

Bio News – May, 2022

In-Vivo Science
International, Inc.

今月の企業関連ニュース/他

3/30 上海の都市封鎖、一部区域で前倒し 新規感染 6,000 人に迫る

4/1 中国上海、ロックダウン延長 2,600 万人の市民生活制限

4/3 中国の新型コロナ新規感染 1 万 3,000 人 都市封鎖の上海で 8,000 人超

4/4 iPS 角膜移植「有効性を確認」 矯正視力回復の例も 阪大

4/4 ほ乳類が鳥インフルに感染 国内初

北海道札幌市で 2022 年 4 月 4 日、死骸で回収されたキタキツネが高病原性鳥インフルエンザウイルス(H5 亜型)に感染していたことが確認された。

環境省によると、哺乳類の高病原性「鳥インフル」への感染が確認されたのは国内で初めて。

4/4 米 Novavax のコロナワクチンの承認審議へ 承認なら国内 4 種類目に

アメリカのバイオテクノロジー企業、Novavax が開発した新型コロナワクチンについて厚生労働省は今月 18 日に専門部会を開き、国内での承認に関して審議をすると発表した。

4/5 コロナ治療薬の開発につながる ヒトと同等の抗体生み出すマウスの作製に成功 鳥大准教授らのグループが世界初

新型コロナウイルス感染症の治療薬など抗体医薬品の開発につながる「完全ヒト抗体産生マウス」の作製に、鳥取大医学部生命科学科の香月康宏准教授らの共同研究グループが、国内外で初めて成功した。これまで難しかった全てのヒト抗体遺伝子をマウスに組み込む技術を開発。安全性に優れた創薬や免疫反応解明への貢献が期待される。

マウスを使った抗体医薬品の開発は従来、マウス由来の抗体(免疫グロブリン)を取得し、一部をヒト抗体に置き換えて行われてきた。ヒト抗体遺伝子は余りにも大きく、全てを置き換えることができず、ヒトに投与されたときの安全性が課題だったため、完全なヒト抗体遺伝子の導入技術確立が求められていた。鳥取大、鳥取大発ベンチャー企業トランスクロモソミックス社(米子市)などのグループは、独自の染色体工学技術を使い、全ての遺伝子が搭載できるようにしたマウス人工染色体ベクター(遺伝子の運び屋)を開発。ヒトと同等の膨大で多様性のある完全ヒト抗体を生み出すマウス作製に成功した。完全ヒト抗体産生マウスは人工染色体の安定性に優れ、解析結果では肝臓や小腸、脾臓(ひぞう)など各組織でほぼ 100%を維持。ヒトに類似した抗体の多様性を示し、異物(抗原)に対するヒト抗体の取得効率が高いことが示された。

研究グループは既にこのマウスを使った感染症などに効く新規抗体医薬品の開発プロジェクトに着手。新型コロナワクチンやバイオ医薬品の安全性評価への活用も視野に入れる。

香月准教授は「がん、感染症、自己免疫疾患など幅広い疾患に対し、迅速で画期的な治療法開発や提供につながる」と話した。

九州大や東京薬科大も加わった研究成果は、英科学誌「ネイチャーコミュニケーションズ」の 5 日付オンライン版で公開された。

4/5 猫アレルギーの人でも大丈夫 アレルギーフリー・ネコの可能性

ゲノム(遺伝子)編集技術 CRISPR を使って、猫アレルギーを引き起こす原因を遮断する効果的な方法を研究者チームが発見した。低アレルギー化された猫は普通の猫と健康上全く変わりがないこともわかっている。

4/5 米国の COVID-19、その約 4 分の 3(72%)をいまやオミクロン株 BA.2 型が占める

- 4/5 Novartis が癌事業を製薬事業とまとめて 2024 年までに年間 10 億ドル経費削減
- [Novartis to save at least \\$1 billion by 2024 thanks to simplified structure](#) / Reuters

- 4/6 アメリカ、気候変動による災害対策で毎年 2 兆ドル必要と予想

アメリカ政府が、気候変化によって深刻化する洪水や山火事、ハリケーンなどで、連邦予算から毎年約 2 兆ドル(約 247 兆円)を追加で負担しなければならないという分析を出した。4 日(現地時間)、米経済メディア・CNBC は、連邦予算を管理する米行政管理予算局が気候変化で今後発生する費用増大を警告した、と伝えた。

- 4/6 新変異株「オミクロン XE」が出現、最も感染力が強い可能性

新型コロナウイルスのオミクロン株に、また新たな変異が加わった。英国の公衆衛生当局と世界保健機関(WHO)が発表した初期のデータによると、2 つの異なるオミクロン株が組み合わさったハイブリット型が英国で確認され、これまでで最も感染力が強い恐れがあるが、この変異株の脅威を判断するにはまだ早すぎると専門家は述べている。

- 4/6 消えたダーウィンの「進化論」ノート、匿名で返還 英ケンブリッジ大

英ケンブリッジ大学(Cambridge University)図書館は 5 日、21 年間行方不明になっていた自然科学者チャールズ・ダーウィン(Charles Darwin)のノート 2 冊が、匿名で返還されたと発表した。ノートには、「進化論」に関する先駆的な概念や、有名な「生命の樹」のスケッチが書き留められている。ノートをめぐっては 2001 年、特別所蔵品の写真撮影のため重要書庫から取り出されて以降、行方不明になっていると報告されていた。

- 4/6 コロナ、リバウンド傾向が鮮明に 厚労省の専門家組織が分析

- 4/7 よく伸び、切れないゲル素材 人工靱帯素材など期待 東大

元の長さの 30 倍以上伸ばしてもちぎれない高分子ゲル素材の開発に、東京大の酒井崇匡教授らの研究チームが成功した。人工靱帯(じんたい)などへの応用が期待できるという。論文は 7 日、米科学誌「サイエンス・アドバンス」に掲載される。

- 4/7 AstraZeneca 製ワクチン、大量廃棄か 購入量の半分に使い道なし

新型コロナウイルス対策として、政府が英 AstraZeneca から購入した 1 億 2 千万回分のワクチンのうち、半分の約 6 千万回分には使い道がなく、大量に廃棄される可能性があることが朝日新聞の取材でわかった。副反応として血栓症の報告があり、接種が広がらなかった。

- 4/7 Novavax 製ワクチン、5 月 23 日の週から配送へ 1~3 回目想定

- 4/8 ラット ES 細胞から精子の「もと」→子どもも マウスに次ぐ 2 例目

ラットの ES 細胞(胚(はい)性幹細胞)から、ラットの精子や卵子のもとになる細胞をつくることに成功したと、東京大医科学研究所などの研究チームが発表した。精子のできないラットにこの細胞を移植すると精子ができ、この精子からラットの子どもの子が生まれることも確認した。ES 細胞のように、さまざまな組織や臓器になれる細胞から、精子や卵子をつくり、子どもが生まれることに成功した動物は、2011 年に報告されたマウスに次いで、今回のラットが 2 例目。成果は 8 日、科学誌「サイエンス」(<https://www.doi.org/10.1126/science.abl4412>)で発表される。マウスとラットは同じ齧歯類(げっしるい)の仲間だが、体の大きさといった外見だけでなく、生理学的な

特徴は大きく異なる。同じ霊長類の中でも人間とチンパンジーがまったく異なる生物なのと似ている。マウスと同じ方法ではこれまで、ラットの ES 細胞からは精子などをつくることができていなかった。

4/8 iPS 細胞で神経突起が伸びる仕組み明らかに 脊髄損傷治療に期待

慶応大の研究チームは、ヒトの iPS 細胞を使い、細胞が「神経突起」を伸ばす仕組みの一端を明らかにした。突起が伸びることは、神経の再生に重要とされる。チームが進める脊髄(せきずい)損傷の治療研究にも重要な成果という。4日、米科学誌に発表された。

チームは、脊髄損傷から時間がたった「慢性期」の患者の治療をめざして研究を進めている。iPS 細胞から、神経細胞のもとになる細胞をつくり、患者に移植することを想定する。

4/8 最先端 AI 活用し次世代コロナワクチン開発へ NEC に国際基金が資金援助

NEC は 8 日、新型コロナウイルスなど多様なコロナ型ウイルスの発症予防に向け、最先端 AI(人工知能)を活用して、長期間効果が持続する次世代コロナウイルスワクチンの開発に着手したと発表した。ワクチン開発を行う機関に研究資金を提供する国際基金「感染症流行対策イノベーション連合(CEPI)」から日本企業として初めて援助を受け、今後 2 年間でワクチンの設計に取り組む。

4/10 異物混入を受けて Moderna が欧州で COVID-19 ワクチン 76 万回超投与分を回収

4/11 AstraZeneca 製新型コロナワクチン 政府 4,000 万回分をキャンセル

AstraZeneca 製の新型コロナワクチンについて、政府は、購入契約の 3 分の 1 にあたる 4,000 万回分をキャンセルしたと明らかにした。

厚労省・佐原健康局長「(AstraZeneca と購入契約をしている)1、2 回分をまとめて、1 億 2,000 万回分。キャンセルして供給を受けないことが可能で、すでに 4,000 万回分はキャンセルしている」

政府は、残り 8,000 万回分について、国内向けにおよそ 20 万回分を自治体に供給したほか、6,000 万回分を国際貢献として海外に供与することになっていると説明した。

一方で、キャンセル料については「秘密保持契約がある」として明らかにしなかった。

4/12 血液型違う親子間で生体肺移植 世界初、京都大病院

京都大医学部付属病院は 12 日、血液型不適合の親子間で生体肺移植を実施したと明らかにした。血液型不適合の臓器移植は激しい拒絶反応などのリスクが指摘されるが、免疫抑制剤の投与や血漿(けっしょう)交換など拒絶反応対策に最善を尽くし、親子ともに容体は安定しているという。京大病院によると、血液型不適合の生体肺移植は世界初。

4/13 第一三共のエンハーツが Seagen (本社:ワシントン州)の特許を侵害していると米国地裁陪審が判断

第一三共の抗癌剤 Enhertu(エンハーツ)は Seagen の特許を侵害しており、Seagen が 4,182 万ドルの損害を被ったと米国の地裁の陪審が判断した。Seagen は特許が失効する 2024 年 11 月まで Enhertu の米国での今後の売り上げの一部を同社に差し出すことも求めている。第一三共は陪審の判断に納得しておらず、申し立てや控訴を含むあらゆる手段を講じると言っている。

• <https://www.businesswire.com/news/home/20220408005567/en/>

4/14 筋ジストロフィーの薬開発、マウスで効果確認 福山型など治療に期待

筋ジストロフィーに対する薬を開発し、マウスの実験で病気の進行を抑える効果がみられたと、東京大や愛媛大などのグループが発表した。糖鎖異常型筋ジストロフィーが対象。その一つで日本人特有の福山型筋ジストロフィーなどの治療につながる事が期待される。

