

산·학·연 논문

## 고지질혈증 개선의 Microsomal Triglyceride Transfer Protein (MTP) 역할과 그 조절인자의 탐색

차재영 · 조영수<sup>†</sup>

동아대학교 생명자원과학부

### Role of Microsomal Triglyceride Transfer Protein (MTP) in Hyperlipidemia Improvement and Investigation of MTP Control Factor

Jae Young Cha and Young Su Cho<sup>†</sup>

Faculty of Natural Resources and Life Science, Dong-A University, Busan 604-714, Korea

#### 서론

경제성장과 함께 식생활 패턴의 변화로 고지방 식이를 접할수 있는 기회가 빈번하여 장기적으로 지속하여 섭취함으로써 지질대사 이상에 의한 고혈압, 심근경색, 뇌경색 및 동맥경화 등과 같은 혈관순환기계 질환이 우리나라 사망 원인의 제1위를 차지함으로써 큰 사회적 문제로 대두되고 있는 실정이다. 이러한 혈관순환기계 질환의 유발은 여러 인자가 복합적으로 작용하며, 그 중에서도 발생빈도가 높은 고콜레스테롤지혈증이 지적되고 있다(1). 최근, 고중성지질혈증과 저LDL-콜레스테롤혈증도 이러한 질환들의 주요 유발 인자로서 주목받게 되어, 유럽 등에서 새로운 임상지침이 설정되었다(2,3). 이러한 고중성지질혈증과 저LDL-콜레스테롤혈증에 관련된 혈관계 질환의 치료에 약물이나 의료에 의한 인위적인 치료보다는 식생활의 조절 또는 천연물(생리활성성분)에 의한 질병의 개선과 예방에 최근 많은 관심이 고조되면서 이에 관련한 건강보조식품(기능성식품) 연구개발 산업의 비약적인 발전이 이루어지고 있다. 본 연구자들은 중성지질 대사에 관련된 동물실험 모델을 중심으로 수년간에 걸친 연구결과를 바탕으로 혈관계 질환의 원인 탐색과 그 작용 기작, 천연물에 의한 개선작용에 대하여 많은 시간과노력을 기울여 왔다. 따라서 혈관순환기계 질환의 유발 원인으로 지적되고 있는 고콜레스테롤혈증, 고중성지질혈증 및 저LDL-콜레스테롤혈증 관련 지질대사에서 최근 주목받고 있는 microsomal triglyceride transfer protein(MTP) 역할과 그 조절인자의 탐색에 관한 실험 결과와 최근의 식견을 중심으로 소개하고자 한다.

#### MTP의 역사

세포내에서 극성지질의 전송을 촉매하는 단백질은 분

자량 8,000~13,000의 단일 polypeptide라는 것이 1982년 Wirtz에 의해 처음 알려지게 되었다. 1984년 Wetterau와 Zilversmit(4)에 의해 간장 및 소장 상피세포에서 지질 전송 단백질이 microsomal 내강에 존재하는 가용성 단백질로서 97 kDa과 58 kDa의 두 subunit로 구성된 heterodimer로 밝혀졌다. 이중 97 kDa인 큰 subunit가 MTP이며, 58 kDa의 작은 subunit는 protein disulfide isomerase(PDI)로 동정되었다(5). 이외에도 동일 조직의 세포질 내에도 8~35 kDa의 monomeric protein인 MTP가 존재한다는 것도 알려지게 되었다. 1990년대 초반 Wetterau 등의 연구진에 의해 저지질혈증(Hypolipidemia)을 나타내는 가족성 abetalipoproteinemia 환자에서 MTP 유전자의 결원과 함께 효소 활성이 없는 것으로 밝혀져 큰 주목을 받았으며(6), 이러한 계기로 이들과 관련한 고지질혈증 유발의 원인으로 MTP의 역할과 조절인자의 탐색에 관한 연구가 근래에 활발하게 이루어지게 되었다. 따라서 MTP가 지질대사 중의 리포단백질 대사에 있어서 지질 전송계의 개념이 확립되는 계기를 마련하게 된 것이다.

