

Bio News – August, 2021

In-Vivo Science
International, Inc.

今月の企業関連ニュース/他

7/1 イベルメクチンの臨床試験開始 コロナ治療での効果は

医薬品大手の興和(名古屋市)は1日、抗寄生虫薬のイベルメクチンが、新型コロナウイルス感染症の治療に効果があるかを検証する臨床試験を始めると発表。早ければ年内にも結果をまとめて、薬事承認を申請したい考えだ。これまでも国内外で臨床試験がなされ、治療にも使われているが、有効性に対する専門家の評価は割れていた。

7/2 葉緑体 DNA、高精度に操作 農作物の光合成向上期待 東大

植物の細胞で光合成を担う葉緑体の DNA 配列を高い精度で操作することに成功したと、東京大と東京工業大、京都大の研究チームが1日付の英科学誌『ネイチャー・プラント』に発表。

7/2 Roche が今年中に開発職の 5-7%、300-400 人を減らす

7/3 バイオシミラーの米国での年間売上 40 億ドル~年間 88 億ドルの節約をもたらした

7/5 米国で COVID-19 で死んでいるのは今やほぼ全員がワクチン接種が済んでいない人

AP 通信社が米国疾病管理センター(CDC)の5月のデータを独自に調べた結果によると、同国の新型コロナウイルス感染症(COVID-19)死亡のほぼ全てはワクチン接種が済んでいない人だった。5月のおよそ11万のCOVID-19入院患者にワクチン接種が済んだ人は殆どおらず僅か1.1%の1200人足らずであった。また、5月にCOVID-19で死亡した18,000人超にもワクチン接種が済んでいる人は殆どおらず、1%にも満たない(およそ0.8%)約150人のみであった。

7/5 中国の成人の 3%、8,500 万人が肥満、1980 年代から引き続き増加

7/6 薬や日用品に含まれる酸化亜鉛や銀のナノ構造物が血液脳関門を通過しうる

薬、日焼け止めクリーム、化粧品などの飲んだり体につけるありふれた製品に含まれる酸化亜鉛や銀の微細構造体(nanomaterial)が血液脳関門(BBB)を通過しうるということが BBB を模した実験で示された。

7/7 Lilly が提携会社 MiNA Therapeutics(本社:ロンドン)に 1,500 万ドル投資

7/7 マイ iPS 細胞、製造拠点を設置へ 大阪・中之島に計画

京都大学 iPS 細胞研究財団は6日、患者自身の iPS 細胞をつくって保管する「マイ iPS プロジェクト」の拠点を大阪に設置すると発表。2025 年にも「マイ iPS 細胞」の作製を始める計画。

7/8 アルツハイマー病薬を承認した FDA と Biogen の関わりの調査を米国議員が要求

7/9 Pfizer、ワクチン 3 回目接種の許可申請へ

米製薬大手 Pfizer と独製薬ベンチャーの BioNTech は8日、共同開発した新型コロナウイルスワクチンの3回目の接種について、米食品医薬品局(FDA)に承認申請を行うと発表。両社によると、3回目の接種により、流行当初に確認されたウイルス株および南アフリカで最初に確認された変異株「ベータ株」に対する抗体レベルが、2回接種の場合と比較して5~10倍高くなることが進行中の臨床試験の初期データで示された。

7/9 AstraZeneca と Amgen のぜんそく薬、FDAが迅速審査に指定

7/9 Genentech の元科学者とその夫が秘密情報を盗んで横流した罪を認めた

Roche 子会社 Genentech の元主任科学者 Xanthe Lam 氏とその夫 Allen Lam 氏が Rituxan (rituximab)、Herceptin (trastuzumab)、Avastin (bevacizumab)、Pulmozyme (dornase alfa) の秘密情報を盗んで台湾の JHL Biotech に横流してそれら薬剤の安価な模倣品の開発に加担した罪を認めた。

<https://www.nbcbayarea.com/news/local/feds-convict-couple-in-theft-of-genentech-trade-secrets/2589384/>

7/11 より感染しやすい δ 株の COVID-19 がオリンピックで世界に一層広まる恐れあり

7月23日に始まるオリンピック前に日本では新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)デルタ変異株感染がアルファ株やその他を上回って優勢になるとの推定結果が発表された。

国外からのかなり多くの訪問者がオリンピック期間中にデルタ変異株を被ってより行き交い、より感染しやすいデルタ株による新型コロナウイルス感染症(COVID-19)が世界により一層広まる恐れがあると著者は言っている。

<https://www.cidrap.umn.edu/news-perspective/2021/07/delta-covid-variant-surges-asia-casts-shadow-olympics>

7/13 睡眠の質、寝室の照明が左右「LED よりも有機 EL」

寝室の照明は LED より有機 EL の方が自然に近い睡眠がとれる、山形大学教授で有機 EL の開発者として知られる城戸淳二教授が、徳山薫平・筑波大学教授らとの共同研究を英科学誌「サイエンティフィックリポート」に発表。

7/14 子宮移植、日本医学会が容認 自発的、無償提供条件 倫理面に課題

7/16 ロサンゼルス郡がデルタ変異株感染増加を受けて室内でのマスク着用を再度義務付ける

7/16 Moderna の時価総額が英国の製薬会社大手 GSK に比肩する 1,000 億ドルの大台達成

新型コロナウイルス感染症(COVID-19)流行前の2020年初めは20ドルほどだった Moderna の株価はワクチン成功を受けて大躍進し、水曜日には250ドルを超えて同社の時価総額は1,000億ドルの大台に乗った。

7/16 Biogen/Eisai のアルツハイマー病薬を米国の大病院や保険会社の幾つかが不採用

7/16 ES 細胞だけでマウス卵巣の組織 九大など世界初作製

九州大などの研究チームは16日、多様な細胞に変化できるマウスの胚性幹細胞(ES細胞)だけを使い、卵巣の中で卵子を形成し成熟させる組織「卵胞」の作製に世界で初めて成功したと発表。人の卵胞作製にも応用できるとみられ、不妊治療の研究に役立つ可能性があるとしている。

7/17 幹細胞による脱毛治療を開発する Stemson が 1,500 万ドル調達

7/17 EpiPen の法外な値上げを咎める訴訟の和解に Pfizer が 3 億 4,500 万ドルを支払う

かつて100ドル程だったアナフィラキシー治療薬 EpiPen が法外に600ドル超にも値上げされてぼったくられたとする訴訟の和解に Pfizer が3億4,500万ドルを払うことを了承。

7/18 GSK が英国の敷地の 1/3 を売ってバイオテック集積地へと大改造する

英国ロンドンから北に約 50km に位置するスティーブニッジ(Stevenage)の 92 エーカー(約 600 メートル四方)の敷地の 3 分の 1 以上・33 エーカーを GlaxoSmithKline(GSK)が売り、バイオテクノロジーやその他の生命科学新興企業の集いの場(cluster)に仕立てることを目指す。

7/18 Regeneron が今後 6 年間に約 18 億ドルかけてニューヨーク州の本拠地を拡張

7/18 COVID-19 入院小児は成人に比べて神経や精神の症状を呈しやすい

7/19 COVID-19 入院患者の 2 人に 1 人が何らかの合併症を発現

英国の新型コロナウイルス感染症(COVID-19)入院患者 7 万人超のうち半数(49.7%:36,367/73,197 人)が合併症を少なくとも 1 つ入院中に発現した。

7/19 コロナ治療「カクテル療法」承認 国内 4 例目、軽症者用初 厚労省

<https://www.jiji.com/jc/article?k=2021071900946&g=soc>

7/19 Moderna ワクチンも 12 歳以上対象に 厚労省が決定

厚生労働省は 19 日、米 Moderna 製のワクチンについて、接種対象をこれまでの「18 歳以上」から「12 歳以上」に引き下げることを決めた。厚労省は近く、公的接種で使えるようにする。米 Pfizer 製については既に 12 歳以上としている。

7/20 Meissa Vaccines(カリフォルニア州 Redwood City)の COVID-19 点鼻ワクチンがサル感染を認可ワクチンに引けを取らず予防

7/21 胃で膨らんで体重を減らすカプセル剤を売る Gelesis(マサチューセッツ州ボストン)が SPAC を介して上場

7/21 米国人の平均寿命、20 年に 1.5 年短く 新型コロナが影響＝CDC

米疾病対策センター(CDC)は 21 日、2020 年の米国人の平均寿命が 77.3 歳と、前年から 1.5 年短くなったと発表した。新型コロナウイルス感染拡大が影響したという。2020 年の平均寿命は、2003 年以來の低水準で、CDC が 21 年 2 月に予想していた水準よりも半年短くなった。短縮幅は 1942-43 年に記録した 2.9 年、以來の大ききだった。CDC によると、短縮分の 4 分の 3 近くは新型コロナが影響している。また、薬物過剰摂取も主要因だった。

