

令和 5 年 5 月 16 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K11335

研究課題名(和文)筋疲労からの回復期において、受動的張力の増加は能動的張力の増加を誘起するか？

研究課題名(英文) Does increased passive force result in an increase in active force during recovery from muscle fatigue?

研究代表者

和田 正信 (Wada, Masanobu)

広島大学・人間社会科学研究科(総)・教授

研究者番号：80220961

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：筋細胞自身が収縮した時に発揮される張力は「能動的張力」と、それに対して筋細胞が単に伸張された時に発生する張力は「受動的張力」と呼ばれる。本研究では、この2つの張力の関係について検討した。得られた主な結果は、(1) 受動的張力が低下すると、能動的張力も低下すること、(2) 逆に、受動的張力が増加すると、能動的張力も増加することである。これらの結果は、受動的張力は能動的張力を制御していること、および骨格筋には、筋疲労に伴う張力の低下を軽減するメカニズムが備わっていることを示すものである。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで、受動的張力と能動的張力は、独立して機能していると考えられてきたが、近年、受動的張力が能動的張力を制御していることが報告されるようになった。しかしながら、それらの報告の殆どは摘出した筋が用いられており、そのような実験で観察された現象が、生体の中で生じているのか否かについては不明であった。本研究で得られた結果は、受動的張力による能動的張力の制御が、生体内で起こっていることを示唆するものである。この成果は、今後、筋疲労抑制の新たな方策の開発に繋がることが期待される。

研究成果の概要(英文)：The force exerted when the muscle contracts is called "active force," while the force generated when the muscle is stretched is called "passive force. In this study, the relationship between these two types of force was investigated. The main results obtained were that (1) when passive force decreases, active force also decreases, and (2) conversely, when passive force increases, active force also increases. These results suggest that passive force regulates active force and that skeletal muscles have a mechanism to reduce the decrease in force associated with muscle fatigue.

研究分野：運動生理生化学

キーワード：タイチン 受動的張力 能動的張力 筋疲労 ストレッチ 骨格筋

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

張力は2種類に類別される。1つは、Ca<sup>2+</sup>濃度の増加によって発生する張力であり、これは「能動的張力」と呼ばれる。他の1つは、伸張されることによって発生する弾性力であり、こちらは「受動的張力」と呼ばれる (1)。

受動的張力の源となるものは、タイチンと呼ばれるタンパクである。近年、タイチンが種々の修飾を受けるとその弾性力が変化すること、あるいは受動的張力が能動的張力を制御していることなどが報告された (1)。タイチンの弾性力に影響を及ぼすと考えられる修飾の多くは、筋疲労からの回復期間中に、変化することが知られている。したがって、受動的張力は回復期間中に、増減することが予想される。また、受動的張力の増加が能動的張力の増加を誘起するのであれば、「受動的張力を増加させる処置によって、筋活動によって低下した能動的張力の回復が促進される」と考えられる。しかしながら、これらの点について言及した研究は、これまでなされていない。

### 2. 研究の目的

実験1では等尺性収縮が、実験2では伸張性収縮 (eccentric contraction: ECC) が、タイチン依存性収縮特性に及ぼす影響を検討することを目的とした。

### 3. 研究の方法

実験には Wistar 系雄性ラットを用いた。これらの片足をフットホルダーに固定し、腓腹筋に電気刺激を与え、筋収縮を誘起した。実験1では等尺性収縮力が初期値の50%に低下するまで刺激を継続した。また、実験2ではECCを計200回負荷した。収縮後、両脚から腓腹筋を摘出し、生化学分析・生理学的分析を行った。

### 4. 研究成果

実験1における重要な知見は、一過性の等尺性によって、伸張によるCa<sup>2+</sup>最大張力の増加の程度 (Fig. 1) および受動的張力が低下したこと (Fig. 2) およ

