

# 大豆イソフラボンは初老期メスマウスの海馬における 神経新生を促進する

山田 純・神野尚三\*

九州大学大学院医学研究院生体制御学講座神経解剖学分野

## Hippocampal Neurogenesis is Enhanced by the Soy Isoflavone Daidzein in Middle-Aged Female Mice

Jun YAMADA and Shozo JINNO\*

Department of Anatomy and Neuroscience, Graduate School of Medical Sciences,  
Kyushu University, Fukuoka 812-8582

### ABSTRACT

Throughout the life, production of new granule cells continues in the dentate gyrus of the hippocampus, which is called adult neurogenesis. Recent studies show that adult hippocampal neurogenesis contributes to various brain functions, such as learning, memory, and mood control, and also suggest that decline in new cell production during aging may be involved in age-related cognitive dysfunctions. Estrogens have well known effects on reproductive behaviors and associated brain regions. Interestingly, recent studies indicate that estrogens not only influence non-reproductive behaviors but also enhance adult neurogenesis. Soy isoflavones, such as daidzein and genistein, mimic physiological actions of estrogens. Here we thus examined the potential effects of daidzein on adult hippocampal neurogenesis in middle-aged (12-month-old) female mice using endogenous neurogenesis markers. The numerical densities (NDs) of primary progenitors were not affected by four weeks intraperitoneal administration of daidzein. The NDs of transit amplifying progenitors were increased by daidzein in the dorsal hippocampus (responsible for memory and learning) but not in the ventral hippocampus (responsible for emotion regulation). The NDs of neuronal progenitors and immature granule cells were increased by daidzein both in the dorsal and ventral hippocampus. We also found that the NDs of proliferating cells were higher in daidzein-treated mice than in saline controls. Furthermore, the dendritic length of immature granule cells were elongated by daidzein administration. These findings indicate that daidzein enhance proliferation and differentiation of progenitors and maturation of immature granule

\*〒812-8582 福岡市東区馬出3-1-1

cells in a topographic manner, and also suggest that age-related brain dysfunctions may be reversed by daidzein via enhancement of adult neurogenesis. *Soy Protein Research, Japan* **18**, 129-137, 2015.

Key words : hippocampus, neurogenesis, aging, isoflavone, daidzein

ヒトを含む哺乳類の成体海馬には多能性を有する前駆細胞が存在し、生涯にわたって新たなニューロン（顆粒細胞）が持続的に産生され続けている。今日では成体神経新生として広く知られているこの現象は、1960年代にAltmanらによって齧歯類の脳から見出された<sup>1)</sup>。しかしながら、報告された当時は、成体の脳ではニューロンは再生しないとされるカハールのドグマが広く信じられており、成体神経新生の研究はその後20年間は停滞することになる。再び研究が進展するのは、1990年代にGageらによってヒトの海馬にも同様の現象が存在することが確認されてからのことである<sup>2)</sup>。近年の研究では、成体海馬において産生される新たなニューロンは、記憶や学習、気分や情動の制御など、様々な脳機能に関与していることが示されている<sup>3,4)</sup>。また、ニューロンの産生は、ストレスによって分泌される副腎皮質ホルモンによって抑制され、抗うつ剤によって促進されることから、成体神経新生を標的とするうつ病治療の可能性についても検討が始まっている<sup>5)</sup>。

かつて、加齢に伴う脳機能低下の原因は、ニューロンの減少によるものであると広く信じられており、この仮説を支持する報告が多くなされていた。しかしその後、組織標本を用いた厳密な定量解析の技術が向上した結果、病理学的な異常を伴わない場合、加齢によるニューロンの減少は限定的であり、脳機能低下への関与は少ないと考えられるようになってきている<sup>6)</sup>。その一方で近年、脳の加齢変化と成体神経新生の関係に注目が集まっている<sup>7)</sup>。ヒトを含む哺乳類の海馬におけるニューロン産生は加齢により抑制される。その機序については不明な点が多いが、副腎皮質ホルモンや性ホルモン、神経栄養因子などの加齢変化が関わっていることが示唆されている。また、その機能的意義についても研究が進んでおり、加齢ラットを用いた実験では、空間記憶が保たれた個体の方が、空間記憶が障害された個体よりも、成体神経新生が活発であることなどが報告されている<sup>8)</sup>。我々は近年、マウス海馬の機能的分化と老化に関する研究に取り組んでおり、加齢に伴う成体神経新生の減少は、記憶や学習に関わる背側領域に比べて、気分や情動の制御に関わる腹側領域の方が顕著であることを報告している<sup>9)</sup>。

エストロゲンは性ホルモンの一種であり、生殖器のみならず、生殖行動に関与する脳領域にも作用することが知られている。さらに最近、エストロゲンが生殖行動とは無関係の記憶や認知に関わる脳領域にも影響を与えていることが分かってきた<sup>10)</sup>。興味深いことに、海馬の前駆細胞にはエストロゲン受容体が発現しており、成体神経新生はエストロゲンによって促進されることが報告されている<sup>11)</sup>。植物の中には、大豆イソフラボンなど、エストロゲンに似た生理作用を持つ物質が存在する。大豆イソフラボンもまた、海馬の成体神経新生を促進する可能性があることが報告されている<sup>12)</sup>。その詳細については殆ど分かっていない。本研究の目的は、大豆イソフラボンによる海馬神経新生の促進作用の詳細を明らかにし、正常加齢に伴う脳機能低下に対する大豆イソフラボンの有用性を検討することである。

