

특집: 신물질 탐색 연구동향(IV)

천연물로부터 지질대사 조절물질 탐색

복 성 해
KIST 생명공학연구소

심장병은 주로 과다한 지방 섭취 및 지방성분 대사작용 이상 등에서 연유되는 경우가 흔하다. 지방성분의 과다한 섭취는 비만증, 고혈압, 심장마비, 동맥경화증, 고지혈증, 뇌졸중 등 각종 심장 및 혈액순환기계에 질병을 초래하게되며 현재 인류 사망률의 30%를 점하고 있고, 선진국에서는 사망률의 40~50%에 이르고 있다. 따라서 많은 연구가 심장병 치료제 개발에 집중되었으며 고혈압치료제 등 몇몇 분야에서는 획기적인 성공을 거두고 있다(표 1).

현재 전세계 의약품시장은 약 300조원에 달하고 있으며 심장순환기계 의약품은 약 40조원에 달하고 있고 연간 10% 이상 성장하고 있다. 특히 혈중 콜레스테롤을 낮추려는 의약품 분야는 연간 20% 이상의 고성장을 기록하고 있다. 따라서 경제적으로 보았을때 심장순환기 관련 질환 예방, 치료제 분야는 엄청나게 커다란 산업을 형성하고 있으며 표 1에서 보면 알수 있듯이 세계에서 가장 많이 판매되는 의약품 20개중 6개가 심장순환기 계열 치료제이며 수 많은 연구개발활동이 심장순환기 질환 치료제 분야에 집중되어 있음을 알 수 있다.

특히, 천연물질로부터 분리하여 크게 성공한 심장병약에는 lipid lowering drug로써 현재 연평균 10~20%의 성장을 하고 있으며 콜레스테롤 생합성과정에 관련하는 효소인 HMGCoA-reductase를 저해하는 것으로 대표적인 제품으로 lovastatin, pravastatin, simvastatin 등을 들수 있다(표 2).

외국의 경우 콜레스테롤 합성에 관여하는 효소인 HMG-CoA reductase 저해제 개발에 성공하여 Lovastatin(Merck Co.), Pravastatin(Sankyo Co.) 등이 각기 1조원 이상의 매출을 보이고 있으며(1,2) 아직도 많은 연구소들이 이 분야 연구에 노력하고 있다. 또다른 중요한 콜레스테롤 합성에 관여하는 효소인 squalene synthetase(SQ)저해제를 탐색하는 연구는 최근에 시작되어 Merck사에 의한 Zaragozic acid(3) 및 Glaxo사의 squalstatin(4) 정도가 보고되어 있다. 이 밖에 콜레스테롤 흡수저해제로 Acyl CoA : cholesterol acyltransferase(ACAT) 저해제 연구가 활발하며 이 분야에는 일본에서 주로 개발된 purpactin(5), epicohliquinone A(6), acaterin(7), helminthosporols(8), lacteritin(9), gypsetin(10), enniatins(11), glisoprenins

표 1. Top 20 의약품 (Scrip, 1994)

