# 운동이 노화에 따른 뇌 구조 및 기능 변화에 미치는 영향

# Effects of Exercise on Structural and Functional Changes in the Aging Brain

**이 계 주 | 미국 조지타운의대 약리학교실 | Kea Joo Lee, PhD**
Department of Pharmacology, Georgetown University Medical School, Washington, DC 20057, USA
**유 임 주 | 고려의대 해부학교실/Brain Korea 21 의과학사업단 | Im Joo Rhyu, MD**
Department of Anatomy, Division of Brain Korea 21 Project for Biomedical Science, Korea University College of Medicine
E-mail : irhyu@korea.ac.kr

J Korean Med Assoc 2009; 52(9): 907 - 919

## Abstract

A rapid increase in the elderly population has raised social awareness for maintaining the health of the elderly and initiated intense research in neurodegenerative diseases. Exercise can improve not only cardiovascular and musculoskeletal fitness, but also suppresses the symptoms of depression and anxiety, suggesting a possible role of exercise in the regulation of brain function. Based on a substantial body of literature, here we introduce the effects of exercise on the structural and functional changes in the aging brain, and also discuss the molecular and cellular effects of exercise and motor learning. Studies show that regular exercise in the elderly promotes neurocognitive function, prevents loss of brain tissue, and reduces the risk for neurodegenerative diseases and brain injury. Although the molecular mechanisms, by which exercise regulates brain function, has not been fully understood, recent cell biological and biochemical studies reveal that exercise increases neurogenesis in the hippocampus, elevates the levels of neurotrophins such as BDNF and IGF-1 to promote the survival of newly generated neurons. Exercise also induces angiogenesis in the motor cortex and cerebellum to enhance delivery of glucose and oxygen to neurons. Furthermore, complex motor skill learning increases the number of synapses to improve cognitive and motor function. Taken together, these findings clearly demonstrate that exercise serves as a behavioral intervention to prevent cognitive decline as well as neurodegenerative diseases. Thus long-term regular exercise in parallel with various learning experiences will be required to prepare successful aging. This study will provide fundamental insights into research in neurodegenerative diseases and a better understanding of the exercise effects in brain function.

**Keywords:** Exercise; Aging, Memory; Neurogenesis; Synapse; Neurotrophin; Angiogenesis
**핵 심 용 어:** 운동; 노화; 인지기능; 신경세포생성; 시냅스; 신경성장인자; 혈관생성

## 서 론

의학 및 생명과학의 발달, 출생률 저하, 경제수준의 향상 등으로 인해 최근 사망률 감소와 함께 노인인구의 비율이 급속히 증가하였다. 서구 선진국들에서는 이미 1900년대 초부터 노인인구의 증가 현상이 나타나기 시작하였고, 1950년대부터 본격적인 고령화사회로 진입하였다(1). 우리나라도 이미 2000년에 65세 이상의 고령인구가 전체의 7%

를 초과하여 노령화 사회로 접어들었으며, 통계청 자료에 따르면 2018년도에는 65세 이상의 노인인구 비율이 전체 인구의 14.3%에 도달할 것으로 추정되고 있어 고령사회로의 진입을 눈 앞에 두고 있다(2). 이와 같이 급속한 인구의 고령화 현상은 노인성 질환의 증가로 이어져, 2004년 보건복지부의 전국 노인생활실태 및 복지욕구 조사 결과에 따르면 우리나라 노인의 90.9%가 1가지 이상의 만성 질환을 앓고 있는 것으로 나타났으며(3), 이는 1995년도의 조사 결과인 85.9%보다도 증가한 양상을 보인다(4). 특히, 3가지 이상의 복합적 만성 질환을 가진 노인들이 전체 노인인구의 54.8%에 이르는 것으로 나타나 우리나라 노인 건강의 심각성을 반영하고 있다. 또한 장노년 인구의 증가는 퇴행성 뇌질환의 증가와 같은 새로운 사회적 문제들을 야기시키고 있다. 알츠하이머병(Alzheimer's disease), 파킨슨병(Parkinson's disease), 뇌졸중(stroke)과 같은 뇌질환은 개인 뿐만 아니라 가족들의 '삶의 질' 을 결정하는 중요한 요인으로 작용하며, 사회적으로도 막대한 손실을 초래한다. 따라서 노인의 건강 증진 및 퇴행성 신경계 질환의 예방을 위한 실질적 대책 마련이 시급하며, 이 분야에 관한 집중적 연구를 통해 건강한 노년생활을 영위할 수 있는 방안을 모색하는 것이 절실히 요구된다.

운동은 현재까지 알려진 가장 확실하고 안전한 노화방지법 중 하나로 간주되고 있다. 실제로 장기간의 규칙적 운동은 신체 구성을 조화롭게 하고, 심혈관계와 호흡기계의 기능을 개선시키며, 근골격계의 기능 향상 및 상해 예방에 기여한다. 운동은 또한 우울증과 불안감을 감소시키고, 스트레스에 대한 저항력를 높이는 등 정신적 건강에도 긍정적인 영향을 미치는 것으로 알려져 있다. 운동이 정신건강의 증진에 도움이 된다는 과학적 증거들은 운동이 뇌기능의 조절에도 관여할 수 있다는 가능성을 제시한다. 이러한 맥락에서 운동이 노인의 인지기능을 향상시키고, 노화로 인한 뇌조직의 소실을 방지하며, 퇴행성 신경계 질환과 뇌손상의 예방에 기여한다는 최근 연구결과들(5~8)은 신경과학 연구자들 뿐만 아니라 사회적으로도 큰 관심을 받고 있으며, 노화 관련 연구에 새로운 방향성을 제시하고 있다. 따라서 본 종설에서는 선행연구 결과들을 바탕으로 운동이 노화로 인한 뇌의 구조 및 기능적 변화에 미치는 긍정적 효과들을 소개하고, 운동이 뇌기능을 증진시키는 신경생물학적 메커니즘들을 정리하여 운동이 뇌의 노화에 미치는 영향을 분자 및 세포 수준에서 이해하려는 틀을 마련하고자 하였다.

## 본 론

### 1. 운동이 노인의 인지기능에 미치는 영향

뇌는 일생을 통해 환경과 경험에 반응하여 끊임없는 구조적 및 기능적 변화를 보이는데, 이를 '신경가소성(neural plasticity)' 이라고 한다. 이와 같은 환경에 대한 뇌의 적응능력은 노화가 진행됨에 따라 점차 감소하여 결국 뇌기능의 쇠퇴를 초래한다. 실제로 노인들은 지각속도, 기억력, 의사결정능력, 다중과제처리능력 등을 측정하는 검사에서 젊은 성인들에 비해 반응속도 및 정확도가 떨어지는 경향을 보인다(9). 최근 노인인구가 급속히 증가함에 따라 노화 과정에서 나타나는 인지기능 및 운동기능의 쇠퇴를 지연시키기 위한 다양한 연구가 진행되고 있으며, 특히 노인들을 대상으로 운동(신체활동)과 인지기능 사이의 상관관계를 밝히는 연구들이 주목을 받고 있다. 65세 이상의 여성 노인 5,925명을 대상으로 8년 동안 뇌기능을 측정한 연구에 따르면 평소 걷기 운동을 많이 하는 노인들은 운동을 하지 않는 노인들에 비해 인지기능의 쇠퇴를 경험할 가능성이 낮은 것으로 나타났다(10). 이러한 효과는 나이, 교육, 건강상태, 우울증, 뇌졸중, 당뇨, 고혈압, 흡연, 호르몬 치료 여부와 같이 인지기능에 영향을 미치는 잠재적 요인들을 통제한 후에도 확인되었다. 55세 이상의 피험자 349명을 대상으로 한 유사 연구에서도 유산소체력 수준과 인지기능검사의 결과 사이에 높은 상관관계가 있음이 보고되었다(11). 즉 최고산소섭취량($VO_2$ peak)의 측정 결과가 향후 시행될 인지기능검사의 결과를 예견하는 중요한 지표로 간주될 수 있다는 것이다. 또한 15~25세의 청년기 동안 운동에 참여한 정도가 노인기(62~85세)의 정보처리속도와 밀접한 관련이 있다는 흥미로운 연구결과도 보고된 바 있으며(12), 운동량이 많은 노인들은 치매와 같은 인지기능 관련 뇌질환에 걸릴 위험성이 현저히 낮은 것으로 나타났다(6). 최근 유산소운동과 인지기

