

**Bio News – May, 2021**

In-Vivo Science  
International, Inc.

## 今月の企業関連ニュース/他

### 3/31 Pfizer と BioNTech、12～15 歳でワクチン有効性 100%と発表

独製薬ベンチャーの BioNTech と米製薬大手 Pfizer は 31 日、共同開発した新型コロナウイルスワクチンについて、米国の 12-15 歳の小児 2,260 人が参加した第 3 相試験で mRNA ワクチン BNT162b2 接種群 1,131 人に新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) は一切認められずその予防効果は 100%だった、と発表。

### 3/31 スタンフォード大が Moderna ワクチンの mRNA 全配列を GitHub に公開

### 4/1 ロシア、「世界初」動物用コロナワクチンを認可

ロシアは 31 日、「世界初」となる動物用の新型コロナウイルスワクチンを認可したと発表。同ウイルスの変異を防ぐ上で重要な一歩だとしている。

連邦動植物検疫監督局 (ロスセリホズナドゾル、Rosselkhoznadzor) によると、動物用ワクチン「Carnivak-Cov」の試験を、犬、猫、ミンク、キツネなどを対象に昨年 10 月から実施し、有効性が確認された。

### 4/1 仏、全国で 3 度目のロックダウン入り 学校も閉鎖

フランスのマクロン大統領は 31 日、新型コロナウイルスの感染拡大を受け、パリなどに適用していたロックダウン (都市封鎖) 措置を全国に拡大すると発表。

### 4/1 J&J ワクチン工場で製造ミス 1,500 万回分を廃棄処分

米国東部メリーランド州のワクチン製造工場で誤った成分 (AstraZeneca のもの) を混ぜて製造したため、ジョンソン・エンド・ジョンソンのワクチン 1,500 万回分が廃棄処分となった。工場は別の会社が運営しており、原因は人為的ミスと特定された。

アメリカではオランダで製造されたワクチンが使われてきたが、4 月からはこの工場のワクチンが使用される予定で、今後、供給に遅れが出そう。

### 4/1 Pfizer 製ワクチン、接種半年後も有効 南ア変異株に効果

### 4/2 iPS から筋肉再生 目的の細胞だけ選ぶ技術開発 京大

京都大 iPS 細胞研究所などのチームが、ヒトの iPS 細胞から筋肉のもとになる細胞を作る際に、ほかの細胞が混じらないよう、目的の細胞だけ選び出す技術を開発。

筋肉の力が衰える難病「デュシェンヌ型筋ジストロフィー」を再現したマウスにこの細胞を移植し、筋肉を再生。今後、実用化をめざす。2 日、米専門誌「ステム・セル・リポーツ」に発表した。

### 4/1 第一三共が 4 種混合ワクチンの生産再開を断念～Sanofi との提携解消

### 4/2 Bristol-Myers Squibb が約 14 億ドルを脱税したと米国税庁が判断

New York Times が得た資料によると、特許の帰属先を細工することで Bristol-Myers Squibb (BMS) はこれまでに 14 億ドル近くを脱税したと米国税庁 Internal Revenue Service が結論している。

### 4/3 iPS 細胞で心不全治療 慶大発ベンチャー治験開始へ

体のさまざまな細胞になれる iPS 細胞から、心臓の筋肉の細胞をつくって、重症の心不全患者 10 人に移植する治験を、慶応大発の医療ベンチャー、ハートシード(東京都新宿区)が始める。早ければ夏ごろに 1 例目を実施。

#### 4/3 ワクチン接種証明 世界で拡大

新型コロナウイルスのワクチン接種済み証明の導入の動きが世界各地で活発になってきた。「ワクチンパスポート」とも呼ばれ、スマートフォンなどで表示する制度は、コロナ禍で停滞した社会・経済活動の正常化を促す手段として注目される。

#### 4/4 アルゼンチン大統領がコロナ陽性 ロシア製ワクチンを 2 回接種

アルゼンチンのフェルナンデス大統領は 3 日、発熱などの症状があったため 2 日に新型コロナウイルスの抗原検査をした結果、陽性だったと自身のツイッターで明らかにした。フェルナンデス氏は 1 月以降、ロシア製ワクチン「スプートニク V」を 2 回接種していた。

#### 4/5 汚染物質の鉛がスギ花粉症を悪化 名大・福井大の研究で判明

スギ花粉症がひどい人の鼻の中は大気汚染物質の鉛の濃度が高く、くしゃみなどの症状を悪化させている可能性がある、と名古屋大学と福井大学の共同研究グループが発表。予防や症状を軽減する薬の開発につなげたいという。

#### 4/6 「恐怖の臭い」生存能力高める 関西医科大など発見

研究グループは 2015 年、人工的な臭い「恐怖臭」を開発、マウスに対しネコなどの天敵につかまったときに感じるのと同程度の恐怖を与える。煎った豆のような香ばしい匂いにも似ており、嗅いだマウスは逃げたり、体をすくめたりすることがわかっている。

この「恐怖の臭い」をマウスに嗅がせると、低酸素状態での生存能力が上がることを、関西医科大学の小早川高(こう)・特命准教授らの研究グループが突き止めた。ヒトの生存率を高める治療薬としても応用できる可能性がある。英科学誌「ネイチャー・コミュニケーションズ」に 6 日、発表した。

#### 4/6 AstraZeneca のワクチン「血栓と関連」 EU 専門機関

#### 4/6 カリフォルニア州、6 月 15 日からコロナ制限解除予定、を発表

マスク着用など一部の決まりは残すものの、基本的に経済完全再開予定。

#### 4/6 WHO、「ワクチンパスポート」義務付けを現時点で支持せず

ワクチン接種が実際に感染を防止するという確信を持ってないほか、接種を受けられない人への差別になる恐れがあることが理由。

#### 4/7 米政府、「ワクチンパスポート」導入しないと発表

ワクチン接種の完了や抗体保有を証明する書類の発行については、世界中で議論が行われている。導入すれば、パンデミックとの闘いの中、安全に人々が交流できるようになると支持者は訴えている。一方で、差別の原因になると懸念する声も上がっている。

こうした中、アメリカ政府は、「アメリカ人に証明書を持ち歩かせるようなシステムは支持しない」との考えを示した。市民のプライバシーや人権を守るためとしている。

#### 4/7 新型コロナの薬候補を発見 京大、iPS 細胞の研究で

京大や長崎大などのチームは、様々な細胞になれる iPS 細胞を使って、新型コロナウイルス感染症の治療薬候補を見つける方法を開発した、と発表。  
別の病気に使われる既存の薬から絞り込んだところ、骨粗鬆症(こつそしょうしょう)の薬や、血糖を下げる薬などが効く可能性があるとしている。

- 4/8 ヒト iPS から胎盤細胞作製 世界初 不妊症研究進展に期待 京大
- 4/8 コロナ肺炎患者に世界初の生体肺移植 家族が提供、京大病院が手術
- 4/8 AstraZeneca 製ワクチン、血栓で 19 人死亡 -英国、30 歳未満は他社製推奨
- 4/9 老化による幹細胞のがん化機構、ショウジョウバエで解明 -理研など

老化に伴って腸の幹細胞が過剰に増殖し、がん化する分子レベルの仕組みをショウジョウバエで解明した、と理化学研究所などの研究グループが発表した。幹細胞のがん化は哺乳類でもみられ、ヒトの老化に伴うがん発生機構の解明にも役立つ可能性があるという。  
研究グループは理研、関西学院大学などで構成。成果は代謝や恒常性に関する専門誌「ネイチャーメタボリズム」に日本時間 6 日に掲載された。

- 4/9 魚の心筋、傷ついても再生 スイッチ入れる遺伝子を解明

小型の熱帯魚ゼブラフィッシュは、心臓の細胞が傷ついても再生する能力を持つ。この再生を支える遺伝子を、国立循環器病研究センターなどのチームが見つけた。通常、哺乳類の心筋細胞は再生しないが、この遺伝子で再生させることができるか、今後調べていくという。  
米科学誌「サイエンス」に 9 日発表した。

- 4/10 iPS から生命のもと「ヒト胚盤胞」に似た細胞塊 生命倫理に課題

人の皮膚細胞や、胚性幹細胞(ES細胞)、人工多能性幹細胞(iPS細胞)から、生命のもととなる「胚盤胞(はいばんほう)」に似た細胞の塊を世界で初めて作製したと、豪州と米国の 2 つの研究チームがそれぞれ発表。研究成果は英科学誌「ネイチャー」に掲載された。  
人の発生初期のメカニズムへの知見が深まることが期待される。現段階では胎児に成長することはないが、生命倫理上の観点から今後の技術展開を注視していく必要があるようだ。

- 4/13 アルツハイマー・ワクチン、マウスでは効果 ヒトへの臨床研究も
- 4/14 サプリメントとしてよく使われるクレアチンがマウスの癌転移を促進
- 4/15 デンマークが AstraZeneca の COVID-19 ワクチン使用を一切中止
- 4/15 約 1 年前に Lilly が買収した Dermira のカリフォルニア州(メンローパーク市)拠点を閉鎖〜163 職消滅
- 4/15 無採血の血液検査スマホアプリを AstraZeneca が Sanguina と組んで開発  
慢性腎疾患で貧血の患者のヘモグロビン濃度を採血せずに爪の写真解析で言い当てるスマートフォンアプリを AstraZeneca が Sanguina の技術を使って開発。
- 4/15 目の水晶体、透明化の仕組み解明 東大チーム
- 4/16 Pfizer CEO、1 年以内に 3 回目の接種が必要な公算大

Pfizer のアルバート・ブーラ最高経営責任者(CEO)は 15 日、新型コロナウイルスワクチンの接種が完了してから 12 カ月以内に、効果を高めるための追加接種が必要になる「可能性が大きい」と述べた。米経済専門局CNBCが同CEOとのインタビューを基に報じた。  
ブーラCEOはまた、新型コロナワクチンは毎年の接種が必要になる可能性があると言った。

#### 4/16 ヒトとサルの細胞あわせもつ「キメラ」 倫理的な懸念も

中国・昆明理工大と米ソーク研究所などの研究チームが、世界で初めてヒトの細胞をサルの胚(はい)に注入して異種の細胞をあわせもつ「キメラ」をつくった。15 日付で米科学誌「セル」(電子版)に発表した。

