

骨格筋の筋線維タイプと適応性変化

的場秀樹*・森田俊介**・杉浦崇夫**

Fiber types and adaptive changes in the skeletal muscle

Hideki MATOBA, Shunsuke MORITA and Takao SUGIURA

I. はじめに

骨格筋は運動の遂行のために分化した筋細胞を主成分とする組織で、体重の約40%を占める。骨格筋の特徴として、まず第一に、収縮および代謝特性の異なる種々のタイプの筋線維を含み、速度と持続時間の異なる多様な運動への対応が可能ながあげられる。また、第二の特徴として、活動量、栄養状態、ホルモンレベルなどの変化に対応して自らの構造と機能を合目的に変化させる能力、すなわち適応能を備えていることがあげられる。なお、活動量、栄養状態、ホルモンレベルなどによる骨格筋の構造と機能の適応性変化は、筋線維タイプを特徴づけるタンパク質アイソザイムの種類と量の変化を伴うことが多い。

この総説では、まず骨格筋の筋線維タイプの分類と各筋線維タイプの生理・生化学的特性について述べる。次いで、トレーニング、不活動およびホルモンによる骨格筋の構造的・機能的変化を取り上げる。その際、骨格筋の全筋および細胞レベルにおける変化と、筋線維タイプを特徴づけるタンパク質アイソザイムの変化を、可能な限り対応させたい。

II. 筋線維タイプ

筋線維タイプについての研究の歴史は古く、これ

まで多くの研究成果が蓄積されている。それにもかかわらず、筋線維タイプの研究は、現在でも多くの研究者の関心を集めている。今後も、おそらく関心を集め続けるであろう。1980年代中頃までの筋線維タイプ分類の考え方や分類法の変遷については、すでに Gollnick and Hodgson⁴³⁾、勝田など^{62,63)} および的場⁸³⁾ が記述している。ここでは、最近その存在が明らかにされた type 2 X(d) を含む各筋線維タイプの分類法および生理生化学的特性、さらに筋線維タイプを決定するミオシン重鎖アイソフォームの遺伝子発現を取り上げる。

A. 筋線維タイプの分類法

これまで、最も一般的には、筋線維タイプの分類は組織化学的な手法により行われてきた。Brooke and Kaiser¹⁷⁾ は、筋の新鮮凍結切片をアルカリあるいは酸の前処理溶液で前処理した後ミオシン ATPase 染色を施し、筋線維を Type I, II A, II B の3種類に分類した。彼らの方法は、正常時と病的状態を問わず種々の動物とヒトの骨格筋に適用できることから、多くの研究者に用いられるところとなった²⁵⁾。今日でもなお、Brooke and Kaiser¹⁷⁾ の方法に従って筋線維タイプの分類を行っている研究者が多い。なお、type I, II A, II B の3タイプは、

* 徳島大学総合科学部 (〒770 徳島市南常三島町1-1)

* Laboratory of Exercise Physiology, Faculty of integrated Arts and Sciences, The University of Tokushima, Tokushima 770, Japan

** 山口大学教養部 (〒753 山口市大字吉田1677-1)

** Laboratory of Biomechanics and Physiology, Department of Liberal Arts, Yamaguchi University, Yamaguchi 753, Japan

収縮速度と代謝特性を反映した Peter et al.¹⁰²⁾ の分類である SO (slow-twitch oxidative), FOG (fast-twitch oxidative glycolytic), FG (fast-twitch glycolytic) と概ね対応する。しかし特に速筋線維のサブタイプの場合、一方での分類を他方に読み換えることにより混乱が生じることがある。

Brooke and Kaiser¹⁷⁾ は type II 線維を II A と II B に分類した。彼らの分類との対応は明らかではないが、著者らはミオシン ATPase 染色における酸性前処理溶液の温度、イオンとバッファの組成、pH および処理時間に留意すれば、type II 線維を II A 1, II A 2, II A 3 の 3 種類に分類できることを示した^{79,81)}。さらに、これら 3 タイプは、低濃度の銅イオンを含む溶液での前処理を用いて分類できることも明らかにした⁴²⁾。Staron et al.¹¹⁵⁾ も type II 線維を II A, II AB, および II B の 3 タイプに分類することが可能であると報告している。このように最近では、従来の Brooke and Kaiser¹⁷⁾ の分類よりも詳しく、筋線維タイプをミオシン ATPase 染色により type I 線維および 3 種類の type II 線維に分類することが可能である。

免疫組織化学も筋線維タイプを分類する有力な手法として用いられている。筋線維タイプに関するトピックとして近年よく取り上げられている type 2 X 線維は、この手法で見いだされた。つまり、1986年、Schiaffino et al.¹¹⁰⁾ は、ミオシン重鎖に対する 4 種類のモノクローナル抗体への反応パターンを検討した。そして、ラットの前脛骨筋の type 2 線維に、抗体への反応パターンが 2 A と 2 B と異なる筋線維タイプがあることを見だし、type 2 X と名付けた。その後、Schiaffino et al.¹¹²⁾ は、type 2 X を認識するモノクローナル抗体を調整するとともに抗体の数も増し、type 2 X の存在をより確実に証明した。

Bär and Pette⁸⁾ は、分解能を高めるために分離ゲル中のポリアクリルアミドを 5-8% とした濃度勾配 SDS-PAGE を用い、種々のラット骨格筋のミオシン重鎖 (HC) アイソフォーム組成を検討した。そして、成熟動物の場合、HC I, II a, II b に加え、もう 1 種類の重鎖が分離できることを示し、その HC が横隔膜 (diaphragm) に多く含まれていることから、II d と名付けた。彼らは同時に、II d は横隔膜以外にも咬筋や種々の速筋の赤色部に多く存在し、さらに 28 日間低頻度で刺激された前脛骨筋でその比率が増加することを指摘した。Sugiura and

Murakami¹¹⁷⁾ は濃度勾配 SDS-PAGE を行う際に温度コントロールを行うことがミオシン HC にあたる分子量をもつタンパク質の分離能を高めることを見いだした。なお、単一筋線維レベルで組織化学的な筋線維タイプとミオシン HC アイソフォームを対応づけた Termin et al.¹²⁶⁾ の報告と、特異的なモノクローナル抗体を用いてイムノブロット分析を行った LaFramboise et al.⁷⁰⁾ の報告から、ミオシン HC 2 X と II d は同一であると判断される。そこで、本総説ではこの筋線維タイプを type II X(d) と表記している。

以上のように、type II X(d) 線維の分類は、ミオシン HC に対するモノクローナル抗体に対する反応パターン、あるいはミオシン HC アイソザイムの濃度勾配 SDS-PAGE により同定される。しかし、ミオシン HC を基準として分類したラットとマウスの type II X(d) 線維は、フォルムアルデヒドに対する耐性の点で type II A と、また酸に対する耐性の点で type II B に類似していると報告されている¹¹²⁾。一方、ラビットの骨格筋の場合、type II B と type II X(d) の分離は Matoba and Gollnick⁷⁹⁾ の方法で最も良好な結果が得られることが明らかにされている⁴⁹⁾。したがって、これらの性質を利用すれば、従来の組織化学的方法でも一応、type II X(d) の分類は可能といえる。ただし、多くの動物種と骨格筋に共通する染色パターンは存在しないので、簡便法を用いる時には、モノクローナル抗体に対する反応パターンあるいはミオシン HC アイソフォームを基準とした方法でその有効性が確認された動物および筋の種類 の範囲内で用いるべきと思われる。

type II X(d) と分類される筋線維は、最初ラットで見いだされ、またその後の研究でマウス、モルモットにも存在することがわかった^{8,32,45,110,112)}。さらに、ラビットでは従来組織化学的に type II B と分類されていた筋線維の多くは type II X(d) であると報告されている^{1,49)}。また、驚くべきことに、ヒトの骨格筋においても、これまで組織化学的に type II B と分類されていた筋線維は、ラットでは type II B でなく type II X(d) に対応することを示す研究結果が報告されている^{26,107)}。このように、Type 2X(d) 線維にあたる筋線維タイプは、小動物ばかりでなく哺乳類全般に存在する可能性が浮上してきた。この点についての確認は、今後の研究で行う必要がある。

