

食品中の Goitrogenic Substances

箕 口 重 義

Goitrogenic Substances in Foods

MIGUCHI, Shigeyoshi

甲状腺の肥大、増生をひき起す物質を goitrogenic substance (goitrogen) とよびその種類は多岐にわたり、中には抗甲状腺剤のように甲状腺疾患の治療や甲状腺機能の研究などのために開発された thiourea 系及び sulfonamide 系合成製剤もあるが、食品や飼料中に微量成分として含まれているものも少ない。

従来沃素欠乏説が定説となっていた地方病性甲状腺腫の成因も必ずしも単純ではなく、住民の食生活、食糧構成などを精査する必要があると考えられるようになり、また飼料資源としてのなたね油粕の場合のように、飼料資源としてすぐれたものでありながら goitrogenic substance の存在が利用上の重大な難点となっている例なども知られている。

本稿は食品、飼料などに含まれる天然物としての goitrogenic substances に関する研究を概観したものである。

Goitrogenic Substances の作用機構と分類

甲状腺におけるホルモンの合成放出の過程を要約すると次の段階に分けられる⁵⁵⁾。

- a. Iodine concentration phase……血中沃素濃度よりはるかに高い濃度に濾胞上皮に沃素を集積する。
- b. Biosynthesis phase……沃素有機化合物とする。
- c. Storage phase……Thyroglobulin として濾胞コロイド内に貯える。
- d. Release phase……Protease 系酵素を介して上皮細胞がホルモンを吸収しこれを血行中に遊離させる。

Wolf 等 ('46)⁶¹⁾、Stanley and Astwood ('48)⁵⁷⁾、Taurog 等 ('47)⁵⁸⁾、は主として I^{131} を用いる方法で、thiocyanate と thiourea 系及び sulfonamide 系抗甲状腺物質の作用機構を検索し、thiocyanates は iodination を阻害するが⁵⁷⁾ iodization には影響なく⁵⁷⁾、之に反して、

thiourea 系及び sulfonamide 系抗甲状腺物質は、iodination には影響せず⁵⁸⁾ iodization を強く阻害する⁵⁷⁾ ことを明かにした。即ち goitrogenic substance はその作用機構から 2 つの型に分類することができ、第 1 の型の thiocyanates は上述の iodine concentration phase における阻害あるいはそれ以前の過程での無機沃素との結合などにより甲状腺ホルモンの合成を抑制するものであり⁴²⁾、新井は^{3~9)} 生体中における相対的な沃素欠乏（血中沃度捕捉説）で説明できるとしている。第 2 の型に属する thiourea 系及び sulfonamide 系物質は biosynthesis phase を阻害してホルモンの合成を抑制する点にちがいがあるわけであり、⁴⁰⁾、抗甲状腺物質とは、第 2 の型の物質を意味し、第 1 の型の thiocyanates などは goitrogen ではあるが antithyroid substance とは呼ばないのが普通である。また第 1 の型の物質を投与して起る甲状腺肥大は無機沃素の投与で恢復するが第 2 の型の物質の場合は無機沃素の投与では恢復せず、thyroxine 甲状腺末など甲状腺物質でなければ恢復しない点に差異があり、両物質の作用機転のちがいを示す論拠の一つともなっており、甲状腺ホルモン (TSH) の生物学的検定法の基礎となっている理論である。^{1, 41, 42)}

次に之等の物質が甲状腺肥大を招来するのは下垂体—甲状腺間の feed back control によるものとされている。^{23, 14)} 一般に下垂体は最も強力な甲状腺の上位調節器官であることが認められており、下垂体前葉の thyrotropin (TSH) は上述の甲状腺ホルモン合成過程の a ~ d を促進し、濾胞上皮細胞の発育、甲状腺重量の増加をもたらすが、他方、甲状腺の機能状態は下垂体における TSH の分泌修飾因子として働き、甲状腺ホルモンの分泌低下は下垂体 TSH 産生を亢進させ、逆に甲状腺ホルモンの血中濃度が増加すれば TSH の分泌が抑制される。あたかも電子工学における饋還回路による自動調

節機構に似た関係があり、Hoskins ('49)²³⁾ は、この様な調節機序を孵卵器における温度調節にたとえて説明している。

上述の型の物質がその作用機転が異なるにもかかわらず、何れも甲状腺肥大作用を示すのは、作用機転が異っても、結果として甲状腺ホルモンの減少乃至は欠乏状態をひき起し、下垂体 TSH の分泌亢進をもたらすためである。

