

【綜 説】

高齢者の免疫機能に及ぼす運動の影響

赤間 高雄<sup>1)</sup> 木村 文律<sup>2)</sup> 秋本 崇之<sup>3)</sup> 河野 一郎<sup>4)</sup>

EFFECTS OF EXERCISE ON IMMUNE FUNCTION IN ELDERLY PERSONS

TAKAO AKAMA, FUMINORI KIMURA, TAKAYUKI AKIMOTO and ICHIRO KONO

Abstract

Infection is the major cause of health impairment in elderly persons. Immune function declines with age. In order to keep the elderly in good health, it is necessary to control the age-associated decline of their immune function. Components of a non-specific immune system are neutrophils, macrophages and NK cells. A specific immune system is composed of T lymphocytes and B lymphocytes. T lymphocytes differentiate in the thymus. Age-associated atrophy of the thymus causes a decline in T lymphocyte function. It is essential in aging of the immune system. B lymphocytes produce immunoglobulin to act as antibodies. With aging, abnormal antibodies such as autoantibodies and monoclonal immunoglobulin increase, and the number of normal antibodies compared to foreign antigens decrease. Exercise influences the autonomic nervous system, hypothalamo-hypophyseal system, and immune system. Moderate exercise enhances immune function, and severe exercise causes immune function decline. Immune function declines after a severe single bout of exercise, and an "open window" of infections occurs. Appropriate exercise training may improve immune function. Recently, it was shown that exercise training for one year increased the contents of secretory immunoglobulin A in saliva in elderly persons. This result suggests that long-term exercise training improves immune function in elderly persons.

(Jpn. J. Phys. Fitness Sports Med. 2003, 52 Suppl : 65~72)

**key word** : immunity, exercise, elderly

I. はじめに

現在の日本では医療環境や生活環境の変化によって人口の高齢化が急速に進展しつつあり、2020年には4人に1人が老人という超高齢社会になると予測されている<sup>1)</sup>。このような超高齢社会では高齢者も社会における積極的な役割を果たすことが求められており、厚生労働省が推進する「21世紀における国民健康づくり運動(健康日本21)」で

は、高齢者の健康維持すなわち健康寿命の延伸が目標とされている<sup>2)</sup>。

日本人の死因を性・年齢階級別に分類すると、肺炎は65歳未満では死因の第5位までに入っていないが、65歳以上の高齢者では男女ともに第5位以内となり、年齢が高くなるにしたがって順位があがる(Table 1)。肺炎は代表的な感染症であり、高齢者の健康を障害する大きな要因である。また、毎年流行する感染症のインフルエンザによる死亡

<sup>1)</sup> 日本女子体育大学体育学部  
〒157-8565 東京都世田谷区北鳥山8-19-1

<sup>2)</sup> 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

<sup>3)</sup> 東京大学大学院総合文化研究科生命環境科学系  
〒153-8902 東京都目黒区駒場3-8-1

<sup>4)</sup> 筑波大学体育科学系  
〒305-8575 茨城県つくば市天王台1-1-1

*Faculty of Physical Education, Japan Women's College of Physical Education*

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

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

*Institute of Health and Sports Sciences, University of Tsukuba*

Table 1. Japanese leading causes of death in 2001.

