

## 特集 1 言語聴覚士に必要な運動生理学

## 筋力増強のメカニズム

総説 ▶

池田 聡

Satoshi Ikeda

**要旨** 筋力増強は、ほとんど全てのリハビリテーション臨床において実施されており、最重要課題の一つである。筋力増強訓練は日常生活における運動機能を向上させるのみでなく人間らしく生きる QOL の改善にも役立つ。筋力増強は筋肥大により得られるが、これは、筋細胞において遺伝子発現が促進され、筋構成タンパクが合成されることにより得られる。筋力増強訓練は最終的にこの遺伝子発現促進を促すものである。近年、筋肥大を促進する要因として機械的刺激が注目されている。筋細胞に対する機械的刺激が筋構成タンパク合成促進に働くことがわかってきた。筋力増強は人間としての活動に不可欠であり、その理解は最重要事項であると思われる。

**キーワード**▶ 骨格筋、筋力増強訓練、リハビリテーション、分子生物学、遺伝子発現

## I. はじめに

筋力増強は、ほとんど全てのリハビリテーション臨床において実施されており、リハビリテーション領域の最重要課題の一つである。骨格筋は人間として生命活動を行う上で最も基本となる運動を担っており、筋力増強訓練は日常生活における運動機能を向上させるのみでなく人間らしく生きる QOL の改善にも役立つ。筋力増強は筋肥大により得られるが、これは、筋細胞において筋構成タンパクをコードした遺伝子発現が促進され、タンパクが合成されることにより得られる。筋力増強訓練は、最終的にこの遺伝子発現促進を促すものである。近年、筋肥大を促進する要因として機械的刺激が注目されている。筋細胞に対する機械的刺激が筋細胞表面にある機械的刺激受容体を刺激し、細胞内情報伝達系を活性化することにより筋構成タンパク合成促進に働くことがわかってきた。筋力増強は人間としての活動に不可欠であり、その理解はすべてのリハビリテーション領域において重要事項であると考えられる。

## II. 骨格筋と筋力増強

骨格筋は骨格筋細胞の集合体であり、筋収縮は内部にあるミオシンフィラメントとアクチンフィラメントが神経末端の神経筋接合部でのアセチルコリン放出により筋細胞の脱分極が誘発され、化学反応でミオシンとアクチンがスライドすることにより行われる<sup>1)</sup>。筋力は筋の断面積と比例

するといわれており<sup>2)</sup>、筋力増強と筋肥大すなわち筋断面積の増大は密接な関係にある。

骨格筋の筋線維はその特性から収縮速度が遅いがミトコンドリアに富み、酸化的リン酸化により持続的な収縮が可能なタイプ I 線維と収縮速度が速くミトコンドリアは少ないが解糖系による瞬発性に優れた収縮を行うタイプ II 線維に分けられ、タイプ I 線維は酸素結合性蛋白質のミオグロビンにより赤色であるため赤筋、収縮様式から遅筋、タイプ II 線維はその色から白筋、収縮様式から速筋とも呼ばれる。タイプ II 線維にはやや持続的収縮特性を持ったものがありタイプ II a 線維と呼ばれ、最も早い収縮速度を持つ線維はタイプ II b/x 線維と呼ばれる。

筋の収縮様式には筋長が変化しない静的収縮と筋長が変化する動的収縮があり、前者を等尺性収縮という。後者には筋長が短くなる求心性収縮と筋長が長くなる遠心性収縮がある。また、一定の張力で収縮する等張性収縮と一定の速度で収縮する等速性収縮がある。等尺性収縮は関節の動きを伴わないため、関節の安静を保つ必要のある術後や、関節の疼痛がある場合に用いられる。遠心性収縮は筋力増強に有効であるといわれているが、筋損傷のリスクも高く、慎重に行う必要がある。重錘などを用いた通常の筋力増強訓練は等張性運動が多く、等速性筋力増強訓練は関節の動きに伴う角速度を一定に保った負荷のかけられるトルクマシーンをを用いて行われる。

