総 説

リン脂質の役割と代謝

秋 野 豊 明

札幌医科大学第 1 生化学教室 (札幌市中央区南 1 条西 17 丁目)

Physiological Roles and Metabolism of Phospholipids

Toyoaki AKINO

Department of Biochemistry, Sapporo Medical College
(Nishi 17-chōme, Minami 1-jō, Chūō-ku, Sapporo)

1 はじめに

——生体におけるリン脂質の役割——

リン脂質分子は水中において単分子分散とはならず、分子の大半を占める非極性基を背中合わせに、極性基を外側に露出したミセルを形成する¹⁾。このリン脂質分子の性状を基盤にして種々の膜モデルが提起されてきたが、生体膜構造はリン脂質分子の非極性基が内側に向き合い、極性基が外側に配列した脂質二重層の中にタンパク質がいろいろの深さに浮遊しているとする流動モザイクモデルで説明されている²⁾。従って生体リン脂質分子の第 1 義的役割は、生体膜における役割である。生体膜の示す多彩な機能は内在性あるいは表在性に膜に埋め込まれているタンパク質の作用によって発現する。これに対し膜リン脂質の役割は、膜の形態を保ち障壁として非特異的に働くこと、またリン脂質分子中の脂肪酸不飽和度で主として規定される膜流動性によって、あるいはリン脂質分子との相互作用によって膜タンパク質の機能を調節することと基本的には考えることができる。

おのおのの膜には特有の酵素あるいは機能タンパク質 (光受容膜のロドプシンなど) と共に、特有のリン脂質分布があってこれら酵素、タンパク質の作用を調節する膜環境を構成している。光受容膜は高度不飽和脂肪酸を含むリン脂質が多く、流動性に富む環境の中でロドプシ

ンは光刺激に速やかに対応する。核膜、ミクロソーム膜、ゴルジ膜、形質膜の各種酵素とリン脂質分布の特徴から、特定酵素とリン脂質が特定の膜に定着する機構の存在が示唆されている³⁾。

これら生体膜における第 1 義的役割の外に、生体内で特殊な機能をもつ特定リン脂質分子の存在がある。肺胞こう (腔) で肺胞被覆層を形成、いわゆる肺表面活性物質として呼吸機能に重要な寄与をするリン脂質は PC (di-palmitoyl 型) と PG である⁴⁾。また胆汁中で胆汁酸と共にコレステロールを可溶化し結石形成を防止しているリン脂質は、大部分 PC (1-palmitoyl-2-linoleoyl 型) である^{5), 6)}。そのほかに 1-alkyl-2-acetyl-GPC の降圧作用^{7), 8)}が注目されており、またホルモン受容伝達機構、特に cyclic AMP 非依存性のホルモン作用と PI 代謝の関連^{9), 10)}が最近のトピックとなっている。これらもリン脂質の特殊な役割に入るであろう。

生体膜脂質と膜機能については、本特集で別に詳細に論ぜられるので、本稿では特殊な機能をもつリン脂質分子の役割と代謝に焦点をしばって述べることにする。

2 リン脂質生合成の分子種特異性

リン脂質は膜あるいは肺胞などの場所で特有な機能をもつと共に、活発に代謝回転し、その役割と代謝は密接に関連している。極性基の違いで分類される (グリセロ) リン脂質は、グリセリン骨格 1 位と 2 位に結合する脂肪酸の組み合わせによって多数の分子種に細分画されるが、おのおののリン脂質分子種は、特定の合成経路で生成され、各分子種により代謝回転速度が異なっている。つまり各リン脂質は分子種の単位で代謝され、機能に関与していると考えられる。

肝、血しょうなどのジアシル・グリセロリン脂質は、1 位にパルミチン酸、ステアリン酸などの飽和脂肪酸 (S)、2 位にオレイン酸、リノール酸、アラキドン酸、docosahexaenoic acid などの不飽和脂肪酸 (U) を含む S-U 型分子種が通常 90% 以上を占め¹¹⁾、規則正しい

略 語

- PC: ホスファチジルコリン
- PG: ホスファチジルグリセリン
- DG: ジアシルグリセリン
- GPC: グリセロホスホコリン
- GPE: グリセロホスホエタノールアミン
- GPI: グリセロホスホイノシトール
- PE: ホスファチジルエタノールアミン
- PI: ホスファチジルイノシトール
- PA: ホスファチジン酸
- DPG: ジホスファチジルグリセリン (カルジオリビン)
- GP: グリセロリン酸
- CDP: シチジンジホスファート
- PS: ホスファチジルセリン

[] 内の数字は交替速度 (μmol/min/g tissue)

図-1 肝のホスファチジルコリン、ホスファチジリエタノールアミン分子種合成経路と転送系

脂肪酸選択性の下に分子種合成が制御されているが、その外にわずかながら U-U 型、U-S 型、S-S 型分子種が存在する¹¹⁾。実験肝がん組織では逆転型、つまり U-S 型の割合が増加し、がん細胞における脂肪酸位置特異性の変調が示唆されている¹²⁾。肺には S-S 型 (特に di-palmitoyl 型) 分子種が多く、PC (35%), PG (20%),

DG (17%) に存在するが、PI, PE には存在しない¹³⁾。特に肺泡こう (腔) における PC, PG の S-S 型分子種の割合は高い^{14), 15)}。肺以外に PC の S-S 型分子種は脳、ひ (脾)、赤血球などに存在し、S-S 型は肺のみに特有の分子種ではない¹⁶⁾。主要脂質の分子種組成を表-1 に示した。

肝における PC, PE 合成経路における分子種特異性と PC 転送系を図-1 に要約する。PC, PE 合成に関与する酵素の大部分はミクロソーム膜外側 (cytoplasmic surface) に局在する¹⁷⁾。cytosol には 1-acyl GPC: 1-acyl GPC transacylase 及び水溶性基質に作用する酵素、つまり choline (ethanolamine) kinase, choline (ethanolamine)-phosphate cytidylyltransferase などが存在する。PA phosphatase は各種細胞か (顆) 粒膜, cytosol に広く分布するが、最大活性はミクロソーム膜にある。ミトコンドリア内膜は PG 及び DPG 合成など限られたリン脂質合成能をもつ¹⁸⁾。

リン脂質分子種の生成機構は肝組織で詳細に検討されているが、肝の S-U 型、肺の S-S 型分子種の生成機構における各合成経路の役割について、現在までの知見を以下に要約する。

2.1 PC, PE の生合成

2.1.1 de novo 合成経路で生成される分子種

Åkesson らは各種標識前駆物質を用いた精密な *in vivo* 実験で、*de novo* 合成による肝の PA 合成では、1-palmitoyl-2-linoleoyl (または 2-oleoyl) 分子種が極めて選択的に合成され、1-stearoyl 型や 2-arachidonoyl 型は無視し得る程度しか生成されない事実を見いだした¹⁹⁾⁻²¹⁾。すなわちグリセリン酸から PA の生成に際しては、1 位にパルミチン酸、2 位にリノール酸またはオレイン酸が主として取り込まれる。PA phosphatase,

表-1 主要脂質の分子種組成

	分子種組成 (mol%)										
	PC				PE	PI	DG		PA	PG	
	肝 ¹⁹⁾	胆汁 ²⁾	肺 ²²⁾	肺泡 ¹⁴⁾	肝 ¹⁹⁾	肝 ¹⁹⁾	肝 ¹⁹⁾	肺 ¹⁸⁾	肝 ¹⁹⁾	肺 ¹⁴⁾	肺泡 ¹⁴⁾
SS	1.0	0.3	35.3	60.7	Tr.	Tr.	6.9	24.1	3.4	19.0	32.7
SM	9.0	9.0	20.5	29.4	1.3	0.5	24.8	12.9	31.8	53.4	58.4
MM	3.1	—	3.0	0.2	0.3	0.3	10.2	2.2	6.4	6.8	6.2
SD	24.7	63.6	16.1	6.6	12.7	4.2	19.7	13.7	19.2	9.7	2.7
MD	2.0	0.5	2.2	3.1	1.5	0.2	10.6	4.3	5.3	10.1	
DD	0.4	—	—		0.5	0.8	10.3	Tr.	4.7		
S-Tri	1.0	2.3	0.6		1.2	3.9	—	1.0	29.2	29.2	
S-Tet	40.6	17.3	14.6		50.3	82.2	10.4	15.8			
Poly	18.0	7.0	7.7		32.3	7.9	7.1	7.4			

SS : saturated-saturated, SM : saturated-monoenoic, MM : monoenoic-monoenoic, SD : saturated-dienoic, MD : monoenoic-dienoic, DD : dienoic-dienoic, S-Tri : saturated-trienoic, S-Tet : saturated tetraenoic, Poly : hexaenoic and pentaenoic species.