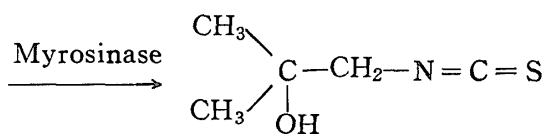
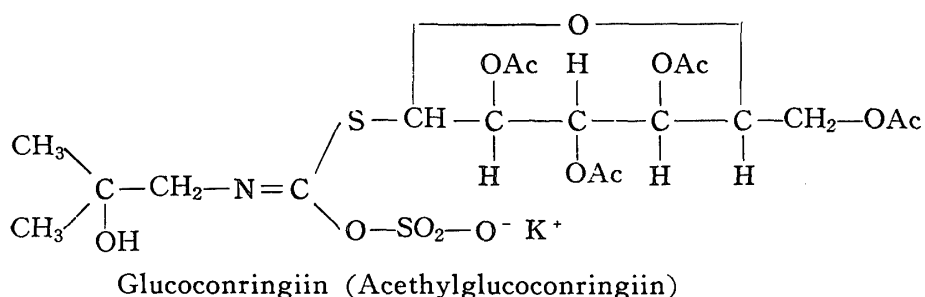
アブラナ科植物における 抗甲状腺物質

1. Oxazolidinethione

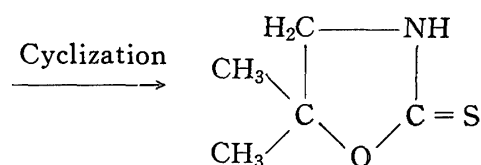
アブラナ科植物の茎葉種子などに goitrogenic substances が存在することは、かなり古くから知られており、Chesney 等 ('28)¹⁴⁾ はキャベツを長期連続投与した家兎に甲状腺腫大が見られたことを報告し (キャベツ甲状腺腫) Hopkins ('38)²²⁾ はエゾスズシロ属雑草 (*Conringia orientalis* (L.) Andr.) から goitrogenic compound を得て Bruson, 及び Easter ('37)¹³⁾ の合成試料との比較同定から 5,5-dimethyloxazoline-2-thiol であるとした。Kennedy 等 ('41)³¹⁾ は rape seed にも甲状腺肥大を招来する物質のあることを報告してい

る。その後 Astwood 等 ('49)⁹⁾ は各種ブラシカ属作物の種子から抗甲状腺物質の抽出純離を試み、ルタバガ、キャベツ、ケール、レープなどの種子の抗甲状腺物質は (1)-5-vinyl-2-oxazolidinethione であることをたしかめ、その bioassay 及び紫外域における吸収特性を利用した定量法を提唱した。さらに Greer 等 ('49)²⁰⁾ は oxazolidinethione はその前駆物質—おそらくは thioglucoside—からの 2 次産物であろうと推定したが、生成転化の経路は明かにしなかったが、Ettlinger ('50)¹⁸⁾ は Hopkins の 5,5-dimethyloxazolidine-2-thiol の thiol は赤外線吸収スペクトルによる研究結果から thione であろうと推定している。その後デンマークの Kjaer 及びその協力者達によるアブラナ科植物における isothiocyanate に関する精力的な研究において oxazolidinethione に関しても精細な研究が進められ、^{31~38)} 上述の Hopkins ('38)²²⁾ の用いたのと同種の離草の種子から、glucoconringiin を純離し、この glucoside の酵素加水分解で生じた hydroxy isothiocyanate が直に環化して 5,5-dimethyl-2-oxazolidinethione を形成することをたしかめた。(Fig. 1)

Fig. 1



2-Hydroxy-2-methyl-Propylisothiocyanate



5,5-Dimethyl-2-oxazolidinethione

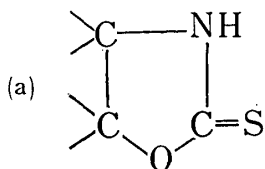
即ちDaxenbichler等('64)¹⁹⁾ものべているように volatile isothiocyanate 同様植物体中では thioglucosideとして存在し、細胞破碎、吸水、発芽などを契期として、細胞内に共存するglucosidase (myrosinase) による加水分解をうけ相応する isothiocyanate を生じ、更に環化して Oxazolidinethione を生ずる経路を明かにした。³²⁾ kjaer 等 ('59)³⁴⁾ はさらにルタバガ、レープ種子の抗甲状腺物質の (-)-5-vinyl-2-oxazolidine thioneについても同様の事実を確認し、さらにglucosisaustriac, ³⁵⁾ glucocleonin³⁶⁾ 及び glucobarbarin³³⁾ などの glucosides からそれぞれ (+)-4-ethyl-2-oxazolidinethione (sisaustriac), (-)-5-ethyl-5-methyl-2-oxazolidinethione 及び (-)-5-phenyl-2-oxazolidinethioneが酵素加水分解→環化、の経路を経て生成されることを明かにした。(Fig.2)

