

免疫細胞の変動に注目した運動による慢性炎症の改善効果

川西 範明¹, 矢野 博己², 鈴木 克彦³

(¹北海道大学保健科学研究所, ²川崎医療福祉大学健康体育学科, ³早稲田大学スポーツ科学学術院)

【要約】メタボリックシンドロームの病態形成と進展には、脂肪組織や肝臓へのマクロファージを中心とした炎症細胞の浸潤と局所の炎症性サイトカイン過剰産生が密接に関っている。近年、自然免疫システムの異常応答の分子機構の解明が精力的に進められているが、単独で病態改善あるいは予防に繋がる有効性が高い治療法の開発には至っておらず、今なお運動療法との併用が治療法として重要視されている。したがって、抗炎症効果を示す運動の作用機序について解明することは、効果的な運動療法の開発には不可欠である。ワークショップでは運動の有効性を免疫制御の観点から分子レベルで解明する最新の研究を紹介した。

1. 慢性炎症性疾患の発症メカニズム

Ⅱ型糖尿病や非アルコール性脂肪性肝炎などのメタボリックシンドロームを基盤とする慢性炎症疾患においては、systemic low grade inflammationと呼ばれる全身性の軽微な慢性炎症が病態基盤となることが知られている。興味深いことに、慢性炎症性疾患の発症および進展には脂肪組織や肝臓などの組織局所における炎症状態の亢進が密接に関与することが明らかになっている。肥満に伴い、炎症性メディエーターを産生する炎症性（M1型）マクロファージの脂肪組織への浸潤が誘導される。炎症性マクロファージはTNF- α やIL-6などの炎症性サイトカインおよび活性酸素を過剰に産生することで、炎症状態を引き起こしてインスリン抵抗性を惹起する。加えて、肥満早期にはマクロファージの浸潤に先立って細胞傷害性T細胞の特異的な浸潤が観察される。細胞傷害性T細胞は単球の遊走因子であるMCP-1などのケモカインを産生することで、組織局所への炎症性マクロファージの集積を誘導する。このように、肥満に伴う慢性炎症性疾患の発症には免疫担当細胞の量的および質的な動態変化が重要な役割を果たす。

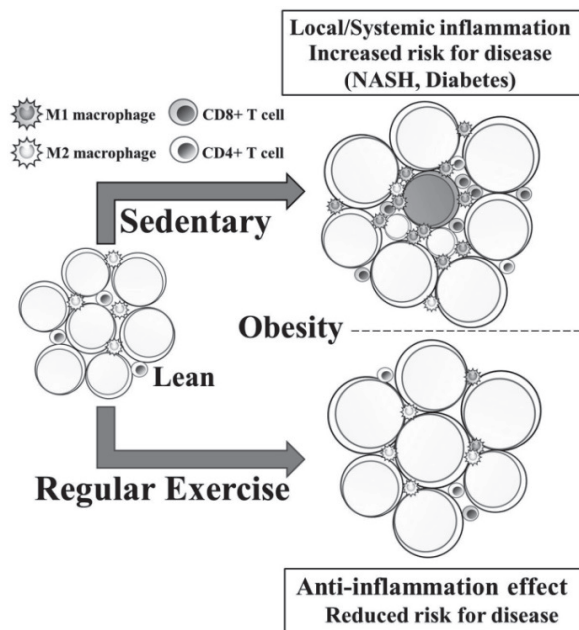
2. 運動による慢性炎症性疾患の予防改善効果

メタボリックシンドロームの肝臓での表現型として非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）が提唱されており、病態発症の分子機構の解明や治療法の開発が势力的に進められている。我々は、食餌誘発性のNASH病態モデルマウスを用いて、運動による病態改善効果について検討してきた。その結果、運動トレーニングは脂肪肝を抑制するのみならず、慢性肝炎、肝障害や肝線維化などのNASHの病態所見を顕著に低下させることが明らかになった。

3. 運動による脂肪組織における免疫担当細胞の量的および質的变化

我々は、運動トレーニングが肥満マウスの脂肪組織の炎症性サイトカイン発現を減少させるなど組織局所の慢性炎症状態を抑制することを明らかにした。また、脂肪組織におけるマクロファージやT細胞の浸潤を抑制するなど免疫担当細胞の量的変化を引き起こすことを明らかにした。さらに、脂肪組織から間質細胞を分離してフローサイトメトリー法を用いて免疫担当細胞の質的変動について検討した。その結果、炎症性マクロファージやCD8陽性（細胞傷害性）T細胞の割合が低下するなど免疫担当細胞のサブタイプを変化させることが明らかになった。したがって、運動は組織局所における免疫担当細胞の量的および質的な変化を介して、慢性炎症性疾患の発症リスクを低下させることが示唆された。

図1 運動による抗炎症効果の作用機序



参考文献

- 1) Kawanishi N, Mizokami T, Yano H, Suzuki K. Exercise Attenuates M1 Macrophages and CD8+ T Cells in the Adipose Tissue of Obese Mice. *Med Sci Sports Exerc.* 2013; **45**: 1684-1693.
- 2) Kawanishi N, Yano H, Mizokami T, Takahashi M, Oyanagi E, Suzuki K. Exercise training attenuates hepatic inflammation, fibrosis and macrophage infiltration during diet induced-obesity in mice. *Brain Behav Immun.* 2012; **26**: 931-941.