능의 관계를 좀 더 명확히 밝히기 위해 1966년부터 2001년까지 약 35년간 발표된 운동관련 문헌들을 대상으로 메타분석(meta-analysis)을 실시한 연구결과가 흥미를 끌고 있다(13). 결과에 따르면 유산소운동은 노인의 인지기능 유지에 긍정적 영향을 미치며, 유산소운동과 병행하여 근력 또는 유연성 운동을 함께 실시하는 것이 인지기능의 쇠퇴를 지연하는데 더 효과적인 것으로 나타났다. 또한 인지기능에 대한 운동의 효과는 피험자의 50% 이상이 여성일 경우에 더 높은 것으로 나타났는데, 이는 노년기 여성의 더 높은 운동참여도와 에스트로겐(estrogen) 또는 에스트로겐 대체요법의 영향 때문으로 생각되고 있다(14). 실제로 에스트로겐은 기억 형성에 중요한 역할을 담당하는 뇌의 해마 영역에서 신경성장인자인 brain-derived neurotrophic factor (BDNF)의 발현을 증가시키며(15), 에스트로겐과 BDNF는 뇌신경세포의 생성을 촉진시킨다고 알려져 있다(16).

운동이 인지기능의 유지 및 증진에 기여한다는 사실은 인간뿐만 아니라 실험동물을 이용한 연구들에서도 확인되고 있다. 성체 흰쥐를 대상으로 8주간 트레드밀 달리기운동을 시킨 후 수중미로찾기(Morris water maze) 검사를 시행한 결과 운동군의 학습속도 및 기억유지능력이 대조군에 비해 현저히 향상된 것으로 나타났다(17). 수중미로찾기 테스트는 불투명한 물 속의 한 지점에 발이 닿을 수 있는 목적지를 설치하고, 동물이 공간적 지표들을 활용하여 목적지를 찾도록 하는 공간학습과제이다. 또한 노화동물을 대상으로 6주간 달리기운동을 시킨 연구에서도 운동군의 학습성적이 대조군에 비해 월등히 높은 것으로 나타났으며, 심지어 같은 기간 동안 운동을 수행한 젊은 동물들과 유사한 수준의 학습 능력을 보여 주었다(18).

이상의 연구결과들은 지속적 운동을 통한 유산소체력의 향상이 노화로 인한 인지기능의 쇠퇴를 지연하는 데 결정적인 역할을 한다는 것을 증명한다. 향후 운동의 유형, 강도, 빈도, 기간의 다양한 변화를 시도한 연구들을 통해 인지기능의 향상에 도움이 되는 체계적 운동방법을 확립하는 것이 요구되며, 이러한 연구들은 퇴행성 신경계 질환의 예방 및 치료 방안을 모색하는 데에도 중요한 정보를 제공할 것이다.

## 2. 운동이 퇴행성 신경계 질환 및 뇌손상에 미치는 영향

과학기술의 발전으로 사회가 점점 더 기계화, 자동화, 정보화되면서 신체활동 및 운동량은 크게 감소하였고, 이와 같은 운동부족 현상은 심혈관계질환, 당뇨, 비만, 뇌졸중, 골관절염 등의 주요 원인으로 보고되고 있다(19, 20). 또한 최근 노령인구의 증가는 알츠하이머병, 파킨슨병과 같은 퇴행성 신경계 질환은 물론, 뇌졸중과 같은 뇌혈관 질환의 발생을 증가시키고 있다.

알츠하이머병은 전 세계적으로 2~3천만명이 앓고 있는 대표적 퇴행성 신경계 질환으로 치료를 위한 연구 활동이 활발히 수행되고 있으나 아직 효과적인 치료방법이 확립되지 못한 상태이며 일시적으로 증상을 완화시키는 수준에 머물고 있다(21). 알츠하이머병 환자의 뇌는 베타 아밀로이드(beta-amyloid)라는 단백질이 다량으로 축적되어 플라크(plaque)를 형성하는 특징적 소견을 보이는데, 이 플라크들은 뇌세포에 독성을 가지고 있어 결국 뇌세포의 사멸에 의해 치매 증상이 나타나는 것으로 알려져 있다. 최근 5년에 걸친 연구에 따르면 규칙적으로 운동에 참여한 노인들의 경우 알츠하이머병에 걸릴 위험성이 60%까지 낮아지는 것으로 나타났다(8). 또한 신체활동이 적은 사람들의 경우 위험성이 250%까지 증가하였으며, 알츠하이머병 환자들은 일반적으로 중년기의 신체활동량이 적었던 것으로 보고되고 있다(22). 알츠하이머병에 대한 운동의 효과는 사람의 알츠하이머병과 동일한 증상을 나타내도록 유전자를 조작한 동물모델에서도 확인되었다(23). 알츠하이머병 생쥐들을 대상으로 5개월간 달리기운동을 시킨 후 뇌의 아밀로이드 플라크 양을 조사한 결과 운동군에서의 플라크 형성이 대조군에 비해 약 40% 감소한 것으로 나타났으며, 운동군은 수중미로찾기에서도 대조군에 비해 현저히 뛰어난 학습능력을 보였다. 이상의 연구결과들은 규칙적인 운동이 알츠하이머병의 예방을 위한 중요한 행동학적 intervention임을 강조한다.

파킨슨병은 뇌의 신경전달물질인 도파민(dopamine)의 부족에 의해 나타나는 질환으로 진전, 근육경직, 서동(행동이 느려짐), 자세의 불안정과 같은 증상을 보인다. 도파민은 뇌의 흑질(substantia nigra)에 있는 신경세포들에서 생성되며, 흑질 신경세포는 운동 조절에 중요한 역할을 담당하

는 기저핵(basal ganglia)의 신경세포들과 연결을 형성한다. 따라서 파킨슨병 환자의 운동장애 증상은 도파민의 부족으로 인해 흑질과 기저핵 사이의 신경전달에 이상이 생겨나타나는 것으로 생각되고 있다. 최근 연구결과들에 따르면 장기간의 운동 프로그램이 파킨슨병의 운동장애 증상을 지연시키는 것으로 나타났다. 즉 운동에 참여하지 않은 파킨슨병 환자들은 병의 진행에 따른 근력의 감소를 보였으나, 10주간의 균형성 및 근력운동 프로그램에 참여한 환자들의 경우 대조군보다 높은 근력 및 평형성을 보였다(24). 또다른 연구에서도 14주 동안의 운동 프로그램이 파킨슨병 환자의 근력, 유연성 및 조정 능력의 유지에 기여하는 것으로 확인되었다(25). 이러한 결과는 파킨슨병의 동물모델을 이용한 연구에서도 확인되었으며, 이는 운동이 도파민성 신경세포의 퇴화를 감소시키기 때문인 것으로 알려져 있다(26). 실제로 운동이 도파민성 신경세포의 성장 및 생존을 돕는 신경성장인자로 알려진 glial cell-derived neurotrophic factor (GDNF)의 발현을 증가시킨다는 사실이 최근 보고된 바 있다(27).

운동은 또한 뇌졸중, 외상성 뇌손상(trauma) 환자의 재활치료에 효과를 보이는데, 이러한 환자들의 운동기능 향상은 규칙적이고 지속적인 운동을 통해 뇌의 운동영역이 확대되기 때문인 것으로 알려져있다(21, 28). 뇌혈관을 막아 포도당과 산소의 공급을 차단한 뇌졸중 동물모델에서도 혈관을 막기 전 운동처치를 받은 동물들은 대조군에 비해 뇌손상의 정도가 적었을 뿐만 아니라 이로 인한 사망률이 크게 감소하였다(10). 또 다른 연구에서는 운동군과 비운동군을 대상으로 좌골신경(sciatic nerve)에 손상을 가한 후 신경세포의 축삭(axon)이 재생되는 정도를 비교하였다(29). 그 결과 운동이 손상된 신경세포의 축삭 재생을 현저히 증가시키는 것으로 나타났는데, 이는 운동을 통해 증가된 신경성장인자가 신경재생을 촉진시키기 때문인 것으로 생각된다.

