

- 9a ロダンB (以下同) (脚注 10w 以下同) ⑬H
- ← 15.5% →
- *1 Jia J, et al. Sci Adv 2020; 6: eaaz5752. (以下同) Griffiths KK, et al. FASEB J 2024; 38: e23494.
- *2 NADHユビキノノキ シドリダクターゼサブ ユニットS4
- *3 Jain IH, et al. Science 2016; 352: 54-61.
- *4 Jain IH, et al. Cell Metab 2019; 30: 824-32.

木 家系による違いがある？ 遺伝子的には同一のはずですね。

金 そうなんですけど。家族は同じケージの中で生活しているので、腸内細菌叢が共通すると思うんですね。そういった環境要因が影響しているのかな、と思っています。

木 細かいことなんですけど、このΔNホモのミュータントマウスは、SQORが存在しないわけではなく、ミトコンドリアの中に入らないということですね。レビューにも指摘されたようですが、SQORノックアウトマウスで実験したほうがよかったのでは。

金 はい。その点はレビューからも最後まで突っ込まれました。ヒトのLeigh症候群では、グローバルにノックアウトされているけど、このミュータントマウスでは、細胞質にSQORが残っているじゃないかと。ただ、このマウスを作られた赤池先生のところでも、何度も何度もノックアウトを作ろうとしたけどできなかったらしいんです。それで、ミュータントにしたという経緯がありました。おそらく、重症度が高すぎて生まれることができないのだと思います。ただ、突っ込まれる点だとは思っていたので、in vitroではありますが、細胞質に残っているSQORの活性を測って、機能が残っていないことを示しました。あと、赤池先生のところでは作れませんでした。その後2か所のラボでグローバルノックアウトマウスの作成に成功したという報告^{*1}が出たんです。そして、その報告のマウスの特徴とわれわれのミュータントマウスの表現型が類似だったんです。なので、それらの論文を引用して、フェノタイプもまったく同じだし、in vitroで細胞質に残ったSQORは機能していないから、これはグローバルノックアウトとほぼ同等だ、と主張して納得してもらいました。

木 なるほど。どう説明したのか気になっていたんですけど、納得です。ほかにも、追加実験の要請は厳しかったみたいですね。

金 メタボローム解析もRNAシーケンスもと、想像を超える量の追加実験の要求でした。結局、リバイズに1年かかりました。

木 それぞれで普通に論文1本になりますもんね。だから、一流誌として信頼性があるということでもあると思いますが、追加実験に1年ってあり得ないし、小さなラボだったらお金がなくてできないです。

●●● 低酸素ではまる

木 論文の後半は、治療法ですね。メトロニダゾールと硫黄制限食で実験をしていますが、これはどういう流れで行きついたのでしょか。

金 最初は低酸素療法を試みていました。

木 なるほど。何か先行研究があったのでしょうか。

金 本論文ではH₂S蓄積による機能的なミトコンドリア複合体IV活性低下により引き起こされるLeigh症候群を対象としています。一方で、Leigh症候群の原因としては、ミトコンドリア複合体I異常が最も代表的であり、そのため最もよく研究されています。ミトコンドリア複合体I異常に起因するLeigh症候群を模した代表的モデルマウスとしてNDUFS4^{*2}ノックアウトマウスがあります。われわれの体内に取り込まれる酸素の約90%は、ミトコンドリアの電子伝達系で消費されます。複合体Iの障害では、ミトコンドリア酸素消費が低下し、組織酸素分圧の上昇をきたします。脳は酸素毒性の影響を受けやすいので、これが神経障害、神経変性につながります。そこで、脳への酸素供給を低下させるような治療戦略である低酸素投与や、一酸化炭素の投与、あとは瀉血して貧血にするなど、組織酸素分圧を下げる戦略がNDUFS4マウスに劇的に効いて生存率がすごく伸び神経症状も良くなったという報告が『Science』^{*3}とか『Cell Metabolism』^{*4}などの一流誌に出てたんです。H₂S蓄積によるミトコンドリア複合体IV活性低下でも同様に酸化的リン酸化サイクルが回らなくなるはずで、実際にFigure4では脳内酸素分圧の上昇も認めたので、本研究で対象としているLeigh症候群に対しても、低酸素療法は効くはずだと考えて、実験を始めました。

