

田七人参粉末投与が SHRSP (脳卒中易発症性高血圧自然発症ラット) の血圧ならびに脂質代謝に及ぼす影響

小川 博*, 堀 通子**

高寺 恒慈*, 目黒 忠道*

* 近畿大学医学部衛生学教室

** 株式会社ヤマダ薬研

Effect of Tienchi Ginseng Powder on Blood Pressure and Lipid Metabolism in SHRSP (Stroke-prone Spontaneously Hypertensive Rats)

Hiroshi OGAWA,* Michiko SAKAI,** Kouzi TAKATERA* and Tadamichi MEGURO*

* Department of Hygiene, Kinki University School of Medicine, Osaka-Sayama 589

** Yamada Yakken Co., Ltd., Higashi-Osaka 577

J. Jpn. Soc. Nutr. Food Sci., 50, 127~132 (1997)

The effects of Tienchi ginseng [*Panax notoginseng* (Burk.) F.H. Chen] on blood pressure and lipid metabolism were investigated using stroke-prone spontaneously hypertensive rats (SHRSP) as an animal model. An experimental diet was prepared by adding 3% (w/w) Tienchi ginseng powder to the control diet (CE-2, Clea Japan Inc.), and this was made freely available to the rats with drinking water for 7 weeks. The elevation of systolic blood pressure was effectively suppressed after 5 weeks on the diet, and thereafter the blood pressure remained almost constant (approximately 230 mmHg). A significant difference relative to the control group was observed at 6 weeks on the diet. Although there was no significant difference in serum lipid concentration, the serum apoE concentration was increased significantly. This increase in apoE was due mainly to elevation of high-density lipoprotein (HDL)₁, which is one of the HDL subfractions and rich in apoE. HDL₁ is known to play an important role in reverse cholesterol transport from peripheral tissues to the liver. In addition, the apoB/apoA-I ratio, which is considered to be an atherogenic index, was significantly reduced. On the other hand, in the liver, no significant change was observed in lipid content or the activities of hepatic microsomal enzymes (cholesterol 7α-hydroxylase, acyl-CoA : cholesterol acyltransferase) related to cholesterol metabolism. These results suggest that Tienchi ginseng powder may exert effective anti-hypertensive and anti-atherogenic actions.

Key Words Tienchi ginseng, SHRSP, anti-hypertensive effect, anti-atherogenic effect, lipid metabolism.

(Received September 24, 1996)

最近の日本では悪性新生物や脳・心血管疾患による死因別死亡率が高値となっている。なかでも2位的心疾患では心筋梗塞や狭心症等の虚血性心疾患による死亡率の上昇が観察され、第3位の脳血管疾患においては、皮質枝系の脳梗塞による死亡率が増加している¹⁾。これらの脳・心血管疾患はアテローム性動脈硬化(atherosclerosis)が基礎疾患となっている。

アテローム性動脈硬化の主要なリスクファクターとして高脂血症(高コレステロール血症)と高血圧があげられる。食品(栄養成分)の第3次機能としての生体調節機

能から考えると、日常摂取する食品にこれらのリスクファクターを改善できる有効成分が存在すれば、アテローム性動脈硬化、ひいては成人病の予防に十分役立つと考えられる。このような観点から、われわれは食品ならびにそれらの成分による血圧上昇抑制作用、脂質代謝改善作用について研究を進めている。今回は、近年健康食品として利用されるとともに、成人病を中心とする種々の疾患に有効性が蓄積されつつある「田七人参」に着目した。

田七人参(別名:三七人参)はウコギ科ニンジン属の多年生草本の一つ、田七人参 [*Panax notoginseng* (Burk.) F.H. Chen, 英語名: Tienchi ginseng] の乾燥

* 〒589 大阪狭山市大野東 377-2

** 〒577 東大阪市菱屋西 4-1-19

塊根で、中国古来の生薬である。本植物は、中国雲南省東南部から広西省西南部の極限された地域に分布し、大量のサポニンのほかに少量のステロール類やフラボノイドなどを含有する。田七人参の効能として、これまで止血、消腫、消炎、鎮痛等^{2)~5)}が知られている。また田七人参が血圧や脂質代謝に及ぼす影響については、血圧低下作用^{6)~8)}や、血中脂質低下作用²⁾⁹⁾があるとの報告が認められるが、未だ統一した結果に至っておらず、有効性の詳細は明確にはなっていない。

