

## 認知症，認知機能の運動疫学：量・反応関係に着目して

森山，善彦  
九州大学人間環境学府博士課程

熊谷，秋三  
九州大学健康科学センター

<https://doi.org/10.15017/13948>

---

出版情報：健康科学. 31, pp.13-19, 2009-03-30. Institute of Health Science, Kyushu University  
バージョン：  
権利関係：

— 総 説 —

認知症，認知機能の運動疫学  
— 量・反応関係に着目して —

森山善彦<sup>1)</sup>，熊谷秋三<sup>2)\*</sup>

Exercise epidemiology of cognitive function and dementia:  
Special attention to dose-response relationship

Yoshihiko MORIYAMA<sup>1)</sup>, and Shuzo KUMAGAI<sup>2)\*</sup>

**Abstract**

Aging is, for the most individuals, accompanied with a general decline in cognitive function and physical activity. Lack of physical activity has been implicated in various health conditions including diabetes, cardiovascular disease, and cancer. Increased physical activity improves the risk associated with these diseases and dementia. A number of large prospective cohort studies have highlighted the protective role of regular physical activity in lowering the risk of cognitive impairment and dementia. The most of the exercise intervention study have used aerobic exercise training. However, these are not provided the evidence for optimal intensity, duration, and frequency of aerobic exercise. In addition, the effect of other training is not yet clarified as compared with that of aerobic exercise training. The purpose of this mini-review is to summarize the effect of exercise on dementia and related cognitive function in human and to get the clue of the future study.

*Key words:* Alzheimer's disease, cognitive function, dementia, exercise training, dose-response relationship

(Journal of Health Science, Kyushu University, 31:13-19, 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) 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

わが国では、今後益々高齢者数が増加していくことから、加齢に伴う認知機能の低下、さらには認知症の罹患率も次第に増加することが予測されている。認知症患者の介護費用を推計したデータによると<sup>1)</sup>、その費用は2020年には9.3兆円に、2050年には11.4兆円に上ると予測されている。仮に認知症の発症を2年間遅らせることができたとすれば、年間5千億円以上の費用の削減が期待できることから、医療費抑制の観点からも早期の対策が望まれるところである。

加齢は、身体活動の低下ももたらすが、身体活動は、癌、糖尿病、心疾患の発症を抑えて、健康的な生活を送る上で効果的であるばかりか、高齢者の認知機能の維持や改善にとって有効であるという報告が多く存在する<sup>2)3)</sup>。さらに、運動は認知機能や脳機能の低下の予防や回復の手段として、最も経済的な方法であることから<sup>4)</sup>、その適用が期待されている。

これまでに報告された認知機能や認知症に対する運動介入研究の多くは、有酸素的トレーニングやレジスタンストレーニング、あるいは両者の混合型の身体トレーニングが用いられている。しかしながら、それらの改善にとって至適な運動強度、時間、頻度、期間などに関しては、明確な基準値は得られていない。そこで本総説では、身体活動や運動トレーニングが認知機能に与える効果の程度（関連の強固性）や運動による効果の量・反応関係を中心に要約し、今後の研究の方向性と課題を展望したい。

## 2. 認知機能、認知症について

ヒトは、外界の刺激情報を感覚受容器によって取り入れ、脳においてさまざまな情報処理を行っている。さらにその情報を基に外界に対して適切な行動のための指令を作り、実際に行動を行っている。認知機能とは、視覚、聴覚などから得られる感覚情報を処理して記憶あるいは判断や解釈を行ったり、行動を実現するために情報を構成するなどの知的機能のことをいう。

