

原著論文

10kmマラソンによる血中ヒドロキシラジカル消去活性の変動

藤 本 英 樹¹⁾ 近 藤 宏²⁾
坂 井 友 実¹⁾ 宮 本 俊 和³⁾

Change of hydroxy radical scavenging activities in blood by the 10km marathon

Hideki Fujimoto¹⁾, Hiroshi Kondo²⁾, Tomomi Sakai¹⁾ and Toshikazu Miyamoto³⁾

¹⁾ Department of acupuncture and moxibustion, Faculty of Health Sciences, Tokyo Ariake University of Medical and Health Sciences

²⁾ Center for Integrative Medicine, Faculty of Health Sciences, Tsukuba University of Technology

³⁾ Doctoral Program of Sports Medicine, Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba

Abstract : The appearance of fatigue after exercise, oxidative stress has been involved. In this study, we examined the effect of 10km marathon focusing on the changes in the antioxidant mechanism to hydroxy radical scavenging activities in the evaluation of oxidative stress. The object was 8 runners who participated in a part of 10km marathon (Age ; 28.8 ± 2.1 yrs, Ex group) and 8 normal adult volunteers who did not exercise (Age ; 31.2 ± 5.8 yrs, CONT group). The measurement used the electron spin resonance method with hydroxy radical scavenging activities by blood. The result was compared with the value before the exercise with a value after the exercise. The Ex group decreased 22.8% after exercise ($p < 0.05$). CONT group decreased 14.1%, but the significant difference was not recognized. Our result might suggest that the 10km marathon may give a change in hydroxy radical scavenging activities.

key words : oxidative stress, radical oxygen, hydroxy radical, marathon, fatigue

要旨：運動後の疲労の出現には、酸化ストレスが大きく関与している。本研究では、酸化ストレスを評価する上で代表的な活性酸素であるヒドロキシラジカルを消去する抗酸化機構の変動に着目し、10kmマラソンの影響を検討した。対象は、マラソン大会の10kmの部に参加するランナー8名(年齢： 28.8 ± 2.1 歳, Ex群)および運動を行わない健康成人ボランティア8名(年齢： 31.2 ± 5.8 歳, CONT群)のうち同意が得られた16名とした。評価項目は、血液よりヒドロキシラジカルの消去活性を電子スピン共鳴法にて測定し、運動前後で比較検討した。その結果、Ex群は、運動後に22.8%減少し、運動前後での有意な減少を認めた($p < 0.05$)。CONT群における運動後と同時間に測定した値は、14.1%減少し、運動前後で有意な差は認められなかった。Ex群のマラソン前後において有意な差が認められたことから、10kmマラソンは、ヒドロキシラジカル消去活性を減少させる可能性が明らかとなった。

キーワード：酸化ストレス、活性酸素、ヒドロキシラジカル、マラソン、疲労

I. 緒 言

運動後の疲労の出現には酸化ストレスの状態が大きく関与している。運動時には、酸素摂取量が通常と比較し、10倍以上に達し、活動筋組織への血流量は安静時と比較

し100倍に達すると言われている¹⁾。この時、活動筋には活性酸素が生成され、蛋白質や脂質などと反応し、組織を損傷させたり、神経伝達の効率を低下させる。そのため、酸化ストレスの状態は身体的、精神的疲労を評価した際に生理学的および生化学的バイオマーカーの中でも

¹⁾ 東京有明医療大学保健医療学部鍼灸学科 E-mail address : fujimoto@tau.ac.jp

²⁾ 筑波技術大学保健科学部附属東西医学統合医療センター

³⁾ 筑波大学大学院人間総合科学研究科スポーツ医学専攻

最も顕著な変化が認められており、運動の強度や疲労の程度を評価するのに有用な方法である^{2, 3)}。運動に伴う活性酸素の応答についての報告は多くなされているが、運動様式、運動負荷の違いや対象者における運動習慣などの背景が異なるため、十分な見解は得られていない。マラソン^{4, 5)}や100時間のウルトラマラソン⁶⁾などの高強度運動時には、酸化系が増加し、抗酸化酵素の活性が低下していると報告されている。運動による活性酸素が増加した場合に重要となるのは抗酸化機構の反応である。すなわち、活性酸素が増加していない場合においても、抗酸化機構が低下を示していれば、酸化ストレスの状態になっていることを意味しているためである。この運動による抗酸化機構を評価することは、身体にかかる負担、疲労の程度を評価することに有用な方法になる。

