

**Bio News – February, 2023**

In-Vivo Science  
International, Inc.

## 今月の企業関連ニュース/他

### 1/3 エーザイ、アルツハイマー病薬レカネマブの脳出血警戒レベルを引き上げ

Science によると、エーザイのアルツハイマー病薬 lecanemab (レカネマブ) の進行中の試験の被験者同意書が改められ、同剤と抗凝固薬の併用で脳出血がより生じやすくなるとの注意書きが加わった。

### 1/3 COVID-19 点鼻ワクチンを開発する Xanadu Bio (本社: ペンシルベニア州) が 3,000 万ドル調達を予定

### 1/4 塩野義製薬のコロナ治療薬「ゾコーバ」、韓国で提携先企業が申請

塩野義製薬は 4 日、新型コロナウイルス感染症治療薬のエンシトレルビル(一般名、日本での製品名はゾコーバ)について、韓国で現地提携企業のイルドンファーマシューティカル(ソウル市)が、3 日付で食品医薬品安全処(MFDS)に新薬の条件付き製造販売承認申請を行ったと発表した。

### 1/5 Belharra (本社: カリフォルニア州サンディエゴ) が Roche (Genentech) との提携を手に船出

結合する低分子化合物をどの蛋白質でも見つけ出す技術を有する Belharra Therapeutics が Versant Ventures からの 1 億 3,000 万ドル投資と Roche との提携を引っ提げてデビュー。

[Belharra debuts with \\$130M in funding, Genentech partnership | BioPharma Dive](#)

### 1/6 武田薬品の遺伝子治療を手伝う Ensoma (本社: マサチューセッツ州ボストン) が 8,500 万ドルを調達して同業の Twelve Bio (本社: デンマーク) を買収

<https://www.businesswire.com/news/home/20230105005641/en/Ensoma-Announces-85-Million-Financing-and-Agreement-to-Acquire-Twelve-Bio-to-Advance-Portfolio-of-In-Vivo-Engineered-Cellular-Medicines>

### 1/7 エーザイのアルツハイマー治療薬、FDA が迅速承認

米食品医薬品局 (FDA) は 6 日、日本の製薬大手エーザイと米製薬企業 Biogen が共同開発したアルツハイマー病の治療薬「レカネマブ」を迅速承認したと発表した。病気の初期段階で原因とみられる物質を脳内から取り除き、認知機能の低下の長期的な抑制を狙う薬だ。エーザイは日本と欧州でも 3 月までに承認申請する方針を表明している。

### 1/7 エーザイのアルツハイマー新薬、アメリカでは 1 人あたり年 350 万円…日本では公的保険対象か

エーザイは 7 日、アルツハイマー病の新薬「レカネマブ」の米国での販売価格について、患者 1 人あたり年 2 万 6,500 ドル (約 350 万円) に設定すると発表した。

今後、日本で承認された場合は、公的保険診療になることが見込まれる。通常は米国よりも薬価が抑えられるが、それでも百万円単位になるとみられる。患者の自己負担は、国の高額療養費制度があるため、70 歳以上の一般所得層 (年収 156 万～約 370 万円) の場合は年 14 万 4,000 円が上限になる。

### 1/7 米で迅速承認のアルツハイマー新薬、日欧でも 3 月までに申請へ…エーザイ開発「レカネマブ」

### 1/7 Moderna が無細胞 DNA 合成会社 OriCiro (本社: 文京区本郷) を買収

長い DNA 鎖を細胞を使わずに合成して増やす技術を有する日本の OriCiro Genomics (オリシロジェノミクス) を Moderna が 8,500 万ドルで買収。

1/8 Pfizer が稀な病気や癌の治療の初期研究を小所帯に切り詰める

患者数が少なめの病気や癌の治療の初期研究を Pfizer が小所帯に切り詰め新規遺伝子治療の開発などから足を洗う。

1/9 Ph3 段階に進む降圧薬を擁する CinCor (本社: オハイオ州シンシナティー) を AstraZeneca が最大約 18 億ドルで買収

今年前半に第 3 相試験が始まる降圧薬 baxdrostat (バクドロスタット) を擁する CinCor Pharma を AstraZeneca がひとまず約 13 億ドルを払って買います。

[AstraZeneca reaches deal to buy CinCor Pharma for up to \\$1.8B - Cincinnati Business Courier \(bizjournals.com\)](https://bizjournals.com/cincinnati/business-courier/news/2021/01/09/astrazeneca-reaches-deal-to-buy-cincor-pharma-for-up-to-18-billion-dollars/)

1/10 アトピーのかゆみ原因解明 佐賀大

1/10 楽天メディカルが 7,000 万ドル調達

1/11 宇宙飛行士・古川聡氏ら謝罪会見へ ずさんな研究について説明

1/11 JAXA 理事長ら 3 人処分 宇宙飛行士・古川聡氏が代表の不適切研究

古川聡宇宙飛行士 (58) が研究代表者を務めた研究にデータの捏造 (ねつぞう) や改ざんがあった問題で、宇宙航空研究開発機構 (JAXA) は 11 日、山川宏理事長ら役員 3 人の処分を発表した。12 日午後記者会見を開き、古川氏が問題について説明する。山川理事長は「研究データの信頼性が損なわれ、研究全体の科学的価値が毀損 (きそん) され、組織に対する信頼を失わせる事態を招いた。深くおわびする」とコメントを発表した。

1/11 BioNTech が英国ロンドン拠点の InstaDeep を買って人工知能創薬を強化

1/12 アステラス製薬が Twist Bioscience (本社: サウスサンフランシスコ) に抗体作りを更に依頼

1/13 Sanofi がバイオテック投資事業 Sanofi Ventures に 7 億 5,000 万ドル超を授ける

Sanofi のバイオテック投資事業 Sanofi Ventures が同社からの更なる資金提供で 7 億 5,000 万ドル超の原資を手に入れる。

1/13 第一三共 “国産” 新型コロナワクチン 製造販売の承認申請 塩野義に続き 2 例目

第一三共は開発中の新型コロナワクチンについて、国内での製造販売の承認を 13 日、厚労省に申請した。第一三共が申請したのは、新型コロナウイルスの追加接種、つまり 3 回目以降の接種で使用する 18 歳以上向けのワクチン。このワクチンは、ファイザーなどと同じタイプの「mRNA」ワクチンで、温度は 2℃ から 8℃ の冷蔵保存が可能。これまでの臨床試験では 3 回目の追加接種として、およそ 5,000 人を対象に調べた結果、ファイザー製やモデルナ製と同じ程度の有効性と安全性が確認されたとしている。

国産の新型コロナワクチンの申請は、去年 11 月の塩野義製薬に続いて 2 例目。また、第一三共はオミクロン株対応のワクチンも開発中で、今年 4 月以降に臨床試験を始める予定だとしている。

1/13 2022 年の二酸化炭素排出量は過去最多 地球の平均表面温度 5 番目に高く NASA など分析

NASA などは 2022 年の二酸化炭素の排出量が過去最多になったと明らかにした。新型コロナの感染拡大で減少していた排出量が経済活動の回復で増えたことや、ロシアのウクライナ侵攻に伴うエネルギー危機で石炭の使用量が増えたことなどが影響しているとみられる。また、2022 年の地球の平均表面温度は、過去 5 番目に高かった 2015 年の水準と同じになったということだ。

1/13 免疫細胞量の増減、年齢で違い 新型コロナワクチン接種で 京都大

新型コロナウイルスワクチンの接種を受けた高齢者の血液中の免疫細胞量は、高齢者を除いた成人に比べて増加が遅い一方、早く減少する傾向にあることを、京都大 iPS 細胞研究所の浜崎洋子教授らの研究グループが突き止めた。論文は 12 日、英科学誌「ネイチャー・エイジング」に掲載された。

1/15 米国はもはや新薬承認に動物実験を求めない

<https://www.science.org/content/article/fda-no-longer-needs-require-animal-tests-human-drug-trials>

1/16 コロナ向け mRNA ワクチン、第一三共が国内製薬メーカー初の製販承認申請

1/16 アルツハイマー病新薬「レカネマブ」 エーザイが厚労省に承認申請

エーザイは 16 日、アルツハイマー病治療の新薬「レカネマブ」の国内での製造販売に向けた承認を厚生労働省に申請したと発表。今年中の承認をめざすという。米国では今月 6 日に米食品医薬品局 (FDA) から迅速承認を受け、今月中に発売予定。価格は年間 2 万 6,500 ドル (約 350 万円、体重 75 キロの場合) に設定し、正式な承認に向けた申請も提出した。欧州でも 9 日に欧州医薬品庁 (EMA) に承認申請をしたほか、中国でも承認に向けたデータ提出を進めている。

1/18 光を 99.98% 以上吸収する「至高の暗黒シート」を産総研が開発 レーザーポインター光も消える

1/18 Pfizer の薬全部が儲けなしで 45 の低所得国に提供される

<https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/pfizer-sell-all-its-drugs-low-income-countries-non-profit-price-2023-01-17/>

1/19 J&J の HIV ワクチンが第 3 相試験で無効

J&J のワクチン Ad26.Mos4.HIV+Clade C/Mosaic gp140 の HIV 予防効果がプラセボ対照第 3 相試験で残念ながら認められなかった。

<https://jp.reuters.com/article/johnson-johnson-study-hiv-idJPKBN2TY026>

1/20 Eli Lilly のアルツハイマー病薬ドナネマブを米国 FDA が取り急ぎ承認せず

Eli Lilly のアルツハイマー病薬 donanemab (ドナネマブ) が米国 FDA の取り急ぎの承認を逃した。同剤投与 12 か月間経過患者の数が少なすぎることが取り急ぎの承認を逃した理由。12 か月間同剤投与患者少なくとも 100 人のデータが必要と FDA は言っている。

<https://www.prnewswire.com/news-releases/us-food-and-drug-administration-issues-complete-response-letter-for-accelerated-approval-of-donanemab-301726325.html>

1/20 イベルメクチンの HBV 感染抑制作用を発見 - 熊本大が研究の成果発表

国立大学法人熊本大学はこのほど、同大学大学院生命科学研究部の田中靖人教授らの研究グループが、イベルメクチンが HBV（B 型肝炎ウイルス）感染を抑制する作用を示すことを発見したと発表した。HBV 感染機構の解明や、新規抗 HBV 治療薬の開発などにつながることを期待されるという。

1/21 アステラス製薬のポンペ病遺伝子治療 AT845 の米国での試験差し止めが解消

<https://www.prnewswire.com/news-releases/astellas-announces-hold-lifted-by-fda-on-fortis-clinical-trial-of-at845-investigational-treatment-for-adult-patients-with-late-onset-pompe-disease-301726425.html>

1/21 従来ワクチンでもオミクロン対応 2 回で免疫細胞、3 回で抗体生産 大阪大

大阪大免疫学フロンティア研究センターの研究グループは 21 日までに、従来株対応の新型コロナウイルスワクチンでも 2 回接種することで、オミクロン株を認識する免疫細胞ができ始めることが判明したと発表した。3 回目を接種すれば免疫細胞が活性化し、オミクロン株の中和抗体を作り出すという。研究成果は米科学誌に掲載された。

