Japan Society of Exercise and Sports Physiology

日本運動生理学雑誌
第6巻第1号　1～16，1999

インスリン抵抗性と骨格筋の組織学的・生化学的特性との関連性

熊谷秋三*・桧垣靖樹**・中村友浩***・
諏訪雅貴****・勝田　茂****

Relationship between insulin resistance and skeletal muscle characterisitics

Shuzo KUMAGAI*, Yasuki HIGAKI**, Tomohiro NAKAMURA***,
Masataka SUWA**** and Shigeru KATSUTA****

Summary

Insulin resistance is a recognized characteristics of several disease states including obesity, non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM), essential hypertension and atherosclerotic cardiovascular disease. In addition, metabolic factors, including hypertension and abdominal distribution of body fat, indicating elevated risk to develop cardiovascular disease, NIDDM and stroke, are frequently seen in cluster. Several studies have demonstrated in human and animal experiments that risk factors for above mentioned diseases were also significantly associated with fast-twitch (FT) muscle fiber, especially FG(IIb) fiber. It is, however, proposed other mechanism for the development of obesity and insulin resistance. In this review, we firstly focused on the pathophysiological mechanism of insulin resistance, role of skeletal muscle characteristics on the development of obesity, and the relationship between insulin sensitivity and skeletal muscle characteristics such as biochemical and histochemical profiles, and capillary network. Seconderily, we summarized the role of skeletal muscle characteristics and capillary network on improvement of insulin sensitivity after physical training. In summary from previous studies, capillary network and/or metabolic profile of the skeletal muscle such as ratio of glycolytic- to oxidative-enzymatic activity rather than muscle fiber composition were more strongly contributed to the development of obesity and insulin resistance. There are many human and animal studies that physical training improved whole body- and skeletal muscle-insulin sensitivity, hyperinsulinemia, metabolic profiles of skeletal muscle, and capillary density. Recently, Suwa et al. (Am. J. Physiol, 271: R432 R436, 1996) developed model rat which have genetically higher levels of % FT fibers. To evaluate the effect of muscle characterization on fat accumulation

* 九州大学健康科学センター（〒816-8580　福岡県春日市春日公園6-1）
Institute of Health Science, Kyushu University, Kasuga, Fukuoka
** 佐賀医科大学地域保健科学
Department of Community Health Science, Saga Medical School, Saga
*** 大阪工業大学一般教育科
Department of General Education, Osaka Institute of Technology, Osaka
**** 筑波大学体育科学系
Institute of Health and Sports Sciences,University of Tsukuba, Tsukuba, Ibaraki

NII-Electronic Library Service

Japan Society of Exercise and Sports Physiology

and insulin resistance, many informations will be given by this model rat.

Key words: Insulin resistance, insulin sensitivity, skeletal muscle characterization, glucose transporter, physical training

Ⅰ．はじめに

近年，インスリン抵抗性症候群（insulin resistance syndrome）と呼ばれるインスリン感受性（sensitinity）の低下（インスリン抵抗性，高インスリン血症）に基ずく一連の病態が，同一個体に重複・集積することが明らかにされてきた[19,81]。すなわち，Defronzo and Ferrannini[19]によって命名されたインスリン抵抗性症候群とは，肥満，インスリン非依存性糖尿病（non-insulin-dependent diabetes mellitus；NIDDM），高血圧，冠動脈疾患の重積を認める一連の病態を意味する。

本総説では，まずインスリン抵抗性の概念とインスリン抵抗性症候群の成り立ちと病態を示す。さらに，最近インスリン抵抗性（インスリン感受性の低下）および肥満の成因としての骨格筋線維組成や筋代謝酵素活性との関連性が注目を集めていることから[6]，インスリン抵抗性およびその発現に関連の深い要因である肥満（脂肪蓄積）に及ぼす骨格筋の関与について要約する。さらに，身体トレーニングに伴う骨格筋の適応がインスリン抵抗性の改善に及ぼす影響についても解説し，インスリン抵抗性の発現および改善に及ぼす骨格筋の関与と身体トレーニング（活動）の重要性について述べる。

Ⅱ．インスリン抵抗性症候群の概念

インスリン感受性の低下（インスリン抵抗性および高インスリン血症）に基ずく一連の病態群を総称してインスリン抵抗性症候群と呼ぶ[17,75]。従来より，虚血性心疾患あるいは動脈硬化性疾患の危険因子には肥満，高血圧，耐糖能異常，高脂血症の存在はよく知られている。

一方，肥満者では高血圧，耐糖能異常，高脂血症などを合併し易く，逆に耐糖能異常者には肥満，高血圧や脂質代謝異常の合併が起こりやすいことはよく知られている。以上のような危険因子が同一個体に集積（cluster）し易いこと，またこれらの危険因子が相互に関連していることが最近注目されている[40,75]。

Reaven[75]は，インスリン抵抗性，耐糖能不耐性，高VLDL-中性脂肪（TG），低HDLコレステロール，高血圧などが同一個体に重複することを「syndrome X」として提唱し，これらの病態が重複すると虚血性心疾患の発症が飛躍的に増加することを報告した。また，Kaplan[40]は肥満指標の中でも特に体脂肪分布とその臨床的意義を強調したBjörntorp[8]やKissebha et al[45]の結果を基に，「死の四重奏（deadly qualtet）」（図1）なる概念を提唱し，心血管死を招きやすいことを指摘した。また，Fujioka et al[24]や垂井[93]は，内臓脂肪蓄積の意義を重視し，「内臓脂肪症候群」（visceral fat syndrome）を提唱し，この内臓脂肪蓄積を介して耐糖能異常，高脂血症，高血圧などが助長される可能性を指摘している。

しかしながら，syndrome Xに関してはすでに異なる概念で利用されており，異議を唱える研究者も少なくない。例えば，ヨーロッパ肥満学会やアメリカスポーツ医学会では，「metabolic syndrome」あるいは「metabolic syndrome X」と呼んでいる。また，Haffner et al.[28]による疫学的調査によると，高インスリン血症を認めた群では，肥満度や脂肪分布の影響を除去しても，有意に高血圧，高トリグリセライド（TG）血症，低HDL-c（高比重リポタンパク質コレステロール）血症，およびNIDDMの発症頻度が高率であり，高インスリン血症の存在がこれらの冠動脈危険因子の重積に先行することを明らかにした。これらの結果を基に，Haffner et al[28]はDeFronzo and Ferrannini[17]が呼称したインスリン抵抗性症候群と呼ぶのが妥当であると結論した。

Ⅲ．インスリン抵抗性の概念とその規定要因

1．インスリン抵抗性

インスリン抵抗性とは，正常のインスリン作用が主に骨格筋組織で阻害された状態を意味する。インスリンの標的組織は筋肉，肝臓，脂肪組織であるが，特に末梢組織でのグルコース利用促進は最も重要である。末梢組織で糖取り込みが減少すると血糖は上昇する。膵β細胞が疲弊する以前であれば，β細胞からのインスリン分泌は促進され，高インスリン血症をもって代償する。一方，この代償機転が維持された状態であれば，肝臓でのブドウ糖の放出は

NII-Electronic Library Service

Japan Society of Exercise and Sports Physiology

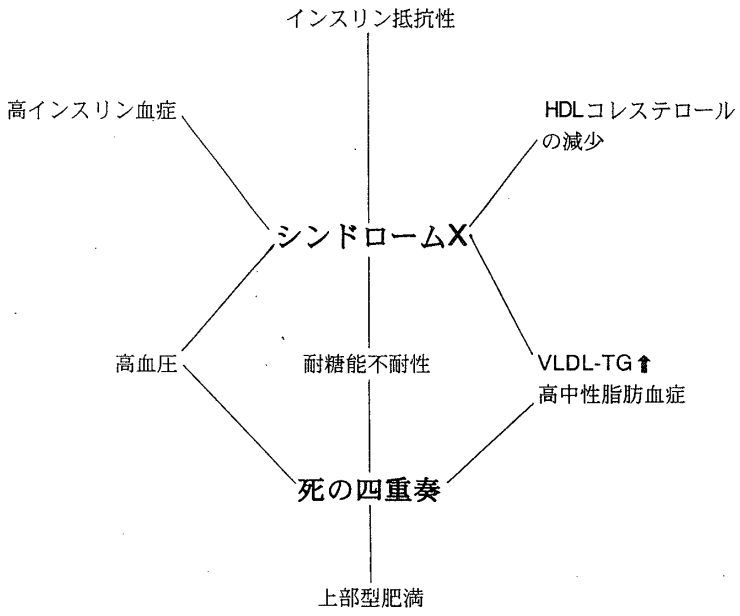

Fig. 1. Summary of the relationship between syndrome X and deadly quartet[40].

