

**Bio News – November, 2023**

In-Vivo Science  
International, Inc.

## 今月の企業関連ニュース/他

9/29 週末の「遅寝遅起き」が月曜日に血圧上昇を招く 早大など

週末の就寝・起床時間を平日よりそれぞれ 2~3 時間遅らせると、週明け月曜日の朝に血圧上昇と動脈硬化を招くとの研究結果を早稲田大学などが発表した。心血管疾患は一般に月曜の朝に起こりやすいとされる。週末は夜更かしや朝寝坊をしがちな人も多いとみられるが、研究チームは「平日と同じリズムを保つことが大切」と警告している。

研究は早稲田大学スポーツ科学学術院の谷澤薫平准教授(運動生理・生化学)らのグループが行った。谷澤准教授らは、通常平日も休日と同じリズムで生活している主に 20 代の男性 20 人を対象に、4 週にわたって研究を実施。規則正しい普段通りの生活の週と、金曜日の夜から日曜日の朝にかけて、平日より 2~3 時間遅く就寝・起床する「社会的時差ボケ」の状態にした後、日曜日の夜から月曜日の朝までは通常と同じ生活リズムに戻す週を交互に体験してもらい、両者の血圧・動脈硬化度を比較した。

9/30 FDA への頭頸部癌薬の承認申請を控える中国の Adlai Nortye が IPO で約 1 億ドル調達

<https://www.globenewswire.com/news-release/2023/09/29/2751764/0/en/Adlai-Nortye-Ltd-Announces-Pricing-of-Initial-Public-Offering.html>

10/2 ノーベル生理学・医学賞 ペンシルベニア大学 カタリン・カリコ特任教授(68)とドリュー・ワイスマン教授(64) 新型コロナウイルスワクチンに欠かせない技術を開発

今年のノーベル生理学・医学賞にファイザーなどの新型コロナウイルスワクチンに欠かせない技術を開発したペンシルベニア大学カタリン・カリコ特任教授(68)らを選ばれた。生理学・医学賞に選ばれたのは、ドイツ・ビオンテック社の顧問で、アメリカ・ペンシルベニア大学のカタリン・カリコ特任教授(68)と同じくペンシルベニア大学のドリュー・ワイスマン教授(64)。

10/3 アマゾン川でイルカが大量死、干ばつと高温が原因との見方

10/3 武田薬品の Dengue 熱ワクチンを推奨 WHO が発表

10/4 癌を治療する放射性薬を開発する POINT Biopharma(本社: インディアナ州)を Lilly が 14 億ドルで買収

<https://www.reuters.com/markets/deals/eli-lilly-buy-point-biopharma-14-billion-2023-10-03/>

10/4 Novartis のジェネリックやバイオシミラー事業 Sandoz の独立完了

10/5 コロナとインフルのどちらも相手する Moderna の mRNA ワクチンの Ph1/2 試験成功

10/6 ト라우マのメカニズム、一端を解明 PTSD 治療につながる可能性

忘れてくても忘れられないつらい経験は、どのように脳内に記憶されるのか。大学共同利用機関法人「自然科学研究機構」の生理学研究所の揚妻(あげつま)正和准教授(システム神経生理学)らが、マウスの脳でトラウマの記憶に関する仕組みの一端を解明したと発表した。成果は 6 日、英科学誌「Nature Communications」に掲載された。

10/6 AbbVie がパーキンソン病薬開発会社 Mitokinin(本社: サンフランシスコ)を買収

<https://www.biopharmadive.com/news/abbvie-mitokinin-acquisition-parkinsons-neuroscience/695708/>

## 10/6 「光るカタツムリ」80年ぶりに新種発見 中部大などの研究チーム

体が緑色に光るカタツムリの新種を中部大(愛知県春日井市)などの研究チームが発見した。「発光カタツムリ」は80年ぶりの発見で、新たに4種の存在が明らかになった。

光るカタツムリを発見したのは、応用生物学部の大場裕一教授(発光生物学)らが中心となった中部大とタイのチュラロンコン大が協力した研究チーム。2020年からタイ国内の各地で採取した様々な種のカタツムリを調べ、足や体全体を覆う膜の一部が光る4種の個体を見つけた。

## 10/7 深海底にマイクロプラスチックが大量蓄積 「しんかい 6500」調査

千葉県房総半島沖500キロの深海底に大量のマイクロプラスチックがたまっていることが、海洋研究開発機構などの研究グループによる調査で明らかになった。堆積(たいせき)物1グラムあたり平均で600個ほどと、海外のこれまでの研究と比べても飛び抜けて多いという。

## 10/7 Amgen の 278 億ドルでの Horizon 買収が完了

## 10/9 Bristol Myers Squibb が Mirati(本社:サンディエゴ)を 48 億ドルで買収

<https://www.reuters.com/markets/deals/bristol-myers-squibb-acquire-mirati-48-billion-deal-2023-10-08/>

## 10/10 Teva がイスラエル-ハマス戦争の事業への影響は大してないとの見通しを発表

[Drugmaker Teva does not see big impact on business from Israel-Hamas war | Reuters](#)

## 10/11 飛べない昆虫ナナフシ、したたかに子孫繁栄 卵が鳥に食べられ、遠くでふ化 神大研究グループが発見

## 10/11 医療用大麻の解禁、改正法案提出へ 大麻使用罪は7年以下の懲役

大麻草由来の成分を使った医薬品の解禁や大麻の使用罪を創設する改正法案の概要について、厚生労働省は11日、自民党厚生労働部会に示した。依存性のある大麻成分を「麻薬」と位置づけて麻薬取締法の対象とし、不正な使用・所持への罰則を「7年以下の懲役」とした。法案は20日からの臨時国会に提出される。

大麻は「ゲートウェー・ドラッグ(入門薬物)」と呼ばれ、若者の間での広がりが近年問題となっていた。大麻取締法は大麻所持には5年以下の懲役という罰則があったが、使用罪はなかった。

## 10/12 ゲイツ財団が 3,000 万ドルを投じてアフリカの人工知能(AI)技術を支援

[Bill Gates Foundation Allocates \\$30 Million to Unlock AI Benefits in Africa – Cryptopolitan](#)

## 10/13 鳥インフル感染拡大防止に効果 ニワトリ遺伝子改変、小規模実験で 英大学

ニワトリの鳥インフルエンザウイルス感染拡大を防ぐため、ニワトリの遺伝子を改変する小規模な実験を行ったところ、ある程度の効果があったと、英エディンバラ大などの研究チームが14日までに英科学誌「ネイチャー・コミュニケーションズ」に発表した。感染を確実に防ぐには類似の遺伝子をすべて改変する必要があるほか、消費者に受け入れられるかなど課題が多いが、実現すればワクチンより有効な手段になる可能性があるという。

## 10/14 コロナ製品不振により Pfizer が年間経費を少なくとも 35 億ドル減らす

コロナのワクチンや治療の需要が減っていることを受けて、Pfizer は年間経費をまず今年中に10億ドル減らし、来年さらに25億ドル減らす。その内訳には雇用削減も含まれる。

<https://firstwordpharma.com/story/5789766>

<https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/pfizer-lowers-full-year-revenue-forecast-shares-fall-2023-10-13/>

#### 10/15 東北大などが世界初、液晶状態の水を発見

東北大学の新家寛正助教と北海道大学の木村勇氣教授らは、高圧氷と水との界面に新しい水の相を発見したと発表した。高圧氷の表面に液膜が形成され、通常の水と相分離して波模様を生じさせた。模様を分析すると液晶と推定された。液晶状態の水の発見は世界初。氷でできた星の地質現象や化学反応などに知見を提供していく。

#### 10/16 「大腸がん」を悪化させる体内物質を特定 京都大学らの研究グループ

#### 10/17 新型コロナによる血栓形成、阪大が阻害抗体を開発

#### 10/17 植物が「におい」を感じる瞬間 可視化で仕組み解明 埼玉大など

埼玉大などの研究チームは 17 日、植物が昆虫にかじられるなどした際に発する「におい」を、近くにある別の植物が感知する様子を可視化することに成功したと、英科学誌「ネイチャー・コミュニケーションズ」に発表した。

#### 10/17 治験でデータ改ざんなど違反 123 件 厚労省、立ち入り検査で判明

厚生労働省は 17 日、医療機関の委託で医薬品や医療機器の臨床試験（治験）を行うメディファーマ（東京都港区）で、データ改ざんなどの違反が確認されたと発表した。違反は 2012 年以降の 123 件に上る。不正な治験を経て承認された医薬品・医療機器は計 25 品目あるが、現時点では健康被害などの報告はないという。

