

最終講義 1

長峯 隆 教授 (医学部医学科基礎医学部門神経科学講座)



略歴

[生年月日]

昭和 32 年 10 月 鹿児島県に生まれる

[学歴・職歴]

昭和 51 年 3 月 ラ・サール高等学校卒業
昭和 57 年 3 月 京都大学医学部医学科卒業
昭和 57 年 10 月 京都第一赤十字病院内科研修医
昭和 59 年 10 月 京都第一赤十字病院内科レジデント
昭和 61 年 10 月 京都第一赤十字病院神経内科医師
昭和 62 年 4 月 静岡県立総合病院神経内科医師
平成 元 年 4 月 京都大学大学院医学研究科入学
平成 2 年 9 月 京都大学大学院医学研究科中退
平成 2 年 10 月 京都大学医学研究科脳統御医科学系脳病態生理学講座 助手
平成 12 年 4 月 京都大学医学研究科附属高次脳機能総合研究センター助手へ配置換え
平成 13 年 2 月 京都大学医学研究科高次脳機能総合研究センター 准教授
平成 20 年 4 月 札幌医科大学医学部医学科神経科学講座 教授
平成 26 年 4 月 札幌医科大学医学部 副学部長(～平成 30 年 3 月 31 日)
平成 30 年 4 月 札幌医科大学附属総合情報センター センター長(～令和 4 年 3 月 31 日)
令和 3 年 4 月 札幌医科大学医療人育成センター統合 IR 部門 部門長(～令和 4 年 3 月 31 日)
令和 5 年 3 月 札幌医科大学医学部医学科基礎医学部門神経科学講座定年退職

[資格・免許]

昭和 57 年 11 月 医師免許
平成 8 年 11 月 医学博士
日本内科学会 認定医
日本神経学会 専門医、指導医
日本臨床神経生理学会 専門医、指導医

[主な研究分野]

臨床神経生理学、神経内科学、神経科学一般

[所属学会・主な学会活動等]

日本臨床神経生理学会(代議員、元理事)、日本神経学会(元代議員、元理事)、日本神経科学学会、日本生体磁気学会(理事、元理事長)、日本生理学会(元代議員、元理事)、日本生体医工学会(代議員)、日本脳卒中学会、日本パーキンソン病・運動障害疾患学会(評議員)、日本神経治療学会、日本てんかん学会、日本脳電磁図トポグラフィ研究会、Movement Disorder Society, Society for Neuroscience, International Society for Advancement of the Clinical MEG(元理事長)

[受賞歴]

平成 14 年 財団法人てんかん治療研究振興財団研究褒賞
令和 4 年 第 12 回日本臨床神経生理学会学会賞

抄録

非侵襲的脳機能検索法にみられる原因推定

長 峯 隆

医学部医学科基礎医学部門神経科学講座

大学在学中に神経系の基礎、臨床の講義、実習に深く魅せられ、進路を定めました。幸いにして、独自の研修企画を許されたため、神経内科に固定する前の 2 年間に脳外科、精神科も経験するプログラムを組みました。脳外科を中心に術中記録、長時間モニターなどの電気生理学検査を経験することになり、臨床推論の補助として、神経内科専修となっても多くの検査に携わりました。一度、基本的なことから学ぼうと思いい、4 年間と思って進学した大学院でしたが、そのまま研究中心となり、いつの間にか定年となりました。

神経系臨床における様々な神経学的診察法は、数十ミリ秒から秒単位で起こる現象を対象としており、その基盤となる電気現象を扱うと、生理学的機序、病態の解明に近づいていきます。体外で捉える電気信号を

元にその源となる神経活動を推定することになりますが、得られる情報の数その原因となるニューロンなどの数より圧倒的に少ないという問題に直面します。この制約条件の克服のため、複数方法による相互補完と生理学的知見の応用を模索してきました。非侵襲的機能検査法を用いての正常、病的な機能解明の経験は、共同研究者に恵まれ、脳機能入出力の多方面にわたりましたが、最終講義では、運動制御とそれに関係した注意、意志を中心にお話したいと思えます。

また、札幌医科大学に着任してからは、医学教育分野別評価や、学生サポートシステム導入などの新規の取り組みに参加しました。10 年来の経過を見るにあたり、カリキュラム作成を例にとり、いつもとは異なる運動制御の観点から眺めてみたいと思えます。

