

2章．文献研究

1. 筋線維組成の遺伝

双生児を用いた横断的方法により，筋線維組成が先天的影響と後天的影響をどの程度ずつ受けるのかについての報告がいくつかなされている．Komiら（1977）は一卵性双生児と二卵性双生児の外側広筋の%type I線維を比較して広義の遺伝率を算出した．その結果，男性で99.5%，女性で92.9%，男女で96.7%であったことから，筋線維組成が遺伝によりほぼ完全に決定されており，環境等の後天的影響をほとんど受けないと報告している．一方，Lortieら（1986）は一卵性双生児と兄弟姉妹の外側広筋の筋線維組成を比較した結果，筋線維組成のばらつきに対して後天的要因が30%程度存在するのではないかと述べている．さらに，Bouchardら（1986）は一卵性双生児，二卵性双生児，兄弟の比較により外側広筋の筋線維組成を調べたところ3群間に有意な差は見られず，後天的影響は存在しないと述べている．これはKomiら（1977）の報告とは全く異なっているが，Komiら（1977）のデータを再検討してみたところ6ヶ所のテクニカルエラーが発見され，また一卵性双生児内の差が同一人物で2回筋生検を行ったときの誤差よりもはるかに小さかったことから，データの信頼性に欠けることが指摘されている（Bouchard et al. 1986）．これらの知見はヒトをモデルとした場合の遺伝実験の困難さを示唆するものでもある．近年では，Simoneauら（1995）がいくつかの双生児研究などのデータをまとめ，筋線維組成のばらつきのうちの約45%が先天的に決定され，約40%は環境因子により，残りの約15%はサンプリングや分析の過程で生じるばらつきとしている．しかしながら，

これらの双生児を用いた研究は単に後天的影響の受けにくさを示しているだけであり、親から子への遺伝性は示されていない。

一方、筋線維組成の遺伝的影響をラットを用いて縦断的に調べた研究としては、Nakamuraら（1993）は4世代、勝田ら（1991）は7世代にわたって腓腹筋深層部の%type I線維の高いラットの選択交配を行い、実現の遺伝率としてそれぞれ0.17, 0.20を算出した。実現の遺伝率とは、親の形質のばらつきのうち、遺伝的に子に受け継がれていくばらつきを示したものである。つまりこれらの結果は親の筋線維組成のばらつきの約17-20%が子の筋線維組成のばらつきに影響をおよぼすということの意味している。先行研究で示されている他の形質の実現の遺伝率は0.1-0.7程度であり（Cohan and Hoffmann 1989, Dijken and Scharloo 1979, Singh and Pandey 1993, Weber 1990, Yoong and Wong 1988）、Nakamuraら（1993）はこれらと比較すると筋線維組成の実現の遺伝率は低い値であると述べている。

2. 発育による筋線維組成の変化

ラットの骨格筋は組織化学的には出生時にはすべて未分化なtype IIC線維によって構成されている（石原ら 1984, Okada et al. 1984）。Okadaら（1984）は出生時のヒラメ筋、長指伸筋では筋管が多く観察され、組織化学的には未分化なtype IIC線維であるが、5日目にtype I線維が出現し筋管がかなり減ると報告している。1週齢以降のヒラメ筋と腓腹筋について抗体組織化学的手法により筋線維に含まれるミオシン重鎖を同定した結果、ヒラメ筋では1週齢で胎児型と遅筋型のミオシン重鎖を含む筋線維および胎児型と新生児型のミオシン重鎖を含む筋線維が見られ、

2週齢で遅筋型のみ筋線維と胎児型と新生児型を含む筋線維が、3週齢で遅筋型のみ筋線維および胎児型と新生児型と速筋型を含む筋線維が、4週齢では60-70%が遅筋型、10%が胎児型と遅筋型を含む線維となる (Butler-Browne and Whalen 1984)。また、腓腹筋では1週齢では胎児型と新生児型を含む筋線維のみであるが、4週齢では速筋型がほとんどで新生児型はわずかになる (Butler-Browne et al. 1984)。この結果は、組織化学的手法を用いても4週齢でtype IIC線維がほとんど無くなること (Okada et al. 1984, Smith et al. 1988, Sugie and Verity 1985) と一致し、筋線維の分化は3-4週齢までにはほぼ完了すると考えられる。