このうち、記憶はその保持時間を基に、1秒以内に消失する“感覚記憶”、数秒間保持される“短期記憶”、生涯保持される“長期記憶”に分類され

る。また、短期記憶と長期記憶の中間に位置するものとして“中間記憶”が存在する。さらに、長期記憶はその記憶の内容に基づいて、言葉で述べることのできる“陳述記憶”と言葉で述べることのできない“手続き記憶”に分類される。このうち陳述記憶は、個人の日常の具体的経験に関する“エピソード記憶”と抽象的概念などに関する“意味記憶”の二つに分けられる<sup>5)</sup>。このような記憶形成において主要な働きをするのが、大脳辺縁系の側頭葉内側部に位置する海馬である。海馬は、加齢に伴って萎縮するが、その体積と記憶力や認知機能には、有意な正の相関関係が存在することから<sup>6)</sup>、認知機能障害の予防・改善効果に関するメカニズム解明の標的組織の一つとなっている。

認知症とは、獲得した知的機能が後天的な脳の器質性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みられる状態をもって診断される<sup>7)</sup>。認知症の代表的な疾患であるアルツハイマー病は、その初期には、海馬の機能低下による中間記憶の障害、中でもエピソード記憶の障害が現れてくるが、その発症メカニズムについてはまだ明確ではない。また、予防に関しても十分な方法論が確立されているわけではない。

このように認知機能には複雑な情報処理過程が存在し、認知症の進行においても各機能の障害の出現に時間的なずれがあり、各認知機能の評価法として多種類のものが開発されていることから、認知機能に対する身体活動の効果を評価する際には、評価する認知過程やその評価法、効果が出現する認知過程や脳の部位について検討できるような研究デザインを作成しておく必要がある。

## 3. 認知機能と認知症の運動疫学研究成果の要約

認知機能や認知症に対する運動や身体活動の関連性、あるいはその効果を検討した研究には、数多くの前向きコホート研究や介入研究があるが、ここではその代表的な研究のいくつかを紹介する。

### 1) 観察疫学研究

Larsonら<sup>8)</sup>は、ベースラインで認知障害のない65歳以上の高齢男女1,740名について、過去一年

間に行った1回15分以上の身体活動（ウォーキング、ハイキング、自転車、エアロビクス、体操、水泳、水中エアロビクス、ウエイトトレーニング）の1週間当たりの実施頻度を調査した。平均6.2年の追跡期間中に158名がアルツハイマー病を発症したが、1週間当たり3回以上の運動頻度群の方が、3回未満群に比べて、その発症率は低いことが示された。さらに興味ある知見としては、ベースラインで体力テストの結果が最も劣っていた群において、その発症率の低下の程度が最も大きかったことである。このことは、たとえ体力は低い水準にあっても、高頻度での身体活動の実施が認知機能の低下を予防する可能性を示唆している。

邦人を対象とした症例対照研究<sup>9)</sup>によれば、余暇活動への参加頻度が高い高齢者は、参加頻度が少ない者に比べ、認知症の危険度が低いとの報告がある。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6,434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の認知機能障害、および認知症の罹患率が有意に半減することが報告されている<sup>10)</sup>。

大規模な前向きコホート研究の結果から判断して、ベースラインでの規則的な身体活動は、その後の認知症の発症率や認知機能低下に好影響を与えていることは確かであろうが、いずれの研究でも身体活動量や運動の実施状況などの評価は、自己申告による主観的なものに基づいており、その客観性については疑問が残っている。

認知機能低下や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）には、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違い、さら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といったサンプリングバイアスなどが上げられることから、更なる研究の必要性がある。

## 2) 介入研究

認知症でない高齢者に対する介入研究は、数多く存在するが、対象者数が少ないなど、因果関係

を類推する上での方法論的問題も存在する。そこで、最近では過去の複数の研究結果を統合し、より信頼性の高い結果を求める手法であるメタ分析が用いられるようになってきている。

ColombeとKramer<sup>11)</sup>は、認知症の無い高齢者を対象とした運動介入効果（18の論文）に関するメタ分析を行い、運動の認知機能改善に及ぼす有効性に関して中程度の効果サイズ(0.48)を確認するとともに、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方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報告した。

