総 説

妊娠期および授乳期栄養が子（仔）の発育，発達 および生存日数に及ぼす影響

中 川 一 郎

Effect of Nutrition during Gestation and Lactation on Growth, Development and Life Length of Pups

Itsiro NAKAGAWA

離乳後の栄養いかんがその後の発育，罹病率，生存日数にどのように影響するかについて，これまでいくつかの論文や総説を書いた¹⁾。今回はそれ以前の，すなわち妊娠期あるいは授乳期，あるいは両期を通しての栄養方法が上記の発育その他にどんな影響を与えるかに関し，主として動物実験成績について総説してみたい。

1. 妊娠期栄養

母体にある程度栄養不足があっても胎児には直接影響せず，健全な発育をして生まれるという古くからの言い伝えがある。もちろん栄養不足の程度にもよるが，これらに関しては多くの動物実験がある。

1) エネルギー

初期の実験では自由摂取量の 2/3 または 1/2 に摂取量を制限した。したがってこの場合には単にエネルギーのみでなく，ことに 1/2 というように制限した際にはたん白質その他の栄養素をも制限する結果になる。Anderson ら²⁾はラットの妊娠期を同化位相期（1~14 日），分解位相期（15~21 日）に分け，妊娠ラットを 4 群とし，1 群には基本食を与え，2 群には同化位相期に基本食，分解位相期には基本食の 50% 摂取制限食，3 群には同化位相期 50% 制限食，続いて分解位相期は十分な栄養，第 4 群は妊娠全期を通して 50% 制限食を与え，それらによる影響を観察した。胎仔の発育が最小である同化位相期には母体内にたん白およびエネルギーの蓄積が行なわれ，胎仔発育の迅速な時期である次の分解位相期にはたん白貯蔵は引き出され，脂肪の蓄積が続いた。なお，母体のたん白分解はたん白摂取のレベルに無関係に起こった。分娩時における総体重および胎盤その他の付属器

官を除いた正味の体重は基本食群に比べ他の 3 群の母獣とも著しく減少した。同化位相期の制限につづく分解位相期に十分な飼料を与えることは正味の母体重量の減少を僅少にとどめ，分娩時胎仔の重量は妊娠中十分に摂取した対照母獣からの仔のそれに近かった。一方，分解位相期の摂取制限または妊娠期を通しての制限は正味の母体重量の喪失を増した。そして両群ともに分娩時の胎仔重量は基本食群のそれより著しく少なく，しかし両群間に差はなかった。母獣は妊娠の同化位相期中に貯えた栄養素を動員することはできるが，これらの栄養素の動員は胎仔の発育を著しく増すことはなかった。

いずれにしても妊娠期にある限度以上の摂取制限を行なうことは母体および胎仔に影響を与える。

妊娠期における摂取制限はその後，仔に成長阻止，飼料利用率の低下など恒久的な影響を与える。妊娠中の 50% 摂取制限はその後にくる授乳に不利に影響する。妊娠第 5 日からの 50% 摂取制限は乳腺重量の著しい減少をきたし，分泌活性の障害に関連し，この際，乳腺の DNA，RNA およびたん白含量に著しい減少を見た³⁾。その他，妊娠中の飼料摂取制限は生後 1.5 年の仔の体重にも影響し，対照動物の 2/3 以下ともいわれる。これに反し妊娠期だけの低栄養（7% カゼイン食）ではラットに恒久的な成長阻害は観察されず，永続性の影響はむしろ生後最初の 3 週間の栄養欠陥で起こされるともいう⁴⁾。

Neumann ら⁵⁾によれば子宮内発育遅延乳児では身長，体重の発育速度の減少があり，生後 6~12 か月間で平均脂肪厚度は対照乳児に比べ減少を見，1 年末までに栄養の回復を示さなかった。

最近，最も問題にされるのは妊娠中の摂取制限と仔の脳発達への影響である。妊娠 10~20 日のカロリー制限

は仔の脳重量、DNA、たん白量を著しく減少させるという。

2) たん白質

Zeman ら⁶⁾によればたん白欠乏の親から生まれた小さい仔でも腹仔の数を減らすと腹仔の数の多い対照仔の体重に哺乳期中追いついたが、その後、この体重増加は持続しなかった。妊娠中たん白欠乏におかれたラットの仔では組織細胞の増殖減少をみた。なお、その上、細胞の发育障害は出生時から栄養をよくしても続いた。すなわち、子宮内栄養不良の影響は絶対的であり、恒久的であるという⁷⁾。もちろんたん白制限の程度にもより、6%たん白制限の母獣から生まれた仔では体重は少なく、生存率は著しく減少した。ところが7%と18%たん白では胎仔の数、出生時体重、体組織への影響には差がなく、ただ7%ではのちに乳の濃度には影響しなかったが分泌量に影響した。Zartarian ら⁸⁾は7.5%カゼイン飼料では胎仔および胎盤の重量増加を制限しなかったが、6%たん白では軽度に、5%では著しく影響したという。その他にも妊娠中のたん白栄養は新生仔の数には影響せず、体重にわずかながら影響するという報告がある。Pond ら⁹⁾は妊娠期には5%または8%の低たん白を与え、授乳期およびその後は十分な食餌を自由摂取させた。5%のたん白食餌は生まれた腹仔の数には影響しなかったが、生下時体重の減少をきたした($p < 0.07$)。授乳期に十分な食餌を与えたにもかかわらず離乳時の腹仔の数($p < 0.05$)および体重は有意に減少した。8%たん白では生下時体重には影響したが、腹仔の数には影響なく、離乳時には数にも体重にも影響が見られなかった。

妊娠時におけるたん白欠乏の時期もまた影響する。妊娠前半期のたん白欠乏は母獣のたん白貯蔵を妨げ、妊娠後半期における胎仔の发育を障害するという。ただ、妊娠終りの時期の高たん白補給は仔の发育のために用いられるが¹⁰⁾、それまでの母獣への欠乏の影響は大部分回復せずに残るらしい¹¹⁾。Naismith ら⁷⁾は妊娠初期にたん白を添加することは胎仔の平均出生時体重を低たん白飼育のものに比べ44%だけ増したという。Zartarian ら⁸⁾は妊娠期を4~12日および13~21日に分け、種々な組合せて低たん白飼料を与えた。後期中、低たん白を与えられたラットは筋肉量の著しい喪失を蒙り、胎仔の重量および数に影響しない程度でも妊娠ラットの体に筋肉の著しい喪失を見た。その他に肝肥大、肝のたん白およびRNA含量に障害を受けた。母体の組織機能を障害するほどの栄養不良に対しても胎仔が保護されることを示すものである。このことは胎児が栄養不良の母にも寄生でき、ただ、母の栄養不良が極端な場合のときにのみ、胎児に发育遅延を起こすという思想を支持するもの

