

クレアチン経口投与が高強度運動パフォーマンスを 向上させるメカニズムの解明についての検討

東京医科大学	黒澤裕子
(共同研究者) 同	浜岡隆文
同	江崎和希
同	木目良太郎
同	本間俊行

Effects of Oral Creatine Supplementation on Muscle Performance with High-Intensity Exercise

Yuko Kurosawa, Takafumi Hamaoka,
Kazuki Esaki, Ryotaro Kime,
Toshiyuki Homma
*Department of Preventive Medicine and
Public Health, Tokyo Medical University*

ABSTRACT

The purpose of this study was to examine the effects of oral creatine supplementation on muscle energy metabolism during high-intensity dynamic exercise. Twelve healthy male subjects [age = 23.2 ± 0.6 yrs ; height = 173.9 ± 1.0 cm ; weight = 69.5 ± 1.5 kg (Mean \pm SE)] performed high-intensity dynamic handgrip exercise inside a ^{31}P magnetic resonance system with near infrared spectroscopy before and after supplementation with 30 g of creatine monohydrate (Cr) or placebo per day for 14 days. Exercise protocol used was 40 % of maximum voluntary contraction, 10-second maximal dynamic handgrip effort. Cr supplementation produced a 11.9 ± 2.8 % increase in the resting muscle phosphocreatine (PCr)/ β -ATP ratio and a 15.3 ± 4.8 % increase in

mean power during a 10-s maximal effort dynamic handgrip exercise, while the placebo did not change significantly. Following Cr supplementation, PCr degradation during a 10-s maximal effort exercise tends to be greater. There were no significant differences for both the change in muscle pH and the rate of deoxygenation during exercise between pre- and post-Cr supplementation and between pre- and post-placebo treatment. The results suggest that Cr supplementation enhanced performance of a 10-s maximal effort exercise and, furthermore, improved PCr degradation during high-intensity exercise, possibly because of the muscle PCr increase at rest.

要 旨

本研究は、高強度動的運動時の骨格筋エネルギー代謝に及ぼす、クレアチン経口投与の影響を検討することを目的として行った。健康成人男性12名〔年齢=23.2±0.6歳；身長=173.9±1.0cm；体重=69.5±1.5kg（平均±標準誤差）〕を6名ずつの2群に分け、1回5gのCreatine monohydrate（Cr）もしくはプラセボを1日6回、連続2週間経口摂取させた。投与期間2週間の開始前日および終了1日後、運動負荷試験を実施し、10秒間最大努力での動的グリップ運動のパフォーマンスの測定、および骨格筋エネルギー代謝の測定を行った。その結果、安静時筋クレアチンリン酸（PCr）濃度は、クレアチン投与後に11.9±2.8%増加した。また、高強度動的グリップ運動のパフォーマンスはクレアチン投与により15.3±4.8%向上し、運動中の筋PCrの低下が亢進する傾向を示した。運動中の筋pH、および筋酸素化ヘモグロビンの脱酸素化率は、投与による変化を示さなかった。以上の結果から、クレアチン経口投与は、1回の短時間・高強度運動パフォーマンスを向上させることが可能であり、向上させるメカニズムの一因は、運動中の筋PCrの低下の増大である可能性が示された。

緒 言

サプリメントの摂取は、競技力向上を目指すスポーツ選手において日常的な行為となっており、プロスポーツ、アマチュアスポーツを問わず、多くの選手が何らかのサプリメントを摂取していると考えられている。クレアチンは、ここ数年間、欧米のスポーツ選手の間で使用頻度が高まっているサプリメントであり、日本でも、多種目の競技スポーツ選手の間で摂取され始めている。なぜなら、クレアチン摂取がパフォーマンスの向上に有効であったとする報告が数多くなされているからである。現在のところ、特に以下の2つのタイプの運動に有効であったとする報告が多い。すなわち、1) 間欠的な高強度運動パフォーマンス^{3, 17)}、2) 1回の短時間・高強度運動パフォーマンス^{3, 13)}である。1) のパフォーマンス向上の一因として、クレアチン摂取による、運動後の筋クレアチンリン酸（PCr）の回復率の増加が考えられている^{6, 7)}。しかしながら、2) のパフォーマンス向上のメカニズムの詳細は解明されていない。また、その解明に必要不可欠である、1回の短時間・高強度運動中の筋PCr濃度を、投与前後で比較検討した報告はない。

