

대두와 현미 추출물이 호르몬 의존형 및 비의존형 유방암세포의 성장에 미치는 영향

성미경[†] · 박미영

숙명여자대학교 식품영양학과

Cytotoxic and Apoptotic Effects of Soybean and Brown Rice Extracts on Hormone Dependent/Independent Breast Cancer Cell Lines

Mi-Kyung Sung[†] and Mi-Young Park

Dept. of Food and Nutrition, Sookmyung Women's University, Seoul 140-742, Korea

Abstract

A number of experimental and epidemiological studies have implicated that antiestrogenic effects of estrogen-like compounds in legumes and plant seeds are responsible for lowering breast cancer risk in human. However, few studies have been conducted to illustrate the possible chemopreventive effects of Korean traditional food materials. This study was performed to determine the cytotoxic and apoptotic effects of yellow soybeans, black soybeans and brown rice extracts on hormone-dependent and hormone-independent human breast cancer cells. Methanol- or acetone-soluble fractions of soybeans or brown rice were incubated with hormone-dependent cells (MCF-7) or hormone-independent cells (MDA-MB-231). Cell cytotoxicity was measured by MTT assay at 24, 48 and 72 hrs of incubation. Apoptotic effects of these extracts toward breast cancer cells were also determined at 48 hrs of incubation by measuring DNA fragmentation. Results indicated that the acetone-soluble fraction of brown rice exerted strongest cytotoxic effect on MCF-7 cells, although other fractions also reduced the number of viable MCF-7 cells after 48 hrs of incubation. Both acetone and methanol soluble fractions of all samples exerted a significant cytotoxicity towards MDA-MB-231 cells after 24 hrs of incubation, and acetone and methanol soluble fractions of brown rice were especially effective in these cells. At 48 hrs of incubation, methanol fractions of all three samples induced apoptosis of MDA-MB-231 cells. These results indicate methanol or acetone soluble fractions of yellow soybeans, black soybeans and brown rice induce cytotoxicity in both hormone-dependent and hormone-independent breast cancer cells. Therefore, possible mechanisms of cell cytotoxicity do not necessarily include antiestrogenic effects of soybean or brown rice extract. A possible anticarcinogenic effect of brown rice methanol-soluble fraction may mediated through their apoptotic effect. Further studies are required to elucidate responsible compounds and mechanisms involved in observed anticarcinogenesis.

Key words: breast cancer, apoptosis, MTT, hormone-dependent cells, hormone-independent cells

서 론

동서양을 막론하고 성인병은 국민의 생명과 복지를 위협하는 가장 중요한 요인으로 지목되고 있다. 특히 산업화가 이루어진 많은 국가에서는 암이 사망원인의 수위를 차지하고 있으며 이를 조절하기 위한 꾸준한 연구개발에도 불구하고 지난 30여년간 그 발생률에는 미미한 차이를 보이고 있다. 1997년에 집계된 국제통계(AIRC)에 의하면 특히 유방암의 발생률은 세계 많은 지역에서 계속 증가하고 있으며 생활양식이 빠른 속도로 서구화되고 있는 아시아 지역에서 그 현상이 두드러지게 나타나고 있다. 우리 나라의 경우 2000년에 보고된 중앙암등록사업보고서에 의하면 99년 암등록환자는 5,235명으로 95년의 3,447명보다 51.87%나 증가하였다(1).

암의 발생은 90%이상이 특정한 환경요인에 의하여 이러한 요인 중 40~60%는 식이와 관련된다(2). 이에 기초하여 최근 식생활과 연관된 암의 원인물질을 검색하는 연구가 활발히 진행되고 있을 뿐 아니라 일상에서 섭취하는 식품 중에서 항암을 소유한 물질들의 개발에 대한 연구도 다양하게 이루어지고 있다(3). 암 예방에 효과적인 식품으로서는 아시아에서 흔히 사용되어지고 있는 식물성 식품이 다수를 차지한다. 1991년 싱가포르에 거주하는 유방암 여성 환자 200명과 건강한 여성 420명을 비교해 본 결과, 두 군간의 콩식품 섭취율에 유의한 차이가 보였으며 콩식품을 섭취하는 경우 유방암 발생률을 50%로 감소시킬 수 있는 것으로 나타났다(4). 이는 1986년 일본에서 17년 동안 142,587명의 여성을 대상으로 한 연구에서 가공식품인 미소의 섭취가 유방암 발생률을 낮추

