ステロールの吸収機構に関する研究†

(1991 年度農芸化学奨励賞受賞)

池 田 郁 男

(九州大学農学部)

植物ステロールはコレステロール (CHOL) と類似した構造を持ち、植物の細胞膜成分として重要な役割を果たしている。もっとも主要な植物ステロールはシトステロール (SITO) であり、スティグマステロールやカンペステロールも通常見出される。ヒトは野菜、果物などから 1 日当たり数 100 mg の植物ステロールを摂取している⁽¹⁾。植物ステロールとくに SITO は血漿 CHOL 濃度を低下させる作用を持ち、動脈硬化症の発生を抑制することが実験動物やヒトで確かめられており、臨床にも利用されている。SITO による降コレステロール作用はおもに消化管内での CHOL 吸収阻害によると考えられる。しかし、その機構はこれまでのところ正確に理解されていない。植物ステロールは CHOL に比べかなり吸収率が低い (SITO の場合約 1/5~1/10) が、このことが CHOL 吸収阻害作用と密接に関連していると考えられる。しかし、植物ステロールの難吸収性についてもほとんど解明されていない。1981 年までの植物ステロールの血漿 CHOL 低下作用および難吸収性に関する研究はすでに総説されているので参照されたい^(2,3)。1983 年 Vahouny らは海藻に含まれるフコステロール (FUCO) は SITO 同様難吸収性であるにもかかわらず、CHOL の吸収を阻害しないことを報告し、植物ステロールによる CHOL 吸収阻害は必ずしもその難吸収性とは関係がないことを示唆している⁽⁴⁾。本総説では、植物ステロールによる CHOL 吸収阻害機構およびその難吸収性さらには FUCO が SITO と作用が異なるのはなぜかについてこれまで得られた知見を紹介する。CHOL, SITO および FUCO の構造式を図に示す。

CHOL の吸収は非常に複雑な過程を経て起こるが、

おもに 1) 小腸内腔での胆汁酸によるミセル化およびミセルからのモノマーとしての放出、2) 小腸粘膜表面での CHOL 吸収のバリアーと考えられる unstirred water layer やムチンの通過、3) 小腸粘膜細胞表面の微絨毛膜への取り込み、4) 微絨毛膜からミクロソームへのステロールの転送、5) 小腸粘膜細胞内でのエステル化、6) リポ蛋白質とくにカイロミクロンへの取り込みとリンパへの放出に分けることができる。このような CHOL 吸収過程はまだ多くの解明されていない部分があり、SITO の吸収や CHOL 吸収阻害機構の解明を阻んでいる。

1. SITO による CHOL 吸収阻害作用

1981 年までに提出された CHOL 吸収阻害機構はおもに 1) ミセルへの溶解の阻害、2) 小腸粘膜へ取り込まれる際の競争的阻害および 3) 小腸粘膜細胞内でのエステル化の阻害などがあるが、いずれも確証は得られておらず、系統的な研究はなかった^(2,3)。

(1) 小腸内腔でのミセル溶解性およびモノマー濃度

胆汁酸ミセルへのステロールの溶解は吸収に際し絶対必須の条件である。胆汁酸ミセルのステロールを溶解する容量はそれほど大きくないが、この容量はミセルに含まれる成分やステロールの種類により変化する。CHOL と SITO はミセルへの溶解性はほとんど同じか条件により SITO のほうが低い。著者らの *in vitro* での研究では CHOL と SITO が共存すると、この両ステロールは存在比とほぼ同じか SITO の取り込みが若干低い割合でミセルに取り込まれたが、ステロールの総取り込み量は CHOL のみ添加した場合とほとんどかわらなかった^(5,6)。したがって、CHOL のみの場合に比べ、SITO が共存すると CHOL のミセル化率は相対的に減少した。ミセルの組成によっては SITO が共存すると、ミセルへの総ステロールの取り込み量が CHOL のみの場合よ

† Studies on Mechanisms of Sterols Absorption. Ikuro IKEDA (Laboratory of Nutrition Chemistry, School of Agriculture, Kyushu University, Fukuoka 812)