である。これに対し、Lederman ら¹²⁾は胎仔は妊娠中一種の寄生生物であり、母への添加食餌に対し母よりむしろ優先権をもつとの考え方に反駁し、制限母獣に炭水化物またはたん白質のいずれかを添加したときにたとえ胎仔は普通の大きにならなくとも母獣は著しい体重増加を示し、添加物の大部分が母体自身の貯えを増すために保留された。すなわち母体の栄養貯蔵は胎仔のために動員されないと報告している。Rosso¹³⁾もラットについて食餌制限の程度が妊娠ラットにいくらかでも体重増加を許すときのみ胎仔の发育を維持することができる。もしも食餌制限がさらに酷しくなると胎仔の数および胎仔の发育ともに著しく影響をうける。食物摂取が制限され、栄養素の利用が臨界レベルに達した際に胎仔は母以上には保護されることはない。一方、制限解除後に食餌が与えられると母は胎仔以上にいたわられる。胎仔の寄生を防ぐために代謝調整が起こり、むしろ胎仔の寄生から自己の身体の栄養素の貯えを保持するように働くとして述べている。

母獣の著しいたん白制限は胎仔の发育を阻害し、脳重量を減少する。妊娠初期たん白栄養不良(6%カゼイン)におかれた母獣から生まれた新生仔および胎仔のDNA含量は著しく減少した¹⁴⁾。妊娠中のある時期、無たん白で飼い、残りの期間を正常飼料としても新生仔の脳重量、総DNAに著しい減少があり、ことに0~10日の場合、親の62%は仔を産めなかった¹⁵⁾。Slassi ら¹⁶⁾は妊娠ラットの食餌中のカゼイン含量を27%から8%に少なくするか、または生後、哺育ラットの数を1腹当たり18匹にふやすことにより生後10日間欠乏におき、ついで両群とも21日まで十分な栄養を与えた。体重、脳重量および脳容積は両群ともに生後10日において対照と比べ著しく減少し、生後21日までに完全には正常に戻らなかった。久富ら¹⁷⁾は妊娠第1日から分娩までカゼイン20、6または0%でラットを飼育した。6あるいは20%カゼイン飼育では全脳および脳の部位別たん白およびDNAの総量はあまり変わらなかった。ただ0%では著しく減少した。

一方、Zamenhof らによれば交配1か月前から妊娠期を通してのたん白制限(8%)は出生時体重、脳重量、脳たん白、DNA量に影響するとい¹⁸⁾、さらに氏ら¹⁹⁾はその仔はその後、正常な雄と交配させても第2世代の仔に脳のDNA減少が見られたと報告している。

脳細胞分裂が行なわれつつある发育期間中の低栄養は細胞数の永久的な減少に導く。ここで説明の便宜上胎生期から新生仔期にかけての脳发育について簡単にふれる。脳の发育は遺伝的制約のもとに環境因子の影響を受けつつ進展する。脳の発達の種類としては(1)神経細胞増殖、(2)次に細胞分裂が減速し始め、細胞増大(たん白

制限が細胞分裂の早期の停止を起こすと増大の時期は早期に起こる), 軸索突起形成が起こり, (3)さらに細胞増大, ミエリン形成, (4)ミエリン形成発達が続く。栄養素が細胞増殖の時期に欠乏すると細胞数は永久に減少するが, 細胞増大の時期の不足は回復する。生後早期の栄養障害による樹状突起やシナプスの発達障害はその後のリハビリテーションによりかなり回復するが軽度の障害は恒久的に残る。いずれにしても成人の脳に見る細胞数は出生前および生後初期中に定められる。この決定のための一つの重要な因子は栄養状態である。脳組織を大別すればニューロンとグリア細胞である。ラットのニューロン増殖は子宮内, すなわち妊娠 21 日までにほとんど終る。成熟脳の神経細胞数の 94~97% がすでに生まれたばかりのラットの脳に見られる¹⁴⁾。また, Dobbing²⁰⁾によればラットでは出生第 2 日までに, モルモットでは妊娠 42 日, ヒトでは妊娠第 2, 3 半期の終りまでにほとんど完成されているという。ラットではニューロンは出生後は本質的にはもはや分裂しないので出生時におけるニューロンの欠乏はラットの生涯を通してつづく。細胞分裂への影響の量は刺激が加えられた時期における細胞分裂の速度に直接関係する。脳細胞のうちで最も数の多いのはグリアで, これらはニューロンの分裂が停まった後に発育促進を始める。ラットではグリア細胞の数は生後しばらくの間増加するが, 生後 21 日の障害は回復されない²¹⁾。脳は脂質含有量が多く, かつミエリンというぐに脂質含量の多い特有の構造を示す。ミエリンはこれをつくるグリア細胞の出現後につくられる。セブレロンドはミエリン画分に特有な脂質で, ラットの脳では生後 10 日頃まではほとんど存在しないが, 生後 2~3 週にかけてミエリン形成の時期に一致して増加が認められるという²²⁾。ミエリン形成は学習機能に関係し, ミエリン形成の良否は学習能力と相関するといわれる²³⁾。なお, Dobbing によれば発育遅延は脳の発育促進のタイミングを変えせず, 単に適当な定められた時期に起こる過程の程度を縮小する。すなわち DNA あるいはコレステロール蓄積の個々の速度ピークは時間的にはなんら移行しないで単にピークの高さの程度において縮小するという。

次に DNA についてはどの細胞も種属によってその体細胞 1 個当たりの含有 DNA 量は一定している。臓器全体の DNA は細胞数を表わし, 重量/DNA またはたん白量/DNA 比は細胞の大きさを示す。妊娠中のカロリー制限 (あるいは酷しいたん白制限) は出生時における脳細胞の数を減少させ, 離乳直後のカロリー制限は脳細胞の大きさの減少をきたす。生後第 1 年中に重症の栄養不良で死亡した小児の脳は正常児のそれより細胞数が少なく, たとえ kwashiorkor では死んでも, 生後第 1 年

