

Bio News – November, 2021

In-Vivo Science
International, Inc.

今月の企業関連ニュース/他

9/30 女性研究者の登用、国が支援へ

文部科学省は来年度、大学などの研究機関で働く女性研究者の活躍の場を広げるため、新たな支援制度を設ける。教授などの上位職に占める女性の割合を一定水準以上に引き上げるなど、具体的な数値目標を掲げることを条件に人件費を補助する方針。

10/1 オーストラリア、11 月から国民の出国解禁 1 年半ぶり

オーストラリアのモリソン首相は 1 日、11 月から国籍所有者と永住者の出国を解禁すると発表した。同国では新型コロナウイルス流行を受け、昨年 3 月から 1 年半にわたり、緊急のケースを除いて出国を禁止してきた。出国規制緩和により、コロナワクチンの接種完了者は帰国後に自宅での隔離が認められ、期間も 7 日に短縮される。一方、未接種者はこれまで通り、帰国後はホテルで 14 日間の隔離が義務付けられる。

10/1 ワクチン異物、スペイン企業の人的ミス 武田薬と Moderna が調査結果発表

武田薬品工業は 1 日、米 Moderna 製の新型コロナワクチンに異物が混入した問題について、製造を請け負ったスペイン企業の人的ミスだったとの調査結果を発表。製造ラインの部品設置に不具合があったという。

武田薬品と Moderna の発表によると、確認された異物はごく小さなステンレスで、製造ラインの装置に取り付けられた 2 つの金属部品の接触に起因。1 ミリメートルの間隔を開けるべきところ、目視で見誤ったという。異物混入は安全性に問題ないとしている。

10/2 コロナ飲み薬 Merck が申請へ 米

アメリカの製薬大手「メルク」は 1 日、開発している新型コロナウイルスの飲む治療薬が重症化リスクを半減させたとする臨床試験の結果を発表。

メルクは新型ウイルスの飲む治療薬「モルヌピラビル」を開発していて、1 日、最終段階の臨床試験の中間分析結果を発表した。それによると、軽症または中程度の新型ウイルス患者が入院したり死亡したりする重症化リスクを約 50% 減少させた。

Merck はアメリカの FDA (食品医薬品局) に緊急使用許可を申請するとしていて、承認されれば新型ウイルスの飲む治療薬として、世界初となる。臨床試験は日本を含む世界各国 170 の施設で行われていて、各国の規制当局にも承認を求める方針。

10/2 Merck による 115 億ドルでの Acceleron 買収に投資会社 Avoro Capital が反対している

Merck & Co による Acceleron (本社: マサチューセッツ州ケンブリッジ) の買い取り合意の値段 115 億ドルは実際の価値をだいぶ下回ると Acceleron のおよそ 7% を所有する Avoro Capital は判断している。

10/3 米 Merck のコロナ飲み薬、年内に日本調達へ 軽症者向け特例承認

政府は、新型コロナウイルスの軽症者向け治療薬として、米製薬大手 Merck の経口薬 (飲み薬) を日本国内で年内にも特例承認し、調達する方向で同社などと調整に入った。飲み薬タイプの抗ウイルス薬は自宅で服用できるなど扱いやすく、ワクチン接種とともに感染対策の切り札となる。今後の調整次第では年内にも国内で流通する可能性が出てきた。

10/4 接種証明失効も...新ルール導入 イスラエル“半年以内に 3 回目”

イスラエルは、新型コロナワクチンの接種証明について、接種完了から半年以内に3回目の接種を受けない場合、接種証明が失効する新たなルールを導入した。イスラエルでは、これまでワクチンを2回接種した人を対象に、レストランやジムに入る際に必要な接種証明を発行してきた。しかし、「デルタ株」の流行で、接種が完了していても感染する、いわゆるブレイクスルー感染も発生していることから、2回目の接種から半年以内に3回目を受けない場合などは、接種証明が失効することにした。政府は、今回の措置で3回目の接種を促したい考え。

10/4 ノーベル医学生理学賞“温度や痛みなどをどのように感じるか”の研究 米生理学者ら2人に

今年のノーベル医学生理学賞は、アメリカ・カリフォルニア大学サンフランシスコ校のデヴィッド・ジュリアス教授とハワード・ヒューズ医学研究所のアーデム・パタポーティアン氏が受賞した。2人は、ヒトが温度や痛みなどを感じる仕組みにかかわる受容体を発見したことが評価された。

10/5 欧州医薬品庁(EMA)、免疫低下者へのmRNA型コロナワクチン追加接種を推奨

EMAは4日、免疫力が著しく低下している人はmRNA(メッセンジャーRNA)技術が用いられている米Pfizer/独BioNTech製または米Moderna製の新型コロナウイルスワクチンの追加接種(ブースター接種)を2回目の接種から少なくとも28日後に受けるべきと発表した。一方、免疫機能が正常な成人に対しては2回目の接種から6カ月後にPfizer製ワクチンの追加接種を検討することができるとし、追加接種の実施は各国の判断に委ねるとした。

10/6 2050年に50億人が水の確保困難に 世界気象機関(WMO)

世界気象機関(WMO)は5日、2050年に世界で50億人以上の水の確保が困難になる恐れがあるとの予測を発表し、今月末から開催される国連(UN)気候変動枠組み条約第26回締約国会議(COP26)で対策を講じるよう各国首脳に求めた。

10/6 ノーベル化学賞に米独の2氏 多彩な分子を作る不斉有機触媒を開発

スウェーデン王立科学アカデミーは6日、2021年のノーベル化学賞を、多彩な分子を作り出すための不斉有機触媒を開発した独マックス・プランク石炭研究所のベンジャミン・リスト所長・教授(53)と、米プリンストン大学のデビッド・マクミラン教授(53)の2氏に授与すると発表。

10/6 人種や性別の差別を被ったと米国政府が認めた社員に AstraZeneca が穴埋め分を支払う

給与を性や人種で差別して不当に少なくしたとの米国政府の告発に応じて AstraZeneca が女性やヒスパニックの従業員 318 人に埋め合わせとして 56 万ドルを支払う。

10/6 米国政府が 700 ドルほど払う Merck の COVID-19 飲み薬 1 人分の製造費は 20 ドル

Ph3 試験で外来 COVID-19 患者の入院や死亡を減らした Merck & Co の飲み薬 molnupiravir(モルヌピラビル)が米国 FDA に認可されたら 170 万回治療分をおよそ 12 億ドルで買い取る合意を米国政府はこの 6 月に同社と交わしており、その契約通りなら、Ph3 試験で試された 5 日間投与の 1 人あたりの同剤費用はおおよそ 700 ドルほど。

10/7 どのデングウイルスも阻止する化合物をベルギーの大学が J&J と組んで生み出した

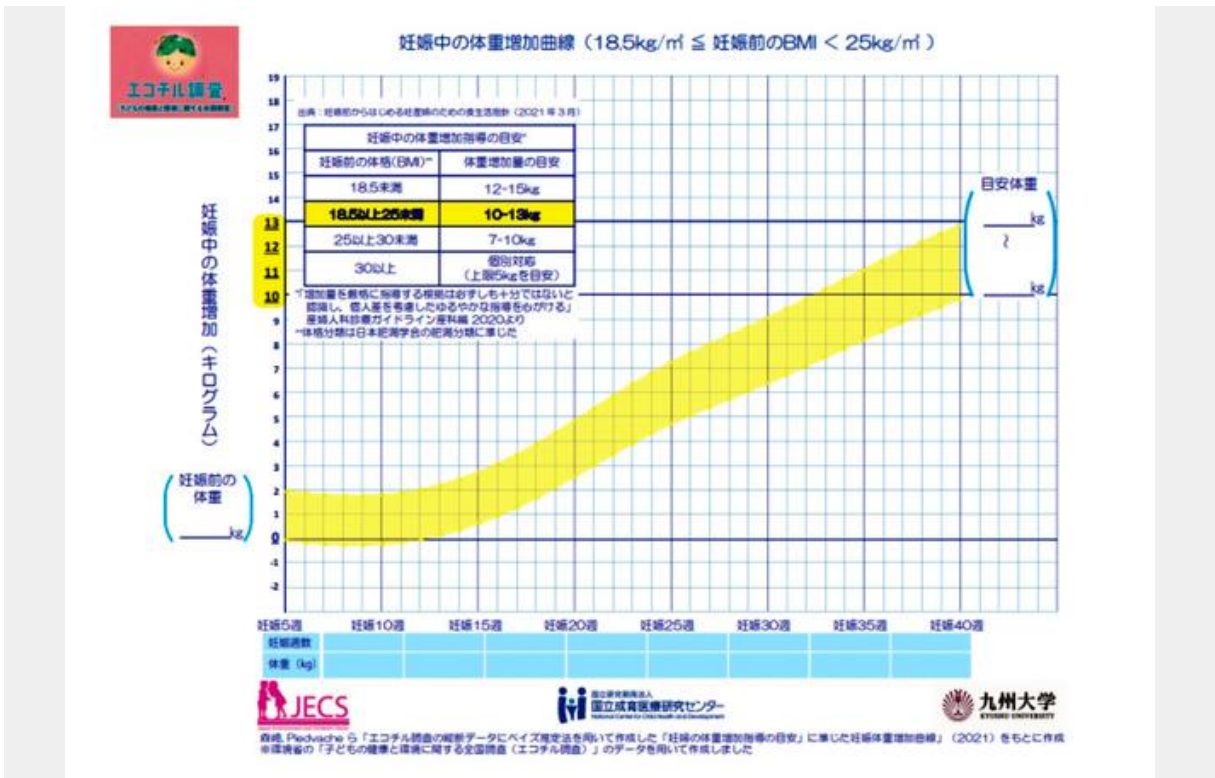
デングウイルスの 2 つの蛋白質 NS3 と NS4B の関係を断ち切るこれまでにない仕組みでこれまでに見つかったどのデングウイルスも食い止める化合物 JNJ-A07 が見つかった。

10/7 初のマラリアワクチン、WHO が子どもへの使用推奨

世界保健機関(WHO)は6日、世界初のマラリアワクチン「RTS,S」について、子どもに対する使用を推奨すると発表。マラリアは蚊が媒介する感染症で、アフリカの子どもを中心に年間40万人以上の死者を出している。

10/7 妊娠中の理想的な体重の増え方は？ BMI ごとの体重増加曲線を公開

妊婦の体重は、出産までにどのようなペースで増えるのが理想なのか。国立成育医療研究センターなどの研究チームが、妊娠週数ごとの体重増加曲線をつくり、ホームページで公開した。約10万人の妊婦のデータをもとにつくった。



妊娠前の BMI(体格指数)が 18.5 以上 25 未満の妊婦の妊娠中の体重増加曲線=国立成育医療研究センターのホームページから

10/7 Moderna 製ワクチン、30 歳以下への接種を一時停止 スウェーデン、デンマーク

北欧スウェーデン及びデンマークの保健当局は6日、米 Moderna 製の新型コロナウイルスワクチンの30歳以下の人への接種を一時停止することを決めた。ロイター通信などが伝えた。心臓の筋肉に炎症が起きる心筋炎や、心筋を覆う膜に炎症が起きる心膜炎といった副反応のリスクを理由に挙げている。当局は一方で、「リスクは極めて小さい」と述べ、1991年以降に生まれた人への接種停止は、12月1日までの措置としている。同年代への接種は米 Pfizer 製ワクチンの使用を推奨している。

10/7 ノーベル化学賞のリスト氏は北大特任教授 大学関係者が祝福

ノーベル化学賞受賞が決まったベンジャミン・リスト・独マックスプランク石炭研究所教授(53)は北海道大特任教授を兼ねており、北大関係者からは祝福の声が上がった。

10/7 日本のコロナ感染減少は「政府が数字改竄」韓国で疑いの声

10/8 来年分のワクチン契約 Pfizer 製、3 回目想定 厚労省

厚生労働省は 8 日、来年 1 月から新型コロナワクチン 1 億 2,000 万回分の追加供給を受ける契約を、米 Pfizer と結んだと発表。

10/10 「核開発の父」カーン博士死去、85 歳 パキスタン

パキスタン当局は 10 日、同国の「核開発の父」と呼ばれたアブドル・カディル・カーン (Abdul Qadeer Khan) 博士が死去したと発表。85 歳だった。

国営パキスタン・テレビ (PTV) によると、カーン氏は 8 月に新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) で入院した。数週間前に帰宅許可が出たが、容体が悪化し、再入院していた。