講義内容

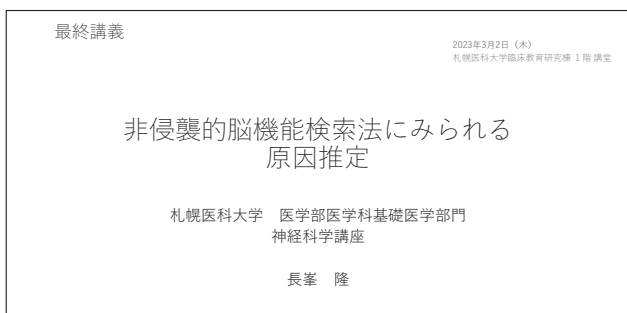


図 1

皆様、こんにちは。

医学部神経科学講座の長峯でございます。丁寧なご紹介をどうもありがとうございました。

このような機会を設けていただきまして、また数多くの方々にお集まりいただきまして、厚く感謝いたします。

本日は「非侵襲的脳機能検索法にみられる原因推定」というタイトルでお話をさせていただこうと思っております（図 1）。

札幌医大に初めて参りましたのは 15 年前のことでありまして、本学記念ホールでの教授選考にかかわるセミナーに参加いたしました。セミナーで通例となっております「今後の抱負」では、「非侵襲的脳機能解析法の発展」と「システム神経生理学の研究教育の更なる発展」ということを申し上げています（図 2）。この内容を皆様方にご評価いただき、選任していただいたものと理解しております。どの程度実行できたかの最終的な評価は皆様方にさせていただくこととなりますが、本日は、当時たてた 15 年先の成果予想を元に、私なりに振り返ってみたいと思います。また、本学に参ってから新たに加わった活動は、この中に述べられておりません。これは、私の専門の運動制御の観点から申しますと外乱に相当します。これについても最後の方で少し述べさせていただこうと思います。

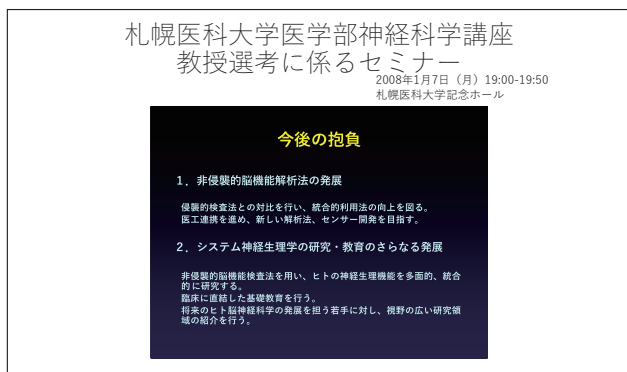


図 2

当時、本学では、「生理学第 2 講座」を「神経科学講座」と講座名変更することを踏まえての教授選考が進められており、新講座名を意識して、抱負の中では「システム神経生理学」について述べさせていただきました（図 3）。従来の医学体系は、病態の有無で生理学と病理学に分かれ、対象の大小で分担し、基礎、臨床と分類されていきます。これらに対し、正常者から患者まで含めた神経機能全体を含むシステムとしての機能病態を対象とする領域を考え、命名したものです。従来は、侵襲的検査により限局した部位での限られた病態の検討に限られていたものが、脳全体の活動を非侵襲的に探察することを可能とした技術革新により、健常者においても探求が可能となってきました。病態は健常状態との対比のもとで初めて明らかになるものですので、複数多数の領域の相互関係をシステムとして把握することが始まった時代の要請に応えたものです。講座の英文名ではこの内容をより具象化して、“Department of Systems Neuroscience” とさせていただきました。

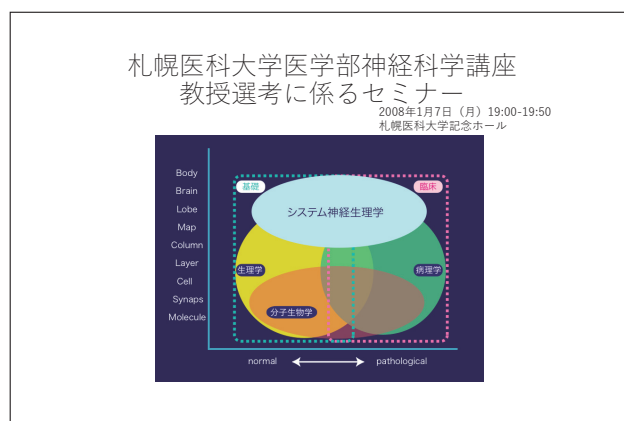


図 3

「神経情報の流れ」を説明する中で、学部 of 学生さんの授業でもよく使っていた図では、構造を元にして機能の前後関係を示していました（図 4）。左側に入力系、右側に出力系を配置し、感覚から運動に至るまでを、全体として取り扱っていることを表しています。講座の研究では、全体に取り組もうと心がけましたが、私自身が網羅するのは不可能であり、言語に関しましては臼井講師、運動系は矢澤講師、画像研究は篠崎助教、従来の生理学第二講座で行われていたミクロレベルでの研究は、藤戸准教授、石黒助教、それから保健医療学部の方で色々ご指導いただいた松山教授にもご一緒いただきました。本学に赴任してからは、日本生理学会の活動にも加わることとなり、当時、学部長