中は栄養のよかった年長小児の脳は細胞数の減少を見ず, しかし細胞の大きさ (たん白/DNA 比) は減少していた。Chase ら²⁴⁾によれば SGA (在胎期間に比べ身体の小さい) 乳児 6 名の脳についての分析で子宮内発育不全により最も影響されるのは小脳で, AGA (在胎期間なみの大きさ) の乳児に比べその重さでは 37%, 細胞充実度では 35% 減少していた (妊娠 34 週と分娩までの間で AGA 乳児の小脳では DNA は 2.9 倍に増し, 脳幹および大脳ではわずかに 1.5 倍), なお, SGA 乳児の脳ではミエリン脂質といわれるセブレロンドおよびサルファチドの濃度または総量が著しく減少した。ミエリン脂質形成の主要部分はヒトでは生後の脳発達に依存するのでセブレロンドおよびサルファチド含量の不足は生後の適切な看護と栄養で回復できるが, 小脳重量および DNA 含量の不足は生後リハビリテーションで正常に戻り難いという。なお, 測定に際し, DNA も, コレステロールも死後 2 日に及ぶ経過時間中, 普通の条件下では著しくは変化しない。ただ, たん白および RNA は死後すぐ変化をうける。

3) アミノ酸

単一の必須アミノ酸を除くことは新生仔に体重の低下をきたす。Zamenhof ら²⁵⁾によればラットに妊娠 0~21 日または 10~21 日アミノ酸欠乏飼料を与えた際, リジン, トリプトファンあるいはメチオニンを除くと新生仔の脳に発達障害を起こした。また, Pau ら²⁶⁾は妊娠中の母ラットにアルギニン欠乏飼料を与えると仔に生下時体重の低下と出生前後の死亡率を高め, 脳では脳重量およびたん白含量の低下を見た。しかし脳の DNA 含量には妊娠中のアルギニンの有無は影響しなかった。また, 授乳期間中アルギニン欠乏の親から授乳された仔は出生前の栄養状態に関係なく体重および器官重量が小さかった。乳腺の発育およびそのたん白合成能が授乳期中のアルギニン不足により低下した。Portela ら²⁷⁾によればリジン・インバランス飼料 (I) で育てられた親からの仔は, 発育は順調なのに出生時および生後 14 日において化学的成熟の遅れを示したが, その後 30 日で対照のそれに近接した。低たん白飼料 (B) の仔では発育は酷しく障害されたのに化学的成熟は保持された。脳の低重量, 低リビド, また DNA が正常よりかえって濃度の高いことは出生から 14 日までの間に見られたインバランス群の仔の特色であった。なお (I) 飼料で飼われた母から生まれた仔の数は対照のそれと同じであったが出生時における死亡率は対照群の 0% に対し 18% であった。一方, 妊娠時のアミノ酸過剰も胎仔に発育障害を起こすという²⁸⁾。Portela²⁹⁾は離乳後から始め, 妊娠, 分娩に至るまでの長期間アミノ酸混合飼料を与えて仔の体および脳への影響をしらべたところ, その影響は必須アミノ

酸の過剰に対してのみ特異的で、可欠アミノ酸過剰の影響は見られなかったと述べ、それにたん白量は少なくともバランスのとれた飼料のほうがインバランスのものより好ましいと付言している。平野ら³⁰⁾は妊娠ラットにフェニアラニンを経口過剰投与すると生後の仔獣の学習行動から観察して脳発育に影響を残し、しかも妊娠中の負荷時期によって影響の程度の異なることを報告している。大量のトリプトファン（セロトニンの前駆体）またはロイシン投与は神経伝達物質の一つであるセロトニンおよびカテコールアミンの合成に影響して脳の機能に影響する。これとは逆にトリプトファンおよびセロトニン濃度の低下は学習能力の低下と強く相関する⁴¹⁾。

4) 内 分 泌

次に妊娠時のたん白代謝に対し内分泌は大きな働きをもっている。無たん白飼育では動物は妊娠を遂行することができず、流産する。たん白欠乏は卵巣ホルモン、下垂体性腺刺激ホルモンの分泌および合成を減少する。また、たん白欠乏は胎盤発育を障害し、これに対し外因性ステロイド補給は胎盤発育の保持に役立つ³²⁾。久富ら¹⁷⁾は無たん白飼育に際し、流産を防ぐため 0.5 μ g のエステロンおよび 4 mg のプロゲステロンを毎日ラットの皮下に注射した。これにより母体は筋肉たん白の分解を始め、胎仔たん白の合成のためのアミノ酸を絶えず供給する。Sara ら³³⁾は妊娠第 7 日から 21 日まで成長ホルモンの皮下注射を行なったところ胎仔の脳重量および大脳のニューロン含量両者を増した。この際、胎仔の体重には著しい増加を見なかったことは成長ホルモンが脳の発育に選択的な、独特な作用をもつことを示唆すると報告した。ニューロン増殖の期間中成長ホルモンの投与は皮質ニューロン数の恒久的な増加をきたし、ついでは学習能力の増進をきたす。塚田ら³⁴⁾はラットで出生直後成長ホルモンの投与でたん白合成、DNA 増加を報告している。母のたん白欠乏の結果として仔に生後脳下垂体機能の低下を起こす。一方、出生前たん白欠乏であった仔に外因性のサイロキシンを出生時から与えると、生後の体重増加の促進および化骨センター発達の遅延を治すという⁶⁾。

5) 脂 肪

妊娠中、食餌から必須脂肪酸を除くと仔の学習能力を不可逆的に障害するという。Morgan ら³⁵⁾によれば妊娠の最後の週のみ多価不飽和脂肪酸は胎盤を通過するので妊娠の最後の週に必須脂肪酸を欠いた食餌を母獣に与えることは仔から必須脂肪酸を奪うことになる。その他 Kim ら³⁶⁾は妊娠マウスについて食餌中の脂肪およびたん白・レベルの胎仔の発育への影響をしらべた。脂肪およびたん白・レベルともに胎仔の細胞発育に著しく影響した（細胞の大きさより、むしろ細胞数、すなわちたん

白/DNA 比の変化なしに総 DNA 量に影響した）。

6) 鉄

妊娠時にはたとえ母体内の鉄が欠乏しても鉄は子宮、胎盤、胎仔へ移行する³⁷⁾。しかし妊娠中および離乳期前の鉄欠乏は感染に対する動物の抵抗力を弱めるともいわれる³⁸⁾。

