

**Bio News – September, 2023**

In-Vivo Science  
International, Inc.

## 今月の企業関連ニュース/他

### 8/1 武田薬品の肺癌薬 Exkivity の米国承認が Ph3 試験失敗で危機に瀕している

武田薬品の肺癌薬 Exkivity (mobocertinib、モボセルチニブ) の米国での取り急ぎの承認を不動にするための要件である第 3 相試験 (EXCLAIM-2) が無益判定で中止された。

### 8/1 7月の気温、125年で最も高く 温暖化の影響で45年ぶり記録更新

今年の7月は日本の観測史上、最も平均気温が高かったことが、気象庁の観測データの分析から分かった。

### 8/1 がんの経済損失、国内で年2兆8,600億円…1兆円は予防できた可能性

国立がん研究センターなどは1日、がんが社会に与える経済的負担は年間約2兆8,600億円で、うち約1兆円は予防できる可能性のあるがんによるものだったとの推計結果を発表した。「禁煙やワクチン接種など適切な予防対策を行えば、個々人の命を救うだけでなく、経済的な負担の軽減も期待できる」としている。

### 8/2 Biogen のバイオシミラー事業を Samsung Bioepis が買い取る交渉中

### 8/3 長寿のハダカデバネズミ 老化細胞がたまりにくい仕組みを発見 -熊本大など

アフリカ東部に生息するハダカデバネズミの体内では、加齢に伴い蓄積する老化細胞が細胞死を起こしてたまりにくくなっていることを、熊本大学大学院生命科学研究部の三浦恭子教授(長寿動物医科学)らのグループが発見した。寿命が3年ほどのハツカネズミ(マウス)より10倍ほど長寿とされるハダカデバネズミの細胞・個体の仕組みを解明。ヒトでのより安全な老化細胞除去・抗老化技術の開発につながる成果が期待できるという。

### 8/3 米国の黒人、アメリカンインディアン、アラスカ原住民の死亡率は白人より高い

アジア人とラテン系の人々の死亡率は白人より低いという結果となっている。

[Mortality gap exists in 3,110 counties, 5 rac | EurekAlert!](#)

### 8/3 重さ340トン、ペルーで新種クジラの化石発見 史上最重量の生物か

ペルーで見つかった4,000万年近く前に生息していたクジラの一種の部分化石を調査したところ、史上最大の生物であった可能性が浮上している。英科学誌ネイチャー(Nature)に2日、ペルーと欧州の古生物学者チームが論文を掲載した。

### 8/3 ハンセン病、米南東部で風土病化か 経路不明の感染相次ぐ

米南東部のフロリダなどの州で2020年に起きたハンセン病の感染例増加に関する研究論文が、米疾病対策センター(CDC)の医学誌に発表された。感染経路が不明の国内感染が増えており、懸念を生んでいる。

### 8/5 牛・豚肉を体が拒絶 マダニ原因の赤肉アレルギー、米国で拡大中

米国では2010年以降、マダニにかまれたことが原因で、牛肉や豚肉など赤肉へのアレルギー症状を呈するようになった人が最大45万人に上ることが、米疾病対策センター(CDC)の新たな研究結果から明らかになった。

8/7 アステラス製薬の地図状萎縮薬 Izervay を FDA が承認

<https://firstwordpharma.com/story/5767929>

8/7 「未来の科学者」に特別授業 「世界唯一」の統合分子構造解析拠点 東大、分析装置 3 社など参画

東京大学、三井不動産らが開設した分子構造解析の産学連携拠点「FS CREATION」(FSC、千葉県柏市)で 5 日、「未来の科学者」に向けた特別授業が実施された。

8/7 アルツハイマー病の新薬レカネマブ、21 日に承認可否を審議 厚労省

エーザイと米バイオジェンが共同開発したアルツハイマー病の新しい治療薬「レカネマブ(商品名レケンビ)」について、厚生労働省は 7 日、製造販売の承認可否を審議する専門家部会を 21 日に開くと発表した。承認されれば、アルツハイマー病の原因物質の除去を狙う初めての認知症治療薬となる。米国では今年 7 月に正式承認され、高齢者向け公的医療保険への適用が決まった。認知症の前段階である軽度認知障害(MCI)と、軽度認知症の人を対象にした臨床試験(治験)では、薬を 18 カ月使うと偽薬と比べて症状の悪化が 27% 抑えられる結果が出ている。

8/7 国立科学博物館、資金難で寄付集めスタート→1 日で目標 1 億円集まる

標本や資料の収集や保存の費用を集めるため、国立科学博物館(科博)は 7 日、インターネットを通じて寄付を募るクラウドファンディング(CF)を始めた。午前 8 時にウェブサイトを開設したが、午後 5 時過ぎには目標金額の 1 億円を達成した。寄付の募集は 11 月 5 日まで続けるという。

8/8 「質の高い論文数」中国が 2 年連続で世界 1 位に 日本は過去最低の 12 位

研究者による引用回数が上位 1% に入る「トップ論文」の数で中国が 2 年連続の世界 1 位に輝いた。日本は過去最低の 12 位となっている。文部科学省の科学技術・学術政策研究所は、毎年、世界の主要な国の研究開発費や研究者数、論文数などを調査している。その結果をもとに 2021 年までの 3 年間に世界で発表された生物学や物理学などの論文を国ごとに分析した。論文は、ほかの研究者による引用が多いほど内容が注目され質が高いとみなされる。

報告書によると、他の論文に引用された回数が上位 1% に入る「トップ論文」の数は中国が 5,516 本となり、2 年連続で世界 1 位となった。2 位は 4,265 本のアメリカ。日本は去年より 5 本減って 319 本となり 12 位。スペインと韓国に初めて追い越され過去最低の順位となった。引用された回数が上位 10% に入る「注目論文」の数でも、中国が 5 万 4,405 本と 2 年連続の 1 位に、アメリカが 3 万 6,208 本で 2 位となっている。日本はこの分野でも去年より 13 本、論文数を減らし 3,767 本で過去最低の 13 位に順位を落としている。一方、論文の総数では、日本は 3,000 本以上本数を増やし全体の 5 位となる 7 万 775 本であった。世界各国でも論文数は急増していて、中国はおよそ 6 万本増えている。今回の調査では論文がどこの国で引用されているか初めて分析がされた。その結果、中国は他の主要国と比べて国内の論文を引用する割合が高く、アメリカで引用された割合をみると、日本や韓国よりも低くなった。ただ、Nature や Science など、特定の雑誌では、中国のシェア率が増加している。

8/9 国立科学博物館クラウドファンディング、開始 3 日で 5 億円超える

8/9 Merck & Co が大塚製薬との提携を拡大して低分子抗癌剤を探す

大塚製薬の英国子会社 Astex(アステックス)との創薬提携を Merck & Co が拡大する。

<https://firstwordpharma.com/story/5768331>

8/10 釉薬がカテキンの酸化促す 「茶器で味が変わる」実証 -名古屋工業大

名古屋工業大(名古屋市)の研究チームはこのほど、陶磁器表面の釉薬(ゆうやく)が緑茶に含まれるカテキンを酸化させ、紅茶やウーロン茶に含まれる成分をつくることを発見したと発表した。「器で味が変わる」のは科学的根拠があったといえ、風味の変化を楽しめる茶器の開発などが期待できるという。論文は英科学誌サイエンティフィック・リポーツ電子版に掲載された。

8/10 中国の高学歴は低学歴より死亡率が低く、その開きは若い世代ほど大きい

8/10 ジャカルタ、大気汚染が急速に悪化 4日連続で世界最悪

8/11 ソバのゲノム解読、品種改良 モチ性、食料問題解決に期待 -京都大など

京都大などの国際研究グループが、ソバの全遺伝情報(ゲノム)を解読し、もちもちした食感のあるモチ性を持つ品種改良に成功したと発表した。ソバはキヌアなどのように地域の重要作物ながら、育種などの研究が進んでいない「孤児作物」。世界は気候変動と急激な人口増に直面しており、食料問題の解決が期待されるという。論文は10日の英科学誌ネイチャー・プラント電子版に掲載された。

8/11 A型インフルエンザの「万能ワクチン」開発、あらゆる変異に対応…担当者「世界トップの技術」 -住友ファーマなど

次々と変異するA型インフルエンザウイルスに効く「万能ワクチン」を、製薬大手「住友ファーマ」(本社・大阪市)と国立研究開発法人「医薬基盤・健康・栄養研究所」(大阪府茨木市)などのチームが開発した。今年度中にも欧州で臨床試験に向けた手続きを始め、2020年代後半の実用化を目指す。

8/16 少量でも免疫長持ち、「自己増殖型」コロナワクチン 治験結果を公表 -VLP セラピューティクス・ジャパンなど

投与後に体内で成分が増える「自己増殖型(レプリコン)」と呼ばれる新しいタイプの新型コロナウイルスワクチンの治験結果を、バイオ企業のVLPセラピューティクス・ジャパンなどのグループが米専門誌に16日発表した。従来型のmRNAワクチンより、少量の成分で効果が長続きする特徴があるという。独自技術による国産ワクチンの開発につながるかもしれない。