#### 10/18 毒をもってアルツハイマーを制す～ハブ毒の酵素で認知症原因物質分解 東北大など

#### 10/18 不足のせき止め、たん切り薬を増産へ 厚労省が要請、年内に 1 割増

#### 10/19 武田薬品の Adcetris のホジキンリンパ腫初治療用途を欧州が承認

同剤は武田薬品と Seagen によって共同開発されており、Seagen は米国とカナダでの販売権利を有し、武田薬品はその他の全地域での販売を担当する。

#### 10/20 宿主の行動操る仕組みか ハリガネムシの DNA にカマキリ由来遺伝子 - 理研など

寄生虫のハリガネムシはカマキリに寄生して行動を操り、自ら川や池に入水させる習性が知られている。理化学研究所などのチームは 20 日、ハリガネムシの DNA（デオキシリボ核酸）にカマキリから伝わったとみられる遺伝子が含まれ、その働きで作られた物質がカマキリの体を操作している可能性がある、米専門誌「カレントバイオロジー」に発表した。

#### 10/20 Merck & Co が 40 億ドルを払って第一三共の 3 つの ADC にかかわる

毒物トポソメラーゼ 1 阻害剤 (DXd) を癌細胞内に押し込む荷負い抗体 (ADC) 3 つを Merck & Co が第一三共に 40 億ドルを払って共同で開発して販売する。Merck & Co はそれら 3 つの DXd ADC の日本を除く全世界での開発や販売に携わり、日本では第一三共は全権利を有す。

Merck & Co が第一三共にひとまず払う 40 億ドルのうちの 10 億ドルは開発が早期に打ち切られた場合に Merck & Co に一定の割合で払い戻される。

第一三共は今後 2 年間にさらに 15 億ドルを受け取れる可能性があり、売り上げ目標達成に応じて最大で 165 億ドルを受け取れる権利も手にする。

<https://www.businesswire.com/news/home/20231019940007/en/>

Daiichi Sankyo and Merck Announce Global Development and Commercialization Collaboration for Three Daiichi Sankyo DXd ADCs

#### 10/23 Moderna 製も初回接種から可能に XBB ワクチン、生後半年以上

厚生労働省の専門部会は 23 日、新型コロナウイルスワクチンの秋接種で使われている米モデルナ製のオミクロン株派生型「XBB」対応ワクチンについて、初回接種で生後半年以上を対象に使えるようにすることを了承した。

9 月 20 日に開始した秋接種では、メッセンジャーRNA ワクチンではファイザー製とモデルナ製の XBB 対応品が使われている。ファイザー製は生後半年から全ての年代に対して初回接種から使用できる。モデルナ製は 6 歳以上対象で初回接種後の追加接種にしか使えない。今後初回については、ファイザー製と同様に生後半年から使えるようになる。

#### 10/24 ジェネリック最大手、沢井製薬の試験不正 厚労相「大変遺憾」

国内のジェネリック(後発)医薬品最大手の「沢井製薬」(大阪市淀川区)の九州工場で、品質試験の不正があった問題について、武見敬三厚生労働相は 24 日、「ジェネリック薬品の信用を著しく失墜する事案であり、大変遺憾」と述べた。

同社は 23 日、胃炎治療薬の品質を確認する試験で、別の空のカプセルに中身を詰め替えて検査していたことを公表した。武見厚労相は、24 日の閣議後会見で、「医薬品製造業者らに対する一層の薬事監視体制の強化に取り組んでいく」と述べた。

同社によると、2015 年から長期間にわたって不正が続いており、外部識者による調査報告書では「安全性モニタリングやその結果を軽視する風潮が蔓延(まんえん)していた」と指摘されたという。

#### 10/25 世界最大の医療投資会社 OrbiMed(本社:サンフランシスコ)が 43 億ドル調達

#### 10/25 遺伝検査会社 23andMe の 410 万人の顧客情報が闇取引サイトに流出

[23andMe notifies customers of data breach into its 'DNA Relatives' feature | Reuters](#)

#### 10/26 スペインの Grifols のアルツハイマー病ワクチンの Ph2 試験で安全性や免疫反応が確認された

#### 10/26 チンパンジーも閉経する、ヒト以外の霊長類で初の報告

[https://www.science.org/content/article/menopause-may-be-widespread-among-mammals-challenging-famed-hypothesis?utm\\_source=sfmc&utm\\_medium=email&utm\\_content=alert&utm\\_campaign=DailyLatestNews&et rid=375979900&et cid=4956200](https://www.science.org/content/article/menopause-may-be-widespread-among-mammals-challenging-famed-hypothesis?utm_source=sfmc&utm_medium=email&utm_content=alert&utm_campaign=DailyLatestNews&et rid=375979900&et cid=4956200)

#### 10/27 女性の不妊症の解明につながる可能性…熊本大グループ、卵子形成にたんぱく質関わる仕組み解明

#### 10/27 武田薬品のクローン病患者痔瘻治療薬 Alofisel の値打ちが Ph3 失敗で 740 億円目減り

#### 10/27 Pfizer/BioNTech のインフルとコロナのワクチン組み合わせも Ph3 試験段階に進む

#### 10/27 Lilly の潰瘍性大腸炎薬 Omvoh(mirikizumab)を FDA が承認

10/28 Sanofi が早ければ来年 2024 年 4Q から店頭販売医療事業を独立させる

10/28 大塚製薬の ADHD (注意欠如・多動症) 薬 centanafadine (センタナファジン) が 2 年前の成人患者の Ph3 試験 2 つの成功に続いて小児の Ph3 試験 2 つでも目標達成

<https://www.bloomberg.com/press-releases/2023-10-27/otsuka-pharmaceutical-announces-positive-topline-results-from-two-pivotal-phase-3-trials-of-centanafadine-as-a-treatment-for>

10/28 ISS でマウスの胚発生成功 微小重力下で、哺乳類初 山梨大など

国際宇宙ステーション (ISS) で、マウスの受精卵を最初の分化が起きる「胚盤胞」まで発生させることに成功したと、山梨大と宇宙航空研究開発機構 (JAXA)、理化学研究所などの研究チームが 28 日、発表した。論文は米科学誌「アイサイエンス」に掲載される。

10/30 塩野義コロナ薬、禁止の妊婦へ処方 新たに 10 例、投与後に妊娠判明

10/31 市販薬の 2・3 類を統合へ 薬の説明は「努力義務」に 厚労省検討会

10/31 両生類の 4 割絶滅の危機 気候変動や生息地の破壊が要因

両生類の 4 割が絶滅の危機にあり、状況は世界的に悪化していることが、国内外の 100 人以上の研究者による調査、解析でわかった。気候変動や生息地の破壊が主な要因で、研究者らは保全と回復に向けた早急な対応を求めている。

8,011 種の両生類を対象に、2022 年に完了した「第 2 回世界両生類アセスメント」の結果を分析したところ、絶滅種やデータ不足の種を除いた 7,065 種のうち、絶滅危惧種に分類されたのは 2,873 種で、4 割を超えた。

[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. 第6の味覚
2. 加齢マウスの神経筋結合の回復で、筋力が向上
3. アルツハイマー病と性ホルモンの関連  
ラボでの雌動物モデルの使用が重要な発見につながる
4. 高血圧治療に有効な2つのプロバイオティクス - マウス実験
5. マウスが良い親になるかどうかを決めるのは、脳の「育児中枢」にある特定のニューロンの中にインプリントされた遺伝子
6. なぜ一部の男性は精子を作らないのか？ - マウス実験  
男性不妊症の根本的な原因の1つが明らかに
7. 癌のアキレス腱 - マウス実験  
糖鎖の力を解き放つことが癌免疫療法の鍵を握る
8. CBD と CBG が痛みを管理するだけでなく、骨折の治療を促進する可能性 - マウス実験

## 1. 第 6 の味覚

日付: 2023 年 10 月 5 日

ソース: 南カリフォルニア大学

概要:

10 月 5 日に「Nature Communications」誌に掲載された南カリフォルニア大学(USC)の研究によると、甘味、塩味、酸味、苦味、旨味に加えて、新たな基本的な味覚、つまり「第 6 の味覚」が発見された可能性がある。

この味覚は、一般的なスキャンジナビアのお菓子に含まれているアンモニウムクロライドを検出する舌の能力に関連している。この研究により、アンモニウムクロライドに反応するために、以前は酸味に関連付けられていた OTOP1 蛋白質受容体が活性化されることが示された。

この研究結果は、野生のマウスの味覚細胞からの実験と神経信号の測定を通じてさらに確認され、OTOP1 の存在がアンモニウムクロライドの味を感知するのに不可欠であることが示された。マウスは、機能的な OTOP1 受容体を持つ場合、アンモニウムクロライドの味が不快であり、それを飲まないようにしたが、OTOP1 を欠くマウスは、アンモニウムクロライドに対して否定的な反応を示さなかった、としている。

この研究は、他の動物も OTOP1 チャンネルを使用してアンモニウムクロライドを検出するかどうかを探ることも試みた。その結果、一部の種では OTOP1 チャンネルが他の種よりもアンモニウムクロライドに対してより感度が高いことが示され、人間の OTOP1 チャンネルもアンモニウムクロライドに敏感であることが明らかになった。

アンモニウムは肥料などの形で存在し、有毒であるため、このアンモニウムクロライドの味を感じる能力は、高濃度のアンモニウムを含む有害な物質を避けるために進化した可能性がある」とされている。

この研究は初期段階であり、アンモニウムに対する感受性の種間の違いや、何が OTOP1 チャンネルをいくつかの種に対して感受性が高いものと低いものにするのかを理解するためにさらなる研究が必要であるとしながらも、アンモニウムクロライドが他の 5 つの基本味覚と共に公式に 6 つ目の味覚として認識される可能性がある、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 > [And then there were 6 -- kinds of taste, that is | ScienceDaily](#)

## And then there were 6 -- kinds of taste, that is

In addition to sweet, salty, sour, bitter and umami, a new study suggests the tongue might also detect ammonium chloride as a basic taste

Date:

October 5, 2023



Source:

University of Southern California

Summary:

Scholars have discovered evidence of a sixth basic taste. The tongue responds to ammonium chloride, a popular ingredient in some Scandinavian candies. The OTO1 protein receptor, previously linked to sour taste, is activated by ammonium chloride. The ability to taste ammonium chloride may have evolved to help organisms avoid harmful substances.

