

Bio News – February, 2021

In-Vivo Science
International, Inc.

今月の企業関連ニュース/他

12/30 AstraZeneca の英国生まれの COVID-19 ワクチンを同国が取り急ぎ承認

12/31 中国 Sinopharm の COVID-19 ワクチンの有効性は先行 2 品のより低めの 79%

新型コロナウイルス感染症予防ワクチンの第 3 相試験途中解析での有効性が 79%だったと中国 Sinopharm が発表。

1/1 中国が Sinopharm の有効性 79%の COVID-19 ワクチンを承認

1/1 WHO、Pfizer 製ワクチンの緊急使用を承認

1/4 イングランド全域で 3 度目のロックダウン 学校も閉鎖

1/5 東京のコロナ入院者、初の 3 千人超 病床使用率は 86%

新型コロナウイルスの感染拡大で、東京都の医療提供体制が限界に近づきつつある。5 日時点での入院患者は過去最多の 3,025 人に達し、初めて 3 千人を超えた。自宅・宿泊療養者を合わせると 8,375 人に上る。コロナ患者の病床使用率は 86%に及び、重症者も 5 日時点で過去最多の 111 人で、緊急事態宣言下の 4 月下旬(105 人)を上回り、医療関係者は危機感を強める。

1/5 高齢父の精子、子の自閉症に影響？ マウス実験で 東北大

高齢の父親から生まれた子どもは自閉症などの発達障害が生じやすくなる可能性があるとするマウス実験の結果を、東北大などのチームが発表した。加齢で精子の DNA が変化することが影響するとみている。欧州分子生物学機構の学術誌で 5 日、公表された。

1/6 Pfizer が 70 年振りにロゴを刷新(新ロゴは下)



1/7 母の子宮頸がん、子に移行 羊水に混入、肺がんにも 世界初・国立がん研究センター

母親の子宮頸(けい)がんが出産時に羊水に混入し、誕生直後の赤ちゃんが初めて泣いた際にこの羊水を吸い込んで肺がんを発症した例が見つかった。国立がん研究センターなどの研究チームが世界初の例として 7 日発表。論文は米医学誌ニューイングランド・ジャーナル・オブ・メディシン電子版に掲載された。

1/7 インドが同国の Bharat Biotech International の COVID-19 ワクチンを取り急ぎ認可～Ph3 結果出版は査読段階

1/7 国立感染研、新型コロナウイルス変異種の分離に成功 感染力が強い恐れ

英国で見つかり、感染力が強いとされる新型コロナウイルスの変異種の分離に、国立感染症研究所が成功した。分離したウイルスは病原性などの性質を詳しく解析することにより、治療薬やワクチンの開発研究に活用できる。同研究所は分離した変異種を近く国内外の研究機関に配布する予定。

1/8 天然せっけんにコロナ抑制効果 メーカーと大学の共同研究で確認

広島大とせっけんメーカー「シャボン玉石けん」(北九州市)は、天然せっけんの成分「オレイン酸カリウム(オレイン)」が新型コロナウイルス感染防止に高い効果を示すことを共同研究で確認した。オレインの水溶液にウイルスを3分間触れさせたところ、感染力はほぼなくなった。一般的な合成洗剤の成分で同様にウイルスを抑制する場合、オレインの約3~8倍の濃度が必要となることも分かっており、同大は「新型コロナについて高い抗ウイルス効果が実証された意義は大きい」としている。

1/10 UC San Diego 大学構内に新型コロナウイルス PCR 検査の自販機設置~ID カードで無料

カリフォルニア大学サンディエゴ校(UC San Diego)の構内全域に新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)感染(COVID-19)検出 PCR 検査の自販機が今年に入ってまず11台設置された。

大学の身分証明カードを読ませることで無料取得でき、検査用品を使って自分で採取した鼻拭い液検体を回収箱に入れば大体1~2日で結果が通知される。COVID-19 検査自販機は近日中に更に9台設置される。

同大学の生徒は全員症状の有無を問わず週1回はCOVID-19 検査を受ける必要がある、としている。

1/12 Boehringer Ingelheim が Google と協力しての量子コンピューター創薬に取り組む

1/12 Moderna がインフルエンザ、HIV、ニパウイルスのワクチン開発を開始

1/13 コロナ発症後、少なくとも8カ月抗体保持 米研究チーム、科学誌で発表

チームは2020年3~10月、新型コロナに感染して回復した米国の19~81歳の男女計188人の血液を採取。採取した時期は、発症日か陽性と確認された日から6日~8カ月後だった。対象者は、無症状4人▽軽症170人▽入院して治療13人▽不明1人——で、米国内の感染者の症状別割合とほぼ一致しているという。

その結果、特定のウイルスの特徴を記憶して大量の抗体を作らせる免疫細胞の「メモリーB細胞」は、発症から4~5カ月で増加。長く体内に残る「IgG」という抗体は、発症20日~8カ月後でも比較的安定して保持されていた。また、発症から6~8カ月後に採取した40人のうち36人は、ウイルスを排除できる中和抗体を確認できたという。

1/13 右半分オス、左半分メスのガ 高1が発見「一目で直感」



1/13 ゴリラが新型コロナウイルス感染~霊長類・類人猿への伝播は初めて -トラ、ライオン、ミンク、ユキヒョウ、イヌ、ネコに続いて第7の動物に

サンディエゴ動物園のゴリラの群れの少なくとも何頭かが新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)に感染。

1/13 大腸内視鏡、AIで精度向上 国立がん研とNECがソフト開発

1/14 蚊の嗅覚で微量のにおい検出成功 東京大 がんの予兆感知に期待

蚊の触覚にあり、人のおいを感じする「嗅覚受容体」を組み込んで作ったセンサーで、人の呼気から、がんの進行度を示す微量のおいを検出することに成功したと、東京大と神奈川県立産業技術総合研究所の研究チームが発表した。米科学誌に13日掲載された。将来的には、がんの進行度を示す数値「腫瘍マーカー」を呼気から検出することも可能になるといい、研究チームは民間企業と連携し、今後10年以内の実用化を目指している。

1/14 Pfizer/BioNTech の COVID-19 ワクチン接種に伴うアナフィラキシーは極めて稀

1/14 中国 Sinovac の COVID-19 ワクチンのごく軽症も含む予防効果 50%~ブラジル試験

中国 Sinovac Biotech のワクチン CoronaVac のブラジルでの試験での新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 予防効果は 50.4%だったと Reuters などが報じている。

同国の Butantan Institute は先週 CoronaVac の効果が 78%だったと発表した。その効果は軽度~重度の COVID-19 の予防効果であり、今回の 50.4%はごく軽度の COVID-19 を含む予防効果であると Butantan の臨床研究リーダー Ricardo Palacios 氏は言っている。

1/14 米国で二つの変異種発見か 一つは英国と類似 オハイオ州立大

オハイオ州立大ウェクスナー・メディカル・センターなどの研究チームは 13 日、新型コロナウイルスの新たな変異種を二つ発見したと発表した。

一つは英国型と共通部分が確認されたが、米国内で変異を起こした可能性が高いという。もう一つは英国型とは別の型で、同州コロンバスで昨年 12 月下旬から広がっていた。研究チームは「現時点でワクチンの効果に影響を及ぼすと確信するデータは見つかっていない」と説明している。

1/14 Moderna CEO「新型コロナ、永遠に無くならない」

米国の経済専門ニュース放送局“CNBC”によると、ステファン・バンセル CEO はこの日、JP モルガンが主催したヘルスケア カンファレンスにパネラーとして参席し「我々は永遠に、新型コロナとともに生きていかねばならない」と語った。「新型コロナは無くならない」と繰り返し語った。

1/14 日本、外国人入国を全面禁止…米国は陰性確認を義務化

世界的な新型コロナウイルスの感染拡大の悪化と変異ウイルスの広がりのなか、日本と米国が“戸閉まり”の強化に乗り出した。日本は、緊急事態の追加発令とともに、すべての外国人の入国を一時中断することにして、米国は、すべての入国者に新型コロナの陰性判定証明書を要求することにした。

1/14 英コロナ変異株、50 の国と地域に WHO

世界保健機関(WHO)によると、英国で最初に見つかった新型コロナウイルスの変異株は現在 50 の国と地域に広がっており、南アフリカで発見された変異株は 20 の国と地域で確認されているという。

1/14 Biogen が iPhone/Apple Watch の体調記録で認知機能障害を見つける試験開始

1/14 WHO 調査団の 2 人、コロナ抗体検査で陽性 シンガポールで足止め

世界保健機関(WHO)は 14 日、中国で新型コロナウイルスの起源調査に臨む予定の専門家 2 人が同ウイルスの抗体検査で陽性と判定され、シンガポールに足止めされていることを明らかにした。

1/14 米でワクチン接種後死亡 調査

Pfizer と米連邦保健当局は、同社とドイツの BioNTech が開発した新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) ワクチンの 1 回目の接種を受けた医療従事者が 16 日後に死亡した事例を調査している。

死亡したのはフロリダ州在住の医師(56)で、希少疾患である重度の血小板減少症を発症した。この病気は血液を凝固し内出血を止める体の能力を低下させる。

1/15 「老化細胞」除去する薬剤 動脈硬化や糖尿病改善 東大など

東京大などの研究チームは、加齢に伴い蓄積し、動脈硬化や糖尿病などさまざまな加齢関連疾患の原因となる「老化細胞」だけを除去する薬剤を発見し、マウスの実験で疾患の改善にも成功した。成果は、これらの疾患の治療や予防に役立つと期待される。論文は 15 日、米科学誌「サイエンス」に掲載された。