自己増殖型は、ファイザーやモデルナが開発したmRNAワクチンに工夫を加えた「次世代型」だ。従来のmRNAワクチンは、新型コロナウイルスが感染する際に使う「スパイクたんぱく質」の遺伝情報を投与し、体内で起きる免疫反応によってこのたんぱく質に対応する「抗体」を作らせて、本物のウイルスの侵入に備えられるようにする。自己増殖型では、mRNAをコピーして増やす「増殖装置」の設計図も成分に組み込むことで、増殖したmRNAによってたんぱく質を作り、免疫反応を持続的に起こす。

8/16 マイクロプラスチックが人の心臓から初めて発見、汚染の影響が明らかに

学術誌 Environmental Science and Technology に掲載された研究によれば、心臓手術を受けている人間の心臓からマイクロプラスチックが初めて検出された。

8/17 ツクツクボウシの鳴き声に“合いの手” 謎の一端を解明 -九大など

8/18 感染症研究所職員がチフス 菌取り扱い、経路不明

国立感染症研究所は18日、チフス菌を扱う職員が腸チフスを発症したと発表した。研究で感染したかどうかは不明で、保健所が経路を調査中。感染研は菌の取り扱いが適切だったかどうか「確認中」としている。

8/19 ブタの腎臓を脳死の男性に移植 「32日間、良好に機能」 -NY大

遺伝子改変したブタの腎臓を人間に移植した場合の有効性や安全性を調べるために、米ニューヨーク大学の研究チームは 16 日、脳死した 50 代の男性に移植したと発表した。この研究チームによる脳死者へのブタの腎臓移植は 3 例目。今回移植した腎臓は 32 日間、拒絶反応を起こさず良好に機能しており、これまでで最長としている。

#### 8/19 米国 Blue Shield of California が CVS 依存を脱してアマゾン等 5 社の薬剤給付を採用

カリフォルニアの住民に高品質の医療を手頃な値段で提供する非営利健康保険会社 Blue Shield of California が CVS Health の薬剤給付の殆どと縁を切り、代わりにアマゾン薬局 (Amazon Pharmacy) や Mark Cuban Cost Plus Drug Company を含む 5 社を使うことで加入者の薬剤費負担を減らす。

<https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/blue-shield-california-drop-cvs-caremark-pharmacy-benefit-manager-wsj-2023-08-17/>

#### 8/21 猛暑のスイス 上空の「摂氏 0 度ライン」最高高度を更新

欧州を襲っている猛暑の影響で、スイスでは気温が摂氏 0 度になる高度を意味する「0 度ライン」が過去最高の約 5,300 メートルまで押し上げられた。0 度ラインは、スイス西部パイエルネ (Payerne) から 1 日 2 回打ち上げられる気象観測気球を使って気象学者が決定する。スイス気象庁 (メテオスイス、MeteoSwiss) によると、20~21 日夜間の 0 度ラインは標高 5,298 メートルで、昨年 7 月 25 日の 5,184 メートルを超え、「観測が始まった 1954 年以降で最高高度」を記録した。

#### 8/22 エーザイのアルツハイマー新薬、薬価焦点 来月以降議論 政府

エーザイが米製薬大手バイオジェンと共同開発したアルツハイマー型認知症治療薬「レカネマブ」が 21 日、厚生労働省の専門部会で了承された。早期段階の病状進行を遅らせる新薬として保険診療の対象となる見通しで、薬価が今後の焦点となる。9 月以降、中央社会保険医療協議会 (厚労相の諮問機関) で議論する。

#### 8/22 赤ちゃんの RS ウイルス感染を予防 FDA が妊婦向けワクチン (Pfizer 製) 承認

FDA は 21 日、妊婦を対象とした初めての RS ウイルスワクチンの接種を承認した。妊婦が接種することで、生まれてくる赤ちゃんの感染を防ぐという。RS ウイルスはほとんどの乳幼児が感染するが、乳幼児向けのワクチンはない。ワクチンはファイザーが開発、妊娠 32~36 週の妊婦が接種する。ワクチンによってできた抗体が胎盤を通じて生後間もない赤ちゃんに引き継がれることで、感染症から守る。

#### 8/22 未知なる生物、近くにいた 若狭湾で新種のエビ類続々見つかる

京都府北部の若狭湾で、昨年から今年にかけて新種のエビ類の発見が相次いで報告されている。発見場所は過去にも調査を行ってきた地点だが、採集道具や調査頻度の変更が影響したという。これまでの前提を覆す発見に研究者らは「生物相が貧弱とされてきた日本海に、エビ類の未知なる生物多様性がある」と沸き立っている。

#### 8/23 小児がん、全ゲノム解析で診断・治療に活用…東大など 20 病院が研究

#### 8/23 「両目で 1 億円」遺伝子治療薬、保険適用へ 対象は 5 年で 15 人

厚生労働省は 23 日の中央社会保険医療協議会 (中医協) で、遺伝性の視覚障害の治療薬「ルクスターナ注」を公的医療保険の適用対象とし、1 回分の薬の価格を約 4,960 万円にすることを提案し、了承された。眼科領域では初めての遺伝子治療薬。患者の両目に 1 回ずつ投与するため、1 人あたり計約 1 億円の薬価となる。

2017 年に承認された米国では、両目で 85 万ドル (約 1 億 2 千万円) に設定されていた。ノバルティス



社によると、国内で治験を実施する施設数をしぼるなど、可能な限り開発コストを抑えたという。国内最高額は、脊髄(せきずい)性筋萎縮症の治療薬「ゾルゲンスマ」(ノバルティス製)の約1億6,700万円で、ルクスターナは、これに次ぐものになる。

#### 8/23 新型コロナ治療薬の開発で虚偽発表、株価つり上げか…東京地検特捜部が衣料品卸幹部ら聴取

東証スタンダード上場の衣料品卸売会社「プロルート丸光」(大阪)が株価をつり上げる目的で虚偽の事実を公表した疑いがあるとして、東京地検特捜部が、公表に関与した関連会社幹部らを任意で事情聴取したことが関係者の話でわかった。プロルート社に対しては証券取引等監視委員会が昨年11月に強制調査を実施しており、特捜部は金融商品取引法違反(偽計)容疑の適用を視野に、監視委とともに実態解明を進める。

#### 8/23 どの新型コロナウイルスも防ぐ Regeneron (本社:ニューヨーク州)の抗体開発を米国政府が支援

#### 8/23 J&Jの多発性骨髄腫薬 Talvey を欧州も承認

#### 8/24 英国初の子宮移植は「大成功」、外科医らは評価

この子宮移植は今年初めに行われたが、英国時間8月22日に『British Journal of Obstetrics and Gynaecology』(英国産科婦人科学会誌)に掲載された症例報告で初めて公にされた。この手術はオックスフォード大学病院の移植外科医イサベル・キローガ博士と、子宮移植を支援する慈善団体「英国子宮移植協会」の会長でもあるインペリアルカレッジ病院ロンドンの産婦人科医リチャード・スミス教授によって主導された。

#### 8/25 製薬会社と直結してバイオシミラーを作って米国で売る CVS 事業 Cordavis が発足

Cordavis はまず手始めに Sandoz と組み、AbbVie の抗 TNF- $\alpha$  抗体 Humira (adalimumab) のバイオシミラー Hyrimoz を来年 2024 年 1Q に米国で共同販売する。Cordavis の Hyrimoz は Humira の現在の定価の 2 割足らずの値段で販売される。

<https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/cvs-launches-unit-market-co-produce-biosimilars-2023-08-23/>

#### 8/25 Biogen の Tysabri の独 Sandoz 製バイオシミラー Tyruko を FDA が承認

#### 8/25 厚労省に新組織「感染症対策部」 司令塔「統括庁」発足にあわせ

#### 8/25 感染症統括庁トップに栗生俊一氏…コロナ分科会は廃止

#### 8/25 研究開発に懸賞金、経産省 NEDO が本格導入の狙い

経済産業省と新エネルギー・産業技術総合開発機構(NEDO)は2024年度から研究開発事業に懸賞金制度を本格導入する。テーマごとに参加者が研究成果を競い、成果を上げた参加者に賞金を支払う。研究開発の過程ではなく、成果を重視することでイノベーションの創出を後押しする。経産省は24年度予算の概算要求で約12億円を計上する。

#### 8/25 認知症克服へ200億円超 創薬、神経再生の研究強化プロジェクト

日本政府は25日、高齢化が進む中で重要な課題と位置付ける認知症対策で来年度から始める研究開発の国家プロジェクトの全体像を明らかにした。新たな治療薬や簡便な検査法の開発を加速、脳神

経科学の基礎研究推進、神経再生による認知症の克服に向けた研究強化が柱。関連予算として2024年度の概算要求に文部科学省が約93億円を盛り込み、厚生労働省、経済産業省などの計画を合わせて200億円超を計上する。

