

綜 説

哺乳動物の骨格筋における筋線維の  
分類と機能について

水 口 守

札幌医科大学整形外科科学講座 (主任 河邨文一郎教授)

高 氏 昌 永井寅男

札幌医科大学生理学第1講座 (主任 永井寅男教授)

Histochemical Classification and Function of  
Mammalian Skeletal Muscle Fibers

Mamoru MIZUGUCHI

*Department of Orthopedic Surgery, Sapporo Medical College*

(Chief: Prof. B. Kawamura)

Masa TAKAUJI and Torao NAGAI

*Department of Physiology (Section 1), Sapporo Medical College*

(Chief: Prof. T. Nagai)

It is already well known that mammalian skeletal muscle is divided into two types of muscles, white and red muscles, and that the former is dependent on glycolytic metabolism and related to mainly fast and phasic contraction, and the latter is dependent on oxidative metabolism and related to mainly slow and sustained contraction. By the introduction of histochemical procedures, it has been further demonstrated that all of so called red and white muscles are not composed of red fibers alone or white fibers alone, respectively, and that muscle generally contains three types of fibers: red, white and intermediate fibers. The studies in this field have been, with increasing speed, developed with improvement and advance of histochemical procedures. Consequently, the classification of the muscle fibers which are contained in the mammalian skeletal muscle has become detailed, but on the other hand, there is much confusion among various reports available on the relation between the classification of muscle fibers and the function of the fibers.

In this review, studies on the mammalian white and red muscles, the three types of muscle fibers and the function of these fibers were historically surveyed, briefly from the following viewpoints; 1) Colour and metabolism of muscles, 2) red and white muscles and their function, and 3) histochemical studies (metabolic enzymes and myosin ATPase), and current views on these studies were described.

(Received January 17, 1978 and accepted April 28, 1978)

1 緒 言

哺乳動物の骨格筋において白筋および赤筋の区別のあること、前者は生化学的に主として解糖的代謝に、後者は主として酸化的代謝に依存すること、また機能的には前者は主として fast and phasic な収縮に、後者は主として slow and sustained な収縮に関係することなどはかなり古くから知られていた<sup>1)</sup>。その後組織化学的方法の導入により、いわゆる白筋および赤筋はいずれもすべて白筋線維

および赤筋線維のみから成るものではなく、原則的にはこれらの両線維ないしは中間型を含めた3種類あるいはそれ以上の筋線維から成ることが明らかにされた<sup>2~10)</sup>。この方面の研究は組織化学的方法の改良と進歩に伴ない加速度的に増加して現在に至っているが、その結果哺乳動物の骨格筋を構成する筋線維の分類はますます詳細になった反面、その分類ならびに機能との対応の面において諸家の報告の間にかなりの混乱が見受けられる<sup>5,9)</sup>。

本論文においては、哺乳動物における白筋および赤筋と

これらを構成する筋線維ならびにそれらの機能に関する研究の簡単な歴史的概観を試み、あわせて研究の現状を整理してみたい。

## 2 筋肉の色調と代謝

哺乳動物の骨格筋には、外観上筋の色調の相違により赤筋と白筋のあることが知られている<sup>1,2)</sup>。これは初め血液のヘモグロビンの含量の差によると考えられたが、後にミオグロビン含量の差によるとされ、さらに生化学的研究の発展に伴い、ミトコンドリアの数、したがってまたチクロームの含量の差もこれに加わると考えられて現在にいたっている<sup>1,2,8,10~15)</sup>。

白筋および赤筋の生化学的研究が進むにつれて、両者の代謝が異なり、前者は解糖的代謝に、後者は酸化的代謝に依存することが明らかにされた<sup>1,2,8,10~15)</sup>。

## 3 赤筋および白筋とその機能

Ranvier<sup>16)</sup>は、ウサギの赤筋は白筋に比べ収縮速度の遅いことに気づき、Kronecker and Stirling<sup>17)</sup>は以上の事実を確かめ、さらに single twitch 刺激で白筋の tension は赤筋のそれよりも高くなるが、tetanus 刺激では赤筋の tension が非常に高くなることを示した。その後 Fischer<sup>18)</sup>, Denny-Brown<sup>19)</sup>, Cooper and Eccles<sup>20)</sup> その他により、赤筋の収縮速度は白筋より遅いことが確認された。しかし、赤筋の収縮速度は必ずしも遅くないことも報告されている<sup>21,22)</sup>。

