

## 酸化ストレスと食物

津谷 幸里<sup>1</sup>, 岡田 悦政<sup>2</sup>

## Oxidative stress and food

Yukiri Tsuya<sup>1</sup>, Yoshinori Okada<sup>2</sup>

近年, 先進国においては平均寿命の延長に伴い, 様々な老化関連疾患が増え, 高齢者のQOL低下のみならず, 医療費や介護費の増加などが大きな社会問題になりつつある. このような背景のために, 老化・寿命の生命科学領域研究の進歩はめざましく, 研究者において様々な老化仮説が考えられてきた. その1つに, 酸化ストレス説がある. この説に対して, 多くの研究者が酸化ストレスを引き起こす要因とされる活性酸素・フリーラジカルについて, 老化との関係について研究を進めてきた. また, 酸化ストレスは老化だけではなくDNA損傷や疾病の発生・進行にも影響を与えているとも考えられている. それゆえに, 近年, 我々が日常食する食品中の抗酸化因子に注目が集まっている. この総説においては, 食品による活性酸素・フリーラジカル消去・発生抑制効果について概説し, 看護への応用や今後の展望について考察する.

キーワード: 活性酸素, フリーラジカル, 酸化ストレス, 抗酸化作用, 食品

### I. はじめに

日本の65歳以上人口は1950年には総人口の5%に満たなかったが, 2018年には28.1%に達しており, 高齢化率が上昇し, 今後, 現役世代の割合が低下し続けられれば, 令和47(2065)年には, 約2.6人に1人が65歳以上となると予想されている(内閣府, 2019).

近年, 先進国においては平均寿命の延長に伴い, がん, 認知症, 心・血管系疾患など様々な老化関連疾患が増え, 高齢者のQOL低下のみならず, 医療費や介護費の増加などが大きな社会問題になりつつある. 特に少子高齢化が著しい日本においてはこの問題は深刻であり, 効果的な対策が求められている.

このような背景のために, 老化・寿命の生命科学領域における研究の進歩はめざましい. 老化は, その複雑さから未だに解明されていないことも多く, 研究者の中で様々な老化仮説が考えられてきた. その1つに, 1956年に提唱された酸化ストレス(Oxidative stress)説があ

る(Harman, 1956). この説に対して, 多くの研究者が酸化ストレスを引き起こす要因とされる活性酸素・フリーラジカルについて, 老化との関係について研究を進めてきた. また, 酸化ストレスは老化だけではなくDNA損傷や疾病の発生・進行にも影響を与えているのではないかと考えられており, 長年研究者の中で注目されている領域である.

生体には活性酸素・フリーラジカルを消去・発生抑制する酵素や生体内物質が存在しているが, 近年, 我々が日常食する食品中の抗酸化因子に, 注目が集まっている. それゆえ, この総説においては, 食物成分による活性酸素・フリーラジカル消去・発生抑制効果について概説し, 看護への応用や今後の展望について考察する.

### II. 活性酸素とフリーラジカル

酸素は4電子還元を受けて水となる途中で, 反応性の高い副産物としてスーパーオキシド( $O_2^{\cdot-}$ ), ヒドロキシルラジカル( $HO^{\cdot}$ ), 過酸化水素( $H_2O_2$ ), 一重項酸素( $^1O_2$ )

<sup>1</sup>愛知県立大学看護学部(看護学科), <sup>2</sup>愛知県立大学看護学部(健康管理学)

といった高反応性分子が発生する。これらは酸素由来の活性種であり、狭義の活性酸素種とされている。なお、広義にはHOCl, ROO<sup>•</sup>なども含める。

一方、フリーラジカルとは「不対電子を持つ独立した種」のことを示す。不対電子を持つために、反応性が非常に高く、寿命が短いことが知られている（富國, 内藤, 2014）。活性酸素種のうち、スーパーオキシドとヒドロキシルラジカルはフリーラジカルであるが、過酸化水素と一重項酸素はフリーラジカルには該当しない。フリーラジカルと活性酸素の種類分けについて、表1に示す。

