「脳機能を高める分泌性タンパク質、脳由来神経栄養因子:BDNF」 環境が制御する道具としての、気力と記憶

研究開発法人国立循環器病研究センター 疾患分子研究室* 洛和会音羽病院 実験研究室** 独立行政法人大阪大学院大学医学部 外科系循環制御研究室*** 柳本 広二*.***・中城 有香子*.**・大和 恵子*

A secretory protein, brain-derived neurotrophic factor enhances cerebral function: Environmental regulation of the biological tool; vigor and memory, in the individual lives

Laboratory of Neurology and Neurosurgery, National Cerebral and Cardiovascular Center*

Experimental Laboratories, Rakuwakai Otowa Hospital**

Department of Cardiovascular Science, Division of Surgical Medicine, Osaka University Graduate School of Medicine***

Yanamoto Hiroji, MD, DMSc*,*** Nakajo Yukako, DMSc*,** Yamato Keiko, PhD*

【要旨】

分泌性タンパク質BDNFは、神経系前駆細胞の分化と成長、および、神経突起の伸展促進を司る神経栄養因子であり、脳神経の生存や神経突起の維持に欠かすことができず、中枢神経系に見られる神経細胞による複雑なネットワーク構築は、局所的なBDNFの産生調整に支えられている。脳の成長発達が終了した後のBDNFの産生は、シナプスの形成と消滅、および学習と記憶に関する神経の可塑性を司り、正常な脳機能を維持している。BDNFは、膵臓内の受容体を介して全身の糖代謝を制御し、視床下部にある受容体を介して食欲や食事行動を制御し、また、広範囲に存在する受容体を介して虚血後の神経脆弱性をも制御する。BDNF量が低下すると、うつ症状や不安が発現するが、脳内のBDNF量が適切に増加した場合には、正常な学習記憶能が増強し得る。ここでは、BDNFが有する多彩な機能性を展望し、人の脳内BDNFを安全に増加させることを目的として現在新たに開発されつつある手段、本邦で生まれた高電位治療器の原理を用いた進化系医療機器、および、新たな手法を用いて作成する新規発芽玄米(進化系和食)による脳内BDNF維持、増強法も併せて紹介する。

[Abstract]

A secretory protein, brain-derived neurotrophic factor (BDNF) widely distributed in the brain, functions as a neurotrophic factor, promoting differentiation of neural precursor cells, and enhancing neurites out-growth in the immature brain, which has been recognized as an essential factor for mature neurons or even neurites and spines to form synapses to survive. The developmental structures of the central nervous system that carry complicated neural networks are thus largely regulated through regional productions of BDNF. After the maturation of the brain, BDNF regulates synapse formation and the plasticity concerning learning and memory, maintaining normal brain functions. BDNF also regulates systemic glucose metabolism through the receptors in the pancreas, appetite and eating behaviors through the receptors in the hypothalamus, and the vulnerability of neurons against ischemia. Decreased levels of BDNF are associated with the mental state of depression or anxiety, while appropriately increased BDNF levels can improve normal learning and memory functions. These positive functions of BDNF are reviewed, and newly developing methods to increase BDNF levels in the brain safely, appearing as a medical instrument with an evolved condition using high voltage electric field (HELP) , and a Japanese food; germinated brown rice made using an evolved method, are introduced.

Key words: 脳由来神経栄養因子、記憶、うつ症状、肥満、糖尿病、脳卒中、寿命 BDNF, memory, depressive symptom, obesity, diabetes, stroke, lifetime

【まえがき】

本邦では100歳を越えたセンチュリアンが6万人を超えるほどに、豊かな社会が訪れている。しかしながら、命の営みに伴う老化という機能低下へのプロセスを避けることはできない。不老不死とはいかないまでも、「人生の最後まで、脳が元気でいてほしい」とは、多くの人の共通の願いとなっている。脳が元気でいられる最長期間というものは、すでに生まれた時点で決まっているのかもしれないが、何等かの手段によってその期間を少しでも延伸できるのであれば、「その方法を伝授してもらえるのであれば、命さえも惜しくない」との声が聞こえてきそうなほどに、今や、神経細胞から成る脳という一つの臓器の在り方、保ち方が極めて重要となっている。

神経細胞とは、他の神経細胞との連結性と、独自のスイッチ機構を持つユニットであり、かつ、自給自足・他給他足(自助、自死、他助、他死)の栄養(保護)と自他淘汰機能を有する蓄電池(Cell)である。外部より受け入れた情報に対するオンオフを決定する個別ユニットの集合体として、内外の電位と電流(抵抗値)を制御しつつ、複雑な機能を果たしている。

個々の電池が差し出す「手」と「手」が織りなす曼荼羅模様のような、緻密に構成された繋がりと切断(製造と破壊)を制御することで、全体が「一つの」個的意識を創造(想像)する。個々の脳が持つ優れた認識力とは、一つの神経細胞が有する個的能力と、その個的機能が集まることによって生じる総合力、と言っても過言ではない。個々の細胞が持つ個的機能と、その集合体が持つ多様性と、お互いの有機的な繋がりと離別を伴う機動的な柔軟性(易改変/可塑性)が、環境に適応し、全体的に調和の取れた神経活動と高次脳機能を支えている。個々の神経細胞の多様性が脳やその他の臓器を創り、個々の臓器という多様性が身体を創り、個々の身体が有する多様性が社会(種を単位とする生命活動)を創り、個々の種としての生命社会の多様性が自然(生物と無生物との調和)を創っている。神経細胞とは、そのような無限の関係性を示す大自然の中で観察される生命現象の基盤である。

【BDNFとは】

脳という固有・個別の臓器が、その中にある細胞の内外に、常時作り出している"脳由来神経栄養因子: Brain-

derived neurotrophic Factor, BDNF" 11) 76) とは、脳が作り、細胞外へ分泌し、それを自らで、または、他の細胞が食する、分泌性タンパク質であり、すなわち、殆どの神経細胞の栄養である。ただし、細胞内にあるBDNFそれ自体がそのままでは機能せず、一旦細胞外に放出され、その後、細胞膜表面にある固有の受容体との接合によって細胞内へ入り(リガンド性の発揮によって)、初めて機能性を発揮する。BDNFは、シナプスの可塑性の維持に必要不可欠な、神経細胞同士が繋がろうとする力と、離れようとする力を高める働きを有する4,7,12,47,61,70,77,107。

BDNFの分泌は新たなタンパク質合成のみに依存するのではなく、脳神経細胞内にpro-BDNFというBDNF前駆体としても存在し、それは、神経細胞内で産生されたプラスミンによるプロセッシングを受け、本来のリガンド作用を獲得したmature BDNFとなる500。そのように成熟したBDNFは神経細胞外へ分泌され、自己の、または、その他の細胞表面にある固有の高親和性を有する受容体(tyrosine protein kinase, trkB, or trkB-TK+)に接合し1050 1120、その後、受容体と共に、CaMKII等の細胞内キャリヤータンパク質によって核内まで運ばれて550 800、DNAの転写を介した新たなタンパク質の合成を促進し、シナプス形成を促進する。BDNFに高親和性を持つtrkB受容体の他に、nerve growth factor(NGF)とBDNFの双方に低親和性を有する、p75受容体(p75NTR)も存在し、それぞれの受容体は、後述のごとく、異なる作用を発揮する。

BDNFタンパク質は、細胞内外にあるそのような製造過程とプロセッシング、そして、軸索や樹状突起を介したダイナミックな輸送機構とその先にある受容体との接合過程を介して、各個体それぞれの、生活環境、食環境(習慣)、運動環境(習慣)に応じた機能を発現し、特に脳内においては、記憶力を維持、または高め、気分を維持、または高め、さらに、うつ症状を緩和、改善させる力を有している。

BDNFは、胎生期の神経系幹細胞の成長・分化と脳神経系の成長発達に欠かせない成長因子であり、成長発達が終了した脳神経ではもっぱら栄養因子として作用する。BDNFは、ドーパミン作動性、コリン作動性、セロトニン作動性神経細胞の生存に関与し5^{(63) 73(82) 93(110)}、γアミノ酪酸(GABA)作動性シナプスの形成^{(1) 9) 26()}を促進する。そのような機能性を持つBDNFは、末梢感覚性、または、前脳基底部にある

コリン作動性神経細胞の標的(栄養:生存維持)因子となる NGFとは異なり、より多様な神経細胞群の、栄養を担っている。

必要に応じたシナプス形成を担うBDNFタンパク質は、すべての哺乳類に同様に存在し、同様の分子構造(119個のアミノ酸)を保っている。同タンパク質は哺乳類のみならず、魚類や昆虫にもあり、例えば、蚕蛾(カイコガ、Silk moth)の持つBDNFは、哺乳類と同様、同個体の神経細胞の突起を伸展させ(成長因子作用)、神経細胞保護(寿命の増加)効果(栄養因子作用)を示す72)。

【BDNFの機能性】

これまでの研究によって、BDNFが脳内で増加すると、 以下のような機能、または、生存能の増強が生じる。

- ①記憶力が向上する140 420 770 970 1220。
- ②うつ病が予防、または改善される (気力の向上)10)59)69)101)109)。
- ③糖・脂質代謝が改善する (インスリン感受性、糖尿病の 改善) 25/31/54/94/~96/108/116/119/。
- ④食欲を抑制する(過食や肥満の抑制) 25) 94) 103) 117) 126)。
- ⑤脳卒中による脳傷害、および、後遺症が低減する^{2) 45) 60)} 67) 84) 85) 123) ~125) 127) 128) 。
- ⑥慢性疼痛を抑制する65)115)。
- ⑦網膜を保護し、視力を増強する56)68)。
- ⑧脳卒中後の運動機能(熟練行動)の回復を促進する104)。

逆に、脳内BDNFが低下すると、

- ①記憶力が低下する6) 14) 21) 35) 46)。
- ②うつ症状を呈し、気力が低下する3) 13) 17) 18)。
- ③不安(攻撃性)が増す79)。
- ④肥満、過食、メタボリックシンドロームをもたらす16 44 53 108 120 。
- ⑤寿命を短縮させる90)108)。
- ⑥虚血後の脳梗塞体積が増加する370。