4/14 Boehringer Ingelheim が Autigen(本社:オクラホマ州)と協力して難聴の治療を見つける

- <https://www.businesswire.com/news/home/20220413005044/en/Autigen-Announces-Collaboration-with-Boehringer-Ingelheim-to-Discover-and-Develop-Novel-Treatments-for-Hearing-Loss>

4/15 乳がん遺伝子の変異で胃がんリスク5倍 理研など、10万人調査

遺伝性乳がん・卵巣がんの原因遺伝子「BRCA」について、日本人約10万人を調べたところ、この遺伝子に病的な変異があると、胃がん、食道がん、胆道がんを発症しやすくなる事が、理化学研究所などの国際チームの研究で分かった。日本人に多い胃がんでは、男女とも5倍なりやすいとの結果だった。今後、幅広いがんの早期発見や治療につながる事が期待される。

4/16 原因不明の小児肝炎、英国で相次ぐ WHO が監視

4/16 大型の鳥エミューが鳥インフル 国内初確認、北海道・網走の農場

4/17 イスラエルでの Pfizer の COVID-19 ワクチン四回目接種で感染率低下

4/19 Novavax 製コロナワクチンを薬事承認 国内で4種類目

Novavax 製の新型コロナワクチンは「組み換えたんぱくワクチン」と呼ばれ、Pfizer や Moderna と異なる仕組み。対象は18歳以上で、すでに別のワクチンを接種した人への3回目の接種として使用することも想定されている。

4/19 米CDC、今後は公共交通機関でのマスク着用義務なし

米疾病対策センター(CDC)は18日、全米の公共交通機関でのマスク着用義務がもはや効力を有しないと発表した。フロリダ州の連邦地裁判事がマスク着用義務は違法との判断を示したことに言及した。

CDCは今後マスク着用を強制しないが、公共交通機関の屋内の環境ではマスク着用を引き続き推奨すると説明した。

4/20 そしてマウスは父になる 子マウスを温め巣に戻す、カギの物質特定

マウスのオスが父親らしくなっていく仕組みは——。妊娠・出産を経て母親となるメスと違って、外側からは見えないオスの変化を、理化学研究所の研究チームが解明した。愛情などに関わるホルモンの分泌がカギとなっているらしい。

- <https://news.yahoo.co.jp/articles/d5c0f7ee31a1c80143a3734fd45827e55b3ffd4b>

4/20 米の公共交通機関でマスク着用義務の撤廃広がる

4/20 「マスク外す時期来ない」日医会長、ウイズコロナで欧米との違い強調

新型コロナウイルス対策をめぐる、海外の一部でマスクの着用規制を緩和する動きが広がっていることについて、日本医師会の中川俊男会長は20日の会見で、「ウイズコロナの状態でもマスクを外す時期は日本において来ないと思っている」と述べ、そうした対応は避けるべきだと強調した。

4/20 米主要航空各社、マスク着用要請取りやめ

米主要航空各社は 18 日、国内線や一部国際線で新型コロナウイルス対策として実施していたマスク着用要請を停止したと発表した。連邦地裁が公共交通機関での着用義務を違法と判断し、運輸安全局が義務を解除したため。

4/20 肺癌への第一三共/AstraZeneca のエンハーツ使用の承認申請を米国が優先審査中

4/21 人工組織を開発する Satellite Bio(本社: マサチューセッツ州ケンブリッジ)が 1 億 1,000 万ドルを手にとりスタート

CEO はかつて Novartis の遺伝子治療事業をかつて率いていた Dave Lennon 氏。

- <https://www.businesswire.com/news/home/20220420005240/en/Satellite-Bio-Reveals-Pioneering-Tissue-Therapeutics-Bioengineered-Tissues-That-Restore-Organ-Function-Bringing-Hope-Across-Diseases>

4/21 iPS で人工涙腺作製、世界初 重症のドライアイ治療に期待

人工多能性幹細胞(iPS 細胞)から、目の涙腺に似た立体的な組織をつくることに世界で初めて成功したと、大阪大の林竜平寄付講座教授(幹細胞応用医学)らのチームが 20 日、英科学誌「ネイチャー」に発表した。チームは、将来的に重症のドライアイの治療法や薬の開発につながるとしている。

4/21 大麻成分薬、日本初治験へ 難治性てんかん用、取締法改正も

大麻草から抽出した成分を含む医薬品の臨床試験(治験)が日本で初めて実施される見通しになったことが 21 日、関係者への取材で分かった。英医薬バイオ企業の難治性てんかん治療薬「エピディオレックス」で、届け出があった治験計画を厚生労働省が認めた。

4/21 米メルク日本法人、コロナ薬供給を 6 月に前倒し 使用拡大可能に

米製薬大手メルクの日本法人 MSD は 21 日、新型コロナウイルス治療薬「モルヌピラビル」について、日本政府への 160 万人分の供給を、6 月中旬までに終わるとの見通しを発表した。当初の 9 月末までの予定を前倒しする。

4/22 国内の製薬 2 社に 115 億円を追加支援 コロナ治療薬の開発を後押し

厚生労働省は 22 日、新型コロナウイルス感染症の治療薬の開発を後押しするため、塩野義製薬と興和に対し、計約 115 億円の緊急追加支援を実施すると発表した。

後藤茂之厚労相は同日の閣議後会見で、「国内企業が開発する治療薬の実用化は重要な課題。早期の実用化に向けてしっかりと後押しをしていきたい」と述べた。

内訳は塩野義に最大約 62 億円、興和に最大約 53 億円。塩野義は飲み薬を開発中で、厚労省で審査が続けられている。興和は抗寄生虫薬として承認されている「イベルメクチン」を新型コロナでも使えるように臨床試験(治験)でデータを集めている。いずれも軽症者らへの使用を想定する。

4/22 朝食を抜くと体重が増えるのに筋肉量は減少 名大グループ、マウスで解明

朝食を抜くと体重が増えるのに筋肉量は減ることを、名古屋大学の研究グループがマウスを使った実験で明らかにした。習慣的に食べない「朝食欠食」により肝臓の代謝などに関わる「体内時計」に異常が生じるためだという。研究グループは朝食を抜く習慣はメタボリックシンドロームなどの危険性を増大させると指摘している。

4/23 アルツハイマー病薬 aducanumab の欧州承認申請を Biogen が取り下げ

4/23 アステラス製薬の遺伝子治療の不出来は根深いらしく 3 つの開発を中止

アステラス製薬の遺伝子治療の開発の難航は死亡が立て続けに発生して頓挫している Ph1/2 試験段階の X 連鎖性ミオチューブラーミオパチー (XLMTM) 遺伝子治療 AT132 にとどまらず、デュシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD) 遺伝子治療 3 つ AT702、AT751、AT753 が前臨床試験データの検討を受けて打ち切られた。

それらの開発中止でアステラス製薬は 1 億 7,000 万ドルの資産を失うとされる。

4/23 小型センサーで脳活動を測定 てんかん治療に応用期待 東北大

脳が活動した際に生じる微弱な磁場の変化 (脳磁図) を小型のセンサーで測定することに成功したと、東北大の中里信和教授らの研究グループが 23 日までに発表した。難治性のてんかん治療などに役立つ可能性があるといい、研究成果は英科学誌「サイエンティフィック・リポーツ」に掲載された。

4/23 ネコは同居するネコの名前が分かる 「期待はずれ」利用して証明

ネコは、同じ家の中でくらす他のネコの名前を知っていることを、京都大学などの研究チームが明らかにし、科学誌「サイエンティフィック・リポーツ」に発表した。他のネコの名前を聞くと、そのネコの顔を思い浮かべていることもわかった。

4/24 「ゲームチェンジャー」期待された Pfizer のコロナ薬、投与 4 千人にとどまる

4/24 主に幼い小児の原因不明の急な肝炎が 12 か国で少なくとも 169 人に認められている

英国や北アイルランドで発端が不明の急な肝炎が幼い小児に多発していることを世界保健機関 (WHO) が今月 15 日に発表して以降その数は増えており、21 日までに 12 か国で少なくとも 169 人に認められている。

4/25 原因不明の小児急性肝炎か 症例を国内初確認

米国や欧州で今年 1 月以降、原因不明の子どもの急性肝炎の症例報告が相次いでいることを巡り、厚生労働省は 25 日、同様の症状が出た症例を国内で初めて確認したと発表した。世界保健機関 (WHO) の報告によると、今月 21 日までに 12 カ国で 169 例が確認され、1 人が死亡した。このうち、74 例で夏風邪や結膜炎などの原因ウイルスである「アデノウイルス」が検出されている。症状は黄だんや肝障害の程度を表す肝酵素の数値の異常のほか、一部の症例では腹痛、下痢、嘔吐 (おうと) などが報告されている。

4/26 理研、定説覆す「暗黒の細胞死」発見 細胞置き換わりの新現象

生き物の臓器などは、機能や形態を維持するのに、老化したり傷付いたりした細胞の置き換わりが欠かせない。この際の細胞が死ぬ現象の新たなパターンを、ショウジョウバエを使った研究で明らかにしたと、理化学研究所などのチームが 26 日、米科学誌「プロス・バイオロジー」電子版で発表した。定説を覆す新たな細胞死で、この現象が起きる部分が真っ黒いことから「エレボース (暗黒の細胞死)」と命名された。

動物の体内では、特に腸や皮膚といった新陳代謝が盛んなところでは、多くの細胞が置き換わる。腸では「アポトーシス (細胞の自殺)」という現象が起きていると考えられている。しかし、研究チームは腸でアポトーシスを起こしている証拠が少ないことから、この定説を疑問視していた。

そこでショウジョウバエを使い、腸を含めた体内でアポトーシスを止める操作をした。もし、腸でアポトーシスが起きているのであれば、この操作によって細胞の置き換わりが止まるはずだが、止まらずに

健全性が保たれることを突き止めた。別の細胞死が起きていることを示しており、詳細に調べてみると、腸内の一部に、たんぱく質の分解機能を持つ酵素が発現している細胞を見つけた。

4/27 米国、全人口の半数余りで過去に新型コロナ感染の兆候一調査

米国では全人口の半数余りに新型コロナウイルスへの感染経験があることが、全米規模で実施された血液サンプルの調査で明らかになった。

保健当局によれば、2月時点で調査対象者の 57.7%が血液中に同ウイルスの抗体を保有。オミクロン変異株が全米で猛威を振るい始めた昨年 12 月の時点ではこの割合は 33.5%だった。抗体は必ずしも感染を防止するわけではないが、過去に感染したことを示す。

