

**Bio News – September, 2024**

In-Vivo Science  
International, Inc.

## 今月の企業関連ニュース/他

- 7/31 「重い心不全」iPS 細胞で治療、世界初の治験…有効性など確認 慶応大学名誉教授が発表

心臓の筋肉＝心筋 細胞は一度壊れると再生しないが、慶応大学の福田恵一名誉教授が立ち上げたベンチャー企業 Heartseed 社は、ヒトの iPS 細胞から心筋細胞を作り、患者の心臓に移植する世界初の治験を行っている。特徴は、心筋細胞およそ 1,000 個を塊にした「心筋球」にして心臓に注入する点。重い心不全の患者 5 人の治験でそれぞれ、心筋細胞およそ 5,000 万個を注入した結果、安全性のほか、心臓の回復が確認できた。Heartseed 社は、独立した安全性評価委員会から承認を得たとして、心筋細胞 1 億 5,000 万個を注入する治験に進むと発表、2027 年の承認を目指している。

- 8/1 京大がコロナ治療薬、改変 ES 細胞からキラーT 細胞作製

京都大学の河本宏教授らは藤田医科大学、大阪大学、国立成育医療研究センター研究所との共同研究で、ウイルス感染細胞を殺傷する能力があるキラーT 細胞を用いた新型コロナウイルス感染症治療用の細胞製剤を作製した。拒絶されにくいように遺伝子を改変した ES 細胞(胚性幹細胞)からキラーT 細胞を作製する。このほど特許出願を完了。今後、この細胞製剤を用いた臨床試験を藤田医科大学で行う計画。

- 8/1 人工赤血球製剤で離島やへき地も救え 奈良県立医大病院が治験を本格化へ

ヒトへの投与や備蓄が可能な人工赤血球製剤の治験に奈良県立医科大学附属病院(奈良県橿原市)が取り組む。献血での使用期限が切れた輸血用赤血球を「リユース」し、加工することで量産化に成功した。来年から治験を本格化させ、2030 年の保険適用を目指す。血液型を問わず室温で 2 年間保存できるため、実用化できれば、離島・へき地での製剤保存や医療、大規模自然災害時などでの活用が想定できるという。

- 8/1 大塚製薬が Jnana(本社:マサチューセッツ州ボストン)を買収、フェニルケトン尿症(PKU)薬 JNT-517 を手に入れる

[Japan's Otsuka Pharma to pay up to \\$1.1 bln to acquire Jnana Therapeutics | Reuters](#)

- 8/2 Sanofi が 13 億ユーロで新たなインスリン製造工場をドイツ フランクフルトに建設

[Sanofi to invest 1.3 bln euros in new insulin plant in Frankfurt | Reuters](#)

- 8/2 Lilly の CEO 曰く、肥満薬 Zepbound の米国での品薄は近々解消する

[Lilly CEO Says Weight-Loss Drug Will Be Off Shortage Soon – BNN Bloomberg](#)

- 8/3 東京理科大と慈恵医大、連携で新体制へ「ニーズ高まる理系人材育成」

東京理科大は、東京慈恵会医科大と連携し、学生が両大学の講義を受けられ、変化の激しい理系教育や研究のニーズに応えられる新体制を発足させる。将来的には参加大学を増やして、世界トップレベルの研究教育グループに発展させたい考え。

- 8/5 手術後の痛み、AI が読み取る…韓国の研究チームがモデル開発

- 8/6 ペンシルベニア大学、COVID-19 ワクチンの特許使用料をめぐり BioNTech を提訴

[BioNTech sued by UPenn over COVID-19 vaccine patent royalties | Reuters](#)

8/6 iPS 網膜で眼病「網膜色素上皮裂孔」の治験…住友ファーマ

iPS 細胞(人工多能性幹細胞)を利用し、視野の欠損などが起きる病気「網膜色素上皮裂孔」を治療する治験の 1 例目を九州大病院で実施したと、住友ファーマと新興企業「ヘリオス」が 5 日、発表した。今後、全国十数施設の医療機関で患者約 20 人を対象に治験を行い、2028 年度の実用化を目指す。

8/7 放線菌がつくる天然物質、新型コロナウイルスの感染抑制 名大など変異株の新薬開発に期待

土壌中に存在する放線菌が産生する「ブラディミシン A」という天然物質が、新型コロナウイルスの感染を抑えることを、名古屋大学などの研究グループが発見した。ウイルス表面のスパイクタンパク質に存在する糖鎖に選択的に結合し、ヒトの細胞に刺さるのを防いでいるという。変異株に有効な感染阻害剤としての新薬開発を期待している。

8/8 武田薬品の先天性血栓性血小板減少性紫斑病(cTTP)薬 Adzyna を欧州も承認

[Takeda's ADZYNMA receives approval in EU for cTTP treatment \(pharmaceutical-technology.com\)](https://pharmaceutical-technology.com/news/takeda-adzyna-eu-approval/)

8/9 人工知能(AI)創薬の Recursion(本社:ユタ州ソルトレイクシティ)が競合会社 Exscientia(英 オックスフォード)を約 6 億 8,800 万ドルで買収

[Biotech firm Recursion to buy smaller peer Exscientia for \\$688 million | Reuters](https://www.reuters.com/healthcare/biotech-firm-recursion-to-buy-smaller-peer-exscientia-for-688-million-2023-08-09/)

8/12 品種改良された観賞用メダカが琵琶湖で確認される 「第 3 の外来魚」大きな脅威

8/12 エクスタシーの通称で知られる MDMA による PTSD 治療を米国が承認せず

[US FDA declines to approve first MDMA-based PTSD treatment | Reuters](https://www.reuters.com/healthcare/us-fda-declines-approve-first-mdma-based-ptsd-treatment-2023-08-12/)

8/13 7 月の世界平均気温は史上最高 -NOAA(米海洋大気局)

米海洋大気局(NOAA)は 12 日、先月は観測史上最も暑い 7 月になったと発表した。月ごとの世界平均気温も 14 か月連続で過去最高を更新した。

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、NOAA とは異なるデータを使用しており、7 月の平均気温は前年をわずかに下回ったとの観測結果を発表している。

8/14 DNA 貯蔵庫を月に設置する計画

地球規模の絶滅の危険に備えるべく、すでに世界の植物の種子を方舟に収め、北極圏で管理する「スヴァールバル世界種子貯蔵庫」が運用中。たとえ特定の作物が絶滅してしまっても、その貴重なサンプルが確保されている。だが、ここまで地球温暖化が進むと、たとえ北極圏でも安全に保管しておくのは難しいかもしれず、このほど Oxford Academic に公開された論文では、動物の DNA サンプルなどを保存する貯蔵庫を、月面で管理する計画が明らかにされた。貯蔵庫の基本は凍結保存。その点、月の南極付近には、常にマイナス 196 度を下回るエリアが存在することから、理想の保管場所になるという。

8/15 エムボックスに WHO が緊急事態宣言、1 年 3 か月ぶり…アフリカ中部で感染拡大

世界保健機関(WHO)のテドロス・アダノム事務局長は 14 日、アフリカ中部で広がる感染症「エムボックス(サル痘)」について、約 1 年 3 か月ぶりに「国際的な公衆衛生上の緊急事態」を宣言した。

8/15 「緊急事態宣言」2 度目のエムボックス(サル痘) 日本でも散発的に発生、248 例を確認

8/16 エムボックス(サル痘)変異株、アフリカ以外で初の症例 スウェーデンで確認

8/16 SIGA(本社:ニューヨーク)の抗ウイルス薬 tecovirimat のエムボックス治療効果示せず

[The antiviral tecovirimat is safe but did not improve clade I mpox resolution in Democratic Republic of the Congo | National Institutes of Health \(NIH\)](#)

[As mpox outbreak spreads across Africa, Siga's antiviral Tpoxx misses the bar in Congo study | Fierce Pharma](#)

8/16 大鵬薬品が Nuntius の技術頼りの癌治療 mRNA 薬開発に取り組む

8/16 人はゆっくり老いるにあらず 44 歳と 60 歳前後の 2 期に加齢変化が集中 米研究で判明

人の老化は漸次進むのではなく、44 歳、60 歳前後の 2 期に加齢変化が集中するという研究結果が、14 日にオンライン科学誌「ネイチャー・エイジング」で発表された。

8/17 抗うつ作用のセロトニンが生殖機能維持に関与 - 名大が解明

抗うつ作用がある神経伝達物質のセロトニンが、脳内の卵胞発育中枢の働きを促進することを、名古屋大学の研究グループが解明した。脳の視床下部に放出されるセロトニンが性腺(卵巣)を刺激するホルモンの分泌を促し、生殖機能の維持に関与していると考えられる。将来的には家畜の効率的な繁殖や、ヒトの不妊治療にもいかせる可能性が高いという。

8/17 Pfizer の COVID-19/インフルエンザ組み合わせワクチン Ph3 試験の目標 1 つ未達成

[Pfizer and BioNTech Provide Update on mRNA-based Combination Vaccine Program Against Influenza and COVID-19 in Individuals 18-64 Years of Age | Business Wire](#)

8/18 期限切れの血液、有効活用を「人工赤血球」治験開始へ 災害時の活用に期待 - 奈良県立医大

献血で集めた血液のうち、有効期限が切れ、廃棄する予定のものを使って製造された「人工赤血球」の臨床試験(治験)が奈良県立医科大(同県橿原市)で 2025 年春から始まる。災害時や離島などの遠隔地での活用注目が集まっており、同大の研究チームは、30 年ごろの実用化を目指す。実用化されれば世界初という。