7/21 アメリカでデルタ株急拡大83%に 新規感染者数も全米で増加

7/21 Pfizer/BioNTech の COVID-19 ワクチンの承認申請を米国 FDA が優先審査中

7/21 怖い小麦アレルギーに特定の HLA が関連 理研と島根大研究

食物アレルギーのうち、小麦製品を食べた後に運動すると呼吸困難などを起こすアレルギーがある。「小麦依存性運動誘発アナフィラキシー(WDEIA)」と呼ばれ、重篤なケースでは救命措置が必要だ。理化学研究所(理研)と島根大学の研究グループは、この怖い小麦アレルギーに「白血球の血液型」と言われる HLA のうち、特定の型が関連していることが分かったと発表。発症リスクを予測するバイオマーカーとして活用できる可能性があるという。

7/22 AstraZeneca の Alexion 買収が完了～患者数が少ない病気の治療薬の市場に進出

7/23 Pfizer/BioNTech や AstraZeneca のワクチン 2 回接種がデルタ変異株 COVID-19 発症の 8 割予防 -英国調査

7/24 老いるほど内から輝く? 生物が放つ「加齢光」を発見 -大阪市立大など

体内にある物質が放つ光を見れば、どれだけ老化したか分かる——。そんな技術を大阪市立大学などの研究チームが、モデル生物の「線虫」で開発。加齢臭ならぬ「加齢光」で、人間の老化具合も将来、測れるかもしれない。

7/24 Google の姉妹会社 DeepMind の人工知能がヒトゲノム蛋白質ほぼ全ての構造を予想

7/24 Merck & Co の元 CEO・Ken Frazier 氏が投資会社 General Catalyst に加わる

7/26 協和キリンの米国承認済みのパーキンソン病薬 istradefylline を欧州が却下

協和キリンの米国承認済みのパーキンソン病薬 istradefylline (イストラデフィリン) を欧州医薬品庁 (EMA) 諮問委員会が却下。

7/26 Pfizer/BioNTech の COVID-19 ワクチンのイスラエルでの最近の感染予防効果が 39% に低下 -イスラエル調査

デルタ変異株が広まるイスラエルでの 6 月 20 日から 7 月 17 日の Pfizer/BioNTech の新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) ワクチン BNT162b2 の感染予防効果が 39% に低下している。ただし期間が短く、人数も少ないため不確実であり、更なる慎重な検討が必要と同国の新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 専門家は言っている。重症化の予防効果は依然として高いようで、COVID-19 入院の 88% と重症 COVID-19 の 91% を防いでいる。

[Israeli Data Suggests Possible Waning in Effectiveness of Pfizer Vaccine/New York Times](#)

7/26 塩野義製薬、コロナ治療薬の臨床試験に着手

新型コロナウイルスの治療薬開発を巡り米製薬大手 Pfizer や同 Merck が競う中、日本の塩野義製薬はコロナ治療薬の臨床試験を開始した。1 日に 1 回服用する初のコロナ治療薬となる。塩野義は、すでに後期臨床試験を実施している Pfizer や Merck に数カ月後れを取っている。Pfizer の治療薬は 1 日 2 回服用するもので、早ければ年内にも販売の準備が整う見込み。

7/26 協和キリンの米国承認済みのパーキンソン病薬 istradefylline を欧州が却下

7/27 米国も再び危機…海外旅行制限・ワクチン接種義務化の方向へ

米国内のデルタ変異の拡散が止まらない。ホワイトハウスは海外旅行の制限をしばらく維持することにした。また、ワクチン接種の義務化への動きが始まっており、報勲部は連邦政府機関の中で最初にコロナワクチン接種を義務付けた。米国最大の都市であるニューヨーク市は 34 万人の公務員を対象にワクチン接種を行う。また、米国医師会 (AMA)、米国看護師協会 (ANA) など 50 個の医療保健団体はこの日、医療要員と長期療養施設従事者がワクチンを接種しなければならないという内容を骨子とする声明を発表。

7/27 Remicade の Pfizer 製バイオシミラー販売が妨害されているとの訴訟が和解で解消

Remicade(レミケード: infliximab、インフリキシマブ)を売る Johnson & Johnson(J&J)がその安価な模倣薬(バイオンシミュラー)Inflectra(インフレクトラ: biosimilar infliximab)を締め出す契約を取引先と交わしているとの Pfizer の J&J に対する訴えが両社の和解で解消。

7/27 デルタ変異株ウイルス量は 1000 倍以上増える -中国調査

中国の今年 2021 年 5 月 21 日から 6 月 18 日までのおよそ 1 か月間のデルタ変異株感染患者 167 人を調べたところ、PCR 検査で感染が判明した時点での 62 人のウイルス量は去年の早々の流行時の 19A/19B 株感染を 1260 倍上回った。

7/28 先月 Merck & Co からスピノフして上場した Organon が ObsEva の早産予防薬 ebopiprant を取得

7/28 武田薬品がペプチドリームとの提携を拡大して神経変性疾患の創薬に取り組む

7/28 BioNTech が来年マラリアと結核のワクチンの臨床試験を始める予定

大成功の新型コロナウイルス感染症(COVID-19)ワクチン BNT162b2 の立役者 BioNTech がマラリアワクチンを開発してその蔓延地域アフリカ大陸に未永く供給する取り組みを始めた。

7/29 癌の新たな治療法として注目…神戸大学が「光免疫治療」を行う専門施設を設置

神戸大学は、がんの新しい治療法として注目される「光免疫治療」を行う専門の施設「光免疫治療センター」を設置。

光免疫治療は、兵庫県出身でアメリカ国立衛生研究所の小林久隆氏が発明し、世界中で研究が進んでいる。

7/29 Pfizer の COVID-19 ワクチン 2Q 売上 78 億ドル～通年の予想は更に増えて 335 億ドル

7/29 AstraZeneca 製、40 歳以上で検討 厚労省、「臨時接種」対象

英 AstraZeneca 製の新型コロナウイルスワクチンについて、厚生労働省が、40 歳以上を予防接種法上の「臨時接種」の対象として位置付ける方向で検討していることが 28 日、分かった。厚労省は AstraZeneca 製を 5 月に特例承認したが、使用を見送る方針を示していた。

7/30 経口薬で発現量を調節する二量体スイッチ付き遺伝子治療ベクターを開発 -フィラデルフィア小児病院

7/30 Biogen がアルツハイマー病薬 Aduhelm の普段使いの効果調べる試験計画を発表

Biogen/エーザイのアルツハイマー病薬 Aduhelm(アデュヘルム; aducanumab、アデュカヌマブ)の普段使いの効果や安全性を調べる米国での Ph4 試験(ICARE AD-US)計画が発表された。

7/30 国産ワクチン開発支援へ 閣僚会議発足 工程表まとめる

新型コロナウイルス対応で出遅れた国産ワクチンの開発支援に向け、政府は 30 日、関係閣僚会議を立ち上げた。薬事承認制度の見直しや、研究機関や企業への支援などを省庁横断で進める。

7/30 オプジーボ特許訴訟、9 月にノーベル賞教授の尋問

がん免疫治療薬「オプジーボ」の特許使用料をめぐり、2018 年にノーベル医学・生理学賞を受賞した本庶佑(ほんじょ・たすく)=京都大特別教授=が製造販売元の小野薬品工業(大阪市)に、使用料の

分配金約 226 億円の支払いなどを求めている訴訟で、9 月 2 日の大阪地裁での口頭弁論で本庶氏への本人尋問が行われることが 30 日、決まった。

7/30 イスラエル、コロナワクチン 3 回目接種へ 60 歳以上 8 月 1 日から

イスラエルが 60 歳以上の市民に対し、新型コロナウイルスワクチンのブースター接種(追加接種)を開始する。地元メディアが 29 日報じた。世界で初の試みとなる。8 月 1 日から始まり、ワクチン 2 回目接種から 5 カ月以上が経っていることが条件になる。

7/30 デルタ株、水痘に匹敵する感染力 CDCの内部資料が警告

CDCの資料によると、デルタ株は1人の感染者が平均 8~9 人に感染させる。これは水痘と同程度。一方、変異前のコロナウイルスは通常のかぜと同じく 1 人の感染者から約 2 人にうつるという。またデルタ株に感染した場合は、ワクチン接種者であっても未接種者と同じくらい人にうつす可能性がある。ワクチンは 90%以上の確率で重症化を防ぐが、感染そのものの防止効果はそこまで高くない。このためワクチンを接種していても感染する「ブレークスルー感染」が起こりやすいと、資料は指摘する。

[企業関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

今月の研究関連ニュース/他

1. 光療法でマウスモデルの鬱病治療
光が気分に影響を与える脳領域の概日時計遺伝子 Period1 を活性化
2. 同一の突然変異が異なる種類の癌を引き起こす理由 -マウス実験
3. 免疫グロブリン A 欠損が、マウスの腸に炎症を引き起こす
4. マウスの老化による記憶障害を改善
5. 善玉コレステロールが肝臓を保護する可能性
マウスと人間の血液サンプルでの研究で、腸からの HDL が肝臓の炎症を防ぐ可能性を示唆
6. マウスの乳癌根絶への新しいアプローチ
7. 心臓細胞のタンパク質が心不全の予防と回復のための新治療法に繋がる可能性 -マウス実験
8. このサイトカインで治療されたマウスは、脂肪を「発汗」させることで体重を減らす

