

運動と酸化ストレス-活性酸素と抗酸化防御のバランスの重要性-

大石 修司[†]

IRYO Vol. 69 No. 7 (317-324) 2015

要旨

運動は、活性酸素の産生を通して、生体に酸化ストレスを与えることが知られている。運動に関連した活性酸素発生源には、ミトコンドリア電子伝達系や細胞質のキサンチンキサンチンオキシダーゼ系、好中球などが挙げられる。急性運動時には、これらの発生源より産生された活性酸素が、脂質、蛋白、あるいは核酸と反応し、それぞれ過酸化脂質や酸化蛋白、酸化DNAを増加させ、生体に酸化ストレスを与える。一方、運動トレーニングは、抗酸化酵素を誘導し、酸化ストレスの増大に対応することが知られている。運動刺激は、活性酸素の酸化反応により細胞内シグナル伝達に関与し、NF- κ BやNrf2といった転写因子の活性化を介して、炎症性サイトカインや抗酸化酵素などの標的遺伝子の転写を促進することにより、炎症反応や免疫応答、酸化ストレスを調節している。さらに、適度な運動トレーニングは、抗酸化酵素を誘導するだけでなく、インスリン感受性を増大させ、疾患リスクを減少させる健康増進効果が期待される。これは、運動時のミトコンドリアでの一過性の活性酸素の上昇により発揮されるものと考えられ、ミトホルミシス効果という概念が提唱されている。一方、抗酸化剤を投与すると、これらの運動の健康増進効果が失われてしまうようである。運動の健康増進効果には活性酸素は必須の要素であり、運動療法はミトホルミシス効果を念頭において実施することが重要である。

キーワード 運動, 酸化ストレス, 抗酸化酵素, シグナル伝達, ミトホルミシス

はじめに

健康ブームの中、運動は、生活習慣病の予防や改善などの健康維持・増進の手段としてますます盛んになってきている。さらに、運動が老化防止の手段であると期待している人も多い。また、運動は、臨床的にも脳卒中後のリハビリテーション、代謝疾患、

循環器疾患や骨関節疾患の運動療法だけでなく、最近では慢性閉塞性肺疾患(Chronic Obstructive Pulmonary Disease: COPD)の包括的呼吸リハビリテーションの主要な構成要素として運動療法は重要な位置を占めてきている。しかしながら、運動、とくに激しい身体運動は、組織、とくに四肢骨格筋や横隔膜のような活動筋の血流量・酸素摂取量を著しく

国立病院機構茨城東病院 内科診療部呼吸器内科 [†]医師
別刷請求先: 大石修司 国立病院機構茨城東病院 内科診療部呼吸器内科 〒319-1113 茨城県那珂郡東海村照沼825
e-mail: oshuji0829@yahoo.co.jp
(平成26年12月1日受付, 平成27年3月13日受理)

Exercise and Oxidative Stress
Shuji Oh-ishi, NHO, Ibarakihigashi National Hospital
(Received Dec. 1, 2014, Accepted Mar. 13, 2015)

Key Words: exercise, oxidative stress, antioxidant enzyme, signal transduction, mitohormesis

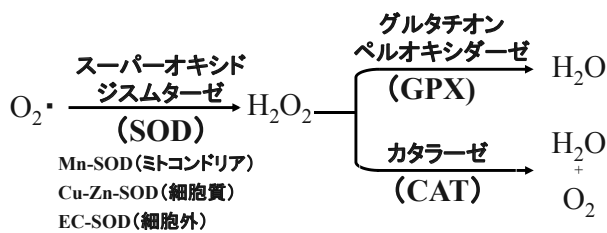


図1 生体内の主要な抗酸化酵素システムの概要

生体内で生じたスーパーオキシド・アニオン ($\text{O}_2^{\cdot-}$) は、スーパーオキシド・ジスムターゼ (SOD) による不均化反応によって速やかに過酸化水素 (H_2O_2) に変換され、引き続いてグルタチオンペルオキシダーゼ (GPX) やカタラーゼ (CAT) によって水分子、酸素分子にまで代謝される。

