

Bio News – December, 2023

In-Vivo Science
International, Inc.

今月の企業関連ニュース/他

11/1 Moderna 製 XBB 対応ワクチン 初回、生後 6 カ月以上で接種可能に

現在実施されている新型コロナウイルスのオミクロン株の亜系統「XBB」に対応したワクチン接種について、1 日から、米モデルナ社製のワクチンが、生後 6 カ月以上の初回接種で使えるようになった。

11/2 大阪では絶滅したはずなのに…水草「ムサシモ」69 年ぶり発見

11/3 アルツハイマー病や心血管疾患の遺伝子治療の Lexeo (本社: ニューヨーク)、IPO で 1 億ドル調達

[Lexeo Therapeutics Announces \\$100 Million IPO // Cooley // Global Law Firm](#)

11/3 Lilly の糖尿病薬 Mounjaro の 3Q 売上 14 億 1,000 万ドル～2Q 比 4 億ドル以上の上昇

[Lilly's blockbuster Mounjaro boosts third quarter results, supply issues persist | Reuters](#)

11/6 国立科学博物館、クラウドファンディングが 9 億円突破 目標の 9 倍

11/7 肥満治療の古株 Gelesis (マサチューセッツ州ボストン) が破産 (清算申請)

11/7 BioNTech が今年のコロナワクチン売上を 10 億ユーロ引き下げて 40 億ドルと予想

[BioNTech cuts revenue forecast on lower demand for Covid jabs \(ft.com\)](#)

11/8 せき止め、たん切り薬の増産、24 社に要請 - 厚労相「まだ足りない」

11/9 Eli Lilly の肥満薬 Zepbound (tirzepatide、チルゼパチド) を FDA が承認

承認済み肥満治療の中で Zepbound は Novo Nordisk の Wegovy (semaglutide) と並んで最も効果的であり、2030 年までに 1 千億ドル (\$100 billion) になると見込まれている。
Zepbound の 1 ヶ月あたりの定価はおおよそ 1,060 ドル (1,059.87 ドル)。

11/9 武田薬品の大腸癌薬 Fruzaqla を FDA が承認

11/10 京都賞 受賞者ら喜び、故・柳町さんはメッセージ代読

科学や文明の発展に貢献した人をたたえる第 38 回京都賞 (稲盛財団主催) の授賞式が 10 日、京都市であった。「物質の安定性」の問題を研究し、量子情報理論の基礎を築いた米プリンストン大名誉教授のエリオット・リーブさん (91) と、インドを活動拠点とし抑圧に苦しむ「声なき者の声」を届ける表現を開拓した美術家のナリニ・マラニさん (77) に、メダルや賞金各 1 億円が贈られた。

もう 1 人の受賞者で、不妊治療の一つである顕微授精技術の確立などに貢献し、過去最高齢での京都賞受賞となったハワイ大名誉教授の柳町隆造さんは、6 月の受賞者発表後の 9 月に 95 歳で亡くなった。生前に残していたあいさつを、司会の宮本隆治・元 NHK アナウンサーが「私たちの基礎研究に端を発して不妊に悩む多くのカップルが喜びに恵まれたことを大変うれしく思います」と読み上げた。

11/10 不妊治療に携わる「胚培養士」の教育課程 岐阜医療科学大が開始

11/10 神経刺激でインスリン細胞増加 糖尿病の治療法開発に期待 - 東北大

脳と膵臓 (すいぞう) をつなぐ神経に刺激を加えるとインスリン分泌細胞が増えることを、東北大の研究グループがマウスを使った実験で発見した。てんかんや一部の腸炎などでは神経に電気刺激を与え

る治療法が既に確立されており、研究グループは糖尿病の根本的な治療法の開発につながる可能性があるとしている。研究成果は9日、国際科学誌「ネイチャー・バイオメディカル・エンジニアリング」に掲載された。

11/10 マウスと同じ方法でキメラサル 遺伝的に異なる細胞混在 -中国チーム

遺伝的に異なる細胞がモザイク状に混在する「キメラ」のサルを誕生させたと、中国科学院神経科学研究所などの研究チームが9日付の米科学誌「セル」に発表した。遺伝子の働きを調べる実験でよく作られるキメラマウスの場合と同様に、さまざまな細胞に変わるサルの胚性幹細胞(ES細胞)を別のサル個体の胚に注入し、仮親の母胎に移植する方法で生み出した。

キメラのサルはオレゴン国立霊長類研究センターの研究チームが2012年に初めて誕生させたと発表した。初期の胚を3~6個合体させてから仮親の母胎に移植する方法だった。キメラマウスと同様の方法では初めてで、人に近いサルで遺伝子異常による病気の原因を解明するのに役立つという。今回誕生したのはカニクイザルのキメラ。6匹生まれ、このうち雄の1匹の全身の大半がキメラ状態だった。

21年には、米ソーク研究所と中国の昆明理工大の研究チームが人の人工多能性幹細胞(iPS細胞)をカニクイザルの胚に注入し、実験容器内で人とサルの細胞が混在したキメラ胚を生み出したと発表した。ブタの体内で人への移植用臓器を作る技術を向上させるのが目的で、実験後に培養を打ち切ったという。

11/13 卵子形成にがん抑制分子が関与 細胞分裂を制御 -熊本大など

熊本大などの研究チームは13日までに、がんを抑制する働きを持つたんぱく質が卵子の形成に関与していることを突き止め、英科学誌「ネイチャー・コミュニケーションズ」電子版に発表した。成果は女性の不妊症解明などへの貢献が期待できるという。

11/14 イルカ、野生でも水中「あくび」 三重大チームが発見

水族館のイルカが水中であくびをするのを発見した三重大大学の研究チームが、野生のイルカでも同様のあくびを見つけた、と発表した。飼育下だけの特有の行動でないことが確認されたという。イルカは水中では呼吸ができず、「あくびには呼吸は必須ではない」ことが改めて裏付けられたとしている。

11/14 深刻化する薬不足、迫る冬の感染症流行 国の増産補助も収束は不透明

11/15 国立科学博物館クラウドファンディングの支援額が確定 9億1,602万5千円

11/15 Pfizer が英国ケント州拠点の従業員940人の半数超約500人を削減

[Pfizer to cut 500 jobs at UK site as part of wider cost cuts | Reuters](#)

11/16 入国前の結核検査、来年度から実施へ 6カ国を対象 厚労相が表明

日本に中長期間の滞在を希望する一部の外国籍の人に、結核に感染していないかを入国前に調べる検査について、武見敬三厚生労働相は16日、来年度から実施する方針を明らかにした。参院厚労委員会で、公明党の秋野公造氏の質問に答えた。

日本国内で患者数が多い、フィリピン、ベトナム、中国、インドネシア、ネパール、ミャンマーから3カ月以上の滞在を希望する人を対象とする予定。日本政府が指定した自国内の医療機関を受診してもらい、結核を発病していた場合は、ビザを発給しない。

11/17 「大麻グミ」規制へ 搬送相次ぎ、厚労相「使用・流通禁止を検討」

11/17 ゲノム編集による治療を世界初承認 英当局、血液の病気で

英政府は16日、2つの血液疾患についてゲノム編集技術「クリスパー・キャス9」を用いた治療法を承認したと発表した。画期的な技術であるクリスパー・キャス9を利用した治療法の承認は世界で初めて。英医薬品・医療製品規制庁(MHRA)によると、承認したのは米バーテックス・ファーマシューティカルズとスイスのクリスパー・セラピューティクスが申請していた「Casgevy(キャスジェビー)」という治療法。鎌状赤血球症とβサラセミアという遺伝性の血液の病気が対象となっている。

11/17 国産初のコロナワクチン、秋接種で使用へ 厚労相「早く欲しかった」

新型コロナワクチンの秋接種に、国産では初となる第一三共のワクチンが使われる見通しとなった。厚生労働省が17日、オミクロン株の亜系統「XBB」に対応したワクチン計140万回分を同社から購入することで合意したと発表した。承認されれば、12月上旬から自治体へ配送される。

11/18 前立腺癌治療のより初期段階でのアステラス製薬/Pfizerの Xtandi 使用を FDA が承認

<https://bio.nikkeibp.co.jp/atcl/release/23/11/17/18517/>

11/20 「野良」ワラビー保護、中国向けに密輸か -ベトナム

ベトナムでこのほど、密輸されたとみられるワラビー4頭が保護センターへ移送された。ワラビーは本来ベトナムに生息しないはずだが、中国と国境を接するカオバン(Cao Bang)省で飛び跳ねているのが目撃された。国営ニュースサイト「VNExpress」は、ワラビーは密売人によってオーストラリアから持ち込まれたと伝えた。

11/21 光るカタツムリ 80年ぶり発見 世界2例目、タイで5種 -中部大など

中部大(愛知県春日井市)とタイ・チュラロンコン大の研究チームはこのほど、発光するカタツムリを新たに5種、タイで発見した。カタツムリは世界に約3万種いるが、光る種の発見は1943年にシンガポールで見つかった「ヒカリマイマイ」以来80年ぶり、2例目。論文は英科学誌「サイエンティフィック・リポーツ」電子版に掲載された。

11/21 マウスの迷走神経を刺激し、糖尿病治療に成功 -東北大など

脳と膵臓(すいぞう)をつなぐ迷走神経を刺激すると、血糖値を下げるホルモン「インスリン」を作る細胞が増えることをマウスの実験で発見したと、東北大学などの研究グループが発表した。血糖値が上がる糖尿病の治療や予防法の開発などにつながる事が期待されるという。

11/21 温室効果ガス削減目標達成でも「平均気温は2.9度上昇」国連環境計画(UNEP)が報告書発表

11/22 タイ、イグアナ 150匹超捕獲 農作物など被害

タイでこのほど、地方で農作物を荒らし環境に悪影響を与えていたイグアナ150匹超が捕獲された。国立公園・野生動物・植物保全局(DNP)が21日、明らかにした。体長1.5メートル以上に成長するイグアナの生息地は中南米。本来タイには生息していないが、ペットとして人気がある。地方をうろついているイグアナは、ペットとして飼われているうちに逃げ出したか、故意に野生に放たれたとみられる。

