한국영양학회지(*Korean J Nutr*) 2008; 41(2): 135~140

고농도의 감마 토코페롤 보충식이가 흡연에 노출된 쥐의 혈액 및 조직 비타민 E와 대사산물 농도에 미치는 영향

임 윤 숙§

경희대학교 생활과학대학 식품영양학과

Effects of Gamma-Tocopherol (GT) Supplementation on Vitamin E Concentration in Cigarette Smoke (CS) Exposed Mice

Lim, Yunsook§

Department of Food and Nutrition, College of Human Ecology, Kyunghee University, Seoul 130-701, Korea

ABSTRACT

Cigarette smoke (CS) induces oxidative and nitrosative stress to the respiratory tract (RT) via both oxidants contained in CS and by CS-induced activation of RT inflammatory-immune pro-oxidant processes. CS exposure has been associated with reduced levels of plasma micronutrient antioxidants, in part due to an increased utilization and turnover of alpha-tocopherol (AT). It has been suggested that gamma-tocopherol (GT) may have an expanded spectrum of antioxidant activation compared to alpha-tocopherol (AT). In order to investigate effects of high GT supplementation as compared to AT, C57 BL/6 mice were fed control AT (35 mg/kg diet) or high GT (1,000 mg/kg diet) diet for 8−10 weeks and then exposed to 60 mg/m^3 CS, 6 hr/day for 3 days. AT and GT levels and their metabolites were measured at endpoints. High GT supplementation significantly reduced AT levels in plasma, liver and lung compared to AT. CS increased levels of AT and GT in plasma and lung of control AT group but decreased GT levels in lung of high GT supplemented group. Moreover, CS significantly decreased GT metabolite, gamma-CEHC. The results suggest that high GT supplementation have selective modulation of concentrations of vitamin E and its metabolite in plasma and lung but not in liver against in vivo CS exposure. (*Korean J Nutr* 2008; 41(2): 135~140)

KEY WORDS : cigarette smoke, alpha-tocopherol, gamma-tocopherol, gamma-CEHC.

서 론

우리 나라 흡연 인구는 1992년 전체인구의 38.5%에서 2006년 27.3%로 점차 감소하고 있는 추세이긴 하지만 아직도 다른 선진국에 비해 높은 수준이다.[1] 흡연은 니코틴을 포함한 다양한 유해 물질을 발생시키고 호흡기내에 활성 산소/질소종 (reactive oxygen/nitrogen species)의 합성을 증가시켜 폐암을 비롯한 만성 질환의 요인으로 알려져 있다. 특히, 산화적 스트레스 (oxidative stress)는 흡연 자체뿐 아니라 흡연으로 인한 염증 반응 (inflammatory responses)으로 인해 더욱 증가한다.[2] 흡연은 체내 지질 과산화와 DNA 손상을 증가시키고[3] 항산화 영양소의 농도는 저하시키는 것으로 보고되었다. 흡연자의 혈액내 비타민 C[4-6]와 E[5,7] 농도는 비흡연자와 비교하였을 때 현저하게 감소하였는데, 이는 담배 연기에 노출된 혈장에서 비타민 C와 E의 결핍이 발생한다는 연구와 일치하였다.[8-10]

비타민 E는 총 8가지 이성질체 (알파, 베타, 감마, 델타 토코페롤과 알파, 베타, 감마, 델타 토코트리에놀)가 존재한다. 이 중 알파 토코페롤 (AT)은 포유 동물내에 가장 많은 양이 존재하는데, 체내 농도와 생물학적 활성도는 높은 상관 관계가 있는 것으로 알려져 있다.[11] 반면 감마 토코페롤 (GT)은 식이에 다량으로 함유되어 섭취량이 AT보다 많음에도 불구하고 쉽게 대사 되어[12] 혈액내 AT의 10~20% 정도로 낮게 존재하는 것으로 보고되었다.[13] AT는 다른 이성질체에 비해 항산화 능력이 월등한 것으로 알려져 있지만, 잠재적인 항염증 능력 (anti-inflammatory activity)은 GT가 AT에 비해 월등한 것으로 보고되었다.[14,15] 이러한 AT와 GT의 생물학적 활성은 비타민 E의 phytyl tail이 잘라져 생기는 대사산물인 알파 또는 감마 CEHC

접수일 : 2008년 3월 4일
채택일 : 2008년 3월 19일
§To whom correspondence should be addressed.
E-mail : ylim@khu.ac.kr

© 2008 The Korean Nutrition Society

(2, 7, 8-methyl-2-(2' carboxyethyl)-6-hydroxychroman)에서도 알 수 있다.[16] GT의 약 50% 정도는 G-CEHC로 전환되고,[12] G-CEHC는 체액량을 조절하는데 중요한 기능을 한다.[17] 혈액 내 G-CEHC 농도는 식이 GT 섭취량이 증가함에 따라 전환량도 증가하는데,[18] 이는 간에서 식이에 포함되어 있는 여러 종류의 비타민 E 중 AT만을 nascent VLDL에 편입시켜 혈액과 조직의 AT 농도를 조절하는 기능을 가지는 AT 운반 단백질 (α-tocopherol transfer protein)의 선택적인 구별에 의해 GT의 대사가 증가했기 때문으로 사료된다.

