

# **Bio News – March, 2022**

In-Vivo Science  
International, Inc.

# 今月の企業関連ニュース/他

## 1/27 デンマーク、コロナ規制を全面解除「以前の生活」復活へ

[https://www.afpbb.com/articles/-/3387140?utm\\_source=yahoo&utm\\_medium=news&cx\\_from=yahoo&cx\\_position=r2&cx\\_rss=afp&cx\\_id=3388084](https://www.afpbb.com/articles/-/3387140?utm_source=yahoo&utm_medium=news&cx_from=yahoo&cx_position=r2&cx_rss=afp&cx_id=3388084)

## 2/1 オミクロン別系統の感染力、より強い デンマーク研究

[https://www.afpbb.com/articles/-/3387890?utm\\_source=yahoo&utm\\_medium=news&cx\\_from=yahoo&cx\\_position=r1&cx\\_rss=afp&cx\\_id=3388084](https://www.afpbb.com/articles/-/3387890?utm_source=yahoo&utm_medium=news&cx_from=yahoo&cx_position=r1&cx_rss=afp&cx_id=3388084)

## 2/2 WHO、コロナ勝利宣言は「時期尚早」

デンマークは1日、コロナ関連の国内規制を全面的に解除。変異株「オミクロン株」により、新規感染者数が過去最多水準に達する中、規制の全面解除に踏み切った欧州連合(EU)加盟国は同国が初めて。他にも複数の国が同様の対応を検討している。WHO テドロス氏は、ワクチンの普及やオミクロン株の感染力の強さ、重症化率の低さを理由に、「感染を防ぐことは不可能で、その必要もない」という考え方が一部の国で定着しつつあることに対し懸念を表明し、「これほど真実から程遠いものはない。感染が増えれば、死者も増える」と指摘。

## 2/2 ポルトガル首相、コロナ検査で陽性反応 7日間隔離に

## 2/2 Pfizer、5歳未満(生後6カ月~4歳)へのワクチン使用許可申請 FDAに

## 2/2 Pfizerの開発指揮者に Roche から引き抜いた William Pao氏が就任

## 2/2 新変異株の感染リスク 富岳で分析-理研

兵庫・神戸の理化学研究所は、スーパーコンピューター「富岳」を使って、会話した際のオミクロン株への感染リスクの調査結果を公表。「富岳」は、4期連続で世界ランキング1位を獲得しているスーパーコンピューターで、新型コロナの研究に活用されている。

今回、理化学研究所は、「富岳」を用いて、対面で会話した場合などの感染リスクについて調査を行った。その結果、マスクをつけずにオミクロン株の感染者と15分間対面で会話した場合、1メートルの距離をとっていると、およそ60%の確率で感染することがわかった。感染確率は、デルタ株よりも15%程度高く、オミクロン株の感染力の高さが示された。

## 2/3 オミクロン流行最中のワクチン非接種の人の COVID-19 入院は追加接種済みの23倍 -ロースアンゼルスで

## 2/3 Gilead が GSK との HIV 薬特許係争を約13億ドルと売上3%の歩合を支払うことで決着

<https://www.biospace.com/article/gilead-sciences-takes-1-25-billion-hit-in-patent-infringement-settlement-with-viiv-healthcare/>

## 2/4 Pfizer が Lilly と最近提携した中国企業の創始者2人を企業秘密窃盗で提訴

最大 5,000 万ドルが舞い込む Eli Lilly との糖尿病/肥満治療提携を昨年 12 月に手にした中国企業 Regor Therapeutics の設立者 2 人・Xiayang Qiu 氏と Ming Zhong 氏に企業秘密が盗まれたとの訴えを Pfizer が起こした。

2/5 オミクロン派生型 約 60 カ国で確認

2/5 渡り鳥脳内に「方位磁針」 北向きで活性化 同志社大など細胞発見

2/5 トルコ大統領がコロナ感染 オミクロン株、軽症

2/6 屋内でマスクの常時着用、陽性率が半減の可能性 米研究

2/6 Magellan Health (本社: サウスサンフランシスコ) が Zipline (本社: サウスサンフランシスコ) と組んで処方薬のドローン宅配を米国で開始

2/9 Pfizer が COVID-19 ワクチンと経口薬の今年の売り上げは締めて 540 億ドルと予想

2/9 湯田温泉に「美肌効果」、乾燥肌のカピバラで実証 科学誌に掲載

山口大学大学院共同獣医学研究科 3 年の井中賢吾さん(29)と指導教員の木村透教授(63)が論文をまとめ、昨年 12 月に科学誌「サイエンティフィック・リポーツ」に掲載された。

2/9 米国大統領の科学技術政策顧問 Eric Lander 氏、部下へのいじめが明るみになって辞任

<https://www.nature.com/articles/d41586-022-00375-1>

2/10 Pfizer のコロナ飲み薬を特例承認

厚生労働省は 10 日、Pfizer が開発した新型コロナウイルス感染症の飲み薬「パキロビッド」を特例承認した。

2/10 コロナ感染者の隔離義務、英国が月内にも撤廃方針 「隔離要請」に

2/10 低分子薬開発のカナダの Ventus がソフトバンク等が率いた投資で 1 億 4,000 万ドル調達

2/11 コアラを「絶滅危惧種」指定 豪東部

オーストラリアは 11 日、東岸一帯に生息するコアラを「絶滅危惧種」に指定した。コアラは森林火災や開発による生息地の減少、干ばつ、病気などの影響を受けている。

2/12 コロナ治療に日本の関節リウマチ薬「アクテムラ」WHO が事前認証

世界保健機関(WHO)は 11 日、日本で開発された関節リウマチなどの薬「トシリズマブ」(アクテムラ)を、新型コロナウイルスの治療のため事前認証したと発表。

トシリズマブは、大阪大学と中外製薬が共同で開発した国産初の抗体医薬品。免疫にかかわり、炎症を起こす「サイトカイン」と呼ばれるたんぱく質の一種「インターロイキン 6(IL6)」の働きを抑える作用がある。

2/13 米国政府が注文予約の Lilly の抗 COVID-19 静注の抗体薬 bebtelovimab を FDA が取り急ぎ認可

2/14 メルク、コロナ薬の供給加速 3 月までに計 80 万人分

米製薬大手メルクの日本法人は 14 日、新型コロナウイルス治療薬「モルヌピラビル」について、日本への供給を加速すると発表。

新たな変異株「オミクロン株」の感染拡大に対応し、3 月末までの政府への納入量を 60 万人分から 80 万人分に増やす。

2/15 痛み治療の Collegium が同業の BioDelivery を約 6 億 400 万ドル(\$604 million)で買収

2/15 Moderna が英国に mRNA 工場や研究所設立を計画中

Financial Times の報じたところによると、mRNA が中身の新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)ワクチン mRNA-1273 で一財産築いた Moderna が英国に mRNA 製品製造工場や研究開発(R&D)センターを作る同国政府との話し合いが大詰めを迎えている。

2/16 CureVac と GSK のインフルエンザ mRNA ワクチンの Ph1 試験の投与開始

2/16 ワクチン接種の入国者、新型コロナ検査条件を緩和へ カナダ

カナダ保健相は 15 日、渡航者に対して義務付けている新型コロナウイルス検査に関する規定を 28 日から緩和すると発表。

ジャンイヴ・デュクロ保健相によると、28 日からはワクチン接種を完了した渡航者については PCR 検査を義務付けず、簡易検査を選択できるようにする。簡易検査はカナダ到着の前日に受ける必要がある。さらに、カナダ政府は国民に対する不要不急の渡航自粛呼びかけもやめると表明。

2/16 米 CDC 妊娠中のコロナワクチン接種 乳児の感染による入院防ぐ

アメリカの CDC(=疾病対策センター)は 15 日、妊娠中の新型コロナウイルスワクチンの接種が、生まれてきた乳児の感染による入院を防ぐことにつながるという研究結果を発表。

CDC は、去年 7 月から今年 1 月にかけて、アメリカの 17 の州にあるあわせて 20 の小児病院で、乳児の新型コロナウイルスへの感染による入院について調査を行った。その結果、母親が妊娠中に Pfizer または Moderna の新型コロナウイルスワクチンの接種を完了していた場合、生後 6 か月未満の乳児が入院するリスクは、61 パーセント低下したということだ。また、妊娠初期よりも後期に接種した方が、予防効果が高かったとしている。

CDC は、「乳児のワクチン接種が認められていない中、妊婦の接種が非常に重要だ」として、改めて妊婦への接種を推奨した。

2/16 ドイツ、コロナ規制を段階的に緩和へ マスクの着用義務は残る

ドイツのシュルツ首相は 16 日、各州首相らとの会議で、新型コロナウイルスの感染拡大防止のための規制を段階的に緩める方針を決めた。今も 1 日 20 万人以上の新規感染が確認されているが、ピークに達したと判断した。医療提供体制の様子を見ながら、3 月 20 日以降は多くの制限をなくすが、屋内や公共交通機関でのマスク着用や距離の確保といった衛生義務は残す。

2/16 米、新型コロナの症例数が激減、死者は依然 2,000 人超

米国で新型コロナウイルスの新規症例数が減少し続けている。一方で、1 日あたりの死者は依然として 2,000 人を超える日が続く。

ジョンズ・ホプキンス大学の統計によると、新規症例数は全米平均で 15 万 1,056 例となり、1 週間前に比べて 44%減少した。1 日あたりの新規症例数が 80 万例を超えていた 1 カ月前のピーク時に比べると、5 分の 1 以下となっている。

2/17 米国の若者死亡率、独仏など他の高所得国の 2 倍に

米国の若者は、25歳の誕生日を迎えられる確率が他の高所得国の若者よりも低いことが、最新の研究報告書で明らかになった。

この研究は、新型コロナウイルス感染症(COVID-19)のパンデミック発生以前の米国の若者 37 万 7,000 人に関する記録を含む、膨大なデータベースをもとに実施された。その結果、米国の 15 歳から 24 歳の若者が死亡する確率は、ドイツやフランスなどの国々の同年齢層に比べて 2 倍だったことがわかった。

また、米国の乳児死亡率は、他の高所得の国々より 3 倍も高かった。研究リポートはその原因に、高い貧困率や、社会に蔓延する暴力、社会的セーフティネットが相対的に不足していることを挙げている。

## 2/17 英、5-11 歳の全ての子供へのコロナワクチン接種可能に

英国は 16 日、新型コロナウイルスワクチンを 5-11 歳の全ての子供に提供すると発表。

英国はこれまで、基礎疾患などのある子供に限ってワクチン接種を行うとしており、子供への接種では米国やカナダ、アイルランドなどに遅れを取っていた。英政府の諮問機関であるワクチン・予防接種合同委員会(JCVI)はこの年齢の子供にワクチン接種を行うことで、今後の感染拡大局面で子供の重症化を防ぐことができるとの見解を示した。

## 2/17 米、パンデミックの次局面に向け準備 オミクロン感染減少受け

米保健当局者は 16 日、新型コロナウイルスのオミクロン株による感染が減少していることを受け、パンデミック(世界的大流行)の次の段階への準備を進めていると明らかにした。

## 2/17 “鎖国状態”コロナ水際対策緩和へ 経済界・与野党から批判相次ぎ

## 2/17 HIV 感染の女性が初めて寛解達成、臍帯血の幹細胞で治療

エイズ(AIDS、後天性免疫不全症候群)発症の原因となる HIV(ヒト免疫不全ウイルス)に感染した女性が、臍帯血(へその緒と胎盤に含まれる血液)由来の幹細胞を利用した治療法によって、治癒した可能性があることが報告された。

ニューヨーク長老派教会病院／ワイル・コーネル医療センターによると、治療によって寛解(完全に治った「治癒」の状態ではないが、症状がほぼ消失)の状態にあることが確認された HIV 感染者は、この患者が 3 例目。女性では初となる。

## 2/18 魚は“アホ”ではない！？ 鏡に映る姿を自分と認知か…「魚には自己意識があると判明」-大阪市大の研究グループ

大阪市立大学の幸田正典教授らの研究グループは“ホンソメワケベラ”という 7 センチほどの魚を使って魚の「自己意識」についての研究を行った。ここでの「自己意識」とは鏡像で自己を認識できる能力のこと。

幸田教授らが行った研究方法は魚の喉に寄生虫に似たマークをつけ、目の前に鏡を置くというもので、14 匹中、なんとすべての魚が寄生虫のマークを水槽の底でかき消そうとする仕草を見せたという。これまでの研究では「自己意識」は人間以外にチンパンジーやイルカなど脳の大きい動物にしかないとされてきた。しかし、この研究結果から“魚にも自己意識ある”と証明されたことになる。

## 2/18 Merck & Co の COVID-19 経口薬 molnupiravir を欧州は認可しないだろう/Financial Times

Merck & Co の経口の新型コロナウイルス感染症(COVID-19)治療薬 molnupiravir(モルスピラビル)の取り急ぎの使用を欧州医薬品庁(EMA)は認可しないだろうと Financial Times が報じている。

## 2/20 米南西部の干ばつはここ 1,200 年で今が最悪、その原因の 42%は人間とする分析

最近毎年のように、米国カリフォルニア州やネバダ州といった南西部の干ばつが問題になっている。新たな研究によれば、現在の干ばつ状況は人類の歴史上最悪レベルであり、しかもその原因の多くは人間の活動にあるらしいことがわかった。

米南西部の干ばつ状態は現在 22 年間続いているのですが、ある研究で過去 1,200 年分の土壌の湿度を推定したところ、その中で最も雨の少ない 22 年だった。

「Nature Climate Change」に掲載された論文によれば、同じ地域で現状に近いレベルの干ばつがあったのは約 500 年前になるとのこと。特に 2021 年の乾燥がひどかったために過去 22 年分の累計が押し上げられ、今までで最大規模だった西暦 1500 年代後半の記録を超えてしまった。

この論文で対象としたのは、太平洋とロッキー山脈の間のモンタナ州からメキシコ北部までの地域。「これは最低過去 1,200 年の中で、22 年間の干ばつ深刻度のランキングでトップ 5 に入った期間において、最も広範囲の北米南西地域だった」と論文にはある。

論文の主著者でカリフォルニア大学ロサンゼルス校の生物気候学者 Park Williams 氏は、木の年輪を分析することで西暦 800 年にまでさかのぼって土壌の湿度を推定。Williams 氏がその間に発見した大規模干ばつは、4 回しかなく、その期間のうち、2002 年は 2 番目に乾燥した年でしたが、最も乾燥していたのは 1580 年だった。2002 年の乾燥がそこまでひどかったという発見自体も価値があるが、Williams 氏は AP 通信に対し、2021 年の干ばつ度も 2002 年と「統計上互角」であったことに衝撃を受けたと言っている。

## 2/20 エリザベス女王が新型コロナに感染

## 2/21 豪、外国人旅行者の入国全面再開 条件付きで 2 年ぶり 新型コロナ

オーストラリア政府は 21 日、新型コロナウイルスの感染防止のため禁止してきた外国人旅行者の入国を、2 回のワクチン接種完了を条件に約 2 年ぶりに全面再開した。

コロナ禍で厳しい水際対策を講じてきた豪州の入国再開は、世界的な制限緩和の流れを象徴している。豪州では新型コロナの感染状況がピークを越えたことに加え、16 歳以上で 2 回のワクチン接種率が 94% 超に達し、3 回目の接種も進んだことから再開を決めた。

## 2/23 世界のプラごみ、20 年で倍以上に 新型コロナでマスクごみも急増

経済協力開発機構(OECD、本部パリ)は 22 日、プラスチックごみの問題について分析した初の報告書「グローバル・プラスチック・アウトルック」を発表。

世界のプラごみは 2019 年に計 3 億 5300 万トンと 20 年間で倍以上になり、環境への負担が増している。さらに新型コロナウイルスの影響でマスクなどのプラごみが増えており、各国に対策を求めた。

## 2/23 米国が承認しなかった Pfizer の低身長症治療薬 Ngenla(エヌジェンラ)を欧州が承認

## 2/23 RNA や DNA 頼りの治療薬の開発を推進する研究所を Lilly が米国ボストンに新設

RNA や DNA 頼りの治療薬の開発を推進する研究所 Institute for Genetic Medicine を Eli Lilly が米国ボストンの Seaport 地区におよそ 7 億ドルを費やして設立する。

## 2/24 オミクロン BA.2(ステルス オミクロン)はより伝染し易いらしいが重症化に至りやすいわけではなさそう

新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)オミクロン(Omicron)株亜種 BA.2 型は先立って流行した BA.1 型に比べてどうやら次々により伝染しやすいものの、入院や重症化により至りやすくはなさそうなのが南アフリカのおよそ 10 万人(95,4700 人)の試験で示された。

## 2/24 Sanofi/GSK の COVID-19 蛋白質ワクチン Ph3 結果発表～発症予防効果 58%

## 2/25 コロナワクチン、カナダで承認 世界初の植物由来 田辺三菱

田辺三菱製薬(大阪市)は 24 日、カナダの子会社メディカゴが開発する植物由来の新型コロナウイルスワクチンについて、カナダで正式承認されたと発表。植物由来のワクチンは世界初。日本では 7~9 月に承認申請する予定で、来年度中の実用化を目指している。

