

Bio News – July, 2023

In-Vivo Science
International, Inc.

今月の企業関連ニュース/他

5/31 トップ学術論文数で世界一の中国、その裏側で暗躍する「論文捏造業者」

文部科学省の「科学技術・学術政策研究所」(NISTEP)は2022年8月9日、日本及び主要国の科学技術活動を体系的に分析した「科学技術指標2022」を発表した。それによると、2018年から2020年に世界で発表された論文数で最も多かった国は、第1位が中国(40万7181件)、第2位が米国(29万3434件)、第3位ドイツ(6万9766件)、第4位インド(6万9067件)と続き、日本は第5位の6万7688件である(分数カウント法による集計)。また、最も注目度が高い論文数の「Top10%補正論文数」および「Top1%補正論文数」(引用された件数)でも、かつては米国の指定席だった1位の座を、現在は中国が占めている。こうした実績を知ると、中国の研究者による論文は、質・量ともに世界をリードしているように見える。しかしその一方で、中国人研究者による研究の不正が横行しているという実態もあるのだ。実は中国では、論文を代行・捏造する“闇業者”が急増しており、そのせいで世界中の学術出版社が「不正」を検知することに忙殺されて、対応しきれずに困惑しているのだという。

6/1 去年25億ドルの肥満薬全世界売り上げが2030年には440億ドルに達するとBloombergが予想

6/2 ヒュミラの値段の約1割のヒュミラ複製品 Yusimry を Coherus (本社:カリフォルニア州レッドウッドシティ) が来月発売開始

6/2 二酸化塩素が新型コロナ発症を減らす可能性、大幸薬品が確認

大幸薬品は二酸化塩素が新型コロナウイルス感染症の発症を減少させる可能性があることを確認した。大学との共同研究で、二酸化塩素放出ゲル剤を設置した小学校は設置していない小学校より新型コロナの発生率が低かった。因果関係の究明に向けてさらなる研究調査でエビデンスを集積し、感染予防対策で二酸化塩素の活用を提言する方針。

6/2 iPS創薬の効果再確認 ALS治療、国際データ活用 慶応大

慶応大の研究チームは2日、人工多能性幹細胞(iPS細胞)を使って発見した筋萎縮性側索硬化症(ALS)の治療薬候補について、国内治験に加え、国際的な大規模データベースの活用により、進行を遅らせる効果を再確認したと発表した。研究成果は同日、国際科学誌に掲載された。

6/3 パーキンソン病の血液検査法を開発 順天堂大など早期発見をめざす

神経の難病「パーキンソン病」について、順天堂大などの研究チームは、血液で調べる手法を開発したと発表した。現在は、症状が表れてからCT検査などで診断するが、より簡単に検査でき、発症リスクが高い人の早期発見につながることを期待されるという。研究の成果は5月29日付で、医学誌「ネイチャー・メディシン」で発表された(<https://doi.org/10.1038/s41591-023-02358-9>)。

6/3 Endpointsによると、武田薬品がPoseida Therapeutics (本社:カリフォルニア州サンディエゴ)との遺伝子治療提携を来月で打ち切る

6/5 カブトムシのゲノム解読 「角」獲得過程解明に期待 国際共同研究チーム

日本にすむカブトムシの全遺伝情報(ゲノム)を解読し、データベースを公開したと、基礎生物学研究所(愛知県岡崎市)や金沢大などの国際共同研究チームが5日までに、英科学誌サイエンティフィック・リポートに発表した。カブトムシの特徴的な角が進化の過程でいつ、どのように獲得されたかはよく分かっていないといい、成果はその謎を解く手掛かりになると期待される。

- 6/6 進行がんの全身悪化に関わるタンパク質を発見 理研、生存率や QOL 改善に期待
- 6/6 低炭水化物・高脂質のケトジェニックダイエット、米心臓協会は最低評価、病気のリスク高める恐れも
- 6/7 夏の北極、早ければ 2030 年代に氷消える可能性 国際チームが予測
- 6/7 Merck & Co が米国政府に対して公的保険の薬価介入停止を求める裁判を起こした

[Merck sues US government to halt Medicare drug price negotiation | Reuters](#)

- 6/7 渡航移植、4 仲介団体関与 5 年で 38 人死亡、厚労省
- 6/8 ワニの単為生殖を初確認、母子は遺伝子が 99.9% 一致

コスタリカの動物園で飼育されているワニの雌が、単独で妊娠したことが明らかになった。「単為生殖」と呼ばれるこの現象がワニで確認されたのは初めて。このワニと胎児は、遺伝子が 99.9%一致していたという。単為生殖とは、一般は有性生殖する動物の雌が単独で子をつくること。鳥や魚、ほかのは虫類などでは確認されていたが、ワニの事例はこれまでなかった。科学者らは、この形質は進化の過程で祖先から受け継がれた可能性があり、恐竜も可能だったかもしれないとしている。今回の発見は、英王立協会の学術誌「バイオロジー・レターズ」で発表された。

- 6/9 「タウリンは老化防止に有望」米コロンビア大など動物実験で確認…人への効果は不明

魚介類などに含まれる物質「タウリン」の補充が老化防止に有望であることを動物実験で確かめたと、米コロンビア大などの国際チームが 8 日、科学誌サイエンスで発表する。ただ、人への効果は臨床試験で検証するまで不明といい、チームは「老化防止目的で過剰摂取しないでほしい」としている。

- 6/10 エーザイのアルツハイマー薬、FDA 諮問委が完全承認を勧告

エーザイと米 Biogen が共同開発したアルツハイマー病新薬レカネマブ(商品名レケンビ)は 9 日、米食品医薬品局(FDA)の諮問委員会による支持を得た。保険適用の拡大につながる FDA 完全承認への道が開かれた。6 人の諮問委メンバーは、アルツハイマー病治療薬としてのレカネマブ使用を全会一致で支持した。レカネマブは、アルツハイマー病患者の脳内に沈着したアミロイドベータと呼ばれる有毒タンパク質を除去する新しいクラスの医薬品で、その先駆けの一つ。1 月に FDA から迅速承認を受けていたが、完全承認となればメディケア(高齢者・障害者向け医療保険制度)の幅広い適用対象となる。

<https://news.bloomberglaw.com/health-law-and-business/eisai-biogen-get-fda-advisers-support-for-alzheimers-drug>

- 6/13 『梅が高血圧を抑える可能性』大阪河崎リハビリテーション大学など発表 マウスで比較
- 6/13 尿路結石原因のシュウ酸 分解細菌が効率吸収 岡山大・山下教授らメカニズム解明
- 6/14 新しい iPS 細胞の供給開始 ゲノム編集で拒絶反応抑制 京大研究財団
- 6/15 光を当てると光りながら溶ける有機結晶を発見 仕組み理解し応用も 大阪大

光を当てると色と強さを変えて光りながら溶けていく有機結晶を発見したと、大阪大学の研究グループが発表した。熱ではなく光で溶ける物質は知られてきたが、発光を伴うものは初めて。光り方の変化を

みることで、溶ける過程や仕組みの理解が深まった。電子回路などを作る「フォトリソグラフィー」をはじめ、光で材料の特性を制御する技術への応用につながる可能性もあるという。

6/16 「XBB1 価ワクチン」を FDA 推奨 秋以降の新型コロナワクチン

今秋以降に米国で接種する新型コロナウイルスのワクチンの種類について、米食品医薬品局(FDA)の専門家委員会は 15 日、オミクロン株の亜系統「XBB」の 1 価ワクチンを推奨することで全会一致した。FDA はこの見解を踏まえて最終的に判断し、それに応じたワクチンを製薬会社がつくることになる。

6/16 神経信号の“路線図” マーモセットの前頭前野結合データベース作成

<https://news.yahoo.co.jp/articles/51ff26aaeb09a1cdd026510cf6fb035a125ac931>

6/17 Nature が選ぶ「研究論文の貢献度」 中国がついに米国抜く

英科学誌ネイチャーを発行する学術出版大手シュプリンガー・ネイチャーは 15 日、自然科学分野の質の高い研究論文への貢献度で、2022 年に中国が米国を抜き、初めて世界 1 位になったと発表した。研究機関別でも上位 10 機関のうち 6 機関を中国が占め、巨額の研究投資を続ける中国の勢いが目立った。このランキングは、同社傘下の調査機関が 14 年から毎年公表を続ける「ネイチャーインデックス」。物理科学▽化学▽生物科学▽地球環境科学——の 4 分野で、世界の著名な学術誌 82 誌に掲載された論文を調べ、それぞれの著者の出身国・地域や所属する研究機関をカウントした。集計された点数は「質の高い研究成果への貢献度」を表す。

