

年	題目	著者	雑誌	号	ページ
1926	脂肪の栄養価(第一報)奇数脂肪酸を含めるTriacyclidesに就て	尾崎準一	農化	2	10-29
1926	脂肪の栄養価(第二報)オキソ酸を含めるTriacyclidesに就て	尾崎準一	農化	2	845-861
1927	脂肪の栄養価に就て(第三報)	尾崎準一	農化	3	977-1011
1932	脂肪の栄養価(第五報)	尾崎準一	農化	8	1286-1303
1937	肝油の過剰による栄養障害と之を防止する酵母の効力に就て	吉田正信	農化	13	120-147
1943	THE EFFECT OF CERTAIN DIETARY INGREDIENTS ON THE KEEPING QUALTY OF BODY FAT	Barnes, R. H., Lundberg, W. O., Hanson, H.T. and Burr, G. O.	J. Bio. Chem.	149	313-322
1945	Toxicity of Rancid Fats	Quackenbush, E. W.	Oil & Soap	22	336-338
1949	Spectrophometric Studies of the Oxidation of Fats. VIII. Coupled Oxidation of Carotene	Holman, R. T.	Archives Biochem.	21	51-57
1950	Spectrophometric Studies of the Oxidation of Fats. IX. Coupled Oxidation of Vitamin A Acetate	Holman, R. T.	Archives Biochem.	26	85-91
1951	脂質の栄養価に関する研究(第I V報) 種合鯧油の栄養価(其の二)	東秀雄、金田尚志、石井清之助	日水誌	16	329-334
1951	Studies to determine the nature of the damage to the nutritive value of some vegetable oils from heat treatment	Crampton E.W., Common R.H., Farmer F.A., Berryhill F.M. and Wiseblatt L.	J. Nutrition	44	177-189
1951	II. Investigation of the nutritiousness of the products of thermal polymerization of linseed oil				
1951	The effect of heat treatment on the nutritional value of some vegetable oils	Crampton E.W., Common R.H., Farmer F.A. and Berryhill F.M.	J. Nutrition	43	431-440
1951	STUDIES TO DETERMINE THE NATURE OF THE DAMAGE TO THE NUTRITIVE VALUE OF SOME VEGETABLE OILS FROM HEAT POLYMERIZATION	Crampton E.W.,	J. Nutrition	43	533-539
1952	Studies on the nutritive values of lipids(part V II) Nutritive values of component fatty acids of hardened sardine oil	Kaneda, T. and Ishii S.	J. Japan Soc. Food Nutr.	5	78-81
1952	RANCID LARD EFFECT ON RATS FED COMPLETE AND RIBOFLAVIN-DEFICIENT DIETS	Kaunitz, H., Johnson, R. E. and Slanetz, C.A.	J. Nutr.	46	151-159
1952	The Effect of Oxidized Fatty Acids on the Activity of Certain Oxidative Enzymes	Bernheim, F.	Arch. Biochem. Biophys.	38	177-184
1953	脂質の栄養価に関する研究(VIII) 高度不飽和脂肪酸の栄養価及び毒性について(1)	金田尚志、石井清之介	日水誌	19	171-177
1953	Studies to determine the nature of the damage to the nutritive value of some vegetable oils from heat treatment				
1953	III. Segmentation of toxic and non-toxic material from the esters of heat-polymerized linseed oil by distillation and by urea adduct formation	Crampton E.W., Common R.H., Farmer F.A., Wells A.F. and Crawford D.	J. Nutrition	49	333-346
1954	脂質の栄養価に関する研究-XI. 高度不飽和脂肪酸の栄養価及び毒性について(2)	Kaneda, T. et al.	Bull. Jap. Soc. Sci. Fisheries	20	50-57
1954	脂質の栄養価に関する研究-XII. 高度不飽和脂肪酸の栄養価及び毒性について(3)	Kaneda, T., Ishii, S. and Sakurai, H.	Bull. Jap. Soc. Sci. Fisheries	20	658-663
1954	高度不飽和脂肪酸の栄養価といわゆる魚油毒の本態	Kaneda, T., Ishii, S. and Sakai, H.	J. Jap. Soc. Food and Nutr.	7	188-197
1954	NUTRITIVE VALUE OR TOXICITY OF HIGHLY UNSATURATED FATTY ACIDS. I	Kaneda, T., Sakai, H. and Ishii, S.	J. Biochem	41	327-335
1954	魚油の毒性に関する研究(第二報)	松尾登	生化学	26	581-583
1955	Studies on the toxicity of fish oil	Matsuo N.	J. Biochem	41	481-487
1955	Nutritive value of heated vegetable oils	Raju N.V. and Rajagopalan R.	Nature	176	513-514
1955	Studies of the Mechanism of Vitamin E Action. III. <i>In vitro</i> Copolymerization of Oxidized Fats with Protein	Tappel, A. L.	Arch. Biochem. Biophys.	54	266-280

1955	The Inhibition of Certain Mitochondrial Enzymes by Fatty Acids Oxidized by Ultraviolet Light or Ascorbic Acid	Ottolenghi, A.	Arch. Biochem. Biophys.	56	157-164
1955	NUTRITIVE VALUE OR TOXICITY OF HIGHLY UNSATURATED FATTY ACIDS. II	Kaneda, T., Sakai, H. and Ishii, S.	J. Biochem	42	561-573
1955	Antagonism of fresh fat to the toxicity of heated and aerated cottonseed oil	Kaunitz H., Slanetz C.A. and Johnson R.E.	J. Nutrition	55	577-587
1956	Biological effects of the polymeric residues isolated from autoxidized fats	Kaunitz H., Slanetz C.A. and Johnson R.E.	J. Am. Oil Chem. Soc	33	630-634
1956	STUDIES TO DETERMINE THE NATURE OF THE DAMAGE TO THE NUTRITIVE VALUE OF SOME VEGETABLE OILS FROM HEAT TREATMENT	Crampton E.W.,	J. Nutrition	60	13-24
1956	Nutritional properties of the molecularly distilled fractions of autoxidized fats	Kaunitz H., Slanetz C.A., Johnson R.E. and Guilmain J.	J. Nutrition	60	237-244
1957	魚油の毒性	松尾 登	化学の領域		970-979
1957	Studies on the nutritional and physiological effects of thermally oxidized oils	Johnson O.C., Perkins E., M. Sugai and Kummerow F.A.	J. Am. Oil Chem. Soc	34	594-597
1957	Studies to determine the nature of the damage to the nutritive value of menhaden oil from heat treatment	Crampton E.W., Common R.H., Farmer F.A. and DeFreitas A.S.W.	J. Nutrition	62	341-347
1957	魚油の毒性に関する研究(第9報)	松尾 登	栄養と食糧	10	255-259
1958	魚油の毒性に関する研究(III)	松尾 登	生化学	29	769-772
1958	魚油の毒性に関する研究(VI) 高度不飽和脂肪酸エチルエステル酸化物の蛋白質およびアミノ酸に対する作用について	松尾 登	生化学	29	773-777
1958	魚油の毒性に関する研究(V)	松尾 登	生化学	29	807-812
1958	高度不飽和脂肪酸の酸化に関する2,3の考察	松尾 登	生化学	29	812-815
1958	魚油の毒性に関する研究(VI) 酸化せる市販魚肝油の毒性について	松尾 登	生化学	29	816-818
1958	魚油の毒性に関する研究(VII) 白ネズミにおけるいわゆるセボレヤの発生について	松尾 登	生化学	29	885-891
1958	炭酸ガス気流中において加熱重合せる魚油の毒性について	松尾 登	生化学	29	885-891
1958	A Note on the Toxicities of Methyl Oleate Peroxide and Ethyl Linoleate Peroxide	Holman, R.T. and Greenberg, S.I.	J. Am. Oil Chem. Soc.	35	707
1958	Brown-Colored Oxypolymers of Unsaturated Fats	Venolia, A. W. et al.	J. Am. Oil Chem. Soc.	35	135-138
1959	Cyclization of Linolenic Acid by Alkali Isomerization	Schofield, C.R., Gown, J.C.	J. Am. Oil Chem. Soc.	36	631-635
1959	A Note on the Preparation of Pure Oleic and Linoleic Acid	Kepler, J. G. and Sparreboom, S.	J. Am. Oil Chem. Soc.	36	308-309
1959	Influence of feeding fractionated esters of autoxidized lard and cottonseed oil on growth, thirst, organ weights and liver lipids of rats	Kaunitz H., Slanetz C.A., Johnson R.H., Knight H.B., Koos R.E. and Swern D.	J. Am. Oil Chem. Soc	36	611-615
1960	On the Digestion and Absorption of Lipoperoxides	Glavind, J. et al.	Acta. Physiol. Scand.	49	97-102
1960	A Nutritive Evaluation of Over-Heated Fats	Rice, E. E.	J. Am. Oil Chem. Soc.	37	607-613
1960	The American Oil Chemists' Society Fats in Human Nutrition	Kummerow, F. A.	J. Am. Oil Chem. Soc.	37	503-509
1960	Pharmacologic Effects of Fractions of Oxidized Oleate and Linoleate	Kaunitz H., Slanetz C.A., Johnson R.H., Knight H.B., Koos R.E. and Swern D.	Metab. Clin. & Exp.	9	59-66
1960	Nutritional and chemical changes occurring in heated fats: A review	Perkins E.G.	Food Technol.	10	508-514
1960	Nutritional Properties of Fresh Fats Added to Diets Containing Autoxidized Cottonseed Oil	Kaunitz, H.	J. Nutr.	70	521-527
1960	Toxicity of air-oxidized soybean oil	Andrews J.S., Griffith W.H. and Mead J.F.	J. Nutrition	70	199-210

1960	魚油の毒性に関する研究(第11報) 加熱重合油の毒性について	松尾 登	油化学	9	37-41
1960	魚油の毒性に関する研究(第10報)	松尾 登	栄養と食料	12	118-121
1960	油脂の生化学的研究(第13報)	松尾 登	栄養と食料	12	206-209
1961	Heated Fats. I. Studies of the Effects of Heating on the Chemical Nature of Cottonseed Oil	Friedman, L.	J. Am. Oil Chem. Soc.	38	253-257
1961	Influence of Dietary Tallow on the Utilization of Calcium by the Laying Hen	Hunt, J.	Poultry Sci.	40	1193-1197
1961	FURTHER EVIDENCE FOR CYCLIC MONOMERS IN HEATED LINSEED OIL	MacDonald, J. A.	Can. J. Chem.	39	1906-1914
1961	油脂の加熱による性状の変化と栄養価の変化(第2報)	秋谷年晃	栄養と食糧	14	397-400
1962	STUDIES OF THE GENERALIZED SHWARTZMAN REACTION PRODUCED BY DIET	Kaunitz, H., Malins, D. C. and McKay, D. G.	J. Exp. Med.	115	1127-1136
1962	The Effect of Vitamin E Administration on Rats Fed Fresh or Autoxidized Beef	Krier, C.	Am. J. Vet. Res.	22	795-799
1962	油脂の加熱及び酸化により変性について	松尾 登	栄養と食糧	15	69-83
1962	変敗油の調理に及ぼす影響(第14報)	梶本五郎	栄養と食糧	15	221-225
1962	変敗油の調理に及ぼす影響(第15報)	梶本五郎	栄養と食糧	15	382-387
1962	Nutritive Value of Methyl Linoleate and Thermal Decomposition Products	Bonitto, N. R.	J. Am. Oil Chem. Soc.	39	25-27
1962	The Influence of Temperature, Heating Time, and Aeration upon the Nutritive Value of Fats	Poling, C. E. et al.	J. Am. Oil Chem. Soc.	39	315-320
1963	Toxicity of Fatty Acid Ester Hydroperoxides.(28809)	Olcott, H. S.	Proc. Soc. Exp. Biol. Med.	114	820-822
1963	Nutritive Value of Marine Oils. II Effects of <i>in Vivo</i> Antioxidants in Feeding Menhaden Oil to Swine	Oldfield, J. E.	J. Am. Oil Chem. Soc.	40	357-336
1963	The Structure of a Cyclic C-18 Acid from Heated Linseed Oil	Hutchison, R. B. and Alexander, J. C.	J. Org. Chem.	28	2522-2526
1963	油脂の栄養価に関する最近の諸問題	金田尚志	油化学	12	541-549
1963	油脂の加熱による変性	松尾 登	油化学	12	261-271
1963	揚物油のアワ立ちに関する研究(第1報) 大豆油の加熱による変化とアワ立ちとの関係	太田静行、向井 明、山本 巖	油化学	12	409-415
1963	加工食品にふくまれる油脂の過酸化物質	金田尚志、渡辺寛子	栄養と食糧	16	211-212
1963	Damage to proteins by peroxidized lipids	Desai, I. D. et al.	J. Lipid Res.	4	204-207
1964	HEATED FATS AND ALLIED COMPOUNDS AS CARCINOGENS	Arffmann, E.	Acta. Path. Microbiol. Scand.	61	161-180
1964	フライ油の劣化に伴う諸現象に関する問題	梶本五郎	油化学	13	631-641
1965	食用油脂の酸化と栄養価	秋谷年晃	油化学	14	733-739
1965	加熱による油脂の性状の変化と栄養価の変化(第6報) 加熱留出物中の酸化水素の毒性	秋谷年晃・清水妙子	油化学	14	520-522
1965	油脂食品の変敗について	金田尚志	食品衛生研究	6	39-46
1965	即席揚げめんの脂肪酸化の問題	山下太郎	油化学	14	754-760
1965	The Reaction of an Autoxidized Lipid with Proteins	Andrews, F. et al.	J. Am. Oil Chem Soc.	42	779-781
1965	Chemical Reactions Involved in the deep Fat Frying of Foods.I.A Laboratory Apparatus for Frying Under Simulated Restaurant Conditions	Krishnamurthy, R. G., Kawada, T. and Chang, S. S.	J. Am. Oil Chem Soc.	42	878-882
1965	Heated Fats. IV. Chemical Changes in Fats Subjected to Deep Fat Frying Processes:Cottonseed Oil	Perkins, E.G. and Van Akkeren, L.A.	J. Am. Oil Chem Soc.	42	782-785
1965	Chromatographic Studies on Oxidative and Thermal Fatty Acid Dimers	Evans, C. D.	J. Am. Oil Chem Soc.	42	764-776
1965	MECHANISMS OF LIPID PEROXIDE FORMATION IN TISSUES ROLE OF METALS AND HAEMATIN PROTEINS IN THE CATALYSIS OF THE OXODATION OF UNSATURATED FATTY ACIDS	Wills, E. D.	Biochem. Biophys. Acta.	98	238-251
1965	Nutritive value of heated vegetable oils	Raju N.V., Narayana M., Rao and Rajagopalan R.	J. Am. Oil Chem. Soc	42	774-776
1965	Chemical and Nutritional Aspects of Oxidised and Heated Fats	C.H.Lea,Ph.D.,D.Sc.,Sc.D.,F.R.I.C.	CHEMISTRY AND INDUSTRY		244-248

