総 説

第 7 回日本油化学協会賞 (論文賞)

リン脂質の合成と脂質-タンパク質の反応

原 一 郎

東京医科歯科大学教養部 (市川市国府台 2-8-30)

Synthesis of Phospholipid and Interaction between Lipid and Protein

Ichirō HARA

Department of Premedical and Predental Course, Tokyo Medical and Dental University
(Kōnodai, Ichikawa, Chiba)

1 リン脂質の合成

リン脂質の合成は 1930 年代からすでに行なわれていたが、本格的な合成は 1950 年代になってからのことといえる。

天然のリン脂質は L 系であるが、合成によって D 系あるいは DL 系が得られ、さらに天然にないものも合成されて、その性状が調べられている。

まず第一アミンを持つリン脂質についてリン酸基とアミノ基との距離を変えて、その生物化学的性状および物理化学的性状の変化を調べた。Van Deenen らの銀塩を用いる合成法で DL-ホスファチジルプロパノールアミン (PPn) および DL-ホスファチジリスプロパノールアミン (PPi) と DL-ホスファチジルエタノールアミン (PE) を合成した。脂肪酸はすべてパルミチン酸で、前二者は新化合物で、その特数も検討したが融点は $[206 \sim 207^{\circ}\text{C}]$ と $[176 \sim 177^{\circ}\text{C}]$ であった。ろ紙クロマトグラフィー、TLC における性状も PE, PPn は大体同じであった。

PPn, PPi はクロロホルム-メタノール混合溶剤にしに溶解しないので、これらのエマルションを作成することがむずかしい。PE, PPn, PPi はともにホスホリパーゼ A の作用を受けない。これは、エマルションになりにくいのか、あるいはそのほか操作上の原因のためか不明である。またこれに PC を加えた場合もうまく反応が進まない。PPn, PPi はともに血液の凝固を促進しないし、また延長もしない。総じてその生理活性はいまのところ認められていないが、これはむしろ脂肪酸の飽和であることが原因と考えられる。

グリセリンの代わりに骨格としてジオールを有するリン脂質は、エチレングリコールのついたものがすでに合成されて (グリコールレシチンという) おり、われわれ

もこれに準じて合成を行なっている。エチレングリコール系リン脂質は溶血性が強いので良く知られている。

このグリコールのメチル基を増加させたいいわゆるジオール系のリン脂質を、溶血性と酸素の基質になる資格とを調べるために合成した。まずトリメチレングリコール (TMG) のリン酸エステル (TMG-PA)⁵⁾ およびこれが 2 分子結合したビス体、(bis TMG-PA⁵⁾) と TMG にホスホリルエタノールアミンを結合させた TMG-PE⁶⁾ を合成した。脂肪酸はパルミチン酸で、その合成法は Baer らの方法を応用した。Baer らの方法は 1950 年にはじめに開発されたものであるが、1950 年代の後半に完成された Van Deenen の方法に比して収率も悪く、副成物ができてあまり良くないといえる。

TMG 系のリン脂質はどれもホスホリパーゼ A の作用を受けない。これは、リン酸基とアシル基の間があいているためと考えられ、リゾリン脂質 (リゾ PC など) がホスホリパーゼ A の作用を受けないのと同じと考えられる。bis-TMG-PA はむしろホスホリパーゼ A の作用を阻止し、bis-TMG-PA に PC を加えてホスホリパーゼ A を作用させても、リゾ PC の生成は認められない。

また TMG-PA, TMG-PE は非常に強い溶血作用があって、いわゆるリゾケファリン (リゾ PE) の溶血作用と同じであり、溶血作用においてはリゾ PE の β 位の OH と TMG-PE の β 位の H とが同じ働きをしており、脂肪酸とホスホリルエタノールアミン基との関係の方が重要のように見える⁷⁾。

