

継続的運動が中高年者の末梢血リンパ球サブセットに与える影響

小泉佳右¹⁾ 木村文律²⁾ 秋本崇之³⁾
 赤間高雄⁴⁾ 熊井康こ⁵⁾ 田中宏暁⁶⁾
 石津政雄⁷⁾ 久野譜也⁸⁾ 河野一郎⁹⁾

EFFECTS OF LONG-TERM EXERCISE TRAINING ON PERIPHERAL LYMPHOCYTE SUBSETS IN ELDERLY SUBJECTS

KEISUKE KOIZUMI, FUMINORI KIMURA, TAKAYUKI AKIMOTO, TAKAO AKAMA, YASUKO KUMAI,
 HIROAKI TANAKA, MASAO ISHIZU, SHINYA KUNO and ICHIRO KONO

Abstract

The purpose of the present study was to investigate the effects of long-term exercise training on immune function in elderly individuals. This study was conducted on 27 sedentary subjects including 7 males and 20 females aged 66.1 ± 4.2 yrs. (range of 60 to 77 yrs.) who participated in a 12-month exercise program. The subjects attended the exercise program 4.4 ± 1.7 times per month. Peripheral blood samples were taken prior to, and at 5 and 12 months during the exercise training program. Each lymphocyte subset (natural killer: NK, T, cytotoxic T: Tc, helper T: Th, memory-Th and NKT) count in the samples was measured using flow cytometry. Results indicated that NK and Tc cell counts were not significantly altered. Whereas, T and Th cell counts were significantly elevated after 12 months, and memory-Th and NKT cell counts were significantly elevated after 5 and 12 months of exercise training. These results suggest that long-term exercise training may be a stimulus to increase and/or maintain immune function in elderly individuals.

(Jpn. J. Phys. Fitness Sports Med. 2003, 52 Suppl : 193~202)

key word : aged, training, exercise, lymphocyte subsets

I. 緒 言

日本では高齢化社会を迎え、高齢者の健康の保

持が社会的に求められている。高齢者では加齢に伴い免疫機能が低下し、ウイルスなどの感染に対する抵抗力も低下する^{1~3)}。高齢者の免疫機能

¹⁾ 東京学芸大学大学院連合学校教育学研究所
〒184-8501 東京都小金井市貫井北町4-1-1

²⁾ 筑波大学大学院体育科学研究科
〒305-8574 茨城県つくば市天王台1-1-1

³⁾ 東京大学大学院総合文化研究科生命環境科学系
〒135-8902 東京都目黒区駒場3-8-1

⁴⁾ 日本女子体育大学
〒157-8565 東京都世田谷区北烏山8-19-1

⁵⁾ 国立スポーツ科学センター
〒115-0056 東京都北区西が丘3-15-1

⁶⁾ 福岡大学スポーツ科学部運動生理学研究室
〒814-0133 福岡県福岡市城南区七隈8-19-1

⁷⁾ 大洋村役場
〒311-2193 茨城県鹿嶋郡大洋村大字汲上2415-5

⁸⁾ 筑波大学先端学際領域研究センター
〒305-8577 茨城県つくば市天王台1-1-1

⁹⁾ 筑波大学体育科学系
〒305-8574 茨城県つくば市天王台1-1-1

The United Graduate School of Education, Tokyo Gakugei University

Doctoral Program of Health and Sport Sciences, The University of Tsukuba

Department of Life Sciences, Graduate School of Arts and Sciences, The University of Tokyo

Japan Women's College of Physical Education

Japan Institute of Sports Sciences

Department of Health and Sports Science, Fukuoka University

The Village Office of Taiyo

Center for Tsukuba Advanced Research Alliance, The University of Tsukuba

Institute of Health and Sports Sciences, The University of Tsukuba

異常の特徴として, 非自己抗原に対する免疫応答の低下や自己免疫現象の増加が挙げられる⁴⁾. 65歳以上ではインフルエンザ様疾患や肺炎による死亡率が急増すると報告されており⁵⁾, 高齢者における免疫機能異常は感染症による健康障害の危険性を高める要因と考えられる.

一方で, 運動は免疫機能に影響を及ぼすことが知られている. 高強度運動を長時間行った後は免疫抑制状態に陥る⁶⁾. 適度な運動を行った場合は, 免疫機能が高まると考えられており⁷⁻⁹⁾, 中等度の強度で継続的に運動を行うと, 免疫機能が向上する可能性が示されている^{10,11)}. この免疫機能に対する運動の効果が高齢者でも認められれば, 低下した高齢者の免疫機能を適度な継続的運動によって向上させることができる可能性がある.

免疫機構に関与する主要な細胞の一つとして, リンパ球が挙げられる. リンパ球は白血球のサブセットであり, 末梢血やリンパ節などに存在し, 生体の全身的な免疫応答に関与している. リンパ球は, CD分類(Cluster of Differentiation)と呼ばれる細胞表面に表出する蛋白抗原により更に細かく分類され, その機能も異なる. 免疫機能は生体の恒常性を維持するために, リンパ球サブセットなどが補完的に作用している.

これまで, 中高年者を対象とした, 運動トレーニングがリンパ球サブセットに与える影響について調査した研究は少ない. Crist et al.¹²⁾は, 高齢女性を対象とし, 16週間の有酸素系のトレーニングを行った群と非トレーニング群を比較したとこ

ろ, トレーニング群で安静時のNK細胞活性が高かったことを示した. 一方で Nieman et al.¹¹⁾は, 高齢女性に対し, 中強度の持久性運動トレーニングを12週間実施したところ, natural killer (NK)細胞, T細胞, helper T(Th)細胞及び cytotoxic T(Tc)細胞にトレーニング前後で変化が認められなかったと報告している. 現在のところ, 運動トレーニングが高齢者のリンパ球サブセットに及ぼす影響について一定した所見は得られていない. またこれまでの研究では6カ月以下の検討が多く¹¹⁻¹³⁾, 運動トレーニングによる効果を明確に示すために, さらに長期間観察する必要がある.

