ラットにおける投与脂質過酸化物の影響に及ぼす 各種抗酸化剤の効果

五十嵐 脩*, 庄 司 典 子*, 金子 佳代子**

* お茶の水女子大学生活環境研究センター

** 女子栄養大学

Effects of Some Antioxidants on Influences of the Administration of Peroxidized Lipids to the Rats

Osamu IGARASHI,* Noriko SHOJI,* Kayoko KANEKO**

* *Institute of Environmental Science for Human Life, Ochanomizu University,
Bunkyo-ku, Tokyo*

** *Kagawa Nutrition College, Sakado*

When a small amount of lipid peroxide (hydroperoxide of ethyl linoleate) was fed (POV 100 or 250, 3.8% in diet) to rats, the effects of administration of some antioxidants (BHT, riboflavin tetra-butyrate, α -tocopheryl acetate and α -tocopheryl nicotinate) were examined. The oxidative hemolysis of red blood cell by dialuric acid test, TBA values of liver and blood plasma, and liver glutathione peroxidase activities were measured.

Obtained results were as follows.

1) Administration of lipid peroxide to rats increased level of oxidative hemolysis of red blood cell showing increment of vitamin E deficiency except vitamin E-supplemented rats. Supplementation of antioxidants except vitamin E did not show any effect on this increment of hemolysis.

2) Administration of lipid peroxide increased levels of TBA values in liver and plasma, but vitamin E administration inhibited to some degree the increase of TBA values, but did not decrease to the level of non-administered group of lipid peroxide supplemented with vitamin E.

3) Glutathione peroxidase activities in liver decreased by the administration of lipid peroxide and restored by the administration of vitamin E.

4) Glutathione peroxidase activities in liver was increased in vitamin E-deficient rats of non-administered group of lipid peroxide comparing with vitamin E-supplemented groups of the same condition.

(Received April 14, 1980)

ビタミンEは、いくつかの生理作用を示すが、重要な生理作用の一つに生体内抗酸化剤としての作用がある。すなわち、生体膜、脂肪組織などの構成成分である脂質に含まれる高度不飽和脂肪酸の保護、とりわけ過酸化反応による酸化とそれに引き続いて起こる過酸化脂質による生体膜の損傷、酵素などのたん白質の変性を防ぐ生体抗酸化剤としての機能をビタミンEがもつことは最近までの研究でほぼ確かなことと考えてよい。この生体抗酸化剤としての作用を示す報告として、最近、Rieley ら¹⁾ Hafeman and Hoekstra²⁾、Tappel ら³⁾は、ビタミンE欠乏動物においては、不飽和脂肪酸の過酸化反応が

生体内で亢進する結果、過酸化脂質の分解によって生ずるエタン、ペンタンの生成量が増大し、呼吸中の排出も増大することを認めた。これらの結果は、従来 TBA 法を用いて観察されてきたビタミンE欠乏動物における生体内脂質過酸化反応が亢進するという実験結果とよく一致している。したがって、生体抗酸化剤としての機能が、フリーラジカルの捕捉剤⁸⁾⁻¹¹⁾、一重項酸素のクエンチャー¹²⁾⁻¹⁶⁾のいずれにせよ、ビタミンEが生体内における脂質の過酸化反応を防ぐ機構の一つとして作用していることは間違いないと考えられる。

ところで、食品に含まれる不飽和脂肪酸は自動酸化を受けやすく、加工・貯蔵中に空気中の酸素で酸化され、それらの過酸化物を集積させることが知られている。と

* 〒112 東京都文京区大塚 2-1-1

** 〒350-02 坂戸市大字千代田 251

くに、魚およびその加工品、加工に油脂を用いる食品、油脂含量の高い食品には、脂質過酸化物の含量の高いものや貯蔵中に蓄積しやすいものが多いことが報告されている^{17)~19)}。このような脂質の過酸化物が毒性を示すことは古くからよく知られており^{20)~23)}、大量に投与すると急性毒性を示す。一方、最近の食生活をみると、各種の加工食品の普及に伴って、しだいに食生活に加工食品の占める割合が高くなり、加工食品を利用する機会がかなり増えていると考えられる。したがって不飽和脂肪酸が自動酸化されて生成される脂質過酸化物を日常的に少量ずつ摂取する機会が増大していると考えねばならない。このように生体に対し害作用を示す脂質の過酸化物を少量ずつ長期間にわたって摂取することは、一種の栄養的ストレスと考えられる。このような栄養的ストレスに対し生体がどのように適応するのか、また各種の抗酸化剤はどのような作用を示すのかについてはいまだ研究がなされていない。

