

## 運動が免疫機能に及ぼす影響について

	大阪府立看護短期大学	喜多尾 浩 代
(共同研究者)	大 阪 市 立 大 学	山 田 尚
	筑 波 大 学	河 野 一 郎
	大 阪 市 立 大 学	田 中 喜代次
	同	桑 島 士 郎
	大阪府立看護短期大学	中 塘 二三生
	筑 波 大 学	松 田 光 生
	大 阪 市 立 大 学	前 田 如 矢

### **The Effects of Physical Exercise on Immune Function**

by

Hiroyo Kitao

*Osaka Prefectural College of Nursing*

Takashi Yamada

*Osaka City University*

Ichiro Kono

*University of Tsukuba*

Kiyoji Tanaka, Shiro Kuwajima

*Osaka City University*

Fumio Nakadomo

*Osaka Prefectural College of Nursing*

Mitsuo Matsuda

*University of Tsukuba*

Kazuya Maeda

*Osaka City University*

### **ABSTRACT**

The purpose of this investigation was to determine the relationship be-

tween physical training and host-defense mechanisms.

Untrained healthy subjects underwent 30-min acute exercise of moderate intensity corresponding to anaerobic threshold on a bicycle ergometer. Cellular immunity was examined prior to, immediately after, and 30-min after exercise.

Immediately after exercise a significant increase was observed in the number of white blood cell and granulocytosis.

OKT4-positive cell (helper/inducer) to OKT8-positive cell (suppressor/cytotoxic) ratio was reduced significantly, thereby implying that acute exercise suppresses B lymphocyte function.

Natural Killer-cell activity, however, increased immediately after exercise. This may indicate that exercise acutely stimulates both cytotoxicity to tumour cells and body's natural defensibility to virus.

We suggest that though various reactions on cellular immune function are brought about by acute exercise, host defense ability is maintained throughout and after exercise.

## 要 旨

健康の維持増進の一端を担う生体防衛機能に対し、運動が如何なる影響を与えるかは、重要な課題である。そこで、長期的運動継続による免疫機能の変化を観察するに先がけ、一過性の運動負荷が、細胞性免疫機能に及ぼす影響を検討した。

非鍛錬者に、無酸素性代謝閾値レベルを約15W上回る、30分間の運動を負荷した結果、末梢血中において、白血球数と顆粒球数の著明な増加が生じた。この運動負荷の際に、Tリンパ球のsubsetであるOKT4陽性リンパ球とOKT8陽性リンパ球の出現率の比は有意に低下し、Bリンパ球機能の抑制作用が疑われた。

一方、NK細胞に対する影響を検討した結果、NK細胞活性の有意な上昇が認められ、運動が腫瘍細胞やウイルス感染細胞の破壊と排除に、重要な意味を持つ可能性がある。

しかし、これらと逆の動きが運動終了後30分間の休息時に認められ、一過性の運動による免疫担

当細胞の応答は、一時的なものであり、安静時の生体防御能を維持する可能性が示唆された。

## 緒 言

運動が身体に及ぼす効果は、呼吸循環器系および内分泌代謝系から多数の研究がなされている。ところが、これまで運動による行動体力の向上を示す報告が多い一方、防衛体力に及ぼす効果に関する研究は少ない状況であり、一定の見解も得られていない。そのような情勢から、健康の維持増進効果の要因を探る上で、運動が免疫機能を中心とする生体防御能に及ぼす影響を検討することは、重要な課題であると思われる。

そこで筆者らは、先行研究において、習慣的に行われている運動が生体防御能に及ぼす影響を検討する目的で、鍛錬者と非鍛錬者の免疫機能を比較検討した。その結果、週に約5日、1日に約2時間のトレーニングを、1年以上継続している女子運動部員における、一部の細胞性免疫機能（単球貪食能とTリンパ球幼若化反応）が、同年齢代

の一般女子に比較して高まっていることを認められた<sup>7,8)</sup>.

