骨格筋収縮後の筋グリコーゲン回復に及ぼす高血糖の影響

矢野 里佐*¹⁾ 矢野 博己** 渡辺 雅之*

EFFECT OF HYPERGLYCEMIA ON GLYCOGEN REPLETION AFTER SKELETAL MUSCLE CONTRACTION

LISA YANO, HIROMI YANO and MASAYUKI, WATANABE

Abstract

Previous studies of the effect of exercise on glucose metabolism in diabetes mellitus have focused on the stimulation of glucose disposal capacity by insulin and muscle contraction. We have investigated the effects of hyperglycemia on the increase in muscle glycogen after exercise and the role of physiological saline (saline) injection under hyperglycemic conditions. Male Wistar rats weighing 100 ~ 150 g (n = 52) were made diabetic (DM) by injection of 90 mg/kg streptozotocin (STZ). Glycogen content was reduced by in situ electrical stimulation of the sciatic nerve. Immediately after stimulation, the rats were injected with glucose or saline. After a 20 min recovery period, the glycogen content of the white and red gastrocnemius (WG, RG), soleus (SOL), plantaris (PL), extensor digitorum longus (EDL) and tibialis anterior (TA) was significantly increased by glucose injection in the control rats. In DM rats, the glycogen content of the TA and EDL was increased, whereas there was no change in the WG, RG, SOL and PL. These results suggest that, in hyperglycemic rats, muscle glycogen resynthesis in only fast-twitch fibers is increased by muscle contraction. However, after injection of saline, the plasma osmolality decreases significantly and glycogen resynthesis by all muscles except the SOL in diabetic rats is improved, although there is no significant increase in control rats. It is concluded that glycogenolysis and resynthesis after muscle contraction are reduced by hyperglycemia. The data suggest a possible role of saline injection in the development of glycogen resynthesis in hyperglycemia.

(Jpn. J. Phys. Fitness Sports Med. 1995, 44: 119~126)

key words: 1. muscle glycogen 2. diabetes mellitus 3. skeletal muscle 4. hyperglycemia
5. glycogen resynthesis

I. 緒 言

糖尿病での筋へのグルコースの取り込みの低下は、インスリン感受性および反応性の低下が第一の原因である^{6,17,21)}。これに対し、急性の運動はグルコース取り込み能の上昇を誘発し、運動自体によるものとインスリン作用の増加でもたらされる効果などがあげられる^{14,26,28,35,38)}が、これらは in vitro でおこなわれているものがほとんどである。一方、in vivo では、高血糖による糖代謝

への二次的な抑制も考えなければならない。すなわち glucose toxicity として高血糖自体がインスリンの分泌障害やグルコース利用障害をもたらすという点などである^{27,32,36)}。高血糖は細胞内脱水を引き起こし、これによる細胞外液の浸透圧の上昇は、筋グリコーゲン貯蔵量を減少させるといった報告がみられ²²⁾高血糖に起因した筋グリコーゲン合成の抑制が推測される。

以上の諸点を考慮し、本研究では whole body において高血糖下で、運動そのものによる糖代謝

*東京学芸大学保健体育学科
〒184 東京都小金井市貫井北町4-1-1

1) 現在、川崎医療福祉大学非常勤講師

**川崎医療福祉大学健康体育学科
〒701-01 岡山県倉敷市松島288

Department of Physical Education, Tokyo Gakuji University
4-1-1 Nukuikitamachi Koganei, 184 Tokyo, Japan

Department of Health and Sports Sciences, Kawasaki University
of Medical Welfare 288 Matsushima Kurashiki, 701-01
Okayama, Japan

への影響を明らかにするために、ストレプトゾトシン投与と糖尿ラットを用いて電気刺激による筋収縮後の筋グリコーゲンの回復を観察した。さらに高血糖による筋グリコーゲンの回復の抑制が血漿浸透圧の低下によって緩和されるかどうかに関して、筋収縮直後に生理的食塩水(saline)を静脈内投与し筋グリコーゲンの回復を観察した値と比較検討した。