皿での研究で、子宮に戻したり、子が生まれたりするまでには至っていないが、ヒトに近い霊長類を使った研究は、倫理的な懸念を呼びそうだ。研究では、カニクイザルの受精卵を分裂が進んだ胚(胚盤胞(はいばんほう))の状態まで成長させ、ヒトの iPS 細胞を注入。サルとヒトのキメラをつくり、培養皿で育てた。1 日目には 132 の胚でヒトの細胞が確認され、10 日目でも 103 の胚が成長を継続。19 日目には三つにまで減ったが、成長した胚には、多くのヒト細胞が残ったままだったという。

#### 4/16 コロナワクチン接種後のごくまれな血栓症、「治療は可能」

米 J&J と英 AstraZeneca の新型コロナウイルスワクチンについて、接種後ごくまれに深刻な血栓が生じる事例が報告され、研究者たちが原因と対処法の解明を進めている。

#### 4/16 ピロリ菌が胃に感染し続ける仕組みを解明 -大阪大など

胃がんの大半の原因であるピロリ菌(ヘリコバクター・ピロリ)が、胃の中で感染を続ける仕組みを解明した、と大阪大学などの研究グループが発表。RNA(リボ核酸)の一種の産生が減ることで、発がん因子などの発現が増えていた。診断や予防、治療法開発などへの応用が期待されるという。

#### 4/16 ワクチン、来月から 1 瓶 6 回接種へ 特殊な注射器を確保

#### 4/16 国産の遠隔手術ロボ、商用 5G 使い世界初の実証実験 神戸大など「早期の実用化目指す」

#### 4/17 ミトコンドリア病に受精卵の核移植、研究に限定し解禁へ

人の遺伝情報が含まれる受精卵の核を、第三者の受精卵や卵子に移植する「核移植」が限定的に認められることになった。遺伝性の難病「ミトコンドリア病」の基礎研究が対象となる。

政府の生命倫理専門調査会が 15 日、文部科学省の新たな指針案を了承。

#### 4/17 AstraZeneca による Alexion (マサチューセッツ州ボストン) 買収を米国が了承

#### 4/19 コロナ判定、世界最速 5 分以内 理研など新検査法を開発

新型コロナウイルスの新たな検査の仕組みを、理化学研究所(埼玉県和光市)の渡辺力也主任研究員や東大、京大のグループが開発した。遺伝物質を増やさなくてもウイルスを検出できるため、5 分以内と世界でも例を見ない早さで結果がわかるという。グループは装置の開発を急ぎ、来年度中の臨床試験開始をめざす。

#### 4/21 Pfizer の COVID-19 ワクチンの今年の売上を有力アナリストが 240 億ドルと予想、Moderna は 140 億ドル

#### 4/21 中国の Zai Lab が 7 億 5,000 万ドル調達

#### 4/21 コロナ治療薬、3 例目を了承 リウマチ用のバリシチニブ

厚生労働省の専門部会は 21 日の会合で、関節リウマチなどの薬として使われる「バリシチニブ」を、新型コロナウイルス感染症の治療薬とすることを了承した。国内では「レムデシビル」「デキサメタゾン」に続く 3 例目。

#### 4/21 世界最高水準の人工光合成に成功 トヨタ系、植物上回る効率

トヨタ自動車グループの豊田中央研究所(愛知県長久手市)は 21 日、太陽光を使って水と二酸化炭素(CO<sub>2</sub>)から有機物のギ酸を生成する「人工光合成」の効率を世界最高水準まで高めることに成功したと発表。過程で CO<sub>2</sub> を材料とするため脱炭素化につながるほか、生成したギ酸から水素を取り出し燃料電池の燃料に使うこともできる。

#### 4/22 J&J の COVID-19 ワクチンを作る Emergent 工場の FDA 査察で 9 つの不備が判明

AstraZeneca と Johnson & Johnson の COVID-19 ワクチンをまぜこぜにしたことで今週から休止している Emergent BioSolutions のボルチモア工場の米国 FDA 査察で清潔維持や品質管理の問題が判明。

#### 4/23 J&J の COVID-19 ワクチン接種が米国で再開される

#### 4/24 メチル化で目当ての遺伝子を封じるゲノム編集技術 CRISPRoff が誕生

#### 4/24 米カリフォルニア州、2024 年までにフラッキング禁止へ 脱炭素目指す

#### 4/24 医療従事者への Pfizer ワクチン接種の新型コロナウイルス感染予防効果 85%

定期的な症状報告と 2 週間に 1 回の PCR 検査を含む観察で英国イングランド医療従事者 23,324 人を追跡した結果、Pfizer/BioNTech のワクチン BNT162b2 は無症状と発症のどちらも含む新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)感染全般を 1 回目接種後 21 日目以降は 70%、2 回目接種後 7 日目以降は 85%防いだ。

無症状感染を見逃さないように配慮した今回の SIREN 試験結果は実際の環境(real-world)でのワクチン接種の感染予防効果の確かな裏付けを担うと論評者は言っている。

[COVID-19 vaccine coverage in health-care workers in England and effectiveness of BNT162b2 mRNA vaccine against infection \(SIREN\): a prospective, multicentre, cohort study. Lancet. April 23, 2021](#)

#### 4/24 田辺三菱子会社のコロナワクチン、カナダで逐次審査へ 後期治験中

#### 4/25 新型コロナ二重変異株、国内 21 件確認＝加藤官房長官

加藤勝信官房長官は 26 日午前の定例会見で、インドで発見された新型コロナウイルスの二重変異株について、国内で計 21 件確認されたと発表。うち 20 件は空港検疫で発見されたという。

#### 4/26 iPS 血小板、ベンチャーが治験開始 実用化の動き加速

iPS 細胞から止血作用のある血小板製剤をつくり、実用化をめざすベンチャー企業「メガカリオン」(京都市)が、国内で臨床研究(治験)を近く始めることがわかった。今夏以降に患者に輸血し、安全性や効果を確かめる。順調に進めば、2023 年に薬としての承認をめざす。

#### 4/26 WHO、「免疫パスポート」に反対 回復しても再び感染の危険

- 4/27 J&J の JLABS (生命/健康科学起業インキュベーター) の首都ワシントン拠点が開設
- 4/27 イスラエル、コロナ死者がゼロに Pfizer 製ワクチンの効果「証明」
- 4/28 変異株「細胞に結びつく力が強い」 スパコン富岳で分析 -立教大などチーム
- 4/28 ワクチン済みの人は野外での密集していない少人数の集まりならマスク不要/米 CDC
- 4/28 Esperion が第一三共との提携拡大で 3,000 万ドル獲得

昨年 3 月と 6 月に米国で発売されて年末までの売り上げが 1,300 万ドルのコレストロール薬 bempedoic acid(ベムペド酸)とその合剤 bempedoic acid / ezetimibe を欧州に加えてその他の地域で売る権利を Esperion Therapeutics(本社:ミシガン州)が第一三共に 3,000 万ドルで付与。

- 4/28 “ワクチン 2 回接種もコロナ感染” 米で 7,000 人超に

CDC(疾病対策センター)によると、アメリカでは新型コロナウイルスのワクチンを 2 回接種したにもかかわらず感染する人が増加しており、変異ウイルスへの不安が高まっている。ワクチンを 2 回接種して 2 週間が過ぎた後に感染したのは 20 日時点で 7,157 人、接種を終えた約 8,700 万人の 0.008%余りと割合は少ないものの、各地で変異ウイルスによる感染が確認されている。

- 4/29 全がん・がん種別の 10 年生存率を初集計 / 国立がん研究センター
- 4/29 血液型と新型コロナの関係が研究で否定される
- 4/29 AI 創薬の Exscientia (本社:オックスフォード UK) がソフトバンク主導の投資で最大 5 億 2,500 万ドル調達
- 4/29 EU がワクチンの輸出許可 -日本向けは計 5,230 万回分

米製薬大手 Pfizer の主要工場がベルギーにあるなど、実は、EU 域内にはワクチンの生産拠点多い。許可された輸出分のうちどれだけが日本に到着済みかは不明だが、日本は EU 諸国生産分だけで 5 千万回分を超える量を確認。

- 4/29 Moderna、新型コロナワクチン生産増強へ 22 年は最大 30 億回分

Moderna は 29 日、新型コロナウイルスワクチンの生産能力を増強すると表明し、今年と来年のワクチン生産予想を引き上げた。今年の生産量は 8 億—10 億回分、来年は最大 30 億回分と予想。また、新たなデータが通常の冷蔵庫の温度で最長 3 カ月安全に保存できることを示し、冷凍設備がない地域でも使用可能になる、という。ロンザグループのスイスの工場を生産を倍増するほか、スペインや米国でも生産を増強する予定。

- 4/29 Versiti(本社:ウィスコンシン州ミルウォーキー)が COVID-19 ワクチンで生じうる血栓症の診断検査開始
- 4/29 コロナワクチン世界支出額、25 年までに 1,570 億ドル=報告書

米医療情報会社 IQVIA(アイキュービア)が 29 日に公表した報告書によると、新型コロナウイルスワクチンへの支出は世界全体で 2025 年までに 1,570 億ドルに達する見通し。大規模なワクチン計画が行われていることや、「ブースター接種」が 2 年に 1 度必要とされるため。

<https://jp.reuters.com/article/health-coronavirus-vaccines-spending-idJPKBN2CG1Z6>

#### 4/29 ワクチン治験、代替手法検討 日本企業も実用化に道

新型コロナウイルスワクチンを巡り、大規模な臨床試験(治験)に代わり有効性や安全性を評価する手法の検討を、日本など各国でつくる「薬事規制当局国際連携組織(ICMRA)」が 29 日までに始めた。欧米製などの接種が進み、後発メーカーが治験参加者を確保するのが難しくなっているためだ。代替手法ができれば、開発競争で出遅れた日本企業にも実用化への道が開ける。

#### 4/30 米 Moderna 製ワクチンが関空到着 「接種センター」で使用へ

Moderna 製の新型コロナウイルスワクチンを積んだ日航機が 30 日午前、ベルギーから関西空港に到着。5 月中の承認が見込まれ、政府は東京と大阪に設置を検討する大規模接種センターでの使用を想定。

#### 4/30 米でコロナ感染者が大幅減 ワクチンなど原因と CDC

ニューヨーク・タイムズによると、28 日までの 7 日間で確認された全米の新規感染者数が一日あたり 5 万 2,600 人と、2 週間前に比べて 26%減少。

#### 4/30 インド、コロナ新規感染者が過去最多更新 38 万 6,452 人

インド保健省によると、過去 24 時間の新型コロナウイルス新規感染者は 38 万 6,452 人で過去最多を更新した。死者は 3,498 人。

#### 4/30 特定遺伝子で重症化高リスクか 広島大の新型コロナ研究

新型コロナウイルスについて、特定の遺伝子をもつ人はもたない人に比べて 4~7 倍ほど重症化のリスクが高い可能性があることがわかったと広島大が発表した。リスクを把握することで、早期の治療につなげたいという。

