

## 만성 대사질환에서 스핑고지질 대사체의 역할

가천의과학대학교 이길여 암당뇨 연구원 한국마우스대사질환특화센터

김현진 · 박태식

### Role of Sphingolipid Metabolites in Metabolic Disease

Hyeonjin Kim, Tae-Sik Park

*Korea Mouse Metabolic Phenotyping Center, Lee Gil Ya Cancer and  
Diabetes Institute, Gachon University of Medicine and Science*

비만과 이상지질혈증은 대사질환을 일으키는 위험인자로서 만성 성인 질환인 제 2형 당뇨병, 고혈압, 동맥경화, 지방간, 심장 질환의 원인이 되는 것으로 알려져 왔다. 이러한 성인병은 운동 부족과 과영양으로 인하여 발병하며 지방조직의 축적에 따른 혈액 내 지질 대사체의 증가에 의해 일어나는 것으로 알려져 있다[1]. 세계적으로 비만 환자가 증가하고 있어 미국의 경우 전 인구의 30%가 과체중으로 임상적 비만 환자이며 비만 인구는 증가 추세에 있다[2]. 이에 따른 대사 관련 질환의 치료에 드는 비용이 미국 전체 의료비의 40%에 달하게 되며 지속적인 증가 추세에 있다[3]. 국내의 경우 인구의 급속한 노령화 및 비만인구가 점차 증가하게 되어 당뇨 및 심혈관 질환과 같은 만성 대사질환이 증가하고 있다. 특히 당뇨병의 유병률은 전체 인구의 8%로 환자 수가 400만 명에 달하고, 총 국민 의료보험료의 19.2%가 지출되고 있다[4]. 이러한 이유로 만성 대사질환의 예방과 치료가 시급한 현실이다.

이러한 보건적·사회적 이유 때문에 지속적인 관심과 연구를 통해 비만에 의한 조직 내 대사 질환 발병을 유발하는 기전에 대해서 여러 가지 가설이 제시되고 있다. 그 중 가장 힘을 얻고 있는 가설이 조직 내 지질의 유입이 지방산의 산화와 수용 정도를 넘어서서 축적되는 현상이 세포 내 신호 전달 체계의 이상을 가져와 장기의 기능을 저해 시킨다는 가설이다[5,6]. 이러한 대사 이상의 표적 장기는 간, 근육, 심장, 췌장, 혈관을 들 수 있겠다. 신호 전달 체계의 조절을 가져오는 여러 지질 대사체 중 diacylglycerol (DAG)에 의한 protein kinase C (PKC)의 활성 조절 기전이 활발히 보고되고 있으나 스핑고지질 대사체와 만성 대사 질환과의 연관 관계가 최근 대두되고 있다.

스핑고지질은 다른 지질대사체와는 달리 염증과 여러 사이토카인에 의해 생합성이 증가되며 비만 및 당뇨병 동물 모델의 여러 조직에서 증가되는 것이 알려져 있다[7,8]. 또

한 스핑고지질의 생합성 기질인 지방산의 농도에 의해 세포 내 농도가 조절되기 때문에 비만에 의해 증가된 혈액 내 지방산의 농도에 민감하게 반응한다[9]. 이러한 이유로 비만 유발 대사 질환에 관계된 여러 병리학적 위험인자에 밀접한 연관이 있음이 최근 알려져 왔다[9]. 유전적 변이 동물 모델의 부재로 인해 스핑고 생합성 저해제를 사용한 약리학적 연구로 그 치료효능이 규명되고 있다. 본 총설에서는 스핑고 생합성 저해로 치료가 제시된 성인성 만성 대사 질환에 대한 동물 및 임상 연구결과를 검토하고자 한다.

