

【総 説】

運動と免疫 Exercise and Immunity

鈴木 克彦
Katsuhiko SUZUKI

早稲田大学人間科学部健康福祉科学科

【要 旨】

適度な運動は免疫能を高め、感染症や癌の予防に有効とされる一方、激しい運動やトレーニングは免疫能を弱め、炎症やアレルギーを助長するとされる。これらの機序については、激しい運動やトレーニングに伴い血中 NK 細胞・T 細胞の数や機能、分泌型 IgA の唾液濃度などが一過性に低下し、免疫抑制作用のあるストレスホルモンや抗炎症性サイトカインが分泌され、易感染性につながると考えられている。一方、激運動に伴い好中球・単球が動員され活性酸素の産生が高まり、炎症反応や酸化ストレスを引き起こすが、適切な栄養・休養に加え、抗酸化物質等のサプリメントの使用によりこれらの反応を制御できる可能性が示されつつある。また、適度な運動習慣がストレスや感染に対する抵抗力（防衛体力）を強化するという科学的根拠が集積されつつある。本稿では予防医学・補完代替医療の適用の是非を念頭に置いて、運動免疫学分野の最新の研究成果を紹介する。

【キーワード】

運動, トレーニング, ストレス, 免疫, 炎症, 活性酸素, 栄養, サプリメント

1. はじめに

運動と免疫に関する研究分野では、この 10 年ほどで精力的に研究が進められ、多くの知見が蓄積されてきた。しかし免疫学の進歩と分析技術の発展により知見の見直しを余儀なくされ、また未だ一致した見解が得られておらず今後解明しなければならない課題も多くある。

本稿では、まず運動やトレーニングを身体的ストレスや組織損傷、炎症、疲労、消耗性疾患等における生体反応と適応に関する研究のモデルとして取り上げ、免疫系の各指標の変動とその意義について言及する。次に予防医学・補完代替医療の適用と問題点に関して研究成果を整理するが、これによって関連する研究分野の今後の方向性に関する議論が深まれば幸いである。

2. 急性運動負荷の免疫系への影響

2.1 血中白血球数の変動

運動により血中白血球数は増加するが、この応答は運動の強度と持続時間に依存する（図 1）¹⁾。1 時間以内の比較的短時間の運動では、運動強度に依存してリンパ球、特にナチュラルキラー（NK）細胞が増加するほか、好中球、単球、好酸球も一過性に軽度増加する（早期反応）^{2,3)}。運動後には数時間にわたりリンパ球と好酸球が一過性に減少する一方、好中球は早期反応より大きな増加を示す（後期反応）。また 1 時間を越すような持久性運動では、好中球主体の白血球増多が生じるが、これは早期反応が運動中に経過し、後期反応のみが生体負担が増すほど顕在化することによる（図 1）^{2,4)}。

2.2 好中球の変動

好中球数は短時間・高強度の運動に伴い二峰性の変動を示すが（図 1）、一峰目の早期反応は分葉核好中球が増加し、安静時の 2 倍以上には増加せず、壁在プール由来の好中球動員といえる^{1,3)}。ここで運動強度に依存して分泌されるカテコールアミンは、心血管系に作用して血流を促進させ、ずり応力で壁在プールから好中球を遊離（washout）させる³⁾。一方、二峰目の後期反応は運動開始 2～3 時間後に遅れて生じ、好中球数は 2 倍以上に増加し核左方移動も伴うため、骨髓予備プール由来の好中球動員であり、これはコルチゾールや後述するサイトカインが媒介する^{1,4,6)}。

好中球機能については、運動に伴い好中球の顆粒内物

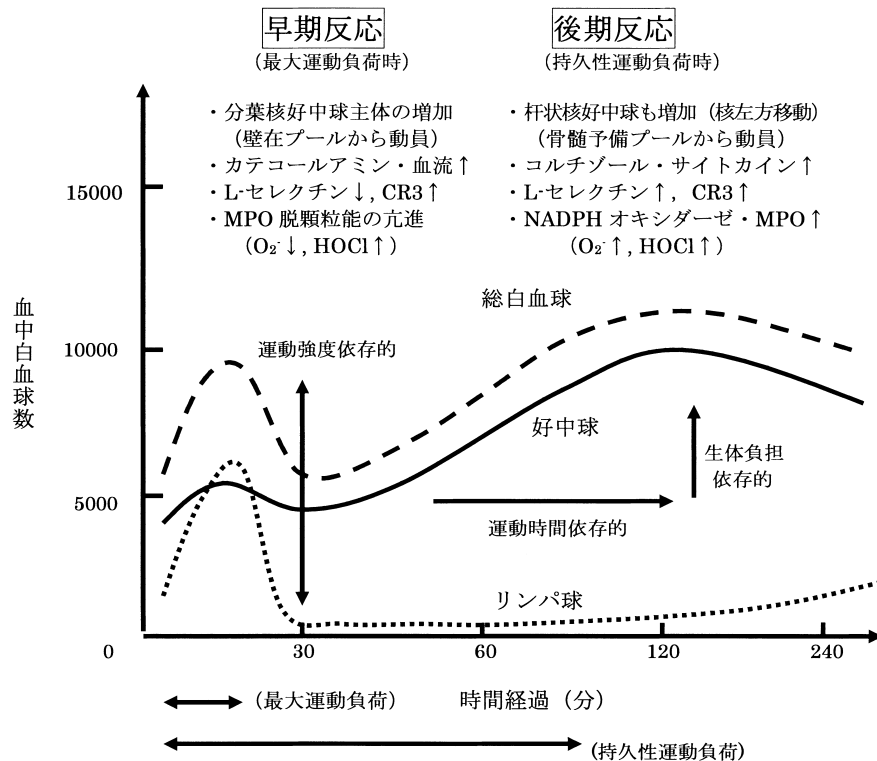


図1 急性運動負荷に伴う血中白血球の変動パターンと好中球の動員・活性化の機序 (文献1を改変)

