HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	総説・身体運動と免疫機能との関連
Author(s)	松本, 徳子; 森谷, 潔
Citation	北海道大學教育學部紀要, 75
Issue Date	1998-03
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/29559
Type	departmental bulletin paper
File Information	75_P149-158.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

総説・身体運動と免疫機能との関連

松 本 徳 子[1)]・森 谷 潔[2)]

Immune response to physical activity, exercise and sports.

Tokuko MATSUMOTO・Kiyoshi MORIYA

1．はじめに

近年の免疫学に関する研究の発展はめざましく，著しい進歩を遂げている。しかし，運動と免疫系に関する論文は最近，数多く発表されるようになったが，1995年までの段階で629あり，そのうち1990年代に入ってからのものが約60％を占めている（Nieman, 1997, Int J Sports Med: 18(suppl 1 91-100)。このように運動と免疫系に関する研究（運動免疫学）は未だ日が浅く，十分な解明がなされていないのが現状であると考える。

一般に生体防御を担う免疫系は，血液や粘液中に存在する抗体や補体を中心とする液性免疫と，リンパ球やマクロファージなどを中心とする細胞性免疫からなる。これらの免疫機能がウィルスなどによる感染症の発症や腫瘍の発生，進展防止に主要な働きをする事は言うまでもないが，神経系，内分泌系，代謝系との密接な相互関係を通じて，生体防御系は維持されている。これら免疫系が身体運動によって影響を受けることはよく知られており，運動の種類や強度，持続時間，実施頻度や期間が重要な因子として見出され，このほかにもホルモン，サイトカイン，体温，血液量，水分摂取，栄養，加齢などの因子や，情動などの心理的因子も関与している（Regine ら，1984, Clin Exp Immunol 58 : 127-135, Rejeski ら，1991, J Sports Exerc & Psychol 13 : 188-199）との報告がある。

運動を習慣的に行っている者の方が癌の発生頻度が低い（Peters ら，1995, Anticancer Res 15 : 175-180）との報告や健康づくりやレクリエーションの目的で運動に親しんでいる人は上気道感染症（風邪）の発生頻度が低く，逆にトップアスリートの方が高い（Nieman, 1994, Med Sci Sports Exerc 26 : 128-139）ことが疫学的研究から報告されており（図1），運動することにより免疫系が亢進する場合と抑制される場合があることが推測される。

本稿では，身体運動が免疫系に与える影響について機能的変化並びに今後の研究課題を文献的に検討することを目的とするが，最初に身体運動と免疫系について要約する。

1-1）身体運動を規定する要素

身体運動とは，ヒトの生理機能をすべて動員していると言っても過言ではないが，随意運動が主であり，体全体としてのバランスのとれた統制が必要である。大脳皮質の前頭葉で運動を行うことを決め，運動前野の上下肢を動かす中枢に刺激を送り，脊髄・運動神経を介して必要な筋肉

1）北海道大学大学院教育学研究科　Graduate School of Education, Hokkaido University.
2）北海道大学教育学部健康体育科学講座　Department of Health and Physical Education, Faculty of Education, Hokkaido University

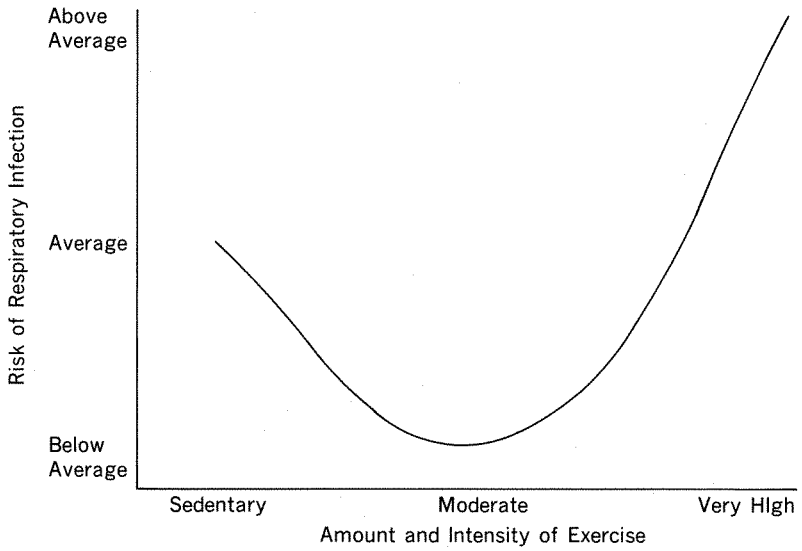

図1 運動強度，頻度と上気道感染の発症頻度（Jカーブ現象）
(Nieman, 1994 Med Sci Sports Exerc 26：128−139)

