

食後の酸化ストレス・抗酸化能力に対する体内時計制御機構の解明と 抗酸化物質摂取の影響

東京工業大学* リベラルアーツ研究教育院¹, 東京工業大学 環境・社会理工学院²
高橋 将記^{1,2}, 福家 冴佳²

Effects of the Timing of Meal and Sulforaphane Intake on Postprandial Oxidative Stress and Antioxidant Capacity in Healthy Adults

Institute for Liberal Arts¹ and school of environment and society², Tokyo Institute of Technology
Masaki Takahashi^{1,2} and Saeka Fuke²

The purpose of this study was to investigate the timing effects of meal and sulforaphane (SFN), which is a phytochemical with potential antioxidant properties, on oxidative stress and antioxidant capacity. Study1: 12 healthy young men completed two trials involving blood collection in a fasting state and at 30, 60, 120, and 180 min after meal consumption in a randomized crossover order: 1) morning trial (9:00) and 2) evening trial (17:00). Study2: 8 healthy young men completed two trials involving blood collection in a fasting state and at 30, 60, 120, and 180 min after meal intake in the evening in a randomized crossover order: 1) SFN trial and 2) placebo trial for one week. Study1: There were no significant differences in serum concentrations of the derivatives of reactive oxygen metabolites (d-ROMs) and the hydrogen peroxide of oxidative stress marker between morning trials and evening trials. Serum concentrations of the biological antioxidant potential (BAP) and thioredoxin of antioxidant capacity markers were significantly lower in dinner than in breakfast trials. Study2: There were no significant acute and consecutive effects of SFN intake on oxidative stress. Antioxidant capacity markers were significantly lower in SFN trials than those in placebo trials. Our study demonstrated that antioxidant capacity was lower in the evening. Moreover, there were no significant effects of acute and consecutive SFN intake on oxidative stress markers.

1. 研究の目的と背景

酸化ストレスとは、生体内の活性酸素が抗酸化能力を上回ることで発生する状態を指す。酸化ストレスは、脂質過酸化やDNA損傷、ミトコンドリア機能不全などを引き起こし、糖尿病や心血管疾患の発症リスクを高めることが示されている (Yaribeygi *et al.* 2020; Bigagli & Lodovici 2019)。また、食後は抗酸化能力が低下し、酸化ストレスが生じやすいことが明らかになっており、食後高血糖の糖尿病リスクを上昇させるメカニズムの一つとされている (Ceriello *et al.* 1999; Gregersen *et al.* 2012)。実際に、高血糖により生じる酸化ストレスは、ミトコンドリアの代謝の活性化やグルコースの自己酸化、終末糖化産物の生成の増加、ジアシルグリセロールを介したプロテインキナーゼC経路の活性化などを介して引き起こされる (Brownlee 2001; Hunt *et al.* 1988; Nishikawa *et al.* 2000; Koya & King 1998)。よって、食後の抗酸化能力を高め、酸化ストレスに対する防御を適切に行うことが重

要である。

生体内の酸化ストレスならびに抗酸化能力は、体内時計の制御を受けることが示されている (Wilking *et al.* 2013)。体内時計は、生体内に周期をもたらず仕組みであり、時計遺伝子によって制御されている。体内時計は、生体内の様々な生理・生物学的機能を制御しており、栄養素や食事を摂取したときの消化・吸収・代謝機能も1日の摂取タイミングにより生体反応が異なる。近年、体内時計を踏まえて食事や栄養素を「いつ」摂取するかを探求する時間栄養学と呼ばれる学問領域が注目されている。例えば、食後の血糖値は夕食時に高く、中・長期的な夕食の過剰摂取や夜食の摂取は肥満や糖尿病のリスク因子となることが明らかとなっている (Takahashi *et al.* 2018; 高橋 & 福家 2023)。上述のように、酸化ストレス・抗酸化能力は体内時計の制御を受け、時計遺伝子の一つである *Per* は夕方に低下する抗酸化能力の制御に関与することが示唆されている (Stangherlin & Reddy 2013; Leibetseder *et al.* 2009)。さらに、酸化ストレス指標の一つであるマ

*現 東京科学大学 (Institute of Science Tokyo)

ロンジアルデヒド濃度は夕方が高くなることが報告されている (Kanabrocki *et al.* 2002)。一方で、1日の食事タイミング (朝食、夕食など) と食後の酸化ストレスならびに抗酸化能力の変動については明らかになっていない。

近年、植物由来の生理活性物質への関心が高まる中で、アブラナ科の野菜に含まれる抗酸化・解毒作用などの幅広い働きをもつスルフォラファン (SFN) が注目されている。SFN は、抗酸化酵素や解毒代謝酵素群の遺伝子発現を誘導することが報告されている (Ushida *et al.* 2015; Xue *et al.* 2008)。SFN の摂取により、2型糖尿病患者の脂質過酸化の減少、抗酸化能力の上昇 (Bahadoran *et al.* 2011)、健康成人の酸化ストレスマーカーの改善 (Murashima *et al.* 2004) が報告され、SFN 摂取に伴う抗酸化作用が期待される。しかし、食後ならびに食事タイミングに着目して SFN の抗酸化作用を評価した研究は我々の知る限り見られない。

