

작물에 함유된 Phytoestrogen의 특성과 생리활성

김성란*[†] · 최선영* · 안지윤* · 하태열*

*한국식품개발연구원 식품기능연구본부

Biological Activities of Phytoestrogens in Plant and Foodstuff

Sung-Ran Kim*[†], Sun-Young Choi*, Ji-Yun Ahn*, and Tae-Youl Ha*

*Korea Food Research Institute, Seongnam-si, Gyeonggi-do 463-746, Korea

ABSTRACT : Phytoestrogens are oestrogenic compounds found in plants and consist of isoflavones, lignans, and coumestans. The structural similarity of phytoestrogens to endogenous oestrogens has promoted the hypothesis that phytoestrogens exert hormonal or anti-hormonal effects relevant to the risk of hormone-dependent disease and/or their suitability as a dietary alternative to hormone replacement therapy. Epidemiological studies suggest that food stuffs containing phytoestrogens may have a beneficial role in protecting against a number of chronic disease and conditions. It is thought that these estrogen-like compounds may protect against chronic diseases, such as hormone-dependent cancers, cardiovascular disease and osteoporosis. Furthermore, phytoestrogens are used as a natural alternative to hormone replacement therapy and to reduce menopausal symptoms. Phytoestrogens are considered good candidates for use in natural therapies and as chemopreventive agents in adults. However safe and efficacious levels have yet to be established.

Keywords: phytoestrogen, source, bioavailability, chronic disease

Phytoestrogen은 에스트로젠 호르몬의 활성 형태인 estradiol과 구조적, 기능적으로 유사한 식물 성분으로 diphenolic structure를 공통적으로 갖는 식물 유래의 화합물이다. 고전적인 정의에 의하면 phytoestrogen은 “에스트로젠 효과를 발휘하는 비스테로이드계의 식물유래 화합물”로 정의되며, Allen과 Doisy(1924)에 의해 식물의 추출물이 에스트로젠 효과를 발휘한다고 처음 보고된 이후로 1954년에는 에스트로젠 활성을 가진 식물의 목록에 53종류가 포함되어 있었으나, 그 후 phytoestrogen을 포함하는 식물군은 300여 종류이상으로 확대되었고, 현재는 1,000여종에 이를 것으로 추정하고 있다(Bradbury *et al.*, 1954; Franworth *et al.*, 1975).

Phytoestrogen이 알려지기 시작한 것은 “clover disease” 때문이며 서부 오스트레일리아에서 클로버가 풍부한 목초에서 방목되는 양들에게서 불임이 발생되고 이와 관련하여 phytoestrogen이 포유류의 생식에 미치는 효과가 보고되면서부터이다(Bennetts *et al.*, 1946). 이 보고는 식물체에서 유래된 에스트로젠 유사활성 분자가 여성의 생식기능에 부정적인 효과를 초래할 것이라는 연구를 하게 하였다. 그러나 이후 진행된 많은 역학적인 연구에서는 전통적인 아시아계 사회에서 섭취하는 phytoestrogen이 풍부한 식이와 서구병으로 잘 알려진 유방암, 전립선암, 심장질환의 위험율을 낮추는 것과 관련이 깊다고 제안되었다. 현재는 서구 사회의 많은 질병이 식이 요인과 관련이 있는 것으로 나타남에 따라 식품으로부터 섭취되고 있는 phytoestrogen의 임상적 효과 및 이를 진단과 치료에 이용하고자 하는 많은 연구가 진행되고 있다.

한편, 에스트로젠 활성은 식물 외에 동물, 미생물들이 생산하는 화합물과 화학합성물 및 그 분해물에서도 보고되었다. DDT 같은 살충제 및 구충제 성분도 에스트로젠 유사활성을 나타내지만 이들은 xenoestrogen으로 분류되며 생체에 유해한 활성을 나타내어 독성 측면으로 연구되고 있는데, 이 xenoestrogen은 본 총설의 범위를 넘어서므로 다루지 않고, 식용으로 이용되는 작물에 함유되어 있는 phytoestrogen을 중심으로 하여 특성과 생리활성을 살펴보았다.

Phytoestrogen의 유형 및 급원

Phytoestrogen은 식물의 줄기, 뿌리, 꽃이나 종자에서 발견되며 크게 세 group 즉, isoflavones, coumestans, lignans이 잘 알려져 있다(Table 1). 네 번째 그룹으로 식물체에 감염된 진균에 의한 resorcylic acid lactone류를 포함시키기도 하는데 이는 진균성 에스트로젠(mycoestrogen)이라고 불리운다(Adlercreutz, 2002).

[†]Corresponding author. (Phone) +82-31-780-9066 (E-mail) ran@kfri.re.kr

<Received December 1, 2003>

Table 1. Classification and food sources of phytoestrogens.

Isoflavones		Lignans		Coumestans		
Legumes	Soybean products	Whole grain cereal	Fruit, Veges, Seeds	Alcoholic sources	Bean sprouts	Fodder crops
Soybeans	Soy meal	Wheat	Cherries	Beer from hops	Alfalfa	Clover
Lentils	Soy grits	Wheat germ	Apples	Bourbon from corn	Soybean sprouts	
Beans	Soy flour	Barley	Pears			
haricot	Tofu	Hops	Stone fruits			
broad	Soy milk	Rye	Linseed			
kidney		Rice	Sunflower seeds			
lima		Brans	Carrots			
Chick peas		Oats	Fennel			
			Onion			
			Garlic			
			Vegetable oils including olive oil			

Source : Murkies, A. L. (1998)

Isoflavones

식물체에 존재하는 많은 종류의 이소플라본 중에서도 몇 종류만이 에스트로겐 활성을 나타낸다. Daidzein, genistein과 함께 그들의 glucoside인 daidzin, genistin, 그들의 methyl ethyl 유도체인 formononetin과 biochanin A가 대표적인 에스트로겐 활성을 보이는 이소플라본이며, A환과 B환의 hydroxylation 과 alkoxylation 형태에 따라 분자의 항산화 활성을 비롯한 여러 활성에 차이가 나타난다. 콩은 대표적인 isoflavone 급원작물로서 대부분 당이 결합된 배당체 형태인 6"-malonylglucoside와 6"-acetylglucoside 형태로 존재하며 아글리콘 형태는 미량이다. 이소플라본 아글리콘은 주로 미소, 나토, 간장 등 일본의 전통 발효식품에 포함되어 있다(Wang and Murphy, 1994). 클로버(clover)도 이소플라본의 급원 식물로서 daidzein, biochanin A 및 formononetin을 높은 수준으로 함유하고 있다. 인도 등에서 즐겨 먹는 chick pea나 Bengal gram에는 formononetin이나 biochanin A가 많이 들어 있다. 태국에서 민방에 사용되는 칩에는 pueralin과 deoxymiroesterol이 함유되어 있다.

Coumestans

Coumestan 중에서 에스트로겐 활성을 나타내는 화합물은 몇 종류만이 동정되었으며 coumestrol(7, 12-dihydroxycoumestan)과 4'-methoxycoumestrol이 가장 중요한 화합물이다. 알팔파, 콩나물, clover 등에 고농도로 존재한다. 이들은 구조 뿐만 아니라 또는 생합성 면에서도 이소플라본과 관련이 있다. 클로버는 페닐알라닌으로부터 이소플라본을 합성하며 알팔파는 cinnamic acid로부터 coumestans을 합성한다고 보고되었다.

