総 説

劣化油の生体免疫毒性

大荒田素子*・宮沢 陽夫**

* 千葉大学真核微生物研究センター (〒280 千葉市亥鼻 1-8-1)

** 東北大学農学部食糧化学科 (〒981 仙台市青葉区堤通雨宮町 1-1)

The Effect of Rancid Oils on Lymphoid Tissues

Motoko OARADA* and Teruo MIYAZAWA**

* Research Center for Pathogenic Fungi and Microbial Toxicoses

Chiba University (1-8-1, Inohana, Chiba-shi, 〒280)

** Department of Food Chemistry, Faculty of Agriculture, Tohoku University

(1-1, Tsutsumidori-Amamiyamachi, Sendai-shi, 〒981)

Among the oxidation products of edible fats and oils, lipid hydroperoxides and the low-molecular-weight compounds containing short-chain aldehydes such as 4-hydroxynonenal are absorbed from the intestinal wall and carried into the internal organs with oral administration to rodents. Oral intake of lipid hydroperoxides or the low-molecular-weight compounds causes significant cytotoxic damage to the lymphoid tissues. The DNA synthesis of thymocytes is remarkably depressed and lymphocyte necrosis is observed in the thymus and intestinal Peyer's patches. In these cases, the mitogenic response to concanavalin A of splenocytes is increased. With long-term (90 d) feeding of slightly autoxidized soybean oil (peroxide value : 150 meq/kg) in mice, the same symptoms as those mentioned above are observed. These findings indicate that oral intake of rancid oils give significant effects on immunocompetent cells and causes depression of the DNA synthesis of thymocytes, which would be one of the major cause for impairing immunocompetent systems in animals.

1 はじめに

劣化油の生体毒性に関する研究は、酸化劣化油中に存在する脂質ヒドロペルオキシドの同定に始まる^{1)~6)}。この脂質ヒドロペルオキシドは油脂の酸化劣化で生じる一次生成物であり、かつ主要な有毒成分であるが、重合反応や分解反応を受けやすく種々の高分子重合物や低分子成分(酸化二次生成物)を生成することも知られている^{7),8)}。酸化劣化油の毒性や栄養学的な問題点についてはすでに多くの^{9),10)}研究があり、致死量に近い量の劣化油をマウスに経口投与すると、小腸粘膜、肝臓、肺などの器官で、様々な病理学的な異常が生ずることなどが調べられている¹¹⁾。また、酸化二次生成物を経口投与すると、脂質ヒドロペルオキシドより生体毒性が強く現れることが確認されている¹²⁾。さらに、酸化二次生成物のうち、低分子成分は脂質ヒドロペルオキシドに比べて、致死率が高く毒性も非常に強いことが明らかにされている¹³⁾。このようなことから、酸化生成物の種類に

よって、動物への毒性の強さが異なることがわかる。酸化劣化油の生体への影響を調べるには、まず酸化生成物を、脂質ヒドロペルオキシド、高分子重合物及び低分子成分に分け、それぞれの生体への吸収と代謝及び毒性発現機構を明らかにする必要がある。

さらに、日常の食生活における油脂酸化生成物の影響を知るには、あまり酸化の進んでいない食用油を少量ずつ長期間摂取した場合の検討も必要である。本稿でははじめに酸化生成物の動物への吸収と代謝を述べ、次に、これら酸化生成物の毒性発現機構を究明する過程で、免疫機能にかかわる臓器がとくに影響を受けやすいことが判明したので、免疫系への劣化油摂取の影響に焦点をおいて解説する。

ところで、動物やヒトの体内で最も強力かつ適応性にとむ生物学的防御機構である免疫反応系は、図-1に示すように、リンパ球(T細胞, B細胞), マクロファージ, 抗体などの因子で構成される。骨髄で作られたプレT細胞は、血液を介して胸せん(腺)に運ばれ、ここでヘル

図-1

パーT細胞、抑制性T細胞及び細胞傷害性T細胞へと、分化・成熟していく。体内に抗原（生体異物）が侵入すると、マクロファージから抗原の情報を得たヘルパーT細胞がB細胞を刺激し、B細胞は形質細胞になり、抗体を生産し放出する（体液性免疫）。抑制性T細胞はこのヘルパーT細胞の働きを調節する。また、細胞傷害性T細胞は、生体内でウイルスに感染した細胞を殺したり、移植組織片を排除する働きをもつ（細胞性免疫）。このように、体の免疫系はT細胞を中枢に複雑なシステムから成り立っている。

