

지용성 항산화 비타민의 항암 작용 관련 연구 동향 : Protein Kinase C- α 를 중심으로 한 Retinoic Acid의 유방암세포 증식 억제 기전

조 운 희

경희대학교 동서의학대학원 임상영양전공

I. 서 론

지용성 항산화 비타민인 β -carotene과 비타민 A 및 비타민 E는 체내에서 여러 경로를 통해 생성될 수 있는 유리의 발생 억제 및 체내의 침범된 유리를 소멸시킴으로써 생체물질의 산화 손상을 억제하며 이로 인한 노화, 동맥경화, 암 등의 질병으로부터 보호 효과를 가진다¹⁻⁴⁾. 이러한 질병들은 현대 사회에서 중요한 사망 원인으로 주목받고 있으며 특히 암에 의한 사망률은 꾸준히 증가하고 있다⁵⁾.

암의 치료와 예방 차원에서 β -carotene과 비타민 A 및 비타민 E의 섭취 상태와 암 유발의 상관 관계에 대한 많은 연구가 이루어지고 있으며⁶⁻¹¹⁾, 그 결과 이들의 섭취와 혈청 수준이 낮을수록 암 발생률이 증가하는 것으로 보고되고 있다. 이들 지용성 비타민의 암 예방 효과는 체내에서 생성되는 유리를 제거하는 항산화 작용으로 기전을 제시하고 있으나¹⁾ 암 이외의 유리기 반응과 관련된 심장질환, 신경 질환 및 여러 질병의 예방적인 역할도 알려져 있어¹²⁾ 이들 비타민과 발암의 역관계를 특정적으로 설명하기에는 미흡한 점이 있다. 최근에 행해진 이들 지용성 비타민의 기능에 대한 연구들은¹³⁻¹⁸⁾ 항산화 작용 이외의 세포 증식 억제, 분화 및 세포 사멸 유도 등의 비항산화성 (non-antioxidant) 작용을 특정 신호 전달 경로와 연관하거나¹³⁻¹⁶⁾ 또는 이들 지용성 비타민의 수용체 발견과 관련하여 구체적으로 제시하고 있으며^{17,18)} 이와 같은 비항산화성 작용은 항암 효과와도 관련성이 높은 것으로 여겨지고 있다^{14,16,19)}. 따라서 본문에서는 β -carotene과 비타민 A 및 비타민 E의 항암 작용 관련 연구 동향을 기존의 항산화 작용 이외의 비항산화성 작용을 중심으로 하여 기술하고자 한다.

II. 비항산화성 기능을 중심으로 한 비타민 A의 항암 작용

일반적으로 비타민 A는 retinoid와 carotenoid를 총칭한다. 동물성 식품에 주로 존재하는 retinoid는 섭취된 후, 소화 흡수 과정에서 담즙과 이자액의 효소에 의해 retinol로 가수분해되고 소장 점막 세포로 흡수된다. carotenoid는 식물성 식품에서 공급되는데 500여종이 존재하고 있으나 이들 중 β -carotene, α -carotene 등 단지 50여종이 섭취 후 소장과 간에서 retinol로 전환된다. 소장에서 retinol은 흡수된 지방산과 함께 retinyl ester로 에스테르화되어 카일로미크론이나 지단백질의 구성 성분으로서 간 및 간 이외의 여러 조직에 운반 저장된다¹⁴⁾. 조직에서 retinoid는 retinyl ester의 형태로 저장되기도 하나 retinal이나 retinoic acid를 비롯한 다양한 활성물질로 전환된다.

