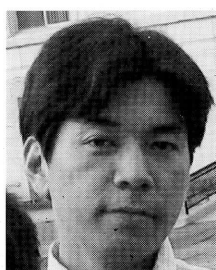


マウス咀嚼運動における IL-6 の役割に関する研究

土谷 昌広

東北大学大学院歯学研究科 口腔機能形態学講座 加齢歯科学分野



この度、第4回インターフェイス口腔健康科学国際シンポジウムにて優秀ポスター賞を拝受いたしました。本稿ではその研究内容をご紹介します。

咀嚼筋の易疲労性は顎関節症患者において頻見される症状の一つですが、中枢性と末梢性の原因が複雑に絡み合っており、その発症メカニズムについては不明な点が多いのが現状です。

近年、筋細胞はその収縮に伴ってインターロイキン(IL)-1 β 、IL-6、IL-12などのサイトカインを産生することが報告されています。過去の研究から、運動により産生されたIL-6はAutocrine/Paracrineに筋組織に作用し、筋機能を維持するためにその糖代謝・脂質代謝を賦活化するとされ、運動時/後の筋機能の維持および回復と密接に関連することから、その障害は筋性疲労を誘発するものと推察されます。しかしながら、咀嚼筋機能時のIL-6の動態およびその役割を明らかにした研究は認められません。本研究ではマウスに自発的な咀嚼様運動を促すユニークな実験系を用いて、咀嚼筋の機能時におけるIL-6の動態とその機能的役割を明らかにすることを目的として行いました。

5-7週齢の野生型マウスとIL-6遺伝子欠損マウス(IL6KO)を用い、プラスチック板にて閉鎖した円筒内に拘束します。この場合、逃亡の為にプラスチック板を咬む“咀嚼様運動”を行います。この際のプラスチック板の減少量を咀嚼運動量として算出します(Ayada et al. 2002, *Physiol Behav.*)。運動後に咬筋を採取し、定量PCR法およびELISA法によるIL-6、筋組織におけるIL-6シグナリングの下流分子であるSuppressor of Cytokine Signaling (SOCS)-3およびGlucose Transporter(Glut)-4の発現の解析、筋組織内グリコーゲン量について検討を行い、以上の結果と咀嚼運動量の動態について比較検討を行い、咀嚼様運動過程における筋疲労とIL-6の関連について検討を行いました。

まず、咀嚼様運動の負荷によって咬筋組織のIL-6発現の有意な上昇が確認されました。くわえて、血中のIL-6タンパク量の増加と筋組織内のIL-6の下流分子(SOCS-3)の発現誘導も確認されたことから、咀嚼様運動によって産生されたIL-6がAutocrine/Paracrineに筋組織に作用しているものと考えられます。次にIL-6の咀嚼運動の機能の維持への直接的な関与を検討するため、IL6KOを用いて咀嚼様運動の実験を行いました。結果、IL6KOでは咀嚼運動量が早期に低下し、咀嚼筋の疲労耐性が有意に低いことが認められました。それにくわえ、組織内グリコーゲン量の回復の遅延、Glut-4の発現量の低下なども明らかとなったことから、IL-6が筋活動を維持する上で重要な役割を果たしており、その欠損は筋機能発現時の糖代謝機構の障害を誘導することで、易疲労性の病態をもたらすことが明らかとなりました。

次に生理的状況下においてもIL-6がその機能的役割を果たしているかどうかを確認するため、粉末食により飼育したマウスに咀嚼様運動を負荷し、IL-6の発現に関する検討を行いました。粉末食飼育群は通常食(ペレット)飼育群と比較し、咀嚼様運動の疲労耐性が有意に低下している一方で、咀嚼様運動に伴って誘導されるIL-6の発現量が逆に高い結果

が得られました。これらのことは、生理的状況下においてもIL-6の動態が疲労と関連して誘導され、その機能を維持する上で重要である可能性を示しています。

以上の結果から、咀嚼運動時に咬筋より産生されるIL-6は咀嚼筋群の糖代謝を賦活化し、その機能を維持する役割を果たすことが明らかとなりました。また、その障害は易疲労性の原因となり、咀嚼機能を低下させることが示されました。これらは食習慣(軟食傾向など)が咀嚼機能だけでなくIL-6の発現にも影響を与えることから、生理的状況下においてもその役割を果たしているものと推察されます。

最後になりましたが、本研究を遂行するにあたり、口腔分子制御学分野、加齢歯科学分野の先生方をはじめ、たくさんの先生方にご指導・ご協力を頂きました。ここに深く感謝申し上げます。

主な論文

- 1) Nijima-Yaoita, F., Tsuchiya, M., Ohtsu, H., Yanai, K., Sugawara, S., Endo, Y. and Tadano, T.: Roles of histamine in exercise-induced fatigue: favouring endurance and protecting against exhaustion. *Biol. Pharm. Bull.* 35(1): 1-7, 2012.
- 2) Hagiwara, Y., Ando, A., Onoda, Y., Takemura, T., Minowa, T., Hanagata, N., Tsuchiya, M., Chimoto, E., Suda, H., Takahashi, N., Sugaya, H., Saijo, Y. and Itoi, E.: Coexistence of fibrogenic and chondrogenic process in the capsule of idiopathic frozen shoulders. *Osteoarthritis Cartilage*, in press.
- 3) Sharma, R., Tsuchiya, M., Tannous, B.A. and Bartlett, J.D.: Measurement of fluoride-induced endoplasmic reticulum stress using Gaussia luciferase. *Methods Enzymol.* 491: 111-125, 2011.
- 4) Hagiwara, Y., Ando, A., Chimoto, E., Tsuchiya, M., Takahashi, I., Sasano, Y., Onoda, Y., Suda, H. and Itoi, E.: Expression of collagen types I and II on articular cartilage in a rat knee contracture model. *Connect Tissue Res.* 51(1): 22-30, 2010.
- 5) Sharma, R., Tsuchiya, M., Skobe, Z., Tannous, B.A. and Bartlett, J.D.: The acid test of fluoride: how pH modulates toxicity. *PLoS One.* 5(5): e10895, 2010.
- 6) Tsuchiya, M., Sharma, R., Tye, C.E., Sugiyama, T. and Bartlett, J.D.: Transforming growth factor-beta1 expression is up-regulated in maturation-stage enamel organ and may induce ameloblast apoptosis. *Eur. J. Oral. Sci.* 117(2): 105-112, 2009.

略歴

- 1998年3月 東北大学歯学部卒
2002年3月 東北大学大学院歯学研究科博士課程修了〔博士(歯学)〕
2002年4月 東北大学歯学部附属病院医員
2003年10月 東北大学歯学部加齢歯科学分野助手
2004年8月~2006年10月 the Forsyth Institute, Boston, USA (海外研修)にてエナメル質フッ素症の発症に関する研究に従事(業績3, 5, 6他)
2007年4月 同助教
(現在に至る)