[†]Corresponding author. E-mail: mksung@sookmyung.ac.kr
Phone: 82-2-710-9395, Fax: 82-2-710-9395

었다는 결과와 일치한다(5). 특히 대두에 많이 함유된 genistein, daidzein 등의 아이소플라본 화합물은 에스트로젠과 구조가 유사하여 에스트로젠에 대한 길항작용을 통한 유방암 예방효과를 소유한 것으로 제시된 바 있다(6,7). 아이소플라본류 이외에 식물종자의 바깥층에 풍부한 리그난도 이와 동일한 효과를 소유한 것으로 밝혀졌다(8). 특히 다량의 전곡(whole grain)류를 섭취하는 일본인의 경우 등과 같이 유방암 발생율이 낮은 인구집단에서는 혈액 및 소변 중 리그난 대사산물의 농도가 월등히 높게 나타나 리그난 성분에 의한 유방암예방 효능이 제시되고 있다(9).

그러나 최근 다수의 연구에서 이들 성분 및 콩이나 종자류 식품에 함유된 다양한 성분들은 항에스트로젠 작용 이외의 기전을 통한 항암효과를 소유하고 있는 것으로 밝혀지고 있다. 그 예로 genistein은 암세포 성장 촉진과 밀접한 관련을 가진 tyrosin kinase 등의 효소 활성을 억제하는 것으로 보고되었다(10). 또 genistein은 혈 중 에스트로젠과 결합하여 에스트로젠의 세포분열능을 감소시키는 sex hormone binding globulin의 합성을 촉진하는 것으로 나타남으로써(11) 에스트로젠 유사체로서의 기능과 무관한 항암능이 제시되고 있어 아이소플라본류와 그 이외의 화합물에 의한 항암효능 기전에 관한 연구가 필요로 되고 있다. 따라서 본 연구는 항암 활성을 소유한 새로운 물질의 탐색 및 기전연구의 기초 실험으로 다수의 생리활성 화합물을 소유한 것으로 알려진 노란콩, 검은콩 및 현미를 시료로 하고 각각 두 가지 용매를 사용하여 극성의 차이로 얻은 추출물들이 에스트로젠 의존형 및 비의존형 유방암 세포의 생존율과 apoptosis에 미치는 효과를 판정하고자 시행되었다.

재료 및 방법

재료 및 시약

본 실험에 사용한 노란콩, 검은콩, 현미는 충남 아산산으로 농협에서 구입하여 분말화한 후 실험용 재료로 사용하였다. 인체유방암세포의 배양액인 RPMI1640 배지와 FBS(fetal bovine serum), trypsin-EDTA 등은 Gibco사(Grand Island Biologic Co., USA) 제품을 사용하였고 추출용 용매는 1급을 사용하였다.

식품의 추출 분획 준비

대두(노란콩, 검은콩)와 현미로부터 극성의 차이를 이용하여 추출물을 얻기 위한 용매로 메탄올 및 아세톤을 사용해서 시료를 추출하였다. 시료 식품을 동결하여 건조한 후 각 용매를 사용하여 각각 6시간 추출하고 농축한 다음 동결건조하여 실험에 사용하였다.

호르몬 의존성 및 비의존성 유방암 세포배양

호르몬 의존형 세포주로는 MCF-7 세포, 호르몬 비의존형 세포주로는 MDA-MB-231 세포를 사용하였다. MCF-7과

MDA-MB-231 세포는 한국세포주은행 (Korean Cell Line Bank, KCLB)에서 분양 받아 10% FBS와 penicillin-streptomycin을 함유한 RPMI1640배지에 배양하였다. 주3회 배지를 교환해 주면서 세포형태와 성장양상을 관찰하였다. 세포가 plate 표면의 80%정도 자라면 0.25% trypsin을 처리하여 계대배양하였으며 실험시에는 일정 수의 세포를 수집하여 사용하였다.

