

Bio News – October, 2023

In-Vivo Science
International, Inc.

今月の企業関連ニュース/他

8/31 飲み過ぎの大学生の飲酒やバカ飲みがスマホアルコールチェックアプリで減少

飲酒習慣の検査 AUDIT-C (alcohol use disorders identification test-consumption) で問題あり (男性 4 点以上、女性 3 点以上) の大学生が参加した無作為化試験でスマホアプリの節酒効果が認められた。

8/31 感染症対応の司令塔「危機管理統括庁」 コロナの反省ふまえ発足

政府の感染症対応の司令塔となる「内閣感染症危機管理統括庁」が 9 月 1 日、発足する。新組織は、現在の内閣官房コロナ対策推進室のメンバーが残るため、当面は約 60 人体制だが、平時は 38 人の専従職員で構成される。有事には各省庁から職員が加わり、101 人に増員され、兼任も含めると 300 人態勢になる。トップの内閣感染症危機管理監には栗生俊一内閣官房副長官が、事務を総括する内閣感染症危機管理対策官には厚生労働省の迫井正深医務技監が、それぞれ就く。

8/31 塩野義コロナ薬 禁止の妊婦への処方、新たに 8 人 国が注意喚起

8/31 米で新型コロナがシカにも拡大、多くは人間から感染

オハイオ州で新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) に感染したオジロジカが多数見つかったとの研究結果が 28 日、英科学誌「ネイチャー・コミュニケーションズ」に掲載された。ヒトと動物の間でのウイルスの伝播が、これまで考えられていたほど珍しくない可能性を示している。

研究チームは、2021 年 11 月～2022 年 3 月にオハイオ州 88 郡のうち 83 郡で、野生のシカから鼻腔ぬぐい液の検体 1,522 点を採取。これを検査したところ、検体の 10% 以上が新型コロナウイルス陽性と判定された。

<https://forbesjapan.com/articles/detail/65637>

8/31 死亡率、10 年ぶり増加 21 年、コロナ影響か 国立がんセンター

死亡者数を人口で割り、年齢のばらつきを調整した「年齢調整死亡率」が 2021 年、前年比で 2.2% 増加したことが 31 日、国立がん研究センターの調査で分かった。

死亡率が増えたのは東日本大震災の影響を受けた 11 年以来 10 年ぶりで、新型コロナウイルスが影響した可能性が高い。同センターは「22 年も増加したとみられ、21 年が日本人の死亡率トレンドの変わり目となった可能性がある」としている。

9/1 過去 126 年で最も暑い夏 6～8 月全国の平均気温が統計上最高に 気象庁

猛暑日が続くなど全国で記録的な暑さとなった 6 月から 8 月にかけての気温について、気象庁が過去 126 年で最も暑い夏になったとの統計をまとめた。

気象庁によると、この夏は 7 月 16 日から 8 月 23 日にかけて全国に 915 ある観測点のうち 106 地点でこれまでの最高気温を更新するなど、全国的に記録的な暑さが続いた。

6 月から 8 月まで 3 カ月間の気象の記録が出そろい過去 126 年で最も暑くなったことがわかった。

9/1 医療費 1.8 兆円増の 46 兆円 2 年連続過去最高 新型コロナが影響

2022 年度に医療機関に支払われた医療費 (概算) は 46 兆円で、前年度より 1 兆 8 千億円 (4.0%) 増え、2 年連続で過去最高となった。厚生労働省が 1 日に発表した。新型コロナウイルスのオミクロン株流行による患者の増加が全体を押し上げた。

9/1 コロナ「XBB」対応ワクチンを承認 20 日からの追加接種で使用

厚生労働省は1日、新型コロナウイルスのオミクロン株の亜系統「XBB」に対応するPfizer社製のワクチンを承認したと発表した。全世代を対象に20日から始まる追加接種では、このXBB対応のワクチンが使われる。同社は来週から各自治体に配送を始める。

9/1 世界トップ目指す国際卓越研究大学、東北大が候補に 認定は条件付き

10兆円規模のファンド(基金)の運用益により支援を受ける「国際卓越研究大学」について、文部科学省は1日、東北大学を候補に選定したと発表した。一定の条件を満たした場合に認定するとする留保をつけた。

世界トップの研究水準実現の潜在力を持つ大学を選ぶ狙いで、同大は今後、体制強化計画の磨き上げや合議制の意思決定機関の設置などの準備を進め、正式認定を目指す。認定後、来年度中に助成を開始する。

9/4 神経精神疾患治療薬を開発するカナダの Mindset を大塚製薬が8千万カナダドル(5,910万ドル)で買収

9/5 世界最大のサイ牧場、NGOが購入 -南ア

南アフリカにある世界最大のサイ牧場が、自然保護に取り組むNGO「アフリカンパークス(African Parks)」に売却された。同NGOが4日、明らかにした。

牧場は北西(North West)州にあり、広さは7,800ヘクタール。ミナミシロサイ2,000頭が生息している。南アフリカの自然保護活動家ジョン・ヒューム(John Hume)さん(81)が所有していたが、資金が底を突いたため、4月に競売に出されていた。

9/6 新型コロナ「懸念される流行」 オミクロン派生型増加 -WHO

世界保健機関(WHO)のテドロス事務局長は6日、オンラインで記者会見し、北半球では冬の到来を前に新型コロナウイルスの「懸念される流行」が確認されているとして警戒を促した。

9/7 新型コロナの新たな変異株「BA.2.86系統」を国内で初確認 -東京都

9/7 Pfizerの新装コロナワクチンのマウス投与でPirola(ピロラ)株抗体反応あり

9/7 Modernaの作り替えコロナワクチンが要注意株Pirola(ピロラ)への免疫反応あり

<https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/moderna-says-updated-covid-vaccine-is-effective-against-newer-variant-2023-09-06/>

9/8 発掘の化石、新種と判明 ダチョウ似の羽毛恐竜 -福井

福井県立恐竜博物館(勝山市)は8日、同県勝山市で発掘された恐竜の化石を分析した結果、ダチョウによく似た羽毛恐竜オルニトミモサウルス類の新種と判明したと発表した。国内で新種恐竜が発見されるのは11例目だが、オルニトミモサウルス類としては初という。論文は英科学誌「サイエンティフィック・リポート」に掲載された。

9/8 コロナワクチン、全額公費の臨時接種は今年度で終了へ 厚労省部会

9/9 変異株が「想定外の進化」、コロナ治療薬の開発中止に…富山大など共同研究

富山大と富山県などが共同研究していた「スーパー中和抗体」を活用した新型コロナウイルス治療薬の開発が、中止されたことが分かった。新型コロナの変異株が「想定外の進化」を遂げ、抗体の設計が困難と判断した。

9/9 iPS 心筋球移植で心臓の収縮機能倍増 2年後に実用化へ

人工多能性幹細胞(iPS細胞)から作った心臓の筋肉(心筋)の細胞を球状に加工した「心筋球」を、重い心不全患者の心臓に移植する世界初の治験で、手術を行った患者2人について顕著な症状改善効果を確認したことが9日、分かった。慶応大発の医療ベンチャー、ハートシード(東京都新宿区)が実施。心筋梗塞で硬化し収縮しづらくなった心臓の収縮機能が倍増した。iPS心不全治療を新たな段階へと導く成果で、令和7年の実用化を目指すという。

9/12 Pfizer/BioNTechとModernaの新装コロナワクチン両方をFDAが承認

<https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/us-fda-authorizes-updated-covid-vaccines-2023-09-11/>

9/13 海外で先行の医薬品、日本人での「第1相」試験は原則不要に 厚労省

厚生労働省は、海外で開発が先行する医薬品について、国際共同治験の参加前に日本人での安全性を調べる「第1相試験」の実施を原則必要としない方針をまとめた。厚労省の有識者検討会が13日、新たな通知の発出を了承した。

9/14 コロナ起源を動物にするようにCIAが賄賂を払って変えさせたとの密告

新型コロナウイルス感染症(COVID-19)が中国の武漢(Wuhan)の研究所のウイルスに端を発すると、の米国中央情報局(CIA)解析専門家6人の結論をCIAがかなりの額の賄賂を払って正反対に変えさせたとCIAの高官が米国議会に密告した。

COVID-19起源の解析の任を受けたCIAチーム7人のうち6人は武漢の研究所のウイルスを起源とするようだと結論したが、信頼に足る密告者からの情報によるとCIAはそれら6人に金を渡して野生動物起源へと結論を変えさせた。

特定の結論になるように解析担当者に金を払うことはないと言ったCIAはScienceからの問いに回答している。

<https://www.science.org/content/article/cia-bribed-its-own-covid-19-origin-team-reject-lab-leak-theory-anonymous-whistleblower>

9/14 強毒ヒアリ、水際強化で探知犬 初の実証実験へ

9/15 日本の研究、米国など「後追い」1年半遅れ 論文7,100万本分析

日本の研究者がある研究テーマに取りかかる時期は、世界の最先端から平均1年~1年半程度遅れているとの分析結果を、東京大などの研究チームが英科学誌「サイエンティフィック・リポーツ」に発表した。日本全体で研究力の低下が指摘されているが、研究テーマ選びでも米国などの「後追い」になっている現状が明らかになった。

