Bio News – August, 2024

In-Vivo Science International, Inc.

今月の企業関連ニュース/他

6/28 AbbVie が、炎症性腸疾患治療 TREM1 阻害抗体の Ph1 試験を実施する Celsius (本社:マサチューセッツ州ケンブリッジ)を 2 億 5,000 万ドルで買収

AbbVie Acquires Celsius Therapeutics (prnewswire.com)

AbbVie turns up the heat with \$250M Celsius buy (fiercebiotech.com)

6/29 エーザイから手に入れた α 4 β 7 阻害剤の Ph2 試験を来年始める Ensho (本社:ニュージャージー州モリス・プレーンズ) が発足

エーザイでかつて働いていた Neena Bitritto-Garg が設立して指揮する Ensho Therapeutics がエーザイの経口 α4β7 阻害剤一揃いを手に入れて発足。

Ensho Therapeutics Launches with Phase 2-Ready Oral α4β7 (globenewswire.om)

Ensho emerges with phase 2-ready asset from Eisai unit (fiercebiotech.com)

7/1 傷を治す『人工タンパク質』の販売目指す 京大などが開発 薬事承認されれば日本初の 『遺伝子組み換え技術』を使った医療機器に

京都大学などは糖尿病などが原因で治りにくい傷の治療に効果がある人工タンパク質のスポンジについて来年度中の販売を目指すと発表した。

薬事承認されれば、日本で初めての『遺伝子組み換え技術』を使った医療機器となる。

7/2 蚊の吸血を止めるメカニズム解明! −理研

理化学研究所らの研究グループは、哺乳類の血液中に存在する「フィブリノペプチド A」が、ネッタイシマカの吸血の停止作用を発見した。

研究グループは、最初にメスのネッタイシマカを用いて、吸血停止に関わる物質の探索を試みた。血液中に吸血停止物質が含まれているかを検証するために、実際の血液と赤血球に含まれる ATP(アデノシン三リン酸)のみを取り出した溶液を吸わせた場合を比較した。その結果、直接マウスから吸血した場合の方が摂取量が少なくなった。このことから、血液に本来含まれる物質が、吸血を抑制する働きを持つと推測された。

次に研究グループは、抑制作用を持つ物質の正体を突き止めるために、血液を成分ごとに分けて解析をおこなった結果、ATP 溶液に血清を加えると、ATP 溶液のみを与えたときと比べて、腹部が膨満になるまで吸血するネッタイシマカの割合が減った。このことから、血清には吸血抑制の働きを持つ物質が含まれていると示唆された。さらに研究グループが解析を進めると、血液凝固の際、最初に作られる物質であるフィブリノペプチド A が吸血停止効果を示す成分として同定された。

研究結果は学術誌『Cell Reports』に掲載されている。

7/2 Moderna が米国政府から 1 億 7,600 万ドルを得てインフルエンザワクチン開発を急ぐ

鳥インフルエンザウイルスの懸念の高まりを背景にして米国政府が Moderna に 1 億 7,600 万ドルを渡して同社のインフルエンザ mRNA ワクチン開発を後押し。

US prepares for bird flu pandemic with \$176M Moderna vaccine deal | Ars Technica

7/2 ASD の「友人を覚えにくい」症状は海馬領域の異常に起因 -東大グループ、治療法開発に 期待 自閉スペクトラム症(ASD)の「友人を記憶する能力の低下」という症状が海馬のある領域の異常に起因することが分かったと、東京大学定量生命科学研究所の奥山輝大准教授らの研究グループが発表した。ASD の神経メカニズムの理解が進み、治療法の開発につながる成果と期待される。 奥山准教授はヒトの ASD の社会性記憶障害でも今回マウス実験で明らかになった脳の海馬の領域の異常に起因し、海馬が ASD 治療の新たな標的となる可能性があるとみており、今後治療法の開発につなげたいとしている。

7/3 武田薬品が手を切った Codexis(本社:カリフォルニア州レッドウッドシティー)の遺伝子治療を Crosswalk(本社:マサチューセッツ州ケンブリッジ)が手に入れる

武田薬品が昨春 2023 年 4 月に縁を切った Codexis のファブリー病やポンペ病のアデノ随伴ウイルス (AAV) 利用遺伝子治療をそれらに馴染みのある元武田薬品社員が率いる Crosswalk Therapeutics が手に入れた。

<u>Crosswalk grabs compounds from abandoned Takeda, Codexis collab (fiercebiotech.com)</u>

<u>Codexis Finalizes Purchase Agreement with Crosswalk Therapeutics for Gene Therapy Assets</u>
<u>| BioSpace</u>

7/3 Lilly の年間費用 32,000 ドルのアルツハイマー病薬 Kisunla を FDA が承認

Eli Lilly's Alzheimer's drug wins FDA approval (msn.com)

7/3 大腸がん治療薬の効果判別する検査キット、東北大学と理研ジェネシスが開発

東北大学と理研ジェネシスは、がん細胞における DNA の「メチル化」の状態を検査することで大腸がんに対する特定の分子標的薬の有効性を事前に判別できる検査キットを開発、2024 年 6 月 21 日付で体外診断用医薬品として製造販売承認を取得したと発表した。この検査キットを使用することによって価格が高い分子標的薬の費用対効果を高められるほか、効果が見込めない患者の副作用回避も見込めるという。

7/3 "ご褒美』でさえずり変えるジュウシマツ、音声の使い分け能力明らかに -東北大研究チーム

ジュウシマツがさえずりの中で、特定の部分を意図的に変えられる能力をもっていることが東北大学の研究チームの研究で分かった。さえずりの内容を、目的に応じて柔軟に変えられることを示唆するもので、今後、脳内機構の詳細を明らかにすることで、ヒトの言語の生成・認識能力の脳内機構の解明に貢献することが期待される。

7/4 J&J の結核治療薬 Sirturo が FDA および EC の本承認取得

Johnson & Johnson gains FDA and EC approvals for TB treatment (yahoo.com)

7/4 GSK がドイツの CureVac と組んで開発していたインフル/コロナワクチンの全権利を取得

GSK buys COVID, influenza vaccines from retrenching CureVac | Reuters

7/4 コロナ感染 抑制物質を特定 長崎大など、抗ウイルス薬開発に期待

長崎大高度感染症研究センターの安田二朗教授らの研究グループは3日、土壌に存在する微生物が生産する天然物質プラディミシンA(PRM-A)が、新型コロナウイルスの感染を抑制することを発見したと発表した。同ウイルスの変異株に有効な抗ウイルス薬が開発できる可能性があるとしている。

7/5 Pieris (本社:マサチューセッツ州ボストン)が Servier との提携を失う

Pieris loses Servier as partner for cancer immunotherapies | pharmaphorum

7/5 花王と順天堂大の研究グループ、パーキンソン病特有の RNA 発現量変化を特定 検査法 開発の一助に

花王生物科学研究所、順天堂大学医学部神経学講座の斉木臣二客員教授(筑波大学神経内科学教授)、大学院医学研究科神経学の服部信孝教授らの研究グループは、パーキンソン病患者の皮脂中の RNA(リボ核酸)解析から、パーキンソン病だけに現れる RNA 発現量の変化を特定した。

7/5 ぜんそくなど免疫疾患に影響、600 の遺伝配列を特定 薬開発に期待 -理研など研究チーム

炎症性腸疾患やぜんそく、関節リウマチなど免疫に関わる代表的な 15 の病気について、発症の原因となりうる約 600 カ所の遺伝配列を特定したと、理化学研究所や京都大などのチームが発表した。治療薬の開発につながると期待される。論文が 5 日、米科学誌『サイエンス』に掲載された(https://doi.org/10.1126/science.add8394)。

- 7/6 ロシアは 100 年ぶりの猛暑、米国は 40 度の山火事…世界が異常気象の被害に
- 7/8 「史上最も暑い 6 月」世界平均気温 13 か月連続で更新 -EU 機関

欧州連合(EU)の気候監視ネットワーク、コペルニクス気候変動サービス(C3S)は8日、先月が観測 史上最も暑い6月になったとし、2023年6月以降、月ごとの世界平均気温は13か月連続で過去最 高を更新したと発表した。

7/8 パセリ油に含まれる不飽和脂肪酸に抗黄色ブドウ球菌作用 -京都工繊大など解明

パセリ油に含まれる不飽和脂肪酸のペトロセリン酸(PSA)に、黄色ブドウ球菌の増殖を抑える働きがあることを京都工芸繊維大学などの研究グループが解明した。大型放射光施設「SPring-8」を使い、芋虫のような形をした PSA の立体構造も明らかにした。既存の黄色ブドウ球菌阻害剤と同じくらいの効果があり、副作用は少ないとみられる。今後、アトピー性皮膚炎の治療薬などへの応用を目指すという。

7/9 イランの大統領に心臓外科医 Masoud Pezeshkian 氏が選出され、科学界に期待

Iran elects heart surgeon as president: scientists are hopeful (nature.com)

7/9 牛由来の高病原性鳥インフルエンザ ヒトに高い感染力か -東大チーム

牛に感染した H5N1 型の高病原性鳥インフルエンザウイルスは、ヒトへの感染効率が鳥由来のウイルスよりも高い可能性があると、東京大新世代感染症センターの河岡義裕機構長らのチームが発表した。マウスやフェレットに強い病原性を示すことも確認。ウイルスが変化した可能性があり、ヒトへの感染拡大が懸念される。

成果は9日付の英科学誌『ネイチャー』電子版(https://doi.org/10.1038/s41586-024-07766-6)に掲載された。

7/9 鳥インフル、人感染力増か 米酪農場で拡大 -東大分析

米国の酪農場で乳牛への感染が相次ぐ高病原性鳥インフルエンザウイルス(H5N1)は、人の鼻や喉の細胞に結合する能力を獲得し、鳥だけでなく人の細胞への感染力も増した可能性があると、東京大の河岡義裕特任教授(ウイルス学)らのチームが8日、英科学誌『ネイチャー』で発表した。

7/9 武田薬品と投資会社が設立した HilleVax(本社:マサチューセッツ州ボストン)のノロウイルスワクチンの乳児試験失敗

HilleVax stock sinks 80% after norovirus vaccine flunks phase 2 (fiercebiotech.com)

7/10 世界の65歳以上の1型糖尿病患者数が30年間に3倍近く増加

Number of over 65s with type 1 diabetes has a | EurekAlert!

