

運動に関連する酸化ストレスと抗酸化作用

野口範子*

Exercise-related oxidative stress and antioxidant effects

Noriko NOGUCHI *

Summary

There are increasing reports that the inflammatory responses induced by exercise result in generation of free radicals, reactive oxygen species (ROS), and reactive nitrogen species (RNS). These reactive molecules are known to increase oxidation products and decrease antioxidants resulting in cell damage. The roles of antioxidants in protection of our bodies from ROS-induced oxidative damage have been investigated extensively. The involvement of ROS in gene regulation has been received much attention. It has been reported that exercise induces expression of antioxidant enzymes such as Mn-superoxide dismutase (Mn-SOD) and γ -glutamylcysteine synthetase (GCS). The regulation of these enzymes is through NF- κ B pathway activated by ROSs which were produced in cell due to exercise. In conclusion, acute severe exercise may cause damage but appropriate exercise makes our body resistant against oxidative stress.

はじめに

われわれヒトを初めとして好気性生物は酸素を有効に利用して大きなエネルギーを得ることに成功し発展してきた。それは酸素毒性に対する防御機構の獲得と適応に裏打ちされた生命進化の結果とも言えよう。つまり、酸素はわれわれ生物の生命維持に必須なものであると同時に、生体に様々な酸化傷害をもたらすものなのである。酸素毒性が明らかになってきた最初の頃、それは酸素が直接特定の酵素を阻害することにより、代謝過程に影響を与えると説明されていた⁵⁾。ところが1954年に、酸素毒性が酸素ラジカルの生成に起因することが提唱され⁶⁾、以後多くの研究結果によりこの事実が確認されてきた^{9,27)}。これらの酸化傷害の集積が様々な疾病や老化につながると考えられている。また近年、私たち

の周辺には多種多様な化学物質が氾濫し、さらにはオゾン層の破壊が進んで紫外線にさらされる危険性が高まるなど、生体の酸化傷害は益々深刻な問題となってきている。それではこれらの酸化傷害からどのようにして生体を防御したらよいのだろうか。一方で健康維持または肥満対策などのために運動を心がける人も多い。本稿では運動と酸化ストレスの関係について、そして運動と抗酸化の関係について概説する。

生体を攻撃する活性酸素、フリーラジカル

活性酸素とはわれわれが呼吸する大気中の酸素よりも活性化された酸素および、その関連分子の総称である²⁷⁾。生体にとって関わり深い活性酸素を表1にまとめた。この中にはラジカル（不対電子をも

* 東京大学先端科学技術研究センター（〒153-8904 東京都目黒区駒場4-6-1）
Research Center for Advanced Science and Technology, The University of Tokyo

Table 1 Reactive oxygen species in patho-physiology

Radical		non-Radical	
$O_2^{\cdot-}$	superoxide	H_2O_2	hydrogen peroxide
HO^{\cdot}	hydroxyl radical	1O_2	singlet oxygen
NO^{\cdot}	nitric oxide	ONOO-	peroxynitrite
LO_2^{\cdot}	peroxyl radical	LOOH	lipid hydroperoxide
活性酸素, 活性窒素でラジカルである		活性酸素だがラジカルではない	

つ原子または分子) とラジカルでないものが含まれることがわかる。スーパーオキシドは生体内で生成する活性酸素の中で最も興味をもたれているものの一つであるが、これは確かに酸素ラジカルではあるものの、ラジカルとしての活性は小さい。この他に表には含まれていないが、蛋白質由来のチールラジカルが(酸素ラジカルではない)蛋白質などから生じることが知られている。ビタミンCラジカル、ビタミンEラジカル、セミキノンラジカルなど、抗酸化物質由来のラジカルも生体にとって重要な意味をもち、これらは比較的安定なラジカルであるため直接その存在が観察されている。