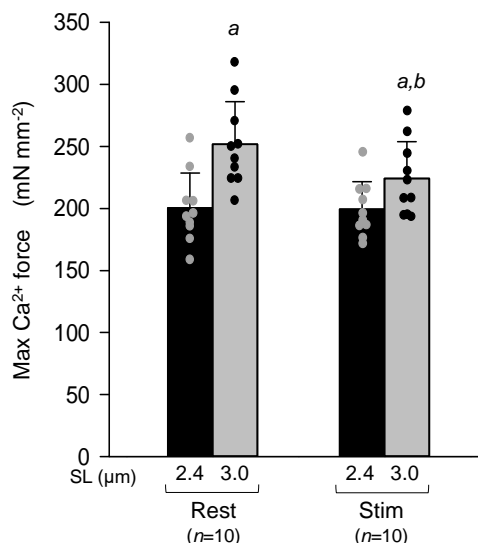


Fig. 1. Effects of stimulation on maximum Ca<sup>2+</sup>-activated force (max Ca<sup>2+</sup> force). <sup>a</sup>*P* < 0.05, vs. 2.4-μm SL within; <sup>b</sup>*P* < 0.05, vs. rested fibers in matching condition. Rest, rested; Stim, stimulated.

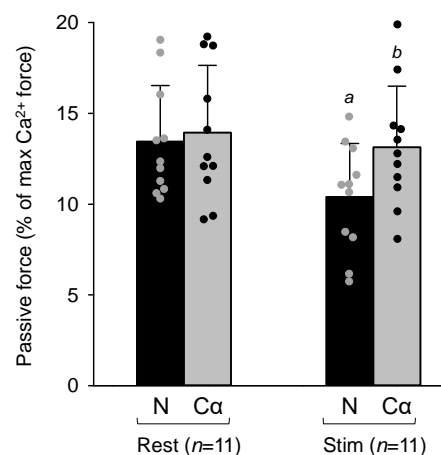


Fig. 2. Effects of stimulation and protein kinase Ca on passive force. <sup>a</sup>*P* < 0.05, vs. rested fibers in matching condition; <sup>b</sup>*P* < 0.05, vs. non-treatment within fibers. N, non-treated; Ca, PKCa-treated.

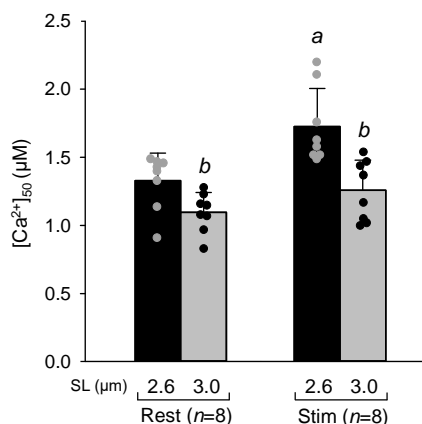


Fig. 3. Effects of stimulation and sarcomere length (SL) on myofibrillar Ca<sup>2+</sup>-sensitivity. <sup>a</sup>*P* < 0.05, vs. rested fibers in matching; <sup>b</sup>*P* < 0.05, vs. 2.6-μm SL within fibers. [Ca<sup>2+</sup>]<sub>50</sub>, Ca<sup>2+</sup> concentration required for half-maximum force.

び length-dependent activation (LDA; サルコメア長が増加すると,  $\text{Ca}^{2+}$ 感受性が増す現象)が増加したこと (Fig. 3) である。

PEVK ドメインには, 幾つかのリン酸化部位が存在する (1). 心筋では, protein kinase C $\alpha$  (PKC $\alpha$ ) によるリン酸化部位がリン酸化されると, 受動的が増加することが示されている (2). PKC $\alpha$  が受動的張力に及ぼす影響についての本実験の結果は (Fig. 2), 等尺性収縮による骨格筋における受動的の低下の原因の 1 つが, PKC $\alpha$  によるリン酸化レベルの減少であることを明示する。

