総 説

コレステロールの代謝調節

武 内 望

愛媛大学医学部附属病院中央検査部

Regulation Mechanism of Cholesterol Metabolism

Nozomu TAKEUCHI

*The Central Clinical Laboratory,
Ehime University Hospital, Onsen-gun, Ehime*

粥状動脈硬化を促進する因子として血清コレステロール（以下 chol と略）の高値が注目されて以来、内外において数多くの疫学的調査が行なわれ、その結果 chol が病変を誘起する危険因子（risk factor）の一つとして確認されるに至った。

しかし chol は体重 70 kg のヒトでは体内に約 140 g 存在し、細胞膜や細胞内小器官の膜面を形成するため、生体の構築成分として必須のものであり、膜面の透過性や柔軟性の調節、形態の保持などの役割を果たしている。このことは β -リポたん白欠損症、LCAT 欠損症、胆管閉塞、重症肝疾患のさいに起こる赤血球膜の異常からも理解しうるであろう。また脂質の運搬を行なうリポたん白の表面成分の一員として機能し、さらには脂質の腸管吸収に必須である胆汁酸の合成や副腎、性腺のステロイドホルモン合成の材料として用いられている。

このため今まで枚挙にいとまがないほど多くの成績が chol 代謝調節に関して報告されてきた。数年前までは *in vivo* における chol の生体内動態により代謝調節を検討した研究や酵素自体に関する成績が多く発表されたが、最近になって細胞や分子レベルでの解析が進めら

れ、酵素の活性化機構、細胞膜-レセプター、担送たん白、日内リズムなどに新しい知見が見いだされてきた。しかし、まだ必ずしも一致した見解に達していない点も多く、さらに今後の研究の成果がまたれる。

1. chol の生体内における動態^{1)~8)}

血清をはじめとし膜面や細胞内の chol は絶えず移動し、一部は胆汁酸や中性ステロールとして体内から失われてゆくため、組織での合成、食品中の chol の吸収によってこれらが補われている。すなわち体内の chol は図 1 のような合成と吸収および異化排泄の 3 因子が平衡を保ち、chol 量をほぼ一定の水準に保持している。

1) chol 合成

生長期には個体の体構成成分を増加していくために chol の合成も活発であり、この時期を過ぎ成熟期に達すると合成は急激に減少して定常期となり、以後は加齢とともに徐々に低下していく。しかし chol の代謝調節機構にはその程度や速度などの量的な差はあっても質的にはまったく差がみられない。成熟した個体の脳組織を除いては、その程度はさまざまであるが、各臓器で chol 合成が行なわれ、1 日 1~1.5 g に及ぶと見積もられている。合成は主としてコエンザイム A によって活性化された酢酸から行なわれ、炭素 30 個を有する長鎖のスクアレンが形成され、これが閉環してステロールとなるが、関連する酵素の局在性に多少の違いはあっても、その反応自体には組織による差はない。この反応系全体の速度を規定することになる律速反応は HMG CoA からメバロン酸への反応であり、HMG CoA 還元酵素が関与し、肝で最も活性が大であって、これについて腸管が強い活性を示す。これらの組織では血清リポたん白を合成、分泌するにあたって、chol は磷脂質とともにリポたん白

〒791-02 愛媛県温泉郡重信町志津川

略号

LCAT : lecithin : cholesterol acyltransferase.

HMG CoA : β -hydroxy- β -methylglutaryl coenzyme A.

VLDL : very low density lipoprotein (超低比重リポたん白).

LDL : low density lipoprotein (低比重リポたん白).

HDL : high density lipoprotein (高比重リポたん白).

ACAT : acylcoenzyme A : cholesterol acyltransferase.

図 1. 血清コレステロールの調節因子

図 2. コレステロール合成異化過程

粒子の表面を形成するために必要であり、また腸管では絶えず粘膜から細胞が剥脱していく部分を補わねばならないためである。このように細胞の新生を行なっている臓器、たとえば皮膚、骨髄などの chol 合成は活発であり、さらにステロイドの合成を行なう内分泌臓器ではか

りの合成が認められる。

2) chol の転送と分配

chol は組織で合成される 以外に血清から細胞にとり入れられて利用され、かつ組織で合成された過剰の chol はリポたん白により除去されるため、血清と細胞の間では常に chol の交換が行なわれている。この交換速度が非常に早い臓器としては肝脾、腸管、赤血球などがあり、筋肉、皮膚などでは緩徐で、さらに脳組織では交換はほとんど認められない。

肝で合成された chol はゴルジ装置のなかでアポたん白とともにリポたん白に合成され、VLDL, HDL の形で血中へ放出される。VLDL は末梢組織でリポたん白リパーゼの作成により中性脂肪が除去され、リポたん白表面の chol は LCAT の作用でエステル化されて膜面より外され、終局的には肝で処理される。

3) chol の吸収

腸粘膜の表面は厚さが約 0.1 mm の水の固定層が存在し、粘膜の刷子縁膜に物質が到達するためにはこの水層を拡散しなくてはならない。脂質がこの水層を拡散して細胞に達するためには懸濁液の型では不可能であり、ミセルの状態になることが必要である。腸管中で消化液のリパーゼなどにより水解されたモノグリセリド、遊離脂肪酸、リソ型磷脂質、遊離 chol は胆汁酸の表面活性作用により直径 5~10 mμ のミセルとなり溶解される。刷子縁に達したミセルからはそれぞれ各成分が分離し、プラズマ膜に取り込まれる。この取り込みはたん白合成阻害剤や熱処理によっても影響を受けないため、この段階が単純な拡散作用や交換反応で行なわれると考えられるが、その上にさらに複雑な過程が存在するかは明らかでない。細胞内では脂質はある種の細胞質たん白と特異的に結合し小胞体に運搬され、再エステル化を受けてアポたん白とともにカイロミクロンが形成される。これらはゴルジ装置をへて exocytosis の機構により細胞間質中へ放出されリンパにはいる。

chol の腸壁への取り込みは経口摂取後 1 時間で最高となるが、リンパへの出現には時間を要し、その半減期は 12 時間とみなされており、細胞内の転送がおそく、chol が壁内に長時間保持される。カイロミクロンの形成はたん白合成阻害剤で阻害され、chol のカイロミクロンへの組み込みが律速段階とみなされる。chol の吸収率は投与条件により異なるが通常 50% 程度であり、2g 程度までは投与量に比例して増加し、それ以上になると吸収率は漸減する。1日の chol の吸収量は 0.3~0.5g と計算されており、胆汁酸が chol の吸収には必須の因子であり、脂肪はその吸収を促進する。