| 순위 | 약 품 | 약 효 군 | 회 사 | 매출액(\$mill) |
|----|---|----------------|--------------------------------|-------------|
| 1 | Zantac(Ranitidine) | anti-ulcer | Glaxo | 3,520 |
| 2 | Procardia/Adalat(nifedipine) | cardiovascular | Pfizer/Bayer | 2,100 |
| 3 | Vasotec(enalapril) | cardiovascular | Merck & Co | 2,065 |
| 4 | Epogen/Procrit(erythropoietin) | anaemia | Amgen/J&J/others | 1,806 |
| 5 | Capoten(captopril) | cardiovascular | BMS/Sankyo | 1,800 |
| 6 | Pravacho/Lipostat(pravastatin) | lipid lowering | BMS/Sankyo | 1,651 |
| 7 | Losec/Prilosec(omeprazole) | anti-ulcer | Astra/Merck | 1,642 |
| 8 | Humulin/Novolin(Human+Animal insulin) | antidiabetic | Lilly/Novo Nordisk/others | 1,610 |
| 9 | Cardizem/herbesser(diltiazem) | cardiovascular | MMD/Tanabe/others | 1,544 |
| 10 | Intron A/Sumiferon/roferon-A (alpha-interferon) | anticancer | S-Plough/Sumitome/Roche/others | 1,466 |
| 11 | Mevacor(lovastatin) | hypolipaeic | Merck | 1,310 |
| 12 | Pepcid/Gaser(famotidine) | anti-ulcer | Merck/Yamanouchi | 1,260 |
| 13 | Tagamet(cimetidine) | anti-ulcer | SB | 1,208 |
| 14 | Cipro(ciprofloxacin) | antibiotic | Bayer | 1,200 |
| 15 | Novolin(human insulin) | antidiabetic | Novo Nordisk/Lilly | 1,170 |
| 16 | Zovirax(acyclovir) | antiviral | Wellcome | 1,163 |
| 17 | Prozac(flouoxetine) | antidepressant | Lilly | 1,150 |
| 18 | Voltaren?Emulgel(diclofenac) | NSAI | Ciba | 1,140 |
| 19 | Ventolin/Proventil(salbutamol) | bronchodilator | Glaxo/S-Plough | 1,137 |
| 20 | Augmentin(amoxicillin+clavulanic acid) | antibiotic | SB | 1,120 |

표 2. The top selling drugs in the two most rapidly growing categories of cardiovascular drugs-thrombolytics and cholesterol-lowering agents-used in the management of patients with stroke

| Drug name | Brand name | Company | Therapeutic class | Estimated revenue 1993(US\$ million) |
|----------------|---------------------|---|-------------------|--------------------------------------|
| Lovastatin | Mevacor | Merck | Lipid lowering | 1000 |
| Pravastatin | Mevatolin/Pravachol | Sankyo/BMS | Lipid lowering | 850 |
| Simvastatin | Zocor | Merck | Lipid lowering | 600 |
| APSAC | Eminase | SKB | Thrombolytic | 500 |
| TPA | Activase | Genentech/Boehringer B Ingelheim/Hakko Mitsubishi Kyowa | Thrombolytic | 500 |
| Streptokinase | Various | Various | Thrombolytic | 350 |
| Cholestyramine | Questran | BMS | Lipid lowering | 200 |
| Fenofibrate | Lipidil | BMS | Lipid lowering | 200 |
| Gemfibrozil | Lopid | Warner-Lambert | Lipid lowering | 200 |
| TPA | | Wellcome/Yoshitomi | Thrombolytic | 110 |
| Probucof | Loreico | MMD | Lipid lowering | 100 |

(12), pyripyropenes(13), terpendoles(14) 등이 보고되어 있으며 pyripyropenes가 비교적 강한 *in vitro* 활성을 보이고 있다. 또 다른 한 연구분야는 콜레스테롤 전이단백질(CETP)에 관한 분야인데(15) 미국 Upjohn Co., Merck Co.를 비롯한 많은 제약사에서 연구중이며 아직 몇몇 사례만 보고되어 있어 초기 연구단계에 있다. 이 분야는 콜레스테롤이 고밀도 지단백질로부터 저밀도 지단백질로 전이되는 것을 저해함으로써 부작용없이 고지혈증을 억제하여 동맥경화증세를 예방하고자 하는 시도이다.

본 논문에서는 주로 lipid lowering 물질분야, 그 중에서도 특히 CETP 활성 저해제 탐색에 대하여 살펴보고 국내외 연구 동향을 요약해 보고자 한다. 특히 최근에 밝혀진 바에 의하면 미국, 유럽등지에서 15,000여명의 임상실험결과 혈중 콜레스테롤의 양이 210 mg/dl 이하일 경우 심장병 사망률을 30~40%정도 감소시킬수 있음이 증명되었으므로 한층 중요한 연구분야로 대두되었다(16).

