

令和 6 年 10 月 23 日現在

機関番号：33903

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K11400

研究課題名（和文）運動ストレスにおける上皮由来サイトカインの検討

研究課題名（英文）Effect of epithelial-derived cytokines on exercise stress

研究代表者

今井 智子（IMAI, TOMOKO）

愛知工業大学・工学部・准教授

研究者番号：50613593

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）：気道上皮細胞に対する刺激や損傷により産生される上皮サイトカイン（IL-33，TSLP，IL-25）は自然リンパ球（ILC2）を介してアレルギー反応を引き起こすことが明らかになっている。一方、これらのサイトカインによる運動ストレスの応答、季節変動や経年変化に等の影響は明らかになっていない。本検討は高強度トレーニングを実施するアスリートに着目し、血中の上皮サイトカインの応答を検討した。その結果、IL-33，IL-25において経年変化が認められなかったこと、さらにIL-33では季節変動の影響を受けなかったことを確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

上皮由来サイトカインは新たなアレルギーのメカニズムとして着目されているが、運動トレーニングにおける影響は明らかではない。ヒトを対象とし、上皮由来サイトカインの年間の変化や季節変動の影響を明らかにしたことは学術的に意義がある。また、本邦の約半数は何らかのアレルギーに罹患していると言われており、安全に運動を遂行する上でも運動ストレスと呼吸器との関連を明らかにすることは社会的意義があると考えられる。

研究成果の概要（英文）：Epithelial cytokines (IL-33, TSLP, IL25) produced by irritation or damage to airway epithelial cells have been shown to induce allergic responses via innate lymphocyte ILC2. On the other hand, the effects of these cytokines on the response to exercise stress, seasonal and inter-annual variations, etc., have not been clarified. We focused on athletes' high-intensity training and examined the response of epithelial cytokines in the blood. The results showed no change annual time in IL-33 and IL-25; furthermore, IL-33 was unaffected by seasonal variations.

研究分野：スポーツ医学

キーワード：上皮由来サイトカイン アスリート 運動トレーニング

1 . 研究開始当初の背景

気道上皮細胞から産生される上皮由来サイトカイン (IL-33 , IL-25 , TSLP) はウイルスやアレルゲンの刺激 , 気道上皮細胞の損傷により産生・放出され , 2 型自然リンパ球 (group 2 innate lymphoid cell (ILC2)) を介して 2 型免疫応答に関与することが明らかになっている (Kathleen RB et al. 2012) . また , 上皮由来サイトカインは健常者に比較し気管支喘息において血中濃度が高いため , アレルギー疾患の新たなバイオマーカーとしても着目されている . 一方 , ヒトを対象とし , 運動ストレスと上皮由来サイトカインの関係について報告したものは数件であり , その影響は明らかではない .

アスリートは運動誘発喘息や気道過敏性など呼吸器疾患の罹患率が高い . その要因には , 換気量増大による気道内の脱水や気道への機械的ストレスによる気道上皮細胞の損傷がある . 高強度運動は連日行われるため , 気道上皮細胞の損傷が完全に治癒することなく損傷を繰り返すことで慢性的な気道炎症を導くと考えられている (Sandra DA et al. 2008) . 気道上皮細胞の損傷はアラミン (alarmin) である IL-33 が放出されるため , 運動中の呼吸器症状に関与する可能性がある .

また , 同じ環境で長時間トレーニングを実施するため大気汚染物質や室内の運動用具に含まれるダニやほこりなどを大量に吸引するリスクがあり , 上皮由来サイトカインが産生される条件が整いやすい . 競技から引退することで , 運動誘発喘息が軽減されることから , 運動トレーニングによる呼吸器へのストレスが呼吸器疾患のリスクを高め , その機序に上皮由来サイトカインが関与する可能性がある .

以上から , 本検討は運動ストレスに対する気道上皮由来サイトカインに着目し , その応答を検討するため 3 つの検討課題を設定した .