しかし、マラソンランナーの安静時における免疫機能に関しては、白血球貪食能と殺菌能、Tリンパ球幼若化反応および抗体量に、一般人と差が認められないとする報告<sup>4,6)</sup>もあり、長期的運動継続の効果に関して、一定の成績を得るにいたっていない。

また、長期的運動負荷に対する生体防御能の反応を判断する上で、一過性の運動負荷における免疫機能の変化を観察することは重要であるが、これまでに検討された結果は、運動負荷条件の相異により一定していない<sup>13)</sup>。

そのため本研究では、運動と免疫機能の関係を解明する目的で、長期的運動による効果の観察に先がけ、一過性の有酸素性運動負荷が細胞性免疫機能に及ぼす影響を検討した。

## 方 法

30～35歳（平均年齢32歳）の健康成人男子のうち、日頃習慣的に運動を行っていない非鍛錬者5名を対象とした。

各被検者に対し、Monark社製の自転車エルゴメータを利用した多段階漸増負荷法（15 W/分、60 rpm）にて、運動負荷試験を行った。負荷試験の際に運動中の呼吸ガス諸量をガス分析装置（東レ製エアロビックセンサー）にて測定し、換気量の立ち上がり点と、酸素摂取量に対する換気量の比（ $\dot{V}_E/\dot{V}O_2$ ）の最低点とから、無酸素性代謝閾値（AT）を判定した。

後日、早朝空腹時に各人のAT水準を負荷強度で約15W上回る最大下自転車運動（90～105W）を、一過性の有酸素性運動として負荷した。

この運動負荷前安静時、負荷終了直後および負荷終了後30分間の休息時に採血を行い、EDTA加末梢血にて、血中乳酸、白血球数、白血球百分率、単球貪食能、リンパ球 subpopulation (Tcell,

Bcell, Tcell subset) およびナチュラルキラー (NK) 細胞活性を以下の方法により測定した。

乳酸は、酵素電極法に基づく Omron-Toyobo 製の lactate analyzer (HER-100) を用いて分析した。

末梢血白血球数は、抵抗検出型自動血球計数器 (Coulter 社製) にて、また白血球百分率は用手法により測定した。

単球貪食能は、0.25% ウシ血清アルブミン (Sigma 社製) 加 RPMI 1640 培養液中 ( $1 \times 10^6$  cell/ $\mu$ l) に生存する単球の、1時間の培養中における *saccharomyces cerevisiae* yeast 取り込み陽性率を、光学顕微鏡下で観察することにより測定した。

リンパ球 subpopulation は、OK シリーズ (Ortho 社製) (OKT 11, B 1, OKT 4, OKT 8) のモノクローナル抗体を用い、Spectrum III (Ortho 社製) によるフローサイトメトリー法により測定した。

また、NK 細胞活性は、ヒト慢性白血病患者由来 K562 細胞を標的細胞として、<sup>51</sup>Cr 遊離法にて測定した。

## 結 果

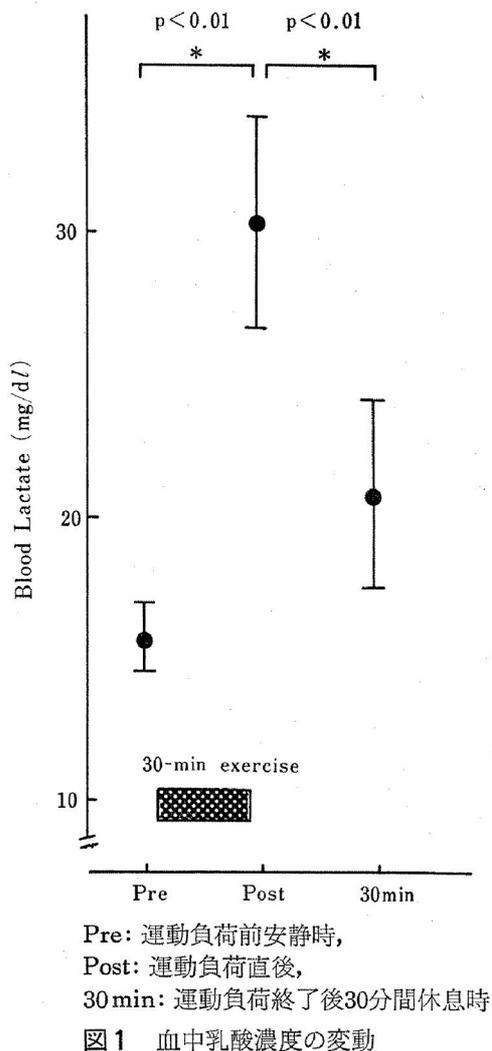
### • 血中乳酸濃度について

図1に運動負荷前と運動終了直後および、運動終了後30分間の休息時における血中乳酸濃度を示した。

運動前の安静時と比較して、運動負荷後の血中乳酸は有意に増加した ( $p < 0.01$ )。その後休息により有意に減少し ( $p < 0.01$ )、回復の兆しが認められたが、依然として運動前値より高値傾向を示した。

