

## 동맥경화질환 예방치료제의 개발 전략

김 영 국

한국생명공학연구원 항순환기질환물질연구실

최근 급속한 산업화와 경제발전으로 인해 소득수준이 향상되면서, 고단백질 및 고지방질 식품의 섭취 및 운동부족으로 인한 성인병, 특히 비만증, 고지혈증, 당뇨병 및 심장순환기계질환이 급속히 증가되어 사회문제로 대두되었고, 한국을 포함한 선진각국의 고지혈증 및 심장순환기계질환의 발병빈도가 여전히 증가추세에 있다. 보건위생의 여건이 좋아지면서 전염성질환이 줄어들었으나, 심장 순환기 질환의 발병률은 계속 증가추세에 있고, 순환기질환은 고지혈증에 의하여 발병되며 이 질환의 사망률은 전체 사망률 중 상위를 차지하고 있다. 인간은 고지혈증에 의한 동맥경화로 인한 사망률은 전체 사망률 중에서 상위를 차지하고 있으며, 그에 따른 의약품의 개발이 요구되고 있고, 현재 임상적으로 사용되고 있는 고지혈증 치료제로는 체내의 cholesterol 생합성 저해제가 있으나, 보다 제한사항이 없고, 작용기작이 확실하며 부작용이 적은 새로운 고지혈증 치료제의 개발이 요구되고 있다.

콜레스테롤은 세포막의 구성과 스테로이드 호르몬의 전구체로서 생체를 구성하는데 필수적인 요소이지만 과다하게 공급되었을 경우 동맥경화와 같은 심혈관계 질환을 유발할 수 있다. 체내에 콜레스테롤의 공급은 체외 음식물로부터 섭취하는 방법과 체내에서 생합성에 의해 공급되는 방법이 있는데, 서로 유기적인 보완관계를 유지하면서 필요한 콜레스테롤의량을 유지한다. 그러나, 현대인의 식생활이 급격한 서구화로 체외로부터 필요량 이상으로 콜레스테롤이 유입되어 각종 성인병 발병의 상승 요인이 되고 있다.

현재까지 가장 널리 알려져 있는 동맥경화 발생이론은 손상반응설로 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. 이렇게 세포전환된 macrophage에서 지속적으로 growth factor가 분비되어 혈관벽의 smooth muscle cell의 이상증식

을 유도하며 세포내로 LDL의 유입을 가속화시킨다. 흡수된 LDL 콜레스테롤은 세포내에서 분해되지 않고 세포내에 축적되게 되어 점점 부피가 커지는 foam cell을 형성하게 된다. 이렇게 형성된 foam cell들과 콜레스테롤, cell debris 등이 축적되어 동맥경화증의 전형인 artheroma를 형성하게 된다. 결국 혈중 LDL 농도의 증가는 artheroma의 증식을 가속화시켜 동맥경화증을 유발하게 된다. 여러 연구 결과들로부터 동맥경화의 주요 발병인자는 혈중 LDL 농도의 증가와 관계하고있음을 알 수 있다. 혈중 cholesterol 중 저밀도 지단백질의 양이 증가하면 동맥경화와 심장질환의 유발이 증가된다고 보고하였다(1).

그리고 중성지방의 생합성과 에너지 저장 기능은 장관의 지방 흡수, lipoprotein assembly, 혈장 중성지방의 조절, 지방세포 내 지방 축적, 근육에서의 에너지 대사, 유즙 분비(milk production)등에 연관되어 중요한 생리적 기능을 담당하고 있다.

그러나, 중성지방이 장기나 조직에 과도하게 축적이 일어나면 지방간, 비만, 고중성지방혈증(hypertriglyceridemia)등을 야기 시켜 동맥경화, 당뇨, 대사이상 및 장기의 기능저하등의 심각한 질병을 유발하는데 중성지방의 생합성은 glycerol 3-phosphate pathway(간과 지방조직)와 monoglyceride pathway(enterocyte of the small intestine)에 의해 주로 이루어진다고 알려졌다.

최근에는 생리활성물질을 탐색하기 위하여 동물활성과 연관된 작용기작에 유사한 시험방법을 이용하는 목표 지향적인 탐색방법이 유용한데, 시험에는 순수분리정제 또는 부분 정제된 효소 또는 결합관련 단백질을 이용하여 관련 반응시키고 반응시 탐색하고자하는 물질을 함께 넣어 반응의 진행정도를 측정하여 1 차적인 탐색방법으로 저해제등을 탐색하고 있다(2).

현재 임상 시험중이거나 사용되고 있는 의약품으로는 compactin 유도체(3-hydroxy-3methylglutaryl coenzyme-A 저해제), acarbose ( $\alpha$ -glucosidase저해제), bestatin(aminopeptidase 저해제), mutasetin (glucosyl transferase 저해제)가 보고되었다.

생리활성물질을 탐색하기위하여 동물에 직접 활성실험하여 생리활성물질을 탐색하기 어렵기 때문에, 생리활성물질을 효과적으로 탐색하기 위하여 동물활성 실험전에 목표 지향적인 탐색방법이 필요한데, 1차적인 탐색방법으로는 탐색하려고 하는 생리활성물질이 관련된 정제된 효

소 또는 부분 정제된 효소를 효소반응에 이용하여 효소반응에 관련된 활성물질을 탐색하고 있으며 탐색된 물질을 동물에 실험하여 생리활성을 확인하고있다.

