

Bio News – March, 2023

In-Vivo Science
International, Inc.

今月の企業関連ニュース/他

2/1 COVID-19 流行での Pfizer のぼろ儲けは今年だいぶ薄れるとの予想

Pfizer の COVID-19 ワクチン Comirnaty の 2022 年の売り上げはその前年より若干多い 378 億ドルだったが、今年の売り上げは 64%も低下しておよそ 135 億ドルとなる見込み。
去年の売り上げ 189 億ドルの COVID-19 治療薬 Paxlovid も Comirnaty と同様に今年の売り上げは激減する見込みで、58%低下しておよそ 80 億ドルになると予想されている。

<https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/pfizer-forecasts-2023-sales-covid-products-below-estimates-2023-01-31/>

2/1 Pfizer が 8 つの研究開発を中止

稀な病気の治療や癌治療の初期研究を切り捨てることを先月初めに発表した Pfizer のそれらの中の幾つかの開発が中止された。

2/1 光るクマムシ誕生 極限に耐える「最強生物」の仕組み解明に期待

極限環境に耐え「最強生物」とも呼ばれるクマムシに緑色蛍光たんぱく質 (GFP) を発現させ、「光るクマムシ」をつくったと、自然科学研究機構などのチームが 1 日発表した。極限に耐える仕組みの解明につながる成果という。

2/3 田辺三菱製薬 コロナワクチン開発から撤退「世界的な需要などを総合的に判断」

2/4 植物から作るワクチンを開発するカナダの Medicago が廃業

2/5 アルツハイマー病のマウス、ナノマシンで治療 脳のアミロイドβ除去

アルツハイマー病にしたマウスの脳から、異常に蓄積したたんぱく質「アミロイドβ (Aβ)」を効率よく除去できたと、東京医科歯科大やナノ医療イノベーションセンターなどのグループが発表した。

2/7 Teva が Abbie に続いて、米国屈指の製薬会社代表団体 PhRMA を脱退

2/7 寺に眠る“人魚のミイラ” 解明プロジェクト

<https://news.yahoo.co.jp/pickup/6453131>

2/7 血液製剤、57年ぶりに輸出再開へ…血友病用の余剰分を途上国の医療支援に

2/8 シリコンチップを使って長い DNA を数日で合成する Evonetix が 2,400 万ドル調達

2/8 ゲノム編集の子、順調に成長 実刑の中国人研究者が主張

ゲノム編集技術で受精卵の遺伝子を改変して子どもを誕生させたとして、中国で懲役 3 年の実刑判決を受けた南方科技大 (広東省深セン市) の元副教授、賀建奎氏が「子どもたちは普通の平穏な生活を送っている」と語り、順調に成長していると明らかにしたと、8 日付の香港英字紙サウスチャイナ・モーニング・ポストが伝えた。

服役後、2022 年 4 月に出所した賀氏が同紙の取材に応じた。18 年に生まれた双子を含め計 3 人の「ゲノ

ム編集ベビー」を誕生させた賀氏は、子どもたちの健康状態を見守っていく義務があるとし、大人になっても本人が望めば医学的な観察を続けるとした。

2/9 Bayer の新たな舵取りは Roche 出身の Bill Anderson 氏

Roche の製薬事業の長だった William N. Anderson 氏が Bayer の CEO に今年 6 月 1 日に就任。

2/10 iPS から「心筋球」移植を実施 慶大発ベンチャー「安全性確認」

慶応大発の医療ベンチャー「ハートシード」(東京都新宿区)は 10 日、iPS 細胞からつくった心臓の筋肉の細胞を、重症心不全の患者に移植する治験の 1 例目を実施したと発表した。移植後 1 カ月の時点で合併症などの問題はみられなかったという。安全性が認められたとして、同社は 2 例目以降の参加者を募る。

2/10 Humira の今年の売上は昨年より 4 割ほど少ない 137 億ドルになると AbbVie が予想

米国で先月末から複製品(バイオシミラー)との競争に直面して Humira(ヒュミラ; adalimumab)の今年の同国での売り上げは 4 割ほど(37%)少なくなると同社は見ている。

2/11 Moderna のワクチン、4610 万回分を廃棄 厚労省「やむを得ない」

厚生労働省は 10 日、米 Moderna 製の従来株対応の新型コロナウイルスワクチンについて、有効期限が切れる約 4,610 万回分を廃棄したと発表した。同社製のオミクロン株対応の 2 価ワクチンは引き続き接種できる。

2/14 マールブルグ病で 9 人死亡 赤道ギニアで初確認

アフリカ中部の赤道ギニア政府は 13 日、北東部キエンテム県でエボラ出血熱に似たマールブルグ病にかかった 9 人が死亡したと発表した。同県を封鎖対象に指定したという。赤道ギニアでの感染確認は初めて。同国保健相は記者会見で、9 人は先月 7 日～今月 7 日に死亡したと説明。今月 10 日に死亡した感染が疑われる患者 1 人についても、検査が行われると述べた。

2/14 Sanofi の研究開発を率いて 5 年と経たない John Reed 氏が J&J の同職に鞍替え

2/15 バイオテック起業家 Vivek Ramaswamy 氏が共和党からの米国大統領選出馬を目指している

<https://www.politico.com/news/magazine/2023/02/13/anti-woke-ramaswamy-2024-election-00082414>

2/15 GSK が COVID-19 への新たな抗体やワクチンの Vir との共同開発を GSK を中止

2/16 コロナ起源「答え見つかるまで追究」WHO 事務局長

2/16 中国共産党、コロナ対策で「決定的な勝利」主張

中国国営中央テレビによると、中国共産党の最高指導部にあたる政治局常務委員会は 16 日に開いた会議で、中国の新型コロナウイルス対策について「死亡率は世界で最も低いレベルを保っており、大きな、決定的な勝利を収めた」と主張した。3月5日に開幕する全国人民代表大会(全人代)でも、新型コロナウイルスの「勝利宣言」を強調して習近平指導部の成果に位置付ける見通し。

2/16 Biogen の会長 Stelios Papadopoulos 氏が今年中に退任

2/16 スリランカ、使い捨てプラ使用・製造禁止へ ゾウ保護で

スリランカで野生のゾウやシカがプラスチックを食べ相次ぎ死んだことを受け、政府は 14 日、6 月から使い捨てプラスチックを禁止すると発表した。

2/16 「万引き依存症のメカニズム」京大が解明…『店内で人がいる/いない写真』見せて実験

万引き依存症、いわゆる「クレプトマニア」について、京都大学の研究チームが世界で初めてメカニズムを解明したと発表した。

2/17 「サル痘」は「エムポックス」に名称変更へ WHO 対応受けて厚労省

天然痘に似た感染症「サル痘」の名称について、厚生労働省は 17 日、「エムポックス」に変更する方針を決めた。世界保健機関(WHO)が名称を変更したことに伴う対応。厚労省は今後必要な手続きを進めて、政令を改正する。

2/19 致死率高い出血熱 SFTS、国内で拡大 ペットからヒト感染の可能性

致死率が高い「ウイルス性出血熱」の一つ、SFTS(重症熱性血小板減少症候群)が拡大している。感染者数は昨年、一昨年と過去最多を更新した。国内初確認から 10 年、ペットを通じた、新たな感染ルートのリスクも分かってきた。

2/20 iPS 軟骨、サル同士の移植成功 拒絶反応なし、ヒトにも期待 大阪大など

大阪大大学院医学系研究科と京都大 iPS 細胞研究所などのグループは 20 日、サルの人工多能性幹細胞(iPS 細胞)から作り出した軟骨を、別のサルの関節に移植することに成功したと発表した。拒絶反応も見られず、ヒトへの応用も期待されるという。研究成果は同日付の英科学誌「ネイチャー・コミュニケーションズ」電子版に掲載された。

2/21 幹細胞移植で HIV 完治 世界で 3 例目

デュッセルドルフ(Duesseldorf)の患者」と呼ばれる男性(53)が、幹細胞移植の結果、エイズウイルス(HIV)感染から完治した 3 人目の人物となったとする研究論文が 20 日、学術誌ネイチャー・メディスン(Nature Medicine)に発表された。男性は 2008 年に HIV 感染が判明し、その 3 年後に骨髄性白血病と診断された。13 年に、CCR5 遺伝子にまれな変異がある女性のドナーが提供した幹細胞を使った骨髄移植を受けた。この変異は HIV の細胞侵入を防ぐことが分かっている。18 年には HIV の抗レトロウイルス療法を停止。その 4 年後、検査で一貫して HIV が検出されなくなった。

【翻訳編集】AFPBB News

2/22 アステラス製薬の閉経症状治療薬 fezolinetant の米国 FDA 承認審査 3 か月延長

アステラス製薬の閉経症状治療薬 fezolinetant (フェゾリネタント)の米国 FDA 承認審査が 3 か月延長されて今春 5 月 23 日までとなり、9,700 万ドル(131 億円)相当の優先審査権利を使用して目指した早めの承認は叶わなかった。

アステラス製薬は 2017 年にベルギーのバイオテック Ogeda を買収して同剤を手に入れた。

<https://www.prnewswire.com/news-releases/astellas-provides-update-on-fezolinetant-new-drug-application-in-us-301750449.html>

2/23 古いコロナ変異株、米国のシカではまだ流行 人から感染、独自変異か

米国の野生のシカの間で、ヒトの間では流行を終えた新型コロナウイルスのアルファ株など、古い変異株の流行が続いていたことを、米コーネル大学の研究チームが確認した。

2/23 破産した Sorrento が 7,500 万ドルを手にして事業を継続

2/23 バイオテック起業家の Vivek Ramaswamy 氏が米国大統領を目指すと表明

Roivant Sciences 設立を皮切りにその傘下の語尾”vant”企業を次々に立ち上げて 6 つの米国 FDA 医薬品承認を導いたバイオテック起業家 Vivek Ramaswamy 氏が米国の大統領になることを目指すと表明した。

