

## 콩보충식이가 생쥐의 해독효소계 및 Benzo(a)pyrene에 의해서 유도된 폐암발생에 미치는 영향

권정숙\* · 김정상

경북대학교 농과대학 동물공학과, \*안동대학교 식품영양학과

## Effect of Soybean Supplementation on Murine Drug-metabolizing Enzymes and Benzo(a)pyrene-induced Lung Cancer Development

Chong-Suk Kwon\* and Jong-Sang Kim

Department of Animal Biotechnology, Kyungpook National University

\*Department of Food and Nutrition, Andong National University

### Abstract

Soybean has drawn much attention mainly due to its chemopreventive action as well as antiestrogenic effect. Although suppression of breast and prostate cancers were believed to be exerted via antiestrogenic or antiandrogenic activity of genistein, its mechanism of prevention against other cancers has not been clearly demonstrated. We proposed that prevention by soybean from other cancers than sex hormone-related cancers was achieved via modulation of drug-metabolizing enzymes. Addition of acid hydrolysate of 80% methanol extract of soyflour to diet caused a significant induction of quinone reductase, an anticarcinogenic marker enzyme and one of drug-metabolizing enzymes, in mouse lung while it suppressed arylhydrocarbon hydroxylase, involved in bioactivation of procarcinogens, in kidney and small intestine. It is likely that active components exist in a conjugated form and released by acid hydrolysis to be able to affect drug-metabolizing enzyme and exert chemopreventive activity. Benzo(a)pyrene-induced tumor development in mouse lung was greatly reduced by soybean extract supplementation, which is consistent with the extract's capability to modulate favorably arylhydrocarbon hydroxylase and quinone reductase towards chemoprevention.

Key words: drug-metabolizing enzyme, quinone reductase, benzo(a)pyrene, cancer, soybean

### 서 론

암발생률은 우리가 섭취하는 식품에 따라 큰 영향을 받는다. Lee 등<sup>(1)</sup>은 역학조사결과를 토대로 유방암 발생률이 콩 제품 또는 콩 단백질 섭취와 반비례관계에 있다는 가설을 제기하였다. 나아가 콩에 존재하는 미량 성분들인 isoflavones, phytosterols, protease inhibitors, inositol hexaphosphate, saponins 등은 동물실험에서 종양을 억제하는 것으로 확인되었다<sup>(2)</sup>. Barnes 등<sup>(3)</sup>은 N-methylnitrosourea (NMU)로 유도된 유방암이 콩식이에 의해서 억제된다는 것을 확인하였으며, 이러한 결과는 콩식이중의 isoflavones의 항에스트로겐 효과에 의한 것으로 추정하였다. Messina 등<sup>(4)</sup>도 콩제품을 이용한 항

암연구 26건에 대한 결과를 비교하였을 때 대부분 연구에서 종양발생의 억제가 확인되었음을 보고하였다. Isoflavones을 포함하여 콩성분들의 항암기작으로는 항에스트로겐효과 외에 항 프로모손효과, 항산화작용, tyrosine kinase 저해효과, ribosomal S6 kinase 및 topoisomerase II 저해효과 등이 거론되고 있으나<sup>(5)</sup>, 화학적 발암제로 유도된 암발생 억제를 설명하는데는 설득력이 약하다. 따라서 지금까지 연구자들이 제시해온 기작과는 다른 암예방기작이 존재할 가능성이 있다. 특히 본 연구자들은 genistein이 암예방지표효소인 quinone reductase를 유도한다는 것을 확인하였으며<sup>(6)</sup>, 따라서 콩의 섭취가 genistein의 에스트로겐에 대한 길항작용을 가짐으로서 유방암을 예방하는 효과를 나타낼 뿐 만 아니라, 발암물질의 대사를 조절함으로서 화학적 발암도 예방하는 것이 가능하리라 추정하였다. 일반적으로 quinone reductase와 같은 2상 해독효소계의

활성증가는 화학적 발암에 대한 예방효과와 관련이 있는 것으로 알려져 있으며<sup>7)</sup>, arylhydrocarbon hydroxylase와 같은 cytochrome P 450 계열의 1상효소계는 전 발암성 물질을 대사하여 발암성을 부여 또는 증가시키는 것으로 알려져 있다<sup>8)</sup>. 따라서 본 연구에서는 생쥐를 모델로 하여 isoflavone 농축물의 투여가 발암물질 대사 효소계에 미치는 영향과 실제로 발암물질과 함께 투여하였을 때 암발생을 억제하는지를 관찰하였다.