Isoflavone의 생합성의 경로 및 조절 mechanism에 대한 연구로부터 Winkel-Shirley(2001)는 isoflavone이 Fig. 1과 같이 phenylpropanoid pathway의 branch 경로로 생합성 됨을 밝혔다. 이에 따라 분자수준에서 isoflavone 함량 증진을 위한 gene manipulation 연구가 활발히 진행되고 있다(Jung et al., 2000).

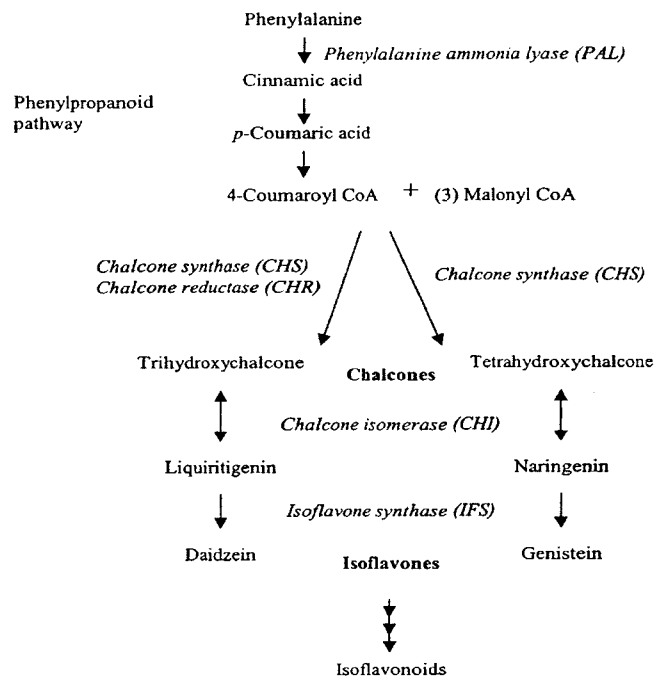


Fig. 1. A partial diagram of phenylpropanoid pathway showing intermediates and enzymes involved in isoflavone synthesis. Source. Jung, W. et al. 2000.

Lignans

Lignan은 monomeric C₃C₆ 2개가 병합된 페놀화합물로서 dibenzylbutane skeleton 구조이며 유지작물(oilseeds), 해조류, 두류, 일반 종자류, 과일, 야채, 곡류에 함유되어 있다. 특히 아마(flaxseed)에 집중적으로 분포되어 있어 아마씨는 일반적으로 0.96~3.15 μmol lignan/g을 함유하는 것으로 나타났다(Thompson et al., 1997). 이들 작물에 함유되어 있는 lignan은 secoisolariciresinol-diglucoside, matairesinol 등으로 식물 리그난이라고 부르는데 이 화합물들은 섭취 후 장내 균에 의해 mammalian lignan인 enterodiol, enterolactone로 전환되어

작용한다. 이외에도 *Forsytia intermedia*의 pinoresinol, sesame (*Sesamum indicum*)의 sesamin과 sesaminol, Mayapple (*Podophyllum peltatum*) rhizomes의 podophyllotoxin, *Shizandra chinensis* fruit의 gomisin A, creosote bush(*Larrea tridentata*)의 nordihydroguaiaretic acid가 있다.

한편 식물 유래의 사포닌(saponin)이나 테페노이드(terpenoid) 계열 물질도 에스트로겐 효과를 갖고 있다. 특히 이들은 승마(black cohosh)나 감초(licorice)의 에스트로겐 효과를 나타내는 주요 성분이지만 대체적으로 페놀릭 에스트로젠(phenolic estrogen)보다 자연계에 덜 광범위하게 존재한다. 그 외 flavanones, flavones, dihydrocalchones 등 다양한 화합물에서 활성이 기대되며 관련 연구가 활발하다.

Phytoestrogen의 식이 급원에 대하여는 많은 보고가 있으며 Table 2는 주요 phytoestrogen의 급원 및 함량을 나타낸 것이다. 이소플라본은 콩과 콩 관련 식품에 일반적으로 1.2~3.3 mg/g dry weight 범위로 함유되어 있으며 그 함량은 콩 품종, 재배년도, 지리적 위치, 콩 가공방법 등 여러 요인에 따라 달라진다(Wang and Murphy, 1994(a) 1994(b)).

Mazur 등(1998)은 19종의 food legume species와 4종의

forage legumes에 걸쳐 총 68 품종을 대상으로 isoflavone 함량을 조사한 결과 총 함량은 kudzu root(*Pueraria lobata* and *Radix pueraria*)가 2 mg/g, dry weight으로 가장 높았으며 특히 콩은 genistein의 함량이 가장 높은 급원이라고 보고하였다. 또한 pigeon pea, groundnuts, pinto beans, hericot beans에서도 높은 수준의 genistein이 함유되어 있는 것으로 나타났다. 한편 mung bean sprout에서도 daidzein(7 µg/g dry weight)과 genistein(20 µg/g dry weight)이 함유되어 있는 것으로 나타났다(Mazur, 1998).

이소플라본의 섭취량을 조사한 연구에 의하면 아시아인은 25~100 mg/day, 미국의 폐경기 여성들은 1 mg/day 미만을 섭취한다고 보고되었다. Coumestan은 clover, alfalfa에 풍부하고 legume shoot, sprouts에 고농도로 발생하는 것으로 보고되었다. Split pea, kala chana seeds, pinto beans, lima beans 등 일부 콩과식물과 soybean sprout에 소량의 coumestan(15-80 µg/g dry weight)이 분포한다. 특히 mung bean과 alfalfa는 sprout상태가 되면 coumestan 함량이 20배 증가한다고 보고되기도 하였다.

Lignan은 식물 중, oilseeds, 해조류, 두류, 종자류, 과일, 야

Table 2. Phytoestrogen content of staple foods and beverages of western, oriental, and mediterranean diets.

Plant foods, Trivial name (Botanical name)	Isoflavones		Lignans	
	Daidzein	Genistein	Secoisolariciresinol	Mateiresinol
Western diets				
Rye (<i>Secale cereale</i>), whole meal	0	0	47.1	65.0
Wheat (<i>Triticum dicocum</i>), whole meal	tr	tr	8.1	0
Potato (<i>Ipomea batatas</i>)	0	0	10.0	6.5
Carrot (<i>Daucus sativus</i>)	tr	tr	192.0	3.0
Cabbage (<i>Brassica oleracea</i>)	tr	tr	33.0	tr
Apple (<i>Pyrus malus</i>)	12.4	tr	tr	0
Strawberry (<i>Fragaria x ananassa</i>)	tr	tr	1500	78.1
Oriental diet				
Soybean, ranges for species (<i>Glycine max</i>) ^a	10,500~85,000	26,800~102,500	13.0~273.0	tr
Kudzu root (<i>Pueraria lobata</i>) ^b	185,000	12,600	31.0	tr
Rice (<i>Oryza sativa</i>)	0	0	16.0	tr
Japanese Sencha green tea, brewed	tr	tr	1890	277.0
China black tea, brewed	0	0	1050	90.9
Mediterranean diet				
Flaxseed (<i>Linum usitatissimum</i>)	0	0	369,900	10,871
Sunflower seed (<i>Helianthus</i>)	8.0	13.0	610	0
Garlic (<i>Allium sativum</i>)	tr	tr	379.0	3.6
Tomato (<i>Lycopersicum esculentum</i>)	0	0	51.6	6.5
Grapefruit (<i>Citrus paradist</i>)	0	0	219.2	0
Olives, ranges for species (<i>Olea europaea</i>)	0	0	48.0~292.9	3.9~11.9
Lettuce Rucola (<i>Lactuca</i>)	0	0	1056	tr
Red wine, Chianti reserve ^c	0	0	1280	98.0

The samples were analyzed using the ID-GC-MS-SIM method, and the results are given in µg/100 g dry matter.