2/23 カリフォルニアに冬の嵐 史上初の「猛吹雪警報」

2/24 「レジオネラ属菌」過去には死亡事故、有効策は…福岡の老舗旅館で検出

福岡県筑紫野市の老舗旅館のお湯が年2回しか交換されていなかった問題で、旅館を含む複数の施設に立ち寄った来訪者が体調不良を訴えて医療機関を受診し、レジオネラ属菌が検出されていたことが 24 日、分かった。

レジオネラ属菌は、河川や湖水などの自然界に生息する細菌で、感染すると「レジオネラ症」を引き起こすことがある。同症を巡っては、国内では入浴施設などを発生源とした感染例が多数報告されており、過去には死亡した人もいる。厚生労働省によると、レジオネラ症の潜伏期間は、2～10 日。同症の主な病型として、重症の肺炎を引き起こす「レジオネラ肺炎」と、一過性で自然に改善する「ポンティアック熱」が知られている。

2/24 造血幹細胞の長期増殖技術 臍帯血移植に応用期待 筑波大・慶大

人の造血幹細胞を実験容器内で、1 カ月の長期にわたり増殖させる技術を開発したと、筑波大や慶応大、東京大などの国際研究チームが 24 日までに発表した。将来、臨床応用されれば、白血病や再生不良性貧血などの患者に行われる造血幹細胞移植が容易になると期待される。論文は英科学誌ネイチャー電子版に掲載された。

2/24 AI が脳画像を解析してうつ病診断 広島大など、客観的検査に道

人工知能(AI)が脳画像を解析してうつ病を診断し、医師の確定診断を支援する方法の実用化に向けて有望なデータが得られた、と広島大学などの研究グループが発表した。

2/24 米サイエンス誌がリュウグウ試料分析を特集 はやぶさ 2 が表紙飾る

米科学誌サイエンスは 23 日付の特別号で、探査機はやぶさ 2 が小惑星リュウグウから持ち帰った試料の分析結果を特集した。世界に先駆けて初期分析した国内の 6 チームのうち、同日発表された 2 チームの論文を含む 5 本の論文が同誌から出版された。誌面には 5 本の要約が掲載され、表紙もはやぶさ 2 が飾った。

2/24 英国の Redx Pharma が Jounce Therapeutics (本社: マサチューセッツ州ケンブリッジ) を吸収して米国ナスダック市場に上場する

2/24 AbbVie が Capsida に 7,000 万ドルを払って遺伝子治療開発提携を拡大

[AbbVie Pays Capsida \\$70M to Expand Gene Therapy Alliance to Eye Diseases - MedCity News](https://medcitynews.com/2023/02/abbvie-pays-capsida-70m-to-expand-gene-therapy-alliance-to-eye-diseases/)
<https://medcitynews.com/2023/02/abbvie-pays-capsida-70m-to-expand-gene-therapy-alliance-to-eye-diseases/>

2/25 Merck & Co のコロナ薬 Lagevrio の承認を欧州が却下

2/27 新型コロナは「中国研究所から流出」米エネルギー省、米報道

新型コロナウイルスのパンデミック(世界的な大流行)は、中国の研究所から流出したウイルスが原因である可能性が高いとする米エネルギー省の報告を米紙ウォールストリート・ジャーナル(WSJ)が 26 日、報じた。この問題についてホワイトハウス(White House)は、国内情報機関の意見は依然として分かれているとの見解を示した。

WSJによれば、新たな情報を精査したとされるエネルギー省の調査報告はアブリル・ヘインズ(Avril Haines)国家情報長官による機密報告書に記されていた。同省は以前、新型コロナが広がった経緯は不明としていた。

WSJ およびニューヨーク・タイムズ(New York Times)は、機密報告書を読んだ関係者の言葉として、同省は自らの判断について「信頼性は低い」としていると伝えた。新型コロナとパンデミックの起源をめぐる機関による意見の対立が浮き彫りにされた。

生物学に関する国立研究所を統括しているエネルギー省と連邦捜査局(FBI)は、新型コロナの起源は中国の研究所での事故による流出説を唱えているが、WSJによれば、米国の情報機関のうち 4 機関は自然感染説を取り、2 機関が判断を保留している。

米国のジェイク・サリバン(Jake Sullivan)大統領補佐官(国家安全保障問題担当)は CNN に対し、「今のところ、この問題に関して情報機関全体による明確な答えは出ていない」と強調した。(c)AFP

2/27 米当局が「コロナ中国研究所流出説」支持！亡命した女性研究者が語った「中国政府の隠蔽工作」全文掲載

2 月 26 日、米エネルギー省が新型コロナウイルスは中国の研究所から流出した可能性が高いと判断したことが報じられた。報道したのは米紙ウォール・ストリート・ジャーナルで、エネルギー省は機密扱いの報告書の中でそう記しているという。

本誌『FRIDAY』では 22 年 6 月に日本メディアとして初めて、アメリカに亡命した閻麗夢(イエン・リーモン)博士の独占インタビューを行った。イエン博士はかつてウイルス学の世界的な研究機関である香港大学公共衛生学院でウイルス研究に従事しており、19 年末から武漢で発生した新型コロナの初動調査を行った。しかし、新型コロナウイルスが自然由来のウイルスではない可能性などを発表すると、中国政府からの圧力を受け、20 年 4 月に亡命した。

2/28 Pfizer が Seagen を買収する交渉をしている/WSJ

2/28 「妖精のランプ」30 年ぶり 絶滅植物、兵庫で発見

神戸大の末次健司教授(植物生態学)らのチームは 27 日、ガラス細工のような花を咲かせることから「妖精のランプ」とも呼ばれる植物「コウベタヌキノシヨクダイ」を兵庫県で見つけたと発表した。

1992 年に神戸市の森で 1 個体が見つかっただけの植物で、既に絶滅したと考えられていた。チームによると、茎の高さ約 1 ミリ、花の大きさ約 1 センチで、光合成をせず地中の菌類から栄養分を吸い上げる植物。薄暗い森の地面を照らすような幻想的な姿が特徴。

2/28 AstraZeneca がカナダの研究開発拠点で 500 人を雇用

3/1 Eli Lilly がインシュリンの値段を 70%値下げ

[Eli Lilly to cut insulin prices, cap out-of-pocket costs at \\$35 a month - The Washington Post](#)

[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. 古い血液を活性化することで老化を遅らせられるか？ -マウス実験
2. ALS の広く効果的な治療への道を示す新しい研究
3. コンピュータモデルが初期胚発生における個々の遺伝子の役割を特定
4. 運動によって燃焼される脂肪の量は、1 日の時間帯によって決まる可能性がある -マウス実験
5. ハダカデバネズミの並外れた繁殖力の謎の手がかりを解き明かす
6. 血液細胞を再配線して精子の前駆体を生じさせる -マーマモセット研究
7. 腸内細菌の改善が認知症を予防する可能性

1. 古い血液を活性化することで老化を遅らせられるか？ -マウス実験

日付:2023年2月1日

ソース:コロンビア大学

概要:

「Nature Cell Biology」誌に掲載されたコロンビア大学アービング医療センターの Passegué 博士の研究室の最近の発見に基くと、高齢者の血液を若返らせることは今や手の届くところにあるかもしれない。Passequé 博士らは、関節リウマチでの使用がすでに承認されている抗炎症薬が、マウスの時間を戻し造血系に対する年齢の影響の一部を逆転させることができることを発見した。

2021年に「Journal of Experimental Medicine」誌に掲載された論文で、Passequé 博士のチームは、一般的に老化プロセスを遅らせると考えられている運動またはカロリー制限食を用いて、マウスの古い造血幹細胞を若返らせる試みに取り組んだが、どちらも機能しなかった。古い幹細胞を若い骨髄に移植することにも失敗した。若い血液でさえ、古い血液幹細胞の若返りには効果がなかった。

研究者らは次に、幹細胞の環境である骨髄を詳しく調べた。骨髄環境の詳細な調査を可能にする Passequé 研究室で開発された技術により、研究者らは老化ニッチが悪化し、炎症に圧倒され、血液幹細胞の機能不全につながることを発見した。

損傷した骨髄ニッチから放出される炎症シグナルの1つであるIL-1Bは、老化機能を促進する上で重要であり、薬物アナキヌラでそれをブロックすると、血液幹細胞がより若く、より健康な状態に著しく戻った。IL-1Bがマウスの生涯を通じて炎症作用を発揮するのを防がれた場合、ニッチと血液系の両方にさらに若々しい影響が生じた。

研究者らは、同じプロセスが人間で活性化されるかどうか、また、幹細胞のニッチを人生の早い段階、つまり中年期に若返らせることがより効果的な戦略になるかどうかを知りたい、としている。

