

## 特集 機能性食素材の開発動向

## サメ由来の有効成分について (最近の情報)

西 川 正 純

マルハ株式会社中央研究所

New aspects on functional constituents of sharks

MASAZUMI NISHIKAWA

MARUHA CORPORATION Central Research Institute, Tsukuba, Ibaraki 300-4295 Japan

## はじめに

サメという言葉は一般にはジョーズに代表される“人喰サメ”を連想させるが、日本においては古くから知られた食材であり、今尚、ハンペン、竹輪や蒲鉾などの練り製品の原料として珍重され、ヒレはいわゆるフカヒレとして中華料理には欠かすことのできない食材となっている。サメと一言で言っても、その種類は日本近海でも50種類に及び、大型のホホジロザメ、アオザメ、ヨシキリザメ、シュモクザメ、ネズミザメから小型のアブラツノザメ、メジロザメ、ホシザメ、ヘラザメ、ヘラツノザメなどなど、多種に渡っている。サメの生体構成成分は魚類の中では特徴的で、その代表例として炭化水素のスクワレンとムコ多糖のコンドロイチン硫酸がよく知られており、物理化学的、或いは薬理学的有用性が多々報告されている。ここでは、スクワレンやコンドロイチン硫酸についての最新の知見、さらに最近注目を集めているスクアラミン、ジアシルグリセリルエーテルについて紹介したい。

## スクワレン

スクワレンは1916年に辻本満丸がクロコザメの肝油中から世界で初めて発見した不飽和炭化水素で、ビタミン油製造の副産物として商業化されて以来、それ自身「深海鮫(肝油)エキス」と呼ばれる健康食品として、水素添加を施したスクワランは化粧品原料として汎用されている。製造原料は主に深海に棲息するツノザメ科のアイザメ、アブラツノザメ及びタロウザメが多く利用されており、棲息地域によるが、肝油中の40~70%がスクワレンである。漁場は、以前はインドネシアからフィリピンにかけてが主流であったが、資源の減少により現在はヨーロッパからアフリカ沖の大西洋とオーストラリアとなっている。日本におけるスクワレンの年間生産量は、財務省貿易統計の魚肝油輸入量から推察して、約1000~1200トン程度であると考えられる。その内、9割以上は化粧品原料のスクワランとして用いられており、スクワレンとしての利用は約100~150トン程度で

あろう。

スクワレンの生理作用は、免疫力増強作用<sup>2)</sup>、抗ガン作用<sup>3-7)</sup>及び肝機能改善作用<sup>8,9)</sup>などが古くから知られているが、近年、脂質代謝改善作用<sup>10,11)</sup>、ラジカルスカベンジャー作用<sup>12,13)</sup>、放射線障害軽減作用<sup>14)</sup>並びにワクチン効果増強作用<sup>15)</sup>など新たな報告が見受けられる。以下に、スクワレンの脂質代謝改善作用について紹介する。

スクワレンは肝臓におけるコレステロール合成経路<sup>16)</sup>の中間体(図1)であり、スクワレン摂取による体内蓄積はコレステロール合成の亢進を予想させる。しか