チームは、オランダの学術出版大手エルゼビアが提供する世界最大級の文献データベース「スコーパス」を用い、そこに登録されている1970年以降のあらゆる分野の学術論文計約7,100万本(全て英文)を分析。引用文献リストから論文の研究テーマを類推する方法で、そのテーマが取り上げられた時期や傾向などを国別に調べた。

9/15 電流流れる箸などで味覚変化 日本人に17年連続イグ・ノーベル賞

ユニークな科学研究などに贈られる「イグ・ノーベル賞」の受賞者が日本時間の15日に発表され、明治大の宮下芳明教授と東大大学院の中村裕美特任准教授が「栄養学賞」を受賞した。

日本人のイグ・ノーベル賞受賞は17年連続。2人は、微弱な電流を流した箸やストローを開発し、舌に電気の刺激を与えると味覚がどのように変化するかを研究した。

この他に、「退屈な授業」を研究した国際基督教大の心理学者、クリスチャン・チャン准教授らが「教育賞」を受賞した。教師が退屈そうに授業をすると、生徒も退屈するかどうかを調べた論文「退屈は退屈を生む」が評価された。

9/15 コロナ再感染が増加、かかるほど高まる後遺症のリスク、米 CDC は最新ワクチンを全員に推奨

9/16 インスリン細胞調節の仕組み解明 産後の血糖値維持 東北大

出産前後でインスリン分泌細胞の数が増減する仕組みに、免疫細胞の一種「マクロファージ」が関与していることを、東北大の研究グループがマウスを使った実験で突き止めた。インスリン分泌細胞の減少は糖尿病の主な発症要因となっていることから、研究グループは新たな治療法開発につながる可能性があるとしている。研究成果は 16 日、米科学誌に掲載された。

9/18 膵がんが転移しやすい仕組みを解明、京大がマウス実験 人でも応用

膵(すい)がんが悪性化する仕組みを、京都大の妹尾浩教授(消化器内科)らの研究チームがマウス実験で突き止めた。「RECK」と呼ばれるたんぱく質が膵臓で少なくなると、がん細胞同士がくっつかずにばらばらになって広がり、肝臓などへの転移も起きやすくなるという。人間でも同様の仕組みが考えられ、このたんぱく質を増やす薬剤を与えることで、転移を減らせる可能性があるとしている。

9/19 コロナ後遺症の割合、成人は小児の 2~4 倍 厚労省研究班

9/20 北大で論文不正: 4 論文で捏造 519 件、改ざん 317 件を認定「研究へのプレッシャーも要因の一つ」

北海道大学(北大)は、9 月 20 日、同大学の創成研究機構化学反応創成研究拠点(ICReDD: アイクレッド)の澤村正也教授の研究グループが米科学誌に発表した触媒に関する論文をはじめとした計 4 本の論文に、データの捏造や改ざんが合計 836 件確認されたと発表した。

9/21 エピペンの代わりを担う ARS(本社:カリフォルニア州サンディエゴ)のアドレナリン点鼻薬、FDA が承認せず

アナフィラキシーやその他のアレルギー反応を治療する EpiPen の代わりを務める ARS Pharmaceuticals のアドレナリン点鼻薬 neffy(epinephrine nasal spray)を FDA が承認しなかった。

9/22 Elon Musk 氏の Neuralink(本社:カリフォルニア州フリーモント)の脳移植装置の臨床試験が被験者集めを開始

四肢麻痺患者が思いのままに道具を操れるようにする事を目指す Elon Musk 氏の Neuralink の脳移植装置とその移植を担うロボットの臨床試験の被験者募集が始まった。

9/25 世界で 2 例目の「ブタからヒトへの心臓移植」、米で実施

メリーランド大学メディカルセンターは 9 月 22 日、末期の心臓病を患う 58 歳の男性にブタの心臓を移植することに成功したと発表した。医師たちは、今回が世界で 2 例目とされる種を超えた臓器移植が、末期の心臓病患者を救う画期的手段となることを期待している。

20 日に手術を受けた男性は、その 2 日後に自力で呼吸ができるようになり、新たな心臓は補助装置なしで正常に機能していると医師たちは発表した。

手術に用いられたブタの心臓は、拒絶反応を防ぐために遺伝子改変を加えたもので、医師たちは術後の患者に免疫反応を抑制するための薬剤を投与しているという。

9/25 エーザイ/Biogen のアルツハイマー病薬レケンビを日本が承認

9/25 RS ウイルス感染症ワクチン承認 60 歳以上対象、国内初

厚生労働省は 25 日、英製薬大手グラクソ・スミスクラインが開発した RS ウイルス感染症のワクチン「アレックスビー」の製造販売を承認した。60 歳以上が対象。この感染症のワクチンは国内初となる。ほとんどの人が幼いうちに一度は感染し、発熱やせきといった風邪の症状が出る。生涯に何度も感染し、乳幼児や、免疫の働きが低下した高齢者では、重症化して肺炎などになるリスクがある。日本では毎年、60 歳以上の約 6 万 3 千人が入院し、約 4,500 人が死亡しているとの推計もある。承認されたのは、ウイルスの一部を基に作った組み換えタンパクワクチンで、筋肉注射する。治験では有効性 82.6%との結果が出た。

9/25 Merck の molnupiravir が新たな変異を身につけた新型コロナウイルスを広める可能性

Merck & Co の molnupiravir (モルスピラビル) は新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) に多くの変異を発生させ、幾らかは耐えて生き残り、新たに身についた変異もろとも他人へ移る可能性があることが世界の 1,500 万件を超える SARS-CoV-2 配列の解析で示唆された。molnupiravir や同じ類いの薬の益害は今回の結果を加味して検討する必要があるようだとしている。

<https://www.cnn.com/2023/09/25/merck-covid-drug-linked-to-virus-mutations-study-says-.html>

9/26 アルツハイマー対策に期待 三菱電機など人の脳サイズを高感度に撮像する装置

三菱電機と岡山大学、大阪大学は、日本医療研究開発機構 (AMED) の支援のもと、1 キロヘルツ以下の低周波でもヒトの脳サイズの領域の磁気粒子を高感度に撮像でき、電源装置の大型化を抑えた「磁気粒子イメージング装置」を世界で初めて開発した。アルツハイマー病の原因物質とされるアミロイド β に結合する磁気粒子を、この装置で撮像することで、アミロイド β の蓄積量とその分布を測定し、アルツハイマー病発症前の画像検査の実現を目指す。

9/26 東海国立大学機構が初の出資会社、研究成果を早期事業化

東海国立大学機構は 25 日、傘下の名古屋大学と岐阜大学の研究成果を早期に事業化するため同機構初の出資会社「トーカー・イノベーション・インスティテュート」(TII) を 10 月 2 日に設立すると発表した。将来、同機構の外部資金活用の 2 割程度を同社で獲得する方針だ。

9/26 転移促進するたんぱく質解明 悪性度高い大腸がん 京都大など

治療が難しく、転移しやすい高悪性度の大腸がんでは、がん細胞の周辺に多く含まれる特定のたんぱく質が転移を促進していることを京都大などの研究グループが突き止めた。このたんぱく質は、骨髄で作られて腫瘍に集まる免疫細胞から多く分泌されていることも判明。このたんぱく質の発生を抑えられれば、がんの転移を効果的に抑制する可能性があるという。論文は 25 日、英科学誌「ネイチャー・コミュニケーションズ」電子版に掲載された。

9/26 ALS を治療する AcuraStem (本社:カリフォルニア州モンロビア) の PIKFYVE 標的薬を武田薬品が取得

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 治療の新たな狙い所 PIKFYVE キナーゼの抑制剤 AS-202 やその他を武田薬品が AcuraStem から手に入れる。

[AcuraStem Enters into a License Agreement with Takeda to Advance PIKFYVE Therapeutics | BioSpace](#)

9/26 GSK が売る Scynexis (本社: ニュージャージー州) の膣感染症薬 Brexafemme が汚染の懸念で回収されている

[Scynexis pulls drug, halts trials on contamination concerns \(fiercepharma.com\)](https://www.fiercepharma.com/news/scynexis-pulls-drug-halts-trials-on-contamination-concerns)

9/27 Biogen の多発性硬化症薬 Tysabri の Novartis 製バイオシミラー Tyruko を欧州が承認

9/27 絶滅種から RNA 抽出 世界で初めて成功

スウェーデンのストックホルム大学 (Stockholm University) の研究者がこのほど、絶滅したフクロオオカミ (別名: タスマニアタイガー) の試料から初めて RNA の抽出に成功したと明らかにした。

9/27 欧米の薬が日本で使えない「ドラッグロス」解消へ…厚労省、審査機関を米に開設へ

厚生労働省は 2024 年度中に、薬の承認審査を担う「医薬品医療機器総合機構 (PMDA)」の海外戦略を強化し、米国に拠点を開設する方針を固めた。現地の創薬ベンチャーに日本での開発を働きかけ、承認申請の相談などに無料で応じる。米食品医薬品局 (FDA) とも緊密に連携し、欧米で承認された薬が日本で使えない「ドラッグロス」の解消を目指す。

