

Bio News – March, 2024

In-Vivo Science
International, Inc.

今月の企業関連ニュース/他

- 2/1 Biogen が不振のアルツハイマー病薬 Aduhelm 販売中止

[Biogen drops Alzheimer's drug Aduhelm, ending a 17-year chapter \(msn.com\)](#)

- 2/1 GSK の RSV ワクチン Arexvy が発売から 4 か月で 10 億ドルの売り上げ

GSK's RSV Vaccine Is a Blockbuster After Just 4 Months. The Stock Is Up. (msn.com)

- 2/1 植物の水分解メカニズム解明 岡山大研究グループ、人工光合成の技術確立へ前進

岡山大異分野基礎科学研究所の沈建仁教授(生化学)、菅倫寛教授(構造生物学)らの研究グループは、植物が光合成する際に水を分解して酸素の生成を準備するまでのメカニズムを解明した。1日に英科学誌「ネイチャー」に掲載。環境に優しいエネルギーの生産が可能な人工光合成の技術確立に向けた大きな一歩として注目される。

- ## 2/2 Merck の抗 PD-1/L1 薬 Kevtruda の昨年売り上げが 250 億ドル

With \$25B in sales, Merc's Keytruda, set to be top-selling drug (fiercepharma.com)

- 2/2 武田薬品が Protagonist(本社:カリフォルニア州ミルピータス)の Ph3 段階の真性多血症薬 rusfertide 開発/販売権利を取得

- 2/2 アフリカ豚熱「侵入リスク高まっている」坂本農水大臣

坂本農水大臣は、日本ではまだ感染が確認されていないアフリカ豚熱について「いまだかつてないほど侵入リスクが高まっている」と強い危機感を示し、旅行者などに対策を呼びかけた。

坂本農水大臣「アフリカ豚熱の侵入リスクがかつてないほど高まっています」アフリカ豚熱は、アジアでは 2018 年に中国で発生して以降、徐々に感染が拡大しており、今年 1 月には、韓国のプサンで野生イノシシの感染が確認されている。これまで日本で確認されている豚熱と違い、有効性が認められたワクチンがないため、一度侵入を許すと畜産業に壊滅的な被害が出るとされている。

- 2/5 透明で曲げられるエアロゲルを開発 次世代断熱材として期待、京大など

ガラスにほぼ匹敵する透明さがあり、しかもよく曲げられるエアロゲル(低密度多孔体)を開発した、と京都大学などの研究グループが発表した。エアロゲルは熱伝導率が低く断熱性に優れ、省エネルギー材料として期待されるが、壊れやすいという難点があった。材料にシリコンを使ったほか、触媒などを工夫して実現した。省エネルギーにつながり、建築や芸術などに利用が広がりそうだ。

- ## 2/5 アステラス、今期最終を 32% 下方修正

アステラス製薬が2月5日大引け後(15:00)に決算(国際会計基準=IFRS)を発表。24年3月期第3四半期累計(4-12月)の連結最終利益は前年同期比65.3%減の503億円に大きく落ち込んだ。併せて、通期の同利益を従来予想の850億円→580億円(前期は987億円)に31.8%下方修正し、減益率が13.9%減→41.2%減に拡大する見通しとなった。

- 2/6 研究室冷凍庫の故障で 30 年間の検体ためにスウェーデン

スウェーデンの首都ストックホルムにある医科大学、カロリンスカ研究所 (Karolinska Institute) で 30 年以上前から収集されてきた研究用の検体が、昨年のクリスマス休暇中に起きた冷凍庫の故障により台無しになっていたことが分かった。同研究所が 5 日、明らかにした。

2/6 胎児にブタ腎臓移植計画 国内初、透析までの「橋渡し」 慈恵医大など

重い腎臓病の胎児に対し、ブタの腎臓を一時的に移植する臨床研究を東京慈恵会医科大などが計画していることが 6 日、分かった。出産後に透析を受けるまでの「橋渡し」とするもので、国の委員会に研究計画を年内にも申請することを目指す。実現すれば、動物の臓器を人に移植する「異種移植」としては国内初のケースになる。

2/6 アステラス製薬が癌患者リンパ節染色剤 pudexacianinium chloride の Ph2 試験を中止

2/7 エーザイのアルツハイマー病薬 Leqembi、昨年 12 月末までの 3 か月間の売上は 11 億円

去年 7 月に米国で本承認され、日本では去年 12 月 20 日に発売開始されたエーザイのアルツハイマー病薬 Leqembi(レケンビ;lecanemab、レカネマブ)の昨年 10-12 月 3 か月間の売り上げが 11 億円(約 700 万ドル)だった。

2/8 酵素の老化抑制機能を解明 亜鉛と結合し活性酸素分解 京産大

ヒトなどの細胞内にある酵素「ERp18」が老化を抑制する機能を持っていることを、京都産業大の研究グループが解明した。細胞内にある亜鉛イオンと結合して、老化を進める活性酸素の一つ、過酸化水素を分解する。細胞の老化や酸化ストレスを原因とする病気の予防や治療法開発につながる可能性があるという。論文は 8 日付の米科学誌「セル・リポーツ」電子版に掲載された。

2/8 協和キリンが BridgeBio(本社:カリフォルニア州パロアルト)の軟骨形成不全症薬 infigratinib の日本での権利を取得

[For \\$100M, BridgeBio partners with Kyowa Kirin on infigratinib \(fiercepharma.com\)](https://www.fiercepharma.com/news/100m-bridgebio-partners-kyowa-kirin-infigratinib)

2/9 Ph2a 試験で有効だった肺線維症薬の日本での権利を日本新薬がスエーデンの Vicore から取得

[Vicore and Nippon Shinyaku Enter into an Exclusive License Agreement to Develop and Commercialize C21 in Japan | BioSpace](https://www.biospace.com/vicore-and-nippon-shinyaku-enter-into-an-exclusive-license-agreement-to-develop-and-commercialize-c21-in-japan)

2/12 FDA が、武田薬品の経口の好酸球性食道炎薬 Eohilia を承認

[FDA Approves Takeda's Eohilia As First Oral Treatment For Inflamed Esophagus \(msn.com\)](https://www.msn.com/en-us/health/science/fda-approves-takeda-s-eohilia-as-first-oral-treatment-for-inflamed-esophagus)

2/13 「異種移植」用のブタ、国内で初めて誕生 今夏にもサルへ移植の計画

明治大発ベンチャーのボル・メド・テック社(川崎市)は 13 日、人間に臓器を移植しても拒絶反応が起きないように遺伝子改変したブタが、日本で初めて生まれたと発表した。国内では人への移植をめざす研究チームも立ち上がり、今夏にも、このブタの腎臓をサルに移植することを計画しているという。ブタは、米国のバイオ企業 eGenesis(イージェネシス)社が作製したもの。通常のブタの臓器は、人に移植すると激しい拒絶反応が起きる。今回のブタはこれを抑えるため、10 種類のブタの遺伝子が改変されている。

2/14 LianBio(本社:ニュージャージー州プリンストン)が手持ちの 5 億 2,800 万ドルを株主に払って廃業

2/14 小野薬品が Shattuck(本社:ノースキャロライナ州デュラム)と共同で一つ二役の自己免疫/炎症疾患薬を作る

[Shattuck Labs Enters into Strategic Collaboration and License Agreement with Ono Pharmaceutical to Generate Bifunctional Fusion Proteins for the Treatment of Autoimmune and Inflammatory Diseases | BioSpace](#)

2/14 国内初の生体肝移植 永末直文さん死去 81 歳 島根大名誉教授

福岡県出身。島根医科大(現・島根大医学部)の助教授だった 89 年 11 月、先天性胆道閉鎖症の 1 歳男児に、父親の肝臓の一部を移植する生体肝移植の手術を国内で初めて行った。世界で 4 例目。男児は 9 カ月後に亡くなったが、その後、国内で生体肝移植が広がるきっかけとなった。

2/15 ティラノサウルス科の顎、日本で初めて発見

熊本県天草市などは、同県苓北町の約 7400 万年前の後期白亜紀の地層で、ティラノサウルス科の下顎の化石を発見したと発表した。同科の顎の骨の発見は日本初。

2/15 バンコク、大気汚染悪化で在宅勤務要請

世界の大気汚染を監視するウェブサイト「IQ エア (IQAir)」によると、人口約 1,100 万人のバンコクは 15 日午前、世界で最も汚染された都市ランキングの上位 10 位以内に入った。
微小粒子状物質 (PM2.5) 濃度は、世界保健機関 (WHO) の定める安全基準の 15 倍となった。
チャットチャート知事は、都の公務員は 15、16 両日は在宅勤務するよう指示。都内のネットワークに含まれる 151 の企業・団体、政府機関や民間部門にも協力を求めた。これにより、6 万人以上が影響を受けるとしている。

2/16 蕁麻疹への Sanofi の Dupixent (デュピクセント) 使用を日本が世界初承認

[Japan First in the World to Approve Dupixent® \(dupilumab\) \(globenewswire.com\)](#)