活性酸素といってもその活性の大きさは種類によって異なり、また、同じものでも標的分子が変わればその活性も変わる¹⁹⁾。

もう一つ重要なことはラジカルとそうでないものとの影響の大きさの違いである。脂質の酸化ではその違いは顕著で、またこれに関してはよく研究がなされてきている。たとえば、一重項酸素(1O_2)のような非ラジカルによる酸化反応は量論的(1:1の反応)であるが、アルコキシルラジカルなどは脂質を攻撃すると図1に示したように連鎖反応を誘起し、何分子もの脂質を酸化し、傷害を増幅する。一重項酸素はこのようなラジカル連鎖反応を引き起こさないが、光に直接さらされる皮膚の酸化や貪食細胞のミエロペルオキシダーゼによる殺菌作用時には重要と考えられる。一重項酸素は不飽和脂肪酸の2重結合部位に付加反応して脂質ヒドロペルオキシド(LOOH)を生成する。その反応速度は非常に速いことが知られている。また生成した脂質ヒドロペルオキシドは新たな活性酸素種の発生源になる(式3を参照)。

われわれは日常の生活の中で常に活性酸素、フリーラジカルにさらされている。大気中には種々の

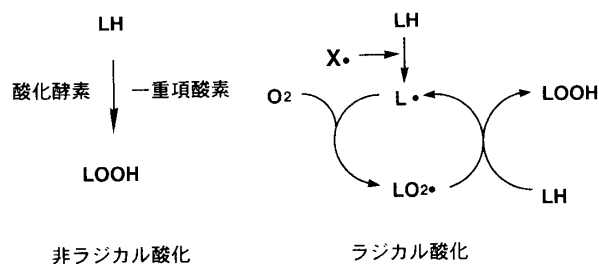


Fig. 1 Non-radical reaction and radical reaction

活性酸素が存在しており、また、タバコ煙やタールにも多くの活性酸素が含まれている。このようにわれわれは様々な活性種を受動的にそして能動的に体内に取り込んでいる。

活性酸素やフリーラジカルは外部からもたらされるだけではない。われわれの体内で活性酸素やフリーラジカルは常に生成されているのである。スーパーオキシドは酸素が一電子還元を受けることにより生じるが、好中球、好酸球、単球、マクロファージなどの貪食細胞が、ウイルスなどを不活性化するためにNADPHオキシダーゼやミエロペルオキシダーゼを活性化して産生する他、リンパ球、繊維芽細胞そして血管内皮細胞からも産生されることが知られている。

さらに、スーパーオキシドの産生はミトコンドリアの呼吸鎖の電子伝達系において酸素(O_2)が4電子還元を受けて水(H_2O)になる過程で生成する。ミトコンドリア内で電子の漏出によるスーパーオキシドの発生はよくコントロールされているが、消費される酸素の1-3%はスーパーオキシド産生に流れると考えられている。人が安静状態でどのくらいスーパーオキシドを1年間で産生することになるのかおおよそ計算したものを図2に示した。これが生体にどのような影響を与えるのかは明らかでないが、生理状態でも常にわれわれの体の中で活性酸素が生成されていることがわかる。

さらに病理状態においてはより多くの活性酸素が生成すると考えられる。虚血状態になると、細胞内のATPが分解されてヒポキサンチンとなり、一方、キサンチンデヒドロゲナーゼがキサンチンオキシダーゼになる。両者が反応するとスーパーオキシドが生成することはよく知られているが、このとき同時に過酸化水素も生成する。また、スーパーオキシドの不均化反応により過酸化水素が生じる(式

人体で生成されるスーパーオキシド 生理的条件下

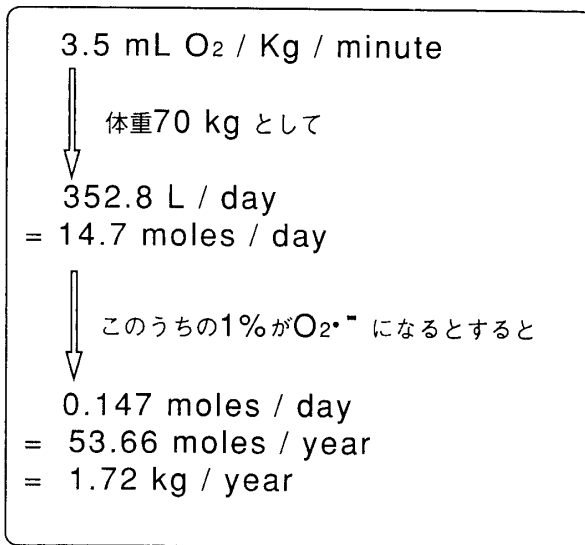
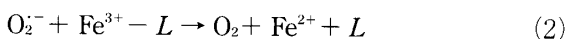
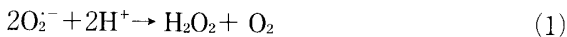
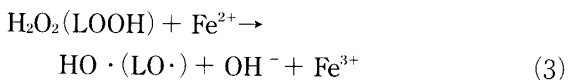


