

脳由来神経栄養因子(BDNF)の役割と運動の影響

野藤, 悠
九州大学人間環境学府博士課程

諏訪, 雅貴
東北工業大学ライフデザイン学部

佐々木, 悠
九州大学健康科学センター

熊谷, 秋三
九州大学健康科学センター

<https://doi.org/10.15017/13951>

出版情報 : 健康科学. 31, pp.49-59, 2009-03-30. 九州大学健康科学センター
バージョン :
権利関係 :

— 総 説 —

脳由来神経栄養因子 (BDNF) の役割と運動の影響

野藤 悠¹⁾, 諏訪雅貴²⁾, 佐々木 悠³⁾, 熊谷秋三^{3)*}

The role of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and the effects of exercise

Yu NOFUJI¹⁾, Masataka SUWA²⁾, Haruka SASAKI³⁾,
and Shuzo KUMAGAI^{3)*}

Abstract

Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is a member of the neurotrophin family of growth factors and found in the nervous system and periphery. BDNF is known to promote the growth, development, maintenance of functions, and survival of the neuronal system. In addition, accumulating evidences suggest that BDNF may play important roles in memory, learning, mood disorder, food intake, and energy metabolism. Recently, decreased level of BDNF in the brain and blood has been reported in the patients with depression or Alzheimer's disease. On the other hand, exercise increased the expression of brain BDNF and its receptor (high-affinity tyrosine protein kinase receptor; TrkB), which mediated the improvement of memory and learning in rodents. Moreover, administration of BDNF to the diabetic obese mice suppressed the weight gain and improved the glucose metabolism. Those evidences raise the possibility that exercise contributes to the prevention or improvement of dementia, depression and diabetes through BDNF-trkB pathway. In this paper, we summarized the functions of BDNF and also reviewed the effects of exercise on BDNF especially focused on the circulating BDNF.

Key words: brain-derived neurotrophic factor, exercise, metabolism, depression

(Journal of Health Science, Kyushu University, 31:49-59, 2009)

1) 九州大学人間環境学府博士課程 Graduate school of Human-Environment Studies, Kyushu University

2) 東北工業大学ライフデザイン学部 Faculty of Life Design, Tohoku Institute of Technology

3) 九州大学健康科学センター Institute of Health Science, Kyushu University

*連絡先: 九州大学健康科学センター 〒816-8580 福岡県春日市春日公園 6-1 Tel&Fax: 092-583-7853

*Correspondence to: Institute of Health Science, Kyushu University 6-1 Kasuga-koen, Kasuga, Fukuoka 816-8580, Japan
Tel&Fax: +81-92-583-7853 E-mail: shuzo@ihs.kyushu-u.ac.jp

1. はじめに

近年、2型糖尿病、肥満、メタボリックシンドロームに代表される生活習慣病の危険因子やうつ、認知症などの精神疾患の増加が医療・社会問題となっている。一方で、日常的な運動の継続が2型糖尿病¹⁾²⁾やアルツハイマー病³⁾⁴⁾の発症予防や病態改善に効果的に働くことも明らかにされつつある。しかし、その分子メカニズムは十分には解明されているとは言い難い。

脳由来神経栄養因子 (brain-derived neurotrophic factor; BDNF) は神経細胞の発生や成長、維持、修復に働き⁵⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾、さらに学習や記憶、情動、摂食、糖代謝などにおいても重要な働きをする分泌タンパク質である。近年、このBDNFの発現量がうつ病⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾やアルツハイマー病患者¹²⁾の脳(主として海馬、大脳皮質)で減少していることが確認されている。一方、運動が脳内のBDNFを増加させるとともに、学習や記憶のパフォーマンスを改善させることも動物実験により報告されている¹³⁾¹⁴⁾。また、BDNFを脳室内あるいは皮下や腹腔内に投与することにより、体重の増加が抑制され、糖代謝が改善されることも報告されている¹⁵⁾¹⁶⁾。これらの成績は、運動がBDNF発現亢進を促すことにより、認知症やうつ病、さらには肥満症や糖尿病の発症予防や病態改善に貢献しうることを示唆している。

本稿では、BDNFの生理的役割を述べ、さらにBDNFに及ぼす運動の影響について、特に運動負荷に伴う血中BDNFの動態に焦点をあてて概説する。

2. BDNF とは

神経栄養因子(Neurotrophin)とは神経細胞の発生・成長・維持・再生を促進させる物質の総称であり、これまでに様々な栄養因子が同定されている。神経栄養因子として最初に発見されたのは神経成長因子(nerve growth factor; NGF; 1951)であり(発見者のLevi-Montalchiniらは1986年にノーベル医学生理学賞を受賞)、次いで1982年にNGFと近縁の遺伝子産物として脳由来神経栄養因子(BDNF)がBradeら¹⁷⁾によってブタの脳から単離、精製された。BDNFは、分子量13.5kD、アミノ酸119個よりなる分泌性タンパク質であり、ホモ2量体(homodimer)として存在している。

3. BDNF の生理作用

分泌性タンパク質は内分泌(endocrine)、傍分泌(paracrine)、自己分泌(autocrine)の3つの分泌様式をとることが知られているが、神経栄養因子の分泌および作用機序は傍分泌および自己分泌であり、生理的条件下では傍分泌が主流である¹⁸⁾。BDNFは、その受容体(high-affinity tyrosine protein kinase receptor; TrkB)と高親和性に結合し、細胞内のシグナル伝達系を介して、その生理作用を発揮する⁵⁾¹⁹⁾。1990年代になってBDNFが脳内における神経回路網の形成や発達、生存に重要であること、さらにBDNFはシナプスの可塑性(plasticity)にも関与し、記憶や学習の形成において重要な役割を果たしていることが明らかになった²⁰⁾。近年では、さらに情動のコントロール、摂食行動の抑制、糖代謝に働くなど、多岐に渡った生理作用が報告されている¹⁶⁾²¹⁾²²⁾²³⁾。

