

損傷回復過程における筋節構造の変化

犬塚 貴久* 中山 聖* 吉川 侑希* 春日 規克**

*愛知教育大学大学院生 **愛知教育大学保健体育講座

Sarcomere Structural Change in Muscle Regeneration After Crush Injury

Takahisa INUZUKA*, Hijiri NAKAYAMA*, Yuki YOSHIKAWA* and Norikatsu KASUGA**

*Graduate student of Aichi University of Education

** Department of Health and Physical Education, Aichi University of Education, Kariya 448-8542, Japan

Abstract

Exercise of a living body is expressed by shrinkage with the sarcomere as a minimum unit. Many studies report decay of sarcomere structure due to exercise, but few studies focused on regeneration. Therefore, in this study, the recovery change of the sarcomeric microstructure of the injury skeletal muscle was examined. The Fischer 344 rats were anesthetized and muscle of extensor digitorum longus was exposed. The muscle was crushed by strongly compressing with tip of the tweezers for 5 seconds. The crush site was the muscle central portion or muscle edge portion. Regeneration of the sarcomere structure was examined at 3, 7, 15 and 60 days after crush. 16- μ m longitudinal sections of frozen dissected muscle were performed immunohistochemical staining with monoclonal antibodies of development MHC (dMHC) and α -actinin, and observed the sarcomere structure at the muscle center, muscle edge portions, and the mid portion between center and edge. The expression of dMHC was confirmed in crushed portions 3 to 15 days after injury. The maximum tetanic tension showed the lowest value 3 days after the crush injury, and thereafter the recovery was observed. We found that the expression of dMHC was confirmed in damaged areas 3 to 15 days after injury. The exercise tension showed the lowest value 3 days after the crush injury, and thereafter the recovery was observed. At 7-15 days after injury, the sarcomere length of the crushed portion was significantly higher than that of the control muscle and was significantly lower at the number of sarcomere per 100mm. These disorder were thought to be related to functional recovery such as maximum tension, and were not observed in the muscle 60 days after injury.

Keywords: muscle, crush injury, sarcomere structure

I. 緒言

私たちは日々の生活のなかで様々な活動(運動)を行っており、この運動は、骨格筋の収縮によってもたらされる。スポーツアスリートの走る・投げる・跳ぶといった動作はもちろんのこと、文字を書く、絵を描くといった文学的な動作や、立つ・座るといった日常的な動作でさえも骨格筋が収縮することにより発現されている。これらの収縮は、筋線維の長軸に沿って直列に連結し、力発揮の最小単位である筋節によって起こる。個々の筋節の力が筋張力として筋線維両端に伝えられるためには、筋節長が均一に保たれる構造の規則性の確保が重要である¹⁰⁾。この筋節に関しては、これまで様々な研究が行われているが¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾、多くの報告は発育段階における形成過程の観察・研究されたものであり、運動後の変化や筋損傷が筋節構造に及ぼす影響を調べた報告はみられない。過度な運動を連続的に行った場合や、特に伸張性の筋収縮をともしなう運動では、筋線維は損傷を起こす。この損傷は、筋フィラメントなどの微細構造の崩壊によ

るか、筋線維としての筋細胞の壊死・減数によるものか、神経を含む運動器系の機能不全によるものか、あるいは複数の要因が含まれると考えられる。このため、筋損傷を起こすことは筋張力の低下の誘発に結びつくと考えられる。また、損傷に伴う張力低下の要因は損傷量にのみ依存するだけでなく、筋節の乱れが関与する可能性も十分に考えられる。

そこで本研究では、筋張力の低下がみられる損傷回復過程において、筋張力発揮の最小単位である筋節がいかなる回復過程を辿るのかを明らかにすることを目的とした。

II. 方法

本研究には実験動物として 16 週齢の成熟した Fischer344 系雌性ラット(日本 SLC 株式会社)を 10 匹用いた。実験動物は昼夜逆転した 12 時間の明暗サイクルの飼育室にて、常時換気され、室温 24 \pm 2 $^{\circ}$ C に保たれた環境下で飼育し、餌(日本クレア株式会社:CE-2)及び飲水は 24 時間自由摂取とした。なお、実験動物の取り扱い