11/22 コロナワクチン絡みの訴訟で欧州が Moderna の特許を無効と判断

新型コロナウイルス感染症(COVID-19)ワクチン絡みの争いで欧州特許庁が Moderna の mRNA 特許を無効と判断し、BioNTech とその提携会社 Pfizer が勝訴となった。

<https://www.bbc.com/japanese/62696167>

<https://www.reuters.com/article/health-coronavirus-moderna-lawsuit-idJPKBN2SQo2L/>

[European Patent Office declares Moderna mRNA patent invalid | Reuters](#)

11/23 Merck & Co、パーキンソン病治療 TRPML1 標的薬を開発する Caraway (本社: マサチューセッツ州ケンブリッジ) を買収

[Merck seals \\$610M deal to acquire preclinical biotech Caraway \(fiercebiotech.com\)](#)

11/23 Boehringer Ingelheim、癌治療を開発するスイスの T3 を取得

[Boehringer Ingelheim acquires T3 Pharma for \\$509m - Pharmaceutical Technology \(pharmaceutical-technology.com\)](#)

11/24 デンマークの Novo Nordisk、肥満症薬「ウゴービ」を日本発売 来年 2 月

<https://jp.reuters.com/markets/global-markets/GPU5CW23E5NM3MUQ5HPN3PHY7A-2023-11-23/>

11/27 GSK が免疫分野の方針変更により GPR35 活性化剤を Sosei(そーせい、本社: 東京都千代田区)に返却

[GSK jilts Sosei, axing bowel disease drug amid immunology pivot \(fiercebiotech.com\)](#)

11/27 米國小児の睡眠補助成分メラトニン使用がかなりの増加

[Children and preteen use of melatonin as sleep aid increased | CHEST Physician \(mdedge.com\)](#)

11/27 半導体やEVなどで使用の「PFAS」、毒性への懸念高まる…欧州は規制強化へ

有機フッ素化合物「PFAS(ピーファス)」の中で、毒性が問題視されている「PFOS(ピーフォス)」などが各地の河川や井戸水から検出され、自治体が調査や対応に追われている。PFAS は半導体や電気自動車(EV)など、幅広い製品の素材として使われているが、欧州などで規制を強化する動きもある。PFAS のうち、毒性が懸念されているのは、「PFOS」と「PFOA(ピーフォア)」だ。体内に多く取り込むと、がんなどを引き起こす可能性が指摘されており、政府は 2021 年までに製造や輸入を全面禁止した。国内では、化学工場の周辺水路から国の暫定目標値を大きく超える物質が検知され、米軍基地で泡消火剤が漏出した例などがある。人体への影響など不明な点も多く、政府は健康への有害性調査に乗り出す方針。

11/27 肥満学会、肥満症の新薬「ウゴービ」の適正使用を提言 「ダイエット目的やめて」

日本肥満学会は 27 日、デンマークの製薬会社ノボノルディスクの新たな肥満症治療薬「ウゴービ」が保険適用されたことを受け、同薬の適正使用を求める提言を公表した。「美容・ダイエットなどの目的で使う薬ではない」と注意喚起している。メーカーは来年 2 月 22 日に販売開始を予定しており、肥満症の新薬登場は約 30 年ぶりとなる。

提言では、薬の投与は肥満症と診断された上で、高血圧や脂質異常症、2 型糖尿病などの持病があることや、食事療法や運動療法をしても十分に効果が得られないなどの条件を満たす必要があることを説明。肥満の状態だけでは投与対象にならないことや、副作用にも注意すべきだと指摘した。

11/27 ゴリラのためにスマホ収集…京都市動物園「現実気づいて」

なぜスマホの回収がゴリラを守ることににつながるのか。読み解く鍵は、製造に欠かせない希少金属「レアメタル」。レアメタルはスマホをはじめ、さまざまな電子機器に使われ、大きな需要がある。一方で産

出国は限られる。

野生ゴリラの生息地であるアフリカのコンゴ民主共和国は、タンタル、コバルトといったレアメタルを多く埋蔵。先進国向けに高く売れるため、権益を巡る反政府勢力の紛争が頻発し、多数の住民が犠牲になっている。また、採掘でゴリラがすむ森林が伐採され、個体数は減少している。

今回の取り組みでは、集めたスマホを1台30円でリサイクル業者に買い取ってもらい、レアメタルを再利用する。採掘を抑制してゴリラの生息地を守り、スマホなどの売却益はコンゴの紛争被害者の支援に充てる。

11/27 歩行「1日60分以上」、筋トレ「週2〜3回」で健康に 国が推奨

成人は1日60分以上の歩行、筋トレは週2〜3回——。厚生労働省の専門家検討会は27日、健康づくりのために推奨される身体活動・運動の目安となるガイド案をまとめた。改訂は10年ぶり。

ガイド案は、科学的根拠をもとに子ども(18歳未満)、成人(18歳以上)、高齢者に分け、推奨する具体的な内容を示した。個人差もあるため、強度や量を調整し、できることから取り組むよう求めている。

11/28 植物の「温度センサー」発見 ネムノキの葉閉じ制御 -東北大

植物が温度変化を感じるセンサーの役割を果たすたんぱく質を、東北大の研究グループがマメ科のアメリカネムノキを用いた実験で発見した。ヒトを含めた動物では、別のたんぱく質「TRP」がセンサーの役割を担っていることが解明されているが、植物にはTRPがないため長年の謎とされていた。研究成果は28日、米科学誌「カレント・バイオロジー」電子版に掲載された。

11/28 世界の温室効果ガス濃度、最高を更新 厳しい現状の中11月30日からCOP28開催

地球温暖化の原因となる温室効果ガスの二酸化炭素(CO₂)やメタン、一酸化二窒素の2022年の世界平均濃度がいずれも21年の観測史上最高値を更新した、と世界気象機関(WMO)が15日発表。30日からアラブ首長国連邦(UAE)のドバイで開かれる国連気候変動枠組み条約(UNFCCC)第28回締約国会議(COP28)を前に、WMOは「濃度が上昇し続ける傾向に終わりが見えない」と強い危機感を示した。

11/28 英国で、豚インフル類似ウイルスのヒト感染を初確認

英保健安全保障庁(UKHS)は27日、豚に流行しているウイルスに類似したA(H1N2)v型インフルエンザウイルスのヒトへの感染例を初めて確認したと発表した。感染者は軽い症状があったが完全に回復したという。

11/28 「緊急避妊薬」きょうから全国145の薬局で試験的に販売 処方箋なしでの販売ができるか調査研究

11/28 PFASの一種「PFHxS」を製造使用禁止へ 6月からは輸入もできず

環境省は28日、健康への影響が懸念されている有機フッ素化合物(総称PFAS)について、新たに「ペルフルオロヘキサンスルホン酸」(PFHxS)を製造や使用を原則禁止する物質に追加すると発表した。この物質を使った製品は、現在国内でつくられていないが、来年6月から海外からの輸入も原則禁止になる。

PFASは自然界でほとんど分解されず、人体に取り込まれば体内に長く残るため「永遠の化学物質」とも呼ばれる。数千種類が存在するうち、代表的なPFOSとPFOAは、すでに製造・使用が原則禁止。PFHxSは22年6月のストックホルム条約会議で追加が決まり、国内でも対応した。

11/28 和歌山の紀州なれ寿司からビフィズス菌分離に成功 -岐阜大

和歌山県の伝統食「紀州なれ寿司」からビフィズス菌を分離することに、岐阜大学応用生物科学部の岩橋均教授(応用微生物学)が成功した。日本の伝統的自然発酵食品には主に乳酸菌や納豆の菌などが作用していると考えられてきたが、ビフィズス菌も入っていることが分かった。岩橋教授は「今回の分離した菌を基に、日本製のチーズやヨーグルト作りに挑戦したい」と話している。

11/28 コンゴ民主共和国で MPOX(前:サル痘)拡大:感染者 12,500 人以上、死者 581 人超、WHO 最新情報発表

世界保健機関 WHO が、MPOX (以前はサル痘として知られていた) がもはや世界的な公衆衛生上の緊急事態を引き起こすものではないと宣言してから 1 年後、世界保健機関はコンゴ民主共和国におけるこの病気の性感染拡大を確認した。

11/28 絶滅危惧種のヴァングヌ巨大ネズミ(Uromys vika)の写真撮影に初めて成功



11/28 Aeglea、Spyre へと改名して炎症性腸疾患薬開発に専念

[Aeglea rebrands to Spyre Therapeutics, names new CEO amid leadership changes \(mmm-online.com\)](https://www.mmm-online.com/news/aeglea-rebrands-to-spyre-therapeutics-names-new-ceo-amid-leadership-changes)

[Aeglea BioTherapeutics Acquires Spyre Therapeutics | citybiz](https://www.citybiz.com/news/aeglea-biotherapeutics-acquires-spyre-therapeutics)

11/29 スイスの Novocure が従業員の 13%を削減

今夏 8 月に卵巣癌相手の Ph3 試験を失敗したスイスの Novocure が全社員の 13%に相当する約 200 人を解雇

11/29 乱用のおそれあるかぜ薬、20 歳未満への大容量・複数個の販売禁止へ

若者を中心に市販薬の乱用が広がっていることを受け、厚生労働省は乱用の恐れがあるせき止め薬やかぜ薬の販売規制を強化する。20 歳未満には、大容量の製品や複数個の販売を禁じる。小容量を販売する際も、対面やビデオ映像・音声によるオンラインでの販売とする。

[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. 若くて健康なヒトと同様に新型コロナウイルス感染症から生き残るように設計された初のマウスモデル
このモデルが疾患の影響と治療研究のための新しい方法を提供する可能性
2. 雌の性決定遺伝子をマウスで特定
3. ビタミン B5 を減らすことでマウスの乳癌増殖が遅くなる
4. ビタミン B12: 細胞の再プログラミングと組織の再生における重要な役割
-マウス実験
5. マウスが良い親になるかどうかを決めるのは、脳の「育児中枢」にある特定のニューロンの中にインプリントされた遺伝子
6. ミクログリアの変異が、アルツハイマー病の発症リスクを高める仕組み
7. 特定のアミノ酸の摂取量を減らしたマウスは、より長く健康に生きる
8. 脳内コレステロールの一種のレベル低下がマウスのアルツハイマー病様の損傷が軽減させる
コレステロールを標的にすると、アルツハイマー病や関連認知症の治療に役立つ可能性がある

