

平成 30 年 6 月 21 日現在

機関番号：35311

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2017

課題番号：15K12731

研究課題名(和文)食物アレルギーを予防できる「ポジティブ・アクション」としての運動の可能性

研究課題名(英文)Effect of exercise on food allergy in mice.

研究代表者

椎葉 大輔 (Shiiba, Daisuke)

倉敷芸術科学大学・生命科学部・講師

研究者番号：20515233

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,400,000円

研究成果の概要(和文)：運動が食物アレルギー発症に及ぼす影響について、マウス自発運動モデルおよびOVA誘導性アナフィラキシーモデルを用いて検討を行った。その結果、7週間の自発運動を実施したBALB/cマウスにおいて、アナフィラキシー症状が非運動群と比較して顕著に抑制された。またC57BL/6Jマウスにおいても同様の結果が観察された。このことは、マウスの系統に関わらず、自発運動が免疫系の制御を介して、アレルギーに対する感受性の亢進を抑制し、アナフィラキシー発症を抑制した可能性を示唆するものであった。以上の結果は、「習慣的な自発運動により食物アレルギー発症を予防できる」可能性を示唆するものであった。

研究成果の概要(英文)：In this study, it was determine the effect of chronic aerobic exercise on chicken egg ovalbumin (OVA) - induced anaphylaxis in BALB/c and C57BL/6J mice. In the results, In time-course of the change of rectal temperature, the decreases in rectal temperature, that is anaphylactic symptoms in mice, by OVA injection were significantly prevented in EX mice compered with SED mice. In addition, elevation of hematocrit value were tendency to prevent in EX mice compered with SED mice. There results suggested that that is chronic voluntary aerobic exercise prevents OVA-induced anaphylaxis in mice. These findings might indicate that chronic aerobic exercise has potential approaches of preventing a food allergy and anaphylaxis.

研究分野：運動免疫学

キーワード：アナフィラキシー 運動

1. 研究開始当初の背景

小児の食物アレルギー保有者の増加に歯止めをかけることは、喫緊の課題である。一方で、具体的な「発症をどのように予防するか？」については、未だ有効な手立ては見つかっておらず、アレルゲン除去や減感作療法といった発症後の処置が主となっている。この状況を打開するためには、「発症しない身体づくり」について、ブレークスルーが必要である。食物アレルギーの発症予防には、食物を免疫細胞が異物として認識しないことが重要である。この現象は「免疫寛容」と呼ばれ、その成立に制御性T細胞(Treg)が必須である。このことから「発症しない身体づくり法の確立」は、「後天的要因による免疫寛容誘導法の確立」と言い換えることも出来る。

これまで、運動と食物アレルギーに関して検討した先行研究は食物依存性運動誘発性アナフィラキシー(FDEIA)を対象としたものが多く、運動の食物アレルギーに対する予防効果について検討された研究は極めて少ない。一方で近年、習慣的な運動が「免疫寛容」の成立に必須であるTregを生体内で増加させることが報告された。このことは、習慣的な運動が「免疫寛容誘導法」として有効である可能性を示唆するものであり、食物アレルギーにおいても効果的である可能性が期待できた。

2. 研究の目的

本研究では、「自発的運動が食物アレルギー発症に及ぼす影響」について、マウス自発運動モデルおよびマウスアナフィラキシーモデルを用いて検討した。

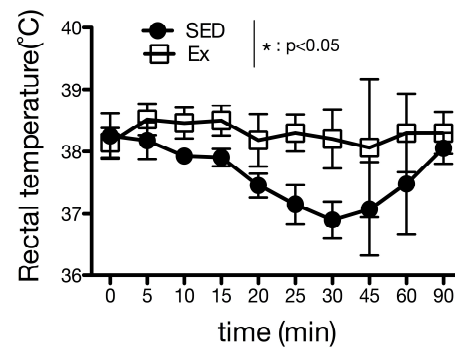
3. 研究の方法

実験には6週齢の雄性BALB/cマウスおよびC57BL/6Jマウスを用いた。マウスは予備飼育ののち、体重が同程度となるように安静群(SED)と運動群(EX)に分けた。その後、飼育ケージ内にランニングホイールを設置し自発運動を7週間実施させた。OVA感作スケジュールは運動負荷開始を1週として第3、4及び7週の計3回行った。OVA感作は、先行研究を参考に、50ug/ml OVA及び2mg水酸化アルミニウム(Alum)を混和したOVA/Alum溶液を麻酔下で腹腔内に100ul投与した。その後、第8週にOVA 300ugを投与しアナフィラキシーを誘導した。この際のOVA投与は消化・吸収等の影響を排除するため、腹腔内投与で行った。アナフィラキシーの評価は直腸温変化とヘマトクリット値から行った。直腸温の測定はOVA投与前、投与後30分までを5分刻みに行き、45、60及び90分に行った。体温の最終測定後、血液をヘマトクリット毛細管で回収し、ヘマトクリット値を算出した。