## 재료 및 방법

### 콩추출물의 제조

본 실험에서는 김해지역에서 1996년 재배된 신팔달 품종의 콩을 사용하였다. 콩을 Cyclotec mill (Tecator, Sweden)을 이용하여 20 mesh 이하로 분쇄한 다음, hexane으로 12시간씩 2회 탈지하여 얻은 탈지분말에 80% 메탄을 20배를 가하여 하룻밤동안 추출하였다. 추출액은 회전식 증발농축기에서 농축하고 동결건조 하여(이하 '콩추출물'이라 명명함), -20°C 냉동고에 보관하면서 실험에 사용하였다. 한편 메탄을 추출물에 4배부피의 1N HCl을 가하여 95~100°C의 heating block에서 60~90분간 열처리하여, 중화시키고 동결건조하여 '산가수분해물'을 제조하였다.

### 동물실험

실험동물로 사용한 ICR mouse (평균체중: 30.1 g)는 대한실험동물센터(충북 음성)로부터 구입하여 고형식이와 기본식이(AIN-76 semipurified diet)로 1주간 환경에 적응시킨 뒤, 무작위로 대조군과 콩 섭취군으로 나누어 각 군 당 10~20마리씩 할당하였다. 식이와 물은 자유 섭취시키면서 7주간 사육하였다. 사료 섭취량은 격일로 측정했고 체중은 주1회 측정하였다. 사육실의 온도는 20~25°C로 유지하면서 명암은 12시간 간격으로 점등 및 소동하였다.

콩 식이가 생쥐 조직의 quinone reductase 및 arylhydrocarbon hydroxylase 활성에 미치는 영향을 관찰하기 위하여 대조군 및 처리군으로 나누어 기본식이 또는 1% 메탄을 추출물 또는 산가수분해물을 6주간 급여하였다. Mouse를 desiccator안에 넣어 dry ice로 마취시켜 개복하였으며, 개복 후 심장에서 채혈하여 회생시키고, 간, 신장, 폐, 위, 소장을 절제하여 각각의 장기에 묻은 혈액을 0.9% 생리 식염수로 씻고 여과자로 염 용액을 제거한 뒤 무게를 측정하고, -70°C 냉동고에 보관하면서 실험에 사용하였다. 한편 콩 추출물의 발암억제 효과를 관찰하기 위하여 8주령의 mouse

를 대조군(20마리)과 처리군(20마리)으로 나누어 일주일간 처리군에는 1% 콩추출물을 함유하는 식이를 제공하고 대조군에는 기초식이를 제공하였다. 다음 일주일간 대조군과 처리군에 콩기름에 용해시켜 제조한 7.5 mg/mL BP를 마리 당 0.2 mL씩 주당 2회씩 4주간 intubation하였다. 이후 19주중 12주간동안 처리군에는 콩추출물 식이를 제공하였으며, 실험시작 후 24주째에 동물을 회생시켜 위와 폐를 채취하여 10% formalin 용액으로 고정하고 종양의 수 및 크기를 측정하였다.

### Quinone reductase 활성 측정

생쥐 장기의 quinone reductase 및 AHH 효소활성은 Benson<sup>9)</sup>의 방법에 따라 측정하였다. 즉, 실험동물의 간, 폐, 소장, 신장, (위)를 1 g씩 취하여 3 mL 0.25 M sucrose 용액을 넣고 얼음물 속에서 Polytron (PT10/35, Brinkman Switzland)을 사용하여 homogenize를 한 후 9,000×g에서, 20 min간 원심분리를 하였다. 상동액을 취하여 여기에 시료부피의 0.2배에 해당하는 0.1 M CaCl<sub>2</sub> (in 0.25 M sucrose)를 첨가하고, 30분간 얼음위에서 방치 한 후, 다시 15,000×g에서 20 min간 원심분리를 하여 얻은 상동액을 효소활성측정에 사용하였다. 단백질 함량측정은 QR 측정에 사용한 상동액을 Lowry법<sup>10)</sup>에 따라 측정하였다. QR 효소활성은 1분간 감소되는 흡광도와 2,6-dichlorophenolindophenol (DCPIP)의 molar extinction coefficient ( $2.1 \times 10^4 \text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ )로부터 환원된 DCPIP의 양을 계산하고, 효소활성측정에 사용한 시료의 단백질함량으로 보정하여 nmols DCPIP reduced/min/mg protein으로 나타내었다.

