

isoflavone 가

isoflavone 가

2000 12



감사의 글

본 연구를 시작하여 논문을 완성하기까지 세심한 지도와 배려를 하여 주신 홍성준 교수님께 깊은 감사를 드립니다. 연구방법과 진행에 조언과 격려로 도움을 주신 조남훈 교수님, 최영득 교수님께도 깊은 감사를 드립니다.

항상 학문의 길로 인도해 주신 비뇨기과 은사님 및 격려를 아끼지 않았던 비뇨기과 여러 선배님과 후배들에게 감사드립니다. 특히 연구의 진행과정에서 애정 어린 조언을 아끼지 않은 김선일 강사께 감사드리며 연구기간 동안 여러모로 도와주신 권수미님께 감사드립니다.

끝으로 사랑하는 아내 원기 그리고 부모님과 함께 기쁨을 나누고 싶고 재원, 재인에게 이 논문을 바칩니다.

저자 씀

목 차

국문요약	1
I. 서론	3
II. 재료 및 방법	6
1. 실험 동물 및 isoflavone 투여	6
2. 전립선 적출 및 무게 측정	6
3. 전립선내 isoflavone 농도 측정	7
4. 전립선 조직 관찰 및 형태 계측	8
5. 혈청 androgen 농도 측정	9
6. 통계 분석	9
III. 결 과	10
1. 체중 및 전립선 무게 변화	10
2. 전립선내 isoflavone 농도	13
3. 전립선의 조직학적 및 형태계측학적 변화	15
4. 혈청 androgen 농도 변화	19
VI. 고찰	20
V. 결론	26
참고문헌	27
영문요약	35

그림 목 차

- 그림1.** 정상 성숙 수컷 Sprague-Dawley 백서에서 isoflavone 투여에 따른 체중 변화 11
- 그림2.** 정상 성숙 수컷 Sprague-Dawley 백서에서 isoflavone 투여에 따른 전립선내 isoflavone 농도 14
- 그림3.** 정상 성숙 수컷 Sprague-Dawley 백서에서 isoflavone 투여에 따른 ventral prostate의 조직학적 변화 16
- 그림4.** 정상 성숙 수컷 Sprague-Dawley 백서에서 isoflavone 투여에 따른 dorsolateral prostate의 조직학적 변화 18

표 목 차

- 표 1. 정상 성숙 수컷 Sprague-Dawley 백서에서 isoflavone 투여에 따른 전립선 무게 변화12
- 표 2. 정상 성숙 수컷 Sprague-Dawley 백서에서 isoflavone 투여에 따른 혈청 androgen 농도 변화19

국문요약

정상 성숙 백서에서 isoflavone 투여가 전립선에 미치는 영향

다이페놀 식물성 에스트로젠(diphenolic phytoestrogen)인 isoflavone은 약한 에스트로젠 활성도(estrogenic activity)와 5 α -reductase 억제 등의 비정상적인 세포증식에 대해 억제작용을 갖고있는 것으로 알려져 있으나, 정상 생체내에서의 반응에 대한 보고는 매우 드물다. 본 연구는 정상 성숙 백서에게 대두에서 추출한 고용량의 isoflavone 투여 후, 전립선을 중심으로 이와 관련된 기능 및 형태적 변화를 알아봄으로써 향후 백서를 이용한 연구의 기초자료로 이용하고자 한다.

생후 8주된 정상 수컷 Sprague-Dawley 백서를 두 군으로 나누어 대조군에는 phytoestrogen이 포함되지 않은 American Institute of Nutrition (AIN)-76A만을, 실험군에는 AIN-76A와 체중 kilogram당 330 mg의 isoflavone 혼합물(genistein 60.0%, daidzein 19.6%)을 각각 9주간 투여하였다. 전립선내 isoflavone 농도를 gas chromatography-mass spectrometer (GC-MS)를 이용하여 측정하였으며, 체중과 전립선 무게를 측정하였다. 현미경하에서 isoflavone 투여에 따른 조직학적, 형태계측학적 변화를 관찰하였고 전립선에 미치는 내분비적 영향을 보고자 혈청 안드로젠(androgen) 농도를 측정하였다.