については「愛知教育大学動物実験規程」(平成 18 年, 規定第 75 号)に基づいて行った. 被験筋は長趾伸筋 (Extensor Digitorum Longus Muscle:EDL)とした. 損傷モデルとして, ラットの被験筋を吸引麻酔下にて露出させ, 1mm 幅のピンセットの先端部で 5 秒間強く圧迫することにより挫滅損傷を惹起させた. また, 損傷部位は右脚被験筋を筋腹部, 左足被験筋を末梢側筋端部とした. 挫滅損傷後は次の実験段階まで通常飼育を行った. 損傷から 3 日後, 7 日後, 15 日後, 60 日後に腹腔内に注入した十分な麻酔下において断頭屠殺処置および脱血処置を行った. その後, 左右脚より被験筋を摘出し, 筋湿重量を測定した後, 液体窒素により瞬間凍結し, 凍結ミクロトーム (LAICA 社製: CM1850) を用いて, 厚さ 16 μm の縦断切片を作成した. 縦断切片は両腱が含まれるよう作成し, それぞれ 1 枚のスライドガラスに 2 枚の切片を貼付した. 作成した切片には, mouse monoclonal myosin developmental type heavy chain :dMHC (1:50 ; Vision-bio) と rabbit polyclonal anti- α -actinin (1:300; abcam) 一次抗体を用いた免疫蛍光染色を施した後, 光学顕微鏡 (OLYMPUS 社製: BX50) と落射蛍光装置 (OLYMPUS 社製: BX-FLA) を用いて観察を行った. 筋節構造の観察は, 被験筋の中枢側筋端部, 筋中央部 (右脚筋は挫滅損傷部), 末梢側筋端部 (左脚筋は挫滅損傷部) 及びその四等分点の五か所を中枢側筋端部より①~⑤の番号を付して観察し, 各測定部における 100 μm あたりの筋節数と筋節長を測定した. 100 μm あたりの筋節数と筋節長の測定は, 縦断切片を光学顕微鏡 (OLYMPUS 社製: BX43) 下で TIFF 形式画像として取り込み, OLYMPUS 社製 cellSens Standard を用いて行った.

測定した筋節数と筋節長の数値は Microsoft office Excel 2013 のデータ分析ツールを用いて統計処理を行った. 等分散・不等分散を判断するために f 検定を行い, f 検定の結果, 等分散の場合は等分散を仮定した 2 標本による t 検定, 不等分散の場合は分散が等しくないと仮定した 2 標本による t 検定を行い, 平均値を比較した. なお, 全ての検定において有意水準は 5% ($p < 0.05$) とした.

Ⅲ. 結果

1. 筋湿重量

Fig. 1 には, 損傷回復過程の筋湿重量を示した. 損傷前の EDL 筋湿重量が約 0.095g であったのに対し, 挫滅損傷後には一過性の低下を示した. 測定した日数のなかで, 損傷から 7 日後に最低値が認められ (0.077g), 損傷前に対して有意に低値を示した. その後, 損傷 15 日後には筋湿重量は増加に転じ, 60 日後には損傷前とほぼ同値までの回復が認められた.

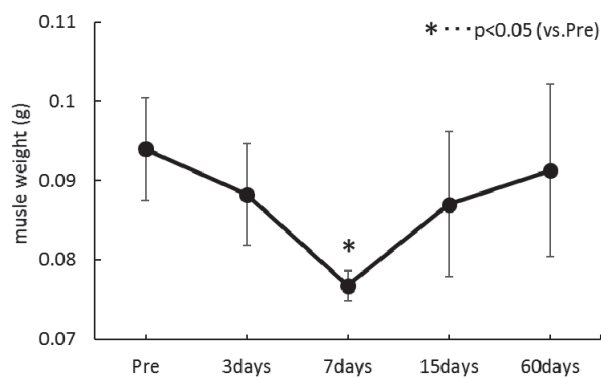


Fig1. Muscle weight after crush injury.

2. 組織化学的分析

筋に挫滅損傷を惹起させた箇所の再生が進行しているかを確認・観察する目的で dMHC 抗体による免疫蛍光染色を行った. Fig. 2 は損傷 7 日後の筋に dMHC 抗体による染色を施した縦断切片の画像である. 損傷から 3, 7 日後に損傷部位にて dMHC の発現が確認され, 損傷部で新たなミオシン蛋白の合成が行われていることが確かめられた. 次に同部位の筋節構造を観察する目的で α -actinin 抗体による免疫蛍光染色を行った. Fig. 3 は, 損傷前と損傷から 7 日後の筋縦断切片に対して, α -actinin 抗体による染色を施した画像を示している. 損傷前 (Pre) の筋縦断像には, 均等に並ぶ筋節構造がシャープな α -actinin の (Z) 線として確認できる. 一方, 損傷から 7 日後の筋の損傷部位では, 図の“○”で囲まれた部位のように α -actinin (Z 線) が斑になっており, 筋節長の不均一な並びが確認された. この筋節構造の規則性 (不均一性) を 100 μm あたりの筋節数と筋節長として表すことにより, 損傷からの回復過程における筋節構造の変化を分析した.

