

—基礎科学から医学・医療を見る—

記憶力低下とうつ病の予防に対する運動の効果を 海馬の神経新生から考察する

三上 俊夫

日本医科大学スポーツ科学

Exercise Prevents Cognitive Deficit and Depression via Improvement of Adult Hippocampal Neurogenesis

Toshio Mikami

Department of Health and Sports Science, Nippon Medical School

Abstract

Regular exercise plays an important role in preventing metabolic diseases, the impairment of cognitive function, and the onset of depression. Regular exercise enhances adult neurogenesis in the dentate gyrus of the hippocampus, and the exercise-derived prevention of cognitive deficits and depression is closely related to adult hippocampal neurogenesis. Both blood-derived factors and brain-derived factors are thought to contribute to the exercise-induced enhancement of adult hippocampal neurogenesis. Blood-derived factors include insulin-like growth factor 1 (IGF-1) and vascular endothelial growth factor (VEGF). Exercise increases the transport of these substances from the blood to the brain and increases adult hippocampal neurogenesis. In contrast the exercise-induced enhancement of adult hippocampal neurogenesis can be blocked by inhibiting the binding of IGF-1 or VEGF to its receptor. On the other hand, brain-derived factors include brain-derived neurotrophic factor (BDNF) or Wnt3. In particular, BDNF plays a wide range of roles in neuronal development and survival, and the exercise-induced enhancement of hippocampal BDNF contributes to the increase in hippocampal neurogenesis. Aging and chronic stress impairs cognitive function, whereas regular exercise prevents age- or stress-induced impairment of cognitive function, the improvement of which is attributed to the action of IGF-1 or BDNF. In addition, the preventive effect of exercise on the onset of depression is also dependent on the improvement of hippocampal neurogenesis via BDNF or VEGF. These findings demonstrate that regular exercise helps maintain cognitive function and prevents depression in the elderly and the stressed; however, the mechanism of the exercise-induced improvement of cognition or depression remains unclear. Clarifying the mechanism via neuroscientific and molecular biological studies is needed to promote the usefulness of exercise for preventing cognitive deficits and depression.

(日本医科大学医学会雑誌 2012; 8: 168-173)

Key words: exercise, neurogenesis, cognition, depression, brain-derived neurotrophic factor

Correspondence to Toshio Mikami, Department of Health and Sports Science, Nippon Medical School, 2-297-2 Kosugi-cho, Nakahara-ku, Kawasaki, Kanagawa 211-0063, Japan

E-mail: mikami@nms.ac.jp

Journal Website (<http://www.nms.ac.jp/jmanms/>)

はじめに

健康の維持・増進，さらにはメタボリックシンドローム，糖尿病，高血圧症，動脈硬化などの代謝疾患の予防に対して運動が有効であることが認識され，そのメカニズムについても解明されてきている．一方，これらの代謝疾患のみならず脳機能の維持・改善に関しても運動は効果があるが，そのメカニズムについてはいまだに不明な点が多い．本稿では学習記憶能力の低下を抑えうつ病の発症を予防する運動の効果について海馬の神経新生との関係から考察し，「脳の健康維持」のための重要な手段である運動の有用性と運動についての基礎的研究の必要性について論じる．

1. 神経新生

神経新生とは新しく神経細胞が生まれる現象である．20世紀初頭にノーベル生理学・医学賞を受賞したサンティアゴ・ラモニ・カハールが，「成体の脳では新たな神経細胞は生まれない」と提唱して以来，その考えが広く支持されていた．しかし，1990年代に成体の脳でも神経新生が起こることが相次いで発表され，1990年代後半までにはヒトも含めたすべての哺乳類で神経新生が起こることが証明された．

マウスやラットなど齧歯類の成体脳における神経新生は，主として側脳室の側壁に面した脳室下帯と海馬の歯状回に限定して起こる．側脳室周囲の脳室下帯で生まれたニューロンは嗅球へと細胞移動し，インターニューロンに分化し，既存の神経回路に取り込まれる．一方，海馬では顆粒細胞層と歯状回門の間に位置する顆粒細胞下帯と呼ばれる帯状の領域に神経幹細胞が存在し，顆粒細胞下帯で新生したニューロンは近接した顆粒細胞層に組み込まれる¹．特に海馬歯状回での神経新生は学習記憶能力やうつ病の発症・改善と関係し，数多くの研究がなされている．