抑制され，全身の標的組織でのインスリンによる糖利用は増加し，ある程度の血糖維持ができる。したがって，インスリン代謝が正常な場合，高インスリン血症が認められることは，間接的にインスリン抵抗性があることを示唆している[40,75]。

インスリン抵抗性とは，インスリンによる糖処理能力の低下（resistance to insulin stimulated glucose uptake）を意味すると同時に，インスリンが作用する受容体側から眺めるとインスリン感受性の低下と表現できる[65]。また，ホルモン受容体を中心に考えると，図2に示したように，1）インスリンに対する感受性の低下，2）反応性（responsiveness）の低下，あるいは3）両者の低下の3つが考えられる[39]。

近年，インスリン受容体c-DNAがクローニングされて以来，インスリン抵抗性の発現機序には，受容体の減少，受容体のインスリン結合能（親和性）低下やチロシン・キナーゼ活性の低下等によるpost-receptor過程での情報伝達系障害や糖輸送タンパク質（glucose transporter；GLUT）の減少などからも論じられている[67]。これらは，いずれも肥満やNIDDMの病態と強く関連している。一方，インスリン抵抗性の発現機序には，筋組織での毛細血管密度[53]，筋線維組成[9]，筋代謝酵素活性[46]などとの関連も論じられている。さらに，インスリン抵抗性発現の主な要因としての性ホルモン，特にandrogen

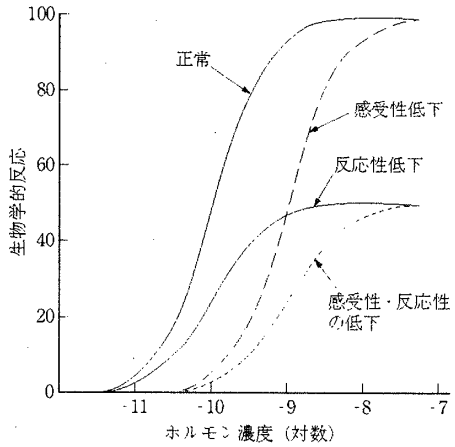

Fig. 2. Three patterns of hormone resistance[39].

の関与も提唱されている[10]。

ここでは，まずインスリン抵抗性症候群の主要な病因と考えられている肥満および脂質代謝異常の発現と骨格筋の組織化学的，生化学的特性との関連性を概説する。

(1)肥満と骨格筋線維組成

肥満を含む種々の代謝性疾患（高血圧，NIDDM，冠動脈性心疾患など）をもつ患者の大腿外側広筋に占める速筋線維の割合は，健常者の多くが約50％を占めているのに比べて約70％と高いことが指摘されている[83]。また動物実験においても，高脂肪食摂取後に，肥満易発症性の高いラットの速筋線維の割合

NII-Electronic Library Service

Japan Society of Exercise and Sports Physiology

は，肥満抵抗性の高いラットに比べ有意に高いことも報告されている[1]。Wade et al[101]は，少人数（n＝11）の非肥満者を対象として検討した。その結果，体脂肪率と外側広筋における遅筋線維の面積占有比（%ST線維）との間に有意な負の関連性があること示した。また，Lillioja et al[54]も非糖尿病で広範囲な肥満度を有する集団において，外側広筋における%ST線維と体脂肪率との有意な負の相関を報告している。さらに，Wade et al[101]は，一定強度（100watt）での運動中の呼吸商（RQ）を測定し，体脂肪率および筋線維組成との関連性についても検討した。その結果，体力因子としての最大酸素摂取量（$\dot{V}O_2max$）や体のサイズの影響を考慮した後でも，RQは体脂肪率との間に有意な正の相関を，一方%ST線維とは有意な負の相関があることを明確にし，肥満（体脂肪蓄積）の成因には筋線維組成が関与していることを示唆した。

しかしながら，Geeling et al[25]によると，100wattおよび45%$\dot{V}O_2max$の運動強度でのRQと体脂肪率との間には有意な関連性がなかった。その解釈としては，Wade et al[101]が用いた被検者には痩せた者も含まれていることや，運動負荷試験前の食事及び身体活動の影響に関する実験条件の相違であることを指摘している。さらに，Simoneau and Bouchard[87]は，広範囲な体脂肪を有する男女の外側広筋の%ST線維と体脂肪率との間に有意な関連は無いが，男性の速筋（FT）線維のうち，解糖能に優れた筋線維であるFG（IIb）線維の面積占有比（%FG線維）と体脂肪率との間に有意な正の相関があることを報告した。したがって，肥満発現の可能性については，有酸素的な酸化能の低下が主な要因と考えられる。

(2)脂質代謝と骨格筋線維組成

Tikkanen et al[94]は，特定の筋における%ST線維とHDL-cおよびアポタンパク質A1（ApoA1）との間に有意な正の相関があるのに対して，TGとの間には有意な負の相関があることを報告している。この結果より，ST（I型）線維中の高いリポタンパク質リパーゼ（LPL）活性がTG-richなリポ蛋白の異化作用を促進させ，HDL前駆物質の増加をもたらすためと推定できる。これを裏付ける証拠としては，骨格筋のLPL活性とHDL-cとの間に有意な正の相関が報告されている[103]。LPLは毛細血管の内皮表面でその作用を発現する。ST（I型）線維の酸化的代謝は，筋周囲に存在する毛細血管によって支援されており，それを通して骨格筋へ酸素と脂肪酸を供給している。通常，筋線維組成別にみた毛細血管数は，ST線維に多いことが知られている[3]。つまり，持久性トレーニング後に生じる高いLPL活性は，豊富な毛細血管床の増加が一部には貢献している可能性がある。事実，これらの成績を示したTikkanen et al[94]は，遺伝的に規定された筋線維の分布は，骨格筋内の毛細血管床でTG-richリポ蛋白の末梢におけるクリアランスを変化させることでHDL-c代謝に影響する重要な要因の一つではないかと指摘している。また，Kines and Lithell[44]は，トレーニング脚における超低比重リポタンパク質（very low density lipoprotein；VLDL）-TGの異化やHDL2-cの産生は，非トレーニング脚に比べ有意に亢進していることを報告した。図3には，Tikkanen et al[95]が提唱した血清HDL-c水準と代謝に及ぼす骨格筋線維分布の影響についてのモデルが示されている（詳細は図中の説明を参照）。

Ⅳ．インスリン感受性と骨格筋の組織化学的特性との関連

1．筋線維組成との関連

外側広筋における速筋線維の割合（%FT）と空腹時血糖，インスリン及び75g経口糖負荷試験（oral glucose tolerance test；OGTT）でのグルコースおよびC-peptideの合計値との間に有意な正の相関が肥満女性で報告されている[49]。また，Lillioja and Bogardus[53]は糖尿病を示さないPima-indianおよびCaucasianの男性を対象に，外側広筋の%ST線維とインスリン感受性の指標であるグルコース注入量（glucose infusion rate；GIR）[19]との間に有意な正の相関があり，GIRと毛細血管密度や体脂肪分布との間にも有意な相関があることを報告した。

近年，Dohm et al[20]は，NIDDMを伴う肥満者および非糖尿病で肥満者の腹直筋と外側広筋において，グルコース輸送タンパク質が非肥満者に比べて，それぞれ23%，18%減少していることを認めている。Merette et al[59]は，ラット骨格筋のGULT4含量は，FT線維（大腿四頭筋と腓腹筋の白色部位）のよりもST線維（大腿四頭筋と腓腹筋の赤色部位，ヒラメ筋）に高濃度に存在することを明らかにした。Hickey et al[30]は，in vitroの系で腹直筋のグルコースの取り込み量と%ST線維との間に有

NII-Electronic Library Service

Japan Society of Exercise and Sports Physiology

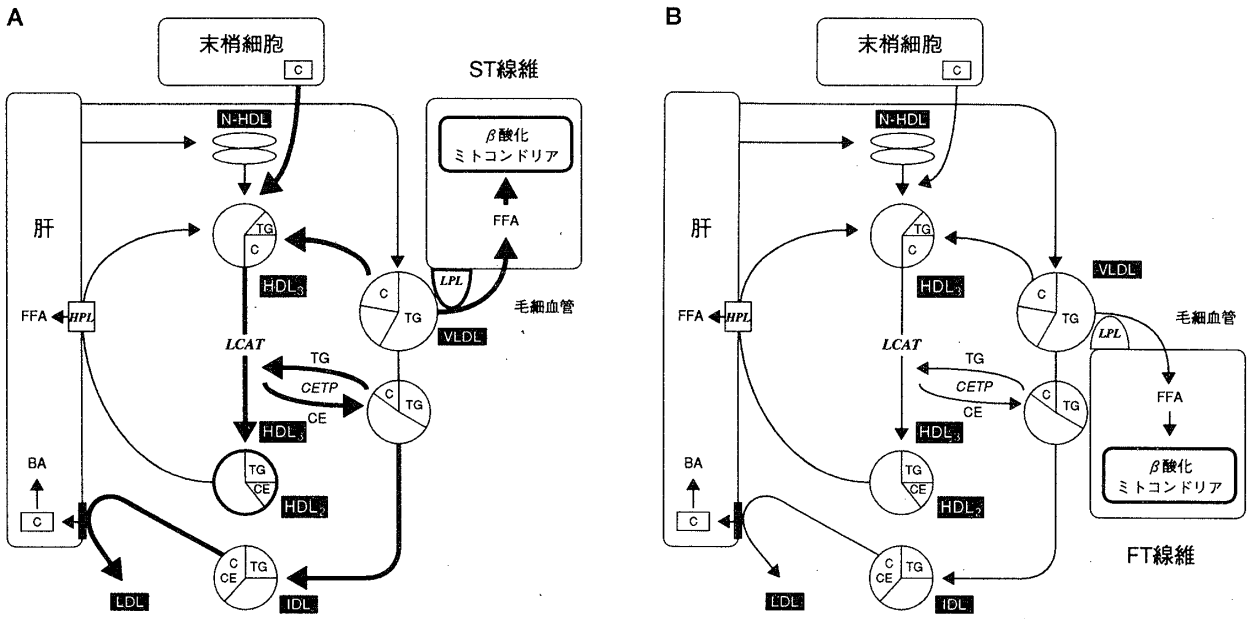

Fig. 3. Model depicting the influence of 2 differents skeletal muscle fiber composition on the level and metabolism of serum high density lipoprptein cholesterol (HDL-c)[95]. Individuals with high percentage of slow-twich (% ST) muscle fibers have higher lipoprotein lipase (LPL) activity in their skeletal muscle, and can use more fatty acid liberated from triglyceride (TG)-rich lipoprotein than individuals with a low % ST. Catabolism of TG-rich very low density lipoprotein (VLDL) is an important factor in the production of HDL-c (HDL2-c). (A) The influence of slow-twich (ST) muscle fibers on lipid metabolism. (B) The influence of fast-twitch (FT) muscle fibers on lipid metabolism.
N-HDL, nascent HDL; LCAT, lecithin cholesterol acyltransferase, HPL, hepatic lipase; CETP, cholesterol ester transfer protein; CE, cholesterol ester; TG, triglyceride; FFA, free fatty acids; IDL, intermediate density liporotein cholesterol; and LDL, low density lipoprotein cholesterol.

