

平成30年5月22日

報道機関 各位

東北大学大学院医工学研究科

## 運動持久力をサポートする免疫細胞の働き解明 -悪玉サイトカイン(IL-1)が示す意外な良性代謝効果の発見-

### 【発表のポイント】

- 運動中の筋肉内にさまざまな免疫細胞が集合(運動による免疫系賦活効果)。
- この免疫細胞(特に好中球)は、運動持久力を維持するために不可欠。
- 好中球が局所で分泌するインターロイキン1(IL-1)は、筋肉の糖取込を高めて運動持久力アップに貢献(新しい免疫代謝の調節メカニズム)。
- 強い炎症性を持つ「悪玉」として有名なIL-1であったが、運動筋肉内の限局エリアでは「善玉」作用を発揮(免疫系が示す功罪二面性のからくりの解明)

### 【概要】

東北大学大学院 医工学研究科 病態ナノシステム医工学分野の神崎 展(かんざき まこと)准教授と、東北福祉大学 保健看護学科の土谷昌広(つちや まさひろ)准教授の研究グループは、東北大学大学院 医学系研究科 整形外科学分野の萩原嘉廣(はぎわら よしひろ)准教授、井樋栄二(いとい えいじ)教授、同 歯学研究科 口腔システム補綴学分野の佐々木啓一(ささき けいいち)教授ら、東北医科薬科大学の丹野孝一(たんの こういち)教授らとの共同研究により、運動持久力を高く維持するためには、運動中の筋肉に集まってくる免疫系細胞(好中球)が重要な役割を果たしていることを発見しました。この好中球は、運動中の筋肉の非常に限られた領域でのみインターロイキン1(IL-1)を分泌することで、その近傍の筋肉細胞を刺激してグルコース(ブドウ糖)の筋内への取込を増強する効果を発揮しています。その結果、エネルギー源であるブドウ糖の十分な供給が保たれることにより、その運動持久力を高めていることも明らかにしました。

これまで、IL-1 は強い炎症作用を持っているため筋肉痛の発生などに関わる、いわゆる「悪玉」として考えられていましたが、稼働中の筋肉にやってきた好中球が局所

的にごく微量分泌する IL-1 には「善玉」としての別の顔も併せ持っていることを明らかにした重要な発見といえます。加齢に伴い筋肉の持久力も徐々に落ちてしまいますが、日々のちょっとした軽い運動を心がけて、この免疫代謝調節の仕組みを上手にコントロールすることで、疲れにくい健康な筋肉を保持できるでしょう。

本研究によって、新しい運動療法指針や好中球機能コントロールを考慮した生活習慣病の治療戦略の開発に貢献することが期待されます。この成果は 2018 年 5 月 22 日(日本時間 23 日午前1時)以降に米国科学誌「Cell Reports」のオンライン版で公開されます。本研究は、文部科学省科学研究費補助金や日本医療研究開発機構 (AMED) の支援を受けて行われました。

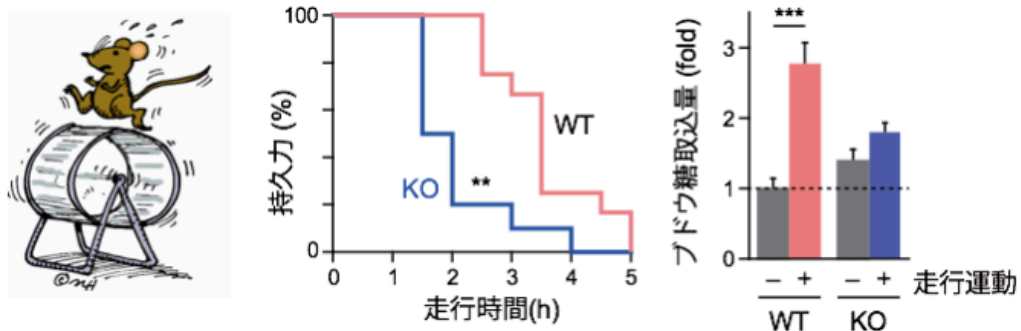


図1. 筋肉で見出された新しい免疫代謝調節メカニズムは運動持久力アップに貢献  
これまでIL-1は炎症を誘導する「悪玉」機能が有名だったが、  
運動中の筋肉内では「良性的糖代謝促進作用」を発揮できる。

