

준계 미니세미나 강연 2

콩으로부터 암예방물질의 탐색 및 작용기전 규명

- 이소플라본을 중심으로 -

김 정 상

경북대학교

콩에는 단백질과 지방이 각각 40%와 20%정도씩 함유되어 있어 영양학적으로 우수한 식량자원으로 여겨져 왔다. 따라서 그 동안의 연구는 콩의 영양성분들에 대한 것에 초점이 맞추어져 왔었다. 그러나 최근 들어 식품의 생체조절 기능에 대한 연구가 활성화되면서 콩에서도 암, 혈관계 질환, 골다공증 등을 예방하는 성분들이 확인되었다¹⁾. 이러한 연구보고들을 배경으로 소비자들의 콩 식품에 대한 인식에도 큰 변화가 일어나고 있는데, 특히, 콩을 주요한 건강식품의 하나로 인식하게 되었다는 것이다. 미국의 경우 1998년도에 소비자 조사에서 콩이 건강식품이라고 생각하는 사람의 비율이 59%이었던 반면, 2000년에는 76%로 증가하였다²⁾. 이러한 소비자들의 콩에 대한 인식변화는 공공기관과 단체들의 콩 섭취에 대한 긍정적 태도와 무관하지 않다. 예를 들어, 1999년 미국 식품의약청(FDA)은 일회 분량당 6.25g이상의 콩 단백질을 함유하는 식품에는 심장병예방효과를 주장할 수 있도록 허용하였으며, 2000년에는 미국 심장병학회가 고콜레스테롤 환자들에게 콩단백질이나 콩을 함유하는 식품을 섭취하도록 권장하였다. 미국 농무성도 식사지침(dietary guideline)에 칼슘이 강화된 두부와 두유를 양질의 칼슘공급원으로 공식적으로 인정하였다. 지난해 11월 미국 샌디에고에서 열린 제 4 차 '만성질환의 예방 및 치료에서의 콩의 역할'에 대한 국제 심포지움에서도 콩의 임상적 효능을 뒷받침해주는 많은 연구결과들이 보고되었다.

여러 역학조사에서 콩 소비가 식도암, 유방암, 전립선암, 직장암 등 각종 암의 발병률과 음의 상관관계를 가지고 있다는 것이 확인되었는데, 특히, 1994년부터 시작하여 네 차례에 걸쳐 개최된 '만성질환예방 및 치료에 있어서의 콩의 역할'에 관한 국제 심포지움에서 콩은 암 예방효과가 탁월하다는 결과가 설득력 있게 제시되었다. 콩에 존재하는 주요 항암성분으로 Bowman-Birk trypsin inhibitor (BBI), saponins, phytate, 이소플라본등이 거론되고 있다. 초창기에 콩의 항암성분 성분으로 많은 주목을 받았던 성분중의 하나가 BBI 이다. BBI는 71개의 아미노산으로 이뤄진 polypeptide로 7개의 disulfide 결합을 함유하고 있다. 이 단백질은 Lys16-Ser17(trypsin inhibitory site)과 Leu43-Ser44(chymotrypsin inhibitory site) 두 개의 독립된 활성부위(inhibitory sites)를 가지고 있는데, auto-clave에 의해서 활성이 대부분 소실되는 것으로 알려져 있다³⁾. BBI는 in vitro계에서 세포의 transformation을 억제하는 것으로 알려진 이래, 동물실험을 통하여 대장암, 간암, 구강암, 폐암 등에 대해서 예방효과가 확인되었다⁴⁾. Kennedy 등은 유전적으로 대장암에 걸리기 쉬운 생쥐(Min mouse)를 사용한 실험에서 BBI가 유의적으로 대장암 발생을 억제하는 것을 관찰하였다⁵⁾. 즉, 식이에 0.5% BBI 농축액을 첨가하였을 때 소장 및 대장에서 종양발생율이 42~50%감소하는 것으로 보고하였다. APC유전자에 변이를 가진 사람에서 결장암 유병률이 높은 것으로 알려져 있는데, 본 연구결과로부터 BBI가 이런 취약집단에게서도 암예방 효과가 있을 것으로 추정할 수 있다.

콩의 사포닌은 혈청콜레스테롤 저하 및 면역증강 효과 외에 항암활성이 있는 것으로 보고되었다. 작용 기전으로는 사포닌이 갖는 항산화성, 암세포에 대한 선택적 독성, 면역조절작용 등과의 관련성이 제기되었는데, 사포닌의 구조적 특징, 즉, 극성 및 소수성, 반응기들의 성질 등이 사포닌의 생리활성을 결정하는 것으로 생각된다⁶⁾.

생리활성기능이 보고된 콩 성분들 가운데에는 단백질, 이소플라본, 사포닌 외에도 phytic acid, phenolic compounds등이 있는데^{7,8)}, 암예방활성과 관련하여 콩에 존재하는 다른 어떤 성분보다 폭넓게 관심의 대상이 된 것이 이

소플라본이다. 콩과류에만 주로 존재하는 이소플라본은 항암효과에 대해서는 많은 연구가 진행되었으며, 그 작용 기전에 대해서도 다양한 이론들이 제시되었다. 본 보문에서는 이소플라본과 관련된 연구내용을 중심으로 암예방활성과 그 작용 메카니즘에 대해서 기술하고자 한다.