7/10 ブタの腎臓移植を受けた女性死亡、人工心臓ポンプも装着 -米

人工心臓ポンプを装着した状態で遺伝子改変されたブタの腎臓の移植を受けた初の人物、リサ・ピサーノさんが 7 日に亡くなったことが分かった。ピサーノさんの手術を手掛けたニューヨーク大学(NYU) ランゴン・ヘルスが明らかにした。

ピサーノさんは4月12日にブタの腎臓の移植を受けたが、血流が限られていたため腎臓は機能せず、5月29日に摘出手術を受けていた。NYUランゴンによると、人工心臓ポンプを装着する人が臓器移植を受けたケースは初めて。遺伝子改変されたブタの腎臓が生きた患者に移植されるのは2例目で、ブタの胸腺も一緒に移植された事例は初だという。

7/10 インプラント周囲炎に薬剤届けるナノ複合体開発 -北大など

歯のインプラント埋入後の合併症であるインプラント周囲炎の治療で、手術をすることなく薬剤を患部に送り届ける光応答性ナノ複合体の開発に、北海道大学などの研究グループが成功した。複合体を注入した歯ぐきの上から光を照射すれば薬剤がじわじわと広がり、炎症を抑えることができる。これまでインプラント周囲炎に対する治療法は少なく、新たな手法の開発が求められていた。今後、ヒトへの応用を目指して研究を進める。

7/11 Pfizer の研究開発を率いる最高科学責任者(CSO)Mikael Dolsten 氏が同社を退職

Pfizer は火曜日、COVID-19 ワクチン開発の立役者である最高科学責任者のミカエル・ドルステン氏が、同社での 15 年以上のキャリアを終えて退任すると発表した(Dolsten 氏は 2009 年の Wyeth 買収で Pfizer の一員となった)。

Pfizer は社外から後任を探すことを始め、Dolsten 氏もそれを手伝い、後任が見つかって引き継ぎが 完了するまで現在の職務を続けるという。

Pfizer's chief scientist Mikael Dolsten to step down (msn.com)

7/11 Pfizer が仏の Evotec と協力して代謝疾患や感染症の薬を見つける

<u>Evotec enters collaboration and license pact with Pfizer to focus on early discovery research</u> for metabolic and infectious (pharmabiz.com)

7/12 Elon Musk の Neuralink(本社:カリフォルニア州フリーモント)の装置の最初の移植患者の 脳内導線は安定している

Musk's Neuralink says tiny wires of brain chip in first patient now stable | Reuters

7/12 Tiba(本社:マサチューセッツ州ケンブリッジ)が RNAi インフルエンザ治療薬開発で BARDA (Biomedical Advanced Research and Development Authority: ワシントン DC)との契約を獲得

Tiba wins BARDA contract to develop RNAi flu therapeutics (fiercebiotech.com)

7/13 Novartis が米国サンディエゴの従業員およそ 100 人の研究開発所を閉鎖

Pharmaceutical giant Novartis shutting down a San Diego site (msn.com)

7/15 GSK が開業の地であるロンドン中心部に新たな本拠地を開設

GSK moves back to its roots with new central London headquarters | Fierce Pharma

7/16 J&J の CAR-T パートナーである Legend Biotech(本社:ニュージャージー州サマーセット) が買収提案を受けると報道

J&J's CAR-T partner Legend Biotech reportedly receives buyout offer | Fierce Pharma

7/16 コロナ感染再拡大 新たな変異株『KP.3』とは 下痢があり味覚障害少なく

新型コロナの感染が再び拡大している。原因となっている新たな変異株「KP.3」はワクチンが聞きにくく、重症化しやすいため、注意が必要とされている。

7/17 新生児「うんち」の組成解析 性別・疾患有無でタンパク質に差 -東京大など

出生直後の初回の新生児の便を調べたところ、多数のタンパク質が含まれており、性別や先天性疾患の有無などで組成が異なることが分かったと、東京大や群馬県立小児医療センターなどの研究グループが 17 日発表した。同グループは「新生児に負担もかけず、消化管疾患や心疾患、染色体異常など全身性疾患の病態生理学の解明にも役立つことが期待される」と話している。 論文は同日、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。

7/17 国内患者推定 2 万人…遺伝性の神経難病「IPN」の原因突き止めた 治療薬の開発に期 待 鹿児島大学病院・脳神経内科研究グループ

鹿児島大学病院脳神経内科の遺伝性神経疾患研究グループは、神経難病「遺伝性末梢神経障害 (IPN)」が、LRP12 遺伝子内で特定の塩基配列が正常時よりも多く繰り返される「リピート伸長」が主な原因と突き止めた。診断率の向上や遺伝子治療薬の開発に役立つと期待される。 英学術誌に 16 日掲載された。

7/17 Novo Holdings 主導の投資でスイスの Asceneuron が 1 億ドル調達

肥満薬 Wegovy を売る Novo Nordisk の所有主 Novo Holdings が率いた投資でアルツハイマー病薬の Asceneuron が 1 億ドルを調達。

Novo owner backs Swiss biotech Asceneuron in \$100 million round | Reuters

7/18 心不全一因、福島医大グループが世界初解明 治療開発に期待

福島医大医学部循環器内科学講座の市村祥平医師(大学院生)、三阪智史講師、竹石恭知教授(医大病院長)らの研究グループは、心不全の発症や悪化を防ぐ新たな治療法につながる研究に成功した。白血球の一種「好中球」の「細胞外トラップ」という現象が心不全の一因となることを世界で初めて

解明。この現象を起こさないようにする阻害薬など、心疾患の死因の約4割を占める心不全の新たな治療法の開発が期待できるという。

7/18 武田薬品が nference (本社:マサチューセッツ州ケンブリッジ)の AI 技術を頼りに炎症性腸疾患治療の最適化に取り組む

Pharma Industry News and Analysis | FirstWord Pharma

Takeda taps nference's AI platform to optimise and personalise IBD care

7/18 ステゴサウルス化石に 70 億円 過去最高額の恐竜 米

1億5,000万年前と推定される過去最大のステゴサウルスの化石が17日、ニューヨークで競売にかけられ、4,460万ドル(約70億円)で落札された。

7/18 "やせやすさ"が変わるタンパク質?神戸大学などが解明「食事と無関係にやせやすくする薬の開発につながる可能性」

神戸大学と徳島大学の研究グループによって今回発見・解明されたのは、運動した時に筋肉で増えるというエネルギー消費を促す新たなタンパク質と、その機能。この研究に関する会見が7月18日に行われた。

7/18 アルツハイマー病の進行防ぐアミノ酸化合物…沖縄科学技術大学院大学、マウス実験で成功

アルツハイマー病の原因となる異常なたんぱく質に作用するアミノ酸の化合物を開発し、マウスを使った実験で症状の進行を防ぐことに成功したと、沖縄科学技術大学院大学(沖縄県恩納村)の研究チームが発表した。国内外で治験中の薬より早い段階から病気を予防できる可能性があるという。 論文は、科学誌『ブレーンリサーチ』に掲載された。

7/18 バイデン大統領がコロナに感染

<u>Biden tests positive for COVID. Here are details about his diagnosis and treatment. - CBS</u> News

7/19 染色体数異常の原因解明 高齢卵子で増加 理研など

高齢妊娠でリスクが高まる流産やダウン症の原因となる卵子の染色体数異常は、染色体が分配される際、小さなサイズの染色体が適切なタイミングより早く分離する状態に置かれることで引き起こされると、理化学研究所の研究チームが発表。

論文は18日付の米科学誌『サイエンス』電子版に掲載された。

7/19 Caribou(本社:カリフォルニア州バークレー)が CAR-NK 細胞の前臨床開発を中止して従業員の 12%を解雇

Caribou cuts NK program, lays off 12% to fund CAR-T trials (fiercebiotech.com)

7/19 ASLAN Pharmaceuticals(本社:カリフォルニア州サンマテオ)の終焉

ASLAN は、Sanofi と Regeneron の免疫ブロックバスターであるデュピクセントに挑戦するという大胆な野望を抱いていたが、資金難に陥り、このバイオテクノロジー企業は道が閉ざされてしまった。カリフォルルニアとシンガポールに拠点を置くこのバイオテクノロジー企業は、3 月末時点では、現金および現

金同等物を 1,840 万ドル保有していたが、自主清算を申請する以外に選択肢がないと判断した。同社によると、すべての職が即時解雇される、としている。

Aslan's dream of challenging Dupixent dies as biotech winds down (fiercebiotech.com)

7/19 不妊治療に応用へ、理研が初成功 老化卵母細胞の早すぎる染色体分離を抑制

卵子のもとになる卵母細胞が老化すると、細胞分裂で卵子をつくる際、遺伝情報を伝える染色体の分離が早すぎる「早期分離」が起き、不妊や流産、先天性疾患につながる異常が生じる詳しい仕組みを、理化学研究所のチームがマウス実験で解明した。成果を基に、卵母細胞に人エビーズを導入することで、早期分離の抑制に世界で初めて成功。不妊治療に応用できる可能性があるという。19日付の米科学誌『サイエンス』電子版で発表した。