1965	A long-term nutritional study with fresh and mildly oxidized vegetable and animal fats	Kaunitz H., Johnson R.E. and Pegus L.	J. Am. Oil Chem. Soc.	42	770-774
1966	即席調理の中毒について	稲垣 尚起	食品衛生研究	16	370-379
1966	食品油脂の変質に関する研究 インスタント・スバゲッティによる食中毒の生物学的検討	三浦利之、武藤 健、俣野景典、宮本高明	食衛誌	7	67-71
1966	Damage to proteins, Enzymes and Amino Acids by Peroxidizing Lipids	Roubal, W. T. et al.	Arch. Biochem. Biophys.	113	5-8
1966	Polymerization of Proteins Induced by Free-Radical Lipid Peroxidation	Roubal, W. T. et al.	Arch. Biochem. Biophys.	113	150-155
1966	Oxidation of Reduced Glutathione by Subcellular Fractions of Rat Liver	Christophersen, B. O. et al.	Biochem. J.	100	95-101
1966	Inactivation of Glyceraldehyde 3-Phosphate Dehydrogenase by Linoleic Acid Hydroperoxide	Little, C. et al.	Biochem. J.	101	13p
1966	Oxidation of Small Thiols by Lipid Peroxides	Little, C. et al.	Biochem. J.	102	10p
1966	Chronic Toxicity of Methyl Linoleate Hydroperoxide for the Rabbit.	Kokatrur, M., G., Bergan J. G. and Draper, H. H.	Proc. Soc. Exp. Biol. Med.	123	254-258
1966	Mitochondrial Membrane Ghosts Produced by Lipid Peroxidation Induced by Ferrous Ion	McKnight, R. C. et al.	J. Biol. Chem.	241	2757-2765
1966	Effects of moderate levels of oxidized fat in animal diets under controlled conditions	Carpenter, K. J. et al.	Proc. Nutr. Soc.	25	25-31
1966	The effect of lipid peroxides on the biochemical constituents of the cell	O'Brien, P. J. et al.	Proc. Nutr. Soc.	25	9-18
1966	INCIDENCES NUTRITIONNELLES ET TOXICOLOGIQUES DE L'INGESTION D'HUILE DE LIN CHAUFFEE	Spotteau B. and Cluzan R.	Annals. Biol. Anim. Biochem. Biophys.	6	47-64
1966	食品油脂の変質に関する研究 第1報 インスタントスバゲッティによる食中毒の生物学的検討	三浦利之、武藤 健、俣野景典、宮本高明	食衛誌	7	67-71
1967	食用油脂の変質に関する研究(第2報) 即席めん類中の油脂の変質とその毒性について	三浦利之、俣野景典、宮本高明	油化学	16	503-505
1967	Nutritional aspects of thermally oxidized fats & oils	Kaunitz H.	Food Technol.	21	278-280
1967	Autoxidation of polyunsaturated esters in water: chemical structure and biological activity of the products	Schauenstein, E.	J. Lipid Res.	8	417-428
1967	即席ラーメン用揚げ油の性状と栄養価および変質ラーメン含有油の茹でによる性状変化	柄本安司、金田尚志	栄養と食糧	20	177-180
1967	油の調理化学的研究(第3報) 即席ラーメンの脂肪について	橋本美佐子、森 量夫	栄養と食糧	20	363-367
1967	Chemical Reactions Involved in the deep Fat Frying of Foods II. Identification of Acidic Volatile Decomposition Products of Corn Oil	Kawada, T., Krishnamurthy, R. G., Mookherjee, B.D. and Chang, S. S.	J. Am. Oil Chem Soc.	44	131-140
1967	Long-term Rat Feeding Sstudy with Used Frying Fats	Nolen, G. A., Alexander, J. G. and Artman, N. R.	J. Nutr.	93	337
1967	1. 酸化脂質の毒性にたいする脂溶性ビタミンの影響(Ⅰ)放射性リノール酸過酸化物の加熱分解物にたいするビタミンEの作用	山川健重、衣巻豊輔、柴田宣和、荒井君枝	ビタミン	36	187
1967	The Effects of a Lipid Peroxide on Intracellular Metabolism	O'Brien, P. J. et al.	Biochem. J.	103	32p-33p
1967	EFFETS BIOLOGIQUES DES ACIDES GRAS OXYDES	Raulin J.	Annals Nutr. Aliment.	21	105-119
1968	On the postulated peroxidation of unsaturated lipids in the tissues of vitamin E-deficient rats	Bunyan, J. et al.	Brit. J. Nutr.	22	97-110
1968	2. 放射性リノール酸、リノール酸過酸化物などとビタミンEとをシロネズミに与えたばあいの放射能の体内分布(予報)	衣巻豊輔、柴田宣和、荒井君枝、東 秀雄	ビタミン	34	268-269
1968	AN INTRACELLULAR GSH-PEROXIDASE WITH A LIPID PEROXIDE SUBSTRATE	Little, C. et al.	Biochem. Biophys. Res. Commun.	31	145-150
1968	The Effectiveness of a Lipid Peroxide in Oxidizing Protein and Non-Protein Thiols	Little, C. et al.	Biochem. J.	106	419-423
1969	Synthesis and Characterization of Fluorescent Products Derived from Malonaldehyde and Amino Acids	Chio, K. S.	Biochemistry	8	2821-2827

1969	油脂含有食品の酸化変性に関する研究 即席ラーメンの光線と温度による影響について	日下兵衛、深沢 輝、松尾 登	栄養と食糧	22	582-586
1969	食用油脂の変質に関する研究(第3報)	三浦利之、工藤光弘、土田雅子、 俣野景典、宮木高明	油化学	18	726-729
1970	Free Radicals, Malonaldehyde and Protein Damage in Lipid-Protein Systems	Roubal, W. T.	Lipids	6	62-64
1970	Metabolism of 1-14C-Methyl Linoleate Hydroperoxide in the Rabbit	Findlay, G. M., Draper, H. H. and Bergan J. G.	Lipids	5	970-982
1970	8-1-脂肪酸過酸化物の毒性とビタミンEの作用	衣巻豊輔	日水誌	36	854-859
1970	アマニ油脂肪得エステル加熱残留物中の低分子物質について	戸谷洋一郎、松尾 登	油化学	19	307-312
1970	劣化油の毒性	俣野景典	油化学	19	713-721
1971	Denatured Hemoproteins as Catalysts in Lipid Oxidation.	Eriksson, C. E. et al.	J. Am. Oil Chem. Soc.	48	442-447
1971	Fat Oxidation at Low Oxygen Pressure: III. Kinetic Studies on Linoleic Acid Oxidation in Emulsions in the Presence of Added Metal Salts	Marcuse, R. E. et al.	J. Am. Oil Chem. Soc.	48	448-451
1971	5. 酸化脂質の毒性に対する脂溶性ビタミンの影響(VI) 溶血率の毒性に対するEの影響とリパーゼ活性の経時変化	柴田宣和、衣巻豊輔、山川健重、 片山 理	ビタミン	43	250-251
1972	5. 酸化脂質の毒性に対する脂溶性ビタミンの影響(VII) 経口投与した酸化脂質のネズミ肝臓に及ぼす影響	山川健重、柴田宣和、衣巻豊輔、 奥田拓道、藤井節郎	ビタミン	46	145-146
1972	自動酸化油の毒性に関する研究(第1報) 有毒成分の分離と同定(その1)	吉岡倭子、金田尚志	油化学	21	316-321
1972	自動酸化油の毒性に関する研究(第2報) 自動酸化油の酵素に及ぼす影響	吉岡倭子、金田尚志	油化学	21	881-887
1972	Purification of Cyclic Fatty Acid Esters: a GC-MS Study	Cortesi R. and Privett O.S.	Lipids	7	715
1973	リノール酸メチルの酸化生成物とその毒性	Perkins, E.G. and Iwaoka, W.T.	J. Am. Oil Chem. Soc.	50	44-49
1974	自動酸化油の毒性に関する研究(第3報) 自動酸化油の酵素に及ぼす影響	土田雅子、三浦利之、武藤 健 高木高明	油化学	22	259-264
1974	Studies on Peroxidative Hemolysis and Erythrocyte Fatty Acids in the Rabbit: Effect of Dietary PUFA and Vitamin E	Horn, L. R., Barker, M. O., Reed, G. and Brin, M.	油化学	23	321-326
1974	自動酸化油の毒性に関する研究(第4報) 自動酸化油投与時の代謝障害	吉岡倭子、立花邦子、金田尚志	油化学	104	192-201
1975	ビタミンEの紫外線皮膚損傷に対する効果—その電子顕微鏡研究—	綿引利充、小川和郎	油化学	23	327-331
1975	市販油脂含有即品の酸化変質	戸谷洋一郎、戸谷永生、松尾 登	栄養と食糧	49	121-142
1975	加熱魚油不飽和脂肪酸エステルから得た環状単量体の毒性に関する研究	戸谷洋一郎、戸谷永生、松尾 登	栄養と食糧	28	91-98
1976	油脂の酸化および加熱による変性に関する研究	松尾 登	油化学	28	61-65
1976	重合油の構造と栄養価に関する研究(第10報) 熱重合油の構造と毒性(I)	斎藤衛郎、金田尚志	油化学	25	743-755
1976	重合油の構造と栄養価に関する研究(第11報) 熱重合油の毒性発生機構(1)	斎藤衛郎、金田尚志	油化学	25	79-86
1976	Nutritional Effects of the Cyclic monomers of Methyl Linolenate in the Rat	Iwaoka W.T. and Perkins E.G.	油化学	25	842-847
1976	ビタミンEに関する毒理学的研究(II) ビタミンEのラット発育成長に及ぼす影響	岩瀬教子	Lipids	11	349-353
1976	自動酸化油投与マウスの病理組織学的研究(急性毒性)	白 台鴻、星野忠彦、金田尚志	ビタミン	50	169-175
1976	Nutrition and Metabolic Studies of Methyl Esters of Dimeric Fatty Acids in the Rat	ALEXANDER HSEIH and EDWARD G. PERKINS	栄養と食糧	29	85-94
1977	Studies on the toxicity of autoxidized oils. VI	L. Raul Tovar, Takashi Kaneda	LIPIDS	11	763-768
1977	自動酸化油脂の長期投与飼育試験	柴田宣和、衣巻豊輔	油化学	26	169-172
1977	Comparative toxicity of secondary oxidation products in autoxidized methyl linoleate	Tovar L.R. and Kaneda T.	油化学	26	529-533
1978	熱重合油の毒性発生機構に関する病理組織学的研究(急性毒性)(2)	斎藤衛郎、福井良弘、星野忠彦、 金田尚志	Yukagaku	25	169-172
1978			栄養と食料	31	135-141

1978	Determination of peroxide value by the colorimetric iodine method with protection of iodine as cadmium complex	Takagi T., Mitsuno Y. and Masumura M	Lipids	13	147-151
1978	自動酸化油の毒性に関する研究(第8報)	白 台鴻、金田尚志	油化学	27	856-862
1978	自動酸化油の毒性に及ぼすトコフェロールの効果	白 台鴻、金田尚志	油化学	27	851-855
1979	自動酸化油の毒性に関する研究(第7報)	白 台鴻、金田尚志	油化学	27	851-855
1979	Lipid oxidation products and chick nutritional encephalopathy	Budowski P., Bartov I., Dror Y., and Frankel E. N.	Lipids	14	768-772
1980	過酸化脂質・最近の話題	金田尚志	油化学	29	295-300
1980	Absorption of Methyl Linoleate Hydroxides in Rabbit	Nakatsugawa K and Kaneda T	油化学	30	74-77
1980	A colorimetric microdetermination of peroxide values utilizing aluminum chloride as the catalyst	Asakawa T., and Mathushita S.	Lipids	15	965-967
1981	Analysis of Thermally Abused Soybean Oils for Cyclic Monomers	J.B.MELTZER,E.N.FRANKEL,T.R.BESSLE R and E.G.PERKINS	JAOCS (July)		779-784
1983	Absorption and Metabolism of Methyl Linoleate Hydroperoxides in Rats	Nakatsugawa K and Kaneda T	油化学	32	361-366
1984	Occurrence of Cyclic Fatty Acid Monomers in Frying Oils Used for Fast Foods	E.N.FRANKEL and L.M.SMITH,C.L.HAMBLIN,R.K.CREVELIN G and A.J.CLIFFORD	JAOCS	61	87-90
1986	Distribution of <sup>14</sup> C after oral administration of (U- <sup>14</sup> C) labeled methyl linoleate hydroperoxides and their secondary oxidation products in rats	Oarada M, Miyazawa T. and Kaneda T	Lipids	21	150-154
1986	Rtardation of Rabcidity in Deep-Fried Instant Noodles(Ramyon)	K.L.Rho,P.A.Seib,O.K.Chung and E.G.Perkins and Suzanne Pinter	JAOCS	63	251-256
1988	Studies on the Concentration of Oxidized Components of Abused Fats and the Application of HPLC to their Separation	E.G.Perkins and Suzanne Pinter	JAOCS	65	783-787
1990	Suggested mechanisms for the production of 4-hydroxy-2-nonenal from the autoxidation of polyunsaturated fatty acids	Pryor W. A. and Porter N. A.	Free Radic. Biol. Med.	8	541-543
1991	The Presence of Oxidative Polymeric Materials in Encapsulated Fish Oils	Vijai K.Sshukla and Edward G.perkins	LIPIDS	26	23-26
1994	Rapid Determination of Double Bond Configuration and Position Along the Hydrocarbon Chain in Cyclic Fatty Acid Monomers	M.M.Mossoba,M.P.Yurawecz,J.A.G.Roach, H.S.Lin,R.E.McDonald,B.D.Flickinger	LIPIDS	29	893-896
1995	Assessment on the digestibility of oxidized compounds from [1- <sup>14</sup> C]linoleic acid using a combination of chromatographic techniques	Marquez-Ruiz G. and Dobarganes M. C.	J. Chromatogr. B	675	1-8
1996	Effects of Dietary Heated Fats on Rat Liver Enzyme Activity	Coirdjo Lamboni and Edward G.Perkins	Lipids	31	955-962
1997	The effects of Cyclic Fatty Acid Monomers on Cultured Porcine Endothelial Cells	Brent D. Flickinger,Robert H. McCusker,Jr.and Edward G.P.Perkins	Lipids	32	925-933
1998	Cyclic Fatty Acid Monomers from Dietary Heated Fats Affect Rat Liver Enzyme Activity	Coirdjo Lamboni,Lean-Louis Sebedio,and Edward G.Perkins	Lipids	33	675-681
2003	4-Hydroxy-2-nonenal: a product and mediator of oxidative stress	Uchida K.	Prog. Lipid Res.	42	318-343
2003	Peroxide value determination	Hans-Jochen Fiebig	INFORM	14	651-654