また、認知症、うつ病、自殺、肥満、メタボリックシンドローム、老化、または、erectile dysfunction (ED) とBDNFとの関係では、

- ①アルツハイマー病や大うつ病(ヒト)では、脳内BDNF が低下していた^{23) 33)}。
- ②自殺者の脳では、BDNFとtrkBが共にが低下していた³⁴⁾。
- ③遺伝子疾患の一つであるWAGRシンドローム患者の、ヘテ

ロ型BDNF欠損(BDNF haploinsufficiency with a critical region within 80 kb of exon 1 of BDNF)を有するサブグループ(全患者の58%に相当)解析では、その全例において、幼少時よりの肥満、過食が認められ、また、同グループでは、血液中のBDNFが、他のグループの50%に低下していた533)。(=遺伝的素因を有する極度の肥満症例における血液中BDNFの低下)

- ④視床下部(ventromedial and dorsomedial)のBDNF発現を 選択的に阻害したマウスでは、過食と肥満が観察された¹²⁰⁾。
- ⑤BDNF発現を正常レベルの30%に低下させる遺伝子異常 (the existence of a genome locus, lying 857 kb upstream of the BDNF gene, that regulates BDNF expression) を 行ったマウス (transgenic insertional mutants, named Timo) のホモ型では、肥満、高レプチン血症、高LDL血症、肥満 非依存性インスリン抵抗性、耐糖能異常 (メタボリックシンドローム)、および短寿命を示した¹⁰⁸⁾。
- ⑥胎生期の神経細胞に対して、細胞分裂の回数(寿命)を制御するTelomerase reverse transcriptase (TERT) を増加させ⁴⁰⁾、神経系細胞の寿命延伸効果が示唆された²⁹⁾⁹⁰⁾。
- ⑦糖尿病に伴うEDでは、ペニス内BDNFが低下し²⁰⁾、BDNF は外傷後のEDの回復を促進する^{19) 20) 78)}。
- ⑧遺伝的素因によるBDNFの産生低下は、過食、肥満、認知機能の低下、時に、過活動を呈する490。

ただし、BDNFの受容体は、筋肉、膵臓、前立腺にもあり、血液中(血小板によって運ばれる)のBDNFレベルは、糖、脂質代謝の制御には関わっているが、必ずしも、脳内BDNF環境(脳機能の強弱)を反映しているとは言えず、

①血液中BDNFは、拒食症患者で低下し、肥満者で増加し、BMIに相関した⁹¹⁾。有酸素運動は、血液中のBDNFを低下させる⁸⁾。12週間のエアロバイクによる運動トレーニングは血液中のBDNFレベルを下げる¹¹⁸⁾。肥満状態と血液中BDNFレベルには相関が無かったが⁴¹⁾、遺伝的素因が疑われる極度の肥満者(成人と児童)では、血液中のBDNFが低下していた³⁶⁾。血液中のBDNFは老化により低下し⁵²⁾、また、高齢男性の認知レベルに相関しなかったが、高齢女性の認知能低下とは相関した⁷⁴⁾。

ストレス経験は、脳皮質、偏桃体、海馬のBDNFを低下させるが、遺伝子操作を用いた全脳のBDNF、または、脳

のすべての領域でのtrkBの発現低下は、うつや不安症状を呈さなかった、との指摘が成されたが⁸⁶⁾、内側前頭前野 (medial prefrontal cortex) に限定したBDNFの産生低下が、気力の低下(うつ症状の一要素)を示すこと⁴⁸⁾。また、慢性的なうつ病患者において、前頭葉のBDNF-mRNA レベルが部位特異的に低下していたこと²⁹⁾、さらに、うつ症状への抵抗性を示したマウスでは、脳皮質のBDNFが増加しており、それがストレス後に低下しないことが明らかとなったこと(投稿準備中)等より、脳内の均一的なBDNFの低下ではなく、脳皮質(または、前頭葉)のBDNF低下がうつ症状の発症に関与すると考えられる。

【BDNF増加-性悪説(20世紀) から、BDNF増加-性善説(21世紀) へ】

脳機能促進としてのBDNFは、中枢神経系の"シナプス 形成を促進する"という、中枢神経に首座を置く脳神経 機能向上に関する立役者とも言える立場にあったために、 Hamburger博士(生物発生学者、神経突起の伸展促進現象、 進展因子の存在の発見)、Levi-Montalcini博士(医学者、神 経突起の伸展促進因子の存在の確認と、Cohen博士との共 同による同因子の同定)、Cohen博士(生化学者、同因子の 同定)らによるnerve growth factor(NGF)の発見に勝る とも劣らない大発見とみなされるはずであった。しかし、 下記のごとくBDNFは、豚の脳を用いたその発見と同定よ り20年以上という長きにわたり、生体内で増加させること は危険である、との負のレッテルを貼られることとなって しまった。すなわち、脳の中でBDNFの産生が増えた場合、 下記のごとく、現在活動している神経細胞を傷つけ、また、 けいれん発作の原因となる、との報告が先行して成された のであった。

20世紀に示された下記の3つの論文によって、まず、BDNF による正常な記憶力への影響(維持機能)が否定され、また、 BDNFの増加による記憶力障害効果と不安増強効果が示された。

- ①Heterozygous BDNF ノックアウトマウスでは、long-term potentiation (LTP) 上の有意な低下は観察されたが、モリス水迷路試験による空間記憶能は、正常マウスと変わらなかった(1997年) 920 。
- ②BDNFの過剰発現マウスでは、記憶力の低下と易興奮性が 見られ、また、けいれん発作の自然発症マウスが観察されたことより、BDNFの増加(過剰発現)は、けいれん発

作の誘導因子となる(1999年)27)。

③BDNFは、培養皮質神経細胞のNO-donorによって惹起されるアポトーシス(apoptosis、内在性プログラム死)を 促進する(2000年)⁶⁶⁾。

すなわち、20世紀末には、BDNFの産生増加は、生体にとって、また、脳にとって、歓迎される環境をもたらすのではなく、神経毒性をもたらす、とのことが示されることで、BDNFの機能性に対する理解は、総じてネガティブなものとなった。しかしながら、21世紀の初頭には、以下のような報告が相次いで成された。

- ④皮質、海馬、偏桃体におけるBDNFの産生低下が発生早期に生じる「前脳特異的BDNF変異(低下)マウス」では、モリス水迷路試験、および、海馬依存性視空間記憶が有意に障害された(2003)46)。
- ⑤頭頂葉、海馬、偏桃体のBDNFが、記憶の定着作業に必要である(2004, 2005, 2006年)^{6) 21) 75)}。

上記の論文は、BDNFの存在が、少なくとも、正常な記憶力の維持に必要であることを示す裏付けとなった。ただし、BDNFの、正常を上回る産生の増加が、よい効果を生むか否かは、その時点でも尚不明であり、生体(記憶力の維持)にとって必要な物質ではあるが、それを増加させることが好ましい結果を生む、とのエビデンスはなく、むしろ、好ましくない、との認識が優勢であった。

その後、2008年になって初めて、中城ら(国循と音羽病院と大阪大学から成る筆者らグループ)が、BDNFの過剰発現マウスにモリス水迷路試験を用いた解析を行い、その結果、ヘテロ型マウスではワイルド型の対照群に比して、記憶力が(明らかに、正常以上のレベルまで)向上しておりタワ゚。一方、ホモ型マウスでは、高値であるはずの脳内BDNFは増加しておらず、逆に、記憶力の"比較的低下"が観察された。同研究結果によって、脳内BDNF産生の、単なる増強が記憶力を増強させるのではなく、その増加の程度が重要であり、すなわち、脳内BDNFの、適度な(おそらく生理的な範囲で生じる程度の)増加が有効であろうことが示された。また、かつて(1999年)Crollら²ワ゚が示したように、BDNFの閾値を超えた過度の増加(同実験におけるホモ型の産生増強)は、神経毒性によると思われる

BDNFの逆説的低下を引き起こすことも、同研究によって、 あらためて示された。

興奮性アミノ酸であるグルタミン酸に対する受容体 の一種、NMDAレセプター2B (NR2B)、または、その transporterであるKIF17を、遺伝子導入によって過剰発現 させたマウスの脳機能(記憶力)が高まり、小説:アルジャー ノンに花束を、のごとく、記憶力向上マウスの作成に成功 した、との報告はすでにこの時点で成されていたが^{114) 121)}、 それらの因子の発現を環境要因、または、外部から変化さ せることは困難であった。それに対して、環境の影響を受 けることが明らかな分泌調節型タンパク質(神経栄養因子、 BDNF) の産生増加が、正常な脳機能を高める作用を有す る、との報告97)は、人への応用が期待される新たな生体意 義の存在を示すものであった。一方、同年(2008年)には、 (Crollらと同様に) BDNFの負の側面を示す結果、すなわち、 遺伝子操作によるBDNFの前脳での過剰発現が、マウスの 記憶力を低下させた、との報告がCunhaらによってさらに 追加されていた28)。

1999年の時点で、BDNFの増加は神経毒作用を有する、との、マイナス面のみの報告となったCrollらの実験系では、遺伝子操作によってBDNFを過剰発現させたマウスの、本来は区別すべきであった、「ヘテロ増加型」と「ホモ増加型」を、一括する形で「BDNF過剰発現の群」として取り扱い、それとワイルド型正常マウス群との2群比較を実施したために、2つのBDNF増加発現グループ(ヘテロ:適度、ホモ型:過剰)の間にはあったはずの、相反する効果、①記憶力の増強、および、②記憶力の低下と脳の生育不全作用を検出することができず、結果として、試験対象となった「BDNFの産生増加群のすべて」において、平均以下に記憶力が低下しており、また、一部のマウス(ホモ型)では、てんかん発作(てんかん源性)を示した、との結論が示されることとなった。

【中枢神経系の機能性と生存能の強弱を制御するBDNF】

BDNFの存在は、それがたとえ微量であったとしても、記憶力を維持し、また、その産生増加は、記憶力を高めるが、遺伝子改変等による過剰(異常)な生産が生じると、神経毒性やアポトーシスの増強、記憶力の低下、痙攣源性を示す。すなわち、BDNFの有する正負両面の機能性の存在が明ら