Fig. 2

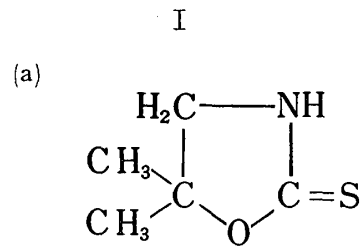
アブラナ科及びモクセイソウ科植物における各種Oxazolidinethiones

- 構造式……(a)
- 絶対立体配置……(b)
- 名称……(c)
- 前駆物質としての配糖体……(d)
- 所在……(e)
- 文献……(f)

基本型

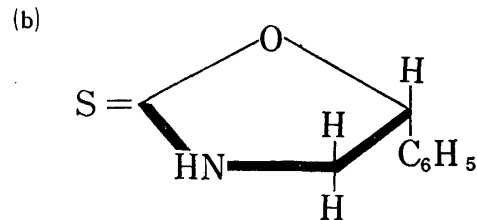
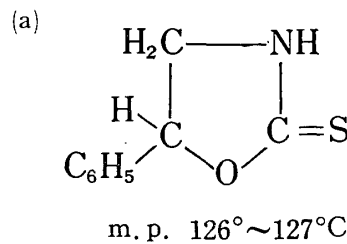


(c) 2-Oxazolidinethione



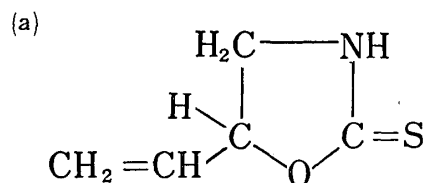
- (c) 5,5-Dimethyl-2-oxazolidinethione
- (d) Glucoconringiin
- (e) *Comringia orientalis* (L.) Andrz. (エゾスズシロ属雑草の一種)の種子
- (f) Kjaer Gmelin and Jensen (56)³²⁾

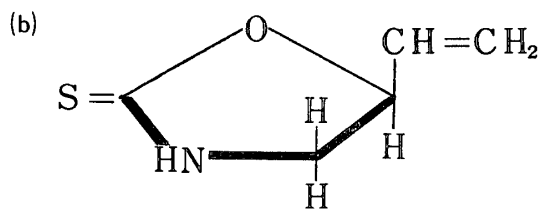
II



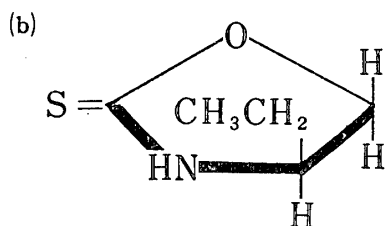
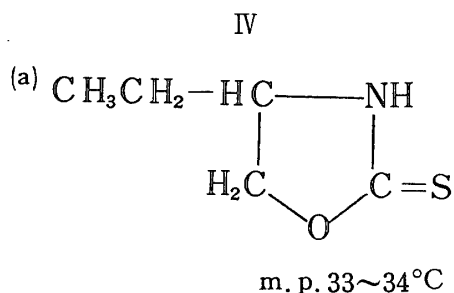
- (c) (-)-5-Phenyl-2-oxazolidinethione
- (d) Glucobarbarin
- (e) *Reseda luteola* L. モクセイソウ属植物の一種の葉
- (f) Kjaer and Gmerin ('58)³³⁾

III

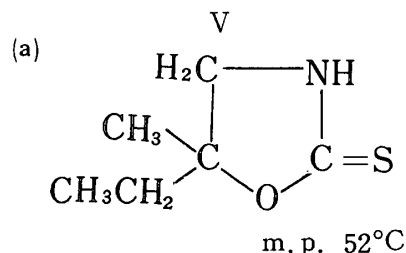




- (c) (-)-5-Vinyl-2-oxazolidinethione
(Goitrin)
(d) Progoitrin
(e) アブラナ属各種作物の種子、茎葉、根など
(f) Kjaer, Christensen and Hansen ('59)³⁴⁾



- (c) (+)-4-Ethyl-2-oxazolidinethione
(Sisaustnicin)
(d) Glucosisaustriacin
(e) *Sisymbrium austriacum* Jacq. (カキネ
ガラシ属雑草の一種) の種子
(f) Kjaer and Christensen ('62)³⁵⁾



- (c) (-)-5-Ethyl-5-methyl-2-oxazolidinethione
(d) Glucocleonin
(e) *Cleome Spinosa* Jacq. (セイヨウチヨウチヨウソウ) の種子
(f) Kjaer and Thomsen ('62)³⁶⁾