9/27 アルツハイマー新薬レカネマブ 薬価の議論始まる 年内保険適用へ

エーザイ/Biogen のアルツハイマー病の新薬「レカネマブ (製品名・レケンビ)」の価格を決める議論が 27 日、厚生労働省の中央社会保険医療協議会 (中医協) で始まった。高額となる可能性が高く、公的医療保険の財政的な影響もふまえ年末までに価格などを決める。

9/28 心臓保護薬の Forcefield (本社: 英ロンドン) の CEO に元 Novartis 最高医学責任者 John Tsai 氏が就任

[Forcefield Therapeutics appoints John Tsai MD as Chief Executive Officer \(yahoo.com\)](https://www.yahoo.com/news/forcefield-therapeutics-appoints-john-tsai-md-as-chief-executive-officer-120000000.html)

9/28 AbbVie が Caribou (本社: カリフォルニア州バークレー) との CAR-T 提携を打ち切り

[AbbVie Terminates Caribou CAR-T Contract in Culling of Cancer Pipeline | BioSpace](https://www.biospace.com/abbvie-terminates-caribou-car-t-contract-in-culling-of-cancer-pipeline)

[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. フタル酸ジ・イソノニルがマウスの妊娠を妨害
2. ブタでヒト化腎臓を成長させることに成功
3. 注射不要の糖尿病制御を可能にする埋め込み型デバイス
4. 宇宙での骨量減少防止用に期待できる人工化合物
5. 動物の個々の細胞を遺伝子組み換えする方法
6. ALS に対して有望な薬剤候補:ラットとマウスの症状軽減 & 延命
7. コーヒー由来成分「トリゴネリン」のマウスでの認知機能改善効果を発見
8. タンパク質 p53 がマウスの学習、記憶、社交性を調節
タンパク質をコードする遺伝子 TP53 と自閉症スペクトラム障害などの神経発達障害
および精神障害との関係が明らかになった

1. フタル酸ジ・イソノニルがマウスの妊娠を妨害

日付: 2023 年 9 月 1 日

ソース: イリノイ大学アーバナ・シャンペーン校 Carl R. Woese ゲノム生物学研究所

概要:

イリノイ大学アーバナ・シャンペーン校の研究者らによる新しい研究によって、環境中のフタル酸エステル、特にフタル酸ジ・イソノニル (DiNP) がマウスの妊娠にどのように影響するかが初めて理解された。

研究者らは、研究のために、人間が日常的に曝露される DiNP の用量を選択し、妊娠中のメスマウスを人間の妊娠初期に相当する妊娠初期の 1 週間、経口的に DiNP に曝露した。その結果、DiNP への曝露が母体組織と胎盤の両方で血管の形成を損ない、これにより組織形成が影響を受け、胚の成長が阻害されることが、組織染色技術を使用することによって示された。DiNP が胎盤に及ぼす影響は、妊娠後期にも見られ、DiNP に曝露された妊娠マウスは同腹子の数が少なく、妊娠期間が短いことも示された。DiNP の代わりにコーン油を与えられた妊娠マウスは一腹あたり平均 16 頭の子を産んだのに対して、DiNP を与えられた妊娠マウスは 11 頭の子、更に平均してそれらの子の体重は少なかった。また、DiNP を与えられた妊娠マウスは 20 日以内に出産するのではなく、18~24 時間早く出産した。

DiNP が胎盤の形成に欠陥を引き起こすことはわかったが、これは DiNP の胚に対する影響によるものなのか、母体組織に対する影響によるものなのか、あるいはその両方によるものなのか、研究者らは今後の研究でこの問題に詳しく取り組みたい、としている。

この研究成果は、「Reproductive Toxicology」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 > [Di-isononyl phthalate disrupts pregnancy in mice, study finds | ScienceDaily](#)

Di-isononyl phthalate disrupts pregnancy in mice, study finds

Date:

September 1, 2023

Source:

Carl R. Woese Institute for Genomic Biology, University of Illinois at Urbana-Champaign

Summary:

In a new study, researchers used mice to understand how DiNP affects pregnancy.

We are constantly exposed to phthalates in our environment through plastic products such as storage containers, medical devices, packages, fabrics, and toys. Specifically, di-isononyl phthalate is inevitably becoming a part of our lives. Unfortunately, the impact of DiNP on the establishment and maintenance of pregnancy is largely unknown. In a new study, researchers used mice to understand how DiNP affects pregnancy.

"Although we finally recognize that environmental chemicals impact women's health, most studies have focused on men's reproductive health and very few studies have looked at how these chemicals affect women," said Jodi Flaws (EIRH co-leader/MME), a professor of comparative biosciences. "Our paper is novel because we are the first to look at this aspect of reproduction."

For their study, the researchers chose a DiNP dose that humans are exposed to on a daily basis. They exposed pregnant female mice to DiNP orally for their first week of pregnancy, which is analogous to the first trimester in humans.

"I chose this window because most women don't know from day one that they are pregnant. As a result, they maintain their general lifestyle for a while and may become more careful once they know that they are pregnant. During that time, however, they will continue to be exposed to DiNP," said Arpita Bhurke, a postdoctoral fellow in the Bagchi lab and the first author of the paper.

In the early stages of pregnancy, the embryo attaches to the uterus and embeds in the maternal tissue, which supports the growth and development of the embryo. The process also stimulates the formation of new blood vessels, ensuring that the embryo has an adequate supply of oxygen and nutrients from the mother. Using tissue-staining techniques, the researchers found that DiNP exposure impairs the formation of blood vessels in both the maternal tissue and the placenta.

"In mice, these maternal blood vessels are formed after the first week of pregnancy and they have been exposed to DiNP before this development happens," said Indrani Bagchi (EIRH co-leader), a Billie Field Professor of Reproductive Biology. "As a result, the tissue formation is effected and it creates a ripple effect, impairing embryo growth."

The impact of DiNP on the placenta had several consequences later on in the pregnancy. The researchers found that pregnant mice that had been exposed to DiNP had smaller litter sizes and shorter gestation periods. Mice that were fed corn oil instead of DiNP produced an average of 16 pups per litter, whereas DiNP-fed mice produced 11 pups, and on average the pups weighed less. Additionally, instead of delivering their litter in 20 days, DiNP-fed mice were giving birth 18-24 hours earlier.

"We know that DiNP causes defects in the formation of the placenta. However, it is unclear whether this is due to the effect of DiNP on the embryo or on the maternal tissue or both. We want to address this question in our future work," Bagchi said.

The researchers are also interested in deciphering how the chemicals impact the uterine tissue and litter birth. "I will focus on cell culture systems because we want to distinguish between the embryo and the maternal tissue effects. By using just the cells, we can better understand how DiNP is impacting the placenta in both early and late stages of pregnancy," Bhurke said.

Materials provided by **Carl R. Woese Institute for Genomic Biology, University of Illinois at Urbana-Champaign**. Original written by Ananya Sen. *Note: Content may be edited for style and length.*

Journal Reference:

1. Arpita Bhurke, Juanmahel Davila, Jodi A. Flaws, Milan K. Bagchi, Indrani C. Bagchi. **Exposure to di-isononyl phthalate during early pregnancy disrupts decidual angiogenesis and placental development in mice.** *Reproductive Toxicology*, 2023; 120: 108446 DOI: [10.1016/j.reprotox.2023.108446](https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2023.108446)
-

2. ブタでヒト化腎臓を成長させることに成功

日付: 2023年9月7日

ソース: 広州生物医学衛生研究所

概要:

「セル・ステム・セル」誌に掲載された広州生物医学衛生研究所の研究論文によると、中国の科学者らが、ブタの胚でヒト細胞を含む腎臓を増殖させることに成功した。腎臓は人間の医療において最も一般的に移植される臓器であり、この研究は臓器提供不足の解決に、人間の臓器を成長・培養するための保育器としてブタを使用するという臓器生物学への新たなアプローチの先駆的なステップである。また、遺伝子組み換えされたブタの腎臓や心臓さえも人間の体内に埋め込むという、米国で最近注目を集めた大発見とは異なるアプローチでもある。

しかしながら、この実験を実行可能な解決策にするには多くの課題がある。

ヒトとブタのハイブリッドが作られる危険性を回避するためには、生殖組織へのヒト細胞の侵入を防ぐことが重要であると考えられているが、この研究においてブタの脳内にヒトの細胞の一部が見つかったということは、上記の倫理的な問題を引き起こす。また、ヒト細胞を含む臓器全体をブタで増殖させる試みとしては最初に成功したものではあるが、生成された腎臓におけるヒト細胞の割合はまだ十分に高くない、ともしている。

科学者らは腎臓の発達をさらに進め、より長期間にわたって発達させようと計画している。彼らはまた、心臓や脾臓など他の人間の臓器をブタで培養する研究にも取り組んでいる。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

< 英文 > [Scientists grow human-like kidneys in pigs \(medicalxpress.com\)](https://www.medicalxpress.com)

SEPTEMBER 7, 2023

Scientists grow human-like kidneys in pigs

by Issam AHMED



Researchers from the Guangzhou Institutes of Biomedicine and Health have grown human-like kidneys in pigs.