## 方 法

### 実験動物

C57BL/6J系統の初老期メスマウス（12カ月齢、計6頭）を使用。ダイゼイン群（3頭）には0.1 mlの生理食塩水で希釈したダイゼイン（25 mg/kg）を、コントロール群（3頭）には、0.1 mlの生理食塩水を、連続28日間腹腔内投与した。全てのマウスは、深麻酔下に4%パラホルムアルデヒド・リン酸緩衝液（30 ml）を用いて灌流固定した。取り出した脳から、クライオスタットを用いて40 μm厚の冠状断切片（背側海馬を含む）と水平断切片（腹側海馬を含む）を作製した。全ての動物実験は九州大学動物実験委員会の承認を得て行われた。

### 免疫組織化学

以下の9種類の一次抗体に蛍光色素標識二次抗体を組み合わせて免疫蛍光四重染色を行い、成体神経新生の各段階の前駆細胞と、新生顆粒細胞を同定した。

- 1) ウサギポリクローナル抗 Ki-67抗体 (1: 2,500, Acris Antibodies)
- 2) ウサギポリクローナル抗 S100β抗体 (1: 10,000, RDI)

- 3) ウサギポリクローナル抗 T-box brain protein 2 (Tbr2) 抗体 (1: 10,000, Millipore)
- 4) マウスモノクローナル抗 mammalian achaete-scute homolog 1 (Mash1) 抗体 (1: 1,000, BD bioscience)
- 5) マウスモノクローナル抗 NeuN 抗体 (1:3,000, Millipore)
- 6) モルモットポリクローナル抗 doublecortin (DCX) 抗体 (1: 2,000, Millipore)
- 7) モルモットポリクローナル抗 glial fibrillary acidic protein (GFAP) 抗体 (1: 10,000, Frontier Institute)
- 8) ヤギポリクローナル抗 calretinin (CR) 抗体 (1:10,000, Swant)
- 9) ヤギポリクローナル抗 sex determining region Y-box 2 (Sox2) 抗体 (1: 2,000, Santa Cruz Biotechnology)

### オプティカルダイセクター解析

ダイゼイン投与群 (n=3) と生理食塩水投与群 (n=3) の背側海馬と腹側海馬からそれぞれ2枚の切片 (一頭あたり計4切片) をランダムに選択し、免疫蛍光四重染色を行った。中倍の対物レンズ (×40, NA 0.75) を装着したセクション顕微鏡 (Apotome. 2) を使用して、海馬歯状回から光学切片のZスタックを取り込んだ。画像解析アプリケーションであるImageJを用いて、厳密な定量解析を可能にするオプティカルダイセクター法に基づき<sup>13)</sup>、成体神経新生の各段階の細胞について、顆粒細胞下層における空間分布密度を求めた。

### 統計解析と画像処理

統計解析にはOrigin8.5を使用し、Welchのt検定を行った。p<0.05の場合に有意とした。画像処理にはPhotoshop CS6を使用した。

## 結果と考察

### 海馬歯状回における神経新生マーカーの発現様式

本研究では、長軸方向に沿った海馬の機能的分化を考慮し、海馬を背側領域 (dorsal) と腹側領域 (ventral) に分け、ダイゼインが成体神経新生に与える作用について比較・検討した (Fig. 1A)。予備的にNeuN染色を行い、ダイゼイン投与によって歯状回の細胞構築が変化するかどうかを調べたが、背側領域と腹側領域のいずれにおいても、明らかな変化は認められなかった

(Fig. 1B-E)。

神経新生マーカーの発現プロファイルに基づき、以下の前駆細胞と新生顆粒細胞を同定した (Fig. 1F): (1) GFAP<sup>+</sup>/Sox2<sup>+</sup>/Mash1<sup>-</sup>/S100β<sup>-</sup> primary progenitor 一次前駆細胞, (2) GFAP<sup>+</sup>/Sox2<sup>+</sup>/Mash1<sup>+</sup>/S100β<sup>-</sup> early transit amplifying progenitor (TAP) 前期一過性増幅前駆細胞, (3) Tbr2<sup>+</sup>/DCX<sup>-</sup>/CR<sup>-</sup> late TAP 後期一過性増幅前駆細胞, (4) Tbr2<sup>-</sup>/DCX<sup>+</sup>/CR<sup>-</sup> neuronal progenitor 神経前駆細胞, (5) Tbr2<sup>-</sup>/DCX<sup>+</sup>/CR<sup>+</sup> immature granule cells 新生顆粒細胞。

免疫蛍光四重染色を行い、海馬歯状回における神経新生マーカーの発現様式を定性的に調べた (Fig. 2)。GFAP<sup>+</sup>/Sox2<sup>+</sup>/Mash1<sup>-</sup>/S100β<sup>-</sup> 一次前駆細胞や、GFAP<sup>-</sup>/Sox2<sup>+</sup>/Mash1<sup>+</sup>/S100β<sup>-</sup> 前期一過性増幅前駆細胞、GFAP<sup>+</sup>/Sox2<sup>+</sup>/Mash1<sup>-</sup>/S100β<sup>+</sup> アストロサイトなどの分布は、ダイゼイン群と生理食塩水群で明らかな差は認められなかった (Fig. 2A,B)。Tbr2<sup>+</sup>/DCX<sup>-</sup>/CR<sup>-</sup> 後期一過性増幅前駆細胞や、Tbr2<sup>-</sup>/DCX<sup>+</sup>/CR<sup>+</sup> 新生顆粒細胞の分布についても両群で分布に明らかな差は認められなかったが、Tbr2<sup>-</sup>/DCX<sup>+</sup>/CR<sup>-</sup> 神経前駆細胞がダイゼイン群でやや増加していた (Fig. 2C,D)。

