

Bio News – June, 2019

In-Vivo Science
International, Inc.

今月の企業関連ニュース/他

4/30 認知症予防に可能性ある物質作用解明 -京都医療センターなど

<https://www.kyoto-np.co.jp/environment/article/20190429000093>

4/30 Immunomedics、2月のCEOに続き、最高医学責任者(CMO)も去る

5/1 英国が3社(Gilead, Merck, AbbVie)と協力してC型肝炎ウイルス感染撲滅を目指す

5/1 新たに見つかったアルツハイマー病様認知障害 LATE の研究を急ぐ必要あり

アルツハイマー病に似ているがそうではない認知障害・LATE (limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy) についてこれまでに分かっていることをまとめた報告で著者がその予防・診断・治療を目指す新たな研究を急ぐ必要があると言っている。

<https://www.bbc.com/news/health-48092570>

5/2 デニソフ人のDNAの謎解明か16万年前にチベット高地に適応 -独マックス・プランク進化人類学研究所など

https://headlines.yahoo.co.jp/hl?a=20190502-00000010-jij_afp-sctch

5/3 細胞のストレス対処法解明=神経疾患の治療などに期待 -理研

<https://headlines.yahoo.co.jp/hl?a=20190503-00000001-jij-sctch>

5/4 パーキンソン病引き起こす物質を検出 -大阪大

<https://headlines.yahoo.co.jp/hl?a=20190504-00000019-mai-sctch>

5/4 武田薬品、米国加州サンディエゴに研究所を開設

米国マサチューセッツ州ケンブリッジや日本の湘南の研究開発(R&D)を補完する新たなサンディエゴ研究所では250人以上が胃腸や神経領域の創薬に取り組む。

5/6 科学論文 中国がシェア急上昇

<https://news.yahoo.co.jp/pickup/6322563>

5/7 日焼け止め成分は毒性検査が必要とされるほど多く血液に移行するとFDAが警告

5/9 「オプジーボ」11人に副作用、1人死亡、脳機能障害で -厚労省

<https://www.jiji.com/jc/article?k=2019050900884&g=soc>

5/9 武田薬品の専念分野外のドライアイ薬 Xiidra (lifitegrast) を Novartis が 34 億ドルで買い取る

5/10 コロラド州デンバー市でマジックマッシュルーム所持/使用しても罰せられない

マジックマッシュルームとして広く知られる幻覚食品サイロシビン (psilocybin) を 21 歳以上の成人が所持や使用しても罰しないことを米国コロラド州デンバー市住民が支持。住民投票の結果は僅差で、

50.56%が罰を課さないことに賛成、49.44%は反対だった。

デンバーは米国初のサイロシビン許容都市となるが、米国とコロラド州はサイロシビンを引き続き違法としている。

- 5/10 米国の処方薬、テレビ広告に定価を記すことが必須となる
- 5/12 Bayer、臨床開発を支援する細胞培養センターをカリフォルニア州バークレーに新築
- 5/13 Gilead、米国の無保険者に使う Truvada を毎年最大 240 万ボトル分寄付 ~米国の HIV 撲滅の取り組みを支援
- 5/14 米国で A 型肝炎ウイルス感染が急増: 2016-2018 年は 2013-2015 年に比べて約 4 倍に
- 5/14 白血病新薬「キムリア」(Novartis 製)、3,349 万円で調整 医療保険財政へ懸念の声も
<https://www.novartis.co.jp/news/media-releases/prkk20190326>
<https://www.fnn.jp/posts/00427880HDK>
http://healthpress.jp/2017/10/post-3286_3.html
<https://news.yahoo.co.jp/pickup/6323403>
- 5/14 大気中の CO2 濃度、観測史上最高値に 米ハワイ観測所
1950 年代後半から大気中の CO2 濃度を追跡しているマウナロア観測所によると、11 日朝の濃度は過去最高値の 415.26ppm を記録。同観測所で 1 日当たりの基準値が 415ppm を超えたのも史上初。
- 5/15 不凍たんぱく質で生存率 10 倍 = 線虫の低温飼育実験 -東大と産総研
- 5/16 バニラの香りに鎮痛や筋弛緩作用 -倉敷・川崎医福大グループ、マウスで確認
- 5/16 認知症予防に日頃の運動が必要 ~世界保健機関(WHO)方針
- 5/17 光を当て血管を透視 映像としてリアルタイムで確認可能 -奈良先端大が技術を開発
- 5/17 Eli Lilly の乳がん新薬投与後 3 人死亡 間質性肺炎の副作用注意 -厚労省
- 5/17 極端な糖質制限、寿命に影響か = マウス実験が示唆 -東北大
- 5/18 東大、心臓部の回路を開発 = 光量子コンピューター
- 5/18 がん細胞の転移止める分子 = 診断や治療に応用期待 -金沢大など
<https://headlines.yahoo.co.jp/hl?a=20190518-00000001-jij-sctch>
- 5/19 武田薬品、北米/欧州での胃腸薬 Vonoprazan 開発/販売に取り組む新会社設立
- 5/20 京大、本庶佑さんトップとするがん免疫療法の研究拠点を新設
- 5/21 本庶氏の抗癌免疫治療特許に他の 2 人を発明者として加えることを米国地裁が命令
京都大学の本庶佑教授と研究を一時期共にして 2002 年に PD-L1 の発見を本庶氏等と共に報告した Dana-Farber Cancer Institute の Gordon Freeman 氏とかつて Genetics Institute に在籍していた

Clive Wood 氏の 2 名は本庶氏、本庶氏の同僚 2 人、小野薬品研究者 1 人による 6 つの抗癌免疫療法特許(本庶特許)の共同発明者であり、その特許の発明者に加える必要があるとの判決を米国地裁が下した。

5/21 パーキンソン病の根治・予防薬候補を開発 -大阪大チーム

<https://headlines.yahoo.co.jp/hl?a=20190521-00000061-mai-sctch>

5/21 英国の医学研究助成組織 LifeArc が Merck & Co の Keytruda ロイヤルティ権利売却で 13 億ドル獲得

5/22 大塚製薬の手に渡ったインフルエンザ抗体 VIS410 は盗作とダートマス教授/Adimab の CEO が報告

5/22 ドイツの Evotec が米シアトルの Just Biotherapeutics を 9,000 万ドルで買収

5/22 Verily が 2 年前に始めた 1 万人追跡試験 Project Baseline の成果を大手 4 社 (Novartis、大塚製薬、Pfizer、Sanofi) が利用

5/23 FDA 長官を辞任した Scott Gottlieb 氏が古巣の投資会社に出戻り

5/23 Roche 子会社・中外製薬が 1,273 億円 (11 億 5,000 万ドル) かけて横浜に研究所、Chugai Life Science Park Yokohama、を新設

5/23 Amgen、提携先のデンマークの創薬会社 Nuevolution の買収を申し入れ

Nuevolution は、GSK、J&J、Merck & Co、Novartis 等の世界屈指の製薬会社との提携で名を馳せるデンマークの創薬会社。Amgen は、1 億 6,700 万ドルでの買収を申し入れている。

5/23 本庶さんの主張認めず 米地裁「オプジーボ発明は3人」

<https://headlines.yahoo.co.jp/hl?a=20190523-00000034-asahi-int>

5/23 条約規制で全廃のフロン、中国東部で大量放出 新規に製造の可能性 -国立環境研究所 (茨城県つくば市) など国際研究チーム

5/24 Tonix、Ph2 段階のコカイン中毒治療薬をコロンビア大学から入手

5/26 BMS が買収した Flexus Biosciences の BMS 取り分の残りを引き継いだ FLX Bio が RAPT Therapeutics に改名

5/27 NEC、創薬事業に本格参入 - AI 活用で患者ごとのがんワクチン治療へ

5/28 iPS 心筋移植、慶大が学内審査を申請

<https://headlines.yahoo.co.jp/hl?a=20190528-00000567-san-sctch>

5/28 「バイオ 3D プリンター」で作製、人工血管を患者に移植 佐賀大チームが臨床研究へ

<https://headlines.yahoo.co.jp/hl?a=20190528-00010018-nishinpc-sctch>

5/28 ES 細胞で卵子のもと作製 世界初、休眠状態実現 -九大

<https://headlines.yahoo.co.jp/hl?a=20190528-00010001-nishinpc-sctch>

- 5/28 科学技術白書を閣議決定 「基礎研究が大切」初めてテーマに
- 5/29 全ゲノム解析へ -3年で10万人 -厚労省
- 5/30 市販「液体のり」、白血病治療の救世主に？ 専門家驚嘆 -東大と米スタンフォード大など

<https://headlines.yahoo.co.jp/hl?a=20190530-00000016-asahi-soci>

- 5/30 Gilead、BMS から Johanna Mercier 氏をセールスの部長として引き抜く
- 5/30 Genmab(本社:デンマーク、コペンハーゲン)、5億ドルのIPO 調達を米国証券取引委員会 (SEC)に申請
- 5/30 スマートフォンで中耳炎を「聴き分ける」判定アプリ、米ワシントン大開発

[-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. アルツハイマー病の症状を持つマウスが脳機能を回復
2. 恐怖と不安を軽減し、社会的相互作用を高める遺伝子変異
3. チャーミング王子のキスが脳の再生潜在能力を解き放つ？
4. 気難しい腸がしばしば鬱病を伴う、ことの説明
5. 胚への悪影響を初期段階の IN VITRO で試験
6. 脳卒中後の脳損傷を減少させ麻痺回復を促進する新治療法
-マウス実験
7. なぜ女性の方が副腎癌を発症しやすいのか、幹細胞の相違による可能性
-マウス研究
8. ALS 研究 - 新治療法
9. 痴呆のマウスモデルで、壊れた脳細胞を修復
10. 概念実証研究において幹細胞療法でマウスの臭覚回復

1. アルツハイマー病の症状を持つマウスが脳機能を回復

分裂能力を失った細胞が神経変性疾患の炎症や細胞死に寄与する可能性

ジョンズ ホプキンス大学医学部の研究者らが 4 月 1 日に *Nature Neuroscience* 誌に発表した研究によると、アルツハイマー病を持つマウスの脳から、分裂しなくなった細胞を選択的に除去することによって、脳の損傷や炎症が軽減され認知機能低下のペースが遅くなる可能性があり、これらの細胞を排除することが、ヒトのアルツハイマー病治療に対する実行可能なプロセスになる可能性がある、としている。

アルツハイマー病は推定で 580 万人のアメリカ人が罹患している加齢による脳の変性疾患であるが、今日に至るまでこの疾患に対する確固とした治療法は知られておらず、プラークと呼ばれるアミロイド蓄積が形成され始めるにつれて、患者は進行性記憶喪失、学習障害、そして後期段階では妄想を経験する。

研究者らは、9 日間アルツハイマー病のマウスのグループに薬(ダサチニブとケルセチンの混合薬 -他の疾患の以前の研究において老化細胞を排除するのに効果的と証明済み)を投与したところ、薬物で処置したマウスは、処置を受けていないマウスに比べて、同量のアミロイド斑を有していたが、プラークの周辺に存在する老化細胞の数が 90%以上減少することを発見した。又、11 週間の投与後の迷路テストでは、投与されなかったマウスは、投与されたものよりも迷路を解決するのに 2 倍の時間が掛かることを発見した。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

< 英文 > <https://www.sciencedaily.com/releases/2019/05/190501114614.htm>

RESTORING BRAIN FUNCTION IN MICE WITH SYMPTOMS OF ALZHEIMER'S DISEASE

CELLS THAT LOSE THEIR ABILITY TO DIVIDE COULD CONTRIBUTE TO INFLAMMATION AND CELL DEATH IN NEURODEGENERATIVE DISEASE

Date:

May 1, 2019

Source:

Johns Hopkins Medicine

Summary:

A study in mice shows that selectively removing cells that are no longer dividing from the brains of mice with a form of Alzheimer's disease can reduce brain damage and inflammation, and slow the pace of cognitive decline. These findings add to evidence that such senescent cells contribute to the damage caused by Alzheimer's disease in people.

A study in mice shows that selectively removing cells that are no longer dividing from the brains of mice with a form of Alzheimer's disease can reduce brain damage and inflammation, and slow the pace of cognitive decline. These findings, say researchers, add to evidence that such senescent cells contribute to the damage caused by Alzheimer's disease in people.

"Our results show that eliminating these cells may be a viable route to treat Alzheimer's disease in humans," says Mark Mattson, Ph.D., senior investigator in the Laboratory of Neurosciences at the National Institute on Aging and professor of neuroscience at the Johns Hopkins University School of Medicine.

A report on the work was published April 1 in *Nature Neuroscience*.

