

비타민 E: α -토코페롤 대 그외 비타민 E*

조 성 희[§]

대구가톨릭대학교 식품영양학과

Vitamin E: α -Tocopherol and the Other Forms of Vitamin E*

Cho, Sung-Hee[§]

Department of Food Science and Nutrition, Catholic University of Daegu, Daegu 712-702, Korea

ABSTRACT

Vitamin E has been a generic term for all tocopherol and tocotrienol derivatives. The most active form of vitamin E isoforms *in vivo* is regarded to be α -tocopherol which is the only form defined as vitamin E in the US Food and Nutrition Board, causing controversy over setting dietary reference intake (DRI) of vitamin E. However, most of the countries other than the US maintain the original concept that all isoforms are accepted as vitamin E but with different biopotency. The roles of the isoforms of vitamin E other than α -tocopherol have received continuous attention. Among them those of γ -tocopherol and α -tocotrienol have been most studied in comparison with α -tocopherol, since γ -tocopherol comprises major form of vitamin E in many plant seeds and those of the both vitamin E have been implicated in unique physiological functions. This review summarizes findings that have led a better understanding of vitamin E absorption, transport, tissue storage and various functions common and specific to vitamin E isoforms focusing α - and γ -tocopherol as well as tocotrienols. It is expected to help redefining vitamin E and setting its DRI for Koreans. (Korean J Nutr 2010; 43(3): 303~314)

KEY WORDS: vitamin E DRI, α -tocopherol, γ -tocopherol, tocotrienol.

서 론

비타민 E는 α , β , γ , δ , 4가지 형태의 토코페롤과 역시 같은 4가지 형태의 토코트리엔올을 총칭하는 비타민으로 알려져 있다 (Fig. 1). 토코페롤들은 식물의 종실이나 녹색 잎채소에 존재하여 종실유가 주요 급원식품이 되고 있다. 그러나 β -토코페롤은 곡류에서 소량 발견되며 식물성 유지에서는 거의 발견되지 않고 토코트리엔올은 야자열매와 같은 특정식물이나 수종의 곡류의 겨와 배아 부위에 존재한다 (Table 1).¹⁻³⁾ 비타민 E의 대표적인 기능은 항산화작용으로 활성산소에 의하여 야기되는 지질의 손상을 억제하는 역할로 잘 알려졌다. 비타민 E연구의 대부분이 α -토코페롤을 사용하여 조사되어 α -토코페롤의 효능이 비타민 E의 기능을 대변하는 것으로 인식되기 쉽다. 그러나 염증 조절 및 여러 가지 생화학적 기능과 질병 예방 측면에서는 다른 형

태의 토코페롤과 토코트리엔올의 효능이 α -토코페롤에 비견할 만하거나 또는 더 우수한 것으로 보고되어 현재까지 사용하던 비타민 E의 biopotency-산화 억제-평가에 대하여 생각할 필요가 있다.

2000년도 이후 세계적으로 영양소들에 대한 섭취기준이 종전의 단일 기준인 영양권장량에서 식사섭취기준 혹은 영양섭취기준 [Dietary Reference Intakes (DRI), Reference Values for Nutrient Intakes, (Dietary) Nutrient Reference Values] 내에서 기본적으로 4가지 구성요소-평균 섭취량, 권장섭취량, 충분섭취량 및 상한섭취량의 항목으로 분리하여 영양소 별로 기준섭취량을 제시하고 있다. 미국/캐나다의 비타민 E에 대한 평균섭취량과 권장섭취량을 제정함에 있어 비타민 E의 활성을 갖는 형태로 2R-stereoisomer의 α -토코페롤만을 비타민 E로 인정하였다.⁴⁾ 일본과 필리핀에서 이러한 미국의 관점을 수용하였으나 대부분의 다른 나라에서는 종전과 같이 8종 화합물을 모두 비타민 E로 인정하고 충분섭취량으로 정하고 있다. 2010년 한국인 비타민 E 영양섭취기준을 개정함에 앞서 비타민 E의 형태별 특성에 대하여 알 필요가 있다. 그러나 비타민 E의 여덟 가지 형태에 대하여 연구가 균등하게 이루어진 것이 아니므로

접수일: 2010년 6월 7일

*This research was support by a grant (09082KFDA042) from Korea Food & Drug Administration in 2009.

[§]To whom correspondence should be addressed.

E-mail: shcho@cu.ac.kr

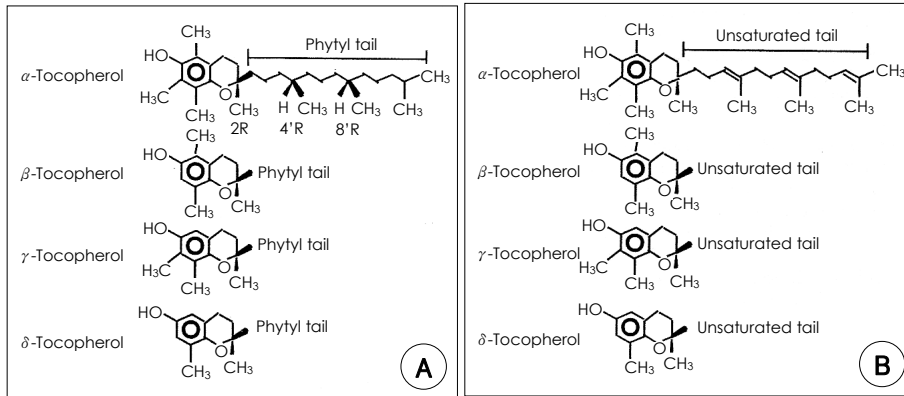


Fig. 1. Structures of tocopherols and tocotrienols. All are in the RRR-form. Sources: Adapted from Traber.¹³⁾

Table 1. Vitamin E contents in fats and oils (mg/100 g)

	Tocopherol			Tocotrienol			
	α	γ	δ	α	β	γ	δ
Animal fats¹⁾							
Lard	1.0	0.1					
Butter	4.0	0.3					
Tallow	2.0	0.2					
Plant oils							
Soybean ²⁾	10.2	61.2	18.2				
Corn ²⁾	17.7	33.9	1.3				
Olive ²⁾	13.8	0.3	—				
Rapeseed ²⁾	14.5	27.1	0.9				
Rice bran ²⁾	17.6	17.4	—				
Sesame seed ³⁾	—	423.6					
Palm ¹⁾	21.2	—	4.5	9.1	2.1	19.3	4.5

Sources: 1) Adapted from, Ref.¹⁾ 2) Ref.²⁾ 3) Ref.³⁾

가장 연구가 많이 된 α -토코페롤과 대비하여 γ -토코페롤과 여러 형태의 토코트리엔올에 대하여 현재까지 연구된 바를 정리하고자 한다.

알파 (α)-토코페롤

Table 1에 나타나 있듯이 α -토코페롤은 동물성 식품에 함유된 비타민 중에서 주 형태가 되지만 식물성 유지에서는 올리브유와 미강유를 제외하고 주형태는 되지 못한다. 그러나 *in vivo*에서 지질 산화를 억제하는 항산화 기능면에서 효능이 가장 우수하다고 알려져 영양학적 의의가 크다. 비타민 E 보충제에 함유된 형태도 거의 모두 α -토코페롤의 유기산염 (acetate 혹은 succinate)이며 대부분의 비타민 E 섭취 연구가 화학적으로 안정한 α -토코페롤 아세테이트를 사용하여 시행되어 왔다. 그러나 보충제에 함유된 α -토코페롤은 유기합성된 것으로 *all rac*형이며 Fig. 2에서 보여 주는 바와 같이 4종의 2R-형 (*RRR*-, *RSR*-, *RRS*-, *RSS*-)과 4종의 2S- (*SRR*-, *SSR*-, *SRS*-, *SSS*-; 중전의 *L*-)형의 혼합물로 자연계에 존재하는 *d*-형 (2R-)의 α -토코페롤과 차이가

있다. 2000년도에 미국 Food and Nutrition Board (FNB)에서 활성형의 비타민 E로 인정한 형태는 *d*- α -토코페롤형 뿐으로 4종의 2R-(*RRR*-, *RSR*-, *RRS*-, *RSS*-)형이다.⁴⁾

흡 수

α -토코페롤은 지방과 같이 담즙산염과 미셀을 형성하여 소장 상부에서 흡수된다. 비타민 E 보충제에 함유된 토코페롤 아세테이트는 반드시 췌장의 esterase에 의하여 가수분해되어야 하므로 췌장에 문제가 있을 때 흡수에 지장을 받을 수 있다. 흡수에 있어서 α -토코페롤은 다른 형태의 토코페롤에 비하여 친유성이 높아 (lipophilic) 같이 섭취하는 지방량에 영향을 많이 받을 것으로 예상할 수 있다. 식사에서 지방 섭취량을 변화시키면서 동위원소로 표지된 α -토코페롤 아세테이트^{6,7)} 일정량을 섭취시켰을 때 혈장 내 α -토코페롤 (Fig. 3의 d_6 - α -T) 함량이 지방량의 증가와 함께 상승하는 것을 잘 보여 주었다. 뿐만 아니라 식품의 matrix가 영향을 미쳐서 같은 양을 capsule로 섭취할 때 보다 식사에 포함될 때 흡수가 높으니^{6,8)} 개인 간의 차이가 매우 커서 보충제로 섭취시에도 흡수율이 20%에서 80%까지 증가할 수 있다.⁹⁾ 이러한 개인 간의 차이는 소장세포내로 α -토코페롤을 이동하는데 세포막에 존재하는 scavenger receptor class B type I (SR-BI)가 역할을 하므로¹⁰⁾ SR-BI 유전자 polymorphism에 따른 것으로 추정되기도 한다.