IV 摘要

スマガツラの鮮度良好魚体、自然放置による不良魚体に於ける背肉、尾肉、腹肉及び血合肉4部につき第II報IIによる水蒸気蒸溜を行、溜出比を比較考察した。

1. 鮮度良好魚体ではV-N, pHによる部位別鮮度差は明瞭でなかつたが第二溜出比によると背肉100、腹肉93、股肉82、血合肉74の比にて鮮度差が見られ、不良魚体ではV-N, pHによる差が稍認められるが、第二溜出比によると背肉75、尾肉75、腹肉59、血合肉56の比にて差が現われた。

然して3日間の自然放置により背肉は75%、尾肉は81%、腹肉は72%、血合肉は75%の鮮度低下留りを示した。

2. 全魚体の鮮度もある部位の溜出比に依つて異なり事は既述したが、2尾の鮮度を比較する為には同一部位の溜出比を較べる事によつて出来る。

文献

- 1) 天野輝之：東海水産報, No.1 pp.100~105 (1950).
- 2) 浅川米三：日水産誌, 19, 124 (1953).
- 3) " " " " 報, 田内安長記念号投稿中,
- 4) " " " " , 19, 118 (1953).
- 5) 天野輝之：“魚肉鮮度検査法” 公衆衛生社 (1949) p.15
- 6) 河堀俊治, 外3氏：日水産誌, 18, 124 (1952).

脂質の栄養價に関する研究—Ⅷ—  
高度不飽和脂肪酸の栄養價及び毒性について (1)

金田 尚志・石井 清之助  
(東海区水産研究所)

Studies on the Nutritive Values of Lipids—Ⅷ—  
Nutritive Value or Toxicity of Highly Unsaturated Fatty Acids (1)  
Takashi KANEDA and Scinosuke ISHII

According to the result from the experiments on nutritive values of fish oils conducted by Yoshida (1) and Ozaki (2), highly unsaturated fatty acids in the fish oils had toxic effect upon the growth of rats. So far this has been generally believed right. And existence of highly unsaturated fatty acids in fish oils have been accounted for the reason why fish oils are inferior to other oils from nutritive point of view.

It is a well known fact that highly unsaturated acids are rapidly oxidized when they come in contact with the air. For this reason, a special attention must be paid when we carry out a feeding experiment by giving highly unsaturated acids to test animals. Otherwise, there will be a danger of supplying more or less oxidized acid to the animals and calculating nutritive value of such degenerating acids, even if the experiment has started with genuine highly unsaturated acids.

As reported in the previous paper (3), we experimented the nutritive value of ethyl ester of highly unsaturated acids with iodine value of 365 and its partially reduced products. During the experiment many hairs around the mouth and legs were falling off in the result of feeding on the ethyl ester of these acids. (see Fig. 1)

The ethyl ester used for the test was preserved in a brown bottle. Every time the bottle was opened, CO<sub>2</sub> gas was poured in so that the acids might be kept from oxidation. We found, however, in the later course of the experiment that it was impossible to prevent the acids from deterioration by such a treatment as that. Such being the case, the acids we used for the test were not genuine as we had taken for granted, while measuring nutritive value of slightly oxidized acids. Another experiment carried out on the same occasion revealed that the partially reduced products of highly unsaturated acid, even though iodine value being fairly high, have nutritive value almost same as oleic acids.

It is understood that oxidation of natural unsaturated acids around C<sub>18</sub> starts from the carbon which is suspended under the most unstable condition in the atoms of unsaturated acids. On the other hand, oleic acid is regarded from its structure to be one of the stable unsaturated acids, a fact which may suggest the following. In the course of the experiment the partially reduced products of highly unsaturated acids have turned to the ones which, despite of their

fairly high iodine value, are as nearly stable as oleic acid when unstable factors have been removed out of them in consequence of reduction.

On the basis of these findings we assumed that natural unsaturated acids around *Cis*, except one which has conjugate double bond, would not always become less nutritious by the increase of double bond, as it has been generally believed. In other words, the unsaturated acids with the same number of carbon, even if different in the unsaturation degree, are almost same in their nutritive values. While the long-believed difference of nutritive value among the unsaturated acids should certainly be attributable mainly to the degree of oxidation affected on each unsaturated acid. In order to prove this assumption, we chose, as test materials, some of the highly unsaturated acids which had been considered nutritively much lower than others. Because highly unsaturated acids such as contained in the fresh sardine kept unoxidized are supposed to be not only harmless, but also highly nutritious. However, it must be the oxidized ones that show a retarding action as often observed in the past experiments.

With this view in mind, we extracted highly unsaturated acids from sardine oil as genuinely as possible to carry out our experiment. Then, just as we had expected, the rats appeared to be readily taking the feed prepared with the unoxidized highly unsaturated acids, without showing any distaste. As a result the nutritive value closely followed that of oleic acid, and was better than that of palmitic acid, both of which were used as control. Whereas, the other group of rats, which had been fed with diets containing the same highly unsaturated acids but oxidized under the room temperature, all lost their lives after suffering decrease of the weight as well as considerable depletion.

During the experiment, vitamins, especially thiamin and riboflavin, were given but little to the rats for the purpose of checking the B group's effect upon them. However, the highly unsaturated acids, when not oxidized, brought forth no retarding effect upon the animals at all. On the contrary, they proved highly nutritious, even though the rats were supposed to be short of vitamin B. A slight deficiency in the nutritive value as observed in comparison to oleic acid might be explained by a supposition that these acids were likely oxidized a little in spite of our utmost effort to keep them 100 per cent. genuine.

It has been hitherto understood that the toxic effects of highly unsaturated acids can be antidoted by giving a large quantity of riboflavin at a time. But we are in the opinion that what the riboflavin counteracts is toxic effect from the oxidized products of highly unsaturated acids, but not that from the acids themselves. Further research will be made in this last regard.

## 1. 緒言

魚油中に含まれる高度不飽和脂肪酸の栄養価については、従来吉田<sup>1)</sup>, 尾崎<sup>2)</sup>等の報告があるが、同氏等の得た結果では、高度不飽和脂肪酸は白鼠に若し有害であった。この結果は広く一般に信じられ、魚油が栄養的に劣るの故、いづくにも魚油中には含まれる高度不飽和脂肪酸のためと思われ、こまごま述べた。つまり、この結果が正しいものとすれば、高度不飽和脂肪酸を多量に含ませる魚油を一度に多量に摂取することは栄養的に悪いといえる。

高度不飽和脂肪酸を空気中で多量に酸化することは衆知の事実である。それ故に高度不飽和脂肪酸を白鼠に投与し、栄養試験を行う場合特別な考慮を払われれば、純粋な高度不飽和脂肪酸を作つて試験を始めても、次第に酸化したものを白鼠に与え、要質した高度不飽和脂肪酸の栄養価を測定してしまふ危険が大部分に生ずる。

従来等は本研究の第一報<sup>1)</sup>において、栄養価 365 の高度不飽和脂肪酸・エステル及びその部分水添物を行つたものの栄養価を試験したが、その際、高度不飽和脂肪酸・エステルを致した白鼠の口辺及び四脚がひどく肥毛することを認めた。(呼吸器病)を試験を行う際、筆者等は試料として用いた高度不飽和脂肪酸を褐色包紙中に貯蔵し開封の際に揮発ガスを発生し、極度酸化防止に努めたが、その後研究の結果、この揮発の処理には高度不飽和脂肪酸を酸化せしめることなく閉鎖することは不可能であることを知つた。

即ち、栄養価の高度不飽和脂肪酸について試験を行つたつもりが実は多少酸化したものの栄養価を測定する結果となつた。また同時に進行した試験の結果では高度不飽和脂肪酸の部分水添物が多量に酸化したものと、ほとんど変わらぬ栄養価を示すことを認めた。

同時に存在する *Cis* 前後の不飽和脂肪酸は二重結合数の増加に伴ひ、急速に空中酸素により酸化されること知られているが、この際不飽和脂肪酸分子中に存在する最も不安定な双結合の酸素により酸化が起る。他方オレイン酸のごときは構造上安定な不飽和脂肪酸といえる。つまり従来等の取つた高度不飽和脂肪酸の部分水添物は部分水添により不安定な因子が除去され、栄養価がかなり高くても安定性がオレイン酸に近いと推定され、従来、従来栄養価が高くなつたのではないかと思つた。これ等二事項よりして従来等は、従来信じられていた不飽和脂肪酸の栄養価の差異は主として個々の不飽和脂肪酸が受ける酸化速度の強弱に起因する点が多分にあるだろうと考へたのである。この考え方を証明する手段として、従来等は従来栄養的に非常によくないといつた高度不飽和脂肪酸を材料として選んだ。即ち新鮮な生ラットに含ませているような脂肪酸を受け取らない高度不飽和脂肪酸を行つたところ、果してこの高度不飽和脂肪酸を授与した白鼠は何等の弊害も起こさず、飼料を分りよく食ひ、利尿として用いたオレイン酸・エステルに比しラットに消化及び脱毛が認められ、白鼠は向れも死ななかつた。一方同一の高度不飽和脂肪酸を室温で酸化した飼料を授与すると、ラットの脱毛が認められ、白鼠は向れも死ななかつた。これは本報を室温で酸化した飼料を授与する群に比し脱毛が認められ、白鼠は向れも死ななかつた。

本報で行つたに当り、*trans-palmitic acid* 群の影響を避けるため、*B<sub>1</sub>* 及び *B<sub>2</sub>* はかなり過剰に与へたが、たとえビタミン類が過剰にあつても酸化しない高度不飽和脂肪酸を授与する栄養価が高いことを認めたが本報の結果ではオレイン酸に多少劣つてゐる。これは細心の注意を払つてもなお多少劣化を受けただめでないかと思へる。

従来高度不飽和脂肪酸の毒性は多量のフラビンと同時に与へることにより消失するといつてゐるが、これは高度不飽和脂肪酸の酸化物が示す毒性をフラビンが消すのではないかと考へるのだが、この点に關しては今後研究してみるつもりである。

## II. 実験の部

A. 供試エステル：従来高度不飽和脂肪酸の製造には Bromination による方法が広く用いられてゐるが、この方法は Isomer を生成するため、魚油中に含まれる場合とは異なるものとなるため採用出来なかつた。そこでソーダが嵩アセトン法を講ずることにより試料を作つた。即ちマイアランより魚油より魚油を蒸留し、蒸留油を脱臭し、本油を常用法により酸化後、塩酸を加えて混濁液を分ち、塩酸液を水洗後、10% 重層のアセトンを加へて溶液中に一度蒸留し、析出する固形物を蒸留し、不飽和物を除いた混合液体についてソーダアセトン法を2回蒸留し、粗高度不飽和脂肪酸を分取した。これを塩酸処理したもの(エステル・エステル)とし、減圧蒸溜に附し、2 mm, 190~205° の Fraction をとり、80~100° に加温し、30 分水素を吹き込み脱臭を行い、ドライアイスの小片を投じ、これを更にドライアイス中に貯蔵した。(本試料は淡黄色無臭である。)又同一試料をジャーナルに入れ、4 mm 程度の厚さにして、窒素に設置酸化せしめた。又対照としては、オレイン酸・エステル及び *trans-palmitic acid* を用いたが、前者は魚油より抽出アルコール法により製し、後者は市販 *trans-palmitic acid* を分取した。



B. 試験方法: 白鼠を用い、制限食による成長試験によつた。即ち体重 80 g 程度の白鼠に脂質を除いた下記組成の基本飼料 1 日 1 匹当り 9.5 g を授与し、体重増進となつたのうち、材料エステル 0.5 g を添加し(5%添加)、以後大略 30 日間の体重増加を測定すると共に白鼠の状態を観察した。なお本飼料中の Vitamin 量は 1 日 1 匹当り B<sub>1</sub> 14.2 r, B<sub>2</sub> 11.4 r である。

Table 1. Ingredients of diets (%)

	Basal diet	Test diet
Polished rice powder	79	79
Casein (Ether extracted)	10	10
Dried beer yeast	3	3
McCullum salts mixture	3	3
Ethyl ester of fatty acid	0	5
Liver oil of tuna (1% Et-OH soln.)	95	100
		1 drop/day

C. 飼育結果

Exp. 1. まず予備試験として、下記に示す如く高麗不飽和酸エチル及び本品を研めて酸化せしめたものを作り、32 日間授与した。

Table 2. Analysis of the Samples used in the experiments

Type of fat fed	Series	Sex	Iodine Value		Unsat. matter (%)
			Sap. Value	173.36	
Ethyl ester of highly unsaturated acid			335.92	173.36	Trace
Oxidized ethyl ester of above acid			161.08		Trace

Table 3. Increase of the body weight when the samples added

Period: September 9~October 10, 1952				
Type of fat fed	Series	Sex	The body weight increased in 32 days (gr.)	Average increase of body weight (gr.)
None (Fat-free basal)	Z	♂	8	7
	D	♂	6	
Ethyl ester of highly unsaturated acid	Z	♂	11	13.4
	A	♂	11	
	B	♂	12	
	D	♂	20	
	E	♂	13	
Oxidized ethyl ester of the above acid	Z	♂	-30 (died on 9th day)	
	A	♂	-53 (died on 11th day)	
	B	♂	-46 (died on 11th day)	
	D	♂	-47 (died on 23rd day)	
	E	♂	-42 (died on 11th day)	