また Daxenbickher 等 ('64)¹⁹⁾ は 65 種の主要十字科植物種子について oxazolidinethione と volatiale isothiocyanate の分布をしらべ、このうち 18 種の植物の種子に oxazolidinethione が含まれ、*Conningia orientalis* (L.) Dumort (エゾスズシロ科雑草) では 1.93% に及ぶことを報告している。筆者 ('64)⁴⁷⁾ は合成なたね (Artificially synthesized rape, *Brassica nups*) の種子について、ヒナを用い、goitrin の存在をたしかめ、定量的な抽出方法について検討した。以上の研究は主として抗甲状腺物質の含有量の高い種実を対象にした研究であるが、Altamura 等 ('56)²⁾ はキャベツ生鮮葉中に goitrogen として、(-)-5-vinyl-2-oxazolidinethione が 1/90000 程度含まれているが、食用として利用する場合に問題になる様な含量ではないと述べている。

更に実用的な研究では、なたね油粕中の goitrogen に関するものが多く Turner ('48)⁵⁹⁾ は養鶏飼料としてなたね粕を 30% 配合したものは 0.025% の thiouracil を配合した場合と等価の甲状腺肥大作用を示すとした。油粕を飼料として用いた場合、甲状腺肥大及び発育阻害現象が見られるが、Turner ('48), Blakely and Anderson ('48)¹²⁾ は両現象は同一物質に起因するものとし、Bell and Baker ('53)¹¹⁾ 及び Kratzer 等 ('54)³⁹⁾ は発育阻害物質と goitrogen は別な物質であると主張した。その後上坂等 ('64)⁶⁰⁾ も同じ様な結論を得、中谷^{48~54)} 等は油粕の熱水処理で略完全に両物質を除去することができたと述べている。

2. チオ尿素誘導體

Volatile isothiocyanates はアブラナ科及びモ

クセイソウ科植物に広く分布し、thioglucosides (sinigrin など) から myrosinase のような glucosidase による加水分解により相当する isothiocyanates を生ずる 2 次産物である点は oxazolidinethiones と全く同じであるが、そのままでは甲状腺肥大作用は認められない。併し NH_3 が添加されチオ尿素誘導体 (N-substituted thiourea) に転化したものは抗甲状腺作用を示す可能性のある含硫化合物である。十字科植物の種実、茎葉に分布する volatile isothiocyanates の種類はかなり多く、kjaer 等 ('53)³⁸ は 39 種の十字科植物種子について 7 種、Clapp 等 ('59)¹⁵ はキャベツの葉で 3 種、Daxenbichler 等 ('64)¹⁹ は 65 種の十字科植物種子について 12 種以上 (同定できないものを含めて) の volatile isothiocyanate を見出している。

以上の isothiocyanate の分離同定はそれぞれ対応する N-substituted thiourea について沪紙クロマトグラフ法で行われたものであり、同一植物中 2 種以上の isothiocyanate の混在する場合の多いことが認められ、非常に広く分布しているものとしては butenyl, allyl, isopropyl 及び sec-butyl isothiocyanate などがあげられている。³⁸

以上のアブラナ科植物における volatile isothiocyanates 及び oxazolidinethiones の分布を種、属間の類縁関係及びゲノム構成などから解析整理すればかなり整然とした関係が導き出されるように推測されるがこの点に関しては甚だ知見に乏しく、本稿の対象外の問題でもあるので言及しないがアブラナ科作物及び蔬菜類の育種学的な問題としては興味深いものの一つであろう。

さらにこれらの N-substituted thiourea の抗甲状腺作用に関しては筆者等 ('65)⁴⁷ がからし粉 (クロガラシ) 及びワサビダイコン (*Cochlearia armoracia* L.)

乾燥粉末から得た volatile isothiocyanates から誘導した N-substituted thiourea を家鶏幼雛に投与し、何れも強い抗甲状腺作用と発育阻害作用を認めた。この場合の発育阻害物質の本体は明かでないが、前述のなたね油粕中の発育阻害物質と関連があるものと推定される。なおシリカゲル及び沪紙クロマトグラフ法による分離

同定では両試料とも allylthiourea を主とし、からしの場合には少量の未確認のチオ尿素誘導体が含まれ、さらにワサビダイコンでは 2 種、からしでは 1 種の Grote 試薬²¹ 陽性物質が認められ、含硫物質の内容も単純ではないことを示している。

上述の N-substituted thioureas はそのままの形で食品材料に含まれることは少ないが、食品の加工調理に際し、遊離アンモニアの存在下で容易に生成する可能性があり、(例えば、納豆と練がらしとの組み合わせ) 抗甲状腺物質として、必ずしも無視できないものと考えられる。