### ダイゼインによる前駆細胞と新生顆粒細胞の増加

認知や記憶、学習に関わる背側領域におけるダイゼインの作用を定量的に解析した (Fig. 3)。GFAP<sup>+</sup>/Sox2<sup>+</sup>/Mash1<sup>-</sup>/S100β<sup>-</sup> 一次前駆細胞の分布密度はダイゼイン投与群と生理食塩水投与群で有意な差は認められなかった。その一方で、GFAP<sup>-</sup>/Sox2<sup>+</sup>/Mash1<sup>+</sup>/S100β<sup>-</sup> 前期一過性増幅前駆細胞やTbr2<sup>+</sup>/DCX<sup>-</sup>/CR<sup>-</sup> 後期一過性増幅前駆細胞の分布密度は、ダイゼイン投与群では錐体上顆粒細胞層で増加が認められた。Tbr2<sup>-</sup>/DCX<sup>+</sup>/CR<sup>-</sup> 神経前駆細胞とTbr2<sup>-</sup>/DCX<sup>+</sup>/CR<sup>+</sup> 新生顆粒細胞の分布密度は、ダイゼイン投与群の錐体上・錐体下顆粒細胞層で増加していた。GFAP<sup>+</sup>/Sox2<sup>+</sup>/Mash1<sup>-</sup>/S100β<sup>+</sup> アストロサイトの分布密度にダイゼイン投与群と生理食塩水投与群で差は認められなかった。

次に、気分や情動の制御に関わる腹側領域におけるダイゼインの作用を定量的に解析した (Fig. 4)。GFAP<sup>+</sup>/Sox2<sup>+</sup>/Mash1<sup>-</sup>/S100β<sup>-</sup> 一次前駆細胞、GFAP<sup>-</sup>/Sox2<sup>+</sup>/Mash1<sup>+</sup>/S100β<sup>-</sup> 前期一過性増幅前駆細胞やTbr2<sup>+</sup>/DCX<sup>-</sup>/CR<sup>-</sup> 後期一過性増幅前駆細胞の分布密度はダイゼイン投与群と生理食塩水投与群で有意な差は認められなかった。その一方で、Tbr2<sup>-</sup>/DCX<sup>+</sup>/CR<sup>-</sup> 神経前駆細胞とTbr2<sup>-</sup>/DCX<sup>+</sup>/CR<sup>+</sup> 新生顆粒細胞の分布密度は、ダイゼイン投与群で増加してい