산화적 스트레스는 체내 항산화 영양소의 이용률을 변화시키는 요인으로 알려져 있지만, 아직까지 GT가 산화적 스트레스 상태에서 생체내 (*in vivo*) 혈액과 조직의 비타민 E의 농도와 대사에 미치는 영향에 대한 연구는 거의 없는 실정이다. 따라서, 본 연구에서는 고농도의 GT가 흡연에 의해 혈액과 간, 폐의 AT, GT와 CEHC의 농도 변화에 미치는 영향에 대하여 알아보고자 하였다.

재료 및 방법

동물과 식이

실험 동물은 생후 3주된 C57BL6 숫컷 24마리를 대상으로 실내온도 20℃, 60~70%의 습도, 12시간 주기의 사육실에서 물과 66 IU dl α-tocopheryl per kg diet (30 mg *RRR*-α-tocopherol와 10 mg 미만의 GT)를 포함한 대조군 식이 (PicoLab® Mouse Diet 20, 5058) 또는 동일한 대조군 식이에 1,000 mg의 γ-tocopherol/kg diet을 포함한 고농도 GT 식이[19]를 8~10주 동안 자유 급식시켰다. 대조군의 AT농도는 일반 설치류 식이에 함유된 양으로 불임을 예방하는 최소량을 사용하였고, 고농도 GT군의 경우는 과량의 AT첨가나 보충식이에서 1,000 mg을 선택하므로 GT의 경우도 1,000 mg을 선택하였다. 사용된 *RRR*-γ-tocopherol (97%-γ-tocopherol)는 Archer Daniels Midland (Decatur, IL)의 Brent Flickinger로부터 받아 사용하였다. GT는 토코페롤이 제거된 옥수수유 (USB Corporation, Cleveland, OH, USA)에 녹인 후 비타민 E가 결핍된 표준 식이 (TD99044, Harlan Teklad, Madison, WI, USA)에 첨가하여 제조하였다. 제조된 다이어트는 1 kg씩 포장하여 사용 전까지 −20℃에서 저장하였다.

흡연과 시료 채취

식이 공급이 시작된 지 10~12주 된 쥐들을 하루 6시간씩 3일 동안 연속해서 담배 연기에 노출시켰다. 담배 연기는 흡연 실험에 자주 사용되는 캔터키 1R4F 표준 담배 (Kentucky 1R4F reference cigarettes)를 사용하였으며 담배 연기 생성은 선행 연구[20]를 따라 실행하였다. 담배 연기를 노출시키는 장비는 상대 습도 41 ± 7%와 온도 21 ± 1℃를 유지시켰다. 담배 연기 노출 시 이용된 챔버에 포함된 니코틴 농도는 5.1 ± 0.4 mg/m^3; 일산화탄소, 14 ± 1.0 ppm이며 챔버에 포함된 입자의 농도는 60 ± 2.5 mg/m^3 이었다.

3일 동안 담배 연기에 노출시킨 후 복강 내 마취제, beuthanasia (120 mg/kg body weight)를 투여하여 살생하였다. 전혈은 헤파린 처리 후 원심 분리 (2,000 g, 30분)하여 혈장을 분리하고, 간과 폐는 채취하여 사용 전까지 −80℃에 저장하였다.

혈액 및 조직의 비타민 E와 CEHC 농도 측정

혈액과 조직의 AT와 GT의 농도는 liquid HPLC를 이용하여 분석하였다.[21] CEHCs는 liquid chromatography/mass spectrometry (Micromass; Manchester, England)를 이용하여 분석하였다.[19]

통계분석

모든 통계 분석은 SPSS를 이용한 one-way analysis of variance (ANOVA)를 사용하였고 모든 값은 평균 ± 표준오차를 이용하였다. 유의적 차이는 $p < 0.05$에서 검증하였다.

결 과

혈액 내 AT, GT 농도

흡연 후 대조군의 혈액 내 AT, GT 농도는 유의적으로 증가였으나 고농도 GT군에서는 차이가 없었다 (Fig. 1). 흡연 후 고농도 GT군의 혈액 AT 농도는 대조군에 비해 유의적으로 낮았으나 (Fig. 1A) GT 농도는 흡연과 상관 없이 유의적으로 높았다 (Fig. 1B).

폐의 AT, GT 농도

대조군의 폐 AT, GT농도는 흡연에 의해 유의적으로 증가하였다. 고농도 GT군의 경우 AT농도는 차이가 없었으나 (Fig. 2A) GT농도는 유의적으로 감소하였다 (Fig. 2B). 흡연 유무와 상관없이 고농도 GT군의 폐 AT농도는 대조군에 비해 유의적으로 낮았으나 GT 농도는 유의적으로 높게 나타났다 (Fig. 1).