2. 神経新生に対する運動の影響

1999年にvan Praagらにより運動により海馬の神経新生が増加する²ことが発表されて以来，運動と神経新生に関する数多くの研究が発表されている．運動による海馬神経新生の増加は，実験動物が回転滑車を自主的に回転させて行う自由運動のみならず^{2,3}，実験動物をトレッドミル上で強制的に走らせるトレッドミル走でも増加する⁴．トレッドミル走の場合，中強度

の運動でも運動後にストレスホルモンであるコルチコステロンの血中濃度が上昇することから⁵，強制的に走らされるトレッドミル走は動物にとってはストレスである．本来，ストレスは神経新生を低下させるが^{6,7}，ストレスであっても運動が神経新生を増加させることは非常に興味深い．さらに，トレッドミル走を用いた研究のほとんどは一定期間，継続的に運動を行わせた場合の神経新生を調べた研究であるが，1回のトレッドミル走が神経新生に与える影響を調べると，低～中強度のトレッドミル走では1回だけの運動は海馬の神経新生を有意に増加させないが，疲労困憊に至る高強度のトレッドミル走では1回の運動が海馬の神経新生を運動12時間後から有意に増加させる（現在投稿中）．このことは，運動は生体にとってストレスとなり成りうるが，そのストレスは他のストレスとは異なることを示唆している．

3. 運動時の神経新生の増加に関係する因子

運動が海馬の神経新生を増加させる要因は大きく二つに分類される．一つは血液由来因子（blood-derived factor）であり，もう一つは脳由来因子（brain-derived factor）である．

主要な血液由来因子の一つはインスリン様成長因子1（insulin-like growth factor-1：IGF-1）である．IGF-1は主に肝臓と骨格筋で産生されるホルモン様物質で，体内のIGF-1量は加齢に伴い低下し⁸，それに伴い海馬の神経新生も低下する⁹．加齢マウスへのIGF-1投与は加齢による神経新生の低下を抑制し¹⁰，運動は循環血から脳内に取り込まれるIGF-1量を増加させて神経新生の増加をもたらす（図1）⁴．

血管内皮細胞増殖因子（vascular endothelial growth factor：VEGF）は血管新生を増加させる因子として知られているが，VEGFは海馬の神経新生を促進させる作用も持つ¹¹．VEGF受容体の阻害剤であるSU1498投与により運動による神経新生の増加が消失することから，運動による神経新生の増加にもVEGFが関与していることが示されている¹²．

一方，脳由来因子としては脳由来神経栄養因子（brain-derived neurotrophic factor：BDNF）がある．BDNFは神経細胞で産生される液性蛋白質で，神経細胞の生存や成長，シナプスの発達，海馬の神経新生の促進などの神経細胞の成長に重要な働きを持つ．運動は海馬のBDNF mRNA発現を増加させ⁵，BDNF受容体（TrkB）の変異により運動による神経新生の増加が消失することから¹³，運動による神経新生の増加