今回の血液による調査は、昨年遅くに始まったオミクロン変異株の感染拡大以降、全米のほぼ4分の1が新たに感染したことを示唆している。

調査によれば、子どもとティーンエージャーの抗体保有率はさらに高く、17 歳まででは約 75%に感染した兆候が見られた。抗体保有率は 12 月時点から 30 ポイント程度の上昇となる。今回の調査期間は2月末までのため、現在では抗体保有率がさらに上がっているとみられる。

4/28 組織替えを背景に Novartis が従業員数千人を削減の可能性

癌事業を製薬事業とひとまとめにする大幅な組織替えを今月初めに発表した Novartis が、Sanford Bernstein の著名アナリスト Ronny Gal 氏を引き抜いて新設の戦略責任者 (Chief Strategy & Growth Officer) に据えることで、従業員数千人の削減がありうるとの見通しを示した。

4/28 オミクロン株、さらに別系統を国内初確認 「組み換え」生じた変異株

仙台市は 28 日、3 月下旬に新型コロナウイルス感染症を発症した患者の検体から、オミクロン株の「BA.1」系統と「BA.2」系統の遺伝子が混ざり、「組み換え」が生じた変異株が確認されたと発表した。このタイプが確認されるのは国内で初という。

4/28 原因不明の小児の急性肝炎、国内で新たに 2 件報告

海外で原因不明の子どもの急性肝炎の報告が相次いでいる問題で、厚生労働省は 28 日、国内で新たに 2 例の報告があったと発表した。累計で 3 例となった。

4/28 ニューヨーク大学の多数が元 MIT の David Sabatini 氏雇用反対してデモ行進

女性との醜聞でマサチューセッツ工科大学 (MIT) 研究所 Whitehead Institute を追われた著名研究者 David Sabatini 氏がニューヨーク大学 (NYU) Grossman School of Medicine に近々籍を得るとの報道を受け、同大学の数百人も生徒・職員・卒業生が集まってそれに反対する意思を示した。

4/29 米科学誌掲載の論文撤回 データに改ざん疑義 北大

北海道大の沢村正也教授らの研究チームは、29 日付の米科学誌「サイエンス」で、2020 年 8 月に同誌に発表した有用な化合物を作る触媒に関する論文を撤回した。データに改ざんなどの疑義が生じたためとしている。同大は今後、調査委員会を設置し、関連する数件の論文と併せて不正の有無などを調べる。

論文は、食品廃棄物などから得られる脂肪酸と呼ばれる有機物から、有用な化合物を作り出す新規触媒を開発したというもの。再現性がなく、論文に使われたデータにも改ざんの疑義が認められたため、研究チーム側から取り下げを申し入れたという。

4/29 上海に続き北京も一部ロックダウン、中国全土で 1 億 6,500 万人に影響

中国経済を支える2大都市、北京と上海が新型コロナウイルス対策のロックダウン(都市封鎖)に入っている。上海の住民は疲弊し、北京では封鎖拡大への恐怖に火がついている。
上海では1日あたり1万人を超す新規の症例が報告される日が続く。全市的なロックダウンは数週間に及び、人口2,500万人のほぼ全員が、自宅や居住地区から出られない状況にある。
一方、北京は集団検査を開始して、学校を閉鎖し、感染の拡大を抑えるために一部の集合住宅を対象とするロックダウンを開始した。

4/30 Pfizer の飲み薬 Paxlovid 投与、COVID-19 感染患者の家族への予防効果示せず

- <https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/pfizer-says-covid-treatment-paxlovid-fails-prevent-infection-household-members-2022-04-29/>

[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. 週一のプレドニゾン摂取で肥満治療が可能か？ -マウス研究
2. 肝臓の mRNA を増強することで、肥満マウスの食欲、体重が抑制された代謝性疾患に取り組むために特定された新しいアプローチ
3. 腫瘍内の細菌が癌細胞の転移を助ける: マウスで証明
4. 新しいアプローチによって、老齢マウスの筋肉回復を促進
5. アルコール依存症治療薬「ジスルフィラム」が抗不安様作用を示すことを発見 -マウス実験
～新たな作用機序を有する新規治療薬の実現に期待～
6. 慢性炎症に対する新アプローチ:「ナノボディ」によるマウス治療
7. 父親の子育てを支える神経回路の変化
-父親マウスの養育行動を促進するオキシトシン神経細胞の働き-
8. 何を食べたいかはあなたの腸内細菌が決めているのかも -マウス研究
9. 母親ゲノムの記憶が胎児を育む
-胎盤と胚発生に重要な刷り込み遺伝子を同定-

1. 週一のプレドニゾン摂取で肥満治療が可能か？ - マウス研究

日付: 2022年4月1日

ソース: ノースウェスタン大学

概要:

毎日のプレドニゾン摂取で、肥満、さらにはメタボリックシンドロームが促進されることは既に知られているが、実際多くの人達が免疫コンディションのために毎日プレドニゾンを服用し、体重増加と糖尿病のような副作用を発症している。

4月1日に「Journal of Experimental Medicine」誌で発表されたノースウェスタン大学の研究者らの新しいマウス研究によると、高脂肪食を与えられ、週に1回プレドニゾンを投与された肥満マウスは、運動耐久性が改善されて強くなり、除脂肪体重が増加し、体重が減少したと、報告されている。マウスはまた、筋肉代謝が増加しており、筋肉への栄養素の取り込みが促進された。研究者らはまた、これらのマウスのアディポネクチンレベルが上昇していることを発見した。アディポネクチンは、糖尿病とインスリン抵抗性からの保護に重要な役割を果たしていると思われる脂肪由来のホルモンである。

研究者らはまた、高脂肪食を食べて既に肥満になっているマウスに対しても、週に1回のプレドニゾン投与には効果があり、筋力の増加、ランニング能力、血糖値の低下が見られることを示した。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

< 英文 > [Can weekly prednisone treat obesity? | EurekAlert!](#)

NEWS RELEASE 1-APR-2022

Can weekly prednisone treat obesity?

Obese mice gain muscle mass and lose fat with once weekly prednisone

[Peer-Reviewed Publication](#)

NORTHWESTERN UNIVERSITY

- Daily prednisone promotes obesity, but weekly prednisone has 'strikingly different' results
- Weekly prednisone promotes nutrient uptake into muscles and improves lean body mass
- Many people take daily prednisone for immune conditions, resulting in weight gain and development of diabetes-like side effects

The once-weekly prednisone promoted nutrient uptake into the muscles.

Investigators also found these mice had increased adiponectin levels, a fat-derived hormone that appears to play an important role in protecting against diabetes and insulin resistance.

The scientists also showed mice that were already obese from eating a high-fat diet also had benefit after once-weekly prednisone, experiencing increased strength, running capacity and lower blood glucose.

“These studies were done in mice. However, if these same pathways hold true in humans, then once-weekly prednisone could benefit obesity,” said senior author Dr. Elizabeth McNally, director of the Center for Genetic Medicine at Northwestern University Feinberg School of Medicine.

McNally also is a Northwestern Medicine physician and the Elizabeth J. Ward Professor of Genetic Medicine.

“Daily prednisone is known to promote obesity and even metabolic syndrome — a disorder with elevated blood lipids and blood sugar and weight gain,” McNally said. “So, these results, in which we intermittently ‘pulse’ the animals with once-weekly prednisone, are strikingly different. Obesity is a major problem, and the idea that once-weekly prednisone could promote nutrient uptake into muscle might be an approach to treating obesity.”

The study will be published April 1 in the Journal of Experimental Medicine.

Most of what we know about steroids like prednisone come from studies looking at what happens when prednisone, a glucocorticoid steroid, is taken every day.

“We see a very different outcome when it is taken once a week,” McNally said. “We need to fine tune dosing to figure out the right amount to make this work in humans, but knowing adiponectin might be one marker could provide a hint at determining what the right human dose is.”

McNally described the weekly dose as “a bolus, or spike, of nutrients going into your muscle.”

“We think there is something special about promoting this spike of nutrients into muscle intermittently, and that it may be an efficient way to improve lean body mass,” she added.

“What is exciting to me about this work is the finding that a simple change in the dosing frequency can transform glucocorticoid drugs from inducers to preventers of obesity,” said corresponding author Mattia Quattrocchi. “Chronic once-daily intake of these drugs is known to promote obesity. Here we show that dosing the same type of drug intermittently

— in this case, once weekly — reverses this effect, promotes muscle metabolism and energy expenditure, and curtails the metabolic stress induced by a fat-rich diet.”

Quattrocelli, who initiated the research while at Northwestern, is now assistant professor at Cincinnati Children’s Hospital Medical Center and department of pediatrics at the University of Cincinnati.

Can weekly dose still benefit patients with immune conditions?

Many patients take prednisone daily for different immune conditions. Known side effects of daily prednisone include weight gain and even muscle atrophy with weakness. Investigators want to determine whether patients can get the same immune benefit with intermittent prednisone dosing, which could be much more beneficial to the muscle.

Research began in muscular dystrophy

[In previously published research](#), McNally’s team discovered giving prednisone intermittently was helpful for muscular dystrophy, showing once weekly prednisone improved strength.

The group also recently reported findings [from a pilot trial in humans](#) with muscular dystrophy in which one weekly dose of prednisone improved lean mass.

Not one-size-fits-all for prednisone dosing

People have different responses to prednisone dosing.

McNally wants to determine which biomarkers are most critical to mark having a beneficial response to prednisone.

“If we can determine how to choose the right dose of prednisone that minimizes atrophy factors and maximizes positive markers like adiponectin, then we can really personalize the dosing of prednisone,” she said.

The group also recently showed that weekly prednisone uses strikingly different molecular pathways to strengthening the muscle in male versus female mice, based on a new study [just published in the Journal of Clinical Investigation](#) by Isabella Salamone, a graduate student in McNally’s lab.

The circadian connection

The benefits of weekly prednisone are linked to circadian rhythms, reports another new [study from Northwestern and University of Cincinnati published last month in Science Advances](#).

Human cortisol and steroid levels spike early in the morning before you wake up.

"If you don't give the drug at the right time of day, you don't get the response," Quattrocelli said. "In mice, we obtained good effects with intermittent prednisone in muscle mass and function when we dose them at the beginning of their daytime. Mice have a circadian rhythm inverted to us, as they generally sleep during the daytime and are active at night. This could mean that the optimal dosing time for humans during the day could be in the late afternoon/early evening, but this needs to be appropriately tested."

Do stronger, leaner mice equal stronger, leaner humans?

The major caveat is that these studies are conducted in mice, McNally said.