Age(y)	Male					Female				
	1st	2nd	3rd	4th	5th	1st	2nd	3rd	4th	5th
40~44	Suicide	Malignant neoplasms	Heart diseases	Accidents	Cerebro-vascular diseases	Malignant neoplasms	Suicide	Cerebro-vascular diseases	Heart diseases	Accidents
45~49	Malignant neoplasms	Suicide	Heart diseases	Cerebro-vascular diseases	Accidents	Malignant neoplasms	Cerebro-vascular diseases	Suicide	Heart diseases	Accidents
50~54	Malignant neoplasms	Heart diseases	Suicide	Cerebro-vascular diseases	Accidents	Malignant neoplasms	Cerebro-vascular diseases	Heart diseases	Suicide	Accidents
55~59	Malignant neoplasms	Heart diseases	Suicide	Cerebro-vascular diseases	Accidents	Malignant neoplasms	Cerebro-vascular diseases	Heart diseases	Suicide	Accidents
60~64	Malignant neoplasms	Heart diseases	Cerebro-vascular diseases	Suicide	Accidents	Malignant neoplasms	Heart diseases	Cerebro-vascular diseases	Suicide	Accidents
65~69	Malignant neoplasms	Heart diseases	Cerebro-vascular diseases	Pneumonia	Accidents	Malignant neoplasms	Heart diseases	Cerebro-vascular diseases	Accidents	Pneumonia
70~74	Malignant neoplasms	Heart diseases	Cerebro-vascular diseases	Pneumonia	Accidents	Malignant neoplasms	Heart diseases	Cerebro-vascular diseases	Pneumonia	Accidents
75~79	Malignant neoplasms	Heart diseases	Cerebro-vascular diseases	Pneumonia	Accidents	Malignant neoplasms	Heart diseases	Cerebro-vascular diseases	Pneumonia	Accidents
80~84	Malignant neoplasms	Cerebro-vascular diseases	Heart diseases	Pneumonia	Accidents	Malignant neoplasms	Heart diseases	Cerebro-vascular diseases	Pneumonia	Accidents
85~89	Malignant neoplasms	Pneumonia	Heart diseases	Cerebro-vascular diseases	Accidents	Heart diseases	Cerebro-vascular diseases	Malignant neoplasms	Pneumonia	Senility
90~	Pneumonia	Heart diseases	Cerebro-vascular diseases	Malignant neoplasms	Senility	Heart diseases	Cerebro-vascular diseases	Pneumonia	Senility	Malignant neoplasms

Data are from Vital Statistics by Ministry of Health, Labour and Welfare.

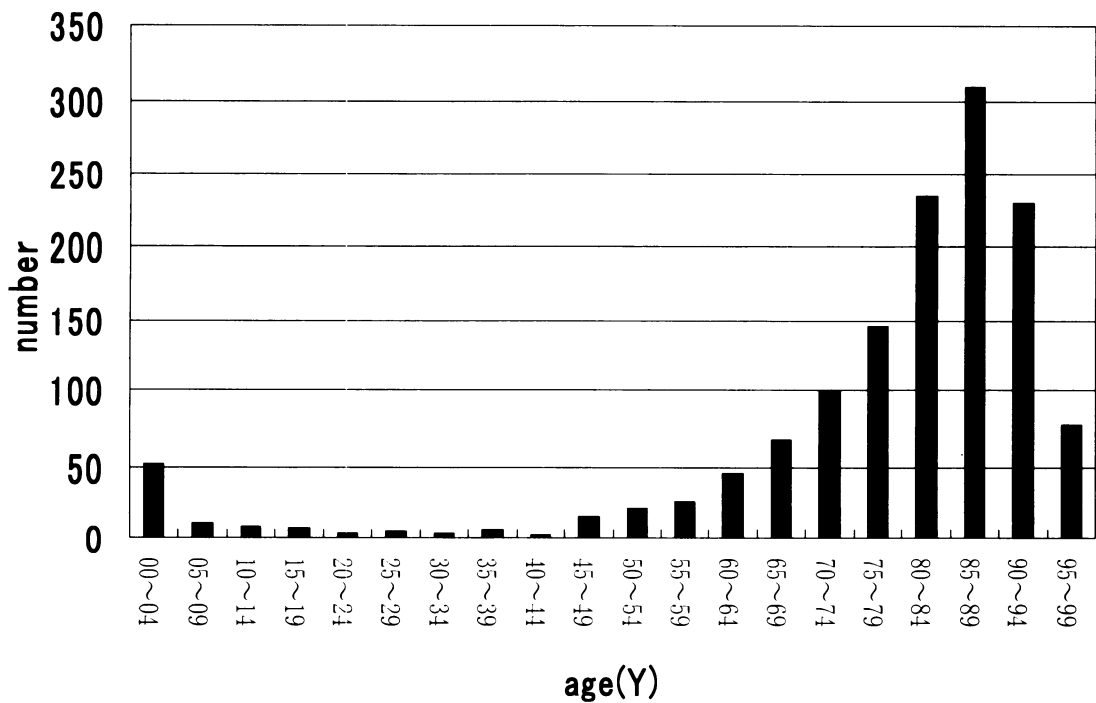


Fig. 1. The number of death due to the influenza.

Data are from Vital Statistics for Japan 1999 by Ministry of Health, Labour and Welfare.

