総 説

細胞性免疫能からみた栄養と運動との 関連性に関する研究[†]

森 口 覚

徳島大学医学部栄養学科実践栄養学教室

Beneficial Effects of Nutrition and Exercise on Cellular Immune Functions

Satoru MORIGUCHI

*Department of Nutrition, School of Medicine,
The University of Tokushima, Tokushima 770*

Nippon Eiyō Shokuryō Gakkaishi (J. Jpn. Soc. Nutr. Food Sci.) 48, 1~8 (1995)

The most important factors for maintaining and promoting health are known to be nutrition, exercise and rest. Although there have been many studies on nutrition and immunity, or exercise and immunity, few studies have concomitantly investigated the effects of both nutrition and exercise on host immune functions. Since aging also has great effects on host immune functions, especially cellular immunity, this review covers the effects of nutrition and exercise not only on host immune functions but also the decrease of cellular immune functions in the aged. Animal models of aging have shown that vitamin E (VE) has an ability to restore cellular immune functions that have deteriorated with aging. Furthermore, VE also plays an important role in T-cell differentiation and maturation in the thymus. It has been demonstrated that a bout of treadmill exercise causes a transient decrease of cellular immune function immediately after exercise, which is thought to be related to changes in plasma prostaglandin E₂, lactate and glutamine concentrations. On the other hand, exercise training has been shown to have beneficial effects, both qualitatively and functionally, on cellular immunity in the aged. From these results, it should be emphasized that appropriate nutrition and exercise training are beneficial for maintaining and promoting health in the aged.

Key Words nutritional supplementation, exercise training, aging, cellular immunity.

(Received August 8, 1994)

日本における高齢化は世界に類をみない速さで進展しており、その結果、医療費をはじめ社会的、経済的問題を提起するようになった。その対策として厚生省では人口の高齢化に対処するため、昭和63年度を初年度とした第2次国民健康づくり、すなわち人生80年時代を活動的に、元気に生き抜くことを目標とするアクティブ80ヘルスプランを提唱した。それ以来、疾病予防、健康増進を図るための3本柱として栄養、運動そして休養がクローズアップされはじめ、現在の健康食品、健康飲料ブームを招く結果となった。最近の健康志向は栄養のみならず

運動にも比重が傾いているようであるが、健康の保持・増進を図るためには、やはり栄養、運動ならびに休養の3者の相互関係を明らかにすることが重要であり、宿主免疫能をパラメータとした分野では、まさにその研究が始まったところである。栄養と運動の研究は、体力医学関係者では筋肉系を中心とした生理学的あるいは代謝的問題としてとらえ、他方、栄養学者は運動時における各種栄養素の消化、吸収、さらに体内での栄養素の代謝や生理活性について研究を行っており、まったく独立的に両者において栄養と運動の研究が押し進められてきた。宿主免疫能への影響についても、運動と免疫、栄養と免疫という標題のもとで研究が進められており、栄養と免疫との関連を運動を加味して検討した研究や逆に運動と

[†] 本総説は平成6年度奨励賞の受賞の対象となったものです。

免疫との関連を栄養を加味して検討した研究は現在までほとんどみられない。加齢に伴う身体機能の低下とともに、細菌などの感染に対する宿主防御機能の低下を認め、発病率や死亡率が急速に増加することが知られている¹⁾。一方、適度な栄養素摂取や運動トレーニングを行うことにより宿主免疫能の亢進することが知られている²⁾³⁾。しかし、この加齢に伴う細胞性免疫能の低下に対して栄養あるいは運動がいかなる影響を及ぼすかについてはほとんど検討されていない。本稿では加齢に伴う細胞性免疫能低下に対する栄養および運動トレーニング効果を中心にわれわれの研究成果を述べるとともに、今後の展望についても言及したい。

1. 栄養と免疫

栄養と免疫に関する研究は元来、開発途上国の低栄養児にみられる易感染症の原因を宿主栄養状態と免疫能との関連から追究することを目的に始まったものであり、ヒトのみならずラットやマウス等の実験動物を対象として飢餓時や protein energy malnutrition (PEM)、各種ビタミンやミネラル欠乏時における体液性ならびに細胞性免疫能について研究が行われてきた^{4)~6)}。しかしながら、1980 年前後から高血圧、糖尿病等の成人病の増加に伴い、その危険因子の一つである肥満時における宿主免疫能についての研究⁷⁾が試みられるようになった。最近さらにビタミン A や E をはじめとする脂溶性ビタミンの免疫賦活作用を通じて感染予防やがん増殖抑制を図る研究が精力的に行われるようになってきた⁸⁾⁹⁾。栄養と免疫の研究は時代の変遷に応じてその対象を変え、さらに免疫学の発達と免疫学的手法の開発により、そのメカニズムが詳細に検討されるようになっており、われわれも過去 15 年余にわたり栄養と免疫とについて研究を続けてきたが、その移り変わりもまた前述と同様の過程をたどっている。

