一般口演 1

マウス咬筋長時間活動におけるヒスタミンの役割

Roles of histamine in prolonged masseter muscle activity in mice

米田博行^{1,2)}, 土谷昌広³⁾, 八百板(新島)富紀枝⁴⁾, 佐々木啓一¹⁾
渡邊 誠³⁾, 菅原俊二²⁾, 遠藤康男²⁾

Hiroyuki Yoneda^{1,2)}, Masahiro Tsuchiya³⁾, Fukie Nijima-Yaoita⁴⁾, Keiichi Sasaki¹⁾
Makoto Watanabe³⁾, Shunji Sugawara²⁾, Yasuo Endo²⁾

¹⁾ 東北大学大学院歯学研究科口腔システム補綴学分野

²⁾ 東北大学大学院歯学研究科口腔分子制御学分野

³⁾ 東北大学大学院歯学研究科加齢歯科学分野

⁴⁾ 東北薬科大学薬理学講座

¹⁾ Division of Advanced Prosthetic Dentistry, Tohoku University Graduate School of Dentistry

²⁾ Division of oral molecular Regulation, Tohoku University Graduate School of Dentistry

³⁾ Aging and Geriatric Dentistry, Tohoku University Graduate School of Dentistry

⁴⁾ Department of Pharmacology, Tohoku Pharmaceutical University

I. 目 的

咬筋の痛みと硬直は顎関節症(TMD)の主要な症状であり, 原因として歯ぎしりや長時間の食いしばり等が考えられている. 長時間の筋肉活動には筋肉微小循環の機能維持が必要と考えられる. ヒスタミン(H)は炎症における微小循環調節因子であり, 発痛物質でもある. 私達はchlorpheniramine(中枢-末梢性H1受容体拮抗薬)がTMDに有効であることを以前報告した¹⁾. Hはその貯蔵部位からの遊離またはhistidine decarboxylase(HDC)の誘導による新たな産生により供給される. IL-1は顎関節症に関連する炎症性サイトカインと考えられているが(患者関節液に検出), 筋肉も含め種々の組織で強力なHDC誘導作用をもつ^{1,2)}. 私達はマウス咬筋の長時間活動におけるH・HDC・IL-1の役割を検討した.

II. 方 法

実験には, 7から8週齢のBALC/aマウス, HDC-KOマウス, H1受容体KOマウス(コントロールにC57BL/6), マスト細胞を欠損するW/W^Vマウス(コントロールに+/+マウス)を用い, 以下について検討した.

1. 咬筋の運動

マウスを細い筒に閉じ込め(R: restraint) 出口をプラスチック板で閉じると, マウスは脱走用の隙間を作るため, この板を自発的に長時間咬み砕き続ける(G: gnawing)(これをR+G+と呼称). この板の減少量を咬筋運動量とした³⁾(図1). 尾をテープで筒に固定しマウスがプラスチック板に届かない様にした場合(R+G-)と, ケージに入れた通常の場合(R-G-)をコントロールとした.

この実験系を用いて, 各種マウスでの咬筋運動量の比較を行うと共に, H1受容体拮抗薬であるFexofenadine(40 mg/kg)(末梢性H1受容体拮抗薬), pyrillamine(24 mg/kg)(中枢-末梢性H1受容体拮抗薬)の投与による検討も行った. また, R+G+後の咬筋, 胸筋, 大腿四頭筋を採取し, realtime PCRによるHDC mRNAの測定, HDC活性の測定²⁾, 及びトルイジンブルー染色による組織学的検討を行った.

2. 大腿四頭筋の運動

強制歩行実験(図2)⁴⁾を行い, 実験スタート時のマウスの数に対する脱落せずに残っているマウスの割合を持耐力として比較し, また, 運動後の大腿四頭筋のHDC活性を測定した.

円筒 ϕ : 2.5 cm, 長さ: 10 cm

図1 咬筋運動の測定

3. 筋肉での IL-1 による HDC 誘導

IL-1 (20 μ g/kg) を腹腔注射し, 4 時間後の HDC 活性を調べた。

Ⅲ. 結果及び考察

1. 咬筋での結果

Fexofenadine を投与した群では咬筋運動量が減少し, pyrilamine 投与群においても減少傾向を示した (有意差なし)。H1 受容体 KO マウスと HDC-KO マウスの咬筋運動量は対照マウスよりも低値を示した。このことから H は咬筋の長時間活動の維持に関与することが示唆された。また, R+G+ 後の咬筋での HDC mRNA と HDC 活性はいずれもコントロールに比べ, 高い値を示した。一方, W/W^v マウスを用いた実験では, 前記結果より R+G+ で W/W^v マウスの咬筋運動量は, +/+ マウスとの比較において低くなると予想したが, 意外にも両者の間に有意差は見られなかった。しかし, R+G+ による HDC 誘導は, W/W^v マウスでは僅かであった。咬筋のトルイジンブルー染色では, BALB/c と +/+ マウスでは, 筋外膜の血管/神経周囲にマスト細胞が見られたのに対し, W/W^v マウスではマスト細胞は検出されなかった。

2. 大腿四頭筋での結果

W/W^v マウスの持久力は +/+ マウスよりも低く, 強制歩行後の大腿四頭筋での HDC 誘導も W/W^v マウスでは僅かであった。

3. IL-1 による HDC 誘導

IL-1 の腹腔投与は, +/+ マウスの咬筋と大腿四頭筋に

図2 強制長時間歩行実験装置

HDC を顕著に誘導したが, W/W^v マウスでの誘導は僅かであった。

以上の結果は以下を示唆する。長時間運動にはマスト細胞由来のヒスタミンと HDC の誘導が関与し, ヒスタミンは末梢組織の H1 受容体を介して筋肉の長時間運動の維持に関与するものと思われる。末梢性 H1 受容体拮抗薬は咬筋の過労を予防し, ブラキシズムや TMD の予防に有効であることを示唆した。

Ⅳ. 文 献

- 1) Watanabe et al. 1999. Possible involvement of histamine in muscular fatigue in temporomandibular disorders: animal and human studies. J Dent Res 78: 769-775.
- 2) Endo Y. 1989. Induction of histidine and ornithine decarboxylase activities in mouse tissues by recombinant interleukin-1 and tumor necrosis factor. Biochem Pharmacol 38: 1287-1292
- 3) Ayada et al. 2002. Gnawing behavior of a mouse in a narrow cylinder: a simple system for the study of muscle activity, fatigue, and stress. Physiol Behav 77: 161-166
- 4) Nijima-Yaoita et al. 2012. Roles of histamine in exercise-induced fatigue: favouring endurance and protecting against exhaustion. Biol Pharm Bull 35: 91-97.