1. 光療法でマウスモデルの鬱病治療

光が気分に影響を与える脳領域の概日時計遺伝子 Period1 を活性化

日付:2021 年 7 月 8 日

ソース:PLOS (フリブール大学 -スイス)

概要:

光療法は、日の短い冬など季節性情動障害(SAD)の人々の気分を改善するのに役立つが、この療法がどのように機能するかは正確には理解されていない。フリブール大学の研究者らによる新しい研究が7月8日にジャーナル『PLOS Genetics』に発表され、光療法の有益な効果は、気分と睡眠覚醒サイクルに関与する脳の一部で概日時計遺伝子 Period1 を活性化することから来ることを発見した、としている。

夜間の光は、哺乳類の生理機能と行動に強い影響を及ぼす。それは動物の概日リズムをリセットすることができ、光療法の形で、人間の気分に影響を与えることができる。

研究者らは、マウスをモデルとして使用し、夜間の光が気分にもどのように影響するかを調査した。彼らは、夜のさまざまな時点でマウスを光のパルスにさらし、抑うつ行動についてテストした。研究者らは、マウスに暗期の終わり(デイトタイムの2時間前)に光を当てると、抗うつ効果があることを発見。光のパルスは、気分に影響を与える外側手綱と呼ばれる脳領域の Period1 遺伝子を活性化した。しかし、他の時間の光は効果がなかった。また、マウスから Period1 遺伝子を削除したときは光の有益な効果を経験しなかった、としている。

研究者らは、マウスは夜行性の動物であるため、人間と直接比較し過ぎないようにと注意喚起しながらも「夜遅く(暗期の終わり)に知覚される光は、マウスのうつ病のような行動の改善に関連する時計遺伝子 Per1 の発現を誘導する」「光療法は SAD 患者にとって夕方より早朝の方が効果的である」と結論している。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

< 英文 > [Scientists show how light therapy treats depression in mice model: Light activates the circadian clock gene Period1 in a brain region that affects the mood -- ScienceDaily](#)

Scientists show how light therapy treats depression in mice model

Light activates the circadian clock gene Period1 in a brain region that affects the mood

Date:

July 8, 2021

Source:

PLOS

Summary:

Light therapy can help improve the mood of people with seasonal affective disorder (SAD) during short winter days, but exactly how this therapy works is not well understood. A new study finds that light therapy's beneficial effects come from activating the circadian clock gene *Period1* in a part of the brain involved in mood and sleep-wake cycles.

FULL STORY

Light therapy can help improve the mood of people with seasonal affective disorder (SAD) during short winter days, but exactly how this therapy works is not well understood. A new study by Urs Albrecht at the University of Fribourg, published July 8th in the journal *PLOS Genetics*, finds that light therapy's beneficial effects come from activating the circadian clock gene *Period1* in a part of the brain involved in mood and sleep-wake cycles.

Nighttime light has strong effects on the physiology and behavior of mammals. It can reset an animal's circadian rhythms, and in the form of light therapy, affect mood in humans. Albrecht and his colleagues investigated how nighttime light impacts mood using mice as a model. They exposed mice to a pulse of light at different points during the night and then tested them for depressive behavior. The researchers discovered that light exposure at the end of the dark period -- two hours before daytime -- had an antidepressant effect on the animals. The pulse of light activated the *Period1* gene in a brain region called the lateral habenula, which plays a role in mood. Light at other times, however, had no effect. When they deleted the *Period1* gene, the mice no longer experienced the light's beneficial effects.

The new results provide evidence that turning on *Period1* in the lateral habenula is the key to light's mood-boosting powers. The discovery that mice appeared to be less depressed when exposed to light at the end of the dark period than the beginning is similar to findings in humans. Light therapy is more efficient in the early morning than in the evening for patients with SAD. However, the researchers caution against making too many direct comparisons to humans since mice are nocturnal animals.

The researchers add, "Light perceived in the late part of the night induces expression of the clock gene *Per1*, which is related to improvement of depression like behavior in mice."

Story Source:

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

Journal Reference:

1. Iwona Olejniczak, Jürgen A. Ripperger, Federica Sandrelli, Anna Schnell, Laureen Mansencal-Strittmatter, Katrin Wendrich, Ka Yi Hui, Andrea Brenna, Naila Ben Fredj, Urs Albrecht. **Light affects behavioral despair involving the clock gene Period 1.** *PLOS Genetics*, 2021; 17 (7): e1009625 DOI: [10.1371/journal.pgen.1009625](https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1009625)
-

2. 同一の突然変異が異なる種類の癌を引き起こす理由 - マウス実験

日付: 2021年7月19日

ソース: ドイツ癌研究センター (Deutsches Krebsforschungszentrum, DKFZ)

概要:

特定の遺伝子の変化が人体の特定の臓器でのみ癌を引き起こすのはなぜか? ドイツ癌コンソーシアム (DKTK)、ミュンヘン工科大学 (TUM)、および大学医療センターゲッティンゲンの科学者らは、異なる臓器に由来する細胞が癌ドライバーの活性化変異に異なった感受性があることを実証し、研究成果を『Cancer Discovery』誌に発表している。研究チームは、マウスの胆道癌と膵臓癌の発症を調べ、通常の「癌遺伝子」である PIK3CA と KRAS を、ヒトの癌と同じ変異を含むバージョンに置き換えた。ちなみに過去数十年間、胆道癌および膵臓癌の治療に大きな改善はなく、現在までに効果的な標的療法はない。また、患者の5年生存率は約10%ほどである。このマウス研究において、肝外胆管および膵臓の一般的な前駆細胞におけるこれらの癌遺伝子の発現は、非常に異なる結果をもたらした。変異した PI3K 遺伝子を持つマウスは主に胆道癌を発症し、変異した KRAS 遺伝子を持つマウスは代わりに膵臓癌のみを発症した。研究者らは、さまざまな種類の癌の遺伝的相互作用を理解することで、将来、より正確な治療上の意思決定が可能になる、としている。また、マウスの特定の遺伝子変化を操作する能力により、癌遺伝子の機能を研究し、特定の癌サブタイプをモデル化することができ、このようなマウスモデルが、臨床試験前に抗癌剤をテストするためにも非常に貴重になるだろう、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 > [Why identical mutations cause different types of cancer -- ScienceDaily](#)

Why identical mutations cause different types of cancer

Date:

July 19, 2021

Source:

German Cancer Research Center (Deutsches Krebsforschungszentrum, DKFZ)

Summary:

Why do alterations of certain genes cause cancer only in specific organs of the human body? Scientists have now demonstrated that cells originating from different organs are differentially susceptible to activating mutations in cancer drivers.

FULL STORY

Why do alterations of certain genes cause cancer only in specific organs of the human body? Scientists at the German Cancer Consortium (DKTK), the Technical University of Munich (TUM), and the University Medical Center Göttingen have now demonstrated that cells originating from different organs are differentially susceptible to activating mutations in cancer drivers: The same mutation in precursor cells of the pancreas or the bile duct leads to fundamentally different outcomes. The team discovered for the first time that tissue specific genetic interactions are responsible for the differential susceptibility of the biliary and the pancreatic epithelium towards transformation by oncogenes. The new findings could guide more precise therapeutic decision making in the future.

There have been no major improvements in the treatment of pancreatic and biliary tract cancer in the last decades and no effective targeted therapies are available to date. "The situation for patients with pancreatic and extrahepatic bile duct cancer is still very depressing with approximately only 10% of patients surviving five years," says Dieter Saur, DKTK Professor for Translational Cancer Research at TUM's university hospital Klinikum rechts der Isar, DKTK partner site Munich.

DKTK is a consortium centered around the German Cancer Research Center (DKFZ) in Heidelberg, which has long-term collaborative partnerships with specialist oncological centers at universities across Germany.

"To discover novel therapeutic strategies that improve prognosis of these patients, it is essential to understand the fundamental genetic networks and interactions that drive these tumors in a tissue-specific fashion. This will allow highly precise molecular interventions in future."

The research team looked at the development of biliary tract and pancreatic cancer in mice, replacing the normal "oncogenes" PIK3CA and KRAS with a version containing a mutation identical with that in human cancers. Expression of these oncogenes in the common precursor cells of the extrahepatic bile duct and the pancreas led to very different outcomes. Mice with the mutated PI3K gene developed mostly biliary tract cancer, mice with the mutated KRAS gene instead developed exclusively pancreatic cancer.

This was unexpected because both genes are mutated in both human cancer types. Subsequent analyses discovered the fundamental genetic processes underlying the differential sensitivity of the different tissue types towards oncogenic transformation.

"Our results are an important step toward solving one of the biggest mysteries in oncology: Why do alterations of certain genes cause cancer only in specific organs?" says Chiara Falcomatà the first author of the new publication. "Our studies in mice revealed how genes co-operate to cause cancer in different organs. We identified main players, the order in which they occur during tumor progression, and the molecular processes how they turn normal cells into threatening cancers. Such processes are potential targets for new treatments."

