

氏 名 (本籍)	北 村 裕 美 <small>きた むら ひろ み</small>
学位の種類	博 士 (医 学)
学位記番号	医 第 3 4 2 6 号
学位授与年月日	平 成 21 年 2 月 27 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 2 項該当
最 終 学 歴	平 成 14 年 3 月 14 日 川崎医療福祉大学大学院医療技術学研究科 健康体育学 修了
学位論文題目	Catecholamines attenuate LPS-induced TNF- α response after exhaustive exercise (疲労困憊運動後の LPS 誘導 TNF- α 産生抑制 に対するカテコールアミンの関与について)

(主 査)

論文審査委員	教授 永 富 良 一	教授 小 野 栄 夫
	教授 張 替 秀 郎	

論文内容要旨

激しい運動によって、血漿エンドトキシン濃度が増加することが知られている。エンドトキシンが大量に体内に侵入すると、エンドトキシンショックや敗血症を生じることが知られているが、激しい運動後にエンドトキシンが侵入しても、重篤な症状に陥ることはほとんどない。運動後のエンドトキシン侵入にもかかわらず、炎症反応が抑制されるメカニズムについては未だ解明されていない。一方、ストレスホルモン（グルココルチコイドやカテコールアミン）は炎症性サイトカインの産生を抑制することが報告されている。激しい運動ではストレスホルモンの循環血中レベルが上昇する。したがって、運動によって誘導されたストレスホルモンが運動後のエンドトキシン侵入に対する炎症応答を調節している可能性が考えられる。そこで本研究では、疲労困憊に至る運動後にみられる lipopolysaccharide (LPS) に対する炎症反応を調節するメカニズムにグルココルチコイドあるいは、カテコールアミンが関与しているかどうかを検討した。

まず、疲労困憊運動後の LPS 誘導 TNF- α 産生抑制に対する副腎除去による影響を検討した。運動条件は 15% 傾斜、10–36 m/min 速度漸増法にて疲労困憊に至るまでの一過性のトレッドミルランニングであった。副腎除去ラットの LPS 投与後の血漿 TNF- α 濃度は擬手術ラットよりも有意に高かった。副腎除去により運動後の LPS に対する TNF- α 応答性が改善した。

次に、RU-486（グルココルチコイド受容体拮抗薬）、propranolol（非選択的 β アドレナリン受容体阻害剤）、atenolol（ β 1 アドレナリン受容体阻害剤）、ICI 118551（ β 2 アドレナリン受容体阻害剤）を用いて、各阻害剤が疲労困憊運動後の LPS 誘導 TNF- α 産生におよぼす影響について検討した。control ラットにおける LPS 投与後の血漿 TNF- α 濃度は、安静条件よりも運動条件において有意に低かった ($p < 0.01$)。RU-486 処理ラットの LPS 投与後の血漿 TNF- α 濃度は control ラットと同様に、安静条件よりも運動条件において有意に低く ($p < 0.01$)、RU-486 の効果は認められなかった。一方、propranolol 処理ラットにおける LPS 投与後の血漿 TNF- α 濃度は安静条件と運動条件ともに高く、propranolol は運動による LPS 誘導 TNF- α 産生抑制をほとんど軽減した。そして atenolol 処理後運動したラットの場合も、propranolol と同様の結果であった。 β アドレナリンや β 1 アドレナリン受容体阻害剤は、疲労困憊運動後の LPS 誘導 TNF- α 産生抑制を軽減した。

以上の結果から、運動によって誘導されるカテコールアミンが β アドレナリン受容体を介して LPS に対する TNF- α 産生を抑制していることが明らかとなった。

審査結果の要旨

エンドトキシンは体内に大量に侵入すると、エンドトキシンショックや敗血症を引き起こす。一方、激しい運動後にはエンドトキシンが体内に侵入することが知られているが、侵入しても重篤な症状に陥ることはほとんどない。激しい運動時において、エンドトキシン侵入にもかかわらず炎症反応が抑制されるメカニズムについては未だ解明されていない。そこで、疲労困憊に至る運動（疲労困憊運動）後にみられるエンドトキシン（lipopolysaccharide：LPS）に対する炎症反応の調節にストレスホルモン（グルココルチコイドやカテコールアミン）が関与しているかどうかを検討した。

まず、疲労困憊運動後の LPS 誘導 TNF- α 産生抑制に対する副腎除去の影響を検討した。その結果、副腎除去ラットの LPS 投与後の血漿 TNF- α 濃度は擬手術ラットよりも有意に高く、副腎除去により疲労困憊運動後の LPS に対する TNF- α 応答性が改善した。

次に、グルココルチコイドやカテコールアミンが疲労困憊運動後の LPS 誘導 TNF- α 産生に影響するかどうかを検討した。control ラットにおける LPS 投与後の血漿 TNF- α 濃度は、安静群よりも疲労困憊運動群において有意に低く、疲労困憊運動によって LPS 誘導 TNF- α 産生が抑制された。グルココルチコイド受容体拮抗薬である RU-486 の効果は認められなかったが、非選択的 β アドレナリン受容体阻害剤である propranolol は疲労困憊運動による LPS 誘導 TNF- α 産生抑制をほとんど軽減した。また β 1 アドレナリン受容体阻害剤である atenolol の場合も、propranolol と同様の結果であった。これらのことから、非選択的 β アドレナリン受容体阻害剤や β 1 アドレナリン受容体阻害剤は、疲労困憊運動後の LPS 誘導 TNF- α 産生抑制を軽減した。

本研究は、運動にともない増加するカテコールアミンが β アドレナリン受容体を介して疲労困憊に至る運動後に生じる LPS 誘導 TNF- α 産生を抑制していることを明らかにした。

生物にとって運動は食料確保や種族保存のための重要な作業である。活動時は感染や損傷の可能性が高くなるが、活動中に免疫応答が強く起こることは不利益である。本研究の結果はそのような観点から、運動時に免疫応答が活動を妨げるのを防いでいるメカニズムを示しているユニークな論文である。

よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。

