

## 혈청 콜레스테롤과 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase

— 총 설 —

최용순<sup>†</sup> · 이상영\*

강원대학교 생물응용공학과

\*강원대학교 식품공학과

### Serum Cholesterol and 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase

Yong-Soon Choi<sup>†</sup> and Sang-Young Lee\*

<sup>†</sup>Dept. of Applied Biology and Technology, Kangweon National University, Chunchon 200-701, Korea

\*Dept. of Food Science and Technology, Kangweon National University, Chunchon 200-701, Korea

#### Abstract

Cholesterol have many essential functions as a component of cellular and subcellular membranes, metabolic precursor of bile acids and steroid hormones, and obligatory part of the metabolic systems involved in DNA synthesis and cell division. These essential functions demand a continuous and appropriate supply of cholesterol to the tissues. Body cholesterol pool is maintained by the balance of acquirement from diets, *de novo* synthesis, and excretion either as bile acids or neutral steroids. In these metabolic process, cholesterol biosynthesis is controlled by the change in the activity of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase. Under most physiological or nutritional situations, the activity of this enzyme is adroitly regulated to maintain tissue cholesterol balance. Excess cholesterol accumulation in the cells induces the decrease in the number of LDL-receptor, followed by the increase in the level of serum LDL-cholesterol. Increase in the level of serum cholesterol appears to be an important determinant for the incidence of the coronary heart disease. Dietary intervention may be helpful in alleviating an increase in the level of serum cholesterol or body cholesterol pool.

**Key words** : cholesterol, HMG-CoA reductase, cholesterol homeostasis, diet

#### 서 론

1913년 러시아의 Anitchkow가 토끼에 콜레스테롤을 투여하였을 때 혈청 콜레스테롤 농도가 상승하고 동맥혈관에 병변이 생기는 것을 보고한 이래, 혈청콜레스테롤농도의 증가는 동맥경화발생의 주요한 위험인자의 하나로 인식되어 왔다<sup>1-3)</sup>. 혈청 콜레스테롤농도가 어느 수준 이상으로 증가하면 관상동맥경화에 의한

사망율이 급격하게 증가한다는 역학연구의 결과는, 실험적으로 콜레스테롤을 이용하여 확인되고 있다<sup>4)</sup>.

그러나, 이러한 콜레스테롤의 악의 역할이 너무나 크게 강조되어, 생명체에 있어 필수적인 생리물질로서의 역할을 간과하는 경향이 있다. 콜레스테롤은 세포막의 구성성분으로, 담즙산과 스테로이드호르몬의 전구체로써, 더 나아가 DNA 합성이나 세포분열에 관련된 대사계의 중요한 기능을 갖고 있다<sup>5-7)</sup>. 아마도, 콜레스테롤이 생체유지에 얼마나 중요한지는 일반적으로

<sup>†</sup>To whom all correspondence should be addressed

식사로 공급되는 콜레스테롤량보다, 체내에서 합성되는 양이 훨씬 많다는 사실로부터 쉽게 이해할 수 있을 것이다<sup>7-10</sup>. 혈청 콜레스테롤 농도는 신체중 총콜레스테롤량의 4% 정도로, 콜레스테롤 항상성 메카니즘에 의해 일정한 농도로 유지되어지나, 유전, 식사, 나이 등의 원인에 의해 혈청콜레스테롤농도의 상승을 초래하게 된다. 여기에서는 혈청콜레스테롤농도를 조절하는 콜레스테롤 항상성 메카니즘에 대하여 콜레스테롤합성계, 특히 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase를 중심으로 알려진 지전 및 식사성분, 콜레스테롤합성계 및 혈청콜레스테롤 농도와 의 상호관계를 살펴보고자 한다.

### 콜레스테롤 항상성 기구

사람이나 동물은 여러가지 환경이나 식사변동에 대하여 뛰어난 보상능력을 지니고 있다. 즉, 콜레스테롤의 흡수, 생합성, 이화(담즙산의 합성) 및 배설, 조직으로의 분배, 축적 등의 조화된 메카니즘이 혈청 콜레스테롤농도를 일정하게 유지하도록 한다.

따라서 콜레스테롤 생합성과 협동적인 대사조절기구에 대하여 간단히 언급한다(Fig. 1).

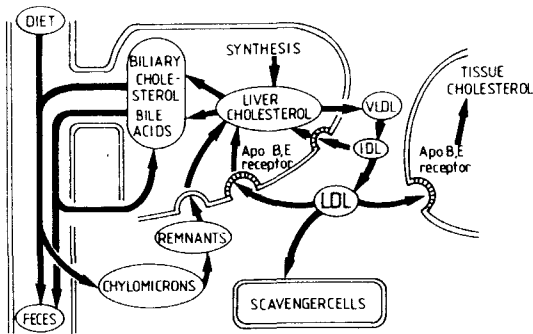


Fig. 1. Schematic presentation of cholesterol metabolism. In animals on cholesterol-free diets, cholesterol absorption entirely involves endogenous cholesterol from the bile.

### 콜레스테롤의 흡수

섭취한, 또는 담즙으로 분비되는 콜레스테롤은 소장 내에서 인지지방질, 유리지방산, 모노글리세리드, 담즙산과 미셀을 형성하여 흡수세포내로 이동한다. 흡수된 콜레스테롤은 소장 상피세포에서 합성된 콜레스테롤

과 하나의 pool로 되어, 궁극적으로 chylomicron의 구성성분이 된다. 콜레스테롤의 흡수과정에는, 콜레스테롤의 물리적 성질, bile acid 양, 소장점막세포의 투과성, 콜레스테롤 에스테라제의 활성, chylomicron의 형성속도 등이 제한조건이 된다. 식사콜레스테롤의 흡수율은 대략 섭취량의 50%로 알려져 있으나, 식사지방의 양, 종류 및 식사 콜레스테롤양에 크게 의존되는 듯하다. 식사 콜레스테롤량은 증가되면 증가 될수록 흡수율은 상대적으로 감소하는 보상메카니즘이 작동한다. 콜레스테롤의 생합성속도는 그의 흡수량과 밀접한 역의 관계를 나타내기 때문에, 콜레스테롤의 섭취량과 흡수율은 콜레스테롤생합성속도를 조절하는 중요한 인자가 되어진다<sup>11-14</sup>.

### 콜레스테롤의 이화 및 배설

콜레스테롤은 steroid 호르몬이나 비타민 D 및 세포 탈락에 의한 제거외에는 생리적으로 제거하는 유일한 방법은 담즙산합성에 의한 분변으로의 배설이 된다. 담즙산은 콜레스테롤을 기질로 하여 간장에서 합성되며, 합성과정중 유효효소는 콜레스테롤의 수산화과정인 cholesterol 7 $\alpha$ -hydroxylase로 알려져 있다. 합성된 담즙산은 glycine 또는 taurine과 conjugation 되어 담낭을 거쳐 소장으로 분비되며, 담즙산의 95%는 장간순환을 거쳐 간장으로 되돌아와 재사용된다. 담즙산이 장관순환으로부터 벗어나 담즙산 형태로 배설되는 양은 체내에서 제거되는 콜레스테롤량의 50% 이상이 된다<sup>15,16</sup>.

간장에서 담즙산 합성을 위한 콜레스테롤의 이용도는 혈청 콜레스테롤농도조절에 있어 중요한 조절인자이다. 간장에서 담즙산생합성이 항진하여 콜레스테롤이 감소하면 간장 LDL-receptor가 활성화되어 혈액으로부터 더 많은 LDL을 이용하므로 혈액중 콜레스테롤 농도는 감소하게 된다. 동시에 콜레스테롤생합성이 항진되어, 생합성에 의해 공급되는 양만큼, 혈액으로부터 유입되는 콜레스테롤의 이용도는 제한되고, 이는 간장의 콜레스테롤 pool 감소에 의한 혈청 콜레스테롤 저하 효과를 감소시키는 요인이 된다<sup>17,18</sup>. 그러나, 담즙산의 섭취는 LDL-receptor 활성을 감소시켜 혈청콜레스테롤농도는 상승한다(담즙산의 종류에 의존한다)<sup>19</sup>. 대부분 생리조건에서 담즙산합성의 항진은 콜레스테롤생합성의 항진과 일치하는 응답을 나타내나 예외의 경우가 있다. 식사콜레스테롤에 대한 양대사계의 응답

으로, HMG-CoA reductase 활성은 감소하나, cholesterol 7 $\alpha$ -hydroxylase 활성은 항진한다<sup>20,21</sup>.

### 콜레스테롤의 분비

콜레스테롤은 간장 혹은 소장으로부터 VLDL 형태로 혈액으로 분비되어 lipoprotein lipase에 의해 중성지방이 가수분해된 후 LDL로 전환되어, VLDL 분비의 감소는 혈중 콜레스테롤 농도의 감소를 가져와<sup>22,23</sup>, 분비 속도는 간장중 콜레스테롤의 농도 및 생합성속도와 밀접한 관계를 나타낸다<sup>24-26</sup>. 세포 수준에서 LDL은 HMG-CoA reductase를 억제하나, HDL은 HMG-CoA reductase 활성의 상승을 가져온다<sup>27</sup>. Goh 와 Heimberg<sup>24</sup>는 단리한 백서의 간장에 대한 유리지방산의 관류실험에서 유리지방산의 종류에 의한 reductase 활성의 변화는 VLDL 형태로써 분비되는 중성지방의 분비 정도에 기인하는 것으로, 간장으로부터 VLDL의 분비 증가는 구성성분인 콜레스테롤을 요구하게 되어 생합성이 증가된다고 하였다. 이는 적어도 간장 콜레스테롤 pool 감소에 의해 더 먹임저해로부터 벗어나기 때문이다.

