

암세포의 종류에 따른 녹차 Catechin의 항암효과

최원경 · 박정현* · 김성환* · 이도영* · 이웅창**

김천대학 식품영양과, 경상북도 보건환경연구원 약품분석과, * 영남대학교 의과대학 해부학교실**

Antitumor Effects of Green Tea Catechin on Different Cancer Cells

Choe, Won Kyung · Park, Jeong Hyun* · Kim, Sung Hwan*
Lee, Do Young* · Lee, Yeung Chang**

Department of Food and Nutrition, Kimcheon College, 754 Samrak Dong Kimchon, Kyungpook 740-200, Korea
Drug Analysis Section,* Kyongsangbuk-do, Institute of Health and Environment, 1142 Sankyuk Dong, Pook Gu,
Teagu 702-010, Korea

Department of Anatomy,** College of Medicine, Yeungnam University, 317-1 Daemyung Dong, Nam Gu,
Teagu 705-035, Korea

ABSTRACT

Antitumor effects of various teas have been studied for a long time. Among them, green tea is one of the most popular teas and very close to our lives in Korea. However, precise effect and mechanism about antitumor effects of green tea were not established. The present study investigated the antitumor effect of catechin, which is main component of green tea, on three kinds of cancer cells, HepG2(hepatoma), A549(lung cancer) and EATC(ascites cancer). Catechin extracted from green tea, which was produced in Korea, was used. In each group, morphological changes were observed under inverted microscope, cell cytotoxicity was measured by MTT assay. Exposure of A549 to 100µg/ml catechin induced severe cell damage and growth inhibition gradually until 24hours. Then catechin effect was found to be concentration - and time - dependent. EATC was injured abruptly at 100µg/ml catechin treatment for 6hours and the effect lasted constantly until 24hours. But in both of cell lines, cell damage and inhibition of proliferation did not show up apparently at concentration of 10 and 1µg/ml. In contrast, catechin led to little or no effect against HepG2 in all of concentrations and periods. These results suggest that catechin extracted from green tea had different effect on cancer cells as cell type, concentration and period. Therefore green tea would be helpful to cancer treatment as well as cancer prevention and this study would be the basic source for further research of green tea. (*Korean J Nutrition* 32(7) : 838~843, 1999)

KEY WORDS: catechin, green tea, cancer, MTT assay.

서 론

우리나라 국민의 사망 원인의 통계에서 암의 발병률과 이와 동반된 합병증에 의한 사망률이 크게 증가되고 있다. 기존의 항암제, 면역억제제 등의 내과적 처치나 외과적 절제술에 의존하는 현재의 치료방법 하에서 암의 예방이나 치료에 도움을 줄 수 있는 약제의 개발이 절실하고 천연물의 역할 또한 크게 부각되고 있다. 1991년 뉴욕에서 미국건강재단 주최로 열린 국제 차 심포지움에서 녹차를 매일 마시는 사람에서 심장병과 암 발생률이 적었다는 보고가 있었으며, 이후로 많은 관련 연구에서도 유사한 연구결과를 나타냈다.¹⁾

녹차를 비롯한 다류의 차엽중에 존재하는 catechin은 polyphenol성 화합물로서 녹차내에는 120.3~153.7mg/g

채택일 : 1999년 9월 29일

의 함량이 포함되어 있다. 현재까지 알려진 녹차의 catechin류는 (+) catechin(C), (-) epicatechin(EC), (-) epigallocatechin-3-gallate(EGCG), (+) epigallocatechin(EGC), (-) epicatechin gallate(ECG) 등이 있다. Catechin에 대한 연구에서 혈중 cholesterol 저하작용,²⁾³⁾ 항균작용,⁴⁾⁵⁾ 혈압강화작용,⁶⁾⁷⁾ 혈당강하효과⁸⁾⁹⁾ 등의 약리작용이 보고되고 있으며, 이외에 항산화작용,¹⁰⁾¹¹⁾ 혈소판 응집 억제,¹²⁾¹³⁾ 항암작용¹⁴⁾¹⁵⁾ 등에 대해서도 일부 알려져 있다.