본 연구결과, 실험군에서 대조군에 비해 주간별 체중 증가폭 및 전체 체중 증가폭이 유의하게 더 낮았다($p < 0.05$). 전립선내 isoflavone 농도는 배외측전립선(dorsolateral prostate)에서 daidzein의 경우 대조군이 30.0 ± 10.6 ng/g, 실험군이 68.9 ± 28.6 ng/g이었고 genistein의 경우 각각 39.3 ± 7.9 ng/g, 100.9 ± 42.5 ng/g으로 실험군에서 유의하게 높았다($p < 0.05$). 그러나,

복측전립선(ventral prostate)에서 daidzein의 경우 대조군이 27.7 ± 6.4 ng/g, 실험군이 16.9 ± 11.0 ng/g이었고 genistein의 경우 각각 28.8 ± 2.7 ng/g, 23.7 ± 5.6 ng/g으로 두 군간에 유의한 차이는 없었다($p > 0.05$). 조직학적 관찰결과, 실험군의 dorsolateral prostate에서 간질의 염증소견과 선내강(glandular lumen) 상피세포의 탈락(detachment) 및 변성(degeneration)소견이 관찰되었다. 형태계측과 전립선 무게, 혈청 androgen 농도는 두 군간에 유의한 차이가 없었다.

이상의 결과로 미루어 볼 때, 정상 상태에서는 고용량의 isoflavone 섭취에도 불구하고 이로 인한 전립선내의 측정할 수 있는 형태적 변화가 유도되지 못함을 알 수 있었다. Dorsolateral prostate에서 보인 염증성 변화는 isoflavone에 의해 강화된 estrogenic activity에 의한 것으로 판단되며, ventral prostate의 결과에 대해서는 isoflavone과 estrogen 수용체 등에 대한 조직간 분포 및 활성화 차이와 같은 영역의 차이(regional difference)가 전립선내에 존재할 것으로 추정된다.

핵심되는 말 : isoflavone, 전립선, genistein, daidzein, 에스트로겐

정상 성숙 백서에서 isoflavone 투여가 전립선에 미치는 영향

< 지도교수 홍성준 >

연세대학교 대학원 의학과

전 동 찬

1. 서 론

전립선암은 미국 남성에서 피부암 다음으로 많이 진단되며, 암에 의한 사망에서 폐암 다음으로 많은 원인이다¹. 전립선암의 발생빈도는 전세계적으로 매년 2-3%씩 증가하며, 미국 남성이 일생동안 전립선암에 걸릴 위험도는 약 10%에 달하는 것으로 알려져 있다². 전립선비대증의 임상적 증상은 주로 50세 이후에 나타나며, 발생빈도는 연령과 함께 증가하여 50세의 정상 성인 남자가 향후 생존기간 동안 증상을 동반한 전립선비대증으로 치료를 받을 확률은 25%에 달한다³. 노화와 남성호르몬은 전립선암과 전립선비대증의 중요한 위험인자이며, 인간수명의 연장으로 삶의 질에 대한 기대치가 높아지면서 이들 질환에 대한 예방적 측면이 강조되고 있다.

질병 역학적 연구들은 전립선암, 유방암 등의 악성질환과 심혈관계질환의 발생에 있어 지역적인 차이가 있으며, 이러한 차이가 유전적 요인보다는 환경적 요인에 의한다고 보고하고 있다^{4,5}. 전립선암과 유방암의 발생빈도가 낮은 동양인이 상대적으로 위험도가 높은 미국으로 이주한 경우, 시간이 지남에 따라 이들 질병의 위험도가 증가한다는 것은 환경적 요인중 식이 요소(dietary factor)에 대한 역할을 뒷받침하고 있다⁶⁻⁸. 동양인의 식사에 풍부