ついで、ヘキサメチレングリコール (HMG) のリン脂質についても同じような合成を行ない HMG-PA, bis-HMG-PA, HMG-PE などを得て、その性状を TMG リン脂質と比較したが、TMG 系よりもいろいろの活性は低下している⁸⁾。メチレン基が三つくらいが、天然リン脂質に近いもので、それ以上になると当然類似

の性状は発現しないのであろう。

2 リン脂質の抽出精製

カルジオリピン (CL) は Pangborn によってウシの心臓から抽出されたリン脂質で (1942 年), 梅毒血清反応の試薬として用いられている。Pangborn 法により, ヒト胎盤, ヒツジコウ丸, カツオ節, あるいは結核菌, ジフテリア菌などから CL を抽出した。菌体の CL の脂肪酸は飽和に近かった。これによって CL は広く自然界に分布している一般的なリン脂質ということがわかってきた^{9)~11)}。これらの CL はホスファチジルコリン (PC) を適当に混合することにより, どれも大体同じくらいの力価を持つ梅毒血清反応の試薬として用いることができた。なお, CL をアダムスの白金触媒で還元して飽和 CL にすると力価は変わらないが, エマルションの性状が異なってきた。さらにクジラの心臓からも CL を抽出した¹²⁾。また Pangborn 法による CL の精製はかなり混みいっており, めんどうであるのでカラムクロマトグラフィーで脱塩類も行なう迅速な抽出法を開発した。この方法によって CL の回収率を大いに高めることができた (大体新鮮なウシ心臓 1 kg から 0.9 g の収量)¹³⁾。

そのほか大腸菌 (*E. coli*) 中のリン脂質の PE を調べ¹⁴⁾, さらに四塩化炭素中毒を起こさせたウサギの肝臓のリン脂質分析も行なった¹⁵⁾。

3 リン脂質の物理化学的性状

脂質は一般に水, あるいは塩類溶液に不溶である。しかも, 脂質が生体内にあるときは何らかの形で水界と接して存在しており, その存在状態が, 脂質の機能と結びついて非常に重要問題になっている¹⁶⁾。とくにリン脂質には親水基と疎水基が共有されており, いわゆる天然の界面活性物質であるので, リン脂質の界面化学的性状を知ることが, リン脂質の物理化学的研究の第一歩といえよう。

リン脂質の cmc については電導度法とケイ光法で測定した。PC ではあまりはっきりした屈曲点を与えないが, $2.5 \times 10^{-5} M \sim 1.25 \times 10^{-5} M$ (水分散系) の cmc と推定された。リブレシチンは水分散系で $1.2 \times 10^{-5} M$, 80% アルコールで $1.4 \times 10^{-5} M$ であった¹⁷⁾。またグリコールリン脂質とアルキルホスホリルコリンを一般法によって合成し¹⁸⁾, その cmc などを調べている。とくに後者はクロロホルムとかヘプタンとかの有機溶剤に溶解るとともに, 水にも溶解, ヘプタン-水界面における吸着¹⁸⁾あるいは水の中におけるミセル形成とアルキル基の鎖長の関係が興味ある結果を示している¹⁹⁾。

さらに合成の PE, PPI, PPn^{2,3)} についても単分子膜の性質を詳細に検討している^{20), 21)}。まず π -A 曲線についてみると, PE, PPn, PPI はともに凝縮型の単分子

膜を作り, その極限面積は PPn, PPI, PE の順になり, 構造式と良く一致する。また膜の下層の pH をあげて pH 9.5 にすると PPI, PPn はかなり膨張し, PC と同じような曲線になり, また温度を上昇 (40°C) させると同じように膨張型の π -A 曲線となる。このように PE 系と PC 系の差はその極性基のあり方が異なるからであって PE 系は網目構造をとっていると考えられる²⁰⁾。

さらにこれらの合成リン脂質の単分子膜における相転位について研究を行なった。この相転位は単分子膜の粘度測定によって調べた。PE では固相から液相に移るのが, 35.5°C, PPn で 31°C, PPI 29°C, PC は 8°C であった。また三次元の場合の共融混合物におけるような転位温度の低下が混合リン脂質膜において観察された²¹⁾。