3 月までに広島大学病院、県立広島病院、舟入市民病院で同意が得られた 230 人の新型コロナ患者の遺伝子を調べたところ、ウイルスの増殖を食い止める機能が弱い遺伝子をもつ人は 7 倍、免疫の暴走を手助けする遺伝子をもつ人は 4 倍、重症化のリスクが高い傾向がみられたという。

#### 4/30 FDA、風味付きたばこ禁止方針発表

米食品医薬品局(FDA)は 29 日、メンソールなど風味付きたばこを禁止する方針を発表。来年中に、たばこ製品の基準案をまとめるとしている。

#### 4/30 NY、7月から経済を完全再開へ

[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. マウス研究で精神病を理解 -精神疾患研究のための新アプローチ
2. 感染に対抗する腸上皮筋
3. ココアが肥満マウスの健康を改善 -人間にも効果？
4. マウスの驚くべき能力:複雑な思考を抽象化して簡素化する
5. 2型糖尿病に関連する筋肉遺伝子
6. 加工食が慢性感染症を促進する可能性 -マウス実験
7. 断食によって腸内細菌叢が再形成され血圧が下がる -ラット実験
8. 米国に移民したハツカネズミは、東部と西部では平行した進化の道をたどり、北部では寒さに対処するためより重くなり大きな巣を作ようになった

## 1. マウス研究で精神病を理解 – 精神疾患研究のための新アプローチ

日付: 2021年4月1日

ソース: ワシントン大学医学部(セントルイス)

概要:

癌から糖尿病、COVID-19に至るまで、実験用マウスはそれらの病気を理解するための貴重な手がかりを提供している。しかしながら、精神医学的状态に対しては、実験用マウスはほとんど無視されているのが実情だ。これはげっ歯類の精神が人間のそれとはあまりにも異なっていると考えられているからである。

今回、「Science」誌で4月2日に公開されたワシントン大学医学部の研究では、人間とマウスの精神がどのように機能するか、そしてその機能不全には重要な関連性・類似性があることが示されている。

研究者らは、幻覚がどのように発生するかを研究するために、ヒトとマウスの両方ができるコンピューターゲームをセットアップした。まず特定の音を鳴らし、被験者はボタンをクリックするか(ヒト)、鼻をポートに突っ込む(マウス)ことでそれを聞いたと示すよう指示・訓練をした。音をバックグラウンドノイズで覆い隠すことで、この作業は困難になる。ヒトは、スケール上のスライダーを動かすことによって実際の音を正確に識別したとどれほど自信を持っているかを評価。マウスは、報酬をどれだけ待つかによって自信の度合いを示した。被験者が実際には演奏されていない音を聞いたと自信を持って報告したとき、研究者らは幻覚のような出来事であるとラベルを付けた。

マウスとヒトの経験をよりよく結び付けるために、研究者らは幻覚を誘発する薬も使用した。ケタミンは、視覚と音の知覚に歪みを引き起こし、健康なヒトに精神病エピソードを引き起こす可能性があるとされているが、タスクを実行する前にケタミンを与えられたマウスもまた、より幻覚のような症状を示した。

脳内化学物質ドーパミンは幻覚に関与することが長い間知られており、幻覚を経験しているヒトに対しては、ドーパミンをブロックする抗精神病薬で治療が行われる。しかし、ドーパミンがどのように脳回路を変化させて幻覚を引き起こすのかは不明のままである。研究者らは、マウス研究によって、ドーパミンレベルの上昇が幻覚のようなイベントに先行すること、ドーパミンレベルを人為的に高めることがより幻覚のような症状を誘発することを観察した。これらの行動への影響は、ドーパミンを遮断する抗精神病薬のハロペリドールを投与することで遮断できた。

研究者らは、これらマウスを使った研究が、幻覚が脳内でどのように生成されるかを研究するための新アプローチであり、統合失調症のための新治療法開発への有望な入り口を提供するものである、としている。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

---

< 英文 > [Mice with hallucination-like behaviors reveal insight into psychotic illness: Study in mice and people offers new approach to investigating mental illnesses -- ScienceDaily](#)

# MICE WITH HALLUCINATION-LIKE BEHAVIORS REVEAL INSIGHT INTO PSYCHOTIC ILLNESS

*Study in mice and people offers new approach to investigating mental illnesses*

Date:

April 1, 2021

Source:

Washington University School of Medicine

Summary:

A computer game that induces mice to experience hallucination-like events could be a key to understanding the neurobiological roots of psychosis, according to a new study.

FULL STORY

---



J. KUHL

A computer game that induces mice to experience hallucination-like events could be a key to understanding the neurobiological roots of psychosis, according to a study from Washington University School of Medicine in St. Louis.

The humble lab mouse has provided invaluable clues to understanding diseases ranging from cancer to diabetes to COVID-19. But when it comes to psychiatric conditions, the lab mouse has been sidelined, its rodent mind considered too different from that of humans to provide much insight into mental illness.

A new study, however, shows there are important links between human and mouse minds in how they function -- and malfunction. Researchers at Washington University School of Medicine in St. Louis devised a rigorous approach to study how hallucinations are produced in the brain, providing a promising entry point to the development of much-needed new therapies for schizophrenia.

The study, published April 2 in the journal *Science*, lays out a way to probe the biological roots of a defining symptom of psychosis: hallucinations. The researchers trained people and mice to complete a computer-based task that induced them to hear imaginary sounds. By analyzing performance of the task, the researchers were able to objectively measure hallucination-like events in people and mice. This innovative approach allowed them to study the neural circuits underlying hallucinations, opening up mental symptoms to the kind of scientific studies that have been so fruitful for diseases of other parts of the body.

"It's so easy to accept the argument that psychosis is a fundamentally human thing and say, 'Forget about mice'," said senior author Adam Kepecs, PhD, a professor of neuroscience and of psychiatry, and a BJC Investigator at the School of Medicine. "But right now, we're failing people with serious psychiatric conditions. The prognosis for psychotic patients has not substantially improved over the past decades, and that's because we don't really understand the neurobiology of the disease. Animal models have driven advances in every other field of biomedicine. We're not going to make progress in treating psychiatric illnesses until we have a good way to model them in animals."

Psychosis occurs when a person loses touch with reality. During a psychotic episode, people may acquire false beliefs (delusions) or confidently believe that they are seeing or hearing things that are not occurring (hallucinations). A psychotic episode can be a sign of a serious mental illness such as schizophrenia or bipolar disorder, but people without mental illness also can experience symptoms such as hallucinations.

To study how hallucinations occur, Kepecs -- with first author Katharina Schmack, MD, PhD, of Cold Spring Harbor Laboratory, and colleagues -- set up a computer game that could be completed by both people and mice. The researchers played a particular sound, and subjects indicated that they'd heard it by clicking a button (people) or poking their noses into a port (mice). The task was made challenging by obscuring the sound with background noise. People in the study rated how confident they felt that they'd accurately identified a real sound by moving a slider on a scale; mice indicated their confidence by how long they waited for a reward. When a subject confidently reported that he or she had heard a sound that was not actually played, the researchers labeled that a hallucination-like event.

While simple in design, the task appeared to tap into the brain circuits underlying hallucinations. People with more hallucination-like events during the experiment also were more likely to experience spontaneous hallucinations -- as measured by questionnaires designed to evaluate psychiatric symptoms in the general population -- even though no participants were diagnosed with a psychiatric condition.

People's beliefs and expectations can prime them to experience hallucinations. Expecting to hear a certain word makes it more likely that people actually report that they have heard it, even when it wasn't spoken. In fact, previous studies have shown that people who are prone to hallucinations are particularly susceptible to this kind of priming.

"Human speech is very difficult to comprehend in a noisy environment," Kepecs said. "We are always balancing our prior knowledge of human speech against what we're hearing in the

moment to understand spoken language. You can easily imagine that this system can get imbalanced, and all of a sudden you're hearing things."

To test whether mice also can be primed the same way, Kepecs and colleagues manipulated the mice's expectations by adjusting how frequently the sound was played. When the sound was played frequently, the mice were even more likely to confidently but wrongly report that they'd heard it -- similar to people.

To better connect mouse and human experience, the researchers also used a drug that induces hallucinations. Ketamine can induce distortions in perceptions of sight and sound and can trigger psychotic episodes in healthy people. Mice that were given ketamine before performing the task also reported more hallucination-like events.

Having established these crucial similarities between mice and people, the researchers then investigated the biological roots of hallucinations. By studying mice, they could make use of an arsenal of technologies for monitoring and controlling brain circuits to figure out what happens during hallucination-like events.

The brain chemical dopamine has long been known to play a role in hallucinations. People experiencing hallucinations can be treated with antipsychotic medications that block dopamine. But how dopamine changes brain circuits to produce hallucinations has remained unknown.

When studying mice, the researchers observed that elevations in dopamine levels preceded hallucination-like events and that artificially boosting dopamine levels induced more hallucination-like events. These behavioral effects could be blocked by administering the antipsychotic drug haloperidol, which blocks dopamine.

"There seems to be a neural circuit in the brain that balances prior beliefs and evidence, and the higher the baseline level of dopamine, the more you rely on your prior beliefs," Kepecs said. "We think that hallucinations occur when this neural circuit gets unbalanced, and antipsychotics rebalance it. Our computer game probably engages this same circuit, so hallucination-like events reflect this circuit imbalance. We are very excited about this computational approach to study hallucinations across species that enables us to finally probe the neurobiological roots of this mysterious experience."

---

### Story Source:

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

---

### Journal Reference:

1. K. Schmack, M. Bosc, T. Ott, J. F. Sturgill, A. Kepecs. **Striatal dopamine mediates hallucination-like perception in mice.** *Science*, 2021; 372 (6537): eabf4740  
DOI: [10.1126/science.abf4740](https://doi.org/10.1126/science.abf4740)

---

### Cite This Page:

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

Washington University School of Medicine. "Mice with hallucination-like behaviors reveal insight into psychotic illness: Study in mice and people offers new approach to investigating mental illnesses." ScienceDaily. ScienceDaily, 1 April 2021.  
<[www.sciencedaily.com/releases/2021/04/210401151253.htm](http://www.sciencedaily.com/releases/2021/04/210401151253.htm)>.