간의 AT, GT 농도

간의 AT, GT농도는 대조군과 고농도 GT군 모두에서 흡연의 영향을 받지 않는 것으로 나타났다 (Fig. 3). 하지

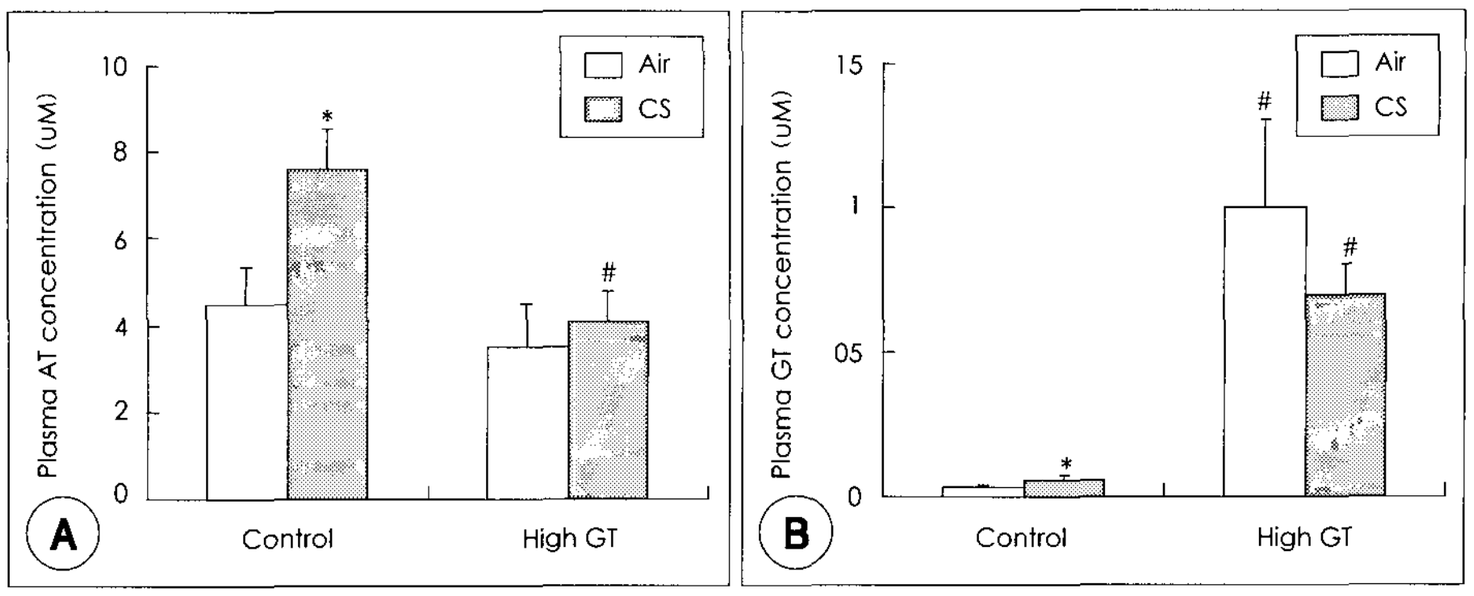

Fig. 1. α-T (A) and γ-T levels (B) in plasma of mice after air or cigarette smoke (CS) exposure. Values are mean ± SE, n = 6. $p < 0.05$, *: air vs CS, #: control vs high GT diet.