세포생존율 측정

세포생존율은 MTT assay에 의해 측정하였다. MTT(3-[4,5-dimethylthiazol-2-yl]-2,5-diphenyl tetrazolium bromide) assay는 세포의 생육을 측정하는 방법으로서 살아있는 세포의 미토콘드리아 내의 dehydrogenase가 황색 수용성 물질인 MTT에 의해 dark blue formazan을 생성하는 원리를 이용한다. 이를 위해 MCF-7 및 MDA-MB-231세포를 96-well plate에 5×10^4 cells/well의 농도로 분주하였다. 분주 24시간 후 각 추출물이 함유되어 있는 배지를 100 μ L씩 넣어 24, 48 또는 72시간 동안 배양하였다. 배양시간 별로 수합한 plate에 MTT(5 μ g/5 μ L) 용액을 20 μ L씩 첨가하여 4시간 동안 배양시키고 formazan을 형성시킨 후 조심스럽게 상등액을 제거하였다. DMSO(dimethyl sulfoxide) 150 μ L를 첨가하여 formazan을 녹인 후 540 nm에서 흡광도를 측정하였다. 추출물의 농도는 예비실험을 통해 최저 유효농도인 25, 50, 100 μ g/well로 하였다.

Apoptosis 측정

세포를 96-well plate에 5×10^4 cells/well의 농도로 분주하였고 분주 24시간 후 배지를 각 추출물이 함유되어 있는 배지로 교체하여(50 μ g/well) 배양하였다. 배양 48시간 후 세포내 DNA fragment의 phosphatidylserine을 염색하는 원리를 이용한 apoptosis kit(R&D, USA)를 사용하여 apoptosis가 일어난 세포를 정량하였다.

통계처리

세포독성 및 apoptosis 실험결과 수치는 삼반복 또는 사반복한 값을 대조군에 대한 %로 구한 뒤 평균값을 구하였다. Apoptosis 실험결과는 평균과 표준편차를 이용하여 two-way analysis of variance test와 Duncan's multiple range test(p=0.05)를 이용해 농도별 유의차를 검증하였다.

결과 및 고찰

식품 추출물의 수율

각 시료의 용매별 추출 수율은 Table 1과 같으며, 메탄올 추출물의 수율은 노란콩이 5%로 가장 높았다. 아세톤에 의한 수율은 메탄올 사용 수율에 비해 월등히 낮았으며 특히 검은콩의 경우 0.05%로 가장 낮았다. 메탄올 추출물에는 아세톤 추출물과 비교해 다양한 종류의 배당체 화합물이 추출되었을 것으로 보이며 특히 현미에 비해 두류에 이와 같은

Table 1. Extraction yield of yellow soybean, black soybean and brown rice

| Solvent | Extraction yield (% w/w) | | |
|----------|--------------------------|---------------|------------|
| | Yellow soybean | Black soybean | Brown rice |
| Acetone | 0.75 | 0.05 | 0.08 |
| Methanol | 5 | 4 | 0.53 |

화합물의 함량이 높은 것으로 추정된다.

암세포 생존율에 미치는 영향

본 실험에서 사용한 시료인 노란콩, 검은콩, 현미의 메탄올

과 아세톤의 두 추출물은 MCF-7 세포의 경우 전반적으로 배양시간과 농도의존적으로 유방암의 세포생존율을 억제하는 것으로 나타났다(Fig. 1). 반면 Fig. 2에서와 같이 MDA-MB-231 세포에서는 MCF-7 세포의 경우와 비교해 보면 두류 추출물의 경우 그 효과가 적게 나타났으나 상대적으로 현미 추출물의 효과는 농도가 높을수록, 시간의 경과에 따라 암세포 생존율이 점차 억제되었다. 본 연구 결과를 각각 비교해 보면 2종류의 두류와 현미시료의 메탄올 및 아세톤 추출물은 호르몬 의존형인 MCF-7 세포의 경우 전반적으로 시간