筋トレーニングには、抵抗運動 (resistance training) と持久性運動 (endurance training) があり、筋肥大・筋力増強には抵抗運動が有効で、負荷をかけるものである。持

北海道大学病院リハビリテーション科

[連絡先] 池田 聡：北海道大学病院リハビリテーション科 (〒060-8648 北海道札幌市北区北 14 条西 5 丁目)

TEL : 011-706-6066 FAX : 011-706-6067 E-mail : ikedas@med.hokudai.ac.jp

久性運動は低負荷または無負荷で頻回、または長めに行うもので持久力強化、循環代謝改善などを目的として行う。筋力増強訓練の強度・頻度は、健常者においては8~12回繰り返して実施できる最大の負荷量（8-12RM：repetition maximum）で週2~3回から開始するのが推奨されている<sup>3)</sup>。筋力増強の方法として、自重、重錘、ゴムバンド、エルゴメーター、筋力強化マシン、徒手抵抗運動などが存在するが、対象者により方法、強度、頻度の適切な選択が必要である。

筋力は筋断面積に比例するといわれているが、筋力増強運動では、筋肥大が生じる前にいくらかの筋力増強が起こる。これは、神経筋情報伝達における伝達効率の改善、同時に動員できる筋線維数の増加などによるといわれている。その後、筋肥大により筋断面積の増大が得られ、さらなる筋力増強が得られるようになる。かつて、筋肥大には大きな負荷による筋線維の損傷が必要であるといわれていたが、近年、筋肥大に損傷は必ずしも必要でないとの知見も出てきている<sup>4)</sup>。

筋組織には、成熟した多核の巨大な筋細胞のほかにサテライト細胞という未分化の幹細胞が存在する。これは、筋の障害修復や維持を行っており、筋肥大の際にも分化し、筋細胞を形成する。筋力増強訓練による筋線維数の増加はサテライト細胞によるものと考えられている<sup>5)</sup>。

### Ⅲ. 筋力増強の分子生物学的メカニズム

筋力増強訓練による筋肥大は、ミオシン、アクチン、トロポニンなどの骨格筋を構成する筋線維タンパクやデスミン、ビメンチンなどの中間線維タンパクなど骨格筋細胞を構成する全てのタンパク増加であるが、これらのタンパクは全てアミノ酸がDNAにコードされた遺伝情報に基づき結合されたもので、その配列により3次構造が複雑に変化し、種々の機能を発揮する。DNAに記録された遺伝情報は、まずDNAのデオキシリボ核酸を鋳型にして対応したリボ核酸の結合体が合成される。これがメッセンジャーRNA（mRNA）であり、これを転写（transcription）と呼ぶ。このmRNAが設計図となりリボソームにおいて各種アミノ酸を順に結合することにより、タンパク合成が行われる。これを翻訳（translation）という。このDNA-RNA-タンパクの流れをセントラルドグマと呼び、遺伝情報発現の根幹とされる。この遺伝子発現は主にDNAからRNAに転写されるところで主に調節されている。その働きを持っているのが転写因子（transcription factors）である。遺伝子発現の調節はこの転写因子によりさまざまな段階で行われている。このように、分子生物学的な観点からみると、筋力増強訓練は骨格筋細胞のなかで遺伝子発現を誘起する刺激であり、遺伝情報の転写と翻訳を促してい

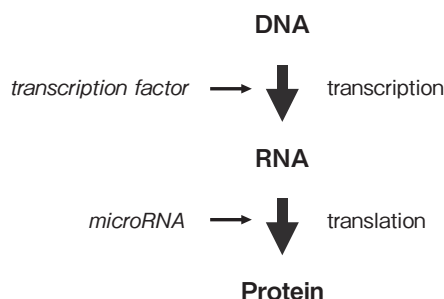


図1 遺伝子発現とその調節

ると考えられる。近年、microRNA（miRNA）というタンパクをコードしていない短いRNAが多数見つかってきており、遺伝子発現、転写、翻訳の調節を行っていることがわかってきた（図1）。