また上述の energy metabolism の相違が筋の機能を反映し<sup>1,2~4,6)</sup>、たとえば Denny-Brown<sup>19)</sup>, Drummond<sup>23)</sup> および Needham<sup>2)</sup> によれば、収縮速度の遅い筋(緩筋)は姿勢維持などの長時間にわたる活動にむき、一方収縮速度の速い筋(速筋)は短時間の速やかな活動に有利であるという。

さらに、白筋が速筋に、赤筋が緩筋に対応するかどうかの問題についても組織化学の発達および収縮要素に対する生化学的研究により次第に明らかにされ、一部の例外を除きこの対応は一応認められている<sup>15)</sup>。

## 4 組織化学的研究

### 4.1 代謝酵素の組織化学的研究

赤筋と白筋における代謝の差を利用して、酸化的あるいは解糖的酵素を組織化学的に検出することができる。これにより哺乳動物の骨格筋に含まれる筋線維は homogeneous でなく heterogenous であることが明らかにされた。Ogata<sup>3)</sup>, Stein and Padykula<sup>5)</sup> および Romanul<sup>6)</sup> は、種々の酵素活性にもとづいて筋線維を、赤筋線維、中間型

線維、および白筋線維の3種類に分類した。一方、Dubowitz and Pearse<sup>4)</sup> は、酸化的酵素活性ならびに解糖的酵素活性にもとづきこれを2種類に分類した。このように組織化学的分类によれば、筋線維は一般に2~3種類に分けられているが、Romanul<sup>6)</sup> は、筋線維をさらに8種類の fiber types に分類し、個々の fiber types における energy metabolism の相違は、contraction および innervation の特徴と対応するとした。しかし、電子顕微鏡の構造<sup>24)</sup>, motor units<sup>25~27)</sup> およびミオグロビン含有量<sup>28)</sup>などを総合的に考えると、筋線維が組織化学的に3種類に分類されることは妥当と思われる。なお、組織化学的分类において、分類法の名称と、赤筋線維と中間型線維の区別に混乱があった点は注意を要する。たとえば、Stein and Padykula<sup>5)</sup> の分類によれば、筋線維には type A fiber (白筋線維), type B fiber (中間型線維) ならびに type C fiber (赤筋線維) の3種類があり、これらを Kugelberg and Edström<sup>9)</sup> の分類に対応させると、Stein and Padykula<sup>5)</sup> の type C fiber は彼らの type B fiber に、また Stein and Padykula<sup>5)</sup> の type B fiber は彼らの type C fiber に相当する。また、mitochondrial oxidative enzymes 活性にもとづいて筋線維が一応3種類に分類されるとしても、Stein and Padykula<sup>5)</sup> のように、中間型線維を赤筋線維の亜型とみなすかどうかなども問題とされた。Jasmin *et al.*<sup>29)</sup> によれば、中間型線維は組織化学的技術の差により出現すると考えられ、たとえば succinic dehydrogenase を用いて切片を短時間 incubate すると中間型線維の存在は認められるが、比較的長く incubate すると典型的な赤筋線維のみを示すようになるという。しかしこの中間型線維の存在については、oxidative enzymes, phosphorylase および myosin ATPase 染色による連続切片の観察や<sup>30~33)</sup>, motor units の収縮性と筋線維の組織化学的分布、ならびに収縮速度の関係などから異論はない<sup>25,26,34~36)</sup>。

### 4.2 Myosin ATPase の組織化学的研究

収縮要素の ATPase 活性も組織化学的に検出され分類される。すなわち、myofibrillar ATPase 活性が低いか高いかにより、Type I と Type II に分類され<sup>37)</sup>、また actomyosin ATPase の pH-依存性の相違から、acid labile and alkali stable ATPase と acid stable and alkali labile ATPase に分けられ<sup>38)</sup>、さらに formaldehyde に対する感受性の面から、formaldehyde に sensitive な myosin ATPase とこれに insensitive (stable) な myosin ATPase に分類されている<sup>5,38)</sup>。

Guth and Samaha<sup>38)</sup> は、生化学的に赤筋の myosin ATPase 活性が白筋のそれより低く、alkali labile<sup>39)</sup> および acid stable<sup>40)</sup> である事実を組織化学的にも確認した。