かとなった。

1982年に成されたBardeらによるBDNF存在の発見11)以来、それが中枢神経系細胞に対する成長因子であること、記憶力(LTP増強)に関与することはすでに20世紀に明らかとなっていたが、その後、生体での記憶力の維持には"関与せず"、また、脳内に(人工的に)増加させた同因子が"神経毒作用"を有することが報告され、その後より2003年(発見から21年後)に至るまで、BDNFの存在がシナプスを介した記憶の定着に欠かせない存在であること(in vivoでの機能性発現における必要性)は必ずしも証明されず、また、その後より2008年(発見から26年後)に至るまで、BDNFの産生増加が、生体における、正常な記憶力を増強させる、とのことは明らかとはならず、BDNFの適度な増加が、生体にとって好ましい作用を示すとのことが明らかとなったのは、2008年(最近)のことである。

BDNFの用量依存性と正負の機能性に関しては、脳梗塞耐性の発現(神経細胞の局所脳虚血に対する生存能の増強効果)で確認されており、ヒトーリコンビナントBDNFをラット脳皮質に直接注入した当研究室で行われた実験では、総量8μgのBDNFを48時間(短期間)で注入した場合には、その後の一過性脳虚血負荷後の脳梗塞体積には変化がなく、同BDNFを7日間(長期間)かけて(緩やかに)注入した場合には、その後に与えた脳虚血後の脳梗塞体積を有意に縮小させた(緩徐、低濃度BDNFによる脳梗塞耐性の誘導)¹²⁴。一方、200μgという大量のBDNFを、7日間かけて緩徐に注入した場合には、脳梗塞体積が有意に増加したことより、高濃度のBDNFは、脳の脆弱性を高めることが明らかとなった(未発表データ)。

最近では、NGFもBDNFも、高濃度で放出された場合、それぞれに低親和性を有するp75受容体を介して、アポトーシスを誘導することが明らかとなっている。また、BDNFの前駆体もp75受容体に結合するため、同前駆体が細胞外にて高濃度となった場合にも、アポトーシスが誘導される。すなわち、神経栄養因子はそのままで即、(無用な神経の)消滅(淘汰)因子としての機能(hormesis:ホルメシス)も有しており、成長発達段階においては、神経細胞の生か死、要か不要の決定因子として働いていると考えられる。実際、神経系の初期の成長発達段階においては、多くのシナプスや神経突起が消失し、また、多くの神経細胞が死滅することが知られている。

BDNFに関しては、いち早く明らかとなっていた「過度な産生量(高濃度被爆)による、負の機能性(アポトーシスへの誘導)」の裏側にあった「適度な産生量(濃度)による、正の機能性」の存在は、たとえそれがあったとしても、in vivoの領域で証明することができず、人類が、「BDNFの正の機能性」の存在に気付くまでには、さらなる年月を要することとなった。

NGFの発見は、「神経突起の成長は、その成長終了後は生じない」とする、ニューロン説を唱えたSantiago Ramóny Cajal (サンティアゴ・ラモン・カハール)博士 (1852-1934年)の説を覆した。後に同博士は、もう一方の、神経網状説を提唱したCamillo Glogi(カミッロ・ゴルジ)博士(1843-1926年)と共に、神経系の構造を解明するための新たな染色技術を発明したことに対する、ノーベル生理学・医学賞を受賞した。すなわち、NGFの発見とは、神経突起(軸索、樹状突起)は成長発達終了後もさらに成長するとの、初めての生体機能性(意義)の発見でもあった。

1986年のNGFに対するノーベル賞授与前後は、この発見 が認知症予防の切り札になると期待されたものの、NGF単 体として記憶、または、高次脳神経機能障害を、正常以上 に向上させる因子である、とのことは、未だに確認されて いない。末梢神経系(感覚神経、交感神経節後神経)への 栄養因子作用によって見いだされたNGF(筋肉等の、神経 にとっての標的細胞が産生するタンパク質)は、中枢神経 系の中では、前脳基底部のコリン作動性神経に特異的に作 用する(=取り込まれている)ことが明らかとなり、それ らは皮質や海馬の神経(標的)細胞が、産生していると考 えられている。同部位にあるコリン作動性神経細胞群は、 アルツハイマー病 (ALZ) 患者の脳で障害を受けやすいこ とが知られている。BDNFが皮質や海馬の神経細胞を栄養 しているため、もしも、それらの領域でのBDNFの産生が 低下すれば、皮質や海馬が産生するNGF量が低下し、その 結果、それによって栄養される前脳基底部のコリン作動性 神経細胞が淘汰され、その結果、認知能が低下する、との 機序が考えられる。

人類が知り得た2つ目の神経成長(栄養)因子ファミリー、BDNFの発見(1982年にBardeらによって単離、purificationの成功が報告)¹¹⁾からは、すでに35年が経過しようとしている。たとえそれが、NGFという名の長女/長男に次ぐ、次

女/次男であったとしても、BDNFは、初めて見出された、「単体の増加が正常な脳機能を高めるという、初めて明らかとなった機能性因子」であり、その意味では間違いなく、NGFとは異なる、新たな生物学的意義の発見である。ただし、BDNFを単に口から摂取するのみでは、あるいは、静脈内投与によって血液中に投与したとしても、これまでの常識では、すべての参入者を厳格に監視している「血液脳関門」が立ちはだかるため、そのような(脳機能の向上させる物質との)大発見を、人類が今後いかに、便利に実生活に役立てるかが、その後の課題となった。

【環境がもたらすBDNFの産生調整】

これまでに報告されたBDNFの産生増加を促す環境とは、

- ①運動(身体活動) すること、すなわち、適度な運動習慣が脳内BDNFを増加させる322 437 517 647 717 817 837 999 1000 1067 。 ただし、自発的ではなく強制された運動負荷の場合、ストレスにならない程度の軽い身体活動でのみBDNFの増加が見られた1117。
- ②食事制限(適度な空腹時間の導入)によって脳内BDNF が増加する^{24) 30) 89) 113)}。
- ③脳神経を使用することで、活動依存性に脳内BDNFが増加する450700。
- ④脳内BDNF量が測定不能な、ヒトでの疫学的研究によると、運動習慣は、65歳以降の認知能の低下を防ぐ働きがある⁵⁸⁾。

BDNFが増加する条件とは、運動や神経活動によるエネルギー供給の低下状態であり、両者を併せて考えると、神経活動を行うに際して、エネルギーの需要と供給のバランスが崩れ、相対的なエネルギー不足が生じる環境において、BDNFの産生増加が生じている。そのことは、すなわち、太古の昔、哺乳類は、生き延びるための栄養が不足するような環境において、身体活動が食事量を上回ることが刺激となり、脳内(前頭葉、または、脳皮質)のBDNFが増加することで、脳機能(記憶力、および、気力)が高まり、その結果、遠くまでの狩猟活動が可能となり、また、視床下部のBDNFの増加によって食欲が抑えられ、身体がよりスリムになることで、より軽快で効率的な身体活動ができるようになっ

たと考えられる。BDNFの増加は、シナプスを介した、一代かぎりの記憶力の増加に寄与すると考えられるが、そのことが、脳の進化そのものに何等かの影響を及ぼした可能性も否定できない。

植物が大地にしっかりと根を張ることで、厳しい環境の中を生き延びることができるように、脳という臓器も、自らの中にしっかりと根を張り(神経突起を伸展させて)、神経細胞同士の連携(協調性)を深めることで、生存力が増強し、機能的な逞しさが生まれる。そのように、脳の中に「根(神経突起とシナプス)」を生やし、脳神経機能を高め、生存力を強化する作用を持つBDNFは、すべての哺乳類の脳内で常時作られており、それは、環境や生活習慣に制御される。そして、その生産が完全に枯渇することで脳(およびその生物体)は死滅し、増加が過ぎると脳傷害を生じるが、生命活動維持への困難(な環境)が生じると、脳内BDNFの産生は増加し、その結果、適度な産生増強が生じて、脳と体(心身)が元気(闊達)になる。

脳内のBDNFは、適度の食事制限、または、適度な運動習慣(身体活動の継続)で増加する。例えば、ある種の生命体(仮にH)が行っている過食とは、それを自然界全体から眺めると、Hが生息する環境に、食物(栄養)が豊富にあることを示しており、その生物学的な本能(自然な摂理)としては、そのような環境に生息し続ける限り、記憶や気力を駆使する必要性が低下する。また、同環境において、Hが常時満腹で居られる、ということは、すなわち、遠くまで餌を取りに行くために、長距離を移動する必要性もないことを示しており、その結果、身軽な身体を保持する必要性も低下する。冬眠に入るわけではないが、移動行為の必要性がないのであれば、栄養を体内に蓄えておくこと、無駄に出歩かないことは、合理的である。

そのような自然環境が持続する限り、Hの(餌を求めるための)、生命体が有する道具としての、「気力」と「記憶力」は次第に低下していくことが予想される。また、一方で、多くの栄養がいつでも収穫できる環境にあることで、種としての、生物としての安全も確保されていることとなり、その種を未来へ保つためには、必ずしも、個々のHが長生きをせずとも、他のHも容易に生存できるため、一つの生命体Hとしての道理/摂理として、個々の寿命を延伸する必要性が次第に低下する。その結果、そのような環境が

続くかぎり、個々の平均寿命は、少なくとも自然界という 大きな時の流れから見ると、低下していくことが予想され る。さらに、生殖という種の保存へ対する平均的な意欲も、 個々のHが担わずとも、他のHが担ってくれるため、時代と 共に、低下していくこととなる。さらに、生殖という種の 保存へ対する意欲も、個々のHが担わずとも、他のHになっ てくれるため、次第に低下していくことになる。

一方、生存することはかろうじて可能な、食の適度な 質困状態では、一定の空腹時間を避けられず、その結果、 BDNFの量的な挙動とその働きに関して、上記の豊かな環境とは、すべて反対のことが生じることとなる。"走る"、 または、"腹八分目"が体によい、ということの一つの理由 は、そのような、(環境に起因する)生活習慣と、BDNFの 産生量の調節で説明することができる。