8/19 小林製薬、補償受け付け開始 「紅麹」問題で、医療費・慰謝料

8/20 Lilly の摂食抑制薬 tirzepatide が肥満患者の 2 型糖尿病リスクを軽減

[Lilly's weight-loss drug cuts diabetes risk in overweight patients | Reuters](#)

8/21 BeMe Health(本社:フロリダ州マイアミ)、1,250 万ドルを調達し、ティーン向けデジタルメンタルヘルスプラットフォームを拡大

8/21 韓国では出生率の低下に伴い研究者不足が予想されており、海外からの受け入れ努力などを強化しているが、男女格差の是正など、急務な課題も多い

[South Korea can overcome its researcher shortage — but it must embrace all talents \(nature.com\)](#)

8/22 Pfizer/BioNTech と Moderna の COVID-19 ワクチン最新版を FDA が許可

この秋冬の接種に間に合う Pfizer/BioNTech と Moderna の新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) ワクチン最新版を FDA が許可した。

使用が許可された Pfizer/BioNTech の Comirnaty と Moderna の Spikevax の最新版はどちらも今年に入って出回り始めたオミクロン (Omicron) KP.2 型に対応する要素を含む。

12 歳以上の小児や成人への接種は承認され、生後 6 か月から 11 歳までの幼い子への接種は取り急ぎ認可 (Emergency Use Authorization) された。

[Pfizer and BioNTech Receive U.S. FDA Approval & Authorization for Omicron KP.2-adapted COVID-19 Vaccine | Business Wire](#)

[US FDA approves updated COVID shots ahead of fall and winter | Reuters](#)

8/23 英国公的医療での Biogen/Eisai のアルツハイマー病薬使用が却下された

[Newly licensed Alzheimer's drug, lecanemab, not available on NHS - Alzheimer's Research UK \(alzheimersresearchuk.org\)](#)

8/23 大阪・枚方の井戸水から目標値超 PFAS、飲用控えるよう周知 健康被害の報告なし

8/24 英国公的医療での Lilly のアルツハイマー病薬 donanemab 使用は認められない

[Eli Lilly Alzheimer's drug set to face same fate as Biogen's in U.K.: report \(msn.com\)](#)

8/25 Fierce Biotech レイオフトラッカー:

8/20 - **Bayer** - この複合企業の最新のレイオフはスイスのバーゼルを襲い、消費者向け健康関連国際本部で約 150 人の雇用が削減された。

8/21 - **Aadi Bioscience** - 同社の承認済み mTOR 阻害剤 Fyarro は、固形腫瘍の第 2 相試験で不合格になりそうで、Aadi は研究を中止し、R&D 従業員の 80% を解雇

8/25 光合成ではない、光の届かない深海で作られる「暗黒酸素」を発見

[光合成ではない、光の届かない深海で作られる「暗黒酸素」を発見 | Forbes JAPAN 公式サイト\(フォーブス ジャパン\)](#)

8/26 アルツハイマー病を血液検査で判定、精度 90%、医師の見立てより正確で「非常に有望」

[アルツハイマー病を血液検査で判定、精度 90%で「非常に有望」 | ナショナル ジオグラフィック日本版サイト \(nikkeibp.co.jp\)](#)

8/26 Merck & Co の肺高血圧症薬 Winrevair を米国に次いで欧州も承認

[Merck wins EU nod for rare lung disease drug Winrevair \(NYSE:MRK\) | Seeking Alpha](#)

8/27 協和キリンが米国での乳癌薬 Fareston 販売中止

[With new focus, Kyowa Kirin pulls decades-old breast cancer drug Fareston from US market | Fierce Pharma](#)

8/27 太平洋地域の海面上昇加速に「SOS」国連事務総長

国連 (UN) のアントニオ・グテレス (Antonio Guterres) 事務総長は 27 日、太平洋諸島フォーラム (PIF) 首脳会議 (サミット) が開幕した南太平洋の島国トンガを訪問し、地球規模の気候危機に関する「SOS」

を発信した。グテレス氏は、太平洋地域の海面が世界平均をはるかに上回る速さで上昇していることを示す調査結果を提示し、警鐘を鳴らした。

#### 8/28 膵がん早期発見に期待 AI で血中 100 分子から判別 –京大など開発

早期発見が難しい膵(すい)がんについて、血液中の約 100 種類の分子を測定し、人工知能(AI)に機械学習させてつくった判別モデルで患者を高い精度で見分ける手法を、京都大と医療機器メーカーのアークレイ(京都市)などの研究チームが開発した。今後、膵がんリスクが高い人らで有効かさらに検証を進め、新たな検査法として国への承認申請をめざす。

#### 8/28 成人男性の肥満が 3 割超える…直近 10 年間で増加 –厚労省

厚労省が 3 年ぶりに公表した 2022 年「国民健康・栄養調査」によると、20 歳以上の肥満者(BMI25 以上)の割合が、男性は 31.7%、女性は 21.0%で、男性の肥満者が直近 10 年間で増加していることが分かった。

#### 8/28 Fierce Biotech レイオフトラッカー:

8/26 – **Tome Biosciences** – 昨年末に 2 億 1,300 万ドルで華々しく登場したこの遺伝子編集者は、131 人の従業員をレイオフ。この削減は、Tome のスタッフ全員ではないにしても、大多数を占めるとみられている。

8/27 – **Genentech** – 4 月の大規模なレイオフラウンドの発表と今月初めの大規模な再編計画の発表を受けて、10 月初旬からサウスサンフランシスコでさらに 93 人の従業員をレイオフ。

#### 8/28 子どもへの病気の遺伝を避ける「着床前検査」、日産婦が審査結果公表

着床前検査では、体外受精させた受精卵を数日培養し、100 個ほどの細胞になった胚(はい)から細胞を数個採って遺伝情報を調べる。その結果をもとに、子宮に移植する胚を決める。着床前検査には、妊娠率の向上や流産率の低下を目的としたものがあるが、これとは別に、日産婦が今回審査結果を公表した子どもへの病気の遺伝を回避する目的のものがある。遺伝性疾患になるかどうかで、子宮に移植する受精卵を選ぶことになり、「命の選択」という倫理的な問題も抱える。

#### 8/29 Pfizer が Flagship との提携に Quotient(本社:マサチューセッツ州ケンブリッジ)を加える

Pfizer が Flagship Pioneering と組んで多ければ 10 の新薬を開発する取り組みに昨年の ProFound Therapeutics(本社:マサチューセッツ州ケンブリッジ)に次いで Quotient Therapeutics を加える。

[Pharma Industry News and Analysis | FirstWord Pharma](#)

Pfizer taps Flagship's Quotient in hunt for new heart and kidney disease targets

#### 8/30 発がん性指摘の物質、京都の 3 川で国の目標値超で検出 上流で水質調査実施へ

京都府京田辺市は 30 日、発がん性などが指摘される有機フッ素化合物(PFAS)が、同市の防賀川と手原川、普賢寺川の 3 地点で、国の暫定目標値 1 リットル当たり 50 ナノグラム(代表的物質 PFOS・PFOA の合計、ナノは 10 億分の 1)を超えて検出されたと発表した。最大で 140 ナノグラムだった。

#### 8/30 Merck & Co の Keytruda、肺がんと皮膚がんの初期段階における重要な研究で不合格

Merck & Co が抗 PD-1 薬 Keytruda(キイトルーダ;pembrolizumab)の試験 2 つ・KEYNOTE-867 と KEYNOTE-630 を打ち切った。

[Merck's Keytruda flunks pivotal studies in lung and skin cancers \(fiercepharma.com\)](#)



## 8/30 「胃がん」治療の新たな希望! “腸内細菌の移植”で治療効果アップか 国内初の臨床試験

国立がん研究センターらの研究グループは、健康な人の腸内細菌を胃がんなどの患者に移植して腸内環境を改善させることで、がんの治療薬の効果を高められるかの臨床試験を始めた。

## 8/30 日本企業ワクチン使用申請 エムボックス、WHO に

世界保健機関(WHO)は 30 日、アフリカを中心に感染が拡大するエムボックス(サル痘)について、明治グループの製薬会社 KM バイオロジクス(熊本市)を含む 2 社からワクチンの緊急使用許可の申請を受けたと明らかにした。テドロス事務局長は記者会見で「速やかに審査している」と述べ、2 週間以内に承認されとの見方を示した。

[企業関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

## 今月の研究関連ニュース/他

1. 健康に長生きするためのマウスモデル: 心臓および代謝機能の改善が明らかに
2. アルツハイマー病モデルのマウスの認知機能と記憶を回復させる分子
3. 老化による記憶問題が特定の酵素に関連することがマウス研究で明らかに
4. JAX 研究所が薬物発見に向けて遺伝的多様なモデルの必要性を提唱
5. 老化した脳のごみ処理システムの修復: 脳の廃棄物排除機能を回復
6. アルツハイマー病の初期段階での進行防止と逆転: マウスを用いた新しい治療アプローチ
7. 早期の化学物質曝露が腸内微生物叢に永続的な影響与える
8. Sisyphus メカニズムを持つベージュ脂肪細胞



## 1. 健康に長生きするためのマウスモデル: 心臓および代謝機能の改善が明らかに

日付: 2024 年 8 月 6 日

出典: コネチカット大学 (UConn)