Chinese scientists have succeeded in growing kidneys containing human cells in pig embryos, a world first that could one day help address organ donation shortages.

But the development, described in a study in the journal *Cell Stem Cell* on Thursday, raises ethical issues—especially since some human cells were also found in the pigs' brains, experts said.

The researchers from the Guangzhou Institutes of Biomedicine and Health focused on kidneys because they are one of the first organs to develop, and the most commonly transplanted in human medicine.

“Rat organs have been produced in mice, and mouse organs have been produced in rats, but previous attempts to grow human organs in pigs have not succeeded,” senior author Liangxue Lai said in a statement.

“Our approach improves the integration of human cells into recipient tissues and allows us to grow human organs in pigs.”

This is a different approach to the recent high-profile breakthroughs in the United States, where genetically modified pig kidneys and even a heart have been placed inside humans.

The new paper “describes pioneering steps in a new approach to organ bioengineering using pigs as incubators for growing and cultivating human organs,” said Dusko Ilic, a

professor of stem cell sciences at King's College London who was not involved in the research.

Ilic cautioned there would be many challenges to turning the experiment into a viable solution, but "nevertheless, this captivating strategy warrants further exploration."

Gene editing

A major challenge in creating such hybrids has been that pig cells outcompete human cells.

To overcome the obstacles, the team used CRISPR gene editing to delete two genes essential for kidneys to form inside a pig embryo, creating what's called a "niche."

They then added specially prepared human pluripotent stem cells—cells that have the potential to develop into any cell type—which filled the niche.

Before implanting the embryos in sows, they grew them in test tubes containing substances that nourished both the human and pig cells.

In total, they transferred 1,820 embryos into 13 surrogate mothers. The pregnancies were terminated at 25 and 28 days to assess how the experiment had worked.

Five embryos selected for analysis were found to have functionally normal kidneys for their stage of development, beginning to grow the ureters that would eventually connect them to the bladder.

They contained between 50 and 60 percent human cells.

"We found that if you create a niche in the pig embryo, then the human cells naturally go into these spaces," said co-author Zhen Dai.

"We saw only very few human neural cells in the brain and spinal cord and no human cells in the genital ridge."

Preventing the invasion of human cells into reproductive tissue is considered crucial, because otherwise there is a risk of uncontrolled creation of human-pig hybrids.

But the presence of any human cells in the pig brains still raises concerns, said Darius Widera, a professor of stem cell biology at the University of Reading.

"Although this approach is a clear milestone and the first successful attempt to grow whole organs containing human cells in pigs, the proportion of human cells in the generated kidneys is still not high enough," he added.

In the long run, the team wants to optimize their technology for use in human transplantation, but admit it's not ready yet.

An important limitation was the kidneys had pig-derived vascular cells, which could cause rejection if transplanted into a human.

Nevertheless, the scientists plan to press on and allow the kidneys to develop for a longer duration. They are also working on growing other human organs in pigs such as the heart and pancreas.

More information: Liangxue Lai & colleagues, Generation of a Humanized Mesonephros in Pigs from Induced Pluripotent Stem Cells via Embryo Complementation, *Cell Stem Cell* (2023). DOI: [10.1016/j.stem.2023.08.003](https://doi.org/10.1016/j.stem.2023.08.003). [www.cell.com/cell-stem-cell/fulltext/S1934-5909\(23\)00286-2](https://www.cell.com/cell-stem-cell/fulltext/S1934-5909(23)00286-2)

Journal information: [Cell Stem Cell](#)

Explore further

[Researchers grow embryonic humanized kidneys inside pigs for 28 days](#)

3. 注射不要の糖尿病制御を可能にする埋め込み型デバイス

日付: 2023 年 9 月 18 日

ソース: マサチューセッツ工科大学 (MIT)

概要:

1 型糖尿病を治療するための有望なアプローチの 1 つは、必要なときにインスリンを生成できる膵島細胞を移植することである。これによって患者は頻繁なインスリン注射から解放される。しかし、このアプローチに対する大きな障害の 1 つは、細胞が移植されると最終的には酸素が不足し、インスリンの産生が停止してしまうことである。

このハードルを克服するために、MIT のエンジニアらは、数十万のインスリン産生膵島細胞を運ぶだけでなく、体内の水蒸気を分解して酸素を生成する独自の酸素工場も搭載した新しい埋め込み型デバイスを設計した。研究者らが、この装置を糖尿病マウスに埋め込んだところ、マウスの血糖値を少なくとも 1 か月間安定に保つことができた。

研究者らは現在、チューインガムのスティックほどの大きさの、より大きなバージョンの装置を作成し、最終的には 1 型糖尿病患者でテストできるようにしたいと考えている。

この研究は米国科学アカデミー紀要に掲載されている。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

< 英文 > [Implantable device could enable injection-free control of diabetes \(medicalxpress.com\)](#)

SEPTEMBER 18, 2023

Implantable device could enable injection-free control of diabetes

by [Massachusetts Institute of Technology](#)



Optical image of an O₂-Macrodevice submerged in liquid water, generating oxygen (bottom) and hydrogen (top) bubbles without the need for any batteries or wires. Credit: Claudia Liu and Dr. Siddharth Krishnan, MIT/Boston Children's Hospital

One promising approach to treating type 1 diabetes is implanting pancreatic islet cells that can produce insulin when needed, which can free patients from giving themselves frequent insulin injections. However, one major obstacle to this approach is that once the cells are implanted, they eventually run out of oxygen and stop producing insulin.

To overcome that hurdle, MIT engineers have designed a new implantable device that not only carries hundreds of thousands of insulin-producing islet cells, but also has its own on-board oxygen factory, which generates oxygen by splitting water vapor found in the body.

The researchers showed that when implanted into diabetic mice, this device could keep the mice's blood glucose levels stable for at least a month. The researchers now hope to create a larger version of the device, about the size of a stick of chewing gum, that could eventually be tested in people with type 1 diabetes.

"You can think of this as a living medical device that is made from human cells that secrete insulin, along with an electronic life support-system. We're excited by the progress so far, and we really are optimistic that this technology could end up helping patients," says Daniel Anderson, a professor in MIT's Department of Chemical Engineering, a member of MIT's Koch Institute for Integrative Cancer Research and Institute for Medical Engineering and Science (IMES), and the senior author of the study.

While the researchers' main focus is on diabetes treatment, they say that this kind of device could also be adapted to treat other diseases that require repeated delivery of therapeutic proteins.

MIT Research Scientist Siddharth Krishnan is the lead author of the paper, which appears in the *Proceedings of the National Academy of Sciences*. The research team also includes several other researchers from MIT, including Robert Langer, the David H. Koch Institute Professor at MIT and a member of the Koch Institute, as well as researchers from Boston Children's Hospital.

Replacing injections

Most patients with type 1 diabetes have to monitor their blood glucose levels carefully and inject themselves with insulin at least once a day. However, this process doesn't replicate the body's natural ability to control blood glucose levels.

"The vast majority of diabetics that are insulin-dependent are injecting themselves with insulin, and doing their very best, but they do not have healthy blood sugar levels," Anderson says. "If you look at their blood sugar levels, even for people that are very dedicated to being careful, they just can't match what a living pancreas can do."

A better alternative would be to transplant cells that produce insulin whenever they detect surges in the patient's blood glucose levels. Some diabetes patients have received transplanted islet cells from human cadavers, which can achieve long-term control of diabetes; however, these patients have to take immunosuppressive drugs to prevent their body from rejecting the implanted cells.

More recently, researchers have shown similar success with islet cells derived from stem cells, but patients who receive those cells also need to take immunosuppressive drugs.

Another possibility, which could prevent the need for immunosuppressive drugs, is to encapsulate the transplanted cells within a flexible device that protects the cells from the immune system. However, finding a reliable oxygen supply for these encapsulated cells has proven challenging.

Some experimental devices, including one that has been tested in clinical trials, feature an oxygen chamber that can supply the cells, but this chamber needs to be reloaded periodically. Other researchers have developed implants that include chemical reagents that can generate oxygen, but these also run out eventually.



Optical image of cathode side of fully assembled O₂-Macrodevice showing, with a United States quarter-dollar coin for scale. Credit: Claudia Liu and Dr. Siddharth Krishnan, MIT/Boston Children's Hospital

The MIT team took a different approach that could potentially generate oxygen indefinitely, by splitting water. This is done using a proton-exchange membrane—a technology originally deployed to generate hydrogen in fuel cells—located within the device. This membrane can split water vapor (found abundantly in the body) into hydrogen, which diffuses harmlessly away, and oxygen, which goes into a storage chamber that feeds the islet cells through a thin, oxygen-permeable membrane.