たとえ如何なる環境に住もうとも、上記の仕組みを理解し、もしも、その摂理と原理を生活にうまく取り入れることができれば、より進化した、S (sage) になれるかもしれない。ただし、環境(食事・運動)と脳機能との関係性が、双方向の因果関係、または、相互依存・相互支援性であると考えると、あり余る食品:栄養過多の中で、それが適度に枯渇したかのごとくの、適度に貧しい食事と適度な身体活動を(現代のストレス社会で)取り続けることは、決して容易ではない。

【適度な食事制限と寿命との関係】

脳内BDNFを増加させる作用を有する、「適度に貧しい食事環境(caloric restriction、CR)」が、小動物ではなく、哺乳類の寿命を延伸するエビデンスは得られるのか、との疑問に関しては、これまでは、相反する結果が示されていたが220 880、最近ようやく、Wisconsin National Primate Research Center(WNPRC、国立霊長類研究センター)とNational Institute on Aging(NIA)の両グループがお互いのデータを持ちより、CRはサルの寿命延伸効果を示し、それは人にも通じる可能性があると結論した(2017年1月)87。

本件に関してLuigi Fontana博士 (ワシントン大学) は、NIAグループが過去に報告したネガティブな結果に対して、彼らのこれまでの研究結果を踏まえ^{38) 39) 102)}、高タンパク質が、CRの利点 (寿命延伸、および癌を含む生活習慣病の予防効果)を相殺した可能性を指摘している(筆者注:カロリー

制限による良い効果が見られなかったNIAコントロール群の食餌中タンパク質含有量は17%重量、一方、良い効果が得られたWNPRCグループでは13%重量であった。平成27年の日本人、1日タンパク質摂取量、平均69g=15%重量)。

現在、タンパク質摂取比率の推奨量は、11-13%とされているが、T. Colin. Campbell博士(コーネル大学栄養生化学部名誉教授著、【葬られた「第二のマクガバン報告」】)によると、適性範囲は、8-12%(平均10%:日本人換算では46g)程度であり、それ以上では、かえってマイナス面が増加する(植物性タンパク質も動物性タンパク質も同じく体を大きくする作用を持つが、動物性タンパク質の過剰摂取は悪性腫瘍の罹患リスクを高める)。本件に関して、最近、一部で流行している動物性タンパク質の比率を異常に高めた低糖質ダイエットは、長期的な体重増加¹⁵⁾、および、心血管リスクを有する者の死亡率増加が報告されており⁵⁷⁾、注意を要する。

【BDNFは家畜の神経系に含まれるが、近郊種の神経系、 リンパ系組織の摂食にはリスクが存在する】

脳内BDNFを、外部BDNFの経口摂取によって高めるこ とを目的として、その有効性を別として、自己、または、 近郊種 (哺乳類) の脳 (神経組織) を食することを考えた 場合、そこには間違いなく微量のBDNFタンパク質が存在 するが、それと同時に、他の個体への、病原性(異常)プ リオン・タンパク質(proteinaceous infectious particles)が 含まれている可能性がある。脳神経組織内には、正常プリ オン(253個のアミノ酸から成る)と呼ばれるタンパク質が、 神経栄養因子の受容体が局在するラフト(細胞膜)にあ り、それが病原性を獲得した異常プリオンに接触すること で、異常プリオンへ構造変化 (ミスフォールディング)、感 染する。プリオンは、すべての神経栄養因子と同様、エン ドサイト―シスによって神経細胞に取り込まれるため、感 染が拡大する(または、遺伝する)上で宿主細胞のDNA/ mRNAを用いた、新たなタンパク合成を要しないことは、 それまでの感染症(遺伝学)に関する常識を覆した。異常 プリオンは、界面活性剤に難溶性であり、蛋白分解酵素に も抵抗性を持ち、アミロイド線維によって凝集、拡大し、 神経毒性を発揮する。潜伏期が20年以上と異常に長いため、 消化管から脳への詳細な移行経路は今も不明であり、血液 (門脈経路) のみならず、末梢神経やリンパ管を介しても中 枢神経系へ伝搬する。

これまでに明らかとなったプリオン病の例では、18世紀以降、人による、羊・ヤギへの同種の肉骨粉による飼育によって発症した羊・ヤギ海綿状脳症【スクレイピー:scrapie】、1986年以降、人による、牛への、羊や牛の肉骨粉飼料の投与によって発症した狂牛病【牛海綿状脳症Bovine Spongiform Encephalopathy:BSE】(英国で1993年までに、3万件以上、ヨーロッパ地域での2014年までのヒト発症数226名、英国とフランスで増加中)、プリオン(発症個体)の摂食が原因と考えられる、ネコ海綿状脳症、ミンク海綿状脳症、ヒトでは、パプア・ニューギニアのフォレ族:食人儀式によって発症する【人海綿状脳症:クールー病:Kuru】等がある。

また、潜伏期間が極めて長いため、感染源:過去の感染機会が明らかでないヒト感染症【クロイツフェルト・ヤコブ病:Creutzfeldt-Jakob disease、CJD(平均発症年齢68歳、国内では年間約200名が発症、うち77%が孤発性で遺伝性素因はなく原因不明)】に関しては、上記プリオンに感染した1987年以前の「ヒト乾燥硬膜(Lyodura®)」や角膜移植、異常プリオンを含む成長ホルモン製剤(世界で3万人)の使用により、14-50年以上の潜伏期を経て発症することが明らかとなっており、それは【医原性、伝染性ヒト海綿状脳症】、または、【獲得性CJD】と呼ばれ、わが国での発症者は、確定診断が成された症例のみで144名に上る。

これらはすべて、プリオンという病原性タンパク質の摂食、または、移植による、人畜共通感染症である。驚くべきことに、製造中にプリオンに汚染された人乾燥硬膜の移植を介したCJD発症患者の、およそ1/3の症例では、進行が比較的遅い、非典型例であり、そのような非典型例では、通常の認知症との区別が困難である。今現在、獲得性CJDを診断するためには、髄液中の総タウ蛋白または可溶性蛋白14-3-3の異常な増加(間接所見)が有効ながら、孤発性CJDに特徴的なPSD脳波は見られず(英国CJD諮問委員会)、確定診断には、死後の病理組織が必要であり、老年期に発症するアルツハイマー病を含む、いわゆる認知症患者一般に含まれる獲得性CJD患者(正常組織を破壊するアミロイド班を形成し、比較的速やかに進行する獲得性CJD典型例、および、進行がより緩徐な獲得性CJD非典型例)の実数(実態)は明らかでない(プリオン病診療ガイドライン2014年、

感染予防ガイドライン2008年、厚生労働省、難治性疾患等 克服研究事業)。

意図せずとも、劣悪な食餌(同種体、または、近隣種感 染体)によって育てられた家畜体の摂食は、およそ20年後 のCID発症の危険性を有する。例えば、多くの人類が症状 発現までに長い期間を要するB型肝炎ウイルスの感染様式 とその危険性を正しく理解し、発症前診断が可能となった のは、ごく最近のこと(しかし、不衛生な環境での創処置、 入れ墨、注射、等は残存)であり、わが国の新たなHIV感 染者は年間1.000人規模で今も増え続けており(2015年現在、 累計患者数およそ25,000件)、一方、経済発展に伴う公害(人 体に影響を及ぼす大気汚染、水質汚染)は未だに、世界の 至る所に生じており、しかも、それは現時点でも尚、収束 に向かう気配がなく、さらに、原子力発電の危険性に関し ては、今尚、多くの犠牲者を伴いつつ、わが国を含む先進 各国が研究、学習(思案)中(未解決)であるように、潜 伏期の極めて長いプリオン病に関しては、今も感染したこ との確認:発症前診断が不可能であり、その発病リスクは、 国や地域による「飼料内容・飼育環境」に依存する。先の 大戦後、英米を中心として世界に急速に拡大した「高等哺 乳類の蛋白質 | を中心とした西欧型食事スタイルの質と安 全性は、それを受け入れる国や地域の"道義性・排他(攻 撃)性・情報量"に依存している。人は飢餓状態でない限り、 食事内容を選べるが、家畜は与えられた食餌を摂取する以 外に、生きる道がない。

近年、「プリオン・タンパク質」がアルツハイマー病の原因となるアミロイド β オリゴマーと高い親和性を持ち(プリオンが受容体となり)、アミロイド β が有する神経毒性を仲介することが報告された(Nature, 2009)。また、プリオンのような振る舞いを示すタンパク質(CPEB)が、アミロイドオリゴマーを形成し、それが長期記憶の形成と維持に深く関わっていることが示された(Cell, 2010, 2012)。さらに、CJD患者の8人に6人という異常な高頻度で、アルツハイマー病に特徴的なアミロイド β が脳内に蓄積していることが報告された(Nature, 2015)。そのように、正常プリオンと記憶、または、アルツハイマー病とプリオンとは密接な関係にある。

世界の地域によっては、牛、羊、豚の脳食習慣が存在し、 尊重されている。摂食した正常プリオンも脳内で記憶力や、 その他の脳機能に関与し、それが増えることで脳機能が高まるという可能性は否定できないが(現時点では不明)、獲得性CJDが人肉習慣(神経組織以外にもプリオンは存在)のある人間社会で発症していることから、同種、または、近隣種・別個体の正常プリオンを摂食し続けた場合、それが体内で病原性プリオンに変換される可能性は否定できない。

プリオンと同様、神経栄養因子受容体が存在する脂質ラフトと会合するタンパク質であり、細胞内に取り込まれることで脳の可塑性(記憶力そのもの)を高める脳内BDNFを増加させるためには、それが摂食後に中枢神経系まで移行するか否かは別として、少なくとも、それを含むことが明らかな高等哺乳類の脳神経組織を直接摂食するのではなく、すなわち、「外部BDNF」に頼るのではなく、体内にある自らのBDNF産生能を自らで増強させる、リスクなき、安全な手段の開発が望まれる。