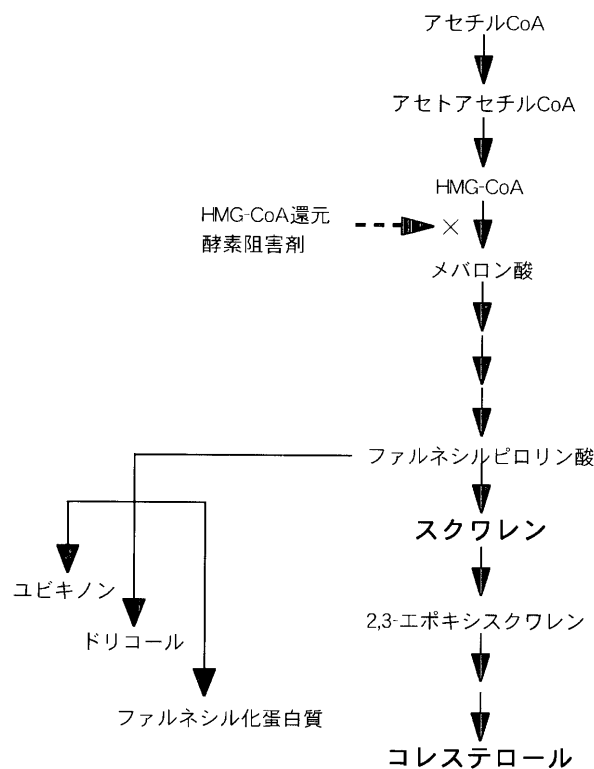


図1 コレステロール合成経路

表 1 対象患者の群分けと背景

| 群の構成   | スクワレン                      | プラバスタチン                    | スクワレンとプラバスタチンの併用                  | コントロール                     |
|--------|----------------------------|----------------------------|-----------------------------------|----------------------------|
| 服用カプセル | 430 mg カプセル 2 個            | 10 mg カプセル 1 個             | 430 mg カプセル 2 個<br>10 mg カプセル 1 個 | プラセボカプセル                   |
| 参加者    | 男 11 人, 女 14 人<br>(計 25 人) | 男 10 人, 女 15 人<br>(計 25 人) | 男 11 人, 女 15 人<br>(計 26 人)        | 男 12 人, 女 13 人<br>(計 25 人) |
| 平均年齢   | 74.3 歳 (65~85 歳)           | 73.6 歳 (65~82 歳)           | 72.6 歳 (65~89 歳)                  | 73.8 歳 (67~86 歳)           |
| 平均心拍数  | 65                         | 67                         | 68                                | 66                         |
| 血圧     | 136/82                     | 127/84                     | 131/83                            | 133/85                     |

表 2 臨床検査成績 (試験開始時と 20 週後)

| 群の構成             | スクワレン    | プラバスタチン  | スクワレンとプラバスタチンの併用 | コントロール   |
|------------------|----------|----------|------------------|----------|
| 総コレステロール         |          |          |                  |          |
| 開始時              | 279±17   | 284±14   | 279±17           | 283±20   |
| 20 週後            | 231±13   | 217±15   | 177±9            | 274±13   |
| 低下率(%)           | -17.3    | -23.5    | -36.6            | -3.0     |
| LDL コレステロール値     |          |          |                  |          |
| 開始時              | 205±20   | 207±20   | 202±22           | 208±24   |
| 20 週後            | 159±16   | 148±16   | 108±11           | 200±13   |
| 低下率(%)           | -22.2    | -28.5    | -46.5            | -3.1     |
| HDL コレステロール値     |          |          |                  |          |
| 開始時              | 45.7±7.9 | 46.4±8.1 | 46.5±8.4         | 45.6±8.8 |
| 20 週後            | 46.3±7.5 | 49.5±7.3 | 50.5±7.2         | 45.2±8.2 |
| 低下率(%)           | 1.8      | 6.5      | 8.8              | -0.5     |
| 中性脂肪値 (トリグリセリド値) |          |          |                  |          |
| 開始時              | 141±40   | 135±46   | 153±42           | 144±56   |
| 20 週後            | 134±24   | 123±28   | 132±22           | 139±27   |
| 低下率(%)           | -5.3     | -9.1     | -10.9            | -0.2     |

し最近, スクワレンを高年齢の高脂血症患者に投与した時の脂質代謝改善作用が報告された<sup>10)</sup> (表 1, 2)。スクワレン 1 日 860 mg を 20 週間摂取した患者 26 人の血中脂質を分析した結果, 開始時に比べ, 総コレステロール値が約 17%, またトリグリセリド値が約 5% 低下していた。しかも, 高脂血症改善薬 (HMG-CoA 還元酵素阻害剤) のプラバスタチンと併用した場合にその効果を増強した。この作用機序について著者ら<sup>10)</sup>は, 体内蓄積したスクワレン及びその代謝物が HMG-CoA 還元酵素活性を阻害したためと考察している。

