

中京大学博士審査学位論文

大学院スポーツ科学研究科

高齢者の筋力トレーニングにおける  
運動単位活動特性の特徴とケルセチンの摂取が与える影響

Motor unit activation properties during resistance training  
and the effects of quercetin ingestion on it in older adults

中京大学大学院スポーツ科学研究科スポーツ科学専攻

西川 太智

## 目次

構成 .....	iii
略語一覧 .....	v
1章 緒言 .....	1
2章 文献研究 .....	4
1. 身体運動における運動単位活動 .....	4
2. 運動単位活動の評価方法 .....	8
3. 加齢による神経筋系の変化 .....	13
4. 筋力トレーニングによる運動単位活動の変化 .....	15
5. 加齢が筋力トレーニングの適応に与える影響 .....	17
6. 異なる集団間における筋力トレーニングの適応の違い .....	19
7. 運動単位活動を変化させる介入手段と筋力トレーニング .....	21
8. 特定の薬品成分や食品成分の摂取が運動単位活動に及ぼす影響 .....	24
3章 検証すべき点と研究課題 .....	27
4章 高齢者の運動単位活動の特性と筋力トレーニングの適応の関連（実験1） .....	30
1. 目的 .....	30
2. 方法 .....	32
3. 結果 .....	46
4. 考察 .....	51
5. 要約 .....	59
5章 高齢者の筋力トレーニング中の運動単位活動特性（実験2） .....	61
1. 目的 .....	61
2. 方法 .....	64
3. 結果 .....	71
4. 考察 .....	76
5. 要約 .....	83
6章 特定の食品成分の摂取が若齢者の運動単位活動に与える影響（実験3、4、5） .....	84
1節 カフェインまたはケルセチンの単回摂取が単回の筋力トレーニング前後の運動単位活動に及ぼす影響（実験3） .....	84
1. 目的 .....	84
2. 方法 .....	85
3. 結果 .....	92
4. 考察 .....	99
5. 要約 .....	107

2 節 ケルセチンの摂取が上腕二頭筋の運動単位活動に及ぼす影響（実験 4） .....	108
1. 目的 .....	108
2. 方法 .....	109
3. 結果 .....	114
4. 考察 .....	114
5. 要約 .....	119
3 節 1 週間のケルセチンの摂取が若齢者の筋力トレーニング前後の運動単位活動に及ぼす影響（実験 5） .....	120
1. 目的 .....	120
2. 方法 .....	121
3. 結果 .....	130
4. 考察 .....	143
5. 要約 .....	149
第 7 章 1 週間のケルセチンの摂取が筋力トレーニング中の高齢者の運動単位活動に及ぼす影響（実験 6） .....	151
1. 目的 .....	151
2. 方法 .....	152
3. 結果 .....	160
4. 考察 .....	171
5. 要約 .....	175
第 8 章 ケルセチンの摂取が高齢者の筋力トレーニングによる適応に及ぼす影響（実験 7） .....	177
1. 目的 .....	177
2. 方法 .....	178
3. 結果 .....	186
4. 考察 .....	196
5. 要約 .....	204
第 9 章 総合討論 .....	205
第 10 章 総括 .....	211
参考文献 .....	212

## 構成

本博士論文は以下の原著論文に、未発表の実験結果を加えてまとめられている。

本博士論文の構成を図 1 に示す。

1. **Nishikawa T**, Takeda R, Hirono T, Okudaira M, Ohya T, Watanabe K. Differences in acute neuromuscular response after single session of resistance exercise between young and older adults. *Experimental Gerontology*. 185, 112346, 2024 【実験 2】
2. **Nishikawa T**, Hirono T, Takeda R, Okudaira M, Ohya T, Watanabe K. Effects of 7-day quercetin intervention on motor unit activity and muscle contractile properties before and after resistance exercise in young adults. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. 1;49(4): 447-458, 2024 【実験 5】
3. **Nishikawa T**, Hirono T, Holobar A, Kunugi S, Okudaira M, Ohya T, Watanabe K. Acute effects of caffeine or quercetin ingestion on motor unit firing pattern before and after resistance exercise. *European Journal of Applied Physiology*. 49 (4), 447-458, 2023 【実験 3】
4. **Nishikawa T**, Hirono T, Takeda R, Okudaira M, Ohya T, Watanabe K. One-week quercetin intervention modifies motor unit recruitment patterns before and during resistance exercise in older adults: A randomized controlled trial. *Physiology and Behavior*. 282: 114585, 2024 【実験 6】
5. 西川 太智, 大家 利之, 渡邊 航平. ケルセチンの単回摂取は上腕二頭筋の運動単位の動員閾値を低下させる 中京大学体育学論叢. 63 巻 1 号 9-16, 2023 【実験 4】

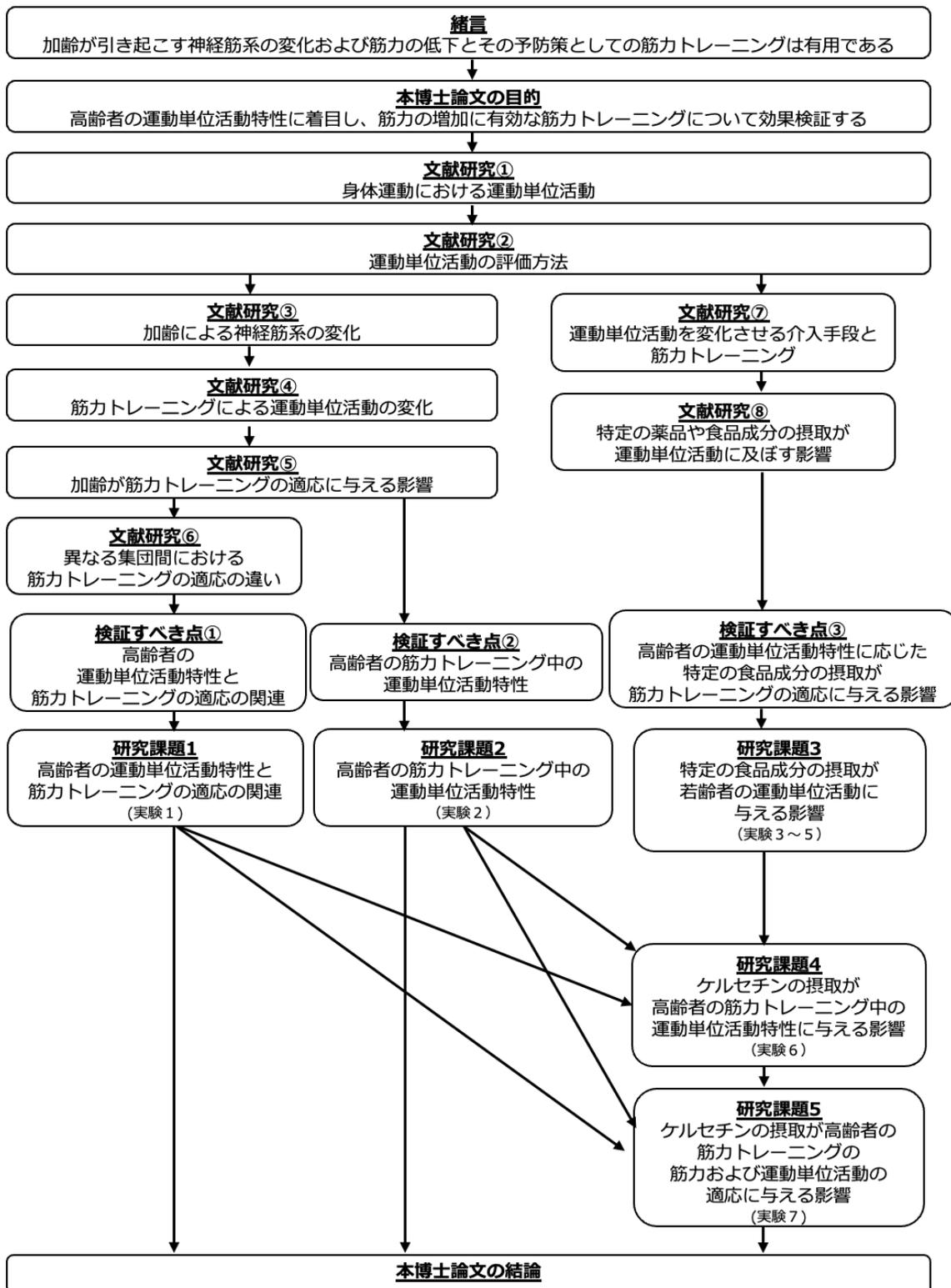


図1 本博士論文の構成

## 略語一覧

RMS : Root mean square

ARV : Average rectified value

MVC : Maximal voluntary contraction

CKC : Convolution Kernel Compensation

IPAQ: International Physical Activity Questionnaire short version

BDHQ: Brief self-administered Diet-History Questionnaire

## 1章 緒言

加齢は筋線維の萎縮(Grimby 1995)や脱神経(Aagaard et al. 2010)、筋に対する神経入力である運動単位活動の変化(Watanabe et al. 2016; Piasecki et al. 2016; Kamen et al. 1995)などの運動単位の形態的、機能的な変化を引き起こす。運動神経細胞や運動神経、神経筋接合部および骨格筋は神経筋系と呼ばれ(Feasson et al. 2006; Morrison 2016)、加齢による神経筋系の変化に起因する筋力の低下は、転倒や骨折、要支援・要介護状態、生活習慣病などの発生リスクと関連する(Beudart et al. 2017; Janssen 2011)。高齢者の筋力トレーニングは筋力を増加させるため、加齢による筋力の低下を予防する有用な手段として広く認識されている(Bickel et al. 2011; Hunter et al. 2004; Hunter et al. 2001; Vechin et al. 2015)。したがって、高齢者の筋力トレーニングの適応を促進することは健康課題解決の一助となることが考えられる。

筋力トレーニングは、対象となる集団によってその適応が異なることが知られている。筋力トレーニングの適応は、対象者が有する神経筋系における特性（神経筋特性）の影響を受けることが考えられ、筋力トレーニングを処方する際には、対象者の神経筋特性を評価する必要性が報告されている(Cormie et al. 2011)。例えば、高齢者および若齢者は筋力トレーニングによる適応が異なる。高齢者と若齢者が同様の筋力トレーニングを実施した時、若齢者は筋量が増加し、高齢者は神経学的要因の適応が著しかったこと(Walker and Hakkinen 2014)、また若齢者は4週間以上の筋力トレーニングによる筋力の増加に対する

形態学的適応の貢献が大きいですが、高齢者では神経学的適応の貢献が大きかったことが報告されている (Moritani and deVries 1980)。高齢者と若齢者は、筋力発揮時において中枢から筋に対する神経入力である運動単位活動が異なる (Kamen et al. 1995; Watanabe et al. 2016)。高齢者と若齢者以外においても、異なる集団においてそれぞれ運動単位活動の特性および筋力トレーニングによる適応が異なることが報告されている。例えば、筋量が異なる高齢者間 (Negares et al. 2019; Hirono et al. 2024a) やトレーニング習慣の異なるアスリート間では、運動単位活動特性および筋力トレーニングの適応が異なる (Ahtiainen et al. 2003; Casolo et al. 2021)。このことは、運動単位活動と筋力トレーニングの適応が関連している可能性を示している。運動単位活動の特性が筋力トレーニングの適応と関連している場合、事前に運動単位活動の特性を評価することは、効果的な筋力トレーニングの立案に重要な役割を果たすことが考えられる。

一般的に、筋力トレーニングは、最大下筋力発揮の反復によって構成される。筋力発揮を反復することで引き起こされる疲労は、筋の張力の低下や運動単位活動の変化を引き起こす (Contessa et al. 2016; Muddle et al. 2018; McManus et al. 2015; Rubinstein and Kamen 2005; Vila-Cha et al. 2012; Christova and Kossev 2001)。高齢者は、最大下筋力発揮中において特異的な運動単位活動の特性を有するため (Watanabe et al. 2016)、筋力トレーニング中、つまり神経筋系が疲労した条件下においても、特異的な運動単位活動を示す可能性がある。

また、血流制限や全身振動刺激といった介入手段は運動単位活動を変化させることが知られている (Pollock et al. 2012; Fatela et al. 2019)。そして、全身振動刺激や血流制限は、筋力トレーニングの適応を促進することが報告されている (Machado et al. 2010; Yasuda et al. 2015)。これらの結果は、筋力トレーニング中の運動単位活動を変化させることが、筋力トレーニングの適応を変化させる可能性を示している。

そこで本博士論文は、運動単位活動に着目した高齢者の筋力増加に有効な筋力トレーニングについて、効果検証することを目的とした。本博士論文の目的を達成するにあたって、下記の3つを検証すべき点として挙げた。

- (1) 高齢者の運動単位活動特性と筋力トレーニングの適応の関連
- (2) 高齢者の筋力トレーニング中の運動単位活動特性
- (3) 高齢者の運動単位活動特性に応じた特定の食品成分の摂取が筋力トレーニングの適応に与える影響

## 2章 文献研究

### 1. 身体運動における運動単位活動

身体運動は、骨格筋が収縮することで発揮される張力が骨に伝わり、関節が運動して遂行される。骨格筋および骨格筋を構成する筋線維の収縮は、各筋線維を支配する運動神経および脊髄や脳から送られる神経入力によって制御される。したがって、骨格筋が発揮する張力、すなわち発揮筋力の大きさを決定する要因として、筋の量や筋線維組成、羽状角などの筋の構造と関連する形態学的要因および運動神経を介して筋に送られる神経入力である神経学的要因が挙げられる (Moritani 1993; Moritani and deVries 1980; Balshaw et al. 2017)。

筋力の変化に伴う形態学的要因や神経学的要因の変化はそれぞれが独立していることが報告されている。例えば若齢者の筋力トレーニングにおいて、トレーニング初期では、神経学的要因の適応が大きく最大筋力の増加に貢献し、トレーニング中期以降は形態学的要因の適応が大きく最大筋力の増加に貢献することが報告されている (Moritani and deVries 1980)。また、高齢者を対象とした先行研究では、5年間の筋力および筋量の低下率はそれぞれ約 20%および約 7%であること、また、5年間で筋量が約 5%向上した高齢者であっても、筋力が約 15%低下したことを報告している (Manini and Clark 2012)。これらの先行研究の結果は、形態学的要因および神経学的要因はそれぞれ独立して変化することを示しており、両要因をそれぞれ評価することが身体運動を扱う研究領域において重要であると考えられる。

運動神経細胞、運動神経および運動神経が支配する筋線維は運動単位と呼ばれ（図2）、神経筋系における中枢から筋に対して行われる神経入力 of 最終共通経路である（Hunter et al. 2016）。そのため、身体運動を対象とする研究領域では、筋力の変化における生理学的経路や筋力発揮における制御機構を検証するために、運動単位活動が評価されてきた。発揮筋力を制御する運動単位活動は、主に運動単位の動員と発火頻度によって構成される（Clamann 1969; Enoka 1995）（図3）。そして運動単位の動員および発火は、生理学的原則に基づいて合目的的に実施される。運動単位の動員は、発揮筋力の増加に伴い、脊髄内の運動神経細胞のサイズの小さな運動単位から順に動員される（Henneman et al. 1965）。この現象はサイズの原理として広く知られている（Henneman et al. 1965）。したがって、各運動単位は固有の動員される運動強度、いわゆる動員閾値を有する。一般に動員閾値の低い運動単位は Type I 筋線維、動員閾値の高い運動単位は Type II 筋線維を含むことが考えられる（Burke et al. 1973; Miller et al. 2020）。また、若齢者の最大筋力発揮において、動員閾値が低い運動単位の発火頻度は動員閾値が高い運動単位の発火頻度より高くなることが知られている（De Luca and Contessa 2015; De Luca and Hostage 2010）。つまり、運動単位活動は動員閾値に基づいた階層性を有する（De Luca and Contessa 2015; De Luca and Hostage 2010）。この階層性は、オニオンスキン現象と呼ばれており、エネルギー効率の高い筋力発揮を可能としている（De Luca and Contessa 2015）。また、このオニオンスキン現象は、発揮筋力を増加させることで変化する。筋内筋電図を用いた先行研究では、最大に近い筋力を発

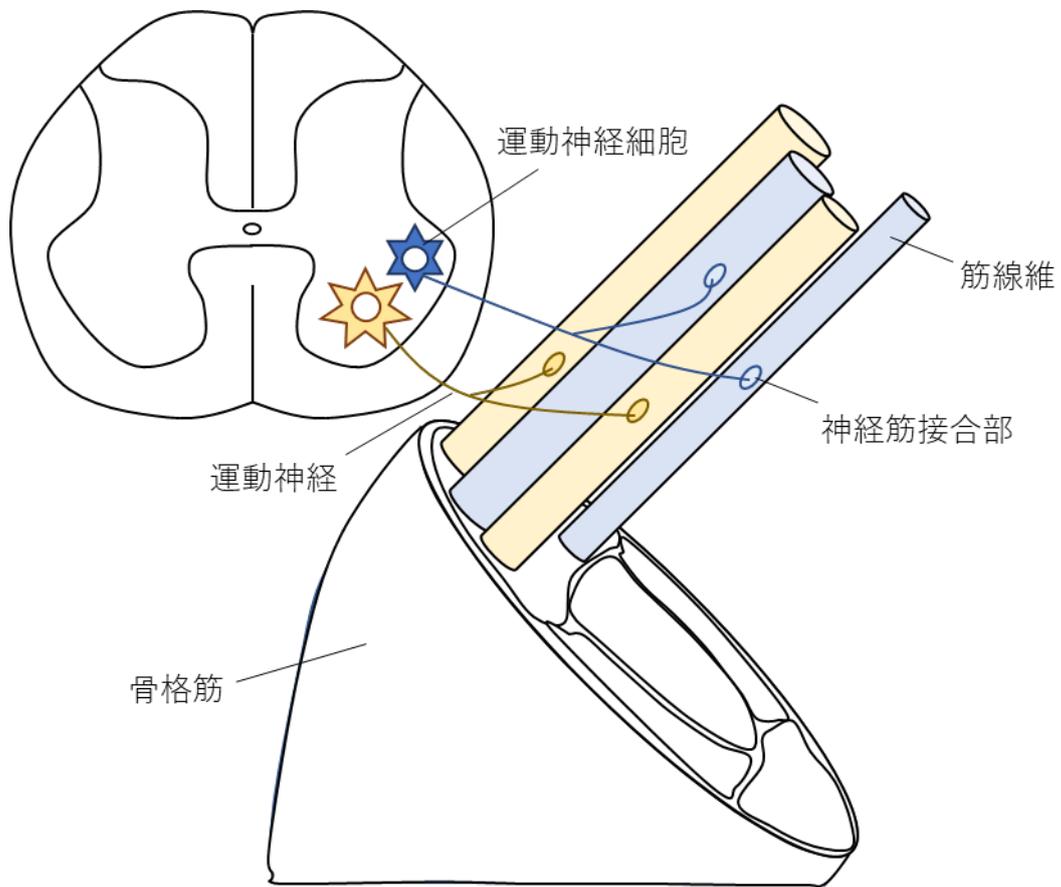


図2 運動単位モデル図

2つの運動単位（黄色、青色）のモデル図。運動単位は運動神経細胞、運動神経、神経筋接合部、筋線維から構成される。

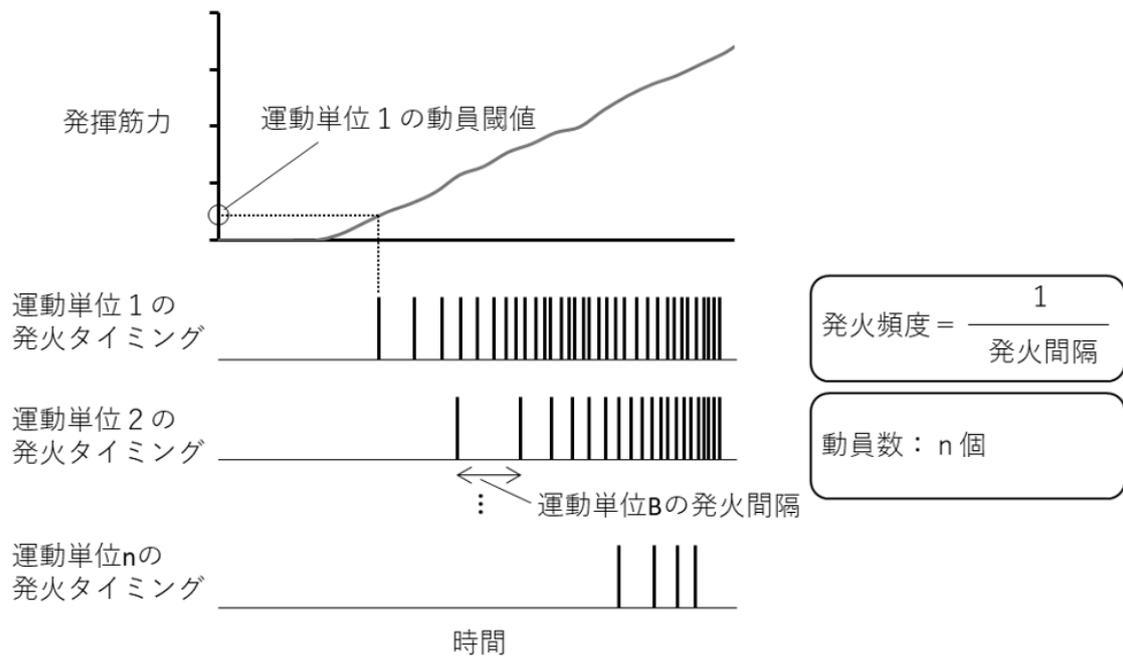


図3 筋力発揮中に活動する運動単位発火のモデル図

モデル図上部は発揮筋力、中部以下は筋力発揮中の運動単位の発火タイミングを表す。各運動単位が発火を始める運動強度を運動単位の動員閾値と表す。運動単位の発火頻度は各運動単位の発火タイミングの間隔の逆数によって算出される。また、筋力発揮中に発火している運動単位の個数が運動単位の動員数となる。

揮した際には、動員閾値の高い運動単位の発火頻度は、動員閾値の低い運動単位の発火頻度よりも高くなることを報告している(Oya et al. 2009)。したがって、各運動単位の動員閾値および発火頻度に代表される運動単位活動特性を定量的に評価することは、神経筋制御機構を検証する上で重要である。

## 2. 運動単位活動の評価方法

筋の収縮は、脊髄内にある運動神経細胞の興奮に伴う活動電位が運動神経を介して、筋線維へ伝播することで生じる。表面筋電図法は、皮膚表面に設置した電極を用いて、電極下に位置する筋線維を伝播する活動電位を記録する手法である。この手法は、非侵襲的な手法であるため、身体運動を対象とする研究領域や神経筋疾患を対象とした臨床検査でも用いられている(Lindstrom and Ashworth 2018; De Luca et al. 2010; Fling et al. 2009; Turker 1993)。表面筋電図法によって記録された信号波形をもとに、信号波形の振幅値の大きさを示す二乗平均平方根 (root mean square、以降 RMS と記す) や平均整流値 (average rectified value、以降 ARV と記す)、信号波形の周波数特性である中央周波数などを算出することで、運動単位の動員や発火などの運動単位活動の指標として扱われてきた(Merletti et al. 2001; Merletti et al. 1984; Lindstrom and Ashworth 2018; De Luca et al. 2010)。

しかし、表面筋電図は電極下に存在する複数の運動単位から由来する活動電位の干渉波形であるため、電極下における運動単位活動の広範な生理学的情報に過ぎない (図4)。ま

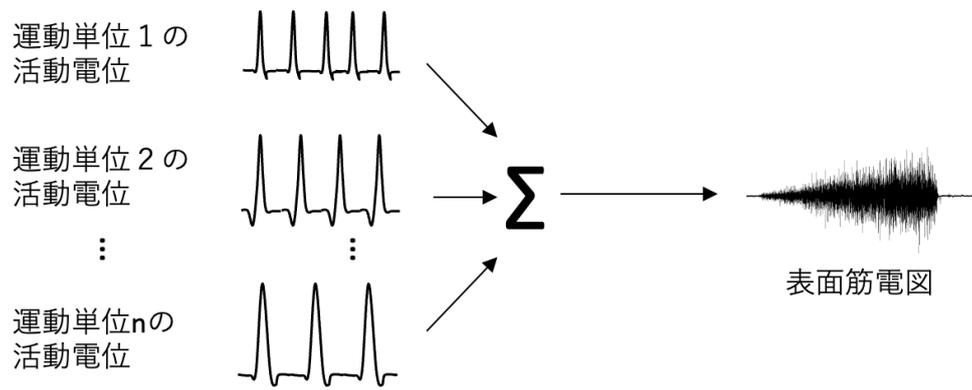


図4 表面筋電図法による活動電位の測定のモデル図

複数の運動単位活動電位の干渉波が表面筋電図として記録される。

た、表面筋電図法によって記録される信号は、運動単位活動以外にも電極のサイズや大きさ、神経筋接合部に対する電極の位置、皮膚や皮下組織の大きさなどの非生理学的要因が含まれる(Merletti et al. 2001)。これらのことは、取得された表面筋電図をもとに運動単位の動員や発火タイミングなどの詳細な生理学的情報を評価することが困難であることを示している(Karacan and Turker 2024; Merletti et al. 2001)。先述の通り、運動単位は動員閾値に基づく活動を行うことから、個々の運動単位の動員閾値や発火頻度を評価することは当該研究領域にとって重要である。したがって、表面筋電図法は詳細な運動単位の活動を検証することが困難であるという方法論的限界を有している。

筋内筋電図法は、ワイヤーや針型の電極を用いて運動単位の活動電位を記録する手法である。この手法は、筋内に電極を挿入し、電極から数ミリメートルの範囲内の信号を記録することで、単一または少数の運動単位の活動電位を取得することができる(Turker 1993; Karacan and Turker 2024)。したがって、筋内筋電図法は、各運動単位の発火タイミングを検出することができるため、各運動単位の発火頻度や動員などの詳細な運動単位活動が評価できる(Oya et al. 2009; Turker 1993; Karacan and Turker 2024)。しかし、筋内筋電図法は侵襲的な手法であるため、対象者や実験環境が限定されるという方法論的限界を有している(Martinez-Valdes et al. 2023)。

近年、2次元平面上に複数の表面筋電図電極を配列し表面筋電図を記録する高密度表面筋電図法と特殊なアルゴリズムによる信号処理を組み合わせることで、個々の運動単位活動

を評価することが可能になった(Del Vecchio et al. 2020; Martinez-Valdes et al. 2023)。この手法は複数の表面筋電図から、Convolution Kernel Compensation (以降 CKC と記す) 法などの解析アルゴリズムを用いて各運動単位の活動電位波形を抽出することで、個々の運動単位の発火タイミングを検出する(Holobar et al. 2009) (図5)。CKC 法は、複数の信号を用いて、ノイズや他の信号成分から目的信号を分離する手法である。具体的に、高密度表面筋電図法と組み合わせる場合、複数の表面筋電図信号の空間的及び時間的特性を考慮したカーネル (Kernel) を設計する。このカーネルは、予測される運動単位の活動電位波形を抽出するためのフィルタとしての機能を果たす。その後、得られた複数の表面筋電図信号に定義されたカーネルを重ね合わせる二項演算を適用する。この過程は畳み込み演算 (Convolution) と呼ばれ、目的信号成分 (この場合は、予測される運動単位の活動電位波形) の強調およびノイズの抑制を行う。畳み込み演算の中で、目的信号成分である運動単位の活動電位波形が最大になるようにカーネルを調整し、表面筋電図信号から分離を行う。この過程は補償 (Compensation) と呼ばれる。この過程を繰り返すことで、高密度表面筋電図信号から複数の個々の運動単位活動電位波形が抽出される。したがって、この手法は非侵襲的に運動単位活動を評価できる新たな手法として、普及しつつある(Del Vecchio et al. 2019a; Del Vecchio et al. 2020; Del Vecchio et al. 2019b; Watanabe et al. 2018a; Watanabe et al. 2020a; Watanabe et al. 2016; Martinez-Valdes et al. 2023; Martinez-Valdes et al. 2018a; Martinez-Valdes et al. 2018b)。また、高密度表面筋電図法は、取得された運動単位活動電位

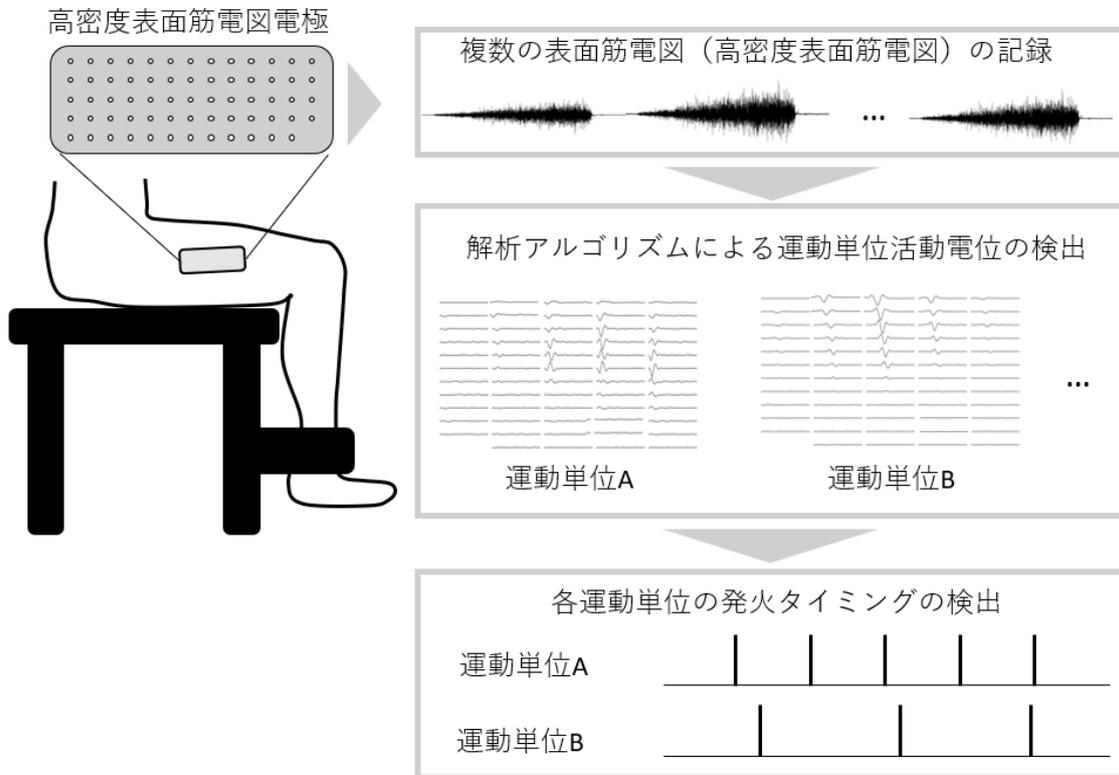


図5 高密度表面筋電図法と解析アルゴリズムを用いた運動単位活動の測定のモデル図  
 複数の表面筋電図が記録され、特殊な解析アルゴリズムにより、各運動単位の発火タイミングが算出される。

の空間的情報をもとに、複数の筋力発揮課題間で同一の運動単位を追従して解析することができる(Martinez-Valdes et al. 2017)。このことは、トレーニングや急性的に運動単位活動を変化させる介入手段が、個々の運動単位活動に対してどのように影響を与えるか検証することを可能にしている(Martinez-Valdes et al. 2017)。

### 3. 加齢による神経筋系の変化

筋力の大きさは、高齢者における運動機能や自立した生活にとって重要な要因であるため、高齢者の筋力低下を予防することは重大な社会課題である(Metter et al. 2002; Newman et al. 2006)。加齢による筋力低下の要因として、筋量の低下が広く認識されている(Doherty 2003)。骨格筋を構成する筋線維は、加齢により萎縮および消失することが知られており(Doherty 2003)、特に Type II 筋線維において萎縮は顕著である(Aagaard et al. 2010; Lexell and Taylor 1991; Lexell et al. 1988)。したがって、Type II 筋線維の萎縮は、高齢者の筋力低下を引き起こすことが考えられる。

しかし、先行研究では、高齢者の最大筋力の低下が筋量の減少以上に大きいこと、最大筋力と筋量の低下の関連性が小さいことが報告されている(Manini et al. 2013; Goodpaster et al. 2006)。このことは、加齢による最大筋力の低下の要因として、筋量以外の要因が大きく関連していることを示唆しており、神経学的要因が強く関連している可能性を示している(Hunter et al. 2016)。神経学的要因の指標となる表面筋電図振幅値を評価した先行研究で

は、高齢者の最大筋力は筋厚と表面筋電図振幅値と有意に相関していたが、若齢者は最大筋力と筋厚は相関する一方、筋力と表面筋電図振幅値は相関しないことを報告している (Watanabe et al. 2018b)。このことは、加齢によって筋力発揮における神経学的要因の貢献が高まることを示唆している。

運動神経は筋に対する神経入力を行う最終共通経路である。発揮筋力は動員される運動単位の数および、各運動単位の発火頻度によって制御される (Clamann 1969; Enoka 1995)。高齢者の運動単位活動特性は若齢者とは異なることや、高齢者の運動単位の形態学的特性および機能的特性の個人差は若齢者よりも大きいことが報告されている (Piasecki et al. 2016)。他の先行研究では、高齢者の最大筋力発揮時の運動単位の発火頻度は、若齢者と比較して低いことが (Kamen et al. 1995)、また、最大下筋力発揮時においても高齢者と若齢者は運動単位活動が、各運動単位の動員閾値によって異なることが示されている (Watanabe et al. 2016)。これらの結果から、加齢による神経筋系の変化において、運動単位活動を評価することが重要であると考えられる。

運動単位は、発揮筋力の増加に伴い、運動神経細胞の大きさが小さい運動単位から順々に動員される (Henneman and Olson 1965)。したがって、各運動単位はそれぞれ固有の動員閾値 (各運動単位が動員される運動強度) を有している。また、若齢者の最大下筋力発揮において、動員閾値が低い運動単位の発火頻度は、動員閾値が高い運動単位の発火頻度より高くなることが知られており、運動単位の発火頻度は動員閾値に基づいた階層性を有する (De

Luca and Contessa 2015; De Luca and Hostage 2010)。この階層性は、オニオンスキン現象と呼ばれており、動員閾値の高い運動単位およびその支配下にある疲労耐性の低い筋線維の疲労を避け、エネルギー効率の高い筋力発揮を可能にする生理学的な方略であると考えられている(De Luca and Contessa 2015)。しかし、先行研究では高齢者において、こうした動員閾値に基づく階層性は小さくなることが報告されている(Watanabe et al. 2016)。したがって、加齢による筋力の低下およびその改善を考えるにあたって、各運動単位の動員閾値と発火頻度を評価することが重要であると考えられる。

#### 4. 筋力トレーニングによる運動単位活動の変化

筋力トレーニングによる筋力増加の要因として、筋肥大などの形態学的要因の適応や運動単位活動の変化など神経学的要因の適応が挙げられる(Hunter et al. 2016; Pearcey et al. 2021; Moritani and deVries 1980)。筋力トレーニングの実施は、運動皮質内抑制性介在ニューロンの活動を抑制し、皮質内の短潜時皮質内抑制を減少させることが、ヒト(Weier et al. 2012)およびサル(Glover and Baker 2020)で検証されている。また、筋力トレーニングは皮質脊髄路での皮質運動ニューロンシナプス入力の効率増加(Colomer-Poveda et al. 2019)、網様体脊髄路内のシナプス入力の効率増加が報告されている(Glover and Baker 2020)。ほかに、筋力トレーニングによって、運動神経への単シナプス結合や脊髄介在ニューロンの変化が引き起こされ、運動神経の興奮性の増加、シナプス前抑制の低下が発生する(Aagaard

et al. 2002)。これら筋力トレーニングによる神経学的要因の変化は、神経入力の最終共通経路である運動単位活動に反映されることが考えられる。先行研究では、筋力トレーニングによる筋力増加の個人差のうち、30%程度が表面筋電図振幅値の増大によって説明され、筋断面積の増加(20%程度)よりもその貢献が大きいことが示されている(Balshaw et al. 2017)。すなわち、効果的な筋力トレーニングを考案するにあたって、筋量などの形態学的要因のみならず、神経学的要因として運動単位活動を評価することも重要であると考えられる。

筋力トレーニングは、運動単位活動を変化させることが多くの先行研究で報告されている(Del Vecchio et al. 2019a; Watanabe et al. 2020b; Watanabe et al. 2020a; Watanabe et al. 2018a)。Del Vecchio ら(2019)は、4週間の急峻な筋力発揮を含む筋力トレーニングは、運動単位の発火頻度を増加させ、運動単位の動員閾値を低下させたことを報告している(Del Vecchio et al. 2019a)。また、トレーニングの違いによって、適応する運動単位が異なる。Martinez-Valdes ら(2018)は、2週間の高強度インターバルトレーニングまたは中強度持久トレーニングによって、動員閾値が低い運動単位の活動電位伝導速度は増加したが、動員閾値が高い運動単位の活動電位伝導速度は、高強度インターバルトレーニングのみで有意に増加したことを報告している(Martinez-Valdes et al. 2018a)。活動電位伝導速度の増加は筋線維の $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ や $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ポンプ活動の適応を反映していることから、動員閾値の高い運動単位が動員されやすい高強度運動を含むトレーニングでは、動員閾値が高い運動単位が適応する可能性を示唆している。したがって、効果的な筋力トレーニングの

考案において、トレーニング中に動員される運動単位の動員閾値を考慮する必要があると  
考えられる。

## 5. 加齢が筋力トレーニングの適応に与える影響

高齢者においても、筋力トレーニングによって筋力は増加することが広く認識されている。しかし、高齢者と若齢者では、筋力トレーニングによる形態学的要因と神経学的要因の適応に差異があることが報告されており、Moritani & deVries (1980) は、筋力トレーニングに伴う筋力の増加において、高齢者は表面筋電図振幅の増加で評価した神経学的要因の適応の貢献が大きく、形態学的要因の適応の貢献が小さいことが報告されている (Moritani and deVries 1980)。また、高齢群と若齢群を対象に 10 週間の筋力トレーニングを実施した先行研究では、最大筋力の増加は両群で同程度であったものの、若齢群では筋量の増加、高齢群では電気刺激を用いた随意活性化で評価された神経学的要因の適応が顕著に大きかったことを報告している (Walker and Hakkinen 2014)。高齢者および若齢者間で発生する筋力トレーニングの形態学的適応の差のメカニズムとして、加齢による筋線維内の分子生物学的変化が考えられる。単一筋線維培養モデルにおいて、老齢ラットから摘出したサテライト細胞は、若齢ラットおよび成長期のラットから摘出したサテライト細胞と比較して、増殖の鈍化および遅延が確認されている (Yablonka-Reuveni et al. 1999)。筋力トレーニングに伴う筋原性調整因子は筋細胞における遺伝子発現を制御するため、筋線維の発達やサテライト

細胞を介した骨格筋の成長、再生に重要な役割を果たす(Hunter et al. 2004)。筋力トレーニングに伴う筋原性調整因子の発現は、若齢ラットと比較して、高齢ラットで低下していたことが報告されており、このことは、運動に対する筋線維の再生能力の低下を示している(Tamaki et al. 2000)。また、筋力トレーニングに伴って、若齢者において筋特異的転写因子である myoD mRNA の発現が大きく増加した一方で、高齢者では増加しなかったことが報告されている(Hameed et al. 2003)。

また、先述の通り、いくつかの先行研究は若齢者と比較して、高齢者において、筋力トレーニングに伴う神経学的要因の適応が大きいことを報告している。高齢者が若齢者と比較して筋力トレーニングに伴う神経学的要因の適応が顕著であることについて、その詳細メカニズムは不明である。筋力トレーニングは高齢者の運動皮質内抑制の減少などを引き起こし、皮質の興奮性を高めること(Otieno et al. 2021; Penzer et al. 2015; Christie and Kamen 2014)、高齢者の皮質脊髄路の興奮性を高めることが報告されている(Toien et al. 2018; Unhjem et al. 2021; Unhjem et al. 2015)。また、筋力トレーニングは高齢者の神経筋接合部において、特異的な適応を引き起こすことが考えられる。高齢ラットおよび若齢ラットを対象に筋力トレーニングを実施した先行研究では、高齢ラットのヒラメ筋において、速筋線維と付着する神経筋接合部におけるアセチルコリン受容体の増大が確認されたが、遅筋線維と付着する神経筋接合部、また若齢ラットにおける神経筋接合部ではアセチルコリン受容体の増大が認められなかったことを報告している(Deschenes et al. 2015)。神経終末から放

出されるアセチルコリンは受容体と結合することで脱分極を引き起こし、筋線維が収縮する。したがって、高齢者の筋力トレーニングは、筋線維タイプに基づいて神経筋接合部を変化させることが考えられる。そして、このような高齢者の筋力トレーニングに伴う神経学的要因の適応は、神経入力最終共通経路である運動単位活動に反映される可能性がある。先述の通り、加齢は運動単位活動における動員閾値に基づく階層性を小さくする(Watanabe et al. 2016)。高齢者を対象に筋力トレーニングを実施した先行研究では、運動単位活動における動員閾値に基づく階層性が、筋力トレーニングの実施によって、大きくなることが報告されている(Watanabe et al. 2020a)。一方で、若齢者を対象とした先行研究では、筋力トレーニングによる動員閾値に基づいた階層性の変化は示されなかった(Watanabe et al. 2021)。これらの結果は、高齢者に有効な筋力トレーニングの設計にあたっては、高齢者特異的な筋力トレーニングによる神経学的要因の適応を考慮する必要性を示している。

## 6. 異なる集団間における筋力トレーニングの適応の違い

先行研究では、異なる集団間において、筋力トレーニングの適応が異なるか検証されている。男性と女性の筋力トレーニングの適応を比較した先行研究では、筋肥大や下肢の筋力の増加に性差は存在しない一方で、女性の上肢の筋力の増加は男性と比較して大きかったことが報告されている(Roberts et al. 2020)。また、性別と人種(白人またはアフリカ系アメリカ人)が膝伸展筋力トレーニングの適応に及ぼす影響を調べた先行研究では、性別や人種は

トレーニング適応に影響を及ぼさなかったことを報告している (Walts et al. 2008)。一方で、高齢者と若齢者は筋力トレーニングの適応が異なる (Moritani and deVries 1980; Walker and Hakkinen 2014)。筋力トレーニングにおける適応の違いは、高齢者間でも報告されている。一般に、高齢者であっても筋力トレーニングによって筋力は増加し、若齢者と比べて限定的であるが筋量も増加する (Hunter et al. 2004)。しかし、サルコペニア高齢者は、筋力トレーニングによって筋力は増加するが、筋量は増加しないことが報告されている (Chen et al. 2021)。他の先行研究は、サルコペニア高齢者は非サルコペニア高齢者と比べて、筋力トレーニングによる筋力の増加が大きいが、筋量の増加は小さいことを示している (Negares et al. 2019)。これらの結果は、高齢者において、神経筋系の特性がその後の筋力トレーニングの適応と関連する可能性を示している。また、筋力トレーニングによる筋力および筋量の増加は、筋力や筋量の大きな習慣的に筋力トレーニングを実施している若齢アスリートと比較して習慣的に筋力トレーニングを実施していない若齢者でより大きい (Ahtaiainen et al. 2003)。これらの結果は、神経筋系の特性や運動習慣やトレーニング経験が異なる集団では、筋力トレーニングの適応が異なる可能性を示している。

先行研究は、先述した筋力トレーニングの適応が異なる集団間において、運動単位活動特性がそれぞれ異なることを報告している。先述の通り、若齢者と高齢者では、運動単位活動特性が異なる (Watanabe et al. 2016)。また、筋量が小さい高齢者 (プレサルコペニア高齢者) と健常高齢者では、運動単位活動特性が異なることが示されている (Hirono et al. 2024a)。

さらに、習慣的に筋力トレーニングを実施しているアスリートと習慣的に筋力トレーニングを実施していないアスリートでは、運動単位活動特性が異なることが報告されている(Casolo et al. 2021)。これらの結果は、筋力トレーニングの適応が異なる集団では、それぞれ異なる運動単位活動特性を有していることを示しており、運動単位活動特性がその後の筋力トレーニングの適応と関連している可能性を示唆している。筋力トレーニングに伴うジャンプ高の変化を予測するモデルを作成した先行研究では、筋力トレーニング前の筋力は説明要因として採択された一方で、筋量は説明要因には含まれなかったことを報告している(Mei et al. 2024)。このことは、筋力トレーニングの適応に対して、筋力トレーニング前の神経学的要因が関連している可能性を間接的に示している。しかしながら、筋力トレーニング前の運動単位活動特性と筋力トレーニングの適応の関連は不明である。

## 7. 運動単位活動を変化させる介入手段と筋力トレーニング

いくつかの介入は運動単位活動を変化させる。例えば、筋力発揮における強度の増加は動員閾値が高い運動単位を動員し、発火頻度を増加させる(Miller et al. 2020)。また、筋力発揮の反復や継続的な筋力発揮は、疲労を引き起こし運動単位の動員閾値を低下させ(Contessa et al. 2016; Muddle et al. 2018)、発火頻度を増加(Contessa et al. 2016; Muddle et al. 2018)または減少させる(McManus et al. 2015; Rubinstein and Kamen 2005; Vila-Cha et al. 2012)。したがって、筋力トレーニング中に反復回数を重ねることで、トレーニング初期

には動員できなかった動員閾値の高い運動単位が動員されることが考えられる。しかし、こうした効果は、強度の増加と比較すると限定的であることが報告されている(Miller et al. 2020)。

疼痛などの侵害刺激も、運動単位活動を変化させる(Farina et al. 2004; Farina et al. 2005; Sohn et al. 2000; Martinez-Valdes et al. 2020)。実験的疼痛は、動員閾値が低い運動単位の発火頻度を低下させる(Farina et al. 2004; Farina et al. 2005; Sohn et al. 2000; Martinez-Valdes et al. 2020)。侵害需要刺激は介在ニューロンの活動を変化させる可能性があり(Farina et al. 2005)、疼痛が運動単位の動員および脱動員閾値、発火頻度から算出される入出力ゲイン(運動神経細胞の機能的特性である持続的内向き電流を反映する指標)(Martinez-Valdes et al. 2018b; Boccia et al. 2019)を変化させる(Martinez-Valdes et al. 2020)。こうした疼痛が及ぼす中枢への影響は、運動単位の動員特性に影響を及ぼし(Tucker et al. 2009; Tucker and Hodges 2009)、動員閾値が高い運動単位の活動を賦活する(Martinez-Valdes et al. 2020)。また、全身振動刺激も運動単位活動を変化させる(Lecce et al. 2023; Pollock et al. 2012)。全身振動刺激は、動員閾値が高い運動単位の動員閾値を減少させる一方、動員閾値が低い運動単位の動員閾値を上昇させる(Pollock et al. 2012)。動員閾値が低い運動単位は単シナプス経路で構成され、動員閾値が高い運動単位は介在ニューロンを含む多シナプス経路で構成される(Romaiguere et al. 1991)。全身振動刺激による強直性振動反射は介在ニューロンに作用し、介在ニューロンの興奮性を高めるため(Romaiguere et al. 1991)、動員閾値の高い運動単

位活動を制御するシナプス入力が増加することが考えられる (Pollock et al. 2012)。他にも、血流制限も運動単位活動を変化させる (Fatela et al. 2019; Esen et al. 2022)。血流制限によって無機リン酸などの代謝産物の蓄積が引き起こす求心性フィードバックが増加し、シナプス入力が増加して、動員閾値が高い運動単位の活動を賦活される (Rossman et al. 2012; Taylor et al. 2016)。そして、全身振動刺激 (Delecluse et al. 2003) や血流制限 (Takarada et al. 2000) は、筋力トレーニングと組み合わせることで、筋力の増加を促進する。これらの結果は、運動単位活動を変化させる介入手段は、筋力トレーニングの適応を促進する可能性を示している。

動員閾値が高い運動単位は Type II 筋線維を含むことが考えられる (Masuda and De Luca 1991; Andreassen and Arendt-Nielsen 1987)。加齢による Type II 筋線維は萎縮が顕著であることから (Aagaard et al. 2010; Lexell and Taylor 1991; Lexell et al. 1988)、高強度の筋力トレーニングでは加齢による変化の著しい動員閾値が高い運動単位を動員することが考えられる。高強度の筋力トレーニングは、低・中強度の筋力トレーニングと比較してより高齢者の筋力を増大させる (Borde et al. 2015; Steib et al. 2010)。したがって、加齢による運動単位活動の変化を考慮すれば、高強度の筋力トレーニングは、高齢者にとって有用であることが考えられる。しかし、一部の高齢者にとっては、高強度の筋力トレーニングは実施が困難である可能性が報告されている (Liu and Latham 2010; Queiroz et al. 2013)。高齢者に対して筋力トレーニングを実施した研究 121 件を解析したレビュー論文では、高強度の筋力トレ

ーニングは、低中強度筋力トレーニングと比較してより頻繁に傷害などの有害事象が報告されていることを示している(Liu and Latham 2010)。したがって、高齢者の筋力トレーニングにおいて、動員閾値の高い運動単位を動員する強度以外の手段も検討されるべきであると考えられる。

先述した全身振動刺激や血流制限は、筋力トレーニングと組み合わせることで、高齢者の筋力の増加を促進することが示されている(Machado et al. 2010; Yasuda et al. 2015)。これらの結果は、高齢者の運動単位活動を変化させる介入手段が、効果的な筋力トレーニングとなりえる可能性を示している。しかしながら、これらの手法は特殊な機器や慎重な安全管理を必要とするため、簡便な手法によって運動単位活動特性を変化させる介入手段についても検討されるべきである。

近年、特定の食品成分の摂取が運動単位活動を変化させることが報告されている(Watanabe and Holobar 2021; Watanabe et al. 2018a; Watanabe et al. 2020b; Esen et al. 2022)。アジアサルコペニアワーキンググループも栄養摂取と運動を組み合わせることを推奨していることから(Chen et al. 2020)、栄養摂取を筋力トレーニングなどの運動と組み合わせることは一般的であることが考えられる。

#### 8. 特定の薬品成分や食品成分の摂取が運動単位活動に及ぼす影響

近年、神経伝達物質の放出を変化させる薬品成分や食品成分の経口摂取は運動単位活動

を変化させることが報告されている。セロトニンは神経伝達物質の一つであり、運動神経細胞に存在するセロトニン受容体（5-HT<sub>2</sub>）と結合することで、シナプス入力が行われる（Perrier and Delgado-Lezama 2005）。先行研究は、セロトニン受容体と高い親和性を有するシプロヘプタジンを経口摂取することで、運動単位の発火頻度が低下すること（Goodlich et al. 2024; Goodlich et al. 2022）、また、セロトニン利用能を高めるパロキセチンの経口摂取は、筋力発揮時の運動皮質の興奮性を高めることを報告している（Loubinoux et al. 2002; Henderson et al. 2022）。他にも、神経伝達物質であるノルエピネフリンは受容体と結合することで、シナプス入力を実行することが知られており（Abercrombie and Jacobs 1987）、ノルエピネフリンの放出を促進するアンフェタミンを経口摂取することで、運動神経細胞の機能的特性である持続的内向き電流が増加することが報告されている（Udina et al. 2010）。これらの結果は、神経伝達物質の放出を促進する食品成分の経口摂取が運動単位活動を変化させる可能性を示唆している。

カフェインやケルセチンの摂取は、運動パフォーマンスを変化させることが報告されており、その生理学的経路として、中枢に作用し運動単位活動を変化させる作用が挙げられている（Pickering and Grgic 2019; Bazzucchi et al. 2011; Graham 2001; Bazzucchi et al. 2019; Watanabe and Holobar 2021）。カフェインやケルセチンはアデノシン受容体と高い親和性を有することが報告されている（Alexander 2006）。大脳皮質や線条体を中心に存在するアデノシン受容体はアデノシンと結合することで、アセチルコリンやドーパミンなどの神経伝達

物質の放出を抑制する(Olah and Stiles 2000)。カフェインやケルセチンは、アデノシンと類似した構造を有するため、アデノシン受容体と結合することで、アデノシンとアデノシン受容体の結合を阻害し、神経伝達物質の放出を促進する(Alexander 2006)。先行研究は、カフェインの投与はマウスの脳内のシナプス入力を促進したが、事前に薬剤投与によってアデノシン受容体を除去したマウスにおいては、カフェインによるシナプス伝達の促進が鈍化したことを報告している(Lopes et al. 2019)。これらの結果は、カフェインの摂取がアデノシン受容体を介して、シナプス入力を促進することを示している(Lopes et al. 2019)。運動単位の発火はこうしたシナプス入力によって制御されていることから(Burke 1968; Enoka 1995)、カフェインやケルセチンの摂取は運動単位活動を変化させることが考えられる(Pickering and Grgic 2019; Bazzucchi et al. 2011; Graham 2001; Bazzucchi et al. 2019; Watanabe and Holobar 2021)。

### 3章 検証すべき点と研究課題

以上の文献研究から、前述の(1) 高齢者の運動単位活動特性と筋力トレーニングの適応の関連、(2) 高齢者の筋力トレーニング中の運動単位活動特性、(3) 高齢者の筋力トレーニング中の運動単位活動特性に応じた特定の食品成分の摂取が筋力トレーニングの適応に及ぼす影響について検証するために5つの研究課題および7つの実験を設定した。

#### 研究課題 1. 高齢者の運動単位活動の特性と筋力トレーニングの適応の関連

高齢者において筋力トレーニング前の運動単位活動の特性と筋力トレーニングによる適応の関連を明らかにすることを目的とする（実験1）。関連がある場合、高齢者の筋力トレーニングを設計するにあたって運動単位活動特性に着目する意義があることが示される。

#### 研究課題 2. 高齢者の筋力トレーニング中の運動単位活動特性

高齢者の筋力トレーニングによる神経筋系の反応および高齢者の筋力トレーニング中の運動単位活動の特性を明らかにすることを目的とする（実験2）。高齢者が筋力トレーニング中に特異的な運動単位活動特性を有している場合、それに応じた介入手段が、有効な筋力トレーニングになり得ることが考えられる。

### 研究課題 3. 特定の食品成分の摂取が若齢者の運動単位活動に与える影響

血流制限や全身振動刺激が筋力トレーニングの適応を促進すること、運動単位活動を変化させる。しかし、これらの手法は慎重な安全管理や特別な機器が必要となる。先述の通り、特定の食品成分の摂取は運動単位活動を変化させることが考えられるため、特定の食品成分の摂取は筋力トレーニングの適応を変化させることが考えられる。今後、高齢者に限らず他の対象者の運動単位活動特性に応じた特定の食品成分の摂取を、筋力トレーニングに応用するにあたっては、若齢者で基盤的知見を構築することは、トレーニング科学や健康科学に重要な知見を提供するだろう。そこで、本研究課題では以下の3つの実験を実施した。実験3は、カフェインまたはケルセチンの単回摂取が単回の筋力トレーニング前後の運動単位活動に及ぼす影響を明らかにすることを目的とする（実験3）。先行研究では、カフェインの摂取は下肢の最大筋力を増加させるが、上肢の最大筋力は増加させないことが報告されていることから(Warren et al. 2010)、ケルセチンの摂取においても対象とする筋に依存した運動単位活動に対する影響が生じる可能性がある。そこで、実験4では、ケルセチンの摂取が、上腕二頭筋の運動単位の動員閾値に及ぼす影響を検証した（実験4）。また、市販されている1回摂取分の食品や飲料に含まれるようなケルセチンの容量は先行研究と比較すると低容量であることが考えられるが、継続的なケルセチンの摂取は、体内のケルセチン濃度を十分に高めることが考えられる。そこで実験5では、7日間

