

Bio News – November, 2024

In-Vivo Science
International, Inc.

今月の企業関連ニュース/他

9/28 バイオテクノロジー企業を作る ARCH が 13 回目投資枠で 30 億ドル超を調達

駆け出しのバイオテクノロジー企業の成長を支援する投資の元手 30 億ドル超を ARCH Venture Partners(本社:カリフォルニア州クパティノー)が調達。ARCH の今回の 13 回目投資枠は 2022 年に約 30 億ドルを集めた 12 回目投資枠に次ぐ。

[ARCH Venture Partners Announces New Fund to Create the Next Generation of Biotech Companies \(prnewswire.com\)](https://prnewswire.com)

[Arch closes \\$3B-plus fund to foster biopharma upstarts \(fiercebitech.com\)](https://fiercebitech.com)

9/30 10 月 1 日、東工大・医科歯科大が統合して、東京科学大学誕生へ

9/30 同性パートナー間で生体腎移植、京大病院 「希望の光があたれば」

京都大病院は 30 日、同性パートナーをドナー(臓器提供者)とする生体腎移植を同病院で初めて実施したと発表。

10/1 Genentech が Regor(上海&ボストンの 2 本社制)の乳癌治療の次世代 CDK 阻害剤を 8 億 5,000 万ドルで買収

[Genentech buys Regor's next-gen CDK inhibitors for \\$850M | pharmaphorum](https://pharmaphorum.com)

10/1 「生体分子シーケンサー」国産プロトタイプ開発 -大阪大、国産化へ期待高まる

大阪大学産業科学研究所の谷口正輝教授らの研究グループはがん治療などの遺伝子検査に必要な「生体分子シーケンサー」の国内初となる国産プロトタイプを開発した。1 日に大阪市内で谷口教授、大城敬人准教授が出席して説明会が行われた。

10/2 欧州が AbbVie の C 型肝炎薬 Exviera (dasabuvir) 販売承認を同社の要請により取り消したと発表

規制当局は、9 月 25 日に認可を取り消したと述べた。認可保有者である AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG は、欧州委員会に「商業上の理由により、製品の販売を永久に中止する」決定を通知したと付け加えた。

10/2 Shattuck(本社:ノースキャロライナ州ダーラム)が生存率データに失望し主力のがん治療薬を放棄、同時に小野薬品との提携解消も発表

このニュースを受け、火曜日の朝の取引で株価が 43%以上急落し、現在 75 人の従業員を抱える同社は、従業員数を約 40%削減する。一方、同社は今年初めに締結した、自己免疫疾患および炎症性疾患の治療のための二機能性融合タンパク質の生成に焦点を当てた小野薬品工業との提携の終了も発表した。

[Pharma Industry News and Analysis | FirstWord Pharma](https://firstwordpharma.com)

Shattuck abandons lead cancer asset after survival data disappoint

10/2 国内初の「異種移植」へ ブタの腎組織を腎臓病の胎児に -慈恵医大

重い腎臓病の胎児に一時的にブタの腎臓の組織を移植する臨床研究の計画を、東京慈恵会医科大などの研究チームが4日に学内の特別委員会に提出する。動物の臓器や組織をヒトに移植する「異種移植」が実施されれば国内で初めて。

- 10/2 肥満薬の Kailera (本社: マサチューセッツ州ウォルサム) が駆け出し段階の調達としては稀な大枚4億ドルと共に発足

[Kailera jumps on weight-loss drug bandwagon with \\$400 mln early-stage funding | Reuters](#)

- 10/2 重症の糖尿病患者に iPS 細胞による膵島細胞シート移植、京大病院が治験へ…来年1月に患者登録開始

iPS 細胞(人工多能性幹細胞)を用いて膵臓(すいぞう)の細胞が正常に働かない重症の1型糖尿病を治療する治験について、京大病院は2日、来年1月に開始すると正式に発表。

- 10/3 Lilly が新たな製造法の開発や臨床試験薬の増産を担う施設をインディアナ州に45億ドルかけて作る

[Lilly announces new \\$4.5 billion site – the Lilly Medicine Foundry – to drive innovation in drug production and make medicines for clinical trials \(prnewswire.com\)](#)

- 10/3 Gilead が貧困国における画期的な HIV ワクチン lenacapavir のジェネリック版の見返りなしの使用を認めることに同意

[Gilead Agrees to Allow Generic Version of Groundbreaking H.I.V. Shot in Poor Countries – The New York Times \(nytimes.com\)](#)

- 10/3 国産初の生体分子シークエンサーを開発、がん治療の遺伝子検査にはずみ-阪大など

がん治療での遺伝子検査などに用いる「生体分子シークエンサー」の国産初となるプロトタイプ機を大阪大学などのグループが開発した。機器や検査が海外企業による寡占状態だったために、海外の技術に頼らざるを得なかった遺伝子検査・先進医療が、国産品の実用化で持続的に提供できるはずみがつくと期待できる。

- 10/3 Frazier Life Sciences の上場バイオテックへの投資源に更に6億ドル強が集まった

[Frazier Life Sciences Adds Over \\$630 Million to Evergreen Public Fund | Business Wire](#)

- 10/4 ノーベル賞発表は7日から 英情報会社が挙げた日本の有力研究者は

英科学情報会社クラリベイトは9月、論文の引用回数が非常に多く、今後ノーベル賞を受賞する可能性が高いと評価した研究者22人を「引用栄誉賞」に選んだと発表した。日本の研究者では、堂免一成(どうめんかずなり)・信州大特別特任教授(70)と、米国立眼病研究所の彦坂興秀(ひこさかおきひで)博士が選ばれた。

堂免氏は、太陽光エネルギーを活用して水を分解し、水素を作る技術に関する研究が評価された。水素は利用時に二酸化炭素(CO2)を発生させないエネルギーとして注目されており、低コストで大量に水素を製造できるシステムが開発できれば、地球温暖化対策などでの貢献が期待できるという。

- 10/4 NHS が Lilly の肥満治療薬の段階的導入計画を発表

NHS イングランドは、Eli Lilly の人気減量薬チルゼパタイトの段階的導入を提案しており、導入後 3 年以内に約 25 万人の患者が同薬を服用する可能性がある。この提案は現在、英国立医療技術評価機構 (NICE) の協議中である。

[Pharma Industry News and Analysis | FirstWord Pharma](#)

NHS unveils plans for tiered rollout of Lilly's obesity drug

10/7 筋ジス治療への応用目指す iPS 細胞由来の幹細胞に「筋再生能力」を確認 京都大・iPS 細胞研究所

京都大学 iPS 細胞研究所のグループは、筋肉が萎縮する難病「ウルリッヒ型先天性筋ジストロフィー」を再現したマウスに、脂肪・骨髄・iPS 細胞から作った幹細胞をそれぞれ移植したところ、iPS 細胞由来の幹細胞が最も安全で効果的に筋再生を促すことが確認されたと発表した。

10/7 ノーベル生理学・医学賞に米の 2 氏 マイクロ RNA を発見

スウェーデンのカロリンスカ研究所 (Karolinska Institute) は 7 日、ノーベル生理学・医学賞 (Nobel Prize in Physiology or Medicine) を、遺伝子の働きを制御する役割を持つ小さなリボ核酸「マイクロ RNA」を発見し、機能を解明した米マサチューセッツ大学のビクター・アンブロス (Victor Ambros) 教授 (70) とハーバード大学のゲーリー・ラブカン (Gary Ruvkun) 教授 (72) に授与すると発表した。

10/8 ノーベル物理学賞、AI の基盤技術開発の 2 氏に

スウェーデン王立科学アカデミー (Royal Swedish Academy of Sciences) は 8 日、2024 年のノーベル物理学賞 (Nobel Prize in Physics) を、人工知能 (AI) の基盤となる機械学習を開発した米プリンストン大学 (Princeton University) のジョン・ホップフィールド (John Hopfield) 氏 (91) とカナダ・トロント大学 (University of Toronto) のジェフリー・ヒントン (Geoffrey Hinton) 氏 (76) に授与すると発表した。

10/9 Boehringer Ingelheim が脂肪肝薬 survodutide の Ph3 試験 2 つを開始

[Boehringer receives U.S. FDA Breakthrough Therapy designation and initiates two phase III trials in MASH for survodutide – BioSpace](#)

10/9 FDA がデンマーク Zealand の高インスリン症薬 dasiglucagon を再び承認せず

[US FDA declines to approve Zealand's drug for low blood sugar in infants | Reuters](#)

10/9 アクティビスト投資家 Starboard Value が不振の Pfizer の株式およそ 10 億ドル相当を取得

10 月 6 日 (ロイター) - アクティビスト投資家のスターボード・バリューは、ファイザーの約 10 億ドルの株式を取得し、新しいタブを開き、この製薬大手に業績回復のための変更を求めていると、事情に詳しい関係者が語った。

10/9 ノーベル化学賞、タンパク質構造研究の 3 氏に

スウェーデン王立科学アカデミー (Royal Swedish Academy of Sciences) は 9 日、2024 年のノーベル化学賞 (Nobel Prize in Chemistry) を、人工知能 (AI) を用いたタンパク質の構造予測の研究における功績で、ワシントン大学 (Washington University) 教授のデビッド・ベイカー (David Baker) 氏とグーグル (Google) の AI 開発部門ディープマインド (Google DeepMind) のジョン・ジャンパー (John Jumper) 氏とデミス・ハサビス (Demis Hassabis) 氏の 3 氏に授与すると発表した。

10/9 「黒いプラスチック」製品から健康に有害な難燃剤が見つかる 研究者が警告

どこでも見られるような黒いプラスチック製品には、BFR(Brominated Flame Retardants)と呼ばれる有害な臭素系難燃剤が含まれている場合がある。そしてこれらの BFR は、発がん性、神経系疾患や内分泌かく乱作用との関連性、生殖および発育への悪影響が指摘されている。10 月 1 日に科学誌『Chemosphere』に掲載された研究によると、203 種類の一般向け黒いプラスチック製品に含まれる臭素を研究者たちが検査した結果、これらの製品の 85%から BFR が検出されたという。

10/10 元 Alnylam の面々が率いる RNAi 薬開発会社が 1 億 3,500 万ドルを元手に発足

John Maraganore 氏を始めとする Alnylam Pharmaceuticals あがりの面々が率いる RNA 干渉(RNAi)薬開発会社 City Therapeutics(本社: マサチューセッツ州ケンブリッジ)が 1 億 3,500 万ドル調達とともに発足。

[Pharma Industry News and Analysis | FirstWord Pharma](#)

[RNAi revolution: Ex-Alnylam team launches siRNA engineering startup with \\$135M](#)

10/10 ふんをしないオタマジャクシ初確認 -名古屋大院グループ

名古屋大大学院の研究グループは 10 日までに、沖縄県の石垣島と西表島、台湾に生息する「アイフインガーガエル」が、オタマジャクシの間はふんをしないとする研究結果を発表した。ふんに含まれる有毒物質から生息環境を守るためと考えられ、同グループによると、ふんをしないオタマジャクシは他に確認されていないという。研究成果は、米生態学専門誌「エコロジー」に掲載された。

10/10 若返りと関連する 100 を超える遺伝子を同定している clock.bio(本社: ケンブリッジ大学ミルナー療法研究所内)が 530 万ドル調達

[With \\$5.3M in Funding, clock.bio Makes Progress on Longevity Research Using Stem Cells \(genengnews.com\)](#)

10/10 Starboard の Pfizer への口出しには関わらないとの声明を Pfizer の元 CEO と CFO が発表

[Former Pfizer CEO, CFO say they will not be involved in Starboard's campaign against drugmaker | Reuters](#)