지금까지 녹차를 이용한 생체내에서의 항암작용에 관한 연구를 보면, catechin의 주요 성분인 EGCG는 정상조직에 손상을 입히지 않고 직장암과 유방암의 성장을 억제하며 강력한 화학적 예방효과를 나타낸다고 Tanaka 등¹⁶⁾은 보고하였고, 뿐만 아니라 Ahmad 등¹⁷⁾은 피부의 종양, 전립선암, 임파선종양에서도 세포증식을 억제하고 치료효과를 나타낸다고 하였다. Yang 등¹⁸⁾은 4-(methylnitrosamino)-

1-(3-pyrid -yl)-1-butanone(NNK)에 의하여 유도되는 폐암의 발생과 진행과정이 녹차에 의하여 억제된다고 주장하였다. 이와같은 보고에서 녹차 catechin은 항돌연변이 및 항종양효과를 가지고 있음을 알 수 있다.

본 연구에서는 국내에서 널리 애용되고 있는 차(茶)류의 하나인 녹차에서 추출한 catechin을 이용하여 다양한 암세포주에 투여하여 그에 따른 형태학적인 관찰과 세포손상의 정도를 비교 분석하고 처리시간과 투여량의 상관관계를 밝혀냄으로써 녹차의 항암효과를 규명하는 데 목적이 있었다.

재료 및 방법

1. 실험재료

실험에 사용한 catechin은 태평양화학 중앙연구소에 의뢰하여 池夕俗 등¹⁹⁾의 분석법에 따라 catechin분말을 조제하여 사용하였다. Catechin함량분석은 HPLC(SP 8800, Spectrophysics)를 이용하였고, column은 Lichrosorb RP-18 (4.6×25mm, Merck), mobile phase는 25% THF-1% phosphoric acid, flow rate는 2ml/min, detector는 UV 280nm, elution time은 6분으로 하였다. Catechin의 농도는 1, 10, 100µg/ml로 하였으며 실험에 사용된 암세포주는 HepG2(간암), A549(폐암), EATC(복수암) 등 다양한 세포를 대상으로 하였다. 배양시간에 따른 세포의 손상 정도는 MTT(3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl-tetrazolium bromide; thiazolyl blue) assay와 도립위상차현미경(inverted phase-contrast microscope, Olympus)을 이용하여 관찰하였다. 배양액으로는 10% bovine calf serum(Gibco)을 포함한 α -minimum essential medium(Gibco)을 사용하였으며, MTT 분석에는 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl-tetrazolium bromide(thiazolyl blue: MTT, Sigma)를 사용하였다.

2. 실험방법

1) 대조군과 실험군

(1) 대조군: 암세포주를 배양하여 안정화시킨 후 약제처리없이 24시간 배양하였다.

(2) 실험군: 다양한 암세포주에 catechin을 인산완충용액에 녹여 최종농도가 1, 10, 100µg/ml이 되도록 처리하여 24시간 동안 배양하면서 관찰하였다.

2) 도립위상차현미경 관찰

현미경 관찰시 온도를 배양기와 같은 환경으로 유지한 후, 배양시간에 따른 대조군과 실험군의 형태학적인 변화를

관찰하였고 처리 농도에 따라 비교 분석하였다.

3) MTT 분석

대조군과 실험군의 세포를 배양용기에서 분리한 후 96-well plate에 2×10⁴개/well의 농도로 분주하고 MTT용액 50µl를 각 well에 첨가한 후 4시간 동안 배양하였다. 배양액과 MTT용액을 버리고 각 well당 250µl의 dimethyl sulfoxide(Sigma)를 첨가하여 섞어주고 15분간 처리하여 세포를 완전히 파괴한 후 microplate reader(Biorad, USA)를 이용하여 570nm의 파장에서 흡광도를 측정하였다. 측정결과는 대조군의 흡광도에 대한 상대값을 백분율(%)로 나타내었고, 결과에 대한 검정은 independent t-test로 대조군에 대한 실험군의 유의성을 분석하였다.