2 劣化油の動物体内への移行

アイソトープラベルした $[U-^{14}C]$ -リノール酸メチルから調製したリノール酸メチルヒドロペルオキシド、高分子重合物及び低分子成分を用いて、これら自動酸化生成物のラットにおける吸収を調べた¹⁴⁾。なお、ここで得られた高分子重合物は、主としてリノール酸メチルヒドロペルオキシドの二量体から成る^{14)~16)}。また、低分子成分は、ヒドロキシあるいはヒドロペルオキシアルケナールを主成分とし、他に多数のアルデヒド性の低分子化合物を含む^{14), 17)~19)}。

$^{14}CO_2$ 及び尿中への ^{14}C の排せつ（泄）量は、高分子重合物や脂肪酸ヒドロペルオキシドに比べ低分子成分で特徴的に多い（表-1）。特に、低分子成分投与時の $^{14}CO_2$ 排泄量は、投与2~4 h後にピークに達する（図-2）。高分子重合物は生体内にほとんど吸収されず、その大部分は盲腸内容物とふん（糞）中に存在する。低分

図-2 $[U-^{14}C]$ ラベルのリノール酸メチル酸化産物をラットに経口投与したときの呼気 ($^{14}CO_2$) の経時変化¹⁴⁾

子成分の ^{14}C は投与12 h後には消化管内容物中にほとんど残っていない、体内に吸収される割合が最も高い。臓器分布を比較すると、いずれの酸化生成物を投与した場合でも肝臓に最も多く ^{14}C が検出されている。特に投与6 h後では、低分子由来の ^{14}C は肝臓に多く蓄積され、高分子重合物やリノール酸メチルヒドロペルオキシドに比べ、脳をはじめとする他の臓器にも比較的多く分布する。このような結果は、各酸化生成物間で動物体内への吸収率が異なることを示し、重合物や脂肪酸メチルヒドロペルオキシドに比べ、毒性の強い低分子成分が、体内に速やかに取り込まれることを意味する。これは低分子成分の強い毒性に直接関係すると考えられる。

一方、肝臓に取り込まれた全 ^{14}C のうち、脂溶性画分（クロロホルム-メタノール抽出区分）に存在する ^{14}C はリノール酸メチルヒドロペルオキシドや重合物の投与時に比べ（それぞれ投与量の40%及び33.7%）、低分子成分投与時には特徴的に少ない（投与量の9.4%）²⁰⁾。低分子成分はリノール酸メチルヒドロペルオキシドや重合物より肝臓に取り込まれやすいが、脂溶性成分としては多くは存在していないことがわかる。また、どの酸化生成物投与の場合にも、 ^{14}C は肝臓のトリグリセリドとリン脂質中に多く分布し、これら肝脂質の構成脂肪酸のうち炭素数が16ないし18の飽和酸とモノエン酸中に多く存在していた²⁰⁾。この肝脂質への再利用は、肝臓における劣化油の無毒化を反映していると思われる。

3 劣化油によるリンパ系組織の障害

精製したリノール酸メチルヒドロペルオキシドをマウスに一回経口投与し、投与24 h後に光学顕微鏡標本を作成し、各臓器への影響を調べると、最も障害を受けやすいのは免疫系組織の1つである胸腺で、浸潤しているリンパ球の著しい壊死が観察される²¹⁾（表-2）。また、

表-1 [U-¹⁴C] ラベルしたリノール酸メチル酸化産物をラットに経口投与したときの ¹⁴C の体内分布 (投与量に対する%)¹⁴⁾

組 織	[U- ¹⁴ C] ラ ベ ル 化 合 物					
	重 合 物		リノール酸メチルヒドロペルオキシド		低分子分解産物	
	6 h 後	12 h 後	6 h 後	12 h 後	6 h 後	12 h 後
消化管内容物						
胃	— a)	7.1	—	33.5	—	0.1
小腸上部	—	0.9	—	1.5	—	0.4
小腸下部	—	2.7	—	1.0	—	0.5
盲腸, 大腸	—	32.4	—	4.6	—	1.4
糞	—	9.6	—	0.7	—	0.7
消化管						
胃	3.4	1.2	2.0	2.5	1.5	0.2
小腸上部	0.3	0.2	0.5	0.4	1.6	0.2
小腸下部	1.0	0.3	0.9	0.1	0.9	0.1
盲 腸	0.2	0.7	0.3	0.1	0.4	0.1
大 腸	0.1	0.5	0.2	0.1	0.7	0.1
臓 器						
脳	0.07	0.04	0.10	0.03	0.89	0.07
肺	0.08	0.06	0.14	0.08	0.68	0.13
心 臓	0.09	0.03	0.09	0.05	0.73	0.03
肝 臓	1.21	1.93	2.35	3.71	8.29	0.86
腎 臓	0.27	0.19	0.49	0.24	1.46	0.27
呼気(¹⁴ CO ₂)	5.4	9.7	5.2	10.6	20.7	27.5
尿	—	12.8	—	14.0	—	46.9