CETP 저해제 탐색

콜레스테롤은 세포막의 구성과 스테로이드 호르몬의 전구체로 생체를 구성하는데 필수적인 요소이나 과다하게 공급되었을 경우 동맥경화와 같은 심혈관계 질환을 유발할 수 있는 물질이다(Brown, M.S., 1986)(17). 체내에 콜레스테롤의 공급은 체외로부터 섭취하는 방법과 조직에서 생합성에 의해 공급되는 방법이 있는데, 서로 유기적인 보완관계를 유지하여 체내로 콜레스테롤을 공급한다(Bloch, K., 1965)(18). 그러나, 현대에는 생활의 급격한 서구화로 체외로부터 필요량 이상으로 콜레스테롤이 유입되어 각종 성인병의 상승을 유도하고 있다.

음식을 통하여 섭취된 콜레스테롤은 소장 mucosal 세포에

서 흡수되어 chylomicron으로 혈중에 분비되면 이는 말단조직에 triglyceride (TG)를 공급하고 남아 있는 콜레스테롤 등은 간으로 운반시켜 분해하게 된다(Breslow, J.L., 1985)(19). 한편 체내에서 합성된 콜레스테롤은 간에서 여러 가지 apolipoprotein들과 함께 VLDL을 형성하여 혈관으로 분비되며 이 VLDL은 말단조직으로 triglyceride를 공급해 주는 역할을 수행하고 더 밀도가 높은 IDL이나 LDL로 전환된다(Barter, P.J., 1980)(20). 이렇게 형성된 LDL은 대부분이 cholesteryl ester를 포함하고 있으며, 이는 간과 말단 조직에 있는 LDL receptor를 통하여 조직으로 흡수되어 세포막의 구성이나 스테로이드 호르몬의 전구체 역할을 한다(Brown, M.S., 1984)(21).

한편 말단 조직의 잉여 콜레스테롤은 콜레스테롤 역수송 경로(reverse cholesterol transport pathway)를 거쳐 다시 간으로 수송되어 bile salt 형태로 장으로 분비되어 배출된다. 말단조직의 잉여 콜레스테롤은 혈중의 HDL로 흡수되어서 LCAT (lecithin : cholesterol acyltransferase) 효소에 의해 cholesteryl ester 형태로 전환되며 이는 간(Omar *et al.*, 1989)(22)이나 다른 저밀도 지단백질(VLDL, IDL, LDL)로 전달된다. 이 때 HDL에 있는 콜레스테롤을 저밀도 지단백질들로 전달을 담당하는 효소가 CETP이다(Tall, A.R., 1986)(23).

위와 같은 이유들로 현재까지 혈중 콜레스테롤 지단백질 대사에 관여하고 있는 효소 및 지단백질들에서 보이는 여러 가지 비정상 기능이 동맥경화의 유발에 미치는 영향에 대한 연구가 활발하게 진행되고 있다. 현재까지는 특히 여러 가지 apolipoprotein들과 LDL receptor의 기능 이상에 대한 연구가 집중되고 있으며 아직까지 명확한 해답을 제시하지 못하고 있는 실정이다.

