

## 肝細胞におけるリポタンパク合成のホルモン 及び細胞内脂質による調節

吉 本 勝 彦\* · 中 村 敏 一\*

### はじめに

脂質は生体のいずれの組織にも大量に存在し、その量は組織内合成よりもむしろ組織間(ことに肝臓からの)供与に依存している。また生体各種組織のエネルギー源として血糖よりもむしろ肝臓が供給する脂質による面も大きい。また食物として摂取された脂質はリンパ管を介して肝臓に運ばれる。このような組織間の脂質の運搬は小腸や肝臓で合成されるリポタンパクによって(但し脂肪組織からの脂肪酸輸送は血中アルブミンによって)。それゆえリポタンパク合成・分泌能は栄養素やホルモンによって複雑に調節されている。とりわけ肝臓は生体全体の脂質のコントロールセンターとしての重要な役割をになっており、リポタンパク代謝において中心的な役割を果たす臓器といえる。したがってリポタンパク代謝調節の異常(破綻)としての種々の脂質代謝異常、ことに動脈硬化症の成因や予防、治療などの重要な問題の解決も、リポタンパク代謝の機構解明と密接に関係している。ここでは肝臓におけるリポタンパク合成・分泌能のホルモン調節に関する *in vitro* の研究の成果について述べ、あわせて成熟ラット初代培養肝細胞を用いて明らかにした、肝細胞内脂質によるアポタンパク合成の調節に関する最近の結果について紹介したい。

### I 肝リポタンパク合成のホルモン調節

しばしば内分泌疾患(例えば、糖尿病、甲状腺機能低下症、副腎皮質機能亢進症)患者や経口避妊薬常用者は高脂血症を示すことが知られ、種々のホルモンがリポタンパク代謝に影響を及ぼしていることがうかがわれる。そこで肝臓のリポタンパク合成・分泌能に及ぼすホルモンの影響について、ラットの灌流肝や遊離肝細胞を用いてこれまでに報告されている結果と、成

熟ラット初代培養肝細胞を用いた著者らの成績を述べることにする。肝臓でのホルモン作用を調べる上で、従来前者らの系がよく用いられてきたが、これらは著者らの系に比べ、以下のような多くの欠点がある。①数時間の実験しか行えず、長期のホルモン効果を観察しにくい。②長期のホルモン効果を調べたい場合には、*in vitro* の系にもちこむ前に、あらかじめ目的のホルモンを与えておく必要があるが、この際、他のホルモン系や神経系が作動して、あるホルモン単独の効果を調べるのが困難となる。③灌流肝は、肝臓を構成するすべての細胞からなる不均一な細胞集団であり、また定量的な取り扱いが困難である。これらの点からも、著者らはこれまでに肝臓でのホルモン作用を調べるうえで、初代培養肝細胞が優れた系であることを報告してきた<sup>1)2)</sup>。なお肝細胞の分離、及び初代培養法の詳細については、著者らの総説を参照されたい<sup>3)4)</sup>。以下、各種ホルモンの効果について論ずることにする。

表1に示したように、グルココルチコイドおよびインスリンは VLDL 合成・分泌促進作用を有し、他方グルカゴンは抑制作用を示すことが知られている。周知のように、前者2つのホルモンは脂質合成を促進し、後者は抑制することも明らかにされており、これらから脂質合成と VLDL 合成・分泌との間に密接な関係があることが示唆される。そこで著者らは、初代培養肝細胞を用い、アポタンパク合成速度に及ぼすホルモンの long-term 効果を調べた(表2)。肝細胞をインスリンと2日間培養すると、VLDL アポタンパク合成速度は対照の2~3倍に、さらにデキサメサゾンが共存すると、4~5倍に促進される。一方、肝細胞の脂質合成はインスリンによって、short-term(2時間)及び long-term(1~2日)に促進される<sup>1)2)</sup>。主要な脂質合成調節酵素の1つである glucose-6-phosphate dehydrogenase は、インスリンによって酵素合成促

\* 徳島大学医学部 酵素研究施設

表1 ラット肝におけるリポタンパク合成・分泌のホルモン調節 (*in vitro* の系を中心に)