1. 이소플라본의 일반적 특성

지난 5년간 이소플라본에 대한 관심은 가히 폭발적이라 할 수 있을 정도로 증가하게 되었다. 이러한 배경에는 이소플라본이 다방면에서 강력한 생리활성을 보인다는 수많은 연구결과들이 있다. 이소플라본은 *in vitro* 계나 동물모델 계에서 직·간접적으로 인간의 질병을 예방 할 가능성이 높다는 결과가 발표되었는데, 특히, 콩을 섭취하는 사람들에게서 소변의 이소플라본 농도가 높고, 여러 가지 만성질환 발병률이 낮다는 역학적, 임상적 연구결과들이⁹⁻¹¹⁾ 콩의 이소플라본을 주목하게 만든 주요 요인이 아닌가 한다.

자연계에는 적어도 15종 이상의 이소플라본이 존재하는 것으로 추정되지만, 콩에 존재하는 이소플라본은 genistein, daidzein, glycitein과 그들의 배당체가 주종을 이룬다 (Fig. 1). 유리형태의 이소플라본은 구조적으로 에스트로젠과 유사하며 (Fig. 2), 실제로 상당한 에스트로젠 유사활성을 나타내기 때문에 phytoestrogen으로 분류하고 있다. 콩에 존재하는 이소플라본 배당체는 에스트로젠 유사활성이 없으나 소화관에서 aglycone 형태로 유리되면 비교적 강한 에스트로젠 활성을 발현하게 된다¹²⁾.

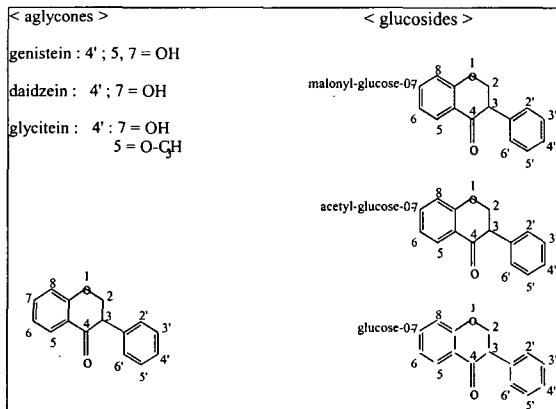


Fig 1. Chemical structures of isoflavonoids.

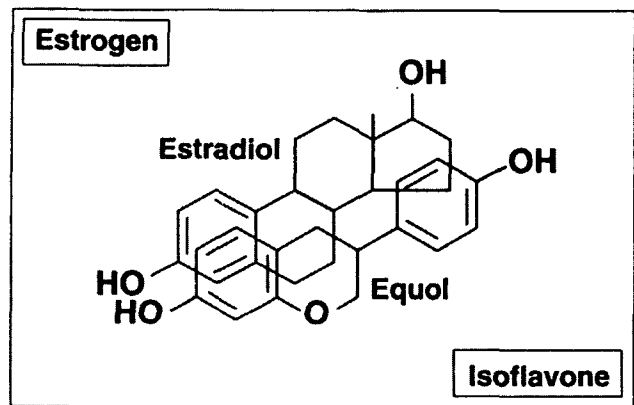


Fig. 2. Structure of isoflavone and estradiol¹³⁾.

콩에 존재하는 이소플라본 배당체는 장관의 glucosidase 효소에 의하여 가수분해되어 aglycones 형태로 전환되며, 이 상태로 흡수되기도 하지만, 더욱 대사되어 equol이나 para-ethylphenol로 전환되기도 한다. 이러한 대사는 개인차가 심한데, 주로 식이섭취패턴에 의하여 영향을 받는 것으로 추정된다¹³⁾. 예를 들어 고탄수화물식을 할 경우 장내미생물에 의한 대사가 활발하여 daidzein으로부터 equol 생성이 증가하는 것으로 알려져 있다. Equol은 daidzein보다 에스트로젠 활성이 10배이상 높기 때문에 어떠한 장내 균총을 가지는가에 따라 이소플라본의 임상적 효능이 다르게 나타날 수 있다. 실제로 동일한 양의 이소플라본을 섭취하였을 때 equol 생성능력이 있는 사람 (equol-excreter)이 그렇지 않은 사람보다 혈중 성호르몬(estrone, estrone sulfate, testosterone, DHEA 등) 농도가 유의적으로 낮았으며, sex hormone binding globulin(SHBG) 농도는 높은 것으로 나타나, equol excreter가 non-equol excreter에 비하여 유방암 발생가능성이 낮을 것으로 추정된다^{11,13)}.

일반적으로 하루에 50 mg의 이소플라본을 섭취하는 사람의 경우, 혈장 daidzein, genistein, equol 농도가 50~800 ng/ml 정도되는데, 이는 콩을 규칙적으로 섭취할 경우 혈중 에스트로젠 농도 (보통 40~80 pg/ml)보다 훨씬 높은 농도에 도달되는 것이 실제로 가능하며, 정상적인 에스트로젠의 작용에 영향을 미칠 수 있다는 것을 시사한다. 실제로 하루에 50 mg 이상의 이소플라본을 섭취하게 되면 호르몬활성이 발현되며, 그 절반수준에서는 효과가 나타나지

않는 것으로 알려져 있다¹³⁾.

