

## 〈原著論文〉

## 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

西川太智\* 大家利之\*\* 渡邊航平\*\*

Single ingestion of quercetin decreases recruitment threshold of biceps brachii motor units

Taichi NISHIKAWA \*, Toshiyuki OHYA \*\*, Kohei WATANABE \*\*

Quercetin ingestion decreases motor unit recruitment threshold (MURT) in human and this might useful as an ergogenic aid for athletic performance or training. However, this result was reported only in lower limb muscles such as the vastus lateralis muscle only. The aim of this study was to investigate the effect of quercetin ingestion on MURT in upper limb muscles. In five young male and female, high density surface electromyography (HD-SEMG) was recorded from biceps brachii muscle during isometric submaximal elbow flexion before (PRE) and 60 min after (POST) ingestions of 200 mg of quercetin glycosides or placebo. Ingestions of quercetin or placebo were provided in separated days for each participant. Fifty-eight and 64 motor units were detected from HD-SEMG in quercetin and placebo condition. MURT was significantly decreased from PRE to POST in quercetin condition ( $p < 0.05$ ), but not in placebo condition ( $p > 0.05$ ). Our results suggest that quercetin ingestion decreases MURT and then modifies neuromuscular system also in upper limb muscles such as biceps brachii muscle.

## 背景

ケルセチンは、タマネギや茶などに含まれるポリフェノールフラボノイドであり<sup>1)</sup>、米国政府機関である食品医薬品局 (Food and Drug Administration, FDA) により、ヒトに対して科学的手段を用いて食品添加物に使用される範囲で安全であると認められ、GRAS (generally recognized as safe) に分類されている。近年、ケルセチンはヒトの身体能力を高めるエルゴジェニックエイドとして注目を集めている<sup>2,3)</sup>。例えば、Davis et al. (2010) は、7日間のケルセチンの摂取が、 $\dot{V}O_2\max$  を向上させたことを報告している<sup>4)</sup>。また、MacRae and Mefferd (2006) は、6週間のケルセチン

の摂取が、高強度サイクリングタイムトライアルパフォーマンスを向上させたことを報告している<sup>5)</sup>。

このような持久的運動パフォーマンスへの効果に加え、ケルセチンは神経筋系に対しても興味深い影響を与えることが報告されている。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、アデノシンアンタゴニストとして作用することが報告されている<sup>6)</sup>。したがって、ケルセチンは、アデノシンとアデノシン受容体の結合をブロックし、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<sup>7)</sup>。こうしたアデノシンアンタゴニストとしての作用は、世界で最も消費されているエルゴジェニックエイドであるカフェインと類似し

\*中京大学大学院スポーツ科学研究科、\*\*中京大学スポーツ科学部

ているため<sup>8-10)</sup>、ケルセチンも同様にエルゴジェニックエイドとして応用できる可能性がある。

我々は、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<sup>11)</sup>。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、運動パフォーマンスの向上や、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。この研究では下肢の筋である外側広筋を対象としている。Warren et al. (2010) 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ことから<sup>12)</sup>、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。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は不明である。これを明らかにすることは、上肢の運動に特徴を持つアスリートのトレーニングや競技パフォーマンス、上肢に疾患を持つ患者のリハビリテーションにケルセチンの摂取を応用するために不可欠な過程である。

そこで、本研究では高密度表面筋電図法を用いて、ケルセチン配糖体 200mg 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。我々の外側広筋を用いた先行研究<sup>11)</sup>の結果に則って、ケルセチンの単回摂取は、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。

## 方法

### 研究対象者

健康な成人 5 名（男性 4 名、女性 1 名、年齢：31 ± 6 歳、身長：173.9 ± 7.8cm、体重：68.2 ± 12.2 kg）が本研究に参加した。研究対象者は研究の目的や参加に伴うリスクについて詳細な説明を受けた後、書面を用いてインフォームドコンセントを行った。本研究は、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（2022-001）の承認を得て実施した。