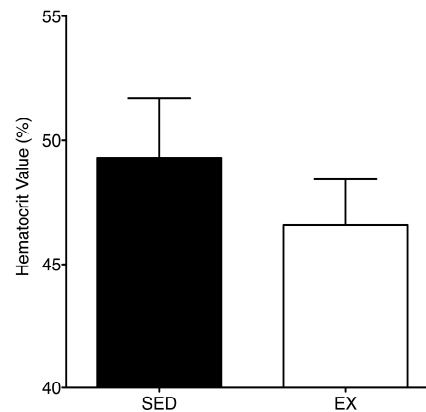
また、運動と協同的に作用する後天的因子を同定する目的で、飼育環境の違いがアナフィラキシー発症に及ぼす影響についても検討した。実験には6週齢雄性BALB/cマウスを用いた。マウスは予備飼育ののち、体重が同程度となるように通常飼育群(CON)と不衛生環境飼育群(USC)に分けた。OVA感作は腹腔および経皮より行った。腹腔感作は週1回、経皮感作は週3回それぞれ行き、飼育環境負荷開始を0週として第3、4及び7週に行った。アナフィラキシーの誘導は自発運動実験と同様の方法を用いた。

4. 研究成果

自発運動のアナフィラキシー発症へ影響についてBALB/Cマウスを用いて検討した結果

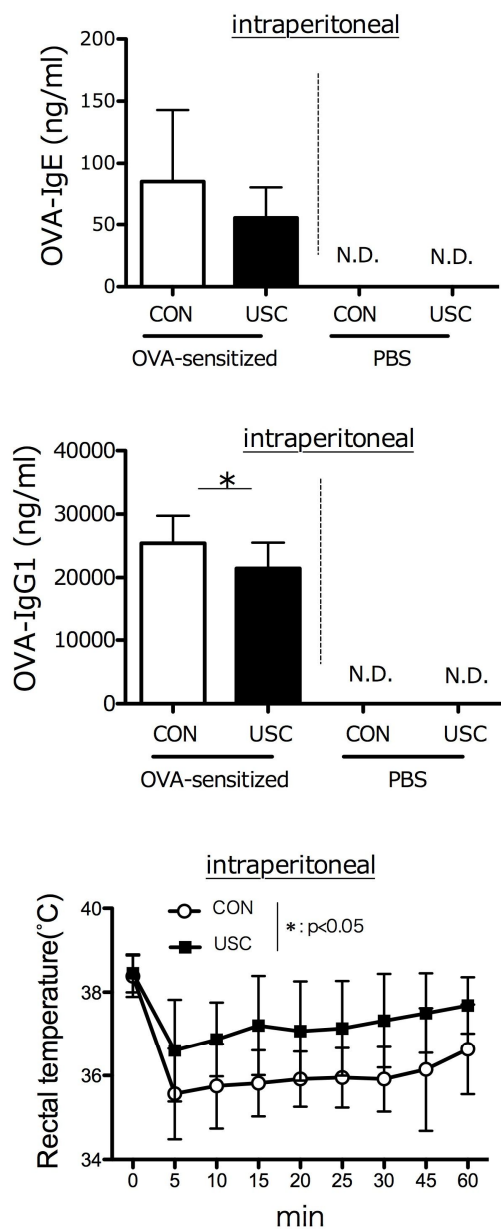


果,EX群においてSED群に比べ有意に直腸温



低下を抑制した(図 Rectal temperature)。また、アナフィラキシー発症により上昇すると考えられるヘマトクリット値において、EX群がSED群より低値を示す傾向が観察された(図 Hematocrit Value)。これらについては、C57BL/6Jマウスでも類似した傾向が観察された(未発表データ)。このことは、マウスの系統に関わらず、自発的運動がアナフィラキシー発症を予防する傾向を示唆するものであり、運動が食物アレルギーを予防する「ポジティブ・アクション」となる、という課題仮説を支持するものであった。