6/19 微小プラスチック汚染の研究者ら 4 氏に 23 年のブループラネット賞

旭硝子財団(島村琢哉理事長)は、地球環境問題の解決に尽くした研究者らに贈る「ブループラネット賞」の 2023 年(第 32 回)の受賞者に、微小なマイクロプラスチックが世界の海を汚染していることを明らかにした英国の研究者 3 人と大規模災害データベースを創設したベルギーの研究者の計 4 人を選んだと発表した。表彰式は 10 月 4 日に東京都内で開き、受賞者それぞれに賞状、トロフィー、賞金 50 万ドルが贈られる。

受賞者は、英プリマス大学のリチャード・トンブソン教授(59)、英エクセター大学のタマラ・ギャロウェイ名誉教授(60)、同大学のペネロープ・リンデキュー名誉教授(51)と、ベルギーのルーバン・カトリック大学のデバラティ・グハ・サピール教授(69)の 4 人。

6/20 蚊の飛行行動を妨げる新技術 花王

花王は、界面活性剤水溶液により簡単に蚊を駆除できる技術を開発した。殺虫成分を使うことなく、蚊をノックダウン状態にまで至らせるとしている。

花王パーソナルヘルスケア研究所と理化学研究所脳神経科学研究センター 知覚神経回路機構研究チームは共同で、表面張力の低い界面活性剤水溶液を蚊に付着させることで、蚊の飛行行動を妨げ、さらにはノックダウン状態にさせられることを見いだした。この知見を応用し、界面活性剤水溶液をミスト状にして蚊に噴霧するだけで、簡単に蚊を駆除できる技術を開発した。

6/22 抗がん剤開発へ化合物 富大、カメルーン大と共同研究

新たな抗がん剤開発に向けて共同研究を進める富大和漢医薬学総合研究所とカメルーン・ジャング大は 19 日、富大杉谷キャンパスで成果報告会を開いた。カメルーン産のシダ植物から新たな化合物の精製に成功し、ジャング大の研究グループが今後、抗がん性を調べる。

6/22 京都賞に顕微授精技術の米ハワイ大・柳町氏ら 3 氏 稲盛財団

稲盛財団(京都市・金澤しのぶ理事長)は 2023 年の京都賞を、顕微授精技術の確立に貢献した生殖生物学者で米ハワイ大学名誉教授の柳町(やなぎまち)隆造氏(94)、「量子多体系」の研究で顕著な成果を上げた数学・物理学者で米プリンストン大学名誉教授のエリオット・リーブ氏(90)ら 3 氏に贈ると発表した。

6/23 アルツハイマー病の診断、血液検査で迅速に シスメックスが試薬発売へ 早期発見、治療開始に一石

医療用検査機器・試薬メーカーのシスメックス(神戸市中央区)は 22 日、アルツハイマー病の可能性を血液検査で調べられる試薬を 30 日に発売すると発表した。アルツハイマー病でこうした体外診断用医薬品が販売されるのは国内初。医師が確定診断をする前の簡易検査に使い、早期の発見、治療開始につなげることを目指す。

6/23 FDA、筋ジス初の遺伝子治療薬 迅速承認、効果は今後立証

米食品医薬品局(FDA)は 22 日、筋力が低下していく遺伝性の希少疾患「デュシェンヌ型筋ジストロフィー」に対する初の遺伝子治療薬を承認した。治療法に限られる深刻な病気の患者に、効果が予測された段階で薬を届ける迅速承認とした。メーカーは今後、実際に身体機能を向上させられることを立証する必要がある。卸売価格は 320 万ドル(約 4 億 6 千万円)。

6/23 Sarepta(本社: マサチューセッツ州ケンブリッジ)の筋ジストロフィー遺伝子治療 Elevidys (定価 320 万ドル)を FDA が承認

Sarepta Therapeutics のデュシェンヌ型筋ジストロフィー(DMD)遺伝子治療 Elevidys が FDA に取り急ぎ承認された。どの年齢の DMD 患者も使えるように目指していたが、その願いは叶わず、4-5 歳の DMD 小児への投与のみが承認された。Elevidys は米国で初めて承認された DMD 遺伝子治療となった。

[US FDA approves Sarepta's gene therapy for rare muscular dystrophy in some kids | Reuters](#)

6/24 全薬工業がシンガポールの Aslan の Ph2 段階アトピー性皮膚炎薬 eblasakimab の日本権利を得る

6/24 Roche がアンジェルマン症候群薬 rugonersen の開発を中止

6/26 緊急避妊薬、試験的に処方箋なしで販売へ 厚労省、今夏にも研究開始

6/27 着床後まで模擬的に再現 人の ES 細胞からの「胚盤胞」 実験容器内で培養・米エール大

人の胚性幹細胞(ES 細胞)を実験容器内で立体的に培養し、受精卵が成長した胚盤胞が子宮内膜に着床して体の基本的な構造ができる直前までの状態を模擬的に再現できたと、米エール大の研究チームが 27 日付の英科学誌ネイチャー電子版に発表した。着床後の成長過程を詳細に調べる新たな手段となり、将来は流産の確率を下げる方法の開発などに役立つと期待される。

6/27 卵アレルギーの子どもが食べられる日を 原因物質除去した卵、広島大など開発

子どもの重度の鶏卵アレルギーに悩む研究者らの産学連携グループが、原因物質の一つであるオボムコイド(OVM)を除去した卵をゲノム(全遺伝情報)編集技術で作製した。孵化させ育ったニワトリを交配して生まれた卵も OVM が含まれず、遺伝子にも異常がないなど安全性を確認したという。今後、加工調理した卵を食べた際のアレルギー反応の有無などを調べ、製品化を目指す。医療用ワクチンへの応用も期待している。

研究に取り組んだのは、広島大学大学院総合生命科学研究科の堀内浩幸教授(免疫生物学・動物生命科学)のグループと、キューピー研究開発本部技術ソリューション研究所のメンバー。

6/28 冷凍庫から「うっとうしいアラーム音」、清掃員が電源オフ 20年の研究台無しと大学が提訴 米レンセラー工科大学

米ニューヨーク州のレンセラー工科大学で、清掃員が研究室の冷凍庫の「うっとうしいアラーム音」を聞いてスイッチを切り、20年以上におよぶ研究成果を台無しにしてしまったとして、大学側が清掃会社を相手取り、100万ドル(約1億4,000万円)あまりの損害賠償を求める訴えを同州レンセラー郡の裁判所に起こした。

6/29 40年前「絶滅」のリカオン、2匹目撃 ウガンダ

東アフリカのウガンダでこのほど、約40年前に絶滅したと考えられていたイヌ科の肉食動物「リカオン(学名 *Lycaon pictus*)」が、北東部の国立公園で目撃された。野生生物庁(UWA)が28日、AFPに明らかにした。

6/29 AstraZenecaの植樹が拡大~4億ドルを投じて6大陸に2億本の木を植えて維持

<https://www.businesswire.com/news/home/20230622261667/en/>

6/30 EU、日本産食品の輸入規制を完全撤廃へ…福島産の水産物の放射性物質検査など不要に

[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. マウスモデルにおけるアルツハイマー病の初期兆候の追跡
2. 3D プリントペンを使用して傷口に創傷治癒インクを塗る
3. 耐性菌と戦うための新しい種類の抗生物質の開発
4. フソバクテリウム細菌感染が子宮内膜症の発症を誘導 -マウス実験
5. Y 染色体の喪失により男性の癌が増殖 -マウス実験
6. アルツハイマー病患者では痛みが同じように知覚されない -マウス実験
7. 免疫がすべてあって、症状が何も無い
8. タコにも人間のレム睡眠に似た睡眠段階があるという事実が初めて明らかに

1. マウスモデルにおけるアルツハイマー病の初期兆候の追跡

日付: 2023年5月31日

ソース: エルゼビア

概要:

アルツハイマー病(AD)のリスクの約3分の2は遺伝的影響から生じると考えられているが、約3分の1は環境やライフスタイルの影響を受ける可能性があり、アルツハイマー病に伴う病態生理学的な変化を遅らせたり予防したりできる行動介入への扉が開かれている。今回、アルツハイマー病のマウスモデルを用いた新しい研究で、環境強化がアルツハイマー病の症状の進行と病理に与える影響を調べており、その研究成果が「Biological Psychiatry」誌に掲載されている。

ドイツのドレスデンにあるドイツ神経変性疾患センターのゲルト・ケンパーマン博士で、この研究の主著者は、介入が最も効果的と考えられる疾患の初期段階を研究することの重要性を強調しており、この初期の病態を研究するために、このサイレント期間を再現するアルツハイマー病のマウスモデルを使用した。このモデルには、アミロイド前駆体タンパク質(App)をコードする遺伝子にヒトADに関連するいくつかの変異が含まれている。これらのAppNL-Fマウスは、生後6か月までに有毒なアミロイドベータ斑を発症し、18か月までに認知障害を発症する。

マウスは、60個の相互接続されたケージからなる充実した環境で、生後6週齢から23週齢まで飼育され、4か月後に標準ケージに移されたが、豊かな環境で生活することで、アルツハイマー病の既知の危険因子である代謝のいくつかの測定値が改善された、としている。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

<英文> [Tracking early signs of Alzheimer's pathology in a mouse model \(medicalxpress.com\)](#)

MAY 31, 2023

Tracking early signs of Alzheimer's pathology in a mouse model

by Elsevier



The mice were housed in an enriched environment, which consisted of 60 interconnected cages, from age 6 weeks to 23 weeks and were then moved to standard cages after 4 months. Living in the enriched environment improved several measures of metabolism, which are known risk factors for AD. Credit: *Biological Psychiatry*

About two-thirds of the risk for Alzheimer's disease (AD) is thought to arise from genetic influences, but about a third could be influenced by environment and lifestyle, opening the door for behavioral interventions that could delay or prevent pathophysiological changes that occur with AD. Now a new study in a mouse model of AD examines the effects of environmental enrichment on AD symptom progression and pathology. The study appears in *Biological Psychiatry*.