7) 亜 鉛

Apgar ら³⁹⁾は 1 ppm の以下低亜鉛飼料でラットを妊娠第 1 日から飼育すると分娩が遅延し、しかも難産で、仔を産んでも育てることがうまくゆかなかったと報じている。また、O'Dell ら⁴⁰⁾は 122 匹の雌ラットを妊娠中同じく 1 ppm 以下の低亜鉛飼料で育てたところ、38% が分娩時またはその直後に病的症状を現わし、また、仔の 42% は出生時に死亡したと述べている。なお、Hurley ら⁴¹⁾によれば亜鉛欠乏妊娠ラットでは胎仔の発育に必要な亜鉛を体組織から動員できず、胎仔は正常ラットの胎仔に比べ 2/3 の大きさに、わずか 1/2 量の亜鉛を含むにすぎなかった。その他 Hickary ら⁴²⁾は妊娠 3~15 日亜鉛欠乏飼料 (1.3 ppm) をラットに与えたところ、亜鉛欠乏胎仔の重さが対照のそれより著しく少なく、かつ頭蓋骨の化骨および発育に悪影響した。亜鉛欠乏はまた、細胞分裂の過程で顕著に影響し、細胞分裂の速度は亜鉛欠乏に感受性が強かった。また、McKenzie ら⁴³⁾は妊娠期終り 1/3 における亜鉛欠乏は妊娠ラットに食欲不振および体重減少をきたし、胎仔は子宮内発育の遅延を示した。亜鉛はラットで核酸およびたん白合成のために必要である。亜鉛欠乏胎仔の脳では対照のそれと比べ細胞総数の減少、細胞の大きさの明らかな増大が見られた。Halas ら⁴⁴⁾によれば同様、胎生期の終り 1/3、亜鉛欠乏におかれたラット（雄）が成熟した際、ショックに対する回避反応を習得する能力が著しく遅れた。子宮内で亜鉛には欠乏しないが、飢餓におかれたラットも成熟した際、回避能力を習得するのに遅れはしたが亜鉛欠乏のものよりは著しくよく反応した。いずれにしても亜鉛欠乏は脳の発育および、続いての学習能力や行動の発達障害をきたす。これらの研究は出生前後の脳の発育の迅速な時期に十分量の亜鉛を与えなければならないことを示唆する。といっても、亜鉛を無暗に補給することは危険であり、妊婦に硫酸亜鉛 100 mg を 1 日 1 回投与し、4 例の経産婦で 3 例に妊婦後期 3 か月中に早期分娩、1 例に死産を起こしたという報告がある。

8) ビ タ ミ ン

妊娠期のビタミン A 欠乏は胎仔に流産を起こし、また、しばしば奇形をきたす。ビタミン E 欠乏では胎仔は死亡、吸収され、A 欠乏と同様、奇形を起こすと報告されている。

以上、実験条件をコントロールできる動物実験の場合と異なり、ヒトについて妊娠期の栄養が脳の発育にいかに関与するかを定めることはむずかしい。第2次世界大戦の際、1944~45年にかけてのオランダで酷しい飢餓・食糧不足は最悪の際には平均1日1人750 cal以下の供給であった。この間の死亡率は急上昇し、死亡の多くは飢餓によるものであり、飢餓浮腫は頻発し、人々の多くは体重の25%を失った一があった。この時期にちょうど妊娠していた親から生まれた子に知恵遅れもなく、また成人し19歳の募兵時における知能テストでもなら影響が残らなかったと報告されている。しかしこれらの報告はそのまま発展途上国の人々には適用できない。そこでは栄養不良と栄養不足が常に日常のことであり、最初の栄養不良の障害から回復しないうちに再び妊娠するということが繰り返されている。

2. 授乳期栄養

授乳期の栄養いかんもその後の仔の発育に影響し、対照との差は離乳後も持続する。腹仔の数を多くして低栄養にされたラットは生後21日の離乳の際、仔の体重15~25gで、普通に栄養された仔の平均体重40g以上に比べ少ない。授乳期低栄養におかれた仔は離乳後自由摂取にしても14週経った時点で対照と比べ体重が依然劣っていた⁴⁵⁾。Villescasら⁴⁶⁾は授乳期の親の栄養不足(8%カゼイン)の離乳後の仔ラットの行動発達への影響を調べ、母親の栄養不足は仔の学習能力に著しい影響を与え、仔の離乳時における体重は著しく少なく(対照より63%も少なく)、離乳後回復によっても影響ははっきり残っていた(110日で21%)。塚田⁴⁷⁾は授乳期低栄養におき脳発育障害を起こさせたラットの神経機能を調べ、大脳でミエリン示標酵素であるCN Pase (2',3'-cyclic nucleotide-3'-phosphodiesterase) 活性は低下し、ミエリン形成不全を示し、さらにこのラットは生後4か月目、対照群に比べ、学習能力が低下していた。しかし胎生期のみ障害を与えられたラット(MAM小頭症ラット—DNA合成阻害剤のメチル・アドキシ・メタノールの腹腔内注入によって起こす)では大脳の重さおよびDNA含量は対照群の60%にすぎなかったが、CN Pase 活性には差がなく、学習能力もよく保持されていた。大脳でのミエリン形成は高次神経機能を維持する上で必須の要因であると述べている。McCanceら⁴⁸⁾によれば哺育時の食物摂取量の違いによる爪跡は動物の生涯を通して残った。離乳後は飼料摂取制限を中止しても離乳時に小さかったラットは他のものより成長速度の劣りが続き、動物は全生涯身体は小さく軽かった。しかも小さいラットの生後1年までの死亡率は大であった。Craviotoら⁴⁹⁾は食物摂取制限が離乳後に行なわれると

身体への影響は最初には劇的であるが漸次明らかでなくなり、消失さえすると述べている。著者らの実験¹⁾でも離乳後のたん白制限(10%カゼイン)はヒトの思春期に相当する時期にラットの発育速度を遅くするが、成長期の終りまでには対照ラット(18~27%カゼイン)の発育に追いついた。なお、10%カゼイン飼育ラットの生後1年までの死亡率は大であったが、平均生存日数は対照と差がなかった。Goldsteinら⁵⁰⁾も妊娠時の栄養不足は授乳期中十分な栄養で代償されるが、授乳期の栄養不足はその後の発育に影響し、離乳後の十分な栄養でも42日経ってなお、持続したと述べている。これについて氏らは乳の分泌は授乳中の母獣に低たん白飼料を与えるときに著しく影響を及ぼす。Zamenhofら⁵¹⁾はラットを2群に分け、1群には妊娠中だけ対照の自由食の2/3量を与え、2群には同量を妊娠、離乳期を通して死ぬまで与えた。生命初期の間、低栄養群はともに対照より高い死亡率(75%の死亡率を見た時点と比較すると1群の平均年齢は8か月、2群は5か月、対照群は9か月)を示した。その後、1群では生存率が対照群に比べ10か月頃より高くなり、2群では24か月を過ぎてから高くなった。2群は対照より腫瘍の発生が少なく、コレステロールレベルも低かったと報告している。