抗甲状腺物質に属さない Goitrogenic Substances

前節の作用機構の項に述べた第一の型に属する goitrogenic substances (ロダン塩など) であり、投与動物に甲状腺肥大乃至は甲状腺腫をひき起す作用があり、その症状は無機沃素剤の投与で恢復する点で抗甲状腺物質と区別される goitrogens である。

この種の goitrogens も天然物中にもかなり広く分布しているが本稿では栄養病理学的な観点から問題になるものをとり上げた。

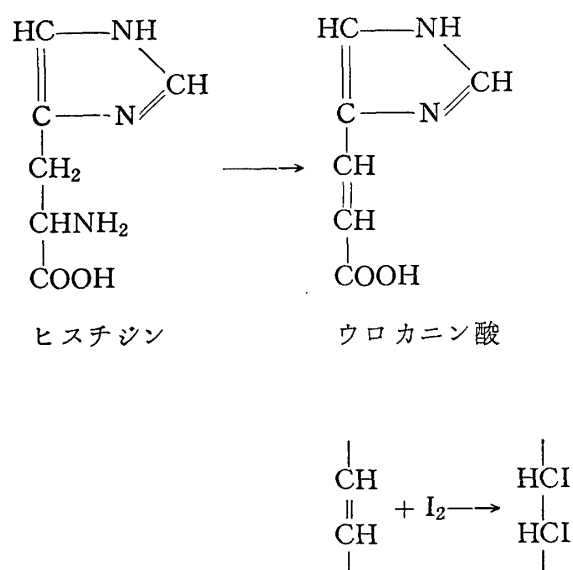
1. 脂質過量投与による甲状腺腫

地方性甲状腺腫の発生は必ずしも沃度欠乏地帯だけでなく、食生活における脂質蛋白質の過量摂取が原因と考えられる場合も少なくない。Mellanby ('21)⁴⁵ はイヌに多量のバターを連続投与して、甲状腺腫を発生させ、無機沃素剤の投与で肥大が抑制されていることをみた。さらに McCarrison ('22)⁴³ はハトを用いて同様の結果を得、新井 ('51, '52)^{7, 5} はオレイン酸及びオレイン酸、ヒスチジン併合投与で、かなり強い甲状腺腫の発生をみ、その成因機構はオレイン酸の過量投与によりオレイン酸が有する不飽和二重結合部に血中ヨードが捕捉結合され、生体内の相対的なヨード欠乏を生ずるためと説いている。なお McCarrison ('34)⁴⁴ は大豆落花生中に goitrogen の存在を報じているが、不飽和脂肪酸過給によるものか、或いはそれとは別な goitrogen が存在するのか吟味する必要がある。

2. ヒスチジン甲状腺腫

Kapeller ('33)³⁰ は妊娠時、思春期、月経時等に尿中ヒスチジンの増量することを見出

したが、同時にしばしば甲状腺の肥大、甲状腺腫の発生がみられることも知られており、新井等('50, '51, '51)^{3, 4, 6)}は病理学な立場から、塩基性アミノ酸であるヒスチジンの生体内代謝の研究中、ヒスチジンの少量連続長期投与動物に著明な甲状腺腫の発生をみ、その成因と考えられるのはヒスチジンの生理的代謝物であるウロカニン酸の不飽和二重結合部に血中無機元素が結合して生ずる生体内元素の欠乏であるとし、ヒスチジン甲状腺腫と名づけ無機元素投与によって発生が抑制されることもたしかめた。



そして栄養病理学的には、ヒスチジンを多量に含む食品（例えば魚肉の血合肉）を過量に摂取した場合には同じ様な病変が起る可能性のあることをのべている。なお同じような成因機構をもつ甲状腺腫が TCA cycle の代謝産物であるフマル酸、リンゴ酸、焦性ブドウ酸、アスパラギン酸、コハク酸、クエン酸、アコニット酸はどの投与でも発生することを明かにし、⁸⁾ TCA cycle における代謝障害が甲状腺腫の成因になり得ることも述べている。

3. カルシウム投与による甲状腺腫

従来カルシウムの過量投与（摂取）と甲状腺腫の発生に密接な関係があり、とくに飼料・食餌に元素不足の傾向のある場合、いわゆる low iodine—high calcium の場合に著明であるとされている。新井等('54)⁹⁾は前述の実験甲状腺腫の成因機構に関連してこの点を追求し、グルコン酸カルシウムの投与実験を行い、カルシ

ウム剤の単独投与では比較的軽微な甲状腺腫、ヒスチジンとの併合投与では強い甲状腺腫の発生を認め、カルシウムの過量投与が TCA cycle の酵素系に乱れを与え、特にコハク酸脱水素酵素作用を促進するためフマル酸の蓄積を生じ、フマル酸甲状腺腫の形をとるものと推測している。

