

Bio News – August, 2023

In-Vivo Science
International, Inc.

今月の企業関連ニュース/他

7/1 塩野義製薬の新型コロナ薬、6-12歳未満の小児向けに臨床試験

塩野義製薬は、新型コロナウイルス感染症治療薬「エンシトレビル フマル酸(日本名ゾコーバ)」で6歳以上-12歳未満の小児対象の国内第3相臨床試験を始めた。軽症や中等症の患者に1日1回で5日間投与し、安全性や忍容性、薬物動態を確認する。国内で120人を登録予定。現在12歳未満に使用可能な抗ウイルス薬は点滴薬のみで、経口薬の開発を進める。

7/3 コロナ感染による死亡のリスク予想 QCOVID4 を開発

[Risk prediction of covid-19 related death or hospital admission in adults testing positive for SARS-CoV-2 infection during the omicron wave in England \(QCOVID4\): cohort study | The BMJ](#)

7/3 不妊治療の着床不全に特殊な抗体が関与 山梨大ら解明

不妊治療のうち、体外受精による胚移植を繰り返しても着床しない「反復着床不全」にネオセルフ抗体という特殊な抗体が関与していることを、山梨大学などのグループが明らかにした。同抗体の有無は血液検査で確認できる。不妊治療の新たな対象になるほか、血栓症などの事前ケアにより妊娠・生児獲得率の改善につなげられる可能性もあるという。

7/4 Coherus (本社:カリフォルニア州レッドウッドシティ) もヒュミラのバイオシミラーを米国発売開始

Coherus BioSciences も Humira(ヒュミラ)の模倣薬(バイオシミラー)Yusimry(ユシムリ; adalimumab)を本家より9割近く安い値段995ドルで米国発売を開始した。

その値段より更に安い約569ドルで Mark Cuban Cost Plus Drug Company -CPD(本社:テキサス州ダラス)の顧客がYusimryを買えるようにする約束事を AbbVie は同社と Coherus の合意に違反すると言っている。その揉め事は先月アメリカ証券取引委員会(SEC)に申告された。Coherus は解消を目指して AbbVie と話し合いをしているとしている。

[Coherus Launches YUSIMRY™, a Biosimilar of Humira®, at \\$995 \(globenewswire.com\)](#)

7/4 米国でここ20年ほどなかった国内マラリア感染がフロリダとテキサス州で発生

米国でここ20年ほどなかった国内でのマラリア感染が南部のフロリダ州で4例、テキサス州で1例認められた。幸い全員がすぐに治療を受け、快方に向かっています。

マラリアを媒介する蚊ハマダラカは米国全域にいるので国内でのマラリア感染はたまに発生する。テキサス州ではそのような国内感染が今回に次いで最も最近では1994年、フロリダ州では2003年に生じている。

[CDC - Malaria - Malaria in Florida](#)

7/6 Samsung Biologics が約9億ドル持参の Pfizer のバイオシミラーの製造を担う

7/6 武田薬品が F-Star(本社:マサチューセッツ州ケンブリッジ)と組んで多重特異性抗体による癌治療の開発を目指す

7/6 細胞増殖が生きのまま分かる実験用マウスを開発 東北大など

生きのまま少量の採血をすることで、体内の細胞の増殖がよく分かる実験用の遺伝子改変マウスを開発したと、東北大学などの研究グループが発表した。このマウスを使い、肝臓や膵臓(すいぞう)の細

胞の増殖が分かった。実験動物の使用を抑えつつ、糖尿病などさまざまな病気の治療法の開発につながる期待があるという。

7/7 アステラス製薬の胃癌薬 zolbetuximab の承認申請を米国 FDA が優先審査扱い受理

7/7 エーザイと Biogen のアルツハイマー病薬 Leqembi の米国承認が確実に

[FDA Grants Traditional Approval for LEQEMBI® \(globenewswire.com\)](https://www.globenewswire.com)

7/7 Pfizer が CRISPR ゲノム編集治療の Caribou(本社:カリフォルニア州バークレー)に 2,500 万ドル投資

7/7 脳への衝撃で高血圧改善 適度な運動が効果 国立リハセンなど

軽いジョギング程度の運動により脳に衝撃が伝わることで、高血圧が改善する仕組みを解明したと、国立障害者リハビリテーションセンター(埼玉県所沢市)などが発表した。適度な運動が高血圧の予防に有効なのは知られていたが、仕組みは分かっていなかった。論文が 7 日、英科学誌に掲載された。

7/7 X 線画像で心臓弁膜症推定 AI が診断補完 大阪公立大

大阪公立大学の研究グループは 7 日、健康診断などで用いられる胸部 X 線検査の画像から、人工知能(AI)が心臓弁膜症かどうかを推定するモデルを開発したと発表した。実用化されれば、専門医らが超音波検査で行っている心臓弁膜症の診断を AI で補完できるといい、医療過疎地域や夜間救急外来などでの活用が期待される。論文は同日、オンライン国際学術誌ランセット・デジタル・ヘルスに掲載された。

7/9 有機材料で金属状態、東大などが高伝導オリゴマー開発

東京大学の小野塚洸太大学院生と藤野智子助教、森初果教授らは出光興産と共同で、金属状態を示す高導電性のオリゴマー型有機伝導体を開発した。導電性高分子の 4 量体をモチーフに分子構造を工夫して導電性を向上させた。オリゴマーは高分子に比べて分子の配列状態を精密に設計できる。有機エレクトロニクスデバイスの開発につながる。

7/11 コロナ禍を経験した 5 歳児に約 4 カ月の「発達の遅れ」 社会性や運動能力面で「支援が必要」 京都大学

7/11 小児用医薬品のドラッグ・ラグ解消へ 開発の企業に優遇措置、厚生省

欧米では使えるのに、国内では使えない小児用医薬品の「ドラッグ・ラグ」解消に向け、厚生労働省が 10 日、企業に薬の開発を促す具体策を示した。成人用の薬と同時に、小児用の薬の開発に着手することで、企業が優遇措置を受けられるようにする。企業の判断で小児用の開発計画を策定できる仕組みを導入していく。

7/11 北米原産の毒毛虫、4 億年前に細菌から遺伝子獲得 豪大学研究

ふわふわした毛で覆われた北米原産の毛虫に刺されると、猛毒のため焼けるような痛みを感じる。11 日に公表されたオーストラリアの分子生物学者チームの研究結果によると、その毒は 4 億年以上前に細菌から獲得したメカニズムによって生成されており、人間の細胞に穴を開けていることが分かった。

この毛虫は、北米に生息し、カシヤニレの葉を食べるガの一種「サザン・フランネル・モス(別名アスプ)」の幼虫。密生した毛で覆われており、害があるようには見えないが、とげが隠れている。

豪クイーンズランド大学(University of Queensland)の研究チームによると、とげには毒があり、刺され

て病院に搬送される事例も多い。「焼けた石炭を触ったような」あるいは「鈍器で殴られたような」痛みが走るとされる。研究チームを率いたアンドリュー・ウォーカー (Andrew Walker) 氏は、サザン・フランネル・モスの毒は他の虫が持つ毒とは全く異なるものだと指摘。毒の成分であるたんぱく質は大腸菌やサルモネラ菌が生成する毒素に類似していると説明した。

7/11 中国 GeneQuantum と韓国 Aimed の ADC 開発提携が拡大

[GeneQuantum and AIMEDBIO Collaborate on a First-in-Class Antibody -Drug-Conjugate | BioSpace](#)

7/12 武田薬品がデング熱ワクチンの米国承認申請取り下げ

7/12 ゲノム医療の迅速提供可能 滋賀医大、拠点病院に 県内初

7/13 人工知能 (AI) 創薬会社 Recursion (ユタ州ソルトレイクシティ) に Nvidia (本社: カリフォルニア州サンタクララ) が 5 千万ドル投資

[Recursion Announces Collaboration and \\$50 Million \(globenewswire.com\)](#)

7/13 白亜紀の新種カメ 小学 2 年生が発見 9 千万年前の地層

岩手県久慈市で白亜紀後期の地層から、新種のカメ類の化石を発見したと、早稲田大などが 13 日発表した。見つけたのは、当時小学 2 年生の久保佑 (ゆう) さんと、恐竜や古生物を研究する両親に連れられて発掘調査に参加していた。

発見されたのは、リンドホルメミス科のカメ類の下あごの化石。現生するカメの中で最も繁栄しているリクガメ上科という仲間の祖先に当たり、アジアに広く分布していた。これまではほとんど甲羅しか見つかっておらず、最も古いものでも 8500 万年ほど前のものだった。

7/13 世界の海の色に大きな変化、気候変動が原因か 米英研究

世界の海の色が過去 20 年間で大きく変化したとする研究結果が 12 日、英科学誌ネイチャー (Nature) に発表された。

論文によると世界の海洋面積の半分以上、すなわち地球の陸地面積よりも広い範囲で色の変化が確認された。熱帯に近づくほど緑がかっているという。

研究チームは原因の解明にはさらなる研究が必要だとしながらも、生態系の変化、特に海洋食物網の中心であり、光合成によって大気の安定に重要な役割を果たしている植物プランクトンの変化によるものだと予想している。

論文の主著者を務めた英国立海洋学センター (National Oceanography Centre) の B・B・カエル (B.B. Cael) 氏は AFP に「われわれが色の変化を気にするのは、色に生態系の状態が反映されるからだ。色の変化は生態系の変化を意味する」と語った。