Heider(3)의 연구에 의하면 생체가 필요로 하는 cholesterol은 음식물의 섭취에 의한 외인성 cholesterol과 생체내 주로 간장에서 생합성에 의한 내인성 cholesterol이 있다고 보고하였다. 음식을 통하여 섭취된 콜레스테롤은 소장 mucosal 세포에서 흡수되어 chylomicron으로 혈중에 분비되면 이는 말단조직에 triglyceride (TG)를 공급하고 남아 있는 콜레스테롤은 간으로 운반되어 분해된다. 그리고 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. 이렇게 형성된 LDL은 대부분이 cholesteryl ester를 포함하고 있으며, 이는 간과 말단조직에 있는 LDL receptor를 통하여 조직으로 흡수되어 세포막의 구성이나 스테로이드 호르몬의 전구체 역할을 한다.

그러나 여러 가지 원인으로 체내에 중성지방과 cholesterol의 체내축적이 지나쳐 고지혈증이 되면 혈중에 cholesterol이나 triglyceride가 과다하게 높아지게 되며 동맥경화증을 일으키는 주 요인으로도 알려졌다. 이런 증상을 가진 환자들은 lipoprotein의 형성, 운반, 분해 과정 중에 이상이 생겨 lipoprotein의 대사가 비정상적으로 이루어지기 때문이다. 역학적 조사에 의하면 허혈성 심장질환의 대부분은 관상동맥의 아테로마성 동맥경화증이 주된 원인이고, 혈청 cholesterol의 상승이 병의 발생과 진전에 중요한 인자라고 알려져 있다. Goldstein(4)등과 Komai(5)의 보고에 의하면 동맥경화증이 주된 원인인 혈청 cholesterol을 저하시키기 위해서는 소장에서 cholesterol의 흡수저해, 간장에서 cholesterol의 생합성 저해, 담즙산의 배설을 촉진시키는 방법들이 제시되고 있다.

그러므로 많은 연구자들은 혈청 cholesterol농도를 낮추기 위한 의약품개발을 위하여 간에서 합성되는 cholesterol합성 중간단계를 저해하는 활성물질 탐색 연구에서 많은 진전을 보았는데 그 중에 Acetoacetyl-CoA가 3-hydroxy-3-methyl glutaryl -CoA가 되는데 관여하는 HMG-CoA syntase의 저해활성 연구로는 일본 Kitasato연구소에서 탐색한 1233A가 저해활성이 있다고 보고하였다. 그리고 간장에서 cholesterol의 생합성 중간 과정 중 HMG-CoA가 Mevalonate로 환원되는데 관여하는 HMG Co-A 환원효소를 저해하는 활성물질은 현재 혈청 cholesterol농도를 낮추는 임상 의약이 개발되었는데 일본의 삼공, 미국의 Merck사의 제품으

로 compactin의 생물학적 변형 유도체인 pravastatin과 simvastatin이 가장 높은 점유율과 신장률을 보이고 있다. 현재 Mevacor란 상품명으로 이 제품은 연간 1조 3000억원의 시장을 점유하고있으며 투여시 혈중 저밀도 지단백질(LDP)을 25%, 콜레스테롤 총량의 15% 정도를 낮출 수 있는 것으로 보고되어 있다 (5).

그러므로 많은 연구자들이 새로운 HMG-CoA reductase 저해제를 연구하고 있다.

그러나 Grunler(6)의 연구에 의하면 작용 기작상 HMG Co-A 환원효소 저해제를 장기간 사용하면 mevalonate이후의 cholesterol합성 중간단계의 부경로에서 생성되는 coenzyme A(ubiquinone), dolichol, haem A, farnesylated protein(Ras, lamin B) 및 cholesterol에서 생성되는 steroid호르몬, vitamin D, 담즙산, lipoprotein의 생산에 영향을 줄 것으로 추정하였다. Willis(7)의 연구에 의하면 특히, HMG Co-A 환원효소 저해제를 지속적으로 사용하면 심장기능과 면역기능에 중요한 역할을 하는 coenzyme Q의 합성을 감소시키는 것으로 나타나, 동맥경화증 환자나 심장질환 환자에게는 악영향을 줄 수 있는 것으로 보고도 있다.

Stedronsky(8)의 연구에 의하면 콜레스테롤이 많이 함유되어있는 담즙산은 필요에 의하여 대장에서 재흡수되는데 일단 분비된 담즙산과 비가역적으로 결합하여 담즙산의 재흡수를 막아 결과적으로 혈청 cholesterol을 저하시키는 작용기작을 갖는 의약품으로는 음이온 교환체를 사용하고 있는데, 담즙산과 결합하기위하여 1일 복용량이 많아 복용에 어려움이 있고, 이온성 물질의 흡착에 관련된 타의약품과의 복합복용이 불가능한 제한사항이 있다.