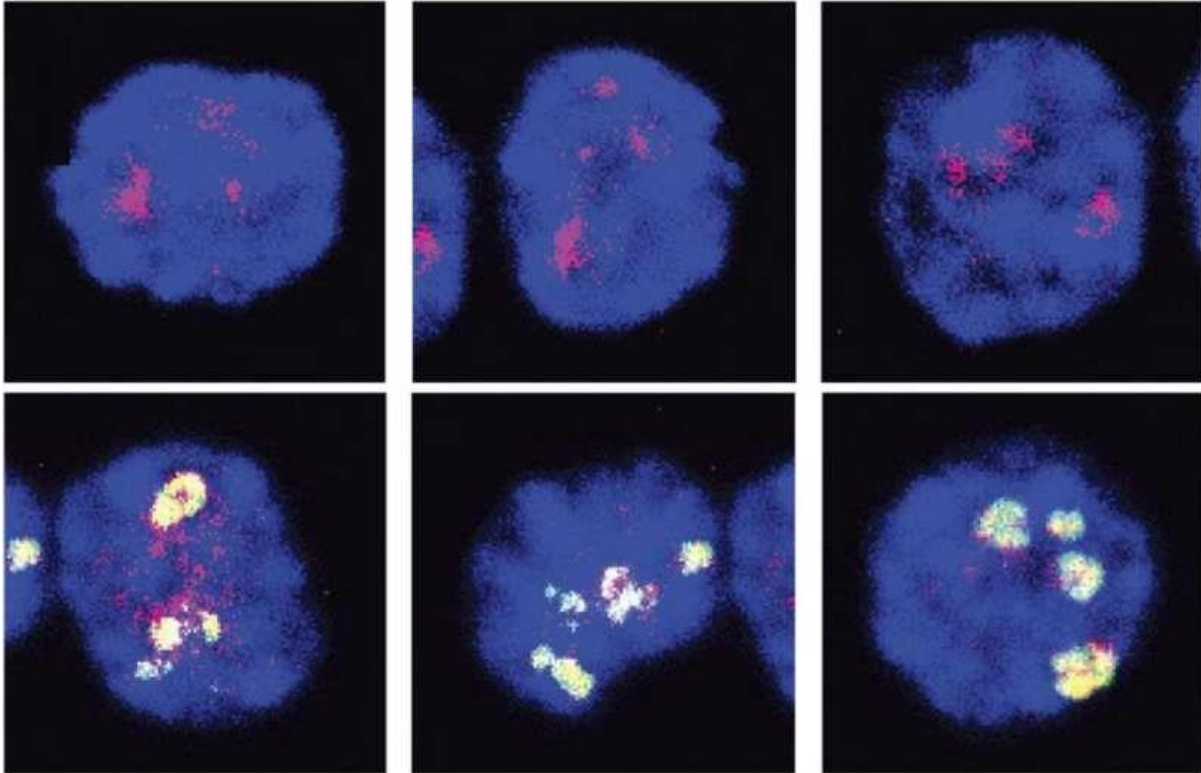
[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

< 英文 > [Will revitalizing old blood slow aging? \(medicalxpress.com\)](#)

FEBRUARY 1, 2023

Will revitalizing old blood slow aging?

by [Columbia University](#)



Young and old blood stem cells. Rejuvenating the stem cells that create all blood cells could potentially slow aging. Credit: Emmanuelle Passegué

Young blood has a rejuvenating effect when infused into older bodies, according to recent research: Aging hearts beat stronger, muscles become stronger, and thinking becomes sharper.

Many scientists are looking for the elements of young blood that can be captured or replicated and put into a pill.

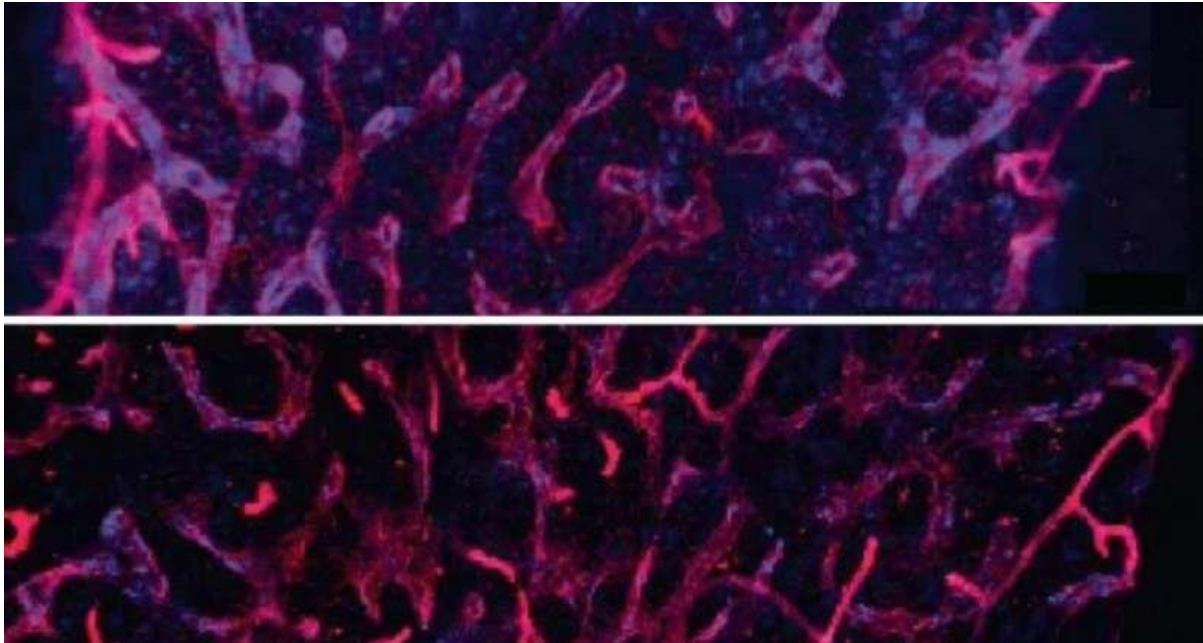
But what if the best way to get the benefits of young blood is to simply rejuvenate the system that makes blood?

“An aging blood system, because it’s a vector for a lot of proteins, cytokines, and cells, has a lot of bad consequences for the organism,” says Emmanuelle Passegué, Ph.D., director of the Columbia Stem Cell Initiative, who’s been studying how blood changes with age. “A 70-year-old with a 40-year-old blood system could have a longer healthspan, if not a longer lifespan.”

Rejuvenating an older person’s blood may now be within reach, based on recent findings from Passegué’s lab published in *Nature Cell Biology*.

Passegué, with her graduate student Carl Mitchell, found that an anti-inflammatory drug, already approved for use in rheumatoid arthritis, can turn back time in mice and reverse some of the effects of age on the hematopoietic system.

“These results indicate that such strategies hold promise for maintaining healthier blood production in the elderly,” Mitchell says.



Rejuvenating the home of blood stem cells. The researchers found that an inflammatory signal released from old bone marrow, IL-1 β , was critical in driving aging in blood stem cells. The drug anakinra returned the blood stem cells to a younger, healthier state. Credit: Emmanuelle Passegué

RETURNING BLOOD STEM CELLS TO A YOUNGER STATE

The researchers only identified the drug after a comprehensive investigation of the stem cells that create all blood cells and the niches where they reside in the center of the bones.

All blood cells in the body are created by a small number of stem cells that reside in bone marrow. Over time, these hematopoietic stem cells start to change: They produce fewer red blood cells (leading to anemia) and fewer immune cells (which raises the risk of infection and impedes vaccination efforts), and they have trouble maintaining the integrity of their genomes (which can lead to blood cancers).

In a paper published in 2021 in the *Journal of Experimental Medicine*, Passegué and her team first tried to rejuvenate old hematopoietic stem cells, in mice, with exercise or calorie-restricting diet, both generally thought to slow the aging process. Neither worked. Transplanting old stem cells into young bone marrow also failed. Even young blood had no effect on rejuvenating old blood stem cells.

Mitchell and Passegué then took a closer look at the stem cells' environment, the bone marrow. "Blood stem cells live in a niche; we thought what happens in this specialized local environment could be a big part of the problem," Mitchell says.

With techniques developed in the Passegué lab that enable detailed investigation of the bone marrow milieu, the researchers found that the aging niche is deteriorating and overwhelmed with inflammation, leading to dysfunction in the blood stem cells.

One inflammatory signal released from the damaged bone marrow niche, IL-1B, was critical in driving these aging features, and blocking it with the drug anakinra remarkably returned the blood stem cells to a younger, healthier state.

Even more youthful effects on both the niche and the blood system occurred when IL-1B was prevented from exerting its inflammatory effects throughout the animal's life.

The researchers are now trying to learn if the same processes are active in humans and if rejuvenating the stem cell niche earlier in life, in middle age, would be a more effective strategy.

Meanwhile, "treating elderly patients with anti-inflammatory drugs blocking IL-1B function should help with maintaining healthier blood production," Passegué says, and she hopes the finding will lead to clinical testing.

"We know that bone tissue begins to degrade when people are in their 50s. What happens in middle age? Why does the niche fail first?" Passegué says. "Only by having a deep molecular understanding will it be possible to identify approaches that can truly delay aging."

Many societies have added more than 30 years to life expectancy in the past century. "Now it is imperative to conduct the science to determine how to create health and well-being across the full length of those lives," says Linda Fried, MD, MPH, dean of the Mailman School of Public Health at Columbia University and director of the Butler Columbia Aging Center. "This must include research to understand the mechanisms of normal aging and how to fully develop the huge opportunities to create healthy longevity for all."