현재 가장 널리 알려져 있는 동맥경화 발생이론은 손상반응

설로 다음과 같이 요약되어지고 있다. 혈관벽에 여러 가지 요인으로 상처가 발생하면 혈관벽의 smooth muscle cell은 혈장의 여러 가지 growth factor에 의해 이상증식이 일어나고 혈관을 따라 이동하고 있던 macrophage는 scavenger receptor를 통하여 변성된 LDL(oxidized or alkylated LDL)을 phagocytosis에 의해 흡수하게 되면 transformation을 일으켜 mobility가 거의 없는 세포로 전환되어 세포벽에 부착된다(Johan, F. *et al.* 1990)(24). 이렇게 세포전환된 macrophage에서 지속적으로 growth factor가 분비되어 혈관벽의 smooth muscle cell의 이상증식을 유도하며 세포 내로의 LDL의 유입을 가속화시킨다. 흡수된 LDL의 콜레스테롤은 세포 내에서 분해되지 않고 세포 내에 축적되게 되어 점점 부피가 커지는 foam cell을 형성하게 된다(Brown, M.S., 1984)(21). 이렇게 형성된 foam cell들과 콜레스테롤, cell debris 등이 축적되어 동맥경화증의 전형인 artheroma를 형성하게 된다(Steinberg, D., 1987)(25). 결국 혈중 LDL 농도의 증가는 artheroma의 증식을 가속화시켜 동맥경화증을 유발하게 된다.

위의 연구 결과들에서 동맥경화의 주요 발병인자는 혈중 LDL 농도의 증가임을 알 수 있었다. 혈중 LDL 농도와 HDL 농도는 앞서 서술한 바와 같이 혈중 CETP의 활성도에 의해 많은 영향을 받고 있으며, CETP의 활성도가 높으면 HDL에서 LDL로의 콜레스테롤의 이동이 빨라져 혈중 LDL-cholesterol의 증가를 야기하게 된다. 그러나, CETP 활성도가 낮을 때는 HDL에 있는 콜레스테롤이 LDL로 이동이 이루어지지 않고 HDL에 보관되어 있다가 간에 있는 HDL receptor를 통하여 곧바로 간으로 전달되어 분해가 이루어져 체외로 배출되게 되어(Acton, S. *et al.*, 1996)(26), (Steinberg D. 1996)(27) 동맥경화의 발병율이 낮아지게 된다.

현재까지의 여러 가지 연구 결과들로 이러한 결론을 유추할 수 있다. 혈중 CETP 활성이 거의 없는 것으로 보고된 pig이나 rat(Ha, Y.C., 1982)(28)에서는 동맥경화증의 유발이 거의 없다고 보고되어 있으며, 좀더 직접적인 증거로는 일본에서 발견된 혈중 CETP 결핍 가계에 대한 연구 결과에서 알 수 있다(Koizumi, J. *et al.* 1985)(29). 이 두 연구 결과들에서는 공통적으로 혈중 LDL 농도는 현저히 낮아지고, HDL 농도는 현저히 높아지는 결과를 보이며 혈중 총 콜레스테롤 농도는 정상인에 비해 2~3배 가량 높으나, 동맥경화는 발병하지 않은 것으로 보고하였으며, 이러한 결과는 다른 group에서 발견한 CETP deficiency family에서도 같은 결과를 보여 주었다. 이와 같은 연구 결과들은 동맥경화 예방책으로 혈중 CETP 활성 저해제를 개발하면 부작용이 없는 신약 개발이 가능할 수 있는 과학적 근거를 제시해 주고 있다.

이처럼 혈중 콜레스테롤을 간을 통해 체외로 제거하는 유일한 기작인 콜레스테롤 역수송경로에서 각 지단백질의 지질구성을 조절하는 유효요소인 CETP(Assmann, G., 1990)(30)는 생물산업

동맥경화증의 발생에 있어 매우 중요한 위험인자로 알려져 있다. CETP는 분자량이 74 kDa 정도인 single peptide로 구성된 glycoprotein이며(Jarnagin *et al.*, 1987)(31), 아미노산 조성의 45%가 소수성 잔기로 구성되어 있어 다른 어떤 plasma apolipoprotein보다 소수성이 강하여 이에 대한 연구를 수행하는데 많은 어려움이 있다. 또한 human CETP gene은 25 Kbp 정도의 상당히 큰 유전자로 알려져 있으며(Agellon, L. B., *et al.*, 1990)(32), 이 중 대부분은 intron으로 작용하고 mRNA의 크기는 대략 1.5 Kbp인 것으로 알려져 있으며 이런 이유들로 아직까지 CETP 유전자의 transcription control에 대한 연구가 거의 없는 실정이다.