#### FULL STORY

---

Japanese scientist Kikunae Ikeda first proposed umami as a basic taste -- in addition to sweet, sour, salty and bitter -- in the early 1900s. About eight decades later, the scientific community officially agreed with him.

Now, scientists led by researchers at the USC Dornsife College of Letters, Arts and Sciences have evidence of a sixth basic taste.

In research published Oct. 10 in *Nature Communications*, USC Dornsife neuroscientist Emily Liman and her team found that the tongue responds to ammonium chloride through the same protein receptor that signals sour taste.

"If you live in a Scandinavian country, you will be familiar with and may like this taste," says Liman, professor of biological sciences. In some northern European countries, salt licorice has been a popular candy at least since the early 20th century. The treat counts among its ingredients salmiak salt, or ammonium chloride.

Scientists have for decades recognized that the tongue responds strongly to ammonium chloride. However, despite extensive research, the specific tongue receptors that react to it remained elusive.

Liman and the research team thought they might have an answer.

In recent years, they uncovered the protein responsible for detecting sour taste. That protein, called OTO1, sits within cell membranes and forms a channel for hydrogen ions moving into the cell.

---

Hydrogen ions are the key component of acids, and as foodies everywhere know, the tongue senses acid as sour. That's why lemonade (rich in citric and ascorbic acids), vinegar (acetic acid) and other acidic foods impart a zing of tartness when they hit the tongue. Hydrogen ions from these acidic substances move into taste receptor cells through the OTO1 channel.

Because ammonium chloride can affect the concentration of acid -- that is, hydrogen ions -- within a cell, the team wondered if it could somehow trigger OTO1.

To answer this question, they introduced the *Otop1* gene into lab-grown human cells so the cells produce the OTO1 receptor protein. They then exposed the cells to acid or to ammonium chloride and measured the responses.

"We saw that ammonium chloride is a really strong activator of the OTO1 channel," Liman said. "It activates as well or better than acids."

Ammonium chloride gives off small amounts of ammonia, which moves inside the cell and raises the pH, making it more alkaline, which means fewer hydrogen ions.

"This pH difference drives a proton influx through the OTOP1 channel," explained Ziyu Liang, a PhD student in Liman's lab and first author on the study.

---

To confirm that their result was more than a laboratory artifact, they turned to a technique that measures electrical conductivity, simulating how nerves conduct a signal. Using taste bud cells from normal mice and from mice the lab previously genetically engineered to not produce OTOP1, they measured how well the taste cells generated electrical responses called action potentials when ammonium chloride is introduced.

Taste bud cells from wildtype mice showed a sharp increase in action potentials after ammonium chloride was added while taste bud cells from the mice lacking OTOP1 failed to respond to the salt. This confirmed their hypothesis that OTOP1 responds to the salt, generating an electrical signal in taste bud cells.

The same was true when another member of the research team, Courtney Wilson, recorded signals from the nerves that innervate the taste cells. She saw the nerves respond to addition of ammonium chloride in normal mice but not in mice lacking OTOP1.

Then the team went one step further and examined how mice react when given a choice to drink either plain water or water laced with ammonium chloride. For these experiments, they disabled the bitter cells that also contribute to the taste of ammonium chloride. Mice with a functional OTOP1 protein found the taste of ammonium chloride unappealing and did not drink the solution, while mice lacking the OTOP1 protein did not mind the alkaline salt, even at very high concentrations.

"This was really the clincher," Liman said. "It shows that the OTOP1 channel is essential for the behavioral response to ammonium."

But the scientists weren't done. They wondered if other animals would also be sensitive to and use their OTOP1 channels to detect ammonium. They found that the OTOP1 channel in some species seems to be more sensitive to ammonium chloride than in other species. And human OTOP1 channels were also sensitive to ammonium chloride.

So, what is the advantage in tasting ammonium chloride and why is it evolutionarily so conserved?

Liman speculates that the ability to taste ammonium chloride might have evolved to help organisms avoid eating harmful biological substances that have high concentrations of ammonium.

"Ammonium is found in waste products -- think of fertilizer -- and is somewhat toxic," she explained, "so it makes sense we evolved taste mechanisms to detect it. Chicken OTOP1 is much more sensitive to ammonium than zebra fish." Liman speculates that these variations may reflect differences in the ecological niches of different animals. "Fish may simply not encounter much ammonium in the water, while chicken coops are filled with ammonium that needs to be avoided and not eaten."

But she cautions that this is very early research and further study is needed to understand species differences in sensitivity to ammonium and what makes OTOP1 channels from some species sensitive and some less sensitive to ammonium.

Towards this end, they have made a start. "We identified a particular part of the OTOP1 channel -- a specific amino acid -- that's necessary for it to respond to ammonium," Liman said. "If we mutate this one residue, the channel is not nearly as sensitive to ammonium, but it still responds to acid."

Moreover, because this one amino acid is conserved across different species, there must have been selective pressure to maintain it, she says. In other words, the OTOP1 channel's ability to respond to ammonium must have been important to the animals' survival.

In the future, the researchers plan to extend these studies to understand whether sensitivity to ammonium is conserved among other members of the OTOP proton family, which are expressed in other parts of the body, including in the digestive tract.

And who knows? Perhaps ammonium chloride will join the other five basic tastes to bring the official count to six.

---

#### Story Source:

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

---

#### Journal Reference:

1. Ziyu Liang, Courtney E. Wilson, Bochuan Teng, Sue C. Kinnamon, Emily R. Liman. **The proton channel OTOP1 is a sensor for the taste of ammonium chloride.** *Nature Communications*, 2023; 14 (1) DOI: [10.1038/s41467-023-41637-4](https://doi.org/10.1038/s41467-023-41637-4)

## 2. 加齢マウスの神経筋結合の回復で、筋力が向上

日付: 2023年10月11日

ソース: スタンフォード大学医学部

概要:

スタンフォード大学医学部の研究者らによる新しい研究で、加齢または疾患による筋力の減少を防ぐ小さな分子が、神経と筋繊維の失われた結合を回復させることによって、以前に傷ついたり老化したラボのマウスの筋力を向上させることが示されている。

この分子は、加齢とともに筋肉内で増加する 15-PGDH と呼ばれる老化に関連した酵素の活動を阻害する。この研究は、神経損傷後に 15-PGDH のレベルが筋肉内で増加し、神経筋疾患を持つ人々の筋繊維にも広く存在していることを示している。

加齢による筋肉の衰弱である筋力低下(サルコペニア)は、80歳以上の約30%の人々に影響を与え、年間約3,800億ドルかかると推定されている。また、老化以外の状態、すなわち疾患やけが後の安静による筋肉の不使用、または脊髄性筋萎縮症や筋萎縮性側索硬化症(ALSとしても知られている)のような筋肉の減少疾患も神経と筋繊維の結合を不安定にする可能性がある。

この研究は、損傷した運動ニューロン(脊髄と筋肉を結ぶ神経)が薬物治療に応答して再生できること、そして失われた筋力と筋肉量が少なくとも部分的に回復できることを示す初の研究である。また、マウスだけでなく、人間で同様の結果が見られる場合、この薬物が将来的には加齢や疾患による筋力喪失を予防したり、怪我からの回復を促進したりするために使用できる可能性があることを示唆している。

研究チームは、15-PGDH 活性の阻害によって神経の成長がどのように刺激されるかを分子レベルで調査する予定であり、この研究に関連する特許発明者の Helen Blau 氏は、Epirium Bio という会社を共同創設しており、この会社では人間での使用を目的とした同様の薬物を開発している。今現在は未だ動物実験段階であるものの、会社は今後1年ほどで臨床試験を開始する予定である。

この研究は、10月11日の「Science Translational 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> [Restoring nerve-muscle connections boosts str | EurekAlert!](#)

NEWS RELEASE 11-OCT-2023

### Restoring nerve-muscle connections boosts strength of aging mice, Stanford Medicine study finds

Drug boosts nerve growth, muscle strength

[Peer-Reviewed Publication](#)

## STANFORD MEDICINE

A small molecule previously shown to enhance strength in injured or old laboratory mice does so by restoring lost connections between nerves and muscle fibers, Stanford Medicine researchers have found.