"While we are encouraged by the pilot study in humans with muscular dystrophy, mouse muscles have more fast-twitch fibers than humans, and slow-twitch muscle could be different," McNally said. "More studies are needed to try to better understand whether these same mechanisms work in human muscles."

The study was funded by National Institutes of Health grants DK121875, HL158531, AG049665, AR052646 and HL061322 and the CCHMC Heart Institute Translational Grant.

JOURNAL

Journal of Experimental Medicine

METHOD OF RESEARCH

Experimental study

SUBJECT OF RESEARCH

Animals

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. 肝臓の mRNA を増強することで、肥満マウスの食欲、体重が抑制された代謝性疾患に取り組むために特定された新しいアプローチ

日付: 2022 年 4 月 5 日

ソース: テキサス大学健康科学センター アンアントニオ校

概要:

テキサス大学健康科学センター サンアントニオ校 (UT Health サンアントニオ) の科学者らは本日、肥満マウスの肝臓酵素を阻害するとげっ歯類の食欲が低下し、脂肪組織内のエネルギー支出が増加し体重減少をもたらす、という画期的な報告をした。「Cell Metabolism」誌で発表されたこの発見は、肥満や糖尿病などの代謝問題を解決するために潜在的に望ましい創薬ターゲットを提供する道を開くものだ、としている。

CNOT6L デデニラーゼと呼ばれる肝臓酵素は、通常、核から 2 つの肝臓タンパク質が作られる細胞内の部位に遺伝的指示を運ぶメッセンジャーリボ核酸 (mRNA) をオフにする。そのタンパク質の 1 つ、成長分化因子 15 (GDF15) は、食物摂取を制御するために後脳の 2 つの領域に信号を送信する。もう 1 つ、線維芽細胞成長因子 21 (FGF21) は、エネルギー消費を増やすために、茶色と白色の脂肪組織に信号を送る。

CNOT6L デデニラーゼは、GDF15 と FGF21 の両方の mRNA コードの伝達を妨げ、これらの利点を減らす。CNOT6L 阻害剤である iD1 は、肥満マウスの肝臓 GDF15 および FGF21 mRNA を安定化し、血中の 2 つのタンパク質のレベルを上昇させた。12 週間後、処理されたマウスは 30% 少ない餌を食べ、30% 体重が減少した。また脂肪組織のエネルギー消費量は約 15% 増加し、肝臓の脂肪は 30% 減少した。iD1 で治療されたマウスは、インスリン感受性の改善と血糖値の低下を示した。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

< 英文 > [Boosting liver mRNAs curbs appetite, body weight in obese mice | EurekAlert!](#)

NEWS RELEASE 5-APR-2022

Boosting liver mRNAs curbs appetite, body weight in obese mice

Novel approach identified to tackle metabolic diseases

[Peer-Reviewed Publication](#)

UNIVERSITY OF TEXAS HEALTH SCIENCE CENTER AT SAN ANTONIO

SAN ANTONIO (April 5, 2022) — In a breakthrough discovery, scientists from The University of Texas Health Science Center at San Antonio (UT Health San Antonio) today

reported that inhibiting a liver enzyme in obese mice decreased the rodents' appetite, increased energy expenditure in adipose (fat) tissues and resulted in weight loss.

The finding, published in *Cell Metabolism*, provides a potentially desirable drug target to treat metabolic issues such as obesity and diabetes, the authors said.

"We first needed to discover this mechanism and, now that we have, we can develop drugs to improve metabolic syndrome," said senior author Masahiro Morita, PhD, assistant professor of molecular medicine in UT Health San Antonio's Sam and Ann Barshop Institute for Longevity and Aging Studies.

"We have an enzyme inhibitor that we want to make more specific to increase its effects," said first author Sakie Katsumura, DDS, PhD, postdoctoral fellow in the Morita laboratory.

The liver enzyme, called CNOT6L deadenylase, turns off messenger ribonucleic acids (mRNAs) that ordinarily carry genetic instructions from the nucleus to sites in the cell where two liver proteins are made.

One of the proteins, growth differentiation factor 15 (GDF15), sends signals to two regions of the hindbrain to control food intake. The other, fibroblast growth factor 21 (FGF21), sends signals to brown and white adipose tissues to increase energy expenditure. CNOT6L deadenylase impedes mRNA code-carrying for both GDF15 and FGF21, which reduces these benefits.

The researchers' first-in-class CNOT6L inhibitor, dubbed iD1, stabilized liver GDF15 and FGF21 mRNAs in obese mice, increasing levels of the two proteins in the blood. After 12 weeks, treated rodents ate 30% less food and exhibited 30% reduced body weight. Energy expenditures in the adipose tissues increased by about 15%. Liver fat decreased 30%.

Mice treated with iD1 showed improved insulin sensitivity and lower blood glucose levels.

"In the treatment of metabolic disease, targeting mRNA is a fairly novel concept," said coauthor Nicolas Musi, MD, professor of medicine at UT Health San Antonio and director of the Sam and Ann Barshop Institute. "It is a new platform for thinking about how to treat this group of diseases."

In Texas and the U.S., obesity, type 2 diabetes, fatty liver disease and related metabolic disorders are at epidemic proportions.

According to the U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), more than 37 million Americans have diabetes. Type 2 diabetes represents at least 90% of the cases. In Texas, approximately 2.7 million people have diagnosed diabetes, and an additional 600,000

people in Texas have diabetes but don't know it. Another 7 million people in Texas have prediabetes.

Obesity prevalence in the U.S. is more than 40% and is climbing, according to the CDC. Obesity-related diseases include heart attack, stroke, type 2 diabetes and some cancers.

"These are very serious problems, and any intervention, including drugs, that can treat them are necessary," Dr. Musi said. "Dr. Morita and Dr. Katsumura have made a groundbreaking discovery by delineating this mechanism and the proof of concept that a drug that targets this pathway improves all these parameters including glucose levels, glucose tolerance and insulin resistance caused by a high-fat diet and fatty liver."

Their next step, Dr. Katsumura reiterated, is to refine this mechanism and identify new drugs that may be more specific and more potent.

"I want to congratulate Dr. Morita and Dr. Katsumura for this fantastic work," Dr. Musi said. "It is comprehensive, thorough and paradigm-changing."

The Sam and Ann Barshop Institute, one of the world's premier centers of aging research, is among more than a dozen institutes, schools and departments that collectively make The University of Texas Health Science Center at San Antonio the preeminent research institution and primary engine of innovation in South Texas.

Dr. Masahiro Morita's work was supported by The University of Texas System Rising STARS Award, Cancer Prevention and Research Institute of Texas (CPRIT) Award (RP220267), Helen F. Kerr Foundation Grant, Shelby Tengg Foundation Grant, Cancer Center Support Grant (P30 CA054174), Grant-in-Aid for Scientific Research (18K07237 and 21K07102), and JST FOREST Program (JPMJFR216D). Dr. Sakie Katsumura was supported by the American Heart Association Postdoctoral Fellowship, JSPS Overseas Research Fellowship and Uehara Memorial Foundation Postdoctoral Fellowship. Dr. Nicolas Musi was supported by the San Antonio Claude D. Pepper Older Americans Independence Center (P30 AG044271) and the San Antonio Nathan Shock Center of Excellence on the Biology of Aging (P30 AG021890), and by grants from the National Institute on Aging (R01-DK80157 and R01-DK089229) and the American Diabetes Association.

Deadenylase-dependent mRNA decay of GDF15 and FGF21 orchestrates food intake and energy expenditure

Sakie Katsumura, Nadeem Siddiqui, Michael Rock Goldsmith, Jaime H. Cheah, Teppei Fujikawa, Genki Minegishi, Atsushi Yamagata, Yukako Yabuki, Kaoru Kobayashi, Mikako Shirouzu, Takeshi Inagaki, Tim H.-M. Huang, Nicolas Musi, Ivan Topisirovic, Ola Larsson, Masahiro Morita

First published: April 5, 2022, *Cell Metabolism*

<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2022.03.005>

The University of Texas Health Science Center at San Antonio (UT Health San Antonio) is the chief catalyst of San Antonio's \$42.4 billion health care and biosciences sector, the city's largest economic generator. UT Health San Antonio is the largest research university in South Texas with a research portfolio of approximately \$350 million. With its five professional schools, a diverse workforce of 7,200, an annual operating budget of \$1 billion and a clinical practice with annual revenues of more than \$540 million, UT Health San Antonio is poised to add 1,000 well-paying jobs over the next five years.

Stay connected with The University of Texas Health Science Center at San Antonio on Facebook, Twitter, LinkedIn, Instagram and YouTube.

JOURNAL

Cell Metabolism

DOI

[10.1016/j.cmet.2022.03.005](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2022.03.005)

METHOD OF RESEARCH

Experimental study

SUBJECT OF RESEARCH

Animals

ARTICLE TITLE

Boosting liver mRNAs curbs appetite, body weight in obese mice

ARTICLE PUBLICATION DATE

5-Apr-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.

3. 腫瘍内の細菌が癌細胞の転移を助ける: マウスで証明

日付: 2022 年 4 月 7 日

ソース: ウェストレイク生命科学生物医学研究所 (中国杭州市)

概要:

癌細胞の挙動は腫瘍内に隠れている微生物によっても制御されていることが明らかになった。ウェストレイク生命科学生物医学研究所の研究者らが「Cell」誌で 4 月 7 日に報告した研究によると、細菌は血流中の機械的ストレスに対する宿主細胞の強度を強化し、腫瘍進化中の細胞の生き残りを促進することにより、癌の転移を促進する、としている。研究者らは、ヒトの乳がんと同様に細胞内にかなりの量の細菌を含む乳がんのマウスモデルを使用した。彼らは、微生物が癌細胞とともに循環器系を移動し、腫瘍の転移に重要な役割を果たすことができることを発見した。具体的には、これらの乗客細菌は、細胞のアクチンネットワークを調節し、循環中の機械的ストレスに対して細胞の生き残りを促進することができる、としている。また、乳房腫瘍に細菌を 1 回注射するだけで、元々転移することのない腫瘍が転移し始めることを発見した。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

< 英文 > [Evidence in mice that bacteria in tumors help cancer cells metastasize -- ScienceDaily](#)

Evidence in mice that bacteria in tumors help cancer cells metastasize

Date:

April 7, 2022

Source:

Cell Press

Summary:

Bacteria promote cancer metastasis by bolstering the strength of host cells against mechanical stress in the bloodstream, promoting cell survival during tumor progression, researchers report.

FULL STORY

Bacteria promote cancer metastasis by bolstering the strength of host cells against mechanical stress in the bloodstream, promoting cell survival during tumor progression, researchers report April 7th in the journal *Cell*.