活性酸素の代表的なものにヒドロキシラジカルがある。酸化ストレスにおける細胞障害の直接的な活性酸素として、反応性の低いスーパーオキシドや過酸化水素(H_2O_2)より、反応性の高いヒドロキシラジカルの関与を示唆している報告がある⁷⁾。運動などによる虚血時にみられるアシドーシスの状態においてスーパーオキシドは、トランスフェリン、フェリチンなどの鉄結合タンパク質から Fe^{3+} が還元され、 Fe^{2+} として遊離する。その後、過酸化水素(H_2O_2)と反応しヒドロキシラジカルを生じる。このヒドロキシラジカルは、DNAやタンパク質などを直接攻撃し、同時に脂質と反応し脂質ラジカルを経て脂質ヒドロペルオキシドの生成に発展する⁸⁾。これまで活性酸素は反応が早いいため、直接測定し評価するのは困難であり、ヒドロキシラジカルが脂質を酸化した過酸化脂質に着目

し、間接的に酸化ストレスの状態を評価していた。近年、電子スピン共鳴法が測定に応用され、ヒドロキシラジカルを含む活性酸素を直接的に評価することが可能となった。活性酸素の中でも、特にヒドロキシラジカルは、反応性が早いことが特徴的である。

本研究では、このヒドロキシラジカルを消去する抗酸化機構である消去活性の変動に着目した。これまで、10 kmマラソンにおけるヒドロキシラジカル消去活性の変動を検討した報告はない。また、鍼灸師や柔道整復師が運動強度や疲労を把握する観点からヒドロキシラジカル消去活性の変動を検討することは意義があるものと考えられる。そこで、本研究の目的は、10kmマラソンによる血中のヒドロキシラジカル消去活性の変動を明らかにすることである。

II. 方 法

1. 対 象

本研究は、茨城県内で行われたマラソン大会(天候：曇り、気温9℃)中に行った。被験者は、マラソン大会10kmの部に参加するランナーおよび運動を行わない健康成人ボランティアのうち、同意が得られた16名(男性7名、女性9名、年齢 34.6 ± 11.9 歳、平均 \pm 標準偏差)を対象とした(Table 1)。なお、本研究は、筑波技術大学保健科学部附属東西医療統合センター医の倫理委員会の承認(通知番号 第7号)を得て実施した。また、被験者には、事前に研究に関する主旨や起こりうる危険性などを十分に説明し、書面にて同意を得た。

Table 1 Characteristics of the study participants, mean \pm S.D.

	Ex group (n=8)	CONT group (n=8)	P value
Age, yr	28.8 \pm 2.1	31.2 \pm 5.8	0.066
Male-to-female ratio	male:5 female:3	male:2 female:6	
Height, cm	169.4 \pm 9.2	162.8 \pm 6.9	0.185
Weight, kg	64.7 \pm 12.7	54.5 \pm 6.9	0.082
fitness habits, yr	1.9 \pm 5.3	2.75 \pm 7.0	0.728
Marathon experience, yr	0.5 \pm 1.4	2.5 \pm 7.0	0.958
sleep, hour	5.1 \pm 1.1	6.4 \pm 4.4	0.443
Cold symptoms, yes	1	2	
Number of cigarettes smoked per day	4.1 \pm 7.3	0.1 \pm 0.3	0.318
systolic blood pressure, mmHg	132.6 \pm 21.6	115.3 \pm 10.5	0.064
diastolic blood pressure, mmHg	85.4 \pm 16.2	74.7 \pm 8.1	0.224
heart rate, beat/min	71.6 \pm 9.7	72.4 \pm 11.4	0.749