B. 各筋線維タイプの生理・生化学的特性

骨格筋に含まれる各筋線維タイプの生理・生化学的特性についての検討は、これまで全筋、運動単位、および単一筋線維の各レベルで多くの研究者により行われてきた。とりわけ、type I, type II A, type II Bあるいはこれらに対応する SO, FOG, FG, あるいは S (slow-twitch), FR (fast-twitch fatigue resistant), FF (fast-twitch fatiguable) の3タイプの特徴づけは、すでに詳細に行われている。一方、type II X(d) の特徴づけは未だ十分でないが、このタイプが見いだされた時からその努力は行われている。たとえば、まず Schiaffino et al.¹¹⁰⁾ は、このタイプの筋線維は、酸化能力及び疲労耐性の高い type II A 線維で構成される運動単位と、酸化能力と疲労耐性の低い type II B 線維で構成される運動単位の、中間的な運動単位を構成すると推論した。さらに彼らは、除神経後60秒ごとに60回100Hzの頻度で2ヶ月間刺激したヒラメ筋では、ミオシンアイソフォームのうち type II X(d) の占める比率が85%となり、無負荷時の収縮速度 (Vmax) はコントロールのヒラメ筋と長指伸筋の中間となることを見いだした¹¹¹⁾。最近、type I, type II A および type II X(d), type II B の最大短縮速度の相対値を 1 : 2.25 : 4.5, また type I と type II の a/Po をそれぞれ0.27と0.44と仮定して力-速度曲線を作成すると、ラットの骨格筋では実測値とよく適合することが報告されている¹⁰³⁾。その後、単一スキンドファイバーを用いた収縮特性の実測において、最大短縮速度の平均値は type I が最も遅く、次いで type II A および type II X(d) がともに中程度、また type II B が最も速いことが確認された¹⁵⁾。ただし、力-速度曲線の曲率 a/Po は、type I と type II A が type II X(d) と type II B よりも有意に大きいことが明らかにされた¹⁵⁾。一方、Bär and Pette⁸⁾ は、横隔膜および種々の速筋の赤色部、あるいは低頻度で長時間刺激された速筋で高濃度にみられることから、このタイプの発現は持続的に収縮できる速筋線維と関連があることを示唆した。組織化学的には、type II X(d) 線維は、酸化酵素染色で中間的あるいは濃く染色されると報告されている^{32,45,110,112,126)}。Larsson et al.⁷¹⁾ は、type II X(d) 線維が他の運動単位に組み込まれておらず、独自の運動単位を形成していることを、グリコーゲン枯渇法を用いて示した。さらに、type II X(d) 運動単位の疲労耐性は、酸化酵素活性と同様、type I

や type II A よりも低いものの、典型的な type II B 線維よりは高く、従来 type II intermediate と呼ばれていた運動単位に相当することを示唆した。以上のように、ラットなど小動物の骨格筋では、type II X(d) 線維の生理・生化学的特性は、type II A と II B の中間にあるといえそうである。

C. 筋線維タイプとミオシン HC アイソフォーム遺伝子の発現

各筋線維タイプは基本的には筋線維内で発現されているミオシン HC アイソフォームの種類と対応することが、タンパク質レベルの分析で明らかにされた¹¹⁶⁾。さらに最近では、ミオシン HC アイソフォームの発現がどのような機構によるかを遺伝子レベルで調べようとする研究が注目され始めている。遺伝子レベルでの研究によると、ミオシン HC アイソフォーム遺伝子は、マルチジーンファミリーをなす。たとえばラットでは、心筋と骨格筋に存在することが確認されているミオシン HC アイソフォームの α , β , slow I, fast II A, fast II B, embryonic, neonatal, EOM は、slow I と β が同一の遺伝子に由来することを除けば、それぞれが相異なる遺伝子によりコードされている⁷⁵⁾。また、各遺伝子は全体が22-25キロベースで、うち約3分の1がアミノ酸配列をコードするエキソン、約3分の2がイントロンである⁷⁵⁾。なお、転写調節に重要な役割を果たす制御領域は転写開始コドンの上流にあり、例えば MHC emb 遺伝子では3個のポジティブ調節塩基配列と2個のネガティブ調節塩基配列を含む¹⁶⁾。また、各遺伝子の制御領域における塩基配列の相同性は低く、このことが発育段階特異的あるいは組織特異的なミオシンアイソフォーム発現の基礎をなしていると推測されている^{16,84)}。

ミオシン type II X(d) も、選択的スプライシングや、他のアイソフォームへの翻訳後に修飾により生じたものでなく、独自の遺伝子に由来することが明らかにされた²⁰⁾。今後、II X(d) 遺伝子についての解析が進むことが期待される。

転写調節因子すなわち制御シーケンスと結合し遺伝子発現を調節するタンパク質の性質と作用機序については、現在十分には解明されていない。しかし、発揮張力、甲状腺ホルモン、テストステロン、フォスファーゲン、カルシウムイオン、cAMP、ニューロトロフィックファクター、IGF-1 などが、

直接あるいは間接に転写の調節に関与していると推測されている⁸⁴⁾。

Ⅲ. 活動量の変化に伴う骨格筋の生理・生化学的変化

骨格筋では活動様式に応じて収縮系と代謝系に特有の変化が生じる。その結果、骨格筋の機能特性は活動様式にうまく対応できるようになる。ここでは、筋力トレーニングやスプリント・トレーニングのように大きな筋力の発揮が繰り返された場合、持久性トレーニングのように比較的小さいが長時間の筋力発揮が繰り返された場合、および骨格筋の張力発生が著しく低下した場合に生じる機能変化およびその生理・生化学的機構を取り上げる。

A. 筋力トレーニング

筋力トレーニング時のように大きな筋力が繰り返し発揮されると、最大筋力の向上がみられる。このような筋力の向上をもたらす上で、初期には神経系の適応が重要な役割を果たすが、時間の経過とともに筋肥大の寄与の相対的重要度が高くなる^{33,91)}。この筋肥大は個々の筋線維の肥大によるところが大きい。なお、現在行われている筋力トレーニングでは、筋線維タイプ別にみた場合には、遅筋線維 (type I) に比べ速筋線維 (type II) により顕著な肥大がもたらされることを示唆する報告が多い^{23,39,74,127)}。しかし、陸上競技の砲丸投げの選手で遅筋線維 (type I) も速度線維 (type II) と同程度の筋横断面積となる程度に肥大があったとの報告もある¹⁹⁾。この報告からすれば、筋線維自身のトレーニングは各筋線維タイプに差はなく、筋力トレーニングでは速筋線維のみに顕著な肥大がおこるとの報告が多いのは、単に現行の筋力トレーニング手段が遅筋線維を十分に動員できないことの反映にすぎないのかもしれない。実験動物を用いた代償性肥大実験においては、遅筋線維 (type I) に速筋線維 (type II) よりも顕著な肥大がおこるとともに、遅筋線維比率の増加がみられる^{98,109)}。また、遅筋線維タイプ比率の増加と呼応して、代償性肥大をおこした足底筋ではコントロール群では認められなかった slow LC が発現し、かつ fLC3 / fLC1 の減少がおこる⁷⁾。さらに、ピロリン酸存在下の電気泳動における分析では Fm 1, Fm 2 の減少と, Sm, Im 比率の増加が示されている¹³⁰⁾。さらに, MHC II X(d) をも含めた

ミオシン HC アイソザイム比率の検討では次のことが示されている¹²⁰⁾。すなわち、協働筋である腓腹筋の切除により、足底筋では44.3%の代償性肥大がおきた。その際、ミオシン HC II b 比率の減少、およびそれに伴う HC I と II X(d) 比率の増加が見られた。また、統計的に有意でなかったが、HC II a 比率も増加した。また、ヒラメ筋では、4%あった HC II a は検出できなくなり、HC I が100%となった。代償性肥大時におけるこのようなミオシンのアイソザイム比率の変化は、筋原線維およびミオシンの ATPase 活性および単収縮速度の低下をもたらす⁷⁾。

筋力トレーニングによる筋肥大が筋線維の増殖を伴うか、また伴うとすればどの程度筋肥大あるいは筋力発揮能力の向上に寄与するか、さらに増殖がどのような機構で引き起こされるかについて、Morpurgo⁹²⁾の古典的研究以来、これまで多くの研究が積み重ねられてきた。そして最近では、増殖の有無に関しては、筋肥大への寄与の大きさについては個々の筋線維の肥大に及ぼぬものの、運動条件によっては増殖も起こり得るとの結論に落ちつきつつある。すなわち、筋線維総数を計測するうえで最も正確とされている硝酸消化法を採用した研究のうち、異なるトレーニングモデルを採用した研究として、次に例示するものがあげられる。例えば、Gollnick のグループ⁴⁰⁾は協働筋の切除、あるいは協働筋の切除とトレッドミル走の組み合わせにより足底筋、ヒラメ筋あるいは長指伸筋の肥大を誘起しても増殖は起きないことを示した。一方、ヒトの筋力トレーニングに近い方法でラットやネコをトレーニングした場合には、総筋線維数が増加することが示されている^{44,122)}。玉木¹²³⁾は、筋線維の増殖がおきる場合、それは筋内に存在する衛生細胞が分裂・融合しておこると考えている。さらに、筋線維の増殖がおこる条件として、衛生細胞の親細胞である既存の筋線維に傷害を与えることなしに衛生細胞を活性化する程度のトレーニング負荷であることが重要であると主張している。なお、衛生細胞の細胞周期を刺激し細胞分裂にまで至らせることが可能な因子として、bFGF, LIF, サイトカイン, インスリン様増殖因子, 筋特異的成長因子などが報告されている¹⁰⁶⁾。

筋肥大は、それが既存の筋線維の肥大によるか増殖によるかを問わず、筋のタンパク質量の増加を伴

う。また、タンパク質量の増加はタンパク質合成が分解を相対的に上回ることによりおこる。この点に着目して、筋肥大時におけるタンパク質の合成率と分解率の変化が調べられてきた。このような研究により、筋肥大に対する分解率変化の寄与は必ずしも明らかにされていないが、合成率の増加の寄与は大きくこれが筋肥大の主因となることが明らかにされた^{12,36,37)}。