質の血中濃度や尿中排泄が増加するが、運動が激しいほどその上昇程度も大きくなるため、激運動により好中球が活性化され脱顆粒が起こると考えられている^{1,4,6,7)}。短時間高強度の運動の場合、好中球を刺激してスーパーオキシド (O_2^-) か過酸化水素 (H_2O_2) を測定すると運動後に反応性の低下を認めるが^{1,3)}、ルミノール依存性化学発光法⁸⁾で殺菌や組織傷害に働くより強力な活性酸素種 (reactive oxygen species: ROS) を測定すると逆に反応性が増強する^{1,3,9,10)}。この逆転現象は、好中球脱顆粒の亢進によりミエロペルオキシダーゼ (MPO) が働き、酵素反応の基質 (中間代謝体の O_2^- と H_2O_2) が消費され、次亜塩素酸 (HOCl) 等の強力な ROS が生成されるために生ずる表裏一体の反応と考えられる。接着分子については、L-セレクトリンの発現量が低く、CR3 (Mac-1) の発現量の高い好中球が動員される^{1,11)}。これは運動中の血流促進で壁在プールに存在した好中球が循環プールへ washout されるため、CR3 の発現量が高いため機能促進とも関連すると考えられる。

一方1時間以上の持久性運動では、最大酸素摂取量の50%以下の軽い運動強度では好中球 ROS 産生能の増強は生じにくい^{4,12)}、60%以上の強度ではルミノール化学発光法⁸⁾で検出する強力な ROS の産生のみな

らず^{3-5,12)}、 O_2^- や H_2O_2 産生レベルでも亢進する¹²⁻¹⁴⁾。よって持久性運動の場合には、脱顆粒と ROS 産生機構が全般に亢進する。接着分子に関しては、L-セレクトリンの発現量の高い好中球が運動後に動員される^{1,15)}、骨髓予備プールから動員される若い好中球はL-セレクトリンの発現量が高いとされており¹¹⁾、実際に核左方移動が生じるタイミングとも一致する。一方 CR3 (Mac-1) の発現量については、運動処方レベルの上限と考えられる最大酸素摂取量の60%で60分間の運動では変動しない¹⁵⁾、マラソンのような過酷な運動では2倍も上昇したと報告されている¹⁾。持久性運動による好中球の反応増強の機序としては、骨髓予備プールから活性の高い好中球が動員されるためと考えられる^{1,5)} (図1)、運動により成長ホルモン、プロラクチン、後述するサイトカイン等の好中球を動員・活性化する生理活性物質の血中濃度も上昇するため、これらによるプライミング作用も想定されている^{1,4,6)}。

以上のように、短時間でも長時間でも極端に激しい運動を行うと、CR3 発現量や脱顆粒能が亢進し ROS 産生も高まる。これは好中球の殺菌能が高まると解釈するよりは、生体内で組織損傷や炎症に関与する可能性が懸念され、偽足を形成し運動能の高まった好中球が血流の

停滞する運動後に増加し^{3,5)}、またケモカイン (IL-8, MCP-1) の血中濃度も上昇しており^{1,4,6,16)}、好中球・単球は組織に移行しやすい状態となる。

2.3 NK 細胞の変動

急性運動に最も鋭敏に反応する免疫細胞は NK 細胞である^{1-3,17)}。短時間・高強度の運動負荷では、血中 NK 細胞数が運動直後に平均 6 倍までの程度で上昇し、運動終了後は運動前値の半数まで減少し劇的な変動がみられるが、この反応は運動強度に依存する^{1-3,17)}。これは、運動中に放出されるカテコールアミンが脾臓やリンパ節、NK 細胞のアドレナリン受容体を刺激し、さらに血流が促進され、接着分子の L-セレクチンが脱落するか発現量の少ない NK 細胞が選択的に動員されるためと考えられている^{17,18)}。しかし 1 時間以上続く持久性運動の後では NK 細胞数は運動前値より減少し数時間から 1 日で回復するが、この機序については未解明である^{17,18)}。NK 細胞活性についても激運動後に低下するが、機序としてはプロスタグランジン E₂ (PGE₂) を介する可能性¹⁹⁾ や細胞内シグナル伝達を促進する CD69 分子の発現低下が報告されている²⁰⁾。

2.4 T 細胞の変動

NK 細胞ほどではないが、CD4 陽性 T 細胞、CD8 陽性 T 細胞ともに運動によって血中細胞数が増加する²⁰⁾。T 細胞の増殖能 (幼弱化反応) は、最大酸素摂取量の 75 ~ 80% で 45 ~ 90 分の持久性運動によって 10 ~ 21% 低下し²⁾、また 2 時間以上のランニングでは半減すると報告されている^{13,20,21)}。実際に、トライアスロン後に細胞性免疫の指標である皮膚遅延型過敏反応が減弱したという報告もある²²⁾。しかし NK 細胞数の変動が顕著な条件下で、末梢血単核球分画を一定数に調整して各リンパ球の機能を測定し各細胞数で補正しても、各細胞の構成比自体が異なり測定誤差が生じるため、近年では各細胞を新しい細胞分取技術を用いて単離して機能評価する必要性が提起されている²⁾。磁気細胞分離装置を用いて T 細胞幼弱化能を検討した最近の研究では、後述するような運動処方レベルの運動では変化は認められておらず²⁾、また CD69 の発現量についても影響は認められていない²⁰⁾。このように、運動処方レベルでは T 細胞機能に悪影響はなさそうであるが、激運動によって抑制される可能性が高く、今後は機能評価法の改善と機序の究明が課題となる。

2.5 体液性免疫の変動

マラソンのような激運動では、補体分解産物の C3a や

C5a (アナフィラトキシン) の血中濃度が上昇すると報告されているが⁷⁾、通常の運動処方レベルの運動では補体系はほとんど影響を受けない。免疫グロブリン (Ig) の血中濃度や特異抗体産生能も、運動の影響を受けないようであるが、マラソンのような長時間の持久性運動の後では血中 IgG 濃度が 2 日間低下したと報告されている^{22,23)}。一方、唾液中に存在する分泌型 IgA (sIgA) は、軽い運動では影響を受けないが、高強度で長時間の激運動に伴い低下すると報告されている^{24,25)}。