増大させ、活性酸素の産生を増大させ、組織に損傷や炎症を生じるなど、生体にさまざまな酸化傷害を引き起こすと考えられている¹⁾⁻⁴⁾。

一方、活性酸素による傷害を防止あるいは最小限にするために、生体にはいろいろな抗酸化物質や抗酸化酵素が存在する⁴⁾⁵⁾。酸化ストレスとは、活性酸素生成系が生体に備わっている抗酸化防御機能を上回った状態といえる。1978年にDillardら¹⁾が、運動後にヒト呼気中のペンタン（不飽和脂肪酸が過酸化を受けるときに発生する炭化水素）の増加を観察し運動による酸化ストレスの増加を示唆して以来、活性酸素は運動との関わりという観点から盛んに研究が行われ、運動が細胞の酸化ストレスに大いに影響するという証拠が示されている⁴⁾⁻⁷⁾。これらのことから、酸化ストレスによるダメージを少なくして、なるべく運動のよい面のみが得られるようにと、サプリメントとしての抗酸化剤に期待を寄せることは当然のことのように思われるが、そこには注意すべき点があるようである。本稿では、運動と酸化ストレス、および抗酸化剤の効果・影響について概説する。

生体内の活性酸素

活性酸素とは、広義には酸素を含む反応性の高い化合物、すなわち大気中の酸素分子 ($^3\text{O}_2$) よりも活性な状態にある酸素種すべてのことをいうが、生体に関連しては、一般に、スーパーオキシド ($\text{O}_2^{\cdot-}$)、過酸化水素 (H_2O_2)、ヒドロキシラジカル (HO^{\cdot}) および一重項酸素 ($^1\text{O}_2$) の4種を狭義の活性酸素としている。この活性酸素種は、その高い反応性ゆ

えに、生体のさまざまな分子、すなわち脂質、蛋白質、炭水化物、核酸、あるいは生物学的活性物質などを標的に、多くは非特異的にすみやかに反応する。すなわち、活性酸素は、酵素の不活化、脂質過酸化、核酸の傷害などによって³⁾⁸⁾⁹⁾、幅広い細胞傷害を引き起こすことが知られており、臨床的には老化や発癌、動脈硬化、糖尿病、神経変性疾患などのさまざまな病態に関わっていると考えられている。一方、活性酸素は、生理的な状態でも産生されており、たとえばミトコンドリアでのエネルギー産生時に消費される酸素の1-5%は活性酸素の生成に向かう⁵⁾。このミトコンドリア電子伝達系は、エネルギー需要が増大する運動時にはとくに重要な活性酸素産生源となる。この他に、運動時には、細胞質内のキサンチンキサンチンオキシダーゼ系や白血球のNADPHオキシダーゼ系からの活性酸素の生成が重要である。

運動と酸化ストレス

運動時には、活動組織での酸素需要が増大し、生体は呼吸数、心拍数、心拍出量の増加をもって対応し酸素摂取量を増大させ、生体の酸素摂取量は安静時の10-15倍に達し、活動筋レベルでの酸素摂取量はおおよそ100倍にまで達するとされている⁵⁾。したがって、運動時には活性酸素の生成が飛躍的に増え、酸化ストレス傷害が惹起されることは容易に推測される。実際、1982年にDaviesら²⁾は、電子常磁性共鳴 (electron paramagnetic resonance : EPR) ・スピントラッピング法を用いて急性運動により組織からフリーラジカルが直接出ていることを示した。すなわち、運動直後に採取したラットの骨格筋および肝臓でフリーラジカルの発生が増大し、ビタミンE欠乏がその増大をさらに増強することを報告した。しかしながら、運動刺激に対して、急性運動と繰り返す慢性運動 (トレーニング) とでは生体の反応は異なることが知られている。一般的に、放射線などの生体への影響で、強い刺激では有害なものも、低強度の刺激では有益に作用するというホルミシス (Hormesis) 効果が知られているが、運動にもこのホルミシス理論があてはまるようである¹⁰⁾。

