

## 運動トレーニングによる免疫機能の修飾：マクロファージを中心として

木崎節子<sup>1</sup>、白土 健<sup>1</sup>、櫻井拓也<sup>1</sup>、小笠原準悦<sup>1</sup>、石橋義永<sup>1</sup>、人見嘉哲<sup>2</sup>、鈴木健二<sup>3</sup>  
芳賀脩光<sup>4</sup>、今泉和彦<sup>5</sup>、大野秀樹<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>杏林大学医学部, <sup>2</sup>金沢大学大学院医学系, <sup>3</sup>立命館大学薬学部, <sup>4</sup>郡山女子大学家政学部, <sup>5</sup>早稲田大人間科学学術院)

### Effects of Exercise Training on Immune Function: with Emphasis on Macrophage

Takako Kizaki<sup>1</sup>, Ken Shirato<sup>1</sup>, Takuya Sakurai<sup>1</sup>, Jun-Etsu Ogasawara<sup>1</sup>, Y Ishibashi<sup>1</sup>, Yoshiaki Hitomi<sup>2</sup>  
Ken Suzuki<sup>3</sup>, Shukou Haga<sup>4</sup>, Kazohiko Imaizumi<sup>5</sup> and Hideki Ohno<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Kyorin University, School of Medicine, <sup>2</sup>Kanazawa University, Graduation School of Medicine, <sup>3</sup>Ritsumei University, College of Pharmaceutical Science, <sup>4</sup>Kohriyama Women's Univ, School of Home Economics <sup>5</sup>Waseda University, Graduation School of Human Science.)

**1. はじめに** 運動が免疫機能を修飾することは広く認められている。免疫系の主な役割は、病原微生物による感染の防御である。運動が生体の微生物感染に対する感受性へ与える影響については、中等度の運動は感染症のリスクを減少させるが、逆に、運動不足や激しい運動はそのリスクを上昇させるという“J”型のカーブが提唱されている。しかし、運動の免疫機能修飾のメカニズムについてはまだ十分な理解には至っていない。マクロファージは自然免疫系での微生物感染防御を担う主要な細胞である。さらに、プロフェッショナル抗原提示細胞としてクラスII主要組織適合抗原でT細胞に抗原を提示し適応免疫系を誘導するとともに、産生するサイトカインによってナイーブヘルパーT (Th0) 細胞から細胞性免疫を司るI型Th (Th1) 細胞、または液性免疫反応を司るTh2細胞への分化を制御している。即ち、マクロファージは免疫反応全般で重要な役割を果たしている。そこで本研究では、運動が免疫機能に与える影響をマクロファージに焦点を当て分子レベルでの解析を試みた。

**2. 運動トレーニングによる自然免疫系におけるマクロファージ機能の修飾** 10週齢のBALB/cマウスに、18m/分、30分/日、5日/週、計3週間のトレッドミルトレーニングを行った。急性運動の影響を除くため、最後のトレーニング運動から24時間以降に腹腔細胞を採取した。付着性細胞として回収したマクロファージには、運動トレーニング群において、リステリア殺菌能の亢進、一酸化窒素(NO)産生能と誘導型NO合成酵素(NOS II)発現量の増強、 $\beta_2$  adrenergic receptor ( $\beta_2$  AR) 発現量の低下が認められた。テトラサイクリン(Tet)オペレーター配列を持つ $\beta_2$  AR発現ベクターをマクロファージ細胞株RAW264細胞にトランスフェクトし、 $\beta_2$  AR強発現細胞株・RAWarを樹立した。RAW264細胞に発現ベクターのみをトランスフェクトし、ベクターコントロール・RAWvecとした。さらに、RAWarにTetリプレッサー発現ベクターをトランスフェクトして(RAWar-tetR)、再び $\beta_2$  ARの発現を低下させ運動トレーニング効果を模倣した。NO産生能とNOS IIの発現量は、RAWarで低下し、RAWar-tetRで回復した。一方、運動トレーニング群

のマクロファージには、Th1タイプサイトカイン(IL-12、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ )産生能の増強とTh2タイプサイトカイン(IL-10)産生能の抑制が認められた。

**3. 急性寒冷ストレスによる免疫抑制に対する水泳トレーニングの効果** 我々は、急性寒冷ストレスが免疫機能を抑制することを明らかにしてきた。つまり、C57BL/6マウスに5°Cで24時間、急性寒冷ストレスを負荷すると、脾細胞のconcanavarin A (Con A) に対する反応性(T細胞の増殖能)が低下した。その原因は、T細胞増殖を抑制するFc $\gamma$ RII/III<sup>high</sup>細胞(抑制性マクロファージ)の増加にあることを突き止めた。水泳トレーニングは、運動トレーニング効果のみでなく耐寒性を高める効果も持つことから、水泳トレーニングが急性寒冷ストレスによる免疫抑制にどのような効果をもたらすか検討した。トレーニング群は、35°Cの水温で1日90分間、週5回、計6週間の水泳トレーニングを行った。水泳トレーニング後のマウスには急性寒冷ストレス(5°C、3時間)負荷による直腸温の低下は認められなかった。興味深いことに、この水泳トレーニングマウスの抑制性マクロファージは、急性寒冷ストレスの負荷による増加が抑制されたのみでなく、対照群と比べて有意な減少がみられた。

**4. 考察** (1) 運動トレーニングによるマクロファージの $\beta_2$  ARの発現量低下は、NOS IIの発現を増強し自然免疫系での殺菌能を亢進した。加えて、Th1反応は細胞内感染防御に重要な反応であることから、運動トレーニング群のマクロファージに認められたTh1反応誘導性サイトカイン産生能の上昇は、細胞性免疫応答における感染防御能の増強を示唆した。

(2) 5°Cで3週間飼育し寒冷馴化したマウスでは、寒冷ストレスによる抑制性マクロファージの増加は阻害されたが、非寒冷ストレス時の抑制性マクロファージ数は対照群との間に差は認められなかった。従って、水泳トレーニング群にみられた抑制性マクロファージの減少は、運動トレーニング効果と推測される。即ち、水泳トレーニングは耐寒性を増強するのみでなく適応免疫機能を亢進することが示唆された。