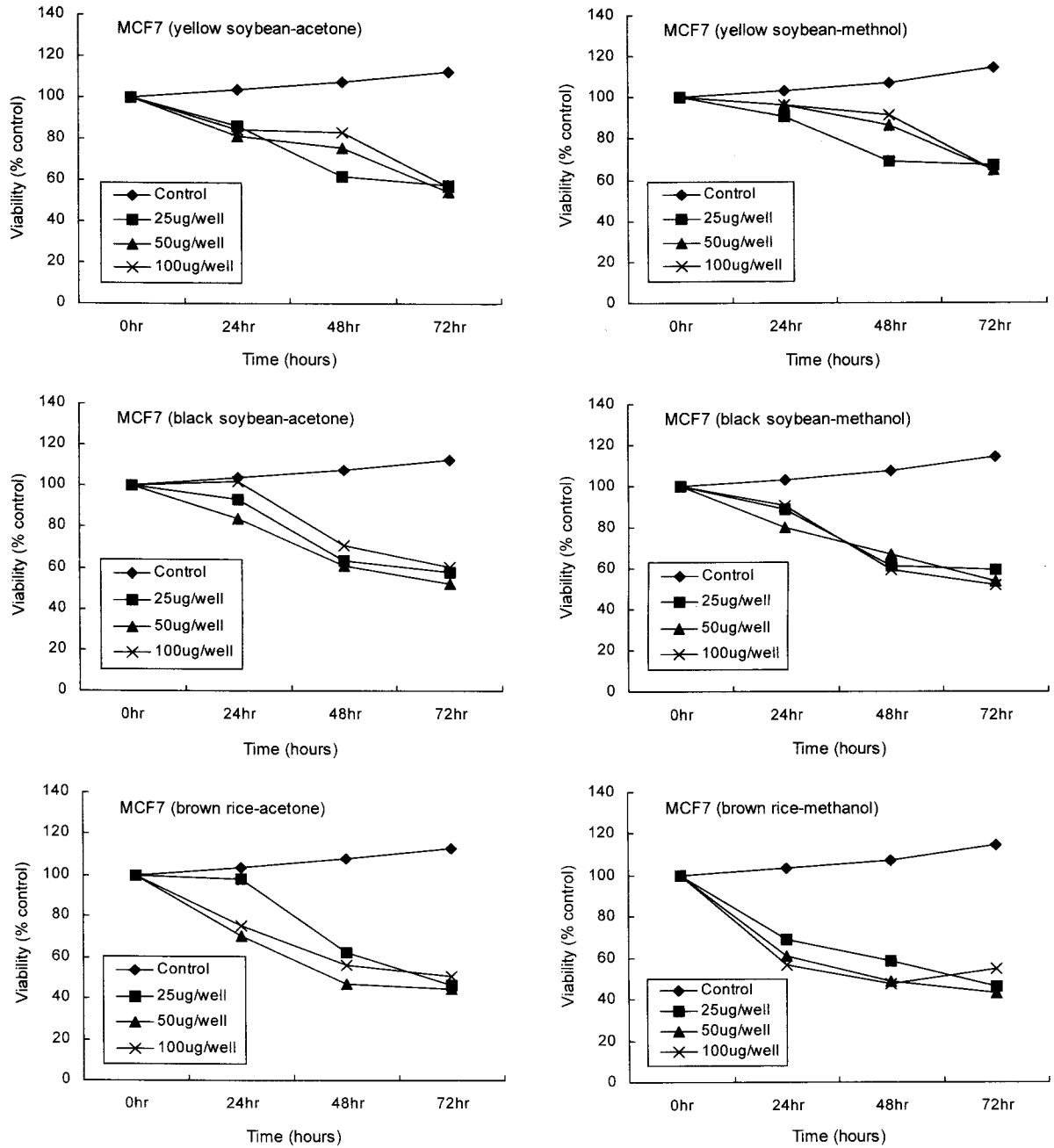


Fig. 1. Effects of acetone/methanol-soluble extracts of yellow soybean, black soybean and brown rice on the viability of MCF-7 cells.

