

## 【総説】

## 認知機能および脳由来神経栄養因子に関する運動疫学

熊谷 秋三<sup>1)</sup> 中野 裕史<sup>2)</sup>  
野藤 悠<sup>3)</sup> Zsolt Radak<sup>4)</sup>

- 1) 九州大学健康科学センター 2) 中村学園大学人間発達学部  
3) 九州大学大学院人間環境学府  
4) セメルウィス大学体育スポーツ科学部, スポーツ科学研究科

## 1. はじめに

厚生労働省によれば、中高年齢者における肥満、糖尿病患者および高齢者における認知機能低下や認知症の増加は、今後30年間で倍増するものと試算されている。しかしながら、それらの病態の予防や改善の基盤となる証拠は極めて不足している。

脳由来神経栄養因子 (Brain-derived neurotrophic factor; BDNF) は、脳の可塑性 (Plasticity; プラスティックのように外力により自由に曲げられる物質の特性を指すが、学習・記憶を可能にする神経系の特性にも使われている) に影響する神経栄養因子であり、神経の成長、分化、生存を保護する特性を有している<sup>1,2)</sup>。近年、うつ病患者およびアルツハイマー病患者では、この脳内 BDNF 蛋白濃度および BDNF mRNA 発現が低下していること、およびストレス反応に伴い減弱すること、あるいは BDNF 投与実験において摂食行動の調節および糖代謝の改善作用を有することなどが報告されており、その生理作用は多岐に及んでいる<sup>3)</sup>。また、最近話題となっているメタボリックシンドローム発現への神経栄養因子の作用 (metabotrophin) 仮説<sup>4,5)</sup> が提唱されるに至っている。更に、ラットにおける自発運動は、BDNF やその他の神経栄養因子を増加させるとともに神経増殖を刺激し、脳の神経細胞の障害に対する抵抗性を高め、学習や精神的なパフォーマンスの改善をもたらすことなどが近年報告されつつある<sup>6)</sup>。これらの成績は、運動が BDNF 発現の亢進を促すことにより、近年

増加傾向にある認知症や認知機能障害、更には生活習慣病の基盤である肥満症の予防や改善に貢献しうることを示唆している。

本総説では、BDNF の生理的役割と、その生化学的背景に加え、BDNF (血清含む) のさまざまなバイオマーカーとしての意義に関して臨床疫学的観点から概説することである。更に、BDNF に及ぼす運動の影響に関して、これまでの研究成果を要約し、更に運動誘発性の BDNF 蛋白の増加および BDNF mRNA 発現増加に関するメカニズムを考察し、今後の課題を検討する。

## 2. 脳由来神経栄養因子 (Brain-derived neurotrophic factor; BDNF) について

## 2-1. 脳

神経栄養因子は神経細胞や標的細胞で発現し、神経の成長やネットワークの形成、修復、保護、その他の細胞の成長などに働く自己分泌または傍分泌物質である。神経成長因子 (Nerve growth factor; NGF) は、交感神経細胞、神経冠由来の感覚神経細胞、中枢神経の一部のコリン作動性神経細胞に作用し、その分化、生存、機能の維持、神経突起の伸長、神経伝達物質の合成を促進する分子量約 26,000 の蛋白性成長因子である。1951 年 Levi-Montalcini (1986 年度ノーベル生理・医学賞受賞) が、マウス肉腫をニワトリ胎児に移植すると、感覚神経節と交感神経節からの神経突起の伸長を著しく促進することを観察し、その後マウスの唾液腺、ヘビの毒液腺から蛋白として抽出された。神経成長因子は、最も早く発見された成長因子 (growth factor) の 1 つである。これを含め脳由来神経栄養因子 (Brain-derived neurotrophic factor; BDNF), neurotrophin-3 (NT-3), neurotrophin-4/5 (NT-4/5), neurotrophin-5 (NT-5), 毛様体神経栄

1) 〒816-8580 福岡県春日市春日公園 6-1

2) 〒814-0198 福岡市城南区別府 5-7-1

3) 〒816-8580 福岡県春日市春日公園 6-1

4) H1123, Budapest, Alkatos u.44, Hungary

〔 論文投稿日: 2006 年 11 月 10 日 〕  
〔 論文受理日: 2006 年 12 月 22 日 〕

表1 Neurotrophic factor's family and its receptor

<神経栄養因子>	<受容体>
神経成長因子 (NGF)	P75
脳由来神経成長因子 (BDNF)	TrkA
神経栄養因子 3 (NT-3)	TrkB
神経栄養因子 4/5 (NT-4/5)	TrkC
毛様体神経栄養因子 (CNTF)	CNTFR
グリア細胞神経栄養因子 (GDNF)	c-RetとGFRa1の2量体

養因子 (Ciliary neurotrophic factor; CNTF), グリア細胞神経栄養因子 (Glial cell line-derived neurotrophic factor; GDNF) などが NGF ファミリーとして知られている。これら神経栄養因子は神経細胞の分化, 成熟, 生存, 再生および老化の過程に密接な関係があると考えられている (株式会社南山堂, 南山堂医学大辞典第 18 版より)。

BDNF は, Barde ら<sup>7)</sup> によって最初に報告された。彼等は, ブタの脳 1.5kg 当たり約 1 $\mu$ g の未知の神経栄養因子を精製し, 更にニワトリ胚培養感覚神経細胞に生存維持活性を示す, 分子量 13.5KD, アミノ酸 119 個からなる蛋白成長因子であることを見いだした。なお, この BDNF という呼称は, 1985 年くらいから統一的に用いられるようになったと考えられている。1991 年には, BDNF は既に知られているチロシンキナーゼ (TrkB) のリガンドであると判明した<sup>8)</sup>。表 1 に, NGF ファミリーとその受容体を示している。BDNF は, TrkB に高親和性を有する。

## 2-2. 血清

血清 BDNF のバイオマーカーとしての臨床的意義に関する研究は, 精神医学および心身医学領域において, うつ病, 不安障害および摂食行動異常 (神経性食欲不振症など) などの患者を対象に活発に行われている<sup>9-11)</sup>。これらの症状を呈する患者では, 健常者に比べ血清 BDNF 濃度が有意に減少しているとの報告がある。しかし, アルツハイマー病患者では, ステージ依存性に血清 BDNF 濃度は変化すること<sup>12)</sup>, すなわち疾患の軽症な初期ステージでは, その濃度は増加し, 一方, 重症期にあつては健常者の水準まで低下することが報告された。この解釈として, アルツハイマー病初期での神経新生初期の補償的な修復メカニズムを反

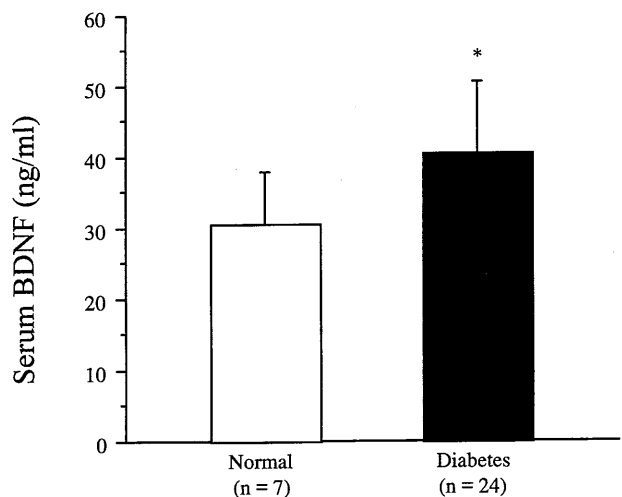


図1 The serum BDNF level in the subjects with normal glucose tolerance and patients with type II diabetes. Data are expressed as the mean  $\pm$  SD. \* $p < 0.05$  vs. healthy subjects. (Suwa M, et al. Metabolism. 2006; 55: 852-857.)