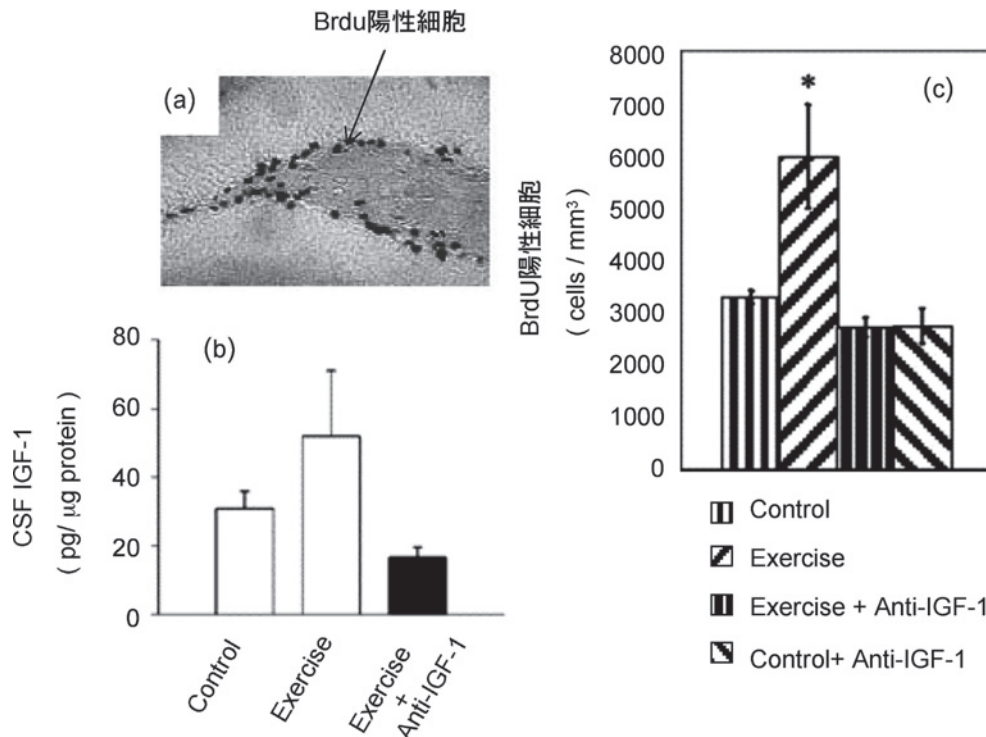


図1 運動による海馬の神経新生の増加に対するIGF-1の影響

(a) マウスにBrdUを腹腔内投与し、海馬歯状回のBrdU陽性細胞数を測定して神経新生の指標とする。(b) トレッドミル走を14日間続けることにより循環血から脳脊髄液(CSF)中に取り込まれるIGF-1量が増加する(Exercise)。この増加はIGF-1中和抗体(Anti-IGF-1)を投与することにより消失する(Exercise + Anti-IGF-1)。(c) 14日間トレッドミル走を行うことにより非運動群(Control)に対して神経新生が有意に増加する(Exercise)。IGF-1中和抗体を投与して運動を行うと運動による海馬の神経新生の増加が消失する(Anti-IGF-1 + Exercise)。非運動群にIGF-1抗体を投与しても神経新生は変化しない。* $P < 0.01$ vs. Control (参考文献4より改変)

にBDNFが関与していることが明らかとなっている。また、脳のBDNF発現の調節は、クロマチンを構成するヒストンやDNAの修飾(アセチル化、メチル化など)によるエピジェネティックな遺伝子調節を介して行われており、運動による海馬BDNFの増加もエピジェネティックな調節を受けている¹⁴。

別の脳由来因子にはWnt3がある。海馬の神経新生がWnt3遺伝子のノックアウトマウスで減少し、Wnt3の過剰発現マウスで増加することから、Wnt3が神経新生を調整する重要な生体因子であることが示されている¹⁵。神経新生は神経幹細胞が神経細胞に分化して起こるが、その分化にはグリア細胞の働きが関係する¹⁶。加齢による神経新生の低下に関してもWnt3は関与しており、加齢による神経新生の低下は加齢による神経幹細胞数の減少によるものではなく、アストロサイトによるWnt3分泌が低下するためであることが示されている¹⁷。そして、運動は海馬アストロサイトのWnt3産生能を増加させ加齢動物の神経新生を増加させる¹⁷。

前述のIGF-1やVEGFのような生体内物質とは異なるが、運動による脳血流量の増加も運動による神経新生の増加に関係する。以前の研究では運動時の脳血流量は変化しないとされていたが¹⁸、最近の研究から運動時の脳血流量は増加して、さらに神経新生の起こる部位である海馬歯状回の血流量が増加することが明らかとなった¹⁹。海馬歯状回の血流量の増加はIGF-1やVEGFが血流を介して歯状回に運ばれる量を増加させ、結果的に神経新生の増加に貢献すると考えられている。