### 콜레스테롤 생합성

1946년 Bloch, Borek과 Rittenberg 등은 간장조직을 이용하여 <sup>14</sup>C-초산이 스테롤로 전환되는 사실을 처음으로 증명하였다. 콜레스테롤은 생체내 거의 모든 조직에서 합성되나, 합성능력은 동물간 또는 조직부위에 따라 변화된다. 많은 실험의 결과로부터 조직의 단위 중량당 합성속도는 간장, 소장에서 높아, 적어도 간장이나 소장이 체내의 콜레스테롤을 분배하고 생산공급하는 중요한 기관임을 알 수 있다<sup>28</sup>.

콜레스테롤합성은 세포질에서 Acetyl-CoA를 전구체로 HMG-CoA가 합성되며, 이후 mevalonate-squalene-lanosterol-cholesterol로 전환은 소포체에서 이루어지는데 약 30 단계의 과정을 거치게 된다 (Fig. 2). Mevalonate는 돌리콜, 유비퀴논, 헵 A 등을 합성하기 위한 전구체로서 이용된다<sup>5-7,29</sup>. 콜레스테롤합성계중 무엇보다 연구자의 관심을 갖게 한 것은 HMG-CoA를 mevalonate로 전환하는 HMG-CoA reductase 효소의 발견이다. 여러가지 생리적, 영양적조건에서 간장의 스테롤합성과 HMG-CoA reductase 활성과는 밀접한 정의 관계를 나타내, 콜레스테롤합성계에서 가

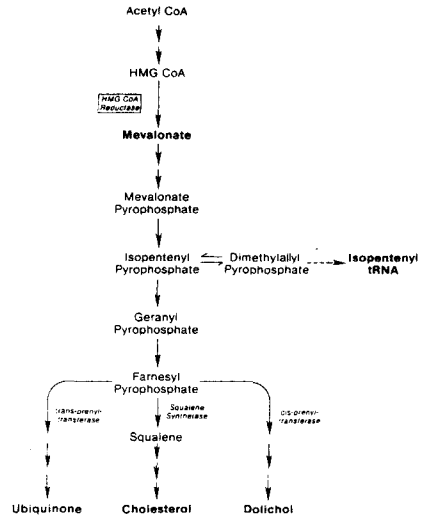


Fig. 2. Pathway of cholesterol synthesis in mammalian cells.

장 중요한 율속효소로 알려져 있다. 백서에 있어서 효소의 활성은 뚜렷한 일내변동을 나타내며, 가령과 더불어 스테롤합성 및 HMG-CoA reductase 활성은 감소한다<sup>5,7,29,30</sup>.

하루에 성인이 합성할 수 있는 콜레스테롤량은 체중 kg 당 11mg 정도로, 일반적으로 체내 콜레스테롤 pool은 외인성 (식사유래) 보다 내인성 콜레스테롤공급에 크게 좌우된다<sup>31</sup>. 그러나 대부분 생리적, 영양적상태가 다른 조건에서 혈청콜레스테롤농도와 콜레스테롤생합성이 반드시 정의 관계를 나타내지는 않는다. 이는 이미 기술한 바와 같이 혈청콜레스테롤농도는 여러가지 메카니즘에 의해 상호협동적으로 조절되고 있기 때문이다.

### HMG-CoA reductase 활성의 조절

HMG-CoA reductase 효소의 대사적 조절 메카니즘은 콜레스테롤의 중요성에 따라 많은 연구가 진행되어 왔다. 이 효소의 조절메카니즘으로 인산화와 탈인산화, 막 유동성의 변화, 단백질의 합성과 분해에 의한 조절등이 주요한 기전으로 알려져 있다.

#### 인산화와 탈인산화

이는 단백질이 단백질 키나제에 의한 인산화와 포스포프로테인 포스파타제에 의해 탈인산화되는 효소의 존재형태의 변화로 실질적인 효소활성을 조절하는

방법으로 효소의 양적 변화와는 다른 의미의 조절이다<sup>32)</sup>. 따라서 이효소는 NaF와 같은 포스파타제 저해제를 반응계에 첨가시키면, 효소활성은 회복되지 않는다. 이 효소의 활성조절은 cAMP에 의한 카스케이드 조절을 받게 되는 신속한 조절메카니즘이며, 글루카곤, 갑상선호르몬에 의한 효소활성의 조절은 이 메카니즘의 작동에 기인된다<sup>33-35)</sup>. Arebalo 등<sup>36)</sup>은 백서에 콜레스테롤을 2% 수준으로 60분 또는 120분 투여 후 간장 HMG-CoA reductase 활성을 측정하였다. 이때 효소활성은 실험군(콜레스테롤섭취군) 모두 대조군(콜레스테롤무섭취군)에 비하여 낮은 활성을 나타내었으나, 실험군에 포스파타제를 첨가시, 60분간 투여군에서는 효소활성이 대조군 수준으로 회복된 반면, 120분 투여군의 경우 회복되지 않았다. 이는 120분 투여군의 reductase 활성의 감소는 단백질의 인산화에 기인되었기 보다, reductase 단백질량의 감소 가능성을 시사한다. 또한 콜레스테롤에 의한 효소활성의 감소는 단기간조절로서 인산화와 장기간조절로서 효소농도의 감소를 통하여 이루어지고 있음을 의미한다.

막 유동성의 변화

HMG-CoA reductase는 막에 결합된 효소이기 때문에 막 환경의 물리적 상태변화는 세포막에 결합된 효소의 구조에 영향을 주어 효소활성에 영향을 주게 될 것이다. 막은 콜레스테롤과 인지지방질로 이루어져 있어 콜레스테롤량 또는 인지지방질조성에 따라 세포막 유동성은 변화하게 되고, 또한 인지지방질을 구성하는 지방산에 따라 막효소의 활성은 영향을 받게 된다<sup>7,37)</sup>. Davis와 Poznansky<sup>38)</sup>는 ESR을 이용하여 여러가지 조건하에서 정상적인 사람의 섬유아세포의 미크로솜 reductase 활성과 ESR order parameter를 측정하여 유동성의 변화가 효소활성에 미치는 영향을 검토하였다. 먼저, 막에 콜레스테롤함유 혈청 첨가시 ESR order parameter는 상승하는 반면, 효소의 활성은 감소하며, 콜레스테롤 결핍 혈청첨가시 반대의 결과를 보여주었다. 즉, 콜레스테롤에 의한 효소활성의 감소는 막유동성의 감소에 기인한다는 것을 시사하고 있다. 그러나, 콜레스테롤첨가에 따른 HMG-CoA reductase 활성의 변화가, 유동성변화보다는 다른 과정, 즉 콜레스테롤이 효소에 직접 작용할 가능성을 배제할 수는 없다<sup>39,40)</sup>.

단백질의 합성과 분해에 의한 조절

단백질합성 : 단백질합성속도의 변화에 의한 효소활

성의 조절은 백서에서 생리적으로 일내변동을 나타내는 HMG-CoA reductase 활성의 기전을 연구하면서 알려졌다<sup>7,30)</sup>. Table 1은 HMG-CoA reductase 단백질의 성질을 나타내고 있다<sup>7,29,41)</sup>. Higgins 등<sup>42)</sup>은 reductase 활성의 증가(밤의 주기에서는)는 reductase 단백질의 합성 증가와 더불어 일어나고, 최고 활성치를 나타낸 후 6시간이 경과할 때 단백질의 합성이 중지되었음을 보고하고 있다. 이는 효소활성의 일내변동이 단백질의 분해 또는 효소의 활성형과 불활성형에 따른 것이 아니라, 단백질합성의 변화에 의존하고 있음을 시사한다. Clarke 등<sup>43)</sup>은 일내변동을 나타내는 백서 간장 reductase mRNA의 함량이 효소활성과 일치하는 패턴을 확인하고, reductase gene의 전사속도에 의해 조절되고 있음을 시사하였다. Brown과 Goldstein<sup>44,45)</sup>은 UT-1 세포를 이용한 시험에서 LDL-콜레스테롤에 의한 HMG-CoA reductase 활성저하는 효소합성의 감소에 크게 기인하고 있음을 보여준다 (Fig. 3). 아이러니칼하지만 백서나 간장세포실험에서 HMG-CoA reductase 합성속도 증가는 콜레스티라민이나 HMG-CoA reductase 활성저해제를 처리한 경우에도 관찰된다. 콜레스티라민은 담즙산과 결합하여 담즙산의 배설을 증가하여, HMG-CoA reductase가 담즙산의 되먹임저해로부터 벗어나게 한다<sup>46,47)</sup>. Compactin과 같은 콜레스테롤합성 저해제는 HMC-CoA reductase의 기질인 HMG-CoA와 경쟁적으로 작용하여 mevalonate와 이후의 물질을 고갈시키게 되는데, 효소합성은 이들 물질에 의한 되먹임저해로부터 풀려나 증가하게 된다<sup>48)</sup>. 대부분 세포를 이용한 실험에 있어 스테롤에 기인된 효소활성의 변화는 reductase gene 전사과정의 억제에 기인되는 듯 하나, 백서를 이용한 실험에서는 전사이후의 단계에서 조절받고 있는 것 같다<sup>45,49,50)</sup>.