## 2/25 塩野義製薬、コロナ飲み薬で承認申請…100 万人分の提供体制目指す

塩野義製薬は 25 日、新型コロナウイルス感染症の経口治療薬(飲み薬)について、厚生労働省に対し、製造販売の承認を申請した。承認されれば、飲み薬としては米メルク、米 Pfizer に続き 3 種類目、国内の製薬会社では初めてになる。最終段階の臨床試験(治験)終了前に、薬の使用を認める「条件付き早期承認制度」の適用を求めている。

## 2/26 Gilead の COVID-19 薬レムデシビル吸入がサルに有効

## 2/28 小野薬品、特許侵害と提訴 アストラゼネカに賠償請求

小野薬品工業は 28 日、英 AstraZeneca の日本法人が販売するがん治療薬が特許を侵害しているとして、同社に治療薬の販売差し止めと約 320 億円の損害賠償を求めて東京地裁に提訴したと発表。小野薬品が特許侵害を主張しているのは、AstraZeneca のがん治療薬「イミフィンジ」。小野薬品は「知的財産は極めて重要な経営資産だ」として「侵害行為に対しては適切に対応を講じる」とコメントした。  
治療中の患者を考慮し、訴訟外でも適切な対価を支払う合意が AstraZeneca 側と得られれば「販売差し止めは求めない」としている。

## 2/28 5~11 歳ワクチン接種「予防効果低いが重症化に有効」 米発表

アメリカ・ニューヨーク州の保健当局が発表した研究結果によると、Pfizer 製ワクチンを接種した 5 歳から 11 歳の感染予防効果は、接種直後が 68%だったのに対し、1 カ月後は 12%まで有効性が低下するとしている。  
12 歳から 17 歳の有効性は 1 カ月後も 51%で、11 歳以下はワクチンの接種量が 12 歳以上と比べて 3 分の 1 であることも関係しているとみられる。一方で、重症化を防ぐ効果は、接種直後は 100%、1 カ月後でも 48%と効果があるとしていて、子どもへの接種を呼びかけている。

## 2/28 ニューヨーク 学校のマスク着用義務解除へ 来月 2 日から

## 3/1 韓国、防疫パス・濃厚接触者の隔離を今日から「廃止」

韓国政府は 1 日午前 0 時から「防疫パス(ワクチン接種証明・陰性確認制)」を無期限で中断した。新型コロナウイルスのオミクロン株の流行後、新たな変異株が発生しない以上、防疫パスは再開しないとの立場だ。また、感染者のワクチン未接種の同居家族を含め濃厚接触者の自主隔離も廃止した。しかし今月中に 5~11 歳の小児に対するワクチン接種計画を確定し発表する予定。

## 3/1 米の西海岸でマスク義務緩和 加州、学校では強く推奨

米西部カリフォルニア州は 2 月 28 日、新型コロナウイルス対策で導入した屋内でのマスク着用ルールの新たな緩和方針を発表。大半の屋内施設でワクチン接種の有無にかかわらず 3 月 1 日に着用義務を解除し、学校は 12 日に解除する。  
同じ西海岸の西部オレゴン、ワシントン両州も 12 日から着用義務を取りやめる。  
ただ、カリフォルニア州の学校では引き続き着用が「強く推奨」される。児童・生徒がマスクを着けずに登校できるかどうかには学区ごとの判断が影響する見通しで、米メディアによると州内最大のロサンゼルス統一学区は着用義務を当面継続するとみられる。

### 3/1 米 Google、コロナ対策を緩和…オフィスでの「お楽しみ」も復活へ

Google は、従業員にワクチン接種を義務づけていたが 1 月からそれを取りやめた、と CNBC が報じた。ワクチン接種済みの従業員に対しては、マスク着用といった一部の感染対策も不要とする。職場復帰の準備が進むとともに、マッサージやフィットネス・センターといった福利厚生も復活させている。Google は感染者の減少に伴いコロナウイルス関連の感染対策を緩和するとともに、マッサージチェアなどのオフィスの楽しみを復活させ、多くの従業員を週 3 日出社させる計画だと CNBC が報じた。

[企業関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

## 今月の研究関連ニュース/他

1. 細菌からの遺伝子を微調整して生きているマウスの心臓細胞を刺激  
生きている哺乳動物の心臓細胞の電氣的興奮を促進する最初のアプローチであり、広範囲の心臓病の新しい遺伝子治療につながる可能性
2. メタボの母親が子孫の肝疾患を「オン」にする可能性 –マウス実験
3. 孤独を感じ仲間を求める脳内回路  
–親和的社会性に重要な分子と神経回路の発見–
4. ミトコンドリア病治療のための遺伝子編集の可能性 –マウス研究
5. 糞便移植がアルツハイマー病モデルの行動と認知の変化を促進  
腸内細菌叢が認知機能低下の治療や未然防止への道である可能性
6. マウスの糖尿病やメタボを新しいクラスの化合物で治療  
インスリン分泌が改善され血糖値が低下
7. 腸内の微生物化合物がマウスの不安行動につながる
8. 母親マウスは鼻で血を感知して探索・リスクアセスメント行動に出る  
–体外に出た血中ヘモグロビンが化学感覚シグナルとなる–
9. ウイルスが自己免疫を誘発する新しい方法の発見 –マウス研究

## 1. 細菌からの遺伝子を微調整して生きているマウスの心臓細胞を刺激 生きている哺乳動物の心臓細胞の電氣的興奮を促進する最初のアプローチであり、 広範囲の心臓病の新しい遺伝子治療につながる可能性

日付:2022 年 2 月 4 日

ソース:デューク大学

概要:

ノースカロライナ州ダーラムのデューク大学の研究者らは、生きているマウスの心臓の筋肉細胞が電氣的に活性化するのを助ける遺伝子治療を実証した。この方法はナトリウムイオンチャネルをコードする人工細菌遺伝子の特徴としており、さまざまな心臓病や心臓障害に対する電氣的な治療法につながる可能性がある、としている。結果は、2 月 2 日に「Nature Communications」誌にオンラインで掲載された。

ナトリウムイオンチャネルは、心臓や脳において電氣的に興奮する細胞の外膜にあるタンパク質で、細胞に電荷を伝達する。心臓では、これらのチャネルが筋細胞にいつ収縮するかを伝え、臓器に対してまとまりのある単位として血液を送り出すように指示を渡す。しかし、損傷した心臓細胞は、これらの信号を伝達して機能する能力の全部または一部を失うことがよく起きる。

この機能回復のための 1 つのアプローチが遺伝子治療であるが、残念なことに哺乳動物ではナトリウムチャネル遺伝子が大き過ぎて、ヒトの遺伝子治療で現在使用されているウイルスに収まらない。この問題を回避するために、研究者らは、代わりに細菌の同様のナトリウムイオンチャネルをコードするより小さな遺伝子に目を向けた。これらの細菌の遺伝子はヒトの遺伝子とは異なるが、これらの細菌遺伝子を変異させて、それらがコードするチャネルがヒト細胞で活性化できるようにした。次に、研究者らは、細菌の遺伝子をロードしたウイルスをマウスの静脈に送り込み、体全体に拡散させることで、アプローチをテストした。

実験室での細胞テストでは、治療が不整脈のようなヒトの異常を防ぐのに十分な電氣的興奮性を改善することを示した。また、生きているマウスの中では、ナトリウムイオンチャネルが心臓で発現であることが示され、興奮性が改善される傾向を示している。ただし、心臓全体のレベルでどの程度の改善が行われたか、および損傷または罹患した心臓組織の電氣的機能を救済して実行可能な治療として使用するのに充分かどうかを測定するには、さらなるテストが必要だ、としている。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

---

< 英文 > [Tweaked genes borrowed from bacteria excite h | EurekAlert!](#)

NEWS RELEASE 4-FEB-2022

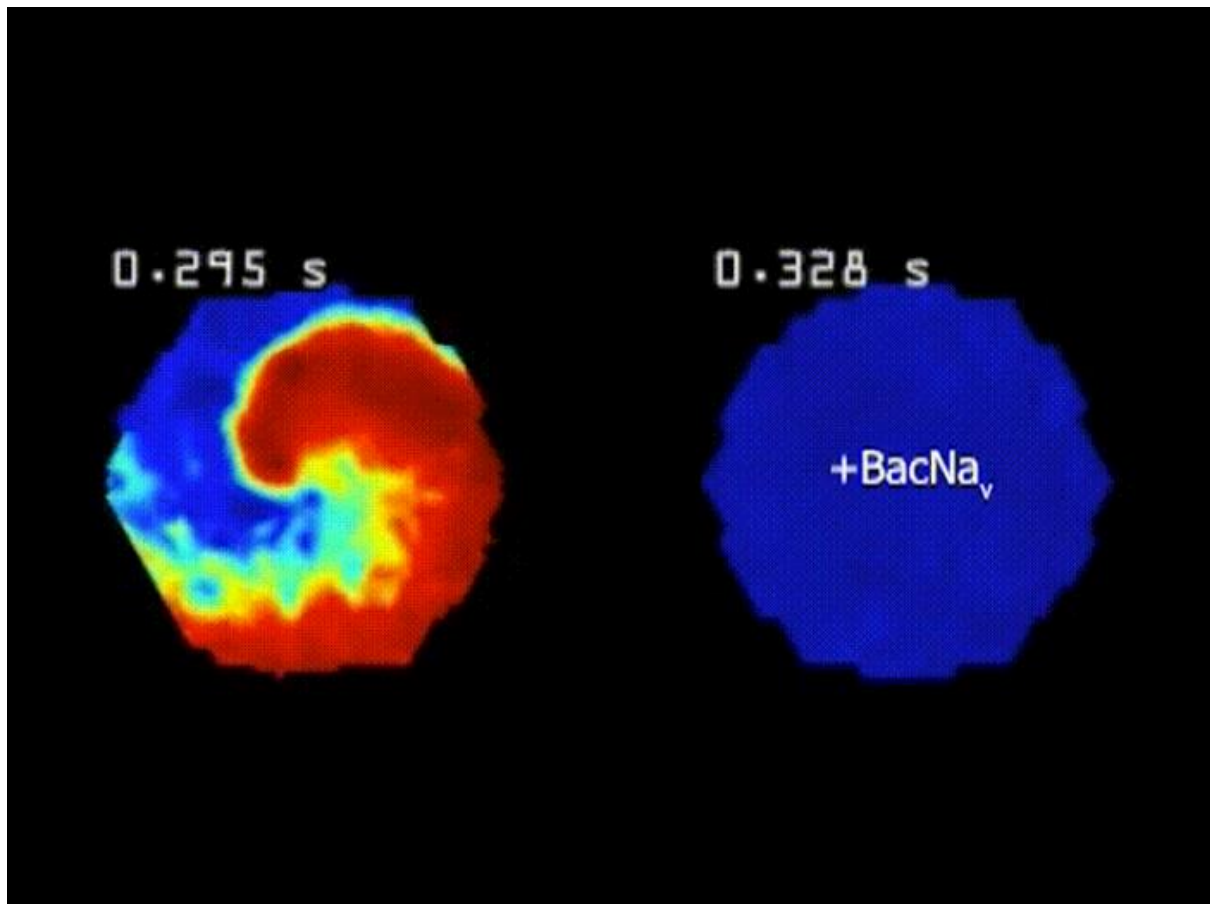
# Tweaked genes borrowed from bacteria excite heart cells in live mice

First approach to promote electrical excitation of heart cells in live mammals could lead to new gene therapy treatments for a wide range of heart diseases

[Peer-Reviewed Publication](#)

DUKE UNIVERSITY

[Print](#)[Email](#)



**IMAGE: CARDIAC ARRHYTHMIAS OCCUR WHEN HEART MUSCLE CELLS DO NOT UNIFORMLY TRANSMIT ELECTRICAL SIGNALS TO PUMP BLOOD IN A COHESIVE, ORDERLY FASHION. THE LEFT VIDEO SHOWS ARRHYTHMIC CELLS IN TACHYCARDIA CHAOS, WHEREAS THE RIGHT VIDEO SHOWS CELLS TREATED WITH THE NEW GENE THERAPY BEHAVING NORMALLY, AS THEY ARE MUCH MORE DIFFICULT TO PUSH OUT OF THEIR REGULAR HEART BEAT ACTIVITY. [view more](#)**

CREDIT: TIANYU WU, DUKE UNIVERSITY

DURHAM, N.C. – Biomedical engineers at Duke University have demonstrated a gene therapy that helps heart muscle cells electrically activate in live mice. The first demonstration of its kind, the approach features engineered bacterial genes that code for

sodium ion channels and could lead to therapies to treat a wide variety of electrical heart diseases and disorders.

The results appeared online February 2 in the journal *Nature Communications*.

“We were able to improve how well heart muscle cells can initiate and spread electrical activity, which is hard to accomplish with drugs or other tools,” said Nenad Bursac, professor of biomedical engineering at Duke. “The method we used to deliver genes in heart muscle cells of mice has been previously shown to persist for a long time, which means it could effectively help hearts that struggle to beat as regularly as they should.”

Sodium-ion channels are proteins in the outer membranes of electrically excitable cells, such as heart or brain cells, that transmit electrical charges into the cell. In the heart, these channels tell muscle cells when to contract and pass the instruction along so that the organ pumps blood as a cohesive unit. Damaged heart cells, however, whether from disease or trauma, often lose all or part of their ability to transmit these signals and join the effort.

One approach researchers can take to restoring this functionality is gene therapy. By delivering the genes responsible for creating sodium channel proteins, the technique can produce more ion channels in the diseased cells to help boost their activity.

In mammals, sodium channel genes are unfortunately too large to fit within the viruses currently used in modern gene therapies in humans. To skirt this issue, Bursac and his laboratory instead turned to smaller genes that code for similar sodium ion channels in bacteria. While these bacterial genes are different than their human counterparts, evolution has conserved many similarities in the channel design since multi-cellular organisms diverged from bacteria hundreds of millions of years ago.

Several years ago, Hung Nguyen, a former doctoral student in Bursac’s laboratory who now works for Fujifilm Diosynth Biotechnologies, mutated these bacterial genes so that the channels they encode could become active in human cells. In the new work, current doctoral student Tianyu Wu further optimized the content of the genes and combined them with a “promoter” that exclusively restricts channel production to heart muscle cells. The researchers then tested their approach by delivering a virus loaded with the bacterial gene into veins of a mouse to spread throughout the body.

“We worked to find where the sodium ion channels were actually formed, and, as we hoped, we found that they only went into the working muscle cells of the heart within the atria and ventricles,” Wu said. “We also found that they did not end up in the heart cells that originate the heartbeat, which we also wanted to avoid.”

This gene therapy approach only delivers extra genes within a cell; it does not attempt to cut out, replace or rewrite the existing DNA in any way. Scientists believe these types of

delivered genes make proteins while floating freely within the cell, making use of the existing biochemical machinery. Previous research with this viral gene delivery approach suggests the transplanted genes should remain active for many years.

As a proof of concept, tests on cells in a laboratory setting suggest that the treatment improves electrical excitability enough to prevent human abnormalities like arrhythmias. Within live mice, the results demonstrate that the sodium ion channels are active in the hearts, showing trends toward improved excitability. However, further tests are needed to measure how much of an improvement is made on the whole-heart level, and whether it is enough to rescue electrical function in damaged or diseased heart tissue to be used as a viable treatment.

Moving forward, the researchers have already identified different bacterial sodium channel genes that work better in preliminary benchtop studies. The team is also working with the laboratories of Craig Henriquez, professor of biomedical engineering at Duke, and Andrew Landstrom, director of the Duke Pediatric Research Scholars Program, to test the ability of these genes to restore heart functionality in mouse models that mimic human heart diseases.

"I think this work is really exciting," Bursac said. "We have been harnessing what nature made billions of years ago to help humans with modern-day disease."

This work was supported by the National Institutes of Health (HL134764, HL132389, HL126524, 1U01HL143336-01), the Duke Translating Duke Health Initiative, and the American Heart Association Predoctoral Fellowship (829638).

CITATION: "Engineered Bacterial Voltage-Gated Sodium Channel Platform for Cardiac Gene Therapy," Hung X. Nguyen, Tianyu Wu, Daniel Needs, Hengtao Zhang, Robin M. Perelli, Sophia DeLuca, Rachel Yang, Michael Tian, Andrew P. Landstrom, Craig Henriquez & Nenad Bursac. *Nature Communications*, (2022)13:620. DOI: 10.1038/s41467-022-28251

LINK: <https://www.nature.com/articles/s41467-022-28251-6.epdf>

# # #

---

JOURNAL

Nature Communications

DOI

[10.1038/s41467-022-28251](https://doi.org/10.1038/s41467-022-28251)

METHOD OF RESEARCH

Experimental study

---

SUBJECT OF RESEARCH

Animals

---

ARTICLE TITLE

Engineered Bacterial Voltage-Gated Sodium Channel Platform for Cardiac Gene Therapy

---

ARTICLE PUBLICATION DATE

2-Feb-2022

**Disclaimer:** AAAS and EurekAlert! are not responsible for the accuracy of news releases posted to EurekAlert! by contributing institutions or for the use of any information through the EurekAlert system.