本研究では、食後の酸化ストレスと抗酸化能力に対する体内時計制御と抗酸化物質であるスルフォラファン摂取の影響を明らかにする。具体的には、朝食時と夕食時の酸化ストレス・抗酸化能力の変動を比較し、食後の酸化ストレス・抗酸化能力に対する体内時計の制御を検討する (研究①)。次に、SFN の摂取が夕食時の酸化ストレスならびに抗酸化能力に及ぼす影響について急性と1週間の継続摂取の影響を検証する (研究②)。本研究の仮説として、夕食時は抗酸化能力が低く、酸化ストレスが高いこととした。また夕食時に向けた SFN の摂取により、抗酸化能力を改善し酸化ストレスを低減することとした。

2. 研究方法

2-1. 研究①

2-1-1. 対象者

健康な若年成人男性 12 名を対象とした。対象者特性は、Table 1 に示した。本研究の対象者の除外基準として、以下を設定した。1) 糖尿病や脂質異常症を有している、また代謝に関連する薬剤やサプリメントを服用している者、2) 体内時計や時計遺伝子に影響を与える可能性のある精神安定剤や睡眠薬などを服薬している者、3) 睡眠時無呼吸症候群、喫煙習慣、ペースメーカー、金属製の物体 (銀歯を除く) を体内に有している者、4) 過去に採血による身体的な不調を経験した者、5) 時差ぼけを伴う海外旅行やシフトワークを実施した者を除外した。すべての対象者は、実験の目的、方法、危険性などの説明を受け、同意書に署名した上で実験に参加した。本研究は、ヘルシンキ宣言のガイドラインに従って実施され、東京工業大学の倫理委員会の承認を得た。

Table 1 対象者特性

年齢(歳)	22.5±0.6
身長(cm)	171.1±1.5
体重(kg)	65.7±3.6
BMI(kg/m ²)	22.3±0.9
収縮期血圧(mmHg)	123.5±3.9
拡張期血圧(mmHg)	73.4±3.0
脈拍(回)	79.3±6.1

値は平均値±標準誤差

2-1-2. 研究デザインおよび実験手順

研究デザインは、無作為化クロスオーバー試験とした。試行は、朝食試行と夕食試行の2試行とし、各試行の間隔は少なくとも1週間空けることとした。無作為化は、Microsoft Excel で作成した乱数を用いて行い、本研究に関与していない研究者が作成した。

朝食試行は、実験日の前日の22時まで規定食を摂取し、22時から実験日の8時半まで絶食とした。実験日の9時に試験食を摂取し、空腹時ならびに食後の30、60、120、180分に採血を実施した。夕食試行は、実験日の12時半までに規定食を摂取し、12時半から17時までを絶食とした。17時に試験食を摂取してもらい、空腹時ならびに食後の30、60、120、180分に採血を実施した。

試験食は20分以内に摂取するように指示し、最初の試験食の摂取所要時間を記録してもらい、その後の試行でも同じ所要時間で摂取するよう依頼した。試験食摂取時以外は安静座位 (読書、書き物、パソコンやスマートフォンなどの電子機器の使用) とし、水以外は絶食とした。また、朝食試行では試験前日の夕食、夕食試行では試験当日の昼食時に、規定食を摂取するように依頼した。また、実験期間中は飲酒を控え、食事パターンを変更しないように指示した。さらに実験前日と実験期間中に高強度の運動やスポーツは実施しないよう依頼した。

食事負荷試験で使用した試験食は、管理栄養士が対象者の基礎代謝量と身体活動レベルから推定エネルギー必要量を計算し、体重に応じた量 (平均: 14 kcal/kg 体重) の試験食を用意した。食事から得られるエネルギー比率は、健康成人の血糖値を増加させる炭水化物70%、脂質15%、タンパク質15%とした (Takahashi *et al.* 2018; Murakami *et al.* 2012)。各試行の試験食は同一とし、セットメニューを購入した。成分量は分析していないが、これらの食事はほぼ同じ量であり、米、豆腐、玉ねぎ、チーズ、きのこ、ベーコン、白菜、ハム、人参、じゃがいも、トマト、マカロニ、セロリを含む混合食を提供した。

2-1-3. 評価項目および分析方法

評価項目は、酸化ストレス指標の Derivatives-reactive oxygen metabolites (d-ROMs) テストならびに過酸化

水素 (H_2O_2)、抗酸化能力を評価する Biological Antioxidant Potential (BAP) テストならびにチオレドキシン (Thioredoxin; TRX) とした。

血清中の d-ROMs、BAP を測定するための検体は、血清分離用の凝固促進剤を含む採血管に血液試料を採取し、常温で 30 分程度静置後に遠心分離し、分析まで $-80^{\circ}C$ で保存した。分析は、株式会社江東微生物研究所に依頼した。血漿サンプルは、抗凝固剤 EDTA 2Na を含む採血管に血液試料を採取し、採取後ただちに遠心分離し分析まで $-80^{\circ}C$ で保存した。血漿中の H_2O_2 濃度は、Amplex Red 試薬法 (Molecular Probes, Invitrogen Detection Technologies) を用いて測定した。血漿中のチオレドキシン濃度は、ELISA 法 (TRX; Immuno-Biological Laboratories Company Limited) で測定した。

