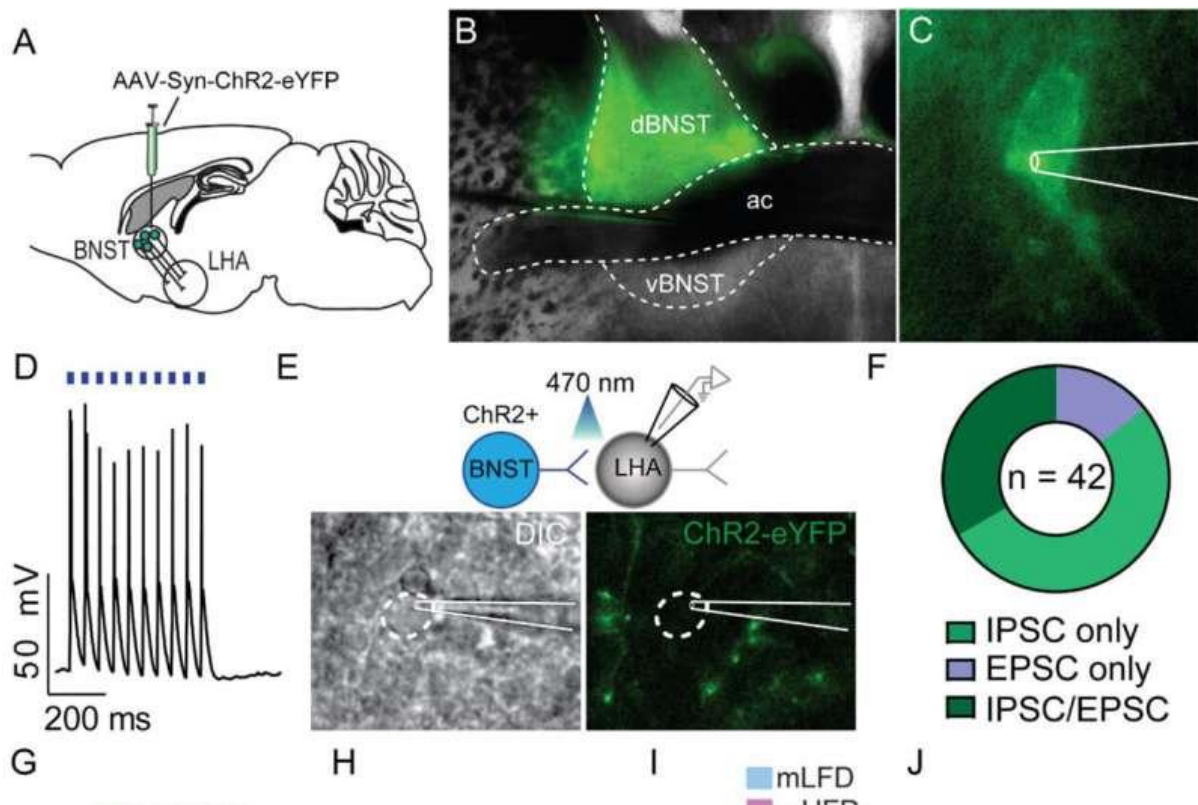
[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

<英文> [Excess calories during development may alter the brain and spur adult overeating \(medicalxpress.com\)](#)

MARCH 20, 2023

Excess calories during development may alter the brain and spur adult overeating

by [Rutgers University](#)



BNST–LHA connectivity is primarily GABAergic and is negatively correlated with early life growth rate. A. Experimental schematic. AAV-Syn-ChR2-eYFP was injected in BNST. B. Example of ChR2-eYFP expression in BNST. C. Whole-cell current clamp recordings were made from BNST:ChR2+ neurons to validate ChR2 functionality. D. Example BNST:ChR2+ neuron spiking in response to 5-ms blue light pulses. E–J. LHA cells were patched and evaluated for synaptic connectivity with BNST. F. Proportion of cells exhibiting IPSCs, EPSCs, or both. G. Example trace showing light evoked IPSCs that are blocked by the addition of the GABA_A receptor antagonist, gabazine. H. The amplitude of evoked IPSCs was reduced by gabazine (paired t-test, $t(33) = 5.61$, $p = 3.0 \times 10^{-6}$). I. Evoked IPSC amplitudes were similar between mHFD and mLFD mice (Welch's t-test: $t(18.53) = 0.74$, $p = 0.47$). J. Growth rate of juvenile mice significantly predicted the amplitude of evoked IPSCs onto ⁻BNST LHA neurons ($r = -0.72$, $p = 0.01$). $n = 15/21$ cells from 5/6 mice per group. Values are individual data points with mean \pm sem overlaid.

Credit: *Molecular Metabolism* (2023). DOI: 10.1016/j.molmet.2023.101702

People whose mothers are overweight during pregnancy and nursing may become obese as adults because early overnutrition rewires developing brains to crave unhealthy food, according to a Rutgers study in *Molecular Metabolism*.

Rutgers researchers traced this link from mother to child in mice with an experiment that began by letting some mice get obese on unlimited high-fat food during pregnancy and breastfeeding while keeping others slim on limitless healthy food. They found that mice born to obese mothers stay slim in adulthood on unlimited healthy food but overeat more than mice born to lean mothers when given access to unhealthy food.

The findings indicate that while people whose mothers were overweight during pregnancy and nursing may struggle to moderate their consumption of treats, they could safely eat their fill of healthy foods.

The study may also help inform the development of brain-altering drugs that reduce cravings for unhealthy food.

"People born to overweight or obese mothers tend to be heavier in adulthood than people born to leaner mothers, and experiments like this suggest that the explanation goes beyond environmental factors such as learning unhealthy eating habits in childhood," said Mark Rossi, a professor of psychiatry at Rutgers Robert Wood Johnson Medical School and senior author of the study.

"Overnutrition during pregnancy and nursing appears to rewire the brains of developing children and, possibly, future generations."

In the experiment, researchers gave the high-fat food to three sister mice and the healthy chow to another three of their sisters. Once breastfeeding was complete, the researchers turned their attention to the nearly 50 pups—who predictably started at heavier or lighter weights, depending on their mom's diet.

Their weights converged (at healthy levels) after all the pups received several weeks of unlimited healthy chow, but they diverged again when the researchers offered them constant access to the high-fat diet. All the mice overate, but the offspring of overweight mothers overate significantly more than the others.

Further analysis indicated that the differing behaviors probably stemmed from differing connections between two parts of the brain—the hypothalamus and the amygdala—that arose because of differing maternal nutrition during pregnancy and breastfeeding.

The study has mixed implications for people born to overweight mothers who struggle with their own weight. On the one hand, it suggests the possibility of staying lean while eating healthy food to satiety and avoiding junk entirely. On the other hand, it suggests that efforts to eat moderate quantities of unhealthy treats may spur overconsumption and obesity.

Looking forward, the study's finding about disrupted brain circuits in the two groups of mice may help inform the creation of drugs that would block the excess desire to consume unhealthy foods.

"There's still more work to do because we don't yet fully understand how these changes are happening, even in mice," Rossi said. "But each experiment tells us a little more, and each little bit we learn about the processes that drive overeating may uncover a strategy for potential therapies."

More information: Kuldeep Shrivastava et al, Maternal overnutrition is associated with altered synaptic input to lateral hypothalamic area, *Molecular Metabolism* (2023). [DOI: 10.1016/j.molmet.2023.101702](https://doi.org/10.1016/j.molmet.2023.101702)

Journal information: [Molecular Metabolism](#)

Provided by [Rutgers University](#)
