実験的高コレステロール血に関する研究 (I)

Experimental Studies on Hypercholesteremia (I)

鯨油高度不飽和脂肪酸の実験的白ネズミ高コレステロール血に及ぼす影響

Effects of polyunsaturated fatty acid in whale oil on experimental hypercholesteremia of rats

(昭和 38 年 3 月 20 日 受理)

馬 嶋 安 正
(Yasumasa Majima)

Polyunsaturated fatty acid in whale oil was effective in suppressing hypercholesteremia in rats caused by palm oil. It was effective with a half amount of linolic acid and was not interfered even with less than a half of palmitic acid.

動脈硬化症と血清コレステロールの上昇, すなわち高コレステロール血との間には密接な関係があり, 高コレステロール血を起こす原因およびこれを低下させる原因の1つとして最近脂質摂取が問題視されてきた。Deuel¹⁾などはコレステロールの摂取が家兎, ニワトリなどの血清コレステロール値を上昇させるといい, またラードなどの動物脂肪摂取では上昇させるが植物脂肪摂取ではかえって低下させること, そして殊にコーン油はその作用の強いことなどがわかってきた^{4)~13)}。そしてさらにこの低下作用がそれら脂肪中の不飽和脂肪酸とくに高度不飽和脂肪酸によるらしいことが明らかになってきた。

そこでこの脂肪酸の効果が必須脂肪酸として, すなわち $\text{CH}=\text{CH}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}=\text{CH}$ の存在するためなのか, 或いは二重結合の存在するためなのか大変興味ある問題となってきたので, 鯨油の高度不飽和脂肪酸(二重結合4つ以上で主として鯨酸)を用い, リノール酸と比較しながら白ネズミを用いてこの低下作用, およびこのときの飽和脂肪添加の影響などについて検討しようと考えこの実験を始めた。そして鯨油高度不飽和脂肪酸はリノール

酸の半量で十分効果のあること, また飽和脂肪酸(パルミチン酸)の添加も少量であればこの低下作用に影響しないことなど少しずつわかってきた。殆んど同時に Wo_{rne}^{20)~22)}なども種々の高度不飽和脂肪酸を用いて同様実験し, 二重結合の増加する程低下作用の強いことを報告してきた。このようにこれら問題も少しずつ解明されつつあるが未だ不明の点も多いようである。現在までの結果をここに報告する。

1. 実験材料および方法

体重 150 g 前後の白ネズミ(主として♂)を用いて保温箱(20~35°C)中で飼養した。飼料は次のような基本飼料を用いた。これに脂質としては実験条件に応じてオレフ油, 亜麻仁油, 椰子油, コレステロール, ラノリン, パルミチン酸, リノール酸および鯨油高度不飽和脂肪酸をそれぞれ用いた。鯨油高度不飽和脂肪酸(二重結合4つ以上)は鯨油より図1のようにしてエチルエステルとして製取した。他は市販品を用いた。

白ネズミは一定期間飼養後頸部を切って殺し, 血清中

基 本 飼 料

脱脂カゼイン	12 g	ビタミンB ₁₂	0.002mg
蔗 糖	37 g	ニコチン酸	20 //
澱 粉	37 g	塩酸チアミン	2 //
オレフ油	10 g	リボフラビン	3 //
マッカラム塩	4 g	塩酸ピリドキシン	3 //
ビタミンA (パルミテート)	3,000I. U.	パントテン酸カルシウム	1 //
ビタミンD (パルミテート)	400I. U.	ビタミンK	0.4 //
アスコルビン酸	75mg	脱脂カゼインは温エタノールとエーテルで洗滌)	
α -トコフェロール	2mg		