#### 8/25 皇帝ペンギンひな、大量死か 南極の氷解ける 英研究

南極の氷が解け、皇帝ペンギンのひなが2022年、大量死した可能性がある。英研究者らが24日、論文を科学誌ネイチャー(電子版)に掲載した。繁殖地の氷が消え、ひなが泳げるようになる前に冷たい海に落ちてしまったとみられる。南極の氷は近年、温暖化の影響で減少している。論文を執筆した極地研究機関「英南極調査所(BAS)」のピーター・フレットウェル博士は英BBC放送に対し「温暖化の原因となっている二酸化炭素の排出を減らさなければ、この美しい鳥たちを絶滅の淵に追い込んでしまう」と警告した。

#### 8/26 東京・日本橋を生命科学「聖地」に…再開発で産業創出を意識

東京・日本橋が、「薬の街」として存在感を強めている。江戸時代に薬種商が集まり、現在も武田薬品工業やアステラス製薬といった老舗や、外資系企業が本社を構える。新興企業や学術機関を呼び込んで、イノベーションを起こそうとする動きが活発だ。火付け役は三井不動産。



#### 8/27 来春に統合する東工大と東京医科歯科大、次世代薬開発へ共同組織…がんや認知症向け

来年度に東京科学大として統合する東京工業大と東京医科歯科大が、認知症やがんなどに有効な次世代薬の開発を目指す共同研究組織を年内にも設立することがわかった。薬の合成で優れた技術をもつ東工大と高度な医学研究を行う医歯大が、互いの得意分野を生かして統合効果を最大化する。「医工連携」の第1弾で、複数の製薬企業とも連携し、成果を新産業の創出につなげる。

#### 8/28 日本国内初の「RS ウイルス」ワクチンを了承 60歳以上の成人を対象 厚労省の専門部会

厚生労働省の専門部会は、子どもや高齢者が感染すると肺炎など重症化することがある「RS ウイルス」のワクチンについて、国内での使用を了承した。対象は 60 歳以上の成人で、今後正式に承認されれば、国内で初めての RS ウイルスのワクチンとなる。

イギリスの製薬会社「グラクソ・スミスクライン」が開発した RS ウイルスのワクチンは、60 歳以上の成人を対象に発症を防ぐ効果が期待されている。厚労省の専門部会は、28 日、このワクチンについて国内での使用を認めることを了承した。

#### 8/29 女性の脳から生きた線虫摘出 豪州

オーストラリアで原因不明の腹痛や記憶障害などに悩まされていた女性の脳から、全長 8 センチの生きた線虫が摘出された。世界で初の例だとみられている。

#### 8/30 2021 年の体外受精児、過去最多の約 7 万人 治療のピークは 39 歳

2021 年に体外受精で生まれた子どもは過去最多の 6 万 9,797 人で、前年から 9,416 人増えたことが日本産科婦人科学会のまとめでわかった。学会が 29 日、公表した。

厚生労働省の統計では 21 年の総出生数は 81 万 1,622 人で、11.6 人に 1 人が体外受精で生まれたことになる。20 年は 13.9 人に 1 人で、体外受精で生まれた子どもの割合は増えている。不妊治療は 22 年から公的医療保険の適用が始まっている。

#### 8/30 生命科学企業向け技術開発会社 Danaher(本社:カリフォルニア州サニーバール市)が英の抗体販売会社 Abcam を 57 億ドルで買収

#### 8/30 英国が Roche の皮下注射 Tecentriq を世界初承認

Roche の皮下注射の抗 PD-L1 抗体 Tecentriq(テセントリク; Atezolizumab、アテゾリズマブ)を英国が世界で初めて承認した。米国での Tecentriq 皮下注射の承認審査結果は来月 9 月 15 日までに判明する。

[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. CAR-T 免疫療法、単回投与でマウスの卵巣がんを攻撃
2. グルテンがマウスの脳炎症を引き起こす
3. マウスの「ヒト化」肝臓が慢性疾患の根源を明らかにする
4. マウスの難聴、回復
5. 寒さによって食欲を増進させる脳回路 -マウス実験
6. 断続的な断食でアルツハイマー病が改善  
時間制限された給餌スケジュールをとったマウスは、対照と比較して、記憶力が良く脳内のアミロイドタンパク質の蓄積が少なかった
7. 高脂肪食は腸内細菌を変化させ、マウスの結腸直腸癌リスクを高める  
ソークの科学者らが、高脂肪食を与えたマウスの腸内でより蔓延する特定の微生物と胆汁酸を特定
8. ハダカデバネズミの長寿遺伝子がマウスの寿命を延ばす  
HMW-HA を生成する遺伝子の導入に成功すれば、人間の健康と寿命を改善する道も開かれる

## 1. CAR-T 免疫療法、単回投与でマウスの卵巣がんを攻撃

日付: 2023 年 8 月 3 日

ソース: イリノイ大学アーバナ・シャンペーン校、報道局

概要:

CAR-T 免疫療法は、白血病やリンパ腫などの血液がんには有効だが、固形腫瘍を生じるがんを治療するのは困難である、とされている。今回、この治療法は、適切な標的が特定されれば固形腫瘍に対しても有効である可能性があることが、イリノイ大学アーバナ・シャンペーン校の研究者らが主導した新たな研究で示唆されている。

研究者らは、これまでそのような治療法が利用できなかった進行性の固形腫瘍がんの一種である卵巣がんのマウスモデルに CAR-T を導入することに成功した。「Journal of ImmunoTherapy for Cancer」誌に掲載された研究において、進行期の腫瘍モデルを使用した場合でも、単回投与でも強力な抗腫瘍効果が見られた、としている。

研究者らは、マウスの卵巣がんを死滅させることができることを実証した。そして、この CAR はヒトのがんでも同じ標的を認識するように設計されているため、ヒトでの研究が、この分野の研究にとって論理的な次のステップとなるとして、CAR-T レジメンをヒトがん細胞培養物に対してテストするとともに、固形がんの他の標的候補とそれを発見できる CAR の探索を継続する、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 > [CAR-T immune therapy attacks ovarian cancer in mice with a single dose -- ScienceDaily](#)

# CAR-T immune therapy attacks ovarian cancer in mice with a single dose

Date:

August 3, 2023

Source:

University of Illinois at Urbana-Champaign, News Bureau

Summary:

CAR-T immune therapies could be effective against solid tumors if the right targets are identified, a new study suggests. The researchers successfully deployed CAR-T in a mouse model of ovarian cancer, a type of aggressive, solid-tumor cancer that has eluded such therapies until now.

---

CAR-T immune therapies could be effective against solid tumors if the right targets are identified, a new study led by University of Illinois Urbana-Champaign researchers suggests. The researchers successfully deployed CAR-T in a mouse model of ovarian cancer, a type of aggressive, solid-tumor cancer that has eluded such therapies until now.

"Even with an advanced stage tumor model, even with a single dose, we saw strong anti-tumor effects," said Diana Rose Ranoa, first author of the study published in the *Journal of Immunotherapy for Cancer*. Ranoa is a postdoctoral researcher at the Carl R. Woese Institute for Genomic Biology at Illinois. "There are still a lot of questions to be answered, but this study shows that CAR-T can kill this type of cancer once it recognizes the right target."

T cells are the white blood cells in the immune system that recognize and attack specific foreign invaders to the body. CAR-T therapies use special molecular receptors, called chimeric antigen receptors, that bind to cancer biomarkers. These CARs help a patient's own T cells target the cancer in their body as though it were an outside invader.

While such therapies are effective against blood cancers such as leukemia and lymphoma, cancers that produce solid tumors have remained difficult to treat with CAR-T immune therapies, said study leader David Kranz, a professor emeritus of biochemistry at Illinois. He also is affiliated with the Carl R. Woese Institute for Genomic Biology and with the Cancer Center at Illinois.

"There aren't the same type of targets for these receptors on solid tumors that there are in blood cancers, and it's very difficult to find a target that isn't found in healthy tissues as well," Kranz said. "The other factor is that solid tumor cells have their own way of suppressing the immune response to evade recognition by T cells and other immune cells. A lot of work is being done to try to overcome those two barriers -- finding good targets and finding the right kind of CARs that could recognize those targets."

In the new study, the researchers focused on a carbohydrate found on the surface of solid tumor cells, but not healthy cells. They developed CAR molecules with varying affinity for the molecule and tested them first in ovarian cancer cell cultures, and then in live mice with ovarian cancer tumors.

They found that the receptors with the highest affinity for the carbohydrate were highly effective at helping T cells find and destroy the cancer, shrinking or eliminating tumors after just one intravenous or injected dose -- and continuing to work for months or even more than a year after the initial dose, extending the lives of the mice.

---

"We were surprised that the CAR-T treatment was able to do such a good job at regressing the cancer, not just because it did it for a long period of time, but because we administered the treatment at a late stage of cancer," Kranz said. "In almost all the studies that have been done in the mouse models, you treat very early after you put the tumor in. We were treating well after that, starting at stages like where it is usually diagnosed in human patients."

The researchers hope this and other distinctive factors of the study design may give their treatment greater potential for clinical translation to humans. While the standard for cancer trials in mice is to place human cancer cells in mice whose immune system has been compromised so that the foreign cancer will grow, the Illinois study used mice with functioning immune systems, but targeted a marker present in both mouse and human ovarian cancers.