4. その他の天然物中の goitrogenic substances

古くは McCarrison ('34)⁴⁴⁾は大豆、落花生に甲状腺肥大の存在を報じており、新井等('52)⁸⁾は家兎を用いてフマル酸の睪丸萎縮作用に及ぼす DNA 及び RNA の影響の研究中たまたま RNA 単独投与及び RNA・フマル酸併合投与の場合に著明な実質甲状腺腫の発生を認めた。併し同じ実験で DNA の場合には甲状腺腫の発生が認められず、所謂血中沃度捕捉説では、充分説明がつかないとして述べている。また平林及び田中('59)^{24, 25)}は家兎糞に通常糞と粘質被膜糞の2種があり被膜糞に対する喰糞現象を観察し、喰糞は栄養維持の意義をもち、被膜には mucoprotein complex の形態で、vitamin B₁₂を含むことを明かにし、筆者等('62)⁴⁶⁾はこの粘質被膜は家兎、結腸横行部、下行部の腸腺から分泌される粘液で形成されるものであり、組織化学的には sulfomucopolysaccharide を構成成分にもつ mucoprotein であることを知り、さらに一戸等('62, '63)^{26, 27)}は乾燥被膜糞を家鶏に長期投与して、甲状腺肥大をひき起すことを観察したが、その成因機構については明かでないとしてなる。

む す び

以上で食品材料、飼料等における goitrogenic substances に関する研究の一部を紹介したのであるが、現在のところでは、これら天然物中の goitrogenic substances は食品衛生学的な見地からとりあげられてはいない。しかし外国では切断果実の変色防止に thiourea が有効なことが発見されて特許申請が認められ、後年抗甲状腺作用を有する thiourea を果実加工に使うことの不適当なことが明かにされ、使用を禁止された事例もあり、²⁹⁾食品添加物等をも含めた天然、合成の goitrogenic substances に関する研究は等閑視できないものと考えられる。

Tab. 1 アブラナ科植物種子中の Oxazolidinethione 及び Volatile *iso*Thiocyanates の分布

属, 種	Oxazolidinethione の含量 mg/g 但し Vinyl Oxazolidinethione として	Volatile <i>iso</i> Thiocyanate の含量 mg/g 但し Butenyl <i>iso</i> Thiocyanate として
<i>Alyssum campestre</i> L.	0	< 0.5
<i>Alyssum dasycarpum</i> Steph.	0.8	< 0.5
<i>Alyssum minimum</i> Willd.	0	< 0.5
<i>Alyssum saxatile</i> L.	0	8.4
<i>Alyssum tortuosum</i> Rupr.	0	9.2
<i>Arabis alpina</i> L.	0	< 0.5
<i>Arabis glabra</i> (L.) Bernh.	0	4.7
<i>Arabis laevigata</i> (Muhl.) Poir.	0	7.2
<i>Arabis virginica</i> (L.) Poir.	5.1	0.9
<i>Barbarea vulgaris</i> R. Br.	8.7	2.5
<i>Boreava orientalis</i> Jaub. et Sp.	0.1	11.2
<i>Brassica campestris</i> L.	0—1.2	7.1—16.3
<i>Brassica carinata</i> A. Br.	0	11.3
<i>Brassica juncea</i> (L.) Coss.	0	14.8
<i>Brassica napus</i> L.	4.3—6.2	5.9—6.0
<i>Brassica nigra</i> (L.) Koch.	0	21.6
<i>Brassica oleracea</i> var. <i>capitata</i> L.	0.1	12.4
<i>Brassica rapa</i> L.	1.6	6.1
<i>Cakile edentula</i> (Bigel.) Hook.	0	21.6
<i>Camelina microcarpa</i> Andrz.	0	0.9
<i>Camelina rumelica</i> Velen.	0	< 0.5
<i>Camelina sativa</i> (L.) Crantz	0	1.3
<i>Capsella bursapastoris</i> (L.) Medic.	0	1.4
<i>Cheiranthus cheiri</i> L.	0	9.4(?)
<i>Conringia orientalis</i> (L.) Dumort	19.3	< 0.5
<i>Conringia planisiliqua</i> Fsch and Mey.	0	9.6
<i>Crambe abyssinica</i> Hochst. ex R. E. Fries	3.0—5.5	1.7—2.5
<i>Crambe orientalis</i> L.	0.5	8.8
<i>Crambe tatarica</i> Jacq	8.6	1.6
<i>Descurainia millefolia</i> Webb and Berth	2.6	4.8
<i>Descurainia pinnata</i> sudsp. <i>ochroleuca</i> (Woot.) Detl.	0.5	8.5
<i>Descurainia sophia</i> (L.) Webb	0	6.3—7.4
<i>Dithyrea wislizenii</i> Engelm.	0	2.6
<i>Eruca sativa</i> Mill.	0	18.2—19.9