1) 記憶・学習の促進

BDNFは、記憶形成の場所として知られている海馬に高濃度存在しており²⁴⁾²⁵⁾、その基本的な働きからも学習や記憶に関連していると考えられてきた。脳内のBDNF発現が野生型マウスに比べ約半分であるBDNFヘテロノックアウトマウスでは、学習能力が低値を示すことが、空間認知の記憶学習能力を評価する水迷路課題によって確認されている²⁶⁾。水迷路課題とは、プールに避難場所として水面下に隠れた台を置き、ラットを放すと、試行回数を重ねるうちに周囲の視覚的な手掛かりをもとに避難場所を覚え、早く台に到達するようになるというもの²⁷⁾、この水迷路の成績と海馬におけるBDNF mRNA発現量との間に正の相関関係が報告されている²⁸⁾。また、BDNF抗体を脳室内に投与し、BDNF-TrkBシグナル伝達経路を不活化することで、記憶や学習障害を招くことも確認されている²⁹⁾³⁰⁾。これらの成績から、海馬領域のBDNFは学習や記憶において重要な役割を果たしていると考えられている。

2) 摂食

BDNFとその受容体であるTrkBは、摂食行動の中枢である視床下部にも発現している³¹⁾。BDNFヘテロノックアウトマウスでは早期から過食とともに顕著な体重増加が認められるが³²⁾、

この摂食行動異常はBDNFを側脳室に投与することにより改善し、食餌摂食量も減少する³¹⁾³²⁾。これらの結果から、BDNFは摂食抑制、さらには体重コントロールにも重要な働きをしていると考えられる。

3) エネルギー代謝

BDNFおよびその受容体であるTrkBは膵臓³³⁾や副腎³⁴⁾にも存在し、おそらくこのような部位のBDNFは糖代謝の制御に主として関わっていると考えられる。事実、肥満糖尿病マウスの脳室内あるいは皮下にBDNFを投与すると血糖が低下する¹⁵⁾¹⁶⁾。BDNFの血糖降下作用の背景として、BDNFは膵臓のインスリン濃度の増加¹⁵⁾³⁵⁾、グルカゴン濃度の低下³⁵⁾を引き起こすことが知られている。また、BDNF投与により横隔膜、心臓、骨格筋、褐色脂肪細胞、肝臓での糖取り込を促進することにより、BDNFは末梢組織での糖利用を高めることを介して糖代謝改善に関与すると考えられる³⁶⁾。

BDNFはエネルギー消費機構にも関与している。肥満糖尿病マウスの脳室内あるいは皮下にBDNFを投与するとエネルギー消費が亢進する¹⁵⁾³⁷⁾³⁸⁾。さらに、BDNFはノルエピネフリンの代謝回転を亢進させ、褐色脂肪組織のuncoupling protein-1 mRNA (UCP1)発現を高めることも報告されている³⁹⁾。これらの成績から、BDNFは中枢神経系を介して交感神経系を活性化し、肥満糖尿病マウスのエネルギー消費量を制御しているものと考えられる。

4. 血中のBDNF

BDNFは中枢神経系に多く存在しているが、血液中にも存在する⁴⁰⁾。血中BDNFには、血小板内にストックされているものと血漿中にフリーの状態が存在するものの2種類があり、血清BDNFは両者を、血漿BDNFは後者のみを示していると考えられている。血小板内に蓄えられているBDNFは、血小板の活性化や凝固の過程で放出される⁴⁰⁾⁴¹⁾。血小板内には血中の90%以上のBDNFが蓄えられているが、血小板でのmRNA発現レベルは低値であることから、他の組織からBDNFを得ていると考えられる。BDNFは骨格筋や末梢神経、膵臓、血管内皮細胞、大動脈⁴³⁾、腎臓、顎下

腺、卵巣⁴⁴⁾、心臓、肺⁴⁵⁾、網膜⁴⁶⁾、および免疫細胞⁴⁷⁾などの末梢組織や多くの細胞で合成されており、血小板内のBDNFはおそらくこれら多くの細胞・組織に由来するであろう。また、BDNFは血液脳関門(blood brain barrier)を通過する⁴⁸⁾という報告もあり、脳も血中BDNFの由来の一つと考えられる。

末梢循環血液中のBDNFの生理的役割や意義に関しては未だ不明な点も少なくないが、血小板にその多くが蓄えられているということから、ただ単に組織から放出されたBDNFが血液中に存在しているのではなく、何らかの役割をはたしていると考えられる。血小板は、各組織、細胞レベルでの外傷部位(traumatic injury)でTrkB受容体を有する末梢神経や他の組織の修復を促すためにBDNFを放出する可能性が指摘されており⁴¹⁾、おそらく血小板に蓄積することによって、生体の緊急時に備えているものと推定される。

血液中のBDNF水準は、うつ病や認知機能障害、糖代謝異常など様々な病態と複雑に関連している。うつ病患者では血清BDNF水準の顕著な低下を示すとの報告に加え⁴⁹⁾⁵⁰⁾⁵¹⁾、血清BDNFの水準はうつ症状の評価と負の相関関係があることも報告されている⁴⁹⁾⁵¹⁾。