なお, リン脂質のロ紙クロマトグラフィーについては, リン脂質のロ紙クロマトグラフィーが行なわれる初期のころ CL¹¹⁾, その他の, リン脂質についても溶剤を変えて, その態度の検討を行なった²²⁾。

4 脂質-タンパク質の反応

脂質-タンパク質の反応には, いわゆる無差別な非特異的なものと, 特異的な限定されたものがある。

いわゆる非特異的な反応でまず考えられるものは, 酸と塩基の反応である。CL とか PE などという酸性のリン脂質は塩基性タンパク質たとえばクルペイン (Clup) と結合し, 複合体を形成する。この複合体の組成には反応を行なう際の混合溶液の pH が大いに影響する。CL-クルペイン複合体のとき pH 4.4 では CL : Clup = 72 : 25, pH 9 では 50 : 50 という風になる。また PE-Clup でも同じように pH 5.4 で PE : Clup = 64 : 34, pH 9.0 で 40 : 60 となる。

生成した複合体はクロロホルム, エーテルなどに可溶で, 水には不溶のいわゆるプロテオリピド (proteolipid) のようなもので, リン脂質のクルペイン表面の配列が疎水性を与えているようである。こういう結合は後述の CL とかホスファチジン酸 (PA) とメチル化ウシ血清アルブミン (MBSA), あるいは CL などとポリリシン (poly-Lys) との結合の場合も大体同じように見られる。

つぎに特異的な結合でよく知られているのが, 免疫化学的な反応である。そのほか免疫化学的ではないが, かなり特異的な反応をリン脂質-血清タンパク質の相互反応に認めることができる²⁴⁾。

まず梅毒血清反応においては, 当初はウシ心臓そのほかの動物の組織のアルコール抽出液そのもののエマルションを用いてきたものである。しかし Pangborn によって CL が初めて純粋に取り出されてから, CL と PC およびコレステリン (CH) を適当に混合した試薬が日常の梅毒血清反応の試薬として用いられるようになった。

た²⁴⁾。

梅毒血清反応の方法に凝集法というのがあるが、この反応の場合 CL : PC=1 : 10 でこれにカオリンを加え、これらのリン脂質をカオリン上に析出させたものを試薬として用いるが、これを CL : PC=1 : 1 にしたときにはライ血清とのみ特異的に反応するようになる^{25), 26)}。ライ血清はいままで、ウシ心臓の粗アルコール抽出液では良く反応が出て、いわゆる偽陽性反応として知られていた。しかし、CL と PC の比率を動かすことによって、梅毒血清反応とライ血清反応を区別できるようになった。もちろん、この CL : PC=1 : 1 の試薬（これを L 比の試薬と名づけたが）で反応が出て、これをライ血清という訳にはいかない²⁷⁾。ただライ血清とは特異的に反応するという意味である。この反応の本態の追求をいろいろ行ってきたが、ライ抗体というものは正確にはわからない²⁸⁾。

しかし、この問題は、梅毒抗体とライ抗体との比較を行なうことが第一ではあったが、CL と PC の比率が、これらの試薬の存在状態、あるいはカオリン上での配列状態に大いに影響を与え、この形である程度識別に寄与していることも充分に考えられる。リン脂質を含めた脂質、エマルションの状態はその生物化学的活性を支配しているとも考えられ、今後大いに研究を進める必要があると思う。

リン脂質が主役をなしている血清反応に CCF 反応というのがある。CCF とは cephalin-cholesterol-flocculation の略で、ケファリンとコレステリンの混合物のエマルションが肝臓機能に障害のある患者の血清タンパク質と綿毛状沈殿反応を起こし、実用上も、これによって肝臓の障害の判定を行なっている。