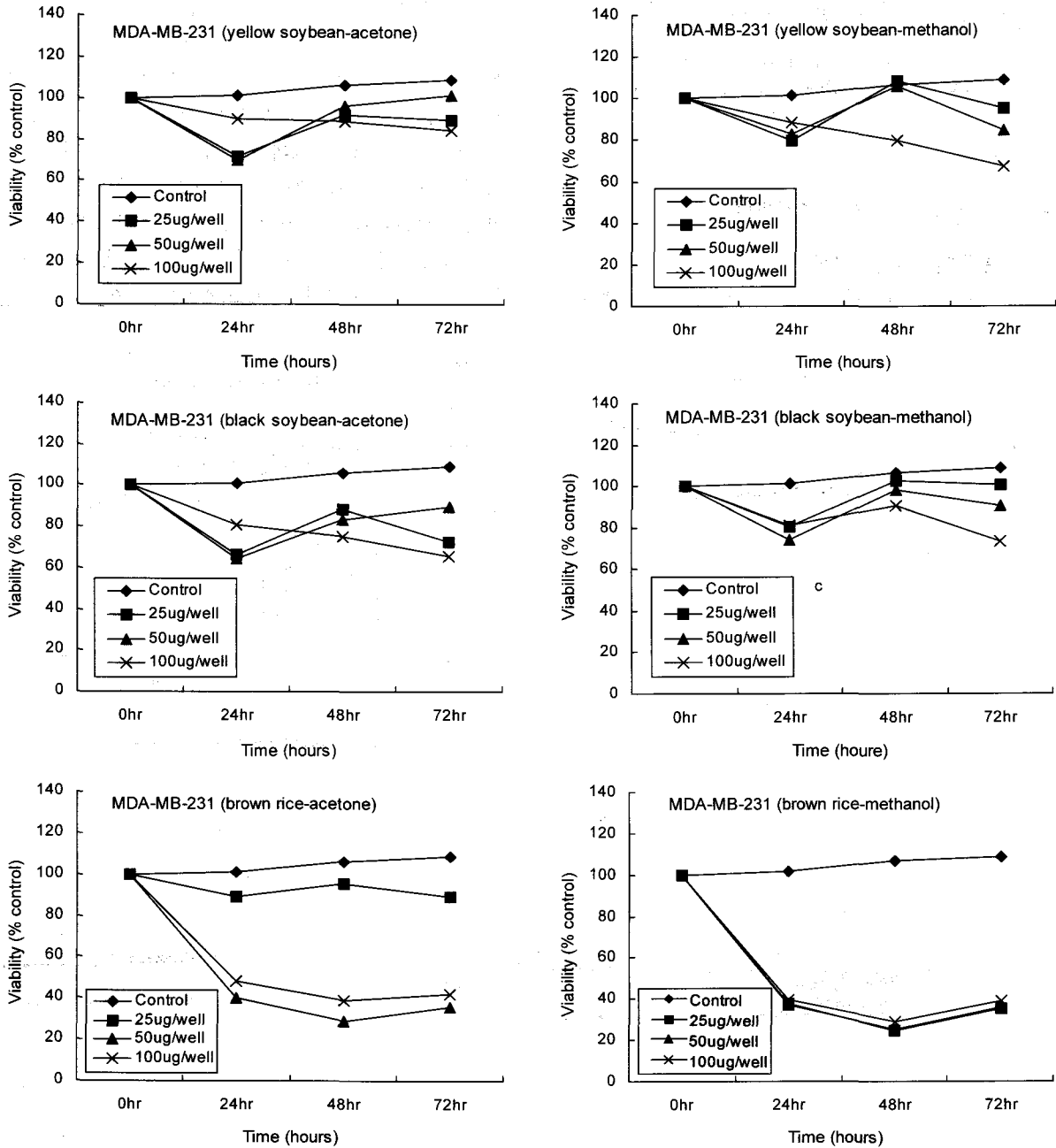


Fig. 2. Effects of acetone/methanol-soluble extracts of yellow soybean, black soybean and brown rice on the viability of MDA-MB-231cells.

의 경과에 따라 농도 의존적으로 암세포 성장을 억제하였으나 호르몬 비의존형인 MDA-MB-231 세포의 경우 현미시료에서 특히 그 경향을 인지할 수 있었다.

현재까지 대두를 포함한 두류의 지방산과 관련한 항암작용에 대한 기전 연구는 대부분 대두에 함유되어 있는 아이소플라본의 일종인 genistein에 한정되어 왔다. 대두의 아이소플라본은 일종의 polycyclic페놀로 estradiol-17와 구조적으로 비슷하며 에스트로젠 수용체에 결합함으로써 길항작용을 하게 된다(12). 그러나 genistein은 항에스트로젠 기능과 관련 없이 tyrosine kinase, MAP kinase, and ribosomal S6 kinase

등 세포성장조절에 필수적인 signal transduction에 관계되는 효소들의 활성도 억제하는 것으로 보고되었다(10,13,14). 본 실험의 결과에서 나타난 바와 같이 에스트로젠 수용체가 없는 호르몬 비의존형 세포에서의 세포생존을 억제효과 없는 위의 기전들이 일부 관여하였을 것으로 보인다.