"Our study reveals that the cancer cell's behavior is also controlled by the microbes hiding inside tumors, the majority of which were originally thought to be sterile," says senior author Shang Cai of the Westlake Laboratory of Life Sciences and Biomedicine. "This microbial involvement is distinct from the genetic, epigenetic, and metabolic components that most cancer drugs target."

"However, our study does not mean that using antibiotics during cancer treatment will benefit patients," he says. "Therefore, it is still an important scientific question of how to manage the intratumor bacteria to improve cancer treatment in the future."

Microbes play a critical role in affecting cancer susceptibility and tumor progression, particularly in colorectal cancers. However, emerging evidence suggests that they are also integral components of the tumor tissue itself in a broad range of cancer types, such as pancreatic cancer, lung cancer, and breast cancer. Microbial features are linked to cancer risk, prognosis, and treatment responses, yet the biological functions of tumor-resident microbes in tumor progression remain unclear.

Whether these microbes are passengers or drivers of tumor progression has been an intriguing question. "Tumor cells hijacked by microbes could be more common than previously thought, which underscores the broad clinical value of understanding the exact role of the tumor-resident microbial community in cancer progression," Cai says.

To address this gap, Cai and his collaborators used a mouse model of breast cancer with significant amounts of bacteria inside cells, similar to human breast cancer. They found that the microbes can travel through the circulatory system with the cancer cells and play critical roles in tumor metastasis. Specifically, these passenger bacteria are able to modulate the cellular actin network and promoted cell survival against mechanical stress in circulation.

"We were surprised initially at the fact that such a low abundance of bacteria could exert such a crucial role in cancer metastasis. What is even more astonishing is that only one shot of bacteria injection into the breast tumor can cause a tumor that originally rarely metastasizes to start to metastasize," Cai says. "Intracellular microbiota could be a potential target for preventing metastasis in broad cancer types at an early stage, which is much better than to have to treat it later on."

Although the study revealed a clear role of intratumor bacteria in promoting cancer cell metastatic colonization, the authors did not exclude the possibility that the gut microbiome and immune system may act together with intratumor bacteria to determine cancer progression. In the future, further in-depth analysis of how bacteria invade tumor cells, how intracellular bacteria are integrated into the host cell system, and how bacteria-containing tumor cells interact with the immune system will provide insights on how to properly implement antibiotics for cancer therapeutics in the clinic.

Story Source:

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

Journal Reference:

1. Aikun Fu, Bingqing Yao, Tingting Dong, Yongyi Chen, Jia Yao, Yu Liu, Hang Li, Huiru Bai, Xiaoqin Liu, Yue Zhang, Chunhui Wang, Yajing Guo, Nan Li, Shang Cai. **Tumor-resident intracellular microbiota promotes metastatic colonization in breast cancer.** *Cell*, 2022; DOI: [10.1016/j.cell.2022.02.027](https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.02.027)
-

4. 新しいアプローチによって、老齢マウスの筋肉回復を促進

日付: 2022年4月13日

ソース: イリノイ大学アーバナシャンペイン校

概要:

イリノイ大学アーバナシャンペイン校の科学者らは、怪我や病気後動かない状態があった場合によく起こる、加齢に伴う筋肉量の減少に対抗する新しい方法を開発した。彼らの技術はマウスで実証され、一定期間活動がなかった場合、運動の再開時に筋肉が劣化し始めるプロセスを阻止した。

この研究成果は「Journal of Physiology」誌に掲載されている。

この研究は、老化の際に筋肉量を増強または低下させる要因に焦点を当てている。以前の研究で、研究チームは、周皮細胞として知られる支持細胞の注射が、一定期間の不動後の若いマウスの筋肉の回復に寄与することを発見した。しかし、老齢のマウスは注射にも反応せず、回復は限られていた。そこで今回の新しい研究では、若くて健康なマウスの筋肉から周皮細胞を収集し、細胞培養でそれらを成長させ、細胞を過酸化水素（ストレスと戦い、治癒を促進する因子を含む細胞外小胞の生成を促進する強力な酸化剤）にさらし、治療に使用するためにEVを収集した。刺激されたEVで治療されたマウスは、若いマウスと老齢のマウスの両方で骨格筋線維のサイズを回復した。この研究はまた、初めて、筋肉周皮細胞に由来するEVが、炎症や酸化ストレスと戦う可能性のあるさまざまな要因を生み出すことを明らかにした、としている。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

< 英文 > [New approach enhances muscle recovery in aged | EurekAlert!](#)

NEWS RELEASE 13-APR-2022

New approach enhances muscle recovery in aged mice

[Peer-Reviewed Publication](#)

UNIVERSITY OF ILLINOIS AT URBANA-CHAMPAIGN, NEWS BUREAU

PrintEmail A



IMAGE: UNIVERSITY OF ILLINOIS URBANA-CHAMPAIGN KINESIOLOGY AND COMMUNITY HEALTH PROFESSOR MARNI BOPPART, LEFT, CHEMISTRY PROFESSOR JONATHAN SWEEDLER AND THEIR COLLEAGUES DEVELOPED A NEW METHOD TO RECOVER SKELETAL MUSCLE AFTER DISUSE. THEY REPORT THEIR FINDINGS IN THE JOURNAL OF PHYSIOLOGY. [view more](#)

CREDIT: PHOTO BY MICHELLE HASSEL

CHAMPAIGN, Ill. — Scientists have developed a promising new method to combat the age-related losses in muscle mass that often accompany immobility after injury or illness. Their technique, demonstrated in mice, arrests the process by which muscles begin to deteriorate at the onset of exercise after a period of inactivity.

They report their findings in the *Journal of Physiology*.

Exercise, particularly engagement in load-bearing activities, helps retain muscle mass – and is particularly important as one ages, said [Marni Boppart](#), a professor of [kinesiology and community health](#) at the University of Illinois Urbana-Champaign who led the research. Injury or illness can lead to periods of immobility and declines in muscle quality.

“When we’re not able to contract the muscle, it is going to atrophy,” Boppart said. “If that immobility continues for very long, there’s going to be significant loss of muscle mass and strength.”

The muscles of children and younger adults tend to recover quickly after resuming exercise, Boppart said. “But unfortunately for older adults, they are deficient in the capacity to recover muscle mass after a period of disuse.”

Physical therapy is often prescribed to promote healing after injury and immobility, she said. But studies show that muscle continues to deteriorate after the onset of exercise. Reactive oxygen species, a signal of inflammation and cellular dysfunction, accumulate in the muscles and impede the healing process.

Boppart’s research focuses on the factors that enhance or degrade muscle mass in aging. In a [previous study](#), she and her colleagues discovered that injections of support cells known as pericytes contributed to muscle recovery in young mice after a period of immobility. However, aged mice did not respond as well to the injections, and recovery was limited.

In the new study, the team collected pericytes from the muscles of young, healthy mice and grew them in cell culture. They exposed the cells to hydrogen peroxide – a powerful oxidant that promotes the production of extracellular vesicles containing factors that combat stress and enhance healing – and collected the EVs to use therapeutically.

Extracellular vesicles are essential to intercellular communication and can be used as biological markers of health and disease, Boppart said. Previous studies have shown that they also are powerful biological mediators of stress and healing.

“For example, you can take the blood of young mice, collect the EVs from the blood and inject them into aged mice, and they now have a younger collection of traits, known as a phenotype,” she said. “You can take healthy EVs from mouse blood, introduce them into a diabetic mouse and it reverses diabetes.”

No studies have explored the use of EVs to support muscle recovery, however, Boppart said.

The researchers injected their pericyte-derived EVs into the muscles of young and aged mice that had undergone a period of prolonged muscle immobility in one of their legs and were beginning to use those muscles again.

The approach worked: The mice treated with the stimulated EVs recovered skeletal muscle fiber size in both young and aged mice. The study also revealed – for the first time – that EVs derived from muscle pericytes produced a variety of factors that may combat inflammation and oxidative stress.

Using EVs has many advantages over whole-cell therapies, Boppart said. Cells cannot be collected, frozen and stored until needed for transplantation, but EVs can. Early studies suggest that animals do not mount an immune response to injected EVs, but more research is needed to test those findings.

The researchers detected a difference in how the young and older adult mice responded to the stimulated EVs, however. There was a measurable reduction in reactive oxygen species in the young adult mice that was not detected in the older mice. Despite this difference, both the young and aged mice remodeled the extracellular matrix, which supports muscle structure and growth, and recovered muscle fiber size compared with those not treated.

“Until this study, we had no idea how the pericytes were working,” Boppart said. “We just knew that they were secreting beneficial factors that likely helped the recovery process. Now we have a much better grasp of the mechanism by which they do this. And we know how to stimulate them to do it better.”

Boppart also is an affiliate of the [Beckman Institute for Advanced Science and Technology](#) and of the [Carl R. Woese Institute for Genomic Biology](#) at the U. of I.

The National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases at the National Institutes of Health supported this research.

Editor’s notes:

To reach Marni Boppart, email mboppart@illinois.edu.

The paper “Development of a cell-free strategy to recover aged skeletal muscle after disuse” is available [online](#) and from the [U. of I. News Bureau](#).

DOI: [10.1113/JP282867](https://doi.org/10.1113/JP282867)

JOURNAL

The Journal of Physiology

DOI

[10.1113/JP282867](https://doi.org/10.1113/JP282867)

METHOD OF RESEARCH

Experimental study

SUBJECT OF RESEARCH

Animals

ARTICLE TITLE

Development of a cell-free strategy to recover aged skeletal muscle after disuse

ARTICLE PUBLICATION DATE

22-Mar-2022

COI STATEMENT

No conflicts of interest.