属, 種	Oxazolidinethione mg/g 但し Vinyl Oxazolidinethione として	Volatile <i>iso</i> Thiocyanate, mg/g 但し Buuennl <i>iso</i> Thio- cyanate として
<i>Erucastrum strigosum</i> O.E.Schulz	0	3.5(?)
<i>Erysimum perofskianum</i> Fisch and Mey.	0	6.5
<i>Fibigia clypeata</i> (L.)Medik.	4,2	2.3(?)
<i>Hesperis matronalis</i> L.	0	2.9
<i>Iberis amara</i> L.	0	4.8(?)
<i>Iberis umbellata</i> L.	0	13.7
<i>Isatis aucheri</i> Boiss.	0	12.4
<i>Isatis tinctoria</i> L.	0	7.4
<i>Lepidium draba</i> L.	0	3.0
<i>Lepidium lasiocarpum</i> Nutt.	0	1.7
<i>Lepidium latifolium</i> L.	0	7.4
<i>Lepidium montanum</i> var. <i>angustifolium</i> C. L. Hitchc.	0	10.3
<i>Lepidium perfoliatum</i> L.	0	11.2
<i>Lepidium sativum</i> L.	0	17.1
<i>Lepidium virginicum</i> L.	0	13.8
<i>Lobularia maritima</i> (L.) Desv.	0	8.8
<i>Lunaria annua</i> L.	0	9.9
<i>Malcomia maritima</i> R. Br.	0	5.4(?)
<i>Mattiola bicornis</i> DC.	0	2.8
<i>Nasturtium officinale</i> R. Br.	0	10.6
<i>Nerisyrenia camporum</i> (Gray) Greene	0	7.9
<i>Raphanus caudatus</i> L.	0	2.5(?)
<i>Raphanus sativus</i> L.	0	4.2(?)
<i>Rapistrum rugosum</i> (L.) All.	0	11.6(?)
<i>Selenia grandis</i> Martin.	5.4	3.2
<i>Sinapis arvensis</i> L.	0	0.6
<i>Sisymbrium garielinum</i> Burch.	6.4	0.9
<i>Sisymbrium irio</i> L.	0	5.1
<i>Stanleyella texana</i> (Cory) Rollins.	4.5	0.5
<i>Thalspi arvense</i> L.	0	11.6
<i>Thalspi perfoliatum</i> L.	0	1.4

