

INTERVIEW

ニューロ・ロジカ
インタビュー



深化する“治る脳神経内科”

てんかん研究・脳機能ネットワーク解析の現在地

松本理器

Riki Matsumoto

京都大学大学院医学研究科脳病態生理学講座 臨床神経学 教授

生きたままの脳を知りたい ——神経生理学からてんかん研究へ

私には、脳性麻痺の双子の兄がいます。同じように生まれた兄と私で何が違うのか？ 小宇宙にも例えられる脳の複雑なシステムと、その破綻により疾患が生じるメカニズムに、幼少期から漠然と興味をもっていました。一方、宇宙工学の研究者だった父の影響で、私も研究、とりわけ宇宙に関わる仕事をしたいという思いもありました。進路に悩み、大学は工学部と医学部を両方受験したのですが、最終的に医学の道へ。脳に関わる診療科が複数あるなかで脳神経内科を選んだのは、私が部長を務めていた医学部ESSの顧問、当教室第2代教授の木村淳先生の勧めによ

るところが大きかったように思います。

京都大学医学部附属病院での研修中は、木村先生をはじめ、脳血管障害の大家である秋口一郎先生(当時 准教授)、神経・筋の電気診断のプロである梶龍児先生(当時 講師)、そして後に当教室第3代教授となる柴崎浩先生(当時 脳病態生理学講座教授)から問診や診察を学ばせていただきました。思い返せば贅沢な時間でしたね。次に勤務した大阪赤十字病院では、博識な加藤智信先生(当時 部長)のおかげで、3年間で5年分とも思えるほど濃密な経験を積むことができました。

打って、走って、守れる脳神経内科に成長した私は、研究のため大学に戻りました。1998年当時は、ヒト脳を対

象とした研究は剖検脳の解析が主流で、異常タンパク質の蓄積など続々とエビデンスが見出されていた一方、剖検脳からは原因を探りきれない疾患もありました。そこで私は、脳をシステムとして、生きたまま解析可能な神経生理学に魅力を感じ、柴崎先生の脳病態生理学講座(現 脳機能総合研究センター)で研究をはじめることになりました。今でこそ世界に同様のラボが数多く存在しますが、柴崎先生は、当時としては日本でオンリーワン、世界でも有数の電気生理学(頭皮上脳波・脳磁図から皮質脳波まで)と神経画像学(解剖MRI・SPECT・PETから黎明期であった機能的MRIまで)を融合した、ヒトを対象としたシステム脳科学研究の学

てんかん研究は、疾患の理解と脳機能ネットワークの理解が表裏一体をなす

際的ラボを主催し、卓越した臨床力と洞察力から見出された疑問の解明に取り組んでいました。

ダイナミックな脳の機能を捉えたいと考えた私は、ミリ秒単位の計測が可能な脳波に目をつけ、柴崎先生、池田昭夫先生、長峯隆先生から手ほどきを受けました。脳波検査が臨床で用いられる疾患といえば、てんかんです。普段は元気な患者さんに、ひとたび発作＝神経の過剰興奮が起こるとその位置に応じて症状の出るてんかんは、その理解・治療と脳機能ネットワークの探求とが表裏一体をなします。そんなてんかんの研究に、興味を惹かれました。

臨床疑問の追究と手技の研鑽から 生まれたセレンディピティ

臨床留学に憧れのあった私は、米国で

の医療行為に必要なECFMG certificateの資格を研修医までに取得していました。池田先生がご自身の経験から「米国は専門分化が進んでいるため、2年間で6年相当の経験が積める」とアドバイスくださったのが決め手になり、大学院3年目の夏にクリニカルフェローとして渡米しました。留学先は池田先生と同じ、クリーブランド・クリニックのてんかん・臨床神経生理部門です。狭き門の留学が叶ったのは、柴崎先生のご推薦のおかげでした。当時クリーブランド・クリニックのてんかんセンター長だったHans Lüders先生は、かつて九州大学に留学されており、その時に同じ机で研究をした親友が他ならぬ柴崎先生だったのです。

9時から17時まで臨床、17時から研究という忙しい留学生活のあるとき、

Lüders先生と、私の直属のメンターだったDileep Nair先生と、研究テーマを話し合う機会がありました。私が、学位論文で行った運動前野の機能分化の研究を発展させる案を提示したところ、「面白くないね」と一言。そこからブレインストーミングが始まりました。

焦点てんかんでは、神経の過剰興奮が①どこから、②どこを通過して、③どこに伝播するかを知ることが、特に外科治療において重要です。①は、長時間ビデオ脳波モニタリングや頭蓋内電極留置で特定可能です。③も、脳機能地図から推測可能です^{◆1}。しかし、②は検討が待たれる状況でした。2000年当時は拡散強調MRIによるトラクトグラフィが北米で産声を上げた時期で、白質の構造をしっかりと皮質まで可視化する方法がなかったからです。