図 CHOL, SITO および FUCO の構造式

りも低下するので CHOL のミセル化率はさらに減少する⁽⁷⁾。また、ラット小腸内容物より取り出したミセルでも、*in vitro* の場合同様、SITO を与えると CHOL のみの場合に比較し、CHOL のミセル化率は減少した^(5,7)。このような SITO を与えたときのラット小腸内容物ミセル中の CHOL 溶解量の減少に伴い、小腸粘膜細胞中に取り込まれる CHOL 量はほぼ同じ割合で減少する⁽⁶⁾。さらに、この減少率はリンパへ出現する CHOL の SITO による吸収阻害率ともかなり近いことから⁽⁶⁾、SITO による CHOL 吸収阻害作用の主因としてミセル溶解性の抑制が指摘できる。SITO と CHOL をミセル化した場合、CHOL のみの場合に比べ総ステロール取り込み量が減少する場合があるのは、Armstrong と Carey が示した、疎水性の高いステロール (SITO) ほど胆汁酸ミセル溶解性が低いことと関連しているが⁽⁶⁾、ミセルに含まれる成分組成によっては、必ずしも当てはまらない場合もあると思われる。一方、FUCO は *in vitro* でのミセル化実験で SITO を添加したときに比べて、総ステロールおよび CHOL の溶解量を増加させることが示され、同様の現象がラット小腸内容物ミセルでも観察された⁽⁶⁾。さらに、この FUCO によるミセルへの CHOL 溶解性の増加はラットリンパへの CHOL 吸収率にも反映されることが示された。

ステロールは胆汁酸ミセルからモノマーとして放出された後、微絨毛膜へ入ると考えられている。Chijiwa は SITO および CHOL を含む胆汁酸ミセルでのステロールのモノマー濃度を測定し、SITO の存在の有無にかかわらず、CHOL のモノマー濃度は変化しないことを報告しており、この部位での SITO の干渉は考えられなかった⁽⁹⁾。

(2) 小腸粘膜表面のムチンへの結合

ムチンとステロールの相互作用に関する研究は著者のもの以外みあたらない。胆汁酸ミセルへ溶解した CHOL, SITO および FUCO のムチンへの結合を調べた結果、それぞれのステロールは独立して結合し、

SITO や FUCO が CHOL に干渉するという証拠は得られていない⁽⁶⁾。

(3) 小腸粘膜細胞 (微絨毛膜) への取り込み

ミセル溶解した SITO が CHOL の小腸粘膜細胞表面微絨毛膜への取り込みに影響するかどうかはほとんど研究がないといってよい。後で詳しく述べる (2-(3) 参照) が、反転サック等を用いた *in vitro* での吸収実験では用いた胆汁酸ミセルにリン脂質を添加していないものは信用できないと考えてよい。一般的に CHOL の微絨毛膜への取り込みは単純拡散により起こると信じられているが、1957 年 Glover と Green は吸収細胞表面にレセプター蛋白質が存在し、SITO がこのレセプターをふさぐことにより CHOL の結合を妨害し、吸収を抑制する可能性を示唆した⁽¹⁰⁾。その後、CHOL の吸収が蛋白質を介して起こることを示唆する報告が出されているが⁽¹¹⁻¹³⁾、いずれも確証はない。著者らはミセルに溶解した CHOL の小腸粘膜からの吸収に及ぼす SITO の影響についていくつかの実験を行った。まず、*in situ* 条件下で、麻酔したラット空腸の血流を阻害しないように小腸サックを作り、そのなかに CHOL のみあるいは CHOL と SITO を 1 : 1 で含む胆汁酸ミセルを注入し小腸粘膜への CHOL の取り込みを調べたが、SITO は CHOL の取り込みを阻害しなかった⁽⁵⁾。また、ラット小腸粘膜より微絨毛膜を単離し、CHOL のみ、CHOL と SITO あるいは CHOL と FUCO およびリン脂質を含む胆汁酸ミセルとインキュベートし微絨毛膜への CHOL の取り込みを調べた。この実験でも SITO および FUCO は CHOL の取り込みに影響しているとは考えられなかった⁽⁶⁾。さらに、*in vivo* 条件下でラットに胸管リンパ瘻および胆管瘻を施し、十二指腸より前記と同様の 3 種類の胆汁酸ミセルを連続的に注入した。およそ 24 時間経過後、アイソトープでラベルしたステロールを含む上記と全く同じ組成のミセルを投与し、24 時間リンパへの吸収を追跡した。その結果、CHOL の吸収は SITO および FUCO では全く影響を受けなかった。ラット小腸に

ステロールを含むミセルを *in situ* 条件下で single pass perfusion した研究では, SITO およびスティグマステロールは CHOL 吸収に全く影響しないことが観察されている⁽¹⁴⁾. これらのことから, ミセルに溶解した条件下では SITO は CHOL の小腸粘膜からの取り込みに影響しないと結論される.