1/22 カネカが「mRNA」生産能力を 5 倍に

カネカはベルギー子会社カネカユーロジェンテック（KEGT、リエージュ州）でメッセンジャーRNA（mRNA）の生産能力を現状比約 5 倍に拡大する。約 20 億円を投じて設備を新設、2023 年末から順次稼働して早期のフル稼働を目指す。mRNA の需要が旺盛で、今後も遺伝子疾患やがん治療薬、感染症ワクチンなど向けに引き合いが増えると判断した。

<https://www.kaneka.co.jp/topics/news/2023/nr230119.html>

1/24 植物由来「タキシフォリン」に肥満予防効果 医薬品開発へ

植物由来成分の「タキシフォリン」に肥満や脂肪肝の予防と治療効果があることをマウスの実験で突き止めたこと、国立病院機構京都医療センターや名古屋大などの研究チームが発表。肥満の進行により発症リスクが高まる肝がんの予防効果も期待できるといい、臨床研究を進め、5 年後をめどに実用化を目指す。

1/25 今や人工知能(AI)が論文の著者に名を連ねる

話題の人工知能（AI）応答技術（チャットボット）ChatGPT を著者とする論文が見つかっている。Nature のニュースによると少なくとも 4 つの出版/プレプリント論文の著者に ChatGPT 技術が記されていた。編集者、研究者、出版社は ChatGPT のような AI 技術の論文での位置づけや果たして著者として記すのが適切かどうかを議論している。ChatGPT は米国カリフォルニア州サンフランシスコの情報技術企業 OpenAI が去年 2022 年 11 月に公開して誰でも無料で使えるようになっている。

1/25 Sandoz がアステラス製薬の抗真菌薬 Mycamine を 6,250～7,500 万ドルで取得

1/26 KSQ（本社：マサチューセッツ州ケンブリッジ）の DNA 損傷応答絡みの癌治療探し取り組みの幾つかを小野薬品が取得

2 年前に武田薬品と提携した KSQ Therapeutics の CRISP を利用した狙い目探しに小野薬品も見所を見だし、DNA 損傷応答絡みの癌治療探しの取り組みの幾つかを手に入れる。

1/26 パナソニック HD が世界最高感度のハイパースペクトルイメージング技術開発

パナソニック ホールディングス(HD)は、世界最高感度でハイパースペクトル画像を撮影する技術を開発した。医療や宇宙探索の分野で活用が進む圧縮センシング技術を用いて開発した。今後、工場での外観検査などでの導入を目指し、高感度なハイパースペクトル画像撮影技術によるマシンビジョン用途の拡大を、パートナーとの共創も検討しながら目指す。

#### 1/27 「3日取らないと命の危険」水が体を出入りする量の計算式、初めて開発

水は、私たちの体に欠かせない。ごく当たり前のことだが、体を日々出入りする量は、これまで科学的に明らかにされてはいなかった。その量を推定する計算式を、医薬基盤・健康・栄養研究所(NIBIOHN=ニビオン)などの国際研究グループが初めて開発。体や環境のデータを基に、1日に失う水分量の目安を算出できるという。

#### 1/27 若手の研究室立ち上げに1,000万円、理研が支援拡充の背景事情

理化学研究所は若手研究者の支援策を大幅に拡充する。若手の研究室主宰者に対し、新たに研究室立ち上げ費用として1,000万円程度を用意する。さらに大学院生やポスドク研究員の給与をそれぞれ年収ベースで約50万円分、約90万円分をそれぞれ引き上げる。研究に集中できる環境を整えるとともに、賃上げ機運が高まる中、研究機関も応える。

#### 1/27 厚生労働省、飲む中絶薬「メフィーゴパック」薬事承認を了承

日本国内では初めてとなる「飲む中絶薬」について、厚生労働省の部会は薬事承認することを了承した。今後、パブリックコメントを実施の上、早ければ春にも、正式承認される見通しだ。承認が了承されたのは、イギリスの製薬会社「ラインファーマ」が開発した人工妊娠中絶薬「メフィーゴパック」。これは、妊娠63日以下の女性が対象の、錠剤を飲むタイプの人工中絶薬で、1つ目の錠剤を服用して36時間から48時間後に2つ目の錠剤を服用し、中絶を促す。

#### 1/27 アマゾン、全体の38%が「劣化」人間活動と干ばつで

南米9か国にまたがるアマゾン(Amazon)熱帯雨林の「劣化」が、これまで知られていたよりも極めて深刻で、全体の38%に上るとの研究結果が26日、米科学誌サイエンス(Science)に発表された。

#### 1/27 健康な成人の毎年1回のコロナワクチン接種を米国FDAが提案

<https://www.reuters.com/world/us/us-fda-proposes-simplify-covid-vaccine-strategy-2023-01-23/>

#### 1/28 去年暮れに腎疾患薬のPh2試験を打ち切ったGoldfinch Bioが廃業

<https://www.fiercebiotech.com/biotech/goldfinch-bio-falls-sky-after-failing-find-path-forward-kidney-treatments>

#### 1/28 カリフォルニア工科大学(CalTech)が地球の下部マントルの対流発生メカニズムを解明

#### 1/29 男性不妊の解明に一步 精子の「キャップ」外す遺伝子、マウスで発見

大阪大などのチームは、正常な受精に欠かせない遺伝子をマウスの実験で発見した。この遺伝子が働かない精子は、先端にかぶさる「キャップ」のような構造が外れず、受精が起きなくなった。同じ遺伝子はヒトにもあり、これまで原因が分かっていた不妊の診断や治療につながる可能性があるという。

## 1/29 体が「左右非対称」なのはなぜ？ 哺乳類の成長過程に謎を解き明かすカギ 理研チームが突き止める

心臓が左側、肝臓が右側というように哺乳類の体が左右非対称になるのは、成長初期の胚(分裂を始めた受精卵)にある「繊毛」と呼ばれるアンテナが、「物理的な力」を感知し、左右を決定づけるためだと解明したことを、理化学研究所生命機能科学研究センター(神戸市中央区)などの研究チームが発表した。

ヒトやマウスの胚が成長する過程では、最初に背側と腹側、次に頭側と尾側、その後左右が決まる。胚の表面には繊毛とその周辺に左向きの体液の流れがある部分があり、繊毛がその流れをどう感知するのが長年の謎とされてきた。研究チームは、独自開発した解像度の高い顕微鏡で受精7日後のマウスの胚にある繊毛を観察。その結果、体液の流れの力によって繊毛が折れ曲がっていることが分かった。さらにこの繊毛は、特定の方向に曲げられた時のみ反応し、左側を決める信号を活性化させていることも突き止めた。

今回の研究成果は、今月6日付の米国の科学雑誌「サイエンス」オンライン版に掲載された。同センターの加藤孝信研究員は「今後も研究を進め、内臓配置の異常に対する治療や製薬に役立てたい」と話している。

## 1/30 WHO、緊急事態宣言を継続方針 時期尚早と判断か

世界保健機関(WHO・本部ジュネーブ)は30日、新型コロナウイルスをめぐって2020年1月に宣言した「国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態」を継続する方針を発表した。中国などでの感染拡大を受け、緊急事態宣言の終了は時期尚早と判断したとみられる。

## 1/30 レカネマブ、日本の厚生労働省が優先審査品目に指定＝エーザイ

エーザイは30日、アルツハイマー治療薬「レカネマブ」が厚生労働省から優先審査品目に指定されたと発表した。

## 1/31 Amgen が 1/31 に Humira の複製品を米国でいよいよ発売開始

AbbVie の一昨年2021年売り上げ実に207億ドルの抗TNF- $\alpha$ 抗体Humira(adalimumab)の複製品(バイオシミラー)AmjevitaをAmgenが米国で今月末31日にいよいよ発売する。

## 1/31 奈良公園のシカに他で確認されていない独自の遺伝子型 福島大学などが発表

福島大学などの研究グループは、国の天然記念物に指定されている奈良公園に生息するシカが、周辺のシカと異なる遺伝子を持っていることが判明したと発表した。

[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. マウスの食欲を増加させることが判明したマイクロプロテイン
2. 時間制限のある食事が、身体全体の遺伝子発現を再形成  
カロリー摂取のタイミングがマウスの複数のシステム全体で概日リズムを同期させる
3. 男性にとって肥満がより危険である理由 -マウス研究
4. ヒト使用が承認されている薬で、マウスの「失われた」記憶がよみがえる
5. 性差がマウスの肺損傷に与える影響
6. 腸内細菌が脳の健康に影響 -マウス研究
7. プラスチック中の化学物質の健康に与える影響は二世代にわたって受け継がれる -マウス研究
8. マウスの全身性エリテマトーデス(SLE)の病態に関与する2つのマイクロRNA が働く仕組みを解明



## 1. マウスの食欲を増加させることが判明したマイクロプロテイン

日付: 2023年1月3日

ソース: ソーク研究所

概要:

1月3日に「Cell Metabolism」誌に掲載されたソーク研究所の研究で、科学者らは革新的なゲノミクス技術を使用して、マウス細胞の褐色脂肪、白色脂肪、ベージュ脂肪（白色脂肪と褐色脂肪の両方に似た特徴を持つ別のタイプの脂肪）を調べ、白色脂肪と褐色脂肪の両方でマイクロタンパク質を生成する3,877の遺伝子を発見したことを発表している。彼らは高脂肪西洋食を与えられたマウスでこれらの遺伝子のレベルを調査し、何百ものマイクロプロテインを脂肪組織代謝の変化に関連付けることに成功した。

チームはまた、視床下部と呼ばれる脳の摂食中枢に位置するGm8773と呼ばれる微小タンパク質にも注目。脳内のマイクロプロテインの位置は、それが食欲に関与している可能性があることを示唆している。実際、科学者らがGm8773をマウスに投与すると、マウスはより多くの食物を消費した。

FAM237Bと呼ばれるGm8773に似たヒト遺伝子があることが分かっており、この遺伝子はヒトでも同様に摂食を促進する可能性がある。従って、このマイクロプロテインは最終的に極度の減量を経験している人々の体重増加を促進する治療法に発展する可能性がある、としている。

そこで、将来的には、ヒトの食欲を増進できる治療法を開発することを目標に、Gm8773とFAM237Bの役割を調査するためのツールを開発したい、としている。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

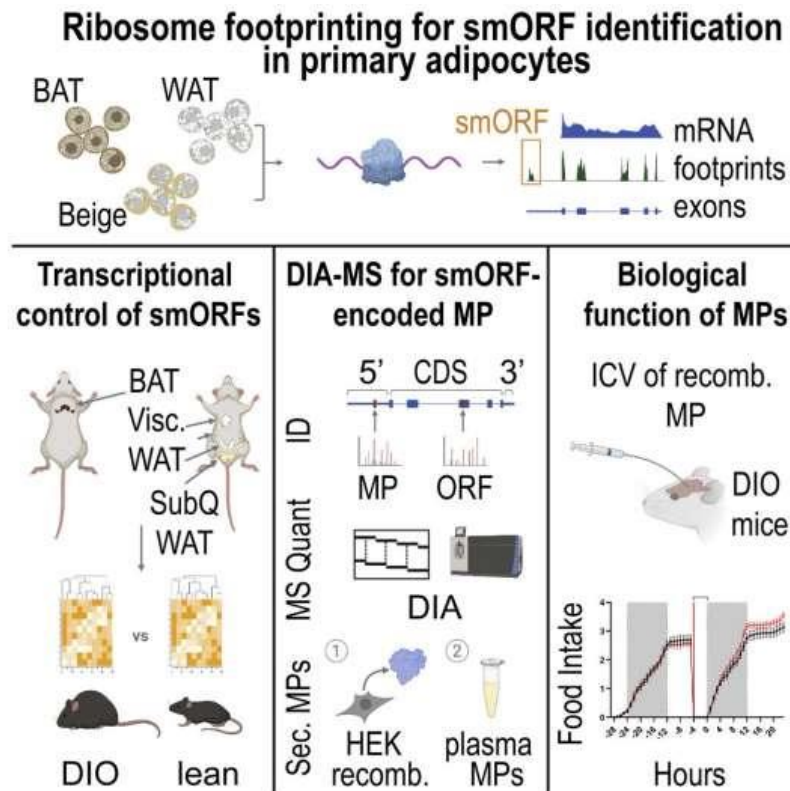
---

< 英文 > [Microprotein found to increase appetite in mice \(medicalxpress.com\)](#)

JANUARY 3, 2023

# Microprotein found to increase appetite in mice

by [Salk Institute](#)



Graphical abstract. Credit: *Cell Metabolism* (2023). DOI: 10.1016/j.cmet.2022.12.004

Obesity and metabolic diseases, such as diabetes, are extremely common in the United States. Tiny proteins called microproteins have long been overlooked in research, but new evidence demonstrates that they have an important role in metabolism. Salk scientists have discovered that both brown and white fat is filled with thousands of previously unknown microproteins, and show that one of these microproteins, called Gm8773, can increase appetite in mice.