の継続的な低用量ケルセチンの摂取が若齢者の筋力トレーニング前後の運動単位活動に及ぼす影響を検証する（実験5）。

研究課題4. ケルセチンの摂取が高齢者における筋力トレーニング中の運動単位活動特性に与える影響

ケルセチンの摂取が高齢者の筋力トレーニング中の運動単位活動特性に及ぼす影響を明らかにする（実験6）。ケルセチンの摂取により、筋力トレーニング中の高齢者の運動単位活動が変化する場合、ケルセチンの摂取が高齢者の筋力トレーニングの適応を変化させる可能性がある。

研究課題5. ケルセチンの摂取が高齢者の筋力トレーニングの適応に与える影響

ケルセチンの摂取が、高齢者の筋力トレーニングによる運動単位活動および筋力の適応に及ぼす影響を検証した。ケルセチンの摂取が、高齢者の筋力トレーニングによる筋力の増加を促進した場合、高齢者の筋力トレーニング中の特異的な運動単位活動を変化させる食品成分の摂取は、高齢者の筋力トレーニングにとって有用な手段になり得る（実験7）。

## 4章 高齢者の運動単位活動の特性と筋力トレーニングの適応の関連（実験1）

### 1. 目的

加齢による筋力の低下を予防するにあたって、筋力トレーニングが有用であることは広く認識されている(Bickel et al. 2011; Hunter et al. 2004; Hunter et al. 2001; Vechin et al. 2015)。しかし、筋力トレーニングによる筋力の増加には大きな個人差があることが報告されている(Hubal et al. 2005)。筋力トレーニングによる適応には、対象者に内在する特性が関連している可能性がある。高齢者の筋力トレーニングによる適応と対象者の特性が関連する場合、特性を変化させることで、筋力の適応が変化することが考えられる。

神経筋系の特性は、筋力トレーニングによる生理学的適応と関連する可能性がある。高齢者は筋力トレーニングに伴う筋力の増加において、神経学的要因の適応の貢献が大きいことが知られている(Moritani and deVries 1980)。また、高齢者と若齢者がそれぞれ同様の筋力トレーニングを実施した場合、両群ともに最大筋力の増加は同程度であったものの、若齢群では筋量の増加、高齢群では神経学的要因の適応が顕著であったことが報告されている(Walker and Hakkinen 2014)。また、高齢者では、動員閾値に基づいた運動単位活動の階層性が、筋力トレーニングの実施によって大きくなるが(Watanabe et al. 2020a)、若齢者では、筋力トレーニングの前後で動員閾値に基づいた運動単位活動の階層性は変化しなかった(Watanabe et al. 2021)。つまり、高齢者と若齢者では、筋力トレーニングに伴う運動単位活動の適応が異なる。

筋力トレーニングにおける生理学的適応の違いは、高齢者間でも存在する。一般に、高齢者は筋力トレーニングによって筋力は増加し、若齢者と比べて限定的であるが筋量も増加する(Hunter et al. 2004)。一方で、サルコペニア高齢者は、筋力トレーニングによって筋力は増加するものの、筋量は増加しないことが報告されている(Chen et al. 2021)。また他の先行研究は、サルコペニア高齢者は非サルコペニア高齢者と比べて、筋力トレーニングによる筋力の増加が大きいが、筋量の増加は非サルコペニア群でより増加したことを示している(Negaresh et al. 2019)。

若齢者と高齢者では、運動単位活動特性が異なる(Watanabe et al. 2016)。また、先行研究では、筋量が小さい高齢者（プレサルコペニア高齢者）と健常高齢者では、運動単位活動特性が異なることが示されている(Hirono et al. 2024a)。これらの結果は、筋力トレーニングの適応が異なる集団では、それぞれ異なる運動単位活動特性を有していることを示しており、運動単位活動特性がその後の筋力トレーニングの適応と関連している可能性を示している。

そこで本実験では、高齢者において筋力トレーニング前の運動単位活動の特性と筋力トレーニングによる適応の関連を明らかにすることを目的とした。運動単位活動特性は筋力トレーニングの適応と関連することを本実験の仮説とした。

## 2. 方法

### 2-1. 研究参加者

筋力トレーニングの習慣のない 17 名の高齢者（男性 10 名、女性 7 名、年齢:  $73 \pm 4$  歳、身長:  $164.9 \pm 6.3$ cm）が本実験に参加した。実験に先立って、すべての参加者は、本実験の内容及び危険性等の説明を受け、書面による参加の同意を得た。本実験はヘルシンキ宣言の原則に従い、中京大学における人を対象とする研究に関する倫理審査委員会(承認番号: 2022-004)の承認を得て行われた。参加者は、測定の前 24 時間前から高強度の運動やカフェインを多く含む飲食物の摂取を控えるように指示され、実験の当日に口頭で確認された。なお、本実験は、本博士論文における実験 7 の一部参加者のデータを利用し、追加解析を実施している。

### 2-2. 実験概要

本実験は、6 週間の筋力トレーニング、その前後の測定（PRE、POST）で構成されており、参加者は事前に測定の馴化試行を実施した。PRE および POST は、筋力トレーニングから 7~10 日間の間隔をあけて実施した。

参加者は、筋力計を受け取り、自宅で筋力トレーニングを実施した。参加者は椅子に座り、股関節および膝関節角度を内角 90 度に設定し、右腓骨外果と水平になるように椅子に筋力計を固定した（図 6）。セット間休息を 120 秒設けながら、左右の脚を対象にそれぞれ片脚ずつ等尺性膝関節伸展運動を 10 回 3 セット実施した。強度は PRE で測定された最大随意

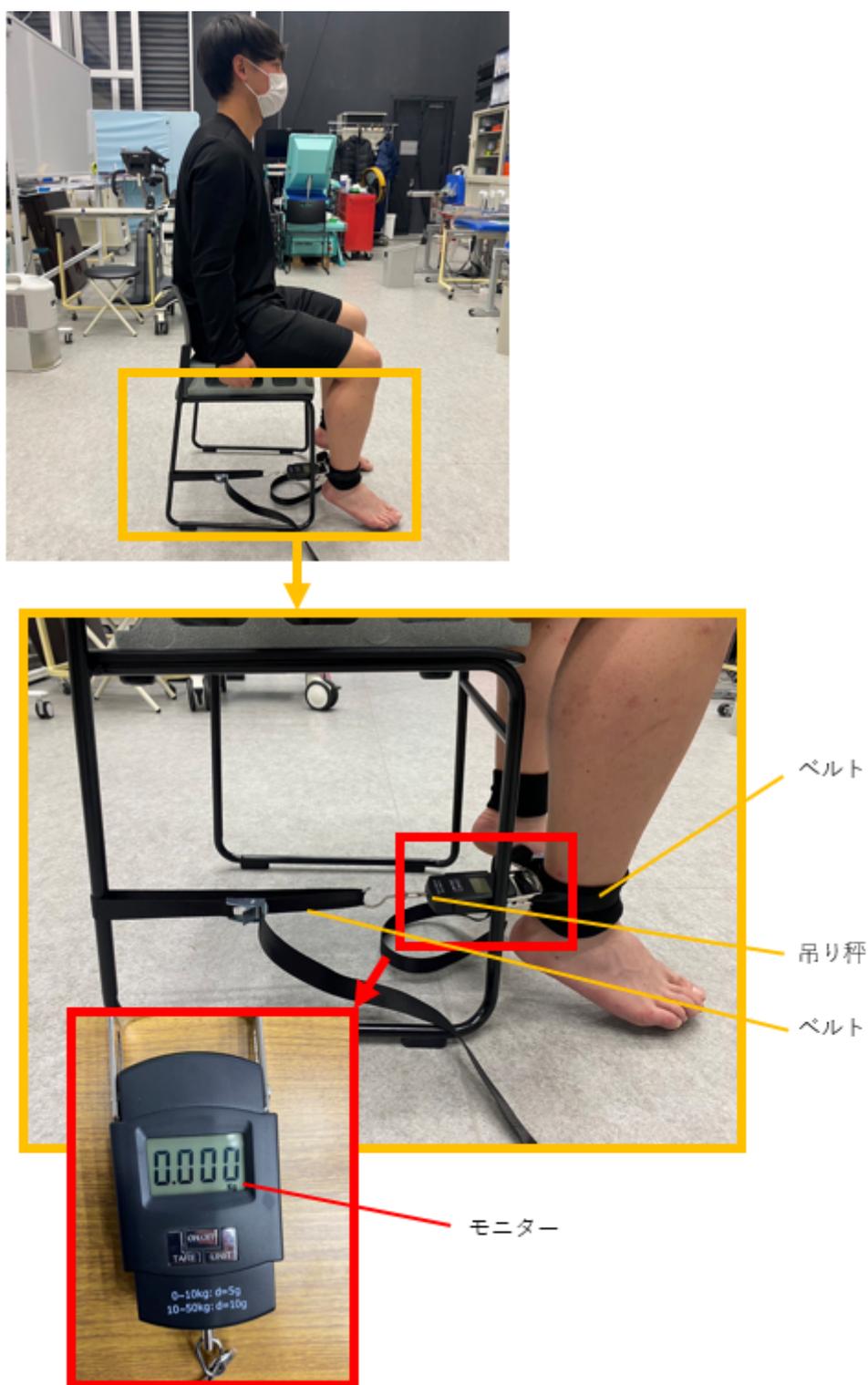


図6 筋力トレーニングの実施風景（実験1）

椅子に筋力計を取り付けて、等尺性膝伸展筋力トレーニングを実施した。

筋力 (Maximal voluntary contraction、以降 MVC と記す) の 60% と定義し、5 秒間の休息と 5 秒間の筋力発揮が交互に実施された。参加者の発揮筋力は筋力計からモニターに視覚的にフィードバックされた (図 6)。筋力計は吊り秤 (GAMBARU SHOP, 福島, 日本) とベルトで作成された。参加者は事前にボイスレコーダーを受け取り、筋力発揮時間および休息時間をボイスレコーダーに録音された音声に則って、トレーニングを実施し、トレーニングの実施状況を手帳に記入した。

PRE および POST では、身長と体重を測定後、股関節および膝関節角度を内角 90 度に設定し、着座した。10MHz のリニアアレイ超音波プローブを備えた超音波診断装置 (LOGIQ e Premium, GE Healthcare) を用いて、右脚の外側広筋および中間広筋の超音波画像を撮影した (図 7)。測定位置は大転子と膝蓋骨の外側上顆の midpoint とした。プローブの圧力を最小限に抑え、大腿骨表面が最も明るくなるようにプローブの角度を調整しながら、2 つの縦断画像を取得した。筋厚は、2 つの縦断画像から脂肪組織と外側広筋、および大腿骨と中間広筋の境界の距離の平均値として算出した。参加者はその後、膝伸展筋力測定器 (竹井機器工業, 新潟, 日本) に着座し、股関節と膝関節の角度を内角 90 度とし、右足首に力センサー (共和電業, 愛知, 日本) がベルトを用いて固定された (図 8)。測定された発揮筋力は、膝関節中心から力センサーまでの鉛直距離をモーメントアームとするトルクに換算された。高密度表面筋電図電極を右大腿部に貼付し、測定を実施した。MVC 測定に先立って、ウォーミングアップとして最大努力の 50% および 80% で等尺性膝関節伸展筋力発揮を実施した。

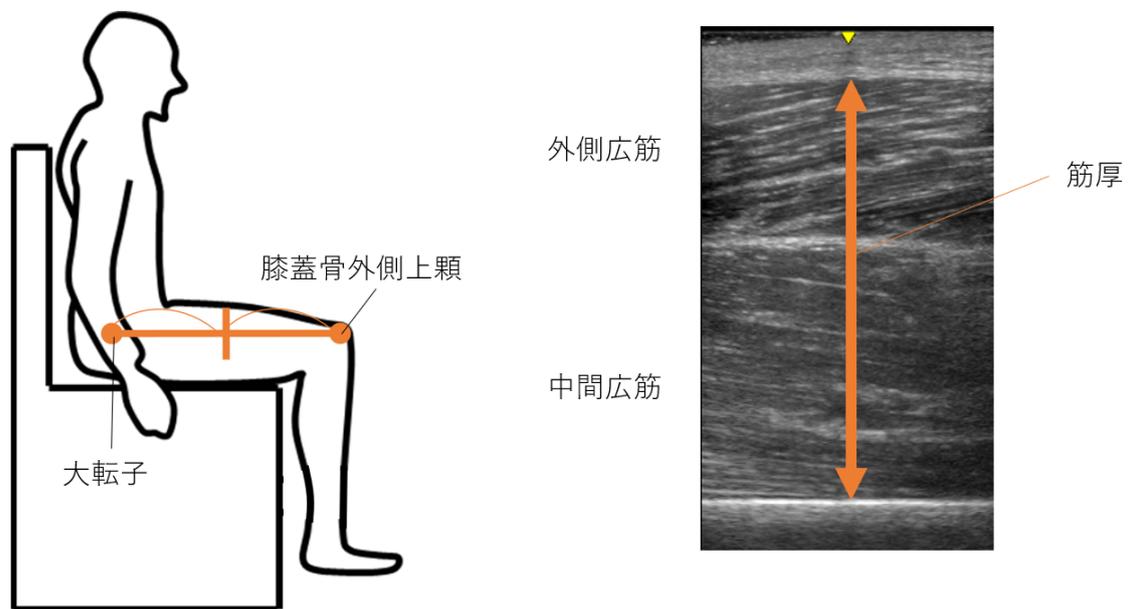


図7 超音波画像診断法を用いた筋厚の測定（実験1）

測定位置は大転子と膝蓋骨の外側上顆の midpoint とした。外側広筋および中間広筋の厚さの合計を各参加者の筋厚とした。



力センサー

図8 等尺性膝伸展筋力の測定風景（実験1）

参加者は、膝伸展筋力測定器に着座し、股関節と膝関節の角度を内角90度、力センサーは腓骨外果と水平になるようにベルトを用いて固定された。測定された発揮筋力は、その後膝関節中心から力センサーまでの鉛直距離をモーメントアームとするトルクに換算された。

MVC は 2 回測定を実施し、5 %以上増加した場合は、再度測定を行い、最高値を MVC とした。その後、運動単位活動特性として、70%MVC 漸増筋力発揮課題を実施し、高密度表面筋電図を取得した。測定を通じて、最大下筋力発揮中に要求された筋力の目標値および実際に発揮した筋力は、参加者の目の前に設置されたモニターを通じて視覚的にフィードバックされた (図 9)。最大下筋力発揮における目標値はすべて PRE 時の MVC に基づいて決定された。

参加者は日常的な食事および身体活動量を推定するために、2 つの質問紙調査を実施した。厚生労働省認定の管理栄養士の管理の下、簡易型自記式食事歴法質問票 (Brief self-administered diet-history questionnaire、以降 BDHQ と記す) を用いて、エネルギー摂取量、炭水化物、タンパク質、脂肪の摂取量を定量的に評価した (Sakata et al. 2015)。これらの値は、各参加者の体重によって正規化されて、筋力トレーニング期間中の栄養摂取状況を推定した。また、筋力トレーニング期間中の各参加者の身体活動量レベルは、International Physical Activity Questionnaire short version (以降 IPAQ と記す) により評価した (Ishikawa-Takata et al. 2008) (図 10)。IPAQ は、活発な活動および中程度の活動に費やした時間、および過去 1 週間の歩行時間を MET-分単位で推定した (van Poppel et al. 2010)。参加者は、IPAQ で推定される運動習慣を基準に、ガイドラインに基づいて身体活動量の高い、中程度、低いグループに分類された (Craig et al. 2003)。

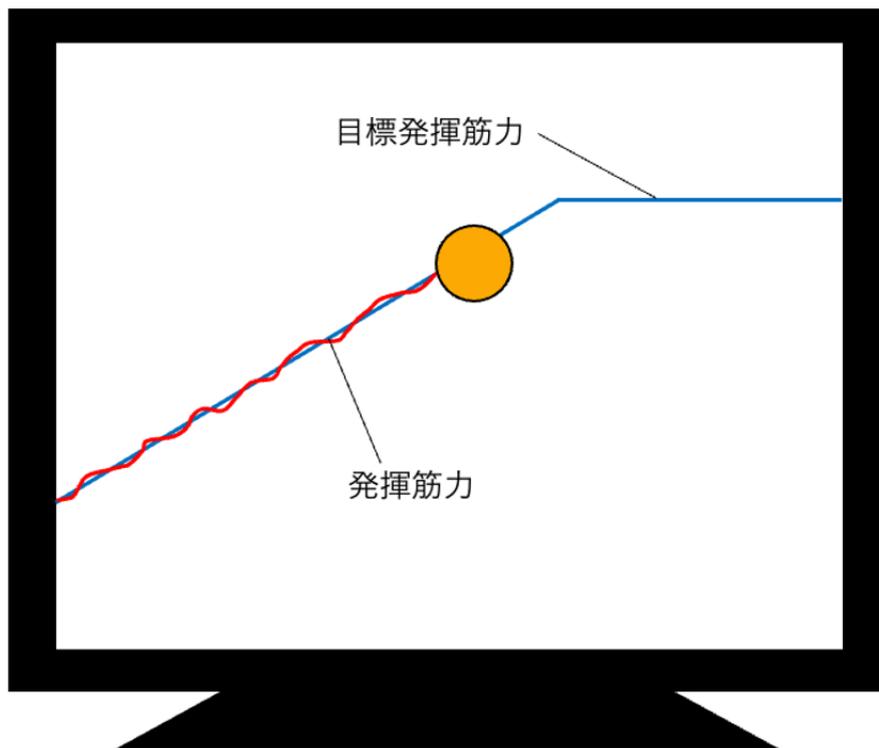


図9 筋力発揮課題中のフィードバック画面のモデル図（実験1）

発揮した筋力は赤色、目標発揮筋力は水色の線で示される。参加者は、水色の線を赤色の線でなぞるように指示された。

御名前 \_\_\_\_\_ 裏面の説明を読んでからお答えください

質問 1a 平均的な 1 週間では、強い身体活動（重い荷物の運搬、自転車で坂道を上ること、ジョギング、テニスのシングルスなど）を行う日は何日ありますか？

- 週 \_\_\_\_\_ 日  
 ない（→質問 2a へ）

質問 1b 強い身体活動を行う日は、通常、1 日合計してどのくらいの時間そのような活動を行いますか？

1 日 \_\_\_\_\_ 時間 \_\_\_\_\_ 分

質問 2a 平均的な 1 週間では、**中等度の**身体活動（軽い荷物の運搬、子供との鬼ごっこ、ゆっくり泳ぐこと、テニスのダブルス、カートを使わないゴルフなど）を行う日は何日ありますか？**歩行やウォーキングは含めないで**お答え下さい。

- 週 \_\_\_\_\_ 日  
 ない（→質問 3a へ）

質問 2b 中等度の身体活動を行う日には、通常、1 日合計してどのくらいの時間そのような活動を行いますか？

1 日 \_\_\_\_\_ 時間 \_\_\_\_\_ 分

質問 3a 平均的な 1 週間では、10 分間以上続けて**歩く**ことは何日ありますか？ここで、**歩く**とは仕事や日常生活で歩くこと、ある場所からある場所へ移動すること、あるいは趣味や運動としてのウォーキング、散歩など、全てを含みます。

- 週 \_\_\_\_\_ 日  
 ない（→質問 3a へ）

質問 3b そのような日には、通常、1 日合計してどのくらいの時間歩きますか？

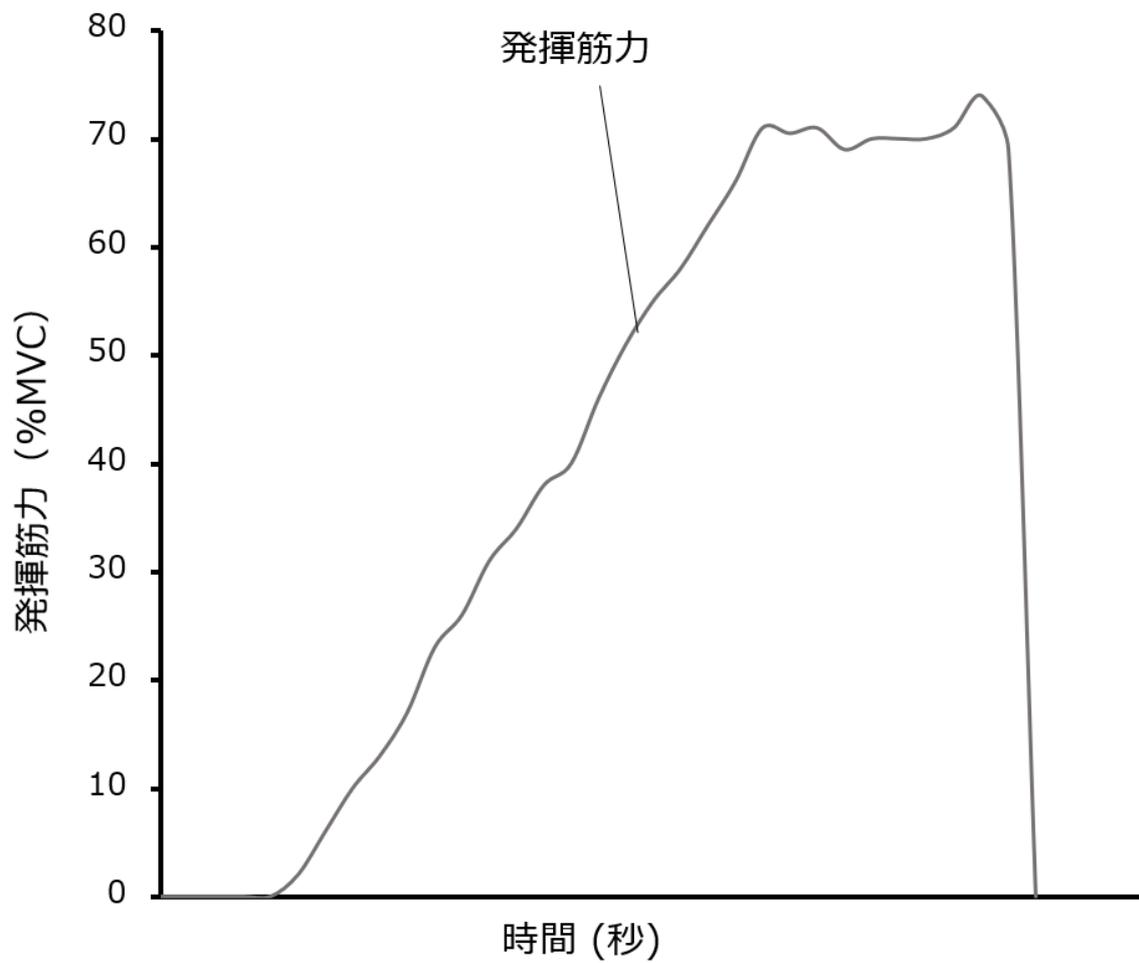
1 日 \_\_\_\_\_ 時間 \_\_\_\_\_ 分

質問 4 最後の質問は、毎日座ったり寝転んだりして過ごしている時間（工作中、自宅で、勉強中、余暇時間など）についてです。すなわち、机に向かったり、友人とおしゃべりをしたり、読書をしたり、座ったり、寝転んでテレビを見たり、といった全ての時間を含みます。なお、睡眠時間は**含めないで**下さい。

平日には、通常、1 日合計してどのくらいの時間座ったり寝転んだりして過ごしますか？

1 日 \_\_\_\_\_ 時間 \_\_\_\_\_ 分

図 10 IPAQ（International Physical Activity Questionnaire short version）の質問紙（実験 1）



### 2-3. 高密度表面筋電図

運動単位活動は、高密度表面筋電図法および CKC 法によって測定された。70%MVC 漸増筋力発揮課題は、14 秒間かけて徐々に 70%MVC を発揮し、70%MVC で 10 秒間の筋力発揮を行った (図 11)。高密度表面筋電図は、直径 1mm、電極間距離 8mm の電極 64 個が設置されたマトリックス電極 (GR08MM1305, OT Bioelettronica, Turin, Italy) を用いて、外側広筋から記録された。電極は 13 列 5 行に配置され、左下の隅の電極が 1 つ欠けていた (図 12)。マトリックス電極の中心は大転子と膝蓋骨の外側上顆の midpoint とした (図 13)。リファレンス電極としてベルト型電極 (WS2, OT Bioelettronica, Turin, Italy) を脛骨近位部に設置した。筋電図信号は、2000Hz で計測し、256 倍に増幅された。その後、計測された信号に対して 10-500Hz の範囲で帯域通過濾波を適用し、16 ビットアナログ/デジタル変換器 (Sessantaquattro, OT Bioelettronica, Torino, Italy) でデジタル形式に変換した。

得られた高密度表面筋電図から、DEMUSE ソフトウェア (Holobar and Zazula 2007) の CKC 法を用いて、各運動単位の発火タイミングが検出された。随意筋力発揮中、複数の運動単位の活動電位は、重なり合うことで形成された相互干渉波形に由来した表面筋電図として皮膚表面から計測される。2 次元平面上に多く配置された電極 (本実験では 64 個) から、複数の表面筋電図を取得することで、各運動単位において、神経筋接合部から筋線維末端方向に向けた活動電位の伝播を含む時空間的信号が取得される。取得された高密度表面

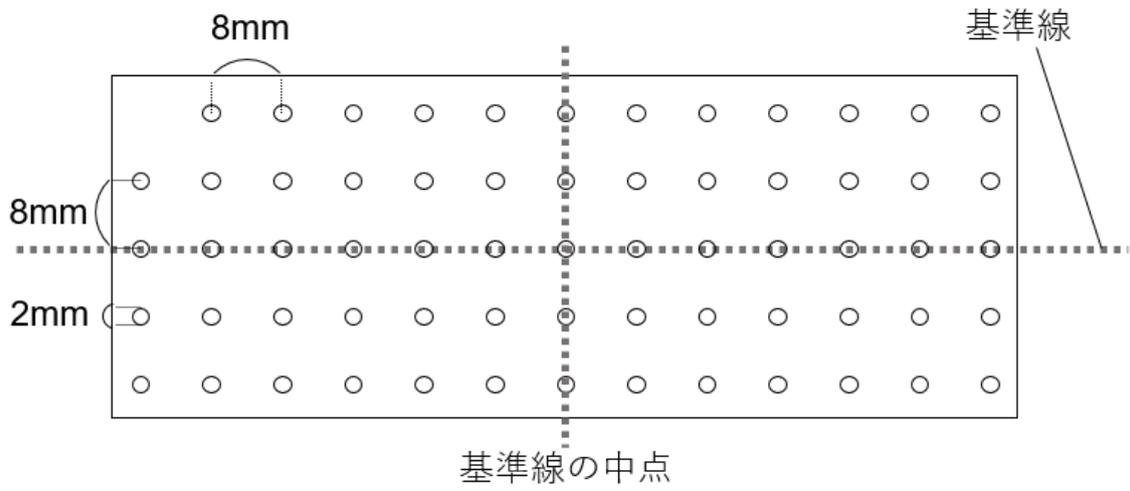


図 12 マトリックス電極のモデル図 (実験 1)

高密度表面筋電図は、直径 1mm、電極間距離 8mm の電極 64 個が設置されたマトリックス電極を用いて、外側広筋から記録された。

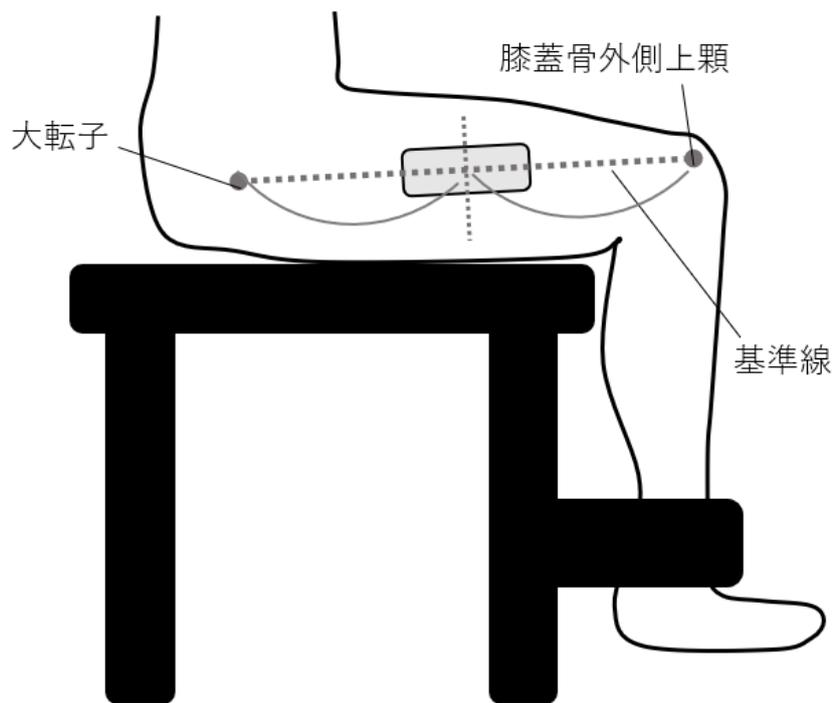


図 13 高密度表面筋電図電極の貼付位置（実験 1）

高密度表面筋電図電極の中心は大転子と膝蓋骨の外側上顆の midpoint とした。

筋電図はブラインド信号源分離と呼ばれる混合信号をもとに信号源に分離する信号処理技術を用いて、各運動単位の活動波形を推定し、各運動単位の発火タイミングを評価した (Holobar et al. 2014; Holobar and Zazula 2004, 2007)。

運動単位活動を表す各種指標の算出方法を図 14 に示す。漸増筋力発揮課題中に運動単位が最初に発火した時の筋力を運動単位の動員閾値、62.5%MVC から 67.5%MVC 発揮中の運動単位のスパイク間隔から、運動単位の発火頻度が算出され、平均値を各運動単位の発火頻度とした。参加者から検出された複数の運動単位は、参加者ごとに横軸に動員閾値、縦軸に発火頻度として回帰直線が算出された。回帰直線の傾きを (MU-s)、y 切片を (MU-i) とし、各参加者の運動単位活動特性の指標とした。これら指標の信頼性を高めるために、5 つ以上の運動単位が検出された参加者のみを解析の対象とした (Hirono et al. 2024a; Okudaira et al. 2023)。

#### 2-4. 統計解析

結果は平均値±標準偏差で報告する。各指標における PRE から POST の変化として、MVC、筋厚、MU-i は  $(\text{POST}-\text{PRE}) / \text{PRE}\%$ 、MU-s は POST-PRE として算出された。データの正規性は Shapiro-Wilk 検定で評価し、すべての変数において正規性が認められた。PRE と POST 間の差は、対応のある t 検定によって分析された。性差について検討するために、2 要因 (トレーニング前後および性別) の混合線形モデル反復測定分散分析を実施した。PRE での各指標の値および PRE から POST にかけての変化の関連は、Pearson 積率相

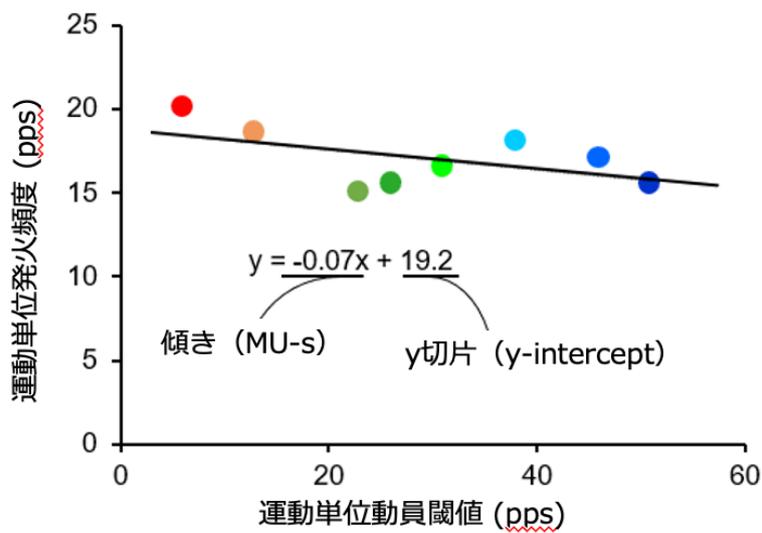
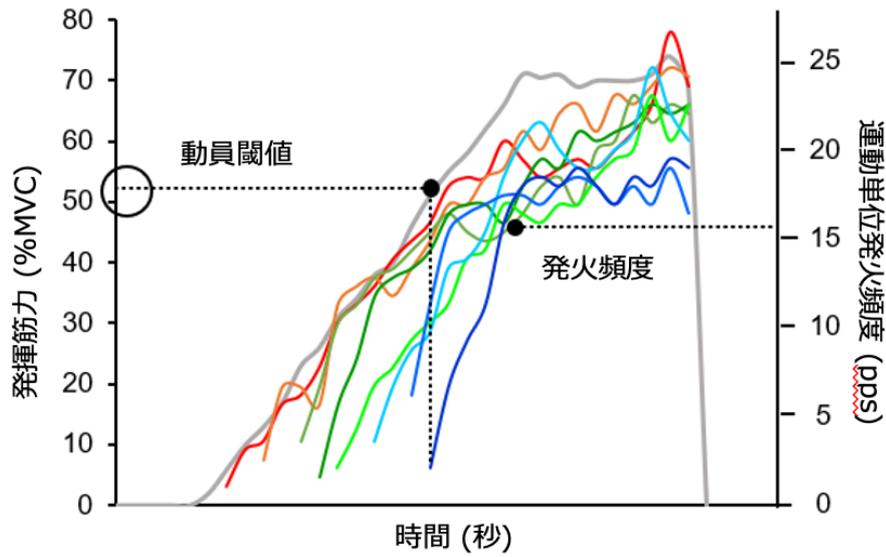


図 14 参加者における運動単位活動特性に関するデータ例（実験 1）

左図において、色のついた線は各運動単位の発火頻度、灰色の線は発揮筋力を示す。右図において、色のついた点は各運動単位の発火頻度および動員閾値、黒色の線は回帰直線を示す。回帰直線から算出される傾きと y 切片を指標として用いられた。

関分析を用いて検討した。また、性差の影響を検証するために、男性および女性それぞれにおいて PRE での各指標の値および PRE から POST にかけての変化の関連は、Pearson 積率相関分析を実施した。筋力トレーニングによる動員閾値の低いまたは高い運動単位への影響を検証するため、0%から 20%MVC の動員閾値を有する運動単位と 40%から 60%の動員閾値を有する運動単位の発火頻度を算出し、動員閾値および筋力トレーニング前後を要因とした混合線形モデル 2 要因分散分析を用いて評価した。交互作用を認めた場合には、筋力トレーニング前後の要因において単純主効果の検定を行った。統計分析は SPSS version 21.0 (日本アイ・ビー・エム, 東京, 日本) を使用した。

### 3. 結果

5名の男性および7名の女性が筋力トレーニングを完了した。2名はスケジュールの都合および個人的な理由により除外され、1名は5個以上の運動単位を検出することができなかつたため、除外された。表1は参加者の特性、身体活動量、栄養摂取状況を示している(表1)。参加者のうち、4名は身体活動量が高いグループ、6名は身体活動量が中程度のグループ、2名は身体活動量が低いグループに分類された。全参加者から取得された運動単位は合計120個であった。

表2はPREの神経筋特性、栄養摂取状況、身体活動量の相関を示している。PREの筋厚は運動単位活動特性と有意な相関は認められなかった ( $p > 0.05$ )。PREのMVCとエネルギー

表1 参加者 (n=12) 特性 (実験1)

	平均値 ± 標準偏差
身長 [cm]	159.0 ± 6.8
体重 [kg]	54.0 ± 5.9
身体活動量 [METs-m/week]	3700 ± 2383
エネルギー摂取量 [kcal/day/kg]	33.2 ± 6.5
タンパク質摂取量 [g/day/kg]	1.4 ± 0.3
脂質摂取量 [g/day/kg]	1.1 ± 0.2
炭水化物摂取量 [g/day/kg]	3.8 ± 1.1
平均値 ± 標準偏差	

表2 トレーニング前の神経筋特性、栄養摂取状況、身体活動量のピアソン積率相関係数 (n=12) (実験1)

	筋厚[cm]	MU-intercept [pps]	MU-slope [pps/%MV C]	身体活動量 [METs-m/week]	エネルギー摂取量 [kcal / day / kg]	タンパク質摂取量 [g / day / kg]	脂質摂取量 [g / day / kg]	炭水化物摂取量 [g / day / kg]	年齢
最大随意筋力 [Nm]	n.s. (p = 0.103)	n.s. (p = 0.214)	n.s. (p = 0.161)	n.s. (p = 0.799)	<b>r = 0.581</b> <b>p = 0.048</b>	n.s. (p = 0.387)	n.s. (p = 0.232)	n.s. (p = 0.081)	n.s. (p = 0.110)
筋厚 [cm]	-	n.s. (p = 0.292)	n.s. (p = 0.663)	n.s. (p = 0.891)	n.s. (p = 0.234)	n.s. (p = 0.414)	n.s. (p = 0.057)	n.s. (p = 0.142)	n.s. (p = 0.333)
MU-intercept [pps]	n.s. (p = 0.292)	-	n.s. (p = 0.704)	n.s. (p = 0.349)	n.s. (p = 0.412)	n.s. (p = 0.435)	n.s. (p = 0.188)	n.s. (p = 0.988)	n.s. (p = 0.560)
MU-slope [pps/%MVC]	n.s. (p = 0.663)	n.s. (p = 0.704)	-	<b>r = -0.591</b> <b>p = 0.043</b>	n.s. (p = 0.767)	n.s. (p = 0.156)	n.s. (p = 0.767)	n.s. (p = 0.593)	n.s. (p = 0.571)

MU-intercept, 動員閾値と発火頻度から算出される回帰直線の y 切片; MU-slope, 動員閾値と発火頻度から算出される回帰直線の傾き; n.s., 有意ではない

表 3 神経筋特性の変化とトレーニング前の神経筋系特性、栄養摂取状況、身体活動量のピアソン積率相関係数 (n=12) (実験 1)

	最大随意筋力 [Nm]	筋厚 [cm]	MU-intercept [pps]	MU-slope [pps/%MVC]	身体活動量 [METs-m/week]	エネルギー摂取量 [kcal / day / kg]	タンパク質摂取量 [g / day / kg]	脂質摂取量 [g / day / kg]	炭水化物摂取量 [g / day / kg]
Δ 最大随意筋力 [%]	n.s. (p = 0.899)	n.s. (p = 0.688)	n.s. (p = 0.654)	<b>r = 0.624</b> <b>p = 0.017</b>	<b>r = -0.685</b> <b>p = 0.014</b>	n.s. (p = 0.122)	<b>r = 0.614</b> <b>p = 0.034</b>	n.s. (p = 0.466)	n.s. (p = 0.067)
Δ 筋厚 [%]	n.s. (p = 0.586)	n.s. (p = 0.712)	n.s. (p = 0.323)	n.s. (p = 0.689)	n.s. (p = 0.660)	n.s. (p = 0.217)	n.s. (p = 0.744)	n.s. (p = 0.520)	n.s. (p = 0.208)
Δ MU-intercept [%]	n.s. (p = 0.668)	n.s. (p = 0.976)	n.s. (p = 0.073)	n.s. (p = 0.631)	n.s. (p = 0.865)	n.s. (p = 0.657)	n.s. (p = 0.463)	n.s. (p = 0.673)	n.s. (p = 0.360)
Δ MU-slope [pps/%MVC]	n.s. (p = 0.627)	n.s. (p = 0.685)	n.s. (p = 0.859)	<b>r = -0.658</b> <b>p = 0.020</b>	n.s. (p = 0.140)	n.s. (p = 0.754)	n.s. (p = 0.276)	n.s. (p = 0.459)	n.s. (p = 0.639)

MU-intercept, 動員閾値と発火頻度から算出される回帰直線の y 切片; MU-slope, 動員閾値と発火頻度から算出される回帰直線の傾き; n.s., 有意ではない

ギー摂取量 ( $p = 0.048$ ,  $r = 0.581$ )、および PRE の MU-s と身体活動量には有意な相関があった ( $p = 0.043$ ,  $r = -0.591$ ) (表 2)。

図 15 は、PRE から POST にかけての MVC、筋厚、運動単位活動特性の変化を示している。PRE から POST にかけて MVC、筋厚は増加し、MU-s は有意に減少した (MVC:  $p = 0.008$ ,  $121.0 \pm 46.9$  から  $126.9 \pm 50.3$  Nm; 筋厚:  $p < 0.001$ ,  $4.06 \pm 0.56$  から  $4.22 \pm 0.58$  cm, MU-s:  $p = 0.046$ ,  $-0.034 \pm 0.032$  から  $-0.084 \pm 0.058$  pps/%MVC) (図 15)。MU-i は PRE と POST で有意な差はなかった ( $p = 0.062$ ,  $16.2 \pm 3.2 \sim 18.9 \pm 4.1$  pps) (図 15)。

表 3 は PRE から POST にかけての神経筋特性の変化および PRE の神経筋特性、栄養摂取状況、身体活動量の相関を示している (表 3)。MVC の変化は、PRE の MU-s ( $p = 0.017$ ,  $r = 0.624$ )、身体活動量 ( $p = 0.014$ ,  $r = -0.685$ )、タンパク質摂取量 ( $p = 0.034$ ,  $r = 0.614$ ) と有意な相関を示した。MVC の変化は、MU-s の変化と有意に相関していたが ( $p = 0.003$ ,  $r = -0.777$ )、筋厚 ( $p = 0.782$ ) および、MU-i ( $p = 0.138$ ) と有意な相関は見られなかった (表 3)。筋厚の変化は、MU-i ( $p = 0.082$ ) および MU-s ( $p = 0.386$ ) とは有意に相関しなかった (表 3)。

図 16 は PRE および POST の 0% から 20%MVC の動員閾値を有する運動単位と 40% から 60% の動員閾値を有する運動単位の発火頻度を示している。時間及び動員閾値の有意な交互作用 ( $F(1, 11) = 20.31$ ,  $p < 0.001$ ) が認められた (図 16)。単純主効果検定の結果、0% から 20%MVC の動員閾値を有する運動単位の発火頻度においては PRE と比較して、

POST で有意に小さかった ( $p=0.033$ )。また、40%から 60%の動員閾値を有する運動単位の発火頻度において、PRE と比較して、POST で有意に大きかった ( $p=0.010$ )。

性差の影響を検証するために、性別を要因とした検定を実施した。MVC、において、有意な交互作用（時間および性:  $F(1,10) = 1.411, p = 0.181$ ) はなかったが、有意な時間の主効果 ( $F(1,10) = 4.901, p = 0.008$ ) および性の主効果 ( $F(1,10) = 22.41, p < 0.001$ ) があった。筋厚において有意な交互作用（時間および性:  $F(1,10) = 1.890, p = 0.108$ ) はなかったが、有意な時間の主効果 ( $F(1,10) = 39.19, p < 0.001$ ) および性の主効果 ( $F(1,10) = 38.03, p < 0.001$ ) があった。MU-s において、有意な交互作用（時間および性:  $F(1,10) = 0.090, p = 0.880$ ) および性の主効果 ( $F(1,10) = 0.388, p = 0.644$ ) はなかったが、有意な時間の主効果があった ( $F(1,10) = 2.188, p = 0.046$ )。MU-i において、有意な交互作用（時間および性:  $F(1,10) = 0.421, p = 0.669$ )、性の主効果 ( $F(1,10) = 0.345, p = 0.721$ ) 時間の主効果 ( $F(1,10) = 1.890, p = 0.062$ ) はなかった。また、男性と女性それぞれにおいて、各指標の関連を検証した。男性および女性において、MVC の変化率は MU-s と有意に関連した（男性:  $p = 0.030, r = -0.648$ 、女性:  $p = 0.040, r = -0.590$ )。

#### 4. 考察

本実験は、筋厚および運動単位活動特性、また筋力トレーニングによる筋厚および運動単位活動特性の変化がそれぞれ独立した要因であることが明らかになった（表 2、3）。また本実験において、筋力トレーニングに伴う筋力の増加は運動単位活動特性や身体活動量、栄養

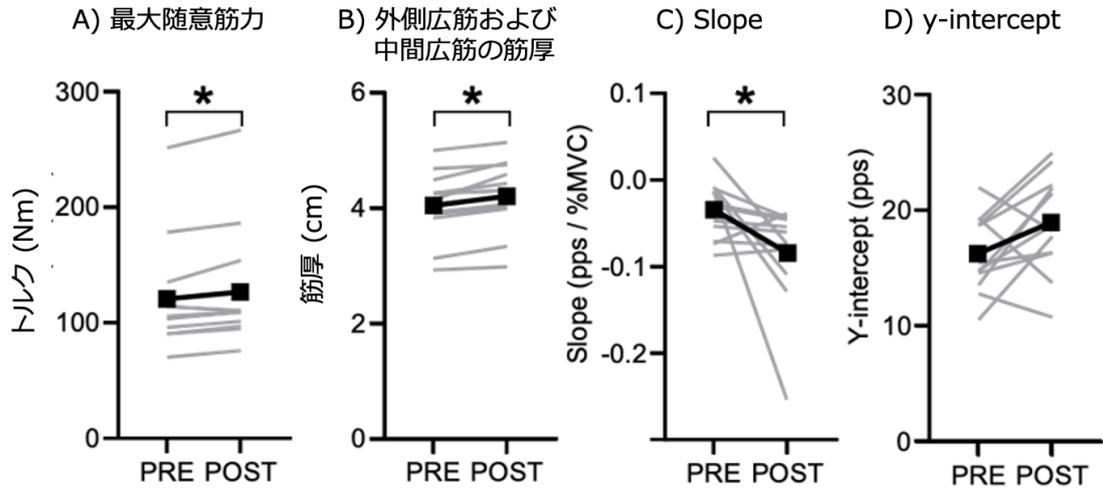


図 15 トレーニング前 (PRE) および後 (POST) の A) 最大随意筋力、B) 外側広筋および中間広筋の筋厚、運動単位の動員閾値と発火頻度から算出される回帰直線の C) 傾きと D) y 切片 (実験 1)。灰色の線は各参加者のデータ (n=12)、黒色の四角および線は平均値を示す。\*  $p < 0.05$

Slope, 動員閾値と発火頻度から算出される回帰直線の傾き y-intercept, 動員閾値と発火頻度から算出される回帰直線の y 切片

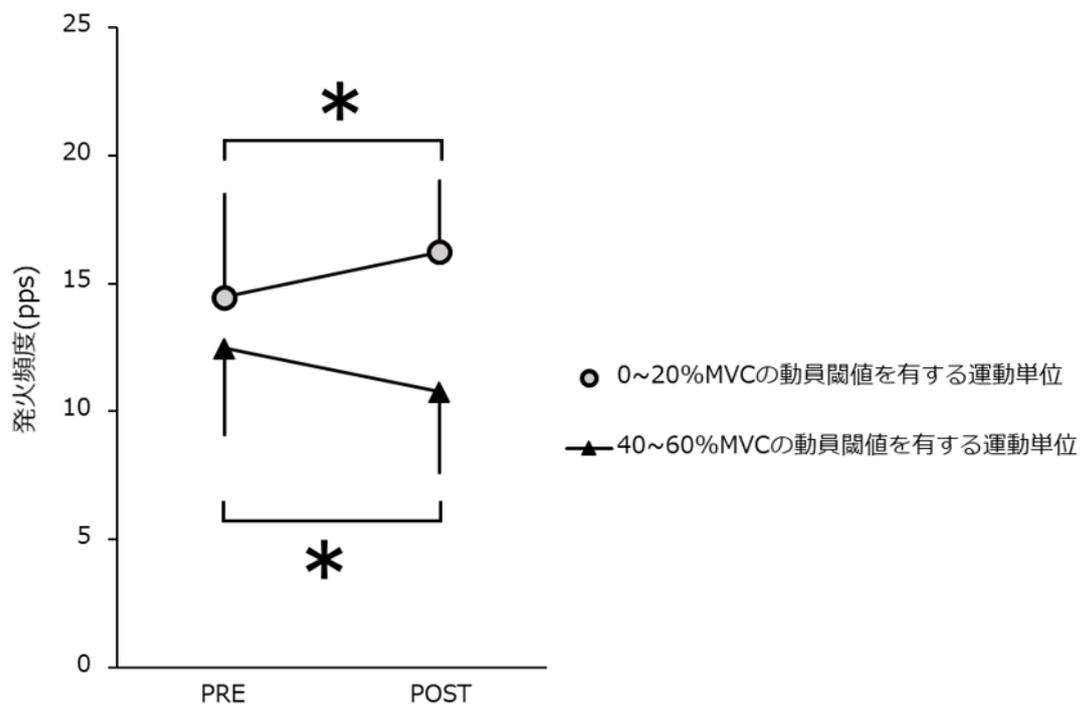


図 16 トレーニング前 (PRE) および後 (POST) の運動単位発火頻度 (実験 1)  
 灰色の丸または黒色の三角は、0 から 20%MVC の動員閾値を有する運動単位または 40% から 60%MVC の動員閾値を有する運動単位の発火頻度における各参加者の平均値 (n=12)  
 \*  $p < 0.05$

摂取状況と関連するが、筋厚とは相関しなかった（表 3）。これらの結果は、運動単位活動特性は筋力トレーニングによる筋力増加と関連することを示しており、本実験の仮説を支持した。

#### 4-1. 筋力トレーニング前

本実験では筋力トレーニング前の MU-s、MU-i、筋厚の間に有意な相関関係がないことが明らかになった（表 2）。これは運動単位活動特性および、筋量がそれぞれ独立した要因であることを示している。先行研究では、高齢者の筋力に対して筋量及び神経学的要因が寄与していることが報告されている (Roos et al. 1997; Kamen et al. 1995; Young et al. 1985, 1984; Overend et al. 1992; Watanabe et al. 2018b)。したがって、加齢による筋力の低下の要因となる筋量および運動単位活動特性をそれぞれ評価することは、高齢者の加齢またはトレーニングによる筋力の変化の原因を評価する上で重要であることが考えられる。

PRE では、MU-s は、身体活動量と有意な相関を示した（表 2）。最大下筋力発揮中において、動員閾値の低い運動単位は、動員閾値の高い運動単位のより高い発火頻度を示す (De Luca and Hostage 2010)。漸増的に筋力発揮を行うと各運動単位の発火頻度は階層構造を示し、この現象はオニオンスキン現象と呼ばれている (De Luca and Contessa 2015)。しかし、高齢者では、こうした動員閾値に基づいた運動単位活動の階層性は小さくなることが報告されている (Watanabe et al. 2020a)。オニオンスキン現象は、エネルギー効率よく低および中強度の筋力発揮を可能にする (De Luca and Contessa 2015)。加齢や運動習慣は、運動単

位の数や神経支配比などの運動単位の形態的特性や後過分極時間や持続的内向き電流などの運動単位の電気的特性を、動員閾値や運動神経細胞のサイズに基づいて変化させる (Hassan et al. 2021; Kuno 1984; Piotrkiewicz et al. 2007; Jones et al. 2022)。したがって、運動習慣が、運動単位の形態的・電気的特性を介して、動員閾値に基づいた運動単位活動の階層性と関連している可能性を示している。本実験では、日常的な身体活動量の低い高齢者ほど、動員閾値に基づいた運動単位活動の階層性が小さくなることが示され (表 2)、日常的な運動習慣が運動単位の効率的な活動特性と関連することが明らかになった。

#### 4-2. 筋力トレーニングによる適応

本実験において、筋力トレーニングによって筋力と筋厚は増加し、MU-s は負の方向に急峻になった (図 15)。加齢に伴う神経筋系の電気生理学的な変化、例えば後過分極時間の延長は、高齢者の運動単位活動特性を変化させる (Piotrkiewicz et al. 2007)。後過分極時間は再分極時間を構成することから、発火間隔に影響を及ぼすため、後過分極時間は運動単位の発火頻度と関連する (Christie and Kamen 2010)。高齢者は若齢者と比較して後過分極時間が長く (Piotrkiewicz et al. 2007)、高齢者の運動単位発火頻度は若齢者よりも低い (Watanabe et al. 2016)。先行研究では、2 週間の筋力トレーニングは高齢者の筋力と運動単位発火頻度を増加させて、後過分極時間を減少させることを報告している (Christie and Kamen 2010)。また、トレーニングの違いは動員閾値に基づいた運動単位の電気生理学的な特性を変化させる (Martinez-Valdes et al. 2018a)。本実験では、PRE から POST にかけて 0% から 20% MVC

の動員閾値を有する運動単位の発火頻度は減少したが、40%から60%の動員閾値を有する運動単位の発火頻度は増加した(図16)。つまり、本実験の筋力トレーニングによって相対的に動員閾値の低い運動単位の発火頻度は増加し、相対的に動員閾値の高い運動単位の発火頻度が減少したことを示している。したがって、本実験で観察された、筋力トレーニングによる動員閾値に基づく運動単位活動の階層性の変化は、動員閾値と関連する運動単位の発火頻度の変化によるものであり、後過脱分極時間の変化がそのメカニズムであることが考えられる。

MVCの変化は、MU-sの変化と関連していたが、筋厚の変化とは関連していなかった(表3)。一方で、MU-sおよび筋厚は筋力トレーニングによって変化していた(図15)。先行研究では、筋力トレーニングによる神経学的要因の指標である筋電図振幅値の変化の個人差は、筋量の変化の個人差以上に、筋力の変化の個人差と強く関連する要因であることが報告されている(Balshaw et al. 2017)。さらに高齢者は、筋力トレーニングによる神経学的要因の適応が大きい(Walker and Hakkinen 2014; Moritani and deVries 1980; Hirono et al. 2023)。本実験で観察された筋力トレーニングによる運動単位活動の動員閾値に基づいた階層性の増大は、先行研究(Watanabe et al. 2020a; Hirono et al. 2024b)でも報告されている。最大下筋力発揮中において観察される運動単位の動員閾値に基づいた運動単位活動は、低強度から中強度の筋力発揮においてエネルギー効率の高い筋力発揮を可能にしている(De Luca and Contessa 2015)。したがって、筋力トレーニングによる神経学要因の適応の一つである