スクワレンは, 今まで免疫増強及びガン予防という観点を中心であったが, ここにきて生活習慣病の予防な

ど, 新たなコンセプトが加わってきた。今後の研究の進展に期待したい。

#### コンドロイチン硫酸

コンドロイチン硫酸は 1861 年にフィッシャーらによって軟骨組織から抽出・精製されたムコ多糖で, D-グルクロン酸と N-アセチル-D-ガラクトサミンの 2 糖と硫酸残基で構成されており, 通常, 生体内では蛋白質と結合したコンドロイチン硫酸蛋白複合体として存在している。コンドロイチン硫酸は硫酸基の結合位置によって, A, C, D, E, K などのタイプに分けられており, コンドロイチン硫酸 A は D-ガラクトサミンの C-4 位に, コンドロイチン硫酸 C は D-ガラクトサミンの C-6 位に硫酸基が結合している。また, ポリ硫酸類のコンドロイチン硫酸 D は D-ガラクトサミンの C-6 位と D-グルクロン酸の C-2 位に, コンドロイチン硫酸 E は D-ガラクトサミンの C-4 位と C-6 位に, コンドロイチン硫酸 K は D-ガラクトサミンの C-4 位, C-6 位と D-グルクロン酸の C-2 位に硫酸基が結合している。なお, コンドロイチン硫酸 B は, D-グルクロン酸の代わりに L-イズロン酸が構成糖で, 化学的に異なることから, 現在はデルマトン硫酸と呼ばれている。一般に, 牛などの高等な脊椎動物ではコンドロイチン硫酸 A が多く, 下等な脊椎動物ではコンドロイチン硫酸 C が多い。サメでは, 頭骨, 中骨, ヒレの軟骨にコンドロイチン硫酸 C とポリ硫酸のコンドロイチン硫酸 D が多く含まれ, コンドロイチン硫酸 A は比較的少ない。<sup>17)</sup> また, 組織中のコンドロイチン硫酸含量はサメの種類によって変動し, 乾燥重量当たり約 10% 前後であるが, 含量の多いヨシキリザメでは, 20% に達する。ちなみに, コンドロイチン硫酸 E はイカ軟骨に, コンドロイチン硫酸 K はカブトガニに特徴的な成分<sup>18)</sup>である。

コンドロイチン硫酸は 1960 年代初期に医療用医薬品として認可されて以来, 内服薬, 注射薬, 点眼薬として幅広く使用されている。適応症は, 関節痛, 肩関節周囲炎 (五十肩), 腰痛症, 眼角膜表層の保護などで, やはり原料ソースに関連する関節軟骨の働きを補う用途が主

となっている。ところが最近、コンドロイチン硫酸は新たな展開を迎えつつある。ヒト脳内の神経細胞は、胎児期から幼児期に細胞数が最大（140 億個）となり、その後は日々（数万個/日）減少すると言われている。すなわち神経細胞には増殖能力が無い事を示しており、痴呆などの神経疾患で神経細胞が脱落した場合、その復元は困難である。ただし、生き残っている神経細胞が成長して失われた細胞の代わりを努めることが出来れば、疾患の治療に繋がると考えられ、各種成長因子の研究が盛んになされている。最近、コンドロイチン硫酸が神経細胞の突起の伸長に関わっていることが示された。菅原と Faissner のグループ<sup>19)</sup>はラット胎児の脳海馬神経細胞の初代培養系を用いて、コンドロイチン硫酸の A から E タイプを添加した時の軸索突起の伸長を比較した。その結果、コンドロイチン硫酸 D と E では統計的に有意に軸索突起の伸長を認めたが、コンドロイチン硫酸 A ～C は著明ではなかった（図 2）。また、Radbury ら<sup>20)</sup>は脊髄脊柱に損傷を加えたラットにおいて、コンドロイチン硫酸プロテオグリカン（多分コンドロイチン硫酸 A, C）では損傷の修復を阻害するが、コンドロイチナーゼ ABC でコンドロイチン硫酸プロテオグリカンを分解したときに損傷神経細胞の再生が進んだことを報告している。以上の結果は、コンドロイチン硫酸の種類によって神経再生を調節できる可能性を示しており、将来、治療に役立つ可能性がでてきた。

コンドロイチン硫酸は通常、生体内では蛋白複合体として存在することは先に述べたが、サメ軟骨から粗精製物として得られるコンドロイチン硫酸蛋白複合体が健康食品として利用され始めている。この蛋白成分は軟骨由来であることからコラーゲン成分に近いアミノ酸組成を示し、実際、ラットに 6 週間経口投与した場合、皮膚