ホルモン		文献
グルココルチコイド	トリグリセリド分泌亢進 (灌流肝)	5)
	ゴルジ装置での VLDL 顆粒の数, 大きさの増加, トリグリセリド分泌亢進 ( <i>in vivo</i> )	6)
インスリン	VLDL のトリグリセリド分泌亢進, <sup>14</sup> C-オレイン酸からの VLDL のトリグリセリドへの取り込み亢進 (灌流肝)	7)
	<sup>3</sup> H <sub>2</sub> O からの VLDL のトリグリセリドへの取り込み亢進→トリグリセリド分泌過程自身には影響なし (遊離肝細胞)	8)
グルカゴン	<sup>3</sup> H <sub>2</sub> O からの VLDL のトリグリセリドへの取り込み減少 (遊離肝細胞)	8)
	コレステロール分泌減少 (遊離肝細胞)	9)
甲状腺ホルモン	VLDL のトリグリセリド, アポタンパク分泌減少	
	<sup>14</sup> C-オレイン酸の VLDL のトリグリセリドへの取り込み減少 (灌流肝)	10)
エストロゲン	VLDL のトリグリセリド, コレステロール, リン脂質, アポタンパク分泌亢進	
	<sup>14</sup> C-オレイン酸のトリグリセリドへの取り込み亢進 (灌流肝・遊離肝細胞)	11)

表2 VLDL および HDL アポタンパク合成におよぼすホルモンの長期的影響

ホルモ ン	アポタンパク合成速度	
	VLDL	HDL
無添加	0.575	0.411
デキサメサゾン (10 <sup>-6</sup> M)	0.708	0.505
インスリン (10 <sup>-7</sup> M)	1.61	0.605
β-エストラジオール (10 <sup>-7</sup> M)	0.618	
グルカゴン (10 <sup>-7</sup> M)	0.574	
インスリン+デキサメサゾン	2.64	0.732
インスリン+デキサメサゾン+β-エストラジオール	3.57	0.675
インスリン+デキサメサゾン+グルカゴン	1.48	

ラット肝細胞を5%仔牛血清と10<sup>-6</sup>M デキサメサゾンを含む williams E 培地で初代培養を開始後, 7時間目に種々のホルモンを含む培地と交換し40時間培養を続けた。初代培養開始47時間後 <sup>3</sup>H-ROI ンで3時間ラベルを行い, 培地を濃縮後, 抗LDL抗体でVLDLを, また抗アポA-I抗体でHDLを免疫沈降させ, それぞれにとりこまれた<sup>3</sup>Hのカウントを決定した。

進を介して4~5倍誘導されること, 酵素誘導とインスリンによる long-term の脂質合成の促進の間に, 密接な相関性が存在することも明らかにした<sup>12)</sup>。先に述べたように, インスリンは脂質合成能亢進とともに, VLDL アポタンパク合成能をも促進し, 両者協調して VLDL 合成能が高まると考えられる。他方グルカゴンは, short-term に脂質合成を阻害するとともに, インスリンとデキサメサゾンにより促進された VLDL アポタンパク合成能を抑制する。他方, デキサメサゾン単独では, 脂質合成, VLDL アポタンパク合成にはほとんど効果が認められず, インスリンの効果をわずかに促進するにすぎない。このデキサメサゾンの効果は, 細胞の生存率を高めることによって起こる二次的な結果と考えられる。後述するように, 著者は肝細胞内脂質量がアポタンパク合成を調節することを認めているので, ホルモンによる VLDL 合成・分泌能の変化も, ホルモンによる肝細胞内脂質量の変化を介した二次的なものである可能性と, ホルモン自身が転写あるいは翻訳レベルでそれぞれのアポタンパク合成の調節を行っているという2つの可能性が考えられる。最近ラットのアポ A-I<sup>13)</sup>, 及びアポ E<sup>14)</sup> の m-RNA 量が, 無細胞蛋白合成系での翻訳活性を指標にして測定できるようになった。この系を利用すれば, ホルモンによるアポタンパク合成の調節が転写あるいは翻訳レベルで研究でき, また脂質合成能とどのように関連しているのか調べることができる。