단백질의 분해 : 효소분해속도의 변화는 효소활성의

Table 1. Structural properties of HMG-CoA reductase in Hamster<sup>41)</sup>

Properties	Molecule
Cellular location	Endoplasmic reticulum (ER)
Protein structure	1 chain of 887 amino acids
Carbohydrate structure	1 N-linked chain (high mannose)
Protein mass	97,092 daltons
Carbohydrate mass	~2,000 daltons
Number of membrane-spanning regions	7
Orientation in membrane	NH <sub>2</sub> -terminus is inside lumen of ER; COOH-terminus is in the cytoplasm

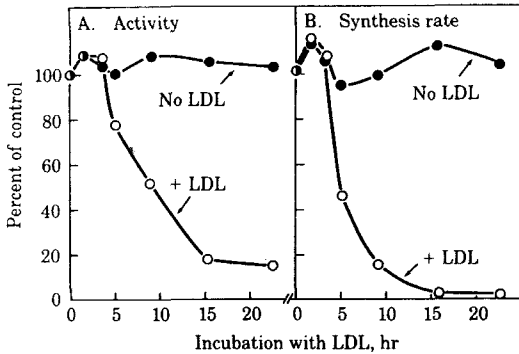


Fig. 3. Suppression of activity (A) and rate of synthesis (B) of HMG-CoA reductase in UT-1 cells after incubation with LDL for various times<sup>45</sup>.

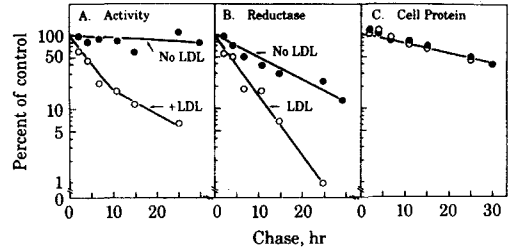


Fig. 4. Time course of LDL-mediated suppression of HMG-CoA reductase activity (A), turnover of <sup>35</sup>S-labeled HMG-CoA reductase (B), and turnover of total <sup>35</sup>S-labeled cell protein (C) in UT-1 cells<sup>45</sup>.

변화가 있는 여러조건에서 증명되어왔다. 초기의 reductase turnover 속도는 cycloheximide로 단백질의 합성을 억제시키는 조건에서 효소활성을 측정하여, 반감기가 13시간 임을 알았다<sup>51</sup>. Chang 등<sup>52</sup>은 Chinese hamster ovary 세포를 이용하여 cycloheximide에 의한 효소활성의 감소는 LDL 또는 산화스테롤을 첨가할 때 더욱 가속되는 것을 밝혔다. 한편 Higgins 등<sup>42</sup>은 <sup>3</sup>H-leucine을 이용하여 pulse labelling에 의한 면역단백질 침전법으로 간장 reductase 효소의 반감기는 약 3시간 임을 밝혀 냈다. 한편 pulse-chase 실험으로부터, UT-1 세포의 reductase 반감기는 10~13시간이나, LDL이나 25-hydroxysterol을 첨가하면 단백질분해속도는 3배 증가하였음이 보고되고 있다 (Fig. 4)<sup>45,53</sup>. 즉, 콜레스테롤 부하 조건에서 거의 1/20의 효소합성속도의 감소와 분해속도의 증가는 현저한 효소활성감소 (효소량의 감소)를 유발한다. Reductase 분해속도는 백서의 간장세포를 mevalonate와 함께 배양할 때 증가하며<sup>54</sup>, 분해속도의 감소는 HMG-CoA reductase 활성저해제를 처리한 간장세포에서도 관찰된다<sup>55</sup>. 그러나, HDL과 함께 간장세포배양시 효소활성의 증가와 분해속도의 감소가 관찰되어 효소분해에 관련된 대사산물은 세포내 콜레스테롤에 기인됨을 시사한다. 아마도, HDL과 lecithin을 간장세포와 함께 배양시키면 세포내 유리 cholesterol을 고갈시키기 때문에, 이 경우 reductase 합성속도는 증가하는 반면, 분해속도는 감소할 것이다<sup>27</sup>. Reductase 단백질의 분해에는 세포막결합부분인 45,000 dalton 정도의 N-terminal 부위가 관련된다.

이 부분이 결손한 truncated enzyme(C-terminal)은 효소촉매기능을 갖으나, sterol에 의한 조절을 받지 않거나, 낮은 분해속도를 나타낸다 (Fig. 5). 스테롤이나

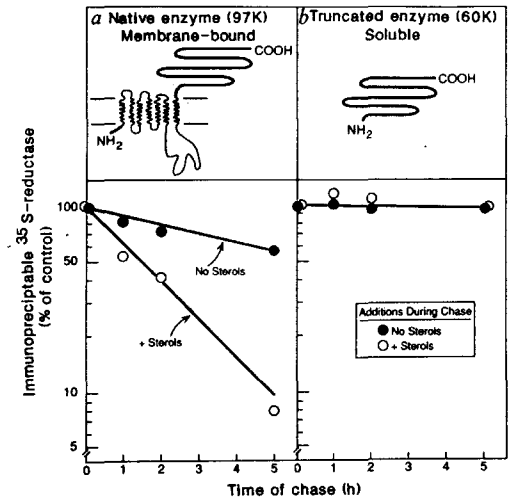


Fig. 5. Degradation of <sup>35</sup>S-labelled HMG-CoA reductase in cells transfected with a plasmid encoding the native enzyme (a) or a truncated fragment that contains only the C-terminal soluble (catalytic) domain and lacks amino acids 10 to 341 (b)<sup>28</sup>.

산화스테롤이 효소분자가 들어있는 막 가까이로 접근하면, 효소의 형태변화를 일으켜 cytoplasmic protease에 의한 소화속도를 높일 가능성이 있다<sup>28,41,56</sup>.

### HMG-CoA reductase와 LDL-receptor

세포에서 요구하는 콜레스테롤에 대한 공급원으로 내인성 (생합성)과 외인성 (LDL)을 생각할 수 있으나 (식사로부터 공급을 배제할때), 콜레스테롤 요구량이 낮은 조직은 세포자체의 HMG-CoA reductase를 통한 생합성에 의존하게 된다. 그러나, 담즙산을 합성하는 간장이나, 성호르몬을 합성하는 adrenal gland와 같은 조직은 생합성과 LDL-receptor를 통한 LDL 형태로 콜

레스테롤을 획득한다<sup>57,58</sup>. 동물실험으로부터 혈액중 존재하는 LDL의 약 60% 이상은 간장 LDL-receptor를 통하여 제거되고 있음을 알 수 있다<sup>59</sup>. 세포내 lysosome에 의해 분해되는 LDL 유래의 콜레스테롤은 HMG-CoA reductase gene의 전사를 억제하거나, 효소분해를 촉진한다. 더 나아가 세포내 콜레스테롤의 증가는 LDL-receptor의 전사를 억제한다<sup>44,45,60</sup>. HMG-CoA reductase 와 LDL-receptor는 스테롤에 의하여 같은 방향으로 활성의 조절이 이루어진다. 이는 HMG-CoA reductase와 LDL-receptor gene의 5'-flanking region에 스테롤의 양에 따라 mRNA의 전사속도를 조절하는 sterol regulatory element 라는 상보적인 염기배열을 갖고 있기 때문이다<sup>28,62,63</sup>.

### 식사성분과 혈청 콜레스테롤

식사성분과 혈청콜레스테롤농도와와의 관계는 아직까지 해결되지 않고 있는 매우 중요한 문제이다. 식사에 대한 응답의 개인차, 측정시간 또는 측정방법 등이 이를 복잡하게 하고 있다. 식사에 의한 혈청 콜레스테롤농도의 변화는 특별한 예를 제외하고 극적이지 않고, 많은 경우 일내변동범위내에서 머무르기 때문에 어떤 성분이 혈청 콜레스테롤농도에 영향을 주는지 판단하는 것은 쉽지 않다. 이러한 점을 인식하여 식사성분중 콜레스테롤, 지방의 질, 단백질, 당질을 중심으로 혈청 콜레스테롤농도에 미치는 영향과 관련된 메카니즘을 검토하기로 한다<sup>7,64-66</sup>. Table 2는 식사성분에 의해 혈청 콜레스테롤농도가 감소하는 메카니즘을 나타낸 것이나, 이중 일부 메카니즘이 관련될 수 있다.

**Table 2. Possible hypolipidemic mechanisms in relation to dietary factors**

Inhibited (re-) absorption of cholesterol and bile acids
Increased output of fecal acidic and neutral steroids
Reduced rates of hepatic cholesterol biosynthesis
Reduced production of hepatic very low-density lipoprotein
Up regulation of apoB/E receptor activity

Adapted from references<sup>75,91,102,104</sup>

#### 콜레스테롤

콜레스테롤은 생체내에서 중요한 역할을 하고 있으나, 신체기능을 유지하기 위하여 식사 콜레스테롤이 반드시 필요한가는 별개의 문제인 듯하다. 만약 식사로부터 콜레스테롤을 획득하지 못할 때 간장에서 요구되는

콜레스테롤은 혈청중 LDL의 획득과 간장내 생합성을 통하여 공급되기 때문이다. 가족성 고콜레스테롤혈증에서 혈청콜레스테롤농도가 상승하는 주요한 이유는, LDL-receptor의 결여에 의한 충분한 LDL 이용의 실패로, 필요로하는 콜레스테롤을 합성에 의존하기 때문이다<sup>12,26,41,65,66</sup>. 그러므로 기본적으로 유전적이 아닌 고콜레스테롤혈증 환자에 있어서는 식사콜레스테롤을 낮추어 간장으로 LDL의 유입을 유도하는 것이 중요하다.