Niemanら（1990）の他7名の研究をまとめたものである。
一般に，全身の$\dot{V}O_2$が中等度の運動で約0.6 l/min程度，高強度の運動で約3.0 l/min程度になる。（伊藤朗：図説・運動生理学入門．医歯薬出版，1990.）

の収縮と弛緩をもたらす。そして骨格筋の収縮・弛緩により骨を動かし，運動が起こされる。筋肉の収縮にはエネルギーが必要であり，筋肉内の代謝により生成され供給される。そのエネルギーは，無酸素的か有酸素的運動かにより異なるが，いずれも筋内グリコーゲンおよびグルコース分解で主として生成されるATPなどの高エネルギーリン酸化合物に由来する。また，運動は視覚，聴覚，触覚，などの五感，呼吸によるガス交換，心・循環器系による酸素の運搬とそれらを調整する自律神経系，ホルモン，神経ペプチドなどが関与し，また多くの器官が活動することによる産熱など，身体運動には全身の器官が何らかの形で関与している。身体運動が全身の器官に与える影響には運動の種類，運動強度，実施持続時間，頻度が関係する。そして，運動実施が継続して行われるとき，トレーニング効果と呼ばれる適応性変化が全身の器官に現れる。

一方，体力とは身体が有する能力全般のことを指すが，体力のどの要素も，精神との関連なくしては機能しない。構成要素は行動体力と防衛体力とに大別されるが，行動体力は作業や運動能力で，防衛体力とは暑さ，寒さ，酸素不足，細菌の侵入などから生命を維持しようとする能力である。行動体力を評価する要素に筋力，持久性，パワー，敏捷性，平衡性，柔軟性，協働性などがあげられる。また，有酸素性能力や持久性の指標として分時最大酸素摂取量($\dot{V}O_{2max}$)，無酸素性能力には酸素負債，血液乳酸最高濃度が指標として用いられている。最大筋力，最大筋持久力，運動強度（RMR, METS，自覚的運動強度）なども体力構成要素の指標であるが，中でも$\dot{V}O_{2max}$はしばしば行動体力の総合的指標として用いられる。

1-2）免疫系の概略

免疫とは，生体にとっての異物，すなわち「非自己」物質の認識と処理をする機序であり，生

体にとって不都合な「非自己」を排除するために「自己」との区別がまず必要である。免疫機能に関与する臓器，組織は全身に分布しており，免疫系と呼ばれている。これは一次リンパ組織と二次リンパ組織とに分類され，一次リンパ組織は主にリンパ球が分化・成熟するところであり，胸腺，骨髄が相当する。骨髄幹細胞が胸腺内へ移行しT細胞となり，骨髄内では幹細胞がB細胞へ分化する。二次リンパ組織には，リンパ節，脾臓，粘膜関連リンパ組織などがあり，一次リンパ組織で成熟したリンパ球が血管やリンパ管を通って二次リンパ組織へ移行する。さらにもう一つ重要な系として，細網内皮系があり，これは血液中の単球，マクロファージ，肝臓のクッパー細胞，脳の小神経膠細胞などから成り，抗原性のある粒子や老廃物を取り込みまたリンパ球に認識されるような形で提供する役割を持つ。

免疫を担当する主な細胞はリンパ球とマクロファージ（抗体に覆われた病原体を食する，貪食細胞），顆粒球である（図2）。細菌などがマクロファージに貪食され処理された後，リンパ球に抗原として認識される。リンパ球はT細胞とB細胞に大別されそれぞれ細胞表面に抗原特異受容体をもっている。T細胞はウィルス感染細胞などを破壊するキラーT細胞(cytotoxic T cell；Tc細胞)，B細胞の分化やキラーT細胞の発現を促進させるヘルパーT細胞（helper T cell；Th細胞)，キラーT細胞やB細胞の発現を抑制するサプレッサーT細胞(suppressor T cell；Ts細胞)などがある。またキラーT細胞と同様な働きをするナチュラルキラー細胞（natural killer cell；NK細胞)があり，抗原刺激なしで標的細胞に直接傷害を加えることができる。NK細胞はT細胞受容体を欠き，主要組織適合（major histocompatibility complex：MHC）抗原非拘束性に標的細胞を破壊する細胞である（前もって刺激や抗体などの協力がなくとも細菌や細胞を破壊する)。リンパ球の中でも大顆粒球がNK活性を示すことが知られている。一方，B細胞は抗原と反応し，それを処理する抗体を産生する細胞である。抗体は免疫グロブリン（immunoglobulin：Ig）とよばれる蛋白でA，G，D，E，Mの5種類に大別される。顆粒球はその染色性から好中球，好酸球，好塩基球に分けられる。好中球は病原菌を食殺菌し，抗体や補体が結合すると食作用が一層