The molecule blocks the activity of an aging-associated enzyme, or gerozyme, called 15-PGDH that naturally increases in muscles as they age. The study showed that levels of the gerozyme increase in muscles after nerve damage and that it is prevalent in muscle fibers of people with neuromuscular diseases.

The research is the first to show that damaged motor neurons — nerves connecting the spinal cord to muscles — can be induced to regenerate in response to a drug treatment and that lost strength and muscle mass can be at least partially regained. It suggests that, if similar results are seen in humans, the drug may one day be used to prevent muscle loss of muscle strength due to aging or disease or to hasten recovery from injury.

It's estimated that sarcopenia, or debilitating muscle frailty, affects about 30% of people over 80 and costs the United States around \$380 billion each year.

“There is an urgent, unmet need for drug treatments that can increase muscle strength due to aging, injury or disease,” said [Helen Blau](#), PhD, professor of microbiology and immunology. “This is the first time a drug treatment has been shown to affect both muscle fibers and the motor neurons that stimulate them to contract in order to speed healing and restore strength and muscle mass. It's unique.”

Blau, the Donald E. and Delia B. Baxter Foundation Professor and director of the [Baxter Laboratory for Stem Cell Biology](#), is the senior author of the [study](#), which was published online Oct. 11 in *Science Translational Medicine*. Postdoctoral scholar Mohsen Bakooshi, PhD, and former postdoctoral scholar Yu Xin Wang, PhD, are the lead authors of the study. Wang is now an assistant professor at the Sanford Burnham Prebys Medical Discovery Institute in San Diego.

### Addressing loss of strength

The finding is the latest from the Blau laboratory focused on understanding how muscles weaken from aging or disease, and whether it's possible to combat this decline. In 2021, the group [showed](#) that blocking the activity of 15-PGDH in 24-month-old laboratory mice significantly enhances the animals' leg strength and endurance when running on a treadmill. (Laboratory mice typically live about 26 to 30 months.) But it wasn't clear exactly how.

The new research shows that the effect is due to the restoration of lost connections between the nerves and the muscle. These connections, called neuromuscular junctions, are how the brain signals muscles to contract, allowing us to pick up a water glass, jog to the mailbox or hoist a toddler into a

car seat. As we age, some of these connections are lost, causing muscle contractions to become less powerful and muscles to atrophy. People typically lose muscle mass and strength — as much as 10% per decade — after the age of 50.

Conditions other than aging can also destabilize these connections, including the disuse of muscles due to bedrest after illness or injury, or muscle-wasting diseases like spinal muscular atrophy or amyotrophic lateral sclerosis (also known as ALS).

Blau's previous [research](#) showed that a molecule called PGE2 is critical to the function of stem cells in muscle fibers that repair damage — including the microtears from exercise that lead to an increase in muscle mass and strength. They subsequently showed that levels of 15-PGDH, which breaks down PGE2, increase in the muscles with age and that the loss of strength with aging could be overcome by inhibiting the activity of this PGE2-degrading enzyme.

“PGE2 is part of the body's natural healing mechanism, and its levels increase in muscle after injury,” Blau said. “We wanted to learn how age triggers an increase in 15-PGDH, and therefore the degradation and loss of PGE2.”

### **A lack of nerves**

The researchers knew that muscles become less innervated, or infiltrated with nerves, as people and animals age. They wondered if that loss could be what triggers the rising levels of 15-PGDH.

“We found that when you cut the nerve that innervates the leg muscles of mice, the amount of 15-PGDH in the muscle increases rapidly and dramatically,” Blau said. “This was an exciting new insight. But what surprised us most was that when these mice are treated with a drug that inhibits 15-PGDH activity, the nerve grows back and makes contact with the muscle more quickly than in control animals, and that this leads to a faster recovery of strength and function.”

Additional experiments showed that treatment with the drug restored neuromuscular junctions lost during aging and increased muscle strength and function in old laboratory mice. The researchers also identified discrete clumps of 15-PGDH in the muscle fibers of people with several types of neuromuscular disorders suggesting that the enzyme may have a role in causing these human disorders.

Blau and her colleagues plan to investigate at a molecular level how neural growth is stimulated by blocking 15-PGDH activity. Blau has also co-founded a company, Epirium Bio, to develop similar drugs for use in humans. Although her lab is still conducting animal studies, the company hopes to launch a clinical trial within the next year or so.

“Our next steps will be to examine whether blocking 15-PGDH function in people with spinal muscular atrophy can increase lost muscle strength in combination with gene therapy or other treatments,”

Blau said. “We are also looking at ALS to see if something like this might help these patients. It’s really exciting that we are able to affect both muscle function and motor neuron growth.”

The research was supported by the National Institutes of Health (grants K99NS120278, R00NS120278, R01-AG020961, R01-AG069858 and R01-RHG009674), the Canadian Institutes of Health, a Stanford Translational Research and Applied Medicine pilot grant, the Donald E. and Delia B. Baxter Foundation, the Li Ka Shing Foundation, the Milky Way Research Foundation and the California Institute for Regenerative Medicine.

Blau is an inventor on several patents related to the research and a co-founder, consultant and equity holder of Epirium Bio, which has licensed patents regarding 15-PGDH inhibition to improve muscle strength.

---

#### JOURNAL

Science Translational Medicine

#### METHOD OF RESEARCH

Experimental study

#### SUBJECT OF RESEARCH

Animals

#### ARTICLE TITLE

Regeneration of neuromuscular synapses after acute and chronic denervation by inhibiting the gerozyme 15-prostaglandin dehydrogenase

#### ARTICLE PUBLICATION DATE

11-Oct-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. アルツハイマー病と性ホルモンの関連

ラボでの雌動物モデルの使用が重要な発見につながる

日付: 2023年10月17日

ソース: ウェスタン大学オンタリオ校

概要:

アルツハイマー病は特に遅発性のものにかかる患者の2/3を女性が占めている。これまでの研究では、女性のアルツハイマー病は男性よりも重症で進行が速く、認知力の低下（記憶、注意、コミュニケーション能力、意思決定能力の低下）がより急速に進行することが示されている。アルツハイマー病における男女の違いの生物学的基盤はよく理解されていないが、これらの違いを理解することは適切な治療法の開発には必要不可欠である。新しいマウスと人間の研究で、ウェスタン大学の研究者らは、女性の性ホルモンが、アルツハイマー病が脳でどのように現れるかに重要な役割を果たすことを示した。この研究は、「Alzheimer's and Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association」誌に掲載されており、これらのホルモンの関連に焦点を当てた治療戦略の開発の重要性も強調している。この研究は、特に女性の性ホルモン、エストロゲンの一形態であるエストラジオールの役割をよりよく理解する必要があると示唆している。研究者らは、男性と女性は薬物に異なる反応を示し、アルツハイマー病においては異なる過程をたどる。より効果的な治療法を開発するためには、異なる部分を再現できる動物モデルを研究する必要がある、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 > [Researchers reveal link between Alzheimer's and sex hormones | ScienceDaily](#)

## Researchers reveal link between Alzheimer's and sex hormones

Use of female animal models in the lab led to crucial finding

Date:

October 17, 2023

Source:

University of Western Ontario

Summary:

Researchers have shown female sex hormones play a significant role in how Alzheimer's manifests in the brain. The study also highlights the importance of developing therapeutic strategies focused on these hormonal connections. The research indicates a need to



better understand the role of estradiol -- a form of the female sex hormone estrogen, used therapeutically to mitigate menopause symptoms -- in Alzheimer's disease.

## FULL STORY

---

Alzheimer's disease disproportionately affects women, who represent about two-thirds of those diagnosed with the late-onset type of the disease.

Previous research has shown Alzheimer's is also more severe and progresses more rapidly in women, and women with Alzheimer's experience a steeper cognitive decline -- loss of memory, attention, and the ability to communicate and make decisions -- compared to men with the disease.

The biological bases for these differences between men and women with Alzheimer's disease are not well understood. However, understanding them is necessary for developing appropriate therapies.

In a new study in mice and humans, Western University researchers have shown female sex hormones play a significant role in how Alzheimer's manifests in the brain.

The study, published in *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, also highlights the importance of developing therapeutic strategies focused on these hormonal connections. The research indicates a need to better understand the role of estradiol -- a form of the female sex hormone estrogen, used therapeutically to mitigate menopause symptoms -- in Alzheimer's disease.

While the significance of the findings is paramount, the methodology behind them is equally critical, pointing to a necessary shift in scientific approaches.

"To understand how sex hormones play a role in Alzheimer's, we need to study appropriate animal models. Unfortunately, most studies at this level still focus mainly on the male brain. Our research emphasizes the importance of using animal models that reflect, for instance, postmenopausal women, to understand how sex hormones influence Alzheimer's pathology," said Vania Prado, professor, departments of physiology and pharmacology and anatomy & cell biology at Schulich School of Medicine & Dentistry and scientist at Robarts Research Institute.

---

This study was led by graduate student Liliana German-Castelan, under the supervision of Vania Prado.

