

■ 総説

# 骨格筋収縮に関与する弾性タンパク質 コネクチン/タイチン

## The elastic protein connectin/titin in skeletal muscle contraction

渡辺 正仁<sup>1)</sup> 早崎 華<sup>1)</sup> 由留木 裕子<sup>1)</sup> 玄 安季<sup>2)</sup> 橋本 遵一<sup>2)</sup>

Masahito Watanabe<sup>1)</sup> Hana Hayasaki<sup>1)</sup> Yuko Yurugi<sup>1)</sup> Aki Genn<sup>2)</sup> Jyuniti Hashimoto<sup>2)</sup>

1) 関西福祉科学大学保健医療学部リハビリテーション学科

〒582-0026 大阪府柏原市旭ヶ丘3丁目11番1号

Tel: 072-947-3737 Fax: 072-978-0377

E-mail: mwatanabe@tamateyama.ac.jp

2) 関西福祉科学大学附属総合リハビリテーション診療所

1) Department of Rehabilitation Sciences, Faculty of Allied Health Sciences, Kansai University of Welfare Sciences: 3-11-1 Asahigaoka, Kashiwara-shi, Osaka, 582-0026, Japan.

TEL +81-72-978-0088

2) Kansai University of Welfare Sciences, Rehabilitation Clinic

保健医療学雑誌 8 (2): 117-122, 2017. 受付日 2017年8月4日 受理日 2017年8月30日

JAHS 8 (2): 117-122, 2017. Submitted Aug. 4, 2017. Accepted Aug. 30, 2017.

### ABSTRACT:

In a sarcomere, actin and myosin filaments act as the contractile unit. Muscle contraction is produced when actin filament slides relative myosin filament. This mechanism is called the sliding filament and cross-bridge theory. While concentric and isometric contractions are well explained by this theory, passive restoring forces arise in eccentric muscle contractions are not. Here, we described the role of third filament, connectin/titin in eccentric muscle contractions.

**Key words:** Connectin/Titin, Skeletal muscle, Contraction

### 要旨:

アクチンフィラメントとミオシンフィラメントは筋節内で収縮単位として働いている。筋収縮はアクチンフィラメントがミオシンフィラメントに対して滑走するいわゆる、フィラメント滑走-クロスブリッジ説に従って起こる。求心性収縮や等尺性収縮はこの原理で説明できる。しかしながら、遠心性収縮では筋の伸張に対する抵抗力が生じるが、これはフィラメント滑走-クロスブリッジ説で説明できない。ここではコネクチン/タイチンという第3のフィラメントが遠心性収縮に関与していることについて述べる。

**キーワード:** コネクチン/タイチン, 骨格筋, 収縮

## はじめに

骨格筋の構造や収縮機構に関しては、様々な参考書に記載されており、今やフィラメント滑走ークロスブリッジ説は広く受け入れられている。この説によって、骨格筋が張力を発生し、多様な運動が可能となることを我々は理解している。しかしながら、フィラメント滑走ークロスブリッジ説では、骨格筋がアクチンフィラメントとミオシンフィラメントの重なり合いが無くなる以上に引き伸ばされた時にも抵抗が増大することの説明は困難であった。これまでは骨格筋周囲の結合組織などがその抵抗性に関与すると考えられていた。しかし、単一の神経線維、さらには単一の筋原線維においてもこの抵抗性が残ることから、筋線維内部での伸張に対する抵抗機構の解明に力がそそがれている。未だに完全な説明は困難であるが、筋線維内に存在するアクチン、ミオシン以外の多くのタンパク質のうち、巨大タンパク質であるコネクチン／タイチンが関わっていることが明らかになりつつある。この総説ではコネクチン／タイチンに関する最近の知見を紹介したい。

## 対象と方法

### 1. 骨格筋の収縮

等尺性収縮 *isometric contraction* は、筋が収縮して筋の張力が増しているものの、筋の長さは変化しない状態をいう。一方、張力が負荷より大きければ筋は短縮する。これは求心性収縮 *concentric contraction* といわれる。しかし、筋の張力より負荷が大きければ筋は引き伸ばされる。これは遠心性収縮 *eccentric contraction* と呼ばれる。

### 2. 骨格筋の収縮機構

1950年代まで、筋の収縮は筋節 *sarcomere* の中心部で太いフィラメントが収縮することに起因すると考えられていた。これは、カルシウム放出による活性化によって、太いフィラメントを構成するミオシンがらせん状からコイル状に変化するからだと考えられていた<sup>1,2)</sup>。しかしながら、Hugh Huxley と Andrew Huxley によっていわゆる滑走説 *sliding filament theory* が提唱され<sup>3,4)</sup>、アクチンフィラメントとミオシンフィラメントの両フィラメントが短縮することなく重なり合