Alzheimer's disease is an age-related degenerative disease of the brain that affects an estimated 5.8 million Americans. The most common cause of age-related dementia, the disorder is marked by the aggregation of amyloid proteins, which can kill off surrounding neurons. The areas of amyloid accumulation and associated nerve cell death, called plaques, are a hallmark of the disease. To date there are no known successful treatments for the disease, and as these plaques begin to form, patients experience progressive memory loss, learning impairment and, in later stages, delusions and paranoia.

Researchers found that a specific brain cell type, called oligodendrocyte progenitor cells, appears in high numbers near plaques. In a healthy brain, oligodendrocyte progenitor cells develop into cells that support nerve cells, wrapping them in a protective layer that heals injury and removes waste. The environment created by the amyloid proteins causes these progenitors to stop dividing and conducting their normal functions. In diseases such as Alzheimer's, the oligodendrocytes instead send out inflammatory signals that contribute more damage to the surrounding brain tissue.

"We believe the amyloid is damaging the neurons, and although the oligodendrocytes move in to repair them, for some reason the amyloid causes them to senesce rather than complete their job," says Mattson.

The researchers suspected that if they could selectively remove malfunctioning senescent oligodendrocyte progenitor cells, they could slow Alzheimer's disease progression.

The researchers tested the concept in mice that were genetically engineered to have some of the characteristics of Alzheimer's disease, such as aggregated amyloid plaques. To remove the senescent cells, the researchers devised a treatment with a mixture of two U.S. Food and Drug Administration-approved drugs: dasatinib and quercetin. Dasatinib was originally developed as an anti-cancer drug, and quercetin is a compound found in many fruits and vegetables. The drug combination was proven as an effective way to eliminate senescent cells in previous studies of other diseases.

The researchers administered the drugs to groups of the Alzheimer's mice for nine days, then examined sections of the mice's brains for signs of damage and the presence of senescent oligodendrocyte progenitor cells.

They report that the mice treated with the drugs had approximately the same amount of amyloid plaques as mice that received no treatment. However, the researchers say they found that the number of senescent cells present around these plaques was reduced by more than 90 percent in mice treated with the drug combination.

They also found that the drugs caused the senescent oligodendrocyte progenitor cells to die off. Together, these results show that the dasatinib and quercetin treatment effectively eliminated senescent oligodendrocyte progenitor cells.

The researchers next tested whether the physical benefits of the dasatinib and quercetin treatment could protect the mice against the cognitive decline associated with Alzheimer's disease.

To do that, the researchers fed the genetically engineered mice the dasatinib and quercetin drug combination once weekly for 11 weeks, beginning when the mice were 3 1/2 months old. The researchers periodically evaluated the mice's cognitive function by observing how they navigated mazes.

They found that after 11 weeks, control mice who got no drug treatment took twice as long to solve the maze as their counterparts treated with dasatinib and quercetin.

After 11 weeks, the researchers again analyzed the brains of the mice and found 50 percent less inflammation in mice treated with dasatinib and quercetin, compared with nontreated mice. The researchers say these results show that eliminating senescent cells from the brains of affected mice protected cognitive function and reduced inflammation linked to Alzheimer's disease-like plaques.

Cellular senescence is an emerging area of interest in studies of age-related disease such as Alzheimer's, says Mattson. It has been most extensively studied in peripheral tissues, such as skin, where older cells are rapidly replaced by new ones. In these tissues, senescent cells accumulate as a normal part of aging, causing some of the well-known signs of aging skin, including wrinkles, stiffness and fragility.

Mattson cautions that mice genetically engineered to have Alzheimer's symptoms and characteristics do not directly mimic the biological processes of the human condition. For example, mouse brain cells do not die as amyloid plaques form, while human brain cells do.

Story Source:

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

Journal Reference:

1. Peisu Zhang, Yuki Kishimoto, Ioannis Grammatikakis, Kamalvishnu Gottimukkala, Roy G. Cutler, Shiliang Zhang, Kotb Abdelmohsen, Vilhelm A. Bohr, Jyoti Misra Sen, Myriam Gorospe, Mark P. Mattson. **Senolytic therapy alleviates A β -associated oligodendrocyte progenitor cell senescence and cognitive deficits in an Alzheimer's disease model.** *Nature Neuroscience*, 2019; 22 (5): 719 DOI: [10.1038/s41593-019-0372-9](https://doi.org/10.1038/s41593-019-0372-9)
-

Cite This Page:

- [MLA](#)
- [APA](#)
- [Chicago](#)

Johns Hopkins Medicine. "Restoring brain function in mice with symptoms of Alzheimer's disease: Cells that lose their ability to divide could contribute to inflammation and cell death in neurodegenerative disease." ScienceDaily. ScienceDaily, 1 May 2019. <www.sciencedaily.com/releases/2019/05/190501114614.htm>.

2. 恐怖と不安を軽減し、社会的相互作用を高める遺伝子変異

東フィンランド大学とオウル大学のフィンランドの研究者らは、恐怖と不安を減らし社会的相互作用を高める新しいタイプの遺伝子突然変異を発見した。研究者らが遺伝子操作技術を使用してマウスゲノムから P4h-tm 遺伝子を除去した時、マウスの行動に予期せぬ変化が見られた、という。P4h-tm ノックアウトマウスは、機能的な P4h-tm 遺伝子を持つコンジェニック野生型マウスと比較して、驚くほどの勇気と無力感の欠如を示した。この研究結果は *Neuropharmacology* 誌に発表されている。

研究者らは、パニック反応を調べるために、マウスを最初に通常の室内空気中に、次に 10% 二酸化炭素で満たした気密箱に入れた。二酸化炭素濃度の上昇は、パニック発作を患っている患者の窒息感に似ていると考えられており、凍結反応を引き起こす。P4h-tm ノックアウトマウスは、二酸化炭素曝露に反応して、対照マウスよりも実質的に低い凍結を示した。また、社会的相互作用についての試験においては、P4h-tm ノックアウトマウスは、対照よりも明らかに他のマウスとより接触した、としている。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

< 英文 > <https://www.sciencedaily.com/releases/2019/05/190502100937.htm>

NEWLY DISCOVERED GENE MUTATION REDUCES FEAR AND ANXIETY, AND INCREASES SOCIAL INTERACTION

Date:

May 2, 2019

Source:

University of Eastern Finland

Summary:

Researchers have discovered of a new type of gene mutation that reduces fear and anxiety, and increases social interaction. The researchers employed gene manipulation technology to remove the P4h-tm gene from the mouse genome and found an unexpected change in mouse behavior. P4h-tm knockout mice showed striking courage and a lack of learned helplessness compared to congenic wild-type mice with a functional P4h-tm gene.

FULL STORY

Finnish researchers at the University of Eastern Finland and the University of Oulu have discovered of a new type of gene mutation that reduces fear and

anxiety, and increases social interaction. The researchers employed gene manipulation technology to remove the P4h-tm gene from the mouse genome and found an unexpected change in mouse behaviour. P4h-tm knockout mice showed striking courage and a lack of learned helplessness compared to congenic wild-type mice with a functional P4h-tm gene. The results were published in *Neuropharmacology*.

The researchers assessed the mice with a large behavioural test battery that included a novel type of test for the panic reaction. The mice were placed in an air-tight box that was first filled up with regular room air, then with 10% carbon dioxide. An elevated concentration of carbon dioxide induces an innate freezing reaction that is thought to resemble the feeling of suffocation in patients suffering from panic attacks. P4h-tm knockout mice displayed substantially less freezing than control mice in response to carbon dioxide exposure. In tests for social interaction, P4h-tm knockout mice made clearly more contact with another mouse than the controls. In addition, behavioural tests routinely used for screening antianxiety and antidepressant drugs revealed reduced fear, anxiety and learned helplessness in P4h-tm knockout mice. Further, the study found a connection between brain anatomy and the behavioural phenotype: the expression of the P4h-tm gene was especially high in the amygdala that plays a key role in controlling emotional reactions, including fear and anxiety.

The P4h-tm gene accounts for the transcription of the P4H-TM protein. This protein belongs to the family of prolyl-4-hydroxylases that play a pivotal role in the cellular adaptation to a sudden lack of oxygen. However, the P4H-TM protein differs from other prolyl-4-hydroxylases in both its structure and unusual location (endoplasmic reticulum). The physiological role of the P4H-TM protein remains elusive despite years of intensive research, but it is assumed to have other effects on cellular biology besides adaptation to varying oxygen levels. The researchers also tested the inactivation of three other known prolyl-4-hydroxylases in separate mouse lines. These mice did not show abnormal behaviour in the above-mentioned tests.

"Our findings are really interesting, but based on a recent international study led by the University of University, we know that the deficiency of the P4H-TM gene results in severe developmental defects in humans," Professor Heikki Tanila from the University of Eastern Finland notes and continues: "However, in light of present knowledge, we cannot tell whether these harmful effects arise from embryonal development or whether they would also appear if the function of the P4H-TM protein was inhibited in the adult age."

"We could best find an answer to this question by using conditional gene inactivation in which the gene could be turned off at any desired age," Dr Henri Leinonen, the first author of the article, concludes.

"In an ideal experiment, P4h-tm would be turned off only in the amygdala of an adult mouse," Dr Leinonen adds.

Although the striking effect of P4h-tm gene knockout on the emotional reactions of mice is still far away from therapeutic application, it can before long lead to the discovery of neurochemical mechanisms that regulate emotions, and can help to develop novel antianxiety and antidepressant drugs. Anxiety disorders and depression are a huge global problem. According to the World Health Organization (WHO), almost 300 million individuals worldwide suffer from anxiety disorders, and over 300 million suffer from depression.

Story Source:

Materials provided by **University of Eastern Finland**. Note: Content may be edited for style and length.

Journal Reference:

1. Henri Leinonen, Hennariikka Koivisto, Henna-Riikka Lipponen, Anna Matilainen, Antti M. Salo, Elitsa Y. Dimova, Elina Hämäläinen, Saara Stavén, Pasi Miettinen, Johanna Myllyharju, Peppi Koivunen, Heikki Tanila. **Null mutation in P4h-tm leads to decreased fear and anxiety and increased social behavior in mice.** *Neuropharmacology*, 2019; DOI: [10.1016/j.neuropharm.2019.04.023](https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.04.023)

Cite This Page:

- [MLA](#)
- [APA](#)
- [Chicago](#)

University of Eastern Finland. "Newly discovered gene mutation reduces fear and anxiety, and increases social interaction." ScienceDaily. ScienceDaily, 2 May 2019. <www.sciencedaily.com/releases/2019/05/190502100937.htm>.

3. チャーミング王子のキスが脳の再生潜在能力を解き放つ？

京都大学が深く眠っている神経幹細胞の「起床」シグナルを特定

ヒトの体は強力な癒し能力を有している。しかし脳細胞の再生能力には限りがあるため、脳障害の治療は決して簡単な作業ではない。難しいのは、年と共に私達の「幹細胞」が「眠りに落ち」てしまい、修理が必要な時に目覚め難くなることである。神経学的損傷治療にこの細胞を利用しようとする科学者らの努力にもかかわらず、根本的な「睡眠」メカニズムの解読は失敗続きである。

今回、京都大学でマウスの脳内化学を研究している科学者らは、神経幹細胞を眠りから覚醒させる可能性がある遺伝子発現の衰退と流れを明らかにし、これらの所見が、体内の他の幹細胞にも当てはまる可能性があるとして、*Genes & Development* 誌に掲載された。

チームが目撃したのは、成人細胞で強く発現されるタンパク質 Hes1 で、これは通常活性幹細胞によって定期的に少量生産される Ascl1 などの他のタンパク質の生産を抑制する。研究者らは、2つのタンパク質の生産を経時的にモニターして、幹細胞が目覚めて脳内ニューロンに変わることに関与する波のようなパターンを特定した。そして Hes1 を作るのに必要な遺伝暗号をノックアウトした時、細胞はより多くの Ascl1 を作り始め、それからほとんど全ての神経幹細胞を活性化し、としている。

すなわち、Hes1 および Ascl1 遺伝子発現の「波」が成体神経幹細胞の静止状態および活性状態を制御する。Hes1 の発現は静止を促進し、Ascl1 を抑制し、Hes1 をノックアウトすると Ascl1 の発現とそれに続く成体神経幹細胞の活性化が増加する。これらの異なる発現ダイナミクスの調節メカニズムをより深く理解することで、様々な神経障害の治療の一部として休眠細胞のスイッチを入れることができるようになる可能性がある、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> https://www.eurekalert.org/pub_releases/2019-05/ku-pck050919.php

NEWS RELEASE 10-MAY-2019

PRINCE CHARMING'S KISS UNLOCKING BRAIN'S REGENERATIVE POTENTIAL?

