脂質の栄養価に関する研究—X.
高級アルコールと脂肪酸のエステルの大量投與によ
る白鼠のセボレヤ発生について(その1)

金田 尙志・櫻井 寿恵

(東海区水産研究所)

Studies on the Nutritive Value of Lipids—X.
Seborrhea Forming Activity of Esters of Fatty Acids with Higher
Alcohols upon the Rats. (1)

Takashi KANEDA and Hisae SAKURAI

According to the result from experiments on sperm whale oil, the esters of fatty acids with oleyl-, and cetyl alcohol, conducted by Somekawa⁽²⁾, sperm whale oil and oleyl oleate had seborrhea producing activity upon the rats, but cetyl oleate, oleyl palmitate, and hydrogenated sperm whale oil (iodine value 1.22) had no property producing seborrhea.

However, we assumed that higher alcohols which had ester formed with fatty acids, would always become seborrhea-effective on the rats. With this view in mind, we prepared some higher alcohols and their esters with fatty acids in order to reexamine the seborrhea-forming property of these matters to the rats.

The results obtained were as follows :

- (1) As it had been already shown by Somekawa, synthetic oleyl oleate showed the seborrhea forming activity to the rats (Table 3).
- (2) Moreover, just as we had expected, oleyl stearate, cetyl oleate, octadecyl oleate, and partially reduced products of oleyl oleate, indicated the seborrhea forming activity upon the rats.
- (3) After the feeding experiments with oleyl oleate, and oleic acid's ester of partially reduced products of oleyl alcohol (the mixture of oleyl-, and octadecyl alcohol), the rats were put to death to analysis the properties of their body fats.

It can be seen in Table 5 that viscera and meat oil of the administered rats were lower in the saponification value than those of normal rats and contained large amounts of unsaponifiable matter.

I. 緒 言

大量の抹香鯨油を白鼠に与えると Seborrhea (皮脂漏症) を生ずることは佐橋⁽¹⁾により古くより認められたことである。その後染川⁽²⁾はこの問題について多くの報告を行い、抹香鯨油投与時のセボレヤ発生を検討した。即ち同氏の得た結果のうち高級アルコール及びその脂肪酸エステルとセボレヤ現象との関係に関する部分を要約すると、

(1) 抹香油中に含まれるオレイル・アルコールを分取して、白鼠に与えてもセボレヤは起らず、オレイル・アルコールが原油中に存在しているような形、つまりオレイル・オレエートの如き結合をなす時これを大量に与えるとセボレヤは生ずる。但しオレイル・パルミネート及びセチル・オレエートを授与してもこの症状は認められぬ。

(2) 抹香油の還元物はセボレヤを生ぜぬが、飼料中 15 % 添加すると白鼠は斃死する。

(3) Oleyl-Cinnamate, Cholesteryl-Oleate 及び鯨油脂肪酸のコレステロール・エステル等は抹香油同様のセボレヤを発生する。

以上の如き結果より染川は抹香油大量授与によるセボレヤ発生には次式の如き構造を必要とする結論している。

即ち上記のようなエステル結合の両側に必ず 1 ケづつの二重結合を有することが必要条件であるというのである。

ところで筆者等は本研究の第Ⅳ報⁽³⁾において、通常の脂肪酸はその不飽和性を増しても栄養価に何ら悪影響を及ぼさないことを認めている。即ち不飽和性と毒性との間には特に関係はないとし、この事は高級アルコールについても同様ではないかと考えた。しかるに上記染川の試験ではセチル・オレエート、オレイル・ステアレートはセボレヤを生じないのに対し、オレイル・オレエートのみはセボレヤを生じ、筆者等の根本的な考えとは異っている。そこで筆者等はアルコールの不飽和性とセボレヤの発生は無関係であろうと考えた。つまりオレイル・アルコールに限らず、高級アルコールは不飽和性の有無にかかわらず、高級アルコールであるということだけで毒性を示し、その脂肪酸エステルはセチル・オレエートやオレイル・ステアレートのような形の場合でもセボレヤは発生し、更にオレイル・オレエートを水添したものでもセボレヤにかゝるであろうと予想した。この考えを証明するため、まづ予備試験として抹香鯨油より分離したオレイル・アルコール及び本アルコールと純オレイン酸より合成したオレイル・オレエートの毒性を白鼠により測つたところ、染川の認めている如く、オレイル・アルコールには相当の毒性が認められ、白鼠は何れも斃死したがセボレヤは現れなかった。一方オレイル・オレエート授与群は何れもセボレヤ症状を呈し斃死する。なおこの際飼料中 10 % の試料を添加してもセボレヤは起らず、15 % ではじめてセボレヤとなつた。そのため以後の試験は何れも 15 % 授与により行つた。