한 채소와 야채, 과일의 비영양소적 요소가 호르몬 의존성 암과 대장암 등의 발암과정을 억제하는 것으로 알려져 있다^{9,10}. Adlercreutz¹¹는 전통적으로 동양인의 식사에는 phytoestrogen이 많이 포함되어 있으며, 이들은 암에 대한 억제효과를 나타낸다고 보고한바 있다. Phytoestrogen에는 isoflavone, lignan, flavonoid 등이 있으며, 약한 estrogenic activity가 있는 것으로 알려져 있다¹². Isoflavone은 주로 콩, 녹황색 야채, 곡물류, 과일 등에 많이 함유되어 있는 diphenolic phytoestrogen으로 glycoside conjugate형태의 genistin과 daidzin, 이들의 메틸(methyl)유도체인 biochanin A와 formononetin이 있다. Genistin과 daidzin은 장내 세균총의 효소에 의해 aglycone형태의 genistein과 daidzein으로 변환되어 혈액 속으로 흡수된다¹³. 지금까지 밝혀진 isoflavone의 기능은, 1) estrogen 주동제(agonist)와 길항제(antagonist)의 작용, 2) tyrosine-specific protein kinase의 인산화(oxidation) 억제, 3) 세포분화 유도, 4) DNA topoisomerases 억제, 5) 세포주기를 G₂M에서 정지시켜 세포주기의 진행을 억제, 6) 세포고사(apoptosis) 유도, 7) 혈관형성과정(angiogenesis) 억제, 8) 항산화 활성도(antioxidant activity) 등을 나타내는 것으로 보고되고 있다¹⁴.

임상적 증상을 동반한 전립선비대증과 전립선암은 동양인보다는 서양인에서 더 빈번하게 나타나지만, 현미경적 전립선비대증과 전립선암은 동서양간에 큰 차이가 없다¹⁵⁻¹⁷. 또한, 일본인의 전립선 크기는 신장, 체중, 연령을 고려하더라도 서양인에 비해 작고¹⁸, 5 α -reductase activity가 감소되어 있으며¹⁹, 혈청 androgen 농도가 낮아²⁰ 이로 인해 전립선비대증과 전립선암의 낮은 발생빈도를 보인다고 알려져 있다⁸. Strauss 등²¹은 이러한 차이가 phytoestrogen이 중추신경계에 대해 estrogenic activity를 나타내며, 그로 인한 고환내 androgen 생성의 감소 때문이라고 제시하였다. 일본인에 있어

서 혈장과 소변의 isoflavone 농도는 서양인보다 각각 7-110배, 40배까지 높은 것으로 보고되고 있어, isoflavone이 동양인에 있어서 전립선비대증과 전립선암의 낮은 유병률과 관계 있을 것으로 여겨진다^{22,23}. Evans 등²⁴은 isoflavone에 의한 5 α -reductase 억제효과를 보고하였고, Geller 등²⁵은 전립선비대증과 전립선암의 조직배양에서 isoflavone에 의한 성장 억제효과를 보고한바 있다.

이러한 isoflavone의 작용을 볼 때, 전립선비대증과 전립선암의 예방 및 치료에 대한 효과를 추측해 볼 수 있으며, 향후 연구결과에 따라서 실제 임상에서 isoflavone의 역할을 기대해 볼 수도 있다. 그러나, 지금까지 isoflavone에 대한 연구들은 모두 생체외에서 이루어졌으며, 정상 전립선에 대한 연구도 거의 이루어지지 않고 있다. 이에 본 연구에서는 정상 성숙 백서에 대두에서 추출한 고용량의 isoflavone을 투여한 후, 전립선을 중심으로 이와 관련된 기능 및 형태적 변화를 알아봄으로써 향후 백서를 이용한 연구의 기초자료로 이용하고자 한다.

II. 재료 및 방법

1. 실험 동물 및 isoflavone 투여

생후 8주된 정상 수컷 Sprague-Dawley 백서 36마리를 연세대학교 의과대학 실험 동물부에서 구입하였다. 백서는 대조군(18마리)과 실험군(18마리)으로 나누었다. 사료에 포함되어 있는 phytoestrogen의 영향을 배제하기 위해 phytoestrogen이 포함되어 있지 않은 AIN-76A(ICN Biomedicals, Aurora, Ohio, USA)를 사용하였다²⁶. 사료와 수분 섭취는 제한하지 않았으며, 표준조건(12시간씩의 명암주기, 온도 22 °C, 습도 55%)하에서 사육하였다. 실험 동물의 사육과 사용은 연세대학교의 실험 동물에 대한 사육과 사용에 대한 지침을 기초로 하였다.