2.6 サイトカインの変動

炎症性サイトカインの腫瘍壊死因子 α (TNF- α) やインターロイキン (IL)-1 β の血中濃度は、激運動の数時間後に数倍上昇すると報告されているが^{16,26-28)}、これらの血中半減期は 10 ~ 20 分と短く、尿中排泄も促進されることに加え、IL-1 受容体拮抗物質 (IL-1ra) や可溶性 TNF 受容体等の阻害物質、カテコールアミン、コルチゾール等の炎症性サイトカイン産生抑制物質も血中で増加するため、血中では IL-1 β や TNF- α の生理活性は発現されにくくなっている^{1,6,16)}。ただし激運動後の筋組織ではこれらの産生が証明されており、IL-1 β と TNF- α は局所的に働くものと考えられる^{16,26,28)}。

好中球・単球を産生・動員するコロニー刺激因子 (G-CSF, GM-CSF, M-CSF) や、炎症局所に白血球を浸潤させるケモカイン (IL-8, MCP-1 等) にも、好中球・単球を活性化する炎症促進作用があるが、これらは特に持久性運動で血中濃度が上昇する^{1,4,6,16,26,28)}。運動による好中球増多については、従来カテコールアミンやコルチゾールの関与が重要視されてきたが、これらのサイトカインは運動の初期から分泌され好中球の動員・活性化ともよく相関することからサイトカインも関与することが示唆されている^{1,4,6,16)}。

IL-6 は、好中球の動員、急性期蛋白の誘導、抗体産生促進に加え TNF- α の産生抑制作用もあり機能が多彩で多機能性サイトカインともよばれる。IL-6 はマラソンでは血中濃度が 100 倍も上昇するが^{6,16,21,26)}、その意義については不明な点が多かった。近年では、運動による筋傷害と無関係に収縮筋細胞自体が運動初期から IL-6 を大量に分泌し、IL-6 が運動中の糖・脂質代謝に関与しエネルギー供給に積極的にはたらくと指摘されている²⁶⁾。著者らもマラソンの競技成績と IL-6 応答、さらに IL-6 応答と遊離脂肪酸の動員の間に強い相関を認めており、IL-6 が持久性パフォーマンスに関わる可能性を見出している²⁹⁾。

細胞性免疫 (マクロファージ、T 細胞、NK 細胞) を活性化してウイルス、真菌等の病原体や腫瘍細胞の排除

に寄与するインターフェロン (IFN)- α , IFN- γ , IL-2 は免疫調節性サイトカインとよばれるが, 1 型ヘルパー T 細胞 (Th1) が中心となって産生されるため, これらは Th1 サイトカインともよばれる. 激運動によりこれらの血中濃度は不変ないし低下するという報告が多く, 末梢血リンパ球による Th1 サイトカイン産生能は激運動により低下する^{16,29)}. さらに IL-2 の活性を阻害する可溶性 IL-2 受容体の血中濃度も運動により上昇することからも IL-2 の活性は発現されにくくなっている^{16,26)}. このような Th1 サイトカインの抑制も易感染性の一因と考えられる.

一方, 炎症性サイトカインと Th1 サイトカインの産生を抑制し体液性免疫やアレルギー反応を促進する IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, IL-1ra, TGF- β などは抗炎症性サイトカインとよばれるが, 2 型ヘルパー T 細胞 (Th2) が中心となって産生されるものが多く Th2 サイトカインともよばれる. 激運動によって IL-1ra, IL-4, IL-10 の血中濃度が上昇すると報告されており^{16,26,28,29)}, IL-6 も含め Th2 サイトカイン優位の状態となる. 運動選手には運動誘発性喘息, 花粉症, アトピー性皮膚炎等のアレルギー体質が多いと報告されているが³⁰⁾, 運動選手に多いとされる感冒症状も一部にアレルギー性鼻炎の関与が想定される³¹⁾.

2.7 激運動による易感染性の成因

マラソンやトライアスロンのような過酷な持久性運動では, 競技終了後 2 週間で 50~70% の選手が感冒症状を呈し, そのリスクは通常の 2~6 倍にもなると報告されている^{21,25)}. この原因としては, 上気道感染症 (Upper respiratory tract infection: URTI, いわゆるかぜ症候群) は多くがウイルス感染によるため, 激運動により免疫能が一過性に抑制されると考えられており, 病原体に門戸を開放してしまうことに例えてオープンウィンドウ (open window) 説として提唱されている³¹⁻³⁴⁾. この原因としては, 運動によって上気道が乾燥, 冷却などの物理的影響を受け, 気道上皮の線毛運動が抑制され病原体を排除しにくくなるほかに³¹⁾, 上述のように sIgA 濃度, NK 細胞の数・機能, T 細胞機能などが一過性に抑制され, 免疫抑制作用のあるストレスホルモンや抗炎症性サイトカインが分泌されることも関係すると考えられる.

2.8 激運動による炎症・病態と制御

激運動によって生じる遅発性筋肉痛の病因については諸説が提唱されてきたが未解明であり, 現在では損傷・炎症説, 活性酸素説などが有力視されている^{35,36)}. 激運動後の筋組織には好中球・単球の浸潤と TNF- α , IL-1,

IL-6, IL-8 の産生が証明されており^{1,7,26,28)}, 血中レベルでもケモカイン濃度が上昇しており, しかも好中球の反応は筋損傷マーカーのクレアチンキナーゼやミオグロビンの血中濃度上昇ともよく相関する^{1,4,6,16)}. したがって, 筋炎の初期過程にサイトカインや好中球が関与しており, これらは通常は損傷組織の除去・修復に寄与するが, 過剰な炎症反応は横紋筋融解症を引き起こすこともある³⁷⁾. 特に暑熱環境下で運動を行うと, 常温下では認められない TNF- α をはじめとするサイトカインの血中濃度上昇が生じ¹⁸⁾, 熱中症にみられるような多臓器不全を引き起こしやすい状態になる³⁷⁾. また激運動は消化管に虚血を招き, 粘膜傷害部から腸内細菌が血中に侵入して高エンドトキシン血症を起こして高サイトカイン血症を誘導するが^{7,33,36-38)}, これらは抗酸化物質の前投与で抑制できることから酸化ストレスが関与すると考えられている^{27,36-38)}. また, 高エンドトキシン血症に対する防御機構として, 運動時には肝マクロファージ (クッパー細胞) の異物処理能が亢進し, 過剰な炎症が起きないように制御している可能性が指摘されている³³⁾.