PG 肺, 肺泡はモルモット, その他はすべてラットについての分析結果である。

cholinephosphotransferase は基質分子種の選択性に乏しいので、PA→DG→PC 経路で生成される PC 分子種は、肝における PA 合成の分子種選択性で規定される。肺の場合はミクロソームの cholinephosphotransferase に DG 基質の分子種選択性があり、不飽和型分子種を優先的に利用し、飽和型分子種の利用は低い²²⁾。

in vivo における肝 PA 分子種の規則正しい合成の機構として、(1) GP-acyltransferase, 1-acyl-GP acyltransferase 2つの酵素の acyl CoA 選択性、つまり酵素の特性によって1位に palmitoyl CoA, 2位に linoleoyl CoA または oleoyl CoA が優先的に取り込まれるという酵素自体の特異性による機序^{23)~25)}、と (2) 1-acyl-GP acyltransferase の基質 1-acyl-GP が低濃度のさい、2位アシル化における linoleoyl CoA, oleoyl CoA の選択性が高まる事実から、PA 合成の脂肪酸選択性はアシル受容体が低濃度 (本酵素の基質に対する K_m 以下) であることに起因する機序^{26)~28)} が提起されている。しかし肺組織の *in vivo* 実験における PA 合成では、1, 2位共にパルミチン酸が導入される dipalmitoyl 型分子種が、全 PA の約 20% 生成され^{29), 30)}、組織によって acyltransferase の特性は異なると考えられる。また肺のアシル CoA プールではパルミトイル CoA が圧倒的に多く³¹⁾、アシル CoA プールの組織による質的差違もアシル選択性へ大きな影響をもつと考えられる。

PE は *de novo* 合成経路では 2-docosaehaenoyl 型分子種を活発に生成する^{32), 33)}点でPCの場合とは異なっている。この PE 合成の分子種選択性は、ethanolamine phosphotransferase が 2-docosaehaenoyl 型 DG を優先的に PE へ導くこと^{34), 35)}により説明できる。本酵素の1位選択性では 1-stearoyl 型が 1-palmitoyl 型より約2倍利用される³⁶⁾。基質の 2-docosaehaenoyl 型 DG は、PA より供給されるもののほかに 2-docosaehaenoyl PC から choline phosphotransferase 逆反応によっても供給される。この逆反応はメチル化経路と共に、生体内にヘキサエンを保持するためヘキサエンサイクルを形成する³⁶⁾ (図-1)。

2.1.2 PE の N-メチル化経路で生成される PC 分子種

PE は3段階のメチル化反応により PC へ導かれる。この反応は肝で主として行われ、肝以外の組織における活性は極めて低い³⁷⁾、肝では不飽和度の高い PE 基質、つまり 2-docosaehaenoyl 型、2-arachidonyl 型が優先的にメチル化されて同型の PC 分子種へ導かれる³⁸⁾。つまり PE のメチル化経路で生成される PC 分子種は 2-docosaehaenoyl 型 (及び 2-arachidonyl 型) である。

赤血球膜、形質膜において一方の側の PC がメチル化酵素によって他側の PE へ変換することが示され、リン脂質の膜内移動における本酵素の生理的意義が示唆され

ている^{39)~41)}。つまり膜流動性調節の最も大きな因子とみなされるリン脂質の不飽和型分子種をメチル化酵素によって膜内移動することによって、膜構造を変化せしめ、膜内各種酵素及びタンパク質の機能を調節すると考えられる。

2.1.3 monoacyl GPC (GPE) の再アシル化経路による分子種生成

各種生成経路で一たん生成された PC, PE は phospholipase A₂ あるいは phospholipase A₁ によって 1-acyl GPC (GPE), または 2-acyl GPC (GPE) へ導かれた後、新たにアシル基 (主として2位へアラキドン酸, 1位へステアリン酸) が導入される。本経路によって *de novo* 合成では活性の低い 1-stearoyl 型、または 2-arachidonyl 型が優先的に生成される^{32), 42)}。*de novo* に生成される 1-palmitoyl-2-linoleoyl (あるいは 2-oleoyl) PC は、phospholipase A₂, A₁ 及び acyltransferase と共役して 1-stearoyl-2-arachidonyl PC へ変換される。このさい、PC より離脱した脂肪酸 (パルミチン酸, リノール酸) の鎖延長、不飽和化反応によってステアリン酸, アラキドン酸が生成される機構も同時に進行するので、図-1 に示す分子種変換機構が 1-stearoyl-2-arachidonyl PC を生成する。

in vivo 実験によると再アシル化による 2-arachidonyl 型 PC の選択的合成は、肝及び他組織で共通にみられる⁴³⁾。しかし *in vivo* で明らかなアシル基選択性は、肝ミクロソーム及び部分精製酵素では必ずしも明確に説明し得ていない。この場合も PA 合成のさいと同じ問題がある。Yamashita らは肝ミクロソームから界面活性剤を用いて部分精製した 1-acyl GPC acyltransferase が arachidonyl CoA を優先的に利用する基質特異性をもつことを示し、本酵素の特性により *in vivo* の事象は説明できるとした^{23)~25)}。一方 Okuyama らは基質 1-acyl GPC を低濃度にするにつれて、肝ミクロソーム acyltransferase の arachidonyl CoA 選択性が高まり、linoleoyl CoA が除外されることを見いだした^{26)~28)}。生理的条件の 1-acyl GPC 濃度は、本酵素の基質に対する K_m 値より低いとみなしうることから、いわゆる K_m 効果 (アシル CoA に対する親和性の差が *in vivo* では拡大される) によってアシル基選択性が出現すると Okuyama らは考えている。また複数の 1-acyl GPC acyltransferase が存在することは、肝ミクロソームの Triton X-100 による阻害効果から指摘されていた²⁷⁾が、Sasaki-Hasegawa, Ohno は肺ミクロソームには acyl CoA に対する K_m 値, V_{max} 値, 活性化エネルギー及び各種 acyl CoA の阻害効果によって少なくとも2つ以上の acyltransferase が存在することを示した⁴⁴⁾。つまり1つは、arachidonyl CoA に高い選択性を持ち、 K_m , V_{max} は高い。他は palmitoyl CoA 及び他の acyl CoA

を利用し K_m , V_{max} は低く, palmitoyl CoA 高濃度で阻害を受ける。肺 PC には肺表面活性物質として機能する部分と膜構成成分として機能する部分があり, 量的には後者が多い。肺組織全体としては, arachidonyl 転移酵素が palmitoyl 転移酵素より機能していると思われるが, palmitoyl 転移酵素は肺特異的で肺表面活性物質供給に機能していると考えられる。

2.1.4 その他の PC, PE 代謝経路の分子種選択性

ミクロソームで Ca^{2+} を要求するエネルギー非依存性の塩基交換反応による PC, PE の生成では, 主として 2-docosahexaenoyl 型分子種が生成される^{21), 45), 46)}。1-acyl GPC : 1-acyl GPC transacylase は cytosol に局在し肺で最も活性が高い⁴⁷⁾が, 本酵素で生成される分子種は S-S 型である⁴⁸⁾。本酵素では 1-stearoyl 型よりも 1-palmitoyl 型が優先的に利用されて dipalmitoyl 型分子種が生成される^{48), 49)}。