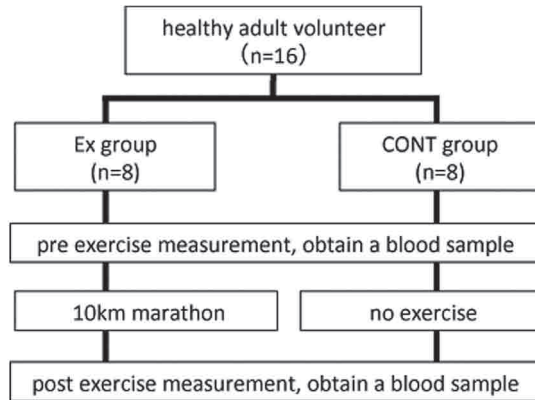


Fig. 1 Study protocol

2. 研究のデザイン

研究のプロトコルは、マラソン大会10kmの部に参加し、研究の同意が得られたランナー8名(男性5名、女性3名、平均年齢 28.8 ± 2.1 歳：以下、Ex群)と運動を行わない健康成人ボランティア8名(男性2名、女性6名、平均年齢 31.2 ± 5.8 歳：以下、CONT群)の2群を設けた(Fig. 1)。Ex群においては、運動前後に自覚的疲労感の測定及び前腕の皮静脈より採血を行った。CONT群においては、Ex群が運動前後で測定を行うのと同じ測定の時間に、前腕の皮静脈より採血を行った。なお、測定、採血を行った場所は、ゴール地点から700m離れた所に設置した。運動前の測定・採血は、マラソンスタートの60分前に行き、マラソン後の測定については、ゴール後すみやかに会場に移動するように指示し、測定・採血を行った。

3. 測定項目

1) ヒドロキシラジカル消去活性の測定

被験者から採取した血液は、4℃に設定した遠心分離機を用い、3000rpmの回転速度で15分間遠心分離した後、血清を抽出し、測定まで-80℃で冷凍保存した。採取した血清から電子スピン共鳴法(Electron Spin Resonance：以下、ESR法)を用いて、ヒドロキシラジカル消去活性の評価を行った(Fig. 2)。ESR法は、酸化ストレスを引き起こす活性酸素の種類を判別し定量的に評価を行うことができ、どの程度活性酸素が産生されたのかを評価できる方法である。本研究での評価では、血清中の抗酸化能について測定を行う方法を用いた。

測定には、スピントラップ剤5, 5-dimethyl-1-pyrroline-N-oxide(DMPO)を用い、人為的に発生させたヒドロキシラジカルを被験者の血清により消去させ、ヒドロキシラジカルのピーク高に対してマラソン前の値を100%として、マラソン後の値を100分率で表し、両群の運動前後で採取した血清を比較した。



Fig. 2 Electron spin resonance : ESR (JES-TE25X, JEOL)

2) 血液生化学的所見

被験者から採取した血液は、4℃に設定した遠心分離機を用い、3000rpmの回転速度で15分間遠心分離した後、血清を抽出し、測定まで-80℃で冷凍保存した。採取した血清から持久運動の運動強度、骨格筋の損傷の程度の指標として乳酸脱水素酵素(以下、LDH)、グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ(以下、GOT)、クレアチンキナーゼ(以下、CK)の測定を行った。測定値を両群の運動前後で採取した血清を比較した。

3) 自覚的疲労感、自覚的運動強度の評価

身体全体の自覚的な疲労感については、視覚的評価スケール(visual analog scale : VAS)を用いた。VASは、100mmの直線を示し、左端には、「疲労感がない」、右端には、「これまで経験した中で一番の疲労感」と記載し、現在、感じている疲労感が直線上のどの位置にあるかを示してもらった。また、運動後に自覚的運動強度(Rating of perceived exertion : RPE)の評価を行った。

4. 統計処理

数値はすべて平均値±標準偏差(mean±S.D.)で示した。ヒドロキシラジカル消去活性については両群の運動前後の値、LDH、GOT、CK、自覚的疲労感のVAS、自覚的運動強度(RPE)の運動前後の値については対応のあるt検定を行った。また、被験者の基礎データにおける両群間の比較には、対応のないt検定を行った。すべての統計において、危険率5%未満を有意差のあるものと判定した。なお、これらのすべての統計処理はSPSS version 19.0(IBM社製)を用いた。

Ⅲ. 結 果

1. ヒドロキシラジカル消去活性

Ex群は、運動後に22.8%減少し、運動前後での有意な減少を認めた($p < 0.05$)。CONT群における運動後と同時

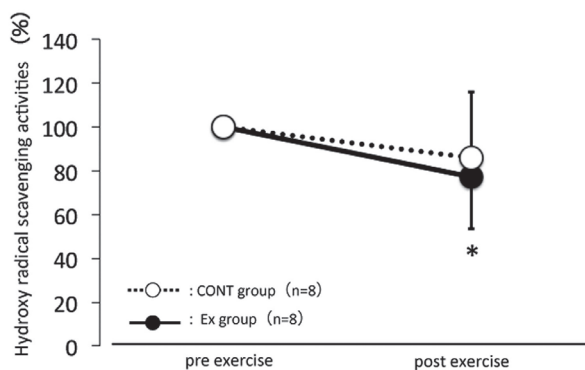


Fig. 3 Change of hydroxy radical scavenging activities in blood by the 10km marathon.
* $P < 0.05$ vs pre exercise, mean \pm S.D.