映しており, 重症期においては神経細胞死に関与しているベータアミロイドの減成を高めるのに貢献しているかもしれないと考えられている。

更に, 興味ある知見として, 摂食行動異常患者やうつ病患者<sup>9,10)</sup>におけるうつスコア, およびアルツハイマー病患者<sup>12)</sup>の MMSE (Mini mental state examination) で評価された認知機能スコアと血清 BDNF との間には有意な関連性も観察されている。その背景としては, 動物実験によって, BDNF は血液脳関門を通過して, 脳から循環血液へ, あるいは循環血液から脳へ移動できること<sup>13)</sup>, および大脳皮質の BDNF 濃度と血清 BDNF との間に有意な正の相関関係を呈することが明らかとされている<sup>14)</sup>。

また、血清 BDNF と摂食行動および糖・脂質代謝調節との関連性についても検討されている。Suwa ら<sup>15)</sup>は、閉経後の糖尿病患者の血清 BDNF は、健常者に比べ有意に高値であり (図 1)、かつ脂肪量や脂質代謝異常との間に有意な相関関係が存在すること (図 2) を報告している。この成績は、うつや認知機能のみでなく肥満度および代謝指標への関与を示唆しており、BDNF の多様な生理機能を反映している。また、Nofuji ら<sup>16)</sup>は血清 BDNF への運動の効果に関して検討を加えている。

その結果、青年男子競技者の血清 BDNF 濃度は、非競技者に比べ有意に低値であること、および身体活動とりわけ運動強度依存性に低下することを観察しているが、その背景に関しては不明なままである。なお、両群の年齢、体重、血液性状およびストレス指標には有意差は認められていない。

今後は、代謝調節にとって重要な構成要素である身体活動や体力のバイオマーカー、あるいは関数としての血清 BDNF の意義に関する運動生理学的研究も活発に行われることが期待されよう。

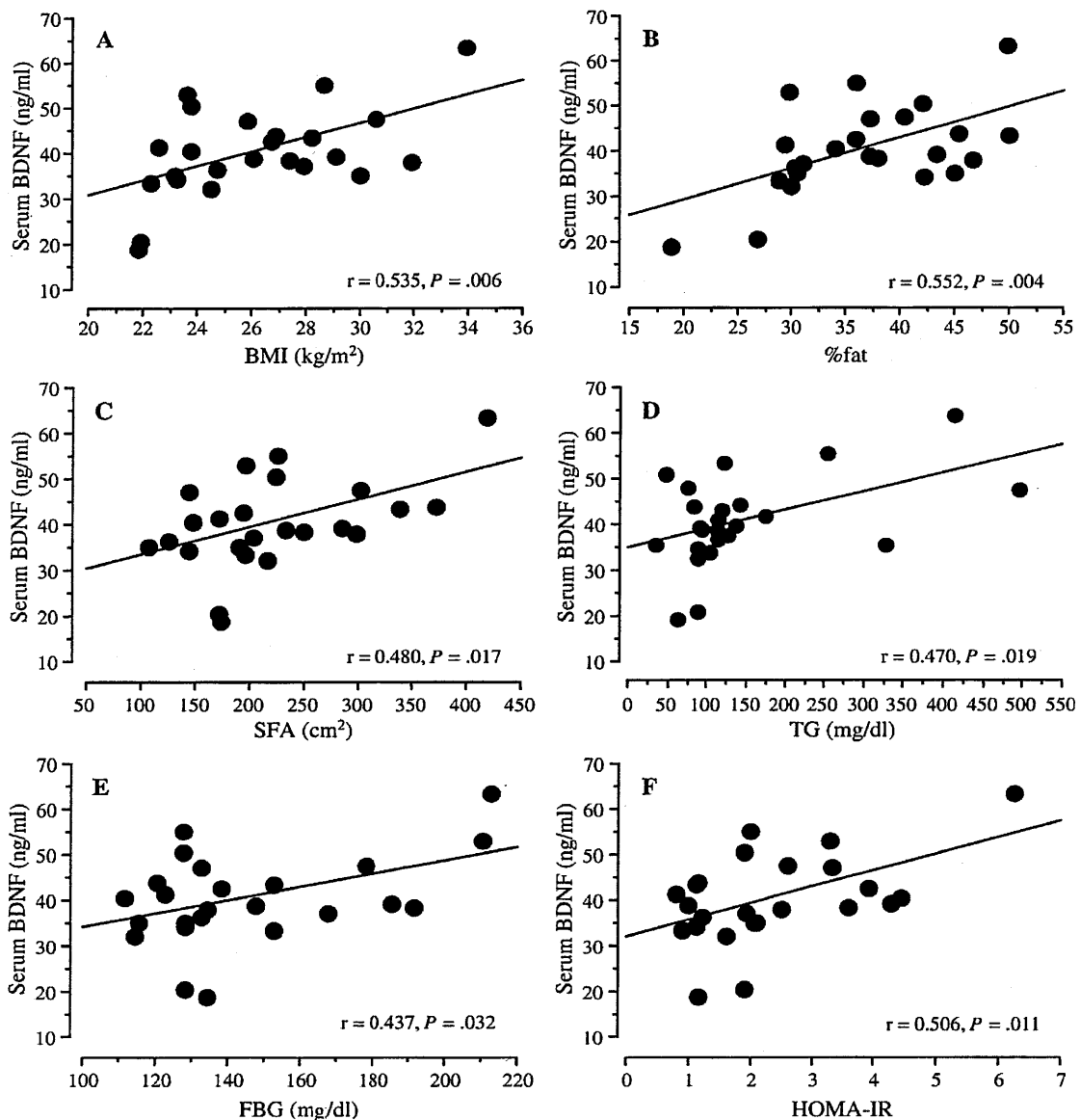


図 2 Relationships between the serum BDNF level and the BMI (A) , %fat (B) , subcutaneous fat area; SFA (C) , triglycerido; TG (D) , fasting blood glucose; FBG (E) , and HOMA-IR (F) in 24 patients with type II diabetes. (Suwa M, et al. Metabolism. 2006; 55: 852-857.)

### 3. バイオマーカーとしての BDNF

#### 3-1. ストレスとうつ

Duman<sup>3)</sup> は、気分 (感情) 調節への神経栄養因子の関与に関する総説において、病態生理学的観点から以下のように要約している。

- ① ストレスとうつは神経栄養因子の活性を低下させ、ニューロンの萎縮および細胞損失をもたらす。
- ② うつ病患者の BDNF 水準は低下している。
- ③ ストレスは神経細胞新生 (neurogenesis) を低下させる。
- ④ ストレスとうつはニューロンの萎縮を引き起こす。
- ⑤ 海馬の重量はうつ病患者で低下している。

これらの現象をもたらす共通の背景として、糖質コルチコイドの関与が示唆されている。ヒトにおける研究では、尿中、唾液中および血清コルチゾール濃度の高値は、健常高齢者における将来の記憶機能の低下<sup>17-19)</sup>、認知機能や脳重量の低下<sup>20)</sup>、およびアルツハイマー病初期ステージの認知機能の低下<sup>21)</sup>の予測因子であることが疫学研究によって確認されている。

一方、Duman<sup>3)</sup> は抗うつ剤投与による臨床および実験的介入研究の成績から、以下のように結論を導いている。

- ① 抗うつ処置は神経栄養因子の発現を高める。
- ② 抗うつ処置は神経細胞新生を高める。
- ③ 抗うつ処置はストレスやうつの影響をブロックもしくは元に戻す。
- ④ 神経栄養因子はうつの行動モデルにおいて抗うつ作用を誘発する。

#### 3-2. 摂食異常・代謝

BDNF に関するダイエットの影響に加え、摂食やエネルギー代謝への神経栄養因子の役割も実証されている。BDNF 遺伝子を部分的、あるいは完全に削除されたマウスでは、摂食量、体重、および活動量の増加を示す<sup>22-25)</sup>。BDNF 変異マウスでは、インスリン、血糖、およびレプチンの増加で特徴付けられるインスリン抵抗性 (代謝異常) 症候群 (メタボリックシンドローム) もまた発症する<sup>26)</sup>。一方、BDNF 欠損ラットの体重、食事摂取、および身体活動量は、食事制限によっても正常化もしくは減少できることが報告されている<sup>26,27)</sup>。

