

## 習慣的自発性運動はマクロファージのカスパーゼ-1の発現を高めて インターロイキン-1 $\beta$ とインターロイキン-18の分泌を増強する

白 土 健

杏林大学医学部衛生学公衆衛生学教室

感染症の予防には、病原性微生物、感染経路、宿主の感受性への対策が不可欠である。適度な運動習慣は、宿主の免疫機能を高める効果があり、感染症の予防に有効であることが知られている。しかし、そのメカニズムは科学的に十分に解明されていない。この点を明らかにすることは予防医学の観点からも重要である。

マクロファージは、病原性微生物に対する組織感染防御の第一線で働く自然免疫系の細胞である。特にリポ多糖(LPS)などの病原性因子をToll様受容体(TLR)で認識すると、転写因子NF- $\kappa$ Bが活性化されて多様な炎症性メディエータの発現と分泌を引き起こす。この炎症性応答は各種の免疫細胞の活性化および殺菌に寄与しているため、速やかな反応性が病原性微生物の除去に不可欠である。

これまでの研究で、マウスに8週間にわたる自発性走運動を負荷すると、LPS刺激による腹腔常在性マクロファージのインターロイキン(IL)-1と一酸化窒素(NO)の分泌誘導が増強されることが明らかにされていた<sup>1)</sup>。一方、木崎らは、マウスに3週間にわたる強制走運動を負荷すると、LPS刺激による腹腔常在性マクロファージのIL-12とNOの産生分泌が増強されると同時に、 $\beta_2$ -アドレナリン受容体( $\beta_2$ -AR)の発現低下が引き起こされることを明らかにした<sup>2,3)</sup>。さらに、マウスマクロファージ細胞株RAW264.7の $\beta_2$ -ARをノックダウンするとLPS刺激によるIL-12とNOの産生分泌が増強される一方、 $\beta_2$ -AR強制発現株ではこの反応性が抑制されることから、習慣的運動によるマクロファージ炎症性応答の増強効果には、 $\beta_2$ -ARの発現低下が関与していることが示唆された<sup>2,3)</sup>。

本研究では、チオグリコレート培地を投与して無菌性の腹膜炎を惹き起こすことで誘導される単球由来の腹腔滲出性マクロファージを用いて同様の検討を行った。マウスに8週間にわたる自発性走運動を負荷したとき、LPS刺激による腹腔滲出性マクロファージの炎症性サイトカイン(TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-18)のmRNA発現誘導はい

ずれも影響を受けなかった<sup>4)</sup>。これらの発現を調節するNF- $\kappa$ Bおよび上流のTLRシグナルタンパク質(I $\kappa$ B $\alpha$ , IKK $\beta$ )の活性化も影響を受けていなかった<sup>4)</sup>。また、 $\beta_2$ -ARの発現レベルにも影響がなかったことから、習慣的運動の効果とメカニズムは、常在性マクロファージと滲出性マクロファージとの間で大きく異なることが示唆された<sup>5)</sup>。

一方、LPS刺激によるTNF- $\alpha$ とIL-6の分泌誘導にも自発性走運動の影響はなかったが、IL-1 $\beta$ とIL-18の分泌誘導は明らかに増強されていた<sup>4)</sup>。IL-1 $\beta$ とIL-18は、TNF- $\alpha$ とIL-6とは異なり、まず分子量の大きい未成熟型として翻訳されて細胞質へと移行する。その後、インフラマソームと呼ばれるタンパク質複合体によって活性化されたタンパク質分解酵素カスパーゼ-1による切断を受けて、成熟型になった後に細胞外へ分泌される。そのため、インフラマソームを構成するNLRP-3, ASC, プロカスパーゼ-1のタンパク質レベルを分析した結果、プロカスパーゼ-1のタンパク質レベルが自発性走運動によって高まっていることが明らかになった<sup>4)</sup>。さらに、LPS刺激による腹腔滲出性マクロファージのIL-1 $\beta$ とIL-18の分泌誘導は、カスパーゼ-1阻害剤Ac-YVAD-cmkによってほぼ消失したことから、カスパーゼ-1活性に依存していると考えられる<sup>4)</sup>。しかし、プロカスパーゼ-1のmRNAレベルは自発性走運動による増加が認められなかった<sup>4)</sup>。タンパク質翻訳後における調節機構の存在が推察されるが、詳細なメカニズムは現在も明らかになっておらず、今後の検討課題として残っている。

本研究の結果から、習慣的運動は病原性因子LPSによる炎症性単球由来マクロファージのIL-1 $\beta$ とIL-18の分泌誘導を増強させることが明らかになり、この増強効果にはプロカスパーゼ-1の発現増加によるインフラマソーム活性の亢進が関与していることが示唆された。

### 謝 辞

本研究の実施にあたりご指導とご支援をいただくと共に第7回研究奨励賞候補者にご推薦いただいた木崎節子教授, ご審査を賜りました先生方, 表彰を賜りました神谷茂教授および杏林医学会事務局の皆様にご場をお借りして厚く御礼申し上げます。

### 文 献

- 1) Sugiura H, et al.: Immunomodulatory action of chronic exercise on macrophage and lymphocyte cytokine production in mice. *Acta Physiol Scand* 174: 247-256, 2002.
- 2) Itoh CE, et al.: Down-regulation of  $\beta_2$ -adrenergic receptor expression by exercise training increases IL-12 production by macrophages following LPS stimulation. *Biochem Biophys Res Commun* 322: 979-984, 2004.
- 3) Kizaki T, et al.: Adaptation of macrophages to exercise training improves innate immunity. *Biochem Biophys Res Commun* 372: 152-156, 2008.
- 4) Shirato K, et al.: Regular voluntary exercise potentiates interleukin-1 $\beta$  and interleukin-18 secretion by increasing caspase-1 expression in macrophages. *Mediators Inflamm* 2017: 9290416, 2017.
- 5) Shirato K, et al.: Regular exercise improves inflammatory responses by resident or recruited macrophages against bacterial pathogens. *Macrophage (Houst)* 4: e1533, 2017.