β -carotene과 retinoid는 체내에서 유리를 제거하는 항산화 작용을 통하여 암, 심혈관 질환을 비롯한 여러 질병을 예방하는 것으로 보고되어 있으나⁶⁻¹¹⁾, β -carotene이 유리기 제거 효과가 뛰어난 것에 반해 retinoid는 그 효과가 미약한 것으로 알려져 있다^{20,21)}. 특히 β -carotene는 폐암을 비롯한 심혈관 질환에 대한 예방 효과가 뛰어나 것으로 알려져 있는데¹²⁾ 이와 같은 β -carotene의 항산화 작용은 retinol로의 전환에 의한 것이기보다는 β -carotene에 의한 직접적인 유리기 제거 효과에 의한 것이다^{20,21)}. 항산화 작용 이외에 β -carotene 처리가 암세포의 증식을 억제하거나 분화를 유도하는 등의²²⁾ β -carotene의 비 항산화 작용에 의한 항암 효과가 보고되었는데 이는 β -carotene에 의한 직접적인 효과보다는 retinoid로

의 전환에 의한 것으로 여겨진다²²⁾. Retinoid는 미약한 항산화 작용을 갖는 반면에 세포 증식 억제, 분화 및 세포 사멸 유도 등의 매우 효과적인 비항산화성 (non- antioxidant) 작용을 갖는데 이는 지단백의 구성분으로 조직에서 전달된 retinol이 retinal이나 retinoic acid를 비롯한 다양한 활성물질로의 전환에 의한 것이다.

All trans retinoic acid (RA)는 생리 활성이 가장 큰 retinoid로²³⁾ 세포 내에서의 수용체 및 유전자의 반응단위 발견과 함께 세포 증식 억제, 분화 및 세포 사멸 유도 등의 비항산화성 (non-antioxidant) 작용이 특정 신호 전달 경로와 연관하여¹³⁻¹⁶⁾ 구체적으로 보고되고 있다. 세포질에 존재하는 CRABP (cellular retinoic acid binding protein)는 retinoic acid의 세포 내 흡수를 용이하게 하고, 세포 내에서 retinoic acid는 핵 내의 고유 수용체인 RAR (retinoic acid receptor)나 최근에 밝혀진 RXR (retinoid X receptor)에 결합한다^{23,24)}. RAR과 RXR는 스테로이드 호르몬 수용체와 유사하게 리간드 의존적으로 작용을 하는데, 이는 Retinoic acid가 결합되지 않은 RA 수용체는 DNA와 약하게 결합되어 있으나 RA가 결합하면 DNA와의 결합이 10배 이상 증가되는 것으로 설명된다²⁵⁾. RA와 RA 수용체 복합체는 특정 유전자의 RARE (Retinoic acid response element)를 인지하여 전사 활성을 조절함으로써 세포의 증식 억제 및 분화 유발 등의 다양한 생물학적 기능을 나타낸다^{26,27)}.

유방암 세포에서 Retinoic acid (RA)의 세포 증식 억제 기전을 연구한 본인의 연구 결과를 살펴보면¹⁷⁾(figure 1) 호르몬 의존형 T-47D 유방암 세포에 RA 처리는 90%이상의 증식 억제를 유도하였는데 이는 PKC의 발현을 수반하였고, 반면에 RA는 호르몬 비의존형 유방암 세포인 MDA-MB-231의 증식억제나 PKC 발현과는 무관하였다. 유전자 도입을 이용하여 항시 발현시킨 PKC는 10-8M RA 처리보다 더욱 현저히 T-47D 세포의 증식을 억제하였다. PKC의 발현은 RA로 유도된 T-47D세포의 증식억제에 중요한 역할을 하는 것으로 여겨지며 이 결과는 RA에 의해 호르몬 비의존형 MDA-MB-

