

非経口的脂質輸入時に於けるアスコルビン
酸の意義に関する実験的研究

京都大学医学部外科学教室第2講座 (指導 : 青柳安誠教授)

徐 積 鑑

(原稿受付 : 昭和31年8月8日)

EXPERIMENTAL STUDY ON THE SIGNIFICANCE
OF FLUCTUATION OF ASCORBIC ACID
SUBSEQUENT TO PARENTERAL
ADMINISTRATION OF FAT

by

CHI CHIEN HSU

From the 2nd Surgical Division, Kyoto University Medical School
(Director : Prof. Dr. YASUMASA AOYAGI)

The fat prepared in our laboratory was given in the peritoneal cavity of guinea pigs and the fluctuation of the content of ascorbic acid in the blood and other organs, as well, was subsequently pursued in the present work., The results thus obtained and the conclusions drawn out are summarized as follows:

1. The fat administered parenterally in form of an emulsion can possibly be oxidized and used smoothly *in vivo*.
2. It is desirable that a certain amount of glucose together with riboflavin, nicotinamide, pantothenic acid and ascorbic acid should simultaneously be given at the administration parenterally of the fat.
3. In conformity with the varying amount of the fat to be given, it is quite necessary that the dose of ascorbic acid must adequately be altered.
4. Following administration of the fat *in vivo*, the amount of the ascorbic acid in the individual organs apparently differs considerably according to whether the fat alone was introduced or simultaneously with an appropriate dose of glucose or variable sort of vitamins. And this may likewise be swayed by whether the

experimental animals are in a life environment favorable for utilization of fat or carbohydrate.

5. On the base of the fact just above-mentioned, the state of utilization in vivo of the nutriments can accordingly be conjectured.

6. In view of the results of the present experiment, sufficient considerations must thereby be taken as to whether the experimental animals are habituated to utilize fat or carbohydrate when one investigates fluctuation of the content of ascorbic acid in vivo of the individual organs and interpretes its significance.

I. 緒 言

脂質の非経口的投与に際しても、各種ビタミンの併用が望ましいことは、教室先人¹⁾⁻¹⁶⁾の in vivo に於ける諸実験成績によつて既に明らかにされたことである。これは脂質の生体内における中間代謝過程に、Coenzyme A (Co A), Flavoprotein, Pyridine nucleotide, Aconitase 等の諸酵素が大きく関与し、而もこれら諸酵素は夫々パントテン酸、リボフラビン、ニコチン酸等のビタミン類をその主要構成成分としているからである。ところで、これら脂質代謝過程に関与する諸酵素の中、Aconitase は Krebs のクエン酸回路の関門を転ずる重要酵素であり、而もアスコルビン酸¹⁷⁾ (Vitamin C) によつて賦活されるものとされている。併し、アスコルビン酸には更にクエン酸回路中の Succinic dehydrogenase¹⁸⁾¹⁹⁾ をも賦活する作用がある。何れにしても、アスコルビン酸が糖質、蛋白質、脂質という三大栄養素の共通な終極的代謝経路である Krebs²⁰⁾ のクエン酸回路上に於てその生理学的意義を有しているという点に於て、前述の各種ビタミンとは少々趣を異にしている。そのような意味で、本実験に於ては、特にアスコルビン酸のみを採り上げ、脂質代謝時のそれが占める役割を追究してみた。

II 実験材料並びに実験方法

1 実験材料

(i) 脂質乳剤：本実験に使用した脂質乳剤は 20% コマ油乳剤で、更に 7% の割合に葡萄糖をも含有している。脂質乳剤の試験に対する負荷基準量としては、教室先人の実験成績に徴し、体重毎 kg 当り脂質量にして 0.5 g の割合とした。更に大量投与実験に際しては、基準量の 3 倍量を腹腔内へ注入した。

(ii) 試験：家兎、ラツテ、犬等の試験は、何れも生体内に於てアスコルビン酸を合成する能力を有し、

ために各種条件下の生体内アスコルビン酸の定量実験に試験として採用することは極めて不適当である。然るにモルモットのみは、それを生体内で合成する能力を欠除する為、従来から斯る実験には最も好都合な試験として広く一般に使用されて来た。従つて、本実験に於ても、体重 300g 前後の雄性モルモットを約 2 週間に亘り後述のような一定の標準食餌で飼育し、その中の体重が恒常状態を示すに至つたもののみを実験に供した。

(iii) 飼料：実験に先立ち、モルモットの栄養状態、体重を一定に保つためには、如何様な食餌が最も適当であるか種々吟味、検討した結果、次の様な食餌組成を有する飼料が好ましいことを知り、これを以て標準食餌組成と定めた。

豆腐粕	90%	} 50 g (重量比)	} 標準食餌
カゼイン	5%		
フスマ	5%		
キャベツ	50 g		

なお、豆腐粕、フスマ、カゼインはアスコルビン酸を含まず²¹⁾、キャベツ 50g 中には約 22mg のアスコルビン酸を含有していることを知つた。従つて、アスコルビン酸欠乏食餌は、前記標準食餌中からキャベツ(緑餌)を除いたものを以てこれに充てた。

(iv) 使用薬剤

本研究に於ては、アスコルビン酸として *l*-Ascorbic acid を、リボフラビンとして Riboflavin-5'-phosphate を、ニコチン酸としては Nicotinamide を、パントテン酸としては Calcium pantothenate を次の様な割合で水溶液となし、使用した。

<i>l</i> methionine	5mg/kg
Riboflavin	2mg/kg
Nicotinamide	4mg/kg
Pantothenic acid calcium	5mg/kg

2 実験方法

従来アスコルビン酸の定量法として、物理学的の定量法と化学的の定量法の2つがあるが、前者の方法は極く特殊な場合にのみ用いられる程度で、現在一般的に用いられているのは後者の測定法である。

