

筋収縮における乳酸の役割

和田 正信¹⁾ 三島 隆章²⁾ 山田 崇史²⁾**The role of lactic acid in muscle contraction**Masanobu Wada¹, Takaaki Mishima² and Takashi Yamada²**Abstract**

Repeated intense skeletal muscle contraction leads to a progressive loss of force-generating capacity. This decline in function is generally referred to as muscular fatigue. Since the work of Fletcher and Hopkins (1907), it has been known that fatigued muscles accumulate lactic acid. Intracellular acidosis due to lactic acid accumulation has been regarded as the most important cause of fatigue during intense exercise. Recent challenges to the traditional view, however, have suggested that lactic acid plays a role in muscle contraction distinct from that implied by earlier studies. This brief review presents (1) a short history of our understanding about lactic acid that explains the early acceptance of a causal relationship between lactic acid and fatigue, (2) evidence to show the temperature dependence of acidosis-induced changes and the beneficial effect of acidosis, and (3) a proposal that lactate production retards, not causes, acidosis. These findings require us to reevaluate our notions of lactic acid, acidosis and muscular fatigue.

Key words : lactate, lactic acidosis, temperature, pH**(Japan J. Phys. Educ. Hlth. Sport Sci. 51: 229-239, May, 2006)**

キーワード：乳酸塩, 乳酸性アシドーシス, 温度,
pH

1 はじめに

「強度の高い運動を行うことによって筋が疲労

するのは, 生成される乳酸に主な原因がある」という記述は, 運動生理学のどのテキストにも載っており, 常識ともいえる知見である。「酸」とは水素イオン (H⁺) を供給する物質を, 「塩基」とは逆に H⁺ を受け取る物質を指す。乳酸 (lactic acid) はその名が示すように酸であり, 水溶液中

- 1) 広島大学総合科学部
〒739-8521 広島県東広島市鏡山 1-7-1
- 2) 広島大学大学院生物圏科学研究科
〒739-8521 広島県東広島市鏡山 1-7-1

連絡先 和田正信

1. Faculty of Integrated Arts and Sciences, Hiroshima University
1-7-1 Kagamiyama, Higashihiroshima, Hiroshima, 739-8521
2. Graduate School of Biosphere Science, Hiroshima University
1-7-1 Kagamiyama, Higashihiroshima, Hiroshima, 739-8521

Corresponding author wada@hiroshima-u.ac.jp

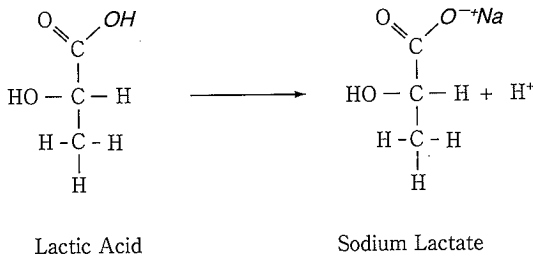


Fig. 1 Chemical structures of lactic acid and sodium lactate. The proton is released from the carboxylic acid group of lactic acid. Sodium ion is associated with the negatively charged oxygen atom, forming sodium lactate. (modified from Robergs et al., 2004)

では H^+ を放出する (Fig. 1). H^+ と解離した残りの構成物は、多くの場合ナトリウムイオンと結合し、ナトリウム乳酸塩 (sodium lactate; 以後、単に乳酸塩と呼ぶ) となる。乳酸塩が筋の機能に悪影響を及ぼすことを示す報告は少なく、乳酸の発生によって筋の機能が低減するのは、放出される H^+ により筋細胞内のpHが6.2—6.3にまで低下するためであるとされている (Fitts, 1994).

2004年に、筋疲労の研究分野では第一人者ともいえるAllen and Westerblad (2004)によって、「Lactic acid: the latest performance-enhanced drug」と題された論文が発表された。これは乳酸に関する近年の報告 (Nielsen et al., 2001; Pedersen et al., 2004) をまとめた短い総説であるが、題名から察することができるように、彼らを取り挙げた内容は、これまで考えられてきた乳酸の作用に異を唱えるものである。これが事実であるならば、常識と考えられてきた内容が覆ることになる。そこで本稿では、1) 乳酸が疲労物質と考えられるようになった経緯、2) pHの低下が筋の機能に及ぼす影響、および3) 乳酸が疲労物質ではないことを示す知見をreviewし、骨格筋の収縮における乳酸の役割について再考することにする。なお本稿では、興奮収縮連関との関係についても触れられているが、その機能や構造の詳細に関する解説は、紙面の都合上割愛する。これらに関しては、Vandenboon (2004), Clausen (2003), Favero (1999) およびBerchtold et al.

(2000) によって書かれた総説があるので、参照されたい。

II 乳酸の発見およびpH, 筋疲労との関連

乳酸の発見は、1780年にスウェーデンの化学者Scheeleが、牛乳の発酵飲料の中にみいだしたのが最初だといわれている (Robergs et al., 2004). 乳酸の化学名は2-hydroxypropanoic acidだが、このとき付けられたlactic acidという俗称が、今日まで広く用いられることとなった (lacticは「乳関連の」という意味の形容詞). 19世紀に入ると、乳酸は血液や新鮮な牛乳にも存在することが確認されるとともに、筋収縮との関連についても注目されるようになり、1841年には、BerzeliusがLehmann宛に、「疲労した筋の中に乳酸を発見した」との手紙を送ったといひ伝えられている (Karlsson, 1971).