と解釈できる。

本実験では、PRE における MU-s は、トレーニング前後の MU-s の変化および筋力の変化と有意に相関することが示された (表 3)。これらの結果は、筋力トレーニング前の運動単位活動特性の動員閾値に基づいた階層性が小さい高齢者は、筋力トレーニングによって運動単位活動特性の階層性がより大きくなり、筋力がより増加することが示している。最大下筋力発揮中において、動員閾値が低い運動単位発火頻度は、動員閾値が高い運動単位の発火頻度よりも高値を示す(De Luca and Hostage 2010)。したがって、漸増的に筋力発揮を行うと各運動単位の発火頻度は動員閾値に基づいた階層構造を示す(De Luca and Contessa 2015)。しかし、高齢者では、こうした動員閾値に基づいた運動単位活動の階層性は小さくなることが報告されている(Watanabe et al. 2020a)。先行研究では、加齢により単一の筋線維レベルでの筋の可塑性や筋力トレーニングに伴う除脂肪体重の増加が制限される一方で(Slivka et al. 2008; Peterson et al. 2011)、加齢は筋力トレーニングに伴う筋力の増加には影響を及ぼさないことが報告されている(Grgic et al. 2020)。これらの結果は、高齢者の筋力トレーニングによる筋力増加には神経学的要因の適応が大きく貢献していること、加齢による影響を受けた神経筋系は筋力トレーニングによる神経学的要因の適応が大きい可能性を示している。前述の通り、加齢や運動習慣は、運動単位の数や神経支配比などの運動単位の形態的特性や後過分極時間や持続的内向き電流などの運動単位の電気的特性を動員閾値や運動神経細胞のサイズに基づいて変化させる(Hassan et al. 2021; Kuno 1984; Piotrkiewicz

et al. 2007; Jones et al. 2022)。これらの結果は、運動習慣が、運動単位の形態的・電気的特性を介して運動単位活動の動員閾値に基づいた階層性と関連している可能性を示している。また、筋力トレーニングは運動神経と筋線維を接合している神経筋接合部においても、適応を引き起こす。高齢ラットおよび若齢ラットを対象に筋力トレーニングを実施した先行研究では、高齢ラットのヒラメ筋において、速筋線維と関連する神経筋接合部におけるアセチルコリン受容体の増大が確認されたが、遅筋線維、また若齢ラットでは認められなかった (Deschenes et al. 2015)。神経終末から放出されるアセチルコリンは受容体と結合することで脱分極を引き起こし、筋線維が収縮することから、筋線維タイプと関連して神経筋接合部における機能的特性が筋力トレーニングによって変化することが考えられる。これらの結果は、加齢による動員閾値に基づいた影響を受けた運動単位特性が筋力トレーニングによって、動員閾値に基づいて適応することを示しており、高齢者においてトレーニング前の動員閾値に基づいた運動単位活動の階層性がトレーニングによる適応と関連している可能性を示唆している。

さらに本実験では、筋力トレーニングによる筋力増加とタンパク質摂取量に相関が認められた (表 3)。一方で、タンパク質摂取量と筋厚の変化に有意な相関はなかった。欧州臨床栄養代謝学会は、健康な高齢者に対して、少なくとも一日 1.0~1.2g/kg/日のタンパク質を摂取することを推奨している (Deutz et al. 2014)。本実験では、参加者の平均タンパク質摂取量は 1.4g/kg/日であり、推奨量を下回る参加者は 1 名のみであった (0.92g/kg/日)。つ

まり、本実験参加者において、推奨量を大きく下回るタンパク質摂取習慣を有する参加者は含まれていない。先行研究では、推奨量より大幅にタンパク質摂取量を増やした高齢者と、推奨量程度を摂取した高齢者では、筋力トレーニングに伴う筋量の増加は同程度であったことが報告されている(Unterberger et al. 2022)。本実験では、タンパク質摂取量は筋の大きさや運動単位活動特性以外の筋力の決定因子である筋収縮特性(Campbell et al. 2023)などに関連している可能性が示唆された(表3)。

本実験において、トレーニング前後で各指標の変化に対する性差の影響は見られなかった。本実験では、男性および女性の参加者数が少なかつたため、今後はより多くの男性および女性参加者によって、性差の影響を検証する必要がある。

本実験では、限られた参加者数に基づいて研究が実施された。このことは、本実験における限界であることが考えられ、本実験の結果を解釈する際に考慮する必要がある。今後は、より多くの参加者数、より幅広い特性を有する高齢者(日常的な身体活動量や運動など)を対象に検証することが求められる。

## 5. 要約

本実験は、高齢者の筋力トレーニングに伴う筋力、筋厚、運動単位活動特性の適応およびトレーニング前の筋力、筋厚、運動単位活動特性、栄養摂取状況、身体活動量の関連を検討した。筋力トレーニングに伴う筋力の増加は、運動単位活動特性の変化、トレーニング前の

運動単位活動特性、身体活動量、タンパク質摂取量と相関していることが明らかになった。

したがって、高齢者における筋力トレーニングによる筋力の増加は、運動単位活動特性の変化と関連することが示された。

## 5章 高齢者の筋力トレーニング中の運動単位活動特性（実験2）

### 1. 目的

加齢による神経筋系の変化に起因する筋力の低下は、各種健康上のリスクと関連するため(Beudart et al. 2017; Janssen 2011)、高齢者に対して筋力トレーニングが推奨されている(Bickel et al. 2011; Hunter et al. 2004; Hunter et al. 2001; Vechin et al. 2015)。筋力トレーニングの実施は、高齢者および若齢者の筋力の増加に貢献するが、その生理学適応には差異がある。先行研究では、筋力トレーニングに伴う筋力の増加において、高齢者は神経学的要因の適応の貢献が大きいことが報告されている(Moritani and deVries 1980)。また、高齢群と若齢群を対象に10週間の筋力トレーニングを実施した先行研究では、両群ともに最大筋力の増加は同程度であったものの、若齢群では筋量の増加、高齢群では神経学的要因の適応が顕著であったことを報告している(Walker and Hakkinen 2014)。高齢者を対象に筋力トレーニングを実施した先行研究では、運動単位活動における動員閾値に基づいた階層性が、筋力トレーニングの実施によって、大きくなることが報告されている(Watanabe et al. 2020a)。一方で、若齢者を対象とした先行研究では、筋力トレーニングによる動員閾値に基づいた階層性の増大は示されなかった(Watanabe et al. 2021)。これらの結果は、高齢者または若齢者では、筋力トレーニングによってそれぞれ、神経学的要因または形態学的要因が顕著に適応することを示しており、つまり、高齢者と若齢者では筋力トレーニングの神経学的要因と形態的要因のトレーナビリティが異なることを示唆している。高齢者および若齢者間におけ

る筋力トレーニングの形態学的適応が異なるメカニズムとして、加齢による筋線維内の分子生物学的変化が考えられる。老齢ラットの単一筋線維において、若齢ラットと比較して、サテライト細胞の増殖が鈍化および遅延すること (Yablonka-Reuveni et al. 1999)、筋力トレーニングに伴う筋原性調整因子の発現は、若齢ラットと比較して、高齢ラットで低下していたこと (Tamaki et al. 2000)、筋力トレーニング後に、若齢者では myoD mRNA の発現が大きく増加した一方で、高齢者では増加しなかったことが報告されている (Hameed et al. 2003)。一方で、高齢者の筋力トレーニングにおける神経学的適応が顕著である生理学的経路の詳細は明らかではない。高齢ラットおよび若齢ラットを対象に筋力トレーニングを実施した先行研究では、高齢ラットの速筋線維と付着する神経筋接合部におけるアセチルコリン受容体の増大が確認されたが、また若齢ラットにおける神経筋接合部ではアセチルコリン受容体の増大が認められなかったことを報告している (Deschenes et al. 2015)。こうした神経筋接合部の適応の違いなどが、高齢者の筋力トレーニングにおける神経学的適応が顕著である生理学的経路の一つであることが考えられる。

こうした若齢者および高齢者の筋力トレーニングによる生理学的適応の違いは、筋力トレーニングに対する急性的な神経筋系の反応の差異と関連している可能性がある。筋力トレーニングに伴う筋肥大は、単回の筋力トレーニングに伴う機械的張力の低下、筋損傷、代謝ストレスが関連していることが報告されている (Schoenfeld 2010)。これらの要因は、筋線維の機械的張力の低下、細胞内外のイオンや代謝環境の変化、局所的なエネルギー不足を

生じるため、神経筋システムにおける神経筋接合部より遠位で発生する筋力低下（末梢性疲労）に反映される(Allen et al. 2008)。先行研究では、筋力トレーニングによる筋肥大において重要な筋収縮時間を増加させることで、末梢性疲労の指標となる電気刺激誘発筋力が減少することを報告している(Tran et al. 2006)。これらの結果は、継続的な筋力トレーニングの実施による筋肥大と単回の筋力トレーニングによる神経筋系の急性的な反応が関連している可能性を示している。したがって、若齢者は高齢者と比較して、単回の筋力トレーニングによる電気刺激誘発筋力がより大きく低下することが考えられる。

また、高齢者は若齢者と比較して、動員閾値に基づいて運動単位活動が異なることが報告されている(Watanabe et al. 2016)。一般に、筋力トレーニングは、最大下筋力発揮を反復することで実施される。筋力発揮を反復することで引き起こされる疲労は、運動単位活動の変化を引き起こす(Contessa et al. 2016; Muddle et al. 2018; McManus et al. 2015; Rubinstein and Kamen 2005; Vila-Cha et al. 2012; Christova and Kossev 2001)。高齢者は、最大下筋力発揮中において特異的な運動単位活動特性を有するため、筋力トレーニング中、つまり神経筋系が疲労した条件下においても、特異的な運動単位活動を示す可能性がある。先述の通り、高齢者を対象に筋力トレーニングを実施した先行研究では、運動単位活動における動員閾値に基づいた階層性は、筋力トレーニングの実施によって、大きくなることが報告されているが(Watanabe et al. 2020a)、若齢者を対象とした先行研究では、筋力トレーニングによる動員閾値に基づいた階層性の変化は示されなかった(Watanabe et al. 2021)。こうした継続

的な筋力トレーニングによる動員閾値に基づいた運動単位活動の適応は、単回の筋力トレーニング中の動員閾値に基づいた運動単位活動特性と関連している可能性がある。

そこで本実験は、高齢者の筋力トレーニングによる神経筋系の反応および筋力トレーニング中の運動単位活動特性を明らかにすることを目的とした。高齢者は若齢者と比較して単回の筋力トレーニングによる電気刺激誘発筋力の低下が小さいこと、高齢者の筋力トレーニング中において特異的な運動単位活動特性を有することを仮説とした。

## 2. 方法

### 2-1. 研究参加者

筋力トレーニングの習慣のない 17 人の若齢者（男性 10 名、女性 7 名、年齢: 21 [1]歳、身長: 164.9 [6.3]cm）および 18 名の高齢者（男性 12 名、女性 6 名、年齢: 74 [3]歳、身長: 156.7 [9.2]cm）が本実験に参加した。実験に先立って、すべての参加者は、本実験の内容及び危険性等の説明を受け、書面による参加の同意を得た。本実験はヘルシンキ宣言の原則に従い、中京大学における人を対象とする研究に関する倫理審査委員会(承認番号: 2022-004)の承認を得て行われた。参加者は、実験の 24 時間前から高強度の運動やカフェインを多く含む飲食物の摂取を控えるように指示され、実験の当日に口頭で確認された。

### 2-2. 実験概要

参加者は、実験室に 1 度訪れ、各種測定を実施した。参加者は、実験に関する説明を受け

た後、生体インピーダンス法 (Inbody 430; インボディ・ジャパン, 東京, 日本) によって体重、骨格筋量、体脂肪率の測定を実施した。各参加者の身体活動量レベルは、IPAQ により評価した (Ishikawa-Takata et al. 2008)。IPAQ は、活発な活動および中程度の活動に費やした時間、および過去 1 週間の歩行時間を MET-分単位で推定した (van Poppel et al. 2010)。参加者はその後、膝伸展筋力測定器 (竹井機器工業, 新潟, 日本) に着座し、股関節と膝関節の角度を内角 90 度、腓骨外果と水平になるように力センサー (共和電業, 愛知, 日本) をベルトを用いて固定された。測定された発揮筋力は、膝関節中心から力センサーまでの鉛直距離をモーメントアームとするトルクに換算された。電気刺激誘発筋力測定用の電極および高密度表面筋電図電極が右大腿部に貼付され、測定を実施した。

図 17 に測定の概要を示した。測定に先立って、ウォーミングアップとして最大努力の 50% および 80% で等尺性膝関節伸展筋力発揮を実施した。その後、MVC、末梢筋の収縮特性として電気刺激誘発筋力、運動単位活動特性として最大下筋力において漸増筋力発揮中の運動単位動員閾値を測定した (PRE)。MVC は測定を 2 回実施し、5 % 以上増加した場合は、再度測定を行い、最高値を MVC とした。その後、単回の筋力トレーニングを模した筋力発揮課題として、5 秒間の 60%MVC の筋力発揮を 5 秒間の休息と交互に 10 回繰り返し、90 秒間のセット間休息を設けながら 3 セット実施し、すなわち合計 30 回の筋力発揮が実施された。30 回目の筋力発揮の内、1 回目および 30 回目の筋力発揮中の運動単位発火頻度が算出された。その後、MVC および電気刺激誘発筋力を評価した (POST)。測定を通じ

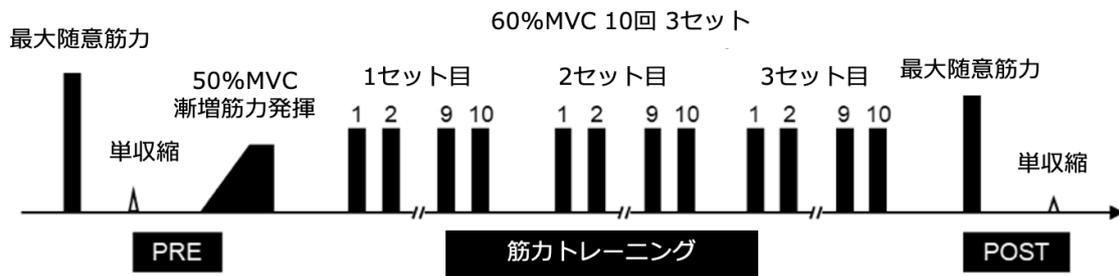


図 17 神経筋測定の概要（実験 2）

神経筋測定は筋力トレーニングを模した運動課題（Resistance Exercise）およびその前後の測定（PRE、POST）から構成される。黒色の図形は随意筋力発揮、白色の図形は電気刺激誘発筋力発揮を示す。

単収縮，電気刺激単収縮誘発筋力

て、最大下筋力発揮中に要求された筋力の目標値および実際に発揮した筋力は、参加者から 80 から 150cm 程度前方に設置された 27 インチモニターを通じて視覚的にフィードバックされた。最大下筋力発揮における目標値はすべて PRE 時の MVC に基づいて決定された。

### 2-3. 電気刺激誘発筋力

電気刺激誘発筋力は、電気刺激装置 (DS7AH, Digitimer, Hertfordshire, UK) による単回の電気刺激を用いて測定された。内側広筋の内側端と外側広筋の外側端を触診し、内側広筋の内側端から外側広筋の外側端にかけて近位と遠位にそれぞれ電極を貼付した。電気刺激には、幅 6 cm のシリコンラバー製電極にジェルシートを設置した電極を用い、電極貼付後、外側広筋の外側端から大腿二頭筋側の電極部分には絶縁シートを貼付し、上からベルトを巻いて電極を大腿部に固定した。測定に先立ち、電気刺激の強度を 50mA ずつ増加させて電気刺激誘発筋力の増加が停滞した刺激強度を測定に用いた。電気刺激誘発筋力は 2 回測定され、最高値を電気刺激誘発筋力とした。

### 2-4. 運動単位活動

運動単位活動は、高密度表面筋電図法および CKC 法によって測定された。50%MVC 漸増筋力発揮課題は、17 秒間かけて徐々に 50%MVC を発揮し、50%MVC で 10 秒間の筋力発揮を行った。高密度表面筋電図は、直径 1mm、電極間距離 8mm の電極 64 個が設置されたマトリックス電極 (GR08MM1305, OT Bioelettronica, Turin, Italy) を用いて、外側広筋から記録された。電極は 13 列 5 行に配置され、左下の隅には電極が 1 つ欠けていた。マト

リックス電極の中心は大転子と膝蓋骨の外側上顆の midpoint とした。リファレンス電極としてベルト型電極 (WS2, OT Bioelettronica, Turin, Italy) を脛骨近位部に設置した。筋電図信号は、2000Hz で計測し、256 倍に増幅された。その後、計測された信号に対して 10-500Hz の範囲で帯域通過濾波を適用し、16 ビットアナログ/デジタル変換器 (Sessantaquattro, OT Bioelettronica, Torino, Italy) でデジタル形式に変換した。

記録した表面筋電図信号を解析ソフトウェア (MATLAB R2019a; MathWorks GK, 東京, 日本) を用いて、CKC 法により個々の運動単位を同定した。運動単位活動電位以外の信号成分の混入度合いを示すパルスノイズ比を運動単位の識別精度の指標として、パルスノイズ比が基準を満たす (>30dB) 運動単位をさらなる解析に利用した (Del Vecchio et al. 2019a)。測定された高密度表面筋電図信号から算出された各運動単位の活動電位波形をもとに筋力トレーニングを模した運動課題中に同一の運動単位活動を追従解析した。具体的には筋力トレーニングを模した運動課題中に測定された高密度表面筋電図信号からそれぞれの各運動単位の活動電位波形を算出した (Martinez-Valdes et al. 2017)。その後、筋力トレーニングを模した運動課題中 1 回目の筋力発揮中の各運動単位の活動電位波形を基準として、30 回目の筋力発揮中の各運動単位の活動電位波形と照合し、類似した活動電位波形を持つ運動単位を同一の運動単位とした (Del Vecchio et al. 2019a; Martinez-Valdes et al. 2017)。筋力トレーニングを模した運動課題中の 1 回目および 30 回目間における運動単位の活動電位波形の相互相関係数が 0.7 以上のものを解析に用いられた (Del Vecchio et al. 2019a) (図 18)。

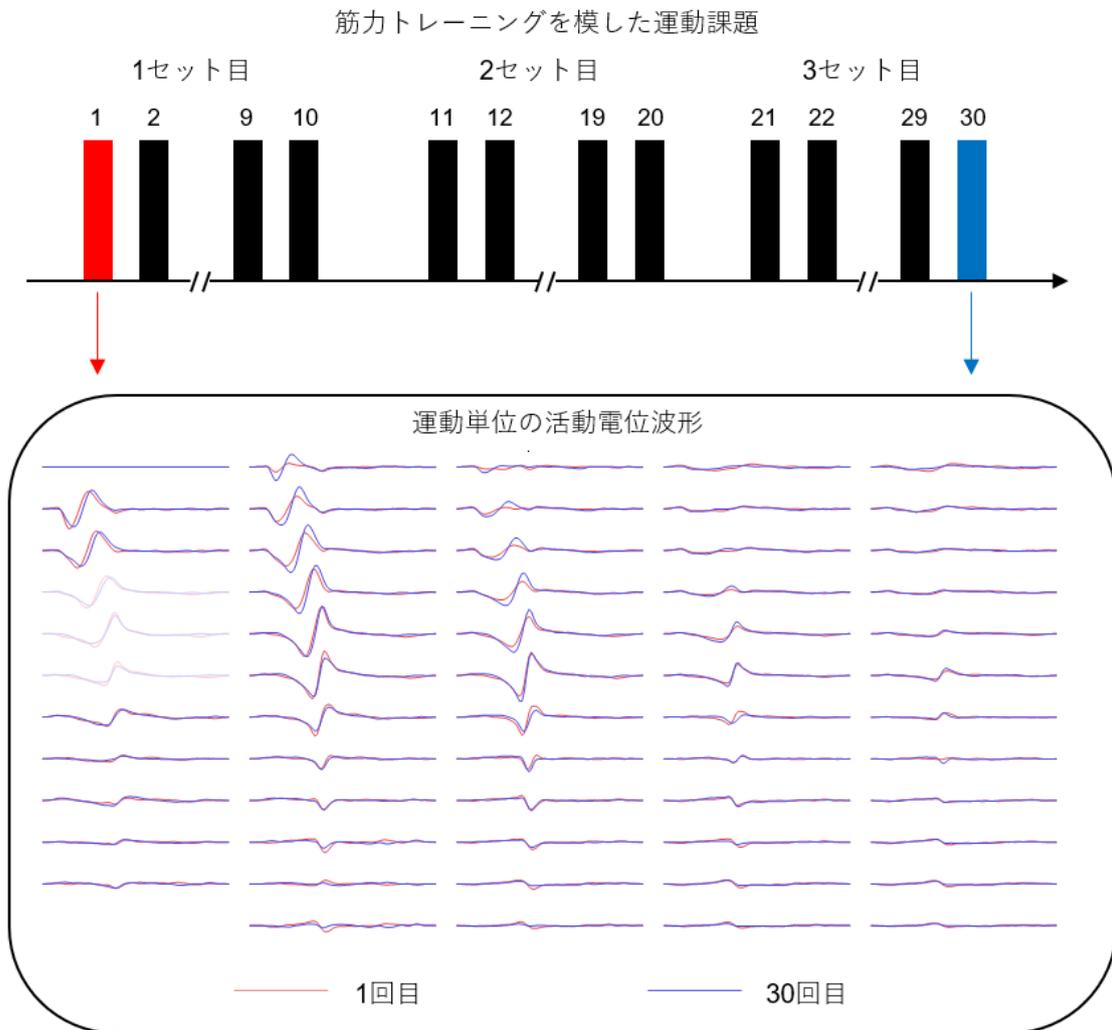


図 18 運動単位の追従の概要（実験 2）

筋力トレーニングを模した運動課題中の 1 回目および 30 回目の筋力発揮中の運動単位活動電位を算出し、相互相関分析により同一の運動単位を追従した。

解析ソフトウェアで同定された各運動単位の発火タイミングは、1名の経験豊富な研究者が視覚的に妥当性を確認し、各運動単位のパルスノイズ比を増加させる発火を採用し、低下させる発火を除外した(Del Vecchio et al. 2019b)。50%MVC 漸増筋力発揮課題中に、各運動単位が最初に発火した運動強度を各運動単位の動員閾値とした。また、筋力トレーニングを模した筋力発揮課題中における1回目と30回目の筋力発揮中の各運動単位の発火タイミングから算出される発火間隔の中央値から、運動単位発火頻度を算出した。

## 2-5. 統計解析

結果は中央値 [四分位範囲]として報告する。筋力トレーニングを模した筋力発揮課題前後の MVC および電気刺激誘発筋力の変化、筋力トレーニングを模した筋力発揮課題中の1回目および30回目の運動単位発火頻度の変化率を評価した。データの正規性は Shapiro-Wilk 検定で評価した。結果には正規分布していないデータも含まれていたため、ノンパラメトリック統計検定を使用した。Wilcoxon 順位検定は、PRE から POST、および1回目から30回目の筋力発揮にかけての比較に使用し、Mann-Whitney 検定は群間の比較に用いられた。性差の影響を検証するために、男性および女性参加者に分けて、Mann-Whitney 検定を用いて高齢群および若齢群間の比較が行われた。上記の運動単位の動員閾値および筋力発揮課題中の1回目から30回目にかけての運動単位の発火頻度、電気刺激誘発筋力または筋力と筋肉量の関係について、Spearman の順位相関係数を算出した。統計分析は GraphPad Prism 9 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA) を用いて実施した。

### 3. 結果

#### 3-1. 体組成および身体活動量

表 4 に、参加者の体組成と身体活動量を示す。高齢群の筋量は若齢群と比較して有意に小さく、脂肪量は有意に大きかった（表 4）。

#### 3-2. 最大随意収縮筋力

両群ともに MVC は PRE から POST にかけて有意に減少した（両群:  $p < 0.001$ ）（表 5）。PRE および POST において、高齢群の MVC は若齢群と比較して有意に低かった（両測定:  $p < 0.001$ ）（表 5）。PRE から POST にかけての MVC の変化率は両群間で有意な差は認められなかった（若年群:  $-14.7 [20.3]\%$ 、高齢群:  $-19.1 [15.9]\%$ 、 $p = 0.839$ ）（図 19）。筋量と PRE から POST にかけての MVC の変化率には相関は見られなかった（ $p = 0.347$ ）。女性（若年群:  $-14.6 [12.4]\%$ 、高齢群:  $-17.3 [4.6]\%$ 、 $p = 0.340$ ）および男性（若年群:  $-18.8 [14.7]\%$ 、高齢群:  $-13.3 [8.8]\%$ 、 $p = 0.220$ ）において、若齢群と高齢群間で MVC の変化率に有意な差は認められなかった。

#### 3-3. 電気刺激誘発筋力

両群ともに電気刺激誘発筋力は PRE から POST にかけて有意に減少した（両群:  $p < 0.001$ ）（表 5）。PRE および POST において、高齢群の電気刺激誘発筋力は若齢群と比較して有意に低かった（両測定:  $p < 0.001$ ）（表 5）。PRE から POST にかけての電気刺激誘

表4 参加者（若齢群: n=17、高齢群: n=18）の体組成および身体活動量（実験2）

	若齢群	高齢群
体重 (kg)	56.8 [7.0]	54.0 [8.5]
骨格筋量 (kg)	27.3 [4.1]*	20.9 [4.1]
体脂肪量 (kg)	5.9 [3.1]*	8.0 [4.0]
身体活動量 (METS-min/week)	3950 [2050]	5100 [3100]

中央値 [四分位範囲]、\* $p < 0.05$  vs. 高齢群

表5 若齢者および高齢者（若齢群: n=17、高齢群: n=18）のトレーニング前後における最大随意筋力、電気刺激誘発筋力また、筋力トレーニングを模した筋力発揮課題中における1回目または30回目の発揮筋力および筋力発揮中の運動単位発火頻度（実験2）

	若齢群		高齢群	
	PRE or 1回目	POST or 30回目	PRE or 1回目	POST or 30回目
最大随意筋力 (Nm)	164.9 [61.8] †	140.6 [39.4]* †	97.1 [42.6]	79.2 [34.0]*
電気刺激誘発筋力 (Nm)	63.7 [38.0] †	46.9 [18.4]* †	37.3 [8.5]	33.0 [10.7]*
筋力トレーニングを模した課題中の 発揮筋力(%MVC)	59.7 [2.4]	59.3 [3.0]	59.8 [3.1]	59.8 [3.4]
運動単位の発火頻度 (pps)	26.9 [5.7]	14.7 [3.9]* †	25.8 [4.1]	13.2 [4.2]*

中央値 [四分位範囲]、\*p < 0.05 vs. PRE または first、† p < 0.05 vs. 高齢群

PRE, トレーニング前; POST, トレーニング後; 1回目, 筋力トレーニングを模した課題中における1回目の筋力発揮; 30回目, 筋力トレーニングを模した課題中における30回目の筋力発揮

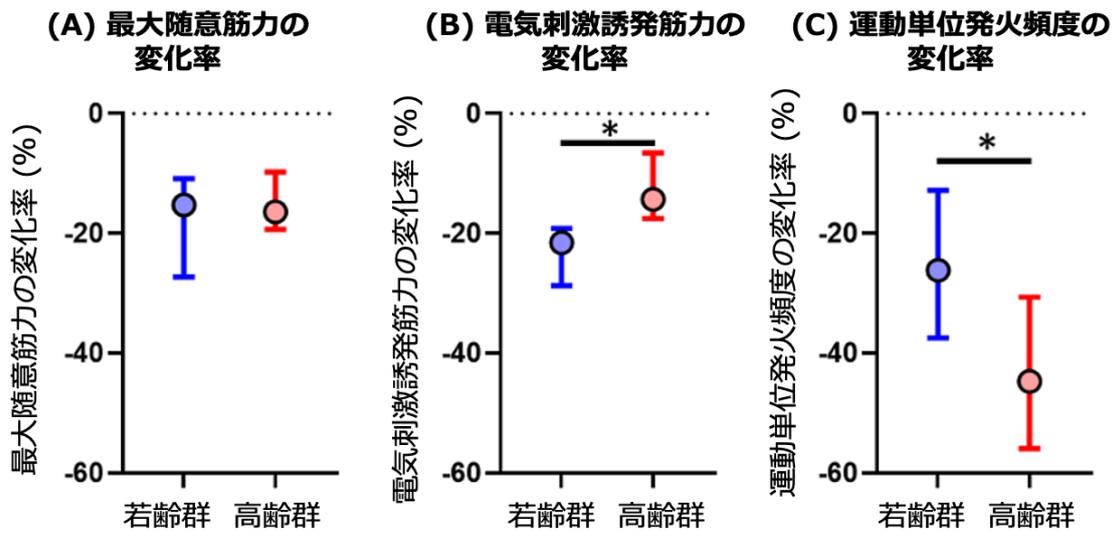


図 19 最大随意筋力、電気刺激誘発筋力、運動単位発火頻度の変化率（若齢群: n=17、高齢群: n=18）（実験 2）

筋力トレーニングを模した運動課題前後の A) 最大随意筋力、B) 電気刺激誘発筋力、C) 運動単位発火頻度の変化率

\*  $p < 0.05$

発筋力の変化率は、高齢者は若齢者よりも有意に変化が小さかった（若齢群: -19.3 [7.1]%, 高齢群: -20.3 [11.5]%,  $p < 0.001$ ) (図 19)。筋量と PRE から POST にかけての電気刺激誘発筋力の変化率には、有意な負の相関が示された ( $p = 0.035$ ,  $r_s = -0.357$ )。女性（若年群: -18.8 [5.8]%, 高齢群: -9.2 [9.5]%,  $p = 0.016$ ) および男性（若年群: -26.9 [7.2]%, 高齢群: -14.6 [8.4]%,  $p = 0.030$ ) において、若齢群は高齢群と比較して電気刺激誘発筋力が有意に大きく低下した。

#### 3-4. 運動単位活動

検出された運動単位の数は、若齢群で 69 個、高齢群では 118 個であった。検出された運動単位の動員閾値は、若齢群と比較して高齢群で有意に低かった（若齢群: 32.8 [26.5]%MVC、高齢群: 22.0 [19.1]%MVC、 $p < 0.001$ )。両群ともに筋力トレーニングを模した筋力発揮課題における 1 回目から 30 回目の筋力発揮にかけて運動単位の発火頻度は有意に減少した（両群:  $p < 0.001$ ) (表 5)。1 回目の筋力発揮時の発火頻度は両群に有意な差はなかったが ( $p = 0.107$ )、30 回目の筋力発揮中の運動単位発火頻度は若年群と比較して高齢群で有意に低かった ( $p < 0.001$ ) (表 5)。1 回目から 30 回目の筋力発揮中の運動単位発火頻度の変化率は、若齢群と比較して高齢群でより大きく低下した（若齢群: -26.7 [19.1]%, 高齢群: -49.0 [32.1]%,  $p < 0.001$ ) (図 19)。女性（若年群: -28.8 [25.8]%, 高齢群: -43.8 [12.3]%,  $p < 0.001$ ) および男性（若年群: -24.7 [27.1]%, 高齢群: -42.8 [12.3]%,  $p < 0.001$ ) において、高齢群は若齢群と比較して運動単位発火頻度が有意に大

大きく低下した。高齢群において、1回目から30回目の筋力発揮中の運動単位発火頻度の変化率と動員閾値に有意な正の相関が認められたが ( $p < 0.001$ ,  $r_s = 0.457$ )、若齢群では認められなかった ( $p = 0.960$ ) (図 20)。

#### 4. 考察

本実験では、若齢者と高齢者における単回の筋力トレーニングが神経筋系に与える影響について検証を行った。筋力トレーニングを模した筋力発揮課題による MVC の低下は同程度であったが (図 19)、電気刺激誘発筋力の低下は若齢者 (図 19)、運動単位発火頻度の低下は高齢者でそれぞれ大きかった (図 19)。本実験では、高齢者と若齢者では、単回の筋力トレーニングに対してそれぞれ特徴的な神経筋系の反応を示すことが明らかになった。さらに、高齢者の筋力トレーニングによる運動単位発火頻度の低下は動員閾値と有意に相関していたが、若齢者においては相関しなかった (図 20)。この結果は、高齢者は若齢者とは異なる筋力トレーニング中の運動単位活動特性を有することを示している。

##### 4-1. 電気刺激誘発筋力の変化

両群ともに MVC は筋力トレーニング前後で低下した (表 5)。この MVC の低下は、神経筋系の疲労であると解釈でき、中枢性および末梢性の要因を包括した神経筋系全体の疲労を示している (Gandevia 2001; Siegler and Marshall 2015)。単回の筋力トレーニング前後の MVC の変化には両群間で差がなかったことから、中枢および末梢を含む神経筋系全体の

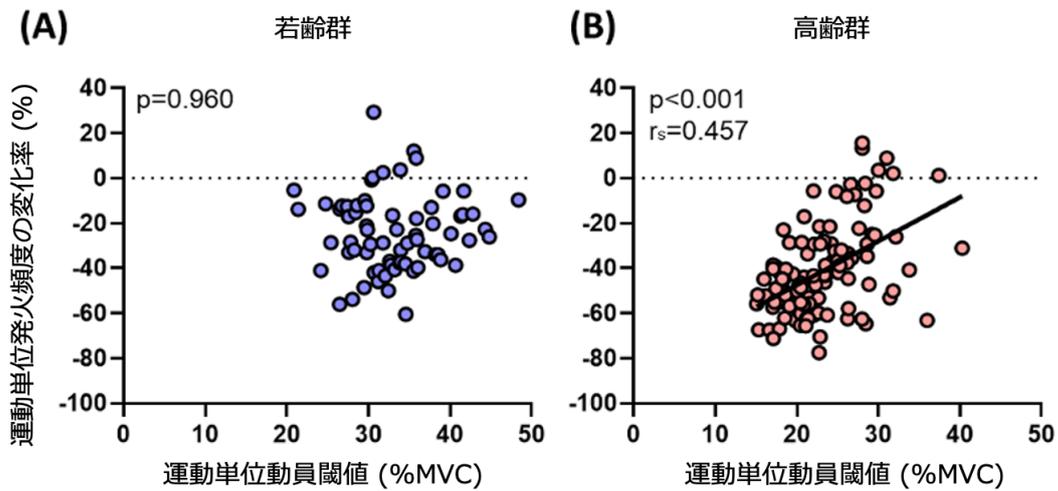


図 20 運動単位の動員閾値および発火頻度の変化率の関連（実験 2）

A) 若齢群 (n=69) および B) 高齢群 (n=118) における運動単位動員閾値と筋力トレーニング模した運動課題中の 1 回目から 30 回目にかけての運動単位発火頻度の変化率の Spearman 相関分析。青色の点は若齢群、赤色の点は高齢群の運動単位を示す。黒い線は有意な相関 ( $p < 0.05$ ) および回帰直線を示す。

疲労は若齢者と高齢者では同程度であることが明らかとなった（図 19）。高齢者と若齢者の断続的な随意筋力発揮による運動課題を用いた多くの先行研究が、若齢者と高齢者間で最大筋力の低下や疲労困憊までの時間が同程度であることを報告している (Allman and Rice 2001; Laforest et al. 1990; Lindstrom et al. 1997; Larsson and Karlsson 1978; Aniansson et al. 1978; Stackhouse et al. 2001)。

筋力トレーニングを模した運動課題による電気刺激誘発筋力は、高齢群と比較して若齢群で大きく低下し（図 19）、電気刺激誘発筋力の低下は筋量と相関していた。筋量が多い個人は運動に伴う酸素消費も大きくなるが、筋内圧の上昇による血管の閉塞が、筋に対する酸素供給を低下させて、末梢筋の疲労を大きくする可能性がある (Clark et al. 2003)。本実験では、筋量と MVC の変化の間に有意な相関はなかったものの、筋量と電気刺激誘発筋力の低下は有意に相関し、筋量の大きい人ほど電気刺激誘発筋力が大きく低下した。このことは、若齢者と高齢者のもともとの筋量の違いが、単回の筋力トレーニングによる末梢性の疲労の要因となっている可能性を示している。

本実験によって示された、高齢者および若齢者における単回の筋力トレーニングによる末梢疲労の違いは、先行研究で報告されている高齢者および若齢者の継続的な筋力トレーニングによる筋量の増加の程度の違いと関連している可能性がある。メタアナリシスでは、継続的な筋力トレーニングによる除脂肪体重の増加と年齢の間には負の相関があることが報告されている (Peterson et al. 2011)。これまでの研究では、筋力トレーニングによ

る筋量の増加が高齢者と若齢者間で異なるメカニズムについて示唆されており (Walker and Hakkinen 2014)、高齢者は若齢者と比較して、(a)筋力トレーニングによる肥大が顕著な Type II と比較して、筋力トレーニングによる肥大が小さい Type I 筋線維の割合が大きいこと (Aagaard et al. 2001; Hakkinen et al. 1985; Jakobsson et al. 1990)、(b) 安静時のインスリン様成長因子およびインスリン様成長因子結合タンパクの濃度および筋力トレーニングに伴うこれらの変化が小さいこと (Kraemer et al. 1999)、(c)筋力トレーニングによる筋内タンパク質シグナル伝達反応の低下することが挙げられている。これら要因に加えて、単回の筋力トレーニングによる若齢者と高齢者の筋収縮能力の急性変化の違いが、継続的な筋力トレーニングによる筋量の適応の違いを説明する要因である可能性が示唆された。継続的な筋力トレーニングに伴う筋肥大と関連する要因として、単回の筋力トレーニングによって引き起こされる末梢性疲労が挙げられる (Allen et al. 2008; Schoenfeld 2010)。先行研究では筋肥大と関連するトレーニング変数である筋収縮時間または総負荷量を増加させた場合、末梢性疲労の指標となる電気刺激誘発筋力がより大きく低下したことが報告されている (Tran et al. 2006)。筋肥大と末梢性疲労の直接的な関連を検証する更なる研究が必要であるが、単回の筋力トレーニングによって引き起こされる末梢性疲労の違いが、若齢者と高齢者間で筋力トレーニングによる筋量の適応が異なる要因である可能性がある。

#### 4-2. 運動単位活動の変化

本実験では、筋力トレーニングを模した筋力発揮課題中の1回目から30回目にかけて、両群で運動単位の発火頻度が低下し（表5）、その低下の程度は若齢者より高齢者で大きかった（図19）。先行研究では、運動課題に伴う疲労は、運動単位発火頻度を増加させること（Contessa et al. 2016; Muddle et al. 2018）、減少させること（McManus et al. 2015; Rubinstein and Kamen 2005; Vila-Cha et al. 2012）、影響を及ぼさないこと（Christova and Kossev 2001）など一貫しない結果がそれぞれ報告されている。先行研究では、運動課題開始時から動員されている運動単位は、疲労によって発火頻度が低下することが示されている（Carpentier et al. 2001; McManus et al. 2015）。本実験では、1回目の筋力発揮から動員された運動単位のみを分析の対象としているため、運動単位の発火頻度の低下は、各運動単位の疲労を示していると考えられる。先行研究では、高齢者は若齢者よりも運動課題の実施によって引き起こされる中枢性の疲労が大きいことなど、運動による疲労のメカニズムが変化することが示されている（Allman and Rice 2001）。加齢によって、脳萎縮（Xu et al. 2000）や皮質ニューロンの減少（Mrak et al. 1997）、代謝および神経伝達物質の伝達システムの変化（Mrak et al. 1997）、シナプスの形態的な変化（Bertoni-Freddari et al. 1996）など中枢が変化することが知られている。高齢者は若齢者と比較して、神経学的要因である随意活性化（最大筋力発揮時に電気刺激を実施することで、最大筋力発揮中に筋がどの程度賦活されているかを反映する指標）が低下することが報告されており（Stackhouse et al. 2001）、先述した加齢による中枢の変化が関連している可能性がある（Allman and Rice

2002)。また、若齢者および高齢者において、筋力トレーニングを模した運動課題を実施した先行研究では、高齢者は若齢者と比較して随意活性化がより大きく低下したことを報告しており(Stackhouse et al. 2001)、本実験の結果と一致している。また、先述した通り、本実験において高齢者は若齢者と比較して筋力トレーニングを模した運動課題による末梢疲労が小さかった。これらの結果は、高齢者は筋力トレーニングによる中枢からの神経入力の低下が大きく、筋肥大と関連することが考えられる末梢疲労を損なう可能性を示している(Allen et al. 2008; Schoenfeld 2010)。このことは先行研究で報告されている、加齢によって筋力トレーニングに伴う筋量の増加が小さくなることと関連する可能性がある(Peterson et al. 2011)。

また、本実験では、高齢群において運動単位の動員閾値と筋力トレーニングを模した筋力発揮課題中の1回から30回目の筋力発揮と動員閾値の間に有意な相関が認められたが(図20)、若齢群では有意な相関はなかった(図20)。先述の通り、先行研究では、運動課題に伴う疲労は、運動単位発火頻度を増加させること(Contessa et al. 2016; Muddle et al. 2018)、減少させること(McManus et al. 2015; Rubinstein and Kamen 2005; Vila-Cha et al. 2012)、影響を及ぼさないこと(Christova and Kossev 2001)など一貫しない結果が示されている。先行研究では、運動課題開始時から動員されている運動単位は、疲労によって発火頻度が低下することが報告されている(Carpentier et al. 2001; McManus et al. 2015)。本実験では、1回目の筋力発揮から動員された運動単位のみを分析の対象としているた

め、運動単位の発火頻度の低下は、各運動単位の疲労を示していると考えられる。この結果は、高齢者では相対的に動員閾値の低い運動単位が大きく疲労し、相対的に動員閾値の高い運動単位の疲労が小さいことを示している。若齢者と高齢者を比較した先行研究では、高齢者は若齢者と比較して、運動課題に伴う疲労による運動単位活動電位の大きさの増加が小さいことを報告している(Mota et al. 2020)。運動単位の活動電位は動員閾値と関連していることから(Goldberg and Derfler 1977; Pope et al. 2016)、このことは高齢者における疲労による動員閾値の高い運動単位の追加的動員が若齢者と比べて少ないことを示唆している。本実験の結果は、高齢者は相対的に動員閾値の高い運動単位を賦活できず、動員閾値の低い運動単位が大きく疲労した可能性を示している。また、動員閾値が低い運動単位は Type I 筋線維、動員閾値の高い運動単位は Type II 筋線維を含むことが考えられる(Casolo et al. 2023; Farina 2008)。加齢による筋線維の萎縮は Type I ではなく Type II 筋線維で著しい(Deschenes 2004)。加齢に伴う筋力の低下を予防するにあたって、高齢者の動員閾値の高い運動単位の活動を賦活する方策が有効なトレーニングになり得る可能性がある。

本実験において、男性および女性に分けた場合は、高齢群と若齢群の MVC、電気刺激誘発筋力、運動単位の発火頻度の変化率の差において、性別を基準に分けなかった場合と同様の結果が得られた。したがって、本実験において、トレーニング前後で各指標の変化に対する性差の影響は見られなかった。本実験では、男性および女性の参加者数が少な

ったため、今後はより多くの男性および女性参加者によって、性差の影響を検証する必要がある。

## 5. 要約

本実験は、高齢者および若齢者が単回の筋力トレーニングを模した筋力発揮課題による MVC、電気刺激誘発筋力、運動単位発火頻度の急性的な変化が若齢者および高齢者間で異なるかを検証した。その結果、両群で MVC は同程度減少したが、若齢者は電気刺激誘発筋力が、高齢者は運動単位発火頻度がそれぞれ大きく減少した（図 19）。さらに、高齢者において運動単位発火頻度の変化と運動単位の動員閾値の間に、有意な正の相関が認められたが、若齢者では有意な相関はなかった（図 20）。この結果は、高齢者が有する筋力トレーニング中に運動単位活動特性は若齢者とは異なることを示している。これらの結果から、若齢者と高齢者の単回の筋力トレーニングに伴う急性的な神経筋系の反応の違いが、継続的な筋力トレーニングの適応の差の要因である可能性が考えられる。

## 6章 特定の食品成分の摂取が若齢者の運動単位活動に与える影響（実験3、4、5）

### 1節 カフェインまたはケルセチンの単回摂取が単回の筋力トレーニング前後の運動単位活動に及ぼす影響（実験3）

#### 1. 目的

運動単位活動は、中枢で行われるシナプス入力によって制御されている(ter Haar Romeny et al. 1982)。したがって、シナプス入力を変化させることで、運動単位活動が変化することが考えられる。カフェインやケルセチンは、食品成分として摂取可能であり、アデノシン受容体と結合することで、神経伝達物質の放出を促進することが報告されており(Alexander 2006)、シナプス入力の変調を引き起こす(ter Haar Romeny et al. 1982)。実際にカフェインやケルセチンを摂取することで、運動単位活動が変化する(Walton et al. 2002; Watanabe and Holobar 2021)。特に、ケルセチンの摂取は、動員閾値が高い運動単位の動員閾値を低下させ、動員閾値の低い運動単位の発火頻度を減少させることが報告されていることから(Watanabe and Holobar 2021)、カフェインやケルセチンの摂取は運動単位活動に対して動員閾値に基づいた影響を与えることが考えられる。

運動単位活動を動員閾値に基づいて変化させるいくつかの手段は、筋力トレーニングの効果を変化させることが報告されている。全身振動刺激は動員閾値の高い運動単位の動員閾値を低下させる(Pollock et al. 2012)。また、血流制限は、動員閾値が高い運動単位の動員を促進する(Fatela et al. 2019)。そして、これらは筋力トレーニングと組み合わせることで、

高齢者の筋力の増加を促進することが示されている (Machado et al. 2010; Yasuda et al. 2015)。しかしながら、これらの手法は特殊な機器や管理を必要とするため、簡便な手法によって運動単位活動特性を変化させる介入手段についても検討されるべきである。したがって、カフェインやケルセチンの摂取が筋力トレーニング中の動員閾値の高い運動単位活動を賦活する場合、筋力トレーニングによる筋力増加を促進することが考えられる。

そこで本実験は、カフェインまたはケルセチンの単回摂取が単回の筋力トレーニング前後の運動単位活動に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。先行研究では、ケルセチンの摂取が動員閾値に基づいて運動単位活動に影響を及ぼすことが報告されていることから、カフェインやケルセチンの摂取は、筋力トレーニング前後の運動単位活動に動員閾値に基づいて影響を及ぼすことを仮説とした。

## 2. 方法

### 2-1. 参加者

データの収集に先立って、ケルセチンの摂取が運動単位活動に与える影響を調べた先行研究を参考に、G\*power (Heinrich-Heine-University, Dusseldorf, Germany) を用いて本実験に必要なサンプルサイズを計算した。効果サイズを 0.40、有意水準を 0.05、検定力を 0.8 とし、54 個の運動単位が必要であることが確認された。先行研究では、参加者一人当たり、平均 7 個の運動単位が検出されている為、脱落の可能性を考慮し、10 名の参加者を募集し

た。

筋力トレーニングの習慣のない若齢男性 10 名（年齢: 22.9 [1.1] 歳、身長: 169.3 [3.1] cm、体重: 61.6 [4.3] kg）が本実験に参加した。すべての参加者は、本実験の内容及び危険性等の説明を受け、書面による参加の同意を得た。本実験はヘルシンキ宣言の原則に従い、中京大学における人を対象とする研究に関する倫理審査委員会(承認番号: 2019-003)の承認を得て行われた。参加者は、実験の 24 時間前から高強度の運動やカフェインまたはケルセチンを多く含む飲食物の摂取を控えるように指示され、実験の当日に口頭で確認された。

## 2-2. 実験概要

参加者は 72 時間以上の間隔を空けて実験室に 3 度訪れ、3 条件（カフェイン条件、ケルセチン条件、プラセボ条件）の測定を二重盲検ランダム化クロスオーバー試験デザインを用いて実施された。参加者は、膝伸展筋力測定器（竹井機器工業，新潟，日本）に着座し、股関節と膝関節の角度を内角 90 度、力センサー（共和電業，愛知，日本）を腓骨外果と水平になるように、ベルトを用いて固定された。測定された発揮筋力は、膝関節中心から力センサーまでの鉛直距離をモーメントアームとするトルクに換算された。電気刺激誘発筋力測定用の電極および高密度表面筋電図電極が右大腿部に貼付され、神経筋測定を実施した。図 21 に神経筋測定の概要を示した。神経筋測定に先立って、ウォーミングアップとして最大努力の 50%および 80%で等尺性膝関節伸展筋力発揮を実施した。その後、神

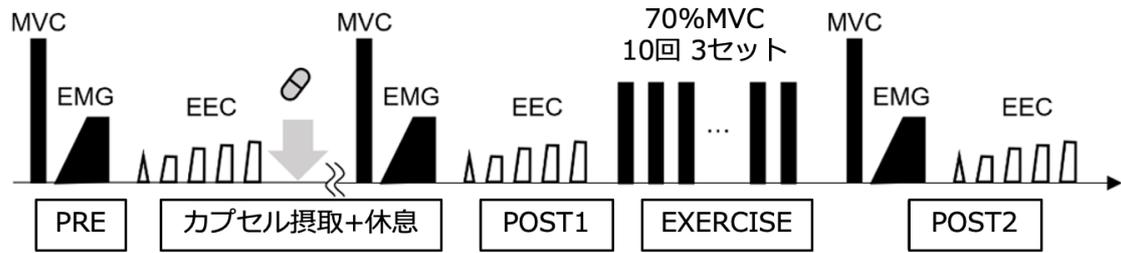


図 21 測定の概要（実験 3）

本実験は 1 度目の測定 (PRE)、カプセル摂取および 1 時間の休息 (INGESTION+REST)、2 度目の測定 (POST1)、筋力トレーニングを模した運動課題 (EXERCISE)、3 度目の測定 (POST2) から構成される。黒色の図形は随意筋力発揮、白色の図形は電気刺激誘発筋力発揮を示す。MVC, 最大随意筋力; EMG, 筋電図; EEC, 電気刺激誘発筋力

経筋測定として MVC、末梢筋の収縮能力として電気刺激誘発筋力、運動単位活動特性として 50%MVC 漸増筋力発揮中の運動単位動員閾値および発火頻度を測定した (PRE)。

MVC は 2 回測定を実施し、5 %以上増加した場合は、再度測定を行い、最高値を MVC とした。その後、参加者はカフェイン 200mg とデキストリン 1800mg を含むカプセル、またはケルセチン 500mg とデキストリン 1500mg を含むカプセル、デキストリン 2000mg を含むプラセボカプセルを摂取し、1 時間座位で休息した。その後、再び神経筋測定を実施し (POST1)、単回の筋力トレーニングを模した筋力発揮課題として、5 秒間の 70%MVC の筋力発揮を 5 秒間の休息と交互に 10 回繰り返す、90 秒間のセット間休息を設けながら 3 セット実施し、その後神経筋測定を再度実施した (POST2)。神経筋測定を通じて、最大下筋力発揮中に要求された筋力の目標値および実際に発揮した筋力は、参加者の目の前に設置されたモニターを通じて視覚的にフィードバックされた。最大下筋力発揮における目標値はすべて PRE 時の MVC に基づいて決定された。

### 2-3. 電気刺激誘発筋力

電気刺激誘発筋力は、電気刺激装置 (DS7AH, Digitimer, Hertfordshire, UK) による複数の周波数帯の電気刺激を用いて測定された。内側広筋の内側端と外側広筋の外側端を触診し、内側広筋の内側端から外側広筋の外側端にかけて近位と遠位にそれぞれ電極を貼付した。電気刺激には、幅 6 cm のシリコンラバー製電極にジェルシートを設置した電極を用い、電極貼付後、外側広筋の外側端から大腿二頭筋側の電極部分には絶縁シートを貼付

し、上からベルトを巻いて電極を大腿部に固定した。測定に先立ち、電気刺激誘発筋力が最大になるまで電気刺激の強度を 50mA ずつ増加させて、刺激強度を決定した。電気刺激誘発筋力は 2 回測定され、最高値を単収縮電気刺激誘発筋力とした。その後、筋収縮特性を調べるために、10、20、40、80 Hz の周波数で電気刺激を行った(Bigland-Ritchie and Woods 1984)。35 から 50Hz の電気刺激によって骨格筋は強縮し、それ以上の周波数を増加させても、大きく電気刺激誘発筋力が増加しないことが報告されており、先行研究では、強縮時の電気刺激誘発筋力を測定するために 80Hz の電気刺激を用いている(Bigland-Ritchie and Woods 1984)。また複数の周波数を用いた電気刺激を実施する場合、参加者への痛みを軽減するために、単収縮電気刺激誘発筋力を測定した際に用いた刺激強度の 30% の電流量を用いた。刺激時間は 10 秒未満とし、電気刺激誘発筋力が安定した際の 3 秒間の電気刺激誘発筋力の平均値を各刺激周波数の電気刺激誘発筋力とした。

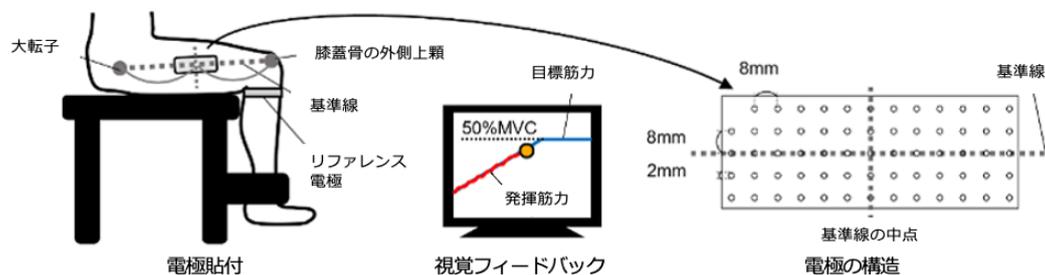
#### 2-4. 運動単位活動

高密度表面筋電図法の概要について図 22 に示す。運動単位活動は、高密度表面筋電図法および CKC 法によって測定された。50%MVC 漸増筋力発揮課題は、17 秒間かけて徐々に 50%MVC を発揮し、50%MVC で 10 秒間の筋力発揮を行った。高密度表面筋電図は、直径 1mm、電極間距離 8mm の電極 64 個が設置されたマトリックス電極 (GR08MM1305, OT Bioelettronica, Turin, Italy) を用いて、外側広筋から記録された。電極は 13 列 5 行に配置され、左下の隅には電極が 1 つ欠けていた。マトリックス電極の

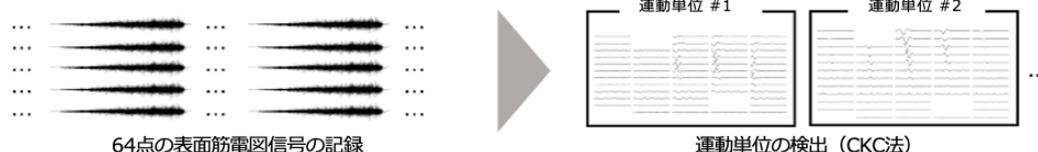
中心は大転子と膝蓋骨の外側上顆の midpoint とした。リファレンス電極としてベルト型電極 (WS2, OT Bioelettronica, Turin, Italy) を脛骨近位部に貼付した。筋電図信号は、2000Hz で計測し、256 倍に増幅された。その後、計測された信号に対して 10-500Hz の範囲で帯域通過濾波を適用し、16 ビットアナログ/デジタル変換器 (Sessantaquattro, OT Bioelettronica, Torino, Italy) でデジタル形式に変換した。