본 연구에 사용된 isoflavone 혼합물은 대두에서 추출한 aglycone형태이며, 정제(capsule)형태로 전체 75 mg중 genistein 60.0%, daidzein 19.6%가 포함되어 있다. Isoflavone을 0.5% tween-80과 0.4% methylcellulose가 함유된 2 ml의 증류수에 용해시켜 백서의 체중 kilogram당 genistein 100 mg, daidzein 33 mg을 인위적으로 stomach gavage를 이용하여 하루 2번, 총 9주간 투여하였다. 대조군에는 stomach gavage를 이용하여 증류수 2 ml를 투여하였다. 매주 백서의 체중을 측정하였다.

2. 전립선 적출 및 무게 측정

9주째 마지막 isoflavone을 투여한 후, 4시간 이내에 백서를 10mg/kg의 ketamine/xylazine 혼합물(4:1, volume ratio)로 마취하였다. 복벽절개하에

하대정맥을 노출시켜 혈액을 채취하였으며, 혈중 androgen 측정을 위해 혈청을 분리한 후, 측정 전까지 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 에서 보관하였다. 이후 전립선을 주위 조직으로부터 미세박리하여 적출하였고 지방을 제거한 후, ventral과 dorsolateral prostate를 따로 분리하여 각각의 무게를 측정하였다. 전립선내 isoflavone 농도 측정을 위해 전립선 조직을 $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ 에서 보관하였고, 일부는 조직형태학적 검사를 위해 10% 포르말린에 고정하였다.

3. 전립선내 isoflavone 농도 측정

전립선내 isoflavone 농도를 측정하기 위해 GC-MS를 이용하였다. Isoflavone으로 genistein과 daidzein을 측정하였다. 시료로서 대조군과 실험군의 전립선 조직 각 200 mg을 0.5 ml ACN(acetonitrile)에 균질화(homogenization)한 후, 이것을 원심 분리하였다. 상층액을 취하여 새로운 시험관으로 옮기고 internal standard로써 0.5 ml의 중수소 에스트라다이올(deuterium-estradiol)을 첨가하였다. 이것을 회전 증발기(rotatory evaporator)로 건조시킨 후, 건조물을 1 ml acetate buffer(0.2N, pH5.0, containing $50\text{ }\mu\text{l}$ β -glucuronidase/arylsulfatase and 1mg/ml ascorbic acid)에 용해시켰으며, 이 반응물을 $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 에서 하룻밤 동안 혹은 $55\text{ }^{\circ}\text{C}$ 에서 3시간 동안 가수분해시켰다. 가수분해시킨 후, 100 mg의 potassium carbonate를 첨가하여 pH를 9.0으로 조정하였다. 이 혼합물을 5 ml ethylacetate로 추출한 후, 유기물층을 취하여 회전증발기로 건조시켰다. 진공건조기(vacuum desiccator)에서 15분 동안 P_2O_5 -KOH하에 완전히 건조시켰다. 그 건조물에 $50\text{ }\mu\text{l}$ MSTFA (N-methyl-N-trimethylsilyltrifluoroacetamide)/TMCS (trimethylchlorosilane) 혼합물(100:1, volume ratio)을 가하여 $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ 에서 30

분간 가열하였다. 반응물 2 μl 를 취하여 자동표본기(autosampler)로 GC-MS(HP GC-MS system, Hewlett-Packard CO., Palo Alto, CA, USA)에 주입하였다.

4. 전립선 조직 관찰 및 형태 계측

10% 포르말린에 고정된 조직을 파라핀에 포매하고 5 μm 의 두께로 자른 후, H-E(hematoxylin-eosin)염색하여 63배와 100배의 비율로 현미경하에서 조직변화를 비교 관찰하였다.

형태계측은 위에서 얻은 조직표본을 갖고 전산화 디지털 영상 시스템(computed digital imaging system)을 사용하여 simple-point counting 방법을 이용하였다. 현미경에 부착된 비디오 카메라를 통하여 얻어진 영상을 컴퓨터에 설치된 auto image analyzer system(Optimas version 6.2, Media Cybernetics, USA)으로 디지털화하여 컴퓨터 모니터에 투사하였다. 컴퓨터 모니터에 25/100-point double square test grid를 부착하고 선의 교차점이 간질, 상피세포, 선내강에 중첩될 때, 그 부위에 1점을 부여하였다. 교차점의 집계(count)는 세포계수기(cell counter)를 이용하였다. 한 시야마다 100개의 교차점을 측정하였고, 전립선 엽의 크기에 따라 10-20개의 시야를 측정하였다. 전체 측정수치에 대한 간질, 상피세포, 선내강의 수치를 각각의 비율(%)로 나타내었다.