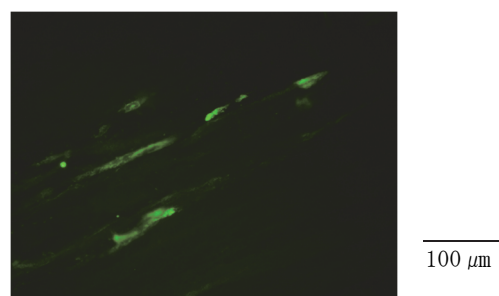


Fig.2 Stained image of dMHC antibodies 7days after crush injury.

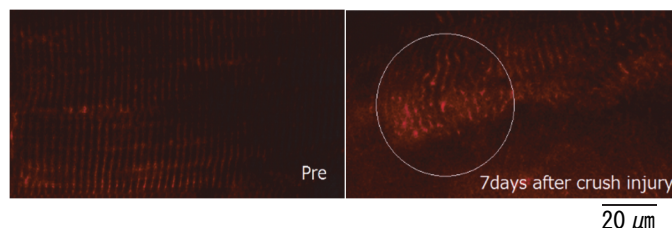


Fig.3 Stained image of α -actinin antibodies Pre and 7days after crush injury.

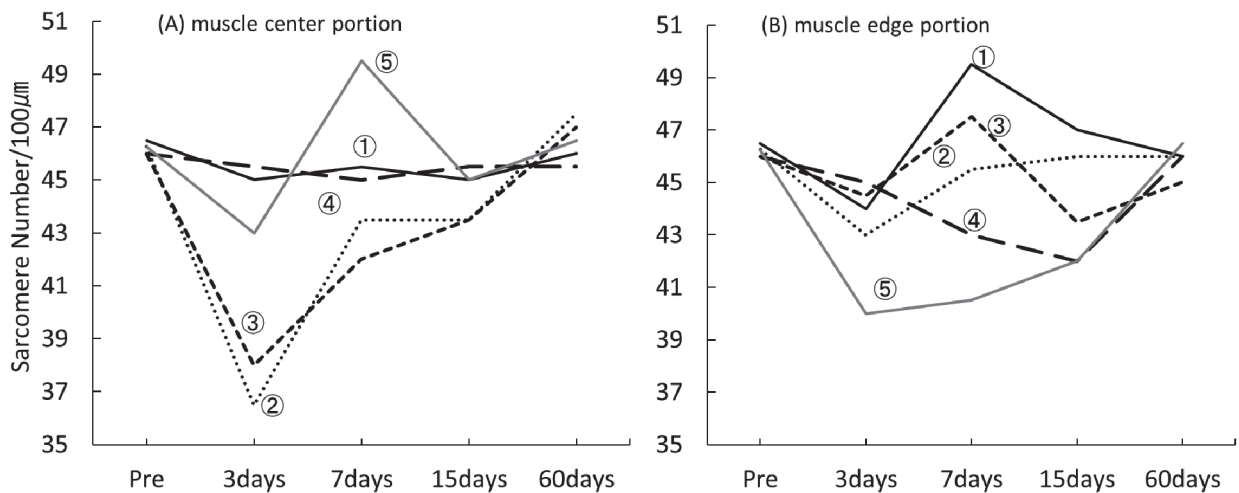


Fig.4 Sarcomere number in 100 μm range after crush injury at muscle center(A) and edge(B) portions.

3. 筋節数と筋節長の変化

Fig. 4 は 100 μm あたりの筋節数について、損傷からの回復過程の経時的変化として示したものである。また、(A)は筋中央部を損傷させた際の筋の各点の筋節数を、(B)は筋端部を損傷させた筋の各点の筋節数の変化を示す。図中の線分①は中枢側筋端部、②は①と③の midpoint、③は筋中央部、④は③と⑤の midpoint、⑤末梢側筋端部の 100 μm あたりの平均筋節数を示している。筋中央部に挫滅損傷を与えた(A)際には、損傷部位である③、またその近傍②の位置で、損傷 3 日後に 100 μm あたりの筋節数が大きく低値を示した。この変化は明らかに損傷の結果によるものと考えられるが、損傷部である③の位置だけではなく、隣接する②の位置でも大きな変化がみられた。これは、挫滅損傷を与える際に、骨格筋の構造上 EDL には前脛骨筋が覆い被さっており、ピンセットが斜めに侵入した結果、実際には②の位置まで挫滅が及んでいたと考えられる。その後、損傷 7、15 日後と筋節数は急速に増加し、60 日後には完全に回復することが確認された。損傷部位の筋節数の変化は筋端部を挫滅させた際でも同様にみられ、(B)の末梢側筋端部損