#### MTP의 역할

간장의 활면소포체(smooth endoplasmic reticulum: sER)에서 합성된 apolipoprotein B<sub>100</sub>은 골면소포체(rough endoplasmic reticulum: rER)로 이동되면서 극성 지질 성분과 함께 원시형의 초저밀도리포단백질(VLDL)을 만들어 Golgi 장치에 운반된 후 혈중으로 분비된다(7). 간장 내에서 VLDL 입자가 형성될 때 소포체의 glycerol-3-phosphate 경로에서 합성된 지질 성분이 어떤 경로를 통하여 운반되는지 명확하게 밝혀진 바 없었다. 1992년 Wetterau 등(6)은 이러한 지질 전송의 활성을 가진 MTP를 발견하고, 이 유전자의 결손이 현저한 저지질혈증을 나타내는 무β-리포단

<sup>†</sup>Corresponding author. E-mail: choys@mail.donga.ac.kr  
Phone: 051-200-7586. Fax : 051-200-6993

백혈증(Abetalipoproteinemia)의 원인임을 밝혀냄으로서 VLDL 합성과 분비에 MTP의 역할이 크게 주목받게 되었다. VLDL 대사에 있어서 MTP의 역할을 Fig. 1에 나타내었다. MTP가 간세포 및 소장 상피세포의 소포체 내공에 존재하는 58 kDa과 97 kDa의 두 subunit로 구성된 heterodimer로서 세포내의 지질을 원시형 VLDL 합성에 전송하는 역할을 한다 (5). 이 중에서 97 kDa의 큰 subunit가 지질 전송 역할을 가지며 *in vitro* 실험에서 중성지질과 콜레스테롤 에스테르에 높은 친화성을 가지는 것으로 보고된 바 있다(8). 지금까지 여러 질병과 지질대사가 변동하는 조건에서 간장의 MTP 활성과 mRNA 발현이 어떻게 응답하는지, 또한 어떠한 인자에 의해서 영향을 받는지에 관한 정보에 대해서는 알려진 바가 거의 없었다. 최근에 들어서 흰쥐의 간장 MTP 유전자 발현이 인슐린과 cytokine에 의해서는 negative로, sterol에 대해서는 positive로 응답하는 결과가 보고되었다(9,10). 또한, insulin, glucagon, glucose에 의해 세포내 MTP 활성이 증가하고, oleate에 의해서는 MTP 활성이 감소하는 결과도 사람 간배양 세포인 HepG2에서 보고되었다(10,11). 저자들은 우유중에 많이 함유되어 있는 피리미딘 대사계의 중간 생성물인 orotic acid(12)를 투여한 흰쥐에서 간장의 중성지질 농도와 중성지질 생합성의 중요 조절효소로 알려진 microsomal phosphatidate phosphohydrolase(PAP) 활성이 동일한 경향으로 상호간에 높은 정의 상관관계를 나타냄으로서, orotic acid에 의한 지방간 유발에 간장에서의 중성지질 합성이 깊이 관여하는 대사 기작을 밝혀내어 보고한 바 있다(13,14). Orotic acid에 의한 혈청 중성지질 농도는 orotic acid 함유 식이 투여 1일째부터 현저하게 감소하여 실험 기간 중 그 수준을 계속 유지하였으나(Fig. 2), VLDL 분비 감소 이외의 대사 기작에 대해서는 알려진 바 없다. 단지, 정상 식이 및 orotic acid 함유 식이를 투여한 흰쥐의 간장에서 조제한 ER 내공과 Golgi 장치에서의 apo B 함유량에는 큰 차이를 보이지 않아 apo B 합성에는 영향을 미

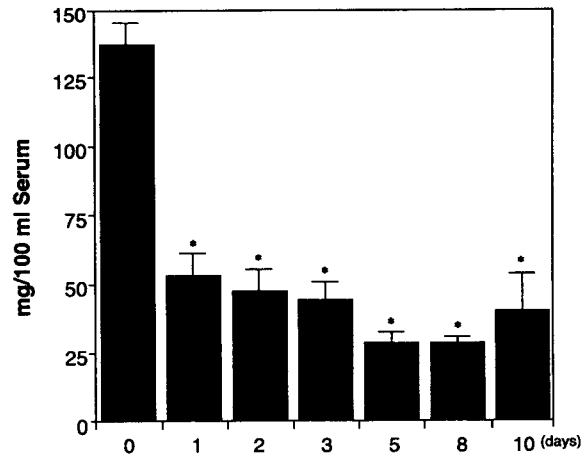


Fig. 2. Time course plots of serum triglyceride concentration in rats fed orotic acid.