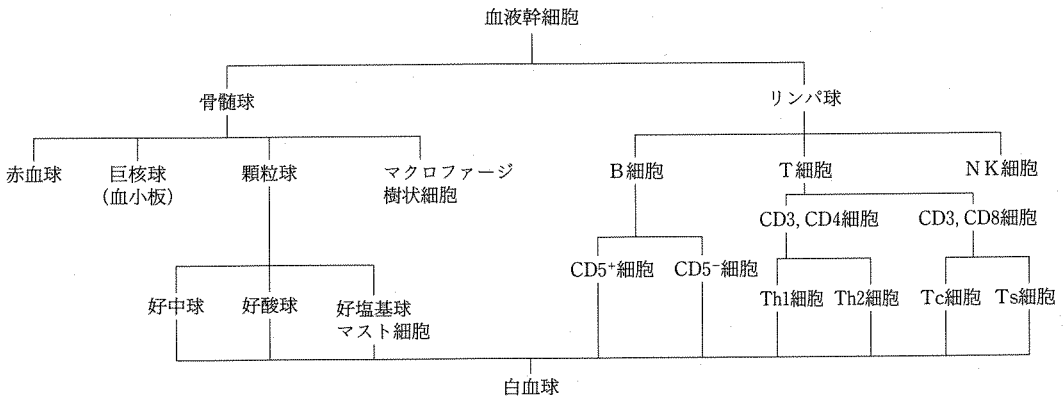

図2　免疫系の細胞

(中島泉他著：シンプル免疫学．南江堂，1997.，J. H. L Playfair著，麻生芳郎訳：一目でわかる免疫学第2版．メディカルサイエンスインターナショナル，1996．より著者作図)
CD (cluster of differentiation)：モノクローナル抗体によって識別される細胞表面抗原を認定するのに用いられ，いくつか(CD3，4，8など)は特定細胞型の標識体として広く用いられている。
Th：helper T cell, Tc：cytotoxic T cell, Ts：suppressor T cell

刺激される。好塩基球はIgEと結合する性質を有し，即時型（Ⅰ型）アレルギー反応が惹起される。好酸球は好塩基球が放出する物質によって動員され，寄生虫のような大きな非自己に対して働いたり好塩基球の過度の反応を抑制したりする。

生体内に異物である非自己が侵入したり，生じたりすると液性免疫応答あるいは細胞性免疫応答が生じ，除去しようとする。液性免疫は1つの抗原に鍵と鍵穴のように特異的に結合する抗体によって行われ，細胞性免疫は抗原に感作されて反応性を高めたT細胞が主要な働きをする。免疫応答を促進させるのがヘルパーT細胞であり，抑制するのがサプレッサーT細胞である。このT細胞のバランスが免疫応答の調節のうえで基本となっている。また，免疫応答でのシグナル伝達はマクロファージやT細胞などが産生する液性因子（サイトカインと総称される。主にリンパ球が産性するリンホカイン，マクロファージが産性するモノカインなどの総称）によって調節されている。サイトカインは細胞の分化，増殖に促進的な作用を有する水溶性の蛋白あるいは糖蛋白であり，細胞表面のレセプターと結合してその作用を発揮する。

上述の様に免疫細胞は全身を移動し，全ての器官と関係する。身体運動は呼吸循環器系，内分泌系，神経系などに種々の影響を及ぼすが，それらの機能と密接な相互関係を持つ免疫系にも運動による影響が生じている。

2．身体運動が免疫系に影響を与える機序

運動時に見られる免疫機能の変化は身体運動を生体に対するストレッサーと捉えるならば，大部分が他のストレッサー（物理的，化学的，生物学的，心理・社会的ストレッサー）に対する心身の応答と共通し，免疫系単独のものではなく，神経系，内分泌系との相互作用により調整されている。ストレッサーの情報は大脳皮質－辺縁系を経て神経伝達物質，神経調整物質（神経ホルモン，神経ペプチド）により視床下部に伝達され，視床下部からの情報は交感神経系並びに視床下部－下垂体－副腎皮質系（hypothalamo-pituitary-adrenal axis：HPA axis）という2つの異なる経路によって全身に伝えられる。神経細胞や内分泌系の細胞から放出される神経伝達物質，神経調整物質は神経細胞や内分泌細胞だけでなく免疫細胞にも作用し，免疫細胞には神経系のシナプス後膜と同じように神経調整物質に対するレセプターの存在することが明らかになっている。また，内分泌系との関連では，免疫細胞の中に種々のホルモンやホルモン受容体が発見されオートクリン（autocrine），パラクリン（paracrine）的役割を果たしていることが報告されている（出村，1994，Biotherapy 8：1245-1256）。

