

## Current Views on Cholesterol Metabolism

연세대학교 가정대학 식생활과

李 良 子

### I. 서 론

Cholesterol 과 동맥경화증의 상호 연관성이 지적되면서 부터 헤아릴수 없을만큼 많은 연구논문들이 쏟아져 나오고 있으며, 실험조건(diet, species, 실험기간등)의 차이에서 초래된 다양한 결과들과, 동맥경화증 자체의 복잡다양한 인과관계로 인해 문제점의 바른 이해와 설명이 매우 어렵게 되어 있다.

동물성 지질에만 포함되어 있는 cholesterol은 steroid hormone 과 bile acid의 precursor 일뿐 아니라 membrane system의 component로서 인체에 필요한 물질인데, 성인의 경우 하루에 1.5~2.0g이 주로 liver와 intestine에서 생합성 되므로 plasma cholesterol의 농도가 높거나(200mg%이상) 동맥경화증을 유발하기 쉬운 선천적이나 후천적 요소를 지녔을 경우 diet를 통한 cholesterol의 섭취는 제한함이 바람직하다.

Cholesterol의 homeostasis는 absorption, production, excretion 그리고 tissue accumulation 등의 제 요소에 의해 영향을 받게되며 이 요소들은 또한 다른 여러 요소들에 의해 직접, 간접적으로 영향을 받게 된다. 한 예로, human에서는 extrahepatic synthesis 즉 intestinal synthesis가 endogenous cholesterol synthesis로서 아주 중요한 위치를 차지하고 있는 반면, dog나 rat의 경우 hepatic synthesis가 더욱 큰 비중을 차지하고 있다는 것이다<sup>1)</sup>. 더구나 intestine의 cholesterologenesis에 있어서는 feedback inhibition mechanism이 작용하지 않기 때문에 위의 차이점이 내포하고 있는 뜻은 더욱 커지게 된다. cholesterol의 homeostasis는 diet에 cholesterol과 saturated fat의 양이 많을 경우 가장 많이 흔들리게 된다<sup>2)</sup>.

Cholesterol은 liver에서 bile acid로 되어 배설되고 cholesterol의 흡수에는 bile acid가 절대 필요하게 된다. 또한 cholesterol과 bile acid의 생성은 이들로

인한 negative feedback control mechanism의 영향을 받게 되므로 cholesterol metabolism의 연구에 있어서는 bile acid metabolism의 연구가 병행해야 그 의의가 더욱 크다고 보겠다.

### II. Cholesterol Metabolism

#### 1. Lipoproteins (LP)

혈액중 포함되어 있는 Cholesterol을 비롯한 모든 Lipid는 Protein component (apolipoprotein 또는 apoprotein)와 결합하여 transport되는데 이 Apo-LP 분야의 연구가 급속히 증가되고 있어 LP의 lipid component는 물론 protein component의 중요성도 함께 강조되고 있다.

LP의 조성에 있어서 protein과 lipid의 구성비(比)에 따라 비중의 차이가 나게 되는데, 비중에 의해서 종류별 LP로 나누게 된다. 비중이 높아지는 차례로 적어 보면, chylomicron, VLDL (very low density LP), LDL (low density LP), 그리고 HDL (high density LP)의 순서가 된다.

Chylomicron은 intestine에서 흡수된 지방(주로 triglyceride)을 임파계를 통해 혈액으로 transport해주는 역할을 한다. 이 chylomicron에 포함돼 있는 exogenous (dietary) TG는 adipose tissue에서 lipoprotein lipase (LPL)에 의해 uptake되고 남은 remnant particle들은 liver로 uptake된다. Plasma에 있어서 Chylomicron의 농도는 식후에 증가하게 되고 fasting 때는 감소하게 된다. 그러나 Gerbil에 saturated fat diet을 준 경우 16-hr fasting 후에도 많은 chylomicron이 남아있음을 보여주었고 있어 이로 인해 모든 LP의 대사가 지연되어 혈액중 LP 농도가 증가됨과 동시에 cholesterol의 농도도 증가되는 것으로 보인다.

VLDL (prebeta-LP)은 주로 liver에서 생성되나

intestine 에서도 생성이 가능하다. 특히 rabbit 의 경우 exogenous cholesterol 은 endogenous cholesterol 과 달리 intestine 에서 VLDL 에 uptake 되어 혈액으로 들어가므로 이 두가지의 다른 source 를 가진 cholesterol 이 서로 다른 pool 을 조성하고 있어 달리 취급됨이 지적되었다<sup>9)</sup>. liver 에서 생성된 VLDL 은 주로 endogenous-TG 를 transport 해 주는데 그 조성을 보면, lipid: 89%, protein: 10%, carbohydrate: 1%로 되어 있다. Lipid 중에서는 TG: 59%, PL(phospholipid): 15%, (FC): free cholesterol 10%, (cholesterol ester) CE: 5%의 조성을 나타내고 있으며, protein 의 경우는 Apo-LDL: 40%, Apo-ala: 25%, Apo-glu: 10%, Apo-ser: 10%, 그외가 15%를 차지하고 있다. 소량 포함된 carbohydrate 의 역할에 대해서는 아직 자세히 규명되어 있지 않다<sup>4)</sup>.