要するに、アスコルビン酸定量法の原理とするとところは、アスコルビン酸が体内でデヒドロアスコルビン酸と相互に変換しあい、生体内の酸化還元反応に与つてゐるから、そのアスコルビン酸が他物質を還元する力の強いことを利用して定量したり、あるいはデヒドロアスコルビン酸が H_2S で還元されると、一定の条件の下に定量的にアスコルビン酸に変わることを利用している。このような原理を利用した定量法の中で、最も多く用いられるのは、2, 6-dichlorophenol-indophenol を用いる所謂インドフェノール法である。併し、更にその後に至り、Roe²³⁾ はデヒドロアスコルビン酸に 2, 4-dinitrophenylhydrazine を作用させて Osazone を生ぜしめ、更に濃硫酸を加えて溶解せしめた際に生ずる橙赤色の液を比色することによつてアスコルビン酸を定量する方法を創案するに至つた。これは他の方法がアスコルビン酸の還元力を利用するのに対して、全く違つた原理に基づいてゐるのである。これがヒドラジン法であり、本法はその後種々改良²⁴⁾ されて、本邦に於てもさきに照内²⁵⁾⁽²⁶⁾⁽²⁷⁾⁽²⁸⁾ が種々測定条件を吟味、検討した結果、ヒドラジン法の照内改良法を提唱している。而して、本法が現在アスコルビン酸定量法として最も優れた測定法とされている点に鑑み、本実験に於ても、専ら照内改良法を応用し、測定したのである。

なおアスコルビン酸は体内で酸化されて、デヒドロアスコルビン酸となり、更にこれは $pH 4.0$ 以上では不可逆的にヂェトグロン酸となる。併し、ここに生ずるヂェトグロン酸は抗壞血病能力がなく、更に量的にも僅少であるので、これの存在は殆ど無視されて然る可きものと一般にされている。従つて、アスコルビン酸 + デヒドロアスコルビン酸 + デヂェトグロン酸の総和を定量することによつて、よくその測定の目的を達し得て、分別測定の要は全くない。

(i) 血液中のアスコルビン酸の定量

総アスコルビン酸の定量のためには、Indophenol 色素を用い、アスコルビン酸をデヒドロアスコルビン

酸に酸化した上、塩化第一錫を添加して過剰の色素を除き、除蛋白する。

デヒドロアスコルビン酸の定量には、予め塩化第一錫を加え、酸化ヘモグロビンの作用を抑制しつつ除蛋白し、然る後 Hydrazine を作用させる。これは、酸化ヘモグロビンの除蛋白に当り、酸性の状態下でそれを行うことにより、アスコルビン酸の酸化が防止されるからである。

(a) 総アスコルビン酸の定量： 蔘酸ソーダ 2~3mg を添加した被検血液 2.0cc を遠沈管にとり、水 16.0 cc を加えて混和し、更に Indophenol 色素液 0.6cc を添加して混和し、直ちに 30%メタ燐酸液 2.0cc を徐々に滴下しながら十分に混和して1分間放置した上、更に21%塩化第一錫 0.7 cc 及び 30%メタ燐酸液 2cc を加えて15分間放置した後遠沈し、その上澄を採取する。この上澄液 4.0 cc を夫々2本の試験管にとり、一方を主験に、他方を盲験に供する。即ち主験用試験管に対しては 2% Hydrazine 液 1.0cc を添加し、37°C 温浴中に正確に3時間保ち、次いでこれを氷水で冷却、氷水中で振盪しつつ、これに徐々に85% H_2SO_4 5.0cc を滴下し、よく混和する。然る後30分間室温に放置した上、Beckmann 分光光度計(520 $m\mu$, セル 10mm)で主験値 E を測定する。他方盲験用試験管は加温することなく、前記同様 H_2SO_4 を加えた後初めて 2% Hydrazine 液 1.0 cc を添加、混和し、30分間温室に放置した上、Beckmann 分光光度計で盲験値 E_0 を求める。

今もし、2% Hydrazine 液を添加した液中の血液の稀積度を v とすれば、求める血中のアスコルビン酸量 (x mg/dl) は次式によつて求めることが出来る。

$$x = f \cdot v (E - E_0) \quad \text{この場合 } f = 4.0 \quad v = 8.0$$

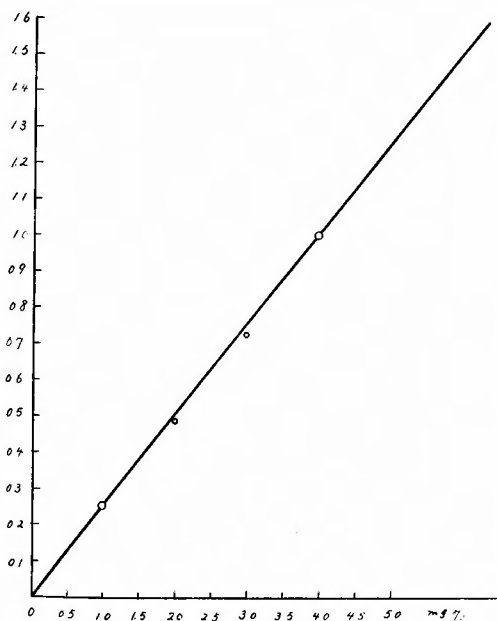
(b) デヒドロアスコルビン酸の定量： 遠沈管に被検血液 2.0 cc をとり、水 16.6 cc を添加、混和した上に、直ちに 24%塩化第一錫 1.4cc を徐々に加えて混和し、3分間放置した後、30%メタ燐酸液 4.0cc を滴下しつつ十分に混和する。然る後、15分間放置し、更に遠沈によつて得られた上澄を総アスコルビン酸定量時と同様に処理した上、測定に供した。

(ii) 組織中のアスコルビン酸の定量

組織浸出液を Indophenol 色素で処理し、アスコルビン酸を悉くデヒドロアスコルビン酸にして定量すると、アスコルビン酸 + デヒドロアスコルビン酸 + ヂ

ケトグロン酸の総量が得られる。デヒドロアスコルビン酸の測定には、浸出液中のアスコルビン酸の酸化を防止する為塩化第一錫を使用する。即ち組織総アスコルビン酸の定量に当つては、まず検体組織 a gを用意し、5%メタ磷酸 2 cc を加えて充分に磨砕した後、 $10.0 - (a + 2.0)$ cc の 5%メタ磷酸を添加して遠沈し、その上澄 2.0 cc を採取する。次いでこれに更に 0.2% Indophenol を数滴滴下するが、この際その紅色が1分以内に消える程度の Indophenol の添加を以て限度としなければならない。而して 1%塩化第一錫 2.0 cc を加えて過剰の色素を除去した後、2% Hydrazine 液 1.0 cc を添加、混和した上、37°C の温浴中に3時間保ち、然る後、これを氷水中で冷却、85% H_2SO_4 5.0 cc を添加し、30分間室温に放置した後、Beckmann 分光光度計によつて測定するが、この際、盲験用の試験管にも上澄 2.0 cc をとり前記同様 Indophenol 色素の滴下、1%塩化第一錫 2.0 cc の添加を行い、氷水中に3時間放置した後、85% H_2SO_4 を加え、更に 2% Hydrazine 液 1.0 cc を添加して、30分間室温に放置した後、測定に供する。

