総 説

最近のビタミンAに関する諸問題

吉 田 正 信*

Masanobu YOSHIDA

ビタミンAの研究は本邦において肝油よりビタミンA(以下Aと略記する)の分離研究¹⁾に始まり、生理的有効な結晶性誘導体の製造²⁾などのすぐれた研究があり、1946年ころ Isler³⁾その他によって合成が完成され、工業的実施が行なわれ、化学的領域に注目すべき発展を遂げた。他方生化学分野では Wald⁴⁾らの視紅に関する研究によってAの視力における重要な役割が明確にされたが、体内の代謝機構はほとんど判明していないといえる。今後の研究にまつた広い分野が残されている。

実際面では現在未開発地域はもちろん日本でも栄養上A不足が重大な欠陥であることが明らかにされ、わが国の重要A資源である肝油がA補給源として大きな役割を演じている。わが国は世界の優秀な魚肝油生産国であり、年にタラ、サメ、鯨など合わせてAの量として115~135兆国際単位⁵⁾の肝油を生産し、近年やや減少したが、昭和33年度は2276tの肝油を諸外国に供給している⁵⁾。合成Aが著しい発展を示しているが、今日なお魚肝油のA資源としての重要性は減少していない。Aの不足しやすい食生活改善のためA強化食品が発達しつつあり、また畜産面におけるAの使用量も近年急速に増大している。これに伴って肝油よりA濃縮方法、Aの破壊防止を目的とする加工法は今日の重要課題となっている。

ここにAの異性体ならびに誘導体、実用上の加工法の研究、定量法に関する最近の状況など実際面に関係の深い問題に重点をおいてA研究の現状を記し、あわせて今日Aにつき行なわれている本邦の研究状況を紹介することにした。

ビタミンAのおもな異性体と誘導体

Aの立体異性体 Aは側鎖に4個の共役二重結合を有し、理論上16の立体異性体が存するわけであるが、隣の炭素原子にメチル基のある二重結合はcis型をとることができないので、異性体の数は4個とされていた。しかし近年この種のcis型のものが存することが認められ、4 mono-cis, 2,4 di-cis が知られている⁶⁾。

天然Aならびに合成Aも主としてall transからなる。生物効力はall transが最も大で、2 mono-cis

はその75%であり、他のcisは著しく効力が弱い⁷⁾。

おもな異性体のネズミの生長試験による生物効力を表-1に示した。

表-1 ビタミンAの異性体の生物効力⁸⁾

	生 物 効 力	
	1g中のIU	all trans に対する%
Vitamin A (all trans)	2,907,000	100
Neo A (2 mono-cis)	2,190,000	75
Iso a (6 mono-cis)	607,000	21
Iso b (2,6 di-cis)	688,000	24
Neo b (4 mono-cis)	690,000	24
Neo c (2,4 di-cis)	428,000	15

上記のようにA分子の炭素原子の番号はGeneva systemに従って記することにする。

これら異性体のある種のものが天然に存在することは生物試験による効力が化学試験による値より低いことから推測された⁹⁾。Neo Aは最初にRobson, Baxter¹⁰⁾により分離された。すなわちAを低温で分別結晶して、all transを除き、Na-Al-silicateクロマトグラフで精製し融点134~6°Cの赤色のanthraquinone carboxylate結晶として分別した。Neo Aは融点58~60°Cで、328mμに吸収極大を持つ(Aは融点63~64°C、吸収極大325mμ)。安定度はNeo Aの方がややまざる。殊に明らかな性質の差異は無水マレイン酸に対する反応で、Neo Aはアダクト形成が著しく遅い。この性質はNeo Aの定量に用いられる。タラ、サメ、ハリバットなど天然の肝油中に全Aの中Neo Aが約35%含まれるという。

BrüggemannおよびTiews¹¹⁾は魚肝油中にNeo Aが多く含まれているので、その効力の検討を必要とし、純粋なall trans A acetateとNeo A acetateを用い、ネズミおよびニワトリで肝臓のA貯蔵試験によって効力比較を行なった。ネズミの場合はNeo Aはall transの66%の効力で従来の文献に一致し、ニワトリではやや劣り50%であった。経口投与したときNeo Aは肝臓でAに変化され、その変化は数日で平衡に達するという。