そこで、われわれは、POV 100~250 程度の脂質過酸化物を少量含むリノール酸エチルをラットに飼料に対し 4% 程度のレベルで投与し、同時に経口的に与えた抗酸化剤の効果と生体への影響を調べた。抗酸化剤としては、ビタミンEの誘導体である α -tocopheryl acetate (EA), α -tocopheryl nicotinate (EN), ビタミン B₂ の誘導体で脂溶性の抗酸化剤である riboflavin tetrabutylate (B₂-TB), 合成抗酸化剤の代表として butylated hydroxytoluene (BHT) の 4 種を用いた。なお、実験は、過酸化物と抗酸化剤を同時に 40 日間投与した実験 I と抗酸化剤を 3 週間投与した後過酸化物を投与した実験 II の二つについて行なった。

実験方法

1. 動物

S.D. 系の雄ラットを用い、1 週間の予備飼育後、体重 100 g 前後のものを群分けした。

2. 飼料

E 欠乏基準飼料の組成は次のとおり：コーン・スターチ 36.6, 小麦 α -スターチ 9.6, グラニュー糖 4.8, ビタミンフリーカゼイン 24.0, 精製ラード 5.8, 塩類混合 5.8, ビタミン混合 (E を除く) 1.9, セルロース粉末 7.7, リノール酸エチル 3.8%。なお、脂質過酸化物投与時には、リノール酸エチルをリノール酸エチルのヒドロペルオキシドに置き換えて投与した。

抗酸化剤の投与レベルは、EA, BHT, B₂-TB は、200 mg/kg 飼料とし、EN は 234 mg/kg 飼料 (EA 換算で 200 mg/kg 飼料) とした。

3. 実験 I

ラット 56 匹を 1 群 7 匹の割合で 8 群に分け、POV

100 のリノール酸エチルすなわち脂質過酸化物投与群を 5 群、非投与群を 3 群とした。投与群は E 欠乏群, EA 投与群, EN 投与群, BHT 投与群, B₂-TB 投与群の 5 群、非投与群は、E 欠乏群, EA 群, EN 群の 3 群とした。投与方法は、40 日間の全飼育期間中同じ飼料で飼育した。ここで用いたリノール酸エチルは、サフラワー油から調製したもので、ビタミン E は含まない。また、POV 100 のリノール酸エチルは、上記リノール酸エチルを通気酸化し、POV 2800 程度としたものをリノール酸エチルで希釈して所定の POV レベルとした。また、ラットは 1 匹ずつケージに入れ、飼料、水は自由に摂取させた。

4. 実験 II

ラット 56 匹を 1 群 7 匹で 8 群に分け、実験 I と同じ群分けをした。すなわち、過酸化物投与群は、E 欠乏群, BHT 群, B₂-TB 群, EA 群, EN 投与群の 5 群とし、非投与群は、E 欠乏群, EA 群, EN 投与群の 3 群とした。投与方法は、初めの 21 日間は、いずれの 8 群もリノール酸エチルのヒドロペルオキシドを含まないリノール酸エチルを与えて飼育し、かなり欠乏状態が進行した後、1 週間だけ、POV 250 のリノール酸エチルを過酸化物投与群の 5 群にのみ投与した。なお、過酸化物非投与群は、そのままりノール酸エチルのみを 1 週間与えた。

5. 動物の屠殺および肝臓・血漿・赤血球についての測定

飼育期間終了後、24 時間絶食させたラットをネンブターで麻酔し屠殺し、心臓よりヘパリン血を採取し、肝臓を取り出した。血液は、遠心分離して血漿を赤血球に分離した。

酸化的溶血率は池畑らの方法に従い、ジアルール酸法で測定した²⁴⁾。血漿および肝臓中の過酸化脂質量は 2-チオバルビツール酸法 (TBA 法) のうち、武内らの方法に従い定量し、マロンジアルデヒド (MDA) の nmoles で示した²⁵⁾。