飼料摂取量の制限による生後初期の栄養不足は細胞分裂を妨害する。ただ、各器官における細胞再生の正常期間の終る以前に動物が十分に栄養をとるならこれに打ち勝つことができる¹³⁾。Winickら⁵²⁾によれば生後最初の9日間低栄養におかれたラットの器官の細胞数の減少は細胞分裂が行なわれている期間内の再給養で離乳期までに消失する。したがって十分な栄養を早期に与えるなら低栄養による細胞の変化は可逆的である。脳自身いくつかの部位からなり、細胞分裂の速度および細胞分裂の終る時期はそれぞれ異なる。したがって低栄養の影響はこれらの部位により異なる。9日間のカロリー制限で大きな影響を受けるのは小脳である。寺井ら⁵³⁾は人工飼育仔ザルを用いての実験で早期重度低栄養でDNA量が小脳では顕著な低下を示したが、大脳各部位のDNA量や大脳、小脳のたん白含量には変化がなかったと述べている。これよりさき、Winickら⁵⁴⁾は(1)出生時、(2)離乳時、(3)生後65日の各時期にラットをそれぞれ21日ずつ低栄養におき、その後回復させた。(1)の場合、細胞の大きさには影響せずに細胞数の減少をきたし、回復しなかった。(2)では脳と肺を除きDNAの減少があり、低栄養からの回復でもとに戻った。(3)では脾と胸腺を除いてすべての器官でDNAの減少があり、回復でもとに戻った。なお、ヒトの脳の細胞分裂は生物約5か月で止まるのでこの時期以前に適切な栄養を始めるなら栄養の細胞への影響は逆転可能であると述べている。さらに氏ら⁵⁵⁾は上

述のラットの実験で生後14日から回復させたものでは遅く、離乳時のデータはDNA含量の低下を示した。Zeman^{ら56)}は妊娠中低栄養でそのための出生時におけるニューロン数の不足は生後7日に腹仔の数を減らして栄養をよくしても回復しなかったという。Celedon^{ら45)}は授乳期中は飼料制限(低栄養群は母獣1匹当たり哺育腹仔数18匹、対照群は腹仔6匹)で、離乳後はすべてのラットを自由摂取に切り換えたが、離乳まで低栄養におかれたラットの前脳および小脳で総DNAおよびコレステロールの減少を見た。すなわち総DNAは低栄養ラットの脳で18.8%、前脳では3.8%減少した。ミエリネーションの示標として用いられたコレステロールは前脳で24%、小脳で27%の減少があった。また、久富^{ら57)}は分娩直後から21日間にわたり母獣の哺育仔数を18匹にふやし、仔を低栄養状態におき経目的に、および部位別に対照と比較観察したところ低栄養群の仔の発育は顕著に抑えられ、脳重量も生後10日目では前脳および脳幹、21日目になると各部位で有意に低値を示した。楠⁵⁸⁾は授乳期全期を低栄養(18匹)においたマウス(A)と生後最初の10日間低栄養におき、その後回復(18→6匹)させたもの(B)を対照群と比較した。体重はA群のそれを除いて120日目にはほぼ対照群の値に回復した。脳重量はB群では10日目より急速に増加し、20日目にはほとんど回復した(対照群の97.5%、しかしA群では85.7%)が、その後120日目に対照群とA群との中間に位し、両群との間に有意差があった。

以上述べた授乳期に仔を低栄養状態におくためには多くの場合、母獣1匹が育てる腹仔の数を多くする方法が採用されている。しかし一方には腹仔の数で加減することは異常な状況がはやり、すなわち腹仔の数が乳房の数を越えると適者生存の状況が起き、弱い仔は適応できなくなる。なお、その上、腹仔の数が多くなると相互感染の可能性も増して適当な方法でないとして述べているものもある⁵⁹⁾。

授乳期の母親のたん白欠乏は乳の分泌減少をきたし、その結果、仔を飢餓状態におくように思われる⁶⁰⁾。授乳期ラットにカゼイン飼料または穀類たん白飼料をそれぞれ同量与えると乳の組成への影響はわずかで分泌量への影響が大で、仔獣の体重は前者のほうが大である。飼料の摂取が不十分であると乳腺の正常な増殖および肥大が妨げられ、分泌活性が悪くなる。Pyska^{ら61)}は妊娠および授乳期10%たん白飼料で育てられたラットでは乳腺のDNA量の減少を見た。

前述 Goldstein^{ら50)}によれば妊娠中たん白欠乏(8または10%)の親からの仔の身体および腎の発育への影響は問題にならない程度であったが、授乳期中の欠乏は身体および腎の重さに大きな影響を与えた。