### 스핑고지질의 생합성 과정

스핑고지질의 생합성은 serine palmitoyltransferase 효소 (SPT)에 의해 전구체인 지방산 CoA 중 하나인 palmitoyl CoA (C16:0)와 serine의 축합과정으로 3-ketosphinganine의 생성으로부터 시작된다. SPT는 Sptlc1과 Sptlc2의 subunit으로 구성되며 스핑고지질 생합성을 조절하는 주요 단계의 효소로 알려져 있다[10]. SPT 효소 활성은 주로 기질인 포화 지방산의 농도에 의해 결정되어 스핑고지질의 생합성 정도를 조절하게 된다[10]. 생성된 3-ketosphinganine은 ketosphinganine reductase에 의해 sphinganine이 형성되고 ceramide synthase에 의해 dihydroceramide가 형성되게 된다(Fig. 1). 이어서 dihydroceramide desaturase에 의해 ceramide가 형성되며 complex sphingolipids의 전구체로서의 역할을 하게 된다(Fig. 1). Ceramide로부터 생성되는 스핑고지질 대사체에는 ceramide 1-phosphate, glucosylceramide, sphingosine 등이 있으나 이 중 sphingomyelin synthase에 의해 생성되는 스핑고미엘린(sphingomyelin, SM)과 세라마이드에 대해 많은 연구가 집중되어 왔다. 일반적으로 세라마이드의 생합성은 신생합성 경로와 스핑고미엘린으로부터 생성되는 sphingomyelinase 경로가 있다[11]. 사이토카인으로 유발되는 염증과 비만으로 인

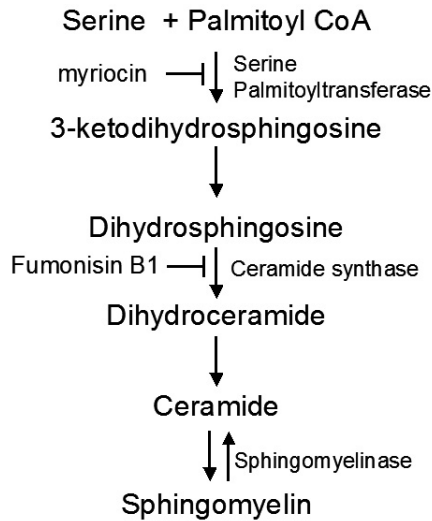


Fig. 1. Schematic diagram of de novo ceramide biosynthetic pathway in mammals.

한 혈액 내 지질의 증가에 따라 신생합성경로와 sphingomyelinase의 발현 증가로 세라마이드의 세포 내 농도가 조절되게 된다. 이러한 세라마이드의 증가에 따라 신호 전달계의 ceramide-activated protein phosphatase (CAPP) 1 및 2A와 protein kinase ζ 그리고 ceramide-activated protein kinase의 활성을 증가시켜 세포의 사멸과정을 유도하게 된다[12]. 반면에 스핑고지질 대사체의 일종인 sphingosine 1-phosphate는 세포의 증식을 유도하는 반대되는 역할을 한다[13]. 세포 내 세라마이드와 S1P의 균형이 세포의 생존을 결정한다는 “sphingolipid rheostat” 가설이 제안되고 있다. 일반적으로 세라마이드의 신생합성은 endoplasmic reticulum에서 일어나고 복합스핑고지질의 생합성은 골지체에서 일어나며 생체막에 존재하나 세포 내 국지적 분포에 따라 생리학적 활성이 다를 수 있다[12].

### 췌장베타세포기능에서 스핑고지질의 역할

췌장은 인슐린과 글루카곤 등 혈당 유입과 간의 글리코겐 분해에 관여하는 호르몬을 생성하는 기관이다. 당뇨병은 혈당을 조절하는 인슐린을 생산하는 베타세포의 사멸로 인하여 발병하며 베타세포의 기능 저하와 양적인 감소가 혈액 내 인슐린 분비를 감소시키는 결정적 역할을 한다[14]. 베타세포의 기능이상과 베타세포 사멸에 의한 인슐린 분비의 감소는 혈액 내 포도당, 포화 지방산, 그리고 사이토카인의 증가로 인해 발생한다[15]. Shimabukuro 등[8]은 췌도 베타세포에 포화 지방산을 처리하였을 때 세포의 사멸 정도가 증가하는 것을 관찰하였으며 ZDF 비만 당뇨병 쥐에 SPT 저해제인 미리오신을 처리하였을 때 베타세포

의 세포사멸이 예방되는 것을 보고하였다. 결론적으로 포화 지방산 그 자체가 아닌 세라마이드의 증가가 세포 사멸의 직접적인 원인이라고 제안하였다. 반면 S1P는 베타세포의 성장과 생존을 향상시켜 포도당 유발 인슐린 분비를 증가시킨다[16].