肝臓の GSH_{px} の活性測定は、Little らの方法に従い、肝臓 1 g をトリス緩衝液 (0.5 M, pH 7.4, 20 ml) にてホモゲナイズし、100,000 $\times g$ で 60 分間遠心分離した上清を粗酵素液として用い、クメンから調製したクメンヒドロペルオキシドを基質として測定し、340 nm における吸光度の変化で示した²⁶⁾。

酵素液中のたん白質は、ローリィ法でウシ血清アルブミンを標準として定量した。

肝臓の脂質量は Folch 法で、 α -トコフェロール量は Folch 法による抽出物について、溶媒除去後高速液体クロマトグラフ法で定量した。測定条件は次のとおり：機器、島津デュポン LC-2 型：カラム、Zorbax SIL (4.6 $\times$ 250 mm)；移動相、 n -ヘキサソ-イソプロピルエーテ

Table 1. Hemolysis tests for red blood cell, and liver lipids and α -tocopherol levels of the rats administered hydroperoxide of ethyl linoleate (Exp. 1).*

Antioxidants†	Administration of hydroperoxide	Hemolysis (%)	Liver lipids (mg/g liver)	Liver α -tocopherol (μ g/g)
—	+	80.0 $\pm$ 9.5**a	44.0 $\pm$ 4.5	n.d.***
BHT	+	81.3 $\pm$ 9.9a	42.1 $\pm$ 7.6	n.d.
B ₂ -TB	+	82.8 $\pm$ 9.6a	40.6 $\pm$ 3.4	n.d.
EA	+	1.20 $\pm$ 1.1c	41.2 $\pm$ 2.8	26.4 $\pm$ 6.5
EN	+	0.0 $\pm$ 0.1c	45.2 $\pm$ 3.9	16.7 $\pm$ 2.1
—	none	66.0 $\pm$ 10.4b	42.2 $\pm$ 3.1	n.d.
EA	none	4.8 $\pm$ 9.1c	43.0 $\pm$ 3.2	30.5 $\pm$ 5.7
EN	none	2.4 $\pm$ 4.2c	48.5 $\pm$ 4.0	25.5 $\pm$ 1.0

* Rats numbers of each group are 7. Hydroperoxide-administered groups intook diets containing ethyl linoleate (3.8%) at level of POV 100.

** Values represent the mean $\pm$ S.D. Means within line not sharing a common superscript letter differ significantly ($p < 0.05$ or 0.01).

*** n.d. means not determined.

† BHT: butylated hydroxy toluene, B₂-TB: riboflavin tetrabutylate, EA: α -tocopheryl acetate, EN: α -tocopheryl nicotinate.

Fig. 1. TBA values of liver and plasma of rats administered hydroperoxide of ethyl linoleate (Exp. 1).*

* Experimental conditions are shown in Table 1.

** Means within line not sharing a common superscript letter differ significantly ($p < 0.05$ or 0.01).

MDA: malondialdehyde. ADM: administered.

ル(98:2);流速 0.9 ml/min;検出器,島津分光ケイ光光度計 RF-500 cc (Ex. 298 nm, Em 325 nm);内部標準物質,2,2,5,7,8-pentamethyl-6-hydroxy-chroman。なお,本法はおおむね,ビタミンE小委員会の方法に準拠している²⁷⁾。

実験結果

1. 実験 I

1) 成長曲線, 肝臓重量 各群のラットの初体重は実

験開始時に 97~102 g で, 40 日間の飼育後, 283~295 g の範囲にあり, 平均体重増加率は 4.6~4.8 g/日で各群間にはほとんど差が認められなかった。また, 100 g 体重当たりの肝臓重量も 3.5~4.2 g で各群間に有意差は認められなかった。

2) 酸化的溶血率 Table 1 に示したように実験 I では EA, EN を添加した各群は 5% 以下の低い溶血率を示したが, 脂質過酸化物を投与した群, 非投与群ともに, E 欠乏群, BHT 群, B₂-TB 群ともに高い溶血率を示し

Table 2. Liver glutathione peroxidase activities of the rats administered hydroperoxide of ethyl linoleate (Exp. 1).*