비록 운동이 알츠하이머병, 파킨슨병 환자의 병태현상 자체에 직접적인 치료효과를 가지는가에 대해서는 아직 명확히 밝혀지지 못한 실정이지만, 이상의 연구 결과들은 적어도 운동이 퇴행성 신경계 질환의 진행을 지연시키고, 뇌손상의 예방에 공헌한다는 사실을 제시한다.

### 3. 운동이 노화에 따른 뇌의 구조적 변화에 미치는 영향

자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI), 기능적 자기공명영상(functional MRI, fMRI), 양전자방출단층촬영술(positron emission tomography, PET)과 같은 영상분석기법의 개발로 뇌의 형태계측학적 분석이 용이해졌을 뿐만 아니라, 다양한 자극에 의해 활성화되는 뇌 부위를 정밀하게 확인하는 것이 가능해졌다. 이에 따라 노화과정에서 나타나는 뇌의 구조 및 기능적 변화를 비침습적 상태에서 접근할 수 있게 되었다.

최근 55세 이상의 피험자들을 대상으로 MRI를 이용하여 대뇌피질의 부피를 분석한 연구에 따르면 노화로 인해 부피의 감소를 보이는 대표적인 뇌 영역은 고도의 인지기능 및 실행기능을 담당하는 것으로 알려진 전두엽(frontal lobe), 전전두엽(prefrontal lobe), 측두엽(temporal lobe)인 것으로 나타났다(9). 기억형성에 중요한 역할을 담당하는 해마 또한 노화에 따른 구조적 위축(atrophy)을 보이는 것으로 알려져 있다(30). 그러나 유산소체력이 건강한 노령인들에서는 뇌 부피의 감소가 적게 나타나는 것으로 분석되었으며, 이와 같은 운동의 효과는 고혈압, 카페인, 흡연, 음주와 같은 외생변수들을 통제한 후에도 확인되었다(9). 후속 연구에서는 6개월간의 운동 프로그램을 이용하여 평소 운동을 하지 않던 58~77세의 노인들을 대상으로 프로그램 참여 전후의 뇌부피 변화를 분석하였다(31). 분석 결과, 유산소운동은 전백색질(anterior white matter), 전대상이랑(anterior cingulate gyrus), 중간전두이랑(middle frontal gyrus), 위측두엽(superior temporal lobe)의 부피를 증가시키는 것으로 밝혀졌으며, 단순한 스트레칭(stretching)과 토닝(toning) 운동은 뇌 부피를 변화시키지 않는 것으로 나타났다. 이러한 결과는 유산소운동이 노화에 따른 뇌 조직의 소실을 방지한다는 것을 명확히 제시하며, 특정 뇌부피의 증가는 신경세포 크기 및 수의 증가, 수상돌기(dendrite)의 분지 증가, 뇌모세혈관의 증가 등이 그 원인일 것으로 생각된다.

노화로 인한 뇌기능의 쇠퇴는 영상분석기법을 이용한 연구에서도 확인되고 있다. PET을 이용하여 인지기능 검사시 활성화되는 뇌 부위를 분석한 연구에 따르면 젊은 성인

들의 경우 특정 뇌 부위의 활성이 뚜렷하게 나타나지만, 노인들의 뇌에서는 여러 부위가 동시에 활성화 되는 양상을 보였다(32). 이러한 결과는 특정 자극에 대한 정보 처리 시 노인들의 뇌는 노화로 인한 기능적 쇠퇴를 보상하기 위해 다른 뇌 부위들을 이용해야 한다는 것을 의미하며, 이로 인해 반응속도 및 문제해결 능력이 지연되는 것으로 생각된다. 유산소운동은 이와 같은 뇌기능의 쇠퇴를 막는 데 도움이 되는 것으로 보인다. 최근 fMRI를 이용한 연구 결과를 살펴보면 유산소운동 프로그램에 참여한 노인들은 고도의 주의력을 요구하는 복잡한 과제를 대조군에 비해 더 신속히 해결하였으며, 주의력 및 작업기억(working memory)을 담당하는 뇌 영역의 활성도가 대조군보다 더 높게 나타난 것으로 관찰되었다(33).

향후 영상분석기법의 기술적 진보는 뇌구조의 변화를 더 좋은 해상도로 정밀하게 분석하도록 도울 것이며, 자극에 따라 급속히 변화하는 뇌의 활성화 양상을 보다 신속히 감지함으로써 뇌신경과학 연구에 더욱 풍부하고 정확한 정보들을 제공할 것으로 생각된다.

### 4. 운동이 뇌기능을 증진시키는 신경생물학적 메커니즘

#### (1) 운동이 뇌신경세포의 생성에 미치는 영향

뇌신경세포는 발달과정과 생후초기에만 생성되며, 성인의 뇌에서는 더 이상 새로운 신경세포가 생성되지 않는다고 믿어져 왔다. 따라서 뇌신경세포는 노화가 진행됨에 따라 세포사멸에 의한 수적 감소를 보이며, 뇌 손상시 재생이 불가능하다고 알려져 왔다. 이러한 견해는 뇌의 특정 영역에서 새로운 신경세포가 생성된다는 일부 과학자들의 발견에도 불구하고 1980년대 초반까지 지속되었다(34~36). 그러나 1990년대 후반 새로운 실험기법들이 개발되면서 성체동물의 뇌에서도 새로운 신경세포가 생성된다는 사실이 명확히 밝혀졌다. 즉 뇌의 해마(hippocampus), 대뇌피질(cerebral cortex), 후각망울(olfactory bulb), 뇌실하층(subventricular zone) 영역에서 지속적인 신경세포의 생성이 관찰되었으며(37~40), 이러한 뇌신경세포의 생성은 노화에 따라 감소하는 경향을 보인다(41, 42). 새로운 뇌신경세포의 생성은 뇌가 일생을 통해 끊임없이 경험과 환경에 반응하여 구조 및 기능적 변화를 보인다는 사실을 반영하며, 뇌질환 및 뇌손상에 대한 치료 가능성을 부여한다는 점에서 매우 큰 의미를 지닌다. 특히 해마는 기억 형성에 중요한 역할을 담당하므로 해마의 신경세포생성에 관한 연구는 학습 및 기억형성의 메커니즘을 밝히는 데 중요한 정보를 제공할 것이다.

성체 뇌에서 신경세포생성이 밝혀진 후 신경세포의 증식(proliferation), 이동(migration), 생존(survival) 및 분화(differentiation)를 조절하는 요인들을 찾기 위한 후속 연구들이 활발히 진행되었다. 흥미롭게도 달리기운동은 해마에서의 신경세포생성을 현저히 증가키는 것으로 나타났다(43). 최근 노화동물을 대상으로 수행된 유사 연구에서도 자발적 달리기운동은 신경세포의 생성을 향상시키는 것으로 확인되었다(20). 즉 45일간 달리기운동을 수행한 노화동물의 경우 새로 생성된 세포 중 26.5%가 신경세포로 분화한 반면, 비운동군에서는 약 9.5%만이 신경세포로 분화하는 결과를 보였다. 젊은 성체동물에서의 생성세포 중 49.9%가 신경세포로 분화한다는 사실을 고려하면, 비록 달리기운동이 노화동물의 신경세포생성을 젊은 동물의 수준까지 향상시키지는 못했지만 노화에 따른 신경세포생성의 감소를 방지하는데 확실한 효과가 있음을 보여준다.

