

# 強制走行運動トレーニングが卵巣摘出ラットの 空間学習・記憶能力に及ぼす影響

丹 信介、熊谷将秀\*、尾崎明菜\*\*

Effects of forced running training on spatial learning and memory in ovariectomized rats

TAN Nobusuke, KUMAGAI Masahide\*, and OZAKI Akina\*\*

(Received September 24, 2010)

## 抄 録

本研究では、閉経モデルである卵巣摘出ラットを用いて、トレッドミルによる強制走行運動トレーニング（分速20m/分、1日60分、週5日、8週間）が、モリス水迷路試験を用いて評価した空間学習・記憶能力に及ぼす影響について検討した。

実験には10~12週齢のウイスター系雌ラット24匹を用いた。そのうち卵巣摘出手術を施した16匹を、運動トレーニング群（OVX+Ex群）と非運動トレーニング群（OVX群）に分けた（それぞれ8匹ずつ）。また、残りの8匹は、卵巣の摘出は行わない偽手術を施し、コントロール群（Cont群）とした。

主な結果は以下のとおりである。

1. モリス水迷路試験の5日間の学習獲得テストにおいて、プラットホームまでの到達時間および平均遊泳速度は、各群の間で有意な差は認められなかった。
2. 5日間の学習獲得テストにおいて、1日目と2日目以降のプラットホームまでの到達時間を比較したところ、Cont群およびOVX+Ex群においては、2日目以降、到達時間の有意な短縮が認められたが、OVX群においては、3日目以降で有意な短縮が認められた。
3. モリス水迷路試験で記憶の保持を評価するプローブテストにおいて、学習獲得テストでプラットホームが存在していたゾーンにおける滞在時間比率は、各群の間で有意な差は認められなかった。

以上の結果から、本研究では、卵巣摘出ラットの空間学習・記憶能力の低下やそれに対する強制走行運動トレーニングの抑制効果は認められなかった。しかし、学習獲得テストにおいて、初日との成績を比較した場合、OVX群に比べて、Cont群およびOVX+Ex群の方が成績の向上がみられるまでの日数が短いことから、卵巣摘出による空間学習・記憶能力に対する影響やそれに対する強制走行運動トレーニングの効果という点については、今後さらに検討する必要があると考えられる。

## 緒 言

女性では、閉経に伴う卵巣機能の低下により女性ホルモンの急激な低下がみられる。このよ

---

\* 沼津年金事務所 \*\* 大竹市役所市民生活部保健介護課

うな女性ホルモンの低下は、骨粗しょう症や動脈硬化の進行(天野、2007)だけでなく、記憶や認知機能といった脳機能の低下を引き起こすこと(大蔵、2006)が明らかにされている。げっ歯動物の空間学習・記憶能力に対する卵巣摘出の影響については、必ずしも一致した結果が得られているわけではないが、卵巣摘出により、空間学習・記憶能力の低下がみられたとの報告がある(Xu et al., 2006, El-Bakri et al., 2004, Monteiro et al., 2005)。

一方で、継続的な運動は、げっ歯動物の空間学習・記憶能力の向上を促し、人の認知機能の低下を抑制する効果があることが明らかになってきた。例えば、Ang et al. (2006)は、トレッドミルを用いた12週間の強制走行運動トレーニングによって、ラットの空間学習・記憶能力が向上することを報告している。また、Colcombe et al. (2003)は、メタ分析を用いた検討の結果、有酸素運動は、人の認知機能を高めることに対して確実に効果があることを報告している。

また、継続的な運動は、海馬の脳由来神経栄養因子(BDNF)の増加を引き起こすことも報告されている(Gomez-Pinilla et al., 2008, Neeper et al., 1997, Vaynman et al., 2004, Lou et al., 2008)。BDNFは、神経細胞の発生、分化、成熟、機能の維持を促す神経栄養因子の一つで、海馬のBDNFの増加が、継続的な運動による空間学習・記憶能力向上効果の一因であることが示されている(Gomez-Pinilla et al., 2008, Vaynman et al., 2004)。