소장세포 내로 유입된 α -토코페롤은 원형질 내에서 chylomicron (CM)에 유입되어 림프로 흡수되는 것으로 알려졌다. 토코페롤은 세포 내에서 CM에 유입되기 전에 주요 부위는 주로 소포체막에 존재하며 vesicle을 형성하여 CM으로 유입된다. CM 중성지방의 구성에서 oleic acid의 함량도 비타민 E의 CM 유입에 중요한 요인으로 알려졌다.¹¹⁾ 이렇게 토코페롤은 지방과 함께 흡수되므로 abetalipoproteinemia 환자나 CM retention 환자에서 혈장 비타민 E가 낮아 결핍 수준으로 판정된다. 그러나 CM 결핍 환자에게 토코페롤 보충제를 투여하여 비타민 E 결핍이 완화되었다

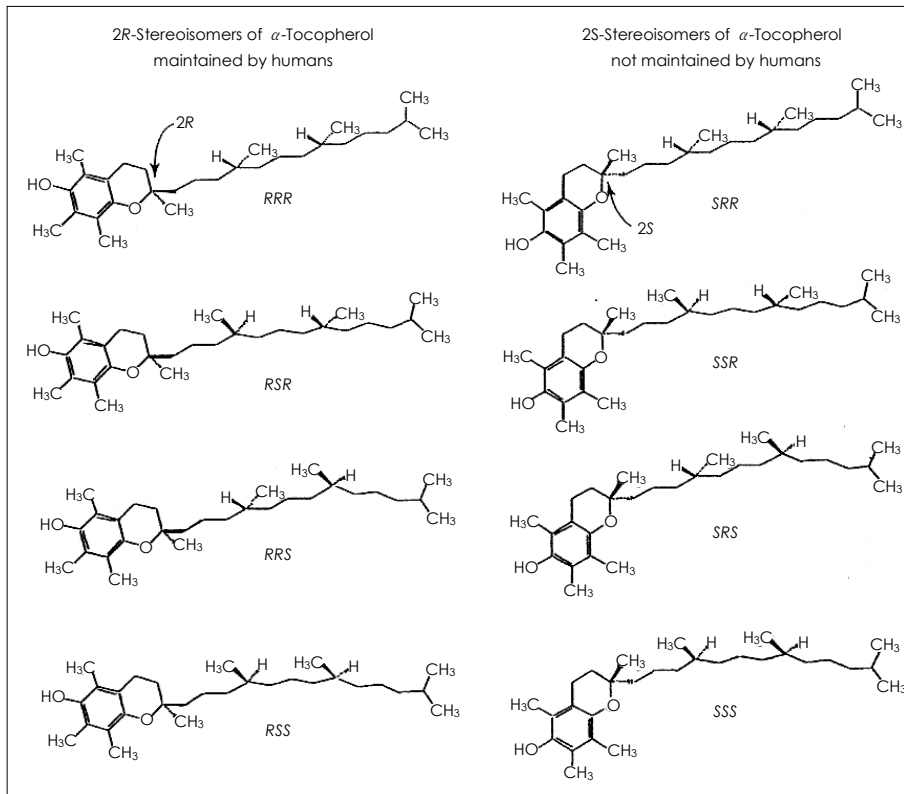


Fig. 2. Structures of tocopherols and tocotrienols (A) and all rac- α -tocopherols (B). Source: ⁴⁾

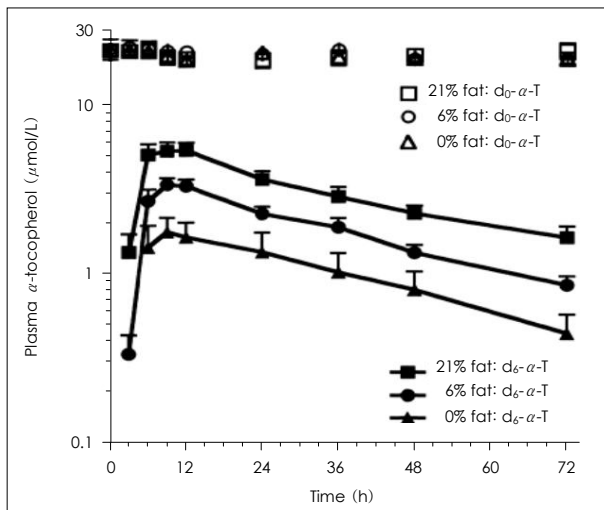


Fig. 3. Plasma labeled α -tocopherol time course.⁷⁾ The participants ($n = 5$) ingested vitamin E-fortified apples (22 mg d_6 - α -tocopherol/serving) after a breakfast that contained 0%, 6%, or 21% fat (percentage of total kcal). Each trial was separated by a 2-wk washout period. Plasma d_6 -labeled and d_0 -unlabeled α -tocopherol(-T) concentrations (\pm SE; analyzed by liquid chromatography-mass spectrometry) are shown at each time point for each trial.

는 것은 토코페롤이 CM 의존 경로 외의 다른 흡수 경로도 존재하다는 것을 보여 주고 있다. 소장세포에서 비타민 E는 HDL로 유입되어 문맥으로 흡수되는 것이 보고되었으며 이때 콜레스테롤 흡수에 관여하는 ABCA1-transporter가

작용하며 이 경로로 유입되는 토코페롤의 양은 식이지방 섭취와 반비례의 관계에 있는 것으로 알려졌다.¹¹⁾

이동 및 cellular uptake

혈액에서 혈장 지단백질에 의하여 α -토코페롤이 이동되므로 혈장 α -토코페롤 수준이 혈장 지질과 상관성이 매우 높다. 토코페롤은 주로 LDL과 HDL에 의하여 이동되며 VLDL이나 다른 지단백질에 의한 이동량은 20% 미만이지만 보충제 섭취시에는 혈중 총 α -토코페롤량의 1/3까지 증가하기도 한다. Chylomicron (CM)이나 very low density lipoprotein (VLDL)과 같이 중성지방이 많은 지단백질에 함유되어 있는 모든 형태의 비타민 E는 lipoprotein lipase (LPL)에 의하여 지단백질 중성지방이 분해되어 조직으로 유입될 때 같이 빠르게 조직으로 들어간다. LPL의 작용을 받고 남은 CM remnant에 함유된 비타민 E는 간으로 유입된다 (Fig. 4A). 간, 지방과 근육조직에 유입되는 총 비타민 E의 양이 상당하다. 이 과정에서 α -토코페롤이 다른 형태의 비타민 E에 비하여 유입 정도가 더 높다고는 볼 수 없고 LPL의 작용이 여러 형태의 비타민 E를 조직으로 유입에서 가장 영향이 있는 요인으로 알려졌다. CM 내의 비타민 E가 조직 세포 내로 유입되는 것은 LPL에 의해 지단백질 중성지방의 가수분해하여 생성된 지방산과 같이 세포 내로 들어오기 때문이기도 하지만 LPL이 세포막과 결합하여 토코페롤