3. 妊娠および授乳期栄養

妊娠期と授乳期の二つの時期の栄養のどちらが仔の発育、健康、さらに寿命に対して影響が大であるか。もちろん栄養不足の程度による。Blackwell^{ら62)}によれば妊娠および授乳期を通して飼料の摂取制限(50%)を行なうと仔に恒久的な成長阻害および飼料利用率の障害が起こった。ただ、妊娠期中だけの制限では両期中の制限より、仔に同様な、しかし程度はそれほど強くない影響が見られた。また、Robain^{ら63)}は低たん白(5%)、低カロリー(1日21cal)飼料を妊娠期から授乳期25日まで与えた母親からの仔では体重発育の酷しい遅れ(生後21日において50%以上)と中枢神経系への障害を見た。グリフ細胞の増殖は不十分で、細胞の成熟は非常に遅れ、ミエリネーションに欠陥が起こった。なお、分娩は欠乏群では受胎母獣の50%だけに見られ、また、仔の死亡率は50%で、大部分が生後最初の2ないし3日中に死亡した。その他、妊娠18日から授乳期を通しての栄養不足(摂取量を対照の約1/2に制限)、さらに離乳後仔に対する栄養不足を100日まで続けると⁶⁴⁾、体重の減少は増し、対照と比べ離乳まで(25日)に53%、100日までに58%減少した。その後、リハビリテーションで体重減少は25%となったが、前脳および小脳への影響は持続した。Miller⁶⁵⁾は妊娠期にそれぞれ7%および18%カゼイン飼料を与え、出生後は7%飼育の親からの仔を妊娠期18%飼育の異母に育てさせた。その結果、その後の体重増加に両群に有意差が見られなかったと述べている。これに対しChow^{ら66)}はMillerの研究ではラットの成長を90日までしか追及せず、もっと長期間行なうべきといい、妊娠期50%摂取制限をうけた親からの仔を出生18時間以内に自由摂取の異母に引き継がした。制限群の親からの仔の出生時体重は対照群のそれより有意に低かったが、体重の差は間もなく消え、3~28週の期間中成長に有意差は観察されなかった(しかし氏らが掲げた数値を見るかぎりでは、この間、有意差はなくとも、はっきり差の傾向があった)。ところが28週になるとわずかながら有意差をもって成長阻害が現われ始めた。その結果、氏らは妊娠期母獣の摂取制限は成長阻害をきたし、しかもこれは生後約6~8か月に現われ、恒久的で、生後十分な栄養によっても回復しないと述べている。ただ、これら二つの報告では、一方はたん白制限であり、他は50%の酷しい摂取制限で厳密な意味では比較にならない。また、Stephens⁶⁷⁾は妊娠中の栄養不足(50%摂取制限)は成熟期になっての仔の体重、体長あるいは脂肪含量に影響しなかったが、これに反し、生後最初の3週間栄養不足にしたラットはよく栄養された対照よりその後、成熟時にも小さく、軽く、痩せていたと述べ、Chow^{ら68)}とは対照的に妊娠時の低栄養の仔

の体重への永続的影響を立証することができなかった。Aubert ら⁶⁸⁾は腹仔の数を調整して哺乳期中の飼料摂取量を変え、離乳後は自由食にした。それによると成熟時の体重の差は大部分脂肪の差によるもので、脂肪細胞は腹仔の数の少ないマウスでは大きく、数も多かった。マウスの初期の摂取パターンは肥満および痩せに導く恒久的な代謝的变化をきたすと結論している。また、氏らによれば妊娠および授乳期中は50%の摂取制限で、離乳後自由摂取にした際、制限食の母獣からの仔の体重当たりの平均食物消費は正常のものよりかえって大であり、また制限母獣からの仔のN平衡は各年齢(生後6, 10, 14, 18月)において有意に劣っており、これは尿および糞からのN喪失の大きいことによったと説明している。Hsueh ら⁶⁹⁾も妊娠および授乳期における飼料摂取制限は仔に離乳後完全飼料を自由摂取させても恒久的な発育障害をきたし、この障害は飼料の利用効率が悪いためだといひ、妊娠および授乳期中母獣の摂取制限は発育障害および代謝の乱れをもつ仔をつくり、これらの異常はカロリー欠陥よりむしろたん白欠乏によると報告している。これに対し前述の Barnes ら⁴⁾は利用効率の減少は授乳期だけの栄養欠陥によるものであると Chow らおよび Hsueh ら¹⁰⁾の説に反論している。一方、Hahn ら⁷⁰⁾は初期栄養の影響は生体に潜在して残り、生涯のおそくになって現われると示唆し、最近 Angel ら⁷¹⁾はラットを早期離乳(生後17日)させ、澱粉を主体にした飼料を与えると、普通に離乳させたラットに比べ、肝の葡萄糖-6-磷酸脱水素酵素およびリンゴ酸酵素の活性増加があり、生後122日になっても、なお、両者の高い酵素活性を観察し、生命初期における食餌は成熟時の代謝パターンの一つの決定要素であると述べている。著者ら⁷²⁾は妊娠直後ラットを3群に分け、妊娠、授乳期を通してそれぞれに、10, 18, 36% たん白飼料を与えた。離乳後それぞれの母ラットからの仔をさらに3群に分け、それぞれ10, 18, 36% たん白飼料で生涯にわたって飼育した。妊娠、授乳期を通して低たん白を与えられた親からの仔は離乳後高たん白飼料を与えられても、妊娠、授乳期高たん白、離乳後低たん白の仔の発育(尾長および体重)について追いつかなかった。なお、離乳後も妊娠、授乳期における親の食餌と同じものを与えられた仔では生後1年および2年目における生存率も、最終の生存日数も、離乳後親のそれと異なった食餌を与えられたものより大であった。なお、高たん白飼育群には腎の病所および腫瘍発現頻度が大きであった。

Chow ら⁹⁹⁾によれば妊娠、授乳期を通して飼料摂取制限(25%制限)は仔に成長障害、貧血および耐寒力減少をきたした。これらの影響は脳下垂体抽出物または成長ホルモンを離乳後間もなく与えたときに治すことがで

きたが、生後3か月経っては無効であった。Barnes ら⁴⁾も成長ホルモンは出生直後の一定期間に対してのみ有効と述べている。

高エネルギー摂取(自由摂取)と低エネルギー摂取(自由摂取の60%)による身体組成への影響について、妊娠中の給与レベルでは違いが見られなかったが、授乳期では母獣は高エネルギー摂取で灰分の喪失が大きかった。この大きな灰分喪失は離乳時における仔の体重と関連し、おそらく母獣の乳分泌と関係があった⁷³⁾。ただ、一方、肥満ラットでは生まれた仔の死亡率が高く、44%が生後6日以内に死亡した。この場合、仔の発育のうまくゆかなかったことは分娩後6~10日の母獣の乳腺の脂肪生成の低下にあり、高リピドおよび低たん白摂取に関係するという⁷⁴⁾。

妊娠期はたん白欠乏にし、生後3日より腹仔の数を少なくして栄養改善をはかると仔の体重増加、腎重量増加および開眼の時期の短縮など出生前たん白欠乏の影響を大部分解消した。しかし骨の発育に影響し、脛骨の長さとも厚みは増さなかった⁷⁵⁾。

