脂 肪 の 吸 収 と 担 送

赤 沼 安 夫

朝日生命成人病研究所 (新宿区西新宿 1-9-14)
 東京大学医学部第三内科 (文京区本郷 7-3-1)

Absorption and Transport of Fat

Yasuo AKANUMA

Institute of Adult Diseases Asahi Life Foundation (Shinjuku-ku, Tokyo)
 The 3rd Department of Internal Medicine, University of Tokyo
 (7-3-1, Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo)

1 は じ め に

流血中において脂質はすべてタンパク質と結合した形で存在している。大部分の FFA や リゾレシチン (lysolecithin) はアルブミンに結合しているが, TG, UC, EC, PL は特異性をもったタンパク質 (アポタンパク) と結合してリポタンパクを形成している。リポタンパクの構造と機能に関しては近年生化学, 病態生化学両方面より研究が積み重ねられ, 多くの知見が得られた。

リポタンパクの機能としては大別して二つあり, 一つには TG という糖質やタンパク質に比して効率の高いエネルギー担送体を肝や腸管壁より末梢の心筋, 骨格筋, 脂肪組織に運搬することであり, 第2には流血中および間質液のリポタンパクの UC, EC, PL 代謝を介して血球各成分や諸組織の形質膜リポタンパクの構造と機能の恒常性維持に大きな役割をもっている。脂質は, carrier protein になわれて一方の組織より他方の組織へと血流やリンパ流を介して運ばれ, 組織のリポタンパクと血ショウリポタンパク, およびリポタンパク同志の間の脂質の授受はこれらリポタンパクの衝突によって行なわれると考えられている。

2 リポタンパクの種類

血ショウリポタンパクの分画法としては超遠心分離

省 語 録

VLDL: Very low density lipoprotein
 LDL: Low density lipoprotein
 HDL: High density lipoprotein
 TG: Triglyceride
 UC: Unesterified cholesterol
 EC: Esterified cholesterol
 PL: Phospholipid
 LPL: Lipoprotein lipase
 LCAT: Lecithin cholesterol acyltransferase
 FFA: Free fatty acid

表-1 リポタンパクの分画およびその性質¹⁾

クラス	比 重 $d(g/ml)$	電気泳動易動度		浮上定数		平 均 分子量 (1×10^4)
		Paper	Starch block	S_f	$F_{1.21}$	
乳ビ球	<0.95	origin	α_2, β	>400	—	$10^5 \sim 10^6$
VLDL	0.95 ~1.006	pre- β	α_2	20~400	—	5~100
LDL	1.006 ~1.063	β	β_1	0~20	—	2~3
HDL	1.063 ~1.21	α	α_1	—	0~9	0.25

法, 電気泳動法, 免疫学的分析法が主要なものであり, 各法はリポタンパク粒子の密度, 大きさ, 荷電, 抗原性などを応用したものである (表-1)。血ショウを超速心分離法で分画してゆくと $S_f > 400^*$ で乳ビ球 (カイロミクロン) が分離されてくる。つぎに S_f が 20~400 の間で VLDL が浮上してくる。

* 26°C にて 1.063 g/ml の NaCl 溶液で超速心分離した場合の粒子の浮上速度を Svedberg の単位で示したもの。

乳ビ球と VLDL はともに TG を最も多量に含有し, 前者は消化吸收された外来性 (外因性) TG を, また後者は肝でエステル化された内因性 TG を担送している。 S_f 0~20 で浮上してくるリポタンパクは LDL である。正常人では全血ショウのコレステリンの約 2/3 は LDL 分画に存在し, カウ状動脈硬化性疾患の risk factor としては血ショウコレステリンと並んでこのリポタンパク濃度増加が最も重要とされている²⁾。つぎに溶液の比重を 26°C にて 1.21 g/ml に上げた場合の超速心分離で Svedberg の浮上定数 0~9 の間にくるものが HDL と定められている。HDL の組成の約 1/2 はタンパクより構成され, 次に多いものは PL であり, コレステリンは全血ショウの約 1/3 を含有しているので, 1.21 g/ml の NaCl または KBr の溶液で超速心を行なって