海産甲殻類にはcis型のAが多い。Plack¹²⁾は無水マ

* 河合研究所(東京都中野区昭和通2丁目) Kawai Research Laboratory

レイン酸による定量を行なってAは70~95%がcis型からなっていることを認めた。魚類、鯨では10~40%であった。

近來肝油中に Iso a, Iso b の存在が報告され、これらは普通の物理化学的方法では検出されないで、肝油の価値判定に当然問題を生ずる。Neo A は all trans の75%の生物効果があって、その存在はそれほどはなはだしい影響はないが、Iso a, b の存するや否やは生理効果が all trans に比し4分の1という低い値なので注目されている。最近 Brown ら¹³⁾ はタラ、サメの肝油および混合魚肝油中に効力の低い Iso a, Iso b がAの中に約20%存在することを明らかにした。

Iso a は融点 81.5~82.5°C, 吸収極大が 323 m μ の結晶で Neo A に比して無水マレイン酸とすみやかに結合し、またその aldehyde (Iso a retinene) は眼の網膜の視紅の成分である retinene と同様に網膜から分離したタンパク質 opsin と結合して色素を形成する。これは iso rhodopsin と呼ばれ、487 m μ に吸収極大がある¹⁴⁾。

Ames ら¹⁵⁾ は實際上重要な異性体は2と6の位置にある二重結合が cis 型のもので、特に Iso a と b であり、これらは肝油中に含まれている以上無視できないと述べている。無水マレイン酸による cis 型Aの定量値と生物学的効力との関係を求め、比較生物効力算出方法を案出した。

また Lehman ら¹⁶⁾ は水溶性複合ビタミン剤を貯蔵する間に Neo A のみならず、6の位置の二重結合に異性化が起こり、Iso a, Iso b が形成されることを見た。すなわち貯蔵中のAの変化を吸収スペクトル法、SbCl₃ 法およびネズミの肝臓のA貯蔵試験の3種の方法で測定し、方法による成績の差から異性化を推定し、無水マレイン酸法と赤外線吸収スペクトル法によって Iso a, b の生成を確かめた。

A aldehyde (retinene) 1935 年 Wald が網膜中から分離し、1944 年に Morton¹⁷⁾ によりこれがAの aldehyde であることが確かめられた。最近に眼のほかに天然にニシン、タラなどの卵に A aldehyde の存在が報告された。Plack¹⁸⁾ は卵のA効力が化学的測定値よりも生物試験による値が10倍も高いことから検討を行ない、卵に A alcohol, A ester が1g中0.1~0.2rであるのに対し、A aldehyde は1.3~2.6rも含まれていることを発見した。

A alcohol から retinene を製する収量のよい方法がある¹⁹⁾。すなわち A alcohol の石油エーテル溶液に二酸化マンガンの少量を加えて数日間放置すると A alcohol は吸着、酸化によって retinene に変わる。Wald²⁰⁾ は二酸化マンガンを経過層用ガラス管に詰めて柱をつくり、これを A alcohol の石油エーテル

液を通過させる方法を考案し、chromatographic oxidation と名づけた。

retinene にもAと同様立体異性体が存在する。

表-2 retinene の異性体²¹⁾

種	類	融点	吸収極大 (m μ)	生物効力 (all trans A に対する%)
retinene	(all trans)	57,65	381	91
Neo retinene a	(2 mono cis)	77	375	91
Iso retinene a	(6 mono cis)	64	373	19
Iso retinene b	(2, 6 di cis)	49,85	368	17
Neo retinene b	(4 mono cis)	64	376	47

Neo retinene b は網膜タンパク質 opsin と結合し、吸収極大 500 m μ の色素 rhodopsin を形成し、これは光により順次変化して終わりに opsin と trans retinene とに分解する²²⁾。

A aldehyde は alcohol 型に比べると反応性が強く、amine, protein, sulfhydryl 化合物などと直ちに結合する。aldehyde は体内で容易に alcohol に還元され、retinene, Neo retinene の効力は A alcohol に比しそれほど劣らないので、応用上の研究は興味がある。

