

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 18 日現在

機関番号：32689

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26350913

研究課題名(和文) 継続性運動トレーニングの実施時間帯による自然免疫増強効果の検討

研究課題名(英文) Investigation of effects of exercise training on innate immunity with exercise time zone

研究代表者

赤間 高雄 (Akama, Takao)

早稲田大学・スポーツ科学学術院・教授

研究者番号：60212411

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、継続性運動トレーニングの実施時間帯による自然免疫機能に与える影響を調べるために、高齢者を対象に身体活動量および身体組成と自然免疫機能との関係をトレーニング実施時間帯と共に検討した。その結果、トレーニングの実施時間帯による自然免疫機能の効果を明らかにすることはできなかったが、加齢により自然免疫が低下することが示唆された。一方で、年齢に関係なく筋肉量を高めることで自然免疫機能を維持・向上させる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：In this study, to investigate the influence on the innate immune function due to the execution time zone of continuous exercise training, we studied the relationship with the amount of physical activity (Total consumption, momentum, step count, stride, activity time) and body composition (Height, body weight, body fat mass, muscle mass, protein mass) and innate immune function (number of dendritic cells and dendritic cells + toll like receptor 4) along with the execution time zone of training. As a result, although it was not possible to clarify the effect of the innate immune function depending on the execution time zone of training, it was suggested that innate immunity declines due to aging. On the other hand, it was suggested that raising muscle mass might maintain or improve innate immune function regardless of aging. In the future, it is necessary to investigate the relationship between training intervention incorporating low load resistance training and innate immune function.

研究分野：運動免疫

キーワード：運動 免疫 樹状細胞 Toll like receptors

1. 研究開始当初の背景

運動は免疫機能に影響を与えることが知られており、運動による免疫機能の変化は、急性一過性運動による変化と慢性継続性トレーニングによる変化とに分けて理解されている。急性一過性運動中は免疫系が刺激活性化されるが、一過性高強度運動の終了後には一転して免疫機能が抑制され、open windowと呼ばれる (Pedersen, 1999)。また、継続性運動トレーニングの免疫系への影響は、高強度運動トレーニングを継続すると免疫機能は抑制される (Mackinnon, 1994, Gleeson, 1995)。他方、我々は中高齢者で低強度運動トレーニングを継続すると免疫機能が増強されることを報告してきた (赤間, 2005, Kimura, 2006, Shimizu, 2007)。運動によるこれらの免疫機能の変化は、運動をストレスととらえて、ストレスに対して内分泌系と自律神経系が反応すると同様に免疫系も反応すると解釈されているが、その詳細なメカニズムは明らかではない。

生活習慣病に対する継続性運動トレーニングの治療・予防効果については多くの知見があるが、近年、生活習慣病の病態形成には慢性炎症が関わっていることが明らかとなり、生活習慣病に対する運動トレーニングの効果は運動の抗炎症作用としても理解されてきている。炎症は生体に不都合な物を排除する反応であり、その排除が不完全であると炎症が収束せずに慢性化すると考えられる。炎症反応では自然免疫のマクロファージや樹状細胞などが Toll like receptors (TLRs) などの Pattern recognition receptors (PRRs) で微生物由来物質や障害組織由来物質を認識して炎症性サイトカイン産生や獲得免疫への抗原提示を行って炎症反応が進展する。高齢者では加齢によって免疫機能は低下するが、血中の炎症性サイトカインなどは増加している。高齢者などの自然免疫機能が低下した者では、PRRs のリガンドの排除が不完全となり、炎症が慢性化する可能性が考えられる。

自然免疫で働くマクロファージや樹状細胞は血管外の組織中に存在するため、ヒトにおいてそれらを検体として採取し、機能を測定することは容易ではない。血液中には、血管外に遊走してマクロファージになる単球や組織に遊走すると考えられる樹状細胞が存在する。我々は高齢者に運動トレーニングを12週間実施し、血液中単球の機能が増強する可能性を報告した (Shimizu, 2011)。また、肥満者に10週間の運動トレーニングをさせて、血中の樹状細胞数とそのTLRsの発現が増加したとの報告もある (Nickel, 2011)。

2. 研究の目的

高齢者に適切な継続性運動トレーニングを行うと加齢によって低下した免疫機能が改善する。また、適切な継続性運動トレーニングによる生活習慣病の治療・予防効果は運動

の抗炎症作用とも解釈されている。炎症反応の開始には自然免疫系が主に働いている。そこで、本研究では、免疫機能が低下/失調している高齢者において、継続性運動トレーニングが自然免疫機能に与える影響を調べるために、身体活動量と自然免疫機能との関係を明らかにすることを目的とした。この目的を達成するために研究課題を2つ設定した。