2. 유방암 예방효과

암은 어느 질병보다도 그 원인이 다양하고 복잡하여 아직까지 많은 부분이 베일에 가려있다. 암세포는 기본적으로 4가지 특성을 가진다. 첫째, 암세포는 하나의 정상세포로부터 유래하며(clonality), 둘째, 정상적인 생체의 조절기능에서 벗어나 제멋대로 성장하며(autonomy), 셋째로 암발생조직의 세포는 정상적인 세포로서의 기능을 상실하며(ano-plasia), 넷째로 다른 조직으로 침범하여 그 곳으로 전이된다(metastasis). 이와 같이 암세포의 악성형질이 나타나는 원인이 무엇인가에 대하여 많은 연구가 수행되었으며, 최근 Weinberg 등¹⁴⁾의 연구결과에 의하면 정상세포가 악성종양으로 되기 위해서는 적어도 정상세포의 유전자 가운데 3개의 유전자 산물(예를들어, ras, large-T oncoprotein, telomerase catalytic subunit)에서 돌연 변이가 발생되어야 한다는 것이 알려져 있다. 이러한 결과는 암이 다단계로 이뤄진다는 것을 암시하며, 유전자의 돌연변이를 특정 단계에서 차단함으로써 악성종양의 생성을 예방할 수 있음을 시사하고 있다.

산업의 발달에 따른 여러 가지 편의를 얻는 대가로 현대인은 다양한 발암물질과 더불어 살아야하는 위험을 감수하게 됨 되었다. 자동차의 배기가스, 공장 과 각종 건물에서 발생하는 매연과 함께 수백 종의 화학물질이 배출되는데 이 가운데는 발암물질이 다수 함유되어 있다. 예를 들어, benzo(a)pyrene은 폐암과 위암을 일으킨다는 것은 잘 알려진 사실이며, 일부 농약류들도 발암 가능성이 있다¹⁵⁾. WTO 조사에 의하면 수중에는 200여종이상의 화학물질이 존재하며 이 가운데에는 발암물질이 포함되어 있을 가능성이 매우 높다 (http://www.who.int/pcs/risk-assessment-ehc/docs/ehc210_exposure.htm#summary). 특히 선진국에서 많이 발생하는 암과 환경공해물질(예를 들면, poly-chlorinated biphenyls)과 어떤 상관관계가 있는지 밝히려는 노력이 다각적으로 진행되고 있다. 일반적으로 암의 발생은 유전적인 요인보다는 환경적 요인이 훨씬 큰 비중을 차지하는 것으로 추정된다¹⁶⁾. 암의 원인을 제공하는 환경적인 요인 가운데서도 식습관과 흡연이 단연 주요 발암 인자로 여겨지고 있다¹⁷⁾. 즉, 어떤 식품을 선택하는가에 의하여 암을 예방할 수도 있고, 암의 발생을 오히려 촉진시킬 수도 있다.

이소플라본의 항암효과는 유방암에 대해서 가장 많이 연구되었다. 이소플라본은 구조적으로 포유류의 에스트로젠과 유사하다 (Fig 2). 따라서 이소플라본은 에스트로젠 수용체 (estrogen receptor, ER)에 결합하여 농도 및 조직 특이적으로 agonist 또는 antagonist로 작용한다. 에스트로젠 수용체는 지금까지 2 종류(ER- α , ER- β)가 보고되었으며, 이소플라본은 ER- α 보다 ER- β 에 대하여 친화성이 높은 것으로 알려져 있다. 그러나 ER- β 와 이소플라본의 관계는 아직 명확하게 규명되지 않았다¹⁸⁻¹⁹⁾. Lamartiniere 등은 dimethylbenz(a)anthracene (DMBA)으로 유도된 유방암이 genistein에 의해서 효과적으로 억제됨을 보고하였는데¹⁹⁾, 특히 초경이 시작되기 이전, 즉 사춘이전(prepubertal) 단계에서 genistein 투여가 유방암예방에 효과적임을 관찰하였다. 즉, genistein을 투여한 쥐의 유방에서 terminal end buds(미분화된 상태)가 적은 반면, 분화가 거의 종결된 형태인 lobule II의 비율이 높아지는 것이 관찰되었다. 그런데 발암물질에 민감한 것은 덜 분화된 terminal end buds이므로, 사춘기 이전 단계에서 genistein에 노출되는 것이 유방암 발생을 효과적으로 억제할 것으로 추정할 수 있으며, 세포증식실험에서 이러한 예측이 확인되었다.

3. 전립선암 예방효과

전립선암은 미국 내에서 가장 발병빈도가 높은 암으로 보고되었으며, 매년 140,000명 정도가 새로이 이 질병에 걸리고 약 25%가 이 질병으로 사망하는 것으로 알려져 있다. 전립선암 또한 성호르몬과 관련이 깊은 것으로 추정되고 있는데, 콩을 많이 섭취하는 아시아권에서는 발병률이 낮기 때문에 콩의 예방효과에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다. 특히 콩에 존재하는 genistein은 in vivo 및 in vitro 계에서 전립선암세포의 생육을 효과적으로 억제하는 것으로 보고되었다. 이러한 genistein의 전립선암 억제효과는 남성호르몬 조절작용과 tyrosine kinase 저해작용과 관련이 있는 것으로 추정하고 있다²⁰⁾.