傷の際では、損傷部位⑤の 100 μm あたりの筋節数が損傷 3 日後には大きく低値を示し、その後徐々に回復を示した。一方、筋中央部、筋端部のいずれの損傷時においても、損傷部から遠位に位置する健常筋端部において(挫滅損傷が筋中央部の場合(A)は⑤、筋端部の場合(B)は①の部位)の筋節数に一過性に増大がみられた。

Fig. 5 には、損傷からの回復過程における筋節長の変化を示した。また、Fig. 4 と同様に、(A)筋中央部損傷後の、(B)筋端部損傷後の筋節長を、①～⑤は各測定部位を表している。Fig. 5 の(A)筋中央部、(B)筋端部のいずれの損傷時においても、損傷から 3 日後には損傷部位とその近傍での筋節長の増大がみられた(A②③、B④⑤の部位)。一方、損傷から 7 日後には損傷部位と遠位の位置(A⑤、B①)の筋端部位の筋節長が一過性に低値を示し、これらの結果から、筋節数の少ない部位では筋節長が引き延ばされ、筋節数の増加している部位では筋節長が短縮する結果が示された。また筋節の構造乱れや減数は、損傷から 60 日後には十分な回復が起ることが確認された。

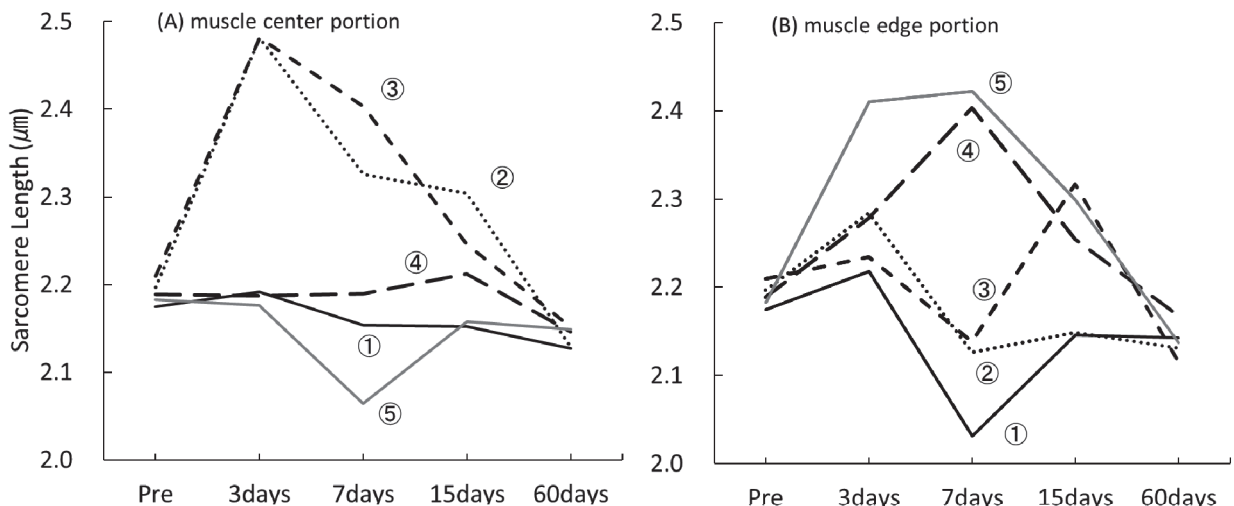


Fig.5 Sarcomere length after crush injury at muscle center(A) and edge(B) portions.

Fig. 6 のグラフは各測定日に得られた最大筋節長の値を示している。最大筋節長は殆どの場合、損傷部位で観察されたが近傍部位でみられる場合もあった。成熟ラットの EDL において損傷負荷を加えない場合 (Pre) には、筋線維長軸上のいずれの箇所においても筋節長は $2.2 \pm 0.01 \mu\text{m}$ の均一性が保たれていた。これに対して損傷部位では Fig. 5 に示すように筋節は引き伸ばされ、損傷 3 日後にはピークの $2.5 \pm 0.13 \mu\text{m}$ まで最大筋節長が引き伸ばされ、そこから徐々に回復するが、3, 7, 15 日後の最大筋節長は pre 値より有意に高値を示していた。損傷 60 日後には最大筋節長の比較からも筋節構造の回復が確認された。

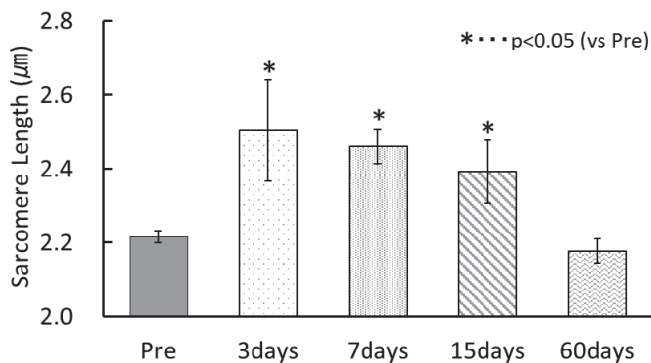


Fig.6 Maximum sarcomere length after crush injury.