1. 急性運動

運動と酸化ストレスに関する研究はさまざまな視点から検討されているが、直接活性酸素の発生を検討するには特殊な検査機器を必要とするため、多く

の研究では過酸化脂質、カルボニル化蛋白質（蛋白質の酸化的損傷の指標）、8-ヒドロキシデオキシグアノシン（8-OHdG、酸化的DNA損傷の指標）などの酸化ストレスマーカーや抗酸化酵素、抗酸化物質といった間接的指標が主に用いられている。以下にそれぞれの指標について概説する。

脂質過酸化反応による生成物（チオバルビツール酸反応物質（Thio barbituric acid reactive substances：TBARS）、過酸化脂質、共役ジエンなど）は、運動性酸化ストレスの指標としてもっとも研究されてきた対象であるが、多くの研究で急性運動後に骨格筋や心筋、肝臓、血漿でのそのレベルが上昇することが示されている¹¹⁾。最近のRistowらの研究¹²⁾においても、大腿外側広筋で運動後にTBARSが上昇し、ビタミンE投与で上昇が抑制されることが示されている。さらに、中等度の運動（有酸素運動）よりも激運動の方が脂質過酸化を強く引き起こすことも知られている¹³⁾。ヒトの研究では、呼気ガスも試料として用いられるが、呼気ガス中のペンタンおよびエタンは、通常ガスクロマトグラフィを用いて測定され、それぞれ ω -6系列と ω -3系列の脂肪酸に由来する脂質過酸化反応の最終代謝産物と考えられている。急性運動後にはその値が増加することが知られており²¹⁴⁾、生体の総合的な酸化ストレスの指標として利用されている。

蛋白質アミノ酸残基のいくつかは、酸化を受けやすく、活性酸素と反応してカルボニル基を生成する。運動では、疲労困憊になる消耗運動によってラット骨格筋のカルボニル化蛋白質レベルが増大することを報告したのは、Reznickら¹⁵⁾が最初である。ビタミンEの補充が、脂質過酸化と同様に、運動によるカルボニル基レベルの上昇も抑制するようである¹⁵⁾。ヒトを対象とした研究においても、 VO_2 maxの80%という高強度の運動で血漿カルボニル化蛋白質濃度が上昇し、抗酸化剤によって抑制されることが、Lamprechtら¹⁶⁾によって示されている。ラットを用いたわれわれの研究¹⁷⁾では、カルシウム欠乏などの酸化ストレスがかかりやすい状態では、激運動でなくとも急性運動によりカルボニル化蛋白質濃度は上昇を示したことから、運動療法を考える上で酸化ストレスの増加する疾患や病態の併存の有無を把握することは重要なポイントである。

DNAも活性酸素によって酸化的損傷を受けることが知られている¹⁸⁾。酸化DNAは、ヒトの組織中に、とくに老化とともに、蓄積することが知られて

いる⁵⁾¹⁹⁾。一方、運動に関連して、Radákら²⁰⁾は、下肢の筋肉痛を引き起こすような傷害性の急性運動で骨格筋の8-OHdGが増加することを報告している。8-OHdGの上昇がみられなかったとする報告もあるが、DNA損傷がピークに達するには急性運動終了後ある程度の時間を必要とすることが知られている。そのため、急性運動による酸化ストレスの検出に際しては、運動の種類や強度だけでなく、サンプルの採集時間にも注意すべきである。8-OHdGはDNAの酸化的損傷とその修復過程を反映しているので、尿検体の場合8-OHdGの組織の由来は特定できないが、侵襲もなく、繰り返し測定が可能であり、生体の酸化的損傷の有用な指標になると思われる。