だった當瀬先生からも多くのご指導をいただきました。

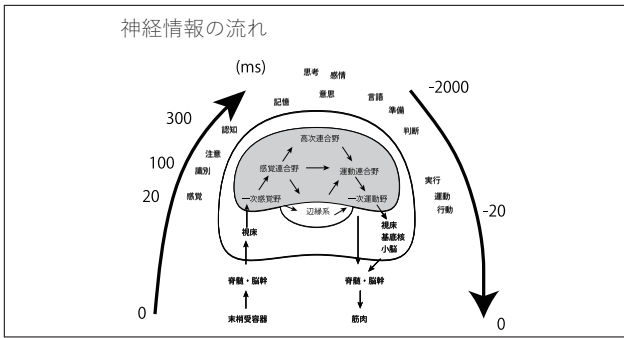


図 4

この図の中で私が強調したのは、機能のつながりを示す上に入れた時間情報です。左側の入力系は、末梢から一次体性感覚野まで到達するのに 20 ミリ秒、認知などになると 300 ミリ秒などの経過になりますが、右側の運動系では、運動開始 2000 ミリ秒前から運動の準備が始まると考えられていました。

私の時の教授選考セミナーでは、40 分のうち 15 分で模擬講義を行うことが求められ、私は長らく研究で取り組んできた運動系の中で大脳運動性皮質を取り上げました (図 5)。学部の授業では、この大脳の説明の前に運動系一般の説明から始まり、「運動とは何か」と問いを投げかけ、「生体の唯一の出力型」と「目的を達成することが重要」と強調しています。運動系を研究対象としましたので、運動制御について長らく考えてきました。

札幌医科大学医学部神経科学講座
教授選考に係るセミナー

2008年1月7日 (月) 19:00-19:50
札幌医科大学記念ホール

模擬講義

大脳運動性皮質

本日の講義

1. 大脳運動性皮質とは？
2. どのような運動領野があるか？
3. 一次運動野にみられる体部位局在
4. 運動野への主要な入出力
5. 一次運動野の機能
6. 一次運動野の破壊症状
7. 補足運動野、運動前野の機能、破壊症状

図 5

運動系の研究に従事することになったのは、研修医時代の臨床経験が大きな契機となっています (図 6)。1984 年 6 月下旬より、熊本県、福岡県を中心とした辛子蓮根によるボツリヌス集団中毒の報道が始まります。私と指導教員の経験した夫婦例では、この報道に先行して、6 月 8 日から構音障害、複視などの症状が出現し、受診、入院となったものの、類例の報告がな

く診断に難渋いたしました。電気生理学的な検査で神経筋接合部のシナプス前障害を検出したことが決め手となり、ボツリヌス中毒疑いとして保健所に報告しました。千葉県血清研究所製造の抗毒素を取り寄せての治療や、血漿交換の治療を始めている中で新聞報道が始まり、確診に変わりました。臨床検査の重要性を認識した経験です。

ボツリヌス中毒
1984年、からし蓮根による集団食中毒

昭和59年 6月26日

1984年6月14日から6月28日にわたって発生した熊本県三香株式会社製造の真空パックからしれんこんに起因するボツリヌス中毒は9月26日厚生省集計で、表1に示すごとく13都県市にまたがり、患者31名、死者9名に達する大事件となった。

疑いの患者を含めると6月9日にさかのぼり、2県市、患者5名、死者2名がさらに加わる。

原因食品、患者から検出された毒素および菌はすべてA型であり、1976年の東京都2名の事例に次いでA型としてはわが国で2回目である。

熊本県衛生公害研究所、熊本市保健衛生研究所よりの報告抜粋
(Vol.5 (1984/11[057]))

6月27日

図 6

臨床の経験を7年積んだところで、神経内科の大学院に戻ってきました。米国から帰国され就任された木村淳教授の専門の電気生理研究室に入りました (図 7)。テーマが6つほどある中、ボツリヌス中毒との関係もありまして、私はボツリヌストキシンによる不随意運動治療を研究テーマの一つにすることとなりました。米国では既に臨床応用が始まっていたにも関わらず、なぜか日本には輸出されないこととなっており、日本で開発しようということになりました。当時始まったばかりの倫理委員会に「不随意運動に対してのボツリヌストキシンによる治療」の申請をして基礎的な動物実験から始めました (図 8)。幸いにして、ボツリヌス中毒症例の時の抗毒素を作っていた千葉県血清研究所による製剤開発が判明し、治験に参加することになりました。当時はまだ眼瞼痙攣、顔面痙攣に限定されていたのを、局所性ジストニアに適用していきました (図 9、文献 1)。最終的にはこの日本製トキシンによ

