

42ヶ月間の運動継続による中高年者の 唾液分泌型免疫グロブリン A の変化

Change of salivary secretory IgA
by 42 months exercise training in elderly persons.

赤間高雄¹⁾, 木村文律²⁾, 小泉佳右³⁾, 清水和弘²⁾, 秋本崇之⁴⁾, 久野譜也²⁾, 河野一郎²⁾
T. Akama¹⁾, F. Kimura²⁾, K. Koizumi³⁾, K. Shimizu²⁾, T. Akimoto⁴⁾, S. Kuno²⁾, I. Kono²⁾

- ¹⁾ 早稲田大学スポーツ科学学術院、
²⁾ 筑波大学大学院人間総合科学研究科、
³⁾ 植草学園短期大学、
⁴⁾ 早稲田大学先端科学・健康医療融合研究機構生命医療工学研究所

¹⁾ Faculty of Sport Sciences, Waseda University
²⁾ Department of Comprehensive Human Sciences, Tsukuba University
³⁾ Uekusa Gakuen Junior College,
⁴⁾ Institute for Biomedical Engineering,
Consolidated Research Institute for Advanced Science and Medical Care, Waseda University

キーワード: 分泌型免疫グロブリン A、唾液、口腔内免疫、高齢者、運動
Key words: SIgA, saliva, oral immunity, elderly, exercise

抄 録

Purpose: This study examined the effect of long term exercise training on salivary secretory IgA(SIgA) in elderly subjects. Subjects and Methods: Eighteen subjects (10 men, 8women; age 66.9 ± 5.1 years) had twice training sessions a week for 42 months. Saliva samples were collected before training and at 4, 12, 19, 24, 31, 36, and 42 months during the training period. Saliva flow rates and SIgA concentrations were determined and SIgA secretion rates were calculated. Results: Saliva flow rates showed no significant change during training. SIgA concentrations at 19, 31, and 36 months were significantly higher than before training. SIgA secretion rates at 31 and 36 months were significantly greater than before training. Conclusion: Moderate exercise training increases salivary SIgA secretion in elderly persons. And this effect may continue over 3 years.

スポーツ科学研究, 2, 122-127, 2005 年, 受付日:2005 年 10 月 26 日, 受理日:2005 年 12 月 13 日
連絡先: 赤間高雄、〒359-1192 所沢市三ヶ島 2-579-15 早稲田大学スポーツ科学学術院
Tel/Fax: 04-2947-6721、 e-mail: takao-akama@waseda.jp

I. 序論

日本では高齢者が増加して、2015 年には全人口の 4 人に 1 人が高齢者になると予測されている(日本の統計 2005, 総務省統計局)。このような社会状況において、高齢者は健康を維持して社会的生産性を維持することが求められている。しかし、高齢者は加齢にともなう身体諸機能の低下によって、疾病や障害に罹患しやすい。高齢者の健康維持は社会的な課題であり、厚生労働省は「21 世紀における国民健康づくり運動(健康日本 21)」において、高齢者の健

康寿命の延伸を目標にしている。

高齢者の健康を障害する主要な原因として感染症がある。高齢者では加齢にともなって免疫機能が低下し、感染症が重症化しやすいと考えられている(赤間高雄ら, 2003)。加齢による免疫機能低下の程度には個人差があり、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(Roberts-Thomson, I.C., et al., 1974)。高齢者の健康を維持するには、加齢に伴う免疫機能の低下を抑制することが重要と考えられる。

一般に身体諸機能の加齢変化における個人差には、遺伝的要因と栄養や運動などの生活習慣が関与していると考えられる。運動は免疫系に影響をあたえることが知られており、過剰な運動は免疫機能を低下させるが、適度な運動は免疫機能を高めると考えられている (Nieman D. C., 1994)。加齢で低下した高齢者の免疫機能を適度な運動トレーニングによって向上させることができれば、高齢者の健康維持に大きく役立つことが期待できる。

我々は、加齢による免疫機能の低下の指標として、唾液中の分泌型免疫グロブリン A (secretory Immunoglobulin A: SIgA) に注目している。SIgA は、口腔内免疫機能で中心的な役割を果たしており、細菌やウイルスなど異物の体内進入を阻止し、口腔内感染症や上気道感染症の感染防御に働くと考えられている (Tamura, S., et al., 2004, Gleeson, M., 2000)。唾液 SIgA 分泌量は加齢とともに低下する (Challacombe S.J., 1995, Evans P., et al, 2000, Miletic I. D., 1996, Tanida T., 2001) ので、免疫機能の加齢変化の指標の1つと考えられる。

