原 著 リポ蛋白代謝における肝性、肝外性 triglyceride
(TG)-lipase の役割 —肝性 TG-lipase による LDL₁
(比重1.019—1.045)のLDL₂(比重1.045—1.063)への変換—

慶応義塾大学医学部内科

本間 康彦[◇] 矢野 芳和 入江 昇

原 勉 竹内 一郎 中谷 矩章

東京慈恵会医科大学青戸分院内科 中村 治雄

東海大学医学部内科 五島雄一郎

ROLES OF TRIGLYCERIDE LIPASE IN LIPOPROTEIN METABOLISM
—CONVERSION OF LOW DENSITY LIPOPROTEIN 1(LDL 1, 1.019<d<1.045)
TO LOW DENSITY LIPOPROTEIN 2(LDL 2, 1.045<d<1.063)—

Yasuhiko HOMMA, MD, Yoshikazu YANO, MD, Noboru IRIE, MD, Tsutomu HARA, MD,

Ichiro TAKEUCHI, MD and Noriaki NAKAYA, MD

Department of Medicine, Keio University

Haruo NAKAMURA, MD

Department of Medicine, The Jikei University School of Medicine, Aoto Hospital

Yuichiro GOTO, MD

Department of Medicine, Tokai University

概要 LDLを2分画, LDL₁(比重1.019—1.045), LDL₂(比重1.045—1.063)に分けると, 血中で LDL₁はLDL₂に変換する. LDL₁のLDL₂への変換における, 肝性TGリパーゼ, リポ蛋白リパーゼ (LPL), フォスホリパーゼの役割をin vitroで検討した. ¹²⁵I-LDL₁を空腹時血清とインキュベーションし, コントロールとした. ¹²⁵I-LDL₁を蛇毒フォスホリパーゼAとインキュベーションすると, LDL₁の放射能の減少, LDL₂の放射能の増加が観察されたが, LDL₂のアポ蛋白BのSAの増加はコントロールと差がなかった. ¹²⁵I-LDL₁をTGリパーゼに富む血清 (postheparin plasma, PHP) とインキュベーションすると, LDL₁の放射能の著明な減少, LDL₂の放射能の著明な増加, LDL₂のアポ蛋白のSAの増加が観察された. 1.0M NaCl濃度下で¹²⁵I-LDL₁とPHPをインキュベーションしても, ほぼ同様の成績が得られた. 肝性TGリパーゼ活性は1.0M NaClで, 全く阻害されず, LPL活性はほぼ100%阻害されることが知られている. このことより, 肝性TGリパーゼによりLDL₁のTGが除かれ, 重くなり, LDL₂に変換すると結論した.

緒 言

動脈硬化と血清リポ蛋白の関連については多く

の研究がなされており, 動脈壁への低比重リポ蛋白 (LDL) の取り込みは, LDLの蛋白であるアポ蛋白Bに対するリセプターによるものと, 非特異的取り込みの2種類があるといわれる¹⁾. アポ蛋

〔昭和55年5月8日受稿〕

白Bはまず超低比重リポ蛋白 (VLDL) として、主に肝臓より血中に放出され、血中のリポ蛋白リパーゼ (肝外性TGリパーゼ) により、トリグリセライド (TG) が除かれ、重くなり、比重1.006—1.019 の中間型リポ蛋白 (IDL) に変換する²⁾。IDLは肝生TGリパーゼによりTGが除かれ、LDLに変換すると推定されているが、IDLが不安定なため、結論は出ていないが、我々の成績では、IDLはリポ蛋白リパーゼ (LPL) の作用でLDLに変換した³⁾。LDLを比重1.045で2分画LDL₁ (比重1.019—1.045) とLDL₂ (比重1.045—1.063) に分けると、血中でLDL₁はLDL₂に変換する⁴⁾。しかし、いかなるメカニズムでLDL₁がLDL₂に変換するか、またLDL₁とLDL₂で生理的役割が異なるか否かは全く不明である。LDL₂はLDL₁に比較してTGが少ないことに着目し、LDL₁への変換にTGリパーゼが関与するか否かをin vitroで検討した。