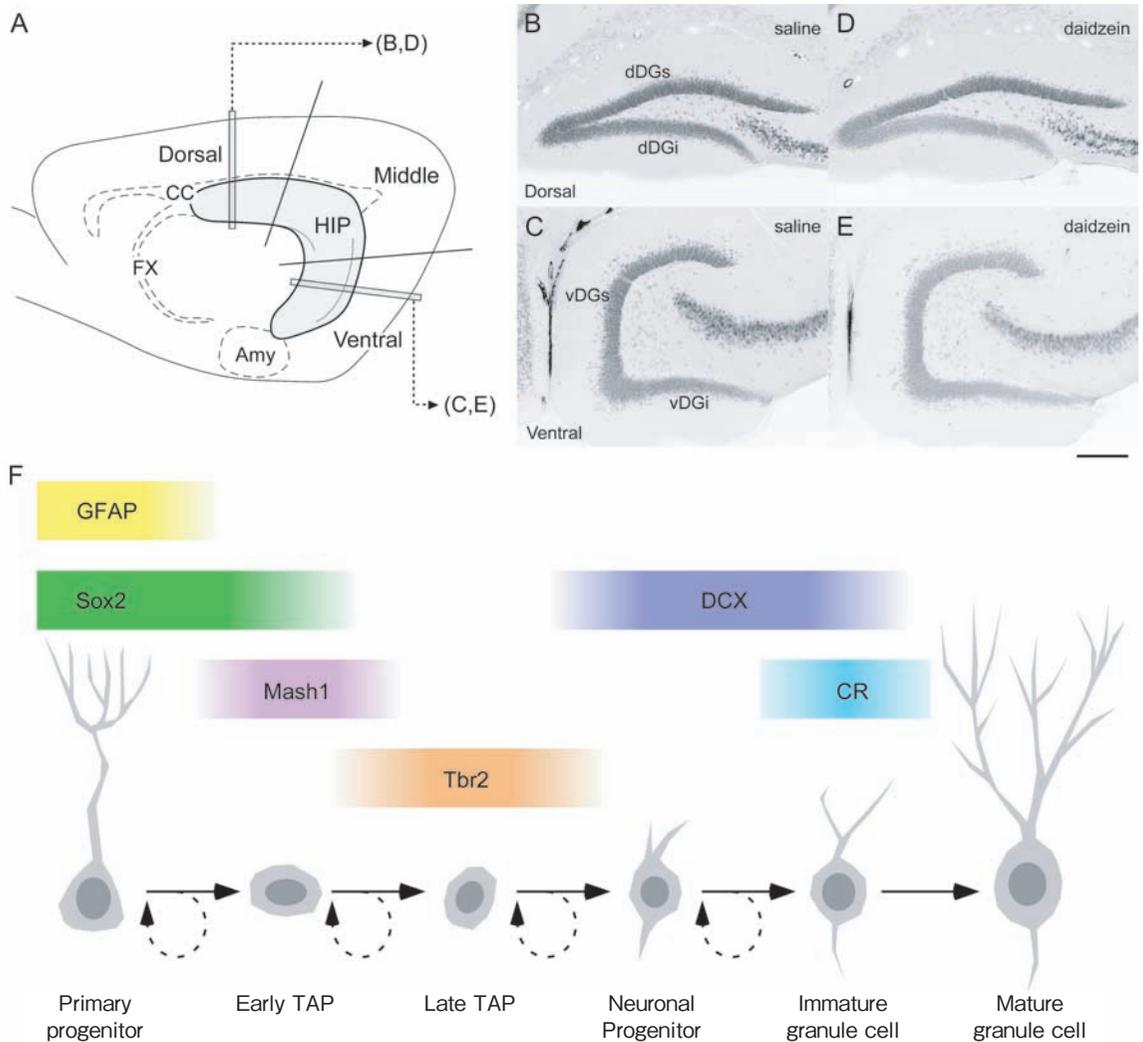


Fig. 1. Characterization of sequential steps of adult hippocampal neurogenesis using endogenous neurogenesis markers. (A) The hippocampus (shaded) is divided into dorsal, middle and ventral parts perpendicular to the longitudinal axis. Then, the dorsal and ventral blocks are selected, and cut into 40- $\mu$ m-thick serial transverse sections. (B, C) Inverted images of NeuN-stained sections of the dorsal (B) and ventral dentate gyrus (C) in saline controls. The supra- and infrapyramidal blades are divided at the crescent. (D,E) Inverted images of NeuN-stained sections of the dorsal (D) and ventral dentate gyrus (E) in daidzein-treated mice. (F) Sequential steps of adult neurogenesis and expression of endogenous neurogenesis markers: glial fibrillary acidic protein, GFAP; sex determining region Y-box 2, Sox2; mammalian achaete-scute homolog 1, Mash1; T-box brain protein 2, Tbr2; doublecortin, DCX; calretinin, CR. These markers enables to identify primary progenitors, early transit amplifying progenitors (TAPs), late TAPs, neuronal progenitors, and immature granule cells. Scale bar in E = 200  $\mu$ m (applies to B-E). Amy, amygdala; CC, corpus callosum; dDGi, infrapyramidal blade in dorsal dentate gyrus; dDGs, suprapyramidal blade in dorsal dentate gyrus; FX, fornix; HIP, hippocampus; vDGi, infrapyramidal blade in ventral dentate gyrus; vDGs, suprapyramidal blade in ventral dentate gyrus.