Fig. 2 Amount of superoxide generated in the body under the physiological condition

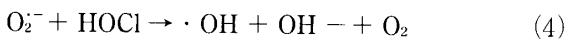
1). スーパーオキシドはキレート化により安定化している分子から鉄イオンを遊離させたり、さらにそれを還元して(式2), 過酸化水素やヒドロペルオキシド(LOOH)との反応性を促進させることによりラジカル発生にあずかる(式3).



(Lは配位子)



O₂⁻がヒドロキシルラジカル(HO·)の生成に関与する反応としては次亜塩素酸(HOCl)との反応がある(式4). これは貪食細胞のラジカル産生機構の一つとして重要なものであろう.



もう一つ重要なものとして, スーパーオキシドと一酸化窒素(NO)の反応によるペルオキシナイトライト(ONOO⁻)の生成がある(式5).



ONOO⁻は強い酸化力を持ち, とくに-SH基との反応性が高いが, 生理的pH下ではプロトン化して別の活性種(NO₂, N₂O₃, ·OH)を生じる. 実際に標的分子を酸化する活性種が何であるかは明らかにされていない.

生体の酸化傷害

生体の内外で発生した活性酸素やフリーラジカルは脂質, 糖, 蛋白質, DNAなどを攻撃し, 脂質や糖の酸化, 蛋白質の変性, 酵素の不活性化, そしてDNAの塩基修飾や主鎖の切断を引き起こし, その結果, 種々の疾病や老化を誘発あるいは促進すると考えられている^{10,11}.

脂質の活性酸素, フリーラジカルによる酸化は詳しく調べられており¹⁰, とくに不飽和脂肪酸の酸化が連鎖反応により進行し, 多くの脂質ヒドロペルオキシドを生成することが特徴の一つとしてあげられる(図1). 脂質の酸化ではヒドロペルオキシドを与えるだけではなく, アルコール, ケトン, アルデヒドなどの二次生成物が蓄積する. なかでもアルデヒドは蛋白質やDNAと結合して付加体を形成し, その結果高い細胞毒性を示す. また, ホスファチジルコリン(PC)の酸化により生成するリゾPCは細胞を刺激し, サイトカインの放出や増殖を促進することが知られている.

活性酸素による蛋白質の酸化は生体にとって重大な傷害をもたらす. 受容体や酵素, 輸送系の機能に直接影響を与えるだけでなく, DNA修復酵素を阻害することにより, 二次的にDNAの傷害に寄与することにもなる³⁰. 蛋白質の酸化傷害の一般的なアッセイ法としてカルボニルの測定がよく用いられる. ヒスチジンやチロシン, フェニールアラニンなど特定のアミノ酸の酸化生成物も分析でき, ヒトの尿中に検出されるものもある.

活性酸素, フリーラジカルによるDNAの傷害は発癌過程に深く関与すると考えられる⁹. O₂⁻を除くフリーラジカルのほとんどのものはDNAを直接傷害し, DNAの構造上の変化をもたらして遺伝子の転写に影響を与えうる. 最も代表的なものは, 塩基の酸化生成物である8-ヒドロキシ-デオキシグアノシン(8-OHdG)やヒドロキシグアニン, ヒドロキシアデニンなどであるが, これらは癌組織中に多く存在することが知られている. 健常人においてもこれらDNAの酸化は常に起こっており, 修復酵素により切れだされて, 尿中に検出される. 喫煙者の尿中8-OHdGが高いことも報告されている. DNAの傷害は酸化と修復のバランスが崩れたときにおこるものと考えられる. 8-OHdGの上昇は·OHの発生を示す指標の一つとして考えられることがあるが, 前述のごとく·OHは非常に活性が高いため