腸壁で合成された chol の一部はカイロミクロンによって血中にはいり、一部は分泌液や細胞とともに管腔に

出て排泄される。この合成は食餌中の chol によって影響をうけず、胆汁酸によって調節されており、肝のフィードバック調節とまったく異なった機構によると推測されているが、詳細については明らかでない。

4) chol の異化排泄

肝外組織も chol 代謝に関係することが近年明らかにされたが、chol の異化排泄には肝が最も重要な役割を演じている。まず遊離型 chol は肝のミクロソームで7番目の炭素の α 位に水酸基が導入され、この反応が種々の誘起因子や抑制作用によって最も影響を受けやすいので、chol 異化の律速段階とみなされている。7 α 水酸化の後、一部はただちに、一部はさらに12 α 位に水酸基が導入されて後、3位の β 位水酸基がケト基をへて α 位に置換され、同時に5位の二重結合が飽和され、続いて側鎖の酸化的離断が行なわれる。すなわち胆汁酸の主要経路は3個の水酸基を有するコール酸と、水酸基2個のケノ酸(ケノデオキシコール酸)への二つの経路が存在する。肝で合成されたこの2種類の胆汁酸は一次性胆汁酸といわれ、グリシンあるいはタウリンと抱合し胆汁中に排泄される。胆汁酸の腸管からの吸収率はきわめて高く96~98%にもおよび、能動のおよび受動的転送機構により主として空腸回腸で吸収される。吸収された胆汁酸は門脈により肝に戻り、再び胆汁に排泄されるが、この循環は1日に8~10回、胆汁酸としては20~30gが胆管を通過して排泄されることになる(腸肝循環)。

一次性胆汁酸の一部は腸管内で腸内細菌によって脱抱合、7位の脱水酸化反応、6位の水酸化反応などをうけ二次性胆汁酸(デオキシコール酸、リトコール酸、ヒオデオキシコール酸など)になり、一部は吸収されるが、1日200~500mgの胆汁酸が糞便中に排泄される。吸収されなかった食餌中 chol、腸粘膜よりの分泌物や粘膜細胞の脱落によってもたらされた chol は腸内細菌によって二重結合が飽和され、コプロスタノールとして排泄されるが、chol の一部もそのまま排泄される。1日の糞便中排泄量は300~800mgで、胆汁酸排泄量を凌駕する。この他皮膚からは表皮の剝離落屑や皮脂の分泌により1日約80mg、ステロイドホルモンとして1日約50mgが尿中に排泄されている。

2. chol 生合成の初期段階における調節

1950年 Gould と Taylor は犬に大量の chol 投与すると肝での chol 合成は顕著に抑制され、しかも抑制作用が HMG CoA とメバロン酸の間で特異的に起こることを認めた。これは最終反応生成物の過剰によるネガティブフィードバック調節であって、ミクロソーム膜に存在する HMG CoA 還元酵素の部位で調節されるためである⁹⁻¹¹⁾。しかし詳細に検討すると、その他の部位

でも種々の機構によって調節が行なわれており、さらにこれらには細胞内の諸因子の機能が関係している。

1) HMG シンターゼ

HMG CoA 以前の段階では酢酸から HMG を合成するのに関係するアセトアセチル-CoA チオラーゼ、HMG シンターゼの局在性が問題とされる。これらの酵素の大部分はミトコンドリアに存在し、chol の大量投与時にもケトン体産生には影響がないことから、chol 合成の調節にはまったく関与していないとみなされていた。しかしミトコンドリアには HMG を分解する HMG CoA リアーゼが存在し、ここで合成された HMG は分解されてケトン体産生に用いられることがわかった¹²⁾¹³⁾。一方細胞質内には20%程度の酵素があり、ここにはリアーゼがないため、細胞質で合成された HMG がステロール合成に関与するといわれる。chol 投与時には細胞質画分の酵素活性が低下するゆえ¹³⁾¹⁴⁾、HMG の合成も chol による代謝調節を受けているといえる。

2) HMG CoA 還元酵素の調節

Siperstein らは chol 投与による HMG CoA 還元酵素の調節をアロステリック効果とみなした。chol 大量投与を続けると肝やミクロソーム、酵素内の遊離 chol の増加はわずかであるのになら、エステル型の増加は顕著であり、この増加と chol 合成能とは逆相関が認められた¹⁵⁾。したがってエステル型の組織沈着と chol 合成作用の抑制との間になんらかの関係があると考えられた。しかし合成の低下は chol 投与後4時間で、まだエステル型が増加してない時点より始まるため、たんに chol の増量によるだけでなく、他の機構が関与することも示唆された。食餌投与やインスリンによる HMG CoA 還元酵素の誘起や日内リズムにおける活性増加時に、あらかじめたん白合成阻害剤で前処置しておくと、活性増強がみられなくなり¹⁶⁾、たん白合成阻害剤による活性減少速度は chol 投与時の経時的な減少速度とほぼ一致した成績がえられている¹⁷⁾。また酵素活性の増加するときには精製酵素たん白へのアミノ酸の取り込みの増加があり¹⁸⁾、抗体による定量では酵素量が増加し¹⁹⁾、先行する RNA 合成に依存することも認められた²⁰⁾。したがって酵素活性の増加には酵素たん白の合成が必須であり、chol によるフィードバック調節は酵素たん白の合成阻害によると考えられている。

3) HMG CoA 還元酵素の日内リズム

ラットやマウスで数時間おきに肝の HMG CoA 還元酵素の活性を測定すると、日没ごろより活性が上昇し、深夜に最高となり、以後漸減して昼間には最低値となるような規則正しい周期的な日内変動を示す。夜間の酵素活性は昼間の最低のときと比較すると5~10倍の差があり¹⁰⁾¹¹⁾、肝以外でも空腸や回腸の酵素活性も同じ変動を