### 概要:

コネチカット大学の研究者が、マウスモデルを用いた新しい治療法を示し、寿命を延ばすだけでなく、健康を維持する可能性があることを発表した。治療を受けたマウスは、9%長く生存し、歩行速度が速く、物をつかむ力も強いという結果が得られた。

多くの人が老後に健康の低下に苦しむ中、がん、糖尿病、心血管疾患などの慢性疾患が現れるが、この治療法はそうした衰弱を防ぐ可能性がある。研究では、20 か月齢（人間で言う 60 歳相当）のマウスを対象に、毎月の治療を行い、健康状態や握力、歩行速度などを継続的に測定した。

研究チームは、2 つのグループのマウスを用い、一方のグループには高い炎症を示す細胞を除去する治療を施した。治療を受けたマウスは、最大で 43 か月（人間で約 130 歳）生存し、健康で元気な状態を維持することができた。治療を受けたマウスは、対照群のマウスに比べて、より長く健康的な老後を迎えた。

この研究は、老化分野において寿命を延ばすだけでなく、健康を維持するという重要な目標を達成する可能性を示している。現在、研究者たちはこの治療法を人間に応用する方法を模索しており、成功すれば、8~10 年の健康的な老後を提供できるかもしれない。

この研究成果は『Cell Metabolism』誌に掲載されている。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

---

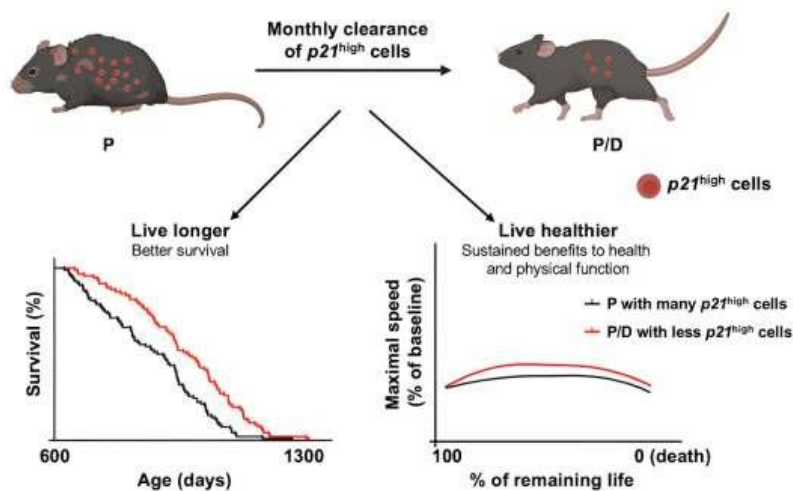
< 英文 > [Live longer, die healthier: Mice model reveals cells that can improve cardiac and metabolic function \(medicalxpress.com\)](#)

AUGUST 6, 2024

[Editors' notes](#)

**Live longer, die healthier: Mice model reveals cells that can improve cardiac and metabolic function**

by [University of Connecticut](#)



Graphical abstract. Credit: *Cell Metabolism* (2024). DOI: 10.1016/j.cmet.2024.07.006

Everyone wants to live to a ripe old age, but no one wants to be decrepit. Now, University of Connecticut researchers have demonstrated a treatment that could lengthen life—and vigor—up to the very end.

Even as human lifespans have lengthened over the past century, most people in old age suffer a serious health decline in the last decade of life. Chronic illnesses such as cancer, diabetes, or cardiovascular disease may begin, followed by frailty. Many interventions can prolong life, but not necessarily good health. And nobody wants to spend the last years of an extra long life in decrepitude.

But that frail decline may not be inevitable. In the Aug 6 [issue](#) of *Cell Metabolism*, UConn School of Medicine gerontologist Ming Xu describes how a group of mice lived 9% longer when they received monthly treatments, or about 79 extra days of life. But the striking thing was not just that the mice lived longer, but that they could walk faster and grip objects with greater strength than untreated mice of the same age.

In humans, slowed walking speed and weakened grip are tightly correlated with increased overall frailty. The treated mice retained their strength and walking speed during the whole [treatment](#) period until the very end of their lives.

The research is particularly significant because of the painstaking measurement and record keeping this project required. Most experiments on mice, health, and longevity pick a certain end point in time—18 or 24 months—and measure the effect of the treatment at that specific endpoint. But Xu, along with postdocs Binsheng Wang and Lichao Wang and their colleagues, measured the health, grip strength, and walking speed, along with a bevy of additional metrics, on the mice monthly from the time the mice were 20 months old (equivalent to 60 year old humans) until death.

Some mice lived as long as 43 months. By doing this, they could assess the physical function and overall health changes of each mouse throughout the entire treatment period. Since each mouse died at a different age, this approach also allows Xu's team to evaluate health status in the time leading up to death, which often represents the frailest and sickest stage of life.

Excitingly, they found that even though the treated mice were older at the time of death, their physical function and overall frailty were better than those of the controls during their last stage of life.

"We are all very excited about this finding, because it demonstrates that we not only extend the lifespan, but indeed extend the life with good health in mice, which is a key goal for the aging field," says Xu, assistant professor of the UConn Center on Aging and the Department of Genetics & Genome Sciences at UConn School of Medicine.

The researchers used two groups of mice. One group received monthly treatments to remove highly inflammatory cells from their tissues; the control group did not. "Highly [inflammatory cells](#)' were defined as those actively expressing a specific gene called p21.

The team, including researchers from UConn Health, The University of Texas, Cedars-Sinai, The Jackson Laboratory for Genomic Medicine, and the UNMC College of Dentistry, found the monthly treatments extended both the maximum lifespan of mice—the oldest treated [mice](#) lived to be 43 months, equivalent to about 130 years old as a human—as well as the [average lifespan](#), so that the average treated mouse lived longer, and healthier, than the average untreated mouse.

The researchers are now working on a way to translate their results to humans. If the treatment works as well for humans, it would be equivalent to 8 to 10 additional years of healthy old age.

More information: Continuous intermittent clearance of p21-highly-expressing cells extends lifespan and confers sustained benefits to health and physical function, *Cell Metabolism* (2024). DOI: [10.1016/j.cmet.2024.07.006](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2024.07.006). [www.cell.com/cell-metabolism/f ... 1550-4131\(24\)00277-8](https://www.cell.com/cell-metabolism/f...1550-4131(24)00277-8)

Journal information: [Cell Metabolism](#)

Provided by [University of Connecticut](#)

---

## 2. アルツハイマー病モデルのマウスの認知機能と記憶を回復させる分子

日付: 2024 年 8 月 7 日

出典: カリフォルニア大学ロサンゼルス校 (UCLA) ヘルスサイエンス

### 概要:

最近の研究で、UCLA ヘルスの研究者たちによって特定され合成された分子が、アルツハイマー病の症状を示すマウスにおいて認知機能を回復させることが示された。この分子は、脳の記憶回路を効果的に再活性化することで機能する。

この候補化合物が人間にも同様の効果を示す場合、記憶と認知を活性化する能力において新しいアルツハイマー病治療法となる可能性がある。

この研究の主著者である UCLA ヘルスの神経学・生理学教授イシュトヴァン・モディ博士によれば、市場や実験的にこれと類似のものは存在しないという。

この分子 DDL-920 は、アルツハイマー病患者の脳に蓄積する有害なプラークを除去する最近の FDA 承認薬 (例: レカネマブ、アデュカヌマブ) とは異なる働きをする。これらの薬はプラークの除去によって認知機能の低下速度を遅らせることが示されているが、記憶と認知機能の回復は行わない。

研究では、記憶回路を再活性化する化合物を探し、DDL-920 がガンマ振動を生成する神経細胞に作用することで認知機能を向上させる可能性があることが示された。ガンマ振動は認知プロセスや作業記憶に関与しており、アルツハイマー病の初期症状である軽度認知障害の患者ではこの振動が減少している。

DDL-920 は、ガンマ振動を調節する神経細胞に作用し、これらの振動を強化することが確認された。研究では、アルツハイマー病モデルのマウスが DDL-920 を投与された後、迷路の出口を覚える能力が野生型マウスと同様に回復した。また、治療中に異常行動や副作用は見られなかった。

この治療法が人間にも安全かつ効果的であるかを確認するためにはさらなる研究が必要だが、もし成功すれば、抑うつ症状や統合失調症、自閉症スペクトラム障害など、ガンマ振動の減少が関与する他の疾患の治療にも応用できる可能性がある。

この研究は『米国科学アカデミー紀要』に掲載されている。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

---

< 英文 > [Molecule restores cognition, memory in Alzheimer's disease model mice | ScienceDaily](#)

## Molecule restores cognition, memory in Alzheimer's disease model mice

Date: August 7, 2024

Source: University of California - Los Angeles Health Sciences

### Summary:

In a new study, a molecule identified and recently synthesized was shown to restore cognitive functions in mice with symptoms of Alzheimer's disease by effectively jump-starting the brain's memory circuitry.

### FULL STORY

---

In a new study, a molecule identified and synthesized by UCLA Health researchers was shown to restore cognitive functions in mice with symptoms of Alzheimer's disease by effectively jumpstarting the brain's memory circuitry.

If proven to have similar effects in humans, the candidate compound would be novel among Alzheimer's disease treatments in its ability to revitalize memory and cognition, study authors said.

"There is really nothing like this on the market or experimentally that has been shown to do this," said study lead author Dr. Istvan Mody, a professor of neurology and physiology at UCLA Health.