も浮上してこない。以上の各分画を pH 8.6 における電気泳動法の上から眺めてみると、乳ビ球は原点に残り、VLDL はプレ β -, LDL は β -, HDL は α -リポタンパクとして分画される。しかしある種の疾患 (Tangier 病, LCAT 欠損症) では超遠心法上は VLDL に浮上するリポタンパクが電気泳動上は β -リポタンパクの位置に移動する。また III 型高脂血症では増加した VLDL は電気泳動上プレ β と β の間に広く泳動し、broad β 病と呼ばれるゆえんである。

以上の各リポタンパク、および脂質アルブミン結合体はおおの固有な機能を果たしつつ体内を循環している。

乳ビ球, VLDL, LDL, HDL は均一なタンパクではなく各分画で分子量の少しずつ異なる分子のスペクトルをなす。そしてこの heterogeneity の原因は連続的に変わる脂質組成によるものである。

次に各リポタンパクの構造と機能について少し述べてみたい。

3 脂肪の消化吸収と乳ビ球の生成

脂肪は十二指腸および近位の空腸で吸収されるが、吸収にさきだち消化管内で乳化を受ける。ある程度胃において機械的に乳化された内容は胃より十二指腸に送られるが、この過程は小腸より血中に分泌される entero-gastrone によってコントロールされている。十二指腸内では胆汁、スイ液および十二指腸液などの分泌液と混ざりつつ浮化は進行する。スイ液は gastrin, secretin および pancreaticozym といった消化管ホルモンによって分泌の促進を受け、cholecystokinin は胆のうを収縮させることによって胆汁を十二指腸内に分泌させる。スイ液中のリパーゼはまず TG を 2 個の FFA と β -モノグリセリドに部分的に水解する。一部には完全にグリセリンにまで水解を受けるものもあるが量的には少ない。しかし短鎖の脂肪酸のエステルでは完全水解を受けることが多い。胆汁中のコール酸、デオキシコール酸および chenodeoxycholate のグリシン、タウリンとの結合胆汁酸塩は一方ではリパーゼを活性化し、他方ではモノグリセリド、FFA とともに混合ミセルを形成する。これは乳化状の粒子に比べて大きさは非常に小さく、直径は 40~80 Å であり溶液は澄明である。この混合ミセルを介して FFA およびモノグリセリドは腸粘膜上皮細胞の絨毛内に取り込まれてゆく³⁾。混合ミセルを形成した結合胆汁酸塩は同時には吸収されず、後に回腸で吸収されて門脈を経て肝臓に帰り、いわゆる腸肝循環を行なっている。一方、一部には乳化液粒子の直接の取込み (pinocytosis) もジュー (絨) 毛の基幹部ではみられるようである。さて細胞内に取り込まれた脂肪酸は ATP と CoA により活性化酵素の存在下に CoA エステルと変わ

り可溶性となる。一方解糖系より生成されたグリセリン-3-ホスフェートは 2 個のアシル CoA と反応してホスファチジン酸となり、ついでリン酸が離れてジグリセリドとなる。一方では吸収されたモノグリセリドは 1 個のアシル CoA と反応してジグリセリドを形成する。TG はジグリセリドに CoA が結合して合成される。さらに PL, UC, CE および脂質に親和性の高いアポタンパクが TG と複合体を形成し 750~6000 Å の大きさの脂肪粒子が完成される。アポタンパクが脂質に結合する場合は細胞内の Golgi 装置近傍と考えられている。ラッテを用いた実験によると放射性同位元素でラベルしたアミノ酸は乳ビ球のタンパク質分画に取り込まれ⁴⁾、エチオニンやピュロマイシン投与によって腸管上皮細胞のタンパク合成が抑制されると乳ビ球の放出が止まり、上皮細胞内に脂肪の集積が認められる。このようにアポタンパクと脂肪との結合は乳ビ球放出上必すのものである。最近の研究によると先天性 β -リポタンパク欠損症の血しょうリポタンパクのアポタンパクのうち C 末端がセリンであるタンパク質が欠損していることが示され、C 末端がトレオニン、グルタミン、アラニン、バリン、グルタミン酸の 5 種のアポタンパクは正常者と同じように存在することが明らかとなった⁵⁾。このことは腸管壁で合成される C 末端がセリンのアポタンパクが TG 担送上重要であることを示唆する。先天性 β -リポタンパク欠損症では腸管上皮細胞までは脂肪が大量に吸収されているが、乳ビ球形成はみられない。その他の臨床症状としては脱髄性の神経症状、赤血球の形態異常 (acanthocyte)、網膜色素変性などが起こり、これらは血しょうリポタンパク代謝が組織のリポタンパク質代謝に密接に関連し合っていることを示すものであるが、詳細な機構は不明である。