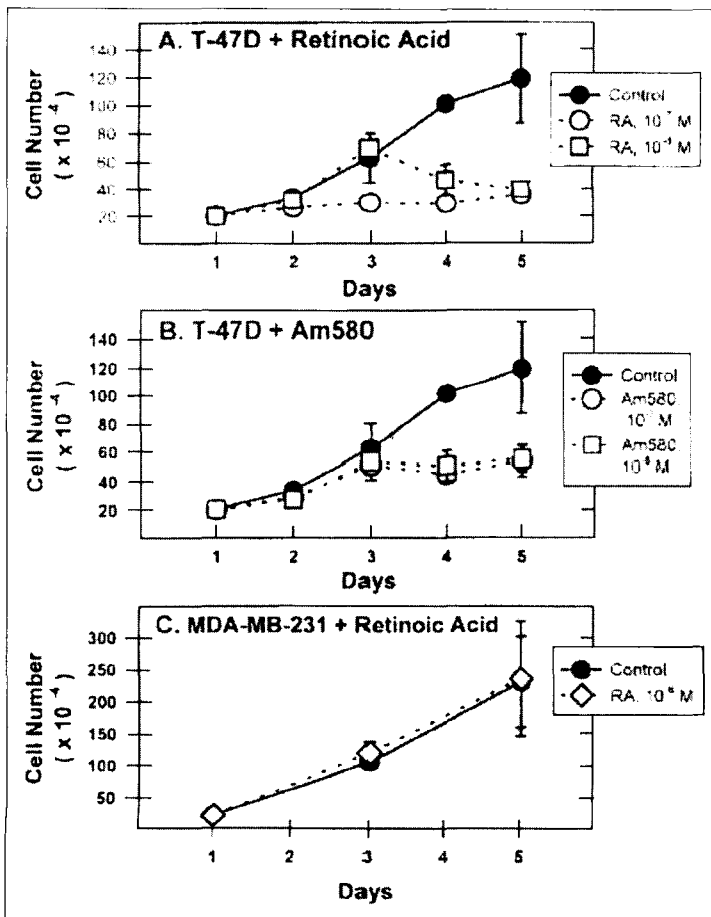


Figure 1. Retinoid regulation of human breast carcinoma cell proliferation. (A) Hormone-dependent T-47D cells were plated at 15×10^4 cells/dish. After 24 hr retinoids were added to a final concentration of 0, 10-8 or 10-7 m from 1000x stock solutions in ethanol (t=0). Cells were trypsinized, stained with trypan blue and counted after the indicated intervals. Both retinoids, all-trans retinoic acid and the RAR selective Am580, inhibited T-47D cell proliferation without effecting viability (>90% of cells excluded trypan blue at all times).

231 유방암 세포의 이상증식이 억제되지 않는 무반응성(insensitivity)이 PKC의 발현 부재로 설명될 수 있는 가능성을 제안한다.

Retinoic acid (RA)에 의한 호르몬 의존형 유방암 세포의 이상증식 억제와 PKC α 의 발현 유도의 상관성에 기인하여 PKC α 가 항시 발현된 MDA-MB-231 호르몬 비의존성 유방암 세포의 RA에 의한 증식 억제 효과를 살펴본 결과¹⁸⁾ PKC α 의 항시 발현 그 자체는 MDA-MB-231 유방암 세포의 증식을 전혀 억제하지 않았으나 10⁻⁶M RA의 첨가 처리와 함께 ~40%의 증식을 억제하였고 (figure 2) 이는 growth factor 신호 전달 체계의 MAP kinase 활성 억제를 수반하였다 (figure 3). 이와 같은 PKC 발현과 RA 처리에 의한 유방암 증식 억제 효과는 MDA-MB-231세포에서 IPTG와 pLac repressor를 이용한 PKC 발현 유발 조절을 통하여 다시 확인되었다¹⁸⁾.

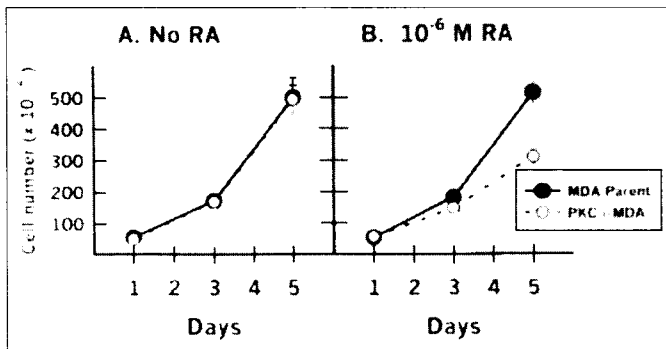


Figure 2. Retinoic acid inhibits proliferation of MDA-MB-231 cells expressing PKC α . Parental or PKC transfected MDA-MB-231 cells were plated at 15×10⁴ cells/dish (Day 0). After 24 hr, retinoic acid was added to a final concentration of 0 or 10⁻⁶ M. Cells were trypsinized, stained with trypan blue, and counted on Days 1, 3 and 5. Data shown (±SE) are from three independent experiments.