2-1-4. 統計解析

データは平均値±標準誤差で示した。Shapiro-Wilk test を用いて、空腹時および食後の酸化ストレス・抗酸化能力指標と各指標の食後 3 時間以内の曲線下面積 (Area Under the Curve、以下: AUC) の正規性の検定を行った。空腹時から食後にかけての酸化ストレス・抗酸化能力指標の経時変化は、試行 (朝食試行、夕食試行) と食事摂取後の経過時間 (空腹時、摂取後 30、60、120、180 分) の 2 要因分散分析、あるいは Wilcoxon の符号付き順位検定を行った。有意な主効果もしくは交互作用が検出された場合は Bonferroni 法を用いて事後比較を行った。また、食後 3 時間 AUC は対応のある t 検定、もしくは Wilcoxon の符号付き順位検定を用いた。全ての統計学的有意水準は P 値が 0.05 未満を有意とした。データ処理は、統計処理ソフト SPSS 28.0 (SPSS Japan Inc.) を用いて行った。

2-2. 研究②

2-2-1. 対象者

健康な若年成人男女 8 名を対象とした。対象者特性は、Table 2 に示した。本研究の対象者の除外基準は、研究

Table 2 対象者特性

年齢(歳)	27.0±1.9
身長(cm)	172.8±1.7
体重(kg)	71.3±5.0
BMI(kg/m ²)	23.8±1.4
収縮期血圧(mmHg)	118.5±2.7
拡張期血圧(mmHg)	72.4±1.7
脈拍(回)	65.5±1.9

値は平均値±標準誤差

①と同様とした。すべての対象者は、実験の目的、方法、危険性などの説明を受け、同意書に署名した上で実験に参加した。本研究は、ヘルシンキ宣言のガイドラインに従って実施され、東京工業大学の倫理委員会の承認を得た。また、本臨床試験は、日本の大学院情報ネットワークに登録した (臨床試験参照番号: UMIN 000045301)。

2-2-2. 研究デザインおよび実験手順

各対象者に、プラセボ試行、SFN 試行の合計 2 試行 (別日、原則 1 週間以上の間隔をあける) を 1 週間継続し、合計 4 回 (2 試行×介入前後) の測定を実施した。両試行において、夕食の 5 時間前にプラセボもしくは SFN を摂取し、食事負荷試験をおこなった。実験日の 13 時半までに規定食を摂取し、13 時半から 18 時までを絶食とした。18 時に試験食を摂取してもらい、空腹時ならびに食後の 30、60、120、180 分に採血を実施した。1 日目 (急性摂取) ならびに 1 週間後 (継続摂取後) の試験食の内容は、統一し、実験①と同じ試験食を使用した。

2-2-3. 評価項目および分析方法

評価項目は、酸化ストレス指標の過酸化水素 (H_2O_2)、抗酸化能力を評価する Biological Antioxidant Potential (BAP) テストとした。

血漿サンプルは、抗凝固剤 EDTA 2Na を含む採血管に血液試料を採取し、採取後ただちに遠心分離し分析まで $-80^{\circ}C$ で保存した。血漿中の H_2O_2 濃度は、Amplex Red 試薬法 (Molecular Probes, Invitrogen Detection Technologies) を用いて測定した。血清中の BAP を測定するための検体は、血清分離用の凝固促進剤を含む採血管に血液試料を採取し、常温で 30 分程度静置後に遠心分離し、分析まで $-80^{\circ}C$ で保存した。分析は、株式会社江東微生物研究所に依頼した。

2-2-4. 統計解析

データは平均値±標準誤差で示した。Shapiro-Wilk test を用いて、空腹時および食後の酸化ストレス・抗酸化能力指標と各指標の食後 3 時間以内の曲線下面積 (Area Under the Curve、以下: AUC) の正規性の検定を行った。急性摂取および継続摂取後における空腹時から食後にかけての酸化ストレス・抗酸化能力指標の経時変化は、試行 (プラセボ試行、SFN 試行) と食事摂取後の経過時間 (空腹時、摂取後 30、60、120、180 分) の 2 要因分散分析あるいは Wilcoxon の符号付き順位検定を行った。有意な主効果もしくは交互作用が検出された場合は Bonferroni 法を用いて事後比較を行った。また、食後 3 時間 AUC は対応のある t 検定もしくは Wilcoxon の符号付き順位検定を用いた。全ての統計学的有意水準は P 値が 0.05 未満を有意とした。データ処理は、統計処理ソフト SPSS 28.0 (SPSS Japan Inc.) を用いて行った。

3. 研究結果

3-1. 研究①

3-1-1. 酸化ストレス指標

d-ROMs の経時変化を Fig. 1-(a)、AUC を Fig. 1-(b) に示す。経時変化は、2 要因分散分析により、有意差を認めなかった。AUC は対応のある t 検定により、試行間で有意差を認めなかった。

H₂O₂ の経時変化を Fig. 2-(a)、AUC を Fig. 2-(b) に示す。経時変化は、Wilcoxon の符号付き順位検定により、有意差を認めなかった。AUC も Wilcoxon の符号付き順位検定により、試行間で有意差を認めなかった。