ZDF 쥐에서 세라마이드 합성저해에 의한 베타세포 사멸 저해 효과가 관찰되었으나 그 원인이 베타세포에서 세라마이드의 감소에 의한 직접적인 영향인지 염증 반응이나 간과 근육의 인슐린 감수성의 저하에 의한 간접적인 결과인지 명확히 알기 어렵다[17]. In vitro에서 제시된 기전으로는 세라마이드가 베타세포의 생존을 직접적으로 조절한다고 제안하고 있다. Kelpie 등[18]은 포화지방산인 팔미틱산(C16:0)이 분리된 췌도세포에서 인슐린 유전자 전사를 저해한다는 사실에 근거하여 세라마이드 유도체가 인슐린 유전자의 transcription을 억제하고 세라마이드 합성 저해제 처리 시 정상적인 인슐린 유전자 발현을 관찰하였다. 이러한 세라마이드 합성저해의 췌도활성 회복 효과는 부분적인 것으로 팔미틱산의 독성효과를 완전히 치료하지는 못하는 것으로 제안하고 있다.

### 인슐린 저항성과 스핑고지질

인슐린의 표적조직은 근육, 지방조직과 간을 들 수 있다. 근육과 지방조직에서 인슐린은 세포 내 포도당수송체4 (GLUT4)의 세포막 이동을 유발하여 혈액 내의 포도당의 세포 내 유입을 증가시켜 혈당의 감소를 가져오게 된다. 인슐린이 세포막 표면의 수용체에 결합하였을 때 수용체의 자기 인산화를 통해 세포 내 IRS 단백질과의 결합이 일어난다[19]. IRS 단백질은 3-phosphoinositide kinase (PI-3 kinase)에 결합부위를 제공하여 활성화시키고 phosphatidylinositol 3,4,5 triphosphate (PIP<sub>3</sub>)를 생성한다. Akt와 phosphatidyl inositol-3-phosphate dependent kinase 1을 PIP<sub>3</sub>가 유도하고 근접하게 하여 Akt를 PDK1이 인산화 및 활성화시키고 GLUT4의 세포막이동을 유발한다[19](Fig. 2). 간에서 인슐린은 gluconeogenesis를 저해하여 혈액 내 포도당의 배출을 저해하며 글리코겐의 생성을 저해한다[19]. 인슐린 저항성은 정상 농도의 인슐린이 이러한 호르몬 효과를 일으키지 못하는 병리적 상태를 말하며 비만과 함께 이상지질혈증, 고혈당, 고혈압과 같은 합병증을 일으켜 심혈관계 질환과 당뇨병 발병의 근원이 된다.

인슐린 저항성의 원인에는 글루코코르티코이드(glucocorticoids), 염증반응 등 여러 가지 병인이 제시되고 있으나 그 중 하나로 비만에 의한 유입된 유리지방산(free fatty acid, FFA)의 증가가 조직의 산화능을 초과하여 지질대사체가 축적되고 신호전달계를 제어함이 알려져 있다[17]. 유리지방산이 DAG를 증가시키고 활성화된 PKC θ가 인슐린 신

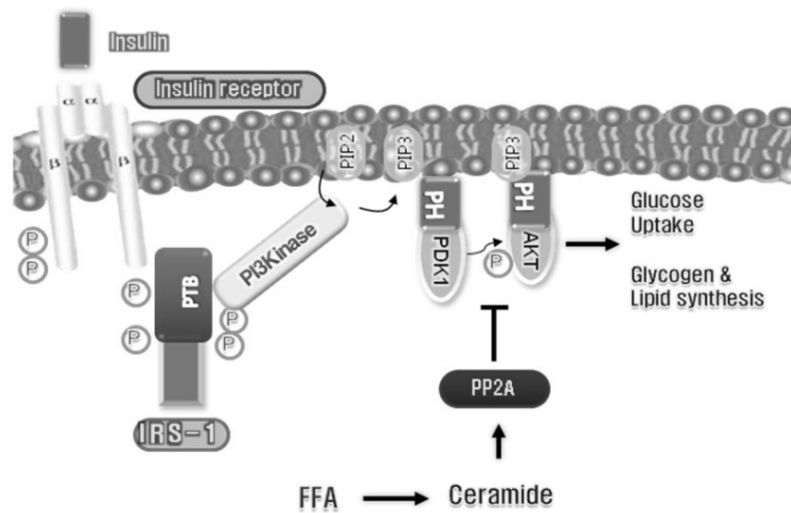


Fig. 2. Insulin signaling pathway and role of ceramide in inhibition of insulin action via AKT dephosphorylation.