결과 및 고찰

1. 녹차의 Catechin 유도체의 함량

녹차에서 추출한 catechin의 함량은 Table 1과 같다. 순도는 87.5%였으며 종류별로 비교하였을 때 EGCG함량이 가장 높았고 EGC > ECG > EG 순이었다(Table 1).

2. 도립위상차현미경 소견

HepG2는 간암에서 유래된 세포주(cell line)로서, 배양이 지속되면서 군집을 형성하며 자랐고 그 성장속도가 다른 세포주에서 비해 매우 느렸다. 각 세포는 다각형의 형태로서 1개 이상의 핵소체를 가진 핵이 있으며, 그 주위에 작은 액포와 검은 과립들이 분포하였고 세포질돌기나 다른 특별한 구조는 관찰되지 않았다(Fig. 1A). Catechin 100µg/ml을 처리한 후 12시간이 지난 후부터 세포내에 있는 액포가 급격하게 커지고 액포내에 혼탁한 물질이 축적되는 것을 볼 수 있었으며 이에 따라 세포의 전체 크기는 대조군에 비해 두배이상 증가하였다. 그러나 세포의 원형화나 손실은 뚜렷하게 관찰되지 않았다(Fig. 1B). Catechin 농도 1µg/ml과 10µg/ml 처리군에서는 액포의 수가 다소 증가한 것 외에는 특별한 변화가 없었다.

EATC은 복수암으로서 상피성 성향을 갖는 세포주이다. 세포의 형태는 방추형이며 1개 이상의 핵소체가 있는 핵을 가지고 있었다. 세포내에 액포나 과립은 거의 없었으며 양쪽 말단에는 돌기들이 길게 뻗어 이웃하는 세포와 연결되어

Table 1. Composition of crude catechins from green tea

Catechin(µg/100µg powder)				
EGC	EC	EGCG	ECG	Total
24.2	7.00	45.38	10.92	87.50

있었다. 성장속도는 매우 빠르며 일부 세포는 다층을 형성하며 배양되었다(Fig. 1C). Catechin을 100 μ g/ml 처리 후 6시간이 경과한 후부터 세포들기의 위축이 뚜렷하였고 12시간이 지나면서 세포는 그 형태를 잃고 원형화 양상을 보였으며 배양용기에서 떨어져 부유하는 세포들도 관찰되었다. 처리 24시간에는 세포의 밀도가 매우 낮아지며 세포 손실이 많

았으며 남아 있는 세포들도 원래의 형태를 갖지 못하고 원형화된 상태로 유지되었다(Fig. 1D). 10 μ g/ml의 catechin 농도에서는 처리시간이 지속되면서 세포의 원형화나 손실을 볼 수는 있었지만 그 정도가 심하지 않았다.

