

運動による糖代謝活性化の分子機構に基づいた 新しい運動プログラムの開発

京都大学大学院 林 達也
(共同研究者) 同 中 野 雅 子
同 米 光 新

Development of a New Exercise Program

Based on the Molecular Mechanism of Exercise-Stimulated Glucose Metabolism

by

Tatsuya Hayashi,
Masako Nakano, Shin Yonemitsu,
*Department of Medicine
and Clinical Science, Kyoto University
Graduate School of Medicine*

ABSTRACT

Recent studies have shown that the 5'AMP-activated protein kinase (AMPK) is an important signaling intermediary leading to exercise-induced activation of muscle glucose utilization. We determined the effects of exercise on isoform-specific AMPK activity ($\alpha 1$ and $\alpha 2$) in human skeletal muscle. Needle biopsies of vastus lateralis muscle were obtained from seven healthy subjects at rest, after 20 and 60 min of cycle ergometer exercise at 70 % of $\dot{V}O_{2max}$, and 30 min following the 60 min exercise bout. In comparison to the resting state, AMPK $\alpha 2$ activity significantly increased at 20 and 60 min of exercise, and remained at a higher level with 30 min of recovery. In contrast, AMPK $\alpha 1$ activities were at basal levels at 20, 60 min of exercise and 30 min of recovery. The same subjects exercised for 20 min at 50 % of $\dot{V}O_{2max}$. Exercise at this

intensity did not change $\alpha 2$ activity, and similar to exercise at 70 % of $\dot{V}O_{2max}$, there was no significant change in all activity. These results suggest that the $\alpha 2$ -containing AMPK complex, rather than $\alpha 1$, may be involved in the metabolic responses to exercise in human skeletal muscle, and that the exercise intensity more than 50 % $\dot{V}O_{2max}$ may be required to activate AMPK $\alpha 2$. Studies should be performed to develop an exercise program that efficiently activates AMPK $\alpha 2$ -and thereby results in improved glucose metabolism.

要 旨

近年, 5'AMP-activated protein kinase (AMPK) が運動による骨格筋の糖代謝活性化にかかわるシグナル伝達分子であることが示唆されている。本研究では, 運動がヒト骨格筋の AMPK 活性に与える影響を AMPK のアイソフォーム別 ($\alpha 1 \cdot \alpha 2$) に検討した。7名の健常人に対して 70% $\dot{V}O_{2max}$ の強度で 60 分間の自転車運動を行い, 安静時, 運動開始 20 分後, 60 分後, 運動終了 30 分安静後に外側広筋の針生検を行った。安静時に比して運動開始 20 分後と 60 分後で AMPK $\alpha 2$ 活性が顕著に亢進するとともに, 運動終了 30 分後も高値を維持した。AMPK $\alpha 1$ 活性は安静時と変化がなかった。同じ被験者において 50% $\dot{V}O_{2max}$ の強度で 20 分間運動を行ったが AMPK $\alpha 2$, $\alpha 1$ ともに活性の変化を認めなかった。以上より, AMPK $\alpha 2$ がヒト骨格筋の運動時の糖代謝促進に関与すること, そして, AMPK $\alpha 2$ を有効に活性化するためには 50 % $\dot{V}O_{2max}$ を超える運動強度が必要であることが示唆された。今後, 糖代謝改善のための運動処方として効率よく AMPK $\alpha 2$ を活性化させる運動方法を明らかにすることが重要と考えられた。

緒 言

運動は糖代謝を活性化させる強力な生理的刺激であり, 糖尿病患者の血糖コントロールを改善するのみならず, 健常者において糖尿病の発病を抑

制する。これらの効果の発現には運動時に収縮した筋 (運動筋) が重要な役割を担っており, 運動筋では細胞外液中のブドウ糖を細胞内に取り込む「糖輸送」(glucose transport) が促進される¹⁾。骨格筋の糖輸送には 2 つの異なったメカニズムが存在し, 運動はその両者をともに活性化する (図 1)。一つは筋収縮自体によって惹起される糖輸送で, この作用はインスリンの存在を必要としないためインスリン非依存性糖輸送と呼ばれる。さらに運動筋ではインスリン感受性が亢進してインスリン依存性糖輸送が活性化される。細胞への糖取り込みはキャリア蛋白である糖輸送担体 (GLUT) を介して行われ, 骨格筋に存在する GLUT はその大半が GLUT4 である。GLUT4 は, 刺激を受けない状態では細胞内のミクロソーム分画に GLUT4 小胞として存在する。そして, インスリンや筋収縮に反応して細胞膜あるいは T 管上にトランスロケーションすることで, 細胞外液中のブドウ糖が細胞内に流入する (図 2)。

近年, 5'AMP-activated protein kinase (AMPK) が運動によるインスリン非依存性糖輸送を制御するシグナル伝達分子として注目されている²⁾ (AMPK 説: 図 2)。AMPK は運動に反応して活性化されるセリン・スレオニンキナーゼで, $\alpha \cdot \beta \cdot \gamma$ サブユニットからなり, 酵素活性が α サブユニットに存在する³⁾。骨格筋では $\alpha 1$ と $\alpha 2$ の 2 種類のアイソフォームが存在するが, $\alpha 1$ は全身の組織に広く存在するアイソフォームで, $\alpha 2$ は