認知症患者に対する介入研究には、Rollandら<sup>12)</sup>によるアルツハイマー病患者に有酸素運動を7週間実施したものがあり、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であるが、サンプル数が両群あわせて23名と少ない。Teriら<sup>13)</sup>は、地域在住のアルツハイマー病高齢者へのホームベース型の運動プログラムが、身体機能や気分状態の変化による施設入所を遅らせることができるかどうかをアウトカムとした無作為比較対照研究を行った。3ヶ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を行った結果、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ったことを報告した。

認知症でない高齢者や認知症患者に対する運動の効果は確認されつつあるが、その効果的な運動プログラムについては、未だ情報が不足している。特に認知症患者では、運動の単独効果については不明な点が多く、今後の課題を残している。

## 4. 認知症、認知機能の運動疫学：特に関連の強固性と量・反応関係から

多くのコホート研究は、運動や身体活動が認知機能の低下や認知症の予防に効果がある可能性が高いことを示しているが、その効果の有無を厳密に検証して因果関係を明らかにするには、介入群と対照群を無作為に割付し、介入の効果厳密な方法で検証する必要がある。Hillは因果関係を

考える際の基準として 9 つの原則を示している<sup>14)</sup>が、ここでは、関連の強固性に関して量・反応関係も含めて要約する。

Colcombe と Kramer<sup>11)</sup>は、先のメタ分析の中で、トレーニング時間を、短時間 (15~30 分; n=11 効果サイズ (ES)=0.176 p>0.05), 中等度時間 (31~45 分; n=24 ES=0.614 p<0.05), 長時間 (46~60 分; n=53 ES=0.466 p<0.05) に、トレーニング期間を、短期間 (1~3 ヶ月; n=38 ES=0.522 p<0.05), 中等度期間 (4~6 ヶ月; n=36 ES=0.269 p<0.05), 長期間 (6 ヶ月以上; n=27 ES=0.674 p<0.05) に分けて検討したが、運動時間では短時間よりも中等度時間や長時間の方が、トレーニング期間では短期間や中等度期間よりも長期間が、認知機能に対する運動効果が大きいことを報告した。さらに、体力と認知機能についての量・反応関係を検討するために、ピーク酸素摂取量や最大酸素摂取量 (直接法や推定法による) の増加率と認知機能の変化率に関して分析を行ったが、明確な結果は得られなかった。トレーニング強度、運動プログラム特性と各カテゴリー別の認知機能テストとの関連性についての報告はない。このメタ分析研究で、明確な量・反応関係が認められなかった原因には、各条件を検討する際の被験者数が 11~53 名と少なかったことがあるかもしれない。さらに被験者数を追加した分析が必要であろう。

Heyn ら<sup>15)</sup>は、65 歳以上の認知障害や認知症の高齢者を対象にした無作為化比較試験を抽出し、運動トレーニングが有効であるかどうかを明らかにするためにメタ分析を行った。その結果、認知機能に対する効果サイズは 0.57 で、中等度の効果サイズであることを報告した。さらに得られた効果サイズを基に、大きな効果、中等度の効果、小さな効果の 3 群に分けて、そのトレーニングの強度 (運動時間)、週当たりの回数、介入期間の違いを検討したが、3 群間に明らかな違いは認められなかった。ちなみに、運動内容としては、歩行や歩行に筋力トレーニングを組み合わせた研究が 17 編、チェアーエクササイズが 3 編、エアロビックダンスが 3 編、筋力トレーニングが 2 編、ホームベースのエクササイズが 2 編、運動技能を基礎とした運動が 3 編と多様であった。

この研究で、認知機能に対する運動の効果は認められたものの、プログラム内容に関して、その至適なトレーニングの強度 (運動時間)、週当たりの回数、介入期間についての示唆的な結果は得られなかった。これは、トレーニングに用いた運動が多種目であったことや、認知障害や認知症の高齢者が混在していたためと考えられる。