ビタミンA酸 1946 年 van Dorp²³⁾, Karrer²⁴⁾ によって合成された。all trans A 酸は融点 180°C, 吸収極大 347 m μ の結晶である。

Wodsak²⁵⁾ はA酸の食品強化への応用を検討した。A酸の油溶液の効力はネズミの生長試験によると A acetate の22%の効力であったが、リン酸緩衝液で水溶性とした場合は72%の効力を示した。A酸で興味あることはネズミに与えたときすでに van Dorp, Arens²⁶⁾ によって報告されているように肝臓にA酸もまたA効力のある既知物質も検出されないことである。

A酸の安定度を油溶液で試験したところ、8~10°C で保存した場合植物油では86~91%, 動物油では79%の残存を示し、また密閉容器で100°Cに10hr熱した場合植物油で損失が15~22%, 動物油で40%でA ester よりも良好であった。

anhydro A この物質は A alcohol が水1分子を失って生ずる炭化水素で、天然の肝油、合成A中にも存在が認められ、またAの加工、処理によって生成される場合がある。ほとんど生理効果を有しないにもかかわらず吸収スペクトル法、SbCl₃ 法でAと区別できないのでA給源の価値判定上に影響を及ぼすものである。1932 年 Edisbury ら²⁷⁾ によってAをアルコール性塩酸で処理して得られ、その後 Embree²⁸⁾ その他によってタラ、カツオ、サバ、ハリバットの肝油などに含まれることが知られた。Schanz²⁹⁾ によると 351,371,392 m μ に特有の吸収極大を持ち、融点 76~77°C の結晶である。Higuchi および Beinstein³⁰⁾ は最近Aから anhydro A の生成機構を研究している。anhydro A の生成は自動

酸化、異性化とともにAの効力減少の一つの原因となるもので、Aの存在条件によっては触媒がなくとも反応が起こるから注意を要すると述べている。

ビタミンA定量法における問題

現在ビタミンA油の定量に広く用いられているのは紫外線吸収スペクトル法と SbCl_3 試薬による呈色法の2種である。前者は英、米、国際薬局方に採用され、日本薬局方にも収載されることになっている。この方法で主要な問題点は吸光度測定に際し、A以外の物質による妨害吸収の補正と吸光係数を国際単位に換算する係数である。Morton, Stubbs³¹⁾ が提唱し、Oser³²⁾ によって簡易化された幾何学的補正法が英、米薬局方に採用された。米薬局方は1958年第15版より計算式の改訂を行ない、国際単位への換算係数としてイソプロパノール溶液で従来の1900を1830に改めた。補正式、換算係数が適切であるかどうかは可検物の性状に基づくので適用の限界が規定されている。また異性体の含有率も影響を及ぼすので正しいA効力算定はむずかしい問題である。

今日わが国で一般に採用されている方法はつぎのとおりで、概略米薬局方第14版に一致している。すなわち試料をアルコールカリ液でケン化し、水を加え、エーテルで不ケン化物を抽出し、水洗後エーテルを蒸発し、残留不ケン化物をイソプロパノールに溶かしして一定容とし、分光光度計で、310, 325, 334 $\text{m}\mu$ の波長における吸光度Aを測定し、つぎの補正式によってA量を算出する。

$$\text{補正係数 } f = 7 - 2.625 \frac{A_{310}}{A_{325}} - 4.375 \frac{A_{334}}{A_{325}}$$

$$E_{1\text{ cm}, 325\text{ m}\mu}^{1\%} = \frac{A_{325}}{WL} \times \frac{V}{100}$$

$$1\text{ g 中の国際単位} = E_{1\text{ cm}, 325\text{ m}\mu}^{1\%} \times 1900$$

ただし A……各波長における吸光度

L……吸収層の長さ cm, W……試料の重量 g

V……希釈総容量 ml

A濃度の希薄な強化食品、強化飼料の場合は異常吸収による妨害が大となるので、このような場合はアルミナによるクロマトグラフ法によってA区分を分別して測定する。また SbCl_3 法で青呈色を波長 620 $\text{m}\mu$ で光電比色計による測定法が普通行なわれている。