近年、糖尿病、メタボリックシンドロームおよび炎症反応は、その後の認知機能障害や認知症およびアルツハイマー病などの発症との関連性が報告<sup>28-31)</sup>されているが、一致した成績には至っていない。

#### 3-3. 認知機能

海馬は古皮質である大脳辺縁皮質に位置し、記憶の形成に不可欠な部位である。海馬を除去された患者では、新しく物事を記憶することができず、加齢に伴い海馬は萎縮し、海馬の体積と記憶力や認知機能との間には有意な相関関係が存在する<sup>32)</sup>。また、多くの高齢者は認知機能および内分泌機能の低下を示す。これらの変化に関連した主要な脳の領域は、海馬と視床下部である。この2つの脳部位は、それぞれ高い可塑性を有し、更に認知および内分泌機能に影響を与えている。神経栄養因子の中にあつて、BDNF は成人ラットの海馬と視床下部に高濃度で存在することが確認されている<sup>33)</sup>。

### 4. 認知機能および BDNF に関する運動疫学

運動は、海馬に依存した学習や神経防御を含む神経機能に明らかな恩恵をもたらす<sup>34,35)</sup>。これらの効果の背景にあるメカニズムとしては、部分的には神経栄養因子の発現の増加によって仲介されており、ほとんどの研究は BDNF に焦点が絞られてきた。随意運動は、特にげっ歯動物の海馬と皮質の BDNF を有意に増加させることが実証されている<sup>36-38)</sup>。海馬における BDNF の調節は、抗うつ剤投与によって認められている同じ海馬領域で観察されている。運動は、抗うつ剤によって up-regulation され、抗うつ効果を有している要因であるインスリン様増殖因子 1 (IGF-1)<sup>39)</sup> や線維芽細胞成長因子 2 (FGF2)<sup>40)</sup> を含むその他の神経栄養因子や成長因子の発現や、その水準を高めることも報告されている。すなわち、これらの成績から、運動は神経栄養因子/成長因子の発現と神経細胞新生を高めることが示唆されている。

この節では、高齢者における認知症および認知機能障害に関する運動効果を要約し、更に動物実験による脳 BDNF に及ぼす運動効果を自発運動と強制運動および身体トレーニング効果の観点から要約するとともに、記憶・学習機能への運動の影響に関して若干の解説を加える。最後に、脳

BDNF および BDNF mRNA 発現の増加のメカニズムについて解説する。

#### 4-1. ヒトにおける研究—認知機能の観点から—

認知症は、脳の萎縮や特定部内の障害、脳血流量が低下するなどして発症に至るが、主な原因は「脳血管障害によるもの」「アルツハイマー病によるもの」の2種類に分けられる。我が国では脳血管障害によるもののほうが多いと考えられてきたが、1990年頃よりアルツハイマー型が多くなってきている。認知症の概念としては、国際疾病分類10版(ICD10)およびアメリカ精神医学会精神医学診断統計便覧第4版(DSM-IV)が代表的であるが、小澤によれば、その中核は「獲得した知的機能が後天的な脳の器質的な障害によって持続的に低下し、日常生活や社会生活が営めなくなっている状態で、それが意識障害のないときに見られる症状」と定義されるとしている<sup>41)</sup>。認知症のメカニズムについては、まだ明確でなく、予防に関しては十分な方法論が確立されていない。しかしながら、いくつかの研究で、身体活動が認知症や認知機能低下に予防的に作用するとの報告がある。

##### 4-1-1. 観察疫学研究

邦人を対象とした症例対照研究<sup>42)</sup>によれば、余暇活動への参加頻度が高い高齢者は、参加の少ないものより痴呆のリスクが低いことが報告されている。Yaffeら<sup>43)</sup>による5925名の地域在住の高齢女性を対象に実施した6~8年の追跡研究では、歩行量が少ない人に比べて多い人ではMMSEの3ポイント低下で評価された認知機能のリスクは0.66倍に下がることが報告されている。また、認知機能が正常であった65歳以上の地域在住の男女6434名を対象に、認知機能低下および認知症をアウトカムとした5年間の前向き研究では、中程度から高いレベルの身体活動に参加している高齢者では、認知障害、認知症(アルツハイマー病や他の認知症を含む)の罹患が有意に半減することが報告されている<sup>44)</sup>。

Larsonら<sup>45)</sup>による認知機能障害のない65歳以上の高齢者1740名を対象とした、約6年間の前向き研究によれば、研究開始時に体力が最も低いレベルにあると判断された人が定期的に運動することによって、体力がこれらの人たちよりも高かった人に比べアルツハイマー型認知症のリスク低下率が高いことを報告した。また、これらの成績はアルツハイマー型認知症の遺伝素因(ApoE)の有

無によって影響されないことも観察されている。しかし、遺伝因子の影響に関しては異なる成績<sup>46)</sup>もあり、意見の一致をみていない。今後の課題として、彼らは血流量や酸素運搬量を改善し、脳細胞の喪失を減少させるための適度な運動強度および運動時間を明らかにすることを挙げている。

しかしながら、すべての前向き疫学研究で身体活動と認知症発症に関する関連性が認められているわけではない。Kramerら<sup>47)</sup>は、認知症発症に関する前向き研究における成績の不一致をもたらす要因(課題)として、身体活動の自己評価の収集方法、有酸素運動かそうでないかの区分、身体活動の持続時間や強度の問題、更には対象者のサンプリング時点での認知症の事前徴候性などの排除の有無などを挙げている。更に彼らは、身体活動による認知症発現の予防効果への遺伝因子の関与に関しても、成績の一致が認められていないことから更なる研究の必要性を指摘している。

##### 4-1-2. 介入研究

ColombeとKramer<sup>48)</sup>(2003)によって行われた認知症のない高齢者を対象とした認知機能への有酸素運動の介入効果(18の論文)に関するメタ分析においても、運動の認知機能改善に及ぼす恩恵に関して中程度の効果サイズ(スコア;0.48)が確認されている。特に、有酸素運動に伴う体力の増加は、計画性、スケジュール作成、作業記憶、重複作業などの実行制御過程(executive control process)の改善に大きく貢献しているとしている。また、有酸素運動の効果は、有酸素運動に加え筋力や柔軟性運動を同時に実施したほうが効果サイズは大きく、かつ、その効果は女性で大きいことも明らかとなった。

女性における効果サイズが大きい背景には、女性ホルモンの関与が示唆されている。Berchotoldら<sup>49)</sup>は、雌の動物の海馬のBDNF蛋白およびBDNF mRNA水準へのエストロゲンと運動の単独効果およびコンビネーション効果を検討した。その結果、運動効果はエストロゲンの存在に依存しており、かつコンビネーション効果は単独効果を上回るものであることが報告された。更に、Ericksonら<sup>50)</sup>は閉経後の女性を対象に、脳重量と実効制御に関する体力( $VO_2max$ )とホルモン補充療法(HRT)の影響を検討した。その結果、HRTに関係なく体力が高い人は、認知機能が優れ、脳重量が重たいことを報告した。また、10年未満の短期使用の場合、脳重量や認知機能への好ましい

表2 Summary of the effect size using meta-analysis on improvement of cognitive impairment and dementia by exercise training

対象者：30 トライアル（論文）から 2020 名	効果サイズの程度 .20-.49：小さい .50-.79：中程度 .80-：大きい
効果サイズ： 筋力；.75 (95%CI：.58-.92) 体力；.69 (95%CI：.58-.80) 機能的パフォーマンス；.59 (95%CI：.43-.76) 認知機能；.57 (95%CI：.38-.75) 行動；.54 (95%CI：.36-.72) 全体の平均効果サイズ (Exerc. vs Non-exerc.)；.62 (95%CI：.57-.70)	
結論：身体トレーニングは、痴呆および認知機能障害を有する高齢者の体力、身体機能、認知機能、積極的な行動を高めると結論された。	

Heyn P, et al. Meta Analysis: The effects of exercise training on elderly persons with cognitive impairment and dementia. Arch Phys Med Rehabil. 2004; 85: 1694-1740.