Kyoto University identifies 'wake-up' signal for deep-sleeping neural stem cells

KYOTO UNIVERSITY

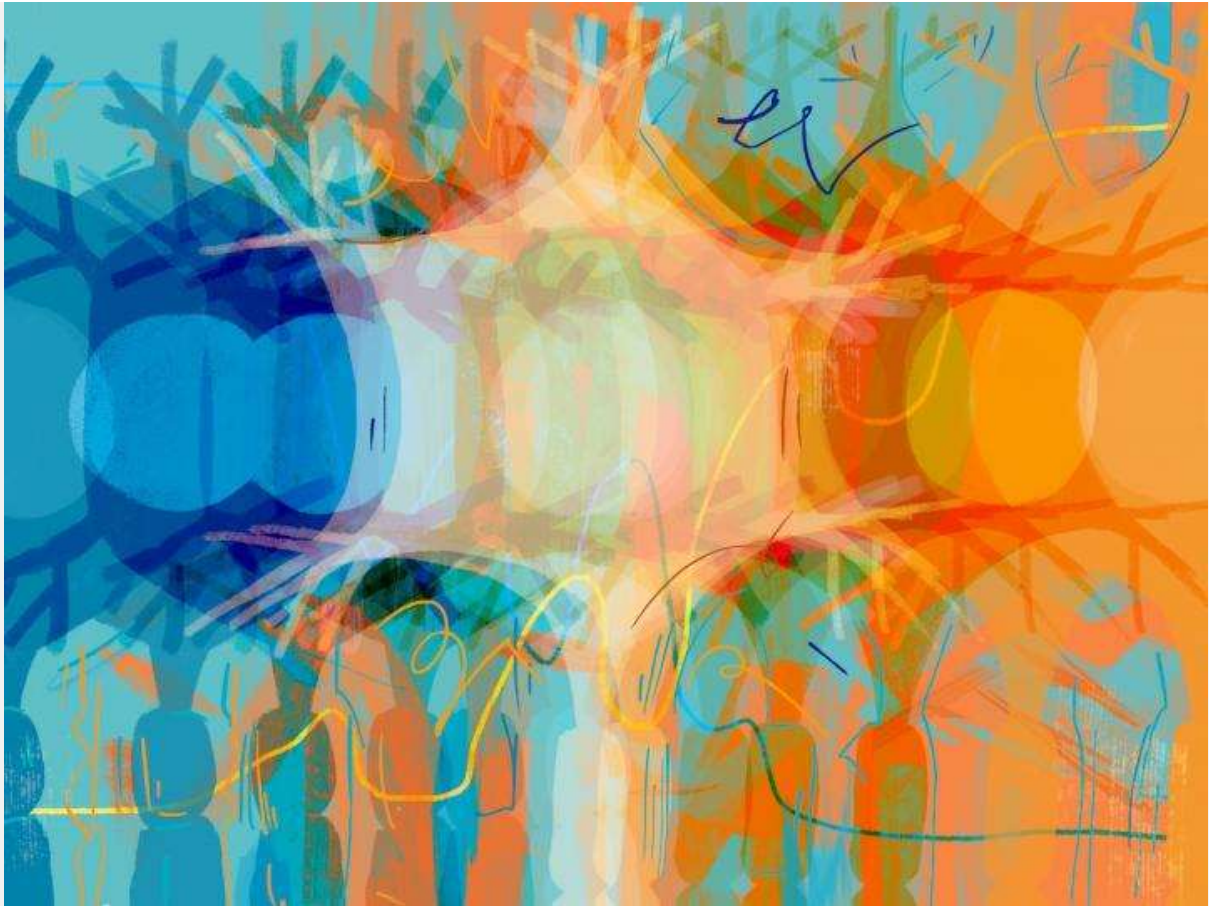


IMAGE: Two genes, Hes1 and Ascl1, control the sleeping and waking of adult neural stem cells and their expression fluctuates in waves. [view more](#)

Credit: Kyoto University/Robin Hoshino

Kyoto, Japan -- The human body has powerful healing abilities. But treating brain disorders is no easy task, as brain cells -- neurons -- have limited ability to regenerate. Nonetheless, stem cells are a form of natural backup, a vestige of our days as still-developing embryos.

The difficulty is that, as we age, our brains' stem cells 'fall asleep' and become harder to wake up when repairs are needed. Despite efforts to harness these cells to treat neurological damage, scientists have until recently been unsuccessful in decoding the underlying 'sleep' mechanism.

Now, researchers at Kyoto University studying brain chemistry in mice have revealed the ebb and flow of gene expression that may wake neural stem cells from their slumber. These findings, which may also apply to stem cells elsewhere in the body, were recently published in the journal *Genes & Development*.

"No one before us has directly compared active stem cells in embryos with inactive, 'quiescent' adult stem cells," says group leader Ryoichiro Kageyama of Kyoto University's Institute for Frontier Life and Medical Sciences, who points out that at least two genes and their associated proteins regulating activation had already been identified.

The team focused their attention on protein 'Hes1', which is strongly expressed in the adult cells. This normally suppresses the production of other proteins such as 'Ascl1', small amounts of which are periodically produced by active stem cells.

Monitoring the production of the two proteins over time, the team pinpointed a wave-like pattern that leads to stem cells waking up and turning into neurons in the brain.

When they 'knocked out' the genetic code needed to make Hes1, the cells started to make more Ascl1, which then activated almost all the neural stem cells.

"It is key that the same genes are responsible for both the active and quiescent states of these stem cells," Kageyama adds. "Only the expression dynamics differ between the two."

"A better understanding of the regulatory mechanisms of these different expression dynamics could allow us to switch the dormant cells on as part of a treatment for a range of neurological disorders."

###

The paper "High Hes1 expression and resultant Ascl1 suppression regulate quiescent vs. active neural stem cells in the adult mouse brain" appeared on 13 March 2019 in *Genes & Development*, with doi: 10.1101/gad.323196.118

About Kyoto University

Kyoto University is one of Japan and Asia's premier research institutions, founded in 1897 and responsible for producing numerous Nobel laureates and winners of other prestigious international prizes. A broad curriculum across the arts and sciences at both undergraduate and graduate levels is complemented by numerous research centers, as well as facilities and offices around Japan and the world. For more information please see: <http://www.kyoto-u.ac.jp/en>

Credit: [Nano Pico Science](#)

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.

4. 気難しい腸がしばしば鬱病を伴う、ことの説明

コロンビア大学アービング医療センターによるマウスで行われた新しい研究によると、腸の神経細胞におけるセロトニンの不足が便秘を引き起こす可能性があるのと同様に、脳におけるセロトニンの不足がうつ病に繋がる可能性があり、鬱病と消化管障害の両方が低セロトニンから生じることから、これらを同時に緩和することのできる治療法を特定している。つまり、腸と脳でセロトニンを上げる治療が両方の状態を軽減する可能性がある、としている。

鬱病患者の3分の1までが慢性便秘を起こしており、いくつかの研究では鬱病患者の生活の質を低下させる最大の要因が腸の困難であると報告している。重度の便秘は消化管を閉塞し、深刻な痛みを引き起こすこともある。

この研究で使用されたマウスは、脳および腸の中のニューロンがセロトニンを作る能力を損なうような遺伝子変異を持つ。研究者らは、消化管内のセロトニン不足が消化管内のニューロンの数を減らし、消化管の内層を悪化させ、消化管内の内容物の移動を遅らせることを発見した。また、セロトニンの前駆体である5-HTPの徐放性ドラッグデリバリーによって、成体マウスの消化管ニューロンの数を増やしマウスの便秘を軽減することに成功した。治療抵抗性鬱病患者を対象に徐放性5-HTP薬をテストするための臨床試験も既に計画されている。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

<英文> https://www.eurekalert.org/pub_releases/2019-05/cuim-amg050619.php

NEWS RELEASE 7-MAY-2019

A MOODY GUT OFTEN ACCOMPANIES DEPRESSION -- NEW STUDY HELPS EXPLAIN WHY

COLUMBIA UNIVERSITY IRVING MEDICAL CENTER

NEW YORK, NY (May 7, 2019)--For people with depression, gastrointestinal distress is a common additional burden, and a new study suggests that for some, the two conditions arise from the same glitch in neuron chemistry--low serotonin.

The study, conducted in mice, shows that a shortage of serotonin in the neurons of the gut can cause constipation, just as a serotonin shortage in the brain can lead to depression.

The study also found that a treatment that raises serotonin in the gut and the brain may alleviate both conditions.

WHY IT'S IMPORTANT

Up to a third of people with depression have chronic constipation, and a few studies report that people with depression rate their accompanying bowel difficulties as one of the biggest factors reducing their quality of life.

Severe constipation can obstruct the GI tract and cause serious pain. The condition leads to 2.5 million physician visits and 100,000 hospitalizations each year.

Though some antidepressants are known to cause constipation, medication side effects do not explain all cases.

"Ultimately, many patients with depression are faced with limited treatment options and have to suffer with prominent GI dysfunction," says study leader Kara Gross Margolis, MD, associate professor of pediatrics at Columbia University Vagelos College of Physicians and Surgeon.

BACKGROUND

Similarities between the gut and the brain suggest the two conditions may also share a common cause.

"The gut is often called the body's 'second brain,'" says Margolis. "It contains more neurons than the spinal cord and uses many of the same neurotransmitters as the brain. So it shouldn't be surprising that the two conditions could be caused by the same process."

Because low levels of serotonin in the brain have been linked to depression and serotonin is also used by neurons in the gut, the researchers studied mice to determine if a serotonin shortage also plays a role in constipation.

The mice used in the study carry a genetic mutation (linked to severe depression in people) that impairs the ability of neurons in the brain and the gut to make serotonin.

STUDY FINDINGS

The serotonin shortage in the gut, the researchers found, reduced the number of neurons in the gut, led to a deterioration of the gut's lining, and slowed the movement of contents through the GI tract.

"Basically, the mice were constipated," Margolis says, "and they showed the same kind of GI changes we see in people with constipation." (In previous studies, these same mice also showed depressive symptoms).

Encouragingly, an experimental drug treatment invented by two of the study's co-authors, Marc Caron, PhD, and Jacob Jacobsen, PhD, of Duke University, raised serotonin levels in the gut's neurons and alleviated constipation in the mice.

The treatment--slow-release drug-delivery of 5-HTP, a precursor of serotonin--works in part by increasing the number of GI neurons in adult mice.

WHAT THE FINDINGS MEAN

The discovery of this connection between a brain and a gastrointestinal disorder suggests that new 5-HTP slow-release therapies could treat related brain-gut conditions simultaneously.

The study is also one of the first to show that neurogenesis in the gut is possible and can correct abnormalities in the gut. "Though it's been known for many years that neurogenesis occurs in certain parts of the brain, the idea that it occurs in the gut nervous system is relatively new," Margolis says.

Neurogenesis may help treat other types of constipation. "We see a reduction of neurons in the GI tract with age, and that loss is thought to be a cause of constipation in the elderly," Margolis says. "The idea that we may be able to use slow-release 5-HTP to treat conditions that require the development of new neurons in the gut may open a whole new avenue of treatment."

An immediate-release version of 5-HTP is available as a supplement, but it has not been proved scientifically to work and physiologically it should not, as it is too short-acting, Margolis says. 5-HTP is the immediate precursor to serotonin. Once ingested, 5-HTP is converted to serotonin, but the serotonin is rapidly inactivated before it can work effectively.

The slow-release version of 5-HTP used in the current study produces constant administration of 5-HTP which has been demonstrated to remedy the limitations of currently available immediate-release 5-HTP.

WHAT'S NEXT

Clinical studies are already planned for testing a slow-release 5-HTP drug in people with treatment-resistant depression.

Planning for testing a slow-release 5-HTP drug in constipation is in progress.

###

ADDITIONAL INFORMATION

The study, titled "Effects of Neuronal Serotonin and Slow-Release 5-HTP on Gastrointestinal Motility in a Mouse Model of Depression," was published in *Gastroenterology*.

Additional authors: Narek Israelyan (Columbia University Irving Medical Center), Andrew Del Colle (CUIMC), Zhishan Li (CUIMC), Yeji Park (CUIMC), Albert Xing (CUIMC), Ruth Ann Luna (Baylor College of Medicine), Dane D. Jensen (CUIMC), Moneek Madra (CUIMC), Virginia Saurman (CUIMC), Ray

Rahim (CUIMC), Rocco Latorre (CUIMC), Kimberly Law (CUIMC), William Carson (Duke University), and Nigel W. Bunnett (CUIMC).

This work was supported by the National Institutes of Health (NIH grants DK093786, NS15547, MH79201, T35AG044303, NS102722, DE026806, and DK118971); U.S. Department of Defense (grants PR160365 and PR170507); AGA Student Research Fellowship Award; Lundbeck Foundation, and gifts from the Phyllis and Ivan Seidenberg Family Fund for Children's Digestive Health and The Lennon Family.