すなわち, high ATPase fibers (白筋線維と赤筋線維) は alkali stable and acid labile であり, low ATPase fibers (中間型線維) は alkali labile and acid stable であることを示した。さらに, Barnard *et al.*<sup>32)</sup> は, guinea pig について組織化学的検索の他に, myosin および actomyosin ATPase 活性の定量的測定ならびに収縮時間の測定から, 白筋線維と赤筋線維は fast twitch fibers であるとし, 一方中間型線維は slow twitch fibers であるとした。赤筋線維が fast twitch fibers であることについては, 組織化学的にほとんどすべて赤筋線維からなるウサギの thyroarytenoid の収縮速度が速い事実からも裏づけられている<sup>41)</sup>。

Myosin ATPase 活性は白筋と赤筋で異なる。すなわち, 白筋の myosin ATPase 活性は赤筋のその 2~3 倍高い<sup>39, 40, 42~45)</sup>。Bárány<sup>46)</sup> は, この事実を両筋の収縮速度の差と対応させ, 筋の収縮速度は myosin ATPase 活性に直接比例するという仮説を提唱した。

赤筋線維および白筋線維は, いずれも high myosin ATPase 活性を有しているが, 上述のように両者の代謝は全く異なっている。したがってこの相違と筋の収縮速度の関係が問題になる。Edgerton *et al.*<sup>30)</sup> は, exercised rats の plantaris を組織化学的に検討した結果, 長期間にわたって運動させた場合には, これに含まれる赤筋線維の割合が増すが, low および high myosin ATPase 活性を有する筋線維の割合は不変であることを報告した。また, Binkhorst<sup>47)</sup> も長時間運動させたラットの plantaris において isometric contraction の性質は変わらないと述べている。さらに, 哺乳動物を用い, 生化学的および組織化学的性質と収縮の関係について検討した Barnard *et al.*<sup>48, 49)</sup> によれば, 長期間運動させた筋において赤筋線維の割合は増すが, low および high myosin ATPase 活性を有する筋線

維の割合, 分離筋小胞体の性質, および isometric contraction の性質はほとんど変化しないという。これらの報告にもとづいて現在, 機能的に, 赤筋線維は long lasting あるいは sustained activities を有し, 白筋線維は dynamic あるいは phasic activities を有するとみなされている<sup>2, 10, 50, 51)</sup>。

現在, myosin ATPase の組織化学により, 筋に含まれている type I fibers (中間型線維) と type II fibers (赤筋線維と白筋線維) の割合が筋の収縮時間と密接に関連し, したがって type I fibers の占める割合が多くなればそれだけ収縮時間が遅くなることが示されており<sup>52)</sup>, Bárány<sup>46)</sup> の仮説が支持されている。

従来, 生理学のおよび組織化学的研究に用いられている flexor digitorum longus, flexor hallucis longus ならびに medial gastrocnemius などの白筋はすべて 3 種類の筋線維から構成されており<sup>24, 25, 32, 52, 53)</sup>, 一方 soleus などの赤筋においては, ネコでは 95~100%<sup>38, 54, 55)</sup>, ラットでは 85~90%<sup>55)</sup>, guinea pig では 100%<sup>32, 56)</sup> が中間型線維から成り, 高々数%が赤筋線維から成っているにすぎない。このためほとんど大部分の線維が中間型線維から構成されている soleus について, motor units の収縮性と筋線維の性質を知る試みがなされた。McPhedran *et al.*<sup>57)</sup> によれば, ネコの soleus はすべて Type B fibers (中間型線維) から構成され, motor units もすべて slow であるという。また, Close<sup>26)</sup> もラットの soleus について motor units と収縮時間の関係から, soleus は約 30 の motor units をもち, そのうち 3 つの motor units は中等度の収縮時間 (18 msec) を, 残り 27 の motor units は遅い収縮時間 (38 msec) を示したと述べている。これらの事実から, 中間型線維の収縮時間は遅いことが示唆されている。一方, 赤筋線維と白筋線維の収縮時間を直接比較すること