1) 低栄養時における肺胞マクロファージ機能

われわれが栄養と免疫の研究を始めた発端は protein malnutrition (PM) におけるオプソニン化羊赤血球に対する肺胞マクロファージ (AM) 貪食能についての研究¹⁰⁾¹¹⁾であった。マクロファージ機能と栄養状態とに関連する研究はそれまで主として腹腔マクロファージを用いて行われていた。気管を通じて外界との接触が頻繁に行われる肺は常時、細菌感染の危機に晒される運命にあり、そこに在住する免疫担当細胞は体の中でも細菌やウイルスの感染防止という意味で重要な働きをしている¹²⁾。当時まで AM 機能と栄養状態との関連についての研究はほとんどみられず、本研究が最初の研究報告であった。体液性ならびに細胞性免疫能は低栄養状態において著明に低下することが一般に認められており、栄養

不良状態にある幼児の易感染性との関連が示唆されていた。しかし、われわれは AM のオプソニン化羊赤血球に対する貪食能が PM 状態ではむしろ亢進していることを見いだした¹⁰⁾¹¹⁾。この矛盾を説明するため、絶食あるいは種々の程度の制限食にて異なる期間飼育したラットの AM 貪食能について検討した。その結果、食餌制限の程度とその期間に応じて AM 貪食能が亢進あるいは低下することを見いだした¹³⁾。このことは宿主の栄養状態と免疫との関連を研究する際、栄養状態の良悪の程度だけでなくその状態がどの程度続いたかもまた考慮する必要があることを示唆している。

2) 加齢に伴う natural killer cell 活性、リンパ球幼若化能および肺胞マクロファージ貪食能の変化

宿主免疫能は宿主の栄養状態のみならず、加齢とともにその様相を変えることが知られている。とくに、抗体、補体といった体液性免疫よりもリンパ球、マクロファージ等を中心とする細胞性免疫能が加齢に伴い低下することが知られている¹⁴⁾¹⁵⁾。われわれも 20~24 カ月齢の老齢ラットを用いて加齢に伴う細胞性免疫能の変化について検討したところ、natural killer cell (NK) 活性は若齢ラットと同程度の活性 (17~22%) を維持していたが、AM 貪食能は著明に減少していた¹⁶⁾。生体内で活性化 T リンパ球から産生され、マクロファージ機能を亢進する作用を有するマクロファージ活性化因子 (MAF) に対する AM の反応性は老齢ラットにおいても若齢ラットとほぼ同レベルを保持していた。しかし、Con A と 48 時間、*in vitro* 培養することにより脾細胞からの MAF 産生をみた場合、老齢ラットでは若齢ラットに比し脾細胞からの MAF 産生が著明に低下していた (Fig. 1)。このことから老齢ラットでは MAF に対する反応性が保持さ

Fig. 1. Activity of macrophage-activating factor (MAF) produced from splenocytes of young (○) and old (●) rats.¹⁶⁾

** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

れていても、実際には MAF 産生は乏しい状態にあり、AM 機能の活性化が望めないことが推察された。この老齡ラットにおける免疫能低下の理由として、加齢に伴う身体機能低下の一端として免疫能低下を考えるだけでなく、加齢に伴う栄養素摂取量の低下や消化・吸収機能の低下、さらにその結果としての栄養のアンバランスが関連すると考えられている¹⁷⁾。換言すれば、老齡者においても適度な栄養素摂取がなされ、栄養のアンバランスが是正されれば低下した細胞性免疫能もまた改善される可能性が残されている。