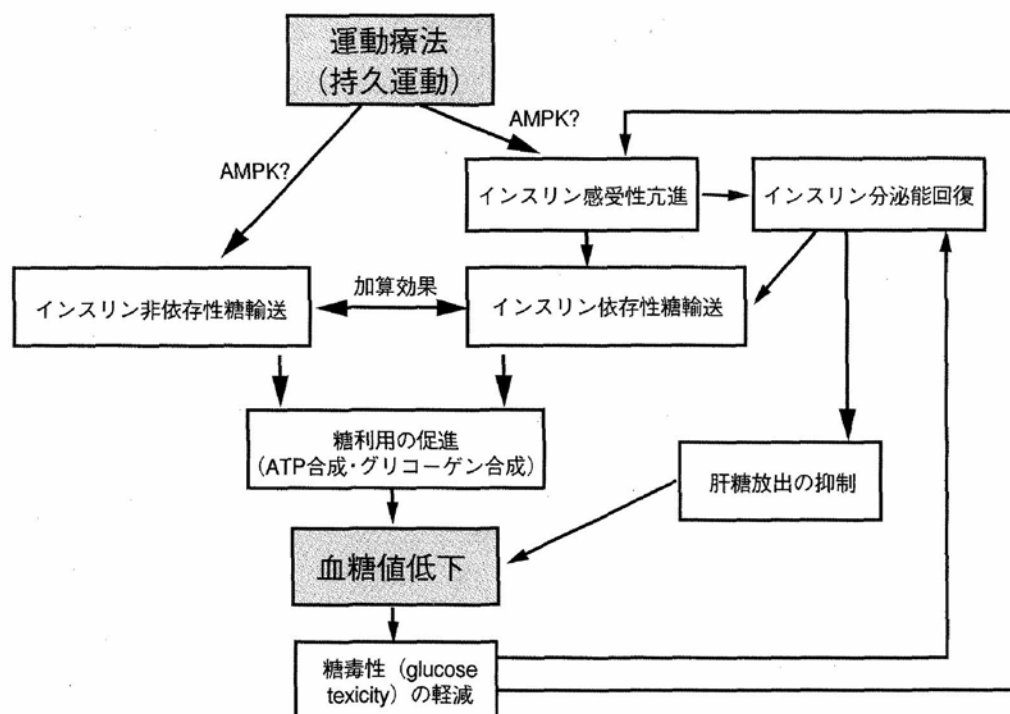


図1 運動による骨格筋糖代謝の活性化と血糖コントロールの改善

運動筋においてはインスリン非依存性糖輸送が促進されるとともに、インスリン感受性が亢進してインスリン依存性糖輸送が促進される。インスリン非依存性糖輸送と依存性糖輸送とは相加的に作用する。血糖値が低下すると糖毒性 (glucose toxicity) が軽減され、各組織のインスリン抵抗性が改善するとともに β 細胞のインスリン分泌能が回復する。また、インスリン抵抗性の改善自体が β 細胞疲弊軽減の意義を有する。近年、運動による糖輸送促進に5'AMP-activated protein kinase (AMPK) が関与する可能性が示唆されている。

骨格筋、心筋、肝臓に特異的に存在する³⁾。AMPKはAMP:ATP比の上昇やクレアチン:クレアチニン酸比の上昇に相関して酵素活性が亢進することから⁴⁾、運動筋のエネルギー低下を感知して、エネルギー基質であるブドウ糖を供給する反応(=糖輸送)を惹起する役割が想定されている。一方、運動がインスリン感受性を亢進させるメカニズムの一つに、運動トレーニングによって骨格筋GLUT4が増加するとともにインスリンに反応してトランスロケーションするGLUT4が増加することが知られている^{5), 6)}。最近、AICARをラットに5日間皮下投与すると骨格筋GLUT4が増加することが報告され⁷⁾、AMPKはGLUT4発現亢進を介したインスリン感受性の亢進にも関与することが示唆される(図2)。以上のことから、AMPKを活性化させる運動を行うことで、効率的に糖代謝の改善が得られる可能性

が示唆される。しかしながら、これまでの研究はすべて動物の骨格筋を用いて行われており、ヒトの運動筋においてAMPKがどのように活性化されるかは不明である。

本研究では、糖代謝改善の運動として従来から推奨されてきた中等強度(50-70% $\dot{V}O_{2max}$)の持久運動によって運動筋のAMPK活性が実際に亢進するかを検討するとともに、AMPK活性の観点から新しい運動処方の方方向性を模索した。

1. 実験方法

1.1 対象

7名の健常人ボランティア(男性4名女性3名)に研究の趣旨を説明し、文書によるインフォームドコンセントを得た。被験者は問診と診察によって心血管系疾患、呼吸器疾患、代謝疾患を除外した。被験者のプロフィールは、年齢 25.0 ± 1.0 歳、