真皮層のコラーゲン層が増加した（図 3）。また、コンドロイチン硫酸はグルコサミンと共に用いた時に変形性関節症に有効であると報告されたが、その信憑性についての論争<sup>21)</sup>が現在アメリカで起きており、今後の展開が興味深い。

### スクワラミン

スクワラミンは 1993 年に Zasloff ら<sup>22,23)</sup>によってツノザメ (*Squalus acanthias*) の胃組織から発見されたアミノステロール（図 4）で、当初、広範囲スペクトルを示す抗生物質としてスクリーニングされた。サメ組織中の分布は、肝臓、胆嚢の組織で約 4～7  $\mu\text{g/g}$  と多く、胃は 1  $\mu\text{g/g}$ 、エラは 0.5  $\mu\text{g/g}$ 、腸は 0.02  $\mu\text{g/g}$  である。その後、強力な血管新生抑制作用<sup>24)</sup>が、VEGF, bFGF などのマイトジェンを用いた内皮細胞の増殖試験及び、ウサギ角膜を用いた血管新生試験（図 5）などで確認され、アメリカで抗ガン剤として開発がスタートした。現在、フェーズ I を終了し、肺ガンを対象としたフェーズ II の臨床試験に入っている。<sup>25)</sup>

### ジアシルグリセリルエーテル

ジアシルグリセリルエーテルはアルキルジアシルグリセロールとも呼ばれ、1-*O*-アルキル-2,3-ジアシルグリセロールで示されるように、1 つのアルキル基と 2 個のアシル基を有するエーテル脂質<sup>26)</sup>である。ジアシルグリセリルエーテルはスクワレンと同様にサメの肝油に含まれ、肝油中の含量はサメの種類にもよるが、5～40% に及ぶ。以前はアシル基を加水分解した後に得られた不ケン化物が、キミルアルコール、パチルアルコールやセラキルアルコールとして化粧原料などに利用されていたが、現在は合成品が出回っている。

ジアシルグリセリルエーテルの生理作用に関する研究は比較的古く、1960 年代に遡る。ガン治療の手段に放

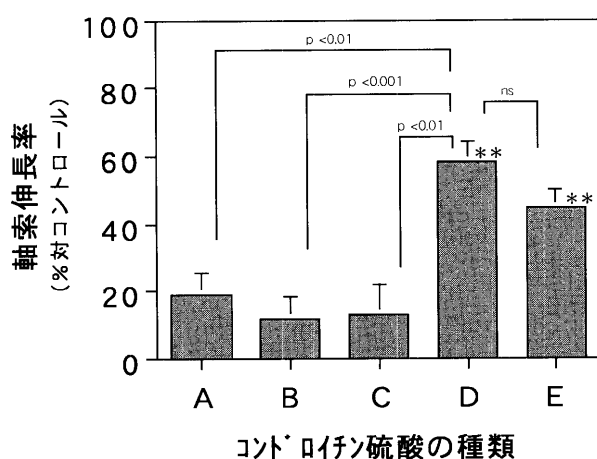


図2 各種コンドロイチン硫酸の神経細胞軸索伸長に及ぼす影響<sup>19)改</sup>  
\*\*p<0.01 VS コントロール

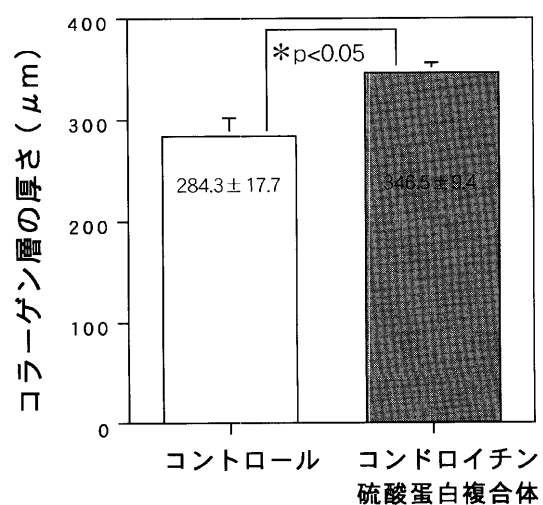


図3 サメ由来コンドロイチン硫酸蛋白複体の皮膚コラーゲン層に及ぼす影響 (n=8)