7/13 不妊のウシの子宮は善玉菌少なく悪玉菌増加 岡山大など解明

原因不明の不妊のウシについて、酪農場の飼育環境が子宮内細菌叢に影響を与え、悪玉菌が増えて細菌叢のバランスが崩れることが低受胎に参与している可能性を岡山大学などの研究グループが明らかにした。不妊の早期診断技術の開発や適切な飼育管理方法などを確立することで受胎率が高まり、酪農現場の経営改善につながることを期待されるという。

7/14 米議会の支出委員会は NIH には残酷だが NSF には優しい

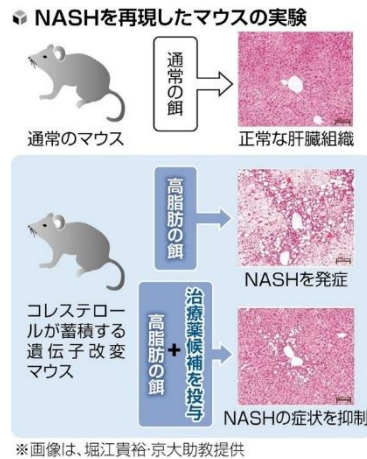
下院と上院の委員会は、連邦支出全体の削減を求める共和党の要求を踏まえ、多くの研究支持者が予想していたよりも多くの資金を国立科学財団 (NSF) に提供することで合意した。対照的に、はるかに規模の大きな国立衛生研究所 (NIH) は、共和党が多数を占める下院で打撃を受けた。下院委員会

が提案した NIH の現在の予算 474 億ドルに対する 5.9%削減は、28 億ドルの減少に相当し、「重要な研究の明らかな削減」につながると生物医学擁護団体リサーチ!アメリカは警告している。

7/14 米科学助成機関は査読に AI を使用することにノーを表明

NIH やその他の科学資金提供機関は、ChatGPT のようなオンライン生成 AI ツールを「査読批評の分析と作成に」使用することを禁止。

7/15 非アルコール性脂肪肝炎、薬で抑えられる？京大などマウスで成功



あまり飲酒をしない人にも起こる肝臓の病気「非アルコール性脂肪肝炎（NASH）」をマウスで再現し、治療薬候補を投与して症状を抑えることに成功したと、京都大などのチームが発表した。チームは治療薬開発につながる成果だとしており、論文が国際学術誌に掲載された。

7/15 電流 16 倍に…微生物を低コストで濃縮、電気細菌の発電に効果

物質・材料研究機構の岡本章玄主幹研究員と海洋研究開発機構の若井暁主任研究員は、環境中に微量で存在する微生物を低コストで濃縮する技術を開発した。微生物表面を磁性粒子付きの高分子ポリマーで覆い、磁石で引き寄せて集める。電気細菌の濃縮に応用すると、微生物発電が起こるまでの時間が通常の数週間から 30 分になり、電流は約 16 倍になった。電気細菌で問題になる配管腐食の可能性を検査するのもにも利用できるの見込む。

7/18 アシカとイルカが大量死 6 月から 200 頭以上…温暖化の影響か アメリカ・カリフォルニア州南部

地元の海洋野生生物研究所や現地メディアなどによると、アメリカ・カリフォルニア州の南部で、6 月からイルカやアシカがそれぞれ 100 頭以上死亡しているのが確認された。脳障害などを起こした状態で打ち上げられたものとみられている。

アメリカ海洋大気庁は、イルカやアシカの餌となる魚介が神経毒「ドウモイ酸」を含む藻類などを食べて汚染されたことが原因だとみている。大量の栄養素を含む深層水が湧き出したことで、「ドウモイ酸」が増殖したとみられている。

カリフォルニアでは、ここ数十年で同様の被害の発生回数が増え、深刻度も増していることから、地球温暖化による水温上昇で貝類に蓄積する「ドウモイ酸」が増殖したことが原因だと指摘する専門家もいる。

7/18 猛暑の南欧で山火事続発 民家焼失や住民避難も

7/19 ALS、たんぱく質で症状改善 新治療法に期待 近畿大など

難病の筋萎縮性側索硬化症(ALS)などの原因とされる異常なアミノ酸の合成を、「FUS」と呼ばれるたんぱく質が抑制することを、近畿大などの研究グループが解明した。同種の神経変性疾患の新たな治療法開発につながる可能性があるという。論文は 18 日、英科学誌「イーライフ」に掲載された。

- 7/20 参天製薬の眼科薬一揃いの米国/カナダ権利を手にした Harrow(本社:テネシー州ナッシュビル)が 6 千万ドル調達

<https://www.businesswire.com/news/home/20230718938608/en/>

<https://www.businesswire.com/news/home/20230719621195/en/>

- 7/20 FibroGen(本社:カリフォルニア州サンフランシスコ)が米国従業員およそ 3 分の 1 を削減

<https://firstwordpharma.com/story/5762416>

- 7/21 コロナ感染に伴う発症予防を担うらしい HLA 遺伝子変異発見 -カリフォルニア大学 SF 校

<https://www.ucsf.edu/news/2023/06/425696/gene-mutation-may-explain-why-some-dont-get-sick-covid-19>

- 7/21 スイスの Idorsia が中国を除くアジアパシフィック地域事業を Sosei に 4 億スイスフラン(約 4 億 6,600 万ドル)で売却

- 7/21 アセチルコリンを「かご」に閉じ込め、光で取り出し活性化 京大など

神経伝達物質の一つで、人間の生命維持に欠かせないアセチルコリンを必要な場所で活性化する方法を京都大学化学研究所の大宮寛久教授(有機合成化学)らのグループが開発した。アセチルコリンを「かご」に閉じ込め、必要な場所で光を当てて中身を取り出す「ケージド化」に成功。マウスで活性化に最適な臓器や器官を調べる実験に応用することで、将来の新薬開発などに役立つことが期待されるという。

- 7/23 ノンアルコールビール マウスの肺がん抑制 DNA 修復効果、岡山大院生らが発見

ノンアルコールビールを口にしたマウスは肺がんの発症を抑えられる—。そんな研究成果を岡山大医歯薬学総合研究科大学院生の高田潤さん(44)らの研究グループが明らかにした。人間への応用が進めば、新たながん予防法の開発につながると期待される。

実験で、ノンアルコールビールを混ぜた餌を食べさせたマウス 15 匹に発がん物質を注射し、約 150 日後に解剖して肺の組織を調べた。水を混ぜた餌を食べさせた場合と比べ、腫瘍の数が平均して 5~7 割程度少なかった。腫瘍が全くないマウスもいた一方で、水の場合は全ての個体に複数の腫瘍があった。

詳しく調べると、ノンアルコールビールに、発がん物質で損傷した DNA の修復を促す効果が見つかった。DNA の損傷による細胞の突然変異を防ぐことで、がん発生を抑えていると結論付けた。

ノンアルコールビールに含まれる何らかの物質が、がんの抑制に影響しているとみられ、今後研究を進める。また、ビールでも一定の抑制効果が確認されたが、アルコールの多量摂取がかえって健康被害を引き起こす恐れがあるという。

研究成果は 6 月、日本環境変異原ゲノム学会の学会誌に掲載された。

- 7/24 第一三共の白血病薬 Vanflyta を FDA が承認

- 7/24 アンモナイトに「新属」2 新種 北海道の穂別博物館が発表

- 7/25 ノーベル賞の中村氏ら、会社設立 「レーザー技術」で核融合炉めざす

2014年にノーベル物理学賞を受賞した中村修二・米カリフォルニア大サンタバーバラ校教授らが、レーザーを使った核融合技術の新会社を米国で興した。核融合は次世代のエネルギー源と期待されており、2030年ごろの核融合炉の商用化をめざす。

新会社はブルー・レーザー・フュージョン(BLF)。中村氏と国産ドローンメーカーACSLの元最高経営責任者(GEO)の太田裕朗氏らが昨年11月、共同でカリフォルニア州パロアルトにつくった。

7/26 Biogenの従業員が2025年までに1千人減る

<https://www.cnn.com/2023/07/25/biogen-to-cut-1000-jobs-as-company-prepares-for-legembi-launch-.html>

<https://www.fiercepharma.com/pharma/biogens-cost-cutting-will-reduce-its-workforce-1000-2025>

7/26 アステラス製薬が、30億円支払ってPeptiDreamの協力の元、蛋白質分解剤探しに取り組む

[20230725082407537s.pdf\(xj-storage.jp\)](https://www.asahi.com/ajpharm/20230725082407537s.pdf(xj-storage.jp))

7/27 乳がんの原因、思春期の遺伝子変異だった 早期予防の可能性も 京大など世界初の発見

日本人女性のがんの中で最多の乳がんは40代以降の発症が多いが、その大本となる乳腺細胞の最初の遺伝子変異は思春期前後に起きていることを、京都大などの研究チームが世界で初めて突き止め、27日付の英科学誌ネイチャー電子版で発表した。早い段階での乳がん予防につながる可能性があるとしている。

7/28 総長、「地球灼熱化」時代到来と警告

国連(UN)のアントニオ・グテレス(Antonio Guterres)事務総長は27日、今年7月が観測史上最も暑い月となる見通しとなったことは、地球温暖化の時代から「地球灼熱(しゃくねつ)化の時代」に入ったことを示していると警告し、気候変動への抜本的な対策を早急に講じるよう訴えた。

ニューヨークで演説したグテレス氏は、北半球全体の猛暑を「過酷な夏」「地球全体にとっての大惨事」と表現。「今後数日のうちにミニ氷河期が訪れない限り、2023年7月はあまねく記録を塗り替えるだろう」と述べた。

7/28 平均寿命、2年連続で縮む コロナが最大の要因 簡易生命表公表

日本人の2022年の平均寿命は、女性は87.09歳、男性は81.05歳で、いずれも2年連続で前年を下回った。厚生労働省が28日に公表した「簡易生命表」で明らかになった。新型コロナウイルス感染による死者の増加などが影響した。