示す²¹⁾。HMG CoA 還元酵素の代謝回転は早く、その半減期は 2~4 時間とみなされており¹⁶⁾¹⁸⁾²²⁾、その合成は一定の時間内でのみ認められるため、このような顕著な変化を起こすと考えられる。動物を一貫して明るい条件下あるいは暗い条件下で飼育しても、多少のずれは起こっても 10 日間ぐらいはそのリズムは維持される²³⁾。動物は暗くなって摂食を開始するため、強制的に昼間に摂食させると、HMG CoA 還元酵素は摂食後数時間に最高となり、翌日は摂食の有無にかかわらずこの時間に最高を示すようになる²²⁾。すなわちこの酵素の日内変動には食餌摂取が条件となっており、インスリン注射が活性を増強する点より²⁴⁾、この体液性因子が重要な因子であると考えられる。しかし下垂体摘出時には²⁵⁾酵素活性の低下とともに日内変動が消失するため、他のホルモンもリズム形成に関与しているといわれている。副腎皮質ホルモンについては成績が異なっており、リズムの消失するという報告と²⁶⁾²⁷⁾、活性は低下してもリズムは残っているという報告がある²⁸⁾。高 chol による飼育では酵素活性は低下するが、その日内リズムは認められる。

4) chol 合成と核、核酸の変化

HMG CoA 還元酵素活性の変化にたん白合成が必須であるとすれば、核酸の代謝になんらかの変化が起こることが期待される。しかしマーカーとして用いる因子が知られていないため、その解析は困難である。Erickson ら²⁹⁾はクロマチン結合 chol を定量し、その総量は 24 時間を通じて不変であるが、HMG CoA 還元酵素活性が低下し始める数時間前にエステル型の比率が増加することを認め、クロマチン結合 chol のエステル化が酵素活性の調節になんらかの関係を有することを示唆した。また chol の大量投与にはクロマチンの chol 増量、とくにエステル比の増加があり、フィードバック調節に関係する可能性も示された³⁰⁾。クロマチン中の chol はおもに酸性たん白画分に存在し²⁹⁾、これらが組織の特異性と関係ある点より興味ある成績ではあるが、chol 投与後数時間の酵素活性が低下する時期にはクロマチンの chol 量や投与した標識 chol の取り込みには差がないゆえ、さらに詳細な検討を要する。

5) 細胞への chol の出納と HMG CoA 還元酵素

血清カイロミクロン³¹⁾や VLDL, LDL 画分³²⁾³³⁾を動物の点滴静注や肝還流実験に用いると、たん白中の chol が組織に取り込まれ、chol 量の増加やその合成の低下がみられる。HDL や磷脂質の懸濁液を還流に用いると chol 量は減少し、かえって chol 合成は増強される^{32)~34)}。

マイクロゾームやホモジネートなどの無細胞系に血清や chol を直接加えても HMG CoA 還元酵素活性や chol 合成には影響がみられないが、遊離細胞や組織切片は血

清で付置すると chol 合成は抑制される。とくに LDL や VLDL を肝単離細胞、培養線維芽細胞あるいは白血球や骨髓細胞に加えて培養すると顕著な chol 合成や HMG CoA 還元酵素活性の阻害が認められる。加えるリポたん白の種類と活性阻害効果やその程度は報告によって多少の不一致点は認められ^{8)35)~39)}、これは使用したリポたん白濃度、脂質組成の相違、動物や細胞の種類、あるいは付置条件の差によると考えられる。しかし一般に血清 LDL, VLDL, カイロミクロンでその効果が認められている。胸管リンパより分離したカイロミクロンは肝外組織の chol 合成にたいする阻害作用はないが⁸⁾、肝の chol 合成には効果があるといわれている⁸⁾。胸管リンパの chol は組織への取り込みは、その部分的代謝物のレムナントにくらべおそいゆえ⁴⁰⁾⁴¹⁾⁴³⁾、流血中でなんらかの修飾をうけて chol が取り込まれるようになると思われる。Felts ら⁴⁴⁾は胸管カイロミクロンを *in vitro* でリポたん白リパーゼと付置すると肝への取り込みがみられるようになることから、リパーゼが細胞との結合を仲介するという仮説をたてている。

これにたいし HDL は一般に chol 合成の抑制には効果は少なく、磷脂質懸濁液で培養すると細胞内 chol 量は減少し、合成能の促進が認められる⁴⁵⁾。磷脂質に一定の割合で chol を混合して懸濁液を作り、同様に合成にたいする作用を検討すると、chol の比率が多くなると細胞内 chol 量の増加や合成の抑制効果が強くなる⁴⁶⁾。Fogelman ら⁴⁷⁾⁴⁸⁾は分離した白血球を用い *in vitro* で chol の放出の程度と chol 合成能が比例することを認め、細胞の chol の減少により合成が誘起されることを示唆している。このように細胞はたえず外部より chol を取り込み、同時に外部に向かって chol を放出しており、両者のバランスの状態によって合成が規定されられると考えられる⁴⁹⁾。したがって細胞はその外部環境の条件によって強い影響を受けることになるが、細胞内の恒常性を保持するため膜面レセプターによって調節が行なわれると考えられている。

6) HMG CoA 還元酵素の活性化-不活性化機構

in vitro で HMG CoA 還元酵素の活性を測定する前に一定時間 37°C で付置すると活性が増加し⁵⁰⁾⁵¹⁾、なんらかの活性化機構があることが推定される。十分洗浄したマイクロゾームに一定量の細胞質を加えると酵素活性は増加し⁵²⁾⁵³⁾、これらが非透析性で硫酸沈澱画分に存在し⁵⁴⁾、血清中にはないことが認められている。

また CAMP の投与は HMG CoA 還元酵素の活性を低下させ⁵⁵⁾⁵⁶⁾、*in vitro* で Mg イオンと ATP あるいは ADP の存在下で細胞質を加えるとマイクロゾームの酵素活性が低下する⁵²⁾⁵⁷⁾。この不活性化はまったく可逆的であり、Mg イオンや ATP などを除去したり、過剰の

