総 説

コレステロール合成の調節

村 川 茂 雄・遠 藤 章

東京農工大学農学部農芸化学科（東京都府中市幸町 3-5-8）

Regulation of Cholesterol Synthesis

Shigeo MURAKAWA and Akira ENDO

Department of Agricultural Chemistry, Faculty of Agriculture,
Tokyo Noko University (3-5-8, Saiwai-cho, Fuchu, Tokyo)

コレステロールは細胞膜の構成成分及びステロイドホルモンと胆汁酸の原料として利用され、動物細胞にあまねく分布している。生体中のコレステロールには生理的に活性な遊離型と、それ自身では不活性で貯蔵型の性格をもつエステル型の2つの形態がある。また血中のものはすべて、コレステロールの体内搬送の役を担うリポタンパク LDL (low density lipoprotein) の構成成分として存在し、大部分はエステル型である。生体が必要とするコレステロールは、人の例では大部分が肝で合成される内因性のものであり、食じ（餌）由来は内因性の1/5程度と少ない。

コレステロールはアセチル-CoA を出発物質とし、20数種の酵素反応により合成されるが（図-1）、HMG (3-hydroxy-3-methylglutaryl)-CoA レダクターゼがその律速酵素であることは、種々の生理条件の変化、薬物・ホルモンの投与及び日内周期などでみられる活性の変化と、コレステロール合成の変化が完全に対応することから一般的に支持されている^{1),2)}。

物質代謝系の律速酵素は一般に多様な機構により調節されている場合が多い。HMG-CoA レダクターゼも以下に紹介するように、リン酸化-脱リン酸化修飾、ホルモンの関与、LDL によるフィードバック制御、さらに多価フィードバック的制御といった幾重にも重なった機構により調節されている。これらの調節は、酵素を即座に活性化・不活性化する短期調節と、酵素タンパクの合成または分解速度の調節という、長・短2つの機構から成る。

図-1 コレステロール合成経路と分岐経路

1 HMG-CoA レダクターゼの“リン酸化-脱リン酸化”による調節

HMG-CoA レダクターゼ活性の調節には酵素タンパクの不活性化を伴う機構があることが、1973 年以後の一連の研究で示唆されていた³⁾。以後に紹介する調節機構を図-2 に示す。

ラット肝ミクロソームの不活性型レダクターゼは、可溶画分中のホスホプロテインホスファターゼにより完全に活性化され⁴⁾、活性型は逆にレダクターゼキナーゼによりリン酸化されると不活性型となる^{5),6)}。レダクターゼキナーゼ自身はレダクターゼキナーゼ・キナーゼによりリン酸化されると活性型となり、脱リン酸化されると不活性型となる⁷⁾。

肝ホスホプロテインホスファターゼはレダクターゼとレダクターゼキナーゼの両者の脱リン酸化を触媒する³⁾。最近、この酵素を阻害する2種の熱安定性タンパク（阻害タンパク1及び2）が、ラットとうさぎの骨格筋及び犬（とうさぎ）肝に存在することが報告されている³⁾。興味深いことに、阻害タンパク1は cAMP 依存性のプロテインキナーゼにより可逆的にリン酸化されると活性型となる。これらの結果はインシュリンとグルカゴンが cAMP 量の調節を介して、HMG-CoA レダクターゼ活性の調節にも関与することを示唆している。

図-2 HMG-CoA レダクターゼ活性のリン酸化-脱リン酸化による調節

◻ : 活性型, ◻ : 不活性型

Brown らは種々の生理的条件及び日内周期の変化で、ラット肝の HMG-CoA レダクターゼ活性が著しく変動するとき、活性型と不活性型の比率は一定のまま、全酵素量に変化しているという意外な成績を得ている⁷⁾。一方、Arebalo らはコレステロール含有食摂取直後のラット肝レダクターゼ活性を検討し、開始 1 h 後の活性の低下は、脱リン酸化処理で完全に摂取前のレベルに回復することを示している⁸⁾。Brown らの結果は 1 つには 12 h 間隔で測定したこと起因すると思われるが、リン酸化サイクルが生体内で実際どのように機能しているかは、ホルモンの関与とも合わせて今後の研究に待たねばならない。