Jacob Jacobsen and Marc Caron are inventors on US patents pertaining to slow-release 5-HTP and hold equity in Evecxia Therapeutics, a company founded to develop a slow-release 5-HTP drugs for the management of serotonin-related disorders. Kara Margolis, Jacob Jacobsen, and Marc Caron are inventors on a pending patent application for slow-release 5-HTP treatments for constipation disorders.

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.

5. 胚への悪影響を初期段階の IN VITRO で試験

薬は、母親とその生まれてくる子供にとって安全でなければならない。当局が新薬を承認する前に、妊娠中のげっ歯類、および原則として妊娠したウサギによる動物実験で試験がなされなければならない。

バーゼルのチューリッヒ工科大学 (ETH Zurich) の Biosystems Science and Engineering 学部の科学者らは、動物実験ではなく細胞培養によって薬物の胚毒性を調べる方法を発見した。

この新しい細胞培養試験では、胚細胞と肝細胞を組み合わせた。この組み合わせにより、新薬が創薬プロセスの初期段階で胚に及ぼす可能性のある悪影響を検出することができる。これは薬物承認プロセスの一環として法的に課されている動物試験にすぐにとって代わるものではないにしても、この方法は簡単、迅速、安価でもあるため、将来的に薬物開発プロセスの初期段階において多数の候補薬をテストする手段になり得る、としている。また、候補薬が初期段階でふるいにかえられることは、コスト削減、時間短縮、動物実験の削減に役立つ可能性がある。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

< 英文 > <https://www.sciencedaily.com/releases/2019/05/190514104106.htm>

EARLY IN VITRO TESTING FOR ADVERSE EFFECTS ON EMBRYOS

Date:

May 14, 2019

Source:

ETH Zurich

Summary:

Researchers have combined embryonic cells and liver cells in a new cell culture test. This combination lets them detect adverse effects that new medications may have on embryos early on in the drug development process.

FULL STORY

Medications have to be safe for mothers-to-be and for their unborn children. Before the authorities will approve a new drug, it must be tested in animal trials on pregnant rodents and, as a rule, pregnant rabbits. Scientists in the

Department of Biosystems Science and Engineering at ETH Zurich in Basel have now developed a test that allows them to examine a drug's embryotoxicity in cell cultures instead of animals.

The new test does not yet replace the animal trials that are legally required as part of the medication approval process. However, as the new procedure is simple, fast, and inexpensive, researchers will be able to use it in the future to test a large number of drug candidates at an early stage of the development process. Substances that are harmful to embryos will thus be detected early in the drug development process and not only in embryotoxicity studies in animal trials. Because they are so expensive, animal tests are not conducted until much later in the drug development process with only carefully preselected potential drug candidates. As the new test weeds out unsuccessful drug candidates earlier, it may help cutting costs and reducing the number of animal experiments.

Cell culture test with stem cells

The new procedure is an advanced form of the embryonic stem cell test, in which substances are tested in vitro on so-called embryoid bodies. These three-dimensional clumps of cells are formed from embryonic stem cells -- in this case, from a mouse -- and undergo the first stages of embryonic development over a period of ten days. No viable embryos can be produced from these cells.

Led by ETH Professor Andreas Hierlemann, the research group has now expanded this embryonic stem cell test to include human liver tissue. "There's a whole host of substances that are not toxic in their original form, but can be transformed into adverse substances by the human metabolism -- especially by the liver," explains Julia Boos, a doctoral student in Hierlemann's group and lead author of the study, which has been published in the journal *Advanced Science*. In contrast to the conventional embryonic stem cell test, the newly developed test can detect substances of this nature.

Body on a chip

From beginning to end, the new test takes place in its entirety on a single cell-culture chip, which is equipped with various compartments. The compartments contain microtissue spheres, formed from human liver cells by the ETH spin-off InSphero, and embryoid bodies, grown from mouse stem cells. The liver microtissues and embryoid bodies have a diameter of about half a millimetre and are placed in different compartments, which are connected through microchannels to guarantee a constant liquid exchange between the different groups of cells.

"We're the first to directly combine liver and embryonic cells in a body-on-a-chip approach," Boos says. Just as a pregnant woman's circulatory system links the metabolic processes in her liver with those in her developing embryo, this connected system ensures constant interaction between the liver cells and embryonic cells. "Metabolites created by the liver cells -- including metabolites that are stable for just a few minutes -- can thus act directly on the embryonic cells," Boos says. She explains that combining the two in a single chip presents an improvement over other existing in vitro tests, which investigate the metabolism of substances in the liver separately from the effects that these metabolites have on embryonic cells.

Boos goes on to describe another advantage of the new test: "In contrast to tests on living pregnant mice, in our test, the substances are metabolised by human liver cells -- in other words, just as they would be in the human body when the medication is administered." She points out that this is relevant, as humans and mice have different metabolisms.

Further development for high-throughput testing

The researchers demonstrated the effectiveness of the new test with the help of cyclophosphamide. This chemotherapeutic drug has virtually no effect in its basic form, but the liver transforms it into a substance that is toxic to cells. Two tests were run with cyclophosphamide: one included the newly developed liver/embryoid body test, and the other involved embryoid bodies alone without liver microtissues. What these tests revealed was that a fourfold lower concentration of cyclophosphamide was enough to have an adverse effect on the development of the embryoid bodies when liver tissue was present in the same environment.

Now, the scientists need to refine the test further before it can be applied in drug development. They are paying particular attention to the materials that are used in the test in addition to how well the procedures can be automated. Automation would be necessary if the pharmaceutical industry or other researchers were to be able to deploy the test on a large scale for high-throughput screening of drug candidates. In addition, the scientists wish to develop a test that uses reprogrammed human stem cells (known as iPS cells) instead of mouse stem cells. Then they would have an in vitro test entirely based on human tissue.

Story Source:

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

Journal Reference:

1. Julia Alicia Boos, Patrick Mark Misun, Astrid Michlmayr, Andreas Hierlemann, Olivier Frey. **Microfluidic Multitissue Platform for Advanced Embryotoxicity Testing In Vitro**. *Advanced Science*, 2019; 1900294 DOI: [10.1002/advs.201900294](https://doi.org/10.1002/advs.201900294)
-

Cite This Page:

- [MLA](#)
- [APA](#)
- [Chicago](#)

ETH Zurich. "Early in vitro testing for adverse effects on embryos." ScienceDaily. ScienceDaily, 14 May 2019. <www.sciencedaily.com/releases/2019/05/190514104106.htm>.

6. 脳卒中後の脳損傷を減少させ麻痺回復を促進する新治療法 –マウス実験

http://www.riken.jp/pr/press/2019/20190520_3/

2019年5月20日

理化学研究所

お茶の水女子大学

慶應義塾大学医学部

クリアランスによる脳卒中後の損傷拡大の抑制

– 脳内の水の動きが鍵 –

理化学研究所（理研）脳神経科学研究センター神経グリア回路研究チームの毛内拓客員研究員（お茶の水女子大学基幹研究院自然科学系助教）、平瀬肇チームリーダー、慶應義塾大学医学部の安井正人教授らの国際共同研究グループ*は、マウスを用いた研究から、脳内のカリウムイオン（ K^+ ）の排出（クリアランス）機構を促進することにより、[虚血^{\[1\]}](#)後の脳損傷を軽減する仕組みを解明しました。

本研究成果は、さまざまな脳血管障害に共通して生じる組織損傷のメカニズムの解明とその治療法の開発に貢献すると期待できます。

[脳卒中^{\[2\]}](#)や外傷性脳損傷などの脳血管障害では、多くの場合、障害発生部位だけでなく健康な部位にまで損傷が拡大します。この損傷拡大には、主に脳内の細胞外の K^+ 濃度の急上昇が引き金となることが知られています。

今回、国際共同研究グループは、[ノルアドレナリン^{\[3\]}](#)と呼ばれる神経伝達物質の受容体（アドレナリン受容体）を阻害すると、[脳梗塞^{\[2\]}](#)後の神経保護と脳機能回復の効果があることを見いだしました。そして、脳内の水の動きを調べた結果、アドレナリン受容体の阻害によって、「[アクアポリン 4^{\[4\]}](#)」と呼ばれる水分子の透過を担う膜タンパク質の[アストロサイト^{\[5\]}](#)における局在が確保され、 K^+ 濃度の正常化が促進されることを見いだしました。

本研究は、米国の科学雑誌『*Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS)*』のオンライン版（5月13日付け：日本時間5月14日）に掲載されました。

※国際共同研究グループ

理化学研究所 脳神経科学研究センター 神経グリア回路研究チーム

客員研究員 毛内 拓（もうない ひろむ）

（お茶の水女子大学 基幹研究院自然科学系 助教）

テクニカル・スタッフⅡ 王 筱文（ワン シャオウエン）

テクニカル・スタッフ I 矢作 和子 (やはぎ かずこ)
研究員 岩井 陽一 (いわい よういち)
チームリーダー 平瀬 肇 (ひらせ はじめ)
(University of Copenhagen Center for Translational Neuromedicine 教授)

慶應義塾大学 医学部
専任講師 阿部 陽一郎 (あべ よういちろう)
教授 安井 正人 (やすい まさと)

University of Rochester Medical Center
研究員 ナンホン・ロウ (Nanhong Lou)
研究員 フンベルト・メストレ (Humberto Mestre)
研究員 キウ・シュ (QiwuXu)
教授 マイケン・ネーダーガード (Maiken Nedergaard)

※研究支援

本研究は、日本学術振興会 (JSPS) 科学研究費補助金若手研究「脳のクリアランス促進による恒常性維持機構の解明 (研究代表者: 毛内拓)」、基盤研究 A「グリア細胞により支援される皮質神経回路の可塑性 (研究代表者: 平瀬肇)」、新学術領域「グリアアセンブリによる脳機能発現の制御と病態 (領域代表者: 池中一裕)」の「生体内で起こる皮質回路シナプス可塑性におけるアストロサイトの役割 (研究代表者: 平瀬肇)」、新学術領域「脳情報動態を規定する多領域連関と並列処理 (領域代表者: 尾藤晴彦)」の「神経修飾物質による皮質アストロサイトの中長期的な活動観測と機能的意義の解明 (研究代表者: 平瀬肇)」、ヒューマン・フロンティア・サイエンス (研究代表者: 平瀬肇)、平成 30 年度研究拠点形成事業 (A 先端拠点形成型)「階層横断的グリア脳科学研究のための国際コンソーシアム拠点形成 (拠点代表者: 和氣弘明)」、挑戦的研究 (萌芽)「アクアポリン 4 機能と脳リンパ排泄機構に着目したアルツハイマー病発症機構の解明 (研究代表者: 阿部陽一郎)」、基盤研究 B「視神経脊髄炎の動物モデルと抗アクアポリン 4 抗体を用いた新規治療法の開発基盤研究 (研究代表者: 阿部陽一郎)」、基盤研究 B「脳浮腫の新規治療法開発: アクアポリン 4 の調節機構と創薬基盤研究 (研究代表者: 安井正人)」、基盤研究 B「脳リンパ流の生理とその破綻による高次脳機能低下メカニズムの解明 (研究代表者: 安井正人)」、Adelson 医学研究財団 (研究代表者: マイケン・ネーダーガード) 米国国防総省 (研究代表者: マイケン・ネーダーガード) による支援を受けて行われました。

背景

脳卒中や外傷性脳損傷などの脳血管障害では、多くの場合、障害発生部位のみならず健康な部位にまで損傷が拡大してしまう二次的損傷が起こります。この二次的損傷によって、うつ病や言語・認知・運動機能

障害などの後遺症が生じ、長期にわたる日常生活の質の低下およびリハビリや介護の必要性から、社会的・経済的な損失が問題となっています。

損傷拡大には、脳血管障害の最初期（超急性期）に繰り返し生じる異常な神経興奮の波の伝播（拡張性脱分極）が関与しています。拡張性脱分極の発生には、主に脳内のカリウムイオン（ K^+ ）濃度の急上昇が引き金となります。脳血管障害の一種である虚血性脳卒中では、脳血管が詰まること（梗塞）によって生じる虚血が組織の壊死を引き起こします。現在利用されている脳梗塞の治療法は、血栓溶解剤や脳保護薬などの対処療法であり、細胞外 K^+ 濃度の正常化を標的とした具体的な治療法の開発が喫緊の課題となっていました。

脳は、頭蓋骨の中で脳脊髄液^[6]と呼ばれる液体に浸っています。脳脊髄液は、ナトリウムイオン（ Na^+ ）や K^+ をはじめとするさまざまなイオンが含まれており、健常状態にある脳では各イオン濃度は一定に保たれています。脳脊髄液は頭蓋内を循環し、その動態が脳機能の恒常性に重要な役割を果たしていると考えられますが、その詳細は完全には解明されていません。