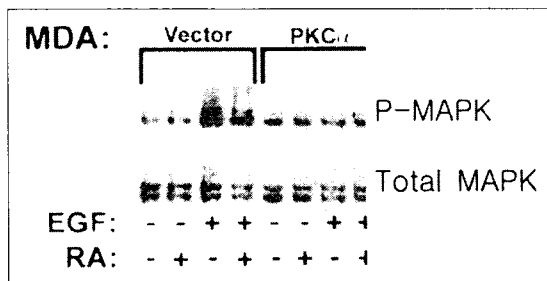


Figure 3. RA decreased serum activation of MAP Kinase. Parental MDA-MB-231 (left), or MDA-MB-231 cells expressing PKC (right) were serum starved (0.1%) for 24hrs with or without RA (10⁻⁶ M), and then stimulated with EGF (40 ng/ml) for 15 min before harvesting. Whole cell lysates (30 μ g protein/lane) were subjected to SDS/PAGE and immunoblotting with phospho-MAP kinase antibodies (P-MAPK). Filters were then stripped and re-probed with antibodies recognized total MAPK. Immune complexes were visualized by enhanced chemiluminescence.

Growth factor signaling과 RA signaling의 주요 인자, 즉 CRABP (cellular RA binding protein)과 RA 수용체와의 cross talk의 관점에서 PKC α 의 RA 민감성 유도 및 증식 억제 기전을 살펴본 결과¹⁸⁾, MDA-MB-231 호르몬 비의존형 유방암 세포에서 PKC α 의 항시 발현은 growth factor signaling의 매개체중 c-fos와 JunB의 발현 억제 (figure 4) 및 RA signaling의 주요 인자인 CRABP II의 발현을 증가시킴으로써 (figure 5) RA에 대한 반응성을 유도하여 증식 억제를 야기함을 제시하였다. 이상의 결과는 PKC α 가 RA에 의한 유방암 증식 억제 기전상의 중요한 매개체임을 제안한다.

III. 비항산화성 기능을 중심으로 한 비타민 E의 항암 작용

비타민 E는 유사한 구조를 가진 tocopherol, tocotrienol, 합성 비타민 E 및 관련 유도체를 포함한다¹⁵⁾. 식물성 유지에 다량 함유되어 있는 비타민 E는 지용성 비타민으로 식이 지방과 유사한 경로로 소장에서 흡수되어 chylomicron에 함유되어 림프로 분비되고 간으로 전달된다¹⁵⁾. 간세포에서 비타민 E는 토코페롤 운반 단백질인 α -TTP (tocopherol transfer protein)에 의해 능동적으로 다시 VLDL의 구성 성분으로 조성되어 혈액으로 분비된다¹⁵⁾. 그 후 지단백 대사가 진행됨에 따라 LDL과 HDL의 구성 성분으로 신체 여러 조직에 전달된다¹⁵⁾.

여러 조직에서 비타민 E는 지질의 과산화나 nitric acid의 생성을 억제하는 등의 항산화 작용을 통하여 노화지연, 심장 질환 및 암의 발생을 억제한다¹⁴⁾. 항암 효과가 뛰어난 비타민 E로는 Vitamin E 관련 유도체인 vitamin E succinate (VES)가 알려져 있다²⁸⁻³⁴⁾. VES는 유선이나 전립선의 정상 상피 세포의 사멸은 유도를 하지 않는 반면^{33,35)} 유방암, 자궁암