また実験 1 では, 等尺性収縮によって, 受動的張力の低下とともに, 伸張に起因する  $\text{Ca}^{2+}$ 最大張力増加の程度も低下することが観察された (Fig. 1). この結果からは, 受動的張力の低下が, 筋疲労に寄与していることが示唆される. 心筋についての先行研究の知見からは, 受動的張力の低下に伴って, LDA も低下することが予想されたが, 本験 1 ではこれとは逆の変化が認められた (Fig. 3). その理由についてはよく分からない。

実験 2 では, ECC によって, 受動的張力およびサルコメア長 (sarcomere length: SL) 伸張に伴う  $\text{Ca}^{2+}$ 最大張力増加の程度は増加すること (Figs 4 and 5), 受動的張力増加の原因の 1 つは, protein kinase A によるリン酸化の程度が低下するためであることが示唆された (Fig. 4). ラットの骨格筋では, SL が 2.6 ~ 2.9  $\mu\text{m}$  のとき, 能動的張力は最大となる. SL 3.0  $\mu\text{m}$  は 2.4  $\mu\text{m}$  と比べ至適 SL に近い. したがって, 能動的張力は 3.0  $\mu\text{m}$  のときの方が僅かに高いことが予想された. 本実験では, Rest 脚の筋線維においては, SL 3.0  $\mu\text{m}$  での受動的張力は, SL 2.4  $\mu\text{m}$  での最大  $\text{Ca}^{2+}$  張力の 1.5% であるのに対して, SL 3.0  $\mu\text{m}$  での最大  $\text{Ca}^{2+}$  張力は, SL 2.4  $\mu\text{m}$  でのものより 13% 大きいことが観察された. これらの結果は, タイチンが, 能動的な収縮特性に影響することを示す近年の知見 (3) を支持するものである。

心筋に関する研究では, タイチンの剛性が大きいほど, LDA が大きいことが示されている (4). 実験 2 の  $\text{Ca}^{2+}$ 感受性の結果は, この知見と一致する (Fig. 6). しかしながら, 実験 1 では, 等尺性収縮によって, 受動的張力は減少したが, LDA は増

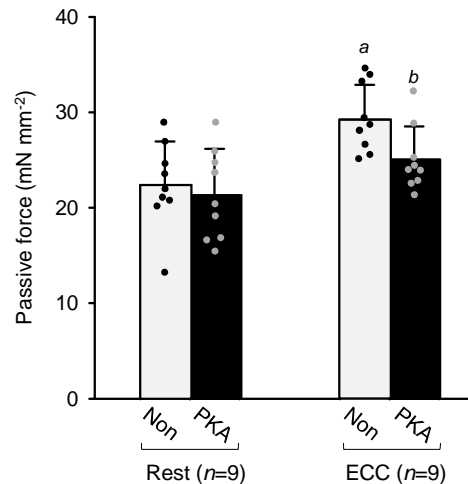


Fig. 4. Effects of eccentric contraction and protein kinase A (PKA) on passive. <sup>a</sup> $P < 0.05$ , vs. rested fibers in matching; <sup>b</sup> $P < 0.05$ , vs. non-treatment within fibers. Non, non-treated; PKA, PKA-treated.

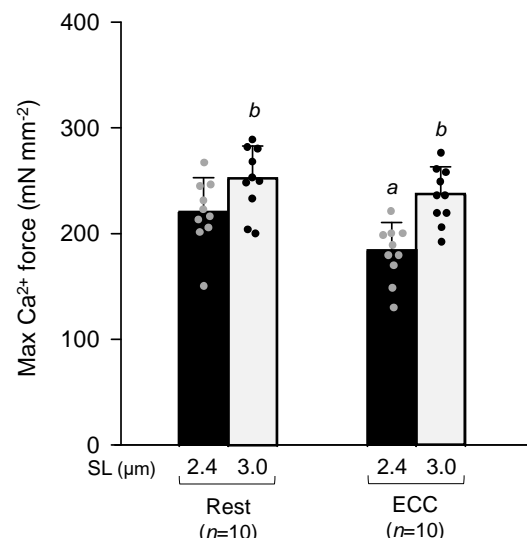


Fig. 5. Effects of eccentric contraction on maximum  $\text{Ca}^{2+}$ -activated force (max  $\text{Ca}^{2+}$  force). <sup>a</sup> $P < 0.05$ , vs. rested fibers in matching condition; <sup>b</sup> $P < 0.05$ , vs. 2.4- $\mu\text{m}$  SL within fibers.