木 それ違った。

金 はい。1年間、何回も何回も条件をいろいろ変えてやったんですけど、低酸素療法は結局まったく効きませんでした。

木 いやへ、それは辛いっすね。僕も同じ経験ありますからよくわかります。効果がないっていうネガティブなデータは取るまでに時間がかかるんですよ。

金 おっしゃるとおりです。

木 酸素を除去することで低酸素にしていましたよね。

金 はい。なので、いろんな濃度の酸素を投与して、あとは低酸素を始めるタイミングを変えてみたり、本当にあらゆる条件を変えてやってみました。その

結果からの仮説に過ぎないですが、低酸素条件では組織内H₂Sの蓄積が促進される可能性があるんで、本病態のようにH₂S蓄積が関与するLeigh症候群では、低酸素療法が逆効果となる可能性があるんじゃないかと思っています。

木 めっちゃ大変でしたね。で、そこからどうやってメトロニダゾールと硫黄制限食にたどり着いたのですか。

金 さっきもちょっと言いましたが、腸内細菌叢に着目しました。このマウスは離乳した生後21日ぐらいいから母乳じゃなくて固形飼料を摂取するようになります。さらに糞食を通じて、腸内細菌叢を共有しだすフェーズになると、症状が急速に出現・増悪するのを観察していて、腸内細菌叢が一つキーじゃないかなと思いました。論文を漁ったところ、生体内の硫化水素は腸内細菌叢由来が6~8割っていう報告^{*6}がありました。また、Leigh症候群のサブタイプであるエチルマロン酸脳症はSQOR下流の硫黄代謝酵素ethylmalonic encephalopathy 1 (ETHE1)の欠損により引き起こされ、H₂S蓄積によるミトコンドリア呼吸の障害が病態のキーと考えられていて、メトロニダゾールによる腸内細菌叢からの硫黄産生を抑制する治療法が有効であることが報告されています^{*7}。さらに、アルツハイマー病、パーキンソン病、ダウン症などでも腸内細菌叢由来硫黄代謝物の病態への関与が示唆されています^{*8}。これらを踏まえ、腸内細菌叢からの硫黄産生を抑制する戦略が効くんじゃないかと思ったわけです。

木 なるほど。それで、低酸素療法から腸内細菌叢による硫黄産生の抑制に切り替えたら、すぐに結果が出たんですか。

金 それはもう、劇的でした。

木 めっちゃ嬉しかったでしょう。

金 はい。それまでフェノタイプと病態解明でバイオアッセイはすごくやってたんですけど、市瀬先生からは、治療法が見つからないとインパクトが出ないから論文を出せないって言われてましたから、やはり治療法が見つかった時は嬉しかったです。

●●● 治療法に迫る

木 二つの治療法をしていますが、先にやったのはメトロニダゾールでしょうか。

金 はい。さきほど触れましたが、メトロニダゾールは、エチルマロン酸脳症の治療薬として臨床で

使用されている薬です。Sqr^{ΔN/ΔN}マウスにもメトロニダゾールを使ったら、ぱっちりまいったという感じです。

木 そこから、硫黄制限食を試そうとしたのはなぜですか。

金 硫黄の蓄積を抑えることが大事だという主張を強化するために、まったく別の戦略でも同じような効果があることを示そうと思いました。

木 Figure 5AとFigure 6Aをみると、140日での生存率がメトロニダゾールでは0%ですけど、硫黄制限食では40% (4匹) 生きています。これはどのように解釈すればよいですか。

金 あくまでも想像ですが、メトロニダゾールのような抗生物質による治療法だと耐性菌が出てきて効果が減弱する一方で、食事療法は効果が持続しやすいという差かなと。

木 硫黄制限食って、メチオニンとかの必須アミノ酸が入っていないのだと思いますが、それを食べ続けて、マウスに変化はないのですか。

金 体重が増えないんです (Figure6B)。たぶん、硫黄制限が成長因子を抑制してしまっているのだと思います。

木 ほんとだ。10gにいかないって、めちゃめちゃ小さいですね。ちなみに、メトロニダゾールと硫黄制限食を併用したらもっとよくなるんですか。

金 レビューからも、まったく同じ指摘を受けました。ただ、それをやろうとすると、さらに1年くらいかかっちゃうので、「beyond the scope of this initial report」とお返事しました。

木 まあ、これだけでも十分にインパクトはありますからね。思ったんですけど、何か腸内で硫化水素を吸着して取り除けるような樹脂みたいな素材を開発できないでしょうか。それをサプリみたいに食事と一緒に摂ることで、必須アミノ酸を摂取しつつ不要なものは取り除くというような。

金 さすが、すごい面白い発想ですね。米国のベンチャーが飛びついてきそうですね。

●●● 論文発表後の反響

木 この論文がきっかけで、患者さんに使ったという話もあると聞きました。

金 私が日本に帰国した後のことなので細かいことはわからないのですが、市瀬先生のところにイスラエルの小児病院のドクターから連絡が入ったそうです。

*6 Shen X, et al. Free Radic Biol Med 2013; 60: 195-200.