表1 フリーラジカルと活性酸素の種類

	名称	分子
ラジカル (+)	スーパーオキシド	O <sub>2</sub> <sup>-•</sup>
	ヒドロキシルラジカル	HO <sup>•</sup>
	ヒドロペルオキシラジカル	HOO <sup>•</sup>
	ペルオキシラジカル	LOO <sup>•</sup>
	アルコキシラジカル	LO <sup>•</sup>
	二酸化窒素	NO <sub>2</sub>
	一酸化窒素	NO
	チール/ペルチールラジカル	RS <sup>•</sup> /RSS <sup>•</sup>
	一重項酸素	<sup>1</sup> O <sub>2</sub> Σg <sup>+</sup>
	ラジカル (-)	過酸化水素
一重項酸素		<sup>1</sup> O <sub>2</sub> Δg
脂質ヒドロペルオキシド		LOOH
次亜塩素酸		HOCl
オゾン		O <sub>3</sub>
	ペルオキシ亜硝酸	ONOO <sup>-</sup>

酸化ストレスと健康より引用改変  
江口裕伸, 藤原範子他 編著

活性酸素やフリーラジカルはともに酸素が水に還元される過程の中間体であり、生体内で起こる酸化還元過程で生成する。

### III. 活性酸素・フリーラジカルの発生要因

活性酸素・フリーラジカルの発生要因は様々であるが、ミトコンドリアから産生される活性酸素が最も多いことが明らかになっている（Indo et al., 2007）。Indoらは研究によって、活性酸素は電子伝達系から電子が通常2～3%漏れることによって起こり、この電子は酸素と反応してスーパーオキシド（O<sub>2</sub><sup>-•</sup>）になる。そして連鎖的に活性酸素種が発生するという機序であることを報告している。

Taharaらも、ラットの脳、心臓、腎臓、肝臓、骨格筋から分離したミトコンドリアにおいて、消費した酸素のうち活性酸素が0.1-0.2%を占めていることを報告している（Tahara, Navarete & Kowaltowski, 2009）。

また、他の発生要因としては、紫外線炎症に伴って生じる酸化的DNA損傷が関与していることも知られ（錦織, 2010）、さらに、放射線、たばこ、抗がん剤、アラキドン酸の代謝過程、除草剤なども発生要因の1つである（岡田, 2017）。活性酸素とフリーラジカルの発生要因については表2に示す。

表2 フリーラジカル 主な発生要因

ミトコンドリアでのエネルギー代謝（電子伝達系）
炎症時の白血球
免疫機構
アラキドン酸代謝
心筋梗塞の虚血—再灌流
紫外線
放射線
タバコ
抗がん剤
除草剤
ストレス
ディーゼルエンジンの排気ガス粒子
Active Aging 健康管理学より引用
岡田 悦政 編著

### IV. 活性酸素・フリーラジカルの功罪

人類をはじめとする地球上の生物の多くは、酸素なしに生きることができない。これは何十億年前の地球上で、太陽光をエネルギーに、水と二酸化炭素から有機物を作り出す光合成細菌シアノバクテリアによって光合成が開始され、酸素濃度が上昇し始めたことがきっかけである（小出, 2003）。このような好気性生物は、酸素分子の持つ強い「酸化作用」を利用し効率よくエネルギー産生できるようになった。また、「酸化作用」は、それだけではなく抗菌・抗ウイルス作用、細胞増殖コントロールなども知られている（岡田, 2017）。

しかし、酸素は「諸刃の剣」である。好気性生物は、酸素呼吸により大きなエネルギーを効率的に得ているが、一方、酸素の持つ酸化力は生体に対して毒性を示すことも分かっている。

日本抗酸化学会は、酸化ストレスの定義について、「生体内で生成する活性酸素群の酸化損傷力と生体内の抗酸化システムの抗酸化ポテンシャルとの差」と示している（日本抗酸化学会, 2004-2009）。つまり、生体内において酸化力が抗酸化力を上回った際の「差」、ということである。そして、その酸化ストレスを引き起こす要因は、上記のような活性酸素・フリーラジカルであるといわれている。

細胞内には活性酸素やフリーラジカルを消去するスーパーオキシドジスムターゼ(SOD)がミトコンドリアに、カタラーゼが細胞内小器官ペルオキシソームに、ペルオキシターゼが細胞質に存在している。これらの機能が何らかの阻害因子によって障害を受け、酸化力が防御機構の抗酸化力を上回ると、活性酸素・フリーラジカルが細胞内に蓄積する(Sies, 1997, 野島, 2014)。そして、その蓄積した活性酸素・フリーラジカルによって酸化ストレスが生じ、身体へ様々な影響を与える。

