

〈特集：脂質研究のトピックス〉

## 昆虫の脂質輸送タンパク質（リポホリン）

片桐 千仞

### Lipophorin: lipid-transfer protein in insect blood

Chihiro Katagiri

**Summary** Lipophorin is one of the major lipoproteins in insect blood. It contributes to the transportation of several lipid classes. Its particle weight is about 600 k with two apolipoproteins, apoLp- I and - II (MW=250 k and 80 k, respectively). It transports diacylglycerol from the fat body to the flight muscle. When adipokinetic hormone stimulates its transport, the third apolipoprotein, apoLp- III, attaches to the surface of the lipophorin particle for the loading of more diacylglycerol. A three-layered lipophorin model is proposed.

**Key words:** Lipophorin, Diacylglycerol, Lipid-transport, Insect

#### I. はじめに

病院で血液検査を受けると1時間もしないうちに検査結果が届き、検査項目の中に総コレステロールだけでなくHDLコレステロールやLDLコレステロールもある。もし、HDL (High Density Lipoprotein、高密度リポタンパク質) や LDL (Low Density Lipoprotein、低密度リポタンパク質) をその名が示すように密度の違いを利用した遠心操作によって分析していたのでは、とてもこのような短時間に測定は終わらない。密度の違いを利用せずに短時間に、しかも多検体の処理を可能とする定量法を用いなければ、1時間で結果を出すのは不可能である<sup>1)</sup>。

リポタンパク質は脂質とタンパク質の複合体

である。ヒトをはじめとする哺乳類の血液中にはリポタンパク質が存在し、水に溶けない脂質をその合成器官や貯蔵組織から、それらの脂質を必要とする組織や器官に輸送している。リポタンパク質は脂質を含むため、その密度は脂質を含まないタンパク質より低く軽い。Gofmanは1949年に超遠心分離機を用いて、リポタンパク質を血漿タンパク質から分離した<sup>2)</sup>。リポタンパク質は浮上し、密度の高い血漿タンパク質は沈降した。Havelは段階的超遠心浮上法による分離を行い、密度の違い、つまり脂質とタンパク質の組成比の違いによって、キロミクロン、超低密度リポタンパク質、低密度リポタンパク質、高密度リポタンパク質に分類した<sup>3)</sup>。ヒトのリポタンパク質に含まれる主な脂質はトリアシルグ

北海道大学低温科学研究所  
生物環境部門 生物分子機構分野  
〒060-0819 札幌市北区北19条西8丁目

Biochemistry Laboratory, Institute of Low Temperature  
Science, Hokkaido University  
Kita-19 Nishi-8, Kita-ku, Sapporo 060-0819, Japan

リセロール、コレステロールエステル、遊離のコレステロール、リン脂質である。

ヒトは脊椎動物の頂点に立つが、昆虫は無脊椎動物の頂点にある。昆虫にも血液がある。哺乳類の血液とリンパ液の両方の性質をもつので、血リンパと呼ばれるが、本稿では血液と書くことにする。哺乳類は閉鎖血管系であり、体内を血管が縦横に走っているが、昆虫は開放血管系である。つまり、哺乳類のような血管がない。体腔内を血液は満たしており、いわば血の海の中に各器官、組織があるとも言える。昆虫の血液はユスリカなどの例外はあるが赤くない。ほとんど無色に近いものや黄色をしている。酸素は気管から取り込まれ、そのまま血液に溶けているので、ヘモグロビンを必要としない。草食の昆虫の血液は黄色である。一方、雑食の昆虫であるゴキブリの血液を集めても、その色は無色透明に近いがニンジンなどを与えると血液は黄色になる。カロテノイドが血液に取り込まれたからである。カロテノイドは脂溶性ビタミンであり、水に不溶である。それがなぜ血液に溶けているのか。昆虫の血液にもリポタンパク質が存在するからである。