*7 Tiranti V, et al. Nat Med 2009; 15: 200-5. Viscomi C, et al. Nat Med 2010; 16: 869-71.

*8 Kanemaru E, et al. Pharmacol Ther 2025; 266: 108787.

色50%・ス20%・文は白スキ
1/a ログンDB

表中 4/5
0.25 3/4 4/5・白スキ

色20%
ス15%
1/a M中G BBB
45 152

色20%
1/a M中G BBB
16 H

テーマ	ARDS 病態形成における硫黄代謝の役割説明と新たな治療戦略の探索
実験方法	ARDS 患者から採取した気管痰および ARDS モデルマウスの肺組織を用いて硫黄メタボローム解析を行う。さらに、ARDS モデルマウスおよび細胞モデルを用いて、硫黄代謝の病態形成への関与を解明し、硫黄代謝を標的とした新規治療法の確立を目指す。
研究費	基盤研究 (C)、武田科学振興財団、横浜総合医学振興財団、メトロニックアカデミックサポート
テーマ	敗血症関連脳症を標的とした硫黄代謝制御による革新的治療戦略の開発
実験方法	敗血症関連脳症モデルマウスにおける硫黄メタボローム解析を通じて、硫黄代謝異常が病態形成に及ぼす影響を明らかにし、さらに超硫黄分子や硫化水素スカベンジャーを用いた治療介入の有効性を検討する。
研究費	持田記念医学薬学振興財団、シオノギ感染症研究振興財団

34
SQOR 欠損の赤ちゃんが生まれたので、何かいい治療法があったら教えてほしいと。で、メトロニダゾールがマウスでは効いたと伝えたところ、その赤ちゃんにも投与して、昨年の9月時点で生後半年ということでしたが、元気に生きているそうです。

木 ヒトでも効果があることが確実になれば、また注目度も高まりそうですね。症例報告の発表後にいろいろ連絡が来るでしょう。

金 そうですね。ミトコンドリア病や希少疾患領域の雑誌とかから連絡が来ると嬉しいですね。

木 そういう展開がいいですね。今回、先生とお話するにあたって候補の論文がもう一つあって、どっちにしようかなって考えたんです。こっちは LISA の読者には基礎すぎるかなと迷いました。でも、すごく広がりがあるので、こっちを選びました。僕は、学生から「麻酔科のいいところって何ですか？」と聞かれたときに、「麻酔科は、どんな研究でもできるよ」と言ったりします。いろいろな患者さん、あらゆる病態を相手にし得るので、どんなテーマともつながれる領域だと思っています。そういう意味で、この研究はベーシックサイエンスがヒトへの臨床応用できるところまでできているという点で、本当に意義ある研究だなと思っています。

金 ありがとうございます。私も、研究を進めるにあたっては麻酔・集中治療分野に限定して狭くとらえるのではなく、医学からバイオサイエンスへと視野を広げることで、より面白い研究につながり、アイデアが発展すると思っています。実際、今回の硫黄代謝とミトコンドリア病は、麻酔や集中治療領域とは直接的には関係ないですが、この研究を通して、ミトコンドリアはすごく重要な働きをしていて、その機能維持に未解明な部分が多くて多いと実感しました。酸化リン酸化に直接影響するということは、その手前のクエン酸回路だったり、解糖系だったり、

さまざまな代謝経路に影響するわけです。代謝の異常は集中治療領域ではよくある話で、そういう面で介入方法につなげられるのではと考えて、今の麻酔・集中治療の研究にも生きています。研究費も獲得でき、大学院生や学生もチームに入ってくれて楽しく研究活動を継続できています (表)。なので、視野を狭めないでほしいと、読者に伝えたいです。

木 結局、生き物とか医学とか病気とか、根っこは一緒ですもんね。ターゲットを絞ってしまうと、どんどん細かなところにはまり込んでいって、先輩の研究の焼き直しみたいなものばかりになってしまったらつまらないですよ。

●●● 新しい集中治療法を探して

木 では、今どんな研究に展開しているのか、具体的に教えてください。

金 対象は、急性呼吸促進症候群 (ARDS) と敗血症です。集中治療領域における二大疾患で、どちらも薬物治療法が確立していません。ARDS は、ミトコンドリア障害が起きることによって酸化リン酸化が障害され、エネルギー代謝が損なわれて統合ストレス応答 (ISR) が誘導されることが報告されています。また、ミトコンドリア機能障害が肺動脈細血管の破綻に寄与するとも言われています。なので、硫黄代謝の部分からミトコンドリア機能保護というアプローチで薬物療法につなげられないかと取り組んでいます。