図1 鯨油高度不飽和脂肪酸製収法

のエステルおよび遊離コレステロールを Schönheimer 法²³⁾、総コレステロールを Zak 法²⁴⁾で測定した。

2. 実験成績および考案

種々の脂質を用いて実験的に白ネズミに高コレステロール血を起こさせる条件を検討した。

基本飼料に脂質としてオレフ油10%、オレフ油10%+ラノリン0.5%、オレフ油10%+ラノリン1.5%、オレフ油10%+コレステロール 0.5%、オレフ油10%+コレステロール1.5%、椰子油10%、同 15%、椰子油10%+ラノリン1.5%、椰子油10%+コレステロール1.5%、亜麻仁油10%、鯨油（マッコウでないもの）10%をそれぞれ用いて白ネズミ（約150 g）を長期間飼養し血清中のエステルおよび遊離コレステロールを測定したところ表1のような結果が得られた。すなわち白ネズミは♂♀各々3~4匹を用い8週より18週飼養したときの体重の変化はコレステロール添加時の成長が♂♀共に悪く、次いで椰子油、鯨油添加時が♂♀共にやや悪かった。他は♂♀共に比較的よく増加した。血清中のコレステロール値はオレフ油にコレステロール0.5%、1.5%添加時、および椰子油10%、15%添加時には♂♀共に8週以上で著しく約300mg%にまで増加した。この増加は椰子油とコレステロール同時添加ではさらに約400mg%と著明であった。しかしラノリン、オレフ油、亜麻仁油、鯨油では飼養前とあまり変わらず増加しなかった。このようにコレステロールなどの8~10週の添加で300mg%~400mg%に増加したことは Wissler²⁵⁾¹⁾などの白ネズミを用いた実験と比べて少し早いようであるが、種々条件の差異によるためと思われる。また血清コレステロールはコレステロ-

ール添加時に遊離型が椰子油添加時にエステル型が増加した。これは大変興味があるので次の機会にさらに検討したいと考えている。食品中のコレステロールの含有量はあまり多くないので以上の実験結果から実際問題と合せ考え、椰子油10%添加で♂白ネズミ8週以上飼養が高コレステロール血を起こす条件として適当であると思われるのでこれを用いて実験を進めることにした。

白ネズミ（♂約150 g）を5群に分ち1群には脂質として基本食餌にリノール酸 0.7%を添加、2群は鯨油高度不飽和脂肪酸エチルエステル 0.7%を添加、3群には椰子油5%と同時にリノール酸 0.7%を添加、4群には椰子油5%と同時に鯨油高度不飽和脂肪酸エチルエステル0.7%を添加、5群は脂質を除いて無脂肪とし8週間飼養後血清中総コレステロールを測定した。その結果、表2のように体重増加は各群共大なる差はなかった。血清総コレステロールは必須脂肪酸の白ネズミ必要量である0.7%のリノール酸添加の1群および同量の鯨油高度不飽和脂肪酸添加の2群では無脂肪5群よりやや低く共に70mg% 前後の値を示し添加前と殆んど変わらず増加しなかった。白ネズミの血清総コレステロール正常値は70±25mg%^{26~29)}である故正常値を維持したことになる。しかしこれに椰子油5%が加わった3、4群では共に約140mg%に増加した。このように鯨油高度不飽和脂肪酸はリノール酸の必要量の0.7%で血清コレステロールを増加させないことがわかった。また椰子油が5%これに添加されるとリノール酸同様増加してきた。これは椰子油中の飽和脂肪酸のためと思われ、両脂肪酸共これによって影響されることがわかった。