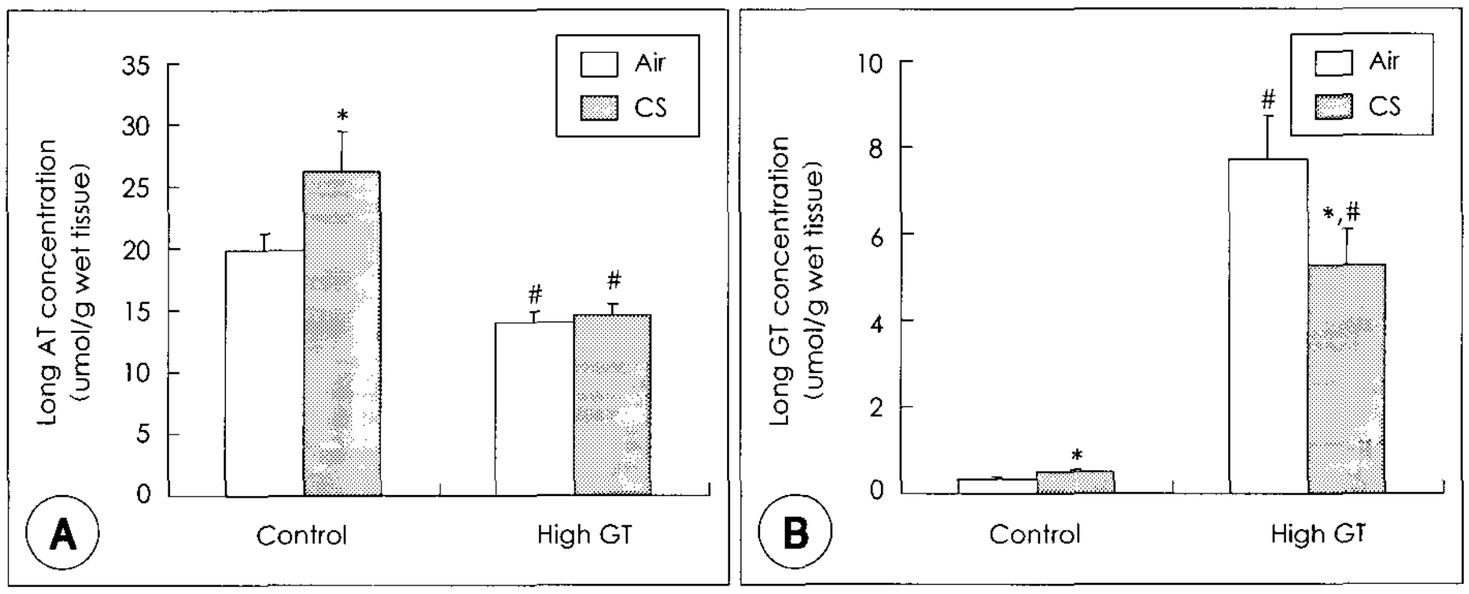

Fig. 2. α-T (A) and γ-T levels (B) in liver of mice after air or cigarette smoke (CS) exposure. Values are mean ± SE, n = 6. $p < 0.05$, *: air vs CS, #: control vs high GT diet.

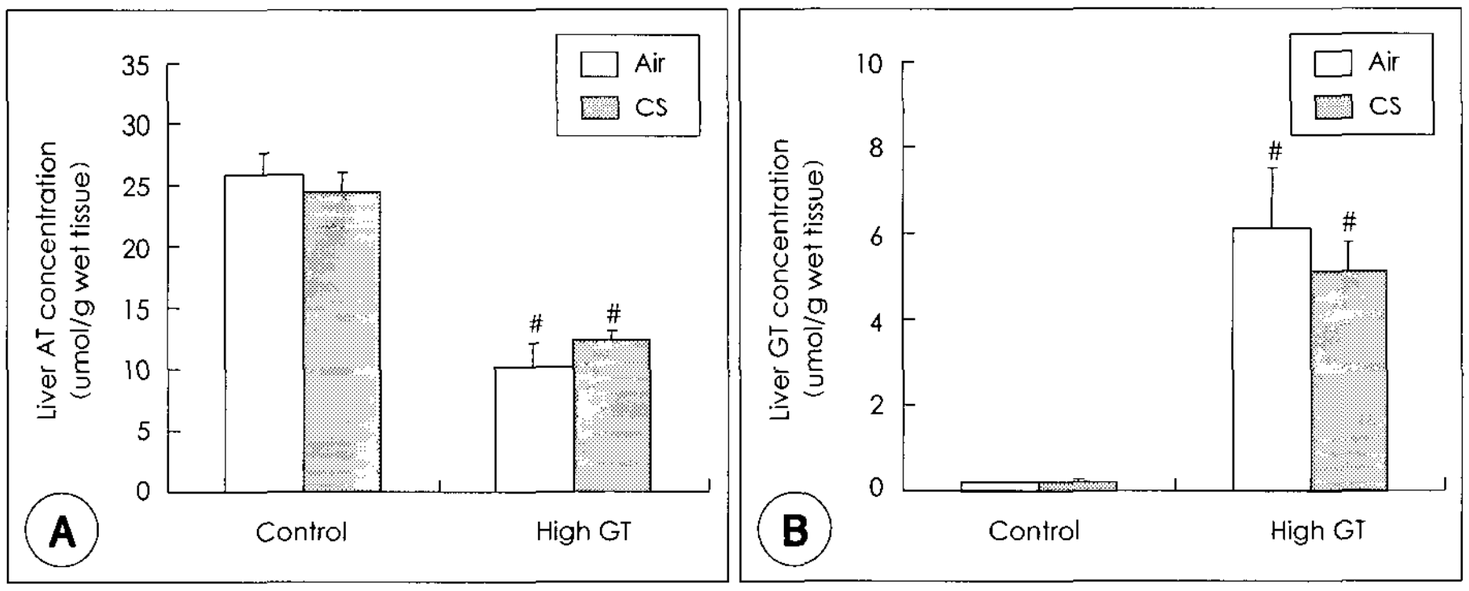

Fig. 3. α-T (A) and γ-T levels (B) in lung of mice after air or cigarette smoke (CS) exposure. Values are mean ± SE, n = 6. $p < 0.05$, *: air vs CS, #: control vs high GT diet.

만 고농도 GT군에서 AT농도는 흡연 유무와 상관없이 대조군에 비해 유의적으로 낮았지만 (Fig. 3A) GT농도는 유의적으로 높았다 (Fig. 3B).

간의 CEHC 농도

대조군의 간 A-CEHC와 G-CEHC는 측정할 수 없었고, 고농도 GT군의 간 G-CEHC의 농도는 흡연에 의해 유의적으로 감소함을 알 수 있었다 (Fig. 4).