なお検体によっては前記の方法が適用できない場合がある。A以外の物質による光線吸収の影響を除外する手段として anhydro A の 399 $\text{m}\mu$ の吸収を利用する方法が Budowski, Bondi³³⁾ により報告された。Aを anhydro に変化するために toluene-*p*-sulphonic acid を用いた。この方法で飼料、食品のA定量に良い成績が得られたという。

最近A定量上問題となっているのは異性体の存在であ

る。すでに記したように肝油中に Neo A のほかに Iso a, b が存在し、またこれらがAの貯蔵中に生成するという報告がある。それゆえA定量法は複雑化する状態にある。Brown ら¹³⁾ は眼の網膜のタンパク質 opsin による反応を利用し、Iso a の定量を試みた。A aldehyde 中で opsin と直ちに結合するのは Iso a で、Iso b は異性化して Iso a になって結合する。all trans と Neo A は opsin と結合しない。そこで検体Aを aldehyde に変化し、これに牛の網膜から分離した opsin を反応させると、23°C で Iso a は2hr で、Iso b は24hr で反応完了する。生成した 487 $\text{m}\mu$ に吸収極大を持つ Iso rhodopsin の光線吸収量から Iso a, b を求める。また別に赤外線分析法で Iso a, b の含量を 8.73 μ における吸光度から測定し、両者がよく一致することを報告した。

この opsin を用いる方法は複雑なので、簡易に行ないうる方法として Ames ら³⁴⁾ は無水マレイン酸との反応を利用した。無水マレイン酸とAとの結合は2および4の位置の二重結合がともに trans である異性体に特異的で、したがって 2 mono-cis と 2,6 di-cis のAは反応しない。すなわち検体のA異性体混合物をベンゼンに溶かし、無水マレイン酸のベンゼン液を加え、25°C に16hr 放置して、反応しないAの量を SbCl_3 呈色によって測定する。このようにして未反応の cis 異性体の割合を求め、これをマレイン価と名づけた。Ames らは53種の試料につき SbCl_3 による測定値に対する生物効力の比率 (relative biopotency) を求め、これとマレイン価との関係を表わす式を作製した。この式を用いマレイン価から算出した生物効力が合成Aならびに天然Aの異性体混合物において動物試験結果とよく一致すると報告した。

これらの新しい方法は一般に採用するにはなお広い範囲の試料について検討を要すると思われる。

ビタミンAの応用面における問題

栄養上A摂取不足の欠陥をなくすための対策に各方面で努力が払われている。その結果各種ビタミン剤、A強化食品の生産が増大しつつあり、また家畜飼養の面でも配合飼料工業が急速に発達し、Aの消費量は年々増加している。これらAの応用に際し、Aをどのようにして安定に保持するかは第一に重要問題であり、さらにAの添加により品質に悪影響を及ぼさぬこと、また取り扱い都合のよい形態であることが必要条件である。近來Aの加工法が著しい進歩を示している。戦後この分野で発達したものに水溶性Aと粉末状Aの二つがある。

Aの水溶化 1947年米国の Freedman³⁵⁾ が界面活性剤を応用して脂溶性ビタミンを水に分散性とする特許を得、わが国でもこれによってAを可溶化した製剤、A

強化剤が製造されている。この方法は 12 個以上の炭素原子を有する脂肪酸と多価アルコールの部分的エステルポリオキシアルキレン誘導体のような非イオン活性剤に脂溶性ビタミンを溶解するもので、これを水にまぜると 1 μ 以下の粒子として分散し、外見上透明溶液を形成する。非イオン活性剤を用いた A の水溶液は pH の変化により影響を受けず、また A が比較的安定であり、毒性も弱く一般に実用化されている。

水溶化した A の特質として、その粒子が微細であるため吸収の良好なことが動物肝臓の A 蓄積量³⁶⁾、人体での血中 A 濃度上昇の速さ³⁷⁾ などで示されている。