IV. 考察

筋線維は細長い形態ゆえに長軸方向に沿った部位別の違いも認められる。単一筋線維中央に位置する神経筋接合部付近と筋腱接合部付近の筋線維端とは筋核の分布が異なり³⁾、また、神経筋接合部周辺にはサテライト細胞が多く存在する²⁶⁾。一方、筋線維端では発育期に盛んに筋節が生成され、堅固な接続を作るため組合組織がより発達している⁹⁾²⁰⁾、といったことから再生能に違いが起こる可能性もある。これらを考慮して、本研究では筋中央部あるいは筋端部の一部に挫滅損傷を起こし、筋節構造の変化から回復過程を調べた。

本実験では、挫滅損傷後に筋湿重量は低下し、損傷から 7 日後には損傷前に対して有意に低値を示した (Fig. 3)。この筋湿重量の低下は、筋たんぱく質の分解による筋萎縮が原因と考えられた。損傷 3 日後には有意な差がみられなかったことは、損傷初期には筋の過収縮や浮腫が残る、その後に筋たんぱく質の分解流出、処理が進んだためと考えられた。筋たんぱく質の分解が進行した場合には、マクロファージが壊死細胞周辺に浸潤し、壊死細胞物質はマクロファージのリソソームに取り込まれ、カテプシン等システインプロテアーゼに属する酵素によりたんぱく質分解が起こる²⁵⁾。このことから、本研究では、損傷直後から損傷 7 日後にかけて筋たんぱく質の分解が優位に起こり、それ以降

の期間では合成優位の再生が進行し、損傷 60 日後には十分に回復がみられたと考えられた。

本研究では、胎児期・発育期の特異性発現ミオシンである development MHC (dMHC) により縦断切片上の損傷部位の特定と筋の再生を確認し、さらに α -actinin 一次抗体を用いた免疫蛍光染色結果より筋節構造を調べた。挫滅により極端に構造が壊れた場合には、筋の横紋構造は消失し、筋節数・筋節長の測定はできなくなる。実際に本実験結果でも、損傷 3 日後の筋においては損傷画像上に α -actinin 抗体により染色される Z 線は観察されにくい部位が多くあった。本結果では、損傷部位の中でも観察できた部位のみの集計結果であるため、結果以上に損傷 3 日後には筋節構造は乱れている可能性があることを考慮しなくてはならない。

本実験の筋中央部を損傷させた場合では、損傷から 3 日後に②・③の位置における 100 μm あたりの筋節数が大きく低値を示し、筋節長が高値を示した (Fig. 4, 5)。また、筋端部を損傷させたものでも同様に、損傷から 3 日後に損傷部である⑤の位置の 100 μm あたりの筋節数が低値を示し、筋節長が高値を示した。筋節の減少とそれにともなう筋節長の増大は、損傷による筋の崩壊が原因と考えられた。さらに、筋中央部③の損傷時の近傍部位④、筋端部⑤の損傷時の近傍部位④の 3 日後などは、損傷部の筋節長増加の影響をほとんど受けていない。このことは、損傷した部位のみで回復が進行し隣接する部位に影響を及ぼさないことが考えられた。本実験の損傷モデルである挫滅損傷は、挫滅部位のほぼ全域が断裂する程度の損傷を受ける。しかし、その隣接部位では、同じ筋線維細胞でありながらも壊死することなく正常な筋節構造が保たれていた。これは、骨格筋の断裂や肉離れにともなう筋線維の壊死は局所的に生じ、その際に壊死と非壊死領域間に境界膜が形成されると同様に、挫滅の場合でも筋線維の細長い形状を活かし、一部の損傷を境界膜²⁰⁾の形成により全長に影響させない機構があるためと考えられる。境界膜は損傷後 2-3 時間内に形成されることが知られ、筋線維上の一部の損傷の影響により筋線維(細胞)の壊死を防ぐ機構が関与していることが考えられた。

