シロネズミにおけるセボレアの発生に関する研究 (第 3 報)*

側鎖を有するエステル投与の場合について

松 本 修・戸谷洋一郎・松 尾 登

成蹊大学工学部工業化学科 (武蔵野市吉祥寺)

Studies of Seborrhea on Rat. III.

In the Case of Branched Esters

Osamu MATSUMOTO, Youichiro TOTANI and Noboru MATSUO

Department of Industrial Chemistry, College of Technology, Seikei University
(Kichijoji, Musashino-shi, Tokyo)

For the purpose of clarifying the effects of the structure and the number of carbon atoms of esters on the development of Seborrhea, the oleic acid esters of mono-hydroxyalcohol having side chains were prepared and fed to rats at a level of 15% of the feed.

When (1) *iso*-propylolate, (2) *tert*-butylolate, (3) *tert*-amylolate, (4) *iso*-amylolate, (5) 1,3-dimethylbutylolate, (6) 2-methylhexylolate, (7) 2-methylheptylolate, (8) 3,7-dimethylocta-2,6-dienylolate were used, development of Seborrhea was observed in all cases.

The carbon numbers of the all sample esters above mentioned were less than 28. In the previous experiments, when saturated straight monohydroxyalcohol esters of oleic acid were used, although the carbon number was less than 28, there was no symptom of Seborrhea.

In the case of the ester of tertiary type mono-hydroxyalcohol, a remarkable development was recognized particularly in (2) and (3).

1 緒 言

大量のまっこう鯨油をシロネズミに与えると、皮脂漏症、いわゆるセボレアを発生し、皮膚より油状物質を分泌して、あたかも油に浸して取り出したような症状を呈する (Fig.-1, Fig.-2)。

このことは古く佐橋¹⁾によって見いだされたが、その後、染川はオレイルオレエートを大量に与えると、セボ

レアを発生することを明らかにし、エステル結合の両側に 1 個の二重結合を有することを必要条件とした。

さらに金田²⁾は染川の実験を追試し、セボレアの発生には、エステル結合の両側に二重結合の存在を必要としないこと、セチルオレエート、オレイルオレエート、オクタデシルオレエートも 15% 投与によりセボレアを発生することを認めた。

松尾³⁾はシロネズミを使い、基礎飼料に対し、15% のオレイルアルコール、オレイルオレエートをゾンデを用いて与えたところ、オレイルアルコールの場合は、セボレアは発現しないが、その毒性は、オレイルオレエートよりも強く現れることを認めた。また松尾³⁾は魚油、なたね油、あまに油等を加熱重合したものを 20% 程度シロネズミに与えた場合に弱いけれど

Fig.-1 Example of rat's Seborrhea.

Fig.-2 Example of rabbit's Seborrhea.

* 第 1 報: 松尾, 生化学, 29, 816 (1957)

第 2 報: 松尾, 山下, 高橋, 生化学, 35, 317 (1963)

もセボレアに似た状態が見られたことから、セボレアの発現は投与エステル炭素数と密接な関係があると考え、

オレイン酸と種々の飽和直鎖一価アルコールのエステルを合成し、これを基礎飼料に 15% 混合、シロネズミに投与して、エステル炭素数とセボレア発生の関係について実験を行った。その結果⁶⁾は、炭素数 10 個までの飽和直鎖アルコールのオレイン酸エステルでは、セボレアは現れず、よく成長するが、炭素 12 個以上の飽和直鎖アルコールのオレイン酸エステルでは、セボレアの発現を見る。炭素 12 個、14 個の場合は、炭素 16 個以上のものに比較するとその発現は弱い。すなわちオレイン酸の飽和直鎖 1 価アルコールのエステルについては、エステルの炭素数が 30 程度以上の場合にはセボレアが発現し、炭素数が増すにつれて、セボレアの発現は強く、平均体重増加は鮮やかに順を追って減少することが明らかとなった。

また、一例ではあるが枝の長い第二アルコール (7-エチル 2-メチルウンデカノール-4) のオレイン酸エステルを与えた場合には、特に激しい症状を呈すること、また、セボレア症状は、ウサギの場合にも発現することも究明された⁷⁾。