次に同様♂白ネズミを椰子油10%添加で8週間飼養し

表 1 脂質添加後の白ネズミ血清コレステロール

実験	脂 質 種 類	質 量 添 加 量	飼 例 数		体 重				血 清 コ レ ス テ ー ル				飼 養 後	
			日 数	飼 養 日	飼 養 前		飼 養 後		飼 養 前		飼 養 後		飼 養 後	
					♂	♀	♂	♀	コレステロール (mg%)	遊離コレステロール (mg%)	コレステロール (mg%)	遊離コレステロール (mg%)	コレステロール (mg%)	遊離コレステロール (mg%)
1	オリーブ油	10% 10/18	4	4	150±10	150±10	150±10	380±20	25.6±1.9	28.8±2.1	49.8±2.9	37.4±3.2	67.7±6.6	62.2±2.2
2	オリーブ油 ラノリン	10% 0.5	14	3	150±10	150±10	385±41	330±40	25.6±1.9	28.8±2.1	49.8±2.9	61.0±6.8	102.8±9.8	70.8±9.2
3	オリーブ油 ラノリン	10% 1.5	14	4	150±10	150±10	350±25	321±46	25.6±1.9	28.8±2.1	49.8±2.9	52.0±12.0	84.0±11.2	82.6±18.5
4	オリーブ油 コレステロール	10% 0.5	8	3	150±10	150±10	200±55	190±30	25.6±1.9	28.8±2.1	49.8±2.9	60.8±6.0	86.1±6.4	125.0±14.2
5	オリーブ油 コレステロール	10% 1.5	8	4	150±10	150±10	190±34	188±41	25.6±1.9	28.8±2.1	49.8±2.9	154.7±19.0	229.2±12.0	297.5±28.7
6	椰子油	10% 10/8	3	3	150±10	150±10	205±30	191±28	25.6±1.9	28.8±2.1	49.8±2.9	136.0±10.2	272.0±40.3	238.6±15.6
7	椰子油	15% 10/8	3	3	150±10	150±10	240±20	260±25	25.6±1.9	28.8±2.1	49.8±2.9	100.7±9.9	206.2±30.4	256.2±9.9
8	椰子油 ラノリン	10% 1.5	10	3	150±10	150±10	265±30	245±27	25.6±1.9	28.8±2.1	49.8±2.9	148.0±15.0	182.8±20.6	242.2±31.1
9	椰子油 コレステロール	10% 1.5	8	4	150±10	150±10	188±42	180±25	25.6±1.9	28.8±2.1	49.8±2.9	254.6±32.6	229.2±34.6	221.6±24.4
10	亜麻仁油	10% 10/14	4	4	150±10	150±10	302±53	284±28	25.6±1.9	28.8±2.1	49.8±2.9	38.1±8.2	70.1±6.8	52.2±7.0
11	鯨 油	10% 10/10	4	3	150±10	150±10	258±40	256±26	25.6±1.9	28.8±2.1	49.8±2.9	41.2±3.9	65.0±5.6	63.1±9.3

栄 養 と 食 糧

表2 脂肪酸添加後の血清コレステロール

実験	脂 肪 酸		飼養 日数	例数	体 重 (g)		血清総コレステロール	
	種 類	添加量			飼 養 前	飼 養 後	飼 養 前	飼 養 後
1	リノール酸	(%) 0.7	(週) 8	4	(g) 150±12	(g) 228±38	(mg%) 75.4±6.0	(mg%) 70.6±9.2
2	鯨油高度 不飽和脂肪酸 エチルエステル	0.7	8	4	150±12	209±22	75.4±6.0	73.2±5.5
3	リノール酸 椰子油	0.7 5	8	4	150±12	195±35	75.4±6.0	142.1±9.9
4	鯨油高度不飽和 脂肪酸エチルエステル 椰子油	0.7 5	8	4	150±12	236±24	75.4±6.0	148.1±33.0
5	無脂肪	—	8	4	150±12	212±42	75.4±6.0	92.7±30.1

図2 脂肪酸投与後の体重の変化

高コレステロール血を起こさせたものを6群に分ち、1群には椰子油10%の他にリノール酸2.5%を、2群には同様リノール酸5%を、3群には同様鯨油高度不飽和脂肪酸エチルエステル1.5%を、4群には同様同脂肪酸2.5%を、5群には同様脂肪酸5%を添加し、6群はそのまま対照とした。

投与3週後の結果は図2のように、その体重の変化はリノール酸2.5%、5%投与群は対照の無投与群に比べて著明に増加した。鯨油高度不飽和脂肪酸エチルエステル1.5%、2.5%投与群もリノール酸投与群同様増加したが、5%投与群では対照と同程度で増加しなかった。椰子油および基本飼料中には必須脂肪酸は殆んど含有していないので椰子油10%添加で8週間飼養したときは、必須脂肪酸欠乏状態にあるのでリノール酸投与で体重が増加するのは当然であるが、鯨油高度不飽和脂肪酸1.5%、2.5%投与でもリノール酸よりその程度はやや少ないが増加を示すのは興味がある。しかし5%ではかえって減少するのはそれ自身の毒性のため（過酸化物が生成されたか）かも知れない。