^a Additionally, contained isoflavone formononetin 18.0-121.0

^b Additionally, contained isoflavones formononetin 7090, biochanin A 1400, and coumestrol 1570.

^c Given for wet weight, µg/L.

tr. Present in trace amounts.

Source : Mazur, W. and Adlerereutz, H. (2000)

채, 곡류, 그리고 특히 flaxseed에 집중적으로 분포되어 있다 (Thompson *et al.*, 1991). Flaxseed는 일반적으로 0.96~3.15 $\mu\text{mol lignan/g}$ 을 함유하며, 함량은 품종, 재배 지역, 수확 년도 같은 요인들에 따라 달라진다. 미국 폐경기 여성들의 하루 평균 리그난 섭취량은 578 μg 으로 조사되었다(de Kleijn *et al.*, 2001).

Phytoestrogen의 구조적 특성

에스트로겐은 체내에서 콜레스테롤로부터 합성되어 난소, 부신피질, 고환, 태아 태반계에서 분비되는 여성호르몬으로 에스트라디올(estradiol), 에스트론(estrone), 에스트라올(estriol) 등을 총칭하는데, 17 β -estradiol이 가장 강력하다.

주요한 phytoestrogen인 이소플라본과 쿠메스탄, 리그난의 분자구조를 자연적으로 존재하는 가장 강력한 에스트로겐인 17 β -에스트라디올과 비교해 보면 Fig. 2와 같다. Phytoestrogen은 에스트로겐 수용체와의 결합이 충분하도록 17 β -에스트라디올

과 구조상의 유사점이 있으나 결합시간 및 수용체에 대한 친화력은 17 β -에스트라디올과 비교하여 상당히 떨어진다고 보고되었다. 제니스테인과 다이드제인은 A환의 OH기 유무만이 차이가 나는 구조인데, 이 구조 차이가 두 분자의 생리기능에 매우 큰 영향을 미친다. 쿠메스트롤의 환 구조는 실제 에스트로겐과의 유사성이 이소플라본의 환 구조보다 더 크다. Miksicek(1995)는 flavonoid 중에 구조적 유사성이 있는 분자들에서 estrogen 활성이 있다고 보고하였으며 Mazur and Adlercreutz(2000)는 phytoestrogen의 에스트로젠 활성을 위하여 Table 3과 같은 구조적 특성을 가져야 한다고 하였다. 이러한 구조적 유사성으로 phytoestrogen은 estrogen agonist 혹은 estrogen antagonist로 작용하게 된다.

Isoflavone과 coumestane은 에스트로겐 수용체(ER) α , β 에 대한 결합력과 상호작용에 큰 차이가 있다. Cassidy(1999)는 genistein, daidzein, coumestrol이 selective estrogen-receptor modulator로서 ER α 보다는 ER β 에 대한 더 큰 친화력으로 결합하므로 에스트로겐에 반응하는 여러 조직들, 뇌, 심혈관계, 생식계, 골격계 등에 유의적인 효과를 발휘한다고 보고하였다. Kuiper 등(1998)은 Table 4와 같이 phytoestrogen 화합물의

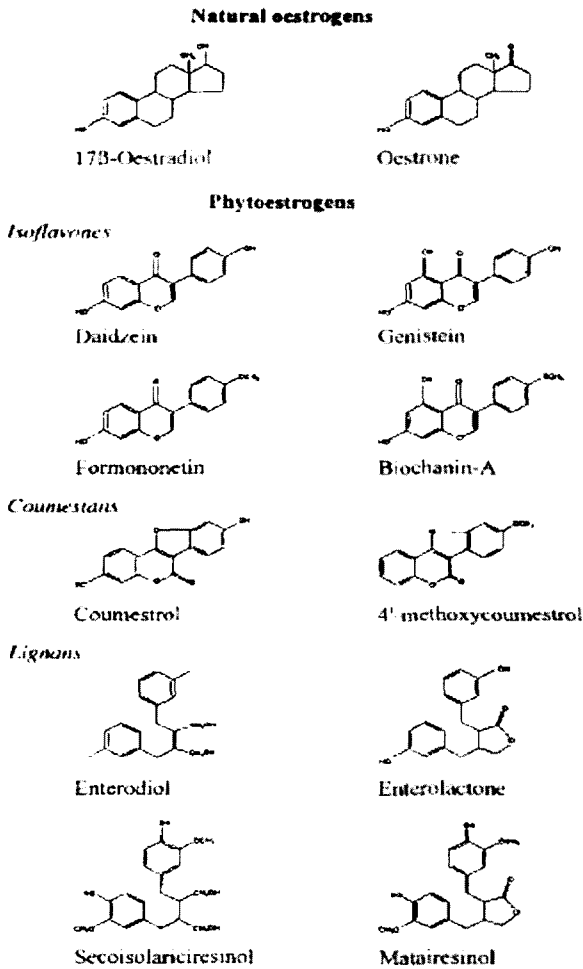


Fig. 2. Chemical structure of some mammalian estrogens and phytoestrogens. Source : Humfrey C. 1998.

Table 3. Diphenolic phytoestrogens : key structural elements crucial for estradiol-like action.

- Presence of the phenolic ring indispensable for binding to estrogen receptors
- Role of the ring A of isoflavones mimicking the ring A of estrogens at receptor binding
- Low molecular weights, similar to those of estrogens
- Distance between two aromatic hydroxyl groups in the nucleus of the isoflavones almost identical to the distance between the C3 and C17 hydroxyl groups of estradiol
- Optimal pattern of hydroxylation, i.e., hydroxyl substituents at 4, 5, and 7 positions(e.g. genistein)

Source : Mazur W. and Adercreutz, H. 2000

Table 4. Relative binding affinities of phytoestrogens to human estrogen receptor hER α and hER β .

	hER α	hER β
17 β -Estradiol	100	100
Coumestans		
Coumestrol	20	140
Isoflavonoids		
Genistein	4	87
Daidzein	0.1	0.5
Formononetin	<0.01	<0.01
Biochanin A	<0.01	<0.01
Flavonoids		
Apigenin	0.3	6
Naringenin	0.01	0.11

Source : Kuiper G. G. *et al.* 1998.

에스트로젠 수용체에 대한 친화력에 차이가 난다고 보고하고 친화력 뿐만 아니라 수용체가 매개하는 유전자의 전사활성(transcriptional activity)에도 phytoestrogen 분자마다 차이가 난다고 보고하였다.