乳酸の生成が持つ生理学的な意義については、20世紀初頭に明らかにされた。1907年にFletcher and Hopkins (1907) は、低酸素下においてカエルの筋を収縮させると、筋中乳酸濃度が約10倍に増加することを報告し、この論文が乳酸と筋疲労との間に因果関係があるとする考えの発端となった。筋における乳酸の存在は明らかになったものの、当時、エネルギー代謝との関連については、ほとんど分かっていなかった。骨格筋は他の組織と比べ、短時間に多量のエネルギーを消費する組織であるため、エネルギー代謝のメカニズムを探る生化学者の恰好の実験材料となり、彼らの研究は乳酸の生成過程の解明につながった。1922年に、「筋中の酸素の消費と乳酸産出の関係」の研究でノーベル賞を受賞したMeyerhofとHillの貢献は特に大きく、彼ら2人の研究により、糖が乳酸に変換されるまでの詳細が解明された (Fitts, 1994; Robergs et al., 2004).

さらに、繰り返し収縮を負荷し疲労した筋では、乳酸の発生とともに筋細胞内のpHが6.2—6.3にまで低下すること (Furusawa and Kerridge, 1927) や血中乳酸濃度と血中pHとが同期して変化すること (Margaria et al., 1933) なども報告

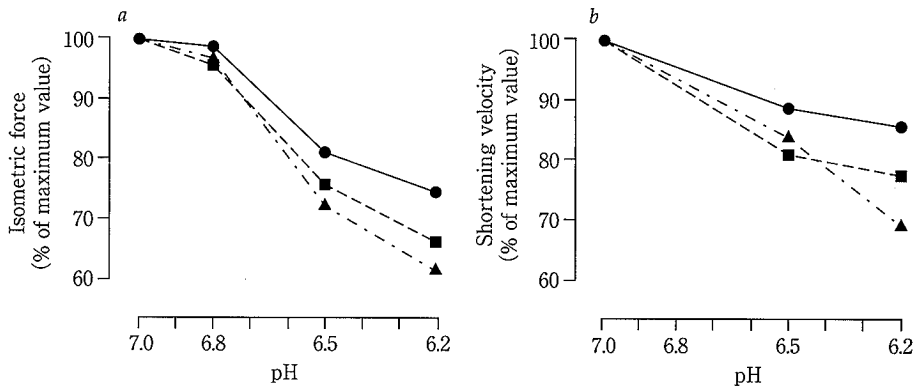


Fig. 2 Effects of pH on isometric force (a) and shortening velocity (b) in type I (●), IIA (■) and IIB (▲) fibers from rat skeletal muscles. (modified from Metzger and Moss, 1987)

された。乳酸が比較的強い酸であることから ($pK_a = 3.87$), 乳酸から放出される H^+ が pH の低下 (アシドーシス) をもたらすと考えられ, この現象は乳酸性アシドーシス (lactic acidosis) と呼ばれるようになった。これらに加え, 収縮終了後, 筋を安静に保つと張力と筋中乳酸濃度は並行して回復すること (Fitts and Holloszy, 1976), あるいは数分以内で終了する強度の高い運動をヒトが行った場合, 筋中乳酸濃度が $16-18 \text{ mmol/kg muscle wet weight}$ に達すると, ほぼ例外なく疲労困憊に至ることなどが明らかにされ (Karlsson and Saltin 1970), これらの知見から, 「乳酸」, 「アシドーシス」および「筋疲労」の3者間に, 何らかの関連があると考えられるようになった。

III pHの低下が筋疲労を誘起することを示す知見

1. 等尺性張力, 収縮速度および弛緩速度

上述のように, 強度の高い収縮が負荷された筋では, 張力と細胞内 pH の両方が低下することが明らかにはなったが, この結果が両者の間に因果関係があることの確認とはならない。なぜならば, 両者がただ単に同時に変化しただけのことである可能性が残されているからである。この問題を検討する最も直接的な実験手法は, 安静状態の筋を低 pH 環境下に置き, 収縮特性の変化を観察する

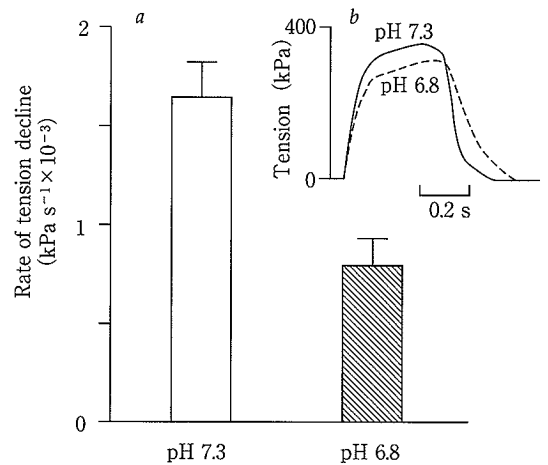


Fig. 3 Effects of pH on the rate of tension decline in mouse single fiber. Panel b shows original record from 70 Hz tetani. (modified from Westerblad and Allen, 1992).