---

## 2. 感染に対抗する腸上皮筋

日付:2021年4月12日

ソース:ウプサラ大学

概要:

食事からの栄養素の吸収を最大にするために、腸粘膜は大きな表面積を持つ。しかし、これによって、侵略的な腸内微生物からの攻撃に対して脆弱になる。ウプサラ大学の研究者らによる新しい研究では、上皮として知られる粘膜の表層が、細菌の攻撃を認識すると急速に収縮する可能性があることが示されており、研究結果は米科学アカデミー紀要に掲載されている。

毎年、世界で何億人もの人々が何らかの細菌性腸感染症に苦しんでおり、それらは時に治療が困難である。抗生物質は腸の正常な植物相を殺し、この環境がバクテリアの潜むことができる多くのくぼみを提供する。更に、耐性の出現増加によって多くの種類の抗生物質が細菌には影響を及ぼさなくなる。この研究の研究者らの目的は、粘膜がどのように味方と敵を区別し、それに応じてその行動を変化させるかを理解し、侵略的な細菌感染を治療するより良い方法への道を開くことである。

例えば、サルモネラ菌のような攻撃的な腸内細菌は、粘膜上皮細胞に侵入し、体内にさらに広がる能力がある。新しい研究で、研究者らは、上皮細胞内にあるタンパク質複合体「インフラマソーム」が侵入を認識し、周囲の他の上皮細胞に警報信号を送り、それらを収縮させることを発見。これは、後で感染によって引き起こされる損傷のために上皮が裂けるのを防ぐために必要であることが証明された。この研究は、マウスとヒト体外の両方で腸組織を成長させる新しい技術によって実現可能になった、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 > [Gut epithelium muscles up against infection | EurekAlert! Science News](#)

NEWS RELEASE 12-APR-2021

# GUT EPITHELIUM MUSCLES UP AGAINST INFECTION

UPPSALA UNIVERSITY

To maximise absorption of nutrients from the diet, the intestinal mucous membrane has a large surface area. However, this also makes it vulnerable to attack from aggressive gut microbes. A new study by Uppsala University researchers now shows that the surface layer of the mucosa, known as the epithelium, can rapidly contract when it recognises a bacterial attack. The results are published in the journal *PNAS*.

Every year, hundreds of millions of people worldwide suffer from bacterial gut infections of one kind or another, which are often hard to treat. Antibiotics can kill the normal flora of the intestine, and this environment offers many recesses where bacteria can lurk. The growing emergence of resistance, moreover, means that many types of antibiotic no longer have any effect on the bacteria.

Mikael Sellin and his research group at the Science for Life Laboratory (SciLifeLab) and the Department of Medical Biochemistry and Microbiology, Uppsala University, have been studying the interplay between the intestinal mucosa and microorganisms. Their hope is that, by understanding how the mucosa distinguishes between friend and foe and modifies its behaviour accordingly, they can pave the way for better ways of treating aggressive bacterial disease in the future.

Aggressive intestinal bacteria, such as Salmonella, have the ability to invade the mucosal epithelial cells and then spread further in the body. In the new study, the researchers found that a protein complex ("the inflammasome") located inside the epithelial cells recognises the invasion at once. The inflammasome sends alarm signals to other, surrounding epithelial cells, causing them to contract. This increases the packing of the epithelial cells locally in infected areas, which proved necessary to prevent the epithelium from tearing because of the damage later caused by the infection.

The study was made feasible by new technology for growing intestinal tissue from both mice and humans, outside of the body. With advanced microscopy, the scientists could follow in real time how aggressive bacteria invade the intestinal mucosa, and how the mucosa responds to the attack.

Besides the research group led by Mikael Sellin, several other researchers at Uppsala University, the University Hospital and international institutions contributed to the study.

###

**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.

---



### 3. ココアが肥満マウスの健康を改善 – 人間にも効果？

日付: 2021年4月14日

ソース: ペンシルベニア州立大学

概要:

ペンシルベニア州立大学の研究者らによる新しい研究によると、肥満および非アルコール性肝臓病の高脂肪食マウスの食餌にココアパウダーを補給すると、その状態の重症度が著しく低下したことが、「Journal of Nutritional Biochemistry」誌に発表されている。

この研究で、研究者らは、食餌 1 グラムあたり 80mg のココアパウダーを補給した食餌 8 週間で治療した高脂肪食の肥満マウスにおいて、脂肪肝疾患の変化、酸化ストレスのマーカー、抗酸化反応、および細胞損傷を調査した。すると、高脂肪食の対照マウスよりもココア処理マウスの体重増加率は 21% 低く、脾臓重量がより小さく炎症が少ないことが示された。また、研究の終わりに、ココアパウダーを補給した食餌を与えられたマウスは、対照マウスよりも肝脂肪が 28% 少なかった。ココア処理マウスはまた、高脂肪食の対照マウスと比較して、肝臓における酸化ストレスのレベルが 56% 低く、DNA 損傷のレベルが 75% 低かった。

ココアが健康上利点を与えるメカニズムはよく理解されていないが、この研究室での以前の研究では、ココアからの抽出物とココアパウダーの化学物質の一部が、食事の脂肪と炭水化物の消化に関与する酵素を阻害できることが示されている。その結果、マウスが食餌の一部としてカカオを摂取すると、カカオパウダーに含まれるこれらの化合物が食餌脂肪の消化を妨げ吸収されることなく脂肪が消化器系を通過する。同様のプロセスがヒトのココアでも起こるかもしれない、と彼らは仮定している。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

---

< 英文 > [Dietary cocoa improves health of obese mice; likely has implications for humans -- ScienceDaily](#)

## DIETARY COCOA IMPROVES HEALTH OF OBESE MICE; LIKELY HAS IMPLICATIONS FOR HUMANS

Date:

April 14, 2021

Source:

Penn State

Summary:

Supplementation of cocoa powder in the diet of high-fat-fed mice with liver disease markedly reduced the severity of their condition, according to a new study. The researchers suggest the results have implications for people.

## FULL STORY

---

Supplementation of cocoa powder in the diet of high-fat-fed mice with liver disease markedly reduced the severity of their condition, according to a new study by Penn State researchers, who suggest the results have implications for people.

Cocoa powder, a popular food ingredient most commonly used in the production of chocolate, is rich in fiber, iron and phytochemicals reported to have positive health benefits, including antioxidant polyphenols and methylxanthines, noted study leader Joshua Lambert, professor of food science in the College of Agricultural Sciences.

"While it is typically considered an indulgence food because of its high sugar and fat content, epidemiological and human-intervention studies have suggested that chocolate consumption is associated with reduced risk of cardio-metabolic diseases including stroke, coronary heart disease and Type 2 diabetes," Lambert said. "So, it made sense to investigate whether cocoa consumption had an effect on non-alcohol-related fatty liver disease, which is commonly associated with human obesity."

This study has several strengths, Lambert explained. It used a commercially available cocoa product at a "physiologically achievable dose" -- meaning its equivalent could be duplicated by humans. "Doing the calculations, for people it works out to about 10 tablespoons of cocoa powder a day," he said. "Or, if you follow the directions on the Hershey's box of cocoa powder, that's about five cups of hot cocoa a day."

The high-fat-fed mouse is a well-established, diet-induced model of obesity, Lambert added. By waiting until mice were already obese before beginning cocoa treatment, researchers were able to test the protective effects of cocoa in a model that better simulates the current public health situation related to non-alcohol-related fatty liver disease.

That's important, Lambert pointed out, because a significant proportion of the world's population has preexisting obesity and non-alcohol-related fatty liver disease. "Given the high proportion of people in the United States and other parts of the world with obesity, there is a need to develop potentially effective dietary interventions rather than just preventive agents," he said.

For this study, researchers examined changes in fatty liver disease, markers of oxidative stress, antioxidant response and cell damage in high-fat-fed obese mice treated with a diet supplemented with 80 mg cocoa powder per gram of food -- roughly a pinch per quarter teaspoon -- for eight weeks.

In findings recently published in the *Journal of Nutritional Biochemistry*, the researchers reported that cocoa-treated mice gained weight at a 21% lower rate and had smaller spleen weights -- indicating less inflammation -- than the high-fat-fed control mice. At the end of the study, mice fed the cocoa-powder-supplemented diet had 28% less fat in their livers than the control mice. Cocoa-treated mice also had 56% lower levels of oxidative stress and 75% lower levels of DNA damage in the liver compared to high-fat-fed control mice.

The mechanisms by which cocoa imparts health benefits are not well understood, but previous studies in Lambert's lab showed that extracts from cocoa and some of the chemicals in cocoa powder can inhibit the enzymes that are responsible for digesting dietary fat and carbohydrate.

The result, he proposes, is that when mice get cocoa as part of their diet, these compounds in the cocoa powder prevent the digestion of dietary fat. When it can't be absorbed, the fat passes through their digestive systems. A similar process may occur with cocoa in humans, he hypothesizes.

In view of this new information about cocoa powder, Lambert is not recommending that obese people -- or anyone -- simply add five cups of hot cocoa to their daily routine and change nothing else in their diet. But he does advise, based on what he has learned in this study, to consider substituting cocoa for other foods, particularly high-calorie snack foods.

"This exchange is potentially beneficial, especially in combination with a healthy overall diet and increased physical activity," he said. "If you go to the gym and work out, and your reward is you go home and have a cup of cocoa, that may be something that helps get you off the couch and moving around."

Also involved in the research were Mingyao Sun, Yeyi Gu and Shannon Glisan, former graduate students in the Department of Food Science.

The research received technical support from the Penn State Genomics Core Facility and the Penn State Laboratory Animal Program. The National Institutes of Health, the U.S. Department of Agriculture and the Silvio and Edith Crespo Faculty Award partially funded this research. Blommer Chocolate Co., East Greenville, Pennsylvania, provided a gift of cocoa powder for the research.

---

#### Story Source:

[Materials](#) provided by [Penn State](#). Original written by Jeff Mulhollem. *Note: Content may be edited for style and length.*


---

#### Journal Reference:

1. Mingyao Sun, Yeyi Gu, Shannon L. Glisan, Joshua D. Lambert. **Dietary cocoa ameliorates non-alcoholic fatty liver disease and increases markers of antioxidant response and mitochondrial biogenesis in high fat-fed mice.** *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 2021; 92: 108618 DOI: [10.1016/j.jnutbio.2021.108618](https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2021.108618)

---

#### Cite This Page:

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

Penn State. "Dietary cocoa improves health of obese mice; likely has implications for humans." ScienceDaily. ScienceDaily, 14 April 2021. <[www.sciencedaily.com/releases/2021/04/210414154933.htm](http://www.sciencedaily.com/releases/2021/04/210414154933.htm)>.