콜레스테롤섭취량에 따른 혈청콜레스테롤응답에 대한 몇가지의 회귀식이 보고되고 있다. Hegsted 식에 따르면 성인이 1일 100 mg 콜레스테롤섭취시, 혈청 100 ml 당 4 mg 정도 콜레스테롤농도가 상승한다<sup>67,68</sup>. 사람에게 있어서 콜레스테롤섭취량이 증가하면 약 70%의 사람에게 있어서는 콜레스테롤항상성을 유지하는 조절기구(흡수, 이화 등)와 더불어 체내 콜레스테롤합성을 감소시켜줌으로써 이를 보상하나, 약 30%는 이러한 조절기능이 결여되어 있는 듯하다. 몇가지 실험에서 혈청 콜레스테롤 농도는 콜레스테롤 섭취량보다 함께 섭취되는 지방의 종류 특히 P/S의 비율이 중요한 것임을 지적하고 있다<sup>69-71</sup>. 이에 관한 MacNamara 등<sup>70</sup>의 연구는 매우 의미있다 (Table 3). 이 실험에서 지방을 총에너지의 35%로 P/S 비를 달리하고, 콜레스테롤함량을 달리한 식사가 주어졌을 때, 식사콜레스테롤을 4배 이상 증가시켜도 혈청콜레스테롤은 증가하지 않고, 오히려 식사지방의 종류에 따라 크게 변화하였다. 콜레스테롤흡수율은 콜레스테롤섭취량의 증가에 따라 감소하나 절대적인 섭취량은 증가하였으며, 콜레스테롤합성은 콜레스테롤섭취량의 증가에 따라 감소하였다. 한편 이들의 개인차를 확인하기 위하여, 콜레스테롤섭취 증가시 혈청콜레스테롤농도가 변화한 군과 변화하지 않은 무응답군으로 나누어 보았다. Table 4에서 보는 바와 같이 보상능력자는 콜레스테롤 섭취량 증가시 콜레스테롤 합성율은 26% 감소한 반면, 보상결여자에 있어서는 약 12%정도 감소하고 있다. 이러한 결과는 콜레스테롤 합성계의 정교한 조절메카니즘을 갖는 사람은 콜레스테롤섭취에도 불구하고 일정한 혈청콜레스테롤농도를 유지하고 있음을 알 수 있으며, 체내합성조절이 혈청콜레스테롤농도를 결정하는 주요한 기전임을 극명하게 보여준다.

#### 식사지방

식사성분중 혈청콜레스테롤농도에 대한 가장 영향

Table 3. Dietary intake, cholesterol absorption and blood cholesterol level in men<sup>70)</sup>

Cholesterol intake	PUFA (n=39)		SFA (n=36)	
	Low	High	Low	High
P/S of fat	1.90±0.90*	1.45±0.50*	0.32±0.19	0.27±0.15
Cholesterol Intake (mg/d)	192±60*	820±102*	288±64**	863±161**
Absorption (%)	61±13*	57±14*	62±13**	54±13**
Absorbed (mg/d)	116±44*	469±131*	176±51**	464±153*
Plasma cholesterol (mg/dl)	218±49*	224±46	243±50	248±51

Mean ±SD

\*\*Values in the same row with common superscripts are significantly different (p&lt;0.01)

력 있는 것은 식이지방일 것이다<sup>64,70,71)</sup>. 일반적으로 식 사지방중 불포화지방(P)과 포화지방(S)의 비율(P/S)을 높이면, 혈청콜레스테롤농도 특히 LDL-콜레스테롤농도를 낮추나, 지방의 섭취량을 낮추는 것이 보다 효과적인 듯하다. 예로 Kuusi 등<sup>72)</sup>은 지방의 섭취량 (P/S 0.4~0.9)을 총 에너지의 38%로부터 23% 까지 낮추었을 때, 혈청콜레스테롤농도는 16% 낮아지는 효과가 있었음을 보여준다. 한편, Brussaard 등<sup>73)</sup>은 총 에너지량중 지방의 비율이 25% 이하가 될 때, 혈청 HDL-콜레스테롤농도도 역시 낮아지고 있음을 보고하고 있다. 한편 Lee 등<sup>74)</sup>은 지방을 총에너지의 20%로 투여한 백서를 이용하여 P/S 비율을 0.25로부터 6 까지 변화한 조건에서, 혈청콜레스테롤농도는 P/S 비율이 2가 될 때까지 감소하였으며, 그 이상에서는 변화하지 않았음을 보고하고 있다.

그러나, 많은 연구결과가 불포화지방이 포화지방에 비하여 혈청콜레스테롤농도를 감소시키고 있음을 지적하고 있으나, 이에 관련한 지방특유의 작용메카니즘은 아직 불명확하다. 적어도 콜레스테롤대사, 즉 합성, 이화, 배설과 lipoprotein의 합성 및 이화 등에 관련된 종합적인 메카니즘의 소산일 것으로 생각된다 (Table 2)<sup>71-81)</sup>. Ide 등<sup>76)</sup>은 사료에 지방을 5% 또는 20% 수준으로 옥수수유 또는 코코넛유를 혼합하여 사육한 백서에서 간장 HMG-CoA reductase 활성은 옥수수유투여군에서 높았음을 보고하였다. 그러나, tristearin을 먹은 백서에서 간장 HMG-CoA reductase 활성은 오히려 safflower유 섭취군보다 높았다. 이러한 결과는 간장 HMG-CoA reductase 활성은 지방의 불포화도와 지방산의 길이에 관련 깊은 것임을 시사한다. Ramesha 등<sup>77)</sup>은 백서를 이용한 실험에서 대두유섭취군은 코코넛유 섭취군보다 간장 HMG-CoA reductase 활성을 상승시켰으며, 분변중 중성 및 산성스테롤의 분비가 높았음

을 보고하고 있다. 불포화지방에 의한 분변 스테롤배설증가는 많은 연구에서 보고되어 왔다 (따라서 담즙으로 콜레스테롤분비량이 많은 고트리그리세롤혈증환자에 불포화지방의 투여를 증가시키는 경우 콜레스테롤의 분비를 더욱 증가시켜 담석증에 걸릴 위험성이 있다). 한편 Shepherd 등<sup>78)</sup>은 포화지방이 불포화지방에 비하여 apolipoprotein B의 합성을 감소시키나, 이화속도에 변화는 없었음을 보고하고 있다. 반면, Spady와 Dietschy<sup>79)</sup>는 햄스터에서 LDL-receptor를 개입한 LDL의 제거는 포화지방에 의해 현저히 감소하고 있음을 지적하고 있다. Beynen과 Katan<sup>80)</sup>은 불포화지방의 혈청콜레스테롤저하효과로서 불포화지방은 간장에서 VLDL의 구성체로 전환되기 보다는 산화되어 케톤체로 전환하는율이 높은 것에 기인된다고 하였다. VLDL 분비의 감소는 혈중 LDL 농도를 낮출 것이다. Horobin과 Manku<sup>81)</sup>는  $\gamma$ -linolenic acid이 linoleic acid 보다 약 170배 강한 혈청 콜레스테롤 저하작용을 밝혀, 불포화지방(linoleic acid)의 혈청콜레스테롤농도 저하효과는 delta-6-desaturase에 의해 생성되는  $\gamma$ -linolenic acid의 작용에 의한다고 보고한 바 있다. 콜레스테롤합성과 관련하여, 백서실험에서 간장 HMG-CoA reductase 활성에 미치는  $\gamma$ -linolenic acid 효과는 linoleic acid 및  $\alpha$ -linoleate 와 유의한 차이가 없었으며, 혈청콜레스테롤농도에 변화가 없었음이 보고되고 있다<sup>82)</sup>.

근래 어유에 대한 많은 관심이 집중되어 왔으며 어유의 혈청콜레스테롤저하효과가 보고되고 있다<sup>83-87)</sup>. 어유는 n-3 계의 지방산인 eicosapentaenoic acid 및 docosahexaenoic acid과 0.5% 정도의 콜레스테롤을 함유하고 있다. 어유는 간장에서 VLDL의 생산 및 분비를 억제하여, 특히 혈청 triacylglycerol 저하효과가 뛰어나다.

저자 등<sup>87)</sup>은 어유가 n-6 계열의 지방보다 간장

HMG-CoA reductase 활성을 감소시키는 효과를 관찰한 바 있다. 한편, Grundy<sup>88)</sup>는 혈청 콜레스테롤농도 조절에 있어 oleic acid의 중성적 역할을 강조하고 있으며, Hayes 등<sup>89)</sup>은 총에너지량의 6% 이상 linoleic acid 섭취시 포화지방산이나 불포화지방산이 혈청콜레스테롤농도에 미치는 영향에는 차이가 없음을 보여주고 있다. 최근 저자 등<sup>90)</sup>은 나이가 다른 백서를 이용한 실험에서 포화지방인 palm유는 불포화지방인 대두유보다 어린 군에서 혈청콜레스테롤농도를 상승시키나, 성숙한 군에서는 지방의 질의 차이가 없었음을 밝히고, 식이지방에 의한 콜레스테롤대사는 현저한 나이 의존성을 보고한 바 있다.