그러므로 작용기전이 명확하고 부작용이 없는 새로운 고지혈증 치료제 치료제의 개발이 요구되고있어 고지혈증 치료제로는 체내의 cholesterol 생합성 저해제를 많은 연구자들이 연구개발하고 있다. 체내에서 cholesterol 생합성은 acetyl-CoA로부터 시작되어mevalonate, squalene, lanosterol를 거쳐 cholesterol이 생합성되는데 중간단계의 부경로에서 생성되는 coenzyme A, dolichol, haem A, 의생산에 영향을 주지 않는 squalene syntase(SQS), squalene oxidase(SQO) 저해제 관련 연구가 활발히 진행 중에 있다.

Bergstrom(9)등의 연구에 의하면 새로운 고지혈증 치료제를 기대하여 간에서 합성되는 cholesterol합성 과정 중에서 farnesyl diphosphate로부터 squalene의 합성에 관여하는 효소인 squalene synthetase저해제를 연구가 활발히 진행 중에 있으며 Merck사에서 탐색한 Zaragozic

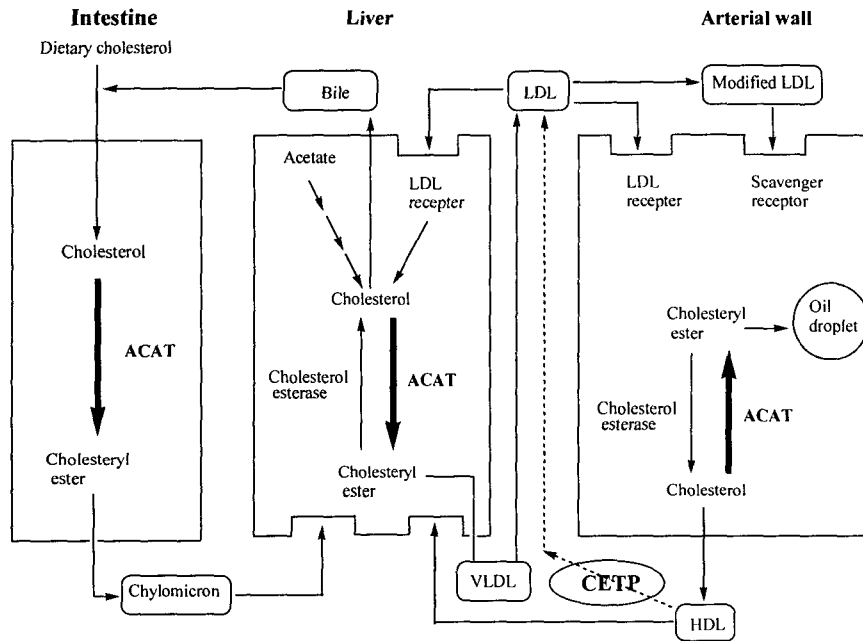
acid (9) 및 Glaxo사의 squalastatin (10)이 보고되어 있다 (그림4). 그리고 Nomoto(11)의 연구에 의하면 간장에서 합성되는 cholesterol합성을 저해하는 기작으로 squalene로 부터 2,3-oxidosqualene의 합성에 관련된 SQO의 저해제 관련 연구가 진행 중에 있으며 일본 만유제약의 화합합성품이 활성이 있다고 알려져 있다.

그리고 Rye(12) 등의 연구에 의하면 CETP가 지질대사에 관련하여 혈중 지방의 교환 작용에 관련하여 혈중 지방의 교환작용에 관여하는 것으로 보고하였다. Brown(12) 등의 연구에 의하면 CETP가 없는 가계사람들은 보통 CETP가 존재하는 사람들 보다 고밀도 콜레스테롤이 높음을 보고하였다. 그러므로 혈중 CETP의 양을 줄이거나 CETP의 활성을 억제하여 혈중의 HDL을 증가시키고 LDL을 저하시켜 동맥경화증세를 예방 치료하고자 하는 기작으로 미국 Merck Co.와 Upjohn Co. 를 비롯한 몇몇 제약사에서 연구중이며 아직 적은 사례만 보고되어 있고 연구초기 단계에 있고 연구가 진행 중에 있다. Sliskovic(13)의 보고에 의하면 그 중에서 고지혈증 예방과 치료에 효과가 있고, 특히 동맥경화 발생기작에 관련되어 있는 새로운 작용기작을 갖는 고지혈증 치료제 개발의 일환으로 ACAT저해제의 개발이 활발히 진행되고 있는데, ACAT는 cholesterol의 ester화에 관여하여 소장에서 cholesterol의 흡수, 간장에서 Very low density lipoprotein(VLDL)의 합성, 지방세포와 혈관내벽에 cholesterol ester의 축적에 관여하는 효소로 알려져 있다( 그림 1 ).