記録した表面筋電図信号を解析ソフトウェア (MATLAB R2019a; MathWorks GK, 東京, 日本) を用いて、CKC 法により個々の運動単位を同定した。運動単位活動電位以外の信号成分の混入度合いを示すパルスノイズ比を運動単位の識別精度の指標として、パルスノイズ比が基準を満たす (>30dB) 運動単位をさらなる解析に利用した (Del Vecchio et al. 2019a)。PRE で測定された高密度表面筋電図信号から、運動単位識別フィルタを作成し、神経筋測定全体にわたって同じ運動単位を追従解析した。解析ソフトウェアで同定された各運動単位の発火タイミングは、1 名の経験豊富な研究者が視覚的に妥当性を確認し、各運動単位のパルスノイズ比を増加させる発火を採用し、低下させる発火を除外した (Del Vecchio et al. 2019b)。50%MVC 漸増筋力発揮課題中に、各運動単位が最初に発火した運動強度を各運動単位の動員閾値とした。また、異なる動員閾値を有する運動単位の発火頻度について広範的に調べるために、50%MVC 漸増筋力発揮課題中において、大きな筋力を発揮している 44%MVC から 50%MVC 筋力発揮中の各運動単位のスパイク間隔の中央値を用いて各運動単位の発火頻度を算出した。

A) 実験のセットアップ



B) 高密度表面筋電図の記録と運動単位の検出



C) 個々の運動単位活動の解析と追跡

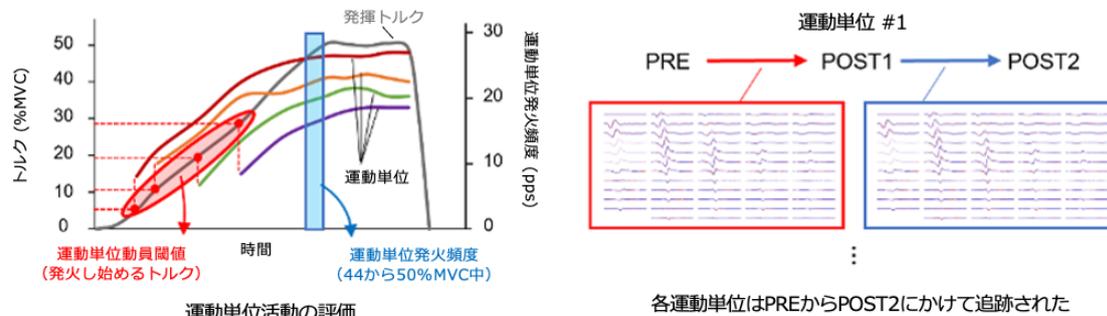


図 22 高密度表面筋電図法の概要 (実験 3)

A) 実験のセットアップ、B) 高密度表面筋電図の記録と運動単位の検出、C) 個々の運動単位の追跡。

高密度表面筋電図電極は、大転子と膝蓋骨の外側上顆を基準線の中点に貼付された。発揮筋力と目標筋力はモニターを通じて、視覚的フィードバックされた。記録された 64 点の表面筋電図信号から、CKC 法によって運動単位が検出された。検出された運動単位の発火タイミングから、発火が始まる発揮トルクを動員閾値、44 から 50%MVC 筋力発揮時の運動単位発火頻度を各運動単位の発火頻度とした。各運動単位は PRE から POST2 にかけて追従された。

## 2-5. 統計解析

結果は中央値 [四分位範囲] として報告する。統計分析を行う前に、Shapiro-Wilk 検定によりデータの正規分布を確認した。本実験の結果には正規分布しないデータも含まれているため、ノンパラメトリック検定を用いた。PRE、POST1、POST2 の比較は Friedman 検定によって実施された。カフェイン条件、ケルセチン条件、プラセボ条件の条件間の比較には、運動単位の発火頻度および動員閾値は Kruskal-Wallis 検定、それ以外の指標については Friedman 検定を用いた。PRE の運動単位動員閾値と PRE から POST1 にかけての運動単位の動員閾値の変化または POST1 から POST2 にかけての運動単位の発火頻度の変化率の関連性は Spearman の順位相関検定を実施した。統計分析は SPSS version 21.0 (日本アイ・ビー・エム, 東京, 日本) を使用した。

## 3. 結果

### 3-1. 最大随意収縮筋力および電気刺激誘発筋力

すべての条件において、PRE から POST1 にかけて MVC および単収縮、10Hz、20Hz、40Hz、80Hz の電気刺激誘発筋力に有意な差はなかった ( $p > 0.05$ ) (表 6)。またすべての条件で、POST1 から POST2 において、MVC および単収縮、10Hz、20Hz、40Hz、80Hz の電気刺激誘発筋力は有意に低下した ( $p < 0.05$ ) (表 6)。MVC および単収縮、各刺激周波数による電気刺激誘発筋力のいずれにおいても、PRE から POST1 にか

表6 摂取前 (PRE)、摂取後 (POST1)、筋力トレーニングを模した運動課題後 (POST2) の電気刺激誘発筋力 (EET) と最大随意筋力 (n=10) (実験3)

		PRE	POST1	POST2	PRE vs. POST1	PRE vs. POST2	POST1 vs. POST2
EET in twitch	プラセボ条件	23.0 [5.7] <sup>a</sup>	23.1 [4.4] <sup>b</sup>	16.4 [3.1] <sup>ab</sup>	p = 1.000	p = 0.011	p = 0.005
	カフェイン条件	22.8 [4.5] <sup>a</sup>	23.2 [4.3] <sup>b</sup>	17.1 [2.4] <sup>ab</sup>	p = 1.000	p = 0.011	p = 0.001
	ケルセチン条件	22.8 [3.1] <sup>a</sup>	23.5 [3.7] <sup>b</sup>	16.7 [3.0] <sup>ab</sup>	p = 1.000	p = 0.022	p = 0.001
EET in 10 Hz	プラセボ条件	12.4 [6.6] <sup>a</sup>	10.8 [4.6] <sup>b</sup>	6.5 [2.9] <sup>ab</sup>	p = 0.791	p = 0.022	p = 0.042
	カフェイン条件	14.7 [6.3] <sup>a</sup>	12.5 [6.4] <sup>b</sup>	7.5 [4.9] <sup>ab</sup>	p = 0.221	p = 0.005	p = 0.042
	ケルセチン条件	12.0 [3.3] <sup>a</sup>	10.6 [2.2] <sup>b</sup>	6.2 [1.6] <sup>ab</sup>	p = 1.000	p = 0.011	p = 0.011
EET in 20 Hz	プラセボ条件	22.5 [9.6] <sup>a</sup>	20.8 [10.2] <sup>b</sup>	9.2 [4.1] <sup>ab</sup>	p = 0.539	p = 0.005	p = 0.022
	カフェイン条件	26.2 [10.3] <sup>a</sup>	24.7 [14.3] <sup>b</sup>	11.1 [7.7] <sup>ab</sup>	p = 0.791	p = 0.001	p = 0.042
	ケルセチン条件	23.9 [5.6] <sup>a</sup>	21.3 [5.3] <sup>b</sup>	10.6 [6.3] <sup>ab</sup>	p = 0.221	p = 0.005	p = 0.011
EET in 40 Hz	プラセボ条件	27.7 [11.0] <sup>a</sup>	26.3 [13.5] <sup>b</sup>	16.0 [9.7] <sup>ab</sup>	p = 1.000	p = 0.005	p = 0.011
	カフェイン条件	34.7 [14.5] <sup>a</sup>	32.0 [17.3] <sup>b</sup>	17.5 [9.2] <sup>ab</sup>	p = 0.539	p = 0.011	p = 0.022
	ケルセチン条件	29.8 [7.1] <sup>a</sup>	27.2 [6.6] <sup>b</sup>	15.6 [5.1] <sup>ab</sup>	p = 0.221	p = 0.005	p = 0.042
EET in 80 Hz	プラセボ条件	31.2 [12.3] <sup>a</sup>	29.1 [12.7] <sup>b</sup>	18.5 [10.9] <sup>ab</sup>	p = 0.539	p = 0.030	p = 0.022
	カフェイン条件	37.6 [15.1] <sup>a</sup>	33.7 [17.4] <sup>b</sup>	22.2 [13.0] <sup>ab</sup>	p = 0.221	p = 0.022	p = 0.042
	ケルセチン条件	33.2 [8.1] <sup>a</sup>	30.5 [6.9] <sup>b</sup>	18.2 [5.3] <sup>ab</sup>	p = 0.539	p = 0.005	p = 0.022
最大随意筋力	プラセボ条件	230.6 [33.9] <sup>a</sup>	220.0 [31.3] <sup>b</sup>	170.3 [25.6] <sup>ab</sup>	p = 0.539	p = 0.011	p = 0.022
	カフェイン条件	238.8 [34.8] <sup>a</sup>	233.2 [30.7] <sup>b</sup>	169.5 [30.3] <sup>ab</sup>	p = 1.000	p = 0.001	p = 0.030
	ケルセチン条件	235.5 [32.6] <sup>a</sup>	225.5 [29.3] <sup>b</sup>	169.0 [21.8] <sup>ab</sup>	p = 0.353	p = 0.005	p = 0.011

中央値 [四分位範囲] (Nm); a PRE vs. POST1, p < 0.05; b POST1 vs. POST2, p < 0.05

表7 摂取前から摂取後 (POST1: PRE)、摂取前から筋力トレーニング後 (POST2: PRE)、摂取後から筋力トレーニング後 (POST2: POST1) の電気刺激誘発筋力 (EET) および最大随意筋力の変化率 (n=10) (実験3)

		POST1: PRE		POST2: PRE		POST2: POST1	
EET (単収縮)	プラセボ条件	101.8 [9.7]		74.0 [16.1]		72.6 [15.2]	
	カフェイン条件	102.5 [6.8]	p = 0.407	77.0 [12.3]	p = 0.368	75.1 [10.4]	p = 0.497
	ケルセチン条件	103.4 [9.3]		74.1 [13.5]		71.5 [10.5]	
EET (10Hz)	プラセボ条件	92.8 [22.2]		56.5 [18.8]		60.4 [9.8]	
	カフェイン条件	85.0 [14.0]	p = 0.407	51.9 [16.0]	p = 0.497	60.0 [10.0]	p = 0.497
	ケルセチン条件	91.3 [12.4]		53.4 [10.1]		58.3 [7.3]	
EET (20Hz)	プラセボ条件	93.2 [19.3]		44.6 [20.5]		46.6 [13.7]	
	カフェイン条件	95.7 [46.9]	p = 0.905	45.8 [28.8]	p = 0.741	46.7 [13.6]	p = 0.741
	ケルセチン条件	90.3 [10.7]		43.7 [14.8]		48.0 [14.0]	
EET (40Hz)	プラセボ条件	94.6 [20.7]		56.5 [16.4]		59.5 [12.4]	
	カフェイン条件	90.2 [21.0]	p = 0.741	49.8 [11.9]	p = 0.497	56.0 [12.5]	p = 0.670
	ケルセチン条件	92.1 [11.5]		52.6 [12.3]		56.6 [12.3]	
EET (80Hz)	プラセボ条件	95.4 [21.3]		57.7 [15.9]		60.8 [14.4]	
	カフェイン条件	87.0 [11.6]	p = 0.122	57.3 [13.2]	p = 0.741	65.6 [10.8]	p = 0.670
	ケルセチン条件	93.4 [11.7]		55.8 [13.4]		59.3 [7.9]	
最大随意筋力	プラセボ条件	95.5 [3.6]		74.3 [8.8]		77.9 [8.2]	
	カフェイン条件	97.9 [4.4]	p = 0.332	71.2 [9.4]	p = 0.741	72.8 [9.3]	p = 0.368
	ケルセチン条件	95.9 [3.7]		72.4 [8.7]		75.6 [9.1]	

中央値 [四分位範囲] (%);群間に有意差なし; Placebo, プラセボ条件; Caffeine, カフェイン条件; Quercetin, ケルセチン条件

て、POST1 から POST2 にかけての変化率に条件間で有意な差はなかった ( $p > 0.05$ )

(表 7)。

### 3-2. 運動単位活動

漸増筋力発揮課題中に、カフェイン、ケルセチン、プラセボ条件においてそれぞれ、

59、49、52 個の運動単位が検出された。

図 23 に参加者 1 名分のデータを示す。カフェイン条件およびケルセチン条件において、大きく動員閾値が低下している (図 23)。すべての条件において、運動単位の動員閾値は PRE から POST1 および POST2 にかけて有意に低下した (図 23)。POST1 から POST2 にかけての運動単位の動員閾値はカフェイン条件、プラセボ条件で有意に低下したが (プラセボ条件:  $p < 0.001$ 、カフェイン条件:  $p = 0.005$ )、ケルセチン条件では有意な変化は見られなかった ( $p = 0.060$ ) (図 24)。また PRE から POST1 にかけての運動単位動員閾値はプラセボ条件と比較して、カフェイン条件 ( $p < 0.001$ )、ケルセチン条件 ( $p = 0.045$ ) でより大きく低下した (図 24)。PRE から POST2 にかけてカフェイン条件はプラセボ条件よりも大きく動員閾値が低下した ( $p = 0.029$ ) (図 24)。

すべての条件において PRE から POST 1 および POST 2 にかけて、POST1 から POST2 にかけて運動単位の発火頻度が増加した ( $p < 0.05$ ) (図 25)。PRE から POST1 にかけて、カフェイン条件、ケルセチン条件ではプラセボ条件と比較して、運動単位の発火頻度が有意に大きく増加した ( $p < 0.001$ ) (図 25)。POST1 から POST2 にかけて、ケ

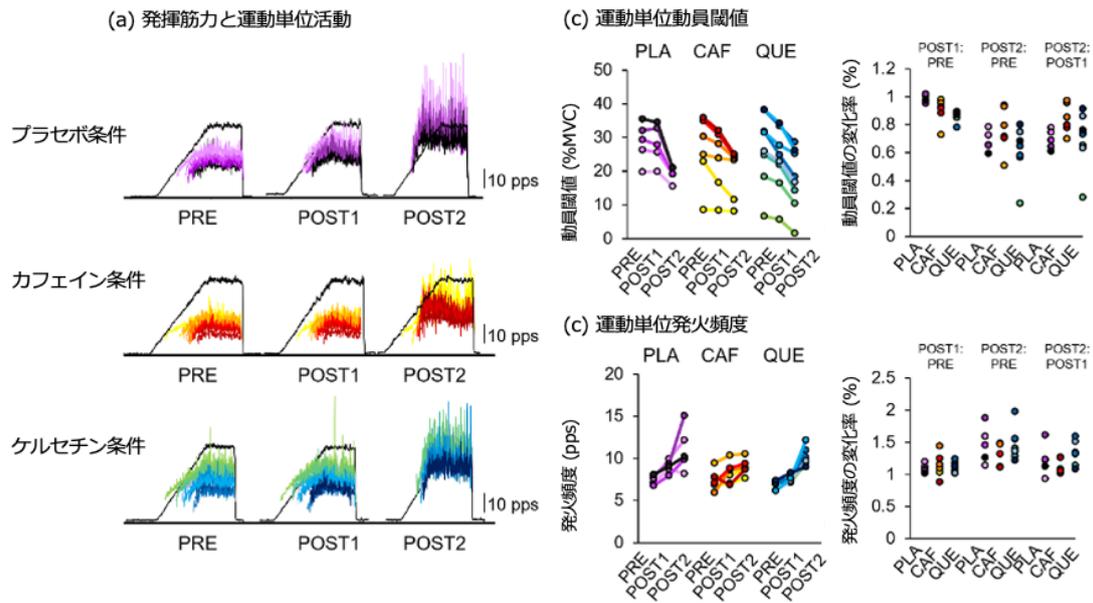


図 23 代表的な参加者 1 名分のカプセル摂取前 (PRE)、カプセル摂取後 (POST1)、筋力トレーニングを模した筋力発揮課題後 (POST2) の運動単位活動のデータ (実験 3) (a) 発揮トルクと運動単位活動 (Performed torque and motor unit behavior)、(b) 運動単位動員閾値 (Motor unit recruitment threshold)、(c) 運動単位発火頻度 (Motor unit firing rate) それぞれ異なる色の線は各運動単位のデータを示す。

PLA, プラセボ条件; CAF カフェイン条件; QUE, ケルセチン条件

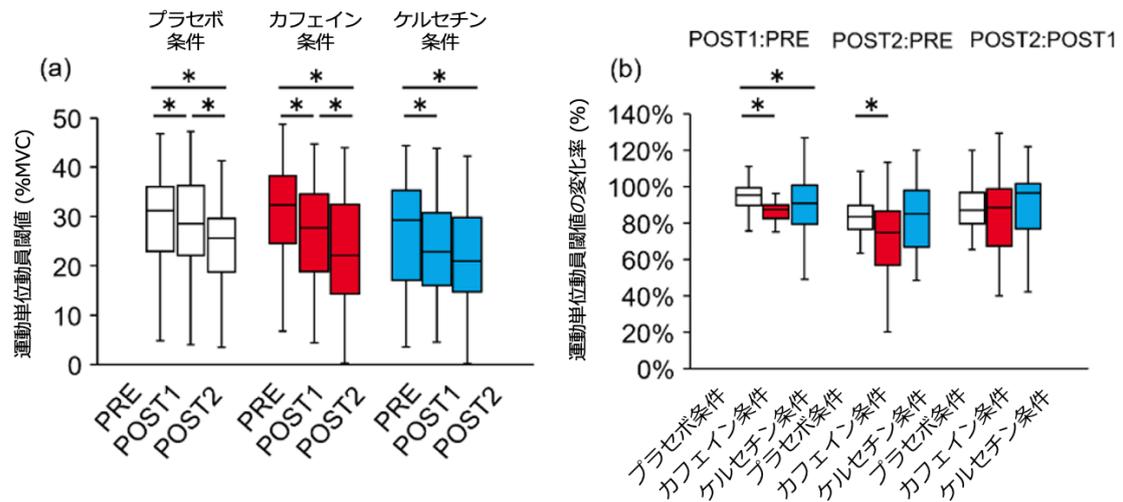


図 24 カプセル摂取前 (PRE)、カプセル摂取後 (POST1)、筋力トレーニングを模した筋力発揮課題後 (POST2) の運動単位動員閾値 (Recruitment threshold) (a)、および運動単位動員閾値の変化率 (Rate of change in recruitment threshold) (b)の箱ひげ図 (実験 3)。

長方形内の線、長方形、長方形外の線はそれぞれ、中央値、四分位数、データの範囲を示す。

(プラセボ条件: n=52、カフェイン条件: n=59、ケルセチン条件: n=49)

\* p < 0.05

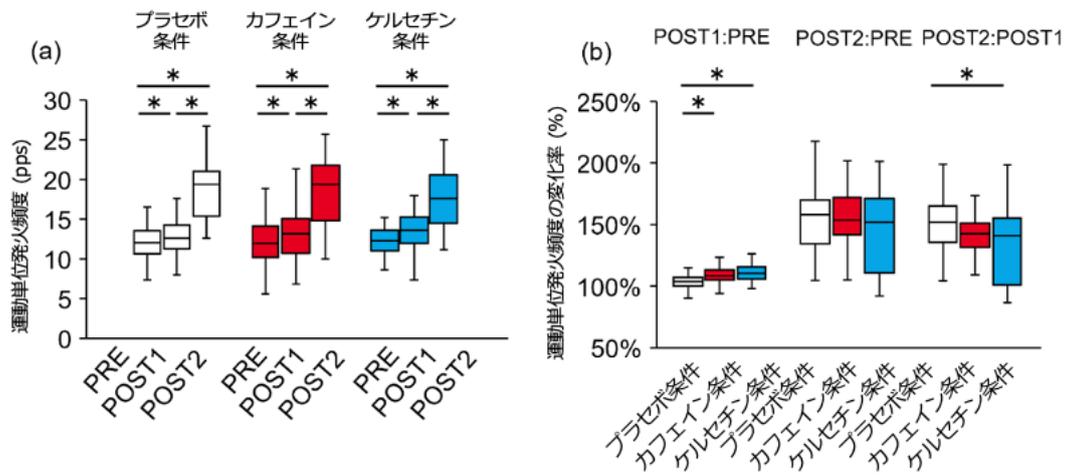


図 25 カプセル摂取前 (PRE)、カプセル摂取後 (POST1)、筋力トレーニングを模した筋力発揮課題後 (POST2) の運動単位動員閾値 (Firing rates) (a)、および運動単位動員閾値の変化率 (Rate of change in firing rate) (b)の箱ひげ図 (実験 3)。

長方形内の線、長方形、長方形外の線はそれぞれ、中央値、四分位数、データの範囲を示す。

(プラセボ条件: n=52、カフェイン条件: n=59、ケルセチン条件: n=49)

\*  $p < 0.05$

ルセチン条件の運動単位の発火頻度は、プラセボ条件と比較して増加が小さかった ( $p = 0.018$ ) (図 25)。

カフェイン条件とケルセチン条件において、PRE から POST1 にかけての運動単位の動員閾値の変化と PRE の動員閾値の間に有意な正の相関があったが (カフェイン条件:  $r_s = 0.448$ ,  $p < 0.001$ , 傾き =  $-0.12$ 、ケルセチン条件:  $r_s = 0.415$ ,  $p = 0.003$ , 傾き:  $-0.25$ )、プラセボ条件では有意な相関はなかった ( $p = 0.440$ ) (図 26)。また、ケルセチン条件、プラセボ条件において、POST1 から POST2 にかけての運動単位発火頻度の変化と PRE の動員閾値の間に有意な正の相関があったが (ケルセチン条件:  $r_s = 0.380$ ,  $p = 0.005$ , 傾き:  $0.12$ 、プラセボ条件:  $r_s = 0.382$ ,  $p = 0.007$ , 傾き =  $0.16$ )、カフェイン条件では相関はなかった ( $p = 0.606$ ) (図 27)。

#### 4. 考察

本実験では、カフェインまたはケルセチンの単回摂取が単回の筋力トレーニング前後の運動単位活動に及ぼす影響を検証した。本実験によって、カフェインまたはケルセチンの摂取が(1)運動単位の動員閾値を低下させること、(2)筋力トレーニングの前後の運動単位発火頻度の変化に動員閾値に基づいて作用すること、(3)末梢筋収縮特性や MVC には影響を及ぼさないことを明らかにした。これらの知見は、カフェインやケルセチンの摂取が動

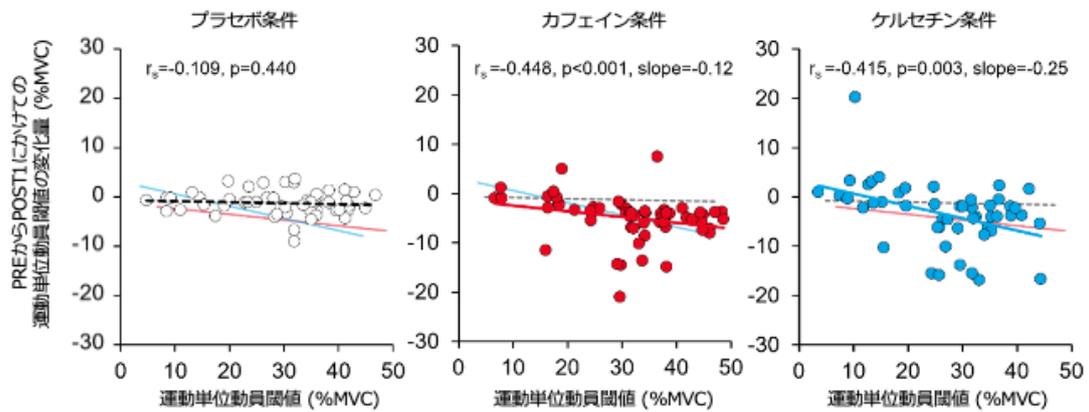


図 26 カプセル摂取前 (PRE) の運動単位動員閾値およびカプセル摂取前からカプセル摂取後 (POST1) にかけての動員閾値の変化量の相関 (Spearman の順位相関係数 ( $r_s$ )) (実験 3)。有意な相関があった場合およびなかった場合はそれぞれ、実線および点線の回帰直線で示した。(プラセボ条件:  $n=52$ 、カフェイン条件:  $n=59$ 、ケルセチン条件:  $n=49$ )  
slope, 回帰直線の傾き

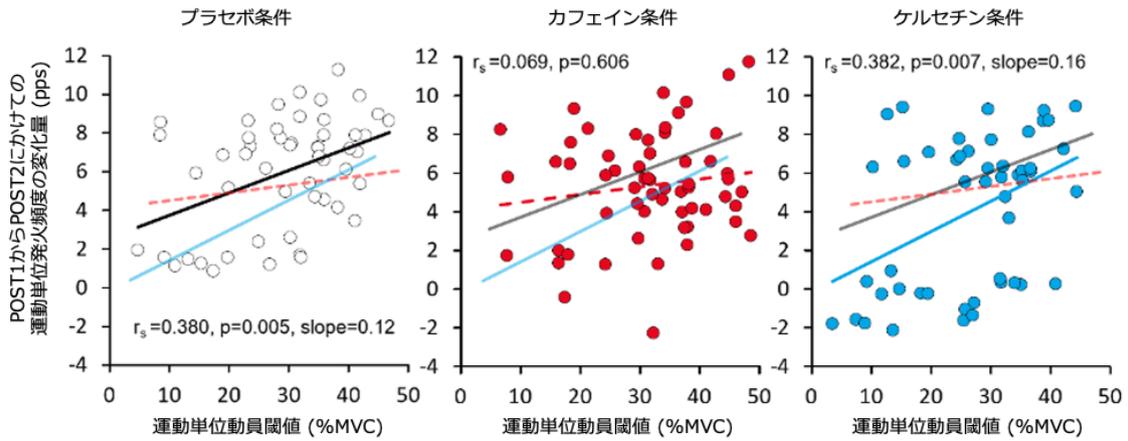


図 27 カプセル摂取前 (PRE) の運動単位動員閾値およびカプセル摂取後 (POST1) から筋力トレーニング後 (POST2) にかけての運動単位発火頻度の変化量の相関 (Spearman の順位相関係数 ( $r_s$ )) (実験 3)。有意な相関があった場合およびなかった場合はそれぞれ、実線および点線の回帰直線で示した。(プラセボ条件:  $n=52$ 、カフェイン条件:  $n=59$ 、ケルセチン条件:  $n=49$ )

slope, 回帰直線の傾き

員閾値の高い運動単位の動員を賦活すること、カフェインとケルセチンでは筋力トレーニング中に賦活される運動単位が動員閾値によって異なる可能性を示唆した。

#### 4-1. 摂取による影響

本実験では、すべての条件において、カプセル摂取後に運動単位の動員閾値が低下した (図 24)。しかし、プラセボ条件と比較して、カフェイン条件およびケルセチン条件はカプセル摂取前後で運動単位の動員閾値の低下は、より大きかった (図 24)。ケルセチン条件およびカフェイン条件では、摂取前の運動単位動員閾値と摂取前後の動員閾値の変化量の間、有意な負の相関があった (図 26)。これらの結果は、カフェインやケルセチンの摂取によって、相対的に動員閾値が高い運動単位の動員閾値が低下することを示唆しており、カフェインやケルセチンの摂取によって、摂取前では強度の不足により動員できない相対的に動員閾値の高い運動単位の動員を促進する可能性を示している。ケルセチンの影響を調べた先行研究では、ケルセチンの摂取によって、表面筋電図の中央周波数が増加したこと (Patrizio et al. 2018)、活動電位伝導速度が増加したことを報告している (Bazzucchi et al. 2019)。これらの結果は、ケルセチンの摂取によって動員閾値が高い運動単位の動員が促進されることを示唆しており、本研究の結果と一致している。また、ケルセチンの摂取が運動単位の動員閾値に与える影響を調べた先行研究では、ケルセチンの摂取によって、35%から 50%MVC の動員閾値を有する運動単位の動員閾値が平均 3.2%MVC 程度低下したことを報告している (Watanabe and Holobar 2021)。本研究では、ケルセチンの摂取

によって運動単位の動員閾値は平均 3.5%MVC、カフェインの摂取によって平均 4.9%MVC 程度低下したことが明らかになり、先行研究の結果と概ね一致している (Watanabe and Holobar 2021)。カフェインやケルセチンはアデノシン受容体と高い親和性を有することが報告されている (Alexander 2006)。アデノシン受容体はアデノシンと結合することで、神経伝達物質の放出を抑制する (Olah and Stiles 2000)。カフェインやケルセチンは、アデノシンと類似した構造を有するため、アデノシンとアデノシン受容体の結合を阻害し、シナプス入力を変調する (Alexander 2006)。先行研究では運動単位の動員閾値に影響を与える生理学的要因としてシナプス入力の変調が挙げられている (ter Haar Romeny et al. 1982)。本実験において、カフェインやケルセチンの摂取がシナプス入力を変化させて、運動単位の動員閾値を低下させることが考えられる。

また、本実験ではすべての条件間において、MVC および電気刺激誘発筋力に有意な違いが認められず、カフェインおよびケルセチンは筋力や筋収縮特性には影響を及ぼさないことが明らかになった。500mg のカフェイン摂取が筋収縮特性に及ぼした先行研究は、低周波数帯の電気刺激誘発筋力が増加したことを報告している (Lopes et al. 1983)。カフェインやケルセチンの摂取は、筋小胞体内のカルシウムイオンの放出を促進することが報告されており (Graham 2001; Lee et al. 2002; McLellan et al. 2016; Grgic et al. 2019)、筋収縮特性に影響を及ぼす可能性がある。しかし、カフェインの摂取用量がラットの単一筋線維に与える影響を調べた研究では、単一筋線維の収縮能力に影響を及ぼすにあたって 1mmol 以

上の濃度のカフェインが必要であることを示している(Neyroud et al. 2019)。6mg/kg のカフェイン（本実験では平均体重 64.1kg の参加者に 200mg のカフェインを用いていたため、本実験と比べて高容量であるといえる）を摂取した先行研究は、参加者の血中のカフェイン濃度はおおよそ  $40 \mu\text{mol}$  であったことを報告しており(Neyroud et al. 2019)、先述した単一筋線維の収縮能力に影響を及ぼすにあたって必要なカフェイン濃度の 4%程度である。ヒトにおけるカフェインの致死量の 50%の用量（毒性があると考えられる用量）は、50~200mg/kg とされていることから、カフェインが骨格筋に直接作用し、筋線維の張力を高めるためには、ヒトにおいて毒性をもつ用量が必要であるとされている(Neyroud et al. 2019)。したがって、本実験で用いられたケルセチンおよびカフェインの用量が末梢筋に与える影響は小さいことが考えられる。

#### 4-2. 単回の筋力トレーニング後の影響

本実験ではすべての条件において、筋力トレーニング後に運動単位の発火頻度は増加した（図 25）。ケルセチン条件では、プラセボ条件と比較して運動単位発火頻度の増加が小さかった（図 25）。また、ケルセチン条件およびプラセボ条件では、POST1 から POST2 にかけての運動単位の発火頻度の変化率と PRE の動員閾値に有意な相関関係があったが、カフェイン条件では有意な相関関係がなかった（図 27）。これらの結果から、カフェインまたはケルセチンの摂取によって、動員閾値が低い運動単位の発火頻度が筋力トレーニングを模した運動課題前後でそれぞれ増加または減少したことが考えられる。先述したアデ

ノシン受容体には、A1、A2A、A2B、A3 の 4 種類が存在する (Lynge and Hellsten 2000)。

先行研究では、骨格筋組織の血管細胞内の A1、A2A、A2B アデノシン受容体の総数は Type I 筋線維でより多くみられること、A2B アデノシン受容体は Type I 筋線維ではほとんど見られないことが報告されている (Lynge and Hellsten 2000)。これらの知見は、カフェインやケルセチンが筋線維タイプによって作用が異なる可能性を示している。また、先行研究では、ケルセチンの摂取によって動員閾値が低い運動単位の発火頻度が減少することが報告されている (Watanabe and Holobar 2021)。つまり、カフェインやケルセチンの摂取は、動員閾値の低い運動単位に対して異なる作用を持つ可能性が示唆された。ケルセチンの影響を調べた先行研究では、ケルセチンの摂取によって、等尺性膝伸展運動における表面筋電図の中央周波数が増加したこと (Patrizio et al. 2018)、伸長性収縮を伴う筋力発揮後の筋線維活動電位伝導速度が増加したことを報告している (Bazzucchi et al. 2019)。これらの結果は、ケルセチンの摂取によって動員閾値が高い運動単位の動員が促進されることを示唆している。したがって本実験において、ケルセチンの摂取が動員閾値の高い運動単位の活動を賦活させたことによって、動員閾値が低い運動単位の発火頻度の低下が引き起こされた可能性がある。このような動員閾値によって運動単位活動を変化させる介入方法の例は先行研究によって報告されている。全身振動刺激は、動員閾値が低い運動単位の動員閾値を増加させて、動員閾値が高い運動単位の動員閾値を低下させる (Lopes et al. 1983; Pollock et al. 2012)。動員閾値が低い運動単位は単シナプス経路を通じて活動するが、動員

閾値が高い運動単位は介在ニューロンを介するため複数のシナプス経路を通じて活動する (Romaiguere et al. 1991)。本実験の結果から、カフェインおよびケルセチンがそれぞれ異なる経路でシナプス入力に影響を及ぼす可能性が考えられる。

MVC および電気刺激誘発筋力は、POST1 から POST2 にかけて有意に減少したが、減少の程度について条件間で有意な差は見られなかった (表 6)。本実験ではカフェインやケルセチンの摂取は、単回の筋力トレーニング前後の筋力および筋収縮特性には影響を及ぼさないことが明らかになった。先述の通り、本実験で用いた用量が末梢筋に作用するにあたっては、低用量であったことが考えられる (Neyroud et al. 2019)。

本実験の参加者は若齢男性に限定され、女性は含まれなかった。その理由として、男性と比較して、女性は検出される運動単位の数が少ないことが挙げられる (Lulic-Kuryllo and Inglis 2022)。しかし、本実験で見られたカフェインやケルセチンの効果は、女性においても観察される可能性が考えられる。例えば、サイクリングテスト前にカフェインを摂取した研究では、男性と女性では、同程度の運動パフォーマンスの増加が確認されている (Skinner et al. 2019)。また、ケルセチンの単回摂取後に、男性と女性では血漿中のケルセチン濃度の変動に優位な差がなかったことが報告されている (Burak et al. 2017)。したがって、カフェインやケルセチンが及ぼす影響については、同程度であることが考えられるが、今後更なる検証が必要である。

## 5. 要約

本実験では、カフェインまたはケルセチンの摂取が、単回の筋力トレーニングを模した筋力発揮課題の前後の筋収縮特性および運動単位活動特性に及ぼす影響を検証した。カフェインまたはケルセチンの摂取によって、特に相対的に動員閾値が高い運動単位の動員閾値が低下することが明らかとなった（図 24、26）。また、カフェインの摂取は、筋力トレーニング後の動員閾値の低い運動単位の発火頻度を増加させたが、ケルセチンの摂取は筋力トレーニング後の動員閾値の低い運動単位の発火頻度を減少させた（図 25、27）。また、本実験で用いられた用量のカフェインおよびケルセチンは、筋収縮特性には影響を及ぼさないことが明らかになった。

## 2 節 ケルセチンの摂取が上腕二頭筋の運動単位活動に及ぼす影響（実験4）

### 1. 目的

ケルセチンはアデノシン受容体に対して高い親和性を示しており、アデノシンとアデノシン受容体の結合を阻害し、アセチルコリンやドーパミンなどの神経伝達物質の放出を促進する(Cheuvront et al. 2009)。こうした作用は、カフェインと類似している(Graham 2001; McLellan et al. 2016; Grgic et al. 2019)。先行研究および本博士論文における実験3は、高密度表面筋電図法を用いて、ケルセチンの単回摂取が運動単位の動員閾値を低下させることを報告している(Watanabe and Holobar 2021)。この結果は、ケルセチンの摂取が筋力発揮における運動単位の動員数の増加を促す可能性があり、運動前に摂取することで、本来動員されない運動単位を動員した状態で筋力トレーニングを行うことができる可能性を示唆するものである。これらの研究では下肢の筋である外側広筋を対象としている。カフェインの摂取は、ケルセチンと同様に、膝伸展運動中の運動単位の動員を促進することが示されている(Behrens et al. 2015)。先行研究は、カフェインの摂取は下肢の最大筋力を増加させるが、上肢の最大筋力は増加させないことを報告している(Warren et al. 2010)。その要因として、下肢の筋力発揮において、神経入力を最大限行うことができるかの指標である活性化レベルが膝伸展筋より肘屈曲筋で高いため(Shield and Zhou 2004)、上肢の筋では、カフェインの摂取による追加的な運動単位の動員が限定的であることが考えられる(Warren et al. 2010)。したがって、ケルセチンの摂取においても対象とする筋に依存した運動単位活動に

対する影響が生じる可能性がある。これらの結果は、ケルセチンの摂取が、上肢の筋の運動単位活動に及ぼす影響が下肢とは異なる可能性を示している。筋力トレーニングを実施する際には、上肢の筋群を対象としたエクササイズを取り入れることが推奨されている (Fragala et al. 2019)。したがって、ケルセチンの摂取が上肢の筋の運動単位活動に及ぼす影響については、今後ケルセチンの摂取を、筋力トレーニングに応用するにあたって、検証する必要があると考えられる。

そこで、本研究では高密度表面筋電図法を用いて、ケルセチンの摂取が、上腕二頭筋の運動単位の動員閾値に及ぼす影響を調べた。ケルセチンの単回摂取は、上腕二頭筋の運動単位の動員閾値を低下させるという仮説を設定した。

## 2. 方法

### 2-1. 参加者

筋力トレーニングの習慣のない若齢成人 6 名（男性 5 名、女性 1 名、年齢: 31 [6]歳、身長: 173.9 [7.8]cm、体重: 68.2 [12.2]kg）が本実験に参加した。すべての参加者は、本実験の内容及び危険性等の説明を受け、書面による参加の同意を得た。本実験はヘルシンキ宣言の原則に従い、中京大学における人を対象とする研究に関する倫理審査委員会(承認番号: 2022-001)の承認を得て行われた。参加者は、実験の 24 時間前から高強度の運動やカ

フェインまたはケルセチンを多く含む飲食物の摂取を控えるように指示され、実験の当日に口頭で確認された。

## 2-2. 実験概要

参加者は実験室に 72 時間以上の間隔を空けて 2 度訪れ、2 条件（ケルセチン条件、プラセボ条件）の測定は二重盲検ランダム化クロスオーバー試験デザインを用いて実施された。実験概要は図 28 に示す。参加者は着座後、肩から肘にかけて水平に保った状態で、前腕回外位で肘関節を内角 120 度に設定し、肘関節から遠位方向に 10cm（前腕中位部付近）、25cm（遠位橈尺関節付近）をトルク測定器（竹井機器工業，新潟，日本）にベルトを用いて固定された。高密度表面筋電図電極が右上腕二頭筋に貼付され、神経筋測定を実施した。神経筋測定に先立って、ウォーミングアップとして最大努力の 50%および 80%で等尺性肘屈曲筋力発揮を実施した。その後、神経筋測定として MVC、運動単位活動特性として 15%、30%、50%、70%MVC 漸増筋力発揮中の運動単位動員閾値を測定した

(PRE)。MVC は 2 回測定を実施し、5%以上増加した場合は、再度測定を行い、最高値を MVC とした。その後、参加者はケルセチン 200mg とデキストリン 1800mg を含むカプセルまたはプラセボとしてデキストリン 2000mg の入ったカプセルを摂取し、1 時間座位で休息した。その後、再び神経筋測定を実施した (POST)。本実験を通じて、最大下筋力発揮中に要求された筋力の目標値および実際に発揮した筋力は、参加者の目の前に設置さ

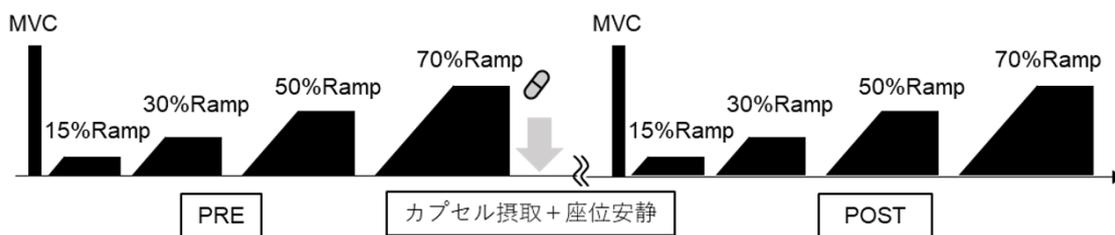


図 28 本実験の概要（実験 4）

MVC: 最大随意筋力, Ramp: 最大下漸増筋力発揮, PRE: カプセルの摂取前, POST: カプセルの摂取後

れたモニターを通じて視覚的にフィードバックされた。最大下筋力発揮における目標値はすべて PRE 時の MVC に基づいて決定された。

### 2-3. 運動単位活動

運動単位活動は、高密度表面筋電図法および CKC 法によって測定された。漸増筋力発揮課題は、1 秒当たり 5%MVC で筋力を徐々に発揮し、目標の筋力に達した後目標レベルの筋力を 10 秒間維持した。高密度表面筋電図は、直径 1mm、電極間距離 8mm の電極 64 個が設置されたマトリックス電極 (GR08MM1305, OT Bioelettronica, Turin, Italy) を用いて、上腕二頭筋から記録された。電極は 13 列 5 行に配置され、左下の隅には電極が 1 つ欠けていた。マトリックス電極の中心は肩峰から肘窩の内側端を結ぶ直線の遠位側 1/3 の中点とした。リファレンス電極としてベルト型電極 (WS2, OT Bioelettronica, Turin, Italy) を尺骨頭遠位部に貼付した。筋電図信号は、2000Hz で計測し、256 倍に増幅された。その後、計測された信号に対して 10-500Hz の範囲で帯域通過濾波を適用し、16 ビットアナログ／デジタル変換器 (Sessantaquattro, OT Bioelettronica, Torino, Italy) でデジタル形式に変換した。記録した表面筋電図信号を解析ソフトウェア (MATLAB R2019a; MathWorks GK, 東京, 日本) を用いて、CKC 法により個々の運動単位を同定した。運動単位活動電位以外の信号成分の混入度合いを示すパルスノイズ比を運動単位の識別精度の指標として、パルスノイズ比が基準を満たす (>30dB) 運動単位をさらなる解析に利用した (Del Vecchio et al. 2019a)。PRE で測定された高密度表面筋電図信号から、運動単位識

別フィルタを作成し、神経筋測定全体にわたって同じ運動単位を追従解析した（詳細は5章の方法 2-4. 運動単位活動に記載）。解析ソフトウェアで同定された各運動単位の発火タイミングは、1名の経験豊富な研究者によって視覚的に妥当性を確認し、生理学的に生じえない発火を手動で修正した。検出された運動単位は、PRE時の高密度表面筋電図信号から運動単位識別フィルタを作成し、POSTの高密度表面筋電図法に適用し、PREからPOSTにかけて同じ運動単位を追跡した（詳細は5章の方法 2-4. 運動単位活動に記載）。異なる条件間では、運動単位の追跡を行わなかった。漸増筋力発揮課題中に、各運動単位が最初に発火した運動強度を各運動単位の動員閾値とした。

#### 2-4. 統計解析

結果は中央値 [四分位範囲] で示す。運動単位の動員閾値において、Shapiro-Wilk 検定を用いてデータの正規分布を確認した。本実験の結果には、非正規分布のデータを含み、また小さなサンプルサイズに基づいたため、ノンパラメトリック検定を用いた。MVC および運動単位の動員閾値において、PRE から POST の差を Wilcoxon matched-pairs signed rank test を用いて解析した。統計解析は GraphPad Prism 8 (GraphPad Software Inc, San Diego, CA, USA) を用いて実施した。

### 3. 結果

両条件間で PRE から POST にかけて有意な MVC の変化はなかった (表 8)。プラセボ条件では 58 個、ケルセチン条件では 64 個の運動単位が検出された。各漸増筋力発揮課題中に検出された運動単位の数を表 9 に示す。ケルセチン条件では、PRE から POST にかけて 30%MVC 漸増筋力発揮 ( $p = 0.03$ )、50%MVC 漸増筋力発揮 ( $p = 0.01$ )、ALL ( $p < 0.01$ ) で有意に動員閾値が低下した (図 29)。一方でプラセボ条件では、PRE から POST にかけて動員閾値は有意な変化は示さなかった (図 29)。

### 4. 考察

本実験では、ケルセチンの単回摂取が上腕二頭筋の運動単位の動員閾値に及ぼす影響について検討した。本実験結果から、ケルセチンの摂取は、急性的に上腕二頭筋の運動単位の動員閾値を低下させることが明らかになった (図 29)。本実験結果は、我々の仮説および、外側広筋の運動単位の動員閾値を低下させるという先行研究の結果を支持するものであった (Watanabe and Holobar 2021)。本実験では、高密度表面筋電図法を用いて、非侵襲的に運動単位の活動を評価し、個々の運動単位を PRE から POST にかけて追跡を行った。本実験手法によって、ケルセチンの摂取が、下肢の筋のみならず、上肢の筋においても運動単位の動員閾値に影響を及ぼすことが明らかとなった。

表8 ケルセチン条件およびプラセボ条件におけるカプセル摂取前（PRE）およびカプセル摂取後（POST）の肘関節屈曲運動の最大随意筋力（n=6）（実験4）

	PRE	POST
ケルセチン条件（Nm）	52.3 [19.9]	54.0 [18.1]
プラセボ条件（Nm）	55.1 [21.1]	52.9 [14.1]

中央値 [四分位範囲]

表9 ケルセチン条件およびプラセボ条件における4種類の漸増筋力発揮課題中に検出およびPREからPOSTにかけて追跡された運動単位の数(実験4)

	15%MVC	30%MVC	50%MVC	70%MVC	ALL
ケルセチン	13	25	13	7	58
プラセボ	19	19	17	9	64

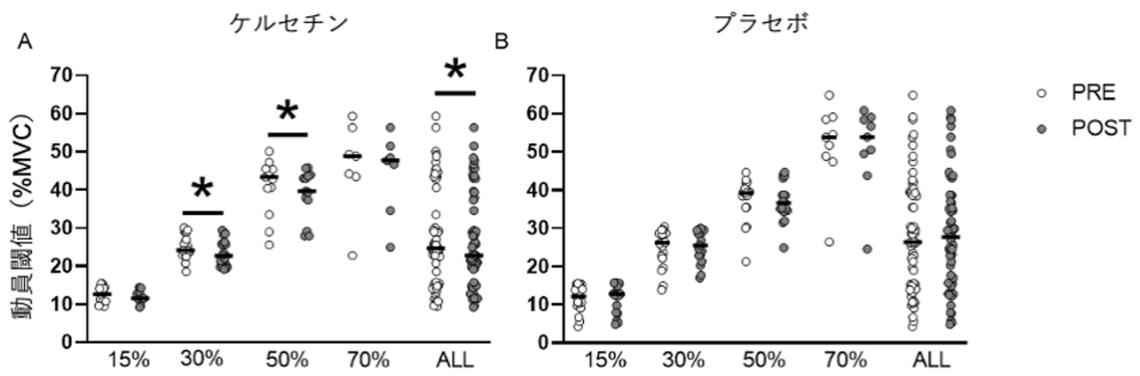


図 29 A)ケルセチン条件における各ランプ課題中の運動単位の動員閾値 B)プラセボ条件における各ランプ課題中の運動単位の動員閾値 (実験4)

白丸はカプセル摂取前 (PRE), 黒丸は カプセル摂取から 1 時間後 (POST)の運動単位の動員閾値を示す. (ケルセチン: n=58、プラセボ: n=64) \* p < 0.05

本実験では、ケルセチン条件のみ PRE から POST にかけて運動単位の動員閾値が低下し (図 29)、プラセボ条件では有意な変化は確認されなかったことから (図 29)、ケルセチンの摂取は、上腕二頭筋の運動単位の動員閾値を低下させると結論付けた。Patrizio et al. (2018) および Bazzucchi et al. (2019) は、ケルセチンの摂取によって、表面筋電図の中央周波数が増加し (Patrizio et al. 2018)、筋線維活動電位伝導速度が増加することを報告している (Bazzucchi et al. 2019)。これらの先行研究は、ケルセチンの摂取により神経筋系が賦活され、相対的に高い動員閾値を有する運動単位の活動を示唆するものである。したがって、これら先行研究の結果は、本実験で観察されたケルセチンの摂取によって運動単位の動員閾値が低下するという結果を支持するものである。

ケルセチンはアデノシン受容体と高い親和性を有することが報告されている (Alexander 2006)。アデノシンはアデノシン受容体と結合することで、アセチルコリンやドーパミンなどの神経伝達物質の放出を抑制する (Olah and Stiles 2000)。ケルセチンは、アデノシンと類似した構造を有するため、アデノシンとアデノシン受容体の結合を阻害し、神経伝達物質の放出を促進することで、シナプス入力を増加させる (Alexander 2006)。先行研究では運動単位の動員閾値に影響を与える生理学的要因としてシナプス入力の変調が挙げられている (ter Haar Romeny et al. 1982)。これらの結果は、ケルセチンの摂取が、中枢に作用し、運動単位の動員閾値を低下させた可能性を示している。ケルセチンと類似するメカニズムを有するカフェインの摂取が筋力に及ぼす影響を調べたレビュー論文では、カフェインの摂

取は下肢の最大筋力を増加させるが、上肢の筋力には影響を及ぼさないことを報告している(Warren et al. 2010)。先行研究で報告されているカフェインが下肢の最大筋力に及ぼす影響は、運動単位活動を介していない可能性が考えられ、カフェインが有するミトコンドリア生合成を促進することによる代謝環境への影響(Engels and Haymes 1992; Graham 2001)など、その他の生理学的経路によって惹起されたことが考えられる。

## 5. 要約

本実験では、ケルセチンの摂取が上腕二頭筋の運動単位の動員閾値に及ぼす急性効果について高密度表面筋電図法を用いて検討した。本実験によって、ケルセチンの単回摂取は、上腕二頭筋の運動単位の動員閾値を低下させることが明らかになった(図 29)。

### 3節 1週間のケルセチンの摂取が若齢者の筋力トレーニング前後の運動単位活動に及ぼす影響（実験5）

#### 1. 目的

本博士論文における実験3及び実験4では、ケルセチンの摂取が、運動単位の動員閾値を低下させることが示された。このことは、通常では動員できないトレーニング強度以上の動員閾値を有する運動単位が動員される可能性を示唆している。発揮筋力は、運動単位の動員数および発火頻度によって制御されている(Clamann 1969; Enoka 1995)。各運動単位の動員閾値の低下は、筋力発揮中の運動単位の動員数の増加を引き起こすことが考えられるため、ケルセチンの摂取によって筋力トレーニング中の各運動単位の発火頻度は低下する可能性がある。筋力トレーニング中の運動単位の発火頻度の低下は、各筋線維に対する機械的なストレスを低下させることが考えられる。神経筋電気刺激を用いた筋力トレーニングの効果を検証したメタアナリシスでは、電気刺激周波数と筋力増加は関連していることを報告している(Happ and Behringer 2022)。したがって、ケルセチンの摂取が筋力トレーニング中の運動単位発火頻度に与える影響を検証することは、ケルセチンの摂取を筋力トレーニングに応用するために重要である。

また、実験3で用いられたケルセチンの容量（500mg）は、市販されている栄養補助食品等の容量（250~300mg）と比べると高容量である(MacRae and Mefferd 2006; Quindry et al. 2008)。高容量のケルセチンを摂取することで、血中におけるケルセチンの濃度を急

速にまた持続的に上昇させることが報告されている(Kressler et al. 2011; Davis et al. 2009)。しかし先行研究では、50~150mgの低用量ケルセチンを継続的に摂取することで、血中のケルセチン濃度を上昇させることが可能であることを報告している(Egert et al. 2008)。したがって、市販されている栄養補助食品等に含まれるケルセチンの容量においても、継続的に摂取することで、運動単位活動を変化させる可能性がある。ケルセチンの摂取を筋力トレーニングに応用することを考慮すれば、ケルセチンは継続的に摂取されることが考えられるため、継続的な低用量ケルセチンの摂取が筋力トレーニングに及ぼす影響について検証する必要がある。

そこで、本実験は7日間の継続的な低用量ケルセチンの摂取が若齢者の筋力トレーニング前後の運動単位活動に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。

## 2. 方法

### 2-1. 参加者

筋力トレーニングの習慣のない若齢成人20名(男性10名、女性10名、年齢:  $22 \pm 3$  歳)が本実験に参加した。すべての参加者は、本実験の内容及び危険性等の説明を受け、書面による参加の同意を得た。本実験はヘルシンキ宣言の原則に従い、中京大学における人を対象とする研究に関する倫理審査委員会(承認番号: 2022-004)の承認を得て行われ

た。参加者は、実験の 24 時間前から高強度の運動やカフェインまたはケルセチンを多く含む飲食物の摂取を控えるように指示され、実験の当日に口頭で確認された。

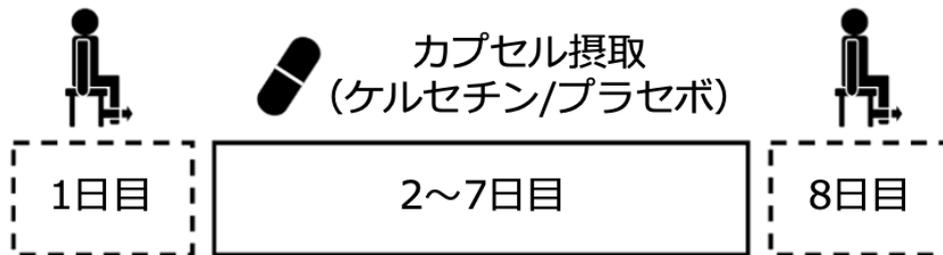
## 2-2. 実験概要

図 30 に本実験の実験概要を示す。本実験は、カプセル摂取前の測定、1 週間のカプセルの摂取、カプセル摂取後の測定によって構成され、二重盲検ランダム化クロスオーバー試験デザインを用いて実施された。参加者は男女比を考慮した置換ブロック無作為化によって 2 群（ケルセチン群、プラセボ群）に分けられた。

参加者は、実験に関する説明を受けた後、生体インピーダンス法（Inbody 430; インボディ・ジャパン, 東京, 日本）によって体重、骨格筋量、体脂肪率の測定を実施した。各参加者の身体活動量レベルは、IPAQ により評価した。IPAQ は、活発な活動および中程度の活動に費やした時間、および過去 1 週間の歩行時間を MET-分単位で測定する (van Poppel et al. 2010)。参加者は、膝伸展筋力測定器（竹井機器工業, 新潟, 日本）に着座し、股関節と膝関節の角度を内角 90 度、力センサー（共和電業, 愛知, 日本）を右腓骨外果と水平になるようにベルトを用いて固定された。測定された発揮筋力は、膝関節中心から力センサーまでの鉛直距離をモーメントアームとするトルクに換算された。電気刺激用の電極および高密度表面筋電図用の電極が右大腿部に貼付され、神経筋測定を実施した。