II. 方 法

A. 実験動物

Wistar 系雄性ラット 100~150 g ($n=52$) を用い、1 群は実験の72時間前にストレプトゾトシン(STZ) $90 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ をクエン酸緩衝液(pH 4.2)に溶かし尾静脈より投与し糖尿病(DM)群とした。さらに DM 群の対照群としてコントロール(C)群を設けた。C 群にはクエン酸緩衝液のみを尾静脈より投与した。両群に電気刺激開始3時間前にグルコース $3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ を40%の濃度で腹腔内へ投与し、その後水のみ自由摂取とした。両群に15分間の電気刺激を用いた筋収縮(以下第一相)によって筋グリコーゲンを枯渇させた後、両群にグルコース 1 g/kg を40%の濃度で、または、saline 2.5 g/kg (0.9% NaCl)を尾静脈より投与し20分間の回復期(以下第二相)を設定した。サンプリングは両群の第一相前後、第一相後グルコースまたは saline 投与による第二相直後であった。

B. 電気刺激の方法

電気刺激はすべてチャンバー内で行い、チャンバー内の温度は35~37℃に調節した。ペントバルビタール麻酔下 ($60 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) でラットを伏臥位に手術台へ固定し、背部より左後脚の座骨神経を露出させた。座骨神経の周囲の組織を丁寧に除去し、絹糸で座骨神経を堅く縛り切断した。座骨神経には双極白金電極を装着し、膝及び足首を固定した。切開口はリンゲル液を浸した脱脂綿で覆った。電気刺激は、第一相の刺激が 100 Hz, 7 V, 0.2 ms duration の矩形波を 1 分間に 1 回 10 秒間の強縮として 15 分間行った¹⁷⁾。その後 3 分以内に尾静脈よりグルコースまたは、saline を投与した。その後第二相として 1 回の刺激が 2 Hz, 7 V,

0.2 ms duration の矩形波を 1 分間に 1 回 10 秒間の刺激として 20 分間行った。

C. 屠殺及び摘出

各試技後、手術台に固定し、後大静脈より採血を行い、左肢の筋を摘出した。筋は摘出後直ちに液体窒素によって凍結し保存した。被検筋は、soleus (SOL), plantaris (PL), gastrocnemius red portion (GR), gastrocnemius white portion (GW), extensor digitorum longus (EDL), tibiars anterior (TA) であった。

D. 測定項目

筋グリコーゲン濃度は被検筋すべてに対し anthron 法⁹⁾で分析を行った。さらに、SOL, PL, GW のヘキソキナーゼ(HK)活性の測定¹³⁾を行った。血漿インスリン濃度は EIA 法を用い、血漿グルコース濃度、血漿 FFA 濃度は酵素法により分析を行った。さらに氷点降下法を用いた浸透圧計(フォーゲル社製, OM 801 型, ドイツ)によって血漿浸透圧の測定は行った。

結果は mean $\pm$ SEM で表示し、平均値の差の検定は、ANOVA により分散に有意性を認められたものについて Scheffe F-test を用いて行った。さらに C 群と DM 群間の有意差の検定には Student's t-test を用いて行った。すべて 5 % 水準をもって有意な差があるとした。

III. 結 果

A. STZ 投与による生体の変化

第一相直前の両群の比較を行った結果を Table 1 に示した。体重は、DM 群では、STZ 投与後 72 時間で C 群と比較して有意に減少した ($p < 0.05$)。STZ 投与により血漿インスリン濃度は、 $5 \mu\text{U}$ 以下を示し、血漿グルコース濃度は糖尿病による極度の高血糖を示した。C 群との比較から STZ 投与によって明らかにインスリン依存性糖尿病が誘発されたことが認められた。血漿グルコース濃度の上昇に伴って体重も減少した。SOL, PL, GW の hexokinase 活性は、C 群と DM 群の間には有意な差は認められなかった (Table 2)。

Table 1. Body weight and plasma insulin, plasma glucose, plasma free fatty acids and plasma osmolality of control and STZ induced diabetic rats

	C group	DM group
Body weight (g)	136.3 ± 3.4	122.8 ± 1.5*
Plasma insulin (μU/ml)	29.6 ± 2.9	4.5 ± 0.9**
Plasma glucose (mg/dl)	224.3 ± 13.0	541.5 ± 20.8**
Plasma FFA (mEq/l)	0.45 ± 0.05	0.51 ± 0.06*
Plasma osmolality (mOsmol/kg)	293 ± 3	333 ± 5**

Values are means ± SEM; n = 52 animals. * p < 0.05, ** p < 0.01: significant difference between C and DM group.