本結果を見るに比較的純粋と思われる高麗不飽和酸を白鼠は良く食下し、かなりの体重増加を示し、何ら外観的な異状は認められなかつた。一方室温酸化を行つたものと与えた白鼠の体重は減り、口刃、四肢の毛は抜け死した。(写真参照)

Exp. 2. 前試験により、高麗不飽和酸そのものは、特に多量の酵母を与えぬ場合でも、かなり栄養価が

高いことを認めたが、この事実を再確認するため、前試験に使用した酸化物は相当栄養価を下けたものだけのため、下記に示す如く比較的適量の酸化物について再試験を行った。

Table 4. Analysis of the samples used in the experiments

Type of fat fed	Series	Sex	Iodine Value		Unsat. matter (%)
			Sap. Value	184.25	
Ethyl ester of oleic acid (control)			82.70	184.25	0
Ethyl ester of palmitic acid (control)			0	196.20	0
Ethyl ester of highly unsaturated acid (Original free fatty acid)			328.34 (333.87)	173.06	Trace
Slightly oxidized ester of the above acid			312.40		Trace
Oxidized ester of the above acid			285.74	171.20	Trace

Table 5. Feeding records Period: December 9~31, 1952

Type of fat fed	Series	Sex	Body weight increased in 23 days (gr.)			Average increase of weight of weight (gr.)
			At end of 1st week	At end of 2nd week	Last day	
None (Fat-free basal)	F	♂	-2	-2	4	5.25
	G	♂	-2	1	9	
	H	♂	-3	-2	5	
	H	♂	-7	-5	3	
Ethyl ester of oleic acid (control)	F	♂	3	14	23	21.5
	G	♀	3	9	22	
	F	♀	2	7	19	
	H	♂	0	9	22	
Ethyl ester of palmitic acid (control)	F	♂	2	5	15	13
	G	♀	0	4	12	
	G	♂	-1	4	13	
	H	♀	0	4	12	
Ethyl ester of highly unsaturated acid	F	♀	2	12	22	19.25
	G	♀	0	10	20	
	G	♂	1	5	18	
	H	♀	-4	5	17	
Slightly oxidized ester of the above acid	F	♀	0	7	18	15.25
	G	♀	-3	0	12	
	G	♂	1	9	16	
	H	♀	-3	5	15	
Oxidized ester of the above acid	F	♀	-6 (died on 4th day)			
	G	♀	-7 (died on 7th day)			
	G	♂	-6 (died on 6th day)			
	H	♀	-8 (died on 7th day)			



Fig. 1 A test rat fed with oxidized ester of highly unsaturated acid. Note depleted condition around the face which occurred practically all of the test animals fed with this ester.

又其腹中2週間にわたり、毎日糞を集め、アルコール中に抽出し、脱水蒸留と湿和後、エーテル抽出により脂肪酸を分ち、消化率を調べたところ、高度不飽和脂肪酸の消化率はオレイン酸に劣り劣らず、飽和脂肪酸は多少劣ることを認めた。なお高度不飽和脂肪酸の糞中の脂肪酸の収率はかなり高いものであった。

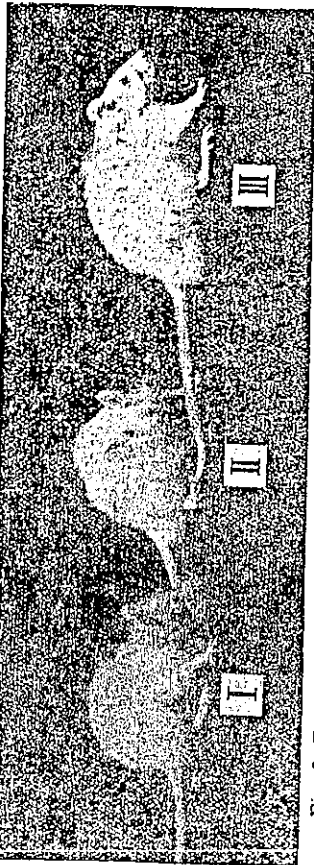


Fig. 2 Test rats, each fed with different type of ester: Oxidized ester of highly unsaturated acids for I, Ethyl ester of genuine highly unsaturated acids for II, Ethyl ester of oleic acid (control) for III.

Table 5. Analytical results of feeding experiment for two weeks

Type of fat fed	No. of rats	Total fat consumed (gr.)	Total fat recovered in feces (gr.)	Crude fat recovered in feces (%)	Unabsorbed fat recovered in feces (gr.)	Coefficient of digestibility (%)	Iodine value of fecal fat
None (Fat-free basal)	4	NA	1.0112	2.31	NA	NA	59.21
Et-ester of oleic acid	4	23	1.9950	4.52	0.9538	96.59	74.92
Et-ester of highly unsaturated acid	4	28	2.6325	6.79	1.5923	94.31	150.75
Slightly oxidized unsaturated acid	4	23	4.1735	9.01	3.1223	53.81	74.92

NA: Not applicable

Table 7. Vitamin B contents in the livers after feeding experiments

Type of fat fed	Vitamin B found in liver (γ/100 gr.)	Thiamin	Riboflavin
Fatty ester of oleic acid (Control)	171	614	
Ethyl ester of genuine highly unsaturated acid	160	634	

イソレン酸エーテル投与白鼠のそれとの間に大なる差異を見出さなかつた。

Ⅱ 考 察

以上の結果より推察するに可及的酸化を防いだ高度不飽和脂肪酸そのものは、栄養的には劣らぬことが認められる。即ち高度不飽和脂肪酸が酸化されていない場合には、従来からいわれている如くかからずしも多量の酢母ないしアラビンのような可なり栄養価の高いものであることを認めた。又高度不飽和脂肪酸は明らかに原不飽和酸より劣り、脱毛率増大することが明らかとなり、従来報告されている高度不飽和脂肪酸の試験結果は多少酸化したものについて行われていたのではなからず、それでは高度不飽和脂肪酸が、何故このように、ひどく増殖を示すのか、今のところ全く不明である。従来、リソレン酸又はデオキシステアリン酸のような所謂オキサン酸が、栄養的に悪いことはよく知られている。しかし吾々の得た飽和脂肪酸と異なる普通の不飽和脂肪酸の酸化物に関する報告は極めて少く、主たるものは Rancid lard に関する研究である。Rancid lard によれば Rancid lard を与えた白鼠の腸内においては Dioxin の合成が酸化物のため妨げられ、Dioxin 欠乏症をおこし又腸内で生産されるであろうその他の Unknown factor をも減少するらしいことが認められ、Kunitz の報告によれば Rancid lard を与えるとフラビン欠乏に陥りやすく、又吾々の Essential factor の必要量が增加することを認めているが、これ等の結果は、筆者等の得た飽和油に何らかの示唆を与えるものではないかと考へる。又筆者等は、魚油を重合せしめた場合、処理の如何によつては原油よりも飽和度が高まらることを認めているが、この生ずる酸化物と、酸化物のものは、かなり栄養的に劣るであろうが、この意見については今後研究するつもりである。

Ⅳ 摘 要

不飽和脂肪酸は二重結合数の増加と共に栄養価が低下するという従来の説に対し、不飽和脂肪酸が何らかの酸化を受けていない場合は、かからずしも、栄養的に大なる差はないであろうと推察し、この考え方の當否を証明するため、高度不飽和脂肪酸を飼料として下記の如き動物試験を行った。

- (1) 即ち可及的酸化を防いだ高度不飽和脂肪酸のエーテルを、飼料中の酢母が少い状態で、自由に5%投与したところ、なんら増殖は認められず、白鼠は正常な成長を遂げ、对照として用いたオレイン酸にほぼ劣らぬを示した。
  - (2) 上記の高度不飽和脂肪酸を室温に放置して、空気酸化せしめたものは何れも増殖を減し、体重は減少し、白鼠の口辺、四肢は脱毛し、間もなく死亡した。以上の研究の結果、筆者等は新鮮な脂肪内に含まれる高度不飽和脂肪酸は決して増殖を阻するものではないであろうということ推察した。
- 終りにのぞみ有難な御助言を賜つた農林省食糧研究所長尾崎博士、経産省指導を賜つた東博士、動物試験に尽力された板井尚忠、養牛部部長佐藤氏に厚く謝意を表す。

文 献

- 1) M. Yoshida: *J. Agri. Chem. Soc.* 13, 120 (1937).
- 2) T. Ozaki: *J. Agri. Chem. Soc. Japan* 8, 1256 (1932).
- 3) T. Kaneko and S. Isui: *J. Jap. Soc. Food and Nutrition* 5, 78 (1952).
- 4) H. Kuroff and T. Hanson: *Arch. Sci. Physiol.* 2, 313 (1948).
- 5) Hans Kautsky, Ruth Ellen Johnson and Charles A. Slanetz: *J. Nutrition* 46, 151 (1952).

### 脂質の栄養價に関する研究—II—

### 高度不飽和酸の栄養價及び毒性について (3)

金田尚志・酒井壽恵・石井清之助  
(東海区水産研究所)

Studies on the Nutritive Value of Lipides—II  
Nutritive Value or Toxicity of highly unsaturated Fatty Acids (3)  
Takashi KANEDA, Hisao SAKAI and Seinosuke ISHII

In the previous paper\* we have established that the genuine highly unsaturated fatty acids show nutritive effects upon the growth of rats, and that long-believed toxicity of highly unsaturated acids is not produced by the acids themselves but actually by formation of autoxidized matters. Moreover, it has been observed that the autoxidized liquid acids of linsed oil cause the same toxicity to the rats, and the toxic effect which is produced by peroxide structure under influence of atmospheric oxygen. When the peroxide was liberated from the autoxidized acids by potassium iodide, the acids became "not-toxic".

From these results we assumed that the peroxide liberated products of autoxidized highly unsaturated acids might become as not-toxic as in case of liquid acids of linsed oil. In order to prove this assumption, the authors liberated the peroxide of autoxidized highly unsaturated acids by Ica's peroxide-determination method as reported previously. In consequence, just as we had expected, peroxide liberated highly unsaturated acids became "not-toxic", and showed nutritive effects upon the growth of rats (Tables 1-2).

Other details obtained from the present assay may be summarized like this.

- (1) As shown in Table 3, the lethal dose of peroxide to mice is 278 mg. total peroxide oxygen per Kg. (LD<sub>50</sub>).
- (2) The peroxide was found from liver and meat oil of rats when the autoxidized unsaturated acids were fed, and if the fed fat contained many quantity of peroxide, the peroxide value would become higher than that of control oils (Table 4).
- (3) The number of mitochondria separated from rats' liver is decreased when autoxidized fatty acids are added to the mitochondria solution *in vitro* (Fig. 1).

On the basis of these findings, it was concluded that the toxicity of peroxides contained in autoxidized unsaturated fatty acids was produced in the result of injuring the tissues of rats or by destruction of the enzymes in their bodies.

\* Bull. Jap. Soc. Sci. Fisheries 19, 171 (1953), 20, 50 (1954)

1. 結 言

筆者等：本研究の第 8 報りにおいて、新設な魚体内に存在すると同様な状態による未酸化高度不飽和酸は

1945 年 11 月 15 日受理 東海区水産研究所業績 B 第 180 号 (印刷委員)

決して毒性を示さねばかりでなく、かなりの栄養師を有することを認めた。また從來信じられていた高度不飽和酸等は高度不飽和酸種そのものではなく、実は高度不飽和酸種の自動酸化生成物であることも明らかに報告した。この結果は二重結合数の多い高度不飽和酸ばかりとはかぎらず、リノール酸とかリノレン酸のよう二重結合数がより少ないものでも同様と思ひアマー油液体酸エチルの自動酸化物について試験し、全く同一の結果を得た。さらに遊離アマー油液体酸エチルの自動酸化物より、酸化生成物を分別し、そのおのおのについて毒性の程度を動物試験により検討した結果、自動酸化生成物中もつとも毒性の強いものは過酸化物質であることを突きとめた。

この結果は高度不飽和酸自動酸化物についても、おではまるだらうと考へ、前報同様、高度不飽和酸自動酸化物に炭酸カリ及び氷糖、クロロホルム混液を加へ、過酸化物を除いたものをつくり、これを白鼠に与へてみた。その結果、極めて強い毒性を示していた高度不飽和酸自動酸化物の毒性は全く弱められることを認めた。

以上の結果からして、従来信じられていた高度不飽和酸等は高度不飽和酸種そのもの起因するのではなく、高度不飽和酸自動酸化物中に生じた過酸化物によることが確認された。また不飽和酸自動酸化物中に生ずる過酸化物のマウスに対する致死量 (LD<sub>50</sub>) を求めたところ、マウス 1kg に対し、Total peroxide oxygen として大略 278mg 程度で供試マウスの半数を死亡せしめることを知つた。

ところで残された問題は不飽和酸自動酸化物中の過酸化物がどのような作用機構によるか、またその毒性を与へるかどうかである。

この問題を探究する一つの手段として東大医学部病理学教室森藤、学数両氏に依頼し、自動酸化物を与へて致死前となつた白鼠をつかひ、その内臓各部組織につき病理学的検討を行つてもらつた。その結果両氏等の所見によれば、胃腸は腫脹と皮質との境界部附近に細軟管が高度に拡張し、また小腸の粘膜に細菌産物に覆われた。

一方筆者等も毒性発生の原因となりそうなるマウスをいくつか予想して試験を行つてみた。即ちまず、白鼠肝臓中のカタラーゼ作用力を検討してみた。というのは、カタラーゼは通常組織中に代謝生成物として生成する過酸化水素を水と酸素とに分解する作用を行つているが、多量の過酸化水素の存在においては逆にカタラーゼが分解される恐れがある。森藤放射線症においても、組織中に多量の過酸化水素を生じ、これが白血球減少の原因となるのではないかとおもひおられた。また Duboulet 等によれば白鼠に過酸化物を含む油脂を経口投与した場合 1.5 時間後に過酸化物の半数が消化管中に見出されている。また吾々も肝臓及び脂肪組織にかなりの過酸化物が蓄積されることを認めた。そこで筆者等は体内に入つた過酸化物が直接あるいは二次的に過酸化水素を生じ、これがカタラーゼ作用力を低下させるのではないかと思つた。この予想を証明するため不飽和酸自動酸化物を与へて致死前となつたマウスを屠殺し、肝臓中のカタラーゼ作用力を調べてみた。ところが予想に反し、対照として用いた正常マウスとあまり大なる差異は認められなかつた。