3) 加齢に伴うリンパ球幼若化能低下に対する高ビタミン E 食投与の影響—老化モデル動物を用いての検討—

老齡者や老齡ラットに高ビタミン E (VE) 食を投与することにより、低下した末梢血 T リンパ球の幼若化能が若齡者や若齡ラットのレベルにまで改善されることがすでに見いだされ、報告されている¹⁸⁾¹⁹⁾。われわれは老化のモデル動物として自然高血圧易発症ラット (SHR) を用いて高 VE 食投与の実験を行っている。SHR は加齢に伴い血圧上昇を示すのみならず、胸腺を中心とする T 細胞系免疫不全症を発症することが Takeichi らにより知られている²⁰⁾。われわれはこの SHR の血清ならびに胸腺中の VE 濃度が対照である Wistar Kyoto rats (WKY) に比し約 1/2 に低下していることを見だし、さらに高 VE 食投与により一時的ではあるが SHR の加齢に伴うリンパ球幼若化能の低下を阻止できることを認めた²¹⁾。VE 添加食投与によりマイトジェンに対するリンパ球幼若化能やマクロファージ貪食能の亢進することをすでに見いだす²²⁾とともに、VE 欠乏時においてもマクロファージ機能の低下はみられず、むしろその貪食能は亢進した状態にあることを見だしている²³⁾。SHR の血清ならびに免疫組織中の VE 量がどのような機序で低下するかは不明であるが、 O_2^- を産生するマクロファージ数が SHR で増加していたことやその貪食能が亢進していたことと関連することが考えられる。

4) 胸腺での T 細胞の分化・成熟とビタミン E

さらに、われわれは胸腺での T 細胞の分化・成熟に対する VE の影響をみるため、Fisher 系、雄ラット、6 週齢のものを高 VE (585 mg/kg) 食、コントロール (50 mg/kg) 食ならびに無 VE 食 (0 mg/kg) にて 7 週間飼育後、各群ラットから胸腺を摘出した。単離された胸腺細胞中のヘルパー (Th) およびサプレッサー (Ts) T 細胞の割合は高 VE 食投与により有意に上昇したが、一方、無 VE 食投与では Th 細胞の割合は逆に有意に減少することを見いだした²⁴⁾。この結果は、加齢に伴う SHR 胸腺細胞の T 細胞マイトジェンに対する反応性の低下が胸腺組織中の VE 濃度の低下によることを示唆するものであり、

VE 欠乏状態の胸腺細胞では T 細胞増殖因子である interleukin-2 (IL-2) の産生がほとんどみられず、それがプロスタグランジン E_2 (PGE₂) の高い産生と関連することをインドメタシンを用いた *in vitro* 培養実験により確認した。また、VE は phospholipase A₂ 活性を抑制することにより細胞膜リン脂質からのアラキドン酸産生を抑制し、その結果として PGE₂ 産生を低下させることが知られている。高 VE 食投与により胸腺細胞からの PGE₂ 産生は著明に抑制され、IL-2 産生は逆にコントロール群の約 3 倍まで上昇することを見だしており、高 VE 食投与に伴う胸腺内成熟 T 細胞の割合増加と関連することが示唆された。以上の結果は胸腺の中でも主として髄質における T 細胞分化・成熟に対する VE の作用をみたものであるが、皮質においても株化された上皮細胞 (IT-45R1) と骨髓細胞 (BM) との培養中に VE を添加することにより、濃度依存的に Th 細胞の割合が増加することを認めるとともに、機能的にも BM の PHA に対する幼若化能が VE 添加により亢進することを認めている²⁵⁾。このことは VE が胸腺髄質のみならず皮質においても上皮細胞の機能亢進を通じて T 細胞の分化・成熟を亢進している可能性を示唆している。Takeichi らは SHR が加齢に伴い早期に T 細胞系を中心とする免疫不全症を発症する理由として自然胸腺自己抗体 (NTA) の産生上昇を見だしている²⁶⁾。われわれも SHR 胸腺中の NTA 量が加齢に伴い上昇することを認めるとともに、VE 添加食投与によりその上昇が一時的に有意に抑制されることを見だしている²⁷⁾ (Fig. 2)。また、マウスを用いた実験において胸腺の CD4⁺CD8⁺ (DP) T 細胞の割合が加齢に伴い減少するとともに CD4 および

Fig. 2. The activity of natural thymocytotoxic autoantibody (NTA) in sera of SHR fed control or high VE diet.²⁷⁾

SHR, ○; SHR+VE, ●. Significantly different from SHR fed the control diet at the same age. * $p < 0.05$, *** $p < 0.001$.

Fig. 3. Expression of CD4 (A) or CD8 (B) antigen on the membrane of CD4⁺CD8⁺ thymocytes in WKY and SHR fed control or high VE diet for 37 weeks.

