

機関番号：32689

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2009～2010

課題番号：21700705

研究課題名(和文) 高齢者の免疫機能の低下に対する身体活動の効果に関する研究

研究課題名(英文) The effect of physical activity on immune senescence in elderly

研究代表者

清水 和弘 (SHIMIZU KAZUHIRO)

早稲田大学・スポーツ科学学術院・助手

研究者番号：00508286

研究成果の概要(和文)：本研究は、加齢による免疫機能の低下に対する日常の身体活動の効果について検討するために、免疫機能と運動および身体活動の関係について評価することを目的とした。今回は唾液中に含まれる抗菌タンパクであるディフェンシンに注目した。高強度運動により唾液中ディフェンシン分泌が増加することからディフェンシンが運動に対して応答することを示した。また、日常の歩行量が多い高齢者ほど唾液中ディフェンシン分泌が高いことから、日常の身体活動の増加が高齢者の免疫機能を高める可能性が示された。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to examine the effects of physical activity including exercise on immune function in elderly individuals.

Intensive exercise increased salivary defensin secretion in young individuals, suggesting defensin might response to exercise. In elderly individuals, free-living daily physical activity might increase salivary defensin secretion. Consequently, physical activity might enhance immune function in elderly people.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2010年度	1,500,000	450,000	1,950,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：健康・スポーツ科学、応用健康科学

キーワード：運動、免疫機能、加齢

1. 研究開始当初の背景

加齢は免疫系の機能不全を招き、その結果、感染症や自己免疫疾患への罹患が増加すると考えられている。近年、口腔疾患が全身性疾患の原因となることや全身性疾患の症状を修飾することが注目されている。歯周病は、高齢者に多い疾患のひとつであり、歯周病の原因菌が心臓病や肺炎、糖尿病を引き起こす

ことが示されている。従って、高齢者の健康維持の観点において、歯周病を予防することは重要な課題である。しかしながら、歯周病予防に対して免疫学からのアプローチは重要なトピックであるにも関わらず、未だ有効な手段は開発されていない。

近年、唾液中に抗細菌性のペプチドであるディフェンシンが見出された。ディフェンシ

ンは、歯周病菌を含む広範囲の細菌類やウイルスの殺滅に働くことで細菌感染に対する防御機構を営む、口腔内免疫機構における重要なエフェクターである。しかしながら、加齢とともに口腔内上皮細胞の減少や退縮が報告されており、ディフェンシンによる防御機構は減退し、歯周病を始めとする口腔疾患の罹患の増加につながると考えられる。

免疫系に影響を与える因子として、身体活動、性差、摂取栄養素などがあげられる。特に運動は免疫系に強度依存的な影響を与えることが知られており、高強度運動は免疫機能を低下させる一方、中等度の運動は免疫機能を高めることが知られている。近年、加齢に伴う免疫機能の低下を中等度運動によって改善しようとする試みがなされている。これまで我々は、病原体が口腔粘膜下への侵入を防ぐ役割を持つ唾液分泌型免疫グロブリン A (SIgA) と、獲得免疫応答の中心的役割を果たす T 細胞に着目し、高齢者を対象として、日常の身体活動および積極的な運動トレーニングと免疫機能の関係について検討してきた。日常生活における身体活動が高齢者の SIgA 分泌量に影響を与えることを示し、また SIgA 分泌量および T 細胞数は、中等度の運動トレーニングの介入によって増加することを示した。さらに中等度運動トレーニングによる SIgA の増加は、性差や年代差に関係なく同様に生じることが示された。

これまで、炎症性サイトカインによるディフェンシン分泌の誘導や心理的ストレス負荷によるディフェンシン分泌の低下が認められていることから、ディフェンシンはストレスに対して応答するタンパクであると考えられる。運動はストレスのひとつであり、ディフェンシン分泌に影響を及ぼす可能性が考えられる。しかしながら、運動によるディフェンシンの応答を検討した研究はこれまでに無い。これらのことから、唾液中ディフェンシンに注目し、運動に対するディフェンシンの応答について検討すること、さらに高齢者の身体活動とディフェンシン分泌との関係を検討することは、高齢者の口腔内免疫機構の改善および口腔疾患予防に関する研究として、さらに運動による獲得免疫系の応答メカニズムの解明に関わる研究としても極めて重要であり、社会的要請に基づいた研究課題であると思われる。