2/19 潰瘍性大腸炎を治療する Pfizer の Velsipity を FDA に続き欧州も承認

[European Commission Approves Pfizer's VELSIPITY® for Patients with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis | Business Wire](#)

2/20 Enhertu (エンハーツ; trastuzumab deruxtecan) に続く AstraZeneca/第一三共の ADC・Dato-DXd の承認申請を FDA が受理

[Datopotamab deruxtecan Biologics License Application accepted in the US for patients with previously treated advanced nonsquamous non-small cell lung cancer | Business Wire](#)

2/21 AbbVie の COO の Robert Michael 氏が 7 月に CEO に就任する

[AbbVie Announces Appointment of Robert A. Michael as Chief Executive Officer \(prnewswire.com\)](#)

2/22 Samsung Bioepis が Keytruda (キイトルーダ) の複製品 SB27 の Ph1 試験開始

Merck & Co の昨年売り上げ 250 億ドル超えの抗癌剤 Keytruda (pembrolizumab) の複製品 (バイオシミラー)・SB27 の Ph1 試験を Samsung Bioepis が開始。

2/23 Moderna の株価が予想外の 4Q 利益報告により 14% 近く上昇

赤字と予想されていた去年 4Q の利益 2 億 1,700 万ドル (\$217million) を報告した Moderna の株価が木曜日に 14% 近く上昇。

2/24 GSK が Vir(本社:カリフォルニア州サンフランシスコ)とのインフルエンザ薬提携打ち切り

[GSK, Vir end flu drug alliance, removing key piece of \\$345M pact \(fiercebiotech.com\)](https://www.fiercebiotech.com/gsk-vir-end-flu-drug-alliance-removing-key-piece-of-345m-pact)

2/26 ペルーで公衆衛生上の非常事態宣言、デング熱感染が拡大

ペルー政府は 26 日、熱波と豪雨によりデング熱が拡大していることを受け、ほぼ全土に公衆衛生上の非常事態を宣言した。

バスケス保健相は今年に入りデング熱による死者が 32 人に増えたと明らかにした。年初から 8 週間の感染者は 3 万 1,300 人と、前週時点の 2 万 4,981 人から大幅に増えた。

2/27 英国の AI 頼りのワクチン開発会社 Baseimmune が 1,130 万ドル調達

[Baseimmune Raises \\$11.3M in Series A funding to Develop Better Vaccines Faster | BioSpace](https://www.biospace.com/baseimmune-raises-11-3m-in-series-a-funding-to-develop-better-vaccines-faster)

2/28 Vivani Medical(本社:カリフォルニア州エメリービル)の株価が、マウス/ラットの体重減少効果で急高騰

[Vivani shares skyrocket as implant reduces weight in mice | Reuters](https://www.reuters.com/healthcare/vivani-shares-skyrocket-as-implant-reduces-weight-in-mice-2020-02-28/)

2/29 ブタ臓器「異種移植」、国内の複数医療機関が計画…サル移植実験を年内にも

ブタの臓器を人に移植する「異種移植」を巡り、国内の複数の医療機関が臨床応用に向けた準備を進めていることがわかった。今年から来年にかけ、ブタの腎臓や心臓、膵臓(すいぞう)の組織などをサルに移植する実験を開始し、数年以内に人への応用を目指す。

2/29 世界初のタバコ禁止法律をニュージーランドが撤回

ニュージーランドの将来の世代にタバコを売ることを禁じる世界初の法律を今週火曜日 27 日に撤回すると同国政府が発表。

2009 年 1 月 1 日以降生まれへのタバコ販売を禁止し、タバコのニコチン含量を減らし、タバコ小売りを 90%強減らすという法律は前政権の下で成立し、今年 7 月から施行されるはずだったが、現連立政権がその法律を無効にすることを 27 日に決定。

2/29 世界の肥満人口 10 億人突破 子ども 4 倍、低・中所得国で急増

世界で肥満と分類される大人や子どもが 10 億人を突破したという調査結果が 2 月 29 日、医学誌ランセットに発表された。

同日記者会見した論文の筆頭筆者で英インペリアル・カレッジ・ロンドン教授のマジド・エツァティ氏によると、予想よりも早く 10 億人に到達したのは、低・中所得国で栄養不良の形態が低体重から肥満へと急激に移り変わったことが一因だった。

3/1 新属新種の植物「ムジナノシヨクダイ」を発見 鹿児島・肝付の山林

光合成をしない植物「タヌキノシヨクダイ」の仲間で、新属新種の植物を発見したと、神戸大や鹿児島大などの研究チームが発表した。ほとんどが土の中に埋まっていることから、地中をすみかとする「ムジナ(アナグマ)」にちなんで「ムジナノシヨクダイ」と名付けられた。

[企業関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

今月の研究関連ニュース/他

1. 腸内細菌叢が呼吸器ウイルス感染症の重症度に影響を与える
-マウス実験
2. 肥満における2型糖尿病の背後にある細胞機能の破壊 -マウス実験
3. 関節リウマチの炎症と動脈閉塞を逆転させる新しい治療法
-マウス実験
4. 実験用雌マウスは、屋外では、野生マウスとは非常に異なる行動を示す
5. 断食を模倣したダイエットは、疾病のリスク要因を低減し、生物学的年齢を減少させる -マウス実験
6. 代謝性疾患は腸内微生物叢や卵巣ホルモンの喪失によって引き起こされる可能性がある -マウス研究
7. 肥満による摂食時の代謝異常をマウス肝臓のトランスオミクスネットワーク解析により解明
肥満に伴う代謝異常は食餌状態(摂食・絶食)によって異なる

1. 腸内細菌叢が呼吸器ウイルス感染症の重症度に影響を与える -マウス実験

日付: 2024 年 1 月 30 日

ソース: ジョージア州立大学

概要:

ジョージア州立大学の生物医学科学研究所にある Center for Translational Antiviral Research の研究者らによると、マウスの腸内に存在する微生物叢の構成は、マウスが呼吸器ウイルス感染症に対してどれだけ感受性があるか、およびこれらの感染症の重症度に影響を与える、としている。

「Cell Host & Microbe」誌に発表されたこの研究結果によれば、腸内に存在する細菌種である『分節繊毛菌』は、この菌が自然に獲得された場合または投与された場合に、マウスをインフルエンザウイルス感染から保護した。

この保護効果は、呼吸器合胞体ウイルス (RSV) および重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 (SARS-CoV-2、COVID-19 の原因ウイルス) にも適用された。

研究者らは微生物叢に違いを持つマウスと、分節繊毛菌の存在または不在だけが異なるマウスを調査した。感染後数日後に肺のウイルス量を測定し、異なる動物グループの微生物叢の性質に応じてその値が大きく異なることが明らかになった。

これが人間にも当てはまる場合、将来的な病気の進行リスク評価に重要な影響を与える可能性がある、としている。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

< 英文 > [Gut microbiota influence severity of respiratory viral infection | ScienceDaily](#)

Gut microbiota influence severity of respiratory viral infection

Date:

January 30, 2024

Source:

Georgia State University

Summary:

The composition of microbiota found in the gut influences how susceptible mice are to respiratory virus infections and the severity of these infections.

The composition of microbiota found in the gut influences how susceptible mice are to respiratory virus infections and the severity of these infections, according to researchers from the Center for Translational Antiviral Research in the Institute for Biomedical Sciences at Georgia State University.

The findings, published in the journal *Cell Host & Microbe*, report that segmented filamentous bacteria, a bacterial species found in the intestines, protected mice against influenza virus infection when these bacteria were either naturally acquired or administered.

This protection against infection also applied to respiratory syncytial virus (RSV) and severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), the virus that causes COVID-19. To maintain this protection, the study noted that segmented filamentous bacteria required immune cells in the lungs called basally resident alveolar macrophages.

In this study, the researchers investigated how differences in specific microbial species can impact outcomes of respiratory virus infections and how they might do so, which hasn't been well defined previously.

They studied mice with discrete microbiome differences and mice differing in only the presence or absence of segmented filamentous bacteria.

Viral titers in the lung were measured several days after infection and varied significantly depending on the nature of the microbiome of the different animal groups.

"These findings uncover complex interactions that mechanistically link the intestinal microbiota with the functionality of basally resident alveolar macrophages and severity of respiratory virus infection," said Dr. Andrew Gewirtz, co-senior author of the study and Regents' Professor in the Institute for Biomedical Sciences at Georgia State.

The study found that in segmented filamentous bacteria-negative mice, basally resident alveolar macrophages were quickly depleted as respiratory virus infection progressed.

However, in segmented filamentous bacteria-colonized mice, basally resident alveolar macrophages were altered to resist influenza virus infection depletion and inflammatory signaling.

The basally resident alveolar macrophages disabled influenza virus, in large part by activating a component of the immune system referred to as the complement system.

"We find it remarkable that the presence of a single common commensal bacterial species, amidst the thousands of different microbial species that inhabit the mouse gut, had such strong impacts in respiratory virus infection models and that such impacts were largely attributable to reprogramming of basally resident alveolar

macrophages," said Dr. Richard Plemper, co-senior author of the study, Regents' Professor and director of the Center for Translational Antiviral Research at Georgia State.