### 実験デザイン

実験は、二重盲検ランダム化比較試験で行われた。研究対象者は 96 時間間隔で 2 度実験室を訪れ、ケルセチン条件およびプラセボ条件をランダムな順番で実施した。研究対象者は、実験の 24 時間前には、激しい運動、ケルセチンおよびカフェインを含む飲食物および機能性食品として販売されている食品の摂取を控えた。

実験プロトコルを図 1 に示す。研究対象者は、着座後、肩から肘にかけて水平に保った状態で、肘関節を内角 120 度に設定し、前腕をトルク測定器（竹井機器工業株式会社、東京、日本）に固定した。

規定のウォーミングアップ（最大努力の 50% および 80% の等尺性肘関節屈曲運動）を実施後、等尺性肘関節屈曲運動の最大随意筋力（MVC）を測定した。その後、上腕二頭筋の運動単位活動を評価するために、4 種類の等尺性肘関節屈曲運動を実施した（高密度表面筋電図法を参照）。

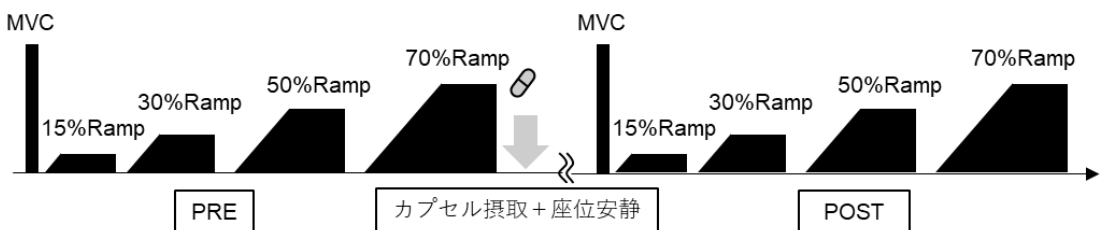


図 1 本研究の実験プロトコル MVC：最大随意筋力、Ramp：最大下漸増筋力発揮

これらの測定後 (PRE)、研究対象者はケルセチン配糖体 200mg およびデキストリン 1,800mg を含むカプセル (ケルセチン条件) もしくは、デキストリン 2,000 mg (プラセボ条件) を含むカプセルを水 500ml とともに摂取した。カプセル摂取後、研究対象者は 60 分間座位安静を取り、PRE と同様の測定 (POST) を実施した。

発揮トルクの信号は、ストレインアンプ (TSA-210、竹井機器工業株式会社、東京、日本) によって 2000Hz で収集された後、16 ビットアナログ/デジタル変換器マルチチャンネルアンプ (Sessantaquattro, OT Bioelettronica, Torino, Italy) を用いてデジタルデータに変換された後、処理ソフトウェア (OTBioLab+, OT Bioelettronica, Torino, Italy) を用いて高密度表面筋電図と同期された。

#### 高密度表面筋電図法

高密度表面筋電図信号を取得するために研究対象者は、PRE 時の MVC を基準として、0 から 15 % MVC (15 % MVC Ramp)、0 から 30 % MVC (30 % MVC Ramp)、0 から 50 % MVC (50 % MVC Ramp)、0 から 70 % MVC (70 % MVC Ramp) までそれぞれランプ状に発揮筋力を漸増させる最大下筋力発揮 (ランプ課題) を実施した。ランプ課題は 5% MVC/sec の増加率で漸増負荷を行うフェーズと、目標トルクで 10 秒間トルクを維持するフェーズで構成された。ランプ課題の間、研究対象者の目の前に設置されたモニターを用いて発揮トルクと目標トルクを表示し、視覚的にフィードバックした。

上腕二頭筋の高密度表面筋電図信号は、64 個の電極 (直径 1mm、電極間距離 8mm) の電極によって構成される電極シート (GR08MM1305、OT Bioelettronica, Torino, Italy) を用いて記録された。電極は、肩峰から肘窩の内側端を結ぶ直線の遠位側 1/3 を中心として貼付された。電極は 5 行 13 列で構成され、遠位短頭側が 1 点欠落していた。基準電極 (WS2, OT Bioelettronica, Torino, Italy)