平瀬チームリーダーらは、これまで脳脊髄液の動態に、水分子の動態が関与することに着目して研究を進めてきました。2018年には、脳脊髄液を脳組織内へ浸潤させる機序に、水分子の透過を担う「アクアポリン4」という膜タンパク質（チャンネル分子）が関与する検証実験を行いました^{注1)}。

また脳脊髄液の動態に、神経伝達物質のノルアドレナリンが関与している可能性があります。これまで、ノルアドレナリンの受容体（アドレナリン受容体）を阻害することによって、脳脊髄液の浸潤が促進されることが報告されています^{注2)}。さらに脳梗塞の直後、脳のノルアドレナリン濃度が急激に増加することが知られています。これまで、脳梗塞の超急性期においてアドレナリン受容体に着目した研究結果は断片的に報告されていますが、統一的な見解は得られていませんでした。

そこで、国際共同研究グループは、アドレナリン受容体を阻害することで、脳脊髄液の浸潤を促進し、脳梗塞後の細胞外 K^+ 濃度の正常化を図れると予想しました。

注1) Mestre *et al.* *eLife* 2018;7:e40070 doi: 10.7554/eLife.40070

注2) Xie *et al.* *Science* 2013;342(6):373-377 doi: 10.1126/science.1241224

研究手法と成果

国際共同研究グループはまず、レーザーを用いた光血栓法^[7]によって、大脳皮質に局所的に脳梗塞を生じる脳梗塞モデルマウスを作製し、アドレナリン受容体の阻害薬の効果を調べました。24時間後に脳の損傷を評価する TTC 染色を行った結果、アドレナリン受容体の阻害薬を投与しないマウスでは、レーザーを照射した面積よりも損傷部位が広がっていました。一方、マウスにアドレナリン受容体の阻害薬をあらかじめ投与した場合は、損傷を最小限に食い止められることを見いだしました（[図1](#)）。また、脳梗塞発生か

ら2時間以内であれば、事後投与も有効であることが分かりました。さらに、ヒトの脳梗塞に近いモデルとして用いられる、中大脳動脈閉塞・再灌流による脳梗塞モデルマウスでも同様の結果が得られました。

また、右側大脳皮質に梗塞をおこしたマウスを透明な円柱の中で自由に行動させ、つかまり立ちをする際に使用する前肢の使用パターンを観察しました（シリンダー試験）。その結果、マウスは脳梗塞後2日間にわたって、左側皮質が支配する右前肢を使用する頻度が上昇しました。一方、アドレナリン受容体の阻害薬を事前に投与したマウスでは、左右の前肢の使用頻度に差は見られませんでした（[図2](#)）。これにより、アドレナリン受容体の阻害薬の事前投与は、行動試験による運動機能の回復にも有効であることが分かりました。

次に、脳梗塞に伴う脳内の水の動きの変化を詳しく調べるために、主にアストロサイトに発現するアクアポリン4のみを蛍光物質で標識する手法（免疫組織化学染色法）を用いて、脳内のアクアポリン4の分布を可視化しました。その結果、脳梗塞3時間後では、損傷部位でアクアポリン4の標識が約6割減少していました。一方、アストロサイトにだけ発現している別のタンパク質（GLAST）の発現には変化が見られませんでした（[図3上](#)）。このことは、アクアポリン4の減少が細胞死によるものではないことを示唆しています。一方、アドレナリン受容体の阻害薬を事前に投与すると、アクアポリン4の標識が維持されることを見いだしました（[図3下](#)）。

さらに、アクアポリン4を欠損した遺伝子改変マウスでは、アドレナリン受容体の阻害薬による神経保護効果は得られませんでした。また、アドレナリン受容体の阻害薬を事前に投与した後に、脳梗塞を起こし、さらに1時間後に薬を用いてアクアポリン4の機能を一時的に阻害しても、アドレナリン受容体の阻害薬の効果が得られないことを見いだしました。これらの結果は、アドレナリン受容体の阻害による神経保護効果に、アクアポリン4の機能が重要な役割を果たしていることを示しています。

イオン選択性微小電極を用いて、大脳皮質細胞外の K^+ 濃度を直接測定した結果、脳梗塞直後から3時間後にわたって通常の4~5倍の高い水準の K^+ が検出されました。一方、アドレナリン受容体の阻害薬を事前に投与した場合は、約60分後に正常な水準に戻っていました。また、アクアポリン4を欠損した遺伝子改変マウスではアドレナリン受容体の阻害薬を事前に投与したとしても、 K^+ 濃度は高いままでした（[図4A](#)）。

次に、脳梗塞後30分後に、トレーサーを脳脊髄液中に注入し、次の30分間でのトレーサーの脳組織内への浸潤を調べました。その結果、脳損傷部位では脳脊髄液の浸潤が通常と比べて小さくなっていました。このことは、損傷部位では細胞外組織液^[6]が滞留していることを示しています。一方、アドレナリン受容体の阻害薬を事前に投与した場合は、正常に浸潤することを見いだしました（[図4B](#)）。

以上の結果から、国際共同研究グループは、「アドレナリン受容体の阻害によってアクアポリン4の局在が確保され、脳脊髄液の移動によって、 K^+ 濃度を正常化し、神経保護と脳機能回復を促進する」という排出（クリアランス）のモデルを提案しました（[図5](#)）。

今後の期待

本研究結果は、さまざまな脳血管障害に共通して生じる組織損傷のメカニズムの解明に貢献すると考えられます。さらに本研究結果は将来的に、細胞外 K^+ 濃度の正常化を標的とした脳梗塞の早期対処法を開発するための橋渡しとなることが期待できます。

原論文情報

- Hiromu Monai, Xiowen Wang, Kazuko Yahagi, Nanhong Lou, Humberto Mestre, Qiwu Xu, Yoichiro Abe, Masato Yasui, Youichi Iwai, Maiken Nedergaard, Hajime Hirase, "Adrenergic receptor antagonism induces neuroprotection and facilitates recovery from acute ischemic stroke", *Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS)*, [10.1073/pnas.1817347116](https://doi.org/10.1073/pnas.1817347116)

発表者

理化学研究所

[脳神経科学研究センター 神経グリア回路研究チーム](#)

客員研究員 毛内 拓 (もうないひろむ)

(お茶の水女子大学 基幹研究院自然科学系 助教)

チームリーダー 平瀬 肇 (ひらせ はじめ)

(University of Copenhagen Center for Translational Neuromedicine 教授)

慶應義塾大学 医学部

教授 安井 正人 (やすい まさと)



毛内 拓

報道担当

理化学研究所 広報室 報道担当

Tel: 048-467-9272 / Fax: 048-462-4715

[お問い合わせフォーム](#)

お茶の水女子大学 企画戦略課 (広報担当)

Tel: 03-5978-5105 / Fax: 03-5978-5545

E-mail : info[at]cc.ocha.ac.jp

慶應義塾大学信濃町キャンパス 総務課

Tel: 03-5363-3611 / Fax: 03-5363-3612

E-mail : med-koho[at]adst.keio.ac.jp

※上記の[at]は@に置き換えてください。

産業利用に関するお問い合わせ

[お問い合わせフォーム](#)

補足説明

1. 虚血

血栓や出血などにより血液の循環が滞り、臓器への血液供給が途絶える状態。

2. 脳卒中、脳梗塞

脳卒中とは、脳血液循環に出血や血管障害などにより脳組織が損傷し、運動障害、言語障害、意識障害など生じる発作である。血栓性の脳卒中を脳梗塞と呼ぶ。

3. ノルアドレナリン

神経伝達物質の一種で、脳幹の青斑核でチロシンから合成される。青斑核ニューロンは大脳皮質を含む脳組織に広く投射し、ノルアドレナリンの拡散性伝達を行う。脳のアドレナリン受容体は、ノルアドレナリンにより活性化され、注意や覚醒などに影響する。ノルエピネフリンとしても知られる。

4. アクアポリン 4

水分子を選択的に透過させるアクアポリンの一種である。アクアポリン 4 は脳の主要な水チャネル分子であり、脳で顕著な発現が認められる。アストロサイトでの発現は、血管を被覆する部位（終足）で特に高い発現を示し、4 量体が規則正しく集積した特殊な構造を作ることが知られている。

5. アストロサイト

脳を構成するグリア細胞の一種。血管と直接の相互作用を持ち、ニューロンへのエネルギー供給や脳内環境の恒常性維持を担うことが知られている。

6. 脳脊髄液、組織液

脳脊髄液は、頭蓋内を満たし、脳を保護している無色透明な液体。脳内で血液から産生され、イオン組成が一定に保たれている。脳脊髄液が脳内に浸潤し、細胞外液となったものを組織液（あるいは間質液）と呼ぶ。

7. 光血栓法

ローズベンガル色素を血中に導入した状態で、緑色光を照射することにより血栓を生じさせ、局所的な脳梗塞を誘導する方法。

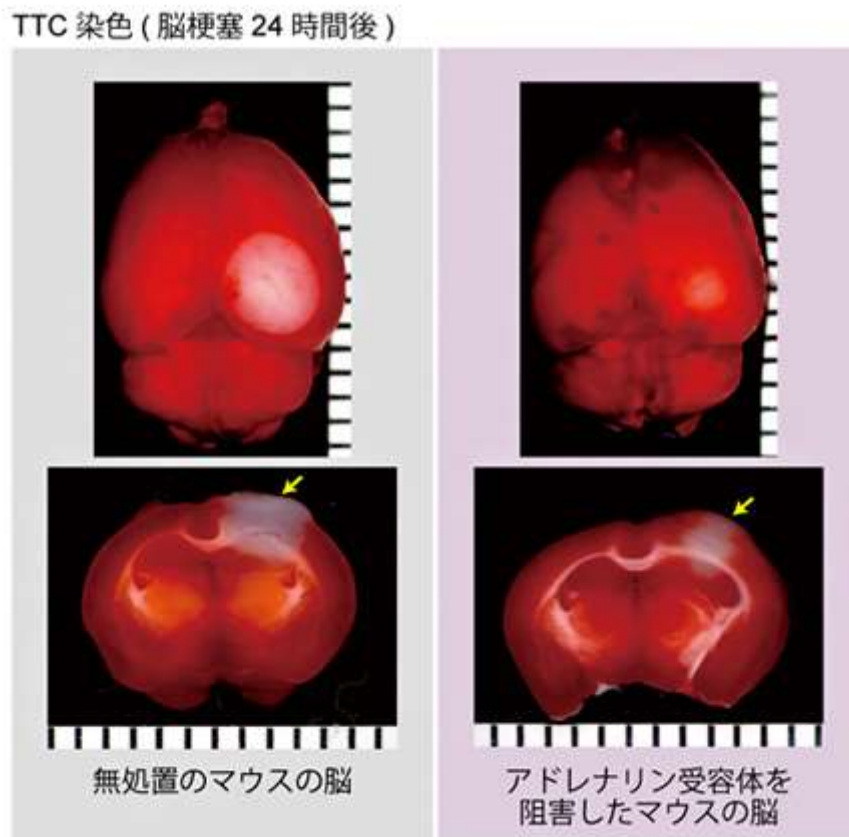


図 1 脳梗塞 24 時間後の脳損傷部位の大きさの評価

右側大脳皮質の感覚野に脳梗塞を起こしてから 24 時間後に脳を摘出し、TTC 染色を行った。この染色法では、脳細胞が生きていれば赤く染まり、壊死した部位では白いままとなる。

(左) 無処置のマウスの脳。上下の図はそれぞれ、大脳皮質表面と上の脳を 1mm 間隔で冠状断 (脳を前

後に分ける面)で輪切りにしたうちの1枚。いずれも右脳に壊死した白い部位(矢印)が見られる。
 (右) アドレナリン受容体の阻害薬を事前に投与したマウスの脳。左の図に比べて、壊死した白い部位(矢印)が少ないことが分かる。