1990年 大学院入学

1990年 京都大学医学部神経内科学講座
木村淳教授着任

電気生理学研究室の目標
電気生理専門医制度確立後、初回合格

研究室の初期研究テーマ

- 筋電図
- 脳波
- 誘発電位
- 経頭蓋磁気刺激 TMS
- 睡眠
- 術中モニタリング
- ボツリヌストキシン治療

図 7

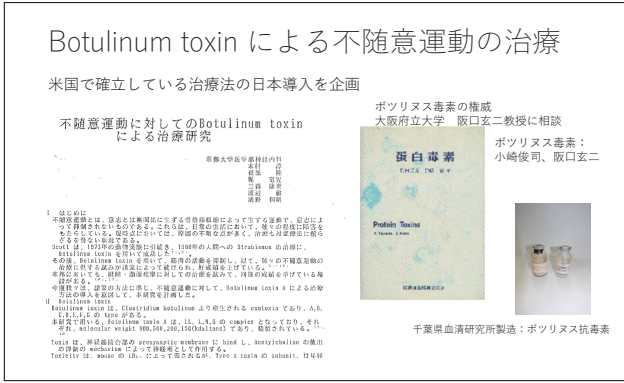


図 8



図 10

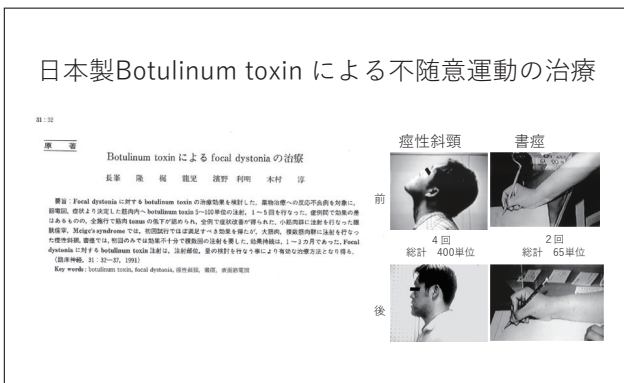


図 9

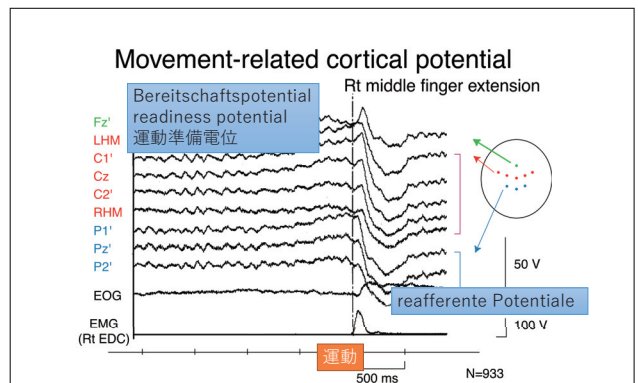


図 11

る治療は諸事情により中断となり、米国より製剤が輸入され、現在の臨床適応に至っています。

末梢神経系の研究をしておりましたところ、脳病態生理学講座という大学院専攻講座が設立され、異動することになりました(図10)。大学院大学の先駆となった講座であり、柴崎浩教授の下での当時のテーマの中、私は運動系の研究を中枢面から続けることになりました。数秒間に一回、瞬間的に指を動かすところを数十回以上繰り返し、運動開始時点を起点に電気信号を加算すると、運動関連脳電位が記録され、運動開始前の成分は運動準備電位と呼ばれます(図11)。運動を思い立ってから瞬時に運動を実行できていると考えている我々の主観と、運動開始の2、3秒前から始まる電気活動との間には大きな乖離がありました。正確な準備開始はいつか、どの部位から始まっているのか、さまざまな疑問が湧いてきます。検討を行うさまざま方法の中、当時、全脳での計測に向けて研究の進んでいた磁場計測にもかかわることになりました。

脳磁場計測は、脳波と同じように大脳皮質の神経細胞のシナプス後電位に伴う信号の時間経過を検出していきます(図12)。脳波と違って、頭蓋骨による信号強度の減衰がないことと、電位分布の歪みがないことから、非侵襲的に複数部位の信号を計測できるとともに、信号源の位置推定を正確に行うことができます。1990年頃より臨床応用が始まりましたが、我々は、その精度、特徴を明らかにしていくことにまず取り組みました。

