

令和 4 年 6 月 27 日現在

機関番号：35311

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K10913

研究課題名(和文)食物アレルギーの予防・寛解ツールとしての運動の効果とそのメカニズムの解明

研究課題名(英文)The effects and mechanisms of exercise on prevention and remission of food allergy

研究代表者

椎葉 大輔 (Shiiba, Daisuke)

倉敷芸術科学大学・生命科学部・准教授

研究者番号：20515233

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は「食物アレルギーの予防・寛解ツールとしての運動の効果」の観察を目的として、自発運動の実施がOVA経皮曝露に及ぼす影響について検討を行った。マウスを安静群および運動群に群分けし、運動群マウスにおいてはランニングホイールにて運動を実施させた。また安静群を含むすべてのマウスにOVA経皮曝露を実施した。OVA経皮曝露は、背部にSDSおよびOVA溶液を負荷することにより行なった。その結果、OVA特異的IgE濃度は安静群に比べ運動群において有意な高値を示した。このことはOVA経皮曝露時の自発運動が、食物アレルギーを引き起こすアレルゲン特異的IgE抗体産生を亢進させる可能性を示唆するものであった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の結果から、自発運動はOVA経皮曝露に対して抑制的に作用することはなく、むしろ感作成立を亢進させる可能性が示唆された。運動が生体に対して多くの「正の作用」を有することは疑いが無い。しかしながら、本研究の結果は少なくとも経皮感作においてはそのような効果は見られない可能性を示唆するものであり、食物アレルギーに対する運動の影響を検討する上で、有意義な知見であると考えられた。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to observe effect of spontaneous exercise on OVA transdermal exposure. Mice were divided into sedentary group and exercise group. OVA dermal exposure was performed by applying SDS and OVA solution to the back of the mice. The results showed that OVA-specific IgE concentrations were significantly higher in the exercise group than in the sedentary group. This suggests that spontaneous exercise during OVA transdermal exposure may enhance the production of allergen-specific IgE antibodies that cause food allergy.

研究分野：運動免疫学

キーワード：運動 食物アレルギー IgE

1. 研究開始当初の背景

日本における食物アレルギー疾患罹患患者数は未だ増加傾向にある。食物アレルギーには様々な症状が知られているが、一定の割合で全身性循環器症状が観察されることもあり、その際は生死を彷徨うような危険な状態にもなりうる。また、食物アレルギーはその疾患としての重症度とともに日常の Quality of Life (QOL) を低下させることも指摘されている。食物アレルギー疾患罹患患者への栄養指導は「原因食物の除去」が原則であるとされており、食事の自由度は制限を受けることが考えられ、特に小児の発育・発達に大きな影を落とす。このことから、食物アレルギーは健康科学分野においても極めて重要な課題であると考えられる。一方、近年、食物アレルギーを引き起こすアレルゲンの曝露経路について、古くから考えられてきた経口からの曝露ではなく、皮膚を介した「経皮曝露による感作成立」が極めて重要であることが報告されるようになるなど、感作・発症メカニズムについては極めて詳細に検討され明らかとなってきたが、その食物アレルゲン感作や食物アレルギー発症を予防する方法の確立は未だなされていない。一方で筆者が所属する研究室では、腹腔内感作性食物アレルギーモデルマウスを用いた検討から運動実施が食物アレルギー発症に抑制的に作用することを観察した。このことは、食物アレルギーに対する予防法として運動が効果を有する可能性を示唆するものであり期待できるが、経皮曝露に対する影響は明らかではなく、これまでにそのような報告も見られない。

2. 研究の目的

本研究では、自発運動がアレルゲン経皮曝露性食物アレルギーに及ぼす影響について明らかにするため、オボアルブミン (Ovalbumin; OVA) をアレルゲンとしたマウス経皮感作性食物アレルギーモデルを用いて検討を行った。

3. 研究の方法

実験動物には、6週齢雄性 BALB/c マウスを用いた。予備飼育後に体重測定を行ったのち、マウスを安静群及び運動群に分け実験を開始した。自発運動は運動群マウスの飼育ケージに設置したランニングホイールにて実施させた。経皮曝露にはアレルゲンとして鶏卵白アルブミン (Ovalbumin; OVA) を使用した。アレルゲンの経皮曝露法にはドデシル硫酸ナトリウム (Sodium Dodecyl Sulfate; SDS) による皮膚障害モデルを採用した。剃毛したマウスの背部に 4% SDS/H₂O および OVA/PBS 溶液を滴下し OVA 曝露を行なった。この曝露を 1 週間に 3 回行い、これを 2 週間行なった。最終経皮曝露後にマウスより血清を採取し血清中の OVA 特異的 IgE (OVA-IgE) および IgG1 (OVA-IgG1) を測定した。また、マウスより感作部位の皮膚組織を採取し、皮膚組織中 mRNA 発現を評価した。全ての実験は、倉敷芸術科学大学動物委員会での審査・承認の上で実施した。