1/16 Janet Woodcock 氏が正式な米国 FDA 長官候補に

1/17 ノルウェー、Pfizer ワクチン接種後死亡、29 人に増加

1/18 治療薬レムデシビル、すべての肺炎患者へ投与可能に

1/18 家庭内で受動喫煙 10 年超…若者の虫歯リスク 1.5 倍に -岡山大 研究

1/19 「牛のげっぷ」を“クリーン”にするマスクが、気候変動の進行を遅らせる？ 英スタートアップの挑戦

地球上には 16 億頭の牛がいるが、そのげっぷとおならが大問題になりつつある。それは牛が排出するメタンのことだ。メタンは色も臭いもないガスで、二酸化炭素(CO₂)のほぼ 84 倍以上の温室効果がある。農業貿易政策研究所(IATP)の最新の報告によると、米国の大手酪農企業 13 社から排出される温室効果ガスの合計は、数基の大型火力発電所から排出される温室効果ガスと等しいことが明らかになっている。

こうしたなか英国を拠点とするスタートアップの Zelp が、この問題を解決できそうな方法を開発。それは牛のげっぷを集めることで、牛から出るメタンガスを 60%削減するように設計された牛用マスク。Zelp はフランススコとパトリシオのノリス兄弟が立ち上げた企業で、ふたりの家族はアルゼンチンで畜産業を営んでいる。

1/19 新型コロナウイルス感染蔓延で米国人の寿命は 1 年以上短縮して 77.48 歳に

1/20 カリフォルニア州が Moderna の COVID-19 ワクチン 1 ロットの接種を停止

カリフォルニア州サンディエゴの病院で Moderna の新型コロナウイルス感染症(COVID-19)予防ワクチン mRNA-1273 が接種された 10 人弱が重度アレルギー反応を呈した。

1/20 細胞を「卵子」にする遺伝子 不妊治療に応用期待 九大・理研

九州大と理化学研究所などの研究チームは、卵子に含まれる特殊な細胞質(卵細胞質)の形成に必要な遺伝子を特定し、胚性幹細胞(ES 細胞)や人工多能性幹細胞(iPS 細胞)から短期間に大量に卵細胞質を持つ細胞(卵子様細胞)を作ることに成功した。論文は 20 日までに英科学誌ネイチャーに掲載された。

1/20 イスラエル「Pfizer 接種者 98%抗体生成」…実際の接種で効果を初確認

イスラエルで Pfizer の新型コロナウイルス(新型肺炎)ワクチンを 2 回接種した人の 98%でウイルスを退治できる高い水準の抗体が生成されたという研究結果が出た。実際の接種を通じてワクチンの効能が初めて確認された。

1/20 ワクチン、Pfizer と正式契約 国内で年内 7,200 万人分

- 1/21 iPS 由来の網膜細胞 50 人に移植へ 国が計画了承
- 1/21 新型コロナワクチン、変異種にも有効 2つの研究で報告
Pfizer や Moderna が開発した新型コロナウイルスワクチンについて、変異種に対しても予防効果があることを裏付けたとする2つの研究結果が発表された。
- 1/21 病院内の医療機器を隈なく繋ぐソフトウェア会社 Capsule を Philips が買収
- 1/21 癌ワクチンの Gritstone が COVID-19 のワクチンに着手
- 1/22 カリフォルニア州で新型コロナウイルス変種 CAL.20C が広まっている
- 1/22 アフリカの新型コロナウイルス感染者死亡率が 2.5%に上昇～世界の 2.2%を上回る
- 1/22 抗体治療薬、コロナ発症「8 割減」米製薬大手が発表
米製薬大手 Eli Lilly は 21 日、開発中の抗体治療薬の大規模治験で、新型コロナウイルスの発症リスクを大幅に下げることが確認された、と発表した。
ワクチンと同じように、新型コロナの発症予防に使える可能性がある。使われたのは、新型コロナから回復した患者の抗体をモデルに、人工的につくった「モノクローナル抗体」を使った注射薬「バムラニビマブ」。新型コロナウイルスが細胞に侵入するのを妨げる作用がある。
- 1/24 イスラエルで Pfizer の COVID-19 ワクチン 1 回目接種が感染の 3 割を防いだ
新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 予防ワクチンの接種が最も広がっている国の一つイスラエルでのその接種者の感染率は接種がまだの人より 33%低いことが示された。
- 1/24 英国の新型コロナウイルス変種 B.1.1.7 感染者の死亡率は以前のより 65%高い
- 1/25 急性リンパ性白血病の患者に新療法 名古屋大が臨床研究
急性リンパ性白血病の患者から免疫細胞を取り出し、遺伝子を操作して攻撃力を高めて体に戻す新たな治療法「CAR(カー)—T(ティー)細胞療法」について、名古屋大が 25 日、10~40 代の男女 3 人に対して臨床研究を実施したと発表。
- 1/25 Merck & Co が新型コロナウイルスワクチンの開発中止
Ph1 試験での効果・免疫反応が期待はずれだったことを受けて Merck & Co が新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) ワクチン 2 つ・V590 と V591 の開発を中止。
- 1/26 Moderna が COVID-19 ワクチン南ア変異株専用品の開発に着手
南ア変種への中和活性は感染防御に必要な水準を満たしているとはいえ低めだったため。
- 1/26 顔写真だけで認知症判定…AI活用、正答率は9割
人工知能 (AI) が、顔写真から認知機能の低下を9割の正答率で見分けることができた、との研究結果を東京大学などのチームがまとめた。顔だけで認知症を判定したのは世界初。
- 1/26 コロナ感染ゴリラに人工抗体投与、回復の兆し サンディエゴの動物園

米カリフォルニア州にあるサンディエゴ動物園サファリパーク(San Diego Zoo Safari Park)は 25 日、新型コロナウイルスに感染し、重症化していた高齢の雄ゴリラが、最先端の人工抗体治療を受け回復しつつあると発表。

1/27 EU、入域許可国リストから日本除外へー新型コロナ感染の増加受け

EU が日本からの渡航を再び原則禁止。EU は 27 日、日本からの渡航を原則禁止すると発表した。EU は 2020 年 3 月、新型コロナウイルスの感染拡大を受けて、EU 域外からの渡航を原則禁止した。その後、2020 年 7 月に、日本はこの禁止措置の対象から除外されたが、国内の感染者が増えていることを受け、再び適用された。

日本の除外で、EU が渡航を認めるよう勧告する「ホワイトリスト」に入る国はオーストラリアと中国、ニュージーランド、ルワンダ、シンガポール、韓国、タイの7カ国だけとなる。

1/27 日本でワクチン最大 9 千万回分生産へ 英 AstraZeneca

ワクチンの原液は JCR ファーマ(兵庫)がつくり、容器への充填(じゅうてん)などの製品化は第一三共(東京)や KM バイオロジクス(熊本)などが担う。

1/27 2回接種後の感染は0.01% イスラエル

新型コロナウイルスのワクチン接種が世界最速のペースで進む中東のイスラエルで、ワクチンを2回接種した人のうち、その後、感染が確認されたのは、およそ0.01%だったことが分かった。イスラエルは、先月下旬から Pfizer などが開発したワクチンの接種を始め、国民のおよそ14%、122万人がすでに2回の接種を終えている。

1/27 Lilly の抗体一対で外来 COVID-19 患者の入院か死亡が 70%減少

1/27 日本発リウマチ薬「コロナ治療に効果」英国の発表で注目

大阪大学と中外製薬(東京都)が開発したリウマチ薬「アクテムラ」(一般名トシリズマブ)が、新型コロナウイルスの治療薬候補として再び注目を集めている。大手製薬会社が患者への効果は確認できないとしていたが、英国政府が重症患者の治療に有効だと発表したからだ。

英国政府は 7 日、アクテムラが新型コロナの重症患者の治療に有効だとして、無料の国営医療「国民保健サービス」(NHS)の現場で、患者へ使うことを薦めると発表。

1/28 新型コロナ「同時感染」確認 ブラジルの研究所

ブラジルのフィーバレ大学生命工学研究所(リオグランデドスル州)は 26 日、2 種類の新型コロナウイルスに同時感染したケースを 2 件確認したと発表。又、「異なるウイルスに同時感染して遺伝子が混ざれば、新型コロナの進化の温床となる恐れがある」と警戒を促した。

1/28 Pfizer/BioNTech、自社ワクチンが英・南ア変異株に有効と発表

米製薬大手 Pfizer と独製薬ベンチャーの BioNTech は 28 日、両社が共同開発した新型コロナウイルスワクチンが英国と南アフリカの同ウイルス変異株に対しても有効だと発表した。

両社はこの発表で、従来株と変異株の比較試験で「わずかな相違」がみられたが、これによって「ワクチンの有効性が大幅に下がる可能性は低い」としている。

1/29 中国・武漢 WHO 調査団 29 日から発生源調査へ

1/29 スイス、Moderna 製コロナワクチンの供給遅延＝連邦保健省

1/29 南ア変異株、米で初確認 渡航歴ない2人

米当局は28日、南アフリカ由来の新型コロナウイルス変異株を国内で初めて確認したと発表。変異株への感染が確認されたのは、サウスカロライナ州の成人2人。感染力が高いとされる南アフリカの変異株 B.1.351 はこれまでに30か国以上で確認されており、米国内にもすでに存在している可能性が指摘されていた。米国は他の先進諸国の多くと比べ、変異株の検出能力で大幅に遅れをとっている。

英国で確認された別の変異株 B.1.1.7 はすでに米国の数十州で確認されているが、南アフリカの変異株については、現存するワクチンで作られる抗体や人工抗体療法による作用の一部が効かない恐れがあることから、より大きな懸念が生じている。

1/29 AstraZeneca 製ワクチン、65歳以上には推奨せず 独委員会

ドイツの予防接種常任委員会(STIKO)は28日、英製薬大手 AstraZeneca が開発した新型コロナウイルスワクチンについて、65歳以上の高齢者に対する使用は推奨できないと勧告した。英国とEUはワクチンをめぐり対立しており、今回の勧告により新たな火種が加わった。