数は高齢者において著しく多い(Fig. 1)。さらに、一般に罹患頻度が高い上気道感染症(かぜ症候群)は、若年成人ではほとんど軽症であるが、高齢者では「寝たきり」の引き金となることもめずらしくない。感染症に対する生体防御機能は免疫系が担っており、免疫系は加齢に伴って機能低下をおこすため、高齢者の感染症は重症化しやすい。また、死因第1位の悪性新生物(癌)の発生にも免疫機能の低下が関与すると推定されている。

一般に、免疫機能の低い高齢者は免疫機能が正常の高齢者に比較して余命が短いことが知られている<sup>3)</sup>。高齢者の健康寿命の延伸を実現するためには加齢に伴った免疫機能の低下を抑制することが重要であると考えられる。本稿では高齢者の継続的な運動が免疫機能の老化防止に役立つ可能性について述べる。

## II. 免疫系の構成

免疫系は、異物や微生物を無差別に攻撃する非特異的機構と特定の相手を認識して反応する特異的機構とに分類される。非特異的機構は、はじめて出会った微生物に対しても直ちに作用するもので、好中球やマクロファージのように異物を貪食する食細胞とウイルス感染細胞や腫瘍細胞を攻撃するNK細胞がある。特異的機構は、病原微生物を抗原として認識して特異的に処理する機構で、一度その抗原の感染を経験するとそれを記憶し、次に感染したときに強力に反応できるという特徴がある。特異的機構は、抗原に反応するTリンパ球とBリンパ球によって構成され、Bリンパ球は抗原に特異的な抗体を産生する。

最も頻繁に罹患するウイルス性上気道感染症(かぜ症候群)は、病原体のウイルスが鼻腔や口腔に侵入することから感染がはじまる。鼻腔や口腔の粘膜表面の粘液や唾液は物理的にウイルスを洗い流し、さらに分泌型免疫グロブリンA(secretory Immunoglobulin A : sIgA)などの作用でウイルスの侵入を防いでいる。これら粘膜免疫機構を突破したウイルスは粘膜細胞内に侵入して増殖し、やがて細胞を破壊して別の細胞に感染することを繰り返して、上気道感染症が発症する。

感染初期には非特異的免疫機構が作用する。ウイルス感染細胞の周囲では抗ウイルス活性をもったinterferon  $\alpha$  (IFN  $\alpha$ )やIFN  $\beta$ が産生され、また、食細胞やNK細胞が作用する。さらに感染が続くと、抗原として認識した特異的免疫機構が機能する。ウイルスが感染した細胞ではウイルス蛋白の一部がMHCクラスI分子と結合して抗原としてCD8+Tリンパ球に提示される。また、マクロファージやBリンパ球に取り込まれたウイルスは切断されてMHCクラスII分子と結合して抗原としてCD4+Tリンパ球に提示される。

抗原に接する前のTリンパ球はナイーブTリンパ球といわれるが、ナイーブCD8+Tリンパ球が抗原に接して活性化すると、細胞傷害性Tリンパ球になり、対応する抗原のウイルスに感染した細胞を破壊する。ナイーブCD4+Tリンパ球が抗原に接して活性化すると、Th1かTh2のいずれかのヘルパーTリンパ球になる。Th1はIFN  $\gamma$ とinterleukin 2(IL2)を産生し、マクロファージや細胞傷害性Tリンパ球の活性化に働く。Th2はIL4、IL5、IL6、IL10を産生してBリンパ球を活性化して抗体を産生させる。抗体は抗原のウイルスにだけ特異的に結合して、ウイルスを障害し、食細胞によるウイルスの貪食を助け、身体からのウイルスの排除に働く。一度抗原に接したBリンパ球及びCD8+Tリンパ球とCD4+Tリンパ球のそれぞれ一部は、メモリー細胞となって2回目以降の感染に速やかに強力に反応できるように記憶される。

## III. 免疫系の老化

Tリンパ球の分化に必要な胸腺は加齢とともに萎縮してTリンパ球の機能低下がおこる。これが免疫系の老化の本体と考えられている。胸腺の大きさは10歳くらいが最大であるが、組織としては小児期にすでに脂肪浸潤がみられ、早い時期に退縮が始まっている。これに対して、Bリンパ球、好中球および単球マクロファージの産生場所である骨髄は加齢による変化が胸腺ほど著しくない。