狭心症・心筋梗塞等の虚血性心疾患や間欠性跛行は運動によって発症することが多い. これらの動脈硬化性疾患は血管内の器質的狭窄が虚血および再灌流傷害を引き起こすため発症すると理解されてきたが, その病態形成には TNF- α や IL-8, MCP-1 等による単球・マクロファージ系の誘導 (炎症) や酸化ストレスが関与することが近年重要視されている^{26,39)}. 実際にこれらの患者では, 健常者に比べ血中 IL-8 濃度が高く, 血中 IL-10 濃度が低いいため, 炎症反応が惹起されやすいと指摘されている^{1,40)}.

このように生体のストレス応答としての好中球の動員, ROS 産生能の亢進および高サイトカイン血症は臨床的に重要な意義を持つ可能性がある. しかし通常運動によって重篤な病態を招くことは少なく, 酸化ストレスの指標である過酸化脂質の血中濃度もマラソンのような過酷な運動でもそれほど上昇しない^{1,36,39,41)}. これは尿酸, ビタミン C・E, スーパーオキシドディスムターゼ (SOD), カタラーゼ, グルタチオン等の元来生体に備わる抗酸化機構が運動中に動員されたり, 過酸化脂質が尿中に排泄されるためと考えられる^{1,6,36,38,39,41)}. またトレーニングにより筋傷害は起こりにくくなり^{1,4,35)}, 好中球の急性応答も減弱するが^{1,4,5)}, これにも抗酸化機構の誘導^{6,36,39,41)} や抗炎症性サイトカインの分泌^{16,29)} が寄与する可能性が考えられる.

3. 健康増進のための適度な運動習慣の影響

3.1 適度な運動の長期影響

運動はエネルギー消費を高め、栄養摂取過剰による肥満、糖尿病、高脂血症等の生活習慣病の予防・治療に有用なことは周知の通りである⁴²⁾。一方、インスリン抵抗性、肥満、動脈硬化症の成因として、TNF- α 等の炎症性サイトカインの関与も報告され、さらに近年運動時に骨格筋で産生されるIL-6が、TNF- α によるインスリン抵抗性を改善する可能性が注目されている²⁶⁾。

免疫能は加齢に伴い低下し易感染性や発癌の原因となるため、その制御は重要であるが²⁵⁾、適度な運動習慣によりURTIの発症頻度は半減すると報告されており^{21,23,25,32)}、動物実験でも感染や腫瘍増殖に対する抵抗力が増強すると報告されている^{19,42)}。適度な運動習慣の影響を検討した研究では、NK細胞活性^{17,43-45)}やリンパ球増殖能⁴⁶⁾、マクロファージ機能^{19,33)}、血中IgG²³⁾、sIgA²⁵⁾に関して有効性が示されている。機序としては、加齢に伴い低下するサイトカイン産生能が運動習慣によって改善されると報告されている^{16,46)}。なお好中球機能に関しては、効果は認められなかったという研究と^{12,44)}、認められたという報告があるが⁴⁵⁾、顕著な影響は認められていない。

運動習慣による発癌予防効果は、複数の疫学調査の成果をふまえ、大腸がんではほぼ確実、肺がんや乳がんでは可能性があるという報告されている^{32,42,47)}。動物実験レベルでは、化学発癌モデルや腫瘍移植に対しても多くの研究で運動習慣の有効性が証明されている^{42,47)}。この機序については十分には解明されていないが、NK細胞活性やマクロファージの機能亢進の関与を示した報告がある⁴⁷⁾。

3.2 至適運動条件に関して

健康増進のために奨励されている運動条件は、有酸素運動の強度、すなわち最大酸素摂取量の50~60%ないし無酸素性作業閾値以下で1日20~60分までを週3回以上の頻度で長期間継続することが奨励されている⁴²⁾。免疫学的視点からは、一時的にせよ免疫抑制状態が生じないような運動が安全といえるが、実際にこのような中等度運動ならば好中球やリンパ球の数や機能も影響を受けない^{1,2,16)}。逆に不慣れた運動を急に行うと遅発性筋肉痛や整形外科的損傷のリスクが高まり³⁵⁾、血中好中球やリンパ球の変動、サイトカインの血中濃度上昇も生じる。したがって、特に非鍛錬者の場合には急に強い負荷の運動を行うべきでなく、徐々に運動量を増して急激なストレス反応を回避することが障害の予防になる。実際に、運

動を継続すると慣れが生じ、急性反応も減弱する^{4,5)}。生活習慣病の予防や治療の観点からも、過度の運動は逆効果で有効性が減弱する⁴²⁾。したがって安全性と有効性の両面から、疲労を残さない程度の適度な運動の習慣化が奨励され、運動を長期間継続するための方策が今後の課題となる^{25,42,44)}。

4. スポーツ選手におけるトレーニングの影響

4.1 易感染性との関連

適度な運動は免疫能を高め感染や癌の予防に有効とされる一方、競技スポーツにみられる過酷なトレーニングは免疫能を弱め易感染性になるとされており、運動習慣と感染リスクの関係についてはJカーブモデルが提唱されている(図2)^{31,32)}。激しいトレーニングを継続するスポーツ選手はURTIの頻度が一般人より3倍も高い^{31,32)}。また運動選手に多い感染症として、レスリング、ラグビーなどのコンタクトスポーツにおける単純ヘルペスウイルスによる皮疹やパピローマウイルスによる手足のイボがあり、白癬症(いわゆる水虫)は皮膚の真菌感染症である⁴⁸⁾。このようなウイルス・真菌に対する易感染性からも、まずT細胞の機能低下が伺われる^{22,43,49)}。また持久性運動を主体に行う選手ではsIgAの安静値が低く、URTIの頻度上昇との関連が指摘されている^{24,31)}。最近の研究で鍛錬期のsIgAの低下時にEBウイルスの再活性化が生じたと報告されているが、このウイルスがURTIの主原因とは断定されていない²⁴⁾。このほかNK細胞の数や機能^{19,43)}、免疫細胞のエネルギー源となるグルタミンの血中濃度低下³⁴⁾などが易感染性の原因と考えられている。また運動によって分泌されるストレスホ