한편 isoflavonoids의 대사물인 equol은 daidzein으로부터 대사되는 상대적으로 강한 이소플라본이다. 장에서 equol을 형성하는 능력은 사람마다 차이가 나며 한 연구에 따르면, 이소플라본 보충을 했을 때 대상자의 30% 만이 equol을 형성하는 것으로 나타났다(Lampe, 1998).

흡수와 대사

Absorption and metabolism

장내 박테리아는 이소플라본의 흡수와 대사에 있어 중요하며, 이소플라본의 흡수와 대사에 관련된 단계는 Fig. 3과 같다. 이소플라본은 대부분 glucoside conjugate 상태로 섭취되며 섭취 후, 장내 박테리아에 의해 생산된 glucosidases에 의해 glycosidic isoflavones이 aglycones인 genistein, daidzein, glycitein으로 대사된다. 장에서 흡수되기 전에 장내 박테리아에 의한 이소플라본 aglycone의 isoflavone metabolite로의 대사도 계속 일어나게 된다(Setchell, 1998). 특히, genistein은 *p*-ethylphenol, daidzein은 equol이나, *O*-desmethylangolensin (*O*-DMA)로 대사되며 이들 형태로 모두 흡수된다(Setchell and Cassidy, 1999). 흡수 후 이소플라본은 glucuronic acid와 sulphate와 간에서 결합하며(hepatic conjugation) 혈액을 순환하는 주요 형태는 genistein-glucuronides, genistein-sulfate이다. 이들은 다른 내인성 스테로이드와 유사하게, 장관순환

(enterohepatic circulation)을 하며 장에서 결합이 해리되어 재 흡수되거나 변으로 배설된다.

리그난의 흡수와 대사는 이소플라본과 유사하다. 구강 섭취 후, 식물 리그난인 secoisolariciresinol- diglucoside(SECO-DG)는 장내 박테리아에 의해 당 일부분이 가수분해를 통해 SECO로 대사된다. 이후 dehydroxylation과 demethylation으로 enterodiol이 되며, 반응은 박테리아 효소에 의해 활성화된다. Enterodiol 상태로 흡수가 일어날 수 있으며, 더욱 산화되어 비가역적으로 enterolactone이 되어 흡수된다. 장내 박테리아 효소는 또한 dehydroxylation과 demethylation반응을 촉매하여, matairesinol(MAT)를 enterolactone으로 전환시키며, 이 형태로 흡수된다(Setchell *et al.*, 1988). Mammalian 리그난 형태로 흡수된 것은 glucuronic acid와 sulphate와 결합되며 혈액으로 순환되거나 장관순환을 거쳐 뇨로 배설되거나 재흡수 된다(Adlercreutz *et al.*, 1995).

Bioavailability

King과 Bursill(1998)은 대두추출물로 정제된 형태의 제니스테인과 제니스틴의 약리대사과정을 연구하였으며, 비배당체인 제니스테인을 공급한 쥐의 혈장 제니스테인 농도가 배당체인 제니스틴을 공급한 쥐의 경우보다 동일한 양을 섭취시킨 2시간 후에 2배 이상 높았다고 밝혔다. 이소플라본 배당체는 아글리콘에 비하여 장에서 흡수되기 어려운데, 친수성이 크고 분자량이 크기 때문이다. 저농도와 고농도를 섭취한 실험에서 섭취한 이소플라본 배당체가 혈장에서 최고치 농도에 도달하는 데는 이소플라본 아글리콘 보다 더 긴 시간이 필요한 것으로 나타났다. 이 결과는 이소플라본 배당체가 인체에 흡수되기 위해서는 장내 glucosidase에 의해 아글리콘으로 전환되어야 한다는 것과 이소플라본 배당체의 아글리콘으로의 전환 과정이 사람에게서 흡수속도를 좌우하는 주요 단계라는 것을 나타내 준다. 이소플라본 아글리콘을 섭취한 후 혈장의 최고 농도에 도달하는 것은 이소플라본 배당체로 섭취한 경우보다 저농도 투여시 2배 이상, 고농도 투여시 5배 이상이 소요되는 것으로 나타났다.

Watanabe 등(1998)은 혈장에서 제니스테인의 반감기(half-life)가 8.4시간으로 다이드제인의 5.8 시간보다 더 길었다고 보고하였다. 또한 이소플라본 아글리콘으로 섭취 후 혈장의 제니스테인 농도가 다이드제인보다 더 높고 상승된 농도가 더 오래 지속되는 것으로 나타났는데, 여러 약리학적 요인이 관여할 것으로 추정되고 있다.

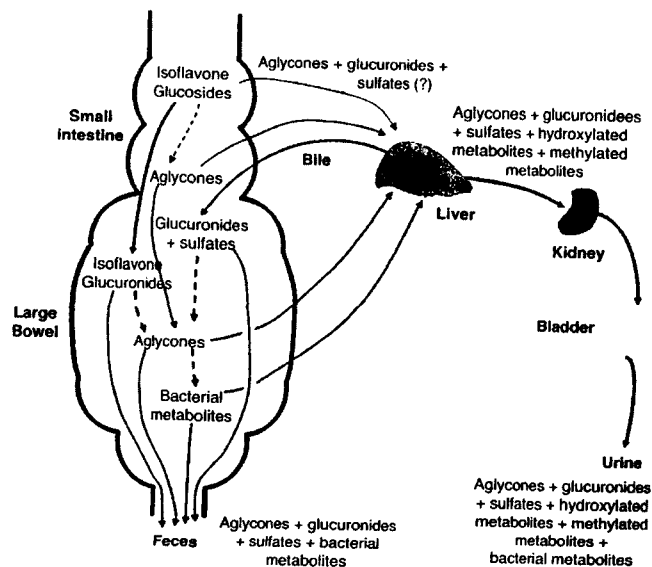


Fig. 3. Bacterial and mammalian metabolism of isoflavones. Source : King, R. A. (2002).

Phytoestrogen의 생리활성과 인체에 미치는 효과

Breast cancer. 유방암은 서구 지역의 여성들에게서 가장 흔한 암으로 난소 기능 관련 호르몬과 밀접하게 관련되어 있다. 유방암 발병 위험과 콩 이소플라본 섭취량 사이에 음의 상

관관계가 있다는 보고(Dai, 2001)와, isoflavone이 estrogen 길항제로 작용하여 유방암 예방효과를 발휘한다는 것에 근거하여 많은 연구가 행해졌다(Clemons, 2001). 발암물질과 함께 genistein을 투여한 쥐의 유방에서 terminal end buds (미분화된 상태)가 적은 반면, 분화가 거의 종결된 형태인 lobule II 들이 많아지는 것과 관련하여 특히 사춘기 이전 단계에서 genistein 투여가 유방암 발생을 효과적으로 억제할 것이라고 보고되었다. 또한 genistein을 사춘기 전, 그리고 성인기에 다시 노출시킨 성인 rat에서 화학적으로 유방암을 유도했을 때 최대의 방어를 나타내었다고 보고하였다(Lamartiniere, 1998).