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

5. アルコール依存症治療薬「ジスルフィラム」が抗不安様作用を示すことを発見 -マウス実験

～新たな作用機序を有する新規治療薬の実現に期待～

日付:2022年4月14日

ソース:東京理科大学

概要: https://www.tus.ac.jp/today/archive/20220414_3208.html

東京理科大学薬学部薬学科の斎藤顕宜教授、高橋秀依教授、同大学生命医科学研究所の松島綱治教授、寺島裕也講師らの研究グループは、アルコール依存症治療薬として知られるジスルフィラムが、マクロファージの動きと活性化を制御する細胞内タンパク質 FROUNT(フロント)のはたらきを阻害することで、強力な抗不安様作用を示すことを発見しました。また、既存の治療薬で認められるふらつきや記憶障害などの副作用を示さないことから、患者に優しく使用しやすい治療薬となる可能性が示唆されました。本研究をさらに発展させることで、副作用が少ない向精神薬の開発、がんの抑制に加えて、精神面もフォローできる画期的な抗がん剤の開発につながると期待されます。

ベンゾジアゼピン系薬剤は、睡眠薬、抗不安薬として広く使用されていますが、催眠、筋弛緩、ふらつき、記憶障害などの副作用があります。そのため、副作用を極力抑えて、安全に患者が使用できる新規向精神薬が望まれてきました。

本研究では、マウスを用いた様々な実験から、アルコール依存症治療薬として使われているジスルフィラムが抗不安様作用を示すことを実証しました。また、マクロファージの動きに関わる細胞内タンパク質である FROUNT をターゲットとしたジスルフィラムの誘導体である DSF-41 の新規合成と薬理活性の評価を行うことで、ジスルフィラムが FROUNT を阻害することで抗不安様作用を示すという一連の作用機序を示唆しました。FROUNT の阻害と抗不安様作用の関連性に関する研究例は今までになく、世界初の報告であるといえます。さらに、本研究グループの過去の研究からジスルフィラムは抗がん作用を有することも知られています(JP6732168)。そのため、将来的には、がんの抑制だけでなく、併発しやすい不安症や抑うつ症にも効果を発揮する抗がん剤の実現が期待されます。

本研究成果は、2022年3月7日に国際学術誌「Frontiers in Pharmacology」にオンライン掲載されました。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

<英文> [A drug that treats alcoholism may be the next anti-anxiety medication: A new study found that disulfiram, a drug used to treat chronic alcoholism, can safely reduce anxiety levels in rodents -- ScienceDaily](#)

A drug that treats alcoholism may be the next anti-anxiety medication

A new study found that disulfiram, a drug used to treat chronic alcoholism, can safely reduce anxiety levels in rodents

Date:

April 14, 2022

Source:

Tokyo University of Science

Summary:

Disulfiram is a drug used to treat chronic alcoholism. However, studies suggest that it also inhibits chemokine receptor signaling pathways that are associated with the regulation of anxiety in rodents. Now, researchers show that disulfiram can effectively reduce anxiety without causing any of the adverse effects that are linked to other anxiolytic drugs. Thus, disulfiram could potentially become a safe and effective anti-anxiety drug.

FULL STORY

Alcoholism, if left untreated, could have dangerous repercussions. Thus, it is no surprise that there are a range of drugs developed to treat this condition. Of these drugs, disulfiram (DSF) is approved by the Food and Drug Agency (FDA) for the treatment of alcoholism. DSF primarily inhibits the enzyme aldehyde dehydrogenase (ALDH), which is responsible for the metabolism of alcohol.

Could the inhibitory effects of DSF extend to signaling molecules as well? According to recent studies, DSF in fact inhibits a cytoplasmic protein known as FROUNT, which controls the direction in which certain immune cells migrate. DSF blocks FROUNT from interacting with two chemokine receptors known as CCR2 and CCR5, which are involved in important cellular signaling pathways.

A few studies suggest that chemokine receptors may be involved in the regulation of emotional behaviors in rodents. However, there is a lack of data on the exact association between FROUNT-chemokine signaling and DSF. To clarify this link, a team comprising Prof. Akiyoshi Saitoh from Tokyo University of Science and other researchers from institutes across Japan conducted a study examining the pharmacological properties of DSF. The study, which was published online on March 7, 2022 in *Frontiers in Pharmacology*, describes how the research team used an elevated plus-maze (EPM) test -- which is used to screen for anxiolytic drugs -- to study the effects of DSF in mice.

The EPM apparatus consists of four arms set in a cross pattern, connected to a central square. Two arms are protected by vertical boundaries, whereas two have unprotected edges. Usually, mice with anxiety prefer to spend time in the closed arms.

In this case, some mice were administered diazepam (a drug commonly used to treat anxiety) and others, DSF. These mice were then placed in the EPM apparatus, and their activity was monitored. To their surprise, the team found that mice treated with DSF spent significantly more time in the open arms of the apparatus, which indicates that they were less anxious. The team

also tested the anxiolytic effects of a more potent FROUNT inhibitor, known as DSF-41, and observed similar results.

What's interesting is that these behavioral changes were similar to those observed in mice treated with diazepam. How exactly did DSF achieve this?

The team had previously discovered that increased extracellular glutamate (which is an important amino acid and neurotransmitter) levels are associated with increased anxiety in mice.

"We propose that DSF inhibits FROUNT protein and the chemokine signaling pathways under its influence, which may suppress presynaptic glutamatergic transmission in the brain," says Prof. Saitoh. "This, in turn, attenuates the levels of glutamate in the brain, reducing overall anxiety."

The team was also pleasantly surprised to find that in contrast with diazepam, DSF treatment did not lead to adverse effects such as amnesia, coordination disorders, or sedation.

According to Prof. Saitoh, "These results indicate that DSF can be used safely by elderly patients suffering from anxiety and insomnia and has the potential to become a breakthrough psychotropic drug."

What are the long-term implications of these results? Dr. Saitoh explains, "We plan to further clarify how DSF exerts its pharmaceutical actions. Hopefully, we will also be able to elucidate the exact role of the FROUNT molecule in the central nervous system."

This is one of the first studies to reveal that DSF exhibits anti-anxiety properties comparable to those of existing benzodiazepines without exhibiting any side effects observed with benzodiazepines. Hopefully, DSF's inhibitory activity against FROUNT functioning could be explored for successful anxiolytic drug development.

Story Source:

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

Journal Reference:

1. Akiyoshi Saitoh, Yoshifumi Nagayama, Daisuke Yamada, Kosho Makino, Toshinori Yoshioka, Nanami Yamanaka, Momoka Nakatani, Yoshino Takahashi, Mayuna Yamazaki, Chihiro Shigemoto, Misaki Ohashi, Kotaro Okano, Tomoki Omata, Etsuko Toda, Yoshitake Sano, Hideyo Takahashi, Kouji Matsushima, Yuya Terashima. **Disulfiram Produces Potent Anxiolytic-Like Effects Without Benzodiazepine Anxiolytics-Related Adverse Effects in Mice**. *Frontiers in Pharmacology*, 2022; 13 DOI: [10.3389/fphar.2022.826783](https://doi.org/10.3389/fphar.2022.826783)

6. 慢性炎症に対する新アプローチ:「ナノボディ」によるマウス治療

日付:2022年4月19日

ソース:ボン大学

概要:

ボン大学の研究者らは、カスタマイズされた「ミニ抗体」を使用してマウスの慢性炎症を緩和することに成功した。これらのナノボディによって、通常は免疫系を活性化する組織内の分子複合体の溶解が可能になった。研究者らは、生成されたナノボディで、将来は関節炎や神経変性などの疾患を引き起こす炎症反応を遅らせることができるのではないかとしている。

我々の体の細胞には、炎症応答の警報システムであるインフラマソームがあり、その中心的な構成要素はASCタンパク質である。病原体による攻撃などの危険が発生した場合、これらの分子の多くが結合して、大きな複合体であるASCスペックを形成し、これにより、2つのことが保証される。1つは、その活動によって細胞が大量のメッセンジャー物質を蓄積し、免疫系の助けを借りるために使用できるようになること、そして第2に、これらの警報分子が外部に到達し、それらの任務を遂行することができる多数の細孔が細胞膜に形成されること。

これらの細孔は最終的には細胞の崩壊につながる。突然放出されたメッセンジャー物質は、助けを求める最後の大きな叫びのように機能し、これにより、免疫系が感染を含む強力な炎症反応を開始する。そのため、この自然免疫防御のメカニズムは非常に重要とされる。ただし、このプロセスでは、ASCの斑点も組織に蓄積し、長期間そこにとどまる可能性がある。すなわち、これは慢性的な炎症を引き起こす可能性があり、組織に深刻な損傷を与える。

そこで研究者らはサンパウロ大学の研究者と協力して、この望ましくない影響を防ぐことに成功した。彼らはこの目的のためにASCを特異的に標的とし、斑点を溶解できるナノボディを生成した。研究者らはアルパカの助けを借りて、動物にASCタンパク質を注射して一致する抗体を開発した。アルパカ抗体のいくつかは非常に単純な構造を持っているため、これらの抗体のフラグメントをいわゆるナノボディとして生成およびテストすることが可能になる。研究者らは、複雑な技術を使用して、動物の血液サンプルからASCナノボディの遺伝情報を取得し、次に、この遺伝子構成をバクテリアに組み込んで、ナノボディを大量に生成した。チームは、この化合物がマウスだけでなくヒトの細胞培養を使用してASCスペックを溶解できることを実証した。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

< 英文 > [New approach against chronic inflammation: Treating mice with so-called 'nanobodies' -- ScienceDaily](#)

New approach against chronic inflammation: Treating mice with so-called 'nanobodies'

Date:

April 19, 2022

Source:

University of Bonn

Summary:

Researchers have succeeded in mitigating chronic inflammation in mice using customized 'mini-antibodies.' These nanobodies enabled them to dissolve molecular complexes in tissue that normally activate the immune system. The nanobodies produced may in future help to slow down unwanted inflammatory reactions that cause diseases such as arthritis or neurodegeneration.

FULL STORY

Not only the villas of the rich and famous have a direct line to the police. The cells in our body also have a sophisticated alarm system, the inflammasome. Its central component is the so-called ASC protein. In the event of danger, such as an attack by a pathogen, many of these molecules join together to form a large complex, the ASC speck. This ensures two things: First, its activity causes the cell to accumulate large quantities of messenger substances, which can be used to summon the help of the immune system. And secondly, numerous pores are formed in the cell membrane through which these alarm molecules can reach the outside and fulfill their task.

Last cry for help from the dying cell

These holes ultimately lead to the demise of the cell: "At some point, the cell basically explodes and empties its entire contents into the tissue," explains Prof. Dr. Bernardo Franklin of the Institute of Innate Immunity at the University Hospital Bonn. "The messenger substances that are now abruptly released then act like a last great cry for help. This triggers the immune system to mount a strong inflammatory response that contains the infection." That is why this mechanism of innate immune defense is hugely important.

However, in this process, ASC specks also accumulate in the tissue and may persist there for a long time. "We have now been able to show in mice that their activity activates the immune system even after the threat has been averted," Franklin says. "This can result in chronic inflammation, which severely damages the tissue." Together with researchers from the University of Sao Paulo, Franklin's team has succeeded in preventing this undesirable effect. They used so-called nanobodies for this purpose.

These agents are antibody fragments with a very simple structure. "In collaboration with Prof. Dr. Florian Schmidt from the Institute of Innate Immunity, we generated nanobodies that specifically target ASC and can dissolve the specks," explains Franklin's collaborator Dr. Damien Bertheloot. The researchers got help from an alpaca: They injected the animal with the ASC protein so that it developed matching antibodies. Some of the alpaca antibodies have a very simple structure. This makes it possible to produce and test fragments of these antibodies as so-called nanobodies.