以前、我々は中高年者に継続的な運動を 12 ヶ月間行わせると、唾液 SIgA が増加することを報告し、継続的な運動が加齢による免疫機能低下を抑制する手段となる可能性を示した (Akimoto, T., et al., 2003)。この継続的な運動の効果を確認するために、本研究では前回報告した運動をさらに長期間継続させて、中高年者の免疫機能の推移を検討した。

II. 方法

1. 対象

対象は、茨城県大洋村在住の運動習慣のない中高年者であり、全測定期間に参加した 18 名 (男性 10 名、女性 8 名、運動トレーニング参加時年齢 54.4~72.3 歳、平均 66.9±5.1 歳) を解析対象とした (Table 1)。対象者には事前に、研究の主旨、方法、危険性、および参加の任意性について説明し、文書で参加の同意を得た。運動トレーニング開始前にはメディカルチェックを行った。本研究は東京大学大学院生命環境科学系倫理委員会の承認を得て実施した。

Table 1 Subjects' Profile

Sex Number	Age (y)	Height (cm)	Weight (kg)	BMI (kg/m ²)	VO ₂ max (ml/min/kg)
Male N=10	69.3±2.6	160.9±4.8	58.9±8.3	22.7±2.3	36.0±4.5
Female N=8	63.9±5.9	151.7±8.2	54.8±7.0	23.8±2.3	28.3±2.8
Total N=18	66.9±5.1	156.8±7.9	57.1±7.8	23.2±2.3	32.6±5.4

(mean±SD)

2. 運動トレーニング

対象者に対して、1997 年 11 月から週 2 日の運動トレーニングを開始した。週 2 日のうち 1 日は、レジスタンス運動としてインナーサイ、ローイング、スクワット、トランクカール、チェストプレス、バックエクステンション、アブドミナルシットアップの 7 種目を 10RM で 10 回を 1 セットとし、各 1 セットずつ行った。負荷重量は 1 ヶ月ごとに再評価した。さらに同じ日に、自転車エルゴメーターにより、推定最大心拍数 (220-年齢) の 50-60% で 30 分間のペダリング運動を行った。

もう 1 日は、音楽に合わせたステップエクササイズ、ボールやダンベルを用いた体操、およびストレッチングを行った。両日ともに、1 日の運動トレーニング時間は 60-90 分間であった。

3. 測定項目

1) 体重、BMI、および推定最大酸素摂取量

体重、BMI、および推定最大酸素摂取量 (VO₂max) は、運動トレーニングの開始前 (1997 年 11 月)、開始

8 ヶ月後 (1998 年 7 月)、24 ヶ月後 (1999 年 11 月)、36 ヶ月後 (2000 年 11 月) に測定した。VO₂max は、自転車エルゴメーターによる漸増負荷を行い、心拍数から Astrand の方法に準じて推定した (Akimoto, T., et al., 2003)。

2) 唾液採取

運動トレーニングの開始前 (1997 年 11 月)、開始 4 ヶ月後 (1998 年 3 月)、12 ヶ月後 (1998 年 11 月)、19 ヶ月後 (1999 年 7 月)、24 ヶ月後 (1999 年 11 月)、31 ヶ月後 (2000 年 6 月)、36 ヶ月後 (2000 年 11 月)、42 ヶ月後 (2001 年 5 月) に、唾液を採取した。

唾液は、安静時に市販の唾液採取器具 (SALIVETTE[®]、アシスト社) を用いて、以前に報告した方法により採取した (秋本崇之ら, 1998a)。まず水で口腔内を 3 回十分にゆすぎ、その後、SALIVETTE[®] の綿を 1 分間に 60 回咀嚼し、分泌された唾液を綿に吸収させて採取した。SALIVETTE[®] は採取後直ちに 3000rpm で 5 分間遠心して唾液を回収した。唾液は