2 . 研究の目的

アスリートを対象に上皮由来サイトカインの応答を検討することにより , 研究課題 1 . アスリートの上皮由来サイトカインと呼吸器関連項目との関係 , 研究課題 2 . 上皮由来サイトカインの年間の応答 , 研究課題 3 . 季節変動の影響を明らかにする . 以上の検討により , 運動ストレスに対する上皮由来サイトカインの影響の一端を明らかにすることを目的とした .

3 . 研究の方法

(1) アスリートの上皮由来サイトカインと呼吸器関連項目との関係 (研究課題 1)

対象は陸上中長距離のトレーニングを定期的に行っている大学アスリート 26 名とした . 平均年齢は 18.9 ± 1.0 歳だった .

測定は一年間に 1 または 2 回実施し , 3 年間で計 26 名が参加した . 測定項目は採血 , 呼吸機能測定および呼気一酸化窒素 (FeNO) とした . 尚 , 呼吸機能の測定にはスパイロメーター (HI-105 , Chest (株) , 東京) , FeNO は呼気 NO モニター (NO breath , Bedfont Scientific Ltd イギリス) を用いた . 尚 , FeNO は 2 回測定を行い , 平均値を求めた . 血液採取は呼吸器関連の測定と同日または前後の日に実施した . 採血後 , 血液は速やかに分注・分離し -80°C で凍結保存を行った . その他 , 呼吸器に関するアンケートを実施した .

各上皮由来サイトカインは ELISA 法 (酵素結合免疫吸着測定法) を用いて TSLP (abcam, England) , IL-25 (RayBiotech, USA) , IL-33 (BioLegend's, USA) の分析を行った . 測定値は平均値 \pm 標準偏差で示し , 相関は Pearson の累積相関係数を求めた . また , 各群間の比較には対応のない T 検定 , 条件間の比較には対応のある T 検定を用いた .

(2) 1 年間の運動トレーニングにおける上皮由来サイトカインの応答 (研究課題 2)

陸上中長距離のトレーニングを実施している大学アスリートの上皮由来サイトカインの年間の変化を検討するため , 同時期 (7 月) に呼吸器関連の測定及び採血を実施した . 対象者は研究課題 1 に参加し , かつ同じ環境下のもと 2 年間陸上中長距離のトレーニングを行った 12 名とした . 測定方法は研究課題 1 と同じとした . 測定値は平均値 \pm 標準偏差で示し , 分析は対応のある T 検定を用いた .

(3) 上皮由来サイトカインの季節変動の影響 (研究課題 3)

対象は陸上中長距離選手 13 名とした . 測定時期は夏季 (7 月) , 及び冬季 (12 月または 1 月) の 2 回とした . 尚 , 測定方法及び測定項目は研究課題 1 と同じとした . 測定値は平均値 \pm 標準偏差で示し分析は対応のある T 検定を用いた .

本検討は愛知工業大学倫理委員会の承認のもと対象者に口頭と文章で説明を行い , 同意を得た .

4. 研究成果

(1) アスリートの上皮由来サイトカインと呼吸器関連項目との関係 (研究課題1)

ELISA 法を用いて TSLP を検出した結果、26 検体中 16 検体が定量限界のため検出できず、検出できた検体数は 10 検体だった。IL-33 及び IL-25 は 2 検体が定量範囲に含まれなかったため、2 検体を分析から除いた。各上皮由来サイトカインの値は以下の通りだった。TSLP (16.6 ± 25.1 pg/ μ L ($n = 10$)), IL-33 (5014.1 ± 6304.6 pg/ μ L ($n = 26$)), IL-25 (142.7 ± 278.0 ng/mL ($n = 24$)).