한편 전립선암의 발생은 혈중 dihydrotestosterone(DHT)농도와 밀접한 관련이 있는 것으로 보고되었으며²¹⁾,

genistein은 testosterone으로부터 DHT로 전환하는 효소인 5-alpha-reductase를 저해하는 효과가 있는 것으로 알려졌다²²⁾. 따라서 본 연구자들은 genistein이 풍부하게 함유된 콩(신팔달 2호)의²³⁾ 섭취가 혈중 DHT 농도를 낮추는 효과가 있는지 여부를 조사하였다. 즉, 흰쥐에게 콩을 함유한 식이를 제공한 결과, 혈중 총 용성호르몬 농도는 일정하였지만, DHT 농도는 유의적으로 낮아지는 것이 확인되었다 (Fig. 3). 유사한 실험계획으로 콩분말 대신 식이에 분리한 이소플라본(ADM, USA) 또는 콩의 메탄올 추출물을 각각 0.2%와 2%씩 첨가하여 용성 SD rat에게 1주일간 섭취시킨 결과에서도 혈중 DHT 농도가 낮아지는 경향이 관찰되었다(Fig. 4).

이렇듯 콩의 전립선암 예방효과는 콩에 존재하는 이소플라본이 활성형 성호르몬인 DHT의 혈중 농도를 저하시키는 능력과 깊은 관련이 있는 것으로 보인다. DHT의 농도를 낮추는 약제가 전립선암이나 비대증의 치료제로 사용되고 있는 것을 고려할 때 콩의 섭취가 이러한 약물요법을 부분적으로 대체할 수 있을 것으로 기대된다.

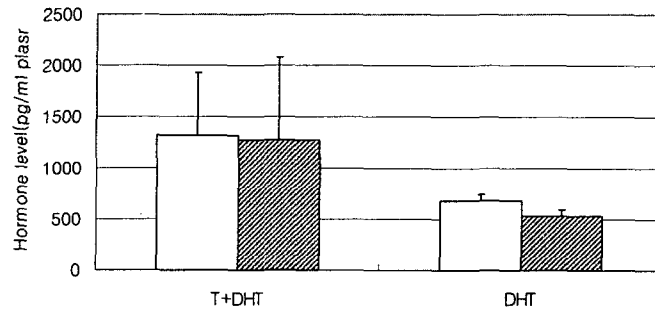


Fig. 3. Regulation of serum androgen levels by soyflour intake in rats.

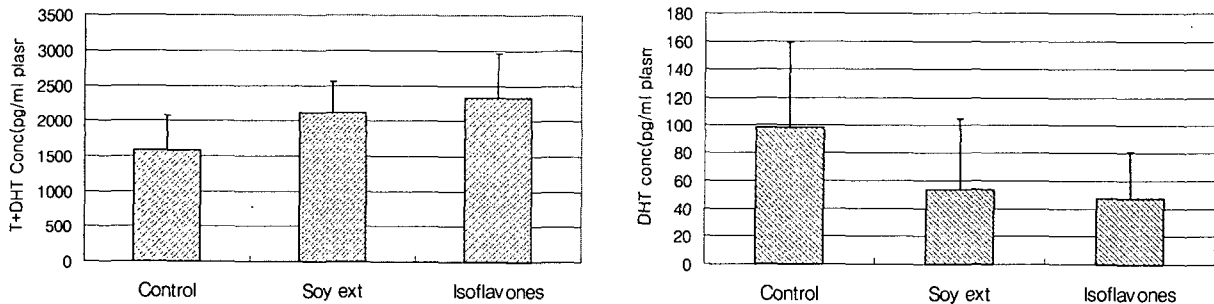


Fig. 4. Regulation of serum androgen levels by isoflavones in rats.

Upper and lower figures represent the effect of soy extract and isoflavones on serum total androgen and DHT levels, respectively.

4. 성호르몬 비의존성 암 예방효과

구미지역에서 빈발하는 대장암은 유전적 소인 및 식습관과 밀접한 연관이 있는 것으로 알려져 있다. Bennink등은 azoxymethane을 투여하여 발암을 유도한 쥐를 이용하여 다양한 콩제품의 암예방효과를 관찰하였다²⁴⁾. 관련 연구에서 대장암의 전암성병변이라 할 수 있는 aberrant crypt foci가 콩섭취군에서 유의적으로 낮아짐을 관찰하였다. Genistein이 대장암에 대한 예방효과가 컸던 반면, 이소플라본이 거의 제거된 soy concentrate섭취군에서는 암예방효과가 거의 관찰되지 않아 콩의 암예방효과는 이소플라본과 밀접한 관련이 있는 것으로 추정된다. 이소플라본은 대장암외에도 위암, 간암, 방광암, 폐암등 다양한 종류의 암발생을 억제하는 효과가 있는 것으로 보고되었다²⁵⁻²⁹⁾.

5. 이소플라본의 작용 메카니즘

콩에 존재하는 이소플라본의 하나인 genistein은 Akiyama 등에 의해서 tyrosine protein kinase 저해제로 밝혀짐에 따라 많은 관심의 대상이 되었다³⁰⁾. 이후 연구에서 이소플라본은 성호르몬의 조절작용을 통하여 암예방활성을 나타낼 가능성이 집중적으로 거론되었으며, 암세포분화의 촉진도 이 화합물의 암예방기작으로 설득력을 얻고 있다. 최근에는 종양이 성장하면서 구성 세포들에게 영양을 공급하기 위하여 신생혈관을 형성하는 것을 이소플라본이 저해한다는 보고도 있었다³¹⁾. 그밖에도 이소플라본의 암예방기작과 관련하여 topoisomerase II, ribosomal S6 kinase의 저해활성, 그리고 benzo(a)pyrene에 의한 cytochrome P450활성유도 억제활성 등이 발표된 바 있다³²⁾.