方 法

まず、空腹時血清よりLDL₁をHavel等の方法で⁵⁾、超遠心法により採取し、1回LDL₁を超遠心法で洗浄後、0.4Mグリシン-NaOHバッファpH 10で4時間透析後、McFarlane法¹⁶⁾で¹²⁵IをLDL₁に標識した。¹²⁵I-LDL₁を再び比重1.045のNaCl-KBr液で16時間透析し、超遠心により変性したLDL₁を除き、生理食塩水で24時間透析して、基質の¹²⁵I-LDL₁を作製した。¹²⁵Iは93%以上LDL₁の蛋白部分と結合していた。

TGリパーゼに富む血清 (postheparin plasma, PHP) は健康ボランティアにヘパリン (100単位/1 kg体重) 静注後、30分で採取した血清で、LDL₁とのインキュベーションの際のNaCl濃度は0.15モルと1.0モルとした。理由は、1.0M NaClは肝性TGリパーゼの活性は全く阻害しないが、LPLはほぼ完全に阻害することが知られており、肝性TGリパーゼ、LPLの作用を分けて知ることができるためであつた⁷⁾⁸⁾。

¹²⁵I-LDL₁とPHPを37°Cでインキュベーションした。インキュベーション実験は5回行い、最長6時間インキュベーションした。インキュベ

ーション後、全ての操作は、実験操作中の変化を最小限にするため、4°Cで行なつた。経時的にサンプル3mlずつ採取し、1.0M NaCl濃度のサンプルには0.15M NaCl液で6時間透析し、比重を1.006に合わせた。またコントロールとして、¹²⁵I-LDL₁を空腹時血清 (preheparin plasma) と、また、フォスフォリパーゼの作用を知るため、¹²⁵I-LDL₁と蛇毒フォスフォリパーゼA (Mills Laboratory, USA) を含む空腹時血清 (最終濃度10μg/ml) ともインキュベーションした。

次に各サンプルを超遠心法により、VLDL, IDL, LDL₁, LDL₂, HDL (比重1.063以上) に分画した。VLDLは16時間、IDL, LDL₁, LDL₂は20時間、100,000 G、4°Cで超遠心し、各分画は全て、チューブスライサーを用いて採取した。

各リポ蛋白分画の放射線をγカウンター (Alloka, JDC 752) で測定した。

各リポ蛋白放射能測定後、LDL₁, LDL₂ のアポ蛋白Bの比放射能 (SA) を測定した。比放射能測定のために、LDL₁, LDL₂分画を超遠心法で洗浄後、5mMNH₄HCO₃で24時間透析し、凍結乾燥後、クロロフォルム-メタノール (1:1)、次にメタノール、最後にエーテルで脱脂した。5mM NH₄HCO₃でアポ蛋白Cを除き、アポ蛋白Bの沈殿を得た。得られたアポ蛋白Bに0.1N NaOHを加え、煮沸と振とうをくり返し、アポ蛋白Bを溶解し⁹⁾、蛋白量とLowry法¹⁰⁾で、放射能をγカウンターで測定し、SAを算出した。

結 果

短時間のインキュベーション実験を2回、長時間のインキュベーション実験を3回行なつた。VLDL, IDL, LDL₁, LDL₂, HDL分画後のリポ蛋白回収率は平均85%であつた。放射能の分布は血清に¹²⁵I-LDL₁を加えた時点の総放射能を100とし、それに対するパーセントで示した。表1, 2に短時間インキュベーションの成績を示した。LDL₂の放射能、アポ蛋白BのSAとも¹²⁵I-LDL₁と空腹時血清とのインキュベーションでも、やや増加傾向が認められた。これらの傾向は、¹²⁵I-LDL₁と

表1. ^{125}I -LDL₁ と空腹時血清又は、TG-リパーゼに富む血清との短時間インキュベーションにおける各リポ蛋白分画の放射能の変化。

	Exp. No	Incubation time (min)	VLDL		IDL		LDL 1		LDL 2		HDL	
			Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
Preheparin plasma	1	60	3.4	4.4	8.7	7.8	48.7	55.9	12.5	17.0	5.2	7.7
	2	120	4.2	4.3	10.0	7.5	51.0	54.9	17.8	19.7	4.3	8.3
Mean			3.8	4.3	9.3	7.6	49.8	55.4	15.1	18.3	4.7	8.0
Postheparin plasma 0.15 M, NaCl	1	60	2.1	0.8	6.3	4.3	54.5	53.6	19.6	21.1	9.4	11.1
	2	120	4.0	0.7	12.1	4.3	48.9	46.7	17.6	28.6	5.3	9.4
Mean			3.0	0.7	9.2	4.3	51.7	50.1	18.6	24.8	7.3	10.2
Postheparin plasma 1.0 M, NaCl	1	60	2.9	2.3	4.0	3.8	47.1	48.1	17.3	18.9	8.8	9.6
	2	120	2.8	2.4	8.3	7.4	42.9	41.7	16.6	19.3	5.2	6.8
Mean			2.8	2.3	6.1	5.6	44.9	44.9	16.9	19.1	7.0	8.2