意な正の相関がることを同一筋で初めて明らかにした（図4）。さらに，Kriketos et al[46]は，男性のPima-indianを対象に，GIRと外側広筋の%FTb線維との間に有意な負の相関を認めた。Megeney et al[61]は，ラットを用いて個々の筋群における糖の取り込みとGULT4との関連性を検討した。その結果，%ST線維とインスリン作用による3-methyl-D-glucose（3-MG）の取り込み量とGULT4との間には有意な正の相関があることを明らかにした。以上より，インスリン依存性，非依存性を問わず糖取り込み能は筋線維組成に依存していることが示唆される。

しかしながら，Simoneau and Kelly[90]は筋線維組成はインスリン感受性の調節に主な要因ではないとしている。すなわち，雌ラットへのテストステロン投与によって，インスリンレセプター数に変化を認めないが，FT線維が増加することや，雌ラットへの高インスリン負荷では，FT線維の増加に伴いインスリン感受性も増加することなどをその根拠としている。

2．毛細血管密度との関連

(1)インスリンの機能と毛細血管ネットワーク

Lillioja et al[54]は，インスリン感受性の指標となるGIR値が毛細血管密度との間に有意な正の相関を示すことや，空腹時の血中グルコース濃度と毛細血管密度との間に有意な負の相関があることを報告した。また，骨格筋線維の横断面積及び毛細血管の分布と空腹時の血中のインスリン濃度及び耐糖能との間に有意な相関が認められている[55,56]。

一方，インスリンの機能が筋線維組成によって影

NII-Electronic Library Service

Japan Society of Exercise and Sports Physiology

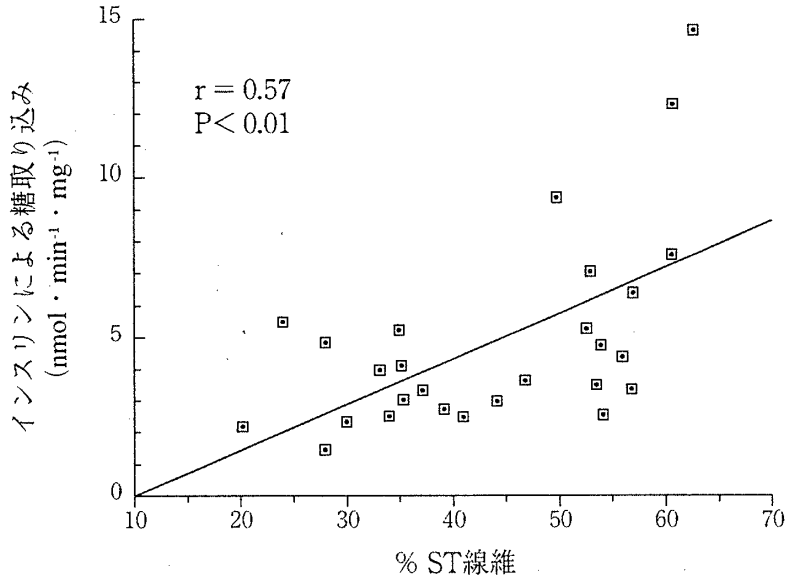

Fig. 4. Relationship between insulin-stimulated glucose transport and percentage of ST fibers (n=28)[30].

響を受けることも報告されている[54]。しかし，筋線維組成よりも毛細血管密度の方がインスリンの機能と強い相関があり[54]，他の報告でも毛細血管密度とインスリン感受性との間に特に強い相関が得られている[47,48,50]。このことは，インスリンの機能が骨格筋の毛細血管ネットワークに密接に関わっていることを意味している。

(2) インスリン刺激による血中グルコースの取り込み作用

インスリン刺激による組織へのグルコースの取り込み作用は，毛細血管の血流量や，細胞内拡散能力に依存することが明らとなっている[15,62]。ラットを用いた実験からインスリンが直接，骨格筋の毛細血管の内皮細胞の増殖に関与していること[31]や，毛細血管数の動員を積極的に促進させているとの報告[74]がある。したがって，インスリンは骨格筋の毛細血管ネットワークの律速段階として骨格筋の血流量の制御に関与している可能性がある。

しかし，血中グルコースの組織内取り込み量は，骨格筋の血流量に依存するのではなく，細胞内拡散能力に依存するという報告もある[36]。また，骨格筋の血流量がインスリン刺激によるグルコースの取り込み作用に直接的に関与していないとも報告されている[5]。最近，正常人を対象として hyperinsulinemic euglycemic clamp 法で検討した結果，インスリン刺激による血流量の変化は筋線維あたりの毛細血管数と有意に関係し，筋組織へのグルコースの取り込みは，筋線維組成と有意に関係することが明らかになった[97]。

グルコースの組織内取り込みに関しては，筋線維膜に局在する糖輸送担体が重要な働きを担っている[29]が，免疫組織化学的知見から ST（I 型）線維，FTa（IIa，FOG）線維は FTb（IIb，FG）線維よりも筋線維膜の GLUT4の量が高いことが明らかになっている[20]。したがって，グルコースの組織内取り込み能力が，膜に局在する GLUT4の量的差を反映した筋線維組成と関係があることは理解しやすいが，この点についての直接的な証拠はない。

(3) 肥満者および糖尿病患者のインスリン感受性

一般に，肥満者のインスリンの感受性は低下している[51,72]。この原因として，骨格筋への血流量の減少[51]や，毛細血管からの拡散距離の増加が示唆されている[54]。肥満者の場合，除脂肪体重の増加に伴う筋線維サイズの増加が起きる[56]ものの，筋線維当たりの毛細血管数は肥満の進行に伴って増加しないために，体脂肪率と毛細血管密度は結果的に負の相関を示す[54]。一方，肥満者では減量によってインスリン感受性は増大し，毛細血管密度や筋線維組成は変化しないことから[68]，筋線維サイズの増加がインスリン感受性に影響を与えているのかもしれない。

しかし，肥満の程度は筋線維サイズよりも毛細血管密度とより高い相関があるので，筋線維サイズ以外の要因も毛細血管密度に関与している可能性がある[54]。肥満者では，骨格筋の FTb 線維の割合が高

NII-Electronic Library Service

Japan Society of Exercise and Sports Physiology

いという報告がある[47]。FTb線維は，ST線維やFTa線維と比較して筋線維一本あたりの毛細血管数が少ないため，FTb線維の割合が高いことは，毛細血管密度の低下を促進させる要因として働いている可能性が強い。

また，インスリン感受性が低いNIDDM患者においても，FTb線維の割合が高いことが見い出されている[60,69]。毛細血管密度に関しては，健常者と比較して低い[60]，または差が見られない[69]とする報告がある。耐糖能境界型を呈する男性を対象にした，15年間に渡る調査によると，糖尿病の進行に伴って，筋線維あたりの毛細血管数の増加（特にFTb線維において）が示唆されている[22]。また，耐糖能境界型を呈する男性に観察される高い血中インスリン濃度が毛細血管新生を促し，毛細血管からの拡散距離や代謝機能の減退を補償している可能性もある[22]。

Zierath et al[107]は，NIDDM患者ではインスリン刺激による筋線維膜のGLUT4量の増加が見られないことを報告している。さらに，NIDDM患者ではインスリン刺激による脚の血流量の増加も観察されていない[52]。

NIDDM患者や肥満者が何故速筋線維優位型になるのかについては不明な点が多い。従来，インスリンのシグナル伝達経路が，筋線維タイプの制御に関係している可能性が指摘されている[38]。しかし，異なる筋線維タイプを持つ筋でインスリンレセプターのリン酸化機能に差は認められていない[4]ので，インスリンを介したシグナル伝達経路が筋線維タイプと直接，関連性を持つとは考えにくい。Nyholm et al[69]は，NIDDM患者の一等親を対象にした研究において，遺伝歴（＋）群は，遺伝歴（－）群に比べ，%FTb線維が有意に高いことや糖取り込み率が有意に低いことも明らかにしている。さらに，糖取り込み率が低い背景として，$\dot{V}O_2max$の低下，%FTb線維が有意に高いことも明らかにしている。しかしながら，糖取り込み率に関する上記2因子の独立した貢献度および遺伝歴（＋）群の筋線維組成の違いに関しては明らかにされていない。