なお染川は前記の如く抹香油の水添物はセボレヤを生じないと報じているが、この際同氏の使用した水添物は灰素価 1.22 で殆んど極度硬化に近いものであつた。そこでこの結果が正しいものとすればオレイル・オレエートを部分水添したものはある程度のセボレヤ症状を呈し、不飽和度の減少につれて、毒性は弱められる筈と考えられる。

但しこの際、直接オレイル・オレエートを還元すると生成物の融点が上り、白鼠が食下し得ぬこと、あるいはたとえ食下しても白鼠の体温より融点が高いと体内で融けず、吸収が不良となる恐れがある。そこで筆者等はオレイル・アルコールを部分水添及びオクタデシル・アルコール迄極度硬化し、このものにオレイン酸をつけたものを試料とした。つまり、染川の報告によればこのような試料を用いても同氏のいう両側の二重結合中一方は半減又は消失している故、セボレヤの発生は灰素価が減じたものでは遅れ、又オクタデシル・オレエートでは全く起らぬ筈である。ところが筆者等の試験結果ではこの両者は全く同時期に殆んど同様なセボレヤ症状を呈し、白鼠は何れも斃死した。(Fig 1) なお念のためオレイル・オレエートを直接部分水添したものについても試験を行つてみたが同様セボレヤを呈し斃死した。

更に筆者等はオレイル・ステアレート及びセチル・オレエートを合成し、試験を行つたがこれもまた染川の報告とは異り、何れもセボレヤを呈し斃死した。(Fig 2)

またオレイル・オレエートを授与し、セボレヤを起して斃死した白鼠の筋肉に含まれる粗脂肪を分離し、

その一般特数を調べたところ、鹼化価は 133.90 を示した。

なお本結果の正確を期するため、同様試験を 3 回繰返したが何れの結果も略々同様であつた。

以上の結果よりして筆者等はオレイル・アルコールの白鼠に対する毒性はかなり強いがセボレヤは生じないこと、またオレイル・オレエートはセボレヤを生ずること、以上 2 点においては染川と全く同一の結果を得たが、

- (1) セチル・オレエート及びオレイル・ステアレートに白鼠に与えてもセボレヤは生ずる。
- (2) オレイル・アルコールの部分水添物、即ちオレイル・アルコールとオクタデシル・アルコールとの混合物、及びオクタデシル・アルコールとオレイン酸のエステルはセボレヤとなる。
- (3) オレイル・オレエートの部分水添物、即ち二重結合を消失したもの及びもとのまゝの形のものの混合物もセボレヤを生ずる。

以上の点については染川の実験とは全く異つた結果を得た。

II. 実験の部

A. 供試品：

(1) **オレイン酸エチル**： 常法により得たツバキ油混合脂肪酸より鉛塩アルコール法により固体酸を分離液体酸部分をエチル・エステルとし分溜使用した。

(2) **オレイル・アルコール** 抹香皮油不飽和物に 3 倍量のアセトンを加え、2°C に一夜放置し、析出する固体部分を濾別した後、減圧のもとに炭酸ガス気流中でアセトンを追出し、真空蒸溜を行い、178°C ~ 182°C (3mm) の溜分を集めた。

(3) **オレイル・オレエート**： 上記オレイル・アルコール及びオレイン酸エチルより得たオレイン酸の当量混合物を枝つきフラスコに入れ、炭酸ガスを通じつゝ、減圧 (12mm) のもとに 180°C に 8 時間加熱し、生成する水を除きつゝオレイル・オレエートを合成せしめ、更にこれを温メタノールで振盪し、未反応のオレイル・アルコール及びオレイン酸を除去した。

(4) **オレイル・アルコール部分水添物とオレイン酸のエステル**； オレイル・アルコールをラネー触媒のもとに常圧で還元し、沃素価 55.63 とし、オレイル・アルコール及びオクタデシル・アルコールの混合物を作り、これとオレイン酸よりエステルを合成した。

(5) **オクタデシル・オレエート** オレイル・アルコールを同様極度硬化し、沃素価 2.03 まで下げた後エステルとした。

(6) **オレイル・オレエート部分水添物**； オレイル・オレエートを同様にして還元した。

(7) **セチル・オレエート**： 市販セチル・アルコールをアセチル化し真空蒸溜により分溜したもの（鹼化価 192.80, 理論値 197.56）と、オレイン酸より合成した。

(8) **オレイル・ステアレート**； ステアリン酸は市販品をメチル・エステルとし分溜したもの（鹼化価 190.25, 理論値 197.56）を用い、本品とオレイル・アルコールより合成した。

これ等試料の一般特数は Table 1 の如くである。

第 1 表 供試油の一般特数。

Table 1. Analysis of the samples used in the experiments.