LDL (beta-LP)은 주로 cholesterol (CE: 36%, FC: 8%)을 transport 해 주며 lipid 와 protein 의 비가 75%:24%로 나타나고 있어 VLDL 보다 protein 의 함량이 두배 이상이나 된다. Cholesterol 이의 PL: 21%, TG: 10%, carbohydrate: 1%로 되어 있고 잘 알려져 있지 않은 성분이 2%가량 포함되어 있다. Protein 의 조성을 보면 VLDL 과 달리 LDL 은 Apo-LDL (Apo-B) 한가지만으로 되어 있는 특색을 갖고 있는데 Apo-LP 중 분자량이 가장 크다. 이 Apo-LDL 은 VLDL 에서 transfer 해 올수 있으나 다시 VLDL 로 transfer 될수 없으며 solubility 가 아주 낮아 연구에 애로가 많은 특이점을 지니고 있다. LDL 은 aorta 에 CE 를 축적시키는 plasma factor 로 알려져 있고<sup>5)</sup> 이 LDL 의 농도 (즉 cholesterol 의 농도)는 동맥경화증의 유발물과 positive 한 인과 관계가 있음도 지적되고 있어<sup>6)</sup> 이 분야의 연구가 많이 시도되고 있으나 앞에서 언급했듯이 Apo-LDL 의 insolubility 등의 문제로 연구속도가 많이 지연되고 있는 형편이다.

HDL (Alpha-LP)의 plasma 농도는 동맥경화증의 유발물에 역비례한다는 보도<sup>7-9)</sup>가 증가되고 있어 더욱 관심을 모으고 있다. 그 조성을 보면 lipid: 50%, protein: 48%, carbohydrate: 1~2%로 되어 있고 lipid 로는 PL: 27%로 가장 많고 CE: 16%, FC: 4%, TG: 3%의 순서로 조성되어 있다. Apo-LP 을 보면 Apo-gln I: 33%, Apo-gln II: 11%, 그리고 Apo-ser, glu, ala 이 4%를 차지하고 있는데 이 후자들은 VLDL 과 HDL 간에 자유로 exchange 될수 있어, Apo-LDL 과는 달리 그 가역성이 특성으로 나타나고 있다. 이로써 LDL 보다 VLDL 과 HDL 의 catabolism 이 더욱

용이한것으로 간주될수 있으며 실제로 LDL 의 turnover rate 가 VLDL 이나 HDL 보다 낮은 것으로 알려져 있다. Rat 과 human 의 경우 VLDL 은 Apo-HDL component 를 포함하고 있으나 rabbit 의 경우 Apo-HDL 을 VLDL 에서 찾아볼수 없어 species 에 따른 차이가 LP 에 뚜렷이 나타나 있으며, 따라서 LP 의 metabolism 이 달라질수 있다고 볼수 있겠다<sup>10)</sup>. 이처럼 LP 의 lipid 와 protein 의 조성은 species 나 diet 등 여러가지 선천적, 후천적 요소에 의해 변화 가능한 것이기에 우리들 개개인의 패턴이 다를뿐 아니라 또한 변할수 있는 특징을 갖게 된다.

또한 빼어 놓을수 없이 중요성을 내포하고 있는 것은 Apo-glu 가 chylomicron-TG 와 VLDL-TG 의 tissue uptake 를 증가 시켜주는 enzyme LPL 을 활성화시키는 역할을 한다는 것과 Apo-ala 는 반대로 LPL 의 활성도를 감소시켜주는 역할을 한다는 것이다. 또한 Apo-gln I 은 Apo-HDL 의 하나로 HDL 의 FC 을 esterify 시키는 역할을 하는 LCAT (lecithin-cholesterol acyltransferase) enzyme 을 활성화 시키는데 cofactor 로 작용함이 지적되고 있어<sup>11)</sup> Apo-LP 들이 cholesterol homeostasis mechanism 에 미치는 영향이 실로 크다고 할수 있겠다.

저자는 gerbil study 에서 saturated fat diet 은 plasma LP 패턴에서 beta-form 의 LP 과 alpha-form 의 LP 전반에 걸친 증가를 보였음에 반하여 cholesterol diet 은 beta-form 의 LP 만을 특유하게 증가시키는 현상을 관찰하고 saturated fat 과 cholesterol 이 cholesterol homeostasis 에 관여하는 mechanism 이 판이하게 다름을 재인식 하였고<sup>12)</sup> Monkey 의 liver perfusion study 를 통해 dietary fat 이 saturate 될수록 LDL 의 전신으로 알려진 VLDL 의 synthesis 내지 secretion 이 unsaturated fat diet 보다 많았으며, 동맥경화증 유발에 역비례 관계를 지닌 HDL 은 dietary fat 이 unsaturate 될수록 많았다는 관찰<sup>13)</sup>은 매우 의의있고 계속적 연구가 요구되는 과제라 할수 있겠다.