These findings, published in *Cell Metabolism* on January 3, 2023, could lead to the development of a therapeutic to help people gain weight in certain disease situations, such as during chemotherapy for cancer. Furthermore, by establishing the existence of these microproteins, the team provides a valuable resource for the scientific community to study microproteins as well.

"It is vital to better understand the processes that regulate obesity and metabolic health in order to provide improved therapies for the future," says Salk Professor Alan Saghatelian, co-corresponding author of the study and holder of the Dr. Frederik Paulsen Chair. "Having this list of microproteins will aid the field of metabolism in identifying new players in a variety of metabolic diseases. And we've demonstrated one biologically active microprotein that promotes feeding, as well as other microproteins that are involved in fat metabolism."

Fat tissue secretes many different proteins to regulate feeding, energy balance, and the production of heat. White fat, known as "bad fat," is often found just beneath the skin and in the abdominal region. This type of fat acts as an energy storage depot

and is related to obesity and other diseases caused by excess weight. In contrast, brown fat or "good fat" is located around the shoulders and along the spinal cord. Brown fat is associated with proper nutrition, exercise, and health.

In this study, the scientists used innovative genomics technologies to examine the brown, white, and beige fat (another type of fat with features similar to both white and brown fat) in mouse cells. They discovered 3,877 genes that produce microproteins in both white and brown fat. Additionally, they explored the levels of these genes in mice fed a high-fat Western diet, and linked hundreds of microproteins to changes in fat tissue metabolism. Overall, the analysis highlights many likely metabolically relevant microproteins for the first time.

"We've provided a roadmap on how to best use our data to link and eventually characterize the roles of microproteins in fundamental metabolic pathways," says first author Thomas Martinez, a former postdoctoral fellow in Saghatelian's lab who is now an assistant professor at UC Irvine.

The team also focused in on a microprotein called Gm8773, located in the feeding center of the brain, called the hypothalamus. The location of the microprotein in the brain suggested it may play a role in appetite. Indeed, when the scientists administered Gm8773 to obese mice, the mice consumed more food. There is also a human gene similar to Gm8773 called FAM237B, and this gene could act similarly in humans to promote eating. According to the researchers, this microprotein could eventually be developed into a therapeutic to promote weight gain in those experiencing extreme weight loss.

"The new microproteins presented in our study are exciting discoveries for the field of metabolism and for the study of fat biology," says co-corresponding author Chris Barnes, formerly of Novo Nordisk Research Center Seattle, Inc., now head of proteomics at Velia Therapeutics. "We hope that this resource will be used to generate numerous new experimental hypotheses for the scientific community to test in their own labs, and that this work leads to the identification of novel mechanisms in biology."

In the future, the scientists plan to develop tools to investigate the roles of Gm8773 and FAM237B with the goal of eventually developing a therapeutic that can increase appetite in humans.

**More information:** Thomas F. Martinez et al, Profiling mouse brown and white adipocytes to identify metabolically relevant small ORFs and functional microproteins, *Cell Metabolism* (2023). [DOI: 10.1016/j.cmet.2022.12.004](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2022.12.004)

**Journal information:** [Cell Metabolism](#)

Provided by [Salk Institute](#)

---

## 2. 時間制限のある食事が、身体全体の遺伝子発現を再形成 カロリー摂取のタイミングがマウスの複数のシステム全体で概日リズムを同期させる

日付:2023年1月3日

ソース:ソーク研究所

概要:

実験室での研究において寿命の延長など、時間制限のある食事の健康上の利点が多数の研究で示されているため、断続的な断食などの実践がウェルネス業界でホットな話題になっているが、それが分子レベルで身体にどのように影響するか、またそれらの変化が複数の臓器系でどのように相互作用するかは、未だよく分かっていない。

今回、ソーク研究所の科学者らは、時間制限のある食事が、身体と脳の22以上の領域で遺伝子発現にどのように影響するかをマウスで示している。

この研究では、2つのグループのマウスに同じ高カロリーの食事を与えた。1つのグループには、食事への無料アクセスが与えられ、もう1つのグループは、毎日9時間の間だけの食事に制限された。7週間後、昼夜を問わず22の臓器群と脳から組織サンプルを採取し、遺伝子の変化を分析した。サンプルには、肝臓、胃、肺、心臓、副腎、視床下部、腎臓と腸のさまざまな部分、脳のさまざまな領域の組織が含まれていた。その結果、研究者らは、マウス遺伝子の70%が時間制限のある食事に反応することを発見した。食事のタイミングを変えることで、腸や肝臓だけでなく、脳内の何千もの遺伝子の遺伝子発現を変えることができた、としている。

1月3日に「Cell Metabolism」誌で発表されたこの調査結果は、食事のタイミングを変えることで、腸や肝臓だけでなく、脳内の何千もの遺伝子の遺伝子発現を変えることができたということは、糖尿病、心臓病、高血圧、癌など、時間制限のある食事が身体の広範囲にわたって健康状態に良い影響を与えるものだ、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 > [Time-restricted eating reshapes gene expression throughout the body: Salk researchers find that timing calorie intake synchronizes circadian rhythms across multiple systems in mice -- ScienceDaily](#)

## Time-restricted eating reshapes gene expression throughout the body

Salk researchers find that timing calorie intake synchronizes circadian rhythms across multiple systems in mice

Date:

January 3, 2023

Source:

Salk Institute

Summary:

Scientists show in mice how time-restricted eating influences gene expression across more than 22 regions of the body and brain. The findings have implications for a wide range of health conditions where time-restricted eating has shown potential benefits, including diabetes, heart disease, hypertension, and cancer.

## FULL STORY

---

Numerous studies have shown health benefits of time-restricted eating including increase in life span in laboratory studies, making practices like intermittent fasting a hot topic in the wellness industry. However, exactly how it affects the body on the molecular level, and how those changes interact across multiple organ systems, has not been well understood. Now, Salk scientists show in mice how time-restricted eating influences gene expression across more than 22 regions of the body and brain. Gene expression is the process through which genes are activated and respond to their environment by creating proteins.

---

The findings, published in *Cell Metabolism* on January 3, 2023, have implications for a wide range of health conditions where time-restricted eating has shown potential benefits, including diabetes, heart disease, hypertension, and cancer.

"We found that there is a system-wide, molecular impact of time-restricted eating in mice," says Professor Satchidananda Panda, senior author and holder of the Rita and Richard Atkinson Chair at Salk. "Our results open the door for looking more closely at how this nutritional intervention activates genes involved in specific diseases, such as cancer."

For the study, two groups of mice were fed the same high-calorie diet. One group was given free access to the food. The other group was restricted to eating within a feeding window of nine hours each day. After seven weeks, tissue samples were collected from 22 organ groups and the brain at different times of the day or night and analyzed for genetic changes. Samples included tissues from the liver, stomach, lungs, heart, adrenal gland, hypothalamus, different parts of the kidney and intestine, and different areas of the brain.

The authors found that 70 percent of mouse genes respond to time-restricted eating.

"By changing the timing of food, we were able to change the gene expression not just in the gut or in the liver, but also in thousands of genes in the brain," says Panda.

Nearly 40 percent of genes in the adrenal gland, hypothalamus, and pancreas were affected by time-restricted eating. These organs are important for hormonal regulation. Hormones coordinate functions in different parts of the body and brain, and hormonal imbalance is implicated in many diseases from diabetes to stress disorders. The results offer guidance to how time-restricted eating may help manage these diseases.

Interestingly, not all sections of the digestive tract were affected equally. While genes involved in the upper two portions of the small intestine -- the duodenum and jejunum -- were activated by time-restricted eating, the ileum, at the lower end of the small intestine, was not. This finding could open a new line of research to study how jobs with shiftwork, which disrupts our 24-hour biological clock (called the circadian rhythm) impact digestive diseases and cancers. Previous research by Panda's team showed that time-restricted eating improved the health of firefighters, who are typically shift workers.

The researchers also found that time-restricted eating aligned the circadian rhythms of multiple organs of the body.

"Circadian rhythms are everywhere in every cell," says Panda. "We found that time-restricted eating synchronized the circadian rhythms to have two major waves: one during fasting, and another just after eating. We suspect this allows the body to coordinate different processes."

Next, Panda's team will take a closer look at the effects of time-restricted eating on specific conditions or systems implicated in the study, such as atherosclerosis, which is a hardening of the arteries that is often a precursor to heart disease and stroke, as well as chronic kidney disease.

Other authors include Shaunak Deota, Terry Lin, April Williams, Hiep Le, Hugo Calligaro, Ramesh Ramasamy, and Ling Huang of Salk; and Amandine Chaix of the University of Utah.

The research was supported by the National Institutes of Health (grants CA258221, DK115214, CA014195, and AG065993) and the Wu-Tsai Human Performance Alliance.

