

**Bio News – July, 2022**

In-Vivo Science  
International, Inc.

## 今月の企業関連ニュース/他

5/31 スペインでのサル痘はこの週末に 22 人増えて 120 人～ポルトガルは 96 人、英国のサル痘は 71 人増えて総数 179 人

5/31 サル痘流行でワクチン注文が舞い込む Bavarian Nordic の売上予想が再び増加

これまでの蔓延国以外の国々でのいつにないサル痘流行を受けて複数の国からワクチンの注文が舞い込む Bavarian Nordic が今年の売り上げ予想を再び押し上げ、少なくとも 14 億デンマーク・クローネ (DKK)、多ければ 15 億 DKK (2 億 1,743 万ドル) になると見込んでいる。

6/1 上海ロックダウンが解除 店は 72 時間以内の陰性証明で利用可能に

中国・上海市は 1 日、新型コロナウイルスの抑え込みのために約 2 カ月間続けた都市封鎖 (ロックダウン) を解除した。

6/1 くるみによるアレルギー急増 表示を義務付けへ 消費者庁

くるみを食べてアレルギーを発症するケースが急増していることを受け、消費者庁は食品表示を義務づける原材料のなかにくるみを追加する方針を明らかにした。

現在、食品でアレルギー表示が義務づけられているのは、えび、かに、小麦、そば、卵、乳、落花生の 7 品目で、くるみは含まれていなかった。

6/1 皮膚の慢性的かゆみ、引っかけと神経で増えるタンパク質が原因 九大など解明

皮膚のかゆみの主な原因の一つは、繰り返し引っかけことで神経に特定のタンパク質が増え、神経の活動を高めるためであることが分かった。九州大学などの国際研究グループが発表した。かゆみの治療薬の開発につながる期待があるという。

6/3 21 年の出生率 1.3 出生数 81 万人で過去最少更新 下落幅縮まらず

6/3 Moderna の COVID-19 ワクチン接種 1 回目から 6 日目以降の皮膚症状は女性に多い

Moderna の新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) ワクチン mRNA-1273 一回目接種から数日過ぎ (6 日目以降) の注射部皮膚反応 (紅斑, 圧痛, 痒み, 硬化, 熱い感じ, 腫れ) は男性より女性により多く生じていた。

6/3 片頭痛薬の Zosano Pharma (本社: カリフォルニア州フリーモント) が破産

• <https://www.fiercepharma.com/pharma/no-go-zosano-fda-knockback-triggers-suspension-transdermal-migraine-patch-program>

6/4 Moderna 不人気、廃棄 27 市区 73 万回分、有効期限切れ

新型コロナウイルス対策となる 3 回目のワクチン接種について、都道府県庁所在地と政令指定都市の計 52 市区を対象に、米 Moderna 製の状況を問うと、半数を超える 27 市区が有効期限を迎え、既に廃棄か廃棄見込みであることが 4 日、共同通信の調査で分かった。廃棄量は合計で 73 万 9,085 回分に上った。トラブルによる誤廃棄は含まない。

6/4 FDA が Novavax の COVID-19 蛋白質ワクチンの心筋炎を懸念

6/4 細菌による金属腐食の過程解明 インフラ保全に応用期待 海洋機構など - 秋田大など

6/4 米国でサル痘の感染者が 21 人に 前週から倍増 カナダでは 77 人

米疾病対策センター(CDC)は 3 日、サル痘ウイルスや天然痘ウイルスが属するオルソポックスウイルスへの感染が確認された人が、米国内で 21 人となり、前の週の約 2 倍となったことを明らかにした。一方、カナダ政府などによると、カナダ国内では 2 日時点で 77 人の感染者が見つかった。

6/6 サル痘、27 カ国 780 人に 感染引き続き拡大と WHO

世界保健機関(WHO)は 5 日、動物由来のウイルス感染症「サル痘」の感染者が、従来継続的に発生してきたアフリカ諸国以外の 27 カ国で、780 人が確認されたと明らかにした。死者はいない。5 月 13 日から今月 2 日までの総計で、感染拡大が続いている。

6/6 塩野義製の飲み薬、22 日にも審議 初の国産、緊急承認制度で

塩野義製薬が開発中の新型コロナウイルスの飲み薬について、厚生労働省は 22 日にも部会を開いて承認の可否を審議する。関係者によると、5 月に新たに成立した、迅速に審査できる「緊急承認制度」を使って初めて審議される見通し。初の国産飲み薬として期待されるが、現時点ではデータが少ないため、一度で結論が出ない可能性もある。

6/7 GSK の麻疹・おたふく風邪・風疹(MMR)ワクチン(新 3 種混合ワクチン)Priorix を米国 FDA が承認

6/8 Novavax の蛋白質の COVID-19 ワクチンの認可を米国 FDA 招集専門家が支持

FDA が心筋炎を心配していた Novavax の新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)蛋白質ワクチン NVX-CoV2373 の取り急ぎの認可を FDA 招集専門家(諮問委員会)が支持した。

6/8 サル痘患者、千人超す 29 カ国、死者なしと WHO

6/8 CDC、サル痘に「レベル2」の渡航勧告 注意強化を呼びかけ

6/10 Novavax の COVID-19 ワクチンの米国審査に新たな宿題～製法変更の検討必要

6/10 武田薬品のデングウイルスワクチンが 4 年半にデング熱入院の 84%を防いだ

6/10 福井大教授が「査読偽装」の疑い 論文の審査に自ら関与か

福井大の 60 代の女性教授らが国際学術誌に投稿した学術論文で、この教授が、論文の審査(査読)を担う千葉大の 60 代の男性教授と協力し、自ら査読に関与した疑いがあることが関係者の話でわかった。学術誌の出版社が研究不正と認定し、福井大教授側に論文の撤回を勧告したことも判明。福井大と千葉大はそれぞれ調査委員会を設置して内部調査している。

6/10 世界初!“生きた”皮膚で覆われた指型ロボット開発 傷も自力で修復可能

人工培養された“生きた”皮膚で覆われた指型のロボットを世界で初めて開発することに成功したと東京大学が発表。

6/11 入国前検査、12 日から不要 米、新型コロナの渡航規制緩和

米政府は 12 日から、空路での渡航者に義務付けていた入国前の新型コロナウイルス検査を撤廃する。米高官が 10 日、明らかにした。新型コロナ感染対策として導入した陰性証明の提示を不要とし、渡航規制を緩和する。

CNN テレビ(電子版)によると、観光業界は数カ月以内にわたり入国前検査の撤廃を政府に要望してい

た。

高官によれば、疾病対策センター（CDC）が「科学とデータ」に基づき入国前の検査は不要だと判断した。CDC は 90 日以内に今回の決定について再評価し、必要な場合は検査の義務付けを再び導入する。

6/11 米国がデンマークの Bavarian Nordic のサル痘ワクチン JYNNEOS を追加購入

6/11 Biogen がカナダでのアルツハイマー病薬アデュカヌマブ承認申請取り下げ

6/14 福井大・査読偽装「科学への信頼を揺るがす」文科相が批判

6/14 オミクロン株の 2 派生型、入院や死亡を増やす恐れ＝欧州 CDC

欧州疾病予防管理センター（ECDC）は 13 日、新型コロナウイルスのオミクロン変異株の 2 つの派生型「BA. 4」と「BA. 5」の感染がほかのコロナウイルス変異株よりも早く広がっており、主流になれば入院や死亡例が増える要因になると発表した。両派生型はほかのオミクロン変異株と比べて重症化しにくいとみられるが、感染力が高いため、感染者が増えれば入院や死者の増加につながる恐れがあるという。

6/14 WHO、サル痘で 23 日に緊急委 欧米の感染拡大で

世界保健機関（WHO）のテドロス事務局長は 14 日、欧米を中心に感染が拡大している動物由来のウイルス感染症「サル痘」を巡り、「国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態」に相当するかどうかを検証するため、23 日に緊急委員会を招集すると明らかにした。

6/15 解剖実習遺体からプリオン 世界初、感染の危険 長崎大

6/15 WHO が天然痘ワクチン「推奨」サル痘予防で医療従事者に

世界保健機関（WHO）は欧米を中心に感染が拡大しているウイルス感染症「サル痘」を巡り 14 日に公表した指針で、予防に有効とされる天然痘ワクチンのうち、新しい第 2、第 3 世代と呼ばれるものをサル痘ウイルスにさらされる危険性がある医療従事者や検査担当者らに接種させることを推奨した。一般向けの大規模接種は現時点では必要なく、推奨もしていない。

6/15 精液からサル痘ウイルス検出～精液を介して感染が伝播するかどうかは不明

イタリアの患者 4 人の精液からサル痘ウイルス（MPXV）DNA が検出された。独の患者 2 人の精液からも同様に MPXV の DNA が検出されている。ただ、精液を介してサル痘が伝播するかどうかはまだ不明だとテンプル大学の生物学者 Enrico Bucci 氏は言っている。

• <https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/monkeypox-dna-found-semen-handful-cases-researchers-say-2022-06-13/>

6/15 「感染症危機管理庁」設置、岸田首相が表明…日本版 CDC 創設も

岸田首相は 15 日夜、首相官邸で記者会見し、感染症対策の強化策として、新たに内閣官房に「内閣感染症危機管理庁」を設置すると表明した。国立感染症研究所と国立国際医療研究センターを統合し、米疾病対策センター（CDC）にならった「日本版 CDC」を創設することも打ち出した。