A significant advantage of this approach is that it does not require any wires or batteries. Splitting this water vapor requires a small voltage (about 2 volts), which is generated

using a phenomenon known as resonant inductive coupling. A tuned magnetic coil located outside the body transmits power to a small, flexible antenna within the device, allowing for wireless power transfer. It does require an external coil, which the researchers anticipate could be worn as a patch on the patient's skin.

Drugs on demand

After building their device, which is about the size of a U.S. quarter, the researchers tested it in diabetic mice. One group of mice received the device with the oxygen-generating, water-splitting membrane, while the other received a device that contained islet cells without any supplemental oxygen. The devices were implanted just under the skin, in mice with fully functional immune systems.

The researchers found that mice implanted with the oxygen-generating device were able to maintain normal blood glucose levels, comparable to healthy animals. However, mice that received the non-oxygenated device became hyperglycemic (with elevated blood sugar) within about two weeks.

Typically when any kind of medical device is implanted in the body, attack by the immune system leads to a buildup of scar tissue called fibrosis, which can reduce the devices' effectiveness. This kind of scar tissue did form around the implants used in this study, but the device's success in controlling blood glucose levels suggests that insulin was still able to diffuse out of the device, and glucose into it.

This approach could also be used to deliver cells that produce other types of therapeutic proteins that need to be given over long periods of time. In this study, the researchers showed that the device could also keep alive cells that produce erythropoietin, a protein that stimulates red blood cell production.

"We're optimistic that it will be possible to make living medical devices that can reside in the body and produce drugs as needed," Anderson says. "There are a variety of diseases where patients need to take proteins exogenously, sometimes very frequently. If we can replace the need for infusions every other week with a single implant that can act for a long time, I think that could really help a lot of patients."

The researchers now plan to adapt the device for testing in larger animals and eventually humans. For human use, they hope to develop an implant that would be about the size of a stick of chewing gum. They also plan to test whether the device can remain in the body for longer periods of time.

"The materials we've used are inherently stable and long-lived, so I think that kind of long-term operation is within the realm of possibility, and that's what we're working on," Krishnan says.

“We are very excited about these findings, which we believe could provide a whole new way of someday treating diabetes and possibly other diseases,” Langer adds.

More information: Krishnan, Siddharth R. et al, A wireless, battery-free device enables oxygen generation and immune protection of therapeutic xenotransplants in vivo, *Proceedings of the National Academy of Sciences* (2023). DOI: [10.1073/pnas.2311707120](https://doi.org/10.1073/pnas.2311707120). doi.org/10.1073/pnas.2311707120

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

Provided by [Massachusetts Institute of Technology](#)

This story is republished courtesy of MIT News (web.mit.edu/newsoffice/), a popular site that covers news about MIT research, innovation and teaching.

Explore further

['Living drug factories' might treat diabetes and other diseases](#)

4. 宇宙での骨量減少防止用に期待できる人工化合物

日付: 2023年9月18日

ソース: カリフォルニア大学ロサンゼルス校健康科学

概要:

Nature Partner Journal 「npj Microgravity」誌に掲載された新しい研究では、国際宇宙ステーション (ISS) のマウスに投与された人工化合物が、宇宙滞在に伴う骨量の減少を大幅に防止したことが示されている。

カリフォルニア大学ロサンゼルス校 (UCLA) とマサチューセッツ州ケンブリッジのフォーサイス研究所の学際的教授チームが主導したこの研究は、長期の宇宙旅行による極度の骨量減少や地球上での筋骨格変性を軽減する有望な治療法に焦点を当てている。

フォーサイス研究所の Kang Ting 教授によって発見された NELL 様分子-1 (NELL-1) は、微小重力によって引き起こされる骨損失を軽減できることが分かっており、骨の発達と骨密度の維持に不可欠である。また以前の研究で、NELL-1 の局所送達で骨や軟骨の筋骨格組織を再生できることも分かっていた。今回の新しい研究では、この NELL-1 の全身送達が有効かどうかを調査した。

ISS で NELL-1 を全身投与するには注射の回数を最小限に抑える必要がある。そこで生物活性を失わずに半減期を 5.5 時間から 15.5 時間に延長させ、不活性ビスホスホネート (BP) を生体結合させて一般的な BP の悪影響なしに骨組織をより特異的に標的とする “スマート” BP-NELL-PEG 分子を生成した。そして BP-NELL-PEG で治療した飛行マウスと地上マウスは両方とも、骨形成の大幅な増加を示した。また、宇宙でも地球でも治療を受けたマウスには、明らかな健康への悪影響は見られなかった。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

< 英文 > [Engineered compound shows promise in preventing bone loss in space | ScienceDaily](#)

Engineered compound shows promise in preventing bone loss in space

Date:

September 18, 2023

Source:

University of California - Los Angeles Health Sciences

Summary:

Mice treated aboard the International Space Station showed significantly reduced bone loss.

A new study published in a Nature Partner Journal, *npj Microgravity*, finds an engineered compound given to mice aboard the International Space Station (ISS) largely prevented the bone loss associated with time spent in space. The study, led by a transdisciplinary team of professors at the University of California at Los Angeles (UCLA) and the Forsyth Institute in Cambridge, Massachusetts, highlight a promising therapy to mitigate extreme bone loss from long-duration space travel as well as musculoskeletal degeneration on Earth.

Microgravity-induced bone loss has long been a critical concern for long-term space missions. Decreased mechanical loading due to microgravity induces bone loss at a rate 12-times greater than on Earth. Astronauts in low Earth orbit may experience bone loss up to 1% per month, endangering astronaut skeletal health and increasing risk for fractures during long-duration spaceflight and later in life.

The current mitigation strategy for bone loss relies on exercise-induced mechanical loading to promote bone formation but is far from perfect for crewmembers spending up to six months in microgravity. Exercise does not always prevent bone loss, takes up valuable crew time, and may be contraindicated for certain types of injuries. The new study led by Chia Soo, MD, vice chair for research in the Division of Plastic and Reconstructive Surgery, professor in Departments of Surgery and Orthopaedic Surgery at UCLA David Geffen School of Medicine, investigated whether systemic delivery of NELL-like molecule-1 (NELL-1) can reduce microgravity induced bone loss. Discovered by Kang Ting, DMD, DMSc at the Forsyth Institute, NELL-1 is crucial for bone development and bone density maintenance. Professor Ting also led numerous studies to show that local delivery of NELL-1 can regenerate musculoskeletal tissues such as bone and cartilage.

Systemic delivery of NELL-1 aboard the ISS requires the team to minimize the number of injections. Ben Wu, DDS, PhD and Yulong Zhang, PhD at the Forsyth Institute enhanced NELL-1's therapeutic potential by extending the molecule's half-life from 5.5 hours to 15.5 hours without losing bioactivity, and bioconjugated an inert bisphosphonate (BP) to create a "smart" BP-NELL-PEG molecule that more specifically targets bone tissues without the common deleterious effects of BP.

The modified molecule was then extensively assessed by the Soo and Ting teams to determine the efficacy and safety of BP-NELL-PEG on earth. They found that BP-NELL-PEG displayed superior specificity for bone tissue without causing observable adverse effects.

To ascertain the practical applicability of BP-NELL-PEG in real space conditions, the researchers worked with Center for the Advancement of Science in Space (CASIS) and National Aeronautics and Space Administration (NASA) Ames to prepare extensively for the SpaceX CRS-11 mission to the ISS, where astronauts Peggy Whitson, PhD and Jack D. Fisher, MS carried out the studies. Half of the ISS mice were exposed to microgravity ("TERM Flight") for a lengthy 9-week period to simulate the challenges of long-duration space travel, while the remaining mice were flown back to Earth at 4.5 weeks post-launch, for the first ever live animal return ("LAR Flight") of mice in US history. Both TERM and LAR Flight groups were treated with either BP-NELL-PEG or phosphate buffered saline (PBS) control. An equivalent cohort of mice remained at the Kennedy Space Center and were treated similarly with BP-NELL-PEG or PBS to serve as normal Earth gravity ("Ground") controls.

Both Flight and Ground mice treated with BP-NELL-PEG exhibited a significant increase in bone formation. The treated mice in space and on Earth displayed no apparent adverse health effects.

"Our findings hold tremendous promise for the future of space exploration, particularly for missions involving extended stays in microgravity," said lead corresponding author Chia Soo. "If human studies bear this out, BP-NELL-PEG could be a promising tool to combat bone loss and musculoskeletal deterioration, especially when conventional resistance training is not feasible due to injuries or other incapacitating factors," said co-co-principal investigator, Kang Ting.

"This bioengineering strategy can also have important benefits on Earth, offering a potential therapy for patients suffering from extreme osteoporosis and other bone-related conditions," said co-co-principal investigator, Ben Wu.

"As the next step, UCLA project scientist, Pin Ha, MD, DDS, MS, is overseeing analysis of the live animal return data. We hope this will provide some insight on how to help future astronauts recover from longer duration space missions," said Chia Soo.