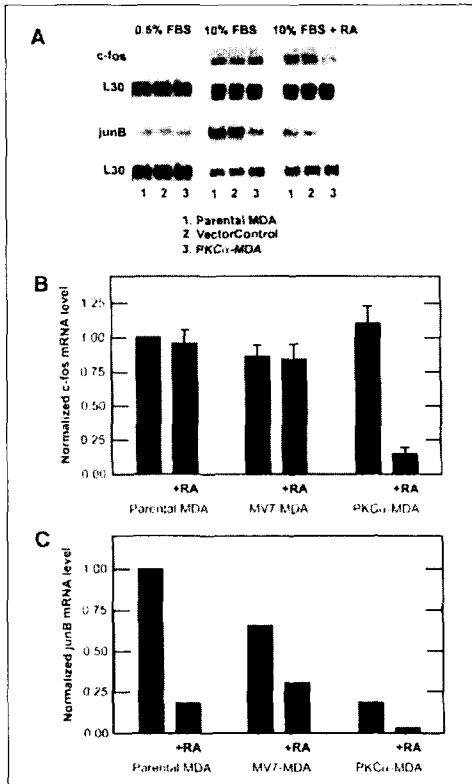


Figure 4. Stable expression of PKC α alters proto-oncogene expression. (A) Parental (lanes 1) or PMV (lanes 2)- or MV7-PKC α (lanes 3)-infected MDA-MB-231 cells were maintained for 24 h in 0.5% fetal bovine serum (FBS) plus or minus 10⁻⁶ M Retinoic Acid (RA) prior to acute stimulation with 10% FBS for 30 min. Total RNA was isolated and Northern blots were probed for L-30, c-fos, and Jun B mRNAs. (B and C). The signal intensities from multiple experiments (B : c-fos, C : JunB) were quantified and the integrated areas were normalized, first to the corresponding value of the L-30 loading control and then to the signal observed in serum-stimulated parental cells (= 1.0). The average values (\pm SE in B) are plotted for each cell line and each treatment.

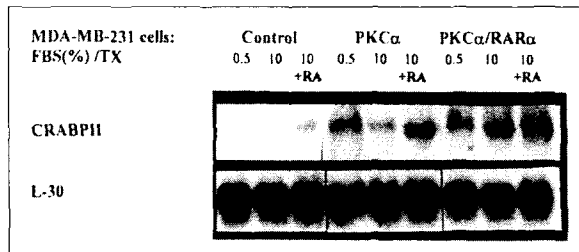


Figure 5. Stable expression of PKC α and RAR alters CRABP II expression. pCMV (lanes 1-3)-, MV7-PKC α (lanes 4-6)-or MV7-PKC α /CMV-RAR α (lanes 7-9) infected MDA-MB-231 cells were maintained for 24 h in 0.5% fetal bovine serum (FBS) plus or minus 10⁻⁶ M RA (RA) prior to acute stimulation with 10% FBS for 30 min. Total RNA was isolated and Northern blots were probed for L-30 and CRABP II mRNAs.

등의 여러 암세포의 사멸을 선택적으로 유도하는데^{30,35)} 이는 항산화 작용보다는 비항산화 작용 기전에 의한 것으로 여겨지고 있다.

암세포 사멸을 유도하는 VES의 구체적인 비항산화 작용 기전으로 transforming growth factor- β (TGF- β), Fas (CD95/APO-1)와 c-Jun N-terminal kinase (JNK)의 세 가지 신호 전달 경로가 관련이 있는 것으로 알려져 있다^{33,36,37)}. 유방암 세포에서는 증식을 억제하는 negative growth factor인 TGF- β 에 대한 반응이 미약한데 VES는 유방암 세포에서 TGF- β 의 수용체 발현을 증가시켜 유방암 세포의 증식을 억제한다³⁸⁾. 또한 tumor necrosis factor 수용체인 Fas와 Fas ligand의 발현을 증가시켜 암세포의 사멸을 유도한다^{32,33,35)}. 다른 한편으로는 증식, 분화, 사멸과 모두 관련이 있는 신호 전달 체계의 매개체인 JNK의 발현 및 활성의 변화를 초래하기도 하는데 그 결과 cytochrome c, caspase 3이 활성화되어 세포 사멸을 유도한다.