以上のヒドラジン法によるアスコルビン酸検量曲線は第1図に示したようである。



第1図 アスコルビン酸検量曲線

III 実験成績並びに考察

1 健常モルモットの血液並びに臓器のアスコルビン酸量

体重300g前後の健常モルモットを前記標準食餌で飼育し、体重、栄養状態の恒常状態を示すに至つたものを、無麻酔下に放血、致死せしめ、血液並びに肝、腎、筋肉、副腎等の総アスコルビン酸量を測定した。その平均値は第1表に示すように、アスコルビン酸の産生

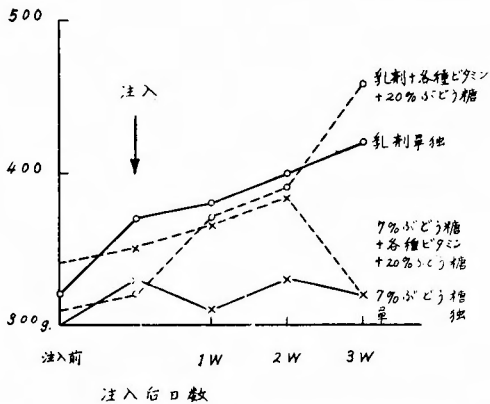
第1表 健常モルモットの血液及び臓器アスコルビン酸量

血液 mg/dl	肝臓 mg/100g	腎臓 mg/100g	筋肉 mg/100g	副腎 mg/100g
1.63	20.9	10.5	3.3	138.3

に寄与するものと一般にされている副腎のそれが含有量が抜群であることを除けば、アスコルビン酸の含有量は代謝の旺盛な臓器程大であり、肝、腎、筋肉の順であつた。

2 ゴマ油乳剤のモルモット腹腔内注入時の体重増加曲線

前述のように、生体内アスコルビン酸の定量に当つては、試獣としてモルモットを使用する必要がある。併し、モルモットに対する薬液の静脈内反復注入は殆ど不可能であり、本実験に於ては、止むなく、ゴマ油乳剤の反復腹腔内注入法を採用した。ところで、ゴマ油乳剤が静脈内へ注入された際には、既に教室先人の明らかにしているように、それは生体内で順調に酸化、燃焼せられ、栄養学的に極めて有効的に作用するが、それが果して腹腔内へ注入された際にも、腹腔内から順調に脈管内へ吸収され、生体内で円滑に酸化、燃焼され得るかどうかという点については、未だ充分な解答が与えられていない。そこで本実験を施行するに先だち、まず果して腹腔内へ注入されたゴマ油が順調に吸収せられ、生体内で利用され得るものであるかどうかを簡単に把握しておく目的で、ゴマ油乳剤反復腹腔内投与時の体重増加曲線を対照のそれと比較検討してみた。然るに、ゴマ油乳剤単独投与群あるいはゴマ油乳剤+各種ビタミン+糖質投与群は何れも夫々の対照群に較べより一層著明な体重増加を示して居り、腹腔内へ注入されたゴマ油乳剤の効果が明らかに認められた(第2図)のである、換言すれば、ゴマ油乳剤は腹腔内へ投与されても、少なくとも3週間の間はよく吸収されて、生体内で順調に酸化、燃焼されていることが明



第2図 ゴマ油乳剤 (0.5g/kg) 腹腔内連続注入モルモットの平均体重曲線

らかとなった。従つて、脂質負荷時のアスコルビン酸の消長を検討する目的で行う本実験研究期間を通じ、すべて試験としてはモルモットを使用し、脂質の生体負荷法として、ゴマ油乳剤の腹腔内注入法を終始採用した。

3 標準食餌投与下にゴマ油乳剤の基準量を反覆3週間投与したモルモットの血液並びに各臓器のアスコルビン酸量

モルモットを前記標準食餌で飼育しつつ、同時にゴマ油乳剤を脂質量にして 0.5g/kg の割合で反覆3週間に亘り負荷した際の血液並びに各臓器のアスコルビン酸量を測定する目的で、まず試験を次の6群に分ち、夫々の群に下記のような組合せで各種薬液を負荷し、比較検討した。即ち、

- A群……ゴマ油乳剤単独注入群 (7%の割合に葡萄糖を含有している)
- B群……ゴマ油乳剤+各種ビタミン併用注入群 (ビ

タミン併用量は前述の通り)