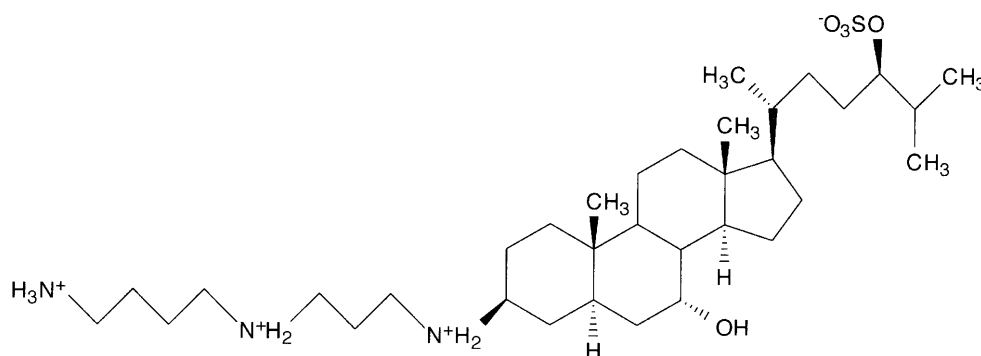
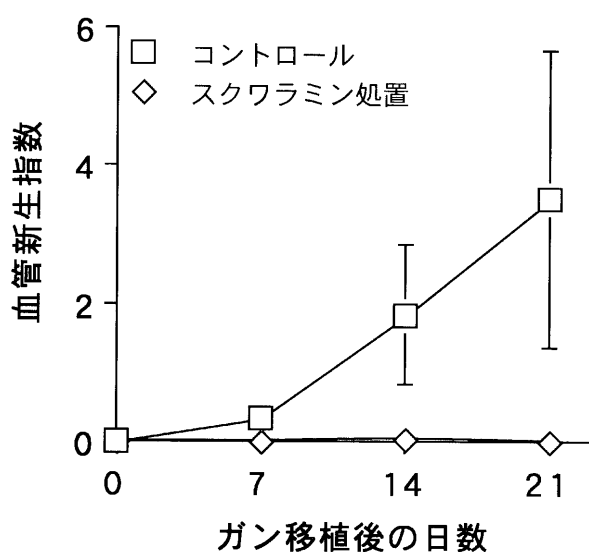


図4 スクワラミンの構造式

図5 ウサギ角膜におけるスクワラミンの血管新生に及ぼす影響<sup>24)</sup>

射線療法があるが、治療中に血中の血小板や白血球の減少を招くなどの強い副作用が知られている。Brohult<sup>27)</sup>の研究では、放射線治療を受けている子宮頸部ガンの患者 255 人の内 122 人のグループにジアシルグリセリルエーテルを 1 日 0.3~2.6 g を 3 週間摂取させ、123 人の非摂取のコントロールグループと白血球数を比較した。その結果、開始時、両グループとも平均白血球数が 5900/mm<sup>3</sup>であったのに対し、試験途中では、コントロールグループが 4000/mm<sup>3</sup>、摂取グループが 4600/mm<sup>3</sup>、試験終了時には、コントロールグループが 3200/mm<sup>3</sup>、摂取グループが 3900/mm<sup>3</sup>と、統計的に有意に摂取グループの白血球数の減少がコントロールグループに比べ抑制されていた。その後、ジアシルグリセリルエーテルの不ケン化物成分を用いた同様の試験が 1970 年代にかけて多数報告された。<sup>28,29)</sup> また、これに関連して、1986 年にソ連で起きたチェルノブイリ原発

事故の際、ジアシルグリセリルエーテルを含む肝油の消費が増加した。

1979 年に炎症のケミカルメディエーターの一つとして血小板活性化因子 (PAF) が発見・同定された。<sup>30,31)</sup> PAF は 1-O-アルキル-2-アセチル-グリセロ-3-ホスホコリンの構造で示されるように、ジアシルグリセリルエーテルと同様にエーテル結合を有する類似構造体であることから、PAF 類縁体やそのアンタゴニストの合成材料にジアシルグリセリルエーテルが使用された。また、エーテル結合をリードとした抗ガン剤の合成<sup>32)</sup>も盛んに行われ、エーテル脂質という研究分野を確立するに至った。