(4) 小腸粘膜細胞内でのエステル化

小腸粘膜細胞での CHOL のエステル化の障害は CHOL の腸管リンパへの出現を遅らせる. CHOL のエステル化にはミクロソームのアシル CoA CHOL アシルトランスフェラーゼ (ACAT) あるいは細胞質可溶画分に存在する CHOL エステラーゼが関与していると考えられるが, ACAT とする説が有力である. また, CHOL エステラーゼは膵臓由来であることが示されている⁽¹⁵⁾. かなり以前に行われた研究で SITO が小腸細胞内によく取り込まれること, SITO は細胞内でほとんどエステル化されないこと, さらに, *in vitro* で膵臓の CHOL エステラーゼによる CHOL のエステル化に対して, SITO は濃度依存的に障害することが報告され, SITO は CHOL のエステル化を競争的に障害すると考えられた^(2,3). しかし, 著者らが行った *in vitro* での小腸粘膜細胞の CHOL エステラーゼおよび ACAT による CHOL のエステル化に対して SITO は全く干渉しなかった⁽⁶⁾. Field と Mathur はウサギに SITO を多量に摂取させ, 小腸ミクロソームの SITO 量を 3~5 倍に増加させても ACAT 活性になんら影響がないことを報告している⁽¹⁶⁾. 現在, *in vivo* では SITO は CHOL の 1/5 程度しか粘膜細胞内に取り込まれないことが明らかとなっており, CHOL のエステル化に SITO が同等に競合するとは考えにくい.

以上のことから, SITO は小腸内腔で胆汁酸ミセルへの CHOL の溶解を制限し, 一方, FUCO は SITO ほどには制限しないために, SITO は FUCO よりも強い CHOL 吸収障害作用を発現すると考えられる. これまでのところ, これ以外の吸収段階では SITO と FUCO の効果の違いを説明する証拠は得られていない.

2. 難吸収性

SITO と CHOL の最大吸収量が同じかどうかかわからないが, 通常摂取しているレベルでは, SITO の吸収率は CHOL の 1/5 から 1/10 程度である. FUCO を含めて, いくつかの植物ステロールやコレスタノールなども

程度に差はあるが, CHOL よりも吸収率は低い⁽⁸⁾. ステロールは通常小腸微絨毛膜へ単純拡散によって取り込まれると信じられているが, この考え方のみではステロールの吸収差を説明することは容易ではない. 1-(4) で述べたように, 以前 SITO と CHOL は小腸粘膜に同程度取り込まれること, また, SITO は細胞内でエステル化されにくいことが多く報告された. したがって, SITO は CHOL と同様に細胞内に入るが, エステル化されず, リンパへの放出が遅れるため, 細胞内に滞留し, 結果的に糞中への SITO 排泄が増加するという考えが示された. しかし, Borgstrom は *in vivo* でこれらのステロールを投与した場合, 小腸粘膜への SITO の取り込みは CHOL よりかなり低いことを報告した⁽¹⁷⁾. このような矛盾する結果により, SITO と CHOL の識別部位ですら最近まで正確に理解されていなかった.

(1) 小腸内腔でのミセル溶解性およびモノマー濃度

1-(1) で述べたように SITO は CHOL に比べ, 胆汁酸ミセルへの溶解率は同等かあるいは低いことが *in vivo* および *in vitro* で示されている^(6,8). また, SITO と同程度しか吸収されない FUCO は *in vitro* では条件により, CHOL や SITO よりもミセルへの溶解率が高い場合と低い場合が観察された. このようなミセル溶解性の違いは胆汁酸ミセルとステロールの親和性と関係があると考えられるが⁽⁸⁾, まだ, ほとんど研究されていない. これまでの研究を総合すると, SITO のミセル溶解性は CHOL よりも低い場合もあるが, 必ずしも普遍性がなく, SITO と CHOL の吸収差の主要因とは考えられない.