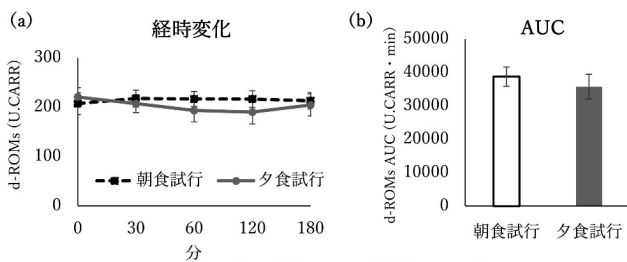


Fig. 1 酸化ストレス指標 (d-ROMs)

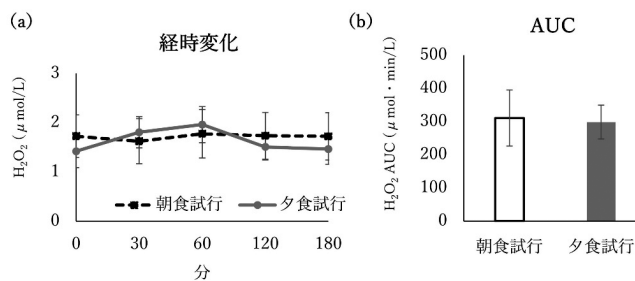


Fig. 2 酸化ストレス指標 (H₂O₂)

3-1-2. 抗酸化能力指標

BAP の経時変化を Fig. 3-(a)、AUC を Fig. 3-(b) に示す。経時変化は、2 要因分散分析により、交互作用は有意差を認めなかったが、試行に有意な主効果が認められ (P=0.008)、夕食試行が朝食試行と比較して有意に低かった。AUC は、対応のある t 検定により、夕食試行は朝食試行と比較して有意に低値を示した (P=0.003)。

TRX の経時変化を Fig. 4-(a)、AUC を Fig. 4-(b) に示す。経時変化は、2 要因分散分析により、交互作用は有意差を認めなかったが、試行に有意な主効果が認められ (P=0.018)、夕食試行が朝食試行と比較して有意に低かった。AUC は、対応のある t 検定により、夕食試行で朝食試行と比較して有意に低値を示した (P=0.030)。

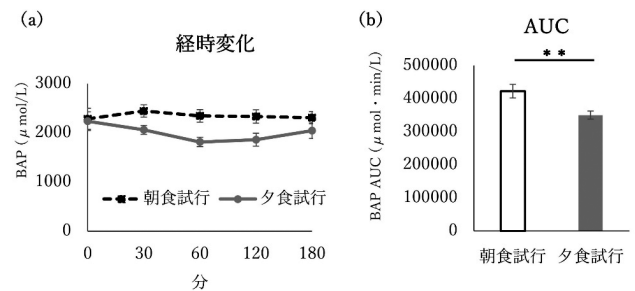


Fig. 3 抗酸化能力指標 (BAP)

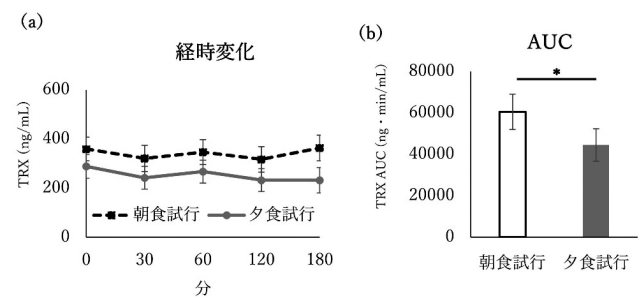


Fig. 4 抗酸化能力指標 (TRX)

3-2. 研究②

3-2-1. 酸化ストレス指標

急性摂取の H₂O₂ の経時変化を Fig. 5-(a)、AUC を Fig. 5-(b) に示し、継続摂取後の経時変化を Fig. 5-(c)、AUC を Fig. 5-(d) に示す。急性摂取ならびに継続摂取ともいずれの経時変化においても有意差を認めなかった。AUC も試行間で有意差を認めなかった。

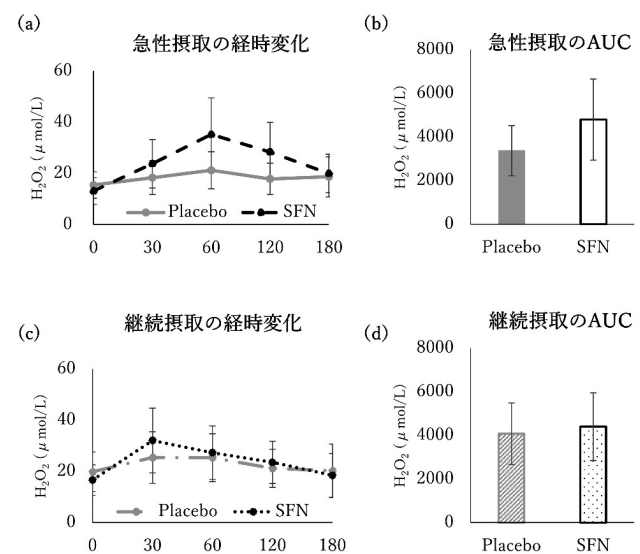


Fig. 5 過酸化水素

3-2-2. 抗酸化能力指標

急性摂取のBAPの経時変化をFig. 6-(a)、AUCをFig. 6-(b)に示し、継続摂取後の経時変化をFig. 6-(c)、AUCをFig. 6-(d)に示す。急性摂取は、空腹時においてSFN試行と比較してプラセボ試行で有意な高値を示した(P=0.036)。継続摂取後は、食後60分においてSFN試行と比較してプラセボ試行で有意な高値を示した(P=0.017)。