10/10 ペンシルベニア大学育ちの GEMMA が 1 億ドル取得と引き換えにブラジルでの遺伝子治療の開発に協力する

[GEMMABio gene therapy heads to Brazil with \\$100M government deal \(fiercebiotech.com\)](#)

10/11 小野薬品が ADC のライセンスを韓国の LigaChem から取得

[Ono Pharma licenses ADCs from LigaChem](#)

10/11 癌ワクチンの Gritstone bio(本社: カリフォルニア州エメリービル)が破産

[Gritstone Files for Bankruptcy in Effort to Save Clinical Research - BioSpace](#)

10/11 Eli Lilly がデンマークのバイオテクノロジー企業 Nordic Bioscience の子会社 KeyBioscience との提携を拡大して肥満薬の権利を手に入

[KeyBioscience Announces Extension of Strategic Collaboration with Lilly - BioSpace](#)

10/12 ゲノム編集ベビー、法規制へ 国会提出目指し調整本格化

ゲノム編集技術を使って人の受精卵や精子、卵子などの遺伝子を狙い通りに改変し、子を誕生させる研究や治療を取り締まる法案について、厚生労働省が早期の国会提出を目指し、調整を始めたことが12日、関係者への取材で分かった。2025年までをめどに提出する方針。

10/12 不振のPfizerとその大口投資家Starboard Valueの関係がこじれている

[Starboard Value Issues Letter to Pfizer's Board of Directors | Business Wire](#)

[Pfizer fight with Starboard heats up, hedge fund alleges executive pressure | Reuters](#)

10/14 神経や筋肉、消化管が一体化 クシクラゲ2匹、傷口から融合 2時間で完了・国際チーム実験

クシクラゲの一種は、2匹がそれぞれ傷つくと、傷口同士がくっついて約2時間で融合することが実験で分かった。神経や筋肉、消化管が一体化して1匹のように機能しており、傷の再生能力が高いだけでなく、自分と他の個体を区別する仕組みがないためだという。基礎生物学研究所(愛知県岡崎市)の城倉圭研究員らの国際研究チームが13日までに米科学誌『カレント・バイオロジー』電子版に発表した。

10/15 第一三共/AstraZenecaのEnhertuの肺癌治療用途を中国が承認

[Pharma Industry News and Analysis | FirstWord Pharma](#)

AstraZeneca, Daiichi's Enhertu gets preliminary nod for lung cancer in China

10/16 Starboardに睨まれたPfizerがVanguardの元CEO・Tim Buckley氏を取締役に迎えた

[Pfizer taps Vanguard veteran for board amid fight with Starboard | Reuters](#)

10/16 Lillyが3億6,400万ドルの投資計画の一環として、米国外初の創薬支援所Lilly Gateway Labsを英国に設立

Eli Lillyのゲートウェイラボはグローバル展開しており、英国政府は本日、英国がインキュベータープログラムで欧州初の支部をホストすると発表。

Lillyはすでにサウスサンフランシスコにゲートウェイラボの施設を2か所運営しており、8月にはボストンのシーポート地区にあるリリー遺伝子医学研究所の新施設の開設も予定している。サンディエゴの常設施設は来年オープンする予定。

[Lilly picks UK for 1st Gateway Lab in Europe \(fiercebiotech.com\)](#)

10/16 アフリカ南部最悪の飢餓危機 子ども2,100万人が栄養失調に

エルニーニョ現象に端を発したアフリカ南部の数カ月わたる干ばつは、この地域で過去数十年で最悪の飢餓危機を引き起こしている。国際連合世界食糧計画(WFP)が10月15日、明らかにした。レソト、マラウイ、ナミビア、ザンビア、そしてジンバブエの5カ国は、干ばつとそれに伴う飢餓に対して国家災害宣言を出した。WFPの推計によると、アフリカ南部の作物の不作が原因で、2100万人の子どもが栄養失調に陥っているという。

10/17 モデルナ 日本国内ワクチン工場開設へ

新型コロナウイルスワクチンを製造する米製薬会社モデルナは17日、新たなワクチンの研究開発と生産拠点を湘南アイパーク(神奈川県藤沢市村岡東)内に開設すると発表した。同社の生産拠点は国内初めてで、2027年の稼働を目指す。国内承認を目指している新型コロナとインフルエンザウイルス

に対応する混合ワクチンの製造も視野に入れる。国内のワクチン生産能力が強化され、再びパンデミック(世界的大流行)への備えへの貢献が期待される。

10/17 エーザイ/Biogen のアルツハイマー病薬 Leqembi をオーストラリアが承認せず

[Australia joins EU in turning down Alzheimer's drug Leqembi | pharmaphorum](#)

10/17 Novavax の COVID-19、インフルエンザ混合ワクチンの試験を FDA が差し止め

[US FDA pauses Novavax's trial of combo COVID-flu shot on safety concerns \(msn.com\)](#)

10/18 AbbVie のパーキンソン病治療 Vyalev を FDA が 2 回の却下した後にととう承認

[AbbVie's Vyalev wins FDA nod in Parkinson's after 2 rejections \(fiercepharma.com\)](#)

10/19 アステラス製薬の胃癌薬 Vyloy を FDA が承認

[Astellas' VYLOY™ \(zolbetuximab-clzb\) Approved by U.S. FDA for Treatment of Advanced Gastric and GEJ Cancer – BioSpace](#)

10/21 半世紀で生物多様性が 73%減 今後 5 年の決断と行動「極めて重要」

世界自然保護基金(WWF)は、この 50 年で世界の野生の生き物の個体群は平均 73%減少したとする報告書を発表した。地球上の生物多様性は急激に劣化しており、WWF は「今後 5 年間にとる決断と行動は、地球上の生命の未来にとって極めて重要」と訴えている。

10/21 お尻から酸素含む特殊な液体入れて呼吸不全を緩和 イグ・ノーベル賞受賞の研究「お尻呼吸」

ノーベル賞のパロディーで「人々を笑わせ考えさせた研究」に贈られるイグ・ノーベル賞。18 年連続で日本人が受賞しており、2024 年は東京科学大学や名古屋大学などの研究チームが「哺乳類がお尻から呼吸できることを発見」で受賞した。

研究グループは、肺から酸素を取り込む能力が低下し、呼吸不全状態に陥っているマウスやブタを対象に、お尻から直腸に酸素を大量に含んだ特殊な液体を注入する実験を行った。その結果、血液中の酸素量が増えて呼吸不全が改善した。ブタの場合は、血中酸素濃度が 20%から 80%にまで増えた個体もいた。しかも副作用や合併症は現れなかった。

10/22 野生では生息していないシカ 沖縄本島北部の道路にひょっこり出没 動物保護の専門家も驚き

10/23 アクティビスト投資家が Pfizer に 200 億ドルの説明責任を要求

アクティビスト投資家 Starboard Value の CEO ジェフリー・スミス氏が、製薬大手 Pfizer の経営陣を痛烈に批判し、同社を前進させるはずだった COVID-19 製品の大ヒットにもかかわらず、2019 年以降少なくとも 200 億ドルの価値が失われたと主張したことで、Pfizer の将来をめぐる争いが激化した。

13D モニターのアクティブ・パッシブ投資家サミットで講演したスミス氏は、パンデミックで得た利益を非効率的な研究開発費と、これまでのところ利益が出ていない高額な買収によって浪費した会社の姿を示し、「説明責任を強化しなければならない」と述べた。

対立はいくつかの劇的な展開を見せている。今月初め、Starboard が Pfizer の株式を 10 億ドル分保有し、同社の元 CEO イアン・リード氏と元 CFO フランク・ダメリオ氏が同社の再活性化に向けた Starboard の取り組みを支持しているように見えたが、数日後に突然支持を撤回したことが明らかにな

った。Starboard はさらに、現経営陣への支持を公に表明しなければ、両幹部は訴訟や報酬の取り消しの脅迫に直面していると主張した。

[Pharma Industry News and Analysis | FirstWord Pharma](#)

[Activist investor demands \\$20B accountability at Pfizer](#)

10/23 眼科医療に光、光干渉断層撮影技術を開発したフジモト氏に本田賞

本田財団(石田寛人理事長)は 2024 年の本田賞を、近赤外線を利用して網膜や視神経といった眼底の断面を画像化する光干渉断層撮影(OCT)の技術を開発した、電気工学者で米マサチューセッツ工科大学教授のジェームス・フジモト氏(67)に授与すると発表した。医療用 OCT 技術の開発を最初期から一貫して先導し、商業化、臨床応用に貢献。現代の眼科医療に不可欠の技術となっている点が評価された。

10/24 脳を作る構造「ホヤ」で発見 脊椎動物の進化手がかりに 甲南大など研究チームが発表

ヒトを含む脊椎動物の受精間もない「胚」に存在し、脳の神経系などを作る役割を持つ「神経堤(てい)」と呼ばれる構造が、無脊椎動物のホヤで見つかったと、甲南大の日下部岳広教授(発生生物学)などの研究チームが 23 日発表した。脊椎動物の脳の進化の過程を知る手がかりになるとみられる。研究結果は 23 日付の英科学誌「ネイチャー」電子版に掲載された。

10/24 英国が Lilly のアルツハイマー病薬ドナネマブの公的医療での使用を却下

Eli Lilly (LLY.N) のアルツハイマー病の初期治療薬は、英国の費用対効果機関によって広く使用するには高価すぎると判断され、同国の医薬品規制当局による承認後も患者が利用できない可能性が高まっている。

[UK approves Lilly's Alzheimer's drug, but deemed 'too expensive' for wide use | Reuters](#)

[NICE rejects Alzheimer's drug donanemab owing to cost and "significant health risks" | The BMJ](#)

[Alzheimer's drug rejected for widespread NHS use in England | Alzheimer's | The Guardian](#)

10/24 温室ガス排出量が過去最多 今世紀気温 3.1 度上昇も

国連環境計画(UNEP)は 24 日、2023 年の世界の温室効果ガス排出量は前年から 1.3%増加して 571 億トンとなり、過去最多だったとする報告書を公表した。国際枠組み「パリ協定」は気温上昇を産業革命(18~19 世紀)前から 1.5 度以内に抑えることを目指すが、各国が対策を強化しなければ世界の平均気温の上昇幅は今世紀中に最大 3.1 度になると指摘した。

10/24 受精卵での将来予測サービス「信頼性に懸念」 阪大などチームが検証

受精卵のゲノム(全遺伝情報)を調べ、体質や病気のかかりやすさなど、生まれる子の将来を予測する「PGT-P」と呼ばれるサービスがある。しかし、その結果の信頼性は低く、近い将来にも予測精度が改善する見込みは薄い——。そんな研究結果を、大阪大や東京大、理化学研究所などの研究チームが発表した。

10/25 被ばく評価用の新人体モデル 医療・原子力施設向け公開

日本原子力研究開発機構は 24 日、コンピューターで放射線被ばく線量をシミュレーションするのに使う日本人の人体モデルを新たに開発したと発表した。がんの放射線治療を受ける患者や原子力発電所などの作業員の被ばく線量をより正確に評価し、低減させるのに役立つと期待される。新モデル

のデータは医療・原子力施設が利用しやすくするため、プログラム共有サイト「ギットハブ」で無償公開する。論文は無料で読める国際オンライン科学誌プロス・ワンに掲載される。

10/25 国内初 鼻にスプレーするインフルワクチン 接種は1回、注意点も

日本で初となる鼻に噴霧するスプレータイプのインフルエンザワクチンの接種が、10月から始まった。注射の痛みが苦手な子どもには朗報だが、ウイルスを弱めた生ワクチンを使うため、接種を注意すべき場合もある。専門家は「使用を希望する場合には、医師に相談して欲しい」と話す。新しいワクチンは、第一三共の「フルミスト」。2~18歳が対象で、左右の鼻腔(びくう)の中に1回ずつスプレーで噴霧する。米国では2003年から接種が始まり、これまでに36の国と地域で承認されている。国内では昨年3月に薬事承認された。