Table 1 The histochemical fiber types and function

	Red fiber	White fiber	Intermediate fiber
Oxidative metabolism	Well developed	Poorly developed	Moderately developed
Glycolytic metabolism	Poorly developed	Well developed	Moderately developed
Myosin ATPase activities	High	High	Low
Contraction time	Moderate or rapid	Rapid	Slow
Fatigue	Fatigued slowly	Fatigued rapidly	Little or no fatigue
Functions	Sustained activities	Dynamic or phasic activities	Sustained tonic activities

は筋の線維構成上困難であるが、組織化学的に3種類の筋線維から構成されている gastrocnemius および flexor digitorum longus について motor units と収縮速度の関係から, fast twitch と slow twitch の2種類に分けられることが明らかにされている<sup>24,34,36)</sup>。Olson and Swett<sup>25)</sup>によれば, ネコの flexor digitorum longus における fast motor units は mitochondria rich fibers からなるという。さらに, 彼らは fast motor units について isometric tetanic tension と fatigue の関係から large motor units と small motor units の2種類に分け, large motor units は high isometric tetanic tension を示し fatigue しやすく, small motor units は low isometric tetanic tension を示し fatigue しにくいことから, large および small units はおのおの白筋線維および赤筋線維に対応すると述べている。

最後に, 哺乳動物における筋線維の分類と機能について, 以上述べてきたところを要約すると, Table 1 のようになる。すなわち, 筋の代謝が酸化的あるいは解糖的代謝のいずれに依存するかにより筋線維の activities の持続性が決められ, また, 筋線維の myosin ATPase 活性の高低により収縮速度が規定され则认为られる<sup>2,8,10,12~15,32,46,58)</sup>。

## 文 献

1. Needham, D. M.: Red and white muscle. *Physiol. Rev.* **6**, 1-27 (1926).
2. Needham, D. M.: A comparative study of the striated muscle of vertebrates. In: *Machina Carnis, The biochemistry of muscular contraction in its historical development*. 451-483, Cambridge, at the University Press (1971).
3. Ogata, T.: A histochemical study of the red and white muscle fibers. Part 1. Activity of the succinoxidase system in muscle fibers. *Acta Med. Okayama* **12**, 216-227 (1958).
4. Dubowitz, V. and Pearce, A. G. E.: Reciprocal relationship of phosphorylase and oxidative enzymes in skeletal muscle. *Nature* **185**, 701-702 (1960).
5. Stein, J. M. and Padykula, H. A.: Histochemical classification of individual skeletal muscle fibers of the rat. *Am. J. Anat.* **110**, 103-123 (1962).
6. Romanul, F. C. A.: Enzymes in muscle. 1. Histochemical studies of enzymes in individual muscle fibers. *Arch. Neurol.* **11**, 355-368 (1964).
7. Close, R.: Dynamic properties of fast and slow skeletal muscles of the rat during development. *J. Physiol.* **173**, 74-95 (1964).
8. Guth, L.: "Trophic" influences of nerve on muscle. *Physiol. Rev.* **48**, 645-687 (1968).
9. Kugelberg, E. and Edström, L.: Differential histochemical effects of muscle contractions on phosphorylase and glycogen in various types of fibres: relation to fatigue. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* **31**, 415-423 (1968).
10. Close, R. I.: Dynamic properties of mammalian skeletal muscles. *Physiol. Rev.* **52**, 129-197 (1972).
11. Bocek, R. M. and Beatty, C. H.: Glycogen synthetase and phosphorylase in red and white muscle of rat and rhesus monkey. *J. Histochem. Cytochem.* **14**, 549-559 (1966).
12. Peachey, L. D.: Muscle. *Ann. Rev. Physiol.* **30**, 401-440 (1968).
13. Hess, A.: Vertebrate slow muscle fibers. *Physiol. Rev.* **50**, 40-62 (1970).
14. Sandow, A.: Skeletal muscle. *Ann. Rev. Physiol.* **32**, 87-138 (1970).
15. 永井寅男: 筋の比較および病態生理学. 筋の生理学, 181-239, 朝倉書店, 東京 (1974).
16. Ranvier, M. L.: Cited from 2.: Des muscles rouges et des muscles blancs chez les rongeurs. *Compt. Rend. Acad. Sci.* **77**, 1030 (1873).
17. Kronecker, H. and Stirling, W.: Cited from 2.: The genesis of tetanus. *J. Physiol.* **1**, 384 (1878-9).
18. Fischer, H.: Zur Physiologie der quergestreiften Muskeln der Säugetiere. *Arch. Ges. Physiol.* **125**, 541-583 (1908).
19. Denny-Brown, D. E.: The histological features of striped muscle in relation to its functional activity. *Proc. Roy. Soc. B*, **104**, 371-411 (1929).
20. Cooper, S. and Eccles, J. C.: The isometric response of mammalian muscles. *J. Physiol.* **69**, 377-385 (1930).
21. Knoll, P.: Cited from 2.: Ueber protoplasmarme und protoplasmareiche Muskulatur. *Denksch. d. Österreichischen Akad. d. Wissensch.* **58**, 633-674 (1891).
22. Paukul, E.: Cited from 2.: Die Zuckungsformen von Kaninchenmuskeln verschiedener Farbe und Struktur. *Arch. f. Anat. u. Physiol.* **100** (1904).
23. Drummond, G. J.: Muscle metabolism. *Fortschr. Zool.* **18**, 359-429 (1967).
24. Gauthier, G. F.: On the relationship of ultrastructural and cytochemical features to color in mammalian skeletal muscle. *Z. Zellforsch. Mikroskop. Anat.* **95**, 462-482 (1969).
25. Olson, C. B. and Swett, C. P.: A functional and