그리고 최근에 고지혈증 예방치료에 효과가 있고, 특히 동맥경화 발생기작에 관련되어 있는 CETP효소의 저해제를 탐색하는 연구가 활발히 이루어지고 있다. 말단조직의 잉여 콜레스테롤은 콜레스테롤 역수송경로(reverse cholesterol transport pathway)를 거쳐 다시 간으로 수송되어 담즙산 형태로 장으로 분비되어 배출된다. 말단조직의 잉여 콜레스테롤은 혈중의 HDL로 흡수되어져 LCAT(lecithin: cholesterol acyltransferase) 효소에 의해 cholesteryl ester 형태로 전환되며 이는 간이나 다른 저밀도 지단백질(VLDL, IDL, LDL)로 전달된다. 이 때 HDL에 있는 콜레스테롤을 저밀도지단백질들로 전달하는 효소가 CETP이다. 이와같은 이유들로 현재까지 혈중 콜레스테롤 지단백질 대사에 관여하고 있는 효소 및 지단백질들에서 보이는 여러 가지 비정상적 기능이 동맥경화의 유발에 미치는 영향에 대한 연구가 활발하게 진행되고 있다(6). 현재까지는 특히 여러 가지 apolipoprotein들과 LDL receptor의 기능이상에 대해 집중적으로 연구되고 있다. 지금까지 연구되어진 CETP저해제들은 화학합성품이 주로 연구대상이었으나 그 중에서는 In vivo 활성시험을

마치고 전임상단계 시험중인 의약품 후보물질은 있으나, 아직까지 CETP 저해제로 임상에 사용되고 있는 것은 없고 새로운 선도물질을 개발하기 위하여 미생물 자원을 대상으로 탐색연구가 활발히 이루어지고 있다.

그림 1 생체내 콜레스테롤 대사경로 모식도



최근에는 고지혈증 예방치료에 효과가 있고, 특히 동맥경화 발생 기작에 관련되어 있는 ACAT효소의 저해제를 탐색하는 연구가 활발히 이루어지고 있다. 많은 연구자에 의하여 ACAT효소의 성질, 부분정제, 기질특이성에 대한 연구가 이루어졌다. 인체 fibroblasts의 ACAT효소는 외부에서 공급되는 cholesterol에 의하여 상관성을 가지고 증가되고 LDL-cholesterol의 형태가 증가된다고 알려졌다. 최근 인간의 ACAT활성을 CHO cell에서 발현시켰고 이 세포의 DNA로부터 1.2Kb의 DNA를 cloning하였고, 4-kb cDNA clone에서는 1650bp의 open reading frame에 550 아미노산에는 membrane에 결합되는 부분이 있음을 확인하였다 (16). 앞으로 완전한 ACAT효소의 구조가 밝혀지면 drug design에 의한 방법으로 의약품 창출이 시도될 것이다.

수년 전까지는 ACAT 저해제는 연구는 유기합성에 의한 화합물이 대상이었으나, 최근에 미생물 대사산물로부터 강력한 ACAT 저해물질이 발견되어 천연자원에 대한 검색이 활발히 이루어지고 있다. 단기간 내에 활성물질을 탐색하기 위하여 대단위 검색 처리능력이 필요한데 외국에서는 이 분야에 많은 연구를 진행시켜 전자동 또는 반자동 탐색계에 적용하여 효율적 탐색방법에 대한 연구도 진행중이다. 또한 미생물 배양액 중에 미량으로 존재하는 유효물질을 분리하기 위해서 발효최적화를 통해 특정 물질군을 증폭하는 방법도 제시되고있다.

천연물에서 확보된 활성물질은 의약품으로 개발하기 위하여 물질의 구조를 변형시켜 유도체를 만들어 물질구조와 약리 활성관계를 규명하여 약효의 향상과 부작용의 최소화에 기여하기도 한다. 통상적인 방법으로는 화학적 변형 및 생물학적 변형방법을 이용하여 유도체를 창출하기도 한다.

그리고 혈중 LDL 농도와 HDL 농도는 혈중 CETP의 활성도에 의해 많은 영향을 받고 있으며, CETP의 활성도가 높으면 HDL에서 LDL로의 콜레스테롤의 이동이 빨라져 혈중 LDL-cholesterol의 증가시킨다. 그러나, CETP 활성도가 낮을 때는 HDL에 있는 콜레스테롤이 LDL로 이동되지 않고 HDL에 보관되어 간에 있는 HDL receptor를 통하여 곧바로 간으로 전달되어 분해가 이루어져 체외로 배출되게 되어 동맥경화증의 발병률을 감소시킨다. 혈중 CETP 활성이 거의 없는 것으로 보고된 pig나 rat에서는 동맥경화증의 유발이 거의 없다고 보고되어 있으며, 일본에서 발견된 혈중 CETP 결핍 가계에 대한 연구 결과도 있다. 이 연구에서는 공통적으로 혈중 CETP 활성이 매우 낮거나, CETP 단백질이 결핍된 경우 LDL 농도는 현저히 낮아지고, HDL 농도는 현저히 높아지는 결과를 보이며, 혈중 총 콜레스테롤 농도는 정상인에 비해 2~3배 가량 높으나, 동맥경화는 발병하지 않는 것으로 보고하였다. 이러한 결과는 유럽의 CETP결핍 가계에서도 같은 결과를 보여, 동맥경화 예방책으로 혈중 CETP 활성 저해제의 개발에 대한 근거이며 부작용이 없는 신약 개발의 가능성을 보여주고 있다 (13). CETP는 분자량이 74kDa 정도인 single peptide로 구성된 glycoprotein이며, 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, 이 중 대부분은 intron으로 작용하고 mRNA의 크기는 대략 1.5Kbp인 것으로 알려져 있다.