そこで、本研究では、リン31磁気共鳴分光法および近赤外分光法を用い、クレアチン投与前後

に短時間・高強度運動のパフォーマンスおよび筋エネルギー代謝を評価することにより、クレアチン投与後のパフォーマンス向上のメカニズムを解明することを目的とした。

1. 研究方法

1. 1 被検者

健康成人男性12名を6名ずつの2群に分け、クレアチン投与群、プラセボ投与群とした。身長、体重、前腕周径の測定を投与前後に実施し、Body Mass Indexを算出した。被検者の身体的特性は、表1に示すとおりである。各被検者には、実験の詳細を説明した上で十分な理解と文章による同意を得て、本研究を施行した。なお、負荷期間中の食物摂取および身体活動は、通常的生活レベルを維持するものとした。また、クレアチンもしくはプラセボの投与前後、被検者全員を対象にメディカルチェックを実施し、異常が認められないことを確認した。

1. 2 クレアチンの投与方法

クレアチンサプリメントは、Experimental and Applied Sciences社製の creatine monohydrate (Phosphagen™) を用いた。1回投与量は5gとし、被検者には2時間おきに1日6回、連続2週間経口摂取するように指示した。1回量5gは、摂取直前に湯約300mlに溶解して摂取させ、同時に、摂取時刻を記録させた。プラセボ投与群には、グルコースをクレアチン投与群と同様の負荷プロトコルで投与した。各被験者は、クレアチンもしくはプラセボの別は知らされず、完全なブラインドで実験を完遂した。

1. 3. 評価項目および方法

投与期間2週間の開始前日および終了1日後、以下の項目を評価した。

1) 高強度運動パフォーマンス

予備測定において、動的グリッパ運動(グリッパ幅20mm)を最大努力で10秒間行ったところ、

男女ともに、最大随意収縮力(MVC)の40%強度にて仕事率の最大値が得られた(未発表データ)。そこで、本研究では、40%MVC強度に相当する荷重を用い、動的グリッパ運動におけるパワー測定を実施した。パワー値(Watt)は、荷重量(N)×挙上距離(m)×挙上回数、から10秒間の総仕事量(J)を算出し、1秒間あたりの値に換算することにより、10秒間に発揮された平均パワーを求めた。MVCは、後述する磁気共鳴分光法の測定と同様、肩関節90度外転位の姿勢で握力を測定し、その数値を用いた(表1)。

2) 骨格筋エネルギー代謝

リン31磁気共鳴分光法(³¹P-MRS)および近赤外分光法(NIRS)を用いた骨格筋の代謝測定は、グリッパ運動の主働筋である前腕浅指屈筋群を対象として実施した。MRS装置は、大塚電子社製横型NMRスペクトロメーター(BEM 250/80、磁場強度2テスラ、ボア径26cm)を使用した。送受信コイルには直径30mmのサーフェイスコイルを使用し、リンの共鳴周波数34.58MHz、パルス幅60μsecとした。プロトンのシミング時の半値幅は0.3ppm以下であった。sweep widthは5000Hzとし、data point数は1024とした。ポストプロセッシングにおいて、zero fillingは行わなかった。被検者には肩関節90度外転位の姿勢をとらせ、前腕屈筋が測定台に埋め込まれたサーフェイスコイル上に位置するように腕を台に固定した。安静のデータは、15分間安静状態を保持し、2秒に1回採取したシグナルを450積算することにより得た。運動時のデータは、上記パフォーマンス測定と同時に採取した。最大努力で動的グリッパ運動を行っている10秒間、2秒に1回シグナルを採取し、5シグナルを積算することにより一つのスペクトルを得た。得られたスペクトルには5Hzのフィルターをかけた後、PCr、無機リン酸(Pi)、およびβ-ATPの面積を算出した。各面積は、saturation factor(30秒ご