**단백질**

식물성단백질이 동물성단백질에 비하여 혈청콜레스테롤저하작용은 동물을 시판 고품사료로부터 정제사료로 교환하면 혈청콜레스테롤농도가 상승하는 것에 주목하여 이루어진 계통적 연구의 결과이다. 이에 관한 연구는 주로 식물성단백질로서 대두단백질을, 동물성단백질로서 카제인을 이용하여 왔다. 동물성단백질에 비하여 식물성단백질의 콜레스테롤저하작용은 콜레스테롤 및 담즙산 흡수의 저하와 스테롤 배설증가로 인한 담즙산의 생합성 향진이 중요한 최초의 작용기작인 듯하다. 간장중 콜레스테롤의 감소는 간장 LDL-receptor 와 콜레스테롤생합성을 향진시킨다<sup>47)</sup>. 이에 관련하여 VLDL의 분비가 저하하는 것이 보고되어 있다 (Table 2)<sup>64,91,92)</sup>.

Sugano 등<sup>91,92)</sup>은 백서에 대두단백질투여시 혈청콜레스테롤농도의 저하와 HMG-CoA reductase 활성의 상승을 관찰하여, 적어도 스테롤 배설증가에 대한 보상작용으로 두가지 기원 (LDL 및 생합성)의 콜레스테롤이 이용된다고 추측하였다. 그러나 저자 등<sup>93)</sup>이 백서를 이용한 실험에서 카제인은 대두단백질보다 높은 간장 reductase 활성을 나타내는 반대의 결과를 보여 주었다. 이는 적어도 백서에 콜레스티라민투여시 간장 reductase 활성의 증가와 더불어 혈청콜레스테롤농도가 감소하지 않는다는 사실과, 백쥐에 HMG-CoA reductase 저해제의 동시투여시 혈청콜레스테롤농도가 감소한다는 결과로부터<sup>20)</sup>, 대두단백질에 의한 간장 및 혈청 콜레스테롤농도의 감소에는 콜레스테롤합성저해 메카니즘이 관여하고 있음을 시사한다.

한편, 카제인이 대두단백질에 비하여 장관에서 높은 스테롤 흡수를 나타내는 하나의 설명으로 카제인의

소화과정중 생성하는 phosphopeptide는 장관에서 불용성인 인산칼슘 (인산칼슘은 글리신과 conjugate 된 담즙산과 결합하여 담즙산의 재흡수를 저해하는 성질이 있다)을 용해하여 담즙산의 재흡수를 높인다고 한다<sup>94)</sup>. 어쨌든, Sirtori 등<sup>95)</sup>은 고콜레스테롤혈증 환자에 대두단백질섭취시 현저한 혈청 콜레스테롤 저하효과를 보고하고 있으나, 1988년 발표된 미국의 한 보고서는 이를 지지하지 않고 있어, 더 많은 임상연구가 요구되어 진다<sup>10)</sup>.

**당질과 섬유소**

콜레스테롤대사에 있어 당질에 대한 관심은 포화지방에 대한 대용식품으로의 가능성에서 비롯되었다<sup>96)</sup>. Schreibman과 Ahrens<sup>97)</sup>는 10명의 고트리글리세롤혈증 환자에 불포화지방대신 탄수화물을 대치하였을때, 7명의 환자에서 혈청콜레스테롤농도의 상승을 관찰하였으며, 탄수화물의 섭취는 콜레스테롤 생합성증가와 분변중 감소된 스테롤 배설을 가져온다고 보고하였다. Blum 등<sup>98)</sup>은 4명을 대상으로 40% 식이지방 (P/S, 0.2)식과 에너지원이 탄수화물로 대체된 5% 식이지방식 (주로 불포화지방)을 투여하였을 때, 혈청 콜레스테롤농도는 5% 식이지방섭취군에서 낮았다고 보고하였다. 혈청콜레스테롤농도의 응답패턴을 보면 LDL-콜레스테롤의 감소는 3명에서 관찰되었으며, HDL-콜레스테롤농도의 감소는 실험자 모두에서 관찰되었다. 탄수화물의 섭취가 혈청콜레스테롤의 농도에 미치는 영향은 그 종류에 따라 달라진다. 동물실험에서, 단당류를 제외한 당질에서는 사슬길이 (분자의 연속단위)가 짧으면 짧을수록 혈청콜레스테롤농도가 높아진다. 프럭토스는 포도당보다 혈청콜레스테롤농도의 상승작용을 나타내나, 이에 관련한 메카니즘은 프럭토스와 포도당의 해당작용기전과 소장에서의 흡수속도차이에 기인되는 듯하다<sup>99,100)</sup>. 또한, 포도당, 설탕 또는 전분을 탄수화물원으로 섭취한 성숙한 백서에서 혈청콜레스테롤농도는 설탕섭취군에서 높았으나, HMG-CoA reductase활성에 차이가 없었음이 보고되어<sup>101)</sup>, 설탕의 나이 의존성 혈청 콜레스테롤 농도상승작용이 시사된다.

최근 식이섬유는 혈청콜레스테롤 저하효과가 있는 대표적 식품으로 연구의 대상이 되고 있다. 식이섬유의 혈청콜레스테롤 저하작용은 식이섬유의 종류에 따라 달라지나, 펙틴, guar gum과 같은 섬유소 (겔화 또는 점질화되는)는 일차적으로 장관내 지방의 용해도 또는 흡수율에 영향을 주고, 이차적으로 지방단백질 대사



Table 4. Relationship between change in plasma cholesterol levels and sterol synthesis rates<sup>79</sup>

Cholesterol intake	Compensators (n=52)		Noncompensators (n=23)	
	Low	High	Low	High
Plasma cholesterol (mg/ml)	237±45	234±41	214±58	240±63
% increase		0		12
MNL sterol synthesis (pmol/h/10 <sup>6</sup> cells)	9.6±2.7	7.1±2.1	9.1±2.7	8.0±1.7
% reduction		-26		-12
Mean ±SD				

에 영향을 줄 수 있는 식사후 혈중포도당 및 인슐린 농도를 감소시킨다<sup>102-104</sup>. Reiser 등<sup>105</sup>은 백서에 15%의 셀룰로스식이 중 7.5%를 펙틴으로 교환했을 때, HMG-CoA reductase 활성과 분변중 담즙산 배설의 현저한 상승을 밝혀, 식이섬유는 장관에서 담즙산과 결합하여 담즙산의 배설을 증가시킴으로서, 혈중 또는 간장중 콜레스테롤의 turnover 속도를 증가시킨다고 설명하였다. 장내세균에 의한 식이섬유의 분해로부터 생성되는 저급지방산(특히 propionic acid)은 간장 reductase 활성을 감소시킨다는 보고가 있다<sup>104</sup>. 식이섬유의 물리화학적 성질에 관한 우수한 총설이 있다<sup>103,104,106</sup>. 한편, 식사 에너지 제한은 현저하게 혈청콜레스테롤 농도를 감소시키나, 간장 HMG-CoA reductase 활성은 식이 제한에 의해 오히려 증가한다<sup>107</sup>.

#### HMG-CoA reductase 활성저해식품

지금까지 콜레스테롤합성저해제로서 개발된 약물은 대부분 미생물이나 유기합성에 의한 것으로, 약물의 개발 및 부작용 등의 문제로, 최근에는 생약이나 식품식물중으로부터 콜레스테롤합성저해제를 검색하는 연구가 진행되어 왔다<sup>108-110</sup>. 일부 소개하면, 인삼은 혈청콜레스테롤농도를 감소시키며, HMG-CoA reductase 활성을 감소시킨다<sup>111</sup>. 마늘의 극성 추출물은 혈청콜레스테롤 농도와 HMG-CoA reductase 활성을 감소시키나<sup>112</sup>, 고추 (capsanoid)는 콜레스테롤 무침가시 혈청콜레스테롤 농도를 상승시켰다<sup>113</sup>. 보리중 tocotrienol 성분은 HMG-CoA reductase 활성을 감소시키고, 혈청콜레스테롤농도를 낮춘다<sup>114</sup>. Bobek 등<sup>115</sup>은 버섯의 혈청콜레스테롤저하작용을 보고하고 있다. 한편, 국내에서 최 등<sup>116</sup>은 산복숭아뿌리 추출물의 혈청콜레스테롤 저하작용을 보고하고 있으며, 저자 등<sup>117,118</sup>은 식물체로부터 콜레스테롤합성 저해물질을 검색하여, 이에 대한 계통적인 연구를 하고 있다.

#### 에필로그 : 건강과 콜레스테롤

증가된 혈청콜레스테롤(특히 LDL-콜레스테롤) 농도는 관상동맥경화증의 중요한 위험인자로 알려져 있으며, 많은 역학적 연구는 관상동맥경화의 발생이 혈청콜레스테롤농도의 상승과 더불어 증가하고 있음을 보여 준다<sup>1-3</sup>. 그러나 일부 연구결과는 동물성지방 섭취의 증가에도 불구하고(혈청콜레스테롤농도의 상승을 수반한다), 심장질환의 발병율은 오히려 감소하는 현상을 지적하고 있다<sup>119</sup>. 이는 비약적인 의학발전의 결과로 볼 수 있으나, 심질환발생의 주요한 요인이 단순히 혈청콜레스테롤 농도의 상승에만 기인되지 않고 있음을 잘 보여주는 결과이다. 실제로, 혈청콜레스테롤농도의 상승이 어떠한 메카니즘으로 동맥경화의 발생을 유발하는지, 아직까지 명확하게 확립되어 있지 않다. 따라서 동맥경화에 기인되는 심질환발생의 위험인자로 유전, 흡연, 고혈압, 당뇨나 aging은 함께 고려해야 할 매우 중요한 요소이다<sup>8,10,120,121</sup>.