The molecule, DDL-920, works differently from recent FDA-approved drugs for Alzheimer's disease such as lecanemab and aducanumab, which remove harmful plaque that accumulates in the brains of Alzheimer's disease patients. While removing this plaque has been shown to slow the rate of cognitive decline, it does not restore the memory and cognitive impairments.

"They leave behind a brain that is maybe plaqueless, but all the pathological alterations in the circuits and the mechanisms in the neurons are not corrected," Mody said.

In the study, published in the journal *The Proceedings of the National Academy of Sciences*, UCLA researchers led by Dr. Istvan Mody and Dr. Varghese John, professor of neurology, and director of the Drug Discovery Laboratory (DDL) at the Mary S. Easton Center for Alzheimer's Disease Research and Care sought to find a compound that could figuratively flip the switch back on in the brain's memory circuitry.

Similar to a traffic signal, the brain fires off electric signals at different rhythms to start and stop various functions. Gamma oscillations are some of the highest-frequency rhythms and have been shown to orchestrate brain circuits underlying cognitive processes and working memory -- the type of memory used to remember a phone number. Patients with early Alzheimer's disease symptoms such as mild cognitive impairment have been shown to have reduced gamma oscillations, Mody said.

Other studies attempted to use neuromodulation techniques to stimulate gamma oscillations to restore memory. Auditory, visual or transcranial magnetic stimulation at a frequency of 40 Hz -- similar to the frequency of a cat's purr -- worked to dissolve plaques in the brain but again did not show notable cognitive enhancements, Mody said.

In this latest study, Mody and his team sought to tackle the problem from a different perspective. If they could not jumpstart these memory circuits using external tools, perhaps there was a way to trigger these electrical rhythms from the inside using a molecule.

Specifically, they needed a compound to target certain fast-firing neurons, known as the parvalbumin interneurons, that are critical in generating gamma oscillations and therefore memory and cognitive functions. However, certain chemical receptors in these neurons that respond to the chemical messenger known as GABA work like brake pedals to reduce the gamma oscillations entrained by these neurons.

Mody, John and their team identified the compound DDL-920 to antagonize these receptors, allowing the neurons to sustain more powerful gamma oscillations.

To test whether this would actually result in improved memory and cognition, researchers used mice that were genetically modified to have symptoms of Alzheimer's disease.

Both these Alzheimer's disease model mice and wild-type mice underwent baseline cognitive testing in a Barnes maze -- a circular platform surrounded by visual clues and containing one escape hole. The maze is used to measure how well rodents can learn and remember the location of the escape hole.

After the initial tests, researchers orally administered DDL-g20 to the Alzheimer's model mice twice daily for two weeks. Following treatment, the Alzheimer's disease model mice were able to recall the escape hole in the maze at similar rates as the wild-type mice. Additionally, the treated mice did not display any abnormal behavior, hyperactivity or other visible side effects over the two-week period.

Mody said that while the treatment was effective in mice, much more work would be needed to determine if the treatment would be safe and effective in humans. Should it ultimately prove to be effective, the drug could have implications for treatments of other diseases and health conditions that have diminished gamma oscillations such as depression, schizophrenia and autism spectrum disorder, Mody said.

"We are very enthusiastic about that because of the novelty and the mechanism of action that has not been tackled in the past," Mody said.

---

Story Source:

[Materials](#) provided by [University of California - Los Angeles Health Sciences](#). Original written by Will Houston. *Note: Content may be edited for style and length.*

---

Journal Reference:

1. Xiaofei Wei, Jesus J. Campagna, Barbara Jagodzinska, Dongwook Wi, Whitaker Cohn, Jessica T. Lee, Chunni Zhu, Christine S. Huang, László Molnár, Carolyn R. Houser, Varghese John, Istvan Mody. A therapeutic small molecule enhances  $\gamma$ -oscillations and improves cognition/memory in Alzheimer's disease model mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2024; 121 (33)  
DOI: [10.1073/pnas.2400420121](https://doi.org/10.1073/pnas.2400420121)
-

### 3. 老化による記憶問題が特定の酵素に関連することがマウス研究で明らかに

日付: 2024 年 8 月 9 日

出典: ペンシルベニア州立大学

#### 概要:

ペンシルベニア州立大学の研究チームが、老化に伴う記憶更新の障害に関与する酵素を特定した。研究によると、この酵素を阻害することで、年齢を重ねたマウスでも新しい情報を取り入れ、若いマウスと同等の性能を発揮できることが分かった。

この研究は、『Frontiers in Molecular Neuroscience』誌に発表され、老化に伴う認知の柔軟性を改善するための治療ターゲットの開発に貢献する可能性があるとされている。記憶が形成されると、脳はその記憶を保持するために神経細胞の間のシナプスで特定のタンパク質を発現させる。記憶を呼び起こす際には、その記憶が再び活性化され、シナプスでの神経活動が同期する。

「記憶更新の際に、既存の記憶を取り出して弱め、新しい情報を取り込む必要がある。その後、新しい情報が学習されると、更新された記憶が再び固定される」と、研究者のジャニン・クワピス博士は説明している。このプロセスは「再固化」と呼ばれ、老化と共に効果が低下することが知られている。

研究チームは、なぜ老化によって記憶更新が難しくなるのかを理解するために、遺伝子発現を強化することで記憶更新が改善されるかを検討した。具体的には、遺伝子転写を調節する酵素「ヒストン脱アセチル化酵素 3 (HDAC3)」を阻害することにより、記憶更新の障害を防ぐことができるとされた。

HDAC3 が阻害されたマウスは、記憶の再固化過程で年齢に関連する典型的な記憶更新の欠陥が抑制され、若いマウスと同等のパフォーマンスを示した。

研究チームは、「オブジェクトの位置更新パラダイム」と呼ばれる方法を用いて、マウスの記憶更新をテストした。この方法は、マウスが物の位置を学習し、位置を変更した後の更新された記憶を評価するものである。

「HDAC3 のような分子メカニズムを特定することで、老化による認知機能の改善に向けた治療ターゲットを提供できることを期待している」とクワピス博士は述べている。もしこのメカニズムが正常な老化における記憶改善に寄与すれば、アルツハイマー病や認知症などの状態にも応用できる可能性がある。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

---

< 英文 > [Memory problems in old age linked to a key enzyme, study in mice finds \(medicalxpress.com\)](#)

AUGUST 9, 2024

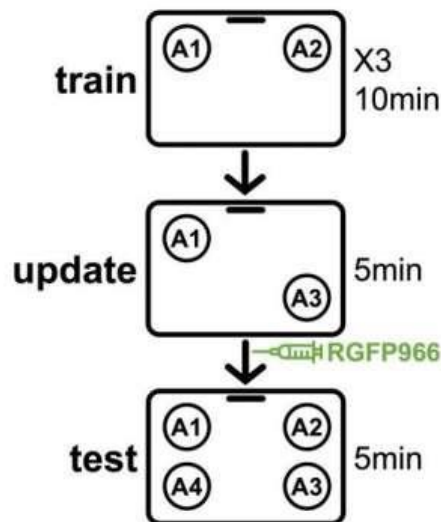
[Editors' notes](#)



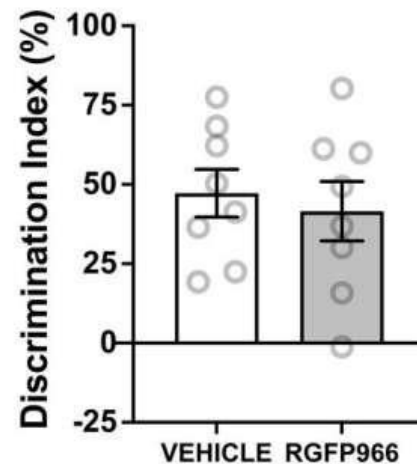
# Memory problems in old age linked to a key enzyme, study in mice finds

by Christine Yu, [Pennsylvania State University](#)

## A DESIGN



## B UPDATE SESSION



## C TEST SESSION

### ORIGINAL INFORMATION

### UPDATED INFORMATION

Age-related deficits in memory updating are ameliorated by blocking HDAC3 immediately after updating.

Credit: *Frontiers in Molecular Neuroscience* (2024). DOI: 10.3389/fnmol.2024.1429880

Everyone has moments of forgetfulness from time to time, especially as we get older. But older adults don't just have difficulty remembering new information. They also have a harder time modifying those memories when new details emerge. Yet, little is known about the mechanisms behind memory updating and how those mechanisms go awry with age.

A team of researchers from Penn State has identified an enzyme that contributes to age-related impairments in memory updating. When blocked, older mice were better able to incorporate new information and performed similarly to their younger counterparts.

The researchers said the findings, which [are published](#) in *Frontiers in Molecular Neuroscience*, may lead to the development of potential therapeutic targets for improving cognitive flexibility in old age.

"It's important to understand what's happening at a [molecular level](#) during a memory update because, as humans, most of our memories are updates. We're constantly building on things we already know and modifying existing memories," said Janine Kwapis, assistant professor of biology and senior author of the paper.

"But no one has really looked to see if the mechanisms behind memory formation and memory updating are identical or if they are unique for memory updating. This is a step forward in figuring that out."

When a memory forms, the brain rewires itself to keep that memory in place through a process called consolidation. Cells express proteins at the synapse, the gap between neurons that allows communication

between [nerve cells](#), linking together the cells activated when the memory is formed. When the memory is recalled, those cells then fire together at the same time.