そこで肝臓中のミトコンドリアについて調べてみた。即ち肝臓組織中のミトコンドリアは Tricarboxylic acid 循環が詰まっているとされ、肝臓液が T. C. A. cycle を経て水と炭酸ガスにまで完全酸化されることは H. A. Krebs 等をはじめ多くの人々により確認されている。ところが、この cycle 上に過酸化物を多く含む脂肪酸が存在する場合は cycle を完結し得ない恐れもあると考へられる。

そこでミトコンドリアに對する過酸化物の影響を見るため、白鼠肝臓より菌液を用いて過酸化物質によりミトコンドリアを分離し、これに不飽和酸自動酸化物を少量滴下し、よく振盪したのちキヤーンズグリン B をつかつて生体染色を行つてみた。

筆者等は本操作によりミトコンドリアが変形するのではないかと予想したのだが、実際に観察するとミトコンドリアは変形しないが、いちはるしく数が少くなつた。一方自動酸化物より過酸化物を除いたものは原

液にくらべ、いくぶんミトコンドリア数を減じる傾向にはあつたが、酸化物を添加したもののよりもはるかに多数のミトコンドリアが残存した。この結果より考えるに不飽和脂肪酸中の過酸化物の示す毒性はミトコンドリア中の酵素系を破壊することがその一因とも想像される。この予想をより正確に証明するために Warburg 検出器を用いて純不飽和脂肪酸及びその酸化物のミトコンドリアによる酸化程度を計ればよい。酸化が、装置がないために目下のところからは行えない。純不飽和脂肪酸の毒性は過酸化物が直接ミトコンドリアを攻撃するのではなく、あるいは消化組織を通じて体内に吸収された過酸化物がそのまゝの形かまたは二次的に分解し、これ等のうちのどれかが組織や酵素系に作用して毒性を呈すると思われる。この問題については今後とも試験を続けるつもりである。

I. 実験の部

EXP. 1. 供試材料 高度不飽和脂肪酸エチルオキシステアレートと同等の性質を有する高度不飽和脂肪酸エチルオキシステアレートと同等の性質を有する高度不飽和脂肪酸エチルオキシステアレートに入れ、4 mm 程度の薄層とし、30°C の恒温器中に設置し自酸化せしめた。

高度不飽和脂肪酸より過酸化物を除いたもの：上記高度不飽和脂肪酸にクロロフォルム：水 (1:2) 混液 20 倍量を加え、供試エッセンスを投入し、CO<sub>2</sub> 中で加温し、過酸化度の大半を除き、残存する炭酸をチオ硫酸ソーダ液で除去した後充分水洗いし、滅菌のもとにクロロフォルムを除去した。得たる試料の性状は Table 1. の如くである。

Table 1. 高度不飽和脂肪酸及び過酸化物を除いたものの性状 Properties of autoxidized highly unsaturated fatty acids and peroxide liberated products of the acids

原高不飽和脂肪酸 Ethyl esters of original highly unsaturated acids	共過酸化物 Conjugated acids (%)		過酸化物 Peroxide V. (M.N./kg.)	共過酸化物 Diene Triene Tetraene
	I. V.	S. V.		
同 月 份 試 料 Autoxidized esters of highly unsaturated acids	320.57	156.79	14	
過酸化物を除いたもの Peroxide liberated products of above acids	291.00	179.87	455	7.3 0 0
	301.04	170.64	33	7.25 0.43 4.63

動物試験結果：試験法は第 11 報と同様であり、得られた結果は Table 2 の如くである。

Table 2. 動物試験結果 Feeding records of peroxide liberated esters (Period; May 24 to June 11, 1954)

Type of fat fed	Brood scies	性別 Sex	体重 (g.)		生存日数 State of mortality
			開始時 Initial	18日間の増加量 Gained in 18 days	
無添加 (対照) None (Fat-free breast)	A	♂	76	16	生存 18 日
	B	♀	67	10	生存 18 日
高度不飽和脂肪酸 Autoxidized esters of highly unsaturated acids	A	♂	72	72	死亡 7 日
	B	♀	71	61	死亡 3 日
過酸化物を除いたもの Peroxide liberated products of above acids	A	♂	77	96	生存 18 日
	B	♀	71	84	生存 18 日

本結果によれば高度不飽和脂肪酸エチルオキシステアレートは従来と同様に急性を示し、白鼠は何れも 7 日以内に死亡した。一方過酸化物を除いたものの性状は、白鼠は死亡せず、しかも体重的増加がみられた。

Exp. 2. 高度不飽和脂肪酸中の過酸化物を除去したものを 2 匹生きたままに投与し、24 時間以内に死亡した。即ち体置 18 g のマウスに高度不飽和脂肪酸を 0.15-0.5 g の範囲で投与し、24 時間以内に死亡する状態を観察した。供試高度不飽和脂肪酸の過酸化物は 448 M.N./kg. 中 14.336 g の Total peroxide oxygen をふくむ。

Table 3. 高度不飽和脂肪酸中の過酸化物のマウスに対する致死量 Lethal dose to mice of peroxide oxygen in autoxidized highly unsaturated fatty acids

用 量 (Total peroxide oxygen mg.)	1.79	3.58	5.017	7.16
死 亡	4/12	2/12	6/12	10/12

(対照として 6 匹のマウスに純高度不飽和脂肪酸エチル 0.5 g を投与したが、いずれも生存した。)

本結果は 7.16 mg の Total peroxide oxygen を与えたものでも 2 匹生き残つてしまつたため正確な致死量を求め得ない。しかしかりに 5.017 mg をとつて LD<sub>50</sub> を求めてみると LD<sub>50</sub> = 278 mg. Total peroxide oxygen/kg. となる。この値を過酸化ベンゾイルの致死量とくらべてみると、もしも過酸化ベンゾイルの示す毒性がその過酸化物中の過酸化物の方に倍近くも有るといふことになる。

Exp 3. 不飽和脂肪酸と過酸化物を投与した白鼠の肝臓及び筋肉中の過酸化物量：不飽和脂肪酸中の過酸化物と示す毒性の本質を突きとめる一手段として、肝臓及び筋肉中の過酸化物量を測定した。即ち高度不飽和脂肪酸及びアロマ油液体脂肪酸の各自の過酸化物とそれぞれ 0.5 g 白鼠に投与し、死亡前となつた時これを採取し、ただちに肝臓及び筋肉を脱水乾燥し、エーテル抽出により粗脂肪を分離し、過酸化物量を測定した。その結果は Table 4. の如くである。

Table 4. 不飽和脂肪酸と過酸化物を投与した白鼠の肝臓及び筋肉中の過酸化物量 Peroxide value of oils separated from liver and meat of rats fed with autoxidized unsaturated fatty acids

Types of sample oil	供試油の過酸化物 Peroxide value of sample oil (M.N./kg.)	過酸化物量 Peroxide value (M.N./kg.)	
		肝臓 Liver oil	筋肉 Meat oil
無添加 (対照) None (Fat-free breast)	—		3
オレイン酸エチル (対照) Ethyl ester of oleic acid (control)	0		2
高度不飽和脂肪酸 Original ester of highly unsaturated acids	40		14
同 月 份 試 料 Autoxidized product of above acids	1405		37
アロマ油液体脂肪酸 Slightly autoxidized ester of liquid acids of linseed oil	409	20	
アロマ油液体脂肪酸 Autoxidized ester of liquid acids of linseed oil	3170	89	

\* LD<sub>50</sub> = 50% 致死量

本結果によれば、基本飼料のみで飼育したものと及び純オレイン酸エチルを投与したものは、過酸化脂質が低かつたが、高度不飽和酸及びアマニ油液精製脂肪酸投与源は原料の過酸化脂質が高くなるにつれ、投与鼠の肝臓及び筋肉の過酸化脂質も高くなること認められた。

Exp 4. 高度不飽和脂肪酸投与し死亡寸前となつたマウスの肝臓のカタラーゼ作用力: Exp 1 に使用した高度不飽和脂肪酸を 18~20g のマウスに 1 匹当り 0.5g 投与し死亡寸前となつたものを屠殺し Euler, Josephson 法の白川改良法を用いて Kat. f. を求めたところ Table 5 の如き結果を得た。

Table 5. マウス肝臓カタラーゼの比作用力

Kat. f. of mice liver	
Type of fat fed	Kat. f.
高度不飽和酸エチル脂肪酸 Autoxidized highly unsaturated acids	238.4 238.0
無添加 (対照) None (Fat-free basal)	257.1 230.2 227.9

本結果を見るに対照として用いた無添加純マウスと供試群との間にはカタラーゼについてはほとんど差異が認められなかつた。

Exp 5. 白鼠肝臓より分離したミトコンドリアに対する高度不飽和脂肪酸の感度: 1 日絶食せしめてグリコーゲンを減少させた白鼠の肝臓 (6g) に 50c.c. の 0.25M 蔗糖溶液を加えホモゲナイズした後遠沈法によりミトコンドリアを分離した。本液 25c.c. をとり、これに高度不飽和脂肪酸エチルエステル (過酸化脂質 500) 1 滴を加えよく振盪しヤヌスグリーン B 1/15000 溶液を用いて超生体染色を行い、1 滴を加え、同様処理した。その結果は Fig. 1 に示す如く、過酸化脂質をふくむものはかなりミトコンドリアの数が少くなることを認めた。一方過酸化脂質を除いたものはそれほど減らず、さかんにブラクラン運動を行っているのが認められた。

なお高度不飽和脂肪酸を投与した白鼠の内臓各部組織は Fig. 2 の如くである。

四. 考 察

以上の結果から考察するに、第 11 報に報じたアマニ油液精製脂肪酸の場合と同様高度不飽和脂肪酸中に生ずるもつとも有害な成分は過酸化脂質であることがわかる。即ち、本結果及び 11 報の結果をもとにして考へると、高度不飽和脂肪酸は過酸化脂質を含むような酸化の段階において有害である。この過酸化脂質が白鼠に与える悪作用は消化管をはじめその他内臓器官に直接作用する面と、体内に吸収された過酸化脂質がそのまゝの形かあるいは二次的に分解した形で肝臓系に働き、その作用を停止せしめるのではないかとと思われる。即ち、本研究の第 11 報に報じたごとく高度不飽和脂肪酸投与した白鼠の肝臓、四肢の毛は脱落し、さらに肝臓のまわりは炎症を起し、高度不飽和脂肪酸投与した超生体染色は犯されている。また、Exp. 3 に認めたごとく過酸化脂質はそのまゝの形でかなり肝臓及び体内にまでも蓄積される。この過酸化脂質が肝臓中のミトコンドリアを減少させたように各種の酵素系に働き、酵素作用を促進あるいは停止せしめることは当然予想される。

四. 結 語

高度不飽和脂肪酸投与の示す急性の本態を追及し、次の結果を得た。  
 (1) 第 11 報に報じたアマニ油液精製脂肪酸の示す急性同様、高度不飽和脂肪酸投与の急性は主として脂肪酸中に生成した過酸化脂質に由来することを確認した。

I 高度不飽和脂肪酸投与した肝臓ミトコンドリア

II 高度不飽和脂肪酸投与した動物を除いたものを添加した場合

(いつれもヘマトキシリン・エオジン染色)



I 高度不飽和脂肪酸投与し死亡寸前となつた白鼠の小腸



II 同 腎 臓

Fig. 2. Photomicrographs show the tissues of rats in which the retarding action is produced

- (2) この過酸化物のマウスに対する致死量は大概 278 mg. Total peroxide oxygen/kg. (L.D<sub>50</sub>) である。
- (3) 白鼠に経口投与した不飽和酸エチル脂肪酸化物中の過酸化物は、かなり肝臓及び筋肉中に見出される。
- (4) 白鼠肝臓より分離したミトコンドリアに高度不飽和酸脂肪酸化物を少量加えると、ミトコンドリアは急激に減少する。
- (5) 莫大剂量オキサリデン、宇敷河氏の所見によれば高度不飽和酸を投与して死亡寸前となった白鼠の腎臓の細尿管は拡張し、小腸の粘膜には細胞空泡が認められた。
- (6) 以上の結果からして、高度不飽和酸脂肪酸化物中の過酸化物の示す毒性は、直接組織を犯すと共に酵素系をも破壊するようと思われる。

本研究を行うにあたり、有益な御助言を賜った食毒研究所長尾崎博士、終始御指導を賜った東秀雄博士、白鼠内臓組織を検討していただいた京大農理学部室蓋護守、宇敷真の両氏、動物試験に尽力された荒井碧枝氏に厚く謝意を表す。

#### 文 献

- (1) 金田, 石井 ; 日本食誌 19, 171 (1954)
- (2) 金田, 石井 ; 日本食誌 20, 50 (1954)
- (3) P. Dubouloz, J. Fondarai and C. Lagarde ; Biochem. et Biophys. Acta 3, 371 (1949)
- (4) 大森, 岡 ; 毒物致死量集 P 211 (1953)
- (5) 白川 ; 炭化 74, 125 (1951) 25, 166 (1951)
- (6) W. C. Schneider ; J. Biol. Chem. 176, 259 (1948)

# 脂質の栄養価に関する研究—XI. 高度不飽和脂肪酸の栄養価及び毒性について (2)

金田尚志・櫻井壽恵・石井清之助  
(東海区水産研究所)

Studies on the Nutritive Value of Lipids—XI.  
Nutritive Value or Toxicity of Highly Unsaturated Fatty Acids (2)  
Takashi KANEDA, Hisae SAKURAI and Seinosuke ISHII

In the previous paper we have established that the nutritive value of highly unsaturated fatty acids is not much lower than that of oleic acid, and that long-believed toxicity of highly unsaturated acids is not produced by the acids themselves but actually by formation of autoxidized matters.