A549는 폐의 상피성 종양에서 나온 세포주로서, 세포는 다각형의 형태를 취하고 성장속도는 EATC에 비하여 느린

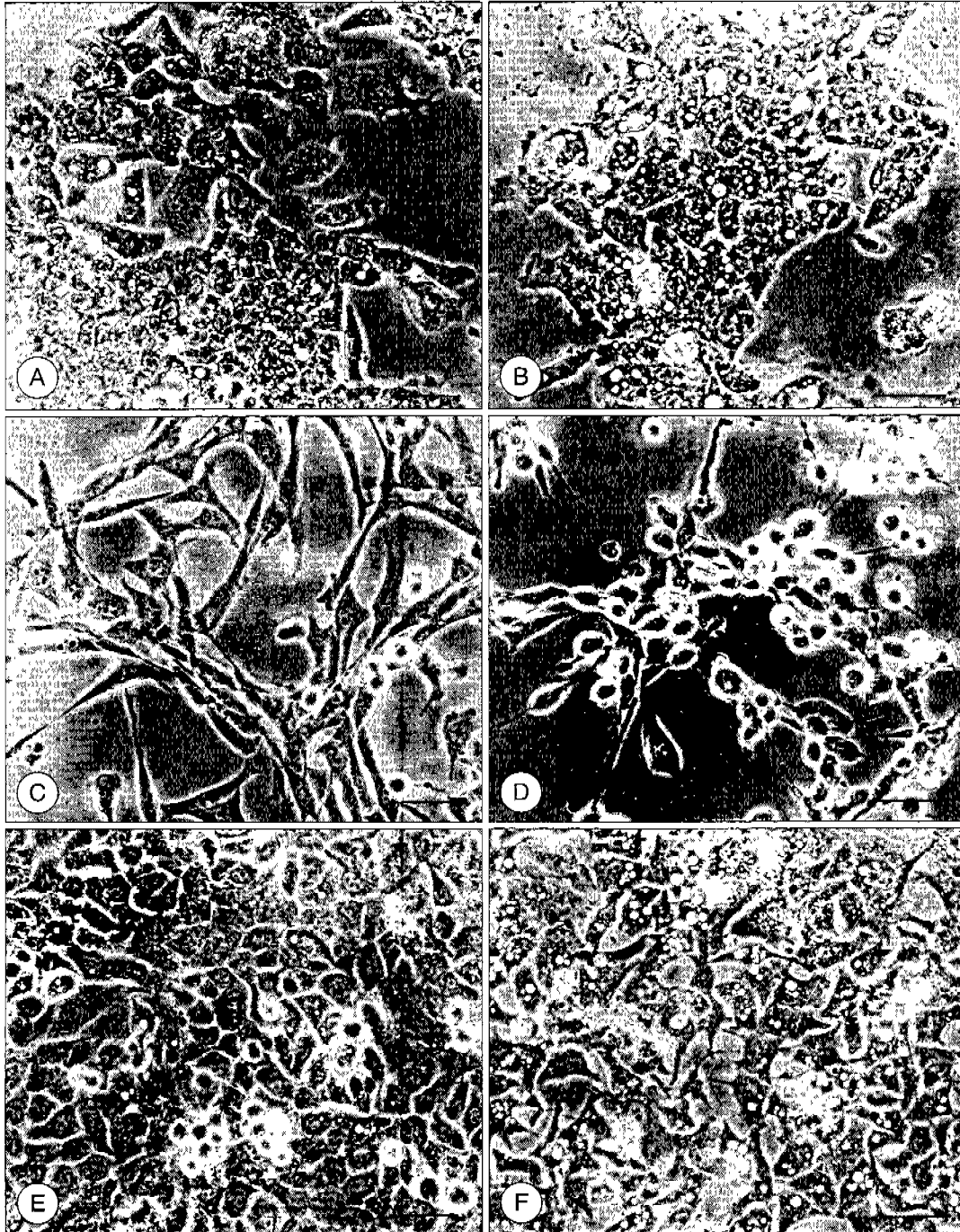


Fig. 1. Phase-contrast micrographs of cultured cancer cell lines: control(1a, 1c, 1e), after catechin 100 μ g/ml administration for 24 hours(1b, 1d, 1f) in HepG2(1a, 1b), EATC(1c, 1d) and A549(1e, 1f). Scale bar: 40 μ m.