5.1. 발암단계별 암예방활성

가. 초기화 단계에서의 암예방활성

정상세포로부터 암세포가 발생되기 위해서는 이론적으로 초기화(initiation), 촉진(promotion), 진행(progression) 등의 단계를 거치는 것으로 알려져 있다. 만약 이 가운데 어느 단계라도 차단할 수 있다면 암의 발생을 억제하거나 지연시킬 수 있을 것이다. 발암과정 중 초기화 단계는 DNA 손상을 동반하는 과정으로 i) 발암물질이 DNA와 결합하는 것을 방해하거나, ii) 발암물질의 대사와 관련이 있는 효소계를 활성화시켜 발암물질의 배설을 촉진시킴으로서 효과적으로 저지할 수 있다³³⁾. 초기화된 세포는 분열하려는 경향이 일반적으로 증가하는데, 이 촉진 과정을 억제하는 물질을 suppressing agent라고 하며, 이런 활성을 나타내는 천연물질들이 다수 보고되어 있다.

콩의 암예방기작에 관련하여 부분적으로 설명된 것도 있고 여러 가지 가능한 이론들이 제시되었지만, 아직도 많은 부분들이 명확히 규명되지 못한 상태이다. 따라서 본 연구팀은 1994년부터 콩과 그 가공제품으로부터 암예방성분을 탐색하고 작용 메카니즘을 규명하기 위한 연구를 수행하였다. 본 연구자들은 세포와 동물모델계를 이용하여 콩추출물의 세포독성 및 항암(또는) 발암과 관련된 효소들에 미치는 영향을 조사한 바 있다³⁴⁾.

In vitro에서 암세포성장억제 실험결과 콩 추출물은 1.25 mg/ml 농도에서 자궁경부암세포(HeLa)와 유방암세포(MCF-7)의 증식을 50%이상 억제하는 것으로 나타났다. 특히 genistein은 ED₅₀값이 5~20 uM로서 암세포증식을 매우 강력하게 억제하는 것으로 나타났으며, daidzein과 trypsin inhibitor는 저해효과를 나타내지 않았다(Table 1). Hepalcl7세포를 이용하여 암예방 지표효소인 quinone reductase 효소활성의 유도 여부를 평가한 결과, 콩의 80% 메탄올 추출물은 효소활성을 유도하지 않았지만, 그 산 가수분해물은 효소활성을 유의적으로 유도하는 것으로 나타났다(Table 2).

Table 1. Cell growth inhibition by genistein and trypsin inhibitor

Cell Line	Cytotoxicity(IC ₅₀)		
	Genistein(uM)	Daidzein(uM)	Trypsin Inhibitor(mg/ml)
CHO-K1	5 - 20	>100	> 12.5
HeLa	5 - 20	~20	> 12.5
MCF-7	20 - 50	>200	> 12.5

Table 2. Effect of soybean extracts and their hydrolysates on quinone reductase activity in Hepa 1c1c7 cells

Sample	Conc (mg/mL)	QR activity (nmoles DCPIP reduced/min/mg protein) ¹
control	0	310
methanol ext.		
yellow	0.5	317
brown	0.5	306
black	0.5	333
acid hydrolysate		
yellow	0.5	420
brown	0.5	423
black	0.5	400

¹DCPIP represents 2,6-dichlorophenolindophenol.

Hepa 1c1c7 cells preincubated for 48 hrs was exposed to methanol extracts or their breakdown products (acid hydrolysates) for 24 hrs, followed by QR assay.

Quinone reductase를 유도하는 성분을 추적한 결과, 활성성분의 하나로 genistein을 확인하였으며³⁵⁾, genistein은 농도에 비례적으로 효소활성을 증가시키는 것으로 나타났다(Fig. 5). 한편 구조적으로 genistein과 유사한 daidzein은 quinone reductase를 유도하는 능력이 없었다. 생쥐를 대상으로 한 실험에서도 콩은 조직에 따라 차이는 있었지만 암예방과 관련 있는 quinone reductase와 arylhydrocarbon hydroxylase 효소활성을 긍정적으로 변화시키는 것으로 나타났다²⁷⁾. 즉, 콩의 80% 메탄올 추출물 또는 그 산 가수분해물 1%를 함유한 식이를 섭취시킨 생쥐의 폐에서 quinone reductase 효소활성이 증가하는 경향을 보였다(Table 3). 한편 발암성 전구물질의 활성화에 관여하는 arylhydrocarbon hydroxylase 효소활성은 신장과 소장에서 현저히 감소되는 경향을 보였다. 이러한 결과는 콩의 섭취가 유방암이나 전립선암 뿐 만 아니라 화학물질에 의해서 발생하는 각종 암에 대해서 예방효과가 있을 수 있다는 것을 강력히 시사한다.