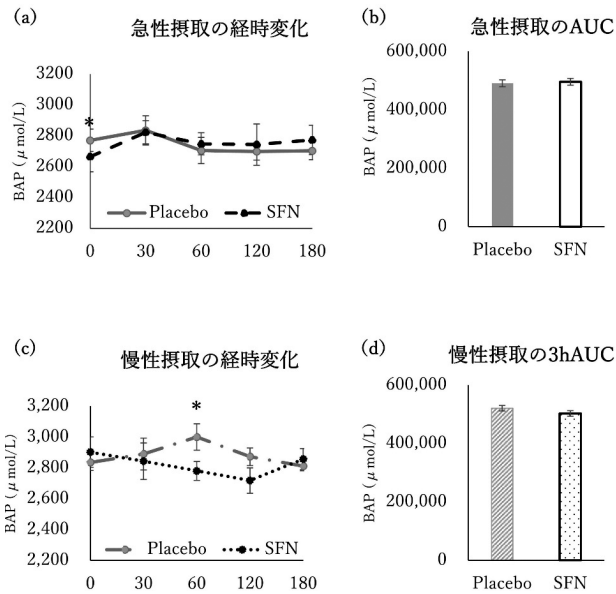


Fig. 6 抗酸化能力指標 (BAP)

4. 結論・考察

4-1. 研究①

本研究は食事摂取時刻の違いによる酸化ストレス・抗酸化能力指標の変動に着目して比較検証した初めての研究である。主な結果として、夕食時は朝食時と比較して抗酸化能力が低く、活性酸素と抗酸化防御機構のバランスが崩れやすい状態であることが示唆された。

食事摂取時刻の違いによる食後の酸化ストレス指標に有意差を認めなかった要因は、対象者特性が挙げられる。酸化ストレスは、加齢や慢性疾患、肥満により高まることが報告されている (Mecocci *et al.* 1999; Liguori *et al.* 2018; Marseglia *et al.* 2014)。しかし、研究①では健康な若年者を対象としており、夕方の低い抗酸化能力の状態においても、様々な抗酸化酵素や抗酸化物質が十分に機能することで食後の活性酸素の産生が適切に制御された可能性がある。そのため、食事摂取時刻の違いによる食後の酸化ストレス指標に有意差を認めなかったと考えられる。

夕食時に抗酸化能力が低下した要因として、体内時計による影響によるものと考えられる。具体的には体内時計を制御する時計遺伝子 *Per* が関与した可能性がある。*Per*

は抗酸化防御維持に関係しており (Stangherlin & Reddy 2013; Krishnan *et al.* 2008)、朝に高く発現し、夕方の発現は低いことが明らかになっている (Leibetseder *et al.* 2009)。先行研究では抗酸化酵素 (グルタチオン、カタラーゼ、SOD) の発現が朝に高まることが報告されているが (Wilking *et al.* 2013)、抗酸化能力指標であるBAPとTRXの日内変動については、我々の知る限り最初の研究である。BAPは生物学的抗酸化能力を包括的に示す指標であり、夕食時は朝食と比較して抗酸化酵素や抗酸化物質の発現が低いことが示された。一方、TRXはH₂O₂を還元する内因性チオール抗酸化酵素の1種である (Maulik & Das 2008; Lappalainen *et al.* 2009)。H₂O₂はヒドロキシラジカルの前駆体であり、ヒドロキシラジカルは非常に反応性が高く、脂質、タンパク質、核酸などの酸化に関わるため、H₂O₂の分解・消去は重要である。しかし、夕食時はTRXの発現が朝食時より低いため、ヒドロキシラジカルが発生しやすい状態であることが示唆された。本研究では食事摂取時刻による酸化ストレス指標は有意差を認めなかったが、夕食時に抗酸化能力は低いため、夕食時は活性酸素と抗酸化防御機構のバランスが崩れやすい可能性があると考えられる。さらに、糖尿病の発症に関わる膵β細胞は抗酸化酵素の発現が低く、酸化ストレスの影響を受けやすいことが報告されていることから (Tonooka *et al.* 2007; Grankvist *et al.* 1981)、抗酸化能力の低下は膵β細胞機能低下につながり、高血糖の一因となる可能性があると考えられる。そのため、夕食時に高血糖が起こりやすいメカニズムの一つとして、夕食時の抗酸化能力の低下の関与が示唆される。

4-2. 研究②

本研究は、スルフォラファンが有する抗酸化作用に着目し、夕食時の酸化ストレスならびに抗酸化能力に及ぼす影響を検証した。主な結果として、スルフォラファンの摂取は、夕食時の酸化ストレス指標に有意な影響を及ぼさず、継続摂取により食後の抗酸化作用を低下させる可能性が示唆された。