加齢による胸腺の退縮にともなってTリンパ球の数の減少と機能変化がおこり、末梢血液中のT

リンパ球数は10代に比べて20代ですでに低下し、70歳代では10歳代の60%程度にまで減少する。抗原刺激をうけていないナイーブTリンパ球の割合が減少し、抗原刺激を受けたメモリーTリンパ球の割合が増加する。Tリンパ球のサブセットではCD8+Tリンパ球の減少が著しく、CD4/CD8比は70歳代まで年齢とともに増加する<sup>4)</sup>。CD8+Tリンパ球は数の減少だけでなく、抗原刺激による増殖に重要なCD28という分子が欠けたものが増加して機能低下をおこすと報告されている<sup>5)</sup>。ヘルパーTリンパ球は、加齢とともにない、Th1の割合が減少してTh2の割合が増加する。

Bリンパ球は免疫グロブリンである抗体を産生する。血液中の免疫グロブリンは老化に伴って少し増加する。しかし、自己抗体や単クローン性免疫グロブリンなどの異常な抗体が増加し、外来抗原に反応して産生される抗体は減少するため、免疫機能としては低下している。外来抗原に対する抗体産生能力は、20歳ころがピークで、加齢によって40歳代では20歳代の約半分にまで低下し、さらに70歳代では20歳代の1/10程度にまで低下する<sup>6)</sup>。Bリンパ球には、表面にCD5分子をもつB1リンパ球とCD5のないB2リンパ球があり、老化に伴うTリンパ球の機能低下によりB2リン

パ球の活性が減少してB1リンパ球の活性が増加する。B2リンパ球の活性減少によって、外来抗原に対する抗体産生能力が減少し、B1リンパ球の活性が増加して、自己抗体や単クローン性免疫グロブリンなどの異常な免疫グロブリン産生が増えるとの説がある<sup>7)</sup>。

#### IV. 免疫系に対する運動の影響

免疫系は神経系や内分泌系と協調して身体の内部環境の恒常性を保つ調節系として作用している。生理的ストレスとしての運動に対しては視床下部・自律神経系や視床下部・下垂体系が反応するため、免疫系も影響をうける。一般に適度なストレスは身体により影響を与え、過剰なストレスは悪影響がある。運動による免疫系への影響も同じで、適度な運動は免疫機能を高め、過剰な運動は免疫機能を低下させると考えられている。このことは、上気道感染症罹患率を免疫機能の指標として調査した疫学的研究によって検証されている。一過性運動と継続性運動トレーニングはともに、中等度で適度な運動は上気道感染症の罹患率を下げ、過剰な運動は上気道感染症の罹患率を高める<sup>8)</sup>。

一過性の弱い運動では免疫機能は低下しない

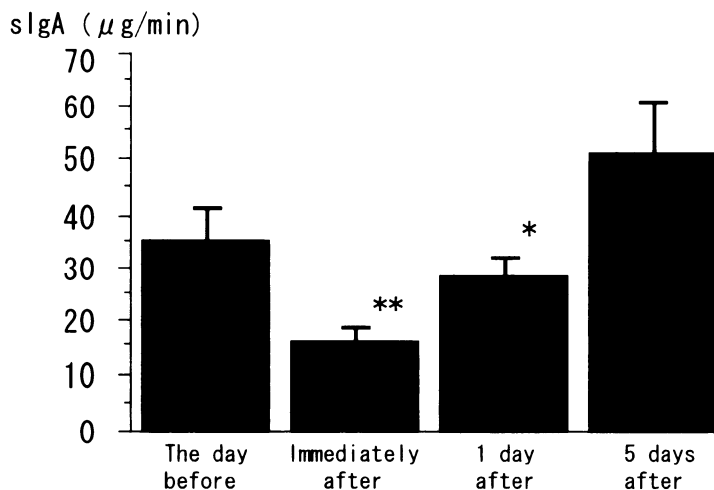


Fig. 2. Effects of the 42 km running on secretory immunoglobulin A secretion rates in saliva.

Secretory immunoglobulin A (sIgA) secretion rates significantly decreased after the 42 km running. Data are from ref. 12. \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$

が、一過性の強い運動では免疫系が刺激された後に免疫機能の低下がおこり、感染に対して無防備に門戸を開いてしまう(open window)時期が生じる<sup>9)</sup>。この結果として強い運動後に上気道感染症罹患率が上がると考えられている。open windowの状態を表す免疫学的指標としては、末梢血のNK細胞と唾液中のsIgAが知られている<sup>10)</sup>。NK細胞活性は一過性の強い運動によって一時的に増加するが、運動後には運動前値よりも低下する<sup>11)</sup>。唾液中sIgAはフルマラソン後に分泌量が低下することが知られている<sup>12)</sup>(Fig. 2)。