The research is supported by grants from CASIS and National Institutes of Health. Additional funding and support are provided by UCLA Division of Plastic and Reconstructive surgery, UCLA Department of Surgery, UCLA Department of Orthopaedic Surgery and the UCLA Orthopaedic Hospital Research Center, the American Association of Orthodontists Foundation, and the International Orthodontics Foundation. Pin Ha and Yulong Zhang, and associate professor Jin Hee Kwak, DDS, are co-first authors and contributed equally to this project.

Story Source:

[Materials](#) provided by [University of California - Los Angeles Health Sciences](#). *Note: Content may be edited for style and length.*

Journal Reference:

1. Pin Ha, Jin Hee Kwak, Yulong Zhang, Jiayu Shi, Luan Tran, Timothy Pan Liu, Hsin-Chuan Pan, Samantha Lee, Jong Kil Kim, Eric Chen, Yasaman Shirazi-Fard, Louis S. Stodieck, Andy Lin, Zhong Zheng, Stella Nuo Dong, Xinli Zhang, Benjamin M. Wu, Kang Ting, Chia Soo. **Bisphosphonate conjugation enhances the bone-specificity of NELL-1-based systemic therapy for spaceflight-induced bone loss in mice.** *npj Microgravity*, 2023; 9 (1) DOI: [10.1038/s41526-023-00319-7](https://doi.org/10.1038/s41526-023-00319-7)
-

5. 動物の個々の細胞を遺伝子組み換えする方法

日付: 2023年9月20日

ソース: チューリッヒ工科大学

概要:

チューリッヒ工科大学の研究者らは、動物の各細胞を異なるように遺伝的に改変する方法を開発した。これにより、以前は多くの動物実験が必要であったものを1回の実験で研究できるようになった。またこの新しい方法を使用して、研究者らは重度の稀な遺伝性疾患に関連する遺伝子を発見した。

チューリッヒ工科大学(バーゼル)生物システム科学工学部の生物工学教授であるランダー・プラット氏が率いる研究者らが開発したこの方法は、実験動物を使った研究を大幅に簡素化し、スピードアップする。CRISPR-Cas 遺伝子バサミを使って、モザイクのように、1頭の動物の細胞に数十の遺伝子変化を同時に引き起こす。各細胞で変更される遺伝子は1つだけだが、臓器内のさまざまな細胞はさまざまな方法で変更され、個々の細胞を正確に分析できる。これにより、研究者は1回の実験でさまざまな遺伝子変化の影響を研究できるようになる。

この方法を利用して、チューリッヒ工科大学の研究者らはジュネーブ大学の同僚とともに、22q11.2 欠失症候群として知られるヒトの稀な遺伝性疾患に関する新たな手がかりをつかんだ。これまで、106個の遺伝子を含む染色体領域がこの病気の原因であることが知られていたが、どの遺伝子が病気にどの役割を果たしているかは不明であった。研究者らはマウスを使った研究で、マウスの脳でも活性なこの染色体領域の29個の遺伝子に焦点を当てた。個々のマウスの脳細胞において、これら29個の遺伝子の1つを改変し、それらの脳細胞のRNAプロファイルを分析して、これらの遺伝子のうち3つが脳細胞の機能不全の主な原因であることを示すことができた。

この方法は他の遺伝性疾患の研究にも適しているとして、「Nature」誌に発表されている。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

< 英文 > [Genetically modifying individual cells in animals | myScience / news / news 2023](#)

Genetically modifying individual cells in animals

20 September 2023

Life Sciences | Health



With the new method, the cells in individual organs of animals can be genetically modified in a mosaic-like manner (symbol image created with Midjourney). (Visualisations: ETH Zurich)

Researchers at ETH Zurich have developed a method that lets them genetically modify each cell differently in animals. This allows them to study in a single experiment what used to require many animal experiments. Using the new method, the researchers have discovered genes that are relevant for a severe rare genetic disorder.

One proven method for tracking down the genetic causes of diseases is to knock out a single gene in animals and study the consequences this has for the organism. The problem is that for many diseases, the pathology is determined by multiple genes. This makes it extremely difficult for scientists to determine the extent to which any one of the genes is involved in the disease. To do this, they would have to perform many animal experiments - one for each desired gene modification.

Researchers led by Randall Platt, Professor of Biological Engineering at the Department of Biosystems Science and Engineering at ETH Zurich in Basel, have now developed a method that will greatly simplify and speed up research with laboratory animals: using the CRISPR-Cas gene scissors, they simultaneously make several dozen gene changes in the cells of a single animal, much like a mosaic. While no more than one gene is altered in each cell, the various cells within an organ are altered in different ways. Individual cells can then be precisely analysed. This enables researchers to study the ramifications of many different gene changes in a single experiment.

First time in adult animals

For the first time, the researchers have now successfully applied this approach in living animals - specifically, in adult mice - as they report in the current issue of Nature. Other scientists had previously developed a similar approach for cells in culture or animal embryos.

To "inform" the mice's cells as to which genes the CRISPR-Cas gene scissors should destroy, the researchers used the adeno-associated virus (AAV), a delivery strategy that can target any organ. They prepared the viruses so that each virus particle carried the information to destroy a particular gene, then infected the mice with a mixture of viruses carrying different instructions for gene destruction. In this way, they were able to switch off different genes in the cells of one organ. For this study, they chose the brain.

New pathogenic genes discovered

Using this method, the researchers from ETH Zurich, together with colleagues from the University of Geneva, obtained new clues to a rare genetic disorder in humans, known as 22q11.2 deletion syndrome. Patients affected by the disease show many different symptoms, typically diagnosed with other conditions such as schizophrenia and autism spectrum disorder. Before now, it was known that a chromosomal region containing 106 genes is responsible for this disease. It was also known that the disease was associated with multiple genes, however, it was not known which of the genes played which part in the disease.

For their study in mice, the researchers focused on 29 genes of this chromosomal region that are also active in the mouse brain. In each individual mouse brain cell, they modified one of these 29 genes and then analysed the RNA profiles of those brain cells. The scientists were able to show that three of these genes are largely responsible for the dysfunction of brain cells. In addition, they found patterns in the mouse cells that are reminiscent of schizophrenia and autism spectrum disorders. Among the three genes, one was already known, but the other two had not previously been the focus of much scientific attention.

"If we know which genes in a disease have abnormal activity, we can try to develop drugs that compensate for that abnormality," says António Santinha, a doctoral candidate in Platt's group and lead author of the study.

Patent pending

The method would also be suitable for use in studying other genetic disorders. "In many congenital diseases, multiple genes play a role, not just one," Santinha says. "This is also the case with mental illnesses such as schizophrenia. Our technique now lets us study such diseases and their genetic causes directly in fully grown animals." The number of modified genes could be increased from the current 29 to several hundred genes per experiment.

"It's a big advantage that we can now do these analyses in living organisms, because cells behave differently in culture to how they do as part of a living body," Santinha says. Another advantage is that the scientists can simply inject the AAVs into the animals' bloodstreams. There are various different AAVs with different functional properties. In this study, researchers used a virus that enters the animals' brains. "Depending on what you're trying to investigate, though, you could also use AAVs that target other organs," Santinha says.

ETH Zurich has applied for a patent on the technology. The researchers now want to use it as part of a spin-off they are establishing.

Perturbing the genome

The technique presented here is one of a series of new genetic editing methods used to alter the genome of cells in a mosaic-like manner. CRISPR perturbation is the technical term for this research approach that involves the perturbation of the genome using CRISPR-Cas gene scissors. This approach is currently revolutionising research in the life sciences. It makes it possible to obtain a great deal of information from a single scientific experiment. As a result, the approach has the potential to accelerate biomedical research, such as in the search for the molecular causes of genetically complex diseases.

A week ago, another research group from the Department of Biosystems Science and Engineering at ETH Zurich in Basel, working with a team from Vienna, published a study in which they applied CRISPR perturbation in organoids (see [link](#)). Organoids are microtissue spheroids that are grown from stem cells and have a similar structure to real organs - in other words, they are a sort of miniature organ. They are an animal-free research method that complements research on animals. Because both

methods - CRISPR perturbation in animals and in organoids - can provide more information with fewer experiments, both have the potential to ultimately reduce the number of animal experiments.