Table 2. Hexokinase activity of muscle soleus (SOL), plantaris (PL), and gastrocnemius white portion (GW)

Group	SOL	PL	GW
C	0.27 ± 0.07	0.04 ± 0.05	0.30 ± 0.07
DM	0.21 ± 0.03 ns	0.53 ± 0.14 ns	0.51 ± 0.13 ns

Values are means ± SEM; n = 30 animals. unit: μmol/min/mg protein. ns: no significant difference between C and DM groups.

B. 血漿グルコース濃度

血漿グルコース濃度は、C群では、第一相前後及び第二相後に有意な差は認められなかったが、DM群では saline 投与による第二相後に有意な減少を示した (Fig. 1).

C. 血漿遊離脂肪酸濃度

血漿 FFA 濃度は、C群では、第一相前後及び第二相後に有意な差は認められなかったが、DM

群ではグルコース投与による第二相後に有意な増加を示した (Fig. 2).

D. 血漿浸透圧

血漿浸透圧はC群の 295 ± 3 mOsmol/kg に比較すると STZ 投与では 333 ± 5 mOsmol/kg でかなりの上昇が認められた。第一相後両群ともにほぼ変化は見られなかったものの saline 投与によって DM 群では 3 分後に有意な減少を認めた (Fig. 3).

Fig. 1. Plasma glucose concentration of DM (▲) and Control (●) rats receiving a single injection of glucose (thin line) and of saline (thick line). Values are means ± SEM. The plasma glucose values post phase II were significantly different between the injection of saline and glucose (p < 0.05).

Fig. 2. Plasma FFA concentration of DM (▲) and Control (●) rats receiving a single injection of glucose (thin line) and of saline (thick line). Values are means ± SEM. The plasma FFA values post phase II were significantly different between the injection of saline and glucose (p < 0.05).

Fig. 3. Plasma osmolality before and 3 min after a single injection of saline. Values are means $\pm$ SEM. The plasma osmolality values in DM rats after saline injection were significantly lower than before the injection.

E. 筋グリコーゲン濃度

各被検筋の筋グリコーゲン濃度の平均値では、第一相後C群において、安静時を100%とした場合18%から50%まで有意な減少を認め、DM群では、各被検筋で安静時の24%から72%までの減少が認められた。グルコース投与による第二相後では、C群で全ての筋で筋グリコーゲンの有意な増加が認められたが、DM群で有意な回復を認めたのはEDL, TAのみであった($p < 0.05$)。saline投与による第二相後もC群は筋グリコーゲンの有意な増加を示したが、グルコース投与による回復と比較すると違いは認められなかった。しかしながらDM群では、SOLを除く全ての筋において筋グリコーゲンの有意な増加を認めた(Table 3)。

Ⅳ. 考 察

STZ投与によって明らかな体重減少を認めたがその原因として血漿FFA濃度の上昇の面から脂肪異化、さらにそれに追従した肝の β 酸化亢進

Table 3. Changes of muscle glycogen content during the experiment

Muscle		Pre phase I	Post phase I	Post phase II with glucose	Post phase II with saline
TA	C	2.72 $\pm$ 0.21	0.83 $\pm$ 0.13 a**	2.86 $\pm$ 0.17 b**	1.87 $\pm$ 0.16 c**
	DM	3.49 $\pm$ 0.28	0.92 $\pm$ 0.11 a**	2.03 $\pm$ 0.03 b*	3.33 $\pm$ 0.33 c**d**
EDL	C	2.67 $\pm$ 0.14	0.64 $\pm$ 0.14 a**	2.57 $\pm$ 0.40 b**	2.57 $\pm$ 0.17 c**
	DM	2.99 $\pm$ 0.14	1.21 $\pm$ 0.16 a**	2.03 $\pm$ 0.18 b*	2.78 $\pm$ 0.33 c**
GW	C	2.78 $\pm$ 0.17	0.65 $\pm$ 0.09 a**	2.01 $\pm$ 0.52 b**	2.46 $\pm$ 0.17 c**
	DM	3.26 $\pm$ 0.17	1.25 $\pm$ 0.20 a**	1.12 $\pm$ 0.21 ns	2.18 $\pm$ 0.32 c*d*
PL	C	3.64 $\pm$ 0.25	0.66 $\pm$ 0.08 a**	2.44 $\pm$ 0.24 b**	1.92 $\pm$ 0.12 c**
	DM	3.07 $\pm$ 0.15	1.23 $\pm$ 0.19 a**	1.42 $\pm$ 0.34 ns	2.18 $\pm$ 0.18 c**
GR	C	2.68 $\pm$ 0.16	1.02 $\pm$ 0.22 a**	2.71 $\pm$ 0.35 b**	2.29 $\pm$ 0.23 c*
	DM	3.14 $\pm$ 0.22	0.96 $\pm$ 0.17 a**	1.60 $\pm$ 0.20 ns	2.50 $\pm$ 0.29 c**d*
SOL	C	2.74 $\pm$ 0.19	1.38 $\pm$ 0.24 a**	2.02 $\pm$ 0.29 b*	2.40 $\pm$ 0.14 c*
	DM	2.17 $\pm$ 0.14	1.96 $\pm$ 0.25 a*	1.48 $\pm$ 1.86 ns	2.03 $\pm$ 0.19 ns