皮質間のネットワークを計測できないだろうか？課題が見えたところで、セレンディピティが訪れました。脳を安全に刺激する手技を日本で身につけていた私は、体性感覚誘発電位 (Somatosensory Evoked Potential : SEP) の応用で、脳の表面に小さい電流を流して神経細胞を活性化し、神経細胞からの電気信号の広がりを刺激誘発脳電位として記録すれば、皮質間の繋がりを捉えられると考えたのです。この手法を“皮質皮質間誘発電位 (Cortico-Cortical Evoked Potential : CCEP)”と名付け、ヒト固有の高次脳機能である言語機能に注目し、ブローカ野とウェルニッケ野は電気生理学的には双方向性に結合し言語ネットワークを構築していることを初

めて明らかにしました^{◆2}。CCEPはその後、てんかんネットワークの同定^{◆3}から脳腫瘍手術における機能温存^{◆4}まで、幅広い分野に貢献しています。

- ◆1 Wilder Penfield 先生による覚醒下手術中の脳表面への電気刺激をもと作成された脳機能地図がさがけとして知られる。Hans Lüders 先生は頭蓋内に慢性留置する硬膜下電極を用いる方法を導入し、地図を精緻化した。
- ◆2 Matsumoto R, et al : Brain, 127 : 2316-30, 2004
- ◆3 Matsumoto R, et al : Seizure, 44 : 27-36, 2017
- ◆4 Yamao Y, et al : Front Hum Neurosci, 15 : 635453, 2021

治療抵抗性てんかんに神経生理学で挑む

脳神経内科の臨床は、私が医師になってからの30年で大きく様変わりしました。初代教授である亀山正邦先生が1980年着任当初から掲げてきた当教室

のモットー“治る脳神経内科”が、2025年の今まさに実践できるようになってきたことは、大きな驚きです。

パーキンソン病・頭痛などの疾患には、さまざまな対症療法が開発されてきました。加えて最近では、疾患修飾薬が続々と登場してきています。例えば神経免疫疾患においては生物学的製剤が導入され、早期介入により寛解を目指せる時代になりました。先代教授の高橋良輔先生が大きく貢献された変性疾患の領域では、異常タンパク質の蓄積による神経障害のメカニズムがわかってきたことで、蓄積初期に検知して予防する抗体療法が登場してきています。単一遺伝子疾患も、遺伝子導入やスプライシング修飾などの治療が臨

World class care and research で、現在、そして未来の患者さんに貢献する

床で使用可能になってきました。

私の専門分野であるてんかんも、的確な診断と内科治療によって約7割は発作を抑制できる^{◆5}、脳神経内科医として臨床力を存分に活かせる疾患になりました。残り約3割の薬剤抵抗性てんかんも、約半数は手術という選択肢があります。しかし現在の技術では、手術で発作が完全に消失する患者さんはそのうち約5～7割です^{◆5}。脳を切除するという高いハードルに挑む患者さんの期待に応えるには、さらなる改善が必要です。そこで私たちは、内科と外科のチームワークで、てんかんのコアネットワークの可視化による手術成績の向上を目指しています。CCEPなどの神経生理学的手法を駆使し、未だ決着のつかない焦点てんかんの発作のはじまりが“点”なのか、“ネットワーク”

なのか？という疑問を明らかにすることで、手術のアプローチを最適化していきたいと考えています。

- ◆5 日本神経学会：てんかん診療ガイドライン2018：https://www.neurology-jp.org/guidelinem/tenkan_2018.html (2025年4月1日閲覧)

集学的チームワークでニューロモデュレーションを推進

薬剤抵抗性てんかんで、焦点を特定できない、あるいは特定できても2カ所あったり重要な機能領域にあったりするため手術できない患者さんに対しては、第3の選択肢としてデバイスをを用いた治療、すなわちニューロモデュレーションの開発が進んでいます。

てんかん治療に用いられるニューロモデュレーションとしては、2010年に迷走神経刺激療法 (Vagus Nerve Stimulation : VNS)、2023年に脳深

部刺激療法 (Deep Brain Stimulation : DBS) が薬剤抵抗性の焦点てんかんを適応に保険収載されています。VNSはペースメーカーのようにパルスジェネレーターを体内に埋め込み、皮下を通したリード線を介して左頸部の迷走神経に5分ごとに30秒の小さい電流を流すと、刺激が脳に入り発作が緩和される仕組みです。DBSはてんかんネットワークの中継地点である視床 (視床前核) に小さい電流を流すことで、発作を抑制する装置です。北米では、発作を検知して電流を流す反応型脳刺激療法 (responsive neurostimulation : RNS) というシステムが、発作の抑制だけでなく病態の改善も目的として研究開発され、上市されています^{◆6}。