6/15 上海、7 月末まで毎週コロナの集団検査実施へ

当局者によると、上海市は 16 地区全てに 7 月末まで新型コロナウイルスの大規模集団検査を毎週末に実施するよう求める。毎週末に全地区で地域毎にスクリーニング検査を行うことになる。市中感染が見つかった地区では、検査を実施する間、全住民が行動制限を受ける。

#### 6/17 ネコのくしゃみで人にコロナ感染 タイ南部で初めて確認

タイのプリンス・オブ・ソクラー大学は 17 日までに、南部ソクラー県で、新型コロナウイルスがネコを介して人間に感染したケースが確認されたとする研究結果をまとめた。研究チームはネコから人への新型コロナ感染が確認されたのは初めてとしている。

#### 6/18 発泡スチロール食べるスーパーワーム、プラ再利用拡大のカギとなるか

「スーパーワーム」として知られる幼虫が、発泡スチロールを好んで食べることを、豪クイーンズランド大学(University of Queensland)の研究チームが発見した。スーパーワームの腸内酵素が、リサイクル率向上のカギを握っているかもしれない。

#### 6/18 生後 6 か月からの COVID-19 ワクチン接種を米国が認可

#### 6/18 「サル痘」感染、2 千人超す 欧米中心に拡大続く

#### 6/18 サル痘、NY で 23 人「感染」 大半が軽症、入院せず回復

#### 6/18 Merck & Co が抗癌剤メーカーSeagen を買収か

• <https://www.wsj.com/articles/merck-eyes-purchase-of-biotech-seagen-11655476223>

#### 6/20 英国の小児の原因不明の肝炎は減少傾向に

#### 6/20 「雇い止め撤回の要求に回答先送り」 理研労組が救済申し立て

理化学研究所の研究者雇い止め問題で、理研労働組合などは 20 日、理研側が団体交渉で誠実に対応しないとして、東京都労働委員会に不当労働行為の救済を申し立てた。

#### 6/21 Pfizer がフランスのライム病ワクチン提携会社 Valneva の株式 8.1%を 9,500 万ドルで取得

#### 6/22 シンガポールでサル痘確認、東南アジアで初

シンガポール保健省は 21 日、同国に入国した男性がサル痘に感染していたことを確認したと発表した。東南アジアでは初の感染となる。同省によると、感染が確認されたのは客室乗務員として働く英国人男性(42)で、6 月半ばごろにシンガポールに出入国していた。20 日に陽性が判明し、容体は安定しているという。

こうした中、英保健安全保障庁(UKHSA)は 21 日、サル痘への感染リスクが高いとされる同性愛者の男性らに対し、サル痘のワクチン接種を提供する方針を推奨した。

#### 6/22 塩野義のコロナ飲み薬、「緊急承認」の結論持ち越し 厚労省部会

#### 6/22 韓国でサル痘感染者を初確認

#### 6/22 「忘れちゃった」を自覚するコンピューター 名古屋大チーム開発

記憶があいまいだったり忘れてしまったりしたことを自覚できるニューラルネットワーク(NN)を作り出すことに成功したと、名古屋大大学院情報学研究科の有田隆也教授(62)＝複雑系科学＝らの研究が

ループが発表した。

人間が持つ「メタ記憶」と呼ばれる機能で、NN が自ら進化して獲得したという。有田教授は「人らしい心や意識を持つ人工知能を実現させるための手掛かりになるのでは」と話している。

#### 6/24 長さ2cmの巨大細菌を発見「人間に例えれば、富士山より背の高い人」

長さが最大で2センチにもなる巨大な細菌を発見したと、米ローレンス・バークレー国立研究所などのチームが24日付の科学誌サイエンスで発表する。

通常の細菌は500分の1ミリ程度で、チームは「従来の細菌の概念を覆すものだ」としている。チームは、カリブ海にある仏領グアドループのマングローブ林で、落ち葉に付着していた糸状の生物を発見。電子顕微鏡などによる解析で、細胞の中にそのままDNAが存在するなど、細菌の特徴を持つことを確かめた。これまでは、近縁の細菌の0.75ミリが最大の長さだったという。

#### 6/24 ハムスターやマウスのオミクロン株感染がACE2 疑似薬でより軽症で済んだ

新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)のスパイク蛋白質に強く結合するACE2のおとり薬がハムスターやヒトACE2発現マウスのSARS-CoV-2オミクロン株やその他の感染の重症化を防いだ。

#### 6/25 福井大教授の論文撤回 出版社、査読不正を認定

#### 6/25 うつ症状のメカニズム解明へ 特徴的な「脳波パターン」とは…東北大学が世界初の発見

経済協力開発機構の調査では、国内のうつ病やうつ状態の人の割合は、新型コロナの感染拡大前後で2倍以上に増加。誰もが発症する可能性があるにもかかわらず、現在、その詳しいメカニズムは分かっていない。

こうした中、東北大学では脳波を使い、そのメカニズムを解き明かす研究で成果をあげている。研究ではマウスの脳に電極を埋め込み、さまざまな状況下で脳波を測定、解析している。

#### 6/26 WHO「サル痘」の緊急事態宣言を見送り 50カ国超で3,000人以上感染確認

#### 6/27 WHOの基準を満たす原因不明の小児肝炎が33か国の920人に認められている

#### 6/28 サル痘感染者に天然痘の薬 投与可能な研究開始

欧州を中心に多くの患者が報告されている感染症「サル痘」の感染者が国内で確認された場合、治療効果が期待される天然痘の抗ウイルス薬を投与できるようにする臨床研究が国立国際医療研究センター病院(東京都)で始まったことが28日、分かった。

#### 6/29 サル痘ワクチン、米政府が配布を大幅増 160万回分の接種可能に

欧州を中心に感染者が相次いでいるサル痘について米政府は28日、サル痘に対応したワクチンの配布を大幅に増やす方針を明らかにした。米国内では300人を超える感染者が確認されていて、対策を強化する。

米疾病対策センター(CDC)によると、28日時点で49の国や地域で4,700人以上のサル痘感染者が確認されている。米国内で使えるワクチンは2種類あり、一つはサル痘にも有効とされる天然痘ワクチン「ACAM2000」。もう一つはサル痘にも対応できるように開発された「JYNNEOS」だ。

今回、米政府はJYNNEOSを5万6千回分、すぐに各州が利用できるようにする。数週間で29万6千回分に増やし、さらに数カ月かけて計160万回分の接種をできるようにする。

#### 6/29 Novartis、再編で全世界従業員の7.4%、8,000人を削減

すでに発表済みの Novartis の組織模様替えて同社従業員 8,000 人が削減されることが明らかになった。  
8,000 人は同社の全世界の従業員の 7.4%に相当する。お膝元スイスでは多ければ 1,400 人が削減される。

#### 6/29 Roivant Sciences が束ねる語尾”vant”企業 4 社の 6 品の開発中止

中止されるのは以下の 6 つの開発品:

- ・ Aruvant の鎌状赤血球症 (SCD) 遺伝子治療 ARU-1801
- ・ Lysovant の黄色ブドウ球菌菌血症薬 LSVT-1701 (Tonabacase)
- ・ Dermavant の白斑/アトピー性皮膚炎薬 DMVT-502、ニキビ薬 DMVT-503、多汗症薬 DMVT-504
- ・ Cytovant Sciences の T 細胞受容体 (TCR) 加工 T 細胞・CVT-TCR-01

#### 6/30 Pfizer/BioNTech がコロナウイルス何でも来いワクチンの臨床試験を今年中に開始

#### 6/30 アルツハイマー病の進行抑制 iPS 細胞で発見の既存薬 京大など

京都大 iPS 細胞研究所の井上治久教授らの研究チームは 30 日、家族性アルツハイマー病の患者に、人工多能性幹細胞 (iPS 細胞) を使って発見した治療薬の候補を投与する臨床試験 (治験) を実施した結果、症状を抑制する傾向が見られたと発表。

[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. DNA の突然変異は遺伝子編集ツールの短期間発現で修正できる  
早老症マウスの皮膚病変が塩基編集で改善
2. アルツハイマー病: プラークとは別の起源とする証拠が山積み  
結果は、アミロイド沈着物を除去するよう設計された薬が病気を止めることができな  
かった理由を説明 -マウス研究
3. 色が変わるマウスモデルにより、深部組織を非侵襲的に研究するこ  
とが可能に  
マウス組織の色を変更することで、血流からバックグラウンドノイズを分離除去し、  
イメージング技術を向上
4. 新ナノ粒子がマウスの敗血症治療を助ける
5. 遺伝子治療がクレアチン欠乏症を矯正する可能性 -マウス研究
6. 長い COVID 症状の分子基盤 -ハムスター実験
7. 治療が困難な癌を殺す新しい分子 -マウス実験
8. 乳癌は夜に転移する、という驚くべき発見



## 1. DNA の突然変異は遺伝子編集ツールの短期間発現で修正できる 早老症マウスの皮膚病変が塩基編集で改善

日付:2022 年 6 月 2 日

ソース:カロリンスカ研究所

概要:

ヒトゲノムで最も一般的な突然変異は C>T 突然変異であり、これは点突然変異に起因するすべての遺伝病のうちの半分を引き起こす。例えば、ハッチンソン-ギルフォード早老症候群 (HGPS) を引き起こしているものは、90%以上が C>T 変異を持っている遺伝性疾患である。「Nature Communications」誌に掲載された新しい研究で、カロリンスカ研究所と韓国の基礎科学研究所の研究者らは、短期間の遺伝子編集で早老症を引き起こす突然変異を修正することに成功した。