In the mice, the team uncovered a stepwise process of genetic alterations, which drive the development of these cancer types. Some cooperating genetic events overactivate the PI3K

signaling pathway, making them cancerous. Others disrupt regulators proteins, inactivating their ability to suppress cancer progression.

"Understanding the genetic interactions in different cancer types will guide more precise therapeutic decision making in the future" says Günter Schneider, Professor for Translational Cancer Research at the University Medical Center Göttingen. "Our ability to engineer specific genetic alterations in mice allows us to study the function of cancer genes and to model specific cancer subtypes. Such mouse models are also invaluable for testing anticancer drugs before using them in clinical trials."

"What we showed is that the function of an oncogene is different depending on the tissue type and what other genes are altered," says Roland Rad Professor at TUM and a DTKK researcher. "These oncogenes need to hijack the intrinsic signaling network of a specific tissue to allow cancer development. Interestingly, such networks exist only in specific tissue types making them susceptible for cancer development."

These findings have important implications for therapeutic interventions. "The concept that multiple tissue-specific genetic interactions drive cancer progression demonstrates that no single gene can predict responsiveness of a cancer to a particular therapy," says Saur. "In future, it is key to mechanistically understand the tissue specific determinants of therapeutic response and resistance to get precision medicine to the next level."

Several of the authors including Dieter Saur and Roland Rad are based at TranslaTUM, TUM's Center for Translational Cancer Research. In this interdisciplinary research institute, doctors work with colleagues from the fields of natural sciences and engineering on research into causes, diagnostics and potential treatments of cancerous diseases.

Story Source:

[Materials](#) provided by [German Cancer Research Center \(Deutsches Krebsforschungszentrum, DKFZ\)](#). *Note: Content may be edited for style and length.*

Journal Reference:

1. Chiara Falcomata, Stefanie Barthel, Angelika Ulrich, Sandra Diersch, Christian Veltkamp, Lena Rad, Fabio Boniolo, Myriam Solar, Katja Steiger, Barbara Seidler, Magdalena Zukowska, Joanna Madej, Mingsong Wang, Rupert Ollinger, Roman Maresch, Maxim Barenboim, Stefan Eser, Markus Tschurtschenthaler, Arianeb Mehrabi, Stephanie Roessler, Benjamin Goepfert, Alexander Kind, Angelika Schnieke, Maria S Robles, Allan Bradley, Roland M Schmid, Marc Schmidt-Supprian, Maximilian Reichert, Wilko Weichert, Owen J Sansom, Jennifer P Morton, Roland Rad, Gunter Schneider, Dieter Saur. **Genetic screens identify a context-specific PI3K/p27Kip1 node driving extrahepatic biliary cancer.** *Cancer Discovery*, 2021; candisc.0209.2021
DOI: [10.1158/2159-8290.CD-21-0209](https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-0209)

3. 免疫グロブリン A 欠損が、マウスの腸に炎症を引き起こす

日付:2021 年 7 月 20 日

ソース:東京医科歯科大学

概要:

免疫グロブリン A (IgA) が腸の健康に重要であることは何年も前から分かっていたが、感染や病気の予防に IgA がどのような役割を果たしているのか正確には不明であった。今回、東京医科歯科大学 (TMDU) の研究者らは、IgA を排除すると腸の生態系のバランスが崩れ、病気にかかりやすくなることを証明した。

TMDU の研究者らは、5 月に『Gut』のオンライン版で公開された研究で、IgA の欠乏が小腸の特定の部分である回腸に炎症を引き起こすことを明らかにした。IgA は小腸に大量に存在し、腸の内壁を越えて病気を引き起こす可能性のある微生物から身体を保護するのに役立つ。IgA を産生しない人は、炎症性腸疾患、アレルギー、または自己免疫疾患を発症したり、繰り返し感染したりする可能性が高くなる、とされている。しかし、実験室で IgA と病気の関係を探る試みは矛盾した結果によって妨げられており、IgA は腸の健康にとって重要ではないことを示唆する研究もあれば、重要であると結論付ける研究もある。

そこで、彼らは、IgA 欠損症のマウスモデルを生成することによって、この明らかな不一致を解決しようとした。これを行うために、CRISPR/Cas9 を使用して IgA をコードする遺伝子を削除し、次に、IgA 欠損マウスを詳細に分析して、腸の健康、炎症、および腸内細菌叢 (消化管に生息する微生物) への影響を調べた。すると、IgA 欠損マウスは、小腸の回腸部分に自発的な炎症があり、免疫細胞の活性化と炎症性サイトカインの産生が増強されており、さらに、これらのマウスの腸内細菌叢は、特に回腸で不均衡であった。

論文の筆頭著者である永石宇司氏によると、IgA 欠損症がクローン病や潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患の危険因子であると考え、この新しいマウスモデルは将来これらの炎症状態を調査するのに役立つ可能性があり、これらのマウスの回腸で観察された特定の炎症は、ヒトのクローン病のモデルとして特に有望だと言っている。

参考: [「免疫グロブリン A の欠損により回腸特異的に炎症が自然発症することを発見」](#)
【安達貴弘 准教授、永石宇司 准教授】 | 国立大学法人 東京医科歯科大学 (TMD.AC.JP)

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

<英文> [No IgA leads to intestinal inflammation in mice -- ScienceDaily](#)

No IgA leads to intestinal inflammation in mice

Date:

July 20, 2021

Source:

Tokyo Medical and Dental University

Summary:

Researchers have found that immunoglobulin A (IgA) deficiency leads to disruption of the ileal gut microbiota and increased inflammation in the ileum in mice. This suggests that IgA plays an important role in mucosal homeostasis by regulating the intestinal microbiota and protecting against mucosal inflammation, especially in the ileum

FULL STORY

While researchers have known for years that immunoglobulin A (IgA) is important for gut health, it has remained unclear exactly what role it plays in preventing infection and disease. But now, researchers from Japan have found that eliminating IgA disrupts the balance of the intestinal ecosystem, making it susceptible to disease.

In a study published online in *May in Gut*, researchers from Tokyo Medical and Dental University (TMDU) have revealed that IgA deficiency results in substantial inflammation of the ileum, a specific part of the small intestine.

IgA is present in large quantities in the small intestine, where it helps protect the body against microorganisms that could potentially cross the lining of the gut to cause disease. People who do not produce IgA are more likely to develop inflammatory bowel disease, allergies, or autoimmune disease, or to get repeated infections. However, attempts to explore the connection between IgA and disease in the laboratory have been hampered by contradictory results, with some studies suggesting that IgA is not important for gut health, and others concluding it is crucial.

"We sought to resolve this apparent discrepancy by generating a definitive mouse model of IgA deficiency," says senior author of the study Takahiro Adachi. "To do this, we used a cutting-edge gene engineering technology called CRISPR/Cas9 to delete the gene encoding IgA."

The researchers then analyzed the IgA-deficient mice in detail to determine the effect on gut health, inflammation, and the gut microbiota (the microorganisms that live in our digestive tract).

"The results were striking," explains Adachi. "We found that the IgA-deficient mice had spontaneous inflammation in the ileal portion of the small intestine, with enhanced immune cell activation and the production of pro-inflammatory cytokines." In addition, the gut microbiota in these mice was unbalanced, especially in the ileum.

"Our findings suggest that IgA plays a protective role in the intestine by maintaining a healthy balance of microorganisms in the gut and preventing pathologic inflammation," says Adachi.

Given that IgA deficiency is a known risk factor for inflammatory bowel disease such as Crohn's disease and ulcerative colitis, this new mouse model could be helpful for investigating these inflammatory conditions in the future. According to Takashi Nagaishi, lead author of the paper, the specific inflammation observed in the ileum of these mice, instead of the colon, makes this especially promising as a model of Crohn's disease in humans.