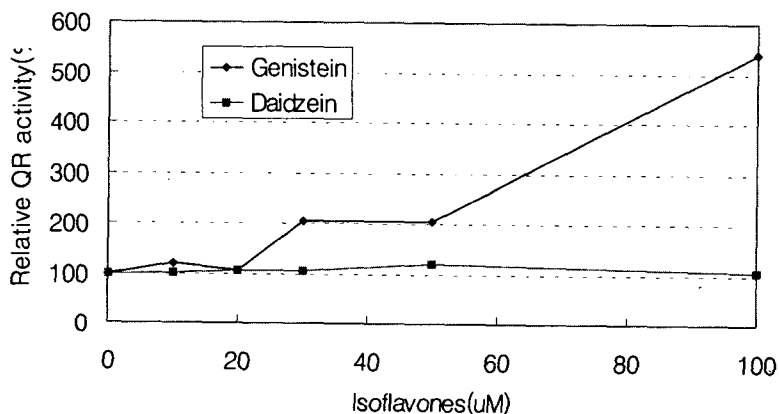


Fig. 5. Quinone reductase induction by isoflavones.

Table 3. Modulation of quinone reductase activity in mice fed 80% methanol extract of defatted soyflour or its acid hydrolysate¹⁾

Organ	Relative QR activity (%) ²⁾		
	Control	MeOH Ext.	Hydrolysate
Liver	100 ± 33 ^a	74 ± 30 ^{ab}	58 ± 12 ^b
Lung	100 ± 16 ^a	111 ± 11 ^{ab}	125 ± 24 ^b
Kidney	100 ± 28	102 ± 13n.s.	104 ± 8
Small Intestine	100 ± 28	106 ± 26n.s.	112 ± 22
Stomach	100 ± 28	130 ± 29n.s.	115 ± 25

¹⁾ Soybean sample (Sinpaldal var.) was prepared by milling whole soybean, followed by defatting and extracting with 80% methanol at room temperature for 12 and 3 hours, finally freeze-drying. Hydrolysate was prepared by digesting freeze-dried 80% methanol extract at 100°C for 60 min in 1N HCl. Experimental diet contained 1g either methanol extract or its hydrolysate per 100g.

²⁾ Values are mean ± SD; n=8. n.s. = not significant (p<0.05)

³⁾ Values with different superscript within same row are significantly different from each other (p<0.05).

나. 촉진단계에서의 암예방활성

암의 진행 단계 가운데 촉진단계를 저해하는지 여부를 평가하기 위하여 가장 많이 사용되는 in vitro assay 방법이 ornithine decarboxylase (ODC) 저해활성을 측정하는 것이다. ODC는 ornithine으로부터 putrescine과 같은 polyamines을 합성하는 효소로 이 효소의 활성은 암세포가 분열하기 위하여 필수적이다. 따라서 ODC를 저해하는 물질은 대체로 종양세포의 성장을 지연시키는 효과를 갖는다. Fig. 6에 나타낸 바와 같이 genistein은 발암촉진제인 TPA로 유도된 ODC활성을 유의적으로 저해하는 것으로 나타났다. 한편 이미 발암 과정의 초기화 단계를 거친 전암성 세포 (precancerous cells)의 분열을 억제하고 분화를 촉진함으로써 암의 진행을 예방할 수 있는데, 콩이나 청국장 등의 메탄올 추출물과 genistein은 암세포 (HL-60 cells)의 분화를 촉진하는 능력이 있는 것으로 나타났다 (Table 4). 이렇듯 콩 또는 콩에 존재하는 이소플라본은 호르몬과 관련된 유방암이나 전립선암 외에도 화학적으로 유도되는 일반적인 암에 대해서도 예방효과가 있을 것으로 예상된다. 이를 증명하기 위하여 본 연구팀은 생쥐에게 benzo(a)pyrene 또는 benzo(a)pyrene + 콩추출물을 장기간 섭취하면서 중앙발생실험을 수행한 결과, 콩추출물 섭취군에서 폐암발생률이 현저히 낮아지는 것을 관찰하였다 (Table 5). 이는 콩추출물을 섭취시킨 생쥐의 폐에서 quinone reductase가 유의적으로 높아진 것과 일치하는 결과이다^{27,28)}

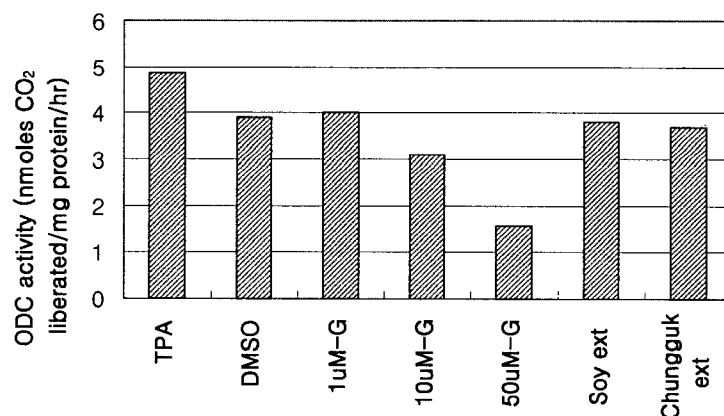


Fig. 6. Inhibition of TPA-induced ODC activity by isoflavones and soy extracts

Table 4. Differentiation of HL-60 cells by soy extracts and isoflavones

Sample	Relative cell differentiation(%)
Soy extract	214
Soy hydrolysate	127
Chongkukjang extract	164
Chongkukjang hydrolysate	169
Genistein(30uM)	34
Daidzein(30uM)	12

Table 5. Effect of soy MeOH extract on benzo(a)pyrene(BP)-induced neoplasia of male ICR mice

Organ	Treatment	Number of mice per group	Number of mice with tumors	Tumor incidence (%)	Number of mice with ≥ 3 tumors (%)	Average tumor diameter
Lung	BP	20	17	85	6(30)	0.85n.s.
	BP+Soy	18	11	61	2(11)	0.79
Forstomach	BP	20	20	100	15(75)	1.36n.s.
	BP+Soy	18	18	100	11(61)	1.31

n.s. represents 'not significant'(p<0.05).

