プレスリリース

2026 年 11 月 18 日

報道関係者各位

慶應義塾大学
イリノイ大学
千葉大学

# 多発性硬化症の麻痺を改善する新たな神経再生医薬候補を開発
## ー新たな作用機序で神経再生を促す Notch 阻害剤ー

慶應義塾大学理工学部生命情報学科の荒井 緑教授、博士課程 3 年の成島悠貴（研究当時）、齋藤 駿専任講師、イリノイ大学の井上 誠准教授、千葉大学大学院理学研究院の荒井孝義教授らの研究グループは、新たな作用機序をもつ Notch 阻害剤を開発し、多発性硬化症モデルマウスにおいて麻痺の改善と神経再生に関連する変化を確認しました。本研究成果は、2026 年 10 月 30 日に国際学術誌 Advanced Science（Wiley 発行）で公開されました。

### 1. 本研究のポイント

・天然物様化合物 furapyrrodole（FP）がミトコンドリアの酵素 CYB5R3（※1）を活性化し、ミトコンドリア膜電位の過分極と細胞質カルシウムイオン濃度の低下を介して、Notch シグナル（※2）を阻害する新たな作用機序を明らかにしました。

・FP は神経幹細胞（※3）のニューロンおよびオリゴデンドロサイトへの分化を促進しました。また、多発性硬化症（※4）モデルマウスへの脊髄内投与および腹腔内投与により麻痺が改善し、脊髄で運動ニューロンの増加と髄鞘の再生が認められました。神経機能の回復を目指す新たな医薬候補として期待されます。

### 2. 研究背景

多発性硬化症は、免疫系の異常により中枢神経の髄鞘（※5）が損傷される疾患です。再発や病状の進行を抑える治療薬は存在しますが、すでに失われた神経機能を十分に回復させる治療法は確立されていません。成人の脳や脊髄に存在する神経幹細胞の分化を促し、神経細胞や髄鞘を形成する細胞を補うことができれば、根本的な機能回復をもたらす新しい治療法につながります。

これまで、体内では神経幹細胞の分化を抑える Notch シグナルの阻害が注目されてきましたが、従来のγ-セクレターゼ阻害剤では消化管への副作用が課題となっており、異なる作用機序をもつ阻害剤が求められていました。

### 3. 研究内容・成果

#### Furapyrrodole (FP)の創製

荒井 緑教授らが構築した Notch 活性を測定するレポーター細胞（※6）を用いて千葉化合物ライブラリーをスクリーニングした結果、荒井孝義教授らが合成した天然物様スピロオキシインドール化合物に Notch 阻害活性を確認しました。さらに誘導体の合成と評価を進め、高い活性を示す furapyrrodole（FP）を見いだしました。

#### FP のメカニズム解明

FP の標的タンパク質としてミトコンドリア外膜に存在する酸化還元酵素 CYB5R3 を同定し、FP

がその活性を高めることを明らかにしました。これに伴うミトコンドリア膜電位の過分極と細胞質カルシウムイオン濃度の低下によって、カルシウム依存性酵素カルシニューリンの働きが低下し、Notch シグナルを伝える NICD（※7）の核内移行が抑制されました。これにより、従来のγ-セクレターゼ阻害とは異なる Notch 阻害機構が示されました。

FP の神経再生効果と多発性硬化症モデルマウスの麻痺改善

井上准教授らが、多発性硬化症モデルマウスに FP を脊髄内または腹腔内に投与したところ、麻痺症状が改善しました。脊髄では Notch シグナルの抑制に加え、運動ニューロンの増加と髄鞘の再生が認められました。これらの結果は、神経幹細胞からニューロンや髄鞘を形成するオリゴデンドロサイトへの分化促進が、機能回復に寄与する可能性を示しています。

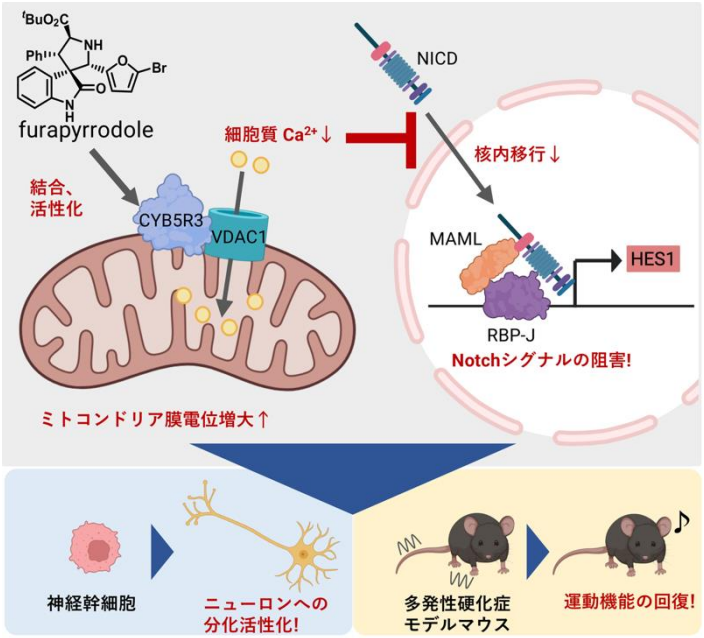



図 1　本開発の概略図
図は BioRender を用いて作成

FP は従来型 Notch 阻害剤に特徴的な腸管への影響が小さい

従来のγ-セクレターゼ阻害剤では、腸管の細胞が粘液を分泌する杯細胞へ過剰に分化することがあり、消化管への副作用が課題となってきました。一方、FP では実験で評価した杯細胞への分化促進がほとんど認められませんでした。この違いには、FP の標的である CYB5R3 が腸管には少ないことが関係すると考えられます。ただし、FP の安全性については今後さらに検証する必要があります。