中枢神経系から放出される神経伝達物質を介するHPA axisの免疫細胞への作用として以下のことが明らかになっている。視床下部－下垂体－副腎皮質系を介する免疫細胞への作用は，視床下部から放出されるcorticotropin releasing hormone (CRH)の作用により下垂体前葉からadrenocorticotropic hormone (ACTH)が放出され，T細胞機能の抑制される一方でB細胞の抗体産生能が亢進する。また，α－melanocyte stimulating hormone（α－MSH）が放出されるとT細胞，B細胞，NK細胞の機能が抑制されるが，β－endorphin（β－エンドルフィン），met－enkephalin（met－エンケファリン）が放出されるとNK細胞に作用して活性化し，標的細胞に対する細胞傷害性が亢進する。growth hormone（GH）が放出されるとマクロファージ，T細胞の機能を増強し，サイトカインであるインターロイキン－1（IL－1），インターロイキン－2（IL－2）の産生を促進させるがcalcitonin（カルシトニン）やcalcitonin gene－related peptide（CGRP）はそれらの細胞の機能を低下させる。

身体運動による生体のストレス反応は骨格筋組織への血流増大，心拍数の増加，換気量の増大，脂肪の分解など，他のストレッサーに比べて交感神経系の活動亢進による割合が高いことが特徴的である。交感神経系の刺激は視床下部から橋，延髄，脊髄へと伝達され，第12胸随～第2腰随から出る内臓神経を経て副腎随質へ至る経路である。全身の交感神経末端から分泌されるノルアドレナリン（神経伝達物質，CRHの分泌調整物質である）は，運動ストレスや寒冷ストレスなどでは，まず交感神経の緊張（ノルアドレナリンの分泌）が起こり，それから副腎随質からのカテコールアミン（アドレナリン，ノルアドレナリン）の分泌増加が起こるとされている。分泌されたカテコールアミンは血圧の上昇，酸素消費量の増加，産熱（ふるえを伴わない産熱，摂食に関連した産熱），血糖上昇，脂肪分解による血中遊離脂肪酸の上昇そして筋内のグリコーゲン分解による乳酸上昇などを生じる。

一方，免疫細胞そのものもサイトカインを合成・放出することにより神経系・内分泌系に作用している。骨格筋の遠心性収縮や高強度運動に伴う筋組織損傷，長期間のトレーニングによるマクロファージなどの免疫細胞の活性化によってサイトカインが放出される（Bruunsgaardら，1997，J Physiol 499：3，833-841）（運動によるサイトカインの反応は後述する）。このサイトカインが中枢神経系へ信号を送る機構については，脳血液関門の終板器官から脳内へ直接伝達をする，という説や，神経分布を有する器官（肝臓や脾臓など）で作用して脳へ信号を送る，とする説などがある。免疫系から中枢神経系への伝達機構は統一した見解が得られていないが，何らかの形で脳へ情報伝達が行われている。サイトカインは中枢神経の神経細胞に作用して睡眠の誘発，体温上昇，食欲減退などに関与していることも証明されている（大村裕，堀哲朗　編著：脳と免疫．共立出版，1995.）。サイトカインは神経細胞の成長や分化にも関与し，これらのサイトカインが下垂体に作用してホルモンを分泌させるというホルモン様物質としても考えられている。

このように免疫系と神経系・内分泌系との間に確実に相互の調節機構が存在する。身体運動による免疫系への影響を考える場合，免疫系－神経系－内分泌系という三者の関係を踏まえた上で解明されると考えられる。

2-1）運動と液性免疫（粘膜での防御機構）

粘膜は，外界からの様々な侵襲に対しての物理的バリアであるだけでなく，種々の免疫細胞が存在する部位でもある。古くから運動との関連が研究されているのは，液性免疫の中心的役割を果たす免疫グロブリン（Ig）についてである。これはB細胞で産生される抗体分子であり，5つのサブセット（IgA，IgD，IgE，IgG，IgM）からなり，分泌型IgAは腸管膜，気道粘膜，乳汁中，外分泌液（唾液，涙液）中にも分泌される。急性上気道炎の防御に分泌型IgAが重要であることが知られており，運動と関連した多数の報告がある。Tomasiら（1982，J Clin Immunol 2：173-178）はアメリカのノルディックスキーのナショナルチームの選手（男女）で唾液中のIgAを測定したところ，同年齢の者に比べて低値であったと報告している。またマラソンランナーではIgAをはじめIgG，IgMの血清レベルは安静時では正常レベルだが，トップアスリートではトレーニングシーズン初期にはこれらの免疫グロブリンは増加するが，競技会直後において特にIgAの低下が顕著であった（Greenら，1981，Annals Allergy 47：73-75，Hackら，1994，J Appl Physiol 77：1731-1735）。B細胞が形質細胞となり抗体を産生するためにはTh細胞が必要である。このことから運動に伴う免疫グロブリン産生の低下はリンパ球サブセットの変化，特にTh細胞の減少によるものと考えられている。実際，運動に伴うサブセットの変化が回復すると免疫グロブリンの