(%)

表2. 短時間インキュベーションの際のIDL, LDL₁, LDL₂のアポ蛋白BのSAの変化。

	Exp. No	Incubation time (min)	LDL 1		LDL 2	
			Before	After	Before	After
Preheparin plasma	1	60	1156	1250	238	284
	2	120	1379	1250	621	605
Mean			1267	1250	429	444
Postheparin plasma 0.15 M, NaCl	1	60	1169	1202	276	327
	2	120	1253	843	695	811
Mean			1211	1022	485	569
Postheparin plasma 1.0 M, NaCl	1	60	1149	1011	298	353
	2	120	1130	1027	724	760
Mean			1139	1019	511	555

(dpm/ μg)

PHPとのインキュベーションでより著明になる傾向が認められ、1.0M NaClでの障害は軽微であった。ただ、LDL₂の放射能、アポ蛋白BのSAの変化とも小さく、2時間以内のインキュベーションでは十分な変化は観察できないと考え、インキュベーション時間を6時間に延長した。

表3、図1に6時間インキュベーション実験の放射能の変化を示した。空腹時血清と ^{125}I -LDL₁とのインキュベーションで、LDL₁の放射能は $59.4 \pm 2.2\%$ から $54.1 \pm 6.0\%$ に減少し、LDL₂の放射能は $16.0 \pm 2.7\%$ から $23.6 \pm 5.3\%$ へ、増加傾向を示した。これらの変化は蛇毒フォスホリパーゼ

Aをインキュベーションメディウムに加えると、増強され、LDL₁の放射能は、インキュベーション前 $57.2 \pm 1.9\%$ 、インキュベーション180分で $47.6 \pm 12.8\%$ 、360分で $39.6 \pm 14.1\%$ と減少し、LDL₂の放射能はインキュベーション前 $16.8 \pm 7.0\%$ から、インキュベーション180分で $26.9 \pm 13.3\%$ 、360分で $31.9 \pm 13.6\%$ と増加した。3回の実験で同様の傾向が観察されたが、統計学的に有意の変化ではなかつた。 ^{125}I -LDL₁とPHPのインキュベーションでは、LDL₁の放射能の減少、LDL₂の放射能増加はより著明となり、LDL₁の放射能は、インキュベーション開始時 58.1 ± 1.6

表3. ^{125}I -LDL₁と空腹時血清, 空腹時血清+フォスホリパーゼ, TG-リパーゼに富む血清との長時間インキュベーションにおける各リポ蛋白質画の放射能の変化. (*) $P < 0.01$, (**) $P < 0.05$