Story Source:

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

Journal Reference:

1. Takashi Nagaishi, Taro Watabe, Kunihiko Kotake, Toshihiko Kumazawa, Tomomi Aida, Kohichi Tanaka, Ryuichi Ono, Fumitoshi Ishino, Takako Usami, Takamasa Miura, Satomi Hirakata, Hiroko Kawasaki, Naoya Tsugawa, Daiki Yamada, Kazuhiro Hirayama, Soichiro Yoshikawa, Hajime Karasuyama, Ryuichi Okamoto, Mamoru Watanabe, Richard S Blumberg, Takahiro Adachi. **Immunoglobulin A-specific deficiency induces spontaneous inflammation specifically in the ileum.** *Gut*, 2021; gutjnl-2020-322873
DOI: [10.1136/gutjnl-2020-322873](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322873)
-

4. マウスの老化による記憶障害を改善

日付:2021年7月22日

ソース:ケンブリッジ大学

概要:

ケンブリッジとリーズの科学者らは、マウスの加齢に伴う記憶喪失をうまく逆転させた。彼らの発見は、加齢に伴う人々の記憶喪失を防ぐ治療法の開発につながる可能性があるとして本日の『Molecular Psychiatry』で報告している。

近年、神経可塑性(脳が学習して適応し、記憶を作る能力)における神経周囲網(PNN)の役割が明らかになってきている。PNNの主な機能は、脳の可塑性のレベル制御である。PNNには、コンドロイチン硫酸として知られる化合物が含まれており、コンドロイチン4-硫酸などのこれらのいくつかは、ネットワークの作用を阻害し、神経可塑性を阻害する。コンドロイチン6-硫酸などの他のものは、神経可塑性を促進する。加齢と共に、これらの化合物のバランスが変化し、コンドロイチン6-硫酸のレベルが低下するため、新しい記憶を学習して形成する能力が変化し、加齢に伴う記憶の低下につながる、とされている。

ケンブリッジ大学とリーズ大学の研究者らは、PNNのコンドロイチン硫酸組成を操作することで神経可塑性を回復し、加齢に伴う記憶障害を軽減することに成功した。研究者らは、まず、20ヶ月齢のマウス(非常に老齢と見なされる)を調べた一連のテストにより、6ヶ月齢のマウスと比較してマウスの記憶に欠陥があることを示した上で、その老齢マウスを「ウイルスベクター」を使用して処理、これは、6-硫酸コンドロイチン硫酸の量をPNNに再構成できるウイルスであり、これにより、老齢マウスの記憶が若いマウスに見られるのと同様のレベルにまで回復することを示した。また、記憶喪失におけるコンドロイチン6-硫酸の役割を調査するために、研究者らは、低レベルの化合物しか生成できないように遺伝子操作されたマウスを飼育したところ、11週目でさえ、これらのマウスは時期尚早の記憶喪失の兆候を示した。しかし、ウイルスベクターを使用してコンドロイチン6-硫酸のレベルを上げると、記憶と可塑性が健康なマウスと同様のレベルに回復した。

研究者らは、人間の脳はげっ歯類のものと同じであり、これは人間が老年期に記憶喪失を発症するのを防ぐことが可能かもしれないことを示唆している、としている。

研究チームは、経口摂取が可能な、PNNの形成を阻害する潜在的な薬を既に特定している。この化合物をマウスやラットに投与すると、老化による記憶障害を回復し、脊髄損傷の回復を改善することができる。研究者らは、これがアルツハイマー病の動物モデルの記憶喪失を軽減するのに役立つかどうかを今現在調査中だ、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> [Scientists reverse age-related memory loss in mice \(medicalxpress.com\)](https://www.medicalxpress.com)

JULY 22, 2021

Scientists reverse age-related memory loss in mice

by [University of Cambridge](#)



Credit: CC0 Public Domain

Scientists at Cambridge and Leeds have successfully reversed age-related memory loss in mice and say their discovery could lead to the development of treatments to prevent memory loss in people as they age.

In a study published today in *Molecular Psychiatry*, the team show that changes in the extracellular matrix of the brain - 'scaffolding' around nerve cells—lead to loss of [memory](#) with aging, but that it is possible to reverse these using genetic treatments.

Recent evidence has emerged of the role of perineuronal nets (PNNs) in neuroplasticity—the ability of the brain to learn and adapt—and to make memories. PNNs are cartilage-like structures that mostly surround inhibitory neurons in the brain. Their main function is to control the level of plasticity in the brain. They appear at around five years old in humans, and turn off the period of enhanced plasticity during which the connections in the brain are optimized. Then, plasticity is partially turned off, making the brain more efficient but less plastic.

PNNs contain compounds known as chondroitin sulfates. Some of these, such as chondroitin 4-sulfate, inhibit the action of the networks, inhibiting neuroplasticity;

others, such as chondroitin 6-sulfate, promote neuroplasticity. As we age, the balance of these compounds changes, and as levels of chondroitin 6-sulfate decrease, so our ability to learn and form new memories changes, leading to age-related memory decline.

Researchers at the University of Cambridge and University of Leeds investigated whether manipulating the chondroitin sulfate composition of the PNNs might restore neuroplasticity and alleviate age-related memory deficits.

To do this, the team looked at 20-month old [mice](#)—considered very old—and using a suite of tests showed that the mice exhibited deficits in their memory compared to six-month [old mice](#).

For example, one test involved seeing whether mice recognized an object. The mouse was placed at the start of a Y-shaped maze and left to explore two identical objects at the end of the two arms. After a short while, the mouse was once again placed in the maze, but this time one arm contained a new object, while the other contained a copy of the repeated object. The researchers measured the amount of the time the mouse spent exploring each object to see whether it had remembered the object from the previous task. The older mice were much less likely to remember the object.

The team treated the aging mice using a 'viral vector', a virus capable of reconstituting the amount of 6-sulfate chondroitin sulfates to the PNNs and found that this completely restored memory in the older mice, to a level similar to that seen in the younger mice.

Dr. Jessica Kwok from the School of Biomedical Sciences at the University of Leeds said: "We saw remarkable results when we treated the aging mice with this treatment. The memory and ability to learn were restored to levels they would not have seen since they were much younger."

To explore the role of chondroitin 6-sulfate in [memory loss](#), the researchers bred mice that had been genetically-manipulated such that they were only able to produce low levels of the compound to mimic the changes of aging. Even at 11 weeks, these mice showed signs of premature memory loss. However, increasing levels of [chondroitin](#) 6-sulfate using the viral vector restored their memory and plasticity to levels similar to healthy mice.

Professor James Fawcett from the John van Geest Centre for Brain Repair at the University of Cambridge said: "What is exciting about this is that although our study was only in mice, the same mechanism should operate in humans—the molecules and structures in the human [brain](#) are the same as those in rodents. This suggests that it may be possible to prevent humans from developing memory loss in old age."

The team have already identified a potential drug, licensed for [human use](#), that can be taken by mouth and inhibits the formation of PNNs. When this compound is given to mice and rats it can restore memory in aging and also improves recovery in spinal

cord injury. The researchers are investigating whether it might help alleviate memory loss in animal models of Alzheimer's disease.

The approach taken by Professor Fawcett's team—using viral vectors to deliver the treatment—is increasingly being used to treat human neurological conditions. A second team at the Centre recently published research showing their use for repairing damage caused by glaucoma and dementia.

Explore further

[Anti-aging protein in red blood cells helps stave off cognitive decline](#)

More information: Sujeong Yang et al, Chondroitin 6-sulphate is required for neuroplasticity and memory in ageing, *Molecular Psychiatry* (2021). [DOI: 10.1038/s41380-021-01208-9](https://doi.org/10.1038/s41380-021-01208-9)

Journal information: [Molecular Psychiatry](#)

Provided by [University of Cambridge](#)

5. 善玉コレステロールが肝臓を保護する可能性

マウスと人間の血液サンプルでの研究で、腸からの HDL が肝臓の炎症を防ぐ可能性を示唆

日付: 2011 年 7 月 22 日

ソース: ワシントン大学医学部

概要:

身体のいわゆる善玉コレステロールは、私達が認識しているよりもさらに良いものなのかもしれない。ワシントン大学セントルイス校医学部の新しい研究によると、あるタイプの高密度リポタンパク質 (HDL) は、肝臓を損傷から保護する上でこれまで知られていなかった役割を果たしている。この HDL は、一般的な腸内細菌によって生成される炎症性シグナルをブロックすることによって肝臓を保護する、としている。この研究成果は 7 月 23 日の『Science』誌に掲載されている。

HDL は主に、体内のコレステロールを拭き取り、肝臓に運んで処分することで知られている。しかし、新しい研究では、研究者らは、HDL3 と呼ばれる特殊なタイプの HDL を特定、これは、腸で生成されると、マウスの肝臓の炎症を引き起こす腸内細菌の信号をブロックすることによって炎症から肝臓を保護する。ブロックされていない場合、これらの細菌信号は腸から肝臓に伝わり、そこで免疫細胞を活性化して炎症状態を引き起こし、肝臓の損傷を引き起こす。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

< 英文 > ['Good cholesterol' may protect liver: Study in mice, human blood samples, suggests HDL from the intestine may prevent liver inflammation -- ScienceDaily](#)

'Good cholesterol' may protect liver

Study in mice, human blood samples, suggests HDL from the intestine may prevent liver inflammation

Date:

July 22, 2021

Source:

Washington University School of Medicine

Summary:

The body's so-called good cholesterol may be even better than we realize. New research suggests that one type of high-density lipoprotein (HDL) has a previously unknown role in

protecting the liver from injury. This HDL protects the liver by blocking inflammatory signals produced by common gut bacteria.

FULL STORY

The body's so-called good cholesterol may be even better than we realize. New research from Washington University School of Medicine in St. Louis suggests that one type of high-density lipoprotein (HDL) has a previously unknown role in protecting the liver from injury. This HDL protects the liver by blocking inflammatory signals produced by common gut bacteria.

The study is published July 23 in the journal *Science*.