タンパク質量およびRNA量に加え、タンパク質の種類に特異的な mRNA の定量ができるようになり、筋力トレーニング時におけるタンパク質の変化が翻訳前、翻訳、翻訳後のどのレベルで制御されているか検討することが可能となった。このような研究では、筋力トレーニングが上記のいずれのレベルにどの程度の影響を及ぼすかは、トレーニング様式、強度、頻度など多くの要因に依存することが示唆されている^{137,138)}。

近年、トレーニングにおける筋の張力発生とタンパク質量増加をつなぐシグナリングの上で、細胞性ガン遺伝子の発現が担う役割についての論議が行われている^{56,135)}。また、この点に関連して伏木と井上³⁴⁾は、アンドロゲンに対する筋の感受性の高まりが筋肥大を招来する上で重要であり、筋活動直後におこる細胞性ガン遺伝子の発現量増加が、テストステロンのリセプター数増加の引きがねとして働いている、との考えを提示している。

B. スプリントトレーニング

30秒から1分間程度の激運動を数分間の休息ををさんで繰り返すと、スプリント能力が向上する^{10,113)}。スプリント能力の向上は、短時間の全力スプリント時の最大パワーや平均パワーあるいは最大トルクの向上として確認される。このようなスプリント能力の向上がどのような生理・生化学的機序によるかについては、不明な点が多い。しかし、一応、無気的なエネルギー供給能力および無気的な代謝産物を処理する能力の向上は、スプリント能力の向上と最も密接に関わっていると考えられる。

スプリントトレーニングにともなう無気的なエネルギー供給能力の向上に関しては、次のような報告がある。すなわち、スプリントトレーニングを積んだスプリンターは非鍛練者や持久性トレーニングを積んだ者に比べ超最大運動時の酸素不足 (O_2 deficit) が30%大きい⁸⁶⁾。週3回、6週間のスプリ

ントトレーニングにより、10%の酸素不足の増加がみられた⁸⁶⁾。骨格筋では、解糖に参与する酵素活性の上昇と乳酸脱水素酵素アイソザイムの骨格筋型優位への変化がおこり、解糖系で産生することのできる ATP 量が増加する^{95,113)}。

スプリントのような激運動時には、ATPの加水分解の結果生じる ADP, Pi, 水素イオン, アデニレートキナーゼ反応により生じる AMP, AMP デアミナーゼ反応により産生される IMP やアンモニア、乳酸から放出される水素イオンなど、種々の無気的反応の代謝産物の蓄積が増す。これらの代謝産物のうち、水素イオンを緩衝する能力がスプリントトレーニングにより高まること、Sharp et al.¹¹³⁾ によって報告されている。彼らは、筋重量 1 kg あたり pH を 1 単位変化させるに必要な乳酸量 (mmol) が、スプリントトレーニングにより45から61へと30%増加することを認めた。このような水素イオンを緩衝する能力の向上には、筋組織自体の緩衝能の向上の寄与が大きい、その他の要因も関与していると推察される⁸²⁾。水素イオンを緩衝する能力の向上をもたらす機序の詳細については不明な点も多いが、いずれにしても緩衝能の向上は、解糖系の律速酵素フォスホフルクトキナーゼの抑制、筋収縮の興奮収縮関連の妨害、および収縮タンパク質の張力発生の抑制など、水素イオンの過剰な蓄積に由来する悪影響を軽減し、スプリントパフォーマンスの向上に寄与すると考えられる。

C. 持久性トレーニング

運動強度は比較的低いが持続時間の長い運動を定期的に繰り返すと、持久力が向上する。持久力の向上は、同一負荷における運動の持続時間の延長、あるいは一定時間の運動をする際の運動強度の向上として把握される。

持久力の向上に寄与する要因としては、酸化系のエネルギー産生能力の亢進が重要である。この点に関して、まず最大酸素摂取量の増加の重要性が明らかにされた¹⁰⁵⁾。次いで、骨格筋の酸化酵素活性の上昇も重大な寄与をすることが明らかにされた^{39,52)}。なお、骨格筋における酸化酵素活性上昇の意義は、筋グリコーゲンの枯渇を遅らせることにより最大下の強度での運動の持続時間を延長させることにある。このメカニズムは次のように説明できる^{41,80)}。つまり、トレーニングによる酸化酵素活

性の上昇すなわちミトコンドリア量の増大により、筋収縮で生じた筋形質のADPをミトコンドリア内に輸送するサイトが増加する。これにより、筋形質のADPあるいはミオキナーゼ作用で生じるAMP濃度が低下し、筋グリコーゲン分解の活性化がおこりにくくなる。

どの筋線維タイプで持久力の向上をもたらす酸化酵素活性の向上がおきるかは、トレーニング方法に依存する⁵⁰⁾。すなわち、比較的強度の低い運動を長時間続ける持続トレーニングでは主にtype I線維において、酸化酵素活性の向上がみられる。一方、比較的強度の高い短時間の運動を不完全な休息を挟んで多く繰り返すインターバル・トレーニングでは主にtype II線維の酸化酵素活性が高まる。

酸化酵素活性の向上には、通常ミトコンドリアに局在する酵素タンパク質および呼吸鎖タンパク質の増加を伴う。たとえば、2週間の持久性トレーニングによりラット後肢筋のチトクロームCが増加することが観察されている¹¹⁾。さらに、同様の持久性トレーニングの際には、チトクロームC mRNAの増加があることも報告されている⁹³⁾。したがって、持久性トレーニングでは、このヘムタンパク質遺伝子は、主に翻訳前のレベルで調節されていると考えられる。

近年まで、収縮タンパク質系は持久性トレーニングにより変化しないと考えられてきた。これは、持久性トレーニングにより筋線維組成(type I vs. type II)およびミオシンATPase活性が変化しないとの所見に基づくものであった^{6,39)}。しかし、1970年代にすでに持久性トレーニングによりtype II B線維比率の減少とtype II A線維比率の増加がおこることは報告されていた^{3,55)}。さらにその後、一日のトレーニング量が増えればtype I線維比率の増加およびtype II線維比率の減少が引き起こされることが示された⁴⁶⁾。これらの所見は、持久性トレーニングにより、筋収縮タンパク質であるミオシンのアイソザイム比率が収縮速度の遅いものが優位の方向に変化する可能性があることを示唆する。この点をミオシンHCアイソザイムのSDS-PAGEにより検討したSugiura et al.^{118,119)}の研究によれば、持久性トレーニングによりラットの足底筋と横隔膜で、HC II b比率の減少、HC II a比率の増加、あるいはHC II X(d)比率の増加がみられた。以上の所見を総合すると、代謝系ほど顕著ではないが、収縮

タンパク質系も持久性トレーニングにより比較的強度が低い長時間続く運動を遂行しやすい方向に変化すると結論できる。

D. 張力発生の著しい低下に伴う骨格筋の生理・生化学的变化

例えば宇宙飛行のように、筋の張力発揮が極端に減少すると、骨格筋、とりわけヒラメ筋のような抗重力筋に、萎縮と筋力の発揮能力の低下がみられる。このような骨格筋の変化の機構を検討し、さらにその成果に立脚し、筋萎縮や筋力低下の有効な防止法を見いだすことを目的とした研究が、近年盛んに行われている^{99,129)}。また、この種の研究ではヒトが被験者として用いられることもあるが、基礎的研究の多くでは、ラットのテイル・サスペンションあるいはホールボディー・サスペンションが実験モデルとして用いられている^{88,94)}。

成長期にあるラットでは、サスペンションや宇宙飛行により筋の張力発生がほとんどなくなると、1-2週間のうちに足関節の伸筋群の筋湿重量がコントロールよりも減少する^{59,76)}。減少の程度は、足底筋や腓腹筋に比べ、ヒラメ筋において特に顕著である。一方、長指伸筋のような足関節の背屈に関与する筋の湿重量は、宇宙飛行により減少するものの、サスペンションには影響されない^{59,76)}。長期間のサスペンションによっても、ヒラメ筋筋湿重量のコントロールに対する比率は大きくは変化しない²⁴⁾。足底筋の湿重量は、サスペンションの期間に依存する傾向が見られる²⁴⁾。この低下はサスペンションそのものの影響というよりは、全身的な発育抑制の結果生じたと考えるのが妥当である。

湿重量の低下に伴い、筋の強縮張力も低下する。しかし、その低下率が横断面積あるいは湿重量の低下に見合ったものであるか否かについては、報告は一致していない。つまり、Elder and McComas²⁴⁾は、サスペンションにより強縮張力は低下するが、単位横断面あたりの張力は変化しない、と報告している。一方、著者たち⁹⁰⁾はヒラメ筋の単位湿重量あたりの強縮張力はサスペンションにより有意に減少することを見いだした。また、この減少は、主に筋タンパク質濃度、とりわけ筋原線維タンパク質濃度の低下に起因することを示した。

成熟ラットにサスペンションを施した場合の筋タンパク量の減少の様相は、通常、サスペンション開

始からの時間経過にそって、3期に区分して説明される¹³⁾。すなわち、第1期であるサスペンション開始日よりの2日間に顕著なタンパク質量の低下がみられるが、これはタンパク分解の低下を上回るタンパク合成の急激で著しい低下に起因する。その後、サスペンション1週間までの第2期に入る。この時期におけるタンパク質量の低下は、タンパク合成の低下と共にタンパク分解の亢進も原因となっている⁵⁹⁾。このような過程の後、タンパク合成と分解はサスペンション前よりは低い新たな定常状態に達し、筋タンパク質量はそれ以上低下しなくなる第3期となる。