---

## 2. メタボの母親が子孫の肝疾患を「オン」にする可能性 –マウス実験

日付:2022 年 2 月 7 日

ソース:ノースカロライナ州立大学

概要:

ノースカロライナ州立大学の新しい研究によると、メタリックシンドローム (MetS) の母親が授乳しているマウスでは、生物学的に関連がない場合でも、非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) の発症に関連する刷り込み遺伝子がオンになっている。この発見は、刷り込み遺伝子がこの代謝性疾患において重要な役割を果たし、予防的治療法の開発につながる可能性があるという仮説を支持するものだ、としている。

NAFLD は、アルコール摂取とは関係のない理由で肝臓組織に過剰な脂肪が蓄積する状態である。未治療の場合、過剰な脂肪は炎症、瘢痕化、肝臓がんのリスク増加につながる可能性がある。NAFLD の発生率は子供と青年の間で増加しており、現在米国の子供たちの 10% が影響を受けており、この数は今後 10 年以内に増加することが予想されている。

研究者らは、MetS のマウスモデルを用いて、MetS のあるマウスの子孫を、対照マウスまたは MetS のないマウスの子孫と比較した。彼らは 4 つのグループを研究: コントロールマウスによって育てられたコントロールマウスの子孫、MetS マウスによって育てられた MetS マウスの子孫、そして両方のグループからの相互に育てられた子孫 (相互育成とは、一方のグループの子孫がもう一方のグループの母親によって育てられたことを意味)。そして、出生時と出生後 3 週間、離乳直前の子孫を比較した。MetS の母親から生まれ、対照マウスが授乳したマウスは NAFLD を発症しなかったが、対照マウスの母親から生まれても MetS の母親が授乳した場合と MetS グループの両方のほとんどのマウスは発症した。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

---

< 英文 > [In mice, mothers with metabolic syndrome can 'turn on' offspring's liver disease -- ScienceDaily](#)

### In mice, mothers with metabolic syndrome can 'turn on' offspring's liver disease

Date:

February 7, 2022

Source:

North Carolina State University

### *Summary:*

An imprinted gene associated with development of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is switched on in mice who nurse from mothers with metabolic syndrome, even when those mice are not biologically related.

### **FULL STORY**

---

New research from North Carolina State University has found that an imprinted gene associated with development of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is switched on in mice who nurse from mothers with metabolic syndrome, even when those mice are not biologically related. The finding supports the hypothesis that imprinted genes play important roles in this metabolic disease, and could lead to the development of preventative treatments.

---

NAFLD is a condition where excess fat builds up in liver tissue for reasons unrelated to alcohol consumption. If untreated, the excess fat can lead to inflammation, scarring and increased risk of liver cancer. The incidence of NAFLD is increasing among children and adolescents, with 10% of children in the U.S. currently affected. This number is expected to increase within the next decade.

"We know that development of NAFLD is partly to do with diet and lack of exercise, but there is an environmental component that primes an infant's liver to develop it as well; specifically, the metabolic state of the mother," says Michael Cowley, associate professor of biology at NC State and corresponding author of the work.

Metabolic syndrome, or MetS, is a catchall term for a number of health issues including high blood sugar, obesity and elevated blood pressure. Previous studies had shown a link between MetS in mothers and increased NAFLD susceptibility in infants.

"We wanted to look specifically at mothers with MetS to see whether infants are affected pre- or post-natally, and tease out what is happening on the molecular level to trigger the disease," Cowley says.

In a mouse model of MetS, Cowley and his colleagues compared offspring of mice with MetS to those from control mice, or mice without MetS. They studied four groups: offspring of control mice nursed by control mice, offspring of MetS mice nursed by MetS mice, and cross-fostered offspring from both groups. Cross-fostered means that the offspring of one group were nursed by mothers from the other group. They compared offspring at birth and at three weeks after birth, just before weaning.

They found that mice born to MetS mothers and nursed by control mice did not develop NAFLD, whereas most mice from both control and MetS groups nursed by MetS mothers did.

Using RNA sequencing, the researchers found that the imprinted gene network (IGN), including its regulator, an imprinted gene called *Zac1*, was upregulated, or more active, in mice nursed by the MetS mothers.

Imprinted genes are a small set of genes which are expressed from a single parental allele. Most genes consist of two copies (one inherited from each parent) which activate and influence

inherited traits. Imprinted genes are expressed by a single active copy, and have been shown to be susceptible to changes in environmental factors.

"Zac1 is acting as the master switch here," Cowley says. "It was activated in pups that nursed from MetS mothers, and this has downstream effects in the IGN that lead to an increased susceptibility to NAFLD.

"Researchers have proposed that imprinted genes play a role in this process -- we're showing here that they do," Cowley continues. "The work also confirms the post-natal environment is more important to the development of the disease than pre-natal exposure. Our next steps will involve looking at what happens once potential environmental stressors such as the mother's milk are removed. Can Zac1 be switched off again?"

The research appears in *Hepatology* and was supported by the National Institutes of Health (grant numbers K22ES027510, R01ES031596, P30ES025128 and P30DK034987) and by Oak Ridge Associated Universities through a Ralph E. Powe Junior Faculty Enhancement Award. Marine Baptissart, former postdoctoral researcher at NC State, is first author.

---

#### Story Source:

[Materials](#) provided by [North Carolina State University](#). Original written by Tracey Peake. *Note: Content may be edited for style and length.*

---

#### Journal Reference:

1. Marine Baptissart, Christine M. Bradish, Brie S. Jones, Evan Walsh, Jesse Tehrani, Vicmarie Marrero-Colon, Sanya Mehta, Dereje D. Jima, Seh Hoon Oh, Anna Mae Diehl, Tiffany Fougeray, Hervé Guillou, Michael Cowley. **Zac1 and the Imprinted Gene Network program juvenile NAFLD in response to maternal metabolic syndrome.** *Hepatology*, 2022; DOI: [10.1002/hep.32363](https://doi.org/10.1002/hep.32363)

### 3. 孤独を感じ仲間を求める脳内回路

－親和的社会性に重要な分子と神経回路の発見－

日付:2022 年 2 月 8 日

ソース:理化学研究所

概要: [https://www.riken.jp/press/2022/20220208\\_1/index.html](https://www.riken.jp/press/2022/20220208_1/index.html)

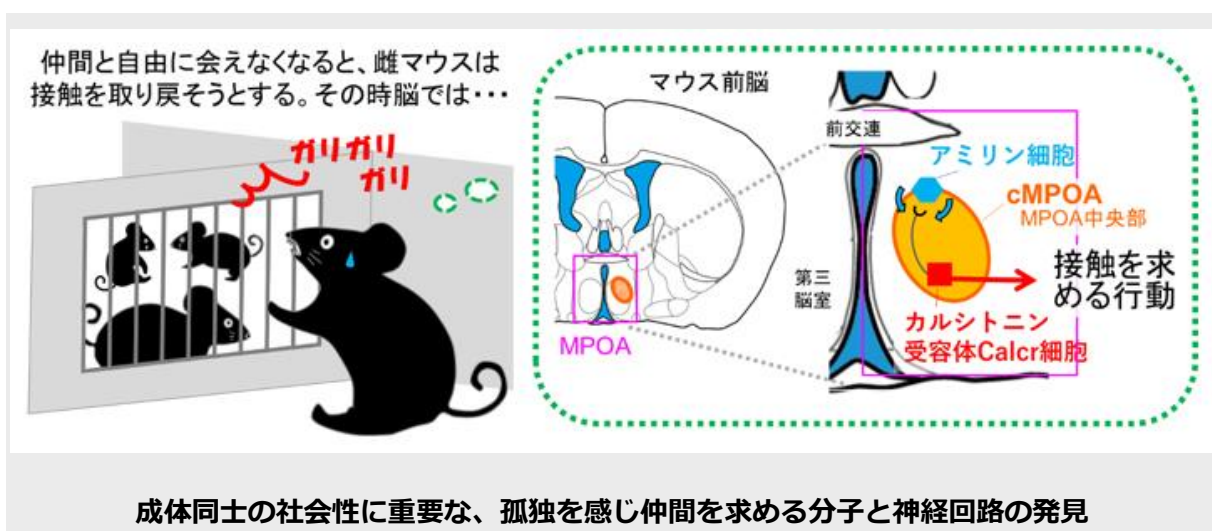
理化学研究所（理研）脳神経科学研究センター親和性社会行動研究チームの福光甘斎基礎科学特別研究員、黒田公美チームリーダーらの共同研究グループは、雌マウスが孤独を感じ仲間を求める行動に重要な分子神経機構を発見しました。

本研究成果は、群れで生活し共同で子育てするなど、哺乳動物が持つ高度な社会性を解明する上で重要であり、将来的には、人間の孤独と社会性のメカニズムに関する理解への貢献も期待できます。

今回共同研究グループは、子育てに重要な脳部位「内側視索前野中央部（cMPOA）<sup>[1]</sup>」を研究する中で、群れで暮らす雌マウスを仲間と窓柵で隔離すると、cMPOA の「アミリン<sup>[2]</sup>」という神経ペプチドの発現が減り、1 週間でほぼ枯渇することを偶然発見しました。その孤独マウスを仲間と再会させると、cMPOA が活性化し、アミリンの発現は 2 週間で元に戻りました。

cMPOA のアミリンやその受容体である「カルシトニン受容体（Calcr）<sup>[3]</sup>」の量を人工的に減らすと、仲間と接触しようとする行動が減少し、逆にアミリン細胞を薬理遺伝学的手法で人工的に活性化すると接触を求める行動が増加しました。これらの結果から、孤立状態を感知し、仲間と一緒にいようとする雌マウスの親和的社会行動<sup>[4]</sup>は、cMPOA のアミリンと Calcr との結合によって制御されていることが分かりました。

本研究は、科学雑誌『Nature Communications』（2 月 8 日付：日本時間 2 月 8 日）にオンライン掲載されました。



## 背景

新型コロナウイルス感染症の流行下で、社会的な関わり、それもバーチャルではなく直接的・身体的な社会的接触の重要性を感じた人も多いのではないのでしょうか。私たちヒトやマウスを含む社会的動物は、群れを成すことで寒さや外敵などから身を守ります。また、巣作りや巣の清潔の維持、授乳などを仲間と共同で行い、効率的に育児をします。また、社会的動物が群れの仲間と会えなくなるとストレスを感じ、仲間と再会しようと努力します。それでも再会できないと、うつ状態に似た反応を示すこともあります。

ヒトにおける「孤独（社会的孤立の主観的認知）」は、うつなどの心の健康だけでなく、心血管系疾患やがんの予後など、身体的健康にも悪影響を及ぼすことが知られています。マウスでも、孤独が雄では攻撃性の増大、雌ではうつ様行動や卵巣がんの増悪を招くことが報告されています。孤独を解消する社会的接触の重要性はよく知られていましたが、仲間との接触を感知し、一緒にいようとする行動を起こす脳の部位やメカニズムは、これまでほとんど分かっていませんでした。

黒田公美チームリーダーらは、親子関係に必要な脳内メカニズムを研究してきました。マウスは母親だけでなく、父親やまだ親になっていない雌マウスも共同で子育てをします。これらの子育てに共通して必要な脳のメカニズムとして、「内側視索前野中央部（Medial preoptic area, the central part : cMPOA）」にある「カルシトニン受容体（Calcr）」を持つ神経細胞を発見しました<sup>注1、2)</sup>。特に母親では、雌生殖ホルモンの作用とともに Calcr の量が増え、子育てに必要な cMPOA 神経細胞が活性化することで、身の危険を冒しても子どもを守る子育て意欲を示すと考えられます。

Calcr は、cMPOA の別の細胞で作られる「アミリン」という神経ペプチドによって活性化されます。この研究の過程で研究チームは、群れで暮らしていた雌マウスを 1 匹飼いにすると、cMPOA 内のアミリンの発現がほとんどなくなることを、偶然発見しました。そこで、cMPOA やアミリンの成体同士の社会性における役割を今回研究しました。

- 注 1) 2015 年 9 月 30 日プレスリリース「[マウスの「父性の目覚め」に重要な脳部位を発見](#)」
- 注 2) 2021 年 6 月 2 日プレスリリース「[危険を冒して子を助ける親の脳](#)」

## 研究手法と成果

---

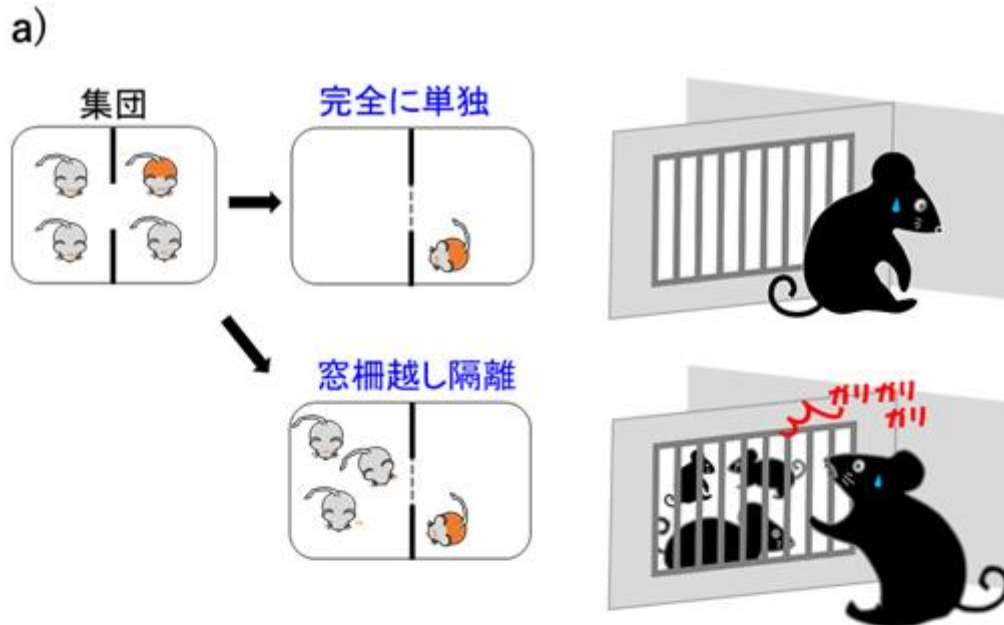
## CMPOA におけるアミリンの発現は親和的な社会的接触の量を反映する

共同研究グループはまず、cMPOA におけるアミリンの発現量が変動する条件を調べるために、雌マウス 4~5 匹の集団ケージから 1 匹だけ別のケージに入れたり、他のマウスを外に出して 1 匹だけケージに残したりしました（図 1a 上）。すると、どちらの場合も隔離されたマウスでは、アミリンを発現する神経細胞（アミリン細胞）の数が 2 日で約半分に減少し、6 日でほぼゼロになりましたが、その後再び集団飼育すると、約 2 週間で元に戻りました（図 1b）。

また、完全に 1 匹（単独）に隔離した場合（図 1a 上）と、柵のついた窓越しに他のマウスが見える状況で隔離した場合（図 1a 下）では、どちらもアミリン細胞の数は 6 日で 3%以下に減少しました。この結果から、雌マウスにおけるアミリン細胞の数の維持には、匂いや視覚的な刺激だけでなく、仲間との触れ合いが必要なことが分かりました。

行動面では、集団マウスに比べて、隔離されたマウスはじっとしていることが少なく、仕切りの窓柵の下を掘ったり、窓柵の周辺を調べたりしていました。さらに、窓柵越しに他のマウスが見える状況で隔離されたマウスが窓柵をかむ時間は、完全に単独のときの 5.2 倍でした（図 1c）。他のマウスが見えていると、窓柵をかんで破ろうとする意欲がより高まると考えられます。

隔離してから 2 日後、窓に柵がなくマウスが自由に行き来できる仕切りに交換し、隔離マウスを他のマウスと一緒にしたところ、隔離マウスは積極的に他のマウスの匂いを嗅いだり触れ合ったりしました。そして 1 時間ほど経つと、マウスたちが集団になって寝る様子が観察されました。