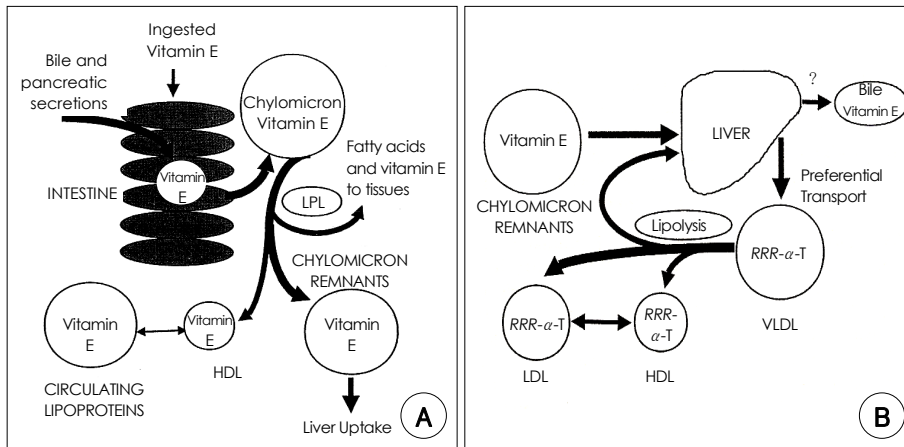


Fig. 4. Vitamin E secretion in chylomicrons (A) and RRR- α -tocopherol preferentially resecreted by the liver and distribution to circulating lipoproteins (B). Source.¹³⁾

이동의 가교의 역할이라는 결과도 제시되고 있다.¹²⁾ CM에 존재하는 α -토코페롤은 다른 형태의 비타민 E와 함께 high density lipoprotein (HDL)로 이동하기도 하고 또 다른 혈청지단백질로 이동하기도 한다.

간으로 유입된 비타민 E는 간에서 생성되는 VLDL에 함유되어 혈액으로 나오고 역시 LPL의 작용을 받은 후 low density lipoprotein (LDL)에 남아 있다가 간 외 조직으로 유입되기도 하고 CM에서와 같이 HDL로 이동하기도 하는데 간에서 VLDL로 방출되는 비타민 E는 주로 α -토코페롤이다 (Fig. 4B).¹³⁾ 이는 간 세포 내에서 VLDL 합성시 α -토코페롤이 다른 형태에 비하여 우선적으로 영입되기 때문이며 간세포에 존재하는 α -토코페롤 이동단백질 (α -tocopherol transfer protein; α -TTP)이 이 과정에서 중요한 역할을 한다고 알려졌다.^{14,15)} 즉, α -TTP가 여러 형태의 토코페롤 중 α -토코페롤과 선택적으로 결합하여 VLDL에 이전해 준다는 것이다.¹⁵⁾ 간 조직을 포함한 여러 조직-심장, 뇌, 소장세포에 α -TTP 외에도 토코페롤을 결합하는 단백질로 cellular retinaldehyde binding protein¹⁶⁾과 tocopherol 결합 단백질¹⁷⁾이 알려졌으나 기능과 기여도에 대하여 연구가 더 필요하다.

간 생성 VLDL로부터 혈액 내에서 생성된 LDL은 혈 중 α -토코페롤은 주요 운반체이며 LDL receptor에 의하여 LDL이 세포내로 endocytosis 기전으로 유입될 때 세포내로 들어간다. Fibroblast LDL receptor (LDLR)의 유전적 결함이 있는 환자에서 세포내로 α -토코페롤 유입이 원활치 못하였다.¹⁸⁾ 반면 LDLR이 결핍된 고콜레스테롤혈증 토끼에서는 혈 중 α -토코페롤 clearance가 감소하였지만 부신의 α -토코페롤의 양의 큰 감소가 없고 근육과 신장의 α -토코페롤 양은 오히려 증가하였으며¹⁹⁾ 같은 조건의 생쥐에게서도 뇌의 α -토코페롤 양의 변화가 없었다.²⁰⁾ 더 나아가 LDLR이 결핍된 가족성 고콜레스테롤 환자에서도 α -

토코페롤 결핍증세를 볼 수 없어 LDLR이 세포 내 α -토코페롤 유입에 절대적이 아니라는 반증이다. 부가적인 경로로 LDLR receptor superfamily에 해당하는 단백질들이 이를 대신할 것이라는 견해도 있으나 HDL이 SR-BI receptor를 통하여 조직으로 α -토코페롤을 유입시키는 것이²¹⁾ 중요 기전으로 보인다. 이는 SR-BI 결핍 생쥐에서 혈장 α -토코페롤이 증가하고 뇌, 폐, 생식기에 함량이 감소한다는 결과들이²⁰⁾ 뒷받침해 주고 있다. SR-BI receptor에 의한 α -토코페롤 유입은 특히 폐와 뇌 조직에서 중요한 것으로 간주되고 폐암의 억제와 Alzheimer와 같은 뇌질환과도 관련이 있을 것으로 추정되고 있다.

대 사

체내에서 토코페롤은 혈장과 간조직에 용해성이 높은 'labile' pool로 존재하지만 체내 함량의 90%는 지방조직에서 소위 'fixed' pool을 이루며 있고 건강한 사람의 경우 이 지방조직의 저장량은 식사로 상당 기간 공급이 되지 않아도 감소량이 적다.²²⁾ 식사에 섭취하는 토코페롤 중 γ -형이 α -형에 비하여 많지만 지방조직에 α -토코페롤이 더 많이 존재한다. 토코페롤 섭취와 지방조직에 존재하는 토코페롤 함량 관계를 조사한 결과 α -토코페롤의 섭취와 지방조직의 함량은 비례관계가 잘 성립되지 않았다.²³⁾

α -토코페롤은 체내에서 radical scavenger로서 자신은 tocopheroxyl radical로 전환되고 이는 ascorbate와 glutathione에 의하여 재생된다. 그러나 재생되지 못한 tocopheroxyl radical은 tocopheryl quinone으로 전환된 후 글루쿠론산과 포합하여 대변으로 배설되며 소량 (식사 비타민 E의 약 1% 정도)은 α -tocopheronic acid와 α -tocopheronolactone으로 전환되어 소변으로 배설된다.²⁴⁾ 담즙에 영입되는 비타민 E의 주요 대사 산물은 carboxyethylhydrochroman (CEHC)으로 비타민 E의 phytyl 꼬리가 간에서

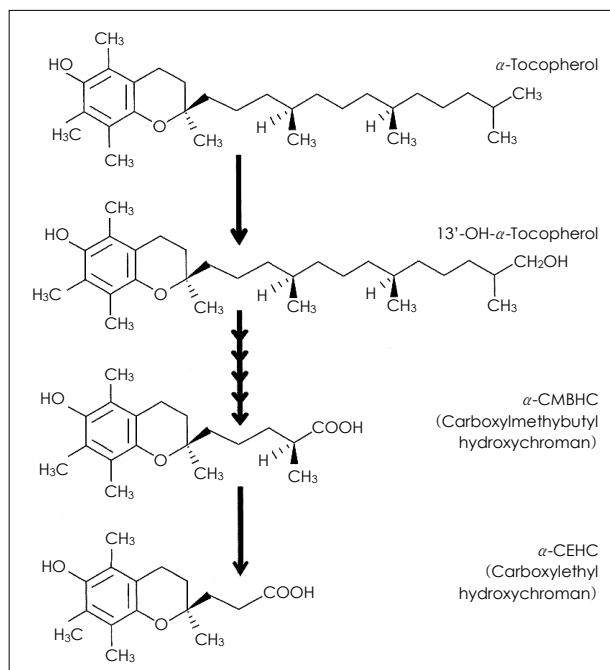


Fig. 5. Proposed pathway for the metabolism of α -tocopherol to α -CEHC. Source.²⁴⁾

cytochrome P450계에 의하여 수산화된 후 ω -산화되어 생성된다 (Fig. 5). 이 CEHC는 글루코산 뿐 아니라 황산 과도 conjugate를 이루어 주로 대변으로 배설되며 소변으로도 배설된다.

기능

α -토코페롤의 체내 기능은 항산화 작용과 생화학적 측면의 작용으로 대분할 수 있다. 항산화작용은 잘 알려진 대로 free radical 연쇄반응을 차단하는 것이다. 주로 작용하는 부위는 세포막과 지단백질 표면으로 구성 인지질 다불포화지방산 (PUFA)에서 생성되는 peroxy radical의 포획자 (scavenger)로서의 역할을 한다. 세포막에 존재하는 비타민 E와 PUFA의 비율이 1 : 850로 낮아도 세포막 PUFA가 잘 보호될 정도로 비타민 E의 항산화 작용의 효율은 매우 높다. 이렇게 높은 효율을 가질 수 있는 것은 산화된 비타민 E가 glutathione과 비타민 C로 구성된 재생 기전에 의하여 빠르게 원래 상태로 돌아 올 수 있기 때문이다. 비타민 E 부족으로 발생하는 임상증상은 조직 세포막 지질 과산화가 촉진된 결과라고 볼 수 있다. 따라서 지질과산화 biomarker들 혈장이나 소변의 TBARS, malondialdehyde, conjugated diene, F_2 -isoprostane 및 호흡에서 호기 중의 pentane, ethane 등이 비타민 E 부족 지표로서 고려되었다. 그러나 이 물질들의 농도 변화는

비타민 E의 섭취 뿐 아니라 항산화영양 전체와 관련이 되어 있어서 비타민 E 섭취기준을 결정하는 데는 사용하지 않고 있다.