この研究で、研究者らは、短期間のアデニン塩基編集 (ABE) 発現により、HGPS を模すマウスの皮膚細胞の約 21~24% の変異を修正した。また、4 週間後、突然変異が修正された細胞がまだ組織に存在し、皮膚のさまざまな領域に分裂して広がっていることを発見した。これは、修正された細胞が機能を獲得し、分裂して皮膚の機能改善に寄与することができることを示している。

この特定の研究では、皮膚の突然変異を修正するために遺伝子編集を使用した。研究者らは将来の研究では、他の組織でこの方法をテストしたい、としている。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

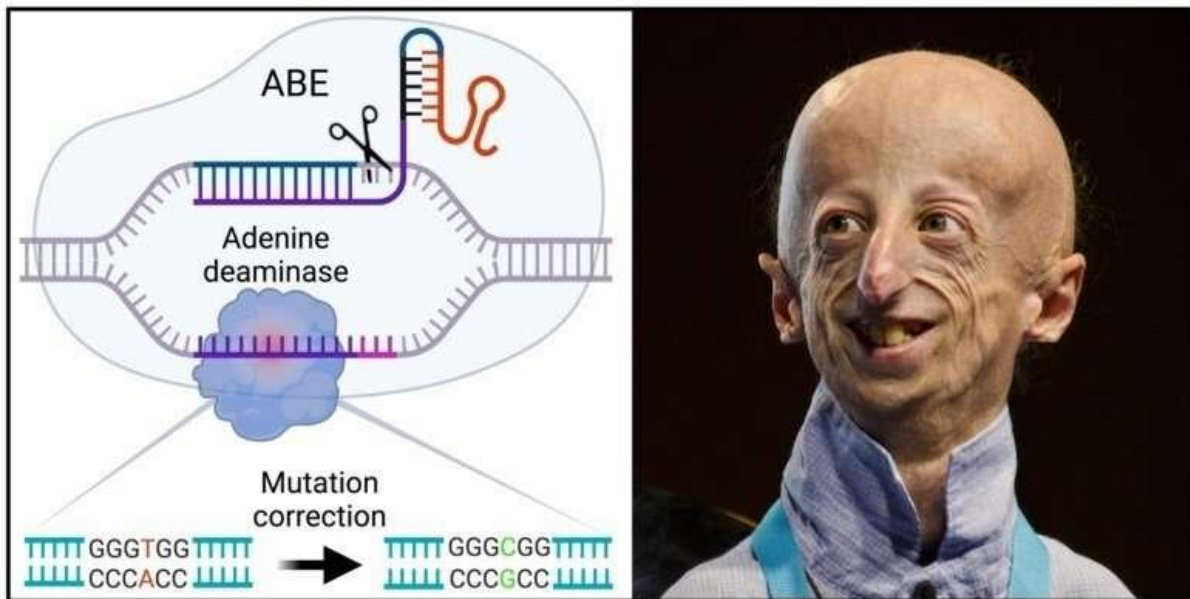
---

< 英文 > [Researchers show that mutations in DNA can be corrected with short-term expression of gene editing tools \(medicalxpress.com\)](#)

JUNE 2, 2022

**Researchers show that mutations in DNA can be corrected with short-term expression of gene editing tools**

by [Karolinska Institutet](#)



Left: Schematic drawing of the HGPS mutation correction by an adenine base editor (ABE), created with Biorender. Illustration: Daniel Whisenant. Right: 21 year old patient with Hutchinson-Gilford progeria syndrome. Credit: provided by The Progeria Research Foundation; informed consent obtained by The Progeria Research Foundation

The most common mutation in the human genome is the C>T mutation, which causes half of all genetic diseases resulting from point mutations. For example, the one causing Hutchinson-Gilford progeria syndrome, a genetic disease in which over 90% have a C>T mutation. In a new study in *Nature Communications*, researchers at Karolinska Institutet and the Institute for Basic Science in South Korea have shown how short-term gene editing can be used to correct the mutation that causes progeria.

"There are risks associated with previous usage of gene editing tools that are integrated into the cell's DNA, and once a mutation has been corrected, the tools in the cell are no longer needed," says Daniel Whisenant, Ph.D. student at the Department of Biosciences and Nutrition (BioNut), Karolinska Institutet, and shared first author of the study in *Nature Communications*.

"We used an adenine base editor (ABE) to correct the mutation in progeria," he continues. "But we only expressed the tools we needed for a short time. It still turned out to be sufficient to repair both differentiated and [skin stem cells](#)."

In this study, the researchers corrected the mutation in about 21-24% of the skin cells by short-term ABE expression. After 4 weeks, they saw a residual positive effect, where they found mutation corrected cells still present in the tissue and which had also divided and spread into different areas of the skin. This indicates that the corrected cells have gained functionality, are able to divide and contribute to improving the skin's function.

### **Opens up new possibilities**

Although the Hutchinson-Gilford progeria syndrome (HGPS) is a [rare disease](#) causing the body to age faster than usual, it is well known and noticed, mainly because studies of progeria can create an increased understanding of aging, but also since children suffering from HGPS display common aging related symptoms, such as cardiovascular disease. Consequently, research on HGPS can be translated for common aging and age associated diseases. Currently, there is one treatment available for children suffering from HGPS, but it is not a cure and the benefits are limited. Therefore, new strategies to treat HGPS are needed.

"In this particular study, we have used gene editing to correct the mutation in the skin, but in future studies, we want to test the method in other tissues," says Maria Eriksson, Professor at the Department (BioNut), who led the study.

"A short-term expression, without detectable toxicity, also opens up the possibility of adding the gene editing tools on several occasions and thus increasing the amount of repaired cells," she says.

---

## Explore further

[Study offers hope of new treatment for progeria syndrome in children](#)

---

**More information:** Daniel Whisenant et al, Transient expression of an adenine base editor corrects the Hutchinson-Gilford progeria syndrome mutation and improves the skin phenotype in mice, *Nature Communications* (2022). [DOI: 10.1038/s41467-022-30800-y](https://doi.org/10.1038/s41467-022-30800-y)

**Journal information:** [Nature Communications](#)

Provided by [Karolinska Institutet](#)

---

## 2. アルツハイマー病: プラークとは別の起源とする証拠が山積み

結果は、アミロイド沈着物を除去するよう設計された薬が病気を止めることができなかった理由を説明 - マウス研究

日付: 2022 年 6 月 2 日

ソース: NYU Langone Health / NYU Grossman School of Medicine

概要:

アルツハイマー型認知症研究の分野では、タンパク質アミロイドベータを含むプラークが細胞外に蓄積することが脳損傷への重要な第一歩だとして何十年の間主張されてきた。今回、NYU Grossman School of Medicine と Nathan Kline Institute の研究者らが主導する新しい研究は、アミロイドカスケード仮説として知られるこのアイデアに挑戦状を突き付けている。

この最新の研究結果では、代わりに、これらの糸状のアミロイド斑が完全に形成されて脳内に凝集するかなり前に、アルツハイマー病に特徴的な神経損傷が細胞内に根を下ろす、と主張している。

6 月 2 日に「Nature Neuroscience」誌のオンライン版カバー記事として掲載されたこの研究では、アルツハイマー病を発症するように飼育されたマウスで観察された根の機能障害を脳細胞のリソソームまで追跡している。これらはすべての細胞内の小さな袋であり酸性酵素で満たされている。研究者らは、細胞が病気で損傷した時、無傷のマウス細胞リソソーム内の酸活性の低下を追跡した。

NYU Langone チームによる以前の研究(4 月に「Science Advances」誌で公開)は、細胞の廃棄物処理問題の 1 つの原因を PSEN1 と呼ばれる遺伝子だとしている。この遺伝子はアルツハイマー病を引き起こすことが長い間知られていたが、(リソソーム機能障害を介して)病気を引き起こすというその追加の役割が今や明らかになりつつある。彼らの最近の研究はまた、アルツハイマー病の PSEN1 マウスモデルにおけるニューロンの損傷が、リソソームの適切な酸レベルを回復することによって逆転できることを示した。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

<英文> [Evidence mounts for alternate origins of Alzheimer's disease plaques: Results could explain why drugs designed to remove amyloid deposits have failed to stop disease -- ScienceDaily](#)

## Evidence mounts for alternate origins of Alzheimer's disease plaques

Results could explain why drugs designed to remove amyloid deposits have failed to stop disease

Date:

June 2, 2022

Source:

NYU Langone Health / NYU Grossman School of Medicine

Summary:

A breakdown in how brain cells rid themselves of waste precedes the buildup of debris-filled plaques known to occur in Alzheimer's disease, a new study in mice shows.

## FULL STORY

---

A breakdown in how brain cells rid themselves of waste precedes the buildup of debris-filled plaques known to occur in Alzheimer's disease, a new study in mice shows.

The field argued for decades that such plaques, containing the protein amyloid beta, built up outside of cells as a crucial first step toward the brain damage observed in Alzheimer's disease. Led by researchers at NYU Grossman School of Medicine and the Nathan Kline Institute, the new study challenges this idea, known as the amyloid cascade hypothesis.

The latest study findings argue instead that neuronal damage characteristic of Alzheimer's disease takes root inside cells and well before these thread-like amyloid plaques fully form and clump together in the brain.

Publishing as the cover article in the journal *Nature Neuroscience* online June 2, the study traced the root dysfunction observed in mice bred to develop Alzheimer's disease to the brain cells' lysosomes. These are small sacs inside every cell, filled with acidic enzymes involved in the routine breakdown, removal, and recycling of metabolic waste from everyday cell reactions, as well as from disease. Lysosomes are also key, researchers note, to breaking down and disposing of a cell's own parts when the cell naturally dies.