細胞質を添加することによって酵素活性は回復する。この間に酵素たん白の量的な変化はなく、アガロースクロマトグラフィーでの態度もまったく同一である⁵⁷⁾。通常の食餌条件の飼育下ではラットの肝酵素の 85% は不活性型で存在すると推定され、急速な酵素活性の誘起時には活性化因子によって活性化されると考えられている⁵⁹⁾。Nordstrom ら⁵⁷⁾によると活性化因子は分子量 150,000 以上のたん白であり、不活性化因子は 20,000~30,000 といわれている。この機序についてはまだ不明であるが、酵素たん白の磷酸化が活性を失わせ、脱磷酸が活性化を行なうのでないかと考えられている。細胞質の酵素活性化能は HMG CoA 還元酵素活性の高い夜間やコレステラミン投与時に高く、chol エステルや酸化 chol は細胞質の活性化能を強く阻害する。

動物に chol を投与して 4 時間後には還元酵素の活性はすでに著しく減弱するが、免疫学的定量法による酵素量は不変であり、酵素たん白へのアミノ酸の取り込みにも著しい差はない。しかし 24 時間後にはたん白量や合成率は顕著に低下する。このため chol 投与による酵素活下の調節には不活性因子による触媒作用の急速な低下と、合成の抑制による酵素たん白量の減少による緩徐な作用があるといえる。日内リズムの形成にこれらがどのように関係しているかは明らかでないが、活性の低下時に chol を投与すると低下速度を遅延させうる²⁰⁾という報告もあり、不活性化を阻害するとも考えられている。

7) LDL レセプターとその異常

Avigan ら⁵⁸⁾は 1970 年にヒトの線維芽細胞を脱脂血清で培養すると、その chol 合成能が増加し、全血清を用いると合成が低下することを報告した。リポたん白を放射性ヨードで標識して培養液に加えると、LDL が特

異的に細胞膜と結合し、細胞内へ取り込まれることが認められた。電子顕微鏡による観察では 4°C でリポたん白粒子が細胞表面の小窩の結合部位に結合し、37°C に保温するとその部位の細胞膜が嵌入し、細胞膜が融合することにより膜成分を伴った小胞を形成して細胞質内へ取り込まれる様子がみられた (endocytosis)⁶⁰⁾⁶¹⁾。細胞の LDL 結合能には限界があり、Goldstein, Brown らは 1 個の芽細胞には約 10,000 個のレセプターが存在していると推算している⁶²⁾。

高い血清コレステロール値を示すホモ接合子による家族性高 chol 血症患者の培養芽細胞では、このような細胞膜への LDL の結合が認められず、まったくレセプターを有しないもの (R-negative)、あるいは正常人の 5~10% 程度しかないもの (R-defect) が存在する。高コレステロール血症の程度の軽いヘテロ接合子の者では正常人の半分程度の結合がみられ、レセプター量も半分ぐらいいは存在するとみられる (図 3 の ②)⁶²⁾⁶³⁾。

これにたいし Steinberg ら⁶⁴⁾⁶⁵⁾は細胞膜への LDL の結合は行なわれるが、それに続く細胞質内への取り込みが患者細胞では行なわれないうし (internalization defect)、論争となった (図 3 の ③)。しかしその後このような転送異常による欠陥も証明され、LDL の取り込みの障害には二つの成因があることが認められている。同じような LDL レセプターは動脈壁の培養平滑筋細胞、リンパ球、白血球でも認められ、高 chol 患者ではレセプターが欠損していることが報告されている⁶²⁾。

肝細胞についてはリポたん白のレセプターに関する検討はあまり行なわれていないが、Nakai ら⁶⁶⁾は単離肝細胞で HDL が同じ機構で取り込まれることを報告しており、肝細胞膜には LDL や HDL と結合しうるレセプタ

図 3. 細胞内でのコレステロールの動態とその異常

ーが存在することが示唆されている⁶⁶⁾⁶⁷⁾。

一方、赤血球膜⁶⁹⁾⁷⁰⁾や脂肪細胞膜⁶⁸⁾では取り込みは変性によっても影響をうけず、たんに物理的な接触による膜面の chol の交換が行なわれていると考えられている。肝細胞でもレセプターを介しない単純な chol の取り込みもあることが考えられ、高 chol 患者でも胆汁酸合成や血清標識 chol の減衰がみられるのはこのような取り込みが行なわれていることを示す。

8) リソゾームの機能とその異常

細胞膜から取り込まれた LDL を含む小胞はリソゾーム顆粒に摂取され代謝される。LDL の たん白部分はアミノ酸に分解され、エステル chol は遊離型に、中性脂肪や磷脂質もその構成成分である遊離脂肪酸などに分解される⁶²⁾⁶³⁾。リソゾームにはリパーゼや chol エステラーゼなど多数の分解酵素が含まれており⁷¹⁾、先天的に chol エステラーゼの欠損している Wolman 症候群、コレステロールエステル蓄積症（前者の軽症例）では細胞内に chol エステルの著しい沈着がみられる（図3の④）⁷²⁾。

リソゾームで生成された遊離 chol はミクロソームに転送され、HMG CoA 還元酵素のフィードバック阻害を働かせ（図3の⑤）、一部はリポたん白に編成⑩、あるいは胆汁酸に異化され⑪、一部は ACAT でエステル化されて細胞質内に蓄積される⑨。先述の家族性高 chol 血症の患者では②、③の過程に障害があるため還元酵素への調節作用が完全にあるいは部分的に失われ chol 合成が盛んに行なわれると説明されている⁶²⁾⁶³⁾。また血清 LDL の細胞内への取り込みとその分解が行なわれないため LDL が血中に増加してくることになる。chol や酸化型 chol をエタノールに溶解して培養液に加えるとレセプターを介しない非特異的な細胞内取り込みが認められ、還元酵素の抑制が起こることから⁶²⁾酵素自体の異常はないといえる。

β-リポたん白欠損症 (acanthocytosis) の患者では血清 chol は HDL 中に含まれており、患者の血清で本人あるいは正常人の線維芽細胞を培養すると chol の取り込みが起らない。そのため chol 合成のフィードバック調節も認められず⁷³⁾、実際、患者の皮膚生検材料やリンパ球では正常人の 2~5 倍の合成活性が証明されている（図3の①）。

臨床的にヒトでの chol の生体内における動態を解析するには、chol の経口的摂取量と糞便中の胆汁酸やステロール排泄量から収支を計算し、合成量などを計算するバランススタディと標識 chol の血清中からの消失速度や比活性度により代謝動態を知る動態解析法がある。これらにより高 chol 患者での chol の合成や異化を検討した結果は多くの研究者から報告されているが、その成