10/28 AbbVie がハンガリーの Gedeon Richter との更なる提携で新たな神経精神疾患標的に取り組む

[AbbVie and Gedeon Richter Announce New Collaboration for the Discovery and Development of Novel Targets for Neuropsychiatric Conditions](#)

10/29 AbbVie が、Ph1 試験段階アルツハイマー病薬を擁する Aliada(本社: マサチューセッツ州ボストン)を14億ドルで買収

[AbbVie to Acquire Aliada Therapeutics for \\$1.4 Billion - WSJ](#)

10/29 世界の樹種、3分の1以上が絶滅の危機 IUCN レッドリスト

国際自然保護連合(IUCN)は28日、世界中で確認されている樹種の3分の1以上が絶滅の危機にひんしているとするレッドリスト(Red List、絶滅の恐れのある野生生物種のリスト)の最新版を発表。IUCNは、コロンビア・カリ(Cali)で開かれている国連(UN)の生物多様性条約締約国会議(COP16)に合わせてレッドリストを報告。

10/29 熱中症搬送は全国9万7,578人 5~9月過去最多、総務省消防庁

10/30 塩野義製薬が第3相試験でCOVID治療薬が感染を減らすことが示されたと発表

塩野義製薬は29日、新型コロナウイルス感染症(COVID-19)に対する同社の錠剤治療薬が感染拡大の抑制に有効であることが国際後期研究で示されたと発表。塩野義製薬は声明で、商品名ゾコーバとして知られるエンシトレルビルは、COVID-19の家庭内接触者への曝露後に症状のある感染者を統計的に有意に減少させたと述べた。

[Japan's Shionogi says Phase 3 study showed COVID pill reduces transmission | Reuters](#)

10/30 Pfizer がアクティビスト投資家との対立以来初の収益報告で見通しを引き上げ

ファイザーは、今月初めにアクティビスト投資家のスターボード・バリューから精査を受けて以来初の収益報告で、アナリストの予想をはるかに上回り、第3四半期も「好調な」業績を上げたと発表。この製薬会社は、エリキュース、パクスロビド、ビンダケルー族の好調により、四半期収益が31%増の177億ドルとなり、コンセンサス予想の149億ドルを大きく上回った。同社はまた、四半期の純利益が45億ドルに達したと報告したが、前年同期は24億ドルの損失だった。この結果は、ファイザーとスターボードが最近10億ドルの株式を取得したという公の対立の中で発表された。アクティビスト投資家は、取引への贅沢な支出や社内研究開発からの収益の低迷など、一連の失策と見られる行為について、この製薬会社を厳しく批判している。「説明責任を強化しなければならない」と、スターボードのジェフリー・スミス CEO は先週の投資家会議で辛辣な批判を展開し、2019

年以降、ファイザーの経営陣が少なくとも 200 億ドルの価値損失をもたらしたと非難した。スターボードの批判にもかかわらず、第 3 四半期の業績はファイザーの経営陣にとって励みになっているようだ。

[Pharma Industry News and Analysis | FirstWord Pharma](#)

Pfizer lifts outlook in first earnings report since activist investor standoff

10/31 動物の細胞も光合成できる？ハムスター由来に葉緑体移植、反応を再現 -再生医療研究に活用へ・東大や理研

植物が光をあびて、酸素や糖分をつくりだす光合成。この反応の一部を動物の細胞でも再現できることを、東京大や理化学研究所などの研究チームがハムスター由来の細胞を使った実験で証明した。植物の特徴を持った動物細胞をつくり、ミニ臓器(オルガノイド)の作製などに役立てたいという。東大の松永幸大(さちひろ)教授(分子遺伝学)らは、藻類を食べて葉緑体を取りこみ、光合成による糖などの栄養を得ているウミウシの仲間に着目。哺乳類の細胞に葉緑体を取り込ませて同様の働きを再現できるか実験した。

チームはハムスター由来の細胞を特定の環境で培養。藻類由来の葉緑体と混ぜ合わせたところ、細胞が葉緑体のみ込んだ。細胞は最大で 45 個の葉緑体を取り込み、少なくとも 2 日ほどは分解が進まずに葉緑体の形が保たれていた。

細胞に光を当てたところ、光合成の初期反応が起きていることを示す蛍光反応も確認できた。水分子が分解され、酸素が生じているとみられるという。

[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. 新たなマウスモデルが COVID-19 感染理解の貴重な糸口に
パンデミック対策のための新たなツール開発
2. 行動モデリングの飛躍: 前例のない精度で動物の動きを再現
ロボット工学からパーキンソン病まで幅広い用途に応用できる可能性
3. 糖尿病のリスク: 脂肪だけでは視床下部の変化は引き起こされない
-マウス研究
4. 臓器から臓器へと体内を自在に動く分子 -マウス実験
-生体内で化学反応を駆動力として糖鎖の認識を変える-
5. マウスを使って前立腺がんと腸内細菌のつながりを解明
研究者らは、この複雑な関係を解明するためにマウスモデルの使用を検証
6. 若い成体マウスと老齢マウスの骨形成のプロテオミクス
プロテオミクスは骨の生物学を研究し、老化におけるタンパク質特有の変化を検出する有望なアプローチであるとの結論
7. オスマウスは、メスマウスを使って攻撃者の気をそらし、争いを回避
攻撃的な相手に遭遇すると、オスのネズミはメスのネズミに駆け寄り、「おとり商法」を使って攻撃的なオスのネズミの気をそらす
8. エンジニアリングにより、がんを引き起こすタンパク質を標的とする分子を作成 -マウス実験
9. マウスモデルで筋ジストロフィーにおける肝臓の関与が明らかに

1. 新たなマウスモデルが COVID-19 感染理解の貴重な糸口に パンデミック対策のための新たなツール開発

日付: 2024 年 10 月 1 日

出典: ラ・ホヤ免疫学研究所

概要:

ラ・ホヤ免疫学研究所の科学者たちが、新たに 6 種類のヒト化マウスモデルを開発した。これらのマウスは、SARS-CoV-2 が人間の細胞に感染する際に関与する重要なヒト分子を含むように設計されており、異なる免疫背景を持っている。このモデルは、ウイルスが体内でどのように広がるか、なぜ人々が異なる症状を示すのかを理解するのに役立つ。研究チームは、これらのマウスモデルを使って、SARS-CoV-2 感染とワクチン接種後のさまざまな組織の反応を異なる時間点で調べることができると述べている。

研究は、感染症に対する免疫反応を調べるためのマウスモデルの生成で知られるスジェン・シュレスタ教授のラボで行われており、他のウイルス（デング熱ウイルスやジカウイルスなど）に対する研究も手掛けている。新たに開発されたマウスモデルは、ウイルスの感染メカニズムや免疫応答の多様性を理解するための基盤を築いている。

この研究は、今後のコロナウイルスのパンデミックへの備えにも貢献する可能性があり、ACE2 受容体や TMPRSS2 分子を利用する他のウイルスにも対応できることが期待されている。

この研究成果は、『eBioMedicine』誌に掲載されている。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

< 英文 > [New mouse models offer valuable window into COVID-19 infection | ScienceDaily](#)

New mouse models offer valuable window into COVID-19 infection

Scientists develop new tool for pandemic preparedness

Date: October 1, 2024

Source: La Jolla Institute for Immunology

Summary:

Scientists have developed six lines of humanized mice that can serve as valuable models for studying human cases of COVID-19.

FULL STORY

Scientists at La Jolla Institute for Immunology (LJI) have developed six lines of humanized mice that can serve as valuable models for studying human cases of COVID-19.

According to their new study in *eBioMedicine*, these mouse models are important for COVID-19 research because their cells were engineered to include two important human molecules that are involved in SARS-CoV-2 infection of human cells -- and these humanized mice were generated on two different immunologic backgrounds. The new models can help shed light on how SARS-CoV-2 moves through the body and why different people experience wildly different COVID-19 symptoms.

"With these mouse models, we can model epidemiologically-relevant SARS-CoV-2 infection and vaccination settings, and we can study all relevant tissues (not just the blood) at different timepoints following infection and/or vaccination," says LJI Professor Sujan Shresta, Ph.D., who co-led the research with LJI Histopathology Core Director Kenneth Kim, Dipl. ACVP, and the late Kurt Jarnagin, Ph.D., of Synbal, Inc.

Already, these new mouse models have helped scientists capture a clearer picture of how SARS-CoV-2 affects humans. They are also available to the wider COVID-19 research community.

"This work is part of LJI's mission to contribute to pandemic preparedness around the world," says Shresta.

Mouse models are a critical tool for understanding infection

Shresta's lab is known for producing mouse models to study immune responses to infectious diseases such as dengue virus and Zika virus. In 2021, her laboratory partnered with Synbal, Inc., a preclinical biotechnology company based in San Diego, CA, to develop multi-gene, humanized mouse models for COVID-19 research. The project was also supported by Synbal CEO and LJI Board Member David R. Webb, Ph.D.

Shresta and Jarnagin collaborated to produce mice that express either human ACE2, human TMPRSS2, or both molecules in the C57BL/6 and BALB/c mouse genetic backgrounds. "Immunologists have found that these two genetic backgrounds in mice elicit different immune responses," says Shresta.

As Shresta explains, having the flexibility to include the genes for one or both of these molecules in two different mouse genetic backgrounds gives scientists an opportunity to investigate two key areas. First, they can examine how each of these molecules contribute to infection with different SARS-CoV-2 variants. Second, they can study how the host's genetic background might influence disease progression and immune response following infection with different variants.

Zooming into infected tissues

The researchers then took a closer look at how these models responded to actual SARS-CoV-2 infection. LJI Postdoctoral Fellow Shailendra Verma, Ph.D., worked in LJI's High Containment (BSL-3) Facility to take tissue samples from the various mouse strains exposed to SARS-CoV-2.

"This work wouldn't have been possible if we didn't have a BSL-3 facility at LJI," says Shresta, who has worked closely with LJI's Department of Environmental Health and Safety to conduct several cutting-edge studies in the facility.

Next, Kim, a board-certified pathologist, examined the tissue samples and compared them to pathologic findings from humans with COVID-19.

Kim's analysis showed signs of SARS-CoV-2 infection in the lungs, which are also the tissue most vulnerable to SARS-CoV-2 infection in humans. Kim could also see mouse immune cells responding to infection in a way that reflected the human immune response.

By characterizing these responses in the new mouse models, the researchers have established a foundation for understanding the immune heterogeneity -- or wide range of immune responses -- of SARS-CoV-2-induced disease.

"There's no such thing as a perfect animal model, but our goal is always to make an animal model that recapitulates the human disease and immune response as much as possible," says Shresta.

The new mouse models may prove valuable for studying responses to emerging SARS-CoV-2 variants and future coronaviruses with pandemic potential.

"Not only are these models useful for current COVID-19 studies, but if there should be another coronavirus pandemic -- with a virus that utilizes the same ACE2 receptor and/or TMPRSS2 molecule for viral entry into human cells -- then these mouse lines on two different genetic backgrounds will be ready," says Kim.

Additional authors of the study, "Influence of Th1 versus Th2 immune bias on viral, pathological, and immunological dynamics in SARS-CoV-2 variant-infected human ACE2 knock-in mice," include Erin Maule, Paolla B. A. Pinto, Chris Conner, Kristen Valentine, Dale O Cowley, Robyn Miller, Annie Elong Ngoni, Linda Tran, Krithik Varghese, Rúbens Prince dos Santos Alves, Kathryn M. Hastie and Erica Ollmann Saphire.

