

酸化油脂の毒性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）

岸 本 明

〔原稿受付：昭和35年4月18日〕

EXPERIMENTAL STUDIES ON THE TOXICITY OF RANCID FATS

by

AKIRA KISHIMOTO

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

Almost all of the nutritional studies on fat, hitherto, have paid no attention to the toxicity of rancid fats. Recently BURR, HOLMAN, BERNHEIM and others have demonstrated that rancid fats destroy various vitamins and inhibit some enzyme systems in the body. HIKASA et al. in our laboratory have already suggested that these fats should never be administered.

In the investigations reported here, the process of peroxide formation from sesame oil, cod liver oil and cuttle fish oil was studied. The toxicity of rancid fats, especially their effect on the liver, kidney and spleen was examined by means of liver function tests and histochemical methods. The following results were obtained.

(1) Highly unsaturated fatty acids, even if not oxidized, have toxic effects on the living body.

(2) Peroxides, especially those originating from highly unsaturated and long-chain fatty acids, are even more toxic.

(3) Fatty acids having a carbon atom number less than 20 and being relatively saturated such as oleic, linoleic and linolenic acids are not easily oxidized, but the peroxides produced from these acids are relatively heat-stable. On the other hand, highly unsaturated fatty acids with a carbon atom number over 20 are very easily oxidized and from peroxides which are very heat-labile.

(4) If preservation or cooking of fats is inadequate, it should be suspected that these fats are contaminated with a large amount of peroxides. Therefore, great care should be taken in the preservation and cooking of dietary fats, and the addition of antioxidants is one of the effective methods.

(5) Since heating destroys peroxides, heating of fats might seem to be one of the adequate measure to prevent the intake of peroxides. But heating of fats also induces polymerization of fatty acids and thereby lowers intestinal absorption

of dietary fats. Moreover, cyclic compounds produced by polymerization are said to be toxic to animals. Essential fatty acids, which are very important nutritionally are also destroyed by heating. Therefore, it is evident that heating of fats should be avoided as much as possible.

(6) In the administration of fat to patients, purified, peroxide-free and not heated fats should be used. Moreover, the fats should be composed only of fatty acids which are subjected to direct oxidation in the body.

(7) Sesame oil not contaminated with peroxides is one of the ideal fats.

(8) The kidneys of animals administered highly unsaturated fatty acids or their oxidation products showed marked parenchymatous degeneration of the tubules on careful rapid tissue fixation.

If the fixation was not so rapid, these kidneys showed so-called "Postmortem renal histolysis" regardless of the presence or absence of vitamin E deficiency.

I 緒 言

油脂の栄養価を論ずるに当つては、当該油脂中に過酸化物が存在するか否かを予め十分に検査しておくことが必要である。何となれば、近時酸化油脂が各種のビタミンに対して破壊的に作用すること (Burr, Holman 等), あるいは生体内で行われる各種の酵素作用に対して抑制的に作用するという事実 (Bernheim等) が明らかになつて来たからである。ところが、従来油脂の栄養学的効果あるいは弊害について行われた諸研究に於ては、斯る点は一顧だにされていなかった。夙に教室日笠等は、油脂の自動酸化によつて生ずる過酸化物には毒性があり、また油脂中へかかるものの混入することがあることを特に注目して、油脂の経口的あるいは非経口的投与に際しては、斯る過酸化物の混入している怖れのあるものは、絶対に避けなければならないことを強調して来た。

本研究に於ては、まずゴマ油、肝油、イカ油等の夫々について、その過酸化物の生成条件を追究した後、つづいてこの自動酸化油脂の毒性、殊に生体にとつて極めて重要な実質臓器である肝臓、腎臓、脾臓に対するその影響を、肝機能検査、組織学的検索法によつて検討した。

II 実験成績

1. 油脂の自動酸化に与る諸条件の吟味

A. 実験材料：植物油としてゴマ油、魚油として肝油あるいはイカ油を使用した。ゴマ油は全て竹本油脂製の医薬用精製ゴマ油を、肝油はメガネ肝油を、イカ

油は成蹊大学松尾教授の御厚意による北海道産のものを使用した。

B. 研究方法：過酸化物価測定法としては、第1表のような Wheeler 氏法を改良した中村氏変法を採用

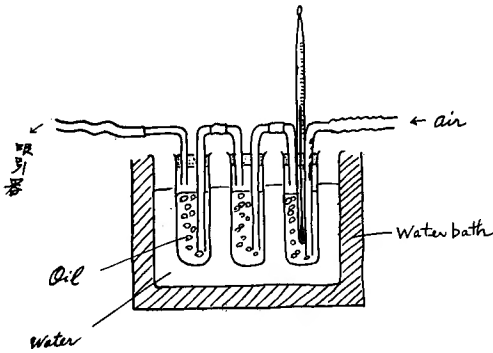
Table 1

Peroxide Value (過酸化物価) 測定方法 (Wheeler 法中村氏改良法)
検 体 (約0.1~0.5g)
↓ 秤 量 (三角フラスコに入れる)
↓ 四塩化炭素 20cc 及び氷醋酸 30cc で溶解
↓ 飽和ヨードカリ水溶液 1 cc 加え 1 分間振盪, 水 50cc 加える
↓ 滴 定 (1/100N チオ硫酸ソーダ液使用)
$P.V. = \frac{(A - B) \times F \times 10}{C}$
A; チオ硫酸ソーダ液消費量 (cc)
B; 空試験テストの同上消費量 (cc)
C; 試料重量 (g)
F; チオ硫酸ソーダ液の Factor
単位; 試料 1 kg に対するミリ当量数で表はす。

し、前記油脂類を通気酸化した際と、曝気酸化した際の過酸化物価 (Peroxide value, 以下 P.V. と省略) の消長を追究した。

即ち、まず第1図に示すような簡単な通気装置を用い、前記油脂類を約95℃に加温し、それに通気した際の P.V. の消長を測定し、更に同一油脂を通気することなく、ただ単に加温した際のそれと比較検討し、同時にその際、油脂の示す沃素価 (Iodine value, 以下 I.V. と省略) の消長を測定した。

Fig. 1 簡易通気酸化装置



また、曝気酸化に際しては、硝子製シャーレに約2 cmの厚さに油脂を入れ、室温あるいは種々の温度の恒温器中に放置して、曝気酸化させた。

更に、市販の天ぷら油（大部分菜種油）を用い、天ぷら作製時と同様に、短時間内に高度に加熱し、その際の P.V. の消長をも逐時的に測定した。

C. 実験成績

(a) 約95°C程度に加熱した油脂に通気すると、当該油脂は酸化されるが、この際ゴマ油は肝油に比べて、その P.V. の上昇が初期には著しく遅延する。併し結局は上昇して、終極的には、ゴマ油の P.V. は肝油の2倍以上にも達し、18時間で最大値(1028m.e./kg)を示すようになるが、肝油に於ては8時間で最大値

(448m.e./kg〔以下単位省略〕)を示した。更にまた、単なる加熱時に比べて、その際通気を行うと油脂の自働酸化の程度を著しく促進する。そして斯る処置によって P.V. が上昇し、一旦最大値に達した後は、その後の加熱、通気によって、P.V. は減少し始め、その際常に当該油脂の I. V. も速かに減少するが、粘稠度は急速に増大して、所謂重合反応が惹起される(第2図)。

(b) 曝気酸化に際しては、第2表に示すように、各種油脂の示す P.V. の消長は互に全く異つた様相を示した。即ち、第3表に示すように、炭素原子数が20個以上で、而も極めて高度な不飽和度を示す高度不飽和脂酸を多量に含有しているイカ油あるいは肝油に於ては、室温程度の比較的低温状態下に於ても、それが単に空気に接触しているだけで、既に短時日の間に容易に自働酸化され、可成り高い P.V. を示すようになるのだが、肝油、イカ油のように高度の不飽和脂酸を含まずに、炭素原子数も20個以下で、而も二重結合がせいぜい3個程度までの不飽和脂酸(オレイン酸、リノール酸、リノレン酸程度の不飽和脂酸)しか含有していないゴマ油では、単なる曝気酸化に当つては極めて長期間を経なければ、P.V. の上昇はなかなか惹起され難い。併し、このようなゴマ油でも、それが約80°C程度に加熱されると、単なる曝気酸化でも、極めて速かにその P.V. の上昇を招くようになる。ところが、

Fig. 2 加熱通気時(95°C)過酸化物価の変化

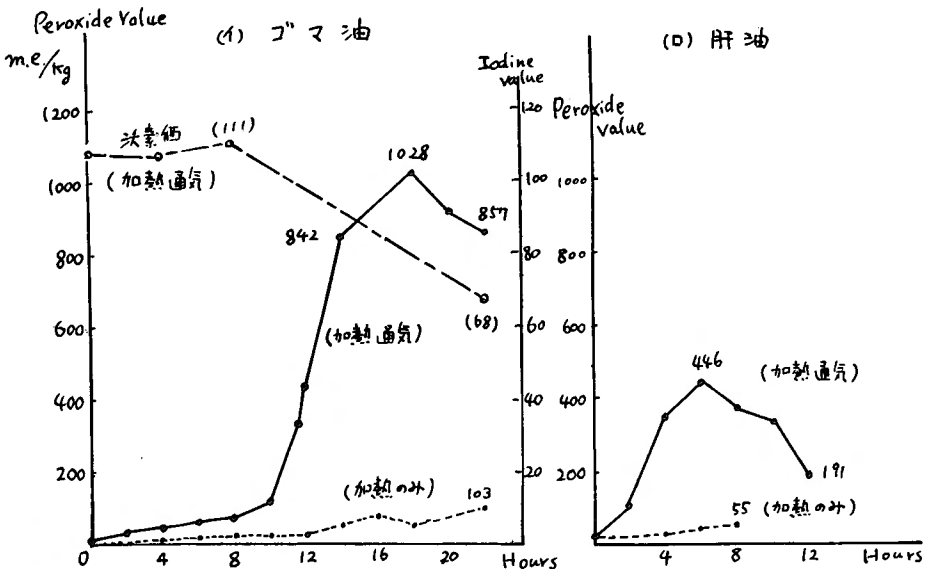


Table 2

条 件		ゴ マ 油		肝 油		イ カ 油	
温 度	日 数	過酸化物価	粘 稠 度	過酸化物価	粘 稠 度	過酸化物価	粘 稠 度
室 温 10° 18°C	0	9	÷	28	÷	27	÷
	13	9	÷	—	÷	150	÷
	20	—	÷	100	÷	—	÷
	43	13	÷	—	÷	800	÷
	50	21	÷	760	÷	—	
38°C	0	9	÷	28	÷	27	÷
	10	50	÷	601	÷	—	÷
	17	50	÷	590	+	747	+
	27	72	÷	260	卅	381	卅
80°C	0	9	÷	28	÷	27	÷
	2	340	÷	200	÷	210	÷
	5	500	+	150	+	98	+
	7	250	卅	50	卅	80	+
98°C	0	9	÷				
	1	241	÷				
	2	150	÷				
150°C 180°C	時間 0	9	÷	28	÷	27	÷
	3			13	÷	18	÷
	5	20~40	÷				