図 30 に測定の概要を示した。1 日目の測定に先立って、ウォーミングアップとして最大努

## 研究デザイン



## 実験デザイン



## 測定の概要

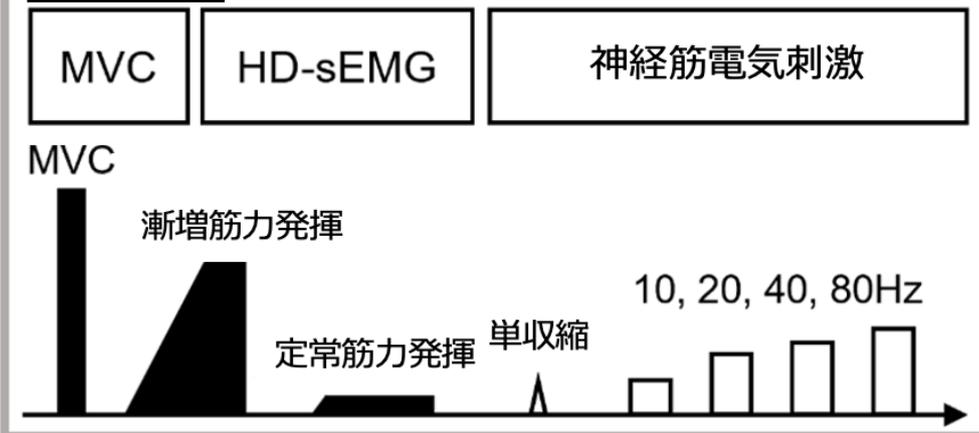


図 30 研究デザイン、実験デザイン、測定の概要（実験 5）

本実験はカプセル摂取前の実験、1 週間のカプセル摂取、カプセル摂取後の実験で構成される。各実験は筋力トレーニングを模した筋力発揮課題およびその前後の測定（PRE、POST）で構成される。測定では、最大随意筋力（MVC）、漸増筋力発揮および定常筋力発揮中の高密度表面筋電図（HD-sEMG）、単収縮および 10、20、40、80Hz の神経筋電気刺激誘発筋力を測定した。黒および白の図形は随意および不随意筋力発揮を表す。

力の 50%および 80%で等尺性膝関節伸展筋力発揮を実施した。その後、神経筋測定として MVC、末梢筋の収縮特性として電気刺激誘発筋力、運動単位活動特性として 10%定常筋力発揮課題中の運動単位発火頻度および 50%MVC 漸増筋力発揮中（詳細は 2-4. 運動単位活動に記載）の運動単位動員閾値および発火頻度を測定した（PRE）。MVC は 2 回の測定を実施し、5%以上増加した場合は、再度測定を行い、最高値を MVC とした。その後、単回の筋力トレーニングを模した筋力発揮課題として、5 秒間の 60%MVC の筋力発揮を 5 秒間の休息と交互に 10 回繰り返す、90 秒間のセット間休息を設けながら 3 セット実施し、神経筋測定を再度実施した（POST）。測定終了後、ケルセチン 200mg と 1800mg のデキストリンが含まれるカプセルまたはプラセボとして 2000mg のデキストリンが含まれるカプセルを摂取し、その次の日から 6 日間毎日、カプセルを摂取し、合計 7 日間、カプセルを摂取した。8 日目には 1 日目と同様の測定を実施した。全測定を通じて、最大下筋力発揮中に要求された筋力の目標値および実際に発揮した筋力は、参加者の目の前に設置されたモニターを通じて視覚的にフィードバックされた。最大下筋力発揮における目標値はすべて 1 日目の PRE 時の MVC に基づいて決定された。

### 2-3. 電気刺激誘発筋力

電気刺激誘発筋力は、電気刺激装置（DS7AH, Digitimer, Hertfordshire, UK）による複数の周波数の電気刺激を用いて測定された。内側広筋の内側端と外側広筋の外側端を触診し、内側広筋の内側端から外側広筋の外側端にかけて近位と遠位にそれぞれ電極を貼付し

た。電気刺激には、幅 6 cm のシリコンラバー製電極にジェルシートを設置した電極を用い、電極貼付後、外側広筋の外側端から大腿二頭筋側の電極部分には絶縁シートを貼付し、上からベルトを巻いて電極を大腿部に固定した。測定に先立ち、電気刺激誘発筋力が最大になるまで電気刺激の強度を 50mA ずつ増加させて、刺激強度を決定した。電気刺激誘発筋力は 2 回測定され、最高値を単収縮電気刺激誘発筋力とした。その後、筋収縮特性を調べるために、10、20、40、80 Hz の周波数で電気刺激を行った(Bigland-Ritchie and Woods 1984)。35 から 50Hz の電気刺激によって骨格筋は強縮し、それ以上の周波数を増加させても、大きく電気刺激誘発筋力が増加しないことが報告されており、先行研究では、強縮時の電気刺激誘発筋力を測定するために 80Hz の電気刺激を用いている(Bigland-Ritchie and Woods 1984)。また複数の周波数を用いた電気刺激を実施する場合、参加者への痛みを軽減するために、単収縮電気刺激誘発筋力を測定した際に用いた刺激強度の 30% の電流量を用いた。80Hz の電気刺激誘発筋力を 100%とした 10Hz、20Hz、40Hz の正規化電気刺激誘発筋力を算出した。

#### 2-4. 高密度表面筋電図法

運動単位活動は、高密度表面筋電図法および CKC 法によって測定された。50%MVC 漸増筋力発揮課題は、17 秒間かけて徐々に 50%MVC を発揮し（1 秒当たりおよそ 3%MVC の漸増的筋力発揮）、50%MVC で 10 秒間の筋力発揮を行った。高密度表面筋電図は、直径 1mm、電極間距離 8mm の電極 64 個が設置されたマトリックス電極（GR08MM1305、

OT Bioelettronica, Turin, Italy) を用いて、外側広筋から記録された。電極は 13 列 5 行に配置され、左下の隅には電極が 1 つ欠けていた。マトリックス電極の中心は大転子と膝蓋骨の外側上顆の midpoint とした。リファレンス電極としてベルト型電極 (WS2, OT Bioelettronica, Turin, Italy) を脛骨近位部に貼付した。筋電図信号は、2000Hz で計測し、256 倍に増幅された。その後、計測された信号に対して 10-500Hz の範囲で帯域通過濾波を適用し、16 ビットアナログ/デジタル変換器 (Sessantaquattro, OT Bioelettronica, Torino, Italy) でデジタル形式に変換した。1 日目において電極貼付位置は油性のペンを用いて電極の縁を皮膚に記し、8 日目も同じ位置に電極を貼付した。参加者は油性ペンを受け取り、インクが薄くなったら薄くなったインクの上から重ねて再度ペンで貼付位置を記すように指示された。8 日目において、電極のサイズとマークのサイズが一致しているか確認をした。すべての参加者において、マークは、電極のサイズと一致していた。

記録した表面筋電図信号を解析ソフトウェア (MATLAB R2019a; MathWorks GK, 東京, 日本) を用いて、CKC 法により個々の運動単位を同定した。運動単位活動電位以外の信号成分の混入度合いを示すパルスノイズ比を運動単位の識別精度の指標として、パルスノイズ比が基準を満たす (>30dB) 運動単位をさらなる解析に利用した (Del Vecchio et al. 2019a)。PRE で測定された高密度表面筋電図信号から、運動単位識別フィルタを作成し、神経筋測定全体にわたって同じ運動単位を追従解析した (詳細は 5 章の方法 2-4. 運動単位活動に記載)。解析ソフトウェアで同定された各運動単位の発火タイミングは、1 名の経

験豊富な研究者が視覚的に妥当性を確認し、各運動単位のパルスノイズ比を増加させる発火を採用し、低下させる発火を除外した(Del Vecchio et al. 2019b)。10%MVCでの定常筋力発揮課題中の発揮筋力を発火頻度で除した値を神経筋効率の指標として正規化発揮筋力(%MVC/pps)とした。正規化発揮筋力の増加は神経筋効率の上昇を示している可能性が考えられ、運動単位動員数や運動神経細胞の電気的特性の変化、筋収縮特性の変化によって引き起こされると考えられる(Rainoldi et al. 2008)。50%MVC漸増筋力発揮課題中に、各運動単位が最初に発火した運動強度を各運動単位の動員閾値とした。また、44%MVCから50%MVCにおける各運動単位のスパイク間隔の中央値を用いて各運動単位の発火頻度を算出した。

また、漸増筋力発揮課題中の44%MVCから50%MVCにおける64点の高密度表面筋電図信号から59点の双極誘導筋電図信号のARVを算出し59点のARVの平均値をグローバルARVとした。また、59点のARVから相関係数を用いて、高密度表面筋電図電極上の筋電図信号における空間的分布の変化を評価した。個々の運動単位は固有の神経筋接合部の位置を有するため、単一筋内での筋電図信号の空間的分布は運動単位の動員および脱動員を反映していることが考えられる(Farina et al. 2010; Watanabe et al. 2015; Watanabe et al. 2012)。カプセル摂取および筋力トレーニングを模した筋力発揮課題が運動単位の動員および脱動員に与える影響を調べるために59点のARVの相関係数から、ARVmapを算出した(図31)。

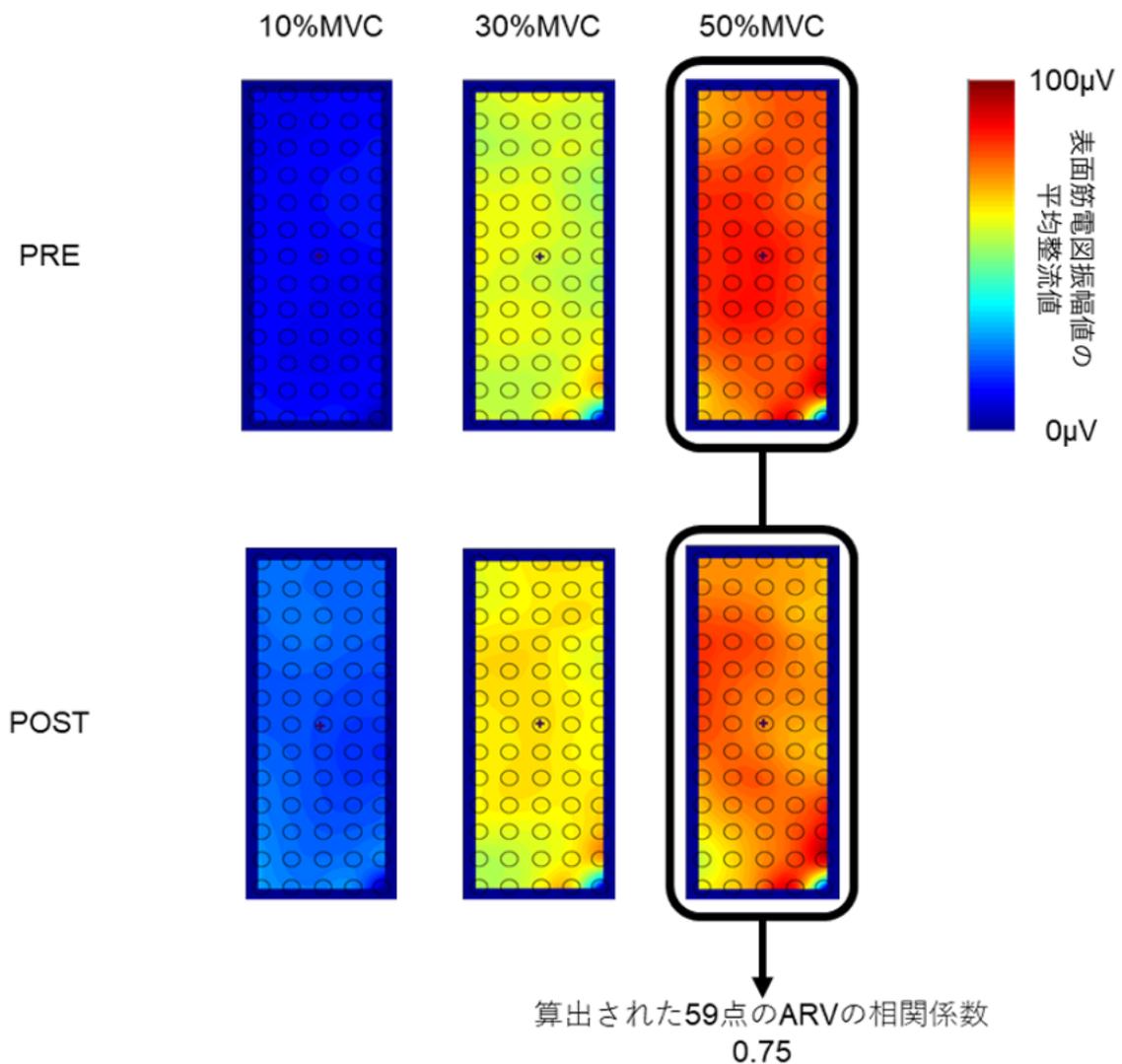


図 31 データ例および ARVmap の算出方法 (実験 5)

漸増筋力発揮課題中の 44%MVC から 50%MVC における 64 点の高密度表面筋電図信号から 59 点の双極誘導筋電図信号の平均整流値 (average rectified value、ARV) を算出し 59 点の ARV から相関係数を用いて、ARVmap を算出した。

## 2-5.統計解析

結果は平均値±標準偏差として報告する。1日目および8日目を比較するために、カプセル摂取または筋力トレーニングを模した筋力発揮課題前後の運動単位動員閾値および発火頻度の変化率を算出した。例えば、PREからPOSTの変化率は、 $(POST-PRE)/PRE$ として算出した。

身長および身体活動量は対応のないt検定を用いて、群間差を検定した。MVC、電気刺激誘発筋力、グローバルARV、運動単位動員閾値、運動単位発火頻度、正規化発揮筋力は3要因（日:1日目または8日目、運動:PREまたはPOST、群:ケルセチン群またはプラセボ群）の混合線形モデル反復測定分散分析を用いて、各要因の影響を検証した。有意な交互作用が認められた場合、日および運動の要因において、単純主効果の検定を行った。正規化電気刺激誘発筋力は2要因（日または運動、周波数）の混合線形モデル反復測定分散分析が実施された。交互作用が認められた場合、日または運動の要因において、単純主効果の検定を行った。性差の影響を検証するために、男性および女性参加者に分けて、MVC、電気刺激誘発筋力、グローバルARV、運動単位動員閾値、運動単位発火頻度、正規化発揮筋力において上述の分析を実施した。

運動単位活動とカプセル摂取の関連を明らかにするために、各群で1日目のPREの運動単位の動員閾値と1日目のPREから8日目のPREにかけての動員閾値の変化または、8日目のPREから8日目のPOSTにかけての運動単位の発火頻度の変化のPearsonの積

率相関係数が算出された。また、1日目のPREから8日目のPREにかけての動員閾値の変化と8日目のPREから8日目のPOSTにかけての運動単位の発火頻度の変化のPearsonの積率相関係数が算出された。統計分析はSPSS version 21.0（日本アイ・ビー・エム、東京、日本）を使用した。

### 3. 結果

#### 3-1. 体組成および身体活動量

身長 ( $p = 0.457$ ) および身体活動量 ( $p = 0.971$ ) において、群間で差は見られなかった (表 10)。体重において、有意な交互作用 (日および群:  $F(1, 18) = 1.196, p = 0.289$ ) および主効果 (日:  $F(1, 18) = 0.111, p = 0.743$ ; 群:  $F(1, 18) = 0.335, p = 0.570$ ) はなかった。体脂肪率において、有意な交互作用 (日および群:  $F(1, 18) = 2.363, p = 0.142$ ) および主効果 (日:  $F(1, 18) = 0.003, p = 0.955$ ; 群:  $F(1, 18) = 0.335, p = 0.570$ ) はなかった (表 10)。

#### 3-2. 最大随意収縮筋力

MVC において、有意な3要因の交互作用 (日、運動、群:  $F(1, 18) = 0.386, p = 0.542$ )、2要因の交互作用 (日および運動:  $F(1, 18) = 0.122, p = 0.731$ 、運動および群:  $F(1, 18) = 0.057, p = 0.815$ 、日および群:  $F(1, 18) = 0.512, p = 0.484$ )、日の主効果 ( $F(1, 18) = 1.437, p = 0.737$ )、群の主効果 ( $F(1, 18) = 0.095, p = 0.840$ ) は認められなかった

が、有意に運動の主効果があった ( $F(1, 18) = 50.36, p < 0.001$ ) (表 11)。また、男性の MVC において、有意な 3 要因の交互作用 (日、運動、群:  $F(1, 8) = 0.418, p = 0.542$ )、2 要因の交互作用 (日および運動:  $F(1, 8) = 0.322, p = 0.660$ 、運動および群:  $F(1, 8) = 0.021, p = 0.932$ 、日および群:  $F(1, 8) = 0.092, p = 0.831$ )、日の主効果 ( $F(1, 8) = 0.237, p = 0.331$ )、群の主効果 ( $F(1, 8) = 0.134, p = 0.740$ ) は認められなかったが、有意に運動の主効果があった ( $F(1, 8) = 22.13, p < 0.001$ )。女性の MVC において、有意な 3 要因の交互作用 (日、運動、群:  $F(1, 8) = 0.776, p = 0.216$ )、2 要因の交互作用 (日および運動:  $F(1, 8) = 0.515, p = 0.441$ 、運動および群:  $F(1, 8) = 0.437, p = 0.315$ 、日および群:  $F(1, 8) = 0.881, p = 0.302$ )、日の主効果 ( $F(1, 8) = 1.821, p = 0.105$ )、群の主効果 ( $F(1, 8) = 0.139, p = 0.635$ ) は認められなかったが、有意に運動の主効果があった ( $F(1, 8) = 28.31, p < 0.001$ )。

### 3-3. 電気刺激誘発筋力

単収縮電気刺激誘発筋力において、有意な 3 要因の交互作用 (日、運動、群:  $F(1, 18) = 1.386, p = 0.142$ )、2 要因の交互作用 (日および運動:  $F(1, 18) = 1.024, p = 0.172$ 、運動および群:  $F(1, 18) = 0.877, p = 0.362$ 、日および群:  $F(1, 18) = 1.512, p = 0.081$ )、群の主効果 ( $F(1, 18) = 1.795, p = 0.071$ ) は認められなかったが、有意な日の主効果 ( $F(1, 18) = 34.27, p < 0.001$ ) 及び運動の主効果 ( $F(1, 18) = 69.60, p < 0.001$ ) があった (表 11)。

表 10 参加者の身体組成および身体活動量 (n=20) (実験 5)

	身長 (cm)	身体活動量 (METs-m/week)	1 日目		8 日目	
			体重 (kg)	体脂肪率 (%)	体重 (kg)	体脂肪率 (%)
プラセボ群	164.6±5.7	3148±1989	58.1±6.8	17.3±3.8	57.9±7.2	16.9±4.1
ケルセチン群	166.2±6.2	3112±2125	56.1±7.2	14.0±5.5	56.1±7.0	14.4±5.8

表 11 プラセボ群またはケルセチン群におけるカプセル摂取前後および運動前後 (PRE、POST) の神経筋特性 (n=20) (実験 5)

	プラセボ群				ケルセチン群			
	1 日目		8 日目		1 日目		8 日目	
	PRE	POST	PRE	POST	PRE	POST	PRE	POST
最大随意筋力 (Nm)	177.5±40.6	145.6±30.4	183.0±41.5	151.9±38.3	173.0±54.1	140.7±46.2	177.4±53.8	142.4±39.3
Twitch (Nm)	40.7±10.9	29.2±5.8	42.4±10.6	33.4±9.4	40.3±12.6	30.9±9.3	39.8±12.6	30.7±8.3
動員閾値 (%MVC)	29.8±10.4	26.1±9.5*	28.9±9.7	27.5±10.2*	29.1±9.1	26.2±7.9*	27.1±9.5 †	25.4±8.4*
発火頻度 (pps)	12.9±3.1	18.6±2.3*	13.0±2.9	17.9±2.5*	12.8±3.0	16.5±2.4*	12.2±2.5	16.8±2.5*
正規化発揮筋力 (%MVC/pps)	1.06±0.20	0.99±0.18*	1.07±0.18	1.00±0.17*	1.06±0.18	1.08±0.17*	1.10±0.18 †	1.05±0.17*
グローバル ARV ( $\mu V$ )	41.1±19.7	51.9±28.2	38.5±14.2	53.5±28.8	54.9±29.0	69.5±39.2	53.3±27.1	63.1±31.6
ARV map (A.U.)	0.76±0.11 (PRE vs. POST)		0.83±0.12 (PRE vs. POST)		0.84±0.12 (PRE vs. POST)		0.84±0.10 (PRE vs. POST)	

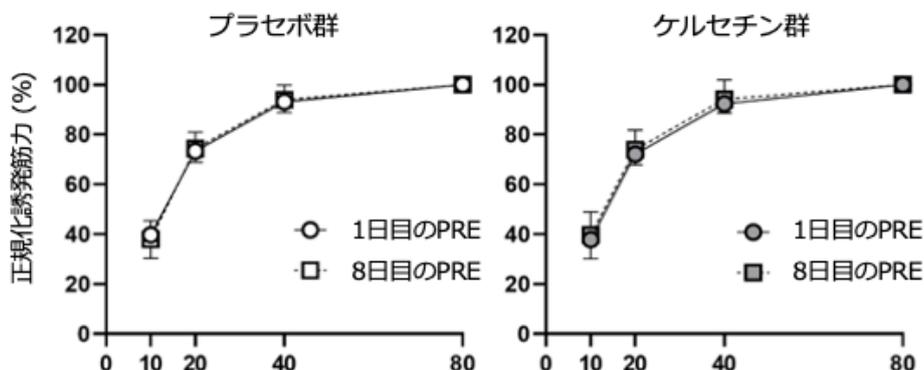
Twitch, 単収縮電気刺激誘発筋力, \* vs. PRE p < 0.05. † vs. 1 日目 p < 0.05

男性の単収縮電気刺激誘発筋力において、有意な3要因の交互作用（日、運動、群:  $F(1, 8) = 0.934, p = 0.299$ ）、2要因の交互作用（日および運動:  $F(1, 8) = 1.345, p = 0.201$ 、運動および群:  $F(1, 8) = 1.091, p = 0.301$ 、日および群:  $F(1, 8) = 1.731, p = 0.077$ ）、群の主効果（ $F(1, 8) = 0.880, p = 0.391$ ）は認められなかったが、有意な日の主効果（ $F(1, 8) = 19.01, p < 0.001$ ）及び運動の主効果（ $F(1, 8) = 27.88, p < 0.001$ ）があった。女性の単収縮電気刺激誘発筋力において、有意な3要因の交互作用（日、運動、群:  $F(1, 8) = 1.052, p = 0.314$ ）、2要因の交互作用（日および運動:  $F(1, 8) = 0.729, p = 0.252$ 、運動および群:  $F(1, 8) = 0.311, p = 0.727$ 、日および群:  $F(1, 8) = 0.837, p = 0.481$ ）、群の主効果（ $F(1, 8) = 0.835, p = 0.341$ ）は認められなかったが、有意な日の主効果（ $F(1, 8) = 18.63, p < 0.001$ ）及び運動の主効果（ $F(1, 8) = 33.63, p < 0.001$ ）があった。

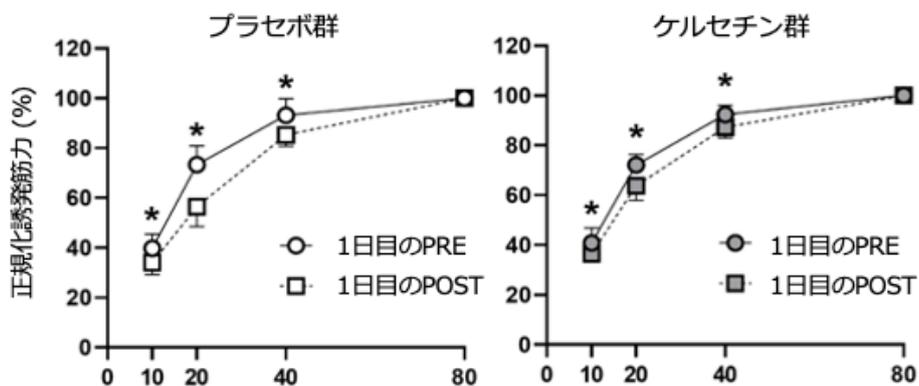
1日目のPREおよび8日目のPREにおける正規化電気刺激誘発筋力において、両群ともに、有意な交互作用（プラセボ群:  $F(3, 27) = 0.626, p = 0.605$ ; ケルセチン群:  $F(3, 27) = 0.301, p = 0.825$ ）および日の主効果（プラセボ群:  $F(1, 9) < 0.001, p = 0.995$ ; ケルセチン群:  $F(1, 9) = 0.685, p = 0.429$ ）はなかったが、周波数の主効果（プラセボ群:  $F(3, 27) = 451.8, p < 0.001$ ; ケルセチン群:  $F(3, 27) = 327.4, p < 0.001$ ）があった（図32）。

1日目のPREおよび1日目のPOSTにおける正規化電気刺激誘発筋力において、両群ともに、有意な交互作用（プラセボ群:  $F(3, 27) = 13.04, p < 0.001$ ; ケルセチン群:  $F(3,$

**A) 1日目のPRE vs. 8日目のPRE**



**B) 1日目のPRE vs. 1日目のPOST**



**B) 8日目のPRE vs. 8日目のPOST**

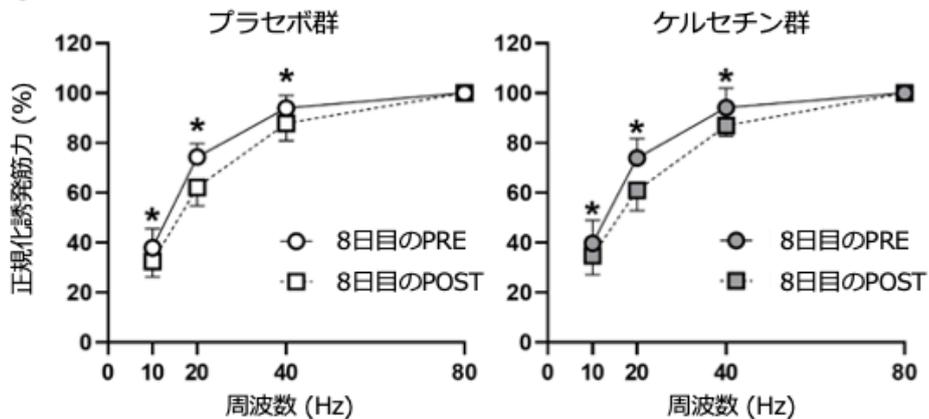


図 32 カプセル摂取前後の筋力トレーニングを模した筋力発揮課題前後 (PRE、POST) のプラセボ群およびケルセチン群における正規化誘発筋力 (n=20) (実験 5)。\* PRE vs. POST p < 0.05

27) = 7.602,  $p < 0.001$ ) があった (図 32)。単純主効果検定の結果、1 日目において両群ともに 10、20、40Hz の正規化電気刺激誘発筋力は PRE から POST にかけて減少した (すべて  $p < 0.05$ ) (図 32)。

8 日目の PRE および 8 日目の POST における正規化電気刺激誘発筋力において、両群ともに、有意な交互作用 (プラセボ群:  $F(3,27) = 7.383, p < 0.001$ ; ケルセチン群:  $F(3,27) = 266.4, p < 0.001$ ) があった (図 32)。単純主効果検定の結果、1 日目において両群ともに 10、20、40Hz の正規化電気刺激誘発筋力は PRE から POST にかけて減少した (すべて  $p < 0.05$ ) (図 32)。

#### 3-4. 運動単位活動

プラセボ群およびケルセチン群で定常筋力発揮課題中にそれぞれ、36 個、46 個の運動単位が、漸増筋力発揮課題中にそれぞれ 73 個、99 個の運動単位が検出された。

運動単位動員閾値において、有意な 3 要因の交互作用 ( $F(1, 80) = 2.615, p = 0.110$ )、運動および群の交互作用 ( $F(1, 80) = 0.118, p = 0.732$ ) はなかったが、有意な運動および日の交互作用 ( $F(1, 80) = 26.19, p < 0.001$ )、群および日の交互作用 ( $F(1, 80) = 4.595, p = 0.035$ ) があった (表 11)。単純主効果検定の結果、運動単位の動員閾値は 1 日目および 8 日目において、PRE から POST にかけて両群ともに有意に減少した (すべて  $p < 0.05$ ) (表 11)。また、1 日目の PRE から 8 日目の PRE において、ケルセチン群では有意に動員閾値が減少したが ( $p < 0.001$ ) プラセボ群では有意な差はなかった

( $p = 0.167$ ) (表 11)。PRE から POST にかけての運動単位の動員閾値の変化率において、有意な交互作用 ( $F(1, 158) = 0.129, p = 0.720$ )、群の主効果 ( $F(1, 158) = 1.340, p = 0.249$ ) はなかったが、日の主効果はあった ( $F(1, 158) = 7.800, p = 0.006$ ) (図 33)。男性の運動単位動員閾値において、有意な 3 要因の交互作用 ( $F(1, 49) = 1.124, p = 0.310$ )、運動および群の交互作用 ( $F(1, 49) = 0.092, p = 0.773$ ) はなかったが、有意な運動および日の交互作用 ( $F(1, 49) = 14.37, p < 0.001$ )、群および日の交互作用 ( $F(1, 49) = 6.143, p = 0.013$ ) があった。単純主効果検定の結果、男性の運動単位の動員閾値は 1 日目および 8 日目において、PRE から POST にかけて両群ともに有意に減少した (すべて  $p < 0.05$ )。また、1 日目の PRE から 8 日目の PRE において、ケルセチン群では有意に動員閾値が減少したが ( $p < 0.001$ ) プラセボ群では有意な差はなかった ( $p = 0.342$ )。女性の運動単位動員閾値において、有意な 3 要因の交互作用 ( $F(1, 27) = 0.038, p = 0.810$ )、運動および群の交互作用 ( $F(1, 27) = 0.101, p = 0.641$ ) はなかったが、有意な運動および日の交互作用 ( $F(1, 27) = 15.11, p < 0.001$ )、群および日の交互作用 ( $F(1, 27) = 11.73, p = 0.001$ ) があった。単純主効果検定の結果、女性の運動単位の動員閾値は 1 日目および 8 日目において、PRE から POST にかけて両群ともに有意に減少した (すべて  $p < 0.05$ )。また、1 日目の PRE から 8 日目の PRE において、ケルセチン群では有意に動員閾値が減少したが ( $p < 0.001$ ) プラセボ群では有意な差はなかった ( $p = 0.342$ )。男性の PRE から POST にかけての運動単位の動員閾値の変化率において

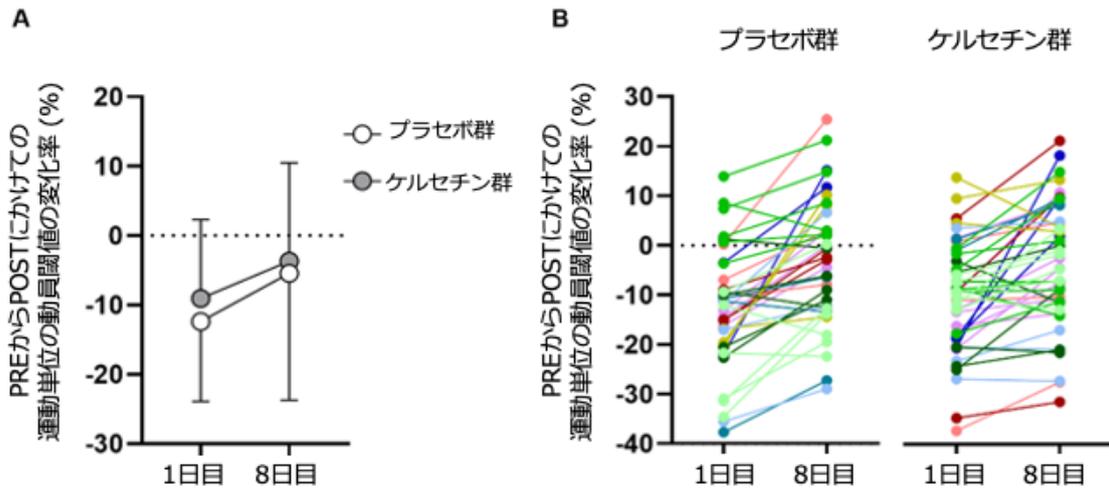


図 33 カプセル摂取前後の筋力トレーニングを模した筋力発揮課題前後 (PRE、POST) の運動単位動員閾値の変化率の平均値(A)および各参加者のデータ (プラセボ群: n=73、ケルセチン群: n=99) (B)

(A)において、白色および灰色の丸は、プラセボ群 (PLA) およびケルセチン群 (QUE) の平均値を示す (実験 5)。(B)において、異なる色の線はそれぞれ各参加者のデータを示す。

て、有意な交互作用 ( $F(1,98) = 0.421, p = 0.520$ )、群の主効果 ( $F(1, 98) = 0.675, p = 0.542$ ) はなかったが、日の主効果はあった ( $F(1, 98) = 4.991, p = 0.002$ )。女性の PRE から POST にかけての運動単位の動員閾値の変化率において、有意な交互作用 ( $F(1,54) = 0.331, p = 0.320$ )、群の主効果 ( $F(1, 54) = 0.475, p = 0.619$ ) はなかったが、日の主効果はあった ( $F(1, 54) = 11.91, p < 0.001$ )。

運動単位の発火頻度において有意な 3 要因の交互作用が認められた ( $F(1, 80) = 16.78, p < 0.001$ ) (表 11)。単純主効果検定の結果、両群の 1 日目および 8 日目において、PRE から POST にかけて運動単位発火頻度は増加した (すべて:  $p < 0.001$ ) (表 11)。PRE から POST にかけての運動単位の発火頻度の変化率において、有意な交互作用があった ( $F(1, 158) = 3.978, p = 0.048$ ) (図 34)。単純主効果検定の結果、1 日目から 8 日目にかけてプラセボ群では減少したが ( $p < 0.001$ )、ケルセチン群では増加した ( $p = 0.003$ ) (図 34)。男性の運動単位の発火頻度において有意な 3 要因の交互作用が認められた ( $F(1, 49) = 9.89, p < 0.001$ )。単純主効果検定の結果、両群の 1 日目および 8 日目において、PRE から POST にかけて運動単位発火頻度は増加した (すべて:  $p < 0.001$ )。女性の運動単位の発火頻度において有意な 3 要因の交互作用が認められた ( $F(1, 54) = 11.33, p < 0.001$ )。単純主効果検定の結果、両群の 1 日目および 8 日目において、PRE から POST にかけて運動単位発火頻度は増加した (すべて:  $p < 0.001$ )。

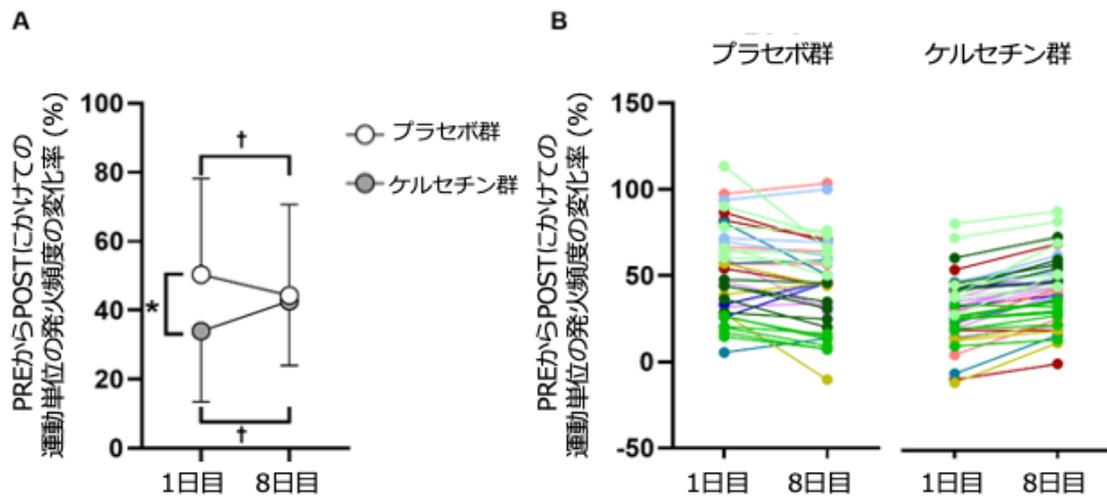


図 34 カプセル摂取前後の筋力トレーニングを模した筋力発揮課題前後 (PRE、POST) の運動単位発火頻度の変化率の平均値(A)および各参加者のデータ (プラセボ群: n=73、ケルセチン群: n=99) (B)

(A)において、白色および灰色の丸は、プラセボ群およびケルセチン群の平均値を示す (実験5)。 (B)において、異なる色の線はそれぞれ各参加者のデータを示す。 \* プラセボ群 vs. ケルセチン群,  $p < 0.05$ 、 † 1日目 vs. 8日目,  $p < 0.05$

正規化発揮筋力において、有意な3要因の交互作用 ( $F(1, 170) = 14.75, p < 0.001$ ) があった (表 11)。単純主効果検定の結果、1日目および8日目、また両群において PRE と POST の間に有意な差があった ( $p < 0.001$ ) (表 11)。ケルセチン群において PRE の正規化発揮筋力は、1日目から8日目にかけて減少したが ( $p = 0.047$ )、プラセボ群では変化はなかった ( $p > 0.999$ ) (表 11)。男性の正規化発揮筋力において、有意な3要因の交互作用 ( $F(1, 79) = 9.315, p < 0.001$ ) があった。単純主効果検定の結果、1日目および8日目、また両群において PRE と POST の間に有意な差があった ( $p < 0.001$ )。ケルセチン群において PRE の正規化発揮筋力は、1日目から8日目にかけて減少したが ( $p = 0.033$ )、プラセボ群では変化はなかった ( $p = 0.819$ )。女性の正規化発揮筋力において、有意な3要因の交互作用 ( $F(1, 89) = 8.231, p = 0.012$ ) があった。単純主効果検定の結果、1日目および8日目、また両群において PRE と POST の間に有意な差があった ( $p < 0.001$ )。ケルセチン群において PRE の正規化発揮筋力は、1日目から8日目にかけて減少したが ( $p = 0.048$ )、プラセボ群では変化はなかった ( $p = 0.727$ )。

グローバル ARV において、有意な3要因の交互作用 (日、運動、群:  $F(1, 18) = 0.456, p = 0.741$ )、2要因の交互作用 (日および運動:  $F(1, 18) = 0.943, p = 0.240$ 、運動および群:  $F(1, 18) = 0.850, p = 0.188$ 、日および群:  $F(1, 18) = 0.112, p = 0.984$ )、日の主効果 ( $F(1, 18) = 0.337, p = 0.651$ )、群の主効果 ( $F(1, 18) = 0.195, p = 0.499$ )、運動の主効果 ( $F(1, 18) = 1.989, p = 0.060$ ) は認められなかった (表 11)。男性のグローバル ARV において、

有意な 3 要因の交互作用（日、運動、群:  $F(1, 8) = 0.456, p = 0.741$ ）、2 要因の交互作用（日および運動:  $F(1, 8) = 0.733, p = 0.512$ 、運動および群:  $F(1, 8) = 0.634, p = 0.342$ 、日および群:  $F(1, 8) = 0.412, p = 0.584$ ）、日の主効果（ $F(1, 8) = 0.284, p = 0.572$ ）、群の主効果（ $F(1, 8) = 0.199, p = 0.603$ ）、運動の主効果（ $F(1, 8) = 0.780, p = 0.112$ ）は認められなかった。女性のグローバル ARV において、有意な 3 要因の交互作用（日、運動、群:  $F(1, 8) = 0.311, p = 0.669$ ）、2 要因の交互作用（日および運動:  $F(1, 8) = 0.452, p = 0.480$ 、運動および群:  $F(1, 8) = 0.473, p = 0.411$ 、日および群:  $F(1, 8) = 0.512, p = 0.382$ ）、日の主効果（ $F(1, 8) = 0.492, p = 0.411$ ）、群の主効果（ $F(1, 8) = 0.980, p = 0.134$ ）、運動の主効果（ $F(1, 8) = 0.112, p = 0.812$ ）は認められなかった。ARVmap において、有意な交互作用（ $F(1, 18) = 0.301, p = 0.862$ ）および日の主効果（ $F(1, 18) = 0.639, p = 0.430$ ）、群の主効果（ $F(1, 18) = 0.448, p = 0.542$ ）はなかった。男性の ARVmap において、有意な交互作用（ $F(1, 8) = 0.660, p = 0.522$ ）および日の主効果（ $F(1, 8) = 0.519, p = 0.333$ ）、群の主効果（ $F(1, 8) = 0.851, p = 0.362$ ）はなかった。女性の ARVmap において、有意な交互作用（ $F(1, 8) = 0.321, p = 0.772$ ）および日の主効果（ $F(1, 8) = 0.621, p = 0.293$ ）、群の主効果（ $F(1, 8) = 0.441, p = 0.539$ ）はなかった。

両群において 1 日目の PRE の運動単位動員閾値と 1 日目の PRE から 8 日目の PRE にかけての動員閾値の変化、また 8 日目の PRE から 8 日目の POST にかけての発火頻度の変

化には有意な相関はなかった ( $p > 0.05$ )。ケルセチン群において、1日目の PRE から 8日目の PRE にかけての動員閾値の変化と 8日目の PRE から 8日目の POST にかけての発火頻度の変化には有意な相関が認められたが ( $p = 0.014$ ,  $r = -0.363$ )、プラセボ群では認められなかった ( $p = 0.518$ ) (図 35)。

#### 4. 考察

本実験では、ケルセチンを 7日間かけて摂取することで、運動単位動員閾値が低下すること (表 11)、単回の筋力トレーニングによる運動単位発火頻度が大きく増加すること (図 34)、動員閾値が大きく低下した運動単位ほど単回の筋力トレーニング後の運動単位発火頻度が大きく増加することが明らかになった (図 35)。これらの結果から、ケルセチンを 7日間摂取することで、運動単位の動員特性および筋力トレーニングによる運動単位活動の変化に影響を及ぼすことが明らかになった。

##### 4-1. ケルセチンを 7日間摂取することが神経筋系に与える影響

本実験では、ケルセチンを 7日間摂取する影響を検証するために、1日目の PRE と 8日目の PRE の結果を比較した。7日間のカプセル摂取は、ケルセチン群の運動単位動員閾値を低下させたが、プラセボ群では、有意な差は見られなかった (表 11)。この結果は、ケルセチンの摂取が、運動単位動員閾値を低下させるという、先行研究の結果(Watanabe and Holobar 2021)および本博士論文における実験 3、4 の結果と一致している。本実験で

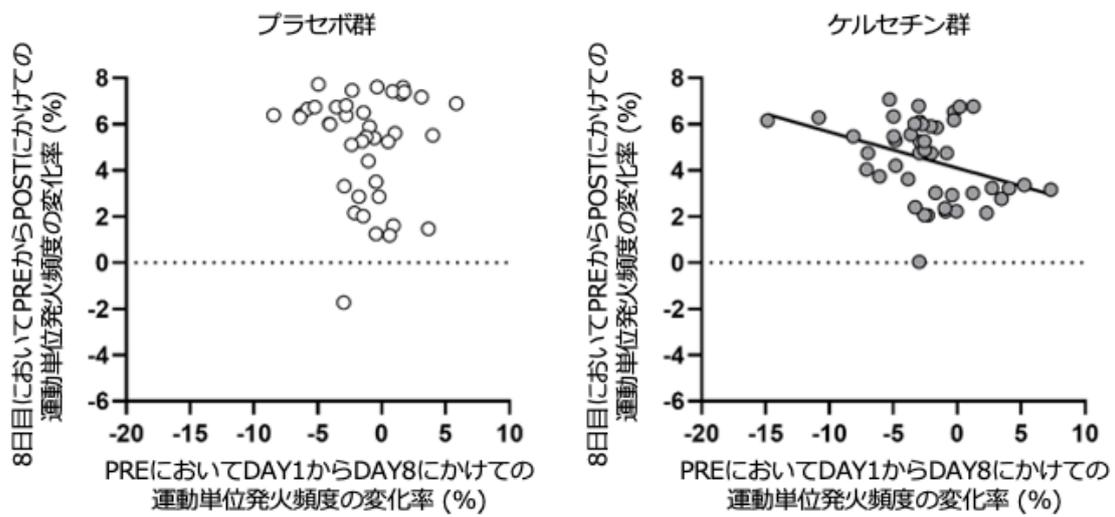


図 35 プラセボ群またはケルセチン群のカプセル摂取前(DAY1)と後(DAY8)の運動単位の動員閾値の変化と、DAY8 のレジスタンス運動の前(PRE)から後(POST)の運動単位発火率の変化との相関 (プラセボ群: n=73、ケルセチン群: n=99) (実験 5)。白い点および灰色の点はプラセボ群およびケルセチン群のデータを示す。ケルセチン群における実線は回帰直線を示し、有意な相関を表している ( $p < 0.05$ )。

は、ケルセチン群においてカプセルの継続摂取前後で平均 2.0%MVC 程度、運動単位の動員閾値が低下した。ケルセチン群の MVC およびケルセチン群のモーメントアームの平均値 (30cm) から算出される 2%MVC は 1.2kg 程度にあたる。一方、実験 3 で実施した単回摂取は 3.5%MVC 程度、運動単位の動員閾値が低下した。また、ケルセチンの単回摂取が運動単位の動員閾値に調べた先行研究では、ケルセチンの摂取によって、35%から 50%MVC の動員閾値を有する運動単位の動員閾値が平均 3.2%MVC 程度低下したことを報告している (Watanabe and Holobar 2021)。他にも、全身振動刺激は相対的に動員閾値の高い運動単位の動員閾値を 4.1%MVC 程度低下させたことが示されている (Pollock et al. 2012)。200mg のケルセチンの継続摂取は 500mg のケルセチンの単回摂取や全身振動刺激と比較して、運動単位の動員閾値の低下の程度が小さい可能性がある。ケルセチンはアデノシン受容体と高い親和性を有することが報告されている (Alexander 2006)。アデノシン受容体はアデノシンと結合し、アセチルコリンやドーパミンなどの神経伝達物質の放出を抑制する (Olah and Stiles 2000)。ケルセチンは、アデノシンと類似した構造を有するため、アデノシンとアデノシン受容体の結合を阻害し、神経伝達物質の放出を促進、シナプス入力を変調する (Alexander 2006)。運動単位の発火はこうしたシナプス入力によって制御されていることから (Burke 1968; Enoka 1995)、ケルセチンは運動単位活動を変化させることが考えられる。本実験の結果はケルセチンを 7 日間摂取することは、中枢に作用し、運動単位動員閾値を変化させたことを示している。

また、PREにおいてケルセチン群は正規化発揮筋力が1日目から8日目にかけて増加したが、プラセボ群では有意な変化は認められなかった(表11)。正規化発揮筋力の増加は、運動単位の発火あたりの発揮筋力の増加を示している。したがって、運動単位の動員数の増加、運動神経細胞の電気的特性の変化、筋線維の張力の増加によって発生することが考えられる(Rainoldi et al. 2008)。ARVmapは活動電位の空間的分布の変化を評価することで、運動単位の動員特性の変化を評価することが報告されている(Holtermann and Roeleveld 2006)。本実験では、動員される運動単位の数を測定していないが、ケルセチンの摂取がARVmapや、電気刺激誘発筋力に影響を及ぼさなかったことから(表11、図32)、運動単位の動員特性や筋収縮特性の変化が発生していないことが考えられる。したがって、正規化発揮筋力の変化は運動ニューロンの機械的特性の変化によって引き起こされた可能性が考えられる(Goodlich et al. 2023)。

#### 4-2. ケルセチンを7日間摂取することが筋力トレーニング前後の神経筋系に与える影響

本実験では、1日目および8日目で単回の筋力トレーニングを模した筋力発揮課題を実施し、その前後で神経筋系の特性を測定し、筋力発揮課題中の生理学的反応を間接的に評価した。1日目および8日目において、PREからPOSTにかけて電気刺激誘発筋力およびMVCは低下している(表11)。このことは、筋力トレーニングを模した筋力発揮課題によって、随意および不随意発揮筋力が20%程度低下したことを示しており、等尺性膝伸展筋力トレーニングを用いた先行研究の結果と同程度(23%および18%程度の低下)である

(Babault et al. 2006)。また、10、20、40Hz の電気刺激正規化誘発筋力は、1 日目および 8 日目において、PRE から POST にかけて減少した (図 32)。これは、随意筋力発揮に伴う疲労が引き起こす筋収縮特性の変化であることが考えられる (Binder-Macleod and McDermond 1992)。こうした電気刺激正規化誘発筋力の変化は、両群において確認されており、カプセルの摂取が末梢筋の収縮特性に及ぼす影響はないと考えられる。神経筋系に対するケルセチンの効果およびその生理学的経路は、カフェインと類似している。ケルセチンおよびカフェインは、筋小胞体内のカルシウムイオンの放出を促進することが報告されており (Lee et al. 2002; Graham 2001)、ケルセチンの摂取が筋収縮特性を変化させる可能性が考えられる。しかし、カフェインが筋収縮特性に影響を及ぼすには、ヒトに毒性をもたらす高用量の摂取が必要であることが示唆されている (Neyroud et al. 2019)。ケルセチンの摂取が筋収縮特性に及ぼす影響についての容量依存性については明らかではないが、類似したメカニズムを有するカフェインが筋収縮特性に与える影響が容量に依存することから、ケルセチンの摂取が筋収縮特性に及ぼすには高容量のケルセチンを摂取する必要があることが考えられる。

運動によって誘発される疲労は、運動単位の発火頻度の増加および動員閾値の低下を引き起こすことが報告されている (Carpentier et al. 2001; Kuchinad et al. 2004; Contessa et al. 2016; Hirono et al. 2022)。したがって、本実験でみられた単回の筋力トレーニングを模した筋力発揮課題による運動単位活動の変化は、疲労の影響であることが考えられる (表

11、図 34、35)。本研究と同程度（20%程度）最大筋力が低下した先行研究では、50%MVC 発揮中の運動単位発火頻度が 5pps 程度低下したことを示しており、本実験においても同程度（4pps 程度）であった(Hirono et al. 2022)。PRE から POST かけての運動単位発火頻度の変化率において、群および日の交互作用があったが（図 34）、運動単位動員閾値ではなかった（図 33）。この結果は、ケルセチンを 7 日間摂取することにより、運動単位発火頻度の増加が促進されるが、動員閾値の変化には影響を及ぼさないことを示している。発揮筋力は、運動単位の動員数および発火頻度によって制御されている(Clamann 1969; Enoka 1995)。各運動単位の動員閾値の低下は、筋力発揮中の運動単位の動員数の増加を引き起こすことが考えられるため、ケルセチンの摂取によって筋力トレーニング中の各運動単位の発火頻度は低下する可能性が考えられたが、ケルセチンの摂取は、運動単位の動員閾値を低下させ、筋力トレーニングによる発火頻度の増加を促進した。また、ケルセチン群において、1 日目の PRE から 8 日目の PRE にかけての動員閾値の変化と 8 日目の PRE から 8 日目の POST にかけての発火頻度の変化には有意な相関関係が認められたが、プラセボ群では認められなかった（図 35）。この結果は、ケルセチンの摂取により動員閾値が大きく低下した運動単位ほど、筋力トレーニングを模した筋力発揮課題による発火頻度の増加が大きいことを示す。先行研究は、動員閾値の低下を引き起こす血流制限は、運動単位の発火頻度を低下させることを報告しており(Fatela et al. 2019)、本実験におけるケルセチンの摂取による影響とは一致しない。血流制限は、末梢筋に対して作用し、

ケルセチンの摂取は中枢に作用するという点で、これらの介入は作用機序が異なることが考えられる。先述の通り、ケルセチンはアデノシン受容体と高い親和性を有することが報告されており、神経伝達物質の放出を促進する(Alexander 2006)。運動単位の発火は、神経伝達物質の放出によって実行されるシナプス入力が制御していることから(Burke 1968; Enoka 1995)、ケルセチンの摂取は、運動単位の発火頻度を増加させて、動員閾値を低下させたことが考えられる。

本実験において、男性と女性では同様の結果が得られた。したがって、本実験において、ケルセチンおよび単回の筋力トレーニングに性差が与える影響は見られなかった。本実験では、男性および女性のそれぞれ参加者数が少なかつたため、今後はより多くの男性および女性参加者によって、性差の影響を検証する必要がある。

## 5. 要約

本実験は、若齢者において7日間に渡るケルセチンの摂取が、単回の筋力トレーニング前後の運動単位活動に及ぼす影響を検証した。7日間の継続的なケルセチンの摂取は、若齢者の運動単位の動員閾値を2%程度低下させた(表11)。この結果は、ケルセチンの摂取によって、筋力トレーニング中にトレーニング強度よりも高い動員閾値を有する運動単位を動員する可能性を示唆している。また、ケルセチンの摂取は、トレーニングによる運動単位の発火頻度の増加を促進し(図34)、これらはケルセチンの摂取による動員閾値の

低下と相関していることが示された。このことは、ケルセチンの摂取によるトレーニング中の運動単位の動員特性の変化は、筋力トレーニングによる運動単位発火頻度の増加を抑制せず、トレーニング中に筋線維に対する機械的なストレスを損なうことはなく、トレーニングができることを示している。したがって、動員閾値の高い運動単位を筋力トレーニング中に動員するにあたって、継続的なケルセチンの摂取は有用であることが考えられる。

## 第7章 1 週間のケルセチンの摂取が筋力トレーニング中の高齢者の運動単位活動に及ぼす影響（実験6）

### 1. 目的

本博士論文における実験2では、高齢者は筋力トレーニング中に動員閾値の高い運動単位を賦活できないという運動単位活動特性を有することが明らかになった。加齢に伴う筋線維の萎縮は Type I 筋線維と比較して、Type II 筋線維で大きい(Aagaard et al. 2010)。動員閾値の高い運動単位は、Type II 筋線維を含むことが考えられる。したがって、筋力トレーニング中に動員閾値の高い運動単位を賦活する方策は、高齢者の筋力トレーニングの効果を促進する可能性がある。

動員閾値が高い運動単位は、発揮筋力を増加させることで賦活される(Miller et al. 2020)。高齢者の筋力トレーニングの効果を検証したメタアナリシスでは、高強度の筋力トレーニングは、低・中強度の筋力トレーニングと比較してより高齢者の筋力を増大させることを報告している(Borde et al. 2015; Steib et al. 2010)。しかし、一部の高齢者にとっては、高強度の筋力トレーニングは実施が困難である可能性がある(Liu and Latham 2010; Queiroz et al. 2013)。高齢者を対象に筋力トレーニングを実施した研究 121 件を解析したレビュー論文では、高強度の筋力トレーニングは、低中強度筋力トレーニングと比較してより頻繁に傷害などの有害事象が報告されていることを示している(Liu and Latham

2010)。したがって、強度の増加以外の手段によって動員閾値の高い運動単位を賦活する方策は、高齢者の筋力トレーニングに応用できる可能性がある。

本博士論文の実験 3、実験 4、実験 5 では、ケルセチンの摂取が若齢者の運動単位の動員閾値を低下させることを明らかにした。これらの結果は、ケルセチンの摂取によって、筋力トレーニングの強度よりも高い動員閾値を有する運動単位の動員を促進する可能性を示唆している。したがって、ケルセチンの摂取が高齢者の筋力トレーニング中に動員閾値の高い運動単位を賦活する可能性を示している。