細胞に蓄積した活性酸素やフリーラジカルは、身体にどのような影響を与えるのか、長年多くの研究者によって明らかにされてきた。1998年に、ミトコンドリアからの活性酸素によってアポトーシスが誘導されるというメカニズムが報告された(Majima et al., 1998)。更に、Motooriらによって、 $O_2^-$ を消去する酵素の1つであるマンガンスーパーオキシドジスムターゼ(Mn-SOD)遺伝子の過剰発現により、放射線誘導アポトーシスが抑制されることも報告されている(Motoori et al., 2001)。アポトーシスが誘導されると、個体老化を促進することにも繋がるため、酸化ストレスと老化は密接に関わっていると考えられる。

更に、ミトコンドリア由来の活性酸素増加は、ミトコンドリアDNA損傷を引き起こすといわれており、ミトコンドリアDNA変異を誘発すると、加齢関連疾病の進行が加速されることも知られている(Lin & Beal, 2006)。また、結果としてミトコンドリアの電子伝達系を悪化させ、多量の活性酸素・フリーラジカルを産生し、蛋白質やリン脂質の過酸化をも引き起こし、連鎖的に更に多くの酸化ストレスが生じ、それに続く細胞死が起こり、このことが最終的に病態の中心になる可能性がある(犬童, 松井, 小澤, 馬嶋, 2014)。

このように、活性酸素・フリーラジカルによる酸化ストレスは細胞死や老化、疾病の発生・進行を引き起こす原因となっていると考えられる。すなわち、活性酸素・フリーラジカルの増加抑制は、身体への影響、疾病抑制に繋がるのではないかと考える。

## V. 食品の酸化ストレス抑制効果

活性酸素・フリーラジカル(酸化ストレス)の抑制は細胞死や老化、疾病の発生・進行を抑制することにも効果的ではないかと考えられている。

活性酸素やフリーラジカルを制御することで疾患の治

療を目指すという「抗酸化療法」に結び付くため、活性酸素・フリーラジカルを消去する物質の研究も進んでいる。

我々は、この分野に関し、長年にわたり研究を進めてきた。最初に行った研究は、ソラマメ抽出物に関する研究である。ソラマメからラジカル消去タンパク成分やポリフェノール成分のメタノール抽出を行った(Okada, Y., & Okada, M., 1998, Okada, M., Okada, Y., Inaba & Iwata, 1998)。このソラマメ抽出物によるラジカル消去効果と老化抑制への影響についても研究を行っている(Okada, Y. & Okada, M., 2007, Okada, M. & Okada, Y., 2007, Okada, Y. & Okada, M., 2001, Okada, Y. & Okada, M., 2000, Okada, M., & Okada, Y., 1999 Okada, Y., Okada, M., Inaba & Iwata, 1999)。更に、植物種子抽出成分に関する抗酸化活性に関する研究も行っている(Okada, Y., Okada, M., & Sagesaka, 2010)。

一方、植物抽出成分以外の研究も盛んに行われており、例えば、神経保護剤として開発されたエダラボン(3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-1)は、ヒドロキシルラジカル( $\bullet OH$ )を消去するため、臨床応用もされている(渡辺, 田中, 渡辺, 高松, 東部, 2004)。しかし、これはあくまでも脳虚血などの疾患治療に活用されるものであり、人々の日常生活の中に取り入れることは難しい。I. で述べたように、生体外から食物成分として取り入れる抗酸化物質も、抗酸化システムにおいて重要である。日常生活の中で、食事を通し気軽に抗酸化物質を体内に取り入れられれば、セルフケア的に酸化ストレス抑制を行うことができるのではないかと考える。ここでは、抗酸化物質を含むとされる食物成分を幾つか挙げる。

### 1. アズキ

アズキの特に種皮にはポリフェノール類が多量に含まれている(Arigo & Hamano, 1990)。ポリフェノールは抗酸化作用が高く、その効果について多くの研究がなされている。

アメリカ農務省の研究者が、およそ100種類の食材について抗酸化物質の含有量を調べ、最も含有量が多いのは“Small Red Beans”であることが判明した(Sampson, 2004)。この研究結果の発表後、アズキの抗酸化能への注目は更に高まった。