Table 3 各種油脂の脂肪酸組成(%)

ゴ マ 油	飽 和 酸						不 飽 和 酸					
	C ₁₂	C ₁₄	C ₁₆	C ₁₈	C ₂₀	C ₂₂	C ₁₈	C ₁₈ F ₁	C ₁₈ F ₂	C ₁₈ F ₃	その他	
			7.3	3.6				35	35.2			
			9.4	5.7				46	48.4			
タ ラ 肝 油		5.8	8.4	0.6			C ₁₄	0.2	20.0	29.1	25.4	9.6
イ ワ シ 油		5.8	9.7	2.3				13.0	24.2	26.0	19.0	
イ カ 油		3.6	13.6	4.8	0.3			1.2	5.9	20.9	21.8	14.1 2.0

(油脂化学便覧)

肝油やイカ油の場合は、約 80°C 程度の加温によつても、既にそこに一旦生じた過酸化物は容易に破壊され、その結果これらの油脂の P.V. は速かに減少して、而も一方に於て重合反応も速かに惹起されるようになる。

(c) 更に、天ぶら施行時のように、短時間内に急速に油脂が加熱された時には、第4表に示すように、当該油脂の P.V. は意外にも低い。これは油脂の加熱に

よつて一旦生じた過酸化物がたちどころに破壊され、重合反応が活潑に行われたことを物語るものである。

即ち、以上の成績から、

(1) ゴマ油、菜種油のような植物油は、イカ油、肝油等に比べて酸化され難いが、その反面一旦酸化されると、その過酸化物は熱に対し比較的安定である。併し、天ぶら施行時のように、短時間内に急速に高度の加熱が行われる時には、やはり一旦そこに生じた過酸

Table 4

1) フライパン使用天ぷら作製時		
Time	Temp.	Peroxide value
5'	150°C	2 m.e./kg
12'	250°C	6
15'	300°C	5
30'	250°C	8
35'	280°C	9
(原 油)		(40)
2) 揚げ物より抽出した油の過酸化価		
		Peroxide value m.e./kg
天	ぶ	8~20
焼	め	
ら	し	22~40

化物は再び容易に破壊され、それに代つて重合反応が促進される。ところが、イカ油、肝油等の魚油は極めて酸化され易く、その反面に於て、これらの過酸化物は熱に対して極めて不安定である。

(2) このような、油脂の酸化の難易あるいはそれら油脂の酸化によつて生ずる過酸化物の耐熱性の強弱等は、それら油脂中に元来含有されている不飽和脂肪酸の種類並びに含有量によつて規定されるものである。

(3) 従つて、油脂の保存、調理が著しく不備の際には、多量の過酸化物が当該油脂中に混入されて摂取される危険性が多分に存在する。殊に各種病態下にある患者に油脂の投与を行なう際には、斯る点に充分留意し、過酸化物を全く含有しない精製油脂を投与するように心がけなければならない。

(4) 油脂の自働酸化によつて生ずる過酸化物は、当該油脂の高度加熱によつて破壊、消却されるから、後述するような生体に著しい有害作用を及ぼす過酸化物の生体内侵入を極力防止する意味で、一旦高度に加熱した油脂を投与することが、一見如何にも安全且つ有利のように思われる。併し、斯る際にはまた重合反応が常に惹起されて、その為に油脂の消化吸収率が減じ、消化管に対して著しい負担をかけるのみでなく、また *élément constant* として栄養学的に極めて重要な不可欠脂肪酸の破壊を招き(戸部)、その結果、当該油脂の栄養価は著しく低下するものである。そのみならず、松尾のいうように、斯る処置によつて重合反応を惹起した油脂は、またそこに生じた環状化合物の存在によつて著しい有毒作用をすら生体に及ぼすものである。

(5) 以上の事実から、油脂の投与に当つては、過酸化物混入の怖れのない精製油脂を、加熱調理することなく投与するように心がけることが、特に病態下にある患者の栄養管理に当つて、極めて重要な注意事項である。

2. 自働酸化油脂の毒性について

A. 実験材料

(a) 試験：体重 70~80g 程度の Wistar 系雄性ラット 5~10匹を 1 群として、次の標準飼料で飼育し、実験に供した。

(b) 飼料：標準飼料の組成は第 5 表の通りであつて、通常これに各々 15% の割合になるように各種油脂

Table 5 基本食の構成表

小 麦 粉	82%
カゼイン	10
脂 質 (油)	15
McCollum 混合塩	3
ビタミン (パンビタン末	500mg/100g diet)
V.A	1250 i.u.
B ₁	0.5mg
B ₂	0.75 //
B ₆	0.05 //
B ₁₂	0.5γ
C	3.75mg
D ₂	100 i.u.
E	0.5mg
K ₄	0.1 //
Niacin	5 //
Pantothen酸	0.25mg
Folic acid	0.25 // /100g diet
Choline chloride	100mg/100g diet

あるいはそれらの酸化油脂を添加したが、特に 1 日の摂取油脂量を厳重に規定する必要のある場合には、それら油脂類の一定量をカテーテルによつて胃内に確実に注入した。

(c) 使用油脂：油脂としては、不飽和脂肪酸としてオレイン酸、リノール酸、リノレン酸のみを含有するゴマ油と、更に炭素原子数の多い (20 個以上)、極めて高度の不飽和度を有する高度不飽和脂肪酸を多量に含有する肝油、イカ油を夫々使用した。また、肝油、イカ油等に含有される高度不飽和脂肪酸の抽出には、第 6 表に示すようなソーダ塩アセトン法を採用した。

斯る処置によつて調整し、実験に用いた油脂類の P.V. は第 7 表に示した通りである。

Table 6 ソーダ塩アセトン法

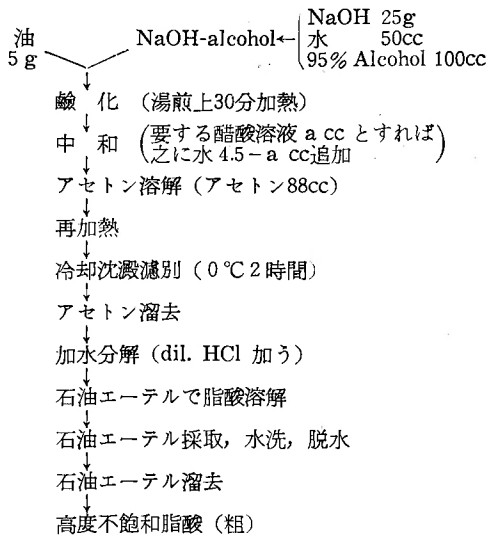


Table 7 投与脂質の種類とその過酸化物価

脂質の種類		過酸化物価
I. 軽度酸化油 (通気方法)		m.e./kg
イ) ゴマ油	対照群	9
	酸化群 I	100~150
ロ) 肝油	対照群	28
	酸化群 II	200~270
ロ) 肝油	対照群	28
	酸化群	200~300
II. 高度酸化油 (曝気方法)		
イ) 肝油	対照群	28
	酸化群	700~800
ロ) イカ油	対照群	27
	酸化群	700~800
III. 高度不飽和脂酸 (曝気方法)		
イ) 肝油材料	対照群	20~30
	酸化群	500~700
ロ) イカ油材料	対照群	20~30
	酸化群	500~700

B. 実験方法

前記標準飼料中に、以上のような各種の油脂類を15%の割合に添加し、飼育した試験について、次の諸項目に亘つて検査した。

(a) 成長曲線の測定

(b) 肝機能検査: Wang の考案にかかる Bromsulphalein clearance test 法に準拠し行つた。

(c) 血清の蛋白濃度並びにその分層像の測定: 試験をネンブタールによる全身麻酔下に開腹し、門脈から採血後その血清を分離し、日立蛋白屈折計により血清蛋白濃度を、また、濾紙電気泳動法によつて蛋白分層像を夫々測定した。濾紙電気泳動の測定には、Michaelis の緩衝液を使用、泳動条件としては 0.4 mA/cm, 8 時間泳動法を採用し、東洋濾紙 No. 51 を使用、濾紙上に泳動された蛋白の染色には B.P.B. を使用した。

(d) 消化吸収率並びに肝総脂酸量の測定: 糞便中並びに肝臓中の含有脂酸量は Van de Kamer A 法で測定した。

(e) 各臓器の組織学的検索: 放血致死せしめた試験の各臓器を速かに剔出し、而もその固定が極めて短時間内に完成するように、各臓器を可及的小切片に細切し、これを10%中性フォルマリン中に浸した。また、後述の腎臓に於ける Histolysis の検索に当つては、一側腎を細切することなく、それを一塊として10%フォルマリンに浸し、その固定が極めて徐々に進行するように努めた。

組織切片の染色は H.E. 染色法及び Sudan III 染色法によつた。

C. 実験成績

(a) 成長曲線について

(i) 軽度の酸化油脂投与時

ゴマ油の酸化によつて得られた酸化油脂を投与した際には、未酸化の単なるゴマ油を投与した時に比べて、ラットの成長は確かに阻害された(第3図)。併し、その程度は高度不飽和脂酸をも含有する肝油の酸化によつて得られた酸化油脂の投与時よりも軽度であつた。なお、教室先人の明らかにしたように、本実験に於ても、未処置のゴマ油投与群は未処置の肝油投与群よりもその発育が良好であつた。即ち、高度の不飽和脂酸そのものが既にある程度まで試験の発育を阻害するもので、更にその酸化によつて生ずる過酸化物は一層その毒性を生体に強く及ぼすものである。併し、ゴマ油中に含有される不飽和脂酸であるオレイン酸、リノール酸、リノレン酸に基因する過酸化物もまた、明らかに試験の発育に阻害的に作用していることがわかる。

(ii) 高度の酸化油脂投与時

第4図に示すように高度の過酸化物を含有する肝油の酸化油脂を投与した際には、試験の発育障害は更に

Fig. 3 成長曲線 (I)
(軽度酸化油)