集団時の仕切りの窓には窓柵がなく、マウスは通過できる。隔離時は窓柵のある仕切りに交換、再会時には元に戻る。

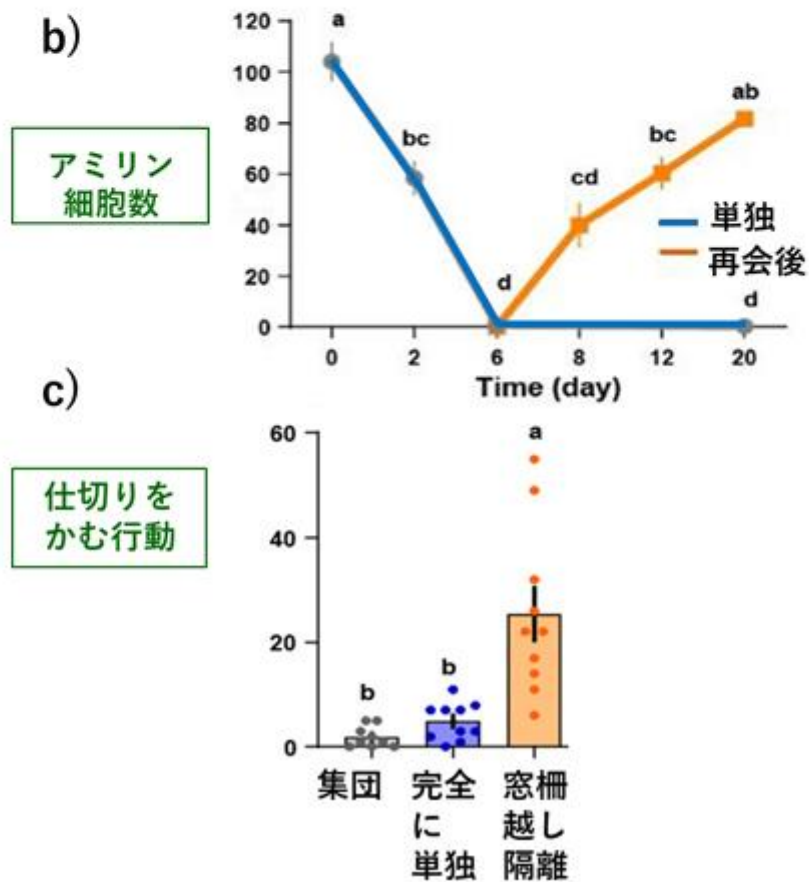


図 1 マウスを用いた社会的条件とアミリン発現に関する実験

- a)マウスを完全に単独に隔離した場合（上）と仕切りの窓柵越しに他のマウスが見える場合（下）の模式図。
- b)5匹で集団飼育した雌マウスを単独飼育すると、6日でcMPOAのアミリン細胞の数はほぼゼロになった。再び集団飼育すると、約2週間で回復した。異なるアルファベットは有意差があることを示す。P<0.05。
- c)4匹で集団飼育のまま仕切りだけを交換したマウスや完全に単独に隔離したマウスでは、仕切りの窓柵をかむ行動はあまり見られなかったが、窓柵越しに他のマウスが見える状況で隔離したマウスでは、仕切りの窓柵をかむ行動が著しく増えた。異なるアルファベットは有意差があることを示す。P<0.05。

また、cMPOAのアミリン細胞の活性はマウスを集団から隔離すると下がり、隔離状態から集団飼育にすると上がりました。従って、社会的接触の情報によってアミリン細胞が活性化し、アミリンの発現量が維持されていると考えられます。社会的隔離や接触によって発現量が増減する物質はほかにもありますが、アミリンほど迅速かつ極端に社会的状況に応じて発現量が変動する物質はこれまでに知られていません。

---

#### アミリン-CALCR 神経回路の情報伝達は社会的接触を求める行動に必要

アミリンなどの神経ペプチドは、細胞膜の表面にある特定の受容体と結合し、神経細胞の活動を制御します。アミリンの受容体は、カルシトニン受容体（Calcr）ともう一つのタンパク質からなる複合体です。cMPOAでは、アミリンとCalcrはそれぞれ別の神経細胞で発現しており、Calcrを発現する神経細胞（Calcr細胞）はアミリンをcMPOAに投与したときや、隔離された雌マウスを仲間と再会させたときに活性化しました（図2a）。

次に、cMPOAのアミリン細胞やCalcr細胞が単純に身体的接触という触覚刺激によって活性化するかを確かめるために、不安・恐怖によってマウス同士が接触する状況をつくりました。マウスは夜行性で、明るい所では不安や恐怖を感じます。マウスの活動時間である夜に、突然強い光を照射すると、マウスは互いに身を寄せ合って警戒し、身を守ろうとします（防衛的ハドル）。この防衛的ハドルの状況では、不安や恐怖に反応する脳部位は活性化しましたが、cMPOAなどの内側視索前野（MPOA）<sup>[1]</sup>は活性化しませんでした。従って、cMPOAは単純に身体的接触刺激で活性化するのではなく、親和的社会性（親和的な関わり）での身体的接触を必要とすると考えられます。

そこで、アミリンやCalcrが親和的社会性にどのように関係するのかを調べるために、[アミリン-Cre トランスジェニックマウス](#)<sup>[5]</sup>を作製し、そのcMPOAに薬理遺伝学的手法である[DREADD法](#)<sup>[6]</sup>を用いて、アミリン細胞を人工的に活性化しました。すると、野生型に比べて隔離マウスが

窓柵をかむ行動、つまり仲間と接触しようとする行動は4.7倍に増加しました（図2b）。逆に、アミリン遺伝子を欠損させた遺伝子組み換えマウス（ノックアウトマウス）を作製し、アミリンを産生できなくしたところ、ノックアウトマウスでは、隔離下で窓柵をかむ行動が26%に著しく減少しました（図2c）。最後に、[RNA 干渉法](#)<sup>[7]</sup>を用いて cMPOA の Calcr の発現を約30%まで減らしたノックダウンマウスでは、隔離下で窓柵をかむ行動は半分以下に減少しました（図2d）。

これらの結果から、アミリン-Calcr 神経回路によるシグナル伝達が、孤独を感知し仲間と再会しようとする行動の重要な部分を担っていることが明らかになりました。

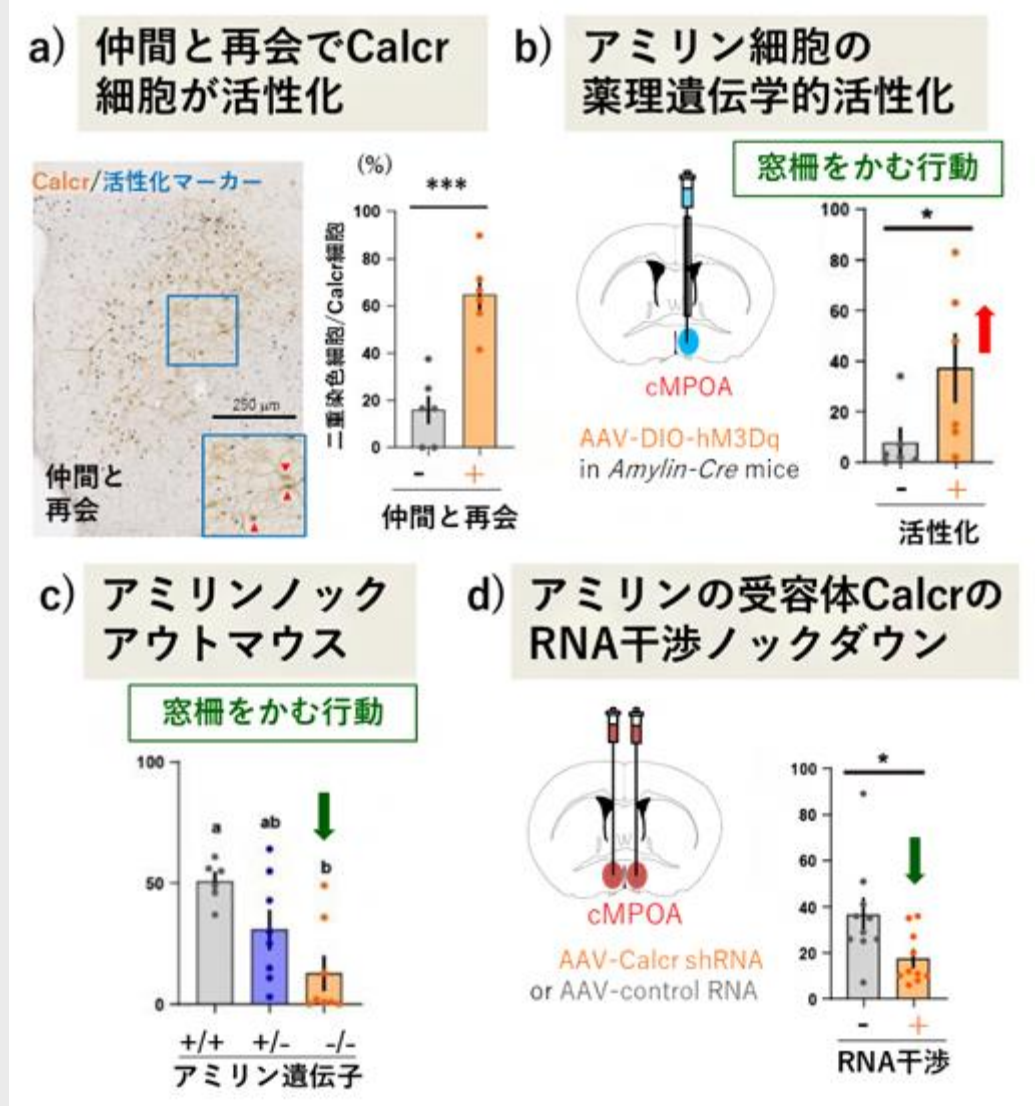


図2 アミリン-Calcr 神経回路と社会的接触を求める行動の関係を調べる実験

- a) 隔離雌マウスを仲間と再会させると、カルシトニン受容体（Calcr）を発現する神経細胞が大きく活性化した。赤矢頭は活性化した Calcr 細胞を示す。\*\*\*P<0.001。

- b) Cre タンパク質依存的に発現する DREADD を組み込んだアデノ随伴ウイルスを、アミリン-Cre トランスジェニックマウスの cMPOA に注入（左側模式図）し、アミリン細胞を特異的に薬理遺伝学的手法の DREADD 法で活性化すると、隔離マウスが仕切り窓柵をかむ行動が増えた。 $*P<0.05$ 。
- c) アミリンの欠損マウス (-/-) では、隔離下で仕切り窓柵をかむ行動が野生型 (+/+) の 26% に減少した。アミリンのヘテロ欠損マウス (+/-) では、隔離下で仕切り窓柵をかむ行動が野生型の半分に減少した。これにより、アミリン量依存的に行動変化が起こっていることが示唆された。異なるアルファベットは有意差があることを示す。 $P<0.05$ 。
- d) cMPOA に限局した RNA 干渉（左側模式図）により Calcr 細胞の Calcr の量を減らすと、隔離下で仕切り窓柵をかむ行動が野生型の半分以上に減少した。 $*P<0.05$ 。

## 今後の期待

昨今の少子高齢化やデジタル化などに伴い、人々の社会的な関わりにはさまざまな変化が生じつつあります。さらに、2020 年に新型コロナウイルス感染症のパンデミックが発生して以来、人々の社会的な接触は厳しく制限されています。こうした状況の中、イギリスでは 2018 年に「孤独担当相」が、日本でも 2021 年 12 月に内閣官房に「孤独・孤立対策担当室」が設立されるなど、社会的孤独への対策は国内外で急務となっています。本研究成果は、社会的動物の脳が孤独を感じ、仲間を求める行動を起こすメカニズムの一端を報告したものであり、この問題の解明に貢献すると期待できます。

共同研究グループは昨年、同じ cMPOA の Calcr 細胞が子育て行動に必須であることを示しました。今回の研究で報告した成体同士の親和的社会行動と子育て行動が同じ神経基盤を持つ利点として、共同子育ての促進が考えられます。母マウスは単独でも子育てできますが、母親が集まると大きな巣を作り、誰にでも授乳をする「共同授乳」で子どもを育てます。共同授乳は子どもの成長を促進するため、子育て中はアミリンの発現量が増加し、成体同士の社会的接触を増やすと考えれば理にかないます。さらに、系統発生学や比較行動学的観察により、共感性や利他性を含む高度な成体同士の親和的社会性は、もともと子育てから進化したのではないかと、ダーウィンをはじめ多くの研究者が推測しています。本研究成果は、この古くからの仮説に物質的根拠を与えるものです。

以上のことから、cMPOA のアミリン-Calcr 神経回路は、ヒトの共同子育てや、大人同士の社会性にも関わっている可能性があります。ただし、げっ歯類での研究結果をすぐにヒトに当てはめることはできません。そのため、ヒト以外の霊長類での研究が必要になります。霊長類コモンマーモセットは、音声コミュニケーションを用いて家族で子育てをする、人間の社会性の優れたモデルです。現在、共同研究グループはコモンマーモセットにおいても cMPOA に相当する脳部位にアミリン-Calcr 神経回路が存在するか、また子育てや成体同士の社会性に関与しているかどうかを調べています。そして、人間の社会性の本質とその裏返しである孤独の解明に迫ろうとしています。

## 補足説明

- **1.内側視索前野中央部（cMPOA）、内側視索前野（MPOA）**

前脳底部、視床下部前方にある視索前野の中の内側部が MPOA。cMPOA は MPOA の一部分で、後方中央に存在する小領域。cMPOA の機能を阻害すると子育てができなくなる。サルにもマウスの cMPOA に相当する領域は存在する。cMPOA は、Medial preoptic area, the central part の略。

- **2.アミリン**

脳と消化管の信号伝達を担う「脳腸ペプチド」の 1 種。脾臓や脳内で産生される。脾臓から放出されるアミリンは満腹情報を伝えることで、摂食を抑制する機能がある。視索前野で産生されるアミリンは母になると増えることから、母性行動に関係すると示唆されていた。

- **3.カルシトニン受容体（Calcr）**

カルシトニン受容体は骨ではカルシトニンと結合し、骨へのカルシウム沈着を促進する。脳にもカルシトニン受容体があり、後脳ではアミリンと結合して食欲を抑える機能がある。本研究グループは 2021 年、カルシトニン受容体が cMPOA において子育てを促進する機能を報告した。同じ分子が異なる臓器や異なる脳部位で多様な目的で利用されることは一見不思議だが、他にもそのような分子は多い。例えば、オレキシンは食欲と睡眠の両方に強い調節力がある。Calcr は Calcitonin receptor の略。

- **4.親和的社会行動**

同種他個体に対する行動、すなわち社会行動には大きく分けて、縄張り争いのように反発し合うものと、群れでの狩りや共同営巣のように協力し合うものがある。ここでは後者を親和的社会行動と呼ぶ。向社会行動ともいう。

- **5.アミリン-Cre トランスジェニックマウス**

アミリンを発現する細胞だけが Cre タンパク質を発現するように、人工的に作製された遺伝子組み換えマウス。

- **6.DREADD 法**

DREADD は人工的に遺伝子変異を加えた G タンパク質共役受容体であり、人工的に合成されたリガンドのクロザピン-N-オキシド (CNO) 等と結合することで、細胞内シグナル伝達を活性化または不活性化させる。本研究では、Gq 活性型 DREADD タンパク質を Cre タンパク質依存的に発現するように組み換え、アデノ随伴ウイルスベクターに組み込み、アミリン-Cre トランスジェニックマウスの cMPOA に投与、その後 CNO をマウスに投与することで、cMPOA のアミリン細胞だけを人工的に活性化させた。

DREADD は Designer Receptors Exclusively Activated by Designer Drugs の略。

- **7.RNA 干渉法**

遺伝子発現の際に作られるメッセンジャーRNA (mRNA) は、相補的な塩基配列があると分解される性質がある。これを利用し、標的遺伝子の配列と相補的な RNA を人工的に細胞内に導入し、標的遺伝子の発現を抑制する手法。本研究では、アデノ随伴ウイルスに標的遺伝子である Calcr と相補的な配列 shRNA を組み込み、cMPOA 神経細胞に感染させることで、Calcr の発現を約 30%に抑制した。

## 共同研究グループ

理化学研究所 脳神経科学研究センター

親和性社会行動研究チーム

チームリーダー 黒田 公美 (くろだ くみ)

基礎科学特別研究員 福光 甘斎 (ふくみつ かんさい)

研究員 吉原 (根本) 千尋 (よしはら (ねもと) ちひろ)

神経回路・行動生理学研究チーム

テクニカルスタッフ I アーサー・ファン (Arthur Jyh-Yen Huang)

チームリーダートー マス・マックヒュー (Thomas John McHugh)

行動遺伝学技術開発チーム

チームリーダー (研究当時) 糸原 重美 (いとはら しげよし)

日本獣医生命科学大学 応用生命科学部 動物科学科

教授 田中 実 (たなか みのる)

大学院生（研究当時） 金子 美里（かねこ みさと）  
大学院生（研究当時） 丸山 徹歩（まるやま てっぽ）

## 研究支援

本研究は、日本医療研究開発機構（AMED）脳科学研究戦略推進プログラム、日本学術振興会（JSPS）科学研究費補助金基盤研究（B）「マウス「母性の目覚め」の内側視索前野における分子神経回路機構の解明（研究代表者：黒田公美）」、同若手研究（B）「雌マウスにおける社会的隔離が引き起こす孤独反応の行動生理学的解析（研究代表者：福光甘斎）」、同特別研究員制度（福光甘斎）および基礎科学特別研究員制度（理研）などによる支援を受けて行われました。

## 原論文情報

- Kansai Fukumitsu, Misato Kaneko, Teppo Maruyama, Chihiro Yoshihara, Arthur J. Huang, Thomas J. McHugh, Shigeyoshi Itohara, Minoru Tanaka, and Kumi O Kuroda, "Amylin-Calcitonin receptor signaling in the medial preoptic area mediates affiliative social behaviors in female mice", *Nature Communications*, 10.1038/s41467-022-28131-z

## 発表者

理化学研究所

[脳神経科学研究センター](#) [親和性社会行動研究チーム](#)

チームリーダー 黒田 公美（くろだ くみ）

基礎科学特別研究員 福光 甘斎（ふくみつ かんさい）



黒田 公美



福光 甘斎

## 報道担当

理化学研究所 広報室 報道担当

[お問い合わせフォーム](#)

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

< 英文 > [Amylin peptide in the brain senses isolation and drives social contact-seeking behavior | RIKEN](#)

Feb. 8, 2022

# Amylin peptide in the brain senses isolation and drives social contact-seeking behavior

As we have experienced during the COVID pandemic, loneliness, or perceived social isolation, is a major stress for social animals and increases the risk of various mental and physical health issues such as depression, substance abuse, obesity, and premature death. In efforts to understand the neural basis for loneliness, Kansai Fukumitsu and others at the RIKEN Center for Brain Science (CBS) in Japan have found a molecular indicator and regulator of social isolation in female mice. The new study, published in *Nature Communications*, reports that social contact-seeking behavior in mice is driven by the peptide amylin in the medial preoptic area (MPOA) of the forebrain, and that being alone decreases the amount of amylin in this brain region.