CCF 反応はケファリンを用いるが、ケファリンは Folch らによって混合物であることが証明された。そこでケファリンの内のどの成分が反応の主体であるかを調べたところ、ホスファチジルセリン (PS) 分画が反応性があり、ホスファチジルイノシット (PI) や PE 分画は反応性のないことを認めた。しかし、この PS と CH とを混じたのでは、非特異的に反応が起こるので、これに、適量の PC を加えることによって肝障害患者の血清タンパク質とのみ反応するものを開発し CCLF 反応と名付けた²⁹⁾。この反応するタンパク質は主として γ -グロブリンで、これに少量のほかのタンパク質が混じており、 γ -グロブリンが PS+PC+CH のエマルションを不安定にさせて沈殿させるというふうに解釈している。肝障害血清においては何かの原因で、 γ -グロブリン自体いくらか変質しているのかも知れないが、この点の追求はない³⁰⁾。

梅毒血清反応の方法として梅毒凝集法を述べたが、これ以外補体結合反応というのがある。この反応は補体と

いうタンパク質の混合物を競合して取り合うという形をとる反応形式であるが、CL-PC-CH の形の試薬ではこの反応が成立して、感度の良い梅毒血清反応として利用されているが、CCLF においても、PC を加えることによって補体結合反応の形式を取ることができるようになった^{31), 32)}。

なお、梅毒血清反応のメカニズムはまだ不明であるが、試薬、血清の量的関係についても検討を加えた³³⁾。

梅毒血清反応、ライ血清反応あるいは CCLF 反応にしてもすべて CL とか PS というような酸性リン脂質と γ -グロブリンとの反応であるが、この反応物である抗体、あるいは抗体類似のものはまた疾患によって生じたものである。疾患による、これらタンパク質生成のメカニズムを知るために積極的に酸性リン脂質でウサギを免疫した。免疫方法はこれら酸性リン脂質と MBSA の複合体を作り、すなわち 15 mg 酸性リン脂質+15 mg PC+45 mg CH と 15 mg MBSA とを混合し、綿毛状物を作り、これをアジュバンド法でウサギに免疫した。

免疫は非常に結果が良好で、ほとんどのウサギに抗体を生じさせることができる。ただし抗体価は上昇しにくい（抗体 γ -グロブリンの量が多くないという意味である）。これはウサギ自身の体内にも、CL とか PA あるいは PS が存在しているので、これに抗して抗体を生じさせるのがむずかしいものと考えられる。

抗 CL、抗 PA および抗 PS 抗体はすべて、それぞれ元のリン脂質、つまり CL-抗 CL、PA-抗 PA および PS-抗 PS の組合せは強く反応する。一方 CL、PA および PS はともに酸性リン脂質であり、リン酸基が、酸性の主体をなしている。その結果、CL-抗 PA、CL-抗 PS、PA-抗 CL、PA-抗 PS、PS-抗 CL、PS-抗 PA の反応も弱いながら起こる。このような交差反応の原因は構造の類似性と考えている³⁴⁾。

リン脂質の抗原-抗体反応以外には CH も同じようなことが認められた。血清リポタンパク質はその比重が 1.063 以下の低比重リポタンパク質 (low density lipoprotein, LDL) と $1.063 < d < 1.21$ の高比重リポタンパク質 (high density lipoprotein, HDL) に分けられる。この LDL なり、HDL なりをウサギに免疫すると LDL と HDL のタンパク質部分はウサギにとっては異物であるため、これに対する抗体、つまり抗 LDL、抗 HDL の抗体が産生される。その際、リポタンパク質とくに LDL には重量にして約 40% のコレステリンがエステルおよび遊離の形ではいつている。その結果、コレステリンがリポタンパク質という形で免疫されたことになるので、この抗 LDL 血清中には抗コレステリンの活性が存在するのではないかと考えて、抗 LDL 血清を調べたところ、これに抗コレステリンという反応性があることを証明した³⁵⁾。