分化がほぼ完了した後にも、筋線維組成の変化が見られる。石原ら (1984) は3週齢以降のラットの前脛骨筋、長指伸筋、足底筋、腓腹筋、ヒラメ筋の筋線維組成の変化について検討したところ、長指伸筋、足底筋、腓腹筋の中層部、表層部においては発育にともなう変化は認められなかった。一方、前脛骨筋の深層部、中層部で4週齢までFG線維の減少ならびにFOG線維の増加が、表層部で7週齢までFG線維の増加ならびにFOG線維の減少が、腓腹筋深層部で4週齢までFG線維の減少とSO線維の増加が、ヒラメ筋で6週齢までFOG線維の減少とSO線維の増加が認められた。ヒラメ筋ではこのほかにも3週齢以降のtype I線維の増加が報告されている (Kugelberg 1976, Smith et al. 1988)。また、人においても発育期のヒラメ筋に同様な変化が報告されている (Elder and Kakulas 1993)。

3. トレーニングによる筋線維組成の変化

持久性トレーニングについては、Hamelら (1986) は6組の一卵性双生児の一方に15週間の持久性トレーニングを行かせたところ、最大酸素摂

取量や90分パフォーマンステスト、酵素活性に変化が見られたのに対し筋線維組成には変化がなかったことから、筋線維組成が持久性トレーニングに影響されないと述べている。一方で持久性トレーニングにより%type I線維が増加するという報告もある（Green et al. 1984, Howald et al. 1985, Sale et al. 1990）。Greenら（1984）はラットに15週間の持久性トレーニングを行わせたところ、足底筋、長指伸筋、外側広筋深層部で%type I線維が増加したことを報告している。また、Howaldら（1985）はヒトの6週間の持久性トレーニングで%type I線維が12%増加したことおよび被験者10人中9人でトレーニング後の%type I線維が増加したことを示している。

レジスタンストレーニングでは、Staronら（1991, 1994）はレジスタンストレーニングによりサブタイプ間の変化が生じるもののtype I線維とtype II線維の間では変化がないとしている。しかし、Saleら（1990）はレッグプレストレーニングにより%type I線維が有意に増加したことを示している。近年では、下肢の高強度レジスタンストレーニングによりtype I型およびtype IIA型ミオシン重鎖のタンパクを発現しているがmRNAはtype I型ミオシン重鎖のものしか発現していない筋線維が多く同定されている（Andersen and Schiaffino 1997）。これは、レジスタンストレーニングによるtype IIAからtype Iへの筋線維タイプの移行が生じることを示唆するものである。

スプリントトレーニングにおいては、Janssonら（1990）は4-6週間の自転車スプリントトレーニングで%type I線維が有意に減少したことを報告している。また、Esbjörnssonら（1993）は6週間の自転車スプリントトレーニングで%type I線維と%type IIB線維の減少および%type IIA線維の増加を観察している。しかし、スプリントトレーニングが%type I

線維の増加を導くとの報告もなされており (Cadeffau et al. 1990, Linossier et al. 1993) , Linossierら (1993) はこの違いはトレーニングプロトコールが異なるためではないかと考察している。

このように、筋線維組成がトレーニングによって変化するか否かについての報告は数多くなされている。一般にトレーニングを行うとその方法に関わらず速筋線維のサブタイプ間での移行 (type IIB線維→type IIA線維) が生じるとされているが (Esbjörnsson et al. 1993 , Green et al.1984, Staron et al. 1991, 1994) , type I線維とtype II線維の間の変化については一致した見解はなされていない。おそらく、トレーニングプロトコールの違いなどが影響していると考えられる。

4. 抗重力負荷が筋線維組成におよぼす影響

ラットを後肢宙づりにすることにより下肢筋群への抗重力負荷が取り除かれるが、この抗重力負荷の消失が筋線維組成に影響をおよぼす。慢性的に姿勢保持に働いているとされるヒラメ筋では、後肢宙づりにより type I線維が減少する (Oishi 1993, Templeton et al. 1988) 。一方、足底筋や腓腹筋といった速筋では後肢宙づりによる筋線維組成の変化は見られない (Roy et al. 1987) 。一方で、Abouddrarら (1993) は後肢宙づりラットの副腎を摘除するかもしくはグルココルチコイド受容体の遮断剤を投与したところ筋線維組成の変化が抑制されたと報告した。よって、宙づりによる筋線維組成の変化は抗重力負荷の消失によるものではなくグルココルチコイドホルモンの影響によるものである可能性も考えられる。

共同筋を切除することにより残された筋に対する抗重力負荷が増大し、これが筋線維組成に影響をおよぼすと考えられている。Ianuzzoら

(1976) は、ラットの腓腹筋を除去して60日間にわたりヒラメ筋、足底筋の筋線維組成を観察したところ、%type I線維がそれぞれ83.1%から100%、8.1%から24.4%に増加したと報告している。またOakleyとGollnick (1985) も同様の実験を行い、6週間後にヒラメ筋では発育にともなう%type I線維の増加よりもさらに大きな増加を、また足底筋でも%type I線維の増加を観察している。