## II. リポホリン

昆虫の血液中のリポタンパク質はリポホリンとよばれている。哺乳類のリポタンパク質と同様に脂質とタンパク質との複合体であり、水に不溶の脂質輸送にたずさわっている。昆虫の血液中に脂質輸送リポタンパク質が存在することを始めて見つけた茅野は超遠心法を使わずにシンジュサン（ヤマムギ科のガの1種）の休眠蛹の血液からリポホリンを精製した<sup>9)</sup>。それは採血後、

1) イオン強度を下げるとリポホリンが他のタンパク質と共沈する

2) 共沈したリポホリンを含む分画をDEAEセルロースカラムにかけ、100 mMのリン酸緩衝液(pH6.0)を流すとリポホリンだけがカラムから溶出する

ことで数時間以内に精製できてしまう方法であった。シンジュサン（神樹蚕）は神樹の葉を食草とするので、血液はカロテノイド由来の黄色である。そのカロテノイドはリポホリンに取

り込まれており、DEAEセルロースカラムから溶出されるリポホリンはカラム内を移動する黄色の帯を追って得られた分画にある。比色計もフラクションコレクターも必要としない。このようにして精製されたリポホリンは電気泳動上でも、抗体で調べても純度は極めて高く、電子顕微鏡像も直径が約15 nmのほぼ均一の球形を示していた。

茅野はジアシルグリセロールを輸送する機能を指標にリポホリンを精製したため、当初はリポホリンをDiglyceride-carrying lipoprotein (DGLP)とよんでいた。その後、研究の発展とともに、ジアシルグリセロール以外の脂質も輸送することが明らかになった。したがって、ジアシルグリセロールに限定した名称はふさわしくなくなり、ギリシャ語の「脂質」と「輸送」から造語してリポホリンと名付けることになった<sup>9)</sup>。その後、チョウ目昆虫だけでなく、ゴキブリ目やバツタ目、コウチュウ目などさまざまな昆虫にもリポホリンは見つり、現在では全ての昆虫の血液中に存在すると考えられている。

## III. リポホリンの化学組成

シンジュサンだけでなく、ワモンゴキブリ<sup>9)</sup>、トノサマバツタ<sup>7)</sup>、コロラドハムシ<sup>8)</sup>などから精製したリポホリンの化学組成を調べると、タンパク質と脂質の比はおおよそ1:1であった。粒子量（リポホリンは分子でなく粒子なので）はどれも約60万である。タンパク質の構成を調べると、どのリポホリンにもアポリポホリンIとII（apolipoprotein- I、II略してapoLp- I、apoLp- II）の2つのアポリポタンパク質が存在した。分子量はそれぞれ約25万と8万である。どちらも高マンノース型の糖鎖を約1%含む糖タンパク質である<sup>9)</sup>。アポリポホリンIとIIとも脂肪体で合成される<sup>10)</sup>。脂肪体は脂肪の貯蔵組織であると同時に、哺乳類の肝臓の機能も持つ組織である。

脂質を調べると、リン脂質、コレステロールは哺乳類のHDLやLDLと同じように存在したが、トリアシルグリセロールとコレステロールエステルは含まれていない。そのかわり、ジアシルグリセロールと炭化水素が見つかった（Table 1）。薄層クロマトグラフィー/水素炎イオン化

検出器イアトロスキャンを用いて最近では脂質組成を調べている。ワモンゴキブリのリポホリンはガスクロマトグラフィーと質量分析の結果、炭素数が25、26、27の3種の脂肪族炭化水素であり、そのうちの70%は二重結合を2つ持つヘプタコサジエンであった。また、トノサマバッタのリポホリンには炭素数25-39の脂肪族炭化水素があり、その90%にはメチル側鎖が付いていた。シンジュサンのリポホリンに炭化水素がほとんど見られなかったのは休眠蛹の血液から精製したリポホリンを分析したからである。ジアシルグリセロールと炭化水素は哺乳類のリポタンパク質には全く見られなかったことから、リポホリンによる脂質輸送の機構が哺乳類のそれと全く異なることは、推察できるであろう。

#### IV. リポホリンの機能

##### 1) ジアシルグリセロールの輸送

リポホリンによる脂質の積み込み機構は器官や組織との *in vitro* の実験で確かめられている。昆虫は開放血管系であることから、小さなビーカーに血液を満たし、そこに器官や組織を加えたインキュベーション実験は昆虫の体内をそのまま再現している。