うことによって筋節が短くなり、収縮力を発揮すると考えられるようになった (Fig.1)。太いフィラメント (ミオシンフィラメント) の主成分であるミオシンはゴルフのクラブのような形をしたタンパク質で (Fig.1)、ゴルフクラブと同じように頭部、頸部、そしてゴルフクラブのシャフトに相当するところの尾部に分けられている。ミオシンは頭部のアミノ酸配列によって分類されており、骨格筋のミオシンはミオシン II である。このミオシン II の尾部がラセン状になっており、頭部は外側にくびれて突き出している。このミオシンの頭部がアクチンフィラメントに結合し架橋 *cross-bridge* を形成する。次いでこの頭部が折れ曲がりアクチンフィラメントがミオシンフィラメントの方に引き寄せられることで筋収縮が起こると説明されている (フィラメント滑走ークロスブリッジ説)。

この説明はこれまで筋収縮を説明するパラダイムであり、等尺性収縮 *isometric contraction* や求心性収縮 *concentric contraction* をうまく説明できる。しかし、遠心性収縮 *eccentric contraction* している筋の特性を説明することはできない<sup>1,2)</sup>。遠心性収縮の時には筋の張力は等尺性収縮や求心性収縮に比べて増大しているが、必要エネルギーは減少している。また、筋の張力は遠心性収縮に伴って増大する。

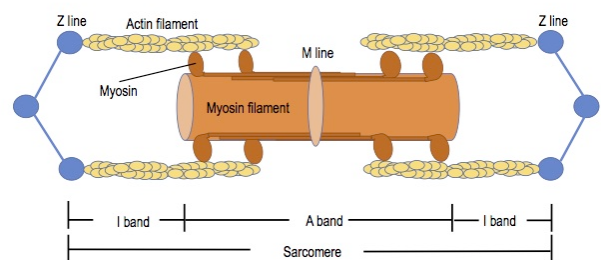


Fig. 1. Schematic illustration indicating the structure of a sarcomere. Actin and myosin filaments are shown in this illustration.

### 3. 第3の骨格筋の収縮タンパク

筋節の中の2つの収縮タンパク、アクチンとミオシンに加え、第3の収縮タンパク、コネクチン／タイチン *connectin / titin* がある。コネクチン／タイチンと記載されるのは、このタンパク質が2つの名前を持つからである。コネクチン *connectin* と名付けたのは第一発見者で、当時、

京都大学にいた丸山博士である<sup>5, 6)</sup>。博士のコネクチン発見に至る研究経過は生命誌ジャーナルに掲載されている<sup>7)</sup>。タイチン titin はアメリカの研究者 Wang K<sup>8)</sup>が丸山博士より後で命名した名称で、ギリシャ神話の巨人、タイタン titan に由来する<sup>9)</sup>。

コネクチン/タイチンはこれまでに知られているタンパク質の中でも最大のもので、分子量は300万もある。アクチンフィラメントはアクチン分子が約380個繋がったもので長さは1 $\mu$ m、ミオシンフィラメントはミオシン分子が約300個繋がったもので長さは1.6 $\mu$ mであるが、コネクチンフィラメントは1分子で長さが1 $\mu$ mもある。

ヒトのコネクチン/タイチン遺伝子は第2染色体の長腕に位置しており<sup>10)</sup>、363個のエクソン<sup>参考1)</sup>からなっている。コネクチン/タイチンは横紋筋(骨格筋と心筋)で発現しており、心筋では動物種によって、骨格筋では筋の違いによって様々なアイソフォーム<sup>参考2)</sup>が知られている<sup>1)</sup>。

コネクチン/タイチンは接着分子として知られるフィブロネクチン fibronectin に含まれるフィブロネクチン III 型ドメイン<sup>参考3)</sup>と免疫グロブリン様 immunoglobulin-like ドメイン等を含んでおり<sup>12)</sup>、これがコネクチン/タイチン分子の9割を占める<sup>13)</sup>。コネクチン/タイチンが弾性タンパク質と称されるのはバネのように伸縮する弾性を持つことによるが、これはコイル状を呈する弾性領域である PEVK ドメインを持っているからである。PEVK ドメインは特にプロリン、グルタミン酸、バリン、リジンを多く含む(約70%)ことからアミノ酸の1文字略号<sup>参考4)</sup>をつなげて名づけられている。

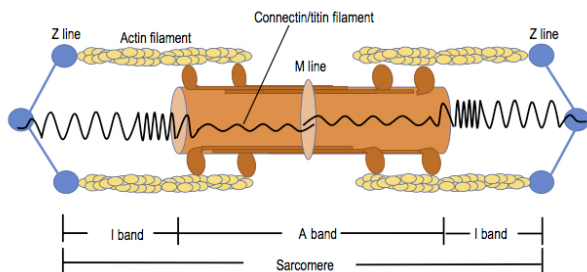


Fig. 2. Schematic illustration of a sarcomere with connectin/titin in addition to the actin and myosin filaments. The connectin/titin filaments are depicted in black.