"When you're presented with new information, you have to bring that existing memory out of storage and weaken it so it's ready to take on new information. Once the new information is learned and those new neurons are incorporated, the updated memory is solidified and stored again," Kwapis said. Kwapis noted that this process, called reconsolidation, becomes less effective with age.

In this study, the research team wanted to understand why it's harder to update memories with normal aging. If they could enhance [gene expression](#) during reconsolidation, could they enhance the memory update too?

To test this, they blocked histone deacetylase 3 (HDAC3), an enzyme that regulates [gene transcription](#), the process of copying information from a DNA segment into RNA that will ultimately make a functional protein. HDAC3 has been shown to negatively affect memory formation and gene expression during consolidation but the researchers said its role in memory reconsolidation wasn't previously studied.

"HDAC3 typically tightens up the chromatin, a complex of DNA and proteins, and makes it hard for transcription to happen," said Chad Smies, a doctoral student in biology and first author of the paper. "If we block this [enzymatic activity](#) from happening, it may help maintain a more open chromatin state and improve gene expression."

When HDAC3 was blocked during the memory reconsolidation phase, it prevented the typical age-related deficits in memory updating. Older mice performed as well as their younger counterparts during a memory update task.

The team used a methodology called the objects in updated locations paradigm, which Kwapis developed specifically to test memory updating. It includes three phases: a training session where mice learn two locations of identical objects; an update session where one of the objects is moved to a new [location](#); and a test session where the objects are placed in four separate locations—the original two training locations, the updated location and a completely novel location.

"Mice like novelty, so if they have good memory for the [training session](#) or the update session, they'll explore the novel object location more," Smies said. "But if they have poor memory, they tend to explore the previously learned locations equally as the new location."

By identifying [molecular mechanisms](#) like HDAC3, the research team said they hope to provide potential therapeutic targets for improving cognitive flexibility in old age.

"If these mechanisms improve memory in normal aging, they could potentially help with conditions like Alzheimer's disease and dementia too," Kwapis said.

Other Penn State authors on the paper include Lauren Bellfy, doctoral student in molecular, cellular and integrative biosciences, and Chad Brunswick, doctoral student in the neuroscience program. Destiny Wright and Sofia Bennetts, who were undergraduate students at Penn State during the time of the research; Mark Urban, a postdoctoral scholar at Penn State during the time of the research; and Guanhua Shu, who was a graduate student at Harvard University at the time of the research, also contributed to the paper.

More information: Chad W. Smies et al, Pharmacological HDAC3 inhibition alters memory updating in young and old male mice, *Frontiers in Molecular Neuroscience* (2024). DOI: [10.3389/fnmol.2024.1429880](https://doi.org/10.3389/fnmol.2024.1429880)

Provided by [Pennsylvania State University](#)

---

## 4. JAX 研究所が薬物発見に向けて遺伝的多様なモデルの必要性を提唱

日付: 2024 年 8 月 14 日

出典: ジャクソン研究所 (JAX)

### 概要:

ジャクソン研究所 (JAX) の研究者たちは、薬物発見のアプローチを革新する新しい提案を発表した。8 月 14 日号の『Nature Biotechnology』誌に掲載されたコメントでは、従来のマウスモデルの限界と、遺伝的に多様なマウスや細胞モデルを使用することで、より人間の反応を予測し、病気の理解と治療を改善する方法が説明されている。

これまで、科学者たちは人間の病気や新薬のテストのために近交系マウスに依存してきたが、これらのマウスは特にがんや糖尿病などの複雑な病気において人間の状態を正確に再現できないことが多い。FDA が動物試験の代替手段を認める決定を下したことは、より信頼性の高い解決策を見つける必要性を強調している。

ジャクソン研究所の哺乳類遺伝学科学ディレクター、ナディア・ロセンタール博士とその同僚たちは、問題はマウスそのものではなく、使用されるモデルの遺伝的多様性の欠如にあると主張している。単一の近交系に依存することで、不安定でしばしば信頼性のない結果を招き、さまざまな病気の治療法を見つける障害となっている。

### ＝新しい、より正確なアプローチ

研究者たちは、遺伝的に多様なマウスモデルと細胞ベースのアッセイを組み合わせる統合的な解決策を提案している。このアプローチは、既に存在する豊富な遺伝的資源を活用し、マウスと人間のデータをより正確に一致させることができるとされている。

「遺伝的に多様なマウスモデルを使用することで、人間の病気を模倣する上で著しい改善が見られた」とロセンタール博士は述べている。この方法は、病気の進行や異なる治療に対する患者の反応を理解する上で革命的である可能性がある。

### ＝現実世界への影響

遺伝的に多様なマウスを使用した研究は、心疾患、がん、糖尿病などの病気に関する貴重な洞察を提供している。例えば、最近の研究では化学療法の副作用に関与する遺伝的要因が特定され、がん患者のためにより個別化された効果的な治療法が開発された。また、人間の心筋梗塞は異なる重症度や心臓の損傷（瘢痕化や拡張など）を引き起こすが、単一の近交系マウスでは再現できない複雑な遺伝的要因が影響している。

### ＝アクションの呼びかけ

著者たちは、倫理的な配慮を尊重しつつ科学的な利益を最大化する新しいバランスの取れたアプローチを提唱している。遺伝的多様性や環境要因を考慮に入れた実験デザインの採用を呼びかけ、標準化された限られたマウスモデルや細胞モデルからの脱却を促している。このアプローチにより、より効果的で人道的な方法で人間の病気を研究し、新しい治療法をテストできるよう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> [JAX researchers call for genetically diverse | EurekAlert!](#)

NEWS RELEASE 14-AUG-2024

## **JAX researchers call for genetically diverse models to drive innovation in drug discovery**

Diverse mouse models show promise in how we understand and treat diseases, offering a significant improvement over standardized but limited mouse and cellular models.

[Peer-Reviewed Publication](#)

JACKSON LABORATORY



IMAGE:

A STYLIZED ICON OF THE MOUSE AND HUMAN CONNECTION CREATED BY JAX CREATIVE.

[view more](#)

CREDIT: THE JACKSON LABORATORY

Researchers at The Jackson Laboratory (JAX) have unveiled a new approach to drug discovery that could revolutionize how we understand and treat diseases. Their recent commentary in the Aug. 14 issue of *Nature Biotechnology* explains the limitations of studies

using traditional mouse models and proposes using genetically diverse mice and mouse and human cells to better predict human responses to drugs and diseases.

For decades, scientists have relied on inbred mice to study human diseases and test new drugs. However, these mice often fail to accurately replicate human conditions, especially for complex diseases like cancer and diabetes. The FDA's recent decision to allow alternatives to animal testing through the Modernization Act 2.0 highlights the urgency of finding more reliable solutions.

JAX Mammalian Genetics Scientific Director Nadia Rosenthal, Ph.D., F.Med.Sci, and colleagues make a bold claim: it's not the mice that are the problem, but the lack of genetic diversity in the models used. Reliance on a single inbred strain can lead to inconsistent and often unreliable results, creating unnecessary obstacles to finding better therapies for a variety of diseases.

### **A new, more accurate approach**

The researchers propose an integrative solution: combine the use of genetically diverse mouse models with cell-based assays to more accurately match data from mice and humans. This approach takes full advantage of the rich genetic resources already available in diverse mouse and human populations to create more accurate and relevant disease models.

"Using diverse mouse models has already shown remarkable improvements in mimicking human diseases," said Rosenthal. "This method could revolutionize our understanding of disease progression and patients' responses to different treatments."

### **Real-world impact**

Studies using diverse mice have already provided valuable insights into diseases like heart disease, cancer, and diabetes. For example, recent research on chemotherapy side effects identified genetic factors that influence how patients respond to treatment, leading to more personalized and effective therapies for cancer patients. And heart attacks in humans can lead to variable severity and different kinds of damage to the heart, such as scarring or dilation, driven by complex genetics that a single inbred mouse strain is unable to replicate. A genetically diverse mouse panel showed a human-like variety of outcomes, however.

This new framework stresses the importance of combining mouse and human data. While human cell-based tests are useful, they often fall short in capturing the full complexity of human diseases. Cells from genetically diverse mouse models help fill this gap, ensuring that findings are directly applicable to real-world patients.

### **A call to action**

The authors advocate for a new, balanced approach that respects ethical concerns while maximizing scientific benefits. They urge the community to embrace experimental designs that account for genetic diversity and environmental factors, moving away from standardized but limited mouse and cellular models. By combining the strengths of both in vitro and in vivo systems, researchers will be able to develop more effective, humane methods for studying human diseases and testing new treatments.