그러나, 최근에 CETP 유전자의 cloning이 이루어지면서 이에 대한 연구가 점차 진행이 되고 있는 것으로 보고되고 있으며(Masucci-Magoulas, L. *et al.*, 1995)(33). Jiang, X.C. *et al.*, 1991(34), Agellon, L. B. *et al.*, 1992)(35), Masucci-Magoulas 등은 human CETP transgenic mice에 lipopolysaccharide (LPS)를 주입하면 혈중 CETP 활성도가 저해될 뿐만 아니라 CETP mRNA와 CETP protein의 합성도 저해된다고 보고하고 있다. Jiang 등은 rat이나 pig 등 혈중 CETP 활성이 없는 동물들에서 미량의 CETP mRNA의 주요 공급 조직이 간인 것으로 보고하고 있다. 이 연구 결과는 CETP가 tissue specific하게 발현됨을 보여 주고 있으며, 두 group간에 이러한 현상이 나타나게 된 원인을 규명해야 할 필요성을 제시하고 있다. Agellon 등은 CETP 유전자의 promoter에 CCAAT/enhancer-binding protein (C/EBP) binding domain이 있음을 밝혀 내었고, 이 연구결과가 현재까지 CETP gene transcription control에 대한 유일한 보고이다.

이와 같이 CETP 유전자의 발현 조절에 관한 연구는 이제 시작되고 있는 중요한 분야이며, 이 유전자의 발현을 인위적인 방법으로 조절할 수 있다면 동맥경화의 주요 발병인자의 하나로 알려진 혈중 CETP의 양을 조절할 수 있을 것이고 아울러 새로운 차원에서 동맥경화 예방 대책을 수립할 수 있을 것으로 사료된다.

특히 혈중 CETP의 양을 줄이거나 그 활성을 억제함으로써 혈중 HDL을 증가시키고, LDL을 저하시키므로써 동맥경화증 치료를 하고자 하는 연구가 활발히 진행되었다. 이를 위해서는 화학물질, 천연물질, 미생물대사산물 등 수많은 시료를 CETP 활성저해 스크리닝계에 통과시켜야 하는데, 선진국에서는 이 분야에 많은 연구를 진행시켜 scintillation proximity assay 등 효율적인 분석법을 개발하는데 성공하였다(Hart and Greenwald, 1979)(36), Bosworth and Tower, 1989)(37).

지금까지 수년간 선진국에서는 화학물질, 해양천연물, 미생물 대사산물, 단백질 및 폴리펩타이드 등 CETP 활성 저해물질들을 탐색하는데 성공했으나, 대부분 *in vivo* 활성이 약하거나 부작용이 있어 아직도 바라는 타입의 물질 개발에는 성공

표 3. 선진국에서 개발한 CETP 저해제

| 물질 구분 | 물질 이름 | IC ₅₀ | 참고문헌 or source |
|----------|---|------------------|---|
| 미생물 대사산물 | Izumenolide, AzalomycinF3a, Scof fungin, Polyacetate (U-106305) | 10 μM | Upjohn Co. |
| | | 28 μM | Upjohn Co. |
| | | 40 μM | Upjohn Co. |
| | | 20 μM | Kuo <i>et. al.</i> , (1995)(38) |
| 화학물질 | 4-phenyl-5-tridecyl-4H-1,2,4-triazole-3-thiol | - | Bisfaier C. L. <i>et. al.</i> , (1995)(39) |
| 해양천연물 | 해양 sponge로부터 sesquiterpenoid계 wiendiol A&B | 30~40 μM | Charckalamannil <i>et. al.</i> , (1995)(40) |
| 단백질/펩타이드 | 인체 혈액으로부터 MW 35,000 단백질 polypeptide (37개 a.a.) | 약함 | Morton & Zilversmit (1981)(41) |
| | | - | Born <i>et. al.</i> , (1994)(42) |