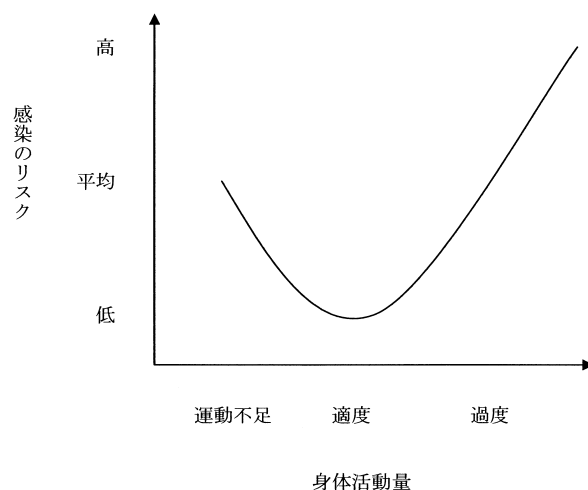


図2 運動と感染リスクに関するJカーブ(文献31, 32を改変)

ルモンや抗炎症性サイトカイン、 PGE_2 は各種免疫細胞の機能を抑制するため、易感染性の原因となる可能性が高い^{16,19,43}。血清 IgG 値はトレーニングのピーク時にはやや低下する選手もいるが^{10,23}、トレーニングによってそれほど影響を受けないようである³¹。一方、主に細菌感染に対する防御機構である好中球の機能も低下するが^{1,10}、これは感染のエピソードと挙動が一致せず、過剰な炎症に対する防御機構として適応的に機能抑制が生じている可能性も考えられる。

減量を要する競技種目においては、選手が栄養摂取制限下でトレーニングを行い、試合前の精神的ストレスなど悪条件も重なるため、感冒やヘルペスなどの感染症を起こしやすいことが知られており、免疫能の低下も報告されている^{21,49,50}。細胞性免疫に関しては、減量レスリング選手の末梢血リンパ球増殖能と $\text{IFN-}\gamma$ 産生能など T 細胞機能は、減量しないレスリング選手より低下したが、3ヶ月後の体重回復時には正常に戻ったと報告されている⁴⁹。一方体液性免疫については、栄養の制限と偏りを反映して Ig や補体の血中濃度、および血清オプソニン活性も低下すると報告されている⁵⁰。いずれにしても、運動選手にとって、トレーニングプログラムと適切な栄養を組み合わせることにより健康を害することなく目標を達成することは重要である。なお運動選手の感染症の診断・治療と病後トレーニングに復帰する際の指針については、他書を参照されたい³¹。

4.2 オーバートレーニング症候群との関連

感染症まで発症しなくても、激しいトレーニングに伴う全身倦怠感、抑うつ、持続する筋肉・関節痛、食欲低下、睡眠障害等の体調不良で競技力が低下する状態をオーバートレーニング症候群という。身体的・精神的ストレスと密接に関連するため、自律神経やストレスホルモンとの関連が重視されてきたが、病因論に関する一致した見解は未だ得られていない。近年では、激しいトレーニングを行うと筋・関節等の微小な組織損傷によりサイトカインが産生され、サイトカインは中枢神経系にも作用し、上記の全身症状を誘導する作用があり、実際にほとんどのケースで筋・関節症状を合併するため、オーバートレーニングに関するサイトカイン仮説も提唱されている⁵¹。この体調不良は、休養を取り回復するための生体の適応反応とも考えられているが、体調不良からなかなか回復しない運動選手に対しては、オーバートレーニング症候群の可能性を考え早期に対処すべきである³¹。

4.3 休養の重要性

URTI も含め、オーバートレーニング症候群に陥った

選手には、回復のための休養が必要である^{31,51}。しかし休養の具体的方法に関する科学的根拠はまだ十分に集積されていない。1日2回練習を行う場合を想定した休憩時間に関する検討では、6時間にくらべ3時間と短い休養を取った場合には、運動時のストレスホルモンと抗炎症性サイトカインの応答、血中白血球の変動が大きく^{52,53}、易感染性や炎症が生じやすい状態となる。逆に同じトレーニング内容でも休養を取った上で行えば、その分急性のストレス応答は小さくて済むことになる。またトレーニング時期に着目した研究で、持久力の鍛錬期における最大運動負荷では好中球の ROS 産生能が亢進するが、シーズン終了後1カ月経過した休養期には亢進しにくくなり、被験者特性からも持久性トレーニングを重点的に行う選手で ROS 産生能が亢進するため、逆に十分に休養をとれば ROS 生成を予防できる可能性がある¹⁰。持久性トレーニングによって体内のグリコーゲンや微量栄養素等が消耗されると、抗炎症・抗酸化機構が働きにくくなるものと推測される。

4.4 栄養・水分補給の重要性

運動選手の健康管理では、糖分、蛋白質のみならずビタミン、微量元素等の栄養素が過不足なく摂取されるような配慮が必要である。炭水化物の十分な摂取により、運動中の血糖値が高く維持され、コルチゾールや IL-6、IL-10、IL-1ra の分泌、好中球・単球の動員や ROS 産生亢進、血中リンパ球数と $\text{IFN-}\gamma$ 産生リンパ球の減少、血中グルタミン濃度の低下などを予防できると報告されている^{1,14,21,28}。一方、蛋白質、脂質の適正な摂取も免疫能の保持には重要であるが¹⁹、サプリメントとして普及している物質については後述する。

運動中の水分補給は脱水や熱中症の予防に重要なことは論を待たないが³⁷、唾液の分泌も増すため、激運動による sIgA やリゾチームなどの分泌低下を予防する上でも重要といえる²¹。また暑熱環境下で激運動を行うと高サイトカイン血症が生じやすくなるため、水分補給やクーリングによる体温調節が重要である^{18,37}。

5. 補完代替医療の適用と問題点

スポーツの分野では、選手のパフォーマンス向上やコンディション改善、スポーツ障害予防などを目的に、さまざまな工夫が行われてきている。しかし、例えば筋肉痛の予防・治療に関してみると、ストレッチング、マッサージ、アイシング、電気刺激、皮膚への薬物貼付、抗炎症薬の内服、ビタミンの摂取などさまざまな方法が検討されてきたが、痛みの緩和に関して有効性が実証され