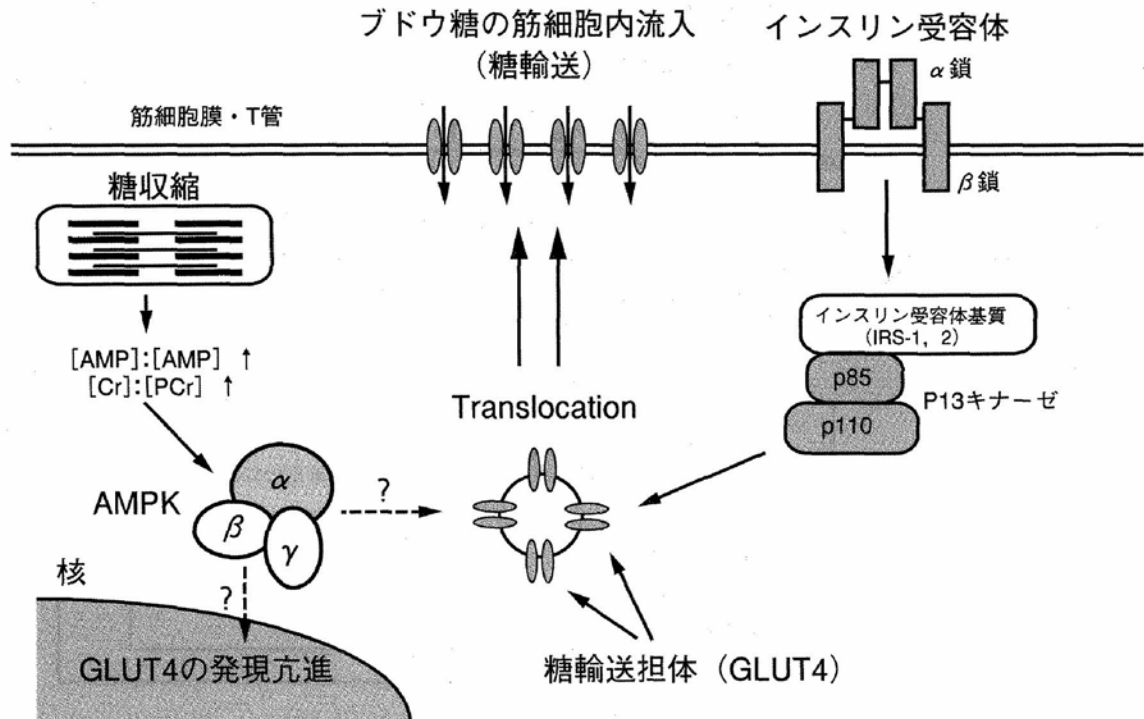


図2 運動筋における糖輸送の促進機構とAMPKの役割

運動筋では糖輸送担体 (GLUT4) が細胞表面 (筋細胞膜やT管) にトランスロケーションすることで細胞内に多量のブドウ糖が取り込まれる。運動筋ではインスリン非依存性に GLUT4 トランスロケーションが生じるとともに、インスリン感受性亢進によるインスリン依存性 GLUT4 トランスロケーションが促進される。インスリンのシグナル伝達経路にはインスリン受容体基質やPI3 キナーゼの関与が知られている。近年、運動による GLUT4 トランスロケーションや GLUT4 発現亢進に AMPK が関与する可能性が示唆されている。

体重 $70.0 \pm 2.9\text{kg}$ 、身長 $172.0 \pm 3.0\text{cm}$ 、Body Mass Index $23.6 \pm 0.5\text{kg/m}^2$ 、 $\dot{V}\text{O}_{2\text{max}}$ $43.0 \pm 5.0\text{ ml/kg/min}$ であった (いずれも平均値 $\pm$ 標準誤差)。

運動負荷試験と安静時筋生検：筋生検は清潔操作、局所麻酔下に経皮針を用いて施行し、得られた筋組織は脂肪と結合組織を取り除き液体窒素中に保存した。また、自転車エルゴメータによる漸増運動負荷試験を行い被験者の最大酸素摂取量 ($\dot{V}\text{O}_{2\text{max}}$) を測定し、 $50\% \dot{V}\text{O}_{2\text{max}}$ 、 $70\% \dot{V}\text{O}_{2\text{max}}$ に相当する運動負荷量を決定した。被験者は実験の前々日から規定の食事 (30kcal/kg/day 、炭水化物 45% ・タンパク質 15% ・脂質 40% 、水の摂取は自由) を摂取し、実験以外での運動を禁止した。

1. 2 運動プロトコール

- (1) 安静時筋生検の翌日以降、6-9時間の絶食後、自転車エルゴメーターにて $70\% \dot{V}\text{O}_{2\text{max}}$ の強度で60分間運動を行った。運動終了後被験者はベッド上に30分間安静臥床した。筋生検は運動開始後20分と終了時、安静30分時に行った。採血は前腕静脈から運動開始時とそれぞれの筋生検の1分前に行い、血糖値と血漿乳酸を測定した。
- (2) プロトコール (1) 施行後3日以内に、自転車エルゴメーターにて $50\% \dot{V}\text{O}_{2\text{max}}$ の強度で20分間運動を行った。採血は前腕静脈から運動終了時に行った。

1. 3 AMPK 活性測定⁸⁾

筋サンプルを可溶化緩衝液 (20mM Tris-HCl ($\text{pH } 7.4$), 1% Triton X-100, 50mM NaCl, 250mM sucrose, 50mM NaF, 5mM sodium pyrophosphate,

2mM dithiothreitol, 4mg/ℓ leupeptin, 50mg/ℓ trypsin inhibitor, 0.1mM benzamidine, 0.5mM PMSF, 4℃) 中でホモゲナイズし, 遠心操作によって不溶分画を除去した. 上精 (200μg蛋白) を抗 AMPK α1 あるいは α2 特異的抗体と免疫沈降ビーズ (Protein A/G agarose beads, Pierce) を用いて免疫沈降した後, 沈降物を可溶化緩衝液と洗浄緩衝液 (240mM Hepes, 480mM NaCl) にて洗浄した. 抗体はそれぞれ α1 部分配列 DFYLATSPDPSFLDDHHLTR (341-360), α2 部分配列 SAAGLHRPRSSVDSS (491-505) の合成ペプチドに対して作製した. リン酸化反応はビーズに 40 μℓ の反応緩衝液 (40mM Hepes (pH 7.0), 0.2mM SAMS peptide (AMPK の合成基質), 0.2mM AMP, 80mM NaCl, 0.8mM dithiothreitol, 5mM MgCl₂, 0.2mM ATP (2 μCi [γ -³²P] ATP)) を添加し 30℃ にて行った. 20 分後反応液 20 μℓ を Whatman P81 フィルターペーパーに吸着させ 1% リン酸に浸して反応を停止し洗浄した後, 液体シンチレーションカウンターにて放射活性を測定した. AMPK 活性は, SAMS ペプチドと反応したリン (pmol/min/mg 上精蛋白) で表した.