C群……ゴマ油乳剤+各種ビタミン+20%糖液併用注入群

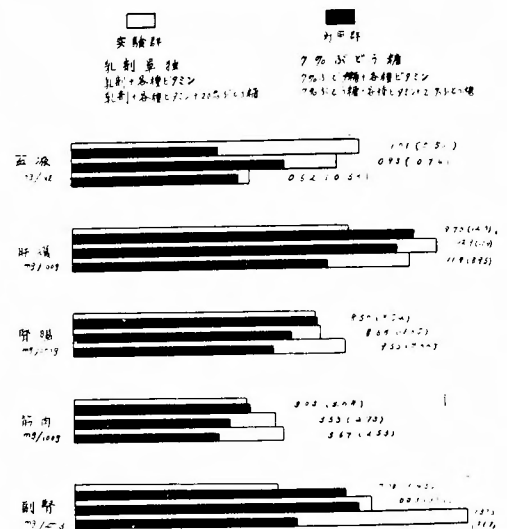
a群……7%糖液単独注入群——A群の対照。

b群……7%糖液+各種ビタミン併用注入群——B群の対照。

c群……7%糖液+各種ビタミン+20%糖液併用注入群——C群の対照。

以上6群について、3週間後の血液並びに各臓器のアスコルビン酸含有量を測定し、一括表示したのが第2表及び第3図である。

モルモットの血液及び各臓器アスコルビン酸量



第3図 標準食投与下ゴマ油乳剤 (0.5g/kg) 腹腔内反覆注入モルモットの血液及び臓器アスコルビン酸量

第2表 標準食投与下ゴマ油乳剤 (0.5g/kg) 反覆腹腔内注入モルモットの血液及び臓器アスコルビン酸量

注 入 薬 剤	実験群	臓 器	対照群	注 入 薬 剤
A 乳 剤 単 独	1.01	血 液	0.51	a 7 % ぶ ぶ ぶ 糖 糖
B 乳剤+各種ビタミン	0.93		0.74	b 7%ぶどう糖+各種ビタミン
C 乳剤+各種ビタミン+20%ぶどう糖	0.62		0.58	c 7%ぶどう糖+各種ビタミン+20%ぶどう糖
A 乳 剤 単 独	9.70	肝 臓	12.0	a 7 % ぶ ぶ ぶ 糖 糖
B 乳剤+各種ビタミン	12.9		11.4	b 7%ぶどう糖+各種ビタミン
C 乳剤+各種ビタミン+20%ぶどう糖	11.9		8.95	c 7%ぶどう糖+各種ビタミン+20%ぶどう糖
A 乳 剤 単 独	8.50	腎 臓	8.52	a 7 % ぶ ぶ ぶ 糖 糖
B 乳剤+各種ビタミン	8.68		7.65	b 7%ぶどう糖+各種ビタミン
C 乳剤+各種ビタミン+20%ぶどう糖	9.55		7.00	c 7%ぶどう糖+各種ビタミン+20%ぶどう糖
A 乳 剤 単 独	3.03	筋 肉	3.08	a 7 % ぶ ぶ ぶ 糖 糖
B 乳剤+各種ビタミン	3.53		2.73	b 7%ぶどう糖+各種ビタミン
C 乳剤+各種ビタミン+20%ぶどう糖	3.67		2.53	c 7%ぶどう糖+各種ビタミン+20%ぶどう糖
A 乳 剤 単 独	70.8	副 腎	94.3	a 7 % ぶ ぶ ぶ 糖 糖
B 乳剤+各種ビタミン	103.9		99.1	b 7%ぶどう糖+各種ビタミン
C 乳剤+各種ビタミン+20%ぶどう糖	137.6		77.1	c 7%ぶどう糖+各種ビタミン+20%ぶどう糖

前述の標準食餌は、その組成からも理解し得るように、その主体は含水炭素(糖質食)といつて過言ではない。Samuels⁵⁹⁾等の指摘するように、斯る高糖質食が投与されて居る際には、その個体の生体内に於ける酵素系は最も糖質利用に好適な状態に順応して居り、個体の主たる熱源も主として糖質に仰いでいると考えて差し支えない。従つて a, b, c 群である対照群についてみると、7%糖液単独注入群よりも、各種ビタミン併用群に於ては、注入糖質の利用はより一層円滑化せられ、それは中間代謝産物の産生をみることなく、尽く順調に解糖過程を経て、Krebs のクエン酸回路内に導入される故に、アスコルビン酸消費量は増大し、各臓器のアスコルビン酸含有量はより一層著明に減少するものと思われ、更に20%糖液の併用注入は益々この傾向を顕著ならしめるようである。

然るに、斯る糖質利用に最も順応した状態下にある試獣に対し、基準量程度の少量の脂質を反覆投与してみると、対照群に認められたとは全く逆の様相を示すようになった。即ち、この様な状態下にある試獣はこの程度の僅かの脂質が投与されたからといつて、生体内の栄養素燃焼比率というものに左程の変化を示すことなく、あく迄その主たる熱源を終始食餌中の糖質に仰ぎ、僅かに生体の要求する熱量の一部を脂質によつて代用するという程度に止まるであろう。併しながら、周知のように、脂質は糖質に倍する熱量価を有するから、そこには当然、同一熱量を生体に補う為には、脂質に比べ約その倍量に相当する糖質を消費燃焼しなければならないのである。従つて、それ等栄養素の共通の代謝経路、即ち Krebs のクエン酸回路上に

於て作用する Aconitase の活性化に必要なアスコルビン酸消費量も、生体内で糖質のみが燃焼している際に較べ、その極く一部でも、倍量の熱量価を有する脂質の燃焼によつて補われる際には、多少とも熱源素の絶対容量は減少し、為にアスコルビン酸消費量も節約せられるに至るであろうことは十分に憶測されるところである。事実、対照群に比べ、脂質負荷群に於ては各臓器のアスコルビン酸消費は抑制され、その結果、各臓器の含有アスコルビン酸量は対照群よりも高い値を示し、その間の事情を如実に示している。即ち、A, B, C 群を比較する時、A 群のように脂質の単独注入時には、それが円滑に処理利用されない為に、対照群と有為の差を認め難い成績を示すが、ビタミン類の併用、更には葡萄糖の併用により、注入脂質の利用をより効果的ならしめるに伴い益々生体内アスコルビン酸消費量の節約が大となつて来るのである。

4 アスコルビン酸欠乏食餌投与下にゴマ油乳剤の基準量を反覆3週間投与したモルモットの血液並びに各臓器のアスコルビン酸量

次いでアスコルビン酸欠乏食餌投与下にある試獣について同様に検索した。即ち、試獣を A, B, C の 3 群にわかれ、前項の実験同様、A 群に対してはゴマ油乳剤の基準量を単独に、B 群に対してはゴマ油乳剤の基準量+各種ビタミンを、C 群に対してはゴマ油乳剤の基準量+各種ビタミン+20%糖液を夫々3週間に亘り反覆注入した後、無麻酔下に放血、致死せしめ、当該試獣の各臓器のアスコルビン酸含有量を測定した(第3表)。

第3表 アスコルビン酸欠乏食餌投与下ゴマ油乳剤 (0.5 g/kg) 反覆腹腔内注入モルモットの血液及び臓器アスコルビン酸量

注 入 薬 剤	臓 器	アスコルビン酸量	備 考
A 乳 剤 単 独	血 液 mg/dl	0.33	アスコルビン酸欠乏食 食餌組成
B 乳剤+各種ビタミン		0.36	
C 乳剤+各種ビタミン+20%ぶどう糖		0.58	
A 乳 剤 単 独	肝 臓 mg/100g	1.70	豆 腐 粕
B 乳剤+各種ビタミン		2.00	
C 乳剤+各種ビタミン+20%ぶどう糖		2.30	
A 乳 剤 単 独	腎 臓 mg/100g	1.50	フ ス マ
B 乳剤+各種ビタミン		2.23	
C 乳剤+各種ビタミン+20%ぶどう糖		3.17	
A 乳 剤 単 独	筋 肉 mg/100g	1.65	カゼイン
B 乳剤+各種ビタミン		2.13	
C 乳剤+各種ビタミン+20%ぶどう糖		2.95	
A 乳 剤 単 独	副 腎 mg/100g	6.00	計 50 g
B 乳剤+各種ビタミン		4.87	
C 乳剤+各種ビタミン+20%ぶどう糖		4.60	