V．インスリン感受性と骨格筋生化学的特性との関連

骨格筋内に取り込まれたグルコースは，“グリコーゲン合成”あるいは“酸化分解”の2つの経路を辿る。どちらの経路を介して代謝されるかは，骨格筋のおかれている環境あるいは条件により異なる。通常，安静時インスリン存在下（約10 μU/ml）では，グリコーゲン合成に比べ酸化分解の方に傾いている[18,86]。血中インスリン濃度が安静時レベル以上に増加した場合は，これら双方のグルコース代謝が促進し，血液中から骨格筋細胞内へのグルコース輸送が亢進する。しかし，グルコース代謝速度は2経路間で異なり，高インスリン存在下では，安静時インスリン存在下の時とは対照的にグリコーゲン合成へと傾く。DeFronzo et al[18]の報告によると，安静時では，血中から骨格筋内に輸送されたグルコースのうち酸化分解に約60%，グリコーゲン合成に約40%が代謝される。一方，インスリン（血中濃度：95 μU/ml）を注入すると，グリコーゲン合成は，安静時インスリン存在下に比べ約6倍の増加量を示し，総グルコース代謝のうちグリコーゲン合成が約60%を占めるようになる（図5）。

したがって，インスリン刺激によるグルコースの骨格筋細胞内への糖取り込みの変化は，グルコースの酸化分解量よりグリコーゲン合成量に依存する部分が大きい。実際，肥満者及び糖尿病患者のインスリン感受性の低下は，グリコーゲン合成とグルコースの酸化分解の両者の低下によるが，その内訳はグリコーゲン合成の障害によるところが大であると報告されている[17]（図6）。

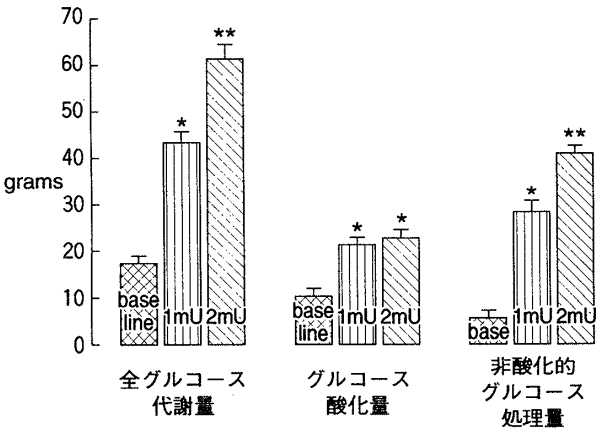

Fig. 5. Integrated areas for total glucose metabolism, glucose storage, and glucose oxidation during the basal state and during the 1- and 2-mU/kg/min insulin clamp experiments performed in combination with indirect calorimetry[18].
*p<0.01 vs baseline, **p<0.01 vs. 1mU insulin clamp.

NII-Electronic Library Service

Japan Society of Exercise and Sports Physiology

1．グリコーゲン合成に関わる酵素

グリコーゲン合成は，その律速酵素である glycogen synthase（GS）の活性化により起こる。GS には，グルコース6リン酸に活性を依存するD型（GSD）と依存しないI型（GSI）が存在する。D型とI型は相互に変換することが可能であり，その活性調節はリン酸化（I→D型）および脱リン酸化（D→I型）によって制御されている。

以前より，GS のうちI型が占める割合とグリコーゲン量（外側広筋）との間に負の相関関係が認められている[16]。GS の脱リン酸化を起こす glycogen synthase phosphatase は，骨格筋内のグリコーゲン濃度に依存し，グリコーゲン量が増加するとその活性が弱まりD型が相対的に多くなり，グリコーゲン量が減少するとその活性が高まってD型からI型への変換が起こる。したがって，筋グリコーゲン量との関連性において，GS に占めるI型の割合やI型とD型の比（I/D 比）などが指標として用いられている。事実，筋グリコーゲン量と I/D 比との間[105]，および筋グリコーゲン量（外側広筋）と GS に占めるI型の割合との間[11]には有意な負の相関がある。

既に述べたように，インスリン抵抗性が認められる者はインスリン刺激によるグリコーゲン合成能の低下が観察されるが，その要因の一つとして，GS のD型を脱リン酸化する glycogen synthase phosphatase 活性の低下が報告されている[43]。現在，インスリンによる GS の酵素活性の上昇は，脱リン酸化酵素の活性化のほか，GS をリン酸化する glycogen synthase kinase-3を不活性化することによって起こる[33,102]と考えられている。

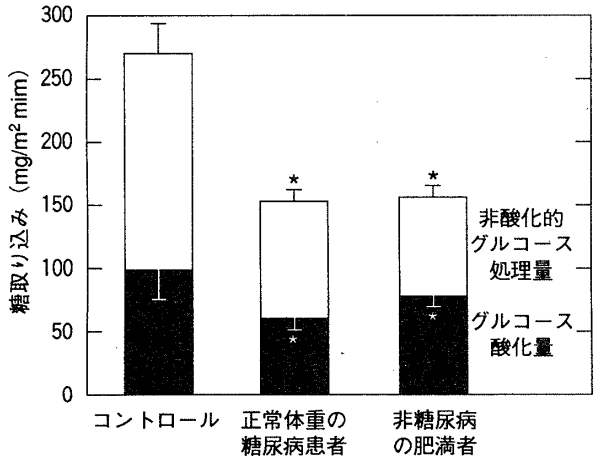

Fig. 6. Whole-body glucose uptake (total height of bar), glucose oxidation, and nonoxidation glucose disposal in control, normal weight diabetic, and obese nondiabetic subjects[17]. *p<0.01 vs. control.

2．酸化分解に関わる酵素

グルコースの酸化分解の代謝経路は，解糖によりピルビン酸から乳酸およびアラニンへ代謝される経路とアセチル CoA に代謝され酸化される2つの経路がある。前者の経路の律速酵素は，phosphofructkinase（PFK）であり，後者は pyruvate dehydrogenase（PDH）である。PFK 活性はインスリン刺激の影響を受けない[102]が，PDH 活性はインスリン刺激により上昇し[57,58]，PDH 活性とグルコースの酸化分解能は強い正の相関を示すことが報告されている[57]。

インスリンによる PDH 活性の調節は，骨格筋内のピルビン酸濃度の上昇に依存する系と脂質酸化の抑制によるアセチル CoA 濃度の減少に依存する系の2通りが想定されている[70]。脂質酸化の抑制の程度とグルコースの酸化分解量が強い正の相関を示すことから，後者の因子に左右されるものと考えられている[102]。すなわち，インスリン刺激によって取り込まれたグルコースの酸化分解能は，インスリンが脂質代謝を抑制することで活性化される PDH の上昇に依存することを示唆している。インスリン抵抗性を示す者の PDH 活性は，正常者に比べ安静時およびインスリン刺激時ともに有意に低く，インスリン刺激に伴う血中遊離脂肪酸濃度の減少は，インスリン抵抗性を示す者では少ない[42]。

最近，肥満者のインスリン感受性の調節要因に重要な役割を担っている骨格筋（外側広筋）の有酸素的および無酸素的代謝の律速酵素である citrate synthase（CS）と PFK 活性およびそのバランスの重要性が指摘されている[89]。それによると，脚のインスリン感受性と骨格筋の PFK/CS 比との間に有意な負の相関が認められている[88]（図7）。この事実は，インスリン感受性は CS と正の相関を示し，PFK 活性は肥満者，特に内臓脂肪蓄積型肥満で上昇し，インスリン感受性は内臓脂肪面積の増加に依存して低下することを意味する。したがって，インスリン抵抗性の発現の背景には，肥満者の骨格筋における FFA 利用の低下によるものかもしれない[89]。また，NIDDM 患者の酵素活性は酸化的酵素活性が低く，解糖系の酵素活性が高く解糖系に傾いていることが知られている[90]（図8）。その調節機構の障

NII-Electronic Library Service

Japan Society of Exercise and Sports Physiology

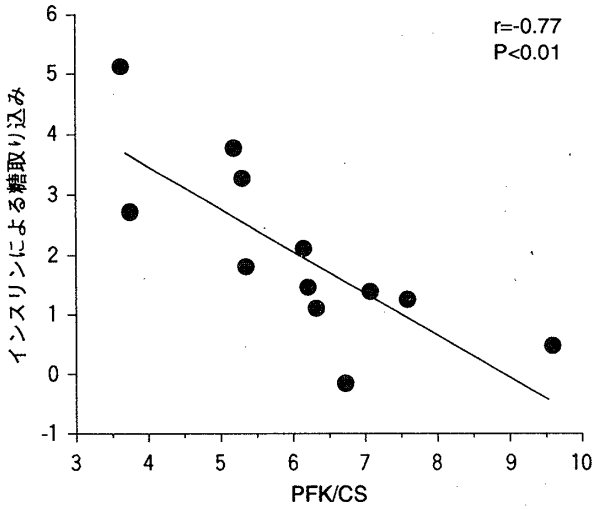

Fig. 7. Relatioship between insulin-mediated leg glucose storage and the phosphofructokinase (PFK) to citrate synthase (CS) ratio of skeletal muscle in human[88].