前年に比べて女性は0.49歳、男性は0.42歳、短くなった。2年連続で下がったのは09～11年以来。男女とも新型コロナが最大の要因で、女性は0.13歳分、男性は0.12歳分縮まった。

新型コロナ関連の死者数は22年は4万7,635人で、前年の1万6,766人の約2.8倍に増えている。

7/29 シベリア永久凍土で凍結、4万6,000年前の線虫の蘇生に成功

ドイツやロシアの研究チームはこのほど、約4万6,000年前にシベリアで凍結した線虫を蘇生させることに成功したと明らかにした。

7/31 国産コロナワクチン、第一三共の申請を了承 厚労省専門部会

厚生労働省の専門部会は31日、第一三共(東京都)が開発した新型コロナウイルスワクチンの製造販売の承認を了承した。厚労相が近く承認する見通し。承認されれば、国内の製薬会社が開発した新

型コロナワクチンでは初めて。

塩野義製薬(大阪市)が開発した新型コロナワクチンについては「提出されている治験成績のみでは、有効性を明確に説明することが難しい」として継続審議とした。

[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. 歯周病がアルツハイマー病のプラーク形成の蓄積と関連 -マウス実験
口腔内細菌が脳に到達すると、脳細胞の機能不全が生じ、神経炎症が促進される
2. ミトコンドリアにおけるフリーラジカル生成を特異的に阻害する初の生物学的利用可能な化合物がマウスのメタボリックシンドロームを予防および治療
加齢に伴う主要な慢性疾患の 1 つに対する潜在的な治療法
3. 胎児は父親からの「食欲な」遺伝子を利用して母親を「遠隔操作」して余分な食べ物を与えさせる -マウス実験
4. 賢い者は長生きする
認知テストでより良い成績を収めたマウスキツネザルは長生きする
5. 特定の脳細胞の活性化で、Fragile X マウスの過敏症が減少
6. 心臓病における睡眠障害の原因が特定される:
神経節がこれまで認識されていなかった役割を果たしている
7. 生命を脅かす妊娠状態の治療に有望な薬物送達システム -マウス実験
8. 感染症によって脂肪や筋肉が失われる理由
マウス感染時の脂肪と筋肉の減少を制御する際 免疫系の T 細胞が果たす役割を発見

1. 歯周病がアルツハイマー病のプラーク形成の蓄積と関連 -マウス実験 口腔内細菌が脳に到達すると、脳細胞の機能不全が生じ、神経炎症が促進される

日付:2023年7月10日

ソース:フォーサイス研究所

概要:

口腔疾患と深刻な健康問題を関連付けている人はほとんどいないが、口腔細菌が大腸癌や心臓病などの全身疾患に重要な役割を果たしているという証拠が増えている。

今回、フォーサイス研究所の新しい研究は、歯周病(歯肉)とアルツハイマー病の特徴であるアミロイド斑の形成との関連性を示している。「Journal of Neuroinflammation」誌に掲載された論文「実験的歯周病に対するミクログリア細胞の反応」の中で、フォーサイスの科学者とボストン大学の共同研究者らは、歯周病がアミロイド斑から脳の防御を担当するミクログリア細胞と呼ばれる脳細胞の変化を引き起こす可能性があることを実証している。

研究者らは、マウスの口腔細菌を使って実験用マウスに歯周病を引き起こし、マウスの歯周病の進行を追跡し、細菌が脳に到達したことを確認することができた。次に、脳ミクログリア細胞を分離し、口腔細菌に曝露した。この曝露によりミクログリア細胞が刺激され、神経炎症が活性化され、ミクログリア細胞がアミロイド斑に対処する方法が変化した。この研究は、科学者がマウス特有の細菌によって歯周病を引き起こし、同種の口腔微生物叢が脳に及ぼす影響を研究した初めての研究である。この研究は、口腔細菌がどのようにして脳に到達するか、そしてアルツハイマー病における神経炎症の役割について重要な洞察を提供し、同じ種の細菌と細胞を使用してテストすることで、人間の場合のプロセスの再現に近づくとしている。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

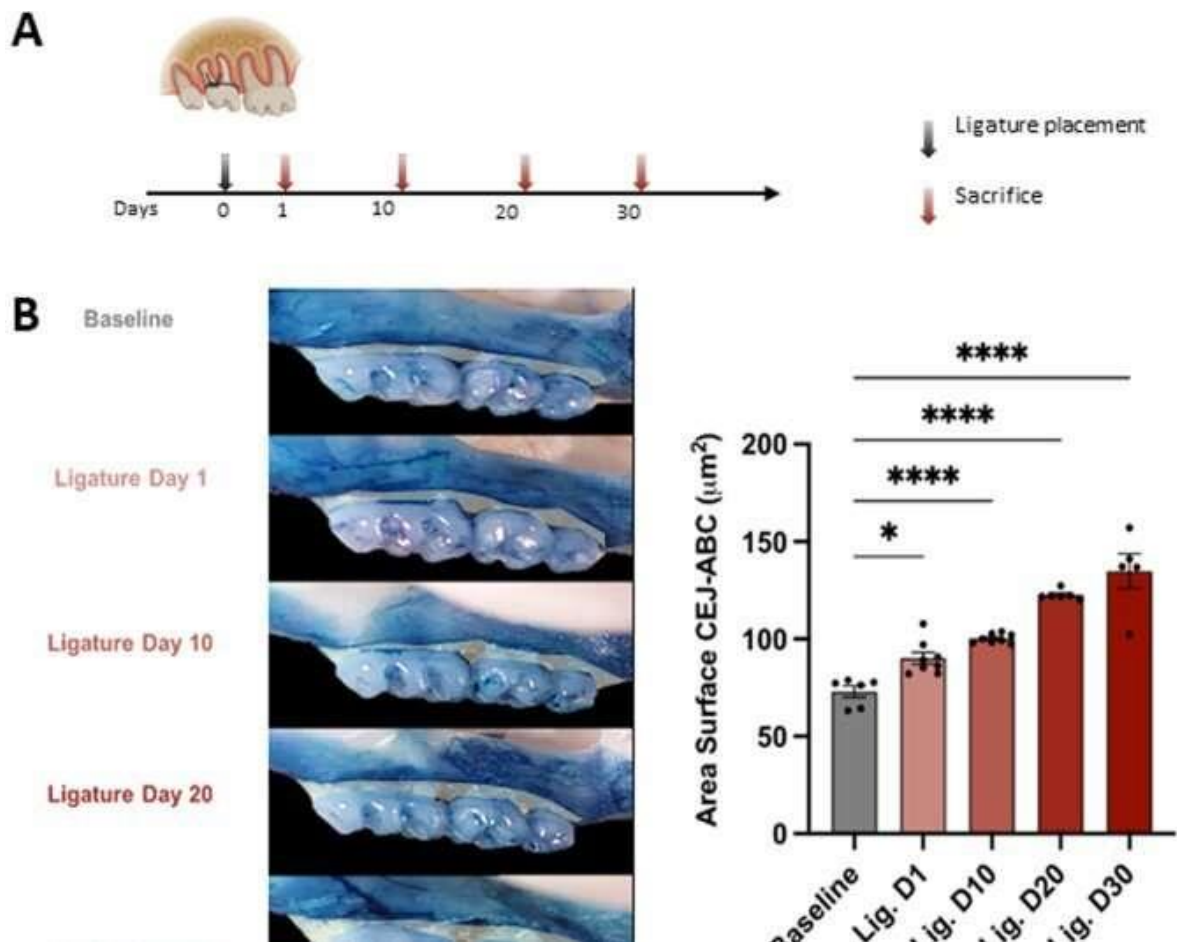
< 英文 > [New study links gum disease to buildup of Alzheimer's plaque formation \(medicalxpress.com\)](#)

JULY 10, 2023

[Editors' notes](#)

New study links gum disease to buildup of Alzheimer's plaque formation

by [Forsyth Institute](#)



Alveolar bone resorption and mRNA expression levels of RANKL and OPG in periodontal tissues of mice with ligature-induced experimental periodontal disease. A) In vivo experimental design (n = 36, 7–8 mice per group). The baseline group was left untreated, and four groups had ligatures around maxillary right and left second molars for different timepoints corresponding to 1, 10, 20, and 30 days and then sacrificed. Black arrow: placement of ligatures. Red arrows: sacrifice. B) Left: representative images of the left maxillae from each experimental group (buccal view). Right: quantification of the area between the alveolar bone crest level and the cemento-enamel junction of the three maxillary molars, using Fiji software (ImageJ). C) Levels of mRNA expression of proteins involved in periodontal tissue metabolism RANKL and OPG. The right and left gingival tissue of each mouse were pooled together and represented one sample. Baseline: mice without ligature placement. Lig. D1, D10, D20, and D30: mice with ligature placed for different timepoints corresponding to 1, 10, 20, and 30 days, respectively. (n = 36, 7–8/group, Mean ± SEM, ANOVA, *p < 0.05, ****p < 0.0001).

Credit: *Journal of Neuroinflammation* (2023). DOI: 10.1186/s12974-023-02821-x

Although most people don't associate oral disease with serious health problems, increasing evidence shows that oral bacteria play a significant role in systemic diseases like colon cancer and heart disease. Now, new research from the Forsyth Institute shows a link between periodontal (gum) disease and the formation of amyloid plaque, a hallmark of Alzheimer's disease.