생화학적인 면에서 알려진 α -토코페롤의 작용 중 하나는 protein kinase C (PKC) 활성을 저해하는 것으로 민무늬 근육, 혈소판, 단핵구 등에서 관찰되었다. 이 작용은 PKC 활성화에 필요한 diacylglycerol이 세포막에 유리되는 것이 지연되기 때문인 것으로 알려졌다. 뿐만 아니라 혈관내피 세포에서 여러 종류의 cell adhesion molecule들-ICAM-1, VCAM-1의 발현을 억제하므로써 단핵구가 혈관 내피세포에 부착되는 것을 억제한다. 또한 염증을 촉진하는 IL-1 β , IL-8 등의 cytokine 및 plasminogen activator inhibitor-1과 C-reactive protein의 분비도 억제하며 이는 PKC 뿐 아니라 5-lipoxygenase와 cyclooxygenase-2의 활성을 저해하기 때문으로 알려졌다.²⁵⁾

항산화 및 상기 생화학적 기능으로 α -토코페롤이 심순환질환, 백내장 발생 억제가 주장되어 왔으며 이에 부가하여 signal transduction 조절 기능²⁶⁾으로 암 발생 억제 효과도 보고되었으나 이 질환의 발생 요인이 다양하여 α -토코페롤의 효과로만 단정 짓기는 어렵다.

감마 (γ)-와 기타 토코페롤

비타민 E의 종류가 8종 중에서 α -토코페롤이 활성이 가장 높고 시판되는 비타민 E 보충제의 성분이지만 자연식품에서 가장 많이 섭취되는 형태는 γ -토코페롤이다. 우리나라의 2001년 국민건강·영양조사²⁷⁾에서 20~49세의 사람들의 식품섭취자료와 식품의 영양성분 DB 구축사업 (2차년도 비타민 분석) 결과³⁾를 이용하여 우리나라 사람들의 α -토코페롤과 γ -토코페롤의 1일 섭취량을 환산한 결과 5.6 mg과 14.2 mg으로 γ -형이 α -형의 2.5배 이상이었다. 이 섭취량은 식품의 토코페롤 database가 완벽하지 않아 다소 낮게 산정되었으리라고 생각되지만 γ -형 섭취가 α -형 섭취에 비하여 월등히 높다는 것은 확실하다고 보겠다. 이는 토코페롤의 주요급원인 식물성 유지의 γ -형 함량이 α -형 함량에 비하여 대두유는 3.4배, 옥수수유는 5.6배, 그리고 참기름은 γ -형이 100%인 점을 고려하면 당연한 결과이다.

토코페롤의 형태에 따른 흡수율의 차이는 γ -형이 α -형의 85% 수준으로 흡수에 있어서 γ -형이 α -형에 비견할 만하다는 것은¹⁸⁾ 체내에서 γ -형의 기능 수행에 있어서 매우 중요하다. γ -토코페롤은 흡수되어 소장에서 생성되는 CM 등의 지단백질로 체조직으로 이동은 용이하나 간조직으로 유입된 후 VLDL에 영입되기 위하여 α -TTP에 결합되는 정도는 α -토코페롤의 9%에 불과하지만²⁸⁾ 전혀 없는 것은 아니

Table 2. Concentrations of α - and γ -tocopherol in the plasma and tissues of human and rodents

	Human ¹⁾		Rat and mice ²⁾	
	γ -tocopherol	α -tocopherol	γ -tocopherol	α -tocopherol
Plasma (μ mol/L)	2-7	15-20	1.3-1.7	7.2-13.0
Liver (nmol/g)	-	-	4.5-5.3	30.0-33.4
Adipose (nmol/g) ³⁾	176 \pm 80	440 \pm 279	29.5 \pm 4.1	79.8 \pm 6.9
Muscle (nmol/g)	107	155 \pm 163	3.6-5.6	15.1-22.7
Skin (nmol/g) ⁴⁾	180 \pm 89	127 \pm 74	3.0 \pm 2.8	8.9 \pm 3.0

1) Data²⁹⁾2) Data^{30,31)}3) Data for rodents³⁰⁾ The animals were fed diets with a ratio of γ - to α -tocopherol of 2 : 1, 40-60 and 20-30 mg/kg, respectively4) Data for rodents³¹⁾ These mice were fed a diet containing 30 mg α -tocopherol/kg and -9 mg/kg γ -tocopherol/kg

다. 따라서 인체 내에서 γ -토코페롤의 혈 중 농도는 α -토코페롤에 비하여 일반적으로 20% 미만으로 낮으나 심장, 신장 등 주요조직에서 γ -토코페롤 함량이 α -토코페롤의 30~40%에 달하고 지방조직에서는 50%까지 달하며 근육조직에는 두 가지 형태가 비슷한 양으로 존재하고 피부조직에는 γ -토코페롤이 α -토코페롤 보다 오히려 높은 것으로 보고되어 (Table 2)²⁹⁾ 각 조직에서의 γ -토코페롤의 기능이 예상된다. 특히 지방조직의 γ -토코페롤 함량은 섭취량과 비례하는 것으로 보고되었다. 비타민 E를 결핍시킨 쥐에게 α -토코페롤 단독으로 20 mg, 2배의 γ -토코페롤 (40 mg)과 함께 2주간 섭취시키면서 혈장과 각 조직의 두 토코페롤의 함량을 조사해 본 결과 모든 조직에서 α -토코페롤의 함량은 γ -토코페롤의 부가적인 첨가에 관계없이 거의 같았으나 γ -토코페롤을 첨가하였을 때 혈장, 신장, 간, 및 폐에는 γ -토코페롤 함량이 α -토코페롤의 14~18%였고, 근육, 심장, 비장, 지방조직으로 γ -토코페롤의 함량이 증가되어 지방조직에는 36%였다.³⁰⁾ 같은 연구에서 γ -토코페롤을 3배로 증가시켰을 때 모든 조직에서 증가하여 α -토코페롤의 20~61%에 이르렀다. 이 연구에서 쥐에게 섭취시킨 α -와 γ -토코페롤 양의 비율은 일반적인 식사에서 섭취되는 비율이라는 점에서 이 연구의 의의가 있다고 보겠다. 생쥐에게 α -와 γ -tocopherol을 각각 30 mg/kg과 9 mg/kg을 주었을 때 지방조직과 피부조직에 두 토코페롤의 함량이 섭취량과 비례하였다.³¹⁾ 그러나 정상식사 섭취하는 사람들에게 α -토코페롤을 보충제로 다량 (400 IU) 복용하게 하였을 때 혈중 α -토코페롤은 200~400% 증가하였으나 혈 중 γ -토코페롤은 초기의 30~50%로 감소하여 일반적인 α -토코페롤 영양제가 체내 γ -토코페롤을 고갈시키는 작용이 있는 것으로 나타났다.³²⁾ γ -토코페롤도 α -토코페롤과 같이 대사되어 α -토코페롤의 대사산물인 α -CEHC 대신 γ -CEHC를 생성한다. 그런데 α -토코페롤을 다량 섭취하면 혈 중 γ -토코페롤이 감소되며 γ -CEHC의 배설도 증가되는 것으로 보이^{32,33)} γ -토코페롤의 대

사가 향진되는 것으로 풀이된다. 인체 실험에서도 동량의 α -와 γ -토코페롤을 공급한 경우 γ -토코페롤이 훨씬 빠른 속도로 대사되어 γ -CEHC의 생성과 배설이 높아지는 것으로 보고되었다.³⁴⁾

α -토코페롤에 비하여 γ -토코페롤은 분자구조상 chromanol 핵의 C-5 위치에 전자 공여능을 갖는 methyl기 없어 항산화능이 약하여 적혈구 용혈 억제 효과가 α -토코페롤의 10% 정도다. 그러나 이러한 구조는 체내에서 반응성이 강한 질소 화합물과 결합을 용이하게 해 주는 것으로 Cooney 등의 연구³⁵⁾에서 산화질소 독성 해소에 γ -토코페롤이 α -토코페롤에 비하여 훨씬 효과적임을 보여 주었다. 즉, γ -토코페롤은 체내에서 독성이 강한 이산화질소를 산화질소로 환원시키거나 그대로 결합하여 5-nitro- γ -토코페롤을 형성하여 무독화하므로써³⁶⁾ 이산화질소에 의한 염증 촉진, 단백질, 지질 및 DNA 손상을 억제시킬 수 있다. 반응성이 강한 산화질소 중은 흡연자의 체내에 상당히 증가되어 있어 γ -토코페롤 보충시 흡연에 의한 산화적 손상으로 보호할 수 가능성이 높으며 이럴 경우 체내 비타민 C 절약작용을 기대할 수 있다.