2 HMG-CoA レダクターゼのリポタンパクによるフィードバック調節

1973 年、Brown と Goldstein のグループは人の培養線維芽細胞の HMG-CoA レダクターゼが LDL により特異的にフィードバック制御されることを発見した⁹⁾。健康人の細胞と家族性高コレステロール血症患者の細胞を同時に比較した結果、彼らは後者の HMG-CoA レダクターゼは LDL によるフィードバック制御を全く受けないことを発見した。これら 2 つの発見から細胞表層に“LDL レセプター”が存在するという画期的な発見が成し遂げられた^{10), 11)}。これらの成果に関しては Goldstein と Brown の優れた総説があり¹²⁾⁻¹⁴⁾、また邦文の紹介も多い^{15)-18), 42)}。

2.1 LDL 経路

人線維芽細胞が LDL 中のエステル型コレステロールをレセプターを介して取り込み、利用する一連の系を LDL 経路と呼ぶ (図-3)。コレステロール担送タンパクである LDL は細胞表層に局在する LDL レセプターと結合し、膜動輸送により膜小泡に包まれて細胞内に取り込まれる²⁰⁾。この小泡は細胞内を転移し、リソゾームと融合して 2 次リソゾームを形成する。ここで LDL のタンパク部分はプロテアーゼで分解され、他方のエステル型コレステロールは酸性リパーゼにより加水分解されて

遊離型となり、細胞膜の合成等に利用される。

LDL を利用している細胞の HMG-CoA レダクターゼ活性はフィードバックにより抑えられ、その結果コレステロール合成も抑制される。しかし LDL の存在しない培養細胞は高いレダクターゼ活性を維持しつつ、細胞内でコレステロールを合成し続ける^{9), 12)-14), 19)}。また LDL 経路を介して取り込まれた過剰のコレステロールは、ミクロソームに局在する ACAT (acetyl-CoA: cholesterol acetyltransferase) の働きで膜不透過性のエステル型となり細胞内に貯蔵される。最近 Schneider らは牛副じん皮質膜よりオクチル- β -グルコシドを用いて LDL レセプターを可溶化し²¹⁾、350 倍にまで精製することに成功した²²⁾。精製レセプターを組み込んだリポソームは、細胞膜の無傷レセプターと同一の特異性及び親和性で [¹²⁵I] LDL と結合した²²⁾。LDL レセプター-オクチルグルコシド複合体の分子量は約 163,000 と推定されたが、純粋分離にはなお 20 倍の精製を要する指摘している²³⁾。

2.2 家族性高コレステロール血症 (FH)

LDL 経路の証明過程で、この経路に遺伝的欠陥のある症例が 6 種みつけられた¹³⁾。そのうちで経路の証明に最も広く利用されたのは FH である。

現在までに LDL レセプターに欠陥のある FH のホモ接合体が 3 種発見されている。その 1 つは LDL レセプターが完全に欠損したもので、LDL が細胞に全く結合できない。その結果、LDL は細胞内に取り込まれず、LDL によるレダクターゼの調節は全く行われな¹⁴⁾。

他方、LDL との結合はできるが、細胞内に取り込まれない例も知られている。このような症例から LDL レセプターには LDL 結合部位と、取り込むための 2 つの活性中心の存在が示されている²³⁾。