---

## JOURNAL

Nature Biotechnology

## DOI

[10.1038/s41587-024-02349-2](https://doi.org/10.1038/s41587-024-02349-2)

## METHOD OF RESEARCH

Commentary/editorial

## SUBJECT OF RESEARCH

Not applicable

## ARTICLE TITLE

Improving the predictive power of mouse models

## ARTICLE PUBLICATION DATE

14-Aug-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.**

---

## 5. 老化した脳のごみ処理システムの修復: 脳の廃棄物排除機能を回復

日付: 2024 年 8 月 15 日

出典: ロチェスター大学医学部

### 概要:

老化に伴う脳の廃棄物排除機能の低下が、アルツハイマー病やパーキンソン病の発症に関与しているとされる中、ロチェスター大学の研究者たちは、既存の薬を用いて老化マウスの脳の廃棄物処理機能を回復する方法を発見した。

### 研究の背景

アルツハイマー病やパーキンソン病は「汚れた脳」疾患とも呼ばれ、脳が有害な廃棄物を排除する能力が低下することが原因とされている。年齢とともに脳の廃棄物除去能力が衰えるが、新たな研究で、年齢に関連した効果を逆転させることが可能であることが示された。

### 研究の内容

ロチェスター大学のダグラス・ケリー博士とそのチームは、老化マウスの脳の廃棄物除去機能を回復させる方法を見出した。具体的には、脳のリンパ系の機能を回復させることで、廃棄物の除去速度が大幅に向上することがわかった。このプロセスには、臨床で既に使用されている薬が用いられた。

### 脳の廃棄物除去システム

脳には「グリムパティックシステム」という独自の廃棄物除去システムがあり、脳脊髄液 (CSF) が神経細胞の活動で生成される余分なタンパク質を洗い流す役割を果たしている。このシステムは若い健康な脳では効果的に機能するが、年齢とともに機能が低下し、アルツハイマー病やパーキンソン病の発症につながる。

### 研究結果

新たな研究では、CSF が脳から排出される経路やリンパ管の収縮を観察するために先進的なイメージング技術や粒子追跡技術が用いられた。年齢とともにリンパ管の収縮頻度が低下し、廃棄物の排出速度が遅くなることが確認された。具体的には、老化マウスの脳からの廃棄物の流れは、若いマウスの 63% 遅かった。

### 既存の薬による改善

研究者たちは、プロスタグランジン F<sub>2</sub>α という既存の薬がリンパ管の収縮を促進し、廃棄物の流れを改善する可能性があることを発見した。この薬を老化マウスに適用したところ、収縮頻度と廃棄物の流れが若いマウスと同等のレベルに回復した。

### 今後の展望

このアプローチは、今後のアルツハイマー病やパーキンソン病の治療法の基盤となる可能性があり、他の介入と組み合わせることでより効果的な治療法の開発が期待される。この研究成果は『Nature Aging』誌に掲載されている。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)



# Cleaning up the aging brain: Scientists restore brain's trash disposal system

*Date:* August 15, 2024

*Source:* University of Rochester Medical Center

*Summary:*

Scientists have restored the brain's waste-clearing process in aging mice, offering potential new treatment for Alzheimer's and Parkinson's using existing drugs.

## FULL STORY

---

Alzheimer's, Parkinson's, and other neurological disorders can be seen as "dirty brain" diseases, where the brain struggles to clear out harmful waste. Aging is a key risk factor because, as we grow older, our brain's ability to remove toxic buildup slows down. However, new research in mice demonstrates that it's possible to reverse age-related effects and restore the brain's waste-clearing process.

"This research shows that restoring cervical lymph vessel function can substantially rescue the slower removal of waste from the brain associated with age," said Douglas Kelley, PhD, a professor of Mechanical Engineering in the University of Rochester Hajim School of Engineering and Applied Sciences. "Moreover, this was accomplished with a drug already being used clinically, offering a potential treatment strategy." Kelley is one of the lead authors of the study, which appears in the journal *Nature Aging*, along with Maiken Nedergaard, MD, DMSc, co-director the University's Center for Translational Neuromedicine.

First described by Nedergaard and her colleagues in 2012, the glymphatic system is the brain's unique waste removal process that uses cerebrospinal fluid (CSF) to wash away excess proteins generated by energy hungry neurons and other cells in the brain during normal activity. This discovery pointed the way for potential new approaches to treat diseases commonly associated with the accumulation of protein waste in the brain, such as Alzheimer's (beta amyloid and tau) and Parkinson's (alpha-synuclein). In healthy and young brains, the glymphatic system does a good job of flushing away these toxic proteins, however, as we age, this system slows, setting the stage for these diseases.

A network of tiny pumps draws waste from the brain

Once laden with protein waste, CSF in the skull needs to make its way to the lymphatic system and ultimately the kidneys, where it is processed along with the body's other waste. The new research combines advanced imaging and particle tracking techniques to describe for the first time in detail the route via the cervical lymph vessels in the neck through which half of dirty CSF exits the brain.

In addition to measuring the flow of CSF, the researchers were able observe and record the pulsing of lymph vessels in the neck that helps draw CSF out of the brain. "Unlike the cardiovascular system which has one big pump, the heart, fluid in the lymphatic system is instead transported by a network of tiny pumps," said Kelley. These microscopic pumps, called lymphangions, have valves to prevent backflow and are strung together, one after another, to form lymph vessels.

The researchers found that as the mice aged, the frequency of contractions decreased, and the valves failed. As a result, the speed of dirty CSF flowing out of the brains of older mice was 63 percent slower compared to younger animals.

#### Known drug restarts flow of brain cleaning fluids

The team then set out to see if they could revive the lymphangions and identified a drug called prostaglandin F<sub>2</sub> $\alpha$ , a hormone-like compound commonly used medically to induce labor and known to aid smooth muscle contraction. The lymphangions are lined with smooth muscle cells, and when the researchers applied the drug to the cervical lymph vessels in older mice, the frequency of contractions and the flow of dirty CSF from the brain both increased, returning to a level of efficiency found in younger mice.

"These vessels are conveniently located near the surface of the skin, we know they are important, and we now know how to accelerate function," said Kelley. "One can see how this approach, perhaps combined with other interventions, could be the basis for future therapies for these diseases."

Additional contributors to the study include first authors Ting Du, Aditya Raghunandan, and Humberto Mestre, and Virginia Plá, Guojun Liu, Antonio Ladrón-de-Guevara, Evan Newbold, Paul Tobin, Daniel Gahn-Martinez, Saurav Pattanayak, Qinwen Huang, and Weiguo Peng with the University of Rochester. The research was supported with funding from National Institute of Neurological Disorders and Stroke, the Lundbeck Foundation, the Novo Nordisk Foundation, the Human Frontier Science Program, the Miriam and Sheldon G. Adelson Medical Research Foundation, the Simons Foundation, the EU Joint Programme -- Neurodegenerative Disease Research, the US Army Research Office, the National Center for Complementary and Integrative Health, and the BRAIN Initiative.

---

#### Story Source:

**Materials** provided by [University of Rochester Medical Center](#). Original written by Mark Michaud. *Note: Content may be edited for style and length.*

---

#### Journal Reference:

1. Ting Du, Aditya Raghunandan, Humberto Mestre, Virginia Plá, Guojun Liu, Antonio Ladrón-de-Guevara, Evan Newbold, Paul Tobin, Daniel Gahn-Martinez, Saurav Pattanayak, Qinwen Huang, Weiguo Peng, Maiken Nedergaard, Douglas H. Kelley. Restoration of cervical lymphatic vessel function in aging rescues cerebrospinal fluid drainage. *Nature Aging*, 2024; DOI: [10.1038/s43587-024-00691-3](#)
-

## 6. アルツハイマー病の初期段階での進行防止と逆転: マウスを用いた新しい治療アプローチ

日付: 2024 年 8 月 14 日

出典: ミュンヘン工科大学 (TUM)

### 概要:

ミュンヘン工科大学の研究者たちは、アルツハイマー病に対する新しい予防的治療アプローチを開発した。特に注目されたのは、脳内で神経細胞の過剰な活動を引き起こすアミロイドベータというバイオ分子であり、これに対抗するために開発されたプロテイン薬がその有害な分子の影響を抑えることに成功した。

### 研究の詳細

この研究では、アミロイドベータの結合を標的とした「アミロイドベータ結合抗カリン (H1GA)」というタンパク質薬を開発し、マウスモデルを用いて実験を行った。具体的には、マウスの脳内ヒポカンプ領域に直接この薬剤を注射した。その結果、過剰に活動していた神経細胞が健康な細胞と同等の振る舞いを示し、神経機能障害が修復される可能性が示された。

### 研究の成果

研究者たちは、H1GA がアルツハイマー病の早期段階で神経細胞の過活動を完全に抑えることができると報告しており、この効果は特に注目される。H1GA は遺伝子操作された大腸菌から生産され、マウスの脳に注射されることで効果を発揮した。

### 今後の展望

このアプローチが人間に対しても有効であるかどうかはまだ不明であるが、より効果的な投与方法の開発が進められている。2016 年に類似の効果を期待されたソラネズマブが大規模臨床試験で失敗したのとは異なり、H1GA はより明確な効果を示している。今後の臨床試験に向けた期待が高まっている。

この研究は『Nature Communications』誌に掲載されている。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

< 英文 > [Stopping and reversing Alzheimer's at an early stage | ScienceDaily](#)

## Stopping and reversing Alzheimer's at an early stage

Study shows promising therapeutic approach

Date: August 14, 2024

Source: Technical University of Munich (TUM)

### Summary:

In the fight against Alzheimer's, researchers have developed a promising, preventative therapeutic approach. They specifically targeted the amyloid beta biomolecule, which triggers the hyperactivity of nerve cells typical of the brain disease in its early stages. They succeeded in developing and using a protein drug that can suppress the effects of the harmful molecule.

### FULL STORY

---

In the fight against Alzheimer's, researchers at the Technical University of Munich (TUM) have developed a promising, preventative therapeutic approach. They specifically targeted the amyloid beta biomolecule, which triggers the hyperactivity of nerve cells typical of the brain disease in its early stages. The team led by Dr. Benedikt Zott and Prof. Arthur Konnerth from the TUM School of Medicine and Health and Prof. Arne Skerra from the TUM School of Life Sciences succeeded in developing and using a protein drug that can suppress the effects of the harmful molecule.