上記のように、急性運動は、活性酸素の生成を通して生体のさまざまな分子と反応し、組織に酸化的損傷を与える。一方、生体には、この活性酸素ストレスに対抗する防御メカニズムが備わっており、とくに主要な抗酸化酵素であるスーパーオキシドジスムターゼ（Superoxide dismutase：SOD）やグルタチオンペルオキシダーゼ（Glutathione peroxidase：GPX）やカタラーゼ（Catalase：CAT）は重要である（図1）。生体内で生じる活性酸素のほとんどは、 $O_2^{\cdot -}$ とみなされており、その消去酵素であるスーパーオキシドジスムターゼ（SOD）は抗酸化酵素システムの最上流に位置するといえるであろう。その代謝産物である H_2O_2 は、グルタチオンペルオキシダーゼ（GPX）やカタラーゼ（CAT）によって代謝され無害化されるが、それぞれの酵素には局在があり、そのアイソザイムによっても異なることが知られている。急性運動はこれら抗酸化酵素群にも少なからず影響することが知られており、これまでの研究では、ばらつきもあるが、組織中の主要な抗酸化酵素は、急性運動後に上昇して対応する傾向にある³⁾⁷⁾²¹⁾⁻²³⁾。たとえば、Ji²¹⁾は、消耗性運動によるラット大腿外側広筋のSOD、GPXおよびCAT活性の増加を報告している。著者ら²²⁾の研究でも、急性運動がラットの後肢ヒラメ筋のCu、Zn-SOD、GPXとCAT活性を上昇させたことを確認している。運動強度を考慮したKhassafら²⁴⁾らの研究では、ヒトに消耗性ではあるが筋損傷をおこさない有酸素運動をさせて外側広筋のSOD活性を経時的に測定したところ、3日後にピークに達したと報告されている。したがって、運動強度により抗酸化酵素の応答には差があるが、急性運動は抗酸化酵素の活性を高める

方向に作用し、急性運動によって増加する活性酸素ストレスに対する適応現象であると思われる。しかしながら、単回運動による応答では急性運動で増大する酸化ストレスを処理しきれないようである。

2. 運動トレーニング

よく鍛錬された運動競技者や運動トレーニングされた動物では、非鍛錬者（動物）と比較して、急性運動負荷後の脂質過酸化反応物の上昇が認められないか軽度のことが多い¹¹⁾。また、Radákら²⁵⁾は、水泳トレーニングでは骨格筋のカルボニル化蛋白質レベルは増加しなかったと報告し、さらに、Radákら²⁶⁾は、水泳トレーニングでラット脳のカボニル化蛋白質は減少し、認識能力が高められるという興味ある知見を示した。これらは、運動トレーニングが運動誘発性酸化ストレスに対する生体の抵抗性を改善することを示唆していると考えられる。

運動トレーニングが四肢骨格筋や横隔膜の抗酸化酵素レベルを高めることが知られており³⁾⁶⁾⁷⁾²¹⁾⁻²³⁾²⁷⁾、抗酸化能の増大の大きな要因をなしていると考えられる。主要な抗酸化酵素のうち、横隔膜を含む骨格筋のSOD活性はトレーニングで有意に増加する⁷⁾²²⁾²⁷⁾。NohlとHegner²⁸⁾によれば、ミトコンドリアで産生される O_2^- の80%はミトコンドリアのMn-SODで消去され、残り20%は細胞質に漏出し、細胞質に局在するCu, Zn-SODによって消去される。したがって、適切なトレーニングプログラムは両SODアイソザイムのレベルを高めることが予想される。実際に、著者らの研究²²⁾²³⁾でも、持久走トレーニングによりヒラメ筋や横隔膜のMn-およびCu, Zn-SOD両アイソザイムのレベルが増加することが認められた。GPXについても、運動トレーニングにより骨格筋でのレベルは高められ、この効果はおもにtype I線維に認められるとする報告が多い²¹⁾⁻²³⁾²⁹⁾。他方、CATに関しては、運動トレーニングではそのレベルの上昇がみられないとする研究報告が多い²¹⁾²²⁾²⁹⁾。その一因として、GPXが細胞質およびミトコンドリアに広く分布している、一方CATはペルオキシソームに局在し、さらにGPXはCATよりも H_2O_2 に高い親和性があることが考えられる³⁰⁾。したがって、運動誘発性酸化ストレス下では、GPXが H_2O_2 に対する主要な消去酵素として働いているものと考えられる。上記のような運動トレーニングによる抗酸化酵素レベルの上昇は、運動によって産生される活性酸素を効率よく消去し、