然るに、本実験に於ても標準食餌中から唯アスコルビン酸の経口的補給源であつたキャベツ（緑餌）のみを除去したものであり、その食餌中の主たる熱源は含水炭素であり、従つて、アスコルビン酸欠乏食餌投与下にある試獣もあく迄糖質食順応試獣と考へて然るべきもので、前項の実験成績に較べ各群とも著しい各臓器の含有するアスコルビン酸量は減少しているが、併し大勢に於ては、全く前項の実験成績同様、A群に較べ、B及びC群に於てはやはり判然としたアスコルビン酸節約作用の存在していることが判明した。

以上の2項目に亘る各臓器の示すアスコルビン酸消費量の観点からみた実験成績からしても、脂質の生体内異化的代謝過程には、教室先人の明らかにしたように、リボフラビン、ニコチン酸、パントテン酸等の各種ビタミンが重要な役割を演じているという事実を再認識し得たと共に、更に適量の糖質の併用は、脂質の酸化過程をより順調ならしめ、その効果を一層大ならしめることを示している。また、糖質利用に順応した状態下にある試獣に対する少量の脂質補給は、それが各種ビタミンとの併用下に行われる限り、著しい生体内アスコルビン酸消費量の節約作用を示すことも明らかとなつた。

次いで、以上の実験成績が全て糖質利用に順応した

状態下にある試獣についての測定成績である点に鑑み、教室松田³⁰⁾あるいは野田³¹⁾の実験に習い、試獣を脂質利用に順応せしめた状態下にもち来たらしめた際について、以下同様の実験を繰返し行つた。

5 1/2減食時に、ゴマ油乳剤の基準量を反覆3週間投与したモルモットの血液並びに各臓器のアスコルビン酸量

教室松田³⁰⁾³²⁾の既に明らかにしたように、個体を減食乃至飢餓状態にもち来たらしめると、まず生体内貯蔵糖質の枯渇を招き、次いでその個体の主たる熱源は貯蔵脂質の燃焼によつて賄われるに至る。このような状態下に試獣が曝されるならば、それは必然的に脂質利用に好適な生体内環境をかもし出し、生体内酵素系も、Samuelsのいうように、脂質利用に最も適当な状態に順応し、生体の要求する熱量は殆ど全て脂質の燃焼によつて補われるに至る。このような脂質利用に順応した試獣を人為的に作製する目的で、私は標準食餌中の緑餌（キャベツ）はそのままとし、豆腐粕、フスマ、カゼインの投与量を夫々1/2量に減じた、所謂1/2減食食餌を調製し、これをモルモットに投与すると同時に、試獣を2群に別ち、一方にはゴマ油乳剤基準量+各種ビタミンを、他方には7%糖液+各種ビタミン（対照群）を夫々3週間に亘り反覆腹腔内注入を行つ

第4表

1/2減食食餌投与下ゴマ油乳剤 (0.5g/kg) 反覆腹腔内注入モルモットの血液及び臓器アスコルビン酸量

臓器	実験群		備考
	ゴマ油乳剤+各種ビタミン		
血液 mg/dl	0.67	0.72	1/2減食食餌組成 キャベツ 50g 豆腐粕 } フスマ } 計 16.5g カゼイン }
肝臓 mg/100g	8.30	12.6	
腎臓 mg/100g	4.20	6.00	
筋肉 mg/100g	2.30	2.70	
副腎 mg/100g	36.7	54.8	

標準食投与下ゴマ油乳剤 (0.5g/kg) 反覆腹腔内注入モルモットの血液及び臓器アスコルビン酸量

臓器	実験群		備考
	ゴマ油乳剤+各種ビタミン		
血液 mg/dl	0.93	0.74	標準食食餌組成 キャベツ 50g 豆腐粕 } フスマ } 計 50g カゼイン }
肝臓 mg/100g	12.9	11.4	
腎臓 mg/100g	8.68	7.65	
筋肉 mg/100g	3.53	2.73	
副腎 mg/100g	103.9	99.1	

た後、当該試験を無麻酔のもとに放血、致死せしめ、各臓器のアスコルビン酸含有量を測定し、比較検討した。

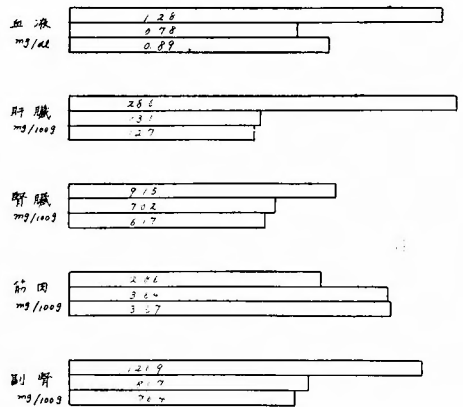
然るに、この際に於ては脂質投与群の方が対照群よりも、各臓器に於けるアスコルビン酸消費量は大きく、ために脂質投与群に於ては対照群より一層著明なアスコルビン酸含有量の低下を招いた(第4表)。このような現象は、さきに述べた標準食餌投与下に基準量のゴマ油乳剤を負荷した際の所見と全く相反した所見であるが、斯る現象の起つて来たる所以も、要は生体の各種栄養素に対する順応作用なる現象の惹起され得るという事実のあらわれであり、他の栄養素はその消費を極力節約し、斯る飢餓状態にあつては、専ら脂質の燃焼によつて、個体の要求する熱量を賄うという適応現象の惹起され得る事実を端的に示している。但し、このような飢餓状態に於ては、健常時と異なり、摂取熱量が少なれば少ない程、生体内貯蔵栄養素をより一層節約し、その消費を極力抑制しようとする適応現象の同時に惹起される事実を充分に考慮するならば、以上の様な所見は前述のような見解の下に適切な説明をくだし得るのである。要するに、以上の諸実験に於ける各臓器のアスコルビン酸含有量の測定成績は極めて忠実に生体内栄養素の利用状況をわれわれの前に判然と提示している。