【既存薬剤の中にあるBDNF増強因子】

脳と体の、生きる力を高める、生存することが厳しい環 境への適応力を高める作用を持つ、BDNFを増やすような 環境、食事、サプリメント、または、薬剤を、日常生活の 中でうまく活用することができれば、脳(と体)はいつま でも若くて元気な状態に保たれる、と筆者は考える。すで に、いつくかの抗うつ剤が、BDNFを増加させる作用のあ ることが報告されており、それは、セロトニン仮説の発展 型とも言えるBDNF仮説を支持している。ただし、抗うつ 作用の発現のために、BDNF量が脳全体に増加すればよい というものではなく、最近では、前頭葉のBDNFの増加が 重要であることが示されている。当研究室では、これまでに、 DPP-4阻害剤(Glucagon-like peptide-1、GLP-1作用増強物質) の一つ、alogliptin (ネシーナ®:糖尿病薬)、または、ERV (ノイロトロピン®:慢性疼痛治療薬)の適度な用量の持続 的な内服が、正常マウス脳内BDNFを増加させ、正常マウ スの記憶力を向上させることを報告している%)128)。ただし、 糖尿病患者以外への同薬剤の処方は保険適応を受けておら ず、また、ヒトでの記憶力低下予防に関する有効性は確認 されていない。

【新規医療機器による脳内BDNFの増強】

本邦にて、これまで50年以上の長きにわたり、「肩こり、

頭痛、慢性便秘、不眠症」に有効であるとの医療機器としての政府認定を得てきた電位の力(高電位治療器)が、電圧レベルの適度な選択(電気工学的な条件を特定すること)によって、マウス脳内BDNFを増加させ、その記憶力を正常以上に高めることを当研究室が報告している¹¹⁾。上記の4つの症状は、いわゆる、masked depression(隠れうつ病)の主症状であることより、ヒトの示す「身体症状的なうつ症状」を、電位の力(電界環境)が改善しており、そのことを過去の賢人が見出したと思われる。

「電位刺激」は、自然界に厳然とあり、それは例えば、稀 に経験される「落雷」現象 (200万~10億V/約200m=約1万 ~500万V/m程度の電界強度の高まり) によって顕在化する (当研究室では、数十kV/mの強度を有する電界を、マウス に与えている)。わが国では、雷の多い年は豊作である、と 昔より言われているが、落雷と呼ばれる電流の発生そのも のが有効というわけではない、と筆者は考える。雷現象を 生じるような、上空の持続的な高電位状態は、地上(アース、 OV) 電位との間に電界を生じ、地上に立つ (突起物) 生体へ、 様々な電位刺激を与えており、その意味では、雷の多い本 邦は、自然界に生じる電界による電位刺激に満ちた環境で あると言える。しかしながら、いつしか私たちは、ゴム靴 を履くようになり、地上電位と絶縁してしまい、もはや自 然界からの目に見えぬ栄養を受ける機会を失った生活をし ているのかも知れない。ただし、再び裸足で外を歩かずと も、現在、ミナト医科学株式会社と当研究室との共同研究 により、脳内BDNF(マウス)を増加させる機能を有する、 人用の新たな医療機器の開発を行っている。

上記に関しては、従来型の電位刺激が、雄マウスの生殖行動を増加させ、妊娠率を向上させたとの研究結果があり $^{62)}$ 。また、その原理が長らく不明であったElectric convulsive therapy(ECT、電気けいれん療法: H20年の1年間に本邦で42,358名が本療法を受けている)に関しても、実験動物の脳内BDNFの産生を促進することが明らかとなっている。

【新たな食材を日常的に食することによる脳内BDNFの増強】

白米に依存した私達の食生活とは、近年の精米技術の進歩による、甘くて柔らかい部分の選択であり、そのことによって、知らず知らずに、稲本来の実力を奪ってしまった可能性

がある。発芽玄米は、玄米と同様に、外皮/果皮/胚芽(糠層)を残しており、そのことによる栄養価は白米よりは高く、粕(かす、白い米)、糠(ぬか、康な米)の漢字を考えた人は、すでにそのことを知っていたに違いない。栄養価に富む玄米が、さらに発芽することによって生まれる新たな命の活動は、種として存在していた玄米と呼ばれる物質(静物)を、全く別のもの(生物)として作り変える。

現在市場にある発芽玄米は残念ながら、そのような本来の機能性(脳内BDNFの増強作用)を有しておらず、その原因は、発芽行程に伴う表/内在性雑菌の増殖、または、不十分な発芽行程にあると考えられる(公益財団法人循環器病研究振興財団、全国よりの寄付金による指定研究「和食の脳保護・脳精神機能改善、及び、肥満・糖脂質代謝へ与える効果の検討」、代表 柳本 広二)。

玄米は口に硬く、種子を摂食すること(種の保存に向けた防禦機構)によると思われるアレルギー反応が生じることがある。私達の食生活を元の玄米食に戻すのではなく、脳内BDNFを増強させることで脳機能を高める効果を有する、「米」が本来の力を発揮できる、おいしい発芽玄米の開発と、それによる多くの方の健康増進、さらに、わが国の農業振興と農地の保全を目指し、当研究室はSBIホールディングス株式会社との共同研究を行っている。

【あとがき(Yanamoto,H.)】

先の大戦から現在にかけて、悪性腫瘍のみならず、わが国のうつ病患者、認知症患者、児童虐待が、ある頃より急激に増加しているとすれば、食との関係(例えば、過去のチャイナプロジェクトで明らかとなったごとくの、悪性腫瘍発症率の地域的な偏り、または、遺伝的素因とは考え難い経時的変化)に着目することは理にかなっている。発症率は極めて低いものの、自然界(哺乳類)では異常プリオンが一定の比率で発生しており、そのような病原因子(血液、リンパ組織、神経組織)の摂食、または移植が未だ治療法のない難病CJDの病因となることが明らかとなっている。人畜共通感染症:プリオン病は、ネコ、ミンク、羊、ヤギ、牛へ対する同族摂食による飼育、または、人が人、または、感染した牛を摂食することで感染する。人は、人のみならず、牛の病原性プリオンの摂食にても感染するが、羊から人への直接感染はないとされている(ただし、絶対にないかは

確認不能)。

筆者は、系統発生・分化において、同種、または、近い種の臓器、特に神経系・リンパ系・血液系の摂食は、たとえそれが摂食者に対して何等かの利益をもたらしたとしても、生物学(グローバルデザイン)的に好ましくない、と考える。現在、牛を発症源とするプリオン病予防に関しては、牛の中枢神経系を除外し、かつ、BSE発症以前の若年令の牛(または、子牛)のみを摂食しているが、発症前の一個体の感染性の有無を判定することは不可能であり、乾燥硬膜を介した感染では、急速に進行する認知症のみならず、緩徐に進行する認知症も報告されていることより、かつて人類の歴史には無かった程度の、一定量以上の牛-正常プリオンを摂食することの、人への影響は不明である。

1990年代の初頭、米国では、一般労働者に占める「うつ病患者」の増加や、小児外傷に占める「虐待」を原因とする症例は、すでに大きな社会問題となっていた。しかし、当時、そのような話題は、国内では殆ど取り上げられることがなく、筆者は、米国独特のものと理解していた。ところが、本邦での自殺者数は1998年一機に3万人を超え(特に男性で急激に増加)、その後は高水準で持続している(経済環境の悪化がその原因と推測されているが、脳内BDNFの低下で雄マウスは、うつ症状を発症し易い)。また、警察が児童相談所に報告した虐待の疑いのある児童数は、2006年(数千人)より指数関数的に増加し、今では年間5万人を超えている。昨今の産業医は、一般内科医(高血圧、糖尿制御)としてよりも、精神科・心療内科医としての質(うつ病対応)が求められている。

タンパク質の十分な摂取は、体を大きくすることには役立つが、たとえ「大きな体」を目指すとしても、タンパク質は、ヒト近隣種以外からも摂取できる。そのような、人とは遠い生物(食材)の「蛋白質含有率」に関しては:さくらえび-素干し65%、うるめいわし丸干し45%、しらす干し微乾燥41%、干しあわび38%、きなこ37%、いわのり35%、ゆで車エビ28%、焼たらこ28%、はまぐり佃煮27%、生かつお26%、ニワトリーもも焼26%、あずき-さらしあん26%、焼豆腐25%、焼めざし24%、焼いか24%、えんどう塩豆23%、あおさ22%、焼さざえ21%、生-きびなご19%、茹で毛がに/たらばがに18%、生干し-はたはた17%、蒸し大豆17%、納豆17%、湯戻し湯葉16%、水煮しじみ15%、

だし入りみそ13%、昆布-素干し8%、木綿豆腐7%、等がある。これらは、主として体を作り、支え、そして、わが国では、ごはん(炊飯後)2.5-3%(炭水化物含有率37%)、がエネルギーの元となる(「日本食品標準成分表2015」文部科学省、参照:牛もも焼タンパク質28%)。

本論文(本文)では、BDNFが増えることで、脳身体機能が高まること、そして、BDNFが支える「機能と活力に満ちた脳と体」の実現を目指すために有効と思われる方法、今後期待される手段を述べた。既存の保険薬剤は、自由に使用することができないが、新たな医療機器や、稲(お米)を用いた新たな食料品は、実生活に取り入れることができる。筆者は、数千年の長きにわたって日本人を育んできた「お米(ごはん:精白米)」の、時代に合った進化と共に、日本の自然が生み出す「和の食材」、私達の先祖が作り上げた「美しい食の作法」が、世界へ広まることを願っている。

【あとがきの最後に】

人生の最後まで、脳が若々しく元気でいてくれることは、とても有り難いことのように思われる。ただし、人は社会生活のために、または、自分を守るために、気力や記憶力という便利な道具を利用してはいるが、そのような機能こそが人間の本質というわけではなく、人生の最初がいつもそうであったように、その最後においては、気力や記憶力という「社会の中で競い、戦うための道具」を手放していき、それによって、心の在り方が露わになることは自然であり、時に美しい。