コネクチン/タイチンのN末端<sup>参考5)</sup>はZ線に付着し、ミオシンフィラメントの表面に結合しながらC末端はM線に付着している<sup>14)</sup>。M線では左右のコネクチン/タイチンが約60nm重なり合っている(Fig. 2)<sup>13)</sup>。

#### 4. 筋線維の受動的(他動的)張力増強

筋節のI帯領域のコネクチン/タイチンには免疫グロブリン様のドメインが多数あり、この部分は折りたたまれている。また、免疫グロブリン様のドメインに挟まれているA帯に近い領域にあるPEVKドメインはスプリングのような性質を持つとされている。PEVKドメインの長さによって異なるようで<sup>15)</sup>、ヒラメ筋ではPEVKドメインが長いため、かなり伸張させても張力は発生しない。このようにコネクチン/タイチンはいわばスプリングあるいはゴムのように働くことで受動的伸張に対して張力を発揮する<sup>12)</sup>。コネクチン/タイチンの張力発生機構は、コネクチン/タイチンのZ線に付着するN末端近くにあるZ1Z2ドメインで詳細に検討されている<sup>12)</sup>。Z1ドメインとZ2ドメインは免疫グロブリン様のドメインで、折りたたまれており、2つのドメインの間は直線的なインタードメインで結ばれている(Fig. 3-A)。Z1ドメインとZ2ドメインはインタードメインを中心にV字型をなしているが、筋が引き伸ばされた時にはV字が平らに引き伸ばされることで張力が発生する(Fig. 3-B)。Z1ドメインとZ2ドメインの折りたたみが引き伸ばされるのではない。また、トロポニンにはアクチンフィラメントに含まれ、カルシウムが結合し、ミオシン頭との架橋に関与する調節タンパク質である。単一の筋原線維のトロポニンを消化することで、アクチンとミオシンの間の収縮ができない状態として引き伸ばすと、次第に張力の増強が見られる。この張力はカルシウム濃度を上げるとさらに増強する<sup>16, 17)</sup>。このことから、アクチンだけでなく、コネクチン/タイチンにもカルシウムの結合部位があり、コネクチン/タイチンの硬さを変化させると考えられている。未だにコネクチン/タイチンの筋伸張に抵抗する張力の機構は詳細に解明されていないものの、コネクチン/タイチンが筋の受動的伸張に対してスプリングのような働きをすることは間違いなさそうである。

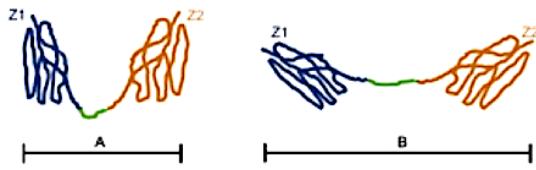


Fig. 3. Conformations for connectin/titin Z1 (blue in color) and Z2 (orange in color) domains, and the inter-domain (green in color) between Z1 and Z2 in the absence of active lengthening (A) and in the active lengthening (B), respectively.

### 5. 筋活動の調節タンパク質としての機能

コネクチン/タイチンはそのタンパク質の中に、筋の伸張に際して受動的張力を発生すると考えられるドメインを持つと共に、いくつかの筋活動（代謝）を調節すると考えられるドメインも有している。コネクチン/タイチンの M 線と接する領域にはキナーゼドメインがある。この筋に特有な RING finger (MURF) ファミリーは、筋の発生段階でのみ発現する。しかし、筋萎縮時の MURF ファミリー再発現にコネクチン/タイチンのキナーゼドメインの関与が示唆されている<sup>18)</sup>。また骨格筋と同様に、心筋にもコネクチン/タイチンが発現しているが、心筋のコネクチン/タイチンのキナーゼドメインは、心筋の高エネルギー要求と関連することも示されている<sup>19)</sup>。