甲状腺ホルモンの作用については, 現在までの結果でも, 灌流肝の系ではトリグリセリド分泌低下<sup>10)</sup>, また *in vivo* の系ではトリグリセリド分泌亢進<sup>15)</sup>と, 両者で異なり一定した結論が得られていない。著者らの系では, 脂質合成<sup>12)</sup>, VLDL・HDL アポタンパク合成に対して, 甲状腺ホルモンは効果が認められなかった。しかし, 甲状腺を摘出したラット肝細胞では, ATP-citrate lyase 活性が甲状腺ホルモン依存性に増加することが報告されている<sup>16)</sup>。また甲状腺ホルモンの肝臓への影響は, 前もって甲状腺摘出を行ったラットを用いないと認められないことが指摘されているので, 我々の結果から, 肝細胞でのアポタンパク合成に甲状腺ホルモンが関与していないとは結論づけられない。

エストロゲンについては, 現在経口避妊薬の普及に

に伴い、その副作用の1つとして高脂血症が問題となっている。これは主に VLDL 濃度の増加によるが、この機構が VLDL 合成あるいは異化の、どの段階で調節されているのか興味深い点である。表1に示すように、ラット肝においては、エストロゲンが VLDL 分泌を促すことが知られている。また初代培養肝細胞を用いた実験でも、エストラジオールは  $^{14}\text{C}$ -グリセロールの VLDL 中トリグリセリドへの取り込みを促進することが報告されている<sup>17)</sup>。一方、我々の実験では、エストラジオールは、単独では、脂質合成<sup>12)</sup>、及び VLDL アポタンパク合成に対して無効であり、インスリンと共存した時のみ、VLDL 合成能の促進が認められた。一方、鳥類肝においては、エストロゲンによる VLDL 合成促進作用は古くから知られているが、このことは鳥類肝の初代培養肝細胞でも認められている<sup>18)</sup>。VLDL 誘導の際、鳥類 VLDL の主たるアポタンパクであるアポ VLDL-II の m-RNA レベルが増加することが、無細胞蛋白合成系を用いて明らかにされている<sup>19)</sup>。その後、アポ VLDL-II mRNA の complementary DNA を使ったハイブリダイゼーション法による mRNA の直接定量法でも、エストロゲンはアポ VLDL-II mRNA 量を増加させることが明らかにされており、エストロゲンによる VLDL 合成の調節が転写レベルで行われていることが証明された<sup>20)</sup>。また最近、遺伝子レベルでの解析も進み、アポ VLDL-II 遺伝子が3個あるいはそれ以上のイントロンにより分けられた、少なくとも4個のエクソン部分からなることが明らかにされている<sup>21)</sup>。

近年、HDL コレステロールレベルが冠動脈疾患発症率との間に逆相関関係が認められることで注目されている。インスリンやエストロゲンは血中 HDL レベルを上昇させるといわれている。我々の成績によると、HDL アポタンパク合成速度は VLDL と異なり、表2に示したいずれのホルモンによっても変動しない。このことから、HDL レベルのホルモン調節は、肝臓での合成よりも、むしろ腸での合成、低比重系リポタンパクからの転換、あるいは HDL 自身の異化段階において行われているのかもしれない。もし肝細胞での HDL 合成・分泌能を促進し、血中 HDL レベルを人為的に高めることができれば、動脈硬化の予防や治療に大いに貢献することができると考えられる。こ