10/10 新型コロナウイルスワクチン 日本が誇る“しょうゆ”老舗企業が原料製造

「ヤマサ醤油」(千葉・銚子市) は正保 2 年 (1645 年) の創業、300 年以上にわたって食卓に欠かせない調味料“しょうゆ”を作り続けている。そんな老舗企業の伝統の技術がいま、コロナ禍の世界を変える“ワクチン”の原料として活用されている。mRNA ワクチンに欠かせない重要な原料、「シュードウリジン」という白い粉状の物質を製造、日本や世界で使われている Pfizer と Moderna に提供している。ヤマサ醤油によると「シュードウリジン」は、新型コロナワクチンの mRNA (メッセンジャー RNA) を構成する物質の 1 つで、私たちの体の細胞にも存在している。mRNA は、体内で炎症を起こすことから、医薬品としての実用化は難しいと考えられていた。しかし 2005 年、新型コロナウイルスの mRNA ワクチンを開発研究したドイツの製薬大手 BioNTech のカタリン・カリコ上級副社長と、アメリカ・ペンシルベニア大学のドリユー・ワイスマン教授の 2 人は、mRNA をこの「シュードウリジン」で構成すれば、炎症が抑えられるという論文を世に出していた。

10/11 プラ添加剤汚染広がる 世界の半数の海鳥から成分検出 国際チーム

日米などの国際研究チームが世界 16 カ所で海鳥 145 匹を調べたところ、半数以上の 76 匹の体内から、プラスチックの耐久性を高めるために加えられた添加剤の成分が見つかった。一部の添加剤は生物の免疫などに影響することが指摘されており、研究チームはプラスチックごみの削減や無害な添加剤への転換を訴えている。

10/12 故・青柳氏に米麻酔学会栄誉賞 パルスオキシメーター発明 日本人初

指をはさむだけで、採血せずに血液中の酸素濃度を測れる「パルスオキシメーター」を発明した日本光電の技術者、故・青柳卓雄さんに、米国麻酔科学会の栄誉賞が贈られた。麻酔科学の分野で国際的に卓越した貢献をした人が対象で、日本人が受賞するのは初めて。日本光電が 12 日発表した。パルスオキシメーターは胃カメラと並ぶ日本発の医療技術の代表として知られる。青柳さんが 1974 年に原理を発明。心臓病や肺の病気などで救命率の向上に貢献し、世界中の医療現場で使われるようになった。新型コロナウイルスの感染拡大でも、患者の重症化を把握したり、治療方針を決めたりするのに欠かせない役割を果たしている。青柳さんは昨年亡くなった。

10/13 女性ホルモンをかく乱する「ビスフェノール」類のメカニズム、九大が解明

九州大学は 10 月 6 日、主に女性ホルモン「エストロゲン」の受容体に結合してホルモンの働きをかく乱すると考えられている有害環境化学物質「ビスフェノール AF」や「ビスフェノール C」が、2 種類あるエストロゲンの受容体のうちの α 型を活性化し、 β 型を阻害するメカニズムを明らかにしたと発表した。

10/13 CureVac が効果 50% 足らずの COVID-19 ワクチン打ち切り

10/13 CO₂ 由来の素材で CO₂ キャッチ 室温・常圧・安価で合成可能

地球温暖化の原因となる二酸化炭素(CO2)を大量に貯蔵できる素材を、CO2 自体を使って作製することに、京都大学などの研究チームが成功し、12 日発表。
高温や高圧など、特別な環境を必要とせず、安価に作れるといい、CO2 を削減する技術として期待できるという。

10/14 Amazon と製薬 4 社の協力による人工知能(AI)創薬会社インキュベーターが発足

動物実験無用の人工知能(AI)やクラウドによる創薬会社を設立して投資して育成する事業 AION Labs が製薬会社 4 社・AstraZeneca、Merck、Pfizer、Teva、情報技術の Amazon Web Services Inc. (AWS)、バイオテック投資の Israel Biotech Fund (IBF) によって設立されて開業した。

10/15 危うい人への Moderna 製の COVID-19 ワクチン追加接種を米国 FDA 諮問委員会が支持

Pfizer/BioNTech のワクチンと同様に 65 歳上の高齢者、SARS-CoV-2 感染すれば重症化する恐れが大きい 18~64 歳成人、COVID-19 に接してその合併症や重病を被る恐れがある人への Moderna の mRNA-1273 ブースター接種の取り急ぎの認可が支持された。

<https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/us-fda-advisers-weigh-case-covid-19-vaccine-booster-shots-2021-10-14/>

10/15 京都大、霊長類研究所の元教授の 4 論文 捏造と認定

京都大は 15 日、霊長類研究所(愛知県犬山市)の正高信男元教授(66)が過去に発表した 4 つの論文において、実験を行った事実が認められないため捏造(ねつぞう)と認定したと発表。正高氏に論文撤回の勧告を行い、処分を検討するという。

正高氏は京都新聞社のこれまでの取材に対し「実験データは京大にあるはず。(京大の)調査に疑念がある」などと反論していた。

10/15 コロナ付いたら光るマスク ダチョウ研究者の学長、自らの体で実証

ライトを当てると、新型コロナウイルスがついているか分かるというマスクを、京都府立大学が開発。マスクの表面で、ダチョウ由来のたんぱく質が光る仕組みだ。その輝きを確かめたのは、自らの新型コロナ感染者となった塚本康浩学長(52)だった。

秘密は、マスクの中にある。ウイルスに反応するたんぱく質の一種「抗体」が組み込まれたフィルターが入っている。獣医師で動物衛生学が専門の塚本さんは、抗体を生産する能力が高いダチョウに、狙った抗体を大量に作らせる手法をコロナ禍以前から研究。新型コロナに反応する抗体の作製も昨年 2 月に成功した。

10/15 暗がりでも色を見分ける ヤモリの目の秘密を解明、京都大など

10/16 米国 FDA が招集した専門家が J&J の COVID-19 ワクチン追加接種を支持

Johnson & Johnson(J&J)のまずは 1 回投与の新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)ワクチン Ad26.COV2.S(JNJ-78436735)の 2 回目ブースター接種は必要と米国 FDA 諮問委員会が判断。

10/16 新型コロナウイルス感染後遺症(post COVID-19 condition)を WHO が定義

世界保健機関(WHO)が新型コロナウイルス感染(COVID-19)後遺症(post COVID-19 condition)を定義した。

新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)に感染した患者のその感染症(COVID-19)発生が無症状の感染発覚からたいてい 3 か月間にとってかわる診断が不可能な疲労・息切れ・認知機能障害などの症状が発生して少なくとも 2 か月間続くことが COVID-19 後遺症と定義された。症状は COVID-19 の始

りから一続きのこともあれば COVID-19 の始まりが収まってから新たに発生することもあり、たいいてい日々の立ち居振る舞いを妨げる。

https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1

10/16 J&J のワクチンもブースター接種へ 米 FDA 諮問委が緊急許可勧告

新型コロナウイルスのワクチンの追加接種「ブースター」について、米食品医薬品局（FDA）の諮問委員会は 15 日、米製薬大手ジョンソン・エンド・ジョンソン（J&J）製のワクチンを 1 回接種してから 2 カ月以上過ぎた 18 歳以上の人を対象に、2 回目を追加接種する緊急使用許可を出すよう勧告した。米国で接種されている 3 種類のワクチンすべてにブースター接種が勧告されたことになる。

10/19 コロナ禍、がんリスクが上昇～中川東大特任教授

新型コロナウイルス感染拡大の第 5 波がようやく下火となり、全国各地の緊急事態宣言は解除された。通常の診療体制への回帰を進める医療機関が多い中、東京大学医学部の中川恵一特任教授（総合放射線腫瘍学）は「コロナ感染を恐れて控えていた、がん検診や健診を再開してほしい」と呼び掛けている。

10/19 コアラにまん延する性感染症クラミジア、豪州で予防接種開始

10/20 食べる量はどれくらい食べない間をより長くすることが有益 - ウィスコンシン大 研究

<https://www.natureasia.com/ja-jp/natmetab/pr-highlights/13845>

食べる量を減らさずとも食べない間をより長くすることでマウスの血糖値が改善し、脂肪をエネルギー源としてより使うようになり、肝臓がより健康的な代謝特徴を示した。食べられる時間を制限することなく摂取カロリーを減らしたマウスは摂取カロリーを減らしつつ食べるのを 1 日 1 回にしたマウスに比べて短命でおよそ 8 か月早く死んだ。

<https://news.wisc.edu/fasting-is-required-to-see-the-full-benefit-of-calorie-restriction-in-mice/>

10/20 米 Atea（本社：ボストン）開発中の新型コロナ飲み薬 有効性確認できず

新型コロナウイルスの飲み薬を開発中のアメリカの製薬会社 Atea Pharmaceuticals は、臨床試験の途中経過で十分な有効性が確認できなかったと発表。「アテア」は 19 日、スイスの製薬会社「ロシュ」と共同開発中の新型コロナウイルスの飲み薬「AT-527」の第 2 段階の臨床試験の経過を発表。基礎疾患のある患者に対してはウイルス量の減少がみられたものの、基礎疾患がなく、比較的症状が重くない患者については、予想していた有効性が確認できなかったという。この飲み薬について、中外製薬が日本での導入を目指している。新型コロナの飲み薬については、競合相手であるアメリカ製薬大手「メルク」社がすでに FDA（アメリカ食品医薬品局）に、緊急使用許可を申請申請しているため、大きく後れを取った形となった。

<https://www.jiji.com/jc/article?k=2021102000122&g=int>

10/20 二酸化炭素から多孔性材料を作製 常温常圧、回収利用に期待 京大など

二酸化炭素（CO₂）を使って常温かつ常圧で、微細な穴を持ち有用な「多孔性材料」を作り出す手法を開発した、と京都大学などの研究グループが発表した。温室効果ガスである CO₂ を産業界の排ガスや大気中から回収し、役立つ物質に変えて利用する「CCU（CO₂ 回収利用）」技術への活用も期待される。

10/21 米 Pfizer 製ワクチン、追加接種で有効性 95. 6% 新型コロナ

米製薬大手 Pfizer と独バイオ医薬品企業 BioNTech は 21 日、新型コロナウイルスのワクチン接種が完了した人に追加投与する「ブースター接種」について、発症を防ぐ有効性が 95. 6%に達したとする臨床試験（治験）結果を発表。

10/21 塩野義ワクチン 3,000 人規模治験

塩野義製薬は 21 日、開発中の新型コロナウイルスワクチンについて、3 千人規模の臨床試験（治験）を 20 日から始めたと発表。

8 月から日本人の成人 60 人を対象に治験を行い、安全性、有効性を確認できたため次の段階に移行する。2021 年度内の実用化を目指す。

今回の治験では高齢者や過去に新型コロナに感染した人、他社のワクチンを接種済みの人も対象となる。ワクチンを 2 回接種し、ウイルスの働きを抑える「中和抗体」の数値の上昇や安全性を検証する。実用化後に年最大 6 千万人分（1 億 2 千万回分）の供給を予定している。

10/21 Merck の COVID-19 飲み薬の低所得国普及にゲイツ財団が最大 1 億 2,000 万ドル提供

10/21 アルツハイマー病薬 Aduhelm の 3Q 売上は Biogen の CEO もがっかりの 30 万ドル

Biogen のアルツハイマー病薬 Aduhelm（アデュヘルム；aducanumab、アデュカナマブ）の先月 9 月末までの 3 か月間（3Q）の売り上げは目を疑う 30 万ドル（\$0.3 million）で、その出足の遅れに同社 CEO・Michel Vounatsos 氏も失望を隠せない。

10/21 Novavax の COVID-19 蛋白質ワクチンの供給が純度不足で危うくなっている

米国政府が去年 16 億ドルを投資した Novavax の新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）蛋白質ワクチンの同国メリーランド州工場での製造がうまく行っておらず低～中所得国へのその供給の先行きが危ぶまれている。

少なくとも純度 90%を米国 FDA は求めているものの、事情通によると Novavax のワクチンの最近の純度はおよそ 70%ほど、とのこと。

10/21 米 5～11 歳への接種、11 月開始へ 政府がワクチンと会場確保

米ホワイトハウス（White House）は 20 日、新型コロナウイルスワクチンの 5～11 歳を対象とした接種を来月開始する準備が整っていると発表。新たに 2,800 万人の米国民が接種対象となる。

10/21 FDA、コロナワクチン混合接種を承認

米食品医薬品局（FDA）は 20 日、新型コロナウイルスワクチンの追加接種（ブースター接種）をする際に、先に接種したものと異なるワクチンを組み合わせる「混合接種」を承認した。

10/21 パンデミックは「2022 年まで長引く」 貧困国がワクチン入手できず＝WHO

世界保健機関（WHO）上席顧問のブルース・アイルワード博士は 20 日、貧困国が新型コロナウイルスワクチンを入手できないことから、パンデミックが「必要以上に 1 年長く続く」だろうと述べた。そして、製薬会社が低所得国を優先的に支援できるよう、ワクチン購入の順番を譲ってほしいと富裕国に訴えた。