一方、筋損傷による筋線維内の変化として、筋膜損傷にともない細胞外カルシウムの流入が筋小胞体からのカルシウム放出を誘発し高カルシウム濃度部位の過収縮を引き起こす。また、筋内の蛋白分解酵素は高カルシウムにより誘発され活性を高め、Z 線に結合する α -actinin を分解することで Z 線の乱れと消失が筋崩壊に優先して起こることが報告されている^{5) 6) 23)}。しかし、筋の損傷は境界膜の形成により長軸上の一부분で収められ、筋損傷を起こした部位ではマクロファージによる貪食が進むが、その部位が消失するといった報告はなく、筋線維の損傷を受けた部位では筋節の付加機能があり、再生回復の段階で損傷部位を埋めるよ

うに筋節が生成される可能性が考えられる。また、成長やスポーツ活動による筋肥大の際にも筋線維長軸上に連結し合う筋節で均等に肥大が起これと考えられ、そこでミオシン・アクチンフィラメント、Z 線を含む新たな筋節配列が付加される。筋肥大や筋再生に対する刺激としては、インスリン様増殖因子 (IGF-1) の作用がある。遠藤らは¹⁶⁾、IGF-1 から生じた細胞内シグナル伝達として筋原線維たんぱく質の一つである nebulin に N-WASP という G たんぱく質が結合しアクチン線維を形成する際に、IGF-1 の刺激により N-WASP が Z 帯に局在化し、Z 帯に存在している nebulin の C 末端と結合することにより Arp2/3 複合体を介してアクチン重合を引き起こすことを示した、筋端部に限定しない筋節の再生機構を報告している。

本結果の損傷 3 日後においては、挫滅により筋断裂が起こるほどの損傷にかかわらず筋節構造が観察できる部位もあり、7-15 日後においても損傷部位には比較的構造の安定している筋節構造が拡大していくことも観察測定された。しかし、特に 3-7 日後にかけての筋節生成が十分ではない筋節横紋構造が消失した部位では比較的構造の安定している筋節が引き伸ばされたと考えられた。この結果、Fig. 4 の筋節数変化と Fig. 5 の筋節長変化がミラーイメージの様相で変化を捉えることができ、特に 7 日以降の損傷部での筋節長の低下は同部位での筋節生成が進んだ結果とも理解できる。我々はこれまで、筋線維の一部を挫滅損傷した際には、挫滅部位だけでなく広い範囲で筋サテライト細胞が活性化し増殖・分化することを報告した²²⁾²⁷⁾。筋線維長軸上で広範囲に活性化した筋サテライト細胞は損傷部への移動をとまなう事から、損傷部位のみの筋節構造の形成が十分に可能であることが考えられた。

筋中央部を損傷させた場合では、損傷から 7 日後には、損傷部とは逆の部位である⑤の位置の 100 μm あたりの筋節数が一過性に増大を示し、筋節長が低値を示した。また、筋端部を損傷させた場合では、損傷 7 日後では損傷部とは反対の部位である①の位置での 100 μm あたりの筋節数が増大し、筋節長が低値を示した。Dix らは筋収縮たんぱく質の合成について、筋腹よりも筋腱移行部または遠位端で最も盛んであると報告している⁴⁾⁷⁾¹⁹⁾。また、発育期の筋の成(伸)長発達時は、骨成長が先行し筋を引き延ばすことが筋節の生成を促し、筋節生成は筋線維の両端で行われると報告されており⁸⁾、筋線維端以外の筋中央部寄りでは筋節生成機能を示さないと考えられている。これらのことは、本結果でみられた挫滅損傷が筋中央部の場合 (Fig. 4A) は、隣接部ではなく損傷部から遠位の健常筋端部において筋節数に一過性に増大の説明を容易にするものである。本結果ではさらに、中枢側筋端部①ではなく末梢側筋端部⑤にのみ新たな筋節の生成と考えられる筋節数の増大がみられた。筋損傷部に筋節数の増加がみられ

(Fig. 4)、筋節の生成能は筋線維全域に渡り有するが、筋線維長軸部位によって筋節生成能には大きな差があり、過去の報告同様⁹⁾²⁰⁾筋端部での優先性が高いことが筋損傷より遠位にある筋端部の筋節増加原因と考えられた。しかし、筋端部を損傷させた場合では、たんに合成が最も盛んに行われる遠位筋端部である⑤の位置を損傷させているため、Fig. 4(B)に示されるように、逆の筋端部である①の位置で盛んに筋節の生成が行われていることが考えられる。これらの筋線維長軸上の筋節生成能の違いが損傷回復期の筋節構造の均一化を助長していることが考えられた。