績はまったくまちまちであり、合成一つをとりあげても増加、不変、低下と一致しない⁷⁴⁾。これは代償機構として非特異的あるいは HDL による取り込みや胆汁酸を介した調節機構などが関係してくるためと考えられる。

9) LDL レセプターの調節

正常人の線維芽細胞を LDL の少ない血清やこの画分を除いた培養液で培養し、LDL 結合能を定量すると結合が増加する。これにたいして LDL 濃度の高い血清や LDL を加えて培養すると、LDL 結合が減少する⁷⁵⁾。芽細胞の培養液にプロナーゼ、トリプシン、パペインなどのたん白分解酵素を加えると、レセプターは消失し、酵素を培養液から取り除くと再び結合能が回復してレセプターが再生されることを示す。しかしこのさいサイクロヘキシミドなどのたん白合成阻害剤を添加するとレセプターの再生が認められない。たん白分解酵素の代りにグリコシダーゼ、フォスフォリパーゼ、酸性あるいはアルカリフォスファターゼを用いると、レセプターはまったく影響をうけず⁷⁶⁾、これらがたん白であり、細胞膜面上でたえず代謝され、合成によって補われて調節されていることが知られる⁷⁵⁾⁷⁶⁾。これらの詳しい機構や異常状態についての検討は今後の問題である。

10) ホルモンと HMG CoA 還元酵素

ホルモンは HMG CoA 還元酵素のみならず、血清 chol 値にたいしても大きな影響を及ぼす³⁾、このことは粘液水腫、カッシング症候群、糖尿病、下垂体異常における血清 chol の増加、甲状腺機能亢進症でみられる低 chol 血症で明らかであり、実験動物でもこれらに相当する病態モデルを作成することが可能である³⁾。培養細胞を用いてもホルモン作用の解析が行なわれ、近年それらの報告も多くされている⁷⁷⁾。

インスリンは HMG CoA 還元酵素の活性を亢進させ動物における日内リズムの成立に関与している。糖尿病（インスリン欠乏性）では酵素活性の低下、リズムの平坦化をきたし、インスリンの投与で回復する²⁴⁾。しかし下垂体摘出による不全状態ではインスリンによる活性の回復はみられない⁵⁵⁾。これにたいしグルカゴンは抑制的に作用する²⁴⁾²⁵⁾。

甲状腺ホルモンも還元酵素の活性保持には必須であり⁷⁸⁾、甲状腺摘出、抗甲状腺剤投与は活性を低下させる。前述の下垂体不全状態に甲状腺ホルモンで前処置を加えるとインスリンの効果が出現する。

糖質ステロイドホルモンはヒトでは酵素活性に促進的に作用するといわれているが、動物では必ずしも一致した成績はえられていない。ステロイドの種類、投与量、投与期間により差が生じ、他のホルモンの状態（たとえば性ホルモン）も関係するであろう。副腎髄質ホルモンも活性を促進するが一過性であり、CAMP にたいする刺

激作用との矛盾が指摘されている⁷⁹⁾。

3. chol 生合成の後期における調節

1) メバロン酸以降におけるフィードバック調節

1966年 Gould らは chol 投与を長期間続けると HMG CoA 還元酵素のみならず、メバロン酸からファルネシル・ピロリン酸およびこれからスクアレンへの合成過程にも阻害が起こることを報告した (図 2)。またスクアレンからステロールの合成も抑制され⁸⁰⁾、7-デヒドロコレステロール還元酵素の活性低下も証明されている⁸¹⁾。絶食ではこれらの反応過程が低下し、食餌摂取によって活性が回復する⁸⁰⁾。ラノステロールなどの酸化的脱メチル反応に関係するメチルステロール酸化酵素の変化や細胞質活性化因子は HMG CoA 還元酵素の活性化と同調して起こることが認められており⁸⁴⁾、HMG CoA 還元反応が最も鋭敏で強い律速段階ではあるが、その他にいくつかの律速部位があり、二重三重の調節機構が組み立てられているといえる。

2) ステロール担送たん白

スクアレンより chol への反応酵素はミクロソームに局在しており、ミクロソームを十分洗浄すると *in vitro* でスクアレンより chol の合成は停止する。しかしこれに細胞質たん白を加えると再び反応が進むようになり、酵素たん白以外に難溶性となった基質を酵素と接触させる反応を進行させるたん白因子が必要であると考えられる。この細胞質内たん白因子を sterol (または squalene) carrier protein (SCP) とよんでおり、Scallen⁸²⁾⁸³⁾ および Dempsey⁸⁴⁾ の研究グループによって3種類の SCP が見いだされている。SCP₁ はスクアレンからラノステロールの反応に関与し、分子量約 28,000 で熱変性を受けやすく、LDL アポたん白に類似しているといわれている。SCP₂ はメチルステロールより炭素 27 のステロールの過程に必要であり、SCP₃ は 7-デヒドロコレステロールより chol への反応に用いられ、いずれも耐熱性である⁸⁵⁾。chol 合成能の低い組織のミクロソームでも肝などから分離した SCP を加えて付置すると chol 合成が増加するため、組織によって SCP 量に差があると考えられる⁸⁵⁾。加齢に伴い SCP の機能は低下することが認められており⁸⁶⁾、SCP の異常による病態もしだいに明らかになるであろう。

4. chol 異化の調節

1) 7 α 水酸化反応

chol の異化反応の律速段階は 7 位の炭素に水酸基を導入する反応で、7 α 水酸化酵素が関連して⁸⁷⁾いる。胆管瘻の形成、胆汁酸を吸着するレジンの投与で胆汁酸を腸肝循環より除去すると、胆汁酸合成が亢進し、7 α 水

酸化反応が特異的に活性化される^{87)~89)}。また胆汁酸の投与で合成が抑制される場合も酵素活性の低下がみられる。

この水酸化酵素は HMG CoA 還元酵素と同調する日内リズムを形成し⁸⁷⁾、胆管瘻動物、絶食動物でも日内変動がみられる⁹⁰⁾。絶食時には酵素活性は低下し、食餌摂取で回復して⁹¹⁾ HMG CoA 還元酵素とホルモンにたいする態度も同じであるが⁹²⁾、chol の負荷時には相反する態度が示される⁸⁷⁾。動物種によって差はみられるが、chol 投与時には水酸化反応は亢進し、chol の異化を促進するように働く。