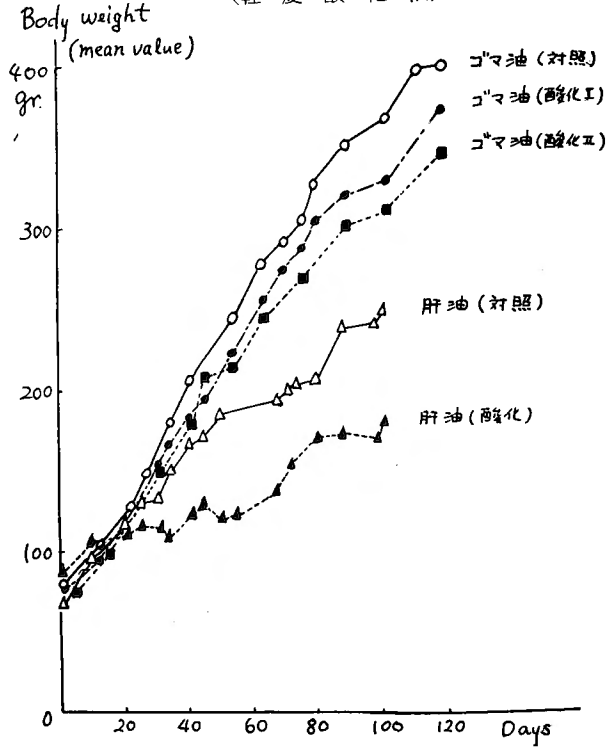
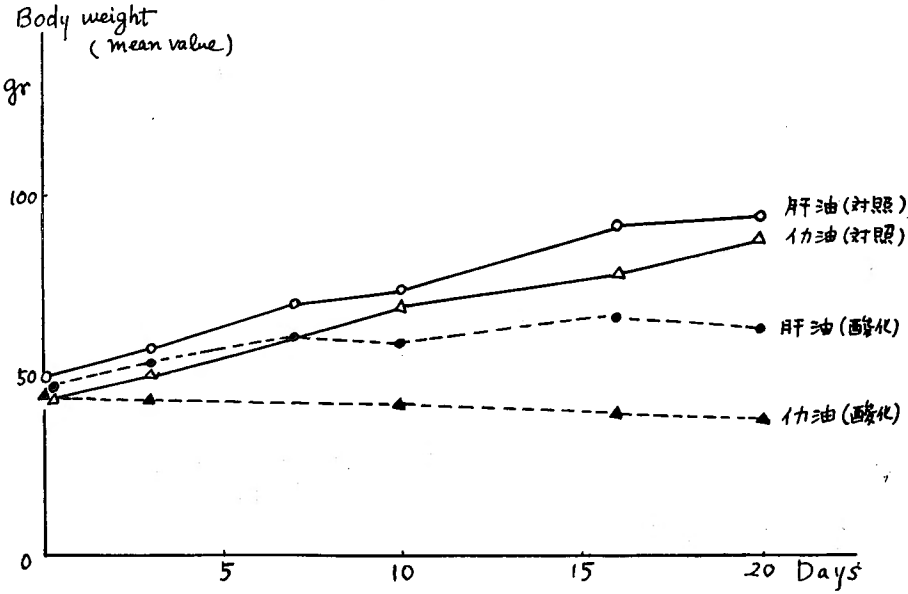


Fig. 4 成長曲線 (II)
(高度酸化油)



顯著となつて、極めて僅かの体重増加を示すに過ぎない。更にイカ油の高度酸化によつて得られた酸化油脂を投与した時には、その毒性は更に一層強度となり、体重の増加どころか、体重は寧ろ減少し、全身の脱毛が著しく、第5図に示したような極端なる發育障害が認められた。

(iii) 高度の不飽和脂酸並びにその酸化油脂投与時
以上の二項目に亘る実験によつて、高度不飽和脂酸そのものが既にある程度の發育障害を招き、更にその酸化によつて生ずる過酸化物は更に一層強度の發育障害を招く事実を推測し得た。そこで更に、肝油あるいはイカ油から高度の不飽和脂酸のみを實際に抽出して、これを試験に投与し、あるいはまたその酸化油脂を投与して、その際の成長曲線を検討してみた。そして、その結果次のことが判明した。

即ち、第6図に示すように、試験の成長は著しく阻害されてはいるが、なお未酸化の高度不飽和脂酸を投与した時には、多少共發育を続けていて、而も、その酸化油脂を投与した時には、ますますその成長は阻害され、殊にイカ油から抽出した高度不飽和脂酸の酸化油脂を投与した時は、5日以内に試験は全例とも斃死した。またこの際、抗酸化作用を有するビタミンEを投与すると、その投与量が大となるにつれて、過酸化

物による發育障害が多少軽減される傾向を示した(第7, 8図)。

(b) 肝機能検査成績

(i) 軽度の酸化油脂投与時

ゴマ油の酸化によつてえられた軽度の酸化油脂を投与しても、既に Clearance 値の低下が認められるが、肝油の酸化によつてえられた酸化油脂を投与した時は、その程度が一層著しくなつた。而も標準飼料中の Casein 含有量を10%から5%に減ざると、Clearance 値の低下は更に顯著となつた。

要するに、各種油脂を投与した時に肝機能に及ぼす影響も、体重増加曲線の受けた影響によく一致したのである(第8表)。

(ii) 高度の酸化油脂投与時

イカ油の酸化によつてえられた高度の酸化油脂を投与した時には、第9表に示したように肝機能の低下は更に一層著明となつた。

(iii) 高度の不飽和脂酸並びにその酸化油脂投与時

イカ油から抽出した高度の不飽和脂酸を酸化して得た酸化油脂を試験に投与すると、その著しい毒性のために、試験は全て短期間に斃死し、その Clearance 値の測定は出来なかつた。ただ、肝油から抽出した高度の不飽和脂酸を酸化して得た酸化油脂については、

Fig. 6 成長曲線(Ⅲ)
(高度不飽和脂酸)

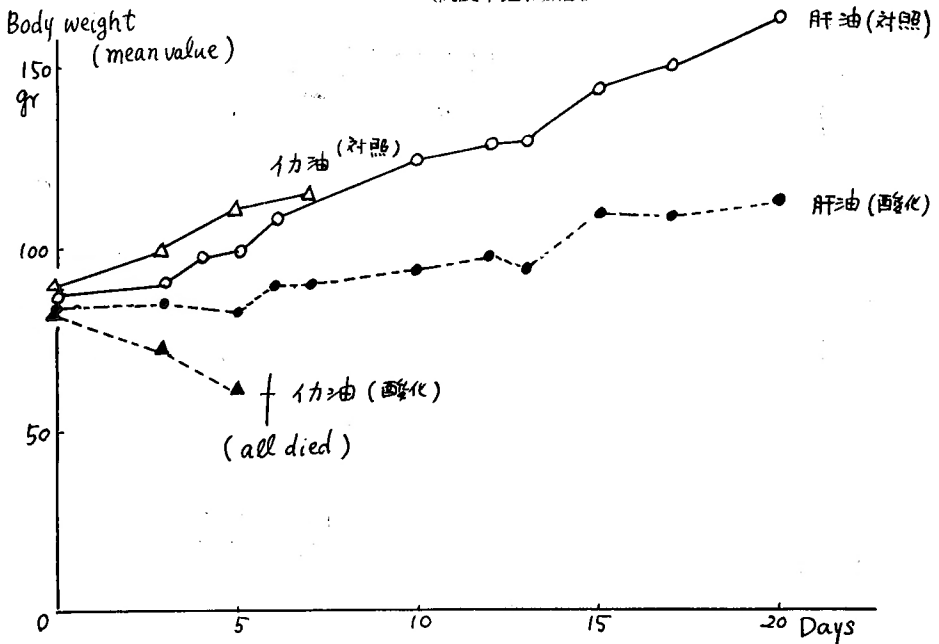


Fig. 7 成長曲線 (Ⅳ)

V. E 多量投与の影響

(i) ゴマ油 (軽度酸化) の場合

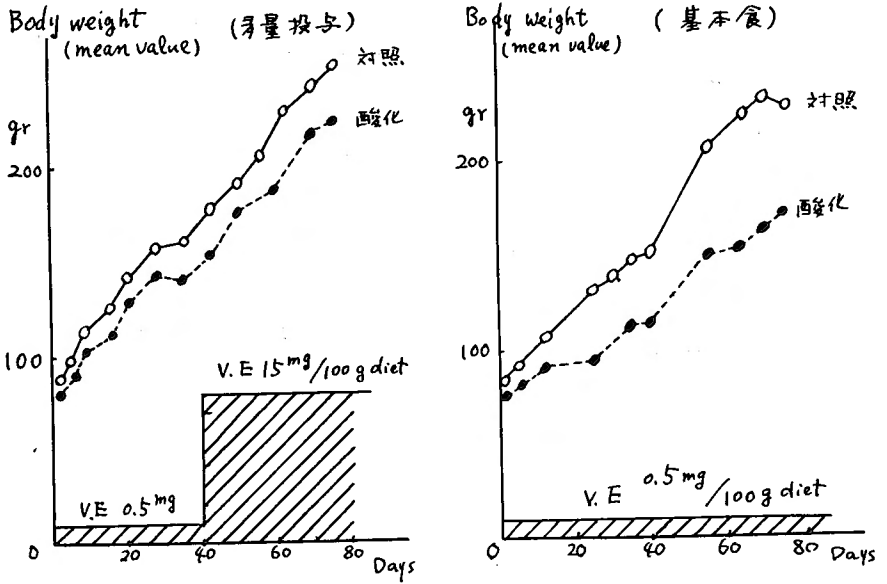


Fig. 8 成長曲線 (Ⅴ)

V. E 多量投与の影響

(ii) 肝油 (軽度酸化) の場合

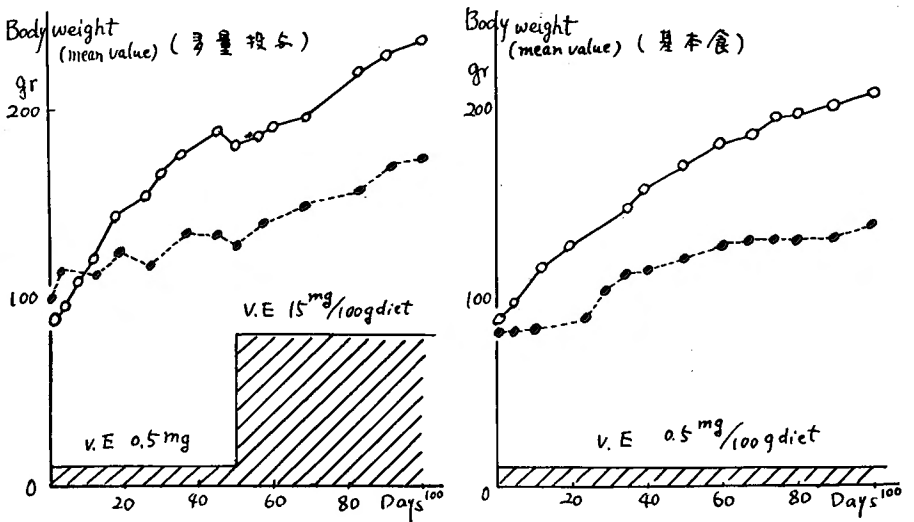


Table 8

Bromsulphalein clearance test (I)