Antioxidants	Administration of hydroperoxide	Glutathione peroxidase activities	
		$\Delta_{340}/g \text{ liver}/\text{min} \times 10$	$\Delta_{340}/\text{mg protein}/\text{min} \times 100$
—	+	$7.14 \pm 2.24^{**}$	0.290 ± 0.10
BHT	+	9.22 ± 3.49	0.279 ± 0.08
B ₂ -TB	+	5.32 ± 1.25	0.255 ± 0.09
EA	+	14.1 ± 3.93	0.631 ± 0.05
EN	+	4.72 ± 1.19	0.183 ± 0.06
—	none	6.30 ± 1.74	0.207 ± 0.05
EA	none	11.4 ± 3.16	0.236 ± 0.05
EN	none	5.05 ± 1.20	0.103 ± 0.04

* Experimental conditions are shown in Table 1.

** Values represent the mean $\pm$ S.D.

た。しかし、同じE欠乏群でも脂質過酸化物投与群のほうが、溶血率も高く、5% レベルで有意差を示した。

3) 肝臓・血漿における過酸化脂質量 Fig. 1 に示したように、肝臓の過酸化脂質量は、脂質過酸化物投与群、非投与群を通じて、E欠乏群、BHT 群、B₂-TB 群は、EA 群、EN 群に比べて、有意に高かった。しかし、脂質過酸化物投与の肝臓における過酸化脂質量への影響はみられなかった。一方、血漿における過酸化脂質量は、過酸化物投与群ではEA、EN 群が有意に低く、過酸化物非投与群でも同様であった。また、過酸化物投与群のE欠乏群、BHT 群、B₂-TB 群は、非投与のE欠乏群に比べて有意に高かった。

4) 肝脂質量および α -トコフェロール量 Table 1 に示したごとく、肝脂質量には有意差は認められず、 α -トコフェロール量もEA、EN 投与群でのみ検出された。

5) 肝臓GSH_{px}活性 Table 2 に示したごとく、実験Iにおいては、過酸化物投与群では、EA 投与群で活性の上昇が認められたが、その他の群については有意差は認められなかった。

2. 実験 II

1) 成長曲線、肝臓重量 各群ラットの初体重は、実験開始時に96~101 g で、終了時に228~243 g の範囲内で、1日当たりの体重増加量は4.8~5.2 g で各群間に有意差は認められなかった。また、肝重量も体重100 g 当たり4.2~4.5 g の範囲内にあって、差は認められなかった。

2) 酸化的溶血率 Table 3 に示したように、溶血率は、EA、EN 投与群では脂質過酸化物投与、非投与群ともに5% 以下であった。これに対し、脂質過酸化物投与群のE欠乏群64.4、BHT 投与群83.8、B₂-TB 群

54.9% で、脂質過酸化物非投与群のE欠乏群は20.0% であった。この結果は実験Iに比べ、実験日数が短かったことと、脂質過酸化物投与群の脂質過酸化物投与日数が1週間と短かったためと考えられる。

3) 肝臓・血漿における過酸化脂質レベル Fig. 2 に示したように、肝臓の過酸化脂質レベルは、過酸化物投与のE欠乏群、BHT 群、B₂-TB 群の3群が87~120 nmole/g 肝臓と高く、次いで、非投与のE欠乏群の36.0、過酸化投与のEA、EN 群の11.6、21.9 で、非投与のEA、EN の両群は2.06、0.43 と極端に低かった。これらの四つの大きな群間にはいずれも有意差が認められた。実験Iと比べて、脂質過酸化物投与で肝の過酸化脂質量に差が認められた点が異なる。一方、血漿における過酸化脂質レベルは過酸化物投与のE欠乏群、BHT、B₂-TB 群、非投与のE欠乏群でほぼ同じレベルで、次いで、過酸化物投与のEA、EN の2群で、非投与のEA、EN 群は肝の過酸化脂質レベルと同様に非常に低い過酸化脂質量であることが示された。

4) 肝脂質量および α -トコフェロール含量 Table 3 に示したように、肝脂質量は41~49 mg/g 肝の範囲にあって、差がなく、また、過酸化物投与、非投与群を通じて α -トコフェロール含量は、EN 群のほうがEA 群より高い傾向を示した。また、E欠乏群、BHT 群、B₂-TB 群では当然のことながら α -トコフェロールは検出されなかった。