さらに、有酸素運動による認知機能低下抑制の効果は、高齢男性に比べて、高齢女性で大きく(Colcombe et al., 2003)、この要因として、高齢女性では、閉経による女性ホルモンの低下が加齢による認知機能の低下の促進につながっているために、運動による認知機能低下抑制の効果が、男性に比べて大きく認められるのではないかと推測されている(Kramer et al., 2006)。

したがって、認知機能と密接な関連のある学習・記憶能力に対する継続的な運動の効果も、閉経期以降のように女性ホルモンが低下した状態において、より高いのではないかと考えられる。しかし、実際に、閉経期以降のように女性ホルモンの分泌が低下した状態で、学習・記憶能力に対する運動トレーニングの効果をみた研究は見当たらない。

そこで本研究では、閉経モデルである卵巣摘出ラットを用いて、トレッドミルによる強制走行運動トレーニングが空間学習・記憶能力に及ぼす影響について検討した。

## 方 法

### 1. 実験動物および実験概要

実験には、10~12週齢のWistar系雌ラット(九動)24匹を用い、卵巣摘出手術を施し運動トレーニングを行わせる卵巣摘出運動群(OVX+Ex群)8匹、卵巣摘出手術のみを行う卵巣摘出非運動群(OVX群)8匹、開腹のみで実際には卵巣を摘出しない偽手術非運動群(Cont群)8匹に分けた。

OVX+Ex群の運動トレーニングは、手術後2~9日の回復期間を置いた後、トレッドミルを用いた強制走行運動トレーニングを8週間にわたり行った。

8週間の運動トレーニング期間終了2日後から、各群のラットに対して水迷路課題を用いて、海馬が関係する空間認識に関連した学習・記憶能力を評価した。

水迷路課題終了1~2日後に、各群のラットの体重を測定した後、大量の麻酔により安楽死させ、各群のラットの副腎および子宮を採取し、その重量を測定した。

各群のラットの飼育は、室温 $24 \pm 1$ ℃、湿度 $55 \pm 5$ %、12時間の明暗サイクル(明期=6:00~18:00、暗期=18:00~6:00)下で行い、市販飼料を用いた餌(CE-2、日本クレア)お

よび水は自由摂取とした。

本実験は、山口大学農学部動物実験委員会の審査を受け、承認を得て実施した。

## 2. 運動トレーニング

OVX+Ex群の運動トレーニングは、角度0度のトレッドミルを用いた走運動を、週5日（月～金）の頻度で8週間にわたり行った。

実際の走運動トレーニングでは、ラットを走運動に慣れさせるために、徐々に走行量を増やしていった。すなわち、トレーニング初日に速度10m/分および15m/分の走行をそれぞれ10分、計20分行い、2日目以降は、速度15m/分および20m/分の走行を組み合わせ、徐々に走行時間を増やしていった。そして、3週目の最終日以降、速度20m/分の走行を1日60分行わせるようにした。なお、速度20m/分の走行は、ラットの乳酸閾値に相当する強度と考えられる（Soya et al., 2007a）。

走運動トレーニングは、ラットの活動期にあたる暗期の時間帯のうち、18:00～21:00の間で実施した。

## 3. 水迷路課題

水迷路課題は、モリス水迷路試験（Morris et al., 1982）に習って実施した。

### （1）学習獲得テスト

運動トレーニング期間終了2日後から、学習獲得テストを5日間連続で実施した。このテストは、空間情報を手がかりとしたラットの退避行動を利用したもので、円形のプール（直径150cm、水深32cm）にラットを放し、水面下2cmの位置に隠れている円形のプラットホーム（直径13cm）にラットがたどり着くまでの時間を日を追って測定することにより、空間学習能力を評価するテストである。

1日4試行を5日間連続で実施し、試行中のラットの動きは天井に設置したウェブカメラ（BWC-130MH03A/BK、BUFFALO）で撮影し、後述の行動解析ソフトを用いて、プラットホームまでの到達時間および遊泳中の平均速度を測定した。4試行の平均値を1日ごとの測定結果とし、これら5日間の測定結果の変化から、各群のラットの学習能力を評価した。