5. 혈청 androgen 농도 측정

혈청내 testosterone과 dihydrotestosterone(DHT) 농도를 Testosterone/dihydrotestosterone [³H]assay system(Amersham pharmacia biotech, Buckinghamshire, UK)을 이용한 방사선면역측정법(radioimmunoassay)으로 측정하였다.

6. 통계 분석

체중과 전립선 무게에 대해서는 student t-test를 이용하였고, 전립선내 isoflavone 농도와 형태계측, 혈청 androgen 농도에 대해서는 Mann-Whitney U test를 이용하였다. 통계적으로 p값이 0.05이하일 때, 의의가 있는 것으로 판정하였다.

Ⅲ. 결 과

1. 체중 및 전립선 무게 변화

Isoflavone 투여 전, 대조군과 실험군의 평균체중은 각각 322.8 ± 21.1 g, 332.7 ± 21.5 g으로 두 군간에 유의한 차이는 없었다($p > 0.05$). 그러나, isoflavone 투여 후부터 실험군의 체중이 대조군에 비해 유의하게 낮았으며, 두 군간의 체중 차이는 시간이 지남에 따라 증가하였다. 투여 9주 후의 평균체중은 대조군 550.6 ± 37.1 g, 실험군 520.3 ± 50.6 g이었으며, 실험기간동안 체중 증가는 대조군에서 227.7 ± 35.3 g, 실험군에서 187.7 ± 39.2 g으로 유의한 차이를 보였다($p < 0.05$)(그림 1).

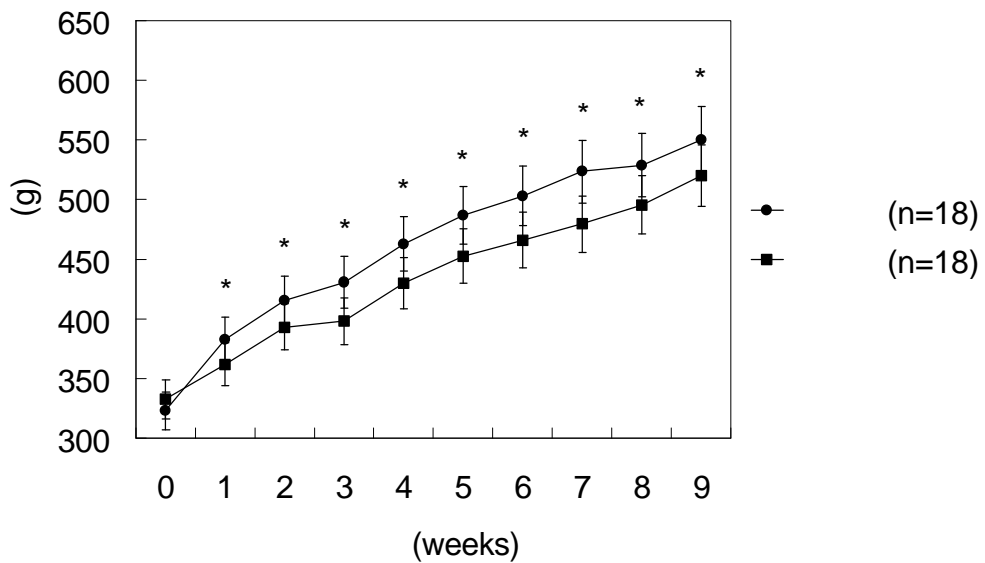


그림 1. 정상 성숙 수컷 Sprague-Dawley 백서에서 isoflavone 투여에 따른 체중 변화. 생후 8주된 백서를 대조군과 실험군으로 나누고 대조군에는 AIN-76A만을, 실험군에는 AIN-76A와 대두에서 추출한 isoflavone 혼합물 (genistein 60.0%, daidzein 19.6%)을 체중 kilogram당 330 mg을 각각 9주간 투여하면서, 투여기간에 따른 체중을 측정하였다. 그림의 값은 체중을 평균±표준편차로 표시하였다. Isoflavone 투여 전, 두 군간의 체중차이는 없었으나, 투여 1주 후부터 실험군의 체중이 대조군에 대해 유의하게 낮았다. * $p < 0.05$ (student t-test, 대조군에 대하여).