The results obtained on mice in the laboratory indicate that neuronal dysfunctions could even be repaired.

The study was published in the journal *Nature Communications*. The researchers hope that the protein they investigated, which experts refer to as amyloid-beta-binding anticalin (H1GA), can halt the progression of the serious neurodegenerative disease at an early stage.

According to experts there are an estimated 55 million people worldwide living with dementia, most of them suffering from Alzheimer's. Each year, around 10 million new cases are diagnosed.

There is currently no medication to combat the basic mechanisms of the disease.

Only symptoms such as declining mental performance can be treated.

Dr. Benedikt Zott emphasizes: "We are still a long way from a therapy that can be used in humans, but the results in animal experiments are very encouraging. The effect of completely suppressing neuronal hyperactivity in the early stages of the disease is particularly remarkable."

The researchers obtained the anticalin H1GA by protein design and produced it in genetically modified bacteria of the species *Escherichia coli*.

The active ingredient was injected directly into the hippocampus region of the brain.

The previously hyperactive brain cells could then no longer be distinguished from healthy nerve cells in terms of measurable behavior.

It is still unclear whether the effect can actually be achieved in human patients outside the laboratory. In any case, a more effective form of administration of the active ingredient is currently being developed. In 2016, the active substance solanezumab, which was supposed to have a similar effect, proved to be a failure in large-scale clinical trials, but this can be explained by its different molecular structure. Zott and his colleagues also compared their new active ingredient directly with solanezumab in the trials. H1GA showed clearer positive effects.

---

### Story Source:

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

---

Journal Reference:

1. Benedikt Zott, Lea Nästle, Christine Grienberger, Felix Unger, Manuel M. Knauer, Christian Wolf, Aylin Keskin-Dargin, Anna Feuerbach, Marc Aurel Busche, Arne Skerra, Arthur Konnerth.  $\beta$ -amyloid monomer scavenging by an anticalin protein prevents neuronal hyperactivity in mouse models of Alzheimer's Disease. *Nature Communications*, 2024; 15 (1) DOI: [10.1038/s41467-024-50153-y](https://doi.org/10.1038/s41467-024-50153-y)
-

## 7. 早期の化学物質曝露が腸内微生物叢に永続的な影響与える

日付: 2024 年 8 月 14 日

出典: ペンシルベニア州立大学

### 概要:

ペンシルベニア州立大学の研究者たちは、幼少期に「永遠の化学物質(フォーエバーケミカルズ)」への曝露がマウスの腸内微生物叢に永続的な変化をもたらし、成人後に代謝疾患を引き起こす可能性があることを明らかにした。この研究は、8 月 14 日付けで『Environmental Health Perspectives』誌に発表されている。

### 研究内容

研究チームは、2,3,7,8-テトラクロロジベンゾフラン(TCDF)という持続性有機汚染物質(POP)に注目。TCDF は廃棄物の焼却や金属生産、化石燃料や木材の燃焼などから発生し、食品連鎖を通じて蓄積する。ヒトは主に高脂肪食品(肉、乳製品、一部の魚)を通じて、また母乳を通じて曝露される可能性がある。

研究チームは、TCDF が腸内微生物叢に与える影響を調査するために、4 週齢のマウスに TCDF または対照薬を 5 日間投与。その後、腸内微生物叢や体重、グルコース耐性、肝臓のトリグリセリド量、便中の粘液などの健康指標を測定した。調査は投与後すぐと、3 ヶ月後に行った。

### 主な発見

- TCDF に曝露されたマウスの腸内微生物叢は、永久的に変化し、体重が増加し、グルコース耐性が低下した。
- 腸内微生物叢に影響を与えたマウスからの微生物移植を受けたマウスでも、代謝疾患が発生したことから、腸内微生物叢の変化が代謝疾患の原因であると推測された。
- *Akkermansia muciniphila* という細菌種が減少し、腸内健康に重要な役割を果たしていることが確認された。

今後の展望: 研究者たちは、プロバイオティクスを用いて腸内微生物叢を正常に戻す可能性があると考えており、将来的にはプレバイオティクスやプロバイオティクスによる治療法の開発が期待されると述べている。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

---

< 英文 > [Early life exposure to common chemical perman | EurekAlert!](#)

NEWS RELEASE 14-AUG-2024

**Early life exposure to common chemical permanently disrupts gut microbiome**

A study in mice finds that by significantly disrupting the gut microbiome, early life exposure to persistent organic pollutants influenced the development of metabolic disorder in adult mice

[Peer-Reviewed Publication](#)

PENN STATE

UNIVERSITY PARK, Pa. — Early life exposure to ‘forever chemicals’ in the environment permanently disrupts the gut microbiome in mice, contributing to the development of metabolic disease in later life, according to new research led by Penn State. The results, published today (Aug. 14) in the journal *Environmental Health Perspectives*, suggest that human exposure to these chemicals during early childhood may be contributing to the recent epidemic of metabolic disorders, including obesity and type 2 diabetes among adults.

The researchers focused specifically on 2,3,7,8-tetrachlorodibenzofuran (TCDF), a widespread persistent organic pollutant (POP) that is a byproduct of waste incineration, metal production, and fossil-fuel and wood combustion. TCDF accumulates in the food chain, and humans are primarily exposed through consumption of high-fat foods, such as meat, dairy products and some fish. Babies can be exposed through consumption of breast milk.

“POPs are pervasive in the environment and nearly every living organism has been exposed,” said Andrew Patterson, John T. and Paige S. Smith Professor of Molecular Toxicology and of Biochemistry and Molecular Biology, Penn State. “The negative health effects of these chemicals are well documented and include birth defects and cancer. Our study is the first to suggest that early-life exposure to a certain POP, called TCDF, also disrupts the gut microbiome and is associated with metabolic disorders later in life.”

The team examined the effects of TCDF in two groups of mice — a test group, or those treated with TCDF and a control group, or those receiving no treatment. The team fed four-week-old mice from pills containing either 0.46 micrograms (µg) of TCDF or a control pill that did not contain any TCDF for five days. While 0.46 µg is higher than what is typically found in the diets of humans, it is not high enough to cause toxic illness.

“In our study we used a dose that is relatively high compared to typical human exposures; however, we can use this information to identify new toxicity high points, including in the gut microbiome, and begin to extrapolate what might happen at even lower doses. Of course, we also must consider how complex mixtures of these POPs interact with us and our microbial partners because a single exposure does not perfectly mimic real life scenarios.”

Next, the researchers examined the animals’ gut microbiomes, along with several indicators of the animals’ health, including body weight, glucose tolerance, and the amounts of triglycerides in their livers and mucus in their feces, among other markers of metabolic disease. They collected these data immediately following the five-day course of TCDF, as well as three months after the last dose. In humans, these time points are equivalent to an infant and a young adult.



"We found that early life exposure to TCDF permanently disrupted the gut microbiomes of the wild-type mice," said Yuan Tian, lead author and associate research professor, Penn State. "We also found that these mice had higher body weight and glucose intolerance at age four months."

To further explore the effects of TCDF on the gut microbiome, the scientists gave mice without microbiomes intestinal microbiome transplants from the mice with TCDF-disrupted microbiomes and measured their health outcomes. They found that the mice with the transplants developed metabolic disorders, indicating that the altered microbiome is the cause of the metabolic disease.

"These results suggest that early-life TCDF exposure may be causing the disturbances in gut microbiome function and health outcomes later in life, even well after the TCDF has been eliminated from the body," Tian said.

She explained that the gut microbiome disturbances were marked by a decrease in certain bacterial species, including *Akkermansia muciniphila*, a bacterium that is also typically found in the human gut microbiome.

"This is important because *Akkermansia* is recognized as important for overall gut health, but now we know that it can be adversely affected by TCDF," Tian said.

To investigate the importance of *Akkermansia muciniphila* in influencing health outcomes, the team experimented with administering the bacterium as a probiotic to TCDF-treated mice. The probiotic restored the microbiome to its normal state.

"Our findings suggest that these bacteria are influenced by toxic exposure and play an important role in mediating health outcomes," Patterson said. "It may be possible that with more research we could one day restore a person's microbiome to its optimal state through supplementation with pre- and probiotics."

Other Penn State authors on the paper include Jordan Bisanz, assistant professor of biochemistry and molecular biology; Imhoi Koo, assistant research professor; Iain Murray, assistant research professor; Shigetoshi Yokoyama, assistant research professor; Sergei Koshkin, assistant research professor; Bipin Rimal, graduate student; Wei Gui, research technologist; Shaneice Nettleford, graduate student; Fangcong Dong, postdoctoral fellow; Sandeep Prabhu, head, Department of Veterinary and Biomedical Sciences; and Gary Perdew, H. Thomas and Dorothy Willits Hallowell Chair in Agricultural Sciences. Other authors include Trenton Wolfe, graduate student, Montana State University; Peter Turnbaugh, professor of microbiology and immunology, University of California, San Francisco; and Seth Walk, professor of microbiology and immunology, Montana State University.

The U.S. National Institutes of Health, U.S. National Institute of Food and Agriculture and Pennsylvania Department of Health supported this research.