일반적으로 콜레스테롤이 함유된 식품은 양질의 단백질과 중요한 비타민, 미네랄 등을 풍부하게 함유하고 있어 영양면이나 미각면에서 뛰어나다. 콜레스테롤의 공포증에서 동물성 지방을 극단적으로 제한하면, 혈중 albumin이나 헤모글로빈이 저하한다는 보고나, 혈중 콜레스테롤농도가 낮은 사람에게서 뇌졸중의 발생률이 높다는 보고가 있다<sup>122,123</sup>. 또한 불포화지방의 과다섭취(HDL 농도의 감소유발)에 의한 암의 발생과 면역계의 손상과의 positive 한 관계는 건강유지를 위하여 균형있는 영양소의 섭취가 얼마나 중요한지를 잘 보여 주고 있다<sup>123,124</sup>. 정상적인 혈청 콜레스테롤농도를 유지하는 사람이라면, 현재 즐기고 있는 식습관을 유지하며, 적절한 운동으로 건강을 유지하며, 높은 혈청콜레스테롤농도를 갖고 있다면 일차적으로 적절한 식사요법을 행하여 혈청콜레스테롤농도를 정상적인 수준으

로 유지하는 것이 매우 중요하다고 생각된다<sup>10,68,125,126)</sup>.

문 헌

1. Anderson, K. M., Castelli, W. P. and Levy, D. : Cholesterol and Mortality. *J. Am. Med. Assoc.*, **257**, 2176 (1987)
2. Taylor, W. C., Pass, T. M., Shephard, D. S. and Komaroff, A. L. : Cholesterol reduction and life expectancy. *Ann. Inter. Med.*, **106**, 605(1987)
3. Stamler, J. and Shekelle, R. : Dietary cholesterol and human coronary heart disease. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, **112**, 1032(1988)
4. Leary, T. : The genesis of atherosclerosis. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, **32**, 507(1941)
5. Siperstein, M. D. : Role of cholesterologenesis and isoprenoid synthesis in DNA replication and cell growth. *J. Lipid Res.*, **25**, 1462(1984)
6. 백용기 : 콜레스테롤의 운반과 생합성의 조절. *유전공학*, **31**, 82 (1990)
7. 이상영, 최용순 : 콜레스테롤, 신광출판사, 서울, p. 17(1990)
8. Grundy, S. M. : Cholesterol and coronary heart disease. *J. Am. Med. Assoc.*, **256**, 2849(1986)
9. Bierman, E. L. : Atherosclerosis and aging. *Fed. Proc.*, **37**, 2832(1978)
10. National Cholesterol Education Program : Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *NIH Public. No 88-2925*, p. 7 (1988)
11. Dietschy, J. M. and Wilson, J. D. : Regulation of cholesterol metabolism. *N. Engl. J. Med.*, **282**, 1179 (1970)
12. Grundy, S. M. : Absorption and metabolism of dietary cholesterol. *Ann. Rev. Nutr.*, **3**, 71 (1983)
13. Thomson, A. B. R., Keelan, M., Garg, M. L. and Clandinin, M. T. : Intestinal aspects of lipid adsorption: in review. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, **67**, 179 (1989)
14. Ikeda, I. : Studies on mechanisms of sterols adsorption. *Nippon Nogaikagaku Kaishi*, **65**, 1729(1991)
15. Danielson, H. and Sovall, J. : Bile acid metabolism. *Ann. Rev. Biochem.*, **44**, 233 (1975)
16. Myant, N. B. and Mitropoulos, K. A. : Cholesterol 7 $\alpha$ -hydroxylase. *J. Lipid Res.*, **18**, 135 (1977)
17. Kovanen, P. T., Bilheimer, D. W., Goldstein, J. L., Jaramillo, J. J. and Brown, M. S. : Regulatory role for hepatic low density lipoprotein receptors *in vivo* in the dog. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **78**, 1194 (1981)
18. Cohen, L. H., Princen, H. M. G., Kwekkeboom, J., Havekes, L. M. and Kempen, H. J. : Regulation of cholesterol metabolism in the liver *in vivo* and *in vitro*. *Biochem. Soc. Trans.*, **15**, 339 (1987)
19. Spady, D. K., Stange, E. F., Bilhartz, L. E. and Dietschy, J. M. : Bile acids regulate hepatic low density lipoprotein receptor activity in the hamster by altering cholesterol flux across the liver. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **83**, 1916 (1986)
20. Bjorkhem, I. and Akerlund, J. E. : Studies on the link between HMG-CoA reductase and cholesterol 7 $\alpha$ -hydroxylase in rat liver. *J. Lipid Res.*, **29**, 136 (1988)
21. Shefer, S., Nguyen, L. B., Salen, G., Ness, G. C., Chowdhary, I. R., Lerner, S., Batta, A. K. and Tint, G. S. : Differing effects of cholesterol and taurocholate on steady state hepatic HMG-CoA reductase and cholesterol 7 $\alpha$ -hydroxylase activities and mRNA levels in the rat. *J. Lipid Res.*, **33**, 1193 (1992)
22. Havel, R. J. : The formation of LDL: Mechanisms and regulation. *J. Lipid Res.*, **25**, 1570 (1984)
23. Vega, G. L. and Grundy, S. M. : Mechanisms of primary hypercholesterolemia in humans. *Am. Heart J.*, **113** (Part 2), 493 (1987)
24. Goh, E. H. and Heimberg, M. : Effects of free fatty acids on activity of hepatic microsomal 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase and on secretion of triglyceride and cholesterol by liver. *J. Biol. Chem.*, **252**, 2822 (1977)
25. Lakshmanan, M. R., Muesing, R. A. and LaRosa, J. C. : Regulation of cholesterol biosynthesis and 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase activity by chylomicron remnants in isolated hepatocytes and perfused liver. *J. Biol. Chem.*, **256**, 3037 (1981)
26. Brown, M. S. and Goldstein, J. L. : A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science*, **232**, 34 (1986)
27. Edwards, P. A., Lan, S. F. and Fogelman, A. M. : High density lipoprotein and lecithin dispersions increase the activity of 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA reductase by increasing the rate of synthesis and decreasing the rate of degradation of the enzyme. *J. Biol. Chem.*, **259**, 8190 (1984)
28. Goldstein, J. L. and Brown, M. S. : Regulation of the mevalonate pathway. *Nature*, **343**, 425 (1990)
29. Rodwell, V. W., Nordstrom, J. L. and Mitschelen, J. J. : Regulation of HMG-CoA reductase. *Adv. Lipid Res.*, **14**, 1 (1976)
30. Choi, Y. S., Ide, T. and Sugano, M. : Age-related change in the regulation of cholesterol metabolism in rats. *Exp. Gerontol.*, **22**, 339 (1987)
31. Beil, V., Grundy, S. M., Crouse, J. R. and Zech, L. : Triglyceride and cholesterol metabolism in primary hypertriglyceridemia. *Arteriosclerosis*, **2**, 44 (1982)
32. Beg, Z. H. and Brewer, H. B. : Regulation of liver 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase. *Curr. Top. Cell. Regul.*, **20**, 139 (1981)
33. Beg, Z. H., Stonik, J. A. and Brewer, H. B. Jr. : 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase : Regulation of enzymatic activity by phosphorylation and dephosphorylation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **75**, 3678 (1982)
34. Edwards, P. A., Lemongello, D. and Fogelman, A. M. : The effect of glucagon, norepinephrine and dibutyl cyclic AMP on cholesterol efflux and on the