この結果、コレステリンに対する抗体の生成を試みコレステリンをなんらかの形で異種タンパク質に結合させて免疫した。その方法はスチグマステリンを処理して β -hydroxy bis-norcholenic acid を作り、あるいは β -hydroxy 5-androstene 17- β -carbonic acid (Merck) を購入し、これらに MBSA、あるいは poly-Lys と結合させて、アジュバント法でウサギに免疫した。その結果、非常に免疫は良く進み、ほとんどのウサギに抗体を作ることができた。ただし、抗体価は自己の血清中にもコレステリンがリポタンパク質の成分として多量に存在するため上昇しない、これは酸性リン脂質の免疫の場合と同様であった。

生成した抗体は、コレステリンと反応し、コレステリンベンゾエート、コレステリンステアレート、エピコレステリンとは反応しない。コレステリンの OH 基が反応のための必要で、それも equatorial であることが必要である³⁶⁾。

なお、リン脂質、あるいはコレステリンに対する抗体の反応を調べるためには、リン脂質、あるいはコレステリンを liposome という人工的な膜に含ませて、その反応を調べることをやる³⁷⁾。その結果、この抗体を用いて、生体膜の構造を知る一手段ともなる訳である。ヒト赤血球 (O型) に抗コレステリン抗体を作用させてもほとんど反応を示さないが、ヒト赤血球にブロメリンとかホスホリパーゼ D、またはシアリナーゼというような酵素を作用させると、その抗体と反応を示すようになり、一応、赤血球中のコレステリンはタンパク質相、あるいはシアール酸の相の下にあると思われる。ただし、種類の異なる酵素で同じような反応が出てくることは、いろいろと問題があり、簡単にコレステリンの配置を決断する訳にはいかない^{36), 37)}。

5 リポタンパク質に関する研究

天然にある脂質-タンパク質複合体がいわゆるリポタンパク質である。リポタンパク質の内でもあるものは組成がまだ不明の点が多いが、血清中に存在する上述の LDL, HDL あるいは卵黄に存在する同じような低比重のもの (LDL) 高比重のもの (HDL) についてはかなり解析が進んでいると考えられる。

ヒトの LDL について、LDL を脱脂するとそれによってタンパク質部分の構造なり、立体的な配置などが異なってくるということを免疫学的方法で調べた。LDL を超遠心分離法で抽出し、これを凍結乾燥を行なう。凍結乾燥した LDL を -20°C でヘプタンで抽出すると LDL からトリグリセリド、コレステリンなどが除去され、リン脂質-タンパク質複合体が残る。このように不完全抽出されたものに対して、クロロホルム-メタノール (2:1) で抽出するとまったく脂質を含まないタンパ

ク質だけの部分、アポタンパク質 (apoprotein) が得られる。このアポタンパク質で免疫するとその抗体は未処置の LDL とは反応しないが、不完全脱脂 LDL とは反応する。また一方未処理 LDL で免疫をした場合、その抗体はアポタンパク質とは反応しない。しかし、不完全脱脂 LDL とは反応する。その結果、脂質を除去すると新しい抗原性を示す部分が出現するという事になり、LDL の表面構造を推定することの一助になると考えられる^{38), 40)}。

このようにリポタンパク質には脂質があって、脂質でおおわれているときと、まったくむきだしになったときとは、その外見も違ってきて、それが、免疫化学的性状の変化と結びついているといえよう。