a) 未測定

表-2 リノール酸メチルヒドロペルオキシドを経口摂取したマウスの胸腺リンパ球壊死と肝臓脂肪滴の発生率²¹⁾

リノール酸メチルヒドロペルオキシド投与量 (mg/22 gマウス)	胸腺リンパ球壊死 (%) ^a	肝臓脂肪滴 (%) ^a
90	0 (0/7)	57 (4/7)
190	29 (2/7)	29 (2/7)
270	43 (3/7)	86 (6/7)
310	50 (2/4)	100 (4/4)
未投与	0 (0/7)	0 (0/7)
未酸化リノール酸メチル投与 (310 mg/22 gマウス)	0 (0/7)	0 (0/7)

括弧内の数字は症状が観察されたマウスの数を示す。

a. 症状の発生率は実験に用いたマウス当たりの百分率で示す。

投与マウスの胸腺細胞をフローサイトメトリーに供すると、正常細胞より、容積の小さい細胞集団の出現が観察される。胸腺重量は、未酸化リノール酸メチル投与マウスに比べ有意に減少し、もう1つの免疫系組織であるひ

(脾) 臓重量も減少する傾向にある。リンパ球の壊死に加えて、肝臓の脂肪化も観察されるが、他に組織学的な障害の徴候は認められない。一方、脂質ヒドロペルオキシドより毒性が強いことが知られる低分子成分のリンパ系組織への影響を調べると、低分子成分はリノール酸メチルヒドロペルオキシドの約 1/7 量で、胸腺及びパイエル板 (小腸に点在する免疫器官) 中のリンパ球の壊死を引き起こす²²⁾ (表-3)。一方、高分子重合物を投与したマウスでは、このようなリンパ球の壊死は観察されない。このような結果から、脂質ヒドロペルオキシドもしくは低分子成分を経口摂取すると、最も障害を受けやすい臓器の一つは、リンパ系組織であることがわかる。また、低分子成分は脂質ヒドロペルオキシドよりリンパ系組織に対して毒性が強く、このことが低分子成分の強い生体毒性の理由の一つと考えられる。これらの実験でマウスに投与した低分子成分の主要構成成分は、先述のようにヒドロキシル基もしくはヒドロペルオキシ基をもつ鎖長の短い不飽和アルデヒドである。Esterbauer らは種々の飽和及び不飽和アルデヒド化合物が、還元型グルタチオンやシステインの SH 基と反応しアダクトを形成

表-3 低分子化合物を経口摂取したマウスの胸腺とパリエル板のリンパ球壊死の発生率²²⁾

投 与 量 (mg/22 マウス)	胸腺リンパ 球壊死 (%) ^a	パリエル板 リンパ球壊死 (%) ^a
低分子化合物 30 + 未酸化 リノール酸メチル 100	0 (0/7)	0 (0/7)
低分子化合物 40 + 未酸化 リノール酸メチル 100	50 (4/8)	25 (2/8)
低分子化合物 45 + 未酸化 リノール酸メチル 100	38 (3/8)	25 (2/8)
低分子化合物 50 + 未酸化 リノール酸メチル 100	55 (6/11)	45 (5/11)
未 投 与	0 (0/7)	0 (0/7)
未酸化リノール酸メチル 150	0 (0/7)	0 (0/7)