グリコーゲン, ATP, クレアチンリン酸の測定: 筋サンプルは 1 M HClO₄ 中で -10℃ にてホモゲナイズした. グリコーゲン測定にはホモゲネートを 2 M HCl にて 100℃ にて 2 時間インキュベートした後 2 M NaOH にて中和し, glucose HK reagent (Sigma) にてヘキソキナーゼ法にて測定した. 残りのホモゲネートを遠心して不溶分画を除去した後, KHCO₃ にて中和し, フルオロメトリ法にて ATP とクレアチンリン酸を測定した 9).

1. 4 統計解析

計測値は平均値±標準誤差で記載した. AMPK 活性の経時変化の検定は one-way repeated-measures ANOVA を用い, 有意差の検定には

Student-Newman-Keuls テストを用いた.

2. 実験結果

2. 1 運動の AMPK α2 活性に与える影響

AMPK α2 活性は 70% $\dot{V}O_{2max}$ の運動強度の運動によって, 運動開始 20 分後には約 2 倍, 60 分後には約 2.5 倍に増加した (図 3 A). 運動終了 30 分後も前値の約 2 倍と高値を維持し続けたが, 統計的有意差は認めなかった. 50% $\dot{V}O_{2max}$, 20 分間の運動では AMPK α2 活性の増加を認めなかった (図 3 B).

運動の AMPK α1 活性に与える影響: AMPK α2 活性と対照的に, 70% $\dot{V}O_{2max}$ の運動を 20 分間行っても AMPK α1 活性には変化を認めなかった. 平均値では 19% の低下傾向を認めたが統計的に有意ではなかった (図 4 A). また, 運動開

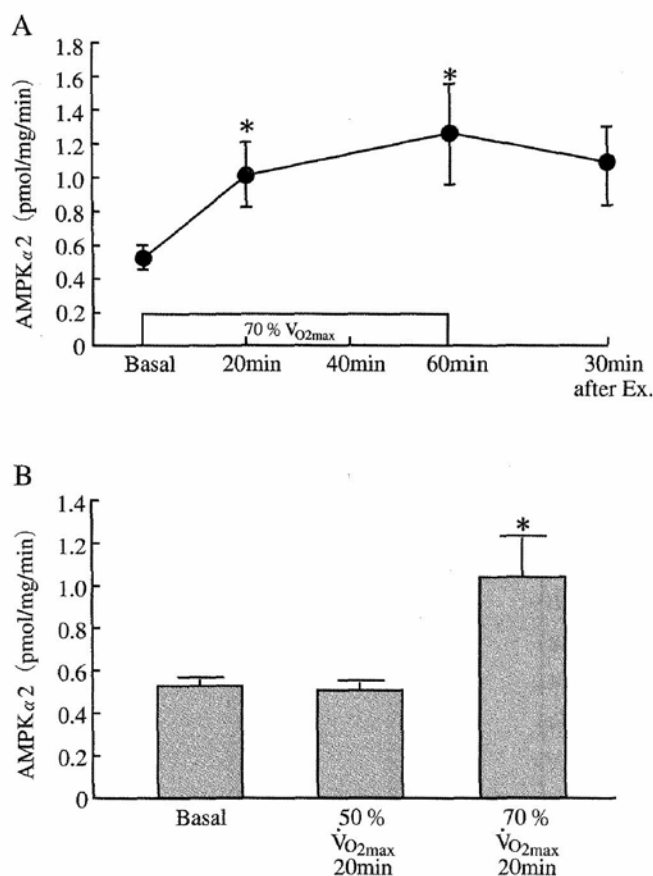


図 3 運動による骨格筋 AMPK α2 活性の変化 (A) 70% $\dot{V}O_{2max}$ 60 分間の自転車運動に伴う AMPK α2 活性の経時変化 (B) 運動強度 (50% または 70% $\dot{V}O_{2max}$) と AMPK α2 活性の関係. 平均値±標準誤差, n=7, *p<0.05.

始60分後、運動終了30分後においても変化を認めなかった。50 % $\dot{V}O_{2max}$ 、20分間の運動もAMPK $\alpha 1$ 活性に変化を与えなかった (図4 B)。

運動筋のグリコーゲン・クレアチンリン酸・ATP濃度の変化：70 % $\dot{V}O_{2max}$ 、20分間の運動によって運動筋のグリコーゲン含有量は35 %減少した (図5 A)。60分の運動終了時グリコーゲンはさらに前値の50 %まで減少していたが、運動終了30分後にはそれ以上の減少は認めなかった (図5 A)。50 % $\dot{V}O_{2max}$ 20分間の運動ではグリコーゲン含有量に変化はなかった (図5 B)。クレアチンリン酸は70 % $\dot{V}O_{2max}$ 20分間の運動で前値の30 %まで減少し60分後も低下の傾向を示したが、運動終了30分後には前値まで回復した (図6 A)。50 % $\dot{V}O_{2max}$ 20分間の運動ではクレアチンリン酸の変化を認めなかった (図6 B)。運