効果を認めたが、16年以上の長期使用では、効果は観察されなかったことを報告した。しかし、長期使用であっても、体力が高い群では、その負の効果はオフセットされることも観察されている。これらの成績は、女性への運動効果が高い背景にはエストロゲンの影響があることを示唆している。

しかしながら、既に認知症を発症した人への介入研究は少ない。Heynら<sup>51)</sup>は、認知症患者や認知機能障害者を対象とした身体トレーニングの効果に関する論文(12の論文)のメタ分析を行い、効果サイズの検討を行った(表2)。運動の内容は、歩行や筋力トレーニングおよびレジスタンス運動を含む低強度の運動が中心で、期間は2週間から28週間であった。その結果認知機能に及ぼす身体トレーニングの効果サイズは0.57であり、その効果の程度は中程度であることが観察された。これらの結果から、身体トレーニングは、認知症および認知機能障害を有する高齢者の体力、身体機能、認知機能、積極的な行動を高めると結論している。以下に代表的な研究報告について解説を加え、その研究の課題を検討する。

アルツハイマー病患者に有酸素運動を7週間実施した結果、コントロール群に比べて介入群では栄養状態、転倒のリスク、問題行動、および認知機能が有意に改善したとの報告<sup>52)</sup>があるが、サンプル数が両群あわせて23名と少ないなどの課題もある。Teriら<sup>53)</sup>は、アルツハイマー病を患っている地域在住高齢者へのホームベース型の運動

プログラムを実施し、機能依存を減少させ施設入所を遅らせるかどうかをアウトカムとした無作為化比較対照研究を行った。アルツハイマー病患者と介護者を運動+マネージメントテクニックグループ(介入群)または通常のメディアケアグループ(コントロール群)に分け、患者の家庭で3か月間の介入を実施した。運動内容は、3か月間の持続性運動と筋力、バランス、柔軟性のトレーニングであった。その結果、介入群では身体機能スコアが改善し、抑うつもコントロール群に比べて改善したのに加え、2年後の追跡調査でも介入群では身体機能、抑うつスコアともに良好で、問題行動による入所者も少ないままであることが報告されている。しかし、その研究での成績は、運動の単独効果については不明であり、今後の課題を残している。このように、認知症の発症予防に運動はポジティブな貢献が期待されるが、効果的な運動内容についてのエビデンスは不足している。

#### 4.2. 動物実験における研究

動物実験においては、海馬機能に関連した空間学習課題がよく調査されている。一般的に使われる課題は、モリスの水迷路試験である。1981年にモリスらは空間認識の記憶学習を測定する方法として、ラットを対象とした技術を考案している。当初は大型の円形プールに透明な水を満たし、避難場所として水面下に隠れた台を置いたものであった。試行回数を重ねるとラットは避難場所を憶

えるという単純な方法論によって、このモリスの水迷路は標準的測定法になっていった。若い小動物では、身体活動によって2~12倍のパフォーマンスの改善が報告されている。しかしながら、最近になって高齢マウスでもモリス水迷路試験に改善効果があることが報告<sup>54,55)</sup>された。Van Praggら<sup>55)</sup>は、パフォーマンスの改善に加え、bromodeoxyuridineのラベリング実験を用いて、新たな神経細胞の増殖が観察されたことを報告した。この事実は、必ずしも認知機能の改善のメカニズムを意味しないが、彼らは高齢期における運動は認知と神経分化を増強していると考えているようである。

動物実験によるBDNF蛋白、BDNF mRNAおよび脳BDNFと関連の深い脳機能としての記憶や学習能力の変化に及ぼす運動の影響を検討した研究では、被検動物へのストレス刺激を避けるために、主に回転車輪を用いた自発運動負荷法が用いられている。また、運動の定量化がある程度可能で、かつ人の運動適応の解釈が可能な負荷方法として水泳運動を使用している研究者もいる。強制運動となる可能性の高いトレッドミル負荷は、定量化は可能であるが、電気刺激を用いることもあり、あまり用いられていない。また、負荷されている運動の期間は数日単位（急性負荷）から1か月単位の長期の身体トレーニングにまで及んでいる。

1995年にNeeper<sup>56)</sup>が運動によってBDNF mRNAの発現が増加するというのを初めて報告して以来、運動のBDNFに及ぼす影響についての研究が数多くなされてきた。また、Neeperら<sup>36)</sup>は脳のさまざまな部位におけるBDNF mRNA発現の変化を調べ、特に海馬や大脳皮質で顕著に発現が増加したと報告している。ここでは認知機能と関連の深い海馬に焦点を絞ってBDNFに対する運動の効果について言及する。

1週間未満の短期の運動では、Neeper同様多くの研究者が海馬のBDNF mRNAが高まったと報告している<sup>57)</sup>。しかし、蛋白に関しては3日から7日間の回転車輪による自発運動で増加したとする報告<sup>58,59)</sup>の一方で、3日、5日、7日間の自発運動では蛋白発現に変化が見られなかったとの報告もあり<sup>60)</sup>、成績の不一致が存在する。このような見解の不一致には、脳内にはBDNFは微量にしか存在しないため、海馬の摘出技術や測定感度などの測定技術に影響されることに加え、ストレスおよび断頭のタイミングの相違が影響している可

能性が考えられる。後者の事実を裏付ける成績として、ストレスホルモンであるコルチコステロイドはBDNF mRNAをdown-regulationすることがこれまでに明らかとされている<sup>61,62)</sup>。事実、トレッドミルを用いた強制運動でも、トレッドミルへの慣れなしに運動を行った群ではBDNF mRNAおよびBDNF蛋白に変化はみられなかったのに対し、事前にトレッドミルに慣れさせた群では増加することが報告されている<sup>63)</sup>。更に、運動により増加したBDNF mRNAおよび蛋白は運動後2日後ではベースライン時の水準に戻ることも観察されている。これまでの研究では、断頭のタイミングが統一されておらず、最後の運動の直後から1日後、とそのタイミングが研究によって異なっており、このことが成績の不一致をもたらす要因である可能性は十分に考えられる。

Garzaら<sup>64)</sup>は、ラットの脳切片を作成してBDNF mRNAをin situ hybridizationを用いて視覚化し、海馬領域におけるBDNF mRNAの発現部位に及ぼす運動の影響への年齢の影響を検討した。その結果、若年動物（3か月齢）では運動によるBDNF mRNAの発現はアンモン角3（CA3）およびCA4で観察されるが、高齢動物（22か月齢）ではCA1およびCA2に発現することを報告した。このことは、加齢に伴う海馬でのBDNF mRNAの発現には、部位特異性や生理機能の変化が生じることを示唆している。

2週間以上の長期の自発的な運動トレーニングでは、BDNF蛋白およびBDNF mRNAともに発現が増加する<sup>36) 57)</sup>ということでおおむね一致している。またトレッドミルを用いた強制運動でも4週間のトレーニングによりmRNA、蛋白水準ともに発現が増加することが報告されている<sup>63)</sup>。更に興味深いことに、BDNFの増加は運動量に比例して増加することも報告されている<sup>36,58,65,66)</sup>。Widenfalk<sup>67)</sup>は1日の走行量が規定量（3km/日、または8km/日）に達したら回転車輪をロックし、運動強度の違いがBDNF発現に及ぼす影響について2週間トレーニング実験を行った。その結果、高強度群のみでmRNAの増加がみられた。また、高齢ラットへの8週間の水泳運動ではオーバートレーニング群のみでBDNFの発現が増加したことが報告されている<sup>68)</sup>。これらの結果は、BDNFの発現を誘発する閾値が存在する可能性を示唆している。