人と人との間に現れる、客観の領域のみを対象とする科学(分断学)の領域に収まらない、"なにものか(主観/客観、自己/他者、唯一/すべての多様性、または、相互存在)"、または、"あはれ(もののあはれ:心の動きを含む、すべての現象の間を繋ぐなにものか、やすらぎの領域?なつかしきもの?)"に関する感覚は、より高まっているのではないかと筆者は想像する。そのような領域の存在は、脳卒中直後から感じていた【様々な人や母との触れ合い】を通じて、「奇跡の脳(My Stroke of Insight)」(ジル・ボルトティラー著)」の中でも示されている。筆者の理解では、過去の記憶を完全に脱ぎ捨てることができる人は、損得(理屈、理論、計算)でなにかを判断しておらず、自己・他者が共に喜び、安心できるか、といった、まだ記憶が発達してい

なかったころの、人本来の心の姿を再現しているように思われる。極論を言えば、その人には、理論、理屈や記憶を超えた、命という "自然が創り出す、本来の繋がり方"、のみが見えているように見受けられる。彼女は、上記の病後、色に対する感性(嗜好性、または、芸術性)が明らかに高まっており、脳の秘められた可能性、脳傷害後の新たな才能の開花現象、を示している。

認知症となり、かつてのように自分を(記憶や理論で) 守れないという深い不安感の中で、たとえ、どのように、 人には厳しく振る舞う人であっても、心を開く(開ける) 人とは通じ合える。そのような状況は、勉強がわからなく なって、居場所を失ってしまった学校の生徒の中にもあり、 そのような生徒が心を開くことのできる人とは、おそらく、 理論や記憶を脇において、その人の心に直接的に触れられ る人である。心と心が触れ合うときに、学習によって得ら れる様々な記憶や知識は不要である。元保育士で、広島の 「ばっちゃん」こと中本忠子さんは、(愛情のこもった)手 作り料理を無償で与え続けることで、非行に走ろうとする、 または、すでに走ってしまった多くの若者の心を、本来の 状態に戻す活動に専心専念されており、すでに多くの共感 者、支援者を得ているとのこと。中本さんによると、若者 の非行の原因は、彼らにとっての「居場所のない環境」に ある。もちろん、当人で自らの居場所を無くしてしまう、 ということもあるかも知れないが、人がより健やかに生き て行くためには、緊張しなくともよい、居心地の良い場所で、 心穏やかに、そして、心底喜べる(自分の存在に安心でき る) 食事が、命の栄養となっている。筆者の理解によると、 中本さんは、"もののあはれ(今ここにある命の本質:縦糸 と横糸の存在:時空におけるすべての物事人の繋がり:自 然の摂理)"を知り、それを見事に実践できる方、である。

例えば、徘徊という一般には異常行為とみなされている 身体活動に関しては、それは決して異常行動ではなく、自 分の記憶の中にある幼いころ、または、若いころの風景を 探しており、単なる寂しさの現れであると捉えることがで きる。記憶力の低下が生じる場合は、より新しい記憶から 無くなっていくために、例えば、幼かったころの自宅しか 記憶領域に残っていない場合、それ以降に、十分に長い期 間、住み慣れた家であっても、たとえ、それが50年間も住 んだ今の家であっても、幼かったころの、記憶の中にある 70年前の自宅を求めて外に出る、ということはあり得る。 病院に入院中に頻繁に見受けられる不穏を伴う夜間覚醒 も、ベッドから何度も起き上がろうとする落ちつきの無い、 大人気ない行動も、知らない処で寝ていることによる不安 がもたらすものであれば、それは、異常行動ではなく、人 として、当然の行動である。記憶力(脳機能)が高いか低 いか(よい道具を持っているか否か)、と、人がよりよく 生きること(命の繋がりに目覚めること)とは別のことで ある。

ダウン症として生まれた金澤翔子さんは、すべての学生 時代、瞬発力や記憶力という道具を用いた競争では誰にも 勝ったことがないという(「心は天につながっている」金 澤翔子、泰子著)。しかし(または、それゆえに)、幼いこ ろからのお母さん(書道家、泰子さん)による、いつか本 人が社会の中で自立できるようにとの思いに基づいた、時 には翔子さんを涙させることもあった厳しい指導のおかげ で、今や日本を代表する、世界に輝く書道家となった。誰 をも愛し、誰からも愛され、「共に生きる」を支援し、そ れを誰よりも美しく実践できる翔子さんが示す書は、「人 間:inter(dependent)being」、または、「人(霊止、霊留、 霊泊、ひと)」や、「結び(産霊、むすひ)」との言葉が示 すこの世の、命、または、繋がりの本質を表現しているか のようである。「おひさま・おかげさま」との言葉がある ように、ここで用いられる[霊:ひ]とは、生物/無生物、 主観/客観(相互依存・相互支援)の一側(陽の極)に属し、 かつ、両側(陽と陰)を生み出すことができる"なにものか (源泉・行く末、または、ひのもと) "であり、古よりの命(実 存)の在り方(非二元論的、相互依存・相互支援の世界観) に通じている。

金澤さん親子の全身全霊が伝えているように、知識や記憶、または、計算という現象は、何かを行うための道具に過ぎず、そのような道具が上手に使えずとも、そこに「受け入れ易さ・受け入れ難さ」と「尊重し易さ、尊重し難さ」という、(避けられない) 苦悩や悲しみ(逆境)と、歓喜や感謝(順境)、の両輪さえあれば、ひ、または、もののあはれ、の(自然の)営みによって、人間はより人間らしく、より美しく生きることができる。ここに記載したBDNFに関することは、命を目覚めさせるための方法というわけではなく、命にとって時には便利な、皆を幸せにするために

のみある、記憶や計算という、一つの「道具」の磨き方で ある。

Everything/every-life is an inter-dependent being, self-generating in the shape of trinity with virtual duality consisting of the existence and the inexistence (absolute entity, being focused in the physics or mathematics), the subjectivity and the objectivity (absolute wakefulness, being focused in the biology, medicine, or philosophy), and the heart and the no-heart (absolute bliss, outer/inner linkage, or outer/inner connection, being treated in the art, literature, or music, or vanished or unified in it in the religious field), appearing as an individual uniqueness, who wants to be welcome and respected.

すべてのもの/ひとは、存在と非存在《存在性/被観察性の時空を対象とする物理学・数学》、主観と客観《主観性を帯びた物質・生体を対象とする生物学・医学・哲学・形而上学》、心と無心《心の動きを取り扱う芸術・文学・音楽、または、無心の境地に溶け入ろうとする宗教の領域》、といった現象論的二元性(相互依存・相互支援性)を伴う三位一体(絶対的実存、絶対的覚醒、絶対的至福/逢ふ・繋がる/共に生きる)から現れる/が創り出す、唯一無二の独自性であり、それらひとつひとつ/ひとりひとりは常に、何か/誰かから、受け入れられ、大切に思ってほしいと願っている。

【参考文献】

- I. Abidin, et al., "Impaired GABAergic inhibition in the visual cortex of brain-derived neurotrophic factor heterozygous knockout mice," 586 (7), 1885 (2008).
- A. Acheson, et al., "A BDNF autocrine loop in adult sensory neurons prevents cell death," 374 (6521), 450 (1995).
- 3) T. Advani, W. Koek, and J. G. Hensler, "Interaction of stress and a deficiency in BDNF: a putative mouse model of depression," 37, 841.1 (2007).
- F. Aguado, et al., "BDNF regulates spontaneous correlated activity at early developmental stages by increasing synaptogenesis and expression of the K+/Clco-transporter KCC2," 130 (7), 1267 (2003).

- R. F. Alderson, et al., "Brain-derived neurotrophic factor increases survival and differentiated functions of rat septal cholinerginc neurons in culture," Neuron 5 (3), 297 (1990).
- 6) M. Alonso, et al., "Endogenous BDNF is required for long-term memory formation in the rat parietal cortex," 12 (5), 504 (2005).
- A. E. Autry and L. M. Monteggia, "Brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders," Pharmacol. Rev. 64 (2), 238 (2012).
- 8) L. D. Baker, et al., "Effects of aerobic exercise on mild cognitive impairment: a controlled trial," Arch. Neurol. 67 (1), 71 (2010).
- P. Baldelli, et al., "Brain-derived neurotrophic factor enhances GABA release probability and nonuniform distribution of N- and P/Q-type channels on release sites of hippocampal inhibitory synapses," 25 (13), 3358 (2005).
- 10) D. T. Balu, et al., "Differential regulation of central BDNF protein levels by antidepressant and non-antidepressant drug treatments," 1211, 37 (2008).
- 11) Y.-A. Barde, D. Edgar, and H. Thoenen, "Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain," EMBO J. 1 (5), 549 (1982).
- 12) D. K. Binder and H. E. Scharfman, "Brain-derived neurotrophic factor," 22 (3), 123 (2004).
- 13) S. Cai, S. Huang, and W. Hao, "New hypothesis and treatment targets of depression: an integrated view of key findings," Neurosci. Bull. (2015).
- 14) C. K. Callaghan and A. M. Kelly, "Differential BDNF signaling in dentate gyrus and perirhinal cortex during consolidation of recognition memory in the rat," 22 (11), 2127 (2012).
- 15) L. Cao, et al., "Molecular therapy of obesity and diabetes by a physiological autoregulatory approach," Nat. Med. 15 (4), 447 (2009).
- 16) E. Castren and T. Rantamaki, "Neurotrophins in depression and antidepressant effects," 289, 43 (2008).
- 17) E. Castren and T. Rantamaki, "The role of BDNF and its receptors in depression and antidepressant drug action: Reactivation of developmental plasticity," Dev.