本研究では、SFN摂取により酸化ストレス指標のH₂O₂の有意な抑制効果は認められなかった。その要因としては、研究①と同様に対象者特性とSFN摂取に伴う体内動態のばらつきが挙げられる。本研究の実施前に、予備検討によりSFN摂取後4-6時間において血中のSFN濃度が最も上昇することを確認した。一方で、摂取後の血中動態は、対象者により異なり、ピーク時刻や上昇時刻にずれが生じた可能性がある。したがって、スルフォラファン摂取に伴う抗酸化機能の誘導やそれに伴う酸化ストレス低下が認められなかったと考えられる。

抗酸化能力の変動については、SFN継続摂取後にプラセボ条件と比較して低下する可能性が示された。この結果は、特定の抗酸化物質の摂取に伴い、他の抗酸化制御機構

が代償性で低下することを報告した先行研究を支持する結果である。これまでの研究により、抗酸化物質（ビタミンCやビタミンE）の摂取は、抗酸化酵素の誘導やその他の代謝系酵素の誘導を阻害する可能性が示唆されている（Ristow *et al.* 2009; Takahashi *et al.* 2013; Gomez-Cabrera *et al.* 2008）。本研究では、酸化ストレス・抗酸化能力のバランスが崩れやすい夕食時には、抗酸化機構の誘導阻害よりは抗酸化物質摂取に伴う酸化ストレス抑制効果がみられると仮説を立て検証をおこなったが、仮説を支持するには至らなかった。

5. 今後の課題

健康な若年男性は、抗酸化防御機構の十分な制御により、食後の酸化ストレスが適切に調節されていることがわかった。しかし、夕食時は朝食と比較して高血糖になりやすいことから、夕食後は活性酸素と抗酸化防御機構のバランスが崩れ、酸化ストレスが発生する可能性が高い。酸化ストレスは、糖尿病や心血管疾患などの発症リスクを高めるため、食事摂取時刻の違いによる酸化ストレス、抗酸化能力の変動の考慮はより効果的な生活習慣病予防策の提案につながると考えられる。

近年、抗酸化物質摂取による食後酸化ストレス軽減の可能性が示されている（Neri *et al.* 2010）。本研究では、夕食時に低下する抗酸化能力に対してSFN摂取の影響を検討したが、急性ならびに1週間の連続摂取の影響は認められなかった。今後は、他の抗酸化物質を検討して進めていく予定である。例えば、健康成人対象に抗酸化作用のあるレスベラトールとブドウ抽出ポリフェノールを含むサプリメントを摂取後、酸化ストレスから細胞を保護する転写因子Nuclear factor-erythroid 2-related factor 2（以下：Nrf2）の発現を誘導し、食後酸化ストレスの低下を認めたことが示されている（Ghanim *et al.* 2011）。また、緑茶に含まれるカテキンはNrf2誘導を促進し、食後TRX濃度の上昇が報告されている（Takahashi *et al.* 2014）。しかし、これらの抗酸化作用を発揮させる最適な摂取時刻を検証した報告はまだ十分ではない。食後の一過性の血糖変動は、慢性的な高血糖よりも大きな酸化ストレスを引き起こすため（Monnier *et al.* 2006）、本研究で検証した食後の抗酸化能力の日内変動を踏まえた食事摂取時刻の検討は、効果的な糖尿病予防策へ応用できる可能性がある。

6. 参考文献

Bahadoran, Z.; Mirmiran, P.; Hosseinpahan, F.; Hedayati, M.; Hosseinpour-Niazi, S.; Azizi, F., 2011, Broccoli Sprouts Reduce Oxidative Stress in Type 2 Diabetes: A Randomized Double-Blind

- Clinical Trial. *Eur. J. Clin. Nutr.*, **65**(8), p.972-977. DOI: 10.1038/ejcn.2011.59.
- Bigagli, E.; Lodovici, M., 2019, Circulating Oxidative Stress Biomarkers in Clinical Studies on Type 2 Diabetes and Its Complications. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 5953685. DOI: 10.1155/2019/5953685.
- Brownlee, M., 2001, Biochemistry and Molecular Cell Biology of Diabetic Complications. *Nature*, **414**(6865), p.813-820. DOI: 10.1038/414813a.
- Ceriello, A.; Bortolotti, N.; Motz, E.; Pieri, C.; Marra, M.; Tonutti, L.; Lizzio, S.; Feletto, F.; Catone, B.; Taboga, C., 1999, Meal-Induced Oxidative Stress and Low-Density Lipoprotein Oxidation in Diabetes: The Possible Role of Hyperglycemia. *Metabolism*, **48**(12), p.1503-1508. DOI: 10.1016/S0026-0495(99)90237-8.
- Ghanim, H.; Sia, C. L.; Korzeniewski, K.; Lohano, T.; Abuaysheh, S.; Marumganti, A.; Chaudhuri, A.; Dandona, P. A., 2011, Resveratrol and Polyphenol Preparation Suppresses Oxidative and Inflammatory Stress Response to a High-Fat, High-Carbohydrate Meal. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **96**(5), p.1409-1414. DOI: 10.1210/jc.2010-1812.
- Gomez-Cabrera, M. C.; Domenech, E.; Romagnoli, M.; Arduini, A.; Borrás, C.; Pallardo, F. V.; Sastre, J.; Viña, J., 2008, Oral Administration of Vitamin C Decreases Muscle Mitochondrial Biogenesis and Hampers Training-Induced Adaptations in Endurance Performance. *Am. J. Clin. Nutr.*, **87**(1), p.142-149. DOI: 10.1093/ajcn/87.1.142.
- Grankvist, K.; Marklund, S. L.; Taljedal, I. B., 1981, CuZn-Superoxide Dismutase, Mn-Superoxide Dismutase, Catalase and Glutathione Peroxidase in Pancreatic Islets and Other Tissues in the Mouse. *Biochem. J.*, **199**(2), p.393-398. DOI: 10.1042/bj1990393.
- Gregersen, S.; Samocha-Bonet, D.; Heilbronn, L. K.; Campbell, L. V., 2012, Inflammatory and Oxidative Stress Responses to High-Carbohydrate and High-Fat Meals in Healthy Humans. *J. Nutr. Metab.*, 2012. DOI: 10.1155/2012/238056.
- Hunt, J. V.; Dean, R. T.; Wolff, S. P., 1988, Hydroxyl Radical Production and Autoxidative Glycosylation. Glucose Autoxidation as the Cause of Protein Damage in the Experimental Glycation Model of Diabetes Mellitus and Ageing. *Biochem. J.*, **256**(1), p.205-212. DOI:10.1042/bj2560205.
- Kanabrocki, E. L.; Murray, D.; Hermida, R. C.; Scott, G. S.; Bremner, W. F.; Ryan, M. D.; Ayala, D. E.;