4. 研究成果

実験期間中の自発運動量を評価したところ、運動群マウスにおいて、自発運動開始時より増加傾向が観察され、その状態は実験終了まで維持された。このことは、運動群マウスが、実験期間中に一定量以上の自発運動を実施していることを示唆する結果であった。また、実験期間

中の体重変化について検討したところ、運動開始時から初回感作までの期間では安静群において体重の増加が観察されたのに対して、運動群では体重増加が抑制される傾向が観察され、この時、両群間に有意な差が観察された ($p < 0.05$)。しかしながら、この両群間での体重の違いは翌週には観察されなくなり、以降実験期間を通じて有意な差は観察されなかった。このことは、OVA 経皮曝露処理が、マウスの体重増加に影響することを示唆するものであった。次に安静群および運動群の血中 OVA 特異的抗体濃度を検討したところ、IgE 抗体濃度は安静群に比べて有意な高値を示した ($p = 0.0008$)。また IgG1 抗体濃度においても、運動群が安静群に比べて有意な高値を示した ($p = 0.0477$)。この結果は、自発運動の実施により、OVA 経皮曝露により誘導される特異的抗体産生応答が亢進する可能性を示唆するものであった。また、経皮感作部位における炎症および Th2 応答に関係するサイトカインの mRNA 発現を検討したところ、Th2 免疫応答を誘導するサイトカインである IL-33 および TSLP において、運動群で高値を示す傾向が観察されたが、いずれも有意な差は観察されなかった。

本研究ではこの現象のみ観察しており、そのメカニズムは明らかではない。しかしながら、運動実施で引き起こされる皮膚血流量の増加や交感神経活動の亢進はアレルゲンによる経皮感作成立に重要な好塩基球の皮膚組織浸潤やリンパ節におけるリンパ球の滞在延長を介した抗体産生亢進を引き起こす可能性があり、今後更なる検討によりそのメカニズムが明らかになると期待できる。

本研究の結果から、自発運動は OVA 経皮曝露に対して抑制的に作用することはなく、むしろ感作成立を亢進させる可能性が示唆された。運動が生体に対して多くの「正の作用」を有することは疑いが無い。しかしながら、本研究の結果は少なくとも経皮感作においてはそのような効果は見られない可能性を示唆するものであり、食物アレルギーに対する運動の影響を検討する上で、有意義な知見であると考えられた。

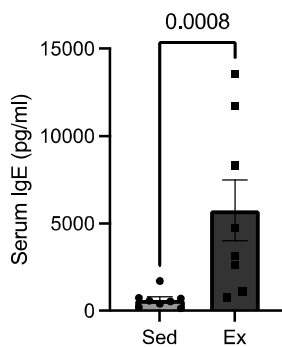


図1 OVA経皮曝露によるOVA特異的IgE産生と自発運動の影響

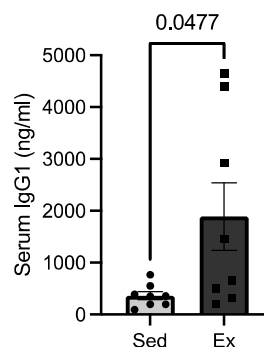


図2 OVA経皮曝露によるOVA特異的IgG1産生と自発運動の影響

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Daisuke Shiiba, Daichi Ono, Hiroshi Tokimitsu, Shota Inoue, Hikaru Itami, Takaya Urakami, Takuya Okazaki, Saki Kuroda, Kouki Yamamoto, Kayo Furumoto
2. 発表標題 Effect of Chronic Aerobic Exercise on Ovalbumin - Induced Anaphylaxis In Mice.
3. 学会等名 European College of Sport Science (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山本由香、浦山海吏、桑田聖人、前田憲孝、吉田悦男、椎葉大輔
2. 発表標題 マウスにおける自発運動期間中のOVA経皮曝露がOVA特異的抗体産生に及ぼす影響
3. 学会等名 日本体力医学会中国四国地方会 (国際学会)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------