1. 若くて健康なヒトと同様に新型コロナウイルス感染症から生き残るよう に設計された初のマウスモデル

このモデルが疾患の影響と治療研究のための新しい方法を提供する可能性

日付: 2023年11月1日

ソース: ニューヨーク大学ランゴンヘルス/ニューヨーク大学グロスマン医学部

概要:

11月1日に「Nature」誌のオンライン版で発表された NYU グロスマン医学部の研究によると、研究者らは COVID-19 に耐性を持つマウスを初めて遺伝子工学的に作成することに成功した、としている。このラボマウスは、パンデミックウイルスが感染の一環としてヒトの細胞に付着するために使用する ACE2 と呼ばれるタンパク質のヒト遺伝子型を持つ。この遺伝子変更を受けたマウスは、ウイルスに感染した時若くて健康なヒトと同様の症状を発症させた。

研究の主著者で、NYU ランゴンヘルス研究所のシステムジェネティクス研究所所長である Jef Boeke 氏は、「これまでこのウイルスに対する新しい薬を開発する取り組みにおいて、大きな欠落部分であったが、これらのマウスが生き残ることで、ほとんどのヒトで見られる COVID-19 の形態を模倣する初の動物モデルが作成された」と述べている。

この研究は、DNA を編集する新しい方法に焦点を当てており、CRISPR のような有名な技術が一度に 1 文字または数文字しか編集できないのに対し、この新しい手法では最大 200,000 文字の DNA 配列を一度に組み立てることができる。この手法により、マウスの ACE2 コードの一部をヒトの ACE2 遺伝子に上書きして、COVID-19 の病理学的なヒト化マウスモデルの作成に成功した。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

< 英文 > [First mice engineered to survive COVID-19 like young, healthy humans | ScienceDaily](#)

First mice engineered to survive COVID-19 like young, healthy humans

Model offers new ways to study disease impact and treatment approaches

Date:

November 1, 2023

Source:

NYU Langone Health / NYU Grossman School of Medicine

Summary:

Researchers have genetically engineered the first mice that get a human-like form of COVID-19, according to a new study.

FULL STORY

Researchers have genetically engineered the first mice that get a human-like form of COVID-19, according to a study published online November 1 in *Nature*.

Led by researchers from NYU Grossman School of Medicine, the new work created lab mice with human genetic material for ACE2 -- a protein snagged by the pandemic virus so it can attach to human cells as part of the infection.

The mice with this genetic change developed symptoms similar to young humans infected with the virus causing COVID-19, instead of dying upon infection as had occurred with prior mouse models.

"That these mice survive creates the first animal model that mimics the form of COVID-19 seen in most people -- down to the immune system cells activated and comparable symptoms," said senior study author Jef Boeke, the Sol and Judith Bergstein Director of the Institute for Systems Genetics at NYU Langone Health.

"This has been a major missing piece in efforts to develop new drugs against this virus."

"Given that mice have been the lead genetic model for decades," added Boeke, "there are thousands of existing mouse lines that can now be crossbred with our humanized *ACE2* mice to study how the body reacts differently to the virus in patients with diabetes or obesity, or as people age."

Problem of Large DNA

The new study revolves around a new method to edit DNA, the 3 billion "letters" of the genetic code that serve as instructions for building our cells and bodies.

While famous techniques like CRISPR enable the editing of DNA editing just one or a few letters at a time, some challenges require changes throughout genes that can be up to 2 million letters long.

In such cases, it may be more efficient to build DNA from scratch, with far-flung changes made in large swaths of code pre-assembled and then swapped into a cell in place of its natural counterpart.

Because human genes are so complex, Boeke's lab first developed its "genome writing" approach in yeast, one-celled fungi that share many features with human cells but that are simpler and easier to study.

More recently, Boeke's team adapted their yeast techniques to the mammalian genetic code, which is made up of not just of genes that encode proteins, but also of many switches that turn on different genes at different levels in different cell types.

By studying this poorly understood "dark matter" that regulates genes, the research team was able to design living mice with cells that had more human-like levels of *ACE* gene activity for the first time.

The study authors used yeast cells to assemble DNA sequences of up to 200,000 letters in a single step, and then delivered these "naked" DNAs into mouse embryonic stem cells using their new delivery method, mSwAP-In.

Overcoming the size limits of past methods, mSwAP-In delivered a humanized mouse model of COVID-19 pathology by "overwriting" 72 kilobases (kb) of mouse *Ace2* code with 180 kb of the human *ACE2* gene and its regulatory DNA.

To accomplish this cross-species swap, the study method cut into a key spot in the DNA code around the natural gene, swapped in a synthetic counterpart in steps, and with each addition, added a quality control mechanism so that only cells with the synthetic gene survived.

The research team then worked with Sang Yong Kim at NYU's Rodent Genome Engineering Lab using a stem cell technique called "tetraploid complementation" to create a living mouse whose cells included the overwritten genes.

In addition, the researchers had previously designed a synthetic version of the gene *Trp53*, the mouse version of the human gene *TP53*, and swapped it into mouse cells.

The protein encoded by this gene coordinates the cell's response to damaged DNA, and can even instruct cells containing it to die to prevent the build-up of cancerous cells.

When this "guardian of the genome" itself becomes faulty, it is a major contributor to human cancers.

Whereas the *ACE2* experiments had swapped in an unchanged version of a human gene, the synthetic, swapped-in *Trp53* gene had been designed to no longer include a combination of molecular code letters -- cytosine (C) next to guanine (G) -- known to be vulnerable to random, cancer-causing changes.

The researchers overwrote key CG "hotspots" with code containing a different DNA letter in adenine (A).

"The AG switch left the gene's function intact, but lessened its vulnerability to mutation, with the swap predicted to lead to a 10-to-50 fold lower mutation rate," said first author Weimin Zhang, PhD, a post-doctoral scholar in Boeke's lab.

"Our goal is to demonstrate in a living test animal that this swap leads to fewer mutations and fewer resulting tumors, and those experiments are being planned."

The work was funded by National Institutes of Health CEGS grant 1RM1HG009491 and Perlmutter Cancer Center Support Grant P30CA016087. Boeke is a founder of CDI Labs, Inc., a founder of Neochromosome, Inc.; a founder of ReOpen Diagnostics, LLC, and serves or has served on the scientific advisory boards of Logomix Inc., Modern Meadow, Inc., Rome Therapeutics, Inc., Sample6, Inc., Sangamo, Inc., Tessera Therapeutics, Inc. and the Wyss Institute. Boeke also receives consulting fees and royalties from OpenTrons, and holds equity in the company. These relationships are managed in accordance with the policies of NYU.

Story Source:

[Materials](#) provided by **NYU Langone Health / NYU Grossman School of Medicine**. *Note: Content may be edited for style and length.*

Journal Reference:

1. Weimin Zhang, Ilona Golynger, Ran Brosh, Alvaro Fajardo, Yinan Zhu, Aleksandra M. Wudzinska, Raquel Ordoñez, André M. Ribeiro-dos-Santos, Lucia Carrau, Payal Damani-Yokota, Stephen T. Yeung, Camille Khairallah, Antonio Vela Gartner, Noor Chalhoub, Emily Huang, Hannah J. Ashe, Kamal M. Khanna, Matthew T. Maurano, Sang Yong Kim, Benjamin R. tenOever, Jef D. Boeke. **Mouse genome rewriting and tailoring of three important disease loci**. *Nature*, 2023; DOI: [10.1038/s41586-023-06675-4](https://doi.org/10.1038/s41586-023-06675-4)
-

2. 雌の性決定遺伝子をマウスで特定

日付: 2023年11月2日

ソース: フランシス・クリック研究所

概要:

11月2日に「Science」誌で発表されたこの研究では、フランシス・クリック研究所とフランスおよびスイスの他の研究所の研究者チームが、マウスにおける卵巣発達の初期の決定要因である遺伝子を特定した。

通常、XY性染色体を持つマウスは精巣を発達させ、XX染色体を持つマウスは卵巣を発達させる。早期の性腺が卵巣か精巣かは、細胞が精巣のためのセルトリ細胞または卵巣のための前顆粒細胞になるかどうかによって依存しており、この決定はY染色体上のSry遺伝子などの一連の遺伝子の協調した活動によって引き起こされる。

今回の研究では、もう一つの遺伝子であるWT1の役割に焦点を当てた。彼らはこの遺伝子に遺伝的な変異を加えたマウスを作成し、その効果を理解した。その結果、WT1タンパク質の一形態(-KTS)が性腺形成に不可欠であることが明らかになった。

-KTS形態のWT1が過剰になると、XYマウスは精巣の発達を阻害し、卵巣の発達に関与する遺伝子が増加し、その結果としてXYマウスは女性の性腺を発達させた。これにより、-KTS形態のWT1がXXまたはXY染色体に関係なく、女性の性腺発達の初期のトリガーであることが示された。

WT1の変異はヒトではFrasier症候群を引き起こす可能性があり、これは腎臓機能と性腺発達に障害を引き起こす。この発見は性決定の重要な要素を理解するだけでなく、WT1が他の系統(例:腎臓の発達やWilms腫瘍など)でどのように作用するかを研究者らに教え、細胞の運命が一般的にどのように決定されるかの手がかりを提供する可能性がある、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 > [Female sex determining gene identified in mice | ScienceDaily](#)

Female sex determining gene identified in mice

Date:

November 2, 2023

Source:

The Francis Crick Institute

Summary:

Researchers have identified a gene which is an early determining factor of ovary development in mice.

FULL STORY

Researchers at the Francis Crick Institute and the Université Côte d'Azur, together with other labs in France and Switzerland, have identified a gene which is an early determining factor of ovary development in mice.

Typically, mice with XY sex chromosomes develop testes, and mice with XX chromosomes develop ovaries.

Whether early gonads become ovaries or testes is due to cells either becoming Sertoli cells for testes, or pregranulosa cells for ovaries.

This decision results from the coordinated activity of a set of genes, such as the *Sry* gene on the Y chromosome which has a short window of time to drive testes development.

If this doesn't happen, the gonads default to become ovaries.