酸化ストレスを最小限にする適応現象と考えられる。また、十分にトレーニングされた鍛錬群では、急性運動を負荷しても、さらに抗酸化酵素の活性が増加することは期待できない²¹⁾²³⁾。

一方、消耗性運動を繰り返すようなトレーニング・キャンプでは、通常のトレーニングや運動療法とは酸化ストレス応答が異なるようである。Okamuraら³¹⁾によると、連日激しい消耗性運動を繰り返すトレーニング・キャンプでは尿中8-OHdG排泄量が増加することが確認されている。われわれの慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者を対象とした運動療法においても、重症度の高い群、すなわち軽度の労作で酸化ストレスが増大するリスクのある群、においてのみ運動療法プログラム終了時に尿中8-OHdG排泄量の増加が観察された³²⁾。上記より、トレーニングや運動療法として実施していてもオーバートレーニングになることもあり、とくに酸化ストレスの増大しやすい疾患が基礎にある場合には十分な注意が必要である。

3. 運動とシグナル伝達

運動刺激はインターロイキン(IL)-1, IL-6, 腫瘍壊死因子(TNF)などの炎症性サイトカインを誘導することが知られているが³³⁾、活性酸素がその酸化反応を通して細胞内シグナル伝達に関与しているためと考えられている。転写因子の1つであるNF- κ B (Nuclear Factor κ B)は、炎症反応や免疫応答に関与する遺伝子の転写調節に関与するが、運動時にもっとも著明に上昇するIL-6もその標的遺伝子である。Kosmidouら³⁴⁾の横隔膜への運動負荷実験により、骨格筋細胞からのIL-6産生は活性酸素によるNF- κ B依存性経路によるIL-6遺伝子の転写活性化を介して刺激されていることが示された。TNF- α やIL-1 β などの炎症性サイトカインやMn-SODもNF- κ Bの標的遺伝子である。

最近では、転写因子Nrf2 [nuclear factor (erythroid-derivative 2)-like 2]の酸化ストレス防御関連遺伝子群(グルタチオンS-トランスフェラーゼ、ヘムオキシゲナーゼ1やチオレドキシシン還元酵素など)の発現調節における重要性が明らかにされてきており、運動時にも心筋や骨格筋のNrf2が活性化することが知られている³⁵⁾。Nrf2は、通常状態ではその抑制性蛋白質であるKeap1と結合し、ユビキチン・プロテアソーム経路で速やかに分解されるが、酸化ストレス下ではKeap1のシステイン

残基が酸化され、Nrf2が分解されず、核に移行したNrf2は抗酸化剤応答配列（antioxidant response element：ARE）を介して標的遺伝子の転写を促進する。上記のように、活性酸素による細胞内シグナル伝達経路が運動による炎症の増強や抗酸化酵素の誘導メカニズムの1つになっていることが推測される。しかしながら、その応答の方向は、運動の種類や強度、時間などによって、また急性か慢性かなどによって、その絶妙なバランスの上に成り立っているようである。

運動と抗酸化剤

運動は、健常人の健康増進だけでなく、糖尿病の運動療法など臨床的にも広く普及している。一方、運動は、酸化ストレスを増大させ、細胞や組織に酸化的損傷を与えることが知られており、それに対してビタミンEやCなどの抗酸化サプリメントがこれらの酸化ストレスを軽減するということが知られている。しかしながら、そのほとんどが急性運動に対するものであり、レギュラーエクササイズに対する抗酸化剤の効果についてはまだ十分に解明されていないが、Ristowらによって運動におけるホルミシス効果のメカニズムの解明が進みつつある。

運動によるインスリン抵抗性の改善には、複数のメカニズムが関与しているが、彼らはそのメカニズムの1つに骨格筋への酸化ストレスが関係していることに着目し、成人男性に抗酸化剤（ビタミンE、C）を摂取させる群と対照群に分けて運動トレーニングを行わせ、正常血糖クランプ法を用いてインスリン感受性を測定し、同時に血漿アディポネクチン濃度および筋肉でのPPAR γ 、PGC1 α 、PGC1 β 、CuZn-SOD（SOD1）、Mn-SOD（SOD2）、GPx1などのmRNAの発現量を測定した¹²⁾。