10/21 豪メルボルン、累計世界最長のロックダウン今夜解除へ

豪ビクトリア州で新型コロナウイルスワクチン接種率が目標に到達したことを受け、州都メルボルンでは 21 日夜に累計で世界最長となっているロックダウン(都市封鎖)が解除される見通しだ。接種完了者を対象にパブやレストラン、カフェが再開される。

10/21 ブタの腎臓をヒトへ、拒絶反応抑えて移植 米国で初成功

米ニューヨーク大学(NYU)ランゴーン・ヘルスの外科医らが、遺伝子操作されたブタの腎臓をヒトに移植することに成功したと発表。

免疫系による拒絶反応を起こさず、ブタからの移植に成功したのは今回が初めてとなる。

10/22 新型コロナの Pfizer/BioNTech 製ワクチン、5～11 歳で有効性 91%

新型コロナウイルスのワクチンについて、米製薬大手 Pfizer と独バイオ企業 BioNTech は 22 日、5～11 歳の子どもの発症を防ぐ効果が約 91%だったとする新たな臨床試験の結果をまとめ、米食品医薬品局(FDA)に報告した。

臨床試験には 5～11 歳の約 2,200 人が参加。大人が使う量の 3 分の 1 の量を 2 回、3 週間あけて接種したグループでは 3 人が新型コロナを発症した一方、同じ間隔で偽薬を接種したグループでは 16 人が発症した。有効性は 90.7%だったという。

ワクチンを接種して感染した子どもたちは症状も軽くて済んだ。深刻な副反応も起きなかったという。

10/22 Pfizer の COVID-19 ワクチン開発を早めた AI 企業 Saama(本社:カリフォルニア州キャンベル)が最大 4 億 3,000 万ドル調達

10/22 Acceleron の価値は Merck の査定の少なくとも 2 倍はあると投資会社が主張

Merck & Co に買収されることを了承している Acceleron Pharma の 2 品・Reblozyl Luspatercept(ルスパテルセプト)と Sotatercept(ソタテルセプト)を Merck & Co は見くびっており、Acceleron の株式の価値は合意の 180 ドルを少なくとも 2 倍上回るとの見解を投資会社 Darwin Global Management が示した。

10/23 ワクチン未接種、出社禁止へ 感染急増、対策強化 シンガポール

シンガポール政府は 23 日、新型コロナウイルス対策を強化し、ワクチン接種を受けていない従業員の出社を来年 1 月 1 日から禁止すると発表。

未接種者は商業施設入場や飲食店での食事にも既に禁じられており、社会活動が一層困難になる。

10/23 武田薬品の Treg 標的薬探しに協力する仏の Egle が 4,000 万ユーロ調達

免疫抑制に与る調節性 T 細胞(Treg)を標的とする癌や自己免疫疾患治療を開発する Egle Therapeutics 社が 4000 万ユーロを調達した。

LSP と Bpifrance が今回の投資を率い、同社と提携している武田薬品も今回の投資に一役買っている。

10/25 温室効果ガス、大気中濃度が過去最高に 国連

10/25 コロナワクチン治験を簡略化 数万から 3 千人程度に 国産開発後押し

国産の新型コロナウイルスワクチン開発を後押しするため、臨床試験(治験)に偽薬を使わない手法を検討してきた厚生労働省と医薬品医療機器総合機構(PMDA)は、新しい仕組みの詳細をまとめた。

これまで数万人必要だった治験参加者は、最低限の安全性を確認するために最少で 3 千人まで減らせ、開発スピードも上がるという。

10/26 Amazon のオンライン診療と訪問診療の二本立て医療が米国の大都市 5 つに拡大

Amazon の医療事業 Amazon Care のオンライン診療(virtual care)と訪問診療(in-person care)の両方の提供が米国の大都市 5 つで今年中に新たに始まる。

10/26 6-11 歳小児 4,753 人への Moderna の COVID-19 ワクチン投与で確かな抗体反応を確認。

10/27 5-11 歳小児への Pfizer の COVID-19 ワクチン接種認可を米国 FDA 諮問委員会が支持

10/27 健康寿命を長くする薬を開発する Cambrian Biopharma(本社:ニューヨーク市)が 1 億ドル調達

10/27 5~11 歳接種、日本に申請へ Pfizer が政府と協議

10/27 キツネザルの歌で「リズムパターン」を発見、人間と鳥以外で初

マダガスカル島に暮らす歌うキツネザルのインドリ(Indri indri)の研究者らが、数百もの歌を分析した結果、2 つの音の長さが一定の間隔になるリズムが使われていることを発見。これまで、こうしたリズムを駆使して歌うのは人間の他には鳥類だけとされ、人間以外の哺乳類で発見されたのは初めて「インドリは、歌で意思の疎通をする唯一のキツネザルです」と、イタリア、トリノ大学の霊長類学者キラ・デ・グレゴリオ氏は言う。氏が筆頭著者を務めた論文は、10 月 25 日付けで「Current Biology」誌に発表された。

10/28 遺伝子治療の開発を早める米国の産学連携に武田薬品を含む製薬業界 10 社が協力

患者数が少ない病気(rare disease)の遺伝子治療の開発を早めることを目指す米国の産学協力体制 Bespoke Gene Therapy Consortium が発足。

<https://www.nih.gov/research-training/accelerating-medicines-partnership-amp/bespoke-gene-therapy-consortium>

10/28 米各州、子ども向けコロナワクチンの発注開始＝ホワイトハウス

10/29 米司法省が Novartis を再び捜査～心不全薬 Entresto の販売/値付け情報提供を命令

自社製品を優遇してもらうために医師や患者を違法にもてなしたとの訴えの解消に去年 6 億 7,800 万ドルを差し出し、5 年かけてもっとまともになると約束した Novartis に米国司法省(DOJ)が心不全薬 Entresto に関する情報提供を命令している。

JOC は、医療従事者への報酬を含む販売や値付けの 2016 年からの情報を差し出すことを命令している。

Entresto のこの 3Q の売上は 10 億ドル目の 9 億 2,400 万ドルであり、昨年同期の売上 6 億 3,200 万ドルを 46%上回った。

10/29 ゲノム編集のトラフグ、流通へ 食欲旺盛になり早く成長

厚生労働省の専門調査会は 29 日、京都大などがゲノム編集技術を使って早く成長するように改良したトラフグについて、届け出のみで販売と流通を認めることを了承。

同日、販売を担う企業が厚労省へ届け出て受理され、11 月下旬から流通させる。トマト、マダイに次ぐ国内 3 例目のゲノム編集食品となる。

10/29 WHO、テドロス事務局長再任へ 対立候補なく

世界保健機関(WHO)は 29 日、事務局長選で現職のテドロス氏(エチオピア)以外に候補者の届け出がなかったと明らかにした。再任が事実上決定し、来年 5 月の WHO 総会で正式に承認された後、8 月 16 日から 2 期目に入ることになった。任期は 5 年。

10/29 1日 40 万人感染していたインド、首都では抗体保有率 97%に

インドの首都ニューデリーで、新型コロナウイルスの抗体保有率が 97%に上ったことが地元当局の調査でわかった。新規感染も激減しており、集団免疫に近い状態を獲得した可能性がある。感染を防ぐのに必要な抗体量がいつまで維持できるのかや、新たな変異型に効果があるかは不明。調査は 9~10 月、デリー首都圏政府が 2 万 8,000 人を対象に実施。1 の前回調査では約 56%だったが、8 か月で急上昇した。

10/29 世界のコロナ感染者数と死者数2か月ぶり増

10/30 FDA、Pfizer/BioNTech 製ワクチン 5 - 11 歳への接種を承認 CDCが来週討議

[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. 「戦うか逃げるか」は二つの内部時計に依存 –マウス研究
2. マウスの脳代謝地図
3. 食欲や肥満を制御するタンパク質を発見 –マウス実験
4. 長生きの鍵はカロリー摂取量より空腹の時間 –マウス研究
5. マウスの視覚、行動の問題を防ぐ誘導分子を特定
6. いわゆるジャンク DNA が哺乳類の発達に重要な役割
7. 心臓病における男女差は出生前から始まっている
～初期胚期の雄と雌のマウス研究
8. 食事が腫瘍に与える影響
細胞の脂質供給を遮断するとマウスの腫瘍成長が遅くなる

1. 「戦うか逃げるか」は二つの内部時計に依存 – マウス研究

日付: 2021 年 10 月 1 日

ソース: ワシントン大学セントルイス校

概要:

人間や動物にとって、正常な行動と生理学の多くの側面が、身体の概日時計の適切な機能に依存している。つまり様々なホルモンのほぼ 24 時間のサーカディアン放出に依存している。例えば、我々の脳は一日の特定の時間に我々の身体に信号を送り異なるホルモンを放出する。通常目覚める直前には、ホルモンのコルチゾールがブーストされる。人間のコルチゾール（マウスのコルチコステロン）は、一般的には「戦うか逃げるか」の反応に関与するストレスホルモンとして知られている。こういったホルモンの放出が妨げられると、不安神経症や鬱病などの情動障害や、糖尿病や肥満などの代謝障害など、様々な病状を引き起こす可能性がある。

今回ワシントン大学セントルイス校の研究者らによって 10 月 1 日の「Nature Communications」誌に発表されたマウス研究では、各マウスの毎日の休息活動とコルチコステロン分泌に関する情報を、脳内の標的ニューロンの遺伝子発現と電気的活動とともに使用して、糖質コルチコイドの放出を引き起こすホルモンを産生する、視交叉上核（SCN）と室傍核（PVN）のニューロンの間の重要な回路を発見した。結局、SCN のニューロンが毎日信号を送信するだけでは十分ではなく、PVN ニューロンの「ローカル」クロックも、ホルモン放出の調整された毎日のリズムを生成するために適切に機能している必要があり、毎日のホルモン（グルココルチコイド）放出は脳の視床下部の二つの部分、SCN と PVN、に見られるニューロンの強調した時計遺伝子の活動に依存している、ということが分かった。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

< 英文 > [‘Fight or flight’ – unless internal clocks are disrupted, study in mice shows -- ScienceDaily](#)

‘Fight or flight’ – unless internal clocks are disrupted, study in mice shows

Date:

October 1, 2021

Source:

Washington University in St. Louis

Summary:

Daily release of hormones depends on the coordinated activity of clocks in two parts of the brain, a finding that could have implications for human diseases.

FULL STORY

For humans and animals, many aspects of normal behavior and physiology rely on the proper functioning of the body's circadian clocks.

Here's how it's supposed to work: Your brain sends signals to your body to release different hormones at certain times of the day. For example, you get a boost of the hormone cortisol -- nature's built-in alarm system -- right before you usually wake up.

But hormone release actually relies on the interconnected activity of clocks in more than one part of the brain. New research from Washington University in St. Louis shows how daily release of glucocorticoids depends on coordinated clock-gene and neuronal activity rhythms in neurons found in two parts of the hypothalamus, the suprachiasmatic nucleus (SCN) and paraventricular nucleus (PVN).

The new study, conducted with freely behaving mice, is published Oct. 1 in *Nature Communications*.

"Normal behavior and physiology depends on a near 24-hour circadian release of various hormones," said Jeff Jones, who led the study as a postdoctoral research scholar in biology in Arts & Sciences and recently started work as an assistant professor of biology at Texas A&M University. "When hormone release is disrupted, it can lead to numerous pathologies, including affective disorders like anxiety and depression and metabolic disorders like diabetes and obesity.

"We wanted to understand how signals from the central biological clock -- a tiny brain area called the SCN -- are decoded by the rest of the brain to generate these diverse circadian rhythms in hormone release," said Jones, who worked with Erik Herzog, the Viktor Hamburger Distinguished Professor in Arts & Sciences at Washington University and senior author of the new study.

The daily timing of hormone release is controlled by the SCN. Located in the hypothalamus, just above where the optic nerves cross, neurons in the SCN send daily signals that are decoded in other parts of the brain that talk to the adrenal glands and the body's endocrine system.

"Cortisol in humans (corticosterone in mice) is more typically known as a stress hormone involved in the 'fight or flight' response," Jones said. "But the stress of waking up and preparing for the day is one of the biggest regular stressors to the body. Having a huge amount of this glucocorticoid released right as you wake up seems to help you gear up for the day."

Or for the night, if you're a mouse.

The same hormones that help humans prepare for dealing with the morning commute or a challenging work day also help mice meet their nightly step goals on the running wheel.

Using a novel neuronal recording approach, Jones and Herzog recorded brain activity in individual mice for up to two weeks at a time.

"Recording activity from identified types of neurons for such a long period of time is difficult and data intensive," Herzog said. "Jeff pioneered these methods for long-term, real-time observations in behaving animals."

Using information about each mouse's daily rest-activity and corticosterone secretion, along with gene expression and electrical activity of targeted neurons in their brains, the scientists discovered a critical circuit between the SCN and neurons in the PVN that produce the hormone that triggers release of glucocorticoids.