This study was supported by the National Institutes of Health (grant U19 AI142790-02S1 and R44 AI157900), the GHR Foundation, the Arvin Gottlieb Charitable Foundation, the Overton family, and by a American Association of Immunologists Career Reentry Fellowship (FASB).

Story Source:

[Materials](#) provided by [La Jolla Institute for Immunology](#). Original written by Madeline McCurry-Schmidt. *Note: Content may be edited for style and length.*

Journal Reference:

1. Shailendra Kumar Verma, Fernanda Ana-Sosa-Batiz, Julia Timis, Norazizah Shafee, Erin Maule, Paolla Beatriz Almeida Pinto, Chris Conner, Kristen M. Valentine, Dale O. Cowley, Robyn Miller, Annie Elong Ngoni, Linda Tran, Krithik Varghese, Rúbens Prince Dos Santos Alves, Kathryn M. Hastie, Erica Ollmann Saphire, David R. Webb, Kurt Jarnagin, Kenneth Kim, Sujan Shresta. **Influence of Th1 versus Th2 immune bias on viral, pathological, and immunological dynamics in SARS-CoV-2 variant-infected human ACE2 knock-in mice.** *eBioMedicine*, 2024; 108: 105361 DOI: [10.1016/j.ebiom.2024.105361](https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2024.105361)
-

2. 行動モデリングの飛躍: 前例のない精度で動物の動きを再現 ロボット工学からパーキンソン病まで幅広い用途に応用できる可能性

日付: 2024年10月2日

出典: 沖縄科学技術大学院大学

概要:

沖縄科学技術大学院大学(OIST)の科学者たちは、動物の複雑な動きを非常に高い精度でシミュレートする新しい手法を開発した。この研究は、生物学における長年の課題、すなわち生物の予測不可能な動きを正確にモデル化することに焦点を当てている。特に、モデル生物として広く用いられている線虫(*Caenorhabditis elegans*)に注目した。

研究チームは、線虫の動きを高解像度のビデオで記録し、機械学習技術を使用してその形状を特定。その変化を分析することで、線虫の行動をより深く理解した。そして、信頼できる予測を行うために必要な過去のデータ量を特定した。この結果、実際の動物行動とシミュレーションによって生成されたデータとの間に高い一致が見られ、モデルの精度が示された。

医療における影響は大きい。現在の運動障害の診断方法は、短い臨床訪問中の主観的観察に依存しているが、この新しいアプローチにより、患者の動きをより連続的かつ客観的に測定できるようになり、正確な診断や個別化された治療戦略の実現が期待されている。この研究は『米国科学アカデミー紀要』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 > [A leap in behavioral modelling: Scientists replicate animal movements with unprecedented accuracy | ScienceDaily](#)

A leap in behavioral modelling: Scientists replicate animal movements with unprecedented accuracy

A new prediction tool has potential applications from robotics to Parkinson's disease

Date: October 2, 2024

Source: Okinawa Institute of Science and Technology (OIST) Graduate University

Summary:

Scientists have developed a new method to simulate the complex movements of animals with exceptional accuracy. The research team set out to solve a long-standing challenge in biology -- how to accurately model the intricate and seemingly unpredictable movements of living organisms. They focused on the nematode

worm *Caenorhabditis elegans*, a model organism widely used in biological research. The findings help predict and understand animal behavior, with potential applications ranging from robotics to medical research.

FULL STORY

Scientists have developed a new method to simulate the complex movements of animals with exceptional accuracy. The research team set out to solve a long-standing challenge in biology -- how to accurately model the intricate and seemingly unpredictable movements of living organisms. They focused on the nematode worm *Caenorhabditis elegans*, a model organism widely used in biological research. The findings, published in PNAS, help predict and understand animal behavior, with potential applications ranging from robotics to medical research.

"Unlike simple physical systems like a pendulum or a bead on a spring, animal behavior exists in a space between regular and random actions. Capturing that delicate balance is very tricky and that's what makes our model unique -- no one has ever presented a model of an animal this lifelike before," explained Prof. Greg Stephens, leader of the Biological Physics Theory Unit at the Okinawa Institute of Science and Technology (OIST).

Accurately mimicking real worm movements

"An animal's actions are influenced by many factors, including its internal state, environmental experiences, developmental history, and genetic inheritance. Expressing these influences in a simple, predictive model is remarkable and somewhat counterintuitive. This complexity, and our ability to model it effectively, is noteworthy," explained Dr. Antonio Costa, lead author at the Paris Brain Institute at Sorbonne University.

Creating the model was a complex process involving several steps. The team started by recording high-resolution videos of worm movements. They used machine learning techniques to identify the worm's shape in every video frame. They then analyzed how these shapes changed over time, to obtain a deeper understanding of worm behavior. Finally, they determined how much past data was needed to make reliable predictions.

"We compared statistical properties of real animal behavior, such as movement speed and frequency of behavioral changes, with those generated by our simulations," Dr. Costa added. "The close match between these data sets demonstrates the high accuracy of our model."

Implications for medicine and robotics

The implications of this research extend far beyond the study of worms. The team is already communicating with companies who use this nematode worm to test the effect of chemical compounds on behavior. They are also applying the model to other species, including zebrafish larvae, which are frequently used in drug discovery research. Additionally, the researchers are exploring applications in human medicine, particularly in the study of movement disorders like Parkinson's disease.

The potential impact on medical research is significant. Current diagnostic methods for movement disorders often rely on subjective observations made during brief clinical visits. These changes might be too subtle for direct observation, which is part of what makes diagnosing these medical conditions challenging. This new approach could provide more continuous, objective measurements of patient movements, even in home settings, leading to more precise diagnoses and personalized treatment strategies.

Beyond medicine, the model could have applications in fields such as robotics, where achieving natural-looking movement has been a persistent challenge. By better understanding how animals navigate their environments, engineers may be able to design more adaptable and efficient robotic systems.

As the team continues to refine and expand their modeling techniques, they anticipate that this approach will open new avenues for understanding the intricate relationships between environmental factors, genetics, and behavior across a wide range of species.

Story Source:

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

Journal Reference:

2. Antonio C. Costa, Tosif Ahamed, David Jordan, Greg J. Stephens. A Markovian dynamics for *Caenorhabditis elegans* behavior across scales. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2024; 121 (32) DOI: [10.1073/pnas.2318805121](https://doi.org/10.1073/pnas.2318805121)
-

3. 糖尿病のリスク: 脂肪だけでは視床下部の変化は引き起こされない -マウス研究

日付: 2024年10月4日

出典: ドイツ糖尿病研究センター (DZD)

概要:

ドイツ人間栄養研究所 (DIfE) とドイツ糖尿病研究センター (DZD) の研究チームは、高脂肪食がマウスの脳の視床下部に変化をもたらすことは確認されたが、脂肪だけがその原因ではない、と『Scientific Reports』誌で発表した。

高脂肪食は肥満を促進し、糖尿病などの代謝疾患のリスクを高めることが知られている。視床下部では、食事により神経細胞の接続が変化し、エネルギーの恒常性が乱れることがある。食物の摂取は主に AgRP (アグチ関連ペプチド) と POMC (プロオピオメラノコルチン) という二種類の神経細胞によって調整されており、前者は食欲を促進し、後者は抑制する。過去の研究では、高脂肪食が AgRP 神経細胞の活動を低下させることが示されていたが、その原因が脂肪にあるのか、糖など他の栄養素にあるのかは不明だった。

今回、研究チームは、オスとメスのマウスに高脂肪・低糖食を 48 時間与え、その結果を調査した。この際、オスとメスの両方のマウスを対象にしたことで、性別による反応の違いを考慮に入れることができた。

その結果、高脂肪食による影響は確認されず、AgRP 神経細胞の接続は減少しなかった。このことから、視床下部の変化は脂肪だけが原因ではなく、糖などの他の栄養素がより大きな影響を与える可能性が示唆された。研究者たちは、個々の栄養素が脳の神経解剖学および機能的変化に与える影響を探るさらなる研究を計画している。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

< 英文 > [Researchers reveal new central action target | EurekAlert!](#)

NEWS RELEASE 4-OCT-2024

Diabetes risk: fat alone does not cause changes in the hypothalamus

[PEER-REVIEWED PUBLICATION](#)

DEUTSCHES ZENTRUM FUER DIABETESFORSCHUNG DZD

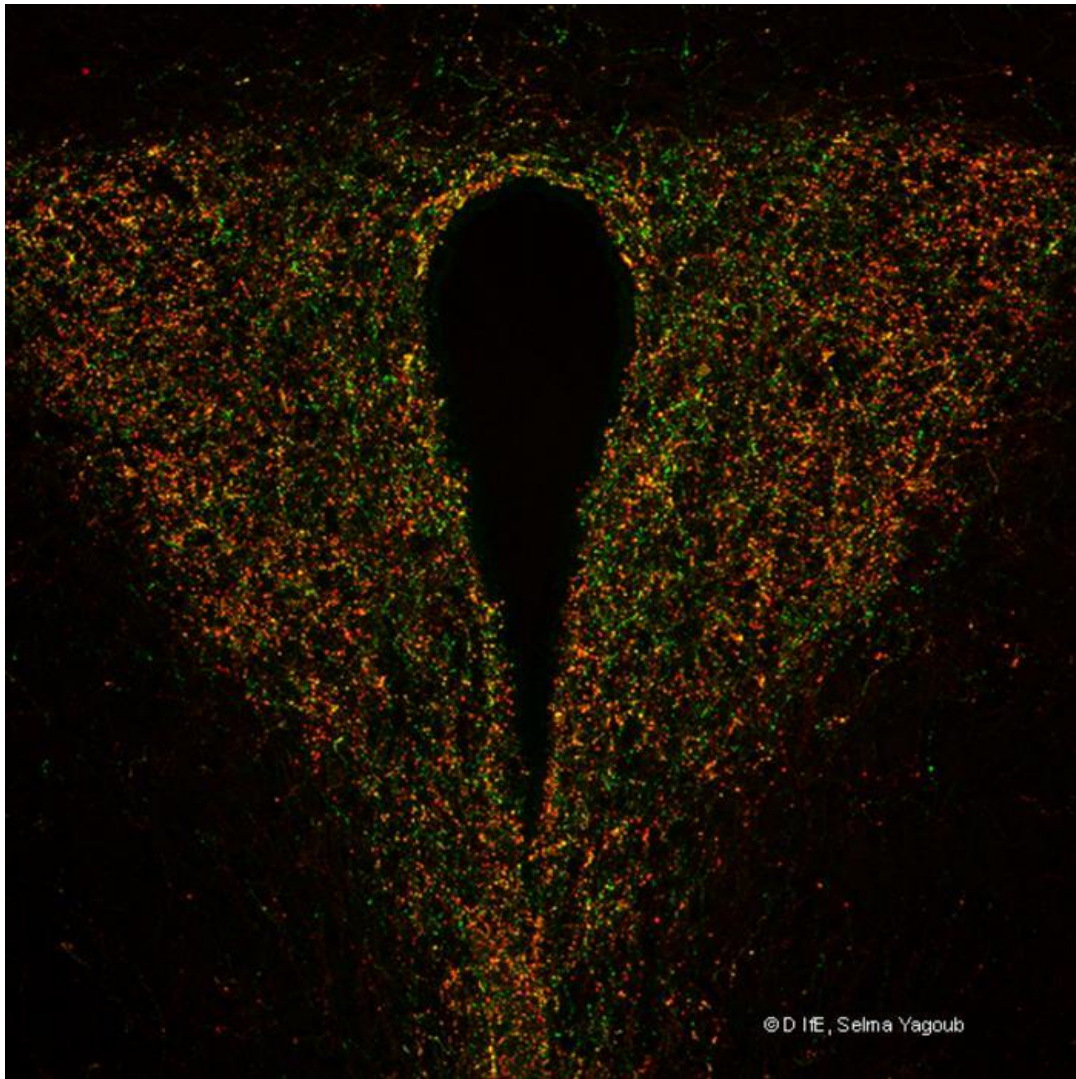


IMAGE:

CONFOCAL IMAGE REPRESENTING THE IMMUNOLABELLING OF AGRP AND SYNAPTOPHYSIN-TDTOMATO IN THE PARAVENTRICULAR NUCLEUS OF THE HYPOTHALAMUS ANTERIOR (PVH ANT) OF A MOUSE BRAIN.