#### 【研究内容】

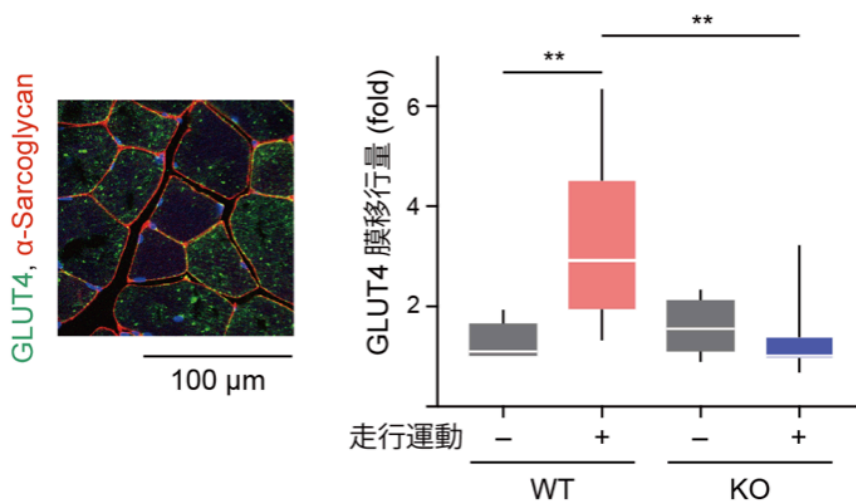
適度な運動は、筋肉内への血流増加をもたらして十分な量の酸素とブドウ糖(エネルギー源)を供給しています。血流によってさまざまな免疫細胞も稼働中の筋肉内へとやってきます。これらの免疫系細胞の役割として、筋肉がダメージを受けるような高強度の運動時の筋肉修復作用がよく知られていましたが、ウォーキングや軽いジョギング運動といった軽微な運動時にも持久力をアップさせる重要な役割をも担っていることがわかりました。

稼働中の筋肉に集まってくる免疫系細胞の特徴を調べたところ、最も速やかに動員されてくる好中球と、この細胞がその局所でごく微量分泌するインターロイキン1(IL-1)が持久力アップに不可欠の役割をしていることもわかりました(図2)。



**図2. IL-1欠損マウス (KO) は持久力がなく (左グラフ) 運動時の筋肉へのブドウ糖取込量が少ない (右グラフ)。**  
**実験的に好中球を枯渇させても同様の結果が得られる**

そのため、IL-1 を作れないマウスや実験的に好中球を枯渇させたマウスでは、走行運動の持久力が低下してしまいます。また、これらの疲れやすいマウスでは、運動、すなわち筋肉の収縮活動に欠かせないエネルギー源であるブドウ糖の筋肉内への取込量がとても少ないという特徴が認められました。さらに、この筋肉内へのブドウ糖取込量の低下は、糖取込に関わるグルコーストランスポーター (GLUT4) が膜移行する機能に障害が生じていることが大きな原因であることが確認されています(図3)。



**図3. 筋肉組織のグルコーストランスポーター(GLUT4)の局在 (左図)。**  
**IL-1欠損マウス (KO) ではGLUT4の膜移行に障害がある (右グラフ)。**

今回の発見によって、運動持久力をサポートする免疫細胞の働きが解明され、悪玉サイトカインとして知られる IL-1 が示す意外な良性代謝効果の存在が明らかにされました。IL-1は強い炎症作用を持つため、生活習慣病や肥満の際には慢性炎症を惹起する増悪因子(いわゆる悪玉)として良く研究されてきました。しかし、運動中の筋肉内という特殊な微小環境においては、良性の免疫代謝調節システムを司る「善玉」としての働きも合わせ持っていることとなります。運動するたびに一過性に整備されている「筋肉内の良性免疫代謝調節システム」を上手にコントロールすることができれば、加齢に伴って疲れやすくなったり、筋力が落ちてしまうことにもうまく対処することが可能になると考えられます。今回の発見は、新しい運動療法指針や免疫細胞機能を考慮した生活習慣病の治療戦略の開発に貢献することが期待されます。

#### 【論文名】

### **Neutrophils Provide a Favorable IL-1-Mediated Immunometabolic Niche that Primes GLUT4 Translocation and Performance in Skeletal Muscles**

Masahiro Tsuchiya, Shigenori Sekiai, Hiroyasu Hatakeyama, Masashi Koide, Chayanit Chaweewannakorn, Fukie Yaoita, Koichi Tan-no, Keiichi Sasaki, Makoto Watanabe, Shunji Sugawara, Yasuo Endo, Eiji Itoi, Yoshihiro Hagiwara, and Makoto Kanzaki

「好中球は、筋糖取込と運動持久力を支持する IL-1 介在性の良性免疫代謝ニッチを整える」

土谷昌広、堰合茂智、畠山裕康、小出将志、Chayanit Chaweewannakorn、八百板富貴江、丹野孝一、佐々木啓一、渡邊誠、菅原俊二、遠藤康男、井樋栄二、萩原嘉廣、神崎 展

掲載誌: Cell Reports

#### 【お問い合わせ先】

##### (研究に関すること)

東北大学大学院医工学研究科

病態ナノシステム医工学分野

准教授 神崎 展(かんだき まこと)

電話番号:022-795-4860

E メール [makoto.kanzaki.b1@tohoku.ac.jp](mailto:makoto.kanzaki.b1@tohoku.ac.jp)

##### (取材に関すること)

東北大学大学院医工学研究科事務室

平野直樹

電話番号:022-795-7491

E メール [bme-pr@grp.tohoku.ac.jp](mailto:bme-pr@grp.tohoku.ac.jp)