DNAを攻撃するためにはDNAのすぐそばで発生する必要がある。核の中でそれを可能にするような反応((式3)-(式5))が起きているのかは明らかにされていない。

NOやその関連分子はDNAの塩基のニトロ化や脱アミノ化を起こし、突然変異を引き起こす。グアニンやアデニンの脱アミノ化によってキサンチンとヒポキサンチンがそれぞれ生成することは興味深い。

運動と酸化ストレス

安静状態で人が産生するスーパーオキシドの量について前に述べたが、活性酸素、フリーラジカルの産生は酸素消費量に比例する。運動を行うと当然酸素消費量は上昇するが、運動による酸化ストレスの上昇を示した研究も多い²⁵⁾。ラットを動くベルトの上で走らせて止まると後方にさがり電気ショックを受けるようにして強制的に運動をさせると尿中にDNAの酸化生成物8-OHdGが増加することを示されている³⁾。8-OHdGは人においても運動によって生じる酸化ストレスのマーカーとして捉えられている^{16,21)}。人に関する研究も行われており、マラソンやトライアスロンなど消耗的な運動後に creatine

kinaseの上昇とともに脂質酸化生成物が増加し、酸化物質は減少することが報告されている^{7,22,30,32)}。

酸化傷害に対する防御機構

それでは、われわれヒトをはじめ好気性生物はどのようにして上に述べたような酸化傷害から身を守っているのだろうか。冒頭で述べたように酸素をうまく利用することは、いかに優れた防御機能を備えているかにかかっているのである。それを機能別にまとめてみると、1 活性酸素、フリーラジカルの生成を抑えること、2 生成した活性酸素、フリーラジカルを速やかに消去、捕捉、安定化すること、3 生じた損傷を修復し、失ったものを再生すること、そして、4 必要に応じてこの防御機能を誘導し、必要な場所に誘導することである。その概念図を図3に示す。このような作用をもつものを広く抗酸化物(antioxidant)といい、それぞれ機能ごとに、1 予防型抗酸化物(preventive antioxidant)、2 ラジカル捕捉型抗酸化物(radical-scavenging antioxidant)、3 修復、再生型抗酸化物(repair, *de novo* antioxidant)、4 適応機能(adaptation)と呼ぶ。