### • 末梢血白血球について

運動負荷による末梢血白血球、好中球、リンパ球、単球および好酸球の絶対数の変動を表1に示した。



末梢血白血球は、運動終了直後に有意な増加を示した後 (p<0.05), 30分間の休息時には有意に

減少し (p<0.05), 運動負荷前安静時の数にまで復している. この白血球数においてみられる変動と同様の反応が, 好中球, リンパ球, 単球および好酸球の絶対数において認められた.

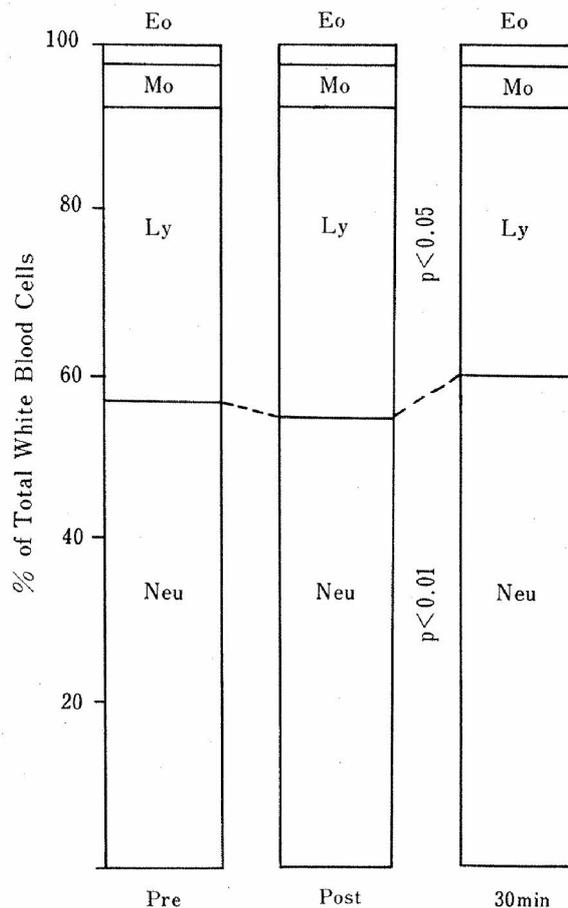


表1 運動負荷前後および負荷終了後休息時の白血球数, リンパ球数, 顆粒球数

	before exercise	immediately after exercise	30 min after exercise
WBC, $\times 10^3/\mu l$	$5.4 \pm 1.2$	$7.0 \pm 2.5$	$5.3 \pm 1.6$
Neutrophils, $\times 10^3/\mu l$	$3.1 \pm 0.7$	$3.8 \pm 1.0$	$3.2 \pm 0.8$
Lymphocytes, $\times 10^3/\mu l$	$1.9 \pm 0.4$	$2.7 \pm 1.1$	$1.8 \pm 0.7$
Monocytes, $/\mu l$	$248 \pm 45$	$327 \pm 82$	$245 \pm 45$
Eosinophils, $/\mu l$	$114 \pm 70$	$142 \pm 32$	$104 \pm 67$

\* p<0.05 \*\* p<0.01

しかし、白血球の百分率の変動においては、運動負荷終了直後に、リンパ球出現率(%)の増加傾向と、好中球出現率(%)の減少傾向を示すにとどまり、有意な変化は認められなかった。ただし運動終了後30分間の休息時のリンパ球出現率(%)は、運動終了直後と比較して有意な低値( $p < 0.05$ )、好中球出現率(%)は逆に有意な高値( $p < 0.01$ )を示した(図2)。

• 単球貪食能

単球の貪食率においては図3に示すごとく、一過性の運動負荷直後およびその後の休息による有意な変動は認められなかった。

• リンパ球 subpopulation

リンパ球の subpopulation の変動を観察したところ、運動負荷終了直後の OKT 11 陽性リンパ球(Eロゼットレセプター関連抗原)出現率は、安静時のそれと比較して有意な低値を示し( $p < 0.05$ )、30分間の休息後には、負荷前値に復する傾向が認められた。一方、B1 陽性リンパ球(B cell) 出現率においては、一過性の運動負荷によ