이외의 비타민 E의 비항산화 작용으로 α -tocopherol에 의한 α -TTP의 선택적 발현 증가와 Protein kinase C (PKC)의 활성 억제가 알려져 있다^{39,40)}. α -TTP는 간세포에서 주로 발현이 되는데 α -tocopherol은 β -tocopherol, γ -tocopherol에 비해 α -TTP에 대한 친화력이 높으며 또한 α -TTP 단백질과 mRNA의 발현을 증가시키는 것으로 알려져 있다³⁹⁾. 비타민 E의 비항산화 작용에 대한 다른 예는 α -tocopherol에 의한 Protein kinase C (PKC)의 활성 억제에서

볼 수 있다. 항산화제로서의 α -tocopherol과 β -tocopherol의 유리기 생성 억제능은 유사하나 신호 전달 경로의 주요 매개체인 PKC의 활성화는 α -tocopherol에 의해서만 선택적으로 억제되는 것으로 알려져 있으며⁴¹⁾ 이로 인해 α -tocopherol은 혈소판 응집 억제⁴⁰⁾, 평활근 세포의 증식 억제^{41,42)}, 면역세포의 동맥 내막에 대한 유착을 억제하여^{43,44)} 동맥 경화 예방 효과를 나타낸다.

IV. 결 론

이상의 연구 결과들은 지용성 비타민인 β -carotene과 비타민 A 및 비타민 E가 체내의 여러 경로를 통해 생성되는 유리를 제거하는 항산화제로서 생체물질의 산화 손상을 억제하며 이로 인한 노화, 동맥경화, 암 등의 질병으로부터 보호 효과를 가질 뿐 아니라 특정 수용체와의 결합 및 신호 전달 경로의 변화를 초래하여 세포 증식 억제, 분화 및 세포 사멸 유도 등의 비항산화성 (non-antioxidant) 작용을 함을 제시한다. 이와 같은 항산화 비타민의 비산화성 기능에 대한 연구는 이들을 다량 함유하고 있는 식품의 섭취에 의한 암을 비롯한 여러 질환의 예방 효과에 대한 중요성 뿐 아니라 현대 사회에서 주요 사망 원인으로 주목받고 있는 암의 치료제/예방제로써의 가능성을 제안한다.