---

#### Story Source:

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

---

#### Journal Reference:

1. Shaunak Deota, Terry Lin, Amandine Chaix, April Williams, Hiep Le, Hugo Calligaro, Ramesh Ramasamy, Ling Huang, Satchidananda Panda. **Diurnal transcriptome landscape of a multi-tissue response to time-restricted feeding in mammals.** *Cell Metabolism*, 2023; 35 (1): 150 DOI: [10.1016/j.cmet.2022.12.006](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2022.12.006)

### 3. 男性にとって肥満がより危険である理由 - マウス研究

日付: 2023年1月9日

ソース: ヨーク大学

概要:

ヨーク大学の研究チームは、「Frontiers in Physiology」誌に掲載された2018年の研究で、マウスが肥満になると、拡大する脂肪組織に酸素と栄養素を供給するため、メスが新しい血管をたくさん成長させるのに対し、オスではあまり成長しないことを観察した。

今回、「iScience」誌に掲載された最新の研究では、脂肪組織内のこれらの血管のビルディングブロックを構成する内皮細胞の違いに焦点を当てている。

チームはソフトウェアを使用して、何千もの遺伝子をふるいにかけて、血管の成長に関連する遺伝子に焦点を合わせた。彼らは、新しい血管の増殖に関連するプロセスがメスのマウスで高いのに対し、オスは炎症に関連するプロセスのレベルが高いことを発見した。

また、内皮細胞を体から取り出してペトリ皿での挙動も調べたところ、女性の内皮細胞はより速く複製されたが、男性の内皮細胞は炎症刺激に対してより高い感受性を示す、という違いが見られた。以前に発表されたデータセットと比較することで、研究者らは老齢の雄マウスの内皮細胞も、雌細胞と比較してより炎症性のプロファイルを示すことを発見した。ヒトとマウスは異なる遺伝子を持っているが、研究者らはこの一般的な発見がヒトにも当てはまる可能性が高いと考えており、将来の研究で同じ細胞をヒトで研究することに興味を持っている。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

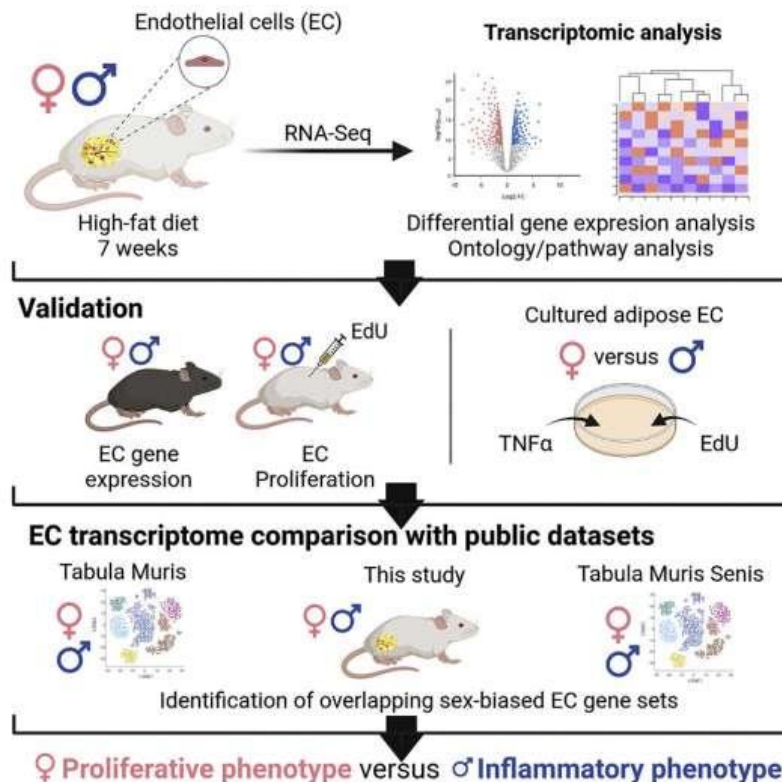
---

< 英文 > [Research helps explain why obesity is more dangerous for men \(medicalxpress.com\)](#)

JANUARY 9, 2023

## Research helps explain why obesity is more dangerous for men

by [York University](#)



Graphical abstract. Credit: *iScience* (2022). DOI: 10.1016/j.isci.2022.105811

A newly published study from York University sheds light on the biological underpinnings in sex differences in obesity-related disease, with researchers observing "striking" differences in the cells that build blood vessels in the fatty tissue of male versus female mice.

Men are more likely than women to develop conditions associated with obesity such as cardiovascular disease, insulin resistance and diabetes, says York Professor Tara Haas with the Faculty of Health's School of Kinesiology and Health Science.

"People have used rodent models to study obesity, and the diseases that are associated with obesity—like diabetes—but they've typically always studied male rodents, because females are resistant to developing the same kinds of diseases," says Haas, lead on the study. "We were really interested in exploring that difference because, to us, it spoke of something really fascinating happening in females that protects them."

Haas and her team observed in a 2018 study in *Frontiers in Physiology* that when mice become obese, females grow a lot of new blood vessels to supply the expanding fat tissue with oxygen and nutrients, whereas males grow a lot less.

In this latest study published in *iScience*, Haas and her co-authors, including York Ph.D. student Alexandra Pislaru, Faculty of Health Assistant Professor Emilie Roudier, and former York post-doctorate student Martina Rudnicki, focused on



differences in the endothelial cells that make up the building blocks of these blood vessels in fat tissue.

The team used software to help sift through thousands of genes to zero in on the ones that would be associated with blood vessel growth. They discovered that processes associated with the proliferation of new blood vessels were high in the female mice, whereas the males had a high level of processes associated with inflammation.

"It was very striking the extent of inflammation-associated processes that were prevalent in the males," Haas recalls. "Other studies have shown that when endothelial cells have that kind of inflammatory response, they're very dysfunctional, and they don't respond to stimuli properly."

Credit: York University

Pislaru, who works in Haas' lab and is a co-first author of the study, participated in this project as part of her dissertation.

"It is exciting to observe the continuing resilience that female endothelial cells display even when stressed by a long-term high-fat diet," Pislaru says. "The findings from our study can help researchers to get a better understanding of why obesity manifests differently in men and women."

The researchers also examined the behavior of the endothelial cells when they were taken out of the body and studied in petri dishes.

"Even when we take them out of the body where they don't have the circulating sex hormones or other kinds of factors, male and female endothelial cells still behave very differently from each other," Haas explains.

Female endothelial cells replicated faster, while male endothelial cells displayed greater sensitivity to an inflammatory stimulus. By comparing with previously published data sets, the researchers found endothelial cells from aged male mice also displayed a more inflammatory profile compared to female cells.

"You can't make the assumption that both sexes are going to respond to the same series of events the same way," says Haas. "This isn't just an obesity related issue—I think it's a much broader conceptual problem that also encompasses healthy aging. One implication of our findings is that there will be situations where the treatment that is ideal for men is not going to be ideal for women and vice-versa."

While humans and mice have different genes that may be turned up or down, Haas believes the general findings would likely apply and is interested studying the same cells in humans in future research.

**More information:** Martina Rudnicki et al, Transcriptomic profiling reveals sex-specific molecular signatures of adipose endothelial cells under obesogenic conditions, *iScience* (2022). DOI: [10.1016/j.isci.2022.105811](https://doi.org/10.1016/j.isci.2022.105811)

Martina Rudnicki et al, Female Mice Have Higher Angiogenesis in Perigonadal Adipose Tissue Than Males in Response to High-Fat Diet, *Frontiers in Physiology* (2018). DOI: [10.3389/fphys.2018.01452](https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01452)

**Journal information:** iScience , Frontiers in Physiology

Provided by [York University](#)

---

## 4. ヒト使用が承認されている薬で、マウスの「失われた」記憶がよみがえる

日付: 2023年1月9日

ソース: フローニンゲン大学

概要:

学生は、試験の準備のために徹夜をすることがある。しかし、研究によると、睡眠不足は記憶力に悪いことが分かっている。オランダのフローニンゲン大学の神経科学者であるロバート・ハベケス氏は、睡眠不足で学んだことは必ずしも失われるわけではなく、思い出すのが難しいだけであることを発見し、これらの調査結果を「Current Biology」誌に発表している。

彼とそのチームは、この「隠された知識」を光遺伝学的アプローチと既に承認されている喘息薬ロフルミラストを使用して、睡眠不足の状態勉強した数日後に再びアクセスできるようにする方法を見つけた。

まず、遺伝子操作されたマウスに、海馬のニューロンに大きく依存するプロセスである、個々のオブジェクトの位置を学習する必要がある空間学習タスクが与えられた。マウスは数日後に同じタスクを実行する必要があったが、今回は1つのオブジェクトが新しい場所に移動した。最初のセッションの数時間前に睡眠を奪われたマウスは、この空間変化を検出できなかった。これは、オブジェクトの元の位置を思い出すことができないことを示唆している。しかし、最初にこの情報を保存していた海馬ニューロンを光で再活性化した後、彼らに再びこの課題を与えたところ、彼らは元の場所を思い出すことに成功した。これは、情報が睡眠不足の間に海馬に保存されていたことを示しているが、刺激なしでは取り出すことができなかった。

現時点では、ハベケス氏はヒトでのそのような研究には至っていない。彼の関心は、これらすべてのプロセスの根底にある分子メカニズムを解明することにある、としている。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

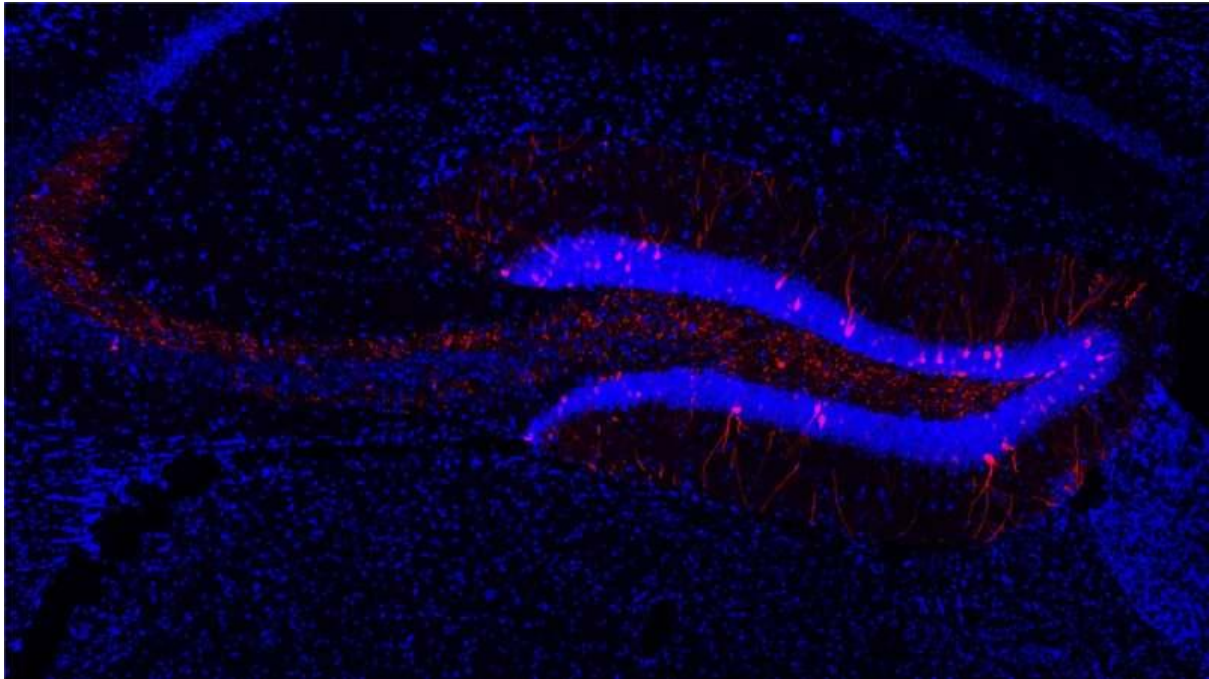
---

< 英文 > [Human-approved medication brings back 'lost' memories in mice \(medicalxpress.com\)](https://www.medicalxpress.com/news/human-approved-medication-brings-back-lost-memories-in-mice)

JANUARY 9, 2023

# Human-approved medication brings back 'lost' memories in mice

by [University of Groningen](#)



High magnification image showing part of the mouse hippocampus in which a sparse population of neurons encoding a specific learning event are labeled in red. Neurons that are not activated by the learning event are shown in blue. Credit: Havekes Lab / University of Groningen

Students sometimes pull an all-nighter to prepare for an exam. However, research has shown that sleep deprivation is bad for your memory. Now, University of Groningen neuroscientist Robbert Havekes discovered that what you learn while being sleep deprived is not necessarily lost, it is just difficult to recall.