Itohらは、DIAION HP-20レジエンに吸着させたアズキ豆熱水抽出物分画の40%エタノール溶出液(EtEx40)のB16-BL6黒色腫細胞の肺への転移や浸潤に対する阻

害効果を調べ、EtEx.40が腫瘍コロニー数を有意に減少させ、B16-BL6細胞の接着や細胞外基質成分への移動、再構成基底膜（マトリゲル）への浸潤を阻害したと報告している（Itoh, Uehara, & Furuichi, 2005）。このことは、EtEx.40が強力な抗転移能を持っていることを示唆している。

また、Mukaiらが行った高血圧ラットを用いた研究で、アズキ種皮が与えられたラット血管内の酸化ストレスや炎症が減衰し、血圧上昇も抑制していたことが報告された（Mukai & Sato, 2011）。このことは、アズキ種皮が高血圧状態の血管酸化ストレスと炎症を抑え、高血圧の改善に繋がる可能性があることを示している。

## 2. ベリー類

ベリー類（ブルーベリー、カシス、ブラックベリーなど）は豊富にポリフェノール（主にアントシアニン）を含んでいる。Jaleらの研究によれば、高コレステロール血症誘導モルモットに新鮮なブルーベリーを8%添加した高コレステロール食を75日間投与した結果、大動脈と肝臓の酸化ストレス蓄積量が低下した（Jale et al., 2013）。これは、ブルーベリーに含まれるポリフェノールによって抗酸化能が発揮されたと推測される。

また、Jaleらは、ラットにD-ガラクトース（GAL）を投与し肝損傷モデルを作製し、GALとブルーベリー含有飼料を2ヵ月間摂取させた。結果、GALのみの群と比べ血清ALT活性とAST活性が低下し、肝損傷が減弱した（Jale et al., 2014）。このことは、肝臓系疾病進行の阻止、あるいは治癒に効果がある可能性を示唆した。

## 3. 茶 葉

茶葉についての研究は歴史が長く、茶葉の持つ抗酸化作用について多くの報告がある。茶葉には、抗酸化力が非常に高いカテキン（ポリフェノールの一種）などの成分が多く含まれている。

スピントラップ法による緑茶抽出物の活性酸素除去効果の研究では、刺激された多形核白血球（PMN）システムにおいて、緑茶および緑茶ポリフェノール（GTP）からの水抽出画分6（F6）が、活性酸素・フリーラジカルに対し、ビタミンCやビタミンEよりも強い除去効果を持っていた（Zhao, Li, He, Cheng & Wenjuan, 1989）

また、梶本と村上は、様々な種類の茶葉の抗酸化力の違いについてその抽出液実験を行った。その結果、「油脂の酸化に対する抑制効果は、イチョウ茶、ルイボス茶、

緑茶などで高く、ついで、ヨモギ茶、麦茶、バナバ茶、甘茶、柿の葉茶、びわ茶の順であった」と述べている（梶本, 村上, 1999）。

また、最近の研究では、ラットの実験において、黒茶抽出物は、造血細胞中のNOX4（NADPH oxidase 4）発現が阻害され、肝臓中ジスムターゼ、カタラーゼ、グルタチオンペルオキシダーゼが増加し、造血細胞中の活性酸素が低下することも示された（Wei, Guanghui, Yinping & Deguan, 2018）。

ヒトを対象とした研究でも、緑茶カテキン（GTC）500mg（緑茶6～7杯相当）を4週間摂取した群の血中酸化LDL濃度は、有意に減少した（Inami et al., 2007）。血中酸化LDLは、心血管疾患の原因の1つであるため、GTCは冠動脈疾患予防作用があると考えられる。また、緑茶摂取によってDNA酸化障害の指標である尿中8-ヒドロキシ-2'-デオキシグアノシン（8-OHdG）量が、喫煙者において減少することも知られている（Hakim et al., 2003）。これらは、ヒト生体に対しても緑茶が抗酸化作用を発揮していることを裏付けている。

## 4. 魚製品

Yoshinoらは、2011年に茹でた魚ペーストの魚製品ペプチド（FPP）サプリメントを中年層（30～50歳代）の被験者で調べた。結果、FPPを60日間内服後の血清過酸化脂質（LPO）において有意な改善効果が認められ、8-OHdGが減少する傾向も示した。更に、抗酸化能potential anti oxidant（PAO）およびserum total antioxidant status（STAS）は増加した。また、炎症指標の高感度CRP（high sensitivity-CRP）も減少する傾向を示した（Yoshino et al., 2011）。