そこで本研究では, 中高年者による12カ月間の継続的な運動が, リンパ球サブセットに与える影響について検討することを目的とした.

II. 方 法

A. 対 象

運動習慣のない60~77歳の中高年者27名(男性7名, 女性20名)を対象とした. 対象者の身体的特性については, Table 1に示した. 実験期間を通じて, 対象者の体重について統計的に有意な変動はみられなかった. トレーニングプログラムを開始するに当たって, 対象者に事前に主旨などを説明し参加の同意を得たうえで, メディカルチェックを行った. なお, 本研究は東京大学大学院生命環境科学系倫理委員会の承認を得た.

B. トレーニング内容

対象者は1999年10月から週2日の運動教室に参

Table 1. Physical characteristics of subjects.

Group	n	Age (year)	Height (cm)	Weight (kg)		
				before	5 months	12 months
Male	7	68.0 ± 2.9	162 ± 7	62.1 ± 5.1	62.1 ± 5.5	62.9 ± 5.4
Female	20	65.4 ± 4.3	152 ± 4	55.8 ± 6.6	54.9 ± 6.2	55.1 ± 6.3
Total	27	66.1 ± 4.2	154 ± 7	57.5 ± 6.9	56.7 ± 6.8	57.1 ± 7.0

Age and height of each subject were measured before exercising. Weight was measured before, 5 months after and 12 months after exercising. Values are mean ± SD.

加し、そのうち1日は主としてレジスタンス運動を行い、もう1日は主として持久性運動を行った。

レジスタンス運動を主とした日では、レジスタンス運動と、自転車エルゴメータによるペダリング運動を行った。レジスタンス運動は、インナーサイ、ローイング、スクワット、トランクカール、チェストプレス、バックエクステンション、アブドミナルシットアップの計7種目であった。連続して10回行える負荷の重量(10RM)で10回を1セットとし、各1セット行った。運動強度は1カ月ごとに再検討し、改めて設定した。ペダリング運動は、推定最大心拍数(220-年齢)の50~60%で30分間行った。一方、持久性運動を主とした日には、音楽に合わせたステップエクササイズ、ボールや鉄アレイ様の重りを用いた体操、ストレッチングを行った。双方の教室ともに、1回の教室時間は60~90分間であった。

トレーニングに先立ち、1人で安全にトレーニングをできるようになるまで、指導員が器具の使用方法及び運動姿勢等の留意点について直接指導した。その後は指導員の監視下でトレーニングを行った。対象者は、トレーニングをする前に体重、体脂肪、血圧を測定し、その日の体調が良好であることを確認してトレーニングを行った。

なお、運動トレーニングの効果を調査する目的で、トレーニング開始前及び開始12カ月後において、自転車エルゴメータによる漸増負荷試験を10.15 W/minの漸増率で行った。Tanaka et al.¹⁴⁾の方法により、運動中の心拍数と収縮期血圧の二重積(double product(DP))を測定し、DPが急激に増加する負荷強度(DP break point(DPBP))を被験者の体重あたりに換算し算出した(DPBP/kg)。

C. 測定項目および血液分析

トレーニング開始前(1999年7月)、開始5カ月後(2000年3月)及び12カ月後(2000年10月)の時点で、対象者より安静時静脈血を肘静脈から採取した。

採取した末梢血を、2本のEDTA-2K加採血

管に4℃にて保存した。そのうち1本を、(株)江東微生物研究所に依頼し、多項目血球分析装置(SE-9000, シスメックス製, 神戸)を用いた白血球数及び白血球分画の測定に使用した。リンパ球数は、白血球数と白血球分画との積により算出された。もう1本を、フローサイトメトリーによるリンパ球分画の分析に使用した。検体を波長の異なる3標識(fluorescein isothiocyanate(FITC), allophycocyanin(APC), phycoerythrin(PE))の蛍光モノクローナル抗体と混和した。本研究では、1検体につき2組の抗体の組み合わせを用いた。その組み合わせは、(1)FITC標識抗ヒトCD3抗体(DAKO製, Glostrup, Denmark), APC標識抗ヒトCD56抗体(Coulter製, Marseille, France), PE標識抗ヒトCD161抗体(Becton Dickinson Immunocytometry Systems製, CA, U.S.A.), (2)FITC標識抗ヒトCD45RO抗体(Becton Dickinson Immunocytometry Systems製), APC標識抗ヒトCD4抗体(Coulter製), PE標識抗ヒトCD8抗体(ニチレイ製, 東京)であった。リンパ球分画の計測を、フローサイトメーター(FACScalibur, Becton Dickinson Immunocytometry Systems社製)を用いて行った。

リンパ球数とリンパ球分画との積により各リンパ球の細胞数を算出した。測定項目は、CD3⁻CD56⁺細胞数(NK細胞数), CD3⁺細胞数(T細胞数), CD4⁺CD8⁻細胞数(Th細胞数), CD4⁻CD8⁺細胞数(Tc細胞数), CD4⁺CD45RO⁺細胞数(memory-Th細胞数), CD3⁺CD161⁺細胞数(NKT細胞数)の6項目であった。

D. 統計

各測定値は、全被験者の平均値±標準偏差で示した。DPBP/kgの運動トレーニング前後の比較にはpaired t-検定を行った。血液指標の経時的変化については一元配置分散分析を行い、有意差が認められた場合にはTukey法による多重比較を行った。有意水準は5%未満とした。

Ⅲ. 結 果

全被験者の運動教室出席頻度は4.4±1.7回/月

であった。そのうち、レジスタンス運動を主とした日では 2.2 ± 1.0 回/月、持久性運動を主とした日では 2.3 ± 0.9 回/月であった。DPBP/kgは、トレーニング開始前及び開始12カ月後でそれぞれ 0.82 ± 0.28 W/kg, 0.93 ± 0.25 W/kgであり、開始前に比べ開始12カ月後に有意な増加を示した($p < 0.01$)。