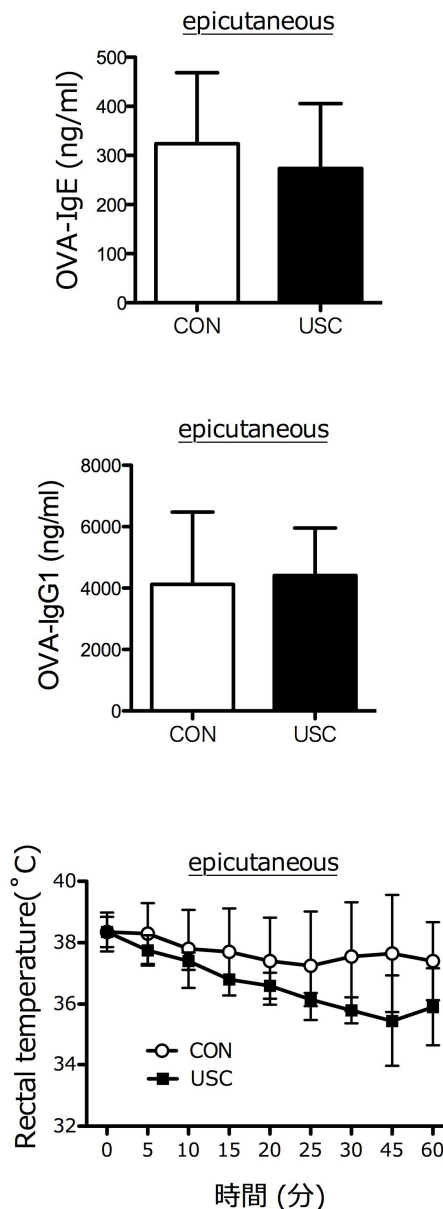
次に、飼育環境の違いがアナフィラキシー発症に及ぼす影響についても検討した。その結果、「腹腔感作」モデルにおいては、USC群においてCON群に比べOVA特異的抗体産生が抑制された。さらに、直腸温低下も抑制され



た。以上の結果は、不衛生環境飼育が食物アレルギーを予防する可能性を示唆するものであった。一方、同様の環境負荷の影響を近年問題視されている「経皮感作」モデルで検討したところ、「腹腔感作」とは異なり、USC群にけるOVA特異的抗体産生抑制効果は観察されず、直腸温低下はむしろ悪化する傾向が観察された。このことは環境要因の影響は感作経路により異なることを示唆しており、不衛生環境曝露が食物アレルギーに対する「ポジティブ・アクション」となるとは言いがたい結果であった。

以上の結果から、マウスモデルではあるが自発運動の実施により食物アレルギーを予防できる可能性が示唆された。また、古くか

ら提唱されている不衛生環境曝露、いわゆる



「衛生仮説」はアレルゲンの曝露経路により、応答が異なる可能性が示唆された。今後は、今回の現象メカニズムについて、Tregを含め検討するとともに、食物アレルギーにおいて同じく待ち望まれている「減感作・耐性獲得」に対する運動の効果について、検討する必要があると考えられる。

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)

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 5 件)

(1) 椎葉 大輔, 古本 佳代, 前田 憲孝. グルココルチコイドがマウス マクロファージにおける TAM 受容体発現に及ぼす影響.

第 70 回 日本体力医学会大会，2015 年 9 月 19 日，和歌山。

(2) 小野 大地，椎葉 大輔 他。マウスにおける自発運動が OVA 誘導性アナフィラキシーに及ぼす影響。第 78 回日本体力医学会中・四国地方会，2016 年 11 月 20 日，山口。

(3) 伊丹 光，椎葉 大輔 他。マウスにおける自発運動がデキストラン硫酸ナトリウム誘導性大腸炎に及ぼす影響。第 78 回日本体力医学会中・四国地方会，2016 年 11 月 20 日，山口。

(4) 椎葉 大輔。モデル研究からみたアナフィラキシーのメカニズムと体力科学的アプローチの可能性。第 72 回日本体力医学会大会，2017 年 9 月 16-18 日，愛媛。

(5) 椎葉 大輔 他。マウスにおける不衛生環境飼育が OVA 誘導性アナフィラキシーに及ぼす影響。第 80 回日本体力医学会中国・四国地方会，2017 年 12 月 10 日，広島。

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

出願年月日：

国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年月日：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

椎葉 大輔 (DAISUKE SHIIBA)

倉敷芸術科学大学・生命科学部 / 講師

研究者番号：20515233

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

()