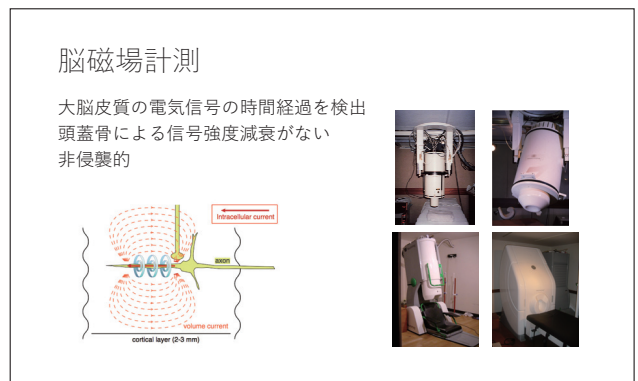


図 12

脳外科の三國教授と一緒にさせていただいたものは、信号源検出の感度検証です(図13、文献2)。硬膜下に慢性電極を留置して、てんかん患者さんのスパイク

と同時に脳磁場を計測し、頭蓋外でスパイクの磁場を検出するには、硬膜下電極で4平方センチメートル程度に広がる活動が必要であることを示しました。

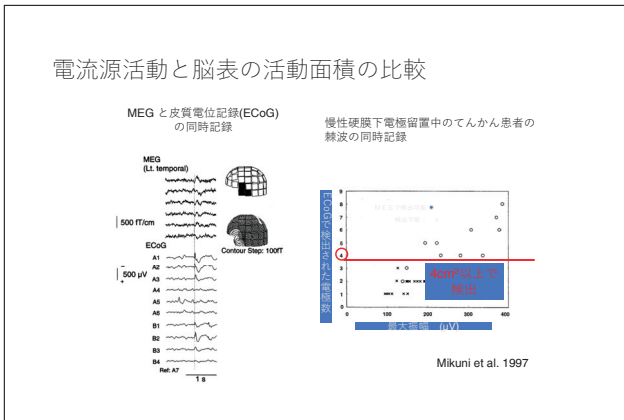


図 13

また、検出に用いるセンサーに従来の差分型と違って磁場信号を直接捉えるマグネトメータが導入されたときに、その感度について脳外科の江夏先生とともに検討しました(図 14、文献 3)。てんかん患者さんのスパイク検出を従来の差分型のグラディオメータセンサーによる検出と比較し、マグネトメータの方がより深部のスパイクまで検出することを明らかにしました。

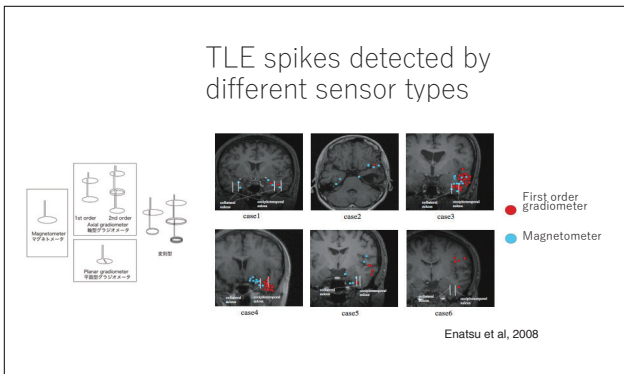


図 14

電気生理の計測をするにあたっては、時間経過の参照とする時間的な基準点が必要となります。臨床検査で汎用される誘発電位検査法であっても、先行する刺激の影響がどこまで残存するか不明であり、検査法のガイドラインなどでも明らかになっていません。このため、保健医療学部の齊藤先生と一緒に検討を行ない、一定の加算回数を得られている場合は、基準時間の選択には影響を受けないことと、一定間隔刺激の場合は、刺激間隔全体、ひいては記録時間全体を基準として設定可能であることを示しました(図 15、文献 4)。

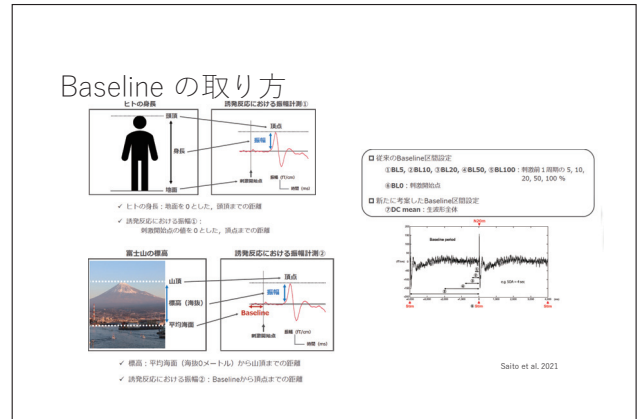


図 15

これら基礎的な検討を続けている中においても、運動準備がどこから始まるのかに関しては、疑問点として長く気になっていました。この疑問に対し、自己のペースでの運動を10秒以上の長時間取ることで、準備状態の解明に取り組みました。保健医療学部の菅原先生の記録では、脳波では運動開始の前7、8秒から緩徐成分信号の変化が始まるのに対し、脳磁場信号は、1秒以内と短かく、両者で時間経過に差があることが明らかになりました。この差は、脳回と脳溝の両方の電流源を検出する脳波と、脳溝に由来するもののみを検出する脳磁場の違いに由来すると考えられ、運動準備の初期成分は、脳回部分の活動が重要であることを示唆しているようです(図 16)。これらの検討で、自発運動に伴う活動開始時間や電流源の部位としての知識は深まりましたが、どのような機能をしているかについては未解明の部分が残っています。