1回の試行は、ラットをプールに放し、ラットが水面下に隠れているプラットホームに到達する、あるいは60秒経過するまでとした。60秒経過しても、ラットがプラットホームにたどり着かなかった場合は、検者がプラットホーム上にラットを乗せた。ラットがプラットホームにたどり着いた場合、あるいは検者がラットをプラットホームに乗せた場合のいずれにおいても、そのままプラットホーム上にラットを20秒間待機させ、周囲の空間を認識する時間を与えた。そして、この空間情報把握終了から30秒後に、次の試行に移るという流れで4試行を繰り返した。

各試行においては、円形プールを4つのゾーンに分け、そのいずれかのゾーンの側壁沿いからラットを投入し、試行をスタートさせた。その際、ラットの鼻先が円形プールの壁の方向を向くように投入した。また、4試行の中で4つ全てのゾーンから投入し、その順番はランダムとした。

各ゾーンは、円形プールを4分割し、それぞれをNorth East (NE)、South East (SE)、South West (SW) およびNorth West (NW) とした。また、この4つのゾーンのうち、ゾーンNEにプラットホームを5日間固定して設置した。

プラットホームを、ラットが直接肉眼で見つけるのを防ぐために、プールの水は粉末ミルクを混ぜて白濁させた。水温は、ラットへの負荷を考えて20℃以上 ( $23.5 \pm 1^\circ\text{C}$ ) となるように調節した。また、空間情報となるプールのまわりの手がかりは、テスト期間を通して一定に維持した。

なお、このテストは、明期にあたる15:30~17:30の間で実施し、実施する3日前に、ラットを水に慣れさせるために、プラットホームは取り除いた状態で60秒間の予備遊泳を行った。

#### (2) プローブテスト (記憶の保持能力を評価するテスト)

プローブテストは、5日間の学習獲得テスト終了1日後に実施した。

このテストでは、プールからプラットホームを取り除くという条件以外は学習獲得テストと同じ条件で、ラットをプールに放し、60秒間泳がせた。学習獲得テストと同様、試行中のラットの動きを撮影し、4分割した、それぞれのゾーンにおける滞在時間比率を測定した。そして、学習獲得テストでプラットホームを設置していたゾーンNEにおける滞在時間比率から、各群のラットの記憶保持能力を評価した。

### 4. ラットの行動解析

試行中のラットの行動解析には、行動解析ソフト (Smart Junior、Pan lab) を用いた。このソフトは、撮影されたデジタル画像をもとに、特定の目標物 (実験動物) を識別し、自動追跡することによって得られる実験動物の行動軌跡を解析するものである。このソフトにより、前述の到達時間および平均遊泳速度、ならびに各ゾーンの滞在時間比率を算出した。

なお、このソフトを用いて、実験動物を識別させるためには、実験動物 (ラット) と背景となる白濁した水面に、明確なコントラストをつくる必要があった。そのため、ラットの後頭部周辺を黒色に塗り、コントラストをつくった。

### 5. 体重、子宮重量および副腎重量の測定

各群のラットの体重は、ラット用秤 (T-702-A、トキワ科学) を用いて測定した。また、子宮重量および副腎重量は、湿重量を上皿電子天秤 (AE-50、Mettler) を用いて測定した。

### 6. 統計処理

測定値は、すべて平均値 $\pm$ 標準偏差で示した。

学習獲得テストにおけるプラットホームまでの到達時間および平均遊泳速度の群間比較は、反復測定による二元配置 (群 $\times$ 日数) の分散分析を用いて行った。群間に有意な差が認められた場合は、FisherのPLSD法を用いて多重比較検定を行った。日数の要因に有意な差が認められた場合は、対比 (Contrast) を用いて、各群における1日目と2日目以降の比較を行った。

プローブテストにおけるゾーンNEの滞在時間比率の群間比較は、一元配置 (群) の分散分析を用いて行った。群間に有意な差が認められた場合は、FisherのPLSD法を用いて多重比較検定を行った。

また、体重、副腎重量および子宮重量についても、それぞれ一元配置 (群) の分散分析を用いて群間比較を行った。群間に有意な差が認められた場合には、FisherのPLSD法を用いて多重比較検定を行った。

