

人蔘이 肝 Glutathione S-Transferase 活性에 미치는 効果

金 洛 斗 · 金 承 禧 · 金 信 根

서울대학교 藥學大學

(Received November 18, 1981)

Nak Doo Kim, Seoung Hee Kim and Sin Keun Kim
College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 151, Korea

The Effect of Ginseng on the Hepatic Glutathione S-Transferase Activity

Abstract—The investigation aimed to study the effect of ginseng on the hepatic glutathione S-transferase activity. The ginseng methanol extract was administered to rats and mice for 10 days and their hepatic glutathione S-transferase activities were measured by the method of Habig *et al.*. Glutathione S-transferase activities in the rat treated with 100 and 500mg/kg ginseng methanol extract were increased by 13.4% and 17.10%, respectively and their increases were statistically significant. Similar results were also found in the mouse treated with ginseng 100mg/kg methanol extract. To investigate components of the extract which induce the enzyme, the methanol extract was fractionated into ether and butanol fraction and their effect on the enzyme was compared. Glutathione S-transferase activities in the rat treated with ether fraction were increased by 13.1%, similar to that obtained with ginseng methanol extract, whereas, butanol fraction did not show any increase in the enzyme activities. In the rats treated with maltol, one of the components in ether fraction, 5mg/kg for 10 days, activity of glutathione S-transferase was increased by 7.89%, but its increase was not significantly different from control group. Therefore, it may be concluded that ginseng methanol extract and its ether soluble fraction had effect on the elevation of glutathione S-transferase activities, whereas, butanol fraction of ginseng methanol extract had no effect on the enzyme.

人蔘의 抗癌效果에 對한 보고는 Lazarev¹⁾가 人蔘엑기스를 Ehrlich씨 腹水腫瘍을 가진 흰쥐에 투여하여 腫瘍의 成長이 抑制됨을 보고한 이래 이에 대한 研究가 많이 이루어졌다^{2~3)}.

最近 Hwang⁴⁾ 등도 마우스 백혈병 임파모세포 (L5178Y)에 대해 人蔘의 萃取에 텔추출물을 添加할 때 암세포 증식시간이 2배로 길어졌으며 Hela 세포나 腹水肉腫細胞 (Sarcoma)에 대해서도 L5178Y 세포에 비해 각각 人蔘을 8배, 6.5배 量을 투여時 비슷한 效果를 나타낸다고 하여 人蔘추출물인 癌세포에 대해서 直接的인 成長抑制 내지 사멸시키는 成分이 含有되어 있으며 그 成分은 사포닌이 아닌 脂肪溶解性 成分이라고 하였다. 그러나 그 作用機轉에 대해 밝혀진 報告는 많지 않다.

한편 化學的 發癌物質⁵⁾에 의한 發癌機轉을 보면 化學的 發癌物質 大部分이 體內에서 代謝되어 活性化 形態인 親電子化合物 (electrophilic compound)^{6~9)}를 形成하며, 이것은 세포내 DNA^{10,11)}, RNA, protein 등과 같은 macromolecule의 nucleophilic site에 共有 結合하여 發癌 또는 돌연변이 등을 일으킨다¹²⁾. 체내대사물인 親電子化合物들은 또한 glutathione S-transferase

에 의해 抱合體를 形成하며 이는 mercapturic acid 로 되어 신속하게 체내에서 배설된다. 즉 glutathione S-transferase는 細胞構成成分을 保護하는 作用이 있으며^{13,14)} 發癌의 防止作用과 관련이 있음이 보고되고 있다¹⁵⁾. Glutathione S-transferase는 生體에 對한 異物質 즉 藥物化學적활성물질이나 또는 특히 強力한 alkyl化劑 등 xenobiotics의 生體內 代謝에 重要役割을 하고있다.

Glutathione S-transferase은 많은 조직의 細胞質에 存在하고 있으며 이 enzyme은 glutathione의 核還和性을 增加시키고 mercapturic acid 形成의 첫단계를 促進한다^{16~18)}.