2.2 PC, PE 以外のリン脂質分子種の生成

動物組織に存在する PI の主要分子種は, 1-stearoyl-2-arachidonyl 型である¹¹⁾ (表-1)。PI の *de novo* 合成経路 $PA \rightarrow CDP-DG \rightarrow PI$ の分子種選択性は著明ではないので, *de novo* 合成系で生成される PI 分子種は PA 分子種によって規定される。つまり 1-palmitoyl-2-linoleoyl (または 2-oleoyl) 型である^{50), 51)}。PI の脱アシル化酵素, phospholipase A_2 及び A_1 活性は見いだされていないが, 肝⁵²⁾, 脳⁵³⁾ ミクロソームは 1-acyl GPI 基質を利用し, 2-arachidonyl 型 PI 分子種を優先的に合成しうる。つまり PI の 1-stearoyl-2-arachidonyl 型分子種は, 脱アシル化-再アシル化機構によって生成すると思われる。また肝⁵⁴⁾, 脳⁵⁵⁾ の CDP-DG, PA の分子種は 1-stearoyl-2-arachidonyl 型の割合が高く, $PI \rightarrow CDP-DG \rightarrow PA$ 逆反応経路の存在が示唆される。一方 $PI \rightarrow DG$ サイクルの存在も提唱されている。つまり phospholipase C で PI が分解して DG となり, 次いで $DG \rightarrow PA \rightarrow CDP-DG \rightarrow PI$ の経路で PI が回復する経路である。PI specific な phospholipase C の存在は血小板⁵⁶⁾で示されているが, 肝などの組織 (形質膜) の phospholipase C は, 通常不活型で存在し, 何らかの刺激 (ホルモン受容体との相互作用など) によって活性化する機構の存在が示唆されている。

PG は肺以外の組織では微量存在するに過ぎず, カルジオリピン合成前駆物質としてミトコンドリア内膜で合成される¹⁸⁾。しかし肺組織では, 肺胞 II 型細胞にほぼ局在し, 肺表面活性発現の必ず因子として機能する。肺の PG 分子種には dipalmitoyl 型が約 20% あり, この S-S 型 PG はミクロソームにおいて *de novo* 合成経路, つまり $PA \rightarrow CDP-DG \rightarrow PG$ 経路で生成され, 再アシル化機構は関与していない^{57)~59)}。

3 特殊な生理的役割をもつリン脂質とその代謝

3.1 肺のリン脂質

3.1.1 Natural surfactant としての機能

肺リン脂質には肺各種細胞の膜成分としてのリン脂質の外に, 肺胞こうで肺表面活性物質 (pulmonary surfactant) として機能するリン脂質が存在する。肺胞こうには肺胞上皮細胞膜とは明らかに区別される肺胞被覆層があり, 肺表面活性を維持し, 肺胞虚脱を防ぐ機能をもつ^{60), 61)}。この肺表面活性物質は脂質-タンパク質複合体で, アポタンパク質は約 10%, 分子量 62,000, 36,000, 11,000 のサブユニットからなる糖タンパク質である。肺表面活性物質の大部分を占める脂質では, PC と PG が主要脂質^{62), 63)}で, 共に dipalmitoyl 型分子種が主分子種を構成するという極めてユニークな組成をもつ。

肺胞の気相-液相界面において, リン脂質分子は極性基を液相に脂肪酸基を気相に向けた単分子膜を形成する (図-2)。この気-液界面リン脂質分子は水の表面張力 (72 dyn/cm) を著明に低下させる作用をもつ。すなわち dipalmitoyl PC を気-液界面で圧縮すると, 2 本のパルミチン酸鎖は直立 (最小断面積 40 Å²) し, 極性基も密に配列 (最小断面積 40 Å²) するため, 空気と水との接触は失われて表面張力は, 理論的に最小 (0 dyn/cm) になりうる。一方不飽和型 PC 分子種では, 二重結合の屈曲のために脂肪酸鎖の断面積は 60~80 Å² 以下とはならないため, 充分圧縮した状態でも最低表面張力は 20 dyn/cm 以下にはならない。つまり dipalmitoyl PC 単分子膜は最大表面活性を発現する。また肺胞より分離した PG は dipalmitoyl PC と同様の表面圧曲線を呈する。しかし実際の肺表面活性物質は dipalmitoyl PC, PG が主成分であっても, かなりの不飽和型 PC 分子種が存

図-2 気-液界面のジパルミトイル・ホスファチジルコリン

図-3 肺胞肺表面活性物質の代謝

在し、またコレステロール、トリアシルグリセリン、その他のリン脂質などを微量成分として含み複雑である。特に PG の存在が肺表面活性発現に必ずである理由、及び不飽和型 PC 分子種の役割など不明の点は多い。

3.1.2 肺胞肺表面活性物質の代謝

図-3 に示すように肺胞こうにある肺表面活性物質のリン脂質は、肺胞II型細胞のミクロソーム膜で生成され、リボソームで生成されるアポタンパク質と共にラメラ封入体を形成して肺胞こうへ放出され、肺胞被覆層(リン脂質の単分子膜)を形成する。肺胞内リン脂質は約 5~6 h の交替時間で代謝回転する^{67)~69)}。すなわち、肺胞こうから消失すると共に肺胞II型細胞から放出され、肺胞こうリン脂質量は一定に保持されている。肺胞こうからの消失の機構は不明だが、肺胞上皮細胞表面で分解され Monoacyl GPC と脂肪酸になった後に再吸収される機構⁷⁰⁾、あるいは気道纖毛細胞で転送されて気道經由で排出される機構⁷¹⁾がある。少なくとも胎生期には後者の機構があり、羊水中に dipalmitoyl PC, PG が出現する。

3.1.3 dipalmitoyl PC の生成機構

前述したように肝の S-U 型リン脂質の生合成には、特有の分子種選択性があるが、肝には存在しない S-S 型分子種がどの機構で生成されるかは、肺リン脂質代謝の主題である。一方、肺組織は肝のように均一でなく、約 40 種類の細胞から構成され⁷²⁾、肺表面活性物質生成の場である肺胞II型細胞はその約 10% を占めるに過ぎない。肺 PG は肺胞II型細胞にほぼ局在する⁷³⁾が、肺の dipalmitoyl PC には肺胞II型細胞で生成され肺表面活性物質として機能するプール(全肺 dipalmitoyl PC の約 1/3)と、全肺組織細胞の膜成分に存在するプール(約 2/3)が存在する⁷⁴⁾。従って全肺組織を用いた dipalmitoyl PC 生成の研究は、この2つのプールを合わせてみてい

図-4 不飽和型ホスファチジルコリンのジパルミトイル型分子種への変換機構

ることに留意しなければならない。

肺の *de novo* 合成経路で生成される PC 分子種は、主として 1-palmitoyl-2-linoleoyl (または 2-oleoyl) 型であり、肝の場合と本質的には同じだが、この経路で dipalmitoyl 型は約 20% 生成される^{75), 76)}。しかし *N*-メチル化経路による PC 合成活性は極めて低い⁷⁵⁾。*de novo* 合成経路で主として生成される S-U 型分子種は、phospholipase A₂ によって2位の不飽和脂肪酸が失われ^{79), 80)}、その結果生ずる 1-acyl GPC を介する2つの経路によって dipalmitoyl PC は生成される。つまり acyl CoA : 1-acyl GPC acyltransferase による再アシル化経路^{44), 77)~81)}、あるいは 1-acyl GPC : 1-acyl GPC transacylase による2分子の 1-palmitoyl GPC から1分子の dipalmitoyl PC が生成されるアシル基転移経路^{47)~49), 82)}(図-4)である。dipalmitoyl PC は *de novo* 合成系でも生成されうるが、この 1-acyl GPC を介する2つの経路が主合成経路と考えられている。全肺組織で大筋が確立された dipalmitoyl PC 合成機構のうち、どの機構が肺胞II型細胞で機能しているかが問題である。

Adenoma 肺胞II型細胞はパルミチン酸及び 1-palmitoyl GPC を、それぞれ再アシル化経路、アシル基転移経路で利用して dipalmitoyl PC を生成する能力がある⁸³⁾。つまりこの肺胞II型細胞では、両経路により dipalmitoyl PC は生成されるが、全細胞活性としては 1-acyl GPC acyltransferase 活性が、transacylase 活性の4倍であった⁸³⁾。Batenburg らは肺胞II型細胞(超音波処理)と全肺ホモジネートにおける両経路の比較を行い、肺胞II型細胞の 1-acyl GPC acyltransferase 活性は、全肺組織の約5倍であること、同細胞の transacylase 活性と比較すると著しく高いことから、肺胞II型細胞では再アシル化経路が dipalmitoyl PC 合成に主として寄与しているとした^{84), 85)}。しかし transacylase は 1-acyl GPC hydrolase (lyso phospholipase) と同一酵素であるため、無細胞系では分解活性が合成活性より著しく高いが、細胞次元では合成活性が高く分解活性はほとんどみられない。つまり *in vitro* での酵素活性の比較は、両経路の