方法である。この方法を用いて, 齧歯類の単一筋線維について検討した研究結果は, pH 7.0 の場合と比較し pH 6.2 では, 最大等尺性張力は $60-75\%$ に (Fig. 2a), 最大収縮速度は $70-85\%$ に低下すること (Fig. 2b), またその低下率は両パラメーターともに $\text{type IIB} > \text{type IIA} > \text{type I}$ 線維の順で大きいことを示している (Metzger and Moss, 1987)。弛緩速度についても同様の手法で検討されており, pH 7.3 と比べ pH 6.8 では, 強収縮時における弛緩速度は, 約 50% に低下す

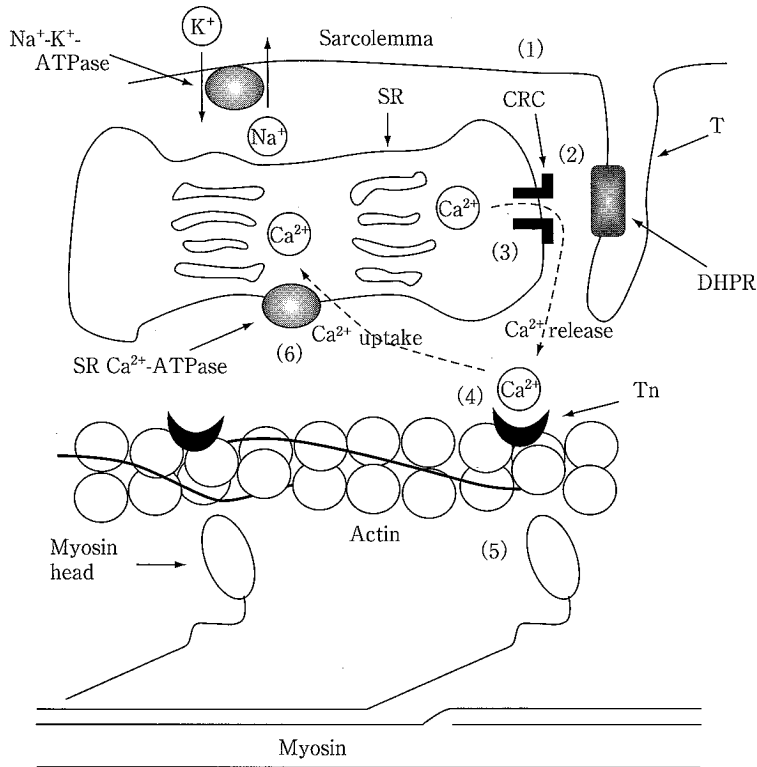


Fig. 4 Diagram of major components of muscle fiber involved in excitation-contraction coupling. Numbers indicate possible sites of muscular fatigue and include the following: 1) transmission of an action potential on sarcolemma, 2) communication between dihydropyridine receptor (DHPR) within transverse tubule (T) and Ca^{2+} release channel (CRC), 3) Ca^{2+} release via CRC, 4) Troponin (Tn) Ca^{2+} -sensitivity, 5) force development of cross-bridge, and 6) Ca^{2+} uptake by sarcoplasmic reticulum (SR) Ca^{2+} -ATPase. (modified from Fitts, 1994)

ることが認められている (Fig. 3; Westerblad and Allen, 1993). 同様の報告は他にも多くなされていること (Fitts, 1994; McCully et al., 2002), あるいは pH をアシドーシスから安静時の状態に戻すと、それとともに収縮特性も回復すること (Fabiato and Fabiato, 1978) などを考慮すると、「アシドーシスが筋疲労の原因である」と結論付けることは当然かと思われる。

2. 興奮収縮連関

興奮収縮連関とは、神経からのインパルスが形質膜に達してから、筋原線維が収縮するまでを指し、多くの器官が関与する複雑な過程である

(Fig. 4). 筋が疲労する原因の1つとして、興奮収縮連関のどこかの部位で、機能の低下が生ずることが挙げられる。それでは、アシドーシスは興奮収縮連関のどこに影響するのであろうか。変化が起こる部位としては、1) 形質膜の興奮性、2) 横行小管から筋小胞体 (sarcoplasmic reticulum; SR) カルシウムイオン (Ca^{2+}) 放出チャンネル (Ca^{2+} release channel; CRC) へのシグナル伝達、3) CRCからの Ca^{2+} 放出、4) トロポニンの Ca^{2+} 感受性、5) ミオシン頭部とアクチンによる筋原線維の収縮、および6) SR Ca^{2+} -ATPase による Ca^{2+} の取り込みなどが考えられる。