Glutathione S-transferase는 等電點에 따라 여러가지 種類로 나뉘어지며 이들 enzyme의 分子量은 약 48,500 정도이다^{19~21)}.

抗酸化性 物質들이 glutathione S-transferase 活性을 增加시킴으로써 化學的 發癌物質에 의한 체내 대사물의 生化學的 代謝를 增加시켜 防癌作用을 나타낸다는 報告가 있다.

Wattenberg^{22~25)}는 抗酸化劑가 化學的 發癌物質에 의한 腫瘍生成을 감소시킨다고 報告하였으며 이에 대해 Weisburger 등²⁶⁾, Grantham 등²⁷⁾, Ulland 등²⁸⁾도 抗酸化性 物質이 glutathione S-transferase 活性을 增加시킴으로써 腫瘍生成이 감소됨을 발표하였다. 또한 Benson^{29~31)} 등은 抗酸化性 物質인 BHA에 의해서 glutathione S-transferase 活性이 增加되었으며 benzopyrene의 變異誘發代謝物質이 감소됨을 測定하였다. 최근에 Han 등³²⁾은 人蔘의 ether 추출물에 抗酸化性 物質이 存在하고 있으며 그 成分은 maltol일 것이라고 시사한 바 있다.

이에 著者는 人蔘이 腫瘍生成防禦에 關係하는 作用機轉을 研究할 目的으로 人蔘에서 얻은 各 分割이 肝 glutathione S-transferase 活性에 미치는 效果를 研究하였다.

實驗方法

實驗材料—1) 人蔘 methanol 엑기스 : 市中에서 구입한 4年根 白蔘의 中細尾를 使用하였다. 粗末로한 白蔘을 methanol로 8時間씩 3回 抽出하여 그 抽出液을 蒸發濃縮乾燥하였다. 抽出된 methanol 엑기스를 0.9% 생리적 식염수로 희석하여 試料로 使用하였다.

2) 人蔘의 butanol 및 ether 分割 : 人蔘 methanol 엑기스를 Fig. 1과 같이 分割化하여 蒸發濃縮시킨 후 減壓乾燥시켰다³²⁾.

Butanol 分割은 0.9% 생리식염수에 녹여 試料로 使用하였고 ether 分割은 乳化劑로 Tween 80을 試料量의 0.01%로 하여 生理食鹽수로 희석하여 使用하였다(Fig. 1).

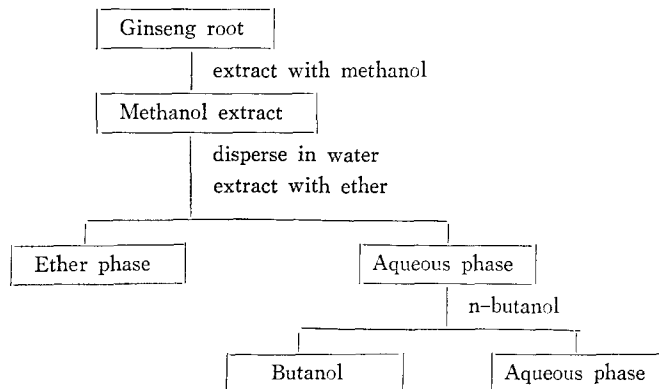


Fig. 1—Fractionation of ginseng ether and butanol fraction.

3) Maltol : Maltol을 0.9% 생리식염수로 희석하여 試料로 使用하였다.

4) 實驗動物 : (1) 흰 쥐—同一條件에서 飼育한 200g 内外의 健康한 雄性 Sprague-Dawley系 흰 쥐를 使用하였다.

(2) 마우스—同一條件에서 飼育한 20g 内外의 健康한 雌性다우스(A-strain)을 使用하였다.

(3) 飼料—本 實驗室에서 製造한 飼料를 使用하였으며 成分 및 含量 (%)은 다음과 같다.