このように免疫化学的性状はリポタンパク質の状態変化を反映するのに具合の良い武器であるが、さらにリポタンパク質を人為的に劣化させて、その劣化の具合を調べた³⁹⁾。

劣化の方法としては超音波処理によって酸化させた。20 kc の超音波をかけると LDL 溶液はすぐ白濁し、時間をかけると沈殿が出るようになる。これに反して HDL は超音波処理でもほとんど変化が見られない、その LDL における変化の内容は、Sephrose 4B のゲルろ過を行なうと、はじめの void volume に白濁したものが出てきて、巨大化したリポタンパク質と考えられ、ついで、LDL よりももう少し小さい分子が溶出される。これは明らかに超音波処理によって LDL 分子の巨大化が起こり、同時に切れて小さい分子も生じてきたのではないと思われる。これを電気泳動で見ると LDL のテーリングが見られ、じょじょに LDL が原点に止まってしまうのがわかる。免疫化学的に観察した際に、10 min くらいの超音波処理で、未処理の LDL のもつ抗原性が消失してしまうこともわかる。このように LDL の超音波処理は、分子全体に影響を与えている一方、脂質部分の内容の変化をみるといわゆる酸化の指標といわれる TBA 値が超音波処理の時間とともに上昇していくことがわかる。

さらに LDL, HDL の超音波処理による吸収スペクトルの変化について詳しく調べた⁴¹⁾。音波処理をすると 278 nm 付近のピークは 4~6 nm 短波長側にシフトし、全体として吸収は大きくなる。また可視部にあるピーク、410, 436, 460, 486 nm もそのまま吸収が大きくなる。これに濁ってくることも原子の一つであろう。HDL でもやはり 282 nm のピークは短波長側にシフトするが、このシフトに必要な処理時間は LDL の 10 sec から HDL の 15 min というようにながりの時間を必要としており、LDL, HDL の構造、組成の差を示している。またこのような変化はリポタンパク質を長時間保存した場合と同様であって、保存による変化も、酸化をそ

の原因の一つと考えられる。

また脱脂したアポタンパク質は非常に変化が少なく、これもリポタンパク質の脂質が酸化に大きな役割を演じていることがわかる。

血清リポタンパク質と同じような可溶性リポタンパク質として卵黄リポタンパク質がある。卵黄リポタンパク質の作り方としてやはり超遠心分離法による以外にはないが、卵黄の場合も何回も同じ操作をしないと純粋なものには得にくい。そこで、いわゆるゾーナル式を利用したところ、一回の操作でかなり純粋なものが得られた⁴²⁾。ゾーナル式は、遠心機のローターそのものが遠心管のようになっているもので、大量の原料を用いて多量の試料を得るに適している。

卵黄リポタンパク質中の低比重リポタンパク質、LDL について酸化を行なってその変化を調べた⁴³⁾。

卵黄 LDL を処理して 233 nm の OD 値、TBA 値および Tappel 法によるケイ光スペクトルの (E_x 340 nm, E_M 440 nm) の上昇を観察した。その結果、超音波処理をしても、たとえ金属イオンを共存させた場合でも、この三値の上昇は少なく、超音波処理に対して卵黄 LDL は丈夫である。この点血清 LDL と大部異なるといえる。しかし 50°C に加温するとこの三値はほとんど上昇し、脂質部分が変化することが見られる。OD、TBA がまず上昇し、ケイ光スペクトル値はあとから上昇するが、TBA はあるところから下降に転じてしまう。これはこの三値のメカニズムの差を推察させるものである。TBA 物質は酸化がすすむとこれによってこわれてしまうのかも知れない。233 nm の OD の増加は脂肪酸の二重結合の共役化が生じ、これによって分解産物が生ずることは推察できるが、ケイ光物質は生成に時間がかかるのであろう。

一方タンパク質部分の変化は免疫化学的に追求したが、免疫電気泳動法によるパターンは LDL を 50°C 保存するにしたがって移動度 (mobility) の大きな分子が出現し、またテーリングも起こるようになって、未処理のものと同じパターンとなる。ただし、EDTA を入れておくとこの変化は 10 日くらいまでは阻止できることがわかった。これは単純に考えれば酸化によってマイナスの電荷をもつものが増加したと考えることも可能である。

酸化に伴うケイ光物質 (fluorescence product) の増加については目下さらに研究中である。

以上は血清、および卵黄にある普通のリポタンパク質についての研究であるが、ある種の組成がこわれていくような疾患において特殊のリポタンパク質が血清中に出現することが知られている。これが C-反応性タンパク質 (CRP) といわれるリポタンパク質である。