アルツハイマー病患者においても血清BDNFは低下しており、認知機能の評価として広く臨床的に用いられているMini-Mental State Examination (MMSE) scoresと正の相関関係が認められている⁵²⁾。また、血清BDNFは認知症のない健常高齢者35名を対象とした研究においてもMMSEと正の相関関係があること⁵³⁾、57~79歳の男女1398名を対象とした大規模疫学調査でも、女性では血漿BDNF水準の低値は認知機能の低下と関連することが報告されている⁵⁴⁾。

近年、アルツハイマー病やうつ病と糖代謝異常との関連が指摘されているが、筆者ら⁵⁵⁾は未治療未介入で比較的発症早期と考えられる2型糖尿病患者では血清BDNFの増加に加え、血糖値や中性脂肪、LDLコレステロールなどの糖・脂質代謝指標との間に正の相関関係があることを報告した。一方、2型糖尿患者の血清及び血漿BDNF水準⁵⁶⁾は低下しているとの報告もある。これら成績の不一致は、おそらく対象者の血管合併症を含めた病期ステージの相違が影響しており、耐糖能障

害の発症初期には代償的に BDNF が増加し、インスリン作用不足を含めた病態の進行に伴い血中 BDNF は低下していく可能性も考えられる。

血中 BDNF 水準の低下が組織における BDNF 合成量の減少によるものなのか、組織への取り込み亢進の結果を反映したものであるかは不明であるが、血中の BDNF が病態の発症・進展の過程で何らかの役割を果たしていると考えられている。

5. 運動と組織の BDNF

血中 BDNF のみならず、うつ病患者⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾や重度アルツハイマー病患者¹²⁾では海馬の BDNF 発現低下も報告されている。このように、うつやアルツハイマー病には BDNF の減少がその病態成立や発症・進展に何らかの役割を果たしていることが推定されるが、一方運動は海馬をはじめとする脳内の様々な領域¹³⁾¹⁴⁾に加え骨格筋⁵⁷⁾⁵⁸⁾での BDNF や TrkB 受容体⁵⁹⁾の発現を高めることが多くの動物実験で確認されている。以下に急性運動、短期および長期トレーニングの影響について、これまでの動物実験における成績を要約する。

1) 急性運動の影響

1995 年に Nepper ら¹³⁾が運動によって BDNFmRNA が増加するというのを初めて報告して以来、運動が BDNF に及ぼす影響については数多くの研究がなされてきた。彼ら¹³⁾は、1 回の自発運動により海馬の mRNA 発現が増加することを報告している。同様の結果は、トレッドミルを用いた強制運動によっても認められ、Huang ら⁶⁰⁾は疲労困憊に至る高強度の運動 2 時間後に BDNFmRNA、タンパク質ともに増加することを報告している。しかし、BDNF タンパク質は 1 回の運動では増加しないとの報告もあり⁶¹⁾、タンパク質発現に関する急性運動の結果は一致していない。急性運動後の BDNF 発現に関するタイムコースが部位別に検討されている。脊髄における BDNFmRNA 発現は、運動終了後 6 時間後までは変化が認められておらず⁵⁷⁾、ヒラメ筋では BDNFmRNA 発現は 12 時間後に、タンパク質発現は 24 時間後に増加することが確認されている⁵⁸⁾。

2) 短期トレーニングの影響

1 週間以下のトレーニングでは、脊髄およびヒ

ラメ筋における BDNFmRNA、タンパク質発現は運動 2 時間後に増加することが確認されている⁵⁷⁾⁵⁸⁾。一方、海馬領域の BDNFmRNA¹³⁾⁶²⁾発現は高まるとする報告が多いものの、タンパク質発現に関しては必ずしも一致していない⁶¹⁾。かかる成績の不一致の要因として、脳内は BDNFmRNA の分解速度が速いため、海馬の摘出技術や測定感度などの測定技術の差違や、断頭のタイミングなどが影響している可能性がある。

3) 長期トレーニングの影響

2 週間以上の長期のトレーニングでは、海馬における BDNF のタンパク質および mRNA とともに発現が増加することで、成績の一致をみている⁶⁰⁾⁶¹⁾。

以上のように、組織によって多少の時間差はあるものの、短期および長期の運動により BDNF 発現は増加すると考えられる。脊髄やヒラメ筋における BDNF 発現の増加が生体にいかなる効果をもたらすかは不明である。しかし、TrkB 抗体投与により脳 BDNF の TrkB への結合を阻害すると、運動に伴う学習・記憶能力の向上は見られず、さらに BDNF ヘテロノックアウトマウスでは運動後の抗うつ効果はみられなかったことなどより⁶³⁾、少なくとも脳内の BDNF-TrkB シグナル伝達系の亢進は運動のもたらす脳機能へのプラス効果を仲介しているのであろう。

6. 血中 BDNF に対する運動の影響

動物実験の結果から、運動により脳や骨格筋での BDNF 発現が高まることは、一貫して確認されているが、血中の BDNF は急性あるいは慢性の運動に対していかなる応答を示すのであろうか。以下、その点について要約する。

1) 日常的な運動習慣の影響

筆者ら⁶⁴⁾は、日常的な運動習慣が安静時の血清及び血漿 BDNF 水準にいかなる影響を及ぼすのかを検討した。20 歳代の健常男子大学生を対象に、競技として日常的に比較的強度の高い運動を行っている者(競技者: n=12)と全く運動習慣がないもの(非運動者: n=14)を比較検討した。その結果、競技者の血清 BDNF 水準は有意に低く、さらに加