### Arylhydrocarbon hydroxylase (AHH) 효소활성 측정

AHH는 Nebert<sup>11)</sup>의 방법에 따라, benzo[a]pyrene을 기질로 하여 측정하였다. QR 측정에서와 같은 방법으로 각 장기의 조직을 균질한 후, 0.2 mL 조직균질액과 0.76 mL 반응액을 혼합하여 37°C에서 3분간 예열하고 기질로서 40 uL 2 mM benzo(a)pyrene을 가하여 60분간 반응시켰다. 즉, 최종효소반응액 1 mL에는 50 μmol potassium phosphate buffer (pH 7.25), 0.39 μmol NADH, 0.36 μmol NADPH, 0.2 mL cell extract, 80 nmol benzo[a]pyrene (in 40 uL methanol)이 함유하도록 하였다. 반응을 종결하기 위하여 4.25 mL cold hexane-acetone (3.25 : 1)를 가하고 37°C에서 10분간 반응산물을 추출하였다. 유기용매층 1 mL와 1.0N NaOH 3 mL를 혼합한 다음, 1,000×g에서 2분간 원심분리하고, 즉시 알카리층을 취하여 형광광도계(SFM-25,

Kontron)에서 형광광도를 측정(Ex 398 nm, Em 522 nm)하여 상대적인 효소활성을 계산하였다.

## 결과 및 고찰

### 해독효소계 활성변화

이전의 연구에서<sup>(12)</sup> genistein 함량이 상대적으로 높았던 '신팔달' 품종의 콩을 분말화하여 메탄올 추출물 및 그 가수분해물을 제조하여 이를 식이에 1% 농도로 첨가하여 생쥐에게 섭취시킨 결과, 식이섭취량이나 체중증가량에서는 대조군과 유의적인 차이가 없는 것으로 나타났다(Table 1). 한편 QR 활성 유도 정도를 측정한 결과 콩추출물섭취군의 폐에서는 QR 효소활성이 유의적으로 증가하였으나 다른 장기에서는 효소활성의 변화가 없거나 감소되는 경향을 보였다. 통계적으로 유의성은 없었지만 콩추출물 섭취군의 폐에서 QR를 증가시키는 경향이었으며 산가수분해물의 효과가 상대적으로 높은 것으로 나타났다. 산가수분해 조건이 배당체로 존재하는 여러 가지 화합물들을 유리시키는 것이었으므로 콩 속에 존재하는 QR 유도성분이 배당체일 가능성이 높은 것으로 해석할 수 있다. 한편 간에서 QR이 낮아진 것은 *in vitro* 실험결과<sup>(6)</sup>와는 상반된 것으로 흥미있는 관찰로 여겨지며 현재로서는 isoflavones 등이 간으로 일단 이송된 다음, tyrosine kinase 저해작용이나 estrogen 유사활성을 통해서 2상효소계의 활성에 영향을 미치고, 간에서 대사를 거치면서 QR 활성을 유도하는 능력이 강한 물질로 전환된 다음, 다른 기관으로 이송되어 QR활성을 증가시키는데 기여하지 않았나 추정한다.

세포의 2상효소계가 활성화되는 기작에 관해서는 아직까지 구체적으로 규명된 바는 없지만 3가지 정도의 경로가 제안되어 있다<sup>(13)</sup>.

첫째, Ah receptor와는 상관없이 제2상효소계만을 선택적으로 활성화시키는 경로.

둘째, 활성성분이 Ah receptor와 결합하여 trans-

**Table 1. Diet Intakes and body weight increases of control and experimental groups of mice<sup>1)</sup>**

Group	Diet Intake (g/d/mouse)	Body weight increase (g/wk/mouse)
Control	4.24	1.6
MeOH extract	4.40	N.S.
Acid Hydrolysate	4.26	2.4

<sup>1)</sup>Diet composition is as follows; casein 20 g, DL-methionine 0.3 g, corn starch 15 g, sucrose 50 g, cellulose 5 g, corn oil 5 g, mineral mix. 3.5 g, vitamin mix. 1 g, choline 0.2 g, ± soy sample 1 g per 100 g diet.