研究課題(1)では、継続性運動トレーニングが自然免疫機能に与える影響を調べるために、身体活動量と自然免疫系の主体である樹状細胞との関係を検討することとした。

研究課題(2)では、継続性運動トレーニングと自然免疫系の主体である樹状細胞の機能を調べるために、身体活動量と樹状細胞+TLRsとの関係を検討することとした。

3. 研究の方法

研究課題(1): 高齢者49名 (69.5 ± 2.9 歳) を対象に、加速度計付歩数計を2週間装着し測定した。自然免疫機能としては、末梢血樹状細胞数をフローサイトメトリで計測した。ILT3(+), CD14(-), CD16(-), CD33(+) を骨髄系樹状細胞 (mDC) とし、ILT3(+), CD14(-), CD16(-), CD123(+) を形質細胞様樹状細胞 (pDC) とした。身長、体重、体脂肪率、腹囲を計測し、生活習慣も調査した。

研究課題(2): 高齢者26名 (69.2 ± 5.2 歳) を対象とした。樹状細胞機能としては、末梢血樹状細胞+TLR4を指標としフローサイトメトリで計測した。ILT3(+), CD14(-), CD16(-), CD33(+), CD284(+) を骨髄系樹状細胞機能+TLR4 (mDC-TLR4) とし、ILT3(+), CD14(-), CD16(-), CD123(+), CD284(+) を形質細胞様樹状細胞+TLR4 (pDC-TLR4) とした。In body770を用いて身体組成(身長・体重・体脂肪量・筋肉量・タンパク質量)を調べ、加速度計付歩数計を用いて身体活動量(総消費量、運動量、歩数、歩幅、活動時間)を調べた。さらには、質問紙を用いて運動との実施時間帯についても検討した。

4. 研究成果

研究課題(1): 本研究では、性別とmDC数、pDC数、歩数に交互作用がみられたため、男女別に解析した。男性(19名)ではmDC数と年齢、mDC数と歩数、mDC数とBMI、pDC数と年齢、pDC数と歩数、pDC数とBMIとに有意な相関がみられなかった。男性の喫煙者(2名)や気管支喘息罹患患者(2名)ではmDC数が増加していたため、この4名を除外して検討したが、mDC数およびpDC数と年齢、歩数、BMIとに有意な相関はみられなかったが、対象数が15名と少なかったためさらに検討を要する。女性(30名)では、加齢とともにpDC数 ($P=0.02$) とmDC数 ($p<0.05$) が減少した。mDC数と歩数およびpDC数と歩数には有意な相関はみられなかった。女性においてはmDC数がBMIと正の相関を示し、生活習慣

病において mDC 数が増加する可能性が示唆された。

研究課題(2):本研究では、高齢者(61-80歳)を対象に継続性運動トレーニングが樹状細胞機能に及ぼす影響を調べるために DC TLR4 を指標として身体組成(身長・体重・体脂肪量・筋肉量・タンパク質量)、身体活動量(総消費量、運動量、歩数、歩幅、活動時間)との関係を調べた。さらには運動との実施時間帯についても検討した。

その結果、mDC 数ならびに mDC-TLR4 と身体活動量の間には有意な相関はみられなかったが、pDC 数と筋肉量・タンパク質量・総消費量とにそれぞれ有意な相関がみられた。また、pDC-TLR4 と筋肉量・タンパク質量・総消費量にもそれぞれ有意な相関がみられた(図1・2)。運動の実施時間帯については、対象者の運動時間帯のバリエーションに対してサンプル数が少なかったため、自然免疫機能との有意な関係は見いだせなかった。