Fabio Bergamin

6. ALS に対して有望な薬剤候補:ラットとマウスの症状軽減&延命

日付:2023 年 9 月 22 日

ソース:ヘルシンキ大学

概要:

ヘルシンキ大学の研究グループは、筋萎縮性側索硬化症(ALS)の治療に有望な薬剤候補、脳ドーパミン神経栄養因子 CDNF を発見、そしてそれがラットおよびマウスの寿命を延長し、疾患の症状を軽減することを「Brain」誌で発表している。

筋萎縮性側索硬化症(ALS)は、脳と脊髄の神経細胞に影響を与える、急速に進行する致死的な神経変性疾患である。具体的には、脊髄で運動ニューロンの選択的変性が起こり、筋萎縮と麻痺が引き起こされる。ALS には治療法がなく、ヨーロッパで入手可能な唯一の薬であるリルゾールは、ALS 患者の生存期間を数か月延長するだけである。

今回の研究では、ALS 患者に影響を与えるヒトの突然変異(TDP43-M337V および SOD1-G93A)を発現するように遺伝子改変された 3 匹の動物モデルが使用された。彼らの目標は、CDNF が ALS の齧歯類モデルにおける疾患の発症に影響を与えることができるかどうかの調査で、その作用機序を解明することであった。

ALS マウスとラットに CDNF を投与すると、運動行動が大幅に改善され、麻痺症状の進行が止まることが示された。症状の改善については、投与を受けなかった齧歯動物と比較して、投与された動物の脊髄内に生き残っている運動ニューロンの数が増加していることに反映されている。

結論として、研究者らは、CDNF が ALS の新しい合理的な治療法の設計に大きな期待を持たせるものだ、としている。

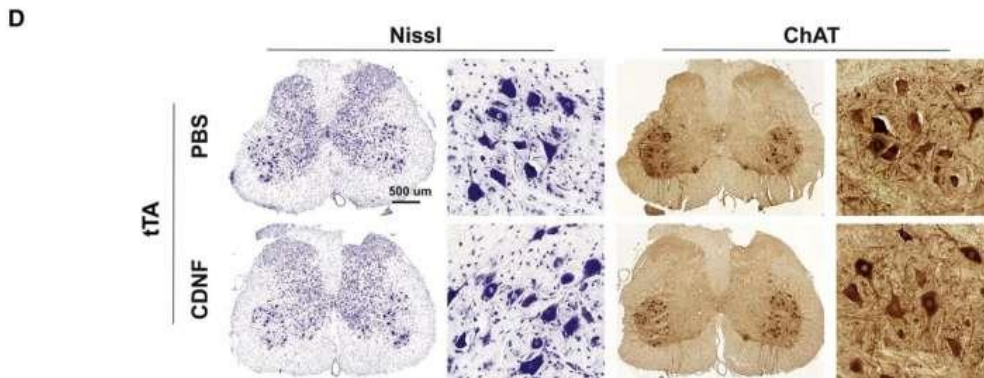
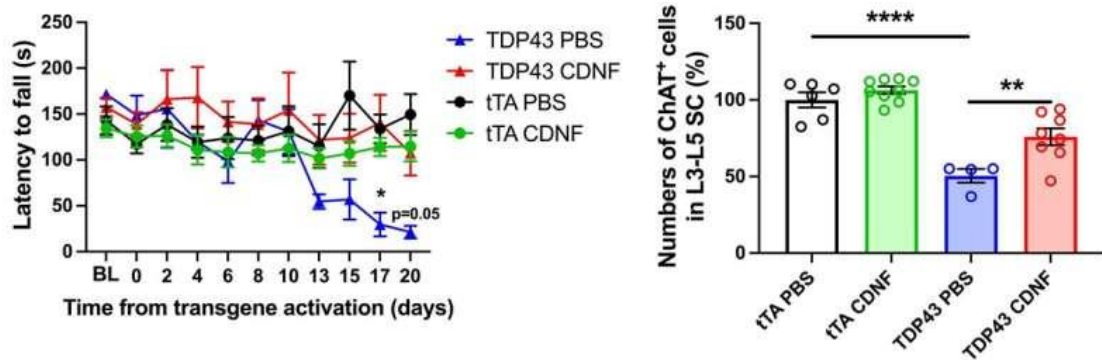
[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

<英文> [A promising drug candidate for ALS prolongs lifespan and eases symptoms in rats and mice \(medicalxpress.com\)](#)

SEPTEMBER 22, 2023

A promising drug candidate for ALS prolongs lifespan and eases symptoms in rats and mice

by [University of Helsinki](#)



Continuous 4-week CDNF i.c.v infusion improves motor behavior and protects spinal MNs in the ChAT-tTA/TRE-TDP43-M337V rat model. (A) Experimental design: upon reaching adult age, Alzet minipumps connected to a catheter were implanted in ChAT-tTA/TRE-TDP43-M337V and tTA rats to infuse CDNF (6 μg/day) or PBS. One week later, the activation of transgene was induced by partial withdrawal of Dox. Rats were monitored for weight and motor behavior changes until day 21 from transgene induction, when the rats were perfused. (B) Latency to fall of PBS/CDNF-treated transgenic and tTA littermates recorded three times per week. BL = baseline. (C) Quantification and comparison of the number of MNs in the lumbar (L) spinal cord, area L3–L5. (D) Representative images of Nissl and ChAT⁺ MNs in the lumbar spinal cord. Scale bar 500 μm. Mean ± SEM, n = 4–9/group in B–D. *P < 0.05, **P < 0.01, ****P < 0.0001, repeated measures ANOVA followed by Tukey post hoc test in B and one-way ANOVA followed by Tukey post hoc test in C. Credit: *Brain* (2023). DOI: 10.1093/brain/awad087

A research group at the University of Helsinki and its partners have found a promising drug candidate for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis (ALS). Cerebral dopamine neurotrophic factor CDNF prolongs the lifespan of and alleviates disease symptoms in rats and mice in animal studies.

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a rapidly progressing fatal neurodegenerative disease that affects the nerve cells in the brain and spinal cord. Specifically, a selective degeneration of motoneurons occurs in the spinal cord, leading to muscle atrophy and paralysis. Most patients with ALS die from respiratory failure, usually within one to three years from symptom onset. There is no cure for ALS, and the only drug available in Europe, riluzole, only prolongs ALS patient survival by a couple of months.

Assistant professor Merja Voutilainen and researchers from the Regenerative Neuroscience Group, Faculty of Pharmacy and Institute of Biotechnology, University

of Helsinki, together with their national and international collaborators, investigated the therapeutic effect of a protein called cerebral dopamine neurotrophic factor (CDNF) in several cellular and animal models of ALS.

The CDNF protein, discovered by Professor Mart Saarma laboratory in 2007, is mostly found in the endoplasmic reticulum (ER) within cells. ER is an important cell organelle mainly involved in the synthesis and maturation of circa one-third of all proteins in the cell. CDNF has previously shown therapeutic potential in Parkinson's disease.

In the new study published in *Brain*, the Regenerative Neuroscience Group used three animal models that were genetically modified to express human mutations (TDP43-M337V and SOD1-G93A) affecting ALS patients. Their goal was to investigate whether CDNF can affect disease development in the rodent models of ALS and elucidate its mechanism of action.

They were particularly interested in studying ER stress, which is a cellular response to protecting cells and its proteins. If ER stress becomes chronic, as is the case in many neurological diseases, it can cause cell death.

"We found that administration of CDNF to ALS mice and rats significantly improves their motor behavior and halts the progression of paralysis symptoms. Symptom amelioration is reflected in an increased number of surviving motoneurons in the spinal cord of the animals compared to rodents that did not receive CDNF. Our experiments suggest that CDNF may rescue motoneurons by reducing the ER stress response and, therefore, cell death. Importantly, ER stress was present in all our animal models, independently of the specific genetic mutations" says Dr. Francesca De Lorenzo, lead author of the study.

Professor Michael Sendtner from the University of Würzburg, Germany, one of the world's leading researchers in the field of ALS research and co-author of the study, comments, "This study opens the way to a rational therapy to counteract one of the most severe cellular pathologies in ALS: ER stress."

"CDNF holds great promise for the design of new rational treatments for ALS," says Dr. Merja Voutilainen, Assistant professor at the University of Helsinki and the director and senior author of the study.

More information: Francesca De Lorenzo et al, CDNF rescues motor neurons in models of amyotrophic lateral sclerosis by targeting endoplasmic reticulum stress, *Brain* (2023). [DOI: 10.1093/brain/awad087](https://doi.org/10.1093/brain/awad087)

Journal information: [Brain](#)

Provided by [University of Helsinki](#)

Explore further

[A new way to remove waste from the brain after hemorrhage](#)

7. コーヒー由来成分「トリゴネリン」のマウスでの認知機能改善効果を発見

日付:2023年9月22日

ソース:筑波大学

概要: <https://www.tsukuba.ac.jp/journal/medicine-health/20230921140000.html>

コーヒー由来成分の一つ「トリゴネリン」に、老化促進マウスにおける空間学習(空間内での自分の位置の認識)および記憶の改善効果があることを見いだしました。また、この効果は、脳の神経炎症の予防および神経伝達物質レベルの回復によって生じることが示唆されました。

近年、加齢に伴う認知機能低下を改善する機能性天然化合物の探索は、健康的な老化を実現するための重要な研究課題となっています。コーヒーに含まれる成分の一つである「トリゴネリン(TG)」は、フェヌグreek種子、大根等にも含まれる植物性アルカロイドで、認知機能改善効果が期待されています。そこで本研究では、自然発症老化促進モデル(SAMP8)マウスを用いて、TGの記憶と空間学習(空間内での自分の位置の認識)に及ぼす影響を、認知・分子生物学的側面から統合的に検討しました。

SAMP8マウスにTGを30日間経口投与後、モリス水迷路試験を行った結果、TGを投与しないSAMP8マウスに比較して、空間学習記憶能が有意に改善されました。その分子メカニズムとして、海馬の全ゲノムトランスクリプトーム解析を実施し、神経系の発達、ミトコンドリア機能、ATP合成、炎症、オートファジー、神経伝達物質の放出に関連するシグナル伝達経路が有意に活性化されていることを見いだしました。さらにTGは、シグナル伝達因子Traf6を介した転写因子NF- κ Bの活性化をネガティブに調節することにより、神経炎症を抑制し、神経伝達物質の放出に関連する経路を活性化することが分かりました。また、タンパク質定量解析により、海馬領域において、炎症性サイトカインTNF α 、IL-6が有意に減少し、神経伝達物質であるドーパミン、ノルアドレナリン、セロトニンが有意に増加することを確認しました。以上のことから、加齢に伴う空間学習記憶障害のTGによる予防改善効果が明らかになりました。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

<英文> [Trigonelline derived from coffee improves cognitive functions in mice | ScienceDaily](#)

Trigonelline derived from coffee improves cognitive functions in mice

Date:

September 22, 2023

Source:

University of Tsukuba

Summary:

Trigonelline is derived from coffee; researchers have found that it improves spatial learning and memory in senescence-accelerated mice. The study also suggested that this effect results from inhibiting neuroinflammation and restoring neurotransmitter levels in the brain.