"Setting up our model in immunocompetent mice allowed us to show how the CAR-T cells behave in the presence of an intact host immune system and to demonstrate that these CARs do not have toxic effects against healthy tissues. The treatment is very specific to the tumor," Ranoa said. "And now we have this CAR that we've demonstrated can kill mouse ovarian cancer -- and it has been engineered to recognize the same target in human cancers. So human studies are the logical next step for this line of research."

The researchers plan to test their CAR-T regimen against human cancer cells cultures, as well as continue searching for other possible targets for solid-tumor cancers and the CARs that could find them.

"In this mouse model there was such a potency that it hopefully can be translated to human patients," Kranz said. "To get something so specific against the tumor that doesn't have major side effects for the patient, that's the holy grail."

---

### Story Source:

[Materials](#) provided by [University of Illinois at Urbana-Champaign, News Bureau](#). Original written by Liz Ahlberg Touchstone. *Note: Content may be edited for style and length.*

---

### Journal Reference:

1. Diana Rose E Ranoa, Preeti Sharma, Claire P Schane, Amber N Lewis, Edward Valdez, Venkata V V R Marada, Marlies V Hager, Will Montgomery, Steven P Wolf, Karin Schreiber, Hans Schreiber, Keith Bailey, Timothy M Fan, Paul J Hergenrother, Edward J Roy, David M Kranz. **Single CAR-T cell treatment controls disseminated ovarian cancer in a syngeneic mouse model.** *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, 2023; 11 (5): e006509 DOI: [10.1136/jitc-2022-006509](https://doi.org/10.1136/jitc-2022-006509)
-

## 2. グルテンがマウスの脳炎症を引き起こす

日付: 2023年8月8日

ソース: オタゴ大学

概要:

オタゴ大学の研究者らは、小麦グルテンがマウスの脳炎症を引き起こすことを発見した。「Journal of Neuroendocrinology」誌に発表されたこの研究は、世界初の発見と考えられており、人間の生理学にとって重要である可能性がある。マウスは人間の生理学を研究するための優れたモデルであり、人間と非常に似た循環系、生殖系、消化系、ホルモン系、神経系を持っている。つまり、マウスで見つかったのと同じ炎症が人間でも起こる可能性は充分ある、と警告している。

この研究では、4.5パーセントのグルテンを強化した低脂肪食(LFD)と呼ばれる標準的な食事(人間の1日の平均摂取量と一致)、または4.5パーセントのグルテンを強化した高脂肪食(HFD)が雄マウスの体重、代謝マーカー、中枢炎症に変化をもたらすかどうかを調査した。以前の研究では、グルテンがマウスの腸神経系と胃腸管の体重増加と炎症を促進することが示されていたが、今回は脳に対するグルテンの影響を調査した。結果として、高脂肪食を与えたマウスにグルテンを与えた場合のグルテンの中程度の肥満誘発効果が確認された。また、グルテン誘発性の視床下部(脳)炎症については初めて報告できることとなった、としている。

グルテンが人間の視床下部の炎症を引き起こし、それによって脳に損傷を与えた場合、体重の増加や血糖値の調節障害など、長期的には悪影響を及ぼす可能性がある。さらにこれらの影響が持続すると、記憶機能障害などのリスクが悪化する可能性がある。ただ、なぜこのようなことが起こるのかは不明であり、今後の更なる研究が必要だとしている。また、研究者らは、この発見は人々が突然グルテンの摂取をやめるべきであることを意味するものではないとも言っている。今後の研究では、マウスでの発見が人間にも当てはまるかどうか、またグルテン誘発性のアストログリオーシスやミクログリオーシスがグルテン過敏症の人にも発症する可能性があるかどうかを明らかにする必要がある、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> [Laboratory research finds gluten caused brain inflammation in mice -- ScienceDaily](#)

# Laboratory research finds gluten caused brain inflammation in mice

Date:

August 8, 2023

Source:



University of Otago

Summary:

Researchers have found wheat gluten causes brain inflammation in mice.

## FULL STORY

---

In what is believed to be a world first discovery, University of Otago researchers have found wheat gluten causes brain inflammation in mice.

The research, led by Associate Professor Alex Tups, and published in *the Journal of Neuroendocrinology*, may be of importance for human physiology.

"Mice are an excellent model to study human physiology. They have a very similar circulatory, reproductive, digestive, hormonal and nervous system.

"So, it is quite possible that the same inflammation we found in mice could happen in humans."

The study investigated whether a standard diet, referred to as low fat diet (LFD), enriched with 4.5 per cent gluten (matching human average daily consumption), or a high fat diet (HFD), enriched with 4.5 per cent gluten, alters body weight, metabolic markers or central inflammation in male mice.

"Gluten, which is found in cereals such as wheat, rye and barley, makes up a major dietary component in most western nations.

"While previous studies have shown gluten promotes body mass gain and inflammation in mice in the enteric nervous system and gastrointestinal tract, we investigated the impact of gluten on the brain."

While somewhat expectedly, the study confirmed a "moderate obesogenic effect of gluten when fed to mice exposed to a high fat diet, for the first time we can report gluten-induced hypothalamic (brain) inflammation," Associate Professor Tups says.

---

"The brain has two types of immune cells similar to macrophages in the blood. These are called astrocytes and microglia. We found that gluten as well as HFD increases the number of those immune cells. The effect of gluten added to normal diet increased the cell number to the same extent as if mice were fed an HFD. When gluten was added to the HFD, the cell number went up even further."

The hypothalamic region of the brain is vital for coordinating basic metabolic functions like body weight regulation and blood sugar regulation.

"If gluten led to hypothalamic inflammation in humans and therefore brain damage, it can be bad in the long run, such as increase in body weight and impaired blood sugar regulation. If these effects became persistent they might exacerbate the risk of e.g. impaired memory function which is linked to disturbed blood sugar regulation.

Why this is happening is not known, he says.

"This is entirely new and so we don't know yet why it is the case.

"It could be that digestion resistant components of wheat of gluten can lead to an immune response as seen in celiac patients that then manifests in the brain. These are early days and we need future studies to confirm whether this has implications for celiac or gluten sensitive people."

However, Associate Professor Tups says the finding does not mean people should suddenly stop eating gluten.

---

"We are not saying that gluten is bad for everyone. For gluten tolerant people to go entirely gluten free may have health implications that may outweigh potential benefits. Often people don't consume wholefoods and highly processed gluten free products are often low in fibre and high in sugar.

"We are saying that future studies need to reveal whether our findings in mice are translatable to humans and whether gluten-induced astro- and microgliosis may also develop in gluten sensitive individuals."

---

#### Story Source:

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

---

#### Journal Reference:

1. Mohammed Z. Rizwan, Romy Kerbus, Kaj Kamstra, Pramuk Keerthisinghe, Alexander Tups. **Dietary wheat gluten induces astro- and microgliosis in the hypothalamus of male mice**. *Journal of Neuroendocrinology*, 2023; DOI: [10.1111/jne.13326](https://doi.org/10.1111/jne.13326)
-

### 3. マウスの「ヒト化」肝臓が慢性疾患の根源を明らかにする

日付: 2023年8月8日

ソース: イェール大学

概要:

コネチカット州ニューヘブンのイェール大学の研究者らは、生きたマウスで機能的な「ヒト化」肝臓を作製した。この成果は、科学者がコレステロール値を調節し、米国の何千万人もの人々を苦しめる慢性肝疾患を治療するためのヒト特有のメカニズムを発見するのに役立つ、としている。この研究結果は、8月9日付けで「Cell」誌に掲載されている。アルコール性および非アルコール性肝疾患、がん、ウイルス性肝炎、線維症、がんなどの慢性肝疾患は、世界中で15億人以上の人々に影響を与えている。米国では、人口の推定30~40%が非アルコール性脂肪肝疾患と診断されている。しかし、肝疾患を動物モデルで研究することは困難で、たとえば、マウスの肝臓は人間の肝臓とは異なる機能を果たしている。そこで、この研究では、フラベル研究所の准研究員エレアナ・カフェ率いる科学者チームが、ヒト肝臓の前駆幹細胞と肝細胞として知られる成熟細胞を使用して、マウスモデルで完全なヒト化肝臓を作成した。研究者らによると、ヒト化肝臓は、健康な人間の肝臓と同様のサイズ調整された形状に発達し、同様の細胞機能を実行したという。ヒト化肝臓の細胞機能を操作して、ヒトの線維症や非アルコール性脂肪肝疾患を模倣することも可能であると報告されている。研究者らによると、ヒト化肝臓モデルは、慢性疾患の治療を目的とした実験薬の安全性を評価しようとしている製薬会社がすぐに使用できる。彼らの長期的な目標は、個人に多大な負担を与えるすべての肝疾患を予測、予防、治療する方法を見つけることだ、としている。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

<英文> [YALE EMBARGOED NEWS: 'Humanized' liver in mic | EurekAlert!](#)

NEWS RELEASE 9-AUG-2023

## YALE EMBARGOED NEWS: 'Humanized' liver in mice reveals roots of chronic diseases

[Peer-Reviewed Publication](#)

YALE UNIVERSITY

**New Haven, Conn.** — Yale researchers have created a functional “humanized” liver in living mice that will help scientists find human-specific mechanisms for regulating cholesterol levels and potentially for treating chronic liver diseases afflicting tens of millions of people in the United States.