速度計で測定した身体活動量 (総エネルギー消費量, 運動によるエネルギー消費量, 歩数) との間に負の相関関係が認められた。一方, 血漿 BDNF は両群で有意差はなく, 上記のような関連性も認めなかった。運動の評価法は異なるものの, 類似の成績は Chan ら⁶⁵⁾によっても報告されている。彼らは 20~50 歳代の健常な男女 85 名を対象に, 質問紙で得られた身体活動量と血清 BDNF 水準との間に負の相関関係を認めている。

競技者で認められた血清 BDNF の低下は, 運動継続による骨格筋や神経損傷の修復過程における代償作用としての組織取り込みの増大を反映しているのかもしれない。一方, 摂食抑制や糖代謝, エネルギー代謝亢進を促す必要が少ないために, 運動による適応現象として組織での BDNF 合成量が抑制され, その結果として血清 BDNF 水準が低値であったとも考えられる。いずれにせよ, これらは全て横断研究でありその因果関係は不明のままである。BDNF ヘテロノックアウトマウスと野生型マウスの活動量を比較すると前者のほうが高値であることが確認されており⁶⁶⁾, 日常的な運動習慣が血清 BDNF を低下させるかをヒトにおいて結論するには長期介入研究が必要と考えられる。

2) 急性の運動の影響

これまで, 急性の運動が血中 BDNF 水準に及ぼす影響については, いくつかの成果が報告されている (表 1)。中等度以上の強度による急性運動では, 血清 BDNF は一時的に増加し, 運動中止後直ちに安静時水準まで戻ることによって一致している。これまでに, BDNF の増加への運動強度の依存性については健常者を対象に検討した研究が 2 報告あるが, いずれも低強度では血清 BDNF は増加しないことが報告されている⁶⁸⁾⁶⁹⁾。また, 運動後の血清 BDNF の動態に関しては, 最長で運動中止後 3 時間まで確認され, 中止後直ちに安静時水準まで回復し, 2~3 時間後では安静時水準よりもさらに低下するとの報告もある⁷²⁾。

急性運動による血中 BDNF 水準の一過性上昇がいかなる組織からの放出であり, その増加がどのような生理作用を有するのかわかりません。しかし, 急性運動によって全身を循環する BDNF が増加することは, 組織で利用できる

BDNF の増加につながり, それが運動による認知機能やうつ, 種々の代謝改善に寄与しているとも考えられる。運動後数時間後に見られた BDNF 水準の低下は, おそらく組織での利用が高まったことを反映しているであろう。今後, 急性運動による血清 BDNF 動態に関する機序の解明が期待される。

3) 長期の運動の影響

これまでに, 長期の運動が血液中の BDNF の水準に及ぼす影響を検討した研究は, 筆者らが知り得た範囲で 3 報告ある。Levinger ら⁷³⁾は, 日常的な運動習慣を有さない健常な中高年 49 人 (50.9 ± 6.2 歳) を対象に 8 種目の運動で構成されたレジスタンス運動を週 3 回, 10 週間行い, 介入前後で血漿 BDNF 水準を比較した。トレーニング第 1 週は 1 RM (repetition maximum) の 40~50% 相当を 15~20 反復を 2 セット行い, 2 週目以降は 1 RM の 50~85% で 8~20 反復を 3 セット行った。その結果, トレーニング後に筋力や除脂肪量は増加したものの, 血漿 BDNF 水準は変化せず, メタボリックシンドロームの構成因子数にも影響を認められなかった。Schiffer ら⁷⁴⁾も同様に健常な大学生 27 人を対象に 12 週間のレジスタンス運動による介入を行ったが, 血漿 BDNF の水準は変化を認めず, さらに中等度の持久的運動によっても血漿 BDNF に有意な変化が認められなかったことを報告している。

一方, Castellano ら⁷²⁾は, 多発性硬化症患者 ($n = 11$; 男性 3, 女性 8, 40 ± 10 歳) と性, 年齢をマッチングした健常者 ($n = 11$) を対象に VO_{2peak} の 60% の強度で 30 分間の自転車運動を週 3 回, 8 週間のトレーニングを行い, 開始前と介入 4 週間後および 8 週間後に採血を行った。その結果, 多発性硬化症患者では血清 BDNF 水準は 4 週目に増加, 8 週目ではベースラインの水準に戻った。一方, 健常者では血清 BDNF の水準に有意な変化は認められなかったと報告している。

以上のごとく, 健常者では血中 BDNF 水準は少なくとも 2, 3 カ月の中, 短期的なトレーニングでは変化しないことで一致している。しかし報告数も少なく, 運動の種類, 強度の相違に加え, 運動習慣の有無, 性, 年齢などを限定した対象者での更なる検討が必要であろう。

7. まとめと今後の課題

BDNF の生理学的役割と意義, および運動によるものであり, 近年, "metabotrophin"としての概念も提唱されている⁷⁵⁾。しかし, BDNF の役割については多くが動物実験に基づいており, ヒトにおける臨床的研究は極めて少ないのが現状である。特に血中BDNFに関しては様々な疾病との関連が指摘されているものの, その役割や意義など不明な点

も少なくない。血中のBDNFは約90%が血小板内に存在するが, 多くは他の組織で産生された影響について概説した。BDNFの生理作用は多彩BDNFが血小板内に取り込まれ備蓄していると考えられる⁴¹⁾。しかし, ただ単に組織から漏れ出たBDNFが血中に存在しているのではなく, 静脈投与によってBDNFは血糖降下作用等の生理活性を示すことから³⁶⁾³⁷⁾, 血中BDNFは何らかの生