Together with his team, he has found a way to make this "hidden knowledge" accessible again days after studying while sleep-deprived using optogenetic approaches, and the human-approved asthma drug roflumilast. These findings were published in the journal *Current Biology*.

Havekes, associate professor of Neuroscience of Memory and Sleep at the University of Groningen, the Netherlands, and his team have extensively studied how sleep deprivation affects memory processes. "We previously focused on finding ways to support memory processes during a sleep deprivation episode," says Havekes. However, in his latest study, his team examined whether amnesia as a result of sleep deprivation was a direct result of information loss, or merely caused by difficulties retrieving information.

"Sleep deprivation undermines memory processes, but every student knows that an answer that eluded them during the exam might pop up hours afterwards. In that case, the information was, in fact, stored in the brain, but just difficult to retrieve."

NEURONS IN THE HIPPOCAMPUS

To address this question, Havekes and his team used an optogenetic approach: using genetic techniques, they caused a light-sensitive protein (channelrhodopsin) to be produced selectively in neurons that are activated during a learning experience. This made it possible to recall a specific experience by shining light on these cells. "In our sleep deprivation studies, we applied this approach to neurons in the hippocampus, the area in the brain where spatial information and factual knowledge are stored," says Havekes.

First, the genetically engineered mice were given a spatial learning task in which they had to learn the location of individual objects, a process that heavily relies on neurons in the hippocampus. The mice then had to perform this same task days later, but this time with one object moved to a novel location. The mice that were deprived of sleep for a few hours before the first session failed to detect this spatial change, which suggests that they cannot recall the original object locations.

"However, when we reintroduced them to the task after reactivating the hippocampal neurons that initially stored this information with light, they did successfully remember the original locations," says Havekes. "This shows that the information was stored in the hippocampus during sleep deprivation, but couldn't be retrieved without the stimulation."

## MEMORY PROBLEMS

The molecular pathway set off during the reactivation is also targeted by the drug roflumilast, which is used by patients with asthma or COPD.

Havekes says, "When we gave mice that were trained while being sleep deprived roflumilast just before the second test, they remembered, exactly as happened with the direct stimulation of the neurons." As roflumilast is already clinically approved for use in humans, and is known to enter the brain, these findings open up avenues to test whether it can be applied to restore access to 'lost' memories in humans.

The discovery that more information is present in the brain than we previously anticipated, and that these "hidden" memories can be made accessible again—at least in mice—opens up all kinds of exciting possibilities.

"It might be possible to stimulate the memory accessibility in people with age-induced memory problems or early-stage Alzheimer's disease with roflumilast," says Havekes. "And maybe we could reactivate specific memories to make them permanently retrievable again, as we successfully did in mice."

If a subject's neurons are stimulated with the drug while they try and "relive" a memory, or revise information for an exam, this information might be reconsolidated more firmly in the brain. "For now, this is all speculation of course, but time will tell."

At this time, Havekes is not directly involved in such studies in humans. "My interest lies in unraveling the molecular mechanisms that underlie all these processes," he explains. "What makes memories accessible or inaccessible? How does roflumilast

restore access to these 'hidden' memories? As always with science, by addressing one question you get many new questions for free."

**More information:** Youri G. Bolsius et al, Recovering object-location memories after sleep deprivation-induced amnesia, *Current Biology* (2022). [DOI: 10.1016/j.cub.2022.12.006](https://doi.org/10.1016/j.cub.2022.12.006)

**Journal information:** [Current Biology](#)

Provided by [University of Groningen](#)

---

## 5. 性差がマウスの肺損傷に与える影響

日付: 2023年1月12日

ソース: Cell Press

概要:

多くの肺疾患には性差が存在するが、そのメカニズムの根拠は不明のままである。そこでペンシルベニア大学の研究者らは、パンデミックの初期にこのプロジェクトを開始した。なぜなら、より高齢の男性が罹患率を増加させている COVID-19 疾患の性バイアスに興味があり、X 染色体不活性化 (XCI) がこの性バイアスに寄与するのではないかと考えたからだ。XCI は、メスの哺乳動物で X 染色体のコピーの 1 つが不活性化されるプロセスだ。XCI は、メスの哺乳動物が、X 染色体の 1 つのコピーしか持たないオスの 2 倍の X 染色体遺伝子産物を持つことを防ぐ。

研究者らが、男性と女性の肺胞 2 型 (AT2) 細胞を使用して、XCI の維持と性特異的な遺伝子発現プロファイルを調査したところ、マウス AT2 で発現した X 連鎖遺伝子の約 68% が XCI を回避することを示した。この調査結果は、AT2 細胞がこれまでに報告されたマウス細胞の中で最も高いレベルの XCI エスケープを有することを示しており、肺疾患における性差の違いに寄与する可能性があるとして AT2 に新たな焦点が当てられることを裏付けている。

今後、研究者らは、AT2 細胞の不活性 X からの発現が SARS-CoV2 感染によってどのように影響を受けるかを調査する予定だ、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 > [How sex differences influence lung injury in mice -- ScienceDaily](#)

# How sex differences influence lung injury in mice

Date:

January 12, 2023

Source:

Cell Press

Summary:

More than 2,500 genes exhibit significant sex differences in expression in mouse alveolar type II cells (AT2s), important for keeping the lungs functioning, potentially explaining sex biases in the prevalence and severity of lung diseases. In particular, very high numbers of X-linked genes escape transcriptional silencing in lung alveolar type 2 (AT2s) cells, researchers report.

More than 2,500 genes exhibit significant sex differences in expression in mouse alveolar type II cells (AT2s), important for keeping the lungs functioning, potentially explaining sex biases in the prevalence and severity of lung diseases. In particular, very high numbers of X-linked genes escape transcriptional silencing in lung alveolar type 2 (AT2s) cells, researchers report January 12<sup>th</sup> in the journal *Stem Cell Reports*.

---

"Our study is the first to compare male and female AT2 cells for gene expression, and our findings suggest that there are likely sex differences in lung repair following viral-induced injury," says co-senior author Montserrat Anguera, an associate professor at the University of Pennsylvania.

Sex differences exist for many lung diseases, but the mechanistic basis for this remains unclear. "We started this project during the beginning of the pandemic, because we were curious about the sex bias with COVID-19 disease, where more older men have increased morbidity, and wondered whether X-chromosome inactivation (XCI) might contribute to this sex bias," Anguera says. "We realized that the SARS-CoV2 virus first encounters AT2 cells in the lung, and that the virus enters cells through the angiotensin-converting enzyme 2 (*Ace2*) receptor, which is located on the X chromosome."

XCI is a process by which one of the copies of the X chromosome is inactivated in female mammals. The inactive X chromosome is silenced by being packaged into a transcriptionally inactive structure called heterochromatin. XCI prevents female mammals from having twice as many X-chromosome gene products as males, who only possess a single copy of the X chromosome.

In the new study, Anguera and co-senior author Andrew Vaughan, an assistant professor at the University of Pennsylvania, investigated XCI maintenance and sex-specific gene expression profiles using male and female AT2s. The results showed that approximately 68% of expressed X-linked genes in mouse AT2s escape XCI. These genes include *Ace2*, which serves as the entry point into cells for SARS-CoV-2, but is also involved in lung repair.

There were genome-wide expression differences between male and female AT2s, possibly contributing to sex differences in lung injury and repair in multiple settings. Taken together, the findings demonstrate that AT2 cells have the highest levels of XCI escape for mouse cells reported to date and support a renewed focus on AT2s as a potential contributor to sex-biased differences in lung disease.

In addition, the results showed that AT2 cells, similar to immune cells, do not strictly follow the classic rules of XCI. "We were surprised to find that female AT2 cells lack canonical epigenetic modifications that are typically enriched on the inactive X as a result of XCI. These include the long noncoding RNA *Xist* and heterochromatic histone modifications H3K27me3 and H2AK119-ubiquitin," Anguera says. "Because the inactive X in female AT2 cells has fewer epigenetic marks, this enables more gene expression chromosome wide, including the *Ace2* gene."

For now, it remains an open question whether *ACE2* escapes XCI in human AT2 cells. The authors say this is a likely scenario because there are significantly higher numbers of XCI escape genes in human cells compared to mouse cells.

Moving forward, the authors plan to investigate how expression from the inactive X in AT2 cells is affected by SARS-CoV2 infections. They also will continue to study how expression from the X chromosome is regulated in other cell types that do not exhibit conventional XCI maintenance.



"Our findings open the door to future work investigating the genetic and epigenetic basis, residing within the X chromosome, of sex differences in immune responses to inhaled viruses," Anguera says.

---

**Story Source:**

Materials provided by **Cell Press**. *Note: Content may be edited for style and length.*

---

**Journal Reference:**

1. Isabel Sierra, Sarah Pyfrom, Aaron Weiner, Gan Zhao, Amanda Driscoll, Xiang Yu, Brian D. Gregory, Andrew E. Vaughan, Montserrat C. Anguera. **Unusual X chromosome inactivation maintenance in female alveolar type 2 cells is correlated with increased numbers of X-linked escape genes and sex-biased gene expression.** *Stem Cell Reports*, 2023; DOI: [10.1016/j.stemcr.2022.12.005](https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2022.12.005)
-

## 6. 腸内細菌が脳の健康に影響 –マウス研究

日付:2023年1月12日

ソース:ワシントン大学医学部

概要:

ワシントン大学医学部の研究者らによるマウスを用いたこの研究では、腸内細菌が、短鎖脂肪酸などの化合物を生成することによって、全身の免疫細胞の挙動に影響を与えることが分かった。これには、脳組織に損傷を与え、アルツハイマー病などの状態で神経変性を悪化させる可能性のある脳内のものも含まれる。「Science」誌に1月13日に掲載されたこの調査結果は、神経変性を予防または治療する方法として、腸内微生物叢を再形成する可能性を切り開いている。

腸内微生物叢が原因となる役割を果たしている可能性があるかどうかを判断するために、研究者らは、アルツハイマー病のような脳損傷と認知障害を発症しやすいマウスの腸内微生物叢を変更した。マウスは、ヒト脳タンパク質タウの変異型を発現するように遺伝子操作されており、タウが蓄積し、生後9ヶ月までにニューロンに損傷を与え、脳の萎縮を引き起こす。彼らはまた、アルツハイマー病の主要な遺伝的危険因子であるヒトAPOE遺伝子のバリエーションを持っていた。APOE4バリエーションのコピーが1つある人は、より一般的なAPOE3バリエーションを持つ人よりも、この疾患を発症する可能性が3～4倍高くなる。さらなる実験では、3つの特定の短鎖脂肪酸（特定の種類の腸内細菌によってその代謝産物として生成される化合物）が神経変性に関連付けられた。これら3つの脂肪酸はすべて、抗生物質治療によって腸内細菌叢が変化したマウスでは不足しており、腸内細菌叢のないマウスでは検出されなかった。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