2) 胆汁酸の chol 合成抑制作用

胆管瘻動物で胆汁酸合成が亢進したさいには chol 合成も活発となり、逆に胆汁酸大量投与時には chol 合成は低下する⁹³⁾。これに関して胆汁酸が特異的に chol 合成を抑制⁹³⁾するという説、胆汁酸の表面活性効果が非特異的に抑制するという説、あるいは直接的作用はないが chol より胆汁酸の合成が阻害されるため、間接的に抑制されるという二重のフィードバック機構を仮定している説がある。酸化 chol が HMG CoA 還元酵素を強く阻害する事実⁹⁴⁾より、中間代謝物である 7 α -chol などが関与する可能性もあるが詳細については不明である。しかし胆管閉塞で肝や血清胆汁酸の上昇した場合に chol 合成が亢進する⁹⁵⁾ (腸管の胆汁酸の欠乏により chol 吸収が低下しフィードバック調節が消失するためと考えられている) ことや肝還流実験の結果から、直接の抑制作用⁹⁶⁾⁹⁷⁾はないと考えられている。

3) 胆汁酸閉鎖循環系

腸管から吸収された胆汁酸は門脈によって肝へ運搬され、門脈→肝→胆道→腸管→門脈という閉鎖循環系を形成し、大循環系の胆汁酸濃度を抑制している。このため肝細胞膜には胆汁酸と親和性のきわめて強く、特異的に結合するレセプターが存在し^{98)~100)}、また細胞質内には胆汁酸と結合し運搬する担送たん白¹⁰¹⁾の存在が考えられている。*in vitro* では胆汁酸が chol 合成を強く阻害するにかかわらず、*in vivo* では直接作用がみられないのは、このような結合たん白の作用によるかもしれない。

4) 胆汁酸組成と代謝調節

胆汁酸投与によって chol より胆汁酸合成過程が抑制されるが、その種類により抑制効果の程度は異なり、さらにコール酸、ケノ酸のいずれを抑制するかにも違いがある^{93)102)~104)}。しかし詳しい点はヒトと動物種で差があり、研究者によっても差がみられ、一致した見解にはいたっていない。一般に内因性の合成された chol のほうが外因性のものより代謝されやすく¹⁰⁵⁾、コール酸の系に入りやすいとみなされ、異ったプールがあるともいわれている¹⁰⁶⁾。

ケノ酸の二次性胆汁酸であるリトコール酸は腸管での再吸収率がコール酸由来のデオキシコール酸に比して低く、ケノ酸の経路がcholへの排泄系とも考えられるが、ヒトではその役割は明らかでない¹⁰⁵⁾。ラットではchol投与時や甲状腺剤投与時にケノ酸の割合が増加し、代謝回転の促進がみられる。ケノ酸の増加はコール酸を形成する12 α -水酸化反応の抑制、あるいは側鎖の酸化的離断反応の促進によると考えられている¹⁰⁷⁾。スクアレンからのcholの合成のようにcholの7 α -水酸化や12 α -水酸化反応にも特殊な担送たん白が必要とみなされており、SCPがこれに関与する可能性¹⁰⁸⁾も示唆されている。

1970年以降、細胞レベルや分子レベルでchol代謝の研究を扱った報告は驚異的な数に及び、精製酵素、病的状態における変化（とくに悪性腫瘍）、細胞分裂との関係、LCATとの関連、chol以外の脂質による調節など、かなりの部分を省かなければならなかった。また、文献も重複を避けて1970年以降の代表的なもののみをあげるにとどまった。この分野での海外における研究は爆発的に進行しているといっても過言ではないであろう。