サスペンション時におけるタンパク質合成の低下がタンパク質合成のどのサイトの変化に起因するかが、 β -ミオシン HC mRNA 量や α -アクチン mRNA を定量することにより明らかとなる。このような研究によれば、第1期には、 β -ミオシン HC mRNA 量に変化が認められない¹²⁸⁾。このことから、第1期におけるタンパク合成の低下はおもに翻訳の低下に起因すると考えられている。ただし、第2期においては、単位 mRNA 量あたりの α -アクチン mRNA 量は減少するものの、 β -ミオシン HC mRNA 量は変化しないなど、様相はタンパク質の種類により異なる^{5,128)}。したがって、この時期には、タンパク質の種類により翻訳前のレベルでの調節を受けると、翻訳レベルでの調節を受けるとに分かれると解釈される。各期のタンパク質分解の機構に関する研究も進められ、タンパク質分解が亢進する時期にリソソーム酵素の活性の上昇が認められると報告されている^{38,124)}。また、Thomason and Booth¹²⁹⁾は、タンパク質分解の亢進とグルココルチコイドの受容体数の増加の時間経過が似ていることから、タンパク質分解の亢進にグルココルチコイドの受容体数の増加が関与していると推測している。なお、跡見⁴⁾は、 α Bクリスタリンと同定されたZ線に局在する22キロダルトンのタンパク質の特異的減少が、タンパク質分解を亢進させると主張している。

サスペンションや宇宙滞在時の筋萎縮と筋タンパク質の減少は、筋線維の径あるいは横断面積の減少をとともなう。減少の程度は種々の要因に影響され、その一つが筋の種類である。一般的には、減少はヒラメ筋や長内転筋など、遅筋に含まれる筋線維において顕著である。筋線維タイプにより萎縮の程度が異なるか否かについては結果が一致していないが、

差がある場合には、type I のほうがtype II よりも萎縮が顕著である傾向が強い^{21,24,76,125)}。

遅筋であるヒラメ筋は、サスペンション時に、単収縮時間と1/2弛緩時間の短縮、無負荷時の短縮速度 (V_{max}) の向上など、いわゆる速筋化が起こる^{24,28,30,89)}。このような速筋化には、遅筋型ミオシンアイソザイムの発現減少と、中間型あるいは速筋型ミオシンアイソザイムの発現増加を伴う。すなわち、サブユニットが解離しない条件下でのピロリン酸ゲル電気泳動法により、サスペンション群のヒラメ筋ではコントロールに比べ、slow タイプのイソミオシンは有意に低比率で、逆に intermediate タイプイソミオシンは高比率で存在することが示されている^{125,131)}。さらに、HC アイソフォームの分析では、HC I 比率の減少および、HC II X(d) や HC II b の新たな発現が見い出されている^{90,100,104,121)}。

サスペンションやギブス固定により、ラットのヒラメ筋や腓腹筋では、全筋レベルにおけるクエン酸シンターゼや3-ヒドロキシアシル CoA デヒドロゲナーゼなどの酸化酵素活性が低下することが報告されている²¹⁾。しかし、単一筋線維レベルにおける検討では、ヒラメ筋の type I (SO) 線維では、解糖系酵素活性とともに、酸化酵素活性の上昇も観察されるなど、全筋レベルでの変化とは必ずしも一致しない結果が示されている³¹⁾。これは、筋線維の萎縮時に、収縮タンパク質系の減少とミトコンドリアの減少の両方がおこるが、条件によっては見かけ上、ミトコンドリア濃度の上昇がおこることもあり得ることを示唆する。この所見は、ヒラメ筋にあっては、筋線維1本あたりの毛細血管数は減少するが単位面積当たりの毛細血管数は必ずしも減少しないことと符号する²¹⁾。この結果ヒラメ筋では、筋の持久力は低下しない^{28,51)}。

サスペンション時には、筋の張力発生はなくなるものの、サスペンション開始後の数日を除くすべての期間にわたって筋放電がみられることが示されている²⁾。このことから、サスペンションに伴う生理・生化学的特性の変化の直接的な原因は、筋張力の低下であると推察される。

筋の張力発生の低下に伴う萎縮と筋出力の低下をいかにすれば防止できるかが模索されている。例えば、Morita et al.⁹⁰⁾は、1日につき1時間あるいは12時間の着床により2週間のテイル・サスペンションによるラットのヒラメ筋の生理・生化学的特性の

変化をどの程度防止できるかを検討した。そして、1時間の着床はタンパク質量、筋原線維タンパク質濃度、及び単位筋重量あたりの最大張力の低下を有意に防止できるに留まるが、12時間の着床は収縮特性、タンパク質量、およびミオシンHCアイソフォームに関連するほとんどすべての特性の変化を有意に防止できることを示した。着床以外に筋の進展が防止効果をあげることも示されている⁷²⁾。さらに、遠心力をかけることや、トレッドミルランニングと階段登りのような身体トレーニングが、サスペンションに伴う骨格筋とりわけ姿勢保持に関わる筋の変化を防止できることが報告されている¹⁴⁾。また、筋収縮様式に着目すれば、アイソメトリックトレーニングが、比較的短時間で効果があげられるとして、その有用性が示唆されている⁵⁷⁾。同時に、エクセンストリックトレーニングも有効であることが報告されている⁶⁶⁾。

IV. ホルモンレベルの変化に伴う骨格筋の生理・生化学的变化

筋の活動様式あるいは活動量と並んで、甲状腺ホルモン、アンドロゲンのようなホルモンも骨格筋の生理・生化学的特性に大きな影響を及ぼすことが示されている。

A. 甲状腺ホルモン

Ianuzzo et al.⁵³⁾は基礎代謝を亢進させる作用を持つ甲状腺ホルモンの投与がラットのヒラメ筋のtype II線維比率を高め、同時にアルカリpHに対するミオシンATPaseの安定性を高めることを明らかにした。またMatoba et al.⁷⁸⁾は、甲状腺除去が遅筋であるヒラメ筋ばかりでなく速筋である長指伸筋でもtype II線維比率を低下させ、同時にtype I(SO)線維比率を高めることを示した。また、甲状腺除去により、ヒラメ筋のtype II(FOG)線維の直径が有意に減少することも示した。さらに、甲状腺機能低下症患者では、正常人に比べてtype I線維比率が高いことが報告されている⁸⁵⁾。

筋肉にあるタンパク質のアイソフォーム比率は、甲状腺ホルモンレベルの影響を受ける。つまり、甲状腺ホルモンが低いレベルの場合にはLCsl比率が高くなるが、高い場合にはLCfl比率が高くなる^{54,60)}。トロポニンアイソフォームも甲状腺ホルモンの影響を受ける²²⁾。すなわち、甲状腺除去に

よるホルモンレベルの低下は、コントロール群のラットヒラメ筋で認められる発育時のfast troponin Iの発現の減少を抑制する。また、このような抑制は、神経と筋が正常につながったヒラメ筋でも、除神経されたヒラメ筋でもおこる。

近年、甲状腺ホルモンがミオシンの遺伝子発現に及ぼす影響に関する研究も進んでいる。Nadal-Ginardのグループ^{58,75)}は、type EOMを除く6種類のミオシンHCアイソフォームをコードするmRNA量におよぼす甲状腺除去ならびに甲状腺ホルモン投与の影響をラットの心筋と骨格筋でSIヌクレアーゼマッピングと呼ばれる分析法を用いて調べた。そして、同じMHCアイソフォームでも筋の主種類が異なれば、相異なる様式で発現が制御されていることを見いだした。例えば、type II A ミオシンHC遺伝子の発現は、遅筋であるヒラメ筋では甲状腺ホルモンによりアップレギュレーションを受ける。一方、速筋である横隔膜、咬筋、長指伸筋および大腿筋膜張筋では、ダウンレギュレーションを受ける。さらに、彼らは通常胎児期および新生児期に発現されるHC embryonic 遺伝子とHC neonatal 遺伝子が、甲状腺ホルモンレベルが低下した場合には、それぞれヒラメ筋と咬筋で発現されることを認めた。

甲状腺ホルモンは遅筋であるラットのヒラメ筋の収縮特性にも影響を及ぼし、甲状腺ホルモンレベルが高い時、単収縮時間、弛緩時間、張力曲線の融合頻度等、アイソメトリックな条件で測定された多くの項目が速筋的になることが示されている^{29,35,96)}。しかし、アイソトニックな条件下での測定項目に関しても、速筋化がおこるか否かについては、研究者の見解が一致していない^{29,35)}。

甲状腺ホルモンの骨格筋に対する作用が直接作用か神経系を介した間接作用であるかについての検討もなされている。この点について、Johnson et al.⁶⁰⁾は、甲状腺除去でみられる筋線維組成とミオシン軽鎖(LC)パターンの遅筋線維特性の顕在化が除神経で阻止されることから、甲状腺ホルモンの作用は神経系を介したものであると報告している。しかし、他の多くの研究者たちは、甲状腺ホルモンが筋の速筋線維の特徴を強める作用は直接作用であると主張している。つまり、Nwoye et al.⁹⁷⁾は神経系と甲状腺ホルモンの作用を詳細に調べ、甲状腺ホルモンは直接的に速筋線維化を促すよう筋に作用すると主張