Incubation time (min)	Exp. No	VLDL			IDL			LDL 1			LDL 2			HDL		
		0	180	360	0	180	360	0	180	360	0	180	360	0	180	360
Preheparin plasma	1	4.8	4.6	4.5	11.3	7.6	6.4	57.5	42.1	47.3	15.0	22.4	26.1	5.6	8.3	9.6
	2	2.0	1.9	1.8	6.0	5.4	3.2	58.7	61.8	58.6	13.9	12.5	24.7	3.9	4.8	4.7
	3	1.7	1.7	1.7	3.9	2.6	2.4	61.9	58.8	56.3	19.1	24.7	27.1	2.9	4.0	3.7
Mean		2.8	2.7	2.7	7.1	5.2	4.0	59.4	54.2	54.1	16.0	19.9	23.6	4.1	5.7	6.0
SD		1.7	1.6	1.6	3.8	2.5	2.1	2.2	10.6	6.0	2.7	6.5	5.3	1.4	2.3	3.2
Preheparin plasma phospholipase A	1	4.9	4.9	3.7	10.0	7.6	6.5	57.7	49.9	43.2	15.7	25.8	30.7	6.1	9.9	10.0
	2	2.1	2.0	1.9	6.3	4.7	3.5	58.8	59.1	51.5	10.5	14.1	18.5	3.7	4.9	4.7
	3	1.6	1.6	1.4	2.9	1.7	1.6	55.0	33.9	24.1	24.3	40.7	45.6	6.1	6.5	8.4
Mean		2.9	2.8	2.3	6.4	4.7	3.9	57.2	47.6	39.6	16.8	26.9	31.9	4.7	7.1	7.7
SD		1.8	1.8	1.2	3.6	3.0	2.5	1.9	12.8	14.1	7.0	13.3	13.6	1.2	2.6	2.7
Postheparin plasma 0.15 M, NaCl	1	4.0	2.4	2.6	8.1	2.2	2.3	56.6	29.9	18.9	15.8	38.6	40.8	6.8	14.6	21.3
	2	1.4	0.5	0.4	1.6	1.1	0.8	59.8	50.1	34.5	11.0	25.5	38.9	2.0	6.2	7.9
	3	1.3	0.5	0.4	2.5	0.8	0.7	57.8	50.2	35.3	19.9	25.3	36.4	4.2	5.5	6.7
Mean		2.2	1.1	1.1	4.1	1.4	1.3	58.1	43.5	37.4	15.6	29.8	38.7	4.3	8.8	12.0
SD		1.5	1.1	1.3	3.5	0.7	0.9	1.6	11.7	9.2	4.5	7.6	7.2	2.4	5.1	8.1
Postheparin plasma 1.0 M, NaCl	1	4.8	2.1	3.1	6.4	3.4	3.4	47.2	28.0	28.9	17.5	32.3	28.0	6.7	8.5	9.2
	2	1.3	1.1	0.9	4.3	2.5	1.6	54.3	52.0	43.5	14.7	17.6	24.0	4.3	5.4	7.0
	3	1.0	1.0	1.0	2.0	1.1	1.0	49.5	44.8	39.7	16.6	27.7	30.6	3.4	4.9	4.6
Mean		2.4	1.4	1.6	4.2	2.4	2.0	50.3	41.6	37.4	16.3	25.9	27.5	4.8	6.3	6.9
SD		2.1	0.6	1.2	2.2	1.1	1.2	3.6	12.3	7.6	1.4	7.5	3.3	1.7	2.0	2.3

(%)

図1. 長時間インキュベーションの際のLDL₁, LDL₂の放射能の変化. (*) $P < 0.01$, (**) $P < 0.05$

%, インキュベーション180分で $43.5 \pm 11.7\%$, 360分で $29.6 \pm 9.2\%$ となり, LDL₂の放射能はインキュベーション開始時 $15.6 \pm 4.5\%$, インキュベーション180分で $29.8 \pm 7.6\%$, 360分で $38.7 \pm$

2.2%となり, LDL₁の放射能の減少, LDL₂の放射能の増加は, 統計学的に有意であつた. 1.0M NaCl濃度下での, ^{125}I -LDL₁とPHPのインキュベーションでは, LDL₁の放射能は, インキュベーション開始時 $50.3 \pm 3.6\%$, インキュベーション180分 $41.6 \pm 12.3\%$, 360分で $37.4 \pm 7.6\%$ と減少し, LDL₂の放射能はインキュベーション開始時 $16.3 \pm 1.4\%$, インキュベーション180分で $25.9 \pm 7.5\%$, 360分で $27.5 \pm 3.3\%$ となり, これらの変化も, 統計学的に有意であり, 1.0M NaClによる障害は軽微であつた.

長時間インキュベーション実験でのLDL₁, LDL₂のアポ蛋白BのSAの変化を表4に示した. ^{125}I -LDL₁と空腹時血清とのインキュベーションではLDL₁のアポ蛋白BのSAは平均 $5779\text{dpm}/\mu\text{g}$ から $4901\text{dpm}/\mu\text{g}$ となり, LDL₂のアポ蛋白BのSAは平均 $1975\text{dpm}/\mu\text{g}$ から $1538\text{dpm}/\mu\text{g}$ となつたが, 3回の実験中2回でLDL₂のアポ蛋白BのSAは増加傾

表4. 長時間インキュベーションの際のLDL₁, LDL₂のアポ蛋白BのSAの変化.