のような薬物の開発に、成熟ラット初代培養肝細胞は優れたスクリーニング法となりうる。

## II 肝細胞内脂質によるアポタンパク合成の調節

Ruderman ら<sup>22)</sup>はラット灌流肝において、脂肪酸を含む培養液で灌流を行うと、VLDL のトリグリセリドとアポタンパクの両者とも分泌が増加し、アポタンパクへのアミノ酸の取り込みも著明に増加することを報告した。しかし、LDL・HDL の合成は脂肪酸濃度によっては、影響を受けない。そこで彼らは細胞内で新しくエステル化されたトリグリセリド、あるいは他の脂質代謝物の濃度が、VLDL の合成あるいは分泌に特異的に影響を与えている可能性を考えている。また Alcindor ら<sup>23)</sup>は、同様に灌流肝を使い、高濃度脂肪酸による VLDL・LDL への  $^{14}\text{C}$ -ロイシンの取り込みの増加を認め、この誘導がアクチノマイシンDでおさえられることを示した。彼らも小胞体での脂肪酸エステル化の増加が、局所的に脂質の濃度を増加させ、これが特異的な受容体として働き、アポタンパク合成を刺激するのだらうと予想している。またアクチノマイシンDを使った実験から、転写レベルで調節されているのではないかと考えている。これに反して、Davis<sup>24)</sup>は初代培養肝細胞を用い、脂肪酸による VLDL のトリグリセリド、アポタンパク合成誘導機構が短期間でおこること、またこの誘導がサイクロヘキシミドで阻止されるが、アクチノマイシンDでは影響されないことを示した。これらの結果は、脂肪酸による誘導が転写レベルではなく、おそらくリボゾームでの翻訳段階による調節である可能性を示している。以上のように、合成促進機構については、まだ明確でない。

我々は、肝細胞の脂質合成能とアポタンパク合成能の間に何らかの相互作用が存在するのではないかと考えて研究をはじめた。まずラット肝細胞をインスリンとデキサメサゾン存在下で2日間培養し、前もって VLDL 合成・分泌能を高めた状態で、強力な脂肪酸合成阻害剤である TOFA [5-(tetradecyloxy)-2-furoic acid] を用い、肝細胞の脂質合成を阻害した時、アポタンパク合成がどのような影響を受けるかについて調べた。TOFA は TOFyl CoA となり、acetyl CoA carboxylase を阻害することによって、脂質合成を特

表3 TOFA による脂質合成阻害と VLDL アポタンパク合成におよぼす影響

	<sup>14</sup> C 酢酸の lipids への取り込み dpm/mg タンパク質/時間 × 10 <sup>-2</sup>				<sup>3</sup> H ロイシンのタンパク質への取り込み dpm/mg タンパク質/時間 × 10 <sup>-3</sup>		
	TG	Ch	Ch-E	VLDL	VLDL	細胞内タンパク	分泌タンパク
対 照	30.0	8.90	1.40	6.40	1.80	20.4	11.0
TOFA (5 μM)	0.65	0.70	0.65	0.50	1.91	21.2	13.4

10<sup>-7</sup>M インスリンと 10<sup>-6</sup>M デキサメサゾンを含む培地で40時間初代培養したラット肝細胞を 5 μM TOFA 有無で <sup>14</sup>C-酢酸および <sup>3</sup>H-ロイシンとインキュベートした。  
TG; トリグリセリド, Ch; コレステロール, Ch-E; コレステロールエステル。

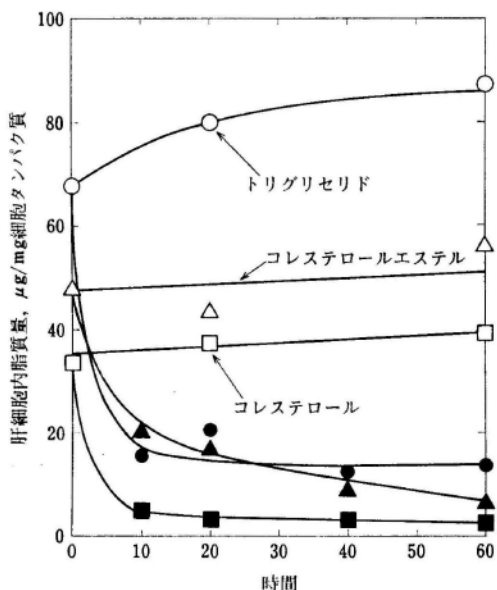


図1 TOFA 長期処理による肝細胞内脂質プールの減少

10<sup>-7</sup>M インスリンと 10<sup>-6</sup>M デキサメサゾン存在下で培養後7時間で 5 μM TOFA を添加した。  
白: 無添加 黒: TOFA 添加