- 18) K. C. Chen, et al., "The additive erectile recovery effect of brain-derived neurotrophic factor combined with vascular endothelial growth factor in a rat model of neurogenic impotence," BJU. Int. 95 (7), 1077 (2005).
- Y. Chen, et al., "Differential expression of neurotrophins in penises of streptozotocin-induced diabetic rats," J. Androl 28 (2), 306 (2007).
- 20) J. P. Chhatwal, et al., "Amygdala BDNF signaling is required for consolidation but not encoding of extinction," 9 (7), 870 (2006).
- 21) R. J. Colman, et al., "Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys," 325 (5937), 201 (2009).
- B. Connor, et al., "Brain-derived neurotrophic factor is reduced in Alzheimer's disease," Mol. Brain Res. 49, 71 (1997).
- 23) A. Contestabile, "Benefits of caloric restriction on brain aging and related pathological States: understanding mechanisms to devise novel therapies," Curr. Med. Chem. 16 (3), 350 (2009).
- 24) A. Contestabile, "Benefits of caloric restriction on brain aging and related pathological States: understanding mechanisms to devise novel therapies," Curr. Med. Chem. 16 (3), 350 (2009).
- 25) J. Cordeira and M. Rios, "Weighing in the role of BDNF in the central control of eating behavior," Mol. Neurobiol. 44 (3), 441 (2011).
- 26) C. Costa, et al., "Coactivation of GABA (A) and GABA (B) receptor results in neuroprotection during in vitro ischemia," 35 (2), 596 (2004).
- 27) S. D. Croll, et al., "Brain-derived neurotrophic factor transgenic mice exhibit passive avoidance deficits, increased seizure severity and in vitro hyperexcitability in the hippocampus and entorhinal cortex," 93 (4), 1491 (1999).
- 28) C. Cunha, et al., "Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) overexpression in the forebrain results in learning and memory impairments," Neurobiol. Dis. 33 (3), 358 (2008).
- W. Duan, et al., "Dietary restriction normalizes glucose metabolism and BDNF levels, slows disease progression,

- and increases survival in huntingtin mutant mice," Proc Natl Acad Sci USA. 100 (5), 2911 (2003).
- 30) W. Duan, Z. Guo, and M. P. Mattson, "Brain-derived neurotrophic factor mediates an excitoprotective effect of dietary restriction in mice," J Neurochem. 76 (2), 619 (2001).
- 31) W. Duan, Z. Guo, and M. P. Mattson, "Dietary Restriction Reverses Behavioral and Metabolic Alterations and Enhances Insulin Sensitivity in BDNF+/-Mice," in 2002, p.790. 2.
- 32) C. H. Duman, et al., "Voluntary exercise produces antidepressant and anxiolytic behavioral effects in mice," 1199, 148 (2008).
- 33) Y. Dwivedi, "Involvement of brain-derived neurotrophic factor in late-life depression," Am. J. Geriatr. Psychiatry 21 (5), 433 (2013).
- 34) Y. Dwivedi, et al., "Altered gene expression of brainderived neurotrophic factor and receptor tyrosine kinase B in postmortem brain of suicide subjects," Arch Gen Psychiatry. 60 (8), 804 (2003).
- 35) M. F. Egan, et al., "The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function," 112 (2), 257 (2003).
- 36) A. H. El-Gharbawy, et al., "Serum Brain Derived Neurotrophic Factor Concentrations in Lean and Overweight Children and Adolescents," J. Clin. Endocrinol. Metab. (2006).
- 37) M. Endres, et al., "Ischemic brain damage in mice after selectively modifying BDNF or NT4 gene expression,"J. Cereb. Blood Flow Metab 20 (1), 139 (2000).
- 38) L. Fontana, S. Klein, and J. O. Holloszy, "Long-term low-protein, low-calorie diet and endurance exercise modulate metabolic factors associated with cancer risk," Am. J. Clin. Nutr. 84 (6), 1456 (2006).
- 39) L. Fontana, et al., "Long-term effects of calorie or protein restriction on serum IGF-1 and IGFBP-3 concentration in humans," Aging Cell 7 (5), 681 (2008).
- 40) W. Fu, C. Lu, and M. P. Mattson, "Telomerase mediates the cell survival-promoting actions of brain-

- derived neurotrophic factor and secreted amyloid precursor protein in developing hippocampal neurons," J. Neurosci. 22 (24), 10710 (2002).
- 41) E. Gajewska, et al., "Obesity itself does not influence BDNF serum levels in adults," Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci 18 (21), 3246 (2014). Ref Type: Journal
- 42) E. M. Galloway, N. H. Woo, and B. Lu, "Persistent neural activity in the prefrontal cortex: a mechanism by which BDNF regulates working memory?," 169, 251 (2008).
- 43) A. A. Garza, et al., "Exercise, antidepressant treatment, and BDNF mRNA expression in the aging brain," Pharmacol. Biochem. Behav. 77 (2), 209 (2004).
- 44) D. Geroldi, P. Minoretti, and E. Emanuele, "Brainderived neurotrophic factor and the metabolic syndrome: more than just a hypothesis," Med. Hypotheses 67 (1), 195 (2006).
- 45) A. Ghosh, J. Carnahan, and M. E. Greenberg, "Requirement for BDNF in activity-dependent survival of cortical neurons," 263 (5153), 1618 (1994).
- 46) J. A. Gorski, et al., "Learning deficits in forebrainrestricted brain-derived neurotrophic factor mutant mice," Neuroscience. 121 (2), 341 (2003).
- 47) J. A. Gorski, et al., "Brain-derived neurotrophic factor is required for the maintenance of cortical dendrites," J Neurosci. 23 (17), 6856 (2003).
- 48) S. L. Gourley, et al., "Action control is mediated by prefrontal BDNF and glucocorticoid receptor binding," Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 109 (50), 20714 (2012).
- 49) J. Gray, et al., "Hyperphagia, severe obesity, impaired cognitive function, and hyperactivity associated with functional loss of one copy of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene," 55 (12), 3366 (2006).
- 50) K. Gray and V. Ellis, "Activation of pro-BDNF by the pericellular serine protease plasmin," 582 (6), 907 (2008).
- 51) G. S. Griesbach, D. A. Hovda, and F. Gomez-Pinilla, "Exercise-induced improvement in cognitive performance after traumatic brain-injury in rats is dependent on BDNF Activation," Brain Res. 1288, 105 (2009).
- 52) J. Gunstad, et al., "Serum brain-derived neurotrophic

- factor is associated with cognitive function in healthy older adults," J. Geriatr. Psychiatry Neurol. 21(3)166(2008)
- 53) J. c. Han, et al., "Brain-derived neurotrophic factor and obesity in the WAGR syndrome," N Engl J Med. 359 (9), 918 (2008).
- 54) O. Hanyu, et al., "Brain-derived neurotrophic factor modulates glucagon secretion from pancreatic alpha cells: its contribution to glucose metabolism," Diabetes Obes. Metab. 5 (1), 27 (2003).
- 55) A. Hasbi, et al., "Calcium signaling cascade links dopamine D1-D2 receptor heteromer to striatal BDNF production and neuronal growth," Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A 106 (50), 21377 (2009).
- 56) J. A. Heimel, et al., "Contrast gain control and cortical TrkB signaling shape visual acuity," Nat. Neurosci. 13 (5), 642 (2010).
- 57) P. Hernandez-Alonso, et al., "High dietary protein intake is associated with an increased body weight and total death risk," Clin. Nutr. 35 (2), 496 (2016).
- 58) P. Heyn, BC. Abreu, and KJ. Ottenbacher, "The effects of exercise training on elderly persons with cognitive impairment and dementia: a meta-analysis," 85(10)1694(2004)
- 59) J. L. Hill and K. Martinowich, "Activity-dependent signaling: influence on plasticity in circuits controlling fear-related behavior," Curr. Opin. Neurobiol. 36, 59 (2016).
- 60) M. M. Hofer and Y.-A. Barde, "Brain-derived neurotrophic factor prevents neuronal death in vivo," 331 (6153), 261 (1988).
- 61) H. W. Horch and L. C. Katz, "BDNF release from single cells elicits local dendritic growth in nearby neurons," 5 (11), 1177 (2002).
- 62) T. Hori, et al., "Exposure of C57BL/6J male mice to an electric field improves copulation rates with superovulated females," J. Reprod. Dev. 51(3), 393(2005).
- 63) C. Hyman, et al., "BDNF is a neurotrophic factor for dopaminergic neurons of the substantia nigra," 350, 230(1991)
- 64) K. A. Intlekofer and C. W. Cotman, "Exercise counteracts declining hippocampal function in aging and Alzheimer's disease," Neurobiol. Dis. 57, 47 (2013).

- 65) T. Ishikawa, et al., "Neurotropin Ameliorates Chronic Pain via Induction of Brain-Derived Neurotrophic Factor," Cell Mol. Neurobiol. (2014).
- 66) Y. Ishikawa, T. Ikeuchi, and H. Hatanaka, "Brainderived neurotrophic factor accelerates nitric oxide donor-induced apoptosis of cultured cortical neurons," J. Neurochem. 75 (2), 494 (2000).
- 67) Y. Jiang, et al., "Intranasal brain-derived neurotrophic factor protects brain from ischemic insult via modulating local inflammation in rats," 172, 398 (2011).
- 68) J. E. Johnson, et al., "Brain-derived neurotrophic factor supports the survival of cultured rat retinal ganglion cells," J. Neurosci. 6 (10), 3031 (1986).
- A. V. Kalueff, et al., "BDNF in anxiety and depression,"
 312 (5780), 1598 (2006).
- N. N. Karpova, "Role of BDNF epigenetics in activitydependent neuronal plasticity," 76 Pt C, 709 (2014).
- 71) O. F. Khabour, et al., "Changes in spatial memory and BDNF expression to concurrent dietary restriction and voluntary exercise," 20 (5), 637 (2010).
- 72) J. H. Kim, et al., "Brain-derived neurotrophic factor promotes neurite growth and survival of antennal lobe neurons in brain from the silk moth, Bombyx mori in vitro," 22 (3), 333 (2005).
- 73) B. Knusel, et al., "Promotion of central cholinergic and dopaminergic neuron differentiation by brain-derived neurotrophic factor but not neurotrophin 3," Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 88 (3), 961 (1991).
- 74) P. Komulainen, et al., "BDNF is a novel marker of cognitive function in ageing women: the DR's EXTRA Study," Neurobiol. Learn. Mem. 90 (4), 596 (2008).
- 75) J. L. Lee, B. J. Everitt, and K. L. Thomas, "Independent cellular processes for hippocampal memory consolidation and reconsolidation," 304 (5672), 839 (2004).
- J. Leibrock, et al., "Molecular cloning and expression of brainderived neurotrophic factor.," Nature 341 (6238), 149 (1989).
- 77) V. Lessmann, K. Gottmann, and M. Malcangio, "Neurotrophin secretion: current facts and future prospects," 69 (5), 341 (2003).