- Third, J. L. H. C.; Shirazi, P.; Nemchausky, B. A.; Hooper, D. C., 2002, Circadian Variation in Oxidative Stress Markers in Healthy and Type II Diabetic Men. *Chronobiol. Int.*, **19**(2), p.423-439. DOI: 10.1081/CBI-120002914.
- Koya, D.; King, G. L., 1998, Protein Kinase C Activation and the Development of Diabetic Complications. *Diabetes*, **47**(6), p.859-866. DOI: 10.2337/diabetes.47.6.859.
- Krishnan, N.; Davis, A. J.; Giebultowicz, J. M., 2008, Circadian Regulation of Response to Oxidative Stress in *Drosophila Melanogaster*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **374**(2), p.299-303. DOI: 10.1016/j.bbrc.2008.07.011.
- Lappalainen, Z.; Lappalainen, J.; Oksala, N. K. J.; Laaksonen, D. E.; Khanna, S.; Sen, C. K.; Atalay, M., 2009, Diabetes Impairs Exercise Training-Associated Thioredoxin Response and Glutathione Status in Rat Brain. *J. Appl. Physiol.*, **106**(2), p.461-467. DOI: 10.1152/jappphysiol.91252.2008.
- Leibetseder, V.; Humpeler, S.; Svoboda, M.; Schmid, D.; Thalhammer, T.; Zuckermann, A.; Marktl, W.; Ekmekcioglu, C., 2009, Clock Genes Display Rhythmic Expression in Human Hearts. *Chronobiol. Int.*, **26**(4), p.621-636. DOI: 10.1080/07420520902924939.
- Liguori, I.; Russo, G.; Curcio, F.; Bulli, G.; Aran, L.; Della-Morte, D.; Gargiulo, G.; Testa, G.; Cacciatore, F.; Bonaduce, D.; Abete, P., 2018, Oxidative Stress, Aging, and Diseases. *Clin. Interv. Aging*, **13**, p.757-772. DOI: 10.2147/CIA.S158513.
- Marseglia, L.; Manti, S.; D'Angelo, G.; Nicotera, A.; Parisi, E.; Di Rosa, G.; Gitto, E.; Arrigo, T., 2014, Oxidative Stress in Obesity: A Critical Component in Human Diseases. *Int. J. Mol. Sci.*, **16**(1), p.378-400. DOI: 10.3390/ijms16010378.
- Maulik, N.; Das, D. K., 2008, Emerging Potential of Thioredoxin and Thioredoxin Interacting Proteins in Various Disease Conditions. *Biochim. Biophys. Acta - Gen. Subj.*, **1780**(11), p.1368-1382. DOI: 10.1016/j.bbagen.2007.12.008.
- Mecocci, P.; Fanó, G.; Fulle, S.; MacGarvey, U.; Shinobu, L.; Polidori, M. C.; Cherubini, A.; Vecchiet, J.; Senin, U.; Beal, M. F., 1999, Age-Dependent Increases in Oxidative Damage to DNA, Lipids, and Proteins in Human Skeletal Muscle. *Free Radic. Biol. Med.*, **26**(3-4), p.303-308. DOI: 10.1016/S0891-5849(98)00208-1.
- Monnier, L.; Mas, E.; Ginet, C.; Michel, F.; Villon, L.; Cristol, J.-P.; Colette, C., 2006, Activation of Oxidative Stress by Acute Glucose Fluctuations Compared With Sustained Chronic Hyperglycemia in Patients with Type 2 Diabetes. *J. Am. Med. Assoc.*, **295**(14), p.1681-1687. DOI: 10.1001/jama.295.14.1681.
- Murakami, I.; Sakuragi, T.; Uemura, H.; Menda, H.; Shindo, M.; Tanaka, H., 2012, Significant Effect of a Pre-Exercise High-Fat Meal after a 3-Day High-Carbohydrate Diet on Endurance Performance. *Nutrients*, **4**(7), p.625-637. DOI: 10.3390/nu4070625.
- Murashima, M.; Watanabe, S.; Zhuo, X. G.; Uehara, M.; Kurashige, A., 2004, Phase I Study of Multiple Biomarkers for Metabolism and Oxidative Stress after One-Week Intake of Broccoli Sprouts. *BioFactors*, **22**(1-4), p.271-275. DOI: 10.1002/biof.5520220154.
- Neri, S.; Calvagno, S.; Mauceri, B.; Misseri, M.; Tsami, A.; Vecchio, C.; Mastro Simone, G.; Di Pino, A.; Maiorca, D.; Judica, A.; Romano, G.; Rizzotto, A.; Signorelli, S. S., 2010, Effects of Antioxidants on Postprandial Oxidative Stress and Endothelial Dysfunction in Subjects with Impaired Glucose Tolerance and Type 2 Diabetes. *Eur. J. Nutr.*, **49**(7), p.409-416. DOI: 10.1007/s00394-010-0099-6.
- Nishikawa, T.; Edelstein, D.; Du, X. L.; Yamagishi, S.; Matsumura, T.; Kaneda, Y.; Yorek, M. A.; Beebe, D.; Oates, P. J.; Hammes, H. P.; Giardino, I.; Brownlee, M., 2000, Normalizing Mitochondrial Superoxide Production Blocks Three Pathways of Hyperglycaemic Damage. *Nature*, **404**(6779), p.787-790. DOI: 10.1038/35008121.
- Ristow, M.; Zarse, K.; Oberbach, A.; Klötting, N.; Birringer, M.; Kiehntopf, M.; Stumvoll, M.; Kahn, C. R.; Blüher, M., 2009, Antioxidants Prevent Health-Promoting Effects of Physical Exercise in Humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **106**(21), p.8665-8670. DOI: 10.1073/pnas.0903485106.
- Stangherlin, A.; Reddy, A. B., 2013, Regulation of Circadian Clocks by Redox Homeostasis. *J. Biol. Chem.*, **288**(37), p.26505-26511. DOI: 10.1074/jbc.R113.457564.
- Takahashi, M.; Miyashita, M.; Park, J. H.; Kawanishi, N.; Bae, S. R.; Nakamura, Y.; Sakamoto, S.; Suzuki, K., 2013, Low-Volume Exercise Training and Vitamin E Supplementation Attenuates Oxidative Stress in Postmenopausal Women. *J.*