4-3. 海馬 BDNF 増加のメカニズム

随意運動は、神経の生存や可塑性に関連した遺伝子発現を高めることが示されている。例えば、運動は Mitogen-associated protein kinase; MAPK<sup>69)</sup>, Ca-calmodulin kinase II および Phospholipase c といったような種々のシグナル伝達物質、および Phospho-CREB (cAMP response element binding protein) のような転写因子の活性の継続した変化を誘発する<sup>57,69,70)</sup> ことが報告されている。図3に

は、BDNF の調節に関連した、運動と抗うつ処置によって生じる細胞内相互作用を示している (詳細は図の脚注を参考のこと)。現在までに、4つのルート(図中の A から D)が判明している。Duman<sup>3)</sup> は、抗うつ処置は、海馬の可塑性に関して、ストレスやうつ病とは異なり、反対の作用を有するであろうと考えている。すなわち、前者は海馬領域での神経細胞新生を高めるが、後者は減じる方向に作用していると考えている。また彼は、良い環

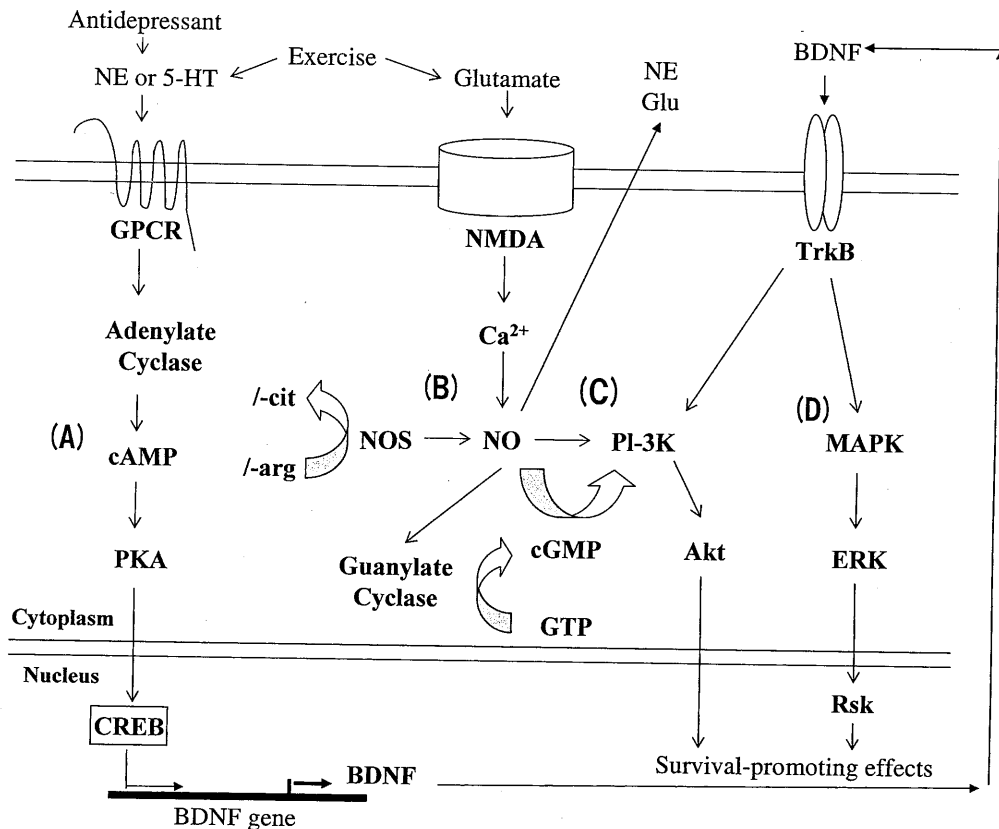


図3 Schematized illustration of possible intracellular interactions between exercise and antidepressant treatment. Enhanced NE neurotransmission (following antidepressant treatment) or release (following exercise) may enhanced BDNF synthesis via cAMP-mediated mechanism (A). Exercise may also contribute to enhanced BDNF synthesis and cellular survival via multiple intracellular pathways. Exercise enhances glutamate-mediated calcium release and NO synthase activation (B), which increases release of NE and additional glutamate, initiating positive feedback. NO also activates the synthesis of PI3-K via cGMP, stimulating an important survival-promoting cascade. Exercise and antidepressant may also stimulate trkB-mediated activation of PI3-K (C) and MAPK (D) following enhanced synthesis and secretion of BDNF (additional positive feedback). All of these pathways may converge on the enhanced expression of BDNF and other survival-associated genes. (Chen MJ, et al. Brain Res Bull. 2006; 68: 257-268.)

MAPK: Mitogen-activated protein kinase, NE: Norepinephrin, Glu: Glutamate, 5-HT: Seletonin, GPCR: G-protein coupled receptor, NO: Nitric oxide, NOS: Nitric Oxide Synthase, CREB: cAMP response element binding protein, Akt: Protein kinase, TRkB: Thyrosine kinase B, ERK: Extracellular signal-regulated kinase, NMDA: N-methyl-D-aspartic acid, PKA: Protein kinase A, PI3-kinase: phosphatidylinositol 3-kinase



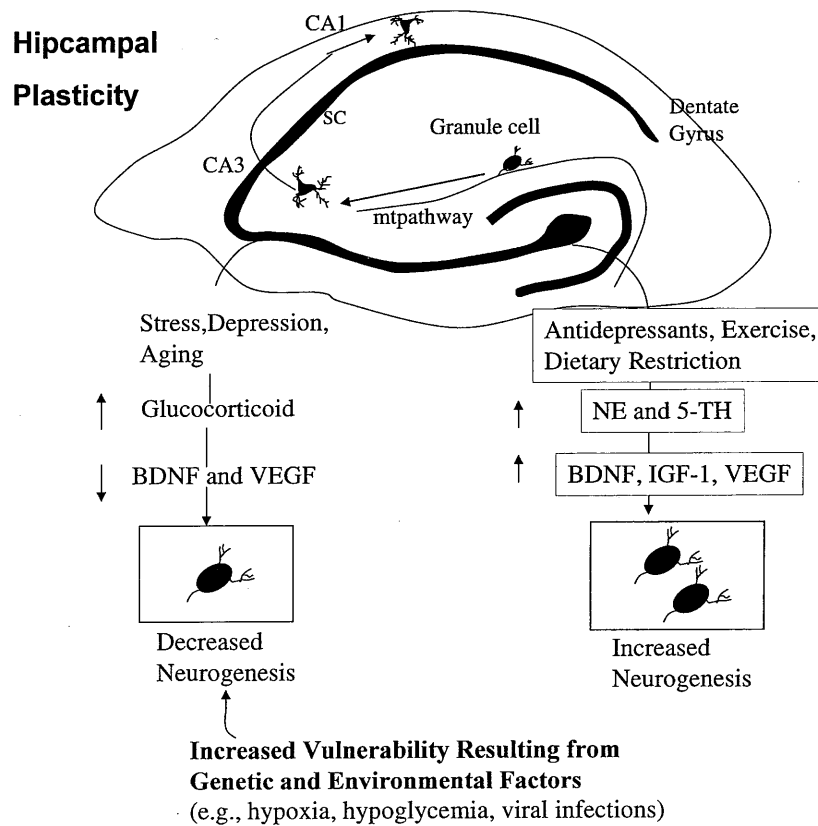


図 4 A model demonstrating the opposing actions of stress/depression and antidepressants on hippocampal plasticity. The influence of aging, exercise and dietary restriction are also indicated. (Duman RS. Neurobiol Aging. 2005; 26 (suppl.1) 88-93.)