間に測定した値は、14.1%減少し、運動前後で有意な差は認められなかった(Fig. 3).

2. 血液生化学的所見

Ex群における運動前のLDHは、 231.0 ± 28.7 IU/Lに対し、運動後のLDHは、 299.0 ± 48.0 IU/Lであり有意に高値を示した($p < 0.05$). CONT群における運動前のLDHは、 211.0 ± 31.6 IU/Lであり、運動後のLDHは、 211.0 ± 41.6 IU/Lであった。

Lであった。運動前後で比較し、有意な差は認められなかった(Fig. 4A).

Ex群における運動前のGOTは、 20.9 ± 4.5 IU/Lに対し、運動後のGOTは、 27.4 ± 5.3 IU/Lであり有意に高値を示した($p < 0.05$). CONT群における運動前のGOTは、 23.0 ± 4.8 IU/Lであり、運動後のGOTは、 23.0 ± 4.1 IU/Lであった。運動前後で比較し、有意な差は認められなかった(Fig. 4B).

Ex群における運動前のCKは、 165.1 ± 80.9 IU/Lに対し、運動後のCKは、 274.5 ± 146.5 IU/Lであり有意に高値を示した($p < 0.05$). CONT群における運動前のCKは、 105.0 ± 49.0 IU/Lであり、運動後のCKは、 118.0 ± 53.0 IU/Lであった。運動前後で比較し、有意な差は認められなかった(Fig. 4C).

3. 自覚的疲労感、自覚的運動強度

自覚的疲労感のVASは、Ex群において運動前の値が 43.8 ± 26.4 mmに対し、運動後の値が 68.8 ± 16.9 mmであり有意に高値を示した($p < 0.05$). また、Ex群において10kmを完走した直後の自覚的運動強度は、 17.3 ± 3.1 であり、「かなりきつい」運動強度であった(Fig. 5).