表 1 Characteristics of the subjects before and after creatine (Cr) supplementation and placebo treatment

	Placebo		Creatine	
	Before	After	Before	After
Age (yrs.)	23.3 ± 1.2		23.1 ± 0.5	
Body Height (cm)	175.2 ± 1.3	175.0 ± 1.3	172.8 ± 1.4	172.7 ± 1.4
Body Weight (kg)	68.5 ± 0.7	68.6 ± 0.9	70.4 ± 2.8	70.5 ± 2.8
Body Mass Index	22.3 ± 0.3	22.5 ± 0.4	23.5 ± 0.6	23.6 ± 0.6
Forearm Circumference (cm)	26.8 ± 0.2	26.8 ± 0.2	26.5 ± 0.5	26.5 ± 0.5
Grip Strength (kg)	53.5 ± 1.5	52.3 ± 1.6	50.5 ± 3.1	50.2 ± 3.6

Values are means ± SE. Values are given before and after Cr supplementaion or placebo treatment for 14 days (6 × 5g/day). There are no significant differences before and after Cr supplementation or placebo treatment.

との反復測定時に得られた面積に対する2秒ごとの反復測定時の面積の比, PCr= 1.330, Pi=1.081, β-ATP=1.184) を用いて補正¹⁸⁾ し, PCrおよびPiの相対濃度 (β-ATPに対する値) を求めた. 細胞内pHは, PCrとPiの化学シフトから算出した¹⁵⁾.

NIRS測定には, 島津製作所製近赤外分光装置を用いた (OM100A). プロープ, 増幅器, パーソナルコンピューターから構成された, 3種 (波長780, 805, 830nm) の近赤外半導体レーザー光を用いた3波長分光方式の測定装置である. 3波長のレーザー光を組織に照射し, 反射光を受光した後, 出力信号を積算増幅し, oxy (Hb+Mb), deoxy (Hb+Mb), total (Hb+Mb) の相対変化を検出した⁹⁾. 光学プローブは, MRSプローブとほぼ同位置に設置し, MRS測定とNIRS測定を同時に行った. 測定は1.5秒ごとに行い, 運動中の連続する6データを積算することにより, 運動中のデータを得た. なお, 本測定法で得られる測定値は相対値であり, 投与前後, もしくは個人間での比較が困難である. そこで, 安静時に動脈血流遮断を1分間行い, 筋oxy (Hb+Mb) の脱酸素化率を算出し, 運動時の脱酸素化率と比較することにより測定値の標準化をはかった¹⁰⁾.

1. 4 統計処理

測定値は, 表2を除き, 平均±標準誤差で示した. クレアチン投与前後およびプラセボ投与前

後の各項目の平均値の差について, 対応のあるStudent's *t*-testを用いて検定を行った. 有意水準は5%とした.

2. 研究結果

2. 1 身体性状

身長, 体重は, 両群とも投与による変化を認めなかった (表1). よって, 身長と体重から算出したBody Mass Indexは有意な変化を示さなかった (表1). また, 骨格筋エネルギー代謝測定の対象部位である前腕の周径囲も, 投与による変化を認めなかった (表1).

2. 2 高強度運動パフォーマンス

本研究で用いた運動負荷形態であるグリッパ運動では, 最大随意収縮力 (MVC) として握力を測定した. その結果, プラセボ群, クレアチン群ともに, 投与前後で有意な変化を示さなかった (表1). そこで, 投与前後で実施した運動負荷試験では, 相対的および絶対的に同一強度の負荷を課した.