これによると、対照群では日頃から運動している事前運動群でも運動していない非運動群でも運動トレーニングによりインスリン感受性が高まり、同時に血漿アディポネクチン濃度の上昇、筋組織中のPPAR γ 、PGC1 α 、PGC1 β 、SOD1、SOD2、GPx1などのmRNAの発現量の増加が観察されたが、抗酸化剤摂取群では運動によるこれらの有益な効果がすべて打ち消されていた。筋組織中のPPAR γ はインスリン感受性に関連するものであり³⁶⁾、運動による筋組織のPPAR γ 発現増加がインスリン感受性亢進メカニズムの1つと考えられる。PPAR γ

は、コアクチベーターであるPGC1 α やPGC1 β などと結合し転写を促進するが、このPGC1 α やPGC1 β は過酸化水素により誘導される。運動にもなって産生されるスーパーオキシドの代謝過程で生成される過酸化水素が発現量の増加に寄与したものと考えられる。さらに、St-Pierreらの詳細な研究³⁷⁾によって、PGC1 α が、SOD1、SOD2、GPx1の遺伝子発現量を制御していることも示されている。したがって、運動時の筋収縮による活性酸素種の生成が、糖代謝制御だけでなく、酸化ストレス制御そのものにも関わっていることを示している。

このようにミトコンドリアで産生される活性酸素がインスリン感受性を改善させるなどの有益な効果を示すことに対して、ホルミシス効果に由来するミトホルミシス（Mitohormesis）効果という考え方が提唱されている。運動における活性酸素種の生成は健康増進のための重要なシグナルであり、抗酸化剤の安易な摂取は健康増進シグナルを消去してしまうことにもつながりかねない。Ristowらの報告は、日常の食生活で摂取する程度の抗酸化剤の検討ではないため、抗酸化剤の摂取を完全に否定するものではないが、内因性の抗酸化防御とは異なり、摂取の仕方によっては運動の健康増進効果が期待できなくなることを示しており、運動に対しては健康増進効果および酸化ストレスの両面から検討する必要があると思われる。

おわりに

上記のように、運動による健康増進効果には、活性酸素シグナルが重要であり、その最大限の効果発揮には適切な運動刺激が必要であることも示されている。ハーバード大学卒業生を対象とした身体活動と死亡率に関する調査³⁸⁾でも、身体活動量の多い方が相対死亡危険率が小さくなることが報告されており、運動の重要性を示しているものと思われる。ただし、もっとも運動した群では相対死亡危険率はむしろ大きくなる可能性も示されており、適度な運動刺激が重要であると考えられる。また、酸化ストレスの軽減を目的とした抗酸化剤の投与は、一時的な大きな酸化ストレス負荷が予想される場合には有用であるかもしれないが、習慣的な摂取に関しては慎重であるべきと思われる。運動と酸化ストレスに関連した研究には、まだ多くの検討課題が残されており、今後さらに解明が進むことが期待される。

著者の利益相反：本論文発表内容に関連して申告なし。

[文献]