血清総コレステロールは表3のようにリノール酸5%

表3 高コレステロール血を起こした白ネズミに脂肪酸を投与したときの血清コレステロールの変化

実験	脂 肪 酸		投与 日数	例数	血清総コレステロール	
	種 類	投与 量			投 与 前	投 与 後
1	リノール酸	(%) 2.5	(週) 3	4	(mg%) 195.0±26.0	(mg%) 196.0±20.7
2	リノール酸	5	3	4	195.0±26.0	132.0±10.8
3	鯨油高度 不飽和脂肪酸 エチルエステル	1.5	3	4	195.0±26.0	189.4±30.2
4	鯨油高度 不飽和脂肪酸 エチルエステル	2.5	3	4	195.0±26.0	136.3±29.6
5	鯨油高度 不飽和脂肪酸 エチルエステル	5	3	4	195.0±26.0	130.4±22.2
6	そのまま	—	—	3	195.0±26.0	205.0±19.5

投与群では、投与前の約195mg%に比べて約132mg%と相当量減少した。しかし2.5%投与群では効果なく約196mg%と変わらなかった。鯨油高度不飽和脂肪酸エチルエステルでは1.5%投与群では約189mg%と変わらなかったが、2.5%、5%投与群では共に約136mg%、130mg%とリノール酸5%群と同程度減少した。このようにリノール酸が椰子油による高コレステロールを低下させることは確かであるが大量を用いないと効果のないこと鯨油高度不飽和脂肪酸エチルエステルはその半量で効果があるが大量だと体重減少をきたし、少くし毒性があるらしいことがわかった。

そこで体重減少を少くしでも防ぐため鯨油高度不飽和脂肪酸エチルエステル製取時の最後のエーテル溶液中に α -トコフェロールを脂肪酸量に対し2%の割合で混入し、これを用いて上述同様低下作用をしらべ、合せて

そのときのパルミチン酸同時投与の影響を実験した。すなわち椰子油10%添加9週後の白ネズミ(♂)を10群に分ち脂肪として1群にはリノール酸5%投与、2群にはリノール酸5%にパルミチン酸1.5%同時投与、3群にはリノール酸5%にパルミチン酸2.5%同時投与、4群にはリノール酸5%とパルミチン酸5%同時投与、5群には鯨油高度不飽和脂肪酸エチルエステル(α -トコフェロール含有)2.5%投与、6群には同酸2.5%とパルミチン酸1%同時投与、7群には同酸2.5%とパルミチン酸2.5%同時投与、8群には同酸2.5%とパルミチン酸5%同時投与、9群は投与せず無脂肪食餌となし、10群は椰子油10%でそのまま続けた。投与3週後の体重の変化は図3のように各群共無脂肪食餌群、椰子油群を除き比較的良好に増加した。これによって抗酸化剤の添加によって白ネズミの鯨油高度不飽和脂肪酸エチルエステルによる体重減少が相当量軽減されるらしいことがわかった。

図3 脂肪酸投与後の体重の変化

血清総コレステロールの変化は表4のように椰子油を除きリノール酸5%投与の1群、および同様鯨油高度不飽和脂肪酸エチルエステル2.5%投与の5群では投与3週後に血清コレステロールは共に約98mg%, 99mg%と椰子油を除いてない場合(表3)よりさらに著しく低い値を示した。椰子油を除いた無脂肪食餌の9群でも、約104mg%と著明に低下したが、1,5群よりその低下作用は少し弱かった。リノール酸および鯨油高度不飽和脂肪酸エチルエステルにパルミチン酸を加えて投与した場合は1.5% (1%), 2.5%, 5%と加えた2, 3, 4群および6, 7, 8群共に約102mg%より約150mg%とその量が増加