筋節構造の不均一性の指標として、各測定日における最大筋節長を比較した結果では、損傷から 3, 7, 15 日後の最大筋節長では損傷前に対して有意に高値を示した。この筋節長の伸長は損傷による影響と考えられるが、同一筋内での筋節長の不均一は筋張力発揮にマイナスの影響を及ぼすことが考えられる。Gordon らは、最大張力は、筋節長が 2.00~2.25 μm で得られ、その前後の筋節長では、張力は直線的に減少することを報告している¹⁰⁾。力発揮の最小単位である筋節内の筋収縮はミオシンフィラメントとアクチンフィラメント間の滑走力によって起こるため、張力はこれらのフィラメントがオーバーラップする量であり、筋線維長に依存する。また、引き伸ばされた筋節ではフィラメント間のオーバーラップの量が減少し張力も漸減すると考えられる。また、筋節の直列連続帯として形成されている筋線維において、筋節長が不均一性により発揮張力が異なる場合には、力発揮の弱い筋節は引き延ばされる等の筋端から筋端への力伝達に抑制的に働くと考えられる。AV.Hill は¹¹⁾、1 本の筋線維に連なる筋節間で力発揮に強弱がある場合には等尺性張力や負荷がある場合の短縮速度を減少させることを示している。他の研究では¹⁹⁾、発育期の骨格筋線維の伸長に対して筋端部での筋節の生成が追いつかないため、筋中央部の筋節が引き伸ばされ、その際にみられる最大筋節長と強縮張力の間には有意な負の相関関係が認められたことを報告している¹⁵⁾。これらの結果から、本研究で損傷から 3, 7, 15 日後に得られた 2.3~2.5 μm という最大筋節長の値や、同一筋内での筋節長の不均一は筋発揮にマイナスの影響を及ぼすことが考えられた。

本研究では、筋の中央部と筋端部の損傷に対して筋節構造の回復について、さらに機能との関係を検討した。実験的損傷モデルとしてピンセットの先端部で筋を強く圧迫することにより人為的にほぼ完全な損傷を引き起こさせたが、Armstrong ら¹⁾の研究では、ラットに激しい伸張性の運動を行わせた際に、上腕三頭筋の一部の筋節長に著しい伸張がみられたと報告している。このことから、本実験で用いた挫滅のような筋に外部

からストレスが加わった場合だけではなく、身体運動として過度な収縮を引き起こした際にも筋節構造の乱れが引き起こされる。また、運動性の筋損傷は筋端部で発生しやすいという報告^{17) 18)}と、筋中央部で起こりとする報告^{2) 24)}がみられるが、いずれにおいても筋損傷からの回復にはサテライトセルの活性増殖、タンパク同化作用の亢進といった高い再生能力により一定期間後に回復する。しかし、筋損傷は筋微細構造の崩壊であり、修復には十分な期間を要する。その回復期間では最大筋力発揮などの機能低下がおきていることを考え合わせると、特にアスリートにとっては筋損傷誘発に繋がる過度な筋運動の実施には、十分な配慮が必要であることが本研究より示された。

V. 結論

本研究は、Fischer344系ラットの長趾伸筋を用い、神経筋接合部の有無、毛細血管密度、結合組織量などが異なる筋中央部と筋端部に挫滅損傷を与え、その3, 7, 15, 60日後の筋節構造変化から回復機構を検討した。損傷は挫滅3日後に最大となり、60日後にはほぼ完全な回復がみられた。筋中央部と筋端部に挫滅損傷部による回復過程には違いが見られなかった。損傷回復期の特徴として、損傷部の100 μm 当たりの筋節数が減少し、筋節長が健常部に比べ著しく延長していた。筋節構造の不均一を示す最大筋節長は、損傷3日後に顕著に増加し、3-7日後には前値より優位に高い数値が認められた。筋の力発揮という機能には筋節構造の規則性が重要であり、筋節構造の観察は損傷回復の一つの指標と考えられた。

VI. 参考文献

- 1) Armstrong, R.B., Oglive, R.W., Schwane, J. A. Eccentric exercise-induced injury to rat skeletal muscle. *J. Appl. Physical.*, **54**, 80-93, 1983.
- 2) Baker, B.A., Mercer, R.R., Geronilla, K.B., Kashon, M.L., Miller, G.R., Cutlip, R.G. Impact of repetition number on muscle performance and histological response. *Med Sci Sports Exer*, **39**, 1275-1281, 2007.
- 3) Bruusgaard, J. C., Liestol, K., Ekmark, M., Kollstad, K., Gundersen, K. Number and spatial distribution of nuclei in the muscle fibres of normal mice studied in vivo. *J. Physiol.*, **551**, 467-478, 2003.
- 4) Dix, D.J., Eisenberg, B.R. Myosin mRNA accumulation and myofibrillogenesis at the myotendinous junction of stretched muscle fibers. *J. Cell Biol*, **111**, 1885-1894, 1990.
- 5) Friden, J., Lieber, L. Structural and

mechanical basis of exercise induced muscle injury. *Med. Sci. Sports Exerc.*, **24**, 521-530, 1992.