4 VLDL, LDL の生成

VLDL, LDL の一部は腸管壁でも生成されているが、大部分は肝で合成される。肝を摘除した動物では大部分の VLDL, LDL は血中より消失し、またラッテ肝のリボソームはラベルされたアミノ酸より免疫学的に LDL タンパクに等しいタンパク質を合成しているが、ジン臓のリボソームではこのようなタンパク質の合成は証明されていない⁶⁾。電子顕微鏡的にみるとラッテ肝環流実験に際し、環流液中に脂肪酸を負荷すると数分以内に滑面小胞体、ゴルジ装置近傍に 300~8000 Å の脂肪粒子が現われ、ついで Disse 腔に移動する。これは VLDL と考えられている。乳ビ球の場合と同様ピュロマイシン、アクチノマイシン D によりタンパク、リボ核酸代謝を抑制すると VLDL, LDL の濃度が低下してくる⁷⁾。この場合はリポタンパクの放出機構の抑制が主となるので肝内には脂質は増加してくる。動物にオロトン酸を含む食餌を与えた場合にも VLDL, LDL の合成、分

泌が低下し、脂肪肝が起こってくる。オロトン酸を肝環流実験に用いた場合、アルブミン、HDL の放出は抑制を受けないが、VLDL、LDL の放出は選択的に抑制を受けている⁸⁾。

先に述べたようにヒト血中コレスステリンの約 2/3 は LDL によって運ばれている。コレスステリンはレシチン、タンパク質と並んで生体膜の重要な構成成分の一つであり、多かれ少なかれ各細胞はアセチル CoA よりコレスステリンを合成することができる。しかしながら生体全体からみると肝で合成されるものが最も多く、ついで回腸、結腸、食道、空腸の順であり、サルを用いた動物実験によると肝、消化管が体全体のコレスステリン合成の 90% 近くを占めている⁹⁾。このようにして肝、消化管より流血中のリポタンパクに搬出されたコレスステリンは末梢組織の細胞膜の恒常性維持に重要な働きをしている。コレスステリンはリポタンパク同志の間、およびリポタンパクと赤血球膜の間を迅速に移動する¹⁰⁾。リン脂質もリポタンパクの間を移動しやすくスフィンゴミエリンよりレシチンの方がよく交換する。ところが CE や TG のリポタンパク間の交換は非常に少ない。

コリン欠乏食でラッテを飼育した場合エチオニン、四塩炭素をラッテに与えた場合にも、肝より血中への VLDL の移送が低下し、脂肪肝が起こってくる。コリン欠乏の場合は VLDL の構成員であるリン脂質合成が抑制を受け、他の場合はアポタンパク合成が障害されるためである。慢性アルコール中毒時にはコリンの消費が高まり、コリン欠乏食の場合に類似した機序にて脂肪肝が起こり、血中 VLDL レベルは低下する。急性アルコール中毒時には血中および肝の TG がともに増加する。その機序はエタノールがアセトアルデヒドついで酢酸にまで酸化され、肝では diphosphopyridine nucleotide (DPN) が還元され、この DPNH は脂肪酸酸化を抑制し、解糖系より得られるグリセリン酸を増加させ、TG 合成を促進すると考えられている。生理的に肝よりの VLDL 放出を促進させるものは高炭水化物食摂取時(図-1 ②～⑨)であり、また飢餓時および高度のストレス状態におかれたとき、さらに女性では妊娠時にもみられる。これらの場合には同時に血中に FFA も増加し