40% MVC強度における, 動的グリッパ運動の平均パワー値 (10秒間最大努力) は, プラセボ群では投与前後で有意な変化を示さなかった (表2). 一方, クレアチン群では, 2週間のクレアチン投与後, 被検者全員が増加を示し, 統計学上の有意差を認めた ($p < 0.05$, 表2).

2. 3 骨格筋エネルギー代謝

1) 骨格筋PCr濃度と筋pH (安静および運動中)

表2 Mean power output before and after creatine (Cr) supplementation and placebo treatment. [Watt]

Subject No.	Placebo		Creatine	
	Before	After	Before	After
1	11.3	11.6	10.2	10.4
2	6.9	6.9	5.2	5.7
3	11.3	10.4	10.5	12.7
4	6.8	7.5	14.4	17.1
5	7.3	7.3	6.3	6.8
6	12.0	11.2	6.5	8.7
Mean	9.3	9.2	8.9	10.2*
SE	1.0	0.9	1.4	1.7
Δ%	-0.3%		+15.3%	

Values are given before and after Cr supplementation or placebo treatment for 14 days (6 × 5g/day). Exercise protocol of mean power measurement used in this study was a dynamic grip exercise, average work output of 10-seconds maximal effort for 40% of MVC.

*p<0.05, significant difference between before and after Cr supplementation.

骨格筋クレアチンリン酸 (PCr) の相対濃度である, PCr / β-ATP 比の安静値は, プラセボ群では投与前後で変化を示さなかった (図1). 一方, クレアチン群では, 投与後に平均 11.9 ±

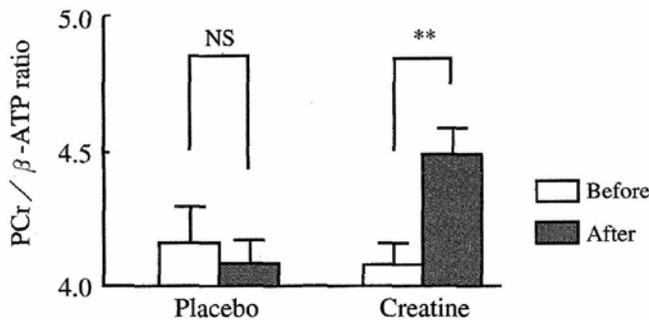


図1 Resting phosphocreatine (PCr) / β-ATP ratio of forearm muscles measured by magnetic resonance spectroscopy before (□) and after (■) placebo (Placebo, n=6) and creatine supplementation (Creatine, n=6) for 14 days. Values are means ± SE.

**P<0.01, significant difference before and after creatine supplementation.

NS, no significant difference before and after placebo treatment.

2.8%の有意な増加を示し, 2週間のクレアチン投与により骨格筋PCr濃度が増加したことを³¹P-MRS測定により確認した (p<0.01, 図1).

10秒間最大努力での動的グリッパ運動時の筋PCr濃度は, プラセボ群では, 投与による有意な変化を示さなかった (図2). 一方, 安静時の筋

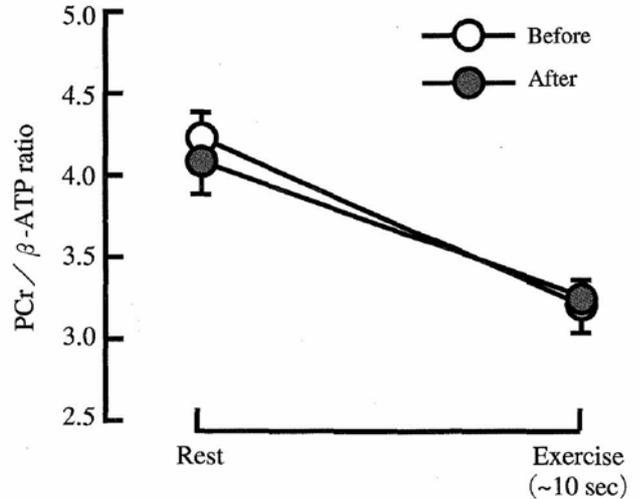


図2 Change in forearm muscle phosphocreatine (PCr) / β-ATP ratio during dynamic handgrip exercise with 10-s maximal effort measured by magnetic resonance spectroscopy before (○) and after (●) placebo treatment for 14 days.