- histochemical characterization of motor units in a heterogenous muscle (flexor digitorum longus) of the cat. *J. Comp. Neurol.* **128**, 475-498 (1966).
26. Close, R.: Properties of motor units in fast and slow skeletal muscles of the rat. *J. Physiol.* **193**, 45-55 (1967).
  27. Edström, L. and Kugelberg, E.: Properties of motor units in the rat anterior tibial muscle. *Acta Physiol. Scand.* **73**, 543-544 (1968).
  28. James, N. T.: Histochemical demonstration of myoglobin in skeletal muscle fibres and muscle spindle. *Nature* **219**, 1174-1175 (1968).
  29. Jasmin, G., Bokdawala, F. and Bajusz, E.: Histochemical characterization of "intermediate" muscle fibers. In: Takeuchi, T., Ogawa, K. and Fujita, S.: *Histochemistry and cytochemistry, Proceedings of the 4th International Congress of Histochemistry and Cytochemistry, Kyoto, Japan*, 281 (1972).
  30. Edgerton, V. R., Gerchman, L. and Carrow, R.: Histochemical changes in rat skeletal muscle after exercise. *Exp. Neurol.* **24**, 110-123 (1969).
  31. Yellin, H. and Guth, L.: The histochemical classification of muscle fibers. *Exp. Neurol.* **26**, 424-432 (1970).
  32. Barnard, R. J., Edgerton, V. R., Furukawa T. and Peter, J. B.: Histochemical, biochemical and contractile properties of red, white and intermediate fibers. *Am. J. Physiol.* **220**, 410-414 (1971).
  33. 水口 守, 高氏 昌: ラットの赤筋ならびに白筋線維に対する除神経の影響に関する組織化学的研究. III. ATPase 活性について, *札幌医誌* **46**, 283-290 (1977).
  34. Wuerker, R. B., McPhedran, A. M. and Henne-  
man, E.: Properties of motor units in a hetero-  
geneous pale muscle (*M. gastrocnemius*) of the  
cat. *J. Neurophysiol.* **28**, 85-99 (1965).
  35. Burke, R. E.: Motor unit types of cat triceps  
surae muscle. *J. Physiol.* **193**, 141-160 (1967).
  36. Burke, R. E., Levine, D. N., Zajac, F. E., Tsairis,  
P., and Engel, W. K.: Mammalian motor units:  
Physiological histochemical correlation in three  
types in cat gastrocnemius. *Science* **174**, 709-712  
(1971).
  37. Engel, W. K.: The essentiality of histo- and  
cytochemical studies of skeletal muscle in the in-  
vestigation of neuromuscular disease. *Neurology*  
**12**, 778-784 (1962).
  38. Guth, L. and Samaha, F. J.: Qualitative differ-  
ences between actomyosin ATPase of slow and  
fast in mammalian muscle. *Exp. Neurol.* **25**, 138-  
152 (1969).
  39. Sréter, F. A., Seidel, J. C. and Gergely, J.: Stud-  
ies on myosin from red and white skeletal muscle  
of the rabbit. I. Adenosine triphosphatase activ-  
ity. *J. Biol. Chem.* **241**, 5772-5776 (1966).
  40. Samaha, F. J., Guth, L. and Albers, R. W.: Dif-  
ferences between slow and fast muscle myosin.  
Adenosine triphosphatase activity and release of  
associated proteins by p-chloromercuriphenylsul-  
fonate. *J. Biol. Chem.* **245**, 219-224 (1970).
  41. Hall-Craggs, E. C. B.: The contraction times  
and enzyme activity of two rabbit laryngeal  
muscles. *J. Anat. (Lond)* **102**, 241-255 (1968).
  42. Seidel, J. C., Sréter, F. A., Thompson, M. M. and  
Gergely, J.: Comparative studies of myofibrils,  
myosin, and actomyosin from red and white  
rabbit skeletal muscle. *Biochem. Biophys. Res.  
Commun.* **17**, 662-667 (1964).
  43. Bárány, M., Bárány, K., Reckard, T. and Volpe,  
A.: Myosin of fast and slow muscles of the  
rabbit. *Arch. Biochem. Biophys.* **109**, 185-191  
(1965).
  44. Gergely, J., Pragay, D., Scholz, A. F., Seidel, J.  
C., Sréter, F. A. and Thompson, M. M.: Com-  
parative studies on white and red muscle. In:  
Ebashi, S., Oosawa, F., Sekine, T., and Tono-  
mura Y.: *Molecular biology of muscular contrac-  
tion*, 145-159, Igaku Shoin, Tokyo, and Elsevier  
Publishing Co., Amsterdam (1965).
  45. 山本哲三: 家兎赤筋筋原線維の ATPase 活性ならび  
に Ca 感受性. *札幌医誌* **33**, 267-272 (1968).
  46. Bárány, M.: ATPase activity of myosin corre-  
lated with speed of muscle shortening. *J. Gen.  
Physiol.* **50**, 197-218 (1967).
  47. Binkhorst, R. A.: The effects of training on  
some isometric contraction characteristics of a  
fast muscle. *Arch. Ges. Physiol.* **309**, 193-202  
(1969).
  48. Barnard, R. J., Edgerton, V. R. and Peter, J. B.:  
Effect of exercise on skeletal muscle. I. Bio-  
chemical and histological properties. *J. Appl.  
Physiol.* **28**, 762-766 (1970).
  49. Barnard, R. J., Edgerton, V. R. and Peter, J. B.:  
Effect of exercise on skeletal muscle. II. Con-  
tractile properties. *J. Appl. Physiol.* **28**, 767-770  
(1970).
  50. Huxley, A. F.: Muscle. *Ann. Rev. Physiol.* **26**,  
131-152 (1964).
  51. Peachey, L. D.: Structure and function of slow  
striated muscle. In: Shanes, A. M.: *Biophysics*