### **Alzheimer's and the communication system of the brain**

One of the key markers of Alzheimer's disease is the toxic build-up of the protein beta-amyloid in the brain, which eventually disrupts the brain's communications system and impacts cognition.

The new study shows that the brain chemistry of male and female mice regulates beta-amyloid protein in Alzheimer's in different ways, with the hormone estradiol contributing to this variation.

Previous studies on mice and at-risk older individuals have revealed that cholinergic neurons, a type of brain cells that produce the chemical messenger acetylcholine, are particularly vulnerable to the damaging Alzheimer's-associated beta-amyloid accumulation in the brain. Additionally, acetylcholine has been shown to be essential for normal memory and cognition.

While beta-amyloid aggregation impacts the production of acetylcholine, the subsequent loss of this chemical messenger further increases Alzheimer's pathology, creating a vicious loop.

---

The team of Western researchers studied this interaction between changes in brain chemistry and the beta-amyloid protein build-up seen in brains impacted by Alzheimer's.

"Since male and female brains have differences in the cholinergic system, we wanted to see if sex affects this relationship between acetylcholine signalling and the beta-amyloid protein buildup," said Marco Prado, professor, departments of physiology and pharmacology and anatomy and cell biology. Marco Prado, one of the authors of the study, is also the Canada Research Chair in Neurochemistry of Dementia and a scientist at Robarts Research Institute.

### **From bench to real-world: representation of sexes matters**

In this study, the researchers observed differences in beta-amyloid accumulation in male and female mice when changing the levels of cholinergic activity. Additionally, they analyzed brain MRI images of healthy older humans.

Different from most studies in humans, in which the MRI scans of man and women are analyzed together, Western professor Taylor Schmitz and graduate student Hayley Shanks analyzed MRI brain scans and the rate of brain loss for aged men and women independently.

"We observed that the relationship between the integrity of the brain region where cholinergic neurons reside and beta-amyloid accumulation was the same for men and women but was different in male and female mice," said Marco Prado. The researchers suspected that the fact the female mice being studied were not post-menopausal, while women were, could be an attributing factor to the difference.

The lead author of the study, German-Castelan, intrigued by the sex differences, decided to introduce another layer of testing into the mouse models and with the help of Western researcher Robert Gros studied female mice who were closely modelled to represent postmenopausal women. This was done to investigate how the presence or lack of sex hormones could impact the relationship between cholinergic signalling and the beta-amyloid buildup in the brain.

"We found that when the sex hormone estradiol was present, the relationship between acetylcholine and toxic amyloid was lost, but when sex hormones were eliminated in the female mice that relationship reproduced the results seen in humans," said German-Castelan.

These findings also point to the urgent need to study amyloid and cholinergic function in the 'perimenopausal' age range of 40-50 years, which is much younger than the individuals examined in most large-scale studies of Alzheimer's disease. Indeed, the sample examined in this study were closer to the age of 70 on average.

"Which explains why there were differences between the results of male and female mice and men and women in our initial exploration," said German-Castelan.

Researchers emphasized that if they hadn't included female mice in the study, they might have missed crucial information about Alzheimer's and sex differences.

"Women and men respond differently to medications and have a somewhat different journey in Alzheimer's. To develop more effective therapeutics, we need to study animal models that can reproduce different aspects of the journey. Sex hormones and estradiol levels are just one of these factors," said Vania Prado.

Other authors on the study include Western researchers Lisa M. Saksida and Timothy J. Bussey, and Takashi Saito and Takaomi C. Saïdo of RIKEN Center for Brain Science, Japan

---

### **Story Source:**

[Materials](#) provided by [University of Western Ontario](#). Original written by Prabhjot Sohal. *Note: Content may be edited for style and length.*

---

**Journal Reference:**

1. Liliana German-Castelan, Hayley R. C. Shanks, Robert Gros, Takashi Saito, Takaomi C. Saido, Lisa M. Saksida, Timothy J. Bussey, Marco A. M. Prado, Taylor W. Schmitz, Vania F. Prado. **Sex-dependent cholinergic effects on amyloid pathology: A translational study.** *Alzheimer's & Dementia*, 2023; DOI: [10.1002/alz.13481](https://doi.org/10.1002/alz.13481)
-

## 4. 高血圧治療に有効な2つのプロバイオティクス - マウス実験

日付: 2023年10月19日

ソース: アメリカ微生物学会

概要:

「mSystems」誌に今週掲載された City University of Hong Kong の研究では、高血圧治療の有望な方法として特定された2つのプロバイオティクスについて述べている。

研究者らは、高血圧を持つマウスに *Bifidobacterium lactis* と *Lactobacillus rhamnosus* という2つのプロバイオティクスを投与し、血圧を正常なレベルに戻すことに成功した。また、これらのプロバイオティクスが動物の腸内微生物叢をどのように変化させるかを追跡し、その保護効果を説明する可能性のある特定の微生物と代謝経路を特定した。

研究は、プロバイオティクスとプロバイオティクス発酵食品が高血圧の予防に有効である可能性があることを示している。近い将来、大規模な臨床試験が行われ、プロバイオティクスの保護効果が高血圧患者にも適用できるかどうかを確認される予定だ。

高血圧は心血管疾患などの健康問題のリスクを増加させるため、この発見は大変有望である、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 > [Two probiotics identified as promising hypertension treatments \(medicalxpress.com\)](#)

OCTOBER 19, 2023

### Two probiotics identified as promising hypertension treatments

by [American Society for Microbiology](#)



Credit: CCo Public Domain

An estimated 40% of the global adult population have high blood pressure, or hypertension, which puts people at risk of cardiovascular disease and other dangerous health conditions. Recent studies suggest that probiotics may offer a protective effect, but researchers have a limited understanding of why shaping the gut microbiota can regulate blood pressure.

A study published [in \*mSystems\*](#) adds two new strains to the list of potential antihypertensive probiotics.

In experiments on hypertensive mice, treatment with the two probiotics, *Bifidobacterium lactis* and *Lactobacillus rhamnosus*, returned blood pressure to normal levels. The researchers also tracked how those probiotics altered the animals' gut microbial mix over 16 weeks, identifying specific microbes and [metabolic pathways](#) that may help explain the protective effect.

"Accumulated evidence supports an antihypertensive effect of probiotics and probiotic fermented foods in both in vitro and in vivo experiments," said computational biologist Jun Li, Ph.D., at the City University of Hong Kong. Her team worked with that of microbiologist Zhihong Sun, Ph.D., at Inner Mongolia Agricultural University, on the study. "So we believed that the dietary intake of probiotic foods would well supplement traditional hypertension treatment."

Previous studies have connected the rising rates of hypertension worldwide to increasing consumption of sugar. It likely boosts blood pressure through many mechanisms—

increased insulin resistance or salt retention, for example—but in recent years researchers have investigated sugar's effect on the gut microbiome, as well.

In the new study, the researchers tested the two probiotic strains on mice that developed high blood pressure after consuming water mixed with fructose. Over 16 weeks, they measured the animals' blood pressures every four weeks. They found that fructose-fed mice that received either probiotic showed significantly lower blood pressures than those fed a high fructose diet and not treated with probiotics.

In addition, the researchers found no difference between the blood pressure readings of fructose-fed mice that received probiotics and a control group of mice that only drank water. That suggests probiotic interventions would maintain blood pressure at normal levels, Li said.

The researchers used shotgun metagenomic sequencing to probe connections between the altered gut microbiota and the change in blood pressure. They found that a high-fructose diet in the mice led to an increase in Bacteroidetes and a decrease in Firmicutes bacteria; however, treatment with probiotics returned those populations to those found in the control group.

In addition, the analysis identified new microbial signatures associated with blood pressure: Increased levels of Lawsonia and Pyrolobus bacteria, and reduced levels of Alistipes and Alloprevotella, were associated with lower blood pressure.

The researchers are now planning a large clinical trial to see if the protective effect of probiotics extend to people with hypertension. "Probiotics present a promising avenue in preventive medicine," Sun said, "offering potential in regulating hypertension and reshaping our approach to cardiovascular health."

