

## 運動によるアレルギー予防への免疫抑制受容体の関与に関する研究

### [1] 組織

代表者：坂本 譲

(東北学院大学)

対応者：高井 俊行

(東北大学加齢医学研究所)

分担者：なし

研究費：物件費 13 万円、旅費 0 円

### [2] 研究経過

#### [目的・概要]

運動が高齢者の健康増進や QOL の向上に寄与する一方で、QOL を著しく低下させる肺炎等の感染症やアレルギー、自己免疫などの慢性炎症性疾患は免疫機能の劣化や制御異常が一因である。高齢化社会を迎え、現在進められている第 5 次国民健康づくり対策「健康日本 21 (第 3 次)」においても引き続き健康寿命の延伸・健康格差の縮小を具体的目標の 1 つとするわが国では、これら疾病の予防や免疫劣化の予防手段に関する研究成果が期待されている。

免疫チェックポイント分子 LILRB4 (leukocyte immunoglobulin (Ig)-like receptor B4、マウス相同分子 gp49B) は、肥満細胞やマクロファージ、樹状細胞など広範な免疫細胞に発現する抑制性免疫受容体であり、細胞質内に ITIM と呼ばれる抑制性モチーフを有し、その作用機序はリガンドとの結合により ITIM のチロシン残基がリン酸化され、そこにチロシンフォスファターゼ SHP-1/-2 が動員・会合することで抑制性シグナルを伝達する。LILRB4/gp49B (B4/gp49B) の機能解析は遺伝子欠損マウスが作成されている gp49B で精力的に進められており、gp49B 欠損マウスではアレルギー性肺炎症や IgE 依存性アナフィラキシーが増悪すること、またリガンドとの結合により肥満細胞やマクロファージの活性化を抑制することが報告されている。さらに近年、Apolipoprotein E や ALCAM、Fibronectin など新たなリガンドとその結合様式やシグナル制御機構がいくつかのグループから報告され、B4/gp49B がアレルギー反応の生理的ブレーキとして機能する可能性が強く

示唆されている。

運動が健康維持や疾病予防に寄与することは広く認識されており、近年では炎症やアレルギー応答を抑制し得ることが報告されている。しかしながら、その分子基盤については未解明な点が多く、特に免疫チェックポイント分子を介した機序に関する知見は未だ乏しい。従来の研究は主として運動が誘導するサイトカイン産生の変化や自然免疫細胞の機能変化に焦点を当ててきたが、免疫チェックポイント分子の発現調節やシグナル制御との関連は十分に検討されていない。

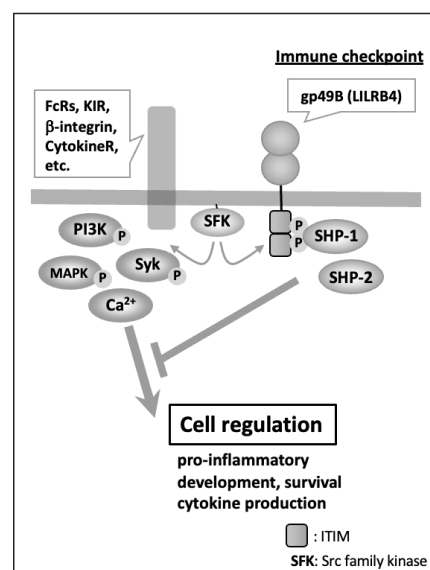


図1. gp49Bの構造とシグナル伝達

そこで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、アレルギーや炎症応答に関与する肥満細胞やマクロファージだけでなく運動により影響を受けやすい好中球やNK細胞等にも発現し、また近年、抗腫瘍効果の増強のみならず新たなリガンドとの結合様式や制御機構についても明らかになってきている免疫チェックポイント分子 B4/gp49B に注目し、運動による発現細胞への影響、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 B4/gp49B 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する。

### 〔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および同研究所動物実験施設において実施した。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、運動による炎症反応に対する抑制性免疫受容体 B4/gp49B の影響を検討するため、まず長期継続的な運動が B4/gp49B 発現細胞および炎症応答に及ぼす影響についての探索を行う計画を立てた。長期の継続的な運動を行わせるため、対象動物である C57BL/6J 野生型 (B6.WT) および gp49B 欠損マウス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 8 週間の自発走運動を実施後、血中の液性因子の産生および骨髄、脾臓に局在する細胞を分離回収し、分化増殖、サイトカイン産生等をフローサイトメトリー解析、ELISA 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。

### 〔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。

対象動物に対し 8 週間の長期継続的な運動を負荷し、運動負荷前後の骨髄および脾臓中の免疫細胞上の B4/gp49B の発現および細胞局在への影響について検討した。その結果、運動負荷期間終了後の骨髄および脾臓細胞で B4/gp49B の発現を確認し、特にマクロファージ、および好塩基球での発現が確認された。さらに、運動期間終了後の gp49B 欠損マウスにおいて、マクロファージおよび好塩基球の割合が骨髄および脾臓で有意に変動しており、また、T 細胞 (CD3+, CD8+) および M1 マクロファージの脾臓における有意な細胞局在の変動を観察した。一方、B 細胞、CD4T 細胞、NK 細胞については、運動負荷期間終了後の骨髄および脾臓での変動は観察されなかった。これらの結果は、gp49B 欠損マウスにおける、長期の運動負荷後の炎症反応の亢進を示すものであり、運動による炎症反応への免疫チェックポイント分子 B4/gp49B の関与の可能性を示唆するものである。今後はサイトカイン産生やそのシグナル解析など影響の差異について細胞レベルでの検討を進める予定である。

#### （3－2）波及効果と発展性など

近年、運動と免疫機能の関わりについて、適度な運動が感染防御能を高め、慢性炎症やアレルギー疾患のリスクを低減することが報告されているが、そ

の分子基盤については未解明の部分が多い。従来の研究は、主として骨格筋由来のマイオカインや脂肪組織由来のアディポカインを介した全身性の免疫調節や、運動に伴うサイトカインネットワークの変化に注目してきた。しかし、免疫チェックポイント分子の発現制御やシグナル経路に焦点を当てた研究はあまりなく、運動の影響についても不明な点が多い。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免疫チェックポイント分子を介した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、本研究の構想および検討結果を元にして令和 8 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

なし