各上皮由来サイトカインと呼吸器関連物質との関連を検討したところ、TSLP は FeNO と有意な正相関を認めた ($p < 0.05$)。IL-33 は IL-25 と有意な正相関を認め ($p < 0.05$)、IL-25 は好中球と負の相関 ($p < 0.05$)、リンパ球と正の相関を認めた ($p < 0.01$)。

好酸球性気道炎症と上皮由来サイトカインの関連を検討するため、炎症群 (FeNO ≥ 25 , $n = 11$) と非炎症群 (FeNO < 25 , $n = 18$) に分け上皮由来サイトカインの比較を行ったが、両群で明らかな差は認められなかった (図 1)。また、好酸球及び IgE と上皮由来サイトカインとの関連を検討したが、有意な関係は認められなかった。

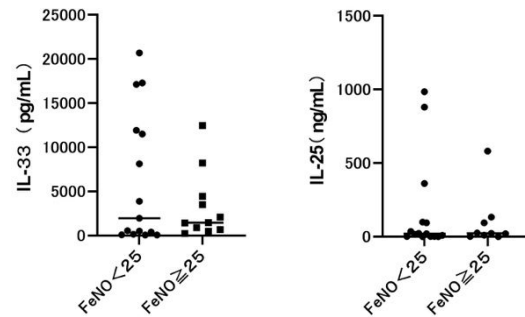


図 1. 好酸球性気道炎症群 (FeNO ≥ 25) と非炎症群 (FeNO < 25) における IL-25 及び IL-33 の検討

(2) 2年間の運動トレーニングにおける上皮由来サイトカインの応答 (研究課題2)

12 検体の内、定量範囲外は分析から外し IL-33 ($n = 10$) 及び IL-25 ($n = 9$) の分析を行った。結果を図 2 に示す。

IL-33 及び IL-25 とともに明らかな変動を認めなかった。同じ練習環境下で運動トレーニングを行っているアスリートの上皮由来サイトカインは年間では明らかな変動を示さないことが明らかになった。ただし、特に IL-33 において個人差が大きく、対象数を増やし詳細な検討が必要である。

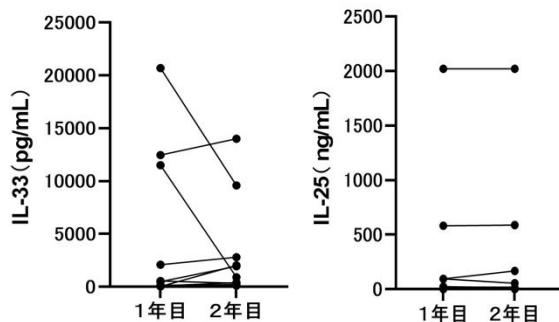


図 2. IL-33 及び IL-25 における年間応答

(3) 季節変動の影響 (研究課題3)

夏季 (7月) と冬季 (12月または1月) の変動を検討したが有意な増加が認められなかった ($n = 11$) (図 3)。ただし、一部は冬季に大幅に増加しており、個別因子を含めた詳細な検討が必要である。

FeNO においても夏季と冬季で明らかな変動は認められなかった。一方、好酸球は有意な減少を認め ($p < 0.05$)、好塩基球は有意な増加を認めた ($p < 0.05$)。

先行研究によるとアスリートの気道炎症には好酸球、リンパ球、好塩基球が関与することが報告されている (Beatriz S et al. 2013)。季節変動に伴う環境ストレスの変化により気道炎症に関わる主な因子が異なる可能性が推察された。

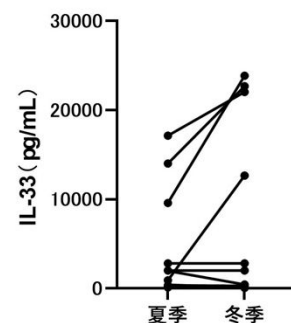


図 3. 季節変動の影響

参考文献

- Kathleen R Bartemes, Hirohito Kita. Dynamic role of epithelium-derived cytokines in asthma. Clin Immunol. 2012 J;143(3):222-235
- Sandra D Anderson, Pascale Kippelen. Airway injury as a mechanism for exercise-induced bronchoconstriction in elite athletes. J Allergy Clin Immunol. 2008;122(2):225-235
- Beatriz S, M Fernández-Nieto, M.J. Rodríguez-Nieto, E. Aguado, J. Sastre, V. Pozo, Distinctive bronchial inflammation status in athletes: basophils, a new player. Eur J Appl Physiol 2013;113(3):703-711

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
研究分担者	渡部 厚一 (Watanabe Koichi) (30447247)	筑波大学・体育系・教授 (12102)	

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