[view more](#)

CREDIT: DIFE, SELMA YAGOUB

A high-fat diet can promote overweight and increase the risk of metabolic diseases, such as diabetes. In mice brains, this leads to measurable changes in the region of the hypothalamus. However, fat alone does not appear to be responsible for this, as reported by a research team from the German Institute of Human Nutrition Potsdam-Rehbruecke (DIfE) and the German Center for Diabetes Research (DZD) in the specialist journal *Scientific Reports*.

The connections between neurons in the brain are constantly changing. Diet has a significant influence on this. It is now known that a high-fat diet can cause changes in the hypothalamus that disrupt energy homeostasis and can increase the risk of metabolic diseases.

Food intake is predominantly regulated within the brain by two types of neurons: AgRP (Agouti-related peptide) and POMC (proopiomelanocortin) neurons. Both are primarily found in the hypothalamus—or more

precisely, in the paraventricular nucleus, a core region of the hypothalamus—and have opposite actions. POMC neurons inhibit food intake, while AgRP neurons promote it.

Fat or Rather Sugar?

Previous research showed that AgRP neuron activity in the paraventricular nucleus decreases in mice that are fed a high-fat diet. This was mostly attributed to the high fat content of the diet given to the animals. However, the food of the studied mice also contained other nutrients, including sugar. It therefore cannot be said with certainty which macronutrient is responsible for the neuronal changes.

The researchers from DIfE and DZD investigated whether it is primarily fat that causes changes in the brain. They fed male and female mice a high-fat and low-sugar diet for 48 hours. It was important for the researchers to study both male and female mice, as previous studies had often only used males. As a result, it was unclear whether the two sexes respond differently to a high-fat diet.

Other Nutrients of Greater Significance

The examination of the animal brains produced an unexpected result: An effect of the high-fat diet was not identified. The connectivity of AgRP neurons had not decreased in either female or male mice.

This suggests that it is not dietary fat (alone) that is responsible for the previously observed changes in the hypothalamus. The researchers suspect that other macronutrients, such as sugar, have more profound effects on AgRP neurons. They now want to conduct further studies to explore the role of individual macronutrients on neuroanatomical and functional changes in the brain.

JOURNAL

Scientific Reports

DOI

[10.1038/S41598-024-70870-](https://doi.org/10.1038/S41598-024-70870-)

METHOD OF RESEARCH

Experimental study

SUBJECT OF RESEARCH

Animals

ARTICLE TITLE

Acute elevated dietary fat alone is not sufficient to decrease AgRP projections in the paraventricular nucleus of the hypothalamus in mice

ARTICLE PUBLICATION DATE

29-AUG-2024

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. 臓器から臓器へと体内を自在に動く分子 -マウス実験 -生体内で化学反応を駆動力として糖鎖の認識を変える-

日付:2024年10月2日

出典:理研

概要:[臓器から臓器へと体内を自在に動く分子 | 理化学研究所 \(riken.jp\)](#)

理化学研究所(理研)開拓研究本部 田中生体機能合成化学研究室の田中 克典 主任研究員(東京科学大学(研究当時:東京工業大学)物質理工学院 応用化学系 教授)、チャン・ツンチェ 研究員、山田 健士郎 研修生(研究当時、東京工業大学 物質理工学院 応用化学系 博士後期課程3年(研究当時))、向峯 あかり 特別研究員(研究当時)らの研究チームは、化学反応により体内で糖タンパク質の糖鎖[1]構造を変化させることで、糖鎖の臓器に対する認識を変化させ、臓器から臓器へと分子を移動させることに成功しました。抗体のように強く特定の細胞や臓器を認識する分子は、いったん、その細胞や臓器にくっつくことと引き剥がすことは困難です。一方、これまで田中主任研究員は、複数種類の糖鎖構造を組み合わせて認識させる「糖鎖パターン認識」を用いると、ほんのわずかな糖鎖パターンの違いによって標的となる細胞や臓器の種類が劇的に変化することを見いだしています。

研究チームは、体内での化学反応により糖鎖パターン認識を変更できる糖タンパクを開発し、それを使って、マウス体内で尿排せつから便排せつへ、あるいはがんから腸管へと、分子を移動させることに成功しました。この研究成果は、体内の異なる疾患を1分子でパトロールして治療し、治療終了後には体外へ排出できる分子が実現可能であることを示しています。1966年に公開されたハリウッド映画『ミクロの決死圏』の世界の、“未来の技術”の実現に向けた大きな一歩となります。

本研究は、オンライン科学雑誌『Nature Communications』(10月2日付:日本時間10月2日)に掲載されました。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

<英文> [Planning a drug's route in the body with synthetic chemistry | ScienceDaily](#)

Planning a drug's route in the body with synthetic chemistry

Date: October 2, 2024

Source: RIKEN

Summary:

Researchers have developed technology that can alter, within the body, the recognized identity of proteins, which allowed researchers to target mouse tumors with a protein and then transport that protein out of the body. This means that cancer-killing drugs could be sent directly to tumors and then excreted from the body after dropping off their payload. The technology also has the potential to allow multi-purpose drugs that can travel from organ to organ, performing separate actions at each location.

FULL STORY

Researchers at the RIKEN Cluster for Pioneering Research (CPR) have developed technology that can alter, within the body, the recognized identity of proteins. The innovation, published in Nature Communications on October 2, allowed researchers to target mouse tumors with a protein and then transport that protein out of the body. This means that cancer-killing drugs could be sent directly to tumors and then excreted from the body after dropping off their payload. The technology also has the potential to allow multi-purpose drugs that can travel from organ to organ, performing separate actions at each location.

Proteins in the blood travel all over the body, making them ideal carriers for targeted treatments against diseases like cancer. To avoid harming untargeted tissue, the drugs need to do their damage by attaching to the correct cells, and this requires a complicated molecular ID card. The new study led by Katsunori Tanaka at RIKEN CPR focuses on changing the identification markers on the surface of the albumin, the most abundant protein in the blood, thus changing which tissues it can attach to in the mouse body.

In a previous study, Tanaka's team examined cancer-targeting capabilities of different identification-marking molecules -- called glycans -- that they attached to albumin. They found that identification pattern 'A' could bind to human colon cancer, as well as be transported to the bladder for excretion in urine, while identification pattern 'B' caused albumin to be picked up by the liver, sent to the intestines, and excreted from there.

The key innovation of the new study was figuring out how to change albumin's molecular ID card after it reaches its destination inside the body. To achieve this, the researchers used the chemical click-to-release method. First, they created albumin-1 by attaching identification pattern 'A' to albumin. Then, they devised a switching carrier and its partner. The switcher carried identification pattern 'B' and the partner was attached to albumin-1. When the partner on albumin-1 met the switcher in a dish, the click-to-release reaction took place -- 'B' identifiers were clicked on and many of the 'A' identifiers were released. The new albumin was called albumin-2 and was a mix of identification patterns 'A' and 'B'.

In the first proof-of-concept experiment in the mouse body, they labeled albumin-1 with a fluorescent protein and then injected it into the mouse blood stream with or without the switcher. As predicted, when injecting albumin-1 with the switcher, researchers observed fluorescence in the intestines, similar to what they observed after injecting albumin-2. Without the switcher, fluorescence was only seen in the blood, bladder, and urine.

Having shown that they could indeed alter the surface identity of albumin inside the body, the team next tested whether they could send albumin-1 into a tumor, and then remove it via the intestines, mimicking drug delivery and removal. They injected albumin-1 into mouse colon tumors, with or without the switcher after a short 10 min delay. In both cases, they observed albumin attaching to tumor cells. After injecting the switcher, albumin changed identity and much of it had moved from the tumor to the intestines within 5 hours. Without the switcher, albumin-1 never made it to the intestines.

The biocompatible reactions used by the new technology make it particularly attractive, and the new technique could revolutionize treatment for multiple conditions. "Our strategy could be used as a drug delivery system to promote excretion of a drug or medical radionuclide from a tumor after treatment," explains Tanaka, "thereby preventing prolonged exposure that could lead to adverse effects. Alternatively, a single

"patrolling" molecule could be used for simultaneous treatment of multiple diseases -- as in the technology depicted in the movie *Fantastic Voyage*."

STORY SOURCE:

[MATERIALS](#) PROVIDED BY [RIKEN](#). NOTE: CONTENT MAY BE EDITED FOR STYLE AND LENGTH.

JOURNAL REFERENCE:

1. KENSHIRO YAMADA, AKARI MUKAIMINE, AKIKO NAKAMURA, YURIKO KUSAKARI, AMBARA R. PRADIPTA, TSUNG-CHE CHANG, KATSUNORI TANAKA. CHEMISTRY-DRIVEN TRANSLOCATION OF GLYCOSYLATED PROTEINS IN MICE. *NATURE COMMUNICATIONS*, 2024; 15 (1)
DOI: [10.1038/S41467-024-51342-5](https://doi.org/10.1038/S41467-024-51342-5)
-

5. マウスを使って前立腺がんと腸内細菌のつながりを解明

研究者らは、この複雑な関係を解明するためにマウスモデルの使用を検証

日付: 2024年10月7日

出典: 近大

概要:

近畿大学の研究チームは、遺伝子改変マウスを使って腸内ディスバイオシスと前立腺癌の関係を同時に調査した。彼らは健康なマウスと腫瘍を持つマウスの糞便サンプルを集め、細菌の遺伝物質を抽出して rRNA シーケンシングを行った。これらのデータは、前立腺癌リスクの異なる日本人男性のデータと比較された。

分析の結果、前立腺癌のある人となない人の腸内細菌の組成に顕著な違いが見られた。特に、*Odoribacter* と *Desulfovibrio* 属の細菌が両者において前立腺癌と関連していることが確認された。また、癌に関連する特定の代謝経路がマウスと患者で共通して見られ、ビタミン B9 やコエンザイム Q、ビタミン K、E の合成が特に重要だった。

この研究は、マウスモデルが癌の複雑な起源を調査するための有用なツールであることを示している。また、腸内環境を維持するためのプロバイオティクスやプレバイオティクスを用いた予防的治療のテストに向けた新たな研究の道を開く可能性がある。研究者たちは、これらの発見が前立腺癌のリスク要因や治療法の改善に貢献することを期待している。この研究成果は、『The Prostate』誌の11月号に掲載されている。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

< 英文 > [Using mice to understand the link between pro | EurekAlert!](#)

NEWS RELEASE 7-OCT-2024

Using mice to understand the link between prostate cancer and gut bacteria

Researchers validate the use of a mouse model to shed light on this intricate relationship

[PEER-REVIEWED PUBLICATION](#)

KINDAI UNIVERSITY



IMAGE:

MANY STUDIES HAVE SHOWN THAT CHANGES IN THE COMPOSITION OF GUT BACTERIA ARE RELATED TO THE RISK AND PROGRESSION OF PROSTATE CANCER. IN THIS STUDY, RESEARCHERS INVESTIGATED WHETHER A MOUSE MODEL OF THE DISEASE CAN BE USED TO EXPLORE THE UNDERLYING MECHANISMS BEHIND THIS RELATIONSHIP.