今日この種の界面活性剤で食品添加が許されているのは Span 系のもので Tween のようなポリオキシエチレングリコール系のは許されていない。A の水溶化に臭味のない、無害で強力な表面活性剤の研究は要望されているところである。美間³⁸⁾ は糖脂肪酸エステルの A 水溶化の研究を行なって sucrose の caprylate, caprate, laurate, myristate がこの目的に適合し、注射では溶血性のため毒性があるが、経口投与の場合は毒性がごく少ないことを報告している。また raffinose の palmitate, oleate, myristate により臭味の面で良好な A の水溶液の得られることを報告している³⁹⁾。

粉末ビタミン A 天然および合成の A 含有油を製剤に加工し、あるいは食品、飼料に強化する場合表面積の拡大と他物質との接触のため A の酸化が著しく促進される。また油状では加工、配合に不便なため粉末形態の A 剤が要望された。特に配合飼料では古くから A, D 配合の目的で魚肝油がそのまま飼料に混合されていた。欧米では昭和 30 年ごろからいわゆるドライ A という名称で粉末状の A が生産され、肝油に代わって使用され、近來は使用 A の大半がドライ A に切り換えられたといわれる。

終戦後米国で Pfizer, Hoffman La Roche その他の多くの会社でドライ A の生産が開始され、製法に関し多数の特許がある。製法の概要はつぎのとおりである。A の安定化のため抗酸化剤を用い、空気による酸化を防止するため乳化剤と基材で乳剤をつくる。つぎに真空乾燥、噴霧乾燥などの手段で乾燥して粉末状とする。A は皮膜に包まれて酸化から保護されている。また融点の高い硬化油、ワックスに A 油を混合融解し、これを噴霧して微粒とする方法もある。特許の例をつぎに挙げる。

Pfizer Co. (U.S., 2,643,209 1953)

A acetate をゼラチンで乳化し、ブドウ糖、ハチミツ、転化糖を基礎剤として加え、これに鉱物油を混じ、かくはんして微粒子を形成させ、冷後イソプロパノールを加え粒子を分取する。

Mead Johnson Co. (U.S., 2,650,895 1953)

レシチンを含む 10% ゼラチン液に天然 A 濃縮物を乳化し、デキストリン、マルトース液を混合し、噴霧乾燥

し、石油エーテルで表面に付着している A を洗う。

Nopco Chem. (Brit., 681,930 1952)

Espano wax と硬化油混合物に 80°C で polyoxyethylene sorbitan monopalmitate, 胚芽粉末, BHA, 大豆レシチンを混合し、遠心法で微粒とする。

Hoffman La Roche Inc. (U.S., 2,756,177 1956)

A acetate をゼラチン液に乳化し、デンプン様粉末中に噴霧する。乾燥して粉末状とする。

適当な方法によって製造された粉末状 A は臭味少なく、安定度良好で、流動性がよい。本邦でも製剤原料、食品強化剤として利用されており、また家畜飼料にも近く使用されるに至るものと思われる。

A と他物質との結合体 A の安定な形態の製法として包接化合物が挙げられる。デソキシコール酸と A の分子化合物については古く清水⁴⁰⁾ によって報告され、A が空気中で安定なことが認められた。美間⁴¹⁾ は A のコレイン酸をつくり、これが包接化合物を形成していることを報告した。A が安定で製剤原料として適合していると述べている。Maywald, Schoch⁴²⁾ はトウモロコシデンプンの加工品による A 結合物を製した。すなわちその糊化したものに A 濃縮物を混和し、ペースト状として、乾燥し粉末とした。この粉末は室温で 3 カ月変化しないと述べている。

A は動物肝臓、血液中でタンパク質と結合して存在することが認められている。Krishnamurthy ら⁴³⁾ はネズミ肝臓ホジネートの上澄み液中に A alcohol, A ester はタンパク質と結合して存在し、タンパク沈殿剤で沈殿し、50%硫酸アンモニウムによる沈殿物は水を加えると溶解する。タンパク変性試薬で作用すると全部の A がエーテルで抽出されることを見た。Erwin ら⁴⁴⁾ によると血液中で A は albumin と結合していると、また Carbers ら⁴⁵⁾ は血液タンパク中 globulin に結合していると述べている。結合状態は明らかでないが、著者⁴⁶⁾ は A とタンパク質結合体は実用上興味があるので卵白タンパク質との結合を試みた。A ester では安定な結合物が得られないが、A alcohol はタンパク質とかなり固い結合をし、無臭の A の安定度の高い粉末が得られた。