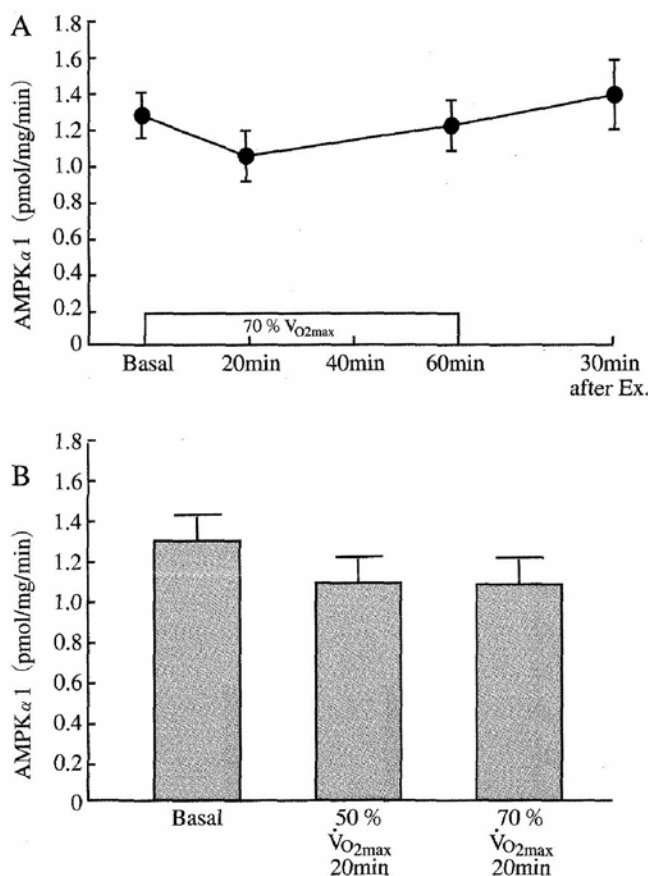


図4 運動による骨格筋AMPK $\alpha 1$ 活性の変化 (A) 70 % $\dot{V}O_{2max}$ 60分間の自転車運動に伴うAMPK $\alpha 1$ 活性の経時変化 (B) 運動強度 (50 %または70 % $\dot{V}O_{2max}$) とAMPK $\alpha 1$ 活性の関係。平均値±標準誤差, n=7。

動筋のATP濃度については、運動強度、運動時間にかかわらず有意の変化を認めなかった (図6 C, D)。

血糖値と血漿乳酸濃度の変化：運動中の血糖値は70 % $\dot{V}O_{2max}$ 20分では変化を認めなかったが、60分では有意の低下を認め運動終了30分においても低値を示した。50 % $\dot{V}O_{2max}$ 20分では変化を認めなかった。血漿乳酸濃度は70 % $\dot{V}O_{2max}$ 20分、60分、50 % $\dot{V}O_{2max}$ 20分のいずれにおいても有意の上昇を認めた (表1)。

3. 考 察

糖尿病患者の運動療法としておよそ60 % $\dot{V}O_{2max}$ (50-70 % $\dot{V}O_{2max}$) の持久運動を1日2回15-30分間行うことが推奨されている^{10), 11)}。このレベルの運動ではエピネフリンやグルカゴンなどイ

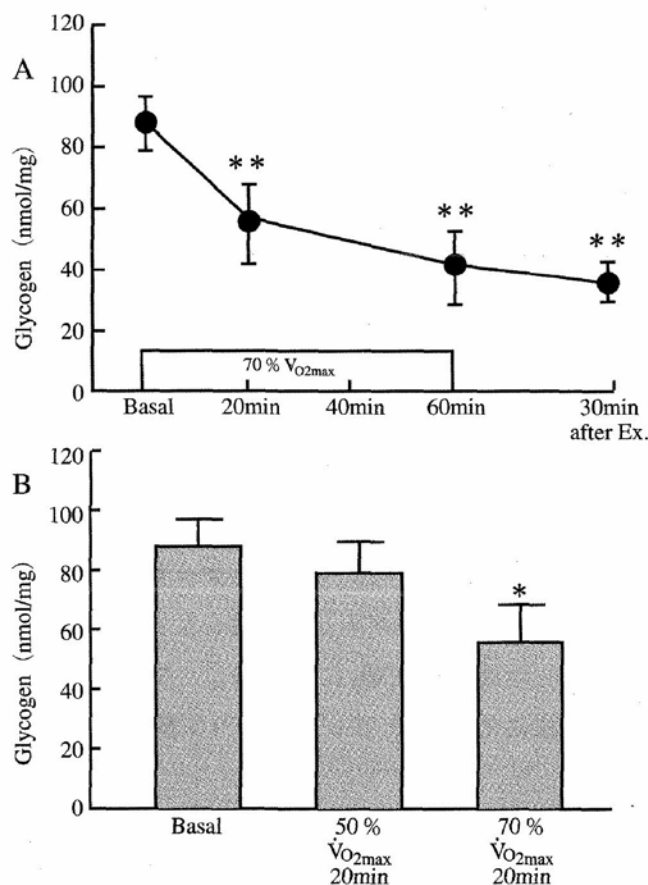


図5 運動筋のグリコーゲン含有量の変化 (A) 70 % $\dot{V}O_{2max}$ 60分間の運動に伴うグリコーゲン含有量の経時変化 (B) 運動強度 (50 %または70 % $\dot{V}O_{2max}$) とグリコーゲン含有量との関係。平均値±標準誤差, n=7, *p<0.05, **p<0.01。