5. 体液性の因子が筋線維組成におよぼす影響

甲状腺ホルモンが筋線維組成やミオシンタンパク発現に影響をおよぼすことが報告されている。

Ianuzzoら (1977) はラットの甲状腺除去によりヒラメ筋のtype II線維の割合の減少、トリヨードチロニン (T3) 投与による増加を観察し、甲状腺ホルモンが直接的に筋の遺伝子発現や神経栄養物質に影響をおよぼしているか、あるいは他のホルモンのアンバランスを生み出すことにより間接的に働いているのではないかと述べている。また、Fittsら (1980) はラットにT3およびサイロキシシン (T4) を含んだ食事を与えたところ、ヒラメ筋の%type IIC線維と%type IIA線維の増加を観察している。

甲状腺ホルモンに対する骨格筋の反応は速筋と遅筋、あるいは筋の部位によっても異なる。NwoyeとMommaerts (1981) は、T3投与ラットと甲状腺除去ラットの長指伸筋の筋線維組成の変化が遅筋であるヒラメ筋の変化ほど大きくなかったことから、速筋である長指伸筋がヒラメ筋のような遅筋より甲状腺ホルモンの影響を受けにくいのではないかと述べている。Fitzsimonsら (1990) はラットのT3レベルの変化にともないヒラメ筋や腓腹筋内側頭赤色部位のミオシン組成が変化した。腓腹筋内側

頭白色部位では変化がないことや、T3投与によりヒラメ筋ではtype IIA型のみオシン重鎖が増加し腓腹筋内側頭赤色部位では減少していたことを示し、筋の部位や速筋、遅筋によってT3感受性に差があることが示唆された。Izumoら（1986）も甲状腺ホルモン投与によりtype IIA型のみオシン重鎖のmRNAの発現が遅筋では高められるが速筋では抑制されるとしている。

甲状腺ホルモンが発育期の筋線維の分化を制御しているという報告もある。Gambkeら（1983）は、ラットの血清T4レベルがピークに達する生後15日齢で速筋型のみオシンが発現するのに、甲状腺ホルモン分泌を抑制すると35日齢でも全く発現しないことや、T4投与により長指伸筋で速筋型のみオシンの発現が早まりヒラメ筋で新生児型のみオシンの除去が早くなることから、T4が速筋型のみオシンの発現を促進し新生児型のみオシンの発現を抑制するのではないかと述べている。また、抗体組織化学的手法により、28日齢のラット腓腹筋について、対照群では新生児型の筋線維はわずかしか見られないのに甲状腺ホルモン分泌抑制によりほとんどの筋線維が新生児型のままであることが示されている（Butler-Browne et al. 1984）。

甲状腺ホルモン以外にも、成長ホルモン（GH）やアドレナリン、テストステロンが筋線維組成に影響をおよぼすという報告がある。

GHについて、Aylingら（1989）はラットの下垂体除去後14-25日でヒラメ筋と長指伸筋の%type I線維が対照群の50%程度に減少し、これらにヒトのGHを投与すると対照群と同レベルに回復したことを報告している。また、LoughnaとBates（1994）もラットの下垂体除去により腓腹筋のtype I型やtype IIA型のみオシン重鎖が減少しtype IIB型のみオシン重鎖が増加したことから、GHが筋収縮タンパク発現に影響をおよぼして

いるのではないかと述べている。一方, Shoreyら (1993) はラットの500-1000日におよぶ長期間の下垂体除去によりヒラメ筋のtype II線維がほぼ消失したことを示している。これは上記の2つの知見(速筋方向への変化)と矛盾しているが, この理由についてShoreyら (1993) は, 甲状腺ホルモンの半減期が比較的長いために短期間の下垂体除去ではGHの欠乏が先に起こり速筋化が生ずるが, 長期間では甲状腺ホルモンも欠乏するためtype I線維が増加するのではないかと述べている。

しかし, 近年では, GHは筋線維組成には影響をおよぼさないという報告が多い。Aroniadou-Anderjaskaら (1996) は, ラットに3週間GHを投与したところtype II線維が選択的に肥大したが筋線維組成には変化が見られなかった。また, Everittら (1996) は, 下垂体を摘除したラットの腓腹筋は%type I線維が増加し, 下垂体摘除ラットにT4を投与すると対照群のレベルにまで回復するが, 下垂体摘除ラットにGHを投与しても筋の萎縮は抑制するが筋線維組成の変化までは抑制できなかったことを報告している。