7/19 死んだ細胞が "老い、を抑制 糖尿病や認知症治療に光明

東北大などの研究チームは、鉄依存性のプログラム細胞死・フェロトーシスを起こした細胞から、老化を抑える働きをもつタンパク質(FGF21)が分泌されることを発見した。老化によって引き起こされる糖尿病や痴呆症の治療の開発に期待できるという。

7/20 日本の Renalys が IgA 腎症薬 sparsentan の Ph3 試験資金 60 億円調達

Renalys Pharma Closes ¥6.0Bn Series A Financing to Advance Kidney Disease Treatments Across Asia (prnewswire.com)

7/20 Lilly の肥満薬 tirzepatide を中国が承認

Eli Lilly's weight loss drug tirzepatide gets approval in China | Reuters

7/22 Tonix Pharma が抗ウイルス薬 TNX-4200 の開発資金として、米国防総省から最大 3,400 万ドルの提供

Tonix Pharmaceuticals は 22 日、感染症の流行に対する潜在的な対策として、実験的な抗ウイルス薬 TNX-4200 を開発するため、米国防総省から最大 3,400 万ドルの 5 年間の契約を獲得したと発表した。

7/22 免疫疾患に関わる遺伝的変異部位 600 カ所を特定、理研など 治療法開発に期待

さまざまな免疫疾患などの発症に関わる遺伝的変異部位約 600 カ所を特定した、と理化学研究所(理研)と京都大学などの共同研究グループが発表した。

約 100 万個もの免疫細胞の遺伝情報を細胞単位で解析した成果で、難病の一つでもある自己免疫疾患やアレルギー疾患の発症メカニズム解明や治療法開発につながると期待される。

7/23 「アマゾン薬局」が日本に上陸 服薬指導から処方薬の配送までオンラインで可能に 23 日 からサービス開始

ネット通販大手のアマゾンは、日本で医師が処方する薬=「処方薬」をオンラインで注文し、自宅に届けるサービスを始めると発表。

アマゾンは、調剤薬局大手の「アインホールディングス」や大手ドラッグストア「ウエルシア」など 2,500 店の薬局と提携し、「Amazon ファーマシー」を展開すると発表。

医師の処方箋が必要な薬についても、アマゾンアプリで注文を受け、患者の自宅などまで配送するサービスを始める。

- 7/24 世界の平均気温が観測史上最高を更新 地球温暖化の影響が深刻化
- 7/25 アマチュア発見した化石 恐竜新種 -兵庫・丹波篠山市

新種の「恐竜の化石」アマチュアが発見の快挙 日本初の奇跡的な保存状態 「眠る狩人」の名がつけられた肉食恐竜 鳥のような寝姿

- 7/25 感染者急増で"11 波"へ…新型コロナの新たな変異株「KP.3」 感染力強く、喉の痛みや発熱症状 一部の薬が不足も
- 7/25 AstraZeneca、Roche、Sanofi が今年の業績予想を上方修正
 - AstraZeneca raises profit outlook on strong medicines demand / Reuters
 - Roche lifts 2024 profit guidance on strong drug sales / Reuters
 - Sanofi lifts 2024 profit forecast on strength in Dupixent, new products / Reuters
- 7/26 AbbVie が Ph2 試験結果をみてアルツハイマー病薬 ABBV-916 単独使用の開発中止

AbbVie discontinues drug for Alzheimer's disease | Crain's Chicago Business

7/27 欧州が Biogen/エーザイのアルツハイマー病薬 Legembi 却下

Alzheimer's drug from Eisai and Biogen rejected in Europe | Reuters

https://news.yahoo.co.jp/articles/c71ff5ba235853a9bf5f4512c9e65a8559744f9f

7/30 Pfizer が Ph3 試験失敗したデュシェンヌ型筋ジストロフィー遺伝子治療の開発中止、これを受けてノースキャロライナ州で 210 人を解雇

Pfizer lays off 210 in North Carolina after gene therapy flop (fiercepharma.com)

7/30 コロナ治療へ免疫細胞を作製 -京大

新型コロナウイルスに感染した細胞を標的に攻撃する免疫細胞を、さまざまな細胞に分化する能力を持つ人の ES 細胞(胚性幹細胞)から作ることに成功したと、京都大の河本宏教授(免疫学)らのチームが発表した。がん治療などで免疫力が著しく低下した新型コロナの患者に投与すれば、治療に役立つ可能性があるという。2027 年度をめどに臨床試験を始め、29 年度の実用化を目指す。

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. オリーブの化合物が肥満と糖尿病の治療に有望 -マウス実験 この天然化合物を投与されたマウスは、体重が減少し、血糖コントロールが改善された
- 2. 父親の食生活が子孫の健康に影響を与える可能性は? マウス実験で、父親の魚油サプリメントが子孫の肥満リスクを下げる可能性がある ことが示唆
- 3. 骨粗鬆症に関する新たな知見 骨粗鬆症の発症の根底にある遺伝子を特定し、新しいマウスモデルを開発 この疾患の将来の治療法やより深い理解への道を示す
- 4. 白色脂肪細胞をカロリーを燃焼するベージュ脂肪細胞に変える方法
- 5. 完全で機能的なヒト免疫システムを備えた初のマウスモデル 生物医学研究の画期的な進歩により、免疫療法の開発と疾患モデル化への新たな 洞察が期待される
- 6. 乳牛の H5N1 インフルエンザウイルスが、哺乳類への感染や伝染を促進する可能性 -ただし、フェレットには効率的に伝染しなかった
- 7. 動物実験が常に王道とは限らない:研究者は代替案を模索すべき 技術の進歩により、研究に使用される実験動物の数を減らすことができるが、慎重に 検証する必要がある

1. オリーブの化合物が肥満と糖尿病の治療に有望 -マウス実験 この天然化合物を投与されたマウスは、体重が減少し、血糖コントロールが改善された

日付:2024年6月29日

ソース:アメリカ栄養学会 報告書・議事録

概要:

バージニア工科大学のリュー研究室の研究科学者であるハナ・アルカリディ博士は、6月29日から7月2日までシカゴで開催されるアメリカ栄養学会の主要年次総会であるNUTRITION 2024で研究結果を発表する予定であるマウスを使った新しい研究の結果から、オリーブに含まれる天然化合物であるエレノール酸が血糖値を下げ、減量を促進する可能性があることを示唆している。また、この研究は、人間の肥満と2型糖尿病を管理するための安全で安価な天然製品の開発への道を開く可能性がある、としている。研究者によると、オリーブオイルやオリーブに含まれるエレノール酸の濃度は非常に低いため、この研究で確認された効果はオリーブ製品だけでは得られない可能性が高いとのこと。研究チームは現在、この化合物が体内でどのように吸収、分布、代謝、排泄されるかを分析し、代謝効果を生み出す仕組みを解明しようと取り組んでいる。これにより、将来の臨床試験における安全性に関する知見も明らかになるはずだ。

研究関連ニュース/他のトップページに戻る

<英文>Compound from olives shows promise for treati | EurekAlert!

NEWS RELEASE 29-JUN-2024

Compound from olives shows promise for treating obesity and diabetes

Mice receiving the natural compound lost weight and had improved blood sugar control

Reports and Proceedings

AMERICAN SOCIETY FOR NUTRITION

Chicago (June 29, 2024) — Findings from a new mouse study suggest that elenolic acid, a natural compound found in olives, can lower blood sugar levels and promote weight loss. The research could pave the way to the development of safe and inexpensive natural products for managing obesity and type 2 diabetes in people.

The researchers found that after just one week, obese mice with diabetes that were given oral elenolic acid weighed significantly less and showed better blood sugar (glucose) regulation than before treatment and compared to control obese mice not receiving elenolic acid. The glucose-lowering effect was comparable with that of the injectable diabetic medication liraglutide and better than metformin, one of the most common oral medicines for type 2 diabetes.

"Lifestyle modifications and public health measures have had limited impact on the rising prevalence of obesity, one of the top risk factors for type 2 diabetes," said research team leader Dongmin Liu, PhD, a professor in the Department of Human Nutrition, Foods and Exercise at Virginia Tech. "Available obesity drugs are ineffective in weight loss maintenance, expensive and/or carry potential long-term safety risks. Our goal was to develop safer, cheaper and more convenient multi-targeting agents that can prevent the occurrence of metabolic disorders and type 2 diabetes."

Hana Alkhalidy, PhD, a research scientist in Liu's lab at Virginia Tech, will present the findings at <u>NUTRITION 2024</u>, the flagship annual meeting of the American Society for Nutrition held June 29–July 2 in Chicago.

Liu's research team focuses on discovering bioactive compounds from natural products for diabetes management. Previously, they looked for specific molecular targets for natural compounds in parts of the body that actively help regulate metabolism, such as the pancreas, muscle, fat tissues and liver. However, since natural products typically have poor bioavailability, they decided to see if they could instead target metabolic hormone secretion in the gut to indirectly regulate metabolic function.

For the new work, the researchers began by identifying natural compounds that act on L-cells, which contain two metabolic hormones released during a meal. These hormones, called GLP-1 and PYY, work together to promote satiety and prevent overeating while also controlling blood sugar levels and metabolism. The screening process revealed that elenolic acid, which is found in mature olives and extra virgin olive oil, can induce the release of these hormones in the gut. They were able to make elenolic acid by breaking down its precursor oleuropein, which is less expensive than extracting it directly from olives.

Tests of the compound in obese mice with diabetes revealed that mice that received oral elenolic acid experienced significant improvements in their metabolic health compared to obese control mice. After four to five weeks of treatment, the mice showed a 10.7% reduction in obesity as well as blood sugar levels and insulin sensitivity that were comparable to those of healthy lean mice.

The elenolic acid also significantly reduced food intake and promoted weight loss, which are associated with improved circulating levels of PYY and GLP-1 and the downregulation of

agouti-related peptide in the hypothalamus. Agouti-related peptide is known to increase eating and weight gain when overexpressed.