2.3 FH モデル動物

LDL 経路は最初人の線維芽細胞系で証明されたが、目下は動物種及び体組織間におけるレセプターの分布、及びレセプター変異を最も厳密に受ける部位を決定することに注意が向けられている²⁴⁾。ラット、マウス、犬、及びうさぎを用いた最近の結果は、肝及び副じんからの膜が、培養線維芽細胞や血中単核細胞の LDL レセプターと類似の特異的結合部位を持つことを示している²⁴⁾⁻²⁸⁾。しかしこれらのレセプターが FH 動物で欠損しているか否かは確認するすべがなかった。

渡辺らにより FH のモデル動物 WHHL (Watanabe heritable hyperlipidemic) うさぎが確立されたことにより^{30), 31)}、この問題を解く道が開かれた。Kita らは WHHL うさぎの肝と副じんの膜も高親和性 LDL レセプターを欠損していることを確認し、この欠損が WHHL うさぎの FH の原因であると結論している²⁴⁾。

図-3 人培養細胞の LDL 経路

FH の遺伝的欠損部位がレセプターにあることに疑問の余地が無いとしても、欠損から発症に至る機構は不明であり、病因論を完成させることが LDL 経路説に残された課題であろう。WHHL うさぎのようなモデル動物は、有効な研究材料として今後の進展に寄与するものと思われる。

3 メバロン酸代謝の分岐経路

律速酵素 HMG-CoA レダクターゼの反応により生成するメバロン酸はコレステロール合成経路上のキー中間体といえよう。培養細胞系においてメバロン酸はコレステロール以外に3つのイソプレノイド化合物の合成にも必ずであることが、遠藤らの発見した HMG-CoA レダクターゼ阻害剤 ML-236 B (後述) を用いて明らかにされた³³⁾。高濃度の ML-236 B (別名コンパクチン) を加えると、培養細胞はコレステロール以外に外因性のメバロン酸を要求する。このような特性を利用し、メバロン酸は細胞内コレステロール合成の材料となるだけでなく、生育に必すな非コレステロール性物質の前駆体でもあることが明らかにされた。

図-1 にメバロン酸のコレステロールへの合成経路と分岐経路との関係も示している。ここにおいて、ファルネシルピロリン酸はコレステロールの合成系とユビキノン及びドリコール合成系の分岐点に位置する中間体として重要な意味をもつ^{34), 35)}。

Quesney-Huneus らは同調培養下の細胞を ML-236 B 処理すると DNA 合成が阻害され、この阻害はメバロン酸の添加で回復することから、DNA 合成にメバロン酸が必ずであることを示した³⁶⁾。その後この DNA 合成阻害はイソペンテニルアデニンまたはその誘導体ゼアチンの添加で回復することが示された³⁷⁾。ただし、この系の最終産物はイソペンテニル tRNA であろうと推定されているが^{32), 33)}、現在までの所証明されていない。

4 LDL と非コレステロール性メバロン酸代謝産物による多価フィードバック調節

LDL コレステロールの存否により、コレステロール合成速度が著しく変化する条件下で、HMG-CoA レダクターゼ活性の調節はコレステロールと非コレステロール性メバロン酸代謝産物とが関与した、一種の協調的フィードバック機構により行われることが、人の培養細胞系において初めて示された^{38), 39)}。

全血清を含む培地で生育した細胞を LDL を除いた血清培地に移すと、HMG-CoA レダクターゼ活性は顕著に上昇する。この状態の細胞に LDL を添加すると、レダクターゼ活性は 98% 抑制されるが決して 0 にはならない^{38), 39)}。

ところが LDL 存在下に培養した細胞に高濃度の

ML-236 B を添加すると、メバロン酸の合成は完全に停止する。この状態が続いていると細胞内のレダクターゼ活性は 5~10 倍と著しく上昇してくる (図-4)。この上昇はコレステロール以外のメバロン酸代謝産物の欠乏によることは、少量のメバロン酸の添加により誘導が完全に抑制されることで説明できる。つまり、HMG-CoA レダクターゼの完全な抑制にはコレステロール以外のメバロン酸代謝産物も必ずであることを示す。

細胞を 37℃ で 72 h LDL 存在下にインキュベート、メバロン酸 (MVA) の添加量は 100 μg/ml.