More information: Carl A. Mitchell et al, Stromal niche inflammation mediated by IL-1 signalling is a targetable driver of haematopoietic ageing, *Nature Cell Biology* (2023). [DOI: 10.1038/s41556-022-01053-0](https://doi.org/10.1038/s41556-022-01053-0)

Journal information: [Journal of Experimental Medicine](#) , [Nature Cell Biology](#)

Provided by [Columbia University](#)

Explore further

[Inflammation accelerates aging of the hematopoietic system](#)

2. ALS の広く効果的な治療への道を示す新しい研究

日付: 2023 年 2 月 7 日

ソース: USC Keck 医学部

概要:

ALS は、2～5 年以内に死亡する可能性が高い不治の神経変性疾患で、米国では毎年 5,000 人の患者が ALS と診断されている。これらの患者の治療法を見つけるために USC 幹細胞科学者のジャスティン・イチダが率いる研究者チームは、筋萎縮性側索硬化症またはルー・ゲーリック病としても知られるこの壊滅的な疾患のさまざまな形態の新しい治療法を開発するための 2 つの有望な道を特定した。彼らの調査結果は、2 つの研究で発表されており、最初の論文は 2 月 2 日に「Cell Stem Cell」誌に、2 番目の論文は 2 月 7 日に「Cell」誌に掲載された。

「Cell Stem Cell」に掲載された研究では、研究者らは、最も効果的な薬物および薬物様分子のいくつかは、テストステロンを含む性ホルモンのよく知られたグループであるアンドロゲンの活性を増加させることを発見した。しかし、アンドロゲン増強薬は ALS 患者に望ましくない、または安全でない副作用をもたらす可能性があるため、研究者らは同様の結果をもたらす可能性のある遺伝子変化を特定することを目指した。

これを達成するために、ハーバード大学とマサチューセッツ工科大学のブロード研究所によって開発された、コネクティビティ マップとして知られる公開バイオインフォマティクス データベースを活用して、薬物が疾患の根底にある遺伝的状況にどのように影響するかについてのこの膨大な情報データベースを分析することにより、SYF2 遺伝子を抑制すると、さまざまな形態の ALS 患者に由来する運動ニューロンの生存が増加することを正確に予測した。さらに、この遺伝子を抑制すると、ALS のマウスの神経変性、運動機能障害、およびその他の症状が軽減された。

「Cell」に掲載された 2 番目の研究では、PIKFYVE キナーゼというタンパク質を阻害することが、さまざまな形態の ALS を治療するための効果的な戦略となる可能性について詳しく説明されている。

大規模な一連の実験で、研究者らは、さまざまな形態の ALS 患者に由来するショウジョウバエ、回虫、マウス、および運動ニューロンにおいて、薬物アピリモドを使用するだけでなく、遺伝子および RNA ベースのアプローチを介して PIKFYVE を阻害した。すると、運動ニューロンを刺激してエキソサイトーシスのプロセスを介して有毒タンパク質を除去することにより、神経変性を減少させ、運動機能を改善し、寿命が延びることを発見した。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

< 英文 > [New studies point the way to broadly effective treatments for ALS -- ScienceDaily](#)

New studies point the way to broadly effective treatments for ALS

Date:

February 7, 2023

Source:

Keck School of Medicine of USC

Summary:

In the quest to find a cure for ALS patients, a team of researchers led by USC Stem Cell scientist Justin Ichida has identified two promising avenues for developing new treatments for diverse forms of this devastating disease. The researchers collected skin or blood samples from patients with both familial and sporadic ALS and reprogrammed the skin and blood cells into motor neurons. These patient-derived motor neurons provided an opportunity to screen thousands of FDA-approved drugs and drug-like molecules to find ones that might be effective against multiple forms of ALS. By leveraging a public bioinformatics database to identify how drugs affect the genetic landscape underpinning ALS, the scientists found that suppressing the SYF2 gene would increase the survival of motor neurons derived from patients with diverse forms of ALS. They also found that inhibiting a protein, the PIKFYVE kinase, could represent another effective strategy for treating many different forms of ALS.

FULL STORY

Each year in the U.S., 5,000 patients receive a diagnosis of ALS, an incurable neurodegenerative disease that will likely kill them within two to five years. In the quest to find a cure for these patients, a team of researchers led by USC Stem Cell scientist Justin Ichida has identified two promising avenues for developing new treatments for diverse forms of this devastating disease, which is also known as amyotrophic lateral sclerosis or Lou Gehrig's disease. Their findings are published in a pair of studies: the first appearing in the journal *Cell Stem Cell* on February 2, and the second in the journal *Cell* on February 7.

"A minority of patients have a variety of genetic causes of ALS that can be inherited within families, and a majority have what is known as "sporadic" disease because its causes are unknown," said Gabriel Linares, a postdoc in the Ichida lab and a co-first author on both studies. "This makes it a difficult challenge to find one treatment that will work for all patients with ALS."

To meet this challenge, the researchers collected skin or blood samples from patients with both familial and sporadic ALS. The scientists reprogrammed the skin and blood cells into motor neurons, which are the nerve cells responsible for movement that degenerate in the disease. These patient-derived motor neurons provided an opportunity to screen thousands of FDA-approved drugs and drug-like molecules to find ones that might be effective against multiple forms of ALS.

In the *Cell Stem Cell* study, co-first authors Linares and Yichen Li found that several of the most effective drugs and drug-like molecules increased the activity of androgens, the well-known group of sex hormones that include testosterone. However, because androgen-boosting drugs could have undesirable or unsafe side effects for patients with ALS, the scientists aimed to identify a genetic change that might yield similar results.

To accomplish this, they leveraged a public bioinformatics database known as Connectivity Map, developed by the Broad Institute of Harvard and MIT. By analyzing this vast database of information about how drugs affect the genetic landscape underpinning diseases, the scientists accurately predicted that suppressing the SYF2 gene would increase the survival of motor neurons derived from patients with diverse forms of ALS. In addition, suppressing this gene reduced neurodegeneration, motor dysfunction, and other symptoms in mice with ALS.

"What's really exciting is that SYF2 suppression improved symptoms and pathology related to a protein called TDP-43, which can become toxic and is implicated in close to 97 percent of cases of ALS," said Li, a postdoc in the Ichida Lab.

In the second study published in *Cell*, co-first authors Shu-Ting (Michelle) Hung and Linares detail how inhibiting a protein, the PIKFYVE kinase, could represent another effective strategy for treating many different forms of ALS.

In an extensive series of experiments, the researchers inhibited PIKFYVE using the drug apilimod, as well as through genetic and RNA-based approaches, in fruit flies, roundworms, mice, and motor neurons derived from patients with different forms of ALS.

They found that inhibiting PIKFYVE reduced neurodegeneration, improved motor function, and lengthened life by stimulating motor neurons to clear toxic proteins through a process of exocytosis, in which membrane-bound sacs envelop and actively transport waste to the exterior of the cell.

"We were able to pinpoint precisely how PIKFYVE inhibition mitigates neurodegeneration, which is important for informing the development of new targeted treatments," said Hung, a PhD student in the Ichida Lab.

Ichida, who is the John Douglas French Alzheimer's Foundation Associate Professor of Stem Cell Biology and Regenerative Medicine at USC, and a New York Stem Cell Foundation-Robertson Investigator, added "Our discoveries bring us closer to achieving our big picture goal: finding treatments that can be broadly effective for all patients who suffer from ALS."

Additional co-authors on both studies are: Yunsun Eoh, Manuel Santana, Jonathan Chang, and Joscany Perez from USC; and Wen-Hsuan Chang, Stacey Mendonca, Sarah Hong, and Samuel V. Alworth from AcuraStem, Inc.

For the *Cell Stem Cell* study, co-authors also include Hung, Jasper Rubin-Sigler, Wenxuan Guo, Yi-Hsuan Huang, Nomongo Dorjsuren, Michael Chickering, Hao-Jen Deng, Kieu-Tram Bach, and Kamden Gray from USC; Johnny Yu and Hani Goodarzi from the University of California, San

Francisco; Tze-Yuan Cheng, Chi Chou Huang, and James Lee from Leica Microsystems; and Jeffrey Rosenfeld from Loma Linda University.

For the *Cell* study, additional co-authors include Li, Yingxiao Shi, Sarah Perry, Alexander Couto, Jesse Lai, Eric Hendricks, Yaoming Wang, Berislav V. Zlokovic, and Dion K. Dickman from USC; Gopinath Krishnan and Fen-Biao Gao from the University of Massachusetts; Chuol Kueth, Samantha Macklin-Isquierdo, and Daniela C. Zarnescu from Penn State University; and Sarah Duhaime, Claudia Maios, and J. Alex Parker from the Université de Montréal.

Story Source:

[Materials](#) provided by [Keck School of Medicine of USC](#). Original written by Cristy Lytal. *Note: Content may be edited for style and length.*

Journal References:

1. Gabriel R. Linares, Yichen Li, Wen-Hsuan Chang, Jasper Rubin-Sigler, Stacey Mendonca, Sarah Hong, Yunsun Eoh, Wenxuan Guo, Yi-Hsuan Huang, Jonathan Chang, Sharon Tu, Nomongo Dorjsuren, Manuel Santana, Shu-Ting Hung, Johnny Yu, Joscany Perez, Michael Chickering, Tze-Yuan Cheng, Chi-Chou Huang, Shih-Jong James Lee, Hao-Jen Deng, Kieu-Tram Bach, Kamden Gray, Vishvak Subramanyam, Jeffrey Rosenfeld, Samuel V. Alworth, Hani Goodarzi, Justin K. Ichida. **SYF2 suppression mitigates neurodegeneration in models of diverse forms of ALS**. *Cell Stem Cell*, 2023; 30 (2): 171
DOI: [10.1016/j.stem.2023.01.005](https://doi.org/10.1016/j.stem.2023.01.005)
 2. Shu-Ting Hung, Gabriel R. Linares, Wen-Hsuan Chang, Yunsun Eoh, Gopinath Krishnan, Stacey Mendonca, Sarah Hong, Yingxiao Shi, Manuel Santana, Chuol Kueth, Samantha Macklin-Isquierdo, Sarah Perry, Sarah Duhaime, Claudia Maios, Jonathan Chang, Joscany Perez, Alexander Couto, Jesse Lai, Yichen Li, Samuel V. Alworth, Eric Hendricks, Yaoming Wang, Berislav V. Zlokovic, Dion K. Dickman, J. Alex Parker, Daniela C. Zarnescu, Fen-Biao Gao, Justin K. Ichida. **PIKFYVE inhibition mitigates disease in models of diverse forms of ALS**. *Cell*, 2023; DOI: [10.1016/j.cell.2023.01.005](https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.01.005)
-