(1) 形質膜の興奮性、SR CRCへのシグナル伝

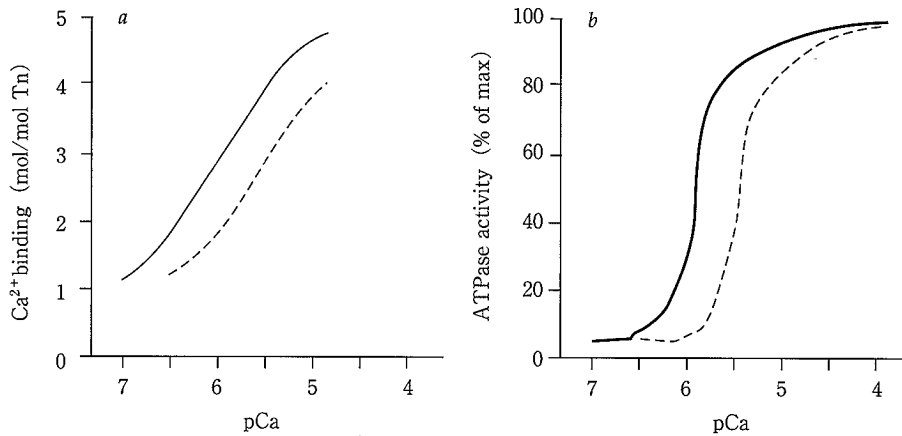


Fig. 5 The relationships between pCa and calcium binding by troponin (Tn; a) and between pCa and myofibrillar ATPase activity (b) in rabbit psoas muscle at pH 7.0 (continuous lines) and 6.2 (dashed lines). (modified from Blanchard et al., 1984)

達およびSRのCa²⁺放出（ステップ1—3）

上述のステップ1および2において、pHの低下が悪影響を及ぼすことを示す報告はなされていない。SRのCa²⁺放出（ステップ3）については、非生理的な方法（CRCのスルフヒドリル基に重金属を結合させるなど）でCRCからのCa²⁺放出を誘起した初期の先行研究では、pHの低下によって放出速度が約半分に低減することが示されている（Salama and Abramson, 1984）。しかしながら、その後単一筋線維を用い生理的条件下に近い環境での測定が可能となり、pH 6—7では、Ca²⁺放出はpHによる影響を受けないことが報告されている（Lamb et al., 1992）。

(2) トロポニンのCa²⁺感受性（ステップ4）

トロポニン（troponin；Tn）は、T、IおよびCの3成分から構成されており、通常、TnIの一部（抑制部位）がミオシン頭部とアクチンとの間に入り込むように位置し、クロスブリッジの形成を抑制するよう機能している。Ca²⁺がTnCに結合すると、TnCはTnIの抑制部位を自分の側へ引っ張るよう働きかけるとされている（Vinoogradova et al., 2005）。この結果生ずる抑制部位の位置の変化により、TnIの抑制作用が消失し、クロスブリッジの形成が可能となる。pHが低下すると、一定のCa²⁺濃度下におけるTnCへの

Ca²⁺の結合量が低減することが明らかになっている（Fig. 5a；Blanchard et al., 1984）。この変化は、pH 7付近の場合と比べアシドーシス下では、一定量のCa²⁺がTnCに結合するために、筋形質中のCa²⁺濃度がより高くなる必要性が生ずることを意味する。

(3) アクチンとミオシンの相互作用（ステップ5）

筋原線維が収縮を起こすために必要なエネルギーは、ミオシン頭部に存在するATPase（myofibrillar ATPase；mATPase）の触媒作用によって得られる。mATPase活性はTnCに結合するCa²⁺量に依存して変化するため、その値は測定溶液のCa²⁺濃度によって大きく左右される（Fig. 5b）。pHが低下しても、mATPase活性の最大値（Ca²⁺によって最大に活性化されたときの値）は変化しないが（Blanchard et al., 1984；Stienen et al., 1999）、Ca²⁺濃度が1—10 μM（pCa 6—5）におけるmATPase活性は大きく低下する（Blanchard et al., 1984）。このような変化が起こる成因は、先に述べたようにアシドーシスによって、TnCに結合するCa²⁺量が低下するため（Fig. 5a）、mATPaseが十分に活性化されないことにある。収縮時における筋形質内のCa²⁺濃度は1—10 μMであることを考慮すると、収縮中生体内

では、アシドーシスによってmATPaseは低下するとみなすことができる。

筋原線維が収縮している間、ミオシン頭部とアクチンは、次のようなサイクルを繰り返していると考えられている。

- 1) ATPがミオシン頭部に結合する。この時、アクチンとミオシン頭部は結合していない。
- 2) ATPがADPと無機リン (inorganic phosphate ; Pi) に分解され、それとともにアクチンとミオシン頭部は弱く結合する。ADPとPiは、ミオシン頭部に結合している。
- 3) Piが放出されるとともに、アクチンとミオシン頭部は強い結合状態へと移行し、ミオシン頭部がアクチンフィラメント上を滑るように移動する。
- 4) ADPが放出され、アクチンとミオシン頭部が解離する。

これら一連のサイクルの中で、3におけるPi放出の進行速度が最も遅く、ここがmATPase活性を決定する律速過程となる。筋原線維が発揮する等尺性張力は、強く結合したクロスブリッジの数と個々のクロスブリッジの発揮する張力の積に比例する (Westerblad et al., 1997)。pHの低下により筋の張力が低下する素因の1つは、mATPase活性が低下することにより、弱い結合状態から強い結合状態への移行速度が低減し、強く結合したクロスブリッジの数が減少することにあると考えられている (Metzger and Moss, 1990)。