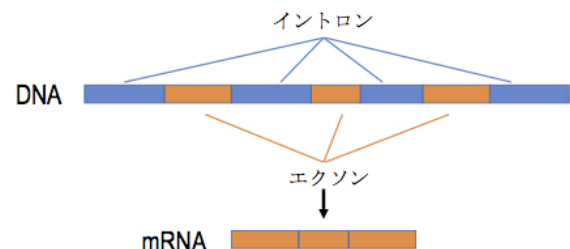
### 6. おわりに

筋線維（筋細胞）内には多くのタンパク質が存在するが、大きく収縮タンパク質 **contractile protein** と非収縮タンパク質 **noncontractile protein** に分類される<sup>20)</sup>。収縮タンパク質はアクチンとミオシンである。収縮タンパク質が機能タンパク質 **functional protein** であるのに対して、非収縮タンパク質は構造タンパク質 **structural protein** である。非収縮タンパク質にはコネクチン/タイチンをはじめ、アクチンを Z 線に固定するネブリン **nebulin**、筋線維の細胞骨格の安定をはかるインテグリン **integrins**、筋線維の細胞骨格と細胞外マトリックスとの接続に関与するジストロフィン **dystrophin** など多くが知られている。しかしながら、非収縮タンパク質に分類されるコネクチン/タイチンも受動的な伸張に対して抵抗性を示す張力を発生する（いわゆる遠心性収縮）。構造タンパク質という分類からは、これに属すタンパク質は身体構造を形づくるだけとい

うイメージが伴う。しかし今日、細胞の形を一定に保つ働きを持つ細胞骨格 **cytoskeleton** を形成する微小線維（アクチンフィラメント **actin filament**）、微小管 **microtubule**、中間径フィラメント **intermediate filament** などでも、例えばアクチンフィラメントは細胞が突起を出したり引っ込めたりする機能に関与し、微小管は細胞内の物質輸送に関与する。構造タンパク質と言われる分子にも、様々な生理学的機能を有するドメインが存在し、他の分子群と相互作用を持つことで特有の生理活性を示すことが次々と報告されている。筋線維内の構造タンパク質であるコネクチン/タイチンも筋線維内で多様な働きをしていると考えられており、今後の研究の発展が期待されている。

### 参考

1. **エクソン**：遺伝子（DNA）はその塩基配列で遺伝情報（どのようなタンパク質を作るか）としてのアミノ酸配列をコードしている。遺伝情報がコードされている部分をエクソンといい、エクソンの間に遺伝情報をコードしていないイントロンが介在している。遺伝情報を伝えるときにはイントロンが排除され、エクソンが連なる。コネクチン/タイチンの場合、どのエクソンが連なってタンパク質を作る（発現させる）かによって、小さなもの（最小は分子量 62.5 万）から大きなもの（最大は分子量 370 万）まで多数のアイソフォームが存在する。全てのコネクチン遺伝子が発現した場合、分子量 420 万のタンパクとなるが、これはまだ確認されていない。



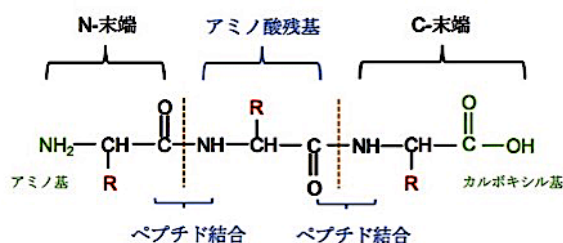
2. **アイソフォーム**：形（全体のアミノ酸配列）は多少異なるが、同じ生理学的役割（機能）を持つタンパク質の仲間。同じ遺伝子から作られるタンパク質でも重要なエクソンは含むが、他のアミ

ノ酸配列が異なっていたりすることで形が異なる。

**3. ドメイン：**タンパク質は 20 種類のアミノ酸が特定の順序で繋がった構造をしている。タンパク質のアミノ酸の配列を示したものを一次構造と言う。タンパク質のある領域（多くは 25~500 アミノ酸で構成されている）は特定の役割を持つ部分で、ドメイン domain と呼ばれる。タンパク質の多くは複数のドメインを有している。タンパク質は折りたたまれて複雑な構造を作るが、ドメイン部分は折りたたまれて安定化されている。新しいタンパク質が発見されてその機能が不明の場合、アミノ酸配列（一次構造）が分かれば、ドメインデータベースで検索することでそのタンパク質の機能を推測することが出来る。

**4. アミノ酸の略号：**アミノ酸は 3 文字あるいは 1 文字の略号で表される。プロリン proline は Pro または P で、グルタミン酸 glutamic acid は Glu または E で、バリン valin は Val または V で、リジン lysine は Lys または K で表される。