국내의 고지혈증 관련 의약품에 대한 연구는 미약한 상태이며 초기연구단계에 있다. 그러나 한국생명공학연구원에서는 수년 전부터 콜레스테롤 대사에 관련된 기초연구를 수행하고 있으며 ACAT, CETP 저해 활성물질을 탐색하고있다(18-20).

지금까지 콜레스테롤의 흡수저해와 동맥경화 억제제로 기대되어 연구되어진 ACAT저해제들은 화학합성품이 주로 연구대상이었으며 urea, amide, phenol계의 화합물이었다. (그림. 2) 그 중에는 *in vivo* 활성시험을 마치고 전 임상단계 시험중인 의약품 후보물질은 있으나, 아직까지 ACAT저해제로 임상에 사용되고 있는 것은 없고 새로운 선도물질을 개발하기 위하여 미생물 자원을 대상으로 탐색연구가 활발히 이루어지고 있다 (14). 아직 의약품으로 시판되고 있는 것은 없고 전임상 실험 중이며, 새로운 구조의 선도물질을 탐색하기위하여 미생물 대사산물로부터 개발된 purpactin (22), epicohliquinone A (23), acaterin (24), helminthosporols (25), lacteritin (26), gypsetin (27), enniatins (27), glisoprenins (29), pyripyropenes (30, 31), terpendoles (32), AS-183 (33), AS-186 (34) 등이 보고 (그림. 3)되어 있으며 천연자원으로부터 탐색된 물질중에는 pyripyropene이 가장 강한 *in vitro* 활성을 보이고 있다.

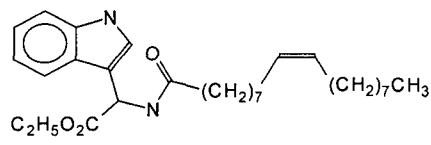
그리고 다른 한 연구분야는 콜레스테롤 전이단백질(CETP)에 관한 분야인데 콜레스테롤이 고밀도 지단백질로부터 저밀도 지단백질로 전이되는 것을 저해함으로써 부작용없이 고지혈증을 억제하여 동맥경화증세를 예방하고자 하는 기작으로 최근에 CETP 유전자의 promoter에 CCAAT/enhancer-binding protein(C/EBP) binding domain이 있음을 보고하였다 (35).

그리고 CETP가 없는 실험동물에 CETP를 발현시키면 관상동맥 내면에 거품세포의 형성이 현저히 증가된다는 보고(36)가있어 많은 연구자들이 CETP 저해제를 연구하고 있다.

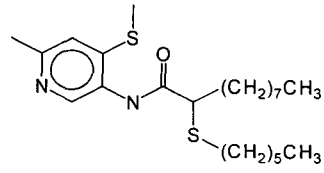
이제까지 CETP 저해활성물질탐색연구는 미국 Warner-Lambert사와 Schering-Ploug사를 비롯한 몇몇 제약사에서 연구중이며 적은 사례만이 보고 (37-39)되어 있어 아직 초기 연구단계에 있다.