WKY, ; WKY+VE, ; SHR, ; SHR+VE, . * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

CD8 抗原の発現が低下することが報告されており、加齢に伴う細胞性免疫能低下との関連が示唆されている²⁸⁾。前述のごとく、免疫学的に“老化のモデル動物”として考えられている SHR においても、胸腺 DP 細胞において CD4 ならびに CD8 抗原の発現がその対照である WKY に比し著明に低下していることを FITC あるいは PE 標識のモノクローナル抗体を用いて見いだしており、T 細胞膜上への抗原発現についても SHR では若齢時から老齢ラットにみられると同様の変化を呈していることが示唆された (Fig. 3)。さらに、SHR 胸腺 DP 細胞の低下した CD4 および CD8 抗原の発現が VE 添加食投与により改善されることを見いだしている。また、WKY においても VE 添加食投与により CD8 抗原の発現上昇を認め、とくに、老齢 WKY において加齢に伴い低下した CD8 抗原の発現が有意に改善されることを認めてお

Fig. 4. The role of VE on the antigen and receptor expressions in the membranes of immune cells of old and SHR rats.

り、それが Con A に対するリンパ球幼若化能の改善と関連することが考えられる。この結果は VE が T 細胞膜上への抗原およびレセプター発現に関与している可能性を示唆するものであり、そのメカニズムとしては VE の抗酸化機能を通じての細胞膜安定化作用との関連が考えられる (Fig. 4) が、今後さらに検討が必要である。

2. 運動と免疫

運動をすることは健康保持・増進を図るうえで効果があることは一般的に受け入れられている。実際、運動をすることにより移植がんや乳がんおよび大腸がんの発生が有意に抑制されること^{29)~31)}は 30 年以上も前から知られているが、そのメカニズムは未だ明らかではない。そのメカニズムの一つとして、運動することによる宿主免疫能の亢進が指摘されている。われわれもラット背部皮下に腫瘍を移植することにより、運動トレーニングが移植腫瘍の増殖に対していかに影響するかについて検討した。トレッドミルを用いて、20~40 m/min のスピードで 30 分間、毎日、1 カ月間運動トレーニングを行った。その結果、運動負荷 (強度) の高い群ほど移植腫瘍の増殖が抑制されることを認め、とくに 30 m/min を超える群においては安静群に比し有意な増殖抑制効果がみられた³²⁾。また、運動トレーニング (20 m/min) を腫瘍移植前あるいは後にはじめた場合、明らかに腫瘍移植前に運

動トレーニングを行っていた方が腫瘍の増殖を抑制したことから、運動トレーニング効果を得るためには日常的にある程度の運動を継続して行うことが必要であると考えられる。実際、普段運動を行っていない人が一過性の急性運動を行った場合、運動トレーニングを継続的にを行っている人が同様の一過性の急性運動負荷を行った場合にみられる宿主免疫能の上昇はみられず、むしろ宿主免疫能は運動負荷直後著明に低下することが知られている³³⁾³⁴⁾。

1) 一過性運動負荷に伴うリンパ球幼若化能の変化

一過性の急性運動負荷に伴い、一般に末梢血中の白血球数は運動負荷直後に増加することが知られており³⁵⁾³⁶⁾、なかでも好中球とリンパ球数の増加が顕著である³⁷⁾³⁸⁾。われわれも Fisher 系雄ラットをトレッドミルにて 20 m/min の速度で 30 分間走らせた場合、脾細胞ならびに AM 数は運動終了直後から安静時に比し有意な増加を認め、それは運動終了 60 分後まで続いた³⁹⁾。このように一過性の急性運動負荷により末梢血中の免疫担当細胞数が増加することについては一致した見解が得られているが、リンパ球機能の一つとしてのマイトジェンに対する幼若化能についてはさまざまな結果がこれまで報告されている。運動負荷直後に抑制される⁹⁾という報告がある一方、安静時と比べてほとんど変化がない⁴⁰⁾、あるいは上昇する⁴¹⁾という報告もみられ、一致した見解は得られていない。これらの相違は研究に用いた対象や運動負荷強度の違いによるものと考えられている。

(a) 一過性運動負荷に伴うリンパ球幼若化能の低下と血中乳酸レベル

運動負荷強度と相関することが知られている⁴²⁾血中乳酸レベルの上昇と運動負荷直後にみられる末梢血リンパ球の幼若化能低下とが関連することをわれわれはすでに *in vivo* 実験において確認するとともに、運動負荷直後の血漿乳酸レベルと同濃度の乳酸 (5.6~11.2 mM) と脾細胞を 24 時間 *in vitro* 培養後、PHA および Con A に対する幼若化能をみた場合、安静時レベルの血中乳酸濃度 (1.4 mM) と培養したものに比し脾細胞の幼若化能は有意に低下することを見いだしている³²⁾。この結果は一過性の急性運動負荷直後にみられる細胞性免疫能の低下の一因として血中乳酸濃度の上昇を示唆するものである。