치지 않았으나, orotic acid 투여 흰쥐의 간장 중성지질 양은 ER 내공에서 축적된 반면 Golgi 장치 내에서는 축적되지 않아서, trans Golgi 장치 또는 그 이전의 단계에서 지질과 apo B의 집합 과정에서 이상이 있는 것으로 시사된 바 있다(15). 따라서, orotic acid 투여 흰쥐에서 혈청 중성지질이 감소하는 대사 기작을 밝혀내기 위해서 orotic acid를 흰쥐에 경시적(0일~10일간)으로 투여하여 간장 및 혈청 중성지질 농도 변화와 간장 MTP 활성에 대하여 검토한 결과, orotic acid에 의한 중성지질 분비와 간장 MTP 활성과의 사이에 높은 정의 상관관계가 인정되어, MTP 대사가 리포단백질 합성과 분비에 중요한 역할을 하는 것으로 실험결과 나타났다. 또한 최근 저자들은 orotic acid 무투여군에 비교해서 orotic acid 투여군에서 간장의 MTP 활성 저하와 더불어 mRNA 발현량이 현저히 감소하고, 소장 상피세포에서의 MTP 활성은 오히려 증가한 결과를 얻었다(16)(Table 1). 이러한 결과는 orotic acid에 의해 유발되어지는 저지질혈증은 간장에서 MTP 유전자 전사 단계에서부터 억제되는 것을 시사한다. 최근 사람 간배양 세포인 HepG2에 인슐린을 첨가하여 배양하면서 MTP mRNA 발현량을 경시적으로 검토한 결과, 3~6 시간까지는 80% 정도 감소하다가 24시간까지는 40%까지 감소하였다(11). Orotic acid 투여에 의한 혈청 중성지질 농도의 감소는 1일째의 16시간째부터 감소하였으며(17), 또한 orotic acid투여 흰쥐로부터 분리된 간장을 이용하여 관류실험을 실

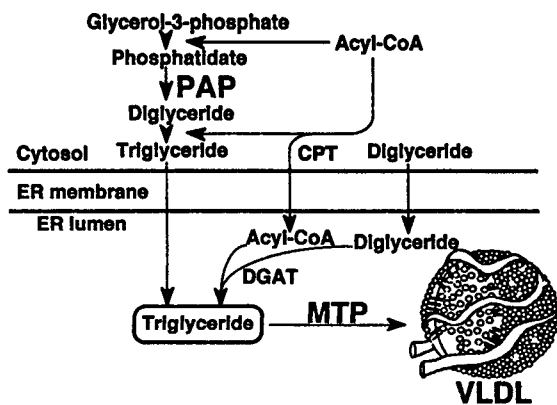


Fig. 1. MTP metabolism map.

Table 1. Effect of orotic acid on the activity and mRNA level of MTP in liver and intestine of rats

|             | Liver MTP      |          | Intestine MTP |
|-------------|----------------|----------|---------------|
|             | Activity       | mRNA     | Activity      |
|             | (% of control) |          |               |
| Control     | 100 ± 11       | 100 ± 16 | 100 ± 2.8     |
| Orotic acid | 58 ± 16        | 78 ± 2.4 | 144 ± 24      |

시한 결과 3시간 이후부터 VLDL 입자가 나타나지 않았다고 하였다(18). 따라서 본 실험에서 orotic acid 투여 1일째부터 혈청 중성지질 농도가 감소한 것은 간장 MTP 유전자 발현 단계에서 억제됨으로서 지질의 전송을 저해하여 VLDL 합성과 분비를 저해한 것으로 시사되었다. 이상의 결과에서, orotic acid에 의한 저지질혈증 유발에는 간장 MTP 활성의 저해에 의한 VLDL 합성과 분비가 감소된 것으로 시사되었다.