In research published today in *Science*, the team investigated the role of another gene, *Wt1*, in sex development in mice.

They produced mice with genetic alterations in this gene to understand its effect.

They found that one form of the WT1 protein (-KTS) was essential to gonad formation, as in its absence, neither Sertoli cells nor granulosa cells could form in both XY and XX mice.

They then looked at mice where *Wt1* was mutated to only make the -KTS form of the protein.

Here the researchers saw that twice as much -KTS was produced to compensate for the lack of other forms of the protein.

The higher amounts of -KTS reduced the expression of *Sry* in XY gonads and increased genes involved in ovarian development.

The production of SRY never reached the level needed to trigger testes development.

This meant that an XY mouse developed female gonads in the presence of too much -KTS, showing that the -KTS form of WT1 is an early trigger for female gonad development, regardless of XX or XY chromosomes.

In humans, mutations in *WT1* can lead to Frasier syndrome, which causes impaired kidney function and gonad development.

It impacts people with both XX and XY chromosomes, but notably leads to ovaries in people with XY chromosomes, although these degenerate prior to birth.

Robin Lovell-Badge, Group Leader of the Stem Cell Biology and Developmental Genetics Laboratory at the Crick, said: "We have known about *Wt1* and its variants for a long time, but the true role of the -KTS version has been hiding in plain sight until now! This discovery should help us understand the very early stages of gonad development when critical decisions that affect not only the fate of the gonad, but the sex of the rest of the body, take place in just a few cells."

Marie-Christine Chaboissier, group leader in the Institut de Biologie Valrose, at the Université Cote d'Azur, said: "When *Sry*, the testis determining gene, was identified in the early nineties, it was hoped that the other main players involved in the choice of making testes or ovaries would rapidly emerge. But although many other genes required have gradually fallen into place, it has taken until now, with a collaborative effort involving five European teams, to find an equivalent master ovarian determinant. It is perhaps a little ironic that this long-sought factor is a variant of the *Wt1* gene which was also described at the same time, however, with the complexity of the gene and the system, we needed the modern tools of molecular genetics to obtain the proof."

Elodie Gregoire, a senior scientist ('ingenieure d'études') in the Chaboissier lab at Université Cote d'Azur, said: "Because the -KTS variant of *WT1* acts so early, it represents an ideal entry point to decipher the regulatory gene networks involved in initiating ovary development, which may in turn help to identify the molecular and genetic basis of spontaneous or unexplained disorders of sex development."

As well as fulfilling an important piece of the puzzle for sex determination, this discovery will help researchers understand how *WT1* acts in other systems, like kidney development and Wilms tumour, a type of kidney cancer. It may also give clues to the mechanisms underlying how cell fate is decided more generally.

Story Source:

[Materials](#) provided by **The Francis Crick Institute**. Note: Content may be edited for style and length.

Journal Reference:

1. Elodie P. Gregoire, Marie-Cécile De Cian, Roberta Migale, Aitana Perea-Gomez, Sébastien Schaub, Natividad Bellido-Carreras, Isabelle Stévant, Chloé Mayère, Yasmine Neirijnck, Agnès Loubat, Paul Rivaud, Miriam Llorian Sopena, Simon Lachambre, Margot M. Linssen, Peter Hohenstein, Robin Lovell-Badge, Serge Nef, Frédéric Chalmel, Andreas Schedl, Marie-Christine Chaboissier. **The -KTS splice variant of *WT1* is essential for ovarian determination in mice.** *Science*, 2023; 382 (6670): 600 DOI: [10.1126/science.add8831](https://doi.org/10.1126/science.add8831)
-

3. ビタミン B5 を減らすことでマウスの乳癌増殖が遅くなる

日付: 2023 年 11 月 9 日

ソース: フランシス・クリック研究所

概要:

フランシス・クリック研究所を中心として、国立物理研究所 (NPL) およびインペリアル・カレッジ・ロンドンなどの研究者グループは、癌を促進する遺伝子を発現する乳癌細胞が、成長と生存にビタミン B5 に大いに依存していることを発見した。

「Nature Metabolism」誌に発表されたこの研究では、癌を促進する主要な遺伝子の一つである Myc の代謝効果が調査されている。Myc が高い発現を有する腫瘍細胞では、通常のプロセスを乱し、細胞の成長を促進し、また特定の栄養素に依存するようになる。これらの依存関係は潜在的な治療標的として利用できるが、ヒトの腫瘍では Myc の発現が腫瘍全体で異なるため、適切に同定して標的にするのは難しい。

そこで研究者らは、Myc 発現が高いまたは低い 2 種類の細胞を持つマウス内に腫瘍を発生させ、また Myc 発現が異なる領域を有するヒト乳癌腫瘍組織をマウスに移植した。質量分析イメージングと呼ばれる手法を使用して、ビタミン B5 が Myc 発現が高い領域と関連していることが観察された。この関連性は、乳癌患者から採取された生検でも確認された。研究者らは、Myc がビタミントランスポータの量を増加させ、これにより細胞により多くのビタミン B5 が取り込まれることを発見。ビタミン B5 を生成する分子を増やすと、Myc が低い細胞でも細胞により多くのビタミン B5 が取り込まれ、通常 Myc と同様にこれによって細胞の成長が速まった。

その後、研究者らはマウスにビタミン B5 不足の食事を与え、通常の食事を与えられたマウスの腫瘍よりも Myc が低い領域と高い領域の混在した腫瘍が遅く成長することを確認した。これは、ヒトの乳癌組織をマウスに移植した場合にも起こった。

研究者らは、ビタミン B5 と腫瘍成長の関連性は代謝においてビタミン B5 が果たす役割に起因すると考えている。すなわちこの研究はビタミン B5 と腫瘍成長を結びつけているのだが、同時に癌を患っている人に対して単にビタミン B5 の摂取を制限すべき、という考えは簡単過ぎる、ともしている。ビタミンは腫瘍に対抗するために免疫系にとっても重要だからだ。

研究者らは現在、免疫系に影響を与えずに腫瘍を選択的に弱体化させる戦略を考案しており、それによって有利な臨床結果の可能性を高めることを目指している。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

< 英文 > [Reducing vitamin B5 slows breast cancer growth in mice | ScienceDaily](#)

Reducing vitamin B5 slows breast cancer growth in mice

Date:

November 9, 2023

Source:

The Francis Crick Institute

Summary:

Researchers have discovered that breast cancer cells expressing a cancer-driving gene heavily rely on vitamin B5 to grow and survive.

FULL STORY

A group of researchers led by the Francis Crick Institute, working with the National Physical Laboratory (NPL) and Imperial College London, have discovered that breast cancer cells expressing a cancer-driving gene heavily rely on vitamin B5 to grow and survive. The researchers are part of Cancer Grand Challenges team Rosetta, funded by Cancer Research UK.

In their research published today in *Nature Metabolism*, the team studied the metabolic effects of one of the major cancer-driving genes called *Myc*. In tumour cells where *Myc* is highly expressed, it disturbs normal processes, drives cell growth and also makes tumour cells dependent on certain nutrients.

These dependencies could be exploited as potential therapeutic targets, but it's hard to appropriately identify and target metabolic dependencies in human tumours, as *Myc* expression can vary throughout the tumour.

The researchers developed tumours inside mice with two different types of cells, either with high or low levels of *Myc*. They also transplanted human breast cancer tumour tissue into mice, which also had a mixture of *Myc*-high and *Myc*-low areas.

By using a technique called mass spectrometry imaging, the researchers saw that vitamin B5 was associated with *Myc*-high areas of both mice and human transplanted tumours. This association was also observed in biopsies taken from patients with breast cancer.

They found that *Myc* increased the amount of a multivitamin transporter, which allowed more vitamin B5 to enter the cells. When the researchers made the cells produce more molecules which make up the transporter, more vitamin B5 entered the cells, even in *Myc*-low cells. This was enough to enable faster growth of these cells, just like *Myc* would normally do.

They then fed mice a vitamin B5-deficient diet, and saw that their *Myc*-low and *Myc*-high mixed tumours grew more slowly than tumours in mice who were fed a standard diet. This also happened in the human breast cancer tissue when transplanted into the mice.

The researchers believe that this association with tumour growth is due to the key role vitamin B5 plays in metabolism. Once taken into cells, it is converted into a molecule called coenzyme A, which can then be used in lots of metabolic pathways. This ultimately leads to more energy and the production of materials (like fats, proteins and carbohydrates), enabling the cell to grow.

Although the study links vitamin B5 and tumour growth, it would be too simple to just restrict vitamin B5 intake for people with cancer -- vitamins are also important for the immune system to fight back against the tumour. The researchers are now devising strategies to selectively weaken the tumours, without affecting the immune system, to increase the likelihood of a favourable clinical outcome.

Peter Kreuzaler, former postdoctoral researcher in the Oncogenes and Tumour Metabolism Laboratory at the Crick, and now Group Leader at the University of Cologne, said: "Previously, tumour metabolism was measured in bulk, and couldn't give too many insights into how areas of tumours use molecules like vitamins differently. By using a specialised imaging technique with high resolution in this study, we could see how metabolism differs across a tumour, and that taking away just one vitamin stops a cascade of cancer-driving events. But it's not yet the full picture -- the mice used in this study had a weakened immune system, so next steps are to see the impact of removing vitamin B5 within a strong immune system."

Tracking vitamin B5 levels could also be used as a biomarker, to help researchers and doctors understand the genetic makeup of a person's tumour. In collaboration with King's College London, the team are also developing tracers for vitamin B5 which could be used to identify patients who are more likely to respond to Myc-specific treatments in clinical trials.

Mariia Yuneva, senior group leader of the Oncogenes and Tumour Metabolism Laboratory at the Crick, and co-investigator in the Cancer Grand Challenges Rosetta team, said: "Many people have cancer which doesn't respond well to treatment or where existing treatments are too toxic. Metabolic dependencies of tumours have been explored as potential therapeutic targets in mouse models of cancer and showed promise. However, human tumours are much more complex. It's important we understand the role of different genetic profiles, and interactions between the tumours and the body's own cells, to design effective therapies targeting tumour metabolism in humans.