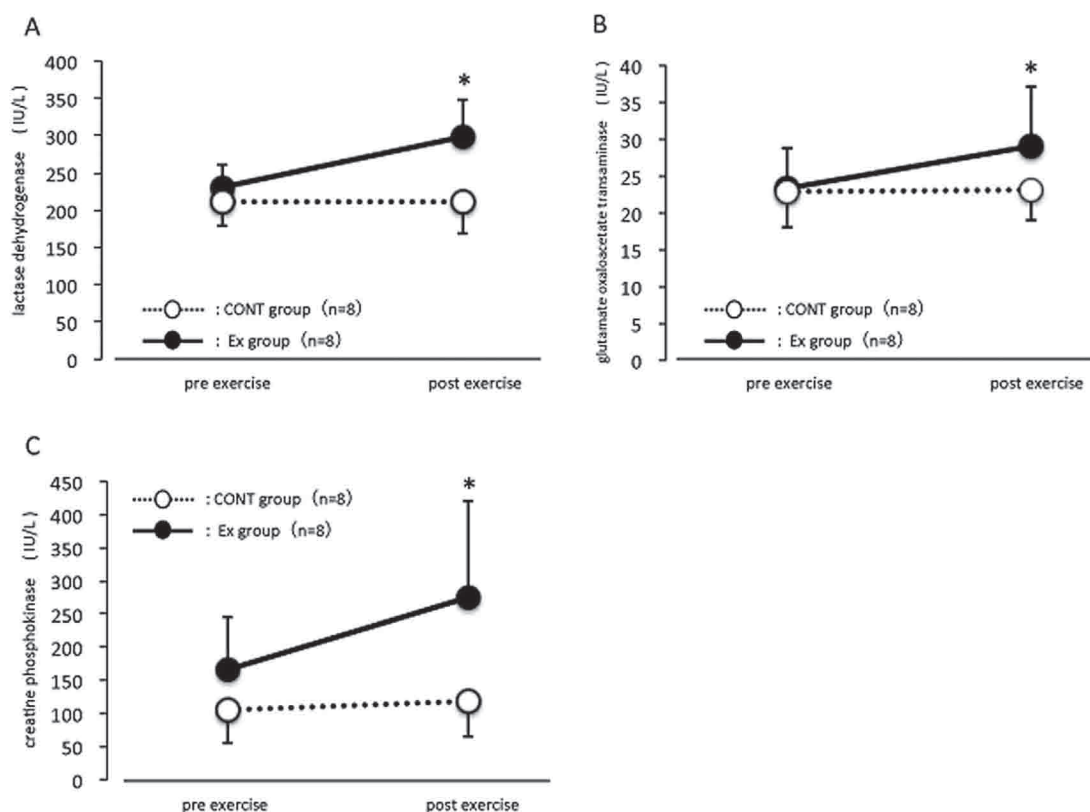


Fig. 4 Change of (A) lactate dehydrogenase ; LDH, (B) glutamate oxaloacetate transaminase ; GOT, (C) creatine phosphokinase ; CK in blood by the 10km marathon.
* $P < 0.05$ vs pre exercise, mean \pm S.D.

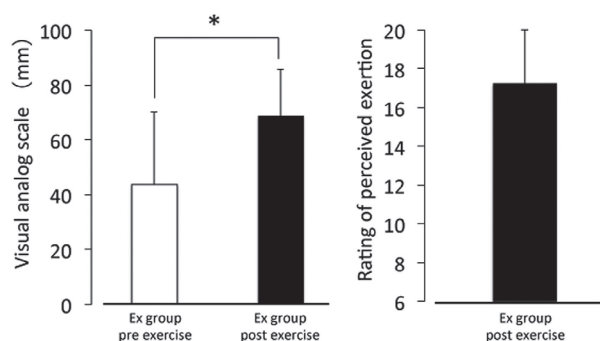


Fig. 5 Change of Visual analog scale and Rating of perceived exertion score by the 10km marathon.

* $P < 0.05$ vs pre exercise, mean \pm S.D.

IV. 考 察

マラソンランナーを対象とし、10kmマラソン前後でのヒドロキシラジカル消去活性の変動について検討を行った。また、運動の強度や骨格筋の損傷の程度を評価する目的で、LDH、GOT、CKの測定および自覚的な疲労感のVAS、自覚的運動強度であるRPEを評価した。対象は、レクリエーションレベルでランニングを行っている健康成人であり、比較的参加することが容易な10kmマラソンに参加したランナーにおけるヒドロキシラジカル消去活性の変動を検討した。CONT群では、運動前後におけるヒドロキシラジカル消去活性の変化率に有意な変化は認められなかったが、Ex群では、運動前後におけるヒドロキシラジカル消去活性が有意($p < 0.05$)に減少していた(Fig. 3)。これらの結果は、10kmマラソンによってヒドロキシラジカルが産生され、これを消去する抗酸化酵素の活性が低下したことを意味するものである。CONT群ではヒドロキシラジカル消去活性が減少する傾向がみられた。減少傾向を示した理由の1つとして、11月に実施された影響による寒冷環境があげられる。CONT群は、運動を行わずに屋外で応援をしていた。そのため寒冷環境によるストレスに起因してヒドロキシラジカル消去活性が減少傾向を示したものと推察される。S.Dhanalakshmiら⁹⁾は寒冷ストレスにより抗酸化酵素を減少させることを報告している。Ex群においては寒冷環境と運動によるストレスが加わっている。その運動による影響が約9%の差であるものと考えられる。日常的に運動を行う被験者において抗酸化機構が減少するほどの負荷は起こりにくいため運動負荷として比較的、酸化ストレスが生じるほどの負荷であったことが推察される。これまで、ヒドロキシラジカル消去活性を指標とし、10kmマラソン前後の変動を検討した報告はない。