In their paper, "Microglial cell response to experimental periodontal disease," published in the *Journal of Neuroinflammation*, Forsyth scientists and their collaborators at Boston

University demonstrate that gum disease can lead to changes in brain cells called microglial cells, which are responsible for defending the brain from amyloid plaque. This plaque is a type of protein that is associated with cell death, and cognitive decline in people with Alzheimer's. The study provides important insight into how oral bacteria makes its way to the brain, and the role of neuroinflammation in Alzheimer's disease.

"We knew from one of our previous studies that inflammation associated with gum disease activates an inflammatory response in the brain," said Dr. Alpdogan Kantarci, senior member of staff at Forsyth and a senior author of the study. "In this study, we were asking the question, can oral bacteria cause a change in the brain cells?"

The microglial cells the researchers studied are a type of white blood cell responsible for digesting amyloid plaque. Forsyth scientists found that when exposed to oral bacteria, the microglial cells became overstimulated and ate too much. "They basically became obese," Dr. Kantarci said. "They no longer could digest plaque formations."

The finding is significant for showing the impact of gum disease on systemic health. Gum disease causes lesions to develop between the gums and teeth. The area of this lesion is the size of your palm. Dr. Kantarci explained, "It's an open wound that allows the bacteria in your mouth to enter your bloodstream and circulate to other parts of your body."

These bacteria can pass through the blood/brain barrier and stimulate the microglial cells in your brain.

Using mouse oral bacteria to cause gum disease in lab mice, the scientists were able to track periodontal disease progression in mice and confirm that the bacteria had traveled to the brain.

They then isolated the brain microglial cells and exposed them to the oral bacteria. This exposure stimulated the microglial cells, activated neuroinflammation, and changed how microglial cells dealt with amyloid plaques.

"Recognizing how oral bacteria causes neuroinflammation will help us to develop much more targeted strategies," said Dr. Kantarci. "This study suggests that in order to prevent neuroinflammation and neurodegeneration, it will be critical to control the oral inflammation associated with periodontal disease. The mouth is part of the body and if you don't take care of oral inflammation and infection, you cannot really prevent systemic diseases, like Alzheimer's, in a reproducible way."

This study is the first time that scientists caused periodontal disease with mouse-specific bacteria and could study the effects of same-species oral microbiome on the brain. Having same-species bacteria and cells brings the test closer to replicating what the process looks like in humans.

The research team consisted of Rawan Almarhouni, Carla Alvarez, Theodore Harris, Bruce J. Paster, and Alpdogan Kantarci of Forsyth, and Christina M. Tognoni, Isabel Carreras, and Alpaslan Dedeoglu of Boston University.

More information: Rawan Almarhouni et al, Microglial cell response to experimental periodontal disease, *Journal of Neuroinflammation* (2023). [DOI: 10.1186/s12974-023-02821-x](https://doi.org/10.1186/s12974-023-02821-x)

Journal information: [Journal of Neuroinflammation](#)

Provided by [Forsyth Institute](#)

Explore further

[Researchers demonstrate how changing the stem cell response to inflammation may reverse periodontal disease](#)

2. ミトコンドリアにおけるフリーラジカル生成を特異的に阻害する初の生物学的利用可能な化合物がマウスのメタボリックシンドロームを予防および治療

加齢に伴う主要な慢性疾患の 1 つに対する潜在的な治療法

日付: 2023 年 6 月 1 日

ソース: アメリカ化学会

概要:

1970 年代には、抗酸化物質を使ってフリーラジカルを除去することが大流行した。人々は、エネルギー代謝の有害な副産物を除去しようとして、ビタミンやミネラルを含むさまざまな抗酸化物質を大量に摂取していた。この方法は老化の影響を和らげ、慢性疾患を防ぐと考えられていた。しかし、この戦略は機能せず、場合によっては、標的とされていない抗酸化物質が有益な細胞シグナル伝達経路を侵害するため、害を引き起こすこともあり、時間が経つにつれて、病気と老化に関するミトコンドリア理論が支持されなくなり、この研究分野は棚上げされた。

今回のバック大学の研究は、フリーラジカルに対処する新しい方法を提案している。それは、フリーラジカルを除去するのではなく、そもそもフリーラジカルの生成を選択的に防ぐ薬を服用することである。開発された薬は、経口で生物学的に利用可能な化合物 S1QEL1.719 (新しい「S1QEL」 - 部位 IQ 電子漏洩の抑制剤) で、メタボリックシンドロームを引き起こす高脂肪食を与えられたマウスに予防的および治療的に投与された。治療により、脂肪の蓄積が減少し、耐糖能の低下から強力に保護され、インスリン抵抗性の発症を防ぐことによって空腹時インスリンレベルの上昇が防止または逆転した。

バック研究所とカリコ研究所のこの共同研究は、「Free Radical Biology and Medicine」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 > [First bioavailable compound that specifically | EurekAlert!](#)

NEWS RELEASE 9-JUL-2023

First bioavailable compound that specifically inhibits free radical production in mitochondria prevents and treats metabolic syndrome in mice

A potential therapeutic for one of the major chronic diseases of aging

Peer-Reviewed Publication

BUCK INSTITUTE FOR RESEARCH ON AGING

Mopping up free radicals with antioxidants was the rage in the 1970's; people were taking large, sometimes massive doses of various general antioxidants, including vitamins and minerals, to try to remove harmful byproducts of energy metabolism. The method was supposed to blunt the effects of aging and stave off chronic disease. The strategy didn't work, and in some cases, it caused harm because untargeted antioxidants also compromised beneficial cellular signaling pathways. Over time, this area of research went on the shelf as mitochondrial theories of disease and aging fell into disfavor.

But research at the Buck offers a new way to deal with free radicals: rather than mop them up, take a pill that selectively keeps them from being produced in the first place. Building on this work, collaborative research between the Buck and Calico Labs, recently published in [Free Radical Biology and Medicine](#) shows that specifically inhibiting free radical production at a particular mitochondrial site prevents and treats metabolic syndrome in mice, by preventing and reversing insulin resistance.

“We think that mitochondrial radical production drives many chronic diseases of aging, and that blocking the production of free radicals is a viable disease-treating and anti-aging intervention,” said Martin Brand, Ph.D., Buck Professor Emeritus and senior investigator of the study. “We’ve found a way to selectively keep problematic free radicals in check without compromising normal energy production in the mitochondria. These compounds act like a cork in a wine bottle. They plug a specific site so that it doesn’t produce free radicals, without hindering the mitochondria’s critical function of energy metabolism. We look forward to continuing this groundbreaking area of research.”

The orally bioavailable compound that has been developed, S1QEL1.719 (a new “S1QEL” - Suppressor of site I_q Electron Leak), was given both prophylactically and therapeutically to mice fed a high-fat diet that causes metabolic syndrome. Treatment decreased fat accumulation, strongly protected against decreased glucose tolerance and prevented or reversed the increase in fasting insulin levels by protecting against the development of insulin resistance.

Acting on mitochondrial complex I highlights potential interventions for other conditions

S1QEL1s act on site I_q in mitochondrial complex I. (The mitochondrial electron transport chain consists of four protein complexes integrated into the inner mitochondrial membrane. Together they carry out a multi-step process, oxidative phosphorylation, through which cells derive 90% of their energy.)

First author and Buck staff scientist Mark Watson, Ph.D., says current literature strongly implicates complex I in a number of different diseases, from metabolic syndrome to Alzheimer's, fatty liver disease, and noise-induced hearing loss, as well as the underlying aging process itself.

“S1QELs don't sequester oxidants or radicals. Rather, they specifically inhibit radical production at the I₀ site on complex I without interfering with other sites,” Watson said. “So the normal redox signaling that we require in our cells will continue. S1QELs just modulate that one site. They are very clean, very specific, and do not disrupt mitochondrial functioning like inhibitors of mitochondria do.”

Brand says the data shows that free radical production from complex I is an essential driver of insulin resistance and metabolic syndrome, a major disease of poor lifestyle choices and of aging. He says this feature is a strong reason to revisit the mitochondrial theory of aging. “These compounds fine-tune mitochondrial production of free radicals,” he said. “And it's really interesting; just inhibiting this specific site improves the whole redox environment and prevents metabolic disease, and that is amazing.”

Citation: Suppression of superoxide/hydrogen peroxide production at mitochondrial site I₀ decreases fat accumulation, improves glucose tolerance and normalizes fasting insulin concentration in mice fed a high-fat diet

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2023.05.022>

Other Buck researchers involved in the study include Harmanmeet Brar, Edwin T. Gibbs II, Hoi-Shan Wong, and Pratiksha A. Dighe. Collaborators from AbbVie include Bryan McKibben, Stephan Riedmaier, Amy Siu, James S. Polakowski, Jason A. Segreti, Xiaoquin Liu, Seung Won Chung, Y. Marina Pliushchev, Nathan Gesmundo, Zhi Wang, and Timothy A. Vortherms.