Gerd Kempermann, Ph.D., from the German Center for Neurodegenerative Diseases in Dresden, Germany, and senior author of the study, emphasized the importance of studying the early stages of disease, when interventions might be most effective.

Dr. Kempermann commented, "AD does not start when the symptoms become obvious. There is a decades-long silent period, during which the pathology progresses undetected. Clinicians and researchers have become increasingly interested in what happens during this phase."

To study this early pathology, Dr. Kempermann and colleagues used a mouse model of AD that replicates this silent period. The model contains several mutations associated with human AD in the gene encoding amyloid precursor protein (App). These App^{NL-F} mice develop toxic amyloid-beta plaques by age 6 months and cognitive impairment by 18 months.

Dr. Kempermann said, "However, we discovered that there are already subtle but important behavioral changes long before the first plaques appear, and the cognitive deficits become detectable."

The mice were housed in an enriched environment, which consisted of 60 interconnected cages, from age 6 weeks to 23 weeks and were then moved to standard cages after 4 months. Living in the enriched environment improved several measures of metabolism, which are known risk factors for AD.

Dr. Kempermann explained, "The [AD model] mice in our study showed a reduction in individual behaviors. They became more similar and more rigid. As this individualization is to a large degree driven by individual behavior and depends on brain plasticity, we can conclude that the affected mice had behavioral deficits very early in the course of the disease. They did not respond normally to the offerings of their environment."

"This finding is important, because it will help us to understand how we can best tailor preventive measures during the pre-clinical phase. It also underscores that prevention has to start early."

The researchers also examined markers of neurogenesis in the mice. Paradoxically, the App^{NL-F} mice had higher rates of neurogenesis than control mice, which is interpreted as a failing attempt at compensation and as paradoxically counterproductive. This overshooting compensation was normalized by exposure to enrichment.

John Krystal, MD, Editor of *Biological Psychiatry*, said of the work, "This novel study suggests that environmental enrichment may reduce the early accumulation of amyloid plaques in a mouse model of AD. This insight may suggest a strategy for delaying the development of symptoms associated with this disorder."

More information: Fanny Ehret et al, Pre-symptomatic reduction of individuality in the App NL-F knock-in model of Alzheimer's disease, *Biological Psychiatry* (2023). [DOI: 10.1016/j.biopsych.2023.04.009](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2023.04.009)

Journal information: [Biological Psychiatry](#)

Provided by [Elsevier](#)

2. 3D プリントペンを使用して傷口に創傷治癒インクを塗る

日付: 2023 年 6 月 1 日

ソース: アメリカ化学会

概要:

体は自然治癒力に優れているものの、より重度の傷の場合は包帯や縫合が必要になる場合がある。しかし、今回「ACS Applied Materials & Interfaces」誌で、傷口を免疫系細胞にさらすことで体の治癒を積極的に促すことができる創傷治癒インクを開発したことが発表されている。このインクを 3D プリントペンを使用して任意の形状の切り傷に塗り広げることができ、マウスでは、この技術によりわずか 12 日間で傷がほぼ完全に修復された、としている。

研究チームは、白血球から分泌される EV (細胞外小胞) とアルギン酸ナトリウムを組み合わせた PAINT (組織治癒用のポータブル生物活性インク) と呼ばれるシステムを開発、これらの成分は 3D プリントペン内で組み合わせられ、ペンの先端で混合され、3 分以内に損傷部位に頑丈なゲルが形成される。PAINT は負傷したマウスでテストされ、PAINT で治療したマウスは、12 日後には大きな傷からほぼ完全に治癒していたが、治療を受けなかったマウスはこの時点で治癒過程がそれほど進んでいなかった。

研究者らは、この研究により、複雑な手順を必要とせずに、さまざまな切り傷を迅速かつ簡単に治癒できる可能性がある」と述べている。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

< 英文 > [The feeling of hunger itself may slow aging in flies -- ScienceDaily](#)

JUNE 1, 2023

PAINTing a wound-healing ink into cuts with a 3D-printing pen

by [American Chemical Society](#)



This 3D printing pen is painting a gel that can help wounds of all shapes heal quickly and effectively. Credit: Adapted from *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2023, DOI: 10.1021/acscami.3c03630

The body is pretty good at healing itself, though more severe wounds can require bandages or stitches. But researchers publishing in *ACS Applied Materials & Interfaces* have developed a wound-healing ink that can actively encourage the body to heal by exposing the cut to immune-system vesicles. The ink can be spread into a cut of any shape using a 3D-printing pen, and in mice, the technology nearly completely repaired wounds in just 12 days.

When the skin is cut or torn, the body's natural "construction crew" kicks in to fix it back up—clearing out any bacterial invaders, regrowing broken blood vessels and eventually forming a scar. Many techniques used to heal wounds can't do much beyond helping the body do its job better. Bandages or stitches are used to prevent further bleeding, while antibiotics work to prevent complications from infections.

But by adding members of the construction crew to a wound-healing treatment or bandage, it could actually accelerate the natural healing process. Specifically, white blood cells or the extracellular vesicles (EVs) secreted from them play important roles in promoting blood vessel formation and reducing inflammation during healing. So, Dan Li, Xianguang Ding and Lianhui Wang wanted to incorporate these EVs into a hydrogel-based wound healing ink that could be painted into cuts of any shape.

The team developed a system called PAINT, or "portable bioactive ink for tissue healing," using EVs secreted from macrophages combined with sodium alginate.

These components were combined in a 3D-printing pen, where they mixed at the pen's tip and formed a sturdy gel at the site of injury within three minutes.

The EVs promoted blood vessel formation and reduced inflammatory markers in human epithelial cells, shifting them into the "proliferative," or growth, phase of healing. PAINT was also tested on injured mice, where it promoted collagen fiber formation. Mice treated with PAINT had almost healed completely from a large wound after 12 days, compared to mice that didn't receive the treatment, who were not nearly as far along in the healing process at this time point.

The researchers say that this work could help heal a wide variety of cuts quickly and easily, without the need for complex procedures.

More information: Li Li et al, Paintable Bioactive Extracellular Vesicle Ink for Wound Healing, *ACS Applied Materials & Interfaces* (2023). [DOI: 10.1021/acsami.3c03630](https://doi.org/10.1021/acsami.3c03630)

Journal information: [ACS Applied Materials and Interfaces](#)

Provided by [American Chemical Society](#)

3. 耐性菌と戦うための新しい種類の抗生物質の開発

日付: 2023年6月1日

ソース: チューリッヒ大学

概要:

毎年、世界中で500万人以上の人々が、最も一般的な抗生物質に耐性のある細菌で亡くなっている。患者の細菌感染症を確実に治療できるようにするためには、新しい抗生物質が緊急に必要とされている。チューリッヒ大学(UZH)のNMR施設長である化学者のオリバー・ゼルベ氏は「それまで使用されていなかった標的分子に対する最後の抗生物質が承認されてから50年以上が経ってしまった」と言っている。

「Science Advances」誌に最近掲載された研究で、ゼルベ博士は、新しい方法でグラム陰性菌と戦う非常に効果的な抗生物質の開発について論じている。因みに、WHOはこのグループの細菌を非常に危険なものとして分類している。このグループは二重細胞膜により特に耐性が高く、カルバペネム耐性腸内細菌などがこれに含まれる。UZHチームのほか、製薬会社Spexis AGの研究者もこの研究に参加した。

研究者らの研究の出発点は、昆虫が感染症を防ぐために使用するタナチンと呼ばれる天然に存在するペプチドだった。タナチンは、グラム陰性菌の外膜と内膜の間の重要なリポ多糖輸送橋を破壊することが、数年前にUZHの研究で明らかになっていたが、タナチンは有効性が低く、細菌がすぐに耐性を示すため、抗生物質としての使用には適していない。そこで研究者らは、タナチンの化学構造を改変してペプチドの特性を強化した。

