

課題番号 55

運動による Th2 免疫応答制御分子機構の解明

[1] 組織

代表者：坂本 謙

(東北学院大学)

対応者：高井 俊行

(東北大学加齢医学研究所)

研究費：物件費 35 万円

[2] 研究経過

[研究目的]

運動時に血中に分泌されるホルモンや神経伝達物質、サイトカイン、また近年報告が相次ぐ骨格筋や脂肪細胞より分泌されるマイオカインやアディポカインと総称される生理活性因子群、さらにそれら液性因子により影響を受けた免疫担当細胞間の相互作用によって免疫機能は統合的協調的に制御されていると考えられている。しかし、運動による免疫機能修飾の分子機構について、また運動がアレルギー反応や炎症応答に功罪どのような影響を及ぼすのかについては未だ明確な回答は得られていない。

我々はこの課題を解決するための突破口として近年アレルギー反応や寄生虫感染時のエフェクター細胞としてだけでなく Th2 免疫応答の初期にイニシエーター細胞・抗原提示細胞として重要な役割を果たす好塩基球に注目し、好塩基球は活性化の状態に応じてサイトカイン産生機構が変化しその後の免疫応答に影響を及ぼすこと、またその制御にシグナルモチーフ ITIM を有する免疫制御受容体 PirB が関与するという結果を得た。

そこで本研究は免疫制御受容体による好塩基球の Th2 免疫応答制御に注目し、運動による免疫機能修飾の分子機構の解明を目的とした。

以下、研究活動状況の概要を記す。

[研究活動状況]

本共同研究は、東北大学加齢医学研究所遺伝子導入研究分野において実施した。研究費は全て物件費として主に試薬、抗体、キット等の購入費用および加齢医学研究所において飼養する動物飼育費に使用

した。なお旅費は計上していない。

また、研究の進捗および実験結果に関する研究打ち合わせ等は、研究課題の進捗状況に応じ E-mail もしくは同分野研究室において高井教授および関係する他の研究者と適宜実施した。

[3] 成果

(3-1) 研究成果

本年度は、以下に示す研究成果を得た。

本共同研究では、運動が好塩基球の機能修飾をもたらし、その結果 Th2 免疫応答やアレルギー感受性に変化をもたらすとの仮説を検証するため、まず運動が好塩基球に及ぼす影響を検討する目的で野生型 C57BL/6 (B6) マウスに数週間のトレッドミル強制走運動 (1 日 60 分、週 5 日) を負荷し適切な運動期間の検討を行った。同時に運動負荷前、負荷期間中、負荷期間終了後に採血を行い、運動による血中サイトカインの変化についての検討を行った。さらに、運動負荷期間終了後に骨髄および脾臓細胞を分離回収し、フローサイトメトリー解析を行った。

その結果、6 週間のトレッドミル強制走運動により運動群の骨髄中の好塩基球の割合が非運動群と比較して有意に低下した。一方、脾臓好塩基球では運動群と非運動群の間にはこの様な変化は観察されなかった (図 1)。

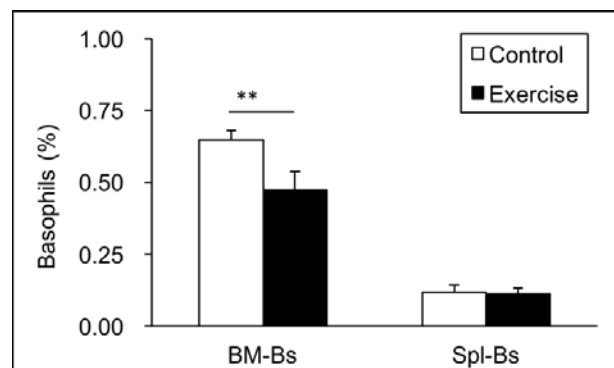


図 1. 運動による好塩基球数の変動。

6 週間のトレッドミル強制走運動を負荷後、骨髄および脾臓細胞を分離回収し、フローサイトメトリー解析により好塩基球 (FcεRIα⁺ c-kit⁺ DX5⁺) の割合を観察した。データは平均値 ± 標準偏差で示した (n=5)。BM-Bs: bone marrow basophils, Spl-Bs: spleen basophils. ** P < 0.01.

次に、運動期間中の血中サイトカインの変化について検討したところ、運動開始前と比較して運動期間終了後に IL-1 α の血中濃度の低下が観察され、また一方で、IL-12p40 および IL12p70 の血中濃度の上昇が観察された。しかし、IL-3、GM-CSF、TSLP は運動負荷期間前後での変動は観察されなかった。この結果は先行研究で報告されている運動による炎症性サイトカインの変動を支持するものであった。しかし、IL-3 や GM-CSF、TSLP 等の好塩基球に影響を及ぼす可能性が報告されているサイトカインには有意な変動はみられなかった。よって、これら結果から運動が好塩基球に影響を及ぼす直接的な機序は現在のところ不明であるが、長期継続的な運動により液性因子の全身性の変動を伴いながらマウス好塩基球の分化・増殖に局所的に影響を及ぼす可能性が示唆された。

今後は、好塩基球の①分化・増殖能、②サイトカイン産生、③Th2 免疫応答制御への運動の影響について、特に抑制型受容体 PirB の関与も含め検討を進めていく予定である。

(3-2) 波及効果と発展性など

運動による免疫機能調節に関する研究はこれまでに多くの検証が行われているものの免疫担当細胞の運動による機能調節に関する分子機序について、その全容は未だ不明である。本研究では、免疫応答やアレルギー反応への関与が報告され近年研究が進む好塩基球に焦点を当て、運動が好塩基球に及ぼす影響を分子レベルで検証する点で応用健康科学の研究としては学術的な特色があり、運動による健康増進や炎症応答、アレルギー感受性の制御に向けた1つの手がかりとなることが期待される。

[4] 成果資料

[学会発表]

(1) 坂本 譲. 骨格筋修復における免疫制御受容体の役割. 第11回運動免疫学研究会・第33回筋肉の会ジョイントミーティング (岩手) 2016