호전달계 중간체인 insulin receptor substrate-1의 serine을 인산화시켜 신호전달을 저해시킨다는 결과를 보고하였다[20]. 이렇듯 DAG/PKC 경로와 인슐린 저항성 유도와의 연관성 연구가 활발히 보고되었으나 다른 지질대사체의 영향을 제외할 수 없다.

그 중 하나인 세라마이드의 증가는 protein phosphatase 2A (PP2A)의 활성화를 통해 Akt의 탈인산화를 일으켜 Akt의 활성을 저해시켜 GLUT4의 세포막이동을 저해시켜 포도당 유입으로 대표되는 인슐린의 기능을 저해한다[17](Fig. 2). 따라서 인슐린 감수성 제어에 있어서 세라마이드의 중요성이 배양세포주와 동물 모델에서 증명되면서 치료 목표로 최근 대두되고 있다. 랩틴-결핍 ZDF 쥐와 고지방식이 섭취 동물은 염증반응과 이상지질혈증이 증가하는데 이때 SPT 저해제인 미리오신을 처리했을 때 간, 근육 및 혈액 내 세라마이드 농도를 감소시키며 인슐린 감수성을 증가시켜 혈당 강하 효과를 나타내게 된다[17]. 스프링고지질 중 하나인 GM3 합성효소를 결핍시킨 마우스에서 인슐린 유발 조직 내 포도당유입이 증가하여 공복혈당이 감소하였으며 포도당 대사능을 향상시켰음이 hyperinsulinemic euglycemic clamp 실험에서 확인되었다[21]. 따라서 SPT와 GM3 synthase의 약리학적 저해를 인슐린 저항성과 제2형 당뇨병의 치료 표적으로 하는 신약개발이 활발히 진행되고 있다.

### 심근병증과 스프링고지질

심장은 수축과 이완에 필요한 동력원으로 지방산의 산화를 통해 이용한다. 당뇨병으로 일어나는 당뇨병성 심근병증의 경우 심장 내 지질이 축적되어 수축기능을 저해하게 된다[6]. 심근병증 모델인 glycosylphosphatidylinositol-anchored

-lipoprotein lipase 심장 특이 과발현 마우스(LpL<sup>GPI</sup>)에서는 심장에 지질 축적이 일어나서 점차적인 심장기능의 감소가 일어나게 된다[22]. LpL<sup>GPI</sup> 마우스에서 나타나는 증상은 심근세포의 확대에 의한 심장비대(cardiac hypertrophy), 좌심실 확장(left ventricular dilation), 그리고 fractional shortening 감소 등이 있다. Park 등[22]은 LpL<sup>GPI</sup> 마우스에 미리오신을 처리했을 때 다른 지질대사체인 diacylglycerol, 중성지방(triacylglycerol), 콜레스테롤, FFA의 변화없이 심장의 세라마이드가 선택적으로 감소되었으며 심장크기가 정상으로 돌아갔으며 fractional shortening이 향상되었다. 심근병증에 기인한 LpL<sup>GPI</sup> 마우스의 증가된 사망률이 미리오신의 처리에 의해 부분적으로 감소되었다. 특히 이 보고에서 SPT의 subunit인 LCB1+/- 마우스와 교배된 LpL<sup>GPI</sup> 마우스(LpL<sup>GPI</sup>/LCB1+/-)의 경우에 심장 지질 축적에 의해 발병한 심근병증이 감소되었다. LpL<sup>GPI</sup>/LCB1+/- 마우스에서 systolic function과 fractional shortening이 LpL<sup>GPI</sup> 마우스에 비교하여 향상되었다. 이 결과는 미리오신에 의한 약리학적 효과를 유전적으로 확인한 것이다.