[view more](#)

CREDIT: NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH (NIH)

Every year, over 1.5 million new cases of prostate cancer are diagnosed throughout the world. As one of the leading causes of death for men in multiple countries, understanding the risk factors for prostate cancer has become paramount. While the primary factors are genetic and can be linked to a family history of the disease, many lifestyle factors can greatly increase the odds of developing prostate cancer.

Over the past decade, experts have reported time and time again that problems in our gut microbiota, known as 'gut dysbiosis,' are tightly related to prostate cancer. Imbalances in gut bacteria, which are frequently dictated by lifestyle factors and decisions, can contribute to malignancy, disease progression, and an overall worse prognosis. However, most of the underlying mechanisms linking gut dysbiosis to prostate cancer remain unclear and difficult to study.

To tackle these issues, a research group from Japan explored the potential of using genetically modified mice for investigating gut dysbiosis and prostate cancer simultaneously. In their latest paper, which was published in August, 2024 in *The Prostate*, they analyzed the similarities and differences in gut microbiota between humans at risk of prostate cancer and a well-established mouse model of the disease. Members of the group included Lead Author Chisato Wakamori, Lecturer Marco A. De Velasco, Professor Kazutoshi Fujita, and Professor Hirotosugu Uemura, all from Kindai University Faculty of Medicine.

The researchers took stool samples from healthy mice and tumor-bearing mice, extracted bacterial genetic material from them, and finally used rRNA sequencing. They then compared these data with data taken from Japanese men suspected of having prostate cancer at different risk levels. "Mice have been instrumental in studying the relationship between gut microbes and prostate cancer, and identifying similarities between humans and mice could reveal new mechanisms," says Wakamori, explaining the rationale of the study.

After careful analysis, these experiments revealed that both humans and mice exhibited marked differences in the composition of their gut microbiome between individuals with and without prostate cancer. In particular, bacteria from the genera *Odoribacter* and *Desulfovibrio* were positively associated with prostate cancer across both species. To take the study one step further, the researchers also looked into the metabolism of gut

bacteria. Interestingly, certain metabolic pathways related to cofactor and vitamin synthesis in bacteria were more common in mice and patients with prostate cancer. These included those that synthesize vitamin B9, ubiquinone, vitamin K1 and K2, and vitamin E.

Overall, this study showcases how mouse models can be a valuable tool for investigating the complex origins of cancer and the intricate effects it can have on the body. This, in turn, can be instrumental to advance our understanding of this disease and aim at developing effective treatments. "Our efforts provide valuable data that can help bridge the gap between the human and mouse microbiomes," remarks Wakamori, "These findings offer evidence to support the notion that certain bacterial-derived metabolites may promote prostate cancer."

The researchers also note that this mouse model opens up convenient avenues for further investigating factors associated with prostate cancer risk, as well as testing preventive treatments based on the use of probiotics and prebiotics to sustain a healthy gut microbiota. With any luck, doctors will have better tools to prevent and treat this challenging disease in the near future.

JOURNAL

The Prostate

DOI

[10.1002/PROS.24776](https://doi.org/10.1002/PROS.24776)

METHOD OF RESEARCH

Observational study

SUBJECT OF RESEARCH

People

ARTICLE TITLE

A cross-species analysis of fecal microbiomes in humans and mice reveals similarities and dissimilarities associated with prostate cancer risk

ARTICLE PUBLICATION DATE

7-AUG-2024

COI STATEMENT

The authors declare no conflict of interest.

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

6. 若い成体マウスと老齢マウスの骨形成のプロテオミクス

プロテオミクスは骨の生物学を研究し、老化におけるタンパク質特有の変化を検出する有望なアプローチであるとの結論

日付: 2024年10月15日

出典: ワシントン大学医学部

概要:

ワシントン大学医学部およびワシントン大学セントルイス校の研究者たちによって、若年マウスと老齢マウスの骨形成に関するプロテオミクスの研究が発表された。この研究では、老化による骨の変化や機械的負荷に対する反応を、タンパク質の観点から明らかにすることを目的としている。

研究者たちは、5か月齢(若年)と22か月齢(老齢)のマウスの脛骨を用いて、質量分析とRNAシーケンシングを実施した。その結果、骨のプロテオーム(タンパク質群)とトランスクリプトーム(遺伝子発現)の相関が確認され、老化に伴い71のターゲットが変化していることが明らかになった。特に、Asrgl1とTimp2というターゲットは骨密度と関連しており、老齢マウスの骨ではこれらの遺伝子の発現が低下していた。

さらに、機械的負荷による影響を調べたところ、老齢マウスの骨は若年マウスに比べて負荷による変化が少ないことがわかった。これらの結果は、骨生物学研究においてタンパク質レベルの評価が重要であることを示唆している。

この研究は、老化に伴う骨の機械的反応性の低下や、骨形成におけるタンパク質特異的な変化を理解するための有望なアプローチとしてプロテオミクスが活用できることを結論付けており、『Aging』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 > [Proteomics of bone formation in young-adult a | EurekAlert!](#)

NEWS RELEASE 15-OCT-2024

Proteomics of bone formation in young-adult and old mice

"We conclude that proteomics is a promising approach to study bone biology and detect protein-specific changes in aging."

[PEER-REVIEWED PUBLICATION](#)

IMPACT JOURNALS LLC

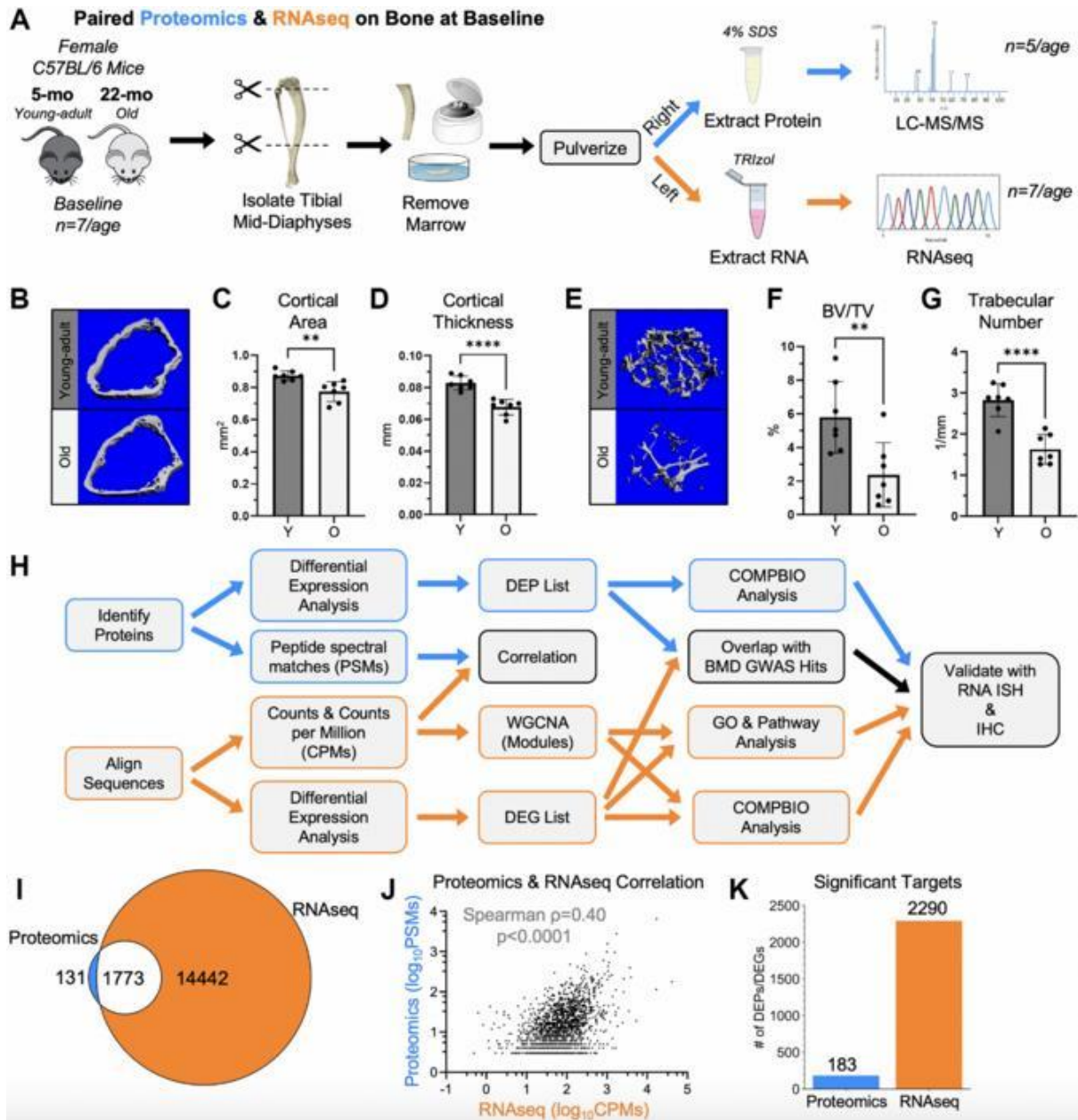


IMAGE:

FIGURE 1. RNA-SEQ AND PROTEOMICS WERE USED TO CHARACTERIZE CORTICAL BONE FROM YOUNG ADULT AND OLD MICE AT BASELINE. (A) UNTREATED 5-MONTH-OLD (YOUNG-ADULT) AND 22-MONTH-OLD (OLD) FEMALE C57BL/6N MICE WERE SACRIFICED. PAIRED RIGHT AND LEFT TIBIAL MID-DIAPHYSES WERE ISOLATED, REMOVED OF MARROW, AND SNAP FROZEN. FROM THE RIGHT TIBIAS, PROTEINS WERE EXTRACTED USING 4% SDS. PROTEINS FROM 5 TIBIAS PER AGE WERE ANALYZED BY PROTEOMICS USING A TANDEM MASS TAG (TMT)-11. FROM THE LEFT TIBIAS, RNA WAS ISOLATED USING TRIZOL. RNA FROM 7 TIBIAS PER AGE WAS SEQUENCED. (B) MICROCT OF THE DISTAL RIGHT FEMURS FROM THESE MICE CONFIRMED THE EXPECTED AGE-RELATED DIFFERENCES IN THE CORTICAL BONE. (C, D) THE DISTAL CORTICAL BONE AREA AND CORTICAL THICKNESS WERE LOWER WITH AGE. (E) MICROCT ALSO CONFIRMED AGE-RELATED CHANGES IN THE TRABECULAR BONE OF THE DISTAL FEMUR. (F, G) THE BONE VOLUME PER TOTAL VOLUME (BV/TV) AND TRABECULAR NUMBER WERE LOWER WITH AGE. (H) PROTEOMICS AND RNA-SEQ RAW DATA WERE ANALYZED, AND DIFFERENTIAL EXPRESSION ANALYSIS WAS PERFORMED SEPARATELY. FOR BOTH METHODS, A BENJAMINI-HOCHBERG-ADJUSTED *P*-VALUE CUTOFF OF 0.05 WAS USED TO IDENTIFY DIFFERENTIALLY

EXPRESSED GENES (DEGS) AND DIFFERENTIALLY EXPRESSED PROTEINS (DEPS). DOWNSTREAM ANALYSES INCLUDED CORRELATIONS, OVERLAPS, WEIGHTED GENE CO-EXPRESSION NETWORK ANALYSIS (WGCNA), GENE ONTOLOGY (GO) ANALYSIS, PATHWAY ANALYSIS, AND COMBIO ANALYSIS. (I) 93% (1773/1904) OF PROTEOMICS HITS (PSM_{≥3}) WERE DETECTABLE BY RNA-SEQ (NON-ZERO CPM FOR ALL SAMPLES). (J) THE ABUNDANCE OF THE 1773 TARGETS DETECTED BY BOTH PROTEOMICS AND RNA-SEQ (AFTER PSM AND CPM FILTERING) WERE CORRELATED (SPEARMAN). (K) COMPARING YOUNG-ADULT AND OLD BONE AT BASELINE, 183 PROTEOMICS TARGETS AND 2290 RNA-SEQ TARGETS MET THE P-VALUE CUTOFF TO BE DEPS AND DEGS, RESPECTIVELY. ABBREVIATIONS: SDS: SODIUM DODECYL SULFATE; BV/TV: BONE VOLUME/TOTAL VOLUME; DEG: DIFFERENTIALLY EXPRESSED GENE; DEP: DIFFERENTIALLY EXPRESSED PROTEIN; CPMS: COUNTS PER MILLION; PSMS: PEPTIDE SPECTRAL MATCHES.