また、前述のBDNF発現量を調節するヒストンのエピジェネティックな修飾の変化はMAPキナーゼ系やAkt系の反応経路により調節されており、これらの反応経路はIGF-1やVEGFにより制御されていることから、脳由来因子は運動による血液由来因子により影響を受けており、両因子は密接に影響している。

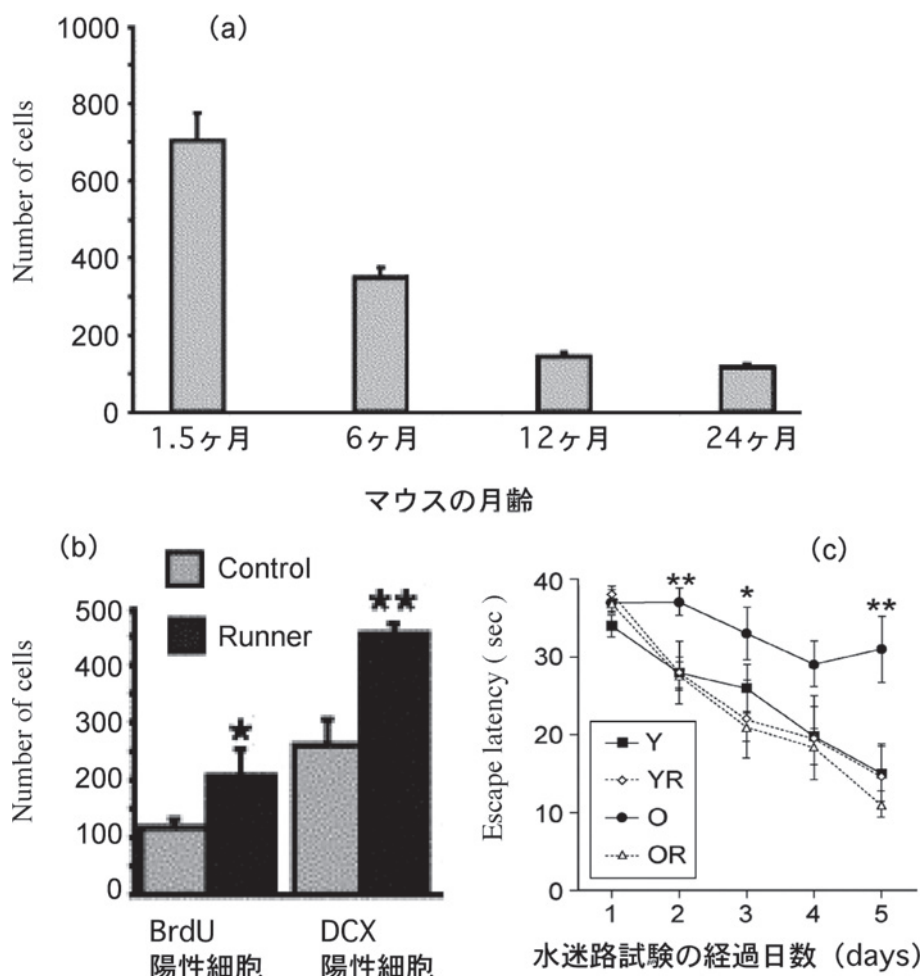


図2 海馬の神経新生と学習記憶能力に与える加齢と運動の影響

(a) 加齢の進行に伴い海馬の神経新生は低下し続ける。(b) 2歳齢の加齢マウスに自由運動を行わせると、自由運動を行ったマウス (Runner) は運動を行わない同年齢のマウス (Control) より海馬歯状回の BrdU 陽性細胞数、即ち神経新生が有意に増加する。このことは、幼若神経細胞の指標である Doblecortin (DCX) 陽性細胞が増加した結果からも実証される。*P<0.05 vs. Control, **P<0.01 vs. Control (c) モーリス水迷路試験で測定した加齢マウス (O) の学習記憶能力は若いマウス (Y) より低下する。しかし、自由運動を行った加齢マウス (OR) の学習記憶能力は若いマウスのレベルまで改善する。運動を行った若いマウス (YR) では運動を行わないマウス (Y) と有意な差は認められない。この水迷路試験ではマウスをプールに入れ、水面下に隠されたプラットフォームに到達するまでの水泳時間 (Escape latency) を測定し、この時間の経日的変化を観察して学習記憶能力の良し悪しを判定する。*P<0.05 vs. Y, YR, OR; **P<0.01 vs. Y, YR, OR (文献23より改変)