Previous research by the RIKEN CBS group led by Kumi Kuroda has shown that in mammals, the drive for maternal care also comes from the MPOA. Specifically, the amylin-responsive neurons in the central MPOA (cMPOA) are required for maternal motivation. As is often the case in scientific discovery, the initial connection between amylin and loneliness was inadvertent. “While studying amylin signaling in maternal

care, we noticed that the amount of amylin in the cMPOA depended on the housing conditions of the mice,” explains Kuroda.

That observation led to the new study that examined behavioral and neural responses to social isolation and social reunion in female mice. The researchers found that six days of isolation led to an almost complete disappearance of amylin, which returned to normal two weeks after the mice were reunited with their cage-mates. This was true even when the mice were separated from cage mates by a windowed divider within the same cage, indicating that female mice needed to make free physical contact with other mice to maintain amylin expression in the cMPOA. Then the researchers carefully eliminated the possibility that amylin levels were regulated by other factors such as boredom, general stress, physical contact with humans, or contact with other mice for defensive purposes. They also found that amylin-expressing neurons in the cMPOA are deactivated upon isolation, and activated upon reunion.

When female mice were separated from their cage-mates by the windowed divider, they first bit the bars of the divider vigorously. This biting behavior was only observed when other mice were across the divider, and thus the mice seemed like they were trying to break the window and reunite with the other mice. This contact-seeking behavior was increased by specifically activating amylin-expressing neurons using chemogenetics, a biotechnology that allows artificial control of neuronal activity. In contrast, contact-seeking behavior decreased after knocking down amylin in the cMPOA. “Among other reported molecules, amylin is the one that responds the most to isolation and reunion, and itself facilitates contact-seeking behaviors,” says Kuroda. “With all these results, we became confident that amylin is the major player in the brain that is needed for sensing and seeking social contacts.”

Since Darwin’s time, scientists have postulated that social affiliation among adults originally evolved from parental care. This study provides molecular evidence that supports this notion. “Both parental care and female-female social contact depend on amylin and augment its expression,” Kuroda says, “This synergy might facilitate cooperative parenting, in which multiple females care for young together, as is observed in mice and humans.”

## REFERENCE

Fukumitsu *et al.* (2022). **Amylin-Calcitonin receptor signaling in the medial preoptic area mediates affiliative social behaviors in female mice.** *Nat Comm* doi: [10.1038/s41467-022-28131-z](https://doi.org/10.1038/s41467-022-28131-z)

## CONTACT

Kumi Kuroda, Team Leader

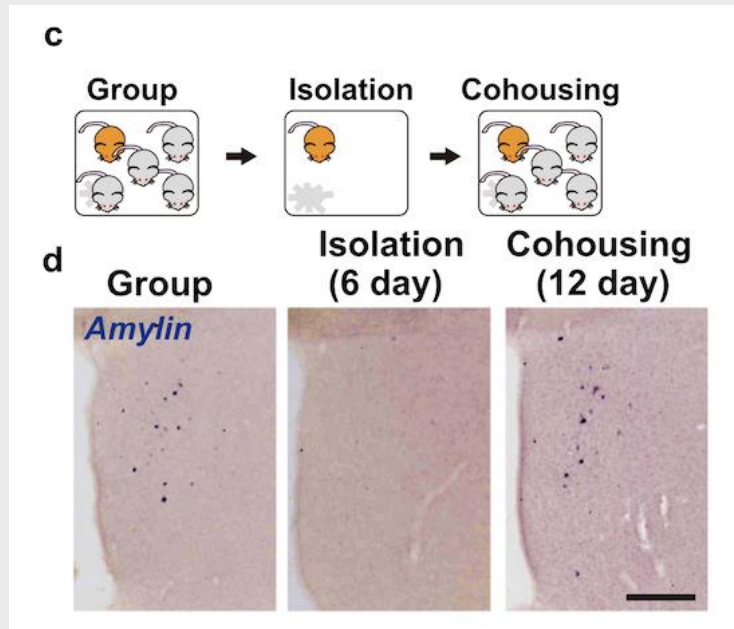
&

Kansai Fukumitsu, Special Postdoctoral Researcher

[Laboratory for Affiliative Social Behavior](#)

[RIKEN Center for Brain Science](#)

Adam Phillips  
RIKEN International Affairs Division  
Tel: +81-(0)48-462-1225  
Email: adam.phillips [at] riken.jp



(Top) The three housing conditions: in a group, isolated for 6 days, and 6 days after being reunited with the group. (Bottom) Amylin (blue stains) in the medial preoptic area disappears after being isolated and returns after being reunited with the group.



After somatic isolation from the group by the windowed divider, the mouse on the left exhibits contact-seeking behavior. This behavior increased when amylin neurons were chemogenetically activated and decreased in amylin knockdown mice.

## 4. ミトコンドリア病治療のための遺伝子編集の可能性 – マウス研究

日付: 2022 年 2 月 8 日

ソース: ケンブリッジ大学

概要:

ミトコンドリア DNA の欠陥は、ミトコンドリアの機能に影響を及ぼし、ミトコンドリア病 – 5,000 人に 1 人に影響を与える深刻でしばしば致命的な状態 – につながる可能性がある。病気は不治で、治療法もない。この欠陥のあるミトコンドリア（我々の体の細胞に電力を供給する「バッテリー」）は、将来、遺伝子編集技術を使用して修復される可能性がある。

ケンブリッジ大学の科学者らは、生きているマウスのミトコンドリアゲノムを改変することが可能であり、不治のミトコンドリア病の新しい治療法への道を開くことを示した。

「Nature Communications」誌で本日発表された最新の進歩では、研究者らは、ミトコンドリアベースエディターとして知られる生物学的ツールを使用して、生きているマウスのミトコンドリア DNA を編集した。治療は、改変されたウイルスを使用してマウスの血流に送達され、その後、その細胞に取り込まれる。このツールは、DNA を構成する A、C、G、T 分子の組み合わせである塩基対のユニークなシーケンスを探す。次に、DNA 塩基を変更、この場合、C を T に変更する。これにより、原則として、ミトコンドリアの誤動作の原因となる特定の「スペルミス」をツールで修正できるようになる。

現在、ミトコンドリア DNA 疾患の適切なマウスモデルがないため、研究者らは健康なマウスを使用してミトコンドリアベースエディターをテストした。しかし、それは生きている動物のミトコンドリア DNA 遺伝子を編集することが可能であることを示している、としている。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

---

< 英文 > [Study in mice shows potential for gene-editing to tackle mitochondrial disorders -- ScienceDaily](#)

### Study in mice shows potential for gene-editing to tackle mitochondrial disorders

Date:

February 8, 2022

Source:

University of Cambridge

Summary:

Defective mitochondria -- the 'batteries' that power the cells of our bodies -- could in future be repaired using gene-editing techniques. Scientists have now shown that it is possible to modify the mitochondrial genome in live mice, paving the way for new treatments for incurable mitochondrial disorders.

## FULL STORY

---

Defective mitochondria -- the 'batteries' that power the cells of our bodies -- could in future be repaired using gene-editing techniques. Scientists at the University of Cambridge have shown that it is possible to modify the mitochondrial genome in live mice, paving the way for new treatments for incurable mitochondrial disorders.

---

Our cells contain mitochondria, which provide the energy for our cells to function. Each of these mitochondria is coded for by a tiny amount of mitochondrial DNA. Mitochondrial DNA makes up only 0.1% of the overall human genome and is passed down exclusively from mother to child.

Faults in our mitochondrial DNA can affect how well the mitochondria operate, leading to mitochondrial diseases, serious and often fatal conditions that affect around 1 in 5,000 people. The diseases are incurable and largely untreatable.

There are typically around 1,000 copies of mitochondrial DNA in each cell, and the percentage of these that are damaged, or mutated, will determine whether a person will suffer from mitochondrial disease or not. Usually, more than 60% of the mitochondria in a cell need to be faulty for the disease to emerge, and the more defective mitochondria a person has, the more severe their disease will be. If the percentage of defective DNA could be reduced, the disease could potentially be treated.

A cell that contains a mixture of healthy and faulty mitochondrial DNA is described as 'heteroplasmic'. If a cell contains no healthy mitochondrial DNA, it is 'homoplasmic'.

In 2018, a team from the MRC Mitochondrial Biology Unit at the University of Cambridge applied an experimental gene therapy treatment in mice and were able to successfully target and eliminate the damaged mitochondrial DNA in heteroplasmic cells, allowing mitochondria with healthy DNA to take their place.

"Our earlier approach was very promising and was the first time that anyone had been able to alter mitochondrial DNA in a live animal," explained Dr Michal Minczuk. "But it would only work in cells with enough healthy mitochondrial DNA to copy themselves and replace the faulty ones that had been removed. It would not work in cells whose entire mitochondria had faulty DNA."

In their latest advance, published today in *Nature Communications*, Dr Minczuk and colleagues used a biological tool known as a mitochondrial base editor to edit the mitochondrial DNA of live mice. The treatment is delivered into the bloodstream of the mouse using a modified virus, which is then taken up by its cells. The tool looks for a unique sequence of base pairs -- combinations of the A, C, G and T molecules that make up DNA. It then changes the DNA base -- in this case, changing a C to a T. This would, in principle, enable the tool to correct certain 'spelling mistakes' that cause the mitochondria to malfunction.

There are currently no suitable mouse models of mitochondrial DNA diseases, so the researchers used healthy mice to test the mitochondrial base editors. However, it shows that it is possible to edit mitochondrial DNA genes in a live animal.

Pedro Silva-Pinheiro, a postdoctoral researcher in Dr Minczuk's lab and first author of the study, said: "This is the first time that anyone has been able to change DNA base pairs in mitochondria in a live animal. It shows that, in principle, we can go in and correct spelling mistakes in defective mitochondrial DNA, producing healthy mitochondria that allow the cells to function properly."

An approach pioneered in the UK known as mitochondrial replacement therapy -- sometimes referred to as 'three-person IVF' -- allows a mother's defective mitochondria to be replaced with those from a healthy donor. However, this technique is complex, and even standard IVF is successful in fewer than one in three cycles.

Dr Minczuk added: "There's clearly a long way to go before our work could lead to a treatment for mitochondrial diseases. But it shows that there is the potential for a future treatment that removes the complexity of mitochondrial replacement therapy and would allow for defective mitochondria to be repaired in children and adults."

The research was funded by the Medical Research Council UK, the Champ Foundation and the Lily Foundation.

---

#### Story Source:

[Materials](#) provided by **University of Cambridge**. The original text of this story is licensed under a [Creative Commons License](#). *Note: Content may be edited for style and length.*

---

#### Journal Reference:

1. Pedro Silva-Pinheiro, Pavel A. Nash, Lindsey Van Haute, Christian D. Mutti, Keira Turner, Michal Minczuk. **In vivo mitochondrial base editing via adeno-associated viral delivery to mouse post-mitotic tissue**. *Nature Communications*, 2022; 13 (1) DOI: [10.1038/s41467-022-28358-w](https://doi.org/10.1038/s41467-022-28358-w)

## 5. 糞便移植がアルツハイマー病モデルの行動と認知の変化を促進 腸内細菌叢が認知機能低下の治療や未然防止への道である可能性

日付: 2022 年 2 月 8 日

ソース: オレゴン健康科学大学 (OHSU)

概要:

「Frontiers in Behavioral Neuroscience」誌に本日発表されたオレゴン健康科学大学のこの研究は、アルツハイマー病を含む神経変性疾患に関連する認知症の症状を治療し、潜在的に未然に防ぐためのプロバイオティクスの使用を含む新しい道を示唆している。

「無菌マウスの糞便移植によって腸内細菌叢を調節すると、アルツハイマー病モデルの行動と認知の変化が誘発されることがわかりました。私の知る限り、これまでアルツハイマー病モデルでそれを示した人は誰もいません。」と、OHSU 医学部の行動神経科学の教授である上級著者のジェイコブ レイバー博士は述べている。

この研究は、腸内細菌叢の組成とアルツハイマー病に関連する遺伝子を保有するマウスの行動および認知能力との相関関係を明らかにした、昨年発表された OHSU のマウス研究に続くものである。新しい研究では、研究者らは糞便移植を使用してマウスの消化管を注意深く操作。彼らは、3 つの異なる遺伝子型間および男性と女性の間で行動と認知の測定値に変化があることを発見した。関与する遺伝子型のうちの 2 つは、ヒトのアルツハイマー病の素因に関連するものを反映している。研究者らは、腸内細菌叢の変化が、マウスで測定された行動および認知の変化に明らかに影響を与えることを発見した。

この研究は、ヒトの腸内細菌叢を操作するため既に使用されているプロバイオティクスまたは糞便移植の標的化された使用を通じて、認知症を未然に防ぐための可能な道を示唆しているが、レイバー氏は、これらの行動と認知効果のメカニズムを確認するには、これらの効果と腸内細菌叢との関係が遺伝子型と性別によって影響を受けるため、さらに多くの研究を行う必要があると述べている。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

---

< 英文 > [Fecal implants drive behavioral and cognitive | EurekAlert!](#)

NEWS RELEASE 8-FEB-2022

### Fecal implants drive behavioral and cognitive changes in Alzheimer's model

OHSU research in mice suggests gut microbiome could be path toward treating or forestalling cognitive decline

[Peer-Reviewed Publication](#)

OREGON HEALTH & SCIENCE UNIVERSITY

PrintEmail

New research in mice for the first time draws a definitive causal connection between changes in the gut microbiome to behavioral and cognitive changes in an animal model of Alzheimer's disease.

The study, published today in the journal *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, suggests new avenues involving the use of probiotics to treat and potentially forestall symptoms of dementia associated with neurodegenerative diseases including Alzheimer's.

The research was led by scientists at Oregon Health & Science University.

"We found that modulating the gut microbiome by fecal implants in germ-free mice induces behavioral and cognitive changes in an Alzheimer's disease model," said senior author **Jacob Raber, Ph.D.**, professor of behavioral neuroscience in the OHSU School of Medicine. "To the best of my knowledge, no one has shown that before in an Alzheimer's disease model."

The work follows on a previous OHSU study in mice, published last year, that revealed a correlation between the composition of the gut microbiome and the behavioral and cognitive performance of mice carrying genes associated with Alzheimer's.

In the new study, researchers carefully manipulated the digestive tract of mice using fecal implants.

They found changes in measures of behavior and cognition among three different genotypes and between males and females. Two of the genotypes involved mirror those associated with a predisposition to Alzheimer's in people.

Researchers found that changes in the gut microbiome clearly affected behavioral and cognitive changes measured in mice.

The study suggests possible avenues for forestalling dementia through targeted use of probiotics or fecal transplants, which already have been used to manipulate the gut microbiome in people. However, Raber said much more research needs to be conducted to ascertain the mechanism of these behavioral and cognitive effects, because the relationship between these effects and gut microbiome is influenced by genotype and sex.

"People can buy probiotics over the counter, but we want to make sure the right treatment is being used for each patient, and that it actually benefits them," Raber said. "The gut microbiome is a complex environment. If you change one element, you'll also change other elements, so you want to make sure to select a probiotic that promotes brain health and brain function for each patient, while limiting any negative side effects."

In addition to Raber, co-authors include **Payel Kundu, Ph.D.**, and **Sarah Holden** of OHSU; **Keaton Stagaman, Ph.D.**, **Kristin Kasschau, Ph.D.**, **Natalia Shulzhenko, M.D., Ph.D.**, and **Thomas Sharpton, Ph.D.**, of Oregon State University.