3. コンピュータモデルが初期胚発生における個々の遺伝子の役割を特定

日付: 2023年2月10日

ソース: ワシントン大学医学部

概要:

セントルイスのワシントン大学医学部で開発されたコンピューターソフトウェアは、個々の遺伝子が失われたり、通常よりも多くダイヤルアップされたりしたときに、複雑な遺伝子ネットワークに何が起こるかを予測することができる。このような遺伝的ネットワークは、初期の胚発生において重要な役割を果たし、幹細胞が特定の細胞型を形成するように導き、その後組織や器官を構築する。これらのネットワークにおける単一遺伝子の役割をマッピングすることは、健全な発達を理解し、損傷した細胞や組織を再生する方法を見つけるための鍵となると同時に、遺伝的エラーを理解することで、先天異常、流産、さらには癌についての洞察が得られる可能性がある。

このような遺伝子実験は、通常、実験室でマウスやゼブラフィッシュなどの動物モデルで行われ、何十年にもわたって発生生物学研究の主力となってきた。遺伝子が欠落しているか過剰発現している動物実験では、遺伝子の機能について多くのことを知ることができるが、これらの実験には費用と時間がかかる。

対照的に、CellOracle と呼ばれる新たに開発されたソフトウェア（2月8日、「Nature」に掲載された）は、数分で何百もの遺伝子実験をモデル化することができる。現在、CellOracle は、ヒト、マウス、ゼブラフィッシュ、酵母、ニワトリ、モルモット、ラット、ショウジョウバエ、回虫、シロイヌナズナ、2種のカエルなど、10種以上の異なる種の細胞のアイデンティティをモデル化できる。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

< 英文 > [Computer model IDs roles of individual genes in early embryonic development \(bioengineer.org\)](#)

Computer model IDs roles of individual genes in early embryonic development

[February 10, 2023](#)

Computer software developed at Washington University School of Medicine in St. Louis can predict what happens to complex gene networks when individual genes are missing or dialed up more than usual. Such genetic networks play key roles in early embryonic

development, guiding stem cells to form specific cell types that then build tissues and organs. Mapping the roles of single genes in these networks is key to understanding healthy development and finding ways to regrow damaged cells and tissues. Likewise, understanding genetic errors could provide insight into birth defects, miscarriage or even cancer.



Credit: Kenji Kamimoto

Computer software developed at Washington University School of Medicine in St. Louis can predict what happens to complex gene networks when individual genes are missing or dialed up more than usual. Such genetic networks play key roles in early embryonic development, guiding stem cells to form specific cell types that then build tissues and organs. Mapping the roles of single genes in these networks is key to understanding healthy development and finding ways to regrow damaged cells and tissues. Likewise, understanding genetic errors could provide insight into birth defects, miscarriage or even cancer.

Such genetic experiments — typically conducted in the laboratory in animal models such as mice and zebrafish — have been a mainstay of developmental biology research for decades.

Much can be learned about a gene's function in animal studies in which a gene is missing or overexpressed, but these experiments are also expensive and time-consuming.

In contrast, the newly developed software called CellOracle — described Feb. 8 in the journal *Nature* — can model hundreds of genetic experiments in a matter of minutes, helping scientists identify key genes that play important roles in development but that may have been missed by older, slower techniques. CellOracle is open source, with the code and information about the software available at this link.

“The scientific community has collected enough data from animal experiments that we now can do more than observe biology happening — we can build computer models of how genes interact with each other and predict what will happen when one gene is missing,” said senior author Samantha A. Morris, PhD, an associate professor of developmental biology and of genetics. “And we can do this without any experimental intervention. Once we identify an important gene, we still need to do the lab experiments to verify the finding. But this computational method helps scientists narrow down which genes are most important.”

CellOracle, which was included in a recent technology feature in the journal *Nature*, is one of a number of relatively new software systems designed to model insights into cellular gene regulation. Rather than simply identify the networks, CellOracle is unique in its ability to let researchers test out what happens when a network is disrupted in a specific way.

Morris and her team harnessed the well-known developmental processes of blood cell formation in mice and humans and embryonic development in zebrafish to validate that CellOracle works properly. Their studies, in collaboration with the lab of co-author and zebrafish development expert Lilianna Solnica-Krezel, PhD, the Alan A. and Edith L. Wolff Distinguished Professor and head of the Department of Developmental Biology, also uncovered new roles for certain genes in zebrafish development that had not previously been identified.

And in a related paper online in the journal *Stem Cell Reports*, Morris and her colleagues used CellOracle to predict what happens when certain genes are dialed up beyond their usual expression levels.

“We found that if we dialed up two specific genes, we can transform skin cells into a type of cell that can repair damaged intestine and liver,” Morris said. “In terms of regenerative medicine, these predictive tools are valuable in modeling how we can reprogram cells into becoming the types of cells that can promote healing after injury or disease.”

According to Morris, most laboratory methods for converting stem cells into different cell types, such as blood cells or liver cells, are inefficient. Maybe 2% of the cells arrive at the desired destination. Tools like CellOracle can help scientist identify what factors should be added to the cocktail to guide more cells into the desired cell type, such as those capable repairing the gut and liver.

At present, CellOracle can model cell identity in more than 10 different species, including humans, mice, zebrafish, yeast, chickens, Guinea pigs, rats, fruit flies, roundworms, the Arabidopsis plant and two species of frog.

“We get a lot of requests to add different species,” Morris said. “We’re working on adding axolotl, which is a type of salamander. They are cool animals for studying regeneration because of their ability to regrow entire limbs and other complex organs and tissues.”

###

Kamimoto K, Stringa B, Hoffmann CM, Jindal K, Solnica-Krezel L, Morris SA. Dissecting cell identity via network interference and *in silico* gene perturbation. *Nature*. Feb. 8, 2023. DOI: 10.1038/s41586-022-05688-9

Kamimoto K, Tayyab Adil M, Jindal K, Hoffmann CM, Kong W, Yang X, Morris SA. Gene regulatory network reconfiguration in direct lineage reprogramming. *Stem Cell Reports*. Jan. 10, 2023. DOI: 10.1016/j.stemcr.2022.11.010

This work was supported by the National Institute of General Medical Sciences, of the National Institutes of Health (NIH), grant numbers R01 GM126112 and R35 GM118179; the Silicon Valley Community Foundation; the Chan Zuckerberg Initiative, grant number HCA2-A-1708-02799; the Allen Distinguished Investigator Award through the Paul G. Allen Frontiers Group; a Vallee Scholar Award; a Sloan Research Fellowship; a New York Stem Cell Foundation Robertson Investigator Award; a Japan Society for the Promotion of

Science Postdoctoral Fellowship; a postdoctoral fellowship from the Washington University in St. Louis Center of Regenerative Medicine; and National Science Foundation Graduate Research Fellowships, DGE-2139839 and DGE-1745038.

About Washington University School of Medicine

WashU Medicine is a global leader in academic medicine, including biomedical research, patient care and educational programs with 2,700 faculty. Its National Institutes of Health (NIH) research funding portfolio is the fourth largest among U.S. medical schools, has grown 54% in the last five years, and, together with institutional investment, WashU Medicine commits well over \$1 billion annually to basic and clinical research innovation and training. Its faculty practice is consistently within the top five in the country, with more than 1,790 faculty physicians practicing at over 60 locations and who are also the medical staffs of Barnes-Jewish and St. Louis Children's hospitals of BJC HealthCare. WashU Medicine has a storied history in MD/PhD training, recently dedicated \$100 million to scholarships and curriculum renewal for its medical students, and is home to top-notch training programs in every medical subspecialty as well as physical therapy, occupational therapy, and audiology and communications sciences.

JOURNAL

Nature

DOI

10.1038/s41586-022-05688-9

ARTICLE TITLE

Dissecting cell identity via network interference and in silico gene perturbation

ARTICLE PUBLICATION DATE

8-Feb-2023

4. 運動によって燃焼される脂肪の量は、1日の時間帯によって決まる可能性がある - マウス実験

日付: 2023年2月13日

ソース: カロリンスカ研究所

概要:

生物学的プロセスは細胞の概日リズムに依存するため、1日のさまざまな時間帯の身体活動はさまざまな方法で身体に影響を与える可能性がある。運動が行われる時間帯が脂肪の燃焼にどのように影響するかを確認するために、カロリンスカ研究所とコペンハーゲン大学の研究者らは、マウスに毎日のサイクルの2つのポイント(人間の朝と夜のセッションに対応)で高強度の運動を行わせた後、その脂肪組織を研究した。

研究者らは、夜よりも朝に身体活動を行うと、脂肪組織の分解、熱発生(熱産生)、および脂肪組織のミトコンドリアに關与する遺伝子の発現が増加し、代謝率が高いことを発見した。これらの効果は、朝運動し、食物摂取とは無関係なマウスでのみ観察された。

マウスとヒトは多くの基本的な生理学的機能を共有しており、マウスはヒトの生理学と代謝の十分に確立されたモデルであるが、マウスは夜行性であるなど、重要な違いもある。しかし、この研究結果が事実である場合、太り過ぎの人にとって朝の運動がより価値があることを証明できる可能性がある、としている。

この研究は、PNASに掲載されている。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

<英文> [Time of day may determine the amount of fat burned by exercise \(medicalxpress.com\)](#)

FEBRUARY 13, 2023

Time of day may determine the amount of fat burned by exercise

by [Karolinska Institutet](#)



Credit: Pixabay/CCo Public Domain

Physical activity at the right time of the day seems able to increase fat metabolism, at least in mice. A new study from Karolinska Institutet in Sweden and the University of Copenhagen in Denmark shows that mice that did exercise in an early active phase, which corresponds to morning exercise in humans, increased their metabolism more than mice that did exercise at a time when they usually rest. The results are published in the journal *PNAS*.