合成ペプチドを細菌感染症のマウスでテストしたところ、優れた結果が得られた。「新しい抗生物質は、特に肺感染症の治療に非常に効果的であることが証明された」とゼルベ氏は言っている。さらに、新しく開発されたペプチドは腎臓に対して毒性や有害性がなく、血中で長期間安定であることも証明された。ただし、人体での最初の試験を開始するには、さらなる前臨床研究が必要である、としている。

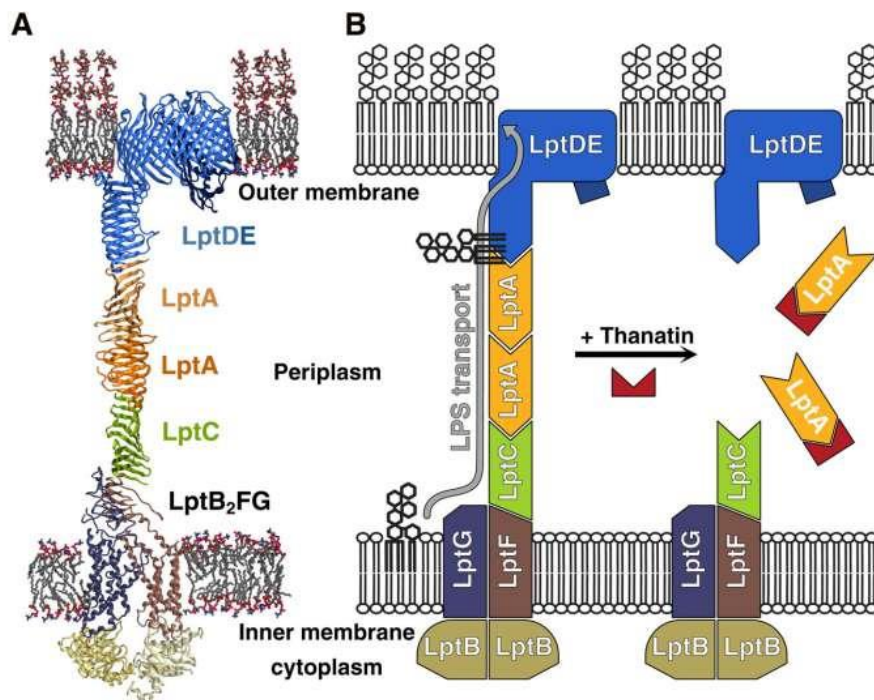
[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

<英文> [Chemists develop a new class of antibiotics to fight resistant bacteria \(phys.org\)](#)

JUNE 1, 2023

Chemists develop a new class of antibiotics to fight resistant bacteria

by Rita Ziegler, [University of Zurich](#)



Structural model of the Lpt machinery. (A) Protein assembly of the Lpt in Gram-negative bacteria. (B) Schematic representation of the postulated mode of action based on this work: Thanatin inhibits the LptA-LptA and LptC-LptA protein-protein interactions and disassembles the Lpt periplasmic protein bridge. Note that two LptA molecules are depicted although the exact number is unknown. Credit: *Science Advances* (2023). DOI: 10.1126/sciadv.adg3683

Health professionals are in urgent need of new antibiotics to tackle resistant bacteria. Researchers at the University of Zurich and the company Spexis have now modified the chemical structure of naturally occurring peptides to develop antimicrobial molecules that bind to novel targets in the bacteria's metabolism.

Each year, more than five million people worldwide die as a result of bacteria that are resistant to most common antibiotics. New antibiotics are urgently needed to ensure that bacterial infections in patients can still be treated successfully. "Unfortunately, the development pipeline for new antibiotics is fairly empty," says chemist Oliver Zerbe, head of the NMR facilities at the University of Zurich. "It's been more than 50 years since the last antibiotics against previously unused target molecules were approved."

In a study recently published in *Science Advances*, Zerbe now discusses the development of a highly effective class of antibiotics that fight Gram-negative bacteria in a novel way. The WHO classifies this group of bacteria as extremely dangerous. The group, whose resistance is particularly high due to their double cell membrane, includes carbapenem-resistant enterobacteria, for example. Besides the UZH team, researchers from the pharmaceutical company Spexis AG were also involved in the study.

Natural peptide chemically optimized

The starting point for the researchers' study was a naturally occurring peptide called thanatin, which insects use to fend off infections. Thanatin disrupts an important

lipopolysaccharide transport bridge between the outer and inner membrane of Gram-negative bacteria, as revealed a few years ago in a study by now retired UZH professor John Robinson.

As a result, these metabolites build up inside the cells, and the bacteria perish. However, thanatin isn't suitable for use as an antibiotic drug, among other things due to its low effectiveness and because bacteria quickly become resistant to it.

The researchers therefore modified the chemical structure of thanatin to enhance the peptide's characteristics. "To do this, structural analyses were essential," says Zerbe. His team synthetically assembled the various components of the bacterial transport bridge and then used nuclear magnetic resonance (NMR) to visualize where and how thanatin binds to and disrupts the transport bridge.

Using this information, researchers from Spexis AG planned the chemical modifications that were necessary to boost the peptide's antibacterial effects. Further mutations were made to increase the molecule's stability, among other things.

Effective, safe and immune to resistance

The synthetic peptides were then tested in mice with bacterial infections—and yielded outstanding results. "The novel antibiotics proved very effective, especially for treating lung infections," says Zerbe. "They are also highly effective against carbapenem-resistant enterobacteria, where most other antibiotics fail."

In addition, the newly developed peptides aren't toxic or harmful to the kidneys, and they also proved stable in the blood over a longer period—all of which are properties that are required for gaining approval as a drug. However, further preclinical studies are needed before the first tests in humans can begin.

When choosing the most promising peptides for their study, the researchers made sure that they would also be effective against bacteria that have already developed resistance to thanatin. "We're confident this will significantly slow down the development of antibacterial resistance," says Zerbe. "We now have the prospect of a new class of antibiotics becoming available that is also effective against resistant bacteria."

More information: Matthias Schuster et al, Peptidomimetic antibiotics disrupt the lipopolysaccharide transport bridge of drug-resistant Enterobacteriaceae, *Science Advances* (2023). DOI: [10.1126/sciadv.adg3683](https://doi.org/10.1126/sciadv.adg3683)

Journal information: [Science Advances](#)

Provided by [University of Zurich](#)

4. フソバクテリウム細菌感染が子宮内膜症の発症を誘導 -マウス実験

日付:2023年6月14日

ソース:名古屋大学

概要: https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_J/research/pdf/Sci_230615.pdf

名古屋大学大学院医学系研究科・腫瘍生物学分野の近藤豊(こんどう ゆたか)教授、名古屋大学医学部 附属病院・産婦人科の村岡彩子(むらおか あやこ)助教(筆頭著者)、梶山広明(かじやま ひろあき)教授らの研究グループは、名古屋大学大学院医学系研究科・神経遺伝情報学分野の大野欽司(おおの きんじ)教授らとのマウスモデルを使用した共同研究により、子宮内膜症の発症を促す細菌フソバクテリウム(Fusobacterium) ※1を同定し、抗生剤治療が子宮内膜症の非ホルモン性新規治療薬となる可能性を発見しました。子宮内膜症は、生殖年齢女性の約10%が罹患し、生涯に渡り骨盤痛、不妊症、癌化など様々な問題を 引き起こす疾患です。とりわけ少子化への対応が喫緊の課題である現代において、子宮内膜症の克服は重要な課題のひとつです。子宮内膜症の機序は様々提唱されていますが、これまで明らかにされていませんでした。現在行われている治療法はホルモン剤内服や手術療法ですが、どちらの治療も薬剤の副作用や術後の高い再発率などが問題となっています。本研究では、世界で初めて子宮内膜症の発症メカニズムとして有力な機序のひとつを解明しました。まず、子宮内膜症患者の子宮内膜に存在する線維芽細胞で高い発現を示すタンパク質トランスジェリン(transgelin (TAGLN)) ※2に着目しました。TAGLNを発現する筋線維芽細胞は子宮内膜症の発症を促す性質を示すことを見つけました。驚いたことに子宮内膜症患者では、これまでほぼ無菌状態であると考えられていた子宮内膜においてFusobacteriumという細菌が高頻度に存在していることを発見しました。Fusobacteriumは口腔内の常在菌で、歯周炎の原因菌として知られていますが、Fusobacteriumの感染により子宮内膜ではTAGLNの発現が上昇することがわかりました。そこで子宮内膜症モデルマウスを作製し、Fusobacteriumの感染実験を行った結果、子宮内膜症病変の形成が有意に促進し、またFusobacteriumに有効な抗生剤治療は内膜症病変の形成を抑制することがわかりました。現在、子宮内膜症患者への抗生剤治療の有効性を検討するため、名古屋大学医学部附属病院 産婦人科で特定臨床研究を進めています。本研究は米科学誌「Science Translational Medicine」(2023年6月14日付(米国東部時間))に掲載されました(同掲載誌の表紙に採用されました)。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

<英文> [Endometriosis may be caused by bacteria commonly found in the gut, mouth - The Washington Post](#)

A new clue to endometriosis, an agonizing and poorly understood disease

Early findings suggest common bacteria play a role in the chronic condition, which causes extreme pain and potential infertility

By [Sabrina Malhi](#)

June 14, 2023 at 2:00 p.m. EDT

More than 6 million American women have endometriosis, a chronic condition that causes extreme pain and infertility.