筋細胞に対する成長因子の一つにIGF-1（insulin-like growth factor-1）があり筋タンパク合成系を促進する<sup>6)</sup>。IGF-1は、肝臓で合成され筋細胞表面のIGFレセプターに結合することによりAkt-1（Akt strain transforming-1）/PKB（Protein Kinase B）を活性化しGSK-3、mTOR（mammalian target of rapamycin）を介し筋タンパク合成促進に働くとともに、FoxO（Forkhead box containing protein, O-subclass）転写因子をリン酸化し筋萎縮関連遺伝子を抑制することにより筋構成タンパク分解を抑制することにより筋肥大を引き起こす<sup>7)</sup>。一方、安静臥床などの筋萎縮を誘発する状態では、IGF-1シグナルが弱まり、Akt-1/PKBの活性化が抑制され、リン酸化されていないFoxO転写因子が核内に移動し、MuRF-1とMAFbx-1/atrogen-1の発現促進に働きユビキチン・プロテアソーム系を活性化させ、筋タンパク分解が促進される<sup>8)</sup>。このようなことが、廃用性筋力低下やサルコペニアで生じていると考えられている。

骨格筋細胞の制御において重要な役割を担っているものに、筋原性転写因子群（myogenic transcription factors）がある。これは骨格筋における遺伝情報発現を調節するもので、未分化な幹細胞から成熟した骨格筋細胞へ分化誘導するものでMyoD、Myogenin、MRF4などがあり、未分化細胞から筋芽細胞、細胞融合を起し多核化した未熟骨格筋細胞、成熟骨格筋細胞へと誘導していく<sup>9)</sup>。これらにより、骨格筋組織に存在する未分化細胞は前述のサテライト細胞であり、骨格筋細胞に融合したり、成熟骨格筋を形成すると考えられている（図2）。また、抑制系の制御機構としてMyostatinなど筋萎縮を誘導するものも存在する。骨格筋細胞は、筋肥大をもたらす筋力増強訓練、筋萎縮を誘起する安静臥床など細胞外からのさまざまな刺激に応答し、細胞内外の調節機構を働かせることにより常時肥大、萎縮を繰り返していると考えられる。

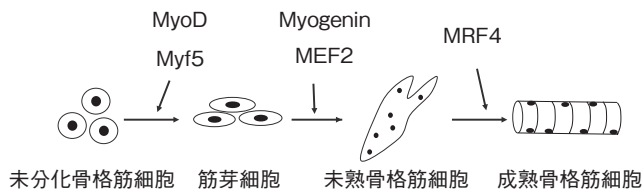


図2 骨格筋細胞の分化と転写因子

#### IV. 機械的刺激と筋力増強

筋力増強を目的として、さまざまなトレーニングや訓練が行われるが、その効果は訓練を実施した筋に生じる。この現象の説明としてかつては支配神経からの栄養因子や神経支配などが言われていたが、骨格筋細胞の表面にさまざまな刺激受容体が存在することがわかってきた。その一つに機械的刺激受容体がある。Vandenburghら<sup>10)</sup>は、引き延ばすことのできるシリコン製の培養皿に骨格筋培養細胞を植え、トレーごと伸展させ、細胞に機械的ストレッチ刺激を加えたことにより、筋細胞が肥大することを報告した。このことから、骨格筋細胞は機械的ストレッチ刺激を加えることで肥大を生じることが証明された。

また、*in vivo*での研究で、ニワトリの広背筋に伸長刺激を加えると筋が肥大し、筋の断面積増加、筋線維数の増加、さらに、筋構成タンパクの合成が増加することがわかった。さらに、他動的に骨格筋をストレッチすることで、さまざまな遺伝子の発現をもたらすこともわかってきた。機械的な筋のストレッチ刺激は、DNAの転写を促進する働きをもち、細胞の活性化を示す *c-fos* や *c-jun* の発現、その後続く筋特異的転写因子 Myogenin などの発現、さらには筋構成タンパクであるミオシンやアクチンの遺伝子発現が認められることがわかってきた<sup>11)</sup>。その後、筋細胞にはスト