Turns out, it's not enough for the neurons in the SCN to send out daily signals; the 'local' clock in the PVN neurons also has to be working properly in order to produce coordinated daily rhythms in hormone release.

Experiments that eliminated a clock gene in the circadian-signal-receiving area of the brain broke the regular daily cycle.

"There's certain groups of neurons in the SCN that communicate timing information to groups of neurons in the PVN that regulate daily hormone release," Jones said. "And for a normal hormone rhythm to proceed, you need clocks in both the central pacemaker and this downstream region to work in tandem."

The findings in mice could have implications for humans down the road, Jones said. Future therapies for cortisol-related diseases and genetic conditions in humans will need to take into account the importance of a second internal clock.

Story Source:

[Materials](#) provided by **Washington University in St. Louis**. Original written by Talia Ogliore. *Note: Content may be edited for style and length.*

Journal Reference:

1. Jeff R. Jones, Sneha Chaturvedi, Daniel Granados-Fuentes, Erik D. Herzog. **Circadian neurons in the paraventricular nucleus entrain and sustain daily rhythms in glucocorticoids**. *Nature Communications*, 2021; 12 (1) DOI: [10.1038/s41467-021-25959-9](https://doi.org/10.1038/s41467-021-25959-9)
-

2. マウスの脳代謝地図

日付:2021 年 10 月 15 日

ソース:カリフォルニア大学デービス校

概要:

カリフォルニア大学デービス校の研究者らは、マウスの脳内の代謝物のアトラスを作成した。データセットには、青年期から成体期、そして高齢期に至るまで、雄と雌の実験用マウスの 10 の脳領域にまたがる 1,547 の異なる分子が含まれている。

結果は、脳メタボロームが、呼吸や血圧などの重要な機能を制御する脳幹などの大きな脳領域と、動き、発話、思考を制御する大脳との間で明確に区別されることを示している。さらに、特定のセクションでは、アデノシン、セラミド、リン脂質エーテルなど、特定の受容体に関連する高濃度の代謝物が示された。また、脳のオスとメスのマウスの間に有意な代謝の違いは観られなかった。チームが異なる年齢のマウスを比較したとき、全体として、成体マウスが脳切片間で最大の代謝の違いを示した。地域間の違いは、青年期では少なく、かなりの高齢マウスでははるかに少なかった。脂質分子は、特に加齢と脳領域全体で大きな違いを示した。高齢では、酸化ストレスに対する応答システムは非常に活発になるが、タンパク質は増加した速度でペプチドに分解し始め、これらの変化はメタボロームに反映される、としている。

完全なデータセットは、<https://mouse.atlas.metabolomics.us/>で公開されている。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

< 英文 > [A map of mouse brain metabolism in aging -- ScienceDaily](#)

A map of mouse brain metabolism in aging

Date:

October 15, 2021

Source:

University of California - Davis

Summary:

Researchers have created an atlas of metabolites in the mouse brain. The dataset includes 1,547 different molecules across 10 brain regions in male and female laboratory mice from adolescence through adulthood and into advanced old age. The complete dataset is publicly available online.

FULL STORY

The first atlas of metabolites in the mouse brain has been published by a team led by UC Davis researchers. The dataset includes 1,547 different molecules across 10 brain regions in male and female laboratory mice from adolescence through adulthood and into advanced old age. The work is published Oct. 15 in the *Nature Communications*.

"This is the largest metabolome analysis available on the brain, worldwide. It covers 1,547 identified metabolites, enabling analysis of many chemical conversions for energy, neurotransmitters or complex lipids in the brain," said Professor Oliver Fiehn, director of the West Coast Metabolomics Center at the UC Davis Genome Center and senior author on the paper.

Metabolomics is the study of the chemical fingerprints of metabolism in living cells. It uses advanced high-throughput techniques to separate and identify all the different chemicals, or metabolites, present at a given time in a cell, tissue or organ. Alongside genomics, transcriptomics and proteomics, these techniques allow scientists to better understand what is happening inside cells and tissues.

Postdoctoral scholar Jun Ding, Fiehn and colleagues sampled mice at ages 3 weeks (adolescent), 16 weeks (early adult), 59 weeks (middle age) and 92 weeks (old age). They looked at ten separate brain regions with different functions. The new atlas can be used to better understand these different functions, Fiehn said.

The results show that the brain metabolome clearly is clearly distinct between large brain regions such as the brainstem, which controls vital functions such as breathing and blood pressure, from the cerebrum, which controls movements, speech and thinking, Fiehn said. In addition, specific sections showed high concentrations of metabolites associated with particular receptors, such as adenosine, ceramides and phospholipid ethers.

They did not find any significant metabolic differences between the brains male and female mice.

Metabolome of the aging brain

When the team compared animals of different ages, they found that overall, adult mice showed the greatest metabolic difference between brain sections. The differences between regions were less in adolescence and much less at very old ages.

"At very old age, energy functions appear to be less efficient, and the myelin sheaths that surround the axons, or wiring, of the brain change composition," Fiehn said.

Lipid molecules especially showed large differences in aging and across brain regions. These lipids deserve specific investigation to see how they relate to changes in brain function, for example in signaling.

At very old age, the response system against oxidative stress becomes very active, while proteins start breaking down into peptides at an increased rate, he said. These changes are reflected in the metabolome.

The work was conducted in collaboration with the UC Davis Mouse Biology Program, led by Professor Kent Lloyd.

"This landmark paper clearly demonstrates the power of the laboratory mouse as a model to accelerate our understanding of brain metabolism, including and especially in humans," Lloyd said.

The complete dataset is publicly available at <https://mouse.atlas.metabolomics.us/>.

Story Source:

[Materials](#) provided by **University of California - Davis**. Original written by Andy Fell. *Note: Content may be edited for style and length.*

Journal Reference:

1. Jun Ding, Jian Ji, Zachary Rabow, Tong Shen, Jacob Folz, Christopher R. Brydges, Sili Fan, Xinchun Lu, Sajjan Mehta, Megan R. Showalter, Ying Zhang, Renee Araiza, Lynette R. Bower, K. C. Kent Lloyd, Oliver Fiehn. **A metabolome atlas of the aging mouse brain**. *Nature Communications*, 2021; 12 (1) DOI: [10.1038/s41467-021-26310-y](https://doi.org/10.1038/s41467-021-26310-y)
-

3. 食欲や肥満を制御するタンパク質を発見 –マウス実験

日付:2021 年 10 月 15 日

ソース: 沖縄科学技術大学院大学(OIST)

概要: <https://www.oist.jp/ja/news-center/press-releases/36632>

沖縄科学技術大学院大学(OIST)の研究チームは、脳が食欲や代謝を制御するのに重要な役割を果たすタンパク質を特定しました。このタンパク質は「XRN1」という名前で、マウスの前脳で欠損させると、マウスの食欲が旺盛になり、肥満となることが研究で明らかになりました。本研究は、米国の科学誌 *iScience* 誌に掲載されました。

世界中で6億5千万人以上の成人が肥満であると推定されていますが^{*1}、肥満は、循環器系疾患、2型糖尿病、がんなど、多くの疾患と関連しており、ヘルスケアの課題となっています。

山本雅教授が率いる OIST [細胞シグナルユニット](#)の研究員である柳谷朗子博士は、次のように述べています。「基本的に、肥満は食物の摂取量とエネルギー消費量の不均衡が原因となって起こりますが、脳がどのようにして膵臓や肝臓、脂肪組織などの末梢組織と協調して食欲や代謝を制御しているかについては、まだほとんど明らかになっていません。」

本研究では、前脳の一部のニューロンにおいて XRN1 というタンパク質をなくしたマウスを作成しました。脳の同領域には視床下部というアーモンド大の組織があり、ホルモンを体内に放出して、体温や睡眠、喉の渇きや食欲を調節します。

研究チームは、脳内で XRN1 がいないマウスは、生後6週間で急速に体重が増え始め、生後12週までには肥満になっていることを発見しました。また、マウスの体内の脂肪組織や肝臓などでは、脂肪の蓄積が見られました。

研究チームが摂食行動を観察したところ、XRN1 欠損マウスは、対照マウスに比べて1日あたりの摂食量が約2倍に増加していました。

OIST の細胞シグナルユニットの元博士課程学生である高岡翔平博士は、次のように述べています。「この発見は本当に驚きでした。最初に脳内の XRN1 をノックアウトした(欠損させた)ときには、どのような結果が出るのか、はっきりと分かりませんでした。このような食欲の急激な増加は非常に予想外でした」と述べています。

研究チームは、XRN1 欠損マウスの過食の原因を調べるため、食欲を抑えるホルモンであるレプチンの血中濃度を測定しました。すると、対照群に比べて異常に高い値となっていました。正常であれば、マウスは食欲を感じなくなるはずですが、XRN1 欠損マウスは、対照マウスとは異なり、高濃度のレプチンが効かず、食欲が抑制されませんでした。この現象は、レプチン抵抗性と呼ばれています。

また、5 週齢のマウスが、インスリンに対して抵抗性があることも明らかになりました。インスリンは、食後に血糖値が上昇すると膵臓 β 細胞から分泌され、血糖値を下げるホルモンです。高血糖や血中インスリンに対して体が適切に反応できないと、血糖値が上昇し最終的には糖尿病を発症してしまいます。マウスの血糖値と血中インスリン値は、加齢に伴ってレプチン値の上昇とともに著しく上昇しました。

柳谷博士は、次のように説明しています。「マウスの血糖値と血中インスリン値が上昇したのは、レプチンに反応しなかったためであると考えられます。レプチン抵抗性があったために、マウスは摂食行動を続け、血糖値が上昇し、結果として血中のインスリン値が増加したということです。」

次に研究チームは、エネルギー消費量の低下も肥満の原因であるかどうかを調査しました。それぞれのマウスを酸素消費量が測定できる特殊なケージに入れて間接的に代謝量を算出しました。

6 週齢のマウスでは、エネルギー消費量に全体的な差は見られませんでした。しかし、非常に驚くべき発見がありました。対照マウスは最も活動的な夜間に炭水化物を燃焼し、活動の少ない日中に脂肪を燃焼するという切り替えができるのに対し、XRN1 欠損マウスは、昼夜問わず脂肪を効率的に消費せず、炭水化物を主なエネルギー源としていたのです。

「何らかの理由で、マウスは XRN1 がないと脂肪を効果的にエネルギー源として利用できないということです。しかし、なぜこのようなことが起こるのかは、まだわかっていません」と柳谷博士は述べています。

XRN1 欠損マウスは 12 週齢になると、対照マウスに比べてエネルギー消費量が減少しました。しかし、これは肥満の原因ではなく、肥満によってマウスの活動性が低下したことによる結果であると研究チームは考えました。

「総括して、XRN1 欠損マウスが肥満になった原因は、レプチン抵抗性による過食だったと考えられます」と柳谷博士は述べています。

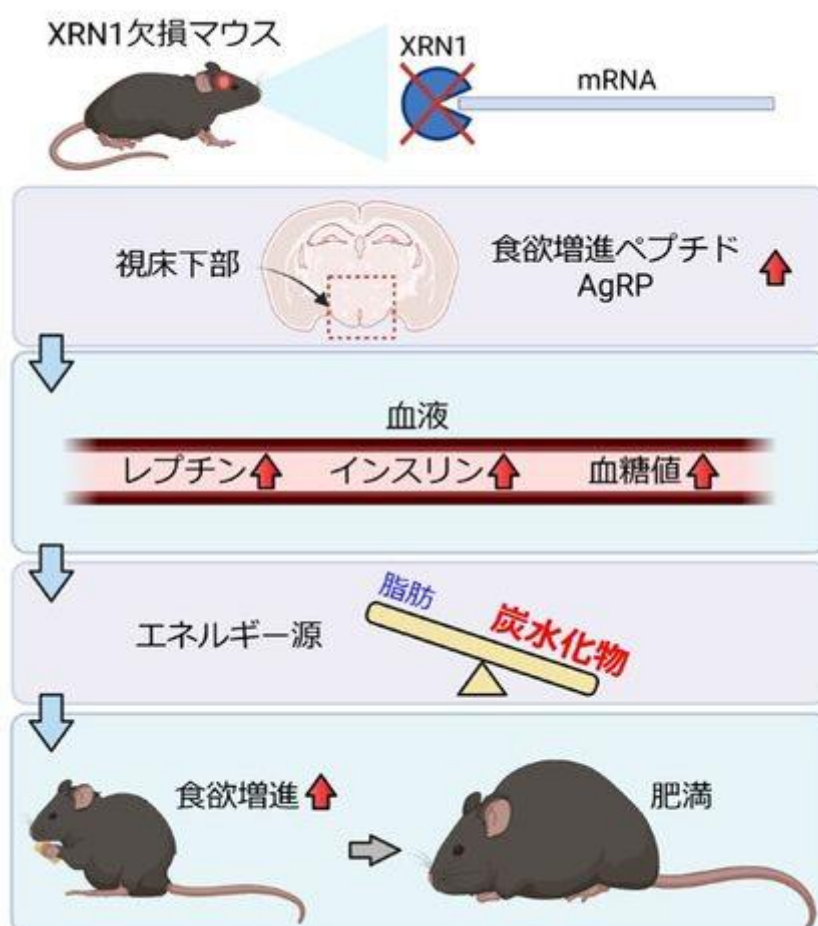
研究チームは、XRN1 欠損によってどのようにレプチン抵抗性と食欲増進がもたらされるのかをさらに詳しく調べるため、視床下部内で食欲を調節する遺伝子の活性が変化するかどうかを調査しました。