真の貢献度をはかる尺度にはなり得ないと思われる。細胞次元でみられるような分解活性が非常に低い 1-acyl GPC: 1-acyl GPC transacylase 活性の測定条件, つまり分解活性を合成活性へ変換する因子の検討がさらに必要である。

3.1.4 dipalmitoyl PC 代謝の調節

肺 dipalmitoyl PC は胎生期より出生へかけての周産期で, 呼吸開始に備え著明に増量すること^{86), 87)}, また各種栄養条件^{88), 89)}などで大きく変動することが知られているが, その代謝調節の機序は必ずしも明らかではない。周産期における PC 合成諸酵素活性の変動については, 非常に多くの報告^{90), 91)}がみられるが, 全肺ホモジネートあるいは細胞か粒膜タンパク質を基準にした粗な酵素活性の比較であるため, 周産期 PC 量変動に関与する PC 合成酵素律速段階の判定は困難である。しかしこの中で, CDP-choline を生成する cholinephosphate cytidyltransferase の胎生期と成熟期肺における酵素タンパク質構造の違いと PG との関係が注目される⁹²⁾。胎生期肺 cytidyltransferase は分子量 19×10^4 , 最大活性発現のために PG を必要とする不活性型で存在する。これに対し成熟肺の本酵素は 19×10^4 サブユニットと PG が会合した巨大分子 (分子量 $50 \times 10^4 \sim 500 \times 10^4$) を形成した活性型となっている。つまり肺 PG は cytidyltransferase 活性の調節因子であり, 周産期における PG 量の変動によって PC *de novo* 合成は調節されていると思われる。

胎生末期の dipalmitoyl PC 合成こう(亢)進は, glucocorticoid など肺成熟促進因子が特定の律速酵素を誘導するためとする考えがある⁹³⁾。しかし一方, glucocorticoid は肺における細胞の分化を促進し, 肺胞 II 型細胞数を増加せしめるので, glucocorticoid による dipalmitoyl PC 産生のこう進は, 単に肺胞 II 型細胞が増加したための間接的効果にすぎないとも考えられる。Farrellらは glucocorticoid 投与後, 肺胞 II 型細胞に形態上の変化が発現する前に, choline phosphotransferase 活性の上昇が起こることを見だし⁹⁴⁾, glucocorticoid が直接本酵素を *m*-RNA のレベルで誘導するとした⁹⁵⁾。

最近 Smith は glucocorticoid の肺成熟促進は線維芽細胞で産生される fibroblast-pneumocyte factor (分子量 5,000~7,000 の polypeptide) によることを見いだした。つまり純粋培養した人胎児肺胞 II 型細胞の PC 合成は, 直接 glucocorticoid により促進されないが, 血管内皮細胞, 間質細胞, 線維芽細胞などと共存する時, glucocorticoid に反応して PC 合成が著明に促進される事実から, 線維芽細胞より肺成熟活性をもつ peptide を分離した^{93), 94)}。この peptide を胎生 17 d のラットに投与すると明らかに肺成熟と共に著明な dipalmitoyl PC 合成のこう進がみられる⁹⁴⁾。

肺 dipalmitoyl PC 調節の栄養因子としては不可欠脂肪酸欠乏の影響がある。つまりリノール酸欠乏時に肺 dipalmitoyl PC は著明に減少するが, 食(餌)中に再びリノール酸を添加すると速やかに元にもどる^{15), 89), 95)}。この事実は肺 dipalmitoyl PC 量が食(餌)中リノール酸によって調節されていることを示す。著者らは肺 dipalmitoyl PC 代謝における食(餌)性リノール酸の調節機序について検討した^{15), 95)}。その結果, リノール酸欠乏によって肺 dipalmitoyl PC の減少をもたらす機転は, PC 合成酵素レベルの変化ではなく, また内因性パルミチン酸の合成及び利用の低下でもなく, 基質供給における変化, つまり外因性パルミチン酸の肺組織における利用の障害に基づくことが見いだされた。この事実は食(餌)性リノール酸が外因性パルミチン酸による dipalmitoyl PC 合成を調節している機構の存在を示唆している。

3.2 胆汁のリン脂質

3.2.1 Micellar solubilizer としての機能

水中におけるミセル形成能はリン脂質分子の特性であるが, 生体においてリン脂質分子が直接 micellar solubilizer として機能する場合は極く限られている。胆汁リン脂質は約 95% 以上が PC⁹⁷⁾で, ミセルとして存在し直接 detergent 作用をもつ例である。つまり胆汁中の PC は胆汁酸と共にコレステロールを可溶化する機能をもつ⁹⁸⁾。胆汁中の PC と胆汁酸の比は 1:2 で, コレステロールの限界モル比は 3:6:1 である⁹⁹⁾が, 実際の胆汁組成における PC, 胆汁酸はこれの約 2 倍である。Small は PC, 胆汁酸のコレステロール可溶化機構として “disk-

図-5 胆汁脂質のミセル形成様式

shaped” ミセルモデルを示している⁹⁶⁾。つまり胆汁酸分子が周囲に配列して PC, コレステロール分子をとり囲んでいるモデルであるが、最近 Mazer らは胆汁酸が外側のみならずこのサークルの内側にも入り込んだモデルを提唱している⁹⁹⁾ (図-5)。

胆汁 PC 分子種の主成分は 1-palmitoyl-2-linoleoyl 型分子種 (人, 犬, ラット, ハムスター, 豚), あるいは 1-palmitoyl-2-oleoyl 型分子種 (羊, 牛) であるが, 胆汁酸, コレステロールとのミセル形成のさい, これら PC 分子種が特に必要とされる物理化学的理由は見いだされていない。しかし不可欠脂肪酸欠乏食飼育ハムスターの胆汁 PC は 1-palmitoyl-2-oleoyl 型へ変換し, タウロコール酸, PC, 水の胆汁への排せつ障害と共にコレステロールの過飽和現象による結石形成が認められ

る¹⁰⁰⁾ことから, ハムスターでは 2-linoleoyl 型 PC が特殊な生理機能をもつことが示唆されている。

胆汁 PC は, 胆汁中のみならず小腸上部の脂肪吸収時における腸管内容物のミセル形成, 及び腸粘膜におけるキロミクロン形成のさい重要な寄与をなす^{101), 102)}。胆汁 PC は腸管内で phospholipase A により monoacyl GPC と脂肪酸へ分解後, 腸粘膜へ取り込まれ, ただちに再アシル化によって再び PC へ合成されるが, 脂肪吸収時には胆汁 PC の大部分はキロミクロン表面へ移行する¹⁰³⁾。このさいのキロミクロン形成には食じ脂肪酸の変化に関係なく 1-palmitoyl-2-linoleoyl 型 PC が用いられる¹⁰⁴⁾。

3・2・2 胆汁 PC の肝内起源

肝 PC と血しょう PC の分子種組成は似ているが, 胆汁 PC の分子種組成は両者で非常に異なっている^{5), 105)}。肝, 血しょう PC には 1-stearoyl 型及び 2-ara-chidonoyl 型分子種が多いが, 胆汁 PC ではこれらの分子種はわずかで, 1-palmitoyl-2-linoleoyl (または 2-oleoyl) 型分子種が全体の約 2/3 を占める^{6), 106)}。従って, 肝 PC の不均一なプール, つまり特殊なコンパートメントから胆汁 PC がもたらされる機構^{5), 105)}, あるいは均一な肝 PC プールから特殊な PC 分子種が優先的に胆汁中へ分泌される機構^{106), 107)}の存在が考えられる。