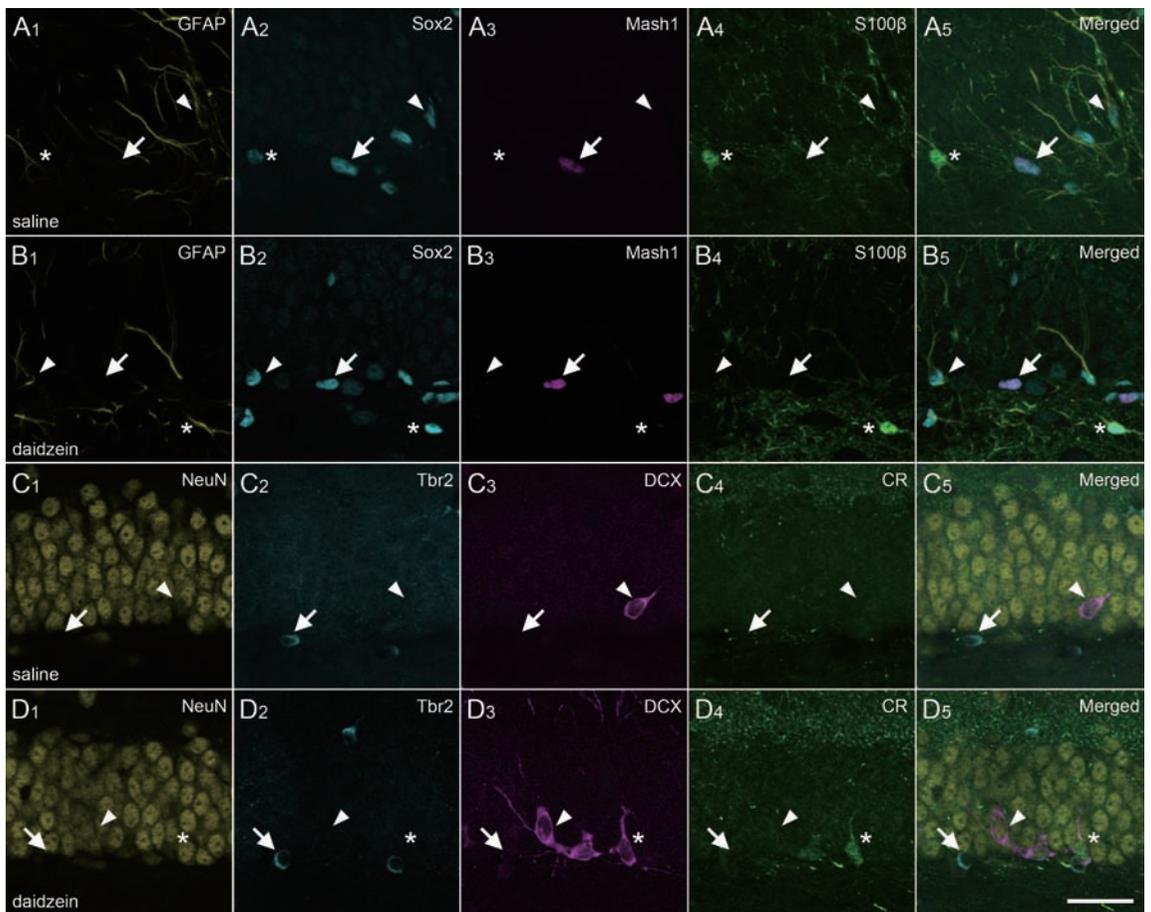


Fig. 2. Patterns of expression of endogenous neurogenesis markers in the hippocampus. (A,B) There are no detectable differences in the labelings for Sox2, Mash1, S100 $\beta$ , and GFAP between saline controls and daidzein-treated mice. Arrowheads represent GFAP<sup>+</sup>/Sox2<sup>+</sup>/Mash1<sup>-</sup>/S100 $\beta$ <sup>-</sup> presumed primary progenitor, arrows represent GFAP<sup>+</sup>/Sox2<sup>+</sup>/Mash1<sup>-</sup>/S100 $\beta$ <sup>-</sup> presumed early TAPs, and asterisks represent GFAP<sup>+</sup>/Sox2<sup>+</sup>/Mash1<sup>-</sup>/S100 $\beta$ <sup>+</sup> astrocytes. (C, D) The labelings for dendrites and somata by DCX are slightly increased in daidzein-treated mice than in saline controls. Arrows represent Tbr2<sup>+</sup>/DCX<sup>+</sup>/CR<sup>-</sup> presumed late TAPs, arrowheads represent Tbr2<sup>+</sup>/DCX<sup>+</sup>/CR<sup>-</sup> presumed neuronal progenitor, and asterisks represent a Tbr2<sup>+</sup>/DCX<sup>+</sup>/CR<sup>+</sup> presumed immature granule cell. All of these cells are immunonegative for NeuN. Scale bar in D<sub>5</sub>=50  $\mu$ m (applies to A<sub>1</sub>-D<sub>5</sub>).

た。GFAP<sup>+</sup>/Sox2<sup>+</sup>/Mash1<sup>-</sup>/S100β<sup>+</sup> アストロサイトの分布密度にダイゼイン投与群と生理食塩水投与群で差は認められなかった。

これらの結果は、ダイゼインが初老期メスマウスにおいて、神経新生を促進することを示している。興味深いことに、記憶や認知に関わる背側領域では一過性増幅前駆細胞の密度がダイゼイン投与によって増加したのに対して、気分や情動の制御に関わる腹側領域ではその密度に変化はなかったことから、ダイゼインの作用には海馬の長軸に沿った差異が存在する可能性が

示唆される。また、一次前駆細胞の密度はダイゼイン投与によって変化せず、一過性増幅前駆細胞と神経前駆細胞の密度が増加したことから、ダイゼインは多能性を有する段階ではなく、分化がある程度進んだ段階の前駆細胞に作用すると考えられ、その分子メカニズムについては今後更に検討する必要がある。