適度な継続性トレーニングによって上気道感染症の罹患率が下がるので、トレーニングは免疫機能を向上させると考えられている<sup>13)</sup>。しかし、トレーニングに伴った免疫機能の向上に関しては証明が十分ではない。運動習慣のある者は運動習慣のない者に比較してNK細胞活性が高いとの報告<sup>14)</sup>があるが、両者に差はないとする報告<sup>15)</sup>もある。継続的な運動トレーニングによってNK細胞活性が増強したとの報告<sup>16)</sup>もあるが、変化しないとの報告<sup>17)</sup>もある。

強い継続性運動トレーニングはオーバートレーニング症候群に代表されるように免疫機能の低下を引き起こす。激しい運動トレーニングを継続し

て行った場合は、NK細胞活性の低下や唾液sIgAの著しい低下(Fig. 3)をひきおこす<sup>18,19)</sup>。

## V. 免疫系の加齢に対する運動の影響

加齢で低下する免疫機能を継続的な運動トレーニングによって維持向上させることができれば、高齢者の健康増進に大きく役立つと考えられる。この観点から、運動習慣などの生活習慣と免疫機能の老化との関連が研究されはじめている<sup>20)</sup>。

動物実験では、運動トレーニングが免疫機能の老化防止に役立つとの報告がある。高齢ラットを15週間運動させると、Con-A刺激リンパ球増殖反応とIL-2産生との加齢による低下が少なくなることが報告されている<sup>21)</sup>。また、マウスの腹腔マクロファージの機能は加齢によって低下するが、運動トレーニングをさせると増加することが報告されている<sup>22)</sup>。

ヒトを対象とした横断的研究では、身体活動量の多い高齢者は運動習慣のない高齢者に比較してPHA刺激によるリンパ球増殖反応が高値であることが報告されている<sup>23)</sup>。しかし縦断的研究では、高齢女性を対象に中程度の有酸素運動トレーニングを12週間継続しても非運動群に比較してT細胞の機能の改善はみられていない<sup>17)</sup>。これら

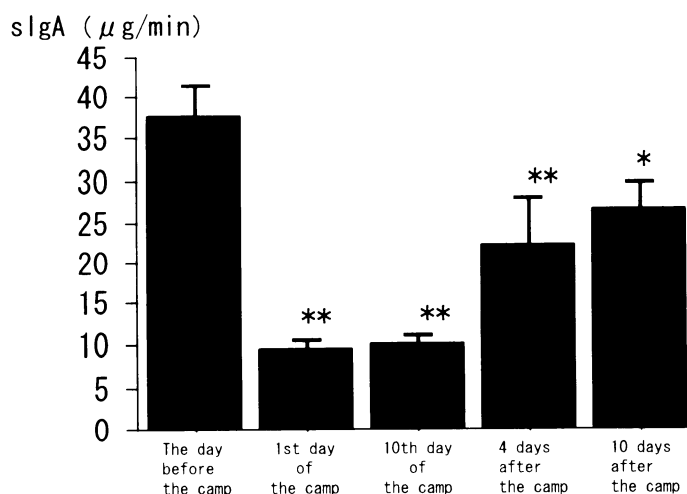


Fig. 3. Effects of the high intense training camp on secretory immunoglobulin A secretion rates in saliva.

Secretory immunoglobulin A (sIgA) secretion rates significantly decreased during and after the camp. Data are from ref. 19. \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$

の報告から、高齢者の免疫機能を改善するためには長期間で十分な運動トレーニングが必要であろうと考えられる。

文部科学省の科学技術振興調整費・生活者ニーズ対応研究「高齢者の生活機能の維持・増進と社会参加を促進する地域システムに関する研究」の一部で、高齢者の免疫機能に対する長期間の運動トレーニングの効果が明らかになった<sup>24)</sup>。茨城県大洋村において週2回の運動教室に1年間参加した45人(男性18人, 平均67.3歳, 女性27人, 平均63.7歳)の唾液 sIgA を運動トレーニング前後で比較したところ, 12ヶ月後には有意に増加していた。対象者の生理学的な指標として最大酸素摂取量の増加が確認されているため, 十分な運動トレーニングが行われたと考えられる。高齢者の唾液 sIgA については若年者に比較して分泌量が低下しているとの報告<sup>25)</sup>があるため, 加齢によって低下した sIgA が運動トレーニングによって増加したと推定される。この結果は, 高齢者における長期間の十分な運動トレーニングが加齢で低下した免疫機能を向上させることを示唆したもので