検査やマッピングのツールだった電気刺激が治療にも用いられる時代になり、

至適部位・刺激法の探索が重要になってきています。またパーキンソン病の治療目的で開発されたDBSがてんかんに応用されたように、てんかんを対象に開発されたニューロモデュレーションを他疾患へ応用することも、興味深い研究課題です。ここ京都大学にはiPS細胞研究所がありますが、iPS細胞の移植も“電気を用いない神経回路の修復、すなわちニューロモデュレーション”と捉えることができます。このようなニューロモデュレーションの研究開発と先端医療の推進には、集学的なチームが不可欠です。そこで脳神経内科、脳神経外科、精神科、脳機能総合研究センター、そしてiPS細胞研究所が連携して“脳神経治療創発センター (Center for Innovative Systems Neurotherapeutics : CiSNeuro)”を立ち上げ、まさに今、プロジェクトとして始動するところです。

◆6 本邦未承認。

可塑性と脳機能変容

——てんかん研究の新地平

他にも、神経生理学による機能ネットワーク解析が威力を発揮するテーマとして、脳の可塑性にも注目しています。変性疾患で徐々に脳の機能が傷んでくるように、焦点てんかんでも過剰興奮が吹き荒れる度に、その周辺の機能が少しずつ変容することが知られています。例えば言語野であれば、「名前が言いにくい」程度から症状が現れ、悪化していくわけです。こうした機能変容が、手術による焦点の切除で、回復する場合があるのです。高次機能を司る脳領域のネットワークに、再配線が生じるためだと考えられます。リハビリテーションの一番の目標も、この“ネットワークレベルの機能可塑性”を引き出すことですが、まだまだ科学的なエビデンスが不足しています。てんかんや脳腫瘍の患者さんの協力を得て、病態や損傷に応じた脳の機能可塑性

を明らかにすることは、患者さんへ即フィードバックしうる、やりがいのある研究です。

もう1つのトピックとして、高齢者のてんかんが挙げられます。高齢化に伴い、脳梗塞を発症しない程度の微小血管病変や、認知症の初期段階での異常タンパク質の蓄積などによるてんかん発作が増えているのです。加えて、臨床発作がなくても、アルツハイマー型認知症の早期には、シナプス異常を反映して、ノンレム睡眠を中心にてんかん波が出現することも明らかになってきています。一方、このような側頭葉を中心とした神経過興奮病態(側頭葉てんかん)が認知機能の悪化に繋がる、すなわち神経過興奮と認知症病態の双方向性の関係が明らかになってきました。てんかん波の検出が認知症超早期のバイオマーカーになったり^{◆7}、発作の抑制が認知症の進行を抑制したりする可能性があると考え臨床研究を進めています。

◆7 森本耕平 & 松本理器：脳神経内科，100：131-7，2024

伝承される診断学と、志を胸に

これから脳神経内科医になる先生方は、最新の検査や治療をしっかり身につけ、患者さんに貢献してほしいと思います。しかし正しい診断なしには、いかに優れた検査も治療も活かせません。病歴聴取と神経診察の修得が昔も今も一番大事であることは、忘れてはならないでしょう。脳神経内科では、病歴聴取で得られる経過と症状の2つの情報から、約7割の患者さんを診断可能だと言われています^{◆8}。そして、病歴聴取にもとづいて挙げた暫定診断(最も可能性の高い診断)と鑑別診断(次に可能性のある診断)を、神経診察によって確定していく。これが内科の、なかでも脳神経内科に色濃く残る「診断の醍醐味」です。診断の全過程において基本となるのは、病変部位診断(局在診断)、病因診断、臨床診断の3 step diagnosisの考え方

であり、私は柴崎先生からみっちり指導いただきました^{◆9}。前任の神戸大学でも、当学でも、毎週1時間かけて1例の症例検討をしっかりと行い、この3 step diagnosisの伝承に努めています。

前任の神戸大学の脳神経内科は、顔が見える距離で切磋琢磨しあえる規模の、活気あふれる教室でした。当学の脳神経内科は、先代教授の高橋先生のご尽力で大きく成長した、日本有数の規模の教室です。規模に応じた運営が必要な一方で、最も大事なものは“志”だという気持ちは変わりません。言い換えれば、一人ひとりの「現在、そして未来の患者さんのために何ができるか」という気持ちを大切にすることです。私の志は「World class care and research」。世界水準の医療には世界水準の研究が不可欠という思いで、臨床、研究、そして教育の三位一体を心がけています。

京都大学脳神経内科は、てんかんはもちろん、脳神経内科の総合デパートのような教室です。脳に興味のある若い先生方には、ぜひworld class care and researchをご一緒いただければ嬉しく思います。

(了)

◆8 Nicholl DJ & Appleton JP : J Neurol Neurosurg Psychiatry, 86 : 229-33, 2015

◆9 「神経診断学を学ぶ人のために 第2版」(柴崎浩／編)、あるいは「The Neurologic Examination: Scientific Basis for Clinical Diagnosis」(Hiroshi Shibasaki & Mark Hallett／編)に詳しい。



*Be ambitious.
Serendipity favors only the
prepared mind.*
Riki Matsumoto