XRN1 は、メッセンジャーRNA (mRNA) 分解の最終段階を制御し、遺伝子活性に重要な役割を果たしています。遺伝子が活性化すると、DNA から mRNA が作られ、その mRNA から特定のタンパク質が作られます。細胞はさまざまな方法で遺伝子活性を調節しますが、その一つに mRNA の分解速度を増減させる方法があり、それによってタンパク質の合成量を増減させます。

肥満マウスの視床下部では、最も強力な食欲増進物質の一つであるアグーチ関連ペプチド (AgRP) というタンパク質を作る mRNA が増加しており、そのためにアグーチ関連タンパク質の量が増加していることが明らかになりました。

柳谷博士は、次のように述べています。「まだ推測の域を出ませんが、このタンパク質の増加とそれを産生するニューロンの異常な活性化が、マウスのレプチン抵抗性の原因になっているのではないかと考えています。レプチンは通常、アグーチ関連ペプチド産生神経 (AgRP ニューロン) の活動を抑制しますが、XRN1 の欠損によりこのニューロンの活性が非常に高く維持され、レプチンのシグナルが無効化されている可能性があります。」

しかし、XRN1 の欠損によってどのように AgRP ニューロンの活性化が亢進するかという正確なメカニズムは、まだ明らかになっていません。XRN1 を欠損させたのは、前脳の特定のニューロン群のみで、AgRP ニューロンは含まれていませんでした。このことから、XRN1 が欠損した別のニューロンが関与し、AgRP ニューロンに誤ったシグナルを送ってその活性を維持させた可能性が考えられます。



本研究では、前脳で XRN1 が欠損した変異マウスを作製した。XRN1 は、mRNA の分解に重要な役割を果たすタンパク質である。変異マウスの視床下部では、食欲を刺激する分子である AgRP の産生が増加したことが判明した。また、血

中のレプチン、インスリン、血糖の濃度も上昇し、マウスは脂肪をエネルギー源として有効に利用できなくなっていた。変異マウスは食欲も旺盛になり、肥満になった。

今後は、神経科学の研究ユニットと協力して、XRN1 がどのように視床下部のニューロンの活動に影響を与えて食欲を調節するかを正確に解明したいと考えています。

柳谷博士は、次のように締めくくっています。「脳内のどのニューロンやタンパク質が食欲の調節に関与しているのかを特定し、レプチン抵抗性がどのようにして生じるのかを完全に解明することで、最終的には肥満に対する標的療法につながるかもしれません。」



(左から)本研究の著者である柳谷朗子博士、高岡翔平博士、山本雅教授、モハメッド・ハイサム博士。

※1- 出典 <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>, 世界保健機構

発表論文詳細

論文タイトル: Neuronal XRN1 is required for maintenance of whole-body metabolic homeostasis

発表先: *iScience*

著者: Shohei Takaoka, Akiko Yanagiya, Haytham Mohamed Aly Mohamed, Rei Higa, Takaya Abe Ken-ichi Inoue, Akinori Takahashi, Patrick Stoney, Tadashi Yamamoto

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.103151>

発表日: 2021 年 9 月 21 日 (オンライン)

(ダニ・アレンビ)

広報や取材に関して: media@oist.jp

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

Key protein linked to appetite and obesity in mice

Date:

October 15, 2021

Source:

Okinawa Institute of Science and Technology (OIST) Graduate University

Summary:

Researchers have identified a protein that plays a key role in how the brain regulates appetite and metabolism. Loss of the protein, XRN1, from the forebrain, resulted in obese mice with an insatiable appetite, according to a new study.

FULL STORY

Researchers from the Okinawa Institute of Science and Technology Graduate University (OIST) have identified a protein that plays a key role in how the brain regulates appetite and metabolism. Loss of the protein, XRN1, from the forebrain, resulted in obese mice with an insatiable appetite, according to a new study published in the journal, *iScience*.

Obesity is a growing public health concern, with over 650 million adults worldwide designated as obese. The condition has been linked to many disorders, including cardiovascular disease, type 2 diabetes and cancer.

"Fundamentally, obesity is caused by an imbalance between food intake and energy expenditure," said Dr. Akiko Yanagiya, a researcher in the Cell Signal Unit at OIST, headed by Professor Tadashi Yamamoto. "But we still understand very little about how appetite or metabolism is regulated by communication between the brain and parts of the body, such as the pancreas, liver and adipose tissues."

In the study, the scientists created mice that were unable to produce the protein, XRN1, in a subset of neurons in the forebrain. This brain region includes the hypothalamus, an almond-sized structure that releases hormones into the body, helping to regulate body temperature, sleep, thirst and hunger.

At 6-weeks-old, the scientists noticed that the mice without XRN1 in the brain rapidly began to gain weight and became obese by 12 weeks of age. Fat accumulated in the mice's body, including within adipose tissue and the liver.

When they monitored feeding behavior, the team found that the mice without XRN1 ate almost twice as much each day as the control mice.

"This finding was really surprising," said Dr. Shohei Takaoka, a former PhD student from the OIST Cell Signal Unit. "When we first knocked out XRN1 in the brain, we didn't know exactly what we would find, but this drastic increase in appetite was very unexpected."

To investigate what might be causing the mice to overeat, the scientists measured the blood levels of leptin -- a hormone that suppresses hunger. Compared to the controls, the level of leptin in the blood was abnormally high, which would normally stop the mice from feeling hungry. But unlike the control mice, the mice without XRN1 didn't respond to the presence of leptin -- a condition known as leptin resistance.

The scientists also found that 5-week-old mice were resistant to insulin, a hormone that is released by beta cells in the pancreas in response to the high levels of blood glucose that occur after eating. This type of failure in how the body responds to glucose and insulin can ultimately lead to diabetes. As the mice got older, levels of glucose and insulin in the blood rose significantly alongside the increased leptin levels.

"We think that the levels of glucose and insulin rose due to the lack of response to leptin," explained Dr. Yanagiya. "Leptin resistance meant that the mice kept eating, keeping the level of glucose in the blood high, and therefore increasing insulin in the blood."

The scientists then checked whether the obesity was also driven by the mice using less energy. They placed each mouse in a special cage that measured how much oxygen the mice used to indirectly work out their metabolic rate.

In the mice aged 6 weeks, the scientists didn't find an overall difference in energy expenditure. However, they found something very surprising. The mice without XRN1 were mainly using carbohydrates as an energy source, while the control mice were able to switch between burning carbohydrate at night, when they were most active, and fat during the day, when less active.

"For some reason, this means that without XRN1, the mice cannot use fat as a fuel effectively," said Dr. Yanagiya. "Why this occurs though, we still don't know."

Once the mice reached 12 weeks of age, their energy expenditure decreased compared to control mice. But, the scientists believed, this was an effect of obesity, due to the mice being less active, rather than a cause.

"Overall, we think overeating due to leptin resistance was the driving cause behind why these mice became obese," said Dr. Yanagiya.

To further investigate how loss of XRN1 results in leptin resistance and an increased appetite, the scientists looked at whether the activity of appetite-regulating genes changed within the hypothalamus.

XRN1 plays a crucial role in gene activity, as it is involved in the last step of degrading messenger RNA (mRNA). When a gene is active, DNA is used to make a molecule of mRNA, which can then be used to build a specific protein. Cells have many ways of regulating the activity of genes, one of which is by degrading mRNA more slowly or more quickly, which results in more or less protein being made, respectively.

In the hypothalamus, the scientists found that the mRNA used to make the protein Agouti-related peptide (AgRP) -- one of the most potent stimulators of appetite -- was elevated in the obese mice, leading to higher amounts of AgRP protein.

"It's still only speculation, but we think that an increase of this protein, and abnormal activation of the neuron that produces it, might be the cause of leptin resistance in these mice," said Dr. Yanagiya. "Leptin normally suppresses activity of the AgRP neuron, but if loss of XRN1 results in this neuron remaining highly active, it could override the leptin signal."

However, the exact mechanism of how loss of XRN1 leads to increased activation of AgRP neurons remains unclear. XRN1 was removed only in a specific subset of neurons in the forebrain, and AgRP neurons were not among them. This suggests that another neuron that did

lose XRN1 may be involved and could be signaling incorrectly to the AgRP neurons and keeping them active.

Moving forward, the lab hopes to collaborate with neuroscience research units, in order to pinpoint exactly how XRN1 impacts the activity of neurons in the hypothalamus to regulate appetite.

"Identifying which neurons and proteins in the brain are involved in regulating appetite, and fully determining how resistance to leptin is caused, could eventually lead to a targeted treatment for obesity," said Dr. Yanagiya.

Story Source:

[Materials](#) provided by **Okinawa Institute of Science and Technology (OIST) Graduate University**. Original written by Dani Ellenby. *Note: Content may be edited for style and length.*

Journal Reference:

1. Shohei Takaoka, Akiko Yanagiya, Haytham Mohamed Aly Mohamed, Rei Higa, Takaya Abe, Ken-ichi Inoue, Akinori Takahashi, Patrick Stoney, Tadashi Yamamoto. **Neuronal XRN1 is required for maintenance of whole-body metabolic homeostasis**. *iScience*, 2021; 24 (10): 103151 DOI: [10.1016/j.isci.2021.103151](https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.103151)
-

4. 長生きの鍵はカロリーの摂取量より空腹の時間 –マウス研究

日付:2021 年 10 月 18 日

ソース: ウィスコンシン大学マディソン校

概要:

餌の量を減らすだけでなく、与える回数を減らすことで、マウスの健康を向上させ、生存期間を延ばす効果がみられたとする研究論文が 18 日、発表された。「Nature Metabolism」誌に掲載された論文によると、1 日当たりの摂取カロリーと給餌回数を変えた結果、カロリーと回数を減らしたマウスは、通常通りに餌を与えたマウスよりも、生存期間が約半年延びた。給餌が 1 日に 1 回だけのマウスには優れた代謝適応も見られた。

ウィスコンシン大学 (University of Wisconsin) のダドリー・ラミング (Dudley Lamming) 氏率いる研究チームは、マウスを複数のグループに分けて研究を行った。それぞれのグループに異なる量と回数の餌を与え、通常の餌を無制限で食べることができた対照群と比較した。このうちの二つのグループは、1 日当たりの摂取カロリーが通常よりも 30% 低くなるよう餌の調整が行われた。片方のグループには低カロリーの餌が与えられ、終日好きなだけ食べることができた。もう一方のグループは、通常カロリーの餌を食べることができたが、給餌回数は 1 日 1 回に限定され、空腹の時間が 21 時間設けられた。

研究によると、21 時間の空腹を強いられたマウスは、対照群のマウスと比べて、約半年長く生きた。一方、低カロリーの餌を終日食べられたマウスは、対照群のマウスよりも若干短命だった。摂取カロリーを抑えたにもかかわらずだ。

ラミング氏は、カロリー制限の効果を得るには、空腹の時間を設けることが重要だと言う。さらに別のグループには、対照群のマウスと同量の餌を 3 時間で食べさせ、その後 1 日の空腹期間を設けた。摂取カロリーを減らさず空腹の期間を設けたこのグループは、摂取カロリーを抑えつつ空腹時間を設けたグループと同程度の健康効果が示された。ただ、生存期間については比較できていない。

研究者らは、これらの結果によって、代謝の健康と寿命の調節にはどれだけ食べるだけでなく、いつ食べるかも関係しているという予備的洞察が得られたと述べている。また、これらの結果を今後の研究の重要な対象となるであろう人に当てはめるには注意が必要だと述べているが、人が食べ物の摂取を 1 日のうち 4~8 時間の枠内に制限することについて、短期的な研究では「一定の効果があるように思える」とした。ただ、長期的な影響についてはまだよく分かっていないとしている。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

<英文> [Fasting is required to see the full benefit of calorie restriction in mice \(medicalxpress.com\)](#)

OCTOBER 18, 2021

Fasting is required to see the full benefit of calorie restriction in mice

by Eric Hamilton, [University of Wisconsin-Madison](#)



Credit: Pixabay/CC0 Public Domain

Over the last few decades, scientists have discovered that long-term calorie restriction provides a wealth of benefits in animals: lower weight, better blood sugar control, even longer lifespans.