이러한 세라마이드의 감소가 심장기능의 향상에 기여하는 기전이 제시되고 있다. 포화지방산의 증가는 심근세포의 사멸과 심근 섬유화의 결합에 기여한다[23]. 그러나 Park 등이 제시한 결과에 의하면 미리오신은 세포사멸 유전자의 발현을 감소시키나 LpL<sup>GPI</sup> 마우스 심장에서는 세포사멸의 증거인 2-deoxyuridine 5-triphosphate nick end labeling (TUNEL) 염색의 증가는 일어나지 않았다. 이러한 세라마이드에 의한 세포사멸에 의한 심장기능의 이상보다는 미토콘드리아에서 일어나는 기질의 산화 조절에 의해 일어난 것으로 보인다. 심장 특이 LpL의 과발현은 포도당과 지방산으로 대표되는 기질 산화의 균형을 지방산쪽으로 치우치게 만들

어 주동력원으로 사용하게 만든다. 이에 대한 기전으로 해당 과정의 단계인 pyruvate dehydrogenase의 인산화에 관여하는 pyruvate dehydrogenase kinase-4의 발현증가로 인한 포도당 산화 감소를 제시하고 있다. 분리된 LpL<sup>GPI</sup>의 심장에서 미리오신은 낮은 산소사용량으로 미토콘드리아의 효율을 높여 심장기능을 향상시키는 것을 보이고 있다. 주목할 점은 LpL 심장 과발현은 Akt의 활성을 증가시켜 심장의 확대에 기여하나 미리오신은 Akt의 활성을 정상 심장과 같게 유지시킨다. 이러한 결과는 세라미이드가 Akt의 인산화를 저해시키는 간과 근육에서 발견된 현상과 반대의 결과이다.

### 죽상경화와 스핑고지질

죽상경화는 혈관 내벽에 콜레스테롤과 다른 지질이 축적되어 나타나는 죽상경화반의 형성으로 나타난다. 지방단백질의 혈관벽 내 축적이 죽상경화 형성에 기여하게 된다. 지방단백질은 주로 콜레스테롤, 콜레스테롤 에스테르, 중성지방, 그리고 스핑고미엘린으로 구성된다. Jiang 등[24]은 임상환자에서 혈액 내 스핑고미엘린의 농도가 관상동맥질환의 발병에 콜레스테롤과 독립적으로 상관관계가 있다고 보고하였고 죽상경화반의 LDL에는 혈액 내 LDL보다 세라미이드 농도가 매우 높다는 임상적 결과가 보고되었다[25,26]. Park 등[27]은 죽상경화 발병 동물 모델인 ApoE 결핍 마우스에 고지방식을 섭취시켰을 때 간에서 SPT 활성의 증가와 혈액 내 스핑고미엘린 농도의 증가를 보고하였다. 미리오신을 섭취시켰을 때 혈액 내 스핑고미엘린 농도가 현저히 감소하였고 혈액 내 콜레스테롤과 VLDL과 LDL의 농도가 현저히 감소하였다. 이러한 혈액 내 지질의 감소는 죽상경화의 93% 감소를 가져왔고 brachiocephalic artery와 aortic valve에서도 죽상경화반의 감소를 초래하였다[27]. 끝이어서 Hojjati 등[28]은 유사한 미리오신의 혈액 내 스핑고미엘린 강하 효과와 죽상경화의 감소를 보고하였다. 이 연구의 현저한 차이점은 미리오신을 복강주사로 주입한 점과 혈액 내 지질의 농도에는 변화가 없다는 부분이다. 그 이유로 소장내에 대한 미리오신의 독성을 제시하고 있다. 이러한 미묘한 차이점에도 불구하고 스핑고 지질대사체가 동물모델에서 죽상경화를 감소시키는데 기여한다는 결과에 같은 의견을 가지고 있다.

스핑고지질이 죽상경화의 형성에 기여한다는 여러 가지 기전이 제시되고 있다. 혈관 내벽에 축적된 LDL의 응집(aggregation)이 죽상경화의 초기 형성단계이며 세라미이드의 증가가 LDL의 응집에 기여한다는 사실이 보고되었다[29,30]. 그 증거로 스핑고미엘린으로부터 세라미이드를 생성하는 sphingomyelinase로 LDL을 처리하였을 때 LDL의 응집이 증가하였다[25]. 스핑고미엘린이 apoE와 lipoprotein lipase의 접근을 막아 LDL의 유입을 저해하며 스핑고지질 대사체인 S1P가 내피세포와 평활근세포의 성장을 도와 혈

관벽이 두터워지고 죽상경화반의 안정성(plaque stability)에 기여한다[31,32]. 이러한 기전을 통해 스핑고지질과 죽상경화 발생과 밀접한 결과가 있다는 연구가 보고되고 있다.

