

第1章 序論

酸化ストレスとは、“生体の酸化反応と抗酸化反応のバランスが崩れ、前者に傾き、生体にとって好ましくない状態”と定義される (Sies, 1985)。運動時には有酸素的エネルギー代謝の促進、局所的な虚血再灌流、炎症など、さまざまな過程で活性酸素・フリーラジカルの産生が増大する (Sjodin et al, 1990, Witt et al, 1992, Alessio, 1993, Aruoma, 1994, Ji, 1995)。運動によって亢進する酸化反応と抗酸化反応について理解を深めるためには、ヒトを対象とした研究の集積が必要であるが、これまでの検討報告は必ずしも多くはない。

(還元型) グルタチオン (reduced glutathione: GSH) は細胞内に高濃度含まれる主要な抗酸化物質である。GSH の減少、酸化型 GSH (oxidized glutathione: GSSG) の増加、GSH/GSSG 比の減少は、生体に生じた酸化ストレスの指標になると考えられている (Sen and Packer, 2000)。一過性の強い運動負荷が全血 (おもに赤血球中) の GSH に及ぼす影響を検討した研究からは、運動がヒトの血管内に酸化ストレスを誘起することが判明している (Gohil et al, 1988, Sen and Packer, 2000)。しかし、GSH は細胞内の遊離のスルフヒドリル基 (sulfhydryl groups: SH 基) の一部を説明しているにすぎない (Sen et al, 1997)。

きわめて反応性に富む SH 基は、生体内では GSH 以外にもタンパク質のシステイン残基であるタンパク性 SH 基 (protein-bound sulfhydryl groups: p-SH 基) としてみいだすことができる。例えば、ヒト血漿では、GSH 含量はきわめて少ないが (<10 μ M)、アルブミンに由来する p-SH 基が 0.5~0.7 mM 含まれている。In vitro の検討からは、このヒト血漿 p-SH 基が抗酸化物質として機能することが示唆されている (Wayner et al, 1987, Frei et al, 1988, Halliwell, 1988)。

酸化ストレス存在時には GSH と p-SH 基との混合ジスルフィド形成を介した代謝応答がなされることが知られている (井上, 1987b, 坂内および立石, 1988, 石川および松田, 1988, 近藤, 1988, 谷口, 1988)。一過性の運動負荷によって血中の GSH が酸化反応をひきおこすのであれば、そこに存在する p-SH 基の変動もあわせて検討することが必要である。ヒト血管内において運動誘発性の p-SH 基の減少が誘起されるとすれば、それは発生した活性酸素によってタンパク質が酸化される可能性 (多くは混合ジスルフィド形成) を示唆する一方で、本現象を活性

酸素に対する抗酸化作用と考えることも可能である。

これまで、一過性の運動負荷によるヒト血管内の SH 基について検討した報告はいずれも GSH を扱ったものである。ヒト血漿ならびに赤血球には、それぞれ GSH よりも高濃度の p-SH 基が存在する。運動によって GSH のみならず p-SH 基が酸化還元反応を示す可能性は高い。本研究では、まず、ヒト血管内において一過性の運動負荷により赤血球ならびに血漿の p-SH 基の変動が生じることを明らかにすることを目的とした。次に、赤血球 p-SH 基と比較して、酸化ストレス下におけるその酸化還元のメカニズムが必ずしも明らかになっていないヒト血漿 p-SH 基に焦点をあて、その減少が低分子 SH 基との混合ジスルフィド結合による酸化であることを明らかにすることで、酸化還元のメカニズムについて考究することを目的とした。さらに、血漿 p-SH 基の運動誘発性減少からの回復過程の観察を通して、ヒト血漿 p-SH 基の抗酸化機能の可能性を探ることとした。