表4 高コレステロール血を起こさせた白ネズミに脂肪酸を投与したときの血清コレステロールの変化

実験	脂 肪 酸 種 類	投与量		投与回数	血清総コレステロール	
		(%)	(週)		投与 前	投与 後
1	リノール酸	5	3	4	198.0±20.0	98.2±10.2
2	リノール酸 パルミチン酸	5 1.5	3	4	198.0±20.0	102.3±9.7
3	リノール酸 パルミチン酸	5 2.5	3	4	198.0±20.0	107.5±9.8
4	リノール酸 パルミチン酸	5 5	3	4	198.0±20.0	147.2±20.2
5	鯨油高度 不飽和脂肪酸 エチルエステル	2.5	3	4	198.0±20.0	99.6±7.7
6	鯨油高度不飽和 脂肪酸エチルエ ステル パルミチン酸	2.5 1	3	4	198.0±20.0	108.3±11.4
7	鯨油高度不飽和 脂肪酸エチルエ ステル パルミチン酸	2.5 2.5	3	4	198.0±20.0	130.2±20.7
8	鯨油高度不飽和 脂肪酸エチルエ ステル パルミチン酸	2.5 5	3	4	198.0±20.0	150.6±7.8
9	無脂肪	0	3	4	198.0±20.0	104.6±2.2
10	椰子油	10	3	3	198.0±20.0	199.7±13.6

するにつれて高い値を示し、コレステロール低下作用は減弱された。しかしリノール酸5%にパルミチン酸1.5%, 2.5%加えた2, 3群および鯨油高度不飽和脂肪酸エチルエステル2.5%にパルミチン酸1%加えた6群では約102mg%, 107mg%, 108mg%と殆んど増加なくコレステロール低下作用があまり減弱されなかった。それ以上加えた場合に著しく減弱された。このように椰子油を除いてこの代りにリノール酸の5%およびその半量の鯨油高度不飽和脂肪酸エチルエステルの2.5%投与では共に椰子油を含んだ同じ場合より30~40%コレステロール低下作用が強いこと、そしてこれは確かにこれら脂肪酸を投与しない無脂肪の場合よりも作用の強いことがわかり、鯨油高度不飽和脂肪酸エチルエステルに、 α -トコフェロールを加えるとリノール酸と同様にその成長が殆んど障害されないことがわかり、またリノール酸の半量以下および鯨油高度不飽和脂肪酸の半量以下ならばパルミチン酸を加えても殆んどコレステロール低下作用は減弱されないことがわかった。鯨油高度不飽和脂肪酸は主として鯊酸よりなっているのでコレステロール低下作用がこの脂肪酸によることは明らかでしかもリノール酸の

半分で有効である。しかし Worne²⁰⁾ は鯊酸はリノール酸の $\frac{1}{4}$ 量で有効なことを最近報告してきた。いずれにしても鯊酸の有効なことは確実となってきたが、これのみでは未だ不飽和脂肪酸の有効なのは、その二重結合にあるか否か決定するのは早いようである。しかし1つの暗示は得られる。

また摂取不飽和脂肪酸の血清コレステロール低下作用に対する飽和脂肪酸の影響についても最近 Hegsted ら^{30)~32)} の報告があり、ことに Keys³²⁾ が摂取脂肪の量と質と血清コレステロール値との関係について次のような興味ある公式を提案した。

$$\Delta\text{Cholesterol} = 2.73(\Delta S) + 0.01(\Delta M) - 1.31(\Delta P)$$

S=Saturated

M=Monounsaturated

P=Polyunsaturated(Linoleic acid)

これによると飽和脂肪酸摂取の影響が強いことを示しているが、われわれの上述の結果からは二重結合の2つ以上のリノール酸と鯊油高度不飽和脂肪酸共にその $\frac{1}{2}$ 量を境に飽和脂肪酸の影響が現われてくるようである。飽和脂肪酸の絶対量が関係してくるのか、或いは椰子油以外の脂質の違い、すなわち椰子油中の飽和脂肪酸は主として低、中級脂肪酸などで高級飽和脂肪酸による高コレステロール血、或いはコレステロール血に対するこれら脂肪酸の態度の違いなど今後の研究課題として興味があるものが多い。次にこのコレステロール低下作用を有する