一過性の運動により比較的軽度の酸化ストレスが負荷されることにより、抗酸化系の防御作用を増加させるこ

とが報告されている^{10,11)}。このような防御効果は、抗酸化剤および酵素の作用に基づくものである。酸化ストレスに起因する危険から回避するため、細胞は独自に解毒作用を持っている。非酵素的な機序としては、グルタチオン(GSH)やビタミンC、ビタミンEに類似した抗酸化剤である。酵素的な機序として、活性酸素を解毒するシステムは複雑であるが、代表的なものとしてスーパーオキシドディスムターゼ(SOD)とカタラーゼ(CAT)があげられる。この解毒作用すなわち抗酸化酵素を測定することは、酸化ストレスの状態と生体のホメオスタシスの状態を把握する意味がある。活性酸素が生じた場合に、これが一種のホルミシス効果¹²⁾となり、生体内のホメオスタシスを向上させるように、抗酸化酵素の活性を増加させる可能性が考えられる。Majaら¹³⁾は、トレッドミルを用いた最大運動負荷前後でのヒドロキシラジカルの変動と総抗酸化酵素を評価し、運動後にヒドロキシラジカルと総抗酸化酵素の量が増加していたことを報告している。今回の結果では、ヒドロキシラジカル消去活性は、22.8%減少していた。運動によりヒドロキシラジカルが産生され、その刺激に伴いヒドロキシラジカルの消去活性も増加しバランスを保とうとするが、ヒドロキシラジカルを消去しきれなくなることにより逆に減少してしまう。本研究では、ヒドロキシラジカルの消去活性が低下していることを踏まえると、逆に細胞障害性の高いヒドロキシラジカルの産生が増加しているものと推察できる。Majaらの報告では総抗酸化酵素は減少していないところから推察すると、酸化系と抗酸化系のバランスが比較的保たれている。本研究では抗酸化系のヒドロキシラジカルの消去活性が減少しているところから推察すると酸化系と抗酸化系のバランスが保たれていない。つまり、酸化ストレスの状態である。この2つの結果は単純には比較はできないが、酸化系と抗酸化系のバランスを考えた時に今回行った10kmマラソンの方がより酸化ストレスの生じる運動であると考えられた。

ヒドロキシラジカルは、反応性が極めて高いものの、その反応性ゆえに寿命は短く、発生部位から離れた標的分子まで到達せず、発生箇所の組織を損傷させることが知られている。加えて酸化力が強く、酵素タンパク質、脂質、糖質、核酸(DNA、RNA)などと非特異的に反応することが報告されている¹⁴⁾。酸化ストレスによる細胞障害の直接的原因として、反応性の低いスーパーオキシド(O_2^-)や過酸化水素(H_2O_2)より反応性の高いヒドロキシラジカルの関与を示唆している報告がある¹⁵⁾。ヒドロキシラジカルを消去する機構として脂溶性化合物であるビタミンEやカルチノイドなどが考えられており、水溶性化合物としては、アスコルビン酸やグルタチオン(GSH)、尿酸などがあげられる。これらのほとんどは、活性酸素の発生段階では抑制することではなく、活性酸素の消去作用を有している。活性酸素の消去機構としては、スーパー

オキシド(O_2^-)と過酸化水素(H_2O_2)を消去する酵素系においてリンクし、活性酸素の影響を最小限にとどめることができる。酵素としては、スーパーオキシドディスムターゼ(SOD)があり、この酵素は細胞質に存在するCu-Zn SODとミトコンドリアに存在するMn-SODの2種が主なものである。作用は両者ともスーパーオキシド(O_2^-)を消去して過酸化水素となり、いわゆる活性酸素の消去を目的とした作用を有する。発生を抑制する機構として、グルタチオンペルオキシダーゼ(GPx)、カタラーゼ(CAT)は過酸化水素(H_2O_2)を分解し、間接的にヒドロキシラジカルの発生を抑制することとなる。今回の運動において、ヒドロキシラジカル消去活性が運動後に有意に減少していたことは、ESR法の特性を考慮するとヒドロキシラジカルを消去する機構の低下が関与しているものと示唆された。