[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. 知能障害： GPI アンカー欠損症研究のためのマウスモデル
2. 腐った卵ガスがアルツハイマー病を防ぐ -マウス実験
3. 免疫療法抵抗性をより深く理解するための新しいヒト化マウスモデル
腫瘍浸潤性肥満細胞が、メラノーマの免疫チェックポイント阻害剤耐性に関連
4. デング熱ウイルスをブロックする抗体発見
5. マウスの喘息の致命的影響を逆転
6. 睡眠中に筋脱力を起こす神経回路 -マウス実験
7. デザイナーサイトカインで麻痺したマウスが再び歩行可能に
8. COVID-19 による重篤な疾患は肺ではなく脳への攻撃による -マウス実験
9. 肥満マウスが、何を食べたかではなく、いつ食べたかによって乳癌リスクが低下
概日リズムに合わせた断続的断食がインスリンレベルを改善し腫瘍の成長を抑制

1. 知能障害： GPI アンカー欠損症研究のためのマウスモデル

日付:2021 年 1 月 7 日

ソース:ボン大学

概要:

知能障害、運動障害、発達遅延は、GPI アンカー（GPI =グリコシルホスファチジルイノシトール）欠損症に属する希少疾患のグループに典型的な症状とされている。船が嵐や波の中で海底に停泊するのと同じように、GPI アンカーは、特殊なタンパク質が生細胞の外側に留まることができるようにする。遺伝子変異により GPI アンカーが適切に機能しない場合、細胞間のシグナル伝達と輸送が妨害され、これが病気に関連する障害を引き起こすのではないかとされている。

今回ボン大学とマックスプランク分子遺伝学研究所の研究者らは、遺伝子工学的手法を用いて、これらの患者を非常によく模倣するマウスを作成した。

ヨーロッパのほとんどの GPI アンカー欠損症の患者では、PIGV 遺伝子 -GPI アンカーの合成に非常に重要な酵素をコードしている- の突然変異が発見されている。研究者らは、CRISPR-Cas9 遺伝子バサミを使用して、患者のモデルに基づいてマウスの PIGV 遺伝子を改変、「広範な行動試験により、このマウスモデルはヒトで観察された疾患を非常に密接に反映していることが示された」としている。

この研究結果は現在、「米国科学アカデミー紀要 (PNAS)」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> [Intelligence deficit: Conclusion from the mouse to the human being | EurekAlert! Science News](#)

NEWS RELEASE 7-JAN-2021

INTELLIGENCE DEFICIT: CONCLUSION FROM THE MOUSE TO THE HUMAN BEING

Researchers create an animal model for studying GPI anchor deficiencies

UNIVERSITY OF BONN

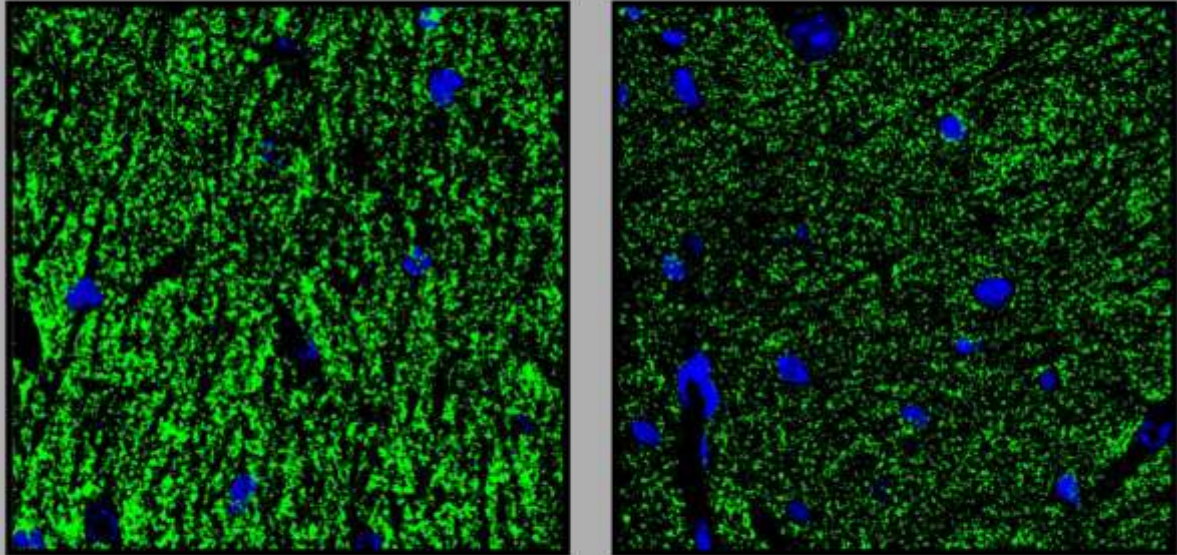


IMAGE: IN THE TRANSGENIC MICE (PIGV341E; RIGHT) THERE ARE FEWER VESICLES (GREEN) IN WHICH NEUROTRANSMITTERS ARE STORED THAN IN THE CONTROL ANIMALS (LEFT). THIS COULD BE RESPONSIBLE FOR THE SYNAPTIC DEFECT. [view more](#)

CREDIT: © MIGUEL RODRIGUEZ DE LOS SANTOS

Impaired intelligence, movement disorders and developmental delays are typical for a group of rare diseases that belong to GPI anchor deficiencies. Researchers from the University of Bonn and the Max Planck Institute for Molecular Genetics used genetic engineering methods to create a mouse that mimics these patients very well. Studies in this animal model suggest that in GPI anchor deficiencies, a gene mutation impairs the transmission of stimuli at the synapses in the brain. This may explain the impairments associated with the disease. The results are now published in the journal "*Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS)*".

Just as ships anchor to the seabed in storms and waves, GPI anchors (GPI = glycosylphosphatidylinositol) ensure that special proteins can hold on to the outside of living cells. If the GPI anchor does not function properly due to a gene mutation, the signal transmission and transport between cells are disrupted. "GPI anchor deficiencies comprise a group of rare diseases that primarily cause intellectual deficits and developmental delays," explains Prof. Dr. Peter Krawitz from the Institute for Genomic Statistics and Bioinformatics at the

University Hospital Bonn, who started his research at the Charité - Universitätsmedizin Berlin and continued it at the University Hospital Bonn. About 20 to 30 genes can be altered in GPI anchor deficiency.

A mutation in the PIGV gene was found in most European patients. It encodes an enzyme that is of great importance for the synthesis of the GPI anchor. Using the CRISPR-Cas9 gene scissors, the researchers and their colleagues from the Max-Planck-Institute for Molecular Genetics in Berlin modified the PIGV gene in mice based on a model of the patients. "Extensive behavioral tests have shown that this mouse model very closely reflects the disease observed in humans," says Miguel Rodríguez de los Santos from the Institute for Medical Genetics and Human Genetics at the Charité. He has been working with Prof. Krawitz for years and is now continuing his research at the University Hospital Bonn.

How similar is the mouse to human patients?

The behavioral tests on the genetically modified mice were carried out in cooperation with scientists from the "Animal Outcome Core Facility" of the NeuroCure Cluster of Excellence at the Charité. The animals exhibited cognitive deficits, just like the patients. For example, they showed significantly worse spatial orientation than mice without this mutation and displayed altered social behavior. "They were particularly sociable, which is something we did not expect," reports Rodríguez de los Santos.

Research revealed that patients with GPI anchor deficiencies also exhibit this sociability in some cases. The PIGV-altered mice also displayed deviations in the day-night rhythm. "This symptom has so far not appeared to be relevant, but it is certainly described in patients," says Krawitz. "We now have the rare case that the large similarity of a mouse model allows us to infer and re-evaluate the symptoms of patients in reverse."

Dysregulations in the hippocampus

The researchers knew from preliminary studies that the hippocampus plays a major role in GPI anchor deficiencies. This brain structure, which resembles the shape of a seahorse, enables access to memories. The researchers studied microglia cells and subicular neurons from the hippocampus of genetically modified mice. Microglia cells are immune cells of the brain that fend off intruders. The subicular neurons are also responsible for memory retrieval. "Many genes in these two cell types were misregulated," says Rodríguez de los Santos. This could explain why the mice showed orientation problems in the tests.

Researchers at the Neuroscience Research Center of the Charité studied the electric fields in the hippocampus of genetically modified mice. "This showed that the transmission of stimuli at the synapses was impaired," says Krawitz. The results in the animal model suggest that the intellectual deficits found in the patients may be related to this synapse defect. Together with

colleagues involved in translational epilepsy research at the University Hospital Bonn under Prof. Dr. Albert Becker, the researchers also discovered that the transgenic mice have an increased susceptibility to epilepsy. A further similarity with humans: Approximately 70 percent of patients with GPI anchor deficiencies develop epilepsy, again possibly caused by a synapse defect. Krawitz: "These observations and our mouse model open up completely new possibilities for further research in this direction."

###

Participating institutions

In addition to the University of Bonn, the study included the Charité - Universitätsmedizin Berlin, the Berlin-Brandenburg School for Regenerative Therapies Berlin, the Max Planck Institute for Molecular Genetics, the University of Zurich, the Humboldt University of Berlin, The Jackson Laboratory for Genomic Medicine, Connecticut, University of Connecticut and the University Medical Center Göttingen.

Publication: Miguel Rodríguez de los Santos, Marion Rivalan, Friederike S. David, Alexander Stumpf, Julika Pitsch, Despina Tsortouktzidis, Laura Moreno Velasquez, Anne Voigt, Daniele Mattei, Melissa Long, Guido Vogt, Alexej Knaus, Björn Fischer-Zirnsak, Lars Wittler, Bernd Timmermann, Peter N. Robinson, Denise Horn, Stefan Mundlos, Uwe Kornak, Albert J. Becker, Dietmar Schmitz, York Winter, Peter M. Krawitz: A CRISPR-Cas9-engineered mouse model for GPI anchor deficiency mirrors human phenotype and exhibits hippocampal synaptic dysfunctions, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS)*, DOI: 10.1073/pnas.2014481118

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.