**5. N 末端と C 末端：**アミノ酸は炭素原子を挟んで、片手にアミノ基を、もう一つの手にカルボキシル基を持つ。2 つのアミノ酸が、アミノ基とカルボキシル基とが脱水縮合 ( $H_2O$  が取れて繋がる反応) して手をつなぐこと（ペプチド結合）でアミノ酸が長い鎖状に繋がって作られたのがタンパク質である。これで、いくつアミノ酸が繋がっても両端のアミノ酸にはアミノ基とカルボキシル基がフリーで残る。アミノ基の方を N 末端、カルボキシル基の方を C 末端という。図ではアミノ酸残基は 1 つしか描かれていないが、タンパク質ではアミノ酸残基の数が数百から数千あるものが多い。図中の R はアミノ酸の種類によって変わる。



## 文献

- 1) Herzog W: The role of titin in eccentric muscle contraction. *J Exp Biol* 217: 2825-2833, 2014.
- 2) Herzog W: Mechanisms of enhanced force production in lengthening (eccentric) muscle contractions. *J Appl Physiol*, 116: 1407-1417, 2014.
- 3) Huxley AF, Niedergerke R: Structural changes in muscle during contraction; interference microscopy of living muscle fibers. *Nature* 173: 971-973, 1954.
- 4) Huxley H, Hanson J: Changes in the cross-striations of muscle during contraction and stretch and their structural interpretation. *Nature* 173: 973-976, 1954.
- 5) Maruyama K, Natori R, Nonomura Y: New elastic protein from muscle. *Nature* 262: 58-59, 1976.
- 6) Maruyama K: Connectin, an elastic protein from myofibrils. *J Biochem.* 80: 405-407, 1976.
- 7) 丸山工作：筋肉をめぐる闘いの 40 年。  
[http://brh.co.jp/s\\_library/interview/24/](http://brh.co.jp/s_library/interview/24/) (閲覧日 2017 年 6 月 5 日)
- 8) Wang K, McClure J, Tu A: Titin : major myofibrillar components of striated muscle. *Pro Nat Acad Sci U.S.A.* 76: 3698-702, 1979.
- 9) 筋のタンパク質：  
<http://www.karada-university.com/kinsosiki/protein.html>  
[http://brh.co.jp/s\\_library/interview/24/](http://brh.co.jp/s_library/interview/24/) (閲覧日 2017 年 6 月 5 日)
- 10) Pelin K, Ridanpää M, Donner K, et al.: Refined localisation of the genes for nebulin and titin on chromosome 2q allows the assignment of nebulin as a candidate gene for autosomal recessive nemaline myopathy. *Eur J Hum Genet* 5: 229-234, 1997.
- 11) Neagoe C, Opitz CA, Makarenko I, et al.: Gigantic variety: expression patterns of titin isoforms in striated muscles and consequences for myofibrillar passive stiffness. *J Muscle Res Cell Motil.* 24: 175-189, 2003.
- 12) Lee EH. The chain-like elasticity of titin.

<http://www.ks.uiuc.edu/Research/zlz2/> (閲覧日 2017年6月5日)

- 13) 木村澄子, 丸山工作: 生体内最大のポリペプチド, 筋弾性タンパク質コネクチン. 科学と生物 41: 804-806, 2003.
- 14) Jin JP: Titin-thin filament interaction and potential role in muscle function. *Adv Exp Med Biol.* 481 : 319-333, 2000.
- 15) Freiburg A, Trombitas K, Hell W, et al.: Series of exon-skipping events in the elastic spring region of Titin as the structural basis for myofibrillar elastic diversity. *Circ Res* 86: 1114-1121, 2000.
- 16) Joumaa V, Rassier DE, Leonard TR, et al. : The origin of passive force enhancement in skeletal muscle. *Am J Physiol Cell Physiol.* 294: C74-C78, 2008.
- 17) Lee EJ, Joumaa V, Herzog W. New insights into the passive force enhancement in skeletal muscles. *J Biomech.* 40: 719-727, 2007.
- 18) Gregorio CC, Perry CN, McElhinny AS: Functional properties of the titin/connectin-associated proteins, the muscle-specific RING finger proteins (MURFs), in striated muscle. *J Muscle Res Cell Motil*, 26: 389-400, 2005.
- 19) Lange S, Auerbach D, McLoughlin P, et al.: Subcellular targeting of metabolic enzymes to titin in heart muscle may be mediated by DRAL/FHL-2. *J Cell Sci.* 115: 4925-4936, 2002.
- 20) 島田智明, 有馬慶美: 筋骨格系のキネシオロジー. 原著第2版 医歯薬出版 51-83, 2015.