運動後のEx群において骨格筋の損傷の程度を示すLDH、GOT、CKが有意に増加しており($p<0.05$)、CONT群では有意な増加は認められなかった。また、自覚的な疲労感では、Ex群において有意に増加し、自覚的な運動強度においては、 17.3 ± 3.1 であり、「かなりきつい」のカテゴリーに属していた。自覚的な運動強度(RPEスコア)は¹⁶⁾心拍数との相関が報告されており、おおよそ10倍が心拍数となることが報告されている。そのため、Ex群における被験者の運動後における心拍数が約170beat/min前後であると推察される。Ex群の平均年齢は 28.8 ± 2.1 歳であるため、最大心拍数は192beat/min($220-28$ =最大心拍数)である。運動強度(% MHR)の算出(% MHR= $170\div 192\times 100$)をすると約88.5% MHRである。本研究の10kmマラソンにおける運動強度は約88.5% MHR相当の運動であったことが推察された。運動と酵素活性の変動における研究は多く行われている^{3,17)}が、大野ら¹⁸⁾は、自転車エルゴメーターにおける運動でも血中の酵素活性が増加することを報告している。また、Thomsonら¹⁹⁾はCKの細胞外への逸脱はATPと関係し、常に細胞内ATPの枯渇の後に生じることを証明しており、それはATPが酵素蛋白の保持に関与しているためと推察している。本研究でのRPEは「かなりきつい」のカテゴリーに属していたことから、被験者には一定量の疲労が生じており、ATP枯渇後、CKの増加が認められたことが考えられる。Aoiら²⁰⁾は、有酸素運動における骨格筋損傷に伴う遅発性筋痛には活性酸素が関与していることを報告しており、本研究での運動中においてヒドロキシラジカル消去活性を低下したことにより、細胞障害を引き起こした結果として筋損傷を示すLDH、GOT、CKが増加した要因の1つであると推察された。

以上の結果よりマラソンランナーにおける10kmマラソンは、強度の高い運動であり、ヒドロキシラジカル消去活性を減少させる可能性が示唆された。

本研究の測定で対象となった運動は、10kmマラソンで

ありスポーツ現場で測定が行われた。被験者によるマラソンのペース配分が検査値を左右する可能性があるため、今後、定量的な運動負荷により酸化ストレスの変動を確認する必要がある。また、被験者の背景データとして、Ex群では喫煙習慣のある被験者が多く、CONT群は女性の被験者が多かった。喫煙と酸化ストレスに関する報告として、土屋は²¹⁾、喫煙前後において白血球中の8-OHdGの増加することや主要な抗酸化物質であるアスコルビン酸等の抗酸化物質が低下することを報告している。そのため、ヒドロキシラジカル消去活性の低下に関与している可能性がある。月経周期と持久性運動による酸化ストレスの変動に関して、林田ら²²⁾は、月経期において酸化ストレスが高いことを報告しており、その理由として、月経期では、エストロゲンを始めとする抗酸化物質のレベルが最も低い時期であること、また月経期の子宮内膜組織の剥脱による炎症反応が反映される可能性があるためと考察している。そのため、本研究では、運動以外の修飾因子が影響を与えた可能性も考えられる。今後、性差や喫煙習慣を統一した上で検討する必要がある。また、今回測定を行ったヒドロキシラジカル消去活性のみの評価では、実際の抗酸化酵素・物質を特定することができないため、複数のマーカーを測定することや、ヒドロキシラジカルの特徴として、反応が強く、寿命が短いことがあげられるため、運動前後のみで測定を行ったことが研究の限界としてあげられる。今後は、継続的な評価を行うことができる指標を選択することにより、有益なデータとなると予測される。

V. 結 語

本研究の目的は、10kmマラソンによる血中のヒドロキシラジカル消去活性の変動を明らかにすることであった。その結果、以下の結論を得た。

1. Ex群における運動前後でのヒドロキシラジカル消去活性は、有意に減少していた($p<0.05$)。CONT群においては有意な差は認められなかった。
2. Ex群における運動前後でのLDH、GOT、CKの値は、有意な増加を示していた($p<0.05$)。CONT群においては有意な差は認められなかった。
3. 自覚的疲労感のVASは、運動前後において有意な増加を示していた($p<0.05$)。自覚的運動強度は 17.3 ± 3.1 であり、「かなりきつい」のカテゴリーに属していた。
4. Ex群のマラソン前後において有意な差が認められたことから、10kmマラソンは、ヒドロキシラジカル消去活性を減少させる可能性が明らかとなった。