γ -토코페롤의 만무늬 근육세포의 증식 억제 효과는 α -토코페롤과 같이 protein kinase C의 활성의 저해이며 항산화화합물과는 무관하다고 알려졌다. 뿐만 아니라 γ -토코페롤과 그 대사물인 γ -carboxyethyl-hydroxychromanol (γ -CEHC)는 항염증 작용이 있다고 보고되었다.³⁷⁾ γ -CEHC은 간에서 생성되는 친수성을 가진 물질로서 인체 혈장 농도가 50~100 nmol/L이며 소변으로 배설될 때는 글루쿠론산과 복합체를 이루며 배설량은 4~22 μ mol/L로 보고되었다.²⁴⁾ γ -토코페롤과 γ -CEHC의 항염증 작용은 cyclooxygenase-2 활성 저해로 인하여 prostaglandin (PG)E2 합성이 저해되기 때문이며 이러한 작용은 α -토코페롤에 비하여 더 현저하였다.³⁷⁾

만성 질환의 주요 발생 요인인 산화 스트레스의 해소에

있어서 일부 연구자들의 연구에 의하면 γ -토코페롤의 효과가 α -형 보다 우수한 것으로 보고한 바 있다. 흰쥐에게 1일 100 mg/kg 체중의 γ -토코페롤 급여하였을 때 흰쥐의 혈소판 응집과 동맥 thrombogenesis 억제 효과가 α -형 보다 우수하였고 superoxide 이온 생성과 지질 과산화 억제도 더 우수하였다.³⁸⁾ 뿐만 아니라 γ -토코페롤 투여는 혈장과 동맥 조직의 superoxide dismutase 활성과 동맥조직의 두 종류의 효소 (망간과 구리/아연 특이성) 단백질의 발현을 증가시켰다.³⁹⁾ α -토코페롤에 비하여 적지만 γ -토코페롤의 인체에서 심순환계 질환의 억제 효과도 보고되었다. Ohrvall 등⁴⁰⁾은 심순환계 질환자의 혈장 γ -토코페롤 수준이 정상인 보다 낮다고 보고하였으며 국가간의 비교 연구에서 혈장 γ -토코페롤 수준이 낮은 리투아니아인의 심장병 사망률이 혈장 γ -토코페롤 수준이 높은 스웨덴인에 비하여 25%나 높다고 보고하였다.⁴¹⁾ 또한 3만명 이상의 폐경 여성을 대상으로 한 7년간의 추적 연구에서 식사에서 γ -토코페롤을 많이 섭취한 사람이 α -토코페롤 보충제를 섭취한 사람들에 비하여 심장병으로 인한 사망이 더 낮았음을 보여 주었다.⁴²⁾ 동물을 사용한 대장암 억제 연구에서 γ -토코페롤 함량이 57%에 달하는 토코페롤 혼합물이 colon adenoma를 감소시켰으며 이는 PGE2, leukotriene B4 및 nitrotyrosine의 감소를 수반하여⁴³⁾ 위에 서술된 cyclooxygenase의 활성 변화와 이산화질소 제거가 주요 기전으로 작용하였음을 보여 주고 있다. 암 발생 억제에서도 γ -토코페롤은 α -토코페롤의 효과와 비교하여 연구되었으나 그 결과가 서로 엇갈리고 있다. Helzlsouer 등⁴⁴⁾에 의하면 α -와 γ -토코페롤 섭취가 높은 사람들 (highest quintile)에게서 섭취가 낮은 사람들 보다 유의적으로 전립선 암이 낮았으며 그 효과는 γ -토코페롤에서 더 확연하였다. 그러나 폐암에서는 α -토코페롤 효과가 γ -토코페롤 섭취 효과 보다 우수하였다.⁴⁵⁾

토코트리엔올

비타민 E에 대한 연구에서 토코트리엔올에 대한 연구는 토코페롤에 대하여 훨씬 못 미쳐 1% 정도에 불과할 정도로 적다. 연구가 적은 것이 토코트리엔올을 함유하고 있는 주요 식품인 팜유와 rice bran oil의 생산과 소비가 세계적으로 볼 때 특정 지역에 국한되기 때문인 것으로 생각된다. 토코트리엔올의 연구는 주로 말레이시아산 팜유를 중심으로 세계 연구진을 통하여 상당히 수행되어 왔으며 여러 종류의 토코트리엔올을 사용하여 진행되고 있다.

토코트리엔올의 흡수는 토코페롤과 별로 차이가 없어 쥐를 사용한 실험에서 α -토코트리엔올의 bioavailability가 27.7% 내외로 α -토코페롤에 비견할 만 하거나⁴⁶⁾ 장내에서 림프로

흡수하는 정도가 α -토코페롤 보다 오히려 높게 나타나기도 하였다.⁴⁷⁾ 그러나 γ -및 δ -토코트리엔올의 경우 bioavailability가 α -형의 1/3 수준이었다.⁴⁶⁾ HepG2 세포를 이용한 실험에서는 토코트리엔올의 최종 대사 산물이 토코페롤의 대사산물과 같이 α -, γ -형태에 따라 각각 α -CEHC, γ -CEHC로 분석되었으며 토코페롤에 비하여 빨리 대사되는 것으로 나타났다.⁴⁸⁾ 인체 혈장에 존재하는 토코트리엔올의 농도는 α -형이 0.7~1 $\mu\text{mol/L}$, β -형이 0.3~0.4 $\mu\text{mol/L}$ 이며 γ -와 δ -형은 0.1 $\mu\text{mol/L}$ 이하로 낮았으나 4주 동안 200 mg의 γ -토코트리엔올의 보충 후에 토코페롤이나 α -토코트리엔올의 농도에 영향을 주지 않으면서 이 0.5 $\mu\text{mol/L}$ 정도로 상당히 증가하였다.⁴⁹⁾ α -와 γ -토코트리엔올을 각각 쥐에게 경구 투여하였을 때 지방조직, 피부, 심장, 근육 등에서 거의 모든 조직에서 발견되었다.⁵⁰⁾ 같은 실험에서 α -토코페롤을 동시에 공급하였을 때 α -토코트리엔올의 조직 내의 농도가 감소하고 대사물인 α -CEHC도 증가하였으나 γ -토코트리엔올의 조직 내의 농도가 감소하지 않았으며 γ -CEHC의 증가도 없어 γ -토코트리엔올은 토코페롤의 영향을 받지 않음을 보여 주었다. 동시에 피하지방 조직의 과산화지표인 thiobarbituric acid reactive substances (TBARS)의 농도가 α -토코페롤 단독 투여에 비하여 γ -토코트리엔올과 복합 투여하였을 때 유의하게 감소하여 조직 내의 γ -토코트리엔올의 농도 유지에 따른 부가적 효과가 α -토코트리엔올과 다름을 분명히 보여 주었다. 임신한 암쥐에게 α -토코트리엔올을 α -토코페롤과 함께 2주간 경구 투여하였을 때 암쥐의 뇌와 새끼 쥐의 α -토코트리엔올의 축적을 볼 수 있었으며 새끼 쥐에서의 축적이 유의적으로 높았을 뿐 아니라 이에 상응하여 발현하는 유전자들을 확인하였다.⁵¹⁾