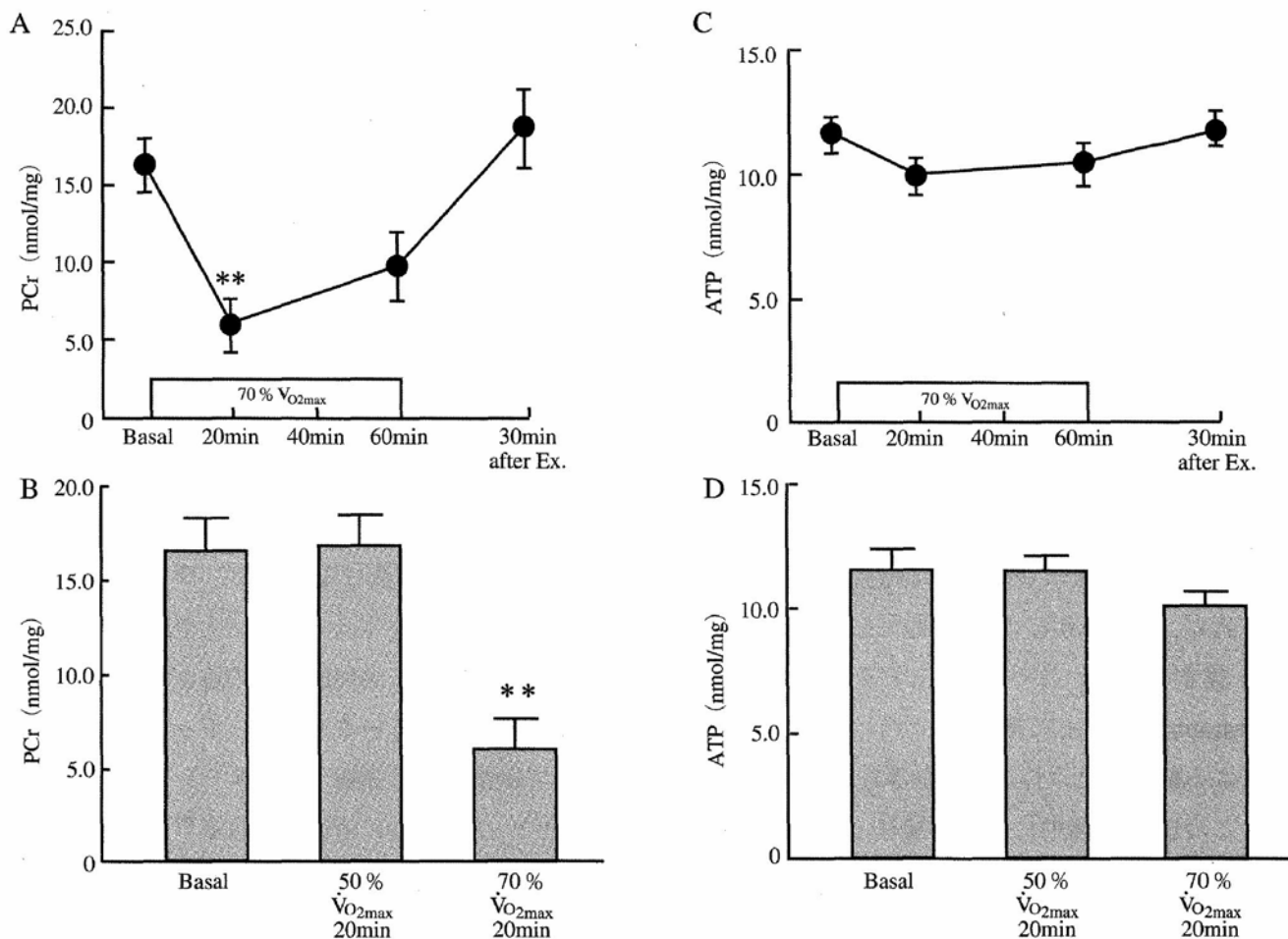


図6 運動筋のクレアチンリン酸とATP含有量の変化

(A) 70% $\dot{V}O_{2max}$ 60分間の運動に伴うクレアチンリン酸の経時変化 (B) 運動強度 (50%または70% $\dot{V}O_{2max}$) とクレアチンリン酸との関係 (C) 70% $\dot{V}O_{2max}$ 60分間の運動に伴うATP含有量の経時変化 (D) 運動強度 (50%または70% $\dot{V}O_{2max}$) とATP含有量との関係. 平均値±標準誤差, n=7, **p<0.01.

表1 運動時の血糖値と血漿乳酸値

	Glucose (mmol/ℓ)	Lactate (mmol/ℓ)
Basal	4.6 ± 0.1	0.78 ± 0.06
70% $\dot{V}O_{2max}$, 20min	4.6 ± 0.2	3.57 ± 0.24*
70% $\dot{V}O_{2max}$, 60min	4.0 ± 0.3*	2.53 ± 0.26*
70% $\dot{V}O_{2max}$, 30min after	4.0 ± 0.2*	1.18 ± 0.09
50% $\dot{V}O_{2max}$, 20min	4.7 ± 0.1	1.52 ± 0.07*

平均値±標準誤差, n=7, *p<0.05, **p<0.01

ンスリン拮抗ホルモンの増加も軽度で、糖とともに脂質が効率よく代謝される。また組織内のアシドーシスが進行せず、自覚的にもきつい運動ではないので長時間の運動が可能である。しかし、持久運動プログラムによる糖代謝の改善は十分な実証的根拠を持つものではない。米国糖尿病学会の糖尿病診療指針 (Clinical Practice Recommendations)

では、これまでに行われた研究にランダム化や対象の選び方に偏りがあったり、ライフスタイルの変化などの混乱要素を除外できていないものが多いことを指摘している¹²⁾。このことはこれまでの運動処方を否定するものではないが、運動プログラムをさらに検討することの必要性を明示したものである。

収縮時の骨格筋細胞は、カルシウムやAMP / ATP, pH, グリコーゲン量の変化、細胞壁や細胞骨格の収縮と伸張など多様な代謝的・機械的变化にさらされており、これらのいずれもがインスリン非依存性糖輸送やインスリン感受性を制御するシグナル伝達に関与する可能性がある¹⁾。しかしながら、運動強度が高く運動時間が長いほど運

動筋への糖輸送が亢進すること¹³⁾や運動筋のエネルギー状態の低下(ATP, クレアチンリン酸, グリコーゲンの減少)に応じて糖輸送活性が亢進すること^{14), 15)}から, 筋細胞のエネルギー低下を感知して糖取り込みを活性化させる「エネルギーセンサー分子」の発見が待たれていた。1998年, Hayashiらは, このエネルギーセンサーの役割をAMPKが行っているとの「AMPK説」を提唱した¹⁶⁾。Hayashiらはラット単離骨格筋にAMPK活性化剤である5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleoside (以下AICAR)作用させるとインスリン非依存性糖取り込みが亢進することを認めた。次に, AICARによる糖取り込みの化学的性質を検討したところ, PI3キナーゼ阻害剤wortmanninによって抑制されず, かつインスリンによる糖取り込み作用との加算効果が認められた。この性質は運動による糖輸送と同一であり, AMPKが運動による糖輸送活性化を制御することを裏付けるものとなった。さらに, 様々なATP減少負荷(低酸素, 酸化的リン酸化の薬理的阻害, 高浸透圧による細胞ストレスなど)によって筋細胞のエネルギーを低下させても, 運動時と同様にAMPK活性とともに糖取り込み活性が亢進することを明らかにした⁸⁾。その後, AICARによってGLUT4トランスロケーションが誘導されること¹⁷⁾やAICARの慢性投与によって骨格筋GLUT4が増加すること⁷⁾が報告され, AMPKが運動による糖代謝活性化や耐糖能改善に重要な役割を持っている可能性が示唆されるようになった。