### MTP 성질 및 기질 특이성

간장 및 소장 상피세포의 소포체 내강에 존재하면서 지질전송에 중요한 역할을 하는 97 KDa의 MTP는  $\alpha$  및  $\beta$ -helices 구조를 각각 28%씩 가지며, 58 KDa의 PDI는  $\alpha$ -helices 구조를 31% 함유하고 있다. 간종양 배양 세포인 HepG2 세포에서 97 KDa의 MTP는 반감기가 4.4일로 밝혀졌으며, 지질 전송 능력은 막 표면의 charge에 의해서 영향을 받아 조절되는 것으로 나타났다. CETP(cholesterol ester transfer protein)과 PC(phosphatidylcholine)-specific 전송 단백질도 막 표면의 charge에 의해 조절된다고 보고된 바 있다. 한편 MTP 활성은 glucose 및 oleic acid 등의 식이 성분과 insulin 및 glucagon 등의 호르몬에 의해서도 영향을 받는 것으로 알려져 있다(Table 2).

MTP가 간장과 소장 상피세포의 소포체 내강에 존재하면서 lipoprotein의 집합과 분비에 중요한 역할을 한다는 것은 앞에서 언급하였다. 그러나 이러한 일련의 과정에 있어서 정확한 역할은 해명되지 않았다. MTP의 지질 전송에는 지질 합성량과 지질 구조 등에 의해 조절되는 기질 특이성을 가질 것으로 사료된다. Jamil 등(8)은 MTP의 지질 전송 특이성과 지질 구조와의 관계를 규명하기 위하여 중성지질과 인지질의 지질 종류를 달리하여 MTP의 지질 전송 능력을 측정 한 결과, triglyceride > diglyceride > cholesterol ester > free cholesterol > phosphatidylcholine 순으로 나타나 지질구조의 차이에 의해 많은 영향을 받는다고 하였다. 한편 이들 지질 구조에 지방산을 결합시켜 극성 변화를 일으켜 MTP의 지질 전송 능력을 측정하였는데, diglyceride로부터 triglyceride, lysophosphatidylcholine으

로부터 phosphatidylcholine, free cholesterol로부터 cholesterol ester에의 지방산 부가는 약 10배 정도의 MTP 지질 전송 능력을 증가시키는 것으로 보고되었다(Fig. 3). 그러나 인지질의 분자간에 극성기의 charge에 의한 영향은 없었다(Fig. 4). 따라서 MTP는 인지질보다 중성지질과 결합하는 기질특이성을 가지며, 무극성 지질의 분자 내에서는 극성기가 증가함으로써 지질 전송 능력이 증가하는 경향을 나타내었다. MTP와 지질과의 결합 친화성은 지질 분자에 결합하는 지방산의 종류에 따라 약간의 차이를 나타내었으며, oleic acid 및 linoleic acid과 같은 불포화지방산에 비교해서 myristic acid 및 palmitic acid 등의 포화지방산에서 간장 MTP mRNA량이 60%까지 증가하는 경우도 있었다.

### MTP와 질환과의 관련성

저지질혈증을 나타내는 무 $\beta$ -리포단백혈증은 apo B를 함유한 혈장리포단백의 결핍에 의해 신경증상과 지방간을 특징으로 하는 상염색체상의 열성 유전 질환이다. 그 병인으로서 VLDL의 구성 단백질인 apo B는 정상적으로 합성되지만, VLDL 합성에 필요한 지질 전송에 관여하는 MTP 활성에 이상이 생겨 VLDL 분비가 정상적으로 이루어지지 않기 때문이다. Aderson's disease 및 저리포단백혈증의 피험자와 비교할 때 무 $\beta$ -리포단백혈증의 피험자에서 97 KDa MTP가 발현되지 않는 것으로 확인되어 MTP 유전자의 이상에 의한 것으로 밝혀졌다.