Acknowledgements: The research was supported by Calico Life Sciences, LLC, South San Francisco, CA

About the Buck Institute for Research on Aging

At the Buck, we aim to end the threat of age-related diseases for this and future generations. We bring together the most capable and passionate scientists from a broad range of disciplines to study mechanisms of aging and to identify therapeutics that slow down aging. Our goal is to increase human health span, or the healthy years of life. Located just north of San Francisco, we are globally recognized as the pioneer and leader in efforts to target aging, the number one risk factor for serious diseases including Alzheimer's, Parkinson's, cancer, macular degeneration, heart disease, and diabetes. The Buck wants to help people live better longer. Our success will ultimately change healthcare. Learn more at: <https://buckinstitute.org>

JOURNAL

Free Radical Biology and Medicine

DOI

[10.1016/j.freeradbiomed.2023.05.022](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2023.05.022)

METHOD OF RESEARCH

Experimental study

SUBJECT OF RESEARCH

Animals

ARTICLE TITLE

Suppression of superoxide/hydrogen peroxide production at mitochondrial site IQ decreases fat accumulation, improves glucose tolerance and normalizes fasting insulin concentration in mice fed a high-fat diet

ARTICLE PUBLICATION DATE

22-May-2023

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

3. 胎児は父親からの「貪欲な」遺伝子を利用して母親を「遠隔操作」して余分な食べ物を与えさせる -マウス実験

日付: 2023年7月11日

ソース: ケンブリッジ大学セントジョンズカレッジ

概要:

本日「Cell Metabolism」誌に発表されたケンブリッジ大学の新しい研究では、胎児は父親から受け継いだ遺伝子のコピーを利用して、妊娠中の母親の代謝を「遠隔制御」して、できるだけ多くの栄養素を放出させようとする。母親の体は胎児の生存を望んではいるが、胎児を出産し、授乳し、再び生殖できるように、体内に十分なブドウ糖と脂肪を循環させておく必要があるため、両者が栄養面での綱引きをしていることが示されている。すなわち、父親が制御する胎児の遺伝子は胎児の成長を促進する傾向があり、母親が制御する遺伝子は胎児の成長を制限する傾向がある、としている。

胎盤は、妊娠中の女性や他の哺乳類の雌において、胎児と共に発育し、胎児の発育をサポートする重要な器官である。研究者らは、妊娠中のマウスにおいて、栄養を発育中の胎児に割り当てるよう指示する胎盤内のシグナル伝達細胞を選択的に変更した。そして、胎盤のシグナル伝達細胞から「インスリン様成長因子 2」と呼ばれるタンパク質を作るための指示を与える父親からの Igf2 と呼ばれる重要な刷り込み遺伝子が妊娠中の母親のインスリン感受性を低下させる原因となるホルモンを制御していることを発見した。これは、母親の組織がグルコースを吸収しないことを意味し、栄養素が胎児に送られる過程でより多く利用できるようになる。Igf2 遺伝子を欠失させたマウスでは、出生時には体が小さく、その子孫は晩年に糖尿病と肥満の初期の兆候を示した。

研究者らの次のステップは、胎盤ホルモンが Igf2 によってどのように制御され、それらのホルモンが何をしているかを理解することだ、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 > [Unborn babies use 'greedy' gene from dads to 'remote-control' mums into feeding them extra food -- ScienceDaily](#)

Unborn babies use 'greedy' gene from dads to 'remote-control' mums into feeding them extra food

Date:

July 11, 2023

Source:

Summary:

Fetuses use a copy of a gene inherited from their dad to force their mum to release as much nutrients as possible during pregnancy, scientists have discovered. The unborn baby 'remote controls' its mother's metabolism so the two are in a nutritional tug of war. The mother's body wants the baby to survive but needs to keep enough glucose and fats circulating in her system for her own health, to be able to deliver the baby, breastfeed and to reproduce again.

FULL STORY

Fetuses use a copy of a gene inherited from their dad to force their mum to release as much nutrients as possible during pregnancy, Cambridge scientists have discovered.

The unborn baby 'remote controls' its mother's metabolism so the two are in a nutritional tug of war. The mother's body wants the baby to survive but needs to keep enough glucose and fats circulating in her system for her own health, to be able to deliver the baby, breastfeed and to reproduce again.

A new study from the University of Cambridge published today (11 July 2023) examines how the placenta communicates with the mother through the release of hormones so she will accommodate her baby's growth. The placenta is a vital organ that develops with the fetus in pregnant women and other female mammals to support the developing fetus. In pregnant mice, scientists selectively altered the signalling cells in the placenta that tell mothers to allocate nutrients to her developing fetuses.

Professor Amanda Sferruzzi-Perri, Professor in Fetal and Placental Physiology, a Fellow of St John's College and co-senior author of the paper, said: "It's the first direct evidence that a gene inherited from the father is signalling to the mother to divert nutrients to the fetus."

Dr Miguel Constancia, MRC Investigator based at the Wellcome-MRC Institute of Metabolic Science and co-senior author of the paper, said: "The baby's remote control system is operated by genes that can be switched on or off depending on whether they are a 'dad's' or 'mum's' gene', the so-called imprinted genes.

"Genes controlled by the father are 'greedy' and 'selfish' and will tend to manipulate maternal resources for the benefit of the fetuses, so to grow them big and fittest. Although pregnancy is largely cooperative, there is a big arena for potential conflict between the mother and the baby, with imprinted genes and the placenta thought to play key roles."

The findings by researchers from the Centre for Trophoblast Research at Cambridge's Department of Physiology, Development and Neuroscience and the Medical Research Council Metabolic Diseases Unit, part of the Wellcome-MRC Institute of Metabolic Science, have been published in *Cell Metabolism*.

The baby's genes controlled by the father tend to promote fetal growth and those controlled by the mother tend to limit fetal growth.

Professor Sferruzzi-Perri explained: "Those genes from the mother that limit fetal growth are thought to be a mother's way of ensuring her survival, so she doesn't have a baby that takes all the nutrients and is too big and challenging to birth. The mother also has a chance of having subsequent pregnancies potentially with different males in the future to pass on her genes more widely."

Researchers deleted the expression of an important imprinted gene called Igf2, which provides instructions for making a protein called 'Insulin Like Growth Factor 2'. Similar to the hormone insulin, which is responsible for making and controlling glucose levels in our circulation, the gene promotes fetal growth and plays a key part in the development of fetal tissues including the placenta, liver and brain.

Dr Jorge Lopez-Tello, a lead author of the study based at the University's Department of Physiology, Development and Neuroscience, said: "If the function of Igf2 from the father is switched off in signalling cells, the mother doesn't make enough amounts of glucose and lipids -- fats -- available in her circulation. These nutrients therefore reach the fetus in insufficient amounts and the fetus doesn't grow properly."

The scientists found that deleting Igf2 from the placenta's signalling cells affects the production of other hormones that modulate the way the mother's pancreas produces insulin, and how her liver and other metabolic organs respond.

"We found Igf2 controls the hormones responsible for reducing insulin sensitivity in the mother during pregnancy. It means the mother's tissues don't absorb glucose so nutrients are more available in the circulation to be transferred to the fetus," said Professor Sferruzzi-Perri.

Babies with Igf2 gene defects can be overgrown or growth-stunted. "Until now, we didn't know that part of the Igf2 gene's role is to regulate signalling to the mother to allocate nutrients to the fetus," added Professor Sferruzzi-Perri.

The mice studied were smaller at birth and their offspring showed early signs of diabetes and obesity in later life.

Professor Sferruzzi-Perri said: "Our research highlights how important the controlled allocation of nutrients to the fetus is for the lifelong health of the offspring, and the direct role the placenta plays.

"The placenta is an amazing organ. At the end of pregnancy, the placenta is delivered by the mother, but the memories of how the placenta was functioning leaves a lasting legacy on the way those fetal organs have developed and then how they're going to function through life."

The next step is to understand how placental hormones are controlled by Igf2 and what those hormones are doing. Future research could help scientists discover new strategies to target the placenta to improve health outcomes for mums and babies.

Story Source:

[Materials](#) provided by [St. John's College, University of Cambridge](#). The original text of this story is licensed under a [Creative Commons License](#). *Note: Content may be edited for style and length.*

Journal Reference:

1. Jorge Lopez-Tello, Hannah E.J. Yong, Ionel Sandovici, Georgina K.C. Dowsett, Efthimia R. Christoforou, Esteban Salazar-Petres, Rebecca Boyland, Tina Napso, Giles S.H. Yeo,

Brian Y.H. Lam, Miguel Constancia, Amanda N. Sferruzzi-Perri. **Fetal manipulation of maternal metabolism is a critical function of the imprinted Igf2 gene.** *Cell Metabolism*, 2023; 35 (7): 1195 DOI: [10.1016/j.cmet.2023.06.007](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2023.06.007)

4. 賢い者は長生きする

認知テストでより良い成績を収めたマウスキツネザルは長生きする

日付:2023年7月12日

ソース:ドイツ霊長類センター(DPZ)

概要:

ドイツ霊長類センターの研究者らは、野生ハイロマウスキツネザルの寿命に影響を与える要因を調査するために、マダガスカルで長期調査を実施した。彼らは、198匹の動物に4つの異なる認知テストと2つの性格テストを実施し、同時に体重を測定し、数年間の生存状況を追跡した。認知テストでは、問題解決(スライダーを操作して食べ物にたどり着く)、空間記憶(隠れた食べ物の場所を思い出す)、抑制制御(食べ物にアクセスするために迂回する)、および因果理解(紐を引いて食べ物を取り出す)を評価した。最初の性格テストでは探索行動を評価し、2番目のテストでは見慣れない物体に対する動物の反応を通じて好奇心を評価した。

この研究では、認知テストでより良い成績を収めた個体は、より成績の悪い同種個体と比較して、探索行動が少ないことが分かった。逆に、より探索的な個体は、おそらく餌をより簡単に見つける能力のため、より重い体重をしていた。この研究では、認知能力が高く、体重が重く、探索行動が強い動物は寿命が長い傾向があることも判明した。

これらの結果は、賢いこと、あるいは良好な体調や探索行動を示すことが、長寿につながる別の戦略である可能性が高いことを示唆している、とこの研究の筆頭著者でドイツ霊長類センターの科学者であるクラウディア・フィヒテル氏は述べている。また、将来の研究では、認知能力が餌や配偶者を見つけるための行動戦略にどのように反映されるかを調査することを目指している、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> [Those who are smarter live longer | EurekAlert!](#)

NEWS RELEASE 12-JUL-2023

Those who are smarter live longer

Mouse lemurs that perform better in cognitive tests live longer

[Peer-Reviewed Publication](#)

DEUTSCHES PRIMATENZENTRUM (DPZ)/GERMAN PRIMATE CENTER



IMAGE: COLLARED WITH A SPECIAL LOGGER, WE COLLECT ACTIVITY DATA OF THIS GREY MOUSE LEMUR DURING THE DRY SEASON IN MADAGASCAR. HINWEIS [view more](#)

CREDIT: JOHANNA HENKE-VON-DER-MALSBURG

Cognitive abilities not only vary among different species but also among individuals within the same species. It is expected that smarter individuals live longer, as they are likely to make better decisions, regarding habitat and food selection, predator avoidance, and infant care. To investigate the factors influencing life expectancy of wild gray mouse lemurs, researchers from the German Primate Center conducted a long-term study in Madagascar. They administered four different cognitive tests and two personality tests to 198 animals, while also measuring their weight and tracking their survival over several years. The cognition tests assessed problem-solving (reaching food by manipulating a slider), spatial memory (remembering the location of hidden food), inhibitory control (taking a detour to access food), and causal understanding (retrieving food by pulling a string). The first personality test evaluated exploratory behavior, while the second measured curiosity through the animals' reactions to unfamiliar objects.