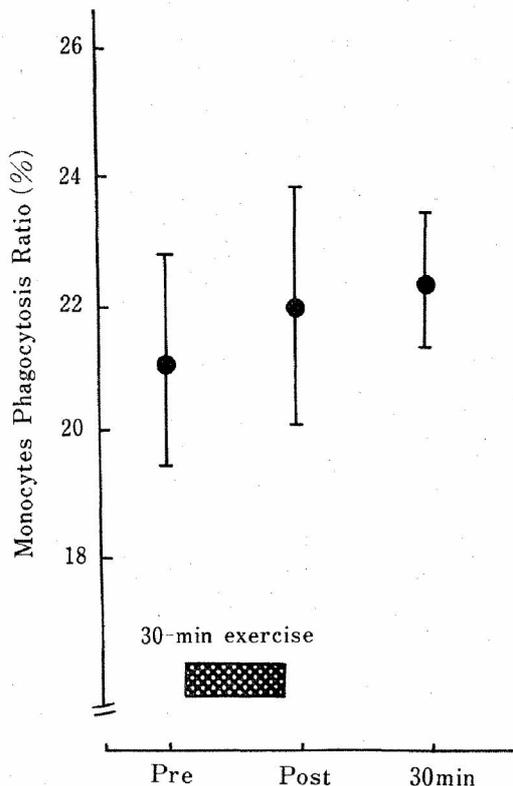


図3 一過性運動負荷による単球貪食率の変動

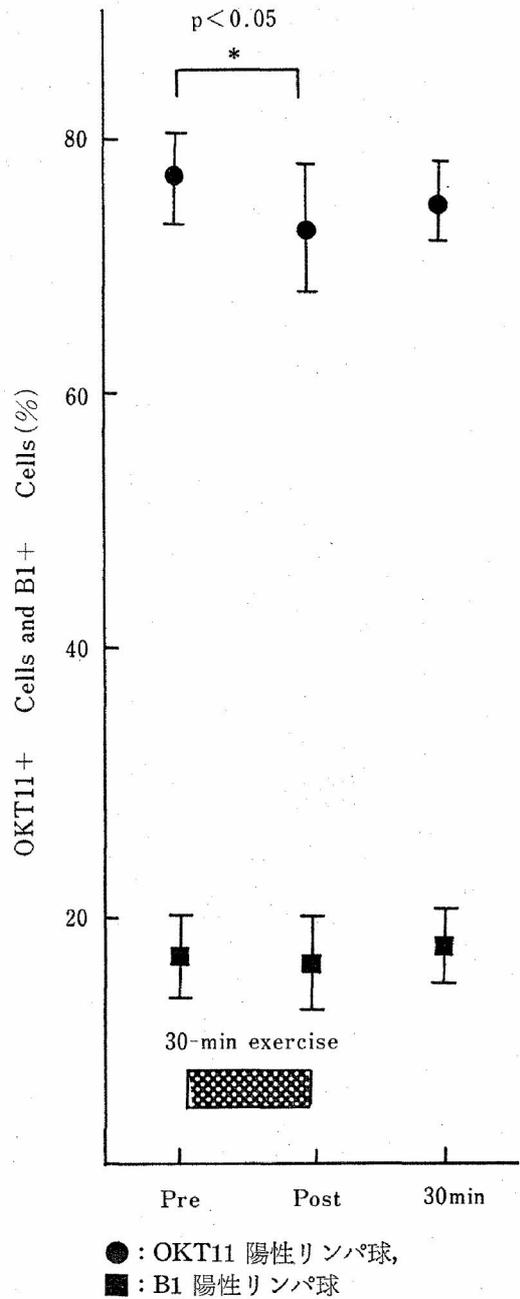


図4 OKT11 陽性リンパ球及び B1 陽性リンパ球出現率の変動

る有意な変化が認められなかった(図4)。

また、負荷終了直後の OKT 4 陽性(helper/inducer)リンパ球出現率が、運動負荷前値に比べて有意に低下した( $p < 0.05$ )。しかし、その後30分間の休息後には有意な増加を示した( $p < 0.01$ )(図5)。

