

# 運動は抗ウイルス免疫を正負に変動させることを発見

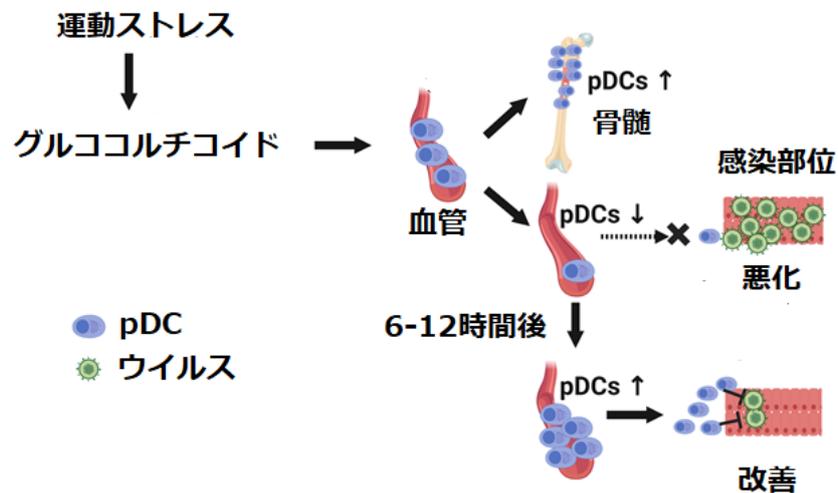
## —ウイルスに打ち勝つ効果的な運動タイミング—

### 概要

京都大学大学院医学研究科 足立晃正 助教(現：京都医療センター)、本田哲也 講師(現：浜松医科大学教授)、椛島健治 教授らのグループは、マラソンなどの長時間の激しい運動が、血中の免疫細胞動態を変化させ、抗ウイルス免疫の増強にも減弱にも作用しうることを、動物モデルを使った実験で突き止めました。

これまで、長時間の激しい運動後に風邪をひくなど、運動が抗ウイルス免疫を低下させる可能性が指摘されてきましたが、その真偽は不明でした。本研究ではマウスのヘルペスウイルス感染症モデルを用いて、運動が抗ウイルス免疫に及ぼす影響はウイルスに曝露されてから運動までのタイミングに依存して変動することを明らかにしました。運動中にステロイドホルモンの1つであるグルココルチコイドが産生され、血液中の pDC という免疫細胞を一過性に骨髄に移動させました。これにより、血液中の pDC 数は一過性に減少し、その後逆に一過性に増加しました。これら血中 pDC 数の一過性の低下、増加に応じて、抗ウイルス免疫は一過性に低下、および増強しました。本研究により、運動が抗ウイルス免疫に与える新たなメカニズムが解明されました。

本成果は、2021年5月6日に米国の国際学術誌「The Journal of Allergy and Clinical Immunology」にオンライン掲載されました。



運動ストレスによりグルココルチコイドが産生され、血液中の pDC が骨髄に移動し、血液中の細胞数が減少する。これにより感染部位に浸潤する細胞数が減少し、抗ウイルス免疫が減弱し感染が悪化する。一方で、運動 6-12 時間後に血液中の pDC 細胞数は上昇し感染部位に浸潤する細胞数が増加し、抗ウイルス免疫が増強し感染が改善する。

Created with Biorender.com.

## 1. 背景

これまで、マラソンなどの長時間の激しい運動後にランナーが風邪をひきやすくなるなど、激しい運動は抗ウイルス免疫を低下させる可能性が多く報告されてきました。一方で、激しい運動をしている人の方が逆に風邪をひきにくくなるというデータもあり、長時間の激しい運動が抗ウイルス免疫に良い影響を及ぼすのか、悪い影響を及ぼすのかについては長年議論されてきました。また、激しい運動をすると血液中の白血球数が一過性に変動することも知られていましたが、その変動が抗ウイルス免疫にどのように関連するのかも、不明でした。そのため、我々は激しい運動が抗ウイルス免疫に対して良いのか悪いのかについて検討し、さらにそのメカニズムを解明するために本研究を設立しました。

## 2. 研究手法・成果

マウスにヘルペスウイルスを腔感染させ、その後激しい運動をさせることが、ウイルス感染症状にどのように作用するかについて、様々な条件で検討しました。その結果、ウイルスを感染させてから8時間後に長時間の激しい運動したマウスでは抗ウイルス免疫が増強してヘルペスウイルス感染症状は軽減しました。一方、ウイルス感染させてから17時間後に長時間の激しい運動をしたマウスでは、逆に抗ウイルス免疫が低下してヘルペスウイルス感染症状が増悪することを見出しました。

運動による血液中の免疫細胞の変動を調べると、運動中に pDC<sup>注1</sup> という抗ウイルス免疫に働く免疫細胞が血液中から骨髄へ移動し、血液中の pDC 数が一過性に減少しました。その結果、感染局所に浸潤する pDC 数が低下し、十分なウイルス防御能が発揮できず、感染症が悪化することが分かりました。一方で、運動が終わってから6~12時間後には血液中の pDC 数は一過性に上昇し、感染局所への pDC 浸潤数も増加し、ウイルス防御能が増強されて、感染症が改善することが分かりました。これらの pDC の血液中での挙動は運動中に産生されるグルココルチコイド<sup>注2</sup> が原因であることを突き止めました。この研究成果により、マラソンなどの長時間の激しい運動が抗ウイルス免疫に及ぼす影響とそのメカニズムの一部が解明されました。運動が我々の健康に与える影響を理解するうえで、本研究結果は重要な意義をもつと考えられます。

## 3. 波及効果、今後の予定

運動が抗ウイルス免疫に与える影響は、ウイルス曝露からのタイミングによって正にも負にも作用しうることが解明されました。本研究結果は、運動により抗ウイルス免疫を効果的に増強させる治療・予防戦略に応用できる可能性があります。今後は、ヘルペスウイルス以外のウイルス感染症での検討や、人でも同様の現象が起きているのかを確認する必要があります。

## 4. 研究プロジェクトについて

本研究は科研費(JP19K08790, JP15H05906, and 263395, 15H05790, 15H1155, 15K15417, and JP15H05897), AMED(19ek0410062s0201, 16ek0410011h0003, and 16he0902003h0002), 武田科学振興財団, AMED-CREST(JP19gm1210006)の支援を受けて実施されました。

### <用語解説>

(1) **pDC**: 形質細胞様樹状細胞 (plasmacytoid dendritic cell) の略。樹状細胞のサブセットの1つでウイルス感染時にウイルスへの攻撃の役割を果たすインターフェロンを多量に産生する細胞集団のこと。

(2) **グルココルチコイド**: 副腎皮質から産生されるホルモンの1つ。抗炎症作用や免疫抑制作用、抗アレルギー

ー作用などを持つ。

**<論文タイトルと著者>**

タイトル：Prolonged high-intensity exercise induces fluctuating immune responses to herpes simplex virus infection via glucocorticoids （長時間の激しい運動はグルココルチコイドを介してヘルペスウイルス感染症に対して変動性免疫応答を誘導する）

著者：Akimasa Adachi, Tetsuya Honda, Teruki Dainichi, Gyohei Egawa, Yosuke Yamamoto, Takashi Nomura, Saeko Nakajima, Atsushi Otsuka, Masamitsu Maekawa, Nariyasu Mano, Naoto Koyanagi, Yasushi Kawaguchi, Toshiaki Ohteki, Takashi Nagasawa, Koichi Ikuta, Akihiko Kitoh, and Kenji Kabashima

掲載誌： The Journal of Allergy and Clinical Immunology

DOI： <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.04.028>