表1 急性運動による血清BDNFの変化に関する成績の要約

著者(年)	対象者	人数と性別	年齢	運動の形式	強度	時間	血清BDNFの変化
Goldら (2003) ⁶⁷⁾	多発性 硬化症 患者	25 (男9, 女16)	39.2±1.8	自転車エル ゴメーター	60%VO ₂ max	30分	両群とも運動終了直後に増加。30分後は安静状態に戻った。
	健常者	20 (男14, 女4)	40.5±2.0				
Rojasら (2006) ⁶⁸⁾	競技者	男(8)	24.6±1.3	自転車エル ゴメーター	2 W·kg ⁻¹ の負荷で 70 rpm (ウォーミング アップ)	10分	変化なし。
					最初の2分は2 W·kg ⁻¹ 。 その後30秒毎に25W ずつ増加。(ランptest ト)		疲労 困憊 まで
Ferrisら (2007) ⁶⁹⁾	健常者	16 (男4, 女11)	25.4±1.0	エルゴメ ーター	多段階運動負荷試験		運動直後に増加。
					換気閾値より10%高い 強度(高強度)	30分	運動直後に増加。
					換気閾値より20%低い 強度(低強度)	30%	変化なし。
Tangら (2008) ⁷⁰⁾	健常者	16 (男8, 女8)	19-30	ステップ運 動		15分	運動直後に増加。25分後には安静状態と同レベルに回復。
Rojasら (2008) ⁷¹⁾	脊髄損傷 のある競 技者	男(11)	40.6±6.3	ハンドバイ ク	ウォーミングアップ (54%HRmax)	10分	運動直後に増加。
					42kmのタイムトライ アル(89%HRmax)		
Castellano ら(2008) ⁷²⁾	多発性 硬化症 患者	11 (男3, 女8)	40±10	自転車エル ゴメーター	60%VO ₂ peak	30分	運動終了2,3時間後では安静時のレベルよりも低下。
	健常者	11 (男3, 女8)	40±10				

理的な役割を担っていると推測される。これまで、ラットの大脳皮質 BDNF と血清 BDNF 量は成長の過程でパラレルに変化し、正の相関が認められることから⁷⁶⁾、血清 BDNF は主に脳における BDNF 発現を反映していると考えられてきた。しかし、中野ら⁷⁷⁾は運動トレーニングによる海馬 BDNF 発現の増加とともに血清 BDNF の低下を認めている。筆者らは、この成績は血清 BDNF が脳内の発現を反映しているというより、むしろ組織への取り込み増大を反映しているのではないかと考えている。今後、血中 BDNF の意義・役割や前向き研究による疾病発症との因果関係の解明が期待される。

運動は様々な生活習慣病の発症予防・病態改善に有効に作用することは事実であり、そのメカニズムの一つとして、動物実験では、運動が脳や骨格筋における BDNF 発現の増加をもたらすことが示唆された。さらに、ヒトにおける急性運動は血清 BDNF 水準を増加させることも確認された。しかし、長期的な運動が BDNF 水準に及ぼす影響や、急性運動による血清 BDNF 水準変動の意味については今後の検討課題であり更なる研究が期待される。

謝辞

本研究は、平成 20 年度の文部科学省科学研究費萌芽研究（研究代表者：熊谷秋三、課題番号：20650105）および厚生労働科学研究費・長寿科学総合研究事業・認知症対策総合研究事業（研究代表者：清原 裕）の研究助成を受けて実施されたものである。

8. 引用文献

- 1) Helmrich SP, Ragland DR, Paffenbarger RS Jr (1994): Prevention of non-insulin-dependent diabetes mellitus with physical activity. *Med Sci Sports Exerc*, 26:824-830.
- 2) Conn VS, Hafdahl AR, Mehr DR, LeMaster JW, Brown SA, Nielsen PJ (2007): Metabolic effects of interventions to increase exercise in adults with type 2 diabetes. *Diabetologia*, 50:913-921.
- 3) Larson EB, Wang L, Bowen JD, McCormick WC, Teri L, Crane P, Kukull W (2006): Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. *Ann Intern Med*.144:73-81.
- 4) Lautenschlager NT, Cox KL, Flicker L, Foster JK, van Bockxmeer FM, Xiao J, Greenop KR, Almeida OP (2008): Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease: a randomized trial. *JAMA*. 300:1027-37.
- 5) Thoenen H (1995): Neurotrophins and neuronal plasticity. *Science*, 270: 593-98.
- 6) Bibel M, Barde YA (2000): Neurotrophins: key regulators of cell fate and cell shape in the vertebrate nervous system. *Genes Dev*, 14: 2919-37.
- 7) Poo MM (2001): Neurotrophins as synaptic modulators. *Nat Rev Neurosci*, 2: 24-32.
- 8) Carter AR, Chen C, Schwartz PM, Segal RA (2002): Brain-derived neurotrophic factor modulates cerebellar plasticity and synaptic ultrastructure. *J Neurosci*, 22: 1316-1327.
- 9) Chen B, Dowlatshahi D, MacQueen GM, Wang JF, Young LT (2001): Increased hippocampal BDNF immunoreactivity in subjects treated with antidepressant medication. *Biol Psychiatry*. 50:260-265.
- 10) Dwivedi Y, Rizavi HS, Conley RR, Roberts RC, Tamminga CA, Pandey GN (2003): Altered gene expression of brain-derived neurotrophic factor and receptor tyrosine kinase B in postmortem brain of suicide subjects. *Arch Gen Psychiatry*. 60:804-815.
- 11) Karege F, Vaudan G, Schwald M, Perroud N, La Harpe R (2005): Neurotrophin levels in postmortem brains of suicide victims and the effects of antemortem diagnosis and psychotropic drugs. *Brain Res Mol Brain Res*, 136:29-37.
- 12) Phillips HS, Hains JM, Armanini M, Laramée GR, Johnson SA, Winslow JW (1991): BDNF mRNA is decreased in the hippocampus of individuals with Alzheimer's disease. *Neuron*, 7:695-702.
- 13) Neeper SA, Gómez-Pinilla F, Choi J, Cotman CW (1996): Physical activity increases mRNA for brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor in rat brain. *Brain Res*, 726:49-56.