- activity of 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA reductase in rat hepatocytes. *J. Lipid Res.*, **20**, 2 (1979)
35. Scallen, T. J. and Sanghvi, A. : Regulation of three key enzymes in cholesterol metabolism by phosphorylation/dephosphorylation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **80**, 2477 (1983)
  36. Arebalo, R. E., Hardgrave, J. E. and Scallen, T. J. : The *in vivo* regulation of rat liver 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase. *J. Biol. Chem.*, **256**, 571 (1981)
  37. Stubbs, C. D. and Smith, A. D. : The modification of mammalian membrane polyunsaturated fatty acid composition in relation to membrane fluidity and function. *Biochim. Biophys. Acta*, **779**, 89 (1984)
  38. Davis, P. J. and Poznansky, M. J. : Modulation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA reductase by changes in microsomal cholesterol content or phospholipid composition. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **84**, 118 (1987)
  39. Heller, R. A. and Gould, R. G. : Reversible cold inactivation of microsomal 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase from rat liver. *J. Biol. Chem.*, **249**, 5254 (1974)
  40. Thomas, D. D. and Hidalgo, C. : Rotational motion of the sarcoplasmic reticulum  $Ca^{2+}$  ATPase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **75**, 5488 (1978)
  41. Goldstein, J. L. and Brown, M. S. : Progress in understanding the LDL receptor and HMG-CoA reductase, two membrane proteins that regulate the plasma cholesterol. *J. Lipid Res.*, **25**, 1450 (1984)
  42. Higgins, M., Kawachi, H. A. and Rudney, H. : The mechanisms of the diurnal variation of hepatic HMG-CoA reductase activity in the rat. *Biochim. Biophys. Res. Commun.*, **45**, 138 (1971)
  43. Clarke, C. F., Fogelman, A. M. and Edwards, P. A. : Diurnal rhythm of rat liver mRNAs encoding 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase correlation of functional and total mRNA levels with enzyme activity and protein. *J. Biol. Chem.*, **259**, 10439 (1984)
  44. Brown, M. S. and Goldstein, J. L. : Suppression of 3-hydroxy-3-methyl glutaryl coenzyme A reductase activity and inhibition of growth of human fibroblasts by 7-ketocholesterol. *J. Biol. Chem.*, **249**, 7306 (1974)
  45. Faust, J. R., Luskey, K. L., Chin, D. J., Goldstein, J. L. and Brown, M. S. : Regulation of synthesis and degradation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase by low density lipoprotein and 25-hydroxy cholesterol in UT-1 cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **79**, 5205 (1982)
  46. Choi, Y. S., Tomari, K., Sugano, M. and Ide, T. : Effects of short-term cholestyramine feeding on cholesterol metabolism in differently aged rats. *Mech. Ageing Develop.*, **41**, 149 (1987)
  47. Packard, C. J. and Shepherd, J. : The hepatobiliary acid and lipoprotein metabolism : effects of bile acid sequestrants and ileal bypass surgery. *J. Lipid Res.*, **23**, 1081 (1982)
  48. Patrick, T. S. M., Gil, G., Sudhof, T. C. and Bilheimer, D. W. : Mevinolin, an inhibitor of cholesterol synthesis, induces mRNA for low density lipoprotein receptor in livers of hamsters and rabbits. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **83**, 8370 (1986)
  49. Gil, G., Smith, J. R., Goldstein, J. L., Slaughter, C. A., Orth, K., Brown, M. S. and Osborne, T. F. : Multiple gene encode nuclear factor 1-like proteins that bind to the promoter for 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **85**, 8963 (1988)
  50. Ness, G. C., Keller, R. K. and Pendleton, L. C. : Feedback regulation of hepatic 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA reductase activity by dietary cholesterol is not due to altered mRNA levels. *J. Biol. Chem.*, **266**, 14854 (1991)
  51. Kirsten, E. S. and Watson, J. A. : Regulation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase in hepatoma tissue culture cells by serum lipoproteins. *J. Biol. Chem.*, **249**, 6104 (1974)
  52. Chang, T. Y., Limanek, J. S. and Chang, C. C. Y. : Evidence indicating that inactivation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase by low density lipoproteins or by 25-hydroxycholesterol requires mediator proteins with rapid turnover rate. *J. Biol. Chem.*, **256**, 6174 (1981)
  53. Luskey, K. L., Faust, J. R., Chin, D. J., Brown, M. S. and Goldstein, J. L. : Amplification of the gene for 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase, but not for the 53-kDa protein, in UT-1 cells. *J. Biol. Chem.*, **258**, 8462 (1983)
  54. Edwards, P. A., Lan, S. F., Tanaka, R. D. and Fogelman, A. M. : Mevalonolactone inhibits the rate of synthesis and enhances the rate of degradation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme reductase in rat hepatocytes. *J. Biol. Chem.*, **258**, 7272 (1983)
  55. Sinensky, M. and Logel, J. : Inhibition of degradation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme reductase by mevinolin. *J. Biol. Chem.*, **258**, 8547 (1983)
  56. Jingamie, H., Brown, M. S., Goldstein, J. L., Anderson, R. G. W. and Luskey, K. L. : Partial deletion of membrane-bound domain of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase eliminates sterol-enhanced degradation and prevents formation of crystalloid endoplasmic reticulum. *J. Cell Biol.*, **104**, 1693 (1987)
  57. Goldstein, J. L. and Brown, M. S. : The low-density lipoprotein pathway and its relation to atherosclerosis. *Ann. Rev. Biochem.*, **46**, 897 (1977)
  58. Brown, M. S., Kovanen, P. T. and Goldstein, J. L. : Receptor-mediated uptake of lipoprotein-cholesterol and its utilization for steroid synthesis in the adrenal cortex. *Recent Prog. Horm. Res.*, **35**, 215 (1979)
  59. Brown, M. S. and Goldstein, J. L. : Lipoprotein receptors in the liver : control signals for plasma cholesterol traffic. *J. Clin. Invest.*, **72**, 743 (1983)

60. Suckling, K. E. and Stange, E. F. : Role of acyl-CoA: cholesterol acyltransferase in cellular cholesterol metabolism. *J. Lipid Res.*, **26**, 647 (1985)
61. Lehoux, J. G. and Lefebvre, A. : Short-term effects of ACTH on the low-density lipoprotein receptor mRNA level in rat and hamster adrenals. *J. Mol. Endocrinol.*, **6**, 223 (1991)
62. Rudling, M. : Hepatic mRNA levels for the LDL receptor and HMG-CoA reductase show coordinate regulation *in vivo*. *J. Lipid Res.*, **33**, 493 (1992)
63. Osborne, T. F., Gil, G., Goldstein, J. L. and Brown, M. S. : Operator constitutive mutation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase promoter abolishes protein binding to sterol regulatory element. *J. Biol. Chem.*, **263**, 3380 (1988)
64. Ulbright, T. L. V. and Southgate, D. A. T. : Coronary heart disease : seven dietary factors. *Lancet*, **338**, 985 (1991)
65. Brown, M. S. and Goldstein, J. L. : Familial hypercholesterolemia : Defective binding of lipoproteins to cultured fibroblasts associated with impaired regulation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase activity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **71**, 788 (1974)
66. Hegsted, D. M. and Nicolosi, R. J. : Individual variation in serum cholesterol levels. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **84**, 6259 (1987)
67. Hegsted, D. M. : Serum cholesterol response to dietary cholesterol : A re-evaluation. *Am. J. Clin. Nutr.*, **44**, 299 (1986)
68. McNamara, D. J. : Diet and heart disease : the role of cholesterol and fat. *J. Am. Oil. Chem. Assoc.*, **64**, 1586 (1987)
69. Grundy, S. M. and Nestel, P. J. : Fat and cholesterol. *Am. J. Clin. Nutr.*, **45** (supple), 1037 (1987)
70. McNamara, D. J., Kolb, R., Parker, T. S., Batwin, H., Samuel, P., Brown, C. D. and Ahrens, E. H. Jr. : Heterogeneity of cholesterol homeostasis in man. *J. Clin. Invest.* **79**, 1729 (1987)
71. Anderson, J. T., Grande, F. and Keys, A. : Independence of the effects of cholesterol and degree of saturation of the fat in the diet on serum cholesterol in man. *Am. J. Clin. Nutr.*, **29**, 1164 (1984)
72. Kuusi, T. and Ehnholm, F. and Huttunen, J. K. : Concentration and composition of serum lipoproteins during a low fat diet at two levels of polyunsaturated fat. *J. Lipid Res.*, **26**, 360 (1985)
73. Brussaard, J. H., Katan, M. B., Groot, P. H. E., Havekes, L. M. and Hautvast, J. G. A. J. : Serum lipoproteins of healthy persons fed a low-fat diet or a polyunsaturated fat diet for three months. A comparison of two cholesterol-lowering diets. *Atherosclerosis*, **42**, 205 (1982)
74. Lee, J. -H., Fukumoto, M., Nishida, H, Ikeda, I. and Sugano, M. : The interrelated effects of n-6/n-3 and polyunsaturated/saturated ratios of dietary fats on the regulation of lipid metabolism in rats. *J. Nutr.*, **119**, 1893 (1989)
75. Goodnight, S. H. Jr., Harris, W. S., Connor, W. E. and Illingworth, D. : Polyunsaturated fatty acids, hypercholesterolemia and thrombosis. *Arteriosclerosis*, **2**, 87 (1982)
76. Ide, T., Okamatsu, H. and Sugano, M. : Regulation by dietary fats of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase in rat liver. *J. Nutr.*, **108**, 601 (1978)
77. Ramesha, C. S., Paul, R. and Ganguly, J. : Effect of dietary unsaturated oils on the biosynthesis of cholesterol, and on biliary and fecal excretion of cholesterol and bile acids in rats. *J. Nutr.*, **110**, 2149 (1980)
78. Shepherd, J., Packard, C. J., Taunton, O. D. and Gotto, A. M. : Effects of dietary fat saturation on the composition of very low density lipoproteins and on the metabolism of their major apoprotein, apolipoprotein B. *Biochem. Soc. Trans.*, **6**, 779 (1978)
79. Spady, D. K. and Dietschy, J. M. : Dietary saturated triacylglycerols suppress hepatic low-density lipoprotein receptor activity in the hamster. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **82**, 4526 (1985)
80. Beynen, A. C. and Katan, M. B. : Why do polyunsaturated fatty acids lower serum cholesterol levels? *Am. J. Clin. Nutr.*, **42**, 560 (1985)
81. Horrobin, D. F. and Manku, M. S. : How do polyunsaturated fatty acids lower plasma cholesterol levels? *Lipids*, **18**, 558 (1983)
82. Choi, Y. -S. and Sugano, M. : Effects of dietary alpha- and gamma-linolenic acid on lipid metabolism in young and adult rats. *Ann. Nutr. Metab.*, **32**, 169 (1988)
83. Herold, P. M. and Kinsella, J. E. : Fish oil consumption and decreased risk of cardiovascular disease : a comparison of findings from animal and human feeding trials. *Am. J. Clin. Nutr.*, **43**, 566 (1986)
84. Balasubramaniam, S., Simons, L. A., Chang, S. and Hickie, J. B. : Reduction in plasma cholesterol and increase in biliary cholesterol by a diet rich in n-3 fatty acids in the rat. *J. Lipid Res.*, **26**, 684 (1985)
85. Chen, I. S., Hotta, S. S., Ikeda, I., Cassidy, M. M., Sheppard, A. J. and Vahouny, G. V. : Digestion, absorption and effects on cholesterol adsorption of menhaden oil, fish oil concentrate and corn oil by rats. *J. Nutr.*, **117**, 1676 (1987)
86. Lindsey, S., Pronczuk, A. and Hayes, K. C. : Low density lipoprotein from humans supplemented with n-3 fatty acids depresses both LDL receptor activity and LDLr mRNA abundance in HepG2 cells. *J. Lipid Res.*, **33**, 647 (1992)
87. Choi, Y. -S., Goto, S., Ikeda, I. and Sugano, M. : Effect of dietary n-3 polyunsaturated fatty acids on cholesterol synthesis and degradation in rats of different ages. *Lipids*, **24**, 45 (1989)
88. Grundy, S. M. : Monounsaturated fatty acids, plasma cholesterol and coronary heart disease. *Am. J. Clin. Nutr.*, **45**, 1168 (1987)
89. Hayes, K. C., Khosla, P., Pronczuk, A. and Lindsey, S.