ており、肝に流入した FFA が素材となって TG 合成が促進される(図-1 ⑥～⑨)。妊娠時の脂肪酸動員物質としては胎盤より分泌されるホルモン¹¹⁾が指摘されている。糖尿病においても脂肪酸動員抑制作用のある代表的なホルモンであるインスリンの相対的または絶対的な欠乏状態のために肝に流入する FFA が増加し、肝からの VLDL 放出が促進する。最近盛んに研究されるようになった内因性の家族性高脂血症(高 TG 血症)では血中の VLDL が増加しているが FFA の増加はみられない。この場合には高炭水化物食摂取によって血中 VLDL 分泌量が著明に増加する。本疾患では脂酸合成を促進するホルモンであるインスリンの血中濃度が増加している場合が多く、肝における合成は促進していると思われる。肥満者でも同様に高インスリン血症と高 TG 血症がみられることが多い。肥満者は正常人に比して脂肪組織が増加しているのであるが、ヒト脂肪組織はラッテなどと異なり脂肪組織における脂肪酸合成能は非常に低い。したがって脂肪組織に含まれる TG の脂肪酸部分は主として肝で合成され、VLDL で担送されたものか、あるいは消化管で吸収され乳び球で担送された外因性の脂肪に由来することになる。LDL の増加はコレスステリン過量摂取時、甲状腺機能低下症、ネフローゼ、家族性高コレスステリン血症などでみられる。これらの疾患や状態ではカウ状硬化性心疾患を早期にみるヒン度が高い。病理組織学的に硬化病変を認めた部位では UC、EC が増加しているが、リン脂質や TG にはあまり大きな量的な変化はみられない。UC が他の脂質に比較して最も交換しやすい脂肪であることを考慮すると、UC を最も多量に含有する LDL 増加がカウ状硬化症進展と密接に関連していることが理解できる。一方 LDL がカウ状硬化を認めた部位で酸性ムコ多糖体と複合体を形成して沈着していることが報告されている¹²⁾。

5 HDL の生成

HDL のタンパク質部分は他の VLDL、LDL に比べて比較的多量に存在し、HDL を脱脂して得たアポタンパクはセファデックス G 200 のゲルろ過、ポリアクリルアミドのデスク電気泳動法上 5 種の山のあることが明らかにされている。HDL は他のリポタンパクに比してヘリックス構造の含有量が多い。HDL は肝で合成される。オロトン酸投与により VLDL、LDL 産生低下のみみられることは先に述べたが、この際 HDL は変化しないので HDL 産生分泌機構は VLDL、LDL のそれとは異なっているものと思われる。LDL と HDL のタンパク部分の代謝回転時間はともに約 5 日くらいであるが、HDL のコレスステリンエステルは約 12 hr である。LDL のコレスステリンエステルはそのタンパク部分の回転時間とほぼ等しい。このことは HDL のコレス

図-1 血中 TG の代謝

テリンエステルは、LDL のそれとは異なった代謝機構をもっていることを示唆するものである¹³⁾。HDL の血シヨウ中の存在意義は不明であるが、先天的に HDL の欠損している疾患 (Tangier 病) ではヘン桃腺など細網内皮系にコレステリンが沈着していることより、コレステリンを末梢より肝に運搬し代謝する機構に関係しているものと考えられている。閉経期前の女性は男性に比べてカユ動脈硬化症に罹患しにくいこと、エストロゲンの作用は HDL、なかでも HDL₂ ($1.063 < d < 1.125$ g/ml) を増加させることは別の面より、このリポタンパクはコレステリン担送機序に関与していることを示唆するものである。

6 血シヨウリポタンパクを基質とする 酵素の働き

乳ビ球や VLDL で血中を担送されてきた TG は細胞外でまず加水分解を受けた後に組織に取り込まれて利用される。加水分解を行なう酵素は LPL であり、脂肪組織、心筋、骨格筋に存在している。脂肪組織の LPL は食事摂取時に増加し、飢餓時や糖尿病では低下する (図-1 ④)¹⁴⁾。ある種の家族性高脂血症 (高乳ビ球血症) では本酵素活性の欠損していることが原因と考えられている。一方心筋や横隔膜の LPL 活性は逆に摂食時に低下し、空腹時、糖尿病では亢進することが動物実験で示されている (図-1 ⑤)¹⁵⁾。肝細胞が乳ビ球の TG を代謝できるかどうか決定的なことは不明であるが、電子顕微鏡学的に乳ビ球が肝細胞内に取り込まれるところが示され、また乳ビ球の TG の脂肪酸が肝内で他の脂質に取り込まれることが証明されている。しかし肝環流実験によると肝の摂取する乳ビ球は 90 min で全体の 2% 以下である。乳ビ球の TG の半減期は約 15 min でありかなり早く代謝されていることを考えると乳ビ球代謝における肝の役割は比較的小さいものと思われる。Mays らは肝には LPL 活性を不活化する機構の存在することを示した¹⁶⁾。先に HDL はコレステリン担送機構上重要であることを述べたが、脂肪組織の LPL の触媒作用には HDL が必要であり、また HDL のアポタンパクとリン脂質との複合体も同様な基質活性化作用のあることがわかった¹⁷⁾。さらに LaRosa らは HDL のアポタンパクの五つの分画のうち、C末端がグルタミン酸であるタンパクはリン脂質と結合しなくても単独で基質活性化作用のあることを報告した¹⁸⁾。LPL はまた補酵素として内因性ヘパリンが必要であることが知られている。このことに関して興味ある症例が報告されている¹⁹⁾。この症例では流血中にヘパリン結合性免疫グロブリンが証明され、ヘパリンはこの抗体と結合しているため補酵素としての機能がなされないために代謝回転の早い乳ビ球が血中に貯留し、このため続発性の I 型高脂血症 (高乳ビ球