産生低下も回復する（Mackinnonら，1993,Int J Sports Med 15：S179）ことが報告されている。

Mackinnonら（1993, Int J Sports Med 15：S179）によりまとめられた唾液中IgA量に及ぼす運動の効果は，高強度の運動後に分泌量・濃度が減少し低～中等度の運動強度では減少せず，運動後もしばらく濃度の減少が持続する。さらに高強度運動を連日繰り返すと，IgA濃度は低い濃度に保たれてしまう。そしてオーバートレーニングの状態にある被験者でも競技レベルがほぼ同等の被験者に比してIgA濃度が低い，という結果が得られた。これらは運動強度が高く，運動量も多く，かつ競技レベルが高い選手が上気道感染に罹患しやすい要因の一つと推測されるが，心理的ストレスのみでもIgA濃度は減少する（Jemmottら，1983，Lancet：1, 1400-1402）との報告もあり，IgA濃度の減少は運動ストレスによるものだけではないことが示唆される。

2-2）運動と自然免疫（顆粒球，単球・マクロファージ系，NK細胞）

自然免疫とは感染防御においては免疫機構の最前線である。抗原抗体反応のように特定の抗原に対する免疫反応ではないことから自然免疫（非特異的免疫機構）と呼ばれているが，非自己を認識するという点では特異的である。自然免疫系は補体系・好中球・マクロファージなどの食細胞群，NK細胞，$\gamma\delta$型T細胞等が含まれ，感染成立からおよそ数時間以内の感染初期に働く。自然免疫系と身体運動との関連は，食細胞，NK細胞に関して多数報告がある。

2-2-1）運動と好中球

食細胞は貪食能を有する細胞群であり，顆粒球系（好中球，好酸球，好塩基球）と単球・マクロファージ系に大別される。顆粒球の中で生体防御に対し重要視されるのが末梢血白血球中に最も数が多い好中球である。

運動期間の長さや運動強度の程度に関わらず，運動負荷に伴い循環血液中の白血球の増加が見られることは20世紀初頭から報告され，運動強度が長く，強度が強いほど高く，フィットネスレベルが高い人では逆に低いことが知られている。白血球増加を誘導する最も大きな因子は，どれくらい継続して運動したか（運動期間）であると考えられている。この運動負荷に伴う白血球数の増加は主に好中球の増加である。最大あるいは最大下運動の初期，あるいは短時間の運動の場合リンパ球，白血球数も増加し，白血球数の回復は運動強度より運動時間に依存する。McCarthyら（1988, Sports Med 6：333-363）によると，運動時，顆粒球コロニー刺激因子（granulocyte colony-stimulating-factor：G-CSF）の分泌はみられないが，運動強度，運動時間に依存してカテコールアミン，コルチゾールが分泌されるために循環好中球数の変化が起こるとしている。1時間以内の軽度な運動による白血球数の増加は，アドレナリンの増加によるものであり，運動開始後1時間を過ぎての白血球数の増加は，コルチゾールに誘導されるものである。また，カテコールアミン，コルチゾールは心理的ストレスでも分泌されるが，運動時の変化は量的に優位なカテコールアミンより特徴づけられる，と報告している。一方，50％$\dot{V}O_{2max}$のエルゴメーターによる中等度の運動（1時間）を行った時，非鍛練者では好中球の運動能，貪食能が運動直後において著明に増加したが殺菌能は運動前とほとんど変化がなかった（Rodriguezら，1988, Int J Sports Med 9：137-140.）。またトレーニング効果について，鍛練者，非鍛練者の比較では，同じ仕事量を負荷した場合，鍛練者の方が好中球数の増加が少ない。これは，同一の運動負荷量ではカテコールアミンの分泌量を減少させるトレーニング効果の結果と考えられる。一方，安静時の循環好中球数は鍛練者において少ないという報告が多い。しかし，好中球数の変化にどのような意義が

あるのか，十分に明らかにされてはいない。好中球の運動能，貪食能，殺菌能のいずれも変化しないないという報告がある一方で低下するという報告もある。好中球が運動時に増加するのは機能の低下を補うためとの報告もある。好中球の貪食活性は軽度の運動により，鍛錬者，非鍛錬者に関係なく安静時に比べ上昇するが，高強度運動時は運動による影響がほとんど見られなくなることが知られている。しかし身体運動と好中球機能の関係について，最近研究報告は増えてきているが，未だ見解は一致していない（Smith, 1997, Int J Sports Med 18 : S46-S55.)。