4. 神経新生と記憶力の関係

海馬での神経新生は記憶の獲得と関係する²⁰。すなわち、加齢により学習記憶能力は低下するが、加齢に伴い海馬の神経新生も低下する²¹。そして、放射線照射により海馬の神経新生を阻害すると、若いマウスでも学習記憶能力の著しい低下が起こる²²。これらの結果より、海馬の神経新生は学習記憶能力に影響を及ぼす重要な因子と考えられている。そして、運動は加齢

による神経新生の低下を抑制し、加齢による学習記憶能力の低下を抑制する (図2)²³。さらに、継続的なストレス負荷は実験動物の学習記憶能力を低下させるが、運動はこのストレス由来の学習記憶能力の低下を防ぐ⁶。また、運動による学習記憶能力の改善効果は IGF-1 作用の阻害により消失する²⁴。また、海馬の神経新生は記憶の獲得のみならず記憶の消去にも関連していることも明らかになっている²⁵。このように、運動は海馬の神経新生を増加させ、その結果として加齢やストレスによる学習記憶能力の低下を防ぐ。また、

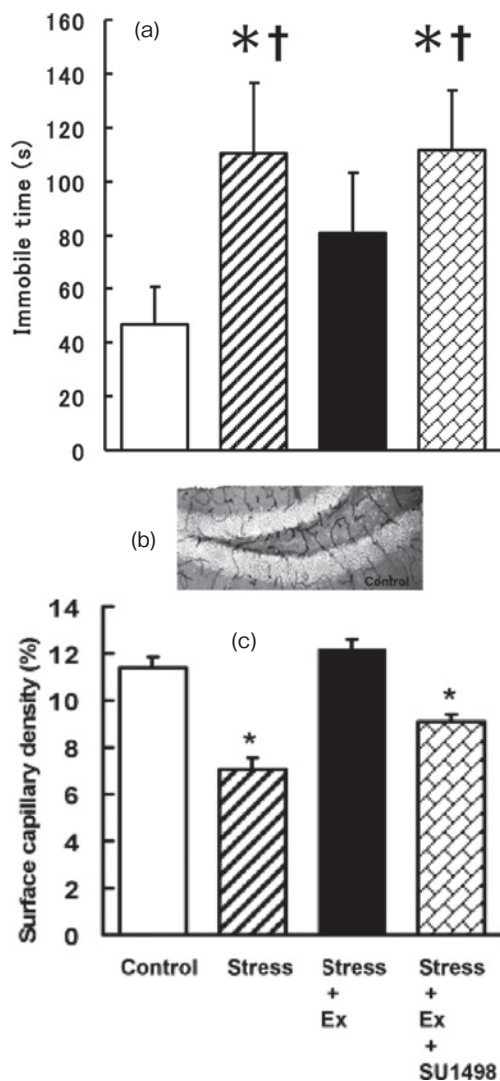


図3 ストレス時のうつ様行動と海馬の神経新生に与える運動とVEGFの影響
 (a) マウスに長期的なストレス (chronic unpredictable stress: CUS) を負荷して、強制水泳試験を行った際の結果を示している。この試験でマウスが泳がずに無動状態で浮いている時間 (immobile time) を測定しうつ様行動の指標とする。ストレス負荷したマウス (Stress) はコントロールマウスより無動時間が増加する。しかし、ストレスと同時に運動を行わせたマウスでは無動時間の低下が起こる (Stress+Ex)。しかし、VEGF 受容体の阻害剤 SU1498 を投与してストレスと運動を負荷すると、運動による無動時間の低下が消失する (Stress+Ex+SU1498)。* $P < 0.05$ vs. Control, † $P < 0.05$ vs. Stress+Ex (b) 海馬歯状回の血管密度を測定するために、血管内皮細胞の指標である CD31 の抗体を用いて免疫染色した脳切片。この画像の CD31 陽性細胞の面積を海馬歯状回の面積で除して血管密度を求めた。(c) 上記の実験での海馬の血管密度を調べると、ストレスで低下し (Stress)、ストレス+運動で改善し (Stress+Ex)、SU1498 で再度低下する (Stress+Ex+SU1498)。これらの結果から、運動による抗うつ効果には VEGF 反応系に関連した血管新生が関与することが示唆される。* $P < 0.05$ vs. Control (文献 12 より改変)