謝 辞

本研究は、鍼灸学科共同研究費により助成され実施されました。また、研究にご協力頂いた皆様に感謝を申し上げます。

参考文献

- 1) Ashton T, Young IS, Peters JR et al. Electron spin resonance spectroscopy, exercise, and oxidative stress: an ascorbic acid intervention study. *Journal of applied physiology* 1999 ; 87 : 2032-2036.
- 2) 和田正信, 坂本 誠, 杉山美奈子 ほか: 高強度運動における筋疲労の要因 無機リン酸グリコーゲンおよび活性酸素種の影響. *体育学研究* 2006 ; 51(8) : 399-408.
- 3) Toshinai K, Haga S, Miyazaki H et al. Effects of Different Intensity and Duration of Exercise with the Same Oxygen Consumption on the Ability of Neutrophils to Generate Superoxide Anion Radicals in Humans. *Advances in Exercise and Sports Physiology* 2000 ; 6 : 91-95.
- 4) Marfe G, Tafani M, Pucci B et al. The effect of marathon on mRNA expression of anti-apoptotic and pro-apoptotic proteins and sirtuins family in male recreational long-distance runners. *BMC physiology* 2010 ; 10 : 7.
- 5) Briviba K, Watzl B, Nickel K et al. A half-marathon and a marathon run induce oxidative DNA damage, reduce antioxidant capacity to protect DNA against damage and modify immune function in hobby runners. *Redox report : communications in free radical research* 2005 ; 10(6) : 325-331.
- 6) 佐藤英樹, 阿部達也, 菊地 隆. 100kmマラソン時の好中球活性酸素種産生能の変動. *日本衛生学雑誌* 1996 ; 51(2) : 612-616.
- 7) 藤田 直. 活性酸素, 過酸化脂質, フリーラジカルの生成と消去機構ならびにそれらの生物学的作用. *薬学雑誌* 2002 ; 122(8) : 203-218.
- 8) Halliwell B. Free radicals and antioxidants: updating a personal view. *Nutrition reviews* 2012 ; 70 : 257-265.
- 9) S.Dhanalalshmi, R Srikumar, S Manikandan et al. Antioxidant Property of Triphala on Cold Stress Induced Oxidative Stress in Experimental Rats. *Journal of Health Science* 2006 ; 52(6) : 843-847.
- 10) 高橋将記, 鈴木克彦, 的場秀樹 ほか. 中等度強度以下の持久性運動が血中の活性酸素生成および白血球活性化マーカーに及ぼす影響. *日本補完代替医療学会誌* 2011 ; 8(1) : 25-28.
- 11) Silva LA, Pinho CA, Scarabelot KS et al. Physical exercise increases mitochondrial function and reduces oxidative damage in skeletal muscle. *European journal of applied physiology* 2009 ; 105(6) : 861-867.
- 12) 熊谷秋三. 運動とホルミシス. *アンチ・エイジング医学* 2012 ; 8(4) : 597-602.
- 13) Antoncic-Svetina M, Sentija D, Cipak A et al. Ergometry induces systemic oxidative stress in healthy human subjects. *The Tohoku journal of experimental medicine* 2010 ; 221(1) : 43-48.
- 14) 飯田 稔, 内藤義彦, 小町喜男. 活性酸素と運動 運動と循環器疾患の疫学. *最新医学* 1996 ; 51 : 377-382.
- 15) 高橋周史, 吉川敏一, 近藤元治. 活性酸素とSOD 活性酸素と組織傷害. *臨床検査* 1996 ; 40(8) : 132-136.
- 16) Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1982 ; 14(5) : 377-381.
- 17) 陳 儀, 小濱るり子, 中澤博江. 活性酸素／フリーラジカル基礎から臨床まで. *日本集中治療医学会雑誌* 2002 ; 9 : 361-367.
- 18) 大野秀樹, 寺山和幸, 平田史子 ほか. 運動ストレスに関する研究: 第1報 運動負荷における種々のヒト血漿酵素活性の変動について. *日本衛生学雑誌*, 1981 ; 36(5) : 801-810.
- 19) Thomson WHS, Sweetin JC, Hamilton IJD. ATP and muscle enzyme efflux after physical exertion. *Clinica Chimica Acta* 1975 ; 59 : 241-245.
- 20) Aoi W, Naito Y, Takanami Y et al. Oxidative stress and delayed-onset muscle damage after exercise. *Free radical biology & medicine* 2004 ; 37 : 480-487.
- 21) 土屋 正. 【禁煙 喫煙の課題となった受動喫煙防止】喫煙の基礎医学 喫煙の有害性における活性酸素の意義. *治療学* 2009 ; 43 : 143-150.
- 22) 林田はるみ, 志村まゆら, 菅間 薫 ほか. 月経周期と持久性運動による唾液の酸化 ストレス指標の変動. *日本補完代替医療学会誌*. 2010 ; 7 : 125-128.