Emerging research points to a possible link between endometriosis, a chronic disease that causes debilitating pain, and bacteria commonly found in the mouth and gastrointestinal tract.

Endometriosis has baffled physicians for years. The condition affects roughly 10 percent of women worldwide and more than 11 percent in the United States. Scientists have theorized about possible triggers, but for now the root cause is largely unknown, which means treatment options are limited.

In a study published Wednesday in the journal *Science Translational Medicine*, Japanese researchers examined vaginal swab samples from 155 women — 76 healthy women and 79 women with endometriosis. They found that 64 percent of the women with endometriosis tested positive for bacteria in the genus *fusobacterium* in their uterine lining, while less than 10 percent of the healthy women carried the bacteria there. After the initial discovery, researchers used mouse models to investigate the link further. They found an increase in endometriotic lesions after injecting mice with *fusobacterium*. When they gave antibiotics to the mice, the lesions' number and weight declined significantly.

Some strains of *fusobacterium* are harmless, but others can cause severe infections in humans. *Fusobacterium* are associated with oral diseases such as periodontitis and tonsillitis, but this is the first time the bacteria have been linked to problems with the female reproductive system.

Yutaka Kondo, one of the study authors and a cancer biologist from Nagoya University Graduate School of Medicine in Japan, described the discovery as groundbreaking in the field of women's health care.

"Previously, nobody thought that endometriosis came from a bacterial infection, so this is a very new idea," Kondo said.

Endometriosis is a condition in which tissues similar to those in the uterine lining grow outside the uterus. The lesions cause excruciating menstrual cramps and digestive issues and can lead to infertility. Previous research attributed the affliction to retrograde menstruation, a genetic predisposition or hormones, though no one knows the exact cause.

Birth control, a hormonal option that stops a person's menstruation, is one of the treatments for endometriosis. But it is only effective when a person is taking the pill. Once they stop the medication to try to get pregnant, the pain resumes. And since 30 to 50 percent of people with endometriosis experience infertility, they are likely to spend months trying to get pregnant while living in excruciating pain.

The only "cure" for endometriosis is removing a person's reproductive organs.

"Medicine puts a Band-Aid on it," said Allison K. Rodgers, a reproductive endocrinologist at the Fertility Centers of Illinois who was not involved with the study.

“I can give you medicine to stop your periods; I can give you birth control pills; I can give you pain meds; I can cut it out with surgery,” she said. “But we haven’t figured out the why, and once we start figuring out the why, we’ll be able to design targeted approaches for treatment.”

Kondo emphasizes that while no conclusive treatments can be derived from this new study, he hopes the discovery will ignite research into more potential therapies.

“If this indeed holds true for other patients, it may be worth investigating the microbiome of patients with endometriosis from a larger population and assessing whether there’s a mix of different infectious agents that cause inflammation and change the tissue to behave like endometriosis,” said Raymond Manohar Anchan, director of the Stem Cell Biology and Regenerative Medicine Research Laboratory at Brigham and Women’s Hospital in Boston.

Anchan, who specializes in endometriosis, says that he would be “surprised” if this were a complete correlation and that it “warrants more investigation.”

Anchan and Rodgers also note that the sample size is small, and said the study results would not warrant patients being automatically prescribed antibiotics to treat their endometriosis.

Still Rodgers similarly describes the results as “exciting, even though they’re in their infancy.” She and other experts believe it is a jumping-off point for further research.

“Studies like this are exciting — for every 1,000, probably only one goes on to make a giant discovery,” Rodgers said. “But once we can figure out why some people’s endometrial cells are extra sticky, we can look at targets for a cure.”



By [Sabrina Malhi](#)

Sabrina Malhi is a health reporter. [Twitter](#)

5. Y染色体の喪失により男性の癌が増殖 - マウス実験

日付: 2023年6月21日

ソース: シダーズ・シナイ・医療センター

概要:

シダーズ・シナイ・医療センターの新たな研究結果によると、男性は加齢に伴い、細胞の一部が生物学的に男性であるためのものであるY染色体を失い、この喪失により癌と闘う体の能力が妨げられるという。本日、科学誌「Nature」に掲載されたこの研究では、Y染色体の喪失により癌細胞が体の免疫系から逃れるのに役立つことが判明した。

ヒトの場合、通常、各細胞は1対の性染色体を持っている。男性はX染色体とY染色体を1つずつ持つが、女性はX染色体を2つ持つ。男性では、膀胱がんの10%~40%を含むいくつかの種類の癌でY染色体の欠損が観察されている。Y染色体の喪失は、心臓病やアルツハイマー病にも関連していると言われている。

研究者らは2つのグループの男性に関するデータを検討: 1つのグループは筋浸潤性膀胱癌を患っており、膀胱を切除したが、免疫チェックポイント阻害剤による治療は受けなかった。もう1つのグループは臨床試験に参加し、免疫チェックポイント阻害剤による治療を受けた。彼らの中でY染色体を欠損した患者は、前者のグループでは予後が不良であり、後者のグループでは全生存率がはるかに優れていた。

なぜこれが起こるのかを解明するために、研究者らは次に実験用マウスの膀胱癌細胞の増殖速度を比較した。

研究者らは、まず細胞が免疫細胞にさらされないシャーレ内で癌細胞を増殖させた。また、T細胞と呼ばれる免疫細胞の一種を欠損したマウスの癌細胞を増殖させた。どちらの場合も、Y染色体を持つ腫瘍と持たない腫瘍は同じ速度で増殖した。

ところが、無傷の免疫系を持つマウスでは、Y染色体を欠く腫瘍は、無傷のY染色体を持つ腫瘍よりもはるかに速い速度で増殖した。

ヒトの患者と実験用マウスから得られたこれらの結果に基づいて、研究者らは、Y染色体を欠いている腫瘍は悪性度が高いものの、より脆弱であり、免疫チェックポイント阻害剤に対して反応しやすいと結論付けた。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

< 英文 > [Loss of Y chromosome in men enables cancer to grow -- ScienceDaily](#)

Loss of Y chromosome in men enables cancer to grow

Date:

June 21, 2023

Source:

Summary:

As men age, some of their cells lose the very thing that makes them biological males -- the Y chromosome -- and this loss hampers the body's ability to fight cancer, according to new research. The study found that loss of the Y chromosome helps cancer cells evade the body's immune system. This common impact of the aging process in men results in aggressive bladder cancer, but somehow also renders the disease more vulnerable -- and responsive -- to a standard treatment called immune checkpoint inhibitors.

FULL STORY

As men age, some of their cells lose the very thing that makes them biological males -- the Y chromosome -- and this loss hampers the body's ability to fight cancer, according to new research from Cedars-Sinai Cancer.

The study, published today in the leading scientific journal *Nature*, found that loss of the Y chromosome helps cancer cells evade the body's immune system. This common impact of the aging process in men results in aggressive bladder cancer, but somehow also renders the disease more vulnerable -- and responsive -- to a standard treatment called immune checkpoint inhibitors.

Based on their research, investigators are developing a test for loss of the Y chromosome in tumors with the goal of helping clinicians tailor immune checkpoint inhibitor treatment for male patients with bladder cancer.

"This study for the first time makes a connection that has never been made before between loss of the Y chromosome and the immune system's response to cancer," said Dan Theodorescu, MD, PhD, director of Cedars-Sinai Cancer, the PHASE ONE Distinguished Chair and corresponding author of the publication, who initiated the research. "We discovered that loss of the Y chromosome allows bladder cancer cells to elude the immune system and grow very aggressively."

Lead collaborators on the study also included Johanna Schafer, a postdoctoral fellow, and Zihai Li, MD, PhD, medical oncologist and immunologist, both at The Ohio State University Comprehensive Cancer Center-James Cancer Hospital and Solove Research Institute.

In humans, each cell normally has one pair of sex chromosomes; men have one X and one Y chromosome, while women have two X chromosomes. In men, loss of the Y chromosome has been observed in several cancer types, including 10%-40% of bladder cancers. Loss of the Y chromosome also has been associated with heart disease and Alzheimer's disease.