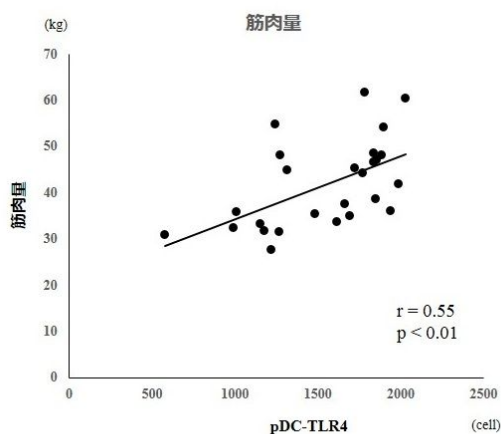


図1. pDC-TLR4と筋肉量

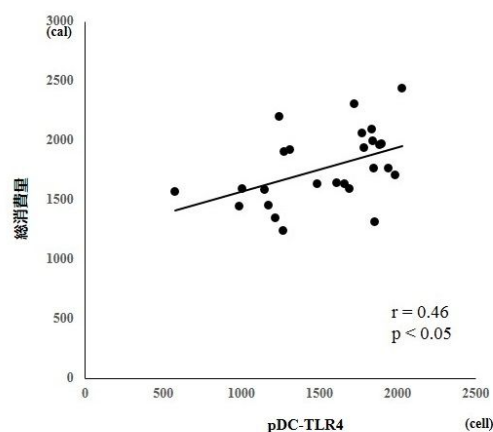


図2. pDC-TLR4と総消費量

これまでの先行研究では、歩数を指標とした有酸素運動が免疫機能を高めることが報告されてきた。しかし、本研究結果から、pDC 数ならびに pDC-TLR4 と筋肉量・タンパク質

量・総消費量とにそれぞれ有意な相関がみられた。このことは、筋肉量の増大が自然免疫の主体である pDC 数ならびに pDC-TLR4 を高める可能性が示唆された。筋肉量の増大にはレジスタンス運動による運動様式が主体となるため、血圧の高まりや重量物使用によるリスクから高齢者の運動としては避けられてきた背景がある。しかし、近年では、ゴムを用いたチューブトレーニングや軽重量トレーニング、下半身を中心としたトレーニングなどで過度な血圧の高まりを抑える取り組みが行われている。

本研究結果より、運動の実施時間と自然免疫系との関係は明らかにすることはできなかった。先行研究では、マウスのマクロファージでは時計遺伝子の発現が circadian rhythm を示し、TLR4 リガンドの LPS 刺激に対する TNF- α と IL-6 産生量は昼に多く夜に少ない circadian rhythm を示している (Keller, 2009)。また、マウスのマクロファージでは、TLR のシグナル伝達によって炎症性サイトカインの産生をおこす転写因子の活性化が時計遺伝子産物の CLOCK によって調節されている (Spengler, 2012)。

今後は、低負荷のレジスタンス運動を組み込んだトレーニング介入と pDC 数ならびに pDC-TLR4 との関係性を調べることが必要である。また、時計遺伝子と pDC 数ならびに pDC-TLR4 との関係性を明らかにすることが求められる。これらのことを明らかにすることによって、高齢者や生活習慣病患者における継続性運動トレーニングの効果発現のメカニズムの解明やより効果的な運動実施時間帯の提言が可能になると考えている。

本研究より、加齢により自然免疫が低下する可能性が示唆された。一方で、年齢に関係なく筋肉量を高めることで自然免疫機能を維持・向上させる可能性が示唆された。

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3件)

— 赤間高雄(2017)第72回日本体力医学会大会(シンポジウム)コンディショニングにおける運動免疫の活用。

— 清水和弘(2017)第72回日本体力医学会大会(ランチョンセミナー)アスリートにおける口腔免疫能と感染防御。

— 清水和弘(2017)日本スポーツ栄養学会第4回大会(ランチョンセミナー)アスリートにおける唾液分泌型免疫グロブリン A (SIgA) による感染防御。

[図書](計0件)

[産業財産権]

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕(計2件)

清水和弘(2018)アスリートにおける免疫力と感染防御。アスリートのためのコンディショニングセミナー。意外に知られていない運動と免疫の関係。日本陸上連盟(講演)

清水和弘(2018)アスリートにおけるSIgAの動態と感染防御。アスリートのためのコンディショニングセミナー。アスリートの健康課題と最新のコンディショニング。広島県トレーナー協会(講演)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

赤間 高雄 (AKAMA, Takao)

早稲田大学・スポーツ科学学院・教授

研究者番号: 60212411

(2) 研究分担者

枝 伸彦 (EDA Nobuhiko)

早稲田大学・スポーツ科学学院・助教

研究者番号: 50711181

清水 和弘 (SHIMIZU Kazuhiro)

国立スポーツ科学センター・スポーツ研究

部・研究員

研究者番号: 00508286

(3) 研究協力者

李 恩宰 (LEE, Unjae)

早稲田大学・スポーツ科学研究センター・

招聘研究員

花岡 裕吉 (HANAOKA, Yukichi)

早稲田大学・スポーツ科学研究センター・

招聘研究員