HDL is mostly known for mopping up cholesterol in the body and delivering it to the liver for disposal. But in the new study, the researchers identified a special type of HDL called HDL3 that, when produced by the intestine, blocks gut bacterial signals that cause liver inflammation. If not blocked, these bacterial signals travel from the intestine to the liver, where they activate immune cells that trigger an inflammatory state, which leads to liver damage.

"Even though HDL has been considered 'good cholesterol,' drugs that increase overall HDL levels have fallen out of favor in recent years because of clinical trials that showed no benefit in cardiovascular disease," said senior author Gwendalyn J. Randolph, PhD, the Emil R. Unanue Distinguished Professor of Immunology. "But our study suggests that raising levels of this specific type of HDL, and specifically raising it in the intestine, may hold promise for protecting against liver disease, which, like heart disease, also is a major chronic health problem." In the study, the researchers showed that HDL3 from the intestine protects the liver from inflammation in mice.

Any sort of intestinal damage can impact how a group of microbes called Gram-negative bacteria can affect the body. Such microbes produce an inflammatory molecule called lipopolysaccharide that can travel to the liver via the portal vein. The portal vein is the major vessel that supplies blood to the liver, and it carries most nutrients to the liver after food is absorbed in the intestine. Substances from gut microbes may travel along with nutrients from food to activate immune cells that trigger inflammation. In this way, elements of the gut microbiome may drive liver disease, including fatty liver disease and liver fibrosis, in which the liver develops scar tissue.

Randolph became interested in this topic through a collaboration with two Washington University surgeons, Emily J. Onufer, MD, a surgical resident, and Brad W. Warner, MD, the Jessie L. Ternberg PhD, MD, Distinguished Professor of Pediatric Surgery and chief surgeon at St. Louis Children's Hospital, both co-authors on the study. Some premature infants develop a life-threatening condition called necrotizing enterocolitis, an inflammation of the intestine that can require a portion of the intestine to be surgically removed. Even after a successful bowel surgery, such babies often develop liver disease, and Onufer and Warner wanted to understand why.

"They were studying this problem in a mouse model of the condition: They remove a portion of the small intestine in mice and study the liver fibrosis that results," Randolph said. "There were hints in the literature that HDL might interfere with lipopolysaccharide's detection by immune cells and that the receptor for lipopolysaccharide might be linked to liver disease following the bowel surgery.

"However, no one thought that HDL would directly move from the intestine to the liver, which requires that it enter the portal vein," she said. "In other tissues, HDL travels out through a

different type of vessel called a lymphatic vessel that, in the intestine, does not link up to the liver. We have a very nice tool in our lab that lets us shine light on different organs and track the HDL from that organ. So, we wanted to shine light on the intestine and see how the HDL leaves and where it goes from there. That's how we showed that HDL3 leaves only through the portal vein to go directly to the liver."

As the HDL3 makes this short journey down the portal vein, it binds to a protein called LBP -- lipopolysaccharide binding protein -- which binds to the harmful lipopolysaccharide. When the harmful lipopolysaccharide is bound to this complex, it is blocked from activating immune cells called Kupffer cells. These are macrophages that reside in the liver and, when activated by lipopolysaccharide, can drive liver inflammation.

As a complex of proteins and fats, HDL3 uses its partnership with LBP to bind to lipopolysaccharide. When LBP is part of the HDL3 complex, it prevents the harmful bacterial molecule from activating the liver Kupffer cells and inducing inflammation, according to experiments conducted by first author Yong-Hyun Han, PhD, when he was a postdoctoral researcher in Randolph's lab. Han is now on the faculty of Kangwon National University in South Korea.

"We think that LBP, only when bound to HDL3, is physically standing in the way, so lipopolysaccharide can't activate the inflammatory immune cells," Han said. "HDL3 is essentially hiding the harmful molecule. However, if LBP is binding to lipopolysaccharide and HDL3 is not present, LBP is not able to stand in the way. Without HDL3, LBP is going to trigger stronger inflammation."

The researchers showed that liver injury is worse when HDL3 from the intestine is reduced, such as from surgical removal of a portion of the intestine.

"The surgery seems to cause two problems," Randolph said. "A shorter intestine means it's making less HDL3, and the surgery itself leads to an injurious state in the gut, which allows more lipopolysaccharide to spill over into the portal blood. When you remove the part of the intestine that makes the most HDL3, you get the worst liver outcome. When you have a mouse that cannot genetically make HDL3, liver inflammation is also worse. We also wanted to see if this dynamic was present in other forms of intestinal injury, so we looked at mouse models of a high-fat diet and alcoholic liver disease."

In all of these models of intestinal injury, the researchers found that HDL3 was protective, binding to the additional lipopolysaccharide released from the injured intestine and blocking its downstream inflammatory effects in the liver.

The researchers further showed that the same protective molecular complexes were present in human blood samples, suggesting a similar mechanism is present in people. They also used a drug compound to increase HDL3 in the intestines of mice and found it to be protective against different types of liver injury. While the drug is only available for animal research, the study reveals new possibilities for treating or preventing liver disease, whether it stems from damage to the intestine caused by high-fat diets, alcohol overuse or physical injury, such as from surgery.

"We are hopeful that HDL3 can serve as a target in future therapies for liver disease," Randolph said. "We are continuing our research to better understand the details of this unique process."

Story Source:

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

Journal Reference:

1. Yong-Hyun Han, Emily J. Onufer, Li-Hao Huang, Robert W. Sprung, W. Sean Davidson, Rafael S. Czepielewski, Mary Wohltmann, Mary G. Sorci-Thomas, Brad W. Warner, Gwendalyn J. Randolph. **Enterically derived high-density lipoprotein restrains liver injury through the portal vein.** *Science*, 2021; 373 (6553): eabe6729
DOI: [10.1126/science.abe6729](https://doi.org/10.1126/science.abe6729)
-

6. マウスの乳癌根絶への新しいアプローチ

日付: 2021年7月22日

ソース: イリノイ大学アーバナシャンペーン校

概要:

乳癌治療のための新しいアプローチは、ヒトエストロゲン受容体陽性乳癌のマウスモデルの癌細胞の95~100%と、骨、脳、肝臓、肺への転移を防いだ。ErSOと呼ばれる新しく開発された薬は、大きな腫瘍でさえも検出できないレベルまで急速に縮小させた。この研究結果は、イリノイ大学アーバナシャンペーン校の科学者らが率いる研究チームによって、ジャーナル『Science Translational Medicine』に報告されている。

マウスでのさらなる研究は、薬物への曝露がそれらの生殖発達に影響を及ぼさなかったことも示した。そして、この化合物は、治療効果に必要とされるよりもはるかに高い用量を与えられたマウス、ラット、および犬においても十分に許容された、としている。ErSOはまた、マウスの進行したヒト由来の乳癌腫瘍に対しても迅速に作用した、と研究者らは報告している。多くの場合、ErSOへの曝露から1週間以内に、マウスの進行したヒト由来の乳癌は検出できないレベルまで縮小した。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

<英文> [New approach eradicates breast cancer in mice -- ScienceDaily](#)

New approach eradicates breast cancer in mice

Date:

July 22, 2021

Source:

University of Illinois at Urbana-Champaign, News Bureau

Summary:

A new approach to treating breast cancer kills 95 to 100 percent of cancer cells in mouse models of human estrogen-receptor-positive breast cancers and their metastases in bone, brain, liver and lungs. The newly developed drug, called ErSO, quickly shrinks even large tumors to undetectable levels.

FULL STORY

A new approach to treating breast cancer kills 95-100% of cancer cells in mouse models of human estrogen-receptor-positive breast cancers and their metastases in bone, brain, liver and lungs. The newly developed drug, called ErSO, quickly shrinks even large tumors to undetectable levels.

Led by scientists at the University of Illinois Urbana-Champaign, the research team reports the findings in the journal *Science Translational Medicine*.

"Even when a few breast cancer cells do survive, enabling tumors to regrow over several months, the tumors that regrow remain completely sensitive to retreatment with ErSO," said U. of I. biochemistry professor David Shapiro, who led the research with Illinois chemistry professor Paul Hergenrother. "It is striking that ErSO caused the rapid destruction of most lung, bone and liver metastases and dramatic shrinkage of brain metastases, since tumors that have spread to other sites in the body are responsible for most breast cancer deaths," Shapiro said.

The activity of ErSO depends on a protein called the estrogen receptor, which is present in a high percentage of breast tumors. When ErSO binds to the estrogen receptor, it upregulates a cellular pathway that prepares cancer cells for rapid growth and protects them from stress. This pathway, called the anticipatory Unfolded Protein Response, or a-UPR, spurs the production of proteins that protect the cell from harm.

advertisement

"The a-UPR is already on, but running at a low level, in many breast cancer cells," Shapiro said. "It turns out that this pathway shields cancer cells from being killed off by anti-cancer drugs."

Shapiro and former U. of I. medical scholar Neal Andruska first identified the a-UPR pathway in 2014 and reported the development of a compound that pushed the a-UPR pathway into overdrive to selectively kill estrogen-receptor-containing breast cancer cells.