異的に阻害するといわれている<sup>20)</sup>。表3に示すように、TOFA は 5 μM の低濃度で、<sup>14</sup>C-酢酸の各脂質への取り込みをほぼ完全に阻害する。TOFA によって脂質合成を阻害した条件下でも、VLDL アポタンパク合成・分泌能はほとんど影響を受けない。このことは、VLDL 合成に利用される脂質が、肝細胞内にすでにプールされていた脂質によってまかなわれたためであろうと考えられる。そこで肝細胞内脂質プールをあら

かじめ枯渇させた時、アポタンパク合成能がどのように影響を受けるかについて調べた。TOFA 存在下で、脂質合成を停止させた状態で培養を続けると、図1に示すように20時間で肝細胞内(可溶性画分)のトリグリセリド、リン脂質、コレステロールなどの脂質が枯渇する。この時 VLDL アポタンパク合成は、脂質プールの枯渇にともなって低下し、TOFA 添加20時間後にはほとんど停止してしまう(図2)。このアポタンパク合成能の低下は、TOFA を長期間作用させたため、肝細胞のタンパク合成能が阻害されたためではない(図3)。細胞の健康度を鋭敏に反映する細胞外タンパク(分泌タンパク)合成能ならびに細胞内タンパク合成能は、TOFA 無添加に比べて差がなく、また形態的にみても、TOFA による細胞傷害作用はみられない。他方細胞内 VLDL アポタンパク合成速度をみると(図2)、対照に比べ差がないことから、TOFA 長期処理による VLDL 合成・分泌の抑制は、分泌が阻害されたためではなく、肝細胞内脂質量の低下に伴う

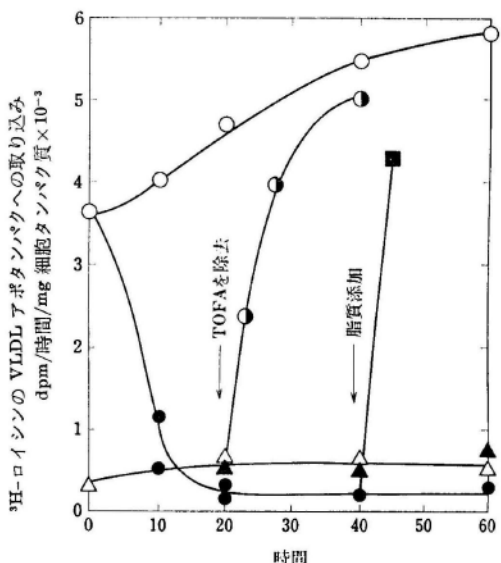


図2 TOFA 長期処理による VLDL アポタンパク合成の低下と VLDL 添加による回復

- : 分泌された VLDL アポタンパク合成
- △: 細胞内 VLDL アポタンパク合成 (白: 無添加 黒: TOFA 添加)
- : TOFA 添加20時間後、TOFA 含有培地をすて細胞を洗浄後、TOFA を含まない培地で培養
- : TOFA 存在下で血清濃度の5倍になるように VLDL を添加

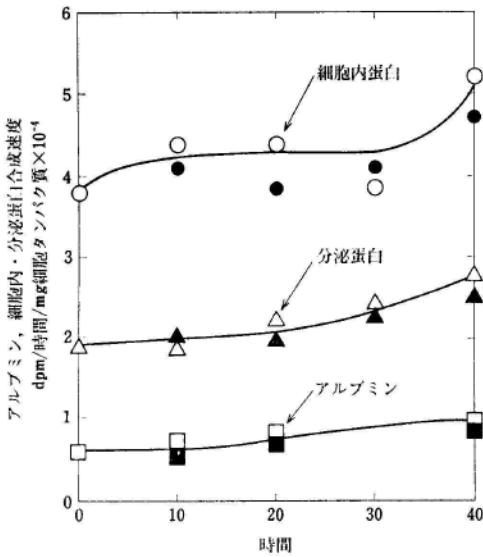


図3 TOFA 長期処理による肝細胞のアルブミン及び細胞内、分泌蛋白合成におよぼす影響  
<sup>3</sup>H-ロイシンのそれぞれの蛋白への取り込みでしらべた。培養条件は図1と同一  
 白：無添加 黒：TOFA 添加