The findings are published Aug. 9 in the journal *Cell*.

Chronic liver diseases such as alcoholic and non-alcoholic liver disease, cancer, viral hepatitis, fibrosis, and cancer affect more than 1.5 billion people worldwide. In the U.S., an estimated 30 to 40% of the population has been diagnosed with non-alcoholic fatty liver disease alone. Yet liver disease has been difficult to study in animal models. The livers of mice, for instance, perform different functions than those of humans.

“Inside the liver multiple human cell types talk in their own language,” said senior author Richard Flavell, Sterling Professor of Immunobiology at Yale School of Medicine and investigator for the Howard Hughes Medical Institute. “Mouse and human cells talk in different languages, but we have enabled human liver cells to speak in their own language within living mice.”

For the study, a team of scientists led by [Eleanna Kaffe](#), an associate research scientist in Flavell’s Lab, used progenitor stem cells and mature cells known as hepatocytes from a human liver to create a complete human liver in a mouse model. The humanized liver, researchers said, developed into similar size-adjusted shape and carried out similar cellular functions as a healthy human liver. The cellular functions in the humanized liver could also be manipulated to mimic human fibrosis and non-alcoholic fatty liver disease, the researchers report.

The researchers also found that essential liver metabolism is controlled by activity in endothelial cells, which line blood vessels that feed the liver. Those endothelial cells, they said, secrete a signaling molecule called Wnt which regulates cholesterol transport to hepatocytes for the synthesis of bile acid. The transport of cholesterol to hepatocytes is an important mechanism that reduces excess blood cholesterol levels in humans.

According to the researchers, the humanized liver model can be used immediately by drug companies seeking to assess safety of experimental drugs designed to treat chronic diseases.

“However, our long-term goal is to find ways to predict, prevent, and treat all liver diseases, which take such a huge toll on individuals,” the authors said.

---

JOURNAL

Cell

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

---

## 4. マウスの難聴、回復

日付: 2023年8月10日

ソース: キングズ カレッジ ロンドン

概要:

キングス・カレッジ・ロンドンの The Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience (IoPPN)の新しい研究は、マウスの難聴を回復させることに成功した。

米国科学アカデミー紀要に掲載されたこの研究は、遺伝的アプローチを用いて Spns2 遺伝子に欠陥のあるマウスの難聴を修復し、低域と中域周波数で聴力を回復させた。研究者らは、この概念実証研究は、遺伝子活性の低下に起因する聴覚障害が可逆的である可能性を示唆していると述べている。

研究者らは、不活性な Spns2 遺伝子を持つマウスを飼育。次に、遺伝子を活性化するためにさまざまな年齢のマウスに特別な酵素を与えたところ、聴力が改善した。これは、Spns2 が若い年齢で活性化されたときに最も効果的であることが判明し、研究者が介入を提供するまでの時間が長くなるほど、遺伝子活性化のプラスの効果は弱くなることも分かった。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

---

< 英文 > [Researchers reverse hearing loss in mice \(medicalxpress.com\)](#)

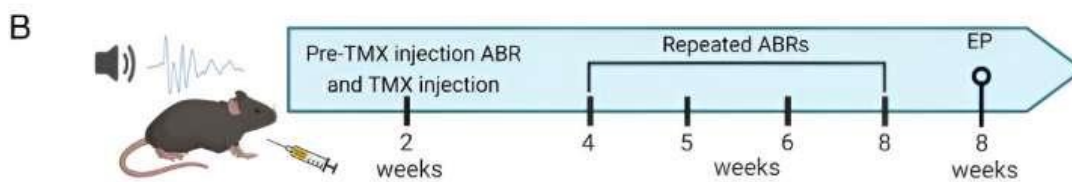
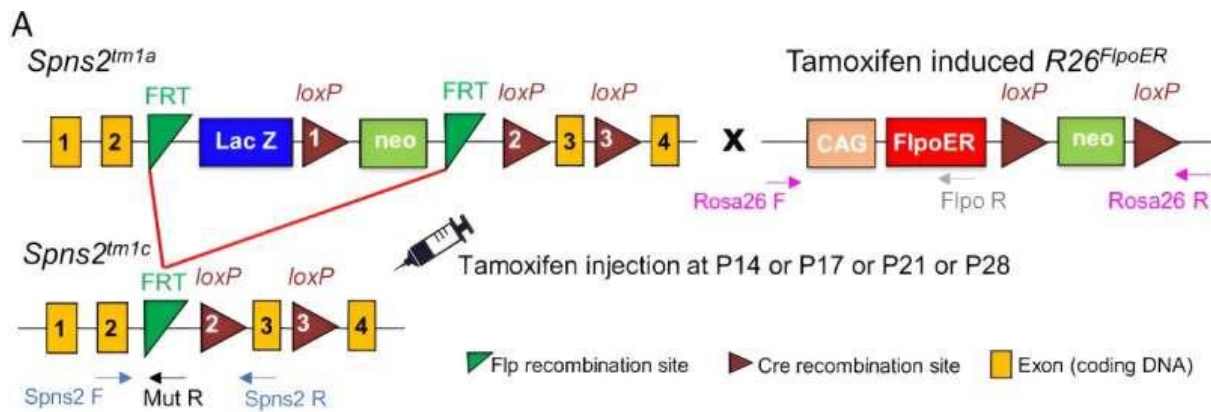
AUGUST 9, 2023

[Editors' notes](#)

# Researchers reverse hearing loss in mice

by [King's College London](#)





(A) Diagram showing the design of the *Spns2<sup>tm1a</sup>* and *Spns2<sup>tm1c</sup>* alleles. Yellow boxes show exons, green triangles show FRT sites, brown triangles show loxP sites, blue and green boxes show the neomycin resistance and *LacZ* genes, and arrows marked F and R indicate the locations of the genotyping primer sites. Upon tamoxifen injection, in the mice carrying the *R26<sup>FlpoER</sup>* allele, the Flpo recombinase induces recombination between the FRT sites, and the mutagenic cassette is deleted, resulting in the generation of the *Spns2<sup>tm1c</sup>* allele which is functional. (B) Diagram showing the experimental design of this study, using 2 wk as the starting time point as an example. ABRs were recorded at P14, P17, P21, or P28 prior to intraperitoneal tamoxifen injection (TMX, dose 0.2 mg/g). Repeated ABR tests were performed up to 8 wk old when the EP was also measured as a terminal procedure. Diagram generated in BioRender. Credit: *Proceedings of the National Academy of Sciences* (2023). DOI: 10.1073/pnas.2307355120

New research from The Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience (IoPPN) at King's College London has successfully reversed hearing loss in mice.

The research, titled "Reversal of an existing hearing loss by gene activation in *Spns2* mutant mice" and published in *Proceedings of the National Academy of Sciences*, used a genetic approach to fix deafness in mice with a defective *Spns2* gene, restoring their hearing abilities in low and middle frequency ranges. Researchers say this proof-of-concept study suggests that hearing impairment resulting from reduced gene activity may be reversible.

More than half of adults in their 70s experience significant hearing loss. Impaired hearing is associated with an increased likelihood of experiencing depression and cognitive decline, as well as being a major predictor of dementia. While hearing aids and cochlear implants may be useful, they do not restore normal hearing function, and neither do they halt disease progression in the ear. There is a significant unmet need for medical approaches that slow down or reverse hearing loss.

Researchers in this study bred mice with an inactive Spns2 gene. Mice were then provided with a special enzyme at differing ages to activate the gene after which their hearing improved. This was found to be most effective when Spns2 was activated at a young age, with the positive effects of gene activation becoming less potent the longer the researchers waited to provide the intervention.

“Degenerative diseases such as progressive hearing loss are often believed to be irreversible, but we have shown that at least one type of inner ear dysfunction can be reversed. We used a genetic method to show this reversal as a proof-of-concept in mice, but the positive results should encourage research into methods like gene therapy or drugs to reactivate hearing in people with a similar type of hearing loss,” says Professor Karen Steel, professor of sensory function at King’s IoPPN and the study’s senior author.

Dr. Elisa Martelletti, the study’s first author from King’s IoPPN said, “Seeing the once-deaf mice respond to sounds after treatment was truly thrilling. It was a pivotal moment, demonstrating the tangible potential to reverse hearing loss caused by defective genes. This groundbreaking proof-of-concept study unlocks new possibilities for future research, sparking hope for the development of treatments for hearing loss.”