- 14) Cotman CW, Engesser-Cesar C (2002): Exercise enhances and protects brain function. *Exerc Sport Sci Rev*, 30:75-79.
- 15) Nakagawa T, Tsuchida A, Itakura Y, Nonomura T, Ono M, Hirota F, Inoue T, Nakayama C, Taiji M, Noguchi H (2000): Brain-derived neurotrophic factor regulates glucose metabolism by modulating energy balance in diabetic mice. *Diabetes*, 49:436-444.
- 16) Nakagawa T, Ono-Kishino M, Sugaru E, Yamanaka M, Taiji M, Noguchi H (2002): Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) regulates glucose and energy metabolism in diabetic mice. *Diabetes Metab Res Rev*, 18:185-191.
- 17) Barde YA (1989): Trophic factors and neuronal survival. *Neuron*, 2: 1525-1534.
- 18) 森 寿, 真鍋俊也, 渡辺雅彦, 岡野栄之, 宮川剛 (2006): 脳神経科学イラストレイテッド, 改訂第2版, 羊土社, p.204.
- 19) Ying SW, Futter M, Rosenblum K, Webber MJ, Hunt SP, Bliss TV, Bramham CR (2002): Brain-derived neurotrophic factor induces long-term potentiation in intact adult hippocampus: requirement for ERK activation coupled to CREB and upregulation of Arc synthesis. *J Neurosci*, 22:1532-1540.
- 20) Lu B and Figurov A (1997): Role of neurotrophins in synapse development and plasticity. *Rev Neurosci*, 8:1-12.
- 21) Siuciak JA, Lewis DR, Wiegand SJ, Lindsay RM (1997): Antidepressant-like effect of brain-derived neurotrophic factor (BDNF). *Pharmacol Biochem Behav*, 56:131-137.
- 22) Martinowich K, Manji H, Lu B (2007): New insights into BDNF function in depression and anxiety. *Nat Neurosci*, 10:1089-1093.
- 23) Duman RS (2004): Role of neurotrophic factors in the etiology and treatment of mood disorders. *Neuromolecular Med*, 5:11-25.
- 24) Hofer M, Pagliusi SR, Hohn A, Leibrock J, Barde YA (1990): Regional distribution of brain-derived neurotrophic factor mRNA in the adult mouse brain. *EMBO J*, 9:2459-2464.
- 25) Phillips HS, Hains JM, Laramée GR, Rosenthal A, Winslow JW (1990): Widespread expression of BDNF but not NT3 by target areas of basal forebrain cholinergic neurons. *Science*, 250: 290-294.
- 26) Linnarsson S, Björklund A, Ernfors P (1997): Learning deficit in BDNF mutant mice. *Eur J Neurosci*, 9:2581-2587.
- 27) Morris RGM (1981): Spatial localization does not require the presence of local cues. *Learn Motiv*, 12:239-260.
- 28) Kesslak JP, So V, Choi J, Cotman CW, Gomez-Pinilla F (1998): Learning upregulates brain-derived neurotrophic factor messenger ribonucleic acid: a mechanism to facilitate encoding and circuit maintenance? *Behav Neurosci*, 112:1012-1019.
- 29) Mu JS, Li WP, Yao ZB, Zhou XF (1999): Deprivation of endogenous brain-derived neurotrophic factor results in impairment of spatial learning and memory in adult rats. *Brain Res*, 835:259-265.
- 30) Yamada K, Mizuno M, Nabeshima T (2002): Role for brain-derived neurotrophic factor in learning and memory. *Life Sci*, 70:735-744.
- 31) Kernie SG, Liebl DJ, Parada LF (2000): BDNF regulates eating behavior and locomotor activity in mice. *EMBO J*, 19:1290-1300.
- 32) Lyons WE, Mamounas LA, Ricaurte GA, Coppola V, Reid SW, Bora SH, Wihler C, Koliatsos VE, Tessarollo L (1999): Brain-derived neurotrophic factor-deficient mice develop aggressiveness and hyperphagia in conjunction with brain serotonergic abnormalities. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 96: 15239-15244.
- 33) Miknyoczki SJ, Lang D, Huang L, Klein-Szanto AJ, Dionne CA, Ruggeri BA (1999): Neurotrophins and Trk receptors in human pancreatic ductal adenocarcinoma: expression patterns and effects on in vitro invasive behavior. *Int J Cancer*, 81:417-427.
- 34) Suter-Crazzolara C, Lachmund A, Arab SF, Unsicker K (1996): Expression of neurotrophins and their receptors in the developing and adult