Researchers have largely assumed that reduced [food intake](#) drove these benefits by reprogramming [metabolism](#). But a new study from University of Wisconsin–Madison researchers finds that reduced [calorie intake](#) alone is not enough; [fasting](#) is essential for mice to derive full benefit.

The new findings lend support to preliminary evidence that fasting can boost health in people, as trends like intermittent fasting continue to hold sway. These human and animal studies have added to the growing picture of how health is controlled by when and what we eat, not just how much.

The research further emphasizes the complexity of nutrition and metabolism and provides guidance to researchers trying to untangle the true causes of diet-induced health benefits in animals and humans.

The researchers discovered that, combined with eating less, fasting reduces frailty in old age and extends the lifespan of mice. And fasting alone can improve blood sugar and liver metabolism.

Surprisingly, mice that ate [fewer calories](#) but never fasted died younger than mice that ate as much as they wanted, suggesting that [calorie restriction](#) alone may be harmful.

The research was led by UW School of Medicine and Public Health metabolism researcher Dudley Lamming, his graduate student Heidi Pak and their colleagues at UW–Madison and other institutions. The team published their findings Oct. 18 in *Nature Metabolism*.

Pak and Lamming were inspired to conduct the study because researchers began to realize that previous studies had unintentionally combined calorie restrictions with long fasts by providing animals with food just once a day. It was difficult, then, to distinguish the effects of one from the other.

"This overlap of treatment—both reducing calories and imposing a fast—was something that everybody saw, but it wasn't always obvious that it had biological significance," says Lamming, who has long studied the effect of restricted diets on metabolism. "It's only been in the past few years that people started getting interested in this issue."

To untangle these factors, Lamming's group designed four different diets for mice to follow. One group ate as much as they wanted whenever they wanted. Another group ate a full amount, but in a short period of time—this gave them a long daily fast without reducing calories.

The other two groups were given about 30% fewer calories either once a day or dispersed over the entire day. That meant that some mice had a long daily fast while others ate the same reduced-calorie diet but never fasted, which differed from most previous studies of calorie restriction.

It turned out that many of the benefits originally ascribed to calorie restriction alone—better blood sugar control, healthier use of fat for energy, protection from frailty in old age and longer lifespans—all required fasting as well. Mice who ate fewer calories without fasting didn't see these [positive changes](#).

Fasting on its own, without reducing the amount of food eaten, was just as powerful as calorie restriction with fasting. Fasting alone was enough to improve insulin sensitivity and to reprogram metabolism to focus more on using fats as a source of energy. The livers of fasting mice also showed the hallmarks of healthier metabolism.

The researchers did not study the effect of fasting alone on lifespan or frailty as mice aged, but other studies have suggested that fasting can provide these benefits as well.

While the mice that ate fewer calories without ever fasting did show some improved blood sugar control, they also died younger. Compared with mice who both ate less and fasted, these mice that only ate less died about 8 months earlier on average.

"That was quite surprising," says Lamming, although other studies have also shown some negative effects from restricting calories. The team also measured frailty through metrics like grip strength and coat condition. "In addition to their shorter

lifespans, these mice were worse in certain aspects of frailty, but better in others. So, on balance their frailty didn't change much, but they didn't look as healthy."

The primary studies were done in male mice, but Lamming's lab also found similar metabolic effects of fasting in female [mice](#).

The research reveals how difficult diet studies are, even in a laboratory environment. That difficulty is magnified for human studies, which simply can't match the level of control possible in animal models. The new study can provide direction to future work trying to answer whether fasting improves human health.

"We need to know whether this fasting is required for people to see benefits," Lamming says. "If fasting is the main driver of health, we should be studying drugs or diet interventions that mimic fasting rather than those that mimic fewer calories."

Explore further

[Interrupting high-fat, high-calorie diet with regular 'fasting' cycles helps mice live longer, healthier life: study](#)

More information: Dudley Lamming, Fasting drives the metabolic, molecular and geroprotective effects of a calorie-restricted diet in mice, *Nature Metabolism* (2021). [DOI: 10.1038/s42255-021-00466-9](#). www.nature.com/articles/s42255-021-00466-9

Journal information: [Nature Metabolism](#)

Provided by [University of Wisconsin-Madison](#)

5. マウスの視覚、行動の問題を防ぐ誘導分子を特定

日付:2021 年 10 月 18 日

ソース:バージニア工科大学

概要:

バージニア工科大学の科学者らは、眼からの細胞が脳の発達中にどのように脳内奥深くに移動して処理コアに達するかを明らかにした研究を主導した。これらの細胞とそれらの接続は、げっ歯類の重要な生存本能を調節するのに役立つ。調査結果は、これらの複雑な脳回路がどのように形成されるかを解読するのに役立ち、これらの経路がどのように再生するように誘導されるかについての将来の研究の潜在的な基盤を築く、としている。

上丘は、脊椎動物の脳の真ん中に位置し、多感覚統合および運動制御センターであり、齧歯動物では、この脳領域は多感覚入力（視覚の手がかり、音、タッチ情報、匂い）を統合し、出力信号を脳内のさまざまな運動制御センターに配信し、環境に応じて動物の動きを調整する。上丘はマウスの脳の体積の比較的小さな部分を構成するが、それはシグナル伝達パターンを組織化して洗練する正確な細胞層によって形成されているため、処理の原動力となる。

今回、研究者チームは、この処理ハブの層がどのように発達して目からの視覚の手がかりを解読し、マウスの重要な生存本能を調節するかについて重要なリンクを明らかにし、その研究成果が全米科学アカデミー紀要に掲載されている。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

< 英文 > [Scientists identify beacon molecule that prevents vision, behavioral problems in mice -- ScienceDaily](#)

Scientists identify beacon molecule that prevents vision, behavioral problems in mice

Date:

October 18, 2021

Source:

Virginia Tech

Summary:

A scientist led a study that revealed how cells from the eye migrate deep into the brain to a processing core during brain development. These cells and their connections help regulate critical survival instincts in rodents. The findings help decode how these

complicated brain circuits form, laying a potential foundation for future research into how these pathways may be coaxed to regenerate.

FULL STORY

Nestled deep in the middle of the vertebrate brain is a multi-sensory integration and movement control center called the superior colliculus. In rodents, this brain region integrates multi-sensory inputs -- visual cues, sounds, touch information, and smells -- and delivers output signals to a variety of motor control centers in the brain, coordinating the animal's movements in response to its environment.

Although the superior colliculus composes a relatively small portion of the brain's volume in mice, it's a processing powerhouse -- in part, because it's formed by precise cellular layers that organize and refine signaling patterns.

Now, a team of researchers led by Michael Fox, professor at the Fralin Biomedical Research Institute at VTC, have uncovered a key link in how this processing hub's layers develop to decode visual cues from the eye and regulate key survival instincts in mice. The study was published in the *Proceedings of the National Academy of Science*.

"This brain region is interesting because it integrates data from multiple sensory inputs, helps form a binocular image of the world, and then dictates the animal's innate behaviors -- such as running away from a predator or hunting prey -- based on those data," said Fox, who is also the director of the Virginia Tech College of Science's School of Neuroscience.

During early brain development -- weeks before a mouse opens its eyes for the first time - neurons extend long axonal processes from back of the eye, forming the optic nerve. These growing cells eventually branch off to shape thousands of intricate connections in precise brain regions, including the superior colliculus.

How these cells know where to migrate largely remains a mystery, Fox says. But understanding this key phase of development could potentially provide new information that could help researchers in future studies identify ways to regenerate injured optic nerve fibers.

"If our goal is to one day regenerate damaged brain circuits to restore vision, then first we need to know how to get the cell's axons to grow into a precise destination in the brain," Fox said.

Fox and his team examined how a specific subtype of optic nerve cells -- ipsilateral retinal ganglion cells -- finds its way to the superior colliculus during brain development.

The researchers used a virus to identify which types of neurons the retinal ganglion cells made connections with once inside the superior colliculus. This led them to identify two proteins that chaperone this circuit formation.

One protein, emitted by a type of excitatory neuron in the superior colliculus, lures the optic nerve cell closer like a molecular homing beacon. Once the migrating cell is in the right place, this protein docks into a perfectly fitted receptor protein located on the nerve cell's membrane. This chemical reaction tells the cell it's reached its destination.

When the beacon molecule -- called nephronectin -- is absent, a visual layer of the superior colliculus doesn't form properly, and the mice have trouble hunting prey.

The mouse superior colliculus has been studied extensively for more than 60 years. Though it's present in all mammalian species, in humans this brain region takes up less relative volume and is thought to play a role in stabilizing our image of a moving world by controlling head, neck, and eye movements.

Fox says this study represents an early research collaboration between Children's National Hospital and the Fralin Biomedical Research Institute researchers. He recalls when Virginia Tech's Vice President for Health Sciences and Technology Michael Friedlander connected Fox and Jason Triplett, a principal investigator at Children's National Hospital in Washington, D.C., seven years ago.

"We talked about studying how these neurons project to the colliculus back in 2013, and we've since worked on numerous grant-funded projects together," Fox said. "This paper was born from those early discussions."

The study's co-first authors worked in Fox's lab at the Fralin Biomedical Research Institute: Jimmy Su, a research assistant professor, and Ubadah Sabbagh, a former graduate research assistant during the time of the study, who is now a postdoctoral researcher at MIT.

Other research contributors include Yuchin Albert Pan, an associate professor at the Fralin Biomedical Research Institute; Yanping Liang, a research assistant at the Fralin Biomedical Research Institute; Lucie Olejníková, a former postdoctoral researcher at the Fralin Biomedical Research Institute; Karen Dixon, a research technician in Triplett's lab; Ashley Russell, a former postdoctoral research fellow at Children's National Hospital; and Jiang Chen, a former postdoctoral research at the Fralin Biomedical Research Institute.

This research was supported in part by the National Eye Institute.

Story Source:

[Materials](#) provided by **Virginia Tech**. Original written by Whitney Slightham. *Note: Content may be edited for style and length.*

Journal Reference:

1. Jianmin Su, Ubadah Sabbagh, Yanping Liang, Lucie Olejníková, Karen G. Dixon, Ashley L. Russell, Jiang Chen, Yuchin Albert Pan, Jason W. Triplett, Michael A. Fox. **A cell-ECM mechanism for connecting the ipsilateral eye to the brain.** *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2021; 118 (42): e2104343118
DOI: [10.1073/pnas.2104343118](https://doi.org/10.1073/pnas.2104343118)
-

6. いわゆるジャンク DNA が哺乳類の発達に重要な役割

日付: 2021 年 10 月 18 日

ソース: カリフォルニア大学バークレー校

概要:

我々のゲノムの約 98% がジャンク DNA であるというのが一般的な見方であり、我々の DNA のほぼ半分は、進化の廃棄物であるがらくたとして書き留められている。しかし、過去 10 年間の研究では、この遺伝的「がらくた」のいくつかは、主に、タンパク質をコードする宿主遺伝子（全ゲノムのわずか 2%）の発現を調節する機能を持っていることが示されている。

カリフォルニア大学バークレー校とワシントン大学の研究者らが主導した新しい研究では、このジャンク DNA の 1 つのコンポーネントであるトランスポゾンの機能が調査された。トランスポゾンは、宿主ゲノムに侵入できる利己的 DNA 配列だ。この研究は、トランスポゾンの少なくとも 1 つのファミリー（数百万人がゲノムに侵入した古代ウイルス）が、マウス、そしておそらくすべての哺乳類の生存率に重要な役割を果たしていることを示した。研究者がマウスの特定のトランスポゾンをノックアウトしたとき、彼らのマウスの子の半分は出生前に死亡した。これは、哺乳類の生存に重要な「ジャンク DNA」の最初の例であり、マウスでは、このトランスポゾンは初期受精胚の細胞増殖と母親の子宮への着床のタイミングを調節している。

研究者らは、ヒトを含む他の 7 つの哺乳類種を調べ、細胞増殖と胚着床のタイミングに関連するウイルス由来の調節要素も発見した。カリフォルニア大学バークレー校の分子生物学および細胞生物学の上級著者である Lin He 教授によると、この調査結果は、しばしば無視されている進化の推進力を浮き彫りにしている、と言っている。