"Because this pathway is already on in cancer cells, it's easy for us to overactivate it, to switch the breast cancer cells into lethal mode," said graduate student Darjan Duraki, who shares first-author status on the new report with graduate student Matthew Boudreau.

While the original compound prevented breast cancer cells from growing, it did not rapidly kill them, and it had undesirable side effects. For the new research, Shapiro and Hergenrother worked together on a search for a much more potent small molecule that would target the a-UPR. Their analysis led to the discovery of ErSO, a small molecule that had powerful anticancer properties without detectable side effects in mice, further tests revealed.

"This anticipatory UPR is estrogen-receptor dependent," Hergenrother said. "The unique thing about this compound is that it doesn't touch cells that lack the estrogen receptor, and it doesn't affect healthy cells -- whether or not they have an estrogen receptor. But it's super-potent against estrogen-receptor-positive cancer cells."

ErSO is nothing like the drugs that are commonly used to treat estrogen-receptor-positive cancers, Shapiro said.

advertisement

Chronic Constipation in Adults - Healthcare Professional Site

Learn More About Chronic Idiopathic Constipation and a Treatment Option for your Patients. www.cic-treatment-hcp.com

"This is not another version of tamoxifen or fulvestrant, which are therapeutically used to block estrogen signaling in breast cancer," he said. Even though it binds to the same receptor that

estrogen binds, it targets a different site on the estrogen receptor and attacks a protective cellular pathway that is already turned on in cancer cells, he said.

"Since about 75% of breast cancers are estrogen-receptor positive, ErSO has potential against the most common form of breast cancer," Boudreau said. "The amount of estrogen receptor needed for ErSO to target a breast cancer is very low, so ErSO may also work against some breast cancers not traditionally considered to be ER-positive."

Further studies in mice showed that exposure to the drug had no effect on their reproductive development. And the compound was well tolerated in mice, rats and dogs given doses much higher than required for therapeutic efficacy, the researchers found.

ErSO also worked quickly, even against advanced, human-derived breast cancer tumors in mice, the researchers report. Often within a week of exposure to ErSO, advanced human-derived breast cancers in mice shrank to undetectable levels.

"Many of these breast cancers shrink by more than 99% in just three days," Shapiro said. "ErSO is fast-acting and its effects on breast cancers in mice are large and dramatic."

The pharmaceutical company Bayer AG has licensed the new drug and will explore its potential for further study in human clinical trials targeting estrogen-receptor-positive breast cancers, the researchers said. The researchers will next explore whether ErSO is effective against other types of cancers that contain estrogen receptor.

Study co-authors at the U. of I. also include veterinary clinical medicine professor Timothy Fan, molecular and integrative physiology professor Erik Nelson, and professor emeritus of pathology Edward Roy. Fan, Hergenrother, Nelson, Shapiro and Roy are affiliates of the Cancer Center at Illinois. Fan, Hergenrother and Nelson also are affiliated with the Carl R. Woese Institute for Genomic Biology at Illinois and Hergenrother and Fan are faculty in the Carle Illinois College of Medicine at the U. of I.

Funders of this work include the University of Illinois, the U.S. Department of Defense, the National Institutes of Health, and Systems Oncology. The U. of I. has filed patents on some compounds described in the study.

Story Source:

[Materials](#) provided by [University of Illinois at Urbana-Champaign, News Bureau](#). Original written by Diana Yates. *Note: Content may be edited for style and length.*

Journal Reference:

1. Matthew W. Boudreau, Darjan Duraki, Lawrence Wang, Chengjian Mao, Ji Eun Kim, Madeline A. Henn, Bingtao Tang, Sean W. Fanning, Jeffrey Kiefer, Theodore M. Tarasow, Elizabeth M. Bruckheimer, Ramon Moreno, Spyro Mousses, Geoffrey L. Greene, Edward J. Roy, Ben Ho Park, Timothy M. Fan, Erik R. Nelson, Paul J. Hergenrother, David J. Shapiro. **A small-molecule activator of the unfolded protein response eradicates human breast tumors in mice.** *Science Translational Medicine*, 2021; 13 (603): eabf1383 DOI: [10.1126/scitranslmed.abf1383](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abf1383)

7. 心臓細胞のタンパク質が心不全の予防と回復のための新治療法に繋がる可能性 -マウス実験

日付:2021年7月28日

ソース:ユタ健康大学

概要:

ユタ健康大学の科学者らが主導した国際的な研究によると、心臓細胞内のカルシウムシグナル伝達の調節を助けるタンパク質は、慢性心不全の予防と回復に重要な役割を果たす可能性がある。研究者らは、このタンパク質であるVDAC2のシグナル伝達経路の破壊が心臓細胞の収縮に深刻な障害を引き起こし、心臓が体に血液を送るのを困難にしていると述べている。この発見は、VDAC2を標的とする薬物や他の治療法が最終的に心不全の緩和に役立つ可能性があることを示唆している。

実際に実験用マウスで、VDAC2を無効にするかノックアウトした場合、ミトコンドリア内のカルシウムの流れがひどく損なわれ、心臓細胞は適切に鼓動することができなかった。マウスはまた、心臓の左心室またはポンプ室拡大を発症した。拡張型心筋症と呼ばれるこの状態は、心臓が血液を送り出すのを困難にし、最終的に心不全と死に至った。また、研究者らは、VDAC2が筋小胞体のタンパク質のペアと相互作用することを発見。このタンパク質間のコミュニケーションを妨げると、細胞のカルシウムシグナル伝達の障害と心不全に繋がるが、ノックアウトマウスでVDAC2を復元すると、左心室の腫れの減少など、心不全の影響の多くが逆転し、死亡が防止された。

遺伝的に心不全を発症しやすいマウスを使った他の実験では、研究者らは、VDAC2に結合してミトコンドリアのカルシウム摂取を増加させるエフセビンと呼ばれる実験薬が心臓血管の健康を改善することを発見した。科学者たちは、これは、VDAC2を標的とするエフセビンおよび他の薬剤が心不全の治療としてさらに試験するための優れた薬剤候補であることを示唆していると述べている。

この研究は『Nature Communications』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> [Heart cell protein could lead to new treatments for heart failure and recovery -- ScienceDaily](#)

Heart cell protein could lead to new treatments for heart failure and recovery

Date:

July 28, 2021

Source:

University of Utah Health

Summary:

A protein that helps regulate calcium signaling within heart cells could play a key role in preventing chronic heart failure, according to a new study.

FULL STORY

A protein that helps regulate calcium signaling within heart cells could play a key role in preventing chronic heart failure, according to an international study led by University of Utah Health scientists. The researchers say disruption in the signaling pathway for this protein, VDAC2, causes severe impairment of heart cell contraction, making it harder for the heart to deliver blood to the body. The finding suggests that drugs and other therapeutic treatments targeting VDAC2 could eventually help alleviate heart failure.

"Based on our human and laboratory research, it appears that if VDAC2 is not working properly, then everything in the heart can cascade downward from there," says Stavros Drakos, Professor of Medicine, Director of Cardiovascular Research for the Division of Cardiology at U of U Health, and senior author of the study. "If we can figure out ways to help this protein do its job again, then it's possible that we might be able to address heart failure far earlier in the disease process."

The study appears in *Nature Communications*.

Scientists have long known that calcium -- the mineral that keeps your teeth and bones strong -- plays a vital role in the heart. Between heart beats, calcium levels in heart muscle cells (called myocytes) diminish, allowing the cell to relax. During contraction, a large amount of calcium surges out of a small cellular structure called sarcoplasmic reticulum, causing the cell to contract. It's this constant ebb and flow of calcium in and out of the inner fluid of heart muscle cells that is critical to keep the heart beating.

Researchers also know that an organelle called mitochondria, relies on calcium to help produce biochemical energy that keeps cells alive. Mitochondria communicates with the sarcoplasmic reticulum, but its specific role in calcium signaling and thus cardiovascular health isn't well understood.

In their study, Drakos and colleagues sought to get a better understanding of mitochondria's role in the calcium cycle within heart cells. In earlier research with human heart tissue from heart failure patients, they detected a positive correlation between improved heart function and VDAC2 activity, a protein on the outer membrane of the mitochondria that allows calcium to flow into the mitochondria. As a result, they suspected that VDAC2 could play an important role in this disease.

In laboratory mice, they disabled, or knocked out, VDAC2. Without it, calcium flow in the mitochondria was severely impaired, and heart cells couldn't beat properly. The mice also developed enlargement of the heart's left ventricle or pumping chamber. This condition, called dilated cardiomyopathy, made it harder for the heart to pump blood and eventually led to heart failure and death.

Specifically, the researchers found that VDAC2 interacts with a pair of proteins in the sarcoplasmic reticulum. Hindering this protein-to-protein communication leads to impaired cellular calcium signaling and heart failure. However, restoring VDAC2 in knock-out mice reversed many of the effects of heart failure, including reduced swelling of the left ventricle, and prevented death.