血症) をみるに至っていた。

LPL は元来組織に結合して存在している酵素であるが、次に述べる LCAT は流血中に最も濃度は高く、血シヨウリポタンパクに作用してレシチンの β 位の脂酸を UC の 3- β -OH に転移し EC を形成している²⁰⁾。現在では血シヨウコレステリンのエステル化は乳ビ球以外のリポタンパクでは大部分この LCAT によって血中で行なわれていると考えられている。乳ビ球では腸粘膜上皮細胞内でアシル CoA を用いてコレステリンエステラーゼによってコレステリンはエステル化されている。VLDL, LDL, HDL の EC の脂酸組成は比較的良好類似しておりノール酸が最も多いが、乳ビ球のそれはオレイン酸が多いのはこのように起源が異なるからである。ラッテでは VLDL の EC の起源として肝細胞内のコレステリンエステラーゼの役割が重要視されている。流血中では LCAT は HDL と結合して存在し、主として HDL のコレステリンとレシチンを基質として触媒作用を進行している。LCAT は HDL のアポタンパクにも結合できる²¹⁾。その結合機構の本態は不明であるが、3 M-KBr や 1 M-NaCl では解離されず、0.5 mM-デオキシコール酸で完全に解離されるので electrostatic の性質のものではないことがわかる。われわれはこの酵素基質結合機構と解離機構を応用したカラムクロマトグラフィーにより LCAT をもとの血シヨウの 2,000 倍まで純化した²²⁾。

HDL をセファデックス G 200 によりゲルろ過すると HDL のピークは脂質組成の連続的に異なっていく粒子の集合体であることがわかる (図-2)。HDL 粒子のサイズが小さくなるにつれてレシチン/スフィンゴミ

図-2 ヒト血シヨウの VLDL, LDL をヒドロキシアパタイトのカラムで除去した残りの HDL および他の血シヨウタンパクをゲルろ過したものであり、脂質のピークは HDL を示す。(文献¹⁹⁾より引用)

エリンの比率は大となり、コレステリンのエステル比は中等大の HDL で最も高い。LCAT 活性はレシチンの多い、サイズの小さい HDL で最も高い。リポタンパク同志の間、およびリポタンパクと細胞膜の間で脂質の交換は物理化学的に進行するので、LCAT 反応の生成物としてのリポタンパクは二次的に脂質の再分配を受ける。図-2 に示した HDL の脂質組成のスペクトルは LCAT 反応とその二次的な脂質の移動の結果を示しているものである。Murphy は LCAT 存在下に血液を *in vitro* で培養するとコレステリンが赤血球より血しょうリポタンパクに移動してくることを認めた²³⁾。Glomset は図-3 に示したように、LCAT 反応の生理的役割としてコレステリンを細胞膜より血中に運び、さらに肝によって代謝される、つまりコレステリンの異化に関与するものであろうとした²⁰⁾。また生成された CE は HDL より VLDL に移動し、TG は VLDL より HDL に移動する。LCAT の触媒作用の進行する場合にはこの種の脂質の交換は促進を受ける。内因性 TG の回転率と CE の回転率の間には相関性のあることが報告され、肥満者では内因性 TG の回転率の亢進がみられ²⁴⁾、また肥満者では血中の LCAT 濃度が増加していることも最近明らかにされた²²⁾。以上は血しょう LCAT 反応が TG 担送機構の上でも LPL とともに重要な働きをしていることを示唆するものである。

図-3 LCAT のコレステリン移送における役割に関する仮説 (文献²⁰⁾より引用)