レッチ刺激を感知し、細胞内に情報を伝達し、細胞構成タンパクの合成を促すことにより細胞の肥大を起こす仕組みが存在することが明らかにされてきた。

筋細胞には細胞膜に機械的刺激のレセプターとして細胞外マトリクスと連結しているインテグリンというタンパクが存在する。これは、細胞外からの機械的刺激を受け取り活性化することにより、細胞内情報伝達系を活性化させる機能を持っている。このインテグリンにより伝えられた情報は核へと伝達されDNAの遺伝情報を発現させ、転写因子の調節を受けてRNAから機能タンパクの合成へとつながり筋の成長・肥大を引き起こす。また、筋細胞の成長・肥大と密接な関係のある物質に肝臓で合成される insulin-like growth factor (IGF) があるが、そのバリエーションで自己分泌型が存在し、ストレッチなどの筋細胞への機械的刺激で発現が誘導されることがわかった。これが mechano-growth factor (MGF) とも呼ばれるようになり<sup>12)</sup>、筋の局所的成長・肥大の要因の一つであることがわかってきた(図3)。

私たちは、これまで筋力増強と機械的ストレッチ刺激における遺伝子発現についての研究を実施してきた。ラットの摘出した骨格筋に他動的反復ストレッチを加えると、2時間で最初期遺伝子である *c-fos* mRNA の発現が増加し、4時間で筋原性転写因子である myogenin mRNA の発現が増加した。*c-fos* はがん細胞から発見され、当初癌の原因と考えられたため、がん遺伝子と呼ばれていたが、健常細胞でも発現していることがわかり、もともと生体内で、遺伝子発現初期に現れ、遺伝子転写制御に働くことがわかり、細胞の活性化の指標とされるものである。Myogenin は前述のとおり、筋原性転写因子であり、筋細胞の分化・成熟の促進に働き、筋肥大を誘導するものである。これらより、他動的反復ストレッチは筋細胞を遺伝子的に活性化し、筋

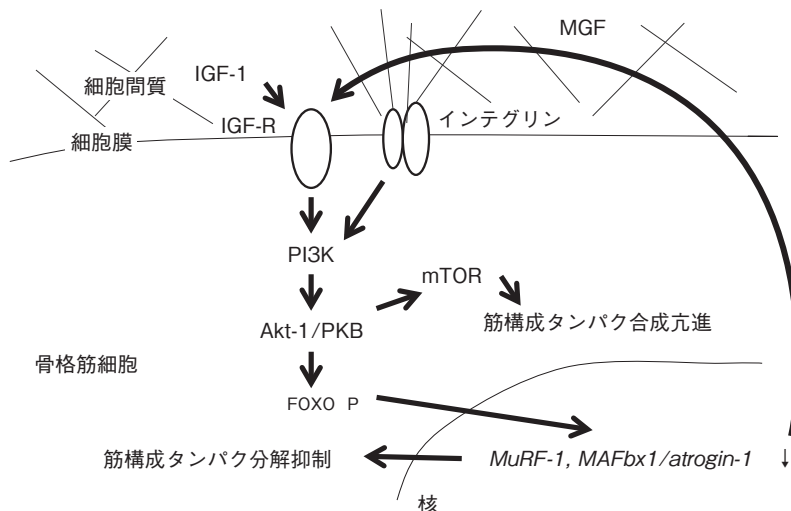


図3 骨格筋細胞における筋肥大情報伝達



の増大を促すことが示唆された<sup>13)</sup>。in vivo の検討では、深麻酔下でラットの足関節を他動的に反復屈伸させることによる腓腹筋の反復ストレッチを行うと、1時間の機械的伸長刺激で筋特異的転写因子の myogenin mRNA の発現が誘導された<sup>14)</sup>。これらより筋収縮を伴わない他動的な筋のストレッチにより筋力維持・増強を促すことができる可能性が示唆された。