고 찰

2006년 통계청 자료에 의하면 한국인의 사망 원인 1위는 암이고 그 중 가장 빠르게 증가하는 것이 폐암으로 보고되었다.[22] 그 원인으로는 우리 나라의 높은 흡연률을 들 수 있다. 흡연은 산화적 스트레스와 염증 반응을 증가시켜 여러 가지 질병을 유발시키는 위험 요인으로 알려져 있어, 산화적 스트레스와 염증을 저하시킬 수 있는 효능을 가진 영양소들을 이용한 연구들이 활발히 진행되고 있다. 여러 영양소 중 비타민 E는 다른 지용성 비타민들과는 달리 고농도를 섭취한 경우 독성을 일으킬 정도로 간에 축적되지 않아[19] 흡연으로 인한 산화적 스트레스와 염증 반응을 연구하기에 적합한 영양소로 고려된다. 따라서, 본 연구는 폐의 산화적 스트레스와 염증을 저하시키는 물질을 찾기 위한 기초 자료로, 우리 나라 사람들이 많이 섭취하는 들기름이나 참기름에 다량 포함되어 있는 GT를 첨가한 식이를 이용하여 흡연시 혈액과 조직의 AT, GT 농도와 대사

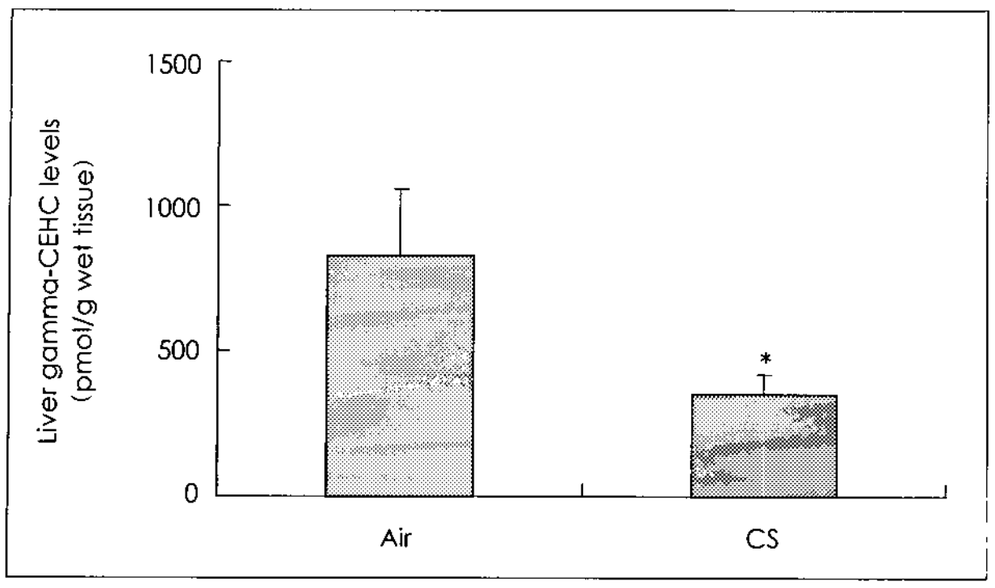

Fig. 4. Gamma-CEHC levels in liver of mice treated with high GT diet after air or cigarette smoke (CS) exposure. Values are mean ± SE, n = 6. *: $p < 0.05$.

산물의 농도에 미치는 영향을 알아보았다.

본 연구 결과, 고농도의 GT 식이를 한 경우 혈액의 AT 농도에는 변화가 없었지만 폐와 간의 AT 농도는 저하시켰다. 이는 혈액의 AT농도가 식이 GT 농도에 영향을 받지 않는다는 선행 연구들[23,24]과 일치하는데 이 결과는 고농도 GT식이 자체만으로는 조직에서의 AT 이용률은 변화시키지만, 조직내의 변화가 혈액 내의 변화에는 영향을 미치지 못하기 때문으로 사료된다. 또한, 고농도의 GT식이는 혈액과 폐, 간 조직의 GT 농도를 증가시켜 고농도의 GT 식이에 의해 혈액과 조직에 과량의 GT가 축적되는 것을 확인할 수 있었다. 하지만, 증가 비율이 식이에 첨가된 양에 비례하지 않는 선행 연구와 유사한 결과를 보였는데[19] 이는 섭취량이 증가할수록 GT대사량이 늘어나기 때문인 것으로 사료된다.

GT는 AT와 비교하여 식이에 다량 포함되어 있지만 AT에 비해 연구의 역사가 짧아 생리적 효능에 대한 연구가 미비한 실정이다. Cooney 등[25]의 연구에 의하면 GT는 조직의 부상이나 알러지와 관련된 염증 반응을 저해하고, 심혈관계 질환에서 강력한 항산화력을 나타내었다.[26] 따라서, 흡연에 의한 폐의 염증 반응에도 관여할 것으로 사료된다.