なお、統計処理における有意水準は、いずれも5%未満とした。

## 結 果

### 1. 体重、子宮重量および副腎重量

各群の体重を表1に示した。

OVX群とOVX+Ex群の間で、体重に有意な差は認められなかったが、両群の体重は、Cont群に比べて、いずれも有意に（それぞれ $p < 0.05$ 、 $p < 0.01$ ）高い値を示した。

表1 各群の体重

	体重 (g)
Cont群	308.6 ± 15.3
OVX群	343.6 ± 30.7 *
OVX+Ex群	356.8 ± 15.4 **

\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$  vs Cont群

各群の両側の子宮および副腎の絶対重量と体重100gあたりの重量を、それぞれ表2および表3に示した。

子宮重量は、OVX群とOVX+Ex群の間で有意な差は認められなかったが、両群ともにCont群に比べて有意に( $p < 0.001$ )低い値を示した。また、副腎重量については、各群の間で有意な差はみられなかった。

表2 各群の両側の子宮重量 (mg)

	絶対重量	体重100gあたりの重量
Cont群	510.7 ± 59.3	172.4 ± 17.6
OVX群	93.0 ± 10.9***	27.1 ± 2.2***
OVX+Ex群	91.3 ± 13.2***	25.7 ± 4.1***

\*\*\*  $p < 0.001$  vs Cont群

表3 各群の両側の副腎重量 (mg)

	絶対重量	体重100gあたりの重量
Cont群	65.8 ± 7.6	22.2 ± 2.3
OVX群	64.2 ± 6.5	18.7 ± 1.5
OVX+Ex群	69.8 ± 9.7	19.6 ± 2.5

### 2. 水迷路課題

#### (1) 学習獲得テスト

5日間を通した各群のプラットホームまでの到達時間および平均遊泳速度を、それぞれ図1および図2に示した。

プラットホームまでの到達時間は、各群の間で有意な差はみられなかった。しかし、各群における1日目と2日目以降の到達時間を比較したところ、Cont群およびOVX+Ex群においては、2日目以降、有意な ( $p < 0.001$ ) 短縮が認められたが、OVX群においては、2日目では有意な短縮はみられず、3日目以降で有意な ( $p < 0.05$ ) 短縮が認められた。

試行中のラットの平均遊泳速度についても群間に有意な差はみられなかった。また、1日目と2日目以降の平均遊泳速度の比較においても、各群ともに有意な差は認められなかった。