Lipoprotein 중의 lipid metabolism, Apo-LP metabolism, 그리고 lipoprotein 전체로서의 metabolism 은 각각 그 고유성과 중요성을 함께 지니고 있어 여러 각도에서 꾸준한 연구가 되어야 한다고 본다.

## 2. Regulatory Enzymes

Cholesterol 의 homeostasis 를 유지하는 mechanism 에 활발히 참여하는 것으로 알려진 몇 enzyme 에 대해 간단히 설명하고자 한다.

a) HMG ( $\beta$ -Hydroxy  $\beta$ -methylglutaryl) CoA reductase

이 enzyme은 cholesterol의 생합성 과정에 있어서 HMG CoA를 mevalonate로 전환시키는 것으로서 dietary cholesterol에 의해 negative feedback inhibition의 영향을 받는 것으로 널리 알려져 있다. 이 enzyme은 세포내에서 두개의 pool을 형성하고 있는데 하나는 intramitochondrial한 것으로 ketogenesis에 작용하고 하나는 extramitochondrial pool로서 cholesterol 생합성 과정에 작용한다. 이 enzyme은 또한 fasting의 경우에도 inhibit되는 것으로 알려져 있다<sup>14,15</sup>. 특기할것은 intestinal enzyme은 negative feedback mechanism의 영향을 받지 않기 때문에 cholesterol의 섭취량이 많은 경우 intestine에서 생성된 cholesterol이 plasma cholesterol level에 미치는 영향이 더욱 커진다는 것이다<sup>16</sup>. Species에 따라 cholesterol의 흡수되는 정도가 다르듯 이 HMG CoA reductase가 dietary cholesterol에 의해 영향 받는 inhibition의 정도 또한 species에 따라 다르게 나타난다.

b) Lipoprotein lipase (LPL)

VLDL과 HDL의 component인 Apo-glu에 의해 활성화 될수 있는<sup>17,18</sup>이 enzyme은 chylomicron-TG와 VLDL-TG의 tissue uptake를 촉진시켜 주는 역할을 하는데 adipose tissue에 특히 많이 존재한다. Hyperlipemic rabbit의 경우를 보면 과량의 lipid가 LDL에 overload되어 비중이 감소되므로 density에 의한 ultracentrifugation법으로 분리할 경우 VLDL과 함께 분리되어 진다. 이 LP은 LPL의 poor substrate가 되어 LP의 catabolism이 늦어지게 된다<sup>19</sup>.

Gerbil study<sup>20</sup>의 경우를 보면 saturated fat diet을 주었을 때 16시간 fasting한 후인데도 불구하고 과량의 chylomicron이 혈액중에 남아 있어, saturated fat에 의해 LPL의 활성도를 감소 시켰거나 saturated fat로 조성된 chylomicron 자체가 LPL의 좋은 substrate가 되지 못한것으로 설명될 수 있겠다.

또한 Apo-ala apoprotein이 LPL의 활성도를 저지시키는 것이 알려졌다으므로 Apo-LP가 LPL의 활성도에 미치는 regulatory 역할이 더욱 중요성을 띄게 된다.

c) Lecithin: Cholesterol Acyltransferase (LCAT)

이 enzyme은 liver에서 생성되거나 plasma에서 그 기능을 발휘한다. LDL의 FC도 substrate가 될 수 있으나 HDL의 FC가 가장 좋은 substrate로 알려져 있으며 lecithin의 beta position에 있는 unsaturated fatty acid가 cholesterol과 esterify되므로 plasma CE

의 조성은 liver CE의 조성보다 unsaturated fatty acid가 많은 percentage를 차지하게 된다. 이 enzyme의 활성도는 plasma의 FC의 농도와 정비례하게 되며<sup>21</sup> 이 enzyme이 결핍된 환자의 경우를 보면 HDL의 CE/FC비가 0.04까지 감소되어 있어 esterify된 cholesterol이 극소량 존재함을 알수 있다<sup>22</sup>. Rabbit의 경우 plasma-CE turnover의 20%가 LCAT에 의한 것인데<sup>23</sup> 반해 human의 경우는 거의 모든 plasma-CE의 turnover가 이 enzyme에 의한 것이다<sup>24</sup>. 한 이유로는 human liver에 Acyl CoA: cholesterol acyl-transferase가 존재하지 않기 때문이다. 이 LCAT enzyme의 활성도는 HDL에 포함된 Apo-gln 1에 의해 증가될 수 있고<sup>25</sup> plasma의 CE/FC의 비는 비교적 일정하게 유지되므로 Apo-LP와 enzyme 사이에 아주 세밀한 control mechanism이 작용함을 알 수 있다.