편이며 세포의 경계는 뚜렷하였다. 세포내에는 소수의 액포와 과립을 포함하고 있었다. 세포질돌기는 2개 이상이었으며 그 길이는 EATC보다 짧았다. 세포질돌기에 의한 연결은 큰 역할을 하지 않았고 세포막이 직접 이웃세포와 접하고 있었다(Fig. 1E). Catechin 100µg/ml 처리 후 초기에는 별다른 변화가 없었으며 처리 6시간이 지나면서 액포의 수가 서서히 증가하기 시작하였다. 처리 12시간에는 액포의 수와 크기가 증가하여 대부분의 세포질이 이들로 채워져 있었다. 또한 세포사이공간이 넓어지고 세포질돌기들이 위축되는 등 세포전반의 위축이 일어났고 처리 24시간에는 세포의 밀도도 감소되었다(Fig. 1F). Catechin을 1µg/ml과 10µg/ml 농도로 처리하였을 때 일부세포에서만 세포내 액포의 미약한 증가와 세포의 위축을 관찰할 수 있었다.

3. MTT 분석

본 연구에서는 대조군에 대한 실험군의 세포손상정도를 보다 객관적으로 비교하기 위하여 MTT분석을 실시하였다(Fig. 2).

HepG2에서는 모든 농도에서 처리 6시간까지는 대조군에 비해 유의한 차이를 관찰할 수 없었다. 그러나 catechin을 100µg/ml 농도로 24시간 처리하였을 때에는 67.1 ± 32.4%로 대조군에 비하여 감소하였으나 다른 암세포주에 비해 세포손상의 정도가 심하지 않았다. 1µg/ml과 10µg/ml에서는 대조군과 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 도립위상차현미경의 결과와 비교해 볼 때 실험군에서 나타나는 액포의 증가 및 검은 과립들의 비정상적인 분포는 MTT 분석의 결과에 직접적인 영향을 미치지 않음을 알 수 있었다.

EATC에서는 catechin 1µg/ml과 10µg/ml로 처리 6시간부터 시간의 경과에 따라 대조군과 유의한 차이를 보였으나 그 차이는 크지 않았다. 그러나 100µg/ml 처리시에는 6시간이 경과하면서 44.1 ± 14.1%로서 세포 손상이 심하게 나타났으며 그 효과는 24시간까지 일정하게 지속되었다. 따라서 EATC에서는 catechin 처리 초기에 강한 효과를 나타내는 것을 알 수 있었다. 이와같은 결과는 처리 초기부터 세포내에 액포와 과립의 증가없이 급격하게 세포의 원형화가 일어나며 세포손상을 받는 등의 형태학적 소견과 일치하였다.

A549에서는 1µg/ml과 10µg/ml 농도로 6시간 처리하였을 때는 큰 차이를 볼 수 없었지만 24시간 처리군에서는 어느 정도의 세포손상을 보였다. 100µg/ml 처리시에는 처리 6시간에 62.1 ± 12.8%로 EATC보다는 세포손상이 약하였으나 처리시간이 경과하면서 세포손상이 점차 심해져 24시