운동이 신경세포생성을 증가시키는 메커니즘은 아직 명확히 이해되지 못하고 있으나 운동시에 증가되는 신경성장인자 및 신경전달물질이 중요한 작용을 할 것으로 제안되고 있다. 예를 들면, BDNF는 운동에 의해 발현의 증가를 보이며(44), 신경세포생성을 촉진시키는 것으로 알려져 있다(45). 또한 BDNF는 신경세포나 교세포로 분화할 수 있는 잠재성을 가진 전구세포(progenitor cell)의 생존을 증진시키며, 전구세포를 신경세포로 분화시키는 데 관여한다(46). Serotonin과 같은 신경전달물질도 운동에 의해 증가되며(47), 신경세포생성을 유도하는 것으로 보고된 바 있다(48). 그 밖에도 insulin-like growth factor 1 (IGF-1), fibroblast growth factor 2 (FGF-2), heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor (HB-EGF), vascular endothelial growth factor (VEGF)와 같은 다양한 성장인자들이 새로운 세포의 생성을 증진시키는 것으로

알려져 있다(42, 49, 50). 이에 반하여 스트레스는 신경세포의 생성에 부정적 영향을 미친다. 스트레스의 증가는 BDNF mRNA(전령리보핵산)의 발현 수준을 낮추고(44), 해마에서의 신경세포생성을 현저히 감소시키는 것으로 나타났다(51). 또한 스트레스에 의해 부신피질(adrenal cortex)에서 증가되는 호르몬인 corticosteroid를 부신절제술(adrenalectomy)을 통해 감소시키면 노화동물에서의 신경세포생성이 젊은 동물의 수준으로 증가한다는 연구 결과도 있다(52).

신경세포생성과 관련된 최근 연구동향은 ① 새롭게 형성된 신경세포들이 어떻게 기존에 존재하는 신경망 속으로 융합되는가와, ② 생성된 세포들이 과연 새로운 기억의 형성에 기여하는가를 규명하는데 초점을 맞추고 있다(53~57). 최근 연구들에 따르면 해마에서 새롭게 형성된 신경세포들은 GABA (gamma-aminobutyric acid)라는 신경전달물질의 조절을 받아 기존의 신경세포들과 연접(시냅스; synapse)을 형성하며(57), 자극이 풍부한 환경(enriched environment)에서 그 생존율이 현저히 증가하는 것으로 나타났다(53). 또한 새로운 신경세포들은 기존의 신경세포들과 비교하여 동일한 조건에서 더 쉽게 활성화되었으며, 이를 통해 시냅스 가소성(synaptic plasticity)이 더 용이하게 유도되는 것으로 나타났다(56). 시냅스 가소성은 학습 및 기억형성의 모델로(58), 시냅스 가소성이 더 쉽게 유도된다는 것은 신호전달의 강도와 빈도에 따라 시냅스의 구조 및 기능이 더 빠르게 변화를 보인다는 것이다.

현재까지의 신경세포생성 연구 결과들을 바탕으로 생각해보면 장기간의 유산소운동을 통해 신경세포생성을 촉진시키고, 새롭게 형성된 신경세포를 활성화시킬 수 있는 풍부한 자극(예를 들면, 해마가 관여하는 것으로 알려진 학습과제 등)을 통해 신경세포의 생존율을 증가시키는 것이 노화로 인한 뇌기능의 쇠퇴를 방지하는 최선의 방법으로 생각된다.

### (2) 운동이 신경성장인자의 발현에 미치는 영향

유산소운동은 BDNF, FGF-2, IGF-1, VEGF, nerve growth factor (NGF)와 같은 성장인자의 발현을 증가시키며(16, 59~62), 이러한 성장인자들은 신경세포의 생성을 촉진시킨다고 알려져 있다(63, 64). 특히 BDNF는 다양한 신경세포의 성장 및 생존을 돕고, 시냅스 가소성을 조절하는 중요한 신경성장인자이다(65). 유산소운동은 해마 뿐만 아니라 소뇌, 대뇌피질, 척수에서도 BDNF의 발현을 증가시키는 반면(59, 66, 67), 스트레스는 BDNF의 발현에 부정적 영향을 미치는 것으로 나타났다(68). 또한 스트레스는 신경세포생성을 감소시키고, 신경세포 수상돌기를 위축시키며, 수상돌기가시(dendritic spine)의 수를 감소시켜 신경세포 간 신호전달을 저해한다(69, 70). 운동은 이러한 스트레스의 부정적 영향과 우울증 및 불안 수준을 낮추는 행동학적 치료방법으로도 이용된다(71). 실제로 유산소운동을 수행한 동물들의 경우 스트레스에 의한 해마 BDNF의 감소가 관찰되지 않았으며, 스트레스를 더 오래 동안 견뎌내는 것으로 측정되었다(44). 최근에는 운동이 BDNF의 발현 수준을 어떻게 조절하는가에 대한 분자메커니즘 연구가 활발히 진행 중이며, IGF-1이 BDNF의 발현을 유도하는 신호전달경로의 상위에 있는 매개 인자로 보고된 바 있다(72).

IGF-1 역시 신경세포의 성장, 분화 및 생존에 기여하며, 운동에 반응하여 뇌와 말초에서 발현의 증가를 보인다(73~75). 운동을 통해 말초에서 증가하는 IGF-1의 일부는 뇌혈관장벽(blood-brain barrier)을 투과하여 뇌에서의 IGF-1 발현 증가에 영향을 미친다(76). 또한 IGF-1을 말초혈관을 통해 주입하면 운동을 수행한 것과 유사하게 해마의 BDNF 발현이 증가하는 것으로 나타났으며(72), 반대로 말초혈관에 IGF-1에 대한 항체를 주입하여 IGF-1이 뇌로 유입되는 것을 차단하면 뇌손상에 대한 운동의 방어 효과가 억제되는 것으로 관찰되었다(77). IGF-1이 유산소운동과 유사한 신경계의 변화를 유도하고, BDNF의 발현 증가에 필요하다는 연구결과들은 IGF-1이 BDNF의 발현을 조절하는 신호전달경로의 상위 인자라는 사실을 보여준다.

운동에 의해 증가되는 신경성장인자들에 대한 연구와 더불어, 최근 운동을 통해 뇌에서 조절되는 유전자들을 대량으로 찾으려는 시도가 활발히 나타나고 있다. 한 예로, 3주간의 달리기 운동 후 DNA chip을 이용하여 microarray 분석을 수행한 결과 BDNF를 포함하여 신경세포의 활성, 시냅스의 구조 및 가소성에 관련된 다수의 유전자들이 운동에

의해 조직적인 발현의 변화를 보이는 것으로 나타났다(78). 이와 같이 운동에 의해 조절되는 유전자 발현 양상을 총체적으로 확인하고 분류하는 것은 운동이 뇌기능을 증진시키는 신경생물학적 메커니즘을 예측하게 하고, 각각의 유전자 기능을 밝히는 데 결정적인 정보들을 제공할 것이다.

### (3) 운동이 뇌혈관 생성에 미치는 영향

운동은 신경세포생성과 신경성장인자의 발현을 증가시킬 뿐만 아니라 뇌혈관의 특성과 분포 양상을 변화시켜 노화 방지에 기여한다. 뇌혈관은 노화가 진행됨에 따라 부피의 감소를 보이고, 혈관벽을 구성하는 기저막(basement membrane)에 콜라겐(collagen)이 침착되어 탄력성을 잃게 되며, 혈류량의 감소로 인해 포도당 및 산소의 운반능력이 떨어지게 된다(79, 80). 뇌에서 필요한 에너지는 전적으로 혈중 포도당으로부터 공급된다는 사실을 고려할 때 뇌혈관의 형태 및 기능적 노화는 뇌기능의 전반적인 저하를 초래할 것이다.