d) Hepatic Acyl CoA: Cholesterol Acyltransferase

이 enzyme은 liver FC를 esterify시켜주고 이로부터 생성된 CE는 VLDL-CE로 plasma에 secrete된다. Rat의 경우 이 enzyme의 활성도가 아주 높다. 그러므로 plasma CE는 이 enzyme과 plasma LCAT의 작용에 의해 형성되기에 rat의 경우 plasma CE의 fatty acid 패턴이 다양하고 CE간 서로 다른 turnover rate를 나타내 준다<sup>26</sup>. Human의 경우 이 enzyme이 liver에 결핍되어 있어<sup>27</sup> plasma CE는 plasma에 존재하는 LCAT에 의해서만 형성되는듯 LP에 포함된 CE의 조성이나 turnover rate가 일률적으로 비슷하게 나타나고 있다<sup>28,29</sup>.

Dietary cholesterol은 주로 chylomicron-CE로 liver에 uptake되어 CE의 상당량의 축적을 초래하는데 이 축적된 CE에 의한 negative feedback control의 영향이 이 enzyme에 작용하는지의 여부는 잘 알려져 있지 않다. 다만 hepatic esterification의 process가 liver에 축적된 dietary CE에 의해 저지되지 않을 뿐만 아니라 오히려 증가된 결과가 gerbil study에서 얻어졌다<sup>12</sup>.

e) Cholesterol ester hydrolase

이 enzyme은 dog 이외는 plasma에 존재하지 않고 liver에서 CE를 hydrolyze시킨다. Liver CE는 여러개의 pool을 형성하고 있는데 그 regulation에 대해서는 확실히 규명되어 있지 않다. Rat liver의 경우 이 enzyme 활성도는 아주 제한되어 있다<sup>30</sup>. 그리고 chylomicron에 의해 liver로 transport된 dietary CE가 많은 경우 이 enzyme의 활성도의 제한됨으로 인해 CE의 많은 축적을 초래하게 된다. Rabbit study의

경우 hepatic CE hydrolase의 활성도는 cholesterol의 과량 섭취시 증가되며<sup>31,32)</sup> bile acid에 의해서도 또한 증가된다. 따라서 이때 CE의 양이 감소되므로 bile acid 합성이 줄어들며 hydrolysis로 증가된 FC는 plasma와 쉽게 exchange되어 결과적으로 plasma LP의 증가를 초래한다고 보고 있다. 또한 unsaturated fatty acid component가 saturate된 것 보다 CE에서 더 빠른속도로 hydrolyze된다는 보도<sup>33)</sup>가 있어 plasma cholesterol level에 미치는 영향에 있어서 서로 상반되는 의미를 내포하고 있다.

#### f) 7- $\alpha$ -hydroxylase

이 enzyme은 cholesterol을 bile acid로 전환하여 배설시키는 catabolic 과정에 있어서 첫 hepatic enzyme이며 bile acid에 의해 negative feedback inhibition을 받는다<sup>34)</sup>. 그런데 이 enzyme의 proper substrate가 FC이나 CE이나 하는 데는 서로 상반되는 보도가 계속 나오고 있어 더욱 복잡한 관계를 보여주고 있다<sup>31,35,36)</sup>. 특히 FC와 CE가 liver에서 compartmentalize되어 여러개의 pool을 형성하고 있으며, 또한 FC중에서도 bile acid가 되는 것은 liver에서 또 하나의 다른 pool을 이루고 있다는 보도가 있어 이 분야의 연구가 보다 상세하고 활발하게 이루어져야 한다고 본다.

### 3. Cholesterol ester와 Free cholesterol

Plasma total cholesterol의 농도는 species에 따라 차이가 많으며 실험조건에 따라 쉽게 변화될 수 있으나 plasma에 esterified된 cholesterol의 농도는 total cholesterol의 60~80%를 차지하고 있으며 어떠한 실험조건에서도 잘 변하지 않고 일정한 CE/FC의 비를 유지하게 된다<sup>37)</sup>. Chylomicron으로 흡수되는 CE는 oleic acid (18:1)를 다른 fatty acid보다 prefer하나 대체적으로 hepatic CE의 fatty acid 조성은 dietary fat를 많이 반영해 주고<sup>37)</sup> plasma CE의 fatty acid 조성은 주로 LCAT enzyme에 의한 것으로 앞에서 지적했듯이 lecithin의 beta position에서 transfer해은 unsaturated fatty acid로 되어 있다. Plasma CE의 농도는 Hepatic Acyl CoA: cholesterol acyltransferase와 hydrolase 그리고 plasma의 LCAT 등에 의해 좌우된다.