(밀 46.2, 옥수수 23.1, 콩 14.1, 밀치 8.3, 전지분유 4.2, 미강유 3.0, 원기소 0.4, 갈슘 0.1, 철분 0.1, 마그네슘 0.1, 소금 0.4)

實驗方法—1) 實驗操作 : (1) 肝 細胞質分劃의 分離—흰 쥐 : 200g 内外의 흰쥐에 試料를 투여한 후 마지막 투여로부터 24時間 絶食시킨 後 頭部에 타격을 加하여 致死시키고 목을 切開하여 皮를 一部 除去한 다음 신속하게 腹腔을 切開한다. 0.15M KCl (containing 2mM tris-EDTA, pH 7.5) 液으로 肝을 灌流하여 혈액을 除去한 後 肝을 적출하였다. 적출한 肝을 細切하고 肝重量의 3배의 0.25M sucrose 용액을 加하여 potter type homogenizer를 使用하여 20초간 2회 homogenize 시켰다. 이상의 操作을 4°C 低溫室에서 하였다. Homogenate는 2°C에서 9,000×g로 15分間 원심분리하여 그 상등액을 gauze 여과하고 지방층과 非分散 結合組織殘解 (undispersed connective tissue residue)를 제거하였다. 여과액에 0.1 M CaCl₂ 溶液 0.2 volume을 加한후 2°C에서 37,000×g로 15分間 centrifuge시킨다. 상등액을 取하여 10배 희석하여 enzyme solution으로 使用하였으며 이는 Schenkman and Cinti 方法³³⁾에 依存하였다(Fig. 2). Enzyme solution은 當日 제조하였다.

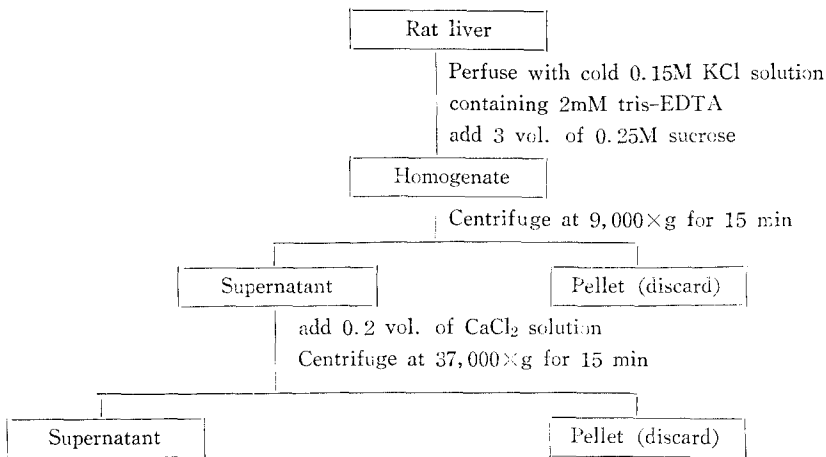


Fig. 2—Preparation of hepatic cytosol fraction for enzyme studies.

마우스 : 20g 内外의 마우스에 試料를 투여하고 마지막 투여로부터 6時間 絶食시킨 후 鼠를 切開하여 皮를 제거하여 致死시킨 다음 신속하게 開腹하여 肝 重量 20배의 0.25M sucrose 溶液을 加하여 Potter type homogenizer로 homogenize시킨 후 흰쥐와 같은 조작으로 enzyme solution을 만든다.

(2) Glutathione S-transferase 活性 測定—Incubation mixture의 組成³⁴⁾은 3,4-dichloronitro-

benzene 1mM, glutathione 5 mM, enzyme solution 0.1M, potassium phosphate buffer solution (pH 7.5)를 추가하여 최종 volume이 6 ml가 되게 하였다.