**More information:** *mSystems* (2023). [journals.asm.org/doi/10.1128/msystems.00331-23](https://journals.asm.org/doi/10.1128/msystems.00331-23)

Provided by [American Society for Microbiology](https://www.asmsociety.org/)

---

## 5. マウスが良い親になるかどうかを決めるのは、脳の「育児中枢」にある特定のニューロンの中にインプリントされた遺伝子

日付:2023年10月19日

ソース:PLOS

概要:

10月19日に「PLOS Genetics」誌に掲載された英 Cardiff University の研究者らによる新しい研究は、マウスの親が良い親になるか悪い親になるかは、脳の「育児の中枢」にある特定のニューロンの中のインプリントされた遺伝子に遡ることができることを示している。マウスでは、哺乳類においては珍しい現象であるゲノムのインプリンティングが育児行動に影響を与える可能性があるとの証拠がある。インプリントされた遺伝子は、通常、両親から受け継いだ遺伝子のコピーが細胞内で均等に発現するが、インプリントされた遺伝子では、父親または母親から受け継いだ1つのコピーのみが発現される。

この研究では、研究チームはマウスの親の中枢である視床下部のニューロンのシーケンスデータを使用し、これらの細胞で発現する遺伝子の中には特にインプリントされた遺伝子が多いことを確認し、親に関連付けられていなかった新しいインプリント遺伝子である Magel2 も含まれていることが分かった。さらなる実験では、Magel2 の活性形態のないマウスは、注意を払わない親で、劣った巣を作成することが示された。

新たな研究結果は、ゲノムのインプリンティングがマウスの育児行動をコントロールする重要な役割を果たしていることを示している。興味深いことに、以前の研究では、マウスの子供が Magel2 の父親のバージョンを失うと、これを使って母親の注意を引く超音波の発声が少なくなった。これらの結果は、ゲノムのインプリンティングが母親とその子供の間で育児活動を調整する進化の過程に適応している可能性を支持している。

研究者らは、哺乳類の育児行動を制御する神経回路において、インプリントされた遺伝子がグループとしての重要性を示しており、これらの研究結果は、母親と父親のゲノムが育児行動を異なる方法で操作し、それにより哺乳類の育児行動の進化を形作る可能性がある、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> [Imprinted genes in the 'parenting hub' of the brain determine if mice are good parents | ScienceDaily](#)

### Imprinted genes in the 'parenting hub' of the brain determine if mice are good parents

Study identifies Magel2, a novel imprinted gene that affects nesting behavior

Date:

October 19, 2023

Source:

PLOS

Summary:

Whether a mouse is a good or bad parent can be traced back to imprinted genes in key neurons in the 'parenting hub' in the brain, according to a new study.

#### FULL STORY

---

Whether a mouse is a good or bad parent can be traced back to imprinted genes in key neurons in the "parenting hub" in the brain, according to a new study by Anthony Isles of Cardiff University and colleagues, published October 19 in the journal PLOS Genetics.

In mice, there is some evidence that an unusual phenomenon in mammals called genomic imprinting impacts parenting behavior. Mammals inherit two copies of each gene -- one from each parent -- and usually, each copy is expressed equally in the cell. With imprinted genes, however, only one copy is expressed, either the one inherited from the father or the mother. To confirm that imprinted genes play a role in parenting, Isles' team used sequencing data from neurons in the parenting hub in the hypothalamus of mice. They found that imprinted genes are especially common among the genes expressed in these cells, including *Magel2*, a novel imprinted gene that was not previously linked to parenting. Further experiments showed that mice lacking an active form of *Magel2* were inattentive parents that made subpar nests.

The new findings show that genomic imprinting plays an important role in controlling parenting behavior in mice. Interestingly, previous research has shown that if mouse pups lose the paternal version of *Magel2*, they make fewer ultrasonic vocalizations, which they use to get their mother's attention. Together, these results support the idea that genomic imprinting has evolved to coordinate parenting activities between a mother and her pups.

The authors add: "Our study demonstrates the importance of imprinted genes as a group in neural circuitry that controls parenting behavior in mammals. These findings imply that the maternal and paternal genomes may differentially manipulate parental care for their own ends, and thus shaping the evolution of parenting behavior in mammals."

---

#### Story Source:

Materials provided by **PLOS**. Note: Content may be edited for style and length.

---

#### Journal Reference:

1. Matthew J. Higgs, Anna E. Webberley, Alasdair J. Allan, Moaz Talat, Rosalind M. John, Anthony R. Isles. **The parenting hub of the hypothalamus is a focus of imprinted gene action.** *PLOS Genetics*, 2023; 19 (10): e1010961  
DOI: [10.1371/journal.pgen.1010961](https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1010961)
-



## 6. なぜ一部の男性は精子を作らないのか？ -マウス実験 男性不妊症の根本的な原因の1つが明らかに

日付:2023年10月20日

ソース:ストワーズ医学研究所

概要:

多くのカップルが不妊症に悩む中、その半数以上が男性に起因するとされている。不妊の男性の10%は、ほとんどまたはまったく精子を生成できないという問題を抱えている。

10月20日に「Science Advances」誌で発表されたこの研究は、Stowers Institute for Medical Research とエディンバラ大学の Wellcome Centre for Cell Biology との協力によって行われ、精子形成における問題に関する可能性のある治療法の理論を提供している。

研究は、性的に生殖する多くの生物、人間を含むほとんどの生物種において、精子と卵子を生成するために重要なタンパク質構造である格子状の橋に似た構造を正しく構築する必要があることを説明している。研究チームは、マウスを対象に、この橋の特定の部分を変更することで、不妊症を引き起こすことが示し、同様の問題が精子形成において起こることから、人間の不妊症に関する洞察を提供している。

この研究により、精子と卵子が正しく分離するためには、染色体対を保持し、必要な遺伝子交換が行われる必要があるとあり、この過程でシナプトネマル複合体と呼ばれる大規模なタンパク質構造が形成されることがわかった。研究者らは、この複合体を構成するタンパク質の1つの特定の領域に異なる変異をもたらし、それが不妊症の原因となる可能性があることを予測するモデリング実験を行った。ところ、この実験から、マウスにおける不妊症の原因となる可能性がある1つの変異が確認された。

この研究は、生命に不可欠な非常に基本的なプロセスを理解するために重要な進展をもたらすものであり、男性不妊の原因を明らかにする重要な一歩となる、としている。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

<英文> [Why do some men not produce sperm? | ScienceDaily](#)

## Why do some men not produce sperm?

Scientists uncover one underlying reason for male infertility

Date:

October 20, 2023

Source:

Stowers Institute for Medical Research

Summary:

Millions of couples worldwide experience infertility with half of the cases originating in men. For 10 percent of infertile males, little or no sperm are produced. Now, new research is shedding light on what may be going wrong in the process of sperm formation, leading to potential theories on possible treatments.

## FULL STORY

---

Millions of couples worldwide experience infertility with half of the cases originating in men. For 10% of infertile males, little or no sperm are produced. Now, new research from the Stowers Institute for Medical Research, in collaboration with the Wellcome Centre for Cell Biology at the University of Edinburgh, is shedding light on what may be going wrong in the process of sperm formation, leading to potential theories on possible treatments.

"A significant cause of infertility in males is that they just cannot make sperm," said Stowers Investigator Scott Hawley, Ph.D. "If you know exactly what is wrong, there are technologies emerging right now that might give you a way to fix it."

The study published on October 20, 2023, in *Science Advances* from the Hawley Lab and Wellcome Centre Investigator Owen Davies, Ph.D., may help explain why some men do not make enough sperm to fertilize an egg. In most sexually reproducing species, including humans, a critical protein structure resembling a lattice-like bridge needs to be built properly to produce sperm and egg cells. The team led by former Postdoctoral Research Associate Katherine Billmyre, Ph.D., discovered that in mice, changing a single and very specific point in this bridge caused it to collapse, leading to infertility and thus providing insight into human infertility in males due to similar problems with meiosis.

Meiosis, the cell division process giving rise to sperm and eggs, involves several steps, one of which is the formation of a large protein structure called the synaptonemal complex. Like a bridge, the complex holds chromosome pairs in place enabling necessary genetic exchanges to occur that are essential for the chromosomes to then correctly separate into sperm and eggs.

"A significant contributor to infertility is defects in meiosis," said Billmyre. "To understand how chromosomes separate into reproductive cells correctly, we are really interested in what happens right before that when the synaptonemal complex forms between them."

Previous studies have examined many proteins comprising the synaptonemal complex, how they interact with each other, and have identified various mutations linked to male infertility. The protein the researchers investigated in this study forms the lattices of the proverbial bridge, which has a section found in humans, mice, and most other vertebrates suggesting it is critical for assembly. Modeling different mutations in a potentially crucial region in the human protein enabled the team to predict which of these might disrupt protein function.

The authors used a precise gene editing technique to make mutations in one key synaptonemal complex protein in mice, which allowed the researchers, for the first time, to test the function of key regions of the protein in live animals. Just a single mutation, predicted from the modeling experiments, was verified as the culprit of infertility in mice.

---

"We're talking about pinpoint surgery here," said Hawley. "We focused on a tiny little region of one protein in this gigantic structure that we were pretty sure could be a significant cause of infertility."

Mice have long been used as models for human diseases. From the modeling experiments using human protein sequences, along with the high conservation of this protein structure across species, the precise molecule that caused infertility in mice likely functions the same way in humans.

"What is really exciting to me is that our research can help us understand this really basic process that is necessary for life," said Billmyre.

For Hawley, this research is a true representation of the versatility of the Institute. Hawley's lab typically conducts research in fruit flies, yet the protein discovered in this study was not present in fruit flies and demanded a different research organism to continue. Because of the resources and Technology Centers at the Institute, it was possible to quickly pivot and test the new infertility hypothesis in mice.

"I can't imagine another place where this could happen," said Hawley. "I think it's an amazing example of how the Stowers Institute's dedication toward discovery can yield big results providing important leaps forward in understanding."