このリポタンパク質を血清中からゲル過と、そのほ

かの方法を組み合わせる精製し、その組成を調べた⁴⁴⁾。その分析値は脂質が 40~60%、脂質はコレステリンエステル：コレステリン：他脂質=50：25：25 でリン脂質はほとんど認められなかった。なお CRP は Ca^{2+} と結合性があるが、一方 CRP はスパン 60：PC：CH (1：1：3) (スパン 60 0.3%) の混合物と反応する。これの原因についてはソルビタンモノステアレート中のソルビタンと CRP との間の親和性が原因の一つと考えられる⁴⁵⁾。

CRP はそのほか C-多糖体という肺炎菌の多糖体と結合するが、多糖体のアシル化がリポタンパク質との結合に関係するかどうか調べたが、この点はまだよくわかっていない⁴⁶⁾。

6 そ の 他

酸性リン脂質、あるいはコレステリンも特殊な方法を用いると、これらに対する抗体を作ることができる。このように生体内にごく普通に存在する脂質類に対して何かの理由で異物と認識されて抗体ができるのは非常に珍しい問題であるが、一般に低分子の物質の抗体生成の能力についてはいろいろと研究が行われてきた。

われわれも低分子物質の抗体産生に関する研究の一環として、いわゆる合成洗剤の抗原性の問題をためてみた。その方法は合成洗剤、この場合アルキルベンゼンスルホネート (ABS)⁴⁷⁾ とラウリルサルコシネート⁴⁸⁾を用いた。これらの物質をヒト血清アルブミン (HSA)、あるいはウシ血清アルブミン (BSA) と結合させてアジュバンド法によってウサギを免疫した。免疫血清 (ウサギ) を取り、最も普通に用いられている反応方式、すなわち沈降反応および寒天ゲル内沈降反応 (Grabar 法) で検討したところ、ABS、およびラウリルサルコシネートに対する抗体は検出されなかった。また免疫助剤として用いた HSA および BSA に対する抗体もできるにはできたが、できかたが悪く、いわゆる抗体価が低いという結果になった。この場合検出に用いた方法は感度が良いとはいえず、ほかの方法を用いる必要があるのかも知れないが、HSA、および BSA の抗体生成能力が低下していることはこれらの洗剤分子で HSA および BSA がマスクされたのかと推量している。

同じような低分子量化合物 N-2-ethylhexyl- β -oxy butyramide semisuccinate でも同様の結果になった⁴⁹⁾。

そのほか分子蒸留法による落花生油の分画も油性ベニシリン用油の中からステロイド除去のために行なったものである⁵⁰⁾。なお著者が海軍燃料廠に在勤し、低凝固点時計油の製造研究に従事したところの研究成果のいくつかはまとめて戦後発表した⁵¹⁾。

(昭和 48 年 7 月 3 日受理)

