

京都大学	博士（医学）	氏名	足立晃正
論文題目	Prolonged high-intensity exercise induces fluctuating immune responses to herpes simplex virus infection via glucocorticoids （長時間高強度の運動はグルココルチコイドを介して単純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）		
（論文内容の要旨） 定期的な適度な運動が免疫力を高め、ウイルス感染症予防になる可能性が疫学および基礎研究から多数示唆されている。しかし、単発の激しい運動が抗ウイルス免疫に与える影響については一定の見解が得られていない。例えば長距離マラソンなどの激しい運動後に上気道感染症やヘルペスウイルス感染症の頻度が増加するとの報告がある一方で、激しい運動により肺や腸管などへのリンパ球遊走が促進され、免疫監視機構が増強し、感染症の発症率を抑制する可能性も示唆されている。このように単発の激しい運動が抗ウイルス免疫に及ぼす影響およびその分子メカニズムは十分に解明されていない。 この課題に対し、マウスの単純ヘルペスウイルス2型(HSV-2)膣感染症モデルとトレッドミルを用いた運動モデルを組み合わせることで検討した。感染17時間後に運動を行った群では、非運動群と比べHSV-2膣感染臨床スコアは増悪し、感染局所ウイルス量は増加し、生存率は低下した。一方感染8時間後の運動群では、これらのHSV-2膣感染症は非運動群と比べ改善した。まず運動による感染増悪メカニズムに着目し、感染17時間後の運動群の解析を行った。HSV-2感染防御に必須であるインターフェロンα(IFNα)、その主要産生である形質細胞様樹状細胞(pDC)の感染局所の量を測定したところ、運動群ではいずれも非運動群と比べ低下していた。感染局所のpDC数は末梢血からの遊走に依存するため、運動前後における血中pDC数を検討したところ、運動開始数時間後から血液中のpDC数の低下が認められた。一方、骨髄中のpDC細胞数は増加しており、血中pDCの低下は骨髄への遊走促進によると考えられた。運動によりpDCのCXCR4発現は上昇し、そのリガンドであるCXCL12は骨髄に多く発現していた。運動によるpDCの骨髄への遊走促進はCXCR4アンタゴニストにより阻害され、CXCR4発現上昇はグルココルチコイドレセプターアンタゴニストにより阻害された。運動中に血中グルココルチコイドは有意に上昇し、pDCを含むCD11c発現細胞特異的グルココルチコイドレセプターノックアウトマウスでは、運動による血中pDCの骨髄への移動、HSV-2感染症の増悪は消失した。以上より、運動に伴って産生されるグルココルチコイドが血中のpDCのCXCR4発現上昇を誘導するため、血中pDCの骨髄への遊走が促進される結果、感染局所に誘導されるpDCが減少するため、運動によるHSV-2膣感染症増悪が誘導されたと考えられた。 一方で、運動終了6-12時間後には血中pDC数は一過性に上昇し、感染局所に誘導されるpDCは増加しており、感染8時間後の運動群におけるHSV-2膣感染症の改善に寄与したと考えられた。 以上より、単発の激しい運動はグルココルチコイドを介し血中pDC数を変動させ、HSV-2感染症に対する免疫応答の変動を誘導することが示された。			

（論文審査の結果の要旨）

単発の激しい運動が抗ウイルス免疫に与える影響は一定の見解が得られておらず、またその分子メカニズムは十分に解明されていない。

この課題に対し、マウスの単純ヘルペスウイルス2型(HSV-2)膣感染症モデルとトレッドミル運動モデルを組み合わせることで検討した。感染17時間後の運動群では非運動群と比べ、HSV-2感染症は悪化し、感染8時間後の運動群では非運動群と比べ改善した。感染17時間後の運動群では形質細胞様樹状細胞(pDC)の感染局所の細胞数は非運動群と比べ低下していた。また運動により血中pDC数は低下し、骨髄中pDC細胞数は増加していた。運動によりpDCのCXCR4発現は上昇し、CXCR4阻害薬により運動によるpDCの骨髄への遊走促進は消失した。CXCR4発現上昇はグルココルチコイドレセプター(GR)阻害薬により消失した。運動中に血中グルココルチコイドは上昇し、pDCを含むCD11c発現細胞特異的GR欠損マウスでは、運動による血中pDC数の低下、その骨髄への移動、HSV-2感染症の増悪は消失した。

一方で、血中pDC数は運動による低下後に逆に一過性に上昇し、その上昇はGR阻害薬により抑えられ、感染8時間後の運動群におけるHSV-2膣感染症の改善は消失した。

以上より単発の激しい運動はグルココルチコイドを介し、血中pDC数を変動させ、HSV-2感染症に対する免疫応答の変動を誘導することが示された。

以上の研究は運動が抗ウイルス免疫に及ぼす影響のメカニズムの解明に貢献し、運動による免疫変化に伴う感染症予防に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、令和3年7月2日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。