している。なお、彼らによれば、除神経は甲状腺ホルモンの作用とは独立に速筋線維化の方向に働く。甲状腺ホルモンが筋に直接作用を及ぼすとの見解は、クエン酸シンターゼ活性を調べた Winder et al.¹³⁶⁾の研究やトロポニンのアイソフォームを調べた Dhoot and Perry²²⁾の研究により支持されている。

B. アンドロゲン

アンドロゲンが筋肉量の決定に関与していることは、実験動物を用いた去勢実験やテストステロン及び類似のステロイドの投与実験で古くから知られていた^{67,101,133)}。さらにヒトを被験者として用いた最近の実験でも、テストステロンが筋のタンパク質合成の促進を介して筋肉量を増加させることが示されている⁴⁷⁾。アンドロゲンが代謝を解糖系優位に導く働きがあることも示されている^{9,48,69)}。

さらに、アンドロゲンが収縮タンパク質や調節タンパク質の発現に関与することを示唆する報告がなされている。例えば、マウスヒラメ筋の筋線維組成がテストステロンの影響を受けることが報告されている^{77,132)}。これらの研究によれば、マウスのヒラメ筋では筋線維組成に性差が存在し、オスがメスよりも type I 線維比率が有意に低い。また、オスの去勢は type I 比率をメスのレベルにまで増加させ、去勢オスへのテストステロン投与は type I 比率をコントロール値まで低下させる。成熟モルモット (120日齢) の側頭筋でも、ミオシン HC およびトロポミオシンのアイソフォーム構成に性差が認められ、さらに性差の発現にテストステロンが関与することが報告されている⁷³⁾。すなわち、思春期になるとオスでは側頭筋で発現されるミオシン HC アイソフォームがテストステロンの影響で、fast-red から fast-white へと変化する。またトロポミオシンアイソフォームの比率 (α/β) が50%から90%に増加する。さらに、オスの去勢はこの変化を抑制し、メスへのテストステロン投与で同様の変化をおこさせることができる。なお、テストステロンによるトロポミオシンのアイソフォーム比率の変化は、遺伝子の転写レベルでの変化によることが、試験管内翻訳法 (in vitro translation 法) を用いて示された。収縮あるいは調節タンパク質アイソザイム組成に及ぼすテストステロンの影響はすべての骨格筋で検討されている訳でない。しかし、これまでの報告から

推測すれば、影響を受ける骨格筋の数は限られているようである。

テストステロンがラットの肛門挙筋と長指伸筋の収縮特性を速くすると報告されており、しかもその機序は筋小胞体のカルシウムイオンの放出あるいは取り込みの速さを変えることによると推論されている¹¹⁴⁾。しかし、このようなテストステロンの作用がどの骨格筋に対しても及ぶかどうかは明らかでない。

テストステロンが骨格筋に作用を及ぼす場合には、骨格筋の細胞質に存在するアンドロゲン受容体と結合した後、核内に取り込まれ、タンパク質の遺伝子の発現を増大させることが考えられる^{61,87)}。しかし、神経系に作用し神経・筋活動あるいは行動パターンを変えることなどの間接作用により影響を及ぼす可能性も否定することはできない^{27,108)}。

V. 骨格筋の生理・生化学的特性の変化の範囲と限界

骨格筋が活動様式やホルモンレベルの変化に対応して構造的・機能的な変化を示すことは、上述したとおりである。ただし、変化の程度は無限でなく、一定の範囲内でおきる。この範囲がどのようにして決定されているかについては、現在のところ不明な点が多い。しかし、骨格筋でおこる変化の枠組みは基本的には各筋細胞に内在する遺伝的特性 (筋原性因子) により定められているとの考えが有力である。つまり、骨格筋には組織発生の様相を異にする2種類の細胞、すなわち primary 細胞と secondary 細胞が含まれる⁶⁴⁾。これらの2種類の細胞の比率と筋の種類が活動様式やホルモンレベルの変化に対する骨格筋の構造的・機能的変化の枠組みに大きく影響すると思われる^{64,65)}。すなわち、例えばラットのヒラメ筋は約50%づつの primary 細胞と secondary 細胞よりなるが、発育時の体重増加に対応して遅筋タイプの、また甲状腺ホルモンの投与時に速筋タイプのミオシンアイソザイムを増加させるなどの適応性変化を示すことのできるのは主に secondary 細胞であると考えられる。一方、ラットの長指伸筋では約20%の primary 細胞と80%の secondary 細胞よりなり、適応性変化を示すのは主に primary 細胞のようである。すなわち、生後の発育時に primary 線維のほとんどはミオシンアイソフォームの産生を type I から II a へと変化させるが、代償性肥大時な

どには元のプログラム通りに遅筋タイプのミオシンを産生するようになる。

一般に、トレーニングや発育変化のような生理的条件下における骨格筋の変化の程度は電気刺激などの非生理的条件下における変化よりも少ない⁶⁸⁾。このことは生理的条件下においては、骨格筋自身もつ遺伝的な可能性のすべてを発揮しつくすことは難しいことを示唆している。その理由の一つとして、生体内における筋の活動パターンと活動量が運動ニューロンの活動に依存し、しかも各タイプの運動ニューロンの性質自身あるいは運動ニューロンへのシナプス入力に差異があることがあげられる¹⁸⁾。つまり、運動ニューロンの動員は、通常の運動では、type I, type II A(x,d), type II Bの順に動員される¹³⁴⁾。このため、特にtype II B線維の遺伝的可能性を十分に発揮させるだけ刺激することは、生理的条件下では極めて困難となるわけである。その他、トレーニングの場合などでは、運動負荷の総量は全身的な疲弊すなわちオーバートレーニングとならない範囲内でしか増加させることができない。このことも、骨格筋への刺激が不足する原因の一つになると考えられる。

VI. まとめ

本総説では、最初にtype II X(d)を含む筋線維タイプの分類法、生理・生化学的特性、およびミオシンHCアイソフォーム遺伝子の発現について、最近の研究を中心にレビューした。次いで、活動量の変化とホルモンが骨格筋の生理・生化学的特性に及ぼす影響を取り上げ、最後に生理・生化学的特性の変化の範囲と限界を定める要因についての考察を行った。骨格筋の筋線維タイプに関する研究、および活動量の変化やホルモンレベルの変化が骨格筋の諸特性に及ぼす影響に関する研究は、最近では、細胞生物学、分子生物学、免疫学などの学問分野の最新の手法を用いて行われるようになった。このような研究は、今後益々盛んになり、器官および個体全体の各レベルにおける研究と相補いながら、骨格筋の適応性変化の運動生理学的意義づけを行う上で大きな貢献ををすると思われる。

本総説は、山形大学を主会場として開催された第45回日本体育学会での場が行った運動生理学キーノートレクチャー「骨格筋の適応性変化：その可能性と限界」の講演原稿に、共同研究者の森田と杉浦

が加わり、加筆と再構成を行ったものである。キーノートレクチャーの機会を与えられた第45回学会大会の関係各位および筑波大学の竹宮隆教授に深謝する。

文 献

- 1) Aigner S, Gohlsch B, Hämaläinen N, Staron RS, Uber A, Wehrle U, and Pette D (1993) Fast myosin heavy chain diversity in skeletal muscles of the rabbit: heavy chain II d, not II b predominates. *Eur. J. Biochem.* 211: 367-372.
- 2) Alford EK, Roy RR, Hodgson JA, and Edgerton VR (1987) Electromyography of rat soleus, medial gastrocnemius, and tibialis anterior during hind limb suspension. *Exp. Neurol.* 96: 635-649.
- 3) Andersen P and Henriksson J (1977) Capillary supply of the quadriceps femoris muscle of man: Adaptive response to exercise. *J. Physiol.* 270: 677-690.
- 4) 跡見順子(1990)骨格筋の萎縮機構 —特異的に変化するタンパク質、 α -クリスタリンの発見— *運動生化学*, 2: 6-18.
- 5) Babij P and Booth FW (1988) α -Actin and cytochrome *c* mRNAs in atrophied adult rat skeletal muscle. *Am. J. Physiol.* 254 (Cell Physiol. 23): C651-656.
- 6) Bagby GJ, Sembrowich WL, and Gollnick PD (1972) Myosin ATPase and fiber composition from trained and untrained rat skeletal muscle. *Amer. J. Physiol.* 223: 1415-1417.
- 7) Baldwin KM, Valdez V, Herrick RE, MacIntosh AM, and Roy RR (1982) Biochemical properties of overloaded fast-twitch skeletal muscle. *J. Appl. Physiol. Respirat. Environ. Exercise Physiol.* 52: 467-472.
- 8) Bär A and Pette D (1988) Three fast myosin heavy chains in adult rat skeletal muscle. *FEBS letters* 235: 153-155.
- 9) Bass A, Gutmann E, Hanzlíková V, and Srový I (1971) Sexual differentiation of enzyme pattern and its conversion by testosterone in the temporal muscle of the guinea-pig. *Physiol. Bohemoslov.* 20: 423-431.
- 10) Boobis LH, Williams C, Cheetham ME, and Wootton SA (1987) Metabolic aspects of fatigue during sprinting. In: Macleod D, Maughan R, Nimmo M, Reilly T, & Williams C (eds.) *Exercise: Benefits, limits and adaptations.* E. & F.N. Spon, London. PP. 116-158.