"Overall, the study showed that elenolic acid from olives has promising effects on hormone release and metabolic health, particularly in obese and diabetic conditions," said Liu. "The compound seems to mimic the physiological conditions of eating to directly promote gut metabolic hormone secretion, which helps regulate energy balance and metabolic health."

According to the researchers, the concentration of elenolic acid in olive oil or olives is very low, so the benefits seen in this study would most likely not be gained from olive products alone.

The research team is now working to understand how this compound creates metabolic benefits by analyzing its journey through the body to find out how it is absorbed, distributed, metabolized and excreted. This will also reveal insights into its safety for future clinical trials.

Alkhalidy will present this research at 3:12-3:25 p.m. CDT on Saturday, June 29, during the Bioactives in Health and Disease oral session in McCormick Place (abstract; presentation details).

Please note that abstracts presented at NUTRITION 2024 were evaluated and selected by a committee of experts but have not generally undergone the same peer review process required for publication in a scientific journal. As such, the findings presented should be considered preliminary until a peer-reviewed publication is available.

About NUTRITION 2024

NUTRITION 2024 is the flagship meeting of the American Society for Nutrition and the premier educational event for nutritional professionals around the globe. NUTRITION brings together lab scientists, practicing clinicians, population health researchers, and community intervention investigators to identify solutions to today's greatest nutrition challenges. Our audience also includes rising leaders in the field – undergraduate, graduate, and medical students. NUTRITION 2024 will be held June 29–July 2, 2024, in Chicago. https://nutrition.org/N24 #Nutrition2024

About the American Society for Nutrition (ASN)

ASN is the preeminent professional organization for nutrition research scientists and clinicians around the world. Founded in 1928, the society brings together the top nutrition researchers, medical practitioners, policy makers and industry leaders to advance our knowledge and application of nutrition. ASN publishes four peer-reviewed journals and

provides education and professional development opportunities to advance nutrition research, practice, and education. Since 2018, the American Society of Nutrition has presented NUTRITION, the leading global annual meeting for nutrition professionals. http://www.nutrition.org

Find more news briefs from NUTRITION 2024

at: https://www.eurekalert.org/newsroom/nutrition2024/home.

###

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

2. 父親の食生活が子孫の健康に影響を与える可能性は? マウス実験で、父親の魚油サプリメントが子孫の肥満リスクを下げる可能性がある ことが示唆された

日付:2024年6月29日

ソース:アメリカ栄養学会 報告書・議事録

概要:

父親の食生活が子孫の健康に影響を与えるかどうかを調べるために、シラキュース大学ラマリンガム研究室の研究者らは雄マウスに魚油を加えたものと加えないものの高脂肪食を与えた。研究者らは、魚油を摂取した雄の子孫は、魚油を補給しなかった雄の子孫よりも体重が少なく、代謝の健康状態が良好であることを発見した。

この研究成果は、6月29日から7月2日までシカゴで開催される米国栄養学会の主要年次総会である NUTRITION 2024で発表される予定である。

研究者らによると、この研究は母親の魚油補給が子供の肥満リスクを軽減する上で有益であることを実証した以前の研究を基にしているが、父系のみの遺伝パターンを調べた初の研究である。

研究者らは現在、食事の変化が精子に及ぼす潜在的なメカニズムを研究しており、この情報伝達が次の世代にどのように影響するかをより深く理解することを目指している。

研究関連ニュース/他のトップページに戻る

<英文>Could Dad's diet influence his offsprings' he | EurekAlert!

NEWS RELEASE 29-JUN-2024

Could Dad's diet influence his offsprings' health?

Animal study suggests a paternal fish oil supplement may lower obesity risk in offspring

Reports and Proceedings

AMERICAN SOCIETY FOR NUTRITION

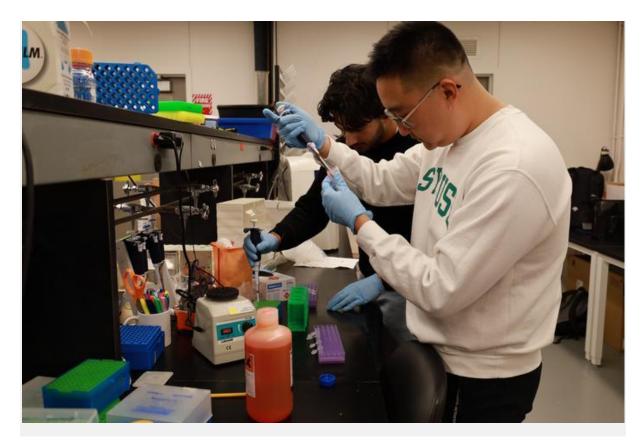


IMAGE:

RESEARCHERS FOUND THAT THE OFFSPRING OF MALE MICE THAT CONSUMED FISH OIL HAD A LOWER BODY WEIGHT AND SHOWED BETTER METABOLIC HEALTH THAN THE OFFSPRING OF FATHERS NOT SUPPLEMENTED WITH FISH OIL.

<u>view</u> more

CREDIT: COURTESY OF SYRACUSE UNIVERSITY

Chicago (June 29, 2024) — A study performed in mice has uncovered a potential new tool to combat the escalating issue of childhood obesity. The research suggests that a simple dietary change, in the form of a fish oil supplement taken by fathers, might help address this pressing health concern.

The number of young people ages 5 to 19 who are obese has risen from 31 million in 1990 to 160 million in 2022, according to the World Health Organization. This extra weight can increase the risk of diabetes, high blood pressure and high cholesterol and may also lead to poor self-esteem and depression.

To find out whether paternal diet could influence offspring health, researchers gave male mice a high-fat diet with or without added fish oil. They found that the offspring of the males that consumed fish oil had a lower body weight and showed better metabolic health than the offspring of fathers not supplemented with fish oil.

"While further human studies are needed, this discovery opens a new frontier in our understanding of how parents, beyond just genetics, influence their offspring's well-being," said Latha Ramalingam, PhD, assistant professor in nutrition at Syracuse University. "Fish oil, a readily available and safe supplement, could become a powerful weapon in our fight for a healthier next generation."

Sarah Dellet, a graduate student in Ramalingam's lab, will present the findings at <u>NUTRITION</u> 2024, the flagship annual meeting of the American Society for Nutrition held June 29–July 2 in Chicago.

The researchers say this is the first study to examine inheritance patterns exclusively in the paternal line. It builds on their previous work, which demonstrated the benefits of fish oil supplementation in mothers for reducing childhood obesity risk.

In the new study, which involved almost 150 mice, the researchers fed male mice a high-fat diet either with or without added fish oil. They were then mated with female mice that consumed a regular healthy low-fat diet.

The researchers found that offspring that were fed a low-fat healthy diet and fathered by males receiving fish oil weighed less at 7 and 21 days than offspring of the males not receiving fish oil. Female offspring from males receiving fish oil also had improved metabolic health as measured by glucose clearance and insulin sensitivity.

"This concept offers a significant potential to reshape our strategies in combating childhood obesity," said Ramalingam. "Picture a future where pre-conception dietary guidance isn't solely directed at mothers, but also involves fathers, enabling them to play a more active role in promoting their children's well-being right from the start."

The researchers are now studying the potential mechanisms through which dietary changes affect sperm, aiming to better understand how this information transfer influences the subsequent generation. They are also investigating muscle and liver gene expression to gain deeper insights into the genetic foundation of the enhanced insulin sensitivity in females.

Dellet will present this research at during the Graduate Student Research Award Competition at 9:30 a.m.-12 p.m. CDT on Saturday, June 29 (presentation details) and at 9-9:12 a.m. CDT on Sunday, June 30, during the Vitamins and Minerals Session in McCormick Place (abstract; presentation details).

Please note that abstracts presented at NUTRITION 2024 were evaluated and selected by a committee of experts but have not generally undergone the same peer review process required for publication in a scientific journal. As such, the findings presented should be considered preliminary until a peer-reviewed publication is available.

About NUTRITION 2024

NUTRITION 2024 is the flagship meeting of the American Society for Nutrition and the premier educational event for nutritional professionals around the globe. NUTRITION brings together lab scientists, practicing clinicians, population health researchers, and community intervention investigators to identify solutions to today's greatest nutrition challenges. Our audience also includes rising leaders in the field – undergraduate, graduate, and medical students. NUTRITION 2024 will be held June 29–July 2, 2024 in Chicago. https://nutrition.org/N24 #Nutrition2024

About the American Society for Nutrition (ASN)

ASN is the preeminent professional organization for nutrition research scientists and clinicians around the world. Founded in 1928, the society brings together the top nutrition researchers, medical practitioners, policy makers and industry leaders to advance our knowledge and application of nutrition. ASN publishes four peer-reviewed journals and provides education and professional development opportunities to advance nutrition research, practice, and education. Since 2018, the American Society of Nutrition has presented NUTRITION, the leading global annual meeting for nutrition professionals. http://www.nutrition.org

Find more news briefs from NUTRITION 2024 at: https://www.eurekalert.org/newsroom/nutrition2024/home.