図-4 人培養細胞を ML-236 B とインキュベートしたときの HMG-CoA レダクターゼ活性の上昇とメバロン酸による抑制

非コレステロール性の調節因子の実体は何か? ユビキノンをはじめとする3種の最終産物は生細胞系、無細胞系で活性が認められていない³³⁾。しかし3者共に、生細胞系ではそれ以前にその膜透過性にも問題がある。

Brown と Goldstein は活性物質はスクアレン以前の前ステロール物質であると考えているが³³⁾、金子らの結果はラノステロールが問題の因子であることを強く示唆しており⁴⁰⁾、Havel らも類似の可能性を示唆している⁴¹⁾。これらの対立した結果は用いた細胞系の違いによるか、実験条件の差によるか不明であり、今後の問題である。このような観点から、メバロン酸代謝の分岐点に位置するファルネシルピロリン酸による調節機構の存否にも興味を持たれているが³³⁾、現在のところこの中間体の影響は報告されていない。

5 HMG-CoA レダクターゼ以外の酵素における調節

Faust らは人培養細胞におけるユビキノンの合成の調節をコレステロール合成との関連で調べ³⁸⁾、スクアレン合成酵素が LDL によりフィードバック制御されることを明らかにした⁴²⁾。LDL 添加でこの酵素活性は約 90% 抑制されるが、活性の低下は HMG-CoA レダクターゼよりはるかに小さい。さらに、ユビキノンの合成系の最初の酵素のファルネシルピロリン酸に対する親和性は、スクアレン合成酵素の親和性に比べて非常に高いことが、分岐点における基質の流れの転換に寄与していると思われ

る⁴²⁾。このような代謝転換の機構はドリコールの場合にもみられている^{43), 45)}。

この LDL によるスクアレン合成酵素のフィードバック調節は、コレステロール合成には直接影響を与えていないらしい。むしろ LDL でレダクターゼ活性が強く抑制されている条件下で、少量のファルネシルピロリン酸を、ユビキノンやドリコールの合成系に流すための調節機構と思われる。分岐点における酵素の K_m 値の差がここで大きな意味を持ってくる。

HMG-CoA 合成酵素、スクアレンオキシドサイクラーゼ及びラノステロールメチラーゼも LDL による抑制を受けることが示唆されている³³⁾。これらの末梢的な酵素がコレステロール合成系全体の調節に對しいかな意味を持つかは確かでないが、LDL 存在下に高濃度のメバロン酸を添加した生細胞で、スクアレン (やラノステロール) の蓄積が容易に認められるといった注目すべき結果も知られている^{33), 46), 47)}。

もう一つの調節機構として “*trans*-メチルグルタコンリシャント系”⁴⁸⁾ によるメバロン酸及びイソペンテニルピロリン酸の、HMG-CoA ないしアセチル-CoA への再循環系が考えられる。この系はレダクターゼの反応を迂回させるが故にコレステロール合成の調節に関与することが考えられるが、メバロン酸の再循環は主としてじん臓で行われている^{49)~52)}。

最近 Kopit と Brunengraber⁵³⁾ は人とラットの尿中にメバロン酸が排せつ (おのおの平均 $1.7 \mu\text{mol}/24 \text{ h}$ 及び $350 \text{ pmol}/\text{min}$) されていることを見いだした。さらに両じん切除後、ラット血清中のメバロン酸の濃度は 2 h で対照の約 5 倍に上昇することを観察し、メバロン酸の *in vivo* 代謝の研究には尿中に排せつされるものも考慮に入れる必要があると主張している。