I. 軽度酸化油

i) ゴマ油

	15日	25日	50日
対 照 群	88.3%	90.8%	88.0%
酸 化 群	83.9	83.1	81.3

ii) 肝 油

a) 基本食 (Casein 10%) I

	40日	60日	80日	100日
対 照 群	90.0%	88.5%	83.1%	87.0%
酸 化 群	77.0	65.1	67.2	72.4

b) 低蛋白食 (Casein 5%)

	40 日
対 照 群	78.0%
酸 化 群	58.3

c) 基本食 (Casein 10%) II

	30日	50日	70日
対 照 群	87.5%	86.0%	89.5%
酸 化 群	77.0	69.2	70.1
重 合 群	80.1	81.8	

Table 9

Bromsulphalein clearance test (II)

II. 高度酸化油

i) イカ油

	30 日
対 照 群	80.4%
酸 化 群	55.8

III. 高度不飽和脂肪酸

ii) 肝 油

	20 日
対 照 群	82.2%
酸 化 群	63.8

その20日目の肝機能を測定することが出来たが、僅か20日間に亘る斯る油脂の投与でも既に著しい肝機能の低下が招来されていた。

また、抗酸化作用を有するビタミンEを大量に投与すると、肝臓に対する酸化油脂の障害作用を多少軽減する傾向を示した(第10表)。

Table 10

Bromsulphalein clearance test (III)

IV. V.E 多量投与の効果

1) ゴマ油

④ V.E 0.5mg/100g diet ⑤ V.E 15mg/100g diet
(基本食) (多量投与)

	30日		10日	30日
対照群	88.0%	対照群	87.6%	90.2%
酸化群	80.5	酸化群	85.0	87.8

2) 肝 油

④ V.E 0.5mg/100g diet ⑤ V.E 15mg/100g diet
(基本食) (多量投与)

	30日		10日	30日
対照群	80.1%	対照群	89.6%	90.5%
酸化群	74.1	酸化群	85.4	87.4

(c) 血清蛋白濃度並びに血清蛋白分層像について

(i) 血清蛋白濃度

ii) 軽度の酸化油脂投与時

第9図に示すように、ゴマ油を投与した時には、肝油を投与した時に比べて既に高い血清蛋白濃度を示しているが、これは肝油中に含有される高度不飽和脂肪酸が、生体に或る程度の障害作用を及ぼしているものと考えられる。

また、これらの酸化油脂を投与した場合には、それぞれ未処置の油脂の場合に比べて、血清蛋白濃度の低下の傾向が認められる。殊にゴマ油の酸化油脂では未処置のゴマ油に比べて、その蛋白濃度の低下が判然としている。

iii) 高度の酸化油脂投与時

軽度の酸化油脂を投与した時と同様に、この場合でも、酸化油脂の投与は未処置の油脂を投与した際よりも、その血清蛋白濃度の低下を認めた。併し全体に左程判然とした傾向が認められないので、更に高度不飽和脂肪酸のみを抽出して検討した。

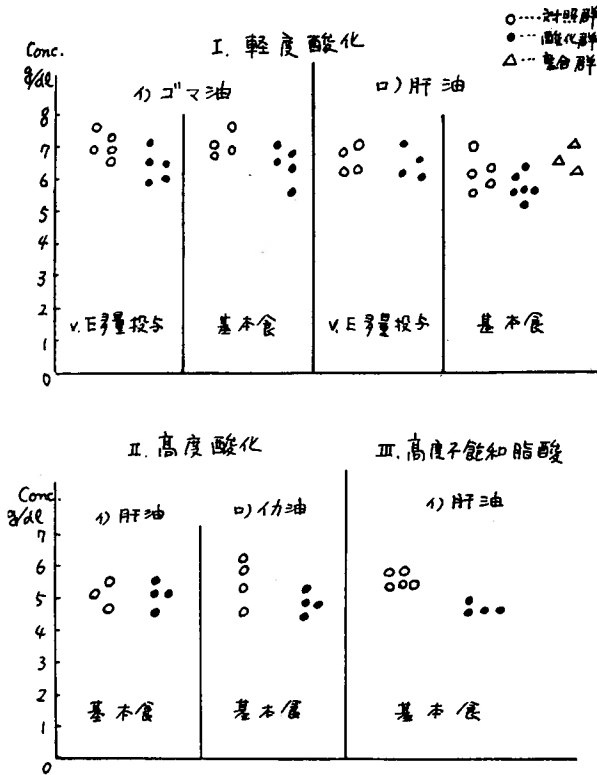
iv) 高度の不飽和脂肪酸並びにその酸化油脂投与時

肝油から高度不飽和脂肪酸のみを抽出し、その酸化油脂を調整し投与した際と、未処置の高度不飽和脂肪酸を投与した際とを比較したところ、酸化油脂を投与した時は、明かに血清蛋白濃度を著しく低下せしめた。

(ii) 血清蛋白分層像

第10, 11表は各種の油脂を投与した時の血清蛋白分層像の変化を一括表示したものであるが、酸化的処置を行っていない油脂を投与した群についてみても、肝

Fig. 9 血清蛋白濃度



油を投与した時には、既にゴマ油を投与した時に比べて血清中のアルブミン含有率の低下が認められ、高度不飽和脂肪酸そのものが、既に生体に対して有害的に作用する事実を示している。

(i) 軽度の酸化油脂投与時

ゴマ油及び肝油の何れも、それを酸化して投与すると、試験の血清中のアルブミン含有率は低下し、 α -グロブリン並びに γ -グロブリン含有率は増大する。殊に γ -グロブリン含有率の増大は、後者の酸化油脂を投与した時に著しい。

(ii) 高度の酸化油脂投与時

肝油あるいはイカ油を高度に酸化した酸化油脂を投与した際にはさきに軽度の酸化油脂を投与した時にみられた所見が顕著となつて現れ、而もその程度はイカ油の酸化油脂を投与した時に明らかである。

(iii) 高度不飽和脂肪酸並びに酸化油脂投与時

この際にも、酸化油脂を投与した群の方が、未酸化の高度不飽和脂肪酸を投与した場合よりも、血清中のアルブミン含有率の低下、 γ -グロブリン含有率の増大が

著しい。

そして、抗酸化剤であるビタミンEの大量投与は、酸化油脂の摂取にもとづく血清中のアルブミン含有率の低下を軽減せしめるように作用する。併し、 γ -グロブリンの増大に対しては左程顕著な効果を認めなかつた。

(d) 消化吸収率並びに肝臓の総脂酸量について

第12表に示すように、軽度の酸化油脂を投与した時でもその消化吸収率は多少低下する。そして、その酸化程度が増強するに伴つて、試験の糞便の性状は漸次軟便乃至下痢に傾き、腸管に対する刺激作用も増強して、その消化吸収率は低下するのである。

また、第13表に示すように、過酸化物質含量の大なる油脂を投与する時程、肝臓の総脂酸量は増大する傾向があつた。

(e) 各臓器の示す組織学的所見

各種の油脂をラッテに投与した際に認められた、各臓器の組織学的所見を一括して第14表に表示した。

(i) 軽度の酸化油脂投与時

ゴマ油の軽度酸化によつてえられた酸化油脂を投与した時には、肝臓に於てはこれという程の著しい異常所見を認め難いが、腎臓では既に細尿管上皮細胞が一部脱落しているかのような所見を呈し、ある程度の器質的変化が惹起されていることを思わせた。

更に肝油の軽度酸化によつてえられた酸化油脂を投与した時には、その毒性は一層強く、肝細胞の顆粒変性あるいは空胞変性が認められ、その程度は特に小葉周辺部の肝細胞に於て著しく、また、腎臓の細尿管上皮細胞にも顆粒変性、空胞変性等が明らかに立証された。このように、肝油群に於ては、その酸化油脂を投与した時は、勿論、未処置の肝油を投与した時に於て

すらも、腎臓には既に軽度の顆粒変性が認められた。即ち高度不飽和脂肪酸そのものによつて、既に腎臓に器質的変化が惹起されうものである。

(ii) 高度の酸化油脂投与時

高度に酸化されたイカ油をラッテに投与すると、投与開始後30日で、第11, 12図に示すように、肝小葉の

Table 10

	Al	α -G	β -G	γ -G
I. 軽度酸化油	%	%	%	%
(i) ゴマ油				
対照群	51.0	19.1	16.6	13.3
酸化群 I	41.5	23.4	17.7	16.4
II	37.8	23.8	20.4	18.0
(ii) 肝油				
対照群	43.2	18.0	24.9	13.9
酸化群	32.4	16.1	26.7	20.8
II. 高度酸化油				
(i) 肝油				
対照群	36.8	21.4	29.5	12.3
酸化群	33.0	28.5	19.1	19.4
(ii) イカ油				
対照群	41.3	19.6	26.6	12.5
酸化群	29.9	23.4	26.0	20.7
III. 高度不飽和脂肪酸				
(i) 肝油				
対照群	47.2	23.8	19.8	9.2
酸化群	34.8	25.2	21.8	18.2
(ii) イカ油				
対照群	39.8	23.8	24.4	12.8
酸化群	26.0	25.9	19.2	28.9

Table 11

	Al	α -G	β -G	γ -G
IV. V.E 多量投与の効果 (軽度酸化油)	%	%	%	%
(i) ゴマ油				
a) V.E 0.5mg/100g diet (基本飼料)				
対照群	47.3	23.0	16.3	13.4
酸化群	38.6	22.3	25.0	14.1
b) V.E 15mg/100g diet (多量投与)				
対照群	40.3	19.2	25.8	14.7
酸化群	46.5	18.1	19.3	16.1
(ii) 肝油				
a) V.E 0.5mg/100g diet (基本飼料)				
対照群	32.6	20.0	29.5	16.9
酸化群	25.0	23.6	25.3	26.1
b) V.E 15mg/100g diet (多量投与)				
対照群	34.8	22.5	24.1	18.6
酸化群	34.0	23.5	21.0	22.3

Table 12

		過酸化物質価	消化吸収率
ゴマ油	対照群	9	98.5%
	酸化群	200~270	97.6
肝油	対照群	28	97.3
	酸化群	200~300	96.0

Table 13

		過酸化物質価	体重 (合計)	肝臓重量 (合計)	肝総脂酸量
ゴマ油	対照群	9 m.e./kg	415g	11.5g	3.7%
	酸化群	200~270	380	11.0	4.1
肝油	対照群	28	402	11.1	4.8
	酸化群	200~300	321	10.4	5.2