유방암 위험은 식이 리그난, enterolactone, enterodiol, 총 리그난의 노 중 농도, 혈중 enterolactone과 유의적으로 음의 상관관계를 가진다고 보고되었다(McCann *et al.*, 2002) 일반인에 비해 상대적으로 유방암 발병 위험이 적은 채식주의자는 또한 유의적으로 리그난의 식이 섭취량과 노 배설량이 높았다고 보고되었다(Adlercreutz *et al.*, 1986). 그러나 유방암이 이소플라본이나 리그난 섭취에 영향을 받지 않거나 일부 촉진한다는 연구들도 보고되고 있는 실정이다. 최근에는 phytoestrogen이 내인성 호르몬과 관련하여 유방암 감소에 기여하는 잠재적 메커니즘 측면으로 연구가 행해지고 있다(Bridgette *et al.*, 2000).

Phytoestrogen은 에스트로젠 수용체와 무관한 기작에 의해서도 유방암에 방어효과를 나타낸다. 이소플라본과 리그난 모두 스테로이드 호르몬 합성에 관련된 호르몬을 억제하고(Adlercreutz *et al.*, 1993; Krazeisen *et al.*, 2001), genistein이 protein tyrosine kinase, DNA topoisomerase와 angiogenesis를 억제하며, 항산화 작용을 발휘한다고 보고되었다(Adlercreutz, 2002). Table 5는 Phytoestrogen의 암 예방 작용과 관련한 활성과 기작을 정리한 것이다.

Prostate cancer

전립선암 발병율은 서구 남성에게 비해 아시아 남성들의 비율이 낮다고 보고되었으며, 아시아 남성들에게서, 특히 이소플라본을 많이 섭취한 그룹에서 전립선암 발병율이 낮다고 보고되고 있다. 또한 아시아 남성들의 혈액, 뇨, 정액에서 이소플라본 농도가 더 높은 것으로 확인되었다(Morton *et al.*, 1997).

Stephens(1997)은 추출한 phytoestrogen(160 mg/day)을 일주일간 섭취함으로써, 부작용 없이 암세포가 사멸되고 전립선 종양을 퇴화시킨다고 보고하였다. Urban 등(2001)은 상승된 혈중 prostate specific antigen(PSA)를 가진 노인을 대상으로 전립선암과 관련된 biomarkers의 혈중 농도에 이소플라본(69 mg/day) 함유 콩 단백질이 미치는 영향을 연구하였다. 전립선암을 예방하는 콩 이소플라본의 역할에 관한 잠재적 메커니즘에 관계된 증거는 테스토스테론을 더욱 강력한 dihydrotestosterone으로 전환하는 5 α -reductase의 억제, aromatase와 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase를 포함하는 스테로이드 호르몬

Table 5. Phytoestrogen activities relevant to cancer prevention.

Estrogen-like actions
Selective ER-agonism
Estrogen antagonism
MCF-7 cell proliferation
Inhibition by antiestrogens
Modulation of sex steroid metabolism
Decreased serum estradiol, 16-hydroxyestrogens
Inhibition of enzymes of estradiol biosynthesis
Sulfatase/sulfotransferase inhibition
Enhanced SHBG synthesis
Antiproliferative/Apoptotic actions
Inhibition of protein tyrosine kinase
Antioxidative activity
Inhibition of DNA topoisomerase
Induction of tumor cell differentiation, G2/M arrest
Induction of TGF- β 1, p21WAF/CIP1, wt p53
Suppression of COX, c-fos, heat shock proteins
Inhibition of angiogenesis

ER, estrogen receptor; SHBG, steroid hormone binding globulin; TGF, transforming growth factor; COX, cyclooxygenase. Source : Wood C. *et al.* (2002).

합성에 관련된 호르몬의 억제, 그리고 전립선 암세포에서 apoptosis를 유도하는 것 등으로 설명되고 있다(Evans *et al.*, 1995; Onozawa *et al.*, 1998; Krazeisen, 2001).

한편 리그난이 풍부한 flaxseed 섭취는 총 테스토스테론과 free androgen index를 감소시키며, apoptotic cells을 증가시키고, tumor proliferation index를 감소시키는 것으로 나타났다(Demark-Wahnefried *et al.*, 2001).

Cardiovascular effects

Phytoestrogen이 심혈관계 질환 발병과 관련된 다양한 marker를 조절하는 방어적인 역할을 한다는 여러 보고가 있다(Cassidy and Griffin, 1999). 콩 제품을 비롯하여 이소플라본과 리그난의 섭취는 유의적으로 plasma triglycerides와 심혈관계 질환 위험지수와 음의 관련성을 갖는 것으로 나타났다(de Kleijn, 2002). 또한 이소플라본과 동맥경화, 리그난과 aortic pulse-wave velocity, 혈중 enterolactone과 급성 동맥경화의 위험 사이에 유의적으로 음의 관련성을 가진다고 보고되었다(van der Schouw, *et al.*, 2002; Vanharanta, *et al.*, 1999).

이소플라본이 풍부한 콩 단백질의 효과로서 콩 단백질 47g/day 섭취할 때, 총 콜레스테롤이 9.3% 감소, LDL 콜레스테롤이 12.9%, TG이 10.5% 감소되었다는 결과는 FDA에 의한 health claim 승인을 이끌었다(Anderson *et al.*, 1995). 이는 이소플라본에 대한 것이 아니라 콩 단백질에 대한 health claim의 승인이지만, 콩 단백질 matrix로부터 이소플라본을 제거시 혈중 지질에 유의적인 영향을 미치지 않는 것으로 나타

났다. 콩 이소플라본의 효과도 콩 단백질 matrix에 존재하는지에 따라 달라진다(Clarkson, 2002).

리그난이 풍부한 flaxseed의 섭취는 혈중 총콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, apolipoproteins B, A-1을 포함하는 혈중 지질을 유의적으로 감소시키는 것으로 보고되었다(Lucas *et al.*, 2002).

혈중 지질 뿐 아니라, 심혈관계 질환에 대한 phytoestrogen 섭취의 방어 메커니즘으로 항산화 작용이 관심을 끌고 있다. 콩을 섭취함으로써, 산화에 대한 LDL resistance는 증가하며, 혈장 F₂-isoprostanes은 감소하는 것으로 보고 되었다. 혈장 F₂-isoprostanes과 혈중 enterolactone 사이에는 유의적으로 음의 상관성이 있는 것으로 나타났다(Anthony 1998, Vanharanta *et al.*, 2002). 체내에서 에스트로겐은 혈관 이완, 혈관세포 증식 억제, 기질 단백질 축적 억제 및 신생혈관 증가에 작용하므로 결핍되면 혈관손상 및 동맥경화가 유도된다. 식물 유래 phytoestrogen도 혈관 내피세포 확장 및 내피세포 증식을 촉진하는 작용이 있는 것으로 보고되어 있으며 작용의 monoterpene glycoside인 pheiniflorin을 중심으로 연구가 활발하다.

Bone and skeletal effects

골질량과 골대사에 대한 phytoestrogen의 영향을 평가하는 연구에서는 폐경기 골손실 예방 및 골질량 보유에 특이적으로 콩과 콩 이소플라본이 효과적이라고 밝혔다(Messina and Messina, 2000). 골아세포와 파골세포 모두가 제니스테인과 다이드제인이 작용하는 표적 세포인 것으로 나타났다. 제니스테인에 의한 골질량 보유효과는 골아세포와 그 전구세포의 에스트로겐 수용체에 직접 작용함으로써 생기는 결과이며, 또한 간접적인 방법으로 제니스테인은 골아세포에 의해 생성되는 싸이토키닌을 억제함으로써 파골세포가 일으키는 뼈 재흡수작용을 효과적으로 차단시킨다(Wangen *et al.*, 2000).