이 이외에 대두 또는 현미의 추출물 중에 존재하며 항암효과를 소유한 것으로 보고된 화합물에는 식물성 스테롤류 및 단순페놀류가 있다. 본 연구에서는 시료의 아세톤 추출물에 스테롤 화합물들이 분리된 것으로 보이고 아세톤 추출물의 효과는 같은 농도에서의 메탄올 추출물과 유사한 것으로 판

명되었다. 실제로 노란콩 중에는 주요 식물성스테롤이 약 150 mg/100 g 함유된 것으로 분석된 바 있고(15) 지금까지의 역학 연구 및 실험연구자료에서 식물성스테롤은 대장, 유방 및 전립선의 암 생성을 억제하는 것으로 제시된 바 있다(16-18). 또 최근에 전립선암환자와 건강인을 대상으로 한 case-control 조사에서도 식이 중 식물성스테롤의 함량은 전립선암의 발생률과 음의 상관성을 보인 반면 식물성 에스트로젠인 daidzein은 유의적인 상관성이 없는 것으로 나타난 바 있어(19) 이들 화합물의 항암기전과 관련한 체계적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

한편 위에서 언급된 아이소플라본이나 식물성 스테롤 이외에 곡류에 함유된 단순페놀화합물에 의한 항산화 효능도 세포손상 억제제를 통해 항암효과를 나타내는 것으로 밝혀지고 있으며 특히 수수나 현미에 함유된 페놀화합물들에 의한 암세포성장 억제 효과가 보고된 바 있다(20,21). 따라서 현미 내의 단순페놀은 본 연구결과에서 관찰된 현미 추출물에 의한 세포생존율 감소 효과에 일부 기여하였을 것으로 보인다.

Apoptosis에 미치는 영향

Apoptosis는 세포핵 내의 크로마틴 축합으로 특징 지워지는 능동적 세포사멸을 일컫으며 조직의 건강을 유지하기 위해 대개 노화된 세포 또는 정상적이지 못한 세포가 스스로 사멸하는 과정이다. 암세포의 경우 이러한 자기보호 기전에 장애가 생겨 비정상적인 세포의 제거능이 소실되게 된다.

본 연구결과에 의하면 세포생존율 결과와는 달리 호르몬 의존형 세포(MCF-7)에서는 사용한 세 시료에서 모두 유의한 apoptosis가 일어나지 않았다(Fig. 3). 그러나 호르몬 비의존형 세포(MDA-MB-231)에서는 메탄올추출 처리군이 대조군에 비해 apoptosis된 세포가 통계적으로 유의하게 증가한 것을 관찰할 수 있었다(Fig. 4). 이 결과는 MTT assay로 시료 처리 시 호르몬 의존형 세포에서 관찰된 시료의 메탄올

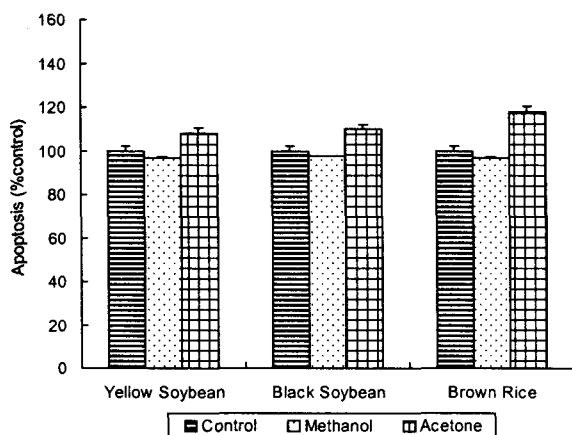


Fig. 3. Apoptotic effects of acetone/methanol-soluble extracts of yellow soybean, black soybean and brown rice on the apoptosis of MCF-7 cells.

Different fractions in each sample were compared by two-way analysis of variance. Pairwise comparisons were made by Duncan's multiple range test, and no difference was found.

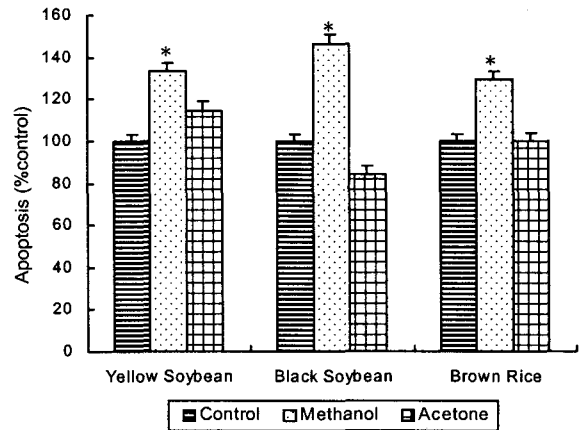


Fig. 4. Apoptotic effects of acetone/methanol-soluble extracts of yellow soybean, black soybean and brown rice on the apoptosis of MDA-MB-231 cells.