リポホリンによる中性脂質の輸送については脂肪体とのインキュベーション実験が行われた。脂肪体内の中性脂質の99%はトリアシルグリセ

ロールである。あらかじめ、脂肪体のトリアシルグリセロールを<sup>14</sup>C-パルミチン酸でラベルしておき、血液から精製したりポホリンとインキュベートする *in vitro* 実験を行い、時間を追ってリポホリン溶液を採取し、放射能を調べると、リポホリン溶液中にすぐに放射能は認められたが、化学形はトリアシルグリセロールではなく、ジアシルグリセロールであった。リポホリンのかわりに生理食塩水とインキュベートすると<sup>14</sup>Cは生理食塩水中に現れない。つまり、ジアシルグリセロールの放出はリポホリンに対してのみ特異的におこる<sup>11)</sup>。

中性脂質はエネルギー源である。中性脂質は単位重量あたりの熱量が炭水化物やアミノ酸に比べ最も高い物質群である。トノサマバッタやアフリカサバクバッタなどの昆虫は、大発生による甚大な農業被害をもたらすことで知られている。周囲の植物を食べ尽くすと餌を求めて長距離飛行する。その飛行のためのエネルギー源が中性脂質である。長距離飛行をせよという指令が脳から出ると、神経分泌器官のひとつである側心体から脂質動員ホルモン（昆虫種によって異なるがアミノ酸10個ほどからなるペプチドホルモン）がでる。これは、エネルギー源を血糖であるトレハロースから、脂質に切り替えるスイッチである。ただちに、リポホリンは脂肪体のトリアシルグリセロールをジアシルグリセロールにして積み込み、飛翔筋に送り始める。

Table 1 Chemical compositions of insect lipophorins

	weight %			
	Locust <sup>7)</sup>	Cockroach <sup>6)</sup>	Silkworm <sup>4)</sup>	Beetle <sup>8)</sup>
protein	59	50	56	56
lipids				
hydrocarbons	9	14	1	21
triacylglycerol	1	1	0	0
diacylglycerol	13	8	23	2
cholesterol	3	3	5	1
carotenoids	0	0	0	1
phospholipids	15	21	11	19

このときのリポホリンの脂質の内訳を見るとジアシルグリセロールが平常時の13%から26%に大幅に増加していた。それに伴い脂質は41%から46%に増加し、タンパク質の割合は59%から54%に減少した。脂質の占める割合が増加したため、リポホリンの密度は低下した。昆虫の血液中に存在するリポタンパク質はリポホリンのほかにはメスだけが持つピテロゲニンである。したがってオスの血液を用いれば、塩化セシウムによる密度勾配超遠心分離法によってリポホリンを精製することが可能である。長距離飛行をする前の平常時のリポホリンの密度は1.12 g/cm<sup>3</sup>であり、長距離飛行時には1.065 g/cm<sup>3</sup>と低下した。このように密度が異なることから、それぞれ高密度リポホリン (high-density lipophorin, HDLp)、低密度リポホリン (low-density lipophorin, LDLp) と名付けて区別している<sup>12)</sup>。

哺乳類のリポタンパク質はレセプターを介してエンドサイトーシスを受ける。つまり脂質もアポタンパク質も同時に代謝されてしまう<sup>13)</sup>。リポホリンも同様に脂質とアポタンパク質が同時に代謝されるのだろうか。そこで、昆虫リポホリンのアポタンパク質とジアシルグリセロー