"If applicable to human infections, these findings will have major implications for the future risk assessment of a patient to advance to severe disease."

"We find it highly unlikely that segmented filamentous bacteria is the only gut microbe capable of impacting the phenotype of alveolar macrophages, and consequently, proneness to respiratory virus infection," Gewirtz said.

"Rather, we hypothesize that gut microbiota composition broadly influences proneness to respiratory virus infection. Microbiota mediated programming of basally resident alveolar macrophages may not only influence the severity of acute respiratory virus infection, but may also be a long-term post-respiratory virus infection health determinant."

The study's primary authors were virologist Carolin M. Lieber from the Center for Translational Antiviral Research and immunologist Vu L. Ngo from the Institute for Biomedical Sciences at Georgia State.

Other contributing authors were Hae-ji Kang and Michal Kuczma of the Institute for Biomedical Sciences at Georgia State and Kaori Sakamoto of the University of Georgia.

The study is funded by the National Institutes of Health's National Institute of Allergy and Infectious Diseases.

Story Source:

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

Journal Reference:

1. Vu L. Ngo, Carolin M. Lieber, Hae-ji Kang, Kaori Sakamoto, Michal Kuczma, Richard K. Plemper, Andrew T. Gewirtz. **Intestinal microbiota programming of alveolar macrophages influences severity of respiratory viral infection.** *Cell Host & Microbe*, 2024; DOI: [10.1016/j.chom.2024.01.002](https://doi.org/10.1016/j.chom.2024.01.002)
-

2. 肥満における 2 型糖尿病の背後にある細胞機能の破壊 –マウス実験

日付: 2024 年 2 月 1 日

ソース: ゲオテボリ大学

概要:

肥満の中でなぜ一部の人だけが 2 型糖尿病になるのかを説明する新しいメカニズムが、スウェーデンのゲオテボリ大学の研究で発見された。

米科学アカデミー紀要に掲載されているこの研究によると、体内の『クリーニング細胞』の機能が乱れ、これが原因で肥満の人々の一部が糖尿病になる可能性があるとされている。この研究はマウスで行われたが、同様のメカニズムが人間にも当てはまる可能性が示唆されている。

肥満がインスリン抵抗性と 2 型糖尿病のリスクを高めることはよく知られている。また、体重が増加した人の中には病気に罹患する人とならない人がいることもよく知られている。これらの違いの理由は明確ではないが、この研究において、それは体脂肪の量よりも脂肪組織の機能に関連している、としている。

体重増加により、脂肪組織内の成長する脂肪細胞にスペースを作るために構造タンパク質であるコラーゲンの分解が増加する。そして肥満やインスリン抵抗性において、クリーニング細胞であるマクロファージの機能が無効化され、コラーゲンの断片が脂肪組織に蓄積されることが判明。これまで問題視されていなかったが、この研究ではコラーゲンの断片が単なる廃棄物ではなく、炎症や細胞分裂などの様々な細胞過程に積極的に影響を与えることが示されている。この過程は、体重増加中の正常な脂肪組織の機能維持から、いくつかのケースで病原性に変わる可能性がある。

すなわち、体重増加により、コラーゲンと呼ばれる構造蛋白質の分解が増加し、このプロセスが肥満とインスリン抵抗性において乱れることで、糖尿病の原因となる可能性がある、としている。この研究は 2 型糖尿病の新しい予防や治療法の手がかりになる、と期待されている。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

< 英文 > [Disrupted cellular function behind type 2 diabetes in obesity | EurekAlert!](#)

NEWS RELEASE 1-FEB-2024

Disrupted cellular function behind type 2 diabetes in obesity

[Peer-Reviewed Publication](#)

UNIVERSITY OF GOTHENBURG



IMAGE:

PROFESSOR INGRID WERNSTEDT ASTERHOLM, SAHLGRENSKA ACADEMY AT THE UNIVERSITY OF GOTHENBURG.

[view more](#)

CREDIT: PHOO BY JOSEFIN BERGENHOLTZ

Disrupted function of “cleaning cells” in the body may help to explain why some people with obesity develop type 2 diabetes, while others do not. A study from the University of Gothenburg describes this newly discovered mechanism.

It is well known that obesity increases the risk of insulin resistance and type 2 diabetes. It is also well known that some people who gain weight suffer from the disease and others do not. The reasons for these differences are not clear, but they are related to the function of the adipose tissue rather than the amount of body fat.

The current study, published in the journal *PNAS*, is mainly based on experiments in mice, but the research indicates that the newly discovered mechanism also applies to humans.

Weight gain increases the breakdown of the structural protein collagen to make room for the growing fat cells within adipose tissue. Collagen is a natural building block in the body that provides strength to cartilage, muscles, and skin.

The breakdown of collagen is handled by macrophages, a type of white blood cell that is part of the immune system. Macrophages are involved in the destruction of invading bacteria, but they also engulf and digest damaged cells and debris such as degraded collagen in adipose tissue during weight gain.

The macrophage function is impaired in obesity

The collagen is fragmented by enzymatic degradation outside the fat cells, and the collagen fragments are then engulfed by macrophages for complete degradation. What this study shows and describes is how highly regulated this uptake of collagen fragments is.

And it is fast when it works properly. However, this function of macrophages was found to be deactivated in obesity and insulin resistance, leading to the accumulation of collagen fragments in adipose tissue.

While this has not been considered a problem until now, the study shows that collagen fragments are not just debris, but actively influence various cellular processes such as inflammation and cell division.

The process thus goes from maintaining normal adipose tissue function during weight gain, to becoming pathogenic in some cases. When samples of human macrophages were exposed to diabetes-like conditions, they also lost their ability to “clean up” collagen.

Identification and prevention

The study was carried out by a research team at the Sahlgrenska Academy, University of Gothenburg, led by Ingrid Wernstedt Asterholm, Professor in Physiology.

“When adipose tissue grows, macrophages help the remodel the tissue in a controlled way. Exactly why this mechanism is sometimes deactivated is difficult to say, but perhaps it happens when there is at a certain, genetically determined, degree of adiposity” she says.

“It is our hope that these results ultimately lead to new strategies for preventing or treating type 2 diabetes. It is also conceivable that certain collagen fragments could serve as measurable biological markers, for example to identify individuals at higher risk of developing type 2 diabetes.”

JOURNAL

Proceedings of the National Academy of Sciences

DOI

[10.1073/pnas.2313185121](https://doi.org/10.1073/pnas.2313185121)

METHOD OF RESEARCH

Experimental study

SUBJECT OF RESEARCH

Animals

ARTICLE TITLE

A Macrophage-Collagen Fragment Axis Mediates Subcutaneous Adipose Tissue Remodeling in Mice

ARTICLE PUBLICATION DATE

1-Feb-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.

3. 関節リウマチの炎症と動脈閉塞を逆転させる新しい治療法 -マウス実験

日付: 2024 年 2 月 5 日

ソース: ロンドン クイーン・メアリー大学

概要:

「Nature Communications」誌に掲載されているロンドンのクイーン・メアリー大学の研究者らによるマウスを対象とした研究で、体内の RvT4 分子のレベルを増やすことが、体の自己防御機構、マクロファージの能力を向上させ、局所の炎症を減少させ、血管の閉塞を除去するのに役立つことが示された。

このプロセスの理解の進展は、関節リウマチ(RA)患者で心血管疾患のリスクが高い人々に対してより良い治療法への道を開く可能性がある。関節の炎症の症状に加えて、この状態の人は他の人と比べて血管疾患を発症するリスクが 2 倍になり、これにより深刻な合併症や早期死亡のリスクが高まる。

RA 患者の血管疾患の原因をより良く理解するために、研究者らは 13 シリーズのレゾルビン(RvTs)と呼ばれる分子群の役割を探求した。実験的な関節炎では、これらの分子のうちの 1 つ、RvT4 のレベルが著しく低下しており、これは血管疾患の程度と関連しており、この研究は、なぜそうなるのかを探るものであった。

この研究では、関節炎のマウスに RvT4 を投与すると、動脈の炎症が減少し、病気の動脈に蓄積したリンパ球を解放することでマクロファージ(病気の血管に蓄積する白血球の一群)を再プログラムすることが示された。研究者らは、これらのリンパ球はマクロファージが通常行うはずの死んだ細胞のクリアリングと局所の炎症の減少を妨げていたことを観察した。

このリンパ球の負担から解放されると、マクロファージは通常よりもはるかに効果的に移動し、作業して動脈硬化の原因を減少させることができた、としている。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