白血球数 (Fig. 1) は、運動トレーニング開始前、開始5カ月後及び12カ月後でそれぞれ $5890 \pm 1290/\mu\text{l}$, $5770 \pm 1430/\mu\text{l}$, $5780 \pm 1280/\mu\text{l}$ であり、有意な変動は認められなかった。リンパ球数 (Fig. 2) は、トレーニング開始前、開始5カ月後及び12カ月後でそれぞれ $2170 \pm 557/\mu\text{l}$, $2150 \pm$

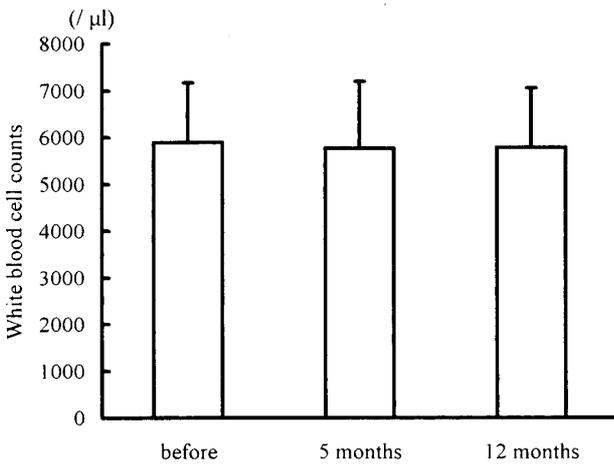


Fig. 1. Changes in white blood cell counts before, 5 months after and 12 months after exercising. Values are mean \pm SD.

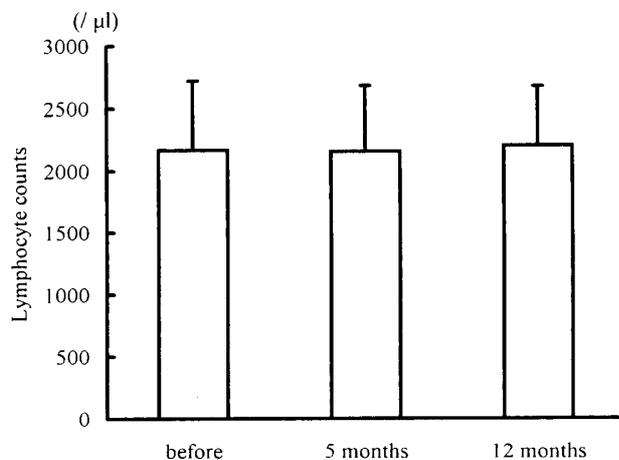


Fig. 2. Changes in lymphocyte counts before, 5 months after and 12 months after exercising. Values are mean \pm SD.

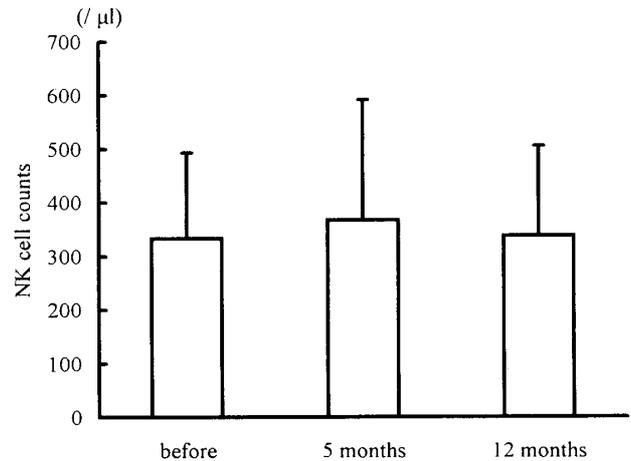


Fig. 3. Changes in natural killer (NK) cell counts before, 5 months after and 12 months after exercising. Values are mean \pm SD.

$552/\mu\text{l}$, $2200 \pm 476/\mu\text{l}$ であり、有意な変動は認められなかった。

リンパ球サブセットのうち、NK細胞数 (Fig. 3) は、トレーニング開始前、開始5カ月後及び12カ月後でそれぞれ $333 \pm 159/\mu\text{l}$, $367 \pm 224/\mu\text{l}$, $338 \pm 168/\mu\text{l}$ であり、有意な変動は認められなかった。

T細胞数 (Fig. 4) は、トレーニング開始前、開始5カ月後及び12カ月後でそれぞれ $1180 \pm 542/\mu\text{l}$, $1230 \pm 426/\mu\text{l}$, $1457 \pm 298/\mu\text{l}$ であり、開始前に比べ開始12カ月後に有意な増加を示した($p < 0.05$)。Th細胞数 (Fig. 5) は、トレーニング開始前、開始5カ月後及び12カ月後でそれぞれ $797 \pm$

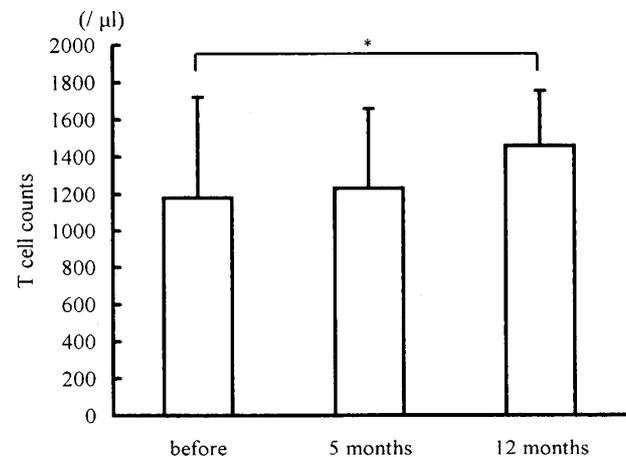


Fig. 4. Changes in T cell counts before, 5 months after and 12 months after exercising. Values are mean \pm SD. *; $p < 0.05$.