### ダイゼインによる分裂細胞の増加と新生顆粒細胞の成熟の促進

Ki-67を用いて分裂細胞の染色を行い、ダイゼイン

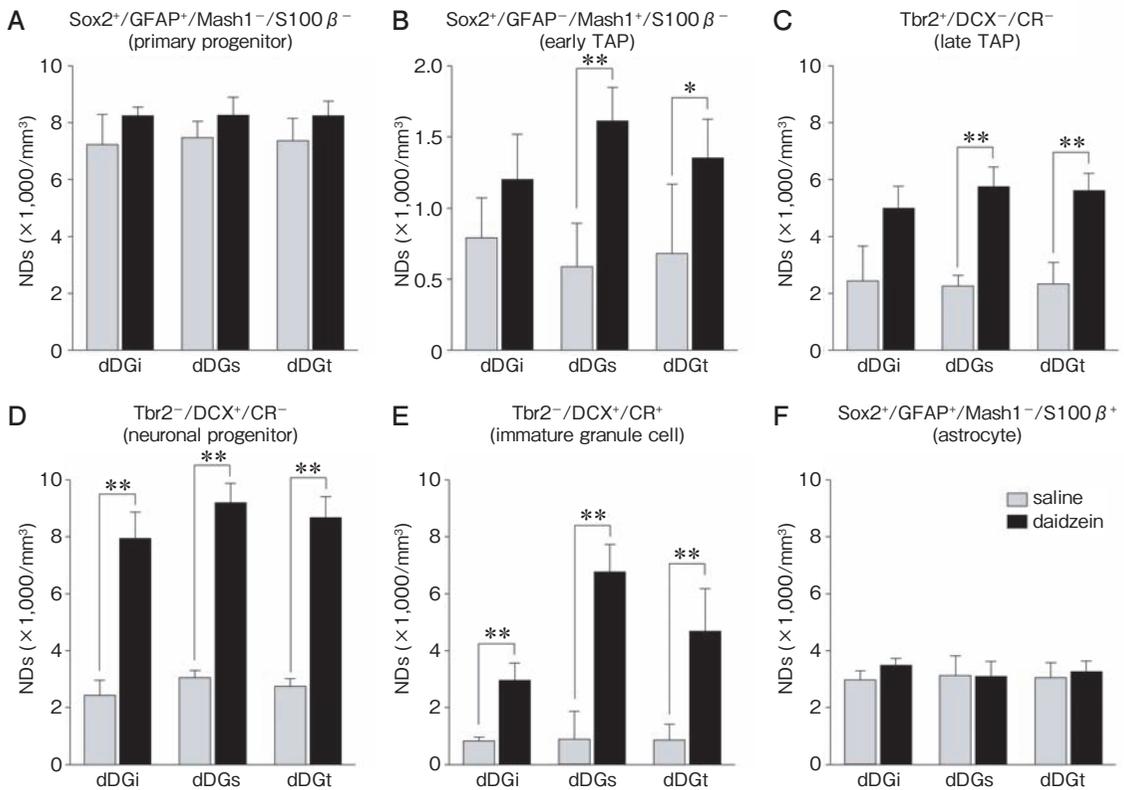


Fig. 3. Alterations in the numerical densities (NDs) of progenitors and immature granule cells in the dorsal hippocampus following daidzein administration. (A) There are no significant differences in the NDs of GFAP<sup>+</sup>/Sox2<sup>+</sup>/Mash1<sup>-</sup>/S100β<sup>-</sup> presumed primary progenitors between saline controls and daidzein-treated mice. (B,C) Daidzein increases the NDs of GFAP<sup>-</sup>/Sox2<sup>+</sup>/Mash1<sup>+</sup>/S100β<sup>-</sup> presumed early TAP cells and Tbr2<sup>+</sup>/DCX<sup>-</sup>/CR<sup>-</sup> presumed late TAPs in the suprapyramidal blade but not in the infrapyramidal blade. (D,E) The NDs of Tbr2<sup>-</sup>/DCX<sup>+</sup>/CR<sup>-</sup> presumed neuronal progenitors and Tbr2<sup>-</sup>/DCX<sup>+</sup>/CR<sup>+</sup> presumed immature granule cells are increased following daidzein administration both in the supra- and infrapyramidal blades. (F) The NDs of GFAP<sup>+</sup>/Sox2<sup>+</sup>/Mash1<sup>-</sup>/S100β<sup>+</sup> astrocytes are not affected by daidzein. dDGi, infrapyramidal blade of the dorsal dentate gyrus; dDGs, suprapyramidal blade of the dorsal dentate gyrus; dDGt, total of supra- and infrapyramidal blades of the dorsal dentate gyrus. Values are means ± SD. Asterisks show significant differences at \**p*<0.05 and \*\**p*<0.01.

投与群と生理食塩水投与群の両方で顆粒細胞下層に分布していることを確認した (Fig. 5A, B). 分裂細胞の密度は背側領域では錐体上・錐体下顆粒細胞層で、腹側領域では錐体上顆粒細胞層のみで増加していた (Fig. 5C, D).

最後に、DCXによって標識される新生顆粒細胞の樹状突起の進展に対するダイゼインの作用を検討した (Fig. 6A,B). ダイゼイン投与群では樹状突起の進展が顕著であり、背側領域と腹側領域のいずれにおいても、

樹状突起の最大長はダイゼイン投与群の方が生理食塩水投与群よりも有意に長かった (Fig. 6C, D).

これらの結果は、ダイゼインは前駆細胞の分裂と分化のみならず、新生顆粒細胞の成熟をも促進する作用があることを示唆している。しかしながら先行研究では、エストロゲンの作用は前駆細胞の分裂の促進にとどまり、新生顆粒細胞の成熟は促進しないとの報告があることから<sup>14)</sup>、ダイゼインの作用がエストロゲンとは異なる可能性について、今後の検討が必要である。