(b) 一過性運動負荷に伴うリンパ球幼若化能の低下と血漿 PGE₂ 濃度

生体内で不飽和脂肪酸の一つであるアラキドン酸から合成される PGE₂ がリンパ球幼若化能に対して抑制的に働くことが知られている⁴³⁾。トレッドミルを用いてラットに一過性の急性運動を 1 時間負荷した場合、その直後に血漿 PGE₂ 濃度が安静時に比し約 7 倍にまで上昇

し、運動終了 60 分後になって安静時レベルまで低下した³²⁾。この結果は、運動負荷に伴う血漿 PGE₂ 濃度の上昇もまた運動負荷直後にみられるリンパ球幼若化能の低下をまねく一因であることを示唆するものであり、前述のごとく、VE がこの PGE₂ 産生を抑制することから、高 VE 食投与により血中の VE 濃度を上昇することにより、一過性の急性運動負荷直後にみられるリンパ球機能の低下を防止することが可能であるかもしれない。そこで、4 週間、ラットを高 VE (565 mg/kg) 食で飼育後、トレッドミルを用いて一過性の急性運動負荷を行ったところ、安静時からリンパ球幼若化能はコントロール食投与ラットに比し高く、運動負荷直後においてもリンパ球幼若化能の低下はまったくみられず、ほとんど安静時と同レベルの増殖能を維持していた。VE 自体が免疫賦活作用を有するため、この結果をすべて VE による PGE₂ 産生抑制によるものと解釈することはむずかしいが、少なくとも VE 添加食投与により一過性の急性運動負荷直後にみられるリンパ球機能の低下を防止できたことは意味があると思われる。

(c) 一過性運動負荷に伴うリンパ球幼若化能の低下と運動トレーニング

運動負荷に伴う骨格筋内での過酸化脂質の産生亢進が運動トレーニングを継続的に行うことにより抑制され、それが抗酸化酵素活性の上昇と関連することがすでに報告されている⁴⁴⁾。そこで、一過性の急性運動負荷直後にみられるリンパ球の機能低下についても運動トレーニングを継続的に行うことにより防止できる可能性が考えられる。ラットをトレッドミルにて 1 日当り 20 m/min、30 分間の運動トレーニングを毎週 5 日間、計 7 週間実施後、3 日間の安静日を置いて一過性の急性運動負荷を行った。その結果、運動トレーニングを継続的に行うことによっても運動負荷直後のリンパ球の機能低下を防止できることを見いだした。その際、一過性運動負荷に伴う血中乳酸レベルや PGE₂ 濃度の上昇が運動トレーニング群では対照群に比し有意に低いことを認めた。

(d) 一過性運動負荷に伴うリンパ球幼若化能の低下とグルタミン (Gln)

Parry-Billings ら⁴⁵⁾は一過性運動負荷直後のリンパ球の機能低下を運動負荷に伴う血漿グルタミン (Gln) 濃度の低下との関連から検索し、分岐鎖アミノ酸を多量に含む食餌を投与することにより運動負荷直後のリンパ球機能低下が防止できることを見だし、報告している。われわれも一過性の急性運動負荷直後に血漿ならびに骨格筋中の Gln 濃度が安静時に比し有意に低下することを見いだすとともに、3% Gln 添加食投与により運動負荷直後のリンパ球幼若化能ならびに NK 活性の低下が防止できることを見いだしている。その機序としては Gln

Fig. 5. Changes in cell cycle of splenic lymphocytes of rats fed control or Gln-supplemented diet after a treadmill exercise.

Splenic lymphocytes were isolated from rats before and after a treadmill exercise. Data shown are means from five rats. , G₀+G₁; , S; , G₂+M.

添加食投与により運動負荷直後の血漿 Gln 濃度の低下が防止されたことや末梢血リンパ球のマイトジェンに対する反応性の上昇が関与することを見いだした。さらに、S 期にある細胞の割合が増加していたことからマイトジェン刺激がなくとも Gln 添加食投与ラットの末梢血リンパ球の増殖能は高い状態にあることが示唆された (Fig. 5)。運動負荷前後における栄養補給の問題はスポーツ選手のみならず、一般人にとっても健康保持・増進を図るうえで重要な問題であり、今後さらに検討が必要である。