Physical activity at different times of the day can affect the body in different ways since the biological processes depend on the circadian rhythms of the cells. To ascertain how the time of day at which exercise is done affects the burning of fat, researchers at Karolinska Institutet and the University of Copenhagen studied the adipose tissue of mice after a session of high-intensity exercise performed at two points of the daily cycle, an early active phase and early rest phase (corresponding to a late morning and late evening session, respectively, in humans). The researchers studied various markers for fat metabolism and analyzed which genes were active in adipose tissue after exercise.

INDEPENDENT OF FOOD INTAKE

The researchers found that physical activity at an early active phase increased the expression of genes involved in the breakdown of adipose tissue, thermogenesis (heat production) and mitochondria in the adipose tissue, indicating a higher metabolic rate. These

effects were observed only in mice that exercised in the early active phase and were independent of food intake.

“Our results suggest that late morning exercise could be more effective than late evening exercise in terms of boosting the metabolism and the burning of fat, and if this is the case, they could prove of value to people who are overweight,” says Professor Juleen R. Zierath from the Department of Molecular Medicine and Surgery and the Department of Physiology and Pharmacology, Karolinska Institutet.

IMPROVE THE HEALTH BENEFITS OF EXERCISE

Mice and humans share many basic physiological functions, and mice are a well-established model for human physiology and metabolism. However, there are also important differences, such as the fact that mice are nocturnal.

“The right timing seems to be important to the body’s energy balance and to improving the health benefits of exercise, but more studies are needed to draw any reliable conclusions about the relevance of our findings to humans,” says Professor Zierath.

More information: Pendergrast, Logan A. et al, Time of day determines postexercise metabolism in mouse adipose tissue, *Proceedings of the National Academy of Sciences* (2023). DOI: [10.1073/pnas.2218510120](https://doi.org/10.1073/pnas.2218510120). doi.org/10.1073/pnas.2218510120

Journal information: [Proceedings of the National Academy of Sciences](#)

Provided by [Karolinska Institutet](#)

Explore further

[Scientists dive deep into the different effects of morning and evening exercise](#)

5. ハダカデバネズミの並外れた繁殖力の謎の手がかりを解き明かす

日付:2023年2月21日

ソース:ピッツバーグ大学

概要:

年齢とともに繁殖力が低下するヒトや他の哺乳動物とは異なり、ハダカデバネズミは、驚くほど長い寿命にわたって繁殖することができる。本日、「Nature Communications」誌に掲載された新しい研究は、この齧歯動物の永遠の生殖能力のように見える独自のプロセスに光を当て、最終的には人間のための新しい治療法を示す可能性のある発見である。

ヒトやマウスを含むほとんどの哺乳類の場合、雌は卵形成と呼ばれるプロセスを介して子宮内で生成される有限数の卵細胞を持って生まれる。卵細胞のこの限られた供給は時間の経過とともに枯渇するため、一部は排卵時に放出されるが、ほとんどは単純に死んでしまい、受精率は年齢とともに低下する。

対照的に、ハダカデバネズミの女王は老後まで(死ぬまで)繁殖することができ、この齧歯類が卵巣予備能を維持し、このことは生殖能力の低下を避けるための特別なプロセスを持っていることを示唆している。彼女らがこれを行う方法には3つの可能性がある:彼女らは多くの卵細胞を持って生まれるか、これらの細胞の多くが死なないか、出生後もより多くの卵細胞を作り続けるか。研究者らの仮説は、彼女らが3つすべてのカクテルを使用しているというものであったが、案の定3つのプロセスのそれぞれについての証拠を見つけることができた。研究者らは、彼女らがこれをどのように行うことができるかを理解できれば、人間の健康を助ける新しい薬物標的または技術開発をすることができる可能性があるとして、ハダカデバネズミから学んだことを利用したい、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> [Study unlocks clues in mystery of naked mole-rats' exceptional fertility: New research suggests that naked mole-rats produce eggs throughout their lives, challenging the dogma that female mammals have a finite ovarian reserve -- ScienceDaily](#)

Study unlocks clues in mystery of naked mole-rats' exceptional fertility

New research suggests that naked mole-rats produce eggs throughout their lives, challenging the dogma that female mammals have a finite ovarian reserve

Date:

February 21, 2023

Source:

University of Pittsburgh

Summary:

Unlike humans and other mammals, which become less fertile with age, naked mole-rats can reproduce throughout their remarkably long lifespans. A new study sheds light on unique processes that bestow the rodents with what seems like eternal fertility, findings that could eventually point to new therapies for people.

FULL STORY

Unlike humans and other mammals, which become less fertile with age, naked mole-rats can reproduce throughout their remarkably long lifespans. A new study, published today in *Nature Communications*, sheds light on unique processes that bestow the rodents with what seems like eternal fertility, findings that could eventually point to new therapies for people.

"Naked mole-rats are the weirdest mammals," said lead author Miguel Brieño-Enríquez, M.D., Ph.D., assistant professor at Magee-Womens Research Institute and the University of Pittsburgh School of Medicine's Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Sciences. "They're the longest-lived rodent, they almost never get cancer, they don't feel pain like other mammals, they live in underground colonies, and only the queen can have babies. But to me, the most amazing thing is that they never stop having babies -- they don't have a drop in fertility as they age. We want to understand how they do this."

For most mammals, including humans and mice, females are born with a finite number of egg cells, which are produced in utero via a process called oogenesis. Because this limited supply of egg cells depletes over time -- some are released during ovulation, but most simply die -- fertility declines with age.

In contrast, naked mole-rat queens can breed right through old age, suggesting the rodents have special processes to preserve their ovarian reserve and avoid waning fertility.

"There are three possibilities for how they do this: They are born with a lot of egg cells, not as many of these cells die, or they continue to create more egg cells after birth," said Brieño-Enríquez. "My favorite hypothesis is that they use a cocktail of all three."

Sure enough, Brieño-Enríquez and his collaborators found evidence for each of the three processes.

The researchers compared ovaries from naked mole-rats and mice across different stages of development. Despite their similar sizes, mice live four years at most and start to show a drop in fertility by nine months, whereas naked mole-rats have a life expectancy of 30 years or more.

They found that naked mole-rat females have exceptionally large numbers of egg cells compared to mice and that death rates of these cells were lower than in mice. For example, at 8 days old, a naked mole-rat female has on average 1.5 million egg cells, about 95 times more than mice of the same age.

Most remarkably, the study found that oogenesis happens postnatally in naked mole-rats. Egg precursor cells were actively dividing in 3-month-old animals, and these precursors were found in 10-year-old animals, suggesting that oogenesis could continue throughout their lives.

"This finding is extraordinary," said senior author Ned Place, Ph.D., M.D., professor at the Cornell University College of Veterinary Medicine. "It challenges the dogma that was established nearly 70 years ago, which stated female mammals are endowed with a finite number of eggs before or shortly after birth, without any additions being made to the ovarian reserve thereafter."

Naked mole-rats live in colonies of several dozen to hundreds of individuals. Like bees or ants, colony members divvy up tasks, including providing defense, digging tunnels, caring for young and collecting food. Only the single dominant female in a colony can breed, and she suppresses reproduction in other females to maintain her queenly status.

"Unlike bees or ants, a female naked mole-rat is not born a queen," explained Brieño-Enríquez. "When the queen dies or is removed from the colony, subordinate females compete to take her place and become reproductively activated. Any girl can become a queen."

To learn more about this process, the researchers removed 3-year-old females from the colony to prompt reproductive activation and compared these new queens with subordinate females. They found that non-breeding subordinates had egg precursor cells in their ovaries, but the cells started dividing only after a transition to queen.

"This is important because if we can figure out how they're able to do this, we might be able to develop new drug targets or techniques to help human health," said Brieño-Enríquez. "Even though humans are living longer, menopause still happens at the same age. We hope to use what we are learning from the naked mole-rat to protect ovary function later in life and prolong fertility."

"But the ovary is more than just a baby factory," he continued. "Ovary health influences cancer risk, heart health and even lifespan. Better understanding of the ovary could help us find ways to improve overall health."

Other authors who contributed to the study were Mariela Faykoo-Martinez, Michael D. Wilson, Ph.D., and Melissa M. Holmes, Ph.D., all of the University of Toronto; Meagan Goben, Patrick T. Walsh and Samia H. Lopa, Ph.D., all of Pitt; Diana J. Laird, Ph.D., of the University of California San Francisco; and Jennifer K. Grenier, Ph.D., Ashley McGrath, Alexandra M. Prado, D.V.M., Jacob Sinopoli, Kate Wagner and Paula E. Cohen, Ph.D., all of Cornell University.

This research was funded by the National Institutes of Health (R00HD090289, P50HD096723 and P50HD076210), the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (RGPIN2011-402633, RGPIN 2018-04780 and RGPAS 2018-522465), the Ontario Early Researcher Award, the W.M. Keck Foundation Award, the Empire State Stem Cell Fund (C30293GG) and the Magee-Auxiliary Woman Scholar endowment.