は、尺骨頭遠位部に固定した。表面筋電図信号をバンドパスフィルター (10-500Hz) で記録し、256 倍に増幅し、2000Hz でサンプリングし、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, Tokyo, Japan) を用いて、Convolution Kernel Compensation (CKC) 法により個々の運動単位を同定した<sup>13-16)</sup>。これらの計算過程は高密度表面筋電図法を用いた先行研究で示された手順に従った<sup>11, 16-22)</sup>。Holobar et al. (2014) によって導入された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<sup>23)</sup>。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<sup>11, 21, 24)</sup>。

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<sup>25)</sup> (異なる条件間では、運動単位の追跡を行わなかった)。本手法によって、解析される運動単位は PRE で活動したものに限定され、対応のある統計的比較が可能となった。各条件で検出された運動単位は、すべての参加者間で統合された。動員閾値は各課題で 1 番目の運動単位の発火に対応するトルク (% MVC) により決定した。各課題で検出された運動単位をすべて統合した結果を ALL とした。

#### 統計解析

結果は平均値±標準偏差で示す。Shapiro-Wilk 検定を用いてデータの正規分布を確認した。本研究の結果には、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。PRE から POST の差を Wilcoxon matched-pairs signed rank test を用いて解析した。有意水準は 0.05 未満とした。統計解

析は GraphPad Prism 8 (GraphPad Software Inc, San Diego, CA, USA) を用いて実施した。

## 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 1)。検出された運動単位の数を表 2 に示す。ケルセチン条件では、PRE から POST にかけて 30 % MVCRamp ( $p = 0.03$ )、50 % MVCRamp ( $p = 0.01$ )、ALL ( $p < 0.01$ ) で有意に動員閾値が低下した (図 2A)。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 2B)。

表 1 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

	PRE	POST
ケルセチン条件 (Nm)	56.3 ± 18.2	54.1 ± 16.6
プラセボ条件 (Nm)	56.0 ± 18.5	53.8 ± 16.2

表 2 ケルセチン条件およびプラセボ条件における 4 種類のランプ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

	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

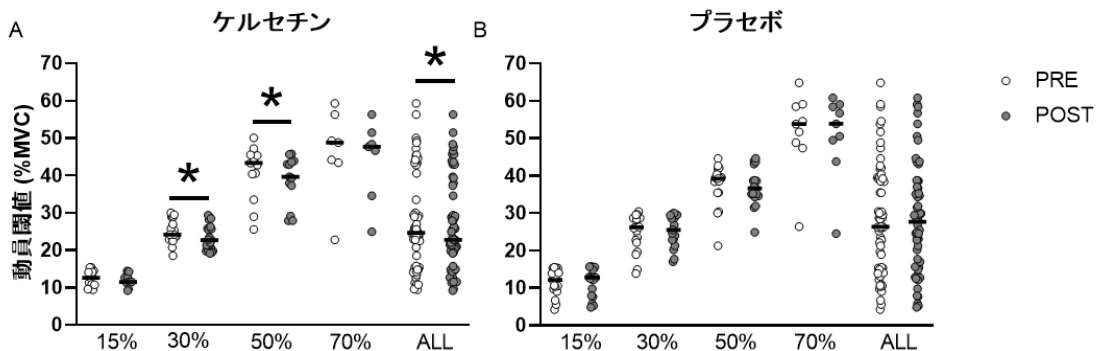


図 2A) ケルセチン条件における各ランプ課題中の運動単位の動員閾値 B) プラセボ条件における各ランプ課題中の運動単位の動員閾値 白丸はカプセル摂取前 (PRE)、黒丸はカプセル摂取から 1 時間後 (POST) の運動単位の動員閾値を示す。\* PRE vs. POST  $p < 0.05$

## 考察

本研究では、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。本研究結果から、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。本研究結果は、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<sup>11)</sup>。管見の限り、本研究はケルセチンの摂取が上腕二頭筋の運動単位の動員パターンに及ぼす影響を調べた初めての研究である。本研究では、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。本研究手法によって、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。