予防型抗酸化物は主に式1-3に示した反応を抑

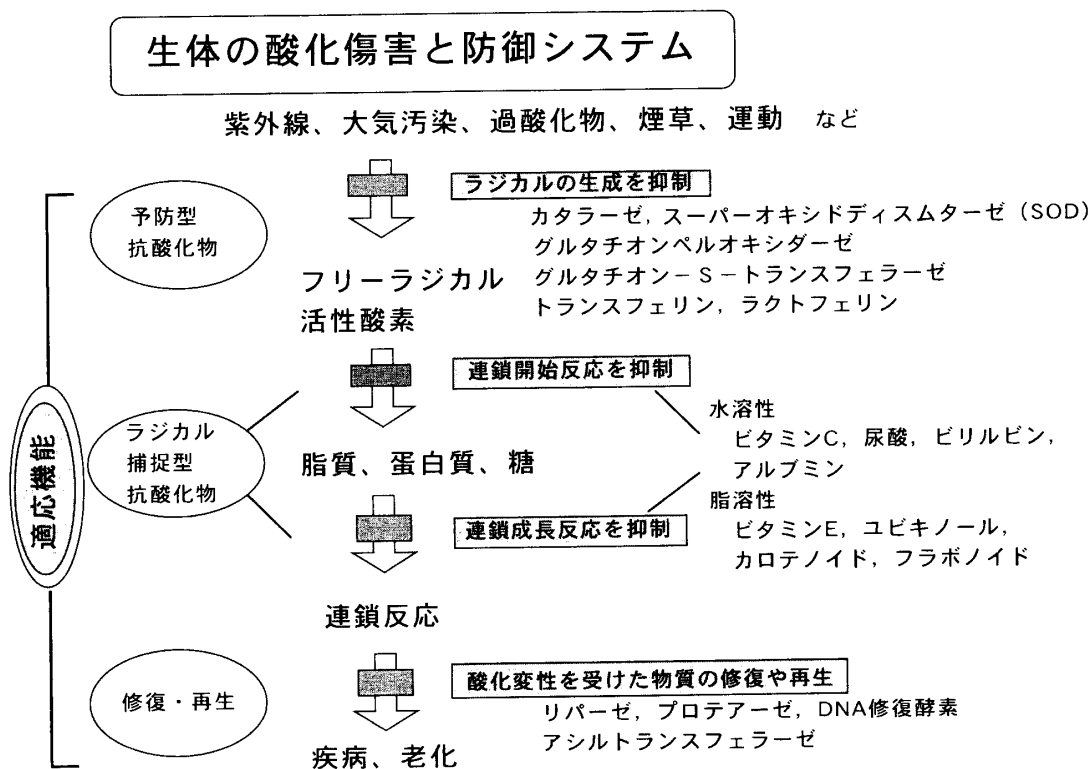


Fig. 3 Protection systems against oxidative stress

運動に関連する酸化ストレスと抗酸化作用

えることにより、生体内での活性酸素、フリーラジカルの生成を防止する抗酸化物である。

第二の防御ラインであるラジカル捕捉型抗酸化物は、外から取り込まれたり、生体内で生成したラジカルが標的分子を攻撃する前に捕捉することと、脂質などの連鎖反応の担体となっているペルオキシラジカルを捕捉して連鎖成長反応を断つ役割を担う抗酸化物である。この抗酸化物の総合的な抗酸化活性は、ラジカルに対する化学的反応性、ラジカルを捕捉したときに生成する抗酸化物由来のラジカルの安定性と挙動、抗酸化物が存在する場とそこでの動きやすさ、そして他の抗酸化物との相互作用などによって決定される。

ラジカル捕捉型抗酸化物は、ビタミン C、尿酸など水溶性のものと、ビタミン E ユビキノール、カロテノイドなどの脂溶性のものに分けられる。水溶性の抗酸化物は水相でラジカルが生体物質を攻撃する前に速やかに捕捉することから、ファーストラインディフェンスとも呼ばれる。しかし、生体膜やリポ蛋白などの脂質層内のラジカルを捕捉することは難しい。これに対して脂溶性の抗酸化物は水相から攻撃してくるラジカルを迎え撃つことも、また、脂質層内のラジカルを捕捉することもできる。逆に、生体膜中に存在する蛋白質に対して、脂溶性抗酸化物は、その蛋白質が脂質層に埋め込まれている部分をラジカル攻撃から守ることはできても、水相に突出している部分にはその効力を発揮することはできないであろう。ビタミン C は脂質層内のラジカルと反応したビタミン E を還元して再生することができ、間接的にではあるが脂質層内で起こる連鎖反応の停止に寄与していることになる¹⁵⁾。これはラジカル捕捉型抗酸化物の相互作用による抗酸化作用の典型例である。

酸化傷害に対する第三の防御ラインは、ホスホリパーゼ、プロテアーゼ、DNA 修復酵素などが含まれる。ホスホリパーゼはグリセロリン脂質を加水分解する酵素であるが、作用部位の特異性によりホスホリパーゼ A1, A2, B, C, D に分類される。なかでもホスホリパーゼ A2 は酸化された脂肪酸部位を切り離す作用があり、これによってリン脂質の 2 位のヒドロペルオキシド化された部分が切り離され、リゾレシチンが生成されると、アシルトランスフェラーゼの作用により新しい脂肪酸を結合してもとのリン脂質が再生される。切り離された遊離のヒドロ

ペルオキシドはペルオキシダーゼによりアルコールに還元され、ラジカル発生にあずからないように処理される²⁾。変性した蛋白質はプロテアーゼにより選択的に分解され¹⁷⁾、不都合な免疫反応などが起こることを防いでいる。

上に述べたような DNA の酸化傷害が起きると、当然正しい遺伝情報が伝わらなくなる。したがって、速やかに DNA 修復酵素やポリメラーゼによって酸化修飾された塩基は切り離しもとの塩基に置き換えたり、切断部位をつないで修復される。