### 결론

스핑고지질 생합성의 저해가 베타세포기능, 인슐린 저항성, 죽상경화, 심근병증과 같은 성인 만성질환의 동물 모델에서 치료효능이 탁월함을 여러 연구결과에서 증명되고 있다. 현재까지 약리학적 효능이 주된 연구 방법으로 유전적 스핑고지질 생합성 제어를 통한 연구결과가 후속되어야 할 것으로 사료된다. 비록 스핑고지질의 기능에 대한 상세한 기전과 제어연구가 요구되지만 다양한 질환에 치료 효능이 제시된 세라미이드와 그 대사체들의 지질독성(lipototoxicity) 제어가 대사 질환과 그 합병증에 대한 새로운 치료 대안 중 하나가 될 것으로 예상된다.

### 참고 문헌

1. Must A, Spadano J, Coakley EH, Field AE, Colditz G, Dietz WH: The disease burden associated with overweight and obesity. JAMA 282:1523-1529, 1999
2. Shaw DI, Hall WL, Williams CM: Metabolic syndrome: what is it and what are the implications? Proc Nutr Soc 64:349-357, 2005
3. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM: Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. JAMA 295: 1549-1555, 2006
4. Kim SG, Choi DS: The present state of diabetes mellitus in Korea. J Korean Med Assoc 51:791-799, 2008
5. Young ME, Guthrie PH, Razeghi P, Leighton B, Abbasi S, Patil S, Youker KA, Taegtmeier H: Impaired long-chain fatty acid oxidation and contractile dysfunction in the obese Zucker rat heart. Diabetes 51:2587-2595, 2002
6. Zhou YT, Grayburn P, Karim A, Shimabukuro M, Higa M, Baetens D, Orci L, Unger RH: Lipotoxic heart disease in obese rats: implications for human obesity. Proc Natl Acad Sci U S A 97:1784-1789, 2000
7. Merrill AH Jr: De novo sphingolipid biosynthesis: a necessary, but dangerous, pathway. J Biol Chem 277: 25843-25846, 2002
8. Shimabukuro M, Higa M, Zhou YT, Wang MY,