Different fractions in each sample were compared by two-way analysis of variance. Pairwise comparisons were made by Duncan's multiple range test. Bars with asterisk are significantly different at $p < 0.05$.

과 아세톤 용매 추출물의 세포생존율 감소와 호르몬 비의존형 세포에서 아세톤 추출물을 배양했을 때 일어난 세포생존율 감소결과는 apoptosis와는 무관하게 일어났음을 암시한다. Li 등(22)에 의하면 genistein을 MDA-MB-231세포에 처리하였을 경우 30%의 apoptosis가 일어났고, Balabhadrapathruni 등(23)도 genistein이 G2/M cell cycle arrest와 apoptosis를 일으키는 것으로 보고하였다. 본 실험에서 나타난 노란콩과 검은콩 메탄올 추출물의 apoptotic 효과는 그 일부가 이에 근거하는 것으로 사료되나 이 역시 세포의 호르몬의존도에 의해 달라지는 것으로 보인다. 노란콩의 아세톤 추출물은 대조군에 비해 apoptosis를 증가시키는 경향을 나타내었고 검은콩 아세톤 추출물은 감소시키는 경향을 보였으나 통계적으로 유의한 차는 없었다.

이상의 연구결과에 의하면 노란콩, 검은콩, 현미추출물은 인체 유방암세포의 생존율과 apoptosis에 영향을 주는 극성이 서로 다른 화합물(군)을 함유하는 것으로 보이며 그 효과는 호르몬 의존형과 비의존형 세포간에 농도 및 배양 시간에 따른 차이가 있는 것으로 나타났다. 그러나 본 연구결과는 세포생존을 억제하는 시료추출물과 가능한 기전을 제시하는데에 그치므로 후속연구를 통해 효능을 소유한 화합물을 분석과 각각의 항암기전 규명이 이루어져야 할 것이다. 특히 두류 이외에 유방암의 발생률이 낮은 아시아 지역에서 섭취량이 높은 특정곡류에 의한 효능도 체계적으로 검증되어야 할 것으로 사료된다.

요 약

대두(백태, 흑태)와 현미의 메탄올과 아세톤 추출물이 호르몬 의존형 유방암세포(MCF-7)와 호르몬 비의존형세포(MDA-MB-231)의 세포독성과 apoptosis에 미치는 영향을

살펴보았다. 각 추출물별 25, 50, 100 µg/well의 농도로 24, 48, 72시간 배양 시 배양시간과 사용된 시료 모두 농도 의존적으로 유방암 세포생존율을 억제하는 것으로 나타났다. 특히 호르몬 의존형 세포인 MCF-7에서는 현미의 아세톤 추출물이 낮은 농도에서 짧은 배양시간에도 그 효과가 나타났고 호르몬 비의존형 세포주 MDA-MB-231에서는 현미의 아세톤 및 메탄올 추출물의 효과가 다른 시료들에 비해 높게 나타났다. Apoptosis에 미치는 영향에서는 호르몬 비의존형 세포(MDA-MB-231)에서 메탄올추출물 처리군이 대조군에 비해 apoptosis된 세포가 유의적으로 증가한 것을 관찰할 수 있었다. 그러나 세포생존율 결과와는 다르게 호르몬의존형 세포와 호르몬비의존형 세포 모두에서 아세톤 처리군은 대조군에 비해 apoptosis에 유의차를 나타내지 않았다. 이상의 결과에 의하면 이들 화합물이 소유한 암세포 성장억제 기전은 추출물내 함유된 화합물의 종류와 세포성장의 호르몬 의존도에 따라 다양한 것으로 사료된다.

감사의 글

본 연구는 1999년도 한국과학기술처의 여자대학 연구기반 확충사업 연구비에 의하여 되었기에 이에 감사 드립니다.