主 要 文 献

- cholの生体内における動態
 - Dietschy, J.M. and Wilson, J.D. : *New Engl. J. Med.*, 282, 1128, 1179, 1241 (1970)
 - Nestel, P.J. : *Adv. Lipid Res.*, 8, 1 (1970)
 - Bortz, W.M. : *Metab. Clin. Exp.*, 22, 1507 (1973)
 - Small, D.M., Dowling, R.H. and Redinger, R.N. : *Arch. Intern. Med.*, 130, 552 (1972)
 - Danielsson, H. and Sjövall, J. : *Annu. Rev. Biochem.*, 44, 233 (1975)
 - Sodhi, H.S. : *Cholesterol Metabolism in Man*, in *Hypolipidemic Agents*, p. 29 (1957), Springer-Verlag (Berlin)
 - Masoro, E.J. : *Annu. Rev. Physiol.*, 39, 301 (1977)
 - Andersen, J.M. and Dietschy, J.M. : *J. Biol. Chem.*, 252, 3646, 3652 (1977)
 - chol生合成の初期段階における調節
 - Siperstein, M.D. : *Curr. Top. Cell. Regul.*, 2, 65 (1970)
 - Rodwell, V.W., McNamara, D.J. and Shapiro, D.J. : *Adv. Enzymol.*, 38, 373 (1973)
 - Rodwell, V.W., Nordstrom, J.L. and Mitchell, J.J. : *Adv. Lipid Res.*, 14, 1 (1976)
 - Clinkenbeard, K.D., Sugiyama, T., Moss, J., Read, W.D. and Lane, M.D. : *J. Biol. Chem.*, 248, 2275 (1973)
 - Clinkenbeard, K.D., Read, W.D., Mooney, R.A. and Lane, M.D. : *J. Biol. Chem.*, 250, 3108 (1975)
 - White, L.W. and Rudney, H. : *Biochemistry*, 9, 2725 (1970)
 - Gould, R.G. : Some aspects of the control of hepatic cholesterol biosynthesis, in *Cholesterol Metabolism and Lipolytic Enzyme*, p. 13 (1977), Masson Publishing USA inc. (New York)
- Edwards, P.A. and Gould, R.G. : *J. Biol. Chem.*, 247, 1520 (1972)
 - Brown, M.S. and Goldstein, J.L. : *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*, 71, 788 (1974)
 - Higgins, M. and Rudney, H. : *Nature (London)*, 246, 60 (1973)
 - Higgins, M., Kawachi, T. and Rudney, H. : *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 45, 138 (1971)
 - Edwards, P.A. and Gould, R.G. : *J. Biol. Chem.*, 249, 2891 (1974)
 - Shefer, S., Hauser, S., Lapor, V. and Mosbach, E.H. : *J. Lipid Res.*, 13, 571 (1972)
 - Dugan, R.E., Slakey, L.L., Briedis, A.V. and Porter, J.W. : *Arch. Biochem. Biophys.*, 152, 21 (1972)
 - Huber, J., Latzin, S., Langguth, O., Brauser, B., Gabel, V.P. and Hamprecht, B. : *F.E.B.S. Lett.*, 31, 261 (1973)
 - Lakshmanan, M.R., Neopokroeff, C.M., Ness, G.C., Dugan, R.E. and Porter, J.W. : *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 50, 704 (1973)
 - Dugan, R.E., Ness, G.C., Lakshmanan, M.R., Neopokroeff, C.M. and Porter, J.W. : *Arch. Biochem. Biophys.*, 161, 499 (1974)
 - Edwards, P.A. : *J. Biol. Chem.*, 248, 2912 (1973)
 - Hickman, P.E., Horton, B.J. and Sabine, J.R. : *J. Lipid Res.*, 13, 17 (1972)
 - Huber, J., Hamprecht, B., Müller, O.A. and Guder, W. : *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.*, 353, 313 (1972)
 - Erickson, S.K., Davidson, A.M. and Gould, R.G. : *Biochim. Biophys. Acta*, 409, 59 (1975)
 - Davidson, A.M. and Gould, R.G. : *Circ. Res.*, 48, IV-68 (1973)
 - Nervi, F.O. and Dietschy, J.M. : *J. Biol. Chem.*, 250, 8704 (1975)
 - Jakoi, L. and Quarfordt, S.H. : *J. Biol. Chem.*, 252, 6856 (1977)
 - Andersen, J.M., Nervi, F.O. and Dietschy, J.M. : *Biochim. Biophys. Acta*, 486, 298 (1977)
 - Jakoi, L. and Quarfordt, S.H. : *J. Biol. Chem.*, 249, 5840 (1974)
 - Cooper, B. and Margolis, S. : *J. Lipid Res.*, 12, 731 (1971)
 - Bates, S.R. and Rothblat, G.H. : *Biochim. Biophys. Acta*, 360, 38 (1974)
 - Edwards, P.A. : *Biochim. Biophys. Acta*, 409, 39 (1975)
 - Breslow, J.L., Lothrop, D.A., Clowes A.W. and Lux, S.E. : *J. Biol. Chem.*, 252, 2726 (1977)
 - Lakshmanan, M.R., Muesing, R.A., Cook, G.A. and Veech, R.L. : *J. Biol. Chem.*, 252, 6581 (1977)
 - Nilsson, A. : *Biochem. J.*, 162, 367 (1977)
 - Gardner, R.S. and Mayes, P.A. : *Biochem. J.*, 170, 47 (1978)
 - Nervi, F.O., Weis, H.J. and Dietschy, J.M. :