今回の実験において70% $\dot{V}O_{2max}$ の運動はAMPK $\alpha 2$ を顕著に活性化した。70% $\dot{V}O_{2max}$ の運動強度は, ヒト骨格筋においてGLUT4トランスロケーションを惹起し糖輸送を亢進させることが報告されている^{18), 19), 20)}。また, ラットの運動実験においてもAMPK $\alpha 2$ 活性と運動筋の糖輸送活性には顕著な相関が認められている²¹⁾。今

回, AMPK $\alpha 2$ は50% $\dot{V}O_{2max}$ 20分で活性化を受けなかったが, グリコーゲン濃度, クレアチンリン酸に減少を認めず, 骨格筋のエネルギー低下を示唆する所見はなかった。Katzらは50% $\dot{V}O_{2max}$ の強度でも骨格筋糖取り込みが亢進することを報告したが²²⁾, 彼らの被験者においては骨格筋のクレアチンリン酸やATP:ADP比の低下を認めており, エネルギー状態の低下が存在した。したがって, Katzらの被験者ではAMPK $\alpha 2$ 活性が亢進していた可能性が高いものと思われる。

今回の検討では, AMPKは $\alpha 2$ のみが活性化され $\alpha 1$ は活性化を受けなかった。ラットの骨格筋においてもトレッドミル運動²¹⁾や座骨神経刺激²³⁾による検討で, AMPK $\alpha 2$ のみが活性化されることが報告されている。一方, ラット骨格筋を単離して緩衝液中で強縮(テタニー)を生じさせると $\alpha 1$ と $\alpha 2$ がともに活性化される⁸⁾。この実験では強縮によってクレアチンリン酸やグリコーゲンのみならずATP濃度が30%低下していることから, より高度なエネルギー減少に対しては $\alpha 2$ のみならず $\alpha 1$ が活性化される可能性が考えられる。実際, 単離骨格筋を酸化的リン酸化阻害剤や低酸素環境, 高浸透圧負荷によって高度のエネルギー欠乏状態にさらすと $\alpha 2$ のみならずAMPK $\alpha 1$ もが活性化を受け, 糖輸送が顕著に亢進する⁸⁾。AMPKの活性化においてはアロステリック修飾とAMPKキナーゼによるリン酸化との2種類の異なったメカニズムが知られているが³⁾, SaltらはAMPK $\alpha 2$ がAMPK $\alpha 1$ に比して高いAMP依存性を有することを報告している²⁴⁾。このAMP依存性の差違は $\alpha 2$ が優先的に活性化を受けるメカニズムを説明する機序の一つと考えられる。

従来の運動処方では, 至適運動強度の決定に個人の有酸素運動能力に応じた相対的運動強度(% $\dot{V}O_{2max}$)が用いられてきた^{10), 11)}。しかし, AMPKの活性化が糖代謝の改善に重要であるならば, 相対強度のみならず各個人のAMPKの活

性化閾値を越えるような運動の方法が必要であろう。また、高齢者や非鍛錬者など有酸素運動能力が低い者ではATレベルの運動が歩行程度の運動に相当することが多く、実際、歩行を日常の運動種目にしている場合が多い。このレベルの軽運動がAMPKを活性化させる運動刺激になるか、すなわちAMPKの活性化に絶対強度が必要かについても今後明らかにすべき重要な課題であろう。

4. 結 論

運動による骨格筋糖輸送の亢進とインスリン感受性の改善における役割が示唆されるAMPKが、ヒト骨格筋でどのような活性化を受けるかを健康人で検討した。70% $\dot{V}O_{2max}$ の自転車運動では安静時に比して運動20分、60分でAMPK $\alpha 2$ 活性が顕著に亢進するとともに、運動終了30分後も活性を維持した。一方、 $\alpha 1$ AMPK活性に変化はなかった。50% $\dot{V}O_{2max}$ 20分間の運動ではAMPK $\alpha 2$ 、 $\alpha 1$ ともに変化を認めなかった。以上より、AMPK $\alpha 2$ が運動による糖代謝促進に関係すること、そして、AMPK $\alpha 2$ を有効に活性化するためには少なくとも50% $\dot{V}O_{2max}$ を超える運動強度が必要であることが示唆された。今後さらにAMPKを効率的かつ安全に活性化する運動の方法を検討することが重要と考えられる。

謝 辞

本研究の遂行にあたっては米国Joslin Diabetes CenterのLaurie J. Goodyear博士、藤井宣晴博士に多大な御協力をいただきました。ここに深謝いたします。また、本研究を御指導いただいた京都大学大学院臨床病態医学講座中尾一和教授、助成をいただいた石本記念デサントスポーツ科学振興財団に深謝いたします。