Orotic acid는 핵산 피리미딘 대사계의 중간산물로써 유류 중에 많이 함유되어 있어 유제품의 섭취에 의한 콜레스테롤 및 중성지질의 농도 저하에 영향을 미치는 인자로

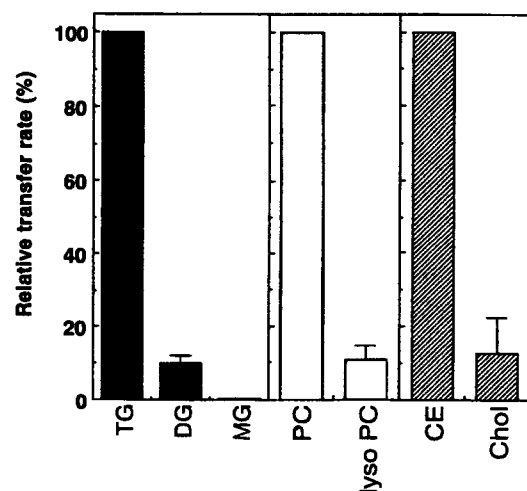


Fig. 3. Relative rate of MTP-mediated lipid transfer for lipid molecules with decreasing number of fatty acyl chains. From *J. Biol. Chem.*, 270 (2).

Table 2. Effects of insulin, glucagon, glucose and oleate on MTP activity and mRNA levels

| Hormones or nutrients | mRNA Levels    | Activity |
|-----------------------|----------------|----------|
|                       | (% of control) |          |
| Insulin               | 69 ± 13        | 106 ± 19 |
| Glucagon              | 105 ± 26       | 118 ± 6  |
| Glucose               | 77 ± 12        | 110 ± 11 |
| Oleate                | 96 ± 15        | 88 ± 25  |
| Control               | 100 ± 0        | 100 ± 14 |

$$\begin{array}{c}
 \text{O} \\
 \parallel \\
 \text{R}-\text{C}-\text{O}-\text{C}-\text{O}-\text{C}-\text{R} \\
 | \\
 \text{---}
 \end{array}$$

|                           | Structure | Relative Transfer rate (%) |
|---------------------------|-----------|----------------------------|
| DG                        |           | 100                        |
| <b>Zwitterionic</b>       |           |                            |
| PC                        |           | 40 ± 11                    |
| PE                        |           | 29 ± 2                     |
| <b>Negatively charged</b> |           |                            |
| PA                        |           | 27 ± 7                     |
| PS                        |           | 35 ± 6                     |
| PI                        |           | 51 ± 5                     |
| <b>Positively charged</b> |           |                            |
| Ethyl PC                  |           | 36 ± 5                     |

Fig. 4. Relative rate of MTP-mediated transfer for lipids with different polar head groups. From *J. Biol. Chem.*, 270 (2).

알려져 있다(19). 한편 흰쥐를 이용한 동물실험에서 식이 중 1% 수준으로 첨가하여 7일 이상 섭취시키면 간장에서 중성지질이 이상적으로 축적되어 지방간이 유발되는 동시에 저지질혈증도 유발된다. 이러한 원인으로써 VLDL 합성 및 분비 저하와 지질합성의 증가가 보고되었다(13,15). Orotic acid는 간장 내 VLDL 구성 단백질인 apo B의 합성에는 전혀 영향을 미치지 않고, trans-Golgi장치 또는 그 이전의 단계에서 지질과 apo B와의 결합에 이상이 있는 것으로 시사되었다. 이러한 원인을 해명하기 위하여 MTP 활성에 미치는 orotic acid의 영향을 검토한 결과, 정상군에 비교해서 orotic acid 섭취군에서 간장 내 중성지질이 축적되는 동시에 MTP 활성은 약 30% 저하되었다. 한편, 본 지방간을 개선시키는 것으로 알려진 adenine을 orotic acid와 동시에 섭취시키게 되면 간장 내 중성지질의 축적은 억제되고 MTP 활성은 증가되어 혈중의 중성지질 농도

가 정상군 수준으로 회복됨으로써 VLDL 분비를 정상화시키게 된다. 즉 간장 내 MTP 활성과 혈중 중성지질 농도 사이에 높은 정의 상관관계( $r=0.95$ )가 성립되었다(Fig. 5). 이러한 결과는 orotic acid가 MTP 활성 저해를 매개로 VLDL 합성과 분비를 저해함으로써 orotic acid 유발 지방간 및 저지질혈증의 주된 원인으로 강하게 시사되었다.