Story Source:

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

Journal Reference:

1. Miguel Angel Brieño-Enríquez, Mariela Faykoo-Martinez, Meagan Goben, Jennifer K. Grenier, Ashley McGrath, Alexandra M. Prado, Jacob Sinopoli, Kate Wagner, Patrick T. Walsh, Samia H. Lopa, Diana J. Laird, Paula E. Cohen, Michael D. Wilson, Melissa M. Holmes, Ned J. Place. **Postnatal oogenesis leads to an exceptionally large ovarian reserve in naked mole-rats.** *Nature Communications*, 2023; 14 (1) DOI: [10.1038/s41467-023-36284-8](https://doi.org/10.1038/s41467-023-36284-8)
-

6. 血液細胞を再配線して精子の前駆体を生じさせる -マーモセット研究

日付: 2023年2月21日

ソース: ペンシルベニア大学

概要:

心臓、肝臓、血液、精子など、さまざまな種類の細胞は、体内で独自の仕事を遂行するのに役立つ特性を持っており、一般にこれらの特性は固定されている。しかし、ペンシルベニア大学獣医学部の研究者らは、テキサス大学サンアントニオ校およびテキサス生物医学研究所の共同研究者らと協力して、マーモセットの血液細胞に幹細胞の柔軟性を獲得するよう促し、それらの幹細胞に精子前駆体の特徴を持たせることに成功した。ジャーナル eLife で、彼らは細胞を再配線する段階的なプロセスについて報告している。小型のサルであるマーモセットで初めて発見されたこの結果は、霊長類の生物学を研究し、生殖細胞、精子、または卵子を実験皿の中で生成するプロセスである *in vitro* 配偶子形成のような新しい生殖補助技術を開発するための新しい可能性を開く。「科学者達は、マウスの人工多能性幹細胞から機能的な精子と卵子を生成する方法を知っているが、マウスの生殖細胞はヒトの生殖細胞とは大きく異なる。マーモセットの生態はヒトによく似ているため、マーモセットを研究することで、このギャップを埋めることができる。」と、ペン獣医の佐々木 Kotaro 准教授は述べている。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

< 英文 > [Rewiring blood cells to give rise to precursor | EurekAlert!](#)

NEWS RELEASE 21-FEB-2023

Rewiring blood cells to give rise to precursors of sperm

School of Veterinary Medicine researchers teamed with scientists at the University of Texas at San Antonio to transform blood cells to regain a flexible fate, growing into a precursor of sperm cells.

[Peer-Reviewed Publication](#)

UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA

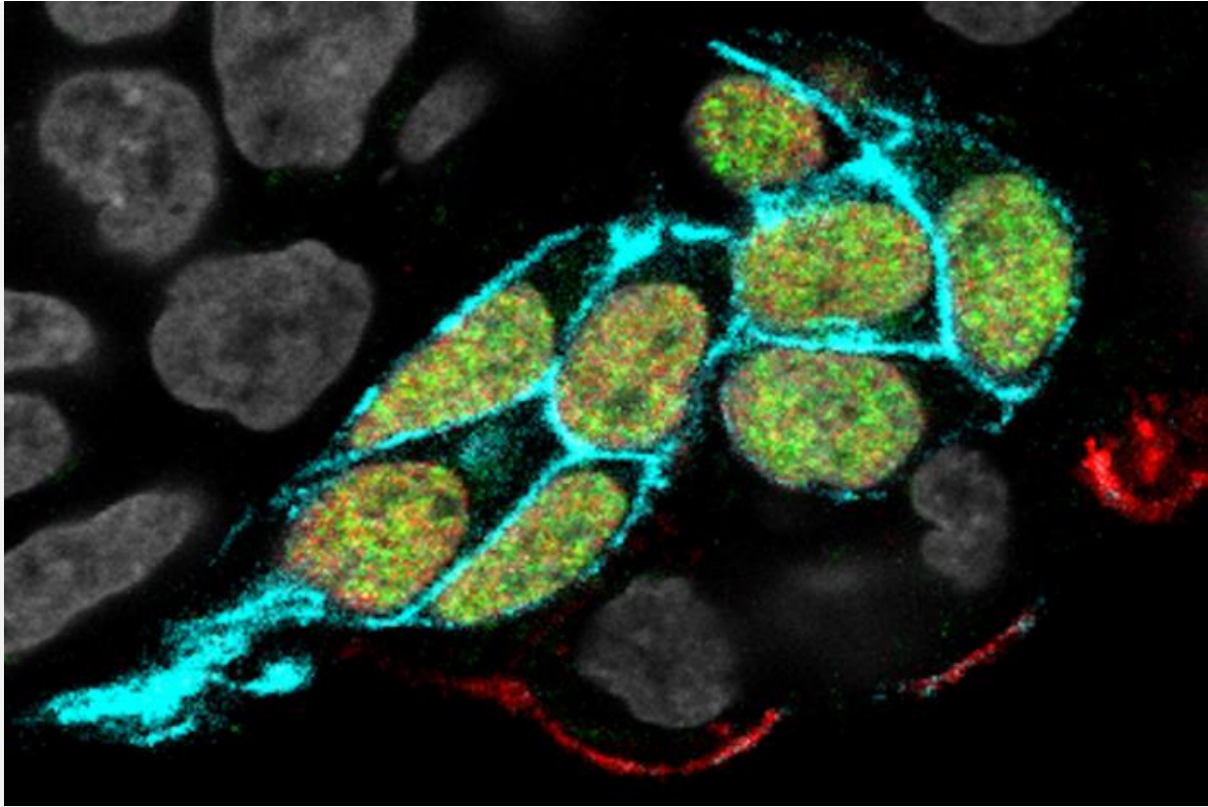


IMAGE: RESEARCHERS FROM THE UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA STUDIED SPERM BIOGENESIS IN THE MARMOSET, A SMALL MONKEY SPECIES. PROVIDING MARMOSET INDUCIBLE PLURIPOTENT STEM CELLS WITH APPROPRIATE GROWTH CONDITIONS AND SIGNALS, THEY WERE ABLE TO COAX THE CELLS TO BEGIN TO RESEMBLE PRIMORDIAL GERM CELLS, THE PRECURSORS OF SPERM AND EGGS, THAT ARE FOUND IN MARMOSET EMBRYOS. [view more](#)

CREDIT: YASUNARI SEITA

Different cell types—say, heart, liver, blood, and sperm cells—possess characteristics that help them carry out their unique jobs in the body. In general, those characteristics are hard-wired. Without intervention, a heart cell won't spontaneously transform into a liver cell.

Yet researchers from the [University of Pennsylvania School of Veterinary Medicine](#), working with collaborators from the [University of Texas at San Antonio](#) and Texas Biomedical Research Institute, have prompted marmoset blood cells to acquire the flexibility of stem cells. Then they directed those stem cells to take on the characteristics of sperm precursors.

In the journal *eLife*, they report on their step-by-step process of rewiring cells. The findings—the first in the marmoset, a small monkey—open new possibilities for studying primate biology and developing novel assisted reproductive technologies like *in vitro* gametogenesis, a process of generating germ cells, sperm or eggs, in a laboratory dish, akin to how *in vitro* fertilization involves the generation of an embryo outside the human body.

“Scientists know how to generate functional sperm and egg from induced pluripotent stem cells in mice, but mouse germ cells are very different from human germ cells,” says [Kotaro Sasaki](#), an assistant professor at Penn Vet. “By studying marmosets, whose biology more closely resembles ours, we can bridge the gap.”

To understand how to generate germ cells, the researchers first studied germ cell precursors from marmoset embryos, which had never been rigorously characterized for the species. They found that these early-stage cells, known as primordial germ cells (PGCs), bore certain molecular markers that could be tracked over time. Performing single-cell RNA sequencing on these cells revealed that PGCs expressed genes characteristic of early-stage germ cells and those related to epigenetic modifications, which regulate gene expression. PGCs did not, however, express genes known to be turned on later in the process of germ cell development, when precursor cells migrate to the ovaries or testes to complete their maturation.

Their findings were “consistent with the notion that marmoset germ cells undergo a reprogramming process,” Sasaki says, that “turns off” certain markers and allows PGCs to proceed through the stages of germ cell development. The patterns the researchers observed in marmoset cells closely resembled what has been found in both humans and other monkey species but were distinct from those of mice, another reason why the marmoset could be a valuable model for reproductive biology studies.

With that information in hand, the team set about trying to reconstitute the process of development artificially, in the lab. The first step: to transform blood cells into induced pluripotent stem cells (iPSCs), cells that retain the ability to give rise to a number of other cell types.

“I have a lot of experience in working with cell culture and induced pluripotent stem cells, but establishing a stable culture for the marmoset cells was a difficult part of the study,” says Yasunari Seita, a postdoctoral researcher in Sasaki’s lab and a lead author.

After much trial and error and applying lessons learned from mouse, human, and other investigations, Seita landed upon a strategy that enabled him to generate and sustain stable cultures of iPSCs. A key to success was the addition of an inhibitor of the signaling pathway governed by the Wnt protein, which is involved in a variety of cellular functions, such as cell differentiation.

The next step was to move from iPSCs to germ cell precursors. Once again, considerable experimentation went into developing the protocol for this transformation. The method that

worked best involved adding a cocktail of growth factors to successfully prompt between 15-40% of their culture to take on the characteristics of these germ cell precursors.

“We were excited to see that efficiency and were able to expand our cultures, passaging them multiple times and seeing nice, exponential growth,” Sasaki says. “The cells maintained key germ cell markers but didn’t express other markers that are associated with the migration to the gonad.”

In a final stage of the study, the research team coaxed these lab-grown cells to take on the characteristics of later-stage germ cells. Based on a method Sasaki and colleagues had established earlier in human cells and reported in a 2020 *Nature Communications* paper, they cultured the cells with mouse testicular cells over the course of a month. The result was a successful growth with some cells beginning to turn on genes associated with later-stage sperm cell precursors.

Developing new approaches to study the marmoset sets up the Penn and University of Texas at San Antonio teams—as well as the scientific community in general—to make use of the species as an important research model. Marmosets, for example, have cognitive functioning that resembles that of humans in many ways and thus could lead to new insights in neuroscience.

For Sasaki’s group, most interested in development of the reproductive system, marmosets represent a new avenue for pursuing studies of normal and abnormal development as well as fertility.