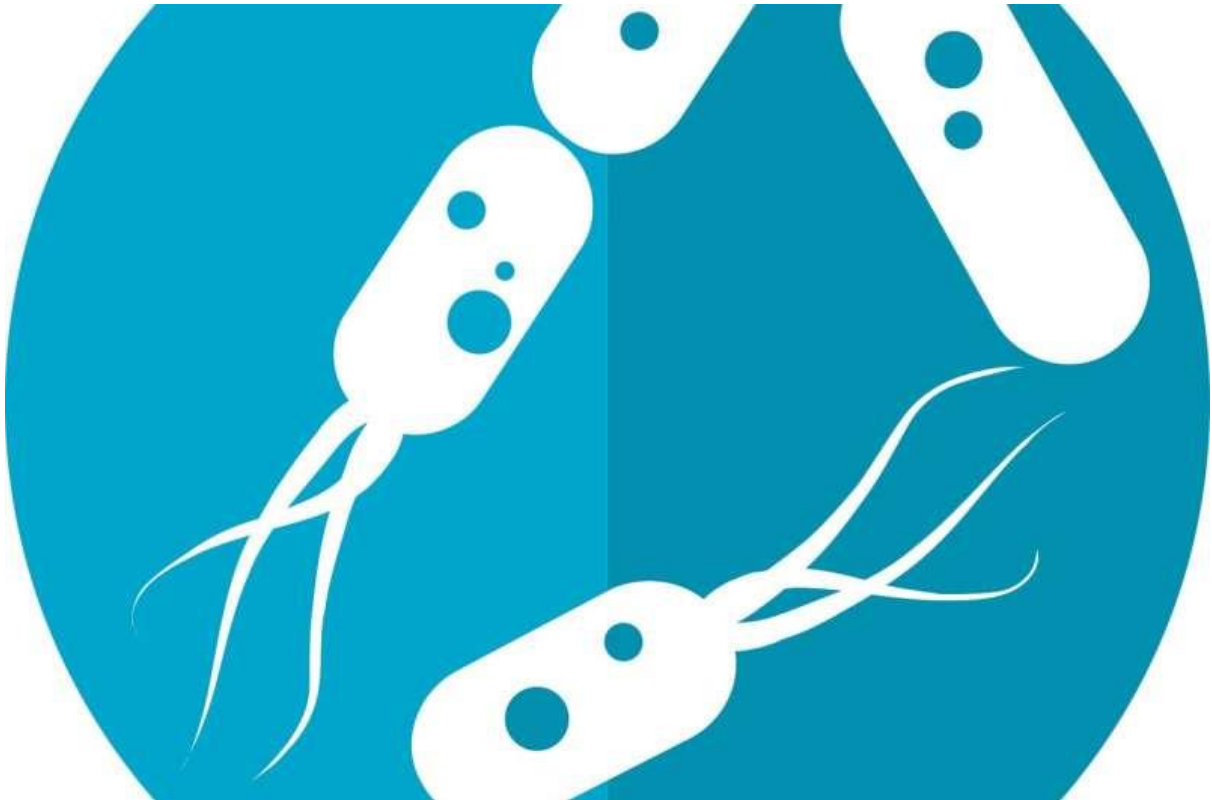
---

< 英文 > [Gut bacteria affect brain health, mouse study shows \(medicalxpress.com\)](#)

JANUARY 12, 2023

### Gut bacteria affect brain health, mouse study shows

by [Washington University School of Medicine](#)



Credit: Pixabay/CC0 Public Domain

A growing pile of evidence indicates that the tens of trillions of microbes that normally live in our intestines—the so-called gut microbiome—have far-reaching effects on how our bodies function. Members of this microbial community produce vitamins, help us digest food, prevent the overgrowth of harmful bacteria and regulate the immune system, among other benefits. Now, a new study suggests that the gut microbiome also plays a key role in the health of our brains, according to researchers from Washington University School of Medicine in St. Louis.

The study, in mice, found that gut bacteria—partly by producing compounds such as short chain fatty acids—affect the behavior of immune cells throughout the body, including ones in the brain that can damage brain tissue and exacerbate neurodegeneration in conditions such as Alzheimer's disease. The findings, published Jan. 13 in the journal *Science*, open up the possibility of reshaping the gut microbiome as a way to prevent or treat neurodegeneration.

"We gave young mice antibiotics for just a week, and we saw a permanent change in their gut microbiomes, their immune responses, and how much neurodegeneration related to a protein called tau they experienced with age," said senior author David M. Holtzman, MD, the Barbara Burton and Reuben M. Morriss III Distinguished Professor of Neurology. "What's exciting is that manipulating the gut microbiome could be a way to have an effect on the brain without putting anything directly into the brain."

Evidence is accumulating that the gut microbiomes in people with Alzheimer's disease can differ from those of healthy people. But it isn't clear whether these differences are the cause or the result of the disease—or both—and what effect altering the microbiome might have on the course of the disease.

To determine whether the gut microbiome may be playing a causal role, the researchers altered the gut microbiomes of mice predisposed to develop Alzheimer's-like brain damage and cognitive impairment. The mice were genetically modified to express a mutant form of the human brain protein tau, which builds up and causes damage to neurons and atrophy of their brains by 9 months of age. They also carried a variant of the human *APOE* gene, a major genetic risk factor for Alzheimer's. People with one copy of the *APOE4* variant are three to four times more likely to develop the disease than people with the more common *APOE3* variant.

Along with Holtzman, the research team included gut microbiome expert and co-author Jeffrey I. Gordon, MD, the Dr. Robert J. Glaser Distinguished University Professor and director of the Edison Family Center for Genome Sciences & Systems Biology; first author Dong-Oh Seo, Ph.D., an instructor in neurology; and co-author Sangram S. Sisodia, Ph.D., a professor of neurobiology at the University of Chicago.

When such genetically modified mice were raised under sterile conditions from birth, they did not acquire gut microbiomes, and their brains showed much less damage at 40 weeks of age than the brains of mice harboring normal mouse microbiomes.

When such mice were raised under normal, nonsterile conditions, they developed normal microbiomes. A course of antibiotics at 2 weeks of age, however, permanently changed the composition of bacteria in their microbiomes. For male mice, it also reduced the amount of brain damage evident at 40 weeks of age. The protective effects of the microbiome shifts were more pronounced in male mice carrying the *APOE3* variant than in those with the high-risk *APOE4* variant, possibly because the deleterious effects of *APOE4* canceled out some of the protection, the researchers said. Antibiotic treatment had no significant effect on neurodegeneration in female mice.

"We already know, from studies of brain tumors, normal brain development and related topics, that immune cells in male and female brains respond very differently to stimuli," Holtzman said. "So it's not terribly surprising that when we manipulated the microbiome we saw a sex difference in response, although it is hard to say what exactly this means for men and women living with Alzheimer's disease and related disorders."

Further experiments linked three specific short-chain fatty acids—compounds produced by certain types of gut bacteria as products of their metabolism—to neurodegeneration. All three of these fatty acids were scarce in mice with gut microbiomes altered by antibiotic treatment, and undetectable in mice without gut microbiomes.

These short-chain fatty acids appeared to trigger neurodegeneration by activating immune cells in the bloodstream, which in turn somehow activated immune cells in the brain to damage brain tissue. When middle-aged mice without microbiomes were fed the three short-chain fatty acids, their brain immune cells became more reactive, and their brains showed more signs of tau-linked damage.

"This study may offer important insights into how the microbiome influences tau-mediated neurodegeneration, and suggests therapies that alter gut microbes may affect the onset or progression of neurodegenerative disorders," said Linda McGavern, Ph.D., program director at the National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS), which provided some of the funding for the study.

The findings suggest a new approach to preventing and treating neurodegenerative diseases by modifying the gut microbiome with antibiotics, probiotics, specialized diets or other means.

"What I want to know is, if you took mice genetically destined to develop neurodegenerative disease, and you manipulated the microbiome just before the animals start showing signs of damage, could you slow or prevent neurodegeneration?" Holtzman asked. "That would be the equivalent of starting treatment in a person in late middle age who is still cognitively normal but on the verge of developing impairments. If we could start a treatment in these types of genetically sensitized adult animal models before neurodegeneration first becomes apparent, and show that it worked, that could be the kind of thing we could test in people."

**More information:** Dong-oh Seo et al, ApoE isoform and microbiota-dependent progression of neurodegeneration in a mouse model of tauopathy, *Science* (2023). DOI: [10.1126/science.add1236](https://doi.org/10.1126/science.add1236). [www.science.org/doi/10.1126/science.add1236](https://www.science.org/doi/10.1126/science.add1236)

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

Provided by [Washington University School of Medicine](#)

---

## 7. プラスチック中の化学物質の健康に与える影響は二世代にわたって受け継がれる - マウス研究

日付: 2023 年 1 月 26 日

ソース: カリフォルニア大学リバーサイド校

概要:

現在どこにでもあるプラスチックには、多くの慢性疾患のリスク増加に関連している内分泌攪乱化学物質 (EDC) が含まれている。たとえば、親が EDC に曝露すると、子孫に肥満や糖尿病などの代謝障害を引き起こすことが既に示されている。

ほとんどの研究は、母体の EDC 曝露が子孫の健康に与える影響に焦点を当てているが、「Environment International」誌に掲載されているカリフォルニア大学リバーサイド校の今回の研究は、父親の EDC 曝露の影響に焦点を当てている。

研究者らは、フタル酸ジシクロヘキシル (DCHP) と呼ばれるフタル酸エステル - プラスチックの耐久性を高めるために使用される化学物質 - への父親 (F0) の曝露が、第一世代 (F1) および第二世代 (F2) の代謝健康に与える影響を調査した。

研究者らは、父方の DCHP への 4 週間の曝露が、F1 子孫のインスリン抵抗性を高め、インスリンシグナル伝達を損なうことを発見。更に F2 子孫でも同様の効果が見られたが、効果はより弱かった、としている。

この研究では、F1 のオスのみを使用して、曝露していないメスのマウスと交配させ、F2 の子孫を生成した。チームは、父方の DCHP 曝露が、オスとメスの両方の F1 子孫で耐糖能障害などの代謝障害を誘発したが、これらの障害はメスの F2 子孫でのみ見られたことも発見した。

筆頭研究者の Zhou 氏は、プラスチック製品の使用を最小限に抑えるのが最善であり、これが、最も差し迫った環境問題の 1 つであるプラスチック汚染の削減にも役立つ、と述べている。実際、米国環境保護庁は最近、DCHP をリスク評価のための 20 の優先度の高い物質の 1 つに指定した。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