표 4. 국내에서 개발된 CETP 저해제

| 구분 | 물질 | IC ₅₀ | 참고 문헌 |
|---------|----------------|------------------|------------------|
| 미생물대사산물 | KRIBB-BP005 | 30 μM | 한국 특허출원 95-25225 |
| 해양 천연물 | suberitenone | 20~30 μM | 한국 특허출원 95-4071 |
| 인삼 | polyacetylenes | 20 μM | 한국 특허출원 95-21493 |
| 폴리펩타이드 | 펩타이드 | 0.1 μM | 한국 특허출원 94-29713 |

하지 못하고 있다(표 3).

위에서 살펴 본 것 같이 CETP 저해제 탐색연구는 최근에 활발히 진행되는 초기 단계에 있으며 미국 Merck Co., Shering-plough Co., Upjohn Co., Park Davis, Monsanto Co. 등과 유럽의 대형 제약업체에서 활성물질 개발에 주력하고 있다.

국내에서는 한국과학기술연구원 생명공학연구소 바이오신소재연구팀, 경북대 유전공학과 연구팀이 7~8년 전부터 콜레스테롤 관련 연구를 시작하였으며, 이 밖에도 서울대학교 의과대학 연구팀이 CETP 관련 기초 생물학적 연구를 하고 있으며 최근에 몇몇 산업체의 관심을 끌고 있는 단계에 와 있다(표 4). 지금까지 국내에서는 CETP 관련 신물질 4개를 개발하는데 성공하여 특허 출원하였으며(표 4), 선진국 못지 않게 활발히 연구를 수행하고 있다.

또한 CETP 저해제 관련논문도 국내 4편, 국외 6편을 출판하여 국제적으로 본 연구팀이 이 분야에서 경쟁력을 확보하였다. 특히 경북대 연구팀은 세계에서 최초로 *in vivo* 활성이 강한(nM) 것으로 추측되는 폴리펩타이드계 CETP 저해제를 발견하였다.

결론

CETP 저해제 탐색이나 특히 CETP 유전자 발현억제제를 개발할 경우 혈중 LDL-콜레스테롤이 강하되는 것은 확실한 것 같다. 또한 CETP의 작용기전과 관련하여 최근에는 간에서 HDL receptor(26)가 발견되므로써 한층 CETP가 콜레스테롤

대사와 밀접한 관계가 있는 것이 확실해졌다. 최근 7~8년에 걸친 전세계 대규모 제약회사 및 연구소들의 노력은 아직 강력한 후보물질을 개발하지 못한 상태지만 Merck Co., Monsanto Co. 등에서 활발히 탐색을 계속하고 있다. 국내에서도 세계 최초로 강력한 펩타이드가 발견된 것은 자랑스러운 일이며 앞으로 의약품 개발 시도를 진행시켜야겠다. CETP 저해제는 식물자원, 해양생물자원, 동물자원, 미생물자원들로부터 분리될 수 있음 입증되었으며 앞으로 계속하여 강력한 신물질 탐색을 시도하면 성공할 가능성이 크다.