- 1) Dillard CJ, Litov RE, Savin WM et al. Effects of exercise, vitamin E, and ozone on pulmonary function and lipid peroxidation. *J Appl Physiol* 1978 : 45 : 927-32.
- 2) Davies KJA, Quintanilha AT, Brooks GA et al. Free radicals and tissue damage produced by exercise. *Biochem Biophys Res Commun* 1982 : 107 : 1198-205.
- 3) Jenkins RR. Free radical chemistry : relationship to exercise. *Sports Med* 1988 : 5 : 156-170.
- 4) Sen CK. Oxidants and antioxidants in exercise. *J Appl Physiol* 1995 : 79 : 675-86.
- 5) Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free Radicals in Biology and Medicine*, 3rd Ed, Oxford : Oxford University Press ; 1998 : p 1-936.
- 6) Powers SK, Ji LL, Leeuwenburgh C. Exercise training-induced alterations in skeletal muscle antioxidant capacity : a brief review. *Med Sci Sports Exerc* 1999 : 31 : 987-97.
- 7) Suzuki K, Ohno H, Oh-ishi S et al. Superoxide dismutases in exercise and disease. In Sen CK, Packer L and Hänninen O *Handbook of Oxidants and Antioxidants in Exercise*, 243-295, Elsevier, Amsterdam, 2000.
- 8) Chance B, Sies H, Boveris A. Hydroperoxide metabolism in mammalian organs. *Physiol Rev* 1979 : 59 : 527-605.
- 9) Yu BP. Cellular defenses against damage from reactive oxygen species. *Physiol Rev* 1994 : 74 : 139-62.
- 10) Radák Z, Chung HY, Koltani E et al. Exercise, oxidative stress and hormesis. *Ageing Res Rev* 2008 : 7 : 34-72.
- 11) Oh-ishi S, Heinecke JW, Ookawara T et al. Role of Lipid and Lipoprotein Oxidation. In Radák Z, *Free Radicals in Exercise and Aging*, 2000.
- 12) Ristow M, Zarse K, Oberbach A et al. Antioxidants prevent health-promoting effects of physical exercise in humans. *PNAS* 2009 : 106 : 8665-70
- 13) Alessio HM, Goldfarb AH, Cutler RG. MDA content increases in fast- and slow-twitch skeletal muscle with intensity of exercise in a rat. *Am J Physiol* 1988 : 255 : C874-7.
- 14) Kanter MM, Nolte LA, Holloszy JO. Effects of an antioxidant vitamin mixture on lipid peroxidation at rest and postexercise. *J Appl Physiol* 1993 : 74 : 965-9.
- 15) Reznick AZ, Witt E, Matsumoto M et al. Vitamin E inhibits protein oxidation in skeletal muscle of resting and exercised rats. *Biochem Biophys Res Commun* 1992 : 189 : 801-6.
- 16) Lamprecht M, Oettl K, Schwabberger G et al. Protein modification responds to exercise intensity and antioxidant supplementation. *Med Sci Sports Exerc* 2009 : 41 : 155-63.
- 17) Itoh M, Oh-ishi S, Hatao H et al. Effects of dietary calcium restriction and acute exercise on the antioxidant enzyme system and oxidative stress in rat diaphragm. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004 : 287 : R33-8.
- 18) Hartmann A, Niess AM. Oxidative DNA damage in exercise. In Sen CK, Packer L and Hänninen O. *Handbook of Oxidants and Antioxidants in Exercise*, Amsterdam : Elsevier : 2000 : p195-217, .
- 19) Shigenaga MK, Ames BN. Assays for 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine : a biomarker of in vivo oxidative DNA damage. *Free Radic Biol Med* 1991 : 10 : 221-5.
- 20) Radák Z, Pucsok J, Mecseki S et al. Muscle soreness increases nitric oxide content and DNA damage in human skeletal muscle. *Free Radic Biol Med* 1999 : 27 : 69-74.
- 21) Ji LL. Antioxidant enzyme response to exercise and aging. *Med Sci Sports Exerc* 1993 : 25 : 225-31
- 22) Oh-ishi S, Kizaki T, Nagasawa J et al. Effects of endurance training on superoxide dismutase activity, content, and mRNA expression in rat muscle. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1997 : 24 : 326-32.
- 23) Oh-ishi S, Kizaki T, Ookawara T et al. Endurance training improves the resistance of rat diaphragm to exercise-induced oxidative stress. *Am J Respir Crit Care Med* 1997 : 156 : 1579-85.
- 24) Khassaf M, Child RB, McArdle A et al. Time course of responses of human skeletal muscle to oxidative stress induced by nondamaging exercise. *J Appl Physiol* 2001 : 90 : 1031-5.
- 25) Radák Z, Kaneko T, Tahara S et al. The effect of