運動の効果は脳疾患モデル動物でも検証され、アルツハイマー病モデルマウスでも運動の学習記憶能力低下を軽減することが示されている²⁶。

5. 神経新生とうつ病の関係

ヒトのうつ病治療において、特に軽度のうつ病では運動がうつ病治療に効果があることは広く知られている。抗うつ薬投与がうつ様行動の改善とともに神経新生を増加させ²⁷、神経新生を阻害すると抗うつ薬の効果が消失することから²⁸、うつ様行動の発症・改善には海馬の神経新生が関係する。そして、運動による抗うつ効果には海馬の神経新生とともに海馬の血管新生も関係することが明らかとなっている (図3)¹²。また、運動による脳内 BDNF の増加も運動由来の抗うつ作用には大きな影響を持つ¹³。

6. 運動に関する研究の今後

これまで述べたように運動は海馬での神経新生を増加させて加齢、ストレス、脳疾患による学習記憶能力の低下を防ぐ効果がある。さらに、うつ病の改善に対しても有効性が示されている。ますます高齢化が進むと同時に、ストレスに起因するうつ病患者が急増している現代社会において、人々が「脳の健康維持」のために運動を実践することは、今後より重要になるであろう。より多くの人たちが運動を実践するようになるためには、運動が脳に与える有用性についての科学的根拠が解明されていく必要がある。しかし、運動による「脳の健康維持」についての研究はまだ始まったばかりで、今後の解明すべきことは無限にあるといえる。

今回は運動による記憶力低下やうつ病の予防についての研究のみを紹介したが、ほかの臓器においても運動が健康の維持・改善に役立つ手段であることを示した研究は膨大な数になる。高齢化社会において、年をとっても健康な生活を送ることは、QOL の面から、または医療費を軽減する面からも重要である。そのため有用な手段である運動についての医学的な研究は非常に重要である。生理学、生化学、分子生物学、神経科学の研究手法を用いた運動についての研究、すなわち「運動医科学」の研究を医学の一分野として医学の中に確立させて、積極的に研究を行っていくことは、今後の医学研究の重要な課題であると考えている。