Liver와 plasma LP의 FC는 서로 exchange되어 쉽게 equilibrium을 이룰 수 있으나<sup>38)</sup> LP-CE는 exchange가 어렵다. Dietary cholesterol 양이 증가되었을 때 hepatic FC 양에는 큰 변화가 없으나<sup>36,39)</sup> CE의

축적은 dietary cholesterol 양에 정비례 하여 상당한 증가를 보여준다. Liver와 plasma 뿐 아니라 다른 tissue에서도 FC의 농도가 일정하게 유지됨이 알려져 있다<sup>41)</sup>. Rat의 실험<sup>36,40)</sup>에서 dietary fat의 양은 hepatic FC의 level을 결정지어 주고 dietary cholesterol 양은 hepatic CE의 level을 결정지어 주는 결과를 보여주고 있다. Liver와 plasma에서의 CE와 FC의 metabolism 그리고 bile acid형성과의 관계는 cholesterol metabolism에서 실로 흥미진진하고 중요한 분야라 할 수 있겠다.

### 4. Bile Acid

LP의 자세한 catabolic pathway에 대해서는 아직 불분명한 점이 많다. LP (LDL과 HDL)의 cholesterol은 liver로 다시 uptake되어 catabolize되는 듯 하다<sup>41,42)</sup>. Hepatic 7- $\alpha$ -hydroxylase와 또 다른 여러 enzyme system에 의해 cholesterol은 bile acid로 되고 이는 또 taurine (cysteine의 metabolite)이나 glycine으로 conjugate되어 배설되는데 이들은 ileum에서 다시 흡수될 수 있어 liver로 가게되며 이같이 enterohepatic circulation의 route를 형성하게 된다. Bile acid는 bile acid뿐 아니라 cholesterol의 생성도 저지시켜 double feedback control system을 이루므로 bile acid metabolism은 매우 중요한 의미를 지니고 있다.

Unsaturated fat이나 cholesterol diet에 의해 bile acid생성이 증가되는지 감소되는지에 대한 상반되는 실험결과들이 보도되고 있다<sup>37,43)</sup>. Unsaturated fat diet의 hypocholesterolemic effect는, enterohepatic circulation의 frequency가 증가되어 fecal bile acid의 배설이 증가되고 따라서 cholesterol의 catabolism이 빨라진 데 의한 것이라는 보도는 꼭 주의를 끄는 내용이다<sup>44)</sup>. Rabbit study를 보면 saturated fat (cholesterol-free) diet으로 인한 hypercholesterolemic effect와 atherogenic effect가, bile acid배설이 감소한 데 기인한 것이라고 보도되었다<sup>45)</sup>. 또한 bile acid배설될 때 glycine보다 taurine으로 conjugate된 것이 많을수록 anti-atherogenic한 것으로 알려져 있다. Monkey중 cebus나 squirrel같은 종류는 bile acid중 99%가 taurine으로 conjugate되어 있다<sup>46)</sup>는 점은 꼭 특이한 점이다. Cholesterol-feeding으로 인해 rat과 gerbil의 경우 bile acid의 배설이 증가되거나 rabbit의 경우 bile acid의 생성이 증가되지 못하며<sup>47)</sup> human의 경우는 neutral sterol의 배설이 증가하게 된다.

### Ⅲ. 동맥경화증

#### 1. 동맥경화증과 식습관

이 병의 인과 관계는 실로 multifactorial 한 것이나 plasma cholesterol (LDL= $\beta$  LP) level 과는 특히 positive 한 관계를 맺고 있으며 이 cholesterol level 을 증가시켜 주는 것으로 알려진 요소들은 다음과 같다.

- a) Cholesterol 과 saturated fat(동물성)
- b) Coconut oil 과 peanut oil(식물성)
- c) Sucrose(설탕)
- d) High blood pressure, hypertension, high salt intake
- e) 비대증과 운동부족
- f) Fibrin(섬유질)의 결핍
- g) 담배
- h) Age
- i) Heredity(유전)
- j) 당뇨병

Polyunsaturated fat 과 saturated fat 의 비율 2 : 1 이 되게 섭취함이 이상적이다. 식물성 지방중에도 coconut oil 은 동물성지방처럼 atherogenic 하며 peanut oil 중에는 arachidonic acid ( $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{18}\text{COOH}$ )나 behenic acid ( $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{20}\text{COOH}$ ) 같은 특수 포화 지방산이 포함되어 있어 atherogenic 한 것으로 지적되었다<sup>48,49</sup>. 우리나라에서는 곡류의 섭취량이 상당히 많으므로 sucrose 의 섭취를 아주 감소시켜도 영양상 탄수화물의 결핍을 초래하지 않겠기에 당뇨병에는 물론 비대증을 막기 위해서 마땅히 제한해야 되리라고 본다. 비대증을 막기 위해서는 식사때를 자주 걸르고 굶는 방법보다는 과학적이고 효과적인 생활행 개선으로 영양이 잘 균형된 식사를 적은량으로 자주함이 바람직한 일이며 적당한 육체적 운동을 규칙적으로 계속함이 좋겠다. 또한 섬유질을 충분히 섭취하여 장내의 배설물의 제거가 지연되지 않게하여 대장암을 감소시키고 cholesterol 의 배설도 촉진<sup>50</sup>시키는 것이 좋겠다. 최근에는 Fibrin 을 영양소로 취급하자는 이론도 나오게 되었다. 또한 우리나라에서 애용하는 마늘에 특수 oil 로서 allyl propyl disulfide 와 diallyl disulfide 라는 물질이 포함되어 있어 hyperlipemia 를 막아줄 뿐 아니라 lipid 의 aorta 에 축적을 막아 주어 anti-atherogenic 하다는 흥미있는 보도가 있다<sup>51</sup>.