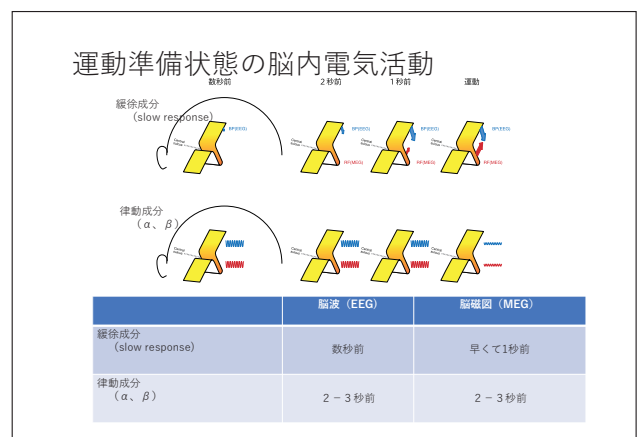


図 16

考えられる機能としては、一つは注意があげられます。音高のみ異なる2種類の音を高頻度と低頻度に分けて提示するオッドボールという課題だと、偏奇した低頻度音に対しての聴覚反応が大きくなります。これに別の2音高による第2の系列を加え、左右の耳

なくされました。

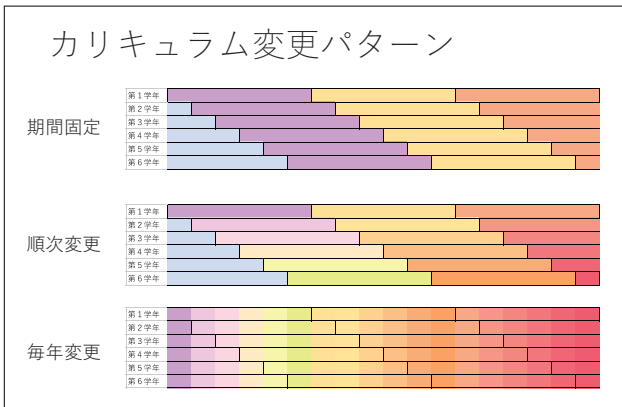


図 20

本学でのこれまでのカリキュラム改変の歴史を見ても、2009年改訂は途中で臨床実習週数の増加、2014年改訂の実習72週も、途中でスタートアップ制度の導入などと、6年以上の維持は困難であり、現実的には3年ほどたった時点で中程度の修正をせざるを得なくなっています。これらの経験からしますと、最初から3年程度で変更することを前提としたカリキュラム立案をしていくのが一つの対応策だと思います。

これらカリキュラム変更を行う場合の基本方針をうたっているのは、皆さまご存じの教育3ポリシーになります。本学では最初にアドミッション・ポリシーが設定され、これに合わせてカリキュラム・ポリシー、ディプロマ・ポリシーが準備されました。アドミッション・ポリシーに従って入学した学生さんは、カリキュラム・ポリシーに従って受講を続けることによって、ディプロマ・ポリシーに掲げられた要件を充足して卒業する、と理解いたしました。これらの関係を、私の研究しております運動制御で用いる函数とか行列で考えますと、ディプロマ・ポリシーというのは、カリキュラム・ポリシーとアドミッション・ポリシーを掛け合わせたものになります(図21)。これに従っての個々人の評価は、入学時の入試の点数、卒業時の卒試の点数、国家試験において行われ、両者を結びつけているものは、カリキュラム・ポリシーという形になります。途中変化の連結の傾きという形で表現されることになります(図22)。