As part of the study, researchers tracked decreasing acid activity inside intact mouse cell lysosomes as the cells became injured in the disease. Imaging tests developed at NYU Langone Health and Nathan Kline (to track cellular waste removal) showed that certain brain cell lysosomes became enlarged as they fused with so-called autophagic vacuoles filled with waste that had failed to be broken down. These autophagic vacuoles also contained earlier forms of amyloid beta.

In neurons most heavily damaged and destined for early death as a result, the vacuoles pooled together in "flower-like" patterns, bulging out from the cells' outer membranes and massing around each cell's center, or nucleus. Accumulations of amyloid beta formed filaments inside the cell, another hallmark of Alzheimer's disease. Indeed, researchers observed almost-fully formed plaques inside some damaged neurons.

"Our results for the first time sources neuronal damage observed in Alzheimer's disease to problems inside brain cells' lysosomes where amyloid beta first appears," says study lead investigator Ju-Hyun Lee, PhD.

"Previously, the working hypothesis mostly attributed the damage observed in Alzheimer's disease to what came after amyloid buildup outside of brain cells, not before and from within neurons," says Lee, a research assistant professor in the Department of Psychiatry and NYU Langone Health and research scientist at Nathan Kline.

"This new evidence changes our fundamental understanding of how Alzheimer's disease progresses; it also explains why so many experimental therapies designed to remove amyloid plaques have failed to stop disease progression, because the brain cells are already crippled before the plaques fully form outside the cell," says study senior investigator Ralph Nixon, MD, PhD.

"Our research suggests that future treatments should focus on reversing the lysosomal dysfunction and rebalancing acid levels inside the brain's neurons," says Nixon, a professor in the Department of Psychiatry and the Department of Cell Biology at NYU Langone, as well as director of the Center for Dementia Research at Nathan Kline.

Researchers say they are already working on experimental therapies to treat the lysosomal problems observed in their studies.

A recent study (published in April in *Science Advances*) by the NYU Langone team sourced one cause of the cell's waste disposal problems to a gene called PSEN1. The gene has long been known to cause Alzheimer's disease, but its additional role in causing the illness (through lysosomal dysfunction) is only now becoming clear.

Their recent work also showed that the neuronal damage in a PSEN1 mouse model of Alzheimer's disease could be reversed by restoring proper acid levels in lysosomes.

This work is covered by United States Patent 9,265,735 that is directed to methods of treating Alzheimer's disease based on reversing lysosomal de-acidification, the underlying cause of waste buildup. The terms and conditions of the patent are being managed in accordance with the policies of the health system.

According to the National Institute on Aging, more than 6 million Americans, most of them age 65 or older, have dementia, a progressive loss of thinking, remembering, and reasoning, due to Alzheimer's disease.

Funding for these studies was provided by National Institute of Health grants P01AG017617, P50AG025688, and R01AG062376.

Besides Lee and Nixon, other NYU Langone and Nathan Kline study investigators involved in this research are Dun-Sheng Yang, Chris Goulbourne, Eunju Im, Philip Stavrides, Ann Pensalfini, Cynthia Bleiwas, Martin Berg, Chunfeng Huo, James Peddy, Monika Pawlik, Efrat Levy, and Mala Rao. Additional co-investigators are Han Chan and Cedric Bouchet-Marquis, at Thermo-Fisher Scientific in Hillsboro, Ore.; and Mathias Staufenbiel, at the University of Tübingen in Germany.

---

#### Story Source:

[Materials](#) provided by **NYU Langone Health / NYU Grossman School of Medicine**. *Note: Content may be edited for style and length.*

---

#### Journal Reference:

1. Lee, JH., Yang, DS., Goulbourne, C.N. et al. **Faulty autolysosome acidification in Alzheimer's disease mouse models induces autophagic build-up of A $\beta$  in neurons, yielding senile plaques.** *Nat Neurosci*, 2022 DOI: [10.1038/s41593-022-01084-8](https://doi.org/10.1038/s41593-022-01084-8)
-

### 3. 色が変化するマウスモデルにより、深部組織を非侵襲的に研究することが可能に

マウス組織の色を変更することで、血流からバックグラウンドノイズを分離除去し、イメージング技術を向上

日付: 2022年6月6日

ソース: デューク大学

概要:

ノースカロライナ州ダーラムのデューク大学とアルバートアインスタイン医科大学の生物医学および遺伝子工学者らは、イメージングでマウスの組織の色を変更して、その内部の生理機能をよりよく視覚化するプロセスを開発した。このアプローチは、研究者らが生物医学画像の強いバックグラウンドノイズの原因を分離して除去するのに役立ち、光音響イメージングと呼ばれる急速に発展しているイメージング技術を使用して、生物学的プロセスを観察、およびイメージングするための前例のないアクセスを提供する。この研究は、5月19日に「Nature Communications」誌に掲載された。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

---

<英文> [Color-changing mouse model allows researchers | EurekAlert!](#)

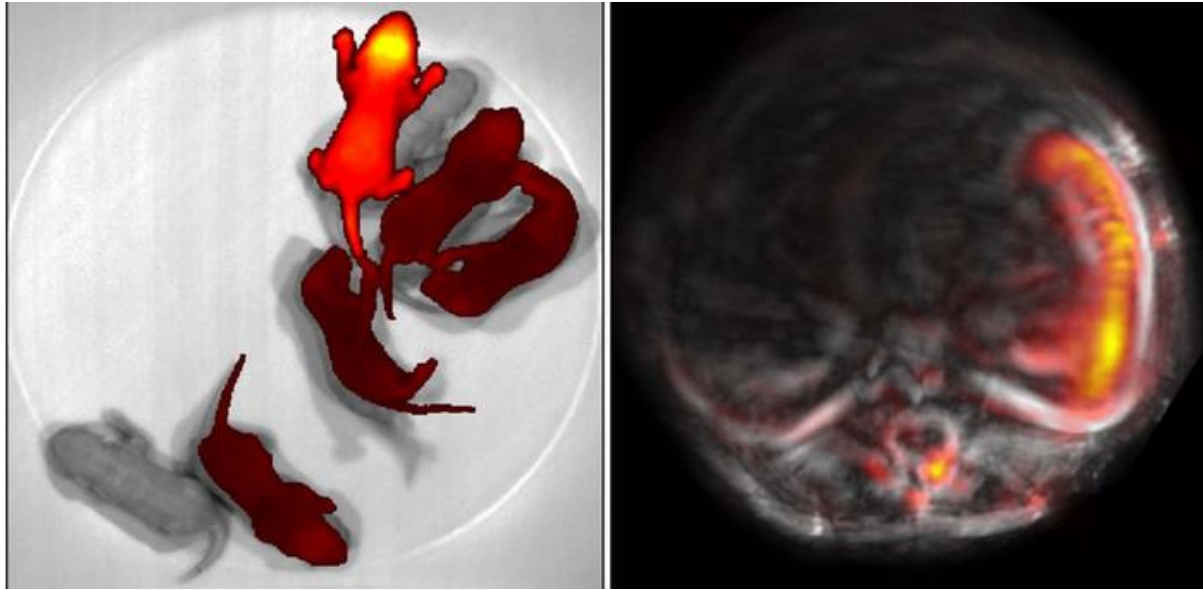
NEWS RELEASE 6-JUN-2022

## Color-changing mouse model allows researchers to non-invasively study deep tissues

Changing the color of mouse tissue helps scientists isolate and remove background noise from blood flow to improve imaging technologies

[Peer-Reviewed Publication](#)

DUKE UNIVERSITY



**IMAGE: A COLOR-CHANGING MOUSE MODEL WAS DEVELOPED FOR DEEP-TISSUE ORGAN-SPECIFIC OPTOGENETIC CONTROL (LEFT) AND PHOTOACOUSTIC IMAGING (RIGHT). [view more](#)**

CREDIT: JUNJIE YAO, DUKE UNIVERSITY

DURHAM, N.C. – Biomedical and genetic engineers at Duke University and the Albert Einstein College of Medicine have developed a process to change the color of a mouse's tissue in imaging to better visualize its internal physiology.

The approach will help researchers isolate and remove sources of strong background noise in biomedical images, giving them unprecedented access to observe, influence and image biological processes with a swiftly developing imaging technique called photoacoustic imaging. The research appeared May 19 in the journal *Nature Communications*.

As its name suggests, photoacoustic imaging (PA) uses both light and sound to capture detailed images of cells, organs and other tissues throughout the body. The imaging process sends a burst of laser light deep into tissue, causing cells to heat up and expand instantaneously. This creates an ultrasonic wave that provides information about the structure and composition of the targeted tissues and cells that can be translated into high-resolution images.

But while the ultrasound component of photoacoustic imaging allows engineers to peer deeper into tissue than traditional imaging, it also introduces a problem: background noise.

"If we want to image something like how a tumor is growing or shrinking, we have a hard time seeing anything significant because the background ultrasound signals from flowing blood drowns everything out," said Junjie Yao, assistant professor of biomedical engineering at Duke. "It's like trying to observe the stars in daylight -- the light from the sun overpowers all other sources of light."



The new genetically engineered mouse model, developed by Yao and Vladislav Verkhusha, professor of genetics at Einstein, gives researchers an efficient way to isolate and remove this background noise.

To accomplish this, Verkhusha and his team introduced a specialized, light-sensitive photoreceptor into the cells of their mouse model, called BphP1. Normally found in bacteria, BphP1 is often used as a light-based research tool because it can switch between a silent and active state when it is hit with a specific wavelength of light. These light-sensitive proteins are useful for photoacoustic imaging because they can bond especially well with biliverdin, a molecule that appears in high quantities in tissues but rarely appears in blood cells.