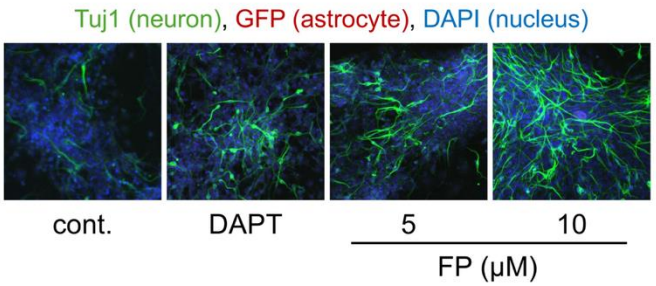



図 2　FP によるニューロン分化促進作用

4. 今後の展開

FP は、多発性硬化症モデルマウスにおいて麻痺の改善と高い神経再生効果を示しました。今後は有効性や安全性、体内動態などの検証を進めることで、多発性硬化症をはじめとする神経疾患への応用の可能性を探ります。

＜原論文情報＞

Narushima, Y.; Saylor, J.; Saito, S.; Zhou, J.; Kawano, H.; Anwar, S.; Oba, H.; Huezo, R.; Okano, M.; Matsuda, H.; Kawatani, M.; Honda, K.; Osada, H.; Kikuchi, Y.; Ohue, M.; Ishibashi, M.; Arai, T.*; Inoue, M.*; Arai, M. A.* “Targeting Mitochondrial Redox Signaling Promotes Neuroregeneration and Functional Recovery in a Multiple Sclerosis Model” *Adv. Sci.* in press.
・DOI 10.1002/advs.78560

＜用語説明＞

※1 CYB5R3：Cytochrome b5 reductase 3。細胞内の酸化還元反応に関わる酵素。
※2 Notch シグナル：細胞の発生や分化を制御する情報伝達機構。神経幹細胞においてはニューロン

への分化を抑える働きがある。
※3 神経幹細胞：ニューロン、アストロサイト、髄鞘を形成するオリゴデンドロサイトなどに分化できる幹細胞。成人の中枢神経系にも存在する。
※4 多発性硬化症：脳や脊髄などの中枢神経系で、神経細胞の軸索を覆う髄鞘が免疫細胞による攻撃を受けて破壊される自己免疫疾患。手足のしびれや麻痺、視力障害など多様な症状を引き起こす難病で、根本的な治療法は確立されていない。
※5 髄鞘（ずいしょう）：神経細胞の軸索を取り囲む多層の膜構造。中枢神経系ではオリゴデンドロサイトによって形成される。髄鞘は神経信号の伝導速度を高める働きがあり、効率的な神経伝達に不可欠である。
※6 レポーター細胞：特定の細胞内シグナルの活性を、発光や蛍光などによって検出できるように遺伝子改変した細胞。本研究では、Notch シグナルの活性を発光の強さとして測定できる細胞を用いている。
※7 NICD（Notch 細胞内ドメイン）：細胞膜に存在する Notch 受容体の一部で、Notch シグナルが活性化されると切り離されて細胞内に放出される。放出された NICD は細胞核へ移行し、特定の遺伝子の発現を促進することで、細胞の分化や増殖などを制御する。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。
※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、各社科学部等に送信させていただいております。

・研究内容についてのお問い合わせ先
慶應義塾大学 理工学部 生命情報学科　教授　荒井 緑（あらいみどり）
TEL：045-566-1659　FAX：045-566-1659　E-mail：midori_arai@keio.jp

イリノイ大学アーバナシャンペイン校　准教授　井上　誠（いのうえまこと）
TEL: 1-217-300-4085 Email: makotoi@illinois.edu

国立大学法人千葉大学 大学院理学研究院　教授　荒井 孝義（あらい たかよし）
TEL：043-290-2889　FAX：043-290-2889　E-mail：tarai@faculty.chiba-u.jp

・本リリースの配信元
慶應義塾広報室　TEL：03-5427-1541　FAX：03-5441-7640
E-mail：m-pr@adst.keio.ac.jp　https://www.keio.ac.jp/

イリノイ大学アーバナシャンペーン校　広報室
Email: eahlberg@illinois.edu

国立大学法人千葉大学　広報室　TEL：043-290-2018　FAX：043-284-2550
E-mail：koho-press@chiba-u.jp