リノール酸5%と鯊油高度不飽和脂肪酸エチルエステル2.5% (α -トコフェロール含有)を用い、これにパルミチン酸を種々の量に加えて白ネズミ(♂)を飼養した。白ネズミ(♂約150g)を9群に分ち1群にはリノール酸5%を、2群にはリノール酸5%とパルミチン酸1.5%を、3群にはリノール酸5%とパルミチン酸2.5%を、4群にはリノール酸5%とパルミチン酸5%を、5群には鯊油高度不飽和脂肪酸(α -トコフェロール含有)2.5%を、6群には同脂肪酸2.5%とパルミチン酸1%を、7群には同脂肪酸2.5%とパルミチン酸2.5%を、8群には同脂肪酸2.5%とパルミチン酸5%を9群にはパルミチン酸10%を添加8週間飼養後血清総コレステロールを測定した。その結果は表5のようであった。体重はリノール酸、鯊油高度不飽和脂肪酸エチルエステル(α -トコフェロール含有)共にパルミチン酸を加えたときでも比較的良好に増加したがその量が増加すると体重増加がやや減弱された。パルミチン酸10%添加のときはあまり体重は増加しなかった。血清総コレステロールはリノール酸5%、リノール酸5%とパルミチン酸1.5%、リノール酸5%とパルミチン酸2.5%、鯊油高度不飽和脂肪酸エチルエステル(α -トコフェロール含有)2.5%、同脂肪酸2.5%とパルミチン酸1%の1, 2, 3, 5, 6群は飼養前の約74mg%とあまり変らなかった。リノール酸5%とパルミチン酸5%、鯊油高度不飽和脂肪酸エチルエステル2.5%とパルミチン酸2.5%、同脂肪酸2.5%とパルミチン酸5%の4, 7,

表5 脂肪酸添加後の血清コレステロール

実験	脂 肪 酸		飼養日数	例 数	体 重 (♂)		血清総コレステロール	
	種 類	添加量			飼 養 前	飼 養 後	飼 養 前	飼 養 後
1	リノール酸	(%) 5	(週) 8	4	(g) 150±11	(g) 206±12	(mg%) 74.0±11.5	(mg%) 70.1±2.4
2	リノール酸 パルミチン酸	5 1.5	8	4	150±11	213±24	74.0±11.5	69.8±8.8
3	リノール酸 パルミチン酸	5 2.5	8	4	150±11	226±33	74.0±11.5	72.6±8.2
4	リノール酸 パルミチン酸	5 5	8	4	150±11	172±27	74.0±11.5	129.4±20.6
5	鯊油高度 不飽和脂肪酸 エチルエステル	2.5	8	4	150±11	179±12	74.0±11.5	68.8±8.2
6	鯊油高度不飽和 脂肪酸エチルエステル パルミチン酸	2.5 1	8	4	150±11	210±21	74.0±11.5	68.5±9.7
7	鯊油高度不飽和 脂肪酸エチルエステル パルミチン酸	2.5 2.5	8	4	150±11	203±15	74.0±11.5	96.8±5.2
8	鯊油高度不飽和 脂肪酸エチルエステル パルミチン酸	2.5 5	8	4	150±11	187±35	74.0±11.5	137.0±20.1
9	パルミチン酸	10	8	4	150±11	167±26	74.0±11.5	220.1±16.6

8群は飼養前の約74mg%に比べ約130mg%, 97mg%, 137mg%とそれぞれ増加した。これは表4のコレステロール低下作用のときと大体同結果を示した。このようにリノール酸と鯨油高度不飽和脂肪酸は共にパルミチン酸の $\frac{1}{2}$ 量以下の添加によってはコレステロール低下作用を減弱されることはないようである。これについては種々の飽和脂肪酸, 必須脂肪酸, 不飽和脂肪酸(オレイン酸)などを用いてさらに検討して行きたいと考えてる。

3. 総括および結語

1) 実験の始めに白ネズミに高コレステロール血を起こさせる摂取脂質の条件を検討し実際面と合わせ考え、鯨油10%添加8週間に上飼養が適当であることがわかった。

2) そこでこれを用いて高コレステロール血を起こさせた白ネズミに鯨油高度不飽和脂肪酸(二重結合4つ以上)を投与したところ、3週後にはリノール酸同様血清コレステロールが低下し、その効力はリノール酸の半量で有効であった。しかしリノール酸に比べて体重の増加が少なかった。そこでこの中に α -トコフェロール(抗酸化剤)を加えたところリノール酸同様の体重増加を示した。

3) 鯨油高度不飽和脂肪酸のコレステロール低下作用に及ぼすパルミチン酸の影響はリノール酸と同程度の $\frac{1}{2}$ 量以上の添加でその低下作用が減弱された。それは高コレステロールを起こさせたものに投与したときおよび最初より同時添加で長期間飼養したときも同じ結果が得られた。