- 78) G. Lin, et al., "Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) acts primarily via the JAK/STAT pathway to promote neurite growth in the major pelvic ganglion of the rat: part 2," J. Sex Med. 3 (5), 821 (2006).
- 79) W. E. Lyons, et al., "Brain-derived neurotrophic factor-deficient mice develop aggressiveness and hyperphagia in conjunction with brain serotonergic abnormalities," Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 96 (26), 15239 (1999).
- 80) H. Ma, et al., "gammaCaMKII shuttles Ca(2)(+)/CaM to the nucleus to trigger CREB phosphorylation and gene expression," 159 (2), 281 (2014).
- 81) M. Macias, et al., "Exercise-induced motor improvement after complete spinal cord transection and its relation to expression of brain-derived neurotrophic factor and presynaptic markers," BMC. Neurosci. 10, 144 (2009).
- 82) L. A. Mamounas, et al., "Brain-derived neurotrophic factor promotes the survival and sprouting of serotonergic axons in rat brain," 15 (12), 7929 (1995).
- 83) L. Marais, D. J. Stein, and W. M. Daniels, "Exercise increases BDNF levels in the striatum and decreases depressive-like behavior in chronically stressed rats," Metab Brain Dis. 24 (4), 587 (2009).
- 84) A. M. Marini, et al., "Hormesis: a promising strategy to sustain endogenous neuronal survival pathways against neurodegenerative disorders," Ageing Res. Rev. 7 (1), 21 (2008).
- 85) A. M. Marini, et al., "Preconditioning and neurotrophins: a model for brain adaptation to seizures, ischemia and other stressful stimuli," 32 (3), 299 (2006).
- 86) K. Martinowich, H. Manji, and B. Lu, "New insights into BDNF function in depression and anxiety," Nat. Neurosci. 10 (9), 1089 (2007).
- 87) J. A. Mattison, et al., "Caloric restriction improves health and survival of rhesus monkeys," Nat. Commun. 8, 14063 (2017).
- 88) J. A. Mattison, et al., "Impact of caloric restriction on health and survival in rhesus monkeys from the NIA study," 489 (7415), 318 (2012).

- 89) M. P. Mattson, W. Duan, and Z. Guo, "Meal size and frequency affect neuronal plasticity and vulnerability to disease: cellular and molecular mechanisms," J. Neurochem. 84 (3), 417 (2003).
- 90) M. P. Mattson, W. Duan, and N. Maswood, "How does the brain control lifespan?," Ageing Res Rev. 1 (2) 155 (2002)
- 91) P. Monteleone, et al., "Opposite changes in the serum brain-derived neurotrophic factor in anorexia nervosa and obesity," Psychosom. Med. 66 (5), 744 (2004).
- 92) A. Montkowski and F. Holsboer, "Intact spatial learning and memory in transgenic mice with reduced BDNF," Neuroreport. 8 (3), 779 (1997).
- 93) E. J. Mufson, et al., "Intrastriatal infusions of brainderived neurotrophic factor: retrograde transport and colocalization with dopamine containing substantia nigra neurons in rat," Exp. Neurol. 129 (1), 15 (1994).
- 94) T. Nakagawa, et al., "Anti-obesity and anti-diabetic effects of brain-derived neurotrophic factor in rodent models of leptin resistance," Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 27 (5), 557 (2003).
- 95) T. Nakagawa, et al., "Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) regulates glucose and energy metabolism in diabetic mice," Diabetes Metab. Res. Rev. 18 (3), 185 (2002).
- 96) T. Nakagawa, et al., "Brain-derived neurotrophic factor regulates glucose metabolism by modulating energy balance in diabetic mice," 49 (3), 436 (2000).
- 97) Y. Nakajo, et al., "Genetic increase in brain-derived neurotrophic factor levels enhances spatial learning," 1241, 103 (2008).
- 98) Y. Nakajo, et al., "ERV enhances spatial learning and prevents the development of infarcts, accompanied by upregulated BDNF in the cortex," Brain Res. 1610, 110(2015)
- S. A. Neeper, et al., "Exercise and brain neurotrophins,"
 373 (6510), 109 (1995).
- 100) S. A. Neeper, et al., "Physical activity increases mRNA for brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor in rat brain," Brain Res. 726 (1-2), 49 (1996).
- 101) M. Nibuya, S. Morinobu, and R. S. Duman, "Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic

- electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments," J. Neurosci. 15 (11), 7539 (1995).
- 102) E. Parrella, et al., "Protein restriction cycles reduce IGF-1 and phosphorylated Tau, and improve behavioral performance in an Alzheimer's disease mouse model," Aging Cell 12 (2), 257 (2013).
- 103) M. A. Pelleymounter, M. J. Cullen, and C. L. Wellman, "Characteristics of BDNF-induced weight loss," Exp. Neurol. 131 (2), 229 (1995).
- 104) M. Ploughman, et al., "Brain-derived neurotrophic factor contributes to recovery of skilled reaching after focal ischemia in rats," 40 (4), 1490 (2009).
- 105) C. R. Rose, et al., "Truncated TrkB-T1 mediates neurotrophin-evoked calcium signalling in glia cells," Nature. 426 (6962), 74 (2003).
- 106) A. Russo-Neustadt, R. C. Beard, and C. W. Cotman, "Exercise, antidepressant medications, and enhanced brain derived neurotrophic factor expression," 21 (5), 679 (1999).
- 107) A. L. Sanchez, et al., "BDNF increases synapse density in dendrites of developing tectal neurons in vivo," 133 (13), 2477 (2006).
- 108) H. Sha, et al., "Disruption of a novel regulatory locus results in decreased Bdnf expression, obesity, and type 2 diabetes in mice," 31 (2), 252 (2007).
- 109) J. A. Siuciak, et al., "Antidepressant-like effect of brain-derived neurotrophic factor (BDNF)," Pharmacol. Biochem. Behav. 56 (1), 131 (1997).
- 110) S. D. Skaper, et al., "Brain-derived neurotrophic factor selectively rescues mesencephalic dopaminergic neurons from 2,4,5-trihydroxyphenylalanine-induced injury," 34 (4), 478 (1993).
- 111) H. Soya, et al., "BDNF induction with mild exercise in the rat hippocampus," 358 (4), 961 (2007).
- 112) S. P. Squinto, et al., "trkB encodes a functional receptor for brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 but not nerve growth factor," 65 (5), 885 (1991).
- 113) A. M. Stranahan, et al., "Voluntary exercise and caloric restriction enhance hippocampal dendritic

- spine density and BDNF levels in diabetic mice," 19 (10), 951 (2009).
- 114) Y. P. Tang, et al., "Genetic enhancement of learning and memory in mice," 401 (6748), 63 (1999).
- 115) W. Tao, et al., "Brainstem brain-derived neurotrophic factor signaling is required for histone deacetylase inhibitor-induced pain relief," Mol Pharmacol. 87 (6), 1035 (2015).
- 116) J. R. Tonra, et al., "Brain-derived neurotrophic factor improves blood glucose control and alleviates fasting hyperglycemia in C57BLKS-Lepr (db) /lepr (db) mice," 48 (3), 588 (1999).
- 117) M. Toriya, et al., "Long-term infusion of brain-derived neurotrophic factor reduces food intake and body weight via a corticotrophin-releasing hormone pathway in the paraventricular nucleus of the hypothalamus," J Neuroendocrinol. 22 (9), 987 (2010).
- 118) S. W. Tsai, et al., "Brain-derived neurotrophic factor correlated with muscle strength in subjects undergoing stationary bicycle exercise training," J. Diabetes Complications 29 (3), 367 (2015).
- 119) A. Tsuchida, et al., "Brain-derived neurotrophic factor ameliorates lipid metabolism in diabetic mice," Diabetes Obes. Metab. 4 (4), 262 (2002).
- 120) T. J. Unger, et al., "Selective deletion of Bdnf in the ventromedial and dorsomedial hypothalamus of adult mice results in hyperphagic behavior and obesity," 27 (52), 14265 (2007).
- 121) R. W. Wong, et al., "Overexpression of motor protein KIF17 enhances spatial and working memory in

- transgenic mice," 99 (22), 14500 (2002).
- 122) H. Yanamoto, et al., "Repeated application of an electric field increases BDNF in the brain, enhances spatial learning, and induces infarct tolerance," Brain Res. 1212, 79 (2008).
- 123) H. Yanamoto, et al., "Infarct tolerance accompanied enhanced BDNF-like immunoreactivity in neuronal nuclei," Brain Res. 877 (2), 331 (2000).
- 124) H. Yanamoto, et al., "Infarct tolerance induced by intra-cerebral infusion of recombinant brain-derived neurotrophic factor," Brain Res. 859 (2), 240 (2000).
- 125) H. Yanamoto, et al., "Persistent Neuroprotection Against Focal Cerebral Ischemia Induced by Cortical Spreading Depression in Rats and Mice,"in Maturation phenomenon in Cerebral Ischemia V, edited by U. Ito and A. Buchan (Springer-Verlag, Heidelberg, 2002).
- 126) H. Yanamoto, et al., "High Voltage Electric Potentials to Enhance Brain-Derived Neurotrophic Factor Levels in the Brain,"in Clinical Recovery from CNS Damage., edited by H. Naritomi and D W. Krieger (Karger., Basel, 2013), pp.pp129-138.
- 127) H. Yanamoto, et al., "Spreading depression induces long-lasting brain protection against infarcted lesion development via BDNF gene-dependent mechanism," Brain Res. 1019 (1-2), 178 (2004).
- 128) D. Yang, et al., "Alogliptin, a dipeptidylpeptidase-4 inhibitor, for patients with diabetes mellitus type 2, induces tolerance to focal cerebral ischemia in non-diabetic, normal mice," Brain Res. 1517, 104 (2013).