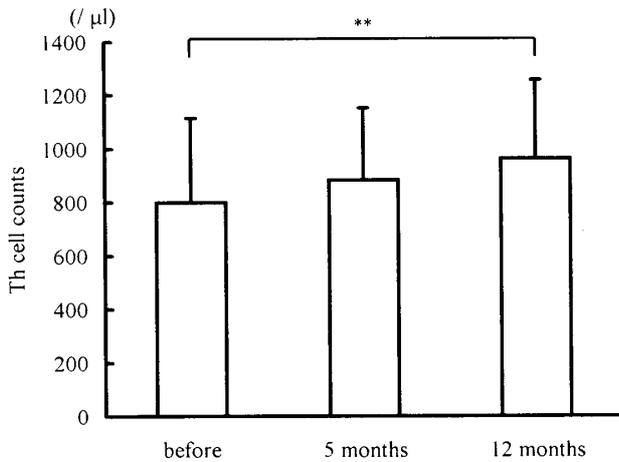


Fig. 5. Changes in helper T (Th) cell counts before, 5 months after and 12 months after exercising. Values are mean \pm SD. ** ; $p < 0.01$.

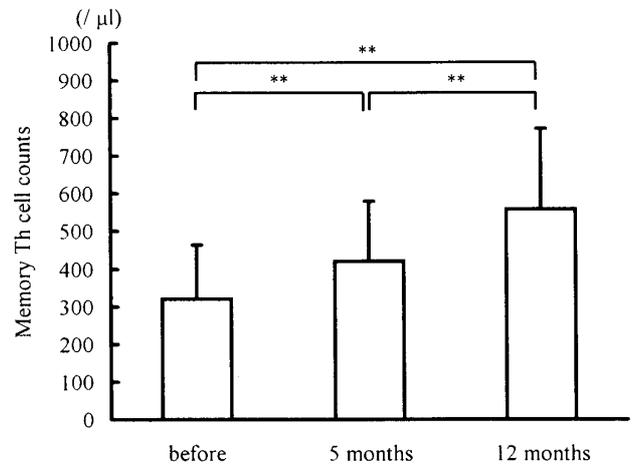


Fig. 7. Changes in memory-Th cell counts before, 5 months after and 12 months after exercising. Values are mean \pm SD. ** ; $p < 0.01$.

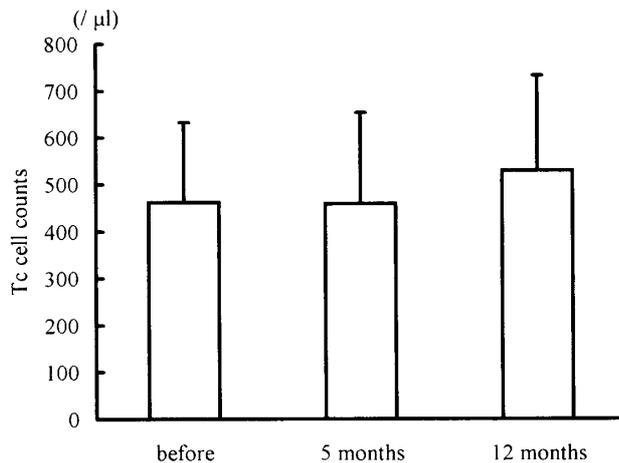


Fig. 6. Changes in cytotoxic T (Tc) cell counts before, 5 months after and 12 months after exercising. Values are mean \pm SD.

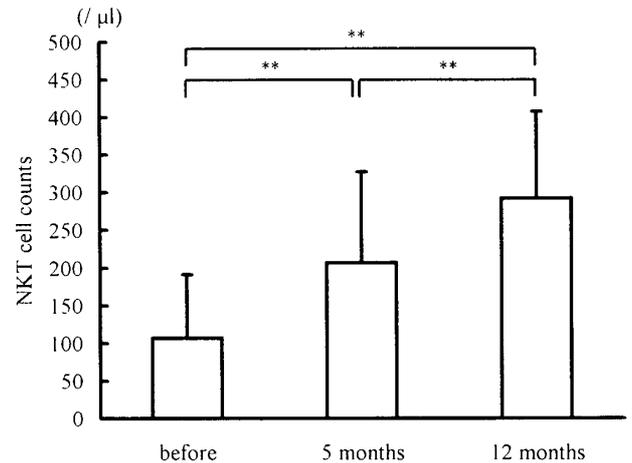


Fig. 8. Changes in NKT cell counts before, 5 months after and 12 months after exercising. Values are mean \pm SD. ** ; $p < 0.01$.

316/ μ l, 881 \pm 271/ μ l, 962 \pm 294/ μ l であり, 開始前に比べ開始12カ月後に有意な増加を示した ($p < 0.01$). Tc 細胞数 (Fig. 6) は, トレーニング開始前, 開始5カ月後及び12カ月後でそれぞれ461 \pm 171/ μ l, 458 \pm 195/ μ l, 528 \pm 203/ μ l であり, 有意な変動は認められなかった. memory-Th 細胞数 (Fig. 7) は, トレーニング開始前, 開始5カ月後及び12カ月後でそれぞれ321 \pm 144/ μ l, 421 \pm 159/ μ l, 558 \pm 214/ μ l であり, 開始前に比べ開始5カ月後及び12カ月後に有意な増加を示した (いずれも $p < 0.01$). また開始5カ月後に比べ12カ月後に有意な増加を示した ($p < 0.01$).

NKT 細胞数 (Fig. 8) は, トレーニング開始前,

開始5カ月後及び12カ月後でそれぞれ107 \pm 85.0/ μ l, 206 \pm 121/ μ l, 292 \pm 116/ μ l であり, 開始前に比べ開始5カ月後及び12カ月後に有意な増加を示した (いずれも $p < 0.01$). また開始5カ月後に比べ12カ月後に有意な増加を示した ($p < 0.01$).