- 6) Freiden, J., Lieber, L. Segmental muscle fiber lesions after repetitive eccentric contractions. *Cell Tissue Res.*, **293**, 165-171, 1998.
- 7) Goldspink, D.F. Growth of Muscle, Development and Specialization of Skeletal Muscle. *Cambridge University Press*. Cambridge, 19-35, 1980.
- 8) Goldspink, G. Increase in length of skeletal muscle during normal growth. *Nature, London*, **204**, 1095-1096, 1964.
- 9) Goldspink, G. Sarcomere length during the post-natal growth of mammalian muscle fibres. *J. Cell Set.*, **3**, 539-548, 1968.
- 10) Gordon, A.M., Huxley, A.F., Julian, F.J. The variation in isometric tension with sarcomere length in vertebrate muscle fibres. *J. Physical.*, **184**, 170-192, 1966.
- 11) Hill, A.V. First and last experiments in muscle mechanics. Cambridge, 1970. 若林勲, 真島英信(訳), 筋収縮力学の実験 -A.V.Hill 教授の歩んだ道-, pp96, 医学書院, 1972.
- 12) Huxley AF, Peachey LD. The maximum length for contraction in vertebrate striated muscle. *J. Physiol.*, **156**, 150-165, 1961.
- 13) 春日規克, 馬詰良樹. 生後発育にともなうマウス骨格筋線維長の変化. *体力科学*, **32**, 134-139, 1983.
- 14) 春日規克. 生後発育にともなうマウス骨格筋の筋力特性:形態変化との関係. *体力科学*, **33**, 229-234, 1984.
- 15) 春日規克, 加藤勝, 金丸香津子. 発育期マウス骨格筋の筋節長, 筋節数および筋張力の変化. *体力科学*, **37**, 46-50, 1988.
- 16) Kazunori, T., Haruko, W.T., Shiro, S., Souichi, K., Kazuya, T., Sumiko, K., Takashi, K., Tadaomi, T., Takeshi, E. Nebulin and N-WASP Cooperate to Cause IGF-1-Induced Sarcomeric Actin Filament Formation. *Science*, **330**, 1536-1540, 2010.
- 17) Kirkendall, D.T., Garrett, W.E. Clinical perspectives regarding eccentric muscle injury. *Clin Orthop Relat Res*, **403**, 81-89, 2002.
- 18) Lehto, M.U., Jarvinen, M.J. Muscle injuries, their healing process and treatment. *Ann Chir Gynaecol*, **80**, 102-108, 1991.
- 19) Lieber, R.L., et al. Architecture of selected muscle of the arm and forearm: Anatomy and implications for tendon transfer. *J Hand Surg*

- [Am], 17, 787-798, 1992.
- 20) Mackay, B., Harrop, T.J., Muir, A.R. The fine structure of the muscle tendon junction in the rat. *Acta anat.* **73**, 588-604, 1969.
 - 21) 松本 路子, 松原 貴子, 田崎 洋光, 三木 明德, 骨格筋断裂の修復過程, 第 38 回日本理学療法学術大会 抄録集, Vol.30 Suppl. No.2, 2002.
 - 22) Minenori, I., Norikatsu, K. In Vivo Real-Time Imaging of Exogenous HGF-Triggered Cell Migration in Rat Intact Soleus Muscles. *Acta Histochem Cytochem*, **45**, 193-199, 2012.
 - 23) Norikatsu, K., Yoshiki, U. Deterioration induced by physiological concentration of calcium ions in skinned muscle fibres. *J Muscle Res Cell Motil*, **11**, 41-47, 1990.
 - 24) Pizza, F.X., Peterson, J.M., Baas, J.H., Koh, T.J. Neutrophils contribute to muscle injury and impair its resolution after lengthening contractions in mice. *J Physiol*, **562**, 899-913, 2005.
 - 25) 杉田秀夫, 小澤鋈二郎, 楚中征哉: 新筋肉病学 基礎編, 南江堂, 1995.
 - 26) Schoenfeld, B.J. The mechanisms of muscle hypertrophy and their application to resistance training. *J Strength Cond Res*, **24**, 2857-2872, 2010.
 - 27) 宇土泰希, 生体における筋損傷後の筋衛星細胞の動態観察, 愛知教育大学修士論文, 2015.

(2018 年 9 月 25 日受理)