容量を測定した後、 -70°C で凍結保存した。

3) SIgA の定量

唾液中の SIgA は抗 secretory component 抗体 (MBL 社) とペルオキシダーゼ標識抗ヒト IgA 抗体 (MBL 社) を用いた ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) で測定した (Akimoto, T., 1998a)。SIgA 分泌速度 ($\mu\text{g}/\text{min}$) は唾液分泌速度 (1 分間で採取した唾液量; ml/min) と SIgA 濃度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$) との積から求めた。

4. 統計

測定値は全て平均値 \pm 標準偏差で表した。統計処理は StatView を用いて、反復測定分散分析と Dunnett 法による多重比較を行い、有意水準は 5% とした。

III. 結果

1. 体重、BMI、および推定 $\dot{V}\text{O}_2\text{max}$

体重は、開始前 ($57.1 \pm 7.8\text{kg}$)、開始 8 ヶ月後 ($56.7 \pm 8.0\text{kg}$)、24 ヶ月後 ($56.7 \pm 7.2\text{kg}$)、36 ヶ月

後 ($57.5 \pm 7.5\text{kg}$) で、BMI は、開始前 ($23.2 \pm 2.3\text{kg}/\text{m}^2$)、開始 8 ヶ月後 ($22.8 \pm 2.2\text{kg}/\text{m}^2$)、24 ヶ月後 ($23.0 \pm 2.2\text{kg}/\text{m}^2$)、36 ヶ月後 ($23.4 \pm 2.2\text{kg}/\text{m}^2$) であった。体重と BMI に有意な変動はみられなかった。推定 $\dot{V}\text{O}_2\text{max}$ は、開始前 ($32.6 \pm 5.4\text{ml}/\text{min}/\text{kg}$)、開始 8 ヶ月後 ($37.1 \pm 7.3\text{ml}/\text{min}/\text{kg}$)、24 ヶ月後 ($35.7 \pm 7.5\text{ml}/\text{min}/\text{kg}$)、36 ヶ月後 ($35.5 \pm 6.1\text{ml}/\text{min}/\text{kg}$) で、推定 $\dot{V}\text{O}_2\text{max}$ の平均値は運動開始前よりも運動開始後が高い傾向があるが、統計的に有意な変化ではなかった。

2. 唾液分泌速度 (saliva flow rate)

唾液分泌速度は、開始前 ($1.12 \pm 0.47\text{ml}/\text{min}$)、開始 4 ヶ月後 ($1.19 \pm 0.47\text{ml}/\text{min}$)、12 ヶ月後 ($1.37 \pm 0.69\text{ml}/\text{min}$)、19 ヶ月後 ($1.28 \pm 0.53\text{ml}/\text{min}$)、24 ヶ月後 ($1.35 \pm 0.62\text{ml}/\text{min}$)、31 ヶ月後 ($1.32 \pm 0.63\text{ml}/\text{min}$)、36 ヶ月後 ($1.43 \pm 1.53\text{ml}/\text{min}$)、42 ヶ月後 ($1.41 \pm 0.72\text{ml}/\text{min}$) であり、運動トレーニングによって平均値は増加する傾向にあるが、有意な変動ではなかった ($p=0.78$) (Fig.1)。