리그난과 골 대사와의 관련성에 관한 연구보고는 적은 편이나 아마씨(flaxseed)의 secoisolariciresinol이 연구되었으며, 국내에서는 홍화 lignan류가 난소절제 쥐에서 뼈조각 보존효과가 우수하였다고 보고되었다. 이 효과는 secoisolariciresinol보다 우수한 것으로 나타났으며 최근 외국의 식물성 에스트로겐 섭취조사에 의하면 lignan류의 섭취가 isoflavone 섭취량보다 거의 같거나 더 높은 것으로 나타나 lignan류의 관심이 증가되고 있다.

Menopausal hormone effects

폐경기 증상을 완화시키는 phytoestrogen의 활용 가능성은 최근 연구가 활발한 분야이며, 호르몬 대체 요법으로서 주목 받고 있다. Phytoestrogen은 약한 estrogen agonist로 작용하며, 낮은 에스트로젠 농도에서 가장 강력한 영향을 미친다. phytoestrogen으로 폐경기 여성의 hypoestrogenic symptom을

극복할 수 있는 지 많은 시도가 있었다. 12주간 콩단백을 보충했을 때, 화끈거림은 45% 감소되는 것으로 나타났으며, casein protein 대조군으로 얻은 30%감소보다 유의적으로 더 컸다. 여성의 질 건조증은 식이로 콩제품을 섭취했을 때, 유의적으로 개선되는 것으로 나타났다(Brzezinski *et al.*, 1997). Phytoestrogen이 효과를 발휘하는 기작은 확실히 밝혀지지는 않았으나 많은 연구들을 통하여, 에스트로겐 수용체를 매개로 하는 약한 길항작용이 일련의 세포내 반응을 유도하고 세포주기 활성 조절에 관여한다는 것과, 세포막 수용체를 매개로 한 효능 등 몇가지 가능성들이 제시되었다(Murkies *et al.*, 1998, Duncan *et al.*, 2003).

최근 미국 FDA는 호르몬 대체요법(HRT)에 쓰이는 에스트로겐, 프로그스테인 등 모든 호르몬 제제에 '복용 후 심장병, 심장마비, 뇌졸중, 유방암에 걸릴 위험이 높아질 수 있다'는 내용의 강력한 경고문을 부착하도록 하였는데 이는 미국 NIH 산하 연구소 National Cancer Institute(NCI)이 폐경여성들이 자주 복용하는 호르몬제제가 심장병, 심장마비, 뇌졸중, 유방암의 위험을 증가시킨다는 발표를 한 데 이어 취해진 것이다. 따라서 갱년기 장애 및 호르몬 결핍성 만성질환 예방을 위하여 호르몬 치료를 받아야 하는 환자 및 여성들은 큰 혼란에 빠져 있는 상태이다. 이러한 가운데 호르몬 요법의 대안으로 여러 치료법이 제시되고 있으며 특히 NIH는 여성호르몬 활성을 나타내는 식물유래의 isoflavone, phytoestrogen을 함유하고 있는 black cohosh(승마), buttercup, red clover의 시험사용을 허가하고 있다.

안전성 및 Potential Toxicity

영유아용 soy-based infant formula가 널리 사용되고 있으므로 phytoestrogen의 안전성은 중요한 분야이다. Soy formula로부터의 이소플라본은 영아에게 잘 흡수되며, 에스트라디올보다 13,000-22,000배의 농도로 순환하여, 특히 내분비계와 생식기계의 장기적 건강에 영향을 미칠 것이라는 견해가 나오고 있다(Setchell *et al.*, 1998). Strom 등(2001)은 30명의 건강한 사람들을 대상으로 내분비계와 생식기계의 관련성을 조사한 결과 콩제품에 접하거나 접하지 않거나 그 결과는 유의적으로 차이를 보이지 않았다고 보고하였다. 다만, soy formula를 섭취한 여성들은 월경 출혈 지속 기간이 다소 길었으며, 월경 기간 동안 크게 불편하였다고 하였다.

또한 유방암이 있거나 또는 과거 병력이 있는 환자들에게 이소플라본을 사용하는 것도 안전성과 관련하여 문제가 되고 있다(Messina *et al.*, 2001). 이소플라본이 풍부한 콩 단백질이 건강한 폐경기 전과 후 여성의 유방 조직을 촉진하는 역할을 하며, 이소플라본이 풍부한 콩 단백질이 폐경기 전 유방암 환자의 정상 유방의 유방 조직에 estrogenic effect를 미치는 것으로 보고 되었다(Petrakis *et al.*, 1996, Hargreaves *et al.*,

1999) 이러한 조사는 상대적으로 짧은 기간이었고, 대조군을 포함시키지 않았다는 것을 주목해야 할 것이다.

추출 및 정제된 이소플라본을 식이 보충제 형태(supplement form)로 널리 사용하는 것도 일부에서 논란이 일고 있다. 이러한 보충제를 사용하는 것은 높은 용량으로 쉽게 소비할 수 있으며, pharmacokinetics와 효율성에 관한 자료의 부족으로 문제를 일으킬 수 있다는 것이다(Setchell *et al.*, 2001). Soy matrix에 존재하는 이소플라본의 glucoside 연결의 deconjugation은 흡수에 rate-limiting factor가 될 수 있으며 식품으로 이소플라본을 섭취하는 것으로서는 건강 문제를 일으키는 약물학적 혈중 수준을 얻기는 매우 힘들다(Setchell, 2000, Setchell *et al.*, 2002). 최근 조사에서, 이소플라본 추출물 투여량이 건강한 성인에서 16 mg/kg body wt./day용량일 때 최소한의 독성을 나타냈다고 하며, 이는 plasma에서 빨리 제거되고 뇨로 배설되었다(Busby *et al.*, 2002). 이소플라본 제제를 오랜 기간 고용량 섭취하는 것의 영향은 아직 알려지지 않은 상태이며 안전성과 함께, 이소플라본 제제 효율성도 고려해야 할 것이다. Phytoestrogen 제제는 폐경기 증후군 완화, 혈중 지질 대사에 매우 효율적인 것으로 주목받고 있다. Phytoestrogen supplement는 우수한 효과로 인하여 안전성과 효율성에 관한 끊임없는 연구가 이루어지고 있는 실정이다.

맺 음 말

Phytoestrogen은 식물에 함유된 페놀화합물로서 구조적으로 에스트로겐과 유사성이 있으며 target site에 따라 에스트로겐 효과 또는 항에스트로겐 효과를 발휘하는 물질이다. 에스트로겐 활성을 가진 작물은 현재 수백종에 이르며 이중 최근의 관심은 식이에 포함되는 phytoestrogen 급원에 집중되어 있다. Phytoestrogen에는 대두 등에 주로 함유된 isoflavone류 뿐만 아니라 곡류 및 종자류, 과채류에 광범위하게 함유된 lignan 및 coumestan류가 속한다. 현재까지의 연구에서 대두 isoflavone류 만이 강조되어 왔으나 대두 외 많은 식물 자원 및 식이급원에 함유된 식물성 에스트로겐 급원들로 확대 연구가 필요하다. 또한 우수한 phytoestrogen이 다량 함유된 고유 작물을 계속 발굴하고 그 생리작용 기전을 규명하여 호르몬 의존성 질환 및 만성 고령화 질환 예방 및 치료에 활용하는 연구가 필요하다고 하겠다. 식물성 에스트로겐의 이용은 암, 폐경기 증후군, 심혈관계질환과 골다공증을 포함한 호르몬 의존성 질환에 대하여 잠재적인 대체요법을 제공할 수 있을 것이다.