Once these proteins were genetically introduced to their mouse model, the team illuminated the entire animal with a specific wavelength of red light. This burst of light activated the Bph1, causing the mouse to change colors. Next, they shined a wavelength of near-infrared light on the mouse, causing the BphP1 to return to its silent state. Although the change in color isn't visible to the naked eye, it could be observed using photoacoustic imaging.

"The blood doesn't express this color-changing ability, so when we switch the animals back and forth between the two colors, we know that the background noise from the blood won't change," said Yao. "Suddenly the noise becomes a constant component of the image, and we can use a simple data processing method to remove it. This process made our imaging system orders of magnitude more sensitive."

As a proof of concept, the team imaged the liver, stomach, spleen and intestine to show how different organs in the model expressed the photoreceptor. They saw that while all organs appeared more clearly than with standard PA, the spleen and liver were especially precise, as they had naturally higher levels of the biliverdin molecule for the BphP1 to bind to. This improved detail enabled the team to monitor changes, like liver regeneration, more precisely, and to track the efficacy of different protein delivery methods.

The new technique also allowed the team better study pregnancy in their mice, as BphP1 could bind directly to the embryos. The team was able to use PA to precisely identify seven embryos from the surrounding vasculature and maternal organs.

Yao and Verkhusha are looking forward to expanding the uses of their mouse model. One avenue of exploration involves studying the immune response to cancer therapies. Yao hypothesizes that they could add BphP1 to cancer cells or immune cells and observe their migration through the body and their response to treatment.

Outside of imaging, Verkhusha and his team will continue to explore how their model could contribute optogenetic research, which involves using light to control cell activity.

“To me this project was a good marriage between biochemistry and imaging,” said Yao. “The idea of a color-changing mouse is really exciting on its own, but I’m optimistic we can use this mouse to do some magic.”

This work was supported by the National Institutes of Health (GM122567, EB028143, NS111039, NS115581), the Academy of Finland (322226), and the Chan Zuckerberg Initiative (226178). The major plasmids engineered in this study were deposited to Addgene non-profit depository (#186186, #186187), and the developed loxP-BphP1 mice was donated to the Jackson Laboratory (JAX #036061).

CITATION: “Optogenetic Manipulation and Photoacoustic Imaging Using a Near-Infrared Transgenic Mouse Model,” Ludmila Kasatkina, Chenshuo, Mikhail Matlashov, Tri Vu, Mucong Li, Andrii Kaberniuk, Junjie Yao and Vladislav Verkhusha. *Nature Communications*, May 19, 2022. DOI: 10.1038/s41467-022-30547-6

---

#### JOURNAL

Nature Communications

#### DOI

[10.1038/s41467-022-30547-6](https://doi.org/10.1038/s41467-022-30547-6)

#### METHOD OF RESEARCH

Experimental study

#### SUBJECT OF RESEARCH

Animals

#### ARTICLE TITLE

Optogenetic Manipulation and Photoacoustic Imaging Using a Near-Infrared Transgenic Mouse Model

#### ARTICLE PUBLICATION DATE

19-May-2022

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

---

## 4. 新ナノ粒子がマウスの敗血症治療を助ける

日付: 2022年6月6日

ソース: ウィスコンシン大学マディソン校

概要:

感染症に対する体の過剰反応である敗血症では、米国だけで毎年少なくとも 27 万人が死亡している。抗生物質や水分の標準的な治療は多くの患者にとって効果的ではなく、生き残った患者はより高い死亡リスクに直面する。

今日「Nature Nanotechnology」誌に発表された新しい研究で、ウィスコンシン大学マディソン校のウィスコンシンディスカバリー研究所の教授である Shaoqin “Sarah” Gong の研究室は、抗炎症分子と抗生物質を運ぶナノ粒子ベースの治療について報告している。新しいシステムは、ヒトの感染症のモデルとして機能することを目的とした敗血症の誘発バージョンを患うマウスの命を救った。

Gong 研究室によって設計された脂質被覆リン酸カルシウムまたは金属有機フレームワークナノ粒子は、NAD(H)と抗生物質を同時送達するのに使用できる。Gong 研究室では、NAD(H)をロードしたナノ粒子を、内毒素血症、多剤耐性病原体誘発性多菌性細菌血症、および緑膿菌と呼ばれる一般的な病気の原因となる細菌による二次感染を伴う穿刺誘発性敗血症モデルを含む複数のマウスモデルでテストした。ナノ粒子処理は、NAD(H)を単独で使用するよりもはるかに優れた性能を示した。たとえば、内毒素血症のマウスモデルでは、治療を受けていない、または遊離 NAD(H)で治療されたマウスは 2 日以内に死亡したが、対照的に、NAD(H)をロードしたナノ粒子で処理されたマウスはすべて生き残った。これらの動物実験は、NAD(H)ナノ粒子が健康な免疫システムを維持し、血管機能をサポートし、多臓器損傷を防ぐのに役立つことを示している。

この技術は、COVID-19 治療など、他の炎症関連のシナリオにも適用できる敗血症の新しい臨床治療法の開発への道を開く可能性がある。この治療法の追加の利点は、抗生物質の過剰使用を減らし、より少ない量の抗生物質で感染症を治療する能力であり、ヒト臨床試験を開始する前に、より大きな動物モデルでのさらなる研究が必要になる、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 > [New nanoparticles aid sepsis treatment in mice -- ScienceDaily](#)

# New nanoparticles aid sepsis treatment in mice

Date:

June 6, 2022

Source:

University of Wisconsin-Madison

Summary:

Sepsis, the body's overreaction to an infection, affects more than 1.5 million people and kills at least 270,000 every year in the U.S. alone. The standard treatment of antibiotics and fluids is not effective for many patients, and those who survive face a higher risk of death. Researchers have reported a new nanoparticle-based treatment that delivers anti-inflammatory molecules and antibiotics.

## FULL STORY

---

Sepsis, the body's overreaction to an infection, affects more than 1.5 million people and kills at least 270,000 every year in the U.S. alone. The standard treatment of antibiotics and fluids is not effective for many patients, and those who survive face a higher risk of death.

---

In new research published in the journal *Nature Nanotechnology* today, the lab of Shaoqin "Sarah" Gong, a professor with the Wisconsin Institute for Discovery at the University of Wisconsin-Madison, reported a new nanoparticle-based treatment that delivers anti-inflammatory molecules and antibiotics.

The new system saved the lives of mice with an induced version of sepsis meant to serve as a model for human infections, and is a promising proof-of-concept for a potential new therapy, pending additional research.

The new nanoparticles delivered the chemical NAD<sup>+</sup> or its reduced form NAD(H), a molecule that has an essential role in the biological processes that generate energy, preserve genetic material and help cells adapt to and overcome stress. While NAD(H) is well known for its anti-inflammatory function, clinical application has been hindered because NAD(H) cannot be taken up by cells directly.

"To enable clinical translation, we need to find a way to efficiently deliver NAD(H) to the targeted organs or cells. To achieve this goal, we designed a couple of nanoparticles that can directly transport and release NAD(H) into the cell, while preventing premature drug release and degradation in the bloodstream," says Gong, who also holds appointments in the Department of Biomedical Engineering and the UW School of Medicine and Public Health's Department of Ophthalmology and Visual Sciences.

The interdisciplinary work was led by Gong along with Mingzhou Ye and Yi Zhao, two postdoctoral fellows in the Gong lab. John-Demian Sauer, a professor in the Department of Medical Microbiology and Immunology, also collaborated on the project.

Sepsis can be deadly in two phases. First, an infection begins in the body. The immune system responds by creating drastic inflammation that impairs blood flow and forms blood clots, which can cause tissue death and trigger a chain reaction leading to organ failure. Afterward, the body overcorrects itself by suppressing the immune system, which in turn increases infection susceptibility. Controlling complications caused by inflammation is vital in sepsis therapy.

The lipid-coated calcium phosphate or metal-organic framework nanoparticles designed by the Gong lab can be used to co-deliver NAD(H) and antibiotics. Gong's lab tested the NAD(H)-

loaded nanoparticles in multiple mouse models including endotoxemia, multidrug-resistant pathogen-induced polymicrobial bacteremia, as well as a puncture-induced sepsis model with secondary infection by a common illness-causing bacteria called *P. aeruginosa*.

The nanoparticle treatment performed much better than using NAD(H) alone. For instance, in an endotoxemia mouse model, mice without any treatment or treated with free NAD(H) died within two days. In contrast, mice treated with NAD(H)-loaded nanoparticles all survived. These animal studies demonstrated that the NAD(H) nanoparticles can help maintain a healthy immune system, support blood vessel function and prevent multiorgan injury.

This technology may pave the road for the development of a new clinical therapy for sepsis that could also be applied in other inflammation-related scenarios, such as COVID-19 treatment. An additional benefit of this therapy is the ability to treat infection with lower amounts of antibiotics, which reduces their overuse. Further research in larger animal models will be necessary before clinical trials in people could begin.

"The NAD(H) nanoparticles have the potential to treat many other diseases because NAD(H) is involved with so many biological pathways. There is strong evidence for the use of NAD(H) as an intervention or aid in critical illnesses," says Gong.

