

2026 年 7 月 23 日

報道関係者各位

兵庫医科大学

脳における老廃物除去に関わる酵素 「L-PGDS」の産生を促進する化合物を同定

～認知症、脳血管障害、不眠症などに対する新たな治療展開に期待～

兵庫医科大学（所在地:兵庫県西宮市、学長:鈴木 敬一郎）医学部 先端医学研究所神経再生研究部門 主任教授 中込 隆之、研究講師 土居 亜紀子、医学部 化学 主任教授 福島 和明らの研究グループは、既存の抗うつ薬である「ミルタザピン（Mirtazapine）」が、脳内の老廃物除去や睡眠調節において、重要な役割を果たす酵素「リポカリン型プロスタグランジン D 合成酵素（L-PGDS）」の産生を強力に促進することを突き止めました。

脳内の老廃物の蓄積は、アルツハイマー病などの認知症や脳血管障害の発症やその後の経過に深く関わっているとされていますが、脳内で L-PGDS の産生を効果的に高める具体的な化合物は、これまで明らかにされていませんでした。本研究成果により、脳ペリサイト（※1）より産生される L-PGDS を起点とした新たな治療戦略（脳の老廃物除去による認知機能の改善や脳傷害後の組織修復能の改善、睡眠障害の改善など）への応用が期待されます。本研究成果の詳細は 2026 年 6 月 24 日に、国際学術誌「Biomolecules」の電子版に掲載されました。

研究のポイント

1. L-PGDS はプロスタグランジン D2 (PGD2) 生合成酵素としての側面に加え、脂溶性キャリア（※2）としての側面も有する多機能タンパク質であり、脳の老廃物処理や睡眠の制御など、脳の恒常性維持に重要な役割を果たしています。
2. 脳ペリサイトに対して化合物ライブラリーを添加し、L-PGDS 産生能が高いヒット化合物を同定しました。
3. ヒット化合物の中より Mirtazapine に強い L-PGDS 産生作用があることを明らかにしました。
4. 本研究で同定された化合物は、脳ペリサイトが産生する L-PGDS を標的とした治療戦略へ展開でき、今後、様々な疾患（認知症、脳血管障害、睡眠障害など）に臨床応用できる可能性を有すると考えられます。

研究背景

脳には恒常性を維持する機構が存在することが知られていますが、この機構の破綻や低下は、アミロイドβ（Aβ）などの老廃物の脳内沈着や睡眠障害などを引き起こし、認知機能低下をはじめ、様々な神経疾患の原因となることが知られています。また、脳における老廃物の蓄積は脳傷害後の組織修復や再生の遅延に繋がることが報告されており、脳梗塞などの虚血性疾患では、脳傷害に伴う老廃物の蓄積は傷害組織の修復や再生の妨げになることが明らかにされつつあります。

本学の先端医学研究所神経再生研究部門では、長年にわたって脳ペリサイトに着目した研究を行ってきた結果、最近、脳ペリサイトが脳の恒常性維持に極めて重要な生理活性（※3）を有するリポカリン型プロスタグランジン D2 合成酵素（L-PGDS）を特異的に産生することを明らかにしました（Cells. 2024 Oct 20;13(20):1737. doi: 10.3390/cells13201737）。L-PGDS は PGD2 生合成酵素と脂溶性キャリアの両側面を有する多機能タンパク質であり、Aβ やビリルビンなどの疎水性分子のシャペロン（※4）としての機能があり、脳の老廃物処理だけでなく、睡眠の制御にも深く関与していることが知られています。

そこで、本研究では様々なカテゴリーに分類される 158 種類の FDA 承認化合物ライブラリーを用い、脳ペリサイトの L-PGDS 産生を誘導する化合物の同定を試みました。

研究手法と成果

既に安全性が確認されている FDA 承認薬ライブラリーの 158 化合物を用い、マウス由来の脳ペリサイトにおける L-PGDS の発現変化をスクリーニングしました。その結果、抗うつ薬である Mirtazapine が、最も強力に L-PGDS の発現を誘導することを発見しました。