たものはほとんどない³⁵⁾。近年サプリメントが普及しているが、この用語は本来欠乏状態に対する補給をさし、一方ビタミンやミネラル等の過量投与は免疫抑制につながることもあり注意を要する。しかし減量を要する競技や体調不良を起こしやすい選手の健康管理においては有用と考えられ、有効性と安全性に関して科学的データに基づいた対応が求められる^{21,34)}。ここでは特に主要な微量栄養素に着目して、今までの研究成果を整理する。

ビタミン C (アスコルビン酸) は、水溶性の抗酸化物質で免疫活性化作用があり、運動時のさまざまな代謝経路にも関与している^{21,54)}。ビタミン C の血中濃度は激運動によって一過性に上昇するが、その後数日間低下するため、この動態は運動による酸化ストレスと関係があると考えられている^{38,54)}。通常のトレーニングではビタミン C 欠乏症は生じないようであり、ビタミン C の摂取によって運動による酸化ストレスや筋損傷が予防できるか否かについては現時点では一定の見解が得られていない^{21,54)}。一方、1000 mg/日の大量投与はアスコルビン酸ラジカルの血中濃度上昇も伴い³⁷⁾、N-アセチルシステイン (グルタチオン前駆体) との併用では酸化ストレスが助長されたとする報告もあり、投与量や組み合わせによってはプロオキシダントとして有害作用を引き起こす可能性がある²¹⁾。1000 mg/日以上以上の摂取は腹痛や下痢などを引き起こすこともあるため、ビタミン C の大量摂取は控えるべきとされている²¹⁾。

ビタミン E (α トコフェロール) は脂溶性の抗酸化物質であると同時に T 細胞の成熟・機能発現など免疫能の維持に不可欠である⁵⁵⁾。400 mg/日で 1 ヶ月間投与した研究では、激運動後の血中 PGE₂ 濃度の上昇が抑制され、NK 細胞活性の低下が軽減されると報告されている¹⁹⁾。ビタミン E は激運動による酸化ストレスの予防に有用とする報告がある一方、600 mg/日以上以上の大量投与では運動中の酸化ストレスや炎症性サイトカインの反応を助長したという報告があり²¹⁾、最適投与量に関する検討が必要である。現在のところ、持久性運動を行う人々に対しては 100~200 mg/日の摂取量が推奨されている³⁹⁾。

コエンザイム Q (ユビキノン) は、ミトコンドリア電子伝達系の ATP 産生に関与する酵素群に不可欠な補酵素であると同時に、ビタミン C やビタミン E と協働して脂質過酸化を防ぐ脂溶性抗酸化物質である⁴¹⁾。90 mg のコエンザイム Q と 13.5 mg のビタミン E を 3 週間投与してマラソンレースの影響をみた研究では、酸化ストレスと筋損傷の予防に有効性は認められなかったが、ビタミン E の再生に重要な役割を担う可能性が指摘されている⁴¹⁾。

グルタミン (分岐鎖アミノ酸は前駆物質) はリンパ球

やマクロファージ、好中球の増殖・機能発現に不可欠なエネルギー源であり、腸上皮の腸内細菌に対するバリア機能を高め、炎症や免疫抑制に関連するサイトカインの産生を抑制し、抗酸化作用のあるグルタチオンの前駆物質でもある³⁴⁾。1 時間以内の短時間の高強度運動では血中グルタミン濃度が上昇するが、持久性運動ではグルタミンの利用が高まり血中グルタミン濃度とリンパ球増殖能が低下する。一方、激運動前の分岐鎖アミノ酸やグルタミンの摂取によってリンパ球増殖能や IFN- γ 、IL-2 の産生低下が予防できたとする報告がある^{21,34)}。オーバートレーニングに陥った選手の血中グルタミン濃度は低下しており、またグルタミン濃度が低下した選手では URTI の罹患率が増加したという報告もあるが、現時点ではグルタミン補給で感染のリスクが減るかどうかは結論が出ていない³⁴⁾。

亜鉛は、抗酸化酵素の SOD をはじめ 100 種以上の酵素の構成成分であると同時に免疫活性化作用もあり、亜鉛欠乏症ではサイトカイン産生、細胞性免疫の低下による易感染性が生じる⁵⁶⁾。急性運動負荷に伴い血中亜鉛濃度は一過性に上昇した後低下し、持久性の運動選手では安静時の血中濃度が低下するが、これは汗や尿中に亜鉛が排泄されるためと考えられている^{13,56)}。50 mg/日の亜鉛を 6 日間前投与した上で 2 時間の高強度運動負荷に伴う免疫能の変動を調べた研究では、好中球 ROS 生成亢進の予防に有効性が報告されている¹³⁾。亜鉛は 50 mg/日以上摂取すると銅の吸収を妨げるので、過量投与には注意を要する。

抗酸化作用・免疫活性化作用のある β カロチン (ビタミン A 前駆体)⁵⁸⁾ や抗炎症作用のある多価不飽和脂肪酸については、運動との関連でわずかに検討がなされているものの、現時点では少なくとも有益な効果は報告されていない²¹⁾。

運動選手にはエネルギー消費量に見合ったバランスのよい食事が必要となるが、特に減量を要する選手では蛋白摂取量の減少と微量栄養素 (ビタミン A・B₆・B₁₂・C・E、葉酸、鉄、亜鉛) の摂取量減少は免疫能を低下させる可能性が高く、適切なサプリメントの選択と過量投与を防ぐための定期的なモニタリング (血清フェリチン値、血中ヘモグロビン量、赤血球亜鉛濃度など) が推奨され始めている²¹⁾。今後はさらに評価指標を充実させ⁵⁹⁾、科学的データに基づいて有効性や安全性を評価していく必要がある。