このことは、FPPは酸化ストレスのバランス調節機能があり、高い酸化ストレスを伴う動脈硬化を改善することで、生活習慣病予防に寄与する可能性があることを示している。

## 5. ナッツ類

ナッツ類には、アーモンドやクルミ、カシューナッツ、ピスタチオなどがあるが、その多くに抗酸化物質が含まれている。

特に、アーモンドには多くの抗酸化物質が含まれている。ある研究では、種皮つきホールアーモンド1粒当たりのポリフェノール含量は746  $\mu\text{g}$ で、そのうちの70%

以上は種皮にあることが報告されている（柳沢ら, 2005）。しかし, 食事介入試験には至っておらず, 生体を対象とした研究は進んでいない。

クルミに含まれるクルミポリフェノールは, ナッツ類の中で著しく有効性が高く, リポタンパク質結合抗酸化活性があり, リポタンパク質に結合することで生体内アテローム性動脈硬化に繋がる酸化プロセスを阻害していることが, ヒトを対象とした実験によって明らかになった (Joe & Yuxing, 2012)。

また, ピスタチオの抗酸化能についても動物実験が行われている。ラットにピスタチオを毎日食事とともに与えた結果, 毎日のカロリー摂取量の20%をピスタチオにすることでHDLおよび総コレステロール (TC) / HDL比の有意な改善をし, LDLコレステロール酸化を阻害することが明らかになった (Aksoy, et al., 2007)。これは, ピスタチオが冠動脈疾患予防や治療に有益である可能性があることを示唆している。

## 6. ゴマ

ゴマ種子はセサミン, セサモリン, セサミノール配糖体などリグナンを豊富に含んでいる。セサミンとセサミノール配糖体は, その物質自体は抗酸化性が低い, 経口摂取後に体内で高活性物質に代謝変換され, 生体内抗酸化作用を発現すると報告されている (Nakai et al., 2003)。また, ラットによる実験で, セサミンは肝臓の酸化損傷に対する保護効果を有することが明らかになった (Nakai et al., 2003) ことから, 肝臓系疾患の治療への応用が期待される。

## 7. その他

我々はこの10年間食用植物種子に関する研究を実施している。およそ20種の種子抽出物について検討を行い, 幾つかの知見を得ている。これらの抽出物には, 高いポリフェノール含量の種子 (ゴボウ, 大根, 小松菜など), 高抗酸化活性種子 (カボチャ, キュウリ, レタスなど) はもちろん, 脂肪細胞のアディポネクチン産生能を高める種子 (小松菜, インゲンマメ, チンゲン菜など) などを発見している (Okada Y, Okada M & Sagesaka, 2010)。

更にこれらの種子抽出物には, 細胞内抗酸化作用 (Okada, Y, & Okada, M., 2013), 抗糖化作用 (Okada, Y, & Okada, M., 2016), アミロイドβを主要因とするアルツハイマー型認知症抑制作用等を示す種子抽出物を発見

している。

## VI. 今後の展望と看護への応用

酸化ストレスを抑制するとされるポリフェノール等の抗酸化物質を含む食品は, 今回挙げたものの他にも多く存在している。それらについては, 表3に示す。

表3 食品中の主な抗酸化物質

A	トコフェロール	ナッツ類, 植物油脂, 緑黄色野菜, 果物
	アスコルビン酸	野菜, 果実
	カロチノイド	緑黄色野菜, 藻類
	フラボノール類	タマネギ, ブロccoli
B	イソフラボン類	大豆
	カテキン類	茶葉
	クロロゲン酸	大豆, コーヒー豆
C	オリザノール	米糖
	セサミノール	ゴマ種実
	オイゲノール	クローブ
	ショウガオール	ジンジャー
	オルノソール	ローズマリー
	チモール	セージ, タイム
	クルクミン	ターメリック
フィチン酸	豆類, 穀類, 芋類	
グルタチオン	ホウレン草, ブロccoli, 豚肉	