Values are means ± SE.

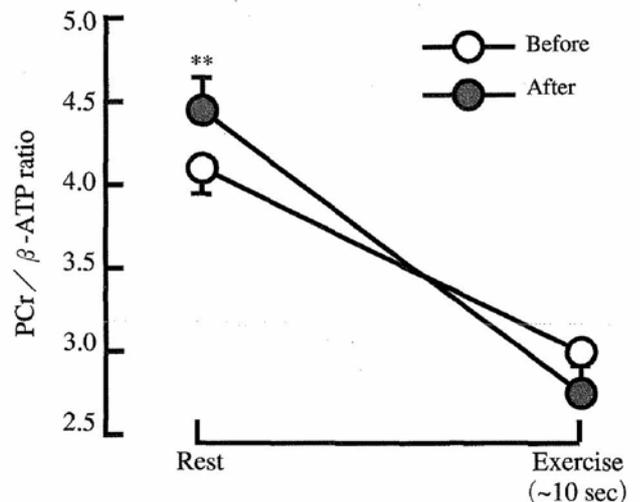


図3 Change in forearm muscle phosphocreatine (PCr) / β-ATP ratio during dynamic handgrip exercise with 10-s maximal effort measured by magnetic resonance spectroscopy before (○) and after (●) creatine supplementation for 14 days.

Values are means ± SE.

**P<0.01, significant difference before and after creatine supplementation.

PCr濃度が増加したクレアチン群は, 運動10秒間のPCr濃度が, 投与前に比較し投与後にやや低い傾向を示した (図3). この結果は, クレアチン投与後では, 運動中に筋PCrがより消費された可能性を示している.

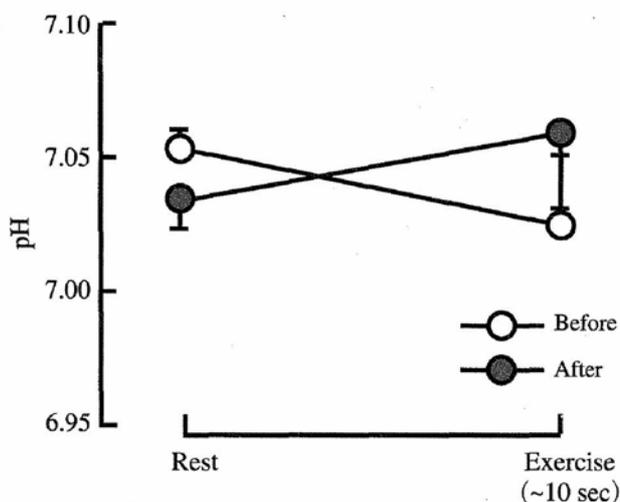


図4 Change in forearm muscle pH during dynamic handgrip exercise with 10-s maximal effort measured by magnetic resonance spectroscopy before (○) and after (●) placebo treatment for 14 days. Values are means ± SE.