## 4. マウスの驚くべき能力: 複雑な思考を抽象化して簡素化する

日付: 2021年4月21日

ソース: マックスプランク協会

概要:

分類は、感覚入力を整理するための脳のツールであり、情報をカテゴリにグループ化すると、複雑な世界が簡素化され、新しい経験に迅速かつ効果的に対応できるようになる。マックスプランク神経生物学研究所の科学者らは、マウスも驚くほどうまく分類を行うこと、また、学習したカテゴリをエンコードするニューロンを特定し、それによって抽象的な情報がニューロンレベルでどのようにあらわされるか、を示し、その結果を「Nature」誌で発表している。

学習したカテゴリなどの抽象的な情報を脳がどのように保存するかの研究は、人間で調査するのが難しいため、研究者らはマウスが私たちと同じように分類を行うのかどうかテストした。彼らはマウスに縞模様の異なる写真を見せ、彼らに分類規則を与えた。1つの動物グループは、ストライプの太さに基づいて写真を2つのカテゴリに分類し、もう1つのグループはそれらの向きに基づいて写真を分類する必要があった。マウスはそれぞれのルールを学習し、パターンを正しいカテゴリに確実に分類することができた。この最初のトレーニング段階の後、彼らは、これまで見たことのない縞模様のパターンを正しいカテゴリに割り当てた。そしてそれだけではなく、研究者らが並べ替えルールを切り替えると、マウスは以前に学んだことを無視し、新しいルールに従って写真を再度並べ替えた。これは、私たち人間が新しいことを学びながら常に行うことである。したがって、この研究は、マウスがどの程度、どの精度で分類を行い、それによって抽象化の能力に近づくかを初めて示すものである。

次に、研究者らは、人間の複雑な思考プロセスに関与している脳の領域である前頭前野に焦点を当てた。調査の結果、マウスが縞模様をカテゴリに分類すると、この領域の特定のニューロンがアクティブになることが明らかになった。興味深いことに、ニューロンのさまざまなグループが個々のカテゴリに選択的に反応した。

研究者らは、複雑な思考が私たち人間のためだけに約束されているのではないことを改めて思い知らされる、としている。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

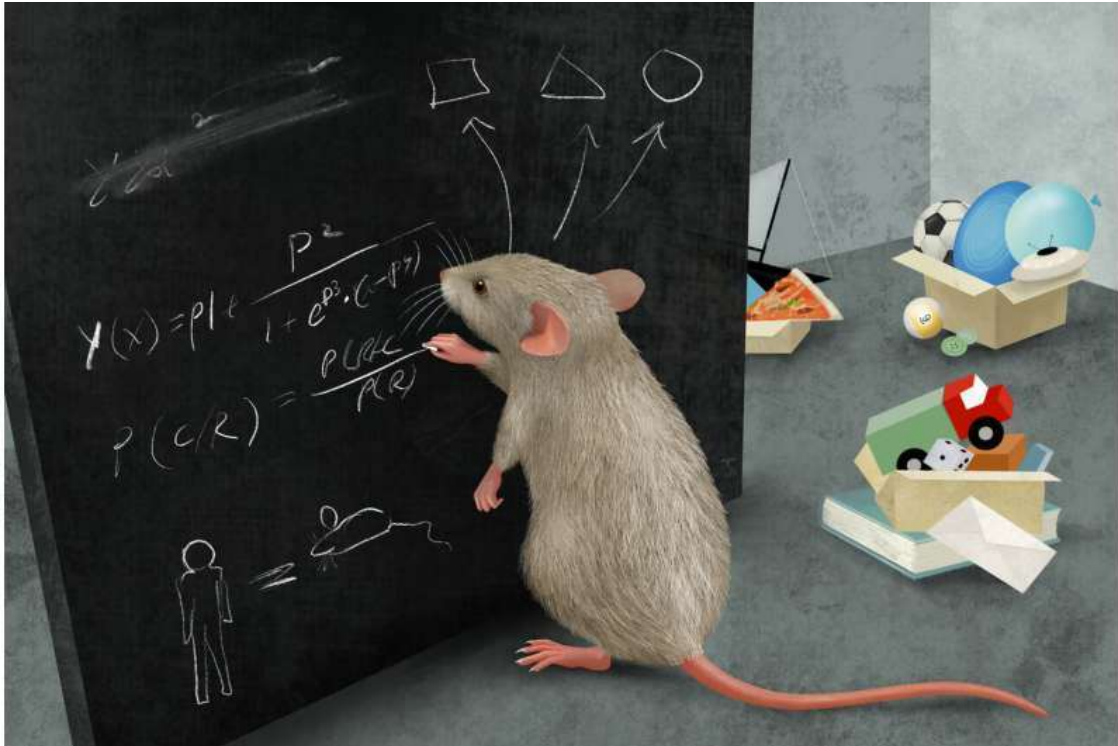
---

< 英文 > [Mice master complex thinking with a remarkable capacity for abstraction \(medicalxpress.com\)](#)

APRIL 21, 2021

# MICE MASTER COMPLEX THINKING WITH A REMARKABLE CAPACITY FOR ABSTRACTION

by [Max Planck Society](#)



Mice form categories to simplify their world. Showing that, researchers identified neurons that encode learned categories. Credit: MPI of Neurobiology/ Kuhl

Categorization is the brain's tool to organize sensory inputs. Grouping information into categories simplifies the complex world and helps people to react quickly and effectively to new experiences. Scientists at the Max Planck Institute of Neurobiology have now shown that also mice categorize surprisingly well. The researchers identified neurons encoding learned categories and thereby demonstrated how abstract information is represented at the neuronal level.

A toddler is looking at a new picture book, points to an illustration and shouts '[chair](#).' The kid made the right call, but that does not seem particularly noteworthy. People can recognize all kinds of chairs as 'chair' without any difficulty. For a toddler, however, this is an enormous learning process. It must associate the chair pictured in the book with the chairs it already knows—even though they may have [different shapes](#) or colors. How does the child do that?

The answer is categorization, a fundamental element of thinking. Sandra Reinert, first author of the study explains: "Every time a child encounters a chair, it stores the experience. Based on similarities between the chairs, the child's [brain](#) will abstract

the properties and functions of chairs by forming the category 'chair.' This allows the child to later quickly link new chairs to the category and the knowledge it contains."

Our brain categorizes continuously, not only chairs during childhood, but any information at any given age. What advantage does that give us? Pieter Goltstein, senior author of the study says: "Our brain is trying to find a way to simplify and organize our world. Without categorization, we would not be able to interact with our environment as efficiently as we do." In other words: We would have to learn for every new chair we encounter that we can sit on it. Categorizing sensory input is therefore essential for us, but the underlying processes in the brain are largely unknown.

### **Mice categorize surprisingly well**

Sandra Reinert and Pieter Goltstein, together with Mark Hübener and Tobias Bonhoeffer, group leader and director at the Max Planck Institute of Neurobiology, studied how the brain stores abstract information like learned categories. Since this is difficult to investigate in humans, the scientists tested whether mice categorize in a way similar to us. To do so, they showed mice different pictures of stripe patterns and gave them a sorting rule. One animal group had to sort the pictures into two categories based on the thickness of the stripes, the other group based on their orientation. The mice were able to learn the respective rule and reliably sorted the patterns into the correct category. After this initial training phase, they even assigned patterns of stripes they had not seen before into the correct categories—just like the child with the new book.

And not only that: When the researchers switched the sorting rules, the mice ignored what they had learned before and re-sorted the pictures according to the new rule—something we humans do all the time while learning new things. Therefore, the study demonstrates for the first time to what extent and with which precision mice categorize and thereby approach our capacity for abstraction.

### **Neurons gradually develop a category representation**

With this insight, the researchers were now able to investigate the basis of categorization in the mouse brain. They focused on the prefrontal cortex, a brain region which in humans is involved in complex thought processes. The investigations revealed that certain neurons in this area become active when the animals sort the striped patterns into categories. Interestingly, different groups of neurons reacted selectively to individual categories.

Tobias Bonhoeffer explains: "The discovery of category-selective neurons in the mouse brain was a key point. It allowed us for the first time to observe the activity of such neurons from the beginning to the end of category learning. This showed that the neurons don't acquire their selectivity immediately, but only gradually develop it during the learning process."

### **Category-selective neurons are part of long-term memory**

The scientists argue that the category-selective [neurons](#) in [prefrontal cortex](#) only play a role once the acquired knowledge has been shifted from short-term to long-term memory. There, the cells store the categories as part of semantic memory—the collection of all factual knowledge. In this context, we should keep in mind that the categories we learn are the brain's way to make our world simpler. However, that also means that those categories are not necessarily 'right' or correctly reflect reality.

By investigating category learning in the mouse, the study adds important details to the neuronal basis of abstract thinking and reminds us that complex thoughts are not only reserved for us humans.

The study is published in *Nature*.