뇌혈관의 구조 및 기능적 변화와 관련된 연구결과들에 따르면 erythropoietin(적혈구 생성인자), milameline (cholinergic agonist), guanfacine (agonist of the α-2A subtype of norepinephrine receptors), 에스트로겐 등에 의한 뇌혈류량 증가는 학습수행능력의 향상과 밀접한 관련이 있는 것으로 나타났다(81~83). 또한 장기간의 운동수행은 뇌혈류량 및 포도당의 이용효율을 높여 특정 학습과제에 대한 수행능력을 향상시킨다고 보고되었다(84~86). 운동은 뇌혈관의 생리적 특성을 개선시킬 뿐만 아니라 새로운 모세혈관의 생성을 유도하는 것으로 보인다. 최근 연구에 의하면 달리기운동은 대뇌 운동피질 및 소뇌에서 새로운 혈관의 생성을 증가시키는데, 이러한 현상은 운동 시작 3일만에도 관찰이 될만큼 빠르게 진행되는 것으로 나타났다(84, 87). 또한 노령의 원숭이들을 대상으로 5개월간 달리기운동을 시킨 후 뇌혈관 분포를 분석한 결과, 팔다리의 운동기능을 관장하는 운동피질 영역의 뇌혈관이 대조군에 비해 약 15% 증가한 것으로 관찰되었다. 흥미롭게도 5개월간의 운동 후 다시 3개월간 운동을 하지 않은 동물의 뇌혈관은 처음부터 운동을 하지 않은 대조군과 비슷한 수준으로 나타났다(88). 이상의 결과들은 뇌혈관이 환경의 변화에 따라 매우 빠르게 적응한다는 사실을 증명하며, 운동에 의해 증가된 뇌혈관을 유지하기 위해서는 지속적인 운동수행이 필요하다는 것을 보여준다. 운동이 혈관생성을 유도하는 메커니즘은 아직 정확히 밝혀지지 않았으나, 달리기운동시 발현의 증가를 보이는 VEGF와 같은 혈관성장인자가 관여할 것으로 제안되고 있다(62, 89). 또한 VEGF는 해마의 신경세포생성에도 필요하다고 알려져 있으며(50), 실제로 운동에 의해 생성된 새로운 신경세포들은 주로 혈관 주위에서 많이 관찰된다(90).

요약하면 유산소운동을 통한 뇌혈관의 증가는 포도당과 산소를 조직으로 충분히 전달하여 신경세포의 활성 및 대사활동이 원활히 이루어지도록 돕고, 혈관성장인자의 발현을 유도하여 뇌신경세포의 생성을 증진시킨다. 또한 운동은 활성산소나 노폐물과 같은 대사산물의 제거에도 긍정적 역할을 수행하여 뇌기능의 노화를 방지하는 것으로 생각된다.

### (4) 운동학습이 시냅스 생성에 미치는 영향

시냅스는 신경세포들 사이에 신호전달이 일어나는 연접부위로, 신경전달물질의 특성에 따라 흥분성과 억제성으로 구별된다. 뇌에서 관찰되는 대부분의 흥분성 시냅스는 이전 신경세포의 축삭(presynaptic axon)이 다음 신경세포의 수상돌기가시(postsynaptic dendritic spine)와 일대일로 연결되어 만들어진다. 시냅스 또한 경험에 반응하여 구조와 기능의 변화를 보이는데, 이러한 시냅스 가소성은 학습 및 기억형성의 모델로 받아들여지고 있다(91). 시냅스는 노화가 진행됨에 따라 수적 감소와 함께 기능적 저하를 나타낸다(92). 특히 시냅스의 수적 감소는 알츠하이머병 환자의 인지기능 상실과도 관련이 있으며(93), 파킨슨병이나 헌팅톤병(Huntington's disease)을 앓고 있는 환자들의 대뇌피질에서도 시냅스의 감소가 보고된 바 있다(94). 따라서 노화에 의한 시냅스 감소를 막는 것은 인지 및 운동기능을 유지하고, 퇴행성 신경계 질환의 예방을 위해서도 매우 중요하다.

운동학습은 반복적 수행을 통해 새로운 동작이나 기술을 배우는 뇌 기능을 말하며, 소뇌와 기저핵이 운동학습을 담당하는 뇌 부위로 알려져 있다(95). 소뇌피질에 위치하는 조롱박세포는 다른 세포들로부터 받은 정보를 종합하여 소

뇌 밖으로 전달하는 원심성 신경세포(efferent neuron)로 과립신경세포(granule cell)의 축삭인 평행섬유(parallel fiber) 및 하올리브핵(inferior olivary nucleus)에서 올라오는 등정섬유(climbing fiber)와 무수히 많은 시냅스를 형성한다. 평행섬유와 등정섬유를 거의 동시에 자극하면 평행섬유에 대한 반응이 장기간 억제(long-term depression)되는데, 이와 같은 장기억제 현상은 특정 운동학습과 관련이 있다고 알려져 있다.

최근 전자현미경을 이용하여 운동학습 후 나타나는 시냅스의 변화를 분석한 연구들이 운동학습의 메커니즘 연구에 새로운 시각을 제시하고 있다. 실제로 실험동물을 장기간 운동학습과제에 노출시키면 소뇌 조롱박세포의 시냅스 수가 현저히 증가한다(96). 학습 초기의 동물들은 과제수행에 오랜 시간을 소비하며 많은 횟수의 오류를 범하였으나, 학습이 진행됨에 따라 과제수행시간 및 오류가 급격히 감소하였다. 흥미롭게도 단순한 달리기운동을 실시한 동물들의 시냅스 수는 대조군과 비교하여 다르지 않았으나, 뇌혈관의 증가가 관찰되었다. 즉 조롱박세포의 시냅스생성은 운동 자체의 효과가 아니라 운동학습에 포함된 학습 요소에 의해 유도되며, 단순한 신체활동의 반복적 수행은 뇌혈관의 밀도만을 증가시켰다. 후속 연구들을 통해 운동학습은 조롱박세포와 평행섬유간 시냅스만을 특이적으로 증가시킨다는 사실이 알려졌으며(97), 특히 하나의 평행섬유에 두 개의 조롱박세포 수상돌기가시가 연접을 이루는 다중시냅스(multiple synapse)가 운동학습에 의해 두 배까지 증가하는 것으로 나타났다(98). 이러한 다중시냅스의 증가는 이전 신경세포의 활성에 대해 이후 신경세포의 반응이 증가(두 수상돌기가시가 동시에 활성화됨으로써)하는 것을 의미한다. 결국 운동학습은 일반적 형태의 시냅스는 물론, 다중시냅스의 수를 증가시켜 시냅스의 강도와 효율성을 증대시키며, 현재 이와 같은 다중시냅스의 생성이 운동기억 형성에 미치는 영향에 관한 연구가 진행되고 있다. 운동학습에 의한 시냅스 증가는 소뇌 뿐만 아니라 대뇌 운동피질에서도 관찰되며(99), 최근 영장류를 이용한 연구에서도 해마와 전전두엽에서 신경세포 수상돌기가시의 수가 다양한 자극에 의해 조절되는 것으로 보고되었다(100).

신경세포간 신호전달을 매개하는 시냅스의 기능 변화는 학습 및 기억 뿐만 아니라 다양한 뇌질환과 밀접히 관련되어 있다. 따라서 규칙적인 운동과 함께 다양한 학습경험을 통해 시냅스생성을 유도하는 것이 '성공적인 노화' 에 중요할 것이다. 시냅스 가소성에 대한 집중적 연구는 기억형성 및 망각의 메커니즘을 밝혀 노화에 따른 인지기능의 쇠퇴 및 퇴행성 뇌질환의 치료를 가능케 할 것이며, 뇌손상 환자의 재활 연구에도 중요한 정보들을 제공할 것이다.

## 결 론

장기간의 규칙적 운동은 노화에 따른 뇌조직의 소실을 방지하고, 노인의 인지기능을 향상시키며, 퇴행성 신경계 질환 및 뇌손상의 예방에 기여한다. 이와 같은 운동의 뇌기능 증진 효과는 운동이 신경세포 및 뇌모세혈관의 생성을 촉진하고, 신경성장인자와 신경전달물질의 발현을 조절한다는 최근 연구결과들에 의해 증명되고 있다. 장노년 인구의 증가로 노인의 건강유지에 대한 관심이 높아지는 시점에서 운동이 노화로 인한 뇌의 구조 및 기능적 저하를 방지한다는 연구결과들은 사회적으로도 큰 의미를 가질 뿐만 아니라 퇴행성 신경계 질환의 연구에 새로운 시각을 제공한다. 특히, 퇴행성 뇌질환에 대한 효과적 치료법이 아직 개발되지 못한 점을 고려할 때 운동 참여와 같은 작은 생활방식의 변화가 노년 생활의 '삶의 질' 을 결정한다는 사실은 운동량이 절대적으로 부족한 현대의 젊은 세대들에게도 시사하는 바가 크다.