The Y chromosome contains the blueprints for certain genes. Based on the way these genes are expressed in normal cells in the bladder lining, investigators developed a scoring system to measure loss of the Y chromosome in cancers.

The investigators then reviewed data on two groups of men. One group had muscle invasive bladder cancer and had their bladders removed, but were not treated with an immune checkpoint inhibitor. The other group participated in a clinical trial and were treated with an immune checkpoint inhibitor. They found that patients with loss of the Y chromosome had poorer prognosis in the first group and much better overall survival rates in the latter.

To determine why this happens, investigators next compared growth rates of bladder cancer cells from laboratory mice.

The investigators grew cancer cells in a dish where the cells were not exposed to immune cells. The researchers also grew the diseased cells in mice that were missing a type of immune cell called T-cells. In both cases, tumors with and without the Y chromosome grew at the same rate.

In mice with intact immune systems, tumors lacking the Y chromosome grew at a much faster rate than did tumors with the intact Y chromosome.

"The fact that we only see a difference in growth rate when the immune system is in play is the key to the 'loss-of-Y' effect in bladder cancer," Theodorescu said. "These results imply that when cells lose the Y chromosome, they exhaust T-cells. And without T-cells to fight the cancer, the tumor grows aggressively."

Based on their results derived from human patients and laboratory mice, Theodorescu and his team also concluded that tumors missing the Y chromosome, while more aggressive, were also more vulnerable and responsive to immune checkpoint inhibitors. This therapy, one of the two mainstay bladder cancer treatments available to patients today, reverses T-cell exhaustion and allows the body's immune system to fight the cancer.

"Fortunately, this aggressive cancer has an Achilles' heel, in that it is more sensitive than cancers with an intact Y chromosome to immune checkpoint inhibitors," said Hany Abdel-Hafiz, PhD, associate professor at Cedars-Sinai Cancer and co-first author of the study with Schafer and Xingyu Chen, a research bioinformatician at Cedars-Sinai.

Preliminary data not yet published shows that loss of the Y chromosome also renders prostate cancers more aggressive, Theodorescu said.

"Our investigators postulate that loss of the Y chromosome is an adaptive strategy that tumor cells have developed to evade the immune system and survive in multiple organs," said Shlomo Melmed, MB, ChB, executive vice president of Academic Affairs and dean of the Medical Faculty at Cedars-Sinai. "This exciting advance adds to our basic understanding of cancer biology and could have far-reaching implications for cancer treatment going forward."

Further work is needed to help investigators understand the genetic connection between loss of the Y chromosome and T-cell exhaustion.

"If we could understand those mechanics, we could prevent T-cell exhaustion," Theodorescu said. "T-cell exhaustion can be partially reversed with checkpoint inhibitors, but if we could stop it from happening in the first place, there is much potential to improve outcomes for patients."

While women do not have a Y chromosome, Theodorescu said these findings could have implications for them as well. The Y chromosome contains a set of related genes, called paralogue genes, on the X chromosome, and these might play a role in both women and in men. Additional research is needed to determine what that role might be.

"Awareness of the significance of Y chromosome loss will stimulate discussions about the importance of considering sex as a variable in all scientific research in human biology," Theodorescu said. "The fundamental new knowledge we provide here may explain why certain cancers are worse in either men or women, and how best to treat them. It also illustrates that the Y chromosome does more than determine human biologic sex."

Story Source:

[Materials](#) provided by [Cedars-Sinai Medical Center](#). Note: Content may be edited for style and length.

Journal Reference:

1. Hany A. Abdel-Hafiz, Johanna M. Schafer, Xingyu Chen, Tong Xiao, Timothy D. Gauntner, Zihai Li, Dan Theodorescu. **Y chromosome loss in cancer drives growth by evasion of adaptive immunity.** *Nature*, 2023; DOI: [10.1038/s41586-023-06234-x](https://doi.org/10.1038/s41586-023-06234-x)
-

6. アルツハイマー病患者では痛みが同じように知覚されない - マウス実験

日付: 2023年6月22日

ソース: キングズ・カレッジ・ロンドン

概要:

キングズ・カレッジ・ロンドンの精神医学・心理学・神経科学研究所 (IoPPN) の新たな研究で、アルツハイマー病 (AD) を模倣したマウスモデルでは、痛みの信号が健康なマウスと同じように処理されていないことが判明した。

「Nature Communications」誌に掲載されたこの研究は、アルツハイマー病患者の痛みの認識が変化する可能性を示唆しており、アルツハイマー病患者の痛みの管理を変えることで生活の質が向上するかどうかを問うている。

健康なマウスでは、痛みの信号が発生点から中枢神経系に伝達され、免疫反応が開始される。タンパク質ガレクチン-3 は、脊髄への痛みの信号伝達に関与していることが証明されており、脊髄に到達すると別のタンパク質である TLR4 に結合して免疫応答を開始する。

この研究で、研究者らは AD マウスモデルを使用し、慢性炎症疾患の一種である関節リウマチの血液を投与した。すると炎症に対する反応として、通常は痛みを引き起こさない刺激によって引き起こされる痛みであるアロディニアの増加を観察した。彼らはまた、脊髄内の常在免疫細胞であるミクログリアの活性化を発見し、増加させた。そしてこれらの効果が TLR4 によって調節されていると判断した。研究者らは、アルツハイマー病マウスの中枢神経系の免疫細胞に TLR4 が欠如しており、そのため信号が感知されず、通常の方法で痛みに対応できないことを発見した。

King's IoPPN の神経薬理学教授であり、この研究の主著者であるマルツィア・マルカンジョ教授は、「未治療の痛みはこの病気の精神症状の一因となる可能性があるため、これらは重要な発見である。研究が進んでこの分野の理解が深まれば、より効果的な治療法が生まれ、最終的には人々の生活の質が向上する可能性がある」としている。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

< 英文 > [Pain not perceived in the same way in people with Alzheimer's Disease -- ScienceDaily](#)

Pain not perceived in the same way in people with Alzheimer's Disease

Date:

June 22, 2023

Source:

King's College London

Summary:

New research has found that in a mouse model mimicking Alzheimer's Disease (AD) pain signals are not processed in the same way as in healthy mice.

FULL STORY

New research from the Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience (IoPPN) at King's College London has found that in a mouse model mimicking Alzheimer's Disease (AD) pain signals are not processed in the same way as in healthy mice.

The research, published in *Nature Communications*, suggests that the perception of pain in people with Alzheimer's Disease may be altered, and asks whether changes in management of pain in people with AD could improve their quality of life.

While chronic musculoskeletal pain is common in individuals with AD, it remains largely untreated as it can go unreported due to the cognitive deficits attached to the disease.

In this study, the researchers sought to explore whether there is also an alteration in the body's response to pain by the nervous system in people with AD.

In healthy mice, pain signals are transmitted from the point of origin to the central nervous system to initiate an immune response. The protein Galectin-3 has been demonstrated to be responsible for pain signal transmission to the spinal cord. Upon reaching the spinal cord, it binds to another protein, TLR4, to initiate the immune response.

In this study, researchers used an AD mice model and gave them rheumatoid arthritis, a type of chronic inflammatory disease, through blood transfer. They observed an increase in allodynia, pain caused by a stimulus that doesn't normally provoke pain, as a response to the inflammation. They also found an increased activation of microglia -- resident immune cells -- in the spinal cord. They determined that these effects were regulated by TLR4.

Researchers found that the mice with AD lacked TLR4 in the immune cells of their central nervous system and were therefore unable to respond to pain in the typical way as the signals were not being perceived.

This resulted in the mice with AD developing less joint inflammation related pain, and a less powerful immune cell response to the pain signals received by the central nervous system.

Professor Marzia Malcangio, Professor of Neuropharmacology at King's IoPPN and the study's senior author said, "Nociceptive pain -- pain which is the result of tissue damage -- is the second most prevalent comorbidity in individuals with Alzheimer's disease. Our study has shown that, in mice with Alzheimer's, the body's ability to process that pain is altered due to the lack of TLR4; a protein vital to the immune response process in the central nervous system.

"These are important findings, as untreated pain can contribute to the psychiatric symptoms of the disease. Increasing our understanding of this area could, with more research, lead to more effective treatments and ultimately improve people's quality of life."

George Sideris-Lampretsas, a PhD student at King's IoPPN and the study's first author said, "The results of this study have the potential to make an impact, not only by identifying Galectin-3/TLR4 as a potential therapeutic target for chronic pain, but most importantly by raising awareness around the underreported and untreated pain experienced by patients with AD."