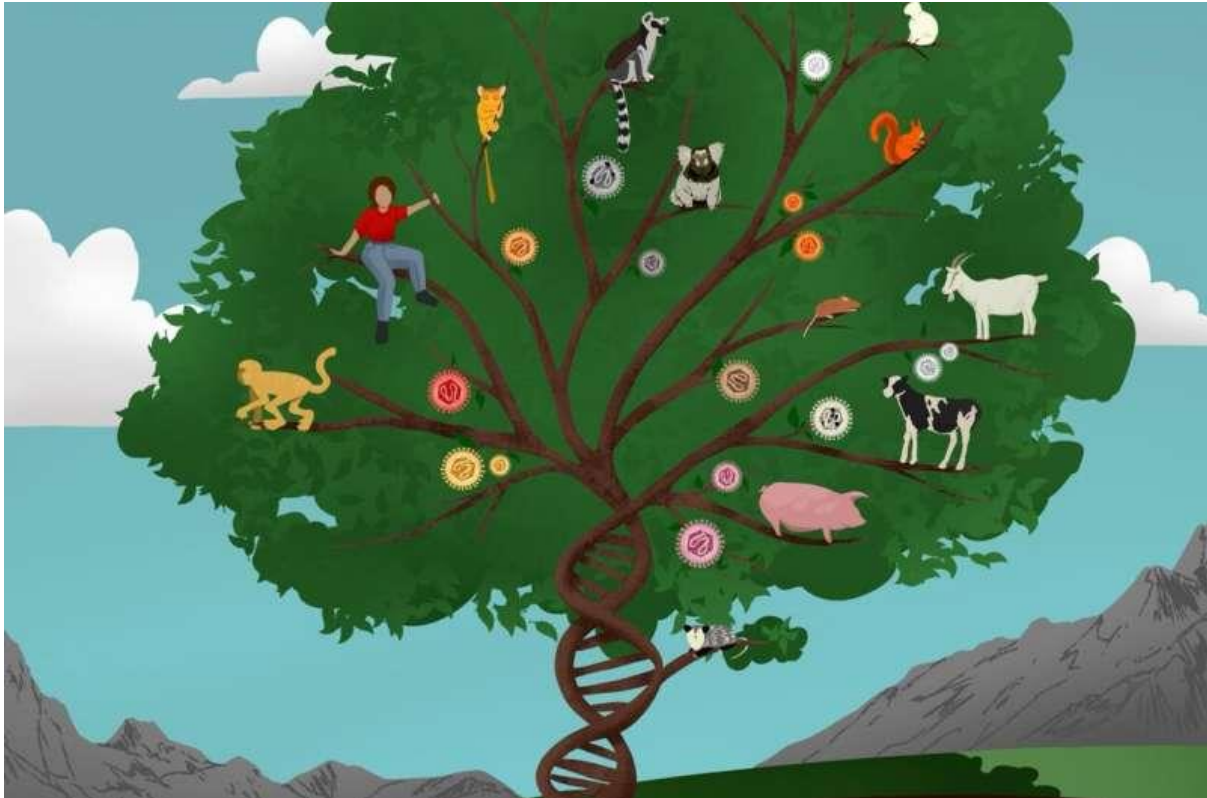
[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

< 英文 > [So-called junk DNA plays critical role in mammalian development \(phys.org\)](#)

OCTOBER 18, 2021

So-called junk DNA plays critical role in mammalian development

by [University of California - Berkeley](#)



Viral elements called transposons have invaded mammalian genomes for millions of years and currently make up nearly half the DNA in the genomes of all living mammals. The image depicts species-specific transposon integrations as unique events in the evolutionary history of each species. Credit: UC Berkeley / Kerry Lin

Nearly half of our DNA has been written off as junk, the discards of evolution: Sidelined or broken genes, viruses that got stuck in our genome and were dismembered or silenced, none of it relevant to the human organism or human evolution.

But research over the last decade has shown that some of this genetic "dark matter" does have a function, primarily in regulating the expression of host genes—a mere 2% of our total genome—that code for proteins. Biologists continue to debate, however, whether these regulatory sequences of DNA play essential or detrimental roles in the body or are merely incidental, an accident that the organism can live without.

A new study led by researchers at University of California, Berkeley, and Washington University explored the function of one component of this junk DNA, transposons, which are selfish DNA sequences able to invade their host genome. The study shows that at least one family of transposons—ancient viruses that have invaded our genome by the millions—plays a critical role in viability in the mouse, and perhaps in all mammals. When the researchers knocked out a specific transposon in mice, half their mouse pups died before birth.

This is the first example of a piece of "junk DNA" being critical to survival in mammals.

In mice, this transposon regulates the proliferation of cells in the early fertilized embryo and the timing of implantation in the mother's uterus. The researchers looked in seven other mammalian species, including humans, and also found virus-derived regulatory elements linked to cell proliferation and timing of embryo implantation, suggesting that ancient viral DNA has been domesticated independently to play a crucial role in early embryonic development in all mammals.

According to senior author Lin He, UC Berkeley professor of molecular and cell biology, the findings highlight an oft-ignored driver of evolution: Viruses that integrate into our genome and get repurposed as regulators of host genes, opening up evolutionary options not available before.

"The mouse and humans share 99% of their protein coding genes in their genomes—we are very similar with each other," He said. "So, what constitutes the differences between mice and humans? One of the major differences is gene regulation—mice and humans have the same genes, but they can be regulated differently. Transposons have the capacity to generate a lot of gene regulatory diversity and could help us to understand species-specific differences in the world."

Colleague and co-senior author Ting Wang, the Sanford and Karen Loewentheil Distinguished Professor of Medicine in the Department of Genetics at the Washington University School of Medicine in St. Louis, Missouri, agrees.

"The real significance of this story is it tells us how evolution works in the most unexpected manner possible," Wang said. "Transposons were long considered useless genetic material, but they make up such a big portion of the mammalian genome. A lot of interesting studies illustrate that transposons are a driving force of human genome evolution. Yet, this is the first example that I know of where deletion of a piece of junk DNA leads to a lethal phenotype, demonstrating that the function of specific transposons can be essential."

The finding could have implications for human infertility. According to first author Andrew Modzelewski, a UC Berkeley postdoctoral fellow, nearly half of all miscarriages in humans are undiagnosed or don't have a clear genetic component. Could transposons like this be involved?

"If 50% of our genome is non-coding or repetitive—this dark matter—it is very tempting to ask the question whether or not human reproduction and the causes of human infertility can be explained by junk DNA sequences," he said.

Embryo implantation

He, the Thomas and Stacey Siebel Distinguished Chair Professor at UC Berkeley, studies the 98% or more of our genome that does not code for proteins. For most of He's career, she has focused on microRNAs and longer pieces of non-coding RNAs, both of which are potent gene regulators. Five years ago, however, her team accidentally discovered a microRNA regulator for a transposon family called MERVL (mouse endogenous retroviral elements) that was involved in cell fate determination of early mouse embryos. The unexpected abundance of transposon transcription in mouse embryos led He's team to investigate the developmental functions of

transposons, which have taken up residence in the genomes of nearly every organism on Earth.

In a paper appearing this week in the journal *Cell*, He and her team identify the key regulatory DNA involved: A piece of a transposon—a viral promoter—that has been repurposed as a promoter for a mouse gene that produces a protein involved in cell proliferation in the developing embryo and in the timing of implantation of the embryo. A promoter is a short DNA sequence that is needed upstream of a gene in order for the gene to be transcribed and expressed.

Wild mice use this transposon promoter, called MT2B2, to initiate transcription of the gene *Cdk2ap1* specifically in early embryos to produce a short protein "isoform" that increases cell proliferation in the fertilized embryo and speeds its implantation in the uterus. Using CRISPR-EZ, a simple and inexpensive technique that Modzelewski and He developed several years ago, they disabled the MT2B2 promoter and found that mice instead expressed the *Cdk2ap1* gene from its default promoter as a longer form of the protein, a long isoform, that had the opposite effect: decreased cell proliferation and delayed implantation.

The result of this knockout was the death at birth of about half the pups.

Modzelewski said that the short form of the protein appears to make the many embryos of the mouse implant with a regular spacing within the uterus, preventing crowding. When the promoter is knocked out so that the long form is present only, the embryos implant seemingly randomly, some of them over the cervix, which blocks exit of the fully developed fetus and sometimes kills the mother during the birthing process.

They found that within a 24-hour period prior to embryo implantation, the MT2B2 promoter ramps up expression of the *Cdk2ap1* gene so much that the short form of the protein makes up 95% of the two isoforms present in embryos. The long isoform is normally produced later in gestation when the default promoter upstream of the *Cdk2ap1* gene becomes active.

Working with Wanqing Shao, co-first author of the study and a postdoctoral fellow in Wang's group at Washington University, the team searched through published data on preimplantation embryos for eight mammalian species—human, rhesus monkey, marmoset, mouse, goat, cow, pig and opossum—to see whether transposons are turned on briefly before implantation in other species. These online data came from a technique called single cell RNA sequencing, or scRNA-seq, which records the levels of messenger RNA in single cells, an indication of which genes are turned on and transcribed. In all cases, they had to retrieve the data on non-coding DNA because it is typically removed before analysis, with the presumption that it's unimportant.

While transposons are generally specific to individual species—humans and mice, for example, have largely different sets—the researchers found that different species-specific transposon families were turned on briefly before implantation in all eight mammals, including the opossum, the only mammal in the group that does not employ a placenta to implant embryos in the uterus.

"What's amazing is that different species have largely different transposons that are expressed in preimplantation embryos, but the global expression profiles of these transposons are nearly identical among all the mammalian species," He said.

Colleague and co-senior author Davide Risso, a former UC Berkeley postdoctoral fellow and now associate professor of statistics at the University of Padua in Italy, developed a method for linking specific transposons to preimplantation genes so as to weed out the thousands of copies of related transposons that exist in the genome. This method is crucial to identifying individual transposon elements with important gene regulatory activity.

"It's interesting to note that the data that we used were mostly based on the previous sequencing technology, called SMART-seq, which covers the full sequence of the RNA molecules. The current popular technique, 10x genomics technology, would not have shown us the different levels of protein isoforms. They're blind to them," Risso said.

Viruses are evolutionary reservoir

The researchers found that in nearly all of the eight mammalian species, both short and long Cdk2ap1 isoforms occur, but are switched on at different times and in different proportions that correlate with whether embryos implant early, as in mice, or late, as in cows and pigs. Thus, at the protein level, both the short and long isoforms appear conserved, but their expression patterns are species-specific.

"If you have a lot of the short Cdk2ap1 isoform, like mice, you implant very early, while in species like the cow and pig, which have none to very little of the short isoform, it's up to two weeks or longer for implantation," Modzelewski said.

Wang suspects that the promoter that generates the long form of the protein could be the mouse's original promoter, but that a virus that integrated into the genome long ago was later adapted as a regulatory element to produce the shorter form and the opposite effect.

"So, what happened here is a rodent-specific virus came in, and then somehow the host decided, 'OK, I'm going to use you as my promoter to express this shorter Cdk2ap1 isoform.'" We see the redundancy that's built into the system, where we can take advantage of whatever nature throws at us and make it useful," he said. "And then, this new promoter happened to be stronger than the old promoter. I think this fundamentally changed the phenotype of rodents; maybe that's what makes them grow faster—a gift of having a shorter pre-implantation time. So, they probably gained some fitness benefit from this virus."

"Whatever you look at in biology, you're going to see transposons being used, simply because there are just so many sequences," Wang added. "They essentially provide an evolutionary reservoir for selection to act upon."

Other co-authors of the study are Jingqi Chen, Angus Lee, Xin Qi, Mackenzie Noon, Kristy Tjokro and Anne Biton of UC Berkeley; Terry Speed of the Walter and Eliza Hall Institute of Medical Research in Melbourne, Australia; Aparna Anand of

Washington University and Gabriele Sales of the University of Padua. The work was supported primarily by the Howard Hughes Medical Institute faculty scholar award and the National Institutes of Health.

Explore further

[How virally derived transposons are domesticated to evolve new forms of life](#)

More information: Andrew J. Modzelewski et al, A mouse-specific retrotransposon drives a conserved Cdk2ap1 isoform essential for development, *Cell* (2021). [DOI: 10.1016/j.cell.2021.09.021](#)

Journal information: [Cell](#)

Provided by [University of California - Berkeley](#)

7. 心臓病における男女差は出生前から始まっている ～初期胚期の雄と雌のマウス研究

日付: 2021 年 10 月 20 日

ソース: ノースカロライナ大学ヘルスケア

概要:

男性と女性とでは、さまざまな疾患の有病率、治療反応、および生存率が異なる。心臓病の場合、女性は男性よりもはるかに悪い割合で起こるが、これには多くの理由が考えられるが、今回ノースカロライナ大学チャペルヒル校とプリンストン大学の科学者らは、我々が生まれる以前の細胞の奥深くにあるものを発見したようだ。「Development Cell」誌に掲載されたこの研究は、タンパク質発現の男女差が、胚細胞が心筋細胞と呼ばれる心臓細胞になった直後に発生することを示唆している。これは、胚が性ホルモンにさらされるかなり前の、心臓発生の最も初期の段階である。

この包括的なレポートは、このような初期段階での心臓の性差のメカニズムを詳細に説明した最初のものであり、心臓病と治療の研究の新しい機会を提供し、この急成長している分野での性差の生物学的研究を進めるものである。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

< 英文 > [Male-female differences in heart disease could start before birth: Male and female mice during the earliest embryonic stage -- ScienceDaily](#)

Male-female differences in heart disease could start before birth

Male and female mice during the earliest embryonic stage

Date:

October 20, 2021

Source:

University of North Carolina Health Care

Summary:

New research suggests that male-female differences in protein expression occur immediately after embryonic cells become heart cells called cardiomyocytes. This is the earliest stage of heart development, well before the embryo is exposed to sex hormones.