反應은 25°C에서 5分間 preincubation시킨後 enzyme solution을 추가하는 것을 反應의 始作으로 하여 25°C에서 正確히 10分間 incubation시키고 cold-10% TCA solution 1 ml를 가한後 즉시 reaction flask를 ice bath에 넣음으로써 反應을 終了시켰다. 이때 enzyme solution대신 0.25M sucrose solution을 가한 反應液을 blank로 하였다.

Habig³⁵⁾ 등의 方法을 利用하여 反應生成 product의 농도를 345nm에서 spectrophotometer로 測定하였으며 molar extinction coefficient를 $8.5\text{mM}^{-1}\text{cm}^{-1}$ 로 하여 glutathione S-transferase 活性을 計算하였다. 以上の 操作을 重複實施하였다.

蛋白質은 Lowry法에 의해 測定하여 glutathione S-transferase 活性을 nmol/min/mg protein으로 表示하였다.

(3) 蛋白質 定量 (Lowry法)³⁶⁾—試料 1 ml를 取하여 0.25M sucrose 용액 9 ml를 加하여 희석하고 이중 1 ml를 取하였다. 사용직전에 alkali性 Na_2CO_3 液과 sodium potassium tartrate- CuSO_4 液을 50:1의 容量化로 混合하고 이 混合液 5 ml를 各 시험관에 加한後 10分 방치한 다음 Folin 시약 0.5ml를 加하여 발색시켜 30分後 750nm에서 吸光度를 測定하여 蛋白質을 定量하였다.

2) 人蔘 methanol 엑기스가 肝 glutathione S-transferase 活性에 미치는 效果에 관한 實驗:

(1) 흰쥐에 對한 實驗—實驗群에는 人蔘 methanol 엑기스 100mg/kg, 500mg/kg을 各 10日 間 경구투여하고 對照群에는 0.9% 生理食鹽水를 투여하였다.

1) 의 實驗操作에 의해 glutathione S-transferase 活性을 對照群과 比較 測定하였다.

(2) 마우스에 對한 實驗—實驗群에는 人蔘 methanol 엑기스 100mg/kg을 10日 間 경구투여하고 1)의 實驗操作에 의해 glutathione S-transferase 活性을 對照群과 比較 測定하였다.

3) Butanol 分調과 ether 分割이 肝 glutathione S-transferase 活性에 미치는 效果에 관한 實驗: Butanol 分調 80mg/kg, ether 分割 1.83mg/kg을 各 10日 間 경구투여한 후 1)의 實驗操作에 의해 glutathione S-transferase 活性을 對照群과 比較 測定하였다.

4) Maltol이 肝 glutathione S-transferase 活性에 미치는 效果에 관한 實驗: Maltol 5 mg/kg을 10日 間 경구투여한後 1)의 實驗操作을 하여 glutathione S-transferase 活性을 對照群과 比較 測定하였다.

實驗 結果

人蔘 methanol 엑기스가 肝 glutathione S-transferase 活性에 미치는 效果—1) 흰쥐에 對한 實驗: 人蔘 methanol 엑기스 100mg/kg, 500mg/kg 各 各을 흰쥐에 10日 間 경구투여한後 glutathione S-transferase 活性을 測定한 結果, 投與群이 各 各 124.0±3.1 nmol/min/mg protein, 133.0±6.7 nmol/min/mg protein 이고 對照群은 109.3±2.5 nmol/min/mg protein, 114.4±5.3 nmol/min/mg protein 으로 對照群에 비해 各 各 13.45%, 17.1%의 增加를 보였다 (Table I).

2) 마우스에 對한 實驗: 人蔘 methanol 엑기스 100mg/kg을 마우스에 10日 間 경구투여한後 glutathione S-transferase 活性을 測定하였더니 89.17±3.1 nmol/min/mg protein 이고, 對照群은 77.4±2.2 nmol/min/mg protein 으로 對照群에 비해 15.3%의 增加를 나타내었으며 마우스도 흰쥐와 비슷한 增加率을 보였다 (Table II).

Table I—Effect of ginseng methanol extract (100mg/kg, 500mg/kg) on GSH S-transferase activities in rats.