供試油名 Sample oils	酸 価 Acid Value	沃 素 価 Iodine Value	鹼 化 価 Sap. Value	不飽和物 (%) Unsat. matter
(1) オレイン酸エチル (対照) Ethyl ester of oleic acid (control) (理論値, theoretical)		79.87 (81.75)	182.30 (180.69)	

(2) オレイル・アルコール Oleyl alcohol (理論値, theoretical)		92.77 (94.71)	Acetate 178.68 (180.90)	
(3) オレイル・オレエート Oleyl oleate (理論値, theoretical)	1.25	93.06 (95.42)	107.68 (105.62)	49.85 (48.73)
(4) オレイル・アルコール部分水添物と オレイン酸のエステル Oleic ester of partially reduced products of oleyl alcohol	2.56	74.06	103.78	49.96
(5) オクタデシル・オレエート Octadecyl oleate	1.43	46.66	108.06	51.40
(6) オレイル・オレエート部分水添物 Partially reduced products of oleyl oleate		54.26		
(7) セチル・オレエート Cetyl oleate (理論値, theoretical)	1.62	55.36 (52.10)	109.87 (110.66)	42.30 (46.16)
(8) オレイル・ステアレート Oleyl stearate (理論値, theoretical)	1.79	46.90 (47.36)	108.37 (104.87)	48.83 (48.56)

B. 試験方法：

体重 80g 程度の白鼠に下記組成の無脂肪食 1 日 8.5g を給与飼育し、毎日試料油 1.5g (15%) をゾンネで経口投与し、白鼠の状態を観察した。

第 2 表 飼 料 組 成 (%)
Table 2. Ingredients of diets (%)

	基本 飼料 Basal diet	試験 飼料 Test diet
精 製 白 米 粉 Polished rice powder	67	67
脱 脂 カ セ イ ン Casein (Ether extracted)	10	10
乾 燥 ビール酵母 Dried beer yeast	5	5
マ 氏 塩 McCollum salts mixture	3	3
試 料 油 Sample lipid	0	15
	85	100

マグロ肝油 (1% 酒精溶液)

Liver oil of tuna (1% Et-OH soln.).....1 drop/day

C. 飼育結果

Exp 1. まず予備試験としてオレイル・アルコール及びオレイル・オレエートについて飼育試験を行った。

第 3 表 飼 育 結 果 (雄鼠)

Table 3. Feeding records of male rats (Period From May 26 to June 5, 1953)

供 試 油 Type of fat fed	体重 Body weight (g)		体重の増減 Gain or loss in body weight	同 平 均 Average gain in weight (g)	セボレヤ発生 の有無 Forming of Seborrhea
	試験開始時 Initial	同 終 了 時 Last day			
無添加 (対照) None (Fat-free basal)	108	120	12	13	
	93	107	14		

(1) オレイン酸エチル Ethyl ester of oleic acid (control)	101	122	21	
	112	130	18	
	117	135	18	22.6
	110	139	29	
	117	144	27	
(2) オレイル・アルコール Oleyl alcohol	111	100	-11 (died on 5th day)	⊖
	113	110	-3 (died on 5th day)	⊖
	109	109	0 (died on 2nd day)	⊖
	102	97	-5 (died on 5th day)	⊖
	105	103	-2 (died on 5th day)	⊖
(3) オレイル・オレエート Oleyl oleate	106	100	-6 (died on 10th day)	⊕
	111	116	5 (died on 5th day)	⊕
	115	104	-11 (died on 10th day)	⊕
	110	111	1 (died on 7th day)	⊕

本結果を見るにオレイル・オレエートを授与した白鼠は何れも烈しいセボレヤ症状を呈し 10 日以内に斃死した。一方オレイル・アルコール授与群はセボレヤにはならなかったが 5 日以内に死亡し、毒性はオレイル・オレエートよりも強いように思われた。

Exp 2. 次に試料 No. 4, 5 として示したオレイル・アルコール水添物とオレイン酸のエステルについて試験を行い、Table 4 に示すような結果を得た。

第 4 表 飼 育 結 果

Table 4. Feeding records (Period : From September 10 to 20, 1953)