2-2-2）運動と単球・マクロファージ

単球は末梢組織でマクロファージに分化し，単球が直接血管内で好中球のような機能を発揮することはない。単球についてはマクロファージに分化した状態で捉えることが重要とされている。ヒトを対象にした研究では，マクロファージの採取は困難なので末梢血単核球を採取して試験管で分化させて分析することが多い。マクロファージには多彩な機能があるが，身体運動との関連で報告が多いのは貪食，殺菌，殺腫瘍効果などの effector 機能である。Woods ら（1994, Med Sci Sports Exerc 26 : 147-157）は，マウスにおいて 2 週間のトレッドミル走運動により強度の高低に関わらず殺腫瘍効果が高まることを報告しており，また低強度運動群にのみ腫瘍内に浸潤する食細胞数が著明に増加することも報告している。このほかにも貪食能，活性酵素産生能，ライソゾーム酵素活性などが運動トレーニングによって亢進することや疲労困憊に至るような運動でも，結合組織中のマクロファージで同様の現象が起こることが多数報告されている。しかし，末梢血中では運動に伴い貪食活性は減少することが報告されており，部位によって反応性が異なることが示されている。肺胞でのマクロファージの殺菌能は 15 km 走の運動終了後，30 分以内では安静時の 50 %まで低下し，3 日後まで継続し，5 日目に正常レベルに回復した（Fehr ら，1989, Eur J Appl Physiol 58 : 613-617.)。このことから肺におけるマクロファージ殺菌能は運動によって低下することが考えられる。しかし一方で，Moriguchi ら（1996，臨床スポーツ医学 13：98－104）は老齢ラットの貪食能が水泳運動の継続により改善され，マクロファージ活性化因子に対する反応性が若齢ラットと同レベルまで回復することを報告している。また，筋損傷部位に一致してサイトカイン（IL－1β，IL－6，IL－12 など）を産生することからマクロファージの筋損傷の急性反応への関与が示唆され，多数報告されている。

2-2-3）運動と NK 細胞

NK 細胞は分布や機能によって評価されるが，末梢血に分布する NK 細胞数はフローサイトメーターを利用して全白血球中の割合を求め，全白血球数から NK 細胞数を求める。フローサイトメーターではモノクローナル抗体による CD（cluster of differentiation：ヒト白血球分化抗原に関する国際ワークショップによる）16，CD56，CD57 の発現があり，さらに厳密には TCR（T 細胞抗原レセプター）もしくは CD3 の発現がない細胞を抗体を用いて染色し同定する。Naglar ら（1989, J Immunol 143 : 3183）がフローサイトメーターで解析した結果，NK 細胞の大部分が $CD16^{bright}$／$CD56^{dim}$ のサブセットに含まれ，NK 活性はこのサブセットが最も強いと報告している。NK 細胞活性は末梢血単核球と ^{51}Cr で標識した K 562（ヒト白血病細胞株）を培養し，NK 細胞により K 562 が破壊され遊離する ^{51}Cr の放射活性を測定する ^{51}Cr 遊離法が広く用いられている。Shinkai ら（1992, Int J Sports Med. 13 : 452-461）によると 60 % $\dot{V}O_{2max}$ 程度の運動時にみられる末梢血中の NK 活性と NK 細胞数は，ほぼ一致すると報告されている。

NK 細胞活性，NK 細胞数の身体運動による変化は数多く報告されている。Pederson ら（1994, Med Sci Sports Exerc 26 : 140-146）や，Nieman ら（1993, Med Sci Sports Exerc, 25(10) :

1126-1134, 1995, Med Sci Sports Exerc, 27(7) : 986-992）は運動強度に関わらずNK活性は増強し，運動直後に最大となる。低・中等度の運動では運動終了後に徐々に前値まで回復するが，高強度で，長時間（75％$\dot{V}O_{2max}$，1時間以上）の運動は運動終了後，著明に低下し（前値以下）回復に時間を要する（図3）。またNiemanら（1990，Int J Sports Med 11 : 467-473）は3～4カ月，中等度の強度でトレーニングを行うと安静時のNK活性がcontrol群より高くなると報告し，また鍛錬者・非鍛錬者の比較では，鍛錬者の方が運動後のNK細胞数の増加がみられるという報告が多い。一方，運動トレーニングとNK細胞に関する縦断的研究はきわめて少ない。