Treatment	Duration of treatment (days)	Protein concentration (mg/ml)	GSH S-transferase activities (nmol/min/mgprotein)	Increase %
Control	10	15.7±0.43	109.3±2.48 ^a (12) ^b	
Methanol ex. (100mg/kg)	10	15.9±0.49	124.0±3.13* (10)	13.45
Control	10	15.8±0.49	114.4±5.30 (10)	
Methanol ex. (500mg/kg)	10	15.4±0.65	133.0±6.69* (10)	17.1

a : Mean±S. E.

b : The numbers in parentheses indicate numbers of animals.

* : Statistically significant (p<0.05).

Table. II—Effect of ginseng methanol extract (100mg/kg) on GSH S-transferase activities in mice.

Treatment	Duration of treatment	GSH S-transferase activities (nmol/min/mg protein)	Increase %
Control	10	77.35±2.2 ^a (5) ^b	
Methanol ex.	10	89.17±3.12*(9)	15.27%

a : Mean±S. E.

b : The number in parenthesis indicate the number of animals.

* : Statistically significant (p<0.05).

Butanol 分割과 Ether 分割이 肝 Glutathione S-transferase 活性에 미치는 효과—人蔘 methanol 액기스의 butanol 分割 80mg/kg과 ether 分割 1.83mg/kg을 각각 10日間 경구투여한

Table. III—Effect of ginseng butanol fraction, ether fraction on GSH S-transferase activities in rats.

Treatment	Duration of treatment (days)	Protein concentration(mg/ml)	GSH S-transferase activities (nmol/min/mg protein)	Increase %
Control	10	14.6±0.94	111.9±2.18 ^a (6) ^b	
Butanol fraction	10	15.0±0.76	112.8±2.58 (9)	0.80
Control	10	13.1±0.57	98.2±3.16 (8)	
Ether fraction	10	15.9±0.57	111.0±1.94*(8)	13.1

a : Mean±S. E.

b : The numbers in parentheses indicate the numbers of animals.

* : Statistically significant (p<0.05).

後 glutathione S-transferase 活性을 測定하였더니, 112.8 ± 2.6 nmol/min/mg protein 과 111.0 ± 1.9 nmol/min/mg protein 을 나타내었고 對照群은 111.9 ± 2.2 nmol/min/mg protein 과 98.2 ± 3.2 nmol/min/mg protein 으로 對照群에 비해 butanol 分劃은 0.8%의 增加로 나타내었으나 有意性은 없었고 ether 分劃은 13.1%의 有意性 있는 增加를 나타내었다 (Table III).

Maltol 이 肝 Glutathione S-transferase 活性에 미치는 效果—Maltol 5 mg/kg 을 10日間 餵 飼에 經구투여하여 glutathione S-transferase 活性을 測定하였더니 121.7 ± 3.9 nmol/min/mg protein 이고 對照群은 112.8 ± 3.4 nmol/min/mg protein 으로 對照群에 비해 7.89%의 增加를 나타내었으나 有意性은 없었다 (Table IV).

Table. IV—Effect of maltol (5mg/kg) on GSH S-transferase activities in rats.

Treatment	Duration of treatment (days)	Protein concentration (mg/ml)	GSH S-transferase activities (nmol/min/mg protein)	Increase %
Control	10	14.7 ± 0.83	$112.8 \pm 3.36^a(6)^b$	
Maltol	10	13.9 ± 0.73	$121.7 \pm 3.88(9)$	7.89

a : Mean \pm S. E.

b : The numbers in parenthesis indicate the numbers of animals.

以上으로 本 實驗의 結果를 綜合해 보면 餵飼의 經구 투여의 경우 人蔘 methanol 엑기스 投與群이 對照群에 비해 13.45%, 17.1%의 有意性 있는 增加를 나타내었고 butanol 分劃은 0.8%의 增加를 나타내었으나 有意性이 없었다. Ether 分劃은 13.1%의 有意性 있는 增加를 나타내었고 maltol 投與群은 7.89%의 增加를 나타내었으나 有意性은 없었다.

