

氏 名（本籍）	なが 永	とみ 富	りょう 良	いち 一
学位の種類	博 士（医学）			
学位記番号	医 第 2441 号			
学位授与年月日	平成 4 年 2 月 26 日			
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 2 項該当			
最終学歴	昭和 59 年 3 月 27 日 東北大学医学部医学科卒業			
学位論文題目	運動負荷がマウスの感染抵抗能に及ぼす影響			

（主 査）

論文審査委員	教授 豊田 隆 謙	教授 今野 多 助
	教授 菅村 和 夫	

論文内容要旨

【目 的】

様々な肉体的、精神的ストレスが免疫機能を修飾することが知られているが、それらの多くは個体の生体防御にとって負に作用する機会が多いことが知られている。身体運動も一種のストレスであり高強度の場合、免疫抑制的に作用することが知られている。しかし一般に強度の低い身体運動の継続は健康維持増進に役立つと考えられている。実際に虚血性心疾患の予防、代謝性疾患の病態の改善に役立つことが知られている。しかし健康づくりをめざした強度の高くない身体運動が生体防御機構に及ぼす影響は必ずしも明かではなく、身体運動にともなうさまざまな免疫学的パラメーターの変動が報告されているものの、それらが実際に生体防御に寄与するか否かは明かではない。そこで身体運動が感染防御に寄与するか否か、またそれがどのようなメカニズムに基づくかを明らかにするためにマウスの細菌感染モデルを用いて解析を行った。細菌は生体における排除機構が比較的良好に知られているリステリア菌を用いた。第一に運動負荷を行ったマウスにはほぼ50%致死量に相当する細菌を投与し、その生存率を非運動群と比較することにより運動が生体防御に及ぼす効果を調べた。第二にリステリア菌がT細胞の活性化、それにとともなうインターフェロン γ (IFN γ) の分泌、インターフェロンにより活性化されたマクロファージにより排除されることから、各ステップの細胞機能を調べ、運動群と対照群との比較を行った。

【方 法】

1) マウスに小動物用トレッドミルを用いて1日30分20~30m/minの走行負荷を連日一定期間与え、ほぼ50%致死量に相当するグラム陽性桿菌*Listeria monocytogenes*を感染させ、生存率を非走行群と比較した。走行負荷とdistressの異同を知るために1日30分の電気刺激を6日間与えた群と非刺激群の生存率を比較した。動物はC3H/HeN, BALB/c, ddYの3系統を用いた。

2) 細胞レベルの解析は3週間以上走行を行ったC3H/HeNマウスで行った。まず脾、胸腺、腹腔細胞の細胞集団のphenotypeをフローサイトメーターにより各種表面抗原(Mac-1, Mac-2, Thy 1.2, L3T4, Lyt 2)の発現で比較した。続いてT細胞の活性化能を比較するために脾、胸腺細胞のCon A, PHA, LPS, PWM, 及びリステリア死菌に対する幼弱化反応、さらにリステリア菌感作マウスの脾細胞IFN γ 産生能の比較を行った。最後に菌排除のeffectorであるマクロファージの機能を調べた。マクロファージ機能はリステリア菌排除をIFN γ 活性化マクロファージが行うことから、IFN γ による活性化をよく反映するIgG Fc receptorを介する殺菌物質である活性酸素の放出量をルミノール依存性化学発光法を用いて走行群と対照群で比較した。腹腔マ

クロファージ及び脾マクロファージについて検討を行った。

【結 果】

1) 3週間以上トレーニングを行った走行群は対照群との間に生存率に有意差が認められた。一方代表的な nociceptive stress である電撃を与えた群は非刺激群に比して明らかに生存率が低下した。このことは運動負荷による効果は同じストレスであっても nociceptive なストレスとは異なることを意味する。2) 細胞レベルの解析では脾、胸腺、腹腔細胞の数、および表現型には明かな差はみられなかった。T細胞の活性化能を反映する幼弱化反応にも走行群、対照群の間に明かな差はなかった。脾細胞の Con A 及びリステリア死菌刺激による IFN γ 産生能には有意な差はみられなかったが、走行群で高い傾向にあった。腹腔細胞 IgG Fc receptor 刺激による化学発光応答は IFN γ 非存在下では明かな差はないが、IFN γ 100U/ml 存在下では走行群の 1×10^5 細胞あたりの発光量は $1 \times 10^6 \pm 2.8 \times 10^5$ cpm と対照群の $0.25 \times 10^6 \pm 0.83 \times 10^5$ cpm にくらべて著しく増強していた。脾マクロファージを含む脾細胞でも同様の傾向がみられた。腹腔細胞の phenotype は Mac-1, Mac-2陽性でありマクロファージであると考えられた。

【結 論】

継続的運動負荷がマウスのリステリア菌に対する抵抗能を増強させることが明らかになった。その機序の一つとして、走行負荷がマクロファージの IFN γ に対する感受性を高めることが示唆された。

審査結果の要旨

運動が健康にとって良い事は昔から言われていたが、健康が何を意味するのかははっきりしない。医学的には、運動療法の有用性は心疾患、肺疾患で研究されてきた。生体の免疫能に及ぼす影響の研究は、主に欧米で基礎的研究が行なわれているが、日本では少ない。本研究は、欧米の基礎データを基にして、運動が生体防御能に与える影響とその機序に関して、さらに発展させたものである。

運動負荷には種々の程度のものである。過度の運動負荷では、疲労・精神的ストレスなどのマイナスの面が前面に出る。そこで、適度な運動負荷が生体防御能に有益な作用を及ぼすか否かを検討するには、注意深い実験系が必要である。本研究では、負荷によるマイナス面である distress を、プラス面である適度な運動負荷とをはっきり区別して、distress の実験系と対比させている。これにより、運動負荷と distress による生体防御能の違いがはじめて明らかにされたと同時に、運動負荷が適度である事の証明になり、この運動負荷の実験系は、従来の実験系に比べて発展している。

測定系は、すでに確立された方法論を多数用いて、感染に対する生体防御能、運動負荷に伴う免疫担当細胞の機能の変化を詳しく解析している。

以上より得られた結果は、適度な運動負荷により、感染に対する生体防御能は増強し、健康維持に役立つ事を示している。そして、生体防御能の増強の機序として、マクロファージのインターフェロン・ガンマに対する感受性の亢進を示唆している。実験系の設定・測定系の正確さ、十分な実験数により得られたこれらの結果と結論は信頼に足りうる。そして、本研究で得られたデータは、健康維持のためのスポーツ医学にとって重要なものである。

今後は、運動が如何なる機序で免疫系に影響を与えるかを解明し、定量的な運動負荷で検討ができると、さらに適度な運動負荷が具体的になり、人々の健康増進・健康維持に寄与できると考えられる。論文としても、予備審査で与えられた疑問、コメントに十分よく対応しており、かつ論理的に書かれており、本論文は学位論文に値すると考えられる。