*The research was supported by the National Institutes of Health, awards R56 AG057495-01, RF1 AG059088, R21 AG065914, T32 AG055378, T32 ES007060, and the Collins Medical Trust.*

---

#### JOURNAL

Frontiers in Behavioral Neuroscience

#### DOI

[10.3389/fnbeh.2022.791128](https://doi.org/10.3389/fnbeh.2022.791128)

#### METHOD OF RESEARCH

Experimental study

#### SUBJECT OF RESEARCH

Animals

#### ARTICLE TITLE

Fecal Implants From AppNL-G-F and AppNL-G-F/E4 Donor Mice Sufficient to Induce Behavioral Phenotypes in Germ-Free Mice

#### ARTICLE PUBLICATION DATE

8-Feb-2022

**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.

## 6. マウスの糖尿病やメタボを新しいクラスの化合物で治療 インスリン分泌が改善され血糖値が低下

日付:2022 年 2 月 11 日

ソース:ワシントン大学医学部

概要:

「Nature Communications」誌に掲載されている、セントルイスのワシントン大学医学部の研究者らが主導したマウス研究では、科学者らが開発した新しいクラスの化合物がメタボリックシンドロームの複数の側面を改善できることを示している。メタボリックシンドロームには、2 型糖尿病、高コレステロール、肝臓での脂肪の蓄積、特に腰の周りの過剰な体脂肪が含まれる。

研究者らは、SN-401 と呼ばれる化合物が、遺伝的素因と高脂肪食による糖尿病を発症した 2 つのグループのマウスでメタボリックシンドロームの複数の側面を改善したことを示した。この化合物による治療は、インスリン感受性と分泌を改善することに加えて、血糖値を改善し、肝臓の脂肪蓄積を減少もさせた。治療を最適化するため、研究者らは、SWELL1 (LRRC8a) と呼ばれる主要なタンパク質の研究に基づいて、化合物を微調整し、関連する化合物のクラスを作成した。

これらの研究のほとんどは、化合物が注射される形で実施されたが、研究者らは、それが経口摂取された場合にも効果的である可能性があるという証拠も示している。研究者らはさらに、この化合物が健康なマウスの血糖値には大きな影響を与えない、すなわち必要のない状況では血糖値を下げない、ことも示している。これは、現在の糖尿病薬では血糖値が下がり過ぎる結果になる可能性があるため、将来の治療法としての可能性にとって重要である、ともしている。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

---

< 英文 > [Diabetes, metabolic syndrome in mice treated with novel class of compounds: Improves insulin secretion, lowers blood sugar -- ScienceDaily](#)

### Diabetes, metabolic syndrome in mice treated with novel class of compounds

Improves insulin secretion, lowers blood sugar

Date:

February 11, 2022

Source:

Washington University School of Medicine

### Summary:

Researchers have shown, in mice, that a new class of compounds they developed can improve several aspects of metabolic syndrome. Such conditions often lead to cardiovascular disease, the leading cause of death worldwide.

### FULL STORY

---

A study in mice -- led by researchers at Washington University School of Medicine in St. Louis -- shows that a new class of compounds the scientists developed can improve multiple aspects of metabolic syndrome. An increasingly common group of conditions that often occur together, metabolic syndrome includes type 2 diabetes, high cholesterol, fat buildup in the liver, and excess body fat, especially around the waist. This syndrome often leads to cardiovascular disease, the leading cause of death worldwide.

---

The study is published in the journal *Nature Communications*.

Testing one of the compounds referred to as SN-401, the researchers found it treats diabetes by improving the ability of the pancreas to secrete insulin and boosting the ability of other tissues to utilize that insulin to more effectively remove sugar from the bloodstream. In an effort to optimize the treatment, the researchers fine-tuned the compound -- creating a class of related compounds -- based on their studies of a key protein called SWELL1 (also LRRC8a). The gradual decline of this protein may have a central role in the development of diabetes and other aspects of metabolic syndrome.

"Our goal is to develop better therapies for cardiovascular disease, including diabetes and metabolic syndrome, which are major risk factors for worsening heart and vascular problems," said senior author Rajan Sah, MD, PhD, an associate professor of medicine. "We have many treatments for diabetes, but even with those therapies, cardiovascular disease remains a leading cause of death among patients with type 2 diabetes. There is a need for new treatments that work differently from the current standard-of-care therapies."

The protein Sah and his colleagues studied is called SWELL1 because of its role in sensing the size or volume of cells. Their new research reveals that the protein also helps to control insulin secretion from the pancreas and improve insulin sensitivity, including in skeletal muscle and adipose tissue, the body's fat stores.

Surprisingly, the researchers showed that SWELL1 does both of these seemingly independent tasks because the protein has a previously unknown double life. It acts as a signaling molecule, turning on cellular tasks that govern how well cells use insulin and also facilitates the pancreas' secretion of insulin into the bloodstream.

"This protein, SWELL1, has a sort of dual personality," Sah said. "The compound binds to SWELL1 in a manner that stabilizes the protein complex so as to enhance expression and signaling across multiple tissues, including adipose, skeletal muscle, liver, the inner lining of blood vessels, and pancreatic islet cells. This restores both insulin sensitivity across tissue types and insulin secretion in the pancreas."

Sah and his colleagues showed that the SN-401 compound improved multiple aspects of metabolic syndrome in two groups of mice that each developed diabetes from different causes,

one because of a genetic predisposition and the other due to a high-fat diet. In addition to improving insulin sensitivity and secretion, treatment with the compound also improved blood sugar levels and reduced fat buildup in the liver. Most of these studies were conducted with an injected form of the compound, but the researchers showed evidence that it also could be effective if taken by mouth.

The researchers further showed that the compound does not have a big impact on blood sugar in healthy mice, which is important for its potential as a future possible therapy. Current medications for diabetes can result in blood sugar levels that are too low. The evidence suggests that this compound does not lower blood sugar in situations when it doesn't need to.

Sah worked with Washington University's Office of Technology Management to patent the class of compounds and co-found a startup company called Senseion Therapeutics Inc., which is developing small molecule drugs that act on SWELL1. The company was first supported through funding from the university's Leadership Entrepreneurship Acceleration Program (LEAP), and also recently received three Small Business Innovation Research (SBIR) grants totaling \$4.5 million. SBIR grants are supported by the small business seed fund of the National Institutes of Health (NIH).

This work was supported by the National Institutes of Health (NIH), grant numbers P30CA086862, P30DK020579, T32GM008365, GM123496, GM128263, P30 DK056341, UL1 TR000448, T32 HL130357, R01DK115791, R01DK106009, R01DK126068, R01DK127080, R43 DK121598 and R44 DK126600; the John L. & Carol E. Lach Chair in Drug Delivery Technology; grants from the New York Stem Cell Foundation; a McKnight Foundation Scholar Award; a Rose Hill Innovator Award; a Sloan Research Fellowship; the Leadership Entrepreneurship Acceleration Program (LEAP) from the Skandalaris Center for Interdisciplinary Innovation and Entrepreneurship at Washington University in St. Louis; and the Roy J. Carver Trust, University of Iowa.

---

#### Story Source:

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

---

#### Journal Reference:

1. Susheel K. Gunasekar, Litao Xie, Ashutosh Kumar, Juan Hong, Pratik R. Chheda, Chen Kang, David M. Kern, Chau My-Ta, Joshua Maurer, John Heebink, Eva E. Gerber, Wojciech J. Grzesik, Macaulay Elliot-Hudson, Yanhui Zhang, Phillip Key, Chaitanya A. Kulkarni, Joseph W. Beals, Gordon I. Smith, Isaac Samuel, Jessica K. Smith, Peter Nau, Yumi Imai, Ryan D. Sheldon, Eric B. Taylor, Daniel J. Lerner, Andrew W. Norris, Samuel Klein, Stephen G. Brohawn, Robert Kerns, Rajan Sah. **Small molecule SWELL1 complex induction improves glycemic control and nonalcoholic fatty liver disease in murine Type 2 diabetes.** *Nature Communications*, 2022; 13 (1)  
DOI: [10.1038/s41467-022-28435-0](https://doi.org/10.1038/s41467-022-28435-0)
-

## 7. 腸内の微生物化合物がマウスの不安行動につながる

日付:2022 年 2 月 14 日

ソース:カリフォルニア工科大学

概要:

カリフォルニア工科大学主導の研究者チームは、マウスの腸内に存在する細菌によって生成される小分子代謝物が脳に移動し、脳細胞の機能を変化させ、マウスの不安を増大させる可能性があることを発見した。この研究は、腸内細菌叢の変化が複雑な感情的行動に関連しているという最近観察されている事の分子的説明を明らかにするのに役立つとして、「Nature」誌に掲載されている。

この研究は、4-エチルフェニルサルフェート(4EPS)と呼ばれる細菌代謝物(微生物の副産物)に焦点を当てている。4EPS は、最初腸内の微生物によって生成され、その後血流に吸収され、ヒトとマウスの両方で体中を循環する。2013 年、この研究室では、この特定の分子が神経学的発達に変化したマウス、特に自閉症と統合失調症のマウスモデルに高レベルで存在することを示した。さらに、231 人のヒトの血液サンプルのスクリーニングでは、4EPS レベルは、自閉症スペクトラムの子供達の方が、定型発達の子供達よりも約 7 倍高かった。

この研究では、実験用マウスの 2 つのグループを比較した。1 つのグループには、4EPS を生成するように遺伝子操作された細菌がコロニーを形成した。マウスの対照群は、4EPS を産生する能力を欠いていることを除いて同一である細菌がコロニーを形成した。次に、マウスを新しいアリーナに紹介し、研究者らが各マウスの行動を測定したところ、4EPS のマウスは、4EPS 以外のマウスと比較して、その領域の探索に費やす時間がはるかに少なく、隠れる時間が長く、不安のレベルが高いことを示した。4EPS マウスの脳スキャンは、脳活動と機能的接続性の全体的な変化に加えて、恐怖と不安に関連する脳領域のいくつかがより活性化されていることも示した。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

< 英文 > [A microbial compound in the gut leads to anxious behaviors in mice -- ScienceDaily](#)

### A microbial compound in the gut leads to anxious behaviors in mice

Date:

February 14, 2022

Source:

California Institute of Technology

### Summary:

A new study shows how a particular molecule, produced by gut bacteria, affects brain function and promotes anxiety-like behaviors in mice.

### FULL STORY

---

A Caltech-led team of researchers has discovered that a small-molecule metabolite, produced by bacteria that reside in the mouse gut, can travel to the brain and alter the function of brain cells, leading to increased anxiety in mice. The work helps uncover a molecular explanation for recent observations that gut microbiome changes are associated with complex emotional behaviors.

---

The research was conducted primarily in the laboratory of Sarkis Mazmanian, Luis B. and Nelly Soux Professor of Microbiology and affiliated faculty member with the Tianqiao and Chrissy Chen Institute for Neuroscience at Caltech. A paper describing the study appears on February 14 in the journal *Nature*.

Decades of research have shown that the communities of bacteria that inhabit the intestines of animals (the microbiome) influence the immune system and metabolism; studies in the last few years have linked the microbiome to brain function and mood. People with certain neurological conditions have distinctly different gut bacteria communities. Further, studies in mice have shown that manipulating these communities can alter neurodevelopmental and neurodegenerative states, either ameliorating or exacerbating symptoms.

"It's been really difficult to show *causation* between something that's happening in the gut and the brain, rather than just associations between the disease states and the presence or absence of certain microbes," says Brittany Needham, first author of the new study and a postdoctoral scholar in the Mazmanian lab. "We were interested in trying to understand the molecular messages that are going between the gut and the brain, and how these signals may lead to changes in behavior."

This study focused on a bacterial metabolite (a by-product of microbes) called 4-ethylphenyl sulfate, or 4EPS. Initially produced by microbes in the intestines, 4EPS is then absorbed into the bloodstream and circulates throughout the body in both humans and mice. In 2013, the Mazmanian lab showed that this particular molecule was present in higher levels in mice with altered neurological development, specifically, a mouse model of autism and schizophrenia. Though other aspects of the altered microbiome differed from the healthy microbiome, 4EPS levels were by far the most different. Additionally, in a screen of human blood samples from 231 individuals, 4EPS levels were about seven times higher in children on the autism spectrum than in neurotypical children.

In this work, the team focused on the effects of 4EPS on mouse models of anxiety. While anxiety disorders in humans are complex, animal models provide a way to study the precise changes in the brain and body that lead to anxious behaviors. "Anxiety" in mice is measured by their willingness to explore or hide in a new space as well as the time spent in a risky environment. Bold mice will explore a new space, sniffing around, but anxious mice will hide, as if facing a predator, instead of exploring.

The study compared two groups of laboratory mice: one group was colonized with a pair of bacteria that were genetically engineered to produce 4EPS; the control group of mice were

colonized with bacteria that were identical except lacked the ability to produce 4EPS. Then, the mice were introduced to a new arena, and researchers measured each mouse's behavior.

The mice with 4EPS spent much less time exploring the area and more time hiding as compared to their non-4EPS counterparts, indicating higher levels of anxiety. Brain scans of the 4EPS mice also showed that some of the brain regions associated with fear and anxiety were more activated in addition to overall changes in brain activity and functional connectivity.

Looking closer at brain cells within these altered regions, the team found that particular cells called oligodendrocytes were altered. These cells are important in part because they produce a protein called myelin, which acts as a protective coating around neurons and nerve fibers called axons, like insulation around an electrical wire. The team found that in the presence of 4EPS, oligodendrocytes are less mature and consequently produce less myelin, leading to thinner insulation around axons.

However, when the 4EPS mice were treated with a drug known to increase myelin production in oligodendrocytes, the drug was able to overpower the negative effects of 4EPS -- the mice regained normal myelin production, and the anxious behaviors were reduced.

In a related study appearing simultaneously in the journal *Nature Medicine*, Needham showed that treating mice with an oral drug to soak up and remove 4EPS from their systems led to reductions in anxious behaviors. This result enabled a small clinical study that also gave humans the drug in an open-label trial (no placebo or control group). Sequestering 4EPS in the human gut led to reduced levels of 4EPS in the blood and urine, and many of the 26 study participants displayed overall decreased levels of anxiety.

"It's an exciting proof-of-concept finding that a specific microbial metabolite alters the activity of brain cells and complex behaviors in mice, but how this is happening remains unknown," says Mazmanian. "The basic framework for brain function includes integration of sensory and molecular cues from the periphery and even the environment. What we show here is similar in principle but with the discovery that the neuroactive molecule is of microbial origin. I believe this work has implications for human anxiety or other mood conditions."

The next steps for the work are to examine the mechanisms through which 4EPS affects oligodendrocytes -- which proteins it may be interacting with, whether 4EPS is affecting changes directly in the brain, or if it is affecting another part of the body and those effects are making their way up to the brain. Also, it will be critical to show that the human data have an effect in a well-powered and controlled clinical trial, which is now underway.

In addition to Needham and Mazmanian, Caltech co-authors are former research technician Mark Adame; research technician Joseph Boktor; former postdoctoral scholar Wei-Li Wu (now of National Cheng Kung University in Taiwan); postdoctoral scholar Claire Rabut; EM scientist Mark Ladinsky; lecturer in chemistry Son-Jong Hwang; graduate student Jessica Griffiths; Pamela Bjorkman, David Baltimore Professor of Biology and Bioengineering, Merkin Institute Professor, and executive officer for biology and biological engineering; and Mikhail Shapiro, professor of chemical engineering and Howard Hughes Medical Institute Investigator.

Additional co-authors are Masanori Funabashi of Stanford University and Daiichi Sankyo RD Novare Co.; Zhuo Wang, Yumei Guo, and Daniel Holschneider of USC; Jillian Haney and Daniel Geschwind of UCLA; Qiyun Zhu of UC San Diego and Arizona State University; Rob Knight of UC San Diego; and Michael Fischbach of Stanford University.

Funding was provided by the Center for Environmental Microbial Interactions, the National Science Foundation, the Human Frontier Science Program, the National Institutes of Health, the Ministry of Science and Technology in Taiwan, the Heritage Medical Research Institute, and Lynda and Blaine Fetter. Sarkis Mazmanian is co-founder of Axial Therapeutics, which conducted the clinical trial.