참고문헌

- Komai, T and Y. Tsujita. 1994. Hepatocyte selectivity of HMG-CoA reductase inhibitors. *DNA&P* 7, 279-288.
- Stroke, Trends, Treatments and Markets, C. D. R. Dunn 1995. SCRIP Reports. PJB Publications Ltd., London.
- Bergstrom J. D. *et. al.* 1993. Zargogic acids: a family of fungal metabolites that are picomolar competitive inhibitors of squalene synthase. *PNAS* 90, 80-84.
- Dawson, M. J. *et. al.* 1991. The squalenostats, novel inhibitors of squalene synthase produced by a species of *Phoma*. *J. Antibiotics* 45, 639-647.
- Tomoda, H., H. Nishida, R. Masuma, J. Cao., S. Okuda and S. Omura. 1991. Purpactins, new inhibitors of ACAT produced by *Penicillium purpurogenum*. *J. Antibiotics* 44, 136-143.
- 삼공주식회사(1992). 신규 화합물 epi cohlquinone A 공개 특허 공보 특개평 4-334383
- Naganuma, S., K. Sakai, K. Hasumi, and A. Endo, 1992. Acaterin, a novel inhibitor of ACAT produced by *Pseudomonas* sp. A92. *J. Antibiotics* 45, 1216-1221.
- Park, J.K., K. Hasumi and A. Endo. 1993. Inhibition of ACAT by helmintosporol and its related compounds. *J. Antibiotics* 46, 1303-1305.
- Hasumi K., C. Shinohara, T. Iwanaga and A. Endo. 1993. Lacteritin, A new inhibitors of ACAT produced by *Gibberella laleritum* IFO 7188. *J. Antibiotics* 46, 1782-1787.
- Shinohara C., K. Hasumi, Y. Takei and A. Endo. 1994. *J. Antibiotics* 47, 163-167.