本研究では、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 2A)、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 2B)、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<sup>26)</sup>、筋活動電位伝導速度が増加することを報告している<sup>27)</sup>。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、本研究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。

運動単位の動員閾値に影響を及ぼす要因の一つとして、シナプス入力の変調が挙げられる<sup>28)</sup>。ケルセチンはアデノシンアンタゴニストとして機能し、中枢神経系の覚醒を活性化する<sup>6)</sup>。本研究では、ケルセチンが運動単位に影響を及ぼすに至る詳細な生理学的経路について明らかにすることはできないが、ケルセチンの摂取はシナプス入力を変化させてニューラルドライブおよび運動単位の動員閾値を変化させることが考えられる。ケルセチンの摂取は、脊髄より上層に影響を及ぼし、ニューラルドライブを増加させることが推測されるため、下肢の筋と同様に、上肢の筋においても運動単位の動員閾値が低下したことが考えられる。

Del Vecchio et al. (2019) は、4 週間の筋力トレーニング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<sup>29)</sup>。運動単位の動員閾値の低下は、運動単位の動員数の増加を示唆するものであり、より効率的な筋力発揮を可能にすることが考えられる。ケルセチンの摂取によって、持続的運動パフォーマンスが向上することが報告されており<sup>2, 4, 5)</sup>、そのメカニズムとしてアデノシンアンタゴニストとしての作用が提唱されている。本研究によって明らかになったケルセチン摂取による運動単位動員パターンの変化は、持続的運動パフォーマンス向上を導く潜在的な生理学的メカニズムを反映している可能性がある。

## 結論

本研究では、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。本研究によって、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。本研究結果は、ケルセチンが筋力発揮における神経的要因を活性化することを示しており、中枢神経系の覚醒および持続的運動パフォーマンス向上における潜在的な生理学的メカニズムを表している可能性がある。

## 謝辞

本研究は、日本学術振興会の二国間交流事業 (JPJSBP-82626) の助成を受けて行われた。また、DEMUSE ソフトウェアを提供して運動単位活動の解析を支援していただいたスロベニア・マリボル大学の Aleš Holobar 教授に感謝の意を示します。

## 参考文献

- 1) Konrad M., Nieman D. C.: Evaluation of Quercetin as a Countermeasure to Exercise-Induced Physiological Stress, *Antioxidants in Sport Nutrition*, Lamprecht M. 編 (2015), Boca Raton (FL)
- 2) Kressler J., Millard-Stafford M., Warren G. L.: Quercetin and endurance exercise capacity: a systematic review and meta-analysis, *Med Sci Sports Exerc*, 43, 2396-2404 (2011)
- 3) Davis J. M., Murphy E. A., Carmichael M. D.: Effects of the dietary flavonoid quercetin upon performance and health, *Curr Sports Med Rep*, 8, 206-213 (2009)
- 4) Davis J. M., Carlstedt C. J., Chen S., 他: The dietary flavonoid quercetin increases VO<sub>2</sub>max and endurance