The observation led us to an assumption that natural unsaturated fatty acids around Cas, even if different in the autoxidation degree, would always become less nutritious by some autoxidation. The assumption was confirmed by examining the toxic effect on rats of the autoxidized product which was prepared from the ethyl ester of liquid acids of linseed oil, as the rats were all died in a few days after the feeding.

On the basis of these findings our efforts have been extended in throwing light on the nature of the toxic product of the above description. The methods used for and the result obtained from the present test are as follows:

- (1) The autoxidized products were prepared by leaving the original ethyl ester of liquid acids of linseed oil, about 3mm. deep in basin, open to atmospheric oxygen under 30°C, 50 hours.
- (2) As shown in Table 1, the autoxidized products are fractionated by urea adduct formation, and the nutritive or retarding effects of each fractions are examined.
- (3) Fraction 1 separated from the autoxidized products (consist mainly of un-oxidized esters) does not give any retarding actions to the rats, however, fraction 2 and 3 which do not form urea adducts show the toxic effects on the animals (Table 5). From these results it is apparent that aldehydes have no harmful effect upon the rats.
- (4) On the other hand, polymerized highly unsaturated fatty acids which contain small proportion of peroxide show the nutritive effects to the rats (Table 6) and no retarding effects are noticed.
- (5) Judging from these results, the toxic effects which yield from the autoxidized acids should certainly be attributable mainly to production of peroxide-structure.

In order to prove this assumption, we liberated the peroxide of autoxidized products by Jan's peroxide-determination method. In consequence, peroxide liberated products became "not-toxic" (Table 7).

1954年5月4日受理 (印刷部負担) 東海区水産研究所誌第148号

On the basis of this result we have come to conclusion that the most toxic structure in autoxidized unsaturated fatty acids is peroxide which has been produced at the beginning of autoxidation.

Bull. Jap. Soc. Sci. Fisheries Vol. 19, 171, 1953.

### 1 緒 言

筆者等は本研究の第8報において、乾草含有量とされた高度不飽和脂肪酸を十分に酸化せしめ、その毒性を示すことを認め、さらに従来知られていた高度不飽和脂肪酸の毒性は高度不飽和脂肪酸そのものではなく、高度不飽和脂肪酸の自己酸化生成物であることも明らかとした。この結果は高度不飽和脂肪酸の毒性は高度不飽和脂肪酸の自己酸化生成物であること、また、アミン油液体酸化エチル・エステルを用い、第8報に報じた方法と同様に動物試験を行ったところ、果して全く同一の結果を得た。これ等の結果をもとにして考えると、不飽和脂肪酸は二重結合を有するようになり、酸化をうけ易くなることは当然だが、酸化されにくい不飽和脂肪酸でも一たん自己酸化をうけたものはみな毒性を有するようになり、酸化による不飽和脂肪酸の自己酸化による生ずる酸化生成物のうち、毒性を示すものを分離し、その構造を究明しようとした。

この際筆者等は不飽和脂肪酸の自己酸化により生ずるとされる過酸化生成物、共轭酸、重合物、アルデヒド、ケトン等の全部が毒性を示すのではなく、これ等のうちの特定のものが特に強い毒性を示し、その他のものは無毒か、ないしは弱い毒性しか示さぬだろうと予想した。

この考え方を証明するため、上記自己酸化生成物を夫々分離し、そのおのおのの毒性について動物試験を行うことにした。不飽和脂肪酸を自己酸化させた場合、程度の自己酸化においては、もとの不飽和脂肪酸があまり変化することなくかなり残存する。また筆者等の第8報においても、こうした状態の時の毒性が最も強いことを認めている。

不飽和脂肪酸の自己酸化生成物の分離法としては従来幾つかの報告があるが最近のものを見ると、まずPrivett等はSkellysolve Fとアルコールを用いて酸化生成物の分離を行い、Chang等はSkellysolve Fとアルコールの混合比を変えて分別している。またZalchri, Fugger, Cannon, Privett等は向流分留法による分離を試み、Alborton, Hildichy等はシリカゲルを用いたクロマトグラフにより分離を行った。更に数年來、原薬添加物による分離がCaraway, Coleman, Daniel Sweet等により報告されている。

そこで筆者等もこれらの方法を用いて、自己酸化生成物の分離を試みた。即ちまずPrivett等の行った方法に倣い、石油エーテルと85%酒精を用いて分離を行った。よほどの酸化生成物の大部分はアルコールに可溶となるが多少は石油エーテル可溶部にも残る。また動物試験により毒性の差を調べるよ同者とも白鼠に對し盲検であった。つまりこの方法は不飽和脂肪酸の自己酸化生成物を分離し、その性質を調べるためには有効だが、筆者等の望む完全な部分の分離には役立たぬことになる。そこでAlborton, Hildichy等の行ったシリカゲルによるクロマトグラフを応用してみたところ、本法もシリカゲルに吸着された部分に含有成分が入り込む目的を達し得なかつた。但しこれを更にアルコールを用いてクロマトを行うと、アルコールに吸着された部分は全く無毒となる。しかしアルコールより乾燥物を完全に抽出せしめることはかなり困難で各成分を分離し、しかも完全に回収し得ず、しかも処理の途中で、試料は更に酸化をうける恐れが多分にあった。

よほどの原薬添加物による分離を試みたところ、自己酸化せしめたアミン油液体酸化エチルのうち75%は原薬添加物を作り、動物試験の結果は全く無毒であった。原薬添加物を作らぬ部分も極めて強い毒性を示した。原薬添加物を作らぬ部分は非酸化アミン油液体酸化エチルとシリカゲル及びシリカゲルとアルコール等を含むが、過酸化生成物は極めて多い。更に分子重量も前者はアルカドドは低くしか存在せぬが、過酸化生成物は高し、また非飽和脂肪酸も多い。更に分子重量も前者はアルカドドは低くしか存在せぬが、過酸化生成物の結果よりしてアルコールドドはたいして毒性を有せず、毒性の本質は、側鎖を有する脂肪族、ラクト

ン、重合物、共凝縮、過酸化物ということになる。ところで不飽和物が重合する場合、低温と高温とで重合物の性質が異なり、低温の場合には過酸化物量は高くなるが、高温の場合、過酸化物量は少なくなる。Alderton, Hilditch, 等はすでに認めているし、筆者等の実験においても同様の結果が得られている。

高度不飽和物を高温で重合せしめ、試薬を加えたものを、動物実験を行つてみると、毒性は全く現れず、白鼠はよく成長する。この結果からして過酸化物を含まぬ高度不飽和物の重合物は無毒であることがわかる。また共二重結合を有する化合物には毒性を呈するものがあることが古くから知られている。筆者等が扱つた不飽和物重合生成物は6%程度の共凝縮を含み、これは白鼠1日投与量としては0.03gに相当する。試みに同量を用いて共凝縮をこの5倍程度白鼠に与えてみると、毒性は認められぬ。このことから共凝縮は不飽和物重合生成物の示す毒性の主因とは考えられぬ。

以上の結果よりして、不飽和物重合生成物中に含まれるものも、毒性の強い部分は何れも割合を占める割合は、ラクトンあるいは過酸化物に過ぎざるを得ない。

即ち自酸化生成物中尿素添加物を作らぬ部分の分子量を測定すると、尿素添加物より多少分子量を増すにもかかわらず、その酸化値は大きくなり、アルキル性官能基により切斷されやすいような形の側鎖、あるいはラクトン分子中に含むことを認める。そこでこうした化合物の毒性の有無は、ことごとまづおき、酸化生成物の母体の本質を過酸化物として実験を進めてみた。

即ち過酸化物が主なる毒性を示すとすれば、自酸化生成物から過酸化物を除いたものの毒性は全くないか、あるいはごく微弱となるはずである。そこで過酸化物定量の際に同一方法を用い、尿素カリを酸化生成物に加え、過酸化物を除き、その毒性を調べたところ、予想の如く毒性は問題とならぬほど弱く、むしろは死しない。(但し白鼠は多少下痢をおこした)。

以上の結果から、不飽和物重合生成物中最も毒性の強いものは過酸化物であることが認められたが、残された問題は過酸化物が体内でいかなる働きをするために毒性を生ずるかということである。自酸化生成物を腹腔投与する場合も過酸化物は白鼠の胃中において、胃液のため  $H_2O_2$  を生じ、それが毒性を呈することが考えられる。そこで自酸化生成物に胃液の酸濃度に相当する0.7% HClを加え、40°Cの恒温槽に時々振盪し、2.5時間保ち生ずる  $H_2O_2$  の量を人工的に定置したところ、生ずる  $H_2O_2$  量はせいぜい0.4mg程度であつた。またオキシドールをこの10倍量白鼠に投与してみたが全く毒性は認められなかつた。一歩0.7% HCl酸性に保つた酸化生成物の過酸化物量はあまり減少せず、これが体内に吸収され、可能に考えられる。

事實 Duboutoux 等によれば白鼠に腹腔投与した過酸化物は1.5時間後、消化管中に粘々その半量が見出されている。なお東京大学松尾氏等はワササに不飽和物自酸化生成物を与え、腸管の抵抗力がなくなつてしまふことを認めているが、これらの結果から考えると、腸管に於いた酸化生成物が腐敗あるいは過酸化物から二次的に生じたものが腸管をおかすために毒性が生ずるとも考えられる。

II 実験の部

A 供試アマニ油液体エステル： 常法により製したアマニ油液体エステル5倍量のアセトンを加えて15°Cに一夜放置し、析出する固体を濾別し、アセトンを減圧を除いた後エチル・エーテルとし、更に真空蒸留に附したものを石油エーテルに溶かし、アルミナを用いてクロマトグラフを行い、出発物とした。出発物を3mm 柱の厚さにシャーレに流し30°恒温槽中に放置し自酸化せしめた。

本自酸化物100gをとり、これを原薬700gを溶かした無水メタノールIIに投入し、50°Cでよく均質化せしめた後一液放置し、尿素添加物を濾別した。(Fr. 1) 濾液は水を加えてメタノールを65%まで濃縮し石油エーテルを用いて抽出をくりかえし石油エーテル可溶物を分別した。(Fr. 2) 石油エーテル可溶物を除いたメタノール液は更にエーテルを用いて抽出を行った。(Fr. 3)

な。尿素添加物は尿素を飽和した冷メタノールで十分洗滌した。(洗滌液はFr. 4とす) これら各区分の一挙特数はTable 2の通りである。(過酸化物の定量はLeaの方法で、共凝縮はAm. Oil Chem. Soc. Official and tentative method: Cd 7-48) によつて算出した。

Table 1. 尿素添加物によるアマニ油液体エステル自酸化物の分離

Diagram showing scope of fractionation of a noxidized liquid acids of linseed oil by urea adduct formation

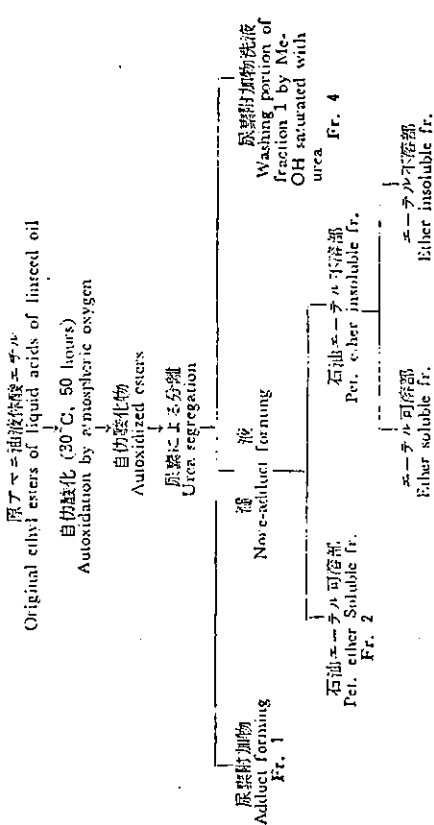


Table 2. アマニ油自酸化物尿素処理各区分の性状

Analysis of the samples used in the experiments

試料油 (Sample ester)	過酸化物 (Acid Value)	過酸化物 (Iodine Value)	過酸化物 (Peroxide Value)	分子重 (Mol. Wt.)	共凝縮 (Conjugated acids)
	(%) Value	(A. U.) Value	(K. U.) Value	(g)	(%)
原アマニ油液体エステル (Original ethyl ester of liquid acids of linseed oil)	0	176.01	110.23	0	4.97
同自酸化物 (Autoxidized esters of above acids)	—	6.47	184.85	137.45	6.07
第1区分 (Fraction 1)	74.9	3.53	177.30	143.44	1.01
第2区分 (Fraction 2)	6.1	14.86	213.20	116.43	30.15
第3区分 (Fraction 3)	11.9	3.83	242.97	77.53	17.63
第4区分 (Fraction 4)	3.7	—	231.43	106.91	—
(Total 56.6)					



本結果を見るに原薬附加物を有する区分 (Fr. 1) は過酸化物質、共酸化の含量少く、厚アーマー油液体及びそれが多い割合を有するものより成るよう思われる。また原薬附加物を作らぬ Fr. 2, 3 は多量の過酸化物質を含む。二重結合の移動が起り共酸化を含む。なお Fr. 3 はアルデヒドを含んでいない。

高度不飽和酸エチルエステルを有する区分 (Fr. 1) は過酸化物質、共酸化の含量少く、厚アーマー油液体及びそれが多い割合を有するものより成るよう思われる。また原薬附加物を作らぬ Fr. 2, 3 は多量の過酸化物質を含む。二重結合の移動が起り共酸化を含む。なお Fr. 3 はアルデヒドを含んでいない。

Table 3. 高度不飽和酸エチルエステル重台物の性状

Properties of the polymerized ethyl ester of highly unsaturated acids			
	No.	原薬油 Value	過酸化物質 Peroxide Value (S.E./Kg.)
オレフィン酸エチル (対照) Ethyl ester of oleic acid (control)	1,4440	82.70	154.25
厚高度不飽和酸エチル Original ethyl ester of highly unsaturated acids	1,4846	348.79	158.14
同重台物 Polymerized ester of above acids (120°, 6 hrs. in CO <sub>2</sub> )	1,4954	310.62	156.23