文 献

- 1) 原, 油化学, **9**, 57 (1960)
- 2) T. Muramatsu, I. Hara, *Bull. Soc. Chem. France*, **1971**, 3335
- 3) T. Muramatsu, I. Hara, *Bull. Soc. Chem. France*, **1971**, 3338
- 4) M. Okazaki, I. Hara, M. Hayashi, *Ann. Report of the Foreign Students' College of Chiba Univ.*, **6**, 55 (1971)
- 5) I. Hara, H. Kaneko, *Bull. Soc. Chim. Biol.*, **46**, 339 (1964)
- 6) H. Kaneko, I. Hara, *Bull. Soc. Chim. Biol.*, **46**, 895 (1964)
- 7) H. Kaneko, I. Hara, *Bull. Soc. Chim. Biol.*, **49**, 59 (1967)
- 8) I. Hara, T. Ogawa, *Bull. Soc. Chim. Biol.*, **50**, 1501 (1968)
- 9) 原, 日化, **76**, 910 (1955)
- 10) 原, 日化, **76**, 914 (1955)
- 11) 原, 日化, **77**, 255 (1956)
- 12) 原ら, 油化学, **15**, 148 (1956)
- 13) T. Takahashi, T. Hashimoto, I. Hara, *Bull. Soc. Chim. Biol.*, **49**, 65 (1967)
- 14) M. Kurokawa, K. Hotta, I. Hara, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **32**, 28 (1959)
- 15) 黒川, 堀田, 原, 日化, **79**, 1073 (1958)
- 16) 原, 化学と工業, **24**, 283 (1971)
- 17) 原, 金子, 加藤, 油化学, **9**, 407 (1960)
- 18) M. Hayashi, M. Okazaki, I. Hara, *Proc. VI International Congress of Surface Active Substances*, 投稿中
- 19) M. Okazaki, I. Hara 未発表
- 20) M. Hayashi, T. Muramatsu, I. Hara, *Biochim. Biophys. Acta*, **255**, 98 (1972)
- 21) M. Hayashi, T. Muramatsu, I. Hara, *Biochim. Biophys. Acta*, **291**, 335 (1973)
- 22) 原, 金子, 加藤, 油化学, **9**, 362 (1960)
- 23) 原, 脂質とタンパク質の結合, 中村ら編“脂質とその周辺” p. 203 (1969) 共立出版
- 24) 原, 油化学, **20**, 48 (1971)
- 25) 緒方, 原ら, 日新医学, **39**, 468 (1952)
- 26) T. Ogata, I. Hara, M. Abe, *La Lepro*, **26**~**28**, 49 (1960)
- 27) 義江, 緒方, 原ら, 日新医学, **41**, 104 (1954)
- 28) 緒方, 阿部, 原, 日料医学, **41**, 477 (1954)
- 29) M. Kurokawa, K. Hotta, I. Hara, *J. Biochem.*, **48**, 515 (1960)
- 30) I. Hara, K. Hotta, M. Kurokawa, *J. Biochem.*, **51**, 21 (1962)
- 31) I. Hara *et al.*, *Jap. J. Exp. Med.*, **32**, 315 (1962)
- 32) I. Hara *et al.*, *BBA Library*, **1**, 372 (1963)
- 33) 緒方, 原ら, 日新医学, **47**, 671 (1960)
- 34) S. Tamamura, T. Hashimoto, I. Hara, *Jap. J. Exp. Med.*, **41**, 31 (1971)
- 35) J. Sato, I. Hara, *Immunochimistry*, **9**, 585 (1972)
- 36) J. Sato, I. Hara, *Biochemistry* 投稿中
- 37) 佐藤, 福田, 原, 脂質生化学研究, **15**, 223 (1973)
- 38) J. Sato, I. Hara, *Jap. J. Exp. Med.*, **39**, 621 (1969)
- 39) H. Shimazaki, J. Sato, I. Hara, *Lipids*, **7**, 404 (1972)
- 40) 原, 島崎, 佐藤, 生物物理化学, **16**, 31 (1971)
- 41) 島崎, 佐藤, 原, 油化学, **21**, 434 (1972)
- 42) 原, 小森谷, 佐藤, 油化学, **22**, 265 (1973)
- 43) I. Hara, H. Shimazaki, J. Sato, *Lipids*, 投稿中
- 44) J. Sato, I. Hara, *Jap. J. Exp. Med.*, **38**, 373 (1968)
- 45) 佐藤, 原, 生化学, **41**, 7 (1969)
- 46) 原, 金子, 藤井, 安藤, 油化学, **11**, 411 (1962)
- 47) 守島, 原, アレルギー, **15**, 864 (1966)
- 48) 五島, 原, 油化学, **17**, 399 (1967)
- 49) 飯森, 原ら, 東邦医会誌, **18**, 628 (1971)
- 50) 原, *J. Antibiotics*, **6**, 641 (1951)
- 51) 景平, 原, 工化, **56**, 66 (1958)