

◆ 特別講演

「脳を護る、脳を育む」

○柳本 広二

国立循環器病研究センター研究所 神経・脳外科研究室

中枢神経系に幅広く存在する脳由来神経栄養因子(Brain-derived neurotrophic factor, BDNF)は、神経細胞、グリア細胞、その他の細胞より分泌される蛋白質であり、培養神経細胞の神経突起の成長を促す因子として1982年に発見された。胎児期、新生児期には、幼若な神経細胞の成長や分化を促す成長因子として働き、神経細胞の成長発達が終了した後は、シナプス形成を促進することで脳機能を高める脳神経系の栄養因子として働く。例えば、遺伝子操作によってBDNFの産生を完全に停止させたマウスは生直後にそのほとんどが死滅することより、同因子は脳の成長と生存に欠かすことができないと考えられている。BDNFの機能は、神経細胞の生存能維持や増強の他にも、記憶力の増強、意欲の増強、不安の低減、食欲抑制、糖代謝の改善、と多岐にわたっており、最近では、BDNF量の減少がうつ病の発症、あるいは、肥満やメタボリックシンドローム、さらには、アルツハイマー病にも関与しているとの報告が成されている。

BDNFが致死性ストレスへの抵抗性を強めることに関しては、ラット脳内に一定量のBDNFを持続的に一定期間以上注入することで、虚血性脳卒中によって生じる脳梗塞の体積を縮小させることができる。しかしながら、同用量を短期間で注入した場合は脳保護効果が示されなかった。また、記憶力増強機能に関しては、遺伝子操作によって脳内BDNFの産生が亢進したマウスでは、空間認知記憶力がワイルド型に比して増強する。ただし、同能力の増強に関しては、「ヘテロ」型マウスのみで観察され、それ以上にBDNFの脳内分泌が亢進したと考えられる「ホモ」型マウスでは、BDNFが「ヘテロ型」程度まで増加していないのみならず、脳機能がワイルド型(正常)に比してむしろ低下していた。すなわち、人為的操作によってBDNFを増加させる場合には、適度な増加は脳保護効果を示し、また、脳機能を高めるが、“過度な増加”は無効、または、脳障害の原因と成り得る、という結果が示された。

BDNFは、持続的なカロリー摂取の制限によって増加することがすでに知られている。上記のごとく、BDNFの増加は、脳をより健康とし、かつ、記憶力や意欲(活動性)を高める作用をもたらすため、哺乳類が、食物の乏しい不毛な環境で生存する(種を維持する)上で、極めて理にかなっている。生存能と脳機能や生体機能に多大な影響を及ぼす分泌性タンパク質:BDNFの産生量を、カロリー制限や持続的運動以外の、安全な外的刺激によって増加させることが可能となれば、様々な関連疾患の新たな治療法、予防法となり得ると考えられる。現在、当研究室が取り組んでいる、安全な脳内BDNFの産生増加法を紹介する。