種々の放射性前駆物質 (無機リン酸, グリセリン, コリンなど) を用いて肝 PC と血しょう PC の比活性の時間経過を検討すると, 両者には precursor-product の関係があることが認められる¹⁰⁸⁾。すなわち血しょう PC は肝 PC の均一なプールから由来するとみなされる。しかし胆汁 PC は肝 PC より常に高い比活性を示し, 胆汁 PC が肝 PC に由来するとするならば, 肝 PC には少なくとも 2 つのプールが存在し, 代謝的に活発なプールから胆汁 PC はもたらされるとみなされねばならない^{6), 109)}。このことは全 PC 比活性の分析で示されてきたが, さらに個々の PC 分子種による検討でも同様の結論が得られている⁶⁾。著者らは胆汁ろう (瘻) ラットに [³H] glycerol を門脈内静注後, 肝及び胆汁 PC 分子種の比活性を追及した⁶⁾。その結果胆汁の 1-palmitoyl-2-linoleoyl 型 PC の比活性は, 肝のそれより著しく高く, この胆汁 PC 分子種は肝における 1-palmitoyl-2-linoleoyl PC の特殊なプールからもたらされることが示唆された (図-6)。さらに著者らは胆汁 PC 形成へ寄与しているとみなされる特殊な肝 PC プールを測定するために, 肝 PC

図-6 肝ジアシルグリセリン, 肝及び胆汁ホスファチジルコリン分子種への [²⁻³H] グリセリンの取り込み

表-2 胆汁ホスファチジルコリンをもたす肝内小プールのホスファチジルコリン分子種の代謝回転

	1-パルミトイル 2-オレオイル 分 子 種	1-パルミトイル 2-リノレオイル 分 子 種	1-パルミトイル 2-アラキドニル 分 子 種
プールサイズ (μmol/全肝臓)			
DG	0.47	1.16	0.91
PC (dynamic pool)	0.49	1.99	1.68
PC (static pool)	9.31	22.61	31.92
交 替 時 間 (min)			
PC (dynamic pool)	1.8	4.6	9.8
PC (static pool)	33	88	184
DG から PC (dynamic pool) の生成速度*	0.19	0.43	0.11
PC (dynamic pool) の交替速度*	0.28	0.43	0.17
胆汁 PC の分泌速度*	0.003	0.002	0.005

* 速度の単位は μmol/min/全肝臓

PC (dynamic pool) は, 胆汁 PC 供給プール
PC (static pool) は, 胆汁 PC 供給には寄与しない肝 PC のプール
データは, 文献 6) より要約した。

に2つのプールつまり dynamic pool と static pool を仮定, 胆汁 PC はこのうち dynamic pool からもたらされると仮定することによって, 肝, 胆汁 PC 分子種の代謝回転 (速度, 時間) を算定した (表-2)。胆汁 PC をもたらす肝内小プール (dynamic pool) は, 肝 PC 全体の約5% で, 肝 PC の大部分は static pool つまり膜構成成分として代謝されるプールに存在する。この小プール PC の交替時間は 2~10 min で, static pool PC 交替時間の約 19 倍速く代謝回転する。胆汁 PC の分泌速度は小プール PC の交替速度より著しく低い。このことは小プール PC の大部分は static pool PC へ活発に移行していて, その一部が胆汁 PC として分泌されていることを示すと思われる。

一方, PC の *de novo* 経路以外の合成経路, メチル化あるいは再アシル化経路で生成される肝 PC 分子種も胆汁中へ分泌される^{9), 110)}。静注された 1-palmitoyl-GPC と 1-stearoyl-GPC が肝でアシル化されるさい, 1 位脂肪酸による差はないが, 胆汁中へは 1-palmitoyl 型が, 1-stearoyl 型よりも優先的に排出される⁹⁾。これらの事実は, 各合成経路で生成された肝 PC 分子種の混和がかなり活発に進行していること, そして胆汁 PC の生成には特殊な分子種のみを胆汁へ選択的に分泌する機構も存在することを示している。

肝の 1-palmitoyl-2-linoleoyl 型 PC はミクロソーム膜 cytoplasmic surface で PA を介する *de novo* 合成経路によって生成される。細胆管膜の PC 合成活性は非常に低く^{111), 112)}, 肝 PC の dynamic pool はミクロソーム膜表面にあると予想される。胆汁 PC 生成には, この PC 分子種生成部位から細胆管膜への PC 転送機構が問題である。cytosol に存在する PC 膜間交換タンパク質が, この転送に寄与することが考えられるが, 1-palmitoyl-2-linoleoyl (または 2-oleoyl) 型 PC を細胆管膜へ選択的に転送するタンパク質は見いだされていない。一方, 胆汁 PC 分泌は胆汁酸依存性である¹¹³⁾。特にタウロコール酸のようにミセル形成能の高い胆汁酸に依存して排出される¹¹⁴⁾。このミセル形成が細胆管膜で行われ, 胆汁 PC の肝内起源は細胆管膜であるとする仮説がある⁹⁶⁾。つまり胆汁中に形質膜由来の alkali phosphatase, 5'-nucleotidase などの ectoenzyme がみられることから, 胆汁酸が細胆管膜を通過するさい, 細胆管膜の特定リン脂質分子種とミセルを形成するという仮説である^{115)~117)}。しかし著者らは, ミクロソーム膜と胆汁における 1-palmitoyl-2-linoleoyl PC の比活性は非常に似ており, また細胆管膜の比活性は胆汁より著しく高いことを見いだした¹¹²⁾ (図-7)。この事実はミクロソーム膜が胆汁 PC の起源であるとする予想に合うように思われる。PC 分子種組成は, ミクロソーム膜, 細胆管膜で大きな違いはなく, 1-palmitoyl-2-linoleoyl 型が細胆管

図-7 肝ミクロソーム, 細胆管膜 及び胆汁ホスファチジルコリン分子種への $[2-^3\text{H}]$ グリセリンの取り込み

膜で特に多いことはない。また, もし細胆管膜が胆汁 PC の起源であるとするならば, 細胆管膜 PC には胆汁起源となる代謝活性の低いプールと, 胆汁起源とはならない代謝活性の非常に高いプールがなければならないだろう。著者らは胆汁 PC の肝内起源として, ミクロソーム膜表面で新たに合成された 1-palmitoyl-2-linoleoyl PC が, 胆汁酸, コレステロールと共に“胆汁ミセル”を形成, この intracellular micelle が恐らくは microtubular network によって細胆管膜へ転送されて膜と融合し, ミセル内容を細胆管こうへ放出することにより胆汁分泌が行われる可能性を示唆した¹¹²⁾。細胆管膜が最も代謝回転の速い膜であることは, 胆汁ミセルの膜が細胆管膜と融合を反復するためによるものと考えている。

3.3 ホルモン受容伝達機構とリン脂質

ペプチドホルモンの作用機構は, まずホルモンが標的細胞表面膜の受容体と結合し, そこでおのおののホルモンの持つ情報が解読, 増幅されて細胞内へ伝達されると考えられる。このホルモン受容伝達機構と膜リン脂質の関係についての最近の進展は, リン脂質代謝が特殊な生理機能に關与している点で極めて興味深い (図-8)。

3.3.1 c-AMP 依存性受容伝達機構とリン脂質

図-8 ホルモン作用発現機構とリン脂質代謝

グルカゴン、カテコールアミン、ACTH などのホルモンが細胞膜（形質膜）のおおのこの受容体へ結合することにより、1st messenger であるホルモン情報が、膜に存在する *adenylate cyclase* へ変換され、細胞内に 2nd messenger 物質、*cyclic-AMP* (c-AMP) を作り出し、この c-AMP によって選択的に活性化される *protein kinase* (A-kinase) が細胞内の種々のタンパク質（酵素）をリン酸化して細胞の機能調節が行われる機構である¹¹⁸⁾。Hirata らは、この c-AMP 依存性の受容体伝達機構におけるリン脂質の役割について、受容体と *adenylate cyclase* のカップリングのさいにおけるリン脂質メチル化反応の重要性を指摘した⁴¹⁾。L-isoproterenol がラット *reticulocyte* 受容体に結合すると、PE の *S-adenosyl methionine* (S-AM) によるメチル化反応が促進することが見いだされた。S-AM 低濃度では主に *phosphatidyl-N-monomethyl-ethanolamine* (PMME) が生成され膜に蓄積される。そのために膜の粘性は低下し、膜の外側にある受容体-isoproterenol 複合体の膜内側方移動が促進されて、膜の内側にある *adenylate cyclase* 分子との接触機会が増える。S-AM 濃度を高めるとメチル化反応はさらに進行して PC が生成される。PE は高度不飽和分子種を多く含むリン脂質で、この PE のメチル化によって高度不飽和型 PC 分子種が形成される。つまり、膜の内側にある PE がメチル化されて PC へ変換することによって膜の外側へ移動し、この移動と共に膜内における流動性の変化が引き起こされる。ついで膜流動性の変化と共に受容体と *adenylate cyclase* のカップリングが促進され、細胞内 c-AMP 濃度は上昇する。メチル化反応が受容体と *adenylate cyclase* のカップリングを促進する機構は不明だが、おそらく通常は、受容体が *methyltransferase* 活性を抑制している状態にあるが、ホルモンが受容体に結合すると、この抑制がとれてメチル化反応が進行するために受容体と *adenylate cyclase* のカップリングが促進すると考えられる。