콩의 암예방 메카니즘에 대한 또 다른 단서는 콩의 섭취가 선천성비강 출혈증(hereditary hemorrhagic telangiectasia, HHT) 환자의 증상을 완화시킨다는 관찰로부터 시작되었다. HHT는 endoglin 유전자의 변이에 기인하는 유전적인 질환인데, endoglin 단백질은 transforming growth factor beta(TGF β) 수용체의 complex 형성에 관여하는 것으로 알려져 있다. Genistein은 TGF- β 에 의해 조절되는 cell cycle의 G1/S 단계를 저해함으로써 세포분열을 억제하는 것이 알려져 있으므로, genistein의 항암활성이 TGF- β 의 발현조절과 관련이 있을 가능성이 있다는 가설이다³⁵⁾. Genistein은 p53 유전자가 결실된 전립선암세포에서 cyclin B1를 저해하고, Cdk inhibitor p21 (WAF1/CIP1)를 유도하는 것이 보고된 바 있다. 또한 genistein은 신생혈관형성을 억제하고, 혈관형성에 관여하는 VEGF, bFGF 등의 발현을 억제하는 것으로 보고되었다^{36,37)}. 최근 본 연구자들은 genistein이 heat shock protein (hsp)의 발현 또는 인산화에 영향을 미치는 것을 확인하였는데, 어떤 종류의 hsp의 작용을 저해할 경우 암세포의 apoptosis가 일어나는 것이 알려져 있다.

6. 결 언

이소플라본의 암예방효과에 대하여 많은 긍정적인 연구결과가 있었지만, 아직도 미진한 부분이 많이 남아있다. 이소플라본의 암예방효능과 관련하여 생체내에서 실제로 작용하는 기전이 무엇인지 좀더 규명되어야 하며, 이소플라본과 다른 콩성분들과의 상승효과도 규명되어야 한다. 무엇보다 대규모 임상실험을 통하여 이소플라본의 독성, pharmacokinetics, 효능 등이 밝혀져야 한다.

■ 감사의 글

본 연구의 일부는 과학재단 2001 목적기초연구비(2001-2-22000-003-3) 지원으로 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

Literature cited

- 1) Kwon T W, Song Y S. Health functions of soybean foods. in Proceeding of IUFOST '96 regional symposium on non-nutritive health factors for future foods, Seoul, Korea, 118-138, 1996
- 2) Messina M, Gardner C, Barnes S. Gaining insight into the health effects of soy but a long way still to go: commentary on the fourth international symposium on the role of soy in preventing and treating chronic disease. *J Nutr* 132(3): 547S-51S, 2002
- 3) Liener IE. Implications of antinutritional components in soybean foods. *Critical reviews in Food Science and Nutrition* 34: 31-67, 1994
- 4) Kennedy A. Cancer prevention by soy products. *J Nutr* 125: 733s-743s, 1995
- 5) Kennedy A. Suppression of carcinogenesis in the intestines of Min mice by the soybean-derived Bowman-Birk inhibitor. *Cancer Res* 56: 679-682, 1996
- 6) Rao AV, Sung MK. Saponins as anticarcinogens. *J Nutr* 125(3 Suppl): 717S-724S, 1995
- 7) Messina M, Messina V. Increasing use of soyfoods and their potential role in cancer prevention. *J Am Diet Assoc* 91(7): 836-40, 1991
- 8) Yang CS, Landau JM, Huang MT, Newmark HL. Inhibition of carcinogenesis by dietary polyphenolic compounds. *Annu Rev Nutr* 21: 381-406, 2001
- 9) Ingram D, Sanders K, Kolybaba M, Lopez D. Case-control study of phyto-oestrogens and breast cancer. *Lancet* 350 (9083): 990-4, 1997
- 10) Murkies A, Dalais FS, Briganti EM, Burger HG, Healy DL, Wahlqvist ML, Davis SR. Phytoestrogens and breast cancer in postmenopausal women: a case control study. *Menopause* 7(5): 289-96, 2000
- 11) Duncan AM, Merz-Demlow BE, Xu X, Phipps WR, Kurzer MS. Premenopausal equol excretors show plasma hormone profiles associated with lowered risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 9(6): 581-6, 2000
- 12) Bingham, S. A., Atkinson, C., Liggins, J., Bluck, L. and A. Coward: Phytoestrogens: where are we now? *British J Nutr* 79: 393-406, 1998
- 13) Setchell KD, Cassidy A. Dietary isoflavones: biological effects and relevance to human health. *J Nutr* 129(3): 758S-767S, 1999
- 14) Hahn WC, Counter CM, Lundberg AS, Beijersbergen RL, Brooks MW, Weinberg RA. Creation of human tumour cells with defined genetic elements. *Nature* 400(6743): 464-8, 1999
- 15) Malejka-Giganti D, Niehans GA, Reichert MA, Bennett KK, Bliss RL. Potent carcinogenicity of 2,7-dinitrofluorene, an environmental pollutant, for the mammary gland of female Sprague-Dawley rats. *Carcinogenesis* 20(10): 2017-23, 1999
- 16) McDonald TA. A perspective on the potential health risks of PBDEs. *Chemosphere* 46(5): 745-55, 2002
- 17) Steinmetz KA, Potter JD. Vegetables, fruit, and cancer prevention: a review. *J Am Diet Assoc* 96(10): 1027-39, 1996
- 18) Morito K, Aomori T, Hirose T, Kinjo J, Hasegawa J, Ogawa S, Inoue S, Muramatsu M, Masamune Y. Interaction of phytoestrogens with estrogen receptors alpha and beta (II). *Biol Pharm Bull* 25(1): 48-52, 2002
- 19) Lamartiniere CA, Cotroneo MS, Fritz WA, Wang J, Mentor-Marcel R, Elgavish A. Genistein Chemoprevention: Timing and Mechanisms of Action in Murine Mammary and Prostate. *J Nutr* 132: 552-558, 2002
- 20) Schleicher RL, Lamartiniere CA, Zheng M, Zhang M. The inhibitory effect of genistein on the growth and metastasis of a transplantable rat accessory sex gland carcinoma. *Cancer Lett* 136(2): 195-201, 1999
- 21) Moyad MA. Soy, disease, prevention, and prostate cancer. *Seminars in Urologic Oncology* 17: 97-102, 1999
- 22) Evans BA, Griffiths K and Morton MS. Inhibition of 5 alpha-reductase in genital skin fibroblasts and prostate tissue by dietary lignans and isoflavonoids. *J Endocrinol* 147: 295-302, 1995
- 23) Choi, JS, Kwon TW, Kim JS. Isoflavone contents in Some Varieties of Soybean. *Food and Biotechnology* 5(2): 167-169, 1996