Table 14 組織変化分類表

		肝 臓		腎 臓		脾 臓	
		対 照 群	酸 化 群	対 照 群	酸 化 群	対 照 群	酸 化 群
軽度酸化油	ゴマ油	正 常	略 正 常	正 常	略 正 常	正 常	略 正 常
	肝 油	略 正 常	顆 粒 変 性	軽度顆粒変性	顆 粒 変 性 空 胞 変 性	正 常	略 正 常 骨髓巨大細胞出現
高度酸化油	肝 油	略 正 常	顆 粒 変 性 空 胞 変 性	軽度顆粒変性	顆 粒 変 性 空 胞 変 性		
	イカ油	小葉周辺部 顆粒変性	小葉中心部壊死 果,好中球浸潤, 肉芽細胞出現, 脂肪変性	顆粒変性	顆 粒 変 性 空 胞 変 性 核染色性低下	略 正 常	白髓,リンパ濾胞 減少~消失,網状 線維細胞脂肪食 喰,小壊死果
高度不飽和脂酸	肝 油	軽度顆粒変性	顆 粒 変 性 空 胞 変 性 一部脂肪変性	軽度顆粒変性	細尿管主部 顆粒空胞変性 一部壊死	略 正 常	略 正 常 骨髓巨大細胞 出現
	イカ油	顆粒変性	顆 粒 変 性 空 胞 変 性 中心性脂肪変性 核 萎 縮	顆粒変性	細尿管主部上皮 顆粒,空胞変性 ~壊死,脂肪変 性(著明),核消失	略 正 常	略 正 常 骨髓巨大細胞 出現

中心部に近く、粟粒大の壊死巣を多数生じ、且つその部には出血、好中球の浸潤、肉芽細胞の出現等が明らかに認められるようになり、また同時に、壊死巣周辺部の肝細胞にも著明な脂肪変性が認められた。

脾臓に於ては、白髓リンパ濾胞の消失が認められ、そのためにその部は主として支持組織のみとなり、また赤髓の竇壁の網状細胞並びに内皮細胞は脂肪を喰喰しており、濾胞周辺部には、やはり粟粒大の壊死巣がみられた。

更に、腎臓の細尿管上皮細胞には明らかな脂肪変性が認められるが、細尿管上皮細胞の顆粒変性あるいは空胞変性程度の変化は、必ずしもイカ油の酸化油脂に限らず、未処置のイカ油を投与した時でも既に認められる所見である。

要するに、イカ油中の高度不飽和脂酸の不飽和度は、肝油中の高度不飽和脂酸のそれよりも著しく、高度不飽和脂酸といつても、その炭素原子数が大となり、而もその不飽和度が高度となるにつれて、益々その生体に対する障害作用の著しいことを物語つておりと同時に、それら油脂の酸化によつて得られる酸化油脂を投与する時には、驚くべきほどの障害作用を生体に及ぼすことが実証されたのである。

(iii) 高度不飽和脂酸あるいはその酸化油脂投与時イカ油あるいは肝油から抽出して得た高度の不飽和脂酸を十分に酸化して試験に投与すると、前者の方が後者よりも、その毒性はより一層著しいことがわかる。そしてこのような場合には、試験は全て数日で斃

死し、その肝臓及び腎臓には実に烈しい器質的变化が惹起されている。即ち、肝細胞あるいは細尿管上皮細胞の著明な顆粒変性あるいは空胞変性が出現するだけでなく、更にそれら細胞の核の萎縮あるいはその染色性の低下が認められ、脂肪肝の発生あるいは細尿管上皮細胞の脂肪変性が惹起されている。殊に腎臓に於ては、更に細尿管上皮細胞が無構造な塊と化してしまう部分やあるいはそれが完全に崩壊しつくしたかのような所見を示す部分さえあつて、後述の“Renal histolysis”の問題と關聯して興味ある所見を示している。併し、脾臓に於ては試験の生存期間が極めて短時日であるためか、前項の高度の酸化油脂を投与した時のような著しい変化はみられず、僅かに巨大細胞の出現をみる程度に過ぎなかつた。

Ⅲ 総括並びに考察

従来、油脂の栄養学的効果あるいは弊害についての実験的乃至臨床的研究においては、その実験に使用した油脂の性状について何等考慮されることなく、無批判的に投与されて来た憾みがある。殊に、前記のような生体に対し極めて著しい障害作用を及ぼす高度不飽和脂酸あるいは油脂の自動酸化によつて容易に生ずる過酸化物の存在に対しては、全くといつてよい位考慮が払われていなかった。われわれは夙にこの点について充分な考慮を払い、油脂の有する栄養学的意義の究明に今日迄努力して来たわけであるが、果して高度不飽和脂酸や過酸化物の摂取がどの程度の毒性を生

体に与えるものであるかという点については、推測の域を出なかつたので、こゝに各種の天然油脂を利用して実験的に検討した次第である。

その結果、高度の不飽和脂肪酸そのものは既に生体に著しい障害作用を及ぼすものであつて、而もその障害作用の程度は、同じ高度不飽和脂肪酸といつても、炭素原子数が大で、而もその不飽和度が大となるにつれて益々増強される事実を知り得たのである。即ち高度不飽和脂肪酸を含有しないゴマ油に於ては、如何なる点からその有毒性を全く立証しえないが、既に高度不飽和脂肪酸を含有している肝油、イカ油は、過酸化物が殆ど含まれていないにも拘らず、可成りの毒性を生体に及ぼすことは当然といえる。併し、ゴマ油でも、もしその保存方法に不備があり、あるいはその調理方法に不備な点があつたりして、その中に過酸化物が混入されると、明らかに生体に対して有害的に作用し、成長曲線、肝機能、更に血清蛋白性状に悪影響を及ぼすばかりでなく、遂には腎臓の器質的変化迄招来するようになる。

更に、高度不飽和脂肪酸を含有する肝油の酸化油脂を投与した時には、過酸化物質が同一であつても、ゴマ油の酸化油脂を投与した時よりも、なお一層著しい障害作用を生体に及ぼして、生体にとって特に重要な役割を果している肝臓、腎臓等の実質臓器に著明な器質的障害を惹起した。このことは、同じ過酸化物質といつても、それがオレイン酸、リノール酸、リノレン酸程度の不飽和脂肪酸に由来するものに比べて、炭素原子数の大きい、而も極めて高い不飽和度を示す高度不飽和脂肪酸に由来するものの方が、より一層著しい障害作用を生体に及ぼすものであることを示している。また、同じ高度不飽和脂肪酸といつても、それには各種のものがあつて、不飽和度の高いものに由来する過酸化物質ほど、一層強度の障害作用を生体に及ぼすことを物語っているのである。

この際、もし生体が多量の過酸化物質の混入した油脂を反覆摂取すると、肝臓には脂肪変性あるいは部分的壊死巣すら惹起され、食餌性肝硬変症へと発展してゆく可能性を暗示する所見さえ示すようになるが、また同時に脾臓に認められる壊死巣の存在あるいはリンパ濾胞の消失、網内系細胞の賦活という所見は、組織に与える相当強い毒性を示すものと考えられる。

また、腎臓に対しては、ゴマ油の軽度酸化油脂でも既にある程度の器質的変化を招来するものであるが、高度不飽和脂肪酸あるいはその酸化油脂、殊に後者の投

与時には、実に顕著な腎臓の器質的障害を招来し、腎臓の細尿管上皮細胞には顆粒変性、空胞変性のみならず、その崩壊像さえ認められるようになるのである。

最近、Emmel, Moore 等は肝油のような高度不飽和脂肪酸を多量に含有する油脂を用いて、試験をビタミン E 欠乏下で長期間飼育し、屠殺後の組織固定に少々長時間を要するときは、死後変化として腎臓に著しい変化、即ち細尿管上皮細胞の著しい崩壊あるいは融解が惹起される事実を指摘して、斯る現象を“Postmortem renal histolysis”と呼称するに至つたが、この際、もしその組織固定を速に行えば、このような顕著な器質的变化は認められ難いとしている。われわれの実験では、常に試験の屠殺後、極めて速かにその臓器を剔出し、而もそれを小切片に細切してその固定も直ちに完成するように努めたのであるから、この腎臓の著明な器質的变化は決して Emmel, Moore 等の“Post-mortem renal histolysis”ではなくして、前述の各種油脂あるいはその酸化油脂を投与した時に於て、生前に既に惹起されていたものと考えてのが妥当である。

併し、われわれの実験に於ても、試みに組織を小切片に細切することなく、剔出して被膜も剝離せずに、そのままホルマリン液中に固定した場合には、高度不飽和脂肪酸を多量に含有する油脂又はその酸化油脂を投与した試験の腎臓には、Emmel, Moore 等の所謂“Postmortem renal histolysis”に相当した所見が認められ、ゴマ油を投与した試験の腎臓には全くそのような所見はみられない。而も、それらの変化はビタミン E の多量投与の際にも判然と認められたのである(第27～32図)。

更に、冒頭にも述べたような油脂の酸化によつて容易に生ずる過酸化物質が、生体内で行われる各種の酵素系の働きを阻害したり(ミトコンドリアに対し破壊的に作用する)、あるいは各種のビタミンに対して破壊的に作用する事実等が明らかにされるに至つた今日では、当然油脂の摂取に当つて、その油脂中に、高度不飽和脂肪酸が含有されているかどうか、またその油脂の自動酸化によつて生じた過酸化物質が混入されていないかどうかを予め充分に吟味して、もし斯るものが多量に含有された油脂であれば、その摂取をあく迄忌避しなければならない。

而も、このような生体に対し極めて有害的に作用する過酸化物質は、油脂の保存方法あるいは調理方法の不備によつて、容易に生ずるものであるから、油脂の保

存、調理には極めて注意が必要で、また、斯る過酸化物は油脂の加熱によつて破壊、消却されるからといつて、みだりに油脂を加熱すれば、そこに当然油脂の重合反応が惹起され、消化吸収率は低下して、腸管に対する負担も大となる許りでなく、生体にとつては極めて重要な栄養学的意義を有する不可欠脂酸も破壊されて、油脂の栄養価は著しく乏しいものとなり、そのみならず、松尾の明らかにしたように、加熱にもとずく重合反応の結果、環状化合物が生ずるようになれば、こんどはそれが過酸化物に代つて、生体に有害的に作用するから、生体に有害な過酸化物を破壊して、その生体内侵入を防ぐ目的で、油脂を加熱調理することは一見如何にも有利のように思われても、決して有利な処置とはいひ難いと云える。

このように考えるならば、油脂を投与して栄養学的効果を完全に発揮せしめるためには、どうしても過酸化物混入の怖れのない、而も生体内で直接的酸化型式をとり乍ら酸化、利用されてゆく運命にある高級飽和脂酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸等の脂酸のみからなる油脂を、何等加熱することなく摂取しなければならないとの結論に到達するのである。そして、斯る生体にとつても安全で、而も充分な不可欠脂酸を含有した油脂を、他の栄養素と共に日々一定量宛摂取することによつて、生体の栄養の万全を期えられるわけである。