2. 腐った卵ガスがアルツハイマー病を防ぐ - マウス実験

日付: 2021年1月12日

ソース: ジョンズホプキンス大学医学部

概要:

腐った卵の有毒で腐食性の臭いが特徴である硫化水素の評判は、ジョンズホプキンス大学医学部の研究者らのおかげでまもなく見直される事になるかもしれない。

マウス実験で、研究者らは、悪臭を放つガスが老化した脳細胞をアルツハイマー病から保護するのに役立つ可能性があることを示した。これを可能にする生化学反応の発見は、神経変性疾患と闘うための新薬開発への扉を開くとして、この研究結果を、「米国科学アカデミー紀要(PNAS)」の1月11日号で報告している。

研究によって、脳の硫酸化レベルが年齢とともに減少することが示されており、この傾向は、アルツハイマー病の患者で増幅される。ジョンズホプキンスの科学者らは、この研究において、ヒトのアルツハイマー病を模倣するように遺伝子操作されたマウスを用いた。彼らは、英国のエクセター大学の共同研究者らによって開発された NaGYY と呼ばれる硫化水素運搬化合物をマウスに注射。これは、体中を移動しながら硫化水素分子をゆっくりと放出する。その後、研究者らは、12週間にわたって記憶と運動機能の変化についてマウスをテストしたところ、硫化水素が NaGYY の注射を受けなかったマウスと比較して認知および運動機能を 50% 改善したことを示した。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

< 英文 > [Rotten egg gas could guard against Alzheimer's disease -- ScienceDaily](#)

ROTTEN EGG GAS COULD GUARD AGAINST ALZHEIMER'S DISEASE

Date:

January 12, 2021

Source:

Johns Hopkins Medicine

Summary:

Typically characterized as poisonous, corrosive and smelling of rotten eggs, hydrogen sulfide's reputation may soon get a face-lift thanks to researchers. In experiments in mice, researchers have shown the foul-smelling gas may help protect aging brain cells against Alzheimer's disease.

Typically characterized as poisonous, corrosive and smelling of rotten eggs, hydrogen sulfide's reputation may soon get a face-lift thanks to Johns Hopkins Medicine researchers. In experiments in mice, researchers have shown the foul-smelling gas may help protect aging brain cells against Alzheimer's disease. The discovery of the biochemical reactions that make this possible opens doors to the development of new drugs to combat neurodegenerative disease.

The findings from the study are reported in the Jan. 11 issue of the *Proceedings of the National Academies of Science*.

"Our new data firmly link aging, neurodegeneration and cell signaling using hydrogen sulfide and other gaseous molecules within the cell," says Bindu Paul, M.Sc., Ph.D., faculty research instructor in neuroscience in the Solomon H. Snyder Department of Neuroscience at the Johns Hopkins University School of Medicine and lead corresponding author on the study.

The human body naturally creates small amounts of hydrogen sulfide to help regulate functions throughout the body, from cell metabolism to blood vessel dilation. The rapidly burgeoning field of gasotransmission shows that gases are major cellular messenger molecules, with particular importance in the brain. However, unlike conventional neurotransmitters, gases can't be stored in vesicles. Thus, gases act through very different mechanisms to rapidly facilitate cellular messaging. In the case of hydrogen sulfide, this entails the modification of target proteins by a process called chemical sulfhydration, which modulates their activity, says Solomon Snyder, D.Phil., D.Sc., M.D., professor of neuroscience at the Johns Hopkins University School of Medicine and co-corresponding author on the study.

Studies using a new method have shown that sulfhydration levels in the brain decrease with age, a trend that is amplified in patients with Alzheimer's disease. "Here, using the same method, we now confirm a decrease in sulfhydration in the AD brain," says collaborator Milos Filipovic, Ph.D., principal investigator, Leibniz-Institut für Analytische Wissenschaften -- ISAS.

For the current research, the Johns Hopkins Medicine scientists studied mice genetically engineered to mimic human Alzheimer's disease. They injected the mice with a hydrogen sulfide-carrying compound called NaGYY, developed by their collaborators at the University of Exeter in the United Kingdom, which slowly releases the passenger hydrogen sulfide molecules while traveling throughout the body. The researchers then tested the mice for changes in memory and motor function over a 12-week period.

Behavioral tests on the mice showed that hydrogen sulfide improved cognitive and motor function by 50% compared with mice that did not receive the injections of NaGYY. Treated mice were able to better remember the locations of platform exits and appeared more physically active than their untreated counterparts with simulated Alzheimer's disease.

The results showed that the behavioral outcomes of Alzheimer's disease could be reversed by introducing hydrogen sulfide, but the researchers wanted to investigate how the brain chemically reacted to the gaseous molecule.

A series of biochemical experiments revealed a change to a common enzyme called glycogen synthase β (GSK3 β). In the presence of healthy levels of hydrogen sulfide, GSK3 β typically acts as a signaling molecule, adding chemical markers to other proteins and altering their function. However, the researchers observed that in the absence of hydrogen sulfide, GSK3 β is overattracted to another protein in the brain called Tau.

When GSK3 β interacts with Tau, Tau changes into a form that tangles and clumps inside nerve cells. As Tau clumps grow, the tangled proteins block communication between nerves, eventually causing them to die. This leads to the deterioration and eventual loss of cognition, memory and motor function that is characteristic of Alzheimer's disease.

"Understanding the cascade of events is important to designing therapies that can block this interaction like hydrogen sulfide is able to do," says Daniel Giovinazzo, M.D./Ph.D. student, the first author of the study.

Until recently, researchers lacked the pharmacological tools to mimic how the body slowly makes tiny quantities of hydrogen sulfide inside cells. "The compound used in this study does just that and shows by correcting brain levels of hydrogen sulfide, we could successfully reverse some aspects of Alzheimer's disease," says collaborator on the study Matt Whiteman, Ph.D., professor of experimental therapeutics at the University of Exeter Medical School.

The Johns Hopkins Medicine team and their international collaborators plan to continue studying how sulfur groups interact with GSK3 β and other proteins involved in the pathogenesis of Alzheimer's disease in other cell and organ systems. The team also plans to test novel hydrogen sulfide delivery molecules as part of their ongoing venture.

Story Source:

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

Journal Reference:

1. Daniel Giovinazzo, Biljana Bursac, Juan I. Sbodio, Sumedha Nalluru, Thibaut Vignane, Adele M. Snowman, Lauren M. Albacarys, Thomas W. Sedlak, Roberta Torregrossa, Matthew Whiteman, Milos R. Filipovic, Solomon H. Snyder, Bindu D. Paul. **Hydrogen sulfide is neuroprotective in Alzheimer's disease by sulfhydrating GSK3 β and inhibiting Tau hyperphosphorylation.** *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2021; 118 (4): e2017225118 DOI: [10.1073/pnas.2017225118](https://doi.org/10.1073/pnas.2017225118)

3. 免疫療法抵抗性をより深く理解するための新しいヒト化マウスモデル 腫瘍浸潤性肥満細胞が、メラノーマの免疫チェックポイント阻害剤耐性に関連

日付:2021年1月12日

ソース:ウイスター研究所

概要:

フィラデルフィアのペンシルベニア大学ウイスター研究所の科学者らは、メラノーマの免疫チェックポイント阻害療法に対する耐性を調べることができる高度なヒト化免疫システムマウスモデルを作成し、それによって肥満細胞の中心的な役割が明らかにされた。

チェックポイント阻害剤は、進行性黒色腫の治療選択肢に革命をもたらしたが、この治療に反応する患者はごく一部であり、治療抵抗性病変の再発により一部が再発する。一部の癌がチェックポイント療法に反応しない、または抵抗性になる理由をよりよく理解するには、ヒトの腫瘍免疫環境を模倣するより前臨床モデルが必要であった。

マウスとヒトの免疫系には重大な違いがあるため、マウスモデルでは、ヒト独自の免疫メカニズムの研究はできないため、「ヒト化」マウスモデルは、マウスのヒト免疫系を模倣するために広く使用されている。ウイスターの新しいヒト化マウスモデルは、移植されたヒト幹細胞と組織に依存しており、ヒトサイトカインの組み合わせを生成するように独自に設計された。そのため、新しい免疫腫瘍療法と腫瘍微小環境を対象とした効果的な治療を評価するためのより生理学的に適切なモデルシステムが得られ、ヒト腫瘍移植後の免疫療法に対する治療反応を研究することができた、としてその調査結果が、本日の「Nature Communications」誌に掲載されている。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

<英文> [New humanized mouse model provides insight into immunotherapy resistance | EurekAlert! Science News](#)

NEWS RELEASE 12-JAN-2021

NEW HUMANIZED MOUSE MODEL PROVIDES INSIGHT INTO IMMUNOTHERAPY RESISTANCE

Tumor-infiltrating mast cells are connected to immune checkpoint inhibitor resistance in melanoma

THE WISTAR INSTITUTE



IMAGE: DR. RAJASEKHARAN SOMASUNDARAM [view more](#)

CREDIT: THE WISTAR INSTITUTE

PHILADELPHIA -- (Jan. 12, 2021) -- Scientists at The Wistar Institute have created an advanced humanized immune system mouse model that allows them to examine resistance to immune checkpoint blockade therapies in melanoma. It has revealed a central role for mast cells. These findings were published today in the journal *Nature Communications*.

Checkpoint inhibitors revolutionized therapeutic options for advanced melanoma. However, only a fraction of patients respond to this treatment and some relapse due to reemergence of therapy-resistant lesions.

"To better understand why some cancers do not respond or become resistant to checkpoint therapies, we need more preclinical models that mimic the human tumor immune environment," said Rajasekharan Somasundaram, Ph.D., a member of The Wistar Institute Melanoma Research Center, who is the first and corresponding author of the paper.