###

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

3. 骨粗鬆症に関する新たな知見

骨粗鬆症の発症の根底にある遺伝子を特定し、新しいマウスモデルを開発 この疾患の将来の治療法やより深い理解への道を示す

日付:2024年7月1日 ソース:大阪大学

概要:

骨粗鬆症(加齢とともに骨が弱くなる)は世界中で何百万人もの人を悩ませており、世界人口の高齢化に伴い、この数字は毎年増加している。これは骨細胞の老化、つまり「老化」と関連しているものの、その根底にある細胞の種類とメカニズムは不明であった。今回、大阪大学の研究チームは、骨粗鬆症に関連する重要な遺伝子である Men1 を特定し、この疾患の新しい動物モデルを開発した。

Men1 と呼ばれる遺伝子は、MEN1 と呼ばれる遺伝子疾患と関連しており、良性腫瘍を引き起こし、細胞の老化と若年期の骨粗鬆症の発症の両方に関係している。研究チームは、加齢に伴う骨粗鬆症における Men1 の役割を調査し、高齢のマウスでは Men1 レベルが低下し、骨芽細胞における老化関連遺伝子の活性が上昇していることを発見した。次に、Men1 を骨芽細胞で特異的に不活性化できるマウス モデルを作成した。これらのマウスの骨は、高齢の人間の脆弱な骨に似ていた。

この研究は、骨粗鬆症とその潜在的な治療法に関する理解を深めるとともに、将来的な治療法の有効性を評価するためのこの疾患のバイオマーカーを特定する上で非常に意義深いものだ、として『Aging Cell』誌に発表されている。

研究関連ニュース/他のトップページに戻る

<英文>New insights into osteoporosis | EurekAlert!

NEWS RELEASE 1-JUL-2024

New insights into osteoporosis

Researchers from Osaka University have identified a gene underlying the development of osteoporosis and developed a new mouse model, pointing the way for future treatments and a greater understanding of this disease

Peer-Reviewed Publication

OSAKA UNIVERSITY

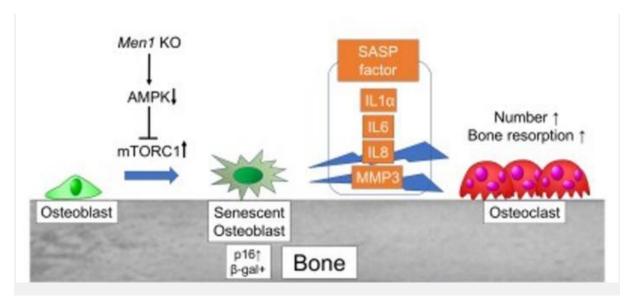


IMAGE:

MOLECULAR MECHANISM OF SENESCENCE INDUCED BY OSTEOBLAST *MEN1* DEFICIENCY SASP: SENESCENCE-ASSOCIATED SECRETORY PHENOTYPE.

<u>view</u> more

CREDIT: 2024 UKON ET AL., CELLULAR SENESCENCE BY LOSS OF MEN1 IN OSTEOBLASTS IS CRITICAL FOR AGE-RELATED OSTEOPOROSIS. AGING CELL

Osaka, Japan – Osteoporosis—weakening of the bones with age—affects millions worldwide, and this figure is increasing annually as the global population ages. It is associated with the aging, or 'senescence', of bone cells, but the underlying cell types and mechanisms were unclear. Now, however, a research team from Osaka University has identified a key osteoporosis-related gene, *Men1*, and developed a new animal model of this disease.

Bones contain cells called osteoblasts and osteoclasts. Osteoclasts break down old bone tissue in a process called 'resorption', allowing it to be replaced with new healthy bone made by osteoblasts. Osteoporosis can result when the breakdown of the old bone occurs at a rate faster than formation of the new bone. Cellular senescence of osteoblasts, reducing their efficiency, might be a reason underlying this imbalance.

A gene called *Men1* is linked to a genetic condition known as MEN1, causing benign tumors and associated with both cellular senescence and the development of osteoporosis early in life. The team investigated the role of *Men1* in age-related osteoporosis and found that elderly mice showed both reduced levels of *Men1* and increased activity of senescence-related genes in osteoblasts.

They then generated a mouse model where *Men1* could be inactivated specifically in osteoblasts. The bones of these mice resembled the fragile bones seen in elderly humans.

"The osteoblasts showed reduced bone formation activity, and accelerated cellular senescence through a pathway called mTORC1," explains lead author Yuichiro Ukon, "while the numbers of osteoclasts were increased, increasing bone resorption." Inactivation of *Men1* thus upset the balance between bone breakdown and formation, leading to the development of osteoporosis.

This new mouse model is particularly important because most studies of osteoporosis use elderly mice to mimic the human symptoms. However, natural aging involves multiple factors that influence the onset of osteoporosis, including reduced activity with increasing age and menopause-related hormonal changes. "This model is the first time that the cellular senescence underlying osteoporosis has been modeled without the confounding factors present in elderly mice," explains corresponding author Takashi Kaito, "and is therefore a key step forward in our understanding of the biological mechanisms behind this disease."

The team also showed that the use of a drug called metformin, known to suppress the mTORC1 cellular senescence pathway, was able to suppress this senescence in osteoblast cells *in vitro*, and to partially restore the bone structure in *Men1*-deficient mice, indicating the potential effectiveness of osteoporosis treatments targeting cellular senescence.

This study is therefore highly significant in advancing our understanding of osteoporosis and potential treatments, as well as identifying biomarkers of the disease for evaluating the efficiency of prospective therapies. The mice developed here also provide a novel model of osteoporosis, which is key for ongoing research. Because cellular senescence has been linked to other age-related diseases and cancers, this work may provide insights into many other diseases.

###

The article, "Cellular senescence by loss of *Men1* in osteoblasts is critical for age-related osteoporosis", was published in *Aging Cell* at DOI: https://doi.org/10.1111/acel.14254

About Osaka University

Osaka University was founded in 1931 as one of the seven imperial universities of Japan and is now one of Japan's leading comprehensive universities with a broad disciplinary spectrum. This strength is coupled with a singular drive for innovation that extends throughout the scientific process, from fundamental research to the creation of applied technology with positive economic impacts. Its commitment to innovation has been recognized in Japan and around the world. Now, Osaka University is leveraging its role as a Designated National University Corporation selected by the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology to contribute to innovation for human welfare, sustainable

development of society, and social transformation.

Website: https://resou.osaka-u.ac.jp/en

JOURNAL

Aging Cell

METHOD OF RESEARCH

Experimental study

SUBJECT OF RESEARCH

Animals

ARTICLE TITLE

Cellular senescence by loss of Men1 in osteoblasts is critical for age-related osteoporosis

ARTICLE PUBLICATION DATE

22-Jun-2024

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.

JOURNAL

Aging Cell

DOI

10.1111/acel.14190

METHOD OF RESEARCH

Experimental study

SUBJECT OF RESEARCH

Animals

ARTICLE TITLE

Aging amplifies a gut microbiota immunogenic signature linked to heightened inflammation

ARTICLE PUBLICATION DATE

9-May-2024

COI STATEMENT

The authors have no conflicts or competing interests to declare.

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.

4. 白色脂肪細胞をカロリーを燃焼するベージュ脂肪細胞に変える方法

日付:2024年7月1日

ソース:カリフォルニア大学サンフランシスコ校(UCSF)

概要:

多くの哺乳類は、白色、褐色、ベージュの3つの「色合い」の脂肪細胞を持つ。白色脂肪細胞は体のエネルギー貯蔵庫として機能し、褐色脂肪細胞はエネルギーを燃焼して熱を放出し、体温を維持するのに役立つ。ベージュ脂肪細胞はこれら両方の特性を兼ね備えており、塊になって成長する褐色脂肪細胞とは異なり、白色脂肪沈着物全体に埋め込まれている。

UCSF の研究者らは、通常カロリーを蓄える白色脂肪細胞を、体温を維持するためにカロリーを燃焼するベージュ脂肪細胞に変える方法を見つけた。従来、ベージュ脂肪細胞を作るには幹細胞から始める必要があるとされてきたが、この研究は単純に特定のタンパク質(具体的には KLF-15)の産生を制限することで白色脂肪細胞をベージュ脂肪細胞に変換できることを示した。これにより、新しいクラスの減量薬の開発の可能性が開かれ、また関連する治療の臨床試験が成功していなかった理由も明らかになるかもしれない、としている。

今回、研究チームが、KLF-15 というタンパク質の欠如した白色脂肪細胞を持つマウスを育てたところ、それらの細胞が白色からベージュに変換された。脂肪細胞は 1 つの形態から別の形態に切り替わるだけでなく、タンパク質がないとデフォルト設定はベージュとなるようであった。

研究者らは、自分達はまだゴールラインに到達したわけではないが、これらの発見が肥満 治療に大きな影響を与える可能性があることをはっきりと理解できるほどには近づいてい る、と述べている。

研究関連ニュース/他のトップページに戻る

<英文>Scientists turn white fat cells into calorie-burning beige fat | ScienceDaily

Scientists turn white fat cells into calorieburning beige fat

Date:

July 1, 2024

Source:

University of California - San Francisco

Summary:

Researchers have figured out how to turn ordinary white fat cells, which store calories, into beige fat cells that burn calories to maintain body temperature.

FULL STORY

New UCSF study shows that suppressing a protein turns ordinary fat into a calorie burner and may explain why drug trials attempting the feat haven't been successful.

Researchers at UC San Francisco have figured out how to turn ordinary white fat cells, which store calories, into beige fat cells that burn calories to maintain body temperature.

The discovery could open the door to developing a new class of weight-loss drugs and may explain why clinical trials of related therapies have not been successful.

Until now, researchers believed creating beige fat might require starting from stem cells. The new study published July 1 in the *Journal of Clinical Investigation*, showed that ordinary white fat cells can be converted into beige fat simply by limiting production of a protein.

"A lot of people thought this wasn't feasible," said Brian Feldman, MD, PhD, the Walter L. Miller, MD Distinguished Professor in Pediatric Endocrinology and senior author of the study. "We showed not only that this approach works to turn these white fat cells into beige ones, but also that the bar to doing so isn't as high as we'd thought."

A fat transformation

Many mammals have three "shades" of fat cells: white, brown and beige. White fat serves as energy reserves for the body, while brown fat cells burn energy to release heat, which helps maintain body temperature.

Beige fat cells combine these characteristics. They burn energy, and unlike brown fat cells, which grow in clusters, beige fat cells are embedded throughout white fat deposits.