**More information:** Elisa Martelletti et al, Reversal of an existing hearing loss by gene activation in Spns2 mutant mice, *Proceedings of the National Academy of Sciences* (2023). [DOI: 10.1073/pnas.2307355120](https://doi.org/10.1073/pnas.2307355120)

**Journal information:** [Proceedings of the National Academy of Sciences](#)

Provided by [King's College London](#)

---

## Explore further

[Gene therapy rescues hearing for the first time in aged mouse models](#)

---

## 5. 寒さによって食欲を増進させる脳回路 - マウス実験

日付: 2023年8月16日

ソース: スクリプス研究所

概要:

スクリプス研究所の神経科学者らは、哺乳類が低温にさらされるともっと食べたくなる脳回路を特定した。

哺乳類は寒さにさらされると、正常な体温を維持するために自動的により多くのエネルギーを消費する。この寒さによって活性化されるエネルギー消費量の増加は、食欲と摂食量の増加を引き起こすが、これを制御する具体的なメカニズムは不明であった。

8月16日に「Nature」誌に報告されたこの新しい研究では、研究者らはマウスの寒さに関連した食物を求める行動の「スイッチ」として働くニューロンの集団を特定した。この発見は、代謝の健康と体重減少のための潜在的な治療法につながる可能性がある、としている。

研究チームは、視床正中線の剣状核 (xiphoid nucleus, Xi) と呼ばれる特定のニューロン群に焦点を当て、マウスが寒さによる無気力状態から餌を探すために動き出す直前に、寒冷条件下でこれらのニューロンの活動が急増することを示した。研究者らがこれらのニューロンを人為的に活性化させたところ、寒い時と同様にマウスの食物探索は増加したが、他の活動は増加しなかった。同様に、研究チームがこれらのニューロンの活動を阻害すると、マウスの食物探索が減少した。Xiの神経は側坐核を行き先としており、Xiから側坐核への伝達が寒いところでの食を求める行動を誘う、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 > [How cold temperatures trigger the brain to boost appetite -- ScienceDaily](#)

# How cold temperatures trigger the brain to boost appetite

Date:

August 16, 2023

Source:

Scripps Research Institute

Summary:

Scientists' discovery could lead to new weight loss and metabolic health treatments.

---

## Neuroscientists at Scripps Research have identified brain circuits that make mammals want to eat more when they are exposed to cold temperatures.

Mammals automatically burn more energy to maintain normal body temperature when exposed to cold. This cold-activated increase in energy expenditure triggers an increase in appetite and feeding, although the specific mechanism controlling this had been unknown. In the new study, reported on August 16, 2023, in *Nature*, the researchers identified a cluster of neurons that work as a "switch" for this cold-related, food-seeking behavior in mice. The discovery could lead to potential therapeutics for metabolic health and weight loss.

"This is a fundamental adaptive mechanism in mammals and targeting it with future treatments might allow the enhancement of the metabolic benefits of cold or other forms of fat burning," says study senior author Li Ye, PhD, associate professor and the Abide-Vividion Chair in Chemistry and Chemical Biology at Scripps Research.

The study's first author was Ye Lab postdoctoral research associate Neeraj Lal, PhD.

Because exposure to cold leads to enhanced energy burning to stay warm, cold water immersion and other forms of "cold therapy" have been explored as methods for losing weight and improving metabolic health. One drawback of cold therapies is that humans' evolved responses to cold are not designed to cause weight loss (an effect that could have been fatal during the frequent periods of food scarcity in pre-modern times). Cold, like dieting and exercise, increases appetite to counteract any weight-loss effect. In the study, Ye and his team set out to identify the brain circuitry that mediates this cold-induced appetite increase.

One of their first observations was that, with the onset of cold temperatures (from 73F to 39F), mice increase their food seeking only after a delay of about six hours, suggesting this behavioral change is not simply a direct result of cold sensing.

Using techniques called whole-brain clearing and light sheet microscopy, the researchers compared the activity of neurons across the brain during cold versus warm conditions. Soon they made a key observation: While most of the neuronal activity across the brain was much lower in the cold condition, portions of a region called the thalamus showed higher activation.

---

Eventually, the team zeroed in on a specific cluster of neurons called the xiphoid nucleus of the midline thalamus, showing that activity in these neurons spiked under cold conditions just before the mice stirred from their cold-induced torpor to look for food. When less food was available at the onset of the cold condition, the activity increase in the xiphoid nucleus was even greater -- suggesting that these neurons respond to a cold-induced energy deficit rather than cold itself.

When the researchers artificially activated these neurons, the mice increased their food-seeking, but not other activities. Similarly, when the team inhibited the activity of these neurons, the mice decreased their food-seeking. These effects appeared only under the cold condition, implying that cold temperatures provide a separate signal that must also be present for appetite changes to occur.

In a last set of experiments, the team showed that these xiphoid nucleus neurons project to a brain region called the nucleus accumbens -- an area long known for its role in integrating reward and aversion signals to guide behavior, including feeding behavior.

Ultimately, these results may have clinical relevance, Ye says, for they suggest the possibility of blocking the usual cold-induced appetite increase, allowing relatively simple cold exposure regimens to drive weight loss much more efficiently.

"One of our key goals now is to figure out how to decouple the appetite increase from the energy-expenditure increase," he says. "We also want to find out if this cold-induced appetite-increase mechanism is part of a broader mechanism the body uses to compensate for extra energy expenditure, for example after exercise."

*"Xiphoid nucleus of the midline thalamus controls cold-induced food seeking" was co-authored by Neeraj Lal, Samarth Aggarwal, Alan Zhang, Kristina Wang, Tianbo Qi, Zhengyuan Pang, Dong Yang, Victoria Nudell, and Li Ye, all of Scripps Research; Phuong Le and Gene Yeo of the University of California -- San Diego; and Alexander Banks of Beth Israel Deaconess Medical Center.*

*Funding was provided by the National Institutes of Health (DP2DK128800, DK114165, DK124731, DK134609, MH132570), the Dana Foundation, the Whitehall Foundation, the Baxter Foundation and the Abide-Vividion Endowment.*

---

#### **Story Source:**

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

---

#### **Journal Reference:**

1. Neeraj K. Lal, Phuong Le, Samarth Aggarwal, Alan Zhang, Kristina Wang, Tianbo Qi, Zhengyuan Pang, Dong Yang, Victoria Nudell, Gene W. Yeo, Alexander S. Banks, Li Ye. **Xiphoid nucleus of the midline thalamus controls cold-induced food seeking**. *Nature*, 2023; DOI: [10.1038/s41586-023-06430-9](https://doi.org/10.1038/s41586-023-06430-9)
-



## 6. 断続的な断食でアルツハイマー病が改善

時間制限された給餌スケジュールをとったマウスは、対照と比較して、記憶力が良く脳内のアミロイドタンパク質の蓄積が少なかった

日付: 2023年8月21日

ソース: カリフォルニア大学サンディエゴ校

概要:

アルツハイマー病の特徴の1つとして、身体の概日リズム、つまり生理学的プロセスの多くを調節する体内時計の乱れがある。アルツハイマー病患者のほぼ80%が、睡眠困難や夜間の認知機能の悪化などの問題を経験している。しかしながら、アルツハイマー病のこの側面を標的とした既存の治療法がないのが現実だ。

カリフォルニア大学サンディエゴ医学部の研究者らによる新しい研究は、アルツハイマー病に見られる概日リズムの乱れを、時間制限食、つまり摂取する食物の量の制限はしないで毎日の食事時間を制限することに重点を置いた断続的断食の一種で、アルツハイマー病に見られる概日リズムの乱れを修正することが可能であることをマウスで示した。

「Cell Metabolism」誌に8月21日に掲載されたこの研究では、時間制限されたスケジュールで餌を与えられたマウスは、記憶力の向上と脳内のアミロイドタンパク質の蓄積の減少を示した。著者らは、この発見はおそらくヒトでの臨床試験につながるだろうと述べている。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

---

< 英文 > [Intermittent fasting improves Alzheimer's pathology, study shows: Mice on a time-restricted feeding schedule had better memory and less accumulation of amyloid proteins in the brain compared to controls -- ScienceDaily](#)

## Intermittent fasting improves Alzheimer's pathology, study shows

Mice on a time-restricted feeding schedule had better memory and less accumulation of amyloid proteins in the brain compared to controls

Date:

August 21, 2023

Source:

University of California - San Diego

Summary:

New results suggest that intermittent fasting could be an effective treatment approach for Alzheimer's disease. Mice fed on a time-restricted schedule had better memory and less accumulation of amyloid proteins in the brain compared to controls.

## FULL STORY

---

One of the hallmarks of Alzheimer's disease is disruption to the body's circadian rhythm, the internal biological clock that regulates many of our physiological processes. Nearly 80% of people with Alzheimer's experience these issues, including difficulty sleeping and worsening cognitive function at night. However, there are no existing treatments for Alzheimer's that target this aspect of the disease.

A new study from researchers at University of California San Diego School of Medicine has shown in mice that it is possible to correct the circadian disruptions seen in Alzheimer's disease with time-restricted feeding, a type of intermittent fasting focused on limiting the daily eating window without limiting the amount of food consumed.

In the study, published August 21, 2023 in *Cell Metabolism*, mice that were fed on a time-restricted schedule showed improvements in memory and reduced accumulation of amyloid proteins in the brain. The authors say the findings will likely result in a human clinical trial.

"For many years, we assumed that the circadian disruptions seen in people with Alzheimer's are a result of neurodegeneration, but we're now learning it may be the other way around -- circadian disruption may be one of the main drivers of Alzheimer's pathology," said senior study author Paula Desplats, PhD, professor in the Department of Neurosciences at UC San Diego School of Medicine. "This makes circadian disruptions a promising target for new Alzheimer's treatments, and our findings provide the proof-of-concept for an easy and accessible way to correct these disruptions."