5) 肝臓-GSH_{px}活性 Table 4 に示したように、過酸化物投与群では、EA、EN 投与群のほうがGSH_{px}活性が有意に高く、一方、非投与群ではE欠乏群のほうがEA、EN 投与の両群に比べ、活性が高かった。

Table 3. Hemolysis tests for red blood cell, and liver lipids and α -tocopherol levels of the rats administered hydroperoxide of ethyl linoleate (Exp. 2).*

Antioxidants	Administration of hydroperoxide	Hemolysis (%)	Liver lipids (mg/g liver)	Liver α -tocopherol (μ g/g)
—	+	64.4 $\pm$ 28.1**a	44.8 $\pm$ 3.6	n.d.***
BHT	+	83.8 $\pm$ 12.6 ^a	43.5 $\pm$ 2.95	n.d.
B ₂ -TB	+	54.9 $\pm$ 24.9 ^a	47.8 $\pm$ 1.3	n.d.
EA	+	2.74 $\pm$ 2.93 ^c	46.2 $\pm$ 6.7	22.1 $\pm$ 7.8
EN	+	0.88 $\pm$ 1.26 ^c	49.0 $\pm$ 4.3	51.1 $\pm$ 10.3
—	none	20.0 $\pm$ 11.6 ^b	47.8 $\pm$ 5.9	n.d.
EA	none	0.25 $\pm$ 0.61 ^c	41.9 $\pm$ 4.9	30.9 $\pm$ 10.4
EN	none	3.10 $\pm$ 4.43 ^c	49.4 $\pm$ 4.5	48.3 $\pm$ 11.7

* Rats numbers of each group are 7. Hydroperoxide-administered groups intook diets containing ethyl linoleate (3.8%) at level of POV 250 for a week after prefeeding with no hydroperoxide-containing diets for three weeks.

** Values represent the mean $\pm$ S.D. Means within line not sharing a common superscript letter differ significantly (p <0.05 or 0.01).

*** n.d. means not determined.

Fig. 2. TBA values of liver and plasma of rats administered hydroperoxide of ethyl linoleate (Exp. 2).*

* Experimental conditions are shown in Table 3.

** Means within line not sharing a common superscript letter differ significantly (p <0.05 or 0.01).

考 察

1. 脂質過酸化物投与の溶血率に及ぼす影響

実験 I, II を通じて, EA, EN 投与群を除く E 欠乏群, BHT 群, B₂-TB 群において, 過酸化物投与により, 溶血率が亢進することが明らかにされた。すなわち

実験 I で 66% と 80~83%, 実験 II で, 20% と 55~84% といずれも過酸化物非投与群で低い値を示した。このことは, 過酸化物投与が体内でのビタミン E の消費を促進する結果, E 欠乏を早めるためと考えられる。

Table 4. Liver glutathione peroxidase activities of the rats administered hydroperoxide of ethyl linoleate (Exp. 2).*

Antioxidants	Administration of hydroperoxide	Glutathione peroxidase activities	
		$\Delta_{340}/\text{g liver}/\text{min} \times 10$	$\Delta_{340}/\text{mg protein}/\text{min} \times 100$
—	+	$4.37 \pm 0.70^{**a}$	0.217 ± 0.02^a
BHT	+	8.57 ± 3.78^b	0.375 ± 0.10^b
B ₂ -TB	+	11.1 ± 3.33^b	0.495 ± 0.17^b
EA	+	18.1 ± 5.32^c	0.813 ± 0.21^c
EN	+	23.1 ± 6.91^c	1.184 ± 0.298^c
—	none	17.5 ± 7.04^c	0.916 ± 0.435^c
EA	none	9.07 ± 2.87^b	0.450 ± 0.105^b
EN	none	8.90 ± 3.23^b	0.492 ± 0.17^b

* Experimental conditions are shown in Table 3.

** Values represent the mean $\pm$ S.D. Means within line not sharing a common superscript letter differ significantly ($p < 0.05$).