Rheumatism and gout symptoms alleviated in mice

The researchers were able to obtain the genetic information for the ASC nanobodies from blood samples of the animal using a complex technique. "We then incorporated this genetic makeup into bacteria so that we could have them produce the nanobody in large quantities," Bertheloot explains. The team demonstrated that the compound can dissolve ASC specks using human cell cultures as well as mice. "The mice in our experiments have rheumatoid and gout-like symptoms," Bertheloot explains. "After administration of the nanobody, the inflammation and also the general health of the rodents improved significantly."

Nanobodies are very small compared to normal antibodies. They are therefore excellent for breaking up such molecular complexes. This is because they can still reach sites that would be too cramped for large agents. Moreover, normal antibodies provide additional stimulation to the immune system and can therefore exacerbate inflammation -- a property that nanobodies lack.

The results are also interesting for another reason: Studies indicate that ASC specks can also cause significant damage to the brain. There, they seem to serve as a kind of "crystallization nucleus" for the A β protein. In the brains of Alzheimer's patients, A β clumps together to form large protein complexes called plaques. Presumably, ASC specks can trigger this clumping. "So perhaps it's possible to slow down this process with the help of our nanobodies," Franklin hopes. "We now plan to investigate this possibility in a follow-up study." Bernardo Franklin is a member of the ImmunoSensation2 Cluster of Excellence at the University of Bonn.

At the same time, however, he warns against overly high expectations: Even in the ideal case, it will be years before the results might translate into new drugs.

The Institute of Innate Immunity and the Nanobody Core Facility at the University Hospital Bonn were involved in the study. Partners on the part of the University of Sao Paulo were the Center for the Study of Inflammatory Diseases and the Department of Pharmacology.

Story Source:

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

Journal Reference:

1. Damien Bertheloot, Carlos WS Wanderley, Ayda H Schneider, Lisa DJ Schiffelers, Jennifer D Wuerth, Jan MP Tödtmann, Salie Maasewerd, Ibrahim Hawwari, Fraser Duthie, Cornelia Rohland, Lucas S Ribeiro, Lea-Marie Jenster, Nathalia Rosero, Yonas M Tesfamariam, Fernando Q Cunha, Florian I Schmidt, Bernardo S Franklin. **Nanobodies dismantle post-pyroptotic ASC specks and counteract inflammation in vivo.** *EMBO Molecular Medicine*, 2022; DOI: [10.15252/emmm.202115415](https://doi.org/10.15252/emmm.202115415)
-

7. 父親の子育てを支える神経回路の変化 —父親マウスの養育行動を促進するオキシトシン神経細胞の働き—

日付:2022年4月20日

ソース:理化学研究所

概要:https://www.riken.jp/press/2022/20220420_1/index.html

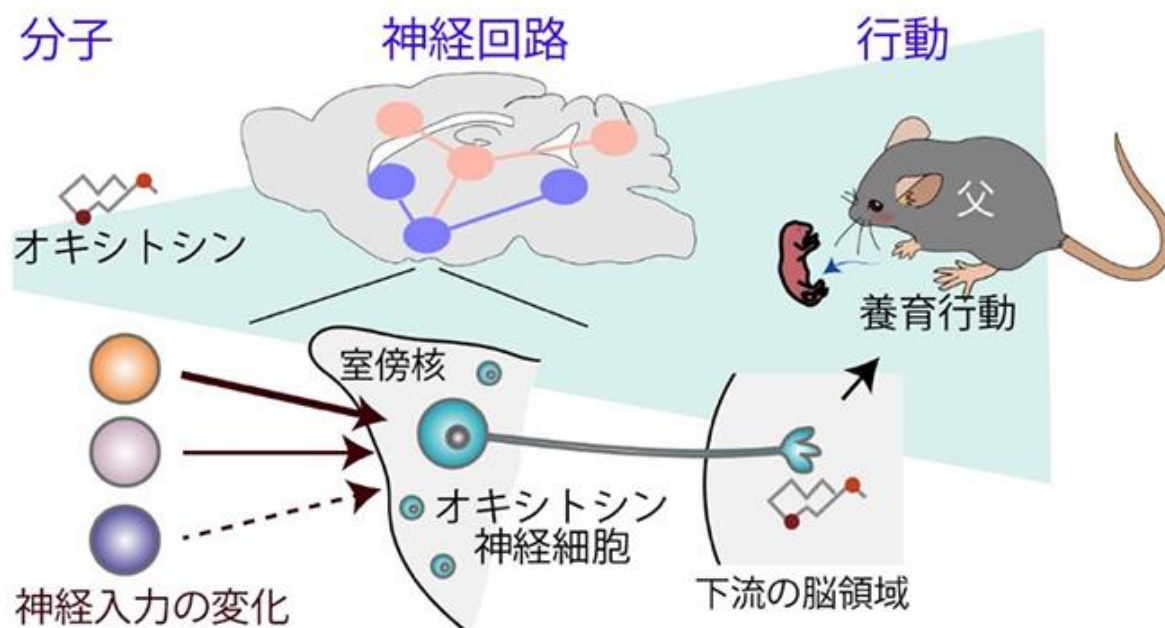
理化学研究所(理研)生命機能科学研究センター比較コネクトミクス研究チームの稲田健吾基礎科学特別研究員、宮道和成チームリーダーらの共同研究グループは、雄マウスが父親となり子育て(養育行動[1])を始める際に鍵となる脳神経回路の変化を明らかにしました。

ライフステージの変化に伴う神経回路の変化を高い解像度で捉えた本研究成果は、父親が示す養育行動の神経基盤を解明する上で重要な知見であり、将来的には人間社会における父親の子育てに関する理解を深めるものと期待できます。

交尾を経験していない雄マウスは仔に対して攻撃的ですが、交尾を経て父親になると、一転して仔を温めたり巣から離れた仔を連れ戻したりするなどの養育行動を示すようになります。

今回、共同研究グループは、視床下部[2]の室傍核[2]と呼ばれる脳領域でオキシトシンを分泌する神経細胞(オキシトシン神経細胞[3])に着目しました。この細胞のオキシトシン合成を阻害すると父親マウスが仔を無視するようになり、逆に神経活動を活性化させると交尾未経験の雄でも養育行動を示したことから、オキシトシン神経細胞が父親マウスの養育行動に必須の役割を持つことが分かりました。さらに、父親マウスの脳内では、オキシトシン神経細胞が活性化しやすくなるような神経入力の変化が起きていることを明らかにしました。

本研究は、科学雑誌『Neuron』(6月15日号)の掲載に先立ち、オンライン版(4月19日付:日本時間4月20日)に掲載されました。



父親となったマウスの脳で起きる神経回路の変化とオキシトシンを介した養育行動の促進

< 英文 > [Plasticity of neural connections underlying oxytocin-mediated parental behaviors of male mice - ScienceDirect](#)

Available online 19 April 2022



Article

Plasticity of neural connections underlying oxytocin-mediated parental behaviors of male mice

Author links open overlay

panelKengolnada¹MitsueHagihara¹KazukoTsujiimoto¹TakayaAbe²AyumuKonno³⁴HirokazuHirai³⁴Hir
oshiKiyonari²KazunariMiyamichi¹⁵⁶

<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2022.03.033>Get rights and content

HIGHLIGHTS

- OT is indispensable for the parental caregiving behaviors of male mice
- OT neurons evoke caregiving behaviors in virgin males partly via the OT ligand
- Trans-synaptic tracing shows enhanced connectivity from LHA → OT neurons in fathers
- This structural plasticity can support behavioral plasticity

SUMMARY

The adult brain can flexibly adapt behaviors to specific life-stage demands. For example, while sexually naive male mice are aggressive to the conspecific young, they start to provide caregiving to infants around the

time when their own young are expected. How such behavioral plasticity is implemented at the level of neural connections remains poorly understood. Here, using viral-genetic approaches, we establish hypothalamic oxytocin neurons as the key regulators of the parental caregiving behaviors of male mice. We then use rabies-virus-mediated unbiased screening to identify excitatory neural connections originating from the lateral hypothalamus to the oxytocin neurons to be drastically strengthened when male mice become fathers. These connections are functionally relevant, as their activation suppresses pup-directed aggression in virgin males. These results demonstrate the life-stage associated, long-distance, and cell-type-specific plasticity of neural connections in the hypothalamus, the brain region that is classically assumed to be hard-wired.

KEYWORDS

oxytocin

parental behaviors

neural connections

trans-synaptic tracing

hypothalamus

DATA AND CODE AVAILABILITY

- Data reported in this paper are available from the lead contact upon reasonable request.
- No original code was generated in the course of this study.
- Any additional information required to reanalyze the data reported in this work paper is available from the lead contact upon request.

8. 何を食べたいかはあなたの腸内細菌が決めているのかも - マウス研究

日付: 2022年4月20日
ソース: ピッツバーグ大学
概要:

ピッツバーグ大学の新しいマウス研究では、マウスの腸内微生物がマウスの食べる物に影響を及ぼし、様々な種類の食品への渴望を促す物質を作ることを初めて示している。腸内微生物が我々の好みの食事に影響を与える可能性があるかどうかについて、この数十年の間多くの科学者らが推測してきたにもかかわらず、このアイデアはミバエよりも大きな動物で直接テストされたことがない。この質問を調査するために、ピッツバーグ大学を始めとする研究チームは、腸内微生物を欠く30匹のマウスに、非常に異なる自然食の3種の野生の齧歯動物からの微生物のカクテルを与えた。研究者らは、各グループのマウスが様々な栄養素が豊富な食物を選んだことを発見し、彼らの微生物叢が彼らの好みの食事を変えたことを示した。この研究は本日、全米科学アカデミー紀要にその成果が発表されている。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

< 英文 > [Got food cravings? What's living in your gut may be responsible -- ScienceDaily](#)

Got food cravings? What's living in your gut may be responsible

Date:

April 20, 2022

Source:

University of Pittsburgh

Summary:

New research on mice shows for the first time that the microbes in animals' guts influence what they choose to eat, making substances that prompt cravings for different kinds of foods.

FULL STORY

Eggs or yogurt, veggies or potato chips? We make decisions about what to eat every day, but those choices may not be fully our own. New University of Pittsburgh research on mice shows for the first time that the microbes in animals' guts influence what they choose to eat, making substances that prompt cravings for different kinds of foods.

"We all have those urges -- like if you ever you just feel like you need to eat a salad or you really need to eat meat," said Kevin Kohl, an assistant professor in the Department of Biology in the Kenneth P. Dietrich School of Arts and Sciences. "Our work shows that animals with different compositions of gut microbes choose different kinds of diets."