Alzheimer's disease affects more than 6 million Americans, and it is considered by many to be the biggest forthcoming health challenge in the United States. People with Alzheimer's experience a variety of disruptions to their circadian rhythms, including changes to their sleep/wake cycle, increased cognitive impairment and confusion in the evenings, and difficulty falling and staying asleep.

"Circadian disruptions in Alzheimer's are the leading cause of nursing home placement," said Desplats. "Anything we can do to help patients restore their circadian rhythm will make a huge difference in how we manage Alzheimer's in the clinic and how caregivers help patients manage the disease at home."

Boosting the circadian clock is an emerging approach to improving health outcomes, and one way to accomplish this is by controlling the daily cycle of feeding and fasting. The researchers tested this strategy in a mouse model of Alzheimer's disease, feeding the mice on a time-restricted schedule where they were only allowed to eat within a six-hour window each day. For humans, this would translate to about 14 hours of fasting each day.

---

Compared to control mice who were provided food at all hours, mice fed on the time-restricted schedule had better memory, were less hyperactive at night, followed a more regular sleep schedule and experienced fewer disruptions during sleep. The test mice also performed better on

cognitive assessments than control mice, demonstrating that the time-restricted feeding schedule was able to help mitigate the behavioral symptoms of Alzheimer's disease.

The researchers also observed improvements in the mice on a molecular level. In mice fed on a restricted schedule, the researchers found that multiple genes associated with Alzheimer's and neuroinflammation were expressed differently. They also found that the feeding schedule helped reduce the amount of amyloid protein that accumulated in the brain. Amyloid deposits are one of the most well-known features of Alzheimer's disease.

Because the time-restricted feeding schedule was able to substantially change the course of Alzheimer's in the mice, the researchers are optimistic that the findings could be easily translatable to the clinic, especially since the new treatment approach relies on a lifestyle change rather than a drug.

"Time-restricted feeding is a strategy that people can easily and immediately integrate into their lives," said Desplats. "If we can reproduce our results in humans, this approach could be a simple way to dramatically improve the lives of people living with Alzheimer's and those who care for them."

Co-authors of the study include: Daniel S. Whittaker, Laila Akhmetova, Daniel Carlin, Haylie Romero and David K. Welsh, all at UC San Diego, and Christopher S. Colwell at UCLA.

This study was funded, in part, by the National Institute on Aging (grants AG061831 and 5T32AG066596-02) and the National Institute of Neurological Disorders and Stroke (grant P30NS047101).

---

#### Journal Reference:

1. Daniel S. Whittaker, Laila Akhmetova, Daniel Carlin, Haylie Romero, David K. Welsh, Christopher S. Colwell, Paula Desplats. **Circadian modulation by time-restricted feeding rescues brain pathology and improves memory in mouse models of Alzheimer's disease.** *Cell Metabolism*, 2023; DOI: [10.1016/j.cmet.2023.07.014](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2023.07.014)
-

## 7. 高脂肪食は腸内細菌を変化させ、マウスの結腸直腸癌リスクを高める ソークの科学者らが、高脂肪食を与えたマウスの腸内でより蔓延する特定の微生物と胆汁酸を特定

日付:2023年8月22日

ソース:ソーク研究所

概要:

50歳未満の結腸直腸癌の罹患率はここ数十年で上昇している。考えられる理由の1つは、肥満と高脂肪食の割合の増加である。今回、ソーク研究所とカリフォルニア大学サンディエゴ校の研究者らは、高脂肪食がどのように腸内細菌を変化させ、その細菌によって胆汁酸と呼ばれる消化分子を変化させ、マウスを結腸直腸癌に罹りやすくするかを発見した。

8月22日に「Cell Reports」誌に掲載されたこの研究では、研究チームは高脂肪食を与えたマウスで特定の腸内細菌のレベルが増加していることを発見。彼らは、これらの腸内細菌が胆汁酸プールの組成を変化させ、炎症を引き起こし、腸幹細胞の補充速度に影響を与えることを示した。因みに、胆汁酸は肝臓で生成され、食物の消化とコレステロール、脂肪、栄養素の吸収を助けるために腸で使用される分子。

彼らは、結腸直腸腫瘍にかかりやすくする遺伝子変異を持つマウスを研究したが、動物の癌感受性を高める遺伝子変異よりも、高脂肪食がマイクロバイームや修飾された胆汁酸に大きな影響を与えていることを発見して驚いた、と言っている。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

---

<英文> [High-fat diets alter gut bacteria, boosting colorectal cancer risk in mice | EurekAlert!](#)

NEWS RELEASE 22-AUG-2023

### High-fat diets alter gut bacteria, boosting colorectal cancer risk in mice

Salk scientists pinpointed specific microbes and bile acids that become more prevalent in the guts of mice fed high-fat diets

[Peer-Reviewed Publication](#)

SALK INSTITUTE



**IMAGE: FROM LEFT: RONALD EVANS, RUTH YU, ANNETTE ATKINS, AND MICHAEL DOWNES. [view more](#)**

CREDIT: SALK INSTITUTE

LA JOLLA (August 22, 2023)—The prevalence of colorectal cancer in people under the age of 50 has risen in recent decades. One suspected reason: the increasing rate of obesity and high-fat diets. Now, researchers at the Salk Institute and UC San Diego have discovered how high-fat diets can change gut bacteria and alter digestive molecules called bile acids that are modified by those bacteria, predisposing mice to colorectal cancer.

In the study, published in *Cell Reports* on August 22, 2023, the team found increased levels of specific gut bacteria in mice fed high-fat diets. Those gut bacteria, they showed, alter the composition of the bile acid pool in ways that cause inflammation and affect how quickly intestinal stem cells replenish. Bile acids are molecules produced by the liver and used by the gut to help digest food and absorb cholesterol, fats, and nutrients.

“The balance of microbes in the gut is shaped by diet, and we are discovering how alterations in the gut microbial population (the gut microbiome) can create problems that lead to cancer,” says co-senior author and Professor [Ronald Evans](#), director of Salk’s Gene Expression Laboratory. “This paves the way toward interventions that decrease cancer risk.”

In 2019, Evans and his colleagues showed in mice how [high-fat diets boosted the overall bile acid levels](#). The shift in bile acids, they found, shut down a key protein in the gut—called the Farnesoid X receptor (FXR)—and increased the prevalence of cancer.

However, there were still missing links in the story, including how the gut microbiome and bile acids are changed by high-fat diets.

In the new work, Evans' group teamed up with the labs of Rob Knight and Pieter Dorrestein at UC San Diego to examine the microbiomes and metabolomes—collections of dietary and microbially derived small molecules—in the digestive tracks of animals on high-fat diets. They studied mice with a genetic mutation that makes them more susceptible to colorectal tumors.

The scientists discovered that although mice fed high-fat diets had more bile acids in their guts, it was a less diverse collection with a higher prevalence of certain bile acids that had been changed by gut bacteria. They also showed that these modified bile acids affected the proliferation of stem cells in the intestines. When these cells don't replenish frequently, they can accumulate mutations—a key step toward encouraging the growth of cancers, which often arise from these stem cells.

"We are only just beginning to understand these bacterially-conjugated bile acids and their roles in health and disease," says co-author Michael Downes, a staff scientist at Salk.

There were also striking differences in the microbiomes of the mice on high-fat diets: the collections of gut bacteria in these mice's digestive tracts were less diverse and contained different bacteria than the microbiomes of mice not on high-fat diets. Two of these bacteria—*Ileibacterium valens* and *Ruminococcus gnavus*—were able to produce these modified bile acids.

The scientists were surprised to discover that a high-fat diet actually had a greater impact on the microbiome and modified bile acids than a genetic mutation that increases cancer susceptibility in the animals.

“We’ve pinpointed how high-fat diet influences the gut microbiome and reshapes the bile acids pool, pushing the gut into an inflamed, disease-associated state,” says co-first author Ting Fu, a former postdoctoral fellow in the Evans lab.

The researchers believe high-fat diets change the composition of the microbiome, encouraging the growth of bacteria like *I. valens* and *R. gnavus*. In turn, that boosts levels of modified bile acids. In a vicious cycle, those bile acids create a more inflammatory environment that can further change the makeup of gut bacteria.

“We’ve deconstructed why high-fat diets aren’t good for you, and identified specific strains of microbes that flare with high-fat diets,” says Evans, March of Dimes Chair in Molecular and Developmental Biology. “By knowing what the problem is, we have a much better idea of how to prevent and reverse it.”

In the future, the team will study how quickly the microbiome and bile acids change after an animal begins eating a high-fat diet. They also plan to study ways to reverse the cancer-associated effects of a high-fat diet by targeting FXR—the protein that they previously discovered to be associated with bile acid changes.