一方、OKT 8 陽性(suppressor/cytotoxic)リンパ球出現率は、運動負荷終了直後に増加する傾向を示し、30分間の休息後には有意な減少を示し

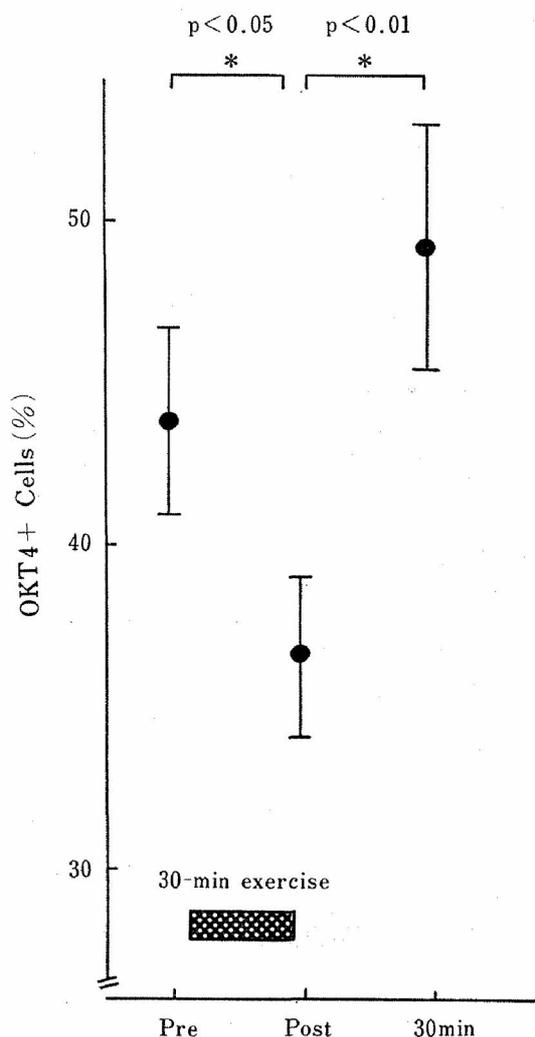


図5 OKT4 陽性リンパ球出現率の変動

た ( $p < 0.05$ ) (図6).

これらの細胞出現率の変化を明確にする、OKT4 陽性リンパ球出現率と OKT8 陽性リンパ球出現率との比 (OKT4+/OKT8+) は、運動負荷前値の  $1.69 \pm 0.34$  (mean  $\pm$  SD) から、負荷終了直後には  $1.33 \pm 0.28$  へと有意な低値を示した ( $p < 0.05$ ). そして30分間の休息後には、 $2.13 \pm 0.46$  にまで有意に上昇し ( $p < 0.01$ ), その値は、運動負荷前値と比較しても、有意な高値であった ( $p < 0.05$ ) (図7).

•NK 細胞活性

図8に示したNK細胞の活性は、運動負荷前値の  $17.8 \pm 2.1$  から、運動終了直後には  $22.7 \pm 4.7$  への上昇傾向が認められた。そして、その後休息により、 $10.3 \pm 3.5$  にまで有意に低下した

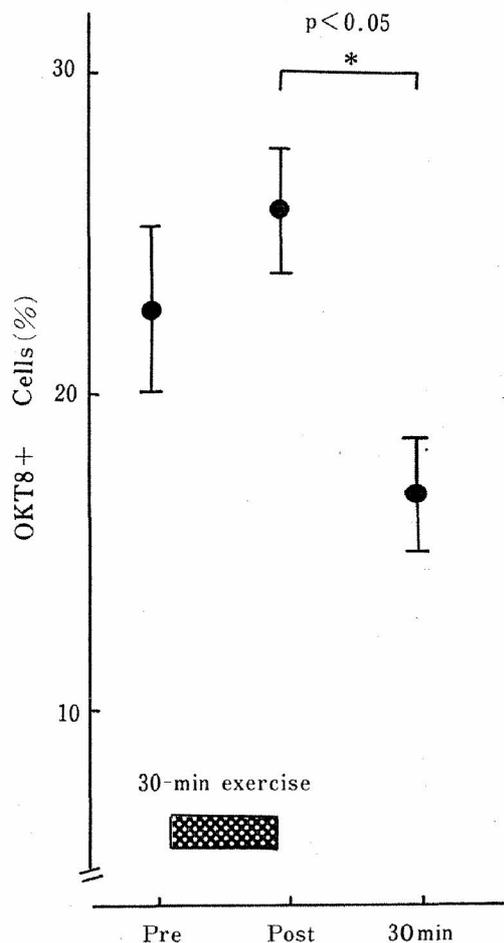


図6 OKT8 陽性リンパ球出現率の変動

( $p < 0.01$ ). なお、この休息後の活性値は、運動負荷前値と比較しても、有意な低値であった ( $p < 0.05$ ).