(4) SR Ca²⁺-ATPaseによるCa²⁺の取り込み (ステップ6)

クロスブリッジが形成される過程とは逆に、筋形質内のCa²⁺濃度が低下しTnCからCa²⁺が解離すると、アクチンからミオシン頭部が離れ、筋原線維は収縮から弛緩へと移る。筋形質内のCa²⁺濃度の低下は、SRの膜上に存在するSR Ca²⁺-ATPaseの作用によってなされ、1 molのATPの分解により、2 molのCa²⁺が筋形質からSR内腔へと取り込まれる。したがって、この酵素の活性が筋の弛緩速度を規定する重要な要因となる。SR Ca²⁺-ATPase活性のpHの変化に対する感受

性は極めて高く、pHが7.1から6.2に低下すると、活性値は半分程度に低下することが認められており (Stienen et al., 1999)、この減少率はFig. 3に示される弛緩速度の低下率とよく一致する。pHが低下するとSR Ca²⁺-ATPase活性が低下するのは、H⁺がSR Ca²⁺-ATPaseに結合シタンパクの構造が変化すること (Mandel et al., 1982)、およびATPaseタンパクのCa²⁺結合部位において、H⁺とCa²⁺とが競合することに原因があるとされている (Williams and Klug, 1995)。

3. 解糖系酵素

pHの低下を伴う強度の高い筋収縮では、必要なエネルギーの大部分が解糖系による代謝から得られ、この系によるATP再合成速度の変化が筋疲労に影響を及ぼすことは十分考えられる。解糖系の律速酵素の1つであるフォスフォフルクトキナーゼ (phosphofructokinase ; PFK) の至適pHは7.2—7.8であり、これ以外のpHでは活性値は大きく低下することが認められている (Triveri and Danforth, 1966)。したがって、アシドーシス下では、利用可能なATPの量が著しく減少することが予想されるが、発揮張力が初期値の20%以下にまで低下した場合でさえ、筋内のATPの濃度は約70% (約3.5 mM) に減少するにすぎない (Mishima et al., 2005)。この3.5 mMという数字はmATPaseおよびSR Ca²⁺-ATPaseのミカエリス定数 (mATPase - 0.1 mM, SR Ca²⁺-ATPase - 0.06 mM) より遥かに高く、この程度の減少量ではどちらのATPase活性も影響を受けるとは考えにくい。このような矛盾点についてFitts (1994) は、pHが低下する状況下ではPFKを活性化する作用を持つAMP, IMPおよびPiが増加し、pHの影響を相殺するのであろうと述べている。

IV pHの影響への疑い

1. 温度との関係

これまで述べてきた多くの研究により、「乳酸—アシドーシス—筋疲労」の三者の間に因果関係

が存在することは広く認められることとなったが、これとは相反する報告は比較的早くからみられる。例えば、1988年には Westerblad and Lännergren (1988) は、張力が同程度低下している単一筋線維の細胞内 pH を測定し、その値は線維間で大きく異なっていたことを、続く1989年には Sahlin and Ren (1989) が、膝伸展運動終了2分後のヒト外側広筋では、筋内乳酸濃度は安静時の19.7倍であるにもかかわらず、筋力は回復していたことを報告している。さらに、これらに先立つ1987年には、pHが7.5から6.7に低下すると、筋の発揮張力は温度が15℃では低下するが、30—35℃では逆に増大することが Ranatunga (1987) によって報告されている (Table 1)。

pHの低下により収縮機能が著しく低下することを認めた報告の大部分では、生理的溫度(37℃)より15℃以上低い条件下で測定が行われていた (Table 1)。それは、単一筋線維を用いた実験では、30℃以上の溫度下に線維を置くと再現性の高い結果が得られ難いため、やむを得ないことであった。Ranatunga (1987) の研究は、pHの影響が溫度依存性であることを示唆するものであり、1990年代に再調査が行われた。その結果、pH低下に伴う収縮機能減少の程度は、低温条件に対して30—32℃においては、張力では約35%に、弛緩速度では約50%に低下すること、また収縮速度は30—32℃ではpHの影響を全く受けないことが明らかになった (Table 1)。アシ