문 헌

1. The National Cancer Center. 2000. Annual Report of Korean Central Cancer Registry Project.
2. Doll R, Peto R. 1981. The causes of cancer: quantitative estimate of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst* 66: 1191-1308.
3. Miyazak T, Nishijima M. 1981. Structural examination of a water soluble antitumor polysaccharide of *Ganoderma lucidum*. *Chem Pharm Bull* 29: 3611-3616.
4. Lee HP, Gourley L, Duffy SW, Esteve J, Lee J, Day NE. 1991. Dietary effects on breast-cancer risk in Singapore. *Lancet* 337(8751): 1197-1200.
5. Wu AH, Ziegler RG, Nomura AM, West DW, Kolonel LN, Horn-Ross PL, Hoover RN, Pike MC. 1998. Soy intake and risk of breast cancer in Asians and Asian Americans. *Am J Clin Nutr* 68: 1437S-1443S.
6. Constantinou AI, Krygier AE, Mehta RR. 1998. Genistein induces maturation of cultured human breast cancer cells and prevents tumor growth in nude mice. *Am J Clin Nutr* 68: 1426S-1430S.
7. Dixon-Shanies D, Shaikh N. 1999. Growth inhibition of human breast cancer cells by herbs and phytoestrogens. *Oncol Rep* 6: 1383-1387.
8. Tou JC, Thompson LU. 1999. Exposure to flaxseed or its lignan component during different developmental stages influences rat mammary gland structures. *Carcinogenesis* 20: 1831-1835.
9. Adlercreutz H, Mousavi Y, Clark K, Hockerstedt K, Wahala K, Makela T, Hase T. 1992. Dietary phytoestrogens and cancer: *in vitro* and *in vivo* studies. *J Steroid Biochem Mol Biol* 42: 331-337.
10. Huang JM, Nasr M, Kim YH, Matthews HR. 1992. Genistein inhibits protein histidine kinase. *J Biol Chem* 267: 15511-15515.
11. Adlercreutz H. 1998. Lignans and phytoestrogens. Possible role in cancer. In *Progress in Diet and Nutrition*. Rozen P, Horwitz C, eds. S. Karger Publishing, Farmington. Vol 14, p 165-176.
12. Vincent A, Fitzpatrick LA. 2000. Soy isoflavones: are they useful in menopause? *Mayo Clin Proc* 75: 1174-1184.
13. Li Y, Li M, Xing G, Hu Z, Wang Q, Dong C, Wei H, Fan G, Chen J, Yang X, Zhao S, Chen H, Guan K, Wu C, Zhang C, He F. 2000. Stimulation of the mitogen-activated protein kinase cascade and tyrosine phosphorylation of the epidermal growth factor receptor by hepatopoietin. *J Biol Chem* 275: 37443-37447.
14. Malik RK, Parsons JT. 1996. Integrin-dependent activation of the p70 ribosomal S6 kinase signaling pathway. *J Biol Chem* 271: 29785-29791.
15. Souci SW, Fachmann W, Kraut K. 2000. *Food Composition and Nutrition Tables*. CRC press, Boca Raton.
16. Awad AB, Fink CS. 2000. Phytosterols as anticancer dietary components: evidence and mechanism of action. *J Nutr* 130: 2127-2130.
17. Awad AB, Downie AC, Fink CS. 2000. Inhibition of growth and stimulation of apoptosis by beta-sitosterol treatment of MDA-MB-231 human breast cancer cells in culture. *Int J Mol Med* 5: 541-545.
18. von Holtz RL, Fink CS, Awad AB. 1998. Beta-sitosterol activates the sphingomyelin cycle and induces apoptosis in LNCaP human prostate cancer cells. *Nutr Cancer* 32: 8-12.
19. Strom SS, Yamamura Y, Duphorne CM, Spitz MR, Babaian RJ, Pillow PC, Hursting SD. 1999. Phytoestrogen intake and prostate cancer: a case-control study using a new database. *Nutr Cancer* 33: 20-25.
20. van Rensburg SJ, Hall JM, Bruyn DB. 1985. Effects of various dietary staples on esophageal carcinogenesis induced in rats by subcutaneously administered N-nitrosomethylbenzylamine. *J Natl Cancer Inst* 75: 561-566.
21. Hudson EA, Dinh PA, Kokubun T, Simmonds MS, Gescher A. 2000. Characterization of potentially chemopreventive phenols in extracts of brown rice that inhibit the growth of human breast and colon cancer cells. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 9: 1163-1170.
22. Li Y, Bhuiyan M, Sarkar FH. 1999. Induction of apoptosis and inhibition of *c-erbB-2* in MDA-MB-435 cells by genistein. *Int J Oncol* 15: 525-533.
23. Balabhadrapathruni S, Thomas TJ, Yurkow EJ, Amenta PS, Thomas T. 2000. Effects of genistein and structurally related phytoestrogens on cell cycle kinetics and apoptosis in MDA-MB-468 human breast cancer cells. *Oncol Rep* 7: 3-12.

(2001년 9월 13일 접수; 2002년 2월 6일 채택)