このようにラジカルの攻撃を防げず、損傷を受けてしまっても、機能的な問題が生じないように働くのがこの防御系の役割である。

もう一つ重要な防御機能は活性酸素産生により上述の抗酸化酵素が誘導合成され、しかも必要な場に遊走される、つまり、適応機能である。SOD やカタラーゼ、DNA 修復酵素などの合成が活性酸素により誘導されることが報告されており²⁰⁾、後述する運動との関連で重要である。低線量の放射線照射により酸化ストレスに対する防御機構が誘導され、放射線傷害から生体を守ることをホルミシス現象と呼び、適応機能の一つと考えられる。

運動と抗酸化防御機構

激しい運動により酸化ストレスが生じることは前に述べたが、ビタミン C、ビタミン E、そしてコエンザイム Q (ユビキノール) の投与により軽減できるかどうかを調べた研究結果の報告がある²⁵⁾。効果があったというものと^{23,24,26)}、なかったというものと^{12,15)}があり、サプリメント効果の評価の困難さが現れている。被検者の食事を含む生活様式を厳密にコントロールすることは容易でなく、また投与量の妥当性に関する基礎データが十分でないため適当量を用いていない可能性があるなど、正確な評価をさまたげる要因があると考えられる。

その一方、トレーニングなど運動のくり返しにより、ミトコンドリアの Mn-SOD やグルタチオン (GSH) 合成の律速酵素である γ -glutamylcysteine synthetase (GCS) など抗酸化酵素の誘導がおこることが知られている¹⁴⁾。これらの抗酸化酵素の遺伝子のプロモーター領域に酸化ストレス応答性の転写因子である NF- κ B や AP-1 の結合領域があることが知られている^{1,18)}。実際に運動にともないこれらの転写因子の結合がすみやかにおこることが確認さ