비만에 수반되는 지질대사 이상에는 고중성지질혈증과 고VLDL혈증으로 간장에서 중성지질 합성의 증가와 혈중으로의 VLDL 분비 증가가 그 원인으로 지적되고 있다. 이러한 비만 상태에서의 MTP와의 관련성을 검토하기 위하여 비만 실험동물 모델을 이용하였다. 시상하부성 비만 모델인 만복중추(ventromedial hypothalamus: VMH) 파괴 비만쥐는 수술 1주후에 혈중 중성지질 농도가 약 2배 증가하여 고중성지질혈증이 유발되었는데, 이때 간장 MTP 활성도 약 1.4배 증가한 것으로 나타났다(20). 또한 당뇨병성 비만쥐(Otsuka Long Evans Tokushima Fatty: OLETF)에서도 간장 MTP 활성과 그 유전자 발현의 증가가 고지질혈증 유발과 깊은 관련이 있는 것으로 보고되었다(21,22).

알콜성 유발 지방간에서도 간장 MTP 활성 저해가 깊이 관여하는 것으로 보고되었다. 그러나 streptozotocin 유발 실험적 당뇨병쥐에서 단기적으로 VLDL-triglyceride 분비 저해가 있었으나 MTP 활성과의 관련성은 낮은 것으로 나타났다. 따라서 이들 질환과 관련된 고지질혈증에 MTP 활성과 그 유전자 발현이 깊이 관여함으로써 이들 대사를 조절할 수 있는 식품 또는 의약품 개발에 응용할 수 있을 것으로 생각된다.

### MTP 조절 생리활성물질의 탐색

최근 들어 질병의 치료에 있어 화학합성 의약품과 이들 사용에 따른 심각한 부작용 때문에 천연물에서 생리활성 물질을 탐색하여 이를 이용한 식·의약품 연구개발이 활발히 전개되고 있는 실정이다. 따라서 심혈관계 질환에 관련된 중성지질대사에 있어 MTP를 조절할 수 있는 식품

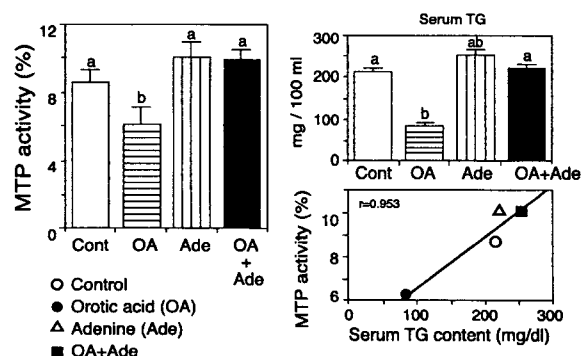


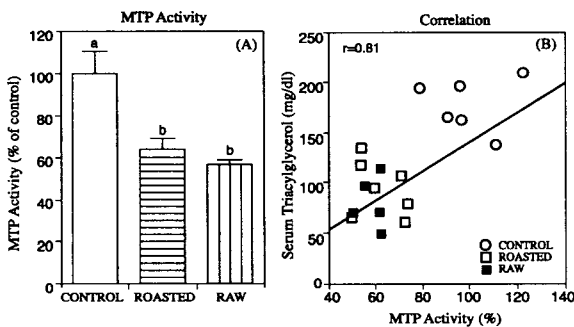
Fig. 5. Effect of adenine and orotic acid on hepatic MTP activity in rats.

성분 또는 천연물 탐색에 관한 몇몇연구 결과를 소개하면 다음과 같다.

치커리 추출물을 투여한 SD계 흰쥐에서 투여하지 않은 대조군에 비교해 혈중 중성지질 농도가 5% 수준에서 유의적으로 저하하였는데, 이때 간장 MTP 활성도 저하되어 정 상관계(r=0.81)를 나타내었다(23)(Fig. 6). 마늘, 양파 등 식품 유래의 황합유 화합물과 MTP 활성과의 관계를 검토한 결과, cycloalliin은 HepG2 세포에서 중성지질 분비와 apo B 분비를 저해시켰으며, 실험동물에서는 간장 중성지질 농도와 그 합성효소 활성에는 아무런 영향을 미치지 않으면서도 MTP 활성을 저해시켜 혈중 중성지질 농도를 낮추는 것으로 나타났다(Yanagita et al 투고중). 고등어, 꽁치, 청어 등의 등푸른 생선에 많이 함유되어 있는 eicosapentaenoic acid(EPA) 섭취는 혈중 중성지질 및 콜레스테롤 농도를 저하시키는 것으로 잘 알려져 있다(24). 이러한 작용 기작으로서는 중성지질 합성 효소의 활성 저해, VLDL 합성 억제, 간장에서의 apo B 합성억제 등이 보고된바 있으나 MTP 관련성에 대해서는 알려지지 않고 있다. 그러나 Caco-2 세포를 이용한 실험에서 EPA 첨가는 oleic acid 첨가에 비해서 apo B 분비, MTP 활성과 그 유전자 발현을 저하시킴으로써 세포 외 중성지질 분비를 저하시키는 것으로 나타났다(Table 3).