Values are means $\pm$ SEM in mg/g of tissue weight, n=52 animals. Abbreviations; C=control; DM=STZ induced diabetic rats. a; significant difference between rest and after muscle contraction. b; significant difference between after muscle contraction and recovery post glucose injection. c; significant difference between after muscle contraction and recovery post saline injection. d; significant difference between recovery post glucose injection and recovery post saline injection. ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$, *** $p < 0.001$, ns: no significant.

で上昇したケトン体の排泄に伴う浸透圧性利尿及び血漿浸透圧の上昇から細胞内脱水が起きていることが考えられる。これまで STZ の薬物の毒性として、インスリン結合性の低下²¹⁾インスリン反応性⁶⁾、Glut の数及び活性の低下^{6,21,33)}、また STZ 投与 3～4 週間後のホスホフルクトキナーゼとコハク酸脱水素酵素及び SDH 活性の低下¹¹⁾が報告され、膵の β 細胞破壊によるインスリン欠如に伴った二次的な毒性として肝グリコーゲン分解、肝糖新生の亢進、肝ケトン体生成の亢進、脂肪分解の亢進などがあげられる。そこで STZ による解糖系律速酵素活性の障害について検討するために本実験では糖代謝の第一段階に作用する筋の HK 活性の測定を行った結果、DM 群の有意な低下は認められず (Table 1)、解糖系の糖利用能は STZ の影響を与えなかったものと考えられる。電気刺激には Henriksen ら¹⁸⁾が Glut を最も活性化させるとしている、supramaximal な強縮に近いものを用いた。更に回復時には 2 Hz, 0.02 ms, 1 回の収縮が 15 秒間で 45 秒のインターバルを 1 セットとして 20 セットの電気刺激を負荷した。本実験では、全ての被検筋において supramaximal な強縮を誘発する第一相の電気刺激後の筋グリコーゲンの劇的な減少が認められた (C 群では 82～50% の減少, DM では 76～28% の減少)。

C 群では Armstrong^{1,2)}の筋繊維タイプの分類において、STR と比較して FT 含量の高いとされる筋で筋グリコーゲンの平均値の減少率も高い傾向を示した (FT が 76～82% STR が 50%)。Richter ら^{29,30)}は座骨神経電気刺激による筋収縮を行い筋収縮による phosphorylase 活性と筋グリコーゲン分解について、FTW (fast twitch white fiber) 及び, FTR (fast twitch red fiber) が STR (slow twitch red fiber) に比較して phosphorylase a 型の増加が著しく、筋グリコーゲン分解量も高いことを報告している。DM 群の筋グリコーゲン減少率は、C 群と比較して低い結果を示した (FT が 60～76% STR が 28%)。このことは糖尿病下での変化として、PFK 活性に対するアロステリックな抑制^{20,34)}、ホルモナルな刺激¹²⁾ FFA の上昇¹⁹⁾などの報告からも β 酸化の促進による解糖系制御