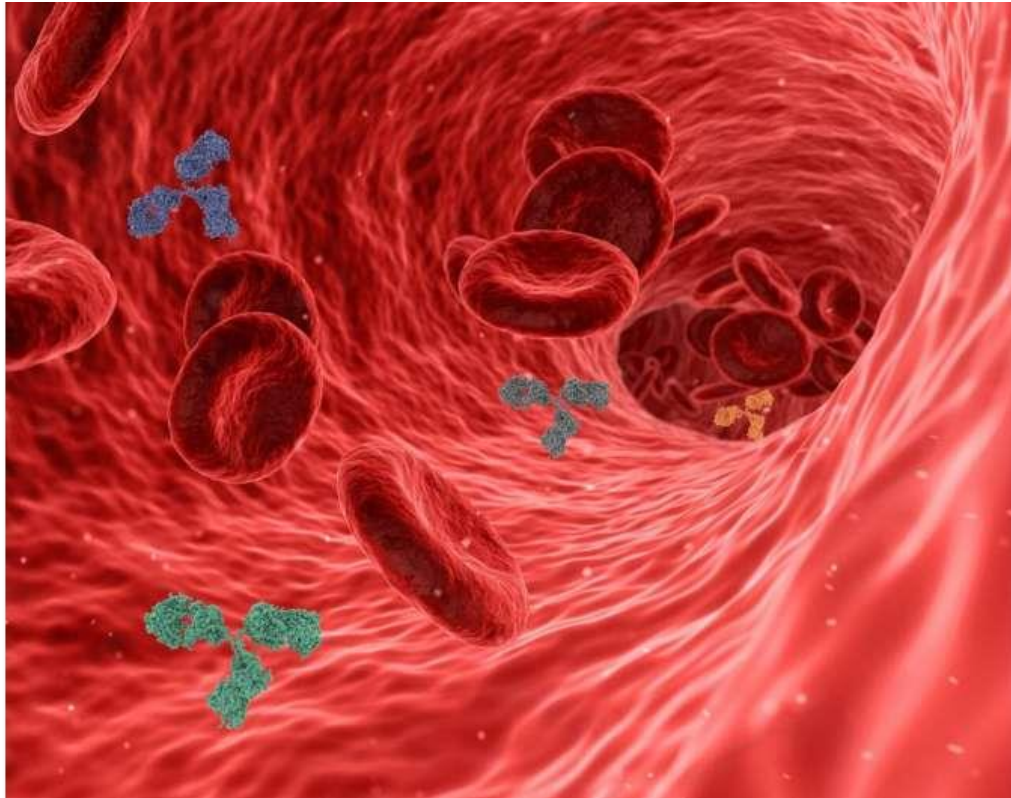
< 英文 > [Study finds new treatment to reverse inflammation and arterial blockages in rheumatoid arthritis \(medicalxpress.com\)](#)

FEBRUARY 5, 2024

[Editors' notes](#)

Study finds new treatment to reverse inflammation and arterial blockages in rheumatoid arthritis

by [Queen Mary, University of London](#)



Credit: Pixabay/CCo Public Domain

Researchers from Queen Mary University of London have found that the molecule RvT4 enhances the body's natural defenses against atherosclerosis (hardening of the arteries) in patients with rheumatoid arthritis.

Studies in mice undertaken by researchers from Queen Mary University of London's William Harvey Research Institute and Center for Inflammation and Therapeutic Innovation show that increasing levels of the RvT4 molecule in the body improves the ability of the body's own defense mechanisms (macrophages) to reduce local inflammation and remove blockages in blood vessels. This breakthrough in understanding the processes involved could lead to better treatments for people who have rheumatoid arthritis (RA), and who are at higher risk of developing cardiovascular disease.

Rheumatoid arthritis (RA) is the most common form of inflammatory arthritis in the UK and affects around 1% of the population. Approximately 10,000 people receive a diagnosis of RA every year. Alongside the more widely-known symptoms of joint inflammation, people with the condition are also twice as likely as others to develop blood vessel disease. This can lead to serious complications and an increased risk of premature death.

One type of blood vessel disease seen in people with RA is atherosclerosis, which is caused by a build-up of fatty material called 'plaque' along the artery walls. This build-up causes the arteries to harden and narrow, making it more difficult to circulate blood around the body. These blockages can also break free, causing heart attacks and strokes. Understanding the reasons why RA patients are at increased risk of these cardiovascular problems is critical in developing better treatments for this group and others.

To gain a better understanding of the causes of blood vessel disease in patients with RA, researchers explored the role of a group of molecules called 13-series resolvins (RvTs). In experimental arthritis the levels of one of these molecules, RvT4, are markedly reduced, a phenomenon that associates with a higher degree of blood vessel disease. This study was designed to explore why this might be the case.

Published in *Nature Communications*, the study found that treating arthritic mice with RvT4 reduced blood vessel inflammation by re-programming macrophages—a group of white blood cells that accumulate in the diseased vessels—to release stored lipids.

Researchers observed that these lipids were preventing the macrophage from carrying out their usual work of clearing dead cells and reducing localized inflammation in blood vessels. Once freed of their lipid burden, the macrophages were able to move and work much more effectively to reduce the causes of atherosclerosis. The observation that RvT4 restores protective macrophage biological activities is an exciting finding.

RA patients also often present with metabolic dysfunction and this is thought to exacerbate vascular disease. The study found that administration of RvT4 to mice engineered to develop characteristics of metabolic dysfunction, advanced atherosclerosis, and arthritis led to an overall decrease in lipoprotein-associated cholesterol in plasma and an increase in the ratio of HDL-associated cholesterol to total cholesterol.

Jesmond Dalli, Professor in Molecular Pharmacology and Lipid Mediator Unit Director at the William Harvey Institute, Queen Mary University of London, said, “The study is important because it identifies for the first time the loss of RvT4 production as a potential new cause of blood vessel inflammation in the context of arthritis, offering a mechanistic explanation on the cause of this important disease in RA patients. It also showed that RvT4 restores the biological activities of lipid loaded macrophages by promoting lipid breakdown and efflux from the cells, an observation that can guide the development of new treatments to limit the incidence and/or severity of cardiovascular disease in patients with RA.”

Victoria King, Director of Funding and Impact at Barts Charity said, “This exciting new discovery helps to explain why certain patients with rheumatoid arthritis are more likely to develop blood vessel disease. This could pave the way for the development of new treatments for these patients to help them live longer and healthier lives.”

Dysregulation of macrophage biological responses by lipid accumulation is also involved in the onset and development of many other conditions, including obesity. Medicines derived from RvT4 or RvT4-based compounds may therefore be useful to limit inflammation and promote the release of accumulated lipids out of macrophages in patients with a number of other medical conditions.

More information: Resolvin T4 enhances macrophage cholesterol efflux to reduce vascular disease, *Nature Communications* (2024). DOI: [10.1038/s41467-024-44868-1](https://doi.org/10.1038/s41467-024-44868-1)

Journal information: [Nature Communications](#)

Provided by [Queen Mary, University of London](#)

4. 実験用雌マウスは、屋外では、野生マウスとは非常に異なる行動を示す

日付:2024 年 2 月 14 日

ソース:コーネル大学

概要:

コーネル大学の新しい研究では、大規模な屋外の囲いでの実験を通じて実験用マウスの社会行動を調査するという初めての試みをしている。

「BMC Biology」誌に掲載されたこの研究では、実験用マウスを大規模な屋外の囲いに配置した。そこで雄の行動は野生マウスと同様であったが、雌は野生マウスとは大きく異なる行動を示した。

研究では、最も研究されている実験用マウス株である遺伝的に均一な C57BL/6J と、元々ニューヨーク州北部で捕獲されたハウスマウスを各個体が遺伝的に異なるように改良されたマウスを比較した。

900 万件のデータポイントを収集した結果、研究者らは雄の C57 マウスと野生マウスが屋外に置かれた場合には互いに同様の行動をすることを発見した。研究室では、マウスは他のマウスと一緒に靴箱ほどの大きさのケージに入れて飼育されており、スペースが限られている場合、彼らは支配的な雄がそのエリアを支配するヒエラルキーを作成する。しかし、屋外に置くと、雄は自分の縄張りを確立する。

雄と同じように、野生の雌も十分なスペースがある場合、餌や巣の資源をめぐる競争してお互いを避ける。但し、雄とは異なり、複数の雌が同じ空間を共有する場合があります、その場合は姉妹で共有する。一方、広々とした囲いの中にいる実験用の雌は、姉妹との優先的な交流を示さず、毎晩どこへでも出かける。

この研究では、十分なスペースを与えて放っておくと、マウスは時間の半分以上を一人で過ごすことを選択することも明らかになった。

この研究は、実験用マウスを生物として理解することが重要であり、特に社会行動のモデルとしてマウスを使用する生物医学研究に広範な影響を与える可能性がある、としている。結果は、実験室での狭いケージ生活とは異なる社会構造を示唆しており、これが健康予測の研究にも関連する可能性がある。

この研究は米国農務省と国立衛生研究所の助成金で行われた。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

< 英文 > [Female lab mice behave very differently when placed outdoors | ScienceDaily](#)

Female lab mice behave very differently when placed outdoors

Date:

February 14, 2024

Source:

Cornell University

Summary:

A new study has examined social behavior of lab mice in large outdoor enclosures.

FULL STORY

A new Cornell University study is the first to examine social behavior of lab mice in large outdoor enclosures.

The research, published in the journal *BMC Biology*, took lab mice and placed them in large outdoor enclosures.