6 標準食餌投与下にゴマ油乳剤を基準量の3倍量宛毎日反覆3週間投与したモルモットの血液及び各臓器のアスコルビン酸量

教室野田がさきに明らかにしたように、糖質利用に順応した試験であつても、それに大量の脂質を投与し続けると、当該試験は次第に脂質利用に順応し、投与脂質を最大限、且つ有効に利用する状態となつて来る。そこで、私も標準食餌即ち高含水炭素食餌で飼育し、糖質利用に順応しているモルモットに対し、大量の、換言すれば基準量の3倍量に相当するゴマ油乳剤(脂質にして1.5g/kg)を3週間に亘り反覆注入した際の各臓器の含有アスコルビン酸量を測定した。而して本実験に於ても試験を3群に別ち、A群に対しては基準量の3倍量に相当するゴマ油乳剤を単独で、B群に対してはゴマ油乳剤+各種ビタミンを、C群に対してはゴマ油乳剤+各種ビタミン+20%糖液を夫々投与したが、その際の測定成績は第5表及び第4図の如くである。

第5表 標準食投与下ゴマ油乳剤3倍量(1.5g/kg)反覆腹腔内注入時モルモットの血液及び臓器アスコルビン酸量

注 入 薬 剤	臓 器	
A 乳 剤 単 独	血 液 mg/dl	1.28
B 乳剤+各種ビタミン		0.78
C 乳剤+各種ビタミン+20%ぶどう糖		0.89
A 乳 剤 単 独	肝 臓 mg/100g	28.6
B 乳剤+各種ビタミン		13.1
C 乳剤+各種ビタミン+20%ぶどう糖		12.7
A 乳 剤 単 独	腎 臓 mg/100g	9.15
B 乳剤+各種ビタミン		7.02
C 乳剤+各種ビタミン+20%ぶどう糖		6.17
A 乳 剤 単 独	筋 肉 mg/100g	2.86
B 乳剤+各種ビタミン		3.64
C 乳剤+各種ビタミン+20%ぶどう糖		3.67
A 乳 剤 単 独	副 腎 mg/100g	120.9
B 乳剤+各種ビタミン		81.7
C 乳剤+各種ビタミン+20%ぶどう糖		76.4



第4図 標準食投与下ゴマ油乳剤3倍量(1.5g/kg)反覆腹腔内注入時モルモットの血液及び臓器アスコルビン酸量
 乳剤単独注入群
 乳剤+各種ビタミン注入群
 乳剤+各種ビタミン+20%ぶどう糖注入群

即ち、この様に大量の脂質を投与し続けた際には、試験は脂質を次第に最大限に有効に利用し得るようになり、脂質利用に好適な生体内環境を醸し出すに至るから、基準量のゴマ油乳剤を投与した場合は全く異なり、各種ビタミンの併用、更には適量の糖質の同時併用によつて、注入脂質は益々円滑に生体内で処理、酸化され、中間代謝産物の生成をみることなく、そのことごとくが Acetyl-CoA を経て、オキサロ酢酸との縮合のもとにクエン酸回路内に導入せられ、アスコ

ルビン酸の作用下に活性化せられる2価鉄酵素である Aconitase の作用によつて、更に Cis- アコニット酸、イソクエン酸へと移行、終極的には完全に炭酸ガスと水に迄酸化分解されるに至るから、適量の糖質あるいは各種ビタミンの併用が行われず、ために注入脂質の利用が不円滑なA群に較べ、それらの併用注入が行われ、注入脂質のことごとくが中間代謝産物を生ずることなく、円滑に処理され、利用されたB群、更にC群に於てはより一層大なるアスコルビン酸の消費が招来されるのはもとより当然で、従つてA群に較べ、B及びC群に於てはより一層著明な各臓器アスコルビン酸含有量の低下が招来されるものと思われる。即ち、A、B及びC群間の相互関係は基準量のゴマ油乳

剤を負荷した際の所見と全く相反した態度を示したわけである。要するに、斯る現象も前項に述べた様に、生体の各栄養素に対する順応作用に由来するもので、このような各種条件を負荷した際の各臓器の示すアスコルビン酸含有量の消長からもよく生体内栄養素の利用状況が判然と理解され得るものである。

以上のような所見は、アスコルビン酸欠乏食投与下に、基準量の3倍量に相当するゴマ油乳剤を3週間に亘り反復注入した際にも同様に認められ(第6表)、適量の糖液、各種のビタミンを併用したかつたA群に比べ、それ等を併用したB及びC群に於て各臓器のアスコルビン酸量は著明に低下している。

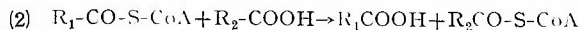
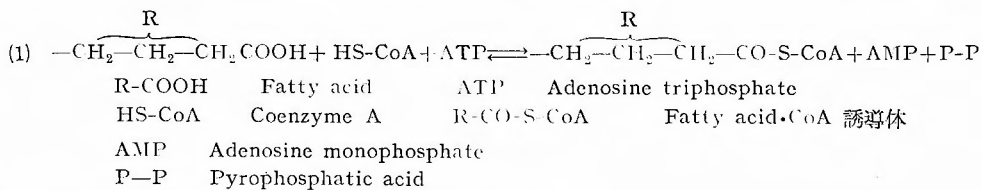
第6表 アスコルビン酸欠乏食餌投与下ゴマ油乳剤3倍量(1.5g/kg)反復腹腔内注入時モルモットの血液及び臓器アスコルビン酸量

注 入 薬 剤	臓 器	アスコルビン酸量	備 考
A 乳 剤 単 独	血 液 mg/dl	0.73	アスコルビン酸欠乏食餌組成 豆 腐 粕 } フ ス マ } 計 50g カゼイン }
B 乳 剤 + 各 種 ビ タ ミ ン		0.66	
C 乳 剤 + 各 種 ビ タ ミ ン + 20% ぶ どう 糖		0.50	
A 乳 剤 単 独	肝 臓 mg/100g	1.66	
B 乳 剤 + 各 種 ビ タ ミ ン		0.78	
C 乳 剤 + 各 種 ビ タ ミ ン + 20% ぶ どう 糖		0.83	
A 乳 剤 単 独	腎 臓 mg/100g	1.39	
B 乳 剤 + 各 種 ビ タ ミ ン		0.75	
C 乳 剤 + 各 種 ビ タ ミ ン + 20% ぶ どう 糖		0.83	
A 乳 剤 単 独	筋 肉 mg/100g	1.22	
B 乳 剤 + 各 種 ビ タ ミ ン		0.78	
C 乳 剤 + 各 種 ビ タ ミ ン + 20% ぶ どう 糖		0.81	
A 乳 剤 単 独	副 腎 mg/100g	4.96	
B 乳 剤 + 各 種 ビ タ ミ ン		2.14	
C 乳 剤 + 各 種 ビ タ ミ ン + 20% ぶ どう 糖		2.47	