2) 運動トレーニングと細胞性免疫能

宿主細胞性免疫能に対する運動トレーニング効果については河野⁴⁶⁾らが1日2時間以上、週5日の運動を2年以上続けている運動選手について免疫能を測定し、それを運動習慣をもたない対照群の値と比較したところ、運動習慣をもつ者で末梢血リンパ球の PHA に対する幼若化能や単球のザイモザンに対する貪食能が有意に亢進していることを見だし、運動を習慣的に行うことにより免疫能亢進が誘導されることを報告している。Soppi らも6週間、運動を継続的に行うことにより末梢血リンパ球のマイトジェンに対する反応性が亢進することを認めており⁴¹⁾、運動トレーニングを継続的に行うことにより

リンパ球や単球機能亢進が誘導される点では現在まで一致した見解が得られている。

(a) 加齢に伴う細胞性免疫能低下に対する運動トレーニングの影響

最近、この運動トレーニングによる免疫能賦活作用を利用して加齢に伴う細胞性免疫能の低下を防止する試みが実験動物を用いて行われている。Pahlavani ら⁴⁷⁾はラットを用いてリンパ球の Con A および LPS に対する幼若化能や interleukin-2 (IL-2) 産生能について検討し、運動トレーニングを行うことにより加齢に伴う細胞性免疫能低下が安静群よりも小さくなることを見いだしている。われわれもまた老齢ラット (24 カ月齢) を 34°C の温水中で15分間、週5回、2~4週間遊泳させることにより、老齢ラットの低下した細胞性免疫能に対して運動トレーニングが如何なる影響をもたらすかについて検討した。その結果、免疫担当細胞の中で加齢に伴い最も顕著な低下を示す胸腺細胞の数的変化に対しては運動トレーニング効果はまったくみられなかったが、運動トレーニングを行うことにより老齢ラットの脾細胞数や肺マクロファージ数が若齢ラットのレベルまで回復することを見いだした⁴⁸⁾。脾細胞の PHA および Con A に対する幼若化能もまた若齢ラットに比し老齢ラットでは低い傾向にあったが、運動トレーニングにより若齢ラット運動群と同等の反応性を示すようになった。運動トレーニングによって老齢ラット脾リンパ球の T 細胞マイトジェンに対する反応性が改善されたメカニズムを運動トレーニングに伴う T 細胞サブセット率の変動から検討した。その結果、老齢ラット末梢血中のヘルパー (CD4⁺ CD8⁻) ならびにサプレッサー (CD4⁻ CD8⁺) T 細胞の割合が若齢ラットに比し著明に低下していることならびにヘルパー T 細胞とサプレッサー T 細胞比が若齢ラットに比し有意に高いことを認め、老齢ラットの T 細胞サブセットもまた高齢者における同様の変化を示していることを明らかにした (Fig. 6)。さらに、この老齢ラットに前述のごとく遊泳運動を行ったところ、末梢血中のヘルパーならびにサプレッサー T 細胞の割合が若齢ラットのレベルまで回復し、とくにサプレッサー T 細胞の回復は顕著であった。さらに、ヘルパー T 細胞とサプレッサー T 細胞の比率も若齢ラットレベルまで低下することを見いだしている。これらの結果から運動トレーニングにより加齢に伴い低下した細胞性免疫能は数的のみならず、その免疫細胞の反応性を含め質的に改善される可能性が示唆された。リンパ球以外の免疫細胞としてマクロファージがあるが、AM 膜表面の Fc レセプターを介したオプソニン化羊赤血球に対する貪食能もまた老齢ラットでは若齢ラットに比し低下しており、運動トレーニングを2週間行ってもほとんど AM 貪食能の改善を

Fig. 6. Proportions of CD4⁺CD8⁻ (A) and CD4⁻CD8⁺ (B) T-cells in PBL of young and old rats after swimming exercise for four weeks.⁽⁴⁰⁾

** $p < 0.01$ (Y vs O), *** $p < 0.001$ (Y vs O), ## $p < 0.01$ (O vs OE).

認めなかった。しかし、4週間継続して運動トレーニングを行うことによりAM食食能は若干の亢進を示し、脾細胞から産生されたマクロファージ活性化因子(MAF)に対しても若齢ラットと同程度の反応性を認めるまで回復することを見いだした。

3. 今後の展望

運動トレーニングを継続して行うことにより宿主免疫能はなんらかの影響を受けることは明らかであり、健康保持・増進を目標に宿主免疫能を指標として研究する際には栄養のみならず運動トレーニングを継続して行うことの重要性を本稿において強調したい。普段、運動をしていない人が運動を習慣的に始めようとした場合、一過性運動負荷直後にみられたごとく、運動開始初期には免疫細胞数の増加はみられるものの、それら機能は著明に低下することが想像される。しかし、それも高VE摂取等の栄養制御により防止することは可能であり、さらに運動を継続的に行うことにより宿主免疫能への運動トレーニング効果が期待できる。