Daxenbichler 等 (64)¹⁹⁾による

文 献

- 1.) Adams, A, E, and Jensen, D., *Endocrinol.* **35**, 296, 1944.
- 2.) Altamura, M, R, Long, L. JR. and Hasslstrom, T., *J. Biol. Chem.* **243** (7), 1959.
- 3.) 新井恒人 外, *日本病理学会誌* **39** (地方会号), 143, 1950.
- 4.) ———, 同誌 **40** (総会号), 45, 1951.
- 5.) ———, 同誌 **40** (地方会号), 159, 1951.
- 6.) ———, *生体の科学* **3**, 35, 1951.
- 7.) ———, *日新医学* **39**, 290, 1952.
- 8.) ———, *日本病理学会誌* **41** (総会号), 490, 1952.
- 9.) ———, 同誌 **43** (総会号), 182, 1954.
- 10.) Astwood, E, B, et al., *J. Biol. Chem.* **181**, 121, 1949.
- 11.) Bell, J. M. and Baker, E., *Can. J. Animal Sci.* **33**, 201, 1953.
- 12.) Blakely, R. M. and Anderson, R. W., *Sci. Agri.* **28**, 398, 1948.
- 13.) Bruson, H. A. and Easter J. W., *J. Am. Chem. Soc.* **59**, 2011, 1937.
- 14.) Chesney, A. M., Clawson, T, A. and Webster, B., *Bull. Johns Hosp.* **43**, 261, 278, 291, 1928.
- 15.) Clapp, R. C. et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 6278, 1959.
- 16.) Clements, F. W., *Metabolism*, **5**, 623, 1956.
- 17.) Cortel, R. and Rawson, R. W., *Endocrinol.* **35**, 488, 1944.
- 18.) Ettliger, M. G., *J. Am. Chem. Soc.* **72**, 4699, 1950.
- 19.) Daxenbichler, M. E., VanEtten, C. H. and Brown, F. S., *Agricultural and Food Chemistry* **12** (2), 127, 1964.
- 20.) Greer, M. A., Ettliger, M. G., Astwood, E. B, *J. Clin. Endocrinol.* **9**, 1069, 1949.
- 21.) Grote, I., *J. Biol. Chem.* **93**, 25, 31.
- 22.) Hopkins, C. Y., *Canad. J. Res. Sect. B.* **16**, 341, 1938.
- 23.) Hoskins, R. G., *J. Clin. Endocrinol.* **9**, 1429, 1949,
- 24.) 平林忠, 田中栄一, *東農大農学集報* **5** (1), 40, 1959.
- 25.) 平林忠, *東農大農学集報* **7** (特別号), 91, 1961.
- 26.) 一戸健司, 平林忠, 箕口重義, 石島芳郎, 中谷祐之, *東農大農学集報* **8** (1), 32, 1962.
- 27.) 一戸健司, 平林忠, 箕口重義, 石島芳郎, 宗近功, *東農大農学集報* **9** (1), 46, 1963.
- 28.) 石本真, 山科郁男, *酵素化学シムポジウム* **2**, 36, 1949.
- 29.) Jacobs, M. B., "The Chemical Analysis of food production" 3 ed., 173, D. Van Nostrand Comp. Inc. (New York) 1958.
- 30.) Kapeller, A., *Bioch. Z.* **264**, 131, 1933.
- 31.) Kennedy, T. H. and Purves, H, D., *Brit. J. Exp. Path.*, **22**, 241, 1941.
- 32.) Kjaer, A., Gmelin, R. and Jensen, R. B., *Acta Chem. Scand.* **10**, 432, 1956.
- 33.) Kjaer, A. and Gmelin, R., *Acta Chem. Scand.* **12** (8), 1693, 1958.
- 34.) Kjaer, A. Christensen, B. W. and Hansen, S. E., *Acta Chem. Scand.* **13**, 144, 1959.
- 35.) Kjaer, A. and Christensen, B. W., *Acta Chem. Scand.* **16**, 71, 1962.
- 36.) Kjaer, A. and Thomsen, H., *Acta Chem. Scand.* **16**, 591, 1962.
- 37.) Kjaer, A. et al., *Acta Chem. Scand.* **16**, 2041, 1962.

- 38.) Kjaer, A., Conti, J. and Larsen, I., *Acta Chem. Scand.* **7**, 1276, 1953.
- 39.) Kratzer, F. H. et al., *J. Nutrition* **53**, 407, 1954.
- 40.) Mackenzie, J. B. Mackenzie, C. G. and Mac Collum, E. V., *Science* **94**, 518, 1941.
- 41.) Mackenzie, C. G. and Mackenzie, J. B., *Endocrinol.* **32**, 185, 1943.
- 42.) Marine, D. et al., *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.* **29**, 772, 1931.
- 43.) McCarrison, R., *Brit. Med. J.* **3188**, 178, 1922.
- 44.) McCarrison, R., *Indian J. Med. Res.*, **21**, 179, 1934.
- 45.) Mellanby, E., *J. Physiol.* **55**, vii, 1921.
- 46.) 箕口重義, 平林忠, 一戸健司, *東農大農学集報* **7**, 206, 1962.
- 47.) 箕口重義, 福沢美喜男, *東京私立短大協会委託研究報告 (昭和38年度)* **22**, 1964, (昭和39年度) 241, 1965.
- 48.) 中谷哲郎, 田中亮一, 中村亮八郎, *茨城大農学術報告 No.10*, 57, 1962.
- 49.) 中谷哲郎, 中村亮八郎, *日本畜産学会報* **34** (4), 253, 1963.
- 50.) ————, ————, 同誌 **34** (4), 263, 1963.
- 51.) ————, ————, 同誌 **34** (5), 323, 1963.
- 52.) 中谷哲郎, 同誌 **35** (2), 107, 1964.
- 53.) 中谷哲郎, 田上末四郎, 同誌 **36** (8), 324, 1965.
- 54.) 中谷哲郎, 同誌 **36** (12), 534, 1965.
- 55.) Salter, W. T., *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **50**, 358, 1949.
- 56.) 七条小次郎, *日本内泌会誌* **29**, 155, 1953.
- 57.) Stanley, M. M. and Astwood, E. B., *Endocrinol.* **44**, 588, 1949.
- 58.) Taurog, A. et al., *J. Biol. Chem.* **171**, 189, 1947.
- 59.) Turner, C. W., *Poultry Sci.* **27** (1), 118, 1938.
- 60.) 上坂章次, 外, *日本畜産学会報* **35** (特別号), 167, 1964.
- 61.) Wolf, J. et al., *Endocrinol.* **39**, 140, 1946.