2. 脂質過酸化物投与による生体内過酸化脂質レベルの増大

Fig. 1, 2 に示したように、脂質過酸化物投与は明らかに肝臓における過酸化脂質レベルの増大をもたらす。この傾向は、EA, EN 投与群よりは、E欠乏群、BHT 群、B₂-TB 群で著しく、また実験Ⅰより実験Ⅱのほうが著しい。したがって、赤血球の溶血率の上昇と生体内過酸化脂質レベルの上昇との間には相関があるものと考えられる。しかし、EA, EN 群についても、実験Ⅱでは、過酸化物投与群と非投与群との間に差が存在する。すなわち、非投与群の EA, EN 群のほうが、投与群の EA, EN 群よりはるかに過酸化脂質レベルが低い。最近、金田らはより大量の脂質過酸化物を投与した際の各臓器（ラット）での超微弱発光強度について検討し、過酸化物投与で発光強度が増大し、E 負荷で、臓器によってはかなり発光強度を減少させ、おおむね TBA 値の変化と相関すると述べている²⁸⁾。本結果もこの金田らの結果に準ずるものと考えられ、過酸化物投与という栄養的ストレスに EA, EN は減少させるように作用するが、完全に元のレベルまでは下げられないと考えられる。

血漿中の過酸化脂質レベルも同様で、実験ⅠよりはⅡのほうがはっきりした傾向が得られ、かなり肝臓の場合の結果に近い。しかし E 欠乏群で、過酸化物投与の効果は実験Ⅰでは得られたのに対し、Ⅱではあまり判然としなかった。これらの肝、血漿中の過酸化脂質レベルの増大は、飼料中の脂質過酸化物由来のものと、脂質過酸化物投与により二次的に生成したものとが含まれると考えられる。

3. 肝 GSH_{px} 活性と脂質過酸化物投与との関連

実験Ⅰでは GSH_{px} 活性が各群でまちまちのため一定

の傾向が得られなかったが、実験Ⅱでは、過酸化物投与の EA, EN 群、非投与の E 欠乏群に活性が高まることが観察された。このことは、これらの 3 群で、過酸化物投与の E 欠乏群、BHT 群、B₂-TB 群に比べ、肝過酸化脂質量がはるかに小さいという結果と相関していた。したがって、脂質過酸化物投与で GSH_{px} 活性の低下が起こり、EA, EN 投与で回復すると考えられる。この作用がどのような機構によるのかは現在のところ不明である。また、非投与群で、EA, EN 投与群では肝臓中の α -トコフェロールレベルが、正常な値を示すためそれはどの GSH_{px} 活性を要求しないが、E 欠乏群では GSH_{px} の活性が生体防御のために上昇するものと考えられる。しかし、E レベルと GSH_{px} 活性の間には相関するデータとそうでないデータが得られている研究が多数あり、今回のデータのみでは不十分で、さらに実験を行なう必要があると考えられる。

4. α -トコフェロールレベルと脂質過酸化物投与

今回の実験では 200 mg/kg 飼料という高いレベルの α -トコフェロールを負荷したため、 α -トコフェロールレベルには過酸化物投与の影響はみられなかった。この点については、より低いレベルで同様の実験を現在行なっているところである。

5. 各種抗酸化剤の効果の比較

本実験では、各種抗酸化剤を経口投与した結果、ビタミン E 以外の B₂-TB, BHT は、脂質過酸化物投与による生体内脂質過酸化反応の亢進、酸化的溶血率の亢進といった現象を防止しえなかった。従来、B₂-TB には薬理作用として脂質過酸化反応の亢進を防ぐ作用が認められているが、本研究では経口投与法を用いたために差が出たものと考えられる。

要 約

脂質過酸化物を負荷したラットに, BHT, B₂-TB, EA, EN を投与し, 脂質過酸化物投与の赤血球の酸化的溶血率, 肝・血漿 TBA 値, 肝 GSH_{px} 活性への影響を調べ, 次の結果を得た。

1) 脂質過酸化物投与は, 赤血球の酸化的溶血率を亢進させること, すなわち, E 欠乏を増大する方向で作用すると考えられる。

2) 脂質過酸化物投与は, 肝・血漿における過酸化脂質量を増大させる。また, EA, EN 投与はこの増大を抑制する方向に働くが, 過酸化物非投与群の EA, EN 群ほどのレベルには低下させない。