- : Dietary fatty acids and blood cholesterol. *Kor. J. Nutr.*, **24**, 378 (1991)
90. Choi, Y. -S., Ahn, C., Rhee, H. -I., Choe, M., Kim, C. H., Kim, J. D., Lee, S. -Y. and Sugano, M. : Comparative effects of dietary palm oil, perilla oil and soybean oil on lipid profiles in differently aged rats. *Biosci. Biotech. Biochem.*, 57 in press (1993)
  91. Beynen, A. C., Meer, R. van der, West, C. E., Sugano, M. and Kritchevsky, D. : Possible mechanisms underlying the differential cholesterolemic effects of dietary casein and soy protein. In "Nutritional effects on cholesterol metabolism" Beynen, A. C. (ed.), Transmondial, Voorthvizen, p. 29 (1986)
  92. Sugano, M. : Nutritional studies on the regulation of cholesterol metabolism : The effects of dietary proteins. *J. Jpn. Soc. Nutr. Food Sci.*, **40**, 93 (1987)
  93. Choi, Y.-S., Goto, S., Ikeda, I. and Sugano, M. : Interaction of dietary protein, cholesterol and age on lipid metabolism of the rat. *Brit. J. Nutr.*, **61**, 53 (1989)
  94. Meer, R. van der and Beynen, A. C. : Species-dependent responsiveness of serum cholesterol to dietary proteins. *J. Am. Oil Chem. Soc.*, **64**, 1172 (1986)
  95. Gaddi, A., Descovich, G. C., Nosedà, G., Fragiaco, C., Nicolini, A., Montanari, G., Venetti, G., Sirtori, M., Gatti, E. and Sirtori, C. R. : Hypercholesterolemic treated by soybean protein diet. *Arch. Dis. Child.*, **62**, 274 (1987)
  96. Hodges, R. E. and Krehl, W. A. : The role of carbohydrates in lipid metabolism. *Am. J. Clin. Nutr.*, **17**, 334 (1965)
  97. Schreibman, P. H. and Ahrens, E. H. Jr. : Sterol balance in hyperlipidemic patients after dietary exchange of carbohydrate for fat. *J. Lipid Res.*, **17**, 97 (1976)
  98. Blum, C., Levy, R., Eisenberg, S., Hall, M., Goebel, R. and Berman, M. : High density lipoprotein metabolism in man. *J. Clin. Invest.*, **60**, 795 (1977)
  99. Staub, H. W. and Thiessen, R. Jr. : Dietary carbohydrate and serum cholesterol in rats. *J. Nutr.*, **95**, 633 (1968)
  100. Bruckdorder, K. R., Khan, I. H. and Yudkin, J. : Fatty acid synthetase activity in the liver and adipose tissue of rats fed with various carbohydrates. *Biochem. J.*, **129**, 439 (1972)
  101. Choi, Y. -S., Imasato, Y., Ikeda, I. and Sugano, M. : Effects of dietary carbohydrates on cholesterol metabolism in rats of different ages. *Agric. Biol. Chem.*, **53**, 1343 (1989)
  102. Vahouny, G. V. : Dietary fiber, lipid metabolism and atherosclerosis. *Fed. Proc.*, **41**, 2801 (1982)
  103. Kay, R. M. : Dietary fiber. *J. Lipid Res.*, **23**, 221 (1982)
  104. Miettinen, T. A. : Dietary fiber and lipids. *Am. J. Clin. Nutr.*, **45**, 1272 (1987)
  105. Reiser, R., Henderson, G. R., Obrien, B. C. and Thomas, J. : Hepatic 3- hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase of rats fed semipurified and stock diets. *J. Nutr.*, **107**, 453 (1977)
  106. Anderson, J. W. : Physiological and metabolic effects of dietary fiber. *Fed. Proc.*, **44**, 2902 (1985)
  107. Choi, Y. -S., Goto, S., Ikeda, I. and Sugano, M. : Age-related changes in lipid metabolism in rats : the consequence of moderate food restriction. *Biochim. Biophys. Acta*, **963**, 237 (1988)
  108. Endo, A. : Chemistry, biochemistry and pharmacology of HMG-CoA reductase inhibitors. *Klin. Wochenschr.*, **66**, 421 (1988)
  109. Blum, C. B. and Levy, R. I. : Current therapy for hypercholesterolemia. *J. Am. Med. Assoc.*, **261**, 3582 (1989)
  110. Sirtori, C. R. : Pharmacology and mechanism of action of the new HMG-CoA reductase inhibitors. *Pharm. Res.*, **22**, 555 (1990)
  111. Qureshi, A. A., Burger, W. C., Peterson, D. M. and Elson, C. : Suppression of cholesterol synthesis by plant constituents : review of Wisconsin contributions to NC-167. *Lipids*, **20**, 817 (1985)
  112. Qureshi, A. A., Abuirmeleh, N., Din, Z. Z., Elson, C. E. and Burger, W. C. : Inhibition of cholesterol and fatty acid biosynthesis in liver enzymes and chicken hepatocytes by polar fractions of garlic. *Lipids*, **18**, 343 (1983)
  113. Negulesco, J. A., Noel, S. A., Newman, H. A. I., Nabar, E. C., Bhat, H. B. and Witiak, D. T. : Effects of pure capsaicinoids (capsaicin and dihydrocapsaicin) on plasma lipid and lipoprotein concentrations of turkey poults. *Atherosclerosis*, **64**, 85 (1987)
  114. Qureshi, A. A., Burger, W. C., Peterson, D. M. and Elson, C. E. : The structure of an inhibitor of cholesterol biosynthesis isolated from barley. *J. Biol. Chem.*, **261**, 10544 (1986)
  115. Bobek, P., Ginter, E., Kuniak, L., Babala, J., Jurcovicova, M., Ozdin, L. and Cerven, J. : Effect of mushroom *Pleurotus ostreatus* and isolated fungal polysaccharide on serum and liver lipids in Syrian hamsters with hyperlipoproteinemia. *Nutr.*, **7**, 105 (1991)
  116. Choi, J. -S., Yokozawa, T. and Oura, H. : Antihyperlipidemic effect of flavonoids from *Prunus davidiana*. *J. Natural Products*, **54**, 218 (1991)
  117. Lee, S. -Y, Kim, J. -D., Lee, Y. -H., Rhee, H. -I. and Choi, Y. -S. : Influence of extract of *Rosa rugosa* roots on lipid levels in serum and liver of rats. *Life Sci.*, **49**, 947 (1991)
  118. 이윤형, 신용목, 이재은, 최용순, 이상영 : 식물추출물로부터 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase의 활성저해제 탐색. *한국생물공학회지*, **6**, 55 (1991)
  119. Levy, R. I. : Declining mortality in coronary heart disease. *Arteriosclerosis*, **1**, 312 (1981)
  120. Steinberg, D. and Jolla, L. : Lipoproteins and atherosclerosis : Some unanswered questions. *Am. Heart J.*, **113**, 626 (1987)
  121. Brown, M. S. and Goldstein, J. L. : Scavenging for receptors. *Nature*, **343**, 508 (1990)

122. 中川八郎：腦の榮養，共立出版（株），東京，p.92 (1988)
123. 菅野道廣：食品とコレステロール，油化學，**37**, 788 (1988)
124. 최면：식이지방과 암，한국영양학회지，**20**, 513 (1991)
125. Plant, A. J., Pierce, J. P., Rushworth, W. L. and Goldstein, G. B. : Time to lower cholesterol : the potential effect of cholesterol reduction in the incidence of cardiovascular disease. *Med. J. Aust.*, **148**, 627 (1988)
126. 이양자, 신현아, 이기열, 박연희, 이종순 : 한국정상성인의 혈청지질농도, 체질량지수, 혈압 및 식습관과 일상생활습관과의 관계에 관한 연구. 한국지질학회지, **2**, 41 (1992)  
(1992년 9월 30일 접수)