- 11) Booth FW and Holloszy JO (1977) Cytochrome *c* turnover in rat skeletal muscles. *J. Biol. Chem.* 252: 416-419.
- 12) Booth FW, Nicholson WF, and Watson PA (1982) Influence of muscle use on protein synthesis and degradation. *Exerc. Sport Sci. Rev.* 10: 27-48.
- 13) Booth FW and Kirby CR (1992) Changes in skeletal muscle gene expression consequent to altered weight bearing. *Am. J. Physiol.* 262 (Regulatory, Integrative Comp. Physiol. 31): R329-R332.
- 14) Booth FW, Linderman JK, and Kirby CR (1992) Molecular mechanisms of muscle disuse atrophy (and strategies of prevention). In: Sato Y, Poortmans J, Hasimoto I, Oshida Y (eds): *Integration and Medical and Sports Sciences. Med. Sport Sci.* Basel, Karger, 37: 142-149.
- 15) Bottinelli R, Schiaffino S, and Reggiani C (1991) Force-velocity relations and myosin heavy chain isoform compositions of skinned fibres from rat skeletal muscle. *J. Physiol.* 437: 655-672.
- 16) Bouvagnet PF, Strehler EE, White GE, Strehler-Page M, Nadal-Cinard B, and Mahdavi V (1987) Multiple positive and negative 5' regulatory elements control the cell-type-specific expression of the embryonic skeletal myosin heavy-chain gene. *Mol. Cell. Biol.* 7: 4377-4389.
- 17) Brooke MH and Kaiser KK (1970) Three "myosin adenosine triphosphatase" systems: The nature of their pH lability and sulfhydryl dependence. *J. Histochem. Cytochem.* 18: 670-672.
- 18) Burke RE and Edgerton VR (1975) Motor unit properties and selective involvement in movement. *Exerc. Sport Sci. Rev.* 3: 31-81.
- 19) Coyle EF, Bell S, Costill DL, and Fink W (1978) Skeletal muscle fiber characteristics of world class shot-putters. *Res. Quart.* 49: 278-284.
- 20) DeNardi C, Ausoni S, Moretti P, Gorza L, Velleca M, Buckingham M, and Schiaffino S (1993) Type 2X-myosin heavy chain is coded by a muscle fiber type-specific and developmentally regulated gene. *J. Cell Biol.* 123: 823-835.
- 21) Desplanches D, Mayet MH, Sempore B, and Flandrois R (1987) Structural and functional responses to prolonged hindlimb suspension in rat muscle. *J. Appl. Physiol.* 63: 558-563.
- 22) Dhoot GK and Perry SV (1981) Effect of thyroidectomy on the distribution of the fast and slow forms of troponin in rat soleus muscle. *FEBS Letters* 133: 225-229.
- 23) Edström L and Ekblom B (1972) Differences in sizes of red and white muscle fibres in vastus lateralis of musculus quadriceps femoris of normal individuals and athletes. Relation to physical performance. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 30: 175-181.
- 24) Elder GCB and McComas AJ (1987) Development of rat muscle during short- and long-term hindlimb suspension. *J. Appl. Physiol.* 62: 1917-1923.
- 25) Engel WK (1970) Selective and nonselective susceptibility of muscle fiber types. *Arch. Neurol.* 22: 97-117.
- 26) Ennion S, Sant'Ana Pereira J, Sargeant AJ, Young A, and Goldspink G (1995) Characterization of human skeletal muscle fibres according to the myosin heavy chains they express. *J. Muscle Res. Cell Motil.* 16: 35-43.
- 27) Erulkar SD, Kelly DB, Jurman ME, Zemlan FP, Schneider GT, and Krieger NR (1981) Modulation of the neural control of the clasp reflex in male *Xenopus laevis* by androgens: A multidisciplinary study. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 78: 5876-5880.
- 28) Fell RD, Gladden LB, Steffen JM, and Musacchia XJ (1985) Fatigue and contraction of slow and fast muscles in hypokinetic/hypodynamic rats. *J. Appl. Physiol.* 58: 65-69.
- 29) Fitts RH, Winder WW, Brooke MH, Kaiser KK, and Holloszy JO (1980) Contractile, biochemical, and histochemical properties of thyrotoxic rat soleus muscle. *Am. J. Physiol.* 238: (Cell Physiol. 7): C15-C20.
- 30) Fitts RH, Metzger JM, Riley DA, and Unworth BR (1986): Models of disuse: a comparison of hindlimb suspension and immobilization, *J. Appl. Physiol.* 60: 1946-1953.
- 31) Fitts RH, Brimmer CJ, Heywood-Cooksey A, and Timmerman RJ (1989) Single muscle fiber enzyme shifts with hindlimb suspension and immobilization. *Am. J. Physiol.* 256 (Cell Physiol. 25): C1082-C1091.
- 32) Füchtbauer E, Rowleson AM, Götz K, Friedrich G, Mabuchi K, Gergely J, and Jockusch H (1991) Direct correlation of parvalbumin levels with myosin isoforms and succinate dehydrogenase activity on frozen sections of rodent muscle. *J. Histochem. Cytochem.* 39: 355-361.
- 33) Fukunaga T (1976) Die absolute Muskelkraft

- und das Muskelkrafttraining. Sportarzt Sportmed. 11: 255-266.
- 34) 伏木亨, 井上和生(1994)性ホルモンと筋の可塑性, 体育の科学, 44 : 823-827.
 - 35) Gold HK, Spann Jr. JF, and Braunwald E (1970) Effect of alteration in the thyroid state on the intrinsic contractile properties of isolated rat skeletal muscle. J. Clin. Invest. 49: 849-854.
 - 36) Goldberg AL, Etlinger JD, Goldspink DF, and Jablonski C (1975) Mechanism of work-induced hypertrophy of skeletal muscle. Med. Sci. Sports 7: 248-261.
 - 37) Goldspink DF, Garlick PJ, and McNurlan MA (1983) Protein turnover measured *in vivo* and *in vitro* in muscles undergoing compensatory growth and subsequent denervation atrophy. Biochem. J. 210: 89-98.
 - 38) Goldspink DF, Morton AJ, Loughna P, and Goldspink G (1986) The effect of hypokinesia and hypodynamia on protein turnover and the growth of four skeletal muscles. Pflüegers Arch. 407: 333-340.
 - 39) Gollnick PD, Armstrong RB, Saltin B, Saubert IV CW, Sembrowich WL, and Shepherd RE (1973) Effect of training on enzyme activity and fiber composition of human skeletal muscle. J. Appl. Physiol. 34: 107-111.
 - 40) Gollnick PD, Timson BF, Moore RL, and Riedy M (1981) Muscular enlargement and number of fibers in skeletal muscles of rats. J. Appl. Physiol.: Respirat. Environ. Exercise Physiol. 50: 936-943.
 - 41) Gollnick PD and Saltin B (1982) Hypothesis: Significance of skeletal muscle oxidative enzyme enhancement with endurance training. Clin. Physiol. 2: 1-12.
 - 42) Gollnick PD and Matoba H (1984) Identification of fiber types in rat skeletal muscle based on the sensitivity of myofibrillar actomyosin ATPase to copper. Histochemistry 81: 379-383.
 - 43) Gollnick PD and Hodgson DR (1986) The identification of fiber types in skeletal muscle: A continual dilemma, Exer. Sport Sci. Rev. 14: 81-104.
 - 44) Gonyea WJ, Sale DG, Gonyea FB, and Mikesky A. (1986) Exercise induced increases in muscle fiber number. Eur. J. Appl. Physiol. 55: 137-141.
 - 45) Gorza L (1990) Identification of a novel type 2 fiber population in mammalian skeletal muscle by combined use of histochemical myosin ATPase and anti-myosin monoclonal antibodies. J. Histochem. Cytochem. 38: 257-265.
 - 46) Green HJ, Klug GA, Reichmann H, Seedorf U, Wiehrer W, and Pette D (1984) Exercise-induced fibre type transitions with regard to myosin, parvalbumin, and sarcoplasmic reticulum in muscles of the rat. Pflüegers Arch. 400: 432-438.
 - 47) Griggs RC, Kingston W, Jozefowicz RF, Herr BE, Forbes G, and Halliday D (1989) Effect of testosterone on muscle mass and muscle protein synthesis. J. Appl. Physiol. 66: 498-503.
 - 48) Gutmann E, Hanzlíková V, and Lojda Z (1970) Effect of androgens on histochemical fibre type: Differentiation in the temporal muscle of the guinea pig. Histochemie 24: 287-291.
 - 49) Hämläinen N and Pette D (1993) The histochemical profiles of fast fiber types II B, II D, and II A in skeletal muscles of mouse, rat and rabbit. J. Histochem. Cytochem. 41: 733-743.
 - 50) Henriksson J and Reitman JS (1976) Quantitative measures of enzyme activities in type I and type II muscle fibres of man after training. Acta Physiol. Scand. 97: 392-397.
 - 51) Herbert ME, Roy RR, and Edgerton VR (1988) Influence of one-week hindlimb suspension and intermittent highload exercise on rat muscles. Exp. Neurol. 102: 190-198.
 - 52) Holloszy JO (1967) Biochemical adaptations in muscle: effects of exercise on mitochondrial oxygen uptake and respiratory enzyme activity in skeletal muscle. J. Biol. Chem. 242: 2278-2282.
 - 53) Ianuzzo D, Patel P, Chen V, O'Brien P, and Williams C (1977) Thyroidal trophic influence on skeletal muscle myosin. Nature 270: 74-76.
 - 54) Ianuzzo D, Patel P, Chen V, and O'Brien P (1980) A possible thyroidal trophic influence on fast and slow skeletal muscle myosin. In: Pette D (ed.) Plasticity of muscle, pp.593-605, Walter de Gruyter & Co., Berlin.
 - 55) Ingjer F (1979) Effects of endurance training on muscle fibre ATPase activity, capillary supply and mitochondrial content in man. J. Physiol. 294: 419-432.
 - 56) 井上和生(1992)電気刺激による筋収縮とプロトンコジェンの発現, 運動生化学, 3, 4 : 128-133.
 - 57) 石井直方(1993)無重力への暴露による筋の変化 : 筋萎縮のメカニズムとその防止策を中心として, 体育の科学, 43 : 43-53.
 - 58) Izumo S, Nadal-Ginard B, and Mahdavi V (1986)