	Exp No	LDL 1			LDL 2		
		0	180	360	0	180	360 min
Preheparin plasma	1	644	519	455	101	121	144
	2	1831	1528	1446	271	333	380
	3	14862	14209	12802	5553	5686	4092
Mean		5779	5418	4901	1975	2046	1538
Preheparin plasma phospholipase	1	614	415	425	100	136	151
	2	1602	1558	1470	275	319	380
	3	15362	15916	18519	5360	6482	5770
Mean		5858	5963	6804	1911	2312	2100
Postheparin plasma 0.15 M, NaCl	1	522	413	227	99	204	192
	2	1625	1068	770	244	372	548
	3	15612	9800	8133	3723	5199	8042
Mean		5919	3760	3043	1355	1925	2927
Postheparin plasma 1.0 M, NaCl	1	438	294	398	129	191	203
	2	1719	1453	1314	259	409	562
	3	14992	12868	12883	4570	5869	6772
Mean		5716	4871	4862	1652	2156	2512

(dpm/ μ g)

向を示した。これに蛇毒フォスホリパーゼAを加えると、LDL₁, LDL₂の放射能の変化と異なり、LDL₁, LDL₂のアポ蛋白BのSAの変化は、コントロールである、¹²⁵I-LDL₁と空腹時血清のインキュベーションの場合とほぼ等しい成績が得られた。¹²⁵I-LDL₁とPHPとのインキュベーションでは、LDL₁のアポ蛋白BのSAの減少、LDL₂のアポ蛋白BのSAの増加は著明となり、3回の実験で同様の結果であった。LDL₁のアポ蛋白BのSAは、インキュベーション開始時 5919dpm/ μ g, インキュベーション180分 3760dpm/ μ g, 360分 3043dpm/ μ gとなり、LDL₂のアポ蛋白BのSAはインキュベーション開始時1355dpm/ μ g, インキュベーション180分 1925dpm/ μ g, 360分 2927dpm/ μ gであった。1.0M NaCl濃度下でのインキュベーションは、LDL₁のアポ蛋白BのSAの減少は軽微となり、LDL₂のアポ蛋白BのSAは、インキュベーション開始時 1652dpm/ μ g, インキュベーション180分 2156dpm/ μ g, 360分 2512dpm/ μ gと¹²⁵I-LDL₁とPHPのインキュベーションによるLDL₂のアポ蛋白BのSAの増加は1.0M NaClにより、ほとんど

阻害されなかつた。しかし、これらの変化は、実験の回数が少ないこと、各実験間のアポ蛋白BのSAの差が大ききことにより、統計学的には有意ではなかつた。

考 案

¹²⁵I-LDL₁と空腹時血清、空腹時血清+フォスホリパーゼA、0.15M, 1.0M NaCl濃度下でPHPとインキュベーションし、LDL₁→LDL₂のリポ蛋白変換における、肝性TGリパーゼ、LPL、フォスホリパーゼの関与を検討した。¹²⁵I-LDL₁と空腹時血清とのインキュベーションで、LDL₁の放射能、アポ蛋白BのSAとも軽度減少傾向を示したが、これは、物理的なVLDL, IDLの破壊により、LDL₁が希釈されたためと考えられた。LDL₂の放射能、アポ蛋白BのSAともやや増加傾向であり、同様な理由によりLDL₁がLDL₂に少量変換したと思われた。¹²⁵I-LDL₁と空腹時血清+フォスホリパーゼAとのインキュベーションで、LDL₁の放射能の減少、LDL₂の放射能の増加が認められたが、アポ蛋白BのSAの変化はLDL₁, LDL₂ともコントロールとほとんど差がなく、フォスホリ