A の誘導体 A 供給源として A の異性体、誘導体が有利に実用に供しうるかどうかが検討されている。

小森⁴⁷⁾ は製剤原料として A 濃度の高い固形の A を製出するため A のウレタン誘導体の研究を行ない、その安定度は油状のエステルより良好で、生理効果は A palmitate と同等であることを報告した。

Wodsak^{25), 48)} は A 酸が前に記したように水性液では A の 72% の効力を持ち、比較的安定なので食品強化に研究の価値ありとしている。また Neo A も効力は A に比し 75% であるが安定度はかえって良好で、この両者を植物油に 1000 IU の濃度に溶解し、18 カ月間貯蔵後

A は 205 IU に減少したが、Neo A の方は 840 IU に止まった。この事実はAに富んだ食品、薬品のA保護の目的に抗酸化剤によるのとは異なった手段を与えるもので、多少 Neo A の効力の低いことは問題にならないといっている。

ビタミンAに関する生化学的研究

Aの体内における機構については Liverpool 大学の Morton がその正面玄関のカギのあることは考えさせるが、まだ見出すことができず、外側から内をのぞいている状態であるといっているように、明らかにされていない。ただ眼の網膜の視紅循環系については A aldehyde とタンパク質結合体である rhodopsin の光による分解、暗所におけるその再生、またこれに関与する酵素系が Wald ら⁴¹⁾の研究によって明らかにされている。A は上皮組織の角化変性現象に関係があるが、上皮中にAが検出されていない。この作用はAそのものでなく、他のAの代謝物によるか、あるいは異常代謝物の蓄積が原因すると考えられている。B群ビタミンのように coenzyme としての機能もAでは明らかでない。

最近A欠乏のネズミの肝臓に特有の紫外線吸収スペクトルを持った2種の物質の蓄積することが認められ、SA、SC と呼ばれた⁴⁹⁾。SA は後に Morton⁵⁰⁾により ubiquinone と命名され、275 mμ に吸収極大を持つ polyisoprenoid 側鎖のある dimethoxy benzoquinone であることが知られた。SC は動物体に広く存し、ubiquinone の異性体で ubichromenol と名づけられた⁵¹⁾。これらの物質の研究はAの生理機構解明の一つの手段となるかも知れない。

βカロチンから体内でAが生ずる機構も明確になっていない。Glover ら⁵²⁾はカロチンの分解は β oxidation で進行し A aldehyde を生じ、これが還元されて alcohol になるという説をとっている。Aの生理機構については酵素、ホルモンなどの関係についての研究にまたねばならない。

本邦における最近の研究

日本は世界における優秀なビタミンA油の生産国で、Aに関し古くから研究が行なわれてきた。戦後脂溶性ビタミン研究委員会が設けられ、多方面にわたり研究が行なわれた。つぎに 2, 3 の課題を取り上げて概要を記すことにした。

魚肝油よりA濃縮物の製造 昭和24年 Distillation Product, Inc., Hoffman La Roche, Inc. などでA合成の工業化が成功し、急速な進歩を遂げ、今日世界の全生産量 250 兆単位以上に達すると推定されている。価格も昭和25年ころ30セントであったものが、順次低下して10セントを割るに至った。わが国へも合成Aが輸入されている状況である。A合成品は acetate および pal-

mitate の形で 1g 当たり 100 万単位以上の高濃度のものが販売されている。ここでわが国の天然資源である肝油を濃縮して合成品と同等の製品を製造することが必要となった。現在多くの会社で天然の濃縮Aの acetate, palmitate が生産されている。

東⁵³⁾の肝油からA濃縮法は原料油をメタノールアルカリ液でケン化し、ベンゼンで液-液抽出によって得た不ケン化物をメタノールに溶かし冷却してコレステリンを除去し、さらに尿素付加物をつくって不純物を分ち、精製する方法で、ここに得た高単位 A alcohol を acetate または palmitate とするものである。