括弧内の数字は症状が観察されたマウスの数を示す。

a. 症状の発生率は実験に用いたマウス当たりの百分率で示す。

することを明らかにしている^{23)~26)}。このようなことから、小腸に移行した低分子成分のうち、反応性に富むアルデヒドやケトン類が、小腸壁に点在するパリエル板中のリンパ球に障害を及ぼしている可能性が考えられる。中津川らは、ラットにリノール酸メチルヒドロペルオキシドを経口投与した場合、腸間リンパ液に投与量の0.23%ではあるが未変化のリノール酸メチルヒドロペルオキシドが存在することを高速液体クロマトグラフィーで確認している^{27), 28)}。また、脂質ヒドロペルオキシドの一部は、小腸から吸収される過程で還元-脱水反応を受け、ヒドロキシ酸やトリエン酸になることが示唆されている^{27), 28)}。さらに、リノール酸メチルヒドロペルオキシドや低分子成分を経口投与した場合、それぞれ全投与量の32%及び76%が体内に吸収されることから、小腸から吸収されたヒドロペルオキシドやその還元物もしくは低分子成分が、リンパ球障害の原因になっていると考えられる。

一方、マウスにリノール酸メチルヒドロペルオキシドを経口投与し、各臓器ホモジネートの極微弱発光^{29), 30)} (遊離基生成の指標)を測定すると、肝臓の他に胸腺や脾臓の細胞から強い発光現象が観察される(表-4)。胸腺では対照マウスの13.6倍、脾臓では4.1倍と大きな発光増加が認められる。胸腺における極微弱発光の著しい増加は、壊死したリンパ球の食作用に伴って生成される活性酸素種にも影響されていると考えられる³¹⁾。また、リノール酸メチルヒドロペルオキシドを経口投与したマウスで、ストレスの指標である血しょう(漿)コルチコステロン濃度の上昇が、対照マウスの2~3倍ではあるが認められる。このことから、リノール酸メチルヒドロペルオキシド摂取により誘発されたステロイドホル

表-4 リノール酸メチルヒドロペルオキシドを経口摂取したマウスの肝臓、胸腺及び脾臓の極微弱発光²¹⁾

投 与 量 (mg/22 gマウス)	投 与 後 経過日数	極微弱発光強度 (cpm)		
		肝臓	胸腺	脾臓
未 投 与	—	648	1,182	744
リノール酸メチル ヒドロペルオキシド 270	1	1,518	16,116	3,048

モンによっても、リンパ球が障害を受けている可能性も示唆される。

4 劣化油の免疫担当細胞に及ぼす影響

油脂酸化生成物を経口摂取すると、リンパ系組織が障害をうけることから、酸化生成物が個々の免疫担当細胞に及ぼす影響についてさらに興味をもたれる。志村らは、クメンヒドロペルオキシドをモデル過酸化化物として、脾臓リンパ球へのヒドロペルオキシドの影響を *in vitro* 系で研究している³²⁾。その結果、マウス脾臓細胞のマイトゲン(コンカナバリンA; 免疫反応における抗原のモデルの一つ)応答能は、ヒドロペルオキシドの存在によって抑制されることを報告している(図-3)。筆者らは、マウスの胸腺細胞浮遊液を調製し、リノール酸メチルヒドロペルオキシドと共に培養すると、DNA合成能が抑制されることを観察した³³⁾(図-4)。また、脾臓細胞をリノール酸メチルヒドロペルオキシドと共に培養すると、コンカナバリンA応答能の低下が観察される(図-5)。このような結果から、*in vitro* 系では、油脂酸化生成物が個々の免疫担当細胞に障害を与えることがわかる。筆者らはさらに、*in vivo* 系での影響を調べる目的で、マウスに自動酸化リノール酸メチル(過酸化化物価: 2972 meq/kg) 100 mg を一回経口投与すると、投与1 d後に胸腺細胞のDNA合成能が著しく制御されることを見いだした³⁴⁾(図-6)。一方、脾臓細胞のマイトゲン応答能には、*in vitro* 系の時のような抑制は生じず、む

図-3 マウス脾臓細胞のマイトゲン(コンカナバリンA)応答能に及ぼすクメンヒドロペルオキシドの影響³²⁾

○ジメチルスルホキシド添加
△ジメチルスルホキシドに溶かした未酸化リノール酸メチル添加
●ジメチルスルホキシドに溶かしたリノール酸メチルヒドロペルオキシド添加

図-4 マウス胸腺細胞の DNA 合成能に及ぼすリノール酸メチルヒドロペルオキシドの影響³³⁾

○ジメチルスルホキシド添加
△ジメチルスルホキシドに溶かした未酸化リノール酸メチル添加
●ジメチルスルホキシドに溶かしたリノール酸メチルヒドロペルオキシド添加

図-5 マウス脾臓細胞のマイトゲン(コンカナバリンA) 応答能に及ぼすリノール酸メチルヒドロペルオキシド³³⁾

し投与3 d 後にはT細胞, 特にヘルパーT細胞に作用するコンカナバリンAに対し, 高い応答を示すことを観察した(図-7)。この脾臓細胞の免疫応答能の上昇は, 投与6 d 後には消失した。以上のことから, *in vivo* 系