考 察

これまで長期にわたる運動習慣が、免疫機能において、どのように影響を及ぼすかを検討してきた<sup>7,8)</sup>. しかし、各人が習慣的に行う運動内容は、その継続時間、強度、頻度、種目などがつねには一定しないため、結果を断定する際には、諸条件を加味した上で、判断されなければならない。そこで本研究では、一過性の有酸素性運動を定量的に負荷し、急性運動負荷に伴う生体防御能について考察した。

本研究で被検者に負荷した運動は、各人のAT水準を約15W上回る強度での、30分間の自転車

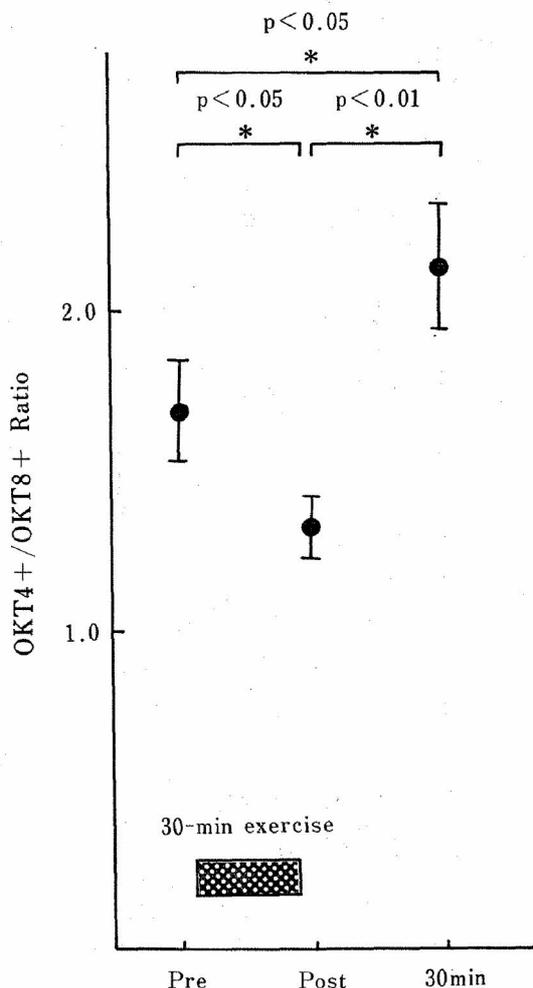


図7 OKT4/OKT8 陽性リンパ球出現比

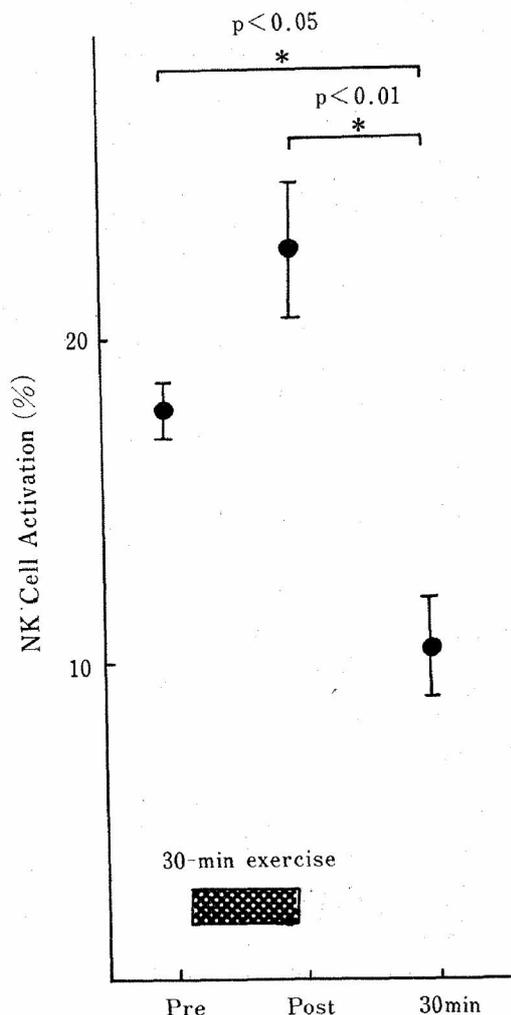


図8 Natural Killer 細胞活性の変動

運動であった。しかし、その際の血中乳酸濃度は、運動終了時には著しく上昇し、30分間の休息後にも、安静時水準にまで回復していないことが明らかとなった。このことから、本研究における運動負荷は、生体の代謝機構に対し、十分なストレスを与えたことが示唆される。