노화 방지를 위한 운동은 개인의 목적, 신체적 특성, 취향 등을 고려하여 자신의 체력수준에 맞도록 선택하는 것이 중요하다. 특히 일상생활 동작에 장애를 동반하는 노인의 경우 개개인의 체력조건 및 질환의 유무에 따라 전문가의 처방을 받아 운동하는 것이 중요하며, 이를 위해 스포츠의학자, 운동처방가, 생활체육지도자 등의 도움을 받는 것이 보다 효과적이고 안전한 방법일 것이다. 너무 갑자기 과도한 운동을 하거나 잘못된 형태로 수행할 경우 염좌, 좌상, 골절, 탈구 등과 같은 운동상해의 가능성이 있고, 지나친 운동은 피로골절, 운동중독의 발생과 같이 오히려 건강에 악영향을

미칠 수 있다는 사실은 올바른 운동강도의 설정이 왜 중요한가를 제시한다. 일반적인 운동강도의 설정은 자신의 최대 운동강도의 60~70% 정도로, 1회에 30분 이상, 주당 3회 이상의 운동을 수행하는 것이 바람직하며, 운동의 효과는 대략 8~12주 정도가 지나면서 나타나는 것으로 알려져 있다. 신경가소성의 측면에서 생각하면 젊은 시기부터 꾸준히 운동을 수행하는 것이 가장 효과적이나, 노년기에 운동을 시작하더라도 뇌기능의 향상을 기대할 수 있으므로 운동을 생활화하는 것이 중요하다. 생활체육 동호회나 운동단체에 가입하여 규칙적으로 운동을 수행하는 것도 좋은 방법이며, 운동을 중도에 그만두면 운동효과가 빠르게 소멸된다는 연구결과도 기억해야 한다. 또한 운동과 병행하여 다양한 학습경험을 통해 새롭게 생성된 신경세포의 생존율을 높이고, 시냅스 생성을 유도하는 것도 중요하다는 사실을 잊지말아야 할 것이다.

향후 분자세포생물학 및 생화학적 실험기법을 이용한 운동관련 연구들은 운동이 뇌기능을 증진시키는 신경생물학적 메커니즘을 밝히는 데 기여할 것이며, 운동유형, 강도, 기간의 다양한 변화를 시도한 심층적 연구들은 뇌의 노화를 방지하는 체계적 운동방법을 확립하는 데 일조할 것이다. 끝으로 본 논문이 노화 및 퇴행성 뇌질환 관련 신경과학 연구자들에게 새로운 시각을 제공하고, 운동이 중추신경계에 미치는 영향에 대한 현장 운동지도자 및 일반의 이해를 돕는 자료가 되기를 기대한다.

*감사의 글

이 논문은 두뇌한국21사업에 의하여 지원되었음.

## 참고문헌

1. 박용억. 노인 보건학 원론. 신광출판사 1997.
2. 통계청. 2001년 장래인구추계 결과 2001.
3. 보건복지부. 2004년도 전국 노인생활실태 및 복지욕구조사 정책보고서 2005.03.
4. 서미경. 한국노인의 만성질환 상태 및 보건의료대책. 한국노년학회 1995; 15: 28-39.
5. Kramer AF, Hahn S, Cohen NJ, Banich MT, McAuley E, Harrison CR, Chason J, Vakil E, Bardell L, Boileau RA, Colcombe A. Ageing, fitness and neurocognitive function. Nature 1999; 400: 418-419.
6. Laurin D, Verreault R, Lindsay J, MacPherson K, Rockwood K. Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons. Arch Neurol 2001; 58: 498-504.
7. Colcombe SJ, Erickson KI, Raz N, Webb AG, Cohen NJ, McAuley E, Kramer AF. Aerobic fitness reduces brain tissue loss in aging humans. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2003; 58: 176-180.
8. Stummer W, Weber K, Tranmer B, Baethmann A, Kempski O. Reduced mortality and brain damage after locomotor activity in gerbil forebrain ischemia. Stroke 1994; 25: 1862-1869.
9. Birren JE, Schaie KW. Handbook of the psychology of aging. San Diego, CA: Academic Press 1996.
10. Yaffe K, Barnes D, Nevitt M, Lui LY, Covinsky K. A prospective study of physical activity and cognitive decline in elderly women: women who walk. Arch Intern Med 2001; 161: 1703-1708.
11. Barnes DE, Yaffe K, Satariano WA, Tager IB. A longitudinal study of cardiorespiratory fitness and cognitive function in healthy older adults. J Am Geriatr Soc 2003; 51: 459-465.
12. Dik M, Deeg DJ, Visser M, Jonker C. Early life physical activity and cognition at old age. J Clin Exp Neuropsychol 2003; 25: 643-653.
13. Colcombe S, Kramer AF. Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study. Psychol Sci 2003; 14: 125-130.
14. Cotman CW, Berchtold NC. Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. Trends Neurosci 2002; 25: 295-301.
15. Berchtold NC, Kesslak JP, Pike CJ, Adlard PA, Cotman CW. Estrogen and exercise interact to regulate brain-derived neurotrophic factor mRNA and protein expression in the hippocampus. Eur J Neurosci 2001; 14: 1992-2002.
16. Klintsova AY, Greenough WT. Synaptic plasticity in cortical systems. Curr Opin Neurobiol 1999; 9: 203-208.
17. Fordyce DE, Wehner JM. Physical activity enhances spatial learning performance with an associated alteration in hippocampal protein kinase C activity in C57BL/6 and DBA/2 mice. Brain Res 1993; 619: 111-119.
18. van Praag H, Shubert T, Zhao C, Gage FH. Exercise enhances learning and hippocampal neurogenesis in aged mice. J Neurosci 2005; 25: 8680-8685.
19. Dishman RK, Heath GW, Washburn R. Physical activity epidemiology. Champaign, IL: Human Kinetics, 2004.
20. Wendel-Vos GC, Schuit AJ, Feskens EJ, Boshuizen HC,

Verschuren WM, Saris WH, Kromhout D. Physical activity and stroke. A meta-analysis of observational data. Int J Epidemiol 2004; 33: 787-798.