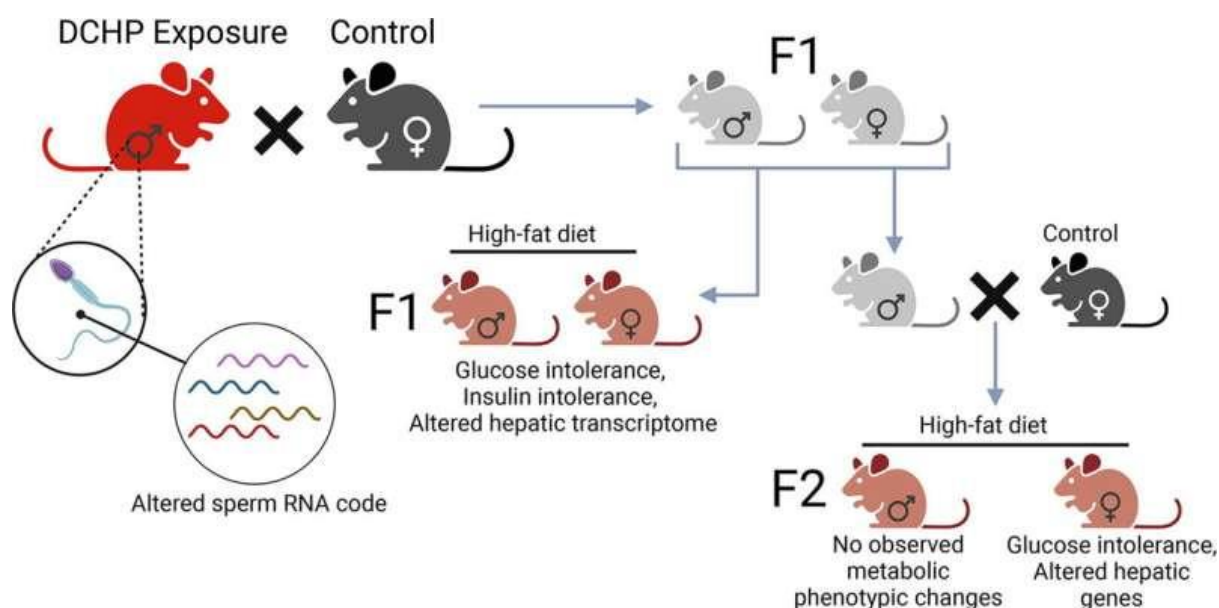
---

< 英文 > [Study finds health impact of chemicals in plastics is handed down two generations \(medicalxpress.com\)](#)

JANUARY 26, 2023

### Study finds health impact of chemicals in plastics is handed down two generations

by Iqbal Pittalwala, [University of California - Riverside](#)



Graphical abstract. Credit: *Environment International* (2023). DOI: 10.1016/j.envint.2023.107769

Fathers exposed to chemicals in plastics can affect the metabolic health of their offspring for two generations, a University of California, Riverside, mouse study reports.

Plastics, which are now ubiquitous, contain endocrine disrupting chemicals, or EDCs, that have been linked to increased risk of many chronic diseases; parental exposure to EDCs, for example, has been shown to cause metabolic disorders, including obesity and diabetes, in the offspring.

Most studies have focused on the impact of maternal EDC exposure on the offspring's health. The current study, published in the journal *Environment International*, focused on the effects of paternal EDC exposure.

Led by Changcheng Zhou, a professor of biomedical sciences in the School of Medicine, the researchers investigated the impact of paternal exposure to a phthalate called dicyclohexyl phthalate, or DCHP, on the metabolic health of first generation (F1) and second generation (F2) offspring in mice. Phthalates are chemicals used to make plastics more durable.

The researchers found that paternal DCHP exposure for four weeks led to high insulin resistance and impaired insulin signaling in F1 offspring. The same effect, but weaker, was seen in F2 offspring.

"We found paternal exposure to endocrine disrupting phthalates may have intergenerational and transgenerational adverse effects on the metabolic health of their offspring," Zhou said. "To the best of our knowledge, our study is the first to demonstrate this."

In the case of paternal exposure in the study, intergenerational effects are changes that occur due to direct exposure to a stressor, such as exposure to DCHP of fathers (F0 generation) and his developing sperm (F1 generation). Transgenerational effects are changes passed down to offspring that are not directly exposed to the stressor (for example, F2 generation).

Zhou's team focused on sperm, specifically, its small-RNA molecules that are responsible for passing information down generations. The researchers used "PANDORA-seq method," an innovative method that showed DCHP exposure can lead to small-RNA changes in sperm. These changes are undetected by traditional RNA-sequencing methods, which lack the comprehensive overview of the small-RNA profile that PANDORA-seq provides.

The study used only F1 males to breed with unexposed female mice to generate F2 offspring. The team found that paternal DCHP exposure induced metabolic disorders, such as impaired glucose tolerance, in both male and female F1 offspring, but these disorders were seen only in female F2 offspring. The study did not examine F3 offspring.

"This suggests that paternal DCHP exposure can lead to sex-specific transgenerational effects on the metabolic health of their progenies," Zhou said. "At this time, we do not know why the disorders are not seen in male F2 offspring."

Zhou stressed that the impact of exposure to DCHP on human health is not well understood, even though DCHP is widely used in a variety of plastic products and has been detected in food, water, and indoor particulate matter. DCHP has also been found in human urinary and blood samples. Indeed, the U.S. Environmental Protection Agency recently designated DCHP as one of 20 high-priority substances for risk evaluation.

"It's best to minimize our use of plastic products," Zhou said. "This can also help reduce plastic pollution, one of our most pressing environmental issues."

Zhou's earlier mouse study, published in *Environmental Health Perspectives* in 2021, showed exposure to DCHP leads to increased plasma cholesterol levels.

**More information:** Jingwei Liu et al, Paternal phthalate exposure-elicited offspring metabolic disorders are associated with altered sperm small RNAs in mice, *Environment International* (2023). [DOI: 10.1016/j.envint.2023.107769](https://doi.org/10.1016/j.envint.2023.107769)

Yipeng Sui et al, Effects of Dicyclohexyl Phthalate Exposure on PXR Activation and Lipid Homeostasis in Mice, *Environmental Health Perspectives* (2021). [DOI: 10.1289/EHP9262](https://doi.org/10.1289/EHP9262)

**Journal information:** [Environmental Health Perspectives](#) , [Environment International](#)

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

---

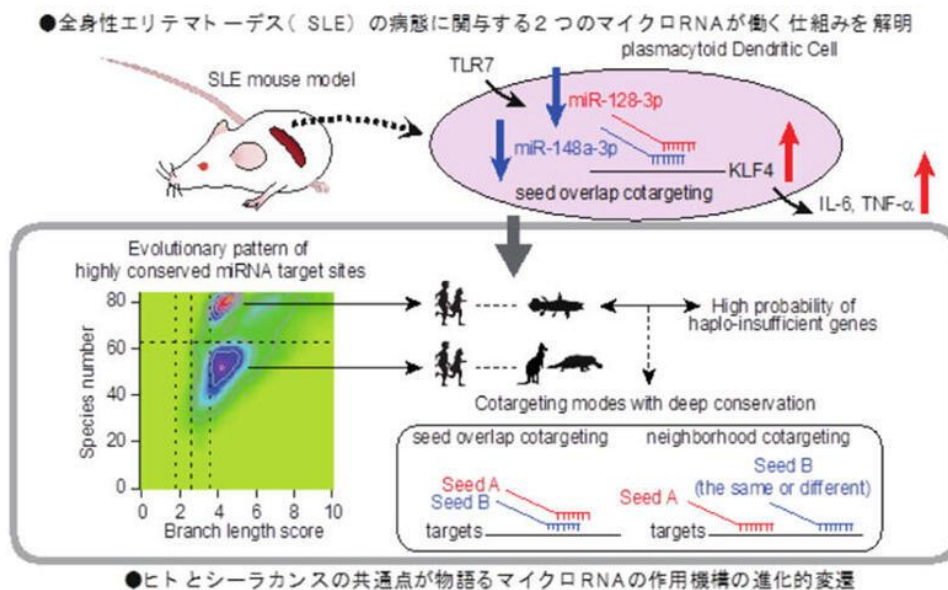


## 8. マウスの全身性エリテマトーデス(SLE)の病態に関与する2つのマイクロ RNA が働く仕組みを解明

日付:2023年1月26日

ソース:名古屋大学

概要:<https://www.nagoya-u.ac.jp/researchinfo/result/2022/11/sle-rna-rna.html>



名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科学の北井啓己 大学院生・客員研究員（筆頭著者、現在 米国デューク大学 博士研究員）、加藤規利 講師（責任著者）、丸山彰一 教授、分子生物学の門松健治教授、分子腫瘍学の鈴木洋 教授（責任著者）らの研究グループは、全身性エリテマトーデス (SLE) <sup>※1</sup> の病態において2つのマイクロ RNA<sup>※2</sup> の異常が重要であることを見出し、さらに、統合的バイオインフォマティクス<sup>※3</sup> を通じて、2つのマイクロ RNA の働く仕組みの多様性と、進化的変遷の特徴を明らかにしました。

マイクロ RNA は、長さ約 22 塩基の小さな RNA で、さまざまな標的 mRNA に結合することで標的 mRNA を抑制し、その調節異常は多くの疾患に関与しています。

本研究では、難治性の自己免疫疾患である全身性エリテマトーデス (SLE) に注目し、SLE の病態に関係するマイクロ RNA を同定しました。SLE マウスモデルの解析から、マイクロ RNA-128・マイクロ RNA-148a という 2 つのマイクロ RNA の発現低下

が、この2つのマイクロ RNA 両方の標的遺伝子である KLF4 の発現上昇につながり、SLE の病態に関係する炎症性サイトカイン<sup>※4</sup> の産生を引き起こす可能性を見出しました。

従来、1つのマイクロ RNA が標的遺伝子を抑制する効果は小さく、2つ以上のマイクロ RNA が同じ標的遺伝子の「違う配列」に結合することで協調的に遺伝子を抑制することが注目されてきました。一方で、本研究で同定されたマイクロ RNA-128 とマイクロ RNA-148a は、配列が似ており、同じ標的遺伝子の「重複した配列」に付加的に作用することで遺伝子抑制の可能性を高めることを明らかにしました。本研究グループは、マイクロ RNA-128・マイクロ RNA-148a と KLF4 の関係性がヒトでもシーラカンスでも同じようにみられることに着目し、2つのマイクロ RNA の働く仕組みの多様性と、進化的変遷の特徴を詳細に解析しました。この結果、興味深いことに、マイクロ RNA が制御する標的 mRNA の標的配列には、ヒトからシーラカンスまで幅広く保存されたものと、ヒトから有袋類までの哺乳類に保存されたものの大きな2つのグループがあり、より保存されたものほど「違う配列」と「重複した配列」両方の様式を通じて、複数（2つ以上）のマイクロ RNA による制御を受けやすいことが明らかになりました。

SLE はいまだに 10-30%の患者さんが末期腎不全にいたる難治性自己免疫疾患であり、本研究結果はその病態のより詳細な理解につながることを期待されます。さらに、こうした複数のマイクロ RNA による遺伝子制御の理解は、SLE のみならず、他疾患の病態の詳細な解明や、マイクロ RNA を応用した核酸医薬の精密な制御につながることも期待されます。

本研究成果は「BMC Biology」（2022年11月11日付電子版）に掲載されました。

---

## 【ポイント】

---

- 難治性自己免疫性疾患である全身性エリテマトーデス（SLE）は、効果の高い治療の開発に難渋しており、その病態の詳細を明らかにすることは非常に重要です。
- SLE マウスモデルにおいて、2つのマイクロ RNA（マイクロ RNA-128・マイクロ RNA-148a）の低下が炎症応答を促進することを見出しました。
- 2つのマイクロ RNA が標的遺伝子を調節する仕組みの新しい様式について、その詳