() 投与後経過日数

U : 未投与, F : 未酸化リノール酸メチル(過酸化物質0.6meq/kg)100mg投与
A : 自動酸化リノール酸メチル(過酸化物質2972meq/kg)100mg投与
実験1 及び 2 : 同一実験の繰り返し

図-6 自動酸化リノール酸メチルを経口摂取したマウスにおける胸腺細胞のDNA合成能³⁴⁾

() 投与後経過日数

U : 未投与, F : 未酸化リノール酸メチル(過酸化物質0.6meq/kg)100mg投与
A : 自動酸化リノール酸メチル(過酸化物質2972meq/kg)100mg投与
実験1 及び 2 : 同一実験の繰り返し

図-7 自動酸化リノール酸メチルを経口摂取したマウスにおける脾臓細胞のマイトゲン(コンカナバリンA) 応答能³⁴⁾

では, まずはじめに胸腺細胞のDNA合成が抑制を受けることが明らかになった。その後, 脾臓中のT細胞の免疫能上昇がもたらされるが, これは胸腺やパイエル板などでリンパ球が障害を受けたことに対しての, 生体防御機構の誘導の結果と考えられる。

5 劣化油の長期摂取による免疫担当細胞への影響

マウスに劣化大豆油(過酸化物質: 150 meq/kg)を8%添加した食餌(餌)を90 d 与えると, 対照マウス(未酸化大豆油添加食餌摂取群)に比べて, 胸腺細胞のDNA合成能が有意に低下し, それに伴って, 脾臓細胞のマイトゲン(コンカナバリンA) 応答能の上昇が観察される

図-8 自動酸化大豆油を長期間経口摂取したマウスにおける胸腺細胞のDNA合成能(a)及び脾臓細胞のマイトゲン(コンカナバリンA)応答能(b)³⁴⁾

(図-8)。このとき、肝臓、胸腺、脾臓及び血液中の脂質過酸化の進行は、チオバルビツール酸(TBA)反応物質量の測定では観察されず、血中ステロイドホルモン量の上昇も認められない。以上のことから、血中ステロイドホルモンの上昇が認められない酸化的ストレスの低いゆるやかな条件で劣化食用油を長期間摂取した場合で

も、生体内では胸腺細胞のDNA合成能が抑制されていることがわかる。

表-5は、自動酸化リノール酸メチル(過酸化物質: 3.045 meq/kg)を0.3%もしくは0.6%の割合で添加した食餌でマウスを30d飼育した時の体重、臓器重量及び血中の白血球数である³⁵⁾。自動酸化リノール酸メチル0.6%添加食群で、脾臓重量がコントロール群に比べ有意に減少し、血液中の白血球数の減少も認められる。このような結果からも、劣化油を長期間摂取すると免疫系が障害を受けることがわかる。

6 ま と め

本稿で述べた劣化油の生体毒性の発現機序を模式的に示したのが、図-9である。油脂の酸化生成物を経口摂取すると、まず小腸に移行した酸化生成物のうちの低分子成分が、小腸壁に点在するパイエル板中のリンパ球壊死をひきおこす。その後、酸化産物は小腸壁から体内へ吸収されるが、なかでも短鎖の低分子成分は脂質ヒドロペルオキシドより体内に吸収される割合が高い。一方、劣化重合物は体内に吸収されずに糞中にそのほとんどは排泄される。体内に吸収された酸化生成物の一部は、血

表-5 自動酸化リノール酸メチルを長期間経口摂取したマウスにおける胸腺、脾臓及び肝臓の重量、体重及び血中白血球数³⁵⁾

飼料中の劣化油含量	胸腺 (mg)	脾臓 (mg)	肝臓 (g)	体重 (g)	血中白血球数 ($\times 10^3/\text{mm}^3$)
未酸化リノール酸メチル	41 $\pm$ 7	86 $\pm$ 13 ^a	1.14 $\pm$ 0.17	24 $\pm$ 1	4.25 $\pm$ 0.22 ^a
0.3%自動酸化リノール酸メチル	37 $\pm$ 5	70 $\pm$ 9 ^{ab}	1.17 $\pm$ 0.10	23 $\pm$ 1	2.96 $\pm$ 0.71 ^b
0.6%自動酸化リノール酸メチル	43 $\pm$ 5	64 $\pm$ 4 ^b	1.16 $\pm$ 0.10	23 $\pm$ 2	2.71 $\pm$ 0.96 ^b