FULL STORY

The search for functional natural compounds that can improve age-related cognitive decline has recently emerged as an important research focus to promote healthy aging. Trigonelline (TG), a plant alkaloid found in coffee, as well as in fenugreek seed and radish, was anticipated to possess cognitive enhancement properties.

In this study, researchers led by the University of Tsukuba investigated the effects of TG on memory and spatial learning (acquiring, retaining, structuring, and applying information related to the surrounding physical environment) from both a cognitive and molecular biology perspective in an integrated manner using a senescence-accelerated mouse prone 8 (SAMP8) model.

Following oral administration of TG to SAMP8 mice for 30 days, the Morris water maze test indicated a significant improvement in spatial learning and memory performance compared with SAMP8 mice that did not receive TG. Next, the researchers performed whole-genome transcriptomic analysis of the hippocampus to explore the underlying molecular mechanisms. They found that signaling pathways related to nervous system development, mitochondrial function, ATP synthesis, inflammation, autophagy, and neurotransmitter release were significantly modulated in the TG group.

Furthermore, the research team found that TG suppressed neuroinflammation by negatively regulating signaling factor Traf6-mediated activation of the transcription factor NF- κ B. Additionally, quantitative protein analysis confirmed that the levels of inflammatory cytokines TNF- α and IL-6 were significantly decreased and the levels of neurotransmitters dopamine, noradrenaline, and serotonin were significantly increased in the hippocampus. These findings suggest the efficacy of TG in preventing and improving age-related spatial learning memory impairment.

This work was supported by DyDo DRINCO and Japan Science and Technology Agency (JST grant number JPMJPF2017)

Story Source:

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

Journal Reference:

1. Sharmin Aktar, Farhana Ferdousi, Shinji Kondo, Tamami Kagawa, Hiroko Isoda. **Transcriptomics and biochemical evidence of trigonelline ameliorating learning and memory decline in the senescence-accelerated mouse prone 8 (SAMP8) model by suppressing proinflammatory cytokines and elevating neurotransmitter release.** *GeroScience*, 2023; DOI: [10.1007/s11357-023-00919-x](https://doi.org/10.1007/s11357-023-00919-x)
-

8. タンパク質 p53 がマウスの学習、記憶、社交性を調節

タンパク質をコードする遺伝子 TP53 と自閉症スペクトラム障害などの神経発達障害および精神障害との関係が明らかになった

日付:2023年9月27日

ソース:ベックマン先端科学技術研究所

概要:

イリノイ大学アーバナ・シャンペーン校ベックマン先端科学技術研究所の研究者、ニエンペイ・ツイ氏は、研究チームを主導して、マウスの社交性、反復行動、海馬関連の学習と記憶の調節にタンパク質 p53 が重要であることを確定し、タンパク質コード遺伝子 TP53 と自閉症スペクトラム障害などの神経発達障害および精神障害との関係を解明した。

コード遺伝子と呼ばれる一部の遺伝子は、細胞に特定の機能を持つタンパク質を作成するように指示する。たとえば、遺伝子 TP53 は細胞にタンパク質 p53 を作成するように指示する。その仕事は、他の遺伝子の発現方法を調節することである。この研究で、研究者らはマウスの海馬 p53 レベルを低下させ、行動に関連する遺伝子発現の変化を調べると、p53 レベルの低下:マウスの反復行動が促進され、マウスの社交性が低下、特にオスのマウスについては海馬に依存した学習と記憶の障害が観察された。

2018年の研究で、ツイ氏らは p53 が ASD やてんかんに見られる不規則な脳細胞活動に関与する重要なタンパク質であることを特定しており、今後の研究では、p53 が自閉症関連遺伝子の発現をどのように調整して行動を誘導するか調査す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> [Protein p53 regulates learning, memory, sociality in mice | EurekAlert!](#)

NEWS RELEASE 27-SEP-2023

Protein p53 regulates learning, memory, sociability in mice

New discovery illuminates the relationship between the protein-coding gene TP53 and neurodevelopmental and psychiatric disorders like autism spectrum disorder

[Peer-Reviewed Publication](#)

BECKMAN INSTITUTE FOR ADVANCED SCIENCE AND TECHNOLOGY



IMAGE: NIEN-PEI TSAI, A RESEARCHER AT THE BECKMAN INSTITUTE FOR ADVANCED SCIENCE AND TECHNOLOGY AT THE UNIVERSITY OF ILLINOIS URBANA-CHAMPAIGN, LED A TEAM OF RESEARCHERS TO ESTABLISH THE PROTEIN P53 AS CRITICAL FOR REGULATING SOCIABILITY, REPETITIVE BEHAVIOR, AND HIPPOCAMPUS-RELATED LEARNING AND MEMORY IN MICE, ILLUMINATING THE RELATIONSHIP BETWEEN THE PROTEIN-CODING GENE TP53 AND NEURODEVELOPMENTAL AND PSYCHIATRIC DISORDERS LIKE AUTISM SPECTRUM DISORDER. [view more](#)

CREDIT: UNIVERSITY OF ILLINOIS URBANA-CHAMPAIGN SCHOOL OF MOLECULAR AND CELLULAR BIOLOGY.

Researchers have established the protein p53 as critical for regulating sociability, repetitive behavior, and hippocampus-related learning and memory in mice, illuminating the relationship between the protein-coding gene TP53 and neurodevelopmental and psychiatric disorders like autism spectrum disorder.

“This study shows for the first time that p53 is linked directly to autism-like behavior,” said [Nien-Pei Tsai](#), an associate professor of molecular and integrative biology at the University of Illinois Urbana-Champaign and a researcher at the Beckman Institute for Advanced Science and Technology.

In living systems, genes act as a biological version of binary code, using the letters A, C, G, and T instead of ones and zeroes to spell out cellular marching orders. Some genes — called coding genes — instruct cells to create proteins with specific functions. For example, the

gene TP53 instructs cells to create the protein p53; its job is to regulate how other genes are expressed.

In this study, Tsai and his colleagues lowered hippocampal p53 levels in mice, looking for changes in gene expressions related to behavior. They observed that the decreased p53 levels:

- Promoted repetitive behavior in mice.
- Reduced sociability in mice.
- Impaired hippocampus-dependent learning and memory, especially in male mice.

The researchers also observed that p53 levels were elevated after a period of active communication between hippocampal neurons called long-term potentiation. Flexible neuron firing — known as plasticity — is related to positive learning and memory outcomes.

In a [2018 study](#), Tsai and his colleagues identified p53 as a key protein involved in the irregular brain cell activity seen in ASD and epilepsy. In future studies, they aim to explore how p53 coordinates the expression of those autism-linked genes to guide behavior.

Editor's notes:

The paper associated with this study is titled “Tumor suppressor p53 modulates activity-dependent synapse strengthening, autism-like behavior and hippocampus-dependent learning” and appears in the journal *Molecular Psychiatry*.

Research reported in this press release was supported by the National Institutes of Health under award numbers R01NS105615, R01MH124827, and R21MH122840. The content is solely the responsibility of the authors and does not necessarily represent the official views of the National Institutes of Health.

Access the free paper online: <https://www.nature.com/articles/s41380-023-02268-9>

Reach Professor Tsai: nptsai@illinois.edu

Media contact: Jenna Kurtzweil, kurtzwe2@illinois.edu

JOURNAL

Molecular Psychiatry

DOI

[10.1038/s41380-023-02268-9](https://doi.org/10.1038/s41380-023-02268-9)

METHOD OF RESEARCH

Experimental study

SUBJECT OF RESEARCH

Animals

ARTICLE TITLE

Tumor suppressor p53 modulates activity-dependent synapse strengthening, autism-like behavior and hippocampus-dependent learning

ARTICLE PUBLICATION DATE

28-Sep-2023

COI STATEMENT

The authors declare no competing interests.

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.