IV 総 括

今日脂酸の酸化³³⁾³⁴⁾³⁵⁾に当つては、まずそれが活性

化されることが必要であるとされているが、それには次の2つの型式をとるものとされている。即ち、



である。

このようにして活性化された脂酸はβ酸化を受け、Lynen の Fatty acid cycle を右回転し、α、β 不飽和脂酸 → β オキシ酸 → β ケト酸を経て、終極的には活性2炭素化合物である Acetyl-CoA に導かれるが、この際、α、β 不飽和脂酸に至る反応過程に於て放出される2原子の水素は FAD に受容され、更にβ オキ

シ酸からβケト酸に至る反応過程に於て放出される2原子の水素は DPN に受容される。而してこれらの水素原子は次いで酸化還元系酵素間に受容、伝達され、終極的には O₂ と反応して H₂O となる。このように脂酸が Acetyl-CoA に迄分解される過程に於ても、既に CoA, FAD, DPN 等を必要とするから、もとよりそれら CoA, FAD, DPN の構成成分であるパン

トテン酸、リボフラビン、ニコチン酸等の各種ビタミンが重要な意義を有することはいう迄もない。

斯くして生じた Acetyl-CoA³⁶⁾は、更に縮合酵素の作用下に、オキサロ酢酸と縮合して、そこにクエン酸を生じ、Krebs のクエン酸回路内に導入されて、終極的には炭酸ガスと水に迄分解されるが、この過程に於て遊離される水素原子もまた何れも Pyridine 酵素、Flavoprotein 酵素、Cytochrome 系に受容伝達されるのである。而して以上の脂酸化全過程を通じて遊離されるエネルギーは何れも高エネルギー磷酸結合の形で生体内に貯えられ、生体内の種々の生機を営むための有効なエネルギーとして固定される訳である。

従つて以上の事実から見て明らかなように、脂質を生体に負荷した際、それが含有脂酸の生体内酸化過程が円滑且つ順調に行われ、生体に極めて有効的に作用するためには、同時に適量の糖質あるいは以上の各種ビタミンの投与の行われる必要性のあることは容易に理解される。そのような意味で、本実験に於ても、ゴマ油乳剤を単独で投与した場合の成績を、常に適量の糖質並びに各種ビタミンとの併用下に投与した場合の成績と比較検討し乍ら研究を進めたわけである。

ところで、アスコルビン酸の物質代謝上に果す役割であるが、アスコルビン酸は糖質、蛋白質、脂質の共通な終極的代謝経路である Krebs のクエン酸回路の輸りに際して重要な意義を有する酵素、即ち Aconitase³⁷⁾あるいは Succinic dehydrogenase に対して賦活的に作用するものとされている。殊に前者²⁰⁾はクエン酸、Cis-アコニット酸、イソクエン酸の相互移行に触媒的に作用し、而もそれは Fe^{++} を必要とする酵素で、アスコルビン酸はこの Fe^{++} を Ferritin の有する Fe^{+++} を還元することによつて生ぜしめ、それを Aconitase に輸送し、Aconitase の活性化を惹起せしめる作用を有している。何れにしても、アスコルビン酸の物質代謝上に占める意義はこのような三大栄養素の共通な経路に限定して作用しているという点に鑑み、本実験に於ても各種ビタミン類の中、特にアスコルビン酸のみを採り上げ、その生体内に於ける消長を追究してみたわけである。而して適量の糖質、各種ビタミンの併用下に、教室創製のゴマ油乳剤が生体に負荷される限り、それは生体内で順調に酸化、燃焼されることが、その際の各臓器の示すアスコルビン酸量の推移からみてもよく推察することが出来たと同時に、モルモットのような草食動物に於てもそれが少

量づつ反覆投与された時はもとより、それが比較的大量宛反覆投与された際に於ても、試験はよく脂質利用に馴化し、それを極めて有効に生体内で利用する事実を知り得たのである。

また脂質負荷時の各臓器の示すアスコルビン酸量の推移は、試験が糖質利用に好適な生体内環境を保持しているか、脂質利用に好適な生体内環境を保持しているかによつて異なり、もし糖質利用に好適な生体内環境を保持している試験に対し、ゴマ油乳剤の負荷を行った際には、それが単独負荷時に較べ、適量の糖、各種ビタミンの併用負荷時には、生体内アスコルビン酸の消費が著しく節約されるのに反して、脂質利用に好適な生体内環境を保持しているものにあつては、これと全く逆の現象が認められるもので、従つて生体に脂質を単独乃至適量の糖あるいは各種ビタミン（アスコルビン酸を除く）の併用下に負荷した際の各臓器の示す態度から、個体がその際脂質利用に馴化しているか、糖質利用に馴化しているかをある程度迄よく推測し得るもので、換言すれば、生体内に於ける栄養素の利用状況をある程度迄推測し得るのである。

また本実験を施行することによつて、脂質摂取量がたとへば、大となる程生体内アスコルビン酸消費量も大となるから、脂質摂取量に応じてアスコルビン酸摂取量も亦適宜増減せしめる必要のあることを知り得た。

V 結 語

以上、¹⁾教室創製のゴマ油乳剤が生体に負荷された際の血液並びに各臓器のアスコルビン酸量を測定することにより次のような結論に到達した。

(1)脂質を乳化態として非経口的に投与しても、それは生体内で順調に酸化、燃焼せられ得る。

(2)脂質乳剤の非経口的投与に際しては、適量の糖質並びにリボフラビン、ニコチン酸アミド、パントテン酸、アスコルビン酸の併用投与が望ましい。

(3)脂質投与量に応じて、アスコルビン酸投与量も適宜増減する必要がある。

(4)生体に脂質を投与した際、それを単独で投与したか、適量の糖質あるいは各種ビタミンの併用下に投与したかによつて差異を示す生体内各臓器のアスコルビン酸含有量の推移状況は、脂質投与と試験が糖質利用に好適な生体内環境を有するか、脂質利用に好適な生体内環境を有するかによつて、全く相反的な態度を示す。

(5)従つて以上の事実を応用することによつて、個体

の体内に於ける栄養素利用状況にある程度迄推測することが出来る。

(6)本実験成績から、今後生体内各臓器のアスコルビン酸含有量の推移を観察し、それが増減の意義を解釈するに当つては、その際当該試獣が脂質利用に馴化しているか、糖質利用に馴化しているかを充分考慮に入れた解釈のなされるべき必要性を指摘したい。