Additional authors include Emily A. Kesler, Dai Tsuchiya, Ph.D., Timothy J. Corbin, Kyle Weaver, Andrea Moran, Zulin Yu, Ph.D., Lane Adams, Kym Delventhal, Michael Durnin, Ph.D., and Owen Richard Davies, Ph.D.

This work was funded by the Wellcome Centre for Cell Biology (award: 203149), the Wellcome Senior Research Fellowship (award: 219413/Z/19/Z), and by institutional support from the Stowers Institute for Medical Research.

---

#### Story Source:

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

---

#### Journal Reference:

1. Katherine Kretovich Billmyre, Emily A. Kesler, Dai Tsuchiya, Timothy J. Corbin, Kyle Weaver, Andrea Moran, Zulin Yu, Lane Adams, Kym Delventhal, Michael Durnin, Owen Richard Davies, R. Scott Hawley. **SYCP1 head-to-head assembly is required for chromosome synopsis in mouse meiosis**. *Science Advances*, 2023; 9 (42)  
DOI: [10.1126/sciadv.adi1562](https://doi.org/10.1126/sciadv.adi1562)
-

## 7. 癌のアキレス腱 -マウス実験

### 糖鎖の力を解き放つことが癌免疫療法の鍵を握る

日付:2023年10月25日

ソース:京都大学

概要:

京都大学と横浜市立大学の研究者チームが、癌治療の新たなアプローチの可能性を示す発見をした。

「Frontiers in Immunology」誌のオンライン版に掲載されたこの研究によれば、特定の糖鎖分子が癌細胞の免疫反応に関与しており、その制御を通じて癌免疫療法が進化する可能性があることが示唆されている。

この研究では、Crispr/Cas9 システムにより作製した B4GALT3 ノックアウト (KO) マウスを用いて実験を行った結果、B4GALT3 KO マウスでは、免疫原性の強い腫瘍細胞の増殖が抑制され、腫瘍に浸潤する CD8+T 細胞の数が有意に増加することがわかった。癌細胞に関連する特定の酵素である B4GALT3 はタンパク質に結合する糖分子の連鎖を制御する役割を果たしており、その酵素の不足により、T 細胞表面の糖化が減少し、CD8+免疫細胞が腫瘍組織に浸透することが増加した。

この発見は、糖鎖の制御を通じて癌免疫療法の新たなアプローチを可能にする可能性を示唆しており、癌治療の未来に向けて新たな道を切り開くものと言える。

研究チームは今後、B4GALT3 を中心とした癌治療法の可能性についてさらに探求する予定だとしている。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

---

<英文> [Cancer's sweet Achilles heel | EurekAlert!](#)

NEWS RELEASE 25-OCT-2023

## Cancer's sweet Achilles heel

Unlocking the power of sugar chains holds a key to cancer immunotherapy

[Peer-Reviewed Publication](#)

KYOTO UNIVERSITY

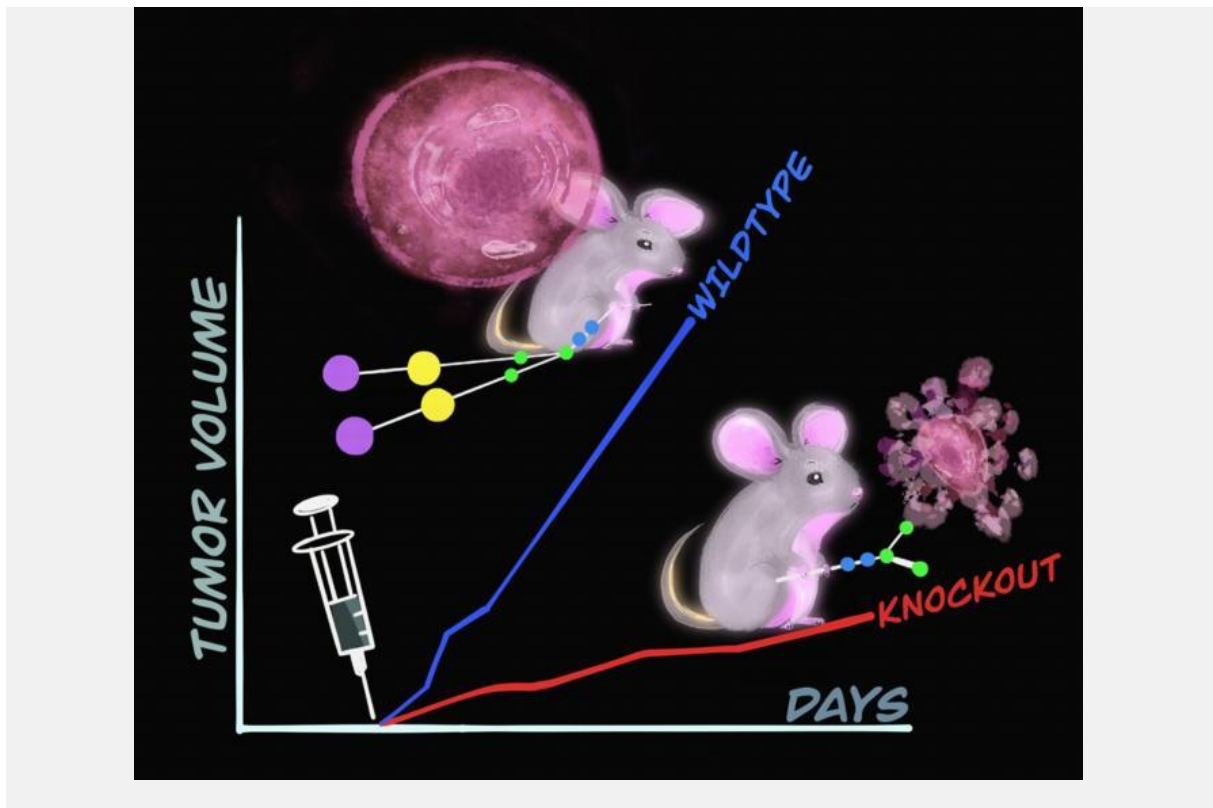


IMAGE:

**WEAKLY IMMUNOGENIC AND STRONGLY IMMUNOGENIC TUMOR CELLS WERE SUBCUTANEOUSLY TRANSPLANTED INTO B4GALT3 KNOCKOUT AND WILD-TYPE MICE TO COMPARE TUMOR CELL GROWTH IN KNOCKOUT AND WILDTYPE MICE.**

[view more](#)

CREDIT: KYOTOU JAKE TOBIYAMA/HENG WEI

Kyoto, Japan -- An old campaign slogan for cough syrup, "It tastes awful. And it works," seemed to imply that any sweet content might have diminished the medicinal effect.

Sweetness, in the case of cancer, appears as a chain of sugar molecules attached to proteins by *beta1,4-galactosyltransferase-3*, or *B4GALT3*. According to the Cancer Genome Atlas, a high expression of this enzyme is associated with noticeably shortened survival rates in several types of immunotherapy cancers, such as neuroblastoma, cervical, and bladder cancer. However, the specific role of *B4GALT3* in the *tumor immune microenvironment* -- or *TIME* -- was still unknown.

Now, a team of researchers at Kyoto University and Yokohama City University has found that *B4GALT3* deficiency in mice *TIME* inhibits tumor growth. The study shows that a significant reduction of *glycosylation* -- a type of protein modification -- on T cell surfaces correlates with increases in *CD8+ immune cells* infiltrating tumors.

"In B4GALT3 knockout or KO mice, we demonstrated the potential of manipulating glycosylation of the T cell surface as a new approach to cancer immunotherapy," says Heng Wei of Kyoto University's Graduate School of Medicine.

By purifying membrane proteins and enzymatically cleaving them to enrich *glycopeptides*, the team could identify the sites and structures of *glycans* -- complex and highly branched sugar chains -- and the amount of *glycoproteins*. The role of glycans has attracted much attention in studies on cancer cells, which proliferate and metastasize, depending on their interaction with their microenvironment.

The team subcutaneously transplanted *weakly immunogenic* and *strongly immunogenic* tumor cells into B4GALT3 knockout and wild-type mice, to examine for tumor cell growth. Only the knockout mice suppressed the growth of strongly immunogenic tumor cells.

In addition, the increased CD8+ T cells in knockout mice secreted anti-cancer compounds *Interferon-γ* and *Granzyme B*.

"We found that the loss of B4GALT3 caused significant fluctuations in gene expression in the immune system, a discovery which has significantly changed the direction of our next phase of research," adds coauthor Chie Naruse.

"We have gained insight into the role of glycans in cancer progression and immune response, inspiring possibilities of B4GALT3-centered cancer therapies," says team leader Masahide Asano.