Isoflavone을 9주간 투여한 후, dorsolateral prostate의 평균무게는 대조군 441.7±93.7 mg, 실험군 443.3±75.5 mg으로 두 군간에 거의 차이가 없었다 (p>0.05). Ventral prostate의 평균무게는 대조군이 651.7±138.0 mg, 실험군이 623.9±134.2 mg으로 실험군에서 더 작았으나, 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(p>0.05)(표 1).

표 1. 정상 성숙 수컷 Sprague-Dawley 백서에서 isoflavone 투여에 따른 전립선 무게¹ 변화*

구 분	실험동물 수	전립선 무게	
		DLP	VP
대조군 ²	18	441.7±93.7	651.7±138.0
실험군 ²	18	443.3±75.5	623.9±134.2

¹ Isoflavone 혼합물을 9주간 투여한 후, 측정된 전립선무게이며, 단위는 mg이고 그 값은 평균±표준편차로 나타냄.

² 생후 8주된 백서를 대조군과 실험군으로 나누고 대조군에는 AIN-76A만을, 실험군에는 AIN-76A와 대두에서 추출한 isoflavone 혼합물(genistein 60.0%, daidzein 19.6%)을 체중 kilogram당 330mg을 각각 9주간 투여하였다.

*p>0.05(student t-test, 대조군에 대하여)

DLP: dorsolateral prostate, VP: ventral prostate

2. 전립선내 isoflavone 농도

각 군의 5마리에서 전립선내 isoflavone 농도를 측정하였다. Dorsolateral prostate에서 daidzein의 경우, 대조군이 30.0 ± 10.6 ng/g, 실험군이 68.9 ± 28.6 ng/g이었고 genistein의 경우, 각각 39.3 ± 7.9 ng/g, 100.9 ± 42.5 ng/g으로 실험군에서 유의하게 높았다($p < 0.05$). 그러나, ventral prostate에서 daidzein의 경우, 대조군이 27.7 ± 6.4 ng/g, 실험군이 16.9 ± 11.0 ng/g이었고 genistein의 경우, 각각 28.8 ± 2.7 ng/g, 23.7 ± 5.6 ng/g으로 두 군간에 유의한 차이는 없었다($p > 0.05$)(그림 2).

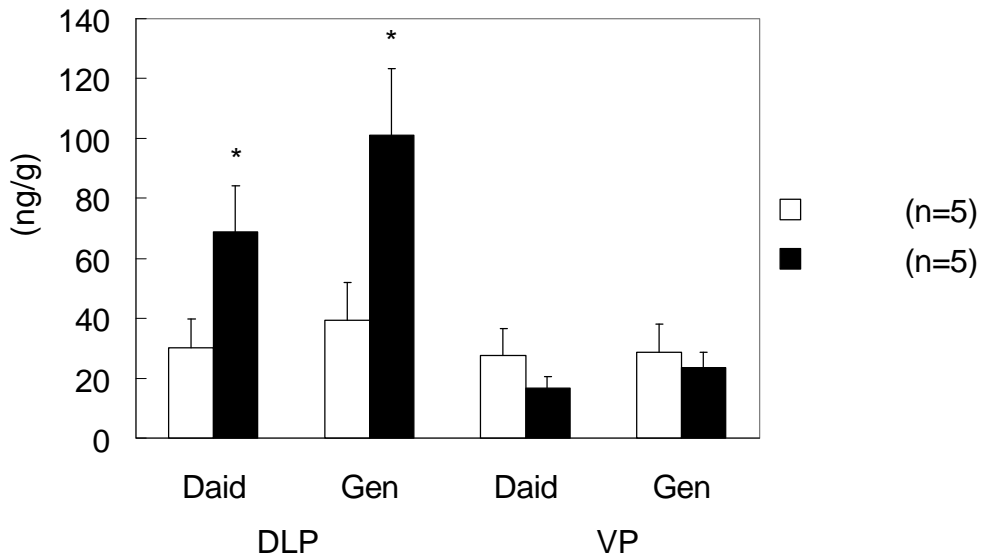
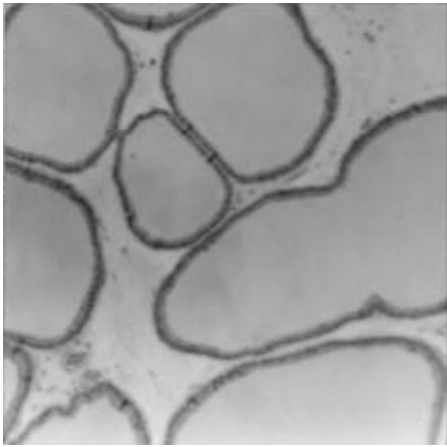