ビタミンAの合成 Aの合成法に多数の方法があるが工業的に広く行なわれているのは Isler 法⁵⁴⁾といわれる。すなわち β ionone から導いた β ionylidene formaldehyde と炭素6個の鎖状化合物を結合させ、アセチル化、アリル転位、脱水を行なってAの acetate を製造する。

松井⁵⁴⁾によると Isler 法は原料が安価で入手しやすく、よい方法であるが中間体の精製が困難で製品の純度が低く収率が高いといえない。そこで結晶しやすく、精製容易な A 酸を経由する合成法を研究した。β ionylidene acetaldehyde と senecionate を縮合し収率90%で all trans のA酸を得ることに成功した。これを LiAlH₄ で還元すると損失なく A alcohol とすることができる。

石川⁵⁵⁾は安価で入手しやすい α ionone を原料としてアルコラート、カセイアルカリ、アミンなどのアルカリ性化合物を作用させて異性化し、好収量でAを製造する方法を考案した。

Aの抗酸化 本問題はAの応用上重要で広く研究が行なわれている。高田、勝井⁵⁶⁾は多核 phenol 化合物、resorcinol誘導体など phenol 系抗酸化剤の合成研究を行ない、河合ら⁵⁷⁾は hydroxy coumarin, hydroxy chroman などの誘導体のAに対する抗酸化力の研究を行なった。

Aの抗酸化剤として必要な条件は無味無臭で、添加によって製品の品質に影響を与えることなく、しかも無害であり安価で効力の大であることで、これに適合するのは少ない。今日安価に供給される BHA (butyl hydroxy anisol) と BHT (di-tert-butyl hydroxy toluene) が有機酸など synergist と配合され広く一般に使用されている。なお天然の酸化防止性物質である tocopherol 類なども毒性について懸念のないという特質によって価値が認められている。

Aの抗酸化については総説が本誌に掲載されている⁵⁸⁾。

カロチンよりAへの転換機構 日本人は摂取ビタミンAの95%以上をカロチンに依存しておりカロチンの利用率、代謝も重要な問題である。カロチンの利用率につ

いては各種食品につき人体実験によってA効力を国際単位で表わした場合カロチンの効力はAの3分の1とみなし得ることが明らかにされた。カロチンの代謝に関しては最近研究委員会が設けられつぎのような研究が行なわれている⁵⁹⁾。荒木はカロチン投与動物の臓器のカロチンとAの分布を組織化学的に研究してカロチンのA転換は腸粘膜上皮で行なわれると推定した。佐橋は $\text{Al}(\text{OH})_3$ 、 $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 吸着口紙によるクロマトグラフィーで測定して動物臓器のホモジネートに β カロチンを混合反応させ、転換の主要部位は小腸部であることを確認した。またカロチンよりAへの変化の中間物として A aldehyde と推定されるものを認めている。川崎は甲状腺ホルモンが生体内のカロチンよりAの生成ならびに代謝に影響することを認めた。稲垣はカロチンよりA生成に関係する酵素系の研究を小腸、肝臓のホモジネートを用いて行なっている。

(昭和 35 年 8 月 2 日受理)