[view more](#)

CREDIT: 2024 CHERMSIDE-SCABBO ET AL.

"We conclude that proteomics is a promising approach to study bone biology and detect protein-specific changes in aging."

BUFFALO, NY- October 15, 2024 – A new research paper was published on the cover of *Aging* (listed by MEDLINE/PubMed as "Aging (Albany NY)" and "Aging-US" by Web of Science), Volume 16, Issue 19 on October 12, 2024, entitled, "A proteomics approach to study mouse long bones: examining baseline differences and mechanical loading-induced bone formation in young-adult and old mice."

As noted in the abstract, bone mass declines with age, and the anabolic effects of skeletal loading decrease. While much research has focused on gene transcription, how bone ages and loses its mechanoresponsiveness at the protein level remains unclear.

In their paper, researchers Christopher J. Chermide-Scabbo, John T. Shuster, Petra Erdmann-Gilmore, Eric Tycksen, Qiang Zhang, R. Reid Townsend, and Matthew J. Silva from Washington University School of Medicine and Washington University in St. Louis, Missouri, describe how they developed a novel proteomics approach and conducted paired mass spectrometry and RNA-seq analyses on tibias from young-adult (5-month) and old (22-month) mice.

The researchers report the first correlation estimate between the bone proteome and transcriptome (Spearman $\rho = 0.40$). While this is consistent with findings from other tissues, it suggests that only a relatively low amount of variation in protein levels is explained by variation in transcript levels.

Of the 71 shared targets that differed with age, eight were associated with bone mineral density in previous GWAS, including the understudied targets *Asrgl1* and *Timp2*. Using complementary RNA in situ hybridization, the researchers confirmed that *Asrgl1* and *Timp2* showed reduced expression in osteoblasts/osteocytes in aged bones. Additionally, they found evidence of reduced TGF-beta signaling with aging, particularly *Tgfb2*. The researchers also identified proteomic changes following mechanical loading, noting that at the protein level, bone differed more with age than with loading, and aged bone exhibited fewer loading-induced changes.

"Overall, our findings underscore the need for complementary protein-level assays in skeletal biology research."

Continue reading: DOI: <https://doi.org/10.18632/aging.206131>

Corresponding Author: Christopher J. Chermide-Scabbo - ccherms@wustl.edu

Keywords: aging, bone, mechanical loading, proteomics, RNA-seq/transcriptomics

[Click here](#) to sign up for free Altmetric alerts about this article.

About Aging:

The journal Aging aims to promote 1) treatment of age-related diseases by slowing down aging, 2) validation of anti-aging drugs by treating age-related diseases, and 3) prevention of cancer by inhibiting aging. (Cancer and COVID-19 are age-related diseases.)

Aging is indexed by [PubMed/Medline](#) (abbreviated as "Aging (Albany NY)"), [PubMed Central](#), [Web of Science: Science Citation Index Expanded](#) (abbreviated as "Aging-US" and listed in the Cell Biology and Geriatrics & Gerontology categories), [Scopus](#) (abbreviated as "Aging" and listed in the Cell Biology and Aging categories), Biological Abstracts, BIOSIS Previews, EMBASE, META (Chan Zuckerberg Initiative) (2018-2022), and Dimensions (Digital Science).

JOURNAL

Aging-US

DOI

[10.18632/AGING.206131](https://doi.org/10.18632/AGING.206131)

METHOD OF RESEARCH

News article

SUBJECT OF RESEARCH

Animals

ARTICLE TITLE

A proteomics approach to study mouse long bones: examining baseline differences and mechanical loading-induced bone formation in young-adult and old mice

ARTICLE PUBLICATION DATE

12-OCT-2024

COI STATEMENT

The authors declare no conflicts of interest related to this study.

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.

7. オスマウスは、メスマウスを使って攻撃者の気をそらし、争いを回避 攻撃的な相手に遭遇すると、オスのネズミはメスのネズミに駆け寄り、「おとり商 法」を使って攻撃的なオスのネズミの気をそらす

日付: 2024年10月15日

出典: デラウェア大学

概要:

オハイオ州デラウェア大学の研究チームは、オスのマウスが他のマウスからの攻撃的な行動にどう対処するかを調査した。この研究は、10月15日の『PLOS Biology』誌に発表された。

研究者たちは、2匹のオスと2匹のメスのマウスが相互作用する様子を5時間にわたり観察し、機械学習を用いて攻撃的な相互作用を分析した。その結果、攻撃を受けたオスのマウスがメスのマウスに走り寄ることで、攻撃的な状況が和らぐことが示された。これは「ベイト・アンド・スイッチ」と呼ばれる戦術と考えられ、攻撃的なオスは追いかけた相手のオスではなく、メスと相互作用を始めることで攻撃的な状況から逃れることができる。この戦術を用いた後は、オス同士の戦いがほとんど起こらず、攻撃的なマウスはメスと交流し続けることが多く、他のオスと一定の距離を保つことが観察された。

この研究は、機械学習ツールが動物行動の理解に役立つことを示しており、他の社会的ヒエラルキーを持つ種の攻撃的行動を研究する際にも利用できる可能性がある。研究者たちは、オスのマウスが近くメスを利用して攻撃者を引き離し、衝突を緩和することを発見したと述べている。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

< 英文 > [Male mice use female mice to distract aggressors and avoid conflict | ScienceDaily](#)

Male mice use female mice to distract aggressors and avoid conflict

When aggressively encountered, male mice will run over to female mice, using a 'bait-and-switch' tactic to distract aggressive male mice

DATE: OCTOBER 15, 2024

SOURCE: PLOS

SUMMARY:

Researchers tracked the behavior of mice using machine learning to understand how they handle aggressive behavior from other mice. The researchers' findings show that male mice deescalate aggressive encounters by running over to a female mouse to distract the aggressive male mouse.

FULL STORY

A research group led by Joshua Neunuebel at the University of Delaware, USA, tracked the behavior of mice using machine learning to understand how they handle aggressive behavior from other mice. The researchers' findings, published on October 15th in the open-access journal PLOS Biology, show that male mice deescalate aggressive encounters by running over to a female mouse to distract the aggressive male mouse.

The researchers recorded groups of two male and two female mice interacting over five hours.

Like many other animals, mice have social hierarchies, and in almost each group recorded, one male was always significantly more aggressive towards the other.

Social interactions can be challenging to study objectively, so the researchers used a machine learning approach to analyze aggressive interactions and how the mice respond.

In total, they observed over 3,000 altercations between the male mice, and the machine learning algorithm helped researchers determine the most likely responses to aggression and whether these actions resolved or furthered the conflict.

The researchers found that the male mouse who was aggressively encountered often ran over to one of the female mice and that this deescalated the aggression.

This may be a "bait-and-switch" tactic, as the aggressive male mouse typically followed the other male but then interacted with the female mouse instead of continuing the aggressive encounter.

Some other tactics, even if they avoided aggression for a moment, would then escalate to full fights.

However, the researchers found this was not the case after the bait-and-switch.

After this tactic was used, fights rarely occurred, the male mice often remaining farther apart from each other with the aggressive mouse continuing to interact with the female mouse.

While the bait-and-switch may be an effective way to deescalate conflicts, there may be costs to the victim, such as sacrificing time with the female mice, and further research may look into whether these tactics are effective in larger groups of mice.

This study also demonstrates how machine learning tools can be useful for understanding animal behavior, and similar tools could be used to study how many other species with social hierarchies handle aggression.

The authors add, "Using artificial intelligence, we found that male mice turn to nearby females to distract aggressors and de-escalate conflicts. After an aggressive encounter, the aggressed male briefly engages with a female before quickly escaping, as the aggressor's focus shifts to her."

STORY SOURCE:

MATERIALS PROVIDED BY [PLOS](#). *NOTE: CONTENT MAY BE EDITED FOR STYLE AND LENGTH.*

JOURNAL REFERENCE:

1. RACHEL S. CLEIN, MEGAN R. WARREN, JOSHUA P. NEUNUEBEL. MICE EMPLOY A BAIT-AND-SWITCH ESCAPE MECHANISM TO DE-ESCALATE SOCIAL CONFLICT. *PLOS BIOLOGY*, 2024; 22 (10): E3002496 DOI: [10.1371/JOURNAL.PBIO.3002496](https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PBIO.3002496)
-

8. エンジニアリングにより、がんを引き起こすタンパク質を標的とする分子を作成 - マウス実験

日付: 2024 年 10 月 22 日

出典: NYU Langone Health / NYU Grossman School of Medicine

概要:

ニューヨーク大学の研究者たちによるこの研究は、がんを引き起こす HER2 という変異タンパク質を標的とする生物製剤の開発について述べている。研究者たちは、HER2 の変異型を特異的に認識し、正常な HER2 には影響を与えない抗体を作成した。この技術は、HER2 変異を持つがん患者の治療において、副作用を最小限に抑える新たな療法につながる可能性がある、としている。

HER2 は細胞の成長を制御するシグナル伝達経路を活性化するタンパク質で、1 つのアミノ酸の変化ががんを引き起こすことがある。これまでの治療法は、正常な HER2 と変異型を区別できず、健康な細胞にも影響を与えるリスクがあった。

研究チームは、変異型 HER2 を特異的に認識する抗体を開発し、さらにこの抗体を T 細胞と結合させることで、がん細胞を効果的に攻撃する方法を提案した。マウス実験では、変異型 HER2 を持つ腫瘍の成長を有意に抑制し、目立った副作用は見られなかった。今後、研究者たちは抗体の最適化を進め、他の変異タンパク質に対する治療法の開発にも取り組む予定である。この研究は、『Nature Chemical Biology』誌に発表されている。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

< 英文 > [Engineering creates molecules that target cancer-causing proteins | ScienceDaily](#)

Engineering creates molecules that target cancer-causing proteins

DATE: OCTOBER 22, 2024

SOURCE: NYU LANGONE HEALTH / NYU GROSSMAN SCHOOL OF MEDICINE

SUMMARY:

A new study describes the development of a biologic, a drug derived from natural biological systems, that targets a mutant cancer protein called HER2 (human epidermal growth factor receptor 2) without attacking its nearly identical normal counterpart on healthy cells.

FULL STORY

For some proteins, a single mutation, or change in its DNA instructions, is all it takes to tip the balance between functioning normally and causing cancer. But despite causing major disease, these slightly mutated proteins can resemble their normal versions so closely that treatments designed to target mutants could also harm healthy cells.

Led by researchers at NYU Langone Health and its Perlmutter Cancer Center, a new study describes the development of a biologic, a drug derived from natural biological systems, that targets a mutant cancer protein called HER2 (human epidermal growth factor receptor 2) without attacking its nearly identical normal counterpart on healthy cells. While still in the early stages, this technique could lead to new therapies to treat cancer patients with HER2 mutations with minimal side effects, the researchers say.