**Table 2. Modification of quinone reductase activity in mice fed 80% methanol extract of defatted soyflour or its acid hydrolysate<sup>1)</sup>**

Organ	Relative QR activity (%) <sup>2)</sup>		
	Control	MeOH Ext.	Hydrolysate
Liver	100±33 <sup>a</sup>	74±30 <sup>ab</sup>	58±12 <sup>b</sup>
Lung	100±16 <sup>a</sup>	111±11 <sup>ab</sup>	125±24 <sup>b</sup>
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

<sup>1)</sup>Soybean sample (Sinpaladal 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 1 g either methanol extract or its hydrolysate per 100 g.

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

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

criptional activator로 작용하여 AHH (1상효소계)와 QR (2상효소계) 모두를 활성화시키는 경로.

셋째, 둘째 기작을 거치면서 AHH에 의해서 활성화된 성분이 2상효소계를 활성화시키는 경로.

그러나 2상효소계의 활성이 식이성분의 투여로 억제되는 경우와 이것의 의미를 규명한 연구는 보고된 바 없으며, 이러한 발암성물질의 해독과 관련된 2상효소계의 down regulation 현상이 콩 성분의 투여로 암예방능력이 증가한데 따른 생리적 적응현상인지, 단순하게 콩 성분이나 그 대사물에 의한 QR gene expression의 감소인지는 더 연구가 필요한 사항이다.

### 콩을 섭취시킨 생쥐에서 arylhydrocarbon hydroxylase (AHH) 효소활성 변화

Cytochrome P-450 효소계는 독성물질의 대사에 중요한 역할을 수행할 뿐 아니라 종종 benzo[a]pyrene과 같은 procarcinogen을 궁극적인 발암물질(ultimate carcinogen)로 활성화시키는 작용도 동시에 수행하는 것으로 알려져 있어 이 효소활성의 억제는 암예방에 도움을 줄 수 있을 것으로 생각되어 왔다<sup>(13,14)</sup>. 본 연구에서 콩의 메탄올 추출물의 가수분해산물을 섭취시킨 군에서 AHH활성이 억제되는 것이 관찰되었다(Table 3). 이러한 경향은 mouse의 신장, 소장에서만 유의성 있게 나타났지만 다른 장기들에서도 전반적으로 콩의 섭취가 AHH 효소활성을 억제하는 경향을 보였다. 그러나 메탄올 추출물 자체는 AHH 효소활성을 유의적으로 저하시키지 않았으며, 따라서 콩을 가수분해하-

**Table 3. Suppression of arylhydrocarbon hydroxylase activity in mice fed 80% methanol extract of defatted soyflour and its acid hydrolysate**

Organ	Relative AHH activity (%) <sup>2)</sup>		
	Control	MeOH Ext.	Hydrolysate
Liver	100±77	92±84n.s.	90±73
Lung	100±92	48±16n.s.	47±14
Kidney	100±82 <sup>a,b)</sup>	49±36 <sup>b</sup>	37±21 <sup>b</sup>
Small Intestine	100±43 <sup>a</sup>	71±45 <sup>ab</sup>	57±28 <sup>b</sup>
Stomach	100±64	90±74n.s.	75±48

<sup>1)</sup>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 1 g either methanol extract or its hydrolysate per 100 g.

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

<sup>a,b)</sup>Values with different superscript within same row are significantly different from each other ( $p<0.05$ ).

는 과정에서 생성된 성분들(예, isoflavones)<sup>1)</sup> 암예방 능력을 증진시키는 방향으로 1상 및 2상효소계를 변화시키는 것으로 추정된다. 그러나 같은 종류의 실험 동물에서도 장기별 콩에 대한 1상 및 2상 효소계의 반응이 다르게 나타났다. 이렇듯 콩의 메탄올 추출물이 2상효소계의 활성을 증가시킬 뿐만 아니라, 1상 효소계 활성을 억제하는 것으로 나타나, 동물실험을 통하여 항암효능검증이 요구되며, 제1상계효소에 의하여 발암물질로 활성화되는 화합물에 의한 발암과정을 억제할 가능성에 대해서도 연구되어야 할 것으로 판단되어 benzo(a)pyrene을 이용하여 콩추출물의 발암억제 여부를 평가하였다. 한편 1상효소계의 활성증가가 benzo[a]pyrene 등과 같은 polycyclic aromatic hydrocarbons의 발암성을 증가시키는 효과외에, 활성증가물질<sup>1)</sup> TCDD와 같이 체내에서 대사되지 못하고 축적되어 존재하면서 지속적으로 1상효소계 활성을 높게 유지시킬 경우 estrogen 등의 생체내 성분의 대사의 항