さらに臨床応用の可能性を模索するために実際の臨床リハビリテーションで実施可能な時間を考慮したプロトコルとして、週4日、1日15分他動伸長による筋関連遺伝子発現を検討した。深麻酔下でラット足関節の他動的背屈を実施、持続伸長群として15分間背屈位保持群と反復伸長群として2秒間背屈2秒間弛緩を15分間行った際の効果につき、腓腹筋を摘出、RNAを抽出し、定量リアルタイムRT-PCRにより比較検討した。この結果、持続伸長、反復伸長の双方において筋原性転写因子の Myogenin, MyoD, 筋構成タンパクのミオシンヘビーチェーンの mRNA 発現増加を認め、持続伸長より反復伸長のほうがより効果的であるとの結果が得られた<sup>15)</sup>。このことは1日15分他動的伸長訓練が筋の維持増強効果を持つことを示唆し、臨床応用として意識障害患者や麻痺患者などでの筋力維持増強の可能性が示唆された。また、ラットに蛋白同化ステロイドのメテノロンを投与し、麻酔下で足関節を15分間反復背屈させ腓腹筋に機械的ストレッチ刺激を加えると MGF mRNA 増加が認められた。このことから、蛋白同化ステロイドには、骨格筋への機械的ストレッチ刺激による筋肥大効果を増強する作用があることが示唆された<sup>16)</sup>。

## V. 骨格筋機械的刺激の臨床応用

骨格筋に対する機械的刺激は細胞内カスケードを活性化することにより遺伝情報発現を促し、筋構成タンパクの合成を促進し、分解系を抑制することで筋の肥大をもたらす、筋力増強を得ることができると考えられる。臨床リハビリテーションにおいて筋力増強訓練では、筋に張力が発生している状態の方が筋力増強効果が強いと考えられるため、目的とする筋を弛緩した状態で筋収縮や他動的ストレッチをするよりも、筋に張力がかかった状態で筋収縮、他動的ストレッチを行った方が効果的であり、遠心性収縮が筋肥大を得やすいことも機械的受容体刺激による筋肥大の機序で説明可能である。また、電気刺激をしながらの収縮や他動的筋ストレッチも効果があると思われる。

このように、骨格筋に対する他動的ストレッチは筋肥大・筋力増強を誘導できる可能性を持っており、意識障害や、神経疾患などにより自分で動かすことのできない患者においても筋力維持増強を実施できる可能性があると思われる。

## VI. 摂食嚥下機能と筋力増強

摂食嚥下もその大部分が骨格筋により行われている。従来、神経疾患による球麻痺や脳血管障害による仮性球麻痺など神経障害による摂食嚥下障害に対するリハビリテーション中心に摂食機能訓練が行われてきた。しかし、近年、ICUでの挿管後の嚥下障害<sup>17)</sup>、加齢による嚥下障害<sup>18)</sup>などが注目されてきており、さまざまな要因が関与すると思われるが、廃用による筋力低下が影響していると考えられる。また、神経疾患による嚥下障害も、神経機能が改善しているのに嚥下障害が残存している場合筋力低下が影響している可能性がある。実際の訓練法として、さまざまなものが考案されているが、四肢体幹の筋力強化のように直接抵抗運動を行うことが難しいこともある。しかし、骨格筋の強化という点では、四肢体幹と同様にとらえることができ、完全に分けることは難しいが、持久力を強化する運動と、筋出力を強化する抵抗運動があると考えられる。前者には空嚥下訓練、直接嚥下訓練など、後者には舌抵抗運動、頭部挙上訓練、メンデルソン手技などがあるが、筋力、持久力の双方が重要であるとともに、どちらかが低下している場合、訓練法の選択と訓練実施量の配分に留意する必要があると思われる。嚥下障害と栄養管理は切り離して考えるべきかとも思われるが、栄養管理が不十分、特に、タンパク摂取量が十分でないことと筋合成のためのアミノ酸が不足し、筋萎縮の原因になる。また、エネルギーが不足しても不足分を筋組織の異化で補うため筋萎縮が生じる。このような観点から、筋力増強には筋力増強訓練のみでなく摂食嚥下機能も重要な役割を持っていると考えられる。