Humans and many other mammals are born with brown fat deposits that help them maintain body temperature after birth. But, while a human baby's brown fat disappears in the first year of life, beige fat persists.

Humans can naturally turn white fat cells into beige ones in response to diet or a cold environment. Scientists tried to mimic this by coaxing stem cells into becoming mature beige fat cells.

But stem cells are rare, and Feldman wanted to find a switch he could flip to turn white fat cells directly into beige ones.

"For most of us, white fat cells are not rare and we're happy to part with some of them," he said.

Of mice and humans

Feldman knew from his earlier experiments that a protein called KLF-15 plays a role in metabolism and the function of fat cells.

With postdoctoral scholar Liang Li, PhD, Feldman decided to investigate how the protein functioned in mice, which retain brown fat throughout their lives. They found that KLF-15 was much less abundant in white fat cells than in brown or beige fat cells.

When they then bred mice with white fat cells that lacked KLF-15, the mice converted them from white to beige. Not only could the fat cells switch from one form into another, but without the protein, the default setting appeared to be beige.

The researchers then looked at how KLF-15 exerts this influence. They cultured human fat cells and found that the protein controls the abundance of a receptor called Adrb1, which helps maintain energy balance.

Scientists knew that stimulating a related receptor, Adrb3, caused mice to lose weight. But human trials of drugs that act on this receptor have had disappointing results.

A different drug targeting the Adrb1 receptor in humans is more likely to work, according to Feldman, and it could have significant advantages over the new, injectable weight-loss drugs that are aimed at suppressing appetite and blood sugar.

Feldman's approach might avoid side effects like nausea because its activity would be limited to fat deposits, rather than affecting the brain. And the effects would be long lasting, because fat cells are relatively long-lived.

"We're certainly not at the finish line, but we're close enough that you can clearly see how these discoveries could have a big impact on treating obesity," he said.

Liang Li is also an author of this study.

This work was funded by NIH grant R01DK132404.

Story Source:

<u>Materials</u> provided by **University of California - San Francisco**. Original written by Robin Marks. *Note: Content may be edited for style and length.*

Journal Reference:

1. Liang Li, Brian J. Feldman. White adipocytes in subcutaneous fat depots require KLF15 for maintenance in preclinical models. *Journal of Clinical Investigation*, 2024; 134 (13) DOI: 10.1172/JCI172360

5. **完全で機能的なヒト免疫システムを備えた初のマウスモデル** 生物医学研究の画期的な進歩により、免疫療法の開発と疾患モデル化への新たな 洞察が期待される

日付:2024年7月5日

ソース:テキサス大学サンアントニオ校健康科学センター

概要:

テキサス大学サンアントニオ校の科学者らは、初めて完全で機能的な人間の免疫系を持つマウスモデルを作成したと『Nature Immunology』誌に発表している。このバイオメディカル研究のブレークスルーは、免疫療法の開発や疾患モデリングに新たな洞察を提供する可能性がある。

この長年にわたるプロジェクトの目的は、現存のヒトモデルの制約を克服することで、完全に発達し機能する人間の免疫系を持つ「ヒューマナイズドマウス」を作成することであった。研究チームは、人間由来の幹細胞を用いて免疫不全マウスに移植することで、このモデルを実現した。

このモデルは、サルモネラや SARS-CoV-2 ウイルスに対するワクチン接種後に成熟した中和抗体反応を示し、自己抗体を含む高度特異的抗体を生成する能力を有している。この成果は、がんの免疫チェックポイント阻害剤やヒト用細菌・ウイルスワクチンの開発、さまざまなヒト疾患のモデリングに向けた可能性を示唆している。

この発見により、非ヒトの霊長類を使用した免疫学および微生物学的なバイオメディカル 研究のあり方が変わることが期待される。

研究関連ニュース/他のトップページに戻る

<英文>Scientists create first mouse model with comp | EurekAlert!

NEWS RELEASE 5-JUL-2024

Scientists create first mouse model with complete, functional human immune system

Breakthrough for biomedical research promises new insight into immunotherapy development and disease modeling

Peer-Reviewed Publication

UNIVERSITY OF TEXAS HEALTH SCIENCE CENTER AT SAN ANTONIO

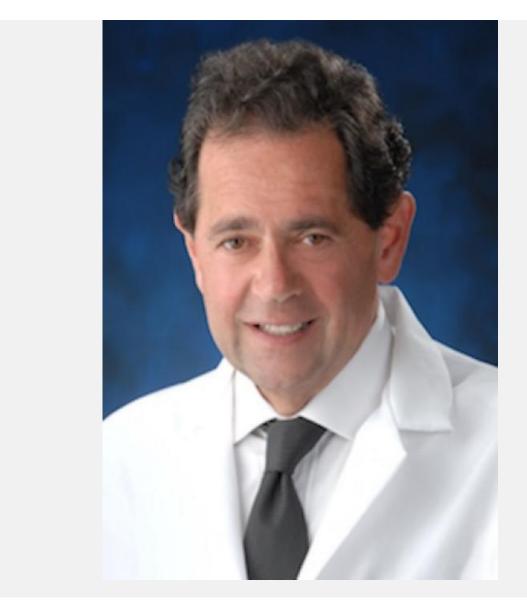


IMAGE:

PAULO CASALI, MD

<u>view</u> more

CREDIT: UT HEALTH SCIENCE CENTER AT SAN ANTONIO

A breakthrough for biomedical research promises new insight into immunotherapy development and disease modeling. Scientists at The University of Texas Health Science Center at San Antonio have created a humanized mouse model with a human immune system and a human-like gut microbiome that is capable of mounting specific antibody responses.

The scientists were led by <u>Paolo Casali, MD</u>, University of Texas Ashbel Smith Professor and Distinguished Research Professor, Department of Microbiology, Immunology and Molecular Genetics in the Joe R. and Teresa Lozano Long School of Medicine. Casali has five decades of biomedical research experience in immunology and microbiology and is a leading researcher in molecular genetics and epigenetics of the antibody response.

The aim of the multi-year project, which will appear in the August 2024 issue of *Nature Immunology*, was to overcome limitations of currently available in vivo human models by creating a humanized mouse with a fully developed and functional human immune system.

Mice are widely used in biological and biomedical research because they are small, easy to handle, share many immune elements and biological properties with humans and are easily genetically modified. Many of the more than the 1,600 immune response mouse genes, however, are incongruent with their human equivalents, resulting in divergencies or deficiencies of mice as predictors of human immune responses. This made availability of a "humanized" mouse model that faithfully reproduces human immune responses a high priority.

The first humanized mice were created in the 1980s to model human HIV infection and the human immune response to HIV. Humanized mice were, and have been created since, by injecting immunodeficient mice with human peripheral lymphocytes, hematopoietic stem cells or other human cells. Previous and current models, however, do not develop a fully functional human immune system, have a brief lifespan and do not mount efficient immune responses. This makes them unsuitable for development of in vivo human immunotherapies, human disease modeling or human vaccine development.

Casali's team began with injecting immunodeficient NSG W41 mutant mice intracardiacally (left ventricle) with human stem cells they purified from umbilical cord blood. After a few weeks, once the graft has been established, the mice are hormonally conditioned with 17b-estradiol (E2), the most potent and abundant form of estrogen in the body. Hormonal conditioning by estrogen was prompted by previous research by Casali and others suggesting that estrogen boosts the survival of human stem cells, boosts B lymphocyte differentiation and production of antibodies to viruses and bacteria.

The resulting humanized mice, called TruHuX (for truly human, or THX), possess a fully developed and fully functional human immune system, including lymph nodes, germinal centers, thymus human epithelial cells, human T and B lymphocytes, memory B lymphocytes, and plasma cells making highly specific antibody and autoantibodies identical to those of humans.

THX mice mount mature neutralizing antibody responses to *Salmonella* Typhimurium and SARS-CoV-2 virus Spike S1 RBD after vaccination with *Salmonella* flagellin and the Pfizer COVID-19 mRNA vaccine, respectively. THX mice are also amenable to developing full-fledged systemic lupus autoimmunity after an injection of pristane, an oil that triggers an inflammatory response.

Casali said the THX mouse discovery opens the possibilities for human in vivo experimentation, for development of immunotherapeutics such as cancer checkpoint inhibitors, development of human bacterial and viral vaccines, as well as the modeling of many human diseases. He also hopes the new approach could make obsolete the use of non-human primates for immunological and microbiological biomedical research.

As prior research on the effect of estrogen and the immune system is sparse, Casali hopes this discovery prompts further research into the topic.

"By critically leveraging estrogen activity to support human stem cell and human immune cell differentiation and antibody responses, THX mice provide a platform for human immune system studies, development of human vaccines and testing of therapeutics," Casali said.

With the THX model, the Casali lab is now investigating the in vivo human immune response to SARS-CoV-2 (COVID-19) at the systemic and local levels, and human memory B lymphocytes, the dependence on nuclear receptor ROR α for their generation and the events that lead to ROR α expression and dysregulation. They are also exploring epigenetic factors and mechanisms that mediate generation of human plasma cells, the cell factories that make antibodies — literally thousands per second — to bacteria, viruses or cancer cells.

"A humanized mouse that mounts mature class-switched, hypermutated and neutralizing antibody responses"

Daniel P. Chupp, Carlos E. Rivera, Yulai Zhou, Yijiang Xu, Patrick S. Ramsey, Zhenming Xu, Hong Zan, Paolo Casali

Released June 25, 2024, Published vol 25, issue 8 (August) of Nature Immunology.

https://www.nature.com/articles/s41590-024-01880-3

JOURNAL

Nature Immunology

DOI

10.1038/s41590-024-01880-3

METHOD OF RESEARCH

Experimental study

SUBJECT OF RESEARCH

Animals

ARTICLE TITLE

A humanized mouse that mounts mature class-switched, hypermutated and neutralizing antibody responses

ARTICLE PUBLICATION DATE

25-Jun-2024

COI STATEMENT

The authors declare no competing interests.