V. 참고문헌

- 1) Cross CE, Halliwell B, Borish ET, Pryor WA, Ames BN, Saul RL, McCord JM, Harman D. Oxygen radicals and human disease. *Ann Intern Med* 107: 526-545, 1987
- 2) Gaziano JM. Antioxidant vitamins and coronary artery disease risk. *Am J Med* 97(suppl 3A): 18s-21s, 1994
- 3) Hennekenes CH. Antioxidant vitamins and cancer. *Am J Med* 97(suppl 3A): 2s-4s, 1994
- 4) Sies H, Stahl W, Sundquist AR. Antioxidant functions of vitamins: vitamin E and C, beta-carotene, and other carotenoids. *Ann NY Acad Sci* 669: 7-20, 1992
- 5) 보건사회부, 한국인 암등록 조사자료 분석보고서, 1990
- 6) Dilock, AT. The protective roles of antioxidant nutrients in disease prevention. Vitamin Nutrition Information Service. Vol. 3, 1992
- 7) Hunter, DJ., Manson, JE., Colditz, GA., Stampfer, MJ., Rosner, B., Hennekenes, CH., Speizer, FE., and Willett, WC. A prospective study of the intake of vitamin C, E, and A and the risk of breast disease. *New Eng J Med* 329: 234-240, 1993
- 8) Rohan, TE, McMichael, AJ, and Baghurst, PA. A population-based case-control study of diet and breast cancer in Australia. *Am J Epidemiol* 128: 478-489, 1988
- 9) 김화영, 류영선, 양은주. 유방암 및 자궁암의 유발에 영향을 미치는 식이요인에 관한 연구. *한국영양학회지* 27: 1058-1069, 1994
- 10) 이기열, 이양자, 박영심, 윤교회, 김병수. 한국인의 식이섭취와 암 유발의 관계에 관한 연구 - 제1보 특히 β -carotene 섭취량과 혈청내 수준을 중심으로. *한국영양학회지* 18(4): 301-311, 1985
- 11) 심재은, 백희영, 이순영, 김영옥, 문현경, 권혁희, 김지혜. 식이섭취 조사와 혈청수준을 이용한 경기도 구리시 거주 성인의 비타민 A와 E 영양상태평가. *한국영양학회지* 34(2): 214-221, 2001
- 12) 김미경, 이양자. 1996년도 추계학술대회초록: 한국 정상 성인과 유방암 환자의 항산화 비타민류의 섭취수준과 혈청농도. *한국영양학회지* 29(10): 1175-1176, 1996
- 13) Azzi A, Ricciarelli R, Zingg JM Non-oxidant molecular functions of α -tocopherol (vitamin E). *FEBS Lett* 519: 8-10, 2002
- 14) Kline K, Yu W, Sanders BG. Vitamin E: Mechanism of actions as tumor cell growth inhibitors. *J Nutr* 131: 161S-163S, 2001
- 15) Jiang G, Christen S, Shigenaga MK, Ames BN. γ -Tocopherol, the major form of vitamin E in the US diet, deserves more attention. *Am J Clin Nutr* 74: 714-722, 2001
- 16) Rock CL. Carotenoids: biology and treatment. *Pharmacol Ther* 75(3): 185-197, 1997
- 17) Cho Y, Tighe AP, and Talmage DA. Retinoic acid induced growth arrest of human breast carcinoma cells requires protein kinase C α expression and activity. *J Cell Physiol* 172: 306-313, 1997
- 18) Cho Y, Talmage DA. Protein kinase C α expression confers retinoic acid sensitivity on MDA-MB-231 human breast cancer cells. *Exp Cell Res* 269: 97-108, 2001
- 19) Prakash P, Krinsky NI, Russel RM. Retinoids, carotenoids, and human breast cancer cell cultures: a review of differential effects. *Nutri Rev* 58(6): 170-176, 2000
- 20) Krinsky NI. Actions of carotenoids in biological systems. *Annu Rev Nutr* 13: 561-587, 1993
- 21) Stahl W, Sies H. Physical quenching of singlet oxygen and cis-trans isomerization of carotenoids. *Ann NY Acad Sci* 691: 10-19, 1993
- 22) Krinsky NI. Carotenoids and cancer: basic research studies. In: National Antioxidants in human health and disease, pp 239-261, Frei, B. 9ed). Academic press, San Diego.
- 23) Ross, AC. Overview of retinoid metabolism. *J Nutr* 123: 346-350, 1993
- 24) Gudas, AC. Retinoids, retinoid-responsive genes, cell differentiation and cancer. *Cell Growth Differ* 3: 655-662, 1992
- 25) Leid M, Kastner P, Durand B, Krust A, Leroy P, Lyons R, Mendelshon C, Nagpal S, Nakshatri H, Reibel C, Saunders M, Chambon P. Retinoic acid signal transduction pathways. *Ann NY Acad Sci* pp19-34, 1993