4) 以上のように鯨油高度不飽和脂肪酸の高コレステロール低下作用はリノール酸よりは強いが、飽和脂肪酸混入による低下作用の減弱度はリノール酸と大体同じように思われる。

御指導御校閲を賜った原実慶大教授に謹んで感謝の意を表する。また御協力下さった中野七子、松木光西博士野々辺皓子栄養士に感謝する。

なお要旨は14, 15回日本栄養・食糧学会総会で発表した。

文 献

- 1) W. Marx, L. Marx and Deuel, H. J. : *Am. Heart. J.*, **42**, 124 (1951)
- 2) J. W. Gofman and F. T. Lindgren et al : *Science*, **111**, 166 (1950)
- 3) J. W. Gofman and H. B. Jones: *Circulation*, **2**, 161 (1950)
- 4) Kinsell, L. W. and Partridge, J. et al: *J. Clin. Endocrinol. and Metabolism*, **12**, 909 (1952)
- 5) Kinsell, L. W. and Partridge, J. et al : *J. Clin. Nutrition*, **1**, 224 (1953)
- 6) Ahrens, E. H. Jr., Blankenhorn, D. H. and T. T. Tsaltas: *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, **86**, 872 (1954)
- 7) Beveridge, J. M. R., Connell, W. F. et al : *J. Nutrition*, **56**, 311 (1955)
- 8) Bronte-Stewart, B., Keys, A. et al : *Lancet*, **II**, 1103 (1955)
- 9) Malmros, H. and Wigand, G. : *Minn. Med.*, **38**, In Symposium on Arteriosclerosis. University of Minnesota (1955)
- 10) Ahrens, F. H., Peterson, M. L. et al : *Lancet*, **I**, 943 (1957)
- 11) Kinsell, L. W., Michaels, G. D. et al : *Circulation*, **14**, 484 (1956)
- 12) Friskey, R. W., Michaels, G. D. and Kinsell, L. W. : *Circulation*, **12**, 492 (1955)
- 13) Bronte-Stewart, B. and Antonis, A. : *Lancet*, **I**, 521 (1956)
- 14) Ahrens, E. H. Jr. : *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **86**, 872 (1954)
- 15) Ahrens, E. H. Jr. et al : *J. Clin. Invest.*, **34**, 918 (1955)
- 16) Kinsell, L. W., Michaels, G. D. et al: *Am. J. Clin. Nutrition*, **3**, 247 (1955)
- 17) Keys, A., Antonis, A. et al: *Lancet*, **I**, 66 (1957)
- 18) Malmros, H., Wigard, G. et al : *Lancet*, **II**, 1 (1957)
- 19) Eggstein, M. et al : Cited in "Essential Fatty Acids" ed. by H. M. Sinclair, (Butterworth Publ. London) p. 111 (1958)
- 20) Worne, H. E. et al : *Am. J. Med. Soc.*, **333**, 718 (1959)
- 21) Kingsbury, K. J. et al: *Lancet*, **I**, 739 (1961)
- 22) Walker, G. et al: *Lancet*, **I**, 286 (1959)
- 23) Schönheimer, R. and Sperry, W. M. : *J. Biol. Chem.*, **106**, 745 (1934)
- 24) Zak, B. et al: *Am. J. Clin. Path.*, **24**, 1307 (1954)
- 25) Wissler, R. W. et al : *Federation Proc.*, **12**, 407 (1953)
- 26) Boyd: *J. Biol. Chem.*, **143**, 131 (1942)
- 27) Hillyard et al : *J. Biol. Chem.*, **214**, 79 (1955)
- 28) Kohn: *Amer. J. Physiol.*, **163**, 410 (1950)
- 29) 馬嶋安正, 栗原文男, 14回日本栄養・食糧学会総会 (1960)
- 30) Hegsted, D. M. et al: *J. Nutrition*, **63**, 377 (1957)
- 31) Hegsted et al: *J. Nutrition*, **70**, 119 (1960)
- 32) Keys, A. et al : *Lancet*, **I**, 787 (1957)

(慶応大学医学部食養研究所)