"Vitamin B5 is needed for normal body functions, so attempting to restrict access to vitamin B5 to the tumour is a fine balance and could have toxic side effects. It is also not an easy task as vitamin B5 is produced by microbes in the gut. But it would be interesting to test how altering vitamin levels make a difference in treatment, or how we can use vitamin B5 metabolism to characterise what type of tumour a person has and whether it will respond to different treatments."

Cancer Grand Challenges -- a global funding initiative co-founded by Cancer Research UK and the National Cancer Institute in the US -- unites the world's greatest minds to take on cancer's toughest challenges. Team Rosetta, which was funded by Cancer Research UK, has been addressing the challenge of mapping cancer at the molecular and cellular level, with the aim to transform how we understand and treat cancer.

David Scott, Director of Cancer Grand Challenges, said: "It's fantastic to see how the Rosetta team is applying the mass spectrometry imaging pipeline it has developed to better understand tumour metabolism, revealing important insights into the effects of vitamin B5 on tumour growth.

"At Cancer Grand Challenges, we are proud to support discovery science like this, which we hope will ultimately be able to help inform new treatment strategies to improve outcomes for people affected by cancer."

Story Source:

[Materials](#) provided by **The Francis Crick Institute**. *Note: Content may be edited for style and length.*

Journal Reference:

1. Peter Kreuzaler, Paolo Inglese, Avinash Ghanate, Ersan Gjelaj, Vincen Wu, Yulia Panina, Andres Mendez-Lucas, Catherine MacLachlan, Neill Patani, Catherine B. Hubert, Helen Huang, Gina Greenidge, Oscar M. Rueda, Adam J. Taylor, Evdokia Karali, Emine Kazanc, Amy Spicer, Alex Dexter, Wei Lin, Daria Thompson, Mariana Silva Dos Santos, Enrica Calvani, Nathalie Legrave, James K. Ellis, Wendy Greenwood, Mary Green, Emma Nye, Emma Still, Peter Kreuzaler, Simon Barry, Richard J. A. Goodwin, Alejandra Bruna, Carlos Caldas, James MacRae, Luiz Pedro Sório de Carvalho, George Pouligiannis, Greg McMahon, Zoltan Takats, Josephine Bunch, Mariia Yuneva. **Vitamin B5 supports MYC oncogenic metabolism and tumor progression in breast cancer**. *Nature Metabolism*, 2023; DOI: [10.1038/s42255-023-00915-7](https://doi.org/10.1038/s42255-023-00915-7)
-

4. ビタミン B12: 細胞の再プログラミングと組織の再生における重要な役割 -マウス実験

日付: 2023 年 11 月 16 日

ソース: バルセロナ生物医学研究所 (IRB Barcelona)

概要:

ビタミン B12 は、神経機能の維持、赤血球の生成のサポート、DNA 合成の促進など、全体的な健康において重要な役割を果たすことが広く知られている。今回「Nature Metabolism」誌にその研究成果を発表している IRB Barcelona の研究者らは、ビタミン B12 が細胞の再プログラミングと組織再生においても中心的な役割を果たすことを明らかにしている。

IRB の研究チームは、マウスにおける細胞の再プログラミングがビタミン B12 を大量に消費することを発見。ビタミン B12 の枯渇は、再プログラミングプロセスの一部を遅らせ、妨げる制約要因となる。マウスに対しての、ビタミン B12 の単純な補給が再プログラミングの効率を大幅に向上させることが観察され、研究者らは驚いた。研究者らは、また、ビタミン B12 の補給が、潰瘍性大腸炎のモデルでもその恩恵を受けることを発見した。再プログラミングまたは組織修復を開始する細胞の DNA は、非常に高レベルのメチル化反応にビタミン B12 を必要とする。研究者らは、再プログラミング中または組織修復中のビタミン B12 欠乏が重大なエピジェネティックな変化を引き起こし、複数の遺伝子の機能にエラーを引き起こすことを発見した。

「ビタミン B12 の補給によりこの不均衡が修正され、その結果、遺伝子機能の忠実度が向上し、全体的な再プログラミング効率が向上した」と、この研究の筆頭著者であるマルタ・コヴァチェバ博士は断言している。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

< 英文 > [Vitamin B12: A key player in cellular reprogramming and tissue regeneration | ScienceDaily](#)

Vitamin B12: A key player in cellular reprogramming and tissue regeneration

Date:

November 16, 2023

Source:

Institute for Research in Biomedicine (IRB Barcelona)

Summary:

Researchers reveal that vitamin B12 significantly boosts the efficiency of cellular reprogramming, thus holding promise for regenerative medicine. Vitamin B12 supplementation shows potential in speeding up tissue repair in a model of ulcerative colitis -- an observation that points to potential new treatments for inflammatory diseases.

FULL STORY

Vitamin B12 is a well-known micronutrient that has long been acknowledged for its essential role in maintaining nerve function, supporting red blood cell production, and facilitating DNA synthesis, all vital processes for overall health. Researchers led by **Dr. Manuel Serrano** at IRB Barcelona have now revealed that vitamin B12 also plays a pivotal role in cellular reprogramming and tissue regeneration. The findings have been published in the journal *Nature Metabolism*.

The research was focused on an experimental process known as cellular reprogramming which is thought to mimic the early phases of tissue repair.

The IRB team found that cellular reprogramming in mice consumes large amounts of vitamin B12.

Indeed, the depletion of vitamin B12 becomes a limiting factor that delays and impairs some aspects of the reprogramming process.

Considering the abundance of vitamin B12 in the normal diet of mice, the investigators were surprised to observe that the simple supplementation of vitamin B12 significantly enhanced the efficiency of reprogramming.

Therapeutic potential in ulcerative colitis

The researchers validated their findings in a model of ulcerative colitis, demonstrating that the intestinal cells initiating repair undergo a process similar to cellular reprogramming and also benefit from vitamin B12 supplementation.

Patients with intestinal bowel disease could potentially benefit from vitamin B12 supplementation.

"Our research uncovers a critical role of vitamin B12 in cellular reprogramming and tissue repair. These findings hold promise for regenerative medicine, with the potential to benefit patients through an improved nutrition," says Dr. Manuel Serrano.

Understanding the role of vitamin B12 in cellular reprogramming

In this study, the researchers delved into the metabolic requirements of cellular reprogramming and found that vitamin B12 is a limiting factor for a particular branch of metabolism involved in a reaction known as methylation.

Precisely, the DNA of the cells initiating reprogramming or tissue repair require very high levels of this methylation reaction and therefore of vitamin B12.

The researchers discovered that vitamin B12 insufficiency during reprogramming or tissue repair resulted in significant epigenetic changes, leading to errors in the function of multiple genes.

"Supplementation with vitamin B12 corrected this imbalance, resulting in enhanced gene function fidelity and overall improved reprogramming efficiency," confirms Dr. Marta Kovatcheva, first author of the study and a postdoctoral researcher in the same laboratory.

Dr. Kovatcheva will open a new laboratory in 2024 at the Istituto Fondazione di Oncologia Molecolare ETS (IFOM) in Milan, Italy, which will be focused on the study of partially reprogrammed cells in vivo.

Separate study links vitamin B12 to lower inflammation

The group led by Dr. Serrano has recently published another study, in collaboration with the laboratory of Dr. Rosa Lamuela-Raventós at the University of Barcelona (UB), and Dr. Ramon Estruch at the Hospital Clínic of Barcelona, in which they concluded that people with higher levels of vitamin B12 in blood had lower levels of inflammatory markers (IL-6 and CRP). The researchers also observed a similar relationship in aged mice.

These observations suggest that vitamin B12 exerts anti-inflammatory action by reducing these markers in the body and they provide valuable insights into the potential health benefits of vitamin B12.

This research project was conducted in collaboration with the groups of Dr. Guido Kroemer at the Institut Gustave Roussy (in France), the laboratory led by Dr. Oscar Yanes at the Universitat Rovira i Virgili (Spain), IRB Barcelona's Bioinformatics and Biostatistics Core Facility, led by Dr. Camille Stephan-Otto Attolini and the Histopathology Core Facility, led by Dr. Neus prats both at IRB Barcelona and the University of Barcelona.

Dr. Manuel Serrano is presently working at Altos Labs, Cambridge, UK.

The project has received funding from the following agencies: the Barcelona Institute of Science and Technology (BIST); the Asociación Española Contra el Cáncer (AECC); the European Molecular Biology Organization (EMBO); the Karolinska Institute, the Swedish Research Council; the Ligue contre le Cancer; the Agence National de la Recherche (ANR); the Association pour la recherche sur le cancer (ARC); the Fondation pour la Recherche Médicale (FRM); the European Joint Programme on Rare Diseases (EJPRD); the European Research Council (ERC); the Institut National du Cancer (INCa); the Institut Universitaire de France; the Mark Foundation; the Seerave Foundation; "la Caixa" Foundation; the Milky Way Research Foundation; the Spanish Ministry of Science, the European Regional Development Fund (ERDF); and the Secretaria d'Universitats i Recerca del

Story Source:

Materials provided by **Institute for Research in Biomedicine (IRB Barcelona)**. *Note: Content may be edited for style and length.*

Journal Reference:

1. Marta Kovatcheva, Elena Melendez, Dafni Chondronasiou, Federico Pietrocola, Raquel Bernad, Adrià Caballe, Alexandra Junza, Jordi Capellades, Adrián Holguín-Horcajo, Neus Prats, Sylvère Durand, Meritxell Rovira, Oscar Yanes, Camille Stephan-Otto Attolini, Guido Kroemer, Manuel Serrano. **Vitamin B12 is a limiting factor for induced cellular plasticity and tissue repair**. *Nature Metabolism*, 2023; DOI: [10.1038/s42255-023-00916-6](https://doi.org/10.1038/s42255-023-00916-6)
-

5. ミクログリアの変異が、アルツハイマー病の発症リスクを高める仕組み

日付: 2023年11月16日

ソース: マサチューセッツ工科大学

概要:

ジャーナル「GLIA」に掲載されたこの研究は、脳の免疫細胞であるミクログリアのタンパク質を変異させる稀でありながら強力な遺伝子変異が、アルツハイマー病の発症リスクを最大で3倍に高める可能性があることを探るものである。MITのPicower Institute for Learning and Memoryの研究者らによる新しい研究では、この変異がミクログリアの機能を損ない、なぜそのような高いリスクが生じるのかを詳しく説明している。