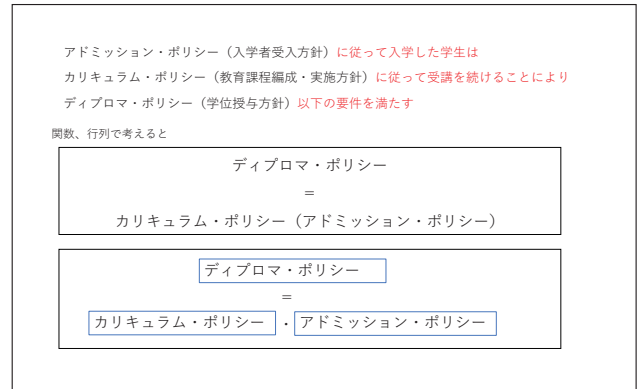


図 21

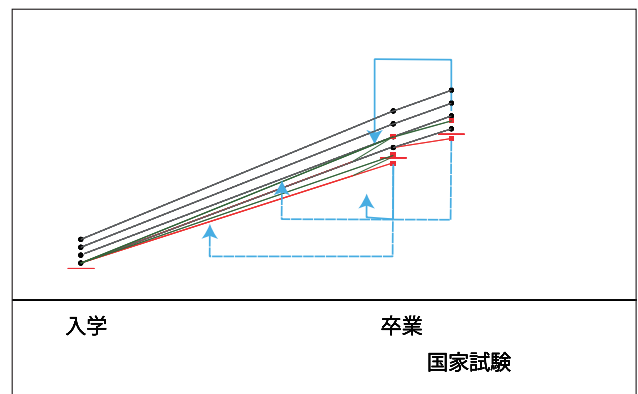


図 22

想定外で、基準点数を満たさない学生さんができてきますと、想定とのずれを修正する必要があります。いくつかの対応が考えられますが、個人に対しての対応ではなく、全体システムの変更が求められます。容易な手続きとしては、1学年前のところへのフィードバックとなりますが、可能であれば、低学年からの全体像を考えて修正を行なう方が望ましい。この時に照合する基準としては、卒業試験、国家試験などを考えますが、他にないか、考えてみました。

私がこちらに来た時に入学した学生さんは現在卒後9年。卒業した学生さんは、卒後15年となり、現在、それぞれの立場でご活躍されています。それらの方々の経歴に本学のカリキュラムは少なからず影響を与えていますが、カリキュラムそのものの評価をするには、事前の想定状況が必要となります。私が統合IR部門で仕事をさせていただいた時に、2011年医師国家試験受験者と現所属との対比を見てみました。追跡可能だった方の入学時の出身で見ると、道内/道外は68名/18名だったのが、現在の勤務地で見ると68名/18名と同じ割合です。入学時のセンター試験平均点で見ると、入試枠に関わらず、道内勤務の方が平均点で10点弱高い傾向があります。これが結果、現状ということになりますが、最初の目標値が設定されていない

め、どちらにずれているのかの判断はできません。在学中の個々人の学内成績の変遷についても追跡をしてみました。全体としての傾向を掴むまでには至っていません。これらの項目間の相関については、医学教育モデル・コア・カリキュラムが出している図が参考になります(図23)。今後、統合IR部門が中心になってデータの蓄積がされていくので、どこかで項目間の相関などが見つかるかもしれません。

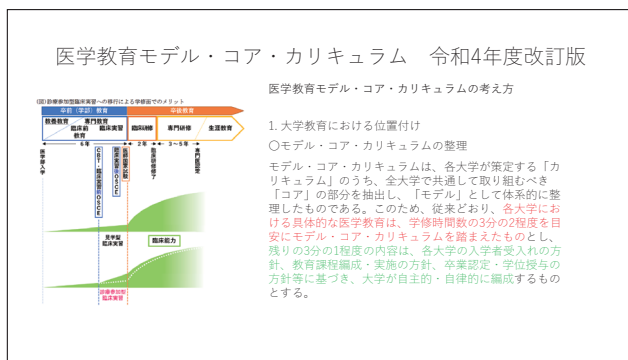


図 23

その時に一つ留意すべき点は、医学教育モデル・コア・カリキュラムで規定しているのは、学習時間の3分の2程度に限定されていることです。残り3分の1は、各大学が独自に設定実施することが求められています。すなわち、卒業試験、国家試験が評価しているのは、3分の2に過ぎず、残りは、ディプロマ・ポリシーやコンピテンス、コンピテンシーで規定していることとなります(図24)。この側面を運動制御から見てみますと、遠心性コピーとか随伴発射と言われるような最初に設定する予測が重要になります(図25、文献7)。よく例に出される眼球運動では、予測と結果に乖離が出た状態が体感できます。ご自分の指で、片側の上眼瞼の上から眼球を軽く押しますと、それまで1つだった世界がずれて2つあるように見えます。2つの眼球に由来する2つの世界が、遠心性コピーがあることによって、統合して1つの世界として認知されています。指を用いて2つの眼球からのフィードバック情報に変容が生じると、遠心性コピーとの間に乖離が生じ、2つの世界が混在された状態になってしまいます。遠心性コピーの存在によって、運動実行の担保を行なっていることから、最初に設定する実行後の状態想定的重要性を示しています。