IV. 考 察

本研究では, 中高年者における継続的な運動トレーニングが免疫機能に及ぼす影響を, リンパ球サブセットに着目して検討した. その結果, NK 細胞数及び Tc 細胞数に変化は認められなかったが, T細胞数, Th 細胞数, memory-Th 細胞数及

び NKT 細胞数は有意に増加した。

運動トレーニングにおける体力指標として、DPBP/kg を算出した。DPBP は心筋酸素需要の急増する負荷強度であり、乳酸性作業閾値と近似し、有酸素能力の指標と成り得ることが報告されている¹⁴⁾。本研究では、運動トレーニング前後で有意に増加したことから、履行した運動トレーニングの有効性が示唆された。

Fietta et al.¹⁵⁾ は、25~45、46~65、66~100歳の各年代において、リンパ球サブセット細胞数に男女差はないと報告している。本研究では対象者数が少ないため、男女に分けずに一括して解析した。今回の結果で運動トレーニング後に有意な増加のみられた各リンパ球サブセットについては、性別で分類してもそれぞれで同様の傾向を示し、また、トレーニング後に増加した者の率は男女で有意な差がなかった。従って、今回観察された運動トレーニングによるリンパ球サブセットの変化は男女ともに同様に起こっていると考えられる。

運動により NK 細胞活性は変化することが示されており、この変化は NK 細胞数の変動に由来すると報告されている^{16,17)}。また、加齢とともに NK 細胞数の減少¹⁰⁾及び NK 細胞活性の低下^{4,18~20)}が生じることも報告されている。若年者を対象とした研究では、運動トレーニングが NK 細胞機能の向上に効果を示すことが知られている^{10,21~27)}。従って、高齢者の運動トレーニングが NK 細胞に与える影響は興味深く、短期間の研究ながらいくつか報告されている。Crist et al.¹²⁾ は高齢女性に16週間の持久性運動トレーニングを実施させたところ、NK 細胞活性が向上したことを報告している。しかし、Bermon et al.²⁸⁾ の報告では、16名の高齢者に8週間の筋力トレーニングを行わせたが、NK 細胞数の変化は認められなかった。Nieman et al.¹¹⁾ の研究でも、高齢女性に最大心拍数の60%強度の歩行運動を12週間継続して運動トレーニングを行わせたが、NK 細胞活性は有意に変化しなかった。この理由として彼らは、免疫系が変化を示すためにはトレーニング期間が短かったとしている。しかし、高齢者を対象として6カ月間の持久性運動トレーニングを行

った Woods et al.¹³⁾ の報告でも、NK 細胞数に変化は認められなかった。このように、高齢者の NK 細胞は運動トレーニング前後で変化しないと論じるものが多く、今回の結果もこれらを支持した。

本研究は12カ月間の縦断的検討であったが、コントロール群をおけなかったため12カ月間の加齢による細胞数変化を評価することができなかった。従って、12カ月間の運動トレーニングが中高年者の NK 細胞数を維持するため有効かどうかは不明である。この点を検討するために、更なる追跡調査または比較コントロール群を設定して観察しなければならない。

T細胞全体の細胞数も、加齢に伴い低下することが示されている^{29~31)}。この変化は、T細胞の増殖器官である胸腺の加齢に伴う退縮によると考えられる^{32,33)}。若年者の持久性運動トレーニングによる変化を検討したものの^{10,23,34~36)}では、これまでにT細胞数が増加するという報告はみられない。高齢者の持久性運動トレーニングにおける調査においても、Shinkai et al.²⁹⁾ が高齢ランナーと運動習慣のない高齢者を比較したが、T細胞数に有意な差はなかった。Woods et al.¹³⁾ の報告でも、中等度の自転車ペダリング運動を週3回の頻度で6カ月間継続させたが、T細胞数に有意な変化はなかった。高齢女性に12週間の歩行運動トレーニングを行わせたNieman et al.¹¹⁾ も有意な変化を認めていない。

本研究では、運動トレーニング開始12カ月後でT細胞数は有意に増加した。増加した要因の一つとして、レジスタンス運動による影響を考慮することができる。レジスタンス運動は筋損傷や炎症を誘発しやすい。炎症反応が起こると、活性化したマクロファージが interleukin (IL)-1 を産生することで Th 細胞を刺激するため、IL-2 などの T 細胞分化促進因子の分泌が亢進すると考えられる。本研究ではレジスタンス運動を施行しており、その影響が反映された可能性がある。また先行研究で、高齢者を対象とした8週間のレジスタンス運動トレーニングでは有意な変化は認められなかった²⁸⁾ という報告に対し、本研究ではより長期

的な検討を行うことにより、運動トレーニングの有効性を示すことができたと考えられる。

本研究では、Th細胞数及びmemory-Th細胞数に運動トレーニング前後で有意な増加が示された。特にmemory-Th細胞数の顕著な増加が認められた。従って、memory-Th細胞の選択的な増加により、Th細胞数の増加に反映された可能性が考えられる。

高齢者では、memory-Th細胞の割合が増加することが、数多く報告されている^{37~41)}。加齢による増加の原因としてMackall et al.⁴¹⁾は、時間的な側面から高齢者の生活経験による抗原への遭遇機会、生理的因子から胸腺萎縮によるnaive細胞産生の低下、という2点を推察している。本研究ではmemory-Th細胞の数が顕著に増加しているため、運動トレーニングの関与が考えられる。

運動トレーニングがmemory-Th細胞に与える影響については、不明な点が多い。これまで運動トレーニングにより増加したという報告はみられない。一過性運動でCD45RO⁺表出細胞は増加することが若年者^{42,43)}及び高齢者³⁸⁾を対象として明らかになっている。しかしその理由として、熱ストレスの影響とするもの⁴²⁾や、B細胞活性増強の補助的作用の影響とするもの⁴³⁾などがあり、一致した見解が得られていない。本研究の結果は、運動トレーニングによる効果を示すものであり、その機序を解明するうえで、一つの手がかりと成り得る。

