

課題番号 70

## 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 30 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、神経伝達物質、サイトカイン、また骨格筋や脂肪細胞より分泌され近年報告が相次ぐ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。一方で適切な強度・頻度の運動は健康増進の手段としてその有効性が示されており、免疫機能への影響についてもこれまで多くの検討が行われている。しかし運動による免疫機能修飾の分子機構について、さらには運動がアレルギー反応や炎症応答などの免疫恒常性の偏向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。そこで我々は細胞活性化の状態に応じサイトカイン産生機構を変化させ Th2 免疫応答の制御に関与する好塩基球に注目し検討を進め、これまでに抑制性シグナル配列 ITIM を有する免疫制御受容体 PirB が好塩基球の活性化制御に関与すること、また長期継続的な運動が好塩基球の生存状態に影響を及ぼすことを見いだした。本研究は好塩基球の 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する。

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、主に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、サイトカイン測定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

飼育費用に使用し、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、前年度の研究成果から 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が、脾臓好塩基球ではこの様な変化は観察されなかった。また、運動群で炎症性サイトカイン IL-1 $\alpha$  の有意な濃度低下が観察された。これら結果から好塩基球の分化や活性化の状況により運動に対する感受性の差異と生体内の炎症応答性に変化が生じる可能性が示唆された。そこでその要因を検討するため、まず運動負荷期間による血中サイトカイン濃度の変化について

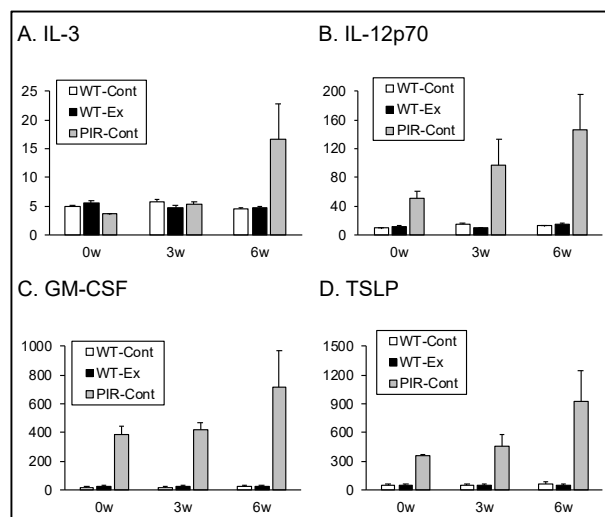


図 1. 運動負荷後の血中サイトカイン濃度の変化

マウスに週 5 日、1 日 1 時間のトレッドミル強制走運動を負荷し、負荷前 (0w)、3 週間後 (3w)、6 週間後 (6w) にそれぞれ採血を行い、種々の血中サイトカイン濃度を測定した。(A). IL-3 (pg/ml), (B). IL-12p70 (pg/ml), (C). GM-CSF (pg/ml), (D). TSLP (pg/ml). データは平均値±標準誤差で示した。Ex: 運動群, Cont: 非運動群, WT: 野生型, PIR: PirB 欠損マウス

Th2 サイトカインを中心に広範な検討を行ったが、好塩基球の増減および炎症応答に関与を示す変化は観察されなかった (図 1)。そこで免疫応答の Th1/Th2 バランスが Th2 に偏向した状況下での運動の影響を検討する目的で、その予備検討として Th2 偏向の状態を呈することが報告されている抑制性受容体 PirB 欠損マウスにおける血中サイトカイン濃度を野生型マウスと比較したところ Th1/Th2 バランスや好塩基球の機能への影響が示されている IL-3, IL-12, GM-CSF, TSLP の血中濃度に差異が観察された (図 1)。今後はこれらサイトカインの血中濃度への運動の影響とその際の好塩基球の機能変化について検討を進めることで Th2 免疫応答への運動の影響を検討する予定である。

#### (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。また運動により骨格筋から放出される IL-6 などの種々の生理活性物質マイオカインによる生体機能制御についても近年注目が集まっている。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る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。本研究課題の研究成果は、2 件の学会発表でその一部について報告した。

#### [4] 成果資料

##### [学会発表]

- 1) Sakamoto Y, Tobinai-Sugawara A, Takai T. A role of DAP12, an activating-type immunoregulatory molecule in skeletal muscle regeneration. 13th International Society for Exercise and Immunology Symposium (Coimbra, POR) (2017.7)
- 2) 坂本 譲. ELISA 法/フローサイトメトリー法. ワークショップ 2 「Experimental Tips ~分子生物学的手法における再現性・妥当性を求めて~」. 第 72 回日本体力医学会 (愛媛) (2017.9)