一方、脳卒中易発症性高血圧自然発症ラット(SHRSP)は、遺伝的に高血圧を自然発症し、高脂肪・高コレステロール食により容易に高コレステロール血症が誘導されることが知られている¹⁰⁾。そこで、実験動物としてSHRSPを選び、田七人参粉末投与がSHRSPの血圧、そして血清ならびに肝臓脂質代謝にいかなる影響を及ぼすかコレステロール代謝を中心に検討を行った。

実験方法

1. 実験材料および飼料の調製

使用した田七人参粉末は、中国雲南省産の田七人参塊根を粉末化したものである(田七末；株ヤマダ薬研)。対照群には市販の粉末飼料(CE-2、日本クレア)を、実験群(田七人参群)には田七人参粉末を3%重量比で対照群の飼料(CE-2)に混合し調製した飼料を投与した。

2. 動物および飼育方法

実験動物として6週齢の雄性SHRSPを使用した。市販の粉末飼料(CE-2)で3日間予備飼育後、1群6匹ずつとし、同胞を対照群と実験群とに分けた。飼育は、22.0±2.0°C、湿度55.0±5.0%，12時間ごとの明暗切り替えで行った。飼料は水道水とともに7週間自由摂取させ、1日おきに体重、飼料摂取量を測定した。

3. 血圧測定

血圧の測定は、週に1回(午前中)、45°Cに設定した加温器中であらかじめラットを5分ほど加温した後、ホルダーに固定し、Tail-pulse pickup法(Softron BP-98 A、ソフトロン(株))にて無麻酔下非観血的に行った。

4. 全血採血

実験開始7週間後、一晩絶食させ、エーテル麻酔下腹部大動脈より全血採血を行い、遠心(3,000 rpm, 4°C, 10分)して全血清を分離した。

5. 血清各リポタンパクの分画法

血清よりの各リポタンパク分画〔超低比重リポタンパク(VLDL)分画： $d < 1.006$ 、低比重リポタンパク(LDL)分画： $d = 1.006 \sim 1.063$ 、高比重リポタンパク(HDL)分画： $d = 1.063 \sim 1.210$ 、非リポタンパク(Free)分画： $d > 1.210$]は、HatchとLess¹¹⁾の方法に準拠した段階的密度勾配超遠心法(TL-100, Beckman, USA)によりア

ングルローター(TLA-100・2, Beckman, USA)を用いて分画した。ラットの場合、LDL分画からHDL分画にわたってHDLの亜分画、すなわちHDL₁が混在する¹²⁾。したがって、今回用いた段階的密度勾配超遠心法においては本来のLDLのみの分離は不可能であり、LDL分画はLDLと混在するHDL₁との和となっている。また再超遠心によりリポタンパクよりアポタンパクが離脱することが知られていることから¹³⁾、再超遠心による各リポタンパク分画の精製は行っていない。

6. 血清ならびに各リポタンパク分画中の各種脂質およびアポタンパク含量の測定

血清ならびに各リポタンパク分画中の各種脂質の測定は、市販の酵素法によるキット(コレステロールE-テストワコー、トリグリセライドE-テストワコー、リン脂質C-テストワコー；和光純薬工業(株))にて行った。各種アポタンパク含量(apoA-I, apoA-IV, apoB, apoE)は、われわれが一部改良を加えたLaurell法¹⁴⁾に準拠したRocket免疫電気泳動法にて測定した¹⁵⁾。なお抗体は、ラット血清より分離・精製した各種アポタンパクを抗原とし、ウサギにて作成した特異抗体を使用した。

7. 肝臓脂質の抽出および脂質含量の測定

全血採血時に摘出した肝臓よりの脂質の抽出はFolch法¹⁶⁾に準拠して行った。そして、N₂気流下にて溶媒を留去した後、肝臓脂質含量測定用の試料とした。肝臓中の脂質含量は、市販の酵素法によるキット(コレステロールE-テストワコー、トリグリセライドE-テストワコー、リン脂質C-テストワコー；和光純薬工業(株))を用いて測定した。