害がインスリン感受性の重要な決定要因であることが指摘されている。同様に，GULT4のトランスロケーションには筋線維組成の違いによる差はなく，GLUT4の発現には筋線維の収縮特性よりも代謝特性（解糖系か酸化系か）に依存しているらしい[59]。

Ⅵ. インスリン感受性と身体トレーニング

1．骨格筋線維組成からの検討

SO線維やFOG線維の占める割合が高い骨格筋では，FG線維の割合の高い筋と比べて糖取り込み能やインスリン感受性が高いことが示されている[11,37]。実際，ヒトの糖取り込み量と%ST線維との間に有意な正の相関がみられ，%FTb線維との間に有意な負の相関が認められている[54]。

一般に，身体トレーニングを行うと全身のインスリン感受性が高まることが知られている[66,82]。この理由として，身体トレーニングによって骨格筋のインスリン反応性が変化する[66]。この現象と筋線維組成との関連性については不明な点が多いが，いくつ

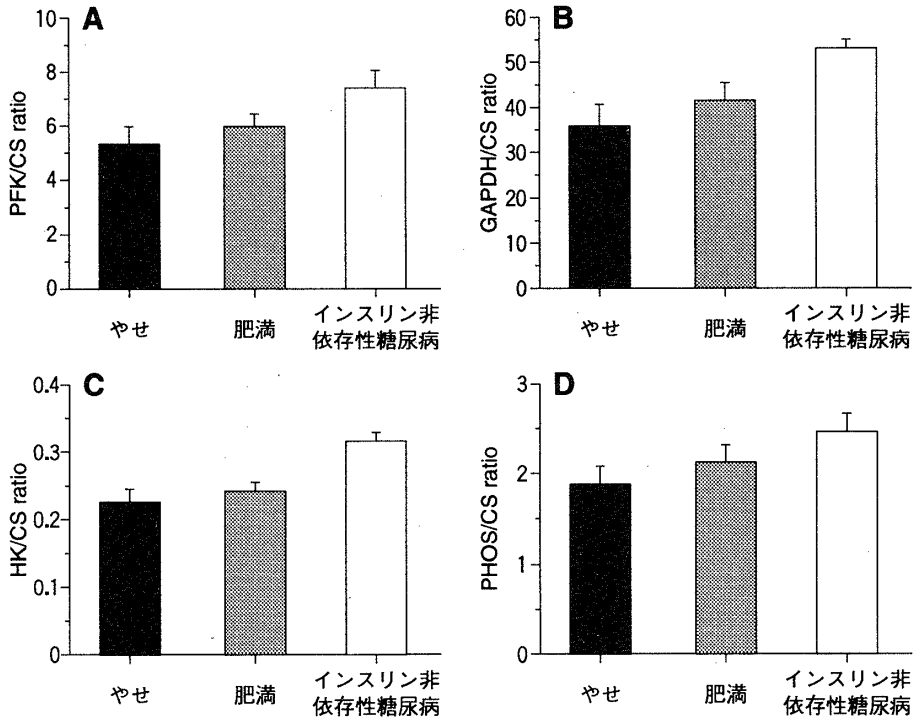

Fig. 8. Ratios of phosphofructokinase (PFK) to citrate synthase (CS) activities (A), glyceraldehyde phosphate dyhydrogenase (GAPDH) to CS activities (B), hexokinase (HK) to CS activities (C), and glycogen phosphorylase (Phos) to CS activities (D) in the lean nondiabetic, obese nondiabetic, and non-insulin-dependent-diabetes mellitus (NIDDM) subjects[90]. Rank order for each of these 4 ratios (NIDDM>obese>lean) was highly significant ($p<0.001$).

NII-Electronic Library Service

Japan Society of Exercise and Sports Physiology

かの興味深い報告がなされている。例えば，ラットに6週間の自発走トレーニングを行わせると，ヒラメ筋の総タンパク質量や総DNA量あたりのインスリン依存性糖輸送担体タンパク質量に変化は見られなかったが，足底筋ではインスリン依存性糖輸送担体タンパクが有意に増加する[78]。また，ラットに10週間の水泳トレーニングを行わせると，ヒラメ筋（SO線維が多い），腓腹筋赤色部位（FOG線維が多い），腓腹筋白色部位（FG線維が多い）のうち腓腹筋赤色部位のみが身体トレーニングによってインスリン依存性糖取り込み能が向上したとの報告がある[71]。これは，持久性トレーニングによりFOG線維のインスリン依存性糖輸送担体の発現が選択的に増加したことを示唆する。また，様々なタイプの身体トレーニングによりFTb線維が減少してFTa線維が増加する[91]。FTa線維はFTb線維と比較してGLUT4含量が多いことから[20]，筋線維組成の変化自体も身体トレーニングによる骨格筋のインスリン感受性の向上に貢献している可能性が高い。

以上の結果から，FT線維はST線維よりもトレーニングによりインスリン感受性が高まる可能性が大きいものと推察される。したがって，%ST線維が高いほど糖取り込み能やインスリン感受性は高いが，%ST線維が低くても身体トレーニングによって改善できる可能性もある。

2．骨格筋毛細血管ネットワークからの検討

身体トレーニングによって，毛細血管ネットワークの促進がみられることは古くから知られている[98,99]。特に持久的トレーニングによって毛細血管ネットワークの促進が認められている[85,96]。持久的トレーニングを行っている陸上の中長距離選手では，筋線維一本あたりの毛細血管数の顕著な増加が観察されている[13,34]。

しかし，持久的トレーニングによる毛細血管ネットワークの促進のメカニズムについては不明な点が少なくない。低酸素環境下では平地環境下よりも，持久的なトレーニングによる毛細血管ネットワークの促進は大きいので[7]，運動による組織の低酸素ストレスが，毛細血管網の発達に寄与している可能性がある。また，運動による血流量の増大は，血管内皮細胞の損傷を引き起こす[84]。内皮細胞の傷害のようなストレスで一酸化窒素（NO）合成酵素が活性化され，NOが生じる[84]。NOは生体内で血流量を増加させるが，有酸素的運動に伴う骨格筋血流量の増加とNOの産生との間に関連があるのではないかとの指摘がある[84]。さらに，fibroblast growth factors（FGFs）が血管の拡張に関与していることが示されている。この作用がNO合成酵素の阻害剤で抑制されることから，FGFsがNO合成酵素の活性化を促し，血流量の増加に関与しているらしい[104]。したがって，低酸素または組織傷害ストレスが血管形成因子の分泌を誘導し，毛細血管新生の引き金を引いているのかもしれない。

また，持久的トレーニングによって血流の再配分がおきることも無視できない。例えば，低強度の持久的なトレーニングを行うと，ラット腓腹筋のFOG線維の割合の高い部位で毛細血管の発達を促し，間欠的なスプリントはFG線維の割合の高い部位で毛細血管の発達を促すことが知られている[27]。ラットに高強度の持久的トレーニングを行わせると，ヒラメ筋においても毛細血管の発達を促すことも知られている[26]。これらの結果より，持久的トレーニングによる毛細血管網の発達は，すべての骨格筋線維において生じるものの，その感受性は速筋線維において高いことがわかる。このことは，持久的トレーニングによって速筋線維の血流配分が増加することを示唆する。

持久的トレーニングは，インスリン刺激による血中グルコース取り込みの感受性を向上させる[2,29]。持久的なトレーニングに伴うインスリン感受性の向上は，原因として血流量およびGLUT4量の増加が考えられている[41,86]。また，血流量の増加に関してはFTb線維からFTa線維への移行に依存した毛細血管密度の増大が推定されている[35]。さらに，ラットの活動筋のすべてではないものの，インスリンレセプターの数とそのチロシンキナーゼ活性の増加が認められており[80]，インスリンを介したシグナル伝達経路の効率化も貢献している可能性がある。しかしながら，筋収縮時のグルコース取り込み作用は，インスリン刺激によるグルコース取り込み作用に対して相加的である[71]ため，両者は独立にグルコースの取り込みに関与しているのかもしれない。ラット骨格筋の場合，hyperinsulinemiaによってGLUT4mRNAの上昇はみられない[73]。しかし，ラットに持久的な水泳を行わせると，GLUT4遺伝子の転写が促進され，そのタンパク質量も増加し[71]，さらに持久的なトレーニングを行っている競技者はbasal levelで

NII-Electronic Library Service

Japan Society of Exercise and Sports Physiology

GLUT4量が高く，GLUT4遺伝子の転写が亢進している[2]。また，トレーニングによるGLUT4遺伝子の転写促進は初期応答で，その後は転写は抑制されるにもかかわらず，GLUT4量の増加がみられる[77]。したがって，持久的なトレーニングはGLUT4のtranslocationに関わる[79]と共に，GLUT4を転写および翻訳（またはタンパク質分解抑制）レベルで上昇させて，グルコース取り込み作用の向上に貢献しているのかもしれない。