その他、マウスについて妊娠期および授乳期を通しての必須脂肪酸の欠乏は仔獣の脳発達を遅延をきたした。

動物実験に見られるような厳密な意味での研究を行なうことはヒトについては不可能に近い。コーネル大学およびチリー大学小児科のメンバーの合同で、栄養不良の乳幼児のうち、死亡したものの脳の生化学的変化と生き残ったものの機能的変化との相関を見ようとの試みが行なわれた。中間報告ながらその研究結果の一部が述べられている⁷⁶⁾。対象は重症 Marasmus 患児でほかに合併症がなく、正常分娩であり、研究のために入院したものである。これら児のうち、生き残ったものについては親の社会的および教養的背景が同じ健康児と対比された。すなわち栄養不良患児について栄養的リハビリテーションを行ない、対照児にもこれと同様な処置をした。この際、入院、死亡した患児に見られた脳の化学的変化と同じ変化が生き残った患児にもあったと仮定した。最適の栄養条件のもとで、その後の成長発育がどうなるかを対照児と比較した。その結果をチリー大学の研究者達は次のように報告している。すなわち栄養不良であった小児は終局的(2½ないし5歳)には正常の体重に達しても必ずしも正常な知的レベルには達しなかった。なお、前述の死亡小児14名の脳はすべて湿重量、たん白、DNA および RNA の減少を示した。脳の脂質およびコレステロール含量は測定6例すべてに減少が見られた。また、脳の部位別測定を行なった5名の小児では小脳のDNA量にわずかな減少があったにすぎなかったが、これに関しては、もしも栄養不良の状態が6か月以上続いて、しかも小児がもっと以後に死んでいたら小脳の細胞

数にはもっとはっきりした影響が見られたと思われた。脳では、DNA 含量の減少が著明であり、また脳幹の DNA 含量にはわずかながら常に一致して減少が見られたと報告している。

以上、不十分な栄養により恒久的な、基本的な変化が身体、器官、代謝パターンに招来される時期がラットやマウス、そしておそらくはヒトの生命初期にあると推論される。Lee ら⁷⁷⁾はこの被影響性の大きな時期はおそらく妊娠および授乳期の両方の部分にわたり、障害はこれらの段階のどちらか、または両期中に起こると考えている。

最後に、これまでに掲げた文献を通していえることは古くからの言い伝えである、「子供は小さく産んで大きく育てよ」ということが必ずしも妥当であるかどうか。また、一方、胎教という言葉があるが、その意味はわれわれが述べてきたことと同じではないにしても精神発達の上から見て一つの示唆を与えているものと思う。

文 献

- 1) Nakagawa, I. and Masana, Y. : *J. Nutr.*, **101**, 613 (1971)
- 2) Nakagawa, I., Sasaki, A., Kajimoto, M., Fukuyama, T., Suzuki, T. and Yamada, M. : *ibid.*, **104**, 1576 (1974)
- 3) Nakagawa, I., Sasaki, A., Kajimoto, M., Fukuyama, T. and Sasaki, M. : *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, **21**, 217 (1975)
- 4) 中川一郎 : 臨床栄養, **49**, 713 (1976)
- 5) 中川一郎 : 栄養学雑誌, **37**, 49 (1979)
- 6) Anderson, G.D., Ahokas, R.A., Lipohitz, J. and Dilts, P., Jr. : *J. Nutr.*, **110**, 883 (1980)
- 7) Rosso, P., Keyon, G., Bassi, J.A. and Slusser, W.M. : *J. Nutr.*, **111**, 1937 (1981)
- 8) Barnes, R.H., Kwong, E., Morrissey, L., Vilhjalmssdottir, L. and Levitsky, D.A. : *J. Nutr.*, **103**, 273 (1973)
- 9) Neumann, C., Newton, C., Zahradnick, J., Gabriel, P., Carney, J. and Chotskey, N. : *XII Intern. Congr. Nutr.*, San Diego, Calif. U.S.A., No.981 (1981)
- 10) Zeman, F.J., Shrader, R.E. and Allen, L.H. : *Nutr. Rep. Int.*, **7**, 421 (1973)
- 11) Naismith, D.J. and Morgan, B.L.G. : *Br. J. Nutr.*, **36**, 563 (1976)
- 12) Zartarian, G.N., Galler, J.R. and Munro, H. N. : *J. Nutr.*, **110**, 1291 (1980)
- 13) Pond, W.C. and Wu, J.F. : *J. Nutr.*, **111**, 1949 (1981)
- 14) Hsueh, A.M., Simonson, M., Hanson, H.M. and Chow, B.F. : *Nutr. Rep. Int.*, **9**, 31 (1974)
- 15) Hastings-Roberts, M.M. and Zeman, F.J. : *J. Nutr.*, **107**, 973 (1977)
- 16) Lederman, S.A. and Rosso, P. : *Am. J. Clin. Nutr.*, **33**, 1912 (1980)
- 17) Lederman, S.A. and Rosso, P. : *J. Nutr.*, **111**, 1823 (1981)
- 18) Rosso, P. : *Am. J. Clin. Nutr.*, **34**, 744 (1981)
- 19) Zeman, F.J. and Stanbrough, E.C. : *J. Nutr.*, **99**, 274 (1969)
- 20) Zamenhof, S., Marthens, E.V. and Grauel, L. : *J. Nutr.*, **101**, 1265 (1971)
- 21) Slassi, F. and Slassi, B. : *J. Nutr.*, **103**, 1625 (1973)
- 22) Hisatomi, K., Sasaki, S. and Niiyama, Y. : *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, **25**, 243 (1979)
- 23) Zamenhof, S., Marthens, E.V. and Margolis, F.L. : *Science*, **160**, 322 (1968)
- 24) Zamenhof, S., Marthens, E.V. and Grauel, L. : *Science*, **172**, 850 (1976)
- 25) Dobbing, J. : *Am. J. Dis. Child.*, **122**, 411 (1970)
- 26) Zamenhof, S., Marthens, E.V. and Grauel, L. : *Nutr. Rep. Int.*, **7**, 371 (1973)
- 27) 中島洋子, 鈴江緑衣郎 : ビタミン, **54**, 275 (1980)
- 28) 塚田裕三 : ビタミン, **54**, 148 (1980)
- 29) Chase, H.P., Welch, N.N., Dabiere, C.S., Vasan, N.S. and Butterfield, L.J. : *Pediatrics*, **50**, 403 (1972)
- 30) Zamenhof, S., Hall, S.M., Grauel, L., Marthens, E.V. and Donahue, M.J. : *J. Nutr.*, **104**, 1002 (1974)
- 31) Pau, M.Y. and Milner, J.A. : *J. Nutr.*, **111**, 184 (1981)
- 32) Portela, M.L., Rio, M.E. and Sanahuja, J.C. : *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, **27**, 97 (1981)
- 33) 松枝秀二, 新山喜昭 : 第 34 回日本栄養・食糧学会総会講演要旨集, 2A-1 (1980)
- 34) Portela, M.L., Rio, M.E. and Sanahuja, J.C. : *Am. J. Clin. Nutr.*, **30**, 191 (1977)
- 35) 平野修助, 高木芳夫 : 必須アミノ酸研究, No. 81, 26 (1979)
- 36) 平野修助, 高木芳夫 : 必須アミノ酸研究, No. 86, 19 (1980)
- 37) Nomura, M. : 3rd Int. Meet. Int. Study Group Trp. Res., Kyoto, Japan, 113 (1980)
- 38) Singh, R.K. and Roy, S.K. : *J. Nutr.*, **110**, 1745 (1980)
- 39) Sara, V.R., Lazarus, L., Stuart, M. and King, T. : *Science*, **186**, 446 (1974)
- 40) Sara, V.R. and Lazarus, L. : *Nature*, **250**, 257 (1974)
- 41) 塚田裕三, 野口鉄也 : 日米医学協力研究, 栄養異常専門部会報告, 印刷中 (1981)
- 42) Morgan, B.L.G., Oppenheimer, J. and Winick, M. : *Br. J. Nutr.*, **46**, 223 (1981)
- 43) Kim, H.L., Picciano, M.F. and O'Brien, W. : *Growth*, **45**, 8 (1981)
- 44) 東條仁美, 田村益之助, 新関嗣郎, 石井よう子 : 第 34 回日本栄養・食糧学会講演要旨集, 2E-2, 5 (1980)
- 45) Chandra, R.K. : *Food and Nutr. Bulletin*, The United Nations Univ. **3**, 49 (1981)
- 46) Apgar, J. : *Am. J. Physiol.*, **215**, 160 (1968)
- 47) O'Dell, B.L., Reynolds, G. and Reeves, P.G. : *J. Nutr.*, **107**, 1222 (1977)
- 48) Hurley, L.S. and Swenerton, H. : *J. Nutr.*, **101**, 597 (1971)
- 49) Hickary, W., Nanda, R. and Catalanotto, F.A. : *J. Nutr.*, **109**, 883 (1979)
- 50) McKenzie, J.M., Fosmire, G.J. and Sandstead, H.H. : *J. Nutr.*, **105**, 1466 (1975)
- 51) Halas, E.S. and Sandstead, H.H. : *Pediatr. Res.*