の結果と思われる。

筋収縮によって枯渇した筋グリコーゲンは速やかに再合成され^{5,31)}、筋収縮後のグルコースの投与によって筋で利用された筋グリコーゲンは速やかに回復する^{5,10)}とされているように C 群の第二相後では、被検筋すべての筋グリコーゲンの有意な回復が認められた。この結果は、運動後の筋グリコーゲンの減少は糖取り込みの増加を促進させ³¹⁾グリコーゲン合成に影響するという報告^{7,8,38)}を支持している。しかし DM 群においてグルコース投与後に筋グリコーゲンの回復を認めたのは TA と EDL のみであった。Richter ら³¹⁾は走運動で筋グリコーゲンを減少させ、筋への糖の取り込みは糖尿病及び正常ラットの両群とも増加するが、筋グリコーゲン合成酵素の活性の増加は糖尿ラットでは認められないことから糖尿ラットの糖利用能の低下を示唆している。同様に筋が高濃度のグルコースに暴露された場合グルコースの取り込みが抑制されることも報告されている^{15,17)}。これに対し、本実験では筋線維タイプによっては糖尿ラットにおいても筋収縮が合成能力を増加させる結果を示した。すなわち筋収縮刺激の筋グリコーゲン合成への影響は FTW に著しいこと、また筋グリコーゲン濃度の低下とグリコーゲン合成酵素活性の増加には相関があるという報告^{7,8)}によって、インスリン分泌が欠如した糖尿病下のグリコーゲン濃度の低下に伴ったグリコーゲン合成能の増加の可能性が示唆された。

このようにして糖尿病下の筋グリコーゲン合成に及ぼす筋収縮の効果を一部に認めたが、TA と EDL 以外の筋では認められなかった。この要因の一つとして高血糖による細胞内脱水、電解質の異常³⁾によって血漿浸透圧上昇が誘発していることが上げられる。これが筋グリコーゲン合成を抑制しているという報告²²⁾も見られることからインスリンによる糖合成の低下に加え高血糖による抑制も考えられる。そこで第一相後に saline を投与した結果、血漿グルコースおよび血漿 FFA は、減少傾向を認め、DM 群の筋グリコーゲン濃度は SOL を除く筋に増加を認めた。また、FFA 濃度の上昇が β 酸化を亢進させ²³⁾骨格筋の糖利

用を抑制する^{12,16,19)}ことから, FFA 濃度の減少が細胞内の糖利用能を促進させている可能性も考えられる. さらに糖尿病患者に saline の静脈投与を施し血漿浸透圧を $335 \text{ mOsmol} \cdot \text{kg}^{-1}$ から $315 \text{ mOsmol} \cdot \text{kg}^{-1}$ まで減少させた結果, ケトアシドーシスの改善及び糖利用促進を認めたという報告³⁷⁾からも本実験の saline 投与による血漿浸透圧の一時的な低下が, 糖利用の抑制を改善させていると考えられる.

Olsson たち^{4,25)}は, 筋グリコーゲンと体水分量との正の相関を明らかにしている. 高血糖による細胞内の脱水が saline 投与によって緩和され筋グリコーゲン合成が促進されたと考えられる. しかしながら, 正常人では, 運動及び発汗による体重の 5% の脱水による血漿浸透圧の増加程度では筋グリコーゲンの再合成への摂水の影響は認められないという報告²⁴⁾もある. 本実験でも saline 投与による効果は C 群ではみられず, DM 群に認められた点から血漿浸透圧レベルと筋グリコーゲン合成能増減との関係は今後さらに検討すべき点である.

以上のように, DM 群では運動後の筋グリコーゲンの再合成は C 群と比較し抑制されたが, TA と EDL に筋グリコーゲンの回復を認め, FTW での筋グリコーゲンの減少と筋グリコーゲン再合成の増大との関係が推察された. さらに運動後の saline 投与は血漿浸透圧を低下させ DM 群の筋グリコーゲンの再合成の増加に有効であった点から糖尿病下の筋グリコーゲン合成に対する血漿浸透圧の重要性が示唆された.

V. 要 約

STZ 投与糖尿病ラットを用い電気刺激を用いた筋収縮刺激後の筋グリコーゲンの回復について下腿 6 筋の比較によって検討し, さらに糖尿病ラットの糖利用の低下がインスリン作用の障害によるものだけでなく高血糖による血漿浸透圧の上昇などから二次的な抑制を受けているものと考え, 筋収縮直後に saline を投与し筋グリコーゲンの回復に及ぼす影響を明らかにし正常ラットとの比較検討を行った.

電気刺激による筋収縮後の筋グリコーゲン濃度は, C 群では, FT が多いとされている筋で STR と比較して筋グリコーゲンの減少率も高い傾向を示した. DM 群の筋グリコーゲン分解の抑制は糖利用の抑制及び脂質異化の亢進によるものと示唆された. さらに C 群では, 筋収縮後すべての筋で筋グリコーゲンの回復を認め, DM 群でも, TA と EDL のみに回復を認め, 真性の糖尿ラットにおいてもグリコーゲン合成能の増加の可能性があるとし唆された. 運動後の saline 投与によって DM 群では血漿浸透圧の一時的な低下を観察し, SOL 除く全ての被検筋の筋グリコーゲンの回復を認めた.