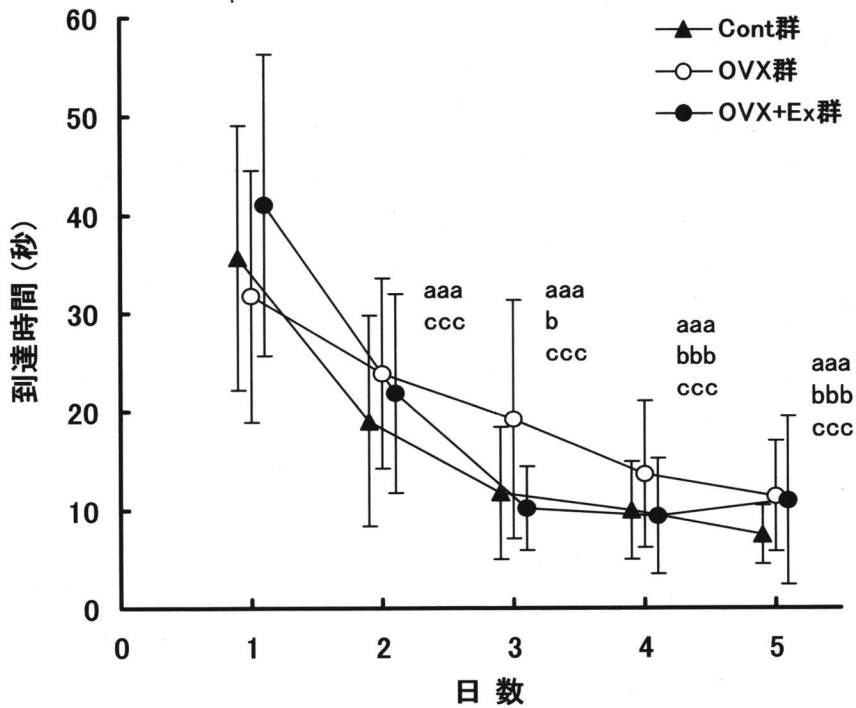


図1 各群におけるプラットホームまでの到達時間の変化

aaa:  $p < 0.001$  Cont群内で1日目と有意差あり

b:  $p < 0.05$ , bbb:  $p < 0.001$  OVX群内で1日目と有意差あり

ccc:  $p < 0.001$  OVX+Ex群内で1日目と有意差あり

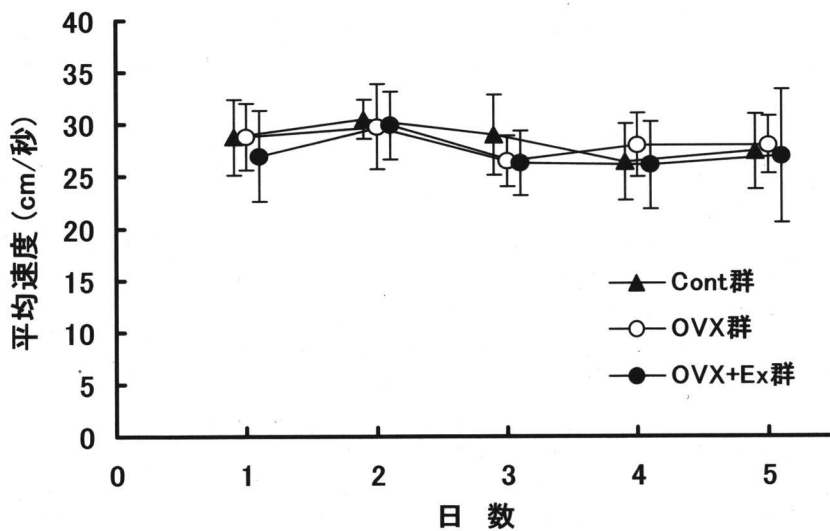


図2 各群における平均遊泳速度の変化

(2) プローブテスト

学習獲得テストにおいてプラットホームが存在していたゾーンNEにおける各群の滞在時間比率を、図3に示した。

ゾーンNEにおける滞在時間比率は、各群の間で有意な差は認められなかった。

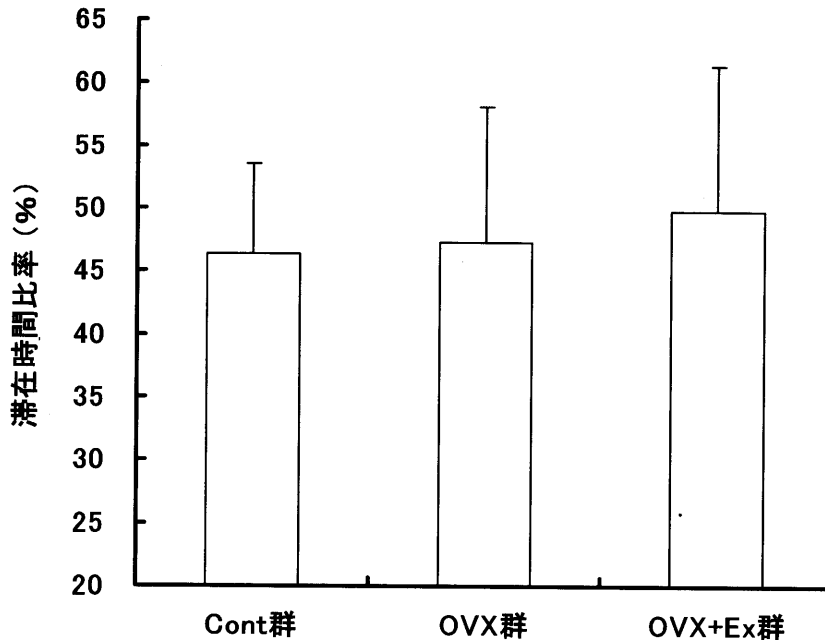


図3 各群におけるゾーンNEの滞在時間比率

考 察

1. 体重、子宮重量および副腎重量

卵巣を摘出すると、卵巣を摘出していない状況と比較して体重は高値を (Corriveau et al., 2008, Shinoda et al., 2002, Latour et al., 2001)、子宮重量は低値を示すこと (Xu et al., 2006, Corriveau et al., 2008, Shinoda et al., 2002, Berchtold et al., 2001, Latour et al., 2001) が報告されている。今回の実験でも、卵巣を摘出したOVX群およびOVX+Ex群は、卵巣を摘出していないCont群と比較して、体重は有意に高値を、子宮重量は絶対重量および体重100g当りの重量ともに有意に低値を示した。したがって、本研究において、卵巣摘出手術は適切に行われたと考えられる。