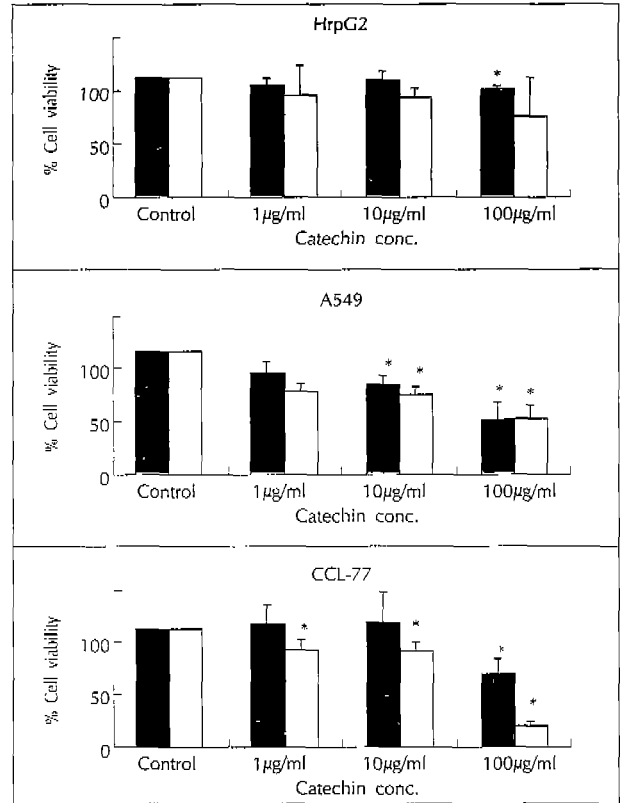


Fig. 2. The viability of cells was measured by MTT activities in control and experimental group after treatment with catechin 1, 10, 100µg/ml for 6 hours(solid bars) and 24hours(open bars) in HepG2(upper), A549(middle) and EATC(lower). Each MTT activity was quantitated as the percentage against the control. The values indicate the mean ± SD(n = 6). Data were analyzed by independent t-test(p < 0.05). *p < 0.05, significantly different from control.

간에는 18.2 ± 3.7% 그 손상정도가 가장 심하게 나타났다 (p < 0.05). 이는 catechin이 처리초기부터 지속적으로 A549에 작용하고 세포독성도 다른 암세포주보다 훨씬 강한 것을 알 수 있었다. 이는 catechin의 처리 초기에는 액포와 과립의 형성만 관찰이 되고 점차 세포막의 손상과 세포질돌기의 위축으로 인한 세포의 손상이 지속적으로 진행되는 형태학적인 결과와 부합되는 것이었다.

이와같이 간암세포주인 HepG2가 다른 암세포주에 비해 catechin에 대하여 강한 저항성을 갖는 것은 현재까지 밝혀진 catechin의 작용기전과 유관한 것으로 생각된다. Catechin이 암세포의 증식을 억제하는 기전은 크게 두가지로 제시되고 있다. 먼저 세포의 주기 중 G2/M기에 장애를 일으켜 세포 증식을 억제 하는 것으로 알려져 있다.²⁰⁾²¹⁾ 또한 세포의 손상을 형태학적으로 apoptosis와 necrosis의 두가지 현상으로 나타난다고 보고되고 있다.²²⁻²⁴⁾

HepG2의 경우 세포의 증식속도가 빠르지 않을 뿐만 아니라 세포 분열에 의한 증식에 따라 여러 개의 무리를 형성

하고 세포사이의 결합이 강하게 연결되어 있어 catechin의 효과가 다른 암세포주에 비해 상대적으로 약함을 알 수 있었다.

Catechin에 대한 EATC의 손상이 처리 초기부터 가장 심하게 나타나는 이유는 몇 가지를 들 수 있다. 우선 세포의 증식이 다른 암세포주에 비해 급속히 일어남에 따라 catechin에 의하여 세포주기에 장애를 많이 받았다는 것이다. 뿐만 아니라 세포의 형태가 방추형이고 이웃하는 세포와 단지 양쪽 끝에 있는 두 개의 세포들기들로만 연결되어 있는 구조적인 취약성 때문에 catechin과의 직접적인 접촉 면적이 넓고 세포의 손상이 급격히 일어날 수 있는 요인을 가지고 있기 때문이었다.

폐암세포인 A549에서는 catechin에 의한 세포독성이 HepG2보다는 뚜렷히 증가하였으나 EATC와 비교하면 그 효과가 급격히 일어나지 않지만 지속적으로 작용하여 처리 24시간에는 오히려 EATC보다 독성이 심한 것으로 나타났다. 우선 A549세포는 HepG2보다는 세포의 크기도 크고 세포사이결합이 약하며 세포세포의 증식속도가 빨라 catechin에 더욱 민감한 것으로 생각되었다. 또한 EATC와 비교하면 세포질들기들이 존재하지만 잘 발달되어 있지 않았고 세포의 크기가 크며 직접적인 세포막간의 결합이 어느 정도 강하게 유지가 되는 구조적인 특성과 세포증식의 속도의 차이로 인하여 민감도의 차이가 나타나는 것으로 사료된다.