Etnier ら<sup>16)</sup>は、有酸素的体力と認知機能との間の量・反応関係を調べるために、直接的、間接的に最大酸素摂取量を測定している論文を 37 編選び、回帰分析を用いたメタ分析を行った。その結果では、有酸素的体力の効果サイズと認知機能の効果サイズには、明らかな直線関係や曲線関係は認められなかった。また、彼らは認知テストをカテゴリー別に分類していたが、残念ながらそれについての検討結果は示されなかった。

客観的な持久的体力指標である最大酸素摂取量を用いて認知機能との量・反応関係を検討したにも係わらず、明らかな関係性が認められなかった原因としては、被験者の介入前テスト時の有酸素的体力の初期水準の違い、高齢者に対する最大酸素摂取量の測定法上の問題、認知機能に対する運動効果に対して最大酸素摂取量の感受性の不足などの問題があるのかもしれない。

Barnes ら<sup>17)</sup>は、ベースラインで心血管疾患、筋骨格系障害、および認知障害のない 55 歳以上の地域高齢者 349 名 (男性 177 名、女性 172 名) を対象に、トレッドミル運動によるピーク酸素摂取量で測定した心血管系体力と、Mini Mental State Examination (MMSE) で評価した認知機能との関係について前向き研究を行った。その結果、ピーク最大酸素摂取量で 3 区分された体力区分と 6 年間の MMSE 得点の減少量との間には直線的な量・反応関係 (トレンド検定で有意) があることを観察した。

このように、体力や運動能力と認知機能との関係性を検討した研究結果には、量・反応関係を認めたものや認めなかったものが混在しており、明確な解答を得るに至っていない。また、最適な運動プログラムの作成について検討するには情報が不足しており、さらに介入研究を進めていく必要がある。今後の課題としては、被験者の介入前の体力レベルを考慮した相対的運動負荷強度を用

いること、定量化が可能な運動プログラムを作成することなどが考えられる。

認知症の予防・支援アプローチには、脳の生理的状态を良好に保つための生理的アプローチと認知機能を重点的に使い、その機能改善・維持を図る認知的アプローチがある<sup>18)</sup>。運動は、生理的アプローチ法であり、その効果を見極めるには、長期の介入効果を検討する必要がある。また、曝露要因としての運動を評価する方法に、身体活動量や体力の測定があるが、客観性・信頼性の高い方法を用いる必要がある。持久的体力のゴールドスタンダードは最大酸素摂取量の測定であるが、いくつかのメタ分析の結果からすると、高齢者を対象とする場合は、最大酸素摂取量の改善には至らないレベルの運動効果の存在が示唆され、その使用に際しては十分検討する必要がある。さらに今後は、身体不活動（座位時間など）を指標とした研究も必要であろう。

Fratiglioni ら<sup>19)</sup>は、人生後期における認知機能および認知症と3つの生活習慣因子（社会的ネットワーク、精神的活動および身体活動）との関連性についてのレビューを行い、3つの生活習慣因子は認知機能への恩恵や認知症に関して予防的な役割を有することを指摘している。このことは、身体活動だけの介入を行うより、他の2つの生活因子を含めた介入の方が、効果的であることを示唆している。

## 5. 運動による認知機能改善のメカニズム

身体活動や運動が認知機能に与える効果のメカニズムを検討するには、動物実験の結果が参考となる。Black ら<sup>20)</sup>は、高齢ラットを回転ケージによるランニング群、技能的運動群、コントロール群の3群に分けて脳構造に対するトレーニング効果を観察したが、回転ケージによるランニング群は、技能的運動群やコントロール群に比べて、皮質の毛細血管密度が増加し、技能的運動群は、他の2群に比べて皮質のシナプスが増加したことを報告している。Rhyu ら<sup>21)</sup>は、中年のモンキーにトレッドミル運動を行わせ、皮質運動野の毛細血管床が増加したことを観察している。