- 9, 94 (1975)
- 45) Celedon, J.M., Santander, M. and Colombo, M.: *J. Nutr.*, **109**, 1880 (1979)
- 46) Villescas, R., Ostwald, R., Morimoto, H. and Bennett, E.: *J. Nutr.*, **111**, 1103 (1981)
- 47) 塚田裕三, 野口鉄也, 松谷天星丸: 日米医学協力計画栄養異常専門部会報告書, 昭 55 年度, 197 (1980)
- 48) McCance, R.A. and Widdowson, E.M.: *Proc. R. Soc. B*, **156**, 32 (1962)
- 49) Cravioto, J., Delicardie, E.R. and Birch, H.G.: *Pediatrics*, **38**, 319 (1966)
- 50) Goldstein, R.S., Hook, J.B. and Bond, J.T.: *J. Nutr.*, **109**, 949 (1979)
- 51) Zamenhof, S. and Van Marthens, E.: *XII Int. Congr. Nutr.*, San Diego, Calif., Abstracts, No. 520, 93 (1981)
- 52) Winick, M., Fish, I. and Rosso, P.: *J. Nutr.*, **95**, 623 (1968)
- 53) 寺井泰彦, 若生 宏: 小児科, **20**, 1333 (1979)
- 54) Winick, M. and Noble, A.: *J. Nutr.*, **89**, 300 (1966)
- 55) Rosso, P. and Winick, M.: *J. Nutr.*, **105**, 1104 (1975)
- 56) Zeman, F.J.: *J. Nutr.*, **100**, 530 (1970)
- 57) 久富啓子, 新山喜昭: 第 34 回日本栄養・食糧学会総会講演要旨集, 2E-4 (1980)
- 58) 楠 智一: 日米医学協力計画栄養異常専門部会報告書, 昭 55 年度, 11 (1980)
- 59) Chow, B.F. and Lee, C.: *J. Nutr.*, **82**, 10 (1964)
- 60) Vankatachalan, P.S. and Ramanathan, K.S.: *J. Nutr.*, **84**, 38 (1964)
- 61) Pyska, H. and Styczński, H.: *J. Dairy Res.*, **46**, 687 (1979)
- 62) Blackwell, B., Blackwell, R.Q., Yu, T.T.S., Wang, Y. and Chow, B.F.: *J. Nutr.*, **97**, 79 (1969)
- 63) Robain, O. and Ponsot, G.: *Brain Res.*, **149**, 379 (1978)
- 64) Warren, M.A. and Bedt, K.S.: *Proc. Nutr. Soc.*, **40**, 86A (1981)
- 65) Miller, S.A.: Malnutrition, Learning and Behavior (Scrimshaw, N.S. and Gordon, J.E., eds.), The M.I.T. Press, Cambridge, Mass., 229 (1968)
- 66) Chow, B.F. and Stephan, J.K.: *Nutr. Rep. Int.*, **4**, 245 (1971)
- 67) Stephens, D.N.: *Br. J. Nutr.*, **44**, 215 (1980)
- 68) Aubert, R. and Bleiberg, C.F.: *XII Int. Congr. Nutr.*, San Diego, Calif. No. 743 (1981)
- 69) Hsueh, A.M., Blackwell, R.Q. and Chew, B.F.: *J. Nutr.*, **100**, 1157 (1970)
- 70) Hahn, P. and Kirby, L.: *J. Nutr.*, **103**, 690 (1973)
- 71) Angel, J.F. and Back, D.W.: *J. Nutr.*, **111**, 1805 (1981)
- 72) Sasaki, A., Nakagawa, I. and Kajimoto, M.: *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* **28**(5), (1982)
- 73) Kanto, U. and Clauson, A.J.: *J. Nutr.*, **110**, 1829 (1980)
- 74) Rolls, B.J., Rowe, E.A., Fahrback, S.E., Agnis, L. and Williamson, D.H.: *Proc. Nutr. Soc. Engl. Scot.*, **39**, A51 (1980)
- 75) Allen, L.H. and Zeman, F.J.: *J. Nutr.*, **101**, 1311 (1971)
- 76) Winick, M.: *Am. J. Dis. Child.*, **120**, 416 (1970)
- 77) Lee, C. and Chow, B.F.: *J. Nutr.*, **87**, 439 (1965)

(昭和 57 年 3 月 27 日受理)