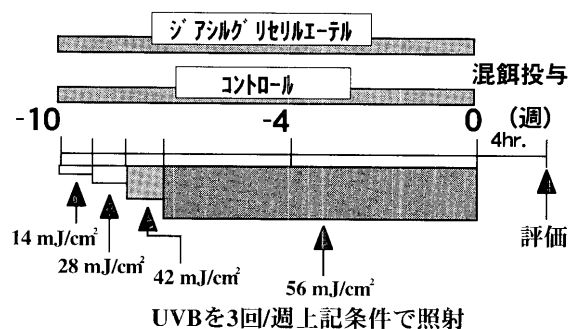
ジアシルグリセリルエーテルの上記作用のメカニズムについては未だ不明な点が多いが、経口投与した場合、比較的容易に吸収され、ホスホグリセリドでエーテル結合を持つアルキルアシルグリセロホスホコリンとして生体内で増加すること、<sup>33)</sup> 類似構造体の  $\alpha, \beta$  不飽和エーテル結合を有するホスホグリセリドのプラズマローゲンは、細胞膜の構成成分として広く分布しているが、欠損した細胞では、紫外線照射による活性酸素種の影響を受けやすいこと<sup>34)</sup>などの報告から推察して、エーテル結合部分がラジカルスカベンジャー的に作用し、様々な生理作用を発揮している可能性が高い。

実際、我々の研究でも、ジアシルグリセリルエーテルを摂取させたヘアレスマウスの皮膚に紫外線を定期的に照射し、紫外線によって誘発されるシワ形成に及ぼす試験を実施したところ、ジアシルグリセリルエーテルを摂取した群では、シワの形成がコントロールに比べて抑制される傾向を示した<sup>35)</sup> (図 6)。このことは、オゾン層の破壊によって今後益々重要になると予想される紫外線の防御 (サンプロテクト) に、このジアシルグリセリルエーテルが役立つ可能性を示唆している。

最近、ジアシルグリセリルエーテルを含む健康食品がオーストラリアや韓国で上市された。日本では、1999 年の 6 月に長野県、同 10 月に大阪府でゴマシズ、ホシ

## プロトコル

動物種: HR-1 ハリスワウス(雌, 9週齢)



## 結果

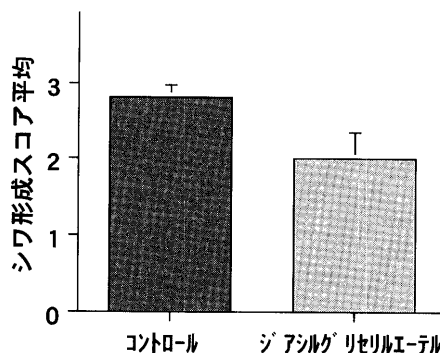


図6 ジアシルグリセリルエーテルの紫外線誘発皺形成に及ぼす影響

評価方法は, Bissett, D. L. ら (Photochem. Photobiol. 46, 367-378, 1987) の基準に従い, 以下, 4段階で評価した。

- 0: 数多くのきめの細かなミゾが背中および両脇を覆い, 体の縦方向(頭から尾へ)に広がる。動物の動静によって見えたり消えたりする。
- 1: 背部に細かなミゾが正中線に沿って広がる。ほんの少数の浅くて粗い皺が背中を横切り(体軸に直角にして広がる), 動物の動静によって見えたり消えたりする。
- 2: きめの細かなミゾが背部全体に広がる。一部の皺が背中を横切って(体軸に直角にして広がる)走行する。
- 3: きめの細かなミゾが背部全体に広がる。深い皺がそれぞれ背中を横切って(体軸に直角にして広がる)走行する。

ゴマシズの食中毒が発生し, その原因の一つに脂質成分のジアシルグリセリルエーテルが考えられている。<sup>36)</sup> 我々が実施したジアシルグリセリルエーテルの急性及び亜急性の動物試験では, 特に異常は認められなかったが, 本物質の製品化にあたっては慎重に進める必要があると考えられる。