- rat adrenal gland. *Brain Res Mol Brain Res*, 43:351-355.
- 35) Yamanaka M, Itakura Y, Inoue T, Tsuchida A, Nakagawa T, Noguchi H, Taiji M (2006): Protective effect of brain-derived neurotrophic factor on pancreatic islets in obese diabetic mice. *Metabolism*, 55:1286-1292.
- 36) Yamanaka M, Tsuchida A, Nakagawa T, Nonomura T, Ono-Kishino M, Sogaru E, Noguchi H, Taiji M (2007): Brain-derived neurotrophic factor enhances glucose utilization in peripheral tissues of diabetic mice. *Diabetes Obes Metab*, 9:59-64.
- 37) Tsuchida A, Nonomura T, Ono-Kishino M, Nakagawa T, Taiji M, Noguchi H (2001): Acute effects of brain-derived neurotrophic factor on energy expenditure in obese diabetic mice. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 25:1286-1293.
- 38) Tsuchida A, Nonomura T, Nakagawa T, Itakura Y, Ono-Kishino M, Yamanaka M, Sogaru E, Taiji M, Noguchi H (2002): Brain-derived neurotrophic factor ameliorates lipid metabolism in diabetic mice. *Diabetes Obes Metab*, 4:262-269.
- 39) Nonomura T, Tsuchida A, Ono-Kishino M, Nakagawa T, Taiji M, Noguchi H (2001): Brain-derived neurotrophic factor regulates energy expenditure through the central nervous system in obese diabetic mice. *Int J Exp Diabetes Res*, 2:201-209.
- 40) Radka SF, Holst PA, Fritsche M, Altar CA (1996): Presence of brain-derived neurotrophic factor in brain and human and rat but not mouse serum detected by a sensitive and specific immunoassay. *Brain Res*, 709:122-301.
- 41) Fujimura H, Altar CA, Chen R, Nakamura T, Nakahashi T, Kambayashi J, Sun B, Tandon NN (2002): Brain-derived neurotrophic factor is stored in human platelets and released by agonist stimulation. *Thromb Haemost*, 87:728-734.
- 42) Nakahashi T, Fujimura H, Altar CA, Li J, Kambayashi J, Tandon NN, Sun B (2000): Vascular endothelial cells synthesize and secrete brain-derived neurotrophic factor. *FEBS Lett*, 470:113-117.
- 43) Scarisbrick IA, Jones EG, Isackson PJ (1993): Coexpression of mRNAs for NGF, BDNF, and NT-3 in the cardiovascular system of the pre- and postnatal rat. *J Neurosci*, 13:875-893.
- 44) Ernfors P, Wetmore C, Olson L, Persson H (1990): Identification of cells in rat brain and peripheral tissues expressing mRNA for members of the nerve growth factor family. *Neuron*, 5:511-526.
- 45) Timmusk T, Palm K, Metsis M, Reintam T, Paalme V, Saarma M, Persson H (1993): Multiple promoters direct tissue-specific expression of the rat BDNF gene. *Neuron*, 10:475-489.
- 46) Maisonpierre PC, Le Beau MM, Espinosa R 3rd, Ip NY, Belluscio L, de la Monte SM, Squinto S, Furth ME, Yancopoulos GD (1991): Human and rat brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3: gene structures, distributions, and chromosomal localizations. *Genomics*, 10:558-568.
- 47) Kerschensteiner M, Gallmeier E, Behrens L, Leal VV, Misgeld T, Klinkert WE, Kolbeck R, Hoppe E, Oropeza-Wekerle RL, Bartke I, Stadelmann C, Lassmann H, Wekerle H, Hohlfield R (1999): Activated human T cells, B cells, and monocytes produce brain-derived neurotrophic factor in vitro and in inflammatory brain lesions: a neuroprotective role of inflammation? *J Exp Med*, 189:865-870.
- 48) Pardridge WM, Kang YS, Buciak JL (1994): Transport of human recombinant brain-derived neurotrophic factor (BDNF) through the rat blood-brain barrier in vivo using vector-mediated peptide drug delivery. *Pharm Res*, 11:738-746.
- 49) Karege F, Perret G, Bondolfi G, Schwald M, Bertschy G, Aubry JM (2002): Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. *Psychiatry Res*, 109:143-148.
- 50) Shimizu E, Hashimoto K, Okamura N, Koike K, Komatsu N, Kumakiri C, Nakazato M, Watanabe H, Shinoda N, Okada S, Iyo M (2003): Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biol Psychiatry*, 54:70-75.