B 動物試験法: 白鼠を用い、大腸第8報と同一方法により試験を行った。即ち体重 70g 程度の白鼠に下記組成の基本飼料 1日 9.5g を投与し、これに試験エチルエステルを自酸化物質は 0.5g、香区分は自酸化物質中に含まれる量に依り 0.2-0.4g を添加し、体重を測るとともに白鼠の状態を観察した。なお吉田<sup>1)</sup>は高度不飽和酸の毒性は多量の脂肪を有することにより消失すると述べているところから、試験の確実を期するたう、脂肪を与えることは止め、各飼料ビタミン類の結晶を混用投与したが、よくにフラビンについては白鼠の愛飲必要量を投与することに留意した。

Table 4. 基本飼料組成  
Composition of diets

Ingredients	Amount %	Amount (mg/100gm diets)
Polished rice powder	83	80 U.S.P.U
		3 Lecithol
Casein (Eliker extracted)	10	0.125 Thiamine
		0.1 Riboflavin
McCullum Salts mixture	3	0.1 Pyridoxine
		1 Pantothenic acid
		1.5 Nicotin
Sample lipids	2-5	100 Choline
		200 Inositol
		0.5 p-Aminobenzoic acid
		0.0015 Vitamin B <sub>12</sub>

C 動物試験結果:

Exp 7. アーマー油液体自酸化物質及び各区分を投与した結果は Table 5 の如くである。なお試験は少量のため Tween 85 の 5% 溶液に溶解せしめたものを用いた。

Table 6. アーマー油液体自酸化物質投与試験結果  
Feeding records of autoxidized esters of Insect oil  
(Period: From March 16 to April 5, 1954)

Type of fat fed	系統 Brood series	性別 Sex	体重 Body weight (g) 試験開始時 Initial	体重 Body weight (g) 死亡又は終了時 Last day	生存日 State of mortality
アーマー油液体自酸化物質 Autoxidized esters of Insect oil 6.5g	C	♀	49	40	死に died on 4th day
	C	♀	41	30	死に died on 3rd day
	A	♀	39	44	死に died on 3rd day
第 1 区分 Fraction 1 0.4g	A	♀	38	37	死に died on 7th day
	C	♀	46	56	生存 survived over 20 days
	A	♀	43	64	生存 survived over 20 days
第 2 区分 Fraction 2 0.2g	A	♀	51	79	生存 survived over 20 days
	C	♀	46	45	死に died on 2nd day
	A	♀	39	39	死に died on 2nd day
第 3 区分 Fraction 3 0.2g	A	♀	53	53	死に died on 2nd day
	C	♀	48	48	死に died on 2nd day
	A	♀	45	46	死に died on 2nd day

本結果を見るにアーマー油液体自酸化物質は高度不飽和酸の時と同様の毒性を示し、白鼠は何れも死亡した。一酸化物質 75% を占める高度不飽和酸 (Fr. 2) は全く毒性を示さなかつた。また原薬附加物を作らぬ Fr. 2, 3 は 1日 1区当り 0.2g の投与により何れも劇しい下痢症を呈し、白鼠は 6日以内に死亡した。

Exp. 2. 高度不飽和酸エチルエステルを投与試験: 不飽和酸自酸化生成物中の重合体の毒性の有無を調べるため前記重台物・エチルエステルを用いて試験を行い、Table 6 の如き結果を得た。

Table 6. 高度不飽和酸エチルエステルの動物試験結果

Feeding record of polymerized ester of highly unsaturated acids (Period: April 16 to May 1, 1954)			
Type of fat fed	性別 Sex	15日間の増加体重 Body weight gained in 15 days (g)	平均増加体重 Mean weight gained (g)
無添加 (対照) None (Fat-free basal)	♀	8	8
オレイレ酸エチル (対照) Ethyl ester of oleic acid (control) 0.5g	♀	16	13
厚高度不飽和酸エチル Original ethyl ester of highly unsaturated acid 0.5g	♀	19	17.5
	♀	17	
	♀	16	
	♀	18	
同重台物 Polymerized ester of above acids 0.5g	♀	20	18.7
	♀	17	
	♀	19	

本結果を見るに従来の試験で毒性を示した自酸化物質と同量に原薬附加物と同等の毒性を示した。また原薬附加物と同等の毒性を示した。また原薬附加物と同等の毒性を示した。また原薬附加物と同等の毒性を示した。

さらに桐油を用い、共酸化の呈する毒性の強弱を調べるが、アーマー油液体自酸化物質中に含まれる原薬は問題とするに足らぬことを知った。

Exp 3. 以上の結果からして、不飽和致自酸化生成物中最も毒性の強い成分は過酸化脂質であることが推定された。この推定を確認するためアマニ油液体自酸化物を過酸化脂質と同量同一方法により処理し、果して毒性が消失するか否かを調べた。

即ち、アマニ油液体自酸化物をクロロフォルム・水(1:2)混液 20 倍量を加え、供試エステルと同量量の炭酸カリを投入し、CO<sub>2</sub> ガス中で加温し、遊離炭酸を除き、残存する炭酸をチオ硫酸ソーダ液で除去した後十分水洗し、炭酸のほとんどを除去した。得たる試料の性状及び動物試験の結果は Table 7, 8 の如くである。

Table 7. 過酸化脂質を除いたアマニ油液体自酸化物の性状

Properties of peroxide liberated esters of linseed oil		
原アマニ油液体自酸化物 Original autoxidized liquid ester of linseed oil	炭素価 Iodine Value	過酸化脂質 Peroxide Value (M.E./kg)
同過酸化脂質を除いたもの Peroxide liberated products of above acids	137.45	194.85
	136.28	830

Table 8. 動物試験結果

Feeding records of peroxide liberated ester (Period: March 25 to April 15, 1953)					
Type of fat fed	性別 Sex	体 Body weigh. Initial	試験開始時 Initial	死亡又は終了 Last day	生存日数 State of mortality
原アマニ油液体自酸化物 Autoxidized liquid ester of linseed oil	♀	50	50	死亡 2nd day	死亡 2nd day
	♂	61	61	死亡 3rd day	死亡 3rd day
同過酸化脂質を除いたもの Peroxide liberated products of above acids	♀	53	55	生存 3 weeks	生存 3 weeks
	♂	50	50	生存 3 weeks	生存 3 weeks

本結果を見るに過酸化脂質を除いたものの毒性は全く薄れ白鼠は死亡しない。即ち不飽和致自酸化生成物中過酸化脂質が最も毒性を示すことが判る。但し白鼠はいくぶん下痢をおこしやすく、過酸化脂質以外に多少有害なものが生成されるらしいことを示している。

次に過酸化脂質が如何なる作用機構により白鼠に毒性を与えるかを知るため、まず予備的実験として、白鼠の胃中における H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 生成量の測定を人工的に行ってみた。即ち過酸化脂質の存在においては H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> を生ずることが知られているが、白鼠の胃中に適した過酸化脂質を混して H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> を生成し、これが胃壁や腸管を腐敗死すのではないかと考えたためである。そこでアマニ油自酸化物に 0.72% HCl を 10 倍量加え時々振盪しつつ、40°C の恒温器に 2.5 時間保ち、生成する H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> を測定し Table 9 の如き結果を得た。

Table 9. 0.72% HCl を添加した自酸化物よりの H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 生成量

Amount of H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> produced from autoxidized ester of linseed oil when 0.72% HCl was added	
原アマニ油液体自酸化物 Original autoxidized esters of linseed oil	過酸化脂質 Peroxide Value (M.E./kg)
1 原(0.72% HCl)を加えたもの(添加後) The mixture of above esters and 0.72% HCl (0 hr.)	0.48
2 同(40°C, 2.5 時間保ち後) The mixture of above esters and 0.72% HCl (after 40°, 2.5 hrs)	1180

本結果がこのまゝ白鼠の胃中の反応に当てはめられるものとすれば、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> の生成量はごく僅かで、大部分の過酸化脂質はそのまゝの形で残存するといえる。また白鼠にこの 10 倍量のチオ硫酸ソーダを連続投与しても白鼠の毒性は現れなかつた。

III 考 察

以上の結果より考察するに、白鼠を死亡せしめる不飽和致自酸化物の毒性は主として過酸化脂質の過酸化脂質によるものと推定された。但し過酸化脂質が白鼠に対し如何なる作用を及ぼして毒性が現れるのかは今のところ全く不明な点があるが、恐らくは次のようなことが推定されるのではないかと考へる。即ち

- (1) 過酸化脂質がそのまゝの形で直接胃又は腸壁に作用し組織をおこす。
- (2) 消化管を通じて体組織内に入った過酸化脂質が直接胃作用を及ぼすか、あるいは過酸化脂質がさらに分解し、この分解生成物が毒性を示す。

以上の点については今後実験をつまひ、はっきりした結果を得たいと考へている。

IV 摘 要

本研究の第 8 報に於いて発表された高濃度不飽和致自酸化物の毒性は、実は高濃度不飽和致自酸化生成物であることを見出したが、引續き同致自酸化生成物中如何なる成分も有毒とするものが最も強い毒性を示すかを知るためアマニ油液体自酸化物を用いて検討し、次の結果を得た。

- (1) アマニ油液体自酸化物を自酸化させたものは高濃度不飽和致自酸化物と全く同様の毒性を白鼠に対して示す。即ち不飽和致自酸化物も自酸化させたものは高濃度不飽和致自酸化物と全く同様の毒性を生ずるようになり得る。
- (2) アマニ油液体自酸化物に多量な有機成分を添加し、その成分を除去するため炭酸カリを用いて酸化生成物の分離を行ったところ、炭酸カリを加えた部分に有毒成分は濃縮された。
- (3) 高濃度不飽和致自酸化物を加熱蒸留させたものは過酸化脂質のみが濃縮され、毒性を有さないことを認めた。
- (4) 以上の結果を検討し、高濃度不飽和致自酸化物中最も有毒な成分は過酸化脂質であると推定した。この予定を証明するため動物試験を行ったところ果して過酸化脂質はほとんどなくなくなった。この結果により不飽和致自酸化物中最も有毒な成分は過酸化脂質であると推定した。

本研究を行うにあたり有益な御助言を賜った長瀬研究所所長長瀬時一博士、終始指導を賜った東秀雄博士、動物試験に協力された荒井君の諸氏に厚く謝意を表す。

文 献

- 1) 池田, 石井, 日本誌 19, 171 (1953).
- 2) O.S. Privett et al., J. Am. Oil Chem. Soc. 30, 17 (1953).
- 3) S.S. Chang and F.A. Kummerow, J. Am. Oil Chem. Soc. 30, 403 (1953).
- 4) K.T. Zilch, Anal. Chem. 23, 775 (1951).
- 5) J. Fugger et al., J. Am. Oil Chem. Soc. 28, 285 (1951).
- 6) J.A. Cannon, J. Am. Oil Chem. Soc. 29, 452 (1952).
- 7) D. Altherum and T. P. Hildrich, J. Chem. Soc. p105 (1944).
- 8) G.N. Carravay et al., Bull. mens. infocem. ITENG 6, 384 (1952) Oleagineux 8, 79 (1953).
- 9) J.L. Coleman et al., J. Am. Chem. Soc. 74, 4886 (1952).
- 10) Daniel Stern et al., J. Am. Chem. Soc. 75, 3135 (1953).
- 11) C.H. Lea, Rancidity in Edible Fats (1939).
- 12) P. Dubouloff, J. Foudarai and C. Lagarde, Biochem. et Biophys. 3, 371 (1949).
- 13) 松尾, 米海軍
- 14) 吉口, 農北, 13, 120 (昭 12).

高度不飽和酸の栄養価といわゆる魚油毒の本態

Nutritive Value of highly unsaturated Fatty Acids and the Origin of Toxicity of Fish Oils

金田 尚志 (Takahashi Kinnosuke) 酒井 詩 恵 (Hisako Sakai) 石井 清之助 (Seinosuke Ishii)

I. 緒 言

従来の報告によれば、魚油中に含まれる高度不飽和酸は有害とされてきた。この結果は廣く一般に信じこま

れ、魚油の栄養価が劣るのは、主として魚油中に含まれる高度不飽和酸のためとされた。

ところで、われわれは日常高度不飽和酸をふくむ魚類をさかんに食べているが、高度不飽和酸に起因する害作用をうけたという話をきいたことがない。

そこで、筆者等は新鮮な魚体内に存在するより高度不飽和酸は何ら毒性を示さず、魚油より分離した魚油中の高度不飽和酸が変化してはじめて有害となるのである

と予想した。即ち高度不飽和酸は空気中高度不飽和酸に酸化されるが、従来報告は純粋な高度不飽和酸について動物試験を行つたものではないかと考えた。實際、筆者等は高度不飽和酸を褐色瓶に貯蔵し、閉鎖のために炭酸ガスを注入し、極力酸化を防止した場合でも、かなり酸化が進むことをすでに認めている。

そこで純粋な高度不飽和酸は決して毒性を示さぬといふ豫想を証明するため、イワシ油よりソルダ酸アセトン法を用いて分離した高度不飽和酸をエチルエステルとし

はなく、高度不飽和酸から二次的に酸化したものを摂取つていたうたがいが大部分に生じた。

そこで、筆者等は所謂高度不飽和酸類は高度不飽和酸と自酸化生成物とを考へ、上記純高度不飽和酸を望遠に放置し、自酸化を行つたところ、果して本自酸化生成物が強烈な毒を行つたところ、果して本自酸化生成物が強烈な毒を示し、自鼠の口邊、四肢及び肛門のまわりの毛は白ちるしく脱毛し、いづれも死亡した。この実験の結果、従来信じられていた高度不飽和酸類は高度不飽和酸そのものではなく、その自酸化生成物であるらしいと思われたのだが、この結果は高度不飽和酸ばかりとはかぎらず、不飽和酸全部についていえるのではないかと考えた。つまり、不飽和酸はその二重結合数に應じて、自酸化をうける程度に差があるが、ある程度酸化されたものは、たとえ二重結合数が高度不飽和酸より少ない場合でも同様の毒性を呈するだろうと考へた。この考え方を証明するためアマニ油より分離した液體酸のエチルエステルを用い、高度不飽和酸と同様に自酸化せしめて動物試験を行つたところ、初期したごとく酸化生成物致傷性は、高度不飽和酸の場合と同様の症状を呈し、いづれも死亡した。