境、運動および食事制限は、抗うつ処置と類似した神経新生増加作用を有するだろうと考えている (図 4)。以下に、運動および食事制限の効用について解説する。

神経栄養因子の調節に加え、運動はまた成人海馬の顆粒細胞層における神経細胞新生も増加させる<sup>71)</sup>。成人の神経細胞新生の up-regulation における神経栄養因子の役割も調査されている。運動は、成人海馬の神経細胞新生に影響する末梢の IGF-1 濃度や脳への摂取水準を高めることが報告<sup>39,72)</sup>されている。Caro ら<sup>72)</sup>は、運動によって神経活性のマーカーである c-Fos 発現が脳の多くの領域で観察されたが、IGF-1 の摂取が遮断されたときは、運動誘発性の c-Fos 発現は観察されなかったことを報告した。また、非運動動物への IGF-1 の注入は、運動で確認されている c-Fos や BDNF 発現をもたらすことを示した。Trejo ら<sup>39)</sup>は、IGF-1 の脳内への侵入を遮断すると、海馬の歯状回での運動誘発性の神経の分化が生じないことを報告し

た。すなわち、これらの成績から、IGF-1 は認知や BDNF 水準および神経細胞新生に重要な役割を果たしていると考えられている。

最近の研究では、神経細胞新生に及ぼす運動の作用において、血管内皮増殖因子 (Vascular endothelial growth factor; VEGF) の必要性も実証されている<sup>73)</sup>。これらの研究によれば、運動は薬物投与による抗うつ治療、更に後述する食事制限と同様に成人の神経細胞新生を高めることが実証されており、末梢と中枢の栄養因子の複数の関与が示唆されている。

運動と同様に、食事制限は神経栄養因子を増加させることにより、神経細胞新生および神経防御効果を有するようである。また、食事制限は寿命の延長、年齢に関連した疾患の減少、およびストレスへの反応の改善を含む多くの恩恵をもたらす<sup>26,74)</sup>。更に、食事制限は BDNF の発現の増加を含む脳に関する強い影響を有する<sup>26,75)</sup>。食事制限はまた、ワイルドタイプのマウスと BDNF ヘテロ

欠損マウス双方において新生した神経の生存を高めることで海馬での神経細胞新生を高める<sup>76)</sup>。更に食事制限は、パーキンソン病およびハンチントン病のモデルにおいて神経防御効果を誘発することも報告されている<sup>24,74)</sup>。

## 5. まとめと課題

本総説では、BDNFの生理的役割と生化学的な背景に加え、BDNF(血清含む)のさまざまな機能のバイオマーカーとしての臨床的意義に関して疫学的観点から概説した。特に、認知機能低下やアルツハイマー病の予防・改善への運動効果、更に認知機能との関連性が深いBDNFに及ぼす運動の影響に関して、これまでの研究成績を要約した。その結果、運動は動物実験同様、ヒトにおいてもさまざまな認知機能(記憶や学習能力など)に加え、うつ病および認知症あるいはアルツハイマー病の発症の抑制および予防・改善に有効に作用する可能性が示唆された。更に運動誘発性のBDNF蛋白の増加およびBDNF mRNA発現の増加に関するメカニズムを考察し、抗うつ治療に伴うBDNF増加のシグナル伝達経路との類似性を指摘した。

今後の研究課題として以下の点が残されている。

- 1) 運動による認知・脳機能改善とトレーニングの種類、時間、また強度との量-反応関係は未だに明らかではない。年齢の修飾因子的な影響や大きな無作為介入トライアルに加え、上記の因子間の相互関係など、これらの関連性を調査する必要がある。
- 2) 高齢者は、身体トレーニングや食事制限介入によって認知機能維持に関する恩恵を得ていることは明らかであるが、それらの背景に横たわるメカニズムの類似性、または、それらがどのように生涯にわたっての認知機能、脳機能、脳構造に結びついて影響しているか全く分かっていない。
- 3) 血清BDNFの認知機能および代謝調節におけるバイオマーカーとしての役割を運動の影響をも含め検討すること。
- 4) 最近の研究は、うつ病の発症モデルにおけるメカニズムに関して、神経栄養因子の発現と神経新生の増加に関する報告を基盤に、運動の影響の類似性を調査している。更に、気分に関する

運動の恩恵は、うつ病患者でも実証されている。これらの研究では、運動は病態が軽度から中程度なうつ病患者の治療反応を誘発することを実証している。運動の抗うつ効果において、特にIGF-1やBDNFといった神経栄養因子の役割が最近注目されており、今後の研究課題として残されている。

- 5) 邦人の認知機能障害者および認知症患者を対象とした運動プログラムの開発および効果評価を目的とした無作為割付比較研究を行うこと。

【謝辞】本研究は、著者がハンガリー共和国ブダペスト市にあるセメルweis大学体育スポーツ科学部(国際交流協定締結大学)に招聘教授として赴任中(2005年10月1日より2006年9月30日)に実施された研究である。論文の作成にご協力いただいた、セメルweis大学体育スポーツ科学部・副学部長秘書であるMrs. Szilyin Barra Jolanの献身的なご支援に心より感謝申し上げます。

## 文 献

- 1) Huang EJ, Reinhardt LF. Neurotrophins: roles in neuronal development and function. *Annu Rev Neurosci.* 2001; 24: 677-736.
- 2) Schinder AF, Poo M. The neurotrophin hypothesis for synaptic plasticity. *Trends Neurosci.* 2000; 23: 639-645.
- 3) Duman RS. Neurotrophic factors and regulation of mood: Role of exercise, diet and metabolism. *Neurobiol Aging.* 2005; 26 (suppl.1) : 88-93.
- 4) Hristova M, Alone L. Metabolic syndrome - Neurotrophic hypothesis. *Med Hypothesis.* 2006; 66: 545-549.
- 5) Chaldakov GN, Fiore M, Stabkulov IS, Manni L, Hristova M, Antonelli A, Ghenev PI, Aloe L. Neurotrophin presence in human coronary atherosclerosis and metabolic syndrome: a role for NGF and BDNF in cardiovascular disease. *Prog Brain Res.* 2004; 146: 279-289.
- 6) Cotman CW, Berchtold NC. Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends Neurosci.* 2002; 25: 295-301.
- 7) Barde YA, Edgar D, Thoenen H. Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain.