木 患者サンプルも取っているのはいいですね。

金 臨床医が研究をすることの最大の強みは、患者さんのサンプルにアクセスしやすいという部分だと思っているので、ヒトとマウスとで解析して、両者をつなぐ橋掛け研究に発展させていきたいと思っています。

木 敗血症関連脳症のほうは、どんな内容でしょうか。

金 エビデンスは全然確立していないのですが、硫化

44
水素の脳内の過剰蓄積とそれに伴うエネルギー代謝の障害が病態形成に関与し得るという論文がありました。そういうのをみると、神経変性疾患と硫黄代謝が密に関連していそうならば、敗血症関連脳症にも硫黄代謝が関与しているのではないかと考えて着手しました。

木 硫黄のメタボローム解析って、どうするんですか。

金 これは、液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析 (LC-MS/MS) の技術が必要になるので、サンプル採取後は業者さんをお願いしています。

木 研究費があるからできるんですね。科研費以外の民間資金も獲得してすごいです。

金 やはり、お金がないと研究は続けられないので、とりあえずたくさん出しています。大学から公募情報メールが届くので、常にチェックして、狙えそうなところはとりあえず出す感じですね。

木 うちの、廊下に掲示されるんですが、細かく拾えていないですね。ちゃんとやろうと思いました。ラボワークをする時間はどれくらいありますか。

金 週1日、研究日があります。あと横浜市大は、学生がリサーチクラークシップとして、4月から7月までの4か月間、研究室に回ってくるんです。その学生さんも戦力として助かっています。

木 4か月って、異常に長いんですね。

金 確かに、ほかでは聞いたことがありません。ありがたいです。夏に報告会があるのですが、みんなしっかりしていて、日本麻酔科学会とか集中治療医学会でも発表に挑戦しています。

木 それだけの期間があれば、お客さんと終わらないってことですね。

金 そうですね。研究の楽しさとかも感じられるようで、今、実習期間を過ぎても1年くらい属している学生がいます。

木 麻酔科に入ってくれそうですか。

金 わからないですけど、有力候補には入っているかな。

木 好循環ですね。うらやましいなあ。モチベーションの維持に苦労はなさそうですね。

金 そうですね。私自身の研究に対するモチベーションは、成功体験だと思います。今回、自分がやった基礎研究が実際に患者さんに応用されて助かっているという貴重な経験をして、このような経験をもう一度したい。未知の解決していない問題に取り組めるような仕事を続けられたらいいなと思っています。

研究のための研究ではなくて、人を助けるための研究成果を出したいです。フィジシャンサイエンティストとして、臨床家だからこその大事な研究のネタがあると思っているので、そういった気づきを大切にして、常にわくわくしながら仕事をしたいと思っています。

木 世界中でまだ自分しか知らない新しい知見を見出したときの快感ったら、言葉にはできないですからね。それをまた味わいたいですね。今日は僕もすごく刺激されました。これからも頑張りますよ。

(この訪問は2026年1月7日 zoomにて行われた)

ドクトル木田の訪問後記

硫黄代謝という、一見すると麻酔・集中治療から少し距離があるように見えるテーマが、ミトコンドリア機能という生体の根幹を通じて重症病態につながっていく点に、研究の面白さを改めて感じました。金丸先生は、非常に熱い研究マインドを持った研究者であり、徹底して論文を読み込み、そこから仮説を立て、丁寧に検証し、新たな発見へとつなげていく。その研究の王道ともいえるプロセスを体現されており、研究の醍醐味とはまさにこの部分にあるのだと感じました。基礎と臨床を行き来しながら着実に次の展開へつなげている金丸先生のスタイルもとても印象的で、視野を少し広げることで研究の可能性は大きく広がるのだと、あらためて刺激を受けた訪問でした。

来たれ ラボ仲間

ARDS や敗血症などの重症病態に対して、臨床像を反映した多様な細胞モデル・動物モデルを用いた病態メカニズムの解明と治療法開発を進めています。さらに、ヒト検体解析や診療データを基盤としたデータサイエンス手法を統合し、周術期および集中治療領域における未解決課題の解決に挑む研究を推進しています。国内外において積極的に学会発表を行っており、2026年3月開催の第53回日本集中治療医学会学術集会では基礎研究部門の最優秀演題を受賞し、ベルギーで開催された45th International Symposium on Intensive Care and Emergency MedicineではPoster award (1st prize) を受賞しました。ご興味のある方はぜひご連絡ください。(金丸)

住所：神奈川県横浜市金沢区福浦3-9
TEL：045-787-2918 FAX：045-787-2916
e-mail：kanemaru.eik.ip@yokohama-cu.ac.jp