In other experiments with mice that are genetically prone to develop heart failure, the researchers found that an experimental drug called efsevin, which binds to VDAC2 and increases mitochondrial calcium uptake, improved cardiovascular health. The scientists say this suggests that efsevin and other drugs that target VDAC2 are good drug candidates for further testing as treatments for heart failure.

"Our study shows the importance of VDAC2 in normal cardiac function," says Thirupura Sundari Shankar, lead author of the study and a graduate PhD student in the Drakos lab. "Through this unique role, VDAC2 emerges as a potential therapeutic target for heart failure patients."

The study, "Cardiac-specific Deletion of Voltage Dependent Anion Channel 2 Leads to Dilated Cardiomyopathy by Altering Calcium Homeostasis," appears in *Nature Communications*. It was supported by the American Heart Association, the National Heart, Lung and Blood Institute, and the Nora Eccles Treadwell Foundation.

In addition to Shankar and Dr. Drakos, U of U Health researchers D.K.A. Ramadurai, S. Sommakia, R. Badolia, A.T. Krokidi, D. Calder, S. Navankasattusas, A. Aravamudhan, J. Ling, K.J. Whitehead, F.B. Sachse, K.W. Spitzer, and D. Chaudhuri contributed to this research. Collaborating institutions included the VA Salt Lake City Medical Center, University of Connecticut, University of California, Los Angeles, and Ludwig Maximilian University of Munich.

Story Source:

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

Journal Reference:

1. Thirupura S. Shankar, Dinesh K. A. Ramadurai, Kira Steinhorst, Salah Sommakia, Rachit Badolia, Aspasia Thodou Krokidi, Dallen Calder, Sutip Navankasattusas, Paulina Sander, Oh Sung Kwon, Aishwarya Aravamudhan, Jing Ling, Andreas Dendorfer, Changmin Xie, Ohyun Kwon, Emily H. Y. Cheng, Kevin J. Whitehead, Thomas Gudermann, Russel S. Richardson, Frank B. Sachse, Johann Schredelseker, Kenneth W. Spitzer, Dipayan Chaudhuri, Stavros G. Drakos. **Cardiac-specific deletion of voltage dependent anion channel 2 leads to dilated cardiomyopathy by altering calcium homeostasis.** *Nature Communications*, 2021; 12 (1) DOI: [10.1038/s41467-021-24869-0](https://doi.org/10.1038/s41467-021-24869-0)

8. このサイトカインで治療されたマウスは、脂肪を「発汗」させることで体重を減らす

日付: 2021年7月29日

ソース: ペンシルベニア大学医学部

概要:

ペンシルベニア大学医学部ペレルマン校の研究者らが木曜日に『Science』誌で発表した新しい研究によると、TSLPとして知られるサイトカインで肥満マウスを治療すると、対照と比較して腹部の脂肪と体重が大幅に減少した。また、予期せぬことに、脂肪の減少は食物摂取量の減少や代謝の促進とは関連していなかった。代わりに、研究者らは、TSLPが免疫系を刺激して、皮膚の油を生成する皮脂腺を通して脂質を放出することを発見した。胸腺間質リンポイエチン(TSLP)は、喘息やその他のアレルギー性疾患に関与するサイトカイン(免疫系タンパク質の一種)である。上林研究グループは、2型免疫細胞を活性化し、T制御性細胞を拡大するこのサイトカインの拡大された役割を調査しており、過去の研究で、これらの細胞がエネルギー代謝を調節できることが示されていた。そこで、研究者らは、太り過ぎのマウスをTSLPで治療すると免疫応答が刺激され、肥満の有害な影響の一部を打ち消す可能性があると予測した。

2型糖尿病に対するTSLPの効果进行测试するために、研究者らは肥満マウスに体のTSLPレベルを増加させるウイルスベクターを注射、4週間後、研究チームはTSLPが糖尿病のリスクに影響を与えただけでなく、高脂肪食を与えられたマウスの肥満を実際に逆転させたことを発見した。対照群は体重が増え続けたが、TSLPで治療されたマウスの体重は平均してわずか28日で45グラムから健康な25グラムに減少した。最も驚くべきことに、TSLPで治療したマウスは内臓脂肪量も減少させた。内臓脂肪は、主要な臓器の周囲の腹部に蓄積される白色脂肪であり、糖尿病、心臓病、脳卒中のリスクを高める可能性がある。これらのマウスはまた、血糖値と空腹時インスリンレベルの改善、および脂肪肝疾患のリスクの低下も経験した。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

<英文> [Mice treated with this cytokine lose weight by 'sweating' fat \(medicalxpress.com\)](#)

JULY 29, 2021

Mice treated with this cytokine lose weight by 'sweating' fat

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



Credit: CC0 Public Domain

Treating obese mice with the cytokine known as TSLP led to significant abdominal fat and weight loss compared to controls, according to new research published Thursday in *Science* from researchers in the Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania. Unexpectedly, the fat loss was not associated with decreased food intake or faster metabolism. Instead, the researchers discovered that TSLP stimulated the immune system to release lipids through the skin's oil-producing sebaceous glands.

"This was a completely unforeseen finding, but we've demonstrated that fat loss can be achieved by secreting calories from the skin in the form of energy-rich sebum," said principal investigator Taku Kambayashi, MD, Ph.D., an associate professor of Pathology and Laboratory Medicine at Penn, who led the study with fourth-year medical student Ruth Choa, Ph.D. "We believe that we are the first group to show a non-hormonal way to induce this process, highlighting an unexpected role for the body's [immune system](#)."

The animal model findings, Kambayashi said, support the possibility that increasing sebum production via the immune system could be a strategy for treating obesity in people.

The Hypothesis

Thymic stromal lymphopoietin (TSLP) is a cytokine—a type of immune system protein—involved in asthma and other allergic diseases. The Kambayashi research group has been investigating the expanded role of this cytokine to activate Type 2 immune cells and expand T regulatory cells. Since past studies have indicated that

these cells can regulate energy metabolism, the researchers predicted that treating overweight mice with TSLP could stimulate an immune response, which could subsequently counteract some of the harmful effects of obesity.

"Initially, we did not think TSLP would have any effect on obesity itself. What we wanted to find out was whether it could impact insulin resistance," Kambayashi said. "We thought that the cytokine could correct Type 2 diabetes, without actually causing the mice to lose any weight."

The Experiment

To test the effect of TSLP on Type 2 diabetes, the researchers injected [obese mice](#) with a viral vector that would increase their bodies' TSLP levels. After four weeks, the research team found that TSLP had not only affected their diabetes risk, but it had actually reversed the obesity in the mice, which were fed a high-fat diet. While the [control group](#) continued to gain weight, the weight of the TSLP-treated mice went from 45 grams down to a healthy 25 grams, on average, in just 28 days.

Most strikingly, the TSLP-treated mice also decreased their visceral fat mass. Visceral fat is the white fat that is stored in the abdomen around major organs, which can increase diabetes, heart disease, and stroke risk. These mice also experienced improved blood glucose and fasting insulin levels, as well as decreased risk of fatty liver disease.

Given the dramatic results, Kambayashi assumed that the TSLP was sickening the mice and reducing their appetites. However, after further testing, his group found that the TSLP-treated mice were actually eating 20 to 30 percent more, had similar energy expenditures, base metabolic rates, and activity levels, when compared to their non-treated counterparts.

The Findings

To explain the [weight loss](#), Kambayashi recalled a small observation he had previously ignored: "When I looked at the coats of the TSLP-treated mice, I noticed that they glistened in the light. I always knew exactly which mice had been treated, because they were so much shinier than the others," he said.

Kambayashi considered a far-fetched idea—was their greasy hair a sign that the mice were "sweating" out fat from their skin?

To test the theory, the researchers shaved the TSLP-treated [mice](#) and the controls and then extracted oils from their fur. They found that Kambayashi's hypothesis was correct: The shiny fur contained sebum-specific lipids. Sebum is a calorically-dense substance produced by sebocytes (highly specialized epithelial cells) in the sebaceous glands and helps to form the skin barrier. This confirmed that the release of oil through the skin was responsible for the TSLP-induced fat loss.

The Conclusions

To examine whether TSLP could potentially play a role in the control of oil secretion in humans, the researchers then examined TSLP and a panel of 18 sebaceous gland-associated genes in a publicly-available dataset. This revealed that TSLP expression is significantly and positively correlated with sebaceous gland gene expression in healthy human skin.

The study authors write that, in humans, shifting sebum release into "high gear" could feasibly lead to the "sweating of fat" and weight loss. Kambayashi's group plans further study to test this hypothesis.

"I don't think we naturally control our weight by regulating sebum production, but we may be able to hijack the process and increase sebum production to cause fat loss. This could lead to novel therapeutic interventions that reverse obesity and lipid disorders," Kambayashi said.

Explore further

[Food allergy development linked to skin exposure](#)

More information: Thymic stromal lymphopoietin induces adipose loss through sebum hypersecretion, *Science* (2021). [DOI: 10.1126/science.abd2893](https://doi.org/10.1126/science.abd2893)

Journal information: [Science](#)

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