この運動負荷時に、末梢血白血球数の著明な増加が認められ、これまでの報告と一致した<sup>9)</sup>。Busse<sup>2)</sup>らは、exhaustion にいたるトレッドミル走で、また Hanson<sup>5)</sup>らは、8マイル走 (13km/時間) 程度の運動により顆粒球増多を報告しているが、本研究のAT水準をわずかに上回る程度の自転車運動においても、同様の顆粒球増加が認められた。その理由の一つとして、運動がもたらす catecholamine レベルの上昇による脾臓プールか

らの白血球動員や、cortisol レベルの上昇による骨髄プールからの顆粒球動員が考えられる。しかし、運動負荷により増加した白血球数は、30分間の休息後に運動前値に復しており、その反応は一過性のもので、速やかに回復することが明らかとなった。

さらにこの白血球の変動を百分率でみたところ、運動負荷による好中球出現率 (%) のわずかな減少と、リンパ球出現率 (%) の増加傾向が認められたが、有意な変動は生じなかった。しかし、その後30分間の休息時には好中球 (%) の有意な増加が生じ、運動前値を上まわる傾向が認められ、逆にリンパ球 (%) においては有意な減少が生じ、これも運動前値を下まわる傾向を示した。

これらの変化を示した白血球細胞の中で、最も原始的かつ基本的な生体防御機構の一つとして重要な役割を果たしている単球が行う異物貪食の能力変動を検討したが、本研究において、貪食率は変化しなかった。このことから、鍛錬者の単球貪食能は、非鍛錬者より優れているという報告<sup>7,8)</sup>があるにもかかわらず、一過性の運動では影響を受けないことが明らかとなった。

また、絶対数において表1に示すごとく運動負荷により増加傾向を示したリンパ球の subpopulation について検討したところ、B1陽性リンパ球出現率の変化は明らかでないが、OKT 11陽性リンパ球出現率は、運動終了直後有意に低下している。OKT 11陽性リンパ球を T cell とみなすと、一過性の運動で T cell 減少が生じ、これは従来の報告と同傾向である<sup>3,6,12,14)</sup>。

この結果から、リンパ球数の増加は、T cell, B cell 以外のリンパ球である Null cell の増加によることが示唆された。その理由として、epinephrine などの交感神経刺激剤投与後に non T cell の増加を認める報告<sup>11)</sup>があることならびに、副腎皮質ホルモンを投与することで T cell が減少することが知られていること<sup>10)</sup>も上げられる。すなわち、本研究のリンパ球 subpopulation の変動は、運動負荷が生体に対してストレスとして働いた結果、血清 cortisol や epinephrine ならびに norepinephrine 濃度が上昇したことにより生じた可能性が示唆される。

さらに T リンパ球の subset の検討を加えると、OKT 4陽性リンパ球と OKT 8陽性リンパ球の出現率は、篠沢<sup>12)</sup>らの報告と同じ結果を得た。この結果をより明瞭にするために、両リンパ球出現率の比を算出すると、運動負荷終了時に有意な低下を示した。このことから、一過性運動により、B cell が担当する抗体産生能を一時的に低下させる可能性がある。しかし、この一時的な変動によ

って、血中抗体量が変化するか否かについては、今後の検討が必要である。また、このような OKT 4陽性リンパ球出現率の低下は、B cell の絶対数の増加に対し、免疫能を調整するための相対的变化であると篠沢<sup>12)</sup>らはしているが、真相は明らかではない。

NK 細胞活性について、Brahmi<sup>11)</sup>らは、 $\dot{V}O_2$  max の一過性運動での有意な上昇を報告しており、本研究における運動負荷終了直後の一時的な上昇を示す結果と一致した。この NK 細胞は、腫瘍細胞やウイルス感染細胞を攻撃し、癌発生ならびにウイルス感染の初期に、それらを破壊排除する働きがあるとされている。このことから、一過性の運動負荷により、腫瘍細胞障害性やウイルス感染への自然抵抗性の一時的増強があることが推察される。