- EMBO J. 1982; 1: 549-553.
- 8) Squinto SP, Stitt TN, Aldrich TH, Davis S, Bianco SM, Radziejewski C, Glass DJ, Masiakowski P, Furth ME, Valenzuela DM, Distefano PS, Yancopoulos GD. trkB encodes a functional receptor for brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 but not nerve growth factor. *Cell*. 1991; 65: 885-893.
  - 9) Karege F, Perret G, Bondolf G, Schwald M, Bertschy G, Aubry JM. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. *Psychiatry Res*. 2002; 109: 143-148.
  - 10) Nakazato M, Hashimoto K, Shimizu E, Kumakiri C, Koizumi H, Okamura N, Mitsumori M, Komatsu N, Iyo M. Decreased levels of serum brain-derived neurotrophic factor in females patients with eating disorders. *Biol Psychiatry*. 2003; 54: 485-490.
  - 11) Hashimoto K, Shimizu E, Iyo M. Critical role of brain-derived neurotrophic factor in mood disorder. *Brain Res Rev*. 2004; 45: 104-114.
  - 12) Laske C, Stansky E, Leyhe T, Eschweiler GW, Wittorf A, Richartz E, Bartels M, Buchkrenme, Schott K. Stage-dependent BDNF serum concentrations in Alzheimer's disease. *J Neural Transmission*. 2005; Dec.16.
  - 13) Pan W, Banks WA, Fasold MB, Bluth J, Kastin AJ. Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier. *Neuropharmacology*. 1998; 37: 1553-1561.
  - 14) Karege F, Schwald M, Cisse M. Postnatal developmental profile of brain-derived neurotrophic factors in rat brain platelets. *Neurosci Lett*. 2002; 328: 261-264.
  - 15) Suwa M, Kisimoto H, Nofuji Y, Nakano H, Sasaki H, Radak Z, Kumagai S. Serum brain-derived neurotrophic factor level is increased and associated with obesity in newly diagnosed female patients with type II diabetes. *Metabolism*. 2006; 55: 852-857.
  - 16) Nofuji Y, Suwa M, Moriyama Y, Nishichi R, Ichimiya A, Radak Z, Kumagai S. Decreased serum BDNF level in athletes. *Proceedings of Annual Meeting on 12<sup>th</sup> European Congress of Sports Science, Lausanne, Swiss, 2006*.
  - 17) Seeman TE, McEwen BS, Singer BH, Albert MS, Rowe JW. Increase in urinary cortisol excretion and memory declines: MacArthur studies of successful aging. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82: 2458-2465.
  - 18) Greendale GA, Kritz-Silverstein D, Seeman T, Barrett-Connor E. Higher basal cortisol predicts verbal memory loss in postmenopausal women: Rancho Bernardo study. *J Am Geriatr Soc*. 2000; 48: 1655-1658.
  - 19) Li G, Cherrier MM, Tsuang DW, Petrie EC, Colasurdo EA, Craft S, Schellenberg GD, Peskind ER, Raskind MA, Wilkinson CW. Salivary cortisol and memory function in human aging. *Neurobiol Aging*. (In press) , 2006.
  - 20) MacLulich AMJ, Deary IJ, Starr JM, Ferguson KJ, Wardlaw JM, Seckl JR. Plasma cortisol levels, brain volumes and cognition in healthy elderly men. *Psychoneuroendocrinol*. 2005; 30: 505-515.
  - 21) Umegaki H, Ikari H, Nakahara H, Endo H, Suzuki Y, Ogawa O, Nakamura T, Iguchi A. Plasma cortisol levels in elderly female subjects with Alzheimer's disease: a cross-sectional and longitudinal study. *Brain Res*. 2000; 881: 241-243.
  - 22) Coppola V, Tessarollo L. Control of hyperphagia prevents obesity in BDNF heterozygous mice. *Neuroreport*. 2004; 15: 2665-2668.
  - 23) Karege F, Liebl DJ, Parada LF. BDNF regulates eating behavior and locomotor activity in mice. *EMBO J*. 2000; 19: 1290-1300.
  - 24) Mattoson MP. Energy intake, meal frequency, and health: a neurobiological perspective. *Annu Rev Nutr*. 2005; 25: 237-260.
  - 25) Rios M, Fan G, Fekete C, Kelly J, Bates B, Kuehn R, Lechan RM, Jaenisch R. Conditioned deletion of brain-derived neurotrophic factor in the postnatal brain leads to obesity and hyperactivity. *Mol Endocrinol*. 2001; 15: 1748-1757.
  - 26) Duan W, Guo Z, Jiang H, Ware M, Mattoson MP. Reversal of behavioral and metabolic abnormalities, and insulin resistance syndrome, by dietary restriction in mice deficient in brain-derived neurotrophic factor. *Endocrinol*.

- 2003; 144: 2446-2453.
- 27) Mattoson MP, Wan R. Beneficial effects of intermittent fasting and caloric restriction on the cardiovascular and cerebrovascular systems. *J Nutr Biochem.* 2005; 16: 129-137.
  - 28) Beeri MS, Goldbourt U, Silverman JM, Noy S, Schmeidler J, Ravona-Springer R, Sverdlick, Davidson MD. Diabetes mellitus in midlife and the risk of dementia three decades later. *Neurology.* 2004; 63: 1902-1907.
  - 29) Arvanitakis Z, Wilson RS, Bienias JL, Evans DA, Bennett DA. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function. *Arch Neurol.* 2004; 61: 661-666.
  - 30) Kalmijn S, Foley DF, White L, Burchfiel CM, Curb JD, Petrovitch H, Ross GW, Havlik RJ, Launer LJ. Metabolic cardiovascular syndrome and risk of dementia in Japanese-American Elderly men. The Honolulu-Asia Aging study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 20: 2252-2260.
  - 31) Yaff KY, Kanaya A, Lindquist K, Simonsick EM, Harris T, Shorr RI, Tylavsky FA, Newman AB. The metabolic syndrome, inflammation, and risk of cognitive decline. *JAMA.* 2004; 292: 2237-2242.
  - 32) Van PC. Relationship between hippocampal volume and memory ability in healthy individuals across the lifespan: review and meta-analysis. *Neuropsychologia.* 2004; 42: 1394-1413.
  - 33) Silhol M, Bonnichon V, Rage F, Tapia- Aranciba L. Age-related changes in brain-derived neurotrophic factor and tyrosine kinase receptor isoforms in the hippocampus and hypothalamus in male rats. *Neurosci.* 2005; 132: 613-624.
  - 34) Anderson B, Rapp DN, Baek DH, McCloskey DP, Coburn-Litvak PS, Robinson JK. Exercise influences spatial learning in the radial arm maze. *Physiol Behav.* 2000; 70: 425-429.
  - 35) Carro E, Trejo JL, Busiguina S, Torres- Aleman I. Circulating insulin-like growth factor I mediates the protective effects of physical exercise against brain insults of different etiology and anatomy. *J Neurosci.* 2001; 21: 5678-5684.
  - 36) Neeper S, Gomez-Pinilla F, Choi J, Cotman CV. Physical activity increases mRNA for brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor in rat brain. *Brain Res.* 1996; 726: 49-56.
  - 37) Russo-Neustadt A, Alexander H, Garcia C, Ivy AS, Chen MJ. Hippocampal brain-derived neurotrophic factor and expression following treatment with reboxetin, citalopram, and physical exercise. *Neuropsychopharmacol.* 2004; 29: 2189-2199.
  - 38) Russo-Neustadt A, Beard RC, Cotman CW. Exercise, antidepressant medications, and enhanced brain derived neurotrophic factor expression. *Neuropsychopharmacol.* 1999; 21: 679-682.
  - 39) Trejo J, Cairo E, Torres-Aleman I. Insulin-like growth factor I mediates exercise-induced increases in number of new neurons in the adult hippocampus. *J Neurosci.* 2001; 21: 1628-1634.
  - 40) Gomez-Pinilla F, Dao L, Vannarith S. Physical exercise induces FGF-2 and its mRNA in the hippocampus. *Brain Res.* 1997; 764: 1-8.
  - 41) 小澤 勲: 認知症とは何か. 岩波新書, 東京, 2005.
  - 42) Kondo K, Niino M, Shido K. Case-control study of Alzheimer's disease in Japan: Significance of life-style. *Dementia.* 1994; 5: 314-326.
  - 43) Yaffe K, Barnes D, Nevitt M, Lui LY, Covinsky K. A prospective study of physical activity and cognitive decline in elderly woman: women who walk. *Arch Intern Med.* 2001; 161: 1703-1708.
  - 44) Laurin D, Verrault R, Lindsay J, MacPherson K, Rockwood K. Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons. *Arch Neurol.* 2001; 58: 498-504.
  - 45) Larson EB, Wang L, Bowen JD, McCormick WC, Teri L, Kukull W. Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. *Ann Intern Med.* 2006; 144: 73-81.
  - 46) Podewils LJ, Guallar E, Kuller LH, Fried LP, Lopez OL, Carson M, Lyketsos. Physical activity, ApoE genotype, and dementia risk: Findings from the Cardiovascular Health Cognition Study. *Am J Epidemiol.* 2005; 161: 639-651.
  - 47) Kramer AF, Erickson KI, Colcombe SJ. Exercise,