The researchers found that male behavior was essentially the same as genetically wild mice, but females displayed radically different behaviors.

"Given how much of biomedical research is carried out on a single strain of lab mice, it is critical that we understand them as organisms," said senior author Michael Sheehan, associate professor of neurobiology and behavior.

"The findings have broad implications for all biomedical studies using lab mice but especially those that use mice as a model of social behavior," Sheehan said.

At the same time, the study's insights don't necessarily invalidate previous research, he said.

In the study, the researchers compared the most studied lab mouse strain -- genetically uniform C57BL/6J -- against house mice whose ancestors were caught in upstate New York and have been outbred so every individual is genetically distinct.

In each replicate trial, 10 male and 10 female C57 mice were placed in 5,000-square-foot enclosures for a 10-day trial and were compared to control trials with genetically wild mice.

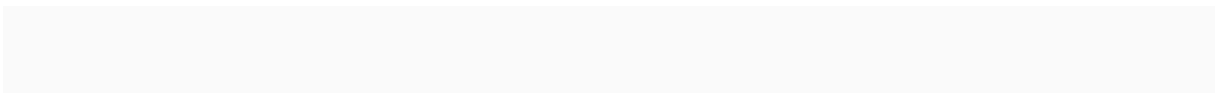
After collecting 9 million data points, the researchers found that male C57 mice and wild mice behaved similarly to each other when placed outdoors.

In the lab, mice are housed with other mice in shoe box-sized cages.

When space is limited, they create a hierarchy where a dominant male rules the area.

But when placed outdoors, males will establish their own territories.

"Which is exactly what people have reported from wild mouse populations: When you give them space, a fundamental feature of their social structure is that they will make territories -- a behavior that we simply can't study in the lab," Sheehan said.



Much like males, when wild females have plenty of space, they avoid each other as they compete for food or nesting resources.

They differ from males in that sometimes multiple females will share a space together, and when they do, it is with sisters.

The lab females in spacious enclosures, on the other hand, often go everywhere, every night.

"The lab females also don't show any preferential interactions with their sisters, they essentially interact randomly with every other female," Sheehan said.

Since all the lab mice are genetically identical, it is hard to know whether the behavioral differences between wild and lab mice occur because it is harder for individual lab mice to tell each other apart or if there is a more fundamental difference to their social structures, Sheehan said.

The study also revealed that when left to themselves with plenty of space, the mice choose to spend more than half their time alone.

In the lab, mice spend their entire lives in small cages with up to four other mice.

The findings could have relevance on studies that examine social isolation as a predictor of health, Sheehan said.

The researchers also found that these results were highly repeatable between trials.

Despite all the complexity of social interactions in large groups, given the same initial starting conditions the two genotypes reliably produced different social structures.

"It opens the door to experimentally manipulate the demographic or genetic composition of free-living populations to ask questions about how realistic natural social environments affect health, fitness and life outcomes for individuals," Sheehan said.

The study was funded by the U.S. Department of Agriculture and the National Institutes of Health.

Story Source:

[Materials](#) provided by [Cornell University](#). Original written by Krishna Ramanujan, courtesy of the Cornell Chronicle. *Note: Content may be edited for style and length.*

Journal Reference:

1. Caleb C. Vogt, Matthew N. Zippel, Daniel D. Sprockett, Caitlin H. Miller, Summer X. Hardy, Matthew K. Arthur, Adam M. Greenstein, Melanie S. Colvin, Lucie M. Michel, Andrew H. Moeller, Michael J. Sheehan. **Female behavior drives the formation of distinct social structures in C57BL/6J versus wild-derived outbred mice in field enclosures.** *BMC Biology*, 2024; 22 (1) DOI: [10.1186/s12915-024-01809-0](https://doi.org/10.1186/s12915-024-01809-0)

5. 断食を模倣したダイエットは、疾病のリスク要因を低減し、生物学的年齢を低下させる –マウス実験

日付: 2024 年 2 月 20 日

ソース: 南カリフォルニア大学

概要:

南カリフォルニア大学 (USC) による新しい研究によれば、断食を模倣したダイエットサイクルは、実験用マウスにおいて、また人間においても、免疫システムの老化兆候やインスリン抵抗性、肝臓脂肪を減少させ、生物学的年齢を低下させる可能性がある。

2 月 20 日に「Nature Communications」誌に掲載された USC Leonard Davis School of Gerontology が主導したこの研究により、FMD (断食を模倣したダイエット) の有益な効果がさらに裏付けられた。FMD は、5 日間のダイエットで、不飽和脂肪が豊富で総カロリー、タンパク質、炭水化物が低いもので、水だけの断食の効果を模倣しつつ、必要な栄養を提供する。この研究は、食事療法によって人々を生物学的に若返らせる初めてのものであり、生物学的年齢の低下が確認された。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

< 英文 > [Fasting-like diet lowers risk factors for disease, reduces biological age in humans | ScienceDaily](#)

Fasting-like diet lowers risk factors for disease, reduces biological age in humans

Date:

February 20, 2024

Source:

University of Southern California

Summary:

Cycles of a diet that mimics fasting can reduce signs of immune system aging, as well as insulin resistance and liver fat in humans, resulting in a lower biological age, according to a new study.

FULL STORY

Cycles of a diet that mimics fasting can reduce signs of immune system aging, as well as insulin resistance and liver fat in humans, resulting in a lower biological age, according to a new USC Leonard Davis School of Gerontology-led study.

The study, which appears in *Nature Communications* on Feb. 20, adds to the body of evidence supporting the beneficial effects of the fasting-mimicking diet (FMD).

The FMD is a five-day diet high in unsaturated fats and low in overall calories, protein, and carbohydrates and is designed to mimic the effects of a water-only fast while still providing necessary nutrients and making it much easier for people to complete the fast.

The diet was developed by the laboratory of USC Leonard Davis School Professor Valter Longo, the senior author of the new study.

"This is the first study to show that a food-based intervention that does not require chronic dietary or other lifestyle changes can make people biologically younger, based on both changes in risk factors for aging and disease and on a validated method developed by the Levine group to assess biological age," Longo said.

Previous research led by Longo has indicated that brief, periodic FMD cycles are associated with a range of beneficial effects.

They can:

- Promote stem cell regeneration
- Lessen chemotherapy side effects
- Reduce the signs of dementia in mice

In addition, the FMD cycles can lower the risk factors for cancer, diabetes, heart disease and other age-related diseases in humans.

The Longo lab also had previously shown that one or two cycles of the FMD for five days a month increased the healthspan and lifespan of mice on either a normal or Western diet, but the effects of the FMD on aging and biological age, liver fat, and immune system aging in humans were unknown until now.

Lower disease risks & more youthful cells

The study analyzed the diet's effects in two clinical trial populations, each with men and women between the ages of 18 and 70. Patients who were randomized to the fasting-mimicking diet underwent 3-4 monthly cycles, adhering to the FMD for 5 days, then ate a normal diet for 25 days.

The FMD is comprised of plant-based soups, energy bars, energy drinks, chip snacks, and tea portioned out for 5 days as well as a supplement providing high levels of minerals, vitamins, and essential fatty acids.

Patients in the control groups were instructed to eat either a normal or Mediterranean-style diet.

An analysis of blood samples from trial participants showed that patients in the FMD group had lower diabetes risk factors, including less insulin resistance and lower HbA1c results.

Magnetic resonance imaging also revealed a decrease in abdominal fat as well as fat within the liver, improvements associated with a reduced risk of metabolic syndrome.

In addition, the FMD cycles appeared to increase the lymphoid-to-myeloid ratio -- an indicator of a more youthful immune system.

Further statistical analysis of the results from both clinical studies showed that FMD participants had reduced their biological age -- a measure of how well one's cells and tissues are functioning, as opposed to chronological age -- by 2.5 years on average.

"This study shows for the first time evidence for biological age reduction from two different clinical trials, accompanied by evidence of rejuvenation of metabolic and immune function," Longo said.

The study, conducted by first authors Sebastian Brandhorst, USC Leonard Davis research associate professor, and Morgan E. Levine, founding principal investigator of Altos Labs and USC Leonard Davis PhD alumna, lends more support to the FMD's potential as a short-term periodic, achievable dietary intervention that can help people lessen their disease risk and improve their health without extensive lifestyle changes, Longo said.

"Although many doctors are already recommending the FMD in the United States and Europe, these findings should encourage many more healthcare professionals to recommend FMD cycles to patients with higher than desired levels of disease risk factors as well as to the general population that may be interested in increased function and younger age," Longo said.