진을 유발하여 문제를 야기할 수도 있다<sup>(15)</sup>.

### 콩 섭취가 benzo(a)pyrene(BP)으로 유도된 위암 및 폐암발생에 미치는 영향

위암 및 폐암을 유발시키기 위하여 mouse를 2군으로 나누어 한 군에는 BP를 주당 2회씩 4주간 intubation하였으며, 다른 군에는 콩의 80% 메탄올 추출물을 식이로 섭취시키면서 BP를 intubation 하였다. 24주 사육한 다음 희생시켜 전위와 폐를 관찰하였다. 폐의 경우 콩추출물군이 폐 종양발생률이 현저히 낮았으며, 특히 3개이상의 종양이 발생한 mouse의 비율이 대조군에 비하여 낮은 수치를 보였다. 전위의 경우는 대조군과 콩추출물섭취군 모두에서 100% 종양발생률을 보였으나, 콩추출물 섭취군에서 약간 종양의 개수가 감소하는 경향을 보였다. 이와 같이 콩추출물의 섭취가 BP에 의한 mouse의 폐종양 발생을 억제하는 효과가 있는 것으로 사료된다. 그러나 콩추출물보다 이의 가수 분해물이 폐의 암예방효소계(quinone reductase)를 증가시키는 활성이 강하기 때문에 BP에 의한 발암의 억제 효과도 산가수분해물을 사용할 경우 더욱 크리라 기대된다. 콩 속의 genistein<sup>16)</sup> in vitro계에서 quinone reductase를 활성화시킨다는 연구결과를 고려할 때<sup>(6)</sup>, 이러한 콩출물의 암예방효과는 genistein에 의하여 발현되는 것으로 추정된다. Menon 등<sup>(16)</sup>은 genistein<sup>16)</sup> 폐암의 전이를 억제함을 보고하였으며, Yanagihara 등<sup>(17)</sup>은 장관에서 유도된 암세포가 isoflavones에 의해서 생육이 억제되는 것을 보고하였다. 한편 isoflavonoid의 하나인 biochanin A는 benzo(a)pyrene으로 유도된 폐암 발생을 현저히 억제하는 것으로 보고되었다<sup>(18)</sup>.

### 요약

콩은 항에스트로겐효과와 항암효과를 가지는 것으로 나타나 최근 많은 관심의 대상이 되고 있다. 콩의 전립선암과 유방암 억제 기작으로 항에스트로겐 효

**Table 4. 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' ( $p<0.05$ ).

과 와 항안드로겐 효과가 보고되었지만 다른 조직에서 발현되는 항암활성을 특히 화학적으로 유도되는 밸암의 억제기작에 대해서는 아직 분명히 밝혀진 바가 없다. 본 연구에서는 콩이 생식기관이외에도 항암활성을 나타내리라 가정하고 그 기작을 규명하고자 하였다. 콩의 메탄올 추출물의 산기수분해물은 생쥐의 폐에서 항암효소계인 quinone reductase의 활성을 유의적으로 증가시켰으며 신장과 소장에서 1상효소계의 지표효소인 arylhydrocarbon hydroxylase 효소활성을 억제하는 것으로 나타났다. 따라서 메탄올 추출물에 배당체로 존재하는 화합물이 산처리에 의하여 유리형으로 전환되면서 화학적 밸암을 억제하는 활성을 획득하는 것으로 추정된다. 한편 benzo(a)pyrene으로 위암과 폐암을 유발시켰을 때, 콩추출물 첨가 식이는 폐암 발생을 현저히 낮추는 것으로 확인되었다. 이렇듯 화학적 밸암에 대한 콩추출물의 방어효과는 약물대사효소계의 조절과 관련이 있는 것으로 추정된다.