---

#### Story Source:

[Materials](#) provided by **University of Wisconsin-Madison**. Original written by Laura Red Eagle. *Note: Content may be edited for style and length.*

---

#### Journal Reference:

1. Mingzhou Ye, Yi Zhao, Yuyuan Wang, Ruosen Xie, Yao Tong, John-Demian Sauer, Shaoqin Gong. **NAD(H)-loaded nanoparticles for efficient sepsis therapy via modulating immune and vascular homeostasis**. *Nature Nanotechnology*, 2022; DOI: [10.1038/s41565-022-01137-w](https://doi.org/10.1038/s41565-022-01137-w)
-

## 5. 遺伝子治療がクレアチン欠乏症を矯正する可能性 - マウス研究

日付: 2022年6月6日

ソース: カリフォルニア大学ロサンゼルス校 健康科学

概要:

新しいマウス研究で、UCLA の研究者らによって開発された遺伝子治療が、一般に知的障害、言語障害、不随意運動、再発性発作を引き起こすまれなクレアチン欠乏症を矯正できるようなことが分かった。この治療法は、グアニジノ酢酸メチルトランスフェラーゼ欠損症 (GAMT) として知られる遺伝性疾患の利用可能な治療法を改善する可能性がある。研究者らは、彼らの遺伝子治療アプローチが、治療されたマウスのクレアチンを正常レベルに増加させ、病気の病理に関係しているグアニジノ酢酸 (GAA) の毒性レベルを減少させることを発見した。

クレアチンは、特に筋肉と脳において、体のエネルギーを調節する上で重要な役割を果たす。GAMT はクレアチン欠乏症の 1 つであり、推定 114,000 人に 1 人から 250,000 人に 1 人の出生で発生する。GAMT 患者が現在利用できる唯一の治療法は、高用量クレアチンの食事療法だが、これは効果が限られていることが多く、一部の患者は発作やその他の症状を繰り返すリスクがある。

研究者らは、GAMT の正常なコピーを運ぶように遺伝子治療ウイルスベクターシステムを変更、これが GAMT 欠損症になるように遺伝子組み換えされたマウスに静脈内投与された。研究者は、治療が生化学、脳代謝、行動をどのように変化させたかを理解するために、マウスを 1 年間研究、効果的な治療のための低用量を目標に、遺伝子治療アプローチをさらに洗練することを計画している。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

< 英文 > [Mouse study shows gene therapy may correct cr | EurekAlert!](#)

NEWS RELEASE 6-JUN-2022

### Mouse study shows gene therapy may correct creatine deficiency disorder

Therapy from UCLA researcher could hold promise in fighting rare disease

[Peer-Reviewed Publication](#)

UNIVERSITY OF CALIFORNIA - LOS ANGELES HEALTH SCIENCES

FINDINGS

A new study in mice finds that a gene therapy developed by a UCLA researcher appears to correct a rare creatine deficiency disorder that commonly results in intellectual disabilities, problems with speech, involuntary movements and recurrent seizures. The treatment potentially could represent an improvement upon available therapy for the inheritable disorder, known as guanidinoacetate methyltransferase deficiency (GAMT).

Researchers found their gene therapy approach increased creatine in treated mice to normal levels and reduced toxic levels of guanidinoacetic acid (GAA), which is implicated in the pathology of the disease.

## **BACKGROUND**

Creatine plays an important role in regulating the body's energy, particularly in muscle and the brain. GAMT is one of several creatine deficiency disorders, and it occurs in an estimated 1 in 114,000 to 1 in 250,000 live births. The only therapy now available for GAMT patients is a dietary treatment of high-dose creatine, which frequently has limited effectiveness and leaves some patients at risk of recurrent seizures and other symptoms.

## **METHOD**

The researchers altered a gene therapy viral vector system to carry a normal copy of GAMT, which was administered intravenously to mice genetically modified to have GAMT deficiency. Researchers studied the mice for one year to understand how the therapy altered their biochemistry, brain metabolism and behavior.

## **IMPACT**

Creatine levels and GAA levels were normalized in the blood of treated mice within 30 days. Testing during the study period found the mice had normal creatine levels in the tissues and organs studied by the researchers. GAA levels were normal in all but the kidney and brain, though GAA in the brain was reduced by approximately 60%. Behavioral testing found brain function in the treated mice was normalized compared to untreated mice. Brain metabolism was also normalized, which was not found with the currently available diet-based therapy when examined in mice.

"What we've been able to demonstrate is that adult mice treated with this therapy now have normal cognitive activity, which was abnormal before the gene therapy," said the corresponding author of the study, Gerald S. Lipshutz, MD, of the UCLA Department of Surgery and the Intellectual and Developmental Disabilities Research Center at the Jane and Terry Semel Institute for Neuroscience and Human Behavior at UCLA. "While the human brain and learning is more complex than that of the mouse, we would hope that permanently lowering GAA toxin levels in the brain will lead to correction of cognitive and behavioral abnormalities for human patients."

The researchers plan to further refine their gene therapy approach with the goal of a lower dose for effective treatment, which could translate to greater safety for afflicted patients.

## AUTHORS

**Other authors:** Suhail Khoja, Jenna Lambert, Matthew Nitzahn, Adam Eliav, YuChen Zhang, Mikayla Tamboline, Colleen T. Le, Eram Nasser, Yunfeng Li, Puja Patel, Irina Zhuravka, Lindsay M. Lueptow, Ilona Tkachyova, Shili Xu, Itzhak Nissim, and Andreas Schulze.

## FUNDING

Funding was provided by NIH grant R01NS110596, and additional funding was provided by the Association for Creatine Deficiencies.

---

### JOURNAL

Molecular Therapy

DOI

[10.1016/j.omtm.2022.03.015](https://doi.org/10.1016/j.omtm.2022.03.015)

### METHOD OF RESEARCH

Experimental study

### SUBJECT OF RESEARCH

Animals

### ARTICLE TITLE

Gene therapy for guanidinoacetate methyltransferase deficiency restores cerebral and myocardial creatine while resolving behavioral abnormalities

### ARTICLE PUBLICATION DATE

28-Mar-2022

### COI STATEMENT

G.S.L. has served as a consultant to Audentes Therapeutics and is on the scientific advisory board (SAB) of Taysha in areas unrelated to this work. A.S. has served as consultant to and has received research funds from Aeglea BioTherapeutics. He is on the SAB of and has received fellowship grants from the Association of Creatine Deficiencies. All of the other authors declare no competing interests.

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

### Media Contact



Jason Millman  
University of California – Los Angeles Health Sciences  
[JLMillman@mednet.ucla.edu](mailto:JLMillman@mednet.ucla.edu)

---

## MORE ON THIS NEWS RELEASE

---

## MOUSE STUDY SHOWS GENE THERAPY MAY CORRECT CREATINE DEFICIENCY DISORDER

UNIVERSITY OF CALIFORNIA – LOS ANGELES HEALTH SCIENCES

JOURNAL

*Molecular Therapy*

DOI

*10.1016/j.omtm.2022.03.015*

---

## 6. 長い COVID 症状の分子基盤 - ハムスター実験

日付: 2022 年 6 月 7 日

ソース: NYU Langone Health / NYU Grossman School of Medicine

概要:

ほとんどの人では、ウイルス SARS-CoV-2 は免疫系によってうまく除去されるが、原因不明の長期合併症に苦しんでいる人もいる。新しい研究は、このパンデミックウイルスがどのようにうつ病、不安、および長い COVID を発症する患者の「脳霧」として知られる集中力の喪失を引き起こすかについてのより良い理解を提供している。

NYU Grossman School of Medicine の研究者らが率いるこの研究では、ハムスターと人間の組織サンプルを調べたところ、最初のウイルス感染が終わった後、鼻腔で構成される嗅覚系で最も深刻な生物学的変化が起こることがわかった。同じ研究室の以前の研究では、SARS-CoV-2 感染が特定の嗅覚タンパク質(受容体)の活動を変化させることによって嗅覚を妨げる方法を示したが、新しい研究では、嗅覚組織の持続的な免疫反応が感情と認知を支配する脳の中心にどのように影響するかを明らかにしている。

6 月 7 日に「Science Translational Medicine」誌でオンライン公開されたこの研究は、SARS-CoV-2 に感染したハムスターが、嗅覚組織に独特の炎症反応を起こすことを示した最初の研究である。これまでに発表された COVID-19 研究の多くとは異なり、この研究では、2009 年の「豚インフルエンザ」のパンデミックの原因となったウイルスであるインフルエンザ A と比較して、ハムスターの SARS-CoV-2 に対する反応をベンチマークした。2 つのウイルスは肺で同様の反応を示したが、SARS-CoV-2 のみが嗅覚系で慢性免疫反応を引き起こし、これはウイルスがなくなった 1 か月後にも明らかだった。

原因が何であれ、SARS-CoV-2 に感染したハムスターの嗅覚組織における慢性免疫応答は行動変化を伴い、研究者らはそれを確立されたテストで追跡した。たとえば、SARS-CoV-2 グループのハムスターは、うつ病の尺度である泳ぎの試みをやめたり、不安に関連する行動であるケージ内の異物(ビー玉)に反応したりするのが早かった。うつ病と不安神経症は長い COVID の一般的な属性であり、これらの行動異常は脳細胞生物学への独特の変化と関連している、と研究者らは言っている。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

---

<英文> [Study explains molecular basis of long COVID symptoms -- ScienceDaily](#)

# Study explains molecular basis of long COVID symptoms

Date:

June 7, 2022

Source:

NYU Langone Health / NYU Grossman School of Medicine

Summary:

A new study in hamsters and human tissue samples provides a better understanding of how the pandemic virus causes depression, anxiety, and the loss of concentration known as 'brain fog' in patients that develop long COVID.