- of Physiological and Pharmacological Actions. 391-411, American Association for the Advancement of Science, Washington, D. C. (1961).
52. Edgerton, V. R. and Simpson, D. R.: The intermediate muscle fiber of rats and guinea pigs. *J. Histochem. Cytochem.* **17**, 828-838 (1969).
53. Edgerton, V. R. and Simpson, D. R.: Dynamic and metabolic relationships in the rat extensor digitorum longus muscle. *Exp. Neurol.* **30**, 374-376 (1971).
54. Henneman, E. and Olson, C. B.: Relations between structure and function in the design of skeletal muscle. *J. Neurophysiol.* **28**, 581-598 (1965).
55. Karpati, G. Engel, W. K.: Neuronal trophic function. *Arch. Neurol.* **17**, 542-545 (1967).
56. Brooke, M. H. and Kaiser, K. K.: Some comments on the histochemical characterization of muscle adenosinetriphosphatase. *J. Histochem. Cytochem.* **17**, 431-432 (1969).
57. McPhedran, A. M., Wuerker R. B. and Henneman, E.: Properties of motor units in a homogeneous red muscle (soleus) of the cat. *J. Neurophysiol.* **28**, 71-84 (1965).
58. Mommaerts, W. F. H. M.: The energetics of muscle contraction. *Physiol. Rev.* **49**, 427-508 (1969).