Due to critical differences in the murine and human immune systems, mouse models do not allow the study of immune mechanisms that are uniquely human. "Humanized" mouse models are widely used to mimic the human immune system in mice.

Wistar's new humanized mouse model relies upon transplanted human stem cells and tissues that have been uniquely engineered to produce combinations of human cytokines that result in a more physiologically relevant model system for evaluating new immuno-oncology therapies and effective treatments targeting the tumor microenvironment.

"Our novel humanized mouse model has a longer life span and allowed us to study treatment responses to immunotherapies after human tumor transplant," said Somasundaram, who was part of a Wistar team led by Meenhard Herlyn, D.V.M., D.Sc., professor in The Wistar Institute Cancer Center, director of The Wistar Institute Melanoma Research Center, and a co-senior author on the study.

Researchers transplanted human metastatic melanoma cell lines into their humanized mouse model and treated them with anti-PD-1 antibody therapy. By studying immune cell infiltration into the tumors, Somasundaram and colleagues observed an abundance of infiltrated mast cells in anti-PD-1-treated tumors. Mast cells are an immune cell found throughout the body, especially in the skin and mucosa, where they serve as a first line of defense against pathogens. In samples from melanoma patients receiving immune checkpoint therapies, the team saw the same higher abundance of mast cells in non-responding tumors.

The authors showed that combining anti-PD-1 therapy with small molecule inhibitors able to deplete mast cells caused complete regression of tumors in mice and prolonged survival in comparison with mice receiving either treatment. Importantly, mice that reached remission did not show any signs of recurrence for four weeks after cessation of therapy and developed memory T cell response against melanoma tumors.

"Our results suggest that mast cells are associated with resistance to anti-PD-1 therapy, and that depleting mast cells is beneficial to immune checkpoint therapy responses," said Herlyn. "This warrants further investigation into the development of new combined immunotherapy approaches with small molecule inhibitors for the treatment of melanoma patients."

###

Co-authors: Thomas Connelly, Robin Choi, Hyeree Choi, Anastasia Samarkina, Ling Li, Elizabeth Gregorio, Yeqing Chen, Mohamed Abdel-Mohsen, Marilda Beqiri, Meaghan Kiernan, Michela Perego, Fang Wang, Min Xiao, Denitsa Hristova, Joshua Wang, Mizuho Fukunaga-Kalabis, Clemens Krepler, Fang Ping-Chen, Xiang Y. Zhou, Alexis Gutierrez, Frederick Keeney, James Hayden, Brian J. Gavin, David Weiner, Luis J. Montaner, Qin Liu, and Dmitry Gabrilovich (now at AstraZeneca) from Wistar; Rohit Thakur, Elizabeth M. Burton, Michael A. Davies, Michael T. Tetzlaff, and Jennifer A. Wargo from MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas; Xiaowei Xu, Alex Huang, Anthony Secreto, Gwenn Danet-Desnoyers, Daniel Traum, Klaus H. Kaestner, and Alex Huang from University of Pennsylvania; Johannes Griss from Medical University of Vienna, Vienna, Austria; Lukas Peiffer and Jürgen Becker from University of Duisburg-Essen, Essen, Germany.

Work supported by: National Institutes of Health (NIH) grants P50 CA174523 and U54 CA224070; Department of Defense Peer Reviewed Cancer Research Program grants WX1XWH-16-1-0119 (CA150619), W81XWH-16-1-0120 and W81XWH-16-1-0121; Additional

support was provided by the University of Texas MD Anderson Cancer Center Melanoma Moon shot Program and the Dr. Miriam and Sheldon G. Adelson Medical Research Foundation. Support for The Wistar Institute facilities was provided by Cancer Center Support Grant P30 CA010815.

Publication information: "Tumor-infiltrating mast cells are associated with therapy resistance to anti-PD-1", *Nature Communications* (2020). Online publication.

The Wistar Institute is an international leader in biomedical research with special expertise in cancer research and vaccine development. Founded in 1892 as the first independent nonprofit biomedical research institute in the United States, Wistar has held the prestigious Cancer Center designation from the National Cancer Institute since 1972. The Institute works actively to ensure that research advances move from the laboratory to the clinic as quickly as possible. wistar.org.

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. デング熱ウイルスをブロックする抗体発見

日付:2021年1月13日

ソース:米国エネルギー省(DOE)/アルゴンヌ国立研究所

概要:

カリフォルニア大学バークレー校とミシガン大学が率いる研究者チームは、年間 5,000 万人から 1 億人に感染する蚊媒介性病原体であるデング熱ウイルスの体内への拡散を阻止する抗体を発見した。このウイルスは、デング熱と呼ばれる症状を引き起こし、その症状には、発熱、嘔吐、筋肉痛などがあり、さらに深刻な病気や死に至ることもある。

現在、デング熱ウイルスに対する効果的な治療法やワクチンはない。ウイルスには 4 つの異なる株があるため、1 つの株に対する抗体を構築すると、実際には別の株からのその後の感染に対してより脆弱になり、効果的な治療法を見つけることがより困難になる。米国エネルギー省(DOE)のアルゴンヌ国立研究所にある米国エネルギー省科学局ユーザー施設である Advanced Photon Source (APS) を使用している科学者らが成功を報告している。

デング熱ウイルスは、Non-Structural Protein 1 (NS1) と呼ばれる特定のタンパク質を使って、臓器の周りの保護細胞にラッチする。それは保護バリアを弱め、ウイルスが細胞に感染することを可能にし、血管の破裂を引き起こす可能性がある。2B7 と名付けられた研究チームの抗体は、NS1 タンパク質を物理的にブロックし、NS1 タンパク質が細胞に付着するのを防ぎ、ウイルスの拡散を遅らせる。さらに、2B7 はウイルス粒子自体ではなくタンパク質を直接攻撃するため、デング熱ウイルスの 4 つの株すべてに対して有効だとしている。

研究チームは、又、X 線回折技術を使用して抗体(2B7)が結合した NS1 タンパク質の構造を決定し、どのようにして抗体がウイルスに対する防御を提供するかを示し、又、2B7 抗体が生きたマウスでのデング熱ウイルスの拡散を効果的に阻止することを示した。

この論文は、この同じ抗体が、ジカ熱とウエストナイル熱を含むグループであるデング熱のような他のフラビウイルスに新しい治療法を提供でき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 > [Scientists find antibody that blocks dengue virus | EurekAlert! Science News](#)

NEWS RELEASE 13-JAN-2021

SCIENTISTS FIND ANTIBODY THAT BLOCKS DENGUE VIRUS

DOE/ARGONNE NATIONAL LABORATORY

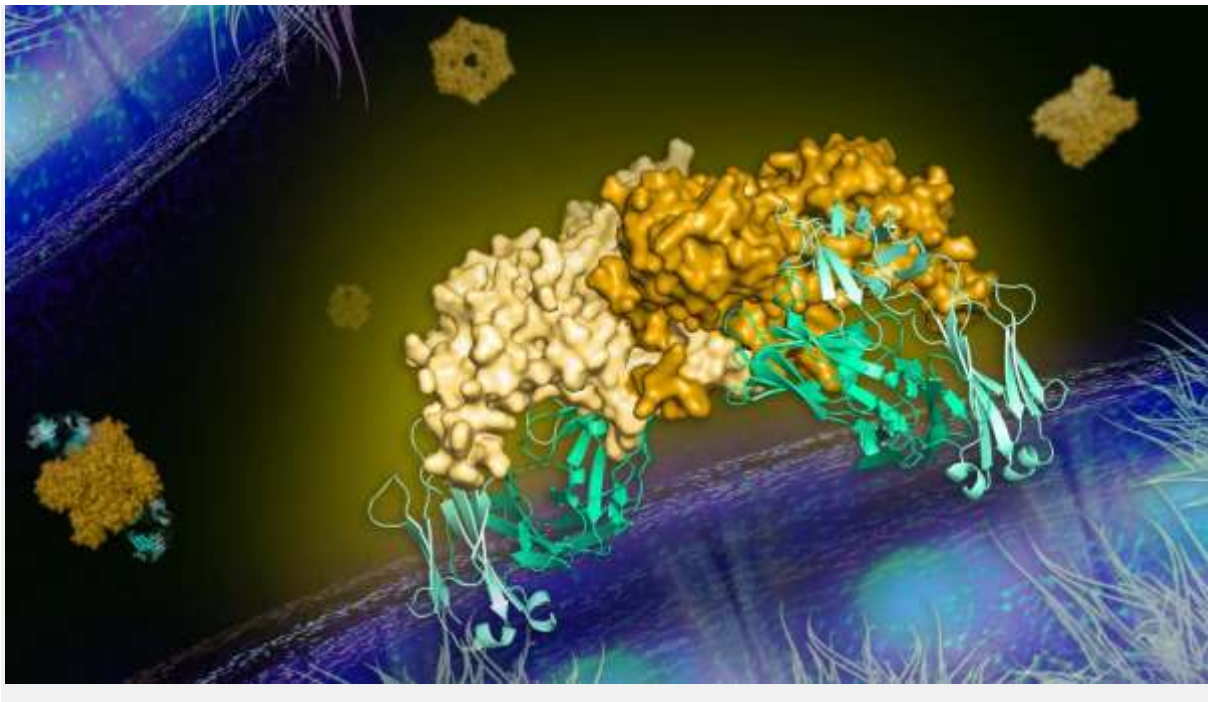


IMAGE: THIS IMAGE CAPTURED AT THE APS SHOWS THE 2B7 ANTIBODY, IN GREEN, NEUTRALIZING THE NS1 PROTEIN OF THE DENGUE VIRUS. [view more](#)

CREDIT: RAJANI ARORA, UNIVERSITY OF MICHIGAN LIFE SCIENCES INSTITUTE

A team of researchers led by the University of California, Berkeley and the University of Michigan has discovered an antibody that blocks the spread within the body of the dengue virus, a mosquito-borne pathogen that infects between 50 and 100 million people a year. The virus causes what is known as dengue fever, symptoms of which include fever, vomiting and muscle aches, and can lead to more serious illnesses, and even death.