また、高齢の動物に対するトレーニングは、神経可塑性や神経の生存に関わる重要な物質であ

る脳由来神経栄養因子（Brain derived neurotrophic factor: BDNF）、インスリン様成長因子1（Insulin-like growth factor-1: IGF-1）、およびセロトニンなどの脳内の濃度を高め、コルチコステロイドの濃度を低下させるという結果が得られている<sup>22) 23) 24)</sup>。さらに、運動トレーニングは、学習や記憶を高め、神経発生を促進し<sup>25) 26)</sup>、アルツハイマー病のトランスジェニックマウスのアミロイド負荷を軽減した<sup>27)</sup>という報告もある。

かかる知見は、ヒトの認知機能や脳の構造・機能に対する運動トレーニングの効果を明らかにする背景となる情報となろう。

## 6. まとめと今後の課題

身体活動や運動が高齢者の認知機能の維持や改善に有効であるということを示した研究は多く存在するが、得られた結果の矛盾の原因としては、方法論的な違いによる可能性が高い。例えば、①対象とした被験者の年齢幅が広いこと、②体力の維持向上のためのトレーニングプログラムの種類、強度、時間、頻度、期間が異なっていること、③用いられた身体活動量や体力の測定法が異なっていること、さらには④研究開始時における被験者の一般的な健康レベルや体力レベルの違い、性差、認知機能の測定に用いた課題の違い、コントロール群の性質の違いなどである。これに加えて、身体活動以外の選択されたライフスタイル、教育レベル、社会経済的状态などの影響も考えられよう。

我々の研究室では、太宰府市における介護予防事業の効果的な運営方法とその評価システムに関する基盤を構築し、その確立に向けた共同研究を予定している<sup>28)</sup>。その研究では、認知機能、うつ症状、および閉じこもりをアウトカムとした社会・運動疫学研究（前向き調査のためのコホート作成）と地域の人的・環境的資源を生かした地域介入プログラムの企画と評価を目的とした介入研究を行う。介入研究の方法としては、1年目の調査対象者の中から、認知機能低下を伴う高齢者を無作為に抽出し、さらに介入群とコントロール群の2群に無作為割付を行い、精神的活動、身体的活動、社会的ネットワーク支援による約6か月から1年間の介入を行うものである。ベースライン

調査として、精神的活動、身体的活動、社会的ネットワーク支援に関わる調査、個人属性を調査し、アウトカム評価として認知機能調査（ファイブコグ、長谷川式認知症テスト、MMSE）、閉じこもり調査、うつ症状の調査、介護認定、および医療費、その他の検査項目として血液検査（一般血液検査、脳由来神経栄養因子、コルチゾール、甲状腺刺激ホルモンなど）、体力テスト（筋力、平衡能力、柔軟性、歩行能力、敏捷性など）などを計画している。この調査によって、高齢者の認知機能改善プログラムを作成する際の基礎的情報やその改善メカニズムに関する情報が得られるものと期待している。