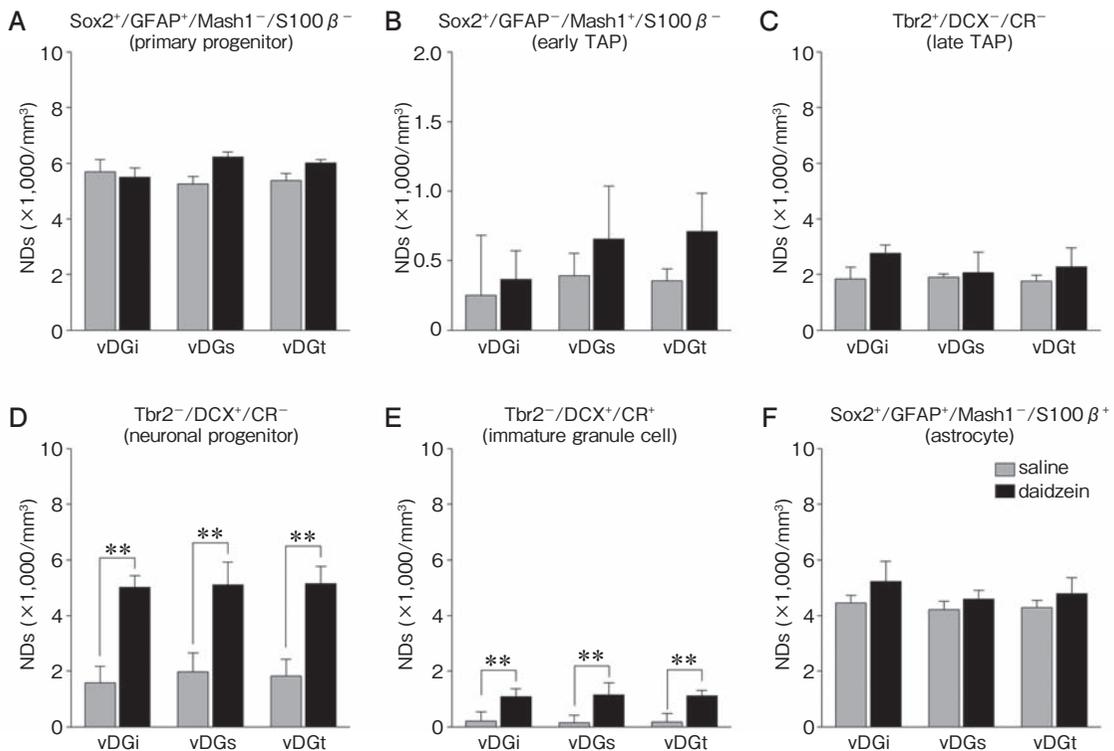


Fig. 4. Alterations in the numerical densities (NDs) of progenitors and immature granule cells in the ventral hippocampus following daidzein administration. (A-C) Daidzein does not affect the NDs of GFAP<sup>+</sup>/Sox2<sup>+</sup>/Mash1<sup>-</sup>/S100β<sup>-</sup> presumed primary progenitors, GFAP<sup>-</sup>/Sox2<sup>+</sup>/Mash1<sup>+</sup>/S100β<sup>-</sup> presumed early TAP cells, and Tbr2<sup>+</sup>/DCX<sup>-</sup>/CR<sup>-</sup> presumed late TAPs. (D,E) The NDs of Tbr2<sup>-</sup>/DCX<sup>+</sup>/CR<sup>-</sup> presumed neuronal progenitors and Tbr2<sup>-</sup>/DCX<sup>+</sup>/CR<sup>+</sup> presumed immature granule cells are increased following daidzein administration both in the supra- and infrapyramidal blades. (F) There are no significant differences in the NDs of GFAP<sup>+</sup>/Sox2<sup>+</sup>/Mash1<sup>-</sup>/S100β<sup>+</sup> astrocytes between saline controls and daidzein-treated mice. vDGi, infrapyramidal blade of the ventral dentate gyrus; vDGs, suprapyramidal blade of the ventral dentate gyrus; vDGt, total of supra- and infrapyramidal blades of the ventral dentate gyrus. Values are means ± SD. Asterisks show significant differences at \*\**p*<0.01.

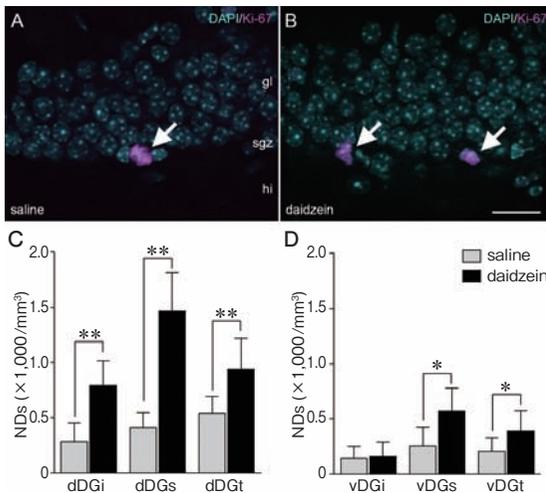


Fig. 5. Enhancement of cell proliferation by daidzein administration. (A,B) Distribution of proliferation marker Ki-67 in the subgranular zone (sgz) of the dentate gyrus. (C) The numerical densities (NDs) of Ki-67<sup>+</sup> proliferating cells are increased by daidzein both in the supra- and infrapyramidal blades of the dorsal dentate gyrus. (D) The NDs of Ki-67<sup>+</sup> proliferating cells are increased in the suprapyramidal but not in the infrapyramidal blade of the ventral dentate gyrus following daidzein administration. dDGi, infrapyramidal blade of the dorsal dentate gyrus; dDGs, suprapyramidal blade of the dorsal dentate gyrus; dDGt, total of supra- and infrapyramidal blades of the dorsal dentate gyrus; gl, granule cell layer; hi, hilus; vDGi, infrapyramidal blade of the ventral dentate gyrus; vDGs, suprapyramidal blade of the ventral dentate gyrus; vDGt, total of supra- and infrapyramidal blades of the ventral dentate gyrus. Values are means  $\pm$  SD. Asterisks show significant differences at \* $p$ <0.05 and \*\* $p$ <0.01.