References

- 1) Armstrong, R. B., Saubert, C. W., Sembrowich, W. L., Shepherd, R. E. and Gollnick, P. D. (1974) Glycogen depletion in rat skeletal muscle fibers at different intensities and duration of exercise. *Pflugers Arch.* **352**: 243-256.
- 2) Armstrong, R. B. and Phelps, R. O. (1984) Muscle fiber type composition of the rat hindlimb. *Am. J. Anatomy.* **171**: 259-272.
- 3) Barrett, E. J. and DeFronzo, R. A. (1984) Diabetic ketoacidosis: Diagnosis and treatment. *Hospital Practice* April: 89-105.
- 4) Bergstrom, J., Guarnieri, G. and Hultman, E. (1973) Changes in muscle water and during exercise. *FRG: Theme.* 173-178.
- 5) Bergstrom, J. and Hultman, E. (1966) Muscle glycogen synthesis after exercise: an enhancing factor localized to the muscle cells in man. *Nature.* **210**: 309-310.
- 6) Berger, J., Biswas, C., Vicario, P. P., Strout, H. V., Saperstein, R. and Pilch, P. F. (1989) Decreased expression of insulin-responsive glucose transporter in diabetes and fasting. *Nature.* **340**: 70-71.
- 7) Bogardus, C., Lillioja, S., Stone, K., and Mott, D. (1984) Correlation between muscle glycogen synthase activity and in vivo insulin action in man. *J. Clin. Invest.* **73**: 1185-1190.
- 8) Bogardus, C., Thuillez, P., Ravussin, E. and Vassques, B. (1983) Effect of muscle depletion on in vivo

- insulin action in man. *J. Clin. Invest.* **72**: 1605-1610.
- 9) Carrol, L. A., Longrey, R. W. and Roe, J. H. (1956) The determination of glycogen in liver and muscle by use of anthrone reagent. *J. Biol. Chem.*, **220**: 583-593.
 - 10) Cartee, G. D., Young, D. A., Sleeper, M. D., Zierath, J., Wallberg-Henriksson, H. and Holloszy, J. O. (1989) Prolonged increase in insulin-stimulated glucose transport in muscle after exercise. *Am. J. Physiol.* **256**: E494-E499.
 - 11) Chen, V. and Ianuzzo, C. D. (1981) Dosage effect of streptozotocin on rat tissue enzyme activities and glycogen concentration. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* **60**: 1251-1256.
 - 12) Coderre, L., Srivastava, A. K. and Chiasson, J. L. (1992) Effect of hypercorticism on regulation of skeletal muscle glycogen metabolism by insulin. *Am. J. Physiol.* **262**: E427-433.
 - 13) Easterby, J. S. and Qadri, S. S. (1982) Hexokinase type II from rat skeletal muscle. *Methods in enzymology*. **90**: 11-15.
 - 14) Goodyear, L. J., Hirshman, M. F. and King, P. A. (1990) Contractile activity increases plasma membrane glucose transporters in absence of insulin. *Am. J. Physiol.* **258**: E667-E672.
 - 15) Gulve, E. A., Cartee, G. D., Zierath, J. R., Corpus, V. M. and Holloszy, J. O. (1990) Reversal of enhanced muscle glucose transport after exercise; roles of insulin and glucose. *Am. J. Physiol.* **259**: E685-E691.
 - 16) Hamilton, N., Noble, E. G. and Ianuzzo, C. D. (1984) Glycogen repletion in different skeletal muscle from diabetic rats. *Am. J. Physiol.* **247**: E740-E746.
 - 17) Hansen, B. F., Hansen, S. A., Ploug, T., Bak, J. F. and Richter, E. A. (1992) Effects of glucose and insulin on development of impaired insulin action in muscle. *Am. J. Physiol.* **262**: E440-E446.
 - 18) Henriksen, E. J., Bourey, R. E., Rodnick, K. J., Koranyi, L., Permutt, M. A. and Holloszy, J. O. (1990) Glucose transporter protein content and glucose transport capacity in rat skeletal muscles. *Am. J. Physiol.* **259**: E593-E598.
 - 19) Hickson, R. C., Rennie, M. J., Conlee, R. K., Winder, W. W. and Holloszy, J. O. (1977) Effects of increased plasma fatty acids on glycogen utilization and endurance. *J. Appl. Physiol.* **43**: 829-833.
 - 20) 井村裕夫 (1983) Hormonal regulation of phosphofructokinase by fructose 2, 6-bisphosphate. *糖尿病*. **26**: 1185-1190.
 - 21) Kobayashi, M. and Olefski, J. M., (1979) Effect of streptozotocin-induced diabetes on insulin binding, glucose transport, and intracellular glucose metabolism in isolated rat adipocytes. *Diabetes*. **28**: 87-95.
 - 22) Li, J., Stillman, J. S., Clore, J. N. and Blackard, W. G. (1992) The effect of hyperosmolarity on muscle glycogen accumulation. *Horm. metab. Res.* **24**: 99-102.
 - 23) McGarry, J. D. and Foster, D. W. (1977) Hormonal control of ketoacidosis. *Arch Intern. Med.* **137**: 495-501.
 - 24) Neuffer, P. D., Sawka, M. N., Young, A. J., Quigley, M. D., Latzka, W. A. and Levine, L. (1991) Hypohydration does not impair skeletal muscle glycogen re-synthesis after exercise. *J. Appl. Physiol.* **70**: 1490-1494.
 - 25) Olsson, K. E. and Saltin, B. (1970) Variation in total body water with muscle glycogen changes in man. *Acta. Physiol. Scand.* **80**: 11-18.
 - 26) Ploug, T., Galbo, H. and Richter, E. A. (1984) Increased muscle glucose uptake during contractions: no need for insulin. *Am. J. Physiol.* **247**: E726-E731.
 - 27) Rayfield, E. J., Ault, M. J., Brothers, M. J., Nchemias, C. and Smith, H. (1982) Infection and diabetes: the case for glucose control. *Am. J. Med.* **72**: 439-450.
 - 28) Richter, E. A., Galbo, H., Sonne, B., Holst, J. and Christensen, N. J. (1980) Adrenal medullary control of muscular and hepatic glycogenolysis and of pancreatic hormonal secretion in exercising rats. *Acta. Physiol. Scand.* **108**: 235-242.
 - 29) Richter, E. A., Garetto, L. P., Goodman, M. N. and Ruderman, N. B. (1982) Muscle glucose metabolism following exercise in the rat. *J. Clin. Invest.* **69**: 785-793.
 - 30) Richter, E. A., Garetto, L. P., Goodman, M. N. and Ruderman, N. B. (1984) Enhanced muscle glucose metabolism after exercise modulation by local factors. *Am. J. Physiol.* **246**: E476-E482.
 - 31) Richter, E. A., Ploug, T. and Galbo, H. (1985) In-