마우스에서는 人蔘 methanol 엑기스 100mg/kg 을 經구 투여한 結果 15.3%의 有意性 있는 增加를 나타내었으며 이는 餵飼의 境遇와 비슷한 增加率을 나타내었다.

考 察

人蔘의 각 分劃이 肝 glutathione S-transferase 活性에 미치는 影響을 觀察한 結果 人蔘 methanol 엑기스와 이 엑기스에서 얻은 ether 分劃을 10日 經구 투여할 때 glutathione S-transferase 活性이 增加하였으며 엑기스의 butanol 分劃은 glutathione S-transferase 活性의 增加가 거의 없었다. 그러므로 人蔘의 methanol 엑기스와 ether 分劃에는 glutathione S-transferase 活性을 增加시키는 物質이 存在할 것으로 推定된다.

이 結果는 人蔘의 防癌作用과 關聯하여 대단히 흥미있는 結果로서 人蔘의 制癌作用은 肝의 glutathione S-transferase 活性 증가에 기인되는 것으로 추측이 된다.

金²⁾ 등은 餵飼의 骨髓에 Walker 肉腫 256을 이식후 人蔘엑기스를 투여時 人蔘엑기스는 腫瘍에 直接的인 作用은 없지만 腫瘍의 成長에 間接的인 作用이 있을 것이라고 보고하였다.

Lee³⁾ 등은 人蔘의 에탄올, 에테르 및 수침엑기스를 각각 Sarcoma 180, Adenocarcinoma 755, Leukemia 1210을 가진 餵飼에 투여하고 그 影響을 觀察한 結果 에테르 엑기스는 Sarcoma 180, Adenocarcinoma 755에 대해 抑制效果를 나타내었고 에탄올 엑기스는 Sarcoma 180에 현저한 抑制效果를 나타내었지만 그 效果는 투여한 人蔘엑기스의 量에는 비례하지 않았다고 보고하였다.

韓²²⁾ 등은 人蔘의 ether 추출물에 항산화성 物質이 存在하고 그 成分이 maltol 이라 보고하였다. 그리고 Benson²⁹⁾ 등은 항산화성 物質이 肝 glutathione S-transferase 活性을 增加시킨다고 보고하였다. 本 實驗에서 maltol 을 投與한 後 肝 glutathione S-transferase 活性을 測定한 結果 그 活性의 增加가 有意性은 없었으나 증가하는 경향은 있었다. 따라서 人蔘에서 glutathione S-transferase 活性을 增加시키는 物質은 maltol 보다는 ether 抽出物中的 다른 脂溶性物質인 것으로 推定된다.

또한 glutathione S-transferase 活性을 測定할 때 Habig *et al.* 方法으로 spectrophotometer를 使用하여 測定하였으나 最近 Canfort³⁷⁾ 등에 의해 Liquid Scintillation Spectrophotometry 로 測定하는 方法도 報告되었다. 肝外의 다른 장기에서도 glutathione S-transferase 活性이 增加되며 substrate 로 3,4-dichloronitrobenzene 이 使用되었으나 1-chloro-2,4-dinitrobenzene, p-nitrophenyl chloride 등 여러가지 substrate^{14,35)}들도 그 活性을 나타내므로 많이 使用되고 있다. 最近 benzopyrene 의 K-region epoxide가 glutathione S-transferase 의 substrate 로 使用되고 흰쥐 肝에서 分離한 transferase A, B, C, E와 人體 肝에서 分離한 transferase β , δ 등이 benzopyrene 4,5-oxide와 GSH가 conjugation 하는데 많은 活性을 가지고 있다는 것이 報告된 바가 있다¹⁷⁾. Benzopyrene의 non-K region metabolite나 diol-epoxide의 解毒作用에 대한 glutathione S-transferase 役割은 아직 確實하지 않으나 benzopyrene 의 benzo ring epoxide나 dihydrodiol의 bay-region epoxide가 GSH와 conjugation 됨으로써 解毒作用을 나타낸다고 발표되었다^{38~40)}.