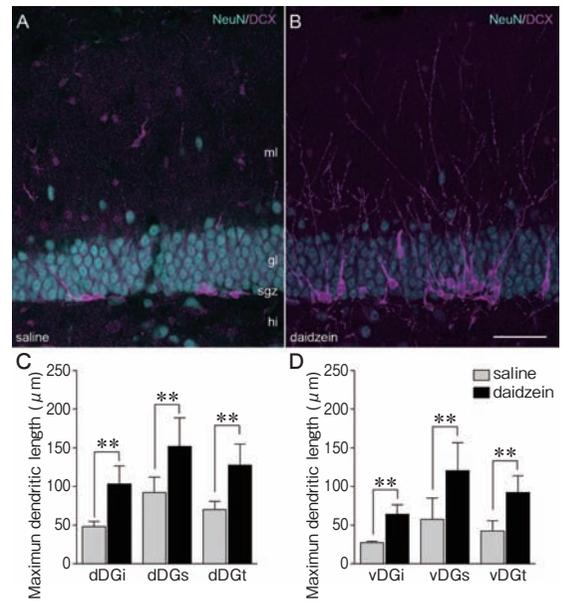


Fig. 6. Elongation of dendrites of immature granule cells by daidzein administration. (A,B) Daidzein increases the dendritic extension of DCX<sup>+</sup> immature granule cells in the molecular layer (ml) of the dentate gyrus. (C,D) The maximum dendritic lengths of DCX<sup>+</sup> immature granule cells are significantly longer in daidzein-treated mice than in saline controls both in the dorsal and ventral dentate gyrus. dDGi, infrapyramidal blade of the dorsal dentate gyrus; dDGs, suprapyramidal blade of the dorsal dentate gyrus; dDGt, total of supra- and infrapyramidal blades of the dorsal dentate gyrus; gl, granule cell layer; hi, hilus; sgz, subgranular zone; vDGi, infrapyramidal blade of the ventral dentate gyrus; vDGs, suprapyramidal blade of the ventral dentate gyrus; vDGt, total of supra- and infrapyramidal blades of the ventral dentate gyrus. Values are means  $\pm$  SD. Asterisks show significant differences at \*\* $p$ <0.01.

## 要 約

ヒトを含む哺乳類の海馬の歯状回では、成熟後も生涯にわたって新たなニューロンが産生され続けており、この現象は成体神経新生と呼ばれる。新生ニューロンは、認知や記憶、気分や情動など、様々な脳機能に重要な役割を果たす一方で、副腎皮質ホルモンや性ホルモンなどによる制御を受けている。近年、加齢に伴う新生ニューロンの減少と脳機能低下の関連が注目されている。本研究で我々は、初老期メスマウスに植物性エストロゲンである大豆イソフラボン（ダイゼイン）を投与し、海馬神経新生への作用を免疫組織化学的に検討した。一次前駆細胞の密度がダイゼイン投与によって変化せず、一過性増幅前駆細胞と神経前駆細胞の密度が増加したことから、ダイゼインは多能性

を有する段階ではなく、分化がある程度進んだ段階の前駆細胞に作用すると考えられた。また、記憶や認知に関わる背側領域では一過性増幅前駆細胞の密度がダイゼイン投与によって増加したのに対し、気分や情動の制御に関わる腹側領域ではその密度に変化はなかったことから、ダイゼインの作用には海馬の長軸に沿った差異が存在する可能性が示唆された。さらに、ダイゼインは前駆細胞の分裂と分化だけでなく、新生顆粒細胞の成熟も促進することが明らかになった。これらの結果は、大豆イソフラボンが海馬神経新生の促進を介し、正常加齢に伴う脳機能低下を改善する可能性を有することを示唆している。

## 文 献

- 1) Altman J, Das GD (1967): Postnatal neurogenesis in the guinea-pig. *Nature*, **214**, 1098-1101.
- 2) Eriksson PS, Perfilieva E, Bjork-Eriksson T, Alborn AM, Nordborg C and Peterson DA, *et al.* (1998): Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med*, **4**, 1313-1317.
- 3) Farioli-Vecchioli S, Saraulli D, Costanzi M, Pacioni S, Cina I and Aceti M, *et al.* (2008): The timing of differentiation of adult hippocampal neurons is crucial for spatial memory. *PLoS Biol*, **6**, e246.
- 4) Petrik D, Lagace DC and Eisch AJ (2012): The neurogenesis hypothesis of affective and anxiety disorders: are we mistaking the scaffolding for the building? *Neuropharmacology*, **62**, 21-34.
- 5) O'Leary OF and Cryan JF (2014): A ventral view on antidepressant action: roles for adult hippocampal neurogenesis along the dorsoventral axis. *Trends Pharmacol Sci*, **35**, 675-687.
- 6) Merrill DA, Roberts JA and Tuszyński MH (2000): Conservation of neuron number and size in entorhinal cortex layers II, III, and V/VI of aged primates. *J Comp Neurol*, **422**, 396-401.
- 7) Mesulam MM (1999): Neuroplasticity failure in Alzheimer's disease: bridging the gap between plaques and tangles. *Neuron*, **24**, 521-529.
- 8) Drapeau E, Mayo W, Aurousseau C, Le Moal M, Piazza PV and Abrous DN (2003): Spatial memory performances of aged rats in the water maze predict levels of hippocampal neurogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **100**, 14385-14390.
- 9) Jinno S (2011): Decline in adult neurogenesis during aging follows a topographic pattern in the mouse hippocampus. *J Comp Neurol*, **519**, 451-466.
- 10) Barha CK and Galea LA (2010): Influence of different estrogens on neuroplasticity and cognition in the hippocampus. *Biochim Biophys Acta*, **1800**, 1056-1067.
- 11) Galea LA and McEwen BS (1999): Sex and seasonal differences in the rate of cell proliferation in the dentate gyrus of adult wild meadow voles. *Neuroscience*, **89**, 955-964.
- 12) Rivera P, Perez-Martin M, Pavon FJ, Serrano A, Crespillo A and Cifuentes M, *et al.* (2013): Pharmacological administration of the isoflavone daidzein enhances cell proliferation and reduces high fat diet-induced apoptosis and gliosis in the rat hippocampus. *PLoS One*, **8**, e64750.
- 13) Schmitz C and Hof PR (2005): Design-based stereology in neuroscience. *Neuroscience*, **130**, 813-831.
- 14) Tanapat P, Hastings NB, Reeves AJ and Gould E (1999): Estrogen stimulates a transient increase in the number of new neurons in the dentate gyrus of the adult female rat. *J Neurosci*, **19**, 5792-5801.