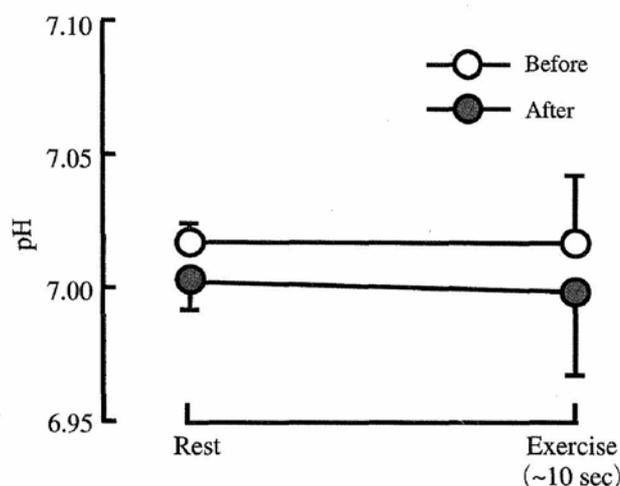


図5 Change in forearm muscle pH during dynamic handgrip exercise with 10-s maximal effort measured by magnetic resonance spectroscopy before (○) and after (●) creatine supplementation for 14 days. Values are means ± SE.

安静時骨格筋pHは、プラセボ群、クレアチン群ともに、投与前後において有意な変化を示さなかった(図4, 5)。また、運動中の筋pHも、投与前後の平均値の変動幅が両群ともに小さく、有意差は認められなかった(図4, 5)。

2) 骨格筋oxy (Hb+Mb) の脱酸素化率

NIRSを用いて測定した、安静状態での動脈血流遮断時の筋内oxy (Hb+Mb) の脱酸素化率に対する、運動中の脱酸素化率の比は、プラセ

ボ群では投与前 15.3 ± 4.4 、投与後 17.8 ± 5.5 であった。また、クレアチン群では、同様に 26.5 ± 7.4 および 25.3 ± 4.6 であり、両群とも投与による有意な変化は認めなかった。

3. 考 察

3. 1 身体性状

身長、体重、Body Mass Index、および前腕周径は、2週間のクレアチン投与によって変化しなかった(表1)。先行研究には、クレアチン投与後に体重増加を認めている報告^{3, 4, 14)}があり、体重増加の原因として、体水分が増加している可能性、体タンパクの合成が亢進している可能性をあげている。本実験は、体重増加を認めた先行研究と比較した場合、1日当たりのクレアチン投与量が多く投与期間が長い傾向にあるにもかかわらず、体重は変化を示さなかった。

3. 2 クレアチンの投与方法と安静時筋PCr濃度

ヒトにおいては、クレアチンは、グリシン、アルギニン、メチオニンの3種のアミノ酸から体内で生合成される内因性のものと、食事摂取に由来する外因性のものがあることが知られている。外因性クレアチンであるクレアチン摂取量の増減により内因性の生合成は調節され、体内各臓器におけるクレアチン濃度は一定に保持されている¹⁹⁾。食品では肉類、魚類に豊富に含まれており、本実験の1回投与量である5gは、生肉約1.1kgに相当する。通常、食事からのクレアチン摂取は1日1g程度といわれていることから、本実験での1日投与量30gは、食事由来の摂取量を大きく上回り、血中クレアチン濃度が高まったものと考えられる¹¹⁾。このため、クレアチン輸送担体による、血液から筋細胞内へのクレアチンの取り込みが増加し、筋細胞内で遊離クレアチンとPCrが平衡状態を保った結果、安静時筋PCr濃度が増加したものと考えられる。なお、本研究

で得られた平均11.9%の安静時筋PCr濃度の増加(図1)は、筋生検法を用いた先行研究^{2, 11, 12)}および³¹P-MRSを用いた先行研究^{4, 16)}の結果と近似した値であった。