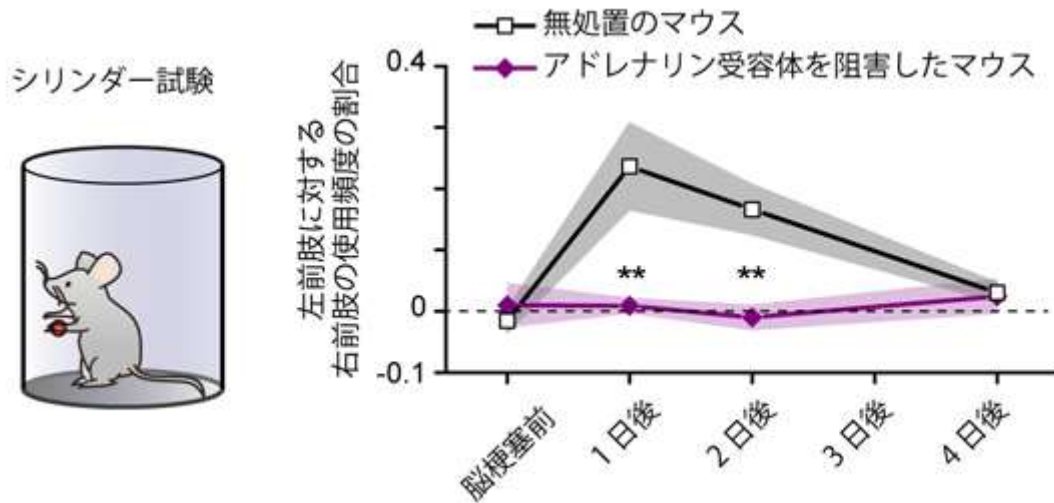


図2 シリンダー試験によるマウスの運動機能の評価

脳梗塞を起こしたマウスを透明な円柱の中で自由に行動させ、つかまり立ちをする際に使用する前肢の使用頻度に差があるかどうかを調べた。左右に偏りが無い場合、グラフは0になり、縦軸がプラスになるほど、右前肢に偏って使用していたことを意味する。行動試験は、血栓を生じる前、1日後、2日後、4日後と繰り返し行った。白抜き四角は、無処置のマウス群(8匹)、紫の菱形は、アドレナリン受容体の阻害薬を事前に投与した群(8匹)である。*は統計的に有意な差が得られたことを意味する。アドレナリン受容体阻害薬を事前投与した群では、左右の前肢の使用頻度に差が見られなかった。実線は平均値、影は標準誤差を示す。

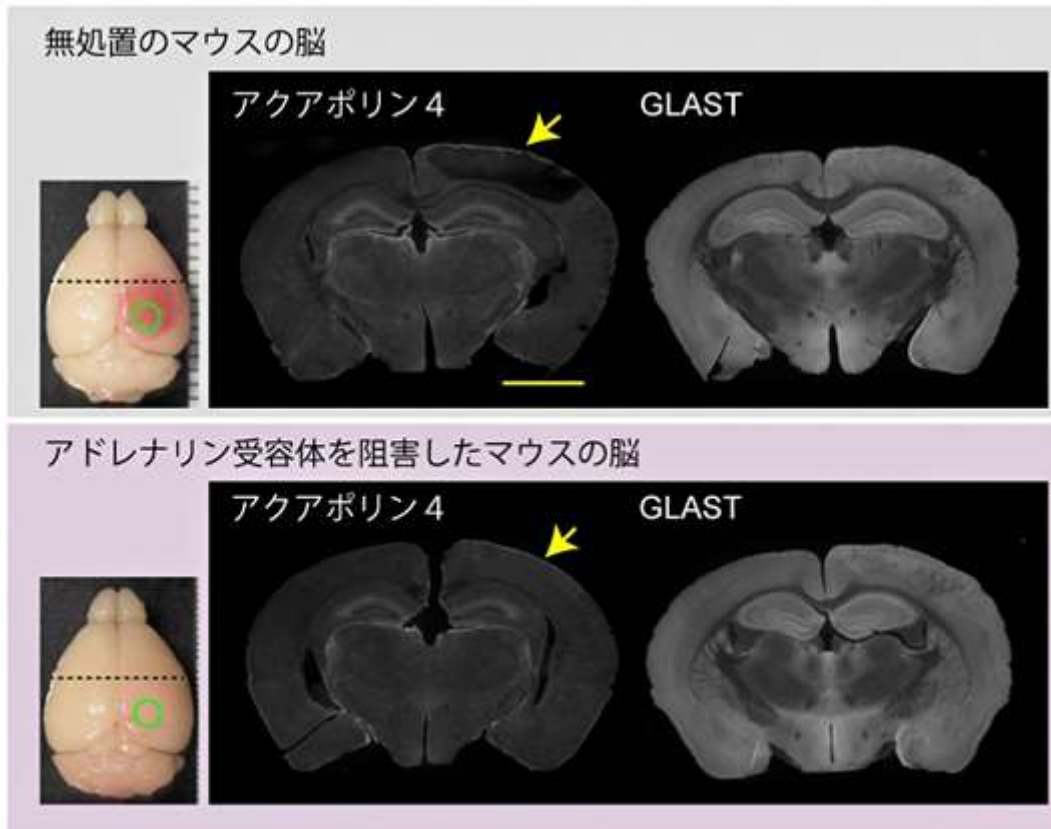


図 3 脳梗塞 3 時間後のアクアポリン 4 分布の可視化

緑の円の部分にレーザーを照射して脳梗塞を引き起こし、3 時間後に脳のアクアポリン 4 と GLAST（グルタミン酸トランスポーターの一種）の分布を免疫組織染色法により可視化した。左図の点線の位置の冠状断切片の例を示す。スケールバーは 1mm。

（上）無処置のマウスの脳。黄色矢印で示した部位は、対側と比べてアクアポリン 4 の標識が減少していることが分かる。一方で、GLAST には変化がない。

（下）アドレナリン受容体の阻害薬を事前に投与したマウスの脳。黄色矢印で示した部位には、アクアポリン 4 の標識が維持されており、GLAST にも変化がない。

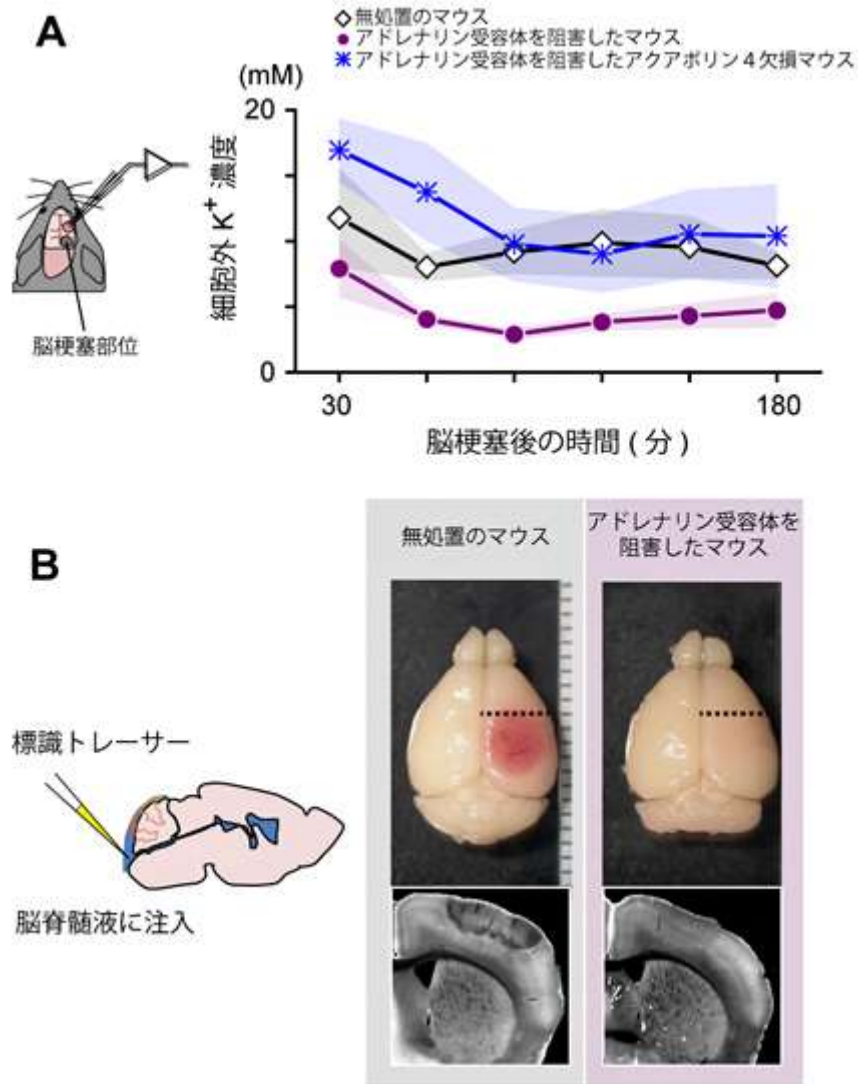


図 4 脳梗塞後のカリウムイオン濃度の定量と脳脊髄液浸潤の可視化

(A) イオン選択性微小電極を用いて、脳組織液 K^+ 濃度を測定した。脳梗塞直後から 3 時間後まで 30 分ごとの平均値を図に示した。縦軸はイオンの濃度を表す mM [ミリモラー] (ミリは 1000 分の 1)。白抜きひし形は、無処置のマウス群 (5 匹)、紫の丸は、アドレナリン受容体の阻害薬を事前に投与した群 (5 匹)、青い米印はアクアポリン 4 欠損マウスにアドレナリン受容体の阻害薬を事前に投与した群 (5 匹) の結果である。アドレナリン受容体を阻害したマウスでは、約 60 分後に K^+ 濃度は正常な水準に戻った。実線は平均値、影は標準誤差を示す。

(B) 脳脊髄液中にトレーサーを注入し脳組織内に浸潤した脳脊髄液を標識した。注入 30 分後、図の点線の位置で冠状断 (脳を前後に分ける面) で輪切りにした脳スライスを用いて、トレーサーに蛍光標識して空間分布を可視化した。無処理のマウスでは脳脊髄液の浸潤が少なくなったのに対し、アドレナリン受容体を阻害したマウスでは正常に浸潤したことが分かった。

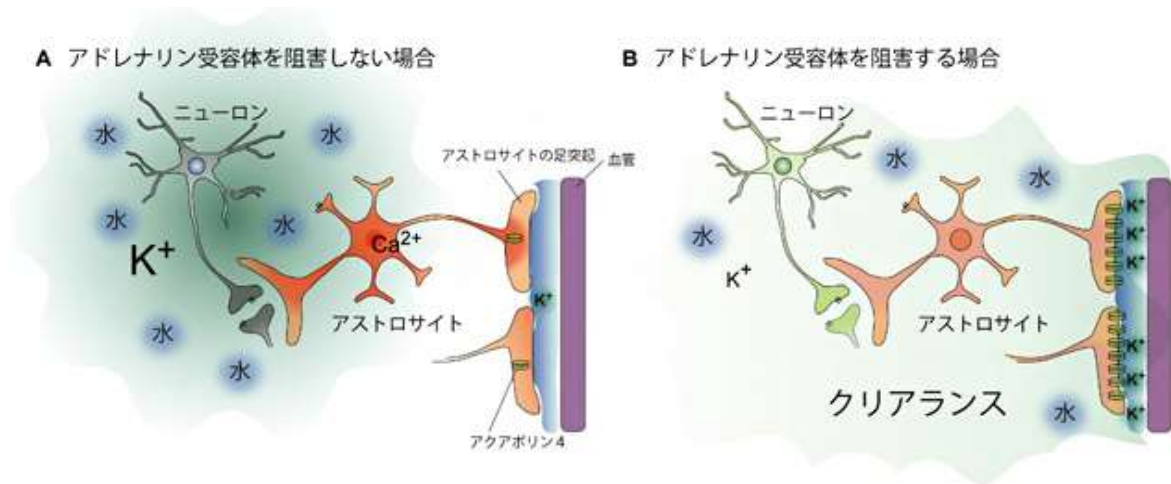


図 5 アドレナリン受容体の阻害によってカリウムイオンを正常化するクリアランスのモデル

A) ノルアドレナリンの作用により、グリア細胞のアストロサイトが活性化し、細胞内カルシウムイオン (Ca^{2+}) が上昇する。それに伴い、アストロサイトの足突起に局在する水の通り道であるアクアポリン 4 が減少する。その結果、高濃度の K^+ を含む水が脳組織に滞留し、長期間にわたり神経細胞 (ニューロン) の活動を抑制する。

B) アドレナリン受容体を阻害することにより、アクアポリン 4 の局在が確保される。水の動きによって K^+ が排出 (クリアランス) され、神経保護や脳機能回復が促進される。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

< 英文 > <https://www.sciencedaily.com/releases/2019/05/190513155632.htm>

A NEW TREATMENT FOR STROKE IN MICE REDUCES BRAIN DAMAGE AND PROMOTES MOTOR RECOVERY

Date:

May 16, 2019

Source:

RIKEN

Summary:

New research shows that brain fluids can be normalized with adrenergic receptor antagonists, a combination of drugs to block the activity of (nor)adrenaline in the brain. This experimental treatment for stroke aided motor recovery and reduced cell death in mice, scientists report.

FULL STORY

Brain injuries like stroke can be debilitating and require time-sensitive treatment. Clotting factors like thrombin are commonly administered to patients, but there are many other stroke-related signs that can be targeted, such as swelling and ion imbalances in the surrounding fluids. New research shows that brain fluids can be normalized with adrenergic receptor antagonists, a combination of drugs to block the activity of (nor)adrenaline in the brain. This experimental treatment for stroke aided motor recovery and reduced cell death in mice, as reported in the *Proceedings of the National Academy of Sciences*.