T細胞はTh細胞及びTc細胞に大別され、その機能も異なる。Th細胞はB細胞の活性化を促進し、Tc細胞は特定の抗原を表出する細胞を破壊する機能を持つ。memory-Th細胞は、Th細胞の一種であり、再び同じ抗原が生体に侵入した際、特異的T細胞の増殖やB細胞の抗体産生細胞への分化をより迅速に促進させる機能を有するとされている⁴⁴⁾。

病原体に対して迅速に活性化するmemory-Th細胞数の増加は、免疫機能を向上させる可能性がある。増加したmemory-Th細胞は、同一の抗原認識を持つ細胞が選択的に増加したのか、あるいは多くの異なる抗原認識を持つ細胞が増加したの

かは不明である。運動トレーニングにより増加したmemory-Th細胞が、高齢者の免疫機能に及ぼす効果については、今後の検討を要する。

Ferguson et al.⁴⁵⁾は、86~92歳の高齢者のリンパ球サブセットを測定して追跡調査したところ、測定時期から2年以上生存した群のほうが非生存群よりもTh細胞数が多く、Tc細胞が少なかったことを報告している。今回の研究で運動トレーニングがTh細胞数を増加させたことは、高齢者の長寿につながる可能性があり、大変興味深い。

NKT細胞は近年特定された細胞であるため、運動によるNKT細胞の変動を観察した報告はない。近年になり、Miyaji et al.⁴⁶⁾およびDelaRosa et al.⁴⁷⁾によって、加齢に伴うNKT細胞の減少が示されている。

NKT細胞は、1型Th細胞が分泌するinterferon(IFN)- γ や2型Th細胞が分泌するIL-4を分泌し、細胞性かつ液性免疫応答の調節に関与している。また、自己免疫疾患⁴⁸⁾、細菌感染症⁴⁹⁾、腫瘍⁵⁰⁾などの疾病との関連も報告されている。加齢に伴い自己免疫現象は増加するが、自己免疫疾患ではNKT細胞は減少していることが報告されている⁵¹⁾。今回、中高年者が運動トレーニングを行うことによってNKT細胞数が顕著に増加したことから、加齢に伴う免疫系の調節機能低下も継続的なトレーニングによって改善する可能性が示されたと考えられる。

以上のことから、中高年者による12カ月間の運動トレーニングの継続が、本研究で測定したリンパ球サブセットの各細胞数の維持又は増加に有効であることが示唆された。一方で、リンパ球全体の細胞数は不変であった。従って、何らかの細胞の減少が推測されるが、B細胞が減少したのか、前駆細胞の分化の亢進に伴い未分化細胞が減少したのかは本研究では調査されなかった。B細胞については、定期的に運動を行う60歳以上の被験者は比較対象群よりも低値であったという報告³¹⁾があるが、12週間の歩行運動トレーニングを行った高齢女性群と比較対象群との間に有意な差がない報告¹¹⁾もあり、一致した見解は得られていない。成熟細胞の増減に伴う各サブセットの免

疫応答能の変化も含め, 今後さらに精査すべき必要がある。

V. 結 論

本研究では, 継続的な運動が中高年者のリンパ球サブセットに与える影響を検討した。運動習慣のない27名の中高年者を対象とした被験者は, レジスタンスないし持久性運動を行う運動教室に12カ月間継続して参加した。教室への参加頻度は 4.4 ± 1.7 日/月であった。運動トレーニング開始前, 開始5カ月後及び12カ月後に末梢血を採取し, リンパ球サブセットの各細胞数を測定した。その結果, NK細胞数及びTc細胞数には統計的な変化はみられなかったが, T細胞数及びTh細胞数はトレーニング開始12カ月後に, memory-Th細胞数及びNKT細胞数は5カ月後及び12カ月後に有意な増加を示した。本研究の結果は, 継続的な運動トレーニングが高齢者の免疫機能の改善に有効である可能性を示している。このことは高齢化社会を迎えて重要な意味を持つ。また, 継続的な運動トレーニングは加齢以外の要因で低下した免疫機能の回復にも役立つ可能性が推察される。運動トレーニングが免疫機能を改善することにより, 感染症や自己免疫疾患, 腫瘍などの発症率の低下に寄与する可能性も考えられる。継続的な運動トレーニングによる免疫機能の改善については今後も検討していく予定である。

本研究は, 文部科学省科学技術振興調整費の補助を受けて, successful aging in Taiyo(SAT)プロジェクトの一部として行われたものである。

(受理日 平成15年3月13日)