2. 研究の目的

本研究では、高齢者の運動に対するディフェンシンの応答を検討するため、①一過性運

動がディフェンシンに及ぼす影響について明らかにする。②日常における高齢者の身体活動とディフェンシンとの関係を検討する。本研究は、口腔疾患予防において重要な役割を果たすディフェンシンに着目し、ディフェンシンは運動に応答すること、さらに日常の身体活動が高齢者のディフェンシン分泌に影響し、適度な身体活動を維持する中高齢者のディフェンシンレベルは、身体活動レベルが低い中高齢者に比べて高いという仮説の立証を目的とする。

3. 研究の方法

(1) 一過性の高強度運動がディフェンシンに及ぼす影響に関する検討

ヒトのディフェンシンは α (好中球より分泌) と β (上皮細胞より分泌) に大別される。特に β ディフェンシン 2 型は歯周病や気道感染症との関係が多く示されている。従って本課題では、唾液中 β ディフェンシン 2 に着目し、運動による応答性を検討することで、唾液中ディフェンシンによる口腔免疫機構は運動によってどのように応答するかについて検討した。

運動習慣の無い若年男性 6 名 (24.8 ± 3.0 歳) に高強度運動 (75%VO₂max 強度で 1 時間の自転車運動) を 3 日間連続して行ってもらい、1 日目、2 日目、3 日目の運動実施前および 4 日目に唾液を採取した。得られた唾液より酵素免疫測定法 (ELISA 法) を用いて β 2 ディフェンシン (hBD2) 濃度を測定した。

(2) 日常における身体活動が高齢者のディフェンシン分泌に及ぼす影響に関する検討

日常生活における身体活動が免疫機能に影響を及ぼすことが報告されている。本課題では、高齢者における日常の歩行量の多少と唾液ディフェンシン分泌の関係を横断的に調べることで、ディフェンシンレベルを高く維持する至適身体活動量について検討する。

運動習慣の無い 74 名の高齢者 (71.5 ± 0.5 歳) を対象とし、唾液を採取し、ELISA 法を用いて hBD2 濃度を測定した。また、簡易活動量測定器を 2 週間継続して装着してもらい、1 日当たりの歩数および活動量を測定した。得られた歩数を階層化し、四分位数 (quartile: 全対象者を 20, 50, 75 percentile 値によって 4 等分にする) をもって対象を 4 群 (Q1~Q4) に分けた。

4. 研究成果

(1) 一過性の高強度運動がディフェンシンに及ぼす影響に関する検討

唾液分泌量について有意な変動は認めら

れなかった。また、hBD2 濃度もまた有意な変動は示さなかった。唾液分泌量と hBD2 濃度より算出した hBD2 分泌速度は統計的に有意ではないが、1 日目に比べて 3 日目および 4 日目において高まる傾向を示した (図 1)。以上の結果より、唾液中 hBD2 は運動に対して応答し、連続した高強度運動によって安静時の hBD2 濃度が高まること示唆された。ディフェンシンは炎症性サイトカインにより、その分泌が誘導されることから運動由来の炎症状態に関与する可能性が考えられる。特に腫瘍壊死因子 α などの影響が示唆される。今後は炎症性サイトカイン等の影響についても考慮し、関係性を検討することで、ディフェンシンの運動応答のメカニズムの解明につながると考えられる。

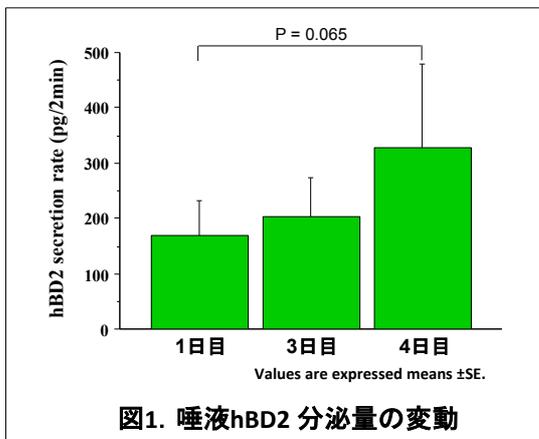


図1. 唾液hBD2 分泌量の変動

(2) 日常における身体活動が中高齢者のディフェンシン分泌に及ぼす影響に関する検討

本研究において、対象について 1 日あたりの平均歩数を昇順に並べ、四分位数によって 4 群化した。4 群それぞれの 1 日の平均歩数は、 $3,626 \pm 941$ (Q1), $5,770 \pm 491$ (Q2), $7,960 \pm 656$ (Q3), および $11,178 \pm 3,063$ step/day (Q4) であり、quartile が高まる群になるほど有意に高値を示した ($p < 0.05$)。厚生労働省の全国の調査の報告によると、70 歳以上の高齢者の平均歩数は、 $4,569$ step/day とされている。従って、今回の対象については、Q2 がおよそ平均的な身体活動量の対象として考えられる。また健康・体力づくり事業財団が推奨している歩数は、男性 $6,700$ step/day、女性 $5,900$ step/day とされており、本研究における Q3 および Q4 の対象は、高い身体活動量レベルを維持した対象であると考えられる。