- creased muscle glucose uptake after exercise. *Diabetes*. **34** : 1041-1048.
- 32) Rossetti, L, Giaccari, A. and DeFronzo, R. A. (1990) Glucose toxicity. *Diabetes Care*. **13** : 610-630.
- 33) Sivitz, W. I., DeSautel, S. L., Kayano, T., Bell, G. I. and Pessin, J. E. (1989) Regulation of glucose transporter messenger RNA in insulin-deficient state. *Nature*. **340** : 72-73.
- 34) Sumi, S., Mineo, I., Kono, N., Shimizu, T., Nonaka, K. and Tarui, S. (1984) Decreases in hepatic fructose-2, 6-bisphosphate level and fructose-6-phosphate, 2-kinase activity in diabetic mice : a close relationship to the development of ketosis. *Biochem. Biophys. Res. Commu.* **120** : 103-108.
- 35) 矢野里佐, 矢野博己, 渡辺雅之, 宮崎義憲(1991) インスリン非存在下での筋へのグルコース取り込みにおける運動の影響—ストレプトゾトシン投与ラットを用いて— *体力科学*. **40** : 890.
- 36) Yki-Jarvinen, H., Helve, E. and Aoivisto, V. A. (1987) Hyperglycemia decreases glucose uptake in type 1 diabetes. *Diabetes*. **36** : 892-896.
- 37) Waldhausl, W., Korn, A., Kleinberger, and Nowotny, P. (1979) Severe hyperglycemia : Effect of rehydration on endocrine derangements and blood glucose concentration. *Diabetes*. **28** : 577-584.
- 38) Wallberg-Henriksson, H. and Holloszy, J. O. (1984) Contractile activity increases glucose uptake by muscle in severely diabetic rats. *J. Appl. Physiol.* **57** : 1045-1049.