---

### Explore further

[Sensory information underpins abstract knowledge](#)

---

**More information:** Mouse prefrontal cortex represents learned rules for categorization, *Nature* (2021). [DOI: 10.1038/s41586-021-03452-z](https://doi.org/10.1038/s41586-021-03452-z)

**Journal information:** [Nature](#)

Provided by [Max Planck Society](#)

---

## 5. 2型糖尿病に関連する筋肉遺伝子

日付:2011年4月23日

ソース:ルンド大学

概要:

2型糖尿病患者は、他の人よりも筋肉機能が低下する傾向がある。現在、スウェーデンのルンド大学の研究チームは、2型糖尿病では、特定の遺伝子が筋肉幹細胞が新しい成熟した筋肉細胞を作り出す能力にとって非常に重要であることを発見した。調査結果は「Nature Communications」誌で公開されている。

2型糖尿病では、インスリンを産生する能力が損なわれ、患者は慢性的に血糖値が上昇する。筋肉は一般的に食物から糖を吸収するのが悪く、2型糖尿病の患者では筋肉の機能と強度が損なわれる。

現在の研究で、研究者らは、筋肉幹細胞のエピジェネティックなパターンが、2型糖尿病で筋肉機能障害発生の理由に対する答えを提供できるかどうかを調査したいと考えていた。そこで、2つのグループについて研究が行われた:2型糖尿病の14人の参加者と対照グループの14人の健康な人。グループの参加者は、年齢、性別、BMI(ボディマス指数)が一致。研究者らは、両方のグループで筋幹細胞のエピジェネティックな変化を研究し、まったく同じ条件下で成熟した筋細胞を抽出して比較した。彼らは合計で、VPS39を含む20の遺伝子を同定。これらの遺伝子の発現は、未成熟筋幹細胞と成熟筋細胞の両方でグループ間で異なっていた。

調査結果を確認するために、研究者らは、VPS39遺伝子の量が減少したマウスの動物モデルを使用して、病気を模倣したところ、マウスは、2型糖尿病患者と同じように、遺伝子発現が変化し、血液から筋肉組織への糖の取り込みが減少した。

研究者らは、DNAであるゲノム変更はできないとしても、この新しい知識により、2型糖尿病で発生する機能不全のエピジェネティクスを変更することができる、またVPS39遺伝子があれば、筋肉が糖を再生して吸収する能力に影響を与える可能性がある、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> [Muscle gene linked to type 2 diabetes -- ScienceDaily](#)

# MUSCLE GENE LINKED TO TYPE 2 DIABETES

Date:

April 23, 2021

Source:

Lund University



Summary:

People with type 2 diabetes tend to have poorer muscle function than others. Now a research team has discovered that in type 2 diabetes, a specific gene is of great importance for the ability of muscle stem cells to create new mature muscle cells.

FULL STORY

---

People with type 2 diabetes tend to have poorer muscle function than others. Now a research team at Lund University in Sweden has discovered that in type 2 diabetes, a specific gene is of great importance for the ability of muscle stem cells to create new mature muscle cells. The findings are published in *Nature Communications*.

"In people with type 2 diabetes, the VPS39 gene is significantly less active in the muscle cells than it is in other people, and the stem cells with less activity of the gene do not form new muscle cells to the same degree. The gene is important when muscle cells absorb sugar from blood and build new muscle. Our study is the first ever to link this gene to type 2 diabetes," says Charlotte Ling, professor of epigenetics at Lund University who led the study.

In type 2 diabetes, the ability to produce insulin is impaired, and patients have chronically elevated blood sugar. Muscles are generally worse at absorbing sugar from food, and muscle function and strength are impaired in patients with type 2 diabetes.

A muscle consists of a mixture of fiber types with different properties. Throughout life, muscle tissue has the ability to form new muscle fibers. There are also immature muscle stem cells that are activated in connection with, for example, injury or exercise. In the current study, the researchers wanted to investigate whether epigenetic patterns in muscle stem cells can provide answers to why impaired muscle function occurs in type 2 diabetes.

Two groups were included in the study: 14 participants with type 2 diabetes and 14 healthy people in a control group. The participants in the groups were matched by age, gender and BMI (body mass index). The researchers studied epigenetic changes in the muscle stem cells in both groups, and under exactly the same conditions, they also extracted mature muscle cells and compared them. In total, they identified 20 genes, including VPS39, whose gene expression differed between the groups in both immature muscle stem cells and mature muscle cells. The researchers also compared the epigenetic patterns of muscle cells before and after cell differentiation in both groups.

"Despite the fact that both groups' muscle stem cells were grown under identical conditions, we saw more than twice as many epigenetic changes in the type 2 diabetes group during the differentiation from muscle stem cell to mature muscle cells. Muscle-specific genes were not regulated normally, and epigenetics did not function in the same way in cells from people with type 2 diabetes," says Charlotte Ling.

"The study clearly showed that muscle stem cells that lack the function of the gene VPS39, which is lower in type 2 diabetes, also lack the ability to form new mature muscle cells. This is because muscle stem cells that lack VPS39 due to altered epigenetic mechanisms cannot change their metabolism in the same way as muscle stem cells from controls -- the cells therefore remain immature or break down and die," says Johanna Säll Sernevi, postdoc researcher at Lund University.

To confirm the findings, the researchers also used animal models with mice that had a reduced amount of the VPS39 gene, to mimic the disease. The mice subsequently had altered gene

expression and reduced uptake of sugar from blood into the muscle tissue, just like the individuals with type 2 diabetes.

The comprehensive study is a collaboration between Swedish, Danish and German researchers, who believe that the findings open up new avenues for treating type 2 diabetes.

"The genome, our DNA, cannot be changed, although epigenetics in effect does. With this new knowledge, it is possible to change the dysfunctional epigenetics that occur in type 2 diabetes. For example, by regulating proteins, stimulating or increasing the amount of the VPS39 gene, it would be possible to affect the muscles' ability to regenerate and absorb sugar," concludes Charlotte Ling.

---

### Story Source:

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

---

### Journal Reference:

1. Cajsa Davegårdh, Johanna Säll, Anna Benrick, Christa Broholm, Petr Volkov, Alexander Perfilyev, Tora Ida Henriksen, Yanling Wu, Line Hjort, Charlotte Brøns, Ola Hansson, Maria Pedersen, Jens U. Würthner, Klaus Pfeffer, Emma Nilsson, Allan Vaag, Elisabet Stener-Victorin, Karolina Pircs, Camilla Scheele, Charlotte Ling. **VPS39-deficiency observed in type 2 diabetes impairs muscle stem cell differentiation via altered autophagy and epigenetics.** *Nature Communications*, 2021; 12 (1)  
DOI: [10.1038/s41467-021-22068-5](https://doi.org/10.1038/s41467-021-22068-5)
- 

### Cite This Page:

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

Lund University. "Muscle gene linked to type 2 diabetes." ScienceDaily. ScienceDaily, 23 April 2021. <[www.sciencedaily.com/releases/2021/04/210423130134.htm](http://www.sciencedaily.com/releases/2021/04/210423130134.htm)>.

---

## 6. 加工食が慢性感染症を促進する可能性 - マウス実験

日付: 2021年4月23日

ソース: ジョージア州立大学

概要:

ジョージア州立大学生物医学研究所が「PLOS Pathogens」誌に発表した研究によると、繊維の少ない加工食は、大腸菌感染症などの食中毒の発生率を低下させる可能性がある一方で、低悪性度の慢性感染症や糖尿病などの炎症を特徴とする疾患の発生率を増加させる可能性がある。

この研究では、マウスを使用して、穀物ベースの食事から高度に処理された高脂肪の西洋式の食事への変更が、ヒトの大腸菌 (*E. coli*) 感染に似た病原体 *Citrobacter rodentium* の感染にどのように影響するかが調査されている。

加工食品、赤身の肉、高脂肪乳製品、高糖質食品、包装済み食品を多く含む洋食は、腸内細菌叢をサポートするために必要な繊維が不足している。食生活の変化、特に食物繊維の不足は、炎症性腸疾患、メタボリックシンドローム、癌などの慢性炎症性疾患の有病率の増加に寄与していると考えられている。

この研究では、研究者らは、マウスを標準的な穀物ベースのげっ歯類の餌から高脂肪、低繊維の西洋式の食餌に切り替えると、腸内細菌の数が急速に減少することを発見した。西洋式の食餌を与えられたマウスは、しばしば病原体 *Citrobacter rodentium* を結腸から取り除くことができなかった。

研究者らは、西洋式の食事は腸内細菌の数を減らし、腸内への微生物叢の侵入を促進し、病原菌に対する免疫系の準備と体の防御に影響を与える可能性があるかと結論付けている。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

---

< 英文 > [Processed diets might promote chronic infections that can lead to disorders such as diabetes -- ScienceDaily](#)

# PROCESSED DIETS MIGHT PROMOTE CHRONIC INFECTIONS THAT CAN LEAD TO DISORDERS SUCH AS DIABETES

Date:

April 28, 2021

Source:

Georgia State University

Summary:

Processed diets, which are low in fiber, may initially reduce the incidence of foodborne infectious diseases such as *E. coli* infections, but might also increase the incidence of diseases characterized by low-grade chronic infection and inflammation such as diabetes, according to researchers.

FULL STORY

---

Processed diets, which are low in fiber, may initially reduce the incidence of foodborne infectious diseases such as *E. coli* infections, but might also increase the incidence of diseases characterized by low-grade chronic infection and inflammation such as diabetes, according to researchers in the Institute for Biomedical Sciences at Georgia State University.

This study used mice to investigate how changing from a grain-based diet to a highly processed, high-fat Western style diet impacts infection with the pathogen *Citrobacter rodentium*, which resembles *Escherichia coli* (*E. coli*) infections in humans. The findings are published in the journal *PLoS Pathogens*.

Gut microbiota, the microorganisms living in the intestine, provide a number of benefits, such as protecting a host from infection by bacterial pathogens. These microorganisms are influenced by a variety of environmental factors, especially diet, and rely heavily on complex carbohydrates such as fiber.

The Western-style diet, which contains high amounts of processed foods, red meat, high-fat dairy products, high-sugar foods and pre-packaged foods, lacks fiber, which is needed to support gut microbiota. Changes in dietary habits, especially a lack of fiber, are believed to have contributed to increased prevalence of chronic inflammatory diseases such as inflammatory bowel disease, metabolic syndrome and cancer.

In this study, the researchers found switching mice from a standard grain-based rodent chow to a high-fat, low-fiber Western-style diet resulted in a rapid reduction in the number of gut bacteria. Mice fed the Western-style diet were frequently unable to clear the pathogen *Citrobacter rodentium* from the colon. They were also prone to developing chronic infection when re-challenged by this pathogen.

The researchers conclude the Western-style diet reduces the numbers of gut bacteria and promotes encroachment of microbiota into the intestine, potentially influencing immune system readiness and the body's defense against pathogenic bacteria.

"We observed that feeding mice a Western-style diet, rather than standard rodent grain-based chow, altered the dynamics of *Citrobacter* infection, reducing initial colonization and inflammation, which was surprising. However, mice consuming the Western-style diet frequently developed persistent infection that was associated with low-grade inflammation and insulin resistance," said Dr. Andrew Gewirtz, senior co-author of the study and professor in the Institute for Biomedical Sciences. "These studies demonstrate potential of altering microbiota and their metabolites by diet to impact the course and consequence of infection following exposure to a gut pathogen."

"We speculate that reshaping gut microbiota by nutrients that promote beneficial bacteria that out-compete pathogens may be a means of broadly promoting health," said Dr. Jun Zou, senior co-author of the study and assistant professor in the Institute for Biomedical Sciences at Georgia State.