### 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（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。

### 7. 引用文献

- 1) 下方浩史 (2006): 認知症による社会負担. 最新医学, 61: 2368-2373.
- 2) 熊谷秋三 (責任編集) (2008): 健康と運動の疫学入門—エビデンスに基づくヘルスプロモーションの展開—. 医学出版, Pp. 240.
- 3) Tomporowski PD (2006): Physical activity, cognition, and aging: A review of reviews, In Poon LW, Chodzko-Zajko W, Tomporowski PD (eds), Active living, cognitive functioning, and aging. Human Kinetics, Champaign, pp. 15-32.
- 4) Kramer AF and Erickson KI (2007): Capitalizing on cortical plasticity: influence of physical activity on cognition and brain function. Trends Cogn Sci, 11: 342-348.
- 5) 藤岡新治, 山上精次 (共編) (2006): 図説現代心理学入門. 培風館, Pp. 206.
- 6) Van Petten C (2004): Relationship between hippocampal volume and memory ability in healthy individuals across the lifespan: review and meta-analysis. Neuropsychologia, 42: 1394-1413.
- 7) 小澤勲 (2005): 認知症とは何か. 岩波新書, pp.2-3.
- 8) 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.
- 9) Kondo K, Niino M, Shido K (1994): A case-control study of Alzheimer's disease in Japan--significance of life-styles. Dementia, 5: 314-326.
- 10) Laurin D, Verreault R, Lindsay J, MacPherson K, Rockwood K (2001): Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons. Arch Neurol, 58: 498-504.
- 11) Colcombe S and Kramer AF (2003): Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study. Psychol Sci, 14:125-130.
- 12) Rolland Y, Rival L, Pillard F, Lafont C, Rivere D, Albaredo J, Vellas B (2000): Feasibility of regular physical exercise for patients with moderate to severe Alzheimer disease. J Nutr Health Aging, 4: 109-113.
- 13) Teri L, Gibbons LE, McCurry SM, Logsdon RG, Buchner DM, Barlow WE, Kukull WA, LaCroix AZ, McCormick W, Larson EB (2003): Exercise plus behavioral management in patients with Alzheimer disease: a randomized controlled trial. JAMA, 290: 2015-2022.
- 14) 内藤義彦 (2008): 運動疫学の研究デザインとその方法論, 熊谷秋三(責任編集), 健康と運動の疫学. 医学出版, pp. 18-27.
- 15) Heyn P, Abreu BC, Ottenbacher KJ (2004): The effects of exercise training on elderly persons with cognitive impairment and dementia: a meta-analysis. Arch Phys Med Rehabil, 85: 1694-1704.
- 16) Etner JL, Nowell PM, Landers DM, Sibley BA (2006): A meta-regression to examine the relationship between aerobic fitness and cognitive performance. Brain Res Rev, 52: 119-130.
- 17) Barnes DE, Yaffe K, Satariano WA, Tager IB

- (2003): A longitudinal study of cardiorespiratory fitness and cognitive function in healthy older adults. *J Am Geriatr Soc*, 51: 459-465.
- 18) 本間昭, 認知症予防・支援についての研究班 (2005): 認知症予防・支援マニュアル. 厚生労働省, p. 38.
- 19) Fratiglioni L, Paillard-Borg S, Winblad B (2004): An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. *Lancet Neurol*, 3: 343-353.
- 20) Black JE, Isaacs KR, Anderson BJ, Alcantara AA, Greenough WT (1990): Learning causes synaptogenesis, whereas motor activity causes angiogenesis, in cerebellar cortex of adult rats. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 87: 5568-5572.
- 21) Rhyu I, Boklewski J, Ferguson B, Lee K, Lange H, Bytheway J (2003): Exercise training associated with increased cortical vascularization in adult female cynomolgus monkeys. *Soc Neurosci, Abs*: 920.
- 22) Berchtold NC, Kessler JP, Pike CJ, Adlard PA, Cotman CW (2001): Estrogen and exercise interact to regulate brain-derived neurotrophic factor mRNA and protein expression in the hippocampus. *Eur J Neurosci*, 14: 1992-2002.
- 23) Carro E, Trejo JL, Busiguina S, Torres-Aleman I (2001): Circulating insulin-like growth factor I mediates the protective effects of physical exercise against brain insults of different etiology and anatomy. *J Neurosci*, 21: 5678-5684.
- 24) Cotman CW and Berchtold NC (2002): Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends Neurosci*, 25: 295-301.
- 25) van Praag H, Christie BR, Sejnowski TJ, Gage FH (1999): Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 96: 13427-13431.
- 26) van Praag H, Kempermann G, Gage FH (1999): Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. *Nat Neurosci*, 2: 266-270.
- 27) Adlard PA, Perreau VM, Pop V, Cotman CW (2005): Voluntary exercise decreases amyloid load in a transgenic model of Alzheimer's disease. *J Neurosci*, 25: 4217-4221.
- 28) 熊谷秋三 (2009): 生活習慣病, 介護予防における運動の役割: 疫学からメカニズム, 健康政策まで. *健康科学*, 31: 1-11.