IV 結 語

われわれは、高度不飽和脂酸と油脂の自働酸化によつて生ずる過酸化物が、生体に対して如何なる影響を及ぼすかを検討した。それは、従来油脂を投与する際の栄養的効果あるいは弊害を論ずるに当つて、使用油脂そのものの性状を検討することがなかつたからである。そして、われわれの到達した結論は次の通りである。

(1) 高度不飽和脂酸そのものは、既に生体にとつて強力な毒物として作用する。

(2) 油脂の自働酸化によつて容易に生ずる過酸化物も亦、生体に対して極めて有害的に作用するが、その毒性は、炭素原子数が大で、且つ不飽和度の高い高度不飽和脂酸に由来する過酸化物程著しい。

(3) 炭素原子数20個以下で、而もその不飽和度の比較的軽度な、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸程度の不飽和脂酸は、酸化され難い反面、一旦そこに酸化されて生じた過酸化物は、熱に対して比較的安定で

ある。それに反して、炭素原子数20個以上で、而も高度の不飽和度を示す高度不飽和脂酸は極めて容易に酸化される反面、そこに酸化されて生じた過酸化物は極めて熱に不安定である。

(4) 従つて、油脂の保存法あるいは調理法が著しく不備な際には、日常食餌として可成り多量の過酸化物が摂取される怖れがある。即ち、油脂の保存には細心の注意を要し、抗酸化剤等の添加が望ましい所以である。

(5) 油脂の加熱は、その油脂中の過酸化物を容易に破壊し消却するから、生体に有害な過酸化物の体内侵入を防止する意味では、一見如何にも適切な処置のように思われるが、斯る際には重合反応が惹起され、そのために斯る油脂の消化吸収率は低下し、腸管等に著しい負担を及ぼす許りでなく、生体にとつて極めて重要な栄養学的意義を有する不可欠脂酸の破壊を招来する。そのみならず、また重合反応の結果として生ずる環状化合物は生体に有害的に作用するといわれているから、油脂への加熱操作は決して有利なものとは考えられない。

(6) 以上の事実から、油脂を各種病態下にある患者に投与するに当つては、過酸化物混入の怖れのない、精製された、而も生体内で直接的酸化型式をとり乍ら酸化利用されてゆく、高級飽和脂酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸等の脂酸のみを含有する油脂を、而も加熱することなく投与すべきである。

(7) その意味でも、過酸化物混入の怖れのないゴマ油は、生体には何等有害的に作用しない。

(8) 高度不飽和脂酸あるいはその酸化油脂を投与した試験について、慎重且つ急速にその腎臓固定を行った場合に於いても、細尿管上皮細胞を主とする著明な実質変性を認めるが、これは死後変化によるものではない。

また、その腎臓組織の固定に比較的長時間を要した場合には、高度不飽和脂酸及びそれを含む油脂を投与した試験に限り、ゴマ油を投与したものに比べて驚くほどに高度の実質変性、更には融解が起るが、この所見は Emmel, Moore 等の所謂 "Post-mortem renal histolysis" の所見とよく一致する。しかし本実験においては、彼等の主張するビタミンE欠乏とは何らの関係がないものと思われる。

稿を終るにあたり終始懇切な御指導を賜つた教室日笠講師に深甚の謝意を表します。又イカ油の御提供と

種々御教示を載いた成蹊大学松尾登教授に謝意を表し、又実験当初に種々御指導を載いた大日本製薬小寺、大迫両博士に感謝し、又組織標本の診断を載いた本学病理学教室京極方久博士の御厚意に感謝致します。

文 献

- 1) Bernheim, F. et al.: The effect of oxidized fatty acid on the activity of certain oxidative enzymes. *Arch. Bioch. Biophys.* **38**, 177, 1952.
- 2) Burr, G.O. et al.: Non-caloric functions of dietary fats. *Physiol. Rev.*, **23**, 256, 1943.
- 3) Emmel, V. M.: Studies on the kidney in V.E deficiency. *J. Nutrition*, **61**, 51, 1957.
- 4) Evans, J. D. et al.: Autoxidation of Polyunsaturated fatty acids in human plasma. *J. Applied Physiol.*, **9**, 301, 1956.
- 5) Geinitz, W.: Über Serumeiweiße von Tieren, die häufig als Versuchstiere oder zur Gewinnung von Heilseren dienen. *Klin. Woch.*, **32**, 1108, 1954.
- 6) 日笠頼則; 脂質乳剤を以てする脂質代謝並びにその栄養学的意義についての研究. 最新医学, **13**, 2278, 2586, 2954, 1958.
- 7) 平山千里他: 肝疾患における血清蛋白像の病態生理学的意義. 最新医学, **14**, 1144, 1959.
- 8) Holman, R.T.: Autoxidation of fats and related substances. *Progress in the chemistry of fats and other lipids*. Pergamon Press LTD., London, **2**, 51, 1954.
- 9) Holman, R.T.: Spectrophotometric studies of the oxidation of fats. VIII. Coupled oxidation of carotene. *Arch. Biochem.*, **21**, 51, 1949.
- 10) Holman, R.T.: Spectrophotometric studies of the oxidation of fats. IX. Coupled oxidation of Vitamin A acetate. *Arch. Biochem.*, **26**, 85, 1950.
- 11) Holman, R.T. et al.: Effect of dietary fat upon plasma polyunsaturated acids. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **96**, 702, 1957.
- 12) 金田尚志他: 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) 日水会誌, **19**, 171, 1953.
- 13) 金田尚志他: 脂質の栄養価に関する研究(IX)高度不飽和脂肪酸の栄養価及び毒性について(2) 日水会誌, **20**, 50, 1954.
- 14) 金田尚志他: 脂質の栄養価に関する研究(VII)高度不飽和脂肪酸の栄養価及び毒性について(3) 日水会誌, **20**, 658, 1954.
- 15) 喜多源逸: 油脂化学及び試験法, 至文堂, 1946.
- 16) 小林茂三郎他: 濾紙電気泳動法の実際, 南山堂, 1956.
- 17) Langdon, R. G.: The biosynthesis of fatty acids in rat liver. *J. Biol. Chem.*, **226**, 615, 1957.
- 18) Levin, L. et al.: Mitochondrial changes associated with essential fatty acid deficiency in rats. *J. Biol. Chem.*, **228**, 15, 1957.
- 19) Machlin, L. J. et al.: The effect of antioxidants on V.E deficiency symptoms and production on liver "peroxide" in the chicken. *J. Nutrition*, **67**, 333, 1959.
- 20) Matsuo, N.: Studies on the toxicity of fish oil I. *J. Biochem., Japan*, **41**, 481, 1954.
- 21) Matsuo, N.: Studies on the toxicity of fish oil II. *J. Biochem., Japan*, **41**, 647, 1954.
- 22) 松尾登: 魚油の毒性に関する研究(III). 生化学, **29**, 769, 1958.
- 23) 松尾登: 魚油の毒性に関する研究IV. (高度不飽和脂肪酸エチルエステル酸化物の蛋白質及びアミノ酸に対する作用について). 生化学, **29**, 773, 1958.
- 24) 松尾登: 魚油の毒性に関する研究V. (高度不飽和脂肪酸の酸化に関する2, 3の考察. 生化学, **29**, 807, 1958.
- 25) 松尾登: 魚油の毒性に関する研究VI. (酸化せる市販肝油の毒性について). 生化学, **29**, 812, 1958.
- 26) 松尾登: 魚油の毒性に関する研究VIII. (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). 生化学, **29**, 885, 1958.
- 27) 松尾登: 魚油の毒性に関する研究IX. 栄養と食糧, **10**, 255, 1958.
- 28) Moore, T. et al.: Kidney changes in V.E deficient rats. *J. Nutrition*, **65**, 183, 1958.
- 29) Nakamura, M.: Peroxides of fatty oils I ~ III. *J. Soc. Chem. Ind.*, **40**, 206, 1937.
- 30) 王子喜一他: 肝臓とビタミン. 最新医学, **10**, 769, 1955.
- 31) Ogata, K. et al.: Experimental study on the toxicity of highly unsaturated fatty acids. *Tokushima J. Exp. Med.*, **2**, 150, 1955.
- 32) Ottolenghi, A. et al.: The inhibition of certain mitochondrial enzymes by fatty acids oxidized by ultraviolet light or ascorbic acid. *Arch. Bioch. Biophys.* **56**, 157, 1955.
- 33) Perkins, E.G. et al.: The nutritional effect of polymers isolated from thermally oxidized corn oil. *J. Nutrition*, **68**, 101, 1959.
- 34) Privett, O.S. et al.: Effect of concentrates of polyunsaturated acids from tuna oil upon essential fatty acid deficiency. *J. Nutrition*, **67**, 423, 1959.
- 35) 高橋忠雄: 脂肪肝の2, 3の問題. 最新医学, **10**, 727, 1955.

- 36) 外山修三他：魚油より高度不飽和酸を製取する方法に就て、工業化学誌, **28**, 963, 1925.
- 37) Tappel, A.L. et al.: The reaction mechanism of soybean lipoxidase. J. Biol. Chem., **199**, 267, 1952.
- 38) Tappel, A. L. et al.: Inhibition of lipide peroxidation in mitochondria by vitamin E. Arch. Bioch. Biophys., **80**, 333, 1959.
- 39) Tappel, A.L. et al.: Lipide peroxidation in isolated mitochondria, Arch. Bioch. Biophys., **80**, 326, 1959.
- 40) 苫米地孝之助他：酸化油の毒性とコリン欠乏症の類似性について、ビタミン, **13**, 535, 1957.
- 41) Tobe, T.: Experimental investigation of various fats as to their nutritional value. Arch. Jap. Chir., **28**, 184, 1959.
- 42) 油脂化学便覧, 丸善, 1958.
- 43) Van de Kamer et al.: Rapid method for the determination of fat in feces. J. Biol. Chem., **177**, 347, 1949.
- 44) Wang, G.F. et al.: Determination of blood and plasma volumes, thiocyanate space and bromsulphalein clearance in rats. Am. J. Physiol., **156**, 227, 1949.
- 45) Wang, G.F. et al.: Normal blood volume, plasma volume and thiocyanate space in rats and their relation to body weight. Am. J. Physiol., **156**, 218, 1949.
- 46) Widmer, C. et al.: Polyethenoid fatty acid metabolism. II. Deposition of polyunsaturated fatty acids in fat deficient rats upon single fatty acid supplementation. Arch. Biochem., **25**, 1, 1950.
- 47) Witten, P. W. et al.: Polyethenoid fatty acid metabolism. V. Proöxidant-Antioxidant effect. Arch. Bioch. Biophys., **37**, 90, 1952.