Table 1 Effects of temperature on acidosis-induced changes in skeletal muscle

Authors	Species	Muscles	TEM	pH	Changes	
Fabiato & Fabiato (1978)	Frog	Semitendinosus *	22℃	7.4-6.2	Decrease in Ca ²⁺ sensitivity of MF	
Blanchard et al. (1984)	Rabbit	Psoas *	22℃	7.0-6.2	Decrease in Ca ²⁺ sensitivity of TnC	
Metzger & Moss (1987)	Rat	VL & soleus *	15℃	7.0-6.2	—20% decrease in tension and Vmax	
Metzger & Moss (1990)	Rat & Rabbit	VL, and psoas *	10℃	7.0-6.2	28% decrease in tension 23% decrease in the number of cross-bridge	
Westerblad & Allen (1993)	Mouse	Flexor brevis *	22℃	7.9-6.8	—25% decrease in tension 51% decrease in rate of relaxation	
Ranatunga (1987)	Rat	EDL	30-35℃	7.5-6.7	24% increase in tension	% change (ratio to low TEM)
Pate et al. (1995)	Rabbit	Psoas *	10℃	7.0-6.2	53% decrease in tension	100%
			30℃	7.0-6.2	18% decrease in tension	34%
			10℃	7.0-6.2	30% decrease in Vmax	100%
			30℃	7.0-6.2	no change in Vmax	0%
Westerblad et al. (1997)	Mouse	Flexor brevis *	12℃	7.0-6.8	28% decrease in tension	100%
			32℃	7.0-6.8	10% decrease in tension	36%
			12℃	7.0-6.8	18% decrease in Vmax	100%
			32℃	7.0-6.8	no change in Vmax	0%
			12℃	7.0-6.8	48% decrease in rate of relaxation	100%
			32℃	7.0-6.8	25% decrease in rate of relaxation	52%

*denotes that single fibers were used in experiments. Abbreviations: TEM, temperature; MF, myofibril; TnC, troponin C; VL, vastus lateralis; Vmax, maximum velocity of shortening, EDL, extensor digitorum longus

ドーシスに起因する張力および収縮速度の変化は、筋原線維の機能の変化によるところが大きい。したがって、pHの低下についての低温での実験結果は、実際に生体内で生じている変化と比較すると、特に筋原線維に対する影響に関して、過大評価していたものであったことになる。現在ではこの知見は広く認められているが、「では、なぜ温度がpHの影響を左右するのか」という問いに対しては、明確に解は得られていない。

2. 正の影響

アシドーシスが筋の機能を低下させるどころか、形質膜の興奮性および筋細胞の容積の変化に影響し、逆に疲労を軽減するよう働きかけていることを示す報告が近年なされている。活動電位が発生し膜上を伝導するためには、形質膜上に存在するカリウムイオン (K^+) チャンネル、ナトリウムイオン (Na^+) チャンネル、塩化物イオン (Cl^-) チャンネルが、正常に機能する必要がある。横行小管の細胞外側の部分に K^+ が蓄積すると、 Na^+ チャンネルの機能が低下し、そのために活動電位が伝導しなくなることが、強度の高い収縮において筋が疲労する原因の1つである。

Nielsen et al. (2001) は、高濃度の K^+ によって低下した張力が、乳酸を添加することによって完全に回復したことを (Fig. 6)、また、この原因について Pedersen et al. (2004) は、pHの低下により、 Cl^- チャンネルを介しての Cl^- の細胞内部への流入量が減少するためであることを示している。

筋が収縮を繰り返すと、代謝産物の蓄積により浸透圧が高まり水分が流入するため、筋細胞の容積が増すことが知られている (Lundvall et al., 1972)。筋細胞が容積を調節するメカニズムは知られていないが、カエルの筋を用いた Fraser et al. (2005) の研究は、細胞内 pH が低下すると筋線維の容積が減少することを示している。彼らの知見からは、収縮中に起こる細胞内の酸性化が筋の容積増大を抑制し、これによって筋線維の機能が維持されることが示唆される。

Nielsen et al. (2001) および Pedersen et al. (2004) の報告に対しては、そのような作用はみられないとする報告もあること (Kristensen et al., 2005)、また、Fraser et al. (2005) の報告については、哺乳類でも同様の変化が生ずるのかは不明であることなどを考慮すると、「現段階では、

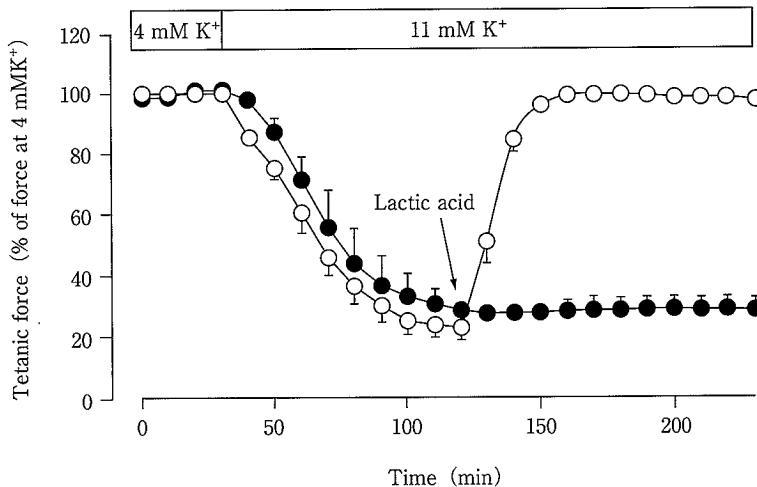


Fig. 6 Effect of 20 mM lactic acid on tetanic force in rat soleus muscles exposed to a 11 mM K^+ . ●, control; ○, lactic acid added after 90 min at 11mM K^+ . Muscles were stimulated tetanically every 10 min using 30 Hz pulse trains of 1.5 s duration. (modified from Nielsen et al., 2001)