- All members of the MHC multigene family respond to thyroid hormone in a highly tissue-specific manner. *Science* 231: 597-600.
- 59) Jaspers SR and Tischler ME (1984) Atrophy and growth failure of rat hindlimb muscles in tail-cast suspension. *J. Appl. Physiol. Respirat. Environ. Exercise Physiol.* 57: 1472-1479.
 - 60) Johnson MA, Mastaglia FL, Montgomery A, Pope B, and Weeds AG (1980) A neurally mediated effect of thyroid hormone deficiency on slow-twitch skeletal muscle? In: Pette D (ed.). *Plasticity of Muscle*, pp.607-615, Walter de Gruyter & Co., Berlin.
 - 61) Jung I and Baulieu EE (1972) Testosterone cytosol 'receptor' in the rat levator ani muscle. *Nature New Biology* 237: 24-26.
 - 62) 勝田茂, 伊藤一生, 的場秀樹, 北浦孝, 春日規克, 石原昭彦(1988)骨格筋線維タイプの特性とそれに影響を及ぼす因子: その1. 骨格筋線維の分類, *体力科学*, 37: 345-357.
 - 63) 勝田茂, 伊藤一生, 的場秀樹, 北浦孝, 春日規克, 石原昭彦(1989)骨格筋線維タイプの特性とそれに影響を及ぼす因子: その2. 筋線維タイプに影響を与える因子, *体力科学*, 38: 13-26.
 - 64) Kelly AM and Rubinstein NA (1986) Development of neuromuscular specialization. *Med. Sci. Sports Exerc.* 18: 292-298.
 - 65) Kelly AM and Rubinstein NA (1986) Muscle histogenesis and muscle diversity. *Molecular biology of muscle development*, p.77-84. Alan R. Liss, Inc.
 - 66) Kirby CR, Ryan MJ, and Booth FW (1992) Eccentric exercise training as a countermeasure to non-weight-bearing soleus muscle atrophy. *J. Appl. Physiol.* 73: 1894-1899.
 - 67) Kochakian CD and Tillotson C (1957) Influence of several C₁₉ steroids on the growth of individual muscles of the guinea pig. *Endocrinology* 60: 607-618.
 - 68) Kraus WE, Torgan CE, and Taylor DA (1994) Skeletal muscle adaptation to chronic low-frequency motor nerve stimulation. *Exerc. Sport Sci. Rev.* 22: 313-360.
 - 69) Krotkiewski M, Kral JG, and Karlsson J (1980) Effects of castration and testosterone substitution on body composition and muscle metabolism in rats. *Acta Physiol. Scand.* 109: 233-237.
 - 70) LaFramboise WA, Daoud MJ, Guthrie RD, Moretti P, Schiaffino S, and Ontell M (1990) Electrophoretic separation and immunological identification of type 2X myosin heavy chain in rat skeletal muscle. *Biochim. Biophys. Acta* 1035: 109-112.
 - 71) Larsson L, Edström L, Lindegren B, Gorza L, and Schiaffino S (1991) MHC composition and enzyme-histochemical and physiological properties of a novel fast-twitch motor unit type. *Am. J. Physiol.* 261 (Cell Physiol. 30): C93-C101.
 - 72) Loughna P, Goldspink G, and Goldspink DF (1986) Effect of inactivity and passive stretch on protein turnover in phasic and postural rat muscles. *J. Appl. Physiol.* 61: 173-179.
 - 73) Lyons GE, Kelly AM, and Rubinstein NA (1986) Testosterone-induced changes in contractile protein isoforms in the sexually dimorphic temporalis muscle of the guinea pig. *J. Biol. Chem.* 261: 13278-13284.
 - 74) MacDougall JD (1986) Morphological changes in human skeletal muscle following strength training and immobilization. In: Jones NL, McCarty N, & McComas AJ (eds.) *Human muscle power, Human Kinetics, Champaign* pp.269-288.
 - 75) Mahdavi V, Strehler EE, Periasamy M, Wiecek DF, Izumo S, and Nadal-Ginard B (1986) Sarcomeric myosin heavy chain gene family: organization and pattern of expression. *Med. Sci. Sports Exerc.* 18: 299-308.
 - 76) Martin TP, Edgerton VR, and Grindeland RE (1988) Influence of spaceflight on rat skeletal muscle. *J. Appl. Physiol.* 65: 2318-2325.
 - 77) Matoba H and Niu H (1981) The effects of castration and testosterone administration on the histochemical fiber type distribution in the skeletal muscles of the mouse. In: Morecki A, Fidelus K, Kedzior K, & Wit A (eds.) *Biomechanics VII-B*, pp.606-611, University Park Press, Baltimore.
 - 78) Matoba H, Sugiura T, and Murakami N (1982) Effect of thyroidectomy on histochemical properties of the extensor digitorum longus and soleus muscles in rats. *J. Physical Fitness Japan* 31: 189-195.
 - 79) Matoba H and Gollnick PD (1984) Influence of ionic composition, buffering agent, and pH on the histochemical demonstration of myofibrillar actomyosin ATPase. *Histochemistry* 80: 609-614.
 - 80) Matoba H and Gollnick PD (1984) Response of skeletal muscle to training. *Sports Medicine* 1: 240-251.
 - 81) Matoba H, Allen JR, Bayly WM, Oakley CR, and

- Gollnick PD (1985) Comparison of fiber types in skeletal muscles from ten animal species based on sensitivity of the myofibrillar actomyosin ATPase to acid or copper. *Histochemistry* 82: 175-183.
- 82) 的場秀樹(1991)トレーニングによる筋の生化学的变化, 臨床スポーツ医学, 8: 733-739.
- 83) 的場秀樹(1991)運動能力の発達の背景としての筋線維タイプ特性, 東京大学教育学博士論文
- 84) McDermott JC, and Bonen A (1991) The regulation of myosin gene transcription in skeletal muscle: Effects of altered functional demand. *Can. J. Spt. Sci.* 16: 210-222.
- 85) McKeran RO, Slavin G, Andrews TM, Ward P, and Mair WGP (1975) Muscle fibre type changes in hypothyroid myopathy. *J. Clin. Pathol.* 28: 659-663.
- 86) Medbø JJ and Burgers S (1990) Effect of training on the anaerobic capacity. *Med. Sci. Sports Exerc.* 22: 501-507.
- 87) Michel G and Baulieu E (1980) Androgen receptor in rat skeletal muscle: Characterization and physiological variations. *Endocrinology* 107: 2088-2098.
- 88) Morey ER (1979) Spaceflight and bone turnover: correlation with a new rat model of weightlessness. *Bioscience* 29: 168-172.
- 89) 森田俊介, 杉浦崇夫, 的場秀樹(1993)テイル・サスペンションに伴うラット骨格筋の萎縮とその防止法について(収縮および生化学的特性からの検討)体力科学, 42: p.578.
- 90) Morita S, Matoba H, and Sugiura T (1994) Periodic weight support effects on suspension-induced changes in myosin heavy chain and specific tension. *Med. Sci. Sports Exerc.* 26: S166.
- 91) Moritani T and DeVries HA (1979) Neural factors versus hypertrophy in the time course of muscle strength gain. *Am. J. Physical Med.* 58: 115-130.
- 92) Morpurgo B (1879) Ueber Activitäts- Hypertrophie der willkürlichen Muskeln. *Virchows Arch. Pathol. Anat. Physiol.* 150: 522-554.
- 93) Morrison PR, Biggs RB, and Booth FW (1989) Daily running for 2 wk and mRNAs for cytochrome *c* and α -actin in rat skeletal muscle. *Amer. J. Physiol.* 257 (Cell Physiol. 26) : C936-C939.
- 94) Musacchia XJ, Deavers DR, Meininger GA, and Davis TP (1980) A model for hypokinesia: effects on muscle atrophy in the rat. *J. Appl. Physiol.* 48: 479-486.
- 95) Nevill ME, Boobis LH, Brooks S, and Williams C (1989) Effect of training on muscle metabolism during treadmill sprinting. *J. Appl. Physiol.* 67: 2376-2382.
- 96) Nicol CJ and Bruce DS (1981) Effect of hyperthyroidism on the contractile and histochemical properties of fast and slow twitch skeletal muscle in the rat. *Pflügers. Arch.* 309: 73-79.
- 97) Nwoye L, Mommaerts WFHM, Simpson DR, Seraydarian K, and Marusich M (1982) Evidence for a direct action of thyroid hormone in specifying muscle properties. *Am. J. Physiol.* 242 (Regulatory Integrative Comp. Physiol. 11) : R401-R408.
- 98) Oakley CR and Gollnick PD (1985) Conversion of rat muscle fiber types: A time course study. *Histochemistry* 83: 555-560.
- 99) Ohira Y and Edgerton VR (1994) Neuromuscular adaptation to gravitational unloading or decreased contractile activity. *Advances in Exercise and Sports Physiology* 1: 1-12.
- 100) Oishi Y (1993) Relationship between myosin heavy chain II d isoform and fibre types in soleus muscle of the rat after hindlimb suspension. *Eur. J. Appl. Physiol.* 66: 451-454.
- 101) Papanicolaou GN and Falk EA (1938) General muscular hypertrophy induced by androgenic hormone. *Science* 87: 238-239.
- 102) Peter JB, Barnard RJ, Edgerton VR, Gillespie CA, and Stempel KE (1972) Metabolic profiles of three fiber types of skeletal muscle in guinea pigs and rabbits. *Biochemistry* 11: 2627-2633.
- 103) Ranatunga KW and Thomas PE (1990) Correlation between shortening velocity, force-velocity relation and histochemical fibre-type composition in rat muscles. *J. Muscle Res. Cell Motil.* 11: 240-250.
- 104) Reiser PJ, Kasper CE, and Moss RL (1987) Myosin subunits and contractile properties of single fibers from hypokinetic rat muscles. *J. Appl. Physiol.* 63: 2293-2300.
- 105) Rowell LB (1974) Human cardiovascular adjustments to exercise and thermal stress. *Physiol. Rev.* 54: 75-159.
- 106) 斎藤陽子, 埜中征哉(1994)筋の再生, 細胞工学, 13: 810-815.
- 107) Sant'Ana Pereira JAA, and Moorman AFM (1994) Do type II B fibres from human muscle correspond to the II X/D fibres of the rat? *J. Physiol.*