そこで本実験は、ケルセチンの摂取が高齢者の筋力トレーニング中の運動単位活動特性に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。ケルセチンの摂取は、筋力トレーニング中に高齢者の相対的に動員閾値が高い運動単位の発火頻度を大きく低下させることを仮説とした。

## 2. 方法

### 2-1. 参加者

筋力トレーニングの習慣のない高齢者 24 名（男性 8 名、女性 16 名、年齢:  $74 \pm 4$  歳）が本実験に参加した。すべての参加者は、本実験の内容及び危険性等の説明を受け、書面による参加の同意を得た。本実験はヘルシンキ宣言の原則に従い、中京大学における人を対象とする研究に関する倫理審査委員会(承認番号: 2022-004)の承認を得て行われた。参

加者は、実験の 24 時間前から高強度の運動やカフェインまたはケルセチンを多く含む飲食物の摂取を控えるように指示され、実験の当日に口頭で確認された。

## 2-2. 実験概要

図 36 に本実験の概要を示す。本実験は、カプセル摂取前の測定、1 週間のカプセル摂取、カプセル摂取後の測定によって構成され、二重盲検ランダム化クロスオーバー試験デザインを用いて実施された。参加者は男女比を考慮した置換ブロック無作為化によって 2 群（ケルセチン群、プラセボ群）に分けられた。

参加者は、実験に関する説明を受けた後、生体インピーダンス法（Inbody 430; インボディ・ジャパン, 東京, 日本）によって体重、骨格筋量、体脂肪率の測定を実施した。各参加者の身体活動量レベルは、IPAQ により評価した。IPAQ は、活発な活動および中程度の活動に費やした時間、および過去 1 週間の歩行時間を MET-分単位で測定する (van Poppel et al. 2010)。参加者は、膝伸展筋力測定器（竹井機器工業, 新潟, 日本）に着座し、股関節と膝関節の角度を内角 90 度、右腓骨外果と水平になるように力センサー（共和電業, 愛知, 日本）がベルトを用いて固定された。測定された発揮筋力は、膝関節中心から力センサーまでの鉛直距離をモーメントアームとするトルクに換算された。電気刺激誘発筋力測定用の電極および高密度表面筋電図電極が右大腿部に貼付され、神経筋測定を実施した（図 37）。図 36 に測定の概要を示した。神経筋測定に先立って、ウォーミングアップとして最大努力の 50% および 80% で等尺性膝関節伸展筋力発揮を実施した。その後、

### A) 研究の概要

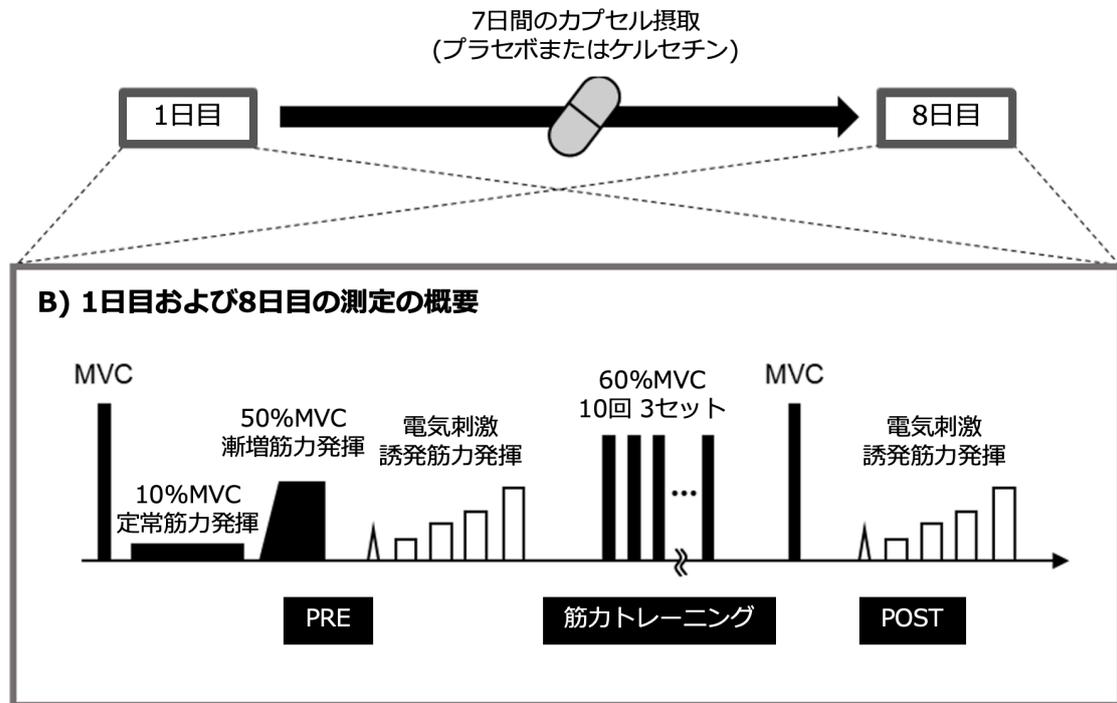


図 36 研究 (A) および測定 (B) の概要 (実験 6)

本実験はカプセル摂取前の測定、7日間のケルセチンまたはプラセボカプセルの摂取、カプセル摂取後の測定で構成される。測定は、筋力トレーニングを模した筋力発揮課題および、筋力トレーニングを模した筋力発揮課題前 (PRE) の最大随意筋力 (MVC)、10%MVC 定常筋力発揮 (、50%MVC 漸増筋力発揮、電気刺激誘発筋力、筋力トレーニングを模した筋力発揮課題後 (POST) の最大随意筋力、電気刺激誘発筋力で構成される。黒および白の図形はそれぞれ随意筋力、不随意筋力を示す。

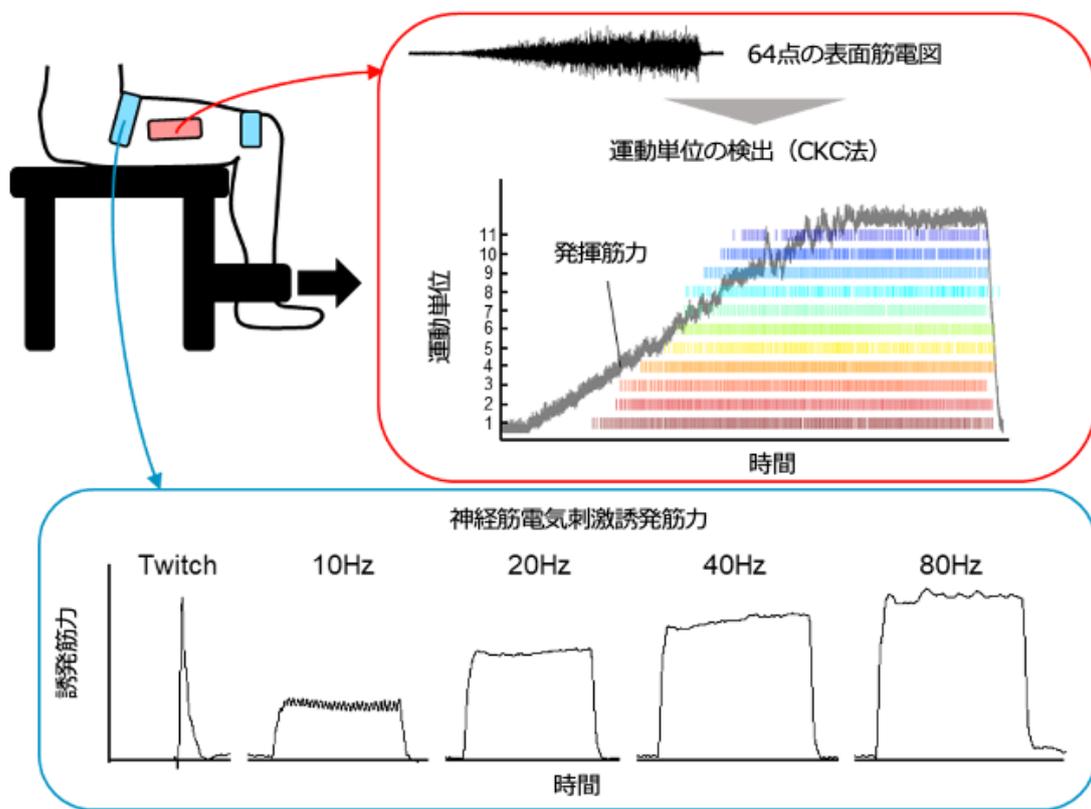


図 37 電極の貼付位置および運動単位活動と電気刺激誘発筋力の例（実験 6）  
 赤および青の四角はそれぞれ、運動単位活動および電気刺激誘発筋力を測定するための電極。右は漸増筋力発揮中の 64 点の筋電図信号および、CKC 法による運動単位検出。色のついた線は、各運動単位の発火タイミング、灰色の線は発揮筋力を示す。下は単収縮、10、20、40、80Hz の神経筋電気刺激誘発筋力を示す。

神経筋測定として MVC、末梢筋の収縮能力として電気刺激誘発筋力、運動単位活動特性として 10%MVC の強度で定常筋力発揮中の運動単位発火頻度および 50%MVC 漸増筋力発揮中（詳細は 2-4. 運動単位活動に記載）の運動単位動員閾値および発火頻度を測定した（PRE）。その後、単回の筋力トレーニングを模した筋力発揮課題として、5 秒間の 60%MVC の筋力発揮を 5 秒間の休息と交互に 10 回繰り返す、90 秒間のセット間休息を設けながら 3 セット実施し、MVC および電気刺激誘発筋力を再度測定した（POST）。1 日目の測定終了後、ケルセチン 200mg およびデキストリン 1800mg が含まれるカプセルまたはデキストリン 2000mg を含むプラセボカプセルを摂取し、その次の日から 6 日間毎日カプセルを摂取し、合計 7 日間カプセルを摂取した。全測定を通じて、最大下筋力発揮中に要求された筋力の目標値および実際に発揮した筋力は、参加者の目の前に設置されたモニターを通じて視覚的にフィードバックされた。最大下筋力発揮における目標値はすべて 1 日目の PRE 時の MVC に基づいて決定された。

### 2-3. 電気刺激誘発筋力

電気刺激誘発筋力は、電気刺激装置（DS7AH, Digitimer, Hertfordshire, UK）による複数の周波数の電気刺激を用いて測定された。内側広筋の内側端と外側広筋の外側端を触診し、内側広筋の内側端から外側広筋の外側端にかけて近位と遠位にそれぞれ電極を貼付した。電気刺激には、幅 6 cm のシリコンラバー製電極にジェルシートを設置した電極を用い、電極貼付後、外側広筋の外側端から大腿二頭筋側の電極部分には絶縁シートを貼付

し、上からベルトを巻いて電極を大腿部に固定した。測定に先立ち、電気刺激の強度を 50mA ずつ増加させて電気刺激誘発筋力の増加が停滞した刺激強度を測定に用いた。電気刺激誘発筋力は 2 回測定され、最高値を単収縮電気刺激誘発筋力とした。その後、筋収縮特性を調べるために、10、20、40、80 Hz の周波数で電気刺激を行った (Bigland-Ritchie and Woods 1984)。35 から 50Hz の電気刺激によって骨格筋は強縮し、それ以上の周波数を増加させても、大きく電気刺激誘発筋力が増加しないことが報告されており、先行研究では、強縮時の電気刺激誘発筋力を測定するために 80Hz の電気刺激を用いている (Bigland-Ritchie and Woods 1984)。また複数の周波数を用いた電気刺激を実施する場合、参加者への痛みを軽減するために、単収縮電気刺激誘発筋力を測定した際に用いた刺激強度の 30% の電流量を用いた。単収縮時の電気刺激誘発筋力を 100% とした各刺激周波数の正規化電気刺激誘発筋力を算出した。

#### 2-4. 高密度表面筋電図法

運動単位活動は、高密度表面筋電図法および CKC 法によって測定された。50%MVC 漸増筋力発揮課題は、17 秒間かけて徐々に 50%MVC を発揮し (1 秒当たりおよそ 3%MVC の漸増的筋力発揮)、50%MVC で 10 秒間の筋力発揮を行った。高密度表面筋電図は、直径 1mm、電極間距離 8mm の電極 64 個が設置されたマトリックス電極 (GR08MM1305, OT Bioelettronica, Turin, Italy) を用いて、外側広筋から記録された。電極は 13 列 5 行に配置され、左下の隅には電極が 1 つ欠けていた。マトリックス電極の中心は大転子と膝蓋

骨の外側上顆の midpoint とした。リファレンス電極としてベルト型電極 (WS2, OT Bioelettronica, Turin, Italy) を脛骨近位部に貼付した。筋電図信号は、2000Hz で計測し、256 倍に増幅された。その後、計測された信号に対して 10-500Hz の範囲で帯域通過濾波を適用し、16 ビットアナログ/デジタル変換器 (Sessantaquattro, OT Bioelettronica, Torino, Italy) でデジタル形式に変換した。1 日目において電極貼付位置は油性のペンを用いて電極の縁を皮膚に記し、8 日目も同じ位置に電極を貼付した。参加者は油性ペンを受け取り、インクが薄くなったら薄くなったインクの上から重ねて再度ペンで貼付位置を記すように指示された。8 日目において、電極のサイズとマークのサイズが一致しているか確認をした。すべての参加者において、マークは電極のサイズと一致していた。

記録した表面筋電図信号を解析ソフトウェア (MATLAB R2019a; MathWorks GK, 東京, 日本) を用いて、CKC 法により個々の運動単位を同定した。運動単位活動電位以外の信号成分の混入度合いを示すパルスノイズ比を運動単位の識別精度の指標として、パルスノイズ比が基準を満たす (>30dB) 運動単位をさらなる解析に利用した (Del Vecchio et al. 2019a)。PRE で測定された高密度表面筋電図信号から、運動単位識別フィルタを作成し、神経筋測定全体にわたって同じ運動単位を追従解析した (詳細は 5 章の方法 2-4. 運動単位活動に記載)。解析ソフトウェアで同定された各運動単位の発火タイミングは、1 名の経験豊富な研究者が視覚的に妥当性を確認し、各運動単位のパルスノイズ比を増加させる発火を採用し、低下させる発火を除外した (Del Vecchio et al. 2019b)。10%MVC の強度で定

常的に筋力発揮を行う課題中の発揮筋力を発火頻度で除した値を神経筋効率の指標として正規化発揮筋力 (%MVC/pps) とした。正規化発揮筋力の増加は神経筋効率の上昇を示している可能性が考えられ、運動単位動員数や運動神経細胞の電気的特性の変化、筋収縮特性の変化によって引き起こされると考えられる (Rainoldi et al. 2008)。50%MVC 漸増筋力発揮課題中に、各運動単位が最初に発火した運動強度を各運動単位の動員閾値とした。また、筋力トレーニングを模した筋力発揮課題中に行われた合計 30 回の筋力発揮の内、1 回目と 30 回目の筋力発揮中の各運動単位の発火タイミングから算出される発火間隔の中央値から、運動単位発火頻度を算出した。

## 2-5.統計解析

結果は平均値±標準偏差として報告する。身長および身体活動量は対応のない t 検定を用いて、群間差を検定した。MVC、電気刺激誘発筋力は 3 要因 (日: 1 日目または 8 日目、運動: PRE または POST、群: ケルセチン群またはプラセボ群) の混合線形モデル反復測定分散分析が実施された。正規化発揮筋力、運動単位動員閾値、運動単位発火頻度は 2 要因 (日: 1 日目または 8 日目、群: ケルセチン群またはプラセボ群) の混合線形モデル反復測定分散分析が実施された。正規化電気刺激誘発筋力は、3 要因 (周波数: 10、20、40、80Hz、日: 1 日目または 8 日目、群: ケルセチン群またはプラセボ群) 反復測定分散分析を用いて評価した。有意な交互作用があった場合、単純主効果検定を実施した。性差の影響を検証するために、男性および女性参加者に分けて、MVC、正規化誘発筋力、運動

単位動員閾値、運動単位発火頻度において上述の分析を実施した。運動単位動員閾値と単回の筋力トレーニングを模した筋力発揮課題による運動単位発火頻度の変化の関連を検証するため、Spearman の順位相関係数が算出された。性差の影響を検証するために、男性および女性参加者に分けて、運動単位動員閾値と単回の筋力トレーニングを模した筋力発揮課題による運動単位発火頻度の変化の関連を検証するため、Spearman の順位相関係数が算出された。統計分析は SPSS version 21.0 (日本アイ・ビー・エム, 東京, 日本) を使用した。

### 3. 結果

#### 3-1. 体組成および身体活動量

身長、身体活動量、体重、体脂肪率において、群間、測定日で差は見られなかった (表 12)。

#### 3-2. 最大随意収縮筋力

MVC において、有意な 3 要因の交互作用 ( $F(1,22) = 0.119, p = 0.733$ )、すべての 2 要因の交互作用 (運動および群:  $F(1,22) < 0.001, p = 0.934$ ; 運動および日:  $F(1,22) = 2.448, p = 0.132$ ; 群および日:  $F(1,22) = 1.563, p = 0.224$ )、群 ( $F(1,22) = 0.007, p = 0.934$ )、日 ( $F(1,22) = 0.442, p = 0.513$ ) の主効果はなかったが、有意な運動の主効果が認められた ( $F(1,22) = 37.78, p < 0.001$ ) (表 13)。男性の MVC において、有意

表 12 参加者の体組成および身体活動量 (n=24) (実験6)

	身長(cm)	身体活動量 (METs-m/week)	1 日目		8 日目	
			体重 (kg)	体脂肪率 (%)	体重 (kg)	体脂肪率 (%)
ケルセチン群	155.6±9.7	5992.3±3118.1	53.1±6.8	27.3±5.3	53.2±7.1	27.1±5.0
プラセボ群	157.1±8.4	4634.6±3118.1	56.4±8.1	26.2±7.4	56.4±8.0	26.5±7.7

平均値±標準偏差

表 13 単収縮電気刺激誘発筋力および最大随意筋力 (n=24) (実験 6)

	ケルセチン群				プラセボ群			
	1 日目		8 日目		1 日目		8 日目	
	PRE	POST	PRE	POST	PRE	POST	PRE	POST
最大随意筋力 (Nm)	104.1±33.5	86.4±29.3	102.2±33.4	87.1±27.8	104.3±31.9	85.7±30.8	104.3±32.1	90.0±29.9
単収縮電気刺激誘発筋力(Nm)	22.3±5.6	20.1±5.1	22.7±6.8	19.1±6.1	21.6±4.5	18.3±4.9	22.0±5.2	18.1±5.2

平均値±標準偏差

な 3 要因の交互作用 ( $F(1.6) = 0.213, p = 0.551$ )、すべての 2 要因の交互作用 (運動および群:  $F(1.6) = 0.102, p = 0.811$ ; 運動および日:  $F(1.6) = 0.897, p = 0.234$ ; 群および日:  $F(1.6) = 0.841, p = 0.295$ )、群 ( $F(1.6) = 0.114, p = 0.861$ )、日 ( $F(1.6) = 0.299, p = 0.632$ ) の主効果はなかったが、有意な運動の主効果が認められた ( $F(1.6) = 22.32, p < 0.001$ )。女性の MVC において、有意な 3 要因の交互作用 ( $F(1.14) = 0.482, p = 0.409$ )、すべての 2 要因の交互作用 (運動および群:  $F(1.14) = 0.312, p = 0.739$ ; 運動および日:  $F(1.14) = 0.400, p = 0.640$ ; 群および日:  $F(1.14) = 0.394, p = 0.705$ )、群 ( $F(1.14) = 0.534, p = 0.424$ )、日 ( $F(1.14) = 0.843, p = 0.325$ ) の主効果はなかったが、有意な運動の主効果が認められた ( $F(1.14) = 13.99, p < 0.001$ )。

### 3-3. 電気刺激誘発筋力

単収縮電気刺激誘発筋力において、有意な 3 要因の交互作用 ( $F(1.22) = 1.451, p = 0.241$ )、2 要因の交互作用 (運動および群:  $F(1.22) = 0.858, p = 0.365$ ; 運動および日:  $F(1.22) = 1.294, p = 0.200$ ; 群および日:  $F(1.22) = 0.149, p = 0.703$ )、群 ( $F(1.22) = 0.457, p = 0.506$ )、日 ( $F(1.22) = 0.092, p = 0.764$ ) の主効果はなかったが、有意な運動の主効果が認められた ( $F(1.22) = 74.65, p < 0.001$ ) (表 13)。男性の単収縮電気刺激誘発筋力において、有意な 3 要因の交互作用 ( $F(1.6) = 0.212, p = 0.712$ )、2 要因の交互作用 (運動および群:  $F(1.6) = 0.338, p = 0.625$ ; 運動および日:  $F(1.6) = 0.550, p = 0.330$ ; 群および日:  $F(1.6) = 0.331, p = 0.703$ )、群 ( $F(1.6) = 0.212, p =$

0.733)、日 ( $F(1,6) = 0.102, p = 0.884$ ) の主効果はなかったが、有意な運動の主効果が認められた ( $F(1,6) = 21.22, p < 0.001$ )。女性の単収縮電気刺激誘発筋力において、有意な 3 要因の交互作用 ( $F(1,14) = 0.580, p = 0.442$ )、2 要因の交互作用 (運動および群:  $F(1,14) = 0.603, p = 0.511$ ; 運動および日:  $F(1,14) = 0.533, p = 0.660$ ; 群および日:  $F(1,14) = 0.333, p = 0.810$ )、群 ( $F(1,14) = 0.112, p = 0.880$ )、日 ( $F(1,14) = 0.102, p = 0.890$ ) の主効果はなかったが、有意な運動の主効果が認められた ( $F(1,14) = 29.44, p < 0.001$ )。

PRE の正規化電気刺激誘発筋力において、有意な 3 要因の交互作用 ( $F(3, 66) = 0.038, p = 0.990$ )、2 要因の交互作用 (周波数および日:  $F(3, 66) = 1.010, p = 0.394$ ; 周波数および群:  $F(3, 66) = 1.027, p = 0.282$ ; 日および群:  $F(1, 22) = 0.117, p = 0.736$ )、日 ( $F(1, 22) = 1.553, p = 0.226$ ) および群 ( $F(1, 22) = 3.222, p = 0.086$ ) の主効果はなかったが、有意な周波数の主効果があった ( $F(3, 66) = 74.67, p < 0.001$ ) (表 14)。POST の正規化電気刺激誘発筋力において、有意な 3 要因の交互作用 ( $F(3, 66) = 1.292, p = 0.285$ )、2 要因の交互作用 (周波数および日:  $F(3, 66) = 0.422, p = 0.738$ ; 周波数および群:  $F(3, 66) = 2.679, p = 0.060$ ; 日および群:  $F(1, 22) = 0.231, p = 0.636$ )、日 ( $F(1, 22) = 0.680, p = 0.444$ ) および群 ( $F(1, 22) = 3.962, p = 0.059$ ) の主効果はなかったが、有意な周波数の主効果があった ( $F(3, 66) = 98.38, p < 0.001$ ) (表 14)。

表 14 単収縮電気刺激誘発筋力で正規化された 10、20、40、80Hz の電気刺激誘発筋力 (n=24) (実験 6)

	ケルセチン群				プラセボ群			
	1 日目		8 日目		1 日目		8 日目	
	PRE	POST	PRE	POST	PRE	POST	PRE	POST
10 Hz (%)	35.1±11.4	38.5±13.6	36.3±11.4	39.5±11.5	32.1±10.4	30.3±9.8	32.1±7.6	32.3±9.4
20 Hz (%)	52.1±14.9	55.9±19.4	57.1±19.2	56.8±15.8	43±19.7	42.8±18	45.4±16.7	43.5±16.5
40 Hz (%)	66.3±22.5	70.5±22.8	71.9±23.3	72.5±22.4	60.9±21.9	71.8±24.5	75.7±18.9	74.2±20.7
80 Hz (%)	77.4±24.6	80.0±22.8	80.9±25.9	79.2±21.1	78.2±23.9	77.4±27.1	79.9±20.7	75.3±24.4

平均値±標準偏差

### 3-4. 運動単位活動

プラセボ群およびケルセチン群において定常筋力発揮課題中にそれぞれ、72 個、66 個の運動単位が、漸増筋力発揮課題中にそれぞれ 81 個、82 個の運動単位が、単回の筋力トレーニングを模した筋力発揮課題中の 1 日目にそれぞれ 60 個、72 個、8 日目にそれぞれ 57 個、66 個検出された。

図 38 は定常筋力発揮課題中の正規化発揮筋力を示す。正規化発揮筋力において、有意な 2 要因の交互作用があった（群および日:F (1, 136) = 5.795, p = 0.034）。単純主効果検定の結果、ケルセチン群において、1 日目から 8 日目にかけて正規化発揮筋力は有意に増加したが（p = 0.003）、プラセボ群では有意な差がなかった（p = 0.713）（図 38）。男性の正規化発揮筋力において、有意な 2 要因の交互作用があった（群および日:F (1, 78) = 4.881, p = 0.033）。女性の正規化発揮筋力において、有意な 2 要因の交互作用があった（群および日:F (1, 78) = 4.102, p = 0.046）。単純主効果検定の結果、男性および女性のケルセチン群において、1 日目から 8 日目にかけて正規化発揮筋力は有意に増加したが（男性および女性: p < 0.05）、プラセボ群では有意な差がなかった（男性および女性: p > 0.05）。

図 38 は、漸増筋力発揮中の運動単位動員閾値を示す。運動単位動員閾値において、有意な 2 要因の交互作用（群および日:F (1, 161) = 4.314, p = 0.039）があった（図 38）。単純主効果検定の結果、1 日目から 8 日目にかけてケルセチン群の運動単位動員閾値は有意に減少したが（p < 0.001）、プラセボ群には有意な差はなかった（p = 0.263）（図 38）。

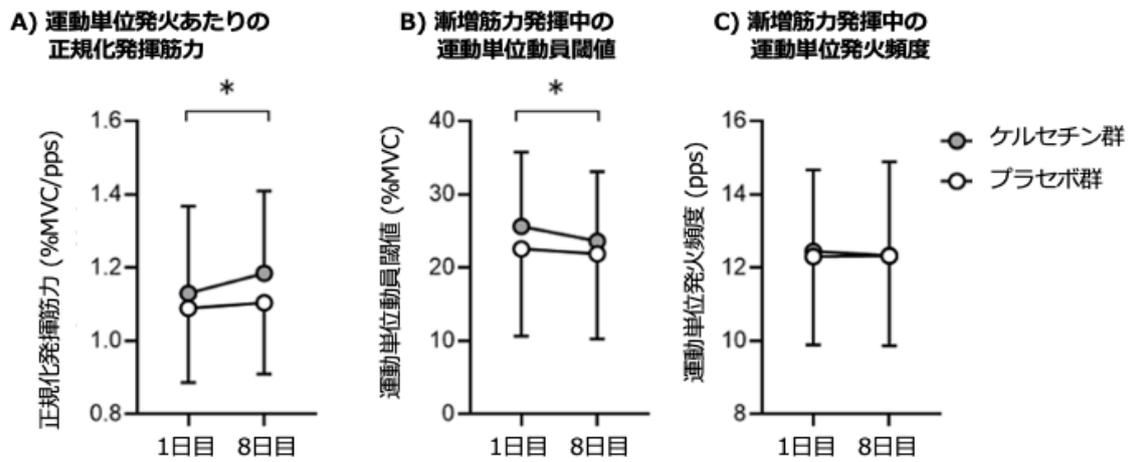


図 38 カプセル摂取前後の運動単位活動（実験 6）

定常筋力発揮課題中の運動単位発火あたりの正規化発揮筋力（ケルセチン群: n=66、プラセボ群: n=72）（A）、漸増筋力発揮中の運動単位動員閾値（ケルセチン群: n=82、プラセボ群: n=81）（B）、発火頻度（ケルセチン群: n=82、プラセボ群: n=81）（C）。\* p<0.05

男性の運動単位動員閾値において、有意な 2 要因の交互作用（群および日:F (1, 61) = 4.020, p = 0.048）があった。単純主効果検定の結果、1 日目から 8 日目にかけてケルセチン群の運動単位動員閾値は有意に減少したが（p < 0.001）、プラセボ群には有意な差はなかった（p = 0.540）。女性の運動単位動員閾値において、有意な 2 要因の交互作用（群および日:F (1, 98) = 5.110, p = 0.019）があった。単純主効果検定の結果、1 日目から 8 日目にかけてケルセチン群の運動単位動員閾値は有意に減少したが（p < 0.001）、プラセボ群には有意な差はなかった（p = 0.060）。漸増筋力発揮中の運動単位発火頻度において、2 要因の交互作用（群および日:F (1, 161) = 0.600, p = 0.440）、主効果はなかった（群: F (1, 161) = 0.303, p = 0.583; 日: F (1, 161) = 0.303, p = 0.583）（図 38）。男性の漸増筋力発揮中の運動単位発火頻度において、2 要因の交互作用（群および日:F (1, 61) = 0.480, p = 0.339）、主効果はなかった（群: F (1, 61) = 0.209, p = 0.707; 日: F (1, 61) = 0.403, p = 0.661）。女性の漸増筋力発揮中の運動単位発火頻度において、2 要因の交互作用（群および日:F (1, 98) = 0.199, p = 0.669）、主効果はなかった（群: F (1, 98) = 0.388, p = 0.541; 日: F (1, 98) = 0.501, p = 0.341）。

表 15 は、単回の筋力トレーニングを模した筋力発揮課題中の 1 回目および 30 回目の運動単位発火頻度を示している。両群および両日において、1 回目から 30 回目にかけて運動単位の発火頻度は有意に減少した（すべて p < 0.001）（表 15）。図 39 は運動単位動員閾値と単回の筋力トレーニングを模した筋力発揮課題中の 1 回目および 30 回目の運動単位発

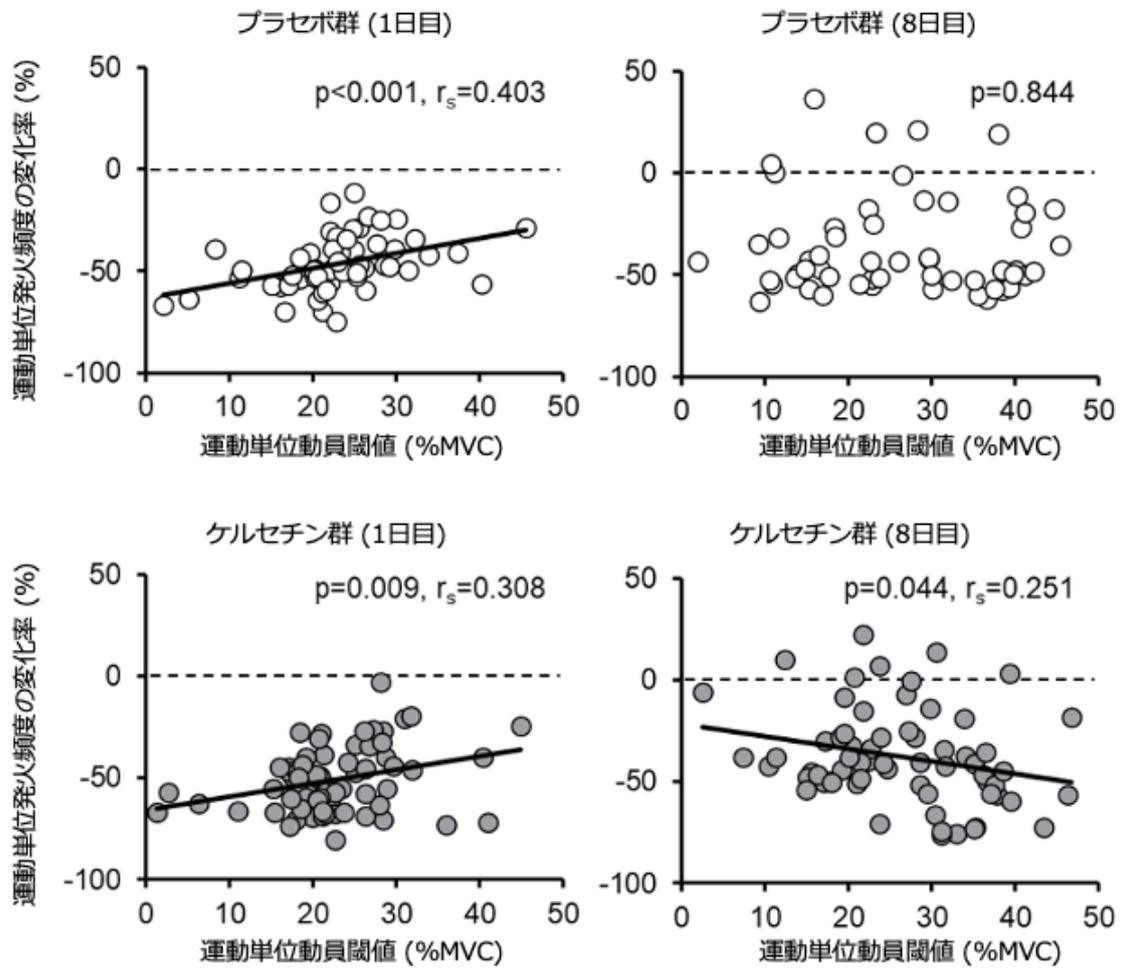


図 39 単回の筋力トレーニングを模した筋力発揮課題中の運動単位活動（実験 6）  
 各運動単位の動員閾値と筋力発揮課題における 1 回目から 30 回目の筋力発揮における運動単位発火頻度の変化率のスピアマンの積率相関係数（1 日目、ケルセチン群:  $n=72$ 、プラセボ群:  $n=60$ ；8 日目、ケルセチン群:  $n=66$ 、プラセボ群:  $n=57$ ）。白色および灰色の丸は、プラセボ群およびケルセチン群の各運動単位活動を示す。実線は回帰直線を示し、有意な相関を表す ( $p < 0.05$ )。

表 15 筋力トレーニングを模した筋力発揮課題において 1 回目および 30 回目の運動単位発火頻度（1 日目、ケルセチン群: n=72、プラセボ群: n=60；8 日目、ケルセチン群: n=66、プラセボ群: n=57）（実験 6）

	1 日目		8 日目	
	1 回目 (pps)	30 回目 (pps)	1 回目 (pps)	30 回目 (pps)
ケルセチン群	27.1±4.2	12.8±2.9	27.3±4.7	16.3±5.0
プラセボ群	26.4±3.5	13.9±2.8	26.6±4.4	16.5±5.5

平均値±標準偏差

火頻度の変化率の関係を示している。1日目において、両群の動員閾値と発火頻度の変化率は有意な正の相関を示した（ケルセチン群:  $p = 0.009$ 、 $r_s = 0.308$ ; プラセボ群:  $p < 0.001$ 、 $r_s = 0.403$ ) (図 39)。8日目において、ケルセチン群の動員閾値と発火頻度の変化率は有意な負の相関を示したが ( $p = 0.044$ 、 $r_s = -0.251$ )、プラセボ群では有意な相関はなかった ( $p = 0.844$ ) (図 39)。1日目において、男性の両群の動員閾値と発火頻度の変化率は有意な正の相関を示した（ケルセチン群:  $p = 0.011$ 、 $r_s = 0.440$ ; プラセボ群:  $p < 0.001$ 、 $r_s = 0.499$ )。8日目において、男性のケルセチン群の動員閾値と発火頻度の変化率は有意な負の相関を示したが ( $p = 0.040$ 、 $r_s = -0.341$ )、プラセボ群では有意な相関はなかった ( $p = 0.554$ )。女性においても、1日目の両群の動員閾値と発火頻度の変化率は有意な正の相関を示した（ケルセチン群:  $p = 0.038$ 、 $r_s = 0.300$ ; プラセボ群:  $p < 0.001$ 、 $r_s = 0.314$ )。また、女性のケルセチン群の動員閾値と発火頻度の変化率は有意な負の相関を示したが ( $p = 0.022$ 、 $r_s = -0.449$ )、プラセボ群では有意な相関はなかった ( $p = 0.331$ )。

#### 4. 考察

本実験は、高齢者の筋力トレーニング中の運動単位活動に7日間のケルセチンの摂取が及ぼす影響を検証した。本実験では、ケルセチンの摂取により、運動単位の動員閾値は低下し (図 38)、筋力トレーニング中に動員閾値の高い運動単位の発火頻度が大きく低下し

(図 39)、筋力トレーニング後の筋収縮特性を変化させないことが明らかになった (表 13、14)。

#### 4-1. ケルセチンを 7 日間摂取することが神経筋系に与える影響

本実験では、ケルセチン群の運動単位動員閾値は、1 日目から 8 日目にかけて有意に減少したが、プラセボ群では有意な変化はなかった (図 38)。一方で、ケルセチンの摂取は、MVC、電気刺激誘発筋力、正規化電気刺激誘発筋力に影響を及ぼさなかった (表 13、14)。これらの結果は、ケルセチンの摂取は、運動単位の動員閾値を低下させるが、筋力や筋収縮特性は変化させないことを示唆しており、先行研究(Watanabe and Holobar 2021)および本博士論文における実験 3、4、5 の結果と一致している。また、本実験において運動単位の動員閾値は平均 3.0%MVC 程度低下しており、実験 5 の若齢者を対象とした実験と同程度 (2%MVC) であることがわかる。また、ケルセチン群の定常筋力発揮課題中の正規化発揮筋力は、1 日目から 8 日目にかけて有意に増加したが、プラセボ群では有意な変化はなかった (図 38)。ケルセチンの摂取が、筋収縮特性に影響を及ぼさなかったことから、ケルセチンの摂取による正規化発揮筋力の変化は、運動単位の動員数の増加または、運動ニューロンの機械的特性の変化によって引き起こされたことが考えられる。ケルセチンはアデノシン受容体と高い親和性を有することが報告されている (Alexander 2006)。ケルセチンは、アデノシン受容体と結合することで、神経伝達物質の放出を促進し、シナプス入力を増加する (Alexander 2006)。運動単位の活動はこうしたシナプス入力

によって制御されていることから(Burke 1968; Enoka 1995)、ケルセチンの摂取は運動単位の動員閾値を低下させたことが考えられる。先行研究では、ケルセチンの摂取によって、表面筋電図の中央周波数が増加したことや(Patrizio et al. 2018)、筋線維活動電位伝導速度が相対的に増加したことが報告されている(Bazzucchi et al. 2019)。表面筋電図の中央周波数の増加や筋線維活動電位伝導速度の増加は動員閾値の高い運動単位と関連する筋線維の太い筋線維や活動電位の大きい運動単位の動員を示唆していることから(Hermens et al. 1992; Nandedkar and Stalberg 1983)、これらのデータは、ケルセチンの摂取は動員閾値が高い運動単位の動員を促進している可能性が考えられ、本実験の結果と一致している。

#### 4-2. ケルセチンを7日間摂取することが筋力トレーニング前後の神経筋系に与える影響

本実験では、両群の1日目において筋力トレーニングを模した筋力発揮課題中の1回目から30回目の収縮にかけて、運動単位の発火頻度の変化率と動員閾値に有意な正の相関があった(図39)。この結果は、本博士論文における実験2の結果と一致しており、筋力発揮課題により、相対的に動員閾値が低い運動単位の発火頻度が大きく減少し、動員閾値が高い運動単位の発火頻度が大きく増加したことを示している。先行研究では、運動課題に伴う疲労は、運動単位発火頻度を増加させること(Contessa et al. 2016; Muddle et al. 2018)、減少させること(McManus et al. 2015; Rubinstein and Kamen 2005; Vila-Cha et al. 2012)、影響を及ぼさないこと(Christova and Kossev 2001)など一貫しない結果がそれぞれ示されている。先行研究では、運動課題開始時から動員されている運動単位は、発火頻度

が低下することを報告している(Carpentier et al. 2001; McManus et al. 2015)。本実験では、1回目の筋力発揮から動員された運動単位のみを分析の対象としているため、運動単位の発火頻度の低下は、各運動単位の疲労を示していると考えられる。若齢者を対象に運動課題による運動単位の発火頻度の低下を検証した研究は、動員閾値が低い運動単位の発火頻度が25%程度下がったことを報告しており、本実験の結果(40%程度)よりも小さい。このことは、実験2で報告した通り、高齢者は若齢者と比較してより大きく運動課題によって発火頻度を低下させることが関連している可能性がある(Carpentier et al. 2001)。したがって、高齢者は、筋力トレーニングによって動員閾値の低い運動単位が大きく疲労し、動員閾値の高い運動単位は疲労しづらく、筋力トレーニング中に動員閾値の高い運動単位を賦活しづらいという運動単位活動特性を有することが考えられる。興味深いことに、プラセボ群では、8日目において運動単位の発火頻度の変化率と動員閾値に相関はなかった(図39)。この結果は、単回の筋力トレーニングの実施によって1週間後の神経筋特性が変化した可能性を示唆している。筋力トレーニングの実施による早期の適応は神経学的要因で顕著に発生することはよく知られている(Pearcey et al. 2021)。先行研究は、2週間の筋力トレーニングによる筋力の増加は、その90%が神経学的要因の適応が貢献していること(Moritani and deVries 1980)、2週間の筋力トレーニングによって、筋線維の動員の増加が発生する可能性を報告している(Akima et al. 1999)。本実験では、単回の筋力トレーニングによって、高齢者の運動単位活動特性が変化する可能性が示唆された。一方、

ケルセチン群において、8日目の運動単位発火頻度の変化は動員閾値と負の相関関係を示した(図39)。先述の通り、この運動単位の発火頻度の低下は、筋力トレーニングによる疲労であると解釈できる(Carpentier et al. 2001; McManus et al. 2015)。したがって、ケルセチンの摂取により、筋力トレーニングが引き起こす相対的に動員閾値の高い運動単位の疲労が大きくなり、相対的に動員閾値の低い運動単位の疲労が小さくなったことを示している。この結果は、ケルセチンの摂取が、筋力トレーニング中に高齢者の動員閾値が高い運動単位を賦活することを示している。動員閾値が低い運動単位は単シナプス経路を通じて活動するが、動員閾値が高い運動単位は介在ニューロンを介するため複数のシナプス経路を通じて活動する(Romaiguere et al. 1991)。本実験では、ケルセチンは特定のシナプス経路に作用することで、シナプス入力に影響を及ぼす可能性が考えられる。

本実験において、男性と女性では同様の結果が得られた。したがって、本実験において、高齢者のケルセチンおよび単回の筋力トレーニングに性差が与える影響は見られなかった。本実験では、男性および女性のそれぞれ参加者数が少なかったため、今後はより多くの男性および女性参加者によって、性差の影響を検証する必要がある。

## 5. 要約

本実験では、ケルセチンを7日間摂取することが、筋力トレーニング中の高齢者の運動単位活動特性に及ぼす影響を検証した。ケルセチンの摂取は、高齢者の運動単位動員閾値

を低下させること（図 38）、筋力トレーニング中に動員閾値の高い運動単位を賦活することが明らかになった（図 39）。これらの結果は、高齢者のケルセチンの摂取が継続的な筋力トレーニングによる適応を変化させる可能性を示している。

## 第8章 ケルセチンの摂取が高齢者の筋力トレーニングによる適応に及ぼす影響（実験7）

### 1. 目的

加齢は筋線維の萎縮(Grimby 1995)や脱神経(Aagaard et al. 2010)、筋に対する神経入力である運動単位活動の変化(Watanabe et al. 2016; Piasecki et al. 2016; Kamen et al. 1995)などの運動単位の形態的、機能的な変化を引き起こす。こうした加齢による神経筋系の変化に起因する筋力の低下は、転倒や骨折、要支援・要介護状態、生活習慣病などのリスクと関連する(Beudart et al. 2017; Janssen 2011)。高齢者の筋力トレーニングは筋力を増加させるため、加齢による筋力の低下を予防する上で有用な手段である(Bickel et al. 2011; Hunter et al. 2004; Hunter et al. 2001; Vechin et al. 2015)。したがって、効果的な高齢者の筋力トレーニングは健康課題解決の一助となることが考えられる。

本博士論文の実験3、実験4、実験5、実験6では、若齢者および高齢者のケルセチンの摂取が運動単位の動員閾値を低下させることを明らかにした。実験3では、ケルセチンの単回摂取が3.5%程度運動単位の動員閾値を低下させたことが明らかになっており、先行研究が報告する単回の全身振動刺激が、相対的に動員閾値の高い運動単位の動員閾値を4.1%低下させたという報告と概ね同程度である(Pollock et al. 2012)。全身振動刺激と12週間の自重の筋力トレーニングを組み合わせは、16.6%程度膝伸展 MVC を増大させたことを報告しており(Machado et al. 2010)、この効果は12週間の自重筋力トレーニングのみを実施した条件（3%程度の増加）の約5倍程度である(Delecluse et al. 2003)（当該先行研

究内の図から著者算出)。これらの結果は、ケルセチンの摂取が筋力トレーニングによる筋力の増加を促進する可能性を示している。また、実験6では、ケルセチンの摂取が高齢者の筋力トレーニング中に動員閾値が高い運動単位活動を賦活することが明らかになった。加齢に伴う筋線維の萎縮は Type I 筋線維と比較して、Type II 筋線維で大きい (Aagaard et al. 2010)。動員閾値の高い運動単位は、Type II 筋線維を含むことが考えられる。したがって、筋力トレーニング中に動員閾値の高い運動単位を賦活する方策は、高齢者の筋力トレーニングによる運動単位活動及び筋力の適応を促進することが考えられる。

そこで、本実験はケルセチンの摂取が、高齢者の筋力トレーニングによる運動単位活動および筋力の適応に及ぼす影響を明らかにすることとした。ケルセチンの摂取は、筋力トレーニング中に動員閾値の高い運動単位を賦活すること、筋力トレーニング後に動員閾値の高い運動単位活動を変化し、筋力の増加を促進することを本実験の仮説とした。

## 2. 方法

### 2-1. 参加者

筋力トレーニングの習慣のない高齢者 30 名 (男性 14 名、女性 16 名、年齢:  $74 \pm 4$  歳) が本実験に参加した。すべての参加者は、本実験の内容及び危険性等の説明を受け、書面による参加の同意を得た。本実験はヘルシンキ宣言の原則に従い、中京大学における人を対象とする研究に関する倫理審査委員会(承認番号: 2022-004)の承認を得て行われた。参

加者は、実験の 24 時間前から高強度の運動やカフェインまたはケルセチンを多く含む飲食物の摂取を控えるように指示され、実験の当日に口頭で確認された。

## 2-2. 実験概要

本実験の概要を図 40 に示す。本実験は、6 週間の筋力トレーニングおよびカプセルの摂取、その前後の測定 (PRE、POST) とトレーニング開始から 3 週間後の測定 (MID) で構成されており、参加者は事前に測定の馴化試行を実施した。PRE および POST は筋力トレーニングと 7~10 日間の休息期間を設けて実施した。本実験は二重盲検ランダム化クロスオーバー試験デザインを用いて実施された。参加者は男女比を考慮した置換ブロック無作為化によって 2 群 (ケルセチン群、プラセボ群) に分けられた。

参加者は、筋力計を受け取り、自宅で筋力トレーニングを実施した。参加者は椅子に座り、股関節および膝関節角度を内角 90 度に設定し、右腓骨外果と水平になるように椅子に筋力計を固定した。セット間休息を 120 秒設けながら、左右の脚を対象にそれぞれ片脚ずつ等尺性膝関節伸展運動を 10 回 3 セット実施した。強度は PRE で測定された 60%MVC と定義し、5 秒間の休息と 5 秒間の筋力発揮が交互に実施された。参加者の発揮筋力は筋力計からモニターに視覚的にフィードバックされた。筋力計は吊り秤

(GAMBARU SHOP, 福島, 日本) とベルトで作成された。参加者は事前にボイスレコーダーを受け取り、筋力発揮時間および休息時間をボイスレコーダーに録音された音声によって、トレーニングを実施し、トレーニングの実施状況を手帳に記入した。参加者は、筋



カトレーニング期間において、ケルセチン 200mg が含まれるカプセルとデキストリン 1800mg またはデキストリン 2000mg を含むプラセボカプセルを毎朝摂取した。

PRE および POST では、身長と体重を測定後、股関節および膝関節角度を内角 90 度に固定し、着座した。10MHz のリニアアレイ超音波プローブを備えた超音波診断装置 (LOGIQ e Premium, GE Healthcare) を用いて、右脚の外側広筋および中間広筋の超音波画像を撮影した。測定位置は大転子と膝蓋骨の外側上顆の midpoint とした。プローブの圧力を最小限に抑え、大腿骨表面が最も明るくなるようにプローブの角度を調整しながら、2 つの縦断画像を取得した。筋厚は、2 つの縦断画像から脂肪組織と外側広筋および大腿骨と中間広筋の境界の距離の平均値として算出した。参加者はその後、膝伸展筋力測定器 (竹井機器工業, 新潟, 日本) に着座し、股関節と膝関節の角度を内角 90 度、力センサー (共和電業, 愛知, 日本) を右足首にベルトを用いて固定された。測定された発揮筋力は、膝関節中心から力センサーまでの鉛直距離をモーメントアームとするトルクに換算された。高密度表面筋電図電極が右大腿部に貼付され、(詳細は後述) 神経筋測定を実施した。MVC 測定に先立って、ウォーミングアップとして最大努力の 50% および 80% で等尺性膝関節伸展筋力発揮を実施した。MVC は 2 回測定を実施し、5% 以上増加した場合は、再度測定を行い、最高値を MVC とした。その後、運動単位活動特性として、70% MVC 漸増筋力発揮課題を実施し、高密度表面筋電図を取得した。また、運動機能テストとして、Time up and go (TUG) テストを実施した。参加者は、椅子から立ち上がり、3 メートル先に設置された印を回り、向きを変え、

同じ椅子に戻って座るように指示された。椅子から立ち上がり、再び着座するまでの時間が計測された。TUG テストは、通常の歩行速度で実施する試行 (TUG<sub>normal</sub>)、なるべく速い速度で実施する試行 (TUG<sub>fast</sub>) の 2 試行が実施された。TUG テストの後、参加者は椅子立ち上がりテストとして、30 秒間椅子から立ち上がり、座る動作をなるべく多く繰り返した (Jones et al. 1999)。参加者は、両腕を胸の前で手を組み、膝が伸びるまで立ち上がるように指示された。5 回立ち座りするまでに要した時間 (Chair<sub>5times</sub>) と 30 秒間で立ち座りした回数 (Chair<sub>30sec</sub>) を測定した。運動機能テストは、ひじ掛けがなく座面の高さ 43cm の同じ椅子を用いて実施された。

また、PRE および MID では、70%MVC 漸増筋力発揮課題および単回の筋力トレーニングを模した筋力発揮課題として、5 秒間の 70%MVC の筋力発揮を 5 秒間の休息と交互に 10 回繰り返す、90 秒間のセット間休息を設けながら 3 セット実施した。測定を通じて、最大下筋力発揮中に要求された筋力の目標値および実際に発揮した筋力は、参加者の目の前に設置されたモニターを通じて視覚的にフィードバックされた。最大下筋力発揮における目標値はすべて PRE 時の MVC に基づいて決定された。

生体インピーダンス法 (Inbody 430; インボディ・ジャパン, 東京, 日本) によって体脂肪率、骨格筋量、右下肢筋量の測定を実施した。参加者は日常的な食事および身体活動量を推定するために、2 つの質問紙調査を実施した。厚生労働省認定の管理栄養士の管理の下、BDHQ を用いて、エネルギー摂取量、炭水化物、タンパク質、脂肪の摂取量を定量的に評

価した(Sakata et al. 2015)。これらの値は、各参加者の体重によって正規化されて、筋力トレーニング及びカプセル摂取期間中の栄養摂取状況を推定した。また、筋力トレーニング及びカプセル摂取期間中の各参加者の身体活動量レベルは、IPAQにより評価した(Ishikawa-Takata et al. 2008)。IPAQは、活発な活動および中程度の活動に費やした時間、および過去1週間の歩行時間をMET-分単位で推定した(van Poppel et al. 2010)。

### 2-3. 高密度表面筋電図

運動単位活動は、高密度表面筋電図法およびCKC法によって測定された。70%MVC漸増筋力発揮課題は、14秒間かけて徐々に70%MVCを発揮し、70%MVCで10秒間の筋力発揮を行った。高密度表面筋電図は、直径1mm、電極間距離8mmの電極64個が設置されたマトリックス電極(GR08MM1305, OT Bioelettronica, Turin, Italy)を用いて、外側広筋から記録された。電極は13列5行に配置され、左下の隅には電極が1つ欠けていた。マトリックス電極の中心は大転子と膝蓋骨の外側上顆の midpoint とした。リファレンス電極としてベルト型電極(WS2, OT Bioelettronica, Turin, Italy)を脛骨近位部に貼付した。筋電図信号は、2000Hzで計測し、256倍に増幅された。その後、計測された信号に対して10-500Hzの範囲で帯域通過濾波を適用し、16ビットアナログ/デジタル変換器(Sessantaquattro, OT Bioelettronica, Torino, Italy)でデジタル形式に変換した。PREおよびPOSTにおいて、漸増筋力発揮課題中に運動単位が最初に発火した時の筋力を、運動単位の動員閾値、62.5%MVCから67.5%MVC発揮中の運動単位のスパイク間隔から、

運動単位の発火頻度が算出され、平均値を各運動単位の発火頻度とした。PRE で測定された高密度表面筋電図信号から、運動単位識別フィルタを作成し、PRE から POST にわたって同じ運動単位を追従解析した。各参加者の運動単位の発火頻度の変化率を算出するために、運動単位発火頻度は各個人で平均化されて、MVC との関連が検証された。また、PRE と MID において、70%MVC 漸増筋力発揮課題中に、各運動単位が最初に発火した運動強度を各運動単位の動員閾値とした。また、筋力トレーニングを模した筋力発揮課題中における 1 回目と 30 回目の筋力発揮中の各運動単位の発火タイミングから算出される発火間隔の中央値から、運動単位発火頻度を算出した。

ケルセチンの摂取および筋力トレーニングの影響が、運動単位動員閾値によって異なるか検証するために、先行研究の基準に則り (Watanabe et al. 2020a)、0~20%MVC、20~40%MVC、40~60%MVC を有する運動単位をそれぞれ、 $MU_{0-20}$ 、 $MU_{20-40}$ 、 $MU_{40-60}$  とし、動員閾値に関わらずすべての運動単位を  $MU_{ALL}$  とした。

#### 2-4.統計解析

結果は平均値±標準偏差として報告する。筋力トレーニングを模した筋力発揮課題中の 1 回目および 30 回目の運動単位発火頻度の変化率を、(30 回目の筋力発揮中の発火頻度 / 1 回目筋力発揮中の発火頻度) として算出した。

年齢、身長、体重、体脂肪量、栄養摂取状況、身体活動量において、群間の差を評価するために、対応のない t 検定を用いて分析した。MVC、筋厚、右下肢の筋量において、群