Either being particularly smart or particularly explorative – both strategies can lead to longer life

In the study, individuals that performed better in the cognitive tests exhibited less exploratory behavior compared to poorer performing conspecifics. Conversely, more explorative individuals had higher weights, likely due to their ability to find food more easily.

The study also found that animals with better cognitive performance, higher weight, and stronger exploratory behavior tended to have longer lifespans. "These results suggest that being either smart or exhibiting good physical condition and exploratory behavior are likely to be different strategies that can lead to a longer lifespan," said Claudia Fichtel, first author of the study and a scientist at the German Primate Center. "In future studies, we aim to investigate how cognitive abilities translate into behavioral strategies to find food or mating partner."

JOURNAL

Science Advances

DOI

[10.1126/sciadv.adf9365](https://doi.org/10.1126/sciadv.adf9365)

METHOD OF RESEARCH

Experimental study

SUBJECT OF RESEARCH

Animals

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. 特定の脳細胞の活性化で、FragileX マウスの過敏症が減少

日付: 2023 年 7 月 13 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:

UCLA Health の研究者らが主導した新しいニューロン研究によると、FragileX マウスの抑制性介在ニューロンの活性を高めると、感覚刺激に対する過敏症が減少した。

脆弱 X 症候群は、単一遺伝子の突然変異によって引き起こされ、知的障害および自閉症の最も一般的な遺伝型である。FragileX の人の多くは、視覚、音、触覚などの感覚体験に非常に敏感だ。

以前の研究では、FragileX マウスは、感覚処理を担う脳の領域である大脳皮質の抑制性ニューロンの主要なクラスであるパルブアルブミン (PV) 抑制性介在ニューロンの密度が低いことが判明している。これらのニューロンは興奮性ニューロンにブレーキのように作用し、必要な場合にのみ興奮性ニューロンが発火できるようにする。

研究者らは、生後最初の 2 週間の若いマウスの脳のニューロン活動を記録した。次に彼らは、PV ニューロンの発火を促進する新しい薬剤化合物を介してこの活動に影響を与えようと試みた。結果として、研究者らは、対照と比較して、FragileX マウスでは PV ニューロンの密度が確かに低いこと、また、FragileX マウスの発生初期には多数の死滅する PV ニューロンが存在し、これらのニューロンは健康と考えられるよりも高い割合で死滅していることを発見した。彼らはまた、若い FragileX マウスの PV ニューロンが発生の最初の 2 週間の間に興奮性ニューロンの活動を調節できないことも発見し、この期間中にこれらのニューロンが機能的に切り離されていることを示した。これは、研究者らがこの発生期間中に PV ニューロンの活動を高めることで PV ニューロン密度を回復できたのに、興奮性ニューロンの活動を回復できなかった理由を説明できる可能性がある。次に研究者らは、発生の 3 週間目に FragileX マウスの PV ニューロンを活性化することを目的とした新規薬剤化合物を投与した。この治療により、興奮性ニューロンが接触に反応する能力が回復し、健康な対照と同様に機能した。また、FragileX を持つ人のいわゆる触覚防御と同様の、繰り返しの接触に対する過敏症も軽減された。

研究者らは、この研究が、PV ニューロンの活動を調節することが回路機能を回復するための効果的なアプローチである可能性があることを示唆するものだ、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 > [Boosting certain brain cells diminished hyper | EurekAlert!](#)

NEWS RELEASE 13-JUL-2023

Boosting certain brain cells diminished hypersensitivity in Fragile X mice

Peer-Reviewed Publication

UNIVERSITY OF CALIFORNIA – LOS ANGELES HEALTH SCIENCES

Boosting the activity of inhibitory interneurons in Fragile X mice reduced their hypersensitivity to sensory stimuli, according to [a new *Neuron* study](#) led by UCLA Health researchers.

BACKGROUND

Fragile X Syndrome, which is caused by a mutation in a single gene, is the most common inherited form of intellectual disability and autism. Many people with Fragile X are extremely sensitive to sights, sounds, and touch, among other sensory experiences.

Previous research found Fragile X mice have a lower density of parvalbumin (PV) inhibitory interneurons, the main class of inhibitory neurons in the cerebral cortex – the region of the brain responsible for sensory processing. These neurons act like a brake on excitatory neurons to help them fire only when necessary.

Because autism symptoms first appear during the toddler stage and likely reflect changes in the brain that happened earlier, the researchers sought to establish when the reduced activity of PV interneurons was first apparent during brain development in mice – and whether intervention could help mitigate sensory hypersensitivity.

Researchers recorded neuronal activity in the brains of young mice during the first two weeks of life. They then sought to influence this activity through a novel drug compound that boosts the firing of PV neurons.

FINDINGS

Researchers found that the density of PV neurons is indeed lower in Fragile X mice compared to controls – but even in mice as young as six days old. There were also greater numbers of dying PV neurons during early development in Fragile X mice, suggesting that these neurons are dying at a higher rate than what is considered healthy.

They also found that PV neurons in young Fragile X mice were unable to regulate the activity of excitatory neurons during the first two weeks of development, indicating that these neurons are functionally decoupled during this time. That could explain why researchers were able to restore PV neuron density by boosting PV neuron activity during this period of development but could not restore the activity of excitatory neurons.

Researchers then administered a novel drug compound aimed at activating PV neurons in Fragile X mice during the third week of development. The treatment restored the ability of excitatory neurons to respond to touch, resembling how they function in healthy controls. It

also reduced hypersensitivity to repeated touch, which is similar to what is known as tactile defensiveness in humans with Fragile X.

IMPACT

While there are no existing treatments for the root cause of Fragile X, there are medications that address symptoms like anxiety, ADHD, or seizures. The new research suggests modulating the activity of PV neurons could be an effective approach to restoring circuit function.

“Our research is an example of how therapies that target circuit differences in neurodevelopmental conditions, like boosting the activity of inhibitory neurons in the brain, could help mitigate bothersome symptoms such as sensory hypersensitivity,” said corresponding author Carlos Portera-Cailliau, MD, PhD, a professor of neurology and neurobiology at the David Geffen School of Medicine at UCLA. Nazim Kourdougli, PhD, a postdoctoral fellow in Portera-Cailliau’s lab, is the first author.

Portera-Cailliau’s lab will continue investigating how inhibitory neurons make synapses with excitatory neurons during development, and how the mutation in Fragile X affects this process. It will also test if the same drug compound can ameliorate other behavioral differences in Fragile X mice.

JOURNAL INFORMATION

The study was published online in *Neuron* on July 13.

Other UCLA authors include Anand Suresh, Benjamin Liu, Ashley Lin, David T. Chung, Michael Gandal, and Dean V. Buonomano. Other authors include Pablo Juarez (UC Davis School of Medicine), Verónica Martínez-Cerdeño (UC Davis School of Medicine and MIND Institute for Pediatric Regenerative Medicine and Shriners Hospital for Children), and Anette Graven Sams, Benjamin J. Hall, and Cédric Mombereau (Lundbeck A/S). Please see article for disclosures.

JOURNAL

Neuron

DOI

[10.1016/j.neuron.2023.06.009](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2023.06.009)

SUBJECT OF RESEARCH

Animals

ARTICLE TITLE

Improvement of sensory deficits in fragile X mice by increasing cortical interneuron activity after the critical period

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

6. 心臓病における睡眠障害の原因が特定される： 神経節がこれまで認識されていなかった役割を果たしている

日付: 2023年7月21日

ソース: ミュンヘン工科大学 (TUM)

概要:

心臓発作などの心筋疾患患者ではメラトニンレベルが低下する可能性があるという事実は、以前から知られており、心臓病を患う人の約3分の1が睡眠障害に苦しんでいる。「Science」誌に掲載された論文の中で、ミュンヘン工科大学 (TUM) の研究チームは、心臓病が脳の内側にある松果体での睡眠ホルモンであるメラトニンの生成に影響を与えることを示している。2つの臓器間のつながりは、首の領域にある神経節であり、この研究は、これまで知られていなかった神経節の役割を実証している。

研究チームは、マクロファージ(死んだ細胞を食べる細胞)が心臓病のマウスの頸神経節に蓄積していることを発見した。この背後にある正確なメカニズムはまだ不明である。マクロファージは、神経節の炎症や瘢痕化、神経細胞の破壊を引き起こす。マウスでも、人間と同様に、これらの神経細胞から伸びる軸索と呼ばれる長い線維が松果体につながっており、病気が進行すると、腺と神経系を繋ぐ軸索の数が大幅に減少し、マウスの体内のメラトニンが減少し、昼夜のリズムが崩れた。

初期段階では、薬物を使用して上頸神経節のマクロファージを破壊することで、マウスのメラトニン生成を元のレベルに戻すことができた。第一に、これはこの現象における神経節の役割を示しており、第二に、心臓病における回復不可能な睡眠障害を防ぐ薬を開発できるという希望が持てる、としている。そしてこれが、今後研究チームが取り組みたい課題の1つだ、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 > [Cause of sleep disturbance in cardiac disease identified: Ganglia play previously unrecognized role -- ScienceDaily](#)

Cause of sleep disturbance in cardiac disease identified: Ganglia play previously unrecognized role

Date:

July 21, 2023

Source:

Technical University of Munich (TUM)

Summary:

Around one third of people with heart disease suffer from sleep problems. A team now shows that heart diseases affect the production of the sleep hormone melatonin in the pineal gland. The link between the two organs is a ganglion in the neck region. The study demonstrates a previously unknown role of ganglia and points to possible treatments.