Other authors of the paper are Tae Gyu Oh, Justin L McCarville, Fritz Cayabyab, Mingxiao He, Ruth T. Yu, Annette Atkins, and Janelle Ayres of Salk; Gibraan Rahman, Hui Zhi, Zhenjiang Xu, Anupriya Tripathi, Cameron Martino, Qiyun Zhu, Fernando Vargas, and Manuela Raffatellu of UC San Diego; Tao Huan, Jian Guo, Brian Low, and Shipei Xing of University of British Columbia; and Sally Coulter and Christopher Liddle of University of Sydney.

The work was supported by grants from the National Cancer Institute (CA014195), the National Institutes of Health (CA265762-01, DP1 AT010885, AI126277, AI145325, AI154644, AI114625, P01HL147835, R01DK057978), the collaborative microbial metabolite center



(1U24DK133658-54701), a UC San Diego Postdoc Microbiome Center Seed Pilot Grant, a Hewitt Medical Foundation Fellowship, a Salk Alumni Fellowship, a Crohn's & Colitis Foundation (CCFA) Visiting IBD Research Fellowship, the Lustgarten Foundation (122215393-02), the NOMIS Foundation, a SWCRF Investigator Award, the David C. Copley Foundation, the Wasily Family Foundation, the Don and Lorraine Freeberg Foundation, and the Burroughs Wellcome Fund.

### **About the Salk Institute for Biological Studies:**

Unlocking the secrets of life itself is the driving force behind the Salk Institute. Our team of world-class, award-winning scientists pushes the boundaries of knowledge in areas such as neuroscience, cancer research, aging, immunobiology, plant biology, computational biology, and more. Founded by Jonas Salk, developer of the first safe and effective polio vaccine, the Institute is an independent, nonprofit research organization and architectural landmark: small by choice, intimate by nature, and fearless in the face of any challenge. Learn more at [www.salk.edu](http://www.salk.edu).

---

#### JOURNAL

Cell Reports

#### DOI

[10.1016/j.celrep.2023.112997](https://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.112997)

#### ARTICLE TITLE

Paired microbiome and metabolome analyses associate bile acid changes with colorectal cancer progression

#### ARTICLE PUBLICATION DATE

22-Aug-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.

---

## 8. ハダカデバネズミの長寿遺伝子がマウスの寿命を延ばす

HMW-HA を生成する遺伝子の導入に成功すれば、人間の健康と寿命を改善する道も開かれる

日付:2023年8月23日

ソース:ロチェスター大学

概要:

ロチェスター大学の研究者らは、画期的な取り組みとして、ハダカデバネズミからマウスに長寿遺伝子を導入することに成功し、その結果、マウスの健康状態が改善され、寿命が延びた。ハダカデバネズミは、長寿命と加齢に伴う病気に対する並外れた耐性で知られ、長い間科学界の注目を集めてきたが、ロチェスターの研究者らは、細胞の修復と保護の強化に關与する特定の遺伝子をマウスに導入することで、老化の秘密を解き明かし、人間の寿命を延ばす刺激的な可能性を切り開いた。

研究者らは以前、HMW-HA がハダカデバネズミの癌に対する異常な抵抗力の原因の1つであることを発見した。マウスやヒトと比較して、ハダカデバネズミは体内に約10倍のHMW-HAを持っている。研究者らがハダカデバネズミの細胞からHMW-HAを除去したところ、細胞は腫瘍を形成する可能性が高くなった。研究者らは、HMW-HAのプラスの効果が他の動物でも再現できるかどうかを確認したいと考えていた。

研究チームは、マウスモデルを遺伝子改変して、HMW-HAを生成するタンパク質の生成に關与するヒアルロン酸合成酵素2遺伝子のハダカデバネズミバージョンを作製した。すべての哺乳類はヒアルロン酸合成酵素2遺伝子を持っているが、ハダカデバネズミのバージョンは、より強力な遺伝子発現を促進するために強化されているようであった。研究者らは、この遺伝子のハダカデバネズミバージョンを持ったマウスは、自然発生的な腫瘍と化学的に誘発された皮膚癌の両方に対してより優れた防御力を持っていることを発見。また、マウスは通常のマウスと比べて全体的な健康状態が改善され、長生きした。ハダカデバネズミバージョンの遺伝子を持つマウスは加齢とともに体のさまざまな部分の炎症が減り(炎症は老化の特徴)、より健康な腸を維持した。HMW-HAがなぜそのような有益な効果をもたらすのかについては、さらなる研究が必要だが、研究者らはHMW-HAが免疫系を直接調節する能力によるものと考えている。

この発見は、HMW-HAが人間の寿命を延ばし、炎症関連疾患を軽減するためにどのように使用できるかを探る新たな可能性を切り開くものだ、としている。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

---

< 英文 > [Longevity gene from naked mole rats extends lifespan of mice | ScienceDaily](#)

**Longevity gene from naked mole rats extends lifespan of mice**

The successful transfer of a gene that produces HMW-HA paves the way for improving the health and lifespan of humans, too.

*Date:*

August 23, 2023

*Source:*

University of Rochester

*Summary:*

In a groundbreaking endeavor, researchers have successfully transferred a longevity gene from naked mole rats to mice, resulting in improved health and an extension of the mouse's lifespan. The research opens exciting possibilities for unlocking the secrets of aging and extending human lifespan.

## FULL STORY

---

In a groundbreaking endeavor, researchers at the University of Rochester have successfully transferred a longevity gene from naked mole rats to mice, resulting in improved health and an extension of the mouse's lifespan.

Naked mole rats, known for their long lifespans and exceptional resistance to age-related diseases, have long captured the attention of the scientific community. By introducing a specific gene responsible for enhanced cellular repair and protection into mice, the Rochester researchers have opened exciting possibilities for unlocking the secrets of aging and extending human lifespan.

"Our study provides a proof of principle that unique longevity mechanisms that evolved in long-lived mammalian species can be exported to improve the lifespans of other mammals," says Vera Gorbunova, the Doris Johns Cherry Professor of biology and medicine at Rochester. Gorbunova, along with Andrei Seluanov, a professor of biology, and their colleagues, report in a study published in *Nature* that they successfully transferred a gene responsible for making high molecular weight hyaluronic acid (HMW-HA) from a naked mole rat to mice. This led to improved health and an approximate 4.4 percent increase in median lifespan for the mice.

### **A unique mechanism for cancer resistance**

Naked mole rats are mouse-sized rodents that have exceptional longevity for rodents of their size; they can live up to 41 years, nearly ten times as long as similar-size rodents. Unlike many other species, naked mole rats do not often contract diseases -- including neurodegeneration, cardiovascular disease, arthritis, and cancer -- as they age. Gorbunova and Seluanov have devoted decades of research to understanding the unique mechanisms that naked mole rats use to protect themselves against aging and diseases.

The researchers previously discovered that HMW-HA is one mechanism responsible for naked mole rats' unusual resistance to cancer. Compared to mice and humans, naked mole rats have

about ten times more HMW-HA in their bodies. When the researchers removed HMW-HA from naked mole rat cells, the cells were more likely to form tumors.

Gorbunova, Seluanov, and their colleagues wanted to see if the positive effects of HMW-HA could also be reproduced in other animals.

---

### **Transferring a gene that produces HMW-HA**

The team genetically modified a mouse model to produce the naked mole rat version of the hyaluronan synthase 2 gene, which is the gene responsible for making a protein that produces HMW-HA. While all mammals have the hyaluronan synthase 2 gene, the naked mole rat version seems to be enhanced to drive stronger gene expression.

The researchers found that the mice that had the naked mole rat version of the gene had better protection against both spontaneous tumors and chemically induced skin cancer. The mice also had improved overall health and lived longer compared to regular mice. As the mice with the naked mole rat version of the gene aged, they had less inflammation in different parts of their bodies -- inflammation being a hallmark of aging -- and maintained a healthier gut.

While more research is needed on exactly why HMW-HA has such beneficial effects, the researchers believe it is due to HMW-HA's ability to directly regulate the immune system.

### **A fountain of youth for humans?**

The findings open new possibilities for exploring how HMW-HA could also be used to improve lifespan and reduce inflammation-related diseases in humans.

"It took us 10 years from the discovery of HMW-HA in the naked mole rat to showing that HMW-HA improves health in mice," Gorbunova says. "Our next goal is to transfer this benefit to humans."

They believe they can accomplish this through two routes: either by slowing down degradation of HMW-HA or by enhancing HMW-HA synthesis.

"We already have identified molecules that slow down hyaluronan degradation and are testing them in pre-clinical trials," Seluanov says. "We hope that our findings will provide the first, but not the last, example of how longevity adaptations from a long-lived species can be adapted to benefit human longevity and health."

---

### **Journal Reference:**

1. Zhihui Zhang, Xiao Tian, J. Yuyang Lu, Kathryn Boit, Julia Ablaeva, Frances Tolibzoda Zakusilo, Stephan Emmrich, Denis Firсанov, Elena Rydkina, Seyed Ali Biashad, Quan Lu, Alexander Tyshkovskiy, Vadim N. Gladyshev, Steve Horvath, Andrei Seluanov, Vera Gorbunova. **Increased hyaluronan by naked mole-rat Has2 improves healthspan in mice.** *Nature*, 2023; DOI: [10.1038/s41586-023-06463-0](https://doi.org/10.1038/s41586-023-06463-0)
-