“When you think about the clinical applications of an assisted reproductive technology like *in vitro* gametogenesis, there are a lot of ethical, legal, and safety concerns that could arise,” Sasaki says. “We definitely need a good preclinical model to explore before we move to human clinical translation.”

Kotaro Sasaki is an assistant professor of biomedical sciences at the University of Pennsylvania School of Veterinary Medicine.

Yasunari Seita is a postdoctoral researcher in the School of Veterinary Medicine at Penn.

Sasaki and Seita’s coauthors are Penn Vet’s Keren Cheng; the University of Texas at San Antonio’s John R. McCarrey, Nomesh Yadu, Isamar Santana Toro, Li-hua Yen, Sean Vargas, Christopher S. Navara, and Brian P. Hermann; and the Texas Biomedical Research Institute’s Ian H. Cheeseman, Alec Bagwell, and Corinna N. Ross. Seita and Cheng were co-first authors, and Sasaki, Navara, and Hermann were co-corresponding authors.

The study was supported by the Open Philanthropy Project (grants 197906 and 10080664), National Institutes of Health (grants DA054170, HD090007, OD011133, and MD007591) and National Science Foundation (grants 1337513 and 2018408).

JOURNAL

eLife

DOI

[10.7554/eLife.82263](https://doi.org/10.7554/eLife.82263)

METHOD OF RESEARCH

Experimental study

SUBJECT OF RESEARCH

Animals

ARTICLE TITLE

Efficient generation of marmoset primordial germ cell-like cells using induced pluripotent stem cells

ARTICLE PUBLICATION DATE

17-Feb-2023

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.

7. 腸内細菌の改善が認知症を予防する可能性

日付:2023年2月28日

ソース:名古屋大学

概要:https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_J/research/pdf/npj_221213.pdf

国立大学法人東海国立大学機構 名古屋大学大学院医学系研究科(研究科長・木村 宏)・オミックス医療科学准教授・平山正昭、神経遺伝情報学教授・大野欽司、同助教・西脇寛らの研究グループは、岡山能神経内科クリニック院長・柏原健一、岩手医科大学神経内科老年科学教授・前田哲也、福岡大学能神経内科学教授・坪井義夫らとともに、腸内細菌コリンセラ属やビフィズス菌がレビー小体病※1の一つであるレビー小体型認知症※2の発症に関係する可能性があることを発見しました。レビー小体型認知症(DLB)は、アルツハイマー病について多い認知症であり、パーキンソン病※3(PD)とほぼ同等の高齢者罹患率で、幻覚などの陽性症状が社会問題となっています。DLBはPDやレム睡眠行動異常症※4(RBD)と類縁疾患で脳の中に α シヌクレインが蓄積することで発症します。研究グループは、腸管神経叢の変化により異常蓄積した α シヌクレインがプリオンの性質を有し、迷走神経背側核から青斑核、黒質に進展しRBDやPDを発症する可能性を明らかにしてきました(Mov Disord 35:1626,2020; mSystems 5:e00797-20,2020; npj Parkinson's Dis 8:65,2021)。今回本研究グループは、DLB、PD、RBD患者278人の腸内細菌叢と糞便胆汁酸を解析しました。その結果、短鎖脂肪酸(SCFA)を産生する腸内細菌が低下し、腸の粘膜を分解するAkkermancia ※5が上昇する特徴がPD患者とDLB患者において共通して認められました。しかし、PDでは変化がなかったRuminococcus torques ※6とCollinsella ※7がDLBで増加していました。また、DLBとPDを区別するランダムフォレストモデル※8では腸管透過性を抑制するRuminococcus torquesとCollinsellaの高値と、アルツハイマー病においても観察されるBifidobacterium※9の低値がDLBの特徴であることがわかりました。Ruminococcus torquesとCollinsellaは主要な二次胆汁酸産生菌であることから、糞便中の胆汁酸を定量したところ、DLBではウルソデオキシコール酸(UDCA)の産生が高いことがわかりました。したがって、これらの細菌およびその代謝産物は、DLBの発症と進行に関わる可能性があると思われます。本研究成果は「npj Parkinson's Disease」(2022年12月9日オンライン版)に掲載されました。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

<英文> [Researchers identify three intestinal bacteria found in dementia with Lewy bodies -- ScienceDaily](#)

Researchers identify three intestinal bacteria found in dementia with Lewy bodies

Date:

February 28, 2023

Source:

Nagoya University

Summary:

Researchers have identified gut bacteria that are associated with dementia with Lewy bodies. Changing the levels of three bacteria, *Collinsella*, *Ruminococcus*, and *Bifidobacterium*, may delay the onset and progression of this neurodegenerative disease.

FULL STORY

Dementia with Lewy bodies (DLB), one of the most common forms of dementia, has no cure. Previous studies suggested that gut bacteria, the microorganisms that live in the human digestive tract, play a role in Parkinson's disease, another neurodegenerative disorder, but the bacteria involved in DLB had not been identified. Now, a group led by researchers at the Nagoya University Graduate School of Medicine in Japan has identified three bacteria involved in DLB: *Collinsella*, *Ruminococcus*, and *Bifidobacterium*. Their findings, reported in *npj Parkinson's Disease*, suggest new avenues for diagnosis and treatment.

The onset of DLB is associated with abnormal deposits of alpha-synuclein, a protein in the brain that plays a role in the transmission of signals between neurons. The presence of these deposits, known as 'Lewy bodies', affects chemicals in the brain, leading to declines in thinking, reasoning and memory. Symptoms include confusion, memory loss, impaired movement, and visual hallucinations.

Parkinson's disease also starts with movement problems, but some patients develop cognitive decline within one year. These patients are diagnosed with DLB when this cognitive decline occurs. Physicians find it difficult to predict which people with Parkinson's disease will develop cognitive decline within a year and become patients with DLB.

A research group led by Associate Professor Masaaki Hirayama (Omics Medicine), Professor Kinji Ohno (Neurogenetics), and Assistant Professor Hiroshi Nishiwaki (Neurogenetics) of Nagoya University Graduate School of Medicine, in collaboration with Okayama Neurology Clinic, Iwate Medical University, and Fukuoka University, analyzed microorganisms in the gut and fecal bile acids of patients with DLB, Parkinson's disease, and rapid eye movement behavior disorder. They

discovered that three intestinal bacteria, *Collinsella*, *Ruminococcus*, and *Bifidobacterium*, were associated with patients with DLB. This may suggest possible ways of diagnosing and treating this neurodegenerative disease.

The researchers also found similarities between the gut bacteria involved in Parkinson's disease and DLB. In both diseases, the bacteria *Akkermansia*, which degrades the intestinal mucosa, increased. On the other hand, the bacteria that produce short-chain fatty acids (SCFA) in the gut decreased. "Decreases in SCFA-producing bacteria have been repeatedly reported in Parkinson's disease, Alzheimer's disease, and ALS," explains Ohno. "This suggests that it is a common feature of neurodegenerative diseases." SCFA are important because they produce regulatory T cells. These types of cells play a critical role in regulating the immune system by suppressing neuroinflammation.

On the other hand, in patients with DLB, the researchers found an increase in *Ruminococcus torques*, an increase in *Collinsella*, and a decrease in *Bifidobacterium*. This was different from Parkinson's disease patients, whose levels did not change. In the future using these insights, doctors may be able to analyze the bacteria in a person's digestive tract to distinguish DLB from Parkinson's disease.

Importantly, the reduced levels of *Bifidobacterium* may also suggest possible ways to treat DLB. *Bifidobacterium* increases brain-derived neurotrophic factor, a key protein that supports the growth, development and maintenance of neurons in the central and peripheral nervous systems. Therefore, its decrease in DLB is likely to be associated with cognitive decline.

Similarly, both *Ruminococcus torques* and *Collinsella* are intestinal bacteria that carry an enzyme, the product of which regulates inflammation in a region of the brain called the substantia nigra. The substantia nigra produces dopamine, a neurotransmitter that is involved in the regulation of movement and is deficient in Parkinson's disease. Compared to Parkinson's disease, the levels of these bacteria were higher in people with DLB. This may explain why the effect on movement is delayed, a key feature that distinguishes DLB from Parkinson's disease.

"Our findings can be used both for both diagnosis and treatment," explains Ohno. "If a patient with Parkinson's disease develops dementia in one year after the onset of motor symptoms, they are diagnosed with DLB. However, we cannot currently predict whether a patient with Parkinson's disease will become a DLB patient. The gut microbiome will help to identify such patients."

"In terms of treatment, the administration of *Ruminococcus torques* and *Collinsella* in patients with Parkinson's is expected to delay neuroinflammation in the substantia nigra," Ohno added. "Therapeutic intervention to increase *Bifidobacterium* may delay the onset and progression of DLB and reduce cognitive dysfunction."

"The presence of intestinal bacteria unique to DLB may explain why some patients develop Parkinson's disease and others develop DLB first," Ohno said. "Normalizing the abnormal bacteria shared between DLB and Parkinson's disease may delay the development of both diseases. Improving the gut microbiota is a stepping stone in the treatment of dementia. Our findings may pave the way for the discovery of new and completely different therapeutics."

Story Source:

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

Journal Reference:

1. Hiroshi Nishiwaki, Jun Ueyama, Kenichi Kashihara, Mikako Ito, Tomonari Hamaguchi, Tetsuya Maeda, Yoshio Tsuboi, Masahisa Katsuno, Masaaki Hirayama, Kinji Ohno. **Gut microbiota in dementia with Lewy bodies.** *npj Parkinson's Disease*, 2022; 8 (1)
DOI: [10.1038/s41531-022-00428-2](https://doi.org/10.1038/s41531-022-00428-2)
-