토코트리엔올의 건강 증진 효과는 심순환계 질환 억제, 항암 및 신경보호 작용으로 요약되며 이 중 후자의 작용은 α -나 γ -토코페롤에서 비하여 차별화된 역할이라고 보여진다. 이러한 효과에 항산화 작용이 기본적인 역할을 할 것으로 생각되지만 그 외의 작용도 기여하는 것으로 보고 있다. 토코트리엔올의 항산화능을 liposome을 사용하는 *in vitro*계에서 토코페롤과 비교할 때 더 높게 나타나는 경우가 많지만⁵²⁾ *in vivo*에서는 같거나 더 낮게 나타나는 경우가 많다.⁴⁷⁾ 이는 γ -토코페롤을 α -토코페롤과 비교했을 때와 마찬가지로 *in vivo*에서 기능을 발휘하기 위한 전제조건인 흡수와 대사 등에서의 차이에 기인하는 것으로 여겨진다. 심순환계 질환 예방에 대한 기전으로 LDL 산화 억제⁵³⁾에 추가하여 α -토코트리엔올은 콜레스테롤 합성의 유효효소인 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA reductase (HMGR)의 활성을 낮추는 작용이 있다.⁵⁴⁾ 토코트리엔올에 의한 HMGR의 활성 조

Table 3. Effects of Various Vitamin E Compounds on Preneoplastic (CL-S1), Neoplastic (-SA), and Malignant (+SA) Mammary Epithelial Cell Growth (IC₅₀) and Viability (LD₅₀) (Adapted from Ref. 58)

Vitamin E		CL-S1	- SA	+ SA
TRF	IC ₅₀	13 μ M	7 μ M	6 μ M
	LD ₅₀	50 μ M	43 μ M	38 μ M
α -Tocopherol	IC ₅₀	> 120 μ M	> 120 μ M	> 120 μ M
	LD ₅₀	> 250 μ M	> 250 μ M	> 250 μ M
γ -Tocopherol	IC ₅₀	> 120 μ M	> 120 μ M	> 120 μ M
	LD ₅₀	> 250 μ M	> 250 μ M	> 250 μ M
δ -Tocopherol	IC ₅₀	55 μ M	47 μ M	23 μ M
	LD ₅₀	> 250 μ M	166 μ M	125 μ M
α -Tocotrienol	IC ₅₀	12 μ M	7 μ M	5 μ M
	LD ₅₀	27 μ M	28 μ M	23 μ M
γ -Tocotrienol	IC ₅₀	8 μ M	5 μ M	4 μ M
	LD ₅₀	19 μ M	17 μ M	14 μ M
δ -Tocotrienol	IC ₅₀	7 μ M	4 μ M	3 μ M
	LD ₅₀	16 μ M	15 μ M	12 μ M

IC₅₀ indicates treatment dose that induced a 50% growth inhibition as compared with controls over the 5-day culture period. LD₅₀ indicates treatment dose that induced a 50% reduction in viable cell number as compared with controls after a 24-hr exposure period. Cells in LD₅₀ studies were grown in culture and maintained on control media for 5 days prior to being exposed to their respective treatments. Each treatment group contained six replicates initially plated in 24-well plates at a density of 1×10^5 (CL-S1) or 5×10^4 (-SA or +SA) cells/well (Adapted from McIntyre BS, Briski KP, Gapor A, Sylvester PW. Antiproliferative and apoptotic effects of tocopherols and tocotrienols on preneoplastic and neoplastic mouse mammary epithelial cells (44544)

절은 statin계 약물과 같은 효소의 경쟁적 저해제가 아니라 HMGCR mRNA의 translation 효율을 낮추고 HMGCR 단백질 분해를 촉진하므로서 이루어진다고 보고되었다.⁵⁴⁾ 이에 부합되게 Quershi 등⁵²⁾은 rice bran이나 토코트리엔을 섭취로 혈청 콜레스테롤 저하 효과가 있다고 보고하였다. 반면 Mustard 등⁴⁹⁾은 효과가 전혀 없다고 보고하였다. 이러한 차이는 대상자들의 콜레스테롤 및 에너지 섭취량과 α -토코페롤 섭취가 영향을 줄 수 있다는 의견이 제시되었으며 Quershi 등⁵⁵⁾은 미국심장학회의 Step-1 diet을 기준으로 하여 토코트리엔을 하루 24 mg에서 200 mg으로 단계적으로 섭취시키는 연구를 통하여 혈청 콜레스테롤이 감소함을 재입증하였다. 토코트리엔올도 α -토코페롤과 같이 VC-AM-1의 발현을 억제할 수 있음을 보여 주었으며 α -토코페롤의 1/10의 농도에서 동일한 효과를 보일 만큼 탁월하다고 보고되었다.⁵⁶⁾ 이 연구에서 토코트리엔올 중에서는 δ -형의 효과가 가장 좋았다는 것도 주목할 만한 결과였다. 반면 심순환계의 주요 위험인자인 혈압에 영향을 주는 eNOS (nitric oxide synthetase) 활성화는 γ -토코트리엔올의 효과가 더 좋아서⁵⁷⁾ 여러 형태의 토코트리엔올이 복합적으로

작용하여 심장순환계 질환 발생을 억제할 수 있다고 보여진다.

비타민 E는 항산화 작용으로 인하여 암 발생 억제 가능성이 제기되어 왔으나 인체 연구에서 세포연구에서와 같이 분명한 결과를 보이는 연구는 적다. 비타민 E 형태별로 암 세포 증식 억제에 대하여 조사한 연구 중에 대표적인 것이 토코트리엔올에 의한 세포성장 억제 효과다.⁵⁸⁾ 이 연구에서 여러 단계의 유방암 상피세포를 5일간 배양하며 세포 증식 억제를 조사한 결과 토코트리엔올의 효과가 토코페롤에 비하여 월등히 우수하였다. 이 연구에서는 세 종류의 암세포-암이 되기 전 (preneoplastic), 초기 (neoplastic) 및 악성 (malignant)에 대하여 토코트리엔올의 증식 억제 효과를 토코페롤과 비교하였다. 이 연구의 중요 결과는 Table 3에서 나타난 바와 같이 세포 증식 억제(IC₅₀)에 요구되는 혼합 토코트리엔올 분획 (TRF) 및 개별 토코트리엔올의 농도는 7~13 μ M 정도였지만 토코페롤들은 그 보다 10~20배 높은 농도가 요구되었다. 토코트리엔올 간에도 형태별로 효과의 차이가 있어 α 형 보다 γ 와 δ 형이 더 높은 효과가 있는 것으로 보인다. 이러한 토코트리엔올의 효과는 세포내의 DNA 단편의 증가를 수반하였으며 cAMP 의존성 post-epidermal growth factor 작용을 초기에 억제하는 것과 관련이 있는 것으로 나타났다.⁵⁹⁾ 한편 Takahashi와 Loo는 γ -토코트리엔올이 미토콘드리아 막전위를 감소시켜 cytochrome c를 원형질로 유출함으로써 apoptosome의 형성을 촉진하고 결국 caspase에 의한 세포사멸이 발생한다고 보고하였다.⁶⁰⁾ Mo와 Elson은 암세포의 HMGCR 분해나 mRNA 발현에 토코트리엔올이 영향을 미치는 것도 암세포 증식 억제에 관련이 있다고 보고하였다.⁶¹⁾ 이러한 작용은 토코페롤의 항암 작용에서 보고된 바와 같이 항산화 기능에 부가된 다른 독립적인 기전이 작용하는 것으로 보인다. 토코트리엔올의 항암작용은 아직 사람을 대상으로 한 결과가 거의 없어 이에 대한 차후 연구가 필요하다.

토코트리엔올이 토코페롤과 달리 나타내는 독특한 작용이 신경계 보호작용으로 보인다. 산화 스트레스로 유발된 세포사멸이 신경퇴화작용의 중요원인이며 혈장 등 세포외액에 glutamate가 증가 되면 세포내로 cystine 유입이 방해를 받아 산화스트레스를 고조시키는 것으로 알려졌다. HT4 해마신경세포를 이용한 연구에서 glutamate로 유도되는 세포사멸이 nM 수준의 낮은 α -토코트리엔올에 의하여 저해되었으며 반면 α -토코페롤은 영향이 없었다.⁶²⁾ 이 연구에서 토코트리엔올의 작용은 c-Src kinase와 signal 관련 kinase의 인산화를 억제하기 때문인 것으로 나타났다. 뿐만 아니라 토코트리엔올은 12-lipoxygenase 활성화 및 Ca influx

로 촉진되는 세포사멸도 억제하였다고 보고되었다.⁶³⁾ 전통적인 비타민 E 결핍증인 신경 징후가 비타민 E 중에서 토코페롤 보다 토코트리엔올의 부족으로 인한 영향이 더 큰지 여부는 조사되지 않았으나 적은 양의 토코트리엔올의 중요성을 간과해서는 안 된다고 생각한다.