運動によるNK活性の増加は，NK細胞の循環血中への動員によると考えられているが，その機序については諸説があり，そのいくつかを紹介する。運動中のアドレナリン分泌が主因の一つとして考えられており，アドレナリンの作用によって血管内皮細胞とNK細胞の接着が弱まり，結果的にNK細胞が循環血中に動員される。また，in vitroにおいてエフェクター細胞をアドレナリンで処理した時，NK活性が上昇することも報告されており（Hellstrandら，1985, J Immnunol. 134 : 4095），NK細胞個々の細胞傷害活性が上昇する可能性も示唆されている。高強度運動時には，プロスタグランジン（PG）合成阻害剤であるインドメタシンを前投与すると，NK活性低下が予防できることも報告されている。これは，筋損傷に対応してマクロファージがPGE2を産生するため，これがNK活性低下に関与していることが考えられる（Kappelら，1991, J Appl Physiol 70 : 2530-2534.）。

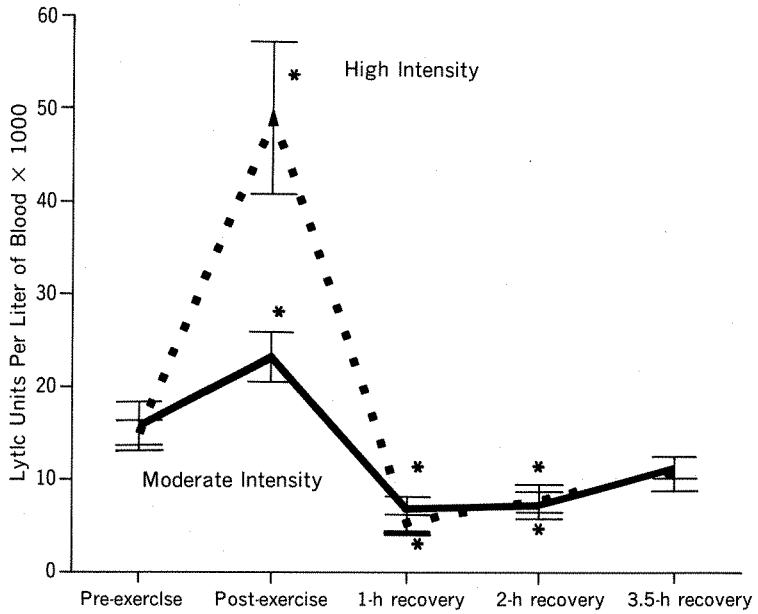

図3　45分間のトレッドミル運動によるNK細胞活性値の変化

(Nieman ら, 1993, Med Sci Sports Exerc 25 : 1126-1134.)
NK cell activity was signficantly different between exercise intensity conditions immediatry post exercise ($P=0.009$). *$P<0.0125$, within condition vs preexercise.
Moderate intensity : 50% $\dot{V}O_{2max}$, High intensity ; 80%$\dot{V}O_{2max}$

さらに運動中のNK活性の亢進については脳下垂体から分泌され，前駆物質（pro-opiomelanocortin：POMC）がACTHと共通であるβ－エンドルフィンの関与が指摘されている（Fiataroneら，1988, J Lab Clin Med 112：544）。in vitroで末梢血単核球とβ－エンドルフィンを培養するとNK活性が高まり，また運動時のNK活性とβ－エンドルフィンの濃度の変動は一致し，ナロキソン（エンドルフィンの拮抗物質）を前投与して最大運動を行うと，NK活性の上昇はみられない。

in vitroでアドレナリンを添加するとNK活性が低下するという矛盾した報告もいくつかみられるが，末梢血中のβ－エンドルフィンが直接NK活性に関与しているというより，脳室内β－エンドルフィンによるノルアドレナリンの放出が血中NK活性の動員に関与しているという考えが有力視されている（宮村実晴　編：最新運動生理学．真興交易医書出版部，1996.）。

低～中等度の運動でのNK活性の増強が感染予防，発癌抑止，転移の抑制などに関連する可能性があり非常に興味深い。身体運動が免疫系に及ぼす影響はプラスの面とマイナスの面が報告されているので，どのような運動によってNK細胞数やNK活性値の上昇・減少を生じさせているのか，また「運動」以外の情動などの因子がどのように関与しているのか，検討が必要と考える。

2-3）運動とT細胞（ヘルパーT細胞：Th，サプレッサーT細胞：Ts）

運動によりThとTsの比率が変動することが報告されている。短期間で，低～中等度の運動ではThとTsの両方が増加し，長期的で，低～中等度の運動ではThの減少，Tsの上昇，Th/Tsは上昇する。これはアドレナリンやコルチゾールといったストレスホルモンの変動と関連することが見出されている。

T細胞マイトジェンであるConA（concanavalin A：コンカナバリンA）やPHA（phytohemoagglutinin：フィトヘモアグルチニン）に対するリンパ球幼若化反応は長時間の運動で抑制されるが，運動終了後2時間以内に安静時レベルまで回復する。一方，短期間の運動において，ConAやPHAに対する幼若化能は，ラットでの実験よりほとんど影響を受けないことが報告されており，機序はTs細胞の増加，PGE2（幼若化能を抑制）の上昇，リンパ球の感受性増大が指摘されている。運動負荷に伴う幼若化反応の低下は，運動トレーニングにより防止できることも報告されており，運動負荷によるTs細胞数の増加抑制，PGE2産生抑制のほかにカテコールアミン，コルチゾールの上昇が幼若化能を抑制していると示唆している（Kappelら，1991, J Appl Physiol 70：2530-2534.）。