## FULL STORY

---

A new study provides a better understanding of how the pandemic virus causes depression, anxiety, and the loss of concentration known as "brain fog" in patients that develop long COVID.

---

In most individuals, the virus, SARS-CoV-2, is successfully cleared by the immune system, but some struggle with prolonged complications, the cause of which is unknown.

Led by researchers from NYU Grossman School of Medicine, the study, which examined hamsters and human tissue samples, found that, well after the initial viral infection was over, the most profound biological changes occur in the olfactory system, made up of the nasal cavity, the specialized cells lining it, and the adjacent brain region that receives input on odors, the olfactory bulb. While a recent study from the same lab showed how SARS-COV-2 infection hinders the sense of smell by changing the activity of certain olfactory proteins (receptors), the new study reveals how the sustained immune reaction in olfactory tissue affects brain centers that govern emotion and cognition.

Published online June 7 in *Science Translational Medicine*, the study is the first to show that hamsters previously infected with SARS-CoV-2 develop a unique inflammatory response in olfactory tissue, say the study authors. Unlike much of the COVID-19 research published to date, this study benchmarked how the response to SARS-CoV-2 in hamsters compared to influenza A, the virus responsible for the 'swine flu' pandemic in 2009. Specifically, the study found that while the two viruses generated a similar response in the lungs, only SARS-CoV-2 triggered a chronic immune response in the olfactory system that was still evident one month post-viral clearance.

This chronic inflammatory state seen with SARS-CoV-2 corresponded with an inrushing of immune cells such as microglia and macrophages, which clean up debris left in the wake of the dead and dying olfactory cell lining. They recycle that material but also trigger additional production of cytokines, pro-inflammatory signaling proteins. This biology was also evident in olfactory tissue taken from autopsies in patients that had recovered from initial COVID-19 infections, but had died of other causes.

"Given the systemic scope of its findings, this study suggests that the molecular mechanism behind many long COVID-19 symptoms stems from this persistent inflammation while describing an animal model close enough to human biology to be useful in the design of future treatments," says senior study author Benjamin tenOever, PhD, professor in the Departments of Medicine and Microbiology at NYU Langone Health.

---

## Systemic Effects

SARS-CoV-2 and influenza A virus naturally infect both hamsters and humans -- lasting approximately 7-10 for both hosts, researchers say. In the current study, the authors looked at genetic and tissue changes at 3, 14, and 31 days post-infection to examine both acute and persistent responses to these infections. Previous studies had found that the golden hamster model better copies the human biological response to SARS-COV-2 than mice, for instance, in which infections require either that the virus or the mouse be altered for the infection to occur.

The research team found that SARS-COV-2, because of quirks in how the virus copies itself, likely causes a stronger immune reaction than the same amount of influenza A, which may explain the greater scarring caused by SARS-COV-2 in the lungs and kidneys of the hamsters 31 days after initial infection.

The findings also confirmed that the prolonged immune reactions seen in long COVID are happening in tissues where the SARS-COV-2 virus is no longer present. One of the team's theories is that damage from the initial infection has left behind dead cell remnants and viral RNA fragments, which are causing prolonged inflammation. They also consider the possibility that the extensive damage to the olfactory cell lining, responsible for the loss of smell seen with SARS-CoV-2, might give bacteria access to cells to which they would not be normally exposed (e.g. brain cells in the bulb), which would then trigger immune reactions.

Whatever the cause, the chronic immune response in olfactory tissues of SARS-CoV-2-infected hamsters was accompanied by behavior changes the study authors tracked with established tests. For instance, hamsters from the SARS-CoV-2 group were quicker to stop trying to swim, a measure of depression, or to react to foreign items (marbles) in their cages, a behavior linked to anxiety. Depression and anxiety are common attributes of long COVID, and these behavioral abnormalities were found to correlate with unique changes to the brain cell biology, the researchers say.

Beyond the brain, the authors examined the lungs a month after virus clearance and after each acute lung infection. They found that in the aftermath of SARS-COV-2 the re-building of the airways was significantly slower than with influenza A -- a result of COVID-19 causing in more extensive damage. Examinations of tissue slides under a microscope also showed scarring in the lung which was more widespread in SARS-COV-2-infected lungs, which could partly explain the shortness of breath seen in some long COVID patients. The study also found that the inflammatory response to SARS-COV-2 resulted in damage to the kidneys that lasted longer than damage caused by influenza A virus infection.

Along with tenOever, study authors from the Department of Microbiology at NYU Langone Health were first author Justin Frere, Kohei Oishi, Ilona Golynger, Maryline Panis, Shu Horiuchi, and Rasmus Møller. Other authors included Daisy Hoagland, now at Harvard University, and Randal Serafini, Kerri Pryce, Jeffrey Zimering, Anne Ruiz, and Venetia Zachariou in the Department of Neuroscience; as well as Jonathan Overvest in the Department of Neurosurgery. Study authors from Columbia University were Marianna Zazhytska, Albana Kodra, and Stavros Lomvardas of Mortimer B. Zuckerman Mind, Brain and Behavior Institute; as well as Peter Canoll of the Department of Pathology and Cell Biology. Study authors from Weill Cornell Medicine were Alain Borczuk in the Department of Pathology and Laboratory Medicine, and Vasuretha Chandar, Yaron Bram, and Robert Schwartz in the Department of Physiology, Biophysics, and Systems Biology.

This work was funded through the generous support from the Zegar Family Foundation to the tenOever lab and funding from National Institutes of Health grants NS111251, NSO86444, and NSO86444S1..

---

#### **Story Source:**

[Materials](#) provided by [NYU Langone Health / NYU Grossman School of Medicine](#). *Note: Content may be edited for style and length.*

---

**Journal Reference:**

1. Justin J. Frere, Randal A. Serafini, Kerri D. Pryce, Marianna Zazhytska, Kohei Oishi, Ilona Golynger, Maryline Panis, Jeffrey Zimering, Shu Horiuchi, Daisy A. Hoagland, Rasmus Møller, Anne Ruiz, Albana Kodra, Jonathan B. Overdeest, Peter D. Canoll, Alain C. Borczuk, Vasuretha Chandar, Yaron Bram, Robert Schwartz, Stavros Lomvardas, Venetia Zachariou, Benjamin R. tenOever. **SARS-CoV-2 infection in hamsters and humans results in lasting and unique systemic perturbations post recovery.** *Science Translational Medicine*, 2022; DOI: [10.1126/scitranslmed.abq3059](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abq3059)
-

## 7. 治療が困難な癌を殺す新しい分子 - マウス実験

日付: 2022年6月9日

ソース: テキサス大学ダラス校

概要:

テキサス大学ダラス校の研究者らによって合成された新しい分子は、今まで他の薬では標的にならなかった細胞の弱点を利用することにより、トリプルネガティブ乳がんを含む広範囲の治療が難しい癌を殺す。単離された細胞、ヒトの癌組織、およびマウスで増殖したヒトの癌で実施されたこの研究は、6月2日に「Nature Cancer」誌のオンライン版で公開された。

彼らは以前に治療抵抗性の乳がんと前立腺がんの潜在的な治療候補化合物を開発した。現在の研究では、彼らは、エストロゲン受容体(ER)を含むものと含まないものの両方の乳がん細胞に対する効果について、ERX-41と呼ばれる新しい化合物をテストした。ER陽性乳がんの患者には効果的な治療法があるが、エストロゲン、プロゲステロン、ヒト表皮成長因子2の受容体を欠くトリプルネガティブ乳がん(TNBC)の患者には治療法の選択肢がほとんどない。

研究チームが、健康なマウスで化合物をテストしたところ悪影響を観察しなかった。研究者らは、今度はこの化合物をヒト型の癌性腫瘍のあるマウスに与えたところ、腫瘍が小さくなった。この分子はまた、腫瘍を切除した患者から集められたヒト組織の癌細胞を殺すのに効果的であることも証明された。彼らはまた、ERX-41が、治療が困難な膵臓癌や卵巣癌、最も攻撃的で致命的な原発性脳腫瘍である神経膠芽腫など、小胞体ストレスが高い他の種類の癌に対しても有効であることを発見した。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

<英文> [Scientists discover new molecule that kills hard-to-treat cancers -- ScienceDaily](#)

### Scientists discover new molecule that kills hard-to-treat cancers

Date:

June 9, 2022

Source:

University of Texas at Dallas

Summary:

A new molecule synthesized by a University of Texas at Dallas researcher kills a broad spectrum of hard-to-treat cancers, including triple-negative breast cancer, by exploiting a weakness in cells not previously targeted by other drugs.

## FULL STORY

---

A new molecule synthesized by a University of Texas at Dallas researcher kills a broad spectrum of hard-to-treat cancers, including triple-negative breast cancer, by exploiting a weakness in cells not previously targeted by other drugs.

---

A study describing the research -- which was carried out in isolated cells, in human cancer tissue and in human cancers grown in mice -- was published online June 2 in the journal *Nature Cancer*.

Dr. Jung-Mo Ahn, a co-corresponding author of the study and a UT Dallas associate professor of chemistry and biochemistry in the School of Natural Sciences and Mathematics, has been passionate about his work designing small molecules that target protein-protein interactions in cells for over a decade. Using an approach called structure-based rational drug design, he previously developed potential therapeutic candidate compounds for treatment-resistant breast cancer and for prostate cancer.

In the current work, Ahn and his colleagues tested a novel compound he synthesized called ERX-41 for its effects against breast cancer cells, both those that contain estrogen receptors (ERs) and those that do not. While there are effective treatments available for patients with ER-positive breast cancer, there are few treatment options for patients with triple-negative breast cancer (TNBC), which lacks receptors for estrogen, progesterone and human epidermal growth factor 2. TNBC generally affects women under 40 and has poorer outcomes than other types of breast cancer.

