

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

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.

審査結果要旨

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づき、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。