---

## JOURNAL

Environmental Health Perspectives

**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.

---

## 8. Sisyphus メカニズムを持つベージュ脂肪細胞

日付:2024 年 8 月 14 日

出典:ETH チューリッヒ

### 概要:

ETH チューリッヒとその国際的な研究チームは、新しいタイプのベージュ脂肪細胞を発見し、その機能を詳細に説明した。この新しいベージュ脂肪細胞はエネルギー代謝に重要な役割を果たし、代謝疾患や肥満に対してポジティブな効果があるとされている。この研究結果は、2024 年 7 月 30 日付けで『Cell Metabolism』誌に発表されている。

### 研究の背景

脂肪細胞には、エネルギーを貯蔵する白色脂肪細胞、熱を生成する褐色脂肪細胞、エネルギー消費を助けるベージュ脂肪細胞の 3 種類がある。従来のベージュ脂肪細胞は褐色脂肪細胞と同様に、UCP1 というタンパク質を使って熱を生成する。しかし、研究チームは UCP1 を持たない新しいタイプのベージュ脂肪細胞を発見した。

### 新しいメカニズム

この新しいベージュ脂肪細胞は「Sisyphus メカニズム」を利用してエネルギーを消費し、熱を生成する。具体的には、脂肪を脂肪酸に分解し再び脂肪として組み立てるプロセスや、クレアチンをクレアチンリン酸に変換し再びクレアチンに戻すプロセスを使う。これらのプロセスは「無駄なサイクル」と呼ばれ、エネルギーを消費して熱を生じさせる。

### マウスおよびヒトでの発見

研究チームはまずマウスでこの新しいベージュ脂肪細胞を発見し、次にヒトの脂肪組織でも確認した。従来のベージュ脂肪細胞は人口の半分以下に見られるが、この新しいタイプのベージュ脂肪細胞はほぼ全ての人に存在し、その量には個人差がある。新しいタイプのベージュ脂肪細胞が多い人は、体重が軽く、代謝健康が良好で、肥満や糖尿病にかかりにくいことが示された。

### 今後の応用

この研究は将来的に医療分野での応用が期待される。例えば、ベージュ脂肪細胞を移植することで代謝疾患や体重問題を持つ人々に効果があるかもしれない。また、ベージュ脂肪細胞を活性化する薬剤の開発も考えられており、これにより高血糖や減量手術後の体重維持が支援される可能性がある。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

---

< 英文 > [Early life exposure to common chemical perman | EurekAlert!](#)

NEWS RELEASE 14-AUG-2024

**Beige fat cells with a “Sisyphus mechanism”**

[Peer-Reviewed Publication](#)

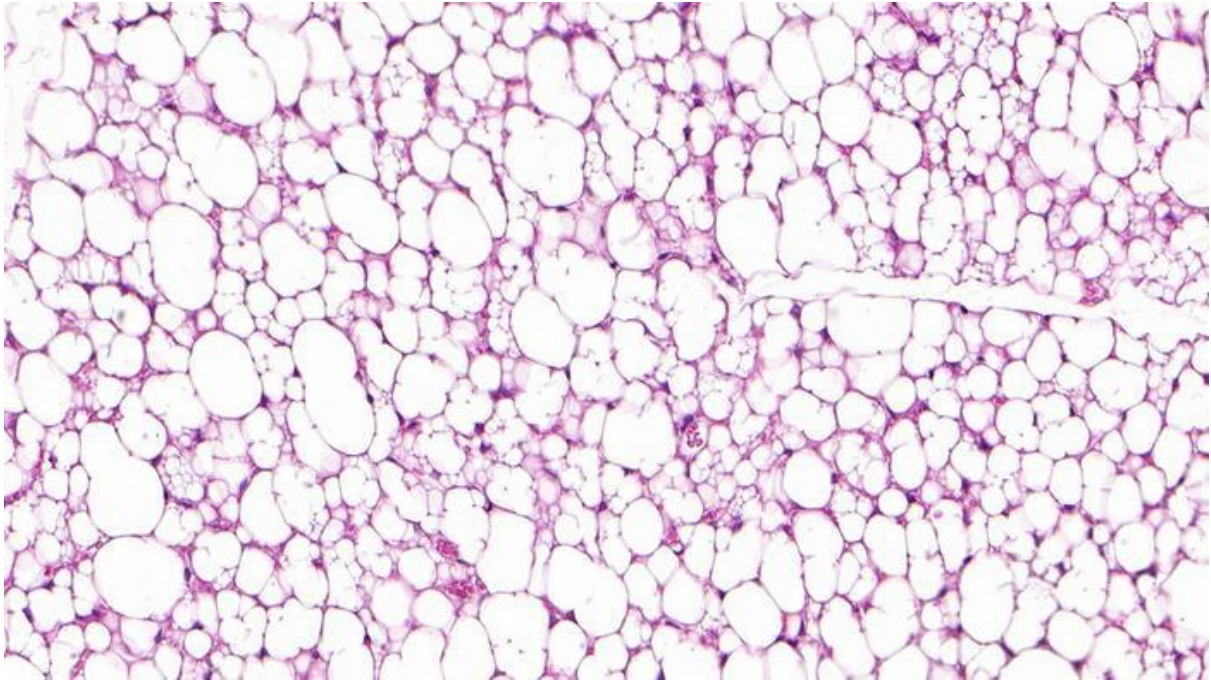


IMAGE:

ADIPOSE TISSUE OF A MOUSE WITH WHITE AND BEIGE FAT CELLS. THE SMALLER CELLS WITH SEVERAL DROPLETS INSIDE ARE BEIGE FAT CELLS (MICROSCOPIC IMAGE).

[view more](#)

CREDIT: ANAND SHARMA / ETH ZURICH

Fat cells come in three colours: white, brown, and beige. White fat cells store fat in our body as an energy reserve. We need these cells, but having too many creates health problems. Brown fat cells are particularly active in infants. They produce heat and thus maintain the baby's body temperature. However, the amount of brown adipose tissue decreases over a person's lifetime; adults have very little of it. Then, finally, the beige fat cells. These can also produce heat, albeit somewhat less well than brown fat cells. Beige fat cells occur in adults as well: scattered throughout the white fatty tissue, especially in the neck and shoulder area, they help in using up excess energy.

Now an international research team has discovered and described a new type of beige fat cells, which differ from the ones that were already known. "Fat cells of this new beige type play an important role in energy metabolism in the human body and have a positive effect on metabolic diseases and obesity," says Anand Sharma, a postdoc in ETH Professor Christian Wolfrum's group and coauthor of the study. "That's why it's so important to understand in detail how they work." The study was led by ETH Zurich, the University of Basel, the University of Leipzig Medical Center and the Dana-Farber Cancer Institute in Boston. Numerous other hospitals and research institutions around the world were involved in the project.

## Independent of a known protein

The beige fat cells that researchers were already familiar with generate heat in the same way as brown fat cells: via a protein called UCP1. This protein is located in the inner of two membranes that surround the mitochondria, the structural units often referred to as the powerhouse of the cell. As part of their normal function, mitochondria pump protons into the space between the two membranes. Protons are electrically charged elementary particles that generally play an important role in energy conversion processes in cells. Brown fat cells and the classic beige fat cells described earlier have the protein UCP1. It forms a very narrow channel in the inner membrane through which the protons flow back into the mitochondria, thereby generating heat from friction.

In recent years, scientists have discovered that there are also beige fat cells without the UCP1 protein, and that these also consume energy and thus produce heat. The research team from ETH Zurich and the participating institutions has now precisely characterised the new class of beige fat cells and shown how they do this: by means of a "Sisyphus mechanism".

Here's how it works: All biochemical processes that take place in cells always generate some heat. The new class of beige fat cells takes advantage of this and allows individual processes to run back and forth, seemingly without purpose. This primarily involves two conversion processes. In one, the cells break fats down into their components (fatty acids) at full speed and then assemble them into new fats just as quickly. In the other, they apply an enzyme to convert molecules of creatine into creatine phosphate, a related molecule, only to immediately convert it back into creatine. Scientists call these back-and-forth processes "futile cycles". They don't add anything to the biochemical budget overall, but they consume energy and generate heat.

## Preventing diabetes and obesity

The research team first described the new type of beige fat cells in mice. They then examined human adipose tissue and were able to show that these fat cells occur there, too. While less than half the population has the previously known type of classical beige fat cells, almost all humans have the new futile-cycle type, albeit in differing amounts.

As the researchers were able to show, people with a high number of beige fat cells – of either the previously known type or this new type – are slimmer and tend to have better metabolic health. That makes them less prone to obesity and metabolic disorders such as diabetes. "Because beige fat cells convert energy into heat, they help to break down excess fat," explains Tongtong Wang, an ETH doctoral student in ETH Professor Wolfrum's group and lead author of the study.

The researchers also explain how the new findings could be used medically in the future. For example, it may be possible to transplant beige fat cells into people who have only a few of them and suffer from metabolic diseases or weight problems. It would also be conceivable to develop drugs that activate the beige fat cells, which are often inactive. Such drugs could be used to treat people with high blood sugar levels or formerly overweight people who have reduced their weight through surgery or other means. "Activating their beige fat cells could help them to maintain their lower body weight in the long term," Sharma says.

---

**JOURNAL**

Cell Metabolism

**DOI**

[10.1016/j.cmet.2024.07.005](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2024.07.005)

**ARTICLE TITLE**

Single-nucleus transcriptomics identifies separate classes of UCP1 and futile cycle adipocytes

**ARTICLE PUBLICATION DATE**

30-Jul-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.

---