###

The paper "Beta-1,4-galactosyltransferase-3 deficiency suppresses the growth of immunogenic tumors in mice" appeared on 9 October 2023 in *Frontiers in Immunology*, with doi: 10.3389/fimmu.2023.1272537

### **About Kyoto University**

Kyoto University is one of Japan and Asia's premier research institutions, founded in 1897 and responsible for producing numerous Nobel laureates and winners of other prestigious international prizes. A broad curriculum across the arts and sciences at undergraduate and graduate levels complements several research centers, facilities, and offices around Japan and the world. For more information, please see: <http://www.kyoto-u.ac.jp/en>

---

JOURNAL

Frontiers in Immunology

---

DOI

[10.3389/fimmu.2023.1272537](https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1272537)

---

METHOD OF RESEARCH

Experimental study

---

SUBJECT OF RESEARCH

Animals

---

ARTICLE TITLE

Beta-1,4-galactosyltransferase-3 deficiency suppresses the growth of immunogenic tumors in mice

---

ARTICLE PUBLICATION DATE

9-Oct-2023

---

COI STATEMENT

The authors declare no potential 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. CBD と CBG が痛みを管理するだけでなく、骨折の治癒を促進する可能性 - マウス実験

日付: 2023 年 10 月 26 日

ソース: ペンシルベニア州立大学

概要:

ペンシルベニア州立大学の研究によると、カンナビジオール (CBD) とカンナビゲロール (CBG) は、骨折患者が疼痛を管理するのに役立つ可能性があると考えられている。この研究はマウスを用いて行われ、研究者はこれらのカンナビノイドが骨折の治癒も促進する効果があることを予期せず発見した。

これらの結果は、「Journal of Bone and Mineral Research」誌に掲載されている。

科学者らの推定によると、世界中で年間 1 億 7,800 万人以上の人々が骨折をしている。ペンシルベニア州立大学医学部の整形外科およびリハビリテーション学の准教授である Reyad Elbarbary 氏は、現在の疼痛管理方法、特にアスピリンのような非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) は最適ではないと考えている。その理由として、NSAIDs は疼痛を管理するのに役立つかもしれないが、炎症を抑えるため、骨折の治癒において重要な初期段階を妨げてしまう。炎症を妨げずに疼痛を管理するための代替策が必要だ、と述べている。研究チームの主な目標は、CBD と CBG がマウスの疼痛を和らげる能力を個別に測定することであった。研究チームは、カンナビノイドを骨折治癒と疼痛管理の文脈で分析する初の研究として、これらのカンナビノイドが疼痛管理能力において NSAIDs と同等であることを発見した。しかし、CBD と CBG が骨折治癒プロセスにも役立つことに驚かされた、としている。

研究者らは、骨密度、骨強度、骨折治癒の進行に必要な遺伝子の発現など、骨折治癒プロセスについてのさまざまな要因を調査した。この調査により、カンナビノイドの使用により、初期治療段階では T 細胞表面の糖化の減少と、後期治療段階では骨の新生を強化するために体が鈣物を吸収するプロセスが加速されることが示された。

Elbarbary 氏は、「どちらの治療法も、NSAID 治療よりも骨量の増加と鈣物密度の増加につながり、機能的で健康な新生骨を生み出す」と述べている。

CBD はすでに小児のてんかん治療に承認されているが、骨折に対して成人に適した製剤や投与量を見つけることが次の重要なステップとなる、としている。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

---

< 英文 > [CBD and CBG may promote bone fracture healing, manage pain \(medicalxpress.com\)](#)

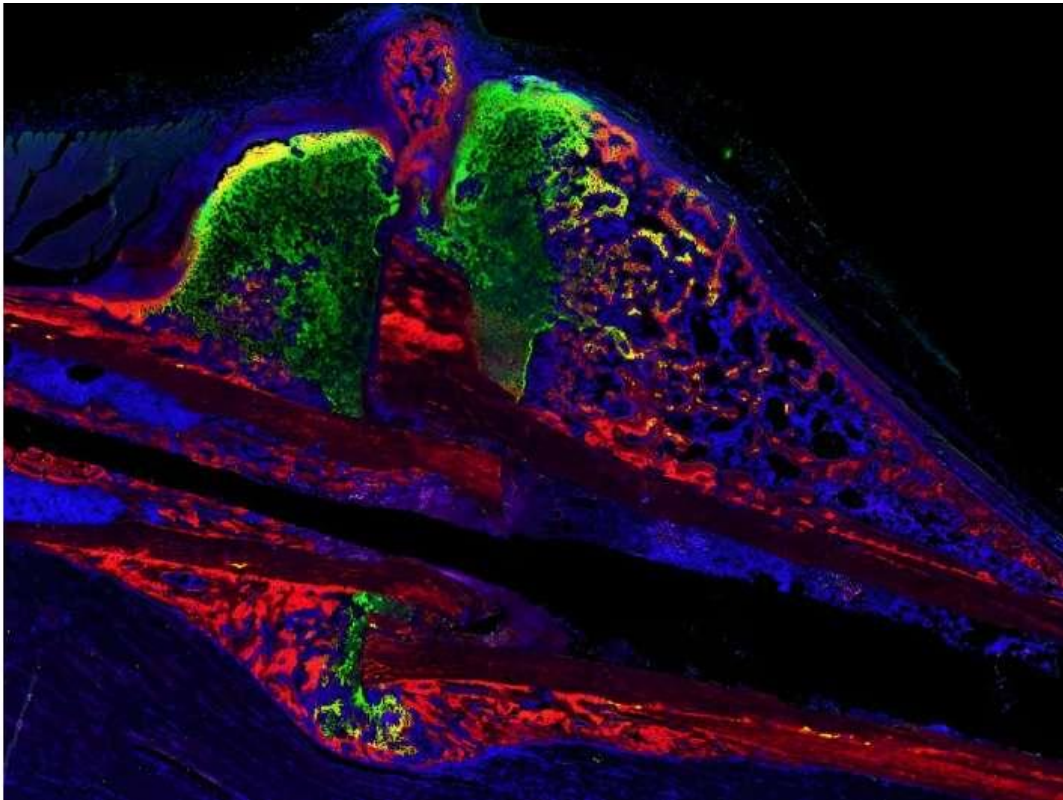
OCTOBER 26, 2023

[Editors' notes](#)

**CBD and CBG may promote bone fracture healing, manage pain**



by Zachary Sweger, [Pennsylvania State University](#)



Penn State College of Medicine researchers are studying how cannabinoids may manage pain and promote bone healing in bone fractures. Fluorescence microscopy reveals how periosteal bone progenitors, which later develop into specialized bone cells that help bone tissue form, appear in healing tissue. Credit: Reyad Elbarbary/Penn State

Cannabidiol (CBD) and cannabigerol (CBG) might someday help bone fracture patients manage their pain, according to a Penn State study. In a study in mice, the researchers unexpectedly found that the cannabinoids also promoted fracture healing.

The results were published in the [Journal of Bone and Mineral Research](#).

Scientists estimate that more than 178 million people suffer from bone fracture injuries annually around the globe. According to corresponding author Reyad Elbarbary, associate professor of orthopedics and rehabilitation at Penn State College of Medicine, current methods for managing pain, often nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) like aspirin, are not optimal.

"NSAIDs may help patients manage pain, but they also reduce inflammation, which is a crucial first step in fracture healing," Elbarbary said. "An alternative for pain management is needed that does not prevent inflammation from occurring."

Elbarbary and his team's primary goal was to measure CBD and CBG's separate abilities to alleviate pain in mice. The team, in what they called the first study to analyze cannabinoids in the context of fracture healing and pain management, found that the cannabinoids were comparable to the NSAIDs in their ability to manage pain.

But they said they were also surprised to find that CBD and CBG helped with the fracture healing process.

With immunofluorescence microscopy, microcomputer tomography imaging and biomechanical testing, the researchers studied the fracture healing process—everything from bone density and bone strength to the expression of genes that are necessary for the progression of fracture healing.

In the early phase of treatment, the cannabinoids were associated with an increase in the abundance of periosteal bone progenitors, which later develop into specialized bone cells that help bone tissue form. During the later phase of healing, CBD and CBG accelerated the process by which the body absorbs minerals to strengthen newly formed bone.

"Both treatments led to higher bone volume fraction and mineral density than with NSAID treatments, which leads to a functional and healthy newly formed bone," Elbarbary said. "We still have a lot to learn about the biological mechanisms behind what we observed."

According to Elbarbary, future research will focus on defining the cellular and molecular processes behind the cannabinoids' role in early and late stages of fracture healing, as well as developing a clinical formulation for use in adult fracture patients. While CBD is already approved by the Federal Drug Administration to treat seizures in children, finding a formulation, or dose, that is suitable for adults in the context of bone fractures will be a critical next step, Elbarbary said.

"There is already robust safety information gathered on CBD," Elbarbary explained. "CBG is more investigational at this stage. It's more likely that CBD would be repurposed for treating fractures once a formulation is found and its efficacy for treatment in the context of bone fractures is determined."

**More information:** Deepak Kumar Khajuria et al, Cannabidiol and Cannabigerol, Nonpsychotropic Cannabinoids, as Analgesics that Effectively Manage Bone Fracture Pain and Promote Healing in Mice, *Journal of Bone and Mineral Research* (2023). DOI: [10.1002/jbmr.4902](https://doi.org/10.1002/jbmr.4902)

**Journal information:** [Journal of Bone and Mineral Research](#)

Provided by [Pennsylvania State University](#)

---