- Newgard CB, Unger RH: Lipoapoptosis in beta-cells of obese prediabetic fa/fa rats. Role of serine palmitoyltransferase overexpression. *J Biol Chem* 273: 32487-32490, 1998
9. Kuller LH: Nutrition, lipids, and cardiovascular disease. *Nutr Rev* 64:S15-S26, 2006
10. Hanada K: Serine palmitoyltransferase, a key enzyme of sphingolipid metabolism. *Biochim Biophys Acta* 1632:16-30, 2003
11. Clarke CJ, Snook CF, Tani M, Matmati N, Marchesini N, Hannun YA: The extended family of neutral sphingomyelinases. *Biochemistry* 45:11247-11256, 2006
12. Pettus BJ, Chalfant CE, Hannun YA: Ceramide in apoptosis: an overview and current perspectives. *Biochim Biophys Acta* 1585:114-125, 2002
13. Spiegel S, Milstien S: Sphingosine-1-phosphate: an enigmatic signalling lipid. *Nat Rev Mol Cell Biol* 4:397-407, 2003
14. Hui H, Dotta F, Di Mario U, Perfetti R: Role of caspases in the regulation of apoptotic pancreatic islet beta-cells death. *J Cell Physiol* 200:177-200, 2004
15. Buchanan TA: Pancreatic beta-cell loss and preservation in type 2 diabetes. *Clin Ther* 25:B32-B46, 2003
16. Shimizu H, Okajima F, Kimura T, Ohtani K, Tsuchiya T, Takahashi H, Kuwabara A, Tomura H, Sato K, Mori M: Sphingosine 1-phosphate stimulates insulin secretion in HIT-T 15 cells and mouse islets. *Endocr J* 47:261-269, 2000
17. Holland WL, Brozinick JT, Wang LP, Hawkins ED, Sargent KM, Liu Y, Narra K, Hoehn KL, Knotts TA, Siesky A, Nelson DH, Karathanasis SK, Fontenot GK, Birnbaum MJ, Summers SA: Inhibition of ceramide synthesis ameliorates glucocorticoid-, saturated-fat-, and obesity-induced insulin resistance. *Cell Metab* 5: 167-179, 2007
18. Kelpe CL, Moore PC, Parazzoli SD, Wicksteed B, Rhodes CJ, Poitout V: Palmitate inhibition of insulin gene expression is mediated at the transcriptional level via ceramide synthesis. *J Biol Chem* 278:30015-30021, 2003
19. Keller SR, Lienhard GE: Insulin signalling: the role of insulin receptor substrate 1. *Trends Cell Biol* 4: 115-119, 1994
20. Savage DB, Petersen KF, Shulman GI: Disordered lipid metabolism and the pathogenesis of insulin resistance. *Physiol Rev* 87:507-520, 2007
21. Yamashita T, Hashiramoto A, Haluzik M, Mizukami H, Beck S, Norton A, Kono M, Tsuji S, Daniotti JL, Werth N, Sandhoff R, Sandhoff K, Proia RL: Enhanced insulin sensitivity in mice lacking ganglioside GM3. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100: 3445-3449, 2003
22. Park TS, Hu Y, Noh HL, Drosatos K, Okajima K, Buchanan J, Tuinei J, Homma S, Jiang XC, Abel ED, Goldberg IJ: Ceramide is a cardiotoxin in lipotoxic cardiomyopathy. *J Lipid Res* 49:2101-2112, 2008
23. Dyntar D, Eppenberger-Eberhardt M, Maedler K, Pruschy M, Eppenberger HM, Spinass GA, Donath MY: Glucose and palmitic acid induce degeneration of myofibrils and modulate apoptosis in rat adult cardiomyocytes. *Diabetes* 50:2105-2113, 2001
24. Jiang XC, Paultre F, Pearson TA, Reed RG, Francis CK, Lin M, Berglund L, Tall AR: Plasma sphingomyelin level as a risk factor for coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20: 2614-2618, 2000
25. Schissel SL, Tweedie-Hardman J, Rapp JH, Graham G, Williams KJ, Tabas I: Rabbit aorta and human atherosclerotic lesions hydrolyze the sphingomyelin of retained low-density lipoprotein. Proposed role for arterial-wall sphingomyelinase in subendothelial retention and aggregation of atherogenic lipoproteins. *J Clin Invest* 98:1455-1464, 1996
26. Hoff HF, Morton RE: Lipoproteins containing apo B extracted from human aortas. Structure and function. *Ann N Y Acad Sci* 454:183-194, 1985
27. Park TS, Panek RL, Mueller SB, Hanselman JC, Rosebury WS, Robertson AW, Kindt EK, Homan R, Karathanasis SK, Reikter MD: Inhibition of sphingomyelin synthesis reduces atherogenesis in apolipoprotein E-knockout mice. *Circulation* 110: 3465-3471, 2004
28. Hojjati MR, Li Z, Zhou H, Tang S, Huan C, Ooi E, Lu S, Jiang XC: Effect of myriocin on plasma sphingolipid metabolism and atherosclerosis in apoE-deficient mice. *J Biol Chem* 280:10284-10289, 2005
29. Holopainen JM, Lemmich J, Richter F, Mouritsen OG, Rapp G, Kinnunen PK: Dimyristoylphosphatidylcholine/C16:0-ceramide binary liposomes studied by differential scanning calorimetry and wide- and small-angle x-ray

- scattering. *Biophys J* 78:2459-2469, 2000
30. Holopainen JM, Lehtonen JY, Kinnunen PK: Lipid microdomains in dimyristoylphosphatidylcholine-ceramide liposomes. *Chem Phys Lipids* 88:1-13, 1997
31. Augé N, Nikolova-Karakashian M, Carpentier S, Parthasarathy S, Nègre-Salvayre A, Salvayre R, Merrill AH Jr, Levade T: Role of sphingosine 1-phosphate in the mitogenesis induced by oxidized low density lipoprotein in smooth muscle cells via activation of sphingomyelinase, ceramidase, and sphingosine kinase. *J Biol Chem* 274:21533-21538, 1999
32. Yatomi Y, Ohmori T, Rile G, Kazama F, Okamoto H, Sano T, Satoh K, Kume S, Tigyi G, Igarashi Y, Ozaki Y: Sphingosine 1-phosphate as a major bioactive lysophospholipid that is released from platelets and interacts with endothelial cells. *Blood* 96:3431-3438, 2000