8. Cholesterol 7α-hydroxylase活性の測定

常法により肝臓ミクロソーム分画を得、ミクロソーム分画中に存在するコレステロールを基質として、Cholesterol 7α-hydroxylase活性をOgishimaとOkudaの方法¹⁷⁾に準拠した高速液体クロマトグラフィー(HPLC)法により測定した。活性値はミクロソーム分画のタンパク含量1mg当たり1分間に生じる7α-hydroxy-4-cholestolen-3-one(HCO)量(pmol/min/mgミクロソームタンパク)より算出した。

9. Acyl-CoA: cholesterol acyltransferase(ACAT)活性の測定

Einarssonら¹⁸⁾の方法に準拠して、Oleoyl CoAと肝臓ミクロソーム分画中に存在するコレステロールとを基質とし、ACAT反応により生成したコレステロールエステル(cholesteryl oleate)の量を高速液体クロマトグラフィー(HPLC)で定量した¹⁹⁾。ACAT活性は、ミクロソーム分画のタンパク含量1mg当たり1分間に生じるcholesteryl oleate量(pmol/min/mgミクロソームタンパク)で示した。

10. 統計処理

実験値はすべて平均値±標準誤差で表した。有意差検定は、MUSCOT 統計解析プログラム (YUKMS Corp.) を用い分散の検定後, Cochran あるいは Student の *t*-検定を行った。そして危険率 5%以下を有意とした。

結 果

1. 体重, 飼料摂取量の経時的変動

実験期間中, 体重, 飼料摂取量ともに実験群と対照群との間に差はほとんどみられなかった。

2. 血圧への影響

血圧(最高血圧)の変動を Fig. 1 に示した。投与開始から 4 週間目(10 週齢)までは実験群と対照群との間にほとんど差は認められなかった。しかし, 5 週間目より実験群において血圧上昇抑制傾向が観察され, 6 週間目では実験群において有意な血圧上昇抑制作用が認められた。投与 7 週間目においても血圧上昇抑制傾向が観察された。

3. 血清脂質ならびに血清各種アポタンパク含量への影響

最終体重, 平均飼料摂取量, 最終最高血圧, そして血清中のコレステロール, リン脂質, トリグリセライド含量の動態を Table 1 に, 各種アポタンパク (apoA-I, A-IV, B, E) 含量, そして apoB/apoA-I の動態を Table 2 に示した。

血清コレステロールならびにリン脂質含量は, 実験群と対照群との間で有意な差はみられなかった。トリグリセライド含量は実験群において高値傾向を示したが, 対照群との間に有意な差は認められなかった。

次に, 血清各種アポタンパク含量の動態をみてみると,

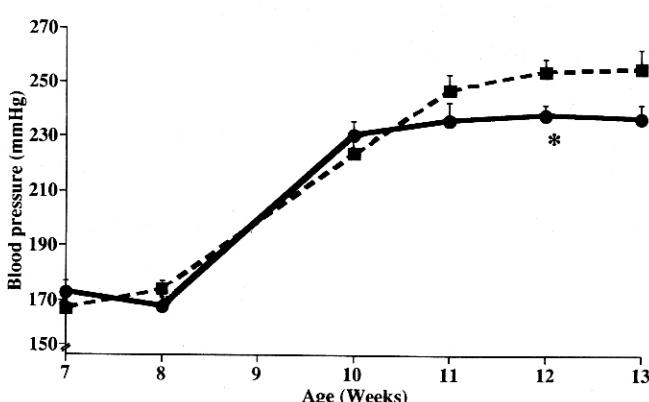


Fig. 1. Change in systolic blood pressure of SHRSP during the administration of Tienchi ginseng powder.

The vertical bars indicate the standard error of the mean ($N=6$ in each group). Significant difference from the control group ($*p<0.05$).
—■—, control; —●—, Tienchi ginseng.

apoA-I は実験群で上昇傾向を示したが, 対照群との間に有意な差はみられなかった。また apoA-IV と apoB 含量は両群間にほとんど差は認められなかった。しかし, apoE 含量は, 実験群は対照群と比較し有意な高値 ($p<0.01$) を示した。さらに動脈硬化指数の一つである apoB/apoA-I は, 対照群は実験群と比較し有意な低値 ($p<0.01$) を示した。