Story Source:

[Materials](#) provided by **King's College London**. *Note: Content may be edited for style and length.*

Journal Reference:

1. George Sideris-Lampretsas, Silvia Oggero, Lynda Zeboudj, Rita Silva, Archana Bajpai, Gopuraja Dharmalingam, David A. Collier, Marzia Malcangio. **Galectin-3 activates spinal microglia to induce inflammatory nociception in wild type but not in mice modelling Alzheimer's disease**. *Nature Communications*, 2023; 14 (1)
DOI: [10.1038/s41467-023-39077-1](https://doi.org/10.1038/s41467-023-39077-1)
-

7. 免疫がすべてあって、症状が何も無い

日付: 2023年6月23日

ソース: ソーク研究所

概要:

世界中で、脱水症状や栄養失調を引き起こす下痢性疾患により、毎年100万人以上が死亡している。しかし、特定の大腸菌株のような細菌によって引き起こされるこれらの病気と闘ったり、予防したりするワクチンは存在しない。

今回、ソークの科学者らは、特定の餌と病気の原因となる細菌を組み合わせることで、病気を発症させることなくマウスに永続的な免疫を生み出すことができることを発見し、新たなワクチン接種戦略の可能性を明らかにした。2023年6月23日に「Science Advances」誌に掲載された彼らの研究結果は、下痢性疾患やおそらく他の感染症に罹患している人々の免疫を促進できる新しいワクチンの開発への道を開くものであろう。

研究チームは、C.ローデンティウム感染後に鉄分が豊富な食餌を与えたマウスと通常の食餌を与えたマウスを比較し、食餌が無症状の感染に影響を与えるかどうかを調べた。感染直後、鉄分の豊富な食餌を与えられたマウスには症状がなかったが、通常の食餌を与えられたマウスには症状があった。次に、無症候性感染が続くかどうかを確認するために、すべてのマウスに通常の食餌を与えた。

適応免疫系(以前の感染を「記憶する」免疫系)が機能していないマウスは、鉄分の多い食餌を摂っていたかどうかに関係なく、細菌との協力関係を維持し続けることができなかった。鉄分の豊富な食餌では感染直後の症状は抑制したが、持続的な協力には適応免疫システムが必要であった。重要なのは、機能的な適応免疫系を備えたマウスは、1か月後の再感染でも生存していることからわかるように、症状を示さずに免疫が持続してこの疾患を発症したことである。

研究チームは、鉄分を豊富に含む食餌だけで、活動性感染中のマウスに細菌が致死的な症状を引き起こすのを防ぐことができる、と結論付けている。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

< 英文 > [All the immunity, none of the symptoms -- ScienceDaily](#)

All the immunity, none of the symptoms

Date:

June 23, 2023

Source:

Salk Institute

Summary:

Scientists found pairing specific diets with diarrheal disease-causing bacteria can create lasting immunity in mice without a need to ever experience symptoms. The findings pave the way for vaccine development that could reduce symptoms and mortality of diarrheal illness and other diseases in humans.

FULL STORY

Worldwide, more than a million deaths occur each year due to diarrheal diseases that lead to dehydration and malnutrition. Yet, no vaccine exists to fight or prevent these diseases, which are caused by bacteria like certain strains of *E. coli*. Instead, people with bacterial infections must rely on the body taking one of two defense strategies: kill the intruders or impair the intruders but keep them around. If the body chooses to impair the bacteria, then the disease can occur without the diarrhea, but the infection can still be transmitted -- a process called asymptomatic carriage.

Now, Salk scientists have found that pairing specific diets with disease-causing bacteria can create lasting immunity in mice without the costs of developing sickness, revealing a new potential vaccination strategy. Their findings, published in *Science Advances* on June 23, 2023, pave the way for the development of new vaccines that could promote immunity for those with diarrheal diseases and possibly other infections.

"We discovered that immunization against diarrheal infections is possible if we allow the bacteria to retain some of its disease-causing behavior," says senior author Professor Janelle Ayres, Salk Institute Legacy Chair and head of the Molecular and Systems Physiology Laboratory. "This insight could lead to the development of vaccines that could reduce symptoms and mortality, as well as protect against future infections."

In 2018, Ayres' lab looked at how dietary interventions can create an asymptomatic infection, which Ayres calls a cooperative relationship between bacteria and host (the person or animal that the bacteria have infected) where the host does not experience any symptoms. They discovered that an iron-rich diet enabled mice to survive a normally lethal bacterial infection without ever developing signs of sickness or disease. The high-iron diet increased unabsorbed sugar (glucose) in the mice's intestines, which the bacteria could feast on. The excess sugar served as a "bribe" for the bacteria, keeping them full and incentivized to not attack the host.

This process produced long-term asymptomatic infection with the bacteria, leading the researchers to believe that the adaptive immune system (cells and proteins that "remember" infections) may be involved.

"Being able to generate lasting immunity against bacteria like *C. rodentium* or *E. coli* has not been possible using established vaccination strategies. We wanted to figure out what mechanism was sustaining this lasting immunity, so we could use that mechanism to create an impactful solution to these diarrheal diseases," says first author Grischa Chen, a former postdoctoral researcher in Ayres' lab.

The researchers moved to figure out how the body suppresses infection symptoms, whether infection without symptoms can create long-term immunity, and whether that immunity is reproducible as a vaccination strategy.

The team compared mice with iron-rich and normal diets after *C. rodentium* infection to find whether the diet impacted symptomless infection. Immediately after infection, mice fed an iron-

rich diet had no symptoms whereas mice fed a normal diet did have symptoms. All mice were then put on a normal diet to see whether the asymptomatic infection would last.

Mice with nonfunctional adaptive immune systems (the immune system that "remembers" previous infections), regardless of whether they had ever been on an iron-rich diet, could not continue to maintain a cooperative relationship with the bacteria. Although the iron-rich diet suppressed symptoms immediately after infection, the adaptive immune system was required for lasting cooperation. Importantly, the mice with functional adaptive immune systems had the disease without any symptoms, with lasting immunity, as demonstrated by survival upon reinfection after a month.

Ayres and team concluded that an iron-rich diet alone can prevent bacteria from creating deadly symptoms in mice during active infection. But a functional adaptive immune system is required for immunity against future infection in the absence of dietary supplementation.

Some bacterial strains, if mutated enough, don't cause symptoms. To test whether such bacteria could produce lasting immunity, the team repeated their iron-diet versus normal-diet experiment in mice, but this time using bacteria that could cause disease and bacteria that could not cause disease. They found that only mice that received disease-causing, unmutated bacteria were able to support immunity upon reinfection.

The scientists note that people shouldn't consume large amounts of iron after reading this study. Their findings are preliminary and will need to be confirmed in human subjects.

The researchers hope their insights will provide a basis for future research in humans and the creation of a vaccination regiment that protects and prevents against diarrheal illness.

Other authors include Natalia R. Thorup, Abigail J. Miller, and Yao-Cheng Li of Salk.

The work was supported by the National Institutes of Health (DPI AI144249, R01AI4929), the NOMIS Foundation, a DARPA Yong Faculty Award (YFA15 D15AP00097), a Hillblom Foundation Fellowship Grant, the Chapman Foundation, the Helmsley Charitable Trust,

Story Source:

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

Journal Reference:

1. Grisca Y. Chen, Natalia R. Thorup, Abigail J. Miller, Yao-Cheng Li, Janelle S. Ayres. **Cooperation between physiological defenses and immune resistance produces asymptomatic carriage of a lethal bacterial pathogen.** *Science Advances*, 2023; 9 (25) DOI: [10.1126/sciadv.adg8719](https://doi.org/10.1126/sciadv.adg8719)
-

8. タコにも人間のレム睡眠に似た睡眠段階があるという事実が初めて明らかに

日付:2023年6月28日

ソース:沖縄科学技術大学院大学(OIST)

概要:<https://www.oist.jp/ja/news-center/news/2023/6/23/octopus-sleep-surprisingly-similar-humans-and-contains-wake-stage>

日本時間の6月29日(英国28日)に科学誌 *Nature* に掲載された本研究では、タコと人間の睡眠行動に驚くべき類似性があることが明らかになりました。また同時に、睡眠の起源と機能に関する興味深い洞察も浮かび上がりました。本研究論文の責任著者である、OIST 計算行動神経科学ユニットのサムエル・ライター准教授によると、睡眠という行動はすべての動物が何らかの形で行っているもので、クラゲやミバエのような単純な動物でさえも例外ではないということです。しかし、睡眠に2つの段階があるのは脊椎動物だけである、と長年にわたって考えられてきました。

タコの睡眠に関するこれらの新しい発見は、OIST の「理論科学客員プログラム」を通じて OIST に3ヶ月間滞在した、ワシントン大学の統計物理学者レノイ・メシュラム博士によってもたらされました。「タコの脳は、大きいけれども脊椎動物とは全く構造が異なります。タコと脊椎動物は遠縁の生物ですが、このように同様に2段階の睡眠が独立して進化していることから、覚醒状態に近い活動的な睡眠段階を持つことは、認知機能の複雑性を示す一般的な特徴であると考えられます。」