## おわりに

サメ由来有効成分の最新情報について雑駁に述べてきたが, それら有効成分に対する期待度は高い。その一方, サメの資源量は確実に減少している。今後益々, 人口の増加は食糧問題を引き起こし, 科学の進歩は環境を汚染する。人類にとって有用な水産資源を, 量, 質ともに維持していくことが, 21世紀の水産学と水産業の使命ではないだろうか。

## 引用文献

- 1) 辻本満丸. 肝油中より発見せられたる新化合物. 「肝油の研究」(辻本満丸編) 丸善, 東京. 1936; 60-180.
- 2) Ahn YK, Kim JH. Effects of squalene on the immune responses in mice (II): cellular and non-specific immune response and antitumor activity of squalene. *Arch. Pharm. Res.* 1992; **15**: 20-29.
- 3) 池川哲郎, 梅地真理, 真鍋孝彦, 矢野間俊介, 入野田一彦, 水谷 寛, 池川信夫. スクワレン及びその関連化合物の制癌性に関する研究. *薬学雑誌* 1986; **106**, 578-582.
- 4) Ohkuma T, Otagiri K, Tanaka S, Ikekawa T. Intensification of host's immunity by squalene in sarcoma 180 bearing ICR mice. *J. Pharmacobio-dyn.* 1983; **6**: 148-151.
- 5) Nakagawa M, Yamaguchi T, Fukawa H, Ogata J, Komiyama S, Akiyama S, Kuwano M. Potentiation by squalene of the cytotoxicity of anticancer agents against cultured mammalian cells and murine tumor. *Jpn. J. Cancer Res.* 1985; **76**: 315-320.
- 6) Rao CV, Newmark HL, Reddy BS. Chemopreventive effect of squalene on colon cancer. *Carcinogenesis* 1998; **19**: 287-290.
- 7) Newmark HL. Squalene, olive oil, and cancer risk. review and hypothesis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1999; **889**: 193-203.
- 8) 板倉弘重. スクワレンの肝機能および血清脂質に及ぼす影響. *医学と薬学* 1982; **8**: 541-546.
- 9) 中島 修. 慢性肝炎に対するスクワレンの臨床的効果. *医学と薬学* 1984; **11**: 219-222.
- 10) Chan P, Tomlinson B, Lee CB, Lee YS. Effectiveness and safety of low-dose pravastatin and squalene, alone and in combination, in elderly patients with hypercholesterolemia. *J. Clin. Pharmacol.* 1996; **36**: 422-427.
- 11) Khor HT, Chieng DY. Effect of squalene, tocotrienols and a-tocopherol supplementations in the diet on serum and liver lipids in the hamster. *Nutr. Res.* 1997; **17**: 475-483.
- 12) Kohno Y, Egawa Y, Itoh S, Nagaoka S, Takahashi M, Mukai K. Kinetic study of quenching reaction of singlet oxygen and scavenging reaction of free radical by squalene in n-butanol. *Biochim. Biophys. Acta.* 1995; **1256**: 52-56.
- 13) Fliesler SJ, Keller RK. Isoprenoid metabolism in the vertebrate retina. *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* 1997; **29**: 877-894.
- 14) Storm HM, Oh SY, Kimler BF, Norton S. Radioprotection of mice by dietary squalene. *Lipids* 1993; **28**: 555-559.
- 15) Allison AC. Squalene and squalane emulsions as adjuvants. *Method* 1999; **19**: 87-93.
- 16) Gylling H, Miettinen TA. Postabsorptive metabolism of dietary squalene. *Atherosclerosis* 1994; **106**: 169-178.
- 17) 瀬野信子. 分布. 「ムコ多糖の構造と機能」(長谷川栄一, 鈴木 旺, 瀬野信子, 平野茂博編) 南江堂, 東京. 1968; 7-24.
- 18) Kawai Y, Seno N, Anno K. Chondroitin polysulfate of squid cartilage. *J. Biochem.* 1966; **60**: 317-321.