A: フラボノイド  
B: コーヒー酸誘導体  
C: 香辛料

Active Aging 健康管理学より引用  
岡田 悦政 編著

また, それらに対して, ラット等の動物実験あるいは, 細胞に食抽出成分を直接的に投与することにより効果をみるという細胞実験は盛んに行われている。しかしながら, 臨床研究となるヒトに対しての食事介入試験研究は少なく, 実際に経口摂取することで個体老化や疾病の発生・進行を阻止できるのかは不明な点が多い。一方で, 数少ないヒトを対象とした研究の中でも, Yoshinoらの魚製品ペプチド研究のように, 食事によって生体酸化ストレスを調節することができるという報告もある (Yoshino et al., 2011)。現在, 動物実験あるいは細胞実験で留まっている食物成分についても, 経口摂取で酸化ストレス抑制効果が得られることが十分に期待できる可能性がある。今後の臨床試験に期待したい。

また, 抗酸化物質含有食品の摂取は, 疾患予防や治療に有益であることは, 本稿でも示したように数多くの研究によって示唆されている。このことは, 「抗酸化療法」を進めるうえで, 重要な意味を持つのではないだろうか。例えば, 医療の現場においては, 手術後の患者は普段よりも酸化ストレスが高い (Asakawa et al., 2009) が, そのタイミングで抗酸化作用のある食物成分摂取ができ

れば、酸化ストレスを軽減でき、酸化ストレスによる細胞ダメージも最小限にすることができるのではないかと考える。また、看護への応用としては、患者の食事内容を見直し、抗酸化作用の食事の提案・指導をしていくことで、疾病の予防や治療の補助を促すことができる場合も少なからず存在するのではないかと考える。

看護職者は、看護対象者の行動やライフスタイルの変化に大きな役割を持っており、ヘルスプロモーションの視点を持って対象者と関わることが重要であると考えられる。看護対象者に対して、看護職者は酸化ストレス抑制に効果的な食品についての情報を提供し、その動機付けを行い、老化抑制や疾病予防に効果的な食事に変えていくことで、人々が自らの健康を保ち、生活の質の向上を促すことに繋がるのではないかと考える。

## 引用文献

- Aksoy, N., Aksoy, M., Bagci, C., Gergerlioglu, H. S., Celik, H., Herken, E., ... Davutoglu, V. (2007). Pistachio Intake Increases High Density Lipoprotein Levels and Inhibits Low-Density Lipoprotein Oxidation in Rats. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 212(1), 43-48. doi: 10.1620/tjem.212.43
- Asakawa, T., Tanaka, Y., Asagiri, K., Kobayashi, H., Tanikawa, K. & Yagi, M.. (2009) Oxidative stress profile in the post-operative patients with biliary atresia. *Pediatric Surg Int*, 25, 93-97. doi: 10.1007/s00383-008-2284-8
- Hakim, I. A., Harris, R. B., Chow, H. H. S., Brown, S., Wiseman, S., Agarwal, S., ... Talbot, W. (2003). Effect of Increased Tea Consumption on Oxidative DNA Damage among Smokers: A Randomized Controlled Study. *The Journal of Nutrition*, 133. (10), 3303-3309. doi: 10.1093/jn/133.10.3303S
- Harman. (1956). Aging: A theory based on free radical and radication chemistry. *J Gerontol*, 11, 298-300.
- Inami, S., Takano, M., Yamamoto, M., Murakami, D., Tajika, K., Yodogawa, K., ... Mizuno, K. (2007). Tea Catechin Consumption Reduces Circulating Oxidized Low-DensityLipoprotein. *nternational, Heart Journal*, 48(6), 725-732. doi: 10.1536/ihj.48.725
- Indo, H. Davidson, M., ChuanYen, H., Suenaga, S., Tomita, K., Nishii, T., .... Majima, H. (2007). Evidence of ROS generation by mitochondria in cells with impaired electron transport chain and mitochondrial DNA damage. *Mitochondrion*, 7(1-2), 106-118. doi: 10.1016/j.mito.2006.11.026
- 犬童寛子, 松井祐史, 小澤俊彦, 馬嶋秀行, 富國伸哉, 内藤祐二 (編). (2014). *酸化ストレスの医学* (p. 91). 東京: 診断と治療社.
- Itoh, T., Uehara, H., & Furuichi, T., (2005), Potential Ability of Hot Water Adzuki (*Vigna angularis*) Extracts to Inhibit the Adhesion, Invasion, and Metastasis of Murine B16 Melanoma Cells. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*. 69(3), 448-454. doi: 10.1271/bbb.69.448
- Jale, C., Betuel, E., Ferda, O., Aydin, C., Semra, DA. & Muejdat, U. (2013). Effect of Blueberry Feeding on Lipids and Oxidative Stress in the Serum, Liver and Aorta of Guinea Pigs Fed on a High-Cholesterol Diet. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 77(2), 389-391. doi: 10.1271/bbb.120722
- Jale, C., Esra, B. L., Canan, K., Fatih, A. A., Isin, D. E., Semra, D-A., ... Muejdat, U. (2014). Blueberry treatment attenuates D-galactose-induced oxidative stress and tissue damage in rat liver. *Geriatrics & Gerontology International*, 14(2), 490-497. doi: 10.1111/ggi.12096
- Joe A. V. & Yuxing C. (2012). Nuts, especially walnuts, have both antioxidant quantity and efficacy and exhibit significant potential health benefits. *Food & Function*, 3(2), 93-188. doi: 10.1039/C2FO10152A
- 小出良幸. (2003). 05酸素の誕生: 地球史上最大の絶滅. *地球: 宇宙と人のはざまにて*. [https://ssl.jspacesystems.or.jp/ersdac/Others/geoessay\\_htm/geo\\_text\\_05\\_j.htm](https://ssl.jspacesystems.or.jp/ersdac/Others/geoessay_htm/geo_text_05_j.htm)
- 梶本五郎, 村上智嘉子. (1999). 各種市販茶の抗酸化性とそれらの成分. *日本栄養・食糧学会*, 52(4), 209-218. doi: 10.4327/jsnfs.52.209
- Lin, M. T., & Beal, M. F. (2006). Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Nature*, 443, 787. doi: 10.1038/nature05292