Story Source:

[Materials](#) provided by [University of Southern California](#). Original written by Beth Newcomb. *Note: Content may be edited for style and length.*

Journal Reference:

1. Sebastian Brandhorst, Morgan E. Levine, Min Wei, Mahshid Shelehchi, Todd E. Morgan, Krishna S. Nayak, Tanya Dorff, Kurt Hong, Eileen M. Crimmins, Pinchas Cohen, Valter D. Longo. **Fasting-mimicking diet causes hepatic and blood markers changes indicating reduced biological age and disease risk.** *Nature Communications*, 2024; 15 (1) DOI: [10.1038/s41467-024-45260-9](https://doi.org/10.1038/s41467-024-45260-9)
-

6. 代謝性疾患は腸内微生物叢や卵巣ホルモンの喪失によって引き起こされる可能性がある – マウス研究

日付: 2024 年 2 月 22 日

ソース: イリノイ大学アーバナ・シャンペーン校

概要:

イリノイ大学アーバナ・シャンペーン校の研究者らが主導する新しい研究によれば、女性の性ホルモン喪失と腸内細菌叢の相互作用が、体重増加や肝臓脂肪、炎症関連遺伝子の発現など、代謝疾患を悪化させる可能性があることが分かった。この研究が、女性が更年期後に肥満や 2 型糖尿病などの代謝疾患のリスクが大幅に高まる理由を明らかにする手がかりとなるかもしれないとして、研究結果が「Gut Microbes」誌に掲載されている。研究者らは、高脂肪ダイエット誘導の肥満を雌マウスで作り出し、卵巣を摘出して女性ホルモンの喪失を模倣し、代謝および炎症の変化（腸内酵素も含む）を調査した。マウスの食餌は、高脂肪および低脂肪グループのいずれも同一量で、カロリーの内訳だけを異にした（高脂肪グループの脂肪割合はカロリーの 60%、低脂肪グループは 10%）。研究の第二段階では、卵巣があるかないかでマウスの糞便サンプルを収集し、無菌マウスに移植して、腸、肝臓、脂肪組織の体重増加、代謝および炎症活動への影響を調査した。結果として、卵巣と女性ホルモンの除去が腸および代謝器官の透過性と炎症を増加させ、高脂肪ダイエットはこれを悪化させたことを示し、腸内細菌叢が女性ホルモンの変化に反応し、代謝機能の悪化を助長することが分かった、としている。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

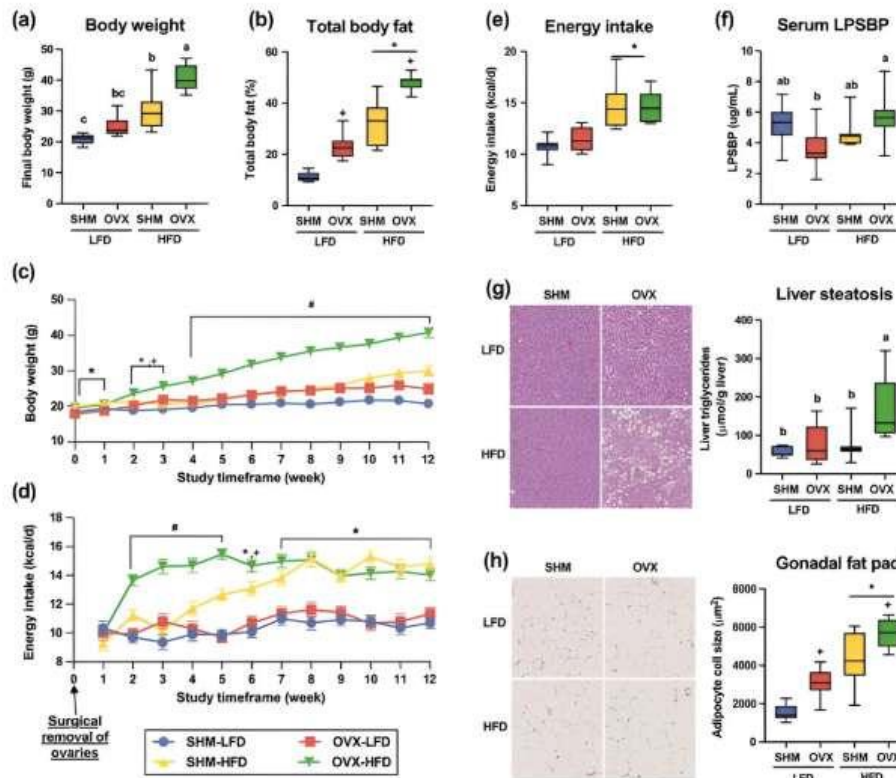
< 英文 > [Mice study suggests metabolic diseases may be driven by gut microbiome, loss of ovarian hormones \(medicalxpress.com\)](#)

FEBRUARY 22, 2024

[Editors' notes](#)

Mice study suggests metabolic diseases may be driven by gut microbiome, loss of ovarian hormones

by Sharita Forrest, [University of Illinois at Urbana-Champaign](#)



Animal characteristics of conventionally raised C57BL/6J mice that underwent either ovariectomy (OVX) or sham (SHM) surgery and fed either a low-fat (LFD) or a high-fat diet (HFD). Final body weight (a) and energy intake (b) at the end of the 12-week study period as well as body weight (c) and energy intake (d) throughout the study time frame are plotted. Total body fat assessed using EchoMRI (e), serum lipopolysaccharide binding protein (LPSBP) concentration (f), liver steatosis (g), and adipocyte cell size (h) were assessed at the end of the study. *denotes main diet effect; +denotes main surgery effect; interactions are denoted either by superscript letters in box plots or by # sign in line graphs, $p < .05$. Credit: *Gut Microbes* (2023). DOI: 10.1080/19490976.2023.2295429

The gut microbiome interacts with the loss of female sex hormones to exacerbate metabolic disease, including weight gain, fat in the liver and the expression of genes linked with inflammation, researchers found in a new rodent study.

The findings, [published](#) in the journal *Gut Microbes*, may shed light on why women are at significantly greater risk of metabolic diseases such as obesity and type 2 diabetes after menopause, when ovarian production of female sex hormones diminishes.

“Collectively, the findings demonstrate that removal of the ovaries and female hormones led to increased permeability and inflammation of the gut and metabolic organs, and the high-fat diet exacerbated these conditions,” said Kelly S. Swanson, the director of the Division of Nutritional Sciences and the Kraft Heinz Endowed Professor in Human Nutrition at the University of Illinois Urbana-Champaign who is a corresponding author of the paper. “The results indicated that the gut microbiome responds to changes in female hormones and worsens metabolic dysfunction.”

"This is the first time it has been shown that the response of microbiome to the loss of ovarian hormone production can increase metabolic dysfunction," said first author Tzu-Wen L. Cross, a professor of nutrition science and the director of the Gnotobiotic Animal Facility at Purdue University. Cross was a doctoral student at the U. of I. when she began the research.

"The gut microbiome is sensitive to sex hormone changes and can further impact the risk of disease development," she added.

Cross said early microbiome research, beginning around 2005, looked at how the microbiome contributes to obesity development, but most of those studies focused on males.

"Metabolic dysfunction that is driven by the loss of ovarian-function in menopausal women—and how much the gut microbiome contributes to that— has not been studied. The etiology is clearly very complex, but those gut-microbiome related factors are certainly components that we speculated play a role," she said.

The scientists created diet-induced obesity in female mice and simulated the loss of female sex hormones by removing the ovaries in half of the population to examine any metabolic and inflammatory changes, including those to enzymes in the gut. The diets for both groups of mice were identical except for the proportion of fat, which constituted 60% or 10% of calories for those in the high-fat and low-fat groups, respectively.

In the second leg of the study, fecal samples were harvested from mice with or without ovaries and implanted in germ-free mice to study the impact on weight gain and metabolic and inflammatory activity in the gut, liver and fat tissue.

"The mice that were recipients of the gut microbiome of ovariectomized mice gained more weight and fat mass, and they had greater expression of genes in the liver associated with inflammation, obesity, type 2 diabetes, fatty liver disease and atherosclerosis compared with those in the control group," Swanson said.

In assessing the severity of fatty tissue and triglyceride concentrations in the liver, the scientists found that the triglyceride levels were significantly higher and fatty deposits in the liver and groin were greater in the mice that consumed the high-fat diet compared with all other treatment groups, according to the study.

Those on the high-fat diet and those without ovaries had significantly larger fat cells, which are associated with cell death and the infiltration of macrophages—a type of white blood cell that destroys dead cells and microorganisms and secretes pro-inflammatory proteins. Along with elevated expression of the genes associated with inflammation and macrophage markers, these mice had lower expression of genes that are involved with glucose and lipid metabolism.

In the donor mice without ovaries that consumed the low-fat diet, the scientists found increased levels of beta-glucuronidase, an enzyme produced by the colon and some intestinal bacteria that breaks down and recycles steroidal metabolites such as estrogen and various toxins, including carcinogens.

The scientists also examined the expression of genes coding for tight-junction proteins, which affect cell membranes' permeability. They found that the mice without ovaries and those fed the high-fat diet had lower levels of these proteins in the liver and colon, which suggested their gut barriers were more permeable, compromised by either their diet or the absence of female hormones.

In the livers of the recipient mice that received transplants from donors without ovaries, the scientists found elevated expression levels of the gene for arginase-1, which plays a critical role in the elimination of nitrogenous waste. High levels of this protein have been associated with cardiovascular problems such as hypertension and atherosclerosis, according to the study.