文 献

- 1) Hayashi T, Wojtaszewski JF, Goodyear LJ ; Exercise regulation of glucose transport in skeletal muscle, *Am. J. Physiol.*, 273 (6 Pt 1), E1039-51 (1997)
- 2) Goodyear LJ ; AMP-activated protein kinase: a critical signaling intermediary for exercise-stimulated glucose transport?, *Exerc. Sport Sci. Rev.*, 28 (3), 113-6 (2000)
- 3) Hardie DG, Carling D ; The AMP-activated protein kinase--fuel gauge of the mammalian cell?, *Eur. J. Biochem.*, 246 (2), 259-73 (1997)
- 4) Ponticos M, Lu QL, Morgan JE, Hardie DG, Partridge TA, Carling D. ; Dual regulation of the AMP-activated protein kinase provides a novel mechanism for the control of creatine kinase in skeletal muscle, *EMBO J.*, 17 (6), 1688-99 (1998)
- 5) Reynolds TH 4th, Brozinick JT Jr, Rogers MA, Cushman SW. ; Effects of exercise training on glucose transport and cell surface GLUT-4 in isolated rat epitrochlearis muscle, *Am. J. Physiol.*, 272 (2 Pt 1), E320-5 (1997)
- 6) Etgen GJ Jr, Jensen J, Wilson CM, Hunt DG, Cushman SW, Ivy JL ; Exercise training reverses insulin resistance in muscle by enhanced recruitment of GLUT-4 to the cell surface, *Am. J. Physiol.*, 272 (5 Pt 1), E864-9 (1997)
- 7) Holmes BF, Kurth-Kraczek EJ, Winder WW. ; Chronic activation of 5'-AMP-activated protein kinase increases GLUT-4, hexokinase, and glycogen in muscle, *J. Appl. Physiol.*, 87 (5), 1990-5 (1999)
- 8) Hayashi T, Hirshman MF, Fujii N, Habinowski SA, Witters LA, Goodyear LJ ; Metabolic stress and altered glucose transport: activation of AMP-activated protein kinase as a unifying coupling mechanism, *Diabetes.*, 49 (4), 527-31 (2000)
- 9) Lowry OH, Passommeau JV ; In: A Flexible

- System of Enzymatic Analysis, *Academic Press, New York*, pp.151-156 (1972)
- 10) 日本糖尿病学会 ; In 糖尿病治療ガイド2000, 文光堂, 東京, pp30-31 (2000)
 - 11) 林 達也, 枘田 出, 吉政康直, 中尾一和 ; 運動処方箋作成のめやす : 運動強度, 持続時間, 頻度, 種類. プラクティス, 11 (6), 538-542 (1994)
 - 12) American Diabetes Association. Diabetes Mellitus and Exercise. *Diabetes Care.*, 23 (1) (suppl.1), S50-54 (2000)
 - 13) Felig P, Wahren J ; Fuel homeostasis in exercise, *N. Engl. J. Med.*, 293 (21), 1078-84 (1975)
 - 14) Walker PM, Idstrom JP, Schersten T, Bylund-Fellenius AC ; Glucose uptake in relation to metabolic state in perfused rat hind limb at rest and during exercise, *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.*, 48 (2), 163-76 (1982)
 - 15) Kawanaka K, Tabata I, Tanaka A, Higuchi M ; Effects of high-intensity intermittent swimming on glucose transport in rat epitrochlearis muscle, *J. Appl. Physiol.*, 84 (6), 1852-7 (1998)
 - 16) Hayashi T, Hirshman MF, Kurth EJ, Winder WW, Goodyear LJ ; Evidence for 5' AMP-activated protein kinase mediation of the effect of muscle contraction on glucose transport, *Diabetes.*, 47 (8), 1369-73 (1998)
 - 17) Kurth-Kraczek EJ, Hirshman MF, Goodyear LJ, Winder WW ; 5' AMP-activated protein kinase activation causes GLUT4 translocation in skeletal muscle, *Diabetes.*, 48 (8), 1667-71 (1999)
 - 18) Kristiansen S, Hargreaves M, Richter EA ; Progressive increase in glucose transport and GLUT-4 in human sarcolemmal vesicles during moderate exercise. *Am. J. Physiol.*, 272 (3 Pt 1), E385-9 (1997)
 - 19) Thorell A, Nygren J, Hirshman MF, Hayashi T, Nair KS, Horton ES, Goodyear LJ, Ljungqvist O ; Surgery-induced insulin resistance in human patients: relation to glucose transport and utilization, *Am. J. Physiol.*, 276 (4 Pt 1), E754-61 (1999)
 - 20) Kennedy JW, Hirshman MF, Gervino EV, Ocel JV, Forse RA, Hoenig SJ, Aronson D, Goodyear LJ, Horton ES ; Acute exercise induces GLUT4 translocation in skeletal muscle of normal human subjects and subjects with type 2 diabetes, *Diabetes.*, 48 (5), 1192-7 (1999)
 - 21) Hayashi T, Hirshman MF, Habinowski SA, Witters LA, Goodyear LJ ; The alpha 2 isoform of the 5'AMP -activated protein kinase (AMPK) may mediate contraction-stimulated glucose transport in skeletal muscle, *Diabetes.*, 48 (5) (suppl.1), A13 (1999)
 - 22) Katz A, Broberg S, Sahlin K, Wahren J ; Leg glucose uptake during maximal dynamic exercise in humans, *Am. J. Physiol.*, 251 (1 Pt 1), E65-70 (1986)
 - 23) Vavvas D, Apazidis A, Saha AK, Gamble J, Patel A, Kemp BE, Witters LA, Ruderman NB ; Contraction-induced changes in acetyl-CoA carboxylase and 5'-AMP-activated kinase in skeletal muscle, *J. Biol. Chem.*, 272 (20), 13255-61 (1997)
 - 24) Salt I, Celler JW, Hawley SA, Prescott A, Woods A, Carling D, Hardie DG ; AMP-activated protein kinase: greater AMP dependence, and preferential nuclear localization, of complexes containing the alpha2 isoform, *Biochem J.*, 334 (Pt 1), 177-87 (1998)