本研究では、運動トレーニングの手段として、回転車輪を用いた自発走運動ではなく、運動強度や運動時間の設定が可能なトレッドミルを用いた強制走行を用いた。強制走行は、自発走運動に比べて、ストレスの影響が強いと考えられる。慢性的なストレスは、空間学習・記憶能力に影響を及ぼすことが報告されている (Nakajima et al., 2009)。慢性的なストレスが生体に加わると、副腎肥大が起こるとされているが (林, 2008)、今回の実験では、副腎の絶対重量および体重100g当りの重量ともに、OVX+Ex群を含め、各群の間で有意な差は認められなかった。したがって、今回の強制走行運動トレーニングは、OVX+Ex群に対して慢性的なストレスにはなっていないと考えられる。

## 2. 水迷路課題を用いた空間学習・記憶能力に対する卵巣摘出および運動トレーニングの影響

今回の学習獲得テストにおけるプラットホームまでの到達時間の有意な短縮は、Cont群およびOVX+Ex群では2日目から認められたのに対して、OVX群では3日目からであった。しかし、各群の間で、学習獲得テストにおけるプラットホームまでの到達時間および平均遊泳速度に有意な差は認められなかった。また、記憶保持能力を評価したプローブテストにおいても、プラットホームが存在していたゾーンNEにおける滞在時間比率は、各群の間で有意な差は認められなかった。したがって、本研究では、卵巣摘出による空間学習・記憶能力の低下やそれに対する強制走行運動トレーニングの抑制効果は明らかとならなかった。

女性ホルモンの低下は、記憶や認知機能の低下を引き起こす(大蔵, 2006)とされている。マウスやラットを用いた検討でも、卵巣摘出により、水迷路試験による空間学習・記憶能力には明らかな低下がみられたと報告されている(Xu et al., 2006, El-Bakri et al., 2004, Monteiro et al., 2005)。しかし、その一方で、卵巣摘出は、水迷路試験の成績に有意な影響を及ぼさなかったとの報告もみられる(Isgor et al., 2003, Wilson et al., 1999)。したがって、水迷路課題を用いた空間学習・記憶能力に対する卵巣摘出の影響については、これまでも一致した結果が得られているわけではない。

子宮重量と女性ホルモンであるエストロゲンの血中濃度の間には、強い正の相関があり、子宮重量は、血中エストロゲン濃度の指標として利用可能であるとされている(Berchtold et al., 2001)。本研究においても、前述のように、卵巣摘出により子宮重量は明らかに低下しており、血中エストロゲン濃度の低下が推察される。しかし、今回は、血中エストロゲン濃度を測定していないため、卵巣摘出により、その濃度がどの程度低下しているのかという点については明らかでない。女性ホルモン低下の程度の違いが、空間学習・記憶能力に対して異なる結果を及ぼしている可能性が考えられるが、前述の先行研究(Isgor et al., 2003, Xu et al., 2006, Wilson et al., 1999, El-Bakri et al., 2004, Monteiro et al., 2005)においても、血中エストロゲン濃度は測定されていない。したがって、今後、この点について検討する必要があるであろう。また、今回の実験では、食餌として市販飼料(CE-2、日本クレア)を与えている。この市販飼料には、エストロゲン様作用のある植物性エストロゲン(イソフラボン)が含まれており(Owens et al., 2003)、これが結果に影響を及ぼした可能性も考えられる。この点についても、今後検討が必要であろう。