Despite decades of speculation by scientists about whether microbes could influence our preferred diets, the idea has never been directly tested in animals bigger than a fruit fly. To explore the question, Kohl and his postdoc Brian Trevelline (A&S '08), now at Cornell University, gave 30 mice that lacked gut microbes a cocktail of microorganisms from three species of wild rodents with very different natural diets.

The duo found that mice in each group chose food rich in different nutrients, showing that their microbiome changed their preferred diet. The researchers published their work today in the *Proceedings of the National Academy of Sciences*.

While the idea of the microbiome affecting your behavior may sound far-fetched, it's no surprise for scientists. Your gut and your brain are in constant conversation, with certain kinds of molecules acting as go-betweens. These byproducts of digestion signal that you've eaten enough food or maybe that you need certain kinds of nutrients. But microbes in the gut can produce some of those same molecules, potentially hijacking that line of communication and changing the meaning of the message to benefit themselves.

One such messenger will be familiar to anyone who's had to take a nap after a turkey dinner: tryptophan.

"Tryptophan is an essential amino acid that's common in turkey but is also produced by gut microbes. When it makes its way to the brain, it's transformed into serotonin, which is a signal that's important for feeling satiated after a meal," Trevelline said. "Eventually that gets converted into melatonin, and then you feel sleepy."

In their study, Trevelline and Kohl also showed that mice with different microbiomes had different levels of tryptophan in their blood, even before they were given the option to choose different diets -- and those with more of the molecule in their blood also had more bacteria that can produce it in their gut.

It's a convincing smoking gun, but tryptophan is just one thread of a complicated web of chemical communication, according to Trevelline. "There are likely dozens of signals that are influencing feeding behavior on a day-to-day basis. Tryptophan produced by microbes could just be one aspect of that," he said. It does, however, establish a plausible way that microscopic organisms could alter what we want to eat -- it's one of just a few rigorous experiments to show such a link between the gut and the brain despite years of theorizing by scientists.

There's still more science to do before you should start distrusting your food cravings, though. Along with not having a way to test the idea in humans, the team didn't measure the importance of microbes in determining diet compared to anything else.

"It could be that what you've eaten the day before is more important than just the microbes you have," Kohl said. "Humans have way more going on that we ignore in our experiment. But it's an interesting idea to think about."

And it's just one behavior that microbes could be tweaking without our knowledge. It's a young field, Kohl points out, and there's still lots to learn.

"I'm just constantly amazed at all of the roles we're finding that microbes play in human and animal biology," Kohl said.

Story Source:

[Materials](#) provided by **University of Pittsburgh**. Original written by Patrick Monahan. *Note: Content may be edited for style and length.*

Journal Reference:

1. Brian K. Trevelline, Kevin D. Kohl. **The gut microbiome influences host diet selection behavior**. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2022; 119 (17)
DOI: [10.1073/pnas.2117537119](https://doi.org/10.1073/pnas.2117537119)
-

9. 母親ゲノムの記憶が胎児を育む —胎盤と胚発生に重要な刷り込み遺伝子を同定—

日付:2022年4月27日

ソース:理化学研究所

概要:https://www.riken.jp/press/2022/20220428_1/index.html

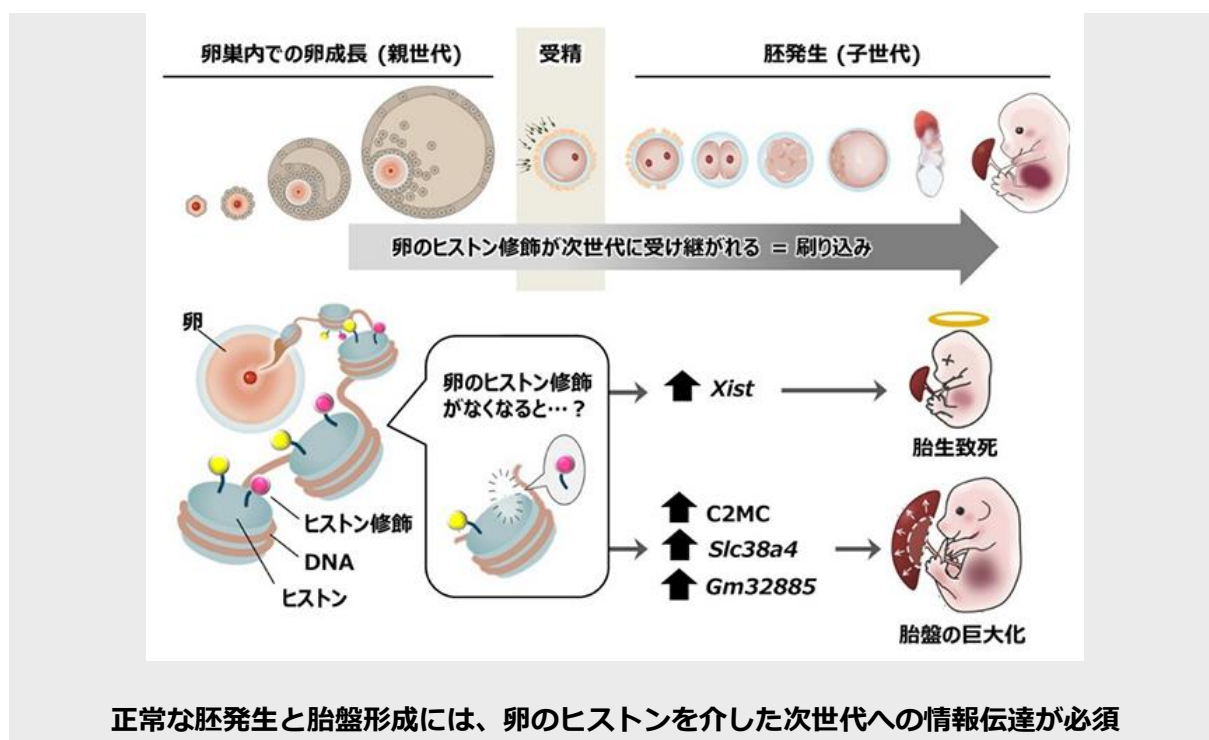
理化学研究所(理研)生命医科学研究センター融合領域リーダー育成プログラムの井上梓上級研究員、バイオリソース研究センター遺伝工学基盤技術室の的場章悟専任研究員らの共同研究グループは、マウスを用いて、胎仔の発生に重要な刷り込み遺伝子[1]を複数同定しました。

本研究成果は、受精卵にゲノム変異がなくても発生異常が起こる原因の一つを解明したものであり、将来的に不妊症の原因解明につながると期待できます。

子の遺伝子に父親と母親のどちらの由来の遺伝子であるかが記憶される現象を「ゲノム刷り込み」といいます。これまで井上梓上級研究員らは、卵形成過程においてゲノムを収納するヒストンタンパク質への化学修飾(ヒストン修飾[2])が刷り込まれることで、受精後の初期胚と胎盤において刷り込み遺伝子の発現が制御されることを明らかにしていました。

今回、共同研究グループは、ゲノム刷り込みが破綻した際に起こる胎盤形成と胚発生異常の原因遺伝子を同定しました。さらに、これらの遺伝子の発現を正常化させることで、このような発生異常を防げることを示しました。

本研究は、科学雑誌『Genes & Development』オンライン版(4月28日付:日本時間4月29日)に掲載されます。



[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

<英文> [An epigenetic cause of miscarriages is identified and cured in mice -- ScienceDaily](#)

An epigenetic cause of miscarriages is identified and cured in mice

Date:

April 27, 2022

Source:

RIKEN

Summary:

Researchers have discovered a gene responsible for prenatal death when critical epigenetic instructions are missing from egg cells. The study shows that in mice, failed epigenetic suppression of an X-chromosome gene called *Xist* leads to miscarriage and developmental abnormalities. Forced suppression of maternal *Xist* rescued the failed miscarriages.

FULL STORY

Researchers led by Azusa Inoue at the RIKEN Center for Integrative Medical Sciences (IMS) in Japan have discovered a gene responsible for prenatal death when critical transgenerational instructions are missing from egg cells. Published April 28 in *Genes & Development*, the study shows that in mice, failed epigenetic suppression of an X-chromosome gene called *Xist* leads to miscarriage and developmental abnormalities.

"This study identified genes critical for fetal development whose expression is controlled by histone modifications transmitted from eggs to the next generation," says Inoue. "The findings have implications for understanding infertility and developing treatments."

For embryos to develop normally, egg and sperm cells need to receive important biological instructions before they meet up. Once an egg is fertilized, some of these instructions tell genes to be turned on or off depending on whether they came from the mother or father. This process is called genomic imprinting and is the focus of the new study.

When modifications in gene expression are passed on to the next generation, they are called transgenerational epigenetic changes because they're inheritable changes even though the DNA code remains unchanged. Inoue and his team have been studying a specific set of transgenerational epigenetic instructions given to egg cells called histone H3 lysine 27 (H3K27) trimethylation. In previous studies, they found that preventing these instructions led to prenatal death, particularly for male embryos, and also to enlarged placentas in the mothers. The new study asked whether those outcomes were directly related to failed imprinting.

The study began by knocking out a gene required for H3K27 trimethylation in eggs so that the transgenerational instructions could not be given. Next, the team added a knockout of the *Xist* gene to these eggs. Because the male offspring tended to die, the researchers suspected that the culprit was a gene on the sex chromosome. As it turns out, there are nine maternal genes known to be suppressed in embryos in favor of the ones with paternal origins. And only one, *Xist*, is on the X-chromosome.

The results were almost as expected. Prenatal death was greatly reduced, and the male-skewed lethality was gone after knocking out *Xist*. This showed that failed *Xist* imprinting was the reason for the prenatal death. However, the placenta was still enlarged. Reasoning that this was likely related excess expression of the other eight genes that failed to imprint, the team created eight different deletion mutants in the double knockout embryos. They found that for three of the genes, this resulted in normal-sized placentas.

"We succeeded in curing developmental defects in a mouse model that otherwise suffers from prenatal lethality and placental malformation due to the lack of transgenerational epigenetic instructions from mothers," says Inoue. The researchers plan to conduct more experiments to determine how these specific biological instructions are established when egg cells are created, and whether environmental factors can influence the process.

Story Source:

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

Journal Reference:

1. Shogo Matoba, Chisayo Kozuka, Kento Miura, Kimiko Inoue, Mami Kumon, Ryoya Hayashi, Tatsuya Ohhata, Atsuo Ogura, and Azusa Inoue. **Noncanonical imprinting sustains embryonic development and restrains placental overgrowth.** *Genes and Development*, 2022 DOI: [10.1101/gad.349390.122](https://doi.org/10.1101/gad.349390.122)
-