A major consequence of stroke is an immediate imbalance in the ion concentrations of fluids that bathe brain cells. Potassium levels spike and fluid accumulates, which leads to swelling, a major cause of stroke injury. "We know that the water dynamics in the brain immediately during and after a stroke are critical, so we focused on the pathways that move fluids in and out of cells," explains lead author Hiromu Monai of the RIKEN Center for Brain Science and Ochanomizu University. One way to lower potassium and get neurons active again is by administering adrenergic receptor (AdR) antagonists, drugs that counteract the electrical and chemical disturbance that accompanies a stroke. These antagonist drugs have been found to promote fluid exchange in normal brains by another of this study's co-authors, Maiken Nedergaard of the University of Rochester Medical Center.

A cocktail of AdR blockers was successful in reducing both the area of tissue damage and potassium levels in stroked mice. Moreover, even one or two hours post-stroke, administration of AdR blockers was effective in stopping the infarct from spreading. Mice were also able to recover the use of their forepaw much more quickly when treated with AdR blockers. The researchers found that levels of a water channel called aquaporin 4 were lower following a stroke. "We think that preserving aquaporin levels is critical to protecting brain tissue during stroke," says Monai.

To test this idea, they used genetically engineered mice that lacked the aquaporin 4 water channel. These mice did not benefit from AdR blocker treatment and their brain potassium levels remained high after stroke, supporting the idea that the neuroprotective effect occurs through the action of aquaporin 4 water channels. "Keeping potassium levels in balance is an alternative therapeutic strategy for stroke, and we found that adrenergic receptor blockers promote this normalization," says Monai. "Recovering motor function following a stroke is so important, and we also saw improvements in the mice treated with AdR blockers."

In addition to the RIKEN Center for Brain Science, this study includes contributions from Keio University and University of Copenhagen. A patent application for adrenergic blocker treatment for stroke has been filed in Japan.

Story Source:

Materials provided by **RIKEN**. Note: Content may be edited for style and length.

Journal Reference:

1. Hiromu Monai, Xiaowen Wang, Kazuko Yahagi, Nanhong Lou, Humberto Mestre, Qiwu Xu, Yoichiro Abe, Masato Yasui, Youichi Iwai, Maiken Nedergaard, Hajime Hirase. **Adrenergic receptor antagonism induces neuroprotection and facilitates recovery from acute ischemic stroke.** *Proceedings of the National Academy of Sciences*, May 16, 2019; DOI: [10.1073/pnas.1817347116](https://doi.org/10.1073/pnas.1817347116)

Cite This Page:

- [MLA](#)
- [APA](#)
- [Chicago](#)

RIKEN. "A new treatment for stroke in mice reduces brain damage and promotes motor recovery." ScienceDaily. ScienceDaily, 16 May 2019. <www.sciencedaily.com/releases/2019/05/190513155632.htm>.

7. なぜ女性の方が副腎癌を発症しやすいのか、幹細胞の相違による可能性 -マウス研究

副腎は腎臓の上部にあるホルモン生産器官である。外側部分、すなわち皮質はストレス関連ホルモンのコルチゾールや血圧調節のアルドステロンを含むいくつかのホルモン生産を担っている。副腎癌は男性よりも女性で約3倍多く発症するものの、この違いについては詳細には調べられていない。

今回この研究を主導したフランス INSERM の Andreas Schedl 博士を始めとする研究チームは、雄と雌の成体マウスの副腎皮質を調べ、雌のマウスは3カ月以内にホルモン生産細胞の全セットを交換するのに対し、雄のマウスは9カ月掛かる、すなわち、雌マウスの副腎細胞は雄と比較してはるかに速い代謝回転を示すことを発見した。更に観察された相違点は、精巣によって生産されるホルモンが細胞分裂を抑制するため雄の副腎再生が遅くなることであった。

この研究は副腎内の細胞の代謝回転の速さの根底にある基本的なメカニズムを示すものであり、女性における副腎疾患の発生率の高さについて可能性のある説明を提供するものである、としている。また、副腎癌のような疾患に対して性特異的治療法の選択肢につながる可能性があり、同様の相違が他の臓器系にもみられるかもしれない、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> <https://medicalxpress.com/news/2019-05-stem-cell-differences-women-adrenal.html>

MAY 21, 2019

STEM CELL DIFFERENCES COULD EXPLAIN WHY WOMEN ARE MORE LIKELY TO DEVELOP ADRENAL CANCER

by Worldwide Cancer Research



Dr Andreas Schedl, INSERM, France Credit: Worldwide Cancer Research

Scientists have discovered a potential biological reason why women are more likely to develop adrenal disorders, including cancer. According to the researchers, the answer could lie in the increased turnover of hormone-producing cells found in the adrenal glands of females.

The adrenal gland is a hormone producing organ that sits on top of the kidneys. The outer part, or cortex, is responsible for the production of several hormones, including the stress-related hormone cortisol and the blood pressure controlling aldosterone. Adrenal cancer is relatively rare but occurs approximately three times more in women than in men. The cellular basis for this difference has not been investigated in detail but uncovering it might lead to sex-specific treatments and has huge implications for many areas of research.

Dr. Andreas Schedl, from INSERM, France, who led the study said: "To our surprise we found that adrenal cells in female mice show a much more rapid turnover compared to males, which we could trace back to a different behaviour of adrenal stem cells between the two sexes. Furthermore, we could show that the observed differences are due to hormones that are produced by testes that suppress [cell division](#), thus slowing down renewal in the male adrenal."

The scientists studied the adrenal cortex of male and female adult mice and found that [female mice](#) replace their entire set of hormone-producing cells within 3 months, while it takes male mice an entire 9 months. Using different techniques to label cells within the adrenal cortex, they established that females not only have a higher proliferation rate of cells, but also recruit stem cells from a different part of the adrenal gland.

The research has wide reaching implications, as it demonstrates the basic mechanism underlying the increased turnover of [cells](#) within the [adrenal gland](#), providing a possible explanation for the increased incidence of adrenal disorders in women.

Dr. Schedl explained: "It is early days and many more experiments will need to be performed before our research can directly benefit patients. However, we believe that our study teaches a number of important lessons that are of immediate relevance to scientists, pharmacologists and clinicians."

This research might lead to sex-specific treatment options for diseases like [adrenal cancer](#) and, according to Dr. Schedl, could have implications on a far wider field of disorders: "Importantly, while our study concentrated on the adrenals, we are convinced that similar differences may also be found in other organ systems."

Dr. Helen Rippon, Chief Executive of the charity Worldwide Cancer Research, whose supporters helped fund the study, said: "Sex differences are not necessarily the first thing that comes to mind when thinking about cancer research or treatments. But this study has shown that it is crucial to consider potential differences between male and female when trying to understand the basis of cancer biology. Most importantly, these findings could have implications for treatment options further down the line and highlight the importance of early-stage, discovery research. We are delighted to fund this kind of research, as we believe that these innovative approaches are ultimately going to lead to a world where no life is cut short by [cancer](#)."

Explore further

[The first step in generating an artificial adrenal gland](#)

More information: Anaëlle Grabek et al, The Adult Adrenal Cortex Undergoes Rapid Tissue Renewal in a Sex-Specific Manner, *Cell Stem Cell* (2019). DOI: [10.1016/j.stem.2019.04.012](https://doi.org/10.1016/j.stem.2019.04.012)

Journal information: [Cell Stem Cell](#)

Provided by Worldwide Cancer Research

8. ALS 研究 – 新治療法

Sanford Burnham Prebys の科学者らによる筋萎縮性側索硬化症に関する新しい研究では、membralin と呼ばれるたんぱく質が疾患プロセスにおいて重要な役割を果たすことが明らかにされている。この研究は、メンブランブースト遺伝子治療が、この致命的な病気を治療するための潜在的な治療方針であることを示唆している。

研究者らは ALS 様の症状を有するマウスの生存期間を延長する membralin を高める遺伝子療法を同定し、*Journal of Clinical Investigation* 誌に発表している。

また、科学者らは、研究の一環として、メンデラリンレベルを上げることができるアデノ随伴ウイルス (AAV) を設計。メンブラン追加免疫 AAV で処置した ALS マウスは、処置なしのマウスよりもほぼ 2 週間長生きした、としている。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

< 英文 > <https://www.sciencedaily.com/releases/2019/05/190524094313.htm>

ALS RESEARCH REVEALS NEW TREATMENT APPROACH

Date:

May 24, 2019

Source:

Sanford Burnham Prebys Medical Discovery Institute

Summary:

New research on amyotrophic lateral sclerosis (ALS) has revealed that a protein called membralin plays a key role in the disease process. The study suggests that membralin-boosting gene therapy is a potential therapeutic direction to treat this often deadly disease.

FULL STORY

On June 2, 1941, at the age of 37, baseball player Lou Gehrig succumbed to amyotrophic lateral sclerosis (ALS), a progressive muscle degeneration disease. Today, nearly 80 years following his death, scientists are still searching for the root cause -- and an effective treatment -- for the condition.

Now, scientists from Sanford Burnham Prebys have revealed that a protein called membralin plays a key role in ALS and identified a membralin-boosting gene therapy that extended the survival of mice with ALS-like symptoms. The study was published in the *Journal of Clinical Investigations*.

"ALS is a devastating condition in urgent need of new treatments. However, researchers are still grappling with the basics: what causes ALS and what causes it to progress," says John Ravits, M.D., a study author and professor of clinical neurosciences at UC San Diego. "This study provides an important new perspective into the mechanism(s) that may drive ALS, and a potential therapeutic direction, which are both critical first steps toward finding effective medicines."

ALS, often referred to as Lou Gehrig's disease, is caused by loss of motor neurons in the brain and spinal cord which leads to gradual muscle decline. Most people are between the ages of 40 and 70 when they are diagnosed; approximately 16,000 Americans have the condition, according to the ALS Association. For unknown reasons, military veterans are nearly twice as likely to be diagnosed with the disease. There is no cure or effective treatment.

"Our findings identify a new mechanism for ALS' pathogenesis and suggest that modulating membralin has potential in ALS therapy," says Huaxi Xu, Ph.D., senior author of the paper and professor and the Jeanne and Gary Herberger Leadership Chair of Sanford Burnham Prebys' Neuroscience and Aging Research Center. "These insights help inform the development of potential treatments that might slow or halt the disease's progression."

Much about membralin, which was discovered in 2002, remains a mystery. Scientists know the protein is part of the cell's protein disposal machinery, called the endoplasmic reticulum-associated degradation system, and Xu's work previously revealed the protein's involvement in Alzheimer's disease. To better understand membralin's role in neurodegenerative diseases, he and his team created mice that lacked the protein in various brain cells, such as motor neurons, astrocytes, microglia, and oligodendrocytes.

"We were surprised by the phenotypes of the membralin-lacking mice," says Lu-Lin Jiang, Ph.D., the first author of the study and a postdoctoral researcher in the Xu lab. "They had clear muscle impairments that mirrored ALS symptoms in humans. This finding was especially unexpected -- and fortuitous -- as previous genome-wide association studies (GWAS) had never identified the membralin gene as a potential culprit in ALS."

The scientists designed a series of experiments to further explore their findings, including analyzing several mouse models of ALS, studying astrocytes that lack the protein and analyzing spinal cord samples from people with and without ALS. Their results showed that a neurotransmitter called glutamate accumulates in the region outside of membralin-deficient astrocytes. Excess glutamate is known to kill neurons, so this evidence provided a clue to the pathogenesis of ALS. The glutamate surplus was driven by downregulation of a glutamate transporter, called EAAT2. Analysis of tissue samples from people with ALS confirmed that levels of membralin and the EAAT2 transporter are strongly correlated and both reduced in human disease.

As part of the study the scientists also designed an adeno-associated virus (AAV) that can elevate membralin levels. ALS mice treated with the membralin-boosting AAV lived nearly two weeks longer than mice without the treatment -- indicating that boosting membralin or associated proteins holds promise as a potential therapeutic approach.

Next, the scientists plan to investigate whether this same mechanism -- impaired EAAT2 expression and glutamate overexpression -- also occurs in Alzheimer's disease, another disorder in great need of an effective treatment.

Story Source:

[Materials](#) provided by **Sanford Burnham Prebys Medical Discovery Institute**. Note: Content may be edited for style and length.