2-4）運動とサイトカイン

サイトカインは，免疫応答におけるシグナル伝達を行うT細胞やNK細胞，マクロファージなどから産生される液性因子である。サイトカインの多くは細胞の増殖，分化を促進させる水溶性蛋白，あるいは糖蛋白であり細胞表面のレセプターと結合してその作用を発揮する。運動との関連で最初に研究されたサイトカインはIL－1であり，現在も報告が多い。Cannonら（1994, J Appl Physiol 76：2616-2620）は60％$\dot{V}O_{2max}$で1時間のトレッドミル運動を行い，運動直後ではIL－1の上昇を認めないが3～6時間後に安静時に比べ約50％上昇することを報告している。また鍛錬者・非鍛錬者では27～42％$\dot{V}O_{2max}$時には非鍛錬者では運動後上昇するが，鍛錬者ではわずかな上昇，あるいは低下を示したが，両群とも運動後24時間で安静時レベルまで回復したことを報告している。運動に伴う，IL－1活性の変動はリンパ球増殖を刺激するが，運動に伴いTh/Ts減

少やPGEなどIL－1とは反対の作用を持つサイトカインの産生も高まることから，IL－1の作用が相殺されていることが示唆される。IL－1やTNFなどのサイトカインが免疫賦活作用をもち，かつ発熱作用も持ち合わせており，運動と免疫を考える上で興味深い。

インターフェロン(IFN)はウイルス感染の際に産生される物質であり，種々の抗ウイルス作用や抗癌作用があり，現在，治療目的でも使用されている。このIFNが運動により増加することが報告され，運動による生体防御機能の一つとして注目されている。Janewayら（1994, Immunobiology : the immune system in health and disease, Current Biology Ltd.）はウイルス感染とNK細胞の関与について報告している。ウイルスが侵入した細胞では，IFNβを産生するが，これは細胞内でのウイルス増殖を抑制する一方でNK細胞活性を高める。NK細胞は感染細胞を破壊するだけで，ウイルスは破壊できないので，タイムラグを経てウイルス抗原に特異的なT細胞が誘導されウイルス量が減少する。つまりNK活性が発症を予防するというよりも，症状の持続時間に関与していると考えられ，さらに運動によりNK活性が上昇することも考えると興味深い。

3．これからの「運動と免疫」研究

運動の強度，期間，鍛錬者か非鍛錬者かによって運動負荷後の免疫能は異なっており，現在でも未解明な点が多い。免疫能は心理的因子でも変化し，不安感，多幸感などを惹起するホルモンが多数報告されていることから，神経－内分泌－免疫連関の立場からも運動と併せた検討が望まれる。また，栄養と運動の双方が免疫能に影響を及ぼすことも知られており，低栄養状態によるT細胞機能低下，ビタミンC，EによるNK細胞数の上昇などの報告がある（Mertensら, 1996, J Sports Med Phys Fitness 36 : 132-138)。一方，21世紀の超高齢社会にむけ心身ともに「健やかに老いる」ため，あるいは糖尿病，高血圧症，心疾患などの予防や病態の改善に適度な運動は進行効果のあることは周知だが，免疫能の観点からも運動による効果に対する検討が期待される。現在ではHIV感染者や自己免疫疾患患者に対する治療や増悪防止としての「運動」が試みられているが，現時点ではQOLの維持・向上という2次的効果にとどまっている。

日進月歩の免疫研究の中で，運動に対する生体の反応を一元的に捉えず，神経系，内分泌系，代謝系などの他のシステムとの関連も含め理解，研究する必要があり，そのような研究の一端を担っていきたいと考えている。

謝　辞

稿を終えるにあたり，貴重な御指導と御助言を賜りました中川功哉先生に深謝いたします。また御指導，御協力を賜りました札幌医科大学保健医療学部・武田秀勝先生に深謝いたします。

参考文献

1．宮村実晴編：最新運動生理学．真興交易医書出版部，1996.
2．横山三男：神経，免疫系の相互調節．中外医学社，1993.
3．大村裕，堀哲朗編著：脳と免疫．共立出版，1995.
4．伊藤眞次・森谷　絜著：新ストレス学．朝倉出版，1991.
5．伊藤眞次ら編：情動とホルモン．中山書店，1997.
6．多田富雄監訳：免疫学イラストレイテッド原著第3版．南江堂，1995.