#### 2. LDL 의 Arterial Receptor

Rabbit 의 경우는 diet 에 매우 sensitive 하여 plasma

cholesterol 이 쉽게 증가될 뿐 아니라 동맥경화증의 유발도 쉽게 이르는 susceptible 한 species 이고 rat, cat, dog, mouse, hamster 등은 resistant 한 species 로서 hamster 의 경우 plasma cholesterol 이 2,500 mg% 가 되어도 동맥경화증이 일어나지 않았다는 보도<sup>52</sup>가 있어 extrinsic factor (LDL) 뿐 아니라 intrinsic factor 로서 aorta tissue 자체의 중요성을 강조하지 않을수 없게 된다. Monkey 나 human 은 resistant 한것과 susceptible 한것이 섞여 있는 species 로 알려져 있다.

Aorta 의 protein 은 plasma 의 LDL 과 complex 를 이루어 insoluble 하게 된다<sup>53</sup>는 보도가 있고 arterial endothelium 에는 LPL enzyme 이 있어 plasma 의 VLDL 을 LDL 로 변화시킬 뿐 아니라 이때 LDL 이 VLDL 과 경쟁적으로 arterial site 에 모여 축적될 가능성도 많게 된다고 한다. 또한 cholesterol diet 섭취시 LP 들은 서로 잘 달라붙는 성질을 띄게 되어 arterial wall 에 축적될 가능성이 더욱 커진다고 보고 있다.

최근의 또 한 보도<sup>54</sup>에 의하면 세포 표면에 plasma LDL 과 결합하는 특별한 receptor 가 있어서 세포 안의 cholesterol 축적을 조절하게 된다고 한다. Receptor 의 기능을 보면 ① LDL 의 cholesterol 을 세포안으로 transport 시키고 ② 세포 안에서 cholesterol 의 esterification 을 촉진시키며 ③ HMG CoA reductase 의 활성도를 감소시켜 cholesterol 의 생합성을 저지시키고 ④ LDL 의 protein component 의 degradation 을 촉진시키는 것으로 간주된다. 이 receptor mechanism 은 normocholesterolemic atherosclerosis 를 설명할수 있게 해 준다. 즉 plasma 의 cholesterol 농도가 정상일지라도 aorta 의 endothelial lining 에 어떤 이유로 damage 가 오게 되어 LDL receptor 가 많은 LDL 을 trap 시킬수 있게 되어 CE 의 축적이 증가되고 결과적으로 동맥경화증을 일으키게 된다는 것이다.

### Ⅳ. 결 론

동맥경화증은 문명병이라 할수 있기에 발전도상국에 사는 한국인의 귀에 더욱 솔깃하게 들려 온다. 그러나 이 병의 유발원인은 복잡다양하기에 자세한 mechanism 과 원인 규명이 확실히 되기까지는 계속적으로 심세한 연구에 분투 노력해야 할것으로 본다.

특히 dynamic 한 metabolic study 의 필요성이 크다고 보아, lipoprotein (LP), Apo-LP, cholesterol

ester, bile acid metabolism 에 대한 연구는 물론 aorta tissue 자체에 대한 연구도 dynamic 한 면에서 다루어 져야 된다고 본다.

한국에는 아직 미국에서나 다른 서방국에서 처럼 동맥경화증의 문제가 본격적화 되지 않았음을 펴 다행스 럽게 여긴다. 우리는 여기서 주춤거리지 말고 plasma cholesterol level 을 증가시키는 제 요소들을 하나 둘 제거하여 동맥조직에 축적되기는 쉬우나 제거하기는 힘든 cholesterol 과 지방의 축적을 예방하기 위해 식 습관의 개선 내지 영양교육의 본격적 실천을 시급히 시도해야 되리라고 본다.

약자 :