Journal Reference:

1. Lu-Lin Jiang, Bing Zhu, Yingjun Zhao, Xiaoguang Li, Tongfei Liu, Juan Pina-Crespo, Lisa Zhou, Wenxi Xu, Maria J. Rodriguez, Haiyang Yu, Don W. Cleveland, John Ravits, Sandrine Da Cruz, Tao Long, Timothy Y. Huang, Huaxi Xu. **Membralin deficiency dysregulates astrocytic glutamate homeostasis leading to ALS-like impairment.** *Journal of Clinical Investigation*, 2019; DOI: [10.1172/JCI127695](https://doi.org/10.1172/JCI127695)

Cite This Page:

- [MLA](#)
- [APA](#)
- [Chicago](#)

Sanford Burnham Prebys Medical Discovery Institute. "ALS research reveals new treatment approach." ScienceDaily. ScienceDaily, 24 May 2019. <www.sciencedaily.com/releases/2019/05/190524094313.htm>.

9. 痴呆のマウスモデルで、壊れた脳細胞を修復

認知症をモデル化している成体雌マウスの海馬における機能不全ニューロンは修復され、脳の沿革部分に再結合され得る、と *JNeurosci* 誌に発表された新しい研究が報告している。また、マウスモデルとヒトとの間の類似性は、ヒト認知症患者においてこれらの細胞を標的とすることによる治療的可能性を強調するものだ、としている。

スペイン、マドリードの Centro de Biología Molecular “Severo Ochoa” (CBMSO, CSIC-UAM) の研究者らは、前頭側頭型認知症のマウスモデルを用いて、歯状顆粒細胞に対するこの疾患の影響を調べた。

研究者らは、彼らのマウスモデルからの新生ニューロンと前頭側頭型認知症患者のヒト脳組織からの新生ニューロンにおいて著しく類似した変化を観察した。マウスでは、細胞を化学的に活性化し、動いている車輪と玩具を使って動物を刺激的な環境に置くと、変化が逆転し、認知症によって破壊された結合性の一部が回復した。人間に翻訳すると、これらの結果は高齢者の認知機能低下と闘うための潜在的な新しい方向性を示唆している、としている。

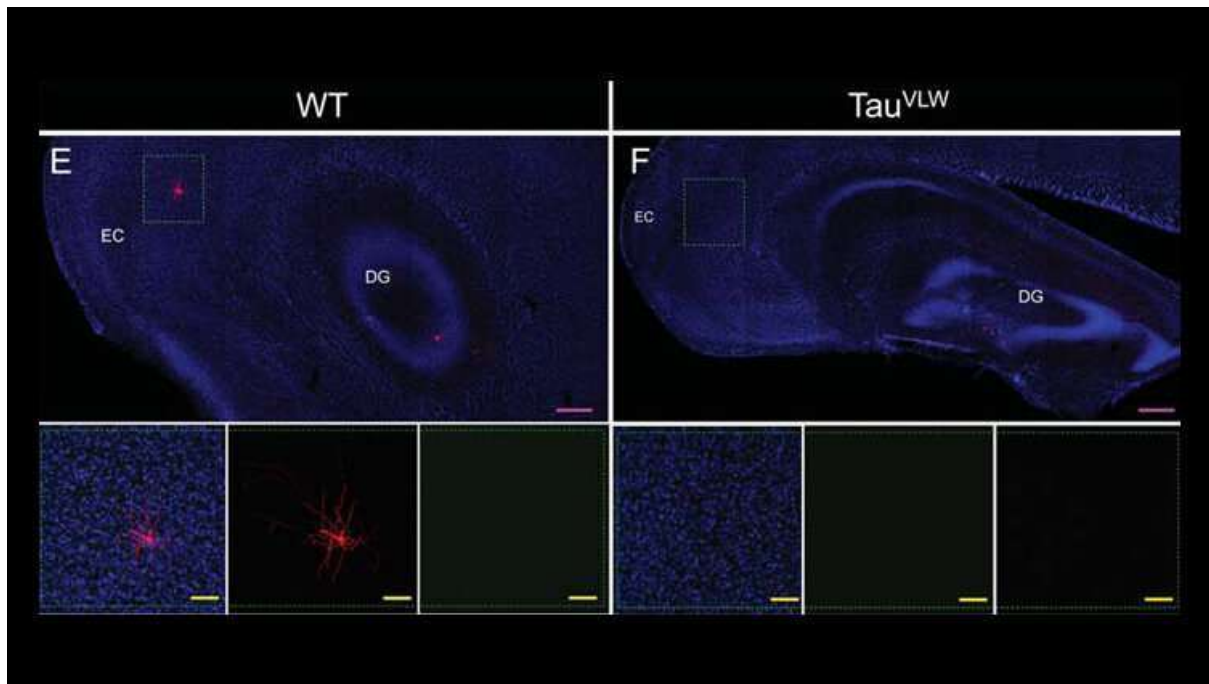
[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

<英文> <https://medicalxpress.com/news/2019-05-broken-brain-cells-dementia-mouse.html>

MAY 27, 2019

**BROKEN BRAIN CELLS REPAIRED IN DEMENTIA
MOUSE MODEL**

by [Society for Neuroscience](#)



Representative images of the hippocampus and Entorhinal cortex. Credit: Terreros-Roncal et al. *JNeurosci* (2019)

Dysfunctional neurons in the hippocampus of adult female mice modeling dementia can be repaired and reconnected to distant parts of the brain, reports a new study published in *JNeurosci*. The similarity between the mouse model and the human condition underscores the therapeutic potential of targeting these cells in dementia patients.

The hippocampus generates new brain cells throughout life and is implicated in [neurodegenerative diseases](#). María Llorens-Martín and colleagues at the Centro de Biología Molecular "Severo Ochoa" (CBMSO, CSIC-UAM) used a mouse model of frontotemporal dementia to investigate the effects of the disease on dentate granule cells.

Compared to control subjects, the researchers observed strikingly similar alterations in newborn neurons from their [mouse model](#) and from human brain tissue of patients with frontotemporal dementia. In mice, chemically activating the cells and placing animals in a stimulating environment with running wheels and toys reversed the alterations and restore some of the connectivity disrupted by dementia.

If translated to humans, these results suggest potential new directions for combating cognitive decline in the elderly.

Explore further

[Newly generated nerve cells in dentate gyrus found to impact older nerve cells in two ways](#)

More information: Activity-Dependent Reconnection of Adult-Born Dentate Granule Cells in a Mouse Model of Frontotemporal Dementia, *JNeurosci* (2019). [DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2724-18.2019](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2724-18.2019)

Journal information: [Journal of Neuroscience](#)

Provided by [Society for Neuroscience](#)

10. 概念実証研究において幹細胞療法でマウスの臭覚回復

5月30日に *Stem Cell Reports* 誌に発表された論文の中で、マイアミミラー大学医学部の研究チームは、マウスの鼻の幹細胞治療が動物に臭覚をもたらすことを可能にするニューロンを補充したことを示している。

この研究において、臭覚を失うように遺伝子改変されたマウスの鼻に幹細胞の懸濁液をスプレーしたわずか数週間後に、幹細胞の塊が鼻の内膜に移植され、臭球との新たな関係を築いたことを観察した。悪臭に対するマウスの反応を測定するテストでは、新しいニューロンによってマウスがその臭いを認知していることが確認された。

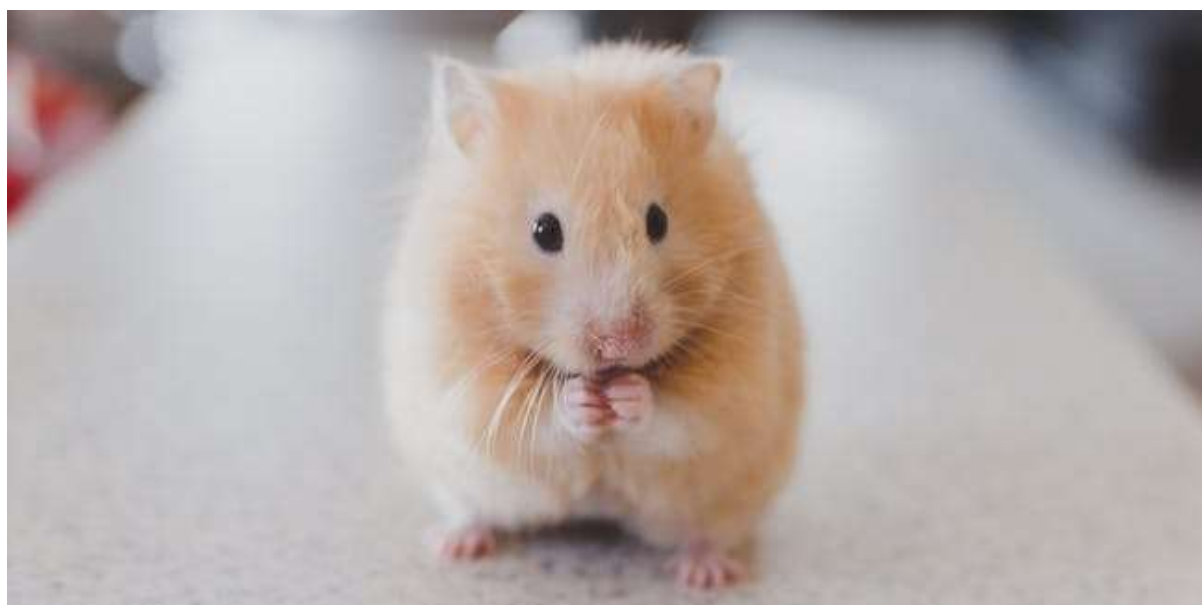
この概念実証研究は、そのような治療が同様の臭覚系を共有するヒトにおいても可能であることを示唆している。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

<英文> <https://www.inverse.com/article/56271-stem-cells-can-restore-lost-olfaction-in-mice>

STEM CELL THERAPY RESTORES MICE'S SENSE OF SMELL IN PROOF-OF-CONCEPT STUDY

"AVAILABLE TREATMENT OPTIONS ARE LACKING FOR ALL OF THESE CONDITIONS."



By [Peter Hess](#)

on [May 30, 2019](#)

Losing your sense of smell can disrupt your life in untold ways, but researchers have just come a little closer to restoring the sense in people who have lost it. We use our noses to avoid spoiled food, enjoy meals, and even find mates, so being able to recover a lost sense of smell would be a blessing for the millions of people in the US who live with smell disorders. New research in the journal *Stem Cell Reports* shows progress toward that goal.

In a paper published on Thursday, a team at the University of Miami Miller School of Medicine show that a stem cell treatment in the noses of mice replenished neurons that allow the animals to smell. Just a few weeks after spraying a suspension of stem cells into the noses of mice that had been genetically altered to not be able to smell, they observed that clusters of stem cells had grafted into the lining of their noses and forged new connections to the olfactory bulb. Tests that measure a mouse's reaction to a bad smell confirmed that the new neurons made it possible for the mice to smell.

This proof-of concept study, the authors write, suggests that such a treatment should be possible in humans, who share a similar olfactory system.



This mouse therapy could translate to humans.

And in fact, since humans with hyposmia and anosmia — conditions involving a partly and fully impaired sense of smell, respectively — have deficient nasal cells similar to those in the genetically altered mice, the researchers are hopeful that this treatment would be equally applicable.

“A broad variety of clinical conditions are associated with hyposmia or anosmia, including genetic defects, trauma, aging, damage arising following viral upper respiratory infections,

and conditions that are categorized as idiopathic,” they write. “Available treatment options are lacking for all of these conditions.”

In the mice with induced hyposmia, the cells in their olfactory epithelium — the lining of the olfactory system — don’t produce functional sensory neurons. In humans with some forms of hyposmia and anosmia, this is also the case. And fortunately, the treatment is mostly noninvasive.

“Accessing the [olfactory epithelium] at the olfactory cleft in humans requires only a simple, non-invasive nasal endoscopy, suggesting that the delivery of a local directed therapy is feasible,” they write.

Long-term risks of the procedure will need to be assessed before trials can move on to humans, not to mention developing a way to produce these stem cells in sufficient quantities, but for now the prospect looks good.

“Using a defined adult stem cell population, we found no evidence of tumor growth or migration of cells intracranially, at least in the time frame of this study,” they write. “Production of appropriate human cells remains another challenge.”

Abstract: Stem cell-based therapies have been proposed as a strategy to replace damaged tissues, especially in the nervous system. A primary sensory modality, olfaction, is impaired in 12% of the US population, but lacks treatment options. We report here the development of a novel mouse model of inducible hyposmia and demonstrate that purified tissue-specific stem cells delivered intranasally engraft to produce olfactory neurons, achieving recovery of function. Adult mice were rendered hyposmic by conditional deletion of the ciliopathy-related IFT88 gene in the olfactory sensory neuron lineage and following experimentally induced olfactory injury, received either vehicle or stem cell infusion intranasally. Engraftment-derived olfactory neurons were identified histologically, and functional improvements were measured via electrophysiology and behavioral assay. We further explored mechanisms in culture that promote expansion of engraftment-competent adult olfactory basal progenitor cells. These findings provide a basis for translational research on propagating adult tissue-specific sensory progenitor cells and testing their therapeutic potential.