4. 血清各リポタンパク分画における脂質含量ならびにアポタンパク含量の動態

血清各リポタンパク分画におけるコレステロール, リン脂質, トリグリセライド含量の測定結果を Fig. 2 (a~c) に示した。血清各リポタンパク分画中におけるコレステロール含量 (Fig. 2-a) は, VLDL 分画, LDL 分画とともに実験群と対照群との間に有意な差はみられなかった。しかし, HDL 分画において, 対照群は実験群と比較し有意な高値 ($p<0.01$) を示した。リン脂質含量 (Fig. 2-b) は, すべての分画において, 対照群と実験群間に有意な差はみられなかった。トリグリセライド含量

Table 1. Effects of Tienchi ginseng powder on body weight, systolic blood pressure (systolic B.P.), and serum concentrations of total cholesterol, phospholipid and triglyceride in SHRSP.

	Control	Tienchi ginseng
Body weight (g)	242±2	241±6
Food intake (g/day/rat)	18.4±0.4	18.3±0.4
Systolic B.P. (mmHg)	255±7	243±7
Cholesterol (mg/dl)	41.3±1.5	43.6±1.3
Phospholipid (mg/dl)	94.5±3.8	95.9±4.7
Triglyceride (mg/dl)	84.8±5.0	93.2±4.0

Values were expressed as mean±SE ($N=6$ in each group).

Table 2. Effects of Tienchi ginseng powder on serum concentrations of apolipoproteins (apoA-I, A-IV, B and E) and apoB/apoA-I ratio in SHRSP.

	Control	Tienchi ginseng
ApoA-I (mg/dl)	49.1±1.5	55.4±2.3
ApoA-IV (mg/dl)	14.7±0.4	14.9±0.4
ApoB (mg/dl)	8.1±0.2	7.6±0.2
ApoE (mg/dl)	26.1±0.5	30.0±1.0**
ApoB/apoA-I ($\times 100$)	16.5±0.6	13.8±0.5**

Values were expressed as mean±SE ($N=6$ in each group). Significant difference from the control group (** $p<0.01$).