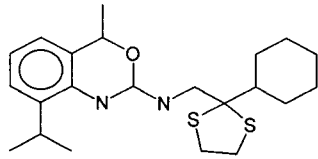
그림. 2 화학합성된 대표적인 ACAT 저해제



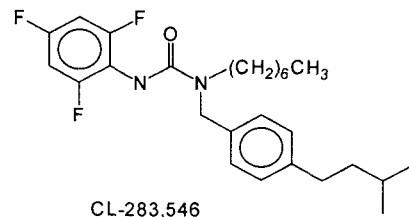
57-118



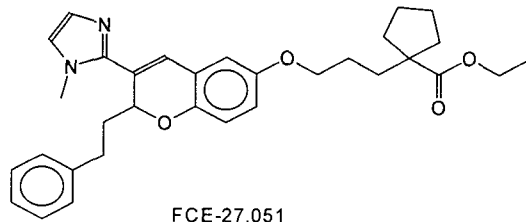
CP-113,818



FCE-27,612



CL-283,546



FCE-27,051

그림. 3 미생물 대사산물로부터 탐색된 ACAT 저해제

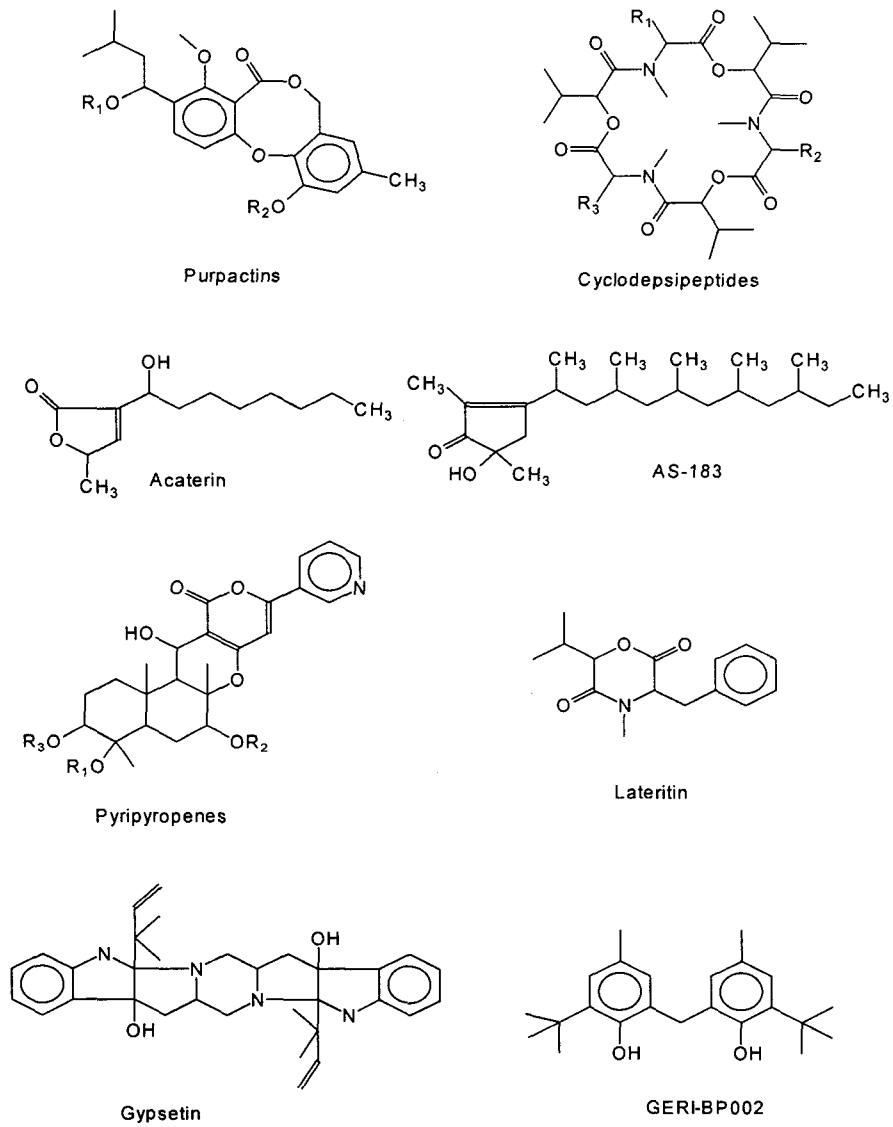
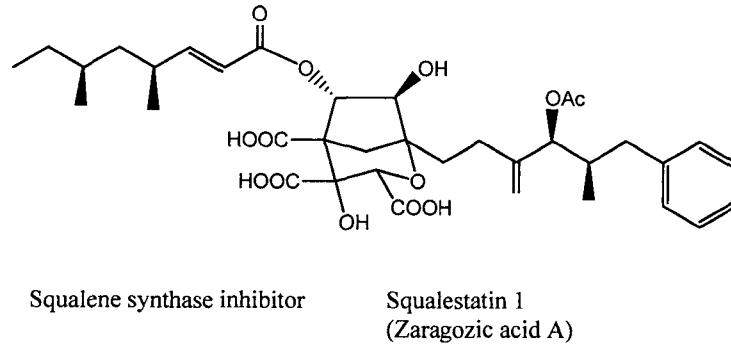
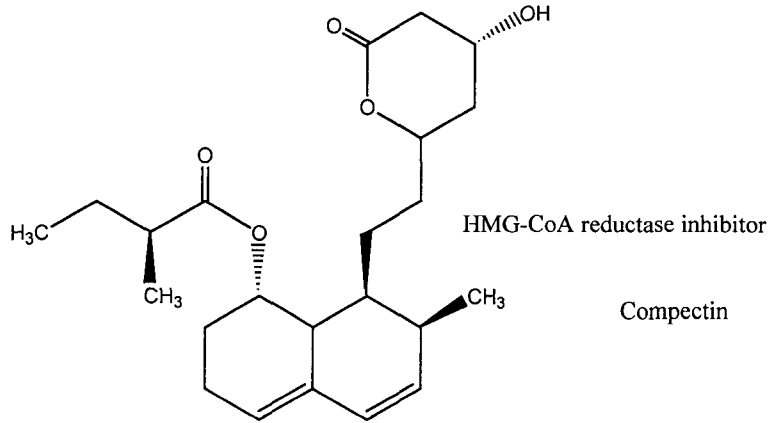
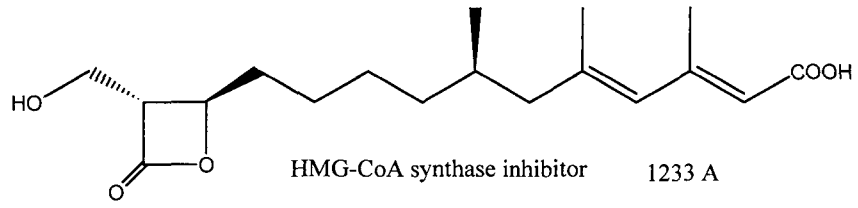