1. マウス・ヒト細胞における遺伝子およびタンパク質発現の検証

マウス及びヒト由来の脳ペリサイトに化合物を添加後、回収した細胞に対して、リアルタイム PCR を施行し、L-PGDS の発現を検討しました。また、L-PGDS は分泌型タンパク質であるため、マウス及びヒト由来脳ペリサイトに対して化合物を添加後、回収した培養上清中の L-PGDS のタンパク質発現をウェスタンブロット (※5) にて検討しました。その結果、今回判明したヒット化合物の中で、Mirtazapine に非常に強い L-PGDS 産生作用があることが分かりました。

2. 既存薬が持つ新たな可能性の示唆

Mirtazapine は、既に抗うつ薬として広く臨床現場で使用されている薬剤ですが、本研究成果は Mirtazapine をはじめとし、既に臨床応用されている薬剤の中には脳ペリサイトに作用し、L-PGDS の産生を促進し得るものが存在することを示唆しています。

今後の展開

現在、脳の老廃物除去機構を制御する薬剤として、認知症患者を対象とした抗 Aβ 抗体（レカネマブ、ドナネマブ）が臨床応用されています。一方、Mirtazapine をはじめとし、本研究で同定されたヒット化合物の多くは既に臨床応用されており、費用面や安全性の面で抗 Aβ 抗体と比較し利点があると考えられる薬剤も存在します。従って、今後、同定されたヒット化合物が生体内の脳ペリサイトに作用し、L-PGDS を介した有用性（老廃物除去の促進や睡眠障害の改善など）を発揮することが明確になれば、認知症、脳血管障害、不眠症などの患者を対象としたドラッグリポジショニングとして応用できるだけでなく、脳ペリサイトが産生する L-PGDS を標的とした、新たな治療開発にも展開できると考えられます。

論文情報

雑誌名 : Biomolecules

タイトル : Mirtazapine Induces Lipocalin-Type Prostaglandin D Synthase Expression in Brain Pericytes

著者 : 成田 彩(※1)、土居 亜紀子(※1, 2)、西山 遼(※1)、澤野 俊憲(※3)、福島 和明(※4)、松山 知弘(※2)、中込 隆之(※1, 2)

※1 兵庫医科大学 先端医学研究所神経再生研究部門

※2 兵庫医科大学 先進脳治療学

※3 獨協医科大学 先端医科学研究センター分子病態研究室

※4 兵庫医科大学 化学

DOI : <https://doi.org/10.3390/biom16070945>

掲載日 : 2026 年 6 月 24 日

URL : <https://www.mdpi.com/2218-273X/16/7/945>

研究費の出处

日本学術振興会 (JSPS) 科学研究費助成事業 (課題番号 23K06815) (中込 隆之)

文部科学省科学技術人材育成費補助事業「ダイバーシティ研究環境実現イニシアティブ (特性対応型)」に基づく学内研究助成「女性研究者 研究費助成」(土居 亜紀子)

関係する特許

発明の名称 : リボカリン型プロスタグランジン D2 合成酵素産生促進剤
発明者 : 松山 知弘、中込 隆之、福田 有
特許権者 : 学校法人兵庫医科大学、日本臓器製薬株式会社
登録国の登録番号（登録日）: JP6607655（2019/11/1）、JP7411175（2023/12/27）、TWI814760（2023/9/11）、AU2018394182（2024/11/21）、EP3733205（DE/FR/GB/CH）（2025/11/19）、HK40031535（2026/3/27）

用語解説

- ※1 脳ペリサイト: 脳の毛細血管を取り囲むように存在する細胞
- ※2 脂溶性キャリア: 水に溶けにくく油に溶けやすい性質を持つ成分を包み込み、生体内や食品中で運搬・吸収しやすくする運び手
- ※3 生理活性: ごく微量で生体の特定の生理機能や機能調節に作用・影響を与える性質のこと
- ※4 シャペロン: 細胞内で合成されたタンパク質が正しく折りたたまれ（フォールディング）、機能を発揮できる立体構造になるようにサポートするタンパク質の総称
- ※5 ウェスタンブロット: 細胞や組織に含まれるタンパク質を電気泳動で分離し、特定のタンパク質だけを、抗体を用いて検出する実験手法

【研究に関するお問合せ】

兵庫医科大学 医学部 先端医学研究所神経再生研究部門 主任教授 中込 隆之
E-mail nakagomi@hyo-med.ac.jp @hyo-med.ac.jp

【報道に関するお問合せ】

学校法人兵庫医科大学 総務部 広報課
電話番号 0798-45-6655 / E-mail kouhou@hyo-med.ac.jp