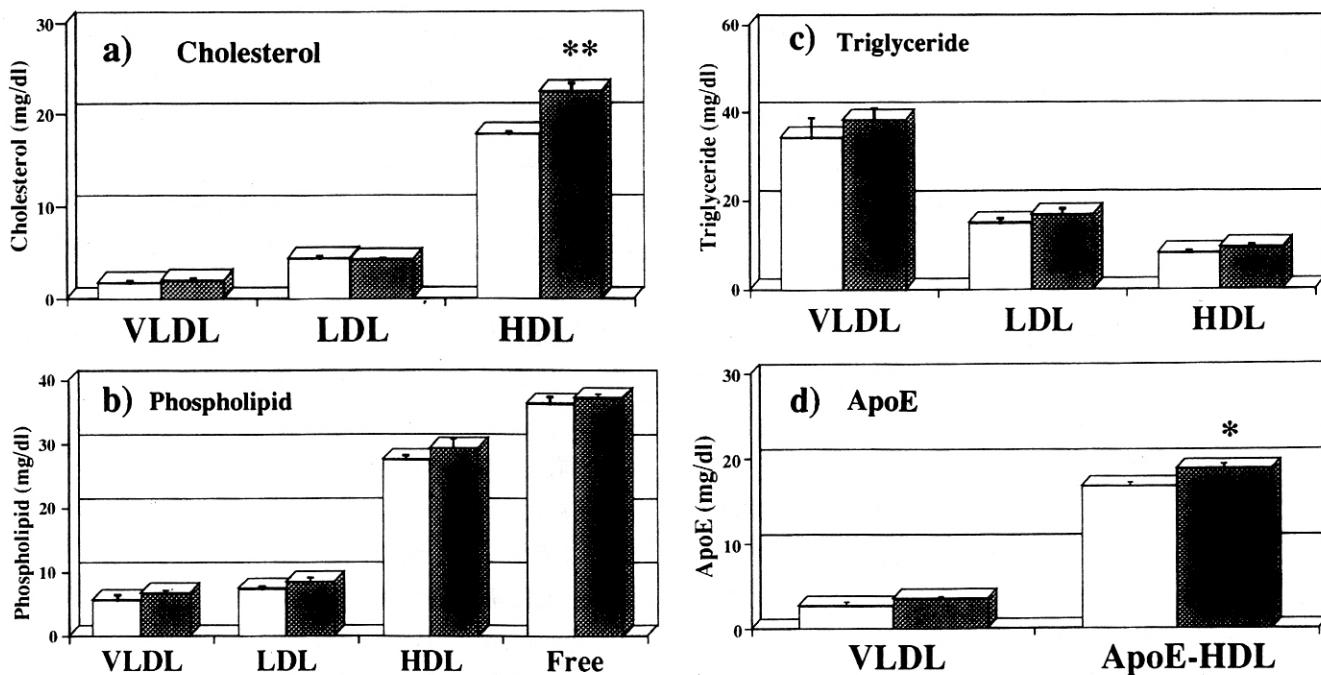


Fig. 2. Effects of Tienchi ginseng powder on the distributions of serum cholesterol, phospholipid, triglyceride and apoE in SHRSP.

The vertical bars indicate the standard error of the mean ($N=6$ in each group). Significant difference from the control group (* $p<0.05$, ** $p<0.01$). □, control; ■, Tienchi ginseng.

(Fig. 2-c) は、VLDL 分画において、実験群は対照群と比較し高値傾向を示したが有意な差は認められなかつた。その他の分画においては両群間で差は認められなかつた。

各リポタンパク分画における apoE 含量の動態を Fig. 2-d に示した。apoE は VLDL と、HDL の亜分画の一つである HDL₁ (apoE-HDL) の構成タンパクであることから、VLDL 分画以外に存在する apoE は apoE-HDL 分画に含まれるものとした。実験群では対照群と比較し、

Table 3. Effects of Tienchi ginseng powder on liver weight, liver contents of cholesterol, phospholipid and triglyceride, and activities of liver microsomal cholesterol 7 α -hydroxylase (7 α -hydroxylase) and ACAT in SHRSP.

	Control	Tienchi ginseng
Weight (g/100 g B.W.)	3.41±0.41	3.41±0.05
Cholesterol (mg/wet g)	4.05±0.36	4.56±0.20
Phospholipid (mg/wet g)	40.9 ± 3.2	39.4 ± 1.7
Triglyceride (mg/wet g)	20.6 ± 2.4	24.4 ± 3.3
7 α -Hydroxylase (pmol/min/mg protein)	3.95±0.52	3.52±0.28
ACAT (pmol/min/mg protein)	172±20	203±21

Values were expressed as mean±SE ($N=6$ in each group).

apoE-HDL 分画の apoE 含量が有意な高値を示した。

5. 肝臓重量および肝臓脂質含量の動態

単位体重当りの肝臓重量および肝臓中のコレステロール、リン脂質、トリグリセライド含量の動態を Table 3 に示した。単位体重当りの肝臓重量は、実験群と対照群との間に差は認められなかつた。肝臓コレステロールならびにリン脂質含量も、実験群と対照群との間に差は見られなかつた。トリグリセライド含量は、実験群は対照群と比較し高値傾向が観察されたが、有意な差は認められなかつた。

6. 肝臓ミクロソーム分画 cholesterol 7 α -hydroxylase ならびに ACAT 活性の動態

肝臓ミクロソーム分画中の cholesterol 7 α -hydroxylase ならびに ACAT 活性を Table 3 に示した。cholesterol 7 α -hydroxylase 活性および ACAT 活性とも、実験群と対照群との間で有意な差は認められなかつた。

考 察

田七人参は、中国薬草研究の最高峰『本草綱目』に、別名「金不換」と記され不老長寿の秘薬とされていた。したがつて、その希少価値から貴重品とされ、入手しにくく生理・薬理作用等の詳細な研究はあまり進んでいなかつた。今回われわれは、田七人参粉末投与が SHRSP の血圧、脂質代謝に及ぼす影響について検討を行つた。

田七人参が血圧に及ぼす影響に関して、高瀬ら⁶⁾は、田七人参エキス (50 mg/kg) の単回投与 (静注) で SHR の

血圧が一過性に低下したと報告している。また高杉ら⁷⁾は、ウサギにおいて30%エタノールエキスの単回投与(静注)は12.5 mg/kg以上で用量依存的な一過性の血圧下降とともに、頸動脈血流の減少および心拍出量の減少が認められたと報告している。一方、南ら⁸⁾は、19週齢時の雌性SHRSPに1週間田七人参粉末添加飼料を投与すると、有意($p < 0.02$)な血圧低下作用が認められたと報告している。この場合投与期間が短期であり、明確な血圧低下作用の判断には投与を延長する必要があると考えられる。