運動と細胞機能制御

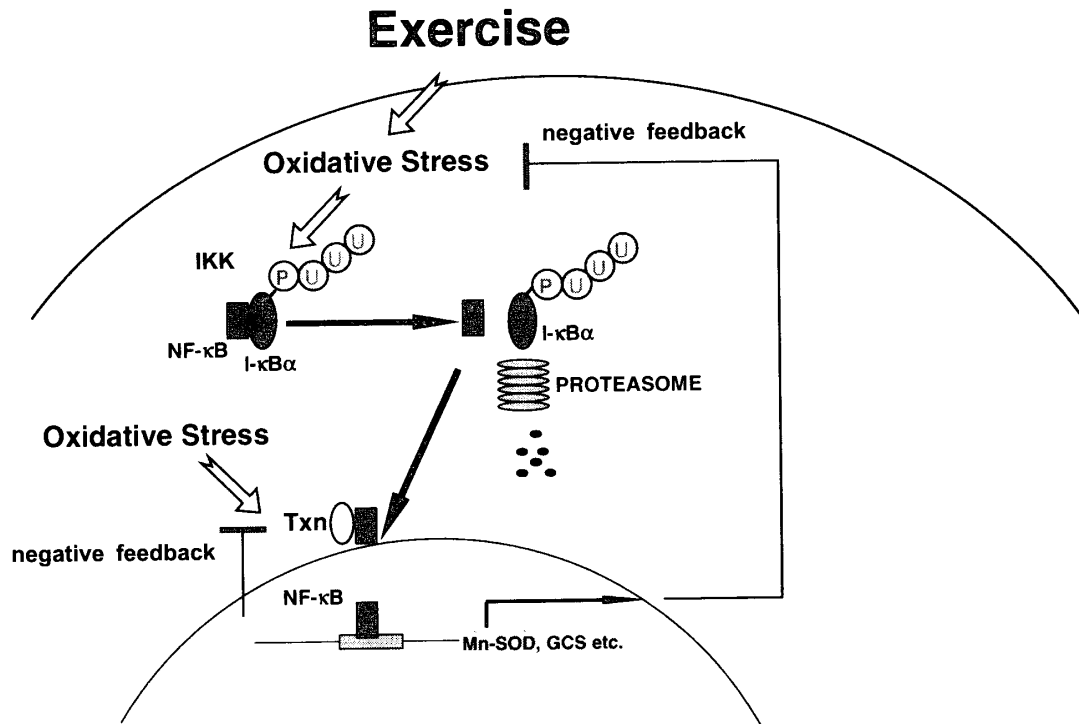


Fig. 4 Up-regulation of antioxidant enzyme induced by exercise

れている¹³⁾。運動と酸化ストレスそして抗酸化酵素の誘導について図4にまとめた。急激かつ過度の運動により細胞内に多くの活性酸素やフリーラジカルが産生され、このとき抗酸化防御機構が十分機能していなければ酸化傷害を起こし細胞はダメージを受ける。しかし、トレーニングのような過剰ではない運動のくり返しによる刺激が細胞に与えられると、生成した活性種により IKK の活性化が起こり I-κB がリン酸化されプロテアソームによる分解を受ける。その結果、NF-κB を活性化して核への移行を促進され、この制御下にある遺伝子の誘導をおこすと考えられる。これもホルミシス現象の一つといえよう。このとき細胞内のレドックス状態の調節に重要な役割を担う thioredoxin の結合が必要であるとの報告があり、この蛋白の発現も活性酸素により誘導されることが知られている^{21), 26)}。

おわりに

われわれの体は様々な機能をもつ抗酸化物を備え、酸化傷害に対して何重ものバリアーを作って身を守っている。このうちのどれかが欠けても、また

どれかが過剰に働いてもそのバランスは保てなくなるであろう。適切な抗酸化物が、必要なときに、必要な量だけ、必要な場に存在することが最も理想的であると考えられる。

フリーラジカルの捉え方が広がるのと同時に、抗酸化物質の機能についても新しい側面が注目されてきている。抗酸化物質の本来の抗酸化活性だけでは説明できない現象が捉えられ、これを説明するものとして、抗酸化物質の遺伝子発現への影響など、細胞内情報伝達に関わっていることが示唆されている^{4, 26), 31)}。現在様々なアプローチがなされているが、その一つの方法として DNA Chip 解析技術の適用があげられる。数万個のヒトの遺伝子の発現レベルを一度に解析するシステムがすでに動いており、運動による酸化ストレスと抗酸化誘導のメカニズムについても、これらの研究の進展とともにさらに多くの新しい知見が得られることが期待される。

引用文献

- 1) Allen R G, tresini M (2000) oxidative stress and gene regulation, free Radic Res 28: 463-499