"Protein structures determined at the APS have played a critical role in the development of drugs and vaccines for several diseases, and these new results are key to the development of a potentially effective treatment against flaviviruses." -- Bob Fischetti, group leader with Argonne's X-ray Sciences Division and life sciences advisor to the APS director

Currently, there are no effective treatments or vaccines for the dengue virus. Since there are four different strains of the virus, building up antibodies against one strain can actually leave people more vulnerable to subsequent infection from another strain, which makes finding an effective therapeutic more difficult. Scientists using the Advanced Photon Source (APS), a U.S. Department of Energy (DOE) Office of Science User Facility located at the DOE's Argonne National Laboratory, have reported success.

The dengue virus uses a particular protein, called Non-Structural Protein 1 (NS1), to latch onto the protective cells around organs. It weakens the protective barrier, allowing the virus to infect

the cell, and may cause the rupture of blood vessels. The research team's antibody, called 2B7, physically blocks the NS1 protein, preventing it from attaching itself to cells and slowing the spread of the virus. Moreover, because it attacks the protein directly and not the virus particle itself, 2B7 is effective against all four strains of the dengue virus.

The research team used X-ray diffraction techniques to determine structures of the NS1 protein with a bound antibody (2B7) and showed how the antibody provides protection against the virus. These diffraction images were obtained at the General Medical Sciences and Cancer Institutes Structural Biology Facility (GM/CA) at the APS.

Researchers showed that the 2B7 antibody effectively blocks the spread of the dengue virus in live mice. They [reported their results in Science](#). The paper suggests that this same antibody could provide new treatments for other flaviviruses like dengue, a group that includes Zika and West Nile.

"Flaviviruses infect hundreds of millions of people a year, and tens of thousands die from the associated diseases," said Argonne's Bob Fischetti, group leader with the X-ray Sciences Division and life sciences advisor to the APS director. "Protein structures determined at the APS have played a critical role in the development of drugs and vaccines for several diseases, and these new results are key to the development of a potentially effective treatment against flaviviruses."

###

Read the [University of Michigan press release](#).

About the Advanced Photon Source

The U. S. Department of Energy Office of Science's Advanced Photon Source (APS) at Argonne National Laboratory is one of the world's most productive X-ray light source facilities. The APS provides high-brightness X-ray beams to a diverse community of researchers in materials science, chemistry, condensed matter physics, the life and environmental sciences, and applied research. These X-rays are ideally suited for explorations of materials and biological structures; elemental distribution; chemical, magnetic, electronic states; and a wide range of technologically important engineering systems from batteries to fuel injector sprays, all of which are the foundations of our nation's economic, technological, and physical well-being. Each year, more than 5,000 researchers use the APS to produce over 2,000 publications detailing impactful discoveries, and solve more vital biological protein structures than users of any other X-ray light source research facility. APS scientists and engineers innovate technology that is at the heart of advancing accelerator and light-source operations. This includes the insertion devices that produce extreme-brightness X-rays prized by researchers, lenses that focus the X-rays down to a few nanometers, instrumentation that maximizes the way the X-rays interact with samples

being studied, and software that gathers and manages the massive quantity of data resulting from discovery research at the APS.

This research used resources of the Advanced Photon Source, a U.S. DOE Office of Science User Facility operated for the DOE Office of Science by Argonne National Laboratory under Contract No. DE-AC02-06CH11357.

Argonne National Laboratory seeks solutions to pressing national problems in science and technology. The nation's first national laboratory, Argonne conducts leading-edge basic and applied scientific research in virtually every scientific discipline. Argonne researchers work closely with researchers from hundreds of companies, universities, and federal, state and municipal agencies to help them solve their specific problems, advance America's scientific leadership and prepare the nation for a better future. With employees from more than 60 nations, Argonne is managed by [UChicago Argonne, LLC](#) for the [U.S. Department of Energy's Office of Science](#).

The U.S. Department of Energy's Office of Science is the single largest supporter of basic research in the physical sciences in the United States and is working to address some of the most pressing challenges of our time. For more information, visit <https://energy.gov/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.

5. マウスの喘息の致命的影響を逆転

日付:2011年1月13日

ソース:コロラド大学アンシュッツメディカルキャンパス

概要:

「Nature Communications」誌に月曜日に発表されたコロラド大学アンシュッツメディカルキャンパスの研究で、研究者らは、マウスのジスルフィド結合を減らし、気道を開くことによって過剰な粘液の生成を妨害する吸入治療をどのように生み出したかを説明している。

又、同じ治療がヒト粘液サンプルにも同様の影響を及ぼした、としている。

研究チームは、高分子ムチン糖タンパク質と呼ばれる粘液中の高分子を標的にした。それらは健康なヒトに関して、感染から肺と気道を保護するのを助けるが、過剰生産されると、喘息やその他の肺の状態で見られるように、気道を塞ぐゼラチン状のプラグを作る可能性がある。研究者らは、粘液の過剰産生に寄与するムチンジスルフィド結合を破壊することにより、このプロセスを停止しようと考えた。彼らは喘息のマウスを TCEP (トリス(2-カルボキシエチル)ホスフィン) として知られている化学物質で治療。また、これは喘息患者からサンプルとして採取されたヒト粘液にも作用した、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> [Scientists reverse deadly impacts of asthma in mice \(medicalxpress.com\)](#)

JANUARY 13, 2021

SCIENTISTS REVERSE DEADLY IMPACTS OF ASTHMA IN MICE

by [CU Anschutz Medical Campus](#)



Credit: CC0 Public Domain

Mucus in the lungs can be fatal for asthma patients, but scientists at the University of Colorado Anschutz Medical Campus have broken up those secretions at the molecular level and reversed their often deadly impacts.

In a study published Monday in the journal *Nature Communications*, the researchers explained how they created an inhaled treatment that disrupted the production of excess [mucus](#) by reducing disulfide bonds in mice and opening up their airways. The same treatment had similar impacts on human mucus samples.

"Currently about 10% of the population has asthma," said the study's lead author Christopher Evans, Ph.D., professor of Pulmonary Sciences & Critical Care at the CU School of Medicine. "Excessive mucus blocks airflow, causing wheezing, and worsening the effects of inflammation and contraction of the muscles that line the airways."

Yet treatments for asthma like bronchodilators and steroids are rarely effective against mucus. Evans said they hydrate the mucus making it easier to cough up, but fail to treat the problem at the molecular level.

He and his team targeted macromolecules in mucus called polymeric mucin glycoproteins. They help protect the lungs and airways from infection in healthy individuals. But when overproduced, they can make gelatinous plugs that block airways as seen in asthma and other pulmonary conditions.

The researchers tried to shut down this process by breaking up mucin disulfide bonds which contribute to the overproduction of mucus. They treated asthmatic mice with a chemical known as TCEP (tris(2-carboxyethyl)phosphine) which quickly

reversed the disease. It also worked on human mucus taken as samples from [asthma patients](#).

"We showed that disrupting mucin [disulfide bonds](#) loosens the mucus and reverses the pathological effects of mucus hypersecretion in a mouse allergic asthma model," said study co-author Ana Maria Jaramillo, Ph.D., a postdoctoral fellow at CU Anschutz. "Loosening the mucus reduces airway inflammation, enhances mucociliary clearance and abolishes [airway](#) hyperactivity."

The researchers said that while TCEP would likely irritate human lungs, something similar could be added to drugs treating asthma, COPD, [cystic fibrosis](#) and other pulmonary diseases making them much more effective at reducing mucus.

"You can develop safer mucolytic compounds using this kind of strategy," Evans said. "They could help steroids and albuterol penetrate deeper into the lungs and airways. They could be used as an adjunct therapy."

Such new compounds might also be used in treating COPD, pulmonary fibrosis and even infections such as pneumonia or Covid-19 which attacks the lungs and airways.

"These findings establish grounds for developing treatments to inhibit effects of mucus hypersecretion in [asthma](#)," Evans said. "I believe they have life-saving potential."

Explore further

[Scientists find gene linked to heightened mucus levels in lung disease](#)

More information: Leslie E. Morgan et al. Disulfide disruption reverses mucus dysfunction in allergic airway disease, *Nature Communications* (2021). [DOI: 10.1038/s41467-020-20499-0](https://doi.org/10.1038/s41467-020-20499-0)

Journal information: [Nature Communications](#)

Provided by [CU Anschutz Medical Campus](#)

6. 睡眠中に筋脱力を起こす神経回路 –マウス実験

日付:2021年1月14日

ソース:筑波大学

概要:レム睡眠とカタプレキシー:筋脱力を起こす共通の神経回路を発見 | ニュース・広報 | IIS 筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構 (tsukuba.ac.jp)

レム睡眠とカタプレキシー:筋脱力を起こす共通の神経回路を発見

レム睡眠中は、外眼筋や呼吸筋など一部の筋肉を除き、全身の抗重力筋は弛緩していません。また、過眠症の一つであるナルコレプシーに併発するカタプレキシーは、感情が高まると全身の筋肉から力が抜ける症状で、覚醒しているにもかかわらず、レム睡眠時と同様な筋脱力が発動して生じると考えられています。しかし、そのような現象を制御する神経回路は明らかになっていませんでした。

本研究では、マウスを用いた実験により、レム睡眠とカタプレキシーに共通する、筋脱力を駆動する神経回路を、初めて同定しました。まず、マウスの脳の延髄腹内側(VMM)という領域に、体性運動ニューロンのみに抑制性の信号の出力先を持ち、眼球運動を担う運動ニューロンには出力しないニューロン群が存在することを明らかにしました。これらのニューロン群への信号の入力源は、レム睡眠を制御する下背外側被蓋核(SLD)の興奮性ニューロンでした。また、この神経伝達回路を阻害したマウスでは、レム睡眠時の筋脱力が消失しました。同じ操作をナルコレプシーモデルマウスに行ったところ、カタプレキシーがほぼ消失しました。これより、レム睡眠とカタプレキシーの筋脱力が、SLD→VMM→運動ニューロンという共通の神経回路によって生じることが分かりました。