ルを個別に放射能でラベルし、血液中から放射能が減少していく時間経過を追った実験が行われた。ジアシルグリセロールをあらかじめ<sup>14</sup>C-パルミチン酸でラベルしたりリポホリンを体腔に注入すると2-3時間のうちにその放射能は半減した。いっぽう、アポタンパク質をラベルするとその放射能が半減するには5-6日を要した。両者の半減期に大きな差があった。これはリポホリンは脂質を短時間のうちに脂質を必要とする組織や器官に運びおろすけれども、アポタンパク質の寿命は長く、何度も荷車として積み荷である脂質の輸送に携わることができることを示す結果である<sup>14)</sup>。哺乳類のリポタンパク質の輸送機構とは大きく異なる。アポタンパク質が再利用可能 (Fig. 1) ということは、言い換えると毎回あらたなりポタンパク質を合成しなくてよいことになり、昆虫は哺乳類よりエネルギーを節約していると言える。生活史の中で休眠時など飲まず食わずの段階がある昆虫にとっては必要なことなのだろう。

ところで、リポホリンのアポタンパク質を荷車とすると、荷物であるジアシルグリセロールを積み込んだリポホリンと、荷物をおろした空

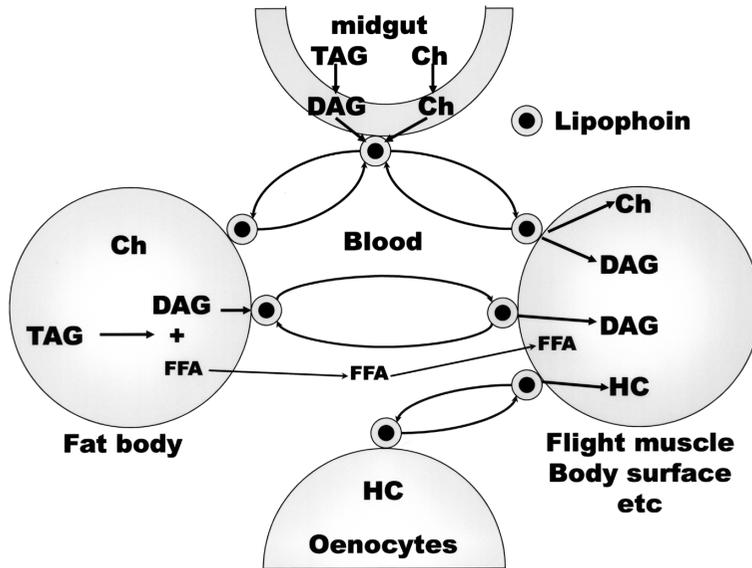


Fig. 1 Lipid transport by lipophorin  
TAG; triacylglycerol, DAG; diacylglycerol, Ch; cholesterol, HC; hydrocarbons, FFA; free fatty acids (Lipophorin does not transport FFA. They move from organs to organs by diffusion.)

のリポホリンとが共存するのではないかという疑問が生じる。さきほどの密度勾配による超遠心の後の遠心管を見ると、黄色の領域は狭い範囲つまりほぼ均一な密度内に納まっていた。脂質を積み込んで軽くなったりリポホリンと荷物が空の密度の高いリポホリンは同時に存在していない。脂質との積み込み具合はどのリポホリンもほとんど同じであることを示している。

これは脂質転移粒子とよばれる密度が1.22 mg/mlのリポタンパク質が触媒のように働いていて血液中のリポホリンの密度が均一になるように脂質を交換しているからである。トノサマバッタの血液には総タンパク質当たりの0.004%しか含まれていない脂質転移粒子は粒子量550–600kである。310k、89k、68kの3つのアポタンパク質を1分子ずつ有して粒子の86%を占めている。残りは脂質で、炭化水素、ジアシルグリセロール、コレステロール、リン脂質を含んでいる。総脂質に対する割合はそれぞれ、17、45、8、13、17%とジアシルグリセロールが一番多かった<sup>15)</sup>。