## VII. おわりに

筋力増強は、最も古くからあるリハビリテーションにおける重要課題であり、現在でも最重要課題の一つである。リハビリテーションの語源である“中世の破門の取り消し”、すなわち“人間らしく生きる”ために、骨格筋は移動・運動の手段であるのみでなく、生命維持の基本的機能である摂食嚥下にも重要であり、今後も筋力増強についての研究、臨床応用が必要であると思われる。

## 文 献

- 1) Huxley HE : The mechanism of muscular contraction. Sci Am, 213 : 18-27, 1965.
- 2) Narici G, Landoni L, Minetti AE : Assessment of human knee extensor muscles stress from in vivo physiological cross-sectional area and strength measurements. Eur J Appl Physiol, 65 : 438-444, 1992.
- 3) American College of Sports Medicine position stand : Pro-

- gression models in resistance training for healthy adults. *Med Sci Sports Exerc.* 41 (3) : 687-708, 2009.
- 4) Felipe Damas F, Libardi CA, Ugrinowitsch C : The development of skeletal muscle hypertrophy through resistance training : the role of muscle damage and muscle protein synthesis. *Eur J Appl Physiol*, 118 : 485-500, 2018.
  - 5) Bazgir B, Fathi R, Rezazadeh M, et al : Satellite Cells Contribution to Exercise Mediated Muscle Hypertrophy and Repair. *Cell J*, 18 : 473-484, 2017.
  - 6) Roberts MD, Dalbo VJ, Sunderland K, et al : Myogenic mRNA markers in young and old human skeletal muscle prior to and following sequential exercise bouts. *Appl Physiol Nutr Metab*, 36(1) : 96-106, 2011.
  - 7) Schiaffino S, Dyar KA, Ciciliot S, et al : Mechanisms regulating skeletal muscle growth and atrophy. *FEBS J*, 280 : 4294-4314, 2013.
  - 8) Gumucio JP, Mendias CL : Atrogin-1, MuRF-1, and sarcopenia. *Endocrine*, 43 : 12-21, 2013
  - 9) Zanou N, Gailly P : Skeletal muscle hypertrophy and regeneration : interplay between the myogenic regulatory factors (MRFs) and insulin-like growth factors (IGFs) pathways. *Cell Mol Life Sci*, 70(21) : 4117-4130, 2013.
  - 10) Vandeburgh H, Kaufman S : In vitro model for stretch-induced hypertrophy of skeletal muscle. *Science*, 203 (4377) : 265-268, 1979.
  - 11) Gregory P, Gagnon, Essig DA, et al : Differential regulation of actin and myosin isoenzyme synthesis in functionally overloaded skeletal muscle. *Biochem J*, 265 : 525-532, 1990.
  - 12) Goldspink G, Stephen D : Growth factors and muscle ageing. *Exp Gerontol*, 39 : 1433-1438, 2004.
  - 13) Ikeda S, Yoshida A, Matayoshi S, et al : Repetitive stretch induces c-fos and myogenin mRNA within several hours in skeletal muscle removed from rats. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 84 : 419-423, 2003.
  - 14) Ikeda S, Yoshida A, Matayoshi S, et al : Induction of myogenin messenger ribonucleic acid in rat skeletal muscle after 1 hour of passive repetitive stretching. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 85 : 166-167, 2004.
  - 15) Kamikawa Y, Ikeda S, Harada K, et al : Passive repetitive stretching for a short duration within a week increases myogenic regulatory factors and myosin heavy chain mRNA in rats' skeletal muscles *The Scientific World Journal*, 2013 : 493656, 2013.
  - 16) Ikeda S, Kamikawa Y, Ohwatashi A, et al : The effect of anabolic steroid administration on passive stretching-induced expression of mechano-growth factor in skeletal muscle. *The Scientific World Journal*, 2013 : 313605, 2013.
  - 17) Zuercher P, Moret CS, Dziewas R, et al : Dysphagia in the intensive care unit : epidemiology, mechanisms, and clinical management. *Crit Care*, 23 : 103, 2019.
  - 18) Jardine M, Miles A, Allen J : Dysphagia Onset in Older Adults during Unrelated Hospital Admission : Quantitative Videofluoroscopic Measures. *Geriatrics (Basel)*, 3 : 66, 2018.