흡연은 산화적 스트레스를 증가시켜 체내 비타민 C와 E 같은 항산화 영양소의 이용률을 변화시키는 것으로 알려져 있다.[2,5] 본 연구 결과 흡연 후 대조군의 혈액과 폐 AT농도는 흡연 전에 비해 증가하였지만, 고농도 GT군의 혈액과 폐 GT농도는 감소하여 흡연자들의 혈액 AT농도가 감소했다는 선행 연구 결과[5,7]와는 상반되는 결과를 나타냈다. 이러한 차이는 선행 연구의 흡연노출 기간이 본연구에 비해 길어 체내 항산화 영양소의 감소를 초래한 것으로 사료된다. 또한, 본 연구에서 흡연시 고농도 GT군의 혈액내 AT농도는 대조군에 비해 감소하였지만 GT농도는 증가하였다. 이 결과는 천식으로 인한 폐의 염증이 유발된 상태에서 고농도의 GT 식이의 효과에 대한 연구 결과와 일치하는데[24,27] GT가 흡연에 의한 폐의 염증 반응에 관여하여 조직 내 AT와 GT의 이용도가 달라져 혈액내 농도에 영향을 미치는 것이라 예상한다. 하지만, 아직까지 고농도의 GT식이를 한 경우 조직 간의 상호 작용에 대한 연구가 부족하여 정확한 원인을 규명하기 위한 후속 연구가 이루어져야 할 것이다.

비타민 E는 다른 이물질들처럼 간의 cytochrome P450에 의해 대사되고, β-oxidation을 거쳐 conjugation이 일어난 후 CEHC형태로 뇨나 담즙으로 배설된다.[16] 이 중 G-CEHC는 체액 조절[12] 뿐 아니라 염증 관련 효소인 cyclo-oxygenase에 의해 만들어지는 프로스타글란딘을 저해한다고 알려져 있다.[14,15] 선행 연구에 의하면 체내 CEHC 농도는 함께 섭취한 다른 종류의 비타민 E에 의해 영향을 받는 것으로 알려져 있으며, 특히 AT에 의한 조절 기전이 존재할 것으로 사료된다.[19]

본 연구에서 고농도 GT 식이 섭취시 흡연에 의해 CEHC 농도에 미치는 영향을 알아본 결과, 고농도의 GT식이를 한 경우 흡연에 의한 간의 AT, GT농도는 차이가 없었지만 GT 대사산물인 G-CEHC의 농도를 감소시켰다. 이는 고농도 비타민 식이에 의해 이의 대사산물이 증가한다는 선행 연구와 일치하였다.[15] 하지만, 만성 흡연자의 혈액 내 AT 농도는 감소하였으나 GT농도는 증가했다는 선행 연구 결과와는 다소 차이가 있는 것으로 나타났다.[28] 본 연구 결과는 아마도 간에 축적된 GT양은 변화가 없지만 산화적 스트레스와 염증이 있는 폐에서 GT사용량이 증가하여 상대적으로 GT 대사량이 감소되었을 것으로 예상된다. 이는 고농도의 GT 식이를 한 경우 혈액 내 농도를 증가시키고 대사산물의 배설을 증가시킨다는 선행 연구 결과와 일치함을 알 수 있었다.[19] 이 외에도 본 연구에서는 대조군에서는 A-CEHC와 G-CEHC 농도가 낮아 측정할 수 없었는데 선행연구[29]의 경우 흡연자들의 배설되는A-CEHC 농도는 비흡연자와 차이가 없는 반면 G-CEHC는 증가하여 다소 차이가 있는 결과를 나타내었다.

흡연에 의한 비타민 E의 이용은 다른 항산화 영양소의 유무에 따라 체내 농도에 의해 차이를 가지게 된다. 선행 연구의 경우 흡연자들의 혈액 내 비타민 C와 같은 다른 항산화 영양소를 첨가하였을 때 비타민 E의 제거 속도가 빨라졌다.[30] 이 연구 결과는 항산화 또는 항염증 기능을 가진 다른 영양소의 존재 유무에 따라 대사되는 비타민 E의 양이 차이가 생길 수 있음을 시사하고 있어 AT와 GT의 섭취량에 따라 대사량이 달라질 수 있을 것이라 사료된다.

본 연구를 통해 흡연에 의해 직접적인 산화적 스트레스

상태에 있는 폐와 흡수된 비타민 E를 대사시키고 다른 조직으로 운반하도록 하여 체내 농도를 조절하는 간, 간에서 폐로의 운반을 매개하는 혈액 간의 상호 작용을 예측할 수 있다. 대조군에서는 흡연에 의해 비타민 E의 요구도가 증가하여 혈액으로 운반되고, 폐로 이동되는 AT, GT양을 일시적으로 증가시킨 것이라 추정된다. 대조군과는 달리 고농도 GT군에서는 흡연에 의한 혈액과 간의 GT농도의 차이는 없었지만 폐의 GT가 낮아지고 간의 G-CEHC의 농도가 유의적으로 감소한 것을 감안할 경우 흡연에 의해 폐의 GT생체 이용률이 증가하였을 것으로 사료된다.