## 2) 炭化水素の輸送

炭化水素は昆虫の外骨格であるクチクラの体表を覆うワックス層の主成分である。脂質の中でも最も疎水性が高く、昆虫のからだの内と外を仕切るバリアーとして、乾燥や異物の侵入などを防ぐのに貢献している。炭化水素はクチクラの内側にある表皮細胞の一つであるエノサイトで合成される。エノサイトだけを取り出さずに、クチクラとともに表皮として切り出し、生理食塩水中で<sup>14</sup>C-酢酸と *in vitro* の実験を行った。この時、クチクラ表面を上エノサイト側を生理食塩水に接するようにしておく。時間を追って<sup>14</sup>Cは表皮に現れたが、クチクラと表皮細胞を区別して調べると表皮細胞にのみ<sup>14</sup>Cは現れた。<sup>14</sup>Cは炭化水素をラベルしていた。次に、炭化水素を<sup>14</sup>Cであらかじめラベルしたりポホリンをトノサマバッタやワモンゴキブリの体腔に注入すると体表（クチクラ表面）に<sup>14</sup>C-炭化水素が出現する。以上の実験結果は、クチクラの内側にある表皮細胞の一つであるエノサイトで合成された炭化水素はそのままクチクラを通過して体表に移行できないこと。一度、血液にあるリポホリンに積み込まれてはじめて体表に輸送され

ることを示していた<sup>16)</sup>。リポホリンと体表の炭化水素組成はよく似ている。

## 3) コレステロールの輸送

哺乳類と異なり、昆虫はコレステロールをはじめとするステロールを自ら合成することができない。けれども、コレステロールは細胞膜の構成員として欠かせないだけでなく、エクジソンなどの脱皮ホルモンの前駆体として、なくてはならない。したがって、餌からステロールを取り入れる必要がある。

コレステロールは水に溶けにくい。消化管内に入ったコレステロールを、血液を介して、コレステロールを必要とする組織や器官に届けるのはリポホリンである。<sup>14</sup>C-コレステロールを混ぜた人工飼料をシンジュサンの幼虫に食わせた後、消化管を取り出し、リポホリンとインキュベートする *in vitro* 実験を行うと、リポホリンに<sup>14</sup>C-コレステロールが取り込まれる<sup>17)</sup>。

また、前胸腺で合成されたエクジソンは直ちに血液中に分泌される。エクジソンは水に難溶であるから、そのまま血液中に溶け出すことができない。「分泌」は実はリポホリンが積み込んでいるのである<sup>18)</sup>。

## 4) カロテノイドの輸送

植物食の昆虫のリポホリンが黄色であることはリポホリンの精製のところで述べた。Table 1にあるコロラドハムシのリポホリン<sup>8)</sup>がオランダから送られてきたときは静脈血のような暗赤色を呈していて驚いた。化学組成を調べたところ、カロテノイドが多いためのものであることが分かった。ジアシルグリセロールが他の3種の昆虫に比べて非常に少ないこともこの昆虫の特徴である。

カイコの繭は白色のものがよく知られているが、それは黄繭遺伝子を持たないカイコの繭である。血液が黄色ならばカロテノイドが絹糸腺に取り込まれ、繭は黄色となる。土田らの研究により黄繭遺伝子は、哺乳類の高密度リポタンパク質から細胞への脂質移行に関与するスカベンジャー受容体の相同遺伝子であり、その分子実体は、リポホリンレセプターであった<sup>19)</sup>。

## 5) 胚発生における疎水性物質の輸送

ショウジョウバエの胚発生の過程でパターン形成にかかわる重要な分泌型シグナル分子モルフオゲンであるWinglessとHedgehogファミリーに属するタンパク質はともに脂質が共有結合した修飾を受けている。この疎水性分子の輸送媒体としてリポホリンが働くことが明らかになっている<sup>20), 21)</sup>。また、細胞分裂の制御に重要な役割を担うGPI-アンカーヘパラン硫酸プロテオグリカンファミリーであるグリピカンのDallyやDally-like (Dlp) についてもリポホリン粒子が結合していると報告されている<sup>22)</sup>。

### V. リポホリンの構造

電子顕微鏡像からリポホリンは球形であることがわかったが、内部はどのような構造をしているのであろうか。

#### 1) アポリポホリン

柏崎らはトリプシン、キモトリプシン、スプチリシンによるリポホリン粒子の消化を行った。その結果、アポリポホリン I だけがこれらのプロテアーゼによって消化された。このことはアポリポホリン II はリポホリン粒子の内部に存在