### Story Source:

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

---

### Journal Reference:

1. Brittany D. Needham, Masanori Funabashi, Mark D. Adame, Zhuo Wang, Joseph C. Boktor, Jillian Haney, Wei-Li Wu, Claire Rabut, Mark S. Ladinsky, Son-Jong Hwang, Yumei Guo, Qiyun Zhu, Jessica A. Griffiths, Rob Knight, Pamela J. Bjorkman, Mikhail G. Shapiro, Daniel H. Geschwind, Daniel P. Holschneider, Michael A. Fischbach, Sarkis K. Mazmanian. **A gut-derived metabolite alters brain activity and anxiety behaviour in mice.** *Nature*, 2022; DOI: [10.1038/s41586-022-04396-8](https://doi.org/10.1038/s41586-022-04396-8)
-

## 8. 母親マウスは鼻で血を感知して探索・リスクアセスメント行動に出る -体外に出た血中ヘモグロビンが化学感覚シグナルとなる-

日付:2022 年 2 月 14 日

ソース:東京大学

概要:[https://www.a.u-tokyo.ac.jp/topics/topics\\_20220203-1.html](https://www.a.u-tokyo.ac.jp/topics/topics_20220203-1.html)

### 発表者

小坂田拓哉(東京大学大学院農学生命科学研究科 応用生命化学専攻 特任研究員:  
研究当時)

阿部峻之(東京大学大学院新領域創成科学研究科 先端生命科学専攻 博士課程:研  
究当時)

板倉拓海(東京大学大学院農学生命科学研究科 応用生命化学専攻 博士課程 3 年)

森裕美(東京大学大学院農学生命科学研究科 応用生命化学専攻/JST ERATO 東原  
化学感覚シグナルプロジェクト 学術支援専門職員:研究当時)

東原和成(東京大学大学院農学生命科学研究科 応用生命化学専攻 教授/東京大学  
ニューロインテリジェンス国際研究機構(WPI-IRCN)連携研究者)

---

### 発表のポイント

- マウスは外界にある血を鼻の中に取り込み、血中のヘモグロビンが化学感覚シグナル(注 1)として感知されることが明らかになりました。
- 鼻に入ったヘモグロビンは、鼻腔下部に存在する鋤鼻(じょび)器官(注 2)の神経組織に存在する G タンパク質共役型受容体(注 3)の一つ Vmn2r88 で受容されます。母親マウスでは、脳の視床下部の腹内側核背側部(VMHd・注 4)にヘモグロビンシグナルが伝達され、探索・リスクアセスメント様行動(注 5)が表出することがわかりました。
- ヘモグロビンは血中において酸素運搬能を有していることが知られていますが、体外に出ると化学感覚シグナルとしての機能を持ち、子育てをしている母親マウスはヘモグロビンの存在で周囲の環境の危険性等を伺っている可能性が考えられます。

## 発表概要

げっ歯類を含む動物の多くは、五感のひとつである嗅覚を主に用いて周囲の環境などの重要な情報を取得します。マウスにおいては、低分子有機化合物からなる揮発性の匂い分子だけでなく、ペプチドやタンパク質などの不揮発性の物質も化学感覚シグナルとして受容されることが知られています。不揮発性分子は鼻腔下部に位置する鋤鼻器官 (VNO: vomeronasal organ) で受容されて、社会行動に影響を与えます。

今回、東京大学大学院農学生命科学研究科の東原和成教授らの研究グループは、マウスの血液が鋤鼻器官に存在する神経細胞を活性化することを見出し、その活性化因子はヘモグロビンであることを発見しました。さらに、ヘモグロビンは鋤鼻神経細胞に発現している G タンパク質共役型受容体の一つによって受容され、母親マウスにおいては、視床下部の亜領域である腹内側核背側部 (VMHd; dorsal part of the VMH) を活性化し、その結果、探索・リスクアセスメント様行動が引き起こされることが明らかになりました。ヘモグロビンは血中で酸素運搬能がよく知られていますが、争いや出産などで体外に出た血は化学感覚シグナルとしての機能を持つという驚くべき知見です。子育てをしている母親マウスはヘモグロビンの存在で周囲の環境の危険性等を伺っていると思われます。人間のように言葉を持たない動物にとって「血は口ほどに物を言う」のかもしれません。

## 発表内容

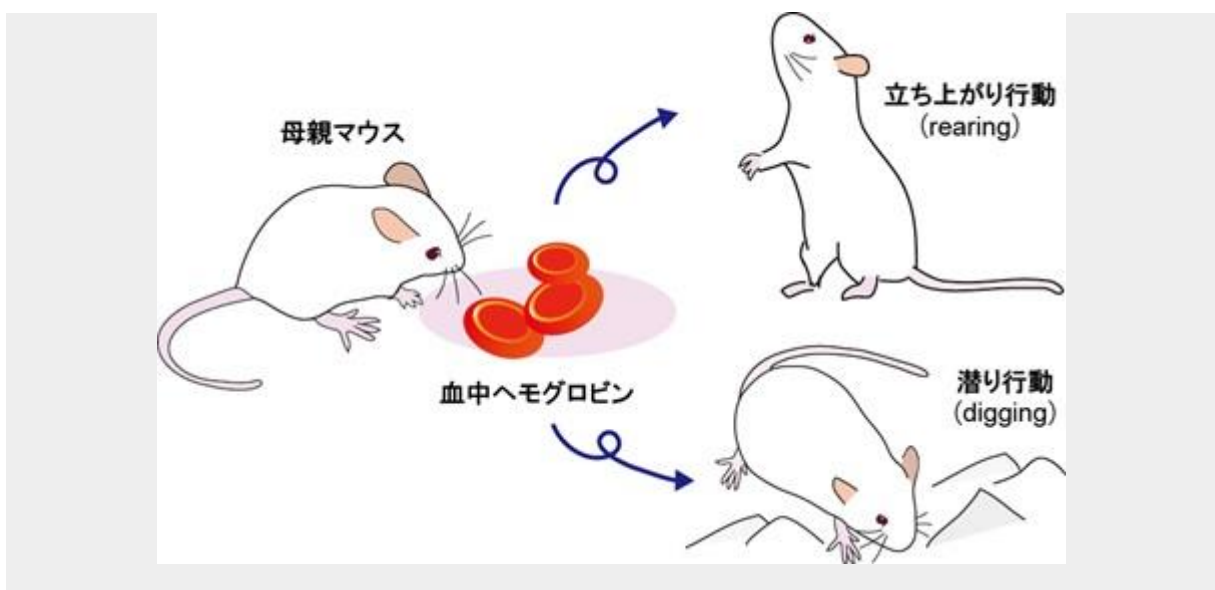


図1 母親マウスは鼻で血を感知して探索・リスクアセスメント行動に出る

母親マウスは血中に含まれるヘモグロビンを鼻から取り込むと、立ち上がり行動(rearing)や潜り行動(digging)といった探索・リスクアセスメント様行動を顕著に示すようになります。

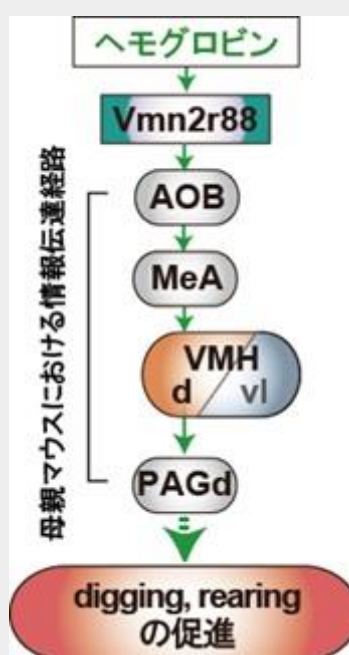


図2 血液中に含まれるヘモグロビンが母親マウスの探索・リスクアセスメント行動を制御する際の受容体ならびに神経回路

ヘモグロビンは鼻腔下部に存在する鋤鼻器官に発現する鋤鼻2型受容体の1つである Vmn2r88 で受容され、その情報が AOB→MeA→VMHd→中脳水道周囲灰白質背側部(PAGd)という神経回路を伝達されることで、母親マウスにおいて潜り行動(digging)や立ち上がり行動(rearing)を促進させます。

ヒトは生活環境に存在する様々な匂い物質を受容し、その匂い情報は様々な反応や感情を引き起こします。マウスを含むげっ歯類などの動物においては、ヒトが匂いとして感じることでできる揮発性有機化合物(匂い分子)だけでなく、ペプチドやタンパク質などの不揮発性分子も化学感覚シグナルとして利用していることが知られています。不揮発性の分子は、くんと嗅いだり舐めたりすることによって、鼻腔下部に存在する鋤鼻器官(VNO)という組織に取り込まれ、受容されます。東京大学大学院農学生命科学研究科の東原和成教授らの研究グループは、以前に、雄マウスの涙液中に含まれるペプチド ESP1(注6)がフェロモンとして機能するというを発見しました。

(Kimoto *et al.*, *Nature* 2005, Haga *et al.* *Nature* 2010)。当時、研究グループは涙液のみならず、唾液を分泌する顎下腺(がくかせん)からも鋤鼻活性を検出して報告していましたが、その後、その活性は混在していた血液によるものであることがわかりました。そこで、血液中に含まれる鋤鼻活性物質の同定を最初の動機として本研究は開始されました。

どの血中成分が鋤鼻活性を有しているのかをマウス血液の精製ならびに初期応答遺伝子を指標にした活性化細胞のマッピング(注 7)を行い検証したところ、ヘモグロビンを含む画分のみが鋤鼻活性を有していることがわかりました。続いて、様々な生物種由来のヘモグロビンを供した生物検定を行うと、マウス以外の生物種のヘモグロビンからも鋤鼻活性が検出されるとともに、魚類など進化的に遠い生物のヘモグロビンは活性を示しませんでした。そこで、各種のヘモグロビンのアミノ酸配列を比較し、活性に重要と思われるアミノ酸残基に変異を導入すると、17 番目に位置しているアミノ酸残基グリシン(Gly17)が鋤鼻活性に重要であることが明らかになりました。次に、*double in situ* ハイブリダイゼーション(注 8)によるスクリーニングと CRISPR/Cas9 ゲノム編集システム(注 9)を用いることによって、約 120 種類の受容体を含む G タンパク質共役型受容体ファミリーの中から鋤鼻 2 型受容体 Vmn2r88 がヘモグロビンの受容体であることを見出しました。

鋤鼻で感知されたヘモグロビンの情報はどのような脳神経回路によって伝達されるか、また、ヘモグロビンはどのような作用を引き起こすかという疑問に対して、ヘモグロビンを受容したマウスの脳で活性化される領域を検索しました。鋤鼻受容体で受容されたシグナルは、鋤鼻神経細胞がその軸索を伸ばしている副嗅球(AOB)へ伝達され、その後は、扁桃体内側核(MeA)や視床下部腹内側核(VMH)といった高次脳領域へと伝達されることが知られており、初期応答遺伝子を指標にしてこれらの領域の活性化細胞のマッピングを行いました。その結果、単離飼育されている雄マウスや雌マウスでは MeA や VMH における活性化は見られませんでした。母親マウスにおいて、MeA ならびに VMH の背側部(VMHd: dorsal part of the VMH)において活性化が観察されました。つまり、ヘモグロビンが子育てをしている母親マウスにとって重要な役割を有していることが示唆されました。

次に、ヘモグロビンがどのような作用を引き起こすかを検証するため、様々な行動実験を行いました。血液は雄マウス同士による争いや出産時に体外に放出されるので、まず母親マウスが示す母性攻撃行動(注 10)への影響を調べましたが、変化は観察

されませんでした。そこで、ホームケージにいる母親マウスにヘモグロビンを提示した際の行動変化を詳しく解析すると、巣材を掘ってその下に潜る行動(digging)が顕著に観察されることが明らかになりました。この行動は雄マウスや子育てをしていない雌マウスでは観察されず、母親マウスでのみ観察されました。これは不安になった結果なのかをオープンフィールド試験(注 11)で検証したところ、ヘモグロビン受容による不安行動は見え、立ち上がり行動(rearing)の増加が観察されました。不安やストレスなどの状況に関連する血中コルチコステロン濃度はヘモグロビンの受容によって変化しないことなどから、ヘモグロビンを受容した母親マウスにおける digging と rearing 行動の表出は、不安行動ではなく、探索・リスクアセスメント様行動であるものと考察されました。

最後に、母親マウスにおけるこれらの探索・リスクアセスメント様行動を支配する脳領域の検証を行いました。ここでは、初期応答遺伝子によるマッピングによって母親マウスでのみ活性化が観察された視床下部腹内側核の背側部(VMHd)に着目しました。薬理遺伝学的手法(注 12)や光遺伝学(注 13)を用いて、VMHd の神経活動の人為的な操作を行ったところ、digging 行動が制御されました。この結果は、VMHd がヘモグロビンによる母親マウスでの探索・リスクアセスメント様行動をコントロールしている脳領域であることを示しています。これまでに VMHd は防御行動等への関わりが報告されていることを考慮すると、子育てをしている母親マウスはヘモグロビンの存在で周囲の環境の危険性等を伺っていると思われます。

本研究では、動物の血液中に存在して酸素の運搬という重要な役割を担っているヘモグロビンが、体外に放出されて存在すると、鼻で感知される化学感覚シグナルとなるという意外な事実を明らかにしました。ヘモグロビンの情報は、母親マウスにおいてのみ視床下部へと伝達され、探索・リスクアセスメント様行動を引き起こします。すなわち、ヘモグロビンが雌マウスのライフサイクル依存的に化学感覚シグナルとして機能することを示しています。しかし、なぜヘモグロビンの効果は母親マウスにおいてのみ観察されるのでしょうか。母親マウスの行動を仔マウス と同居した状況、仔マウスを取り除いた状況、また、ホームケージでなくきれいな巣材を敷き詰めた状況下で観察しました。すると、仔マウスと同居した状況と比較して、仔マウスがいない状況では巣材に潜る行動(digging)がより顕著に観察されました。このことは、母親マウスにおける周囲の環境への感受性、敏感さの違いに依存してヘモグロビンの効果がみられる可能性を示唆しています。また、母親マウスが過去の出産時に血液を受容し

た経験を有することとも関連するかもしれません。一方で、マウス以外の生物種のヘモグロビンも活性を持っていたという事実は、母親マウスが同種間での争いだけでなく、他種すなわち天敵等の情報も周囲に存在するヘモグロビンから認識している可能性を示唆しています。

本研究では、血液という身近に存在する物質が、体外で化学感覚シグナルとして働くという驚くべき事実とその情報伝達機構を明らかにしました。動物は、外界のシグナルをくまなく感知することによって、ライフサイクルの状況に適した適切な行動を取り、自分や家族の生存や種の保存のために役立てているのです。

#### 【研究グループの構成】

小坂田拓哉(東京大学大学院農学生命科学研究科 応用生命化学専攻 特任研究員:研究当時)

阿部峻之(東京大学大学院新領域創成科学研究科 先端生命科学専攻 博士課程:研究当時)

板倉拓海(東京大学大学院農学生命科学研究科 応用生命化学専攻 博士課程 3 年)

森裕美(東京大学大学院農学生命科学研究科 応用生命化学専攻/JST ERATO 東原化学感覚シグナルプロジェクト 学術支援専門職員:研究当時)

石井健太郎(東京大学大学院農学生命科学研究科 応用生命化学専攻 博士課程:研究当時)

江口諒(東京大学大学院農学生命科学研究科 応用生命化学専攻 修士課程:研究当時)

村田健(東京大学大学院農学生命科学研究科 応用生命化学専攻 特任助教)

齊藤航介(東京大学大学院農学生命科学研究科 応用生命化学専攻 博士課程 2 年)

埜-山中紗智子(東京大学大学院農学生命科学研究科 応用生命化学専攻 特任研究員:研究当時)

木本裕子(東京大学大学院新領域創成科学研究科 先端生命科学専攻 博士課程:研究当時)

吉原良浩(理化学研究所 脳神経科学研究センター システム分子行動学研究チーム チームリーダー)

宮道和成(東京大学大学院農学生命科学研究科 応用生命化学専攻 特任准教授:研究当時/JST ERATO 東原化学感覚シグナルプロジェクト グループリーダー:研究当時)

東原和成(東京大学大学院農学生命科学研究科 応用生命化学専攻 教授/東京大学ニュー  
ロインテリジェンス国際研究機構(WPI-IRCIN)連携研究者)

---

## 発表雑誌

---

雑誌名

Nature Communications

論文タイトル

Hemoglobin in the blood acts as a chemosensory signal via the mouse  
vomeronasal system

著者

Takuya Osakada\*, Takayuki Abe\*, Takumi Itakura\*, Hiromi Mori\*,  
Kentaro K Ishii, Ryo Eguchi, Ken Murata, Kosuke Saito, Sachiko Haga-  
Yamanaka, Hiroko Kimoto, Yoshihiro Yoshihara, Kazunari Miyamichi, and  
Kazushige Touhara¶ (\* equally contribution; ¶ corresponding author)

DOI 番号

10.1038/s41467-022-28118-w

<https://www.nature.com/articles/s41467-022-28118-w>

---

## 問い合わせ先

---

東京大学大学院農学生命科学研究科 応用生命化学専攻 生物化学研究室  
教授 東原和成(トウハラ カズシゲ)

Tel:03-5841-5109

Fax:03-5841-8024

E-mail:ktouhara@mail.ecc.u-tokyo.ac.jp

研究室 URL:<http://park.itc.u-tokyo.ac.jp/biological-chemistry/>

- 注 1 化学感覚シグナル

動物同士のコミュニケーションにおいては、視覚、聴覚において受容される物理的信号に加え、においやフェロモンといった化学的信号も重要であることが知られている。嗅覚や味覚など化学的信号を受容する感覚は化学感覚(Chemical senses)と総称されるようになり、信号を媒介する役割を有するにおいなどの物質は化学感覚シグナル(Chemosensory signal)と呼ばれる。

- 注 2 鋤鼻器官(VNO: vomeronasal organ)

鼻腔下部に存在する管状の感覚器であり、フェロモンをはじめとした化学感覚シグナルの受容に関わる。両生類から哺乳類の多くの動物に存在するが、ヒトなどの高等霊長類においては機能していない。鋤鼻器官で受容されたシグナルの情報は、一次中枢である副嗅球を経由して、扁桃体内側核や視床下部腹内側核といった高次脳領域に伝達される。

- 注 3 G タンパク質共役型受容体

細胞膜上に存在する受容体タンパク質の一種であり、神経伝達物質、ホルモン、匂い分子など様々なリガンドを受容する。7 回膜貫通構造を有し、N 末端は細胞外に C 末端は細胞内に位置する。化学物質などの細胞外からのシグナルを受容すると、受容体は構造変化を起こし、細胞質側に結合している G タンパク質が活性化され、細胞内シグナル伝達が生じる。

- 注 4 視床下部腹内側核(VMH: ventromedial hypothalamic nucleus)

視床下部腹内側核(VMH)は、背側部(VMHd: dorsal part of VMH)と腹外側部(VMHvl: ventro-lateral part of VMH)の 2 つの亜領域にわけられる。VMHd に分布する神経細胞の大半には転写因子 SF1(Steroidgenic Factor 1)の発現がみられる。一方で、VMHvl の細胞には SF1 の発現はみられず、エストロゲン受容体 1(Esr1)が領域の分子マーカーとして用いられることが多い。VMHd の SF1 発現細胞群は防御行動との関わりが報告されている一方で(Kunwar *et al.*, *elife* 2015)、VMHvl に分布する Esr1 発現細胞群は、雌雄のマウスにおける攻撃行動などに関与していることが知られている(Lin *et al.*, *Nature* 2011, Hashikawa *et al.*, *Nature Neuroscience* 2017)。