### 감사의 글

본 논문은 과학재단 특정기초연구사업(과제번호: 97-04-02-06-01-3)으로 수행된 연구결과의 일부로서 지원에 감사를 드립니다.

### 문 헌

- Lee, H.P., Gourley, L., Dutty, S.W., Esteve, J., Lee, J. and Day, N.E.: Dietary effects on breast cancer risk in Singapore. *Lancet*, ii, 1197-1200 (1991)
- Messina, M.J. and Barnes, S.: The role of soy products in reducing risk of cancer. *J. Natl. Cancer Inst.*, **83**, 541-546 (1991)
- Barnes, S., Grubbs, C., Setchell, K.D. and Carson, J.: Soybeans inhibit mammary tumors in models of breast cancers. In: *Mutagens and Carcinogenesis in the Diet* (Parizia, M., ed), p.239-253. Wiley-Liss, New York (1990)
- Messina, M.J., Persky, V., Barnes, S. and Setchell, K.D. R.: Soy intake and cancer risk: a review of the vitro and in vivo data. *Nutr. Cancer*, **21**, 113-131 (1994)
- Wei, H., Bowen, R., Cai, Q., Barnes, S. and Wang, Y.: Antioxidant and antipromotional effects of the soybean isoflavone genistein. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, **208**, 124-130 (1995)

- Kim, J.S., Nam, Y.J. and Kwon T.W.: Induction of quinone reductase by genistein, soybean isoflavone. *Food and Biotechnology*, **5**, 70-75 (1996)
- Prochaska, H.J., Santamaria, A.B. and Talalay, P.: Rapid detection of inducers of enzymes that protect against carcinogens. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **89**, 2394-2398 (1992)
- Prochaska, H.J. and Talalay, P.: Regulatory mechanism of monofunctional and bifunctional anticarcinogenic enzyme inducers in murine liver. *Cancer Res.*, **48**, 4776-4782 (1988)
- Benson, A.M., Hunkeler, M.J. and Talalay, P.: Increase of NAD(P)H:Quinone reductase by dietary antioxidants; Possible role in protection against carcinogenesis and toxicity. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **77**, 5216-5220 (1980)
- Lowry, O.H., Rosebrough, N.J., Farr, A.L. and Randall, R.J.: Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.*, **193**, 265-275 (1951)
- Nebert, D.W.: Genetic differences in microsomal electron transport: the Ah locus. *Methods in Enzymol.*, **52**, 226-240 (1978)
- Choi, J.-S., Kwon T.-W. and Kim, J.-S.: Isoflavone contents in some varieties of soybean. *Food and Biotechnology*, **5**, 167-169 (1996)
- Prochaska, H.J.: Screening strategies for the detection of anticarcinogenic enzyme inducers. *J. Nutr. Biochem.*, **5**, 360-368 (1994)
- Singh, S.V., Hu, X., Srivastava, S.K., Singh, M., Xia, H., Orchard, J.L. and Zaren, H.A.: Mechanism of inhibition of benzo[a]pyrene-induced forestomach cancer in mice by dietary curcumin. *Carcinogenesis*, **19**, 1357-60 (1998)
- Gierthy, J.F., Lincoln, D.W., Kampciik, S.J., Dickerman, H.W., Bradlow, H.L., Niwa, T. and Swanek, G.E.: Enhancement of 2- and 16 alpha-estradiol hydroxylation in MCF-7 human breast cancer cells by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-P-dioxin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **157**, 515-20 (1988)
- Menon, L.G., Kuttan, R., Nair, M.G., Chang, Y.C. and Kuttan, G.: Effect of isoflavones genistein and daidzein in the inhibition of lung metastasis in mice induced by B16F-10 melanoma cells. *Nutr. Cancer*, **30**, 74-77 (1998)
- Yanagihara, K., Ito, A., Toge, T. and Numoto, M.: Antiproliferative effects of isoflavones on human cancer cell lines established from the gastrointestinal tract. *Cancer Res.*, **53**, 5815-21 (1993)
- Lee, Y.S., Seo, J.S., Chung, H.T. and Jang, J.J.: Inhibitory effects of biochanin A on mouse lung tumor induced by benzo(a)pyrene. *Korean Med. Sci.*, **6**, 325-8 (1991)