新発売

点滴静脈注射用

脂肪乳剤

〔包装〕 25cc 5管 ☆健保適用

FATGEN

ファトゲン

ファトゲンは精製ゴマ油を注射用蒸留水に極微細均等に分散させ、滅菌した水中油型乳剤で……

1管25cc中に次の成分を含有する。

(精製ゴマ油 5g ・ 精製大豆レシチン 0.05g)
(ブドウ糖 2g ・ dl-メチオニン 0.1g)

〔薬理作用〕

1. 蛋白節約作用
2. 成長促進作用
3. 創傷治癒促進作用
4. 糖尿発生抑制作用
5. 肝グリコーゲン増加作用

〔特徴〕

特殊操作により平均容積直径 0.7μ の微粒乳化脂肪に調製してあるため栓塞の危険がない。

溶血現象、組織反応、脂肪肝を起さない高純度のゴマ油を厳選してある

乳化態は安定で長期の保存に耐える。

(有効期限 2年)

〔適応症〕

1. 患者の体力維持・一般状態の向上が必要な手術の前後
2. 消耗性疾患罹患時および重症疾患時の栄養維持



説明書 贈呈

大阪市東区道修町

大日本製薬株式会社

東京・福岡・札幌

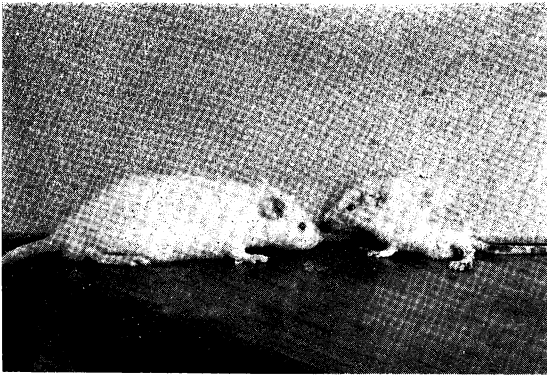


Fig. 5 (A) イカ油の高度酸化油脂（右側、左側は対照、）で20日間飼育したラッテ、著明な発育障害及び全身の脱毛を認む、

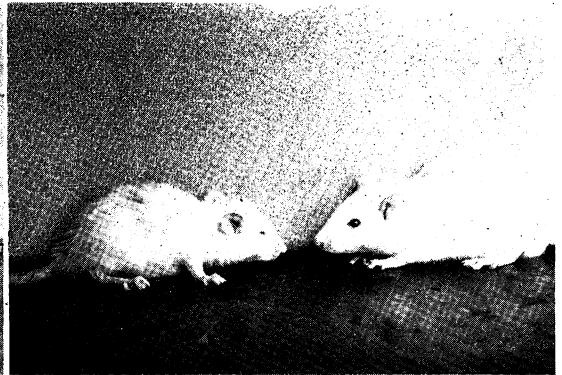


Fig. 5 (B) 肝油の高度酸化油脂（左側、右側は対照、）で20日間飼育したラッテ、発育障害かなり強く、一部体毛脱落す、

以下高度酸化油脂投与実験成績

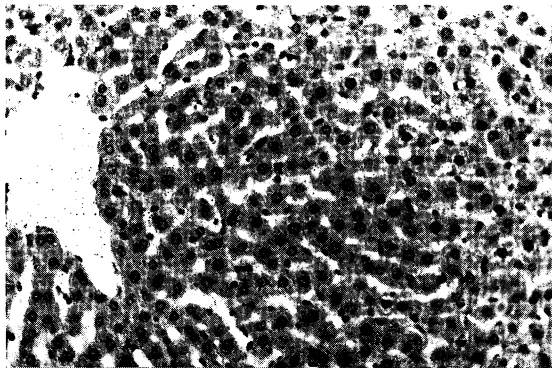


Fig. 10 イカ油（対照）で30日間飼育したラッテの肝臓、小葉周辺部に胞体顆粒及び空胞変性がみられる他著変なし、
×200 H.E.

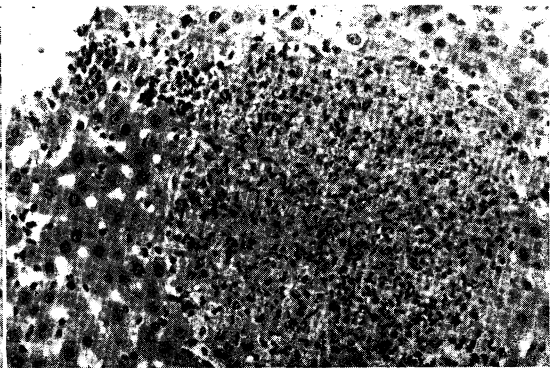


Fig. 11 イカ油高度酸化油脂で30日間飼育したラッテの肝臓、小葉中心部に近く、粟粒大の壊死巣を示し、出血、好中球浸潤及び肉芽細胞の出現がみられる、
×200 H.E.

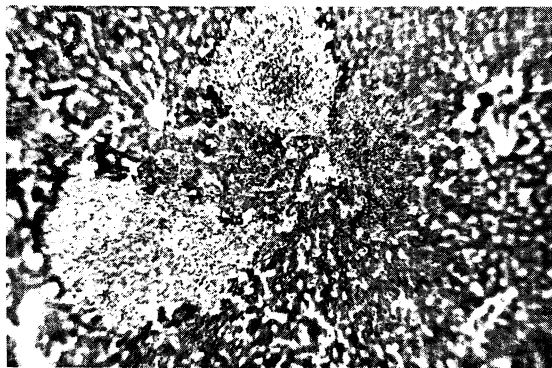


Fig. 12 同じくイカ油高度酸化油脂で飼育したもの、壊死巣近辺の脂肪変性を示す、
×70 Sudan III



Fig. 13 イカ油（対照）30日間投与ラッテの脾臓、殆んど正常なリンパ濾胞を認む、
×200 H.E.

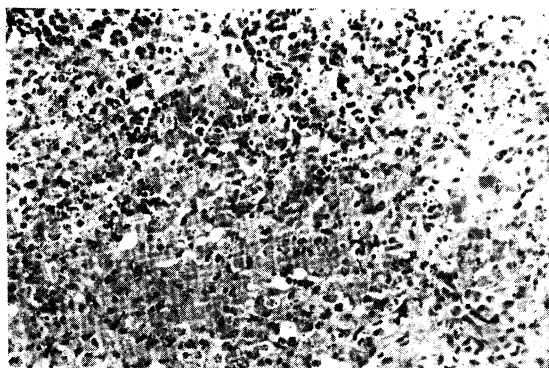


Fig. 14 イカ油高度酸化油脂30日間投与ラットの脾臓。白髄は殆んど消失，リンパ濾胞が消失して支持組織のみが残る。赤髄は竇壁の網状繊維細胞及び内皮細胞が活性化し脂肪貪食す。×200 H.E.

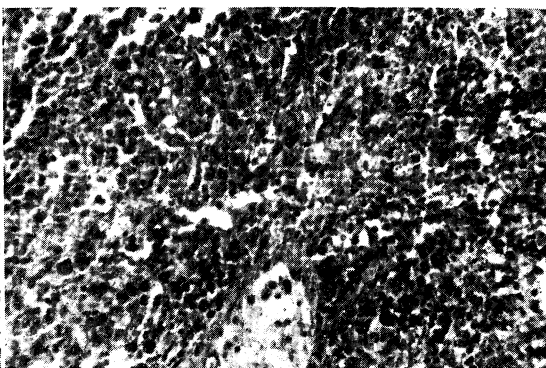


Fig. 15 同前のイカ油高度酸化油脂30日間投与ラットの脾臓（脂肪染色）
網状繊維細胞及び竇壁の内皮細胞が脂肪球を貪食す。×200 Sudan III

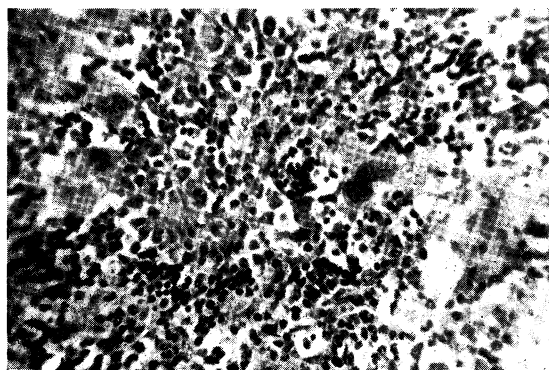


Fig. 16 同前の脾臓標本。
骨髓巨大細胞の出現を示す。×280 H.E.

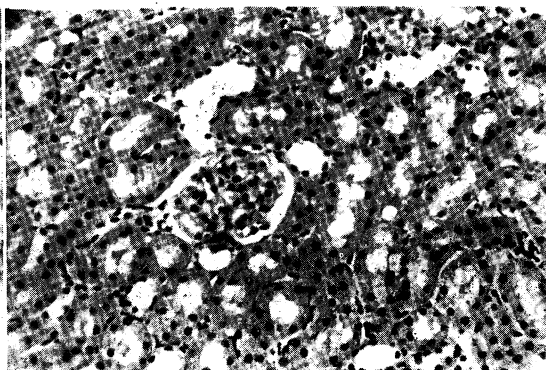


Fig. 17 イカ油（対照）投与30日目の腎臓。
一部の細尿管上皮細胞に顆粒変性を認む。×200 H.E.

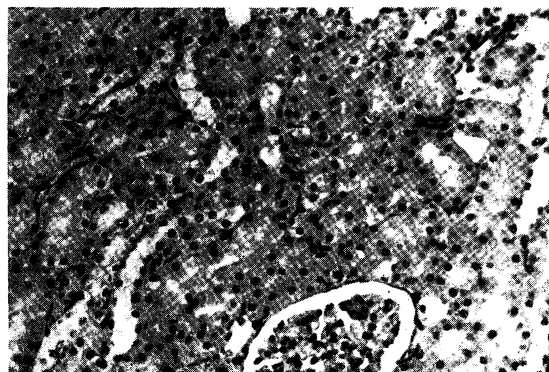


Fig. 18 イカ油高度酸化油脂投与30日目の腎臓。顆粒変性が全般にみられ，空胞変性及び核染色性低下もみられる。

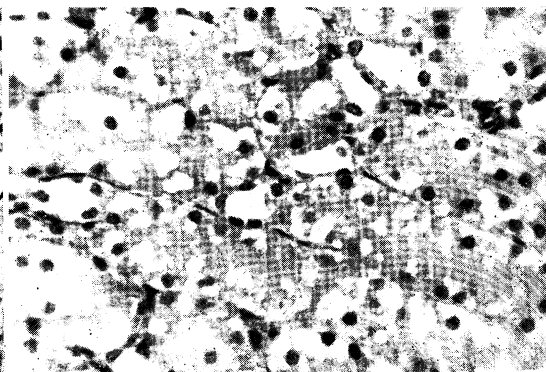


Fig. 19 肝油高度酸化油脂投与20日目の腎臓。細尿管上皮細胞の著明な空胞及顆粒変性を示す。×500 H.E.