- Nutr. Sci. Vitaminol.*, **59**(5), p.375-383. DOI: 10.3177/jnsv.59.375.
- Takahashi, M.; Miyashita, M.; Suzuki, K.; Bae, S. R.; Kim, H. K.; Wakisaka, T.; Matsui, Y.; Takeshita, M.; Yasunaga, K., 2014, Acute Ingestion of Catechin-Rich Green Tea Improves Postprandial Glucose Status and Increases Serum Thioredoxin Concentrations in Postmenopausal Women. *Br. J. Nutr.*, **112**(9), p.1542-1550. DOI: 10.1017/S0007114514002530.
- Takahashi, M.; Ozaki, M.; Kang, M. Il; Sasaki, H.; Fukazawa, M.; Iwakami, T.; Lim, P. J.; Kim, H. K.; Aoyama, S.; Shibata, S., 2018, Effects of Meal Timing on Postprandial Glucose Metabolism and Blood Metabolites in Healthy Adults. *Nutrients*, **10**(11). DOI: 10.3390/nu10111763.
- 高橋 将記; 福家 冨佳, 2023, 食事・運動のタイミングと肥満・糖尿病予防. *肥満研究*, **29**(2), p.62-67.
- Tonooka, N.; Oseid, E.; Zhou, H.; Harmon, J. S.; Robertson, R. P., 2007, Glutathione Peroxidase Protein Expression and Activity in Human Islets Isolated for Transplantation. *Clin. Transplant.*, **21**(6), p.767-772. DOI: 10.1111/j.1399-0012.2007.00736.x.
- Ushida, Y.; Suganuma, H.; Yanaka, A., 2015, Low-Dose of the Sulforaphane Precursor Glucoraphanin as a Dietary Supplement Induces Chemoprotective Enzymes in Humans. *Food Nutr. Sci.*, **6**(17), p.1603-1612. DOI: 10.4236/fns.2015.617165.
- Wilking, M.; Ndiaye, M.; Mukhtar, H.; Ahmad, N., 2013, Circadian Rhythm Connections to Oxidative Stress: Implications for Human Health. *Antioxidants Redox Signal.*, **19**(2), p.192-208. DOI: 10.1089/ars.2012.4889.
- Xue, M.; Qian, Q.; Adaikalakoteswari, A.; Rabbani, N.; Babaei-jadidi, R.; Thornalley, P. J., 2008, Activation of NF-E2 - Related Factor-2 Reverses Biochemical Dysfunction of Endothelial Cells Induced by Hyperglycemia Linked to Vascular Disease. *Diabetes*, **257**(10), p.2809-2817. DOI: 10.2337/db06-1003.
- Yaribeygi, H.; Sathyapalan, T.; Atkin, S. L.; Sahebkar, A., 2020, Molecular Mechanisms Linking Oxidative Stress and Diabetes Mellitus. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 8609213. DOI: 10.1155/2020/8609213.