平均値 $\pm$ SD. $P<0.05$ (a, b)

図-9 劣化油脂の生体への吸収と影響

液やリンパ液を介して肝臓に移行し、ここで分解(還元反応を含む)と再合成をうけ、脂肪酸として再利用される。この解毒機構が充分でない場合には肝臓中に脂肪滴が出現する。肝臓で解毒された過酸化脂質の一部は代謝され肺を経て呼吸 CO_2 として放出されるとともにじん(腎)臓を経て尿中に放出される。酸化生成物のうち、低分子成分が最も代謝回転が早く、呼吸や尿中に放出される割合も他の酸化産物に比べ高い。一方、低分子成分は、肝臓以外の他の臓器へも比較的多く取り込まれる。胸腺では、浸潤してい

る幼若リンパ球の DNA 合成が劣化油の摂取により抑制される。さらに、障害が大きい時には、リンパ球の壊死がもたらされる。急性毒性のように比較的多量の酸化生成物を経口摂取した場合には、増加した血中ステロイドホルモンによっても、リンパ球への障害が助長されると考えられる。このように、パリエル板や胸腺に浸潤するリンパ球に障害が生じた後、脾臓に浸潤しているリンパ球とくに T 細胞のマイトゲン応答能が高まる。この上昇は、おそらく生体防御機構の誘導の結果と考えられる。

ヒトや動物が日常、食物から少量の油脂酸化生成物を摂取すると、免疫系が敏感に影響を受けることがわかる。Harman らは、生体内で生じる過酸化脂質が老化に伴う免疫能の低下に関与するとしている³⁶⁾。Iritani らは、リノール酸含量の異なる油脂を含む食餌で動物を飼育すると、油脂不飽和度の増加に伴い血中や肝臓ミトコンドリア及びミクロソームで過酸化脂質が増加することを明らかにしている³⁷⁾。一方、Miyazawa らは、最近、ヒトの血中にリン脂質ヒドロペルオキシド (10~500 nM) が極微量存在し、高脂血症、動脈硬化症、糖尿病などの疾患では高い濃度の過酸化脂質が血中に存在することを明らかにしている^{38)~39)}。健康人レベルの血中過酸化脂質は、例えば、プロスタグランジンや血小板活性化因子の前駆物質としてよい意味で重要な機能を示す可能性があるが、疾患者にみられる高濃度血中過酸化脂質は免疫系のぜい(脆)弱化をもたらす可能性があり、このことは疾患者や老年者の高い感染症(罹)患率とも関係すると思われる。ちなみに、ラットの肝臓や脳では加齢・老化に伴い、過酸化脂質は確実に増加する⁴⁰⁾。培養細胞レベルでは、若い細胞に比べ老化細胞の過酸化脂質量は約 50 倍に著増する。細胞がん(癌)化によっても過酸化脂質量は増加する。老化と癌を含む各種疾患における免疫能低下への過酸化脂質の関与については、今後の検討が必要である。

終わりに、研究のご指導を賜った東北大学名誉教授金田尚志先生、共同研究をしていただいた東北大学医学部 馬島敏郎博士、農学部 藤本健四郎教授、千葉大学真核微生物研究センター 寺尾 清教授及び伊藤恵美子助手に感謝します。