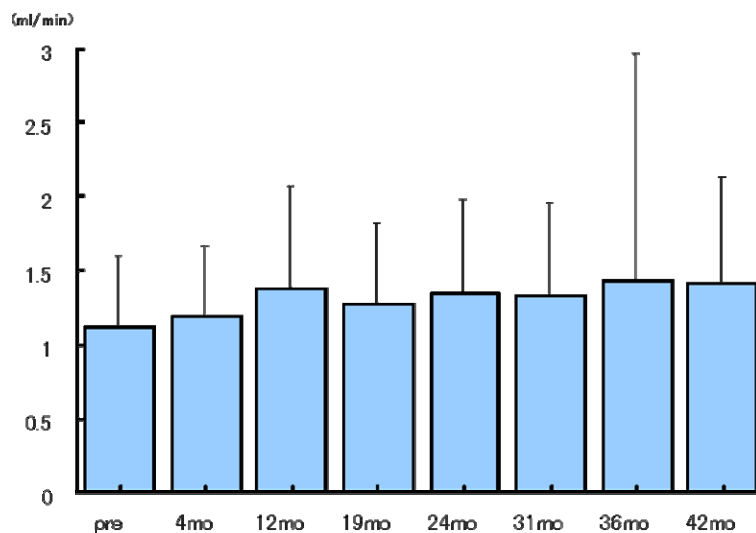


Fig.1 saliva flow rate

3. SIgA 濃度 (SIgA concentration)

SIgA 濃度は、開始前 ($65.47 \pm 29.05\mu\text{g}/\text{ml}$)、開始 4 ヶ月後 ($62.85 \pm 25.48\mu\text{g}/\text{ml}$)、12 ヶ月後 ($79.46 \pm 30.81\mu\text{g}/\text{ml}$)、19 ヶ月後 ($98.52 \pm 33.44\mu\text{g}/\text{ml}$)、24 ヶ月後 ($88.59 \pm 39.6\mu\text{g}/\text{ml}$)、31 ヶ月後 ($115.36 \pm 41.38\mu\text{g}/\text{ml}$)、36 ヶ月後 ($114.38 \pm$

$37.62\mu\text{g}/\text{ml}$)、42 ヶ月後 ($91.98 \pm 51.13\mu\text{g}/\text{ml}$) であり、運動トレーニングによって有意な変動を示した ($p < 0.001$)。12 ヶ月後以降は運動開始前に比較すると平均値が高値を示しており、Dunnett 法の多重比較では運動開始前に比較して、19 ヶ月後、31 ヶ月後、36 ヶ月後が有意に高値を示した (Fig.2)。

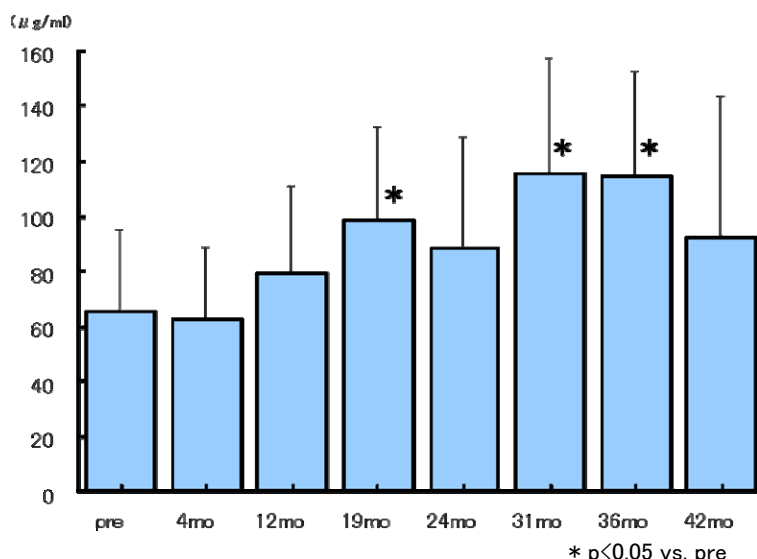


Fig.2 SIgA concentration

4. SIgA 分泌速度(SIgA secretion rate)

SIgA 分泌速度は、開始前 (68.66 ± 29.84 μg/min)、開始4ヶ月後(77.46 ± 49.07 μg/min)、12ヶ月後(107.65 ± 77.54 μg/min)、19ヶ月後(130.77 ± 77.03 μg/min)、24ヶ月後(121.26 ± 91.78 μg/min)、31ヶ月後(152.23 ± 90.34 μg/min)、36ヶ月後(162.45 ± 88.22 μg/min)、42ヶ月後(137.5 ± 113.15 μg/min)であり、運動トレーニングによって有意な変動を示した(p=0.0048)。4ヶ月後以降は運動開始前に比較すると平均値が高値を示しており、Dunnett 法の多重比較では運動開始前に比較して、31ヶ月後と36ヶ月後が有意に高値を示した(Fig.3)。

月後(162.45 ± 88.22 μg/min)、42ヶ月後(137.5 ± 113.15 μg/min)であり、運動トレーニングによって有意な変動を示した(p=0.0048)。4ヶ月後以降は運動開始前に比較すると平均値が高値を示しており、Dunnett 法の多重比較では運動開始前に比較して、31ヶ月後と36ヶ月後が有意に高値を示した(Fig.3)。