以下高度不飽和脂酸投与実験成績

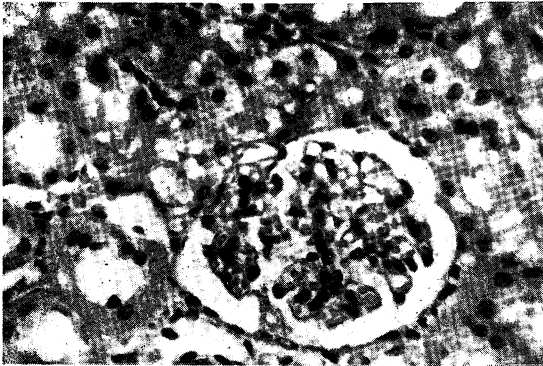


Fig. 20 腎臓. 同前.
空胞及び顆粒変性は細尿管主部上皮に著しい.
×500 H.E.

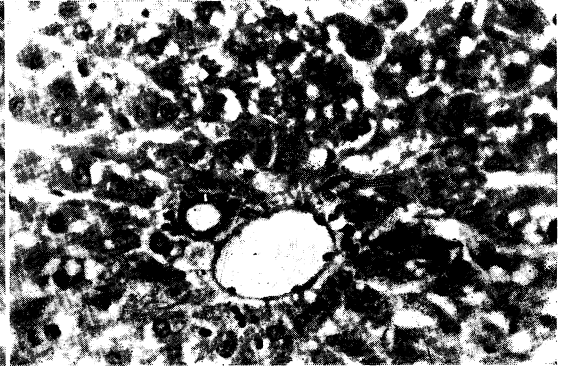


Fig. 21 肝臓. 高度不飽和脂酸（肝油）の酸化物20日間投与.
顆粒変性, 空胞変性が著しい. ×400 H.E.

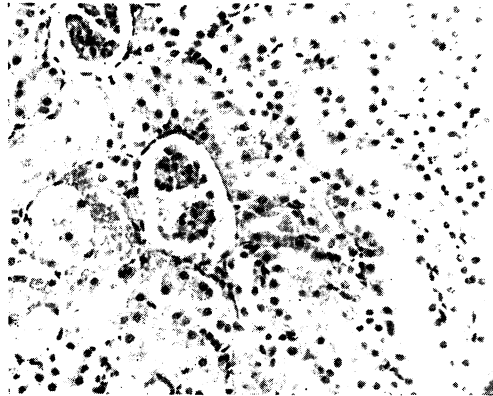


Fig. 22 腎臓. 同上の酸化物投与20日.
細尿管主部上皮細胞の濁腫脹及び一部に壊死像を認む.
×200 H.E.

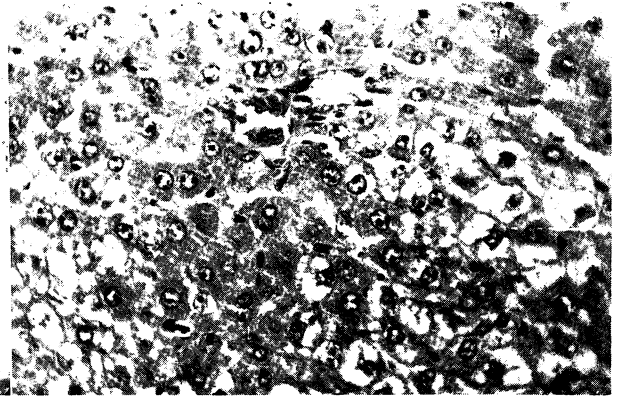


Fig. 23 肝臓. 高度不飽和脂酸（イカ油）の酸化物投与5日間で斃死寸前屠殺.
肝細胞の空胞及び脂肪変性, 核萎縮がみられる.
×400 H.E.



Fig. 24 肝臓. 同前の酸化物投与5日間（脂肪染色）. 著明な脂肪変性を認む.
大部分中心性脂肪変性. ×100 Sudan III

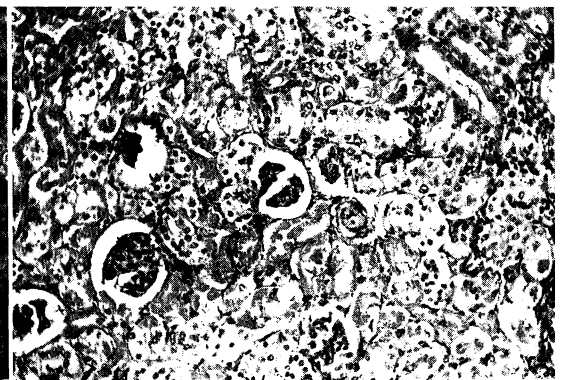


Fig. 25 腎臓. 同前の高度不飽和脂酸の酸化物投与.
細尿管主部上皮の顆粒及び空胞変性より壊死に至る像がみられ, 細尿管の一部が核が消失して無構造な塊と化す部分がみられる. ×140 H.E.

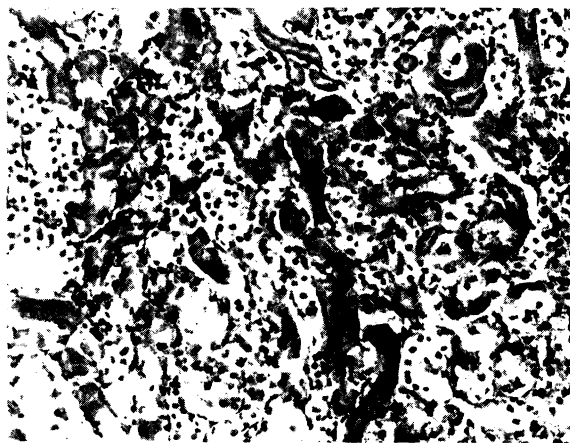


Fig. 26 腎臓。同前の脂肪染色。
細尿管の主部を中心として著明な脂肪変
性を認める。 ×140 Sudan III

以下 **Histolysis** に関する実験成績
(ゴマ油)

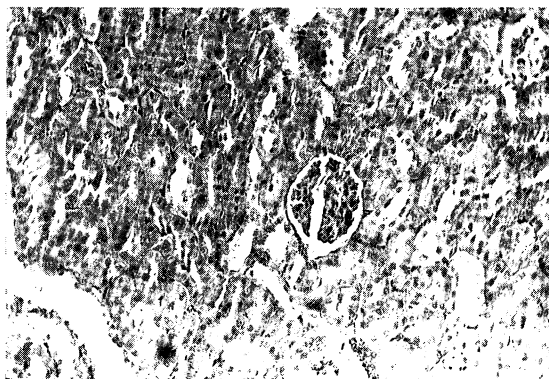


Fig. 27 腎臓。軽度酸化のゴマ油73日間投与。
Histolysis はない。 ×200 H.E.

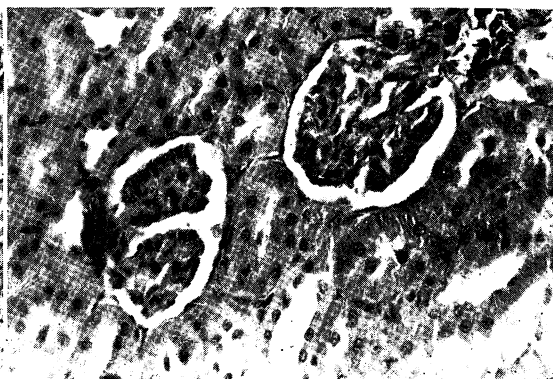


Fig. 28 腎臓。同前の拡大を示す。
×400 H.E.

(油 肝)

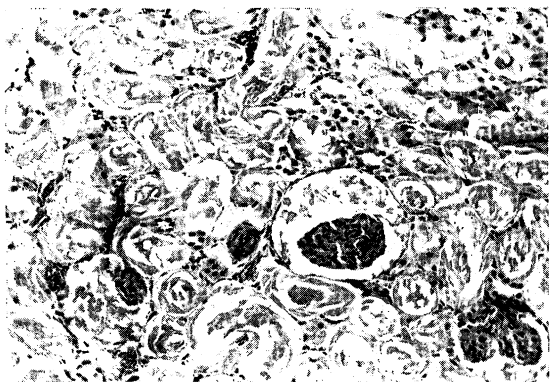


Fig. 29 腎臓. 肝油の軽度酸化油脂60日間投与.
著明な Histolysis を示す. $\times 200$ H.E.

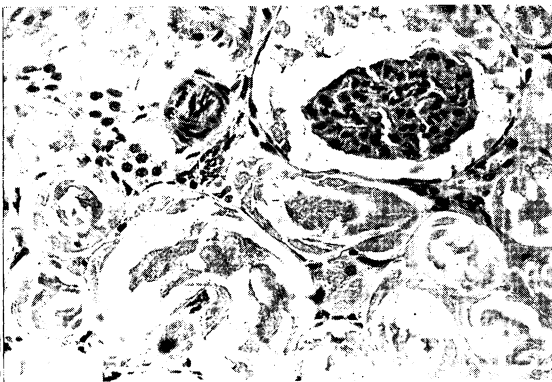


Fig. 30 腎臓. 同前の強拡大したもの.
 $\times 400$ H.E.

(高度不飽和脂酸)

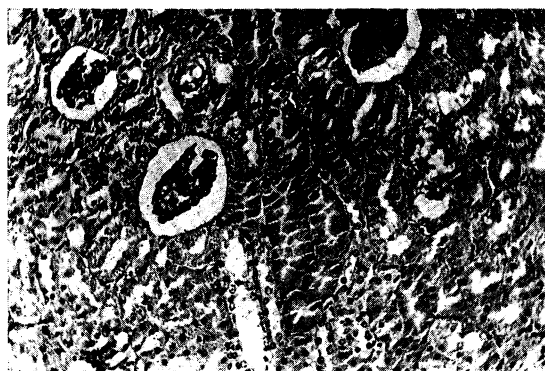


Fig. 31 腎臓. 肝油高度不飽和脂酸(対照)で20日間
飼育. 一部に Histolysis がみられる.
 $\times 200$ H.E.

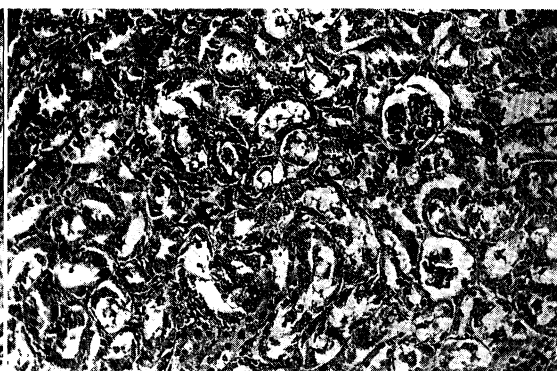


Fig. 32 腎臓. 肝油高度不飽和脂酸の酸化物20日間
投与. 既に Histolysis が著明に起っている.
 $\times 200$ H.E.