今回われわれは、重量比で3%の田七人参粉末を添加した飼料を用い7週間にわたり投与実験を行った。この投与量は、中山ら⁹⁾とほぼ同量(田七人参エキスを用いて実験を行っているが、粉末に換算するとほぼ同量)であり、また南ら⁸⁾の投与量の約3倍量となる。その結果、投与5週間目より7週間目にわたって血圧上昇抑制が継続して観察され、投与6週間目で有意差を認めた。しかしその上昇抑制作用は強力なものではなく10~20 mmHg低下する緩徐なものであった。南らは高血圧の確立した19週齢雌性SHRSPを用い血圧低下作用を検討しているが、今回われわれは血圧上昇抑制作用を観察する目的で、一番血圧上昇が著しい若齢(6週齢)かつ雄性のSHRSPを使用した。この時期は血圧上昇が急激であるため血圧上昇抑制が徐々に発現したものと考えられる。また、血圧は投与6週間目ごろより両群ともほぼプラトーで推移したが、より明確な血圧上昇抑制継続作用の検討、さらには脳血管障害発症・生存期間への影響の検討には長期投与実験が必要であると考える。田七人参の降圧作用機構として、南らは体液性因子の関与を示唆しているが、現在のところ詳細は明らかとなっておらず、その特定成分も含めて今後の課題であると考える。

田七人参が血清脂質に及ぼす影響に関しては、中国における少数の臨床例では血清脂質低下作用が示唆されている²⁾が、不明な点が多い。また今田ら²⁰⁾は、田七人参エキスのラット1カ月経口投与毒性試験において、血清脂質への影響は認められなかつたと報告している。今回のわれわれの結果でも、田七人参粉末投与は血清中の総コレステロール、リン脂質、トリグリセライド含量に対し有意な影響を示さなかつた。しかし血清アポタンパク含量をみてみると、HDLの主要構成タンパクであるapoA-Iがかなり上昇し、動脈硬化指数の一つであるapoB/apoA-Iは有意な低値を示すことから、抗動脈硬化性が示唆される。加えて、血清apoE含量も有意な上昇が観察された。これを各リポタンパク分画におけるapoEの分布からながめてみると、apoEの上昇はVLDLの上昇に基づくものではなく、apoEに富むHDL(HDL₁)の上昇に基づくものであることが明らかとなっ

た(Fig. 2-d)。このHDL₁はHDLの亜分画の一つであり、通常のapoA-Iを主要構成タンパクとするHDL亜分画²¹⁾とともに、末梢のコレステロールを肝臓へ逆転送する働きを有するリポタンパクである²²⁾ことから、脂質代謝改善作用が示唆される。このHDL亜分画の増加の機構は現在のところ、肝臓よりの合成・分泌亢進の可能性が高いが、今後、より詳細な検討をする必要があると考えられる。

次に肝臓脂質への影響をみてみると、単位体重当りの肝臓重量、肝臓脂質含量、いずれも田七人参粉末投与による影響は認められなかつた。また肝臓コレステロールの胆汁酸への異化律速酵素であるcholesterol 7 α -hydroxylase活性²³⁾、肝臓コレステロールを蓄積型のコレステロールエステルに変換するACAT活性²⁴⁾、いずれに対しても有意な影響は認められなかつた。したがって、通常食摂取時において、田七人参粉末投与は肝臓脂質代謝への影響は小さいものと考えられる。

以上のことから、田七人参粉末投与によりSHRSPの血圧上昇抑制作用と血清脂質代謝改善作用を示唆する結果が得られた。今回用いた投与量はヒトの日常摂取量の数十倍に相当するが、ヒトと動物の感受性の違いを考慮して動物実験には通常用いられる投与量であり、得られた有効性はヒトへの応用が可能と考えられる範囲と考える。しかし、その有効性をヒトに外挿する場合には、脂質代謝の一部等、ヒトと動物(ラット)では代謝系が異なる部分もあり慎重に対処することが重要であるとともに、さらに詳細な研究が必要であると考える。