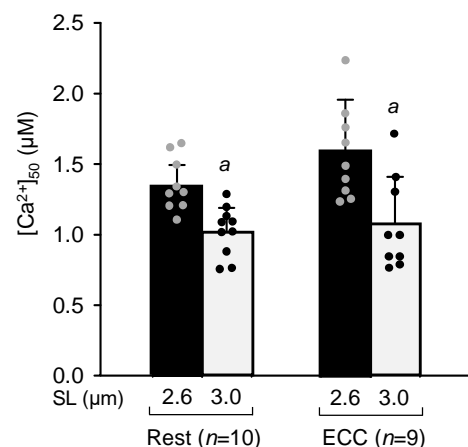


Fig. 6. Effects of stimulation and sarcomere length (SL) on myofibrillar  $\text{Ca}^{2+}$ -sensitivity. <sup>a</sup> $P < 0.05$ , vs. 2.6- $\mu\text{m}$  SL within fibers.  $[\text{Ca}^{2+}]_{50}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  concentration required for half-maximum force.

加したことが認められた。この原因として考えられることは、骨格筋では受動的張力と LDA の間に因果関係がないことである。以上のことから、ECC に伴うタイチン依存性収縮特性の変化は、生体内において、筋疲労を抑制するように機能しているものと考えられる。

#### 文献

1. Freundt JK, Linke WA (2019) Titin as a force-generating muscle protein under regulatory control. *J Appl Physiol* (1985) 126: 1474-1482
2. Hidalgo C, Hudson B, Bogomolovas J, Zhu Y, Anderson B, Greaser M, Labeit S, Granzier H (2009) PKC phosphorylation of titin's PEVK element: a novel and conserved pathway for modulating myocardial stiffness. *Circ Res* 105: 631-638
3. Herzog W (2019) Passive force enhancement in striated muscle. *J Appl Physiol* (1985) 126: 1782-1789
4. Lee EJ, Peng J, Radke M, Gotthardt M, Granzier HL (2010) Calcium sensitivity and the Frank-Starling mechanism of the heart are increased in titin N2B region-deficient mice. *J Mol Cell Cardiol* 49: 449-458

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Shi, J., Watanabe, D. and Wada, M.	4. 巻 321
2. 論文標題 Effects of vigorous isometric muscle contraction on titin stiffness-related contractile properties in rat fast-twitch muscles	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology	6. 最初と最後の頁 R858-R868
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1152/ajpregu.00189.2021	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 石 佳瑜, 和田正信
2. 発表標題 筋疲労とサルコミア長が受動的張力に及ぼす影響
3. 学会等名 第76回日本体力医学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 石 佳瑜
2. 発表標題 筋疲労が受動的張力に及ぼす影響
3. 学会等名 第28回運動生理学会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

広島大学 総合科学部 和田研究室  
<http://home.hiroshima-u.ac.jp/wada/index.htm>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	渡邊 大輝  (Watanabe Daiki)  (30823281)	国立研究開発法人国立循環器病研究センター・研究所・上級 研究員   (84404)	
研究分担者	松永 智  (Matsunaga Satoshi)  (70221588)	京都産業大学・現代社会学部・教授   (34304)	
研究分担者	矢中 規之  (Yanaka Noriyuki)  (70346526)	広島大学・統合生命科学研究科(生)・教授   (15401)	

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	石 佳瑜  (Shi Jiayu)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------