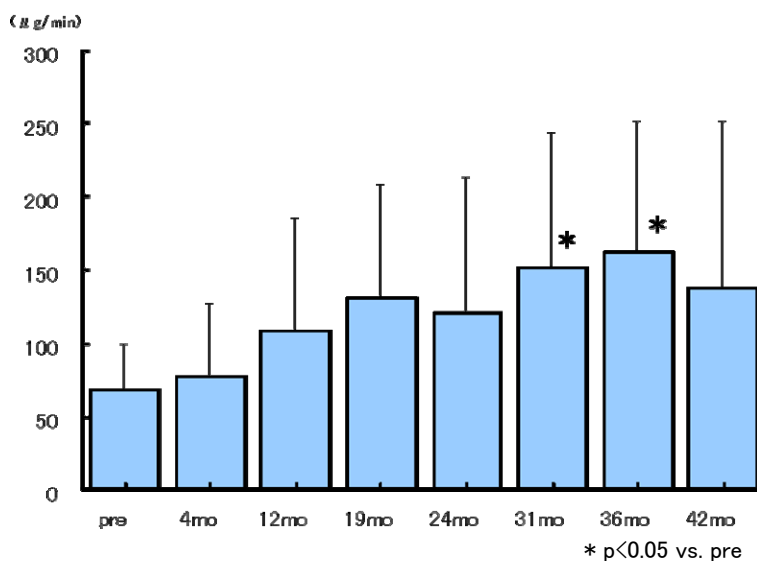


Fig.3 SIgA secretion rate

IV. 考察

今回の運動継続によっては、体重、BMI、 $\dot{V}O_2\max$ に有意な変動はみられなかった。これらの指標を変化させるには不十分な運動であったと考えられるが、運動開始後には推定 $\dot{V}O_2\max$ の平均値が高い傾向にあることと研究期間の加齢変化を考慮すると、少なくとも運動継続が $\dot{V}O_2\max$ の維持に役だった可能性も考えられる。ただし、今回の研究では

コントロールとして非運動群を設定できなかったため、これらのことは明確ではない。

今回の研究では、継続的な運動が中高年者の口腔内免疫機能にあたる影響を検討するために、唾液分泌速度、唾液 SIgA 濃度、および SIgA 分泌速度の推移を検討した。唾液分泌速度は加齢によって減少すると報告されている(Tanida T., 2001)。唾液は病原微生物を物理的に洗い流す作用をもつため、唾液分泌速度の減少は口腔内免疫機能の低下の一因

になっている。今回の研究では、中高年者の唾液分泌速度は継続的な運動によって有意な変化を示さなかった。しかし、唾液分泌速度の平均値は増加する傾向にあることから、さらに対象数を増やして検討する必要があると思われる。

以前の我々の報告では、SIgA 濃度は継続的運動を開始して12ヶ月後、SIgA 分泌速度は4ヶ月後と12ヶ月後に有意な増加が観察された(Akimoto, T., et al., 2003)。今回の研究では、SIgA 濃度は19ヶ月後、31ヶ月後、および36ヶ月後、SIgA 分泌速度は31ヶ月後と36ヶ月後に有意な増加が観察された。以前の報告との相違の原因としては、以前の報告に比較して今回は対象数が少なかったこと、および測定回数が多いために多重比較法による有意差が検出されにくくなったことが考えられる。今回の結果でも、SIgA 濃度は12ヶ月後以降、SIgA 分泌速度は4ヶ月後以降について運動開始前に比較して平均値が一貫して高値を示しており、有意差が検出されなかった測定点はあるものの、運動継続によってSIgA 濃度とSIgA 分泌速度の増加が継続することが確認されたと考えられる。ただし、42ヶ月後以降のSIgA 濃度とSIgA 分泌速度については、運動トレーニングによるSIgA 産生の増加が観察期間の加齢変化によるSIgA 産生の減少によって相殺される可能性も考えられるが、これを明らかにするには、さらに対象数を増やした長期間の観察や運動トレーニングを行わないコントロール群の測定が必要である。

SIgA は口腔、鼻腔、消化管などの粘膜上の粘液中に存在し、粘膜局所の免疫機構において主たる役割を担っている(Tamura, S., et al., 2004)。SIgA はB細胞が産生したIgA が粘膜細胞で修飾されて分泌され、粘液や唾液中に存在する抗体で、抗原に特異的に結合して中和作用を発揮する。今回の研究では安静時の総SIgA 分泌速度を測定し、特定の病原微生物に対する特異抗体の量は測定していない。安静時の総SIgA 分泌速度は様々な抗原曝露に対する平均的なSIgA 産生能を反映していると思われ、口腔内免疫機能の指標と考えることができる。