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

6. 乳牛の H5N1 インフルエンザウイルスが、哺乳類への感染や伝染を促進する可能性 -ただし、フェレットには効率的に伝染しなかった

日付:2024年7月8日

ソース: NIH/国立アレルギー感染症研究所

概要:

アメリカで感染した乳牛における高病原性鳥インフルエンザウイルス(H5N1)の研究結果が、7月8日の『Nature』誌で発表された。

それによると、H5N1 は、人の鼻や喉の細胞に結合する能力を獲得し、鳥だけでなく人の細胞への感染力も増した可能性がある、としている。また、このウイルスはマウスにおいて重症な疾患を引き起こしたが、フェレット間での効率的な呼吸器感染は見られなかった。この研究は、乳牛由来の H5N1 ウイルスが哺乳類での感染と伝播を容易にする特性を有している可能性を示唆しているが、現時点では動物間または人間間での効果的な呼吸器感染は起こらない、としている。

研究者らは「危険なウイルスであることは確か。速やかに封じ込めることが必要だ」と言っている。

研究関連ニュース/他のトップページに戻る

<英文>Features of H5N1 influenza viruses in dairy c|EurekAlert!

NEWS RELEASE 8-JUL-2024

Features of H5N1 influenza viruses in dairy cows may facilitate infection, transmission in mammals

H5N1 virus did not efficiently transmit via respiratory route to ferrets

Peer-Reviewed Publication

NIH/NATIONAL INSTITUTE OF ALLERGY AND INFECTIOUS DISEASES

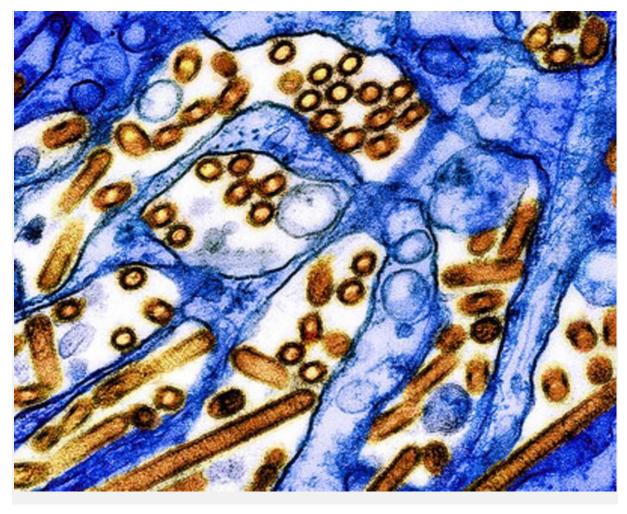


IMAGE:

COLORIZED TRANSMISSION ELECTRON MICROGRAPH OF AVIAN INFLUENZA A H5N1 VIRUS PARTICLES (YELLOW/RED) GROWN IN MADIN-DARBY CANINE KIDNEY (MDCK) EPITHELIAL CELLS. MICROSCOPY BY CDC; REPOSITIONED AND COLORIZED BY NIAID.

view more

CREDIT: CDC AND NIAID

WHAT:

A series of experiments with highly pathogenic H5N1 avian influenza (HPAI H5N1) viruses circulating in infected U.S. dairy cattle found that viruses derived from lactating dairy cattle induced severe disease in mice and ferrets when administered via intranasal inoculation. The virus from the H5N1-infected cows bound to both avian (bird) and human-type cellular receptors, but, importantly, did not transmit efficiently among ferrets exposed via respiratory droplets. The findings, published in *Nature*, suggest that bovine (cow) HPAI H5N1 viruses may differ from previous HPAI H5N1 viruses and that these viruses may possess features that could facilitate infection and transmission among mammals. However, they

currently do not appear capable of efficient respiratory transmission between animals or people.

In March 2024, an outbreak of HPAI H5N1 was reported among U.S. dairy cattle which spread across herds and led to fatal infections among some cats on affected farms, spillover into poultry, and four reported infections among dairy workers. The HPAI H5N1 viruses isolated from affected cattle are closely related to H5N1 viruses that have circulated in North American wild birds since late 2021. Over time, those avian viruses have undergone genetic changes and have spread throughout the continent causing outbreaks in wild birds and mammals—sometimes with mortality rates and suspected transmission within species.

To better understand the characteristics of the bovine H5N1 viruses, researchers from the University of Wisconsin-Madison, Japan's Shizuoka and Tokyo Universities, and Texas A&M Veterinary Medical Diagnostic Laboratory conducted experiments to determine the ability of bovine HPAI H5N1 to replicate and cause disease in mice and ferrets, which are routinely used for influenza A virus studies. Ferrets are thought to be a good model for understanding potential influenza transmission patterns in people because they exhibit similar clinical symptoms, immune responses and develop respiratory tract infections like humans.

The researchers intranasally administered to mice doses of bovine HPAI H5N1 influenza of increasing strength (5 mice per dosage group), and then monitored the animals for body weight changes and survival for 15 days. All the mice that received the higher doses died of infection. Some of the mice that received lower doses survived, and those that received the lowest dose experienced no body weight loss and survived.

The researchers also compared the effects of the bovine HPAI H5N1 virus to a Vietnamese H5N1 strain that is typical of H5N1 avian influenza virus in humans and to an H1N1 influenza virus, both delivered intranasally to mice. The mice that received either the bovine HPAI H5N1 virus or the Vietnamese avian H5N1 virus experienced high virus levels in respiratory and non-respiratory organs, including in the mammary glands and muscle tissues, and sporadic detection in the eyes. The H1N1 virus was found only in the respiratory tissues of the animals. Ferrets intranasally infected with the bovine HPAI H5N1 virus experienced elevated temperatures and loss of body weight. As with the mice, the scientists discovered high virus levels in the ferrets' upper and lower respiratory tracts and other organs. Unlike the mice, however, no virus was found in the ferrets' blood or muscle tissues.

"Together, our pathogenicity studies in mice and ferrets revealed that HPAI H5N1 derived from lactating dairy cattle may induce severe disease after oral ingestion or respiratory infection, and infection by either the oral or respiratory route can lead to systemic spread of virus to non-respiratory tissues including the eye, mammary gland, teat and/or muscle," the authors write.

To test whether bovine H5N1 viruses transmit among mammals via respiratory droplets, such as emitted by coughs and sneezes, the researchers infected groups of ferrets (four animals per group) with either bovine HPAI H5N1 virus or H1N1 influenza, which is known to transmit efficiently via respiratory droplets. One day later, uninfected ferrets were housed in cages next to the infected animals. Ferrets infected with either of the influenza viruses showed clinical signs of disease and high virus levels in nasal swabs collected over multiple days. However, only ferrets exposed to the H1N1-infected group showed signs of clinical disease, indicating that the cow influenza virus does not transmit efficiently via respiratory droplets in ferrets.

Typically, avian and human influenza A viruses do not attach to the same receptors on cell surfaces to initiate infection. The researchers found, however, that the bovine HPAI H5N1 viruses can bind to both, raising the possibility that the virus may have the ability to bind to cells in the upper respiratory tract of humans.

"Collectively, our study demonstrates that bovine H5N1 viruses may differ from previously circulating HPAI H5N1 viruses by possessing dual human/avian-type receptor-binding specificity with limited respiratory droplet transmission in ferrets," the authors said.

The National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), part of the National Institutes of Health, funded the work of the University of Wisconsin-Madison researchers.

ARTICLE:

A Eisfield *et al.* Pathogenicity and transmissibility of bovine H5N1 influenza virus in mice and ferrets. *Nature* DOI: 10.1038/s41586-024-07766-6 (2024).

WHO:

Lauren Byrd-Leotis, Ph.D., with the Viral Respiratory Diseases Section of NIAID's Division of Microbiology and Infectious Diseases, is available to discuss the findings.

CONTACT:

To schedule interviews, please contact the NIAID News and Science Writing Branch, (301) 402-1663, niaidnews@niaid.nih.gov.

NIAID conducts and supports research—at NIH, throughout the United States, and worldwide—to study the causes of infectious and immune-mediated diseases, and to develop better means of preventing, diagnosing and treating these illnesses. News releases, fact sheets and other NIAID-related materials are available on the NIAID website.

About the National Institutes of Health (NIH): NIH, the nation's medical research agency, includes 27 Institutes and Centers and is a component of the U.S. Department of Health and Human Services. NIH is the primary federal agency conducting and supporting basic, clinical, and translational medical research, and is investigating the causes, treatments, and cures for both common and rare diseases. For more information about NIH and its programs, visit http://www.nih.gov/.

NIH...Turning Discovery Into Health®

JOURNAL		
Nature		
DOI		

10.1038/s41586-024-07766-6

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. 動物実験が常に王道とは限らない: 研究者は代替案を模索すべき 技術の進歩により、研究に使用される実験動物の数を減らすことができるが、慎重 に検証する必要がある

日付:2024 年 7 月 16 日 ソース:Nature 社説

概要:

7月16日の『Nature』の社説によると、動物実験に代わる方法を探るべきだという主張がなされている。最近の技術革新により、ヒトの組織やコンピュータモデルを用いて薬剤候補の試験が可能になっており、これにより動物実験の依存度を減らすことができると述べられている。しかし、これらの代替手法の信頼性は注意深く検証される必要があり、例えばマウスや他の動物モデルでの実験結果との比較が求められている。

ジョー・バイデン大統領が、研究者がヒトでの治験に移る前にヒト組織またはコンピューターモデルで薬剤候補を試験することを許可する法律に署名してから1年以上が経った。これは、ワクチンや薬剤は1つのげっ歯類種と霊長類などの非げっ歯類種で試験する必要があるという、1930年代から受け入れられてきた規制上の教義に異議を唱えるものである。動物実験は依然として重要であり、特にワクチンや医薬品開発の後期段階では必要となることが多い。さらに、研究者や資金提供者は、ヒトの組織に基づく疾患モデルを慎重に検証する方法を確立する必要がある。米国食品医薬品局(FDA)に対する変更義務は、研究者が動物への依存を減らすよう、特に初期段階の研究で注意を促すものである。研究における動物に関する世界のデータは不完全だが、一部の国では生きた動物に対して行われる科学的処置の数が減少している兆候がある。例えば英国政府のデータによると、2022年に行われたそのような処置は276万件に上る。これは2002年以来の最低数であり、2015年のピーク時の414万件を大幅に下回る。

では、代替手段は何だろうか?