---

**Story Source:**

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

---

**Journal Reference:**

1. Junqing An, Xu Zhao, Yanling Wang, Juan Noriega, Andrew T. Gewirtz, Jun Zou. **Western-style diet impedes colonization and clearance of *Citrobacter rodentium***. *PLoS Pathogens*, 2021; 17 (4): e1009497  
DOI: [10.1371/journal.ppat.1009497](https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009497)
- 

**Cite This Page:**

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

Georgia State University. "Processed diets might promote chronic infections that can lead to disorders such as diabetes." ScienceDaily. ScienceDaily, 28 April 2021. <[www.sciencedaily.com/releases/2021/04/210428113818.htm](http://www.sciencedaily.com/releases/2021/04/210428113818.htm)>.

---

## 7. 断食によって腸内細菌叢が再形成され血圧が下がる -ラット実験

日付:2021年4月29日

ソース:ペイラー医科大学

概要:

米国成人のほぼ半数が高血圧症を患っている。高血圧症は、米国の主要な死因である心臓病や脳卒中のリスクを高める状態である。ペイラー医科大学では、David J. Durgan 博士と彼の同僚らが高血圧、特に腸内毒素症として知られる腸内細菌叢の破壊が血圧に悪影響を与える可能性があることを示唆する新たな証拠をよりよく理解することに専念している。

彼らの研究室の以前の研究では、SHRSP (自然発症型高血圧脳卒中傾向ラット) モデルなどの高血圧の動物モデルにおける腸内細菌叢の組成は、正常な血圧の動物とは異なることが示されていた。また、高血圧の動物から正常血圧の動物へ異生物性腸内細菌叢を移植すると、レシピエントが高血圧を発症することを示していた。この結果によって、腸内毒素症が高血圧の結果であるだけでなく、原因でもあることが分かっていた。

そこでこれらの結果が、高血圧を予防または緩和するために異生物性微生物を使用できるか？腸内細菌は血圧にどのように影響するか？という研究に繋がった。

研究者らは、SHRSP モデルと正常ラットで 2 グループを設定、一方のグループ内では SHRSP と正常ラットに 1 日おきに給餌、もう一方のグループ内では SHRSP と正常ラットに餌の入手を制限しないで与えた。9 週間後予想通り、SHRSP コントロールのラットは正常なコントロールラットに比べて血圧が高いこと、1 日おきに絶食したグループでは、絶食しなかった SHRSP ラットと比べて SHRSP ラットの血圧が大幅に低下した。

次に、絶食または制限なしで接触したラットの微生物叢を無菌ラットに移植したところ、対応する微生物叢ドナーと同様に、正常対照ラットから微生物叢を投与された無菌ラットよりも高血圧であった。

プロジェクトの 2 番目の質問について、研究チームは、通常給餌された SHRSP 高血圧動物は、正常血圧動物よりも循環中の胆汁酸が少ないことを発見。一方、断続的な給餌スケジュールに従った SHRSP 動物は、循環中の胆汁酸が多かった。この発見を裏付けるように、一次胆汁酸であるコール酸を動物に補給すると、高血圧の SHRSP モデルの血圧も大幅に低下することが分かった。

まとめると、この研究は、断続的断食が動物モデルの腸内細菌叢の組成を再形成することによって高血圧を軽減するという点で有益である可能性があることを示している。この研究はまた、腸内毒素症が胆汁酸シグナル伝達を変化させることによって高血圧に寄与するという証拠を提供している。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

---

<英文> [Fasting lowers blood pressure by reshaping the gut microbiota -- ScienceDaily](#)

# FASTING LOWERS BLOOD PRESSURE BY RESHAPING THE GUT MICROBIOTA

*Date:*

April 29, 2021

*Source:*

Baylor College of Medicine

*Summary:*

For the first time researchers demonstrate that intermittent fasting can reduce hypertension by reshaping the gut microbiota in an animal model.

## FULL STORY

---

Nearly half of adults in the United States have hypertension, a condition that raises the risk for heart disease and stroke, which are leading causes of death in the U. S.

At Baylor College of Medicine, Dr. David J. Durgan and his colleagues are dedicated to better understand hypertension, in particular the emerging evidence suggesting that disruption of the gut microbiota, known as gut dysbiosis, can have adverse effects on blood pressure.

"Previous studies from our lab have shown that the composition of the gut microbiota in animal models of hypertension, such as the SHRSP (spontaneously hypertensive stroke-prone rat) model, is different from that in animals with normal blood pressure," said Durgan, assistant professor of anesthesiology at Baylor.

The researchers also have shown that transplanting dysbiotic gut microbiota from a hypertensive animal into a normotensive (having a healthy blood pressure) one results in the recipient developing high blood pressure.

"This result told us that gut dysbiosis is not just a consequence of hypertension, but is actually involved in causing it," Durgan said. "This ground work led to the current study in which we proposed to answer two questions. First, can we manipulate the dysbiotic microbiota to either prevent or relieve hypertension? Second, how are the gut microbes influencing the animal's blood pressure?"

### **Can manipulating the gut microbiota regulate blood pressure?**

To answer the first question, Durgan and his colleagues drew on previous research showing that fasting was both one of the major drivers of the composition of the gut microbiota and a promoter of beneficial cardiovascular effects. These studies, however, had not provided evidence connecting the microbiota and blood pressure.

Working with the SHRSP model of spontaneous hypertension and normal rats, the researchers set up two groups. One group had SHRSP and normal rats that were fed every other day, while the other group, called control, had SHRSP and normal rats with unrestricted food availability.

Nine weeks after the experiment began, the researchers observed that, as expected, the rats in the SHRSP control had higher blood pressure when compared to the normal control rats.

Interestingly, in the group that fasted every other day, the SHRSP rats had significantly reduced blood pressure when compared with the SHRSP rats that had not fasted.

"Next, we investigated whether the microbiota was involved in the reduction of blood pressure we observed in the SHRSP rats that had fasted," Durgan said.

The researchers transplanted the microbiota of the rats that had either fasted or fed without restrictions into germ-free rats, which have no microbiota of their own.

Durgan and his colleagues were excited to see that the germ-free rats that received the microbiota of normally fed SHRSP rats had higher blood pressure than the germ-free rats receiving microbiota from normal control rats, just like their corresponding microbiota donors.

"It was particularly interesting to see that the germ-free rats that received microbiota from the fasting SHRSP rats had significantly lower the blood pressure than the rats that had received microbiota from SHRSP control rats," Durgan said. "These results demonstrated that the alterations to the microbiota induced by fasting were sufficient to mediate the blood pressure-lowering effect of intermitting fasting."

### **How the microbiota regulates blood pressure**

The team proceeded to investigate the second question of their project. How does the gut microbiota regulate blood pressure?

"We applied whole genome shotgun sequence analysis of the microbiota as well as untargeted metabolomics analysis of plasma and gastrointestinal luminal content. Among the changes we observed, alterations in products of bile acid metabolism stood out as potential mediators of blood pressure regulation," Durgan said.

The team discovered that the SHRSP hypertensive animals that were fed normally had lower bile acids in circulation than normotensive animals. On the other hand, SHRSP animals that followed an intermittent feeding schedule had more bile acids in the circulation.

"Supporting this finding, we found that supplementing animals with cholic acid, a primary bile acid, also significantly reduced blood pressure in the SHRSP model of hypertension," Durgan said.

Taken together, the study shows for the first time that intermittent fasting can be beneficial in terms of reducing hypertension by reshaping the composition of gut microbiota in an animal model. The work also provides evidence that gut dysbiosis contributes to hypertension by altering bile acid signaling.

"This study is important to understand that fasting can have its effects on the host through microbiota manipulation," Durgan said. "This is an attractive idea because it can potentially have clinical applications. Many of the bacteria in the gut microbiota are involved in the production of compounds that have been shown to have beneficial effects as they make it into the circulation and contribute to the regulation of the host's physiology. Fasting schedules could one day help regulate the activity of gut microbial populations to naturally provide health benefits."

---

### **Story Source:**

[Materials](#) provided by [Baylor College of Medicine](#). Original written by Ana María Rodríguez, Ph.D.. *Note: Content may be edited for style and length.*


---

### **Journal Reference:**



1. Huanan Shi, Bojun Zhang, Taylor Abo-Hamzy, James W Nelson, Chandra Shekar R Ambati, Joseph F Petrosino, Robert M Bryan, Jr., David J Durgan. **Restructuring the Gut Microbiota by Intermittent Fasting Lowers Blood Pressure.** *Circulation Research*, 2021; DOI: [10.1161/CIRCRESAHA.120.318155](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.318155)
- 

**Cite This Page:**

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

Baylor College of Medicine. "Fasting lowers blood pressure by reshaping the gut microbiota." ScienceDaily. ScienceDaily, 29 April 2021. <[www.sciencedaily.com/releases/2021/04/210429123340.htm](http://www.sciencedaily.com/releases/2021/04/210429123340.htm)>.

---

## 8. 米国に移民したハツカネズミは、東部と西部では平行した進化の道をたどり、北部では寒さに対処するためより重くなり大きな巣を作るようになった

日付:2021年4月29日

ソース:カリフォルニア大学バークレー校

概要:

ヨーロッパのハツカネズミ(今日使用されているすべての実験用マウスの祖先である *Mus musculus domesticus*)は、数百年前に植民者によって導入されて以来、標高 4,000 メートル(13,000 フィート)を超えるアンデス山脈を含む南北アメリカのほぼすべての場所に侵入し、現在では人間が食べ物を保管しているほとんどすべての場所に生息している。カリフォルニア大学バークレー校の統合生物学教授の Nachman と彼の研究チームは、ヨーロッパからの船に密航者として到着して以来、南北アメリカでハツカネズミが生理学および遺伝的にさまざまな環境にどのように適応しているかを調べるために数年間研究してきた。彼らの目標は、生理学と本能的行動の変化を特定の遺伝子の変化に関連付け、複数の遺伝子がどのように相互作用して複雑な適応の変化を生み出すかを理解することだ。これまで、遺伝的変化(遺伝子型)と生理学的変化(表現型)を関連付けるほとんどの研究は、環境による毛皮の色の変化や殺虫剤耐性の発達など、比較的単純な特性を含むものであった。

何年にもわたって、Nachman と彼の同僚らは、南アメリカの先端にあるティエラデルフエゴ、カナダ南部とニューヨーク州北部、そしてエクアドルとボリビアのさまざまな標高から数百匹のマウスを収集し、ゲノム内のすべての遺伝子の配列を決定した。