唾液SIgA は運動によって変化することが知られている。高強度(70~80% $\dot{V}O_2\max$)の持久性(2時間以上)運動によって唾液SIgA 分泌速度は一過性に低下する(Tharp G.D., et al, 1990, 秋本崇之ら, 1998a)。中等度強度(50~80% $\dot{V}O_2\max$)の短時間(20~45分)の運動では変化しないという報告が多い(Housh, T.J, et al., 1991)。運動トレーニングの継続による唾液SIgA 分泌速度の変化としては、高強度運動トレーニングによって低下することが報告されている(秋本崇之ら, 1998b)。

上気道感染症は鼻腔や咽頭粘膜にウイルスが感染して発症するが、急性運動後の一過性のSIgA 減少は上気道感染症罹患との関連は見出せないとする報告が多い(Tiollier, E., et al., 2005)。これは、上気

道感染症の罹患にはSIgA 以外の感染防御機構や病原体の曝露状況も関与するためと考えられる。しかし、持続性にIgA が低値である選択的IgA 欠損症では上気道感染症の罹患率が高いことが知られている(Hanson L. A. et al., 1983)。健康人におけるSIgA 減少と上気道感染症罹患率上昇との関係も報告(Isaacs, D., et al., 1984, Jemmott, J.B., et al., 1989)されており、唾液SIgA の減少は上気道感染症罹患の危険因子の1つと想定されている(Gleeson, M., 2000)。唾液SIgA 分泌速度は、高齢者では加齢とともに減少する(Challacombe S.J., 1995, Evans P., et al, 2000, Miletic I. D., 1996, Tanida T., 2001)。高齢者のSIgA 分泌速度の減少は口腔内免疫機能の低下を反映していると考えられる。

運動トレーニングによるSIgA 分泌速度の増加のメカニズムは、今回の研究では不明である。SIgA は唾液腺上皮基底膜直下の形質細胞によってIgA として産生され、IgA は唾液腺上皮細胞のpoly-Ig-receptor に結合して上皮細胞内に取り込まれ、poly-Ig-receptor の一部がsecretory componentとしてIgA に結合したままで、SIgA として腺腔内に分泌される(Janeway, C.A., et al., 2001)。したがって、SIgA の分泌速度は、形質細胞のIgA 産生、poly-Ig-receptor の発現量、および上皮細胞のSIgA 分泌量によって規定される。形質細胞のIgA 産生はTh2リンパ球型サイトカインによって誘導されるが、運動トレーニングが唾液腺でのサイトカイン産生に及ぼす影響は知られていない。

唾液SIgA 分泌速度は心理的な影響をうけることが知られている。急性の心理ストレスはSIgA 分泌速度を一過性に増加させ、慢性の心理ストレスはSIgA 分泌速度を低下させると報告されている(Bosch J.A., et al., 2002)。運動トレーニングが慢性の心理ストレスを減少させて、安静時SIgA 分泌速度の増加に作用したのかもしれない。

今回の研究では、口腔内感染症や上気道感染症の罹患調査は行っていないため、唾液SIgA 分泌速度とこれらの感染症罹患状況との関係は不明である。しかし、運動トレーニングは上気道感染症の罹患状況に影響することが知られており、15週間の運動トレーニングでトレーニング群ではコントロール群よりも上気道感染症の有症状期間が短いとの報告(Nieman D. C., et al., 1990)や、高齢者を対象として12週間のトレーニングでトレーニング群の上気道感染症罹患率がコントロール群よりも低いとの報告(Nieman D. C., et al., 1993)がある。

今回の研究によって、中高年者の運動トレーニングによる安静時SIgA 分泌速度の増加効果が運動トレーニングを継続しているかぎり3年以上続くことが明らかになった。安静時の唾液SIgA 分泌速度の増加は口腔内免疫機能が増強した可能性を示しており、中高年者の中等度強度の運動トレーニングは中高年者の健康維持に役立ち、プロダクティブ・エイジ

グへの方策となる可能性が示された。

この研究は、科学技術振興調整費「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」の補助をうけて実施した。