アシドーシスの正の作用について、明確な結論をくだすことはできない」と言わざるを得ない。

V 乳酸とpH低下の関係への疑い

ここまで、「筋線維内において、乳酸がアシドーシスを誘起する」という仮定のもとに話を進めてきたが、これが誤りではないかの指摘が、Robergs et al. (2004) によってなされている。彼らの主張を要約すると、以下ようになる。

1. 乳酸の構成成分のうち、 H^+ を放出するものはカルボン酸 ($COOH$) である (Fig. 1)。しかしながら、解糖系の反応の中では、カルボン酸は存在せず、当初からカルボン酸塩 (COO^-) の形で反応は進行する。
2. したがって、乳酸脱水素酵素によって産生されるものは乳酸塩であり (Fig. 7)、この反応によってpHは低下しない。
3. アシドーシスは、ATPがADPに加水分解されるときに放出される H^+ によって生ずる。ATPの分解速度が相対的に緩やかな時は、産生される H^+ はミトコンドリアに取り込まれ、ATPの再合成に利用される。
4. 乳酸塩が産生されるほどATPの分解速度が高まり、 H^+ の産生速度がミトコンドリアによる H^+ 消費速度を上回るとpHが低下する。したがって、みかけ上乳酸塩の増加とpHの低下は同時に起こる。

Robergs et al. (2004) が述べるこのような仮説は、広く認められているわけではなく、今後実

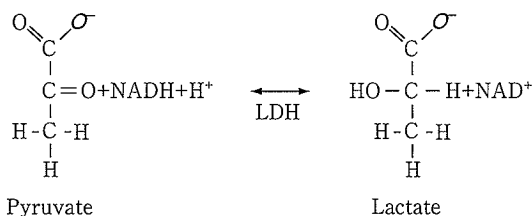


Fig. 7 Substrates and products of the lactate dehydrogenase (LDH) reaction. A proton is consumed from solution to reduce pyruvate to lactate. (modified from Robergs et al., 2004)

験的な検証がなされる必要がある。

VI おわりに

「乳酸が生成されpHが低下すると、筋が発揮する張力が低下する」と多くの人が信じてきたが、「乳酸が生成されるとpHが低下する」も「pHが低下すると張力が低下する」も誤りである可能性がでてきた。本文中でも触れたように、データの蓄積が十分でなく断定できない内容もあるが、生体内で乳酸の果たす役割について、考えを大きく変えなければならない時期にさしかかっていることは事実であろう。

文 献

- Allen, D. and Westerblad, H. (2004) Lactic acid: the latest performance-enhanced drug. *Science*, 305: 1112-1113.
- Berchtold, M.W., Brinkmeier, H., and Muntener, M. (2000) Calcium ion in skeletal muscle: its crucial role for muscle function, plasticity, and disease. *Physiol. Rev.*, 80: 1215-1265.
- Blanchard, E.M., Pan, B.-S., and Solaro, R.J. (1984) The effect of acidic pH on the ATPase activity and troponin C^{2+} binding of rabbit skeletal myofilaments. *J. Biol. Chem.*, 259: 3181-3186.
- Clausen, T. (2003) $Na^+ - K^+$ pump regulation and skeletal muscle contraction. *Physiol. Rev.*, 83: 1269-1324.
- Fabiato, A. and Fabiato, F. (1978) Effects of pH on the myofilaments and the sarcoplasmic reticulum of skinned cells from cardiac and skeletal muscles. *J. Physiol. (Lond.)*, 276: 233-255.
- Favero, T.G. (1999) Sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} release and muscle fatigue. *J. Appl. Physiol.*, 87: 471-483.
- Fitts, R.H. (1994) Cellular mechanisms of muscle fatigue. *Physiol. Rev.*, 74: 49-94.
- Fitts, R.H. and Holloszy, J.O. (1976) Lactate and contractile force in frog muscle during development of fatigue and recovery. *Am. J. Physiol.*, 231: 430-433.
- Fletcher, W.M. and Hopkins, G. (1907) Lactic acid in amphibian muscle. *J. Physiol. (Lond.)*, 35: 247-309.