**결론**

식생활 패턴의 변화로 발생하는 여러 질환들의 발증에



**Fig. 6. Effect of dietary chicory on MTP activity in rats.** (A) Activity of hepatic MTP. (B) Correlation of hepatic MTP activity and serum triglyceride concentration.

**Table 3. Effect of lipids on apo B secretion, MTP mRNA, and MTP activity in CaCo-2 cells**

|                      | Apo B secretion | MTP mRNA | MTP activity |
|----------------------|-----------------|----------|--------------|
| Control              |                 | 1.0±0.2  | 100±6        |
| Oleic acid           | -               | 1.7±0.6  | 107±3        |
| Eicosapentenoic acid | +               | 0.5±0.0  | 92±3         |

지질대사 이상에 의한 관련성이 밝혀지면서 이에 따른 대사 기작에 관한 연구가 활발하게 진행되고 있다. 특히 심혈관계 질환 유발에서 중성지질의 위험성이 지적되면서 MTP의 관련성에 대한 연구가 최근 들어 증가하고 있다. 질환동물 모델에 있어서의 고지질혈증의 유발에 간장 MTP 활성과 그 유전자 발현이 깊이 관여하는 결과를 얻었으며, 또한 치커리 추출물을 비롯한 식이성분에 의해 MTP 활성과 apo B 합성 및 분비가 감소되는 결과를 얻게 됨으로써, 이들 물질들이 혈관순환기계 질환의 개선 또는 예방할 수 있는 기능성식품의 후보물질로서 가능성이 제기되었다. 앞으로 MTP를 저해시키는 식이성분 및 천연물의 탐색이 활발히 이루어진다면, lipoprotein의 합성과 분비의 새로운 제어물질로서 또한 lipoprotein의 대사이상에 기인하는 질병의 예방과 치료가 가능할 것으로 여겨져 이 분야의 발전이 기대된다.

**참고 문헌**

- Castelli WP, Garrison RT, Wilson PW, Abbott RD, Kalousdian S, Kannel WB. 1986. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham study. *JAMA* 256: 2835-2844.
- Anonymous. 1992. Prevention of coronary heart disease: Scientific background and new clinical guidelines. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2: 113-156.
- Anonymous. 1993. NIH consensus development panel on triglyceride, HDL and coronary heart disease. *JAMA* 269: 505-510.
- Wetteruau JR, Zilversmit DB. 1984. A triglyceride and cholesteryl ester transfer protein associated with liver microsomes. *J Biol Chem* 259: 10863-10866.
- Wetterau JR, Aggerbeck LP, Laplaud PM, McLean LR. 1991. Structural properties of the microsomal triglyceride transfer protein complex. *Biochemistry* 30: 4406-4412.
- Wetterau JR, Aggerbeck LP, Bouma ME, Eisenberg C, Munck A, Hermier M, Schmitz J, Gay G, Rader DJ, Gergg RE. 1992. Absence of microsomal triglyceride transfer protein in individuals with abetalipoproteinemia. *Science* 258: 999-1001.
- Lamb RG, Fallon HJ. 1974. Glycerolipid formation the glycerol-3-phosphate by rat liver cell fractions. The role of phosphatidatephosphohydrolase. *Biochim Biophys Acta* 348: 166-178.
- Jamil H, Dickson JK, Chu CH, Lago MW, Rinehart JK, Biller SA, Gregg RE, Wetterau JR. 1995. Microsomal triglyceride transfer protein: Specificity of lipid binding and transport. *J Biol Chem* 270: 6549-6554.
- Navasa M, Gordon DA, hariharan N, jamil H, Shigenaga JK, Moser A, Fiers W, Pollock A, Grunfeld C, Feingold KR. 1998. Regulation of microsomal triglyceride transfer protein mRNA expression by endotoxin and cytokines. *J*