6 コレステロール合成系の阻害剤

これまでに種々のコレステロール低下剤が開発されているが、本態性高コレステロール血症に有効なものではなく、また直接コレステロール合成系を阻害するものもみつかっていなかった^{54), 67)}。ところが、ほぼ時を同じくして 2 種の HMG-CoA レダクターゼ阻害剤が発見された。一方は Kandutsch らによる酸化ステロール類であり^{55), 56)}、他方は遠藤らにより青かびから発見された ML-236 B である⁵⁷⁾。遠藤はその後、紅こうじかびより ML-236 B と構造の類似したモノコリン K も発見したが (図-5)⁵⁸⁾、この物質は ML-236 B の 4~5 倍の強い活性を示す⁵⁹⁾。

酸化ステロール類によるレダクターゼの阻害は、先に述べた LDL コレステロールの作用をほとんど模倣した形で行われる^{11)~13)}。このことは酸化ステロール類はコレステロール誘導体として、コレステロールと同じ機構

で細胞に作用していることを示す。従ってコレステロールと同様レダクターゼの完全抑制もみられないし、無細胞系での活性も認められない。これらは毒性が強く、また動物に対するコレステロール低下作用も示さない。

ML-236 B は極めて毒性の低い物質で、レダクターゼのみをきつ抗的 ($K_i = 1.0 \times 10^{-8} \text{ M}$) に阻害する⁶⁰⁾。ML-236 B はメバロン酸のステロールへの取り込み、酢酸の脂肪酸への取り込みは阻害せず、その特異性の高さは高濃度の ML-236 B による細胞の生育阻害が微量のメバロン酸の添加で完全に回復することからも明らかである⁶¹⁾。これらの点から、この阻害剤は先に述べたように培養細胞のメバロン酸代謝とレダクターゼの調節に関する様々な研究に利用されてきた。またその他の研究分野からの生化学試薬としての要望も多い。

ML-236 B はけっ菌類に対してはあまり効果がないが⁶⁵⁾、人、にわとり、うさぎ、犬、及びさるでは著明な血中コレステロール低下作用が認められる^{62)~64)}。現在コレステロール低下剤としての臨床試験中であるが、FH に対しても効果があり、期待されている^{60), 67)}。

図-5 ML-236 B とモノコリン K の構造

おわりに

以上、コレステロールの代謝調節のうち合成のみに絞って、最近の動向を紹介した。細胞培養技術の進歩もあって、コレステロール代謝の調節も近年急速に解明されつつある。その中心ともいえる Goldstein と Brown らの数々の輝かしい発見を支えた陰の力は、多くの患者の苦悩であったと思われるが、ML-236 B のような特異的な阻害剤の寄与も見逃せない。しかし解明の進んでいるのは律速酵素のためでもあろうが、HMG-CoA レダクターゼの調節が中心であり、その他はこれからの問題である。またコレステロール合成が生体内で実際にどのように調節されているかという問題も、ようやく研究の途についたばかりといえよう。このような観点から WHHL うさぎのような実験動物の開発は今後の進展に寄与すると思われるが、一方コレステロール合成系の種々の酵素系の特異的阻害剤の開発も急がれよう。

(昭和 56 年 5 月 14 日受理)

文 献

- 1) V.W. Rodwell, J.L. Nordstron, J.J. Mitschlen, *Adv. Lipid Res.*, **14**, 1 (1976)
- 2) J.M. Dietschy, M.S. Brown, *J. Lipid Res.*, **15**, 508 (1974)