参 考 文 献

- 1) Monto, A. S. Viral respiratory infections in the community: epidemiology, agents, and interventions. *Am. J. Med.*, (1995), **99**, 6B24S-6B27S.
- 2) Houston, M. S., Silverstein, M. D., and Suman, V. J. Risk factors for 30-day mortality in elderly patients with lower respiratory tract infection. *Arch. Intern. Med.*, (1997), **157**, 2190-2195.
- 3) Taylor, M. E., and Aboppenheim, B. Hospital-acquired infection in elderly patients. *J. Hospital Infect.*, (1998), **38**, 245-260.
- 4) Lesourd, B. M., and Meaume, S. Cell-mediated immunity changes in aging: relative importance of cell subpopulation switches and of nutrition factors. *Immunol. Lett.*, (1994), **40**, 235-242.
- 5) 河野一郎, 秋本崇之, 赤間高雄, トレーニング科学研究会編 加齢とトレーニング, 初版, 加齢に伴う身体諸機能の変化, 朝倉書店, 東京, (1999), 20-24.
- 6) Woods, J. A., Davis, J. M., Smith, J. A., and Nieman, D. C. Exercise and cellular innate immune function. *Med. Sci. Sports Exerc.*, (1999), **31**, 57-66.
- 7) Shephard, R. J., Verde, T. J., Thomas, S. G., and Shek, P. Physical activity and the immune system. *Can. J. Sports Sci.*, (1991), **16**, 163-185.
- 8) Nieman, D. C. Exercise, upper respiratory tract infection, and the immune system. *Med. Sci. Sports Exerc.*, (1994), **26**, 128-139.
- 9) Nieman, D. C., Johanssen, L. M., Lee, J. W., and Arabatzis, K. Infectious episodes in runners before and after the Los Angeles Marathon. *J. Sports Med. Physical Fitness*, (1990), **30**, 316-328.
- 10) Shore, S., Shinkai, S., Rhind, S., and Shephard, R. J. Immune responses to training: how critical is training volume?. *J. Sports Med. Phys. Fitness*, (1999), **39**, 1-11.
- 11) Nieman, D. C., Henson, D. A., Gusewitch, G., Warren, B. J., Dotson, R. C., Butterworth, D. E., and Nehlsen-Cannarella, S. L. Physical activity and immune function in elderly women. *Med. Sci. Sports Exerc.*, (1993), **25**, 823-831.
- 12) Crist, D. M., Mackinnon, L. T., Thompson, R. F., Atterbom, H. A., and Egan, P. A. Physical exercise increases natural cellular-mediated tumor cytotoxicity in elderly women. *Gerontology*, (1989), **35**, 66-71.
- 13) Woods, J. A., Ceddia, M. A., Wolters, B. W., Evans, J. K., Lu, Q., and McAuley, E. Effects of 6 months of moderate aerobic exercise training on immune function in the elderly. *Mech. Ageing Dev.*, (1999), **109**, 1-19.
- 14) Tanaka, H., Kiyonaga, A., Terao, Y., Ide, K., Yamauchi, M., Tanaka, M., and Shindo, M. Double product response is accelerated above the blood lactate threshold. *Med. Sci. Sports Exerc.*, (1997), **29**, 503-508.
- 15) Fietta, A., Merlini, C., Santos, C. D., Rovida, S., and Grassi, C. Influence of aging on some specific and nonspecific mechanisms of the host defense system in 146 healthy subjects. *Gerontol.*, (1994), **40**, 237-245.
- 16) Palmo, J., Asp, S., Dagaard, J. R., Richter, E. A., Klokke, M., and Pedersen, B. K. Effect of eccentric exercise on natural killer cell activity. *J. Appl. Physiol.*, (1995), **78**, 1442-1446.
- 17) Nieman, D. C., Miller, A. R., Henson, D. A., Warren, B. J., Gusewitch, G., Johnson, R. L., Davis, J. M., But-

- terworth, D. E., and Nehlsen-Cannarella, S. L. Effects of high- vs moderate-intensity exercise on natural killer cell activity. *Med. Sci. Sports Exerc.*, (1993), **25**, 1126-1134.
- 18) Rabinowich, H., Goses, Y., Reshef, T., and Klajman, A. Interleukin-2 production and activity in aged humans. *Mech. Ageing. Dev.*, (1985), **32**, 213-216.
- 19) Mysliwska, J., Mysliwski, A., and Witkowski, J. Age-dependent decline of natural killer and antibody-dependent cell mediated cytotoxicity activity of human lymphocytes is connected with decrease of their acid phosphatase activity. *Mech. Ageing. Dev.*, (1985), **31**, 1-11.
- 20) Vitale, M., Zamai, L., Neri, L., Galanzi, A., Facchini, A., Pana, R., Cataldi, A., and Papa, S. The impairment of NK function in the healthy aged is due to postbinding deficient mechanisms. *Cell Immunol.*, (1992), **145**, 1-10.
- 21) Nieman, D. C., Nehlsen-Cannarella, S. L., Markoff, P. A., Balk-Lamberton, A. J., Yang, H., Christon, D. B. W., Lee, J. W., and Arabatzis, K. The effects of moderate exercise training on natural killer cells and acute upper respiratory tract infections. *Int. J. Sports Med.*, (1990), **6**, 467-473.
- 22) Ferry, A., Picard, F., Duvallet, A., Weill, B., and Rieu, M. Changes in blood leucocyte populations included by acute maximal and chronic submaximal exercise. *Eur. J. Appl. Physiol.*, (1990), **59**, 435-442.
- 23) Rhind, S. G., Shek, P. N., Shinkai, S., and Shephard, R. J. Effects of moderate endurance exercise and training on in vitro lymphocyte proliferation, interleukin-2 (IL-2) production, and IL-2 receptor expression. *Eur. J. Appl. Physiol.*, (1996), **74**, 348-360.
- 24) Pedersen, B. K., Tvede, N., Christensen, L. D., Klarlund, K., Kragbak, S., and Halkjaer-kristensen, J. Natural killer cell activity in peripheral blood of highly trained and untrained persons. *Int. J. Sports Med.*, (1989), **10**, 129-131.
- 25) Shephard, R. J., and Shek, P. N. Exercise, aging immune function. *Int. J. Sports Med.*, (1995), **16**, 1-6.
- 26) Nieman, D. C. Exercise immunology: Practical applications. *Int. J. Sports Med.*, (1997), **18**, S91-S100.
- 27) Shephard, R. J., Rhind, S., and Shek, P. N. Exercise and immune system: natural killer cells, interleukins and related responses. *Sports Med.*, (1994), **18**, 340-369.
- 28) Bermon, S., Philip, P., Ferrari, P., Candito, M. and Dolisi, C. Effect of a short-term strength training programme on lymphocyte subsets at rest in elderly humans. *Eur. J. Appl. Physiol.*, (1999), **79**, 336-340.
- 29) Shinkai, S., Kohno, H., Kimura, K., Komura, T., Asai, H., Inai, R., Oka, K., Kurokawa, Y., and Shephard, R. J. Physical activity and immune senescence in men. *Med. Sci. Sports Exerc.*, (1995), **27**, 1516-1526.
- 30) 原田 進, 原田泰子, 加治木章, 北原義也, 高本正祇, 石橋凡雄, 免疫能の加齢による変化 第1報 末梢血リンパ球サブセットについて, *医療*, (1993), **47**, 479-485.
- Harada, S., Harada, Y., Kajiki, A., Kitahara, Y., Takamoto, M., and Ishibashi, T. The change of immune capacity with aging I. On the peripheral blood lymphocyte subsets. *Iryo*, (1993), **47**, 479-485 (in Japanese)
- 31) 巖 紅, 黒岩 中, 田中宏暁, 進藤宗洋, 清永 明, 永山在明, 運動習慣者の免疫機能の変化(1) 中高齢運動習慣者の免疫担当細胞の変動, *臨床スポーツ医学*, (2000), **17**, 467-472.
- 32) Hirokawa, K., Utsuyama, M., Katsura, Y., and Sado, T. Influence of age on the proliferation and peripheralization of thymic T cells. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, (1988), **112**, 13-21.
- 33) Hirokawa, K., Utsuyama, M., Kasai, Y., Kurashima, C., Ishijima, S., and Zeng, Y. X. Understanding the mechanisms of the age changes of thymic function to promote T cell differentiation. *Immunol. Lett.*, (1994), **40**, 269-277.
- 34) Tvede, N., Steensberg, J., Baslund, B., Halkjaer-Kristensen, J., and Pedersen, B. K. Cellular immunity in highly trained elite racing cyclists during periods of training with high and low intensity. *Scand. J. Med. Sci. Sports*, (1991), **1**, 163-166.
- 35) Pizza, F. X., Flynn, M. G., Sawyer, T., Brolinson, P. G., Starling, R. D., and Andres, F. F. Run training versus cross-training: effect of increased training on circulating leukocyte subsets. *Med. Sci. Sports Exerc.*, (1995), **27**, 355-362.
- 36) Nehlsen-cannarella, S. L., Neiman, D. C., Balk-Lamberton, A. J., Markoff, P. A., Chritton, D. B. W., Gusewitch, G., and Lee, J. W. The effect of moderate exercise training on immune response. *Med. Sci. Sports Exerc.*, (1991), **23**, 64-70.
- 37) Miller, R. A. The aging immune system: primer and prospectus. *Science*, (1996), **273**, 70-74.
- 38) Shinkai, S., Konishi, M., and Shephard, R. J. Aging, exercise, training, and immune system. *Exerc. Immunol. Rev.*, (1997), **3**, 68-95.
- 39) Ceddia, M. A., Price, E. A., Kohlmeier, C. K., Evans, J. K., Lu, Q., McAuley, E., and Woods, J. A. Differential leukocytosis and lymphocyte mitogenic response to acute maximal exercise in the young and old. *Med. Sci. Sports Exerc.*, (1999), **31**, 829-836.
- 40) Sakata-Kaneko, S., Wakatsuki, Y., Matsunaga, Y., Usui, T., and Kita, T. Altered Th1/Th2 commitment in human CD4+ T cells with ageing. *Clin. Exp. Immunol.*, (2000), **120**, 267-273.
- 41) Mackall, C. L., Fleisher, T. A., Brown, M. R., Andrich, M. P., Chen, C. C., Feuerstein, I. M., Horowitz, M. E., Magrath, I. T., Shad, A. T., Steinberg, S. M., Wexler, L. H., and Gress, R. E. Age, thymopoiesis, and CD4+ T-lymphocyte regeneration after intensive chemotherapy. *N. Engl. J. Med.*, (1995), **332**, 143-149.