FULL STORY

Around one third of people with heart disease suffer from sleep problems. In a paper published in the journal *Science*, a team at the Technical University of Munich (TUM) shows that heart diseases affect the production of the sleep hormone melatonin in the pineal gland. The link between the two organs is a ganglion in the neck region. The study demonstrates a previously unknown role of ganglia and points to possible treatments.

The fact that melatonin levels can decrease in patients with diseases of the heart muscle, for example after a heart attack, has been known for some time. This has generally been seen as a further example of how a heart condition acts systemically on the entire body. A team working with Stefan Engelhardt, Professor of Pharmacology and Toxicology at TUM, and first author Dr. Karin Ziegler, has now shown that there is a direct cause behind sleep disturbances in people suffering from heart conditions.

Ganglia as "electrical switchboxes"

"In our work, we show that the problems with the heart muscle affect an organ that would seem at first glance to have no direct link to it," says Stefan Engelhardt. Melatonin is produced in the pineal gland, located inside the brain. Like the heart, it is controlled through the autonomic nervous system, which regulates involuntary processes in the body. The related nerves originate in the ganglia, among other places. Particularly important for the heart and pineal gland is the superior cervical ganglion.

"To get a clear sense of our results, imagine the ganglion as an electrical switchbox. In a patient suffering from sleep disturbances following a heart disease, you can think of a problem with one wire causing a fire to break out in the switchbox and then spreading to another wire," says Stefan Engelhardt.

Nerve connection to pineal gland destroyed in mice and humans

The team discovered that macrophages -- cells that eat dead cells -- accumulate in the cervical ganglion of mice with heart disease. The exact mechanisms behind this are still unknown. The macrophages cause inflammation and scarring in the ganglion and the destruction of nerve cells. In mice, as in humans, long fibers extending from these nerve cells, called axons, lead to the pineal gland. At advanced stages of disease, there was a substantial decrease in the number of axons connecting the gland to the nervous system. There was less melatonin in the bodies of the animals and their day/night rhythm was disrupted.

Comparable organic effects were seen in humans. The team investigated the pineal glands in nine heart patients. Compared to the control group, significantly fewer axons were found. As with the mice, the superior cervical ganglion in the humans with heart disease showed scarring and was noticeably enlarged.

Starting point for new drugs

The researchers assume that the negative effects of the dead axons become permanent at an advanced stage. "In an early stage we were able to return melatonin production in mice to the original level by using drugs to destroy the macrophages in the superior cervical ganglion," says Karin Ziegler. "First, this demonstrates the role of the ganglion in this phenomenon. And second, it inspires hope that we can develop drugs to prevent irreparable sleep disturbances in heart disease." That is one of the tasks the team wishes to address in the coming years.

Investigating ganglia for other possible connections

Along with new hope for a large number of heart patients that a treatment will be found for sleep disturbances, Stefan Engelhardt sees the study as a reason to look at the ganglia from a new vantage point. "New methods such as spatial single cell sequencing make it possible to investigate individual nerve cells much more closely. Our study could prompt researchers to start systematically searching for connections between other diseases in organs linked via ganglia acting as switchboxes and to look at ganglia as starting points in the search for new drugs."

Engelhardt believes that ganglia could also become important from a diagnostic standpoint. Because all of the cervical ganglia in the heart patients they examined were significantly enlarged, the researchers believe that this may be an indicator of heart failure. The size of the ganglion can be checked easily with a conventional ultrasound device. If the results are confirmed in further studies, it may be advisable to order more extensive checks of the heart when the ganglion is found to be enlarged.

Story Source:

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

Journal Reference:

1. Karin A. Ziegler, Andrea Ahles, Anne Dueck, Dena Esfandyari, Pauline Pichler, Karolin Weber, Stefan Kotschi, Alexander Bartelt, Inga Sinicina, Matthias Graw, Heinrich Leonhardt, Ludwig T. Weckbach, Steffen Massberg, Martina Schifferer, Mikael Simons, Luciano Hoeher, Jie Luo, Ali Ertürk, Gabriele G. Schiattarella, Yassine Sassi, Thomas Misgeld, Stefan Engelhardt. **Immune-mediated denervation of the pineal gland underlies sleep disturbance in cardiac disease.** *Science*, 2023; 381 (6655): 285
DOI: [10.1126/science.abn6366](https://doi.org/10.1126/science.abn6366)
-

7. 生命を脅かす妊娠状態の治療に有望な薬物送達システム - マウス実験

日付: 2023年7月24日

ソース: ソーク研究所

概要:

米国では全妊娠の2%、世界では1%から2%が子宮外妊娠であると著者らは指摘しており、米国だけでも、年間約10万件の子宮外妊娠が発生していることになる。異所性着床の約98%は卵管で発生し、女性は出血や死亡の危険にさらされ、妊娠第1期における妊産婦死亡の主な原因である。体内の特定の場所を標的にすることができる薬剤の開発は、依然として生物医学の最大の課題の1つであり、一般にMTXと略されるメトトレキサートを含む現在処方されている薬のほとんどは、特定の組織や細胞にのみ作用する手段を持っていない。そして薬物が健康な細胞に影響を与えると、患者の生活の質が大幅に低下する可能性がある。

オレゴン健康科学大学とオレゴン州立薬科大学の研究者らは、特別なタイプのナノ粒子であるポリマーソームにMTXをパッケージングすることで、この薬が胚細胞のみを標的にできるかどうかを調査し、MTXの欠点を軽減しようと努めた。ポリマーソームは、すべての生細胞に見られる脂質ベースの囊であるリポソームの合成版である中空の球体である。科学者らは、胎盤細胞内のグルタチオンとして知られる高濃度の物質に反応するポリマーソームを開発した。MTXをポリマーソームに取り込むと、グルタチオンが放出を引き起こすまでMTXの作用が抑制される。

結果として、ポリマーソームによって送達されたMTXの投与量はマウスの妊娠の終了を誘導したが、同量のMTX単独では妊娠の終了を誘導しなかった。また、MTXを組み込んだポリマーソームによって妊娠を終了させた後、マウスが妊娠に成功し、健康な子孫を出産したことも非常に有望だ、としている。調査結果は「Small」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> [New drug delivery system shows promise in tre | EurekAlert!](#)

NEWS RELEASE 24-JUL-2023

New drug delivery system shows promise in treatment of life-threatening pregnancy condition

[Peer-Reviewed Publication](#)

OREGON STATE UNIVERSITY



IMAGE: NANOMEDICINE AND ECTOPIC PREGNANCY, GRAPHIC BY PARINAZ GHANBARI. [view more](#)

CREDIT: NANOMEDICINE AND ECTOPIC PREGNANCY, GRAPHIC BY PARINAZ GHANBARI.

PORTLAND, Ore. – Researchers in the Oregon State University College of Pharmacy have developed a drug delivery system that shows promise for greatly enhancing the efficacy of the medicine given to women with the life-threatening condition of ectopic pregnancy, which occurs when a fertilized egg implants somewhere other than the lining of the uterus.

Olena Taratula of the OSU College of Pharmacy, and Maureen Baldwin and Leslie Myatt of Oregon Health & Science University led a team that used a mouse model to show that the drug, methotrexate, ends pregnancy at a comparatively low dose when administered via nanoparticles known as polymersomes.

Findings were published in the journal [Small](#).

Ectopic pregnancies are non-viable and the leading cause of maternal death in the first trimester. Methotrexate, commonly abbreviated to MTX, fails at greater than 10% rate because it doesn't always accumulate properly at the implantation site – a problem the polymersomes address.

MTX ends ectopic pregnancy by causing embryonic cells to stop dividing, and even when it works, it comes with a collection of potential negatives for the patient: nausea, vomiting, diarrhea, elevated liver enzymes, kidney damage and lung disease. A lower dose, the scientists say, would be a step in the right direction for reducing side effects as well as increasing efficacy.

Two percent of all pregnancies in the United States, and between 1% and 2% worldwide, are ectopic, the authors note. In the U.S. alone that translates to approximately 100,000 ectopic pregnancies annually.

About 98% of ectopic implantations happen in the fallopian tubes, putting women at risk of hemorrhage and death.

“Developing drugs able to target specific locations in the body remains one of biomedicine’s greatest challenges,” Taratula said. “Most of the drugs prescribed today, including MTX, have no means of working only on specific tissues or cells. When drugs affect healthy cells, it can drastically reduce a patient’s quality of life – think of the severe effects of chemotherapy like hair, loss of the lining of the gut, ulcer formation, nausea, etc.”

