

課題番号 68

運動によるアレルギー予防効果の検討

[1] 組織

代表者：坂本 謙

(東北学院大学教養学部)

対応者：高井 俊行

(東北大学加齢医学研究所)

研究費：物件費 15 万円

[2] 研究経過

自然リンパ球 (innate lymphoid cells; ILC) は獲得免疫の司令塔として働くヘルパーT細胞 (Th) の自然免疫における相同細胞と考えられ、皮膚や消化管などの外界との境界面におけるバリア機能や生体防御の役割だけでなく、代謝調節や組織修復、また神経系との関連や腸管では腸内細菌との相互作用など生体恒常性の維持にも関与する興味深い細胞である。本研究は運動によるアレルギー予防効果について検討するため、自然免疫に属しアレルギーや炎症応答に関与する ILC に注目し、運動による ILC サブセットの分化や増殖、またサイトカイン産生能などの機能制御とその分子基盤を明らかにすること、さらに運動による ILC を介したアレルギーの制御について検討することを目的とした。本研究結果は、これまで明らかにされていない運動による ILC への影響とアレルギー予防効果について新規の情報をもたらし、身体活動や運動による健康増進の可能性について重要な知見をもたらすものと考えている。

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、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。

本研究では、運動による ILC の分化や機能の制御の検討するために、まず長期継続的な運動が ILCs (ILC1、ILC2、ILC3) に及ぼす影響の探索を行う計画を立てた。実験動物に長期継続的な運動を行わせるための運

動負荷に関する予備検討として、対象動物である C57BL/6J 野生型 (B6.WT), Th2 免疫偏向モデルマウス (*Pirb*^{-/-}; PIR) および免疫不全モデルマウス (*Fcer1g*^{-/-}; FcRg) に対してマウス用回転ケージ (LCW-M4、メルクエスト) を用いた自発走運動を実施し、その際の運動量と体重変化についての経時的観察を行い評価した。次に、2ヶ月間の長期継続的な自発走運動を負荷後に血液ならびに脾臓、骨髄、腸管組織を採取し、また、それぞれの組織に局在する細胞を分離回収し、ILC 等の免疫細胞の細胞数や分化増殖、サイトカイン産生をフローサイトメトリー解析、ELISA 及び遺伝子発現解析を行い評価する計画とした。また、加齢研の高井教授には、本研究課題遂行に関する御助言および遺伝子改変動物・研究機器の提供に関して御助力いただいた。

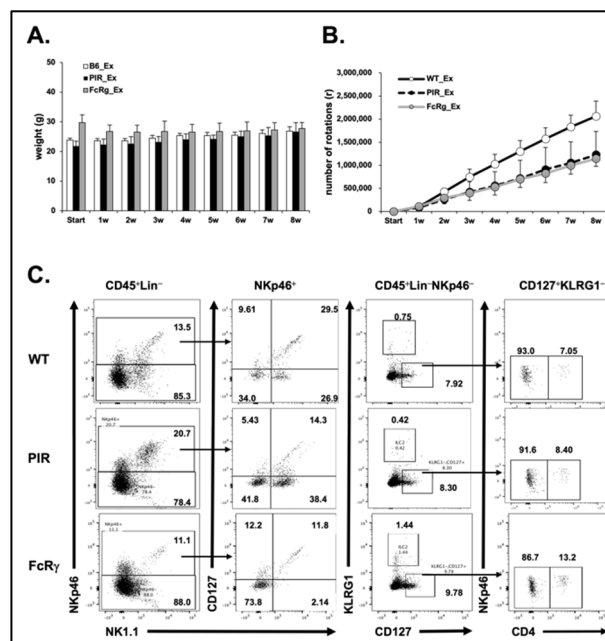


図1. 自発走運動による体重、運動量および骨髄中 ILCs の変化

8 週間の自発走運動を負荷し、その期間中の体重 (A)、運動量 (B) 及び (運動期間終了後の骨髄中 ILCs の差異 (C) を観察した。また、データは平均値±標準偏差で示した (n=4~8)。

[3] 成果

(3-1) 研究成果

これまでに実施した検討により、以下に示す研究成果を得た。

前年度に実施した実験動物の自発走運動に関する予備検討を元にして、8週間の回転ケージによる自発走運動を負荷した。その結果、体重については運動期間終了後に3群間に有意な差異は認められなかった(図1A)。一方、自発運動量についてはB6.WTと比較してPIRおよびFcRgで運動期間中の2週目以降に運動量の有意な低下が観察された(図1B)。この原因の1つとして骨格筋などの運動器の異常が推測されるものの、これまでに骨格筋の損傷修復・再生機構について検討した我々の先行研究結果からはB6.WTと比較してFcRgでは損傷筋の再生に若干の遅延が観察されているものの、PIRでの比較では顕著な差異は観察されなかった。よって、自発走運動により現在のところ原因は不明ではあるが、PIRおよびFcRgにおいて生体内で身体活動や運動に影響を及ぼす何らかの免疫機能変化が生じている可能性が示された。

次に、自発運動量の差異の原因について免疫細胞の変動に焦点を当てて検討するため、自発運動後の脾臓、骨髄、腸管組織中の免疫細胞について検討した。その結果、WTと比較してPIRおよびFcRgの骨髄中ILCサブセットに差異が観察され、特にILC2(CD45⁺Lin⁻NKp46⁻CD127⁻KLRG1⁺)、cNK(CD45⁺Lin⁻NKp46⁺NK1.1⁺CD127⁻)、NKp46⁺ILC3(CD45⁺Lin⁻NKp46⁺NK1.1⁻CD127⁺)、CD4⁺IL3(CD45⁺Lin⁻NKp46⁻CD127⁺KLRG1⁻CD4⁺)で顕著な変化が認められた(図1C)。これらの結果は運動が骨髄中のリンパ球の発生に影響を及ぼす他者の報告を支持するものであり、また我々の長期運動による骨髄好塩基球の割合の変化を示す結果とも関連性を示すものである。現在、予定より進捗が遅れているものの8週間の自発走運動期間後にWT、PIR及びFcRgマウスより採取した種々のサンプル収集とそれらサンプルをもとにサイトカインやフローサイトメトリー解析を進めており、運動がILCに及ぼす影響および運動によるアレルギー予防の可能性についての検討を進める予定である。

(3-2) 波及効果と発展性など

本研究が順調に進めば、運動による免疫制御に関して、外部刺激(運動)と内部環境(免疫機能)をリンクさせる接点としてのILCの役割やILCを介した自然免疫制御の分子基盤が明らかになることが期待される。また、それらを応用した制御技術を開発することで免疫制御やアレルギー予防につながり、ひいては身体活動や運動習慣により健康増進や健康寿命の延伸につながる可能性が考えられる。また、本研究での検討結果を元にして令和4年度科学研究費補助金(基盤研究(C))の採択に繋がった。

[4] 成果資料

(1) Sakamoto Y. Effect of long-term treadmill exercise on basophil mediated Th2 immunoregulation in mice. 25th European College of Sport Science Congress (Sevilla ESP (virtual congress)) 2020.10

(2) 運動によるアレルギー予防効果の検討、2022年度科学研究費補助金(基盤研究(C))(研究代表者:坂本譲)