供 試 油 Type of fat fed	白鼠の系統 Brood series	性別 Sex	体重 Body weight (g)		体重の増減 Gain or loss in body weight (g)	同 平 均 Average gain in weight (g)	セボレヤ発生の有無 Forming of seborrhea
			試験開始時 Initial	同 終 了 時 Last day			
無添加 (対照) None (Fat-free basal)	B	♂	110	114	4		
	B	♀	96	102	6	6	
	B	♀	85	95	10		
	C	♀	105	109	4		
(3) オレイル・オレエート Oleyl oleate	B	♀	90	71	-19 (died on 3rd day)		⊕
	B	♀	95	98	3 (died on 8th day)		⊕
	B	♂	76	68	-8 (died on 8th day)		⊕
	D	♀	126	98	-28 (died on 10th day)		⊕
(4) オレイル・アルコール部分水添物と オレイン酸のエステル Oleic ester of partially reduced products of oleyl alcohol	B	♀	89	80	-9 (died on 10th day)		⊕
	B	♀	92	73	-19 (died on 9th day)		⊕
	C	♀	90	63	-27 (died on 10th day)		⊕
	D	♀	111	101	-10 (died on 10th day)		⊕
(5) オクタデシル・オレエート Octadecyl oleate	B	♀	92	81	-11 (died on 10th day)		⊕
	B	♀	91	68	-23 (died on 10th day)		⊕
	C	♀	81	71	-10 (died on 8th day)		⊕
	D	♀	106	110	4 (died on 4th day)		⊕

即ち何れの群もセボレヤ症状を呈し、10 日以内に死亡した。(写真参照 Eig 1)

Fig. 1 Test rats, each fed with different type of samples : fat-free basal diets for I, oleyl oleate for II, oleic ester of partially reduced products of oleyl alcohol for III, octadecyl oleate for IV.

なおこれ等セボレヤを呈した白鼠の内臓及び筋肉を別々に芒硝と練り、エーテルで粗脂肪を分ち、その一般性状を調べたところ、次表の如き結果を得た。

第 5 表 供試白鼠体各部油脂の一般特徴

Table 5. Analysis of the rats body fats after feeding experiments.

供試油 Sample oil	白鼠の体脂 Rats body fat	鹼化価 Sap. Value	沃素価 Iodine Value	不鹼化物 % Unsap. matter (%)	混合脂肪酸 Mixed fatty acid			不鹼化物 Unsap. matter	
					沃素価 Iodine Value	中和価 Neut. Value	平均分子 量 Mol. wt.	沃素価 Iodine Value	アセテートの 鹼化価 Sap. Value of acetate
(3) オレイル・オレエート Oleyl oleate	内臓油 Viscera oil	103.77	87.64	48.20	90.47	190.90	293.91	87.08	100.39
	筋肉油 Meat oil	133.90		60.48		200.83	279.38		30.13
(4) オレイル・アルコール部分水添物とオレイン酸のエイテル Oleic ester of partially reduced products of oleyl alcohol	内臓油 Viscera oil	98.56	70.85	45.39	94.40	203.14	276.20	57.00	105.04
	筋肉油 Meat oil	130.59		42.65		215.50	260.36		32.08
(5) オクタデシル、オレエート Octadecyl oleate	内臓油 Viscera oil	110.01	56.81	44.38	96.19	213.17	263.17	8.76	135.52
	筋肉油 Meat oil	180.90		23.33		172.35	325.54		65.62

即ち内臓及び筋肉中に含まれる粗脂肪は何れも鹼化価低く、多量の不鹼化物を含むことを認めた。また内臓油の沃素価は投与試料の沃素価の減少に比例して低くなり、不鹼化物の沃素価についても同様のことを認めた。なおオレイル・オレエートを与えた筋肉油については再試験を行つたが、鹼化価 127.38 なる値が得られた。

Exp 3. 次にセチル・オレエート、オレイル・ステアレート及びオレイル・オレエートの部分水添物について試験を行い、Table 6 に示す結果を得た。

第6表 飼育結果

Table 6. Feeding records (Period : From December 15 to 28, 1953)

供試油 Type of fat fed	白鼠の系統 Brood series	性別 Sex	体重 Body weight (g)		体重の増減 Gain or loss in body weight (g)	セボレヤ発生の有無 Forming of seborrhea
			試験開始時 Initial	同終了時 Last day		
(6) オレイル・オレエート部分水添物 Partially reduced products of oleyl oleate	M	♀	78	79	1 (died on 6th day)	
	M	♀	64	64	0 (died on 2nd day)	
	M	♂	69	65	-4 (died on 6th day)	
	M	♂	100	88	-12	
(7) セチル・オレエート Cetyl oleate	M	♀	75	70	-5 (died on 6th day)	⊕
	M	♀	78	75	-3 (died on 6th day)	⊕
	M	♂	69	66	-3 (died on 4th day)	⊕
	M	♂	103	101	-2 (died on 7th day)	⊕
(8) オレイル・ステアレート Oleyl stearate	M	♀	87	60	-27 (died on 13th day)	⊕
	M	♀	69	61	-8 (died on 7th day)	⊕
	M	♂	79	67	-12 (died on 6th day)	⊕