그림. 4 콜레스테롤 생합성 관련 효소들과 그 저해제



## 참고문헌

1. Young SG. and S. Parthasarathy 1994. Why are low-density lipoproteins atherogenic? *West J. Med.* 160, 153-164
2. Tomoda H. and S. Omura 1990. New strategie for discovery of enzyme imhhibitors : Screening with intact mammalian cells of intact microorganisms having special functions : *J. Antibiotics*, 43, 1207-1222.
3. Heider J.G. 1986. Agent which inhibit cholesterol esterification in the intestine and their potential value in the treatment of hypercholesterolaemia, J.R. Prous Science Publishers,423-438
4. Goldstein J.L. and S.M. Brown 1990. Regulation of the mevalonate pathway : *Nature* 33 425-430
5. Komai T. and Y. Tsujita 1994. Hepatocyte selectivity of HMG-CoA reductase inhibitors; *DN & P*, 7: 279-288.
6. Grunler J., J. Ericsson and G. Dalloner 1994. Branch-point reactions in the biosynthesis of cholesterol, dolichol, uriquinone an dprenylated proteins : *Biochim. Biophys, Acta* 1212, 259-277.
7. Willis R.A., K., Folkers. J.L. Tucker, C.Q. Ye, , L.J. Xia, and H Tamagawa . 1990. Lovastatin decreases coenzyme Q levels in rats : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 87, 8928-8930.
8. Stedronsky E.R. 1994. Interaction of bile acids and cholesterol with non-systemic agents having hypocholesterolemic properties : *Biochimica et Biophysica Acta*, 1210, 255-287.
9. Bergstrom J.D. M.M. Krutz, D.J. Rew, A.M. Amend, J.D. Karkas, R.D. Bostedor, V.S. Bansal, C. Dufresne, F.L. Van Middlesworth, O.D. Hensens J.M. Liesch, D.L. Zink K.E. Wilson, J. Onishi, J.A. Milligan, G. Bills, L. Kaplan M. Nallin Omsted, R.G. Jenkins, L. Huang, M.S. Meinz, L. Quinn, R.U. Burg, Y.L. Kong, S. Mochales, M. Mojena, I.Martin, F. Pelaez, M.T.Diez, and A.W. Alberts 1993. Zaragozic acids: A family of metabolites that are picomolar competitive inhibitors of squalene systhaase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90, 80-84
10. Dawson, M. J., Farthing, J. E., Marshall, P. S., Middleton, R. F., O'Neill, M. J., Shuttleworth, A., Stilli, C., Tait, R. M., Taylor, P.

- M., Wildman, H. G., Buss, A. D., Langley, D. and Hayes, M. V. (1992) The squalenolins, novel inhibitors of squalene synthase produced by a species of *Phoma*
- I. Taxonomy, Fermentation, isolation, physico-chemical properties and biological activity. *J. Antibiotics* 45:639-647.
11. Nomoto K. 1994. 항고지혈증작용을 갖는 squalenoxidase 저해제의 연구. 일본약학회 강연요지집1. 188-189
  12. Rye K. A. and P.J. Barter 1992. Lipid transfer activities and apolipoproteins. In Rosseneu. M., ed. Structure and Function of Apolipoproteins. Boca Raton, FL, CRC, 401-426.
  13. Brown ML, A, Inazu, CB, Hesler, LB, Agellon, C, Mann, ME, Whitlock, YL Marcel, RW. Milne, J. Koizumi, H. Mabuchi, R Takeda, A. Tall. 1989. Molecular basis of lipid transfer protein deficiency in a family with increased high-density lipoproteins. *Nature* 342,448-451,
  14. Sliskovic D. R. and A. D. White 1991. Therapeutic potential of ACAT inhibitors as lipid lowering and antiatherosclerotic agents. Trends in Pharmacol. Sci. 12:194-199.
  15. Chang T.Y. and G.M. Doolittle 1983. Acyl Coenzyme A:cholesterol O-acyltransferase : *The enzymes Vol.XVI*, Academic Press, Inc. 523-539.
  16. Catherine C.Y., H.Y. Huh, K.M. Cadigan and T.Y. Chang 1993. Molecular cloning and functional expression of human acyl-CoA:cholesterol acyltransferase cDNA in mutant chinese hamster ovary cells : *J.Biol.Chem.* 268, 20747-20755.
  17. Erickson S.K., M.A. Shrewbery, C. Brooks and D. J. Meyer. 1980. Rat liver acyl-coenzyme A : cholesterol acyltransferase : its regulation in vivo and some of its properties in vitro. *J. Lipid Res* 21:930-941
  18. Jeong T.S., S.U. Kim, B.M. Kwon, K.H. Son, Y.K. Kim, M. U. Choi and S.H. Bok 1994. GERI-BP001, a new inhibitor of acyl-CoA: cholesterol acyltransferase produced by *Aspergillus fumigatus* F37, *Tetrahedron lett.* 35:3569-3570.
  19. Jeong T.S., S.U. Kim, K.H. Son, B.M. Kwon, Y.K. Kim, M. U. Choi and S.H. Bok 1995. GERI-BP001 compounds, New inhibitors of acyl-CoA: cholesterol acyltransferase produced by *Aspergillus fumigatus* F37, J.

Antibiotics 48:751-756.