本研究において唾液分泌量は、それぞれ 1.12 ± 0.11 (Q1), 1.30 ± 0.13 (Q2), 1.40 ± 0.11 (Q3) および 1.48 ± 0.10 ml/min (Q4) であり、有意な差は認められなかったが

quartile が高まる群ほど高値を示す傾向が認められた。唾液中の hBD2 濃度は、 378.6 ± 63.2 (Q1), 432.3 ± 61.8 (Q2), 401.5 ± 57.6 (Q3) および 426.9 ± 46.5 ng/ml (Q4) であり、有意な差は認められなかった。1 分間あたりの唾液中の hBD2 分泌量は、 452.0 ± 82.1 (Q1), 513.5 ± 82.9 (Q2), 550.7 ± 93.4 (Q3) および 624.8 ± 75.9 ng/min (Q4) であり、有意な差は認められなかったが quartile が高まる群ほど高値を示す傾向が認められた。日常における身体活動量を高めることで唾液中ディフェンシン分泌が高まり、口腔疾患予防に有用である可能性が考えられる。

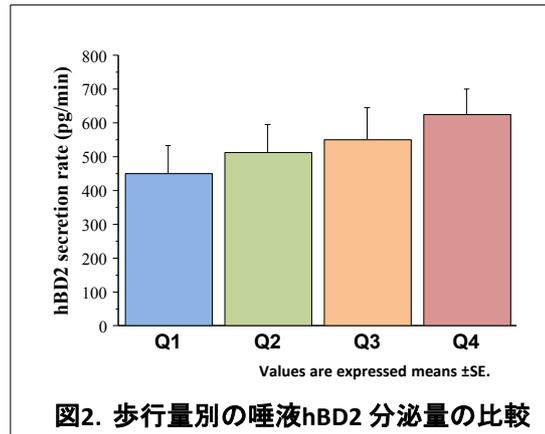


図2. 歩行量別の唾液hBD2 分泌量の比較

我々の先行研究において、高齢者の唾液 SIgA 分泌を高める歩行量は 1 日約 7,000 歩であった。また、本研究の結果では、歩行量を高めることで唾液中ディフェンシン分泌が高いことが示された。これらの結果を踏まえ、高齢者において 1 日 7,000 歩以上の歩行量を維持することは、唾液 SIgA およびディフェンシンを含めた口腔内免疫の充進につながる可能性があると考えられる。今後は、積極的な運動トレーニングの介入による唾液中のディフェンシンの応答について検討することで、中高齢者の口腔内免疫の改善に有効な運動の強度、時間、頻度、期間等のプログラムの策定に役立つと考える。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表] (計 4 件)

- ①秋本崇之, 清水和弘. 粘膜面における感染防御と運動-分泌型 IgA を中心に-. 第 88 回日本生理学会大会 第 116 回日本解剖学会総会・全国学術集会 合同大会, 2011 年 3 月 (震災のため誌上開催)
- ②清水和弘. 新しいコンディション指標-唾液を用いたコンディション評価-. シンポ

ジウム 1：アスリートのコンディション評価 現状と将来. 第 21 回日本臨床スポーツ医学会学術集会, 2010 年 11 月 6 日, 茨城

③清水和弘, 分泌型 IgA からみたオープンウィンドウ仮説. ワークショップ 10：運動をするとカゼをひきやすくなるのか？-オープンウィンドウ仮説への挑戦-. 第 65 回日本体力医学会大会, 2010 年 9 月 17 日 千葉,

④Shimizu K, Tanimura Y, Hanaoka Y, Suzuki S, Nokura K, Eda N, Ajisaka R, Kono I, Akama T. Influence of 3 consecutive days of high intensity exercise on resting salivary antibacterial peptides in young male subjects. European College of Sport Science 15th annual meeting, 2010.6.25, Antalya, Turkey

〔図書〕(計 1 件)

①清水和弘, 赤間高雄. スポーツとホメオスタシス. 中村敏雄, 高橋健夫, 寒川恒夫, 友添秀則 (編)「21 世紀スポーツ大辞典」, 大修館書店 (印刷中)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

清水 和弘 (SHIMIZU KAZUHIRO)

早稲田大学・スポーツ科学学術院・助手

研究者番号：00508286