参 考 文 献

- 1) 鈴木克彦. 好中球と炎症性サイトカイン. 新運動生理学 (上巻). 真興交易医書出版部. 東京. 2001: 350-363.
- 2) Green KJ, Rowbottom DG, Mackinnon LT. Exercise and T-lymphocyte function: a comparison of proliferation in PBMC and NK cell-depleted PBMC culture. *J Appl Physiol* 2002; 92: 2390-2395.
- 3) Suzuki K, Sato H, Kikuchi T, et al. Capacity of circulating neutrophils to produce reactive oxygen species after exhaustive exercise. *J Appl Physiol* 1996; 81: 1213-1222.
- 4) Suzuki K, Totsuka M, Nakaji S, et al. Endurance exercise causes interaction among stress hormones, cytokines, neutrophil dynamics, and muscle damage. *J Appl Physiol* 1999; 87: 1360-1367.
- 5) Suzuki K, Naganuma S, Totsuka M, et al. Effects of exhaustive endurance exercise and its one-week daily repetition on neutrophil count and functional status in untrained men. *Int J Sports Med* 1996; 17: 205-212.
- 6) Suzuki K, Nakaji S, Yamada M, et al. Impact of a competitive marathon race on systemic cytokine and neutrophil responses. *Med Sci Sports Exerc* 2003; 35: 348-355.
- 7) Camus G, Deby-Dupont G, Duchateau J, et al. Are similar inflammatory factors involved in strenuous exercise and sepsis? *Intens Care Med* 1994; 20: 602-610.
- 8) Hasegawa H, Suzuki K, Nakaji S, et al. Analysis and assessment of the capacity of neutrophils to produce reactive oxygen species in a 96-well microplate format using lucigenin- and luminol-dependent chemiluminescence. *J Immunol Methods* 1997; 210: 1-10.
- 9) Huupponen MRH, Makinen LH, Hyvonen PM, et al. The effect of N-Acetylcysteine on exercise-induced priming of human neutrophils. A chemiluminescence study. *Int J Sports Med* 1995; 16: 399-403.
- 10) Mochizuki M, Suzuki K, Nakaji S, et al. Effects of maximal exercise on nonspecific immunity in athletes under trained and detrained conditions. *Jap J Phys Fitness Sports Med* 1999; 48: 147-160.
- 11) Van Eeden SF, Granton J, Hards JM, et al. Expression of the cell adhesion molecules on leukocytes that demarginate during acute maximal exercise. *J Appl Physiol* 1999; 86: 970-976.
- 12) 佐藤英樹, 鈴木克彦, 中路重之ら. 非鍛錬者における持久性運動負荷および8週間のトレーニングが好中球活性酸素産生能に及ぼす影響. *日本衛生学雑誌* 1998; 53: 431-440.
- 13) Singh A, Failla ML, Deuster PA. Exercise-induced changes in immune function: effects of zinc supplementation. *J Appl Physiol* 1994; 76: 2298-2303.
- 14) Nieman DC, Nehlsen-Cannarella SL, Fagoaga OR, et al. Effects of mode and carbohydrate on the granulocyte and monocyte response to intensive, prolonged exercise. *J Appl Physiol* 1998; 84: 1252-1259.
- 15) Kurokawa Y, Shinkai S, Torii J, et al. Exercise-induced changes in the expression of surface adhesion molecules on circulating granulocytes and lymphocytes subpopulations. *Eur J Appl Physiol* 1995; 71: 245-252.
- 16) Suzuki K, Nakaji S, Yamada M, et al. Systemic inflammatory response to exhaustive exercise. *Cytokine kinetics. Exerc Immunol Rev* 2002; 8: 6-48.
- 17) 鈴木正敏. NK細胞機能. 新運動生理学 (上巻). 真興交易医書出版部. 東京. 2001: 341-349.
- 18) Shephard RJ. Exercise under hot conditions: a major threat to the immune response? *J Sports Med Phys Fit* 2002; 42: 368-378.
- 19) 森口覚, 栗原佳子. 栄養学からのアプローチ: 特集/運動は免疫能を高めるか? *臨床スポーツ医学*. 2002; 19: 1325-1331.
- 20) Ronsen O, Pedersen BK, Oritsland TR, et al. Leukocyte counts and lymphocyte responsiveness associated with repeated bouts of strenuous endurance exercise. *J Appl Physiol* 2001; 91: 425-434.
- 21) Gleeson M, Nieman DC, Pedersen BK. Exercise, nutrition and immune function. *Sports Med* 2003 (in press).
- 22) Bruunsgaard H, Hartkopp A, Mohr T, et al. *In vivo* cell-mediated immunity and vaccination response following prolonged, intense exercise. *Med Sci Sports Exerc* 1997; 29: 1176-1181.
- 23) Nieman DC, Nehlsen-Cannarella SL. The effects of acute and chronic exercise on immunoglobulins. *Sports Med* 1991; 11: 183-201.
- 24) Gleeson M, Pyne DB, Austin JP, et al. Epstein-Barr virus reactivation and upper-respiratory illness in elite swimmers. *Med Sci Sports Exerc* 2002; 34: 411-417.
- 25) 赤間高雄, 木村文律, 秋本崇之ら. 高齢者の免疫機能に及ぼす運動の影響. *体力科学* 2003; 52 (Suppl): 65-72.
- 26) Pedersen BK, Steensberg A, Keller P, et al. Muscle-derived interleukin-6: lipolytic, anti-inflammatory and immune regulatory effects. *Eur J Physiol* 2003; 446: 9-16.
- 27) Vassilakopoulos T, Karatza MH, Katsaounou P, et al. Anti-oxidants attenuate the plasma cytokine response to exercise. *J Appl Physiol* 2003; 94: 1025-1032.
- 28) Nieman DC, Davis JM, Henson DA, et al. Carbohydrate ingestion influences skeletal muscle cytokine mRNA and plasma cytokine levels after a 3-h run. *J Appl Physiol* 2003; 94: 1917-1925.
- 29) Suzuki K, Nakaji S, Kurakake S, et al. Exhaustive exercise and type-1/type-2 cytokine balance in special focus on interleukin-12 p40/p70. *Exerc Immunol Rev* 2003; 9 (in press).
- 30) Helenius IJ, Tikkanen HO, Sarna S, et al. Asthma and increased bronchial responsiveness in elite athletes: Atopy and sport event as risk factors. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 646-652.
- 31) Oconnor FG, Wilder RP. *Textbook of Running Medicine*, McGraw-Hill Co, 2001.
- 32) 秋本崇之, 扇原淳. 疫学からみたエビデンス: 特集/運動は免疫能を高めるか? *臨床スポーツ医学*. 2002; 19: 1283-1287.
- 33) 矢野博己. メカニズムをさぐる II マクロファージ. 特集/運動は免疫能を高めるか? *臨床スポーツ医学*. 2002; 19: 1297-1302.
- 34) Castell LM. Glutamine supplementation *in vitro* and *in vivo*, in