Benson²⁹⁾ 등은 0.75% BHA를 함유한 飼料로 飼肉한 마우스의 경우 對照群에 비해 活性이 10~11배 增加되었으며 흰쥐는 2배의 活性이 增加하였으나 本 實驗에서는 마우스와 흰쥐에서 glutathione S-transferase 活性의 增加가 거의 비슷하였다. 이것은 female CD-1 mice가 아닌 A-strain을 使用하였기 때문으로 推定된다. 0.75% BHA를 加한 飼料로 飼肉할 때 상용량에 비해 1,500배에 해당되는 농도를 投與한 것이 된다. 또한 방향제로 많이 使用되고 있는 maltol은 상용량에 비해 30,000배 정도인 5 mg/kg을 經口投與하였다.

그리고 人蔘의 각 分劃들을 15日 投與等 더 長期間 投與에 의한 glutathione S-transferase 活性의 變化를 觀察해야 할 것으로 推定되며 microsomal fraction에 存在하는 epoxide hydratase나 UDP-glucuronyl transferase 活性에 관한 實驗도 계속해야 할 것으로 思料된다.

結 論

人蔘 methanol 엑기스, butanol 分劃, ether 分劃 및 maltol 을 投與한 後 흰쥐 및 마우스의 肝 glutathione S-transferase 活性에 미치는 效果를 觀察하였다.

1. 人蔘 methanol 엑기스 100mg/kg과 500mg/kg을 10日동안 경구투여한 흰쥐 및 마우스에서 유의성 있는 glutathione S-transferase 活性의 增加를 나타내었다.

2. 人蔘 methanol 엑기스의 ether 分劃을 투여한 흰쥐는 효소의 活性에 有意性있는 增加를 나타내었으나 反面에 butanol 分劃에서는 影響이 거의 없었다.

3. maltol (5 mg/kg)을 경구 투여한 흰쥐에서 효소의 活性이 증가하였으나 有意性이 없었다.

以上의 結果로 보아 人蔘 methanol 엑기스 및 이 엑기스에서 얻은 ether 分劃은 mercapturic acid conjugation에 參與하는 glutathione S-transferase 의 活性을 增加하는 作用이 있을 것으로 思料 된다.

本 研究는 1981年度 文教部 學術研究 助成費의 補助로 이루어졌으며 感謝의 뜻을 表한다.