21. Selkoe DJ, Schenk D. Alzheimer's disease: molecular understanding predicts amyloid-based therapeutics. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2003; 43: 545-584.
22. Friedland RP, Fritsch T, Smyth KA, Koss E, Lerner AJ, Chen CH, Petot GJ, Debanne SM. Patients with Alzheimer's disease have reduced activities in midlife compared with healthy control-group members. Proc Natl Acad Sci USA 2001; 98: 3440-3445.
23. Adlard PA, Perreau VM, Pop V, Cotman CW. Voluntary exercise decreases amyloid load in a transgenic model of Alzheimer's disease. J Neurosci 2005; 25: 4217-4221.
24. Toole T, Hirsch MA, Forkink A, Lehman DA, Maitland CG. The effects of a balance and strength training program on equilibrium in Parkinsonism: A preliminary study. Neuro-Rehabilitation 2000; 14: 165-174.
25. Reuter I, Engelhardt M, Stecker K, Baas H. Therapeutic value of exercise training in Parkinson's disease. Med Sci Sports Exerc 1999; 31: 1544-1549.
26. Tillerson JL, Cohen AD, Philhower J, Miller GW, Zigmond MJ, Schallert T. Forced limb-use effects on the behavioral and neurochemical effects of 6-hydroxydopamine. J Neurosci 2001; 21: 4427-4435.
27. Cohen AD, Tillerson JL, Smith AD, Schallert T, Zigmond MJ. Neuroprotective effects of prior limb use in 6-hydroxydopamine-treated rats: possible role of GDNF. J Neurochem 2003; 85: 299-305.
28. Taub E, Uswatte G, Pidikiti R. Constraint-Induced Movement Therapy: a new family of techniques with broad application to physical rehabilitation-a clinical review. J Rehabil Res Dev 1999; 36: 237-251.
29. Molteni R, Zheng JQ, Ying Z, Gomez-Pinilla F, Twiss JL. Voluntary exercise increases axonal regeneration from sensory neurons. Proc Natl Acad Sci USA 2004; 101: 8473-8478.
30. Small SA, Tsai WY, DeLaPaz R, Mayeux R, Stern Y. Imaging hippocampal function across the human life span: is memory decline normal or not? Ann Neurol 2002; 51: 290-295.
31. Colcombe S, Kramer AF, McAuley E, Erickson K, Scalf P. Cardiovascular fitness training and changes in brain volume as measured by voxel-based morphometry. Paper presented Meeting Soc Psychophysio Res New Mexico 2004.
32. Cabeza R, Grady CL, Nyberg L, McIntosh AR, Tulving E, Kapur S, Jennings JM, Houle S, Craik FI. Age-related differences in neural activity during memory encoding and retrieval: a positron emission tomography study. J Neurosci 1997; 17: 391-400.
33. Colcombe SJ, Kramer AF, Erickson KI, Scalf P, McAuley E, Cohen NJ, Webb A, Jerome GJ, Marquez DX, Elavsky S. Cardiovascular fitness, cortical plasticity, and aging. Proc Natl Acad Sci USA 2004; 101: 3316-3321.
34. Altman J. Autoradiographic investigation of cell proliferation in the brains of rats and cats. Anat Rec 1963; 145: 573-591.
35. Kaplan MS, Hinds JW. Neurogenesis in the adult rat: electron microscopic analysis of light radioautographs. Science 1977; 197: 1092-1094.
36. Kaplan MS. Neurogenesis in the 3-month-old rat visual cortex. J Comp Neurol 1981; 195: 323-338.
37. Eriksson PS, Perfilieva E, Bjork-Eriksson T, Alborn AM, Nordborg C, Peterson DA, Gage FH. Neurogenesis in the adult human hippocampus. Nat Med 1998; 4: 1313-1317.
38. Gould E, Reeves AJ, Graziano MS, Gross CG. Neurogenesis in the neocortex of adult primates. Science 1999; 286: 548-552.
39. Gould E, Reeves AJ, Fallah M, Tanapat P, Gross CG, Fuchs E. Hippocampal neurogenesis in adult Old World primates. Proc Natl Acad Sci U S A 1999; 96: 5263-5267.
40. Kornack DR, Rakic P. Continuation of neurogenesis in the hippocampus of the adult macaque monkey. Proc Natl Acad Sci U S A 1999; 96: 5768-5773.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. Russo-Neustadt A, Ha T, Ramirez R, Kesslak JP. Physical activity-antidepressant treatment combination: impact on brain-derived neurotrophic factor and behavior in an animal model. Behav Brain Res 2001; 120: 87-95.
45. Pencea V, Bingaman KD, Wiegand SJ, Luskin MB. Infusion of brain-derived neurotrophic factor into the lateral ventricle of the adult rat leads to new neurons in the parenchyma of the striatum, septum, thalamus, and hypothalamus. J Neurosci 2001; 21: 6706-6717.
46. Shetty AK, Turner DA. In vitro survival and differentiation of

neurons derived from epidermal growth factor-responsive postnatal hippocampal stem cells: inducing effects of brain-derived neurotrophic factor. J Neurobiol 1998; 35: 395-425.

47. Blomstrand E, Perrett D, Parry-Billings M, Newsholme EA. Effect of sustained exercise on plasma amino acid concentrations and on 5-hydroxytryptamine metabolism in six different brain regions in the rat. Acta Physiol Scand 1989; 136: 473-481.
48. Brezun JM, Daszuta A. Serotonin may stimulate granule cell proliferation in the adult hippocampus, as observed in rats grafted with foetal raphe neurons. Eur J Neurosci 2000; 12: 391-396.
49. Jin K, Sun Y, Xie L, Batteur S, Mao XO, Smelick C, Logvinova A, Greenberg DA. Neurogenesis and aging: FGF-2 and HB-EGF restore neurogenesis in hippocampus and subventricular zone of aged mice. Aging Cell 2003; 2: 175-183.
50. Fabel K, Fabel K, Tam B, Kaufer D, Baiker A, Simmons N, Kuo CJ, Palmer TD. VEGF is necessary for exercise-induced adult hippocampal neurogenesis. Eur J Neurosci 2003; 18: 2803-2812.
51. Gould E, McEwen BS, Tanapat P, Galea LA, Fuchs E. Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult tree shrew is regulated by psychosocial stress and NMDA receptor activation. J Neurosci 1997; 17: 2492-2498.
52. Cameron HA, McKay RD. Restoring production of hippocampal neurons in old age. Nat Neurosci 1999; 2: 894-897.
53. 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.
54. Gould E, Beylin A, Tanapat P, Reeves A, Shors TJ. Learning enhances adult neurogenesis in the hippocampal formation. Nat Neurosci 1999; 2: 260-265.
55. Snyder JS, Kee N, Wojtowicz JM. Effects of adult neurogenesis on synaptic plasticity in the rat dentate gyrus. J Neurophysiol 2001; 85: 2423-2431.
56. Schmidt-Hieber C, Jonas P, Bischofberger J. Enhanced synaptic plasticity in newly generated granule cells of the adult hippocampus. Nature 2004; 429: 184-187.
57. Ge S, Goh EL, Sailor KA, Kitabatake Y, Ming GL, Song H. GABA regulates synaptic integration of newly generated neurons in the adult brain. Nature 2006; 439: 589-593.
58. Lisman J. Long-term potentiation: outstanding questions and attempted synthesis. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 2003; 358: 829-842.
59. Neeper SA, Gomez-Pinilla F, Choi J, Cotman CW. Physical activity increases mRNA for brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor in rat brain. Brain Res 1996; 726: 49-56.
60. Campuzano R, Barrios V, Cuevas B, Asin-Cardiel E, Muela A, Castro JM, Fernandez-Ayerdi A, Cuevas P. Serum basic fibroblast growth factor levels in exercise-induced myocardial ischemia more likely a marker of endothelial dysfunction than a marker of ischemia? Eur J Med Res 2002; 7: 93-97.
61. 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.
62. Schobersberger W, Hobisch-Hagen P, Fries D, Wiedermann F, Rieder-Scharinger J, Villiger B, Frey W, Herold M, Fuchs D, Jelkmann W. Increase in immune activation, vascular endothelial growth factor and erythropoietin after an ultramarathon run at moderate altitude. Immunobiology 2000; 201: 611-620.
63. Wagner JP, Black IB, DiCicco-Bloom E. Stimulation of neonatal and adult brain neurogenesis by subcutaneous injection of basic fibroblast growth factor. J Neurosci 1999; 19: 6006-6016.
64. Aberg MA, Aberg ND, Hedbacker H, Oscarsson J, Eriksson PS. Peripheral infusion of IGF-I selectively induces neurogenesis in the adult rat hippocampus. J Neurosci 2000; 20: 2896-2903.
65. McAllister AK, Katz LC, Lo DC. Neurotrophins and synaptic plasticity. Annu Rev Neurosci 1999; 22: 295-318.
66. Neeper SA, Gomez-Pinilla F, Choi J, Cotman C. Exercise and brain neurotrophins. Nature 1995; 373: 109.
67. Gomez-Pinilla F, Ying Z, Opazo P, Roy RR, Edgerton VR. Differential regulation by exercise of BDNF and NT-3 in rat spinal cord and skeletal muscle. Eur J Neurosci 2001; 13: 1078-1084.
68. Schaaf MJ, De Kloet ER, Vreugdenhil E. Corticosterone effects on BDNF expression in the hippocampus. Implications for memory formation. Stress 2000; 3: 201-208.
69. Woolley CS, Gould E, McEwen BS. Exposure to excess glucocorticoids alters dendritic morphology of adult hippocampal pyramidal neurons. Brain Res 1990; 531: 225-231.
70. Watanabe Y, Gould E, McEwen BS. Stress induces atrophy of apical dendrites of hippocampal CA3 pyramidal neurons. Brain Res 1992; 588: 341-345.
71. Byrne A, Byrne DG. The effect of exercise on depression, anxiety and other mood states: a review. J Psychosom Res 1993; 37: 565-574.
72. Carro E, Nunez A, Busiguina S, Torres-Aleman I. Circulating insulin-like growth factor I mediates effects of exercise on the brain. J Neurosci 2000; 20: 2926-2933.
73. Arsenijevic Y, Weiss S. Insulin-like growth factor-I is a differentiation factor for postmitotic CNS stem cell-derived neuro-

nal precursors: distinct actions from those of brain-derived neurotrophic factor. J Neurosci 1998; 18: 2118-2128.

