

氏 名 (本籍)	鈴 木 耕太郎 (栃 木 県)		
学 位 の 種 類	博 士 (学 術)		
学 位 記 番 号	博 乙 第 2339 号		
学位授与年月日	平成 20 年 1 月 31 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当		
審 査 研 究 科	人間総合科学研究科		
学 位 論 文 題 目	自発走運動による血中抗体濃度上昇の要因		
主 査	筑波大学教授	学術博士	西 平 賀 昭
副 査	筑波大学教授	博士 (医学)	田 神 一 美
副 査	筑波大学准教授	理学博士	武 政 徹
		博士 (医学)	
副 査	筑波大学教授	博士 (医学)	澁 谷 彰

論 文 の 内 容 の 要 旨

「運動は感染症に対する抵抗力を高めるか？」という問いに対して、運動誘発性血中抗体濃度上昇という現象に焦点を絞り、この現象が明らかに感染への抵抗力発揮に関係していることがヒトや動物実験で明らかになってきた。しかし、どのような調節の結果としてこの現象が生じているのかについては、これまで全く考慮されてこなかった。血中の抗体濃度は、抗体の産生、または、分解の双方により調節を受けて一定に保たれていると考えられる。そこで本研究では、自発走運動を負荷し、破傷風トキソイドというわが国のどこでも手に入れることができる抗原を用いて、運動誘発性血中抗体濃度上昇を再現させる実験系を構築し、そのメカニズムを抗体の産生と分解の双方から検討している。以下、各章毎にその概要を述べる。

第三章では、自発走運動による血中抗体濃度の上昇を破傷風トキソイドを用いた実験モデルを作って検討することである。まず、抗原の投与量を定めるために破傷風トキソイドの至適投与量について検討し、0.375 µg/kg を得ている。次に、マウスに自発走運動を負荷すると、血中抗体濃度が、追加免疫後に自発運動をさせていないマウスよりも、急激に上昇することが認められた。本研究の結果は、破傷風トキソイドを用いた実験モデルでも、自発走運動負荷によって血中抗体濃度が上昇すること（運動誘発性血中抗体濃度上昇）を確認し、自発走運動が、これまでに知られている他の抗原と同様に破傷風トキソイドに対する体液性免疫をも修飾していることが示されている。

第四章では、運動誘発性血中抗体濃度上昇を、抗体産生細胞、総 B 細胞と関連づけて検討することであった。つまり、運動誘発性血中抗体濃度上昇は総 B 細胞数の増加に基づくものなのか、それとも脾臓リンパ球中の数パーセントを占めるに過ぎない特異抗体産生細胞密度の上昇に基づくものなのかについて検討し、以下の結果を得ている。

本研究の結果、実験期間中の脾臓リンパ球中に占める総 B 細胞数の割合は、運動群と非運動群との間に有意な差は認められていない。しかし、脾臓リンパ球中の抗体産生細胞の密度は実験開始から 32 日目、追加免疫後 6 日目に有意な上昇が認められている。研究課題 1 の結果である、運動誘発性血中抗体濃度上昇は「総 B 細胞数の増加」ではなく、抗原特異的な抗体産生細胞密度の上昇に由来する可能性を示唆するもので

ある。また、副次的な抗体産生細胞密度の調節要因として脾臓組織中のエンケファリン（デルタオピオイド）受容体の遺伝子発現量を RT-PCR 法で測定したが、決定的な証拠とはなっていない。

第五章では、研究課題 1 の結果である実験開始から 32 日目、追加免疫後 6 日目に確認された運動誘発性血中抗体濃度上昇を抗体の分解の観点から検討している。血中抗体濃度がピークになる 32 日目に放射性同位体を標識したマウス IgG (^{125}I -IgG) を投与し、血中の放射能の減衰と体内分布とを測定している。

この実験の結果、運動群の血中 ^{125}I -IgG の減衰が遅延していた。つまりマウス IgG が保護されている可能性があることを見出した。また、 ^{125}I -IgG の体内分布は、非運動群に比較して運動群の肝臓で有意に高い値を示し、24 時間後でも同様である。

これらの結果は、運動誘発性血中抗体濃度上昇の少なくとも一つの要因は、血中 IgG の分解の遅延によるものであり、これには肝臓が特異的に関与していることが示されている。

第六章では、血中 IgG の保護の要因を検討するために、同じ実験モデルを用いて肝臓から抽出された抗体の量を計測し、免疫組織染色による臓器内の抗体の所在を確認し、肝臓の抗体保護機能に関わる受容体である FcRn の責任遺伝子のベータ-2-ミクログロブリン ($\beta 2\text{m}$) の遺伝子発現量を RT-PCR 法で測定している。

この実験の結果、肝臓から抽出された Total IgG と破傷風特異的 IgG の量は運動群で高まり、免疫組織染色の結果、運動群の肝臓で IgG のスポットがより多く確認されている。また、運動群では肝臓の血管内皮細胞内で IgG を保護する FcRn 受容体の $\beta 2\text{m}$ 遺伝子の発現量が高まっていることが確認されている。

これらの実験から、肝臓の血管内皮細胞は IgG を保護し、自発走運動はこの遺伝子発現の調節を介して運動群の血中抗体濃度を調節している可能性のあることを示唆するものである。

本研究では、運動誘発性血中抗体濃度上昇に焦点を当て、自発走運動による抗体濃度上昇モデルの作出（第三章）、抗体産生細胞密度の測定（第四章）、 ^{125}I -IgG を用いた血中 IgG の体内分布と減衰（第五章）、肝臓による抗体の保護と関連遺伝子（第六章）の動向について検討した結果、以下の知見が得られている。

運動誘発性血中抗体濃度上昇という現象は、脾臓リンパ球中の抗体産生細胞密度の上昇、肝臓に分布する血管の内皮細胞の抗体保護作用による血中抗体の分解の遅延によって生じる現象である。これらはマウスに負荷した自発走運動という共通で唯一の要因に起因する結果であることを示している。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文では、自発走運動を負荷し、破傷風トキシイドというわが国のどこでも手に入れることができる抗原を用いて、運動誘発性血中抗体濃度上昇を再現させる実験系を構築し、そのメカニズムを抗体の産生と分解の双方から検討している。その結果、破傷風トキシイドを用いた実験モデルでも、自発走運動負荷によって血中抗体濃度が上昇すること（運動誘発性血中抗体濃度上昇）を確認し、自発走運動が、これまでに知られている他の抗原と同様に破傷風トキシイドに対する体液性免疫をも修飾していることを明らかにしている。さらに、運動群の血中 ^{125}I -IgG の減衰が遅延していた。つまりマウス IgG が保護されている可能性があることを確認している。また、 ^{125}I -IgG の体内分布は、非運動群に比較して運動群の肝臓で有意に高い値を示し、24 時間後でも同様であった。これらの結果は、運動誘発性血中抗体濃度上昇の少なくとも一つの要因は、血中 IgG の分解の遅延によるものであり、これには肝臓が特異的に関与していることを見出している。

本論文の一連の研究課題を通じて運動誘発性血中抗体濃度上昇という現象は、脾臓リンパ球中の抗体産生細胞密度の上昇、肝臓に分布する血管の内皮細胞の抗体保護作用による血中抗体の分解の遅延によって生じる現象であることを明らかにしている点が学位論文審査委員会において高く評価された。しかし自発運動がどのようなメカニズムをたどって血中抗体濃度上昇を引き起こすかの詳細なことは今後の問題として残され

ているが、このことは本論文の価値を少しも損なうものではないことが確認された。

よって、著者は博士（学術）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。