3．骨格筋の生化学的特性からの検討

持久性競技者のインスリン感受性は，非競技者に比べ高値を示し[21,63]，インスリン感受性に及ぼす身体トレーニングの効果は，トレーニング種目の特性にかかわらず，持久的トレーニング[21,32]及びレジスタンストレーニング[64,106]ともに認められる。インスリン刺激により骨格筋内に取り込まれたグルコースは，“グリコーゲン合成”あるいは“酸化分解”の2つの経路を辿ることは既に述べたが，鍛練者と非鍛練者を比較した場合，鍛練者の優れたグルコース取り込みは，グリコーゲン合成経路の亢進によるものである[14,21]（図9）。事実，鍛練者の外側広筋におけるGS活性は非鍛練者に比べ有意に高い[21,100]。

一方，持久的トレーニング後，グルコースの酸化分解経路の鍵を握るPDHa活性[14]やCS活性[32]（いづれも腓腹筋）の上昇も認められるが，インスリン刺激により取り込まれたグルコースは貯蔵経路に優先的に代謝されるという事実は，細胞内に取り込まれたグルコースの行方を制御するシステムが存在することを示唆している。

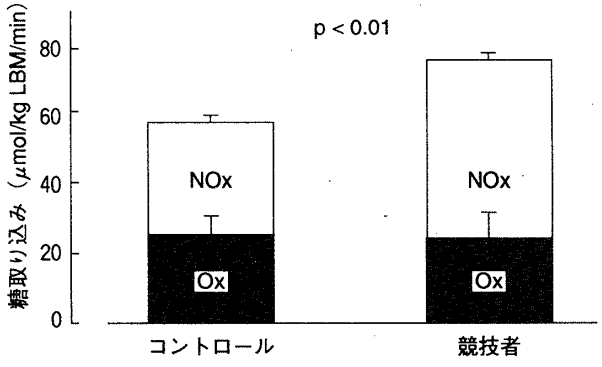

Fig. 9. Whole body-glucose uptake (entire bar) and nonoxidative (*Nox*) and oxidative (*Ox*) glucose metabolism in the athletes and sedentary control subject[21].

インスリン刺激による細胞内への糖取り込みに重要な役割を担うGLUT4量は，持久的トレーニングにより増加し，ヒト[32]及びラット[41,71]においてCS活性との間に有意な正の相関が認められている。CS活性とGLUT4量に影響を及ぼす共通の要因としては，骨格筋内の高エネルギー燐酸化合物が枯渇することにあるとされている[76]。

最近，骨格筋細胞内に特異的に発現する脱共役タンパク質（UCP-3）が発見され[12]，それはミトコンドリア内膜に存在し，電子伝達とATP合成の脱共役により細胞内のATPの産生を減少させる。もし，骨格筋細胞が細胞内ATP/ADP比を一定に保つために，エネルギー基質の供給を亢進するよう適応するのであれば，糖及び脂肪の代謝を亢進させるかもしれない。また，骨格筋内の中性脂肪の増加は，インスリン刺激による細胞内への糖取り込みを阻害する[19]にもかかわらず，鍛練者の骨格筋内の中性脂肪値は非鍛練者に比べ同じか，むしろ高値を示す[23]。

以上の様に，相反する結果を眺めると，インスリン刺激による骨格筋内への糖取り込みシステムが，身体トレーニングに適応した多くのネットワーク環境の中で制御されている可能性が高いと推定される。

Ⅶ. まとめと今後の課題

肥満を含む種々の代謝性疾患（高血圧，インスリン非依存性糖尿病，心疾患など）を呈する患者では，身体活動・運動不足，体力低下及び他の健康阻害要因に加え，遺伝的素因としての大腿外側広筋に占めるFT線維の割合が高い傾向にある。すなわち，%FT線維と体脂肪率との間には有意な正の相関が，インスリン感受性との間には有意な負の相関がみられる。

本総説では，肥満やインスリン抵抗性の発現の背景には骨格筋の代謝特性の違い，毛細血管密度や血流量などの循環動態へのインスリン作用の影響などが大きいことを紹介した。また，インスリン感受性の改善に及ぼす身体トレーニングの影響に関する最近の知見について要約し，今後の研究課題を明確にした。我々は，Suwa et al[92]によって作成されたFT線維優位ラットを用い，上記の研究課題を明らかにするためのプロジェクト研究を計画している。FT優位ラットは第7世代までの選択交配法によって，すでに作成されている。このFT優位ラットを用いることによって，脂肪蓄積およびインスリン感

NII-Electronic Library Service

Japan Society of Exercise and Sports Physiology

受性調節因子としての骨格筋の線維組成および生化学的な貢献度の解明が可能であると考えている。

謝　辞

本総説の執筆に際して貴重な助言・資料の提供をいただいた福岡大学筑紫病院内科第2教室の佐々木悠博士および慶応義塾大学スポーツ医学研究所の勝川史憲博士に感謝申し上げます。

参考文献

1) Abou Mrad J, Yakuba F, Lin D , Peters J C, Atkinson J B and Hill J O (1992) Skeletal muscle composition in dietary obesity-susceptible and dietary obesity resistance rats. Am J Physiol, 262: R684-R688
2) Andersen, P H, Lund S, Schmitz O, Junker S, Kahn B and Pedersen O (1993) Increased insulin-stimulated glucose uptake in athletes: The importance of GLUT4 mRNA, GLUT4 protein and fibre type composition of skeletal muscle. Acta Physiol Scand, 149: 393-404
3) Andersen, P and Henriksson J (1977) Capillary supply of the quadriceps femoris muscle of man: adaptive response to exercise. J Phsiol, 270, 677-690
4) Azhar S, Butte J C, Santos R F, Mondon C E and Reaven G M (1991) Characterization of insulin receptor kinase activity and autophosphorylation in different skeletal muscle types. Am.J Physiol, 260: E1-E7
5) Baron A D, Steinberg H, Brechtel G and Johonson A (1994) Skeletal muscle blood flow independently modulates insulin-mediated glucose uptake. Am J Physiol, 266: E248-E253
6) Bassett D R (1994) Skeletal muscle characteristics: Relationships to cardiovascular risk factors. Med Sci Sports Exerc, 26: 957-966
7) Bigard A X, Brunet A, Guezennec C Y and Monod H (1991) Effects of chronic hypoxia and endurance training on muscle capillarity in rats. Pflugers Arch, 419: 225-229
8) Björntorp P (1988) Abdominal obesity and the development of noninsulin dependent diabetes mellitus. Diabetes Matab Rev, 4: 615-622
9) Björntorp P (1990) Obesity and adipose tissue distribution as risk factors for the development of disease. A review. Infusionstherapie, 17: 24-27e
10) Björntorp P (1993) Androgen, the metabolic syndrome, and non-insulin dependent diabetes mellitus. Ann N Y Acad Sci, 64: 242-252
11) Bonen A, Tan M H and Watson-Wright W M (1981) Insulin binding and glucose uptake differences in rodent skeletal muscles. Diabetes, 30: 702-704
12) Boss O, Samec S, Paoloni-Giacobino A, Rossier C, Dulloo A, Seydoux J, Muzzin P and Giacobino J (1997) Uncoupling protein-3: a new member of the mitochondrial carrier family with tissue-specific expression. FEBS Letter, 408: 39-42
13) Brodal P, Ingjer F and Hermansen L (1977) Capillary supply of skeletal muscle fibers in untrained and endurance-trained men. Am J Physiol, 232: H705 H712
14) Brozinick J T Jr, Patel V K and Dohm G L (1988) Effects of fasting and training on pyruvate dehydrogenase activation during exercise. Int J Biochem, 20: 297-301
15) Caro C G, Pedley T J, Schroter R C, and Seed W A (1978) The mechanisms of the circulation. Oxford: Oxford University Press, 130-148, 350-433
16) Danforth W J (1965) Glycogen synthase activity in skeletal. J Biomusclel Chem, 240: 588-593
17) DeFronzo R A and Ferrannini E (1991) Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. Diabetes Care, 14: 173-194
18) DeFronzo R A, Jacot E, Jequier E, Maeder J, Wahren J and Felber J P (1981) The effects of insulin on the disposal of intravenous glucose. Diabetes, 30: 1000-1007
19) DeFronzo R A, Tobin J D and Andres R (1979) Glucose clamp technique: A method for quantifying secretion and resistance. Am J Physiol, 237: E214-E223
20) Dohm G L, Elto C W, Friedman J E, Pilch P F, Pories W J, Atkinson S M Jr and Caro J F (1991) Decreased expression of glucose transporter in muscle from insulin-resistant patients. Am J Physiol, 260: E459-463
21) Ebeling P, Bourey R, Koranyi L, Tuominen J A, Groop L C, Henriksson J, Mueckler M, Sovijarvi A and Koivisto V A (1993) Mechanism of enhanced insulin sensitivity in athletes: Increased blood flow, muscle glucose transport protein (GLUT-4) concentration, and glycogen synthase