側鎖を有するエステルは、直鎖構造のエステルと比較して代謝が非常に異なることが推察されるので、本実験においては種々の側鎖を有するアルコール：イソプロピルアルコール、第三ブチルアルコール、イソアミルアルコール、第三アミルアルコール、1,3-ジメチルブチルアルコール、2-エチルヘキシルアルコール、2-メチルヘプチルアルコール、3,7-ジメチルオクタ-2,6-ジエノール (ゲラニオール) とオレイン酸とのエステルを合成し同炭素数の直鎖のアルコールエステルとのセボレア発生の難易について、比較検討することとした。

2 実験及び結果

2.1 試料エステルの調製とその性状

イソプロピルオレエートの調製は、イソプロピルアルコールとオレイン酸を硫酸を触媒として、常法により、エステル化し、真空蒸留によって分離した。

イソプロピルオレエート以外のすべてのエステルは、オレイン酸と塩化チオニルの等量混合物を、溶剤としてベンゼンを用い、60°C、5 hr 反応させて得たオレイン酸塩化物に、アルコールを添加し、60°C、3 hr 反応を行っ

Table-1 Formula and properties of esters.

Ester	Formula	n_D^{20}	I.V (W _{ijs})	S.V	A.V
(1) <i>iso</i> -Propyloleate	$\begin{array}{c} \text{C} \\ \\ \text{R}-\text{C}-\text{C} \end{array}$	1.4477	76.8 (78.4)	182.0 (172.8)	1.4
(2) <i>tert</i> -Butyloleate	$\begin{array}{c} \text{C} \\ \\ \text{R}-\text{C}-\text{C} \\ \\ \text{C} \end{array}$	1.4465	74.8 (75.1)	165.2 (165.7)	1.0
(3) <i>tert</i> -Amyloleate	$\begin{array}{c} \text{C} \\ \\ \text{R}-\text{C}-\text{C}-\text{C} \\ \\ \text{C} \end{array}$	1.4473	72.0 (72.1)	159.6 (159.1)	2.3
(4) <i>iso</i> -Amyloleate	$\begin{array}{c} \text{C} \\ \\ \text{R}-\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{C} \\ \\ \text{C} \end{array}$	1.4470	71.8 (72.1)	159.8 (159.1)	1.6
(5) 1,3-Dimethylbutyloleate	$\begin{array}{c} \text{C} \quad \text{C} \\ \quad \\ \text{R}-\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{C} \end{array}$	1.4482	70.5 (69.4)	155.4 (153.0)	1.5
(6) 2-Ethylhexyloleate	$\begin{array}{c} \text{C}-\text{C} \\ \quad \\ \text{R}-\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{C} \end{array}$	1.4509	68.0 (64.5)	144.5 (142.1)	2.0
(7) 2-Methylheptyloleate	$\begin{array}{c} \text{C} \\ \\ \text{R}-\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{C} \end{array}$	1.4521	67.5 (64.5)	144.1 (142.1)	1.6
(8) 3,7-Dimethylocta-2,6-dienyloleate	$\begin{array}{c} \text{C} \quad \quad \text{C} \\ \quad \quad \\ \text{R}-\text{C}-\text{C}=\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{C}=\text{C}-\text{C} \end{array}$	1.4524	180.9 (182.3)	136.0 (134.0)	1.9

R=C₁₇H₃₃COO () : theoretical value

て調製した。

以上の操作により、得られた各エステルの性状は、Table-1 に示すとおりであって、ヨウ素価、けん化価などよくその理論値と一致している。

なお市販のあまに油を常法によりけん化、酸分解してエチルエステルとし、真空蒸留によって得られた下記の性状および組成のものを、動物実験のコントロール試料として使用した。すなわち、あまに油脂脂肪酸エチルエステルの性状は、酸価 1.9、けん化価 189.3、ヨウ素価 (ウィイス法) 185.2、 n_D^{20} : 1.4620 であり、ガスクロマトグラフィーによって測定したその組成は、リノレン酸エチル 52.5%、リノール酸エチル 22.5%、オレイン酸エチル 18.0%、ステアリン酸エチル 3.8%、パルミチン酸エチル 6.2% であった。

2.2 各種エステルによる動物実験

動物実験には、体重約 70 g 前後のウィスター系シロネズミ 10 匹を 1 群として使用した。Table-2 のような基礎飼料に対して最初の 1 週間は 10%、その後は 15% の割合で混合投与して、セボレア発生の有無を確かめた。

Table-2 Ingredients of basal diet (%).

Starch (rice powder)	72	67
Casein (ether extracted)	12	12
McCullum salt mixture	3	3
Yeast	3	3
Liver oil	one drop a day	one drop a day
Ester	10	15

Table-3 Development of Seborrhea.