タウロコール酸とステロールのみを含むミセルでの SITO のモノマー濃度は CHOL の 1/100 以下であることが報告されている⁽⁹⁾. この数字は実際の吸収差とかなりの開きがあり, また, より複雑な胆汁酸ミセル系でのモノマー濃度はこれまでのところ測定されていない. しかし, モノマー濃度の違いが SITO と CHOL の吸収差に影響する可能性は大きい.

(2) 小腸粘膜表面のムチンへの結合

ムチンへの CHOL と SITO の結合は両ステロールではほぼ同程度であり, この部位での識別は考えられなかった⁽⁶⁾.

(3) 小腸粘膜および微絨毛膜への取り込み

CHOL と SITO を同時に与えたラット小腸より微絨毛膜を分離し, 取り込まれた両ステロールの量を測定

したところ、SITO は CHOL の約 1/5 しか検出されず、また、この比は小腸粘膜細胞全体でも同じであった^(6,18)。このことは、*in vivo* では CHOL と SITO の識別は少なくとも微絨毛膜表面上にあるいは、それ以前に起こっていることを示しており、SITO は CHOL と同等に粘膜細胞内に取り込まれるという説は完全に否定される。1981~1983 年 Child と Kuksis は *in vitro* で胆汁酸ミセルから小腸粘膜細胞や微絨毛膜へのステロールの取り込みを調べる際に、ミセルにレンチンを添加すると CHOL に比べ SITO の取り込みが減少することを認めた^(19,20)。胆汁酸は界面活性剤であり、細胞膜をかなり溶解するが、レンチンはおそらくこのダメージから膜を保護すると考えられる。したがって、ミセルにリン脂質を加えない場合には、微絨毛膜が溶解し本来の吸収部位以外からステロールが取り込まれる可能性がある。著者らは *in vitro* で両ステロールおよびリン脂質を含む胆汁酸ミセルと微絨毛膜をインキュベートしたところ、*in vivo* と同様 SITO は CHOL に比べ取り込みが低かった(約 1/3)⁽¹⁸⁾。1-(3) で述べた *in situ* 条件下で SITO と CHOL の小腸粘膜への取り込みを調べた場合にも、全く同様の結果を得た⁽⁶⁾。SITO は通常 CHOL の 1/5 から 1/10 しか吸収されないが、*in vivo* での微絨毛膜への両ステロールの取り込み比が 1/5 であることから、SITO と CHOL の吸収の違いはおもにミセルから微絨毛膜へ取り込まれる段階で起こっていることが明らかである。

(4) 小腸粘膜細胞内のステロールの転送

微絨毛膜へ取り込まれた後ステロールはミクロソームへ転送される。この転送の機構はほとんどわかっていない。著者らは、微絨毛膜へ取り込まれたステロールのミクロソームへの転送を調べる一方策として、あらかじめ *in vivo* で放射性 CHOL と SITO をおおよそ等量取り込ませた微絨毛膜とリン脂質リボソームをインキュベートし、リボソームへのステロールの移行を測定した⁽²¹⁾。SITO のリボソームへの移行は CHOL に比べ、1/2 以下であり、明らかに低かった。しかし、肝臓や副腎などの臓器で CHOL の輸送体として知られるステロール輸送蛋白質。(SCP)^(22,23) を添加しても大きな影響は認められず、この蛋白質の小腸での輸送体としての機能ははっきりしなかった。いずれにしても、実験方法に問題はあるが、SITO の小腸粘膜細胞内での転送は CHOL よりも遅い可能性が指摘された。