文献

- 赤間高 雄, 木村文 律, 秋本崇 之, 河野一 郎 (2003) 高齢者の免疫機能に及ぼす運動の影響. 体力科学, 52 Suppl : 65-72
- 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, (1998a), 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, 47:53-62
- 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, (1998b), 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, 47:245-252
- Akimoto, T., Kumai, Y., Akama, T., Hayashi, E., Murakami, H., Soma, R., Kuno, S., Kono, I.(2003) Effects of 12 months of exercise training on salivary secretory IgA levels in elderly subjects. Br J Sports Med, 37(1): 76-79
- Bosch J.A., Ring C., de Geus E.J., Veerman E.C., Amerongen A.V.(2002) Stress and secretory immunity. Int Rev Neurobiol. 52:213-253.
- Challacombe SJ, Percival RS, Marsh PD. (1995) Age-related changes in immunoglobulin isotypes in whole and parotid saliva and serum in healthy individuals. Oral Microbiol Immunol. 10 :202-207.
- Evans P., Der G., Ford G., Hucklebridge F., Hunt K., and Lambert S.(2000). Social class, sex, and age differences in mucosal immunity in a large community sample. Brain Behav. Immunity. 14: 41-48
- Gleeson, M.(2000). Mucosal immune responses and risk of respiratory illness in elite athletes. Exerc Immunol Rev. 6:5-42.
- Hanson, L.A., et al.(1983) Selective IgA deficiency. In;Primary and secondary immunodeficiency disorders. R.K.Chandra(Ed.) Edinburgh;Churchill Livingstone, pp.62-64.
- Housh, T.J, et al. (1991). The effect of exercise at various temperatures on salivary levels of immunoglobulin A. Int. J. Sports Med. 12: 498-500
- Isaacs D, Webster AD, Valman HB. (1984). Immunoglobulin levels and function in pre-school children with recurrent respiratory infections. Clin Exp Immunol. 58(2):335-40.
- Janeway, C.A., Travers, P., et al. (2001). Immunobiology The immune system in health and disease. New York: Garland Publishing.
- Jemmott J.B. and McClelland D.C.(1989) Secretory IgA as a measure of resistance to infectious disease: comments on Stone, Cox, Valdimarsdottir, and Neale. Behav Med. Summer;15(2):63-71.
- Miletic I. D., Schiffman S. S., Miletic V. D., and Sattely-Miller E. A.(1996). Salivary IgA secretion rate in young and elderly persons. Physiol. Behav. 60: 243-248
- Nieman D. C., Nehlsen-Cannarella S. L., Markoff P. A., Balk-Lamberton A. J., Yang H, Christon D. B. W., Lee J. W., and Arabatzis K.(1990). The effects of moderate exercise training on natural killer cells and acute upper respiratory tract infections. Int. J. Sports Med. 6: 467-473.
- Nieman D. C., Henson D. A., Gusewitch G., Warren B. J., Dotson R. C., Butterworth D. E., and Nehlsen-Cannarella S. L.(1993). Physical activity and immune function in elderly women. Med. Sci. Sports Exerc. 25: 823-831.
- Nieman DC (1994) Exercise, upper respiratory tract infection, and the immune system. Med Sci Sports Exerc. Feb;26:128-139.
- 日本の統計 2005 (2005)、総務省統計研修所編集、総務省統計局刊行
- Roberts-Thomson IC, Whittingham S, Youngchaiyud U, Mackay IR,(1974). Ageing, immune response, and mortality. Lancet, 2 (7877), 368-370.
- Tamura, S., Kurata, T.(2004). Defense Mechanisms against Influenza Virus Infection in the Respiratory Tract Mucosa. Jpn. J. Infect. Dis., 57: 236-247
- Tanida T, Ueta E, Tobiume A, Hamada T, Rao F, Osaki T. (2001). Influence of aging on candidal growth and adhesion regulatory agents in saliva. J Oral Pathol Med. 30(6):328-35
- Tharp, G.D., Barnes, M. (1990). Reduction of saliva immunoglobulin levels by swim training. Eur. J. Appl. Physiol. 60: 61-64
- Tiollier E, Gomez-Merino D, Burnat P, Jouanin JC, Bourrilhon C, Filaire E, Guezennec CY, Chennaoui M.(2005). Intense training: mucosal immunity and incidence of respiratory infections. Eur. J. Appl. Physiol. 93(4):421-8