一方、強制運動トレーニングを含め、継続的な運動は、げっ歯動物の空間学習・記憶能力を向上させることが報告されている(Alaei et al., 2007, Albeck et al., 2006, Ang et al., 2006, Gomez-Pinilla et al., 2008, Vaynman et al., 2004, van Praag et al., 1999, van Praag et al., 2005)。これらの研究では、すべて雄のラットあるいはマウスが用いられており、今回の実験で用いた卵巣摘出雌ラットを用いたものはみられない。また、卵巣摘出による自発走運動量低下の影響を考慮する必要があるが、卵巣摘出期間が長いと、自発走運動による海馬BDNFの増加が認められないとの報告がある(Berchtold et al., 2001)。海馬BDNFの増加は、継続的な運動による空間学習・記憶能力の向上をもたらす一因とされている(Gomez-Pinilla et al., 2008, Vaynman et al., 2004)。したがって、雄に比べて雌、特に卵巣摘出ラットでは、空間学習・記憶能力に対する運動トレーニングの効果が出にくいかもしれない。

運動による海馬BDNFの変化には、運動強度の影響も考えられる。Soya et al. (2007b)は、低強度(15m/分)と中強度(25m/分)の30分間の急性走運動における雄ラットの海馬BDNFタンパクの発現変化を検討した結果、BDNFタンパクは低強度の運動でのみ増加したと報告し



ている。また、11・14・22m/分の異なる強度で1週間の強制走行運動トレーニングを行わせた結果、雄ラットの海馬BDNFmRNAの発現増加は、最も低強度である11m/分の強制走行運動トレーニングでのみ認められたと報告されている (Lou et al., 2008)。本研究では、20m/分の強制走行運動トレーニングを行わせた。したがって、より低強度 (低速度) の強制走行運動トレーニングを行わせれば、空間学習・記憶能力が向上した可能性も考えられる。

また、Alaei et al. (2007) は、水迷路試験期間中も運動トレーニングを継続した群に比べて、運動トレーニングを続けなかった群で、水迷路試験の成績が3日目以降悪くなっており、水迷路試験に対する運動トレーニングの効果は比較的早期に失われることを報告している。今回の実験では、水迷路試験を行う2日前に運動トレーニングを終了している。したがって、このような運動トレーニングの中止も、結果に影響を及ぼした可能性が考えられる。

さらに、水迷路課題を用いた空間学習・記憶能力に対する運動の効果を検討するためには、1日2試行の学習獲得テストを行うことが好ましいとの指摘がある (van Praag et al., 1999, Gomez-Pinilla et al., 2008)。また、空間学習・記憶能力に対する運動トレーニングの効果が認められたAlaei et al. (2007) およびAlbeck et al. (2006) の研究では、本研究と同様、学習獲得テストを1日4試行行っているが、試行間の間隔が、それぞれ5分および15分と本研究の30秒と比べて長い。したがって、このような学習獲得テストの方法の相違も結果に影響を及ぼしているかもしれない。

卵巣摘出ラットの空間学習・記憶能力に対する運動トレーニングの効果という点に関しては、今後、運動強度などの運動トレーニング条件、水迷路課題中の運動トレーニング継続の有無、水迷路課題の方法などを考慮した検討が必要であると考えられる。

これまで述べたように、本研究では、卵巣摘出による空間学習・記憶能力の低下やそれに対する強制走行運動トレーニングの抑制効果は明らかとならなかった。しかし、OVX群に比べて、Cont群およびOVX+Ex群の方が、学習獲得テストの成績の有意な向上がみられるまでの日数が短かった。したがって、今後、前述した点を踏まえ、卵巣摘出による空間学習・記憶能力に対する影響やそれに対する強制走行運動トレーニングの効果について、さらに検討していく必要があると考えられる。

本研究の一部は、平成19および20年度山口大学教育学部研究支援経費 (丹) の助成を受けて行われた。

## 引用文献

- 天野恵子 (2007) 体育の科学, 57 : 596-601, 性差を考慮した健康づくりの必要性.
- Alaei, H. et al. (2007) Journal of Sports Science and Medicine, 6 : 429-433, Daily running promotes spatial learning and memory in rats.
- Albeck, D. et al. (2006) Behavioural Brain Research, 168: 345-348, Mild forced treadmill exercise enhances spatial learning in the aged rat.
- Ang, E. T. et al. (2006) Brain Research, 1113 : 186-193, Alterations in spatial learning and memory after forced exercise.
- Isgor, C. and Sengelaub, D. R. (2003) Journal of Neurobiology, 55: 179-190, Effects of neonatal gonadal steroids on adult CA3 pyramidal neuron dendritic morphology and spatial memory in rats.