연구 결과를 종합해보면 단기간의 흡연은 혈액과 조직의 AT, GT 농도를 선택적으로 조절하고, 고농도의 GT 식이가 흡연에 의해 생체 이용률이 증가함을 추정할 수 있었다. 따라서, 고농도의 GT 식이가 직접 흡연에 의한 산화적 스트레스와 폐의 염증 반응을 어떻게 조절하는 지에 대한 후속 연구가 절실히 필요한 것으로 사료된다. 본 연구 결과는 건강 보조 식품으로 빈번히 이용되는 고농도의 비타민 보충 식이가 대상자의 흡연 상태에 따라 체내 이용률이 달라질 수 있음을 시사하며, 비타민 보충을 실시할 때 안정성을 고려한 상한치를 결정하는 연구들을 위한 기초 자료로 이용되어질 수 있을 것으로 사료된다.

요 약

흡연은 활성 산소/질소종의 생성을 증가시켜 체내 산화적 스트레스를 증가시키고 폐의 염증을 유발한다. 이는 흡연자들의 체내 항산화 영양소들의 감소와 밀접한 관계를 가지는 것으로 알려져 있다. 본 연구에서는 항산화, 항염증 기능을 가진 비타민 E 중 식이에 많이 포함되어 있는 GT를 이용하여 흡연에 의한 항산화, 항염증 작용을 알아보기 위한 선행 연구로 고농도의 GT 식이가 혈액과 간, 폐의 AT, GT농도와 이들의 대사산물인 CEHC 농도에 미치는 영향에 대하여 알아보고자 실시하였다.

연구 결과 고농도 GT 식이는 체내 혈액과 간, 폐 조직에 GT를 축적시키고 G-CEHC의 배설을 증가시켰다. 흡연은 대조군의 혈액과 폐 AT농도는 증가시켰지만, 고농도 GT군의 혈액과 폐의 GT농도와 간의 G-CEHC의 농도를 감소시켰다.

이러한 변화는 흡연에 의한 산화적 스트레스 상태에서 각기 다른 기능을 가진 조직의 요구량에 따라, 폐의 이용률을 높이기 위해 혈액으로 운반되는 양을 증가시키고 폐로의 운반을 일시적으로 증가시켜 조직의 AT, GT 농도를 선택적으로 조절하고 GT의 생체 이용률의 증가 때문이라 사료된다. 하지만 정확한 기전에 대한 연구들이 부족한 실정이므로 고농도의 GT 식이가 흡연에 의해 유도된 체내 산화적 스트레스와 폐의 염증 반응에 긍정적인 효과를 알아보기 위한 후속 연구가 절실히 필요한 것으로 사료된다.

Literature cited

1) 통계청. 2006년도 사회통계조사보고서; 2007
2) Alberg A. The influence of cigarette smoking on circulating concentrations of antioxidant micronutrients. *Toxicology* 2002; 180 (2): 121-137
3) Yamaguchi Y, Haginaka J, Morimoto S, Fujioka Y, Kunitomo M. Facilitated nitration and oxidation of LDL in cigarette smokers. *Eur J Clin Invest* 2005; 35 (3): 186-193
4) Duthie SJ, Ross M, Collins AR. The influence of smoking and diet on the hypoxanthine phosphoribosyltransferase (hprt) mutant frequency in circulating T lymphocytes from a normal human population. *Mutat Res* 1995; 331 (1): 55-64
5) Mezzetti A, Lapenna D, Pierdomenico SD, Calafiore AM, Costantini F, Riario-Sforza G, Imbastaro T, Neri M, Cuccurullo F. Vitamins E, C and lipid peroxidation in plasma and arterial tissue of smokers and non-smokers. *Atherosclerosis* 1995; 112 (1): 91-99
6) Ross MA, Crosley LK, Brown KM, Duthie SJ, Collins AC, Arthur JR, Duthie GG. Plasma concentrations of carotenoids and antioxidant vitamins in Scottish males: influences of smoking. *Eur J Clin Nutr* 1995; 49 (11): 861-865
7) Bolton-Smith C, Casey CE, Gey KF, Smith WC, Tunstall-Pedoe H. Antioxidant vitamin intakes assessed using a food-frequency questionnaire: correlation with biochemical status in smokers and non-smokers. *Br J Nutr* 1991; 65 (3): 337-346
8) Eiserich JP, van der Vliet A, Handelman GJ, Halliwell B, Cross CE. Dietary antioxidants and cigarette smoke-induced biomolecular damage: a complex interaction. *Am J Clin Nutr* 1995; 62 (6 Suppl): 1490S-1500S
9) Frei B, Forte TM, Ames BN, Cross CE. Gas phase oxidants of cigarette smoke induce lipid peroxidation and changes in lipoprotein properties in human blood plasma. Protective effects of ascorbic acid. *Biochem J* 1991; 277 (Pt 1): 133-138
10) Handelman GJ, Packer L, Cross CE. Destruction of tocopherols, carotenoids, and retinol in human plasma by cigarette smoke. *Am J Clin Nutr* 1996; 63 (4): 559-565
11) Schneider C. Chemistry and biology of vitamin E. *Mol Nutr Food Res* 2005; 49 (1): 7-30
12) Murray ED, Jr., Wechter WJ, Kantoci D, Wang WH, Pham T, Quiggle DD, Gibson KM, Leipold D, Anner BM. Endogenous natriuretic factors 7: biospecificity of a natriuretic gamma-tocopherol metabolite LLU-alpha. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 282 (2): 657-662
13) Behrens WA, Madere R. Alpha- and gamma tocopherol concentrations in human serum. *J Am Coll Nutr* 1986; 5 (1): 91-96
14) Jiang Q, Elson-Schwab I, Courtemanche C, Ames BN. gamma-tocopherol and its major metabolite, in contrast to alpha-tocopherol, inhibit cyclooxygenase activity in macrophages and epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97 (21): 11494-11499