- 42) Gannon, G. A., Rhind, S., Shek, P. N., and Shephard, R. J. Naive and memory T cell subsets are differentially mobilized during physical stress. *Int. J. Sports Med.*, (2002), **23**, 223-229.
- 43) Gabriel, H., Schmitt, B., Urhausen, A., and Kindermann, W. Increased CD45RA⁺ CD45RO⁺ cells indicate activated T cells after endurance exercise. *Med. Sci. Sports Exerc.* (1993), **25**, 1352-1357.
- 44) 吉開泰信, 初期感染防御のメカニズム, 免疫・Immunology Frontier, (1999), **9**, 287-294.
- 45) Ferguson, F. G., Wikby, A., Maxson, P., Olsson, J., and Johansson, B. Immune parameters in a longitudinal study of a very old population of Swedish people: a comparison between survivors and nonsurvivors. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*, (1995), **50**, B378-B382.
- 46) Miyaji, C., Watanabe, H., Toma, H., Akisaka, M., Tomiyama, K., Sato, Y., and Abo, T. Functional alteration of granulocytes, NK cells, and natural killer T cells in centenarians. *Hum. Immunol.*, (2000), **61**, 908-916.
- 47) DelaRosa, O., Tarazona, R., Casado, J. G., Alonso, C., Ostos, B., Pena, J., and Solana, R. V α 24⁺ NKT cells are decreased in elderly humans. *Exp. Gerontol.*, (2002), **37**, 213-217.
- 48) Kaneko, Y., Harada, M., Kawano, T., Yamashita, M., Shibata, Y., Gejyo, F., Nakayama, T., and Taniguchi, M. Augmentation of V α 14 NKT cell-mediated cytotoxicity by interleukin 4 in an autocrine mechanism resulting in the development of concanavalin A-induced hepatitis. *J. Exp. Med.*, (2000), **191**, 105-114.
- 49) Naiki, Y., Nishimura, H., Kawano, T., Tanaka, Y., Itohara, S., Taniguchi, M., and Yoshikai, Y. Regulatory role of peritoneal NK1.1⁺ $\alpha\beta$ T cells in IL-12 production during Salmonella infection. *J. Immunol.*, (1999), **163**, 2057-2063.
- 50) Cui, J., Shin, T., Kawano, T., Sato, H., Kondo, E., Toura, I., Kaneko, Y., Koseki, H., Kanno, M., and Taniguchi, M. Requirement for V α 14 NKT cells in IL-12-mediated rejection of tumors. *Science*, (1997), **278**, 1623-1626.
- 51) Sumida, T., Sakamoto, A., Murata, H., Makino, Y., Takahashi, H., Yoshida, S., Nishioka, K., Iwamoto, I., and Taniguchi, M. Selective reduction of T cells bearing invariant V α 24J α Q antigen receptor in patients with systemic sclerosis. *J. Exp. Med.*, (1995), **182**, 1163-1168.