- exercise training on oxidative damage of lipids, proteins, and DNA in rat skeletal muscle : Evidence for beneficial outcomes. *Free Radic Biol Med* 1999 : 26 : 1059-63.
- 26) Radák Z, Nyakas C, Kaneko T et al. Regular exercise improves cognitive function and decreases oxidative damage in rat brain. *Free Radic Biol Med* 1998 : 25 : S77.
- 27) Oh-ishi S, Toshinai K, Kizaki T et al. Effects of aging and/or training on antioxidant enzyme system in diaphragm of mice. *Respir Physiol* 196 : 105 : 195-202.
- 28) Nohl H, Hegner D. Do mitochondria produce oxygen radicals in vivo? *Eur J Biochem* 1978 : 82 : 563-7.
- 29) Leeuwenburgh C, Fiebig R, Chandwaney R et al. Aging and exercise training in skeletal muscle : responses of glutathione and antioxidant enzyme systems. *Am J Physiol* 1994 : 267 : R439-45.
- 30) Cohen G, Hochstein P. Glutathione peroxidase : the primary agent for the elimination of Hydrogen Peroxide in erythrocytes. *Biochemistry* 1963 : 2 : 1420-28.
- 31) Okamura K, Doi T, Sakurai M et al. Effect of repeated exercise on urinary 8-hydroxydeoxyguanosine excretion in humans. *Free Radic Res* 1997 : 26 : 507-14.
- 32) Nemoto K, Oh-Ishi S, Itoh M et al. Urinary 8-hydroxydeoxyguanosine is a potential indicator for estimating pulmonary rehabilitation-induced oxidative stress in COPD patients. *Tohoku J Exp Med* 2014 : 233 : 197-204.
- 33) Cannon JG, Blumberg JB. Acute phase immune responses in exercise. In Sen CK, Packer L and Hänninen O, *Handbook of Oxidants and Antioxidants in Exercise*, 177-193, Elsevier, Amsterdam, 2000.
- 34) Kosmidou I, Vassilakopoulos T, Xagorari A et al : Production of interleukin-6 by skeletal myotubes : role of reactive oxygen species. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002 : 26 : 587-93.
- 35) Muthusamy VR, Kannan S, Sadhaasivam K et al. Acute exercise stress activates Nrf2 / ARE signaling and promotes antioxidant mechanisms in the myocardium. *Free Radic Biol Med* 2012 : 52 : 366-76.
- 36) Norris AW, Chen L, Fisher SJ et al. Muscle-specific PPAR gamma-deficient mice develop increased adiposity and insulin resistance but respond to thiazolidinediones. *J Clin Invest* 2003 : 112 : 608-18.
- 37) St-Pierre J, Drori S, Uldry M et al. Suppression of reactive oxygen species and neurodegeneration by the PGC-1 transcriptional coactivators. *Cell* 2006 : 127 : 397-408.
- 38) Paffenbarger RS Jr, Hyde RT, Wing AL et al. Physical activity, all-cause mortality, and longevity of college alumni. *N Engl J Med* 1986 : 314 : 605-13.

Exercise and Oxidative Stress

Shuji Oh-ishi

Summary

Physical exercise is well known to impose oxidative stress on the body due to the generation of reactive oxygen species (ROS). There are a number of potential sources for the increased generation of ROS during and after exercise ; especially, mitochondrial electron transport system, cytoplasmic xanthine-xanthine oxidase system, and neutrophils are important. Acute exercise increases the levels of lipid peroxidation, and enhances oxidative modification of proteins and DNA. On the other hand, growing evidence has indicated that endurance training upregulates antioxidant enzymes and improves the resistance of active tissues to exercise-induced oxidative stress. Further, exercise involves the activation of intracellular signaling pathway through the increase in the cell ROS, and stimulates the transcriptional rate of the target genes (inflammatory cytokines, antioxidant enzymes, etc) regulated by the level of oxidative stress. In addition, proper exercise training could casuse the increase in insulin sensitivity as well as an adaptive response promoting endogenous antioxidant capacity, probably leading to the reduced disease risk. These beneficial effects seem to be due to the transient increase of ROS in the mitochondria during exercise ; this concept has been proposed as the term 'mitohormesis'. On the other hand, antioxidant supplementation may preclude these health promoting effects of exercise. ROS is thought to be the essential factor for health promoting effects of exercise, and exercise therapy should be carried out based on 'mithormesis'.