- 26) Strickland S. Mouse teratocarcinoma cells: prospects for the study of embryogenesis and neoplasia. *Cell* 24: 277-278, 1981
- 27) Bollag W, Peck R, Frey, JR. Inhibition of proliferation by retinoids, cytokines and their combination in four human transformed epithelial cell lines. *Cancer Lett* 62: 167-172, 1992
- 28) Djuric Z, Heilbrun LK, Lababidi S, Everett-Bauer CK, Fariss MW. Growth inhibition of MCF-7 and MCF-10A human breast cells by α -tocopheryl hemisuccinate, cholesteryl hemisuccinate and their ether analogs. *Cancer Lett* 111: 133-139, 1997
- 29) Guthrie N, Gapor A, Chambers AF, Carroll KK. Inhibition of proliferation of estrogen receptor- negative MDA-MB-435 and -positive MCF-7 human breast cancer cells by palm oil tocotrienols and tamoxifen, alone and in combination. *J Nutr* 127: 544S-548S, 1997
- 30) Kline K, Yu W, Sanders BG. Vitamin E: Mechanism of actions as tumor cell growth inhibitors. In: Nutritional and Cancer (Prasad, KN & Cole WC. eds), pp. 37-53. IOS Press, Amsterdam, The Netherlands.
- 31) Nesaretnam K, Stephen R, Dils R, Darbre P. Tocotrienols inhibit the growth of human breast cancer cells irrespective of estrogen receptor status. *Lipids* 33: 461-469, 1998
- 32) Turley JM, Fu T, Ruscetti FW, Mikovits JA, Bertolette DC, Birchenall-Roberts MC. Vitamin E succinate induces Fas-mediated apoptosis in estrogen receptor-negative human breast cancer cells. *Cancer Res* 57: 881-890, 1997
- 33) Yu W, Israel K, Liao QY, Aldaz CM, Sanders BG, Kline K. Vitamin E succinate (VES) induces Fas sensitivity in human breast cancer cells: role for Mr 43,000 Fas in VES-triggered apoptosis. *Cancer Res* 59: 953-961, 1999
- 34) Yu W, Simmons-Menchaca M, Gapor A, Sanders BG, Kline K. Induction of apoptosis in human breast cancer cells by tocopherols and tocotrienols. *Nutr Cancer* 33: 26-32 (1999)
- 35) Israel K, Yu W, Sander BG, Kline K. Vitamin E succinate induces apoptosis in human prostate cancer cells: role for Fas in vitamin E succinate-triggered apoptosis. *Nutr Cancer* 36: 90-100, 2000
- 36) Yu W, Heim K, Qian M, Simmons-Menchaca M, Sanders BG, Kline K. Evidence for role of transforming growth factor- β in RRR- α -tocopheryl succinate-induced apoptosis of human MDA-MB-435 breast cancer cells. *Nutr Cancer* 27 : 267-278, 1997
- 37) Yu W, Simmons-Menchaca M, You H, Brown P, Birrer MJ, Sanders BG, Kline K. RRR- α -tocopheryl succinate induction of prolonged activation of c-jun amino-terminal kinase and c-jun during induction of apoptosis in human MDA-MB-425 breast cancer cells. *Mol Carcinog* 22: 247-257, 1998
- 38) Massague J. TGF- β signal transduction. *Annu. Rev. Biochem* 67: 753-791, 1998
- 39) Shaw HM, Huang C. Liver α -tocopherol transfer protein and its mRNA are differentially altered by dietary vitamin E deficiency and protein insufficiency in rats. *J Nutr* 128: 2348-2354, 1998
- 40) Freedman JE, Farhat JH, Loscalzo J, Keaney Jr. JF. α -Tocopherol inhibits aggregation of human platelets by a protein kinase C-dependent mechanism. *Circulation* 94: 2434-2440, 1996
- 41) Tasiato A, Boscoboinik D, Bartoli GM, Maroni P, Azzi A. d- α -Tocopherol inhibition of vascular smooth muscle cell proliferation occurs at physiological concentrations, correlates with protein kinase C-inhibition, and is independent of its antioxidant properties. *Proc Natl Acad Sci USA* 92: 12190-12194, 1995
- 42) Boscoboinik D, Szewczyk A, Hensey C, Azzi A. Inhibition of cell proliferation by α -tocopherol. Role of protein kinase C. *J Biol Chem* 266: 6188-6194, 1991
- 43) Islam KN, Devaraj S, Jialal I. α -Tocopherol enrichment of monocytes decreases agonist-induced adhesion to human endothelial cells. *Circulation* 98: 2255-2261, 1998
- 44) Martin A, Foxall T, Blumberg JB, Meydani M. Vitamin E inhibits low density lipoprotein-induced adhesion of monocytes to human aortic endothelial cells in vitro. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 17: 429-436, 1997