即ち染川の得た結果とは全く異り、何れもセボレヤを呈し斃死した。(写真参照 Fig 2)

(I)

(II)

(III)

Fig. 2 Test rats, each fed with different type of samples : partially reduced products of oleyl oleate for I, cetyl oleate for II, oleyl stearate for III.

Ⅲ. 考 察

以上の結果より考察するに抹香油の大量投与によるセボレヤの発生は、染川の認めたごとく、高級アルコールと脂肪酸がエステル結合をする場合その両側に1ヶづつの二重結合を必要とするとはいえず。即ち高級アルコール及び脂肪酸はその不飽和性の有無にかかわらず、単にエステル結合のものであれば、何れもセボレヤ症状を呈し、諸言で述べた著者等の予想が正しかったといえる。但しこの際脂肪酸の分子量が非常に小さい場合は如何なる結果となるか、試験を行わなかったため結論出来ぬが、少くも $C_{16} \sim C_{18}$ 程度の脂肪酸においては上記の結論は間違いない。

では染川は何故筆者等と異つた結果を得たかというに、オレイル・パルミネート、セチル・オレエートについては詳細な実験を行わなかったため、抹香還元油については極度硬化したため、融点が高い体内で吸収し得なかつたのではないと思われる。

また前記の如く筆者等はオレイル・オレエートを投与し、セボレヤ症を起させた白鼠の内臓及び筋肉中の粗脂肪が鹼化価低く、多量の不鹼化物を含むことを見出したが、一方染川はオレイル・オレエートを与えセボレヤ症状を呈した白鼠の毛に含まれる粗脂肪よりオレイル・アルコール及びセチル・アルコールを分離して

いる。このことを結びつけて考える時、オレイル・アルコールを大量投与した白鼠は体内でこれ等エステルの分解が円滑には行われず、エステルが体組織に蓄積され、これがセボレヤ発生の直接原因となるように思われる。なお少量のものを与えた場合どの程度の栄養価ないし毒性を有するかは今後に残された問題である。

IV. 摘 要

抹香鯨油を大量投与した白鼠に発生するセボレヤの原因を究明するため、白鼠を用いて試験を行い、次の結果を得た。

(1) 抹香鯨油に含まれるオレイル・オレエートは白鼠に対してセボレヤを生ぜしめる。一方オレイル・アルコールはセボレヤを起さしめぬが、その毒性はオレイル・オレエートよりも強いように思われる。

(2) オレイル・アルコールの部分水添物（即ちオレイル・アルコール及びオクタデシル・アルコールの混合物）及び極度硬化したオクタデシル・アルコールとオレイン酸のエステル又はオレイル・オレエートの部分水添物は何れも顕著なセボレヤを起す。またオレイル・ステアレート、セチル・オレエート等を投与した白鼠にも同様セボレヤが発生し何れも斃死した。これ等の結果は従来出されていた染川の報告とは全く異なるものである。

(3) オレイル・オレエート大量投与によりセボレヤを生じた白鼠の内臓及び筋肉に含まれる粗脂肪は酸化価低く、多量の不飽和物を含むところより考え、与えたオレイル・オレエートがそのまゝの形で組織中に蓄積し、それがセボレヤ発生の原因となるように思われる。

本研究を行うに当りオレイル・アルコールの入手については日本水産株式会社研究所、及び太平洋漁業株式会社研究所の格別の御配慮をわづらわした。また終始御指導を賜った東秀雄博士、動物試験に尽力された荒井君枝氏に厚く謝意を表する。

文 献

- 1) Y. Sahashi, Sci. Papers Inst. Phys. Chem. Res. **20**, 245 (1933) **23**, 264 (1934)
- 2) E. Somekawa, Sci. Papers Inst. Phys. Chem. Res. **21**, 149 (1933) **35**, 121 (1938) **38**, 304 (1941) **38**, 497 (1941) **39**, 313 (1942) **39**, 410 (1942) **42**, 67, 72 (1947) **44**, 74 (1949)
- 3) T. Kaneda and S. Ishii, Bull. Jap. Soc. Sci. Fisheries **19**, 171 (1953)