運動に関連する酸化ストレスと抗酸化作用

- 2) Arduini A (1992) Biological Free Radical Oxidations and Antioxidants (F. Ursini, E. Cadenas eds.) CLEUP, Padova, 159
- 3) Asami S, Hirano T, Yamaguchi R, Tsurudome Y, Itoh H, Kasai H (1998) Effects of forced and spontaneous exercise on 8-hydroxydeoxyguanosine levels in rat organs. *Biochem Biophys Res Commun.* 243: 678-82
- 4) Azzi A and Stocker A (2000) Vitamin E: non-antioxidant roles. *Progress Lipid Res* 39: 231-255
- 5) Balentine J (1982) Pathology of oxygen toxicity, Acas. Press, New York and London
- 6) Cerutti PA (1994) Oxy-radicals and cancer. *Lancet* 344: 862-863
- 7) Duthie G G, Robertson J D, Maughan R J, Murrice PC (1990) Blood antioxidant status and erythrocyte lipid peroxidation following distance running. *Arch Biochem Biophys* 282: 78-83
- 8) Gerschman K (1954) *Science* 119: 623
- 9) Halliwell B (1989) *Free Rad. in Biol. Med.* 2nd, Clarendon Press, Oxford, England
- 10) Halliwell B (1992) Reactive oxygen species and the central nervous system. *J Neurochem* 59: 1609-1623
- 11) Harman D (1993) Free radical involvement in aging. *Pathophysiology and therapeutic implications.* *Drugs Aging* 3: 60-80
- 12) Helgeim I, Hetland O, Nilsson S, Ingjer F, Stromme S (1979) The effects of vitamin E on serum enzyme levels following heavy exercise. *Eur J Appl Physiol*, 40: 283-289
- 13) Hollander J, Fiebic R and Gore M (2001) Superoxide dismutase gene expression is activated by a single bout of exercise in rat skeletal muscle. *Pflugers Arch* 442: 426-434
- 14) Ji L (2002) Exercise-induced modulation of antioxidant defense. *Ann NY Acad Sci* 959: 82-92
- 15) Kaikkonen J, Kosonen L, Nyssene K, (1998) Effect of combined coenzyme Q10 and D-alpha-tocopheryl acetate supplementation on exercise-induced lipid peroxidation and muscular damage: a placebo-controlled double-blind study in marathon runners *free Radic Res*, 29: 85-92
- 16) Kasai H, Iwamoto-Tanaka N, Miyamoto T, Kawanaami K, Kawanaami S, Kido R, Ikeda M (2001) Life style and urinary 8-hydroxydeoxyguanosine, a marker of oxidative dna damage: effects of exercise, working conditions, meat intake, body mass index, and smoking. *Jpn J Cancer Res* 92: 9-15
- 17) Levine R L (1981) Turnover of bacterial glutamine synthetase: oxidative inactivation precedes proteolysis. *Proc Natl Acad Sci USA* 78: 2120-2124
- 18) Meyer M, Pahl H L and Baeuerle P A (1994) Regulation of the transcription factors NF-kB and AP-1 by redox change. *Chem Biol Interactions* 91: 91-100.
- 19) 二木鋭雄 (1990) 日本化学会編, 活性酸素種の化学, 学会出版センター
- 20) Okamoto T, Ogiwara H, hayashi T, Mitsui A, kawabe T, Yodoi J (1992) Human thioredoxin/adult T cell leukemia-derived factor activates the enhancer binding protein of human immunodeficiency virus type 1 by thiol redoxcontrol mechanism. *Int Immunol* 4: 811-819
- 21) Radak Z, Pucsuk J, Boros S, Jofjai L, Taylor AW (2000) Changes in urine 8-hydroxydeoxyguanosine levels of super-marathon runners during a four-day race period. *Life Sci* 66: 1763-1767
- 22) Rokitzki L, Logemann E, Sagredos AN, Murphy M, Wetzel-Roth W, Keul J (1994) Lipid peroxidation and antioxidative vitamins under extreme endurance stress. *Acta Physiol Scand* 151: 149-158
- 23) Rokitzki L, Logemann E, Huber G, Keck E, Keul J (1994) Alpha-tocopherol supplementaton in racing cyclists during extreme endurance training. *Int J Sport Nutr*, 4: 253-264
- 24) Rokitzki L, Logemann E, Sagrados A (1994) Lipid peroxidation and antioxidativevitamins under extreme endurance stress. *Acta Physiol Scand*, 151: 149-158
- 25) Scheck JM, Blumberg J (2001) Role of vitamin E and oxidative stress in exercise. *Nutrition* 17:809-814
- 26) Sen CK and Packer L (1996) Antioxidant and redox regulation of gene transcription *FASEB J* 10: 709-720
- 27) Sies H (1991)ed. *Oxidative Stress, Oxidants and Antioxidants*, Ed., Acad. Press, London and New York
- 28) Slatore TF (1991) *Am J Clin Nutr* 53: 394S
- 29) Sumida S, Tanaka K, Kital H, Nakadomo F, (1989) Exercise-induced lipid peroxidation and leakage of enzymes before and after vitamin E supplementation, *Int J Biochem*, 21: 835-838
- 30) Suzuki K, Nakaji S, Yamada M, Liu Q, Kurakake S, Okamura N, Kumae T, Umeda T, Sugawara K (2003) Impact of a Competitive Marathon Race

- on Systemic Cytokine and Neutrophil Responses. *Med Sci Sports Exerc.* 35: 348-355
- 31) Takabe W, Kodama T, Hamakubo T, Tanaka K, Suzuki T, Aburatani H, Matsukawa Nand Noguchi N (2001) Anti-atherogenic antioxidants regulate the expression and function of proteasome α -type subunits in human endothelial cells. *J Biol Chem* 276: 40497-40501
- 32) Tauler P, Aguilo A, Cases N, Sureda A, Gimenez F, Villa G, Cordova A, Biescas AP (2002) Acute phase immune response to exercise coexists with decreased neutrophil antioxidant enzyme defences. *Free Radic Res.* 36: 1101-1107
- 33) Wiseman H (1996) Damage to DNA by reactive oxygen and nitrogen species: role in inflammatory disease and progression to cancer. *Biochem J.* 313: 17-29

(平成15年2月3日受理)