15) Jiang Q, Ames BN. Gamma-tocopherol, but not alpha-tocopherol, decreases proinflammatory eicosanoids and inflammation damage in rats. *Faseb J* 2003; 17(8): 816-822
16) Brigelius-Flohe R, Traber MG. Vitamin E: function and metabolism. *Faseb J* 1999; 13(10): 1145-1155
17) Wechter WJ, Kantoci D, Murray ED, Jr., D'Amico DC, Jung ME, Wang WH. A new endogenous natriuretic factor: LLU-alpha. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93(12): 6002-6007
18) Hattori A, Fukushima T, Yoshimura H, Abe K, Imai K. Production of LLU-alpha following an oral administration of gamma-tocotrienol or gamma-tocopherol to rats. *Biol Pharm Bull* 2000; 23(11): 1395-1397
19) Traber MG, Siddens LK, Leonard SW, Schock B, Gohil K, Krueger SK, Cross CE, Williams DE. Alpha-tocopherol modulates Cyp3a expression, increases gamma-CEHC production, and limits tissue gamma-tocopherol accumulation in mice fed high gamma-tocopherol diets. *Free Radic Biol Med* 2005; 38(6): 773-785
20) Valacchi G, Vasu VT, Yokohama W, Corbacho AM, Phung A, Lim Y, Aung HH, Cross CE, Davis PA. Lung vitamin E transport processes are affected by both age and environmental oxidants in mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 2007; 222(2): 227-234
21) Podda M, Weber C, Traber MG, Packer L. Simultaneous determination of tissue tocopherols, tocotrienols, ubiquinols, and ubiquinones. *J Lipid Res* 1996; 37(4): 893-901
22) 통계청. 2006년 사망 및 사망원인통계결과; 2007
23) Lee R, Galli F, Kelly FJ. Gamm-tocopherol metabolism and its relationship with alpha-tocopherol in humans. In: Packer L, Traber MG, Kraemer K, Frei B, editors. The antioxidant vitamins C and E. Champaign, IL: AOCS press; 2002. p.180-194
24) Wagner JG, Jiang Q, Harkema JR, Ames BN, Illek B, Roubey RA, Peden DB. Gamma-tocopherol prevents airway eosinophilia and mucous cell hyperplasia in experimentally induced allergic rhinitis and asthma. *Clin Exp Allergy* 2008; 38(3): 501-511
25) Cooney RV, Franke AA, Harwood PJ, Hatch-Pigott V, Custer LJ, Mordan LJ. Gamma-tocopherol detoxification of nitrogen dioxide: superiority to alpha-tocopherol. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90(5): 1771-1775
26) Christen S, Woodall AA, Shigenaga MK, Southwell-Keely PT, Duncan MW, Ames BN. gamma-tocopherol traps mutagenic electrophiles such as NO(X) and complements alpha-tocopherol: physiological implications. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94(7): 3217-3222
27) Wagner JG, Jiang Q, Harkema JR, Illek B, Patel DD, Ames BN, Peden DB. Ozone enhancement of lower airway allergic inflammation is prevented by gamma-tocopherol. *Free Radic Biol Med* 2007; 43(8): 1176-1188
28) Gabriel HE, Liu Z, Crott JW, Choi SW, Song BC, Mason JB, Johnson EJ. A comparison of carotenoids, retinoids, and tocopherols in the serum and buccal mucosa of chronic cigarette smokers versus nonsmokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15(5): 993-999
29) Jeanes YM, Hall WL, Proteggente AR, Lodge JK. Cigarette smokers have decreased lymphocyte and platelet alpha-tocopherol levels and increased excretion of the gamma-tocopherol metabolite gamma-carboxyethyl-hydroxychroman (gamma-CEHC). *Free Radic Res* 2004; 38(8): 861-868
30) Bruno RS, Leonard SW, Atkinson J, Montine TJ, Ramakrishnan R, Bray TM, Traber MG. Faster plasma vitamin E disappearance in smokers is normalized by vitamin C supplementation. *Free Radic Biol Med* 2006; 40(4): 689-697