맺 음 말

비타민 E의 영양섭취기준을 제정하는데 주요 쟁점의 하나로 부각되고 있는 문제가 종전에 인정하던 토코페롤과 토코트리엔올 형태들을 그대로 다 인정할지와 미국에서 주장하는 *d-α*-토코페롤만 인정할지의 여부다. 미국의 주장대로 *d-α*-토코페롤만 인정한다면 종전의 비타민 E로 인정받던 다른 형태의 토코페롤과 토코트리엔올은 생리활성 성분으로 그 위상이 바뀌게 된다. 그러나 이들은 *α*-토코페롤과 유사한 구조로서 *α*-TTP와 친화력은 낮지만 결합을 한다는 것, 사람들의 식사에서의 섭취량 및 조직 내의 보유 함량이 *α*-토코페롤과 비견할 만큼 상당량이며 항산화기능과 생화학적 기능을 공유한다는 점을 고려할 때 비타민 E에서 제외시키기는 어렵다고 생각한다. 현재까지 비타민 E biopotency를 적혈구 용혈 억제능이라는 단일 지표를 사용하여 *γ*-토코페롤은 *α*-토코페롤의 10%, 토코트리엔올은 5~30%로 낮게 평가되어 왔으며 최근 미국에서는 이것도 인정하지 않고 있다. *γ*-토코페롤이나 토코트리엔올은 산화질소 화합물의 반응성 및 염증 억제, 암세포 증식 억제 효과를 보유하고 있는데 이에 대한 평가가 제대로 되고 있지 않다. 따라서 비타민 E로 인정되어 온 토코페롤과 토코트리엔올의 biopotency 평가가 적혈구 용혈 억제능 뿐 아니라 새로운 평가지표에 의하여 복합적으로 판정될 수 있어야 되겠다. 새로운 평가지표의 발굴을 위하여 더 많은 연구가 요망되며 이는 비타민 E 정체성 확립에 중요한 문제로 생각된다.

Literature cited

- 1) Combs GF Jr. Vitamin E. In: The Vitamins, Fundamental Aspects in Nutrition and Health. New York: Academic Press; 1998. p.189-223
- 2) Hu JN, Zhu XM, Adhikari P, Li D, Kim IH, Lee KT. Determination of tocopherol contents in refined edible oils using HPLC method. *J Food Sci Nutr* 2009; 14(3): 260-264
- 3) Korea Health Industry Development Institute. Development of Nutrient Database -2. Vitamin Composition of Foods -; 2002
- 4) Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids. Washington, DC: National Academies Press; 2000
- 5) Dillard CJ, Gavino VC, Tappel AL. Relative Antioxidant effectiveness of *α*-tocopherol and *δ*-tocopherol in iron-loaded rats. *J Nutr* 1983; 113(11): 2266-2273
- 6) Jeanes YM, Hall WL, Ellard S, Lee E, Lodge JK. The absorption of vitamin E is influenced by the amount of fat in a meal and the food matrix. *Br J Nutr* 2004; 92(4): 575-579
- 7) Bruno RS, Leonard SW, Park S, Zhao Y, Traber MG. Human vitamin E requirements assessed with the use of apple fortified with deuterium-labeled *α*-tocopheryl acetate. *Am J Clin Nutr* 2006; 83(2): 299-304
- 8) Leonard SW, Good CK, Gugger ET, Traber MG. Vitamin E bioavailability from fortified breakfast cereals greater than that from encapsulated supplements. *Am J Clin Nutr* 2004; 79(1): 86-92
- 9) Roxbrough HE, Burton GW, Kelly FJ. Inter- and intra-individual variation in plasma and red blood cell vitamin E after supplementation. *Free Radic Res* 2000; 33: 437-446
- 10) Reboul E, Klein A, Bietrix F, Gleize B, Malezet-Desmoullins C, Schnerider M, Margotat A, Lagrost L, Collet X, Borel P. Scavenger receptor class B type I (SR-BI) is involved in vitamin E transport across the enterocyte. *J Biol Chem* 2006; 281(8): 4739-4745
- 11) Anwar K, Kayden HJ, Hussain MM. Transport of vitamin E by differentiated Caco-2 cells. *J Lipid Res* 2006; 47: 1261-1273
- 12) Traber MG, Olivecrona T, Kayden HJ. Bovine milk lipoprotein lipase transfers tocopherol to human fibroblasts during triglyceride hydrolysis in vitro. *J Clin Invest* 1985; 75: 1729-1734
- 13) Traber MG. vitamin E: In Shils ME, Olson JA, Shike M, Ross AC eds. Modern Nutrition in Health and Disease, 9th edition. Baltimore, MD: Williams & Wilkins; 1999. p.347-362.
- 14) Sato Y, Hagiwarsa K, arai H, Inoue K. Purification and characterization of the alpha-tocopherol transfer from the rat liver. *FEBS Lett* 1991; 288(1): 41-45.
- 15) Traber MG, Rudel LL, Burton GW, Hughes L, Ingold KU, Kayden HJ. Nascent VLDL from liver perfusions of cynomolgus monkeys are preferentially enriched in RRR-compared with SRR-alpha tocopherol: Studies using deuterated tocopherols. *J Lipid Res* 1990; 31(4): 687-694
- 16) Panagabko C, Morley S, Hernandez M, Cassolato P, Gordon H, Manor D, Atkinson J. Ligand specificity in the CRAL-TRIO protein family. *Biochemistry* 2003; 42(21): 6467-6474
- 17) Dutta-Roy AK, Leishman DJ, Gordon MJ, Campbell FM, Duthie GG. Identification of a low molecular mass (14.2 kDa) alpha-tocopherol-binding protein in the cytosol of rat liver and heart. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 196(3): 1108-1112
- 18) Taber MG, Kayden HJ. Vitamin E is delivered to cells via high affinity receptor for low density lipoprotein. *Am J Clin Nutr* 1984; 40: 747-751
- 19) Cohn W, Goss-Sampson MA, Grun H, Muller DP. Plasma clearance and net uptake of alpha-tocopherol and low-density lipoprotein by tissues in WHHL and control rabbits. *Biochem J* 1992; 287: 247-254
- 20) Mardones P, Strobel P, Miranda S, Leighton F, Quinones V, Amigo L, Rozowski J, Rigotti A. Alpha-tocopherol metabolism in abnormal in scavenger receptor class B type I (SR-BI)-deficient mice. *J Nutr* 2002; 132: 443-449
- 21) Rigotti A, Miettinen HE, Krieger M. The role of the high-density lipoprotein receptor SR-BI in lipid metabolism of endocrine and other tissues. *Endocr Rev* 2003; 24: 357-387