要 約

田七人参粉末投与が通常食飼育SHRSPの血圧ならびに脂質代謝に及ぼす影響について検討を行つた。

1) SHRSPの血圧上昇は投与5週間目より7週間目にわたって抑制が観察され、6週間目で有意な上昇抑制が認められた。

2) 血清脂質代謝においては、血清脂質含量への影響は認められなかつたが、血清apoE含量の有意な上昇が観察された。この上昇はHDLの亜分画の一つであるapoEに富むHDL(HDL₁)の上昇に基づくものであつた。さらに動脈硬化指数の一つであるapoB/apoA-Iの有意な低値が認められた。以上のことから田七人参粉末投与による血清脂質代謝改善作用が示唆された。

3) 肝臓脂質代謝においては、肝臓脂質含量ならびにマイクロソーム分画のコレステロール代謝関連酵素活性、いずれも有意な変動は認められず、田七人参粉末投与が肝臓脂質代謝に及ぼす影響は小さいものと考えられる。

文 献

- 1) 厚生統計協会(編)：国民衛生の動向，厚生の指標・臨時増刊，43, 47 (1996)
- 2) 上海科学技術出版社(編集)：中薬大辞典，第2巻，947 (1985)，小学館(東京)
- 3) 平松正彦，畠山桂子，升水達郎，坂本守正，南直臣：応用薬理，19, 285 (1980)
- 4) 小菅卓夫，横田正実，吉田昌史，落合明男：薬学雑誌，101, 501 (1981)
- 5) 小菅卓夫，横田正実，落合明男：薬学雑誌，101, 629 (1981)
- 6) 高瀬宗章，成田利晴，吉岡君友，我妻仁，桐木信行，福田誠一，篠原克明，但野一博，岡田隆雄，荒野龍昭，村本敦比古：薬理と治療，11, 1173 (1983)
- 7) 高杉直之，吉良和也，守口徹，柿本雅範，荒川正人，原田浩，中川幸子，池田康代，不破亨：基礎と臨床，17, 3443 (1983)
- 8) 南勝，富樫広子，佐野真知子，斉藤巖，斉藤秀哉：臨床薬理，15, 479 (1984)
- 9) 中山貞男，坂本浩二，今田修，兼澤敦，隈岡功，中川静紀，不破亨：昭医会誌，47, 669 (1987)
- 10) 小川博，塩田千代，西川友世，福島晋一，笹川祐成：日衛誌，40, 627 (1985)
- 11) Hatch, F.T. and Less, R.: Advances in Lipid Research, Vol. 1 (Paletti, R. and Kritchevsky, D., eds.), 1 (1968), Academic Press (New York)
- 12) Lusk, L.T., Walker, L.F., Dubien, L.H. and Getz, G. S. : *Biochem. J.*, 183, 83 (1979)
- 13) Mahley, R.W. and Holcombe, K.S. : *J. Lipid Res.*, 18, 314 (1977)
- 14) Laurell, C.B. : *Anal. Biochem.*, 15, 45 (1966)
- 15) Ogawa, H., Shiota, C., Nishikawa, T., Fukushima, S. and Sasagawa, S. : *J. Hypertens.*, 4(Suppl. 3), s429 (1986)
- 16) Folch, J., Lee, M. and Stanley, G.H.S. : *J. Biol. Chem.*, 226, 497 (1957)
- 17) Ogishima, T. and Okuda, K. : *Anal. Biochem.*, 158, 228 (1986)
- 18) Einarsson, K., Benthin, L., Ewerth, S., Hellers, G., Stahlberg, D. and Angelin, B. : *J. Lipid Res.*, 30, 739 (1989)
- 19) 小川博，福島晋一，目黒忠道，笹川祐成：日衛誌，48, 255 (1993)
- 20) 今田修，坂本浩二，原田浩，兼澤敦，林則博，藤川雅規，不破亨：基礎と臨床，17, 3437 (1983)
- 21) Quarfordt, S.H., Jain, R.S., Jakoi, L., Robinson, S. and Shelburne, F. : *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 83, 786 (1978)
- 22) Mahley, R.W. : *Diabetes*, 30 (Suppl. 2), 60 (1981)
- 23) Myant, N.B. and Mitropoulos, K.A. : *J. Lipid Res.*, 18, 135 (1977)
- 24) Goodman, D.S., Oeykin, D. and Shiratoi, T. : *J. Biol. Chem.*, 239, 1335 (1964)

(1996年9月24日受理)