3. 3 高強度運動パフォーマンスおよび運動中の筋エネルギー代謝

本研究では、短時間で疲労困憊に至る、局所運動の高パワーパフォーマンスを評価した。その結果、10秒間最大努力での平均パワー値は、クレアチン投与後、有意に増加した(表2)。一方、先行研究では、全身運動の高パワーパフォーマンスについて検討した報告^{1, 2, 3)}が多く、クレアチン投与の結果、30秒間最大努力での自転車運動パフォーマンスの向上を認めている。本研究の結果は、彼らの報告と基本的には一致しているが、運動時間が短く、局所運動を用いたという負荷条件が異なっている。運動の直接的エネルギー源であるATPを供給するATP産生系のうち、PCr系は、ATPの産生速度が速いことから、特に運動初期に動員されるといわれている⁵⁾。また、同様の理由から、運動強度が高いほどPCr系は動員される可能性が高いと考えられる。このため、運動強度が高い本研究の負荷は、運動中のATP産生に占めるPCr系の貢献度が高くなると考えられ、クレアチンの投与効果を評価する上で適しているものと思われる。筋PCrは、クレアチン投与後、運動中の低下が亢進する傾向を示した(図3)。この結果は、投与にともなう安静時筋PCr濃度の増加が運動中のPCr利用能を高め、その結果、PCr利用能に左右される瞬発的高強度運動のパフォーマンスを高めた可能性を示している^{5, 8)}ものと考えられる。

4. まとめ

クレアチン経口投与が一回の短時間・高強度運動のパフォーマンスを向上させるメカニズムを解明することを目的として、本研究を実施した。健

常成人男性を対象に、一日30gのCrを連続2週間経口投与し、投与前後に、パフォーマンスの測定および骨格筋エネルギー代謝の測定を行った。その結果、

1. 安静時骨格筋PCr濃度は、クレアチン投与後に平均11.9%増加した。

2. 高強度動的グリップ運動のパフォーマンスは、クレアチン投与後、被検者全員が増加し、その差は統計学上有意であった。

3. クレアチン投与後、運動中の筋PCrの低下が亢進する傾向を示した。

4. 運動中の筋pHは、クレアチン投与前後では変化を示さなかった。

5. 骨格筋oxy(Hb+Mb)の運動中の脱酸素化率は、クレアチン投与による影響を受けなかった。

以上の結果から、クレアチン経口投与は、本研究で用いた運動形態でも1回の短時間・高強度運動のパフォーマンスを向上させることが確認された。また、向上させるメカニズムの一因は、運動中の筋PCrの低下の亢進にある可能性が示された。

謝 辞

稿を終えるにあたり、本研究に助成いただいた石本記念デサントスポーツ科学振興財団に感謝致します。また、実験実施時に多大なご協力をいただいた東京医科大学衛生学公衆衛生学勝村俊仁主任教授、下光輝一主任教授、教室員ならびに被検者各位に深謝致します。さらに、クレアチンサプリメントをご提供いただいたExperimental and Applied Sciences社に御礼を申し上げます。