- cognition and aging brain. *J Appl Physiol*. [Epub ahead of print] . 2006; Jun 15.
- 48) Colcombe SJ, Kramer AF. Fitness effect on the cognitive function of older adults: meta-analytic study. *Psychol Sci*. 2003; 14: 125-130.
  - 49) Berchtold NC, Kessler JP, Oike CJ, Adlard PA, Cotman CW. Estrogen and exercise interact to regulate brain-derived neurotrophic factor mRNA and protein expression in the hippocampus. *Eur J Neurosci*. 2001; 14: 1992-2002.
  - 50) Erickson KI, Colombe SJ, Elavsky E, Korol DL, Scalf PE, Kramer AF. Interactive effects of fitness and hormone replacement treatment on brain health in postmenopausal women. *Neurobiol Aging*. [Epub ahead of print] . 2006; Jan 4.
  - 51) Heyn P, Abreu BC, Ottenbacher KJ. Meta Analysis: The effects of exercise training on elderly persons with cognitive impairment and dementia. *Arch Phys Med Rehabil*. 2004; 85: 1694-1740.
  - 52) Rolland Y, Rival L, Pillard F, Lafont C, Rivere D, Albarede J, Vellas B. Feasibility of regular exercise for patients with moderate to severe Alzheimer disease. *J Nutr Health Aging*. 2000; 4: 109-113.
  - 53) Teri L, Gibbons L, McCurry S, Logsdon R, Buchner D, Barlow W, Kukull W, LaCroix A, McCormick W, Larson E. Exercise plus behavioral management in patients with Alzheimer disease. *JAMA*. 2003; 290: 2015-2022.
  - 54) Albeck DS, Sano K, Prewitt GE, ad Dalton L. Mild forced treadmill exercise enhances spatial learning in the aged rat. *Behav Brain Res*. 2006; 168: 345-348.
  - 55) Van Pragg H, Shubert T, Zhao C, Gage FH. Exercise enhances learning and hippocampal neurogenesis in aged mice. *The J Neurosci*. 2005; 25: 8680-8685.
  - 56) Neeper S, Gomez-Pinilla F, Choi J, Cotman C. Exercise and brain neurotrophins. *Nature*, 1995; 373: 109.
  - 57) Molteni R, Ying Z, Comez-Pinilla F. Differential effects of acute and chronic exercise on plasticity-related genes in the rat hippocampus revealed by microarray. *Eur J Neurosci*. 2002; 16: 1107-1116.
  - 58) Adlard PA, Perreau VM, Cotman CW. The exercise-induced expression of BDNF within the hippocampus varies across life-span. *Neurobiol Aging*. 2005; 26: 511-520.
  - 59) Vaynman S, Ying Z, Yin D, Comez-Pinilla F. Exercise differentially regulates synaptic proteins associated to the function of BDNF. *Brain Res*. 2006; 1070: 124-130.
  - 60) Berchtold NC, Chinn G, Chou M, Kessler JP, Cotman CW. Exercise primes a molecular memory for brain-derived neurotrophic factor protein induction in the rat hippocampus. *Neurosci*. 2005; 133: 853-861.
  - 61) Schaaf MJ, de Jong J, de Kloet R, Vreugdenhil E. Downregulation of BDNF mRNA and protein in the rat hippocampus by corticosterone. *Brain Res*. 1998; 813: 112-120.
  - 62) Smith MA, Makino S, Kvetnansky R, Post RM. Stress and glucocorticoids affect the expression of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNAs in the hippocampus. *J Neurosci*. 1995; 15: 1768-1777.
  - 63) Huang AM, Jen CJ, Chen HF, Yu L, Kou YM, Chen HI. Compulsive exercise acutely upregulates rat hippocampal brain-derived neurotrophic factor. *J Neural Transm*. 2005; 113: 803-811.
  - 64) Garza AA, Ha TG, Garcia C, Chen MJ, Russp-Neustadt AA. Exercise, anti-depressant treatment, and BDNF mRNA expression in the aging brain. *Pharmacol Biochem Behavior*. 2004; 77: 209-220.
  - 65) Olfiss HS, Berchtold NC, Isackson P, Cotman CW. Exercise-induced regulation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) transcripts in the rat hippocampus. *Brain Res Mol Brain Res*. 1998; 61: 147-153.
  - 66) Vaynman S, Ying Z, Gomez-Pinilla F. Interplay between brain-derived neurotrophic factor and signal transduction modulators in the regulation of the effects of exercise on synaptic-plasticity. *Neurosci*. 2003; 122: 647-657.
  - 67) Widenfalk J, Olson L, Thoren P. Deprived of habitual running, rats downregulate BDNF and

- TrkB messages in the brain. *Neurosci Res.* 1999; 34: 125-132.
- 68) Ogonovszky H, Berkes I, Kumagai S, Kaneko T, Tahara S, Goto S, Radak Z. The effects of moderate-, strenuous-, and over-training on oxidative stress markers, DNA repair, and memory in rat brain. *Neurochem Int.* 2005; 46: 635-640.
- 69) Shen H, Tong R, Balazs CW, Cotman CW. Physical activity elicits sustained activation of the cyclic AMP response element-binding protein and mitogen-activated protein kinase in rat hippocampus. *Neurosci.* 2001; 107: 219-229.
- 70) Vaynman S, Ying Z, Gomez-Pinilla F. Interplay between brain-derived neurotrophic factor and signal transduction modulators in the regulation of the effect of exercise on synaptic-plasticity. *Neurosci.* 2003; 122: 647-657.
- 71) Van PH, Kempermann G, Gage FH. Running increases cell proliferation and neurogenesis in adult mouse dentate gyrus. *Nat Neurosci.* 1999; 2: 266-270.
- 72) Caro E, Trejo LJ, Busiguina S, Torres-Alemen I. Circulating insulin like growth factor 1 mediates the protective effects of physical exercise against brain insults of different etiology and anatomy. *J Neurosci.* 2001; 21: 5678-5684.
- 73) Fabel K, Fabel K, Tam B, Kaufer D, Baiker A, Simmons N, Kuo CJ, Palmer TD. VEGF is necessary for exercise-induced adult hippocampal neurogenesis. *Eur J Neurosci.* 2003; 18: 2803-2812.
- 74) Mattoson M, Maudsley S, Martin B. A neural signaling triumvirate that influences ageing and age-related disease: insulin/IGF-1, BDNF and serotonin. *Ageing Res Rev.* 2004; 3: 445-464.
- 75) Lee J, Seroogy KB, Mattoson MP. Dietary restriction enhances neurotrophin and neurogenesis in the hippocampus of adult mice. *J Neurochem.* 2002; 80: 539-547.
- 76) Lee J, Duan W, Mattoson MP. Evidence that brain-derived neurotrophic factor is required for basal neurogenesis and mediates, in part, the enhancement of neurogenesis by dietary restriction in the hippocampus of adult mice. *J Neurochem.* 2002; 82: 1367-1375.

## Exercise Epidemiology on Cognitive Function and Brain-derived Neurotrophic Factor

Shuzo Kumagai<sup>1)</sup>, Hiroshi Nakano<sup>2)</sup>, Yu Nofuji<sup>3)</sup>, and Zsolt Radak<sup>4)</sup>

### Abstract

Dementia represents a major health problem that impacts people's ability to maintain occupational and social function. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) plays important roles in the growth, development, maintenance and function of several neural systems as well as in modulating neurotransmission, in activity-directed synaptic remodeling and neurogenesis. In this review, we firstly summarized the effect of exercise on dementia and related cognitive function in human, and secondarily described the mechanism by which exercise increased levels of BDNF and BDNF mRNA expression in the brain. In meta-analysis (Heyn P, et al., *Arch Phy. Med Rehabil*, 85, 1694,2004), it is suggested that exercise training increased physical fitness, physical function, cognitive function, and positive behavior in elderly people with dementia and related cognitive impairment as well as Alzheimer's disease. In animal study, it is demonstrated that voluntary exercise increases BDNF protein and BDNF mRNA expression in the brain. Possible intercellular pathway for exercise-induced increases in BDNF is also discussed in this brief review.

**Key words:** nerve growth factor, brain-derived neurotrophic factor, elderly, cognitive function, physical training

- 
- 1) Institute of Health Science, Kyushu University, Kasuga, Fukuoka, Japan
  - 2) Department of Human Development, Nakamura Gakuen University, Fukuoka, Japan
  - 3) Graduate School of Human-Environment Studies, Kyushu University, Fukuoka, Japan
  - 4) Institute of Sport Sciences, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, Semmelweis University, Budapest, Hungary