研究グループはまず、この活動的な睡眠段階にあるタコが本当に眠っているのかどうかを調査するため、物理的な刺激を与えて、反応を調べました。その結果、静的睡眠・動的睡眠どちらの段階でも、覚醒時よりも強い刺激を与えなければ反応がみられないことが確認されました。また、タコの睡眠を妨げたり、動的睡眠段階の途中で睡眠を中断させたりすると、その後動的睡眠段階に入るタイミングが早まり、頻度も増すことが明らかになりました。

本研究の筆頭著者の一人である OIST 博士課程学生アディティ・ポフレさんは、「このような睡眠不足を補償するような行動は、タコが適切に機能するうえで動的睡眠段階が不可欠であることを裏付けるものです」と述べています。

さらに、覚醒時と睡眠時のタコの脳活動を調査したところ、静的睡眠段階において過渡的に起こる特徴的な脳波が観測されました。これは、ノンレム睡眠中の哺乳類の脳にみられる「睡眠紡錘波」という波形によく似ています。この波形が正確にどのような機能を果たすのかは、人間においても明らかにはなっていませんが、記憶の固定に役立っていると考えられています。研究グループは、共同筆頭著者の真野智之博士が開発した最新の顕微鏡を用いて、タコの脳の中でも学習や記憶と関連する領域に睡眠紡錘波が発生していることを突き止めました。このことから、睡眠紡錘波様の脳波は人間の脳と同様の機能を持っている可能性が示されました。

研究では、タコはほぼ1時間に1回、1分程度の動的睡眠段階に入ることが確認されました。このとき、タコの脳活動では、人間のレム睡眠と同様に、覚醒時の脳活動と非常によく似ていました。

研究グループはさらに、覚醒時と睡眠時のタコの体色模様の変化を8Kの超高解像度で撮影して解析を行いました。

メシラム博士は、高解像度で撮影することで、全身の体色模様が描き出される際に、個々の色素細胞がどのように変化するのかを観察することができると説明しています。「このデータをもとに体色模様の簡単なモデルを構築することができれば、覚醒時と睡眠時の体色模様生成の一般原理を解明できるかもしれません。」

タコは覚醒時、皮膚にある無数の小さな色素細胞を利用して膨大な種類の体色模様を作り出し、さまざまな背景に合わせて体をカモフラージュしたり、捕食者を威嚇したり、互いにコミュニケーションをとったりしています。研究グループの報告によると、動的睡眠の間、タコの体色模様は覚醒時に見られるのと同じ模様を次々に示しました。

研究グループは、動的睡眠状態と覚醒状態が似ているのには、さまざまな理由が考えられるといいます。一つには、覚醒時に上手く擬態行動を取れるようにするため、睡眠中に体色変化を練習しているか、あるいは単に色素細胞を維持するために行っているという説があります。

この他にも、覚醒時に狩りをしたり、捕食者から隠れたりした体験をタコが睡眠中に再現して学習しており、それぞれの体験に応じた体色模様を再現しているのではないかとする興味深い説もあります。つまり、夢を見るのと同じような現象が起きている可能性があるということです。

ライター准教授は、「この点で言うと、目が覚めてはじめて見た夢の内容を言葉で伝えられる人間とは異なり、タコの場合は、体色模様の変化から睡眠中の脳活動を視覚的に読み取ることができるということになります」と述べ、次のように付け加えています。

「これらの説に正解があるのか、あるとすればどちらが正しいのかは、今のところわかりません。今後さらに調査を進めていきたいと考えています。」

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

< 英文 > [Octopus sleep is surprisingly similar to humans and contains a wake-like stage -- ScienceDaily](#)

Octopus sleep is surprisingly similar to humans and contains a wake-like stage

Date:

June 28, 2023

Source:

Okinawa Institute of Science and Technology (OIST) Graduate University

Summary:

Researchers have closely examined the brain activity and skin patterning in octopuses (*Octopus laqueus*) during active sleep and discovered that it closely resembles neural activity and skin patterning behavior seen when awake.

FULL STORY

When octopuses sleep, their quiet periods of slumber are punctuated by short bursts of frenzied activity. Their arms and eyes twitch, their breathing rate quickens, and their skin flashes with vibrant colors.

Now, researchers from the Okinawa Institute of Science and Technology (OIST), in collaboration with the University of Washington, have closely examined the brain activity and skin patterning in octopuses (*Octopus laqueus*) during this active period of sleep and discovered that they closely resemble neural activity and skin patterning behavior seen when awake. Wake-like activity also occurs during rapid eye movement (REM) sleep in mammals -- the phase in which most dreams occur.

The study, published 28 June in *Nature*, highlights the remarkable similarities between the sleeping behavior of octopuses and humans and provides fascinating insights about the origin and function of sleep.

"All animals seem to show some form of sleep, even simple animals like jellyfish and fruit flies. But for a long time, only vertebrates were known to cycle between two different sleep stages," said senior author, Professor Sam Reiter, who leads the Computational Neuroethology Unit at OIST.

"The fact that two-stage sleep has independently evolved in distantly related creatures, like octopuses, which have large but completely different brain structures from vertebrates, suggests that possessing an active, wake-like stage may be a general feature of complex cognition," said author Dr. Leenoy Meshulam, a statistical physicist at the University of Washington, who helped design the research during her three month stay at OIST as a guest of the Theoretical Sciences Visiting Program.

To begin, the scientists checked whether the octopuses were truly asleep during this active period. They tested how the octopuses responded to a physical stimulus and found that when in both the quiet and active stage of sleep, the octopuses required stronger stimulation before reacting, compared to when they were awake. The team also discovered that if they prevented the octopuses from sleeping, or disrupted them during the active phase of sleep, the octopuses later entered active sleep sooner and more frequently.

"This compensatory behavior nails down the active stage as being an essential stage of sleep that is needed for octopuses to properly function," said Aditi Pophale, co-first author of the study and PhD student at OIST.

The researchers also delved into the brain activity of the octopuses when awake and asleep. During quiet sleep, the scientists saw characteristic brain waves that closely resemble certain waveforms seen during non-REM sleep in mammalian brains called sleep spindles. Although the exact function of these waveforms is unclear even within humans, scientists believe they aid in consolidating memories. Using a cutting-edge microscope built by co-first author Dr. Tomoyuki Mano, the researchers determined that these sleep spindle-like waves occur in regions of the octopuses' brains associated with learning and memory, suggesting that these waves potentially serve a similar function to humans.

Roughly once an hour, the octopuses entered an active sleep phase for around a minute. During this stage, the octopuses' brain activity very closely resembled their brain activity while awake, just like REM sleep does in humans.

The research group also captured and analyzed the changing skin patterns of the octopuses when awake and asleep in ultra-high 8K resolution.

"By filming in such high resolution, we can see how each individual pigmented cell behaves in order to create an overall skin pattern," said Dr. Meshulam. "This could help us create simple skin pattern models to understand the general principles of waking and sleeping patterning behavior."

When awake, octopuses control thousands of tiny, pigmented cells in their skin, creating a vast array of different skin patterns. They use these patterns to camouflage themselves in different environments, and in social or threat displays, such as warning off predators and communicating with each other. During active sleep, the scientists reported that the octopuses cycled through these same skin patterns.

The similarities between active sleep and awake states could be explained by a variety of reasons, said the scientists. One theory is that octopuses may be practicing their skin patterns to improve their waking camouflage behavior, or simply maintaining the pigment cells.

Another intriguing idea is that the octopuses could be re-living and learning from their waking experiences, such as hunting or hiding from a predator, and reactivating the skin pattern associated with each experience. In other words, they could be doing something similar to dreaming.

"In this sense, while humans can verbally report what kind of dreams they had only once they wake, the octopuses' skin pattern acts as a visual readout of their brain activity during sleep," said Prof. Reiter.

He added, "We currently don't know which of these explanations, if any, could be correct. We are very interested in investigating further."

Story Source:

[Materials](#) provided by [Okinawa Institute of Science and Technology \(OIST\) Graduate University](#). *Note: Content may be edited for style and length.*

Journal Reference:

1. Aditi Pophale, Kazumichi Shimizu, Tomoyuki Mano, Teresa L. Iglesias, Kerry Martin, Makoto Hiroi, Keishu Asada, Paulette Garcia Andaluz, Thi Thu Van Dinh, Leenoy Meshulam, Sam Reiter. **Wake-like skin patterning and neural activity during octopus sleep**. *Nature*, 2023; DOI: [10.1038/s41586-023-06203-4](https://doi.org/10.1038/s41586-023-06203-4)
-