Ester	Type of alcohol	Carbon number of alcohol	Total carbon number of ester	Development of Seborrhea
(1) <i>iso</i> -Propyloleate	Secondary	3	21
(2) <i>tert</i> -Butyloleate	Tertiary	4	22
(3) <i>tert</i> -Amyloleate	Tertiary	5	23
(4) <i>iso</i> -Amyloleate	Primary	5	23
(5) 1,3-Dimethylbutyloleate	Secondary	6	24
(6) 2-Ethylhexyloleate	Primary	8	26
(7) 2-Methylheptyloleate	Primary	8	26
(8) 3,7-Dimethylocta-2,6-dienyloleate	Primary	10	28

☉ : Seborrhea slightly produced ● : Seborrhea produced

セボレアの発生は、Table-3 のように、すべてのエステルの場合に現れた。イソamilオレエート以外はいずれの場合も大体、2週間前後までにへい死している。

2.2.1 イソプロピルオレエート

イソプロピルオレートを投与した場合は、実験開始後、2~3 日でセボレア症状が現れ、1 週間後には体毛の脱落も見られた。2 週間後で 80% がへい死した(Fig. 3)。

Fig.-3 Rat presenting symptom of Seborrhea due to being fed 15% *iso*-propyloleate (7th day after start of experiment)

2.2.2 第三ブチルオレエート

試料を投与した翌日には、60% が軽い症状を現し、4 日目ころから典型的なセボレア症状を呈した。実験開始後 11 日目ですべてへい死した。実験に使用した第一、第二型のアルコールのオレイン酸エステル of the いずれよりもセボレア症状は強く現れていた。

2.2.3 第三アミルオレエート

この場合は、2・2・2 の第三ブチルオレエートと大体同様な症状であったが、この両者を比較するとこの方が多少強いように認められた。

2.2.4 イソアミルオレエート

この場合は、シロネズミはすべてセボレアを呈したが全般的にその症状は弱く、へい死したものはなかった。

2.2.5 1,3-ジメチルブチルオレエート

これは第二アルコール型の構造で、長い分枝にさらに1個のメチル基を側鎖にもっているアルコールのオレイン酸エステルである。これをイソアミルオレートと比

較してみると、セボ
レア症状は、はるかに
激しく、シロネスミ
の70%は10日で
へい死し、14日で全
部へい死している。

2・2・6 2-エチル
ヘキシルオ
レエート

2・2・7 2-メチル
ヘプチルオ
レエート

いずれの場合も典型的なセボレアを発生し、成長は悪く、10日で半数がへい死し、2週間で全部へい死している。発現の状態は、2-エチルヘキシルオレエートの方が、いくぶん強く認められた。

2.2.8 3,7-ジメチルオクタ-2,6-ジエニルオレエート

8種類の試料中、最も炭素数が多く、不飽和アルコールのオレイン酸エステルであって、2,6 位に二重結合をもち、3,7 位にメチル基を2つもっている。試料中第一型アルコールの構造をもったもののエステル中では、最も症状が激しかった。10 日までに 60%, 12 日までに全部へい死した。

3 考 察

松尾の報告⁹⁾によれば、シロネズミにおいては炭素数 10 まで飽和直鎖アルコールのオレイン酸エステルではセボレアは現れず、よく成長するが、炭素数 12 以上の飽和直鎖アルコールのオレイン酸エステルではセボレアの発現が見られた。すなわち、オレイン酸エステルの総炭素数が 28 までの場合はセボレアの発現がなく、30 以上となると発現し、その症状の強さは炭素数に比例することが認められた。

本実験に使用したオレイン酸エステルの総炭素数は最高 28、最低 21 であったが、何れの場合にもセボレアが発生したことから、側鎖を有する 1 価アルコールのオレイン酸エステルの場合はセボレアの発生しやすいことが明らかとなった。

側鎖の数，その大きさ，位置，総炭素数等が複雑にセボレア発現に影響を与えていると考察される。

ウイスター系シロネズミは、30 g 前後のものを飼育し、70 g 程度となった健康なものを選んで動物実験に使用している。いくぶんの個体差は避け得ないと思うが、10 匹を 1 群として使用した各群について実験開始からへい死するまでの日数の平均値を見ると下記のようにである。