そこでつきにこれ等不飽和酸自酸化生成物中に生ずる毒性の本態を突きとめようと試みた。

不飽和酸を自酸化させざる場合は、酸化があまり進んでおらぬ初期段階では不飽和酸の全部が酸化物に変わるわけではなく、ものと不飽和酸が未酸化のままかなり残っている。このより高度不飽和酸から自酸化生成物と分離する方法としては、いままでいくつもの報告があるが、最近のもの分類してあげてみると、まず Privett 等は Skellysolve F とアルニールを用いて分離を行い、Chang<sup>1)</sup> 等は Shellysolve F とエーテルとの混合比を變えて分離を試みている。また Atherton, Hilditch<sup>2)</sup> 等はシリカゲルを用いるクロマトグラフにより分離を行い、更に數年來原薬添加物による分離法が Catravas<sup>3)</sup>, Coleman<sup>4)</sup>, Swern<sup>5)</sup> 等により報告されている。この他

向流分法による分離も行われている。

そこで筆者等もこれ等の方法を用いて、アマニ油液體酸自酸化生成物の分離を試みた。すなわち、まず Privett 等の行つた方法に従い、石油エーテルと 85% 酒精を用いて分離を試みた。ところが酸化生成物の大部分はアルコールに可溶となつたが多少は石油エーテル可溶部にも残る。また動物試験により毒性の程度を調べると兩者とも、白鼠に對し有害でありつゝ、この方法は不飽和酸自酸化生成物を濃縮しその性質を調べるには有効だが、筆者等の望む完全な無毒部分の分離には役立たぬことになる。そこで Atherton, Hilditch 等の行つたシリカゲルを用いるクロマトを試みたが、シリカゲルに吸着されぬ部分にも多少有害成分が入りこみ、不純物に終つた。ただしシリカゲルの代りにアルミナを用いると無毒部分の分離が可能となる。ところがアルミナに吸着された有害部分を完全に抽出せしめるのは困難で、各種の溶剤を用いても完全に回収できない。しかも處理の途中で試料がさらに酸化されてしまふ恐れが多分にあつた。

そこで原薬添加物による分離を試みたところ、試料の75% は原薬添加物を作り、動物試験の結果は全く無毒であつた。一方添加物を作らぬ部分の毒性は極めて強く、白鼠は何れも死亡した。

原薬添加物を作る無毒部分は、未酸化不飽和酸及び比較的分子の重合體、アルデヒド等を含むが過酸化物及び共轡酸量は並かである。一方添加物を作らぬ部分はアルデヒドの存在は僅かであるが過酸化物量は高く、共轡酸を多く含み、分子重もやや大きい。この結果から、自酸化生成物の一つであるアルデヒドはたいして毒性を示さず、毒性の本態は過酸化物を有する脂肪酸、ラクトン、重合物、共轡酸、過酸化物といふこととなる。ところで不飽和酸が重合する場合は、低温と高温では重合物の性質が異なり、低温の場合には過酸化物量は高くなるが、高温ではあまり高くない。筆者等も同様の結果を得ている。認められているし、筆者等も同様の結果を得ている。そこで高度不飽和酸を高温で重合させ、その政策價を有する低温自酸化生成物と同程度まで下げ、動物試験を行つてみると、毒性は全く現れず、白鼠はよく成長する。この結果から過酸化物を含まぬ重合體はたとえ分子重が増しても無毒なことがわかる。また共轡二重結合を有する化合物には有害なものがあるが、筆者等の取

扱つた高度不飽和酸低温酸化物も、自酸化の結果、6% 程度の共轡酸を生じている。これは白鼠 1 日 1 匹當り 0.03g の共轡酸を興えることとなるが、試みに桐油を用い共轡酸をこの5倍くらゐ与えてみたが白鼠に毒性はほとんど認めない。このことから共轡酸は不飽和酸の毒の主因とは考えられぬことになる。

これ等の結果から、酸化生成物中に存在する毒性の本態は限定的な過酸化ラクトン、あるいは過酸化物に歸せざるを得ない。事實原薬添加物を作らぬ部分は分子重が原脂肪酸より多少増大するにもかかわらず酸化價は大きくなり、アルコール性前性カトリに分子中に含まれ易いような形の側鎖か、あるいはラクトンの分子中に含まれ易いと思ふのである。そこでこの化合物の毒性の有無は必ずまずおき、酸化生成物の毒の本態を過酸化物構造として實驗を進めてみた。即ちもしも過酸化物構造が毒性の主原因であるとすると、自酸化生成物から過酸化物を除いたものは毒性が全くないか、あるいはごく微弱となるはずである。

そこで過酸化物定量の際に同一の方法を用い、試度カトリを酸化生成物に加えて、過酸化物構造の大部分を除き、毒性の程度を調べたところ、發癌のごとく毒性は問題とならぬほど弱まり、白鼠には多少下痢は起こすものもい

が瀕死せず長く生存した。同様の試験を高度不飽和酸自酸化物についても行つたが全く同様の結果が得られた。以上の結果から不飽和酸自酸化生成物中最も毒性の強いものは過酸化物であるとを確証した。

またこの結果より、従来信じられていた不飽和酸は二重結合数を増すにつれ政策價が低下するという考へには相當的疑念の餘地があるように思つた。つまり不飽和酸の間に見られる政策價のちがいは實は純粋な不飽和酸七のものちがいでではなく、自酸化をうけやすいか否かという點に起因するところもあるものと考えられる。

なお筆者等は不飽和酸自酸化物中に生ずる過酸化物のマウスに對する致死量(LD<sub>50</sub>)を求めたところマウス 1kg に對し Total Peroxide Oxygen として大略 278mg 程度でマウスの半数を死亡せしめることを知つた。ただしオレイン酸エチル自酸化物の場合は高度不飽和酸と同一量の過酸化物を投與すると烈しいセボレヤ

症状を呈するが、死にかたはは少く、供試マウスの半数を死亡せしめるには高度不飽和酸生成物の大約 1.5 倍量の過酸化物を必要とした。

またオレイン酸自酸化物より尿素を用いて酸化物のみを分離したものでは、20g のマウスに、0.2g の試料(過酸化物含量 6mg)を 2 日連続投與すると 6 匹中 4 匹が死亡した。

このオレイン酸は酸化がかなり進んだ段階でも二重結合は消失せず、過酸化物量のみが増大している。即ちオレイン酸生成物の毒性については高度不飽和酸やアマニ油液體酸生成物と同一に論じられぬ點もあるように思ふる。

さて疑された問題は不飽和酸自酸化物中の過酸化物

がどのような作用機構により白鼠に毒性を興えるかというところである。この問題を探究する第 1 手段として、東大醫學部病理解毒部、宇野西氏をお願いし、自動酸化物質を興え、致死寸前となつた白鼠をつかひ、その内臓各部組織の切片をこしらへてもらつた。その結果同氏等の所見によれば、腎臓は腫脹と皮質との境界部付近で細尿管が高度に拡張し、また小腸の粘膜に細胞浸潤を認められている。

また筆者等は白鼠肝臓よりサツカローズ溶液を用いて濾液によりミトコンドリアを分離し、本溶液に高度不飽和酸自動酸化物質を 1 滴滴下し、振盪したところ、ミトコンドリアは急速にその数を減少することを確認した。

肝臓中のミトコンドリアには Tri-carboxylic acid cycle の糖素系が結合していることとされるが、もしも上記のごとき反響が生体内においても行われるものとすれば、脂肪酸の代謝は完全に行い得ないことになり、當然毒性を呈すると考えられる。

また不飽和酸自動酸化物質を投與した白鼠の肝臓及び筋肉油中にはかなりの過酸化物が蓄積されることを認めた。即ち以上の結果をまとめて考え、脂肪酸の自動酸化物質中に存在する過酸化物質が直接白鼠の消化器管を犯すか、あるいは消化組織を通じて体内に吸収された過酸化物質が、そのまゝの形か、または二次的に分解し、これ等のうちのどれかが組織や糖素系に作用して毒性を呈すると思われ。

この問題については今後も試験を續けるつもりである。

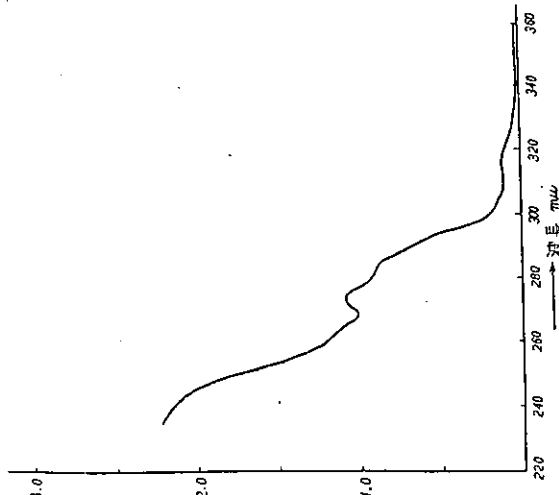
II. 實驗の部

實驗 1:

A. 供試品: 高度不飽和酸エステル・エステル: 従来高度不飽和酸の製法としては Bromination による方法が廣く行われているが、この方法は異性種を生成しやすかつた高度不飽和酸が魚肝油に含まれる場合には製つてしまふので採用できない。そこでソー・メーデン法を採りて試料を作つた。すなわち、マイロシから蒸取りでイッタン油を採取したものを出発油とし、本油より常法により製した混合脂防酸に 10 倍量のアセトンを加え、-15°C に一夜放置し、析出する固體酸を濾別し、ソー・メーデン法を 2 回繰返してアセトンは蒸餾ガスを吹込

みつつ、酸のものとに除去し、さらに不飽和物を除き、粗高度不飽和酸をえた。これを蒸餾装置のもとにエチルエステルとし、真空蒸留を行い、さらに精製のため 10 倍量の石油エーテルに溶し、アルミナを用いて付着したラフを行つた。かくして得た試料は無色無臭の液體で、ベツクマン・スベクトルフォトメーターによる紫外部の吸収曲線は第 1 圖の如くである。

なお一般特数は第 2 表に示す。(表中過酸化物質は Lea の方法、共融點は Am. Oil Chem. Soc. Official and Tentative Method: Cd, 7-481 により算出した)。本試料はドライアイスをつめた磁気瓶中に密閉し極力



第 1 圖 高度不飽和酸エステル・エステル吸収曲線

酸化を防止した。また自動酸化物質は上記精製エステルをシャーレに入れ、4mm 程度の薄層とし室温中に放置し酸化せしめた。

アマニ油速凝エステル: 常法により製したアマニ油混合酸にアセトンを加え、上記同様に處理して固體酸を除いたのち、エチルエステルとし、同様クロマトグラフを行つた。

アマニ油速凝エチル自動酸化物質: 前記アマニ油液體酸エステルをシャーレに入れ、30°C の恒温器中に放置し、自動酸化せしめた。またこの酸化生成物 10g をとり、これを原液 700g を溶かした無水メタノール中に投入し、50°C でよく均質化させた後、一夜放置し、尿素添加物を濾別した(第 1 表第 1 區分)。濾液は水を加え

第 1 表 尿素添加物によるアマニ油液體酸自動酸化物質の分離

後六時 30 日間の重量増加を測定するとともに白鼠の状態を觀察した。なお右田りは高度不飽和酸の毒性は多量の尿素を興えることによつて消失すると述べているところから、尿素は使わず、各種ビタミン類の結晶を混合投與した。この際とくにアラビシンについては白鼠の最低必

第 3 表 飼料組成

%	ビタミン類	飼料 100g 中の mg
精製白米粉 88	ビタミン A	80 (U.S.P.U)
底層カゼイン 10	トコフェロール	3
マ氏鹽 3	チアミン	0.125
供試油 2~5	リボフラビン	0.1
	ビロチン	0.1
	パンチン酸	1
	ニコチン酸	1.5
	コリン	100
	イノシトール	200
	P-アミノ安息香酸	0.5
	ビタミン B <sub>12</sub>	0.0015

第 4 表 純高度不飽和酸エステル投與結果 (♂)

供試油	10月1日~11月10日(1954)		同平均 (g)
	開始時	終了時	
無添加	102	115	13
	116	135	19
オレイン酸エステル (對照)	109	147	38
	85	112	27
	110	150	40
高度不飽和酸	107	143	36
エステル	116	143	27
	105	132	27

メタノールを 85% まで稀薄し、石油エーテルを用いて抽出をくりかえし、石油エーテル可溶物を分つた(第 2 區分)。第 2 區分を除いたメタノール溶液はさらにエーテルで抽出を行つた(第 3 區分)。なお尿素添加物は尿素と冷メタノールで十分洗滌した。(洗滌液は第 4 區分とす。()内は得量)

第 2 表に示すごとく第 1 區分は過酸化物質及び共融酸を含む少く、原アマニ油液體酸及びそれが多少重合したもので成ると思われ。第 2~3 區分は多量の過酸化物質を含み、二重結合の移動に伴う共融酸を多く生じている。

なお第 3 區分はアルデヒドを含んでおらぬ。オレイン酸エステル: ツバキ油より得た混合脂肪酸より鉛鹽アルコール法により固體酸を分つた後エステル・エステルとし、これを真空蒸留に附した。

B. 動物試験法: 體重 80g 程度の白鼠に脂肪を除いた第 3 表の如き基本飼料 1 日 1 匹當り 9.5g を投與し、體重増量となつた時試料エステル 0.5g を添加し、以

第 2 表 供試エステルの一較性状

No.	試料	長素價 (M.M.N.g)	過酸化物質 (M.M.N.g)		共 重 (g)	死亡率 (%)
			チアミン	トリエン		
(I)	高度不飽和酸エステル	370.27	5	5	0	0
(II)	同 同 同 同 同	285.74	0	4.97	0	—
(III)	アマニ油液體酸エステル	160.23	409	6.07	0.08	—
(IV)	同 同 同 同 同	137.45	33	1.01	0	—
(V)	同 同 1 區分 (尿素添加物)	143.44	213.20	30.15	0	0
(VI)	同 同 2 區分	116.43	242.97	17.63	0.60	—
(VII)	同 同 3 區分	77.53	223.43	—	—	—
(VIII)	同 同 4 區分	106.91	184.25	—	—	—
(IX)	オレイン酸エステル (對照)	82.70	196.20	—	—	—
(X)	パルミチン酸エステル (對照)	0	—	—	—	—