本研究に終始、懇篤なる御指導を戴いた日笠頼則講師に深甚なる感謝を捧げる。

参考文献

- 1) 日笠頼則, 外: 経静脈性脂肪輸入に関する研究 日外宝, **21**, 1, 1952.
- 2) 麻田 栄: 静脈内脂肪輸入に関する組織学的研究 (I), 日外宝, **22**, 77, 1953.
- 3) 麻田 栄: 静脈内脂肪輸入に関する組織学的研究 (II), 日外宝, **22**, 217, 1953.
- 4) 財津 晃: 肺結核症に於けるリパーゼ及び脂肪の消長に関する実験的研究 (I), 日外宝, **23**, 77, 1954.
- 5) 財津 晃: 肺結核症に於けるリパーゼ及び脂肪の消長に関する実験研究 (II), 日外宝, **23**, 151, 1954.
- 6) 塚田 朗: 蛋白質代謝の面より見た経静脈脂肪輸入に関する研究, 日外宝, **23**, 215, 1954.
- 7) 仲田清尚: 剔出肺臓の灌流実験による肺臓の脂質代謝機能に関する研究, 日外宝, **23**, 445, 1954.
- 8) 西野忠之: 組織呼吸面より見た経静脈性脂肪輸入に関する実験的研究, 日外宝, **23**, 607, 1954.
- 9) 陳 復發: 血中オプソニン値の消長より見た肺臓の脂質代謝機能に関する実験的研究, 日外宝, **24**, 68, 1955.
- 10) 妹尾 覚: 剔出肝臓の灌流実験による肝臓脂質代謝機能に関する研究, 日外宝, **24**, 179, 1955.
- 11) 大谷 明: 肺結核症に於けるリパーゼ及び脂肪の消長に関する実験的研究補遺, 日外宝, **24**, 390, 1955.
- 12) Hashino, H. Experimental Studies on Fat Metabolism from the View-point of Ketone Body Formation, Arch. Jap. Chir., **24**, 488, 1955.
- 13) Osa, H. Experimental Studies on the Intravenous Administration of A Fat Emulsion for Nutritional Purposes. Arch. Jap. Chir., **25**, 154, 1956.
- 14) Tatsumi, W.: Klinische Beobachtungen über die Intravenöse Infusion des Fettes. Arch. Jap. Chir., **26**, 1, 1957
- 15) Shirotani, H.: Histochemical Studies on Fat Metabolism by Intravenous Administration. Arch. Jap. Chir., **26**, 38, 1957.
- 16) Shigenaga, M.: Experimental Studies on Fat Metabolism with Determination of Respiratory Quotient and Ketone Body Production of Tissues. Arch. Jap. Chir., **27**, 91, 1958.
- 17) Takeda, Y. & Hara, M.: Significance of Ferrous Ion and Ascorbic Acid in the Operation of the Tricarboxylic Acid Cycle. J. Biol. Chem., **214**, 657, 1955.
- 18) Harrer, C. J. & King, C. G. Ascorbic Acid Deficiency and Enzyme Activity in Guinea Pig Tissues. J. Biol. Chem., **138**, 111, 1941.
- 19) 西尾達也: コハク酸脱水素酵素とビタミンC 体質医学研究所報告 **3**, 347, 1953.
- 20) 原 勝, 須田正己: アセトン体形成とミトコンドリア酵素系の活性 (特に2価鉄とビタミンCの意義) 酵素化学シンポジウム, **9**, 66, 1954.
- 21) 藤田秋治: 本邦食品ビタミン含有量標準値, ビタミン定量法, 700, 706, 702, 1955.
- 22) Takeda, S.: Experimental Studies on the Effect of Riboflavin following the Intravenous Administration of Fat Emulsion. Arch. Jap. Chir., **25**, 221, 1956.
- 23) Roe, Mills, Oesterling, Damron.: The Determination of Diketo-l Gulonic Acid, Dehydro-l-Ascorbic Acid, and l-Ascorbic Acid in the Same Tissue Extract by the 2, 4 Dinitrophenylhydrazine Method. J. Biol. Chem., **174**, 201, 1948.
- 24) Bolin, Book: Oxidation of Ascorbic Acid to Dehydroascorbic Acid. Science, **106**, 451, 1947.
- 25) 照内淳也: 2, 4 Dinitrophenylhydrazine によるビタミンC定量法(1) 純粋液の定量条件の検討, 北里実験医学, **23**, 37, 1950.
- 26) 照内淳也: 2, 4-Dinitrophenylhydrazine によるビタミンC定量法(2) 尿中のビタミンC定量法, 北里実験医学, **23**, 157, 1950.
- 27) 照内淳也: 2, 4-Dinitrophenylhydrazine によるビタミンC定量法(3) 血液中のビタミンC定量法, 北里実験医学, **24**, 145, 1951.
- 28) 照内, 外: 2, 4-Dinitrophenylhydrazine によるビタミンC定量法(4), ビタミン, **7**, 508, 1954.
- 29) Samuels C. T., et al.: The Effect of Pre-vious Diet on the Ability of Animals to do work during subsequent fasting. J. Nutrition, **36**, 639, 1948.
- 30) Matsuda, S.: Experimental Study on the Nutritional Significance of Fat from the View-Point of its Effects on the Liver Glycogen Content. Arch. Jap. Chir., **28**, 3008, 1959.

- 31) Noda, F. : Evaluation by Means of Gas Analysis, on the Meaning of Intravenous Lipid Intake. Arch. Jap. Chir., **28**, 2653, 1959.
- 32) John, E. Whitney and Roberts, S. : Influence of Previous Diet on Hepatic Glucogenesis and Lipogenesis. Am. J. Physiol., **181**, 446, 1955.
- 33) Hikasa, Y. et al. : Parenteral Administration of Fats. I. Fat Metabolism in vivo, studied with Fat Emulsion. Arch. Jap. Chir., **27**, 396, 1958.
- 34) Hikasa, Y. et al. : Parenteral Administration of Fats. II. Clinical Application of Fat Emulsion. Arch. Jap. Chir., **27**, 736, 1958.
- 35) 大野公吉, 外 : 脂肪酸代謝とその生理的意義. 診療. **11**, 859, 1958.
- 36) Lehninger, A. L. : Fatty Acid Oxidation and the Krebs Tricarboxylic Acid Cycle. J. Biol. Chem. **161**, 413, 1945.
- 37) Ochoa, S. : Biosynthesis of Tricarboxylic Acids by Carbon Dioxide Fixation. III. Enzymatic Mechanisms. J. Biol. Chem., **174**, 133, 1948.