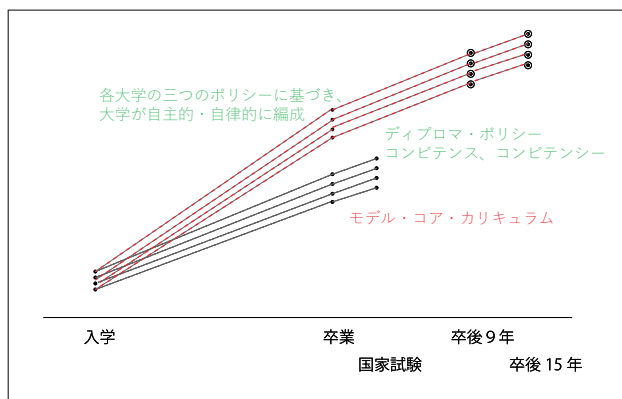


図 24

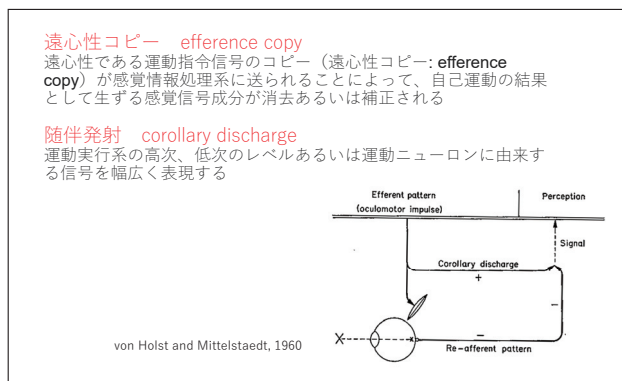


図 25

この観点から自分自身の過去を遡って振り返ってみました。卒業5年目頃の診療担当、研修医時代の検査記録の控え、学部時代の講義ノートと恩師の亀山正邦教授の最終講義(図26)などは、本学での神経生理の講義において、どこまで伝えるか、の判断の参考にしていました。一般教養として学修したことは、研究、臨床を行う上で貴重な道標となっていますが、最近の学修環境では、別の形を模索していく必要があるのかもしれません。

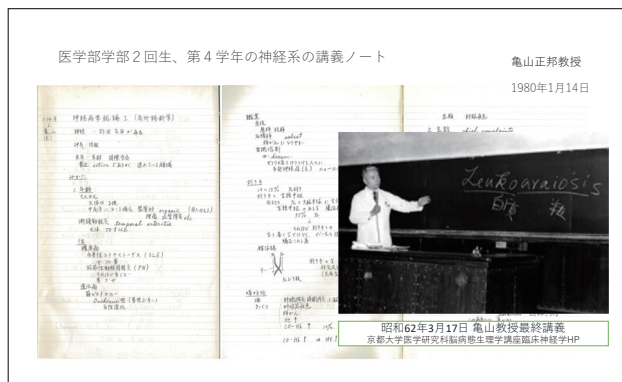


図 26

大学入学式の写真を先日発見し、眺めておりましたら、奥の方にオーケストラ団員が写っていました。学歌などの演奏の他に歓迎の歌劇序曲演奏があったのに

惹かれて、大学では音楽演奏を体験しました。その流れで、札幌医大では、室内楽合奏団に関わることとなり、演奏に参加させていただいたこともあります。さらに遡って見ると、1970年の人工衛星「おおすみ」の打ち上げを思い出します。国産初の人口衛星は、私が小学校6年の時に、私の実家の近くの鹿児島県内之浦から打ち上げられました(図27)。



図 27

中学校から実家を離れ、様々な経験をいたしました。これからは鹿児島県大隅半島の方に戻って、将来の目標を立ててみようと思います。

多くの方々にお世話になりました。教員、職員、学生の皆様、さらに家族に感謝したいと思います。

ご清聴ありがとうございました。

(2023年3月2日の最終講義発表をもとに加筆修正)

文献

1. 長峯 隆, 梶 龍兒, 濱野 利明, 木村 淳. Botulinum toxin による focal dystonia の治療. 臨床神経学 1991; 31: 32-37.
2. Mikuni N, Nagamine T, Ikeda A, Terada K, Taki W, Kimura J, Kikuchi H, Shibasaki H. Simultaneous recording of epileptiform discharges by MEG and subdural electrodes in temporal lobe epilepsy. Neuroimage 1997; 5: 298-306.
3. Enatsu R, Mikuni N, Usui K, Matsubayashi J, Taki J, Begum T, Matsumoto R, Ikeda A, Nagamine T, Fukuyama H, Hashimoto N. Usefulness of MEG magnetometer for spike detection in patients with mesial temporal epileptic focus. Neuroimage 2008; 41: 1206-1219.
4. Saito H, Yazawa S, Shinozaki J, Murahara T, Shiraishi H, Matsuhashi M, Nagamine T. Appraisal of definition of baseline length for somatosensory evoked magnetic fields. J Neurosci Methods 2021; 359: 109213.
5. Fujiwara N, Nagamine T, Imai M, Tanaka T, Shibasaki H. Role of the primary auditory cortex in auditory selective attention studied by whole-head neuromagnetometer. Brain Res Cogn Brain Res 1998; 7: 99-109.
6. Suzuki A, Shinozaki J, Yazawa S, Ueki Y, Matsukawa N, Shimohama S, Nagamine T. Establishing a New Screening System for Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease with Mental Rotation Tasks that Evaluate Visuospatial Function. J Alzheimers Dis 2018; 61: 1653-1665.
7. von Holst EV and Mittelstaedt H. The reafference principle. Naturwissenschaften 1950; 37: 464-467.