現在まで、宿主免疫能を運動と栄養の両面から、しかも、同時に運動トレーニング効果をも含めて検討した研究はほとんどない。われわれはすでにラットを5~60%カゼイン食にて8週間飼育するとともに、水車式ケージ

内で飼育することにより自発的運動を行わせた場合の細胞性免疫能への影響について検討している。その結果、AMのオプソニン化羊赤血球に対する食食能やAMからのinterleukin-1 (IL-1) 産生が40%カゼイン食投与ラットの運動群において他の群に比し有意に亢進されることを見いだした⁽⁴¹⁾ (Fig. 7)。しかし、さらに高いタンパクレベルの60%カゼイン食群ではむしろ食食能は安静群において著明に低下し、また、運動トレーニングによってもAM機能の改善はほとんどみられなかった。この実験結果は、運動トレーニングを継続的に行うことにより宿主免疫能の亢進を図る際にはある程度の高タンパク食が望ましいが、しかし、過度のタンパク摂取はかえって宿主免疫能に対して悪影響をもたらす結果となり、そのうえ運動トレーニング効果も発揮されなくなることを意味している。

Fig. 7. Phagocytic activity of alveolar macrophages (AM) (A) and the percent increase of interleukin-1 (IL-1) production from AM by exercise training (B).⁽⁴¹⁾

S, Sedentary; E, Exercised. Values are means $\pm$ SD of four rats. * $p < 0.05$.

今後の超高齢化社会に対応していくためには適度な栄養摂取と適度な運動トレーニングにより宿主免疫能、とくに細胞性免疫能の改善を図ることが重要であり、今後この分野での研究の進展が望まれる。これら日常生活における健康保持・増進への取組みが“健やかな老後”を獲得する上での keystone であることを強調して最後の言葉としたい。

稿を終えるにあたり、奨励賞受賞の機会を与えていただいた日本栄養・食糧学会の皆様には心から感謝の意を表します。

なお、本研究を遂行できたのも、終始一貫してご指導いただきました岸野泰雄教授をはじめ教室員の方々、ならびに本学栄養学科諸先生のご指導の賜であり、ここに厚くお礼申し上げます。