20. Kim Y.K, H.W.Lee, K.H Son , B.M Kwon, T.S Jeong , D.H Lee, JH Shin, YW. Seo , S.U. Kim , S.H. Bok 1996. GERI-BP002-A, Novel inhibitors of acyl-CoA:cholesterol acyltransferase produced by *Aspergillus fumigatus* F93. *J. Antibiotics* 49:31-36.
21. Matsuda K. 1994. ACAT inhibitors as antiatherosclerosis agent: compounds and mechanisms.14,John Wiley & Son,Inc.,271-305.
22. Tomoda H., H. Nishida, R. Masuma, J. Cao, S. Okuda and S. Omura 1991. Purpactins, new inhibitor of acyl-CoA: cholesterol acyltransferase produced by *Penicillium purpurogenum* I. Production, isolation and physico-chemical and biological properties. *J. Antibiotics* 44:136-143.
23. 일본 공개특허공보 특개평 4-334383, 1992. 신규화합물 epi-cohliquinoneA
24. Naganuma S., K Sakai, K. Hasumi and A. Endo 1992. Acaterin, a novel inhibitor of acyl-CoA: cholesterol acyltransferase produced by *Pseudomonas* sp. A92. *J. Antibiotics* 45:1216-1221.
25. Park J.K., K. Hasumi and A Endo 1993. Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol acyltransferase by *Helminthosporol* and its related compounds. *J. Antibiotics* 46:1303-1305
26. Hasumi K., C. Shinohara, T. Iwanaga and A. Endo 1993. Lateritin, A new inhibitors of acyl-CoA:cholesterol acyltransferase produced by *Gibberella lateritium* IFO 7188 *J. Antibiotics* 46:1782-1787,
27. Shinohara C., K. Hasumi , Y. Takei and A. Endo 1994. Gypsetin, a new inhibitor of acyl-CoA: cholesterol acyltransferase produced by *Nanniizzia gypsea* var. *incurvata* IFO 9228: I. Fermentation, isolation physico-chemical properties and biological activity. *J.Antibiotics* 47:163-167.
28. Nishida H., X.H Huang, R. Masuma , Y.K. Kim and S. Omura 1992. New cyclodepsipeptides, enniatins D. E. and F produced by *Fusarium* sp. FO-1305. *J.Antibiotics* 45:1207-1214.
29. Tomoda, H. X.H, Huang, H. Nishida, R Masuma, Y.K. Kim and S. Omura 1992. Glisoprenins, new inhibitors of acyl-CoA: cholesterol acyltransferase produced by *Gliocladium* sp I.Production. Isolation and physico-chemical and biological properties. *J. Antibiotics*, 45:1202-1206.
30. Omura S., H. Tomoda, Y.K. Kim and H. Nishida 1993. Pyripyropenes, highly potent inhibitors of acyl-CoA: cholesterol acyltransferase produced by *Aspergillus fumigatus*. *J. Antibiotics* 46:1168-1169.

31. Kim Y.K, H Tomoda, H. Nishida, T. Sunazuka , R. Obata , S. Omura 1994. Pyripyropenes, novel inhibitors of acyl-CoA:cholesterol acyltransferase produced by *Aspergillus fumigatus* II. Structure elucidation of pyripyropenes A, B, C and D. *J. Antibiotics* 47:154-162.
32. Huang X.H, H. Tomoda, H. Nishida, R, Masuma and S. Omura 1995. Novel ACAT inhibitors produced by *Albophoma yamanashiensis* *J. Antibiotics* 48:1-4.
33. Kuroda K., M. Yoshida, Y. Uosaki, K. Ando, I. Kawamoto, E. Oishi , H. Onuma , K. Yamada and Y. Matsuda 1993. AS-183, a novel inhibitor of acyl-CoA: cholesterol acyltransferase produced by *scedosporium* sp. SPC-15549. *J. Antibiotics* 46:1196-1202.
34. Kuroda K., Y. Morishita, Y. Saito, Y. Ikuina, K. Ando, I. Kawamoto and Y. Matsuda 1994. AS-186, New inhibitor of acyl-CoA: cholesterol acyltransferase from *Penicillium aspersorium* KY1635. *J. Antibiotics* 47:16-22.
35. Hesler, C.B., Swenson, T. L. and Tall A. R.(1987) Purification and characterization of a human plasma cholesteryl ester transfer protein. *J. Biol. Chem.* 262: 2275-2282
36. Bruce, C. Davidson, W. S., Kussie, P., Lund-Katz, S., Phillips, M. C., Ghosh, R. and Tall, A. R. (1995) Molecular determinants of plasma cholesteryl ester transfer protein binding to high density lipoproteins. *J. Biol. Chem.* 270, 11532-11542
37. Bisgaier, C. L., Essenburg, A. D., Minton, L. L., Horman, R., Blankley, C. J. and White, A. (1994) Cholesteryl Ester Transfer Protein inhibition by PD 140195. *Lipids* 29:811-818.
38. Coval, S. J., Conover, M. A., Mierzwa, R., King, A., Puar, M. S., Phife, D. W., Pai, J.-K., Burrier, R. E., Ahn, H.-S., Boykow, G. C., Patel, M., and Pomponi, S. A. (1995) Wiedendiol-A and -B, Cholesteryl Ester Transfer Protein inhibitors from the marine sponge *Xestospongia wiedenmayeri*. *Bioorg. & Med. Chem Lett.* 6: 605-610.
39. Lee, J. C., Coval, S. J. and Clard, J. (1996) Cholesteryl Ester Transfer Protein inhibitors from an insect-associated fungus. *J. Antibiotics* 49:693-695.