文 献

- 1) 高橋, 理研報, **3**, 693 (1924)
- 2) 浜野, 同誌, **14**, 1093 (1935)
- 3) O. Isler, *Helv. Chim. Acta*, **30**, 1911 (1947)
- 4) G. Wald, *Ann. Rev. Biochem.*, **22**, 497 (1953)
- 5) 水産油脂統計年鑑 (1959)
- 6) C.D. Robson *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 4120 (1955)
- 7) S.R. Ames, *ibid.*, **77**, 4134 (1955)
- 8) S.R. Ames, *Ann. Rev. Biochem.*, **27**, 375 (1958)
- 9) P.L. Harris *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 1252 (1951)
- 10) C.D. Robson, J.G. Baxter, *ibid.*, **69**, 136 (1947)
- 11) J. Brüggemann, T. Tiews, *Z. Vitaminforsch.*, **30**, 279 (1960)
- 12) P.A. Plack, *Biochem. J.*, **64**, 56 (1956)
- 13) P.S. Brown, *Nature*, **184**, 1377 (1959)
- 14) R. Habard, G. Wald, *J. Gen. Physiol.*, **36**, 269 (1952)
- 15) S.R. Ames, R.W. Lehman, *Assoc. Offic. Agr. Chemist*, **43**, 21 (1960)
- 16) R.W. Lehman *et al.*, *J. Am. Pharm. Assoc.*, **49**, 363 (1960)
- 17) R.A. Morton, *Nature*, **153**, 69 (1944)
- 18) P.A. Plack, S.K. Kone, *Biochem. J.*, **71**, 467 (1959)
- 19) S. Ball, *ibid.*, **42**, 516 (1948)
- 20) G. Wald, *J. Gen. Physiol.*, **31**, 489 (1948)
- 21) C.D. Robson *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 4111 (1955)
- 22) G.A.J. Pitt, R.A. Morton, *Biochem. J.*, **72**, 40 (1959)
- 23) D.H. van Dorp, *Nature*, **157**, 190 (1946)
- 24) P. Karrer, *Helv. Chim. Acta*, **29**, 704 (1946)
- 25) W. Wodsak, *Fette-Seifen Anstrichmittel*, **61**, 672 (1959)
- 26) J.E. Arens, D.H. van Dorp, *Nature*, **158**, 622 (1946)
- 27) J.R. Edisbury *et al.*, *Biochem. J.*, **26**, 1164 (1932)
- 28) N.D. Embree, *J. Biol. Chem.*, **128**, 187 (1939)
- 29) E.M. Schantz *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **65**, 901 (1943)
- 30) T. Higuchi, J.A. Reinstein, *J. Pharm. Assoc.*, **48**, 155 (1959)
- 31) R.A. Morton, A.L. Stubbs, *Biochem. J.*, **41**, 525 (1947)
- 32) B.L. Oser, *Anal. Chem.*, **21**, 529 (1949)
- 33) P. Budowski, A. Bondi, *Analyst*, **82**, 721 (1957)
- 34) S.R. Ames *et al.*, *J. Am. Pharm. Assoc.*, **49**, 366 (1960)
- 35) L. Freedman *et al.*, *U.S.*, **2**, 417, 299 (1947)
- 36) J.M. Lewis, *Med. Clin. North. Am.*, **34**, 413 (1950)
- 37) J.M. Lewis, *J. Pediatr.*, **31**, 496 (1947)
- 38) 美間, 薬学誌, **78**, 988 (1958)
- 39) 美間, 脂溶性ビタミン委員会報告 (1960)
- 40) 清水, 畠山, 日本特許, **78**, 638 (1928)
- 41) 美間, 薬学誌, **79**, 892 (1959)
- 42) E.C. Maywald, T.J. Schock, *Agr. Food Chem.*, **5**, 528 (1957)
- 43) S. Krishnamurthy *et al.*, *J. Biol. Chem.*, **233**, 32 (1958)
- 44) E.S. Erwin *et al.*, *C. A*, **53**, 13302 (1959)
- 45) C.F. Garbers *et al.*, *Biochem. J.*, **75**, 124 (1960)
- 46) 吉田, 清水, 日本特許公告 (昭和 34, 349)
- 47) 小森, ビタミン, **8**, 209 (1955)
- 48) W. Wodsak, *Fette-Seifen Anstrichmittel*, **60**, 461 (1958)
- 49) F. Heaton *et al.*, *Biochem. J.*, **67**, 208 (1957)
- 50) R.A. Morton, *Nature*, **182**, 1764 (1958)
- 51) D.L. Laidman *et al.*, *Biochem. J.*, **74**, 541 (1960)
- 52) J. Glover *et al.*, *ibid.*, **43**, 109 (1948)
- 53) 東ら, 日本水産誌, **20**, 337; 551; 557 (1954)
- 54) M. Matsui *et al.*, *J. Vitaminol.*, **4**, 178 (1958)
- 55) 石川, 日本特許公告 (昭和 34, 6109)
- 56) 高田, 勝井, 脂溶性ビタミン委員会報告 (1950~1952)
- 57) 河合ら, 薬学誌, **72**, 533 (1952); **75**, 274 (1955)
- 58) 勝井, 本誌, **7**, 308 (1958)
- 59) 脂溶性ビタミン委員会報告 (1959)