Males and females differ in prevalence, treatment responses, and survival rates for a variety of diseases. For cardiac disease, women almost uniformly fare far worse than men. There are likely many reasons for this, and scientists at the University of North Carolina at Chapel Hill and Princeton University seemed to have found one deep inside cells before we're even born.

Published in the journal *Development Cell*, this research suggests that male-female differences in protein expression occur immediately after embryonic cells become heart cells called cardiomyocytes. This is the earliest stage of heart development, well before the embryo is exposed to sex hormones.

This comprehensive report is the first to detail the mechanisms of cardiac sex disparities at such an early stage, providing new opportunities for research of cardiac disease and treatment, as well as advancing the biological study of sex differences in this burgeoning field.

"Our studies show that sex biases in heart development occurs prior to primary sex determination and can be, and are, associated with sex bias congenital heart disease," said co-senior author Frank Conlon, PhD, professor of genetics and biology at the University of North Carolina at Chapel Hill. "Since sex disparities have been reported in many other disease states, including cancer, dementia, chronic kidney disease, obesity, autoimmune disease, and COVID19, our studies provide a framework for uncovering the mechanisms and pathways of these disease states, as well."

This research was a collaboration between Conlon lab at the UNC School of Medicine, and the lab of co-senior author is Ileana Cristea, PhD, the Henry L. Hillman Professor of Molecular Biology at Princeton.

Such health disparities between males and females have been known for a long time and led to "The Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group on Sex Differences Research in Cardiovascular Disease" in 2016. Although sex plays a critical role in cardiac disease, the mechanisms underlying sex differences in cardiac health and disease have been unknown.

Co-first authors Wei Shi, PhD, a postdoctoral researcher in the Conlon lab, and Xinlei Sheng, PhD, a postdoctoral researcher in the Cristea lab, led a systems-based approach to identifying the molecular differences, at both the RNA and protein levels of cells, between male and female embryonic and adult hearts in mice. They leveraged the power of the Collaborative Cross (CC) as a surrogate for human diversity, identifying the proteins, protein complexes, and protein pathways that are common between mammals and those that diverge between males and females. The CC is composed of eight founding strains of genetically diverse mice to address the many research shortcomings in most other available mouse-strain resources, including small numbers of strains, limited genetic diversity, and a less than ideal population structure.

Conlon's team then defined the cell types that express a subset of these proteins to show differences in expression in the cardiomyocyte lineage between male and female hearts.

"Contrary to the current paradigm, we discovered that male-female cardiac sex differences are not solely controlled by hormones but also through a sex chromosome mechanism independent of sex hormones," said Conlon, who is also a member of the UNC McAllister Heart Institute. "Our analysis showed that protein expression differs between male and female hearts at the

embryonic period prior to primary sex determination and prior to the embryo being exposed to sex hormones."

Understanding the basic biology of heart development at this very early stage provides crucial information for stem cell biologists interested in using cardiac progenitor cells for regeneration of heart tissue and other cardiac replacement therapies.

Story Source:

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

Journal Reference:

1. Wei Shi, Xinlei Sheng, Kerry M. Dorr, Josiah E. Hutton, James I. Emerson, Haley A. Davies, Tia D. Andrade, Lauren K. Wasson, Todd M. Greco, Yutaka Hashimoto, Joel D. Federspiel, Zachary L. Robbe, Xuqi Chen, Arthur P. Arnold, Ileana M. Cristea, Frank L. Conlon. **Cardiac proteomics reveals sex chromosome-dependent differences between males and females that arise prior to gonad formation.** *Developmental Cell*, 2021; DOI: [10.1016/j.devcel.2021.09.022](https://doi.org/10.1016/j.devcel.2021.09.022)
-

8. 食事が腫瘍に与える影響

細胞の脂質供給を遮断するとマウスの腫瘍成長が遅くなる

日付: 2021 年 10 月 20 日

ソース: マサチューセッツ工科大学 (MIT)

概要:

近年、食事療法が腫瘍の成長を遅らせるのに役立つといういくつかの証拠があげられている。今回、マウスの 2 つの異なる食餌を分析した MIT の新しい研究は、これらの食餌が癌細胞にどのように影響するかを明らかにし、カロリー制限が腫瘍の成長を遅らせる理由を説明している。

この研究では、膵臓腫瘍のあるマウスを対象に、カロリー制限食とケトン食療法の効果を調べた。これらの食事療法は両方とも腫瘍に利用できる糖の量を減らすが、研究者らはカロリー制限された食事療法だけが脂肪酸の利用可能性を減らし、これが腫瘍成長の減速に関連していることを発見した。

研究者らは、調査結果によって癌患者がこれらの食事療法のいずれかに従うべきであると言っているのではなく、癌患者を助けるために既存または新たな薬と食事療法がどのように組み合わせられるかを決定するためのさらなる研究をする価値がある、としている。

この研究結果は、本日の「Nature」誌で発表されている。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

< 英文 > [How diet affects tumors: A new study finds cutting off cells' supplies of lipids can slow the growth of tumors in mice -- ScienceDaily](#)

How diet affects tumors

A new study finds cutting off cells' supplies of lipids can slow the growth of tumors in mice

Date:

October 20, 2021

Source:

Massachusetts Institute of Technology

Summary:

Researchers analyzed ketogenic and calorically restricted diets in mice, revealing how those diets affect cancer cells and offering an explanation for why restricting calories may slow tumor growth.

In recent years, there has been some evidence that dietary interventions can help to slow the growth of tumors. A new study from MIT, which analyzed two different diets in mice, reveals how those diets affect cancer cells, and offers an explanation for why restricting calories may slow tumor growth.

The study examined the effects of a calorically restricted diet and a ketogenic diet in mice with pancreatic tumors. While both of these diets reduce the amount of sugar available to tumors, the researchers found that only the calorically restricted diet reduced the availability of fatty acids, and this was linked to a slowdown in tumor growth.

The findings do not suggest that cancer patients should try to follow either of these diets, the researchers say. Instead, they believe the findings warrant further study to determine how dietary interventions might be combined with existing or emerging drugs to help patients with cancer.

"There's a lot of evidence that diet can affect how fast your cancer progresses, but this is not a cure," says Matthew Vander Heiden, director of MIT's Koch Institute for Integrative Cancer Research and the senior author of the study. "While the findings are provocative, further study is needed, and individual patients should talk to their doctor about the right dietary interventions for their cancer."

MIT postdoc Evan Lien is the lead author of the paper, which appears today in *Nature*.

Metabolic mechanism

Vander Heiden, who is also a medical oncologist at Dana-Farber Cancer Institute, says his patients often ask him about the potential benefits of various diets, but there is not enough scientific evidence available to offer any definitive advice. Many of the dietary questions that patients have focus on either a calorie-restricted diet, which reduces calorie consumption by 25 to 50 percent, or a ketogenic diet, which is low in carbohydrates and high in fat and protein.

Previous studies have suggested that a calorically restricted diet might slow tumor growth in some contexts, and such a diet has been shown to extend lifespan in mice and many other animal species. A smaller number of studies exploring the effects of a ketogenic diet on cancer have produced inconclusive results.

"A lot of the advice or cultural fads that are out there aren't necessarily always based on very good science," Lien says. "It seemed like there was an opportunity, especially with our understanding of cancer metabolism having evolved so much over the past 10 years or so, that we could take some of the biochemical principles that we've learned and apply those concepts to understanding this complex question."

Cancer cells consume a great deal of glucose, so some scientists had hypothesized that either the ketogenic diet or calorie restriction might slow tumor growth by reducing the amount of glucose available. However, the MIT team's initial experiments in mice with pancreatic tumors showed that calorie restriction has a much greater effect on tumor growth than the ketogenic diet, so the researchers suspected that glucose levels were not playing a major role in the slowdown.

To dig deeper into the mechanism, the researchers analyzed tumor growth and nutrient concentration in mice with pancreatic tumors, which were fed either a normal, ketogenic, or calorie-restricted diet. In both the ketogenic and calorie-restricted mice, glucose levels went down. In the calorie-restricted mice, lipid levels also went down, but in mice on the ketogenic diet, they went up.

Lipid shortages impair tumor growth because cancer cells need lipids to construct their cell membranes. Normally, when lipids aren't available in a tissue, cells can make their own. As part of this process, they need to maintain the right balance of saturated and unsaturated fatty acids, which requires an enzyme called stearoyl-CoA desaturase (SCD). This enzyme is responsible for converting saturated fatty acids into unsaturated fatty acids.

Both calorie-restricted and ketogenic diets reduce SCD activity, but mice on the ketogenic diet had lipids available to them from their diet, so they didn't need to use SCD. Mice on the calorie-restricted diet, however, couldn't get fatty acids from their diet or produce their own. In these mice, tumor growth slowed significantly, compared to mice on the ketogenic diet.

"Not only does caloric restriction starve tumors of lipids, it also impairs the process that allows them to adapt to it. That combination is really contributing to the inhibition of tumor growth," Lien says.

Dietary effects

In addition to their mouse research, the researchers also looked at some human data. Working with Brian Wolpin, an oncologist at Dana-Farber Cancer Institute and an author of the paper, the team obtained data from a large cohort study that allowed them to analyze the relationship between dietary patterns and survival times in pancreatic cancer patients. From that study, the researchers found that the type of fat consumed appears to influence how patients on a low-sugar diet fare after a pancreatic cancer diagnosis, although the data are not complete enough to draw any conclusions about the effect of diet, the researchers say.

Although this study showed that calorie restriction has beneficial effects in mice, the researchers say they do not recommend that cancer patients follow a calorie-restricted diet, which is difficult to maintain and can have harmful side effects. However, they believe that cancer cells' dependence on the availability of unsaturated fatty acids could be exploited to develop drugs that might help slow tumor growth.

One possible therapeutic strategy could be inhibition of the SCD enzyme, which would cut off tumor cells' ability to produce unsaturated fatty acids.

"The purpose of these studies isn't necessarily to recommend a diet, but it's to really understand the underlying biology," Lien says. "They provide some sense of the mechanisms of how these diets work, and that can lead to rational ideas on how we might mimic those situations for cancer therapy."

The researchers now plan to study how diets with a variety of fat sources -- including plant or animal-based fats with defined differences in saturated, monounsaturated, and polyunsaturated fatty acid content -- alter tumor fatty acid metabolism and the ratio of unsaturated to saturated fatty acids.

The research was funded by the Damon Runyon Cancer Research Foundation, the National Institutes of Health, the Lustgarten Foundation, the Dana-Farber Cancer Institute Hale Family Center for Pancreatic Cancer Research, Stand Up to Cancer, the Pancreatic Cancer Action Network, the Noble Effort Fund, the Wexler Family Fund, Promises for Purple, the Bob Parsons Fund, the Emerald Foundation, the Howard Hughes Medical Institute, the MIT Center for Precision Cancer Medicine, and the Ludwig Center at MIT.

Story Source:

[Materials](#) provided by [Massachusetts Institute of Technology](#). Original written by Anne Trafton. *Note: Content may be edited for style and length.*

Journal Reference:

1. Evan C. Lien, Anna M. Westermarck, Yin Zhang, Chen Yuan, Zhaoqi Li, Allison N. Lau, Kiera M. Sapp, Brian M. Wolpin, Matthew G. Vander Heiden. **Low glycaemic diets alter lipid metabolism to influence tumour growth.** *Nature*, 2021; DOI: [10.1038/s41586-021-04049-2](https://doi.org/10.1038/s41586-021-04049-2)
-

Story Source:

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

Journal Reference:

1. Lara Rheinemann, Diane Miller Downhour, Kate Bredbenner, Gaelle Mercenne, Kristen A. Davenport, Phuong Tieu Schmitt, Christina R. Necessary, John Mccullough, Anthony P. Schmitt, Sanford M. Simon, Wesley I. Sundquist, Nels C. Elde. **RetroCHMP3 Blocks Budding of Enveloped Viruses Without Blocking Cytokinesis.** *Cell*, 2021
DOI: [10.1016/j.cell.2021.09.008](https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.09.008)
-