- exercise and immunodepression. *Sports Med* 2003; 33: 323–345.
- 35) 野坂和則. 遅発性筋肉痛: 特集 / スポーツにおける筋損傷・筋障害. *臨床スポーツ医学*. 2000; 17: 655–663.
- 36) 大野秀樹, 鈴木健二, 人見嘉哲ら. 運動とフリーラジカル. *体力科学*. 2001; 50: 389–416.
- 37) Phillips RA. The relationship between proinflammatory mediators and heat stress induced rhabdomyolysis in exercising marines. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2003; 15: 163–170.
- 38) Ashton T, Young IS, Davison GW. Exercise-induced endotoxemia: The effect of ascorbic acid supplementation. *Free Radic Biol Med* 2003; 35: 284–291.
- 39) Takanami Y, Iwane H, Kawai Y, et al. Vitamin E supplementation and endurance exercise. Are there benefits? *Sports Med* 2000; 29: 73–83.
- 40) Smith DA, Irving SD, Sheldon J, et al. Serum levels of the anti-inflammatory cytokine interleukin-10 are decreased in patients with unstable angina. *Circulation* 2001; 104: 746–749.
- 41) Kaikkonen J, Tuomainen TP, Nyyssönen K et al. Coenzyme Q10: Absorption, antioxidative properties, determinants, and plasma levels. *Free Radic Res* 2002; 36: 389–397.
- 42) 鈴木克彦, 町田和彦, 栗山孝雄ら. 運動療法の新しい取り組み—そのメカニズムと有用性について—. *治療*. 2002; 84: 3037–3041.
- 43) Mackinnon LT. Chronic exercise training affects on immune function. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32: S369–S376.
- 44) 北山誠太, 栗山孝雄, 坂口武洋ら. 万歩計を用いた高齢者の運動評価と健康指標との関連性. *体力・栄養・免疫学雑誌* 2003; 13: 132–141.
- 45) Yan H, Kuroiwa A, Tanaka H, et al. Effect of moderate exercise on immune senescence in men. *Eur J Appl Physiol* 2001; 86: 105–111.
- 46) Shinkai S, Kohno H, Kimura T, et al. Physical activity and immune senescence in men. *Med Sci Sports Exerc* 1995; 27: 1516–1526.
- 47) Quadrilatero J, Hoffman-Goetz L. Physical activity and colon cancer. A systematic review of potential mechanisms. *J Sports Med Phys Fitness* 2003; 43: 121–138.
- 48) Beck CK. Infectious diseases in sports. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32: S431–S438.
- 49) Imai T, Seki S, Dobashi H, et al. Effect of weight loss of T-cell receptor-mediated T-cell function in athletes. *Med Sci Sports Exerc* 2002; 34: 245–250.
- 50) Ohta S, Nakaji S, Suzuki K, et al. Depressed humoral immunity after weight reduction in competitive judoists. *Luminescence* 2002; 17: 150–157.
- 51) Smith LL. Cytokine hypothesis of overtraining: a physiological adaptation to excessive stress? *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32: 317–331.
- 52) Ronsen O, Kjeldsen-Kragh J, Haug E, et al. Recovery time affects immunoendocrine responses to a second bout of endurance exercise. *Am J Physiol* 2002; 283: C1612–C1620.
- 53) Ronsen O, Lea T, Bahr R, et al. Enhanced plasma IL-6 and IL-1ra responses to repeated vs. single bouts of prolonged cycling in elite athletes. *J Appl Physiol* 2002; 92: 2547–2553.
- 54) Peake JM. Vitamin C: Effects of exercise and requirements with training. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2003; 13: 125–151.
- 55) Moriguchi S, Muraga M. Vitamin E and Immunity. *Vitamins and hormones* 2000; 59: 305–336.
- 56) Cordova A, Alvarez-Mon M. Behaviour of zinc in physical exercise: a special reference to immunity and fatigue. *Neurosci Biobehav Rev* 1995; 19: 439–445.
- 57) Hasegawa H, Suzuki K, Suzuki K-J, et al. Effects of zinc on the reactive oxygen species generating capacity of human neutrophils and on the serum opsonic activity *in vitro*. *Luminescence* 2000; 15: 321–327.
- 58) Liu Q, Suzuki K, Nakaji S, et al. Antioxidant activities of natural 9-cis and synthetic all-trans β -carotene assessed by human neutrophil chemiluminescence. *Nutr Res* 2000; 20: 5–14.
- 59) Mayne ST. Antioxidant nutrients and chronic disease: use of biomarkers of exposure and oxidative stress in epidemiologic research. *J Nutr* 2003; 133: 933S–940S.

ABSTRACT

Exercise and Immunity

Katsuhiko SUZUKI

Department of Health Science and Social Welfare, School of Human Sciences, Waseda University

It is generally accepted that moderate physical activity can improve immune functions and potentially reduce the risk of developing infectious diseases and cancer. There is accumulating evidence to show that moderate physical activity can enhance the activities of T cells, natural killer cells and macrophages, cytokine productivity and serum immunoglobulin (Ig) G and salivary IgA levels. In contrast, however, exhaustive exercise causes the systemic release of immunosuppressive stress hormones and anti-inflammatory cytokines, and temporarily causes a decrease in circulating lymphocyte counts and the reduction in activities of T cells and natural killer cells and salivary IgA levels. Consequently, these negative alterations in immune function and cytokine imbalance may enhance host susceptibility to infections and promote allergic disposition. Although exercise-induced mobilization and activation of phagocytic cells such as neutrophils and monocytes can result in muscular, vascular and systemic inflammation and oxidative stress due to the production of reactive oxygen species, these deleterious responses may be attenuated by the appropriate use of antioxidants and nutritional supplements. This review presents the findings from recent studies in the field of exercise immunology, and offers some insight into how these findings may be applied in the broad realm of preventive, complementary and alternative medicine.

Key words: exercise, training, stress, immunity, inflammation, free radicals, nutrition, supplements