3.3.2 c-AMP 非依存性受容体伝達機構と PI 応答

ホルモンが標的細胞へ作用する時、細胞内 c-AMP 濃度の上昇を伴わない場合は、膜リン脂質、特に PI 代謝のこう進がみられることがある (PI 応答)^{10), 119)}。またこのさい、細胞内 c-GMP 濃度の上昇を伴うことが多い。つまり、インシュリン、バソプレッシン、アンジオテンシンなどのいわゆる PI 系ホルモンがその標的細胞の形質膜受容体に作用すると、ホスホリパーゼ C が活性化されて PI が分解し DG が生成する。ついで DG は ATP のリン酸化により PA となり、CDP-DG を介して PI へ戻る。この PI-DG サイクルの代謝がこれらのホルモンによって著明に促進される。

PI-DG サイクルの代謝こう進とホルモン作用発現との間にいかなる機構が介在するかについては、次の 3 つ

の機構が提起されている。

(i) 細胞内 Ca^{2+} 濃度の調節

PI 代謝をこう進させるホルモン作用の発現には、細胞外の Ca^{2+} が細胞（細胞質）内へ流入することが必要である。PI 代謝はこの細胞外から細胞内への Ca^{2+} の流入チャンネルに関係しているという^{120), 121)}。細胞内へ流入した Ca^{2+} は *phosphodiesterase*, *adenylate cyclase* などを活性化する因子である Ca^{2+} 結合タンパク質（カルモジュリン）を介してその作用を発現する¹²²⁾。

(ii) 細胞内 c-GMP 濃度の調節

PI 代謝をこう進させるホルモンによる細胞内 c-GMP 濃度の上昇には、細胞外 Ca^{2+} の細胞内への流入が必要である¹¹⁹⁾。前述したように Ca^{2+} 流入チャンネルは PI 代謝で調節されているが、また *guanylate cyclase* はアラキドン酸、過酸化脂質で活性化されることが知られている¹²³⁾。このアラキドン酸は血小板で認められた系⁵⁹⁾と同じ系、つまり PI-DG サイクルの DG から Ca^{2+} 依存性の DG リパーゼによってもたらされると考えるならば、PI 系ホルモンによる細胞内 Ca^{2+} の上昇と c-GMP 濃度の上昇を PI 代謝のこう進と結びつけて考えることができるかも知れない。

(iii) 特定 *protein kinase* (C-kinase) の直接制御

Nishizuka らの一連の研究は、PI 代謝のこう進が特定の *protein kinase* (C-kinase) を直接制御していることを明らかにした¹²⁴⁾⁻¹²⁶⁾。C-kinase は分子量 77,000、等電点 pH 5.6 のタンパク質で、通常は不活性型で存在しているが、 Ca^{2+} , PS, DG 3 者の存在で初めて活性化される。通常細胞膜の DG 量は無視しうる程度であるが、ホルモンが膜受容体に作用するとホスホリパーゼ C が活性化されて PI から DG が生成する。この DG が Ca^{2+} , PS の共存下で C-kinase を活性化するという機構である。C-kinase は広くほとんどの組織に存在し、種々のタンパク質をリン酸化する機能を持ち、この C-kinase を介して PI 系ホルモン作用は発現するという。

3.4 降圧作用をもつリン脂質

—1-alkyl-2-acetyl GPC—

降圧作用をもつ極性及び中性脂質がじん髄質に存在することは、古くから知られており¹²⁷⁾、極性脂質はグリセロホスホコリン骨格をもち、2 位がエステル結合であることはわかっていた⁷⁾。一方、Blank らは牛心 *choline plasmalogen* を材料に化学的に合成した 1-alkyl-2-acetyl GPC を高血圧ラットに静注すると著明な降圧効果を示すことを見いだした⁸⁾。構造上 GPC 骨格の 1 位がエーテル結合、2 位が短鎖脂肪酸のエステル結合をもつリン脂質が降圧作用を最大に発現する。この事実はじん髄質に存在する極性脂質が 1-alkyl-2-acetyl GPC であることを示唆する。1-alkyl-2-acetyl GPC は降圧作用のみならず著明な血小板凝集作用をもち、血小板活性化因子で

1-アルキル-2-アセチル グリセロホスホコリンの主合成機構

図-9 1-アルキル-2-アセチルグリセロホスホコリンの主合成機構

もある¹²⁸⁾。

1-alkyl-2-acetyl GPC の生合成は、1-alkyl-2-lyso-GPC が acetyl CoA によりアシル化される機構により行われる¹²⁹⁾ (図-9)。この acetyl CoA : 1-alkyl-2-lyso-GPC acyltransferase はひ>肺, 胸せん, リンパ節>骨髄>じん髄質に存在するが, じん皮質, 肝, 心, 脳, 骨格筋にはほとんど存在しない。1-alkyl-2-lyso-GPC は2位に長鎖(不飽和)脂肪酸をもつ通常の 1-alkyl-2-acyl GPC から phospholipase A₂ の作用によりもたらされる。降圧作用発現に要する 1-alkyl-2-acyl GPC 量は 1 nmol 以下, また血小板凝集に要する濃度は 10⁻¹⁰ M で充分であるが, ひ臓 acyltransferase の活性(約 300 nmol/min/g tissue)は生理的に要求される量よりはるかに高い。この事実, 細胞内の 1-alkyl-2-acetyl GPC 量が acyltransferase の基質である 1-alkyl-2-lyso-GPC の供給によって制約されていることを示す。つまり2位に長鎖脂肪酸をもつ 1-alkyl-2-acyl GPC の phospholipase A₂ による脱アシル化の程度によって, 1-alkyl-2-acetyl GPC 量は調節されている。

1-alkyl-2-acetyl GPC 合成経路として, 1-alkyl-2-acetyl-sn-glycerol を基質とし CDP-choline を利用する *de novo* 経路も存在する¹³⁰⁾が, この経路の生理的意義は大きくないと考えられている。

4 おわりに

生体におけるリン脂質の役割は, 基本的には膜構築の基礎物質としての機能であるが, その外に多彩な役割を演じていることが知られてきた。本稿では触れなかったが免疫応答における役割, プロスタグランジン及びその関連物質の前駆物質としての役割などまだ多くの特殊な機能がある。かつてリン脂質の研究は「そこにもものがあるから」研究するというアプローチであったことは否めなかったが, 今日では, 「そこに機能があるから, リン脂質を研究せざるを得ない」状況に至っていると言つてよいと思われる。リン質の役割に関する研究は, ここ数年で格段の進展が確実に期待できる分野である。肺リン脂質については詳細に触れられなかったが, 著者らの他

の総説を参照いただきたい^{4), 86), 131)~133)}。

(昭和56年5月20日受理)