한편, 외인성 에스트로겐 혹은 environmental estrogens으로 알려진 내분비계 교란물질과 일부 phytoestrogen이 여성호르몬인 에스트로겐 유사 활성을 지닌 채 생식기 독성을 비롯한 여러 부작용 및 유방암 유발한다고 보고되기도 하므로 식물성 에스트로겐의 안전성 확보를 위한 심층 연구가 필요하다. 이

를 위하여 정확한 활성평가법과 부작용 검출법을 적용하고 질환모델에 대한 효능을 입증하며 작용기전 연구가 뒷받침되어야 할 것이다.

인용문헌

- Adlercreutz H. 2002. Phyto-oestrogens and cancer. *Lancet Oncology* 3 : 364-373.
- Adlercreutz H., Bannwart C., Wahala K. et al. 1993. Inhibition of human aromatase by mammalian lignans and isoflavonoid phytoestrogens. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 44 : 147-153.
- Adlercreutz H., Fotsis T., Bannwart C. et al. 1986. Determination of urinary lignans and phytoestrogen metabolites, potential anti-oestrogens and anticarcinogens, in urine of women on various habitual diets. *Journal of Steroid Biochemistry* 25 : 791-797.
- Adlercreutz H., van der Wildt J., Kinzel J. et al. 1995. Lignan and isoflavonoid conjugates in human urine. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 52 : 97-103.
- Allen E. and Doisy E.A. 1923. An ovarian hormone. Preliminary report on its localization, extraction and purification, and action in test animals. *JAMA* 81 : 819-821.
- Anderson J.W., Johnstone B.M., and Cook-Newell M.E. 1995. Meta-analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids. *New England J. Medicine* 333 : 276-282.
- Anthony M.S., Clarkson T.B., and Williams J.K. 1998. Effects of soy isoflavones on atherosclerosis: potential mechanisms. *Am. J. Clin. Nutr.* 68 : 1390S-1393S.
- Bradbury R.B. and White D.E. 1954. Estrogens and related substances in plants. In : Haaris R.S., Marrian G.F., Thiamin K.V., eds. *Vitamins and hormones. Advances in research and applications.* New York. Academic Press Inc., 207.
- Brennetts H.W., Underwood, E.J., Shier, F.L. 1946. A specific breeding problem of sheep on subterranean clover pastures in Western Australia. *Aust Vet J.* 22 : 2-12.
- Bridgette, M., C-B, Matthew E.B., Bich N.D. and John, A.M. 2000. Estrogenic and antiestrogenic activities of flavonoid phytochemicals through estrogen receptor binding-dependent and independent mechanisms. *Nutr. and Cancer* 38 : 229-244.
- Brzezinski A., Adlercreutz H., Shaoul R. et al. 1997. Short-term Effects of phytoestrogen-rich diet on post-menopausal women. *Menopause.* 4 : 89-94.
- Busby M.G., Jeffcoat A.R., Bloedon L.T. et al. 2002. Clinical characteristics and pharmacokinetics of purified soy isoflavones: single-dose administration to healthy men. *Am. J. Clin. Nutr.* 75 : 126-136.
- Cassidy, A. and Griffin, B., 1999. Phyto-oestrogens; a potential role in the prevention of CHD. *Proc. Nutr. Soc.* 58 : 193-199.
- Cassidy, A. Potential tissue selectivity of dietary phytoestrogens and estrogens. *Current Opio. Lipidol.* 10 : 47.
- Clarkson T.B. 2002. Soy, soy phytoestrogens and cardiovascular disease. *J. Nutr.* 132 : 566S-569S.
- Clemons M. and Goss P. 2001. Oestrogen and the risk of breast cancer. *New England Journal of Medicine.* 344 : 276-285.
- Dai Q., Shu X. O., Jin F. et al. 2001. Population-based case-control study of soyfood intake and breast cancer risk in Shanghai. *British Journal of Cancer.* 85 : 372-378.