"We set out to make an antibody that can recognize a single change in the 600 amino acid building blocks that make up the exposed part of the HER2 protein, which conventional wisdom says is very difficult, said lead study author Shohei Koide, PhD, a professor in the Department of Biochemistry and Molecular Pharmacology at NYU Grossman School of Medicine and member of Perlmutter Cancer Center. "The fact that we were able to detect the difference of a single amino acid so cleanly was a surprise."

The new findings revolve around HER2, a protein that occurs on the surfaces of many cell types and that turns on signaling pathways that control cell growth. It can cause cancer when a single amino acid swap locks the protein into "always-active" mode, which in turn causes cells to divide and multiply uncontrollably.

Cancer can also result when cells accidentally make extra copies of the DNA instructions that code for the normal version of HER2 and express higher levels of the protein on their surfaces. There are a few FDA-approved therapies, including trastuzumab and pertuzumab, that can treat this kind of cancer, but these therapies all work at the level of HER2 on the cell surface, where only low levels of the mutated version of HER2 occur. "That means we cannot mark cancer cells just by looking at HER2 levels," said Dr. Koide, who also serves as director of cancer biologics at NYU Langone. In addition, since some approved therapies cannot tell the difference between mutant and normal HER2, they are more likely to harm healthy cells expressing normal HER2.

Publishing in the journal *Nature Chemical Biology* online Oct. 22, the study shows how the researchers harnessed their new protein-engineering technique to develop antibodies that recognize only mutant HER2. Antibodies are large, Y-shaped proteins that bind to specific targets and flag down immune cells to destroy those targets.

In a process that mimics natural antibody development, the researchers subjected antibodies to multiple rounds of mutation and selection, looking for variants that recognized mutant HER2 but not the normal version. By taking atomic images with a cryo-electron microscope, the team saw how their new antibodies interacted with HER2 spatially (kept two HER2 molecules from interacting to signal), which let the team continually refine their antibody designs.

But selectively recognizing mutant HER2 was only part of developing an effective cancer treatment, since antibodies need to work with the immune system to kill cancer cells. A particular challenge is the case in which cancer cells have only small numbers of mutant HER2 on their surfaces to which an antibody can attach.

To address this challenge, the researchers converted their antibody into a bispecific T cell engager, a molecule in which the antibody targeting the mutant protein is fused to another antibody that binds to and activates immune cells called T cells. One end of the antibody sticks to the mutant HER2 on a cancer cell, while the other triggers T cells to kill the cancer cell. Further testing showed this method killed mutant HER2 cancer cells in dishes but spared normal ones.

When the researchers tested their T-cell engagers in mice with mutant HER2 tumors, the treatment significantly reduced tumor growth. It did so without causing weight loss or visible sickness in the mice, which suggested the treatment had few side effects in the animals. However, Dr. Koide noted that because there are

differences between mouse and human proteins, it is possible the lack of obvious side effects stemmed from the antibody binding even less to mouse wild-type HER2 than to the human version. Future studies will tell.

Moving forward, Dr. Koide said the researchers will continue fine-tuning their antibody with the goal of developing a treatment. While the T cell engager molecule was the most potent of the things they tried, he said, there could be better options they have not tested yet. In addition, they plan to apply their antibody engineering technique to develop highly specific antibodies that may treat other mutant proteins causing cancers.

In addition to Dr. Koide, other NYU Langone researchers involved in this study are lead author Injin Bang, as well as Takamitsu Hattori, Nadia Leloup, Alexis Corrado, Atekana Nyamaa, and Akiko Koide. Other study co-investigators include Ken Geles and Elizabeth Buck, at Black Diamond Therapeutics in New York City. This work was supported by National Institutes of Health grant P30CA01608.

Dr. Bang, Dr. Hattori, Dr. Leloup, Dr. A. Koide, Dr. Geles, Dr. Buck, and Dr. S. Koide are listed as inventors of a patent application for the therapy described in this study, from which they may benefit financially. Dr. S. Koide is a co-founder and holds equity in Aethon Therapeutics, and Revalia Bio, and receives consulting fees from Aethon Therapeutics. He has received research funding from Aethon Therapeutics, argenx BVBA, Black Diamond Therapeutics, and PureTech Health. Dr. Geles and Dr. Buck hold equity in Black Diamond Therapeutics. These relationships are managed in keeping with the policies of NYU Langone.

STORY SOURCE:

[MATERIALS](#) PROVIDED BY [NYU LANGONE HEALTH / NYU GROSSMAN SCHOOL OF MEDICINE](#).

NOTE: CONTENT MAY BE EDITED FOR STYLE AND LENGTH.

JOURNAL REFERENCE:

1. INJIN BANG, TAKAMITSU HATTORI, NADIA LELOUP, ALEXIS CORRADO, ATEKANA NYAMAA, AKIKO KOIDE, KEN GELES, ELIZABETH BUCK, SHOHEI KOIDE. SELECTIVE TARGETING OF ONCOGENIC HOTSPOT MUTATIONS OF THE HER2 EXTRACELLULAR DOMAIN. *NATURE CHEMICAL BIOLOGY*, 2024; DOI: [10.1038/S41589-024-01751-W](https://doi.org/10.1038/S41589-024-01751-W)
-

9. マウスモデルで筋ジストロフィーにおける肝臓の関与が明らかに

日付: 2024 年 10 月 24 日

出典: イリノイ大学アーバナ・シャンペーン校

概要:

新たなマウスモデルが筋強直性ジストロフィータイプ 1 の肝臓の症状を模倣し、患者が脂肪肝疾患を発症する理由や薬剤に対する過敏症のメカニズムに光を当てた。イリノイ大学のオウイナッシュ・カルストラ教授が率いる研究チームは、このモデルは、新しい薬剤の肝毒性を患者試験の前にスクリーニングする手段を提供する、として研究結果を『Nature Communications』誌に発表している。

この疾患は単なる筋疾患ではなく、全身に影響を及ぼすもので、DMPK 遺伝子の変異が原因で毒性 RNA が細胞核に蓄積する。

研究者たちは、肝臓に特異的に毒性 RNA を生成するマウスを開発し、これらのマウスが人間の患者と同様に脂肪肝症状と薬剤過敏性を示すことを確認した。また、脂肪合成を制御する遺伝子 ACC-1 の異常スプライシングが観察され、ACC-1 阻害剤を用いた治療が脂肪蓄積を減少させることが示された。

これにより、筋組織だけでなく肝臓を個別に研究する重要性が強調され、今後は臨床医と連携して人間の肝組織のバイオプシー研究を進める予定である。また、このマウスモデルが将来的な治療法のスクリーニングに役立つことが期待されている。

[研究関連ニュース/他のトップページに戻る](#)

< 英文 > [Mouse model reveals liver involvement in muscular dystrophy | ScienceDaily](#)

Mouse model reveals liver involvement in muscular dystrophy

Date: October 24, 2024

Source: University of Illinois at Urbana-Champaign, News Bureau

Summary:

A new mouse model mimicking the liver symptoms of myotonic dystrophy type 1 -- the most prevalent form of adult-onset muscular dystrophy -- provides insight into why patients develop fatty liver disease and display hypersensitivity to medications, making treatment difficult. The new model opens avenues for screening new medications for liver toxicity prior to patient trials.

A new mouse model mimicking the liver symptoms of myotonic dystrophy type 1 -- the most prevalent form of adult-onset muscular dystrophy -- provides insight into why patients develop fatty liver disease and display hypersensitivity to medications, making treatment difficult. The new model opens avenues for screening new medications for liver toxicity prior to patient trials, University of Illinois Urbana-Champaign researchers said.

Led by U. of I. biochemistry professor Avinash Kalsotra, the researchers published their findings in the journal *Nature Communications*.

"This disease is not only a muscle disease; it's a multisystemic disease. The mutated gene is in every cell," Kalsotra said. "Most research has been focused on the muscle, or tying other symptoms to the muscle, and treatment development has been concerned with how to get therapeutics into the muscle. But most drugs go directly through the liver first. When new therapeutics for this disease go into trials, many show liver toxicity. So we need to understand what is happening in the liver."

The disease is caused by a mutation in the DMPK gene. A three-letter sequence of CTG is repeated from dozens up to thousands of times. Although it is on a section that does not code for a protein, it is translated into toxic RNA that accumulates in cell nuclei. The repeating sequence causes the RNA to form tight hairpin loops, a structure that binds to and interferes with a class of RNA-binding proteins that regulate how other RNAs and proteins are spliced together.

Researchers have developed mouse models of the disease that produce the toxic RNA in their muscles, but none have ever targeted the liver, Kalsotra said. His team, led by graduate student Zachary Dewald, developed a line of mice that make the toxic RNA specifically in their liver cells. These mice displayed the same fatty liver symptoms and hypersensitivity to drugs often seen in human patients with myotonic dystrophy.

"It's well known in the field of myotonic dystrophy that if a patient comes in for surgery, you cannot use regular anesthetics at regular dosages, because they may not wake up. But again, people thought that the sensitivity to these anesthetics and other drugs was being driven by the muscle tissue," Kalsotra said. "Yet our mice, with the mutation only being expressed in liver cells and no other cell type, showed the sensitivity when we challenged them with various drugs. So we were very excited that by driving the disease in the liver, we now can see the liver effects on both the development of fatty liver and drug metabolism."

While searching for the mechanism of why the toxic RNA results in fatty liver disease, the researchers found that a gene regulating fat synthesis, ACC-1, is misspliced and upregulated in the affected livers. They treated the mice with ACC-1 inhibitors and splicing correctors.

"We saw that just 10 days of treatment was able to reduce the lipid accumulation in these mice, showing us that the ACC-1 enzyme misregulation actually causes the fat accumulation we see in the disease -- and that there are possible treatment pathways," Kalsotra said.

To confirm that the effects they saw were only driven by the liver, rather than an interplay with muscle, the researchers compared their mice with another line of mice that express the mutated gene solely in muscle tissue. The researchers observed no issues with drug metabolism or fatty liver development.

"These findings really highlight the importance of studying the effects of myotonic dystrophy within individual tissues, and then evaluating their respective contributions to the metabolic dysfunction that is seen in these patients," Kalsotra said. "We can't just focus on one tissue type and completely ignore others."

Kalsotra hopes for his group to next partner with clinicians to study biopsied liver tissues from human patients with myotonic dystrophy. If the pathology in human livers is confirmed to match that seen in the mouse model, the model could be useful for screening future therapeutics for toxicity and sensitivity.

"This will help us to ensure the effectiveness of prospective treatments that are being developed to treat this disease, as well as accordingly adjust dosages, keeping in mind that metabolism in the liver is altered for these patients," Kalsotra said.

The National Institutes of Health, the Muscular Dystrophy Association, the Chan-Zuckerberg Biohub Chicago and the Beckman Fellowship from the Center for Advanced Study at the U. of I. supported this work. Co-authors included Dewald, Illinois postdoctoral researcher Haneui Bae, graduate students Oluwafolajimi Adesanya, Jessica Derham and Ullas Chembazhi, and undergraduate student Andrew Gupta.

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. ZACHARY DEWALD, OLUWAFOLAJIMI ADESANYA, HANEUI BAE, ANDREW GUPTA, JESSICA M. DERHAM, ULLAS V. CHEMBAZHI, AUINASH KALSOTRA. ALTERED DRUG METABOLISM AND INCREASED SUSCEPTIBILITY TO FATTY LIVER DISEASE IN A MOUSE MODEL OF MYOTONIC DYSTROPHY. *NATURE COMMUNICATIONS*, 2024; 15 (1) DOI: [10.1038/S41467-024-53378-Z](https://doi.org/10.1038/S41467-024-53378-Z)
-