ある (Fig. 4)。

## VI. ま と め

高齢者における身体諸機能の老化は必然のことであるが, 老化の速度は個人差が大きいことが知られている。免疫機能の加齢による低下を遅らせ, あるいはいったん低下した免疫機能を向上させることができれば高齢者の健康保持・増進に大いに役立つ。今回は運動トレーニングが免疫系の老化防止策となる可能性について論じた。本来避けることのできない免疫系の老化を遅らせるためには, 運動習慣をはじめとした生活習慣が長期間にわたって改善されることが必要であろう。今後は, 高齢者の免疫機能にとって適切な運動処方をするための知見を蓄積するとともに, 高齢者に運動を長期間継続させるための方策が重要である。

本研究は, 文部科学省科学技術振興調整費・生活者ニーズ対応研究「高齢者の生活機能の維持・増進と社会参加を促進する地域システムに関する研究」の補助を受けて行われた。

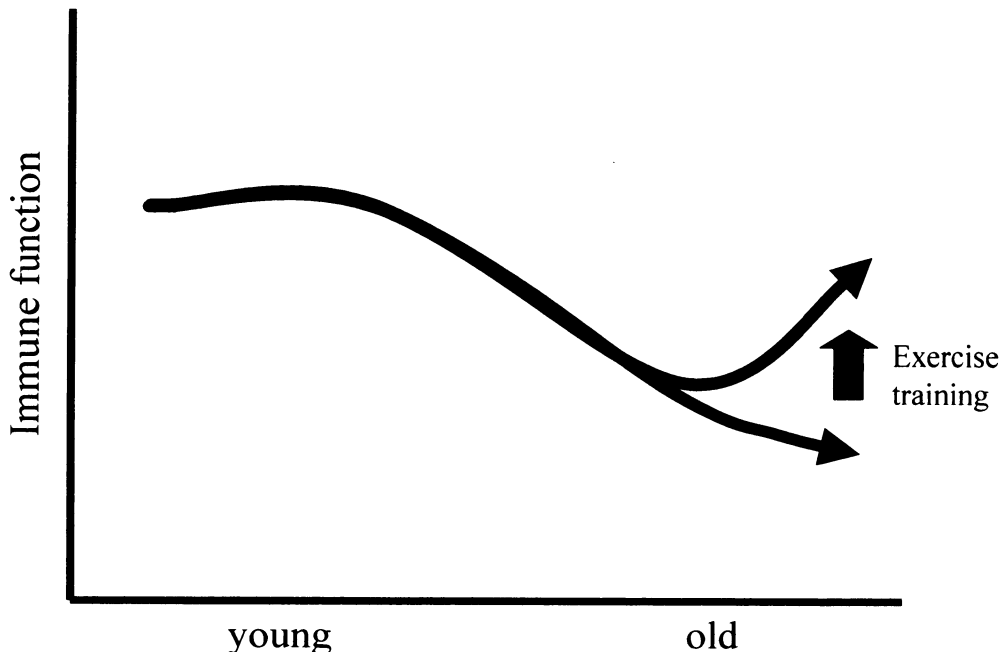


Fig. 4. The possible effect of exercise training on aging of the immune function.