- 3) T.S. Ingebritsen, D.M. Gibson, "Molecular Aspects of Cellular Regulation", Vol. I, Elsevier/North-Holland Biochemical Press (1980) p. 63
- 4) T.S. Ingebritsen, H.S. Lee, P.A. Parker, D.M. Gibson, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **81**, 1268 (1978)
- 5) Z.H. Beg, J.A. Stonik, H.B. Brewer Jr., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.*, **75**, 3678 (1978)
- 6) D.H. Rogers, M.L. Keith, V.W. Rodwell, H. Ruclney, *J. Lipid Res.*, **20**, 1048 (1979)
- 7) M.S. Brown, J.L. Goldstein, J.M. Dietschy, *J. Biol. Chem.*, **254**, 5144 (1979)
- 8) R.E. Arebalo, J.E. Hardgrave, T.J. Scallen, *J. Biol. Chem.*, **256**, 571 (1981)
- 9) M.S. Brown, S.E. Dana, J.L. Goldstein, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.*, **70**, 2162 (1973)
- 10) M.S. Brown, J.L. Goldstein, *Science*, **191**, 150 (1976)
- 11) M.S. Brown, J.L. Goldstein, *New Engl. J. Med.*, **294**, 1386 (1976)
- 12) J.L. Goldstein, M.S. Brown, *Metabolism*, **26**, 1257 (1977)
- 13) J.L. Goldstein, M.S. Brown, *Annu. Rev. Biochem.*, **46**, 897 (1977)
- 14) J.L. Goldstein, M.S. Brown, *Annu. Rev. Genet.*, **13**, 259 (1979)
- 15) 内藤周平, 生化学, **52**, 102 (1980)
- 16) 遠藤 章, クリニカ, **7**, 738 (1980)
- 17) 遠藤 章, 生化学, **52**, 1033 (1980)
- 18) 蓮見恵司, 遠藤 章, 化学と生物, **19**, 89 (1981)
- 19) M.S. Brown, J.L. Goldstein, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.*, **76**, 3330 (1979)
- 20) J.L. Goldstein, R.G.W. Andersen, M.S. Brown, *Nature*, **279**, 679 (1979)
- 21) W.J. Schnider, S.K. Bau, M.J. McPhaul, J.L. Goldstein, M.S. Brown, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.*, **76**, 5577 (1979)
- 22) W.J. Schnider, J.L. Goldstein, M.S. Brown, *J. Biol. Chem.*, **255**, 11442 (1980)
- 23) R.G.W. Andersen, J.L. Goldstein, M.S. Brown, *Nature*, **270**, 695 (1977)
- 24) T. Kita, M.S. Brown, Y. Watanabe, J.L. Goldstein, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.*, **78**, 2268 (1981)
- 25) P.T. Kovanen, M.S. Brown, J.L. Goldstein, *J. Biol. Chem.*, **254**, 11367 (1979)
- 26) E.E.T. Windler, P.T. Kovanen, Y.S. Chao, M.S. Brown, R.J. Havel, J.L. Goldstein, *J. Biol. Chem.*, **255**, 10464 (1980)
- 27) P.T. Kovanen, J.L. Goldstein, D.A. Chappell, M.S. Brown, *J. Biol. Chem.*, **255**, 5591 (1980)
- 28) P.T. Kovanen, D.W. Bilheimer, J.L. Goldstein, J.J. Jaramillo, M.S. Brown, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.*, **78**, 1194 (1981)
- 29) P.T. Kovanen, M.S. Brown, S.K. Basu, D.W. Bilheimer, J.L. Goldstein, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.*, **78**, 1396 (1981)
- 30) Y. Watanabe, *Atherosclerosis*, **36**, 261 (1980)
- 31) K. Tanzawa, Y. Shimada, M. Kuroda, Y. Fujita, M. Arai, Y. Watanabe, *FEBS Lett.*, **118**, 81 (1980)
- 32) J.R. Faust, M.S. Brown, J.L. Goldstein, *J. Biol. Chem.*, **255**, 6546 (1980)