文 献

- Gardner, I.D. : *Rev. Infect. Dis.*, 2, 801 (1980)
- Suskind, R.M. : *Malnutrition and Immune Response* (1977), Raven Press (New York)
- Eskola, J., Ruuskanen, E. and Soppi, M.K. : *Clin. Exp. Immunol.*, 32, 339 (1978)
- Chandra, R.K. : *Nutrition and Immunology* (1988), Alan R. Liss, Inc. (New York)
- Dubos, R., Lee, C.J. and Costell, R. : *J. Exp. Med.*, 130, 962 (1969)
- 森口 寛, 戸羽正道, 岸野泰雄 : 大豆タンパク質栄養研究会会誌, 6, 38 (1985)
- Chandra, R.K. and Kutty, K.M. : *Acta Paediatr. Scand.*, 69, 25 (1980)
- Watson, R.R. and Moriguchi, S. : *Life Sci.*, 44, 387 (1989)
- Bendich, A., Gabriel, E. and Machlin, L.I. : *Fed. Proc.*, 44, 934 (1985)
- Moriguchi, S., Sone, S. and Kishino, Y. : *J. Nutr.*, 113, 40 (1983)
- Moriguchi, S., Sone, S., Tachibana, K. and Kishino, Y. : *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, 29, 323 (1983)
- Sone, S., Moriguchi, S., Shimizu, E., Ogushi, F. and Tsubura, E. : *Cancer Res.*, 41, 2401 (1981)
- Moriguchi, S., Toba, M. and Kishino, Y. : *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, 35, 49 (1989)
- Patel, P.J. : *Infect. Immun.*, 32, 557 (1981)
- Gardner, I.D. and Remington, J.S. : *Infect. Immun.*, 16, 593 (1977)
- 森口 寛, 吉岡あや子, 戸羽正道, 岸野泰雄 : 体力研究, 65, 167 (1987)
- Fernandes, G. : *Pharmacol. Rev.*, 36, 123 S (1984)
- Meydani, S.N., Meydani, M., Verdon, C.P., Shapiro, A.C., Blumberg, J.B. and Hayes, K.C. : *Mech. Ageing Dev.*, 34, 191 (1986)
- Meydani, S.N., Barklund, M.P., Liu, S., Meydani, M., Miller, R.A., Cannon, J.G., Morrow, F.D., Rocklin, R. and Blumberg, J.B. : *Am. J. Clin. Nutr.*, 52, 557 (1990)
- Takeichi, N., Suzuki, K. and Kobayashi, H. : *Eur. J. Immunol.*, 11, 483 (1981)
- Moriguchi, S., Maekawa, K., Miwa, H. and Kishino, Y. : *Nutr. Res.*, 13, 1039 (1993)
- Moriguchi, S., Kobayashi, N. and Kishino, Y. : *J. Nutr.*, 120, 1096 (1990)
- Moriguchi, S., Kobayashi, N. and Kishino, Y. : *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, 35, 419 (1989)
- Moriguchi, S., Miwa, H., Okamura, M., Maekawa, K., Kishino, Y. and Maeda, K. : *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, 39, 451 (1993)
- Moriguchi, S., Oonishi, K. and Kishino, Y. : *FASEB J.*, 8, A273 (1994)
- Takeichi, N., Ba, D. and Kobayashi, H. : *Cell Immunol.*, 60, 181 (1981)
- 森口 寛, 岸野泰雄 : フリーラジカルの臨床, 7, 79 (1993)
- Demellawy, M.E. and Ridi, R.E. : *Mech. Ageing Dev.*, 62, 307 (1992)
- Reddy, B.S., Sugie, S. and Lowenfels, A. : *Cancer Res.*, 48, 7079 (1988)
- Thompson, H.J., Ronan, A.M., Ritacco, K.A., Tagliaferro, A.R. and Meeker, L.D. : *Cancer Res.*, 48, 2720 (1988)
- Cohen, L.A., Choi, K. and Wang, C.X. : *Cancer Res.*, 48, 4276 (1988)
- 森口 寛 : 臨床スポーツ医学, 8, 1037 (1991)
- Hedfors, E., Holm, G. and Ohnell, B. : *Clin. Exp. Immunol.*, 24, 328 (1976)
- Robertson, A.J., Ramesar, K.C., Potts, R.C., Gibbs, J. H., Browning, M.C., Brown, R.A., Hayes, P.C. and Swanson-Buck, J. : *J. Clin. Lab. Immunol.*, 5, 53 (1981)
- Landmann, R.M.A., Muller, F.B., Perini, C.H., Wesp, M., Erne, P. and Buhler, F.R. : *Clin. Exp. Immunol.*, 58, 127 (1984)
- Jimenez, M., Mohan-Kumar, T., Humbert, J.C., De Talence, N. and Buisine, J. : *Eur. J. Appl. Physiol.*, 55, 465 (1986)
- Ahlborg, B. and Ahlborg, G. : *Acta Med. Scand.*, 187, 241 (1970)
- Yu, D.T., Clements, J. and Pearson, C.M. : *Clin. Exp. Immunol.*, 28, 326 (1977)
- 森口 寛, 栢下 淳, 岡田 悟, 酒井 徹, 岸野泰雄 : 体力研究, 75, 144 (1990)
- Hanson, P.G. and Flaherty, D.K. : *Clin. Soc.*, 60, 225 (1981)
- Soppi, E., Varjo, P., Eskola, J. and Laitinen, L.A. : *J. Clin. Lab. Immunol.*, 8, 43 (1982)
- 駒井説夫, 本間聖康, 白石龍生, 上林久雄 : 体力科学, 38, 311 (1989)
- Goodwin, J.S., Messner, R.P. and Peake, G.T. : *J. Clin. Invest.*, 62, 753 (1978)
- 水沼俊美, 鍛冶川知子, 岸野泰雄 : 体力科学, 42, 69 (1993)
- Parry-Billings, M., Leighton, B., Dimitriadis, G.D., Vasconcelos, P.R.L. and Newsholme, E.A. : *Int. J. Biochem.*, 21, 419 (1989)
- 河野一郎 : 体力研究, 62, 61 (1986)
- Pahlavani, M.A., Cheung, T.H., Chesky, J.A. and Richardson, A. : *J. Appl. Physiol.*, 64, 1997 (1988)
- 森口 寛, 三輪仁美, 大西恵子, 岸野泰雄 : 運動生化学, 6, 102 (1994)
- Ueda, N., Kayashita, J., Moriguchi, S. and Kishino, Y. : *Nutr. Res.*, 10, 429 (1990)

(1994年8月8日受理)