LP: Lipoprotein

VLDL: Very Low Density Lipoprotein

LDL: Low Density Lipoprotein

HDL: High Density Lipoprotein

LPL: Lipoprotein Lipase

LCAT: Lecithin Cholesterol Acyltransferase

FC: Free Cholesterol

CE: Cholesterol Ester

TG: Triglyceride

PL: Phospholipid

### 참 고 문 헌

- 1) Dietschy, J.M. and J.D. Wilson: *Regulation of cholesterol metabolism. New Engl J. Med.* 282:1128-1138, 1179-1183, 1241-1249, 1970.
- 2) Seskind, C.R., M.T. Schroeder and R.A. Rasmussen: *Serum lipid levels in rats fed vegetable oils with and without cholesterol. Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 100:631-634, 1959.
- 3) Rudel, L.L., M.D. Morris and J.M. Felts: *The transport of exogenous cholesterol in the rabbit. J. Clin. Invest.* 51:2686-2691, 1972.
- 4) Bilheimer, D.W., S. Eisenberg and R.I. Levy: *The metabolism of VLDL proteins. I. preliminary in vitro and in vivo observations. Biochim. Biophys. Acta* 260:212-221, 1972.
- 5) Kramsch, D.M. and W. Hollander: *The interaction of serum and arterial lipoproteins with elastin of the arterial intima and its role in the lipid accumulation in atherosclerotic plaque. J. Clin. Invest.* 52:236, 1973.
- 6) Kannel, W.B.: *The disease of living. Nutr. Today* 6:2, 1971.
- 7) Kritchevsky, D.: *Experimental atherosclerosis in primates and other species. N.Y. Acad. Sci.* 162:80, 1969.
- 8) Miller, N.E. and G.J. Miller: *High density lipoprotein and atherosclerosis. Lancet* 1: 1033, 1975.
- 9) Boudjers, G. and S. Bjökerud: *In Atherosclerosis III. Ed. by G. Schettler and A. Weizel. p. 110, Berlin, 1974.*
- 10) Camejo, G., V. Bosch, C. Arreaza, and H.C. Mendez: *Early changes in plasma lipoprotein structure and biosynthesis in cholesterol-fed rabbits. J. Lip Res.* 14:68, 1973.
- 11) Fielding, C.J., V.G. Shore, P.E. Fielding: *A protein cofactor of lecithin: cholesterol acyl transferase. Biochem. Biophys. Res. Comm.* 46:149, 1972.
- 12) Kim, Yang-Cha Lee, R. Nicolosi and K.C. Hayes: *Cholesterol metabolism in gerbils. Manuscript in preparation.*
- 13) *Personal observation.*
- 14) Wieland, O., G. Löffler and I. Neufeldt: *Biochem. Ztschr.* 333:10, 1960.
- 15) Dietschy, J.M. and M.D. Siperstein: *Effect of cholesterol feeding and fasting on sterol synthesis in seventeen tissues of the rat. J. Lip. Res.* 8:97, 1967.
- 16) Gangi, A. and P.K. Ockner: *Intestinal metabolism of lipids and lipoproteins. Progr in Gastroenterology* 68:167-186, 1975.
- 17) Havel, R., V. Shore and D. Bier: *Role of specific peptides of serum lipoproteins in the action of lipoprotein lipase. Circl.* 41, Suppl. III: 6, 1970.
- 18) LaRosa, J.C., R.I. Levy, P. Herbert, S.E. Lux and D.S. Fredrickson: *A specific apoprotein activator for lipoprotein lipase. Biochem. Biophys. Res. Comm.* 41:57-62, 1970.
- 19) Schumaker, V.N.: *Amer. J. Physiol.* 184:35-42, 1956.
- 20) Brown, W.V., M.L. Baginsky: *Inhibition of*