본 연구에서는 세가지의 종류가 다른 암세포주를 세포의 기본적인 구조와 세포증식속도를 기준으로 하여 catechin에 대한 항암효과를 접근하였으나 결과에 대한 심도 깊고 폭넓은 접근이 지속되어야 하며 녹차에 대한 항암효과의 기전과 그 효과에 대한 보다 과학적인 접근이 이루어져야 할 것으로 생각된다.

요약 및 결론

생체내에서 항암작용을 하는 천연물 개발에 대한 연구가 꾸준히 이루어지고 있는데, 그 중에서 특히 기호식품으로 응용하고 있는 차에 대한 연구가 최근 활발히 진행되고 있다. 특히 녹차는 국내에서 가장 많이 애용하는 차로서 우리 생활에 밀접한 관련이 있다. 따라서 국내에서 생산된 녹차 앞에서 추출한 catechin을 다양한 암세포주 - HepG2(간암), A549(폐암), EATC(복수암) - 에 여러 가지 농도와 시간으로 투여한 후 그 효과를 도립위상차 현미경과 MTT 분석을 통하여 비교하였다.

본 연구의 결과 catechin에 대한 세포의 손상정도는 암세포의 종류에 따라 다른 양상을 나타내었다. EATC는 배

양 6시간에 세포 손상이 급격히 나타나고 24시간까지 일정하게 그 효과가 지속되었다. A549에서는 배양시간이 경과함에 따라 세포 손상이 꾸준히 증가하였고 처리 24시간에 가장 강력한 효과를 나타내었다. 그러나 1 μ g/ml과 10 μ g/ml에서는 모든 암세포주에서 뚜렷한 암세포의 증식 억제나 세포 괴사의 소견을 볼 수 없었으며 단지 100 μ g/ml에서만 억제효과가 나타났다. 한편 HepG2는 농도와 처리시간에 상관없이 대조군과 유의한 차이를 관찰할 수 없었다.

이상의 결과에서 녹차에서 추출한 catechin은 간암에서는 뚜렷한 효과가 없는 반면, 폐암과 복수암세포에서 성장억제 및 세포손상을 유발시켰고 농도와 처리 시간에 의하여 다양한 양상을 보였다. 따라서 국내에서 건강식품으로 애용되고 있는 녹차의 응용은 암의 예방 뿐만 아니라 그 치료에도 도움이 되며 본 연구가 녹차의 효과에 대한 기초적인 자료가 될 것으로 사료된다.

Literature cited

- 1) Mukhtar H, Katiyar SK, Agarwal R. Cancer chemoprevention by green tea components. *Adv Exp Med Biol* 354: 123-134, 1994
- 2) Suzuki H, Ishigaki A, Hara Y. Long-term effect of a trace amount of tea catechins with perilla oil on the plasma lipids in mice. *Int J Vitam Nutr Res* 68(4): 272-274, 1998
- 3) Muramatsu K, Fukuyo M, Hara Y. Effect of green tea catechins on plasma cholesterol level in cholesterol-fed rats. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 32(6): 613-622, 1986
- 4) Toda M, Okubo S, Ikigai H, Shimamura T. Antibacterial and anti-hemolysin activities of tea catechins and their structural relatives. *Nippon Saikingaku Zasshi* 45(2): 561-566, 1990
- 5) Ikigai H, Nakae T, Hara Y, Shimamura T. Bactericidal catechins damage the lipid bilayer. *Biochim Biophys Acta* 1147(1): 132-136, 1993
- 6) Huang Y, Zhang A, Lau CW, Chen ZY. Vasorelaxant effects of purified green tea epicatechin derivatives in rat mesenteric artery. *Life Sci* 63(4): 275-283, 1998
- 7) Duarte J, Perez Vizcaino F, Utrilla P, Jimenez J, Tamargo J, Zarzuelo A. Vasodilatory effects of flavonoids in rat aortic smooth muscle. Structure-activity relationships. *Gen Pharmacol* 24(4): 857-862, 1993
- 8) Hii CS, Howell SL. Effects of epicatechin on rat islets of Langerhans. *Diabetes* 33(3): 291-296, 1984
- 9) Chakravarthy BK, Gupta S, Gode KD. Functional beta cell regeneration in the islets of pancreas in alloxan induced diabetic rats by (-)-epicatechin. *Life Sci* 31(24): 2693-2697, 1982
- 10) Da Silva EL, Piskula M, Terao J. Enhancement of antioxidative ability of rat plasma by oral administration of (-)-epicatechin. *Free Radic Biol Med* 24(7-8): 1209-1216, 1998
- 11) Lotito SB, Fraga CG. (+)-Catechin prevents human plasma oxidation. *Free Radic Biol Med* 24(3): 435-441, 1998
- 12) Polette A, Lemaitre D, Lagarde M, Vericel E. N-3 fatty acid-induced lipid peroxidation in human platelets is prevented by catechins. *Thromb Haemost* 75(6): 945-949, 1996
- 13) Kelly C, Hunter K, Crosbie L, Gordon MJ, Dutta-Roy AK. Modulation of human platelet function by food flavonoids. *Biochem Soc Trans* 24(2): 197S, 1996
- 14) Chen ZP, Schell JB, Ho CT, Chen KY. Green tea epigallocatechin gal-