文 獻

1. N.Y. Lazarev, *Mezhdunam Protivorkovoyi Kongress*, 1962.
2. I.J. Kim and H. H. Kim, *Katorik Uihakpu Nonmun Jip*, **16**, 161 (1969).
3. K.D. Lee and R.P. Huemer, *Jap. J. Pharmacol.*, **21**, 299 (1971).
4. W.I. Hwang, 研報(전래기술연구소) **16**, **17**, 165 (1976)
5. W. Haenzel, M. Kurihara, *J. Nat. Cancer Inst.*, **40**, 43 (1968).
6. D.M. Jerina and H. Yagi *et al.*
7. J.F. Waterfall and P. Sims, *Biochem. J.*, **128**, 265 (1972)
8. P. Sims and P.L. Grover, *Advan. Cancer Res.*, **20**, 165 (1974).
9. D.J. Jollow, J.R. Mitchell, N. Zampaglione and J.R. Gillette, *Pharmacology*, **11**, 151 (1974).
10. C. Heidelberger, *Ann. Rev. Biochem.*, **44**, 79 (1975).
11. H.C. Pitot, *Progress in Liver Diseases*, Vol. 3, edited by P.H. Popper and F. Schaffner: pp. 77, 1970.
12. E.K. Weisburger, *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **18**, 395 (1978).
13. E. Boyland and L.F. Chasseaud, *Adv. Enzymol.*, **32**, 173 (1969).
14. J.R. Bend and Z. Ben-Zvi *et al.*, *Carcinogenesis*, Vol. 1. *Polynuclear Aromatic Hydrocarbons* edited by P.W. Jones. Raven Press, New York, 1976.
15. G.J. Smith, V. sapico-Ohl G. Litwack, A. Review. *Cancer Res.*, **37**, 8 (1977).
16. W.B. Jakoby, *Advan. Enzymol.*, **46**, 381 (1977).
17. L.M. Pinkus, J.N. Ketley and W.B. Jakoby, *Biochem. Pharmacol.*, **26**, 2359 (1977).
18. J.L. Wood, *Metabolic Conjugation and Metabolic Hydrolysis* Vol. 2. pp.261 Academic Press, New York, 1970.
19. N. Nemoto, H.V. Gel, W.M. Habig, J.N. Ketley, and W.B. Jakoby, *Nature*, **255**, 512 (1975).
20. H. Metzger, M.B. Shapiro, J.E. Mosimann and J.E. Vinton, *Nature*, **219**, 1166 (1938).
21. W.H. Habig, K. Kamisaka and W.B. Jakoby, *Eur. J. Biochem.*, **60**, 153 (1975).
22. L.W. Wattenberg, *J. Natl. Cancer Inst.*, **48**, 1425 (1972).
23. L.W. Wattenberg, *Federation Proc.*, **31**, 633 (1972).
24. L.W. Wattenberg, *J. Natl. Cancer Inst.*, **52**, 1583 (1974).
25. L.W. Wattenberg *et al.*, *Origin of Human Cancer* edited by H.M. Hiatt, J.D. Watson and J.A. Winsten, Book B, pp. 785. Cold spring Harbor, N.Y, 1977
26. E.K. Weisburger, R.P. Everts and M.L. Wenk, *Food Cosmet. Toxicol.*, **15**, 139 (1977).
27. P.H. Grantham, J.H. Weisburger and E.K. Weisburger, *Food Cosmet. Toxicol.*, **11**, 209 (1973).
28. B.M. Ulland, J.H. Weisburger, R.S. Yamamoto and E.K. Weisburger, *Food Cosmet. Toxicol.*, **11**, 199 (1973).
29. A.M. Benson, R.P. Batzinger, Y.N. Cha, *Cancer Res.*, In Press, 1978
30. A.M. Benson, R.P. Batzinger *et al.*, *Federation Proc.*, **37**, 596 (1978).
31. Y.N. Cha, F. Mantz and E. Bueding, *Cancer Res.*, **38**, 4494 (1978).
32. E.H. Han, M.H. Park, L.K. Woo and W.S. Woo, Studies on the Antioxidant Compounds of Korean Ginseng. *The 2nd International Ginseng Symposium*, 1978.
33. J.B. Schenkman, D.L. Cinti, *Life Sci. Part I. Physiol. Pharmacol.*, **11**, 247 (1972)
34. J. Booth, E. Boyland and p. sims, *Biochem. J.*, **79**, 516 (1961).
35. W.H. Habig, M.J. Pabst, W.B. Jakoby, *J. Biol. Chem.*, **249**, 7130 (1974).
36. O.H. Lowry, N.J. Rosebrough *et al.*, *J. Biol. Chem.*, **193**, 265 (1951).
37. J. V. Cantfort. L. Manil and J.E. Gielen, *Biochem. Pharmacol.*, **28**, 455 (1979)
38. J. Kapitulnik *et al.*, *Cancer Res.*, **38**, 354 (1978)
39. T. Hayakawa, S. Udenfriend *et al.*, *Arch. Biochem. Biophys.*, **170**, 433 (1975).
40. J.F. Waterfall, P. Sims, *Biochem. J.*, **128**, 265 (1972).
41. J. Booth, E. Boyland, P. Sims, *Biochem. J.*, **74**, 117 (1960).