この研究では、TREM2タンパク質のR47H/+変異を持つヒトのミクログリアがアルツハイマー病の病態に関連するいくつかの欠損を示すことを明らかにしている。変異型ミクログリアは炎症を引き起こしやすく、また神経損傷に対する応答が悪く、アミロイドベータなどの有害な物質を除去する能力も低い。

また、研究者らがTREM2変異のヒトミクログリアをマウスの脳に移植した結果、シナプス（ニューロン間のつながり）の数が著しく減少したが、これは記憶などの脳機能を妨げる可能性がある。この研究はTREM2 R47H/+変異がアルツハイマー病にどのように寄与するかを問う最初の研究ではないものの、新たな証拠がより深い理解を提供している。

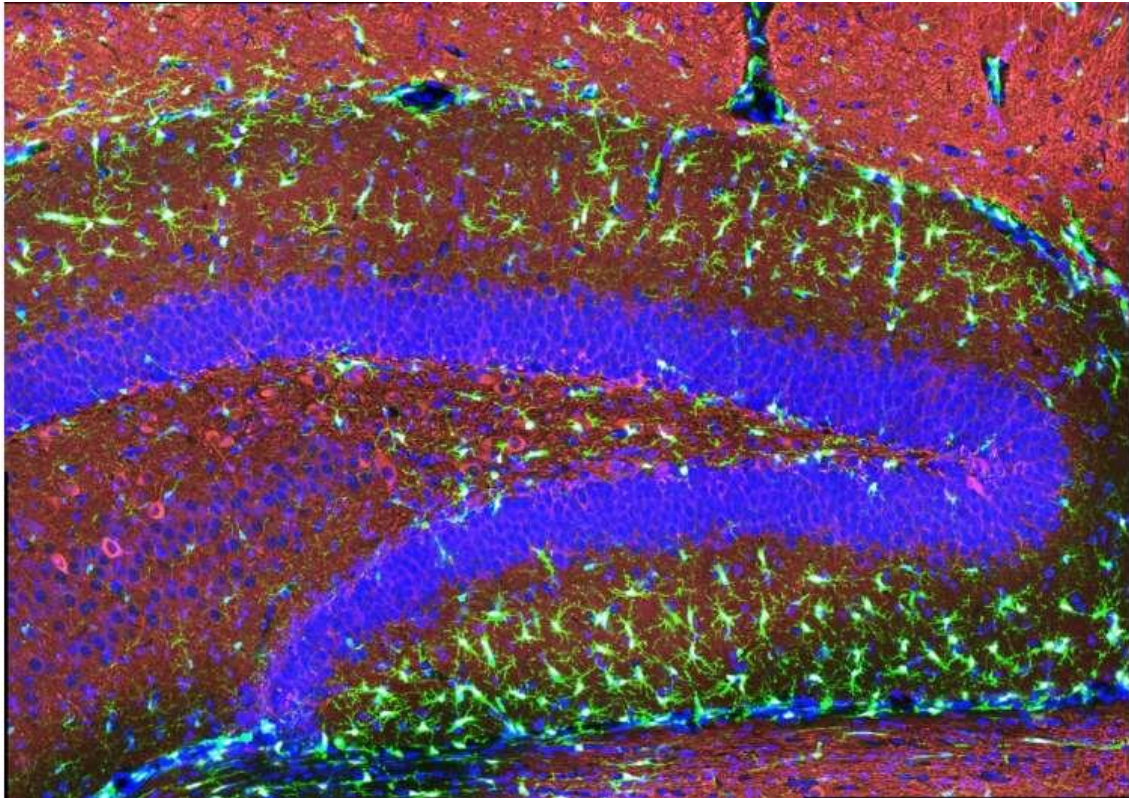
[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

< 英文 > [How a mutation in microglia elevates Alzheimer's risk \(medicalxpress.com\)](#)

NOVEMBER 16, 2023

How a mutation in microglia elevates Alzheimer's risk

by [Massachusetts Institute of Technology](#)



Bright green staining highlights human microglia implanted in the hippocampus region of the brain of a mouse. Credit: Jay Penney/MIT Picower Institute

A rare but potent genetic mutation that alters a protein in the brain's immune cells, known as microglia, can give people as much as a three-fold greater risk of developing Alzheimer's disease. A new study by researchers in The Picower Institute for Learning and Memory at MIT details how the mutation undermines microglia function, explaining how it seems to generate that higher risk.

"This TREM2 R47H/+ mutation is a pretty important risk factor for Alzheimer's disease," said study lead author Jay Penney, a former postdoc in the MIT lab of Picower Professor Li-Huei Tsai. Penney is now an incoming assistant professor at the University of Prince Edward Island. "This study adds clear evidence that microglia dysfunction contributes to Alzheimer's disease risk."

In the [study](#) in the journal *GLIA*, Tsai and Penney's team shows that human microglia with the R47H/+ mutation in the TREM2 protein exhibit several deficits related to Alzheimer's pathology. Mutant microglia are prone to inflammation yet are worse at responding to neuron injury and less able to clear harmful debris including the Alzheimer's hallmark protein amyloid beta.

And when the scientists transferred TREM2 mutant human microglia into the brains of mice, the mice suffered a significant decline in the number of synapses, or connections between their neurons, which can impair the circuits that enable brain functions such as memory.

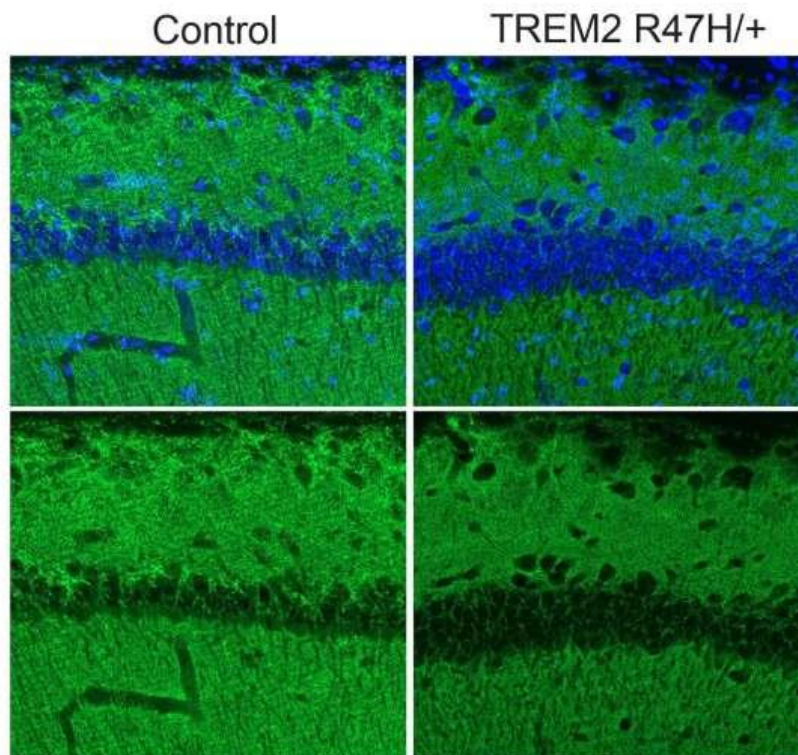
The study is not the first to ask how the TREM2 R47H/+ mutation contributes to Alzheimer's, but it may advance scientists' emerging understanding, Penney said. Early studies suggested that the mutation simply robbed the protein of its function, but the new evidence paints a deeper and more nuanced picture. While the microglia do exhibit reduced debris clearance and injury response, they become overactive in other ways, such as their overzealous inflammation and synapse pruning.

"There is a partial loss of function but also a gain of function for certain things," Penney said.

Misbehaving microglia

Rather than rely on mouse models of TREM2 R47H/+ mutation, Penney, Tsai and their co-authors focused their work on human microglia cell cultures. To do this they used a stem cell line derived from skin cells donated by a healthy 75-year-old woman. In some of the stem cells they then used CRISPR gene editing to insert the R47H/+ mutation and then cultured both edited and unedited stem cells to become microglia.

This strategy gave them a supply of mutated microglia and healthy microglia, to act as experimental controls, that were otherwise genetically identical.



Green staining in hippocampus tissue indicates levels of a protein associated with synapses. The staining is noticeably brighter in a mouse that received healthy human microglia (control) compared to in a mouse that received mutant microglia. Credit: Jay Penney/MIT Picower Institute

The team then looked to see how harboring the mutation affected each cell line's expression of its genes. The scientists measured more than 1,000 differences but an especially noticeable finding was that microglia with the mutation increased their expression of genes associated with inflammation and immune responses.

Then, when they exposed microglia in culture to chemicals that simulate infection, the mutant microglia demonstrated a significantly more pronounced response than normal microglia, suggesting that the mutation makes microglia much more inflammation-prone.

In further experiments with the cells, the team exposed them to three kinds of the debris microglia typically clear away in the brain: myelin, synaptic proteins and amyloid beta. The mutant microglia cleared less than the healthy ones.

Another job of microglia is to respond when cells, such as neurons, are injured. Penney and Tsai's team co-cultured microglia and neurons and then zapped the neurons with a laser. For the next 90 minutes after the injury the team tracked the movement of surrounding microglia. Compared to normal microglia, those with the mutation proved less likely to head toward the injured cell.

Finally, to test how the mutant microglia act in a living brain, the scientists transplanted mutant or healthy control microglia into mice in a memory-focused region of the brain called the hippocampus. The scientists then stained that region to highlight various proteins of interest. Having mutant or normal human microglia didn't matter for some measures, but proteins associated with synapses were greatly reduced in mice where the mutated microglia were implanted.

By combining evidence from the gene expression measurements and the evidence from microglia function experiments, the researchers were able to formulate new ideas about what drives at least some of the microglial misbehavior. For instance, Penney and Tsai's team noticed a decline in the expression of a "purinergic" receptor protein involving sensing neuronal injury perhaps explaining why mutant microglia struggled with that task.

They also noted that mice with the mutation overexpressed "complement" proteins used to tag synapses for removal. That might explain why mutant microglia were overzealous about clearing away synapses in the mice, Penney said, though increased inflammation might also cause that by harming neurons overall.

