



Roles of IL-1 / in Regeneration of Cardiotoxin-Injured Muscle and Satellite Cell Function

著者	CHAWEEWANNAKORN CHAYANIT
号	51
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	歯博第866号
URL	http://hdl.handle.net/10097/00129587

氏 名 (本籍) : CHAWEEWANNAKORN CHAYANIT(タイ)

学位の種類:博士 (歯学) 学位記番号:歯博第866号

学位授与年月日 : 2019 年 9 月 25 日 学位授与の要件 : 学位規則第 4 条第 1 項該当

研究科・専攻 : 東北大学大学院歯学研究科 (博士課程) 歯科学専攻

学位論文題目 : Roles of IL-1 α/β in regeneration of cardiotoxin-injured muscle and

satellite cell function (カルディオトキシン誘導性筋損傷における IL-1

α/β の役割と筋衛星細胞の機能)

論文審查委員 : (主查)教授 若森 実

教授 菊池 雅彦 教授 佐々木 啓一

論文内容要旨

Skeletal muscle undergoes tissue repair, which called regeneration or remodeling process throughout a life and these are specific adaptive functions of muscle tissue. The muscle regeneration after injury involving cascades of inflammatory responses and myogenic program of muscle stem cells, the satellite cells. Recent studies have shown a close relevant between inflammatory process and myogenesis, but the involved cellular and molecular components that link these processes are diverse and not completely elucidated. Interleukin (IL)-1 is a novel cytokine of inflammatory responses and exerts pleiotropic impacts on various cell types. During injury, IL-1 is secreted from activated immune cells and majorly acts on pro-inflammatory function which may directly drives the subsequent tissue healing process. Thus, the aim of this thesis is to investigate the role of IL-1 during skeletal muscle regeneration. A series of in-vivo and in-vitro experiments were performed in interleukin-1 α / β -double knockout (IL-1KO) mice and their isolated skeletal muscle satellite cell culture to examine the functions of IL-1. Firstly, the IL-1KO mice exhibit delayed muscle regeneration after cardiotoxin (CTX) injection, characterized by delayed infiltration of immune cells accompanied with suppressed local production of pro-inflammatory factors including IL-6 and delayed increase of PAX7-positive satellite cells post-injury, along with the reduced myogenic gene expression as compared with those of wild-type mice. For the in-vitro examination, the satellite cells cultures obtained from the IL-1KO mice unexpectedly revealed that IL-1KO myoblasts have impaired myogenic properties in terms of both proliferation and differentiation, indicating by myotube formation. However, the delayed proliferation and differentiation were reversed by exogenous IL-1 administration to the cultures. Interestingly, the biological analysis revealed the

delay in myogenesis was not attributable to the myogenic transcriptional program since MyoD and myogenin were highly upregulated in IL-1KO cells. Furthermore, the cellular response of myoblast to IL-1 observed via live-image technique unveiled that the delayed myogenic characteristics of IL-1KO are at least in part, to be due to dysregulation of cellular fusion events, possibly follow from aberrant actin regulatory systems. Data from this thesis suggest IL-1 plays a positive role in muscle regeneration by coordinating the initial inflammatory interactions between various cells in the regenerating tissue niche. Moreover, findings also provide compelling evidence that IL-1 is intimately engaged in regulating the fundamental function of myocytes, partly involves with cellular actin remodeling which subsequently accounted for myogenic functions like myoblast fusion.

審查結果要旨

咀嚼・嚥下や顔面の表情の描出など顎顔面口腔領域には様々な種類の筋肉が存在し、協調して働いている。しかし時として、これら筋を支配する神経の損傷や筋の機能不全、協調不全により筋痛が惹起されることがある。顎顔面口腔領域の疼痛は、口腔顔面痛として包括されているが、筋痛としては咀嚼筋群の筋筋膜性疼痛や顎関節症の一症型である筋痛性障害が一般的であり、その本態は筋内部の微小損傷による炎症であると考えられている。そして、これら筋痛は自然経過としては増悪・緩解を繰り返している。すなわち咀嚼筋を含めた骨格筋には炎症後の修復機構が備わっているが、炎症から修復へと繋がる一連の過程は分子・細胞レベルで解明されていない。これを明らかにすることは、咀嚼筋を含めた骨格筋の筋痛の予防治療、そして骨格筋の機能低下を主症状とするフレイル予防等に繋がる。

本研究では、炎症反応時に免疫細胞から放出されるインターロイキン1 (IL-1) が組織修復に関わることに着目し、cardiotoxin誘発性筋損傷モデルにおけるIL-1による筋修復を分子生物学的・細胞生物学的・組織学的研究手法を用いて詳細に検討した。

IL-1KOマウスを用いた $in\ vivo$ の実験では炎症性のIL-6の産生が低下し、PAX-7陽性の衛星細胞の増加が遅延した。更に、IL-1KOマウスの衛星細胞を培養した $in\ vitro$ の実験では増殖と分化が遅延し、その遅延はIL-1を投与すると回復した。IL-1欠損によるこの筋形成の遅れは筋細胞の転写プログラムの遅延ではなかった。筋細胞は多核細胞であり細胞融合により形成されるため、恐らく、IL-1欠損によりアクチン制御系に異常が生じ、細胞融合の調節異常が筋形成の遅れを生じた。以上の結果から、IL-1 は炎症初期に様々な細胞間の相互作用を調節することにより、筋組織の再生に積極的にかかわっていることが判明した。

超高齢社会となった日本においてフレイルに早く気付き、正しく介入することが必要である。筋肉の修復に於ける本研究成果は口腔領域のフレイル予防にとどまらず、全身の運動機能の維持・回復に寄与する基礎的研究として高く評価できる。よって本論文は博士(歯学)の学位授与に値するものと認める。