細な特徴を明らかにしました。

○マイクロ RNA が制御する標的 mRNA の標的サイトには、ヒトからシーラカンスまで幅広く保存されたものと、ヒトから有袋類までの哺乳類に保存されたものの大きな2つのグループがあり、より保存されたものほど2つ以上のマイクロ RNA による制御を受けやすいことが明らかになりました。

○複数のマイクロ RNA による遺伝子制御の理解は、SLE のみならず、他疾患の病態の詳細な解明や、マイクロ RNA を応用した核酸医薬の精密な制御につながることも期待されます。

◆詳細（プレスリリース本文）は[こちら](#)

---

## 【用語説明】

---

### ※1 全身性エリテマトーデス（SLE）

この病気は、英語で systemic lupus erythematosus といい、SLE と略して呼ばれます。lupus erythematosus とは、狼に噛まれた痕のような赤い紅斑が出現することから名付けられました（lupus、ループス：ラテン語で狼の意味）。皮膚症状の他にも、全身のさまざまな臓器（特に、腎臓、関節、神経）に、多彩な症状を引き起こします。病気の原因は不明ですが、20-40 歳代の女性に発症しやすいことが知られています。治療にも関わらず、腎不全が進行し、維持透析や腎移植を必要とする場合もある、国の指定難病の一つです。

### ※2 マイクロ RNA（microRNA, miRNA）

マイクロ RNA は 21-25 塩基長の 1 本鎖 RNA 分子であり遺伝子の転写後発現調節に関与します。ヒトゲノムには 1000 以上のマイクロ RNA がコードされていると考えられています。一般に標的遺伝子の 3'非翻訳領域に結合して、標的 mRNA を抑制します。

### ※3 バイオインフォマティクス

バイオインフォマティクスとは、DNA や RNA、タンパク質といった生命が持つ様々な

「情報」を対象に、情報科学や統計学などを駆使し、またそれらを用いた分析から生命現象を解き明かしていくことを目的とした学問分野です。

#### ※4 サイトカイン

細胞から分泌されるタンパク質であり、細胞同士のやりとりに関係する生理活性物質のことです。標的細胞にシグナルを伝達することで、細胞の増殖、分化、細胞死など様々な細胞応答を引き起こします。特に免疫や炎症に関係したものが多く知られています。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

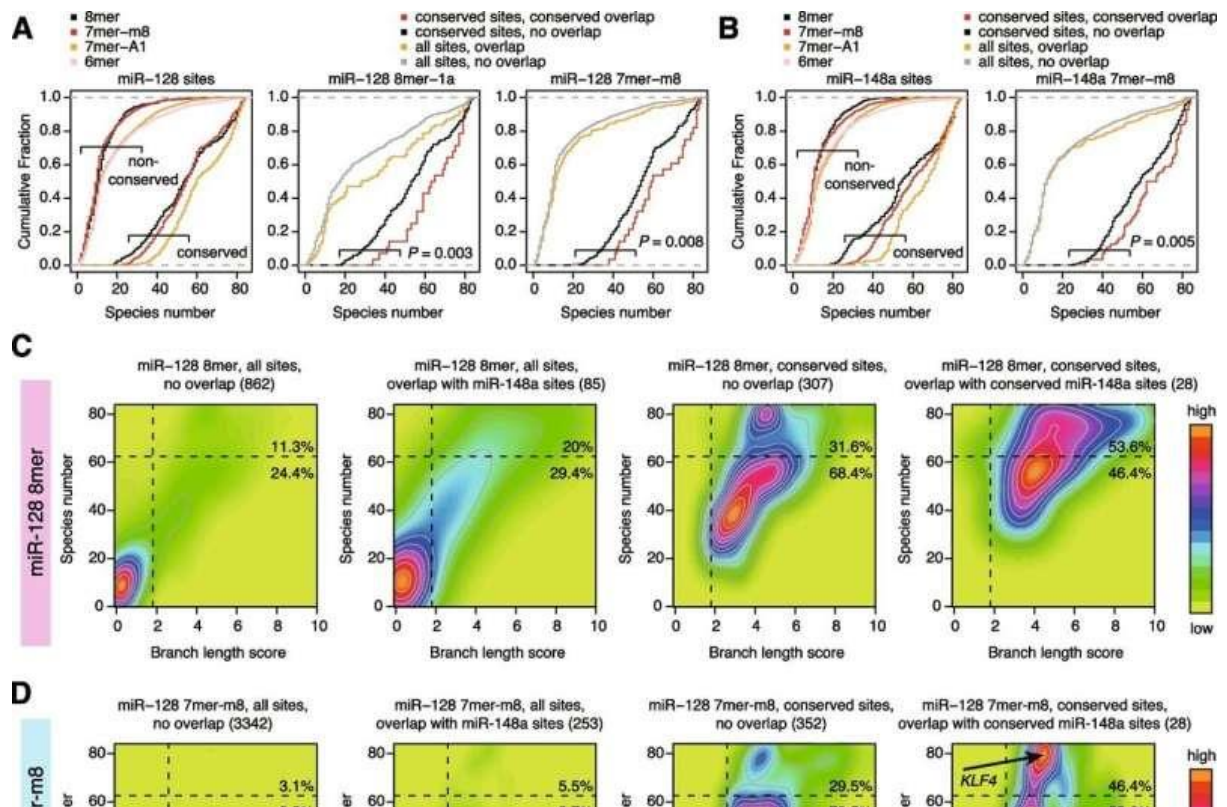
---

<英文> [Scientists find that microRNA affects inflammation in lupus disease. \(medicalxpress.com\)](#)

JANUARY 26, 2023

## Scientists find that microRNA affects inflammation in lupus disease.

by [Nagoya University](#)



Conservation trends of miR-128 and miR-148a target sites with “conserved overlap.” A, B Cumulative distribution of the number of species in which the indicated site types of miR-128-3p (A) and miR-148a-3p (B) are conserved across 84 species. Conserved and non-conserved sites are defined by TargetScan. Target sites are classified according to Fig. 3A. P values were calculated by the one-tailed Wilcoxon rank sum test. C–E Density and contour plots showing the distribution of BLS values and the number of species in which sites are conserved. The results for all sites with no overlap, all sites with overlap, conserved sites with no overlap, and conserved sites with “conserved overlap” of miR-128-3p 8mer (C), miR-128-3p 7mer-m8 (D), and miR-148a-3p 7mer-m8 (E) are shown. Vertical and horizontal dashed lines indicate BLS cutoffs and the species number threshold ( $n = 62$ ), respectively. Numbers in parentheses are the numbers of target sites. Credit: *BMC Biology* (2022). DOI: 10.1186/s12915-022-01447-4

A group of researchers from the Graduate School of Medicine at Nagoya University in Japan have discovered the impact of microRNA (miRNA) on inflammation in lupus in mice. They identified two miRNAs that are downregulated in the disease and an uncommon situation that occurs in which multiple miRNAs regulate the same set of genes.

Although the human body has many types of RNA, the most important is messenger RNA, which is involved in the creation of proteins in the body. The body also contains miRNA, which binds to regions of the messenger RNA to inhibit protein production and regulate several important bodily functions such as development, growth, and metabolism. Problems with miRNA are associated with several diseases including cancer and HIV. Now, the Nagoya University research group has identified the role of

miRNA in systemic lupus erythematosus, a disease in which the human immune system attacks itself. They published their findings in *BMC Biology*.

Pairing with the correct messenger RNA target is determined by the "seed" of miRNA, a sequence that determines whether the miRNA can bind or not. The seed is like a "key" to the messenger RNA's "lock." However, this is complicated by the nature of miRNA's interaction with messenger RNA as a single particle of messenger RNA may be regulated by multiple miRNAs and the miRNA-messenger RNA pairs do not have to be an exact match to exert an effect.

As the effects of a single miRNA on a binding receptor site tend to be modest, stronger effects are often regulated by multiple miRNAs working in concert. This occurs through two processes. The first of these processes is "neighborhood" miRNA co-targeting, where two nearby miRNAs affect messenger RNA. The second, is "seed overlap" miRNA co-targeting, which is similar to the neighborhood type except both have similar nucleotides, so they bind to messenger RNA in such a way that some of their nucleotides overlap.

Given that altered miRNA expression has been reported in lupus disease, researchers have long suspected a connection. Now, a group of scientists, headed by Professor Hiroshi Suzuki at the Department of Molecular Oncology, and Lecturer Noritoshi Kato and Researcher Hiroki Kitai at the Department of Nephrology at the Nagoya University Graduate School of Medicine, have performed miRNA expression profiling using mice with lupus to investigate the role of miRNA in the disease.

The researchers found that two microRNAs, miR-128 and miR-148a, were down-regulated in plasmacytoid dendritic cells in lupus patients. As plasmacytoid dendritic cells play a crucial role in antiviral immunity and antibody production, they have been implicated in the initiation and development of several autoimmune and inflammatory diseases, including lupus. Both miR-128 and miR-148a target a gene called KLF4, which is associated with inflammatory control and the production of cytokines that regulate the activity of the immune system.

"Assuming that the expression levels of the other miRNA are maintained, the downregulation of one miRNA can be compensated for by the other microRNA," Suzuki explains. "However, when two miRNAs decrease simultaneously, as in lupus disease, alterations in their target—in this case KLF4—emerge."

One of the most important findings of the study was that as miR-128 and miR-148a share common nucleotides, they can bind to messenger RNA using "seed overlap" miRNA co-targeting. "miR-128 and miR-148a target KLF4 through extensive 'seed overlap' miRNA cotargeting. In this case, it negatively regulates the production of inflammatory cytokines," says Suzuki. "Therefore, this study collectively suggests the complexity of different modes of miRNA cotargeting and the importance of their perturbations in human diseases."

The researchers also performed integrative analyses, discovering that "seed overlap" miRNA cotargeting of KLF4 is a prevalent feature in other species. "We found that

the conserved overlap site of KLF4 is the same in most species between humans and Coelacanths," said Suzuki. "Therefore, we expanded these findings by integratively analyzing seed overlap patterns of all miRNAs and the conservation patterns of 'seed overlap' target sites."

Suzuki and the research team discovered two main conservation classes of miRNA target sites. The first was shared by eutherian mammals, including animals that have a placenta. The second was shared by other animals, including humans and Coelacanths, and has a stronger association with both "seed overlap" and "neighborhood" miRNA cotargeting.

"Our study provides a comprehensive view of 'seed overlap' miRNA cotargeting, which is very important for the process by which lupus develops from the viewpoint of gene regulation and miRNA evolution. These findings highlight the importance of miRNA co-targeting in human pathology and the unique evolutionary aspects of miRNA co-targeting and miRNA target site conservation," Suzuki explains.

Suzuki also sees the potential of his research in treating lupus patients: "Testing for downregulation of the two miRNAs may help identify patients with high level of inflammation who may benefit from specific therapeutic development," he says.

**More information:** Hiroki Kitai et al, Systematic characterization of seed overlap microRNA cotargeting associated with lupus pathogenesis, *BMC Biology* (2022). [DOI: 10.1186/s12915-022-01447-4](https://doi.org/10.1186/s12915-022-01447-4)

**Journal information:** [BMC Biology](#)

Provided by [Nagoya University](#)

---