〔平成元年 (1989) 10 月 3 日受理〕

文 献

- 1) T. Kaneda, S. Ishii, *J. Biochem.*, **41**, 327 (1954)
- 2) N. Matsuo, *J. Biochem.*, **41**, 481 (1954)
- 3) C. E. Poling, W. D. Warner, P. E. Mone, E. E. Rice, *J. Am. Oil Chem. Soc.*, **39**, 315 (1962)
- 4) J. G. Bergan, H. H. Draper, *Lipids*, **5**, 976 (1970)
- 5) G. M. Findlay, H. H. Draper, J. G. Bergan, *Lipids*, **5**, 970 (1970)
- 6) T. Kaneda, T. Miyazawa, *Wld. Rev. Nutr. Diet.*, **50**, 186 (1987)
- 7) 吉岡倭子, 金田尚志, 油化学, **21**, 316 (1972)
- 8) 吉岡倭子, 金田尚志, 油化学, **23**, 321 (1974)
- 9) K. Kanazawa, E. Kanazawa, M. Nataka, *Lipids*, **20**, 412 (1985)
- 10) H. Ashida, K. Kanazawa, M. Nataka, *Agric. Biol. Chem.*, **52**, 2007 (1988)
- 11) 白台 鴻, 金田尚志, 栄養と食糧, **29**, 85 (1976)
- 12) 白台 鴻, 金田尚志, 油化学, **27**, 851 (1978)
- 13) L. R. トバール, 金田尚志, 油化学, **26**, 169 (1977)
- 14) M. Oarada, T. Miyazawa, T. Kaneda, *Lipids*, **21**, 150 (1986)
- 15) K. Miyashita, K. Fujimoto, T. Kaneda, *Lipids*, **20**, 578 (1985)
- 16) W. E. Neff, E. N. Frankel, C. R. Scholfied, D. Weisleder, *Lipids*, **13**, 415 (1978)
- 17) 中村 孝, 永元俊春, 豊水正道, 日水誌, **45**, 107 (1979)
- 18) 中村 孝, 永元俊春, 豊水正道, 日水誌, **43**, 1097 (1977)
- 19) 中村 孝, 永元俊春, 豊水正道, 日水誌, **48**, 1357 (1982)
- 20) 大荒田素子, 宮沢陽夫, 藤本健四郎, 金田尚志, 栄養誌, **40**, 117 (1987)
- 21) M. Oarada, E. Ito, K. Terao, T. Miyazawa, K. Fujimoto, T. Kaneda, *Biochim. Biophys. Acta*, **960**, 229 (1988)
- 22) M. Oarada, T. Miyazawa, K. Fujimoto, E. Ito, K. Terao, T. Kaneda, *Agric. Biol. Chem.*, **52**, 2101 (1988)
- 23) E. Schauenstein, H. Esterbauer, H. Zoller, "Aldehydes in Biological Systems", Academic Press, London (1977), p. 25.
- 24) J. F. Koster, R. G. Slee, A. Montfoort, J. Lang, H. Esterbauer, *Free Radical Res. Commun.*, **1**, 273 (1986)
- 25) H. Esterbauer, A. Ertl, N. Scholz, *Tetrahedron*, **32**, 285 (1976)
- 26) H. Esterbauer, H. Zoller, N. Scholz, *Z. Naturforsch.*, **30c**, 466 (1975)
- 27) 中津川研一, 金田尚志, 油化学, **32**, 361 (1983)
- 28) 中津川研一, 金田尚志, 油化学, **30**, 74 (1980)
- 29) T. Miyazawa, A. Nagaoka, T. Kaneda, *Agric. Biol. Chem.*, **47**, 1333 (1981)
- 30) T. Miyazawa, T. Kaneda, *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, **27**, 415 (1981)
- 31) A. L. Sagone, G. W. King, E. N. Metz, *J. Clin. Invest.*, **57**, 1352 (1976)
- 32) J. Shimura, F. Shimura, N. Hosoya, *Biochim. Biophys. Acta*, **845**, 43 (1985)
- 33) 大荒田素子, 馬島敏郎, 宮沢陽夫, 藤本健四郎, 金田尚志, 未発表
- 34) M. Oarada, T. Majima, T. Miyazawa, K. Fujimoto, T. Kaneda, *Biochim. Biophys. Acta*, **1012**, 156 (1989)
- 35) M. Oarada, T. Miyazawa, K. Fujimoto, T. Kaneda, *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, **34**, 163 (1988)
- 36) D. Harman, M. L. Heidrick, D. E. Eddy, *J. Am. Geriatr. Soc.*, **25**, 400 (1977)
- 37) N. Iritani, E. Fukuda, Y. Kitamura, *J. Nutr.*, **110**, 924 (1980)
- 38) T. Miyazawa, K. Yasuda, K. Fujimoto, T. Kaneda, *J. Biochem.*, **103**, 744 (1988)
- 39) T. Miyazawa, *Free Radical Biol. Med.*, **7**, 209 (1989)
- 40) 宮沢陽夫, 油化学, **38**, 800 (1989)