- Majima, H. J., Oberley, T. D., Furukawa, K., Mattson, M. P., Yen, H. C., Szweda, L. I., & Clair, D. K. S. (1998). Prevention of Mitochondrial Injury by Manganese Superoxide Dismutase Reveals a Primary Mechanism for Alkaline-induced Cell Death. *The Journal of Biological Chemistry*, 273, 8217–8224. doi: 10.1074/jbc.273.14.8217
- Motoori, S., Majima, H. J., Ebara, M., Kato, K., Hirai, F., Kakinuma, S., ... Saisho, H. (2001). Overexpression of Mitochondrial Manganese Superoxide Dismutase Protects against Radiation-induced Cell Death in the Human Hepatocellular Carcinoma Cell Line HLE. *Cancer Research*, 61(3), 5382–5388.
- Mukai, Y., & Shin Sato, S., (2011), Polyphenol-containing azuki bean (*Vigna angularis*) seed coats attenuate vascular oxidative stress and inflammation in spontaneously hypertensive rats. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 22(1), 16–21 doi: 10.1016/j.jnutbio.2009.11.004
- 内閣府, (2019). 令和元年版高齢社会白書. <https://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/index-w.html>
- Nakai, M., Harada, M., Nakahara, K., Akimoto, K., Shibata, H., Miki, W. & Kiso, Y. (2003). Novel Antioxidative Metabolites in Rat Liver with Ingested Sesamin. *J. Agric. Food Chem*, 51(6), 1666–1670. doi: 10.1021/jf0258961
- 日本抗酸化学会 (JSA). (2004–2009). <http://www.jsa-site.com/gaiyou.htm>
- 錦織千佳子. (2010). 紫外線による皮膚の老化と腫瘍発生のメカニズム. *Biotherapy Volume*, 24(3), 219–226.
- 岡田悦政. (2017). *Active Aging 健康管理学* (p. 7). 東京: 八千代出版株式会社.
- Okada, M., Okada, Y., Inaba, R., & Iwata, H. (1998). Scavenging effects of methanolic extracts of broad beans on free-radical species. *Environ Health Prev Med* 3, 6–11.
- Okada, Y., & Okada, M. (1998). Scavenging Effect of Water Soluble Proteins in Broad Beans on Free Radicals and Active Oxygen Species. *J Agric Food Chem*, 46, 401–406.
- Okada, Y., & Okada, M. (1999). Increase of the Cellular Growth of Old Human Diploid Fibroblasts by Radical Scavenger: Water-Soluble Protein from Broad Beans. *Gerontology*. 45(2), 72–78.
- Okada, Y., & Okada, M. (2000). Effect of a radical scavenger “water soluble protein” from broad beans (└DBVicia faba(┘)-└DB) on antioxidative enzyme activity in cellular aging. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, 46(1), 1–6.
- Okada, Y., & Okada, M. (2001). Effects of the radical scavenger, water soluble protein from broad beans on lipofuscin, cathepsin B, cell growth in human lung fibroblasts. *ZOOLOGICAL SCIENCE*, 18(1), 29–35.
- Okada, Y., & Okada, M. (2007). Effects of radical scavenger protein from broad beans on glutathione status in human lung fibroblasts. *Environ Health Prev Med*, 12(6), 272–7. doi: 10.1007/BF02898035
- Okada, Y., & Okada, M. (2007). Effects of methanolic extracts from broad beans on cellular growth and antioxidant enzyme activity. *Environ Health Prev Med*, 12(6), 251–257. doi: 10.1007/BF02898032
- Okada, Y., & Okada, M., (2013) Protective effects of plant seed extracts against amyloid  $\beta$ -induced neurotoxicity in cultured hippocampal neurons. *Journal of pharmacy & bioallied sciences*, 5(2), 141–147
- Okada, Y., & Okada, M. (2016) In vitro screening on amyloid beta modulation of aqueous extracts from plant seeds. *Journal of pharmacy & bioallied sciences*, 8(2), 141–145.
- Okada, M., Okada, Y., Inaba, R., & Iwata, H. (1999). Increase of the Cellular Growth of old Human Diploid Fibroblasts by Radical Scavenger: Methanolic Extract of Broad Beans. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, 45(3), 263–273.
- Okada, Y., Okada, M., & Sagesaka, Y. (2010). Screening of dried plant seed extracts for adiponectin production activity and tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitory activity on 3T3-L1 adipocytes. *Plant Foods Hum Nutr*, 65(3), 225–32. doi: 10.1007/s11130-010-0184-2
- Sampson, M. T. (2004). Largest USDA study of food antioxidants reveals best sources. *Journal of*