More information: Tzu-Wen L. Cross et al, Gut microbiome responds to alteration in female sex hormone status and exacerbates metabolic dysfunction, *Gut Microbes* (2023). DOI: [10.1080/19490976.2023.2295429](https://doi.org/10.1080/19490976.2023.2295429)

Provided by [University of Illinois at Urbana-Champaign](#)

Explore further

[GKA improves glucose tolerance and induces hepatic lipid accumulation in mice with diet-induced obesity](#)

7. 肥満による摂食時の代謝異常をマウス肝臓のトランスオミクスネットワーク解析により解明

肥満に伴う代謝異常は食餌状態（摂食・絶食）によって異なる

日付: 2024 年 2 月 26 日

ソース: 東京大学

概要: <https://www.s.u-tokyo.ac.jp/ja/press/10119/>

東京大学大学院理学系研究科生物科学専攻の白云帆特任研究員、黒田真也教授、附属遺伝子実験施設の守田啓悟助教らによる研究グループは、奈良先端科学技術大学院大学の小鍛治俊也助教、新潟大学大学院医歯学総合研究科の松本雅記教授、幡野敦助教、東京医科歯科大学 M&D データサイエンスセンターの大野聡講師、理化学研究所生命医科学研究センターの柚木克之チームリーダー、金沢大学新学術創成研究機構の井上啓教授、稲葉有香准教授、東京大学大学院新領域創成科学研究科の鈴木穰教授、九州大学生体防御医学研究所の馬場健史教授、和泉自泰准教授、高橋政友助教、慶應義塾大学先端生命科学研究所の曾我朋義教授、平山明由准教授らと共同研究を行い、摂食時の肝臓における差分トランスオミクスネットワーク(図1)を構築し、肥満に伴う代謝異常の全容を明らかにしました。

本研究では、摂食時の野生型マウスと肥満モデルマウスの肝臓における差分トランスネットワークを新たに構築し、既に報告されていた絶食時の差分トランスオミクスネットワークと比較することにより、摂食時と絶食時で異なる病態を有することを解明しました(図 1)。通常のライフスタイルにおいては、絶食時よりも摂食時の方が生理的状态に近いため、本研究成果は肥満における代謝異常のメカニズム解明や、将来的に肥満に伴う代謝疾患の予防や治療に役立つと考えられます。



図 1: 肥満における代謝異常ネットワークの摂食時と絶食時における比較
網羅的計測から構築した肥満における摂食時の代謝異常ネットワークを構築し、既に報告されていた絶食時のネットワークと比較した。

肝臓は、摂食や絶食に応じてさまざまな代謝制御ネットワークを動員することによって全身の代謝恒常性を維持しています。摂食時には豊富に供給されるグルコースを利用し、絶食時に

はそれまでに蓄積していた脂肪を利用します。肥満は肝臓の代謝異常を引き起こし、2 型糖尿病などの生活習慣病の発症に重要な役割を果たしています。非常に多数の要因や分子が関わるため、マルチオミクス計測^(注 2)による全容解明が必要ですが、多くの研究においては、サンプリングのタイミングと最終摂食のタイムラグによる影響を除去するため、数時間以上の絶食処理を行ってから解析がなされていました。そのため、通常のライフスタイルにおける生理的狀態により近い摂食時のトランスオミクスネットワーク解析は行われていませんでした。

本研究では、自由に摂食できる条件下において、野生型マウスと肥満モデルマウス (ob/ob マウス: 食欲抑制ホルモンであるレプチンを欠損したマウス) の肝臓を採取し、マルチオミクス計測を行いました。すなわち、メタボローム (水溶性代謝物)^(注 3)、リポドーム (脂質)^(注 4)、トランスクリプトーム (遺伝子転写物)^(注 5)、プロテオーム (タンパク質)^(注 6)、リン酸化プロテオーム (タンパク質リン酸化)^(注 7)を計測しました。野生型マウスと肥満モデルマウスを比較して、変動している分子を同定しました。データベースを用いて、これらの分子の制御因子 (転写因子・キナーゼ) の活性を推定し、各分子間の制御関係 (発現・リン酸化制御、触媒、基質・産物、アロステリック制御)^(注 8)を同定しました。これら全ての情報を統合し、包括的代謝ネットワーク (差分トランスオミクスネットワーク) を構築しました。このネットワークを解析することで、肥満による病理的変化の同定が可能になります。

このようにして作成した差分トランスオミクスネットワークを、既に報告されていた絶食時における野生型マウスと肥満モデルマウスの差分トランスオミクスネットワークと比較しました (図 1)。その結果、肥満モデルマウスでは、摂食条件下においてもグルコースを十分に代謝することができず、脂肪酸代謝に依存している傾向が今回明らかになりました。特に摂食時では血糖値が高いにもかかわらず、肝臓での解糖系の中間代謝物が、野生型マウスと比較して減少していました。加えて、摂食時には肥満によってアデノシン三リン酸 (ATP)^(注 9)をはじめとした多くの代謝物が減少していました。このような減少を示した代謝物には、代謝酵素を負に制御するアロステリック制御因子 が数多く含まれており、これらの代謝経路が活性化されることが分かりました。このように新しい差分トランスオミクスネットワークを活用することで、摂食時と絶食時において、アロステリック制御が肥満という病態に対して対照的な寄与を有することが明らかとなりました。なお、転写因子^(注 10)を起点とする遺伝子制御ネットワークにおいては摂食時と絶食時で大きな差はないことから、代謝物による制御が環境の変化 (摂食・絶食) によって特に大きく変動することを示唆しています。本研究の成果は、将来的に肥満における代謝異常のメカニズム解明や、肥満に伴う代謝疾患の予防や治療に役立つと考えられます。(図 2)

摂食時にはアロステリック制御により 肥満で代謝が活性化される

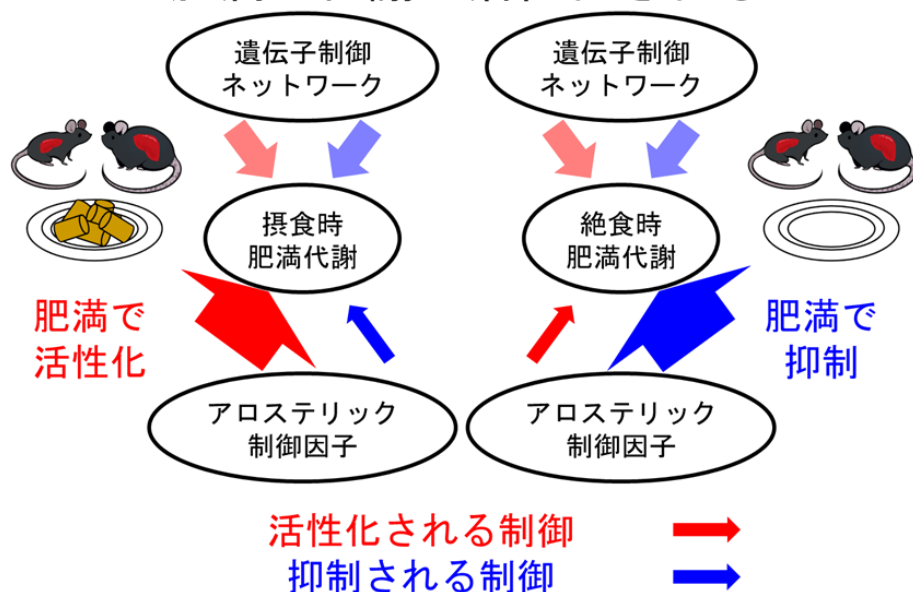


図 2: アロステリック制御が駆動する肥満病態の摂食状態における変化
摂食時には肥満の代謝ネットワークがアロステリック制御により活性化される。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

< 英文 > [Obesity disrupts normal liver function in mice | EurekAlert!](#)

NEWS RELEASE 26-FEB-2024

Obesity disrupts normal liver function in mice

Comparison of mice at feeding and fasting shows biological regulation is reversed due to obesity

[Peer-Reviewed Publication](#)