アポタンパク合成能の低下によるといえる。図2で示したように、TOFA 長期処理により脂質プールが枯渇した肝細胞に、脂質を VLDL の形で外から与えると、アポタンパク合成能が速やかに回復する。また TOFA を除去して肝細胞の脂質合成能を動かした場合も、肝細胞内脂質プールの回復に伴ってアポタンパク合成能の回復がみられる。この時、脂質合成能の回復は約2時間でおこるが、アポタンパク合成能の回復は約20時間かかって対照レベルまで達する。この時間のずれは、細胞内脂質プールがアポタンパク合成を十分に回復させるまでに要する時間と考えられる。同様な結果は、HDL アポタンパク合成能についても認められる。

おわりに

以上肝細胞のリポタンパク合成の調節機構について述べたが、この調節は脂質合成と密接に関係しているのが特徴で、その関係はヘモグロビン合成調節と似ている。現在、ヘミンがグロビン合成をリポゾームレベルで調節していることが知られている。これはヘミンを添加すると、hemin controlled translation inhi-

bitor がリン酸化されずに、そのため真核細胞翻訳開始因子-2 (eIF-2) のαサブユニットがリン酸化を受けないことにより、翻訳が進行すると考えられている<sup>26)</sup>。

著者らは、リポタンパクの合成においても、細胞内の脂質がアポタンパクの合成を、翻訳レベルで調節している可能性があるのではなかろうかと考えている。今後アポタンパクの m-RNA レベルを測定することによって、ホルモン及び脂質によるアポタンパク合成の調節が、どの段階で、どのような機構でおこなわれているのかについて、分子レベルでの解析を進めていきたいと考えている。

おわりに種々御助言いただいた市原 明教授に感謝します。

文 献

- 1) Ichihara, A., Nakamura, T., Tanaka, K., et al. : Biochemical functions of adult rat hepatocytes in primary culture. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **349** : 77-84, 1980.
- 2) Ichihara, A., Nakamura, T. & Tanaka, K. : Use of hepatocytes in primary culture for biochemical studies on liver function. *Mol. Cell. Biochem.* in press, 1982.
- 3) 中村敏一, 青山和司, 市原 明 : 分離肝細胞の調製と初代培養法. 蛋白質・核酸・酵素 別冊24号 : 55-76, 1981.
- 4) 中村敏一, 友村明人 : 肝-初代培養肝細胞を用いた肝機能の生化学的応用. *代謝* **19** : 91-101, 1982.
- 5) Klausner, H. & Heimberg, M. : Effect of adenocortical hormones on release of triglycerides and glucose by liver. *Am. J. Physiol.* **212** : 1236-1246, 1967.
- 6) Reaven, E. P. Kolterman, O. G. & Reaven, G. M. : Ultrastructural and physiological evidence for corticosteroid induced alterations in hepatic production of very low density lipoprotein particles. *J. Lipid Res.* **15** : 74-83, 1974.
- 7) Topping, D. L. & Mayes, P. A. : The immediate effects of insulin and fructose on the metabolism of the perfused liver. changes in lipoprotein secretion, fatty acid oxidation and