し、アポリポホリン I は粒子の表面に露出していることを示している。彼らは、また、ジメチルスベリミデートとジメチルアジピミデートによるアポリポホリン I と II の架橋反応を行った。両者は容易に架橋によって結合したので、両者の距離は1.1 nm以内であることを示している<sup>23)</sup>。

#### 2) リン脂質

リン脂質はリポホリンの構成員であって、輸送される脂質ではない<sup>24)</sup>。構成するリン脂質の95%がホスファチジルコリンであるトノサマバッタのリポホリンを用いて、リン脂質がどこに存在するかを調べた。常磁性イオンのEu<sup>3+</sup>をリポホリン溶液に加えていくとリン脂質の親水基にあるリンが一樣にEu<sup>3+</sup>の影響を受けることが<sup>31</sup>P-NMRによって観測された。また、ホスホリパーゼA<sub>2</sub>をリポホリン溶液に作用させるとリン脂質が一樣に加水分解をうけることから、リン脂質はリポホリンの表層に親水基を外に向けて一重層を形成して存在することが明らかになった<sup>25)</sup>。

#### 3) 炭化水素

リポホリン溶液を濃縮し、そのまま示差走査

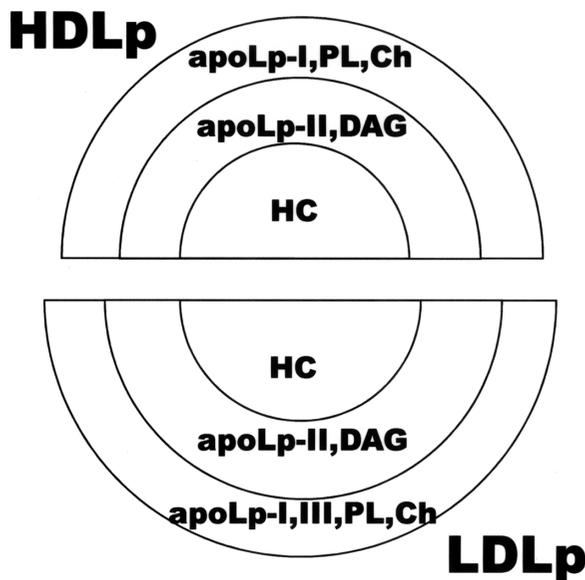


Fig. 2 Cross sections of three-layered spherical models of HDLp and LDLp  
PL; phospholipids. Sizes; see the text

熱量計で分析すると、炭化水素由来の相変化が観測できた。ほかの脂質成分やアポタンパク質の影響を受けない炭化水素単独の相変化であることを確かめるために次の実験を行なった。あらかじめ<sup>13</sup>Cでエンリッチしたリポホリン中の炭化水素の炭素骨格の縦緩和時間の温度変化をNMRで測定したところ、示差走査熱量測定の結果とよく一致した。したがって、炭化水素だけからなる領域がリポホリン粒子内に存在すると推論した<sup>26)</sup>。

#### 4) リポホリン粒子の全体像；構造モデル<sup>27)</sup>

以上のようにリポホリンを構成するアポタンパク質と脂質がどのように粒子内に存在するかを推測することができた。つぎにリポホリン粒子の全体像を捉えるためにX線小角散乱実験を行った。用いたのは高密度リポホリンHDLpである。その結果、トノサマバツタとワモンゴキブリのリポホリンから得られたX線散乱像はシンジュサンのリポホリンのX線散乱像と異なっていた。炭化水素の有無 (Table 1) がその原因である。散乱曲線の温度変化から、リポホリンの構造のモデル (Fig. 2 HDLP) を提出した。このモデルは、半径8.4 nmの球形で、その内部は動径対称的な3層構造からなり、電子密度の低い半径3.7 nmの内部コアを電子密度の高い厚さ2.4 nmの表層と電子密度がその中間の厚さ2.3 nmの中間層が覆っているものである。