"The ERX-41 compound did not kill healthy cells, but it wiped out tumor cells regardless of whether the cancer cells had estrogen receptors," Ahn said. "In fact, it killed the triple-negative breast cancer cells better than it killed the ER-positive cells.

"This was puzzling to us at the time. We knew it must be targeting something other than estrogen receptors in the TNBC cells, but we didn't know what that was."

To investigate the ERX-41 molecule, Ahn worked with collaborators, including co-corresponding authors Dr. Ganesh Raj, professor of urology and pharmacology at the Harold C. Simmons Comprehensive Cancer Center at UT Southwestern Medical Center, as well as Dr. Ratna Vadlamudi, professor of obstetrics and gynecology at UT Health San Antonio. Dr. Tae-Kyung Lee, a former UTD research scientist in Ahn's Bio-Organic/Medicinal Chemistry Lab, was involved in synthesizing the compound.

---

The researchers discovered that ERX-41 binds to a cellular protein called lysosomal acid lipase A (LIPA). LIPA is found in a cell structure called the endoplasmic reticulum, an organelle that processes and folds proteins.

"For a tumor cell to grow quickly, it has to produce a lot of proteins, and this creates stress on the endoplasmic reticulum," Ahn said. "Cancer cells significantly overproduce LIPA, much more so

than healthy cells. By binding to LIPA, ERX-41 jams the protein processing in the endoplasmic reticulum, which becomes bloated, leading to cell death."

The research team also tested the compound in healthy mice and observed no adverse effects.

"It took us several years to chase down exactly which protein was being affected by ERX-41. That was the hard part. We chased many dead ends, but we did not give up," Ahn said.

"Triple-negative breast cancer is particularly insidious -- it targets women at younger ages; it's aggressive; and it's treatment resistant. I'm really glad we've discovered something that has the potential to make a significant difference for these patients."

The researchers fed the compound to mice with human forms of cancerous tumors, and the tumors got smaller. The molecule also proved effective at killing cancer cells in human tissue gathered from patients who had their tumors removed.

---

They also found that ERX-41 is effective against other cancer types with elevated endoplasmic reticulum stress, including hard-to-treat pancreatic and ovarian cancers and glioblastoma, the most aggressive and lethal primary brain cancer.

"As a chemist, I am somewhat isolated from patients, so this success is an opportunity for me to feel like what I do can be useful to society," Ahn said.

Ahn is a joint holder of patents issued and pending on ERX-41 and related compounds, which have been licensed to the Dallas-based startup EtiraRX, a company co-founded in 2018 by Ahn, Raj and Vadlamudi. The company recently announced that it plans to begin clinical trials of ERX-41 as early as the first quarter of 2023.

Ahn's research on this project is supported by the National Cancer Institute, part of the National Institutes of Health (1R01CA223828); the Cancer Prevention and Research Institute of Texas; and The Welch Foundation.

In addition to researchers from UT Southwestern and UT Health San Antonio, other study authors from Howard Hughes Medical Institute's Janelia Research Campus, Northwest A&F University in China and the Medical College of Xiamen University in China contributed.

---

### Story Source:

[Materials](#) provided by [University of Texas at Dallas](#). Original written by Amanda Siegfried. *Note: Content may be edited for style and length.*

---

### Journal Reference:

1. Xihui Liu, Suryavathi Viswanadhapalli, Shourya Kumar, Tae-Kyung Lee, Andrew Moore, Shihong Ma, Liping Chen, Michael Hsieh, Mengxing Li, Gangadhara R. Sareddy, Karla Parra, Eliot B. Blatt, Tanner C. Reese, Yuting Zhao, Annabel Chang, Hui Yan, Zhenming Xu, Uday P. Pratap, Zexuan Liu, Carlos M. Roggero, Zhenqiu Tan, Susan T. Weintraub, Yan Peng, Rajeshwar R. Tekmal, Carlos L. Arteaga, Jennifer Lippincott-Schwartz, Ratna K. Vadlamudi, Jung-Mo Ahn, Ganesh V. Raj. **Targeting LIPA independent of its lipase activity is a therapeutic strategy in solid tumors via induction of endoplasmic reticulum stress.** *Nature Cancer*, 2022; DOI: [10.1038/s43018-022-00389-8](https://doi.org/10.1038/s43018-022-00389-8)
-



## 8. 乳癌は夜に転移する、という驚くべき発見

日付:2022年6月22日

ソース:ETH Zurich

概要:

今日まで、癌研究は、腫瘍がいつ転移細胞を放出するかという問題にあまり注意を払ってこなかった。研究者らは、腫瘍がそのような細胞を継続的に放出すると想定していた。しかし、今回、ETH チューリッヒ、バーゼル大学病院、バーゼル大学の研究者らによる新しい研究は、驚くべき結論を「Nature」誌に報告した。後に転移を形成する循環癌細胞は、主に罹患した個人の睡眠期に発生する、というものがある。

30人の女性の癌患者とマウスモデルを含む彼らの研究において、研究者らは、生物が眠っているとき、腫瘍がより多くの循環細胞を生成することを発見した。夜間に腫瘍を離れる細胞はまた、日中に腫瘍を離れる循環細胞と比較して、より迅速に分裂し、その結果転移を形成する可能性が高くなる、としている。

さらに、この研究は、診断のために腫瘍または血液サンプルが採取される時間が、腫瘍学者の所見に影響を与える可能性があることも示している。科学者らは、1日のさまざまな時間に採取されたサンプルの循環癌細胞のレベルが非常に異なることに驚いていた。もう1つの手がかりとして、人間と比較してマウスの血液の単位あたりに見つかった癌細胞の数が驚くほど多いことであった。その理由は、夜行性の動物として、マウスは日中眠り、科学者らがほとんどのサンプルを日中に収集するためである。

研究者らの次のステップは、治療を最適化するためにこれらの発見を既存の癌治療にどのように組み込むことができるかを理解することだ。また、さまざまな種類のがんが乳がんと同様に機能するかどうか、および患者がさまざまな時期に治療された場合に既存の治療法をより成功させることができるかどうかを調査したい、としている。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

---

<英文> [Breast cancer spreads at night: Surprising findings from cancer research \(medicalxpress.com\)](#)

JUNE 22, 2022

# Breast cancer spreads at night: Surprising findings from cancer research

by Vanessa Bleich, [ETH Zurich](#)



Credit: Unsplash/CC0 Public Domain

Breast cancer is one of the most common forms of cancer, according to the World Health Organization (WHO). Each year, around 2.3 million people worldwide contract the disease. If doctors detect breast cancer early enough, patients usually respond well to treatment. However, things become much more difficult if the cancer has already metastasized. Metastasis occurs when circulating cancer cells break away from the original tumor, travel through the body via blood vessels and form new tumors in other organs.

To date, [cancer research](#) has not paid much attention to the question of when tumors shed metastatic [cells](#). Researchers previously assumed that tumors release such cells continuously. However, a new study by researchers at ETH Zurich, the University Hospital Basel and the University of Basel has now come to a surprising conclusion: circulating [cancer cells](#) that later form metastases mainly arise during the sleep phase of the affected individuals. The results of the study have just been published in the journal *Nature*.

### **Circadian rhythm-regulated hormones control metastasis**

"When the affected person is asleep, the tumor awakens," summarizes study leader Nicola Aceto, Professor of Molecular Oncology at ETH Zurich. During their study, which included 30 female [cancer](#) patients and mouse models, the researchers found that the tumor generates more circulating cells when the organism is asleep. Cells that leave the tumor at night also divide more quickly and therefore have a higher potential to form metastases, compared to circulating cells that leave the tumor during the day.

"Our research shows that the escape of circulating cancer cells from the original tumor is controlled by hormones such as melatonin, which determine our rhythms of day and night," says Zoi Diamantopoulou, the study's lead author and a postdoctoral researcher at ETH Zurich.

### Adjusting therapies to the tumor

In addition, the study indicates that the time in which tumor or [blood samples](#) are taken for diagnosis may influence the findings of oncologists. It was an accidental finding along these lines that first put the researchers on the right track, "Some of my colleagues work early in the morning or late in the evening; sometimes they'll also analyze blood at unusual hours," Aceto says with a smile. The scientists were surprised to find that samples taken at different times of the day had very different levels of circulating cancer cells.

Another clue was the surprisingly high number of cancer cells found per unit of blood in mice compared to humans. The reason was that as nocturnal animals, mice sleep during the day, which is when scientists collect most of their samples.

"In our view, these findings may indicate the need for [healthcare professionals](#) to systematically record the time at which they perform biopsies," Aceto says. "It may help to make the data truly comparable."

The researchers' next step will be to figure out how these findings can be incorporated into existing cancer treatments to optimize therapies. As part of further studies with patients, ETH Professor Nicola Aceto wants to investigate whether different types of cancer behave similarly to [breast cancer](#) and whether existing therapies can be made more successful if patients are treated at different times.

---

### Explore further

[The role of immune cells in the formation of metastases](#)

---

**More information:** Nicola Aceto, The metastatic spread of breast cancer accelerates during sleep, *Nature* (2022). DOI: [10.1038/s41586-022-04875-y](https://doi.org/10.1038/s41586-022-04875-y). [www.nature.com/articles/s41586-022-04875-y](https://www.nature.com/articles/s41586-022-04875-y)

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

Provided by [ETH Zurich](#)

---