Taratula, Baldwin and other researchers at OHSU and the Oregon State College of Pharmacy sought to reduce MTX’s shortcomings by exploring whether packaging it in a special type of nanoparticle, polymersomes, would enable the drug to target only embryonic cells.

Polymersomes are hollow spheres that are synthetic versions of liposomes, lipid-based sacs found in all living cells. The scientists developed a polymersome that would respond to the high concentrations of a substance known as glutathione in placental cells; loading MTX into polymersomes keeps it from acting until the glutathione triggers its release.

“A dose of MTX delivered by polymersomes induced the end of pregnancy in mice, whereas the same dose of MTX by itself didn’t,” Taratula said. “To achieve the same therapeutic efficacy with MTX alone, we had to increase the dosage sixfold. Also very promising is that, after having pregnancies ended by MTX-loaded polymersomes, mice successfully conceived and gave birth to healthy offspring.”

Collaborators on the study included Babak Mamnoon, Abraham Moses, Constanze Raitmayr and Oleh Taratula of the OSU College of Pharmacy and Terry Morgan of OHSU. The College of Pharmacy, the OHSU School of Medicine and the National Institutes of Health provided funding.

Taratula is also continuing her research into using other types of nanoparticles to both diagnose and end ectopic pregnancies. A year ago she led a collaboration that developed a [light-sensitive nanoparticle](#) for those purposes, and she recently received a \$3 million grant from the National Institutes of Health to develop a magnetic nanoparticle platform.

The magnetic nanoparticles would potentially be even more effective than the light-sensitive ones, she said, because a magnetic field has deeper tissue penetration than light.

JOURNAL

Small

DOI

[10.1002/sml.202302969](https://doi.org/10.1002/sml.202302969)

METHOD OF RESEARCH

Experimental study

SUBJECT OF RESEARCH

Animals

ARTICLE TITLE

Glutathione-Responsive Methotrexate Polymersomes for Potential Management of Ectopic Pregnancy

ARTICLE PUBLICATION DATE

14-Jul-2023

COI STATEMENT

The authors declare no conflict of interest.

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. 感染症によって脂肪や筋肉が失われる理由

マウス感染時の脂肪と筋肉の減少を制御する際 免疫系の T 細胞が果たす役割を発見

日付:2023 年 7 月 24 日

ソース:ソーク研究所

概要:

感染症はさまざまな症状を引き起こす可能性があるが、一般的な症状の 1 つは脂肪と筋肉の減少、つまり消耗と呼ばれるプロセスである。ソークの科学者らは、マウスの T.ブルーセイ感染に対する消耗反応が 2 つの段階で起こり、それぞれが異なる免疫細胞によって制御されていることを発見した。脂肪の減少は感染症との闘いには特に有益ではなかったものの、筋肉の減少には効果があった。これは、ある程度の消耗が病気の管理に役立つ可能性があることを示す驚くべき手がかりだとしている。

外敵から体を守るには多大なエネルギーが必要で、以前の研究では、この免疫関連のエネルギー消費が消耗という残念な結果をもたらすことが示唆されていた。しかし、研究チームは、無駄遣いが単なる副作用ではなく有益であるかどうか知りたいと考えていた。

もし T 細胞が症状の原因であるならば、それは消耗が単にエネルギーを必要とする免疫細胞の非生産的な副作用ではないことを示す。対象となる細胞は、CD4+および CD8+T 細胞と呼ばれ、CD4+T 細胞は感染との戦いを主導し、侵入者や癌細胞を殺すことができる CD8+T 細胞の活性を促進する。2 つの T 細胞タイプは連携して機能することが多いため、研究者らは、消耗における T 細胞の役割も協力的な取り組みである可能性があると仮説を立てた。

研究チームは、1) マウスの T.ブルーセイ感染時の CD4+および CD8+T 細胞の役割、2) CD4+および CD8+T 細胞の除去により、感染マウスの寿命、死亡率、寄生虫の症状、寄生虫の量がどのように変化するか、を調査した。研究者らは、CD4+T 細胞が最初に作用し、脂肪消耗のプロセスを開始することを発見。その後、脂肪の減少とは完全に独立して、CD8+T 細胞が筋肉の減少のプロセスを開始した。CD4+T 細胞誘発性脂肪消耗は、マウスが T.ブルーセイと戦う能力や感染を生き延びる能力に影響を与えなかった。しかし、CD8+T 細胞によって誘発される筋肉の消耗は、消耗に関する従来 of 想定に反して、マウスがブルーセイ菌と闘い、感染から生き残るのに役立った。

「Cell Reports」誌に掲載されたこの研究結果は、脂肪と筋肉の両方の消耗における免疫細胞の重要な役割と、治療介入の情報を得るためにそのような反応の機能を理解する必要性を示すものである。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

<英文> [Why we lose fat and muscle during infection: Scientists discover role immune system's T cells play in regulating fat and muscle loss during infection in mice -- ScienceDaily](#)

Why we lose fat and muscle during infection

Scientists discover role immune system's T cells play in regulating fat and muscle loss during infection in mice

Date:

July 24, 2023

Source:

Salk Institute

Summary:

Scientists discovered that 1) the wasting response to *T. brucei* infection in mice occurs in two phases, each regulated by different immune cells and 2) fat loss did not benefit the fight against infection, but muscle loss did. The findings inform the development of more effective therapeutics that spare people from wasting and increase our understanding of how wasting influences survival and morbidity across infections, cancers, chronic illnesses, and more.

FULL STORY

Although infections can present with many different symptoms, one common symptom is the loss of fat and muscle, a process called wasting. Salk scientists wanted to know whether wasting was beneficial in fighting infections.

Researchers in Professor Janelle Ayres' lab discovered the wasting response to *T. brucei* infection in mice occurs in two phases, each regulated by different immune cells. While fat loss did not benefit the fight against infection, muscle loss did -- a surprising clue that some wasting may help manage illness.

The findings, published in *Cell Reports* on July 24, 2023, can inform the development of more effective therapeutics that spare people from wasting and increase our understanding of how wasting influences survival and morbidity across infections, cancers, chronic illnesses, and more.

"We often make assumptions that conditions like wasting are bad, since they often coincide with higher mortality rates," says senior author Ayres, Salk Institute Legacy Chair and head of the Molecular and Systems Physiology Laboratory. "But if instead we ask, what is the purpose of wasting? We can find surprising and insightful answers that can help us understand the human response to infection and how we can optimize that response."

Defending the body from an invader requires a lot of energy. Prior studies suggested this immune-related energy consumption had the unfortunate consequence of wasting. But Ayres and team were curious to know whether wasting could be beneficial and not just a side effect.

Specialized immune cells called T cells are slow to respond to infections, but when they do respond, they adapt to fight the particular infection. Ayres was interested to know whether it was these T cells causing wasting. If T cells are responsible for the condition, that would indicate wasting is not simply an unproductive side effect of energy-hungry immune cells.

The cells of interest are called CD4+ and CD8+ T cells. CD4+ T cells lead the fight against infection and can promote the activity of CD8+ T cells, which can kill invaders and cancerous cells. The two T cell types often work together, so the researchers hypothesized their role in wasting may be a cooperative effort, too.

To work out the relationship between CD4+ and CD8+ T cells and wasting, the researchers turned to the parasite *T. brucei*. Because *T. brucei* lives in fat and can block the adaptive immune response -- which includes T cells -- it was a perfect model infection for their questions about fat wasting and how T cells mediate that process.

The team investigated 1) the role of CD4+ and CD8+ T cells during *T. brucei* infection and 2) how removing CD4+ and CD8+ T cells changed the longevity, mortality rates, parasite symptoms, and amount of parasite present in infected mice.

The researchers found that CD4+ T cells acted first and initiated the process of fat wasting. Afterward, but completely independently of the fat wasting, CD8+ T cells initiated the process of muscle wasting. The CD4+ T cell-induced fat wasting had no impact on the ability for the mice to fight *T. brucei* or to survive infection. The CD8+ T cell-induced muscle wasting, however, contrary to the traditional assumptions about wasting, helped the mice fight *T. brucei* and survive the infection.

"Our discoveries were so surprising that there were times I wondered if we did something wrong," says first author Samuel Redford, a current visiting researcher and former graduate student in Ayres' lab. "We had striking results that mice with fully functioning immune systems and mice without CD4+ T cells lived the same amount of time -- meaning, those CD4+ T cells and the fat wasting they caused were completely disposable in fighting the parasite. And beyond that, we found that normally cooperative T cell subtypes were working totally independently of one another."

The findings illustrate the important role of immune cells in both fat and muscle wasting and the necessity to understand the function of such responses to inform therapeutic interventions.

"We can learn so much about our immune systems by looking at the environments and infections we have co-evolved with," says Ayres. "While *T. brucei* is an interesting and important case, what is exciting is extrapolating our findings to understand, treat, and overcome *any* disease that involves immune-mediated wasting -- parasites, tumors, chronic illnesses, and so much more."

In the future, the team will examine the T cell mechanism in other mammals and eventually humans. They also want to explore in more detail why muscle wasting is occurring and why CD4+ and CD8+ T cells play these distinct roles.

Other authors include Siva Karthik Varanasi, Karina Sanchez, and Natalia Thorup of Salk.

The work was supported by the National Institutes of Health (DPI AI144249, R01AI14929, NCI CCSG: P30 CA014195).

Journal Reference:

1. Samuel E. Redford, Siva Karthik Varanasi, Karina K. Sanchez, Natalia R. Thorup, Janelle S. Ayres. **CD4+ T cells regulate sickness-induced anorexia and fat wasting during a chronic parasitic infection.** *Cell Reports*, 2023; 112814
DOI: [10.1016/j.celrep.2023.112814](https://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.112814)
-