- 33) M.S. Brown, J.L. Goldstein, *J. Lipid Res.*, **21**, 505 (1980)
- 34) E.D. Beyta, J.W. Porter, *Annu. Rev. Biochem.*, **45**, 113 (1976)
- 35) D.P. Gough, F.W. Hemming, *Biochem. J.*, **118**, 163 (1970)
- 36) V. Queney-Huneeus, M.H. Wiley, M.D. Siperstein, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.*, **76**, 5056 (1979)
- 37) V. Queney-Huneeus, M.H. Wiley, M.D. Siperstein, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.*, **77**, 5842 (1980)
- 38) J.R. Faust, J.L. Goldstein, M.S. Brown, *Arch. Biochem. Biophys.*, **192**, 86 (1979)
- 39) M.S. Brown, J.R. Faust, J.L. Goldstein, I. Kane=ko, A. Endo, *J. Biol. Chem.*, **253**, 1121 (1978)
- 40) 金子 勲, 島田葉子, 遠藤 章, 脂質化学研究, **20**, 237 (1978)
- 41) C. Havel, E. Hansbury, T.J. Scallen, J.A. Watson, *J. Biol. Chem.*, **254**, 9579 (1979)
- 42) 丹沢和比古, 蛋白核酸酵素, **26**, 815 (1981)
- 43) J.R. Faust, J.L. Goldstein, M.S. Brown, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.*, **76**, 5018 (1979)
- 44) T.J. Mills, A.M. Adamany, *J. Biol. Chem.*, **253**, 5270 (1978)
- 45) M.J. James, A.A. Kandutsch, *J. Biol. Chem.*, **254**, 8442 (1979)
- 46) P. Paskin, M.D. Siperstein, *J. Lipid Res.*, **15**, 20 (1974)
- 47) R. Gonzalez, J.P. Carlson, M.E. Dempsey, *Arch. Biochem. Biophys.*, **196**, 574 (1979)
- 48) J. Edmond, G. Popják, *J. Biol. Chem.*, **249**, 66 (1974)
- 49) J. Edmond, A.M. Hogelman, G. Popják, *Science*, **193**, 154 (1976)
- 50) M. Righetti, M.H. Wiley, P.A. Murril, M.D. Siperstein, *J. Biol. Chem.*, **251**, 2716 (1976)
- 51) M.H. Wiley, M.M. Howton, M.D. Siperstein, *J. Biol. Chem.*, **252**, 548 (1977)
- 52) M.H. Wiley, M.M. Howton, M.D. Siperstein, *J. Biol. Chem.*, **254**, 837 (1979)
- 53) R.R. Kopito, H. Brunenbager, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.*, **77**, 5738 (1980)
- 54) 遠藤 章, 治療学, **3**, 828 (1979)
- 55) A.A. Kandutsch, H.W. Che, *J. Cell. Physiol.*, **85**, 415 (1975)
- 56) A.A. Kandutsch, H.W. Chen, H.J. Heiniger, *Science*, **201**, 498 (1978)
- 57) A. Endo, M. Kuroda, Y. Tsujita, *J. Antibiotics*, **29**, 1346 (1976)
- 58) A. Endo, *J. Antibiotics*, **32**, 852 (1979)
- 59) A. Endo, *J. Antibiotics*, **33**, 334 (1980)
- 60) A. Endo, M. Kuroda, K. Tanzawa, *FEBS Lett.*, **72**, 323 (1976)
- 61) I. Kaneko, Y. Hazama-Shimada, A. Endo, *Eur. J. Biochem.*, **87**, 313 (1978)
- 62) Y. Tsujita, M. Kuroda, K. Tanzawa, N. Kitano, A. Endo, *Atherosclerosis*, **32**, 307 (1979)
- 63) M. Kuroda, Y. Tsujita, K. Tanzawa, A. Endo, *Lipids*, **14**, 858 (1970)
- 64) A. Endo, *Trends Biochem. Sci.*, **6**, 10 (1981)
- 65) A. Endo, Y. Tsujita, M. Kuroda, K. Tanzawa, *Biochim. Biophys. Acta*, **575**, 266 (1979)
- 66) A. Yamamoto, H. Sudo, A. Endo, *Atherosclerosis*, **35**, 259 (1980)
- 67) 山本 章, 最新医学, **36**, 825 (1981)