このような、運動終了直後に生じた反応と相反する反応が、運動終了後30分間の休息時に生じたことは興味深く、この変動は、B cell 抗体産生能の活性化および、発癌やウイルス感染に対する抵抗性に直接関係があるのか、または一過性の運動によって生じた変動に対する一時的リバウンド現象であるのかは、今後の問題と考える。しかし、いずれにしても生体は、肉体的ストレスに暴露された場合にも、さまざまな免疫担当細胞が働き合い、防御機能の恒常性を保つようみうけられる。

## 結 論

AT 水準をわずかに上回る強度での一過性運動により、白血球が血中へ動員された。この白血球のなかでも、リンパ球の増加について検討した結果、Null cell の増加が寄与していることが示唆された。

また、T リンパ球 subset の動きから、B cell の抗体産生能は、運動負荷によって一時的に低下する可能性がある。逆に NK 細胞活性は上昇傾向

を示し、腫瘍細胞やウイルス感染細胞の障害性が一時的に増強することが推察された。

しかし、一過性の運動負荷による免疫機能の変動と、鍛錬者における非特異的細胞性免疫機能の上昇との関係は不明であるため、今後、一過性の運動負荷における生体防御機能の全体的かつ経時的な観察と共に、長期的トレーニングによる影響を縦断的に検討する必要がある。

#### 文 献

- 1) Brahmi, Z., Thomas, J.E., Park, M., and Dowdeswell, I.R.G.; The effect of acute exercise on natural killer-cell activity of trained and sedentary human subjects. *J. Clin. Immunol.*, **5** : 321—328 (1985)
- 2) Busse, W.W., Anderson, C.L., Hanson, P.G., et al; The effect of exercise on the granulocyte response to isoproterenol in the trained athlete and unconditioned individual. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **65** : 358—364 (1980)
- 3) Eskola, J., Soppi, E., Viljanen, K., et al; Effect of sport stress on lymphocyte transformation and antibody formation. *Clin. Exp. Immunol.*, **32** : 339—345 (1978)
- 4) Green, R.L., Kaplan, S.S., Rabin, B.S., Stanitski, C.L., and Zdziarski, U.; Immune function in marathon runners. *Annals of Allergy*, **47** : 73—75 (1981)
- 5) Hanson, P.G. and Flaherty, D.K; Immunological responses to training in conditioned runners. *Clin. Science*, **60** : 225—228 (1981)
- 6) Hedfords, E., Holm, G., and Ohnell, B.; Variations of blood lymphocytes during work studied by cell surface markers, DNA synthesis and cytotoxicity. *Clin. Exp. Immunol.*, **24** : 328—335 (1976)
- 7) 喜多尾浩代, 松田光生, 芳賀脩光, 福島秀夫, 河野一郎; 習慣的な運動が免疫機能に及ぼす影響, *体力科学*, **36** : 217—220 (1987)
- 8) 河野一郎ら; 運動と免疫能, *体力研究*, **62** : 61—64 (1986)
- 9) 三浦直宏, 石井直人, 渡辺浩二, 下河内真理, 吉岡直彦, 大成浄志; 運動が免疫機能に及ぼす影響について, *臨床スポーツ医学*, **4** : 446—450 (1987)
- 10) 永倉俊和; 気管支喘息の交感神経機能の研究 (第一編) Acetyl choline 吸入時の血清 Dopamin  $\beta$ -Hydroxylase 活性の変動について, *アレルギー*, **28** : 355—362 (1979)
- 11) 渋谷 温; 気管支喘息児の運動負荷によるリンパ球 subpopulation と血漿 cyclic-AMP (adenosine monophosphate), 血清 cortisol および dopamine- $\beta$ -hydroxylase の変動, *小児科臨床*, **36** : 86—90 (1983)
- 12) 篠沢 隆, 渋谷 温; 運動負荷によるTリンパ球 subsets の変動, *臨床免疫*, **17** : 589—592 (1985)
- 13) Simon, H.B.; The immunology of exercise, *JAMA*, **16** : 2735—2738 (1984)
- 14) Steel, C.M., Evans, J., and Smith, M.A.; Physiological variation in circulating Bcell: Tcell ratio in man. *Nature*, **247** : 387—392 (1974)