## 参 考 文 献

- 1) 日本の将来推計人口(平成14年1月推計), 国立社会保障・人口問題研究所, 東京, (2002)
- 2) 「健康日本21」って何?, 財団法人 健康・体力づくり事業財団, 東京, (2000)
- 3) Roberts-Thomson IC, Whittingham S, Youngchaiyud U, Mackay IR., Ageing, immune response, and mortality. *Lancet*, (1974), **2**(7877), 368-370.
- 4) Utsuyama M, Hirokawa K, Kurashima C, Fukayama M, Inamatsu T, Suzuki K, Hashimoto W, Sato K., Differential age-change in the numbers of CD4+ CD45RA+ and CD4+CD29+ T cell subsets in human peripheral blood. *Mech Ageing Dev.*(1992), **63**, 57-68.
- 5) Nociari MM, Telford W, Russo C., Postthymic development of CD28-CD8+ T cell subset: age-associated expansion and shift from memory to naive phenotype. *J. Immunol.*, (1999), **162**, 3327-3335.
- 6) 折茂 肇, 新老年学, 第2版, 免疫系の加齢変化, 東京大学出版会, 東京, (1999), 159-176.
- 7) Weksler ME, Changes in the B-cell repertoire with age. *Vaccine*, (2000), **18**, 1624-1628.
- 8) Nieman DC., Exercise, upper respiratory tract infection, and the immune system. *Med. Sci. Sports Exerc.*, (1994), **26**, 128-139.
- 9) Pedersen BK, Rohde T, Ostrowski K., Recovery of the immune system after exercise. *Acta Physiol Scand*, (1998), **162**, 325-332.
- 10) Rowbottom, D. G., Green, K. J., Acute exercise effects on the immune system. *Med. Sci. Sports Exerc.*, (2000), **32**, S396-S405.
- 11) Pedersen, B. K., Ullum, H., NK cell response to physical activity: possible mechanisms of action. *Med. Sci. Sports Exerc.*, (1994), **26**, 140-146.
- 12) 秋本崇之, 赤間高雄, 杉浦弘一, 龍野美恵子, 香田泰子, 和久貴洋, 河野一郎, 持久性ランニングによる口腔局所免疫能の変動. *体力科学*, (1998), **47**, 53-61.
- 13) Mackinnon, L. T., Chronic exercise training effects on immune function. *Med. Sci. Sports Exerc.*, (2000), **32**, S369-S376.
- 14) Nieman DC, Buckley KS, Henson DA, Warren BJ, Suttles J, Ahle JC, Simandle S, Fagoaga OR, Nehlsen-Cannarella SL, Immune function in marathon runners versus sedentary controls. *Med Sci Sports Exerc.*, (1995), **27**, 986-992.
- 15) Nieman DC, Brendle D, Henson DA, Suttles J, Cook VD, Warren BJ, Butterworth DE, Fagoaga OR, Nehlsen-Cannarella SL, Immune function in athletes versus nonathletes. *Int J Sports Med.*, (1995), **16**, 329-333.
- 16) Nieman DC, Nehlsen-Cannarella SL, Markoff PA, Balk-Lamberton AJ, Yang H, Chritton DB, Lee JW, Arabatzis K, The effects of moderate exercise training on natural killer cells and acute upper respiratory tract infections. *Int J Sports Med.*, (1990), **11**, 467-473.
- 17) Nieman DC, Henson DA, Gusewitch G, Warren BJ, Dotson RC, Butterworth DE, Nehlsen-Gannarella SL, Physical activity and immune function in elderly women. *Med Sci Sports Exerc.*, (1993), **25**, 823-831.
- 18) Gleeson M, McDonald WA, Cripps AW, Pyne DB, Clancy RL, Fricker PA., The effect on immunity of long-term intensive training in elite swimmers. *Clin Exp Immunol.*, (1995), **102**, 210-216.
- 19) 秋本崇之, 赤間高雄, 香田泰子, 和久貴洋, 林栄輔, 龍野美恵子, 杉浦弘一, 天野和彦, 河野一郎, 高強度トレーニングによる安静時唾液中分泌型IgAの変動. *体力科学*, (1998), **47**, 245-251.
- 20) Nieman D. C., Exercise immunology: future directions for research related to athletes, nutrition, and the elderly. *Int J Sports Med.*, (2000), **21** Suppl1, S61-68.
- 21) Nasrullah L, Mazzeo RS., Age-related immune senescence in Fischer 344 rats: influence of exercise training. *J Appl Physiol.*, (1992), **73**, 1932-1938.
- 22) Lu Q, Ceddia MA, Price EA, Ye S, Woods JA., Chronic exercise increases macrophage-mediated tumor cytotoxicity in young and old mice. *Am J Physiol.*, (1999), **276**, R482-R489.
- 23) Shinkai S, Kohono H, Kimura K, Komura T, Asai H, Inai R, Oka K, Kurokawa Y, Shephard R., Physical activity and immune senescence in men. *Med Sci Sports Exerc.*, (1995), **27**, 1516-1526.
- 24) Akimoto T, Kumai Y, Akama T, Hayashi E, Murakami H, Soma R, Kuno S, Kono I, Effects of 12 months of exercise training on salivary secretory IgA levels in elderly subjects. *Br J Sports Med.*, (2003), **37**, 76-79.
- 25) Evans P, Der G, Ford G, Hucklebridge F, Hunt K, Lambert S., Social class, sex, and age differences in mucosal immunity in a large community sample. *Brain Behav Immun.*, (2000), **14**, 41-48.