あらゆる細胞型に変化できるように「再プログラム」された人工多能性幹細胞は、皮膚や血液サンプルからヒト細胞を生成する方法を提供する。オルガノイドは、複数の細胞型を構成できる 3D 培養物であり、このようなペトリ皿システムを次のレベルに引き上げる。研究者は、細胞型間の相互作用と、それらの空間的構成が薬物反応に与える影響の重要性を評価できる。研究者は他の方法でも革新を起こしている。小さな組織サンプルから豊富なデータが得られるため、非常に細い針を使用して採取したヒト生検を、危害のリスクを最小限に抑えて、このような研究に使用できる。

しかし、このようなアプローチが動物研究に完全に取って代わることは決してないだろう。 例えば、実験薬が体全体でどのように吸収され、代謝されるかを評価する場合、オルガノ イドはマウスの完全な代替物にはならない。ただ、これらの技術により、動物モデルの観 察から始めて人間での類似点を探すのではなく、環境や病気に対する人間の組織の反応 に基づいた初期仮説を立てることができる。

重要な応用は免疫学である。マウスの研究によって人間の免疫システムについて多くのことが分かってきたが、2つの種の生物学的プロセスには重要な違いがあるため 1、特定のマウスの免疫反応が人間で再現されない可能性がある。たとえば、感染に対するマウスの反応の違いにより、マウスは一般的に敗血症のモデルとしては適していない。 敗血症は、感染に対する体の反応によって臓器が損傷する、生命を脅かす状態である。その結果、げっ歯類で開発された敗血症の治療法は、人間にうまく適用できない。

- 2、人間の間でも、ワクチンに対する反応は年齢、性別、地理的地域によって異なる場合があり、動物を使用してモデル化するのが困難な場合がよくある。
- 3、2年以内に老齢に達するげっ歯類のゲノムを精査しながら、100歳の人間の長寿の分子基盤を発見するのは難しい。初期段階の臨床試験でテストされた治療法の約90%は市場に出回らず、この失敗率は前臨床研究で動物モデルに大きく依存していることに一部起因していると考えられている。マウスの癌治療が人間の承認薬に変わることはめったにない。

そして、動物の権利に関する懸念もある。研究者は研究で動物を使用する強い正当性を持たなければならないが、それでも動物の使用を制限する規則がある。たとえば、NIHのガイドラインによると、老化による痛みや衰弱の影響が現れ始めた後、マウスを研究室で生かしておくのは非人道的である。

動物を使った実験は、研究を行う研究者に感情的な負担をかけることもある。また、飼育された霊長類の研究は、特に研究が動物の権利と密接な関係のある国に外注される場合、さらなる倫理的懸念を引き起こす。

この記事の主要なメッセージは、研究者が動物実験の代替手法を探るべきだということ。 ヒトの組織やコンピュータモデルといった技術の進展を活用することで、特に初期段階の 研究において動物実験への依存を減らすことが可能。動物研究は依然として重要だが、 その使用量を減らすことで、実験薬の評価をより厳格にし、より意義深い結果を得ること ができる。記事はこれらの代替方法の信頼性と効果を確認するための注意深い検証の必要性も強調している。

研究関連ニュース/他のトップページに戻る

<英文><u>Animal research is not always king: researchers should explore the alternatives</u> (nature.com)

16 July 2024

Animal research is not always king: researchers should explore the alternatives

Technological advances can reduce the numbers of laboratory animals used in studies — but they need to be carefully validated.



Key differences between the immune responses of humans and mice make mice poor models for treating diseases such as sepsis in humans.

Credit: Philippe Merle/AFP/Getty

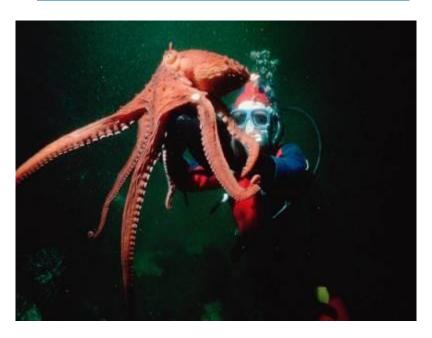
It's been more than a year since US President Joe Biden signed a law allowing researchers to test drug candidates on human tissue or computer models before moving to trials in people. This challenged a regulatory dogma, accepted since the 1930s, that vaccines and drugs need to be tested on one rodent species and one non-rodent, such as a primate.

Researchers such as Ofer Levy, a vaccinologist at Boston Children's Hospital in Massachusetts, rejoiced. Levy has long advocated that studies in human tissue can, in some cases, be more informative than those done on animals. But the number of researchers who don't know about the law, which was signed in December 2022, stuns him: "I mention it, and they look at me like I fell from the sky," he says.

Animal studies are still important and often necessary, especially in the latter stages of vaccine and drug development. Moreover, researchers and funders need to be cautious and establish a way to carefully validate disease models based on human tissue. The changed mandate for the US Food and Drug

Administration (FDA) is a reminder for researchers to reduce their reliance on animals, particularly in early-stage research.

Global data on animals in research are incomplete, but there are signs that the number of scientific procedures performed on live animals is falling in some countries. According to UK government data for example, 2.76 million such procedures were performed in the country in 2022. This is the lowest number since 2002, and markedly lower than the 4.14-million peak in 2015.



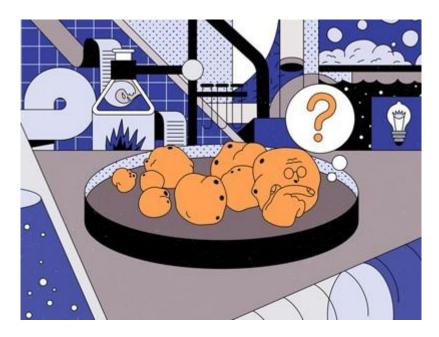
Octopuses used in research could receive same protections as monkeys

What, then, are the alternatives? Induced pluripotent stem cells — which have been 'reprogrammed' so that they can turn into any cell type — offer a way to generate human cells from skin or blood samples. Organoids, 3D cultures that can comprise multiple cell types, take such Petri–dish systems to the next level. They allow researchers to evaluate the interplay between cell types and the importance of their spatial organization on drug responses. Researchers are innovating in other ways, too. Small tissue samples can yield a wealth of data, which means human biopsies taken using very fine needles, which minimize the risk of harm, can be used for such studies.

Such approaches will never completely replace animal research. An organoid is not a full substitute for a mouse when evaluating, for example, how an experimental drug is absorbed and metabolized throughout the body. But these techniques allow for more initial hypotheses to be based on human-tissue

responses to the environment or a disease, rather than beginning with observations of the animal model and looking for parallels in humans.

An important application has been in immunology. Although much has been learnt about the human immune system by studying mice, there are key differences between biological processes in the two species1, so a particular mouse immune response might not be replicated in a human. For example, differences in how mice respond to infection have generally made them poor models of sepsis, a life—threatening condition in which the body's reaction to infection can damage organs. As a result, treatments for sepsis developed in rodents have translated poorly to humans2.



Can lab-grown brains become conscious?

Even among humans, responses to vaccines can vary by age, sex and geographical region in ways that are often difficult to model using animals3. And it is difficult to discover the molecular basis of longevity in a human centenarian while rifling through the genome of a rodent that reaches old age within two years. Around 90% of therapies tested in early-stage clinical trials fail to make it to market — a failure rate thought to result partially from a heavy reliance on animal models in preclinical research. Cancer cures in mice rarely translate to approved drugs in humans.

And then there are animal-rights concerns. Researchers must have a strong justification for using animals in their studies, and even then, there are rules

limiting their use. For example, according to NIH guidance, it is inhumane to keep a mouse alive in a lab after some of the painful and debilitating consequences of ageing begin to take hold.

Experiments involving animals can also <u>take an emotional toll on the</u>

<u>researchers who carry out the work</u>. And studies on captive primates <u>raise</u>

<u>extra ethical concerns</u>, particularly when the work is outsourced to countries with relatively few restrictions on primate research.

Replacing animals in studies with human tissue brings its own challenges, which need to be mitigated if the practice is to become widespread. Correlations found in human-tissue biopsies, for example, might require subsequent experiments in animals to establish causality. Conducting such studies in humans could be complex, expensive and ethically fraught.

And just because a technique is based on human cells, that doesn't make it necessarily superior. Funders and researchers will need to invest in the validation of these methods, by comparing results of computer predictions or tests using organoids with the results of clinical trials of the same experimental drug. Even Levy emphasizes that animals are also crucial for parts of his team's research. "We still make use of animal models — just 70–80% less than the average research group," he says.

The FDA policy allowing non-animal data to be used to support drug approvals needs to be much better communicated and amplified by the agency, funders and research institutions. And more researchers need to embrace the change. The outcome will be more-rigorous evaluation of experimental medications, and more-meaningful results.

Nature 631, 481 (2024)

doi: https://doi.org/10.1038/d41586-024-02314-8