- 24) Thiagarajan DG, Bennink MR, Bourquin LD, Kavas FA. Prevention of precancerous colonic lesions in rats by soy flakes, soy flour, genistein, and calcium. *Am J Clin Nutr* 68(6 Suppl): 1394S-1399S, 1998
- 25) Su SJ, Yeh TM, Lei HY, Chow NH: The potential of soybean foods as a chemoprevention approach for human urinary tract cancer. *Clin Cancer Res* 6(1): 230-6, 2000
- 26) Tatsuta M, Iishi H, Baba M, Yano H, Uehara H, Nakaizumi A: Attenuation by genistein of sodium-chloride-enhanced gastric carcinogenesis induced by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine in Wistar rats. *Int J Cancer* 80(3): 396-9, 1999
- 27) Kwon CS, Kim JS. Effect of soybean supplementation on murine drug-metabolizing enzymes and benzo(a)pyrene-induced lung cancer development. *Korean J Food Sci Technol* 31: 535-539, 1999
- 28) Kwon CS, Kwon TW, Kim JS. Effects of soy isoflavone-supplemented diets on benzo(a)pyrene-induced lung and forestomach tumorigenesis in mice. *Food Sci Biotechnol* 9(4): 249-252, 2000
- 29) Rohrdanz E, Ohler S, Tran-Thi QH, Kahl R. The phytoestrogen daidzein affects the antioxidant enzyme system of rat hepatoma H4IIE cells. *J Nutr* 132(3): 370-5, 2002
- 30) Akiyama T, Ishida J, Nakagawa S, Ogawara H, Watanabe S, Itoh N, Shibuya M, Fukumi Y. Genistein, a specific inhibitor of tyrosine-specific protein kinases. *J Biol Chem* 262: 5592-5595, 1987
- 31) Kelloff GJ, Crowell JA, Steele VE, Lubet RA, Malone WA, Boone CW, Kopelovich L, Hawk ET, Lieberman R, Lawrence JA, Ali I, Viner JL, Sigman CC: Progress in cancer chemoprevention: development of diet-derived chemopreventive agents. *J Nutr* 130(2S Suppl): 467S-471S, 2000
- 32) Record IR, Dreosti IE, McInerney JK. The antioxidant activity of genistein in vitro. *J Nutr Biochem* 6: 481-485, 1995
- 33) Wattenberg LW. Inhibition of carcinogenesis by minor dietary constituents. *Cancer Res* 52(7 Suppl): 2085s-2091s, 1992
- 34) Kim JS, Nam YJ, Kwon TW. Induction of quinone reductase by genistein, soybean isoflavones. *Food and Biotechnol* 5: 70-75, 1996
- 35) Kim H, Peterson TG, Barnes S. Mechanisms of action of the soy isoflavone genistein: emerging role for its effects via transforming growth factor beta signaling pathways. *Am J Clin Nutr* 68(6 Suppl): 1418S-1425S, 1998
- 36) Choi YH, Lee WH, Park KY, Zhang L. p53-independent induction of p21 (WAF1/CIP1), reduction of cyclin B1 and G2/M arrest by the isoflavone genistein in human prostate carcinoma cells. *Jpn J Cancer Res* 91(2): 164-73, 2000
- 37) Sasamura H, Takahashi A, Miyao N, Yanase M, Masumori N, Kitamura H, Itoh N, Tsukamoto T. Inhibitory effect on expression of angiogenic factors by antiangiogenic agents in renal cell carcinoma. *Br J Cancer* 86(5): 768-73, 2002