ナルコレプシーでは、情動によってこれらの回路が駆動されてカタプレキシーが生じ、一方、レム睡眠行動障害では、この回路が機能しないために、レム睡眠中に異常行動が生じると考えられます。本研究の成果は、これらの疾患に対する治療方法の開発につながることを期待されます。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

<英文> [How the brain paralyzes you while you sleep \(medicalxpress.com\)](https://www.medicalxpress.com/news/2021/01/how-the-brain-paralyzes-you-while-you-sleep/)

JANUARY 14, 2021

HOW THE BRAIN PARALYZES YOU WHILE YOU SLEEP

by [University of Tsukuba](#)



How the brain paralyzes you while you sleep. Credit: University of Tsukuba

We laugh when we see Homer Simpson falling asleep while driving, while in church, and even while operating the Springfield nuclear reactor. In reality though, narcolepsy, cataplexy and rapid eye movement (REM) sleep behavior disorder are all serious sleep-related illnesses. Researchers at the University of Tsukuba led by Professor Takeshi Sakurai have found neurons in the brain that link all three disorders and could provide a target for treatments.

REM sleep correlates with dreaming. A sleeping person's eyes move back and forth, but the body remains still. This near-paralysis of muscles while dreaming is called REM atonia, and is faulty in people with REM sleep behavior disorder. Instead of being still during REM sleep, muscles move, and people with REM sleep behavior disorder may stand up and jump, yell or punch. Sakurai and his team set out to find the [neurons](#) in the brain that normally prevent this type of behavior during REM sleep.

Working with mice, the team identified a specific group of neurons as likely candidates. These cells were located in an area of the brain called the ventral medial medulla and received input from another area called the sublaterodorsal tegmental nucleus, or SLD. "The anatomy of the neurons we found matched what we know," explains Sakurai. "They were connected to neurons that control voluntary movements, but not those that control muscles in the eyes or internal organs. Importantly, they were inhibitory, meaning that they can prevent muscle movement when active." When the researchers blocked the input to these neurons, the mice began moving during their sleep, just like someone with REM sleep behavior disorder.

Narcolepsy, as demonstrated by Homer Simpson, is characterized by suddenly falling asleep at any time during the day, even in mid-sentence (Homer was diagnosed with [narcolepsy](#)). Cataplexy is a related illness in which people suddenly

lose muscle control and collapse. Although they are awake, their muscles act as if they are in REM sleep. Sakurai and his team suspected that the special neurons they found were related to these two [disorders](#). They tested their hypothesis using a mouse model of narcolepsy in which cataplexic attacks could be triggered by chocolate. "We found that silencing the SLD-to-ventral medial medulla reduced the number of cataplexic bouts," says Sakurai.

Overall, the experiments showed these special circuits control [muscle](#) atonia in both REM sleep and cataplexy. "The glycinergic neurons we have identified in the ventral medial medulla could be a good target for drug therapies for people with narcolepsy, cataplexy or REM sleep behavior disorder," says Sakurai. "Future studies will have to examine how emotions, which are known to trigger cataplexy, can affect these neurons."

Explore further

[Identification of the neuronal suppressor of cataplexy, sudden weakening of muscle control in narcolepsy](#)

More information: Shuntaro Uchida et al, A discrete glycinergic neuronal population in the ventromedial medulla that induces muscle atonia during REM sleep and cataplexy in mice, *The Journal of Neuroscience* (2020). [DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0688-20.2020](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0688-20.2020)

Journal information: [Journal of Neuroscience](#)

Provided by [University of Tsukuba](#)

7. デザイナーサイトカインで麻痺したマウスが再び歩行可能に

日付:2021年1月15日

ソース:ルール大学ボーフム

概要:

スポーツや交通事故による脊髄損傷は、対麻痺などの永続的な障害を引き起こすことが多々ある。これは、脳から筋肉へ、そして皮膚や筋肉から脳へ情報を運ぶ神経線維、いわゆる軸索の損傷によって引き起こされる。これらの繊維が怪我や病気のために損傷した場合、この通信は中断される。脊髄の切断された軸索は元に戻ることができないので、患者は一生麻痺としびれに苦しむことになる。今日まで、影響を受けた患者の失われた機能を回復することができる治療オプションはまだない。

今回ドイツのボーフムの研究チームは、遺伝子治療を用いて、完全な断面損傷の後マウスが再び歩けるようになることに成功した。この成果の鍵は、神経細胞の再生を刺激するタンパク質ハイパーインターロイキン-6(HIL-6)と、それが動物に供給される方法だ。このHIL-6はいわゆるデザイナーサイトカインで、自然界ではこのようには発生せず、遺伝子工学を用いて生成する必要がある。

この研究成果は「Nature Communications」誌に掲載されている。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

<英文> [Designer cytokine makes paralyzed mice walk again -- ScienceDaily](#)

DESIGNER CYTOKINE MAKES PARALYZED MICE WALK AGAIN

Date:

January 15, 2021

Source:

Ruhr-University Bochum

Summary:

Using gene therapy, a research team has succeeded in getting mice to walk again after a complete cross-sectional injury. The nerve cells produced the curative protein themselves.

FULL STORY

To date, paralysis resulting from spinal cord damage has been irreparable. With a new therapeutic approach, scientists have succeeded for the first time in getting paralyzed mice to walk again. The keys to this are the protein hyper-interleukin-6, which stimulates nerve cells to regenerate, and the way it is supplied to the animals.

When the communication breaks down

Spinal cord injuries caused by sports or traffic accidents often result in permanent disabilities such as paraplegia. This is caused by damage to nerve fibers, so-called axons, which carry information from the brain to the muscles and back from the skin and muscles. If these fibers are damaged due to injury or illness, this communication is interrupted. Since severed axons in the spinal cord can't grow back, the patients suffer from paralysis and numbness for life. To date, there are still no treatment options that could restore the lost functions in affected patients.

Designer protein stimulates regeneration

In their search for potential therapeutic approaches, the Bochum team has been working with the protein hyper-interleukin-6. "This is a so-called designer cytokine, which means it doesn't occur like this in nature and has to be produced using genetic engineering," explains Dietmar Fischer. His research group already demonstrated in a previous study that hIL-6 can efficiently stimulate the regeneration of nerve cells in the visual system.

In their current study, the Bochum team induced nerve cells of the motor-sensory cortex to produce hyper-Interleukin-6 themselves. For this purpose, they used viruses suitable for gene therapy, which they injected into an easily accessible brain area. There, the viruses deliver the blueprint for the production of the protein to specific nerve cells, so-called motoneurons. Since these cells are also linked via axonal side branches to other nerve cells in other brain areas that are important for movement processes such as walking, the hyper-interleukin-6 was also transported directly to these otherwise difficult-to-access essential nerve cells and released there in a controlled manner.

Applied in one area, effective in several areas

"Thus, gene therapy treatment of only a few nerve cells stimulated the axonal regeneration of various nerve cells in the brain and several motor tracts in the spinal cord simultaneously," points out Dietmar Fischer. "Ultimately, this enabled the previously paralyzed animals that received this treatment to start walking after two to three weeks. This came as a great surprise to us at the beginning, as it had never been shown to be possible before after full paraplegia."

The research team is now investigating to what extent this or similar approaches can be combined with other measures to optimize the administration of hyper-Interleukin-6 further and achieve additional functional improvements. They are also exploring whether hyper-interleukin-6 still has positive effects in mice, even if the injury occurred several weeks previously. "This aspect would be particularly relevant for application in humans," stresses Fischer. "We are now breaking new scientific ground. These further experiments will show, among other things, whether it will be possible to transfer these new approaches to humans in the future."

The German Research Foundation funded the study.

Story Source:

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

Journal Reference:

1. Marco Leibinger, Charlotte Zeitler, Philipp Gobrecht, Anastasia Andreadaki, Günter Gisselmann, Dietmar Fischer. **Transneuronal delivery of hyper-interleukin-6 enables functional recovery after severe spinal cord injury in mice.** *Nature Communications*, 2021; 12 (1) DOI: [10.1038/s41467-020-20112-4](https://doi.org/10.1038/s41467-020-20112-4)
-

8. COVID-19 による重篤な疾患は肺ではなく脳への攻撃による - マウス実験

日付: 2021 年 1 月 19 日

ソース: ジョージア州立大学

概要:

ジョージア州立大学の生物学者らは、COVID-19 を引き起こすウイルスをマウスの鼻腔に感染させると、肺がウイルスを除去した後でも、脳への攻撃が急速に拡大し、重篤な病気を引き起こすことを発見した。研究者らは、この調査結果が COVID-19 を引き起こすウイルスである SARS-CoV-2 に感染したヒトの症状と重症度の広い範囲を理解することに影響を与える、としている。研究者の 1 人、Kumar 氏曰く「COVID-19 が呼吸器疾患であるという私たちの考えは必ずしも真実ではない」「脳は身体全体の中央処理装置であり、脳が感染すると、脳が肺、心臓、すべてを制御しているため、あらゆるものに影響を与える可能性がある。」

ジャーナル「Viruses」によって公開されたこの研究では、感染したマウスの複数の臓器のウイルスレベルを測定している。マウスの対照群には、鼻腔内に滅菌生理食塩水が投与された。それによると、まず感染したマウスの肺のウイルスレベルが感染の 3 日後にピークに達し、その後低下し始めたことを発見。しかし、5 日目と 6 日目には、影響を受けたすべてのマウスの脳に非常に高レベルの感染性ウイルスが見つかった。このとき、呼吸困難、見当識障害、脱力感などの重篤な疾患の症状が明らかになった。又、この研究では、脳内のウイルスレベルが体の他の部分よりも約 1,000 倍高いことが判明した、としている。

Kumar 氏によると、感染が脳に到達した COVID-19 生存者は、自己免疫疾患、パーキンソン病、多発性硬化症、一般的な認知機能低下など、将来の健康問題のリスクも高まる可能性がある、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 > [Study finds COVID-19 attack on brain, not lungs, triggers severe disease in mice: The findings have implications for understanding the wide range in symptoms and severity of illness among humans who are infected by SARS-CoV-2 -- ScienceDaily](#)

STUDY FINDS COVID-19 ATTACK ON BRAIN, NOT LUNGS, TRIGGERS SEVERE DISEASE IN MICE

The findings have implications for understanding the wide range in symptoms and severity of illness among humans who are infected by SARS-CoV-2

Date:

January 19, 2021

Source:

Georgia State University

Summary:

Researchers have found that infecting the nasal passages of mice with the virus that causes COVID-19 led to a rapid, escalating attack on the brain that triggered severe illness, even after the lungs were successfully clearing themselves of the virus.