- 注 5 探索・リスクアセスメント様行動

マウス等の動物が、周囲の情報を得るために起こす行動である。新奇な物体等に対し這いつくばりながらゆっくりと近づく行動や、新奇環境において立ち上がって周囲を見渡す行動(rearing)や、穴を掘り潜る行動(digging)などを行うことで周囲の探索を行う。

- 注 6 ESP ファミリー

マウスのゲノム上には 38 種類の ESP(Exocrine gland-Secreting Peptide)遺伝子が存在し、ペプチドファミリーを形成している。一方で、ヒトのゲノム上には ESP 遺伝子は存在していない(Kimoto et al., *Current Biology* 2007)。マウスの ESP ペプチドの中では ESP1 や ESP22 についてその解析が進んでおり、雄マウスの涙液中に分泌される ESP1 は V2Rp5(Vmn2r116)を発現する鋤鼻神経細胞で受容され、雌マウスの性行動や雄マウスの攻撃行動を促進する機能を持つ(Haga et al., *Nature* 2010, Hattori et al., *Current Biology* 2016)。近年では ESP22 についても解析が進み、ESP22 が生後 2-3 週令の幼少マウスの涙液中にのみ分泌され、V2Rp4 (Vmn2r115)で受容され、雌雄のマウスの性行動を抑制することが明らかにされている(Ferrero et al., *Nature* 2013, Osakada et al., *Nature Communications* 2018)。

- 注 7 初期応答遺伝子を指標にした活性化細胞のマッピング

初期応答遺伝子とは神経細胞の活性化に伴い、短時間で発現が見られる遺伝子のことである。神経科学分野においては、初期応答遺伝子の発現が神経細胞の活性化の指標として使われることが多い。本研究では、初期応答遺伝子である *c-Fos* もしくは *Egr1* の発現を指標として用い、活性化細胞を定量した。それによって、ヘモグロビンによって活性化されている鋤鼻神経細胞を標識した。加えて、ヘモグロビンにより活性化される神経細胞が多く分布する脳領域の絞り込みを雌雄のマウス、また、母親マウス間での比較をしながら行った。

- 注 8 Double *in situ* ハイブリダイゼーション

Double *in situ* ハイブリダイゼーションは、細胞に発現する特定の mRNA を認識する RNA プローブを同時に複数利用することで異なる mRNA を同時に検出する手法である。本研究では、神経細胞の活性化の指標となる初期応答遺伝子 *Egr1* を認識する RNA プローブと各鋤鼻 2 型受容体を認識する RNA プローブを

利用した。それによって、ヘモグロビンによって活性化される鋤鼻神経細胞において発現している鋤鼻 2 型受容体を 1 種類(Vmn2r88)に絞り込んだ。

- 注 9 CRISPR/Cas9 ゲノム編集システム

CRISPR(Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeat)/Cas9(CRISPR associated protein 9)は本来、細菌や古細菌においてウイルスなどの侵入物を標的として、それらを排除するように機能する適応免疫機構である。CRISPR/Cas9 を利用すると哺乳類をはじめとしたさまざまな生物種において、ゲノム中の任意の配列を切断できることが明らかにされた。現在では、CRISPR/Cas9 ゲノム編集システムを用いることで、さまざまな生物種において、簡便かつ従来の方法と比較すると短時間で、遺伝子ノックアウト個体を作製することが可能となっている。

- 注 10 母性攻撃行動

攻撃行動は、自発的な闘争行動が生じやすい雄個体のみならず、雌個体によっても示される。雌のげっ歯類は、妊娠成立を境として高い攻撃性を示すようになることが知られており、この妊娠成立から養育期の雌のげっ歯類が示す攻撃性は母性攻撃行動と呼ばれている。母性攻撃行動に深く関わる脳神経回路ならびに妊娠成立前後の変化については様々な解析が進められているが、視床下部の視索前野(MPOA: medial preoptic area)などが重要な領域として知られている。

- 注 11 オープンフィールド試験

オープンフィールド試験は、げっ歯類の不安行動や探索的行動等を調査するために用いられる行動実験のひとつである。新奇環境における自発的な活動性を測定するため、オープンフィールド試験では空のテストアリーナが用いられ、本研究では、正方形のアリーナが利用された。移動距離、立ち上がり行動、中央区画の滞在時間などが測定対象とされている。

- 注 12 薬理遺伝学ツール

薬理遺伝学ツール DREADD(Designer Receptors Exclusively Activated by Designer Drug)は人工的合成リガンドによって特異的に活性化されるように遺伝子変異を加えた G タンパク質共役型受容体である。本研究では、ヒト M4 ムスカリン性アセチルコリン受容体を元にして、生体内には存在しない化学物質 clozapine-N-oxide(CNO)によって活性化されるよう改変された人工受容体

hM4Di を用いた。hM4Di を神経細胞に局在させると、CNO を受容した際にその神経細胞の活動を抑制することができる。

- 注 13 光遺伝学

光遺伝学(オプトジェネティクス)は、光で活性化されるタンパク質を特定の細胞に導入し、その細胞の機能を光照射によって制御する手法のことである。本研究では、光感受性の非選択的な陽イオンチャネルである Channelrhodopsin 2(ChR2)を用いた。ChR2 を発現する神経細胞に光ファイバーを介して青色光を照射することで、特定の神経細胞群の活性化を誘導することができる。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

---

<英文> [Hemoglobin acts as a chemosensory cue for mother mice to protect pups, study finds -- ScienceDaily](#)

## Hemoglobin acts as a chemosensory cue for mother mice to protect pups, study finds

*Date:*

February 14, 2022

*Source:*

University of Tokyo

*Summary:*

Hemoglobin is well known as the molecule in blood responsible for carrying oxygen around the body, but when fresh mouse blood is detected in the nose, the molecule also works as a chemosensory signal warning lactating mother mice to protect their young, researchers have found.

### FULL STORY

---

Biochemists in Japan were surprised to discover that the molecule hemoglobin in the blood works not only as an oxygen carrier, but when the blood is spilled as a result of aggression, accident or predator attack, the molecule also acts as a chemosensory signal -- a chemical stimulus picked

up by the senses, namely smell in this case -- for lactating mother mice, prompting digging or rearing behavior in them to check the surrounding environment and keep their offspring safe.

---

A paper describing the researchers' findings has just been published in the journal *Nature Communications*.

Back in 2005, researchers in the lab led by Kazushige Touhara at the University of Tokyo had already discovered in the tears of male mice a pheromone -- a type of chemical substance secreted by animals that influences the behavior of others in the same species -- named ESP1 (exocrine gland-secreting peptide 1), which is composed of protein. When investigating how sensory neurons in the vomeronasal organ (the organ responsible for detecting chemosensory signals such as pheromones) were stimulated by ESP1, they found that an unidentified molecule from the saliva glands was also mysteriously activating these neurons.

In subsequent research trying to nail down the source of this neuron activation, the researchers found that contamination of the gland by the blood was responsible. However, the specific molecule driving the activity and the neural pathways involved remains unknown.

Then the researchers first exposed male mice to a small quantity of the blood, and observed blood-dependent activation of peripheral sensory neurons located in the vomeronasal organ in the nose. They further found that this vomeronasal stimulatory activity was prompted by cell lysate (the contents of broken up blood cells), but not in plasma (the part of the blood that carries water, salts and enzymes), and so they purified the cell lysate and employed protein sequence analysis and absorption spectrum analysis to find out which molecular compounds in the lysate were inducing the neuronal activity. The results demonstrated that hemoglobin was responsible.

"Everyone, even schoolchildren, knows that hemoglobin is the oxygen-carrying molecule in the blood, so this finding of its role as a chemosensory signal in the nose came as a real surprise to us," said Touhara, the corresponding author of the paper and professor with the University of Tokyo's Department of Applied Biological Chemistry.

Mice in their natural environment encounter the blood under specific conditions, such as upon an injury due to aggression among males, damage by predator attack, and pup delivery. Nevertheless, when the researchers investigated the effects of hemoglobin on social behaviors such as aggression and sexual behavior, they observed no obvious change in male-male aggression, maternal aggression, or sexual behavior upon hemoglobin exposure.

Once they searched responsible brain regions for the hemoglobin signal, it was only in lactating mothers that a specific neural activation in one of the regions in the hypothalamus that received the information from vomeronasal sensory neurons. Therefore, the researchers started to look at the behaviors of lactating female mice upon exposure to hemoglobin.

"The mothers immediately showed digging or rearing behavior once they received hemoglobin after playing with a cotton swab soaked in it," Touhara continued. "And the same behavior was observed with exposure to fresh blood."

The researchers also found that hemoglobin in the blood stimulates vomeronasal sensory neurons through one specific receptor, Vmn2r88. Meanwhile, in mice lacking Vmn2r88, the increase of digging or rearing behavior was not observed, suggesting that this behavior is controlled by the specific ligand-receptor pair comprising hemoglobin binding to Vmn2r88.

Next, by using optogenetics to manipulate neural activities in the hypothalamus with light and genetic engineering technologies, the researchers were able to replicate the digging behavior, and from this proposed a responsible neural circuitry that regulates these hemoglobin-mediated behaviors.

Such digging and rearing represent a kind of exploratory and/or risk-assessment behavior, suggesting that the response to hemoglobin appears to be important for mothers to protect their pups by checking their external environment. This leads to the next question of why only lactating mothers show this behavioral response.

From this study, Touhara and his team found that one of the well-known molecules in the blood, hemoglobin, works as a chemosensory molecule and its receptor-circuit mechanism is responsible for a type of exploratory and/or risk-assessment behavior in lactating female mice. It shows that animals detect the signals surrounding their living environment and display appropriate response according to their life stage.

### Funding

T.O., T.A., and K.K.I. are supported by research fellowship for young scientist from JSPS. This work was supported by Grants-in-Aid for Scientific Research (S) (Grant Numbers 24227003 and 18H05267) and Young Scientists (S) (Grant Number 19677002) from JSPS Japan and ERATO Touhara Chemosensory Signal Project from JST, Japan (Grant Number JPMJER1202) to K.T., and JSPS Kakenhi (Grant Number 16K20963 and 17H05552) to K.Miyamichi.

---

### Story Source:

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

---

### Journal Reference:

1. Takuya Osakada, Takayuki Abe, Takumi Itakura, Hiromi Mori, Kentaro K. Ishii, Ryo Eguchi, Ken Murata, Kosuke Saito, Sachiko Haga-Yamanaka, Hiroko Kimoto, Yoshihiro Yoshihara, Kazunari Miyamichi, Kazushige Touhara. **Hemoglobin in the blood acts as a chemosensory signal via the mouse vomeronasal system.** *Nature Communications*, 2022; 13 (1) DOI: [10.1038/s41467-022-28118-w](https://doi.org/10.1038/s41467-022-28118-w)
-

## 9. ウイルスが自己免疫を誘発する新しい方法の発見 –マウス研究

日付:2022 年 2 月 28 日

ソース:ワシントン大学医学部

概要:

セントルイスのワシントン大学医学部の研究者らは、マウスを研究して、ロゼオロウイルスがこれまで知られていなかった方法で自己免疫を引き起こす可能性があることを発見した。

研究者らは、多くの自己免疫状態で重要な役割を果たす免疫細胞のグループである T 細胞に対するウイルス感染の影響を調査した。マウスで行われた研究では、研究者らは、マウスのロゼオロウイルスが胸腺（自己破壊的 T 細胞が同定され排除される器官）に感染し、器官のスクリーニングプロセスを妨害することを示した。感染から数ヶ月後、マウスは自己破壊的 T 細胞によって引き起こされる胃の自己免疫疾患を発症した。

「Journal of Experimental Medicine」誌で 2 月 28 日に公開されたこの研究は、ウイルスが自己免疫を引き起こす可能性があるこれまで知られていなかった方法を説明している。さらに、それは、マウスのロゼオロウイルスの近縁種であるヒトのロゼオロウイルスが、ヒトの自己免疫の考えられる原因としての調査を正当化することを示唆している。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

---

< 英文 > [New way viruses trigger autoimmunity discovered: In mice, roseolovirus disrupts immune cells' process of learning self-recognition -- ScienceDaily](#)

### New way viruses trigger autoimmunity discovered

In mice, roseolovirus disrupts immune cells' process of learning self-recognition

Date:

February 28, 2022

Source:

Washington University School of Medicine

Summary:

Studying mice, researchers at Washington University School of Medicine in St. Louis have discovered that roseolovirus can trigger autoimmunity in a previously unknown way: by disrupting the process by which immune cells learn to avoid targeting their own body's cells and tissues.

Autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis and Type 1 diabetes are thought to arise when people with a genetic susceptibility to autoimmunity encounter something in the environment that triggers their immune systems to attack their own bodies. Scientists have made progress in identifying genetic factors that put people at risk, but the environmental triggers have proven more elusive.

---

Researchers at Washington University School of Medicine in St. Louis have discovered that a viral infection can set a destructive process in motion, culminating in autoimmunity long after the infection has resolved. The researchers investigated the impact of viral infection on T cells, a group of immune cells that play a key role in many autoimmune conditions. In the study, which was conducted in mice, the researchers showed that murine roseolovirus infects the thymus -- the organ where self-destructive T cells are identified and eliminated -- and disrupts the screening process in the organ. Months after infection, the mice develop an autoimmune disease of the stomach driven by self-destructive T cells.

The study, published Feb. 28 in the *Journal of Experimental Medicine*, describes a previously unknown way a virus can trigger autoimmunity. Further, it suggests that human roseoloviruses, close relatives of murine roseolovirus, warrant investigation as possible causes of autoimmunity in people.

"It is very hard to find the culprit of a crime that was never even at the scene of the crime," said senior author Wayne M. Yokoyama, MD, the Sam J. Levin and Audrey Loew Levin Professor of Arthritis Research. "As clinicians, we often look directly in the diseased tissue, and if we find no virus we conclude that the disease was not caused by a virus. But here we have a situation in which a virus is doing its damage someplace else entirely. This virus goes to the thymus, which is where T cells undergo a process to select those cells useful for immune defense but also get rid of T cells that are too likely to damage the body's own tissues. And what we find is that this whole process, which is called central tolerance, is affected. T cells that shouldn't leave the thymus get out, and they manifest months later in the stomach, causing an autoimmune disease in a location that was never infected with the virus."

Human and mouse roseoloviruses are members of the herpesvirus family. In people, roseoloviruses cause roseola, a mild childhood illness that involves a few days of fever and rash. Most people have been infected with at least one roseolovirus by the time they start kindergarten. Like other herpesviruses, roseoloviruses cause lifelong infections, although the virus goes dormant and rarely causes symptoms after the initial infection.

Scientists have long suspected that roseoloviruses may be linked to autoimmunity. But the ubiquity of the viruses makes investigating any such connection difficult. It is hard to look for differences between infected and uninfected people when nearly everyone is infected early in life.

Instead, Yokoyama, first author Tarin Bigley, MD, PhD, a fellow in pediatric rheumatology, and colleagues studied murine roseolovirus, a recently discovered virus that infects the thymus and T cells of mice in the wild. The researchers infected newborn mice with the virus. Twelve weeks later, all of the mice had developed autoimmune gastritis, or stomach inflammation, though there were no signs of the virus in their stomachs. If the virus was promptly eliminated with antiviral drug treatment in the first few days, while it was still actively replicating, the mice did not develop gastritis three months later. If, however, the researchers waited to give an antiviral until the mice were 8 weeks old -- after the active infection had resolved but before the mice showed signs of

stomach problems -- the drug did no good at all; the mice still went on to develop gastritis a few weeks later.

Scientists already knew that viral infection can lead to autoimmunity if some of the virus's proteins happen to resemble normal human proteins. Antibodies meant to target the virus end up also reacting with normal human cells. The researchers found that the mice with gastritis had developed antibodies against proteins on stomach cells. But they also had developed antibodies against a wide array of normal proteins associated with other autoimmune conditions. In addition, they had many T cells that targeted the body's own normal proteins, and other changes to the T cell population that biased the immune system toward autoimmunity.

"We don't think the autoimmune gastritis is the result of molecular mimicry because we observed such a broad autoantibody response," Bigley said. "The observation that infected mice produced diverse autoantibodies, in addition to the anti-stomach autoantibodies, suggested that murine roseolovirus infection early in life was inducing a wide-ranging defect in the body's ability to avoid targeting its own proteins. This is why we focused our studies on the impact of infection on central tolerance rather than molecular mimicry."

The next step is to investigate whether a similar process occurs in people.

"Human autoimmune disease also may occur via viral infection that gets cleared but leaves damage that can cause autoimmunity," Yokoyama said. "But if so, there has to be some other factor that we don't understand yet that makes some people more susceptible to the autoimmune effects of roseolovirus infection, because almost all people are infected, but most people do not get autoimmune diseases. That is a really important topic for further investigation."

---

#### 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. Tarin M. Bigley, Liping Yang, Liang-I Kang, Jose B. Saenz, Francisco Victorino, Wayne M. Yokoyama. **Disruption of thymic central tolerance by infection with murine roseolovirus induces autoimmune gastritis.** *Journal of Experimental Medicine*, 2022; 219 (3) DOI: [10.1084/jem.20211403](https://doi.org/10.1084/jem.20211403)
-