文 献

- 1) 大野公吉, 化学と生物, **6**, 258 (1968)
- 2) S.J. Singer, *Ann. Rev. Biochem.*, **43**, 805 (1974)
- 3) F. Zambrano, S. Fleischer, B. Fleischer, *Biochim. Biophys. Acta*, **380**, 357 (1975)
- 4) T. Akino, K. Ohno, *CRC Critical Rev. J. Toxicol.*, in Press (1981)
- 5) H. Sakamoto, T. Akino, *Tohoku J. exp. Med.*, **106**, 45 (1972)
- 6) T. Kawamoto, G. Okano, T. Akino, *Biochim. Biophys. Acta*, **619**, 20 (1980)
- 7) R.L. Prewitt, B.E. Leach, L.W. Byers, B. Brooks, W.E.M. Lands, E.E. Muirhead, *Hypertension*, **1**, 299 (1979)
- 8) M.L. Blank, F. Snyder, L.W. Byers, B. Brooks, E.E. Muirhead, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **90**, 1194 (1979)
- 9) Y. Nishizuka, Y. Takai, E. Hashimoto, A. Kishimoto, Y. Kuroda, K. Sakai, H. Yamamura, *Mol. Cell. Biochem.*, **23**, 153 (1979)
- 10) H. Rasmussen, D.B.P. Goodman, *Physiol. Rev.*, **57**, 421 (1977)
- 11) B.J. Holub, A. Kuksis, *Adv. Lipid Res.*, **5**, 1 (1977)
- 12) E.V. Dyatlovitskaya, G.V. Yanchevskaya, L.D. Bergelson, *Chem. Phys. Lipids*, **12**, 132 (1974)
- 13) G. Okano, T. Kawamoto, T. Akino, *Biochim. Biophys. Acta*, **528**, 385 (1978)
- 14) G. Okano, T. Akino, *Lipids*, **14**, 541 (1979)
- 15) M. Nakamura, T. Kawamoto, T. Akino, *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, **26**, 293 (1980)
- 16) T. Shimojo, M. Abe, M. Ohta, *J. Lipid Res.*, **15**, 525 (1974)
- 17) D.E. Vance, P.C. Choy, S.B. Farren, P.H. Lim, W.J. Schneider, *Nature*, **270**, 268 (1977)
- 18) H. Van den Bosch, *Rev. Biochem.*, **43**, 243 (1974)
- 19) B. Åkesson, J. Elovson, G. Arvidson, *Biochim. Biophys. Acta*, **210**, 15 (1970)
- 20) B. Åkesson, J. Elovson, G. Arvidson, *Biochim. Biophys. Acta*, **218**, 57 (1970)
- 21) R. Sundler, G. Arvidson, B. Åkesson, *Biochim. Biophys. Acta*, **280**, 559 (1972)
- 22) M.G. Sarzala, L.M.G. Van Golde, *Biochim. Biophys. Acta*, **441**, 423 (1976)
- 23) S. Yamashita, K. Hosaka, S. Numa, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **69**, 3490 (1972)
- 24) S. Yamashita, S. Numa, *Eur. J. Biochem.*, **31**, 565 (1972)
- 25) S. Yamashita, K. Hosaka, S. Numa, *Eur. J. Biochem.*, **38**, 25 (1973)
- 26) H. Okuyama, W.E.M. Lands, *J. Biol. Chem.*, **247**, 1414 (1972)
- 27) H. Okuyama, K. Yamada, H. Ikezawa, *J. Biol. Chem.*, **250**, 1710 (1975)
- 28) 奥山治美, 生化学, **47**, 999 (1975)
- 29) T. Akino, M. Abe, T. Arai, *Biochim. Biophys. Acta*, **248**, 274 (1971)
- 30) K. Moriya, H. Kanoh, *Tohoku J. ex p. Med.*, **111**, 241 (1974)
- 31) 田畑良宏, 村岡隆介, 鈴木康弘, 日本界面医誌, **9**, 53

- (1978)
- 32) H. Kanoh, *Biochim. Biophys. Acta*, **176**, 756 (1969)
 - 33) G.A.E. Arvidson, *Eur. J. Biochem.*, **5**, 415 (1968)
 - 34) 加納英雄, 生化学, **48**, 215 (1976)
 - 35) H. Kanoh, K. Ohno, *Biochim. Biophys. Acta*, **380**, 199 (1975)
 - 36) 大野公吉, 秋野豊明, *Geriatric Med.*, **9**, 31 (1971)
 - 37) J. Bremer, D. Greenberg, *Biochim. Biophys. Acta*, **46**, 205 (1961)
 - 38) D. Lekim, H. Betzing, W. Stoffel, *Z. Physiol. Chem.*, **354**, 437 (1973)
 - 39) F. Hirata, J. Axelrod, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.*, **75**, 2348 (1978)
 - 40) F. Hirata, J. Axelrod, *Nature*, **275**, 219 (1978)
 - 41) F. Hirata, W.J. Strittmatter, J. Axelrod, *Proc. Natl. Acad. U.S.*, **76**, 368 (1979)
 - 42) B. Akesson, A. Arner, R. Sundler, *Biochim. Biophys. Acta*, **441**, 453 (1976)
 - 43) T. Akino, I. Yamazaki, M. Abe, *Tohoku J. exp. Med.*, **108**, 133 (1972)
 - 44) H. Hasegawa-Sasaki, K. Ohno, *Biochim. Biophys. Acta*, **380**, 486 (1975)
 - 45) R. Sundler, B. Akesson, A. Nilsson, *FEBS Lett.*, **43**, 303 (1974)
 - 46) K.S. Bjerve, *Biochim. Biophys. Acta*, **296**, 549 (1973)
 - 47) M. Abe, T. Akino, *Tohoku J. exp. Med.*, **110**, 167 (1973)
 - 48) M. Abe, T. Akino, K. Ohno, *Biochim. Biophys. Acta*, **280**, 275 (1972)
 - 49) G. Brumley, H. Van den Bosch, *J. Lipid Res.*, **18**, 523 (1977)
 - 50) T. Akino, T. Shimojo, *Biochim. Biophys. Acta*, **210**, 343 (1970)
 - 51) B.J. Holub, A. Kuksis, *J. Lipid Res.*, **12**, 699 (1971)
 - 52) B.J. Holub, *Lipids*, **11**, 1 (1976)
 - 53) R.R. Baker, W. Thompson, *J. Biol. Chem.*, **248**, 7060 (1973)
 - 54) W. Thompson, W.G. MacDonald, *J. Biol. Chem.*, **250**, 6779 (1975)
 - 55) W. Thompson, G. MacDonald, *Eur. J. Biochem.*, **65**, 107 (1976)
 - 56) R.L. Bell, D.A. Kennerly, N. Stanford, P.W. Majerus, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.*, **76**, 3238 (1979)
 - 57) M. Hallman, L. Gluck, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **60**, 1 (1974)
 - 58) M. Hallman, L. Gluck, *Biochim. Biophys. Acta*, **409**, 172 (1975)
 - 59) G. Okano, T. Satoh, T. Akino, *Tohoku J. exp. Med.*, in press.
 - 60) D.F. Tierney, *Annu. Rev. Physiol.*, **36**, 209 (1974)
 - 61) J. Goerke, *Biochim. Biophys. Acta*, **344**, 241 (1974)
 - 62) R.J. King, J.A. Clements, *Am. J. Physiol.*, **223**, 707 (1972)
 - 63) R.J. King, *Feb. Proc.*, **33**, 2238 (1974)
 - 64) R.J. King, D.J. Klass, E.G. Gias, J.A. Clements, *Am. J. Physiol.*, **224**, 788 (1973)
 - 65) E.S. Brown, *Am. J. Physiol.*, **207**, 402 (1964)
 - 66) J.A. Clements, R.J. King, "The Biochemical Basis of Pulmonary Function" (R.G. Crystal, ed.) Dekker, New York (1976) p. 363
 - 67) N. Toshima, T. Akino, K. Ohno, *Tohoku J. exp. Med.*, **108**, 265 (1972)
 - 68) T. Akino, T. Kawamoto, K. Ohno, *Tohoku J. exp. Med.*, **124**, 307 (1978)
 - 69) 大野公吉, "生化学実験講座", Vol. 9, 東京化学同人 (1975) p. 355
 - 70) E.M. Scarpelli, S. Condorelli, G. Colacicco, E.V. Cosmi, *Pediatr. Res.*, **9**, 195 (1975)
 - 71) L. Gluck, M.V. Kulovich, R.C. Borer, P.H. Brenner, G.G. Anderson, W.N. Spellacy, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **109**, 440 (1971)
 - 72) S.P. Sorokin, Atomic Energy Commission Symposium Series 21, Oak Ridge, Tennessee, (1970) p. 3,
 - 73) R.J. Mason, M.C. William, *Biochim. Biophys. Acta*, **617**, 36 (1980)
 - 74) M. Nakamura, T. Onodera, T. Akino, *Lipids*, **15**, 616 (1980)
 - 75) T. Akino, M. Abe, T. Arai, *Biochim. Biophys. Acta*, **248**, 274 (1971)
 - 76) T. Moriya, H. Kanoh, *Tohoku J. exp. Med.*, **112**, 241 (1974)
 - 77) M.F. Frosolono, S. Slivka, B.L. Charms, *J. Lipid Res.*, **12**, 96 (1971)
 - 78) J.M. Vereyken, A. Montfoort, L.M.G. Van Golde, *Biochim. Biophys. Acta*, **260**, 70 (1972)
 - 79) A. Garcia, J.D. Newkirk, R.D. Mavis, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **64**, 128 (1975)
 - 80) M. Ohta, H. Hasegawa, K. Ohno, *Biochim. Biophys. Acta*, **280**, 552 (1972)
 - 81) K. Yamada, H. Okuyama, *Arch. Biochem. Biophys.*, **196**, 209 (1979)
 - 82) M. Abe, K. Ohno, R. Sato, *Biochim. Biophys. Acta*, **369**, 361 (1974)
 - 83) R.L. Wykle, B. Malone, M. Blank, F. Snyder, *Arch. Biochem. Biophys.*, **199**, 526 (1980)
 - 84) J.J. Batenburg, W.J. Longmore, W. Klazinga, L. M.G. Van Golde, *Biochim. Biophys. Acta*, **573**, 136 (1979)
 - 85) J.J. Batenburg, M. Post, L.M.G. Van Golde, *Prog. Resp. Res.*, **15**, 1 (1981)
 - 86) K. Ohno, T. Akino, T. Fujiwara, *Rev. Perinatal Med.*, **2**, 227 (1978)
 - 87) G. Okano, T. Akino, *Biochim. Biophys. Acta*, **528**, 385 (1978)
 - 88) D.B. Gail, G.D. Massaro, D. Massaro, *J. Appl. Physiol.*, **42**, 88 (1977)
 - 89) E.C. Kyriakides, D.A. Beeler, R.I. Edmonds, J.A. Balint, *Biochim. Biophys. Acta*, **431**, 399 (1976)
 - 90) D.A. Feldman, C.R. Kovac, P.L. Dranginis, P.A. Weinhold, *J. Biol. Chem.*, **253**, 4980 (1978)
 - 91) P.M. Farrell, "Respiratory Distress Syndrome" (C.A. Villee, D.B. Villee, J. Zuckerman, ed.), Academic Press, New York, (1973) p. 311
 - 92) P.M. Farrell, W.R. Blackburn, A.J. Adams, *Pediatr. Res.*, **11**, 770 (1977)
 - 93) B.T. Smith, *Intensive Care in the Newborn* (L. Stern, ed.), **2**, 25 (1978)
 - 94) B.T. Smith, *Science*, **204**, 1094 (1979)
 - 95) M. Nakamura, T. Kawamoto, T. Akino, *Biochim. Biophys. Acta*, **620**, 24 (1980)
 - 96) D.M. Small, *Adv. Intern. Med.*, **16**, 234 (1970)
 - 97) J.A. Balint, E.C. Kyriakides, H.L. Spitzer, E.S. Morrison, *J. Lipid Res.*, **6**, 96 (1965)
 - 98) W.H. Admirand, D.M. Small, *J. Clin. Invest.*, **47**,