3) 肝 GSH_{px} は過酸化物投与で活性が低下し, EA, EN 投与で回復する。

4) 肝 GSH_{px} 活性は, 過酸化物非投与群では E 欠乏で増大することが認められた。

文 献

- 1) Rieley, C.A., Cohen, C. and Lieberman, M. : *Science*, **183**, 208 (1974)
- 2) Hafeman, D.G. and Hoekstra, W.G. : *J. Nutr.*, **107**, 656 (1977)
- 3) Hafeman, D.G. and Hoekstra, W.G. : *J. Nutr.*, **107**, 666 (1977)
- 4) Dumelin, E. and Tappel, A.L. : *Lipids*, **12**, 894 (1977)
- 5) Dillard, C.J., Dumelin, E. and Tappel, A.L. : *Lipids*, **12**, 109 (1977); **13**, 396 (1978)
- 6) Downey, J.E., Irving, D.H. and Tappel, A.L. : *Lipids*, **13**, 403 (1978)
- 7) Litov, R.E., Irving, D.H., Downey, J.E. and Tappel, A.L. : *Lipids*, **13**, 305 (1978)
- 8) Tappel, A.L. : *Fed. Proc.*, **32**, 1870 (1973)
- 9) Tappel, A.L. : *The Fat-soluble Vitamins* (DeLuca, H.F. and Suttie, J.W., eds.), p. 369 (1970), The University of Wisconsin Press (Madison)
- 10) Tappel, A.L. : *Vitam. Hormones*, **20**, 493 (1962)
- 11) Tappel, A.L. : *Am. J. Clin. Nutr.*, **27**, 960 (1974)
- 12) McCay, P.B., Pryor, J.L., Pfeifer, P.M., May, H.E. and Gilliam, J.M. : *Lipids*, **6**, 297 (1971)
- 13) McCay, P.B., Fong, K.-L., Lai, E.K. and King, M.M. : *Tocopherol, Oxygen and Biomembranes* (deDuve, C. and Hayaishi, O., eds.), p. 41 (1978), Elsevier (Amsterdam)
- 14) Foote, C.S., Clough, R.L. and Yee, B.G. : *ibid.*, p. 13 (1978)
- 15) Kellogg, E.W., III and Fridovich, I. : *J. Biol. Chem.*, **250**, 8812 (1975)
- 16) King, M.M., Lai, E.K. and McCay, P.B. : *J. Biol. Chem.*, **250**, 6496 (1975)
- 17) 五十嵐脩 : 調理化学, **11**, 66 (1978)
- 18) 水沼俊美, 田村年江, 高橋玲子, 高橋 因, 岸野泰雄, 奥田拓道 : 栄養と食糧, **31**, 614 (1978)
- 19) 豊水正道, 川崎統道, 中川浩毅 : 日本誌, **33**, 27 (1967)
- 20) 金田尚志, 酒井寿恵, 桜井寿恵, 石井清之助 : 日本誌, **20**, 50, 658 (1954)
- 21) Poling, C.E., Warner, W.D., Mone, P.E. and Rice, E.E. : *J. Am. Oil Chemists' Soc.*, **39**, 315 (1962)
- 22) Kaunitz, H., Johnson, R.E. and Pegas, L. : *J. Am. Oil Chemists' Soc.*, **42**, 770 (1965)
- 23) 金田尚志 : 脂質 (舟橋三郎, 原 一郎, 山川民夫編, Vol. 2), p. 432 (1972), 共立出版
- 24) 池畑秀夫, 杉山嘉子 : ビタミン, **37**, 31 (1968)
- 25) Takeuchi, N., Tanaka, F., Katayama, Y., Matsumiya, K. and Yamamura, Y. : *Exp. Geront.*, **11**, 179 (1976)
- 26) Little, C., Olinescu, R., Reid, K.G. and O'Brien, P.J. : *J. Biol. Chem.*, **245**, 3632 (1970)
- 27) ビタミン E 小委員会 : ビタミン, **51**, 373 (1977)
- 28) 宮沢陽夫, 金田尚志, 依田敏行, 後藤由夫 : 脂溶性ビタミン研究委員会報告 (184 回) (1980 年 3 月 28 日)

(昭和 55 年 4 月 14 日受理)