74. Markowska AL, Mooney M, Sonntag WE. Insulin-like growth factor-1 ameliorates age-related behavioral deficits. Neuroscience 1998; 87: 559-569.
75. Schwarz AJ, Brasel JA, Hintz RL, Mohan S, Cooper DM. Acute effect of brief low- and high-intensity exercise on circulating insulin-like growth factor (IGF) Ⅰ, Ⅱ, and IGF-binding protein-3 and its proteolysis in young healthy men. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 3492-3497.
76. Reinhardt RR, Bondy CA. Insulin-like growth factors cross the blood-brain barrier. Endocrinology 1994; 135: 1753-1761.
77. Carro E, Trejo JL, Busiguina S, Torres-Aleman I. Circulating insulin-like growth factor Ⅰ mediates the protective effects of physical exercise against brain insults of different etiology and anatomy. J Neurosci 2001; 21: 5678-5684.
78. Tong L, Shen H, Perreau VM, Balazs R, Cotman CW. Effects of exercise on gene-expression profile in the rat hippocampus. Neurobiol Dis 2001; 8: 1046-1056.
79. Farkas E, De Jong GI, de Vos RA, Jansen Steur EN, Luiten PG. Pathological features of cerebral cortical capillaries are doubled in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. Acta Neuropathol (Berl) 2000; 100: 395-402.
80. Farkas E, Luiten PG. Cerebral microvascular pathology in aging and Alzheimer's disease. Prog Neurobiol 2001; 64: 575-611.
81. Hengemihle JM, Abugo O, Rifkind J, Spangler E, Danon D, Ingram DK. Chronic treatment with human recombinant erythropoietin increases hematocrit and improves water maze performance in mice. Physiol Behav 1996; 59: 153-156.
82. Schwarz RD, Callahan MJ, Coughenour LL, Dickerson MR, Kinsora JJ, Lipinski WJ, Raby CA, Spencer CJ, Tecle H. Milameline (CI-979/RU35926): a muscarinic receptor agonist with cognition-activating properties: biochemical and in vivo characterization. J Pharmacol Exp Ther 1999; 291: 812-822.
83. Avery RA, Franowicz JS, Studholme C, van Dyck CH, Arnsten AF. The alpha-2A-adrenoceptor agonist, guanfacine, increases regional cerebral blood flow in dorsolateral prefrontal cortex of monkeys performing a spatial working memory task. Neuropsychopharmacology 2000; 23: 240-249.
84. Swain RA, Harris AB, Wiener EC, Dutka MV, Morris HD, Theien BE, Konda S, Engberg K, Lauterbur PC, Greenough WT. Prolonged exercise induces angiogenesis and increases cerebral blood volume in primary motor cortex of the rat. Neuroscience 2003; 117: 1037-1046.
85. Vissing J, Andersen M, Diemer NH. Exercise-induced changes in local cerebral glucose utilization in the rat. J Cereb Blood Flow Metab 1996; 16: 729-736.
86. Fordyce DE, Wehner JM. Physical activity enhances spatial learning performance with an associated alteration in hippocampal protein kinase C activity in C57BL/6 and DBA/2 mice. Brain Res 1993; 619: 111-119.
87. Swain RA, Theien BE, Dutka MV, Wiener EC, Greenough WT. Rapid induction of cerebellar angiogenesis in the adult rat following exercise. Soc Neurosci Abst 1997; 23: 1575 (614.17).
88. Rhyu IJ, Boklewski J, Ferguson B, Lee KJ, Lange H, Bytheway J, Lamb J, McCormick K, Williams N, Cameron J, Greenough WT. Exercise training associated with increased cortical vascularization in adult female cynomolgus monkeys. Soc Neurosci Abst 2003; 29: 920.1.
89. Ding YH, Luan XD, Li J, Rafols JA, Guthinkonda M, Diaz FG, Ding Y. Exercise-induced overexpression of angiogenic factors and reduction of ischemia/reperfusion injury in stroke. Curr Neurovasc Res 2004; 1: 411-420.
90. Palmer TD, Willhoite AR, Gage FH. Vascular niche for adult hippocampal neurogenesis. J Comp Neurol 2000; 425: 479-494.
91. Chang FL, Greenough WT. Transient and enduring morphological correlates of synaptic activity and efficacy change in the rat hippocampal slice. Brain Res 1984; 309: 35-46.
92. Geinisman Y, de Toledo-Morrell L, Morrell F, Persina IS, Rossi M. Age-related loss of axospinous synapses formed by two afferent systems in the rat dentate gyrus as revealed by the unbiased stereological dissector technique. Hippocampus 1992; 2: 437-444.
93. DeKosky ST, Scheff SW. Synapse loss in frontal cortex biopsies in Alzheimer's disease: correlation with cognitive severity. Ann Neurol 1990; 27: 457-464.
94. Zhan SS, Beyreuther K, Schmitt HP. Quantitative assessment of the synaptophysin immuno-reactivity of the cortical neuropil in various neurodegenerative disorders with dementia. Dementia 1993; 4: 66-74.
95. Ito M. Mechanisms of motor learning in the cerebellum. Brain Res 2000; 886: 237-245.
96. Black JE, Isaacs KR, Anderson BJ, Alcantara AA, Greenough WT. Learning causes synaptogenesis, whereas motor activity causes angiogenesis, in cerebellar cortex of adult rats. Proc Natl Acad Sci USA 1990; 87: 5568-5572.
97. Kleim JA, Swain RA, Armstrong KA, Napper RM, Jones TA, Greenough WT. Selective synaptic plasticity within the cerebellar cortex following complex motor skill learning. Neurobiol Learn Mem 1998; 69: 274-289.
98. Kim HT, Kim IH, Lee KJ, Lee JR, Park SK, Chun YH, Kim H, Rhyu IJ. Specific plasticity of parallel fiber/Purkinje cell spine

synapses by motor skill learning. Neuroreport 2002; 13: 1607-1610.

99. Jones TA, Chu CJ, Grande LA, Gregory AD. Motor skills training enhances lesion-induced structural plasticity in the motor cortex of adult rats. J Neurosci 1999; 19: 10153-10163.

100. Kozorovitskiy Y, Gross CG, Kopil C, Battaglia L, McBreen M, Stranahan AM, Gould E. Experience induces structural and biochemical changes in the adult primate brain. Proc Natl Acad Sci USA 2005; 102: 17478-17482.

## Peer Reviewers' Commentary

본 논문은 노인의 인지기능, 퇴행성 신경계질환 및 뇌손상, 그리고 노화에 따른 뇌의 구조적 변화에 운동이 어떤 영향을 미치는가에 대한 문헌고찰과 더불어 운동이 뇌기능을 증진시키는 신경생물학적 메커니즘에 대해서도 상세히 설명하였다. 특히 본 종설은 운동이 노화에 따른 뇌의 구조와 기능적 변화에 미치는 긍정적 효과를 소개하였고, 이를 분자 및 세포 수준에서 이해하려는 틀을 제시하였다. 운동이 신경세포뿐 아니라 뇌의 모세혈관을 새롭게 만들어 내는 것을 촉진하고, 아울러 신경성장인자와 신경전달물질의 발현을 조절한다는 연구결과를 종합하면서 본 논문에서는 장기간의 규칙적 운동은 노화에 따른 뇌조직의 소실을 방지하고, 노인의 인지기능을 향상시키며, 퇴행성 신경계질환 및 뇌손상을 예방함을 제시하였다.

**[정리 : 편집위원회]**