文 献

1. van Praag H, Schinder AF, Christie BR, Toni N, Palmer TD, Gage FH: Functional neurogenesis in the adult hippocampus. *Nature* 2002; 415: 1030-1034.
2. van Praag H, Kempermann G, Gage FH: Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. *Nat Neurosci* 1999; 2: 266-270.
3. van Praag H, Christie BR, Sejnowski TJ, Gage FH: Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 13427-13431.
4. Trejo JL, Carro E, Torres-Aleman I: Circulating insulin-like growth factor I mediates exercise-induced increases in the number of new neurons in the adult hippocampus. *J Neurosci* 2001; 21: 1628-1634.
5. Soya H, Nakamura T, Deocaris CC et al: BDNF induction with mild exercise in the rat hippocampus. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 358: 961-967.
6. Nakajima S, Ohsawa I, Ohta S, Ohno M, Mikami T: Regular voluntary exercise cures stress-induced impairment of cognitive function and cell proliferation accompanied by increases in cerebral IGF-I and GST activity in mice. *Behav Brain Res* 2010; 211: 178-184.
7. Pham K, Nacher J, Hof PR, McEwen BS: Repeated restraint stress suppresses neurogenesis and induces biphasic PSA-NCAM expression in the adult rat dentate gyrus. *Eur J Neurosci* 2003; 17: 879-886.
8. Arvat E, Broglio F, Ghigo E: Insulin-Like growth factor I: implications in aging. *Drugs Aging* 2000; 16: 29-40.
9. Kuhn HG, Dickinson-Anson H, Gage FH: Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult rat: age-related decrease of neuronal progenitor proliferation. *J Neurosci* 1996; 16: 2027-2033.
10. Lichtenwalner RJ, Forbes ME, Bennett SA, Lynch CD, Sonntag WE, Riddle DR: Intracerebroventricular infusion of insulin-like growth factor-I ameliorates the age-related decline in hippocampal neurogenesis. *Neuroscience* 2001; 107: 603-613.
11. Jin K, Zhu Y, Sun Y, Mao XO, Xie L, Greenberg DA: Vascular endothelial growth factor (VEGF) stimulates neurogenesis in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 11946-11950.
12. Kiuchi T, Lee H, Mikami T: Regular exercise cures depression-like behavior via VEGF-Flk-1 signaling in chronically stressed mice. *Neuroscience* 2012; 207: 208-217.
13. Li Y, Luikart BW, Birnbaum S et al: TrkB regulates hippocampal neurogenesis and governs sensitivity to antidepressant treatment. *Neuron* 2008; 59: 399-412.
14. Gomez-Pinilla F, Zhuang Y, Feng J, Ying Z, Fan G: Exercise impacts brain-derived neurotrophic factor plasticity by engaging mechanisms of epigenetic regulation. *Eur J Neurosci* 2010; 33: 383-390.
15. Lie DC, Colamarino SA, Song HJ et al: Wnt signalling regulates adult hippocampal neurogenesis. *Nature* 2005; 437: 1370-1375.
16. Song H, Stevens CF, Gage FH: Astroglia induce neurogenesis from adult neural stem cells. *Nature* 2002; 417: 39-44.
17. Okamoto M, Inoue K, Iwamura H et al: Reduction in paracrine Wnt3 factors during aging causes impaired adult neurogenesis. *FASEB J* 2011; 25: 3570-3582.
18. Foreman DL, Sanders M, Bloor CM: Total and regional cerebral blood flow during moderate and severe exercise in miniature swine. *J Appl Physiol* 1976; 40: 191-195.
19. Pereira AC, Huddleston DE, Brickman AM et al: An in vivo correlate of exercise-induced neurogenesis in the adult dentate gyrus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 5638-5643.
20. Sahay A, Scobie KN, Hill AS et al: Increasing adult hippocampal neurogenesis is sufficient to improve pattern separation. *Nature* 2011; 472: 466-470.
21. Kempermann G, Kuhn HG, Gage FH: Experience-induced neurogenesis in the senescent dentate gyrus. *J Neurosci* 1998; 18: 3206-3212.
22. Rola R, Raber J, Rizk A et al: Radiation-induced impairment of hippocampal neurogenesis is associated with cognitive deficits in young mice. *Exp Neurol* 2004; 188: 316-330.
23. Kronenberg G, Bick-Sander A, Bunk E, Wolf C, Ehninger D, Kempermann G: Physical exercise prevents age-related decline in precursor cell activity in the mouse dentate gyrus. *Neurobiol Aging* 2006; 27: 1505-1513.
24. Trejo JL, Llorens-Martin MV, Torres-Aleman I: The effects of exercise on spatial learning and anxiety-like behavior are mediated by an IGF-I-dependent mechanism related to hippocampal neurogenesis. *Mol Cell Neurosci* 2008; 37: 402-411.
25. Kitamura T, Saitoh Y, Takashima N et al: Adult neurogenesis modulates the hippocampus-dependent period of associative fear memory. *Cell* 2009; 139: 814-827.
26. Hoveida R, Alaei H, Oryan S, Parivar K, Reisi P: Treadmill running improves spatial memory in an animal model of Alzheimer's disease. *Behav Brain Res* 2011; 216: 270-274.
27. Malberg JE, Eisch AJ, Nestler EJ, Duman RS: Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J Neurosci* 2000; 20: 9104-9110.
28. Zhu XH, Yan HC, Zhang J et al: Intermittent hypoxia promotes hippocampal neurogenesis and produces antidepressant-like effects in adult rats. *J Neurosci* 2010; 30: 12653-12663.

(受付 : 2012年3月7日)

(受理 : 2012年3月22日)