- 479: 161p.
- 108) Sar M and Stumpf WE (1977) Androgen concentration in motor neurons of cranial nerves and spinal cord. *Science* 197: 77-79.
 - 109) Schiaffino S and Bormioli SP (1973) Adaptive changes in developing rat skeletal muscle in response to functional overload. *Exp. Neurol.* 40: 126-137.
 - 110) Schiaffino S, Saggin L, Viel A, Ausoni S, Sartore S, and Gorza L (1986) Muscle fiber types identified by monoclonal antibodies to myosin heavy chains. In: Benzi Z, Packer L & Siliprandi N (eds.), *Biochemical aspects of physical exercise*, pp.27-34, Elsevier, Amsterdam.
 - 111) Schiaffino S, Ausoni S, Gorza L, Saggin L, Gundersen K, and L ømo T (1988) Myosin heavy chain isoforms and velocity of shortening of type 2 skeletal muscle fibres. *Acta Physiol. Scand.* 134: 575-576.
 - 112) Schiaffino S, Gorza L, Sartore S, Saggin L, Ausoni S, Vianello M, Gundersen K, and L ømo T (1989) Three myosin heavy chain isoforms in type 2 skeletal muscle fibres. *J. Muscle Res. Cell Motil.* 10: 197-205.
 - 113) Sharp RL, Costill DL, Fink WJ, and King DS (1986) Effects of eight weeks of bicycle ergometer sprint training on human muscle buffer capacity. *Int. J. Sports Med.* 7: 13-17.
 - 114) Souccar C, Lapa AJ, and do Valle JR (1982) Influence of castration on the electrical excitability and contraction properties of the rat levator ani muscle. *Exp. Neurol.* 75: 576-588.
 - 115) Staron RS, Hikida RS, and Hagerman FC (1983) Myofibrillar ATPase activity in human muscle fast-twitch subtypes. *Histochemistry* 78: 405-408.
 - 116) Staron RS and Pette D (1986) Correlation between myofibrillar ATPase activity and myosin heavy chain composition in rabbit muscle fibers. *Histochemistry* 86: 19-23.
 - 117) Sugiura T and Murakami N (1990) Separation of myosin heavy chain isoforms in rat skeletal muscles by gradient sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis. *Biomed. Res.* 11: 87-91.
 - 118) Sugiura T, Morimoto A, Sakata Y, Watanabe T, and Murakami N (1990) Myosin heavy chain isoform changes in rat diaphragm are induced by endurance training. *Jpn. J. Physiol.* 40: 759-763.
 - 119) Sugiura T, Morimoto A, and Murakami N (1992) Effects of endurance training on myosin heavy-chain isoforms and enzyme activity in the rat diaphragm. *Pflügers Arch.* 421: 77-81.
 - 120) Sugiura T, Miyata H, Kawai Y, Matoba H, and Murakami N (1993) Changes in myosin heavy chain isoform expression of overloaded rat skeletal muscles. *Int. J. Biochem.* 25: 1609-1613.
 - 121) Takahashi H, Wada M, and Katuta S (1991) Expressions of myosin heavy chain IId isoform in rat soleus muscle during hindlimb suspension. *Acta Physiol. Scand.* 143: 131-132.
 - 122) Tamaki T, Uchiyama S, and Nakano S (1992) A weight-lifting exercise model for inducing hypertrophy in the hindlimb muscles of rats. *Med. Sci. Sports Exerc.* 24: 881-886.
 - 123) 玉木哲朗(1994)筋線維の再生と増殖, 体育の科学, 44 : 801-808.
 - 124) Templeton GH, Paralino M, Manton J, Glasberg M, Silver J., Silver P., DeMartino G, Leconey T, Klug G, Hagler H, and Sutko JL (1984) Influence of suspension hypokinesia on rat soleus muscle. *J. Appl. Physiol.* 56: 278-286.
 - 125) Templeton GH, Sweeney HL, Timson BF, Padalino M, and Dudenhoefter GA (1988) Changes in fiber composition of soleus muscle during rat hindlimb suspension. *J. Appl. Physiol.* 65: 1191-1195.
 - 126) Termin A, Staron RS, and Pette D (1989) Myosin heavy chain isoforms in histochemically defined fiber types of rat muscle. *Histochemistry* 92: 453-457.
 - 127) Tesch PA, Thorsson A, and Kaiser P (1984) Muscle capillary supply and fiber type characteristics in weight and power lifters. *J. Appl. Physiol.: Respirat. Environ. Exercise Physiol.* 56: 35-38.
 - 128) Thomason DB, Biggs RB, and Booth FW (1989) Protein metabolism and β -myosin heavy-chain mRNA in unweighted soleus muscle. *Am. J. Physiol.* 257 (Regulatory Integrative Comp. Physiol. 26): R300-R305.
 - 129) Thomason DB and Booth FW (1990) Atrophy of the soleus muscle by hindlimb suspension. *J. Appl. Physiol.* 68: 1-12.
 - 130) Tsika RW, Herrick RE, and Baldwin KM (1987) Time course adaptations in rat skeletal muscle isomyosins during compensatory growth and regression. *J. Appl. Physiol.* 63: 2111-2121.
 - 131) Tsika RW, Herrick RE, and Baldwin KM (1987) Effect of anabolic steroids on skeletal muscle

- mass during hindlimb suspension. J. Appl. Physiol. 63: 2122-2127.
- 132) Vaughan HS, Aziz-Ullah, Goldspink G, and Nowell NW (1974) Sex and stock differences in the histochemical myofibrillar adenosine triphosphatase reaction in the soleus muscle of the mouse. J. Histochem. Cytochem. 22: 155-159.
 - 133) Wainman P and Shipounoff GC (1941) The effects of castration and testosterone propionate on the striated perineal musculature in the rat. Endocrinology 29: 975-978.
 - 134) Walmsley B, Hodgson JA, and Burke RE (1978) Forces produced by medial gastrocnemius and soleus muscles during locomotion in freely moving cats. J. Neurophysiol. 41: 1203-1216.
 - 135) Whitelaw PF and Hesketh JE (1992) Expression of *c-myc* and *c-fos* in rat skeletal muscle. Biochem. J. 281: 143-147.
 - 136) Winder W, Fitts R, Holloszy J, Kaiser K, and Brooke M (1980) Effects of thyroid hormones on different types of skeletal muscle. In: Pette D (ed.), Plasticity of Muscle, pp.581-591, Walter de Gruyter & Co., Berlin.
 - 137) Wong TS and Booth FW (1990) Protein metabolism in rat gastrocnemius muscle after stimulated chronic concentric exercise. J. Appl. Physiol. 69: 1709-1717.
 - 138) Wong TS and Booth FW (1990) Protein metabolism in rat tibialis anterior muscle after stimulated chronic eccentric exercise. J. Appl. Physiol. 69: 1718-1724.

(平成7年8月7日受理)