- Lipid Res* 39: 1220-1230.
10. Pullinger CR, North JD, Teng BB, Rifici VA, Ronhild de Brito AE, Scott J. 1989. The apolipoprotein B gene is constitutively expressed in HepG2 cells: regulation of secretion by oleic acid, albumin, and insulin, and measurement of the mRNA half-life. *J Lipid Res* 30: 1065-1077.
  11. Lin MCM, Gordon D, Wetterau JR. 1995. Microsomal triglyceride transfer protein (MTP) regulation in HepG2 cells: insulin negatively regulation MTP gene expression. *J Lipid Res* 36: 1073-1081.
  12. Hurlbert RB, Potter VR. 1954. Nucleotide metabolism. I. The conversion of orotic acid [ $6\text{-}^{14}\text{C}$ ] to uridine nucleotides. *J Biol Chem* 209: 1-21.
  13. Cha JY, Mameda Y, Oogami K, Yamamoto K, Yanagita T. 1998. Association between hepatic triacylglycerol accumulation induced by administering orotic acid and enhanced phosphatidate phosphohydrolase activity in rats. *Biosci Biotechnol Biochem* 62: 508-513.
  14. Cha JY, Cho YS, Kim IS, Anno T, Rahman SM, Yanagita T. 2001. Effect of hesperetin, a citrus flavonoid, on the liver triacylglycerol content and phosphatidate phosphohydrolase activity in orotic acid-fed rats. *Plant Food Human Res* 56: 349-358.
  15. Catwright IJ, Hebachi AM, Higgins JA. 1993. Transit and sorting of apolipoprotein B within the endoplasmic reticulum and Golgi compartments of isolated hepatocyte from normal and orotic acid-fed rats. *J Biol Chem* 268: 20937-20949.
  16. Cha JY, Cho YS. 2001. Effects of orotic acid and di-(2-ethylhexyl) phthalate on microsomal triglyceride transfer protein (MTP) activity and mRNA levels in liver and intestine of rats. *Korean J Food Sci Technol* 33: 492-496.
  17. Pottenger LA, Getz GS. 1972. Serum lipoprotein accumulation in the livers of orotic acid-fed rats. *J Lipid Res* 12: 450-459.
  18. Pottenger LA, Getz GS. 1972. Serum lipoprotein accumulation in the livers of orotic acid-fed rats. *J Lipid Res* 12: 450-459.
  19. Kelley WN, Greene ML, Fox IH, Rosenbloom WM, Levy RI, Seegmiller JE. 1970. Effect of orotic acid on purine and lipoprotein metabolism in man. *Metabolism* 19: 1025-1035.
  20. Raham SM, Yanagita T, Cha JY, Yamamoto K, Osaka T, Inoue S. 2001. Enhancement of microsomal triglyceride transfer protein (MTP) activity in ventromedial hypothalamic lesioned rat. *Life Sci* (submitted)
  21. Raham SM, Wang YM, Han SY, Cha JY, Fukuda N, Yotsumoto H, Yanagita T. 2001. Effects of short-term administration of conjugated linoleic acid on lipid metabolism in white and brown adipose tissues of starved/refed Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty rats. *Food Res Inter* 34: 515-520.
  22. Raham SM, Wang YM, Yotsumoto H, Cha JY, Inoue S, Yanagita T. 2001. Effects of conjugated linoleic acid on serum leptin concentration, body-fat accumulation, and  $\beta$ -oxidation of fatty acid in OLETF rats. *Nutr* 17: 385-390.
  23. Park CK, Cha JY, Jeon BS, Kim NM, Shin KH. 2000. Effects of chicory root water extracts on serum triglyceride and microsomal triglyceride transfer protein (MTP) activity in rats. *J Korean Soc Food Sci Nutr* 29: 518-524.
  24. Ikeda I, Cha JY, Yanagita T, Nakatani N, Oogami K, Imaizumi K, Yazawa K. 1998. Effects of dietary  $\alpha$ -linolenic, eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on hepatic lipogenesis and  $\beta$ -oxidation in rats. *Biosci Biotechnol Biochem* 62: 675-680.