間の分散を評価するために Levene 検定が実施され、反復測定における球面性については、Mauchly の球面性検定により検証された。MVC、筋厚、右下肢の筋量については、PRE の値を共変量とした共分散分析を実施した。また、単回の筋力トレーニング中の 1 回目から 30 回目の運動単位発火頻度の変化率、漸増筋力発揮中の運動単位発火頻度は 2 要因（群: ケルセチン群およびプラセボ群、時間: PRE および MID または POST）混合線形モデル反復測定分散分析を用いて、各要因の影響を検証した。交互作用が認められた場合、群または時間の要因において、単純主効果の検定を実施した。性差の影響を検証するために、男性および女性参加者に分けて、MVC、筋厚、漸増筋力発揮中の運動単位発火頻度において上述の分析を実施した。また、Mann-Whitney テストによって、PRE から POST にかけての MVC の変化率の群間差を検証した。PRE から POST にかけて追従解析できた運動単位の数に限られていたため、ノンパラメトリック検定を用い、Wilcoxon テストによって PRE と POST における運動単位発火頻度の差が評価された。PRE から POST にかけての MVC の変化率と運動単位発火頻度の変化率の関連性は、Pearson 積率相関係数を算出した。統計分析は SPSS version 21.0（日本アイ・ビー・エム、東京、日本）を使用した。

### 3. 結果

参加者のうちケルセチン群 13 名、プラセボ群 13 名が本実験を完遂した。スケジュール上の都合や本実験とは関係のない個人的な理由によって、4 名が脱落した。PRE における群間で参加者の体組成や栄養摂取状況、身体活動量、神経筋特性、運動機能テスト、運動単位発火頻度に有意な差はなかった（すべて  $p > 0.05$ ）（表 16）。

#### 3-1. 単回の筋力トレーニングを模した筋力発揮課題中の運動単位活動

ケルセチン群およびプラセボ群において、単回の筋力トレーニングを模した筋力発揮課題中に検出された  $MU_{ALL}$  の数は、PRE で 85 個、87 個、MID では 64 個、71 個であった。単回の筋力トレーニングを模した筋力発揮課題中の 1 回目の筋力発揮から 30 回目の筋力発揮にかけて、 $MU_{ALL}$  の発火頻度の変化率に有意な交互作用 ( $F(1, 312) = 3.245, p = 0.072$ ) および時間 ( $F(1, 312) = 1.326, p = 0.250$ )、群 ( $F(1, 312) = 1.869, p = 0.173$ ) の主効果はなかった（図 41）。また、1 回目の筋力発揮から 30 回目の筋力発揮にかけて、 $MU_{0-20}$  の発火頻度の変化率は有意な交互作用 ( $F(1, 66) = 1.893, p = 0.174$ ) および群の主効果 ( $F(1, 66) = 0.021, p = 0.884$ ) はなかったが、有意な時間の主効果は認められた ( $F(1, 66) = 1.893, p = 0.017$ )（図 41）。1 回目の筋力発揮から 30 回目の筋力発揮にかけて、 $MU_{20-40}$  の発火頻度の変化率は有意な交互作用 ( $F(1, 163) = 0.006, p = 0.934$ ) および時間 ( $F(1, 163) = 0.318, p = 0.574$ ) の主効果はなかったが、有意な群の主効果は認められた ( $F(1, 163) = 8.674, p = 0.004$ )（図 41）。1 回目の筋力発揮から

表 16 参加者の体組成、栄養摂取状況、身体活動量（プラセボ群: n=13、ケルセチン群: n=13）（実験7）

	プラセボ群	ケルセチン群	p 値
身長 [cm]	158.6±7.0	160.1±7.0	.594
体重 [kg]	54.1±5.6	58.4±10.8	.163
体脂肪量 [kg]	11.8±4.0	13.0±4.9	.393
エネルギー摂取量 [kcal / day / kg]	35.9±9.7	33.1±11.1	.513
タンパク質摂取量 [g / day / kg]	1.6±0.5	1.4±0.5	.301
体脂肪量 [g / day / kg]	1.2±0.3	1.0±0.4	.074
炭水化物摂取量 [g / day / kg]	4.2±1.4	4.3±1.7	.799
身体活動量 [METs-m/week]	3510.8±2270.2	3942.1±2404.4	.833

平均値±標準偏差。栄養摂取状況は各参加者の体重で一日当たりの正規化された。p 値は t テストを用いた群間の比較。

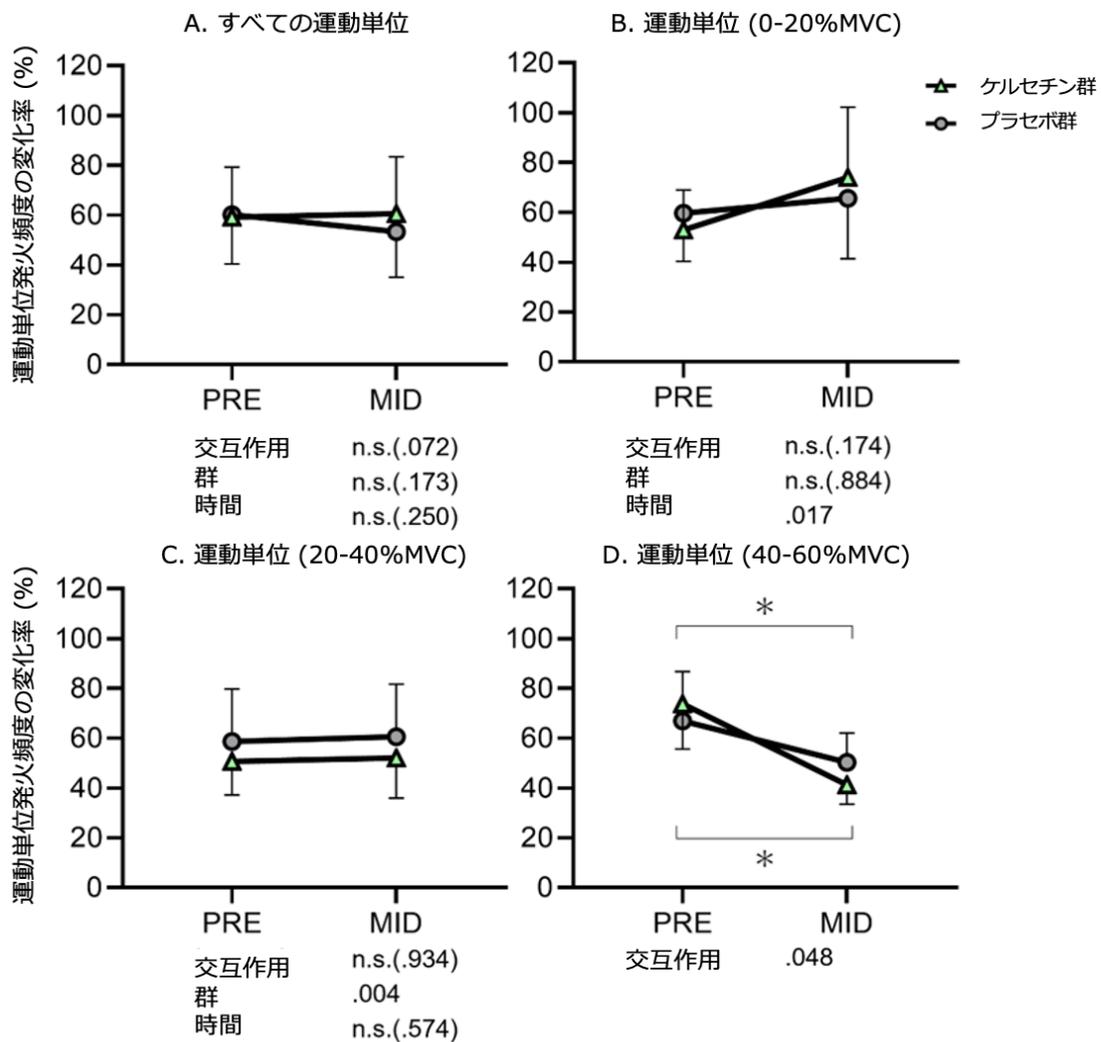


図 41 単回の筋力トレーニングを模した筋力発揮課題における 1 回目から 30 回目の運動単位発火頻度の変化率 (実験 7)

すべての運動単位 (A)、0-20%MVC で動員される運動単位 (0-20%MVC) (B)、20-40%MVC で動員される運動単位 (20-40%MVC) (C)、 40-60%MVC で動員される運動単位 (40-60%MVC) (D)

灰色の丸はプラセボ群、緑色の三角系はケルセチン群の平均値を示す。(PRE、プラセボ群: n=87、ケルセチン群: n=85 ; MID、プラセボ群: n=71、ケルセチン群: n=64)

\*  $p < 0.05$

30 回目の筋力発揮にかけて、MU<sub>40-60</sub> の発火頻度の変化率は有意な交互作用 (F (1,66) = 4.061, p=0.0480) が認められた (図 41)。単純主効果の検定の結果、MU<sub>40-60</sub> の発火頻度の変化率において、両群ともに、PRE から MID にかけて有意に減少した (ケルセチン群: p < 0.001、プラセボ群: p = 0.046) (図 41)。

### 3-2. 筋力トレーニング及びカプセル摂取期間前後の測定

MVC において、有意な交互作用 (F (1, 24) = 5.888, p = 0.036) が認められた (表 17)。単純主効果検定の結果、両群ともに MVC は PRE から POST にかけて有意に増加した (p < 0.001) (表 17)。また、ケルセチン群の PRE から POST にかけての MVC の変化率はプラセボ群と比較して有意に大きかった (p < 0.001) (表 17)。男性の MVC において、有意な交互作用 (F (1, 10) = 3.902, p = 0.047) が認められた。単純主効果検定の結果、両群ともに MVC は PRE から POST にかけて有意に増加した (p < 0.001)。女性の MVC において、有意な交互作用 (F (1, 12) = 4.200, p = 0.040) が認められた。単純主効果検定の結果、両群ともに MVC は PRE から POST にかけて有意に増加した (p < 0.001)。また、ケルセチン群の PRE から POST にかけての MVC の変化率はプラセボ群と比較して有意に大きかった (p < 0.001)。男性および女性それぞれにおいてもケルセチン群の PRE から POST にかけての MVC の変化率はプラセボ群と比較して有意に大きかった (p < 0.001)。

Chair<sub>5times</sub>において、有意な交互作用 ( $F(1, 24) = 0.166, p = 0.688$ ) および主効果 (時間:  $F(1, 24) = 3.686, p = 0.067$ ; 群:  $F(1, 24) = 0.293, p = 0.593$ ) は認められなかった (表 17)。Chair<sub>30sec</sub>において、有意な交互作用 ( $F(1, 24) = 0.802, p = 0.380$ ) および主効果 (時間:  $F(1, 24) = 0.802, p = 0.380$ ; 群:  $F(1, 24) = 0.026, p = 0.874$ ) は認められなかった (表 17)。TUG<sub>normal</sub>において、有意な交互作用 ( $F(1, 24) = 0.088, p = 0.769$ ) および群の主効果 ( $F(1, 24) = 1.477, p = 0.236$ ) はなかったが、有意な時間の主効果があった ( $F(1, 24) = 17.07, p < 0.001$ ) (表 17)。TUG<sub>fast</sub>において、有意な交互作用 ( $F(1, 24) = 1.730, p = 0.201$ ) および群の主効果 ( $F(1, 24) = 0.884, p = 0.357$ ) はなかったが、有意な時間の主効果があった ( $F(1, 24) = 13.34, p = 0.001$ ) (表 17)。筋厚において、有意な交互作用 ( $F(1, 24) = 0.625, p = 0.437$ ) および主効果 (時間:  $F(1, 24) = 0.554, p = 0.464$ ; 群:  $F(1, 24) = 3.242, p = 0.084$ ) は認められなかった (表 17)。男性の筋厚において、有意な交互作用 ( $F(1, 10) = 0.314, p = 0.747$ ) および主効果 (時間:  $F(1, 10) = 0.418, p = 0.613$ ; 群:  $F(1, 10) = 4.012, p = 0.066$ ) は認められなかった。女性の筋厚において、有意な交互作用 ( $F(1, 12) = 0.914, p = 0.147$ ) および主効果 (時間:  $F(1, 12) = 0.663, p = 0.329$ ; 群:  $F(1, 12) = 0.829, p = 0.223$ ) は認められなかった。右下肢筋量において、有意な交互作用 ( $F(1, 24) = 0.425, p = 0.473$ ) および主効果 (時間:  $F(1, 24) = 1.142, p = 0.127$ ; 群:  $F(1, 24) = 0.425, p = 0.473$ ) は認められなかった (表 17)。

表 17 筋力トレーニング及びカプセル摂取期間前後 (PRE、POST) のデータ (プラセボ群: n=13、ケルセチン群: n=13) (実験 7)

		プラセボ群	ケルセチン群	交互作用	主効果
最大随意筋力 [Nm]	PRE	111.2±47.4	93.9±25.4	.010	
	POST	117.1±49.9*	105.9±25.5*		
最大随意筋力変化率 [%PRE]		105.3±4.8	115.1±11.0	-	プラセボ群 vs. ケルセチン群 <.001
TUG <sub>normal</sub> [sec]	PRE	7.3±0.7	7.0±1.0	.769	時間 <.001
	POST	6.8±0.8	6.4±0.6		
TUG <sub>fast</sub> [sec]	PRE	5.7±0.7	5.5±0.7	.200	群 .236
	POST	5.5±0.9	5.1±0.4		
Chair <sub>5times</sub> [sec]	PRE	6.1±1.6	5.7±1.2	.688	時間 .001
	POST	5.7±1.6	5.5±1.0		
Chair <sub>30sec</sub> [rep]	PRE	27.4±7.8	28.5±6.0	.380	群 .356
	POST	28.8±8.9	28.5±6.1		
筋厚 [cm]	PRE	4.3±0.6	4.1±0.6	.437	時間 .067
	POST	4.4±0.7	4.2±0.6		
筋量 [kg]	PRE	6.17±1.02	6.93±1.50	.473	群 .593
	POST	6.17±0.98	6.99±1.51		

平均値±標準偏差。\* vs. PRE, p < 0.05

TUG<sub>normal</sub>, 通常歩行速度の Time up & Go テストの結果; TUG<sub>fast</sub>, 最大努力での高速度の Time up & Go テストの結果; Chair<sub>5times</sub>, 5 回椅子立ち座りの所要時間; Chair<sub>30sec</sub>, 30 秒間での椅子立ち座り回数

最大随意筋力の変化率は Mann-Whitney テスト、それ以外は 2 要因分散分析の結果を示す。

ケルセチン群およびプラセボ群において、漸増筋力発揮課題中に検出された  $MU_{ALL}$  の数は、PRE で 99 個、65 個、POST では 135 個、112 個であった。 $MU_{ALL}$  の発火頻度において、有意な交互作用が認められた ( $F(1, 406) = 4.089, p = 0.044$ ) (図 42)。単純主効果検定の結果、POST 時点のケルセチンの  $MU_{ALL}$  の発火頻度は、プラセボ群よりも有意に大きかった ( $p = 0.001$ )。男性の  $MU_{ALL}$  の発火頻度において、有意な交互作用 ( $F(1, 175) = 2.089, p = 0.066$ ) および主効果 (時間:  $F(1, 175) = 0.531, p = 0.390$ ; 群:  $F(1, 175) = 1.155, p = 0.110$ ) はなかった。女性の  $MU_{ALL}$  の発火頻度において、有意な交互作用が認められた ( $F(1, 229) = 5.289, p = 0.022$ )。単純主効果検定の結果、POST 時点のケルセチンの  $MU_{ALL}$  の発火頻度は、プラセボ群よりも有意に大きかった ( $p = 0.001$ )。 $MU_{0-20}$  の発火頻度において、有意な交互作用 ( $F(1, 95) = 1.543, p = 0.217$ ) および主効果 (時間:  $F(1, 95) = 0.478, p = 0.491$ ; 群:  $F(1, 95) = 1.155, p = 0.285$ ) はなかった (図 42)。男性の  $MU_{0-20}$  の発火頻度において、有意な交互作用 ( $F(1, 40) = 0.989, p = 0.330$ ) および主効果 (時間:  $F(1, 40) = 0.478, p = 0.491$ ; 群:  $F(1, 40) = 1.001, p = 0.410$ ) はなかった。女性の  $MU_{0-20}$  の発火頻度において、有意な交互作用 ( $F(1, 53) = 0.332, p = 0.661$ ) および主効果 (時間:  $F(1, 53) = 0.490, p = 0.399$ ; 群:  $F(1, 53) = 0.890, p = 0.552$ ) はなかった。 $MU_{20-40}$  の発火頻度において、有意な交互作用 ( $F(1, 211) = 6.041, p = 0.015$ ) があった (図 42)。単純主効果検定の結果、POST 時点のケルセチンの  $MU_{20-40}$  の発火頻度は、プラセボ群よりも有意に大きかった ( $p = 0.002$ ) (図

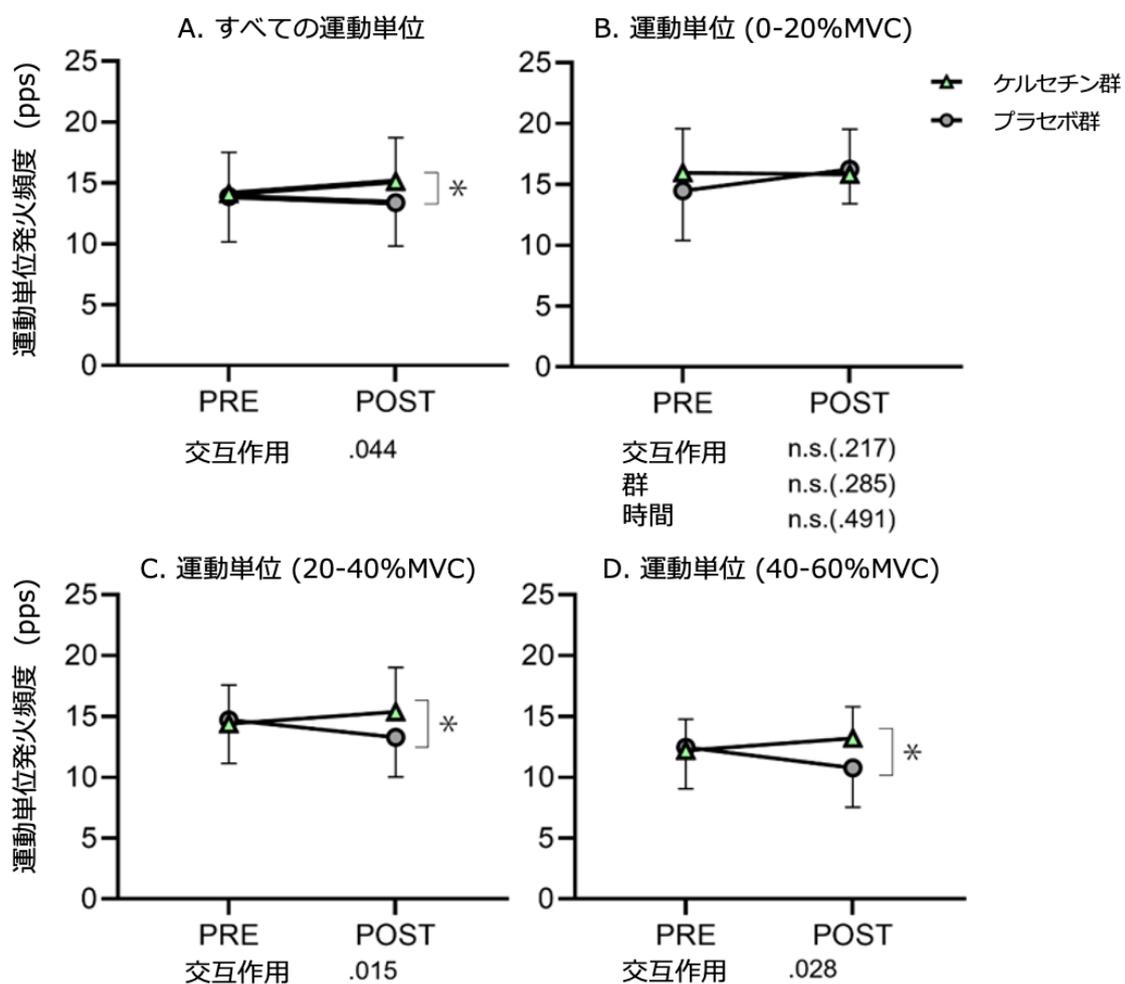


図 42 筋力トレーニング及びカプセル摂取期間前後 (PRE、POST) における運動単位発火頻度すべての運動単位(A)、0-20%MVC で動員される運動単位 (0-20%MVC) (B)、20-40%MVC で動員される運動単位 (20-40%MVC) (C)、40-60%MVC で動員される運動単位 (40-60%MVC) (D) (実験7)

灰色の丸はプラセボ群、緑色の三角系はケルセチン群の平均値を示す。(PRE、プラセボ群: n=65、ケルセチン群: n=99 ; POST、プラセボ群: n=112 ケルセチン群: n=135)

\*  $p < 0.05$

42)。男性の  $MU_{20-40}$  の発火頻度において、有意な交互作用 ( $F(1, 88) = 4.331, p = 0.039$ ) があった。単純主効果検定の結果、POST 時点のケルセチンの  $MU_{20-40}$  の発火頻度は、プラセボ群よりも有意に大きかった ( $p = 0.030$ )。女性の  $MU_{20-40}$  の発火頻度において、有意な交互作用 ( $F(1, 121) = 9.223, p = 0.002$ ) があった。単純主効果検定の結果、POST 時点のケルセチンの  $MU_{20-40}$  の発火頻度は、プラセボ群よりも有意に大きかった ( $p < 0.001$ )。  $MU_{40-60}$  の発火頻度において、有意な交互作用 ( $F(1, 93) = 4.987, p = 0.028$ ) があった (図 42)。単純主効果検定の結果、POST 時点のケルセチンの  $MU_{40-60}$  の発火頻度は、プラセボ群よりも有意に大きかった ( $p = 0.038$ ) (図 42)。男性の  $MU_{40-60}$  の発火頻度において、有意な交互作用 ( $F(1, 43) = 4.012, p = 0.039$ ) があった。単純主効果検定の結果、POST 時点のケルセチンの  $MU_{40-60}$  の発火頻度は、プラセボ群よりも有意に大きかった ( $p = 0.020$ )。女性の  $MU_{40-60}$  の発火頻度において、有意な交互作用 ( $F(1, 49) = 6.012, p = 0.004$ ) があった。単純主効果検定の結果、POST 時点のケルセチンの  $MU_{40-60}$  の発火頻度は、プラセボ群よりも有意に大きかった ( $p = 0.015$ )。

ケルセチン群およびプラセボ群において、PRE から POST にかけて追従された運動単位はそれぞれ 39 個ずつであった。ケルセチン群では PRE から POST において追従された  $MU_{ALL}$  の発火頻度は有意に増加したが ( $p = 0.005$ )、プラセボ群では有意な変化はなかった ( $p = 0.885$ ) (図 43)。両群において、追従された  $MU_{0-20}$  および  $MU_{20-40}$  の発火頻度は PRE と POST に有意な差はなかった (すべて  $p > 0.05$ ) (図 43)。ケルセチン群では PRE

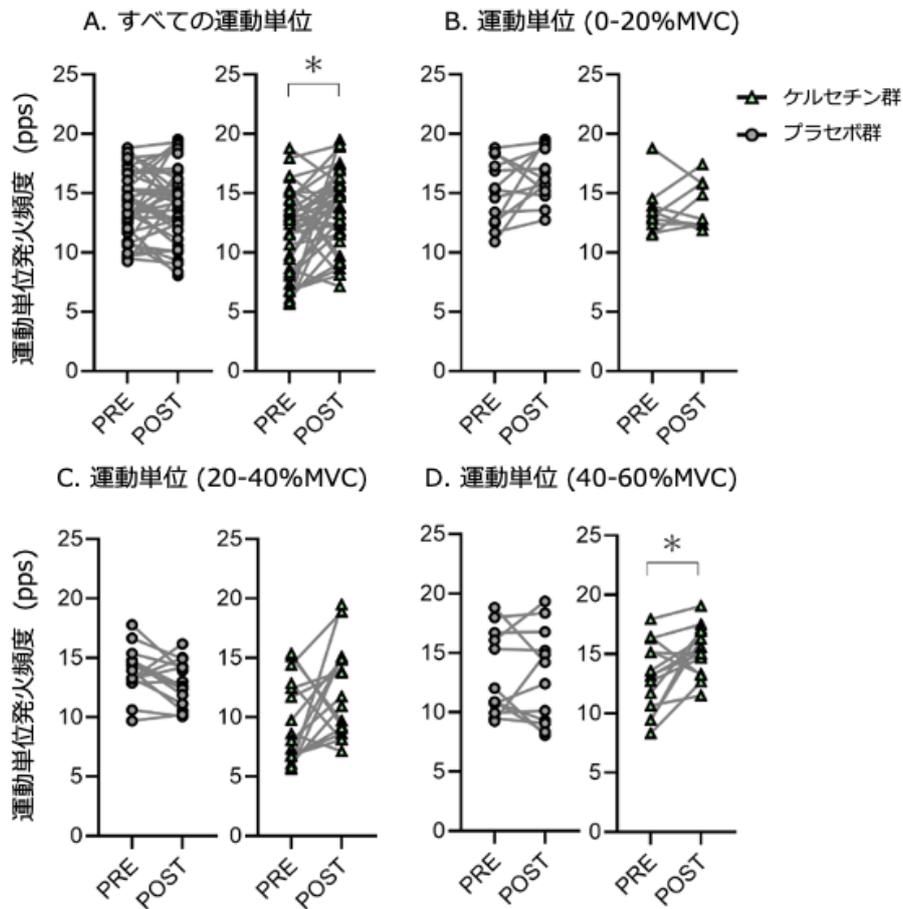


図 43 プラセボ群およびケルセチン群における筋力トレーニング及びカプセル摂取期間前 (PRE) から後 (POST) にかけて追従解析された運動単位の発火頻度 (プラセボ群: n=39、ケルセチン群: n=39) (実験 7)

運動単位 (ALL) (A)、0-20%MVC で動員される運動単位 (0-20%MVC) (B)、20-40%MVC で動員される運動単位 (20-40%MVC) (C)、40-60%MVC で動員される運動単位 (40-60%MVC) (D)

灰色の丸はプラセボ群、緑色の三角系はケルセチン群の平均値を示す。

\*  $p < 0.05$

から POST において追従された MU<sub>40-60</sub> の発火頻度は有意に増加したが ( $p = 0.025$ )、プラセボ群では有意な変化はなかった ( $p = 0.850$ ) (図 43)。

プラセボ群では、PRE から POST にかけての MVC の変化率と MU<sub>0-20</sub>、MU<sub>20-40</sub>、MU<sub>40-60</sub>、MU<sub>ALL</sub> の発火頻度の変化率に有意な相関はなかった (すべて  $p > 0.05$ ) (図 44)。ケルセチン群において PRE から POST にかけての MVC の変化率と MU<sub>40-60</sub> の発火頻度の変化率に有意な正の相関はあったが ( $p = 0.018$ ,  $r = 0.642$ )、MU<sub>0-20</sub>、MU<sub>20-40</sub>、MU<sub>ALL</sub> の発火頻度の変化率に有意な相関はなかった (すべて  $p > 0.05$ ) (図 44)。

#### 4. 考察

本実験では、ケルセチンの摂取が高齢者の筋力トレーニングの適応に及ぼす影響について検証した。本実験の主な結果は、ケルセチンの摂取により、(1) 単回の筋力トレーニング中に相対的に動員閾値が高い運動単位が大きく疲労すること (図 41)、(2) 筋力トレーニングによる筋力の増加を促進すること (表 17)、(3) 筋力トレーニングによる相対的に動員閾値が高い運動単位の適応を変化することが明らかになった (図 41)。これらの結果は、ケルセチンの摂取は、筋力トレーニング中に動員閾値の高い運動単位を賦活し、筋力トレーニング後の動員閾値の高い運動単位活動の変化を介して、筋力トレーニングによる筋力の増加を促進することを示している。

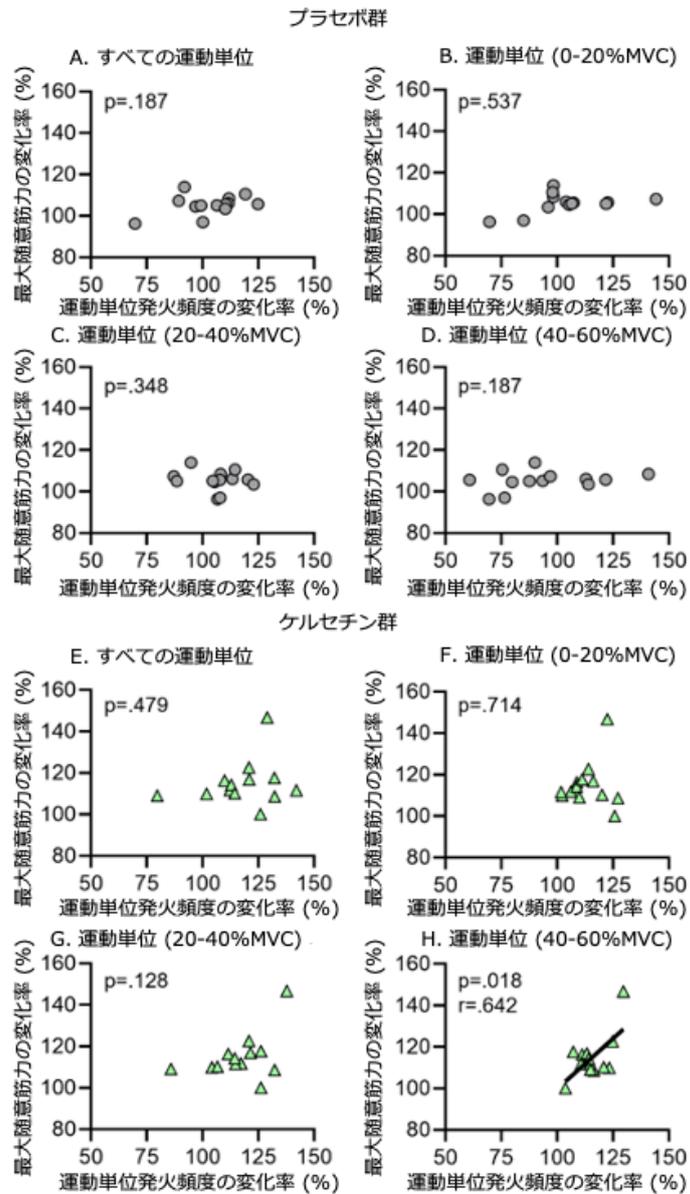


図 44 最大随意筋力および運動単位発火頻度の変化率（プラセボ群: n=13、ケルセチン群: n=13）（実験 7）

プラセボ群の運動単位 (ALL) (A)、0-20%MVC で動員される運動単位 (0-20%MVC) (B)、20-40%MVC で動員される運動単位 (20-40%MVC) (C)、40-60%MVC で動員される運動単位 (40-60%MVC) (D)、ケルセチン群の運動単位 (ALL) (E)、0-20%MVC で動員される運動単位 (0-20%MVC) (F)、20-40%MVC で動員される運動単位 (20-40%MVC) (G)、40-60%MVC で動員される運動単位 (40-60%MVC) (H)

黒色の実線は回帰直線を示し、有意なピアソン積率相関 ( $p < 0.05$ ) を示す。

#### 4-1. ケルセチンの摂取が単回の筋力トレーニング中の運動単位活動に及ぼす影響

単回の筋力トレーニングを模した筋力発揮中の1回目および30回目の筋力発揮において運動単位の発火頻度の変化率は、ほとんど100%を下回った(図41)。先行研究では、運動課題に伴う疲労は、運動単位発火頻度を増加させること(Contessa et al. 2016; Muddle et al. 2018)、減少させること(McManus et al. 2015; Rubinstein and Kamen 2005; Vila-Cha et al. 2012)、影響を及ぼさないこと(Christova and Kossev 2001)が報告されている。先行研究では、運動課題開始時から動員されている運動単位は、疲労によって発火頻度が低下することが示されている(Carpentier et al. 2001; McManus et al. 2015)。本実験では、1回目の筋力発揮から動員された運動単位のみを分析の対象としているため、運動単位の発火頻度の低下は、各運動単位の疲労を示していると考えられる。本実験では、おおよそ40%程度運動単位の発火頻度が減少した。若齢者を対象に運動課題による運動単位の発火頻度の低下を検証した研究は、動員閾値が低い運動単位の発火頻度が25%程度下がったことを報告しており、本実験の結果(40%程度)よりも小さい。このことは、実験2で報告した通り、高齢者は若齢者と比較してより大きく運動課題によって発火頻度を低下させることが関連している可能性がある(Carpentier et al. 2001)。筋収縮特性の変化または筋代謝環境の変化による抑制性の求心性信号によって運動単位の発火頻度が低下したことが考えられる(Bigland-Ritchie et al. 1986; McManus et al. 2015)。本研究と同様の運動課題を用いた実験2、3、5、6では、運動課題前後で誘発筋力が低下したことを示しており、このこと

は、運動課題前後で筋収縮特性が変化したことを示している。両群ともに、MU<sub>40-60</sub>の発火頻度の低下の程度はPREからMIDにかけて大きくなった(図41)。若齢者を対象に、急峻な筋力発揮を行う筋力トレーニングを4週間実施した先行研究では、動員閾値が高い運動単位の運動単位活動電位伝導速度が速くなることが報告されている(Casolo et al. 2020)。短期間の筋力トレーニングによる運動単位活動電位伝導速度の低下の要因として、Na<sup>+</sup>やK<sup>+</sup>などのイオンチャンネルの適応やNa<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>ポンプ(例えば、Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase)の輸送活性および輸送能力の変化が挙げられる(Casolo et al. 2020)。前述の通り、筋収縮特性の変化または筋代謝環境の変化による抑制性の求心性信号によって運動単位の発火頻度が低下することが考えられるため(Bigland-Ritchie et al. 1986; McManus et al. 2015)、本実験におけるMU<sub>40-60</sub>の発火頻度の低下が大きくなったことは、筋力トレーニングに伴う適応の可能性がある。また、MU<sub>40-60</sub>の発火頻度の変化率には有意な交互作用が見られたが、MU<sub>0-20</sub>やMU<sub>20-40</sub>の発火頻度の変化率には有意な交互作用はなかった(図41)。先行研究は、2週間の高強度インターバルトレーニングまたは中強度持久トレーニングによって、両トレーニングとも動員閾値が低い運動単位の活動電位伝導速度は増加したが、動員閾値が高い運動単位の活動電位伝導速度は、高強度インターバルトレーニングのみで有意に増加した(Martinez-Valdes et al. 2018a)。運動単位活動電位伝導速度は、筋線維に沿った運動単位活動電位の伝導速度から算出され、運動単位発火頻度と関連することが知られている(Farina and Falla 2008)。したがって、トレーニング中に動員閾値が高い運動

単位が動員されることで、動員閾値が高い運動単位が適応する可能性を示している。本実験では、ケルセチンの摂取によって相対的に動員閾値が高い運動単位の電気的特性が変化し、トレーニングによって動員閾値が高い運動単位の活動が変化した可能性がある。動員閾値が低い運動単位は単シナプス経路を通じて活動するが、動員閾値が高い運動単位は介在ニューロンを介すため複数のシナプス経路を通じて活動する (Romaine et al. 1991)。本実験の結果から、ケルセチンは特定のシナプス経路に作用することで、シナプス入力に影響を及ぼすことが考えられる。

#### 4-2. ケルセチンの摂取が筋力トレーニングによる適応に及ぼす影響

60%MVC の強度で筋力トレーニングを実施した本実験において、プラセボ群は、MVC が PRE から POST にかけて 5 %程度増加した (表 17)。80%MVC の強度で筋力トレーニングを実施した先行研究では、6 週間で 19% (Watanabe et al. 2018a)または 14%程度 (Watanabe et al. 2020b)最大筋力が増加したことを報告している。本実験における筋力の増加が先行研究と比較して小さい要因として、筋力トレーニング中の強度が低いことが考えられる (Borde et al. 2015; Steib et al. 2010)。一方、ケルセチン群では、PRE から POST にかけて 15%程度 MVC が増加した。この結果は、ケルセチンの摂取が、筋力トレーニングによる筋力の増加を促進することを示している。また、ケルセチン群の筋力の増加の程度は、先述の 80%MVC の強度を採用した先行研究が報告する筋力トレーニングによる筋力の増加と同程度である (Watanabe et al. 2020b; Watanabe et al. 2018a)。したがって、ケ

ルセチンの摂取と中強度の筋力トレーニングは、高強度の筋力トレーニングと同程度の筋力の増加をもたらす可能性が示された。

運動機能テストにおいては、有意な交互作用は認められなかった（表 17）。このことは、ケルセチンの摂取は筋力トレーニングによる膝伸展筋力の増加を促進したにも関わらず、運動機能テストの結果には影響を及ぼさない可能性を示している。先行研究では、運動機能の向上には、膝伸展筋力以外の多くの要因も重要であることから、バランス機能や協調的な動きを必要とする、より機能的なトレーニングの必要性を報告している (Krebs et al. 2007)。また、高齢者を対象に 12 週間の筋力トレーニングを実施した先行研究では、膝伸展筋力は増加したが、椅子立ち上がりテストと歩行速度はトレーニング前と同等であったことを報告している (Skelton et al. 1995)。ケルセチンの摂取を用いて、高齢者の運動機能を改善するためのアプローチについてはさらなる研究が必要である。全身振動刺激と動的な筋力トレーニングの組み合わせは、動的な筋力トレーニングのみを実施した場合と比較して、よりジャンプ高を増加させたことが報告されている (Delecluse et al. 2003)。動的な筋力トレーニングなどをケルセチンの摂取と組み合わせることで、運動機能が改善する可能性が考えられる。

両群ともに、筋厚および右下肢の筋量は PRE から POST にかけて有意な変化はなかった（表 17）。筋力トレーニング実施による適応は、初期段階で神経学的要因が適応し、その後、筋肥大などの形態学的適応が発生する (Pearcey et al. 2021; Moritani and deVries

1980)。先行研究では、6週間の、低強度、中強度、高強度それぞれの筋力トレーニングは若齢者の筋力を向上させるが、筋の横断面積は増加させなかったことを報告している(Lasevicius et al. 2018)。本実験で用いた筋力トレーニング期間は、筋肥大を引き起こすには短かった可能性がある。本実験における筋力の増加は、神経学的要因の適応によるものであることが考えられる。

両群ともに、 $MU_{ALL}$ の発火頻度はPREからPOSTにかけて同等であった(図42)。筋力トレーニング実施後、最大下筋力発揮時に運動単位の発火頻度は、増加または減少する(Watanabe et al. 2020a; Del Vecchio et al. 2019a; Watanabe et al. 2020b)。先行研究では、強度が高齢者の筋力トレーニングによる神経入力改善に必要な要因の一つであることが報告されている(Unhjem et al. 2021)。 $MU_{ALL}$ 、 $MU_{20-40}$ 、 $MU_{40-60}$ の発火頻度に有意な交互作用が見られ、POSTにおいてケルセチン群の発火頻度はプラセボ群よりも有意に高かった(図42)。さらに、PREからPOSTにかけて追従された $MU_{ALL}$ および $MU_{40-60}$ の発火頻度は、ケルセチン群では増加したが、プラセボ群では変化はなかった(図42)。これらの結果は、ケルセチンの摂取は筋力トレーニング後の、相対的に中程度、高い動員閾値を有する運動単位の発火頻度を増加させたことを示している。また、ケルセチン群では、相対的に動員閾値が高い運動単位の発火頻度の増加が筋力の増加と有意に関連した(図44)。先行研究では、高強度の筋力トレーニングは低強度の筋力トレーニングよりも神経学的要因の適応が大きかったが、筋肥大は同程度であったことを報告している(Jenkins et al.

2017)。また、高強度低反復回数の筋力トレーニングと低強度高反復回数の筋力トレーニングは、筋肥大は同程度であるものの、筋力の増加については、高強度低反復回数で顕著であったことが報告されている(Schoenfeld et al. 2017)。この先行研究で示された高強度低反復回数で観察された顕著な筋力の増加の要因として、神経学的要因の適応が考えられる。先行研究では中等度の筋力発揮を繰り返すことで、動員閾値の高い運動単位の動員が促進されるものの、高強度の筋力発揮に比べると限定的であることが報告されている(Miller et al. 2020)。これらの結果は、筋力トレーニング中に動員閾値が高い運動単位の動員が筋力および神経学的要因の適応に必要である可能性を示している。本実験では、ケルセチンの摂取と筋力トレーニングを組み合わせることで、相対的に中程度、高い動員閾値を有する運動単位活動が変化することが明らかになった(図 42)。このことは、ケルセチンの摂取が筋力トレーニングによる筋力の増加を促進した要因であることを示している。

本実験において、男性および女性の両者において、ケルセチンの摂取により最大筋力の増加が促進し、相対的に動員閾値の高い運動単位の発火頻度がトレーニング後に増加した。これらの結果は、ケルセチンの摂取が筋力トレーニングによる筋力や相対的に動員閾値の高い運動単位に及ぼす影響に性差の影響が少ない可能性を示唆している。本実験では、男性および女性の参加者数が少なかったため、今後はより多くの男性および女性参加者によって、性差の影響を検証する必要がある。

## 5. 要約

本実験は、ケルセチンの摂取が高齢者の筋力トレーニングの適応に及ぼす影響を検証した。本実験では、ケルセチンの摂取は、高齢者の筋力トレーニング後に動員閾値が高い運動単位の発火頻度を増加させて（図 42、43、44）、筋力トレーニングによる筋力の増加を促進することが明らかとなった（表 17）。

## 第9章 総合討論

加齢による筋力の低下は、転倒や骨折、要支援・要介護状態、生活習慣病などのリスクと関連する(Beudart et al. 2017; Janssen 2011)。高齢者の筋力トレーニングは、筋力を増やすことから、加齢による筋力の低下を予防する有用な手段である(Bickel et al. 2011; Hunter et al. 2004; Hunter et al. 2001; Vechin et al. 2015)。したがって、効果的な高齢者の筋力トレーニング方法は健康課題解決の一助となることが考えられる。本博士論文は、運動単位活動に着目した高齢者の筋力増加に有効な筋力トレーニングについて、効果検証することを目的とした。

実験1は高齢者の運動単位活動特性と筋力トレーニングの適応の関連について検討した。いくつかの異なる集団(高齢者 vs. 若齢者、サルコペニア高齢者 vs. 非サルコペニア高齢者、ストレングスアスリート vs. 非ストレングスアスリート)では、運動単位活動特性(Watanabe et al. 2016; Hirono et al. 2024a; Casolo et al. 2021) および、筋力トレーニングの適応(Walker and Hakkinen 2014; Peterson et al. 2011; Moritani and deVries 1980; Chen et al. 2021; Negaresh et al. 2019; Ahtiainen et al. 2003) が異なることが報告されていることから、個々が有する運動単位活動特性は筋力トレーニングによる適応と関連することが考えられた。しかし、これまで高齢者における運動単位活動特性と筋力トレーニングの適応の関連性は不明であった。筋力トレーニングの設計において、個人の特性に応じた筋力トレーニングの必要性はかねてより提唱されており(Cormie et al. 2011)、筋力トレーニングを処方

する際には、対象者の神経筋系の特性の評価が重要であることが報告されている(Cormie et al. 2011)。本実験によって、高齢者の運動単位活動特性が筋力トレーニングの適応と関連することが明らかになった。このことは、高齢者の筋力トレーニングを設計するにあたって、運動単位活動に着目する意義を示している。また、先行研究が報告する課題として、筋力トレーニングの適応には大きな個人差が存在することが報告されている(Hubal et al. 2005)。本実験は筋力トレーニングの適応を予想するにあたって、事前の運動単位活動の評価が有用である可能性を示唆している。

実験2は、高齢者の筋力トレーニングによる神経筋系の反応および筋力トレーニング中の運動単位活動特性を明らかにすることを目的とした。高齢者と若齢者において、同じ筋力トレーニングを実施しても、若齢者は末梢性疲労、高齢者は中枢性疲労が大きいことを明らかにした。また、高齢者は筋力トレーニング中に動員閾値が高い運動単位を賦活できないという運動単位活動特性を有することが明らかになった。本実験の結果は、筋力トレーニングの適応において、若齢者は形態学的適応、高齢者は神経学的要因の適応が顕著であることを示す先行研究の結果と一致しており(Moritani and deVries 1980; Walker and Hakkinen 2014)、両者の生理学的な適応の違いと、運動単位活動の特性が関連している可能性を示唆している。また、動員閾値が低い運動単位は Type I 筋線維、動員閾値の高い運動単位は Type II 筋線維を含むことが考えられる(Casolo et al. 2023; Farina 2008)。加齢による筋線維の萎縮は Type I ではなく Type II 筋線維で著しい(Deschenes 2004)。本実験の

結果は、高齢者は筋力トレーニング中に動員閾値が高い運動単位を賦活できないという運動単位活動特性を有することを示している。加齢に伴う筋力の低下を予防するにあたって、高齢者の動員閾値の高い運動単位の活動を賦活する方策が有効なトレーニングになり得る可能性が示された。

実験3、4、5は、カフェインやケルセチンなどの食品成分摂取が、運動単位活動特性に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。実験3では、ケルセチンの摂取は、運動単位の動員閾値を3.5%MVC程度低下させ、筋力トレーニングの強度より高い動員閾値を有する運動単位の動員を促進する可能性が示された。この結果は、実験2で明らかにあった高齢者は筋力トレーニング中に動員閾値が高い運動単位を賦活できないという運動単位活動特性と合致しており、ケルセチンの摂取は高齢者の筋力トレーニングに応用できる可能性を示唆している。また、実験4ではケルセチンの摂取は上腕二頭筋の運動単位動員閾値を低下させることを明らかとした。ケルセチンと類似したメカニズムを持つカフェインの摂取では、上肢と下肢に与える影響が異なることが報告されている(Grgic et al. 2018)。したがって、ケルセチンの摂取においても対象とする筋に依存した運動単位活動に対する影響が生じていることが推測された。したがって、ケルセチンの摂取が運動単位活動に及ぼす影響が、全身的に発生するかについて検証することは、今後の筋力トレーニングに応用するにあたって、重要であることが考えられた。本実験は、ケルセチンの摂取はこれまで対象とされてきた外側広筋と同様に、上腕二頭筋の運動単位の動員閾値を6.2%MVC程度低下させるこ

とが明らかとなった。このことは、ケルセチンの摂取による筋力トレーニングは全身的に応用可能である可能性を示している。また、実験5においては、7日間にわたる継続的なケルセチンの摂取が運動単位動員閾値を2.0%MVC程度低下させること、運動単位発火頻度の減少を引き起こさず、筋線維に対する機械的ストレスを損なわない可能性を明らかとした。このことは、市販されているケルセチンを含む栄養補助食品等の容量においても、継続的にケルセチンを摂取することで運動単位活動が変化することを示唆している。これら実験3、4、5の結果は、先行研究では明らかになっていない新規性のある知見であり、本博士論文の結果に含まれることで、筋力トレーニングの適応を促進する方策の考案などに関する今後の当該研究領域の発展に貢献することが想定される。また先述の通り、実験3、4、5で示されたケルセチンの摂取による動員閾値の低下は、筋力トレーニングにおいて通常では動員できない動員閾値の高い運動単位が、ケルセチンの摂取によって動員される可能性を示している。したがって、ケルセチンの摂取による運動単位動員閾値の低下は、筋力トレーニング中により動員閾値の高い運動単位を動員するという点において利点であることが考えられる。一方で、最大下筋力発揮において動員閾値の低い運動単位は、動員閾値の高い運動単位より発火頻度は高く、このことは、疲労耐性の高い動員閾値の低い運動単位を優先的に活動させることで、エネルギー効率の高い筋力発揮を可能にしている。したがって、ケルセチンの摂取による動員閾値の低下は、最大下筋力発揮中のエネルギー効率を損なう可能性があり、ケルセチン摂取が運動単位活動の変化を介して筋持久力などに与える影響につ

いては今後更なる研究が求められる。

実験6は、ケルセチンの摂取が高齢者の筋力トレーニング中の運動単位活動特性に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。本実験では、ケルセチンの摂取が高齢者の筋力トレーニング中に動員閾値の高い運動単位を賦活することを示した。動員閾値の高い運動単位を賦活する全身振動刺激(Pollock et al. 2012)や血流制限(Fatela et al. 2019)は筋力トレーニングと組み合わせることで、高齢者の筋力の増加を促進することが示されている(Machado et al. 2010; Yasuda et al. 2015)。したがって、ケルセチンの摂取は、高齢者の筋力トレーニングによる筋力の増加を促進する可能性がある。単回の全身振動刺激が運動単位の動員閾値に及ぼす影響を調べた研究では、相対的に動員閾値の高い運動単位の動員閾値が4.1%低下したことを報告している。この結果は、本博士論文における実験3で検証された、ケルセチンの単回摂取が引き起こす運動単位動員閾値の低下(3.5%MVC)と概ね同程度である。先述の通り、全身振動刺激は、筋力トレーニングによる筋力の増加を促進することが明らかであり、全身振動刺激と12週間の自重の筋力トレーニングを組み合わせは、16.6%程度膝伸展MVCを増大させたことを報告しており、この効果は12週間の自重筋力トレーニングのみを実施した条件(3%程度の増加)の約5倍程度である(Delecluse et al. 2003)(当該先行研究内の図から著者算出)。ケルセチンの摂取が筋力トレーニングの適応に及ぼす影響についても同程度の効果が予想された。

実験7は、ケルセチンの摂取が、高齢者の筋力トレーニングによる運動単位活動および筋

力の適応に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。その結果、ケルセチンの摂取は、筋力トレーニング後に動員閾値の高い運動単位の発火頻度を増加させて、筋力トレーニングによる筋力の増加を促進することが明らかとなった。本実験では、ケルセチンの摂取と最大筋力の 60%の強度の筋力トレーニングの組み合わせは、15%程度筋力を増加させた。この結果は、最大筋力の 80%の強度の筋力トレーニングと同程度の筋力の増加を示している (Watanabe et al. 2020b; Watanabe et al. 2018a)。この結果は、中強度筋力トレーニングでは、動員されない相対的に動員閾値の高い運動単位が、ケルセチンの摂取によって動員されたことが要因であると考えられる。

本博士論文は、運動単位活動に着目し、高齢者の運動単位活動特性を評価し、それに応じた食品成分の摂取が、高齢者の筋力トレーニングによる筋力増加を促進する有用な筋力トレーニングであることを示した。本博士論文は、高齢者の筋力低下の予防策として、健康課題解決の一助となることが予想される。また、筋力トレーニングにおいて、事前に対象者の運動単位活動を評価し、それに応じた介入手段の選択が筋力トレーニングをより効果的にする可能性を示している。このことは、トレーニング科学分野やリハビリテーション分野において、重要な知見を提供すると考えられる。

## 第10章 総括

本博士論文は、運動単位活動に着目した高齢者の筋力増加に有効な筋力トレーニングについて、効果検証することを目的とした。本博士論文では、(1) 運動単位活動特性と筋力トレーニングの適応の関連、(2) 高齢者の筋力トレーニング中の運動単位活動特性、(3) 高齢者の筋力トレーニング中の運動単位活動特性に応じた介入手段が筋力トレーニングの適応に及ぼす影響について検証した。本博士論文で明らかになった点は、以下の通りである。

- (1) 高齢者の運動単位活動特性は筋力トレーニングの効果と関連する。
- (2) 高齢者は筋力トレーニング中に特異的な運動単位活動特性を有する。
- (3) 高齢者のケルセチンの摂取は、筋力トレーニングによる筋力の増加を促進する。

以上の結果から、高齢者におけるケルセチンの摂取は、筋力トレーニングによる筋力の増加を促進する有用な筋力トレーニングであることが結論付けられた。

## 参考文献

- Aagaard P, Andersen JL, Dyhre-Poulsen P, Leffers AM, Wagner A, Magnusson SP, Halkjaer-Kristensen J, Simonsen EB (2001) A mechanism for increased contractile strength of human pennate muscle in response to strength training: changes in muscle architecture. *J Physiol* 534 (Pt. 2):613-623. doi:10.1111/j.1469-7793.2001.t01-1-00613.x
- Aagaard P, Simonsen EB, Andersen JL, Magnusson P, Dyhre-Poulsen P (2002) Neural adaptation to resistance training: changes in evoked V-wave and H-reflex responses. *J Appl Physiol* (1985) 92 (6):2309-2318. doi:10.1152/jappphysiol.01185.2001
- Aagaard P, Suetta C, Caserotti P, Magnusson SP, Kjaer M (2010) Role of the nervous system in sarcopenia and muscle atrophy with aging: strength training as a countermeasure. *Scand J Med Sci Sports* 20 (1):49-64. doi:10.1111/j.1600-0838.2009.01084.x
- Abercrombie ED, Jacobs BL (1987) Single-unit response of noradrenergic neurons in the locus coeruleus of freely moving cats. I. Acutely presented stressful and nonstressful stimuli. *J Neurosci* 7 (9):2837-2843. doi:10.1523/JNEUROSCI.07-09-02837.1987
- Ahtiainen JP, Pakarinen A, Alen M, Kraemer WJ, Hakkinen K (2003) Muscle hypertrophy, hormonal adaptations and strength development during strength training in strength-trained and untrained men. *Eur J Appl Physiol* 89 (6):555-563. doi:10.1007/s00421-003-0833-3
- Akima H, Takahashi H, Kuno SY, Masuda K, Masuda T, Shimojo H, Anno I, Itai Y, Katsuta S (1999) Early phase adaptations of muscle use and strength to isokinetic training. *Med Sci Sports Exerc* 31 (4):588-594. doi:10.1097/00005768-199904000-00016
- Alexander SP (2006) Flavonoids as antagonists at A1 adenosine receptors. *Phytother Res* 20 (11):1009-1012. doi:10.1002/ptr.1975
- Allen DG, Lamb GD, Westerblad H (2008) Skeletal muscle fatigue: cellular mechanisms. *Physiol Rev* 88 (1):287-332. doi:10.1152/physrev.00015.2007
- Allman BL, Rice CL (2001) Incomplete recovery of voluntary isometric force after fatigue is not

- affected by old age. *Muscle Nerve* 24 (9):1156-1167. doi:10.1002/mus.1127
- Allman BL, Rice CL (2002) Neuromuscular fatigue and aging: central and peripheral factors. *Muscle Nerve* 25 (6):785-796. doi:10.1002/mus.10116
- Andreassen S, Arendt-Nielsen L (1987) Muscle fibre conduction velocity in motor units of the human anterior tibial muscle: a new size principle parameter. *J Physiol* 391:561-571. doi:10.1113/jphysiol.1987.sp016756
- Aniansson A, Grimby G, Hedberg M, Rungren A, Sperling L (1978) Muscle function in old age. *Scand J Rehabil Med Suppl* 6:43-49
- Babault N, Desbrosses K, Fabre MS, Michaut A, Pousson M (2006) Neuromuscular fatigue development during maximal concentric and isometric knee extensions. *J Appl Physiol* (1985) 100 (3):780-785. doi:10.1152/jappphysiol.00737.2005
- Balshaw TG, Massey GJ, Maden-Wilkinson TM, Morales-Artacho AJ, McKeown A, Appleby CL, Folland JP (2017) Changes in agonist neural drive, hypertrophy and pre-training strength all contribute to the individual strength gains after resistance training. *Eur J Appl Physiol* 117 (4):631-640. doi:10.1007/s00421-017-3560-x
- Bazzucchi I, Felici F, Montini M, Figura F, Sacchetti M (2011) Caffeine improves neuromuscular function during maximal dynamic exercise. *Muscle Nerve* 43 (6):839-844. doi:10.1002/mus.21995
- Bazzucchi I, Patrizio F, Ceci R, Duranti G, Sgro P, Sabatini S, Di Luigi L, Sacchetti M, Felici F (2019) The Effects of Quercetin Supplementation on Eccentric Exercise-Induced Muscle Damage. *Nutrients* 11 (1). doi:10.3390/nu11010205
- Beudart C, Zaaria M, Pasleau F, Reginster JY, Bruyere O (2017) Health Outcomes of Sarcopenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 12 (1):e0169548. doi:10.1371/journal.pone.0169548