UNIVERSITY OF TOKYO

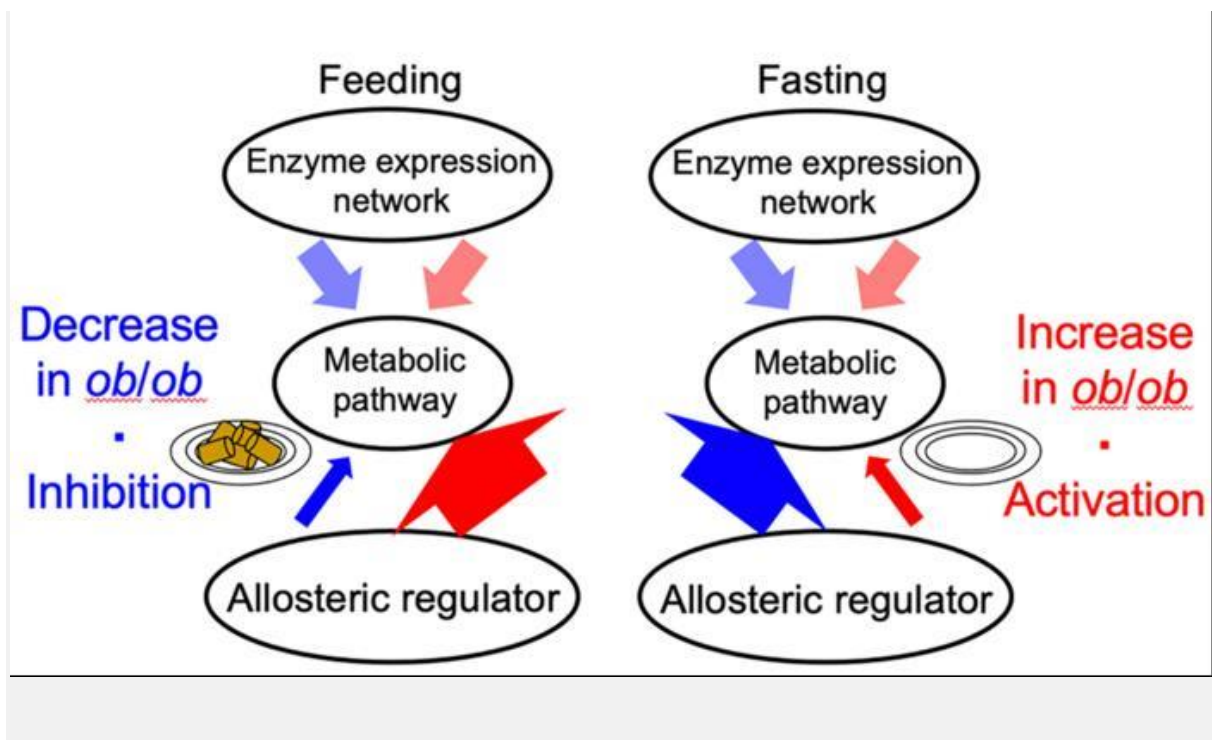


IMAGE:

AN ILLUSTRATION OF THE RESULTS OF THE TRANS-OMIC ANALYSIS. ALLOSTERIC REGULATION, WHICH CONTROLS METABOLISM, DECREASED IN TYPICAL MICE DURING FEEDING (THIN BLUE ARROW, LEFT) AND INCREASED DURING FASTING (THICK BLUE ARROW), BUT IN OBESE (*OB/OB*) MICE THE REVERSE OCCURRED (THICK AND THIN RED ARROWS). ENZYME EXPRESSION DID NOT CHANGE.

[view more](#)

CREDIT: 2023 SHINYA KURODA

Your liver plays a vital role in your metabolism, the biological process which converts food into energy. We know that being overweight can negatively affect metabolic activity, but not exactly how. To better understand this, researchers compared the livers of mice which were a typical weight with mice which were obese. They were surprised to find that biological regulation of metabolic activity, after a period of feasting and fasting, was reversed between them. In typical mice, allosteric regulation (the process which controls metabolism) was inhibited during feeding and activated when fasting. However, in obese mice, allosteric regulation increased during feeding and decreased when fasting. Investigating the reasons behind this reversed biological behavior could help health professionals understand how obesity affects the body and the development of disease.

The World Obesity Federation (WOF) estimates that by 2035, over 4 billion people will be overweight or living with obesity. This may lead to a rise in obesity-related health conditions, such as heart disease, nonalcoholic fatty liver disease and Type 2 diabetes. Identifying the causes and effects of obesity, which is now understood to be a complex disease, is key for physicians looking to provide support and help people stay healthy.

One known way that obesity can affect health is by impacting metabolism, the process by which our bodies take in, store and use energy from our food. Certain organs play key roles in this process, notably the liver. Not only is food processed there to provide energy, but it is one of the places where useful products at the end of the metabolic process are stored until we need them. To better understand the effects of obesity on the liver, researchers compared the livers of typical mice and obese mice after periods of feeding and fasting.

The team carried out trans-omics analysis, an approach where they gathered data on five sets of biological processes (multi-omics). They then combined these layers of data with information from biological databases to create a trans-omic network. This gave them an overview of how the different layers interacted. "We constructed a trans-omic network of metabolic reactions in the livers of mice that could feed freely. We then compared this with data we had previously gathered from mice that had fasted for 16 hours," explained Professor Shinya Kuroda from the Graduate School of Science at the University of Tokyo. "While enzyme and allosteric regulation which controls metabolism was suppressed in typical mice during feeding, we were surprised to find that the reverse occurred in obese mice and that this activity increased."

When we eat, our liver builds up stores of energy which is then released as needed, a system known as metabolic homeostasis. However, the researchers saw that in obese mice this equilibrium became dysregulated, i.e., normal function was disrupted, indicating a potential breakdown of the system. This could lead to metabolic disorders such as tiredness, lack of energy and decreased appetite. By contrast, they saw that transcriptional regulation, a process which regulates metabolism and controls cell activity at a genetic level, did not change much between feeding and fasting. This means that, compared to allosteric regulation, it is more stable and less affected by what we eat.

The team noted that what they observed may not only be evidence of disruption within the liver alone, but a change to broader metabolic cycles throughout the body. "Obesity is a metabolic disease, so to understand it, it is important to construct a trans-omic network with metabolome (the complete set of small-molecule chemicals) at its center," said Kuroda. "We are interested not only in the liver, but also how the products of metabolic reactions circulate between liver and muscle through the blood in obese mice, which is what we will be working on now."

#####

Paper Title:

Yunfan Bai, Keigo Morita, Toshiya Kokaji, Atsushi Hatano, Satoshi Ohno, Riku Egami, Yifei Pan, Dongzi Li, Katsuyuki Yugi, Saori Uematsu, Hiroshi Inoue, Yuka Inaba, Yutaka Suzuki, Misaki Matsumoto, Masatomo Takahashi, Yoshihiro Izumi, Takeshi Bamba, Akiyoshi Hirayama, Tomoyoshi Soga, and Shinya Kuroda. *Trans-omic analysis reveals opposite metabolic dysregulation between feeding and fasting in liver associated with obesity. iScience.* DOI: 10.1016/j.isci.2024.109121

Funding:

This research was supported by the Japan Society for the Promotion of Science (JSPS) KAKENHI Grant Numbers JP17H06300, JP17H06299, JP18H03979, JP21H04759, CREST, The Japan Science and Technology Agency (JST) (JPMJCR2123), and by the Uehara Memorial Foundation.

Y.B. receives funding from China Scholarship Council Grant Number 202008050067.

K.M. receives funding from a Grant-in-Aid for Early-Career Scientists JP21K15342.

T.K. receives funding from JSPS KAKENHI JP21K16349.

S.O. receives funding from a Grant-in-Aid for Early-Career Scientists JP21K14467.

K.Y. receives funding from JSPS KAKENHI Grant Number JP18H05431, and CREST, JST JPMJCR22N5

S.U. receives funding from JSPS KAKENHI Grant Number JP19J22134.

Y. Inaba receives funding from the Japan Agency for Medical Research and Development (AMED) through the Practical Research Project for Lifestyle related Diseases including Cardiovascular Diseases and Diabetes Mellitus Grant Number JP21ek0210156.

Y.S. receives funding from JSPS KAKENHI Grant Number JP17H06306.

M.T. receives funding from JSPS KAKENHI Grant Number JP20K15101.

Y.Izumi receives funding from JSPS KAKENHI Grant Number JP22H01883.

T.B. receives funding from JSPS KAKENHI Grant Number JP17H06304 and JP17H06299.

T.S. receives funding from AMED under Grant Number JP21zf0127001.

Useful Links

Graduate School of Science: <https://www.s.u-tokyo.ac.jp/en/>

Department of Biological Sciences: https://www.bs.s.u-tokyo.ac.jp/english/about_us/faculties/biology.html

Research Contact:

Professor Shinya Kuroda

Department of Biological Sciences

Graduate School of Science, The University of Tokyo

Hongo 7-3-1, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033

Email: skuroda@bs.s.u-tokyo.ac.jp

Tel.: +81 3 5841 4697

Press contact:

Mrs. Nicola Burghall

Public Relations Group, The University of Tokyo,

7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8654, Japan

press-releases.adm@gs.mail.u-tokyo.ac.jp

About the University of Tokyo

The University of Tokyo is Japan's leading university and one of the world's top research universities. The vast research output of some 6,000 researchers is published in the world's top journals across the arts and sciences. Our vibrant student body of around 15,000 undergraduate and 15,000 graduate students includes over 4,000 international students. Find out more at www.u-tokyo.ac.jp/en/ or follow us on Twitter at @UTokyo_News_en.

JOURNAL

iScience

DOI

[10.1016/j.isci.2024.109121](https://doi.org/10.1016/j.isci.2024.109121)

METHOD OF RESEARCH

Experimental study

SUBJECT OF RESEARCH

Animals

ARTICLE TITLE

Trans-omic analysis reveals opposite metabolic dysregulation between feeding and fasting in liver associated with obesity

ARTICLE PUBLICATION DATE

26-Feb-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.