それぞれの領域にどの構成員が分布するかについては、各構成員の電子密度とV. 1-3)の小角散乱以外の手法による結果とを考察した。その結果、電子密度の高い表層には分子量25万のアポリポホリンIとリン脂質、電子密度の低い内部コアには炭化水素、中間層にはジアシルグリセロールと分子量8万のアポリポホリンIIが局在するというモデルを組み立てると、これまでに得られたデータを矛盾なく満足することができた。Fig. 2のモデルにこの結果を書き加えた。ちなみに、ジアシルグリセロールの少ないコロラドハムシのリポホリン<sup>8)</sup>の中間層の厚さは1 nm以下であった<sup>28)</sup>。

では、ジアシルグリセロールをHDLpより多量に積み込んだ低密度リポホリンLDLpの構造はどうなっているのだろうか。実は増えていたのはジアシルグリセロールだけではなかった。それ

まで血液中に遊離していた第3のアポタンパク質アポリポホリンIII (apoLp-III、分子量約20k) が9分子リポホリンの表層に加わっていたのである<sup>29)</sup>。ジアシルグリセロールを積み込んで中間層が3 nmになり、粒子の直径が18 nmに膨れたりリポホリンの表層を補填していた。その後、apoLp-IIIの結晶のX線解析が行われ、短いループで繋がった5本の $\alpha$ -ヘリックス鎖が束となって折り畳まれている構造が提出された<sup>30)</sup>。apoLp-IIIの構造の表面全体は親水性である。リポホリンの表面に張りつくときは、 $\alpha$ -ヘリックス鎖の束が2本と3本の組に分かれて束の内側を開き、疎水性の部分露出させ、リポホリンに張りついているだろうと推測している。LDLpのX線小角散乱実験の結果をFig. 2の下側に描いた。

この3層モデルは、表層を親水基で覆い疎水性の脂質を輸送していることをよく説明している。運ぶ脂質を粒子内に区分けすることでリポホリンの特徴であるアポタンパク質が荷車として筋肉にジアシルグリセロール、体表に炭化水素というように必要な脂質を選択しておろすことを可能にしている点でも説得力がある。さらに、哺乳類のリポタンパク質の構造と比較するとリポホリンの構造が合目的であることがより明白になる。哺乳類のリポタンパク質は輸送する疎水性の脂質群を区分けせずに、ただ親水性の表層で覆っているだけの2層構造でしかない。脂質を運び終える際にリポタンパク質が丸ごと分解されてしまうため脂質を目的地別に区分けする必要がないからであろう。

#### 文献

- 1) 日本動脈硬化学会: LDL-コレステロールの直接法に関する学会としての見解 (2010年4月26日)
- 2) Gofman JW, Lindgren FT, Elliott H: Ultracentrifugal studies of lipoproteins of human serum. *J Biol Chem*, 179: 973-979, 1949.
- 3) Havel RJ, Eder HA, Bragdon JH: The distribution and chemical composition of ultracentrifugally separated lipoproteins in human serum. *J Clin Invest*, 34: 1345-1353, 1955.
- 4) Chino H, Murakami S, Harashima K: Diglyceride-carrying lipoproteins in insect hemolymph. Isolation, purification and properties. *Biochim Biophys Acta*, 176: 1-26, 1969.
- 5) Chino H, Downer RGH, Wyatt GR, Gilbert LI:

- Lipophorins, a major class of lipoproteins of insect haemolymph. *Insect Biochem*, 11: 491, 1981.
- 6) Chino H, Katase H, Downer RGH, Takahashi K: *J Lipid Res*, 22: 7-15, 1981.
  - 7) Chino H, Kitazawa K: Diacylglycerol-carrying lipoprotein of hemolymph of the locust and some insects. *J Lipid Res*, 22: 1047-1053, 1981.
  - 8) Katagiri C, de Kort S: Characterization of Colorado potato beetle lipophorin: A hydrocarbon-rich diacylglycerol-poor lipophorin. *Comp Biochem Physiol ptB*, 100: 149-152, 1991.
  - 9) Nagao E, Chino H: Structural study of the asparagine-linked oligosaccharides of lipophorin in locusts. *J Lipid Res*, 28: 450-454, 1987.
  - 10) Weers PM, Van Marrewijk WJ, Beenackers AM, Van der Horst DJ: Biosynthesis of locust lipophorin. Apolipophorins I and II originate from a common precursor. *J Biol Chem*, 268: 4300-4303, 1993.
  - 11) Chino H, Gilbert LI: Lipid release and transport in insects. *Biochim Biophys Acta*, 98: 94-110, 1965.
  - 12) Beenackers AMTh, Chino H, Law JH: Lipophorin nomenclature. *Insect Biochem*, 18: 1-2, 1988.
  - 13) Brown MS, Goldstein JL: A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science*, 232: 34-47, 1986.
  - 14) Downer RGH, Chino H: Turnover of protein and diacylglycerol components of lipophorin in insect haemolymph. *Insect Biochem*, 15: 627-630, 1985.
  - 15) Hirayama Y, Chino H: Lipid transfer particle in locust hemolymph: purification and characterization. *J Lipid Res*, 31: 793-799, 1990.
  - 16) Katase H, Chino H: Transport of hydrocarbons by the lipophorin of insect hemolymph. *Biochim Biophys Acta*, 710: 341-348, 1982.
  - 17) Chino H, Gilbert LI: The uptake and transport of cholesterol by haemolymph lipoproteins. *Insect Biochem*, 1: 337-347, 1971.
  - 18) Chino H, Sakurai H, Ohtaki T, Ikekawa N, Miyazaki H, Ishibashi M, Abuki H: Biosynthesis of  $\alpha$ -ecdysone by prothoracic glands in vitro. *Science*, 183: 529-530, 1974.
  - 19) Sakudoh T, Sezutsu H, Nakashima T, Kobayashi I, Fujimoto, Uchino K, Banno Y, Iwano H, Maekawa H, Tamura T, Kataoka H, Tsuchida K: Carotenoid silk coloration is controlled by a carotenoid-binding protein, a product of the Yellow blood gene. *Pro Nat Acad Sci*, 104: 8941-8946, 2007.
  - 20) Panáková D, Sprong H, Marois E, Thiele C, Eaton S: Lipoprotein particles are required for Hedgehog and Wingless signalling. *Nature*, 435: 58-65, 2005.
  - 21) Gallet A: Hedgehog morphogen: from secretion to reception. *Tre Cell Biol*, 21: 238-246, 2011.
  - 22) Eugster C, Panáková D, Mahmoud A: Lipoprotein-heparan sulfate interactions in the Hh pathway. *Dev Cell*, 13: 57-71, 2007.
  - 23) Kashiwazaki Y, Ikai A: Structure of apolipophorin in insect lipophorin. *Arch Biochem Biophys*, 237: 160-169, 1985.
  - 24) Katagiri C, Chino H: Studies on phospholipid transport by haemolymph lipoproteins. *Insect Biochem*, 3: 429-437, 1973.
  - 25) Katagiri C: Structure of lipophorin in insect blood: location of phospholipid. *Biochim Biophys Acta*, 834: 139-143, 1985.
  - 26) Katagiri C, Kimura J, Murase N: Structural studies of lipophorin in insect blood by differential scanning calorimetry and  $^{13}\text{C}$  nuclear magnetic relaxation measurements. Location of hydrocarbons. *J Biol Chem*, 260: 13490-13495, 1985.
  - 27) Katagiri C, Sato M, Tanaka N: Small-angle X-ray Scattering Study of Insect Lipophorin. *J Biol Chem*, 262: 15857-15861, 1987.
  - 28) Katagiri C, de Kort S, Sato M, Tanaka N: Structure of Colorado potato beetle lipophorin: Differential scanning calorimetric and Small-angle X-ray Scattering Studies. *Biochem*, 30: 9675-9681, 1991.
  - 29) Chino H, Downer RGH, Takahashi K: Effect of adipokinetic hormone on the structure and properties of lipophorin in locusts. *J Lipid Res*, 27: 21-29, 1986.
  - 30) Breiter DR, Kanost MR, Benning MW, Wesenberg G, Law JH, Wells MA, Rayment I, Holden HM: Molecular structure of an apolipoprotein determined at 2.5Å resolution. *Biochem*, 30: 603-608, 1991.