- lipoprotein lipase by an apoprotein of human VLDL. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 46: 375-382, 1972.
- 21) Glomset, J.A.: *Plasma lecithin: cholesterol acyltransferase in blood lipids and lipoproteins: Quantitation, Composition, and Metabolism.* Ed. by G.J. Nelson. Wiley-Interscience, New York, 1972.
- 22) Norum, K.R. and E. Gjone: *Biochim. Biophys. Acta* 144:698; *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 20:231, 1967.
- 23) Rose, H.G.: *Origin of cholesteryl esters in the blood of cholesterol-fed rabbits: Relative contributions of serum lecithin: cholesterol acyltransferase and hepatic ester synthesis.* *Biochim. Biophys. Acta.* 260:312-326, 1972.
- 24) Nestle, P.J. and E.A. Monger: *J. Clin. Invest.* 46:967, 1967.
- 25) Fredrickson, D.S.: *Lipid and lipoprotein metabolism in lipid metabolism, obesity, and diabetes mellitus: Impact upon atherosclerosis.* Ed. by H. Greten, R. Levine, E.F. Pfeiffer, A.E. Renold Georg Thieme Publishers, Stuttgart, Germany, 1974.
- 26) Gidez, L.I., P.S. Roheim and H.A. Eder: *Effect of diet on the cholesterol ester composition of liver and plasma lipoproteins in the rat.* *J. Lip. Res.* 6:377, 1965.
- 27) Stokke, K.T.: *The existence of an acid cholesterol esterase in human liver.* *Biochem. Biophys. Acta* 270:156, 1972.
- 28) Goodman, D.S. and T. Shiratori: *The fatty acid composition of human plasma lipoprotein fractions.* *J. Lip. Res.* 5:307, 1964.
- 29) Goodman, D.S.: *The in vitro turnover of individual cholesterol esters in human plasma lipoproteins.* *J. Clin. Invest.* 43:2026-2036, 1964.
- 30) Deykin, D. and D.S. Goodman: *The hydrolysis of long-chain fatty acid esters of cholesterol with rat liver enzyme.* *J. Biol. Chem.* 237: 3649, 1962.
- 31) Redgrave, T.G.: *Cholesterol feeding alters the metabolism of thoracic duct lymph lipoprotein cholesterol in rabbits but not in rats.* *Biochem. J.* 136:109, 1973.
- 32) Felt, V. and P. Beneš: *Enzymol. Biol. Clin.* 11:511-520, 1970.
- 33) Pinter, K.G., O.N. Miller and J.G. Hamilton: *Effect of monoglycerides on absorption of cholesterol from the intestine and turnover rate of cholesterol esters in plasma and liver of the rat.* *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 115: 318, 1964.
- 34) Danielsson, H. and K. Einarsson: *Formation and metabolism of bile acids.* In: *The Biological Basis of Medicine.* Eds. E.E. Bittar and N. Bittor. Vol. 5:279-315, Academic Press. London, New York, 1969.
- 35) Boyd, G.S.: *Fed. Proc.* 21:86, 1962.
- 36) McGovern, R.F. and F.W.: *Quackenbush. Influence of dietary fat on bile acid secretion of rats after portal injection of 3H-cholesterol and [4-<sup>14</sup>C] cholesteryl esters.* *Lipids* 8:473-478, 1973.
- 37) Goodman, D.S.: *Cholesterol ester metabolism.* *Physiol. Rev.* 45:747-839, 1965.
- 38) Goodman, D.S. and T. Shiratori: *Biochem. Biophys. Acta.* 84:104, 1964.
- 39) Swell, L., E.C. Trout, Jr., H. Field, Jr. and C.R. Treadwell: *J. Biol. Chem.* 230:631, 1958.
- 40) McGovern, R.F. and F.W. Quackenbush: *Effect of dietary fat saturation on absorption and intestinal secretion of cholesterol by the hypercholesterolemic rat.* *Lipids* 8:470, 1973.
- 41) Roheim, P.S., D. Rachmilewitz, O. Stein and Y. Stein: *Metabolism of iodinated high density lipoproteins in the rat. I. Half-life in the circulation and uptake by organs.* *Biochim. Biophys. Acta* 248:315-329, 1971.
- 42) Hay, R.V., L.A. Pottenger, A.L. Reinhold, G. S. Getz and R.W. Wissler: *Degradation of I<sup>125</sup>-labelled serum LDL in normal and estrogen-treated male rats.* *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 44:1471-1477, 1971.
- 43) McGovern, R.F. and F.W. Quackenbush: *Turnover of bile acid in the hypercholesterolemic*

- rat as influenced by saturation of dietary fat. *Lipids* 8:466-469, 1973.
- 44) Dowling, R.H.: *The enterohepatic circulation of bile acids as they relate to lipid disorders.* *J. Clin. Path.* 26:59, 1973.
- 45) Kritchevsky, D., S.A. Tepper, H.K. Kim, D.E. Moses and J.A. Story: *Experimental atherosclerosis in rabbits fed cholesterol-free diets.* *Exptl. Mol. Path.* 22:11-19, 1975.
- 46) Portman, O.W.: *Importance of diet, species, and intestinal flora in bile acid metabolism.* *Fed. Proc.* 21:896, 1962.
- 47) Hellström, K.: *Inability of rabbit to increase bile acid production during cholesterol-feeding.* *Acta Physiol. Scand.* 63:21, 1965.
- 48) Kritchevsky, D., S.A. Tepper, D. Vesselinowitch and R.W. Wissler: *Cholesterol vehicle in experimental atherosclerosis.* *Athero.* 17:225-243, 1973.
- 49) *Atherogenicity of peanut oil in the rabbit.* *Nutr. Rev.* 30:70, 1975.
- 50) Trowell, H.C.: *Dietary fibre and coronary heart disease.* *Rev. Eur. Etud. Clin. Biol.* 17:345-348, 1972.
- 51) Bordia, A., S.K. Arora, L.K. Kothari, K.C. Jain, B.S. Rathore, A.S. Rathore, M.K. Dube and N. Bhu: *The protective action of essential oils of onion and garlic in cholesterol-fed rabbit.* *Athero.* 22:103-109, 1975.
- 52) Beher, W.T., G.D. Baker and D.G. Penny: *A comparative study of the effects of bile acids and cholesterol on cholesterol metabolism in the mouse, rat, hamster and guinea pig.* *J. Nutr.* 79:523-530, 1963.
- 53) Camejo, G., A. Lopez, H. Vegas and H. Paoli: *The participation of aortic proteins in the formation of complexes between low density lipoproteins and intima-media extracts.* *Athero.* 21:791, 1975.
- 54) Goldstein, J.L., S. Michael and S. Brown: *Lipoprotein receptors, cholesterol metabolism, and atherosclerosis.* *Arch. Path.* 99:181, 1975.