文 献

- 1) Birch, R., Noble, D., & Greenhaff, P. L. The influence of dietary creatine supplementation on performance during repeated bouts of maximal isokinetic cycling in man, *Eur. J. Appl. Physiol.*, **69**, 268-270 (1994)
- 2) Casey, A., Constantin-Teodosiu, D., Howell, S., Hultman, E., & Greenhaff, P. L. Creatine ingestion favorably affects performance and muscle metabolism during maximal exercise in humans, *Am. J. Physiol.*, **271** (34), E31-37 (1996)
- 3) Earnest, C. P., Snell, P. G., Rodriguez, R., Almada, A. L., & Mitchell, T. L. The effect of creatine monohydrate ingestion on anaerobic power indices, muscular strength and body composition, *Acta Physiol. Scand.*, **153**, 207-209 (1995)
- 4) Francaux, M., & Poormans, J. R. Effects of training and creatine supplement on muscle strength and body mass, *Eur. J. Appl. Physiol.*, **80**, 165-168 (1999)
- 5) Greenhaff, P. L. Creatine and its application as an ergogenic aid, *Int. J. Sport Nutr.*, **5**, S100-S110 (1995)
- 6) Greenhaff, P. L., Bodin, K., Soderlund, K., & Hultman, E. Effect of oral creatine supplementation on skeletal muscle phosphocreatine resynthesis, *Am. J. Physiol.*, **266**, E725-730 (1994)
- 7) Greenhaff, P. L., Bodin, K., Harris, R. C., Hultman, E., Jones, D. A., McIntyre, D. B., Soderlund, K., & Turner, D. L. The influence of oral creatine supplementation on muscle phosphocreatine resynthesis following intense contraction in man, *J. Physiol.*, **467**, E75 (1993)
- 8) Greenhaff, P. L., Casey, A., Short, A. H., Harris, R. C., Soderlund, K., & Hultman, E. Influence of oral creatine supplementation of muscle torque during repeated bouts of maximal voluntary exercise in man, *Clin. Sci.*, **84**, 565-571 (1993)
- 9) 浜岡隆文, 岩根久夫, 勝村俊仁, 下光輝一, 西尾進也, 長田卓也, 佐古隆之, 樋口博之, 山本麻子, 黒澤裕子; 運動時および回復期における筋酸素動態とエネルギー代謝の同時測定, *Therapeutic Research.*, **17** (6), 149-152 (1996)
- 10) Hamaoka, T., Iwane, H., Shimomitsu, T., Katsumura, T., Murase, N., Nishio, S., Osada, T., Kurosawa, Y., & Chance, B. Noninvasive measures of oxidative metabolism on working human muscles by near infrared spectroscopy, *J. Appl. Physiol.*, **81** (3), 1410-1417 (1996)
- 11) Harris, R. C., Soderlund, K., & Hultman, E. Elevation of creatine in resting and exercised muscle of normal subjects by creatine supplementation, *Clin. Sci.*, **83**, 367-374 (1992)
- 12) Hultman, E., Soderlund, K., Timmons, J. A., Cederblad, G., & Greenhaff, P. L. Muscle creatine loading in man, *J. Appl. Physiol.*, **81** (1), 232-237 (1996)
- 13) Snow, R. J., Mckenna, M. J., Selig, S. E., Kemp, J., Stathis, C. G., & Zhao, S. Effect of creatine supplementation on sprint exercise performance and muscle metabolism, *J. Appl. Physiol.*, **84** (5), 1667-1673 (1998)
- 14) Stone, M. H., Sanborn, K., Smith, L. L., O'Bryant, H. S., Hoke, T., Utter, A. C., Johnson, R. L., Boros, R., Hruba, J., Piece, K. C., Stone, M. E., & Garner, B. Effects of in-season (5 weeks) creatine and pyruvate supplementation on anaerobic performance and body composition in american football players, *Int. J. Sport Nutr.*, **9**, 146-165 (1999)
- 15) Taylor, D. J., Bore, P. J., Styles, P., Gadian, D. G., & Radda, G. K. Bioenergetics of intact human muscle a ³¹P nuclear magnetic resonance study, *Mol. Biol. Med.*, **1**, 77-94 (1983)
- 16) Vandenberghe, K., Goris, M., Van-Hecke, P., Van-Leemputte, M., Vangerven, L., & Hespel, P. Long-term creatine intake is beneficial to muscle performance during resistance training, *J. Appl. Physiol.*, **83** (6), 2055-2063 (1997)
- 17) Vandenberghe, K., Gillis, N., Van-Leemputte, M., Van-Hecke, P., Vanstapel, F., & Hespel, P. Caffeine counteracts the ergogenic action of muscle creatine loading, *J. Appl. Physiol.*, **80** (2), 452-457 (1996)
- 18) Vandeborne, K., McCully, K., Kakihira, H.,

Prammer, M., Bolinger, L., Detre, J. A., Meirleir, K. D., Walter, G., Chance, B., & Leigh, J. S. Metabolic heterogeneity in human calf muscle during maximal exercise, *Proc. Natl. Acad. Sci.*,

88, 5714-5718 (1991)

- 19) Walker, J. B. Creatine ; Biosynthesis, regulation and function, *Adv. Enzymol. Relat. Areas. Mol. Med.*, 50, 177-242 (1979)