As the molecular mechanisms underlying microglial dysfunction become clearer, Penney said, drug developers will gain critical insights into ways to target the higher disease risk associated with the TREM2 R47H/+ mutation.

"Our findings highlight multiple effects of the TREM2 R47H/+ mutation likely to underlie its association with Alzheimer's disease risk and suggest new nodes that could be exploited for therapeutic intervention," the authors conclude.

More information: Jay Penney et al, iPSC-derived microglia carrying the TREM2 R47H/+ mutation are proinflammatory and promote synapse loss, *GLIA* (2023). [DOI: 10.1002/glia.24485](https://doi.org/10.1002/glia.24485)

Provided by [Massachusetts Institute of Technology](https://www.mit.edu)

6. 栄養失調と抗生物質耐性の上昇との間の驚くべき関連性 - マウス実験

日付: 2023年11月17日

ソース: ブリティッシュ コロンビア大学

概要:

ブリティッシュ コロンビア大学の研究者らは、抗生物質に対する耐性が世界中で増加している理由を説明するのに役立つ可能性がある、微量栄養素欠乏と腸内微生物叢の構成との間の驚くべき関連性を発見した。

研究チームは、ビタミン A、B12、葉酸、鉄、亜鉛などの重要な微量栄養素の不足が、消化器系に住む細菌、ウイルス、真菌などの微生物の共同体にどのように影響するかをマウスで調査した。その結果、微量栄養素の不足があるマウスでは、抗生物質耐性と関連する遺伝子の豊富な増加が見られた、としている。

この研究は今週、「Nature Microbiology」誌に掲載され、初期の生活段階での微量栄養素の不足の広範な影響についての重要な洞察を提供している。そして微量栄養素の不足は、世界的な抗生物質耐性の議論で見過ごされていた要因であり、これが栄養不良を克服するだけでなく、抗生物質耐性の世界的な問題に対抗するための重要な発見であり、重要な一歩である、と強調している。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

< 英文 > [Study reveals surprising link between malnutr | EurekAlert!](#)

NEWS RELEASE 17-NOV-2023

Study reveals surprising link between malnutrition and rising antibiotic resistance

[Peer-Reviewed Publication](#)

UNIVERSITY OF BRITISH COLUMBIA

University of B.C. researchers have uncovered startling connections between micronutrient deficiencies and the composition of gut microbiomes in early life that could help explain why resistance to antibiotics has been rising across the globe.

The team investigated how deficiencies in crucial micronutrients such as vitamin A, B12, folate, iron, and zinc affected the community of bacteria, viruses, fungi and other microbes that live in the digestive system.

They discovered that these deficiencies led to significant shifts in the gut microbiome of mice—most notably an alarming expansion of bacteria and fungi known to be opportunistic pathogens.

Importantly, mice with micronutrient deficiencies also exhibited a higher enrichment of genes that have been linked to antibiotic resistance.

“Micronutrient deficiency has been an overlooked factor in the conversation about global antibiotic resistance,” said Dr. Paula Littlejohn, a postdoctoral research fellow with UBC’s department of medical genetics and department of pediatrics, and the BC Children’s Hospital Research Institute. “This is a significant discovery, as it suggests that nutrient deficiencies can make the gut environment more conducive to the development of antibiotic resistance, which is a major global health concern.”

Bacteria naturally possess these genes as a defence mechanism. Certain circumstances, such as antibiotic pressure or nutrient stress, cause an increase in these mechanisms. This poses a threat that could render many potent antibiotics ineffective and lead to a future where common infections could become deadly.

Antibiotic resistance is often attributed to overuse and misuse of antibiotics, but the work of Dr. Littlejohn and her UBC colleagues suggests that the ‘hidden hunger’ of micronutrient deficiencies is another important factor.

“Globally, around 340 million children under five suffer from multiple micronutrient deficiencies, which not only affect their growth but also significantly alter their gut microbiomes,” said Dr. Littlejohn. “Our findings are particularly concerning as these children are often prescribed antibiotics for malnutrition-related illnesses. Ironically, their gut microbiome may be primed for antibiotic resistance due to the underlying micronutrient deficiencies.”

The study, published this week in *Nature Microbiology*, offers critical insights into the far-reaching consequences of micronutrient deficiencies in early life. It underscores the need for comprehensive strategies to address undernutrition and its ripple effects on health. Addressing micronutrient deficiencies is about more than overcoming malnutrition, it may also be a critical step in fighting the global scourge of antibiotic resistance.

JOURNAL

Nature Microbiology

DOI

[10.1038/s41564-023-01519-3](https://doi.org/10.1038/s41564-023-01519-3)

METHOD OF RESEARCH

Experimental study

SUBJECT OF RESEARCH

Animals

ARTICLE TITLE

Multiple micronutrient deficiencies in early life cause multi-kingdom alterations in the gut microbiome and intrinsic antibiotic resistance genes in mice

ARTICLE PUBLICATION DATE

16-Nov-2023

Disclaimer: AAAS and EurekAlert! are not responsible for the accuracy of news releases posted to EurekAlert! by contributing institutions or for the use of any information through the EurekAlert system.

7. 特定のアミノ酸の摂取量を減らしたマウスは、より長く健康に生きる

日付: 2023年11月22日

ソース: ウィスコンシン大学マディソン校

概要:

「Cell Metabolism」誌に最近発表されたウィスコンシン大学マディソン校の研究者らによる新しいマウス研究は、特定のアミノ酸、イソロイシンの摂取量を減らすことが、寿命を延ばし、老化に伴うやせや虚弱を軽減し、癌や前立腺の問題を減少させるなどの利点があることを示している。イソロイシンの摂取量を減らしたマウスは同量のカロリーを摂取しながらも、これらの効果が得られた、としている。

イソロイシンは、卵、乳製品、大豆タンパク質、多種の肉などの食品に豊富に含まれている。このアミノ酸の摂取について、ウィスコンシン州の健康調査データから、体重指数(BMI)が高い人ほど摂取量が多いことが分かった。

研究者らは、遺伝的に異なるマウスにバランスの取れた食事、アミノ酸が約20種類減少したバージョン、およびイソロイシンの2/3をカットしたダイエットの3つのグループに分け、マウスが食べたいだけ食べさせた。その結果、イソロイシンを減らしたマウスは体重が減り、寿命が平均で33%(男性)および7%(女性)延びた。健康の26の指標に基づく評価では、イソロイシンの少ないマウスは健康な状態を維持した。

この研究から得られた結果は有望ではあるものの、人間はイソロイシンを必要としており、摂取を大幅に減らすことは容易ではない。しかしながら、研究者らは、更なる将来の研究が、これらの利点の原因を解明するの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 > [Mice eating less of specific amino acid -- overrepresented in diet of obese people -- live longer, healthier | ScienceDaily](#)

Mice eating less of specific amino acid -- overrepresented in diet of obese people -- live longer, healthier

Date:

November 22, 2023

Source:

University of Wisconsin-Madison

Summary:

A new study in mice shows that cutting down the amount of a single amino acid called isoleucine can, among other benefits, extend their lifespan, make them leaner and less frail as they age and reduce cancer and prostate problems, all while the mice ate more calories.

FULL STORY

A new study in mice, published recently in the journal *Cell Metabolism*, shows that cutting down the amount of a single amino acid called isoleucine can, among other benefits, extend their lifespan, make them leaner and less frail as they age and reduce cancer and prostate problems, all while the mice ate more calories.

There's a popular saying in some circles that "a calorie is a calorie," but science shows that it may not be true. In fact, it may be possible to eat more of some kinds of calories while also improving your health.

"We like to say a calorie is *not* just a calorie," says Dudley Lamming, a professor and metabolism researcher at the University of Wisconsin School of Medicine and Public Health. "Different components of your diet have value and impact beyond their function as a calorie, and we've been digging in on one component that many people may be eating too much of."

Lamming is the lead author of a new study in mice, published recently in the journal *Cell Metabolism*, showing that cutting down the amount of a single amino acid called isoleucine can, among other benefits, extend their lifespan, make them leaner and less frail as they age and reduce cancer and prostate problems, all while the mice ate more calories.

Amino acids are the molecular building blocks of proteins, and Lamming and his colleagues are interested in their connection to healthy aging.

In earlier research, data from UW-Madison's Survey of the Health of Wisconsin showed the scientists that Wisconsinites with higher body mass index measurements (higher is more overweight or obese) tend to consume more isoleucine, an essential amino acid everyone needs to eat. Isoleucine is plentiful in foods including eggs, dairy, soy protein and many kinds of meat.

To better understand its health effects, Lamming and collaborators from across disciplines at UW-Madison fed genetically diverse mice either a balanced control diet, a version of the balanced diet that was low in a group of about 20 amino acids, or a diet formulated to cut out two-thirds of the diet's isoleucine. The mice, which began the study at about 6 months of age (equivalent to a 30-year-old person) got to eat as much as they wanted.

"Very quickly, we saw the mice on the reduced isoleucine diet lose adiposity -- their bodies got leaner, they lost fat," says Lamming, while the bodies of the mice on the low-amino-acid diet also got leaner to start, but eventually regained weight and fat.

Mice on the low-isoleucine diet lived longer -- on average 33% longer for males and 7% longer for females. And, based on 26 measures of health, including assessments ranging from muscle strength and endurance to tail use and even hair loss, the low-isoleucine mice were in much better shape during their extended lives.

"Previous research has shown lifespan increase with low-calorie and low-protein or low-amino-acid diets starting in very young mice," says Lamming, whose work is supported by the National Institutes of Health. "We started with mice that were already getting older. It's interesting and encouraging to think a dietary change could still make such a big difference in lifespan and what we call 'healthspan,' even when it started closer to mid-life."

The mice on the low-isoleucine diets chowed down, eating significantly more calories than their study counterparts -- probably to try to make up for getting less isoleucine, according to Lamming. But they also burned far more calories, losing and then maintaining leaner body weights simply through adjustments in metabolism, not by getting more exercise.

At the same time, Lamming says, they maintained steadier blood sugar levels and male mice experienced less age-related prostate enlargement. And while cancer is the leading cause of death for the diverse strain of mice in the study, the low-isoleucine males were less likely to develop a tumor.