- 22) Handelman GJ, Epstein JP, Spiegelman D, Machlin LJ, Dratz EA Human adipose alpha-tocopherol and gamma-tocopherol kinetics during and after 1 y of alpha-tocopherol supplementation. *Am J Clin Nutr* 1994; 59(3): 1025-1032
- 23) El-Sohemy A, Baylin A, Ascherio A, Kabagambe E, Spiegelman D, Campos H. Population-based study of alpha- and gamma-tocopherol in plasma and adipose tissue as biomarkers of intake in Costa Rican adults. *Am J Clin Nutr* 2001; 74(3): 356-363
- 24) Brigelius-Flohé R, Traber MG. Vitamin E: function and metabolism. *FASEB J* 1999; 13(10): 1145-1155
- 25) Zemleni J, Rucker RB, McCormick DB, Suttie JW. eds Vitamin E (Traber MG) in 'Handbook of Vitamins' 4th ed; 2007. p.153-174
- 26) Yano T, Yajima S, Hagiwara K, Kumadaki I, Yano Y, Otani S, Uchida M, Ichikawa T. Vitamin E inhibits cell proliferation and the activation of extracellular signal-regulated kinase during the promotion phase of lung tumorigenesis irrespective of antioxidative effect. *Carcinogenesis* 2000; 21(11): 2129-2133.
- 27) Korea Centers for Disease Control and Prevention. The third Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES III); 2005
- 28) Hosomi A, Arita M, Sato Y, Kiyose G, Ueda T, Iragashi O, Arai H, Inoue K. Affinity for alpha-tocopherol transfer protein as a determinant of the biological activities of vitamin E analogs. *FEBS Lett* 1997; 409(1): 105-108
- 29) Burton GW, Traber MG, Acuff RV, Walters DN, Kayden H, Hughes L, Ingold KU. Human plasma and tissue α -tocopherol concentrations in response to supplementation with deuterated natural and synthetic vitamin E. *Am J Clin Nutr* 1998; 67: 669-684
- 30) Bieri JG, Everts RP. Gamma tocopherol: metabolism, biological activity and significance in human vitamin E nutrition. *Am J Clin Nutr* 1974; 27(9): 980-986
- 31) Weber C, Podda M, Rallis M, Thiele JJ, Traber MG, Packer L. Efficacy of topically applied tocopherols and tocotrienols in protection of murine skin from oxidative damage induced by UV-irradiation. *Free Radic Biol Med* 1997; 22: 761-769
- 32) Handelman GJ, Machlin LJ, Fitch K, Weiter JJ, Dratz EA. Oral α -tocopherol supplements decrease plasma γ -tocopherol levels in humans. *J Nutr* 1985; 115(6): 807-813
- 33) Kiyose C, Saito H, Kaneko K, Hamamura K, Tomioka M, Ueda T, Igarashi O. α -Tocopherol affects the urinary and biliary excretion of 2,7,8-trimethyl-2(2'-carboxyethyl)-6-hydroxychroman, gamma-tocopherol metabolites in rats. *Lipids* 2001; 36(5): 467-472
- 34) Leonard SW, Paterson E, Atkinson JK, Ramakrishnan R, Cross CE, Traber MG. Studies in humans using deuterium-labeled α - and γ -tocopherol demonstrate faster γ -tocopherol disappearance and greater γ -metabolite production. *Free Radic Biol Med* 2005; 38(7): 857-866
- 35) Cooney RV, Franke AA, Harwood PJ, Hatch-Pigott V, Custer LJ, Mordan LJ. γ -tocopherol detoxification of nitrogen dioxide: superiority to α -tocopherol. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 1771-1775
- 36) Goss SP, Hogg N, Kalyanaraman B. The effect of on nitration of γ -tocopherol by peroxynitrite. *Arch Biochem Biophys* 1999; 363: 333-340
- 37) Jiang Q, Elson-Schwab I, Courtemanche C, Ames BN. γ -tocopherol and its major metabolite, in contrast to α -tocopherol, inhibits cyclooxygenase activity in macrophages and epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 11494-11499
- 38) Saldeen T, Li D, Mehta JL. Differential effects of α - and γ -tocopherol on low-density lipoprotein oxidation, superoxide activity, platelet aggregation and arterial thrombogenesis. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1208-1215
- 39) Liu M, Wallmon A, Olsson-Mortiock C, Wallin R, Sadeen T. Mixed tocopherols inhibit platelet aggregation in humans: potential mechanisms. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 700-706
- 40) Ohrvall M, Sundolf G, Vessby B. Gamma, but not alpha, tocopherol levels in serum are reduced in coronary heart disease patients. *J Intern Med* 1996; 239: 111-117
- 41) Kristenson M, Zieden B, Kucinskiene Z. antioxidant status ad mortality from coronary heart disease in Lithuanian and Swedish men aged 50. *BMJ* 1997; 314: 629-633
- 42) Kushi LH, Folsom AR, Prineas R, Mink PJ, Wu Y, Bostick RM. Dietary antioxidant vitamins and death from coronary heart disease in postmenopausal women. *N Eng J Med* 1996; 334: 156-162.
- 43) Huang HY, Alberg AJ, Norkus E. prospective study of antioxidant micronutrients in the blood and the risk of developing prostate cancer. *Am J Epidemiol* 2003; 157: 335-344
- 44) Helzlsouer KJ, Huang HY, Alberg AJ, Hoffman S, Burke A, Norkus EP, Morris JS, Comstock GW. Association between alpha-tocopherol, gamma-tocopherol, selenium, and subsequent prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(24): 2018-2023.
- 45) Mahabir S, Schendel K, Dong YQ, Barrera SL, Spitz MR, Forman MR. Dietary alpha-, beta-, gamma- and delta-tocopherols in lung cancer risk. *Int J Cancer* 2008; 123(5): 1173-1180.
- 46) Yap SP, Yuen KH, Lim AB. Influence of route of administration on the absorption and disposition of alpha-, gamma- and delta-tocotrienols in rats. *J Pharm Pharmacol* 2003; 55(1): 53-58
- 47) Ikeda I, Imasato Y, Sasaki E, Sugano M. Lymphatic transport of alpha-, gamma-, delta-tocotrienols and alpha-tocopherol in rats. *Int J Vitam Nutr Res* 1996; 66: 217-221
- 48) Birringer M, Pfluger P, Kluth D, Lands N, Brigelius-Flohé R. Identities and differences in the metabolism of tocotrienols and tocopherols in HepG2 cells. *J Nutr* 2002; 132: 3113-3118
- 49) Mustard VK, Smith CA, Ruey PP, Edens NK, DeMichele SJ. Supplementation with 3 compositionally different tocotrienol supplements does not improve cardiovascular disease risk factors in men and women with hypercholesterolemia. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 1237-1243
- 50) Ikeda S, Tohyama T, Yoshimura H, Hanamura K, Abe K, Yamashita K. Dietary α -tocopherol decreases α -tocotrienol but not γ -tocotrienol concentration in rats. *J Nutr* 2002; 133: 428-434
- 51) Roy S, Lado BH, Khanna S, Sen CK. Vitamin E sensitive genes in the developing rat fetal brain: a high-density oligonucleotide microarray analysis. *FEBS Lett* 2002; 530(1-3): 17-23
- 52) Quershi AA, Mo H, Packer L, Peterson DM. Isolation and identification of novel tocotrienols from rice bran with hypocholesterolemic, antioxidant, and antitumor properties. *J Agric Food Chem* 2000; 48: 3130-3140
- 53) O'Byrne D, Grundy S, Packer L, Devaraj S, Balenius K, Hoppe PP, Kraemer K, Jialal I, Traber MG. Studies of LDL oxidation following alpha-, gamma-, or delta-tocotrienyl acetate supplementa-

- tion of hypercholesterolemic humans. *Free Radic Biol Med* 2000; 29(9): 834-845.
- 54) Cicero AF, Gaddi A. Rice bran and gamma-oryzanol in the treatment of hyperlipoproteinemias and other conditions. *Phytother Res* 2001; 15: 277-289
 - 55) Quershi AA, Sami SA, Salser WA, Khan FA. Dose-dependent suppression of serum cholesterol by tocotrienol-rich fraction (TRF-25) of rice bran in hypercholesterolemic humans. *Atherosclerosis* 2002; 162: 199-207
 - 56) Noguchi N, Hanyu R, Nanaka A, Okimoto Y, Kodama T. Inhibition of THP-1 cell adhesion to endothelial cells by alpha-tocopherol and alpha-tocotrienol is dependnent on intracellular concentration of the antioxidants. *Free Radic Biol Med* 2003; 34: 1614-1620
 - 57) Newaz MA, Yousefipour Z, Nawal N, Adeeb N. Nitric oxide synthesis activity in blood vessels of spontaneously hypertensive rata: antioxidant protencion by gamma-tocotrienol. *J Physiol Phramacol* 2003; 54: 319-327
 - 58) McIntyre BS, Briski KP, Gapor A, Sylvester PW. Antiproliferative and apoptotic effects of tocopherols and tocotrienols on pre-neoplastic and neoplastic mouse mammaty epithelial cells (44544). *Proc Soc Exp Biol Med* 2000; 224(4): 292-301
 - 59) Sylvester PW, Nachnani A, Shah S, Briski KP. Role of GTP-binding proteins in reversing the antiproliferative effects of tocotrienols in preheoplastic mammary epithelial cella. *Asia Pac J Clin Nutr* 2002; 11 (suppl 7): S452-S459
 - 60) Takahashi K, Loo G. Disruption of mitochondria during tocotrienol-induced apoptosis inMDA-MB-231 human breast cancer cells. *Biochem Pharmacol* 2004; 67: 315-324
 - 61) Mo H, Elson CE. Studies of the isoprenoid-mediated inhibition of mevalonate synthesis applied to cancer chemotherapy and chemo prevention. *Exp Biol Med* 2004; 229: 567-585
 - 62) Sen CK, Khanna S, Roy S, Packer L. Molecular basis of vitamin E action. Tocotrienol potently inhibits glutamate-induced pp60 (c-Src) kinase activation and death of HT4 neuronal cells. *J Biol Chem* 2000; 275: 13049-13055
 - 63) Khanna S, Roy S, Ryu U, Bahadduri P, Swaan PW, Ratan RR, Sen CK. Molecular basis of vitamin E action: tocotrienol modulates 12-lipoxygenas, a key mediator of glutamate-induced neurodegeneration. *J Biol Chem* 2003; 278: 43508-43515