FULL STORY

Georgia State University biology researchers have found that infecting the nasal passages of mice with the virus that causes COVID-19 led to a rapid, escalating attack on the brain that triggered severe illness, even after the lungs were successfully clearing themselves of the virus.

Assistant professor Mukesh Kumar, the study's lead researcher, said the findings have implications for understanding the wide range in symptoms and severity of illness among humans who are infected by SARS-CoV-2, the virus that causes COVID-19.

"Our thinking that it's more of a respiratory disease is not necessarily true," Kumar said. "Once it infects the brain it can affect anything because the brain is controlling your lungs, the heart, everything. The brain is a very sensitive organ. It's the central processor for everything."

The study, published by the journal *Viruses*, assessed virus levels in multiple organs of the infected mice. A control group of mice received a dose of sterile saline solution in their nasal passages.

Kumar said that early in the pandemic, studies involving mice focused on the animals' lungs and did not assess whether the virus had invaded the brain. Kumars' team found that virus levels in the lungs of infected mice peaked three days after infection, then began to decline. However, very high levels of infectious virus were found in the brains of all the affected mice on the fifth and sixth days, which is when symptoms of severe disease became obvious, including labored breathing, disorientation and weakness.

The study found virus levels in the brain were about 1,000 times higher than in other parts of the body.

Kumar said the findings could help explain why some COVID-19 patients seem to be on the road to recovery, with improved lung function, only to rapidly relapse and die. His research and other studies suggest the severity of illness and the types of symptoms that different people experience could depend not only on how much virus a person was exposed to, but how it entered their body.

The nasal passages, he said, provide a more direct path to the brain than the mouth. And while the lungs of mice and humans are designed to fend off infections, the brain is ill equipped to do

so, Kumar said. Once viral infections reach the brain, they trigger an inflammatory response that can persist indefinitely, causing ongoing damage.

"The brain is one of the regions where virus likes to hide," he said, because it cannot mount the kind of immune response that can clear viruses from other parts of the body.

"That's why we're seeing severe disease and all these multiple symptoms like heart disease, stroke and all these long-haulers with loss of smell, loss of taste," Kumar said. "All of this has to do with the brain rather than with the lungs."

Kumar said that COVID-19 survivors whose infections reached their brain are also at increased risk of future health problems, including auto-immune diseases, Parkinson's, multiple sclerosis and general cognitive decline.

"It's scary," Kumar said. "A lot of people think they got COVID and they recovered and now they're out of the woods. Now I feel like that's never going to be true. You may never be out of the woods."

Story Source:

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

Journal Reference:

1. Pratima Kumari, Hussin A. Rothan, Janhavi P. Natekar, Shannon Stone, Heather Pathak, Philip G. Strate, Komal Arora, Margo A. Brinton, Mukesh Kumar. **Neuroinvasion and Encephalitis Following Intranasal Inoculation of SARS-CoV-2 in K18-hACE2 Mice.** *Viruses*, 2021; 13 (1): 132 DOI: [10.3390/v13010132](https://doi.org/10.3390/v13010132)

9. 肥満マウスが、何を食べたかではなく、いつ食べたかによって乳癌リスクが低下

概日リズムに合わせた断続的断食がインスリンレベルを改善し腫瘍の成長を抑制

日付:2021年1月25日

ソース:カリフォルニア大学サンディエゴ校

概要:

カリフォルニア大学サンディエゴ校の研究者らは、閉経後のホルモン状態を模倣した雌マウスモデルを使用して、肥満マウスの時間制限給餌が腫瘍の発生と成長に影響を及ぼすかどうか、肺への乳がん転移を減少させたかどうかを調査した。

3つのグループを異なるマウスモデルで比較:グループ1は24時間食事を利用可能、グループ2はマウスが最も活発な夜に8時間餌を与えられ、グループ3は無制限の低脂肪食を与えられた。肥満と更年期障害の両方が概日リズムを乱す可能性があり、それが次にインスリン抵抗性の発症につながる可能性があり、個人を癌などの慢性疾患にかかりやすくする。データは、肥満マウスのインスリンレベルの上昇が腫瘍増殖の加速を促進していることを示している。

「Nature Communications」誌の1月25日版に発表された調査結果は、活動が最も高い8時間の時間枠だけに食事時間を制限すると、マウスモデルにおける乳がんの発症、成長、転移のリスクが減少したことを示した。

乳がんのリスクの増加は、太り過ぎで閉経した女性で特に高いため、医師は女性に腫瘍の成長を防ぐための減量戦略を採用するようアドバイスするかもしれないが、これらのデータは、乳がんを予防するために、食べるものを変えるのではなく、単に食事のタイミングを変えることで恩恵を受ける可能性があることを示唆している。

[研究関連/他のトップページに戻る](#)

<英文> [When -- not what -- obese mice ate reduced breast cancer risk: Intermittent fasting aligned with circadian rhythms improved insulin levels and reduced tumor growth -- ScienceDaily](#)

WHEN -- NOT WHAT -- OBESE MICE ATE REDUCED BREAST CANCER RISK

Intermittent fasting aligned with circadian rhythms improved insulin levels and reduced tumor growth

Date:

January 25, 2021

Source:

University of California - San Diego

Summary:

Researchers report that intermittent fasting reduced breast cancer risk in obese mice.

FULL STORY

Restricting eating to an eight-hour window, when activity is highest, decreased the risk of development, growth and metastasis of breast cancer in mouse models, report researchers at University of California San Diego School of Medicine, Moores Cancer Center and Veterans Affairs San Diego Healthcare System (VASDSH).

The findings, published in the January 25, 2021 edition of *Nature Communications*, show that time-restricted feeding -- a form of intermittent fasting aligned with circadian rhythms -- improved metabolic health and tumor circadian rhythms in mice with obesity-driven postmenopausal breast cancer.

"Previous research has shown that obesity increases the risk of a variety of cancers by negatively affecting how the body reacts to insulin levels and changing circadian rhythms," said senior author Nicholas Webster, PhD, professor at UC San Diego School of Medicine and senior research career scientist at VASDSH. "We were able to increase insulin sensitivity, reduce hyperinsulinemia, restore circadian rhythms and reduce tumor growth by simply modifying when and for how long mice had access to food."

Breast cancer is the second most common cancer among women in the United States, after skin cancers. One in eight women will develop breast cancer in their lifetime.

Researchers used female mouse models mimicking postmenopausal hormone conditions to investigate whether time-restricted feeding of obese mice affected the development and growth of tumors and reduced breast cancer metastasis to the lungs. Three groups were compared in different mouse models. One group had 24-hour access to food. A second had food access for eight hours at night when mice are most active and a third group had an unrestricted low-fat diet.

Both obesity and menopause can disrupt circadian rhythms, which in turn can lead to the development of insulin resistance, predisposing individuals to chronic diseases like cancer.

Data indicates that elevated insulin levels in obese mice are driving the accelerated tumor growth. Artificially elevating insulin levels accelerated tumor growth, whereas reducing insulin levels could mimic the effect of the time-restricted feeding. The results suggest that the antitumor effect of time-restricted feeding is due to improving metabolic health and lowering the levels of insulin, said Manasi Das, PhD, postdoctoral fellow in the Webster lab and first author.

"Time-restricted eating has a positive effect on metabolic health and does not trigger the hunger and irritability that is associated with long-term fasting or calorie restriction," said Das. "Through its beneficial metabolic effects, time-restricted eating may also provide an inexpensive, easy to adopt, but effective strategy to prevent and inhibit breast cancer without requiring a change in diet or physical activity."

Exploring the ability of time-restricted eating to prevent breast cancer in women, or cancer in general, could affect a wide range of patients, said Webster, suggesting that clinical trials are warranted.

"The increase in risk of breast cancer is particularly high in women who are overweight and have been through menopause. For this reason, doctors may advise women to adopt weight loss strategies to prevent tumor growth," said Das. "Our data suggests that a person may benefit from simply timing their meals differently to prevent breast cancer rather than changing what they eat."

Story Source:

[Materials](#) provided by [University of California - San Diego](#). Original written by Yadira Galindo. *Note: Content may be edited for style and length.*

Journal Reference:

1. Manasi Das, Lesley G. Ellies, Deepak Kumar, Consuelo Saucedo, Alexis Oberg, Emilie Gross, Tyler Mandt, Isabel G. Newton, Mehak Kaur, Dorothy D. Sears, Nicholas J. G. Webster. **Time-restricted feeding normalizes hyperinsulinemia to inhibit breast cancer in obese postmenopausal mouse models.** *Nature Communications*, 2021; 12 (1) DOI: [10.1038/s41467-020-20743-7](https://doi.org/10.1038/s41467-020-20743-7)
-