NII-Electronic Library Service

Japan Society of Exercise and Sports Physiology

activity. J Clin Invest, 92: 1623-1631
22) Eriksson K F, Saltin B and Lindgarde F (1994) Increased skeletal muscle capillary density precedes develpoment in men with impaired glucose tolerance. A 15-year follow-up. Diabetes, 43: 805-808
23) Essen-Gustavsson B and Tesch P A (1990) Glycogen and triglyceride utilization in relation to muscle metabolic characteristics in men performing heavy-resistance exercise. Eur J Appl Physiol, 61: 5-10
24) Fujioka S, Matsuzawa Y, Tokunaga K and Tarui S (1987) Contribution of intraabdominal fat accumulation to the impairment of glucose and lipid metabolism. Metabolism, 36: 54-59
25) Geerling B J, Alles M S, Murgatroyd P R, Goldberg G R, Harding M and Prentice A M (1994) Fatness in relation to sudstrate oxidation during exercise. Int J Obesity, 18: 453-459
26) Gute D, Fraga C, Laughlin M H and Amann, J. F. (1996) Regional changes in capillary supply in skeletal muscle of high- intensity endurance-trained rats. J Appl Physiol, 81: 619-626
27) Gute D, Laughlin M H and Amann J F (1994) Regional changes in capillary supply in skeletal muscle of interval- sprint and low-intensity, endurance trained rats. Microcirculation, 1: 183-193i
28) Haffner S M, Valderz R A, Hazuda H P, Hitchell B D, Morales P A and Stern M P (1992) Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (Syndrome X). Diabetes, 41: 715-722
29) Hardin D S, Azzarelli B, Edwards J, Wigglesworth J, Maianu L, Brechtel G, Johnson A, Baron A and Garvey W T (1995) Mechanisms of enhanced insulin sensitivity in endurance-trained athletes: Effects on blood flow and differential expression of GLUT4 in skeletal muscles. J Clin Endocrinol Metab, 80: 2437-2446
30) Hickey M S, Carey J O, Azevedo J L, Houmard J A, Pories W J, Israel, R G, and Dohm G L (1995) Skeletal muscle fiber composition is related to adiposity and in vitro glucose transport rate in humans. Am J Physiol, 268: E453-E457
31) Holmäng A, Jennische E and Björntorp P (1996) Rapid formation of capillary endothelial cells in rat skeletal muscle after exposure to insulin. Diabetologia, 39: 206-211
32) Houmard J A, Shinebarger M H, Dolan P L, Leggett-Frazier N, Bruner R K, McCammon M R, Israel R G and Dohm G L (1993) Exercise training increases GLUT-4 protein concentration in previously sedentary middle-aged men. Am J Physiol, 264: E896-E901
33) Hurel S J, Rochford J J, Borthwick A C, Well A M, Vandenheede J R, Turnbull D M and Yeaman S J (1996) Insulin action in cultured human myoblasta:Contribution of different signalling pathways to regulation of glycogen synthesis. Biochem J, 320: 871-877
34) Ingjer F and Brodal P (1978) Capillary supply of skeletal muscle fibers in untrained and endurance-trained women. Eur J Appl Physiol, 38: 291-299
35) Ivy J L (1997) Role of exercise training in the prevention and treatment of insulin resistance and non-insulin-dependent diabetes mellitus. Sports Med, 24: 321-336
36) James D E, Burleigh K M, Storlien C H, Bennett S P and Kraegen E W (1986) Heterogeneity of insulin action in muscle:Influence of blood flow. Am J Physiol, 251: E422-E430.
37) James, D E, Jenkins A B and Kraegen E W (1985) Heterogeneity of insulin action in individual muscles in vivo: Euglycemic clamp studies in rats. Am J Physiol, 248: E567-E574
38) James D, Zorzano M, Boni P P and Ruderman N (1986) Heterogeneity of insulin receptor kinase activity in skeletal muscle of different fiber composition. Diabetes, 34: 8A (abstr)
39) Kahn C R (1978) Insulin resistance, insulin sensitivity, and insulin responsivenes: A necessary distinction. Metabolism, 27 (Suppl 2): 1893-1902
40) Kaplan N M (1989) The deadly quartet-upper body obesity, glucose intolerance, hypertriglycemia, and hypertension. Arch Intern Med, 149: 1514-1520
41) 川中健太郎, 樋口 満, 大森 肇, 勝田 茂 (1994) 筋の活動量および種類による糖輸送体濃度の変化. 体力科学, 43：269-276.
42) Kelley D E, Mokan M and Mandarino L J (1992) Intracellular defects in glucose metabolism in obese patients with NIDDM. Diabetes, 41: 698-706
43) Kida Y, Puente A E, Bogardus C and Mott D M (1990) Insulin resistance is associated with reduced fasting and insulin-stumulated glycogen synthase phosphatase activity in human skeletal muscle. J Clin Invest, 85: 476-481

NII-Electronic Library Service

Japan Society of Exercise and Sports Physiology

44) Kines B and Lithell H (1989) Lipoprotein metabolism influenced by training induced changes in human skeletal muscle.J Clin Invest, 83: 558-564
45) Kissebah A H, Vyddelingum N, Murray R, Evans D J, Hartz A J, Kalkhoff R K and Adams P W (1982) Relation of body fat distribution to matabolic complications of obesity. J Clin Endocrinol Metab, 54: 254-260
46) Kriketos A D, Pan D A,Lillioja S, Cooney G J, Baur L A, Milner M R, Sutton J R, Jenkins A B, Bogardus Cand Storlien L H (1996) Interrelationships between muscle morphology, insulin action, and adiposity. Am J Physiol, 270: R1332-R1339
47) Krotkiewski M (1983) Physical training in the prophylaxis and treatment of obesity, hypertension and diabetes. Scand J Rehabil Med, (Suppl 9): 55-70
48) Krotkiewski M (1993) Muscle capillarisation and morphology and pathogenesis of metabolic syndrome. In Diabetes, Obesity and Hyperlipidaemia. V. The plurimetric symdrome. Eds. Grepaldi T A and E Manzato, Amsterdam, Elsevier Science Publishers, 105-107
49) Krotkiewski M and Björntorp P (1986) Muscle tissue in obesity with different distribution of adipose tissue. Effect of physical training. Int J Obesity, 10: 331-341
50) Krotkiewski M, Seidel J C and Björntorp P (1990) Glucose tolerance and hyperinsulinaemia in obese women: Role of adipose tissue distribution, muscle fibre characteristics and androgens. J Intern Med, 228: 385-392
51) Laakso M, Edelman S V, Brechtel G and Bron A D (1990) Decreased effect of insulin to stimulate skeletal muscle blood flow in obese man. A novel mechanism for insulin resistance. J Clin Invest, 85: 1844-1852
52) Laakso M, Edelman S V, Brechtel G and Baron A D (1992) Impaired insulin mediated skeletal muscle blood flow in patients with NIDDM. Diabetes, 41: 1076-1083
53) Lillioja S and Bogardus C (1992) Insulin resistance in Pima Indians: A combined of genetic predisposition and obesity-related skeletal muscle cell hypertrophy. Acta Med Scand, (Suppl 723): 103-119
54) Lillioja S, Young A A, Culter C L, Ivy J, Abbott W G H, Zawadzki J K, Yki Jarvinen H, Christin L, Secomb T W and Bogardus C (1987) Skeletal muscle capillary density and fiber type are possible determinants of in vivo insulin resistance in man. J Clin Invest, 80: 415-424
55) Lindgarde E, Erickson K -F, Lithell H and Saltin B (1982) Coupling between dietary changes, reduced body weight, muscle fiber size and improved glucose torelance in middle-aged men with impaired glucose toletance. Acta Med Scand, 212: 99-106
56) Lithell H, Lindgarde F, Hellsing K, Lundquist G, Nygarrd E, Vessby B and Saltin B (1981) Body weight, skeletal muscle morphology and enzyme activities in relation to fasting serum insulin concentration and glucose tolelance in 48 year-old men. Diabetes, 30: 19-25
57) Mandarino L J, Wright K S, Verity L S, Nichols J, Bell J M, Kolterman O G and Beck-Nielsen H (1987) Effects of insulin infusion on human skeletal muscle pyruvate dehydrogenase, phosphofructokinase, and glycogen synthase. J Clin Invest, 80: 655-663
58) Mandarino, L J, Consoli A, Jain A and Kelley D E (1993) Differential regulation of intracellular glucose metabolism by glucose and insulin in human muscle. Am J Physiol, 265: E898-E905
59) Marette A, Richardson J M, Ramlal T, Balon T W, Vranic M, Pessin J E and Klip A (1992) Abundance, localization, and insulin-induced translocation of glucose transporters in red and white muscle. Am J Physiol, 263: C433-C452
60) Mårin P, Andersso B, Krotkiewski M and Björntorp P (1994) Muscle fiber composition and capillary density in women and men with NIDDM. Diabetes Care, 17: 382-386
61) Megeney L A, Neufer P D, Dohm G L, Tan M H, Blewett C A, Elder G C B and Bonen A (1993) Effects of muscle activity and fiber composition on glucose transport and GLUT-4. Am J Physiol, 264: E583-E593
62) Michel C C (1972) In: Michel C C Flows across the capillary wall. London, Academic Press. 241-298
63) Mikines K J (1992) The influence of physical activity and inactivity on insulin action and secreation in man. Acta physiol Scand, (Suppl 609) : 1-43
64) Miller J P, Pratley R E, Goldberg A P, Gordon P, Rubin M, Treuth M S, Ryan A S and Hurley

NII-Electronic Library Service

Japan Society of Exercise and Sports Physiology

B (1994) Strength training increases insulin action in health 50- to 65-yr-old men. J Appl Physiol, 77: 1122-1127

65) Moller D E and Flier J S (1991) Insulin resistance-mechanisms, syndromes, and implications. New Engl J Med, 325: 938-948

66) Mondon C E, Dolkas C B and Reaven G M (1980) Site of enhanced insulin sensitivity in exercise-trained rats at rest. Am J Physiol, 239: E169-E177