- de Kleijn M.J., van der Schouw Y.T., Wilson P.W. *et al.* 2002. Dietary intake of phytoestrogens is associated with a favorable metabolic cardiovascular risk profile in post-menopausal U.S. women: the Framingham study. *J. Nutr.* 132 : 276-282.
- de Kleijn M.J., van der Schouw Y.T., Wilson P.W. *et al.* 2001. Intake of dietary phytoestrogens is low in post-menopausal women in the United States: the Framingham study. *J. Nutr.* 131 : 1826-1832.
- Demark-Wahnefried W., Price D.T., Polascik T.J. *et al.* 2001. Pilot study of dietary fat restriction and flaxseed supplementation in men with prostate cancer before surgery: exploring the effects on hormonal levels, prostate-specific antigen, and histopathologic features. *Urology.* 58 : 47-52.
- Duncan, A.M., Phipps, W.R., and Kurzer, M.S. 2003. Phyto-oestrogens. *Best Practice Res. Clin. Endo. Met.* 17 : 253-271.
- Evans B.A., Griffiths K. and Morton M.S. 1995. Inhibition of 5 alpha-reductase in genital skin fibroblasts and prostate tissue by dietary lignans and isoflavonoids. *Journal of Endocrinology.* 147 : 295-302.
- Farnsworth N.R., Bingel A.S., Cordell G.A., Crane F.A., and Fong H.H.S. 1975. Potential value of plant as sources of new antifertility agents II. *J. Pharm Sci.* 64 : 717.
- Hargreaves D.F., Potten C.S., Harding C. *et al.* 1999. Two-week dietary soy supplementation has an oestrogenic effect on normal premenopausal breast. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 84 : 4017-4024.
- Humfrey, C. 1998. Phytoestrogens and human health effects : Weighing up the current evidence. *Nat. Toxins* 6 : 51-59.
- Jung, W., Yu, O., Sze-Mei, C.L., O'Keefe, D.P., Odell, J., Fader, G. and McGonigle, B. 2000. Identification and expression of isoflavone synthase, the key enzyme for biosynthesis of isoflavone in legumes. *Nat. biotechnol.* 18 : 208-213.
- King R.A., and Bursill D.B. 1998. Plasma and urinary kinetics of the isoflavones daidzein and genistein after a single soy meal in humans. *Am. J. Clin. Nutr.* 67 : 867-872.
- King, R.A. 2002. Digestion, absorption and metabolism of isoflavones. In : Gilani, G.S. and Anderson, J. J. B. eds. *Phytoestrogens and Health.* AOCS press. 220.
- Krazeisen A., Breitling, Moller G., and Adamski J. 2001. Phytoestrogens inhibit human 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 5. *Molecular and Cellular Endocrinology.* 171 : 151-162.
- Kuiper, G.G., Lemmen, J.G., Carlsson, B., Corton, J.C., Safe, S.H., van der Saag, P. T. van der Burg, B., and Gustafsson, J. A. 1998. Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta. *Endocrinology* 139 : 4252-4263.
- Lamartinie, C.A., Murrill, W.B., Manzolillo, P.A., Zhang, J.X., Barnes, S., Zhang, X., Wei, H., and Brown, N.M. 1998. Genistein alters the ontogeny of mammary gland development and protects against chemistry-induced mammary cancer in rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 217 : 358-364.
- Lampe, J.W., Karr, S.C., Huychins, A.M., and Slavin, J.L. 1998. Urinary equol excretion with a soy challenge : influence of habitual diet. *Exp. Biol. Med.* 217 : 335-339.
- Lucas E.A., Wild R.D., Hammond L.J. *et al.* 2002. Flaxseed improves lipid profile without altering biomarkers of bone metabolism in post-menopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 87 : 1527-1532.
- Mazur W., and Adlercreutz H. 2000. Overview of naturally occurring endocrine-active substances in the human diet in relation to human health. *Nutrition.* 16 : 654-687.
- Mazur, W.M. 1998. Phytoestrogen content in foods, Bailliere's Clin. *Endocrinol. Metab.* 12 : 729-741.
- Mazur, W.M., Duke, J.A. and Wähälä, K. 1998. Isoflavonoids and lignana in legumes: Nutritional and health aspects in the human, *J. Nutr. Biochem.* 9 : 193-200.
- McCann S.E., Moysich K.B., Freudenheim J. L. *et al.* 2002. The risk of breast cancer associated with dietary lignans differs by CYP17 genotype in women. *J. Nutr.* 132 : 3036-3041.
- Messina M. and Messina V. 2000. Soyfoods, soybean isoflavones, and bone health: a brief overview. *Journal of Renal Nutrition.* 10 : 63-68.
- Messina M.J. and Loprinzi C.L. 2001. Soy for breast cancer survivors: a critical review of the literature. *J. Nutr.* 131 : 3095S-3108S.
- Miksicek R.J. 1995. Estrogenic flavonoids: structural requirements for biological activity. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 208 : 44.
- Morton M.S., Chan P.S., Cheng C. *et al.* 1997. Lignans and isoflavonoids in plasma and prostatic fluid in men: samples from Portugal, Hong Kong, and the United Kingdom. *Prostate.* 32 : 122-128.
- Murkies A.L., Wilcox G. and Davis S.R. 1998. Clinical Review 92: phytoestrogens. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*
- Onozawa M., Fukuda K., Ohtani M. *et al.* 1998. Effects of soybean isoflavones on cell growth and apoptosis of the human prostatic cancer cell line LNCaP. *Japanese Journal of Endocrinology.* 28 : 360-363.
- Petrakis N.L., Barnes S., King E.B. *et al.* 1996. Stimulatory influence of soy protein isolate on breast secretion in pre- and post-menopausal women. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 5 : 785-794.
- Setchell K.D. 1998. Phytoestrogens: the biochemistry, physiology, and implications for human health of soy isoflavones. *Am. J. Clin. Nutr.* 68 : 1333S-1346S.
- Setchell K.D. 2000. Absorption and metabolism of soy isoflavones—from food to dietary supplements and adults to infants. *J. Nutr.* 130 : 654S-655S.
- Setchell K.D. and Cassidy A. 1999. Dietary isoflavones: biological effects and relevance to human health. *J. Nutr.* 129 : 758S-767S.
- Setchell K.D. R. and Adlercreutz H. 1988. Mammalian lignans and phyto-estrogens. Recent studies on their formation, metabolism and biological role in health and disease. In Rowland IR (ed) *Role of the Gut Flora in Toxicity and Cancer.* London: Academic Press.
- Setchell K.D., Brown N.M., Desai P. *et al.* 2001. Bioavailability of pure isoflavones in healthy humans and analysis of commercial soy isoflavone supplements. *J. Nutr.* 131 : 1362S-1375S.
- Setchell K.D., Brown N. M., Zimmer-Nechemias L. *et al.* 2002. Evidence for lack of absorption of soy isoflavone glycosides in humans, supporting the crucial role of intestinal metabolism for bioavailability. *Am. J. Clin. Nutr.* 76 : 447-453.
- Setchell K.D., Zimmer-Nechemias L., Cai J. and Heubi J. E. 1998. Isoflavone content of infant formulas and the metabolic fate of these phytoestrogens in early life. *Am. J. Clin. Nutr.* 68 : 1453S-1461S.
- Stephens F.O. 1997. Phytoestrogens and prostate cancer: possible preventive role. *Medicinal Journal of Australia.* 167 : 138-140.
- Strom B.L., Schinnar R., Ziegler E.E. *et al.* 2001. Exposure to soy-based formula in infancy and endocrinological and reproductive outcomes in young adulthood. *J. Am. Medical Association.* 286 : 807-814.
- Thompson L. U., Richard S.E., Cheung F. *et al.* 1997. Variability in anticancer lignan levels in flaxseed. *Nutrition and Cancer.* 27 : 26-

- 30.
- Thompson L.U., Robb P., Serraino M. and Cheung F. 1991. Mammalian lignan production from various foods. *Nutrition and Cancer*. 16 : 43-52.
- Urban D., Irwin W., Kirk M. *et al.* 2001. The effect of isolated soy protein on plasma biomarkers in elderly men with elevated serum prostate specific antigen. *Journal of Urology*. 165 : 294-300.
- van der Schouw Y.T., Pijpe A., Lebrun C.E. *et al.* 2002. Higher usual dietary intake of phytoestrogens is associated with lower aortic stiffness in post-menopausal women. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 22 : 1316-1322.
- Vanharanta M., Voutilainen S., Lakka T.A. *et al.* 1999. Risk of acute coronary events according to serum concentrations of enterolactone: a prospective population-based case-control study. *Lancet*. 354 : 2112-2115.
- Vanharanta M., Voutilainen S., Nurmi T. *et al.* 2002. Association between low serum enterolactone and increased plasma F2-isoprostanes, a measure of lipid peroxidation. *Artherosclerosis*. 160 : 465-469.
- Wang H.J. and Murphy P.A. 1994(a). Isoflavone content in commercial soybean foods. *J. Agric. Food Chem.* 42 : 1666-1673.
- Wang H.J. and Murphy P. A. 1994(b). Isoflavone composition of American and Japanese soybeans in Iowa : effects of variety, crop year, and location. *J. Agric. Food Chem.* 42 : 1674-1677.
- Wangen K.E., Duncan A.M., Merz-Demlow B.E. *et al.* 2000. Effects of soy isoflavones on markers of bone turnover in premenopausal and post-menopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 85 : 3043-3048.
- Watanabe, S., Yamaguchi, M., Sobue, T., Takahashi, T., Miura, T., Arai, Y., Mazur, W., and Adlercreutz H. (1998) Pharmacokinetics of soybean isoflavones in plasma, urine, and feces of men after ingestion of 60g baked soybean powder(Kinako). *J. Nutr.* 128 : 1710-1715.
- Winkel-Shireley, B. 2001. Flavonoid biosynthesis. a colorful model for genetics, biochemistry, cell biology and biotechnology. *Plant Physiol.* 126 : 485-493.
- Wood, C., Barends S. and Cline J.M. 2002. Phytoestrogen actions in the breast and uterus In : Gilani, G.S. and Anderson, J. J. B. eds. *Phytoestrogens and Health*. AOCS press. 371.