(5) 小腸粘膜細胞内でのエステル化およびリポ蛋白質への取り込み

リンパ中に出現する SITO のエステル化率は CHOL に比べてかなり低い。SITO が CHOL に比べ CHOL エステラーゼではエステル化されにくいことは間違いないようである^(2,3)。著者らの *in vitro* での実験結果では、CHOL エステラーゼでは、SITO は CHOL の 40% しかエステル化されず、また、ACAT では SITO はまったくエステル化されなかった⁽⁶⁾。一方、リンパ中に出現した SITO のエステル化率は 12% であり、CHOL のエステル化率 (90%) の 1/7.5 であった。SITO は ACAT ではエステル化されないことから考えて、リンパ中のエステル型 SITO は CHOL エステラーゼにより生成したと考えられる。このことは、CHOL のエステル化もまた少なくとも一部は CHOL エステラーゼによっている可能性を示唆している。さらに胸管リンパ瘻を施したラットに CHOL と SITO を投与し、6 時間リンパ液を集め、小腸粘膜を取り出した⁽¹⁸⁾。その結果、小腸粘膜へ取り込まれた SITO/CHOL 比 (約 1/10) に比べ、リンパへ放出された SITO/CHOL 比はかなり低く (約 1/40)、粘膜細胞へ取り込まれてからリンパへの放出までの過程で SITO は CHOL に比べ遅れていることが示された。リンパカイロミクロンへの両ステロールの取り込み率には大きな違いはなかったが、CHOL の大部分はエステル型としてカイロミクロン中心部に存在したのに対して、SITO は遊離型として表層部に取り込まれた。このように、小腸粘膜細胞内では CHOL と SITO の挙動はかなり異なっており、このことが SITO のリンパへの出現の遅れに関係していると推察される。しかし、エステル化については必ずしも律速とはならないとする考え方もあり⁽²⁴⁾、これまでのところ、正確に説明できる機構は提出されてない。

これらの研究結果を総合的に判断すると、SITO の識別はミセルから微絨毛膜への取り込み段階でおもに起こり、粘膜細胞へ取り込まれた後のリンパへの放出の遅れもまた関与すると考えられた。

3. 微絨毛膜での SITO と CHOL の識別機構

2-(1) で述べたように、SITO のモノマー濃度が CHOL よりもかなり低いことは微絨毛膜への取り込みの低い一因となりうることは間違いない⁽⁶⁾。もともと、SITO は CHOL に比較し、疎水性であるため水への溶

解性が低い。著者らは、ステロールを含む胆汁酸ミセルを微絨毛膜のかわりにトリオレインとインキュベートし、ステロールのトリオレインへの移行を測定した⁽¹⁸⁾。その結果、とくに親水性胆汁酸であるタウロコール酸のミセルでは SITO の移行は CHOL に比べ、1/2~1/4 と低く、この低下率はミセルの成分組成により変化した。タウロコール酸より疎水性であるタウロケノデオキシコール酸やタウロデオキシコール酸のミセルでは SITO と CHOL の移行の違いはタウロコール酸の場合よりも小さかった。ステロールを Triton X-100 あるいはリン脂質で可溶化した場合には、このような移行の違いは認められなかった。種々のステロール (FUCO, カンベステロール, ステリグマステロール, コレスタノール, 7-デヒドロ CHOL) について同様の実験を行ったところ、それらステロールのタウロコール酸ミセルからトリオレインへの移行率と実際の吸収率は比較的相関した⁽¹⁸⁾。トリオレインへのこれらステロールの溶解性はほとんど同じであるから、SITO は胆汁酸とくにタウロコール酸ミセルへの親和性が CHOL よりも強く、ミセルから放出されにくいためにこのような現象が起こると考えられた。このことに関して、Armstrong と Carey は疎水性の強いステロールすなわち SITO は親水性の強い CHOL に比較し、親水性の強い胆汁酸であるコール酸ミセルとの親和性が強いこと、また、コール酸よりも疎水性であるタウロケノデオキシコール酸およびタウロデオキシコール酸のミセルでは SITO よりも CHOL との親和性が強くなることを示している⁽⁸⁾。

このように、ステロールのミセルから粘膜細胞への取り込みには胆汁酸ミセルとステロールの親和性、水への溶解性、これと関連したミセルからのモノマーとしての放出さらには、おそらく、ステロールと微絨毛膜との親和性の違いといった物理化学的特性が深くかかわっていることが次第に明らかになりつつある。しかし、まだ多くの不明な点が残されており、より詳細な研究が望まれる。

4. 今後の課題

高 SITO 血症と呼ばれる非常に珍しい遺伝病が知られており、日本でも最近発見された⁽²⁵⁾。この疾病では SITO の吸収率が正常者に比べて高いことが報告されている⁽²⁶⁾。しかし、本総説で提示している機構だけではこの原因をうまく説明することはできない。遺伝性の病気

であるからには蛋白質が関与していることは間違いない。小腸粘膜での SITO のエステル化の亢進が示唆されているが⁽²⁶⁾、まだ測定された例がない。今後のこの患者での研究は CHOL 吸収に関与する蛋白質の発見につながる可能性もあり興味深い。