67) Muller-Wieland D, Siemeister S G and Krone W (1993) Molecular biology of insulin resistance. Exp Clin Endocrinol, 101: 17-29

68) Niskanen L, Uusitupa M, Sarlund H, Siitonen O, Paljarvi L and Laakso M (1996) The effects of weight loss on insulin sensitivity, skeletal muscle composition and capillary density in obese non-diabetic subjects. Int J Obesity, 20: 154-160

69) Nyholm B, Qu Z, Kaal A, Pedersen S B, Gravholt C H, Andersen J L, Saltin B and Schmit O (1997) Evidence of an increased number of typeIIb muscle fibers in insulin- resistant first-degree relatives of patients with NIDDM. Diabetes, 46: 1822-1828

70) Patel M S and Roche T E (1990) Molecular biology and biochemistry of pyruvate dehydrogenase complexes. FASEB J, 4: 3224-3233

71) Ploug T, Stallknrcht B M, Pedersen O, Kahn B B, Ohkuwa T, Vinten J and Galbo H (1990) Effect of endurance training on glucose transport capacity and glucose transporter expression in rat skeletal muscle. Am J Physiol, 259: E778-E786

72) Polonsky K S, Given B D, Hirsch L, Shapiro E T, Tillili H, BeeBe C, Galloway J A, Frank B H, Karrisson T and Van Cauter E (1988) Quantitative study of insulin secretion and clearance in normal and obese subjects. J Clin Invest, 81: 435-444

73) Postic C, Leturque A, Rencurel F, Printz R L, Forest C, Granner D K and Girard J (1993) The effects of hyperinsulinemia and hyperglycemia on GLUT4 and hexokinase II mRNA and protein in rat skeletal muscle and adipose tissue. Diabetes, 42: 922-929

74) Rattigan S, Clark M G and Barrett E J (1997) Hemodynamic actions of insulin in rat skeletal muscle:Evidence for capillary recruitment. Diabetes, 46: 1381 1388

75) Reaven G M (1988) Role of insulin resistance in human disease. Diabetes, 37: 1595-1607

76) Ren J M, Semenkovich C F, Gulve E A, Gao J and Holloszy J O (1994) Exercise induces rapid increases in GLUT4 expression, glucose transport capacity, and insulin-stimulated glycogen storage in muscle. J Biol Chem, 269: 14396-14401

77) Ren J M, Semenkovich C F and Holloszy J (1993) Adaptation of muscle to creatine depletion: effects on GLUT-4 glucose transporter expression. Am J Physiol, 264: C146-C150

78) Rodnick K J, Holloszy J O, Mondon C E and James D E (1990) Effects of exercise training on insulin-regulatable glucose-transporter protein levels in rat skeletal muscle. Diabetes, 39: 1425-1429

79) Roy D and Marette A (1996) Exercise induces the translocation of GLUT4 to transverse tubules from an intracellular pool in rat skeletal muscle. Biochem Biophys Res Commun, 223: 147-152

80) Santos R F, Mondon C E, Reaven G M and Azhar S (1989) Effects of exercise training on the relationship between insulin binding and insulin-stimulated tyrosine kinase activity in rat skeletal muscle. Metabolism, 38: 376-386

81) 佐々木悠，熊谷秋三，桧垣靖樹 (1994) インスリン抵抗性と代謝性症候群 (Metabolic Syndrome X) について．健康科学，16: 1-16

82) Sato Y, Hayamizu S, Yamamoto C, Ohkuwa Y, Yamanouchi K and Sakamoto N (1986) Improved insulin sensitivity in carbohydrate and lipid metabolism after physical training. Int J Sports Med, 7: 307-310

83) Scher N H，水野真佐夫 (1995) 身体運動が寿命，疾病そしてライフクオリテイに及ぼす効果について．栄養学雑誌，53: 349-360

84) Shen W, Zhang X, Zhao G, Wolin M S, Sessa W and Hintze T H (1995) Nitric oxide production and NO synthase gene expression contribute to vascular regulation during exercise. Med Sci Sports Exerc, 27: 1125-1134

85) Shenkman B S, Nekrasov A N, Nemirovskaia L, Il'ina N L and Tkhorevskii V I (1993) The morphological adaptation of the fibers of the human m. triceps surae during local endurance training. Morfologiia, 105: 128-132

86) Shulman G I, Rothman D I, Jue T, Stein P, DeFronzo R A and Shulman R G (1990) Quantitation of muscle glycogen synthesis in normal subjects and subjects with non-insulin-dependent

NII-Electronic Library Service

Japan Society of Exercise and Sports Physiology

diabetes by ^{13}C nuclear magnetic resonance spectroscopy. New Engl J Med, 322: 223-228.

87) Simoneau J -A and Bouchard C (1995) Skeletal muscle metabolism and body fat content in men and women. Obesity Res, 3: 23-29

88) Simoneau J -A, Colberg S R, Thate F L and Kelly D L (1995): Skeletal muscle dlycolytic and oxidateive enzyme capacities are determonats of insulin sensitivity and muscle composition in obese women. FASEB J, 9: 273-278

89) Simoneau J -A and Kelly D E (1997) Skleletal muscle and obesity.In Handbook of Obesity, Eds. Bray G A, Bouchard C and James W P T, New York, Marcel Dekker, Inc, 539-553

90) Simonoeu J -A and Kelly D E (1997) Altered glycolytic and dxidative capacities of skeletal muscle contribute to insulin resistance in NIDDM. J Appl Physiol, 83: 166-171

91) Staron R S, Karapond D L, Kraemer W J, Fry A C, Gordon S E, Falkel J E, Hagerman F C and Hikida R S (1994) Skeletal muscle adaptations during early phase of heavy resistance training in men and women. J Appl Physiol, 76: 1247-1255

92) Suwa M, Nakamura T and Katsuta S (1996) Heredity of muscle fiber composition and correlated response of the synergistic muscle in rats. Am J Physiol, 271: R432-R436

93) 垂井清一郎 (1993) Ⅱ型糖尿病の発症メカニズム；誘発因子としての内臓脂肪蓄積, Molecular Medicine, 30: 848-854

94) Tikkanen H O, Harkonen M, Naveri H, Hamalainen E, Elovainio R, Sarna S and Frik M H (1991) Relationship of skeletal muscle fiber type to serum high density lipoprotein cholesterol and apoprotein A-1 levels. Atherosclerosis, 90: 49-57

95) Tikkanen H O, Naveri H and Harkonen M (1996) Skeletal muscle fiber composition influence serum high-density lipoprotein cholesterol level. Atherosclerosis, 120: 1-5

96) Torgan C E, Brozinick J J, Kastello G M and Ivy J L (1989) Muscle morphological and biochemical adaptations to training in obese Zucker rats. J Appl Physiol, 67: 1807-1813

97) Utriainen T, Holmäng A, Björntorp P, Makimattila S, Sovijarvi A, Lindholm H and Yki-Jarvinen H (1996) Physical fitness, muscle morphology, and insulin stimulated limb blood flow in normal subjects. Am J Physiol, 270: E905-E911

98) Vannotti A and Pfister H (1934) Untersuchungen zum Studium des Trainiertseins. IV Mitteilung Die Blutversorgung des ruhenden Muskels am Trainierten. Arbeitsphysiol, 7: 127-142

99) Vannotti A and Magiday M (1934) Untersuchungen zum Studium des Trainiertseins. V Mitteilung Uber die capillarisierung der trainierten Muskulatur. Arbeitsphysiol, 7: 615-622

100) Vestergaard H, Andersen P H, Lund S, Schmitz O, Junker S, Pedersen O (1994) Pre- and posttranslational upregulation of muscle-specific glycogen synthase in athletes. Am J Physiol, 266: E92-E101

101) Wade A J, Marbut M M and Round J M (1990) Muscle fibre type and aetiology of obesity. Lancet, 335: 805-808

102) Welsh G I, Stokes C M, Wang X, Sakaue H, Ogawa W, Kasuga M and Proud C G (1997) Activation of translation initiation factor eIF2B by insulin requires phosphatidyl inositol 3-kinase. FEBS Letters, 410: 418-422

103) Williams P T (1993) High density lipoproteins and lipase activity in runners. Atherosclerosis, 98: 251-254

104) Wu H M, Yuan Y, McCarthy M and Grange H J (1996) Acidic and basic FGFs dilate arterioles of skeletal muscle through a NO-dependent mechanism. Am J Physiol, 271: H1087-H1093

105) Zachwieja J J, Costill D L, Pascoe D D, Robergs R A and Fink W J (1991) Influence of muscle glycogen depletion on the rate of resynthesis. Med Sci Sports Exerc, 23: 44-48

106) Zachwieja J J, Toffolo G, Cobelli C, Bier D M, Yarasheski K E (1996) Resistance exercise and growth hormone administration in older men: Effects on insulin sensitivity and secreation during a stable-label intravenous glucose tolerance test. Metabolism, 45: 254-260

107) Zierath J R, He L, Guma A, Odegoar W E, Klip A and Wallberg H H (1996) Insulin action on glucose transport and plasma membrane GLUT4 content in skeletal muscle from patients with NIDDM. Diabetologia, 39: 1180-1189

(平成10年4月9日受付，平成10年12月14日受理)

NII-Electronic Library Service