- Xu, X., and Zhang, Z. (2006) *Life Sciences*, 79: 1553-1560, Effects of estradiol benzoate on learning-memory behavior and synaptic structure in ovariectomized mice.
- Wilson, I. A. et al. (1999) *European Journal of Pharmacology*, 381: 93-99, Estrogen and NMDA receptor antagonism; effects upon reference and working memory.
- El-Bakri, N. K. et al. (2004) *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 8: 537-544, Effects of estrogen and progesterone treatment on rat hippocampal NMDA receptors; Relationship to Morris water maze performance.
- Owens, W. et al. (2003) *Environmental Health Perspectives*, 111: 1559-1567, The OECD program to validate the rat uterotrophic bioassay. Phase 2: Dietary phytoestrogen analyses.
- 大蔵健義 (2006) *産婦人科治療*, 93: 64-69, 女性ホルモンと脳機能.
- Kramer, A. F. et al. (2006) *Journal of Applied Physiology*, 101: 1237-1242, Exercise, cognition, and the aging brain.
- Corriveau, P. et al. (2008) *The European Menopause Journal*, 59: 259-267, Resistance training prevents liver fat accumulation in ovariectomized rats.
- Colcombe, S., and Kramer, A. F. (2003) *Psychological Science*, 14: 125-130, Fitness effects on the cognitive function of older adults; A Meta-Analytic Study.
- Gomez-Pinnilla, F. et al. (2008) *European Journal of Neuroscience*, 28: 2278-2287, Brain-derived neurotrophic factor functions as a metabotrophin to mediate the effects of exercise on cognition.
- Shinoda, M. et al. (2002) *International Journal of Obesity*, 26: 335-343, Effects of physical training on body composition and organ weights in ovariectomized and hyperestrogenic rats.
- Soya, H. et al. (2007a) *Neuroscience Research*, 58: 341-348, Threshold-like pattern of neuronal activation in the hypothalamus during treadmill running: Establishment of a minimum running stress (MRS) rat model.
- Soya, H. et al. (2007b) *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 358: 961-967, BDNF induction with mild exercise in the rat hippocampus.
- Nakajima, S. et al. (2009) *Behavioural Brain Research*, 200: 15-21, Oral supplementation with melon superoxide dismutase extract promotes antioxidant defences in the brain and prevents stress-induced impairment of spatial memory.
- Neeper, S. A. et al. (1997) *Nature*, 373: 109, Exercise and brain neurotrophins.
- 林 潤一 (2008) *産業ストレス研究*, 15: 239-242, メタボリックシンドロームと心理社会的ストレス.
- Berchtold, N. C. et al. (2001) *European Journal of Neuroscience*, 14: 1992-2002, Estrogen and exercise interact to regulate brain-derived neurotrophic factor mRNA and protein expression in the hippocampus.
- van Praag, H. et al. (1999) *Proceedings of National Academy of Science USA*, 96: 13427-13431, Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice.
- van Praag, H. et al. (2005) *The Journal of Neuroscience*, 25: 8680-8685, Exercise enhances learning and hippocampal neurogenesis in aged mice.

- Vaynman, S. et al. (2004) *European Journal of Neuroscience*, 20: 2580-2590, Hippocampal BDNF mediates the efficacy of exercise on synaptic plasticity and cognition.
- Morris, R. G. M. et al. (1982) *Nature*, 297: 681-683, Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions.
- Monteiro, S. C. et al. (2005) *Neurobiology of Learning and Memory*, 84: 192-199, Vitamins E and C pretreatment prevents ovariectomy-induced memory deficits in water maze.
- Lou, S. J. et al. (2008) *Brain Research*, 1210: 48-55, Hippocampal neurogenesis and gene expression depend on exercise intensity in juvenile rats.
- Latour, M. G. et al. (2001) *Journal of Applied Physiology*, 90: 235-241, Metabolic effects of physical training in ovariectomized and hyperestrogenic rats.