本研究は九州大学農学部栄養化学教室およびアメリカ合衆国 George Washington 大学健康・医学研究所生化学科で行われたものであり、終始ご指導、ご鞭撻をいただきました九州大学農学部菅野道廣教授、故 G. V. Vahouny 教授および L. L. Gallo 教授に厚くお礼を申し上げます。また、多くのご助言をいただきました九州大学農学部今泉勝己助教授ならびに共同研究者である長崎県立女子短期大学田中一成助教授に深く感謝いたします。最後に、本研究にご協力いただいた両研究室の皆様方にお礼を申し上げます。

- (1) 中島克子, 池田郁男, 菅野道廣, 洲上貴美子, 城石幸博, 安江律子, 松本睦子: 臨床栄養, 58 263 (1981).
- (2) O. J. Pollak and D. Kritchevsky: "Monographs on Atherosclerosis, Vol. 10, Sitosterol," ed. by T. B. Clarkson, D. Kritchevsky and O. J. Pollak, S. Karger, Basel, 1981.
- (3) G. V. Vahouny and D. Kritchevsky: Plant and marine sterols and cholesterol metabolism, in "Nutritional Pharmacology," ed. by G. Spiller, Alan R. Liss, New York, 1981, p. 31.
- (4) G. V. Vahouny, W. E. Connor, S. Subramaniam, D. S. Lin and L. L. Gallo: *Am. J. Clin. Nutr.*, 37, 805 (1983).
- (5) I. Ikeda and M. Sugano: *Biochim. Biophys. Acta*, 732, 651 (1983).
- (6) I. Ikeda, K. Tanaka, M. Sugano, G. V. Vahouny and L. L. Gallo: *J. Lipid Res.*, 29, 1573 (1988).
- (7) I. Ikeda, Y. Tanabe and M. Sugano: *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, 35, 361 (1989).
- (8) M. J. Armstrong and M. C. Carey: *J. Lipid Res.*, 28, 1144 (1987).
- (9) K. Chijiwa: *Am. J. Physiol.*, 253, G268 (1987).
- (10) J. Glover and C. Green: *Biochem. J.*, 67, 308 (1957).
- (11) S. L. Chow and D. Hollander: *Lipids*, 13, 239 (1978).
- (12) M. Watanabe, T. Oku, Y. Shidoji and N. Hosoya: *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, 27, 209 (1981).

- (13) H. Thurnhofer and H. Hauser : *Biochemistry*, **29**, 2142 (1990).
- (14) D. Hollander and D. Morgan : *Lipids*, **15**, 395 (1980).
- (15) L. L. Gallo, S. B. Clark, S. Myers and G. V. Vahouny : *J. Lipid Res.*, **25**, 604 (1981).
- (16) F. J. Field and S. N. Mathur : *J. Lipid Res.*, **24**, 409 (1983).
- (17) B. Borgstrom : *J. Lipid Res.*, **9**, 473 (1968).
- (18) I. Ikeda, K. Tanaka, M. Sugano, G. V. Vahouny and L. L. Gallo : *J. Lipid Res.*, **29**, 1583 (1988).
- (19) P. Child and A. Kuksis : *J. Lipid Res.*, **24**, 552 (1983).
- (20) P. Child and A. Kuksis : *J. Lipid Res.*, **24**, 1196 (1983).
- (21) I. Ikeda, M. Sugano, T. J. Scallen, G. V. Vahouny and L. L. Gallo : *Agric. Biol. Chem.*, **54**, 2649 (1990).
- (22) T. J. Scallen, A. Pastuszyn, B. J. Noland, R. Chanderbhan, A. Kharroubi and G. V. Vahouny : *Chem. Phys. Lipids*, **38**, 239 (1985).
- (23) A. Kharroubi, J. A. Wadsworth, R. Chanderbhan, P. Wiesenfeld, B. Noland, T. Scallen, G. V. Vahouny and L. L. Gallo : *J. Lipid Res.*, **29**, 287 (1988).
- (24) M. T. R. Subbiah : *Am. J. Clin. Nutr.*, **26**, 219 (1973).
- (25) H. Hidaka, T. Nakamura, T. Aoki, H. Kojima, Y. Nakajima, K. Kosugi, I. Hatana-ka, M. Harada, M. Kobayashi, A. Tamura, T. Fujii and Y. Shigeta : *J. Lipid Res.*, **31**, 881 (1990).
- (26) A. K. Bhattacharyya and W. E. Connor : *J. Clin. Invest.*, **53**, 1033 (1974).