- late shows a pronounced growth inhibitory effect on cancerous cells but not on their normal counterparts. *Cancer Lett* 129(2): 173-179, 1998
- 15) Fujiki H, Suganuma M, Okabe S, Sueoka N, Komori A, Sueoka E, Kozu T, Tada Y, Suga K, Imai K, Nakachi K. Cancer inhibition by green tea. *Mutat Res* 402(1-2): 307-310, 1998
 - 16) Tanaka H, Hirose M, Kawabe M, Sano M, Takesada Y, Hagiwara A, Shirai T. Post-initiation inhibitory effects of green tea catechins on 7,12-dimethylbenz[a]anthracene - induced mammary gland carcinogenesis in female Sprague-Dawley rats. *Cancer Lett* 116(1): 47-52, 1997
 - 17) Ahmad N, Feyes DK, Nieminen AL, Agarwal R, Mukhtar H. Green tea constituent epigallocatechin-3-gallate and induction of apoptosis and cell cycle arrest in human carcinoma cells. *J Natl Cancer Inst* 89(24): 1881-1886, 1997
 - 18) Yang GY, Liao J, Kim K, Yurkow EJ, Yang CS. Inhibition of growth and induction of apoptosis in human cancer cell lines by tea polyphenols. *Carcinogenesis* 19(4): 611-616, 1998
 - 19) 池夕俗, 賢次部, 高柳博次, 何南殿正. 茶の分析法. 茶葉研究報告 71: 43, 1990
 - 20) Okabe S, Suganuma M, Hayashi M, Sueoka E, Komori A, Fujiki H. Mechanisms of growth inhibition of human lung cancer cell line, PC-9, by tea polyphenols. *Jpn J Cancer Res* 88(7): 639-643, 1997
 - 21) Khafif A, Schantz SP, al-Rawi M, Edelstein D, Sacks PG. Green tea regulates cell cycle progression in oral leukoplakia. *Head Neck* 20(6): 528-534, 1998
 - 22) Hibasami H, Achiwa Y, Fujikawa T, Komiya T. Induction of programmed cell death(apoptosis) in human lymphoid leukemia cells by catechin compounds. *Anticancer Res* 16(4A): 1943-6, 1996
 - 23) Zhao Y, Cao J, Ma H, Liu J. Apoptosis induced by tea polyphenols in HL-60 cells. *Cancer Lett* 23: 121(2): 163-7, 1997
 - 24) Kuroda Y, Hara Y. Antimutagenic and anticarcinogenic activity of tea polyphenols. *Mutat Res* 436(1): 69-97, 1999