- 51) Brunoni AR, Lopes M, Fregni F (2008): A systematic review and meta-analysis of clinical studies on major depression and BDNF levels: implications for the role of neuroplasticity in depression. *Int J Neuropsychopharmacol*, 11:1169-1180.
- 52) Laske C, Stransky E, Leyhe T, Eschweiler GW, Wittorf A, Richartz E, Bartels M, Buchkremer G, Schott K (2006): Stage-dependent BDNF serum concentrations in Alzheimer's disease. *J Neural Transm*, 113:1217-1224.
- 53) Gunstad J, Benitez A, Smith J, Glickman E, Spitznagel MB, Alexander T, Juvancic-Heltzel J, Murray L (2008): Serum brain-derived neurotrophic factor is associated with cognitive function in healthy older adults. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 21:166-170.
- 54) Komulainen P, Pedersen M, Hänninen T, Bruunsgaard H, Lakka TA, Kivipelto M, Hassinen M, Rauramaa TH, Pedersen BK, Rauramaa R (2008): BDNF is a novel marker of cognitive function in ageing women: the DR's EXTRA Study. *Neurobiol Learn Mem*, 9:596-603.
- 55) Suwa M, Kishimoto H, Nofuji Y, Nakano H, Sasaki H, Radak Z, Kumagai S (2006): Serum brain-derived neurotrophic factor level is increased and associated with obesity in newly diagnosed female patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*, 55:852-857.
- 56) Krabbe KS, Nielsen AR, Krogh-Madsen R, Plomgaard P, Rasmussen P, Erikstrup C, Fischer CP, Lindegaard B, Petersen AM, Taudorf S, Secher NH, Pilegaard H, Bruunsgaard H, Pedersen BK (2007): Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and type 2 diabetes. *Diabetologia*, 50:431-438.
- 57) Gómez-Pinilla F, Ying Z, Opazo P, Roy RR, Edgerton VR (2001): Differential regulation by exercise of BDNF and NT-3 in rat spinal cord and skeletal muscle. *Eur J Neurosci*, 13:1078-1084.
- 58) Cuppini R, Sartini S, Agostini D, Guescini M, Ambrogini P, Betti M, Bertini L, Vallasciani M, Stocchi V (2007): Bdnf expression in rat skeletal muscle after acute or repeated exercise. *Arch Ital Biol*, 145:99-110.
- 59) Gómez-Pinilla F, Ying Z, Roy RR, Molteni R, Edgerton VR (2002): Voluntary exercise induces a BDNF-mediated mechanism that promotes neuroplasticity. *J Neurophysiol*, 88:2187-2195.
- 60) Huang AM, Jen CJ, Chen HF, Yu L, Kuo YM, Chen HI (2006): Compulsive exercise acutely upregulates rat hippocampal brain-derived neurotrophic factor. *J Neural Transm*, 113:803-811.
- 61) Adlard PA, Perreau VM, Engesser-Cesar C, Cotman CW (2004): The timecourse of induction of brain-derived neurotrophic factor mRNA and protein in the rat hippocampus following voluntary exercise. *Neurosci Lett*, 363:43-48.
- 62) Molteni R, Ying Z, Gómez-Pinilla F (2002): Differential effects of acute and chronic exercise on plasticity-related genes in the rat hippocampus revealed by microarray. *Eur J Neurosci*, 16:1107-1116.
- 63) Duman CH, Schlesinger L, Russell DS, Duman RS (2008): Voluntary exercise produces antidepressant and anxiolytic behavioral effects in mice. *Brain Res*, 1199:148-158.
- 64) Nofuji Y, Suwa M, Moriyama Y, Nakano H, Ichimiya A, Nishichi R, Sasaki H, Radak Z, Kumagai S (2008): Decreased serum brain-derived neurotrophic factor in trained men. *Neurosci Lett*, 437:29-32.
- 65) Chan KL, Tong KY, Yip SP (2008): Relationship of serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and health-related lifestyle in healthy human subjects. *Neurosci Lett*, 447:124-128.
- 66) Kernie SG, Liebl DJ, Parada LF (2000): BDNF regulates eating behavior and locomotor activity in mice. *EMBO J*, 19:1290-1300.
- 67) Gold SM, Schulz KH, Hartmann S, Mladek M, Lang UE, Hellweg R, Reer R, Braumann KM, Heesen C (2003): Basal serum levels and reactivity of nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor to standardized acute exercise in multiple sclerosis and controls. *J Neuroimmunol*, 138:99-105.

- 68) Rojas Vega S, Strüder HK, Vera Wahrmann B, Schmidt A, Bloch W, Hollmann W (2006): Acute BDNF and cortisol response to low intensity exercise and following ramp incremental exercise to exhaustion in humans. *Brain Res*, 1121:59-65.
- 69) Ferris LT, Williams JS, Shen CL (2007) The effect of acute exercise on serum brain-derived neurotrophic factor levels and cognitive function. *Med Sci Sports Exerc*, 39:728-734.
- 70) Tang SW, Chu E, Hui T, Helmeste D, Law C (2008): Influence of exercise on serum brain-derived neurotrophic factor concentrations in healthy human subjects. *Neurosci Lett*, 431:62-65.
- 71) Rojas Vega S, Abel T, Lindschulden R, Hollmann W, Bloch W, Strüder HK (2008) Impact of exercise on neuroplasticity-related proteins in spinal cord injured humans. *Neuroscience*, 153:1064-1070.
- 72) Castellano V and White LJ (2008): Serum brain-derived neurotrophic factor response to aerobic exercise in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*, 269:85-91.
- 73) Levinger I, Goodman C, Matthews V, Hare DL, Jerums G, Garnham A, Selig S (2008): BDNF, metabolic risk factors, and resistance training in middle-aged individuals. *Med Sci Sports Exerc*, 40:535-541.
- 74) Schiffer T, Schulte S, Hollmann W, Bloch W, Strüder HK (2008): Effects of strength and endurance training on brain-derived neurotrophic factor and insulin-like growth factor 1 in humans. *Horm Metab Res*, [Epub ahead of print]
- 75) Chaldakov GN, Fiore M, Tonchev AB, Dimitrov D, Pancheva R, Rancic G, Aloe L (2007): Homo obesus: a metabotrophin-deficient species. *Pharmacology and nutrition insight. Curr Pharm Des*, 13:2176-2179.
- 76) Karege F, Schwald M, Cisse M (2002): Postnatal developmental profile of brain-derived neurotrophic factor in rat brain and platelets. *Neurosci Lett*, 328:261-264.
- 77) 中野裕史, 諏訪雅貴, 熊谷秋三 (2006): PTU 曝露ラットの水迷路学習に及ぼす走運動トレーニングの影響. *体力科学*, 55: p.597.