(1) イソプロピルオレエート 14.3 日, (2) 第三ブチルオレエート 9.2 日, (3) 第三アミルオレエート 8.3

日, (4) イソアミルオレエートへい死したものなし, (5) 1,3-ジメチルブチルオレエート 10.9 日, (6) 2-エチルヘキシルオレエート 11.4 日, (7) 2-メチルヘプチルオレエート 12 日, (8) 3,7-ジメチルオクタ-2,6-ジエニルオレエート 9.9 日。さらにセボレアの発現の状態の観察等と合わせて, 使用した 8 種類のエステル構造とセボレア発現の強弱との関係, ひいては代謝への影響について考察してみることにする。

オレイン酸とのエステル化に用いた 8 種類のアルコールについてみると, 何れも側鎖を有してはいるが, 第一アルコール型のもの 4 種, 第二アルコール型 2 種, 第三アルコール型 2 種であり, 総炭素数は 21 から 28 までである。

比較的構造の似たものにおいては, 総炭素数の多いものの方が強く発現すると認められる。総炭素数のこの程度 (21~28) のものにおいては, 第三アルコール型のものの影響が一番強い。第三ブチルオレエートと *tert*-アミルオレエートとを比較すると炭素数の多い後者の方が影響が大きかった。第三ブチルオレエートの第三級炭素についてはメチル基が水素で置き換えられたイソプロピルオレエートは, 前者よりもその発現が弱かった。

第二アルコール型の イソプロピルオレエートと 1,3-ジメチルブチルオレエートを比較すると, 後者が強く現れた。

第一アルコール型のものについては, 本実験の試料の範囲においては総炭素数が増加するにつれて, 強く現れている。側鎖と二重結合の双方を有する場合の影響については, 本実験ではいまだ論じ得ない。イソアミルアルコールのエステルが全くへい死したものがなかったことについては, アルコール部分の炭素直鎖が長く, エステルの末端近くにメチル基側鎖が 1 個ある場合は作用が弱いのであろうかと考える。イソアミルオレエートは作用が弱いのに対して, メチル基をさらに 1 個, アルコールの 1 の位置にもった 1,3-ジメチルブチルオレエートは強く現れている。

2-エチルヘキシルオレエートと 2-メチルヘプチルオ

レエートは何れも総炭素数は 26 個であるが, アルコールの 2 の位置に一方はエチル基, 一方はメチル基を有し, エチル基の影響が勝っているようである。

上記のようなエステルを投与した場合に, シロネズミの体内においてその分解が円滑に行われず, エステルが体組織に蓄積し, これがセボレア発現の直接原因であると考えられる。

側鎖を有するエステルの場合においては, 直鎖のエステルに比べて, 代謝が困難であるためセボレアを発生しやすいと推察する。

桜井ら⁸⁾はアイザメ肝油の主成分をなすスクアレンをシロネズミに投与したところ, 激しいセボレアを発生したことを報告している。スクアレンは炭化水素ではあるが, メチル基側鎖を 6 個もっておりこの構造がセボレア発生と密接な関係をもつものと考察される。

アニオン界面活性剤の一つであるアルキルベンゼンスルホン酸ナトリウムのアルキル基部分に側鎖を有するものは微生物によって分解されにくい⁹⁾。パラフィン原料として造られた合成脂肪酸中に側鎖を有する脂肪酸が混在することによってその利用を制限される問題¹⁰⁾等と上記実験結果を合わせ考察すると興味あるものがある。

本報告は昭和 43 年 5 月 18 日, 第 22 回日本栄養食糧学会総会 (東京) において発表した。

(昭和 49 年 9 月 26 日受理)

文 献

- 1) 佐藤, 理研欧文報告, **20**, 245 (1933); **23**, 264 (1934)
- 2) 染川, 理研欧文報告, **21**, 149 (1933); **35**, 121 (1938); **38**, 304, 497 (1941); **39**, 313, 410 (1942); **42**, 67, 72 (1947); **44**, 74 (1949)
- 3) 金田, 桜井, 日水産, **19**, 1168 (1954), **23**, 324 (1957)
- 4) 松尾, 生化学, **29**, 816 (1958)
- 5) 松尾, 油化学, **12**, 261 (1963)
- 6) 松尾, 生化学, **35**, 317 (1963)
- 7) 松尾 "Lipids and Their Oxidation" (AVI pub. Co. Inc. Westport, Connecticut, U.S.A.) 321, (1962)
- 8) 桜井, 増原, 食糧研究所研究報告, **7**, 107 (1952)
- 9) 富山, 化学工業, **18**, 132 (1967)
- 10) 平野, 石油誌, **14**, 481 (1971)