- Agricultural and Food Chemistry*, 16. [https://www.eurekalert.org/pub\\_releases/2004-06/aalus061504.php](https://www.eurekalert.org/pub_releases/2004-06/aalus061504.php)
- Sies, H. (1997). Oxidative Stress: Oxidants and Antioxidants. *Experimental Physiology*, 82, 291–295. doi: 10.1155/2014/761264
- Tahara, E., Navarete, F. & Kowaltowski, A. (2009). Tissue-, substrate-, and site-specific species characteristics of mitochondrial reactive oxygen generation. *Free Rad Biol Med*, 46(9), p1283–1297. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.02.008
- 富國伸哉, 内藤祐二 (編). (2014). *酸化ストレスの医学* (p. 4). 東京: 診断と治療社.
- 野島博. (2014). *医薬 分子生物学* (改訂第3版) (p. 89). 東京: 南江堂
- Watanabe, T., Tanaka, M., Watanabe, K., Takamatsu, Y. & Tobe, A. (2004). Research and development of the free radical. *YAKUGAKU ZASSHI*, 124(3), 99–111. doi: <https://doi.org/10.1248/yakushi.124.99>
- Wei, L., Guanghai, Z., Yinping, D. & Deguan, L.. (2008). Dark tea extract mitigates hematopoietic radiation injury with antioxidative activity. *Journal of Radiation Research*, 59(4), 387–394. doi: 10.1093/jrr/rrx072
- 柳沢千恵, 白田美香, 宇都春美, 谷真理子, 岩本珠美, 貴堂とし…近藤和雄. (2005). LDL抗酸化能に関するアーモンドの検討. *日本未病システム学会雑誌*, 11(1), 178–180. doi: 10.11288/mibyou1998.11.178
- Yoshino, F., Yoshida, A., Sugiyama, S., Tokutomi, F., Miyamoto, C., Maehata, Y., ... Lee, M. C. (2011). Assessment of Anti-Aging Effects of Fish Products Peptide in Middle-Aged Subjects. *ANTI-AGINGMEDICINE*, 8(4), 48–52. doi: 10.3793/jaam.8.48
- Zhao, B., Li, X., He, R., Cheng, S., & Wenjuan, X. (1989). Scavenging effect of extracts of green tea and natural antioxidants on active oxygen radicals. *Cell Biophysics*, 14(2), 175–185. doi: 10.1007/BF02797132