Dietary amino acids are linked to a gene called mTOR that appears to be a lever on the aging process in mice and other animals as well as to a hormone that manages the body's response to cold and has been considered a potential diabetes drug candidate for human patients. But the mechanism behind the stark benefits of low-isoleucine intake is not well understood. Lamming thinks the new study's results may help future research pick apart causes.

"That we see less benefit for female mice than male mice is something we may be able to use to get to that mechanism," he says.

While the results are promising, humans do need isoleucine to live. And winnowing a significant amount of isoleucine out of a diet that hasn't been preformulated by a mouse chow company is not an easy task.

"We can't just switch everyone to a low-isoleucine diet," Lamming says. "But narrowing these benefits down to a single amino acid gets us closer to understanding the biological processes and maybe potential interventions for humans, like an isoleucine-blocking drug."

The Survey of the Health of Wisconsin showed that people vary in isoleucine intake, with leaner participants tending to eat a diet lower in isoleucine. Other data from Lamming's lab suggest that overweight and obese Americans may be eating significantly more isoleucine than they need.

"It could be that by choosing healthier foods and healthier eating in general, we might be able to lower isoleucine enough to make a difference," Lamming says.

This research was funded in part by grants from the National Institutes of Health (AG056771, AG062328, AG081482, AG084156, DK125859, F31AG066311, R01AG062328-03S1, F31AG081115, F31AG082504, T32AG000213, F32AG077916, RF1AG056771-06S1, K01AG059899, R01DK133479, P30DK020579, K12HD101368, R01AA029124, P30 CA014520, P50DE026787,

U54DK104310, R01DK131175 and P30CA014520) and the U.S. Department of Veterans Affairs (I01-BX004031).

Story Source:

[Materials](#) provided by **University of Wisconsin-Madison**. Original written by Chris Barncard. *Note: Content may be edited for style and length.*

Journal Reference:

1. Cara L. Green, Michaela E. Trautman, Krittisak Chaanyakul, Raghav Jain, Yasmine H. Alam, Reji Babygirija, Heidi H. Pak, Michelle M. Sonsalla, Mariah F. Calubag, Chung-Yang Yeh, Anneliese Bleicher, Grace Novak, Teresa T. Liu, Sarah Newman, Will A. Ricke, Kristina A. Matkowskyj, Irene M. Ong, Cholsoon Jang, Judith Simcox, Dudley W. Lamming. **Dietary restriction of isoleucine increases healthspan and lifespan of genetically heterogeneous mice.** *Cell Metabolism*, 2023; 35 (11): 1976
DOI: [10.1016/j.cmet.2023.10.005](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2023.10.005)
-

8. 脳内コレステロールの一種のレベル低下がマウスのアルツハイマー病様の損傷が軽減させる

コレステロールを標的にすると、アルツハイマー病や関連認知症の治療に役立つ可能性がある

日付: 2023年11月22日

ソース: ワシントン大学医学部

概要:

アルツハイマー病および関連する認知症において、認知機能の低下は通常、脳タンパク質であるタウの過度な蓄積によって引き起こされる。タウが蓄積する部位では、近くの脳組織が変性し、死滅し始める。

セントルイスのワシントン大学医学部による最新のマウス研究では、アルツハイマー様のタウ堆積が、脳内のコレステロールの一形態であるコレステロールエステルの蓄積につながっており、このコレステロールエステルのレベルを低下させることが脳損傷と行動変化を予防するのに役立つ、という知見を得ている。

研究者らは、高リスクなタウ遺伝子を持つマウスを対象に、APOE4が脳内で脂質代謝を歪ませることを明らかにした。これにより、脳内の特定の領域で脂質が過剰に蓄積され、特にコレステロールエステルが充満した免疫細胞が観察された。この結果を受け、研究チームはLXRアゴニストと呼ばれる薬剤を使用してコレステロールエステルレベルを下げたところ、脳ボリュームの減少が抑制され、タウの量が減少し、炎症が少なくなり、シナプスの損失が減少し、マウスの巣の作成が改善された、としている。

この発見は重要な治療的示唆を提供しており、研究の共同執筆者であるデイヴィッド・M・ホルツマン博士は、「この研究で使用した化合物は、ヒトに使用するには副作用があるため適していないが、脳細胞内のコレステロールエステルを減少させる治療法を開発できれば、神経変性疾患の治療に有望な候補となるだろう」と述べている。

この研究結果は、11月22日付けの「Neuron」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 > [Lowering a form of brain cholesterol reduces Alzheimer's-like damage in mice | ScienceDaily](#)

Lowering a form of brain cholesterol reduces Alzheimer's-like damage in mice

Targeting cholesterol potentially could help treat Alzheimer's, related dementias

Date:

November 22, 2023

Source:

Washington University School of Medicine

Summary:

Researchers have found that a form of cholesterol known as cholesteryl esters builds up in the brains of mice with Alzheimer's-like disease, and that clearing out the cholesteryl esters helps prevent brain damage and behavioral changes.

FULL STORY

In Alzheimer's disease and related dementias, cognitive decline is driven by the overaccumulation of a normal brain protein known as tau. Wherever tau builds up, nearby brain tissue starts to degenerate and die.

Now, researchers at Washington University School of Medicine in St. Louis have found -- in mice -- that Alzheimer's-like tau deposits in the brain lead to the accumulation of a form of cholesterol known as cholesteryl esters, and that lowering cholesteryl ester levels helps prevent brain damage and behavioral changes.

"This has important therapeutic implications," said senior author David M. Holtzman, MD, the Barbara Burton and Reuben M. Morriss III Distinguished Professor of Neurology.

"The compound we used in this study has side effects that make it unsuitable for use in people. But if you could develop a therapy that reduces cholesteryl esters inside brain cells without unacceptable side effects, it would be a promising candidate to test in neurodegenerative diseases."

The findings are published Nov. 22 in the journal *Neuron*.

The link between cholesterol and dementia is not as far-fetched as it might seem.

The biggest genetic risk factor for Alzheimer's is *APOE*, a gene involved in activating the brain's immune cells.

When such cells are activated in the wrong way or at the wrong time, they can damage brain tissue.

But *APOE* also has another important job in the body: It carries cholesterol and other lipids around in the blood.

In this capacity, it plays a role in atherosclerosis.

To investigate the connections between *APOE*, lipids and brain damage, Holtzman and first author Alexandra Litvinchuk, PhD, a postdoctoral researcher, studied mice with a high-risk tau gene that predisposes them to accumulate tau in their brains.

Such mice start developing signs of neurodegeneration around 6 months of age.

By 9½ months, their brains are severely damaged, and they no longer are able to complete ordinary tasks of mouse life such as properly building a nest.

The mice also carried a second genetic modification: Their own *APOE* genes had been removed and either replaced with a variant of the human *APOE* gene - *APOE3*, which confers an average risk of Alzheimer's; or *APOE4*, which doubles or triples the risk of Alzheimer's -- or not replaced at all.

Investigation revealed that *APOE4* is linked to distorted lipid metabolism in the brain.

In 9½-month-old tau mice carrying *APOE4*, the same brain areas that became atrophied and damaged also amassed excess lipids, and in a strange pattern.

Levels of more than 180 kinds of lipids were altered. Among the most striking differences was that immune cells known as microglia in those areas were filled to the brim with cholesteryl esters.

APOE3 did not have the same effect. The measurement of the brain lipids was done in collaboration with scientists at the company Denali Therapeutics led by Gilbert Di Paolo, PhD.

"Microglia filled up with lipids become hyperinflammatory and start secreting things that are not good for the brain," Holtzman said.

Therefore, clearing out lipids potentially could reduce brain inflammation and neurodegeneration, he said.

To find out, Litvinchuk and Holtzman used an LXR agonist, a member of an experimental class of drugs that lowers lipid levels in cells.

The researchers fed the drug, called GW3965, to tau mice carrying *APOE4*, starting at 6 months of age.

The mice were assessed at 9½ months, by which point their brains normally would have sustained considerable damage.

Mice that had received the drug retained significantly more brain volume than those that had received a placebo.

They also had lower levels of tau, fewer inflammatory cells and less inflammation, less loss of synapses in their brains, and were better at building nests.

Further investigation revealed that the LXR agonist works by upregulating a gene called *Abca1* that helps move cholesterol and other lipids out of cells.

Using genetic methods to increase *Abca1* levels had the same effect as drug treatment: less lipid accumulation, lower levels of tau, less inflammation and reduced neurodegeneration.

"What's exciting is that we see all these effects in an animal model that shares a lot of features with human neurodegenerative diseases," Holtzman said.

"It shows that this kind of approach could have a lot of promise."

One major obstacle stands in the way of translating this approach to people, Holtzman added.

LXR agonists also affect lipid metabolism in the liver, and so they tend to cause fatty liver disease.

Chemists are hard at work trying to design LXR agonists without that side effect.

If they succeed, the resulting drugs may have benefits for heart disease as well as brain disease.

"There's a lot of similarity between the mechanism that's driving immune cells to damage the brain in Alzheimer's disease and the one that's driving the same kinds of immune cells to cause vascular damage in atherosclerosis," Holtzman said. "In both cases, lipids accumulate in immune cells, causing them to become hyperinflammatory and damage nearby tissues. Getting rid of that lipid accumulation may have double benefits for human health."

Story Source:

[Materials](#) provided by [Washington University School of Medicine](#). Original written by Tamara Bhandari. *Note: Content may be edited for style and length.*

Journal Reference:

1. Alexandra Litvinchuk, Jung H. Suh, Jing L. Guo, Karin Lin, Sonnet S. Davis, Nga Bien-Ly, Eric Tycksen, G. Travis Tabor, Javier Remolina Serrano, Melissa Manis, Xin Bao, Choonghee Lee, Megan Bosch, Enmanuel J. Perez, Carla M. Yuede, Anil G. Cashikar, Jason D. Ulrich, Gilbert Di Paolo, David M. Holtzman. **Amelioration of Tau and ApoE4-linked glial lipid accumulation and neurodegeneration with an LXR agonist.** *Neuron*, 2023; DOI: [10.1016/j.neuron.2023.10.023](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2023.10.023)
-