アドレナリンについては, Zemanら (1988) はB2受容体のアゴニスト(受容体に結合し, その生体物質と同様の作用を現す物質)をラットに投与するとヒラメ筋と長指伸筋の%type II線維が増加したが, アンタゴニスト(受容体に結合するが, 生体に作用を現さない物質)を投与すると%type II線維が減少したことを報告している。また, Lynchら (1996) やCriswellら (1996) もアゴニスト投与による%type II線維の増加を報告している。

Krotkiewskiら (1980) は雄性ラットに去勢手術を行ったところ腓腹筋の%type IIA線維が減少し, その後14日間のテストステロン投与により偽手術群と同レベルに戻ることを報告している。

6. 神経性の因子が筋線維組成におよぼす影響

神経は筋に対しインパルスや神経栄養物質を送ることにより生理・生化学的影響を与えている。除神経によりインパルスや神経栄養物質が筋に伝えられなくなると筋にはさまざまな変化が生じる。その中で、筋線維組成についての報告も多い。ヒラメ筋のような遅筋では除神経により速筋化が生じるとされる (Dhoot and Perry 1983, Girlanda et al. 1982, Jeweed et al. 1975)。一方、速筋では除神経により未分化な筋線維 (Dhoot and Perry 1983, Girlanda et al. 1982, Redenbach et al. 1988) やtype I線維 (Hennig and Lømo 1987, Midrio et al. 1988) が増加する。

脊髄切除やテトロドトキシン (TTX) 投与ではインパルスは除去されるが神経栄養物質には影響がおよばない。RoyとAcosta (1986) はネコの脊髄除去によりインパルスの影響を除いた結果、遅筋であるヒラメ筋でtype I線維の減少を観察したが、速筋では伸筋、屈筋のいずれも筋線維組成の変化は見られなかったと報告している。

Spector (1985) は除神経とTTX投与を比較することにより神経栄養物質が筋線維組成におよぼす影響について報告している。その結果、両者の影響に差はなく、神経栄養物質は筋線維組成には影響をおよぼさないとしている。一方、Davisら (1988) は、長指伸筋に神経抽出物を投与しても筋線維組成の変化は見られないものの、除神経された長指伸筋に神経抽出物を与えると、除神経により生じるtype IIA線維とtype IIB線維の中間に染まる筋線維の割合が減少しtype IIA線維が増加することを示していることから、神経栄養物質が筋線維組成に影響をおよぼす可能性を完全には否定できない。

また、神経を介して電気刺激を行いインパルスの量、頻度を変化させることが筋線維組成に影響をおよぼすとされている。速筋に慢性的な電気刺激を与えた場合において、Maierら（1988）やStaronら（1987）は%type IIB線維の減少と%type IIC線維の増加を、またHudlickaとTyler（1984）やPetteら（1976）は%type I線維の増加を報告している。

7. 骨格筋間の筋線維組成の比較

筋により筋線維組成は異なり、また、このような差は種によっても異なる。ヒトにおいてはヒラメ筋や前脛骨筋などは%type I線維が高く、外眼筋では%type II線維が高いが、それ以外の多くの筋では大きな偏りは見られない（Johnson et al. 1973）。ラットでは、ヒラメ筋や長内転筋、大腿方形筋では%type I線維が高く腓腹筋深層部や横隔膜、中間広筋などはあまり偏りが見られないが、多くの筋では%type II線維が高い（Delp and Duan 1996）。このような筋による筋線維組成の違いは、筋の機能分担と関連があると考えられている（Duchateau et al. 1986, Walmsley et al. 1978）。

ある特定の筋の筋線維組成に偏りが見られた場合に、他の筋の筋線維組成も偏っているのであろうか。JanssonとKaijser（1977）はエリートオリエンティアにおいてよくトレーニングされていると考えられる外側広筋と腓腹筋、およびあまりトレーニングされていないと考えられる三角筋の%type I線維が非鍛錬者の外側広筋の%type I線維よりも有意に高値を示したことを報告している。この実験では非鍛錬者の腓腹筋と三角筋の筋線維組成を調べていないという問題があるが、先行研究（Gollnick et al. 1972, Johnson et al. 1973）においてこれらの3つの筋の筋線維組成

に差がないことが示されていることから、エリートオリエンティアで見られた3つの筋の筋線維組成の偏りはトレーニングによるものではなくもともと持っていたものであろうと説明している。