- Fraser, J.A., Middlebrook, C.E., Usher-Smith, J.A., Schwiening, C.J., and Huang C.L.-H. (2005) The effect of intracellular acidification on the relationship between cell volume and membrane potential in amphibian skeletal muscle. *J. Physiol. (Lond.)*, 563: 745–764.
- Furusawa, K. and Kerridge, P.M.T. (1927) The hydrogen ion concentration of the muscle of the cat. *J. Physiol. (Lond.)*, 63: 33–41.
- Karlsson, J. (1971) Lactate and phosphagen concentrations in working muscle man. *Acta Physiol. Scand.*, 81: 1–72.
- Karlsson, J. and Saltin, B. (1970) Lactate, ATP, and CP in working muscles during exhaustive exercise in man. *J. Appl. Physiol.*, 29: 598–602.
- Kristensen, M., Albertsen, J., Rentsch, M., and Juel, C. (2005) Lactate and force production in skeletal muscle. *J. Physiol. (Lond.)*, 562: 521–526.
- Lamb, G.D., Recupero, E., and Stephenson, D.G. (1992) Effect of myoplasmic pH on excitation-contraction coupling in skeletal muscle fibres of the toad. *J. Physiol. (Lond.)*, 448: 211–224.
- Lundvall, J., Mellander, S., Westling, H., and White, T. (1972) Fluid transfer between blood and tissues during exercise. *Acta Physiol. Scand.*, 85: 258–269.
- Mandel, F., Kranias, E.G., DeGende, A.C., Sumida, M., and Schwartz, A. (1982) The effect of pH on the transient-state kinetics of Ca^{2+} - Mg^{2+} -ATPase of cardiac sarcoplasmic reticulum. A comparison with skeletal sarcoplasmic reticulum. *Circ. Res.*, 50: 310–317.
- Margaria, R., Edward, H.T., and Dill, D.B. (1933) The possible mechanisms of contracting and paying the oxygen debt and the role of lactic acid in muscular contraction. *Am. J. Physiol.*, 106: 689–715.
- McCully, K.K., Authier, B., Olive, J., and Clark, B.J.III (2002) Muscle fatigue: the role of metabolism. *Can. J. Appl. Physiol.*, 27: 70–82.
- Metzger, J.M. and Moss, R.L. (1987) Greater hydrogen ion-induced depression of tension and velocity in skinned fibres of rat fast than slow muscles. *J. Physiol. (Lond.)*, 393: 727–742.
- Metzger, J.M. and Moss, R.L. (1990) Effects of tension and stiffness due to reduced pH in mammalian fast- and slow-twitch skinned skeletal muscle fibres. *J. Physiol. (Lond.)*, 428: 737–750.
- Mishima, T., Yamada, T., Matsunaga, S., and Wada, M. (2005) N-acetylcysteine fails to modulate the in vitro function of sarcoplasmic reticulum of diaphragm in the final phase of fatigue. *Acta Physiol. Scand.*, 184: 195–202.
- Nielsen, O.B., de Paoli, F., and Overgaard, K. (2001) Protective effects of lactic acid on force production in rat skeletal muscle. *J. Physiol. (Lond.)*, 536: 161–166.
- Pate, E., Bhimani, M., Franks-Skiba, K., and Cooke, R. (1995) Reduced effect of pH on skinned rabbit psoas muscle mechanics at high temperature: implication for fatigue. *J. Physiol. (Lond.)*, 486: 689–694.
- Pedersen, T.H., Nielsen, O.B., Lamb, G.D., and Stephenson, D.G. (2004) Intracellular acidosis enhances the excitability of working muscle. *Science*, 305: 1144–1147.
- Ranatunga, K.W. (1987) Effects of acidosis on tension development in mammalian skeletal muscle. *Muscle Nerve*, 10: 439–445.
- Robergs, R.A., Ghiasvand, F., and Parker, D. (2004) Biochemistry of exercise-induced metabolic acidosis. *Am. J. Physiol.*, 287: R502–R516.
- Sahlin, K. and Ren, J.M. (1989) Relationship of contraction capacity to metabolic changes during recovery from a fatiguing contraction. *J. Appl. Physiol.*, 67: 648–654.
- Salama, G. and Abramson, J. (1984) Silver ions trigger Ca^{2+} release by acting at the apparent physiological release site in sarcoplasmic reticulum. *J. Biol. Chem.*, 259: 13363–13369.
- Stienen, G.J., Papp, Z., and Zaremba, R. (1999) Influence of inorganic phosphate and pH on sarcoplasmic reticular ATPase in skinned fibres of *Xenopus laevis*. *J. Physiol. (Lond.)*, 518: 735–744.
- Triveri, B. and Danforth, W.H. (1966) Effect of pH on the kinetics of frog muscle phosphofructokinase. *J. Biol. Chem.*, 241: 4110–4114.
- Vandenboon, R. (2004) The myofibrillar complex and fatigue. *Can. J. Appl. Physiol.*, 29: 330–356.
- Vinogradova, M.V., Stone, D.B., Malanina, G.G.,

- Karatzafieri, C., Cooke, R., Mendelson, R.A., and Flettrick, R.J. (2005) Ca^{2+} -regulated structural changes in troponin. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 102: 5038–5043.
- Westerblad, H. and Allen, D.G. (1993) The influence of intracellular pH on contraction, relaxation and $[\text{Ca}^{2+}]_i$ in intact single fibres from mouse muscle. *J. Physiol. (Lond.)*, 466: 611–628.
- Westerblad, H., Bruton, J.D., and Lännergren, J. (1997) The effect of intracellular pH on contractile function of intact, single fibres of mouse muscle declines with increasing temperature. *J. Physiol. (Lond.)*, 500: 193–204.
- Westerblad, H. and Lännergren, J. (1988) The relation between force and intracellular pH in fatigued, single *Xenopus* muscle fibres. *Acta Physiol. Scand.*, 133: 83–89.
- Williams, J.H. and Klug, G.A. (1995) Calcium exchange hypothesis of skeletal muscle fatigue: a brief review. *Muscle Nerve*, 18: 421–434.

(平成17年8月5日受付)
(平成17年11月19日受理)