- capacity, *Int J Sport Nutr Exerc Metab*, 20, 56-62 (2010)
- 5) MacRae H. S., Mefferd K. M.: Dietary antioxidant supplementation combined with quercetin improves cycling time trial performance, *Int J Sport Nutr Exerc Metab*, 16, 405-419 (2006)
  - 6) Alexander S. P.: Flavonoids as antagonists at A1 adenosine receptors, *Phytother Res*, 20, 1009-1012 (2006)
  - 7) Chevront S. N., Ely B. R., Kenefick R. W., 他 : No effect of nutritional adenosine receptor antagonists on exercise performance in the heat, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 296, R394-401 (2009)
  - 8) Graham T. E.: Caffeine and exercise: metabolism, endurance and performance, *Sports Med*, 31, 785-807 (2001)
  - 9) McLellan T. M., Caldwell J. A., Lieberman H. R.: A review of caffeine's effects on cognitive, physical and occupational performance, *Neurosci Biobehav Rev*, 71, 294-312 (2016)
  - 10) Grgic J., Mikulic P., Schoenfeld B. J., 他 : The Influence of Caffeine Supplementation on Resistance Exercise: A Review, *Sports Med*, 49, 17-30 (2019)
  - 11) Watanabe K., Holobar A.: Quercetin ingestion modifies human motor unit firing patterns and muscle contractile properties, *Exp Brain Res*, 239, 1567-1579 (2021)
  - 12) Warren G. L., Park N. D., Maresca R. D., 他 : Effect of caffeine ingestion on muscular strength and endurance: a meta-analysis, *Med Sci Sports Exerc*, 42, 1375-1387 (2010)
  - 13) Holobar A., Zazula D.: Correlation-based decomposition of surface electromyograms at low contraction forces, *Med Biol Eng Comput*, 42, 487-495 (2004)
  - 14) Holobar A., Zazula D.: On the selection of the cost function for gradient-based decomposition of surface electromyograms, *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*, 2008, 4668-4671 (2008)
  - 15) Merletti R., Holobar A., Farina D.: Analysis of motor units with high-density surface electromyography, *J Electromyogr Kinesiol*, 18, 879-890 (2008)
  - 16) Holobar A., Farina D., Gazzoni M., 他 : Estimating motor unit discharge patterns from high-density surface electromyogram, *Clin Neurophysiol*, 120, 551-562 (2009)
  - 17) Farina D., Holobar A., Merletti R., 他 : Decoding the neural drive to muscles from the surface electromyogram, *Clin Neurophysiol*, 121, 1616-1623 (2010)
  - 18) Gallego J. A., Dideriksen J. L., Holobar A., 他 : The phase difference between neural drives to antagonist muscles in essential tremor is associated with the relative strength of supraspinal and afferent input, *J Neurosci*, 35, 8925-8937 (2015)
  - 19) Gallego J. A., Dideriksen J. L., Holobar A., 他 : Influence of common synaptic input to motor neurons on the neural drive to muscle in essential tremor, *J Neurophysiol*, 113, 182-191 (2015)
  - 20) Yavuz U. S., Negro F., Sebik O., 他 : Estimating reflex responses in large populations of motor units by decomposition of the high-density surface electromyogram, *J Physiol*, 593, 4305-4318 (2015)
  - 21) Watanabe K., Holobar A., Kouzaki M., 他 : Age-related changes in motor unit firing pattern of vastus lateralis muscle during low-moderate contraction, *Age (Dordr)*, 38, 48 (2016)

- 22) Watanabe K., Holobar A., Mita Y., 他 :  
Effect of Resistance Training and Fish Protein Intake on Motor Unit Firing Pattern and Motor Function of Elderly, *Front Physiol*, 9, 1733 (2018)
- 23) Holobar A., Minetto M. A., Farina D.:  
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, 016008 (2014)
- 24) Watanabe K., Holobar A., Mita Y., 他 :  
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, 867-874 (2020)
- 25) Francic A., Holobar A.: On the Reuse of Motor Unit Filters in High Density Surface Electromyograms Recorded at Different Contraction Levels, *Ieee Access*, 9, 115227-115236 (2021)
- 26) Patrizio F., Ditroilo M., Felici F., 他 :  
The acute effect of Quercetin on muscle performance following a single resistance training session, *Eur J Appl Physiol*, 118, 1021-1031 (2018)
- 27) Bazzucchi I., Patrizio F., Ceci R., 他 : The Effects of Quercetin Supplementation on Eccentric Exercise-Induced Muscle Damage, *Nutrients*, 11 (2019)
- 28) ter Haar Romeny B. M., Denier van der Gon J. J., Gielen C. C.: Changes in recruitment order of motor units in the human biceps muscle, *Exp Neurol*, 78, 360-368 (1982)
- 29) Del Vecchio A., Casolo A., Negro F., 他 :  
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, 1873-1887 (2019)