- 19) Nadanaka S, Clement A, Masayama K, Faissner A, Sugahara K. Characteristic hexasaccharide sequences in octasaccharides derived from shark cartilage chondroitin sulfate D with a neurite outgrowth promoting activity. *J. Biol. Chem.* 1998; **273**: 3296–3307.
- 20) Bradbury EJ, Moon LD, Papat RJ, King VR, Bennett GS, Patel PN, Fawcett JW, McMahon SB. Chondroitinase ABC promotes functional recovery after spinal cord injury. *Nature* 2002; **416**: 636–640.
- 21) Brief AA, Maurer SG, Di Cesare PE. Use of glucosamine and chondroitin sulfate in the management of osteoarthritis. *J. Am. Acad. Orthop. Surg.* 2001; **9**: 71–78.
- 22) Moore KS, Wehrli S, Roder H, Rogers M, Forrest JN Jr, McCrimmon D, Zasloff M. Squalamine: an aminosterol antibiotic from the shark. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1993; **90**: 1354–1358.
- 23) Wehrli SL, Moore KS, Roder H, Durell S, Zasloff M. Structure of the novel steroidal antibiotic squalamine determined by two-dimensional NMR spectroscopy. *Steroids*, 1993; **58**: 370–378.
- 24) Sills AK Jr, Williams JI, Tyler BM, Epstein DS, Sipos EP, Davis JD, McLane MP, Pitchford S, Cheshire K, Gannon FH, Kinney WA, Chao TL, Donowitz M, Laterra J, Zasloff M, Brem H. Squalamine inhibits angiogenesis and solid tumor growth in vivo and perturbs embryonic vasculature. *Cancer Res.* 1998; **58**: 2784–2792.
- 25) Bhargava P, Marshall JL, Dahut W, Rizvi N, Trocky N, Williams JI, Hait H, Song S, Holroyd KJ, Hawkins MJ. A phase I and pharmacokinetic study of squalamine, a novel antiangiogenic agent, in patients with advanced cancers. *Clin. Cancer res.* 2001; **7**: 3912–3919.
- 26) Mangold HK, Weber N. Biosynthesis and biotransformation of ether lipids. *Lipids* 1987; **22**: 789–799.
- 27) Hallgren B. Therapeutic effects of ether lipids. In: Mangold HK, Paltauf F. *Ether lipids*. Academic Press, New York. 1983; 261–275.
- 28) Brohult A, Brohult J, Brohult S, Joelsson I. Effect of alkoxyglycerols on the frequency of injuries following radiation therapy for carcinoma of the uterine cervix. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 1977; **56**: 441–448.
- 29) Brohult A, Brohult J, Brohult S. Regression of tumour growth after administration of alkoxyglycerols. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 1978; **57**: 79–83.
- 30) Demopoulos CA, Pinckard RN, Hanahan DJ. Platelet-activating factor. Evidence for 1-*O*-alkyl-2-acetyl-sn-glycerol-3-phosphorylcholine as the active component (a new class of lipid chemical mediators). *J. Biol. Chem.* 1979; **254**: 9355–9358.
- 31) Chignard M, Le Couedic JP, Tence M, Vargaftig BB, Benveniste J. The role of platelet-activating factor in platelet aggregation. *Nature* 1979; **279**: 799–800.
- 32) W. E. Berdel, Ether lipids and analogs in experimental cancer therapy. A brief review of the Munich experience. *Lipids* 1987; **22**: 970–973.
- 33) Blank ML, Cress EA, Smith ZL, Snyder F. Dietary supplementation with ether-linked lipids and tissue lipid composition. *Lipids* 1991; **26**: 166–169.
- 34) Jansen GA, Wanders RJ. Plasmalogens and oxidative stress: evidence against a major role of plasmalogens in protection against the superoxide anion radical. *J. Inher. Metab. Dis.* 1997; **20**: 85–94.
- 35) 西川正純, 室田一貴, 森山 茂, 木村省二. 投稿中.
- 36) 佐藤 剛, 徐 還淑, 遠藤泰志, 藤本健四郎. ホシゴマシズから抽出したジアシルグリセリルエーテルのリパーゼ加水分解性とマウスの急性経口毒性. 日水誌 2002; **68**: 569–575.