パーゼが $LDL_1 \rightarrow LDL_2$ とリポ蛋白を変換したとは結論できないが、リポ蛋白粒子は主に蛋白と磷脂質により表面を被われており、 LDL_1 より LDL_2 の磷脂質含量が少ない^{11) 12)}こととを考え合わせて、 LDL_1 にフォスホリパーゼが作用して表面を変化させると推定される。 ^{125}I - LDL_1 とPHPをインキュベーションすると LDL_1 の放射能の減少、 LDL_2 の放射能の増加は著明となつた。 LDL_1 のアポ蛋白BのSAが減少したが、これはVLDL, IDLの流入により LDL_1 の希釈がTGリパーゼにより亢進したためと考えられた^{2) 13)}。 LDL_2 のアポ蛋白BのSAの増加が全ての実験で観察され、 $LDL_1 \rightarrow LDL_2$ のリポ蛋白変換にTGリパーゼが重要であることを示していた。また、 LDL_1 の放射能の減少、 LDL_2 の放射能の増加、 LDL_2 のアポ蛋白BのSAの増加が1.0M NaClより全くその変化が阻害されなかつたが、肝性TGリパーゼが1.0M NaClにより、その活性が全く阻害されず、LPL活性がほぼ100%阻害されること^{7) 8)}を考え合わせると、肝性TGリパーゼが $LDL_1 \rightarrow LDL_2$ のリポ蛋白変換に重要であると結論した。 LDL_1 は、おそらく、まずフォスホリパーゼにより表面の磷脂質が除かれ、肝性TGリパーゼにより中心に存在するTGが除かれ重くなり、 LDL_2 に変換すると考えられた。

結 論

^{125}I - LDL_1 と空腹時血清、空腹時血清+フォスホリパーゼ、0.15M, 1.0M NaCl濃度下でのPHPとインキュベーションし、肝性TGリパーゼ、LPL、フォスホリパーゼと $LDL_1 \rightarrow LDL_2$ のリポ蛋白変換の関連を検討した。フォスホリパーゼでは LDL_1 の放射能の減少、 LDL_2 の放射能の増加は亢進したが、 LDL_2 のアポ蛋白BのSAの増加はコントロールと差がなかつた。 ^{125}I - LDL_1 とPHPとのインキュベーションで、 LDL_1 の放射能の減少、 LDL_2 の放射能の増加、 LDL_2 のアポ蛋白BのSAの増加が著明となり、1.0M NaClでほとんど阻害されず、 $LDL_1 \rightarrow LDL_2$ のリポ蛋白変換に肝性TGリパーゼが関与していると結論した。

文 献

- 1) Kovanen PT, et al: Low density lipoprotein receptors in bovine adrenal cortex. II. Low density lipoprotein binding to membranes prepared from fresh tissue. *Endocrinol.* 104: 419, 1979.
- 2) Jackson PL, et al: Lipoprotein structure and metabolism (review). *Physiol Reviews* 56: 259, 1976.
- 3) 本間康彦, 他: リポ蛋白代謝における、肝性、肝外性 TG リパーゼの役割 (Ⅲ). *日老会誌* 16: 75, 1979.
- 4) Phair RD, et al: Preliminary model for lipoprotein metabolism in hyperlipoproteinemia. *Federation Proc* 34: 2263, 1975.
- 5) Havel RJ, et al: The distribution and chemical composition of ultracentrifugally separated lipoproteins in human serum. *J Clin Invest* 34: 1345, 1955.
- 6) McFarlane AS: Efficient trace-labeling of proteins with iodine. *Nature* 182: 53, 1958.
- 7) LaRosa JC, et al: Comparison of the triglyceride lipase of liver, adipose tissue, and postheparin plasma. *J Lipid Res* 13: 356, 1972.
- 8) Augstin J, et al: A comparison of molecular properties of hepatic triglyceride lipase and lipoprotein lipase from human post-heparin plasma. *J Biol Chem* 253: 2912, 1978.
- 9) Reardon MF, et al: Catabolism of very low density lipoprotein B-apoprotein in man. *J Clin Invest* 61: 850, 1978.
- 10) Lowry OH, et al: Protein measurement with the Folin-phenol reagent. *J Biol Chem* 193: 265, 1951.
- 11) Lee DM, et al: Studies of the composition and structure of plasma lipoproteins. Isolation, composition and immunological characterization of low density lipoprotein subfractions of human plasma. *Biochemistry* 9: 2244, 1970.
- 12) Hammond MG, et al: The characterization of a discrete series of low density lipoproteins in the disease, hyper-pre β -lipoproteinemia. *J Biol Chem* 246: 5454, 1971.
- 13) 本間康彦, 他: リポ蛋白代謝における肝性、肝外性 TG リパーゼの役割 (Ⅰ)—超低比重リポ蛋白 (VLDL) の異化, 動脈硬化 6: 305, 1978.