Norum らは、1967 年にノルウェーより先天的に LCAT が血中で欠損している疾患の報告をした²⁵⁾。本疾患では血中には乳び球の CE 以外は存在せず、角膜混濁、骨髄や腎のホウマツ細胞、赤血球形態異常、高脂血症がみられ、赤血球膜や血しょう各リポタンパク分画に UC が増加していることが明らかとなった。この症例の HDL を LCAT の触媒作用を受けた正常人の HDL と培養すると UC とレシチンは LCAT 欠損症の HDL より正常人の HDL の方に移動した。また本疾患の LDL は正常人 HDL と培養するとやはり UC が HDL の方に移動したが、正常者の LDL にはそのような UC の移動は認められなかった。以上是本疾患の血液中の

UC のプール量の増加が LCAT 欠損によることを示している。

7 お わ り に

以上は脂肪の吸収と移送について、主としてトリグリセリドとコレステリンを中心に記述した。そのほかリン脂質、遊離脂肪酸の代謝、原発性、続発性高脂血症の問題、血しょう内のホスホリパーゼ、赤血球、肝細胞および脂肪細胞内の脂質を基質とする諸酵素などが紙面のところ上考察が加えられなかった。脂質移送の問題は、血しょうリポタンパク代謝を中心にして一方では糖質代謝との密接な関連のもとに、また他方では血球細胞の形質膜、間質液に接している諸組織の細胞の形質膜、あるいは血管壁などの脂質代謝との関連のもとに検索が続けられてきたが、今後もこの方向で新しい知見が加えられてゆくであろう。

(昭和 46 年 7 月 14 日受理)

文 献

- 1) V.N. Schumaker, G.H. Adams, *Annual Review of Biochemistry*, **39**, 113 (1969)
- 2) W. Kannel, T. Dawber, G. Friedman, W. Glennon, P. McNamara, *Ann. Int. Med.*, **61**, 888 (1964)
- 3) J. Rostgaard, R.J. Barrnett, *Anat. Res.*, **152**, 325 (1965)
- 4) F.T. Hatch, Y. Aso, L.M. Hagopian, J.J. Rubenstein, *J. Biol. Chem.*, **241**, 1655 (1968)
- 5) A.M. Gotto, R.I. Levy, K. John, D.S. Fredrickson, *New Eng. J. Med.*, **284**, 813 (1971)
- 6) J. Bungenberg de Jong, J.B. Marsh, *J. Biol. Chem.*, **243**, 192 (1968)
- 7) G.R. Faloona, B.N. Stewart, M. Fried, *Biochemistry*, **7**, 720 (1968)
- 8) H.G. Windmuller, R.I. Revy, *J. Biol. Chem.*, **239**, 530 (1964)
- 9) J.M. Dietschy, J.D. Wilson, *J. Clin. Invest.*, **47**, 166 (1968)
- 10) L.A.E. Ashworth, C. Green, *Biochim. Biophys. Acta*, **84**, 182 (1964)
- 11) F. Greenwood, W. Hunter, A. Kloppe, *Brit. Med. J.*, **1**, 22 (1964)
- 12) M. Bihari-Varga, J. Simon, S. Gero, *Acta Biochim. Biophys.*, **3**, 375 (1968)
- 13) J. Glomset, E. Janssen, R. Kennedy, J. Dobbins, *J. Lip. Res.*, **7**, 639 (1966)
- 14) J.M. Felts, P.A. Mays, *Nature*, **206**, 195 (1965)
- 15) C.H. Hollenberg, *J. Clin. Invest.*, **39**, 1282 (1960)
- 16) P.A. Mays, J.M. Felts, *Biochem. J.*, **108**, 483 (1968)
- 17) A. Scanu, *J. Biol. Chem.*, **242**, 711 (1967)
- 18) J.C. LaRosa et al., *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **41**, 57 (1970)
- 19) C.J. Glueck, A.P. Kaplan, R.I. Levy, H. Greten, H. Gralnick, D.S. Fredrickson, *Ann. Int. Med.*, **71**, 1051 (1969)
- 20) J. Glomset, *J. Lip. Res.*, **9**, 155 (1968)
- 21) 赤沼, 脂質生化学研究, **12**, 173 (1970)
- 22) 赤沼, 第 14 回日本糖尿病学会にて講演
- 23) J. Murphy, *J. Lab. Clin. Med.*, **60**, 89 (1962)
- 24) P.J. Nestel, H.M. Whyte, *Metabolism*, **17**, 1122 (1968)
- 25) K.R. Norum, E. Gjone, *Scan. J. Clin. Lab. Invest.*, **20**, 231 (1967)