- J. Biol. Chem.*, 250, 4145 (1975)
- 3) Noel, S.P., Dolphin, P.J. and Rubinstein, D. : *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 63, 764 (1975)
 - 4) Felts, J.M., Itakura, H. and Crane, R.T. : *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 66, 1467 (1975)
 - 5) Stein, Y., Glangeand, M.C., Fainura, M. and Stein, O. : *Biochim. Biophys. Acta*, 380, 106 (1975)
 - 6) Arbogast, L.Y., Rothblat, C.H. and Leslie, M.H. : *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*, 73, 3680 (1976)
 - 7) Fogelman, A.M., Edmond, J., Seager, J. and Popjak, G. : *J. Biol. Chem.*, 250, 2045 (1975)
 - 8) Fogelman, A.M., Seager, J., Edwards, P.A. and Popjak, G. : *J. Biol. Chem.* 252, 644 (1977)
 - 9) Edwards, P.A., Fogelman, A.M. and Popjak, G. : *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 68, 64 (1976)
 - 10) Berndt, J. and Gaumert, R. : *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.*, 355, 905 (1974)
 - 11) Goodwin, C.D. and Margolis, S. : *J. Biol. Chem.*, 248, 7610 (1973)
 - 12) Beg, Z.H. Allmann, D.W. and Gibson, D.M. : *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 54, 1362 (1973)
 - 13) Berndt, J. Hegardt, F.G. Bove', J. Caumert, R., Still, J. and Cardo', M.T. : *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.*, 357, 1277 (1976)
 - 14) Spence, J.T. and Gaylor, J.L. : *J. Biol. Chem.*, 252, 5852 (1977)
 - 15) Nepokroeff, C.M., Lakshmanan, M.R., Ness, G.C., Dugan, R.E. and Porter, J.W. : *Arch. Biochem. Biophys.*, 160, 387 (1974)
 - 16) Bricker, L.A. and Levey, G.S. : *J. Biol. Chem.*, 247, 4911 (1972)
 - 17) Nordstrom, J.L., Rodwell, V.W. and Mitschelen, J.J. : *J. Biol. Chem.*, 252, 8924 (1977)
 - 18) Avigan, J., Williams, C.D. and Blass, J.P. : *Biochim. Biophys. Acta*, 281, 381 (1970)
 - 19) Kleinsek, D.A. Ranganathan, S. and Porter, J.W. : *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*, 74, 1431 (1977)
 - 20) Anderson, R.G.W., Brown, M.S. and Goldstein, J.L. : *Cell*, 10, 351 (1977)
 - 21) Goldstein, J.L., Brown, M.S. and Stone, N.J. : *Cell*, 12, 629 (1977)
 - 22) Goldstein, J.L. and Brown, M.S. : *Annu. Rev. Biochem.*, 46, 897 (1977)
 - 23) Small, O.M. : *New Engl. J. Med.*, 297, 873, 924 (1977)
 - 24) Stein, O., Weinstein, D.B., Stein, Y. and Steinberg, D. : *Proc. Nat. Acad. Sci. US.*, 73, 14 (1976)
 - 25) Miller, N.E., Weinstein, D.B. and Steinberg, D. : *J. Lipid Res.*, 18, 438 (1977)
 - 26) Nakai, T., Otto, P.S., Kennedy, D.L. and Whayne, T.F. : *J. Biol. Chem.*, 251, 4914 (1976)
 - 27) Bachorick, P.S., Livingstone, J.N., Cooke, J. and Kwiterovich, P.O. : *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 69, 927 (1976)
 - 28) Kovanen, P.T. and Nikkila, E.A. : *Biochim. Biophys. Acta*, 441, 357 (1976)
 - 29) Bell, F.P. : *Exp. Mol. Pathol.*, 19, 293 (1973)
 - 30) Lange, Y., Cohén, C.M. and Poznansky, M.J. : *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*, 74, 1538 (1977)
 - 31) Nilsson, A., Nordén, H. and Wilhelmsson, L. : *Biochim. Biophys. Acta*, 269, 593 (1973)
 - 32) Brown, M.S., Sobhani, M.K., Brunschede, G.Y. and Goldstein, J.L. : *J. Biol. Chem.*, 251, 3277 (1976)
 - 33) Brown, M.S., Dana, S.E. and Goldstein, J.L. : *J. Biol. Chem.*, 249, 789 (1974)
 - 34) Myant, N.B. : *Biochem. Soc. Trans.*, 4, 580 (1976)
 - 35) Anderson, R.G.W., Goldstein, J.L. and Brown, M.S. : *Nature* (London), 270, 695 (1977)
 - 36) Brown, M.S. and Goldstein, J.L. : *Cell*, 6, 307 (1975)
 - 37) Avigan, J. : Studies on the Effects of Hormones on Cholesterol Synthesis in Mammalian Cells in Culture in Cholesterol Metabolism and Lipolytic Enzymes, p. 1 (1977), Masson Publishing USA inc (New York)
 - 38) Ness, G.C., Dugan, R.E., Lakshmanan, M.R., Nepokroeff, C.M. and Porter, J.W. : *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*, 70, 3839 (1973)
 - 39) Edwards, P.A. : *Arch. Biochem. Biophys.*, 170, 188 (1975)
 - 40) chol 生合成の後期における調節
 - 41) Johnson, R.C. and Shah, S.N. : *Lipids*, 9, 962 (1974)
 - 42) Wrobel, P. : *Acta Biochim. Pol.*, 19, 297 (1972)
 - 43) Scallen, T.J., Srikantaiah, M.V., Seetharam, B., Hansbury, E. and Gavey, K.L. : *Fed. Proc.*, 33, 1733 (1974)
 - 44) Scallen, T.J., Seetharam, M.V., Srikantaiah, M.V., Hansbury, E. and Lewis, M.K. : *Life Sci.*, 16, 853 (1975)
 - 45) Dempsey, M.E. : *Annu. Rev. Biochem.*, 43, 967 (1974)
 - 46) Johnson, R.C. and Shah, S.N. : *Fed. Proc.*, 32, 519 (1973)
 - 47) Takeuchi, N., Koga, M., Yamamura, Y., Tanaka, F., Yamaguchi, Y. and Uchida, Y. : *Exp. Gerontol*, 13, 1 (1978)
 - 48) chol 異化の調節
 - 49) Myant, N.B. and Mitropoulos, K.A. : *J. Lipid Res.*, 18, 135 (1977)
 - 50) Balasubramaniam, S. and Mitropoulos, K.A. : *Biochem. Soc. Trans.*, 3, 963 (1975)
 - 51) Danielsson, H. : *Steroids*, 20, 63 (1972)
 - 52) Mitropoulos, K.A., Balasubramaniam, S. and Myant, N.B. : *Biochim. Biophys. Acta*, 326, 428 (1973)
 - 53) Takeuchi, N., Ito, M. and Yamamura, Y. : *Atherosclerosis*, 20, 481 (1974)
 - 54) Bekersky, I. and Mosbach, E.H. : Effect of hormones on bile acid metabolism, in *The Bile Acids*, p. 249 (1973), Plenum Press (New York)
 - 55) Shefer, S., Hauser, S. Lapar, V. and Mos-

- bach, E.H. : *J. Lipid Res.*, 14, 573 (1973)
- 94) Kandutch, A.A. and Chen, H.W. : *J. Biol. Chem.*, 249, 6057 (1974)
- 95) Cooper, A.D. and Ockner, R.K. : *Gastroenterology*, 66, 586 (1974)
- 96) Liersch, M.E.A., Barth, C.A., Hackenschmidt, H.J., Ullmann, H.L. and Decker, K.F.A. : *Eur. J. Biochem.*, 32, 365 (1973)
- 97) Cooper, A.D. : *J. Clin. Invest.*, 57, 1461 (1976)
- 98) Accatino, L. and Simon, F.R. : *J. Clin. Invest.*, 57, 496 (1976)
- 99) Anwer, M.S., Kroker, R., Hegner, D. and Petter, A. : *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.*, 358, 543 (1977)
- 100) Glasinovic, J.C., Dumont, M., Duval, M. and Erlünger, S. : *Gastroenterology*, 69, 973 (1975)
- 101) Strdnge, R.C., Nimmo, I.A. and Percy-Robb, I.W. : *Biochem. J.*, 165, 425 (1977)
- 102) Danzinger, R.G., Hofmann, A.F., Schoenfield, L.J. and Thistle J.L. : *New Engl. J. Med.*, 286, 1 (1972)
- 103) Danielsson, H. and Johnson, G. : *Gastroenterology*, 67, 126 (1974)
- 104) Mosbach, E.H. : Regulation of bile acid synthesis, in *Bile Acids in Human Diseases*, p. 89 (1972), Stuttgart (New York)
- 105) Uchida, K., Nomura, Y., Kadowaki, M., Takeuchi, N. and Yamamura, Y. : *Jpn. J. Pharmacol.*, 27, 193 (1977)
- 106) Mitropoulos, K.A., Myant, N.B., Gibbons, G.F., Balasubramaniam, S. and Reeves, B.E.A. : *J. Biol. Chem.*, 249, 6052 (1974)
- 107) Björkhem, I., Danielson, H. and Gustafsson, J. : *FEBS Lett.*, 31, 20 (1973)
- 108) Grabowski, G.A., McCoy, K.E., Williams, G.C., Dempsey, M.E. and Hanson, R.F. : *Biochim. Biophys. Acta*, 441, 380 (1976)

(昭和 53 年 5 月 10 日受理)