- Behrens M, Mau-Moeller A, Weippert M, Fuhrmann J, Wegner K, Skripitz R, Bader R, Bruhn S (2015) Caffeine-induced increase in voluntary activation and strength of the quadriceps muscle during isometric, concentric and eccentric contractions. *Sci Rep* 5:10209. doi:10.1038/srep10209
- Bertoni-Freddari C, Fattoretti P, Paoloni R, Caselli U, Galeazzi L, Meier-Ruge W (1996) Synaptic structural dynamics and aging. *Gerontology* 42 (3):170-180. doi:10.1159/000213789
- Bickel CS, Cross JM, Bamman MM (2011) Exercise dosing to retain resistance training adaptations in young and older adults. *Med Sci Sports Exerc* 43 (7):1177-1187. doi:10.1249/MSS.0b013e318207c15d
- Bigland-Ritchie B, Woods JJ (1984) Changes in muscle contractile properties and neural control during human muscular fatigue. *Muscle Nerve* 7 (9):691-699. doi:10.1002/mus.880070902
- Bigland-Ritchie BR, Dawson NJ, Johansson RS, Lippold OC (1986) Reflex origin for the slowing of motoneurone firing rates in fatigue of human voluntary contractions. *J Physiol* 379:451-459. doi:10.1113/jphysiol.1986.sp016263
- Binder-Macleod SA, McDermond LR (1992) Changes in the force-frequency relationship of the human quadriceps femoris muscle following electrically and voluntarily induced fatigue. *Phys Ther* 72 (2):95-104. doi:10.1093/ptj/72.2.95
- Boccia G, Martinez-Valdes E, Negro F, Rainoldi A, Falla D (2019) Motor unit discharge rate and the estimated synaptic input to the vasti muscles is higher in open compared with closed kinetic chain exercise. *J Appl Physiol* (1985) 127 (4):950-958. doi:10.1152/jappphysiol.00310.2019
- Borde R, Hortobagyi T, Granacher U (2015) Dose-Response Relationships of Resistance Training in Healthy Old Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Med* 45 (12):1693-1720. doi:10.1007/s40279-015-0385-9
- Burak C, Brull V, Langguth P, Zimmermann BF, Stoffel-Wagner B, Sausen U, Stehle P, Wolfram

- S, Egert S (2017) Higher plasma quercetin levels following oral administration of an onion skin extract compared with pure quercetin dihydrate in humans. *Eur J Nutr* 56 (1):343-353. doi:10.1007/s00394-015-1084-x
- Burke RE (1968) Group Ia synaptic input to fast and slow twitch motor units of cat triceps surae. *J Physiol* 196 (3):605-630. doi:10.1113/jphysiol.1968.sp008526
- Burke RE, Levine DN, Tsairis P, Zajac FE, 3rd (1973) Physiological types and histochemical profiles in motor units of the cat gastrocnemius. *J Physiol* 234 (3):723-748. doi:10.1113/jphysiol.1973.sp010369
- Campbell WW, Deutz NEP, Volpi E, Apovian CM (2023) Nutritional Interventions: Dietary Protein Needs and Influences on Skeletal Muscle of Older Adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 78 (Suppl 1):67-72. doi:10.1093/gerona/glad038
- Carpentier A, Duchateau J, Hainaut K (2001) Motor unit behaviour and contractile changes during fatigue in the human first dorsal interosseus. *J Physiol* 534 (Pt 3):903-912. doi:10.1111/j.1469-7793.2001.00903.x
- Casolo A, Del Vecchio A, Balshaw TG, Maeo S, Lanza MB, Felici F, Folland JP, Farina D (2021) Behavior of motor units during submaximal isometric contractions in chronically strength-trained individuals. *J Appl Physiol* (1985) 131 (5):1584-1598. doi:10.1152/jappphysiol.00192.2021
- Casolo A, Farina D, Falla D, Bazzucchi I, Felici F, Del Vecchio A (2020) Strength Training Increases Conduction Velocity of High-Threshold Motor Units. *Med Sci Sports Exerc* 52 (4):955-967. doi:10.1249/MSS.0000000000002196
- Casolo A, Maeo S, Balshaw TG, Lanza MB, Martin NRW, Nuccio S, Moro T, Paoli A, Felici F, Maffulli N, Eskofier B, Kinfe TM, Folland JP, Farina D, Vecchio AD (2023) Non-invasive estimation of muscle fibre size from high-density electromyography. *J Physiol* 601 (10):1831-1850. doi:10.1113/JP284170
- Chen LK, Woo J, Assantachai P, Auyeung TW, Chou MY, Iijima K, Jang HC, Kang L, Kim M, Kim

S, Kojima T, Kuzuya M, Lee JSW, Lee SY, Lee WJ, Lee Y, Liang CK, Lim JY, Lim WS, Peng LN, Sugimoto K, Tanaka T, Won CW, Yamada M, Zhang T, Akishita M, Arai H (2020) Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 Consensus Update on Sarcopenia Diagnosis and Treatment. *J Am Med Dir Assoc* 21 (3):300-307 e302. doi:10.1016/j.jamda.2019.12.012

Chen N, He X, Feng Y, Ainsworth BE, Liu Y (2021) Effects of resistance training in healthy older people with sarcopenia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Rev Aging Phys Act* 18 (1):23. doi:10.1186/s11556-021-00277-7

Cheuvront SN, Ely BR, Kenefick RW, Michniak-Kohn BB, Rood JC, Sawka MN (2009) No effect of nutritional adenosine receptor antagonists on exercise performance in the heat. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 296 (2):R394-401. doi:10.1152/ajpregu.90812.2008

Christie A, Kamen G (2010) Short-term training adaptations in maximal motor unit firing rates and afterhyperpolarization duration. *Muscle Nerve* 41 (5):651-660. doi:10.1002/mus.21539

Christie A, Kamen G (2014) Cortical inhibition is reduced following short-term training in young and older adults. *Age (Dordr)* 36 (2):749-758. doi:10.1007/s11357-013-9577-0

Christova P, Kossev A (2001) Human motor unit recruitment and derecruitment during long lasting intermittent contractions. *J Electromyogr Kinesiol* 11 (3):189-196. doi:10.1016/s1050-6411(00)00052-3

Clamann HP (1969) Statistical analysis of motor unit firing patterns in a human skeletal muscle. *Biophys J* 9 (10):1233-1251. doi:10.1016/S0006-3495(69)86448-9

Clark BC, Manini TM, The DJ, Doldo NA, Ploutz-Snyder LL (2003) Gender differences in skeletal muscle fatigability are related to contraction type and EMG spectral compression. *J Appl Physiol* (1985) 94 (6):2263-2272. doi:10.1152/jappphysiol.00926.2002

Colomer-Poveda D, Romero-Arenas S, Lundbye-Jensen J, Hortobagyi T, Marquez G (2019) Contraction intensity-dependent variations in the responses to brain and corticospinal tract stimulation after a single session of resistance training in men. *J Appl Physiol* (1985)

127 (4):1128-1139. doi:10.1152/jappphysiol.01106.2018

Contessa P, De Luca CJ, Kline JC (2016) The compensatory interaction between motor unit firing behavior and muscle force during fatigue. *J Neurophysiol* 116 (4):1579-1585. doi:10.1152/jn.00347.2016

Cormie P, McGuigan MR, Newton RU (2011) Developing maximal neuromuscular power: part 2 - training considerations for improving maximal power production. *Sports Med* 41 (2):125-146. doi:10.2165/11538500-000000000-00000

Craig CL, Marshall AL, Sjostrom M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, Pratt M, Ekelund U, Yngve A, Sallis JF, Oja P (2003) International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc* 35 (8):1381-1395. doi:10.1249/01.MSS.0000078924.61453.FB

Davis JM, Murphy EA, Carmichael MD (2009) Effects of the dietary flavonoid quercetin upon performance and health. *Curr Sports Med Rep* 8 (4):206-213. doi:10.1249/JSR.0b013e3181ae8959

De Luca CJ, Contessa P (2015) Biomechanical benefits of the Onion-Skin motor unit control scheme. *J Biomech* 48 (2):195-203. doi:10.1016/j.jbiomech.2014.12.003

De Luca CJ, Gilmore LD, Kuznetsov M, Roy SH (2010) Filtering the surface EMG signal: Movement artifact and baseline noise contamination. *J Biomech* 43 (8):1573-1579. doi:10.1016/j.jbiomech.2010.01.027

De Luca CJ, Hostage EC (2010) Relationship between firing rate and recruitment threshold of motoneurons in voluntary isometric contractions. *J Neurophysiol* 104 (2):1034-1046. doi:10.1152/jn.01018.2009

Del Vecchio A, Casolo A, Negro F, Scorcelletti M, Bazzucchi I, Enoka R, Felici F, Farina D (2019a) The increase in muscle force after 4 weeks of strength training is mediated by adaptations in motor unit recruitment and rate coding. *J Physiol* 597 (7):1873-1887. doi:10.1113/JP277250

- Del Vecchio A, Holobar A, Falla D, Felici F, Enoka RM, Farina D (2020) Tutorial: Analysis of motor unit discharge characteristics from high-density surface EMG signals. *J Electromyogr Kinesiol* 53:102426. doi:10.1016/j.jelekin.2020.102426
- Del Vecchio A, Negro F, Holobar A, Casolo A, Folland JP, Felici F, Farina D (2019b) You are as fast as your motor neurons: speed of recruitment and maximal discharge of motor neurons determine the maximal rate of force development in humans. *J Physiol* 597 (9):2445-2456. doi:10.1113/JP277396
- Delecluse C, Roelants M, Verschueren S (2003) Strength increase after whole-body vibration compared with resistance training. *Med Sci Sports Exerc* 35 (6):1033-1041. doi:10.1249/01.MSS.0000069752.96438.B0
- Deschenes MR (2004) Effects of aging on muscle fibre type and size. *Sports Med* 34 (12):809-824. doi:10.2165/00007256-200434120-00002
- Deschenes MR, Sherman EG, Roby MA, Glass EK, Harris MB (2015) Effect of resistance training on neuromuscular junctions of young and aged muscles featuring different recruitment patterns. *J Neurosci Res* 93 (3):504-513. doi:10.1002/jnr.23495
- Deutz NE, Bauer JM, Barazzoni R, Biolo G, Boirie Y, Bosity-Westphal A, Cederholm T, Cruz-Jentoft A, Krznaric Z, Nair KS, Singer P, Teta D, Tipton K, Calder PC (2014) Protein intake and exercise for optimal muscle function with aging: recommendations from the ESPEN Expert Group. *Clin Nutr* 33 (6):929-936. doi:10.1016/j.clnu.2014.04.007
- Doherty TJ (2003) Invited review: Aging and sarcopenia. *J Appl Physiol* (1985) 95 (4):1717-1727. doi:10.1152/jappphysiol.00347.2003
- Egert S, Wolfram S, Bosity-Westphal A, Boesch-Saadatmandi C, Wagner AE, Frank J, Rimbach G, Mueller MJ (2008) Daily quercetin supplementation dose-dependently increases plasma quercetin concentrations in healthy humans. *J Nutr* 138 (9):1615-1621. doi:10.1093/jn/138.9.1615
- Engels HJ, Haymes EM (1992) Effects of caffeine ingestion on metabolic responses to prolonged

- walking in sedentary males. *Int J Sport Nutr* 2 (4):386-396. doi:10.1123/ijns.2.4.386
- Enoka RM (1995) Morphological features and activation patterns of motor units. *J Clin Neurophysiol* 12 (6):538-559. doi:10.1097/00004691-199511000-00002
- Esen O, Faisal A, Zambolin F, Bailey SJ, Callaghan MJ (2022) Effect of nitrate supplementation on skeletal muscle motor unit activity during isometric blood flow restriction exercise. *Eur J Appl Physiol* 122 (7):1683-1693. doi:10.1007/s00421-022-04946-y
- Farina D (2008) Counterpoint: spectral properties of the surface EMG do not provide information about motor unit recruitment and muscle fiber type. *J Appl Physiol* (1985) 105 (5):1673-1674. doi:10.1152/jappphysiol.90598.2008a
- Farina D, Arendt-Nielsen L, Graven-Nielsen T (2005) Experimental muscle pain reduces initial motor unit discharge rates during sustained submaximal contractions. *J Appl Physiol* (1985) 98 (3):999-1005. doi:10.1152/jappphysiol.01059.2004
- Farina D, Arendt-Nielsen L, Merletti R, Graven-Nielsen T (2004) Effect of experimental muscle pain on motor unit firing rate and conduction velocity. *J Neurophysiol* 91 (3):1250-1259. doi:10.1152/jn.00620.2003
- Farina D, Falla D (2008) Effect of muscle-fiber velocity recovery function on motor unit action potential properties in voluntary contractions. *Muscle Nerve* 37 (5):650-658. doi:10.1002/mus.20948
- Farina D, Holobar A, Merletti R, Enoka RM (2010) Decoding the neural drive to muscles from the surface electromyogram. *Clin Neurophysiol* 121 (10):1616-1623. doi:10.1016/j.clinph.2009.10.040
- Fatela P, Mendonca GV, Veloso AP, Avela J, Mil-Homens P (2019) Blood Flow Restriction Alters Motor Unit Behavior During Resistance Exercise. *Int J Sports Med* 40 (9):555-562. doi:10.1055/a-0888-8816

- Feasson L, Camdessanche JP, El Mandhi L, Calmels P, Millet GY (2006) Fatigue and neuromuscular diseases. *Ann Readapt Med Phys* 49 (6):289-300, 375-284. doi:10.1016/j.annrmp.2006.04.015
- Fling BW, Christie A, Kamen G (2009) Motor unit synchronization in FDI and biceps brachii muscles of strength-trained males. *J Electromyogr Kinesiol* 19 (5):800-809. doi:10.1016/j.jelekin.2008.06.003
- Fragala MS, Cadore EL, Dorgo S, Izquierdo M, Kraemer WJ, Peterson MD, Ryan ED (2019) Resistance Training for Older Adults: Position Statement From the National Strength and Conditioning Association. *J Strength Cond Res* 33 (8):2019-2052. doi:10.1519/JSC.0000000000003230
- Gandevia SC (2001) Spinal and supraspinal factors in human muscle fatigue. *Physiol Rev* 81 (4):1725-1789. doi:10.1152/physrev.2001.81.4.1725
- Glover IS, Baker SN (2020) Cortical, Corticospinal, and Reticulospinal Contributions to Strength Training. *J Neurosci* 40 (30):5820-5832. doi:10.1523/JNEUROSCI.1923-19.2020
- Goldberg LJ, Derfler B (1977) Relationship among recruitment order, spike amplitude, and twitch tension of single motor units in human masseter muscle. *J Neurophysiol* 40 (4):879-890. doi:10.1152/jn.1977.40.4.879
- Goodlich BI, Del Vecchio A, Horan SA, Kavanagh JJ (2023) Blockade of 5-HT(2) receptors suppresses motor unit firing and estimates of persistent inward currents during voluntary muscle contraction in humans. *J Physiol* 601 (6):1121-1138. doi:10.1113/JP284164
- Goodlich BI, Horan SA, Kavanagh JJ (2022) Blockade of 5-HT(2) receptors suppresses rate of torque development and motor unit discharge rate during rapid contractions. *J Neurophysiol* 127 (1):150-160. doi:10.1152/jn.00470.2021
- Goodlich BI, Pearcey GEP, Del Vecchio A, Horan SA, Kavanagh JJ (2024) Antagonism of 5-HT(2) receptors attenuates self-sustained firing of human motor units. *J Physiol* 602 (8):1759-1774. doi:10.1113/JP285867

- Goodpaster BH, Park SW, Harris TB, Kritchevsky SB, Nevitt M, Schwartz AV, Simonsick EM, Tyllavsky FA, Visser M, Newman AB (2006) The loss of skeletal muscle strength, mass, and quality in older adults: the health, aging and body composition study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 61 (10):1059-1064. doi:10.1093/gerona/61.10.1059
- Graham TE (2001) Caffeine and exercise: metabolism, endurance and performance. *Sports Med* 31 (11):785-807. doi:10.2165/00007256-200131110-00002
- Grgic J, Garofolini A, Orazem J, Sabol F, Schoenfeld BJ, Pedisic Z (2020) Effects of Resistance Training on Muscle Size and Strength in Very Elderly Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Sports Med* 50 (11):1983-1999. doi:10.1007/s40279-020-01331-7
- Grgic J, Mikulic P, Schoenfeld BJ, Bishop DJ, Pedisic Z (2019) The Influence of Caffeine Supplementation on Resistance Exercise: A Review. *Sports Med* 49 (1):17-30. doi:10.1007/s40279-018-0997-y
- Grgic J, Trexler ET, Lazinica B, Pedisic Z (2018) Effects of caffeine intake on muscle strength and power: a systematic review and meta-analysis. *J Int Soc Sports Nutr* 15:11. doi:10.1186/s12970-018-0216-0
- Grimby G (1995) Muscle performance and structure in the elderly as studied cross-sectionally and longitudinally. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 50 Spec No:17-22. doi:10.1093/gerona/50a.special\_issue.17
- Hakkinen K, Alen M, Komi PV (1985) Changes in isometric force- and relaxation-time, electromyographic and muscle fibre characteristics of human skeletal muscle during strength training and detraining. *Acta Physiol Scand* 125 (4):573-585. doi:10.1111/j.1748-1716.1985.tb07760.x
- Hameed M, Orrell RW, Cobbold M, Goldspink G, Harridge SD (2003) Expression of IGF-I splice variants in young and old human skeletal muscle after high resistance exercise. *J Physiol* 547 (Pt 1):247-254. doi:10.1113/jphysiol.2002.032136

- Happ KA, Behringer M (2022) Neuromuscular Electrical Stimulation Training vs. Conventional Strength Training: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Effect on Strength Development. *J Strength Cond Res* 36 (12):3527-3540. doi:10.1519/JSC.0000000000004119
- Hassan AS, Fajardo ME, Cummings M, McPherson LM, Negro F, Dewald JPA, Heckman CJ, Pearcy GEP (2021) Estimates of persistent inward currents are reduced in upper limb motor units of older adults. *J Physiol* 599 (21):4865-4882. doi:10.1113/JP282063
- Henderson TT, Taylor JL, Thorstensen JR, Tucker MG, Kavanagh JJ (2022) Enhanced availability of serotonin limits muscle activation during high-intensity, but not low-intensity, fatiguing contractions. *J Neurophysiol* 128 (4):751-762. doi:10.1152/jn.00182.2022
- Henneman E, Olson CB (1965) Relations between Structure and Function in the Design of Skeletal Muscles. *J Neurophysiol* 28:581-598. doi:10.1152/jn.1965.28.3.581
- Henneman E, Somjen G, Carpenter DO (1965) Functional Significance of Cell Size in Spinal Motoneurons. *J Neurophysiol* 28:560-580. doi:10.1152/jn.1965.28.3.560
- Hermens HJ, Bruggen TA, Baten CT, Rutten WL, Boom HB (1992) The median frequency of the surface EMG power spectrum in relation to motor unit firing and action potential properties. *J Electromyogr Kinesiol* 2 (1):15-25. doi:10.1016/1050-6411(92)90004-3
- Hirono T, Kunugi S, Yoshimura A, Holobar A, Watanabe K (2022) Acute changes in motor unit discharge property after concentric versus eccentric contraction exercise in knee extensor. *J Electromyogr Kinesiol* 67:102704. doi:10.1016/j.jelekin.2022.102704
- Hirono T, Kunugi S, Yoshimura A, Ueda S, Goto R, Akatsu H, Watanabe K (2023) Effects of home-based bodyweight squat training on neuromuscular properties in community-dwelling older adults. *Aging Clin Exp Res* 35 (5):1043-1053. doi:10.1007/s40520-023-02370-6
- Hirono T, Takeda R, Nishikawa T, Okudaira M, Kunugi S, Yoshiko A, Ueda S, Yoshimura A, Watanabe K (2024a) Motor unit firing patterns in older adults with low skeletal muscle mass. *Arch Gerontol Geriatr* 116:105151. doi:10.1016/j.archger.2023.105151

- Hirono T, Takeda R, Nishikawa T, Watanabe K (2024b) Prediction of 1-year change in knee extension strength by neuromuscular properties in older adults. *Geroscience* 46 (2):2561-2569. doi:10.1007/s11357-023-01035-6
- Holobar A, Farina D, Gazzoni M, Merletti R, Zazula D (2009) Estimating motor unit discharge patterns from high-density surface electromyogram. *Clin Neurophysiol* 120 (3):551-562. doi:10.1016/j.clinph.2008.10.160
- Holobar A, Minetto MA, Farina D (2014) Accurate identification of motor unit discharge patterns from high-density surface EMG and validation with a novel signal-based performance metric. *J Neural Eng* 11 (1):016008. doi:10.1088/1741-2560/11/1/016008
- Holobar A, Zazula D (2004) Correlation-based decomposition of surface electromyograms at low contraction forces. *Med Biol Eng Comput* 42 (4):487-495. doi:10.1007/BF02350989
- Holobar A, Zazula D (2007) Multichannel blind source separation using convolution kernel compensation. *IEEE T Signal Proces* 55 (9):4487-4496. doi:10.1109/Tsp.2007.896108
- Holtermann A, Roeleveld K (2006) EMG amplitude distribution changes over the upper trapezius muscle are similar in sustained and ramp contractions. *Acta Physiol (Oxf)* 186 (2):159-168. doi:10.1111/j.1748-1716.2005.01520.x
- Hubal MJ, Gordish-Dressman H, Thompson PD, Price TB, Hoffman EP, Angelopoulos TJ, Gordon PM, Moyna NM, Pescatello LS, Visich PS, Zoeller RF, Seip RL, Clarkson PM (2005) Variability in muscle size and strength gain after unilateral resistance training. *Med Sci Sports Exerc* 37 (6):964-972
- Hunter GR, McCarthy JP, Bamman MM (2004) Effects of resistance training on older adults. *Sports Med* 34 (5):329-348. doi:10.2165/00007256-200434050-00005
- Hunter GR, Wetzstein CJ, McLafferty CL, Jr., Zuckerman PA, Landers KA, Bamman MM (2001) High-resistance versus variable-resistance training in older adults. *Med Sci Sports Exerc* 33 (10):1759-1764. doi:10.1097/00005768-200110000-00022

- Hunter SK, Pereira HM, Keenan KG (2016) The aging neuromuscular system and motor performance. *J Appl Physiol* (1985) 121 (4):982-995. doi:10.1152/jappphysiol.00475.2016
- Ishikawa-Takata K, Tabata I, Sasaki S, Rafamantanantsoa HH, Okazaki H, Okubo H, Tanaka S, Yamamoto S, Shiota T, Uchida K, Murata M (2008) Physical activity level in healthy free-living Japanese estimated by doubly labelled water method and International Physical Activity Questionnaire. *Eur J Clin Nutr* 62 (7):885-891. doi:10.1038/sj.ejcn.1602805
- Jakobsson F, Borg K, Edstrom L (1990) Fibre-type composition, structure and cytoskeletal protein location of fibres in anterior tibial muscle. Comparison between young adults and physically active aged humans. *Acta Neuropathol* 80 (5):459-468. doi:10.1007/BF00294604
- Janssen I (2011) The epidemiology of sarcopenia. *Clin Geriatr Med* 27 (3):355-363. doi:10.1016/j.cger.2011.03.004
- Jenkins NDM, Miramonti AA, Hill EC, Smith CM, Cochrane-Snyman KC, Housh TJ, Cramer JT (2017) Greater Neural Adaptations following High- vs. Low-Load Resistance Training. *Front Physiol* 8:331. doi:10.3389/fphys.2017.00331
- Jones CJ, Rikli RE, Beam WC (1999) A 30-s chair-stand test as a measure of lower body strength in community-residing older adults. *Res Q Exerc Sport* 70 (2):113-119. doi:10.1080/02701367.1999.10608028
- Jones EJ, Chiou SY, Atherton PJ, Phillips BE, Piasecki M (2022) Ageing and exercise-induced motor unit remodelling. *J Physiol* 600 (8):1839-1849. doi:10.1113/JP281726
- Kamen G, Sison SV, Du CC, Patten C (1995) Motor unit discharge behavior in older adults during maximal-effort contractions. *J Appl Physiol* (1985) 79 (6):1908-1913. doi:10.1152/jappl.1995.79.6.1908
- Karacan I, Turker KS (2024) A comparison of electromyography techniques: surface versus intramuscular recording. *Eur J Appl Physiol*. doi:10.1007/s00421-024-05640-x

- Kraemer WJ, Hakkinen K, Newton RU, Nindl BC, Volek JS, McCormick M, Gotshalk LA, Gordon SE, Fleck SJ, Campbell WW, Putukian M, Evans WJ (1999) Effects of heavy-resistance training on hormonal response patterns in younger vs. older men. *J Appl Physiol* (1985) 87 (3):982-992. doi:10.1152/jappl.1999.87.3.982
- Krebs DE, Scarborough DM, McGibbon CA (2007) Functional vs. strength training in disabled elderly outpatients. *Am J Phys Med Rehabil* 86 (2):93-103. doi:10.1097/PHM.0b013e31802ede64
- Kressler J, Millard-Stafford M, Warren GL (2011) Quercetin and endurance exercise capacity: a systematic review and meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc* 43 (12):2396-2404. doi:10.1249/MSS.0b013e31822495a7
- Kuchinad RA, Ivanova TD, Garland SJ (2004) Modulation of motor unit discharge rate and H-reflex amplitude during submaximal fatigue of the human soleus muscle. *Exp Brain Res* 158 (3):345-355. doi:10.1007/s00221-004-1907-0
- Kuno M (1984) A hypothesis for neural control of the speed of muscle contraction in the mammal. *Adv Biophys* 17:69-95. doi:10.1016/0065-227x(84)90025-x
- Laforest S, St-Pierre DM, Cyr J, Gayton D (1990) Effects of age and regular exercise on muscle strength and endurance. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 60 (2):104-111. doi:10.1007/BF00846029
- Larsson L, Karlsson J (1978) Isometric and dynamic endurance as a function of age and skeletal muscle characteristics. *Acta Physiol Scand* 104 (2):129-136. doi:10.1111/j.1748-1716.1978.tb06259.x
- Lasevicius T, Ugrinowitsch C, Schoenfeld BJ, Roschel H, Tavares LD, De Souza EO, Laurentino G, Tricoli V (2018) Effects of different intensities of resistance training with equated volume load on muscle strength and hypertrophy. *Eur J Sport Sci* 18 (6):772-780. doi:10.1080/17461391.2018.1450898
- Lecce E, Nuccio S, Del Vecchio A, Conti A, Nicolo A, Sacchetti M, Felici F, Bazzucchi I (2023) The

acute effects of whole-body vibration on motor unit recruitment and discharge properties. *Front Physiol* 14:1124242. doi:10.3389/fphys.2023.1124242

Lee EH, Meissner G, Kim DH (2002) Effects of quercetin on single Ca(2+) release channel behavior of skeletal muscle. *Biophys J* 82 (3):1266-1277. doi:10.1016/S0006-3495(02)75483-0

Lexell J, Taylor CC (1991) Variability in muscle fibre areas in whole human quadriceps muscle: effects of increasing age. *J Anat* 174:239-249

Lexell J, Taylor CC, Sjoström M (1988) What is the cause of the ageing atrophy? Total number, size and proportion of different fiber types studied in whole vastus lateralis muscle from 15- to 83-year-old men. *J Neurol Sci* 84 (2-3):275-294. doi:10.1016/0022-510x(88)90132-3

Lindström B, Lexell J, Gerdle B, Downham D (1997) Skeletal muscle fatigue and endurance in young and old men and women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 52 (1):B59-66. doi:10.1093/gerona/52a.1.b59

Lindström H, Ashworth NL (2018) The usefulness of electrodiagnostic studies in the diagnosis and management of neuromuscular disorders. *Muscle Nerve* 58 (2):191-196. doi:10.1002/mus.26126

Liu CJ, Latham N (2010) Adverse events reported in progressive resistance strength training trials in older adults: 2 sides of a coin. *Arch Phys Med Rehabil* 91 (9):1471-1473. doi:10.1016/j.apmr.2010.06.001

Lopes JM, Aubier M, Jardim J, Aranda JV, Macklem PT (1983) Effect of caffeine on skeletal muscle function before and after fatigue. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 54 (5):1303-1305. doi:10.1152/jappl.1983.54.5.1303

Lopes JP, Pliassova A, Cunha RA (2019) The physiological effects of caffeine on synaptic transmission and plasticity in the mouse hippocampus selectively depend on adenosine A(1) and A(2A) receptors. *Biochem Pharmacol* 166:313-321.

doi:10.1016/j.bcp.2019.06.008

Loubinoux I, Pariente J, Boulanouar K, Carel C, Manelfe C, Rascol O, Celsis P, Chollet F (2002) A single dose of the serotonin neurotransmission agonist paroxetine enhances motor output: double-blind, placebo-controlled, fMRI study in healthy subjects. *Neuroimage* 15 (1):26-36. doi:10.1006/nimg.2001.0957

Lulic-Kuryllo T, Inglis JG (2022) Sex differences in motor unit behaviour: A review. *J Electromyogr Kinesiol* 66:102689. doi:10.1016/j.jelekin.2022.102689

Lynge J, Hellsten Y (2000) Distribution of adenosine A1, A2A and A2B receptors in human skeletal muscle. *Acta Physiol Scand* 169 (4):283-290. doi:10.1046/j.1365-201x.2000.00742.x

Machado A, Garcia-Lopez D, Gonzalez-Gallego J, Garatachea N (2010) Whole-body vibration training increases muscle strength and mass in older women: a randomized-controlled trial. *Scand J Med Sci Sports* 20 (2):200-207. doi:10.1111/j.1600-0838.2009.00919.x

MacRae HS, Mefferd KM (2006) Dietary antioxidant supplementation combined with quercetin improves cycling time trial performance. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 16 (4):405-419. doi:10.1123/ijsnem.16.4.405

Manini TM, Clark BC (2012) Dynapenia and aging: an update. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 67 (1):28-40. doi:10.1093/gerona/glr010

Manini TM, Hong SL, Clark BC (2013) Aging and muscle: a neuron's perspective. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 16 (1):21-26. doi:10.1097/MCO.0b013e32835b5880

Martinez-Valdes E, Enoka RM, Holobar A, McGill K, Farina D, Besomi M, Hug F, Falla D, Carson RG, Clancy EA, Disselhorst-Klug C, van Dieen JH, Tucker K, Gandevia S, Lowery M, Sogaard K, Besier T, Merletti R, Kiernan MC, Rothwell JC, Perreault E, Hodges PW (2023) Consensus for experimental design in electromyography (CEDE) project: Single motor unit matrix. *J Electromyogr Kinesiol* 68:102726. doi:10.1016/j.jelekin.2022.102726

- Martinez-Valdes E, Farina D, Negro F, Del Vecchio A, Falla D (2018a) Early Motor Unit Conduction Velocity Changes to High-Intensity Interval Training versus Continuous Training. *Med Sci Sports Exerc* 50 (11):2339-2350. doi:10.1249/MSS.0000000000001705
- Martinez-Valdes E, Negro F, Falla D, De Nunzio AM, Farina D (2018b) Surface electromyographic amplitude does not identify differences in neural drive to synergistic muscles. *J Appl Physiol* (1985) 124 (4):1071-1079. doi:10.1152/jappphysiol.01115.2017
- Martinez-Valdes E, Negro F, Farina D, Falla D (2020) Divergent response of low- versus high-threshold motor units to experimental muscle pain. *J Physiol* 598 (11):2093-2108. doi:10.1113/JP279225
- Martinez-Valdes E, Negro F, Laine CM, Falla D, Mayer F, Farina D (2017) Tracking motor units longitudinally across experimental sessions with high-density surface electromyography. *J Physiol* 595 (5):1479-1496. doi:10.1113/JP273662
- Masuda T, De Luca CJ (1991) Recruitment threshold and muscle fiber conduction velocity of single motor units. *J Electromyogr Kinesiol* 1 (2):116-123. doi:10.1016/1050-6411(91)90005-P
- McLellan TM, Caldwell JA, Lieberman HR (2016) A review of caffeine's effects on cognitive, physical and occupational performance. *Neurosci Biobehav Rev* 71:294-312. doi:10.1016/j.neubiorev.2016.09.001
- McManus L, Hu X, Rymer WZ, Lowery MM, Suresh NL (2015) Changes in motor unit behavior following isometric fatigue of the first dorsal interosseous muscle. *J Neurophysiol* 113 (9):3186-3196. doi:10.1152/jn.00146.2015
- Mei T, Li X, Li Y, Yang X, Li L, He Z (2024) Genetic markers and predictive model for individual differences in countermovement jump enhancement after resistance training. *Biol Sport* 41 (4):119-130. doi:10.5114/biol sport.2024.136088
- Merletti R, Rainoldi A, Farina D (2001) Surface electromyography for noninvasive characterization of muscle. *Exerc Sport Sci Rev* 29 (1):20-25. doi:10.1097/00003677-200101000-00005

- Merletti R, Sabbahi MA, De Luca CJ (1984) Median frequency of the myoelectric signal. Effects of muscle ischemia and cooling. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 52 (3):258-265. doi:10.1007/BF01015206
- Metter EJ, Talbot LA, Schragger M, Conwit R (2002) Skeletal muscle strength as a predictor of all-cause mortality in healthy men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 57 (10):B359-365. doi:10.1093/gerona/57.10.b359
- Miller JD, Lippman JD, Trevino MA, Herda TJ (2020) Neural Drive is Greater for a High-Intensity Contraction Than for Moderate-Intensity Contractions Performed to Fatigue. *J Strength Cond Res* 34 (11):3013-3021. doi:10.1519/JSC.0000000000003694
- Moritani T (1993) Neuromuscular adaptations during the acquisition of muscle strength, power and motor tasks. *J Biomech* 26 Suppl 1:95-107. doi:10.1016/0021-9290(93)90082-p
- Moritani T, deVries HA (1980) Potential for gross muscle hypertrophy in older men. *J Gerontol* 35 (5):672-682. doi:10.1093/geronj/35.5.672
- Morrison BM (2016) Neuromuscular Diseases. *Semin Neurol* 36 (5):409-418. doi:10.1055/s-0036-1586263
- Mota JA, Kwon DP, Kennedy M, Sobolewski EJ, Kim Y, Gonzales JU, Stock MS (2020) Compensatory adjustments in motor unit behavior during fatigue differ for younger versus older men. *Aging Clin Exp Res* 32 (11):2259-2269. doi:10.1007/s40520-019-01438-6
- Mrak RE, Griffin ST, Graham DI (1997) Aging-associated changes in human brain. *J Neuropathol Exp Neurol* 56 (12):1269-1275. doi:10.1097/00005072-199712000-00001
- Muddle TWD, Colquhoun RJ, Magrini MA, Luera MJ, DeFreitas JM, Jenkins NDM (2018) Effects of fatiguing, submaximal high- versus low-torque isometric exercise on motor unit recruitment and firing behavior. *Physiol Rep* 6 (8):e13675. doi:10.14814/phy2.13675
- Nandedkar SD, Stalberg E (1983) Simulation of single muscle fibre action potentials. *Med Biol*

Eng Comput 21 (2):158-165. doi:10.1007/BF02441531

Negaresh R, Ranjbar R, Baker JS, Habibi A, Mokhtarzade M, Gharibvand MM, Fokin A (2019) Skeletal Muscle Hypertrophy, Insulin-like Growth Factor 1, Myostatin and Follistatin in Healthy and Sarcopenic Elderly Men: The Effect of Whole-body Resistance Training. *Int J Prev Med* 10:29. doi:10.4103/ijpvm.IJPVM\_310\_17

Newman AB, Kupelian V, Visser M, Simonsick EM, Goodpaster BH, Kritchevsky SB, Tylavsky FA, Rubin SM, Harris TB (2006) Strength, but not muscle mass, is associated with mortality in the health, aging and body composition study cohort. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 61 (1):72-77. doi:10.1093/gerona/61.1.72

Neyroud D, Cheng AJ, Donnelly C, Bourdillon N, Gassner AL, Geiser L, Rudaz S, Kayser B, Westerblad H, Place N (2019) Toxic doses of caffeine are needed to increase skeletal muscle contractility. *Am J Physiol Cell Physiol* 316 (2):C246-C251. doi:10.1152/ajpcell.00269.2018

Okudaira M, Hirono T, Takeda R, Nishikawa T, Ueda S, Mita Y, Holobar A, Yoshimura A, Watanabe K (2023) Longitudinal development of muscle strength and relationship with motor unit activity and muscle morphological characteristics in youth athletes. *Exp Brain Res* 241 (4):1009-1019. doi:10.1007/s00221-023-06590-0

Olah ME, Stiles GL (2000) The role of receptor structure in determining adenosine receptor activity. *Pharmacol Ther* 85 (2):55-75. doi:10.1016/s0163-7258(99)00051-0

Otieno LA, Semmler JG, Sidhu SK (2021) Single joint fatiguing exercise decreases long but not short-interval intracortical inhibition in older adults. *Exp Brain Res* 239 (1):47-58. doi:10.1007/s00221-020-05958-w

Overend TJ, Cunningham DA, Kramer JF, Lefcoe MS, Paterson DH (1992) Knee extensor and knee flexor strength: cross-sectional area ratios in young and elderly men. *J Gerontol* 47 (6):M204-210. doi:10.1093/geronj/47.6.m204

Oya T, Riek S, Cresswell AG (2009) Recruitment and rate coding organisation for soleus motor

- units across entire range of voluntary isometric plantar flexions. *J Physiol* 587 (Pt 19):4737-4748. doi:10.1113/jphysiol.2009.175695
- Patrizio F, Ditroilo M, Felici F, Duranti G, De Vito G, Sabatini S, Sacchetti M, Bazzucchi I (2018) The acute effect of Quercetin on muscle performance following a single resistance training session. *Eur J Appl Physiol* 118 (5):1021-1031. doi:10.1007/s00421-018-3834-y
- Pearcey GEP, Alizedah S, Power KE, Button DC (2021) Chronic resistance training: is it time to rethink the time course of neural contributions to strength gain? *Eur J Appl Physiol* 121 (9):2413-2422. doi:10.1007/s00421-021-04730-4
- Penzer F, Duchateau J, Baudry S (2015) Effects of short-term training combining strength and balance exercises on maximal strength and upright standing steadiness in elderly adults. *Exp Gerontol* 61:38-46. doi:10.1016/j.exger.2014.11.013
- Perrier JF, Delgado-Lezama R (2005) Synaptic release of serotonin induced by stimulation of the raphe nucleus promotes plateau potentials in spinal motoneurons of the adult turtle. *J Neurosci* 25 (35):7993-7999. doi:10.1523/JNEUROSCI.1957-05.2005
- Peterson MD, Sen A, Gordon PM (2011) Influence of resistance exercise on lean body mass in aging adults: a meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc* 43 (2):249-258. doi:10.1249/MSS.0b013e3181eb6265
- Piasecki M, Ireland A, Stashuk D, Hamilton-Wright A, Jones DA, McPhee JS (2016) Age-related neuromuscular changes affecting human vastus lateralis. *J Physiol* 594 (16):4525-4536. doi:10.1113/JP271087
- Pickering C, Grgic J (2019) Caffeine and Exercise: What Next? *Sports Med* 49 (7):1007-1030. doi:10.1007/s40279-019-01101-0
- Piotrkiewicz M, Kudina L, Mierzejewska J, Jakubiec M, Hausmanowa-Petrusewicz I (2007) Age-related change in duration of afterhyperpolarization of human motoneurons. *J Physiol* 585 (Pt 2):483-490. doi:10.1113/jphysiol.2007.142356

Pollock RD, Woledge RC, Martin FC, Newham DJ (2012) Effects of whole body vibration on motor unit recruitment and threshold. *J Appl Physiol* (1985) 112 (3):388-395. doi:10.1152/jappphysiol.01223.2010

Pope ZK, Hester GM, Benik FM, DeFreitas JM (2016) Action potential amplitude as a noninvasive indicator of motor unit-specific hypertrophy. *J Neurophysiol* 115 (5):2608-2614. doi:10.1152/jn.00039.2016

Queiroz AC, Kanegusuku H, Chehuen MR, Costa LA, Wallerstein LF, Dias da Silva VJ, Mello MT, Ugrinowitsch C, Forjaz CL (2013) Cardiac work remains high after strength exercise in elderly. *Int J Sports Med* 34 (5):391-397. doi:10.1055/s-0032-1323779

Quindry JC, McAnulty SR, Hudson MB, Hosick P, Dumke C, McAnulty LS, Henson D, Morrow JD, Nieman D (2008) Oral quercetin supplementation and blood oxidative capacity in response to ultramarathon competition. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 18 (6):601-616. doi:10.1123/ijsnem.18.6.601

Rainoldi A, Gazzoni M, Casale R (2008) Surface EMG signal alterations in Carpal Tunnel syndrome: a pilot study. *Eur J Appl Physiol* 103 (2):233-242. doi:10.1007/s00421-008-0694-x

Roberts BM, Nuckols G, Krieger JW (2020) Sex Differences in Resistance Training: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Strength Cond Res* 34 (5):1448-1460. doi:10.1519/JSC.0000000000003521

Romaiguere P, Vedel JP, Azulay JP, Pagni S (1991) Differential activation of motor units in the wrist extensor muscles during the tonic vibration reflex in man. *J Physiol* 444:645-667. doi:10.1113/jphysiol.1991.sp018899

Roos MR, Rice CL, Vandervoort AA (1997) Age-related changes in motor unit function. *Muscle Nerve* 20 (6):679-690. doi:10.1002/(sici)1097-4598(199706)20:6<679::aid-mus4>3.0.co;2-5

Rossman MJ, Venturelli M, McDaniel J, Amann M, Richardson RS (2012) Muscle mass and

peripheral fatigue: a potential role for afferent feedback? *Acta Physiol (Oxf)* 206 (4):242-250. doi:10.1111/j.1748-1716.2012.02471.x

Rubinstein S, Kamen G (2005) Decreases in motor unit firing rate during sustained maximal-effort contractions in young and older adults. *J Electromyogr Kinesiol* 15 (6):536-543. doi:10.1016/j.jelekin.2005.04.001

Sakata S, Tsuchihashi T, Oniki H, Tominaga M, Arakawa K, Sakaki M, Kitazono T (2015) Relationship between salt intake as estimated by a brief self-administered diet-history questionnaire (BDHQ) and 24-h urinary salt excretion in hypertensive patients. *Hypertens Res* 38 (8):560-563. doi:10.1038/hr.2015.35

Schoenfeld BJ (2010) The mechanisms of muscle hypertrophy and their application to resistance training. *J Strength Cond Res* 24 (10):2857-2872. doi:10.1519/JSC.0b013e3181e840f3

Schoenfeld BJ, Grgic J, Ogborn D, Krieger JW (2017) Strength and Hypertrophy Adaptations Between Low- vs. High-Load Resistance Training: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Strength Cond Res* 31 (12):3508-3523. doi:10.1519/JSC.0000000000002200

Shield A, Zhou S (2004) Assessing voluntary muscle activation with the twitch interpolation technique. *Sports Med* 34 (4):253-267. doi:10.2165/00007256-200434040-00005

Siegler JC, Marshall P (2015) The effect of metabolic alkalosis on central and peripheral mechanisms associated with exercise-induced muscle fatigue in humans. *Exp Physiol* 100 (5):519-530. doi:10.1113/EP085054

Skelton DA, Young A, Greig CA, Malbut KE (1995) Effects of resistance training on strength, power, and selected functional abilities of women aged 75 and older. *J Am Geriatr Soc* 43 (10):1081-1087. doi:10.1111/j.1532-5415.1995.tb07004.x

Skinner TL, Desbrow B, Arapova J, Schaumberg MA, Osborne J, Grant GD, Anoopkumar-Dukie S, Leveritt MD (2019) Women Experience the Same Ergogenic Response to Caffeine as Men. *Med Sci Sports Exerc* 51 (6):1195-1202. doi:10.1249/MSS.0000000000001885

- Slivka D, Raue U, Hollon C, Minchev K, Trappe S (2008) Single muscle fiber adaptations to resistance training in old (>80 yr) men: evidence for limited skeletal muscle plasticity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 295 (1):R273-280. doi:10.1152/ajpregu.00093.2008
- Sohn MK, Graven-Nielsen T, Arendt-Nielsen L, Svensson P (2000) Inhibition of motor unit firing during experimental muscle pain in humans. *Muscle Nerve* 23 (8):1219-1226. doi:10.1002/1097-4598(200008)23:8<1219::aid-mus10>3.0.co;2-a
- Stackhouse SK, Stevens JE, Lee SC, Pearce KM, Snyder-Mackler L, Binder-Macleod SA (2001) Maximum voluntary activation in nonfatigued and fatigued muscle of young and elderly individuals. *Phys Ther* 81 (5):1102-1109
- Steib S, Schoene D, Pfeifer K (2010) Dose-response relationship of resistance training in older adults: a meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc* 42 (5):902-914. doi:10.1249/MSS.0b013e3181c34465
- Takarada Y, Takazawa H, Sato Y, Takebayashi S, Tanaka Y, Ishii N (2000) Effects of resistance exercise combined with moderate vascular occlusion on muscular function in humans. *J Appl Physiol* (1985) 88 (6):2097-2106. doi:10.1152/jappl.2000.88.6.2097
- Tamaki T, Uchiyama S, Uchiyama Y, Akatsuka A, Yoshimura S, Roy RR, Edgerton VR (2000) Limited myogenic response to a single bout of weight-lifting exercise in old rats. *Am J Physiol Cell Physiol* 278 (6):C1143-1152. doi:10.1152/ajpcell.2000.278.6.C1143
- Taylor JL, Amann M, Duchateau J, Meeusen R, Rice CL (2016) Neural Contributions to Muscle Fatigue: From the Brain to the Muscle and Back Again. *Med Sci Sports Exerc* 48 (11):2294-2306. doi:10.1249/MSS.0000000000000923
- ter Haar Romeny BM, Denier van der Gon JJ, Gielen CC (1982) Changes in recruitment order of motor units in the human biceps muscle. *Exp Neurol* 78 (2):360-368. doi:10.1016/0014-4886(82)90054-1
- Toien T, Unhjem R, Oren TS, Kvellestad ACG, Hoff J, Wang E (2018) Neural Plasticity with Age: Unilateral Maximal Strength Training Augments Efferent Neural Drive to the Contralateral

- Limb in Older Adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 73 (5):596-602. doi:10.1093/gerona/glx218
- Tran QT, Docherty D, Behm D (2006) The effects of varying time under tension and volume load on acute neuromuscular responses. *Eur J Appl Physiol* 98 (4):402-410. doi:10.1007/s00421-006-0297-3
- Tucker K, Butler J, Graven-Nielsen T, Riek S, Hodges P (2009) Motor unit recruitment strategies are altered during deep-tissue pain. *J Neurosci* 29 (35):10820-10826. doi:10.1523/JNEUROSCI.5211-08.2009
- Tucker KJ, Hodges PW (2009) Motoneurone recruitment is altered with pain induced in non-muscular tissue. *Pain* 141 (1-2):151-155. doi:10.1016/j.pain.2008.10.029
- Turker KS (1993) Electromyography: some methodological problems and issues. *Phys Ther* 73 (10):698-710. doi:10.1093/ptj/73.10.698
- Udina E, D'Amico J, Bergquist AJ, Gorassini MA (2010) Amphetamine increases persistent inward currents in human motoneurons estimated from paired motor-unit activity. *J Neurophysiol* 103 (3):1295-1303. doi:10.1152/jn.00734.2009
- Unhjem R, Lundestad R, Fimland MS, Mosti MP, Wang E (2015) Strength training-induced responses in older adults: attenuation of descending neural drive with age. *Age (Dordr)* 37 (3):9784. doi:10.1007/s11357-015-9784-y
- Unhjem R, Toien T, Kvellestad ACG, Oren TS, Wang E (2021) External Resistance Is Imperative for Training-Induced Efferent Neural Drive Enhancement in Older Adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 76 (2):224-232. doi:10.1093/gerona/glaa160
- Unterberger S, Aschauer R, Zohrer PA, Draxler A, Franzke B, Strasser EM, Wagner KH, Wessner B (2022) Effects of an increased habitual dietary protein intake followed by resistance training on fitness, muscle quality and body composition of seniors: A randomised controlled trial. *Clin Nutr* 41 (5):1034-1045. doi:10.1016/j.clnu.2022.02.017

- van Poppel MN, Chinapaw MJ, Mekkink LB, van Mechelen W, Terwee CB (2010) Physical activity questionnaires for adults: a systematic review of measurement properties. *Sports Med* 40 (7):565-600. doi:10.2165/11531930-000000000-00000
- Vechin FC, Libardi CA, Conceicao MS, Damas FR, Lixandrao ME, Berton RP, Tricoli VA, Roschel HA, Cavaglieri CR, Chacon-Mikahil MP, Ugrinowitsch C (2015) Comparisons between low-intensity resistance training with blood flow restriction and high-intensity resistance training on quadriceps muscle mass and strength in elderly. *J Strength Cond Res* 29 (4):1071-1076. doi:10.1519/JSC.0000000000000703
- Vila-Cha C, Falla D, Correia MV, Farina D (2012) Adjustments in motor unit properties during fatiguing contractions after training. *Med Sci Sports Exerc* 44 (4):616-624. doi:10.1249/MSS.0b013e318235d81d
- Walker S, Hakkinen K (2014) Similar increases in strength after short-term resistance training due to different neuromuscular adaptations in young and older men. *J Strength Cond Res* 28 (11):3041-3048. doi:10.1519/JSC.0000000000000381
- Walton C, Kalmar JM, Cafarelli E (2002) Effect of caffeine on self-sustained firing in human motor units. *J Physiol* 545 (2):671-679. doi:10.1113/jphysiol.2002.025064
- Walts CT, Hanson ED, Delmonico MJ, Yao L, Wang MQ, Hurley BF (2008) Do sex or race differences influence strength training effects on muscle or fat? *Med Sci Sports Exerc* 40 (4):669-676. doi:10.1249/MSS.0b013e318161aa82
- Warren GL, Park ND, Maresca RD, McKibans KI, Millard-Stafford ML (2010) Effect of caffeine ingestion on muscular strength and endurance: a meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc* 42 (7):1375-1387. doi:10.1249/MSS.0b013e3181cabb8
- Watanabe K, Holobar A (2021) Quercetin ingestion modifies human motor unit firing patterns and muscle contractile properties. *Exp Brain Res* 239 (5):1567-1579. doi:10.1007/s00221-021-06085-w
- Watanabe K, Holobar A, Kouzaki M, Ogawa M, Akima H, Moritani T (2016) Age-related changes

in motor unit firing pattern of vastus lateralis muscle during low-moderate contraction. *Age (Dordr)* 38 (3):48. doi:10.1007/s11357-016-9915-0

Watanabe K, Holobar A, Mita Y, Kouzaki M, Ogawa M, Akima H, Moritani T (2018a) Effect of Resistance Training and Fish Protein Intake on Motor Unit Firing Pattern and Motor Function of Elderly. *Front Physiol* 9:1733. doi:10.3389/fphys.2018.01733

Watanabe K, Holobar A, Mita Y, Tomita A, Yoshiko A, Kouzaki M, Uchida K, Moritani T (2020a) Modulation of Neural and Muscular Adaptation Processes During Resistance Training by Fish Protein Ingestions in Older Adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 75 (5):867-874. doi:10.1093/gerona/glz215

Watanabe K, Holobar A, Tomita A, Mita Y (2020b) Effect of milk fat globule membrane supplementation on motor unit adaptation following resistance training in older adults. *Physiol Rep* 8 (12):e14491. doi:10.14814/phy2.14491

Watanabe K, Holobar A, Uchida K, Mita Y (2021) Fish Protein Ingestion Induces Neural, but Not Muscular Adaptations, Following Resistance Training in Young Adults. *Front Nutr* 8:645747. doi:10.3389/fnut.2021.645747

Watanabe K, Kouzaki M, Merletti R, Fujibayashi M, Moritani T (2012) Spatial EMG potential distribution pattern of vastus lateralis muscle during isometric knee extension in young and elderly men. *J Electromyogr Kinesiol* 22 (1):74-79. doi:10.1016/j.jelekin.2011.09.010

Watanabe K, Kouzaki M, Moritani T (2015) Spatial EMG potential distribution of biceps brachii muscle during resistance training and detraining. *Eur J Appl Physiol* 115 (12):2661-2670. doi:10.1007/s00421-015-3237-2

Watanabe K, Kouzaki M, Ogawa M, Akima H, Moritani T (2018b) Relationships between muscle strength and multi-channel surface EMG parameters in eighty-eight elderly. *Eur Rev Aging Phys Act* 15:3. doi:10.1186/s11556-018-0192-z

Weier AT, Pearce AJ, Kidgell DJ (2012) Strength training reduces intracortical inhibition. *Acta Physiol (Oxf)* 206 (2):109-119. doi:10.1111/j.1748-1716.2012.02454.x

Xu J, Kobayashi S, Yamaguchi S, Iijima K, Okada K, Yamashita K (2000) Gender effects on age-related changes in brain structure. *AJNR Am J Neuroradiol* 21 (1):112-118

Yablonka-Reuveni Z, Seger R, Rivera AJ (1999) Fibroblast growth factor promotes recruitment of skeletal muscle satellite cells in young and old rats. *J Histochem Cytochem* 47 (1):23-42. doi:10.1177/002215549904700104

Yasuda T, Fukumura K, Uchida Y, Koshi H, Iida H, Masamune K, Yamasoba T, Sato Y, Nakajima T (2015) Effects of Low-Load, Elastic Band Resistance Training Combined With Blood Flow Restriction on Muscle Size and Arterial Stiffness in Older Adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 70 (8):950-958. doi:10.1093/gerona/glu084

Young A, Stokes M, Crowe M (1984) Size and strength of the quadriceps muscles of old and young women. *Eur J Clin Invest* 14 (4):282-287. doi:10.1111/j.1365-2362.1984.tb01182.x

Young A, Stokes M, Crowe M (1985) The size and strength of the quadriceps muscles of old and young men. *Clin Physiol* 5 (2):145-154. doi:10.1111/j.1475-097x.1985.tb00590.x