北部のマウスは南部のマウスよりも大きくなったが、マウスの年齢、食餌、健康状態が異なることを考えると、必ずしも明確ではなかった。ただ、体のサイズが大きいことは、19 世紀のドイツの生物学者、カールベルクマンにちなんでベルクマンの法則と呼ばれ、寒い気候への適応としてよく知られている。Nachman 氏によると「北緯 45 度のマウスは、赤道のマウスよりも約 50% 大きい」「赤道からのマウスは約 12 グラム、ニューヨーク州北部からのマウスは約 18 グラム、これは大きな違い。人間について言えば、平均して 100 ポンド対 150 ポンドの人になる」とのことだ。北部のマウスはまた、より大きな巣を作る:南部のマウスの約 2 倍のサイズ。

また、新しい研究によると、その比較的短い期間(400~600 マウス世代)で、東海岸と西海岸の個体群は、同様の環境条件に適応するためにほぼ同じ方法で進化してきた。

更に、Nachman と彼の同僚らは、実験室の同じ環境条件下で異なる環境からのマウスを飼育することにより、これらの形質が遺伝的原因を持っていることを証明することができた。ニューヨークとカナダのアルバータからのハツカネズミは、同じ温度で営巣した場合でも、フロリダとアリゾナのマウスよりも常に大きな巣を作った。また、北部のマウスは、同様の条件で飼育されたにもかかわらず、南部のマウスよりも常に大きかった。

ニューヨークとフロリダでのハツカネズミの比較において、研究者らは、両方の海岸の南北勾配に沿って平行進化を示した合計 16 の遺伝子を発見した。これらの遺伝子の多くは、体温の調節に関与しており、たとえば、マウスに非常に高い温度を回避させる遺伝子 *Trpm2* は、南部の個体群で遺伝的変化を示した。東西のマウスは、同じ遺伝子の多くで独立した進化の証拠を示したが、各地域には、他の地域では見られない遺伝的適応もあ

った。たとえば、西部では、毛皮の色は土壌の色によって異なる。北部のマウスは、ダンパーの暗い土壌に溶け込もうとしたことと一致して、より暗い色合いだった。東部のマウスについてはそのような変化を示さなかった。Nachman はハツカネズミの変異の研究を続けており、最終的には CRISPR ゲノム編集を使用してマウス集団の遺伝子を変更し、体の大きさなどの形質への関与を確認したいと考えている。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

<英文> [Eastern and Western house mice took parallel evolutionary paths after colonizing US | EurekAlert! Science News](#)

NEWS RELEASE 29-APR-2021

## EASTERN AND WESTERN HOUSE MICE TOOK PARALLEL EVOLUTIONARY PATHS AFTER COLONIZING US

*Mice in New York and Alberta independently grew heftier, built bigger nests to cope with cold*

UNIVERSITY OF CALIFORNIA – BERKELEY



**IMAGE:** A HOUSE MOUSE FROM A SOUTHERN POPULATION (LEFT) IS MUCH SMALLER THAN A HOUSE MOUSE FROM A NORTHERN POPULATION (RIGHT), EVEN WHEN RAISED IN THE SAME ENVIRONMENT, SHOWING THAT THE... [view more](#)

The European house mouse has invaded nearly every corner of the Americas since it was introduced by colonizers a few hundred years ago, and now lives practically everywhere humans store their food.

Yet in that relatively short time span -- 400 to 600 mouse generations -- populations on the East and West Coasts have changed their body size and nest building behavior in nearly identical ways to adapt to similar environmental conditions, according to a new study by biologists at the University of California, Berkeley.

To make these adaptations -- at least in the case of body size -- mice in the Western United States evolved many of the same genetic changes as their cousins in the East, showing that evolution often works on the same genes in different populations when those populations are confronted with similar environmental conditions.

The study represents one of the first times scientists have tracked down the genetic changes underlying a complex adaptive trait in mammals, though similar studies have been conducted with laboratory insects, such as fruit flies, and in fish.

"The big take-home message from this paper is that there is some predictability to evolution, both at the organismal level and at the genetic level," said study leader Michael Nachman, UC Berkeley professor of integrative biology and director of the campus's Museum of Vertebrate Zoology. "We have shown that the same genes have been recruited independently in two different areas, all over very short evolutionary time. This is a good example of rapid evolutionary change over short times for a complex adaptive trait."

The findings also have implications for mammals other than rodent pests.

"The mice we are studying are a reasonable model for thinking about human evolution as well, since humans have been in the Americas about as many generations as house mice," Nachman said. "We found genes involved in mouse body size that had previously been implicated in metabolism and things like obesity in humans, so there also are parallels between humans and mice."

Nachman and his colleagues were able to prove that these traits have a genetic cause -- they resulted from nature, not nurture -- by raising mice from different environments in the lab under the same environmental conditions. House mice from New York and Alberta, Canada, always produced bigger nests than mice from Florida and Arizona, even when nesting at the same temperature, while the northern mice were always bigger than the southern mice, despite being raised in similar conditions.

"We and many other people have studied natural populations for a long time and you can document differences among natural populations," he said. "But in this case, we went one

step further and took those animals into the lab and reared them for multiple generations so we could ask whether the differences we see in nature are due to the environment or due to genetics. By having a combination of animals in the wild and animals in the lab, we can tease out the genetic component to the traits that we are studying."

The study appeared today in the journal *PLOS Genetics*.

### **Canadian mice vs. Arizona mice**

Nachman and his team have been studying house mice in North and South America for several years to determine how they have adapted to different environments -- physiologically and genetically -- since arriving as stowaways aboard ships from Europe. His goal has been to link changes in physiology and instinctual behavior to changes in specific genes, to understand how multiple genes interact to create changes in complicated adaptations.

To date, most studies linking genetic change -- genotype -- to physiological change -- phenotype -- have involved relatively simple characteristics, such as changes in fur color with environment, or development of insecticide resistance.

House mice -- *Mus musculus domesticus*, the ancestor of all laboratory mice used today -- seemed a good subject since they exist in a wide variety of habitats throughout the Americas, including in the Andes at elevations above 4,000 meters (13,000 feet). Over the years, Nachman and his colleagues have collected hundreds of individual mice from Tierra del Fuego at the tip of South America to southern Canada and upstate New York, and from different elevations in Ecuador and Bolivia, and sequenced all the genes in their genomes.

Nachman said that he couldn't help but notice that in the wild, northern mice -- from Edmonton, Alberta, and Saratoga Springs, New York -- tended to be larger than southern mice from Tucson, Arizona, and Gainesville, Florida, though it wasn't always clear given that the mice differed in age, diet and health. Larger body size is a well-known adaptation to colder weather, referred to as Bergmann's rule after the 19th century German biologist Carl Bergmann.

"Mice from 45 degrees north latitude are about 50% bigger than mice from the equator," Nachman said. "A mouse from the equator is about 12 grams; a mouse from upstate New York is about 18 grams. That is a big difference. If we were talking about humans, that would be a 100-pound versus 150-pound person, on average."

Northern mice also build bigger nests: about twice the size of southern mice.

To determine the genetic relationships among these mouse populations, his team collected 10 mice from 5 different sites in the West, about equally spaced from Tucson to Edmonton,

sequenced their genes and compared them to the genes of mice his team had collected earlier along the East Coast from Gainesville to Saratoga Springs. He found that, though Northeastern mice and Northwestern mice had both developed larger bodies and built larger nests, they were not closely related. New York mice were more closely related to other Eastern mice than to Alberta mice, while Alberta mice were more closely related to other Western mice than to New York mice.

If Eastern and Western mice are two distinct populations that independently adapted to cold weather using the same strategy -- larger size and larger nests -- did their genes also change?

To find out, he and his colleagues established lab colonies with 41 individual mice from the extreme areas sampled: Edmonton (EDM) in the north and Tucson (TUC) in the south. Raising them in identical indoor conditions, the northern mice over five generations retained their larger body size and larger nest building behavior, showing that the behavioral and physiological changes were in fact encoded in their genetics. Three years ago, Nachman conducted similar experiments with mice from Saratoga Springs (SAR) and Gainesville (GAI), and found similar results from these Eastern populations.

"By bringing them into the common lab environment and keeping them there at a comfy room temperature for a few generations, we can conclude that any differences we see have a genetic basis," he said.

They then conducted a genome-wide association study to identify which variant or allele of each gene in the genome had changed frequency along with the change in body mass. They're still tracking the genetic causes of nest building.

### **Finding the genetic basis for Bergmann's Rule**

The researchers identified eight mutations in five genes associated with increased body size in the Edmonton mice.

"We found that of all those genes that we identified for body size, four of the five genes show strong signatures of natural selection in both the East and West," he said. "That suggests that we found some genes that are contributing to this pattern, known as Bergmann's Rule, which is actually one of the most widespread geographic patterns in the evolution of warm-blooded animals. We are starting to get at its genetic basis in this study."

Combining these data with the results from Nachman's previous study of house mice in New York and Florida, the researchers found a total of 16 genes that showed parallel evolution along the north-south gradient on both coasts, many of which are involved in regulating body temperature. For example, the gene *Trpm2*, which causes mice to avoid very high temperatures, showed genetic changes in southern populations.

While mice in the East and West exhibited evidence of independent evolution in many of the same genes, each region also harbored genetic adaptations not seen in the other region. In the West, for example, fur color varied with soil color: northern mice were a darker shade, consistent with trying to blend in on damper, darker soil. Eastern mice did not show such variation.

Nachman is continuing to study house mouse variation, and hopes eventually to employ CRISPR genome editing to alter genes in his mouse populations to confirm their involvement in traits such as body size.

"We'd like to edit some of these genes and see if we can take a mouse from Canada and turn it into a mouse that looks like a Tucson mouse, or vice versa," he said.

###

The work was funded by the National Institutes of Health (RO1 GM074245, R01 GM127468). The NIH and The Jackson Laboratory also support Nachman's development of new house mouse strains -- SAR, GAI, EDM, TUC and a fifth strain, MAN, from Manaus, Brazil -- that researchers can use in place of the inbred lab mouse -- the most popular strain is called C57BL/6 -- if they want greater genetic variation in their mouse studies.

Co-authors of the paper are former postdoctoral fellows Kathleen Ferris, Andreas Chavez, Megan Phifer-Rixey and Ke Bi, former doctoral student Taichi Suzuki and current postdoc Elizabeth Beckman. Ferris, Chavez, and Phifer-Rixey are now on the faculty at Tulane University, The Ohio State University and Monmouth University, respectively.

**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.