11. Tomoda, H., H. Nishida, X. H. Huang, R. Masuma, Y. K. Kim and S. Omura. 1992. New Cyclopeptide, Enniatins D, E and F produced by *Fusarium* sp. FO1305. *J. Antibiotics* **45**, 1207-1215.
12. Tomoda, H., X. H. Huang, H. Nishida, R. Masuma, Y. K. Kim and S. Omura. 1992. Glisoprenins, new inhibitors of ACAT produced by *Gliocladium* sp. FO1513. *J. Antibiotics* **45**, 1202-1206.
13. Tomoda, H., Y. K. Kim, H. Nishida, R. Masuma and S. Omura, 1994. Pyripyropenes, novel inhibitors of ACAT produced by *Aspergillus fumigatus*. *J. Antibiotics* **47**, 148-153.
14. Huang, X. H., H. Tomoda, H. Nishida, R. Masuma, and S. Omura. 1995. Terpendoles, novel ACAT inhibitors produced by *Albophoma yamanashiensis*. *J. Antibiotics* **48**, 1-4.
15. Lagrost, L. 1994. Regulation of cholesteryl transfer protein (CETP) activity: review of in vitro and in vivo studies. *BBA* **1215**, 209-236.
16. Brown, M. S. and J. L. Goldstein. 1996. Heart attacks: gone with the century? *Science* **272**, 629.
17. Brown, M. S., J. L. Goldstein. 1986. A receptor mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* **232**, 34-47.
18. Bloch, K. 1965. The biological synthesis of cholesterol. *Science* **150**, 19-28.
19. Breslow, J. L. 1985. Human apolipoprotein molecular biology and genetic variation. *Annu. Rev. Biochem.* **54**, 699-727.
20. Barter, P. J. and M. E. Jones. 1980. Kinetic studies of the transfer of esterified cholesterol between human plasma low and high density lipoproteins. *J. Lipid Res.* **21**, 238-249.
21. Brown, M. S. and J. L. Goldstein. 1984. How LDL receptors influence cholesterol and atherosclerosis. *Sci. Am.* **251**(5), 58-66.
22. Omar, L. F., G. Arzu, and F. Christopher. 1989. Distribution and functions of lecithin:cholesterol acyltransferase and cholesteryl ester transfer protein in plasma lipoproteins. *J. Biol. Chem.* **262**, 7066-7072.
23. Tall A. R. 1986. Plasma lipid transfer proteins. *J. Lipid Res.* **27**, 361-367.
24. Johan F., N. Jan, H. Anders, W. Hans, and G. Magnus, 1990. Oxidized low density lipoprotein induces differentiation and adhesion of human monocytes and the monocytic cell line U937. *Atherosclerosis* **58**, 175-186.
25. Steinberg, D. 1987. Current theories of the pathogenesis of atherosclerosis in hypercholesterolemia and atherosclerosis: pathogenesis and prevention. Steinberg, D. and J. M. Olefsky, Churshill Livingston, New York, pp.5-23.
26. Acton, S., A. Rigotti, S. Xu, and M. Krieger, 1996. Identification of scavenger receptor SR-B1 as a high density lipoprotein receptor. *Science* **271**, 518-520.
27. Steinberg, D. 1996. A docking receptor for HDL cholesterol ester. *Science* **271**, 460-461.
28. Ha, Y. C. and P. J. Barter, 1982. Differences in plasma cholesteryl ester transfer activity in sixteen vertebrate species. *Comp. Biochem. Physiol.* **71B**, 265-269.
29. Koizumi, J., H. Mabuchi, A. Yoshimura, and R. Takeda, 1985. Deficiency of serum cholesteryl ester transfer protein activity in patients with familial hyperalphalipoproteinemia. *Atherosclerosis* **58**, 175-186.
30. Assmann, G. 1990. Genes and dyslipoproteinaemias. *Eur. Heart J.* **11**, (Suppl 11), 4-8.
31. Jarnagin, A. S., W. Kolu, and C. Fickling, 1987. Isolation and specificity of a MW 74,000 cholesteryl ester transfer protein from human plasma. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **84**, 1854-1857.
32. Agellon, L. B., E. M. Quinet, D. T. Drayna, and A. R. Tall. 1990. Organization of the human cholesteryl ester transfer protein gene. *Biochemistry* **29**, 1327-1376.
33. Masucci-Magoulas, L., P. Moulin, H. Richardson, and A. R. Tall. 1995. Decreased Cholesteryl ester transfer protein (CETP) mRNA and protein and increased high density lipoprotein following lipopolysaccharide administration in human CETP transgenic mice. *J. Clin.* **95**, 1587-1594.
34. Jiang, X. C., P. Moulin, B. Agellon, and A. R. Tall, 1991. Mammalian adipose tissue and muscle are major sources of lipid transfer protein mRNA. *J. Biol. Chem.* **266**, 4631-4639.
35. Agellon, L. B., X. C. Jiang, and A. R. Tall, 1992. The CCAAT/Enhancer-binding Protein trans-activates the human cholesteryl ester transfer protein gene promoter. *J. Biol. Chem.* **267**, 22336-22339.
36. Hart, H. E. and E. B. Greenwald, 1979. Scintillation proximity assay (SPA)-a new method of immunoassay. Direct and inhibition mode detection with human albumin and rabbit antihuman albumin. *Mol. Immunol.* **16**, 265.
37. Bosworth, N. and P. Towers, 1989. Scintillation proximity assay. *Nature* **341**, 167.
38. Kuo, M. S., R. J. Zielinski, J. I. Cialdella, C. K. Marschke, M. J. Dupnis, G. P. Li, D. A. Kloosterman, C. H. Spilman, and V. P. Marshall, 1995. Discovery, isolation, structure elucidation, and biosynthesis of U-106305, a cholesteryl ester transfer protein inhibitor from UC 11136. *J. Am. Chem. Soc.* **117**, 10629-10634.
39. Bisgaier, C. L., A. D. Essenburg, L. L. Minton, R. Homan, C. J. Blankley, and A. White, 1994. Cholesteryl ester transfer protein inhibition by PD 140195. *Lipids* **29**, 811-818.
40. Chackalamannil, S. X. Y., Y. Wang, H. Tsai, M. Czarniecki, S. Wang, A. Clemmons, and H. S. Ahn, 1995. Novel inhibitors of Cholesteryl ester transfer protein. *Bioorganic and Med. Chem. Letters* **5**, 2005-2010.
41. Morton, R. E. and D. B. Zilversmit, 1981. A plasma inhibitor of triglyceride and cholesteryl ester transfer activities. *J. Biol. Chem.* **256**, 11992-11995.
42. Born, K., R. G. Dunham, P. Kanda, R. Kushwaha, and H. C. McGill, 1994. Polypeptide inhibit cholesteryl ester transfer protein. *European patent* 618803.