- esterification, lipogenesis and carbohydrate metabolism. *Biochem. J.* **126** : 295-311, 1972.
- 8) Beynen, A. C. Haagsman, H. P. Van Golde L. M. G. & Geelen, M. J. H. : The effects of insulin and glucagon on the release of triacylglycerols by isolated rat hepatocytes are mere reflections of the hormonal effects on the rate of triacylglycerol synthesis. *Biochim. Biophys. Acta* **665** : 1-7, 1981.
  - 9) Edwards, P. A. Lemongello, D. & Fogelman, A. M. : The effect of glucagon, norepinephrine and dibutyryl cyclic AMP on cholesterol efflux and on the activity of 3-hydroxy-3-methyl glutaryl CoA reductase in rat hepatocytes. *J. Lipid. Res.* **20** : 2-7, 1979.
  - 10) Keyes, W. G. Wilcox, H. G. & Heimberg, M. : Formation of the very low density lipoprotein and metabolism of [1-<sup>14</sup>C]-Oleate by perfused liver from rats treated with triiodothyronine or propylthiouracil. *Metabolism* **30** : 135-146, 1981.
  - 11) Weinstein, I., Soler-Argilaga, C., Werner, H. V. & Heinberg, M. : Effects of ethynyl estradiol on the metabolism of [1-<sup>14</sup>C] oleate by perfused livers and hepatocytes from female rats. *Biochem. J.* **180** : 265-271, 1979.
  - 12) Nakamura, T., Yoshimoto, K., Aoyama, K. & Ichihara, A. : Hormonal regulation of glucose-6-phosphate dehydrogenase and lipogenesis in primary cultures of rat hepatocytes. *J. Biochem.* **91** : 681-693, 1982.
  - 13) Lin-Su, M. H. Lin-Lee, Y. C. Bradley, W. A. & Chan, L. : Characterization, cell-free synthesis, and processing of apolipoprotein A-I of rat high-density lipoproteins. *Biochemistry* **20** : 2470-2475, 1981.
  - 14) Lin-Lee, Y. C. Tanaka, Y., Lin, C. T. & Chan, L. : Effects of an atherogenic diet on apolipoprotein E biosynthesis in the rat. *Biochemistry* **20** : 6474-6480, 1981.
  - 15) Dory, L., Krause, B. R. & Roheim, P. S. : Plasma lipids, lipoproteins, and triglyceride turnover in eu- and hypo-thyroid rats and rats on a hypocaloric diet. *Can. J. Biochem.* **59** : 715-721, 1981.
  - 16) Spence, J. T. Pitot, H. C. & Zalitis, G. : Regulation of ATP-citrate lyase in primary cultures of adult rat hepatocytes. *J. Biol. Chem.* **254** : 12169-12173, 1979.
  - 17) Lamb, R. G. Wood, C. K. Landa, B. M. Guzelian, P. S. & Fallow, H. J. : Studies of the formation and release of glycerolipids by primary monolayer cultures of adult rat hepatocytes. *Biochem. Biophys. Acta* **489** : 318-329, 1977.
  - 18) Tarlow, D. M. Watkins, P. A. Reed, R. E. Miller, R. S. Zwergel, E. E. & Lane, M. D. : Lipogenesis and the synthesis and secretion of very low density lipoproteins by avian liver cells in nonproliferating monolayer culture. hormonal effects. *J. Cell. Biology*, **73** : 332-353, 1977.
  - 19) Chan, L., Jackson, R. L. O'Malley, B. W. & Means, A. R. : Synthesis of very low density lipoproteins in the cockerel. effects of estrogen. *J. Clin. Invest.* **58** : 368-379, 1976.
  - 20) Wiskocil, R., Bensky, P., Dower, W., Goldberger, R. F. Gordon, J. I. & Deeley, R. G. : Coordinate regulation of two estrogen-dependent genes in avian liver : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **77** : 4474-4478, 1980.
  - 21) Meijlink, F. C. P. van het Schip, A. D. Arnerberg, A. C. Wieringa, B., Geert, A. B. & Gruber, M. : Structure of the chicken apo very low density lipoprotein II gene : *J. Biol. Chem.* **256** : 9668-9671, 1981.
  - 22) Ruderman, N. B. Richards, K. C. Valles de Bourges, V. & Jones, A. L. : Regulation of production and release of lipoprotein by the perfused rat liver : *J. Lipid Res.* **9** : 613-619, 1968.
  - 23) Alcendor, L. G. Infante, R., Soler-Argilaga, C., Raisonier, A., Polonovski, J. & Caroli, J. : Induction of the hepatic synthesis of  $\beta$ -lipoproteins by high concentration of fatty acids. effect of actinomycin D. *Biochim. Biophys. Acta.* **210** : 483-486, 1970.
  - 24) Davis, R. A. : Posttranscriptional control of apolipoprotein synthesis in cultured rat hepatocytes. *Circulation* **62**(Supp III) : 213, 1980.
  - 25) McCune, S. A. & Harris, R. A. : Mechanism responsible for 5-(tetradecyloxy)-2-furoic acid inhibition of hepatic lipogenesis : *J. Biol. Chem.* **254** : 10095-10101, 1979.
  - 26) Ochoa, S. : The pursuit of a hobby. *Ann. Rev. Biochem.* **49** : 1-30, 1980.