- 1043 (1968)
- 99) N.A. Mazer, G.B. Benedek, M.C. Carey, *Biochemistry*, **19**, 608 (1980)
- 100) I.J. Sarfeh, D.A. Beeler, D.H. Treble, J.A. Balint, *J. Clin. Invest.*, **53**, 423 (1974)
- 101) R.O. Scow, Y. Stein, O. Stein, *J. Biol. Chem.*, **242**, 4919 (1967)
- 102) P.J.A. O'Doherty, G. Kakis, A. Kuksis, *Lipids*, **8**, 249 (1973)
- 103) N. Gallagher, J. Webb, A.M. Dawson, *Clin. Sci.*, **29**, 73 (1965)
- 104) G.A.E. Arvidson, A. Nilsson, *Lipids*, **7**, 344 (1972)
- 105) J.A. Balint, D.A. Beeler, D.H. Treble, H.L. Spitzer, *J. Lipid Res.*, **8**, 486 (1967)
- 106) T. Curstedt, *Biochim. Biophys. Acta*, **369**, 196 (1974)
- 107) T. Curstedt, J. Sjövall, *Biochim. Biophys. Acta*, **369**, 173 (1974)
- 108) P. Bjornstad, J. Bremer, *J. Lipid Res.*, **7**, 38 (1966)
- 109) H.H. Gregory, Z.R. Vlahcevic, P. Schatzki, L. Swell, *J. Clin. Invest.*, **55**, 105 (1975)
- 110) H. Sakamoto, T. Akino, *Tohoku J. exp. Med.*, **106**, 61 (1972)
- 111) I.M. Yousef, M.M. Fisher, J. Piekarski, B.J. Holub, *Lipids*, **12**, 140 (1976)
- 112) T. Kawamoto, T. Akino, M. Nakamura, M. Mori, *Biochim. Biophys. Acta*, **619**, 35 (1980)
- 113) C.D. Klaassen, *Handbook Physiol.*, **9**, 537 (1977)
- 114) D.L. Young, K.C. Hanson, *J. Lipid Res.*, **13**, 244 (1972)
- 115) W.H. Evans, T. Kremmer, J.G. Culvenor, *Biochem. J.*, **154**, 589 (1976)
- 116) M.H. Wisher, W.H. Evans, "Membrane Alterations as Basis of Liver Injury" (H. Popper, L. Bianchi, W. Reutter, ed.), MTP Press, U.K. (1977) p. 127
- 117) I.M. Yousef, M.M. Fisher, *Can. J. Biochem.*, **54**, 1040 (1976)
- 118) E.W. Sutherland, I. øye, R.W. Butcher, *Rec. Prog. Hormone Res.*, **21**, 623 (1965)
- 119) N.D. Goldberg, M.K. Haddox, *Ann. Rev. Biochem.*, **46**, 823 (1977)
- 120) R.H. Michell, *Biochim. Biophys. Acta*, **415**, 81 (1975)
- 121) M.J. Berridge, *Adv. Cyclic Nucleotide Res.*, **6**, 1 (1975)
- 122) D.J. Wolff, C.O. Brostrom, *Adv. Cyclic Nucleotide Res.*, **11**, 27 (1979)
- 123) G. Graff, J.H. Stephenson, D.B. Glass, M.K. Haddox, N.D. Goldberg, *J. Biol. Chem.*, **253**, 7662 (1978)
- 124) Y. Takai, A. Kishimoto, Y. Iwasa, Y. Kawahara, T. Mori, Y. Nishizuka, *J. Biol. Chem.*, **254**, 3692 (1979)
- 125) Y. Takai, A. Kishimoto, U. Kikkawa, T. Mori, Y. Nishizuka, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **91**, 1218 (1979)
- 126) A. Kishimoto, Y. Takai, T. Mori, U. Kikkawa, Y. Nishizuka, *J. Biol. Chem.*, **255**, 2273 (1980)
- 127) E.E. Muirhead, F. Jones, J.A. Stirman, *J. Lab. Clin. Med.*, **56**, 167 (1960)
- 128) C.A. Demopoulos, R.N. Pinkard, D.J. Hanahan, *J. Biol. Chem.*, **254**, 9355 (1979)
- 129) R.L. Wykle, B. Malone, F. Snyder, *J. Biol. Chem.*, **255**, 10256 (1980)
- 130) W. Renooij, F. Snyder, *Biochim. Biophys. Acta*, **663**, 545 (1981)
- 131) 秋野豊明, 生化学, **50**, 539 (1978)
- 132) 秋野豊明, 医学のあゆみ, **117**, 501 (1981)
- 133) 秋野豊明, 代謝, **18**, 印刷中 (1981)