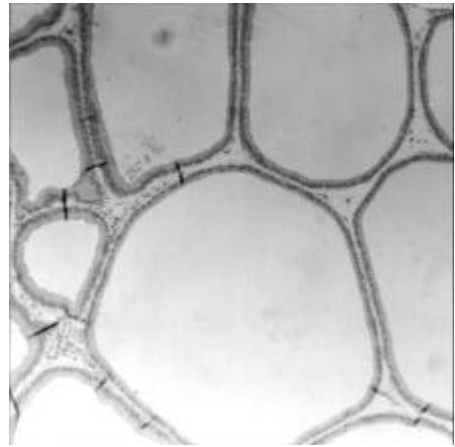
그림 2. 정상 성숙 수컷 Sprague-Dawley 백서에서 isoflavone 투여에 따른 전립선내 isoflavone 농도. 생후 8주된 백서를 대조군과 실험군으로 나누고 대조군에는 AIN-76A만을, 실험군에는 AIN-76A와 대두에서 추출한 isoflavone 혼합물(genistein 60.0%, daidzein 19.6%)을 체중 kilogram당 330 mg을 각각 9주간 투여한 후, 전립선내 genistein과 daidzein 농도를 측정하였다. 전립선내 isoflavone 농도는 GC-MS를 이용하여 측정하였다. Ventral prostate에서는 두 군간의 농도차이가 없었으나, dorsolateral prostate에서는 실험군에서 유의하게 높았다. * $p < 0.05$ (Mann-Whitney U test, 대조군에 대하여). Daid: daidzein, Gen: genistein, DLP: dorsolateral prostate, VP: ventral prostate

3. 전립선의 조직학적 및 형태계측학적 변화

각 군의 7마리에서 조직학적 및 형태계측학적 변화를 확인하였다. 조직학적 관찰 결과, 실험군의 ventral prostate에서 대조군에 비해 간질이 감소된 소견을 보였으며(그림 3), dorsolateral prostate의 간질 내에 심한 염증소견과 선내강에서 상피세포의 탈락 및 변성소견이 관찰되었다(그림 4). 선내강의 탈락된 상피세포는 정상 형태의 세포와 과색소증(hyperchromatism) 및 공포화(vacuolization)된 세포 등의 여러 형태가 관찰되었다. 이러한 염증소견과 선내강 상피세포의 탈락 및 변성은 전체 실험군의 약 70%에서 관찰되었으며, dorsolateral prostate에서만 현저하게 관찰되었다. 염증세포는 호중구(neutrophil)와 림프구(lymphocyte)가 대부분이었고 일부 호산구(eosinophil)와 대식세포(macrophage)가 관찰되었다.



a



b

그림 3. 정상 성숙 수컷 Sprague-Dawley 백서에서 isoflavone 투여에 따른 ventral prostate의 조직학적 변화. 생후 8주된 백서를 대조군과 실험군으로 나누고 대조군에는 AIN-76A만을, 실험군에는 AIN-76A와 대두에서 추출한 isoflavone 혼합물(genistein 60.0%, daidzein 19.6%)을 체중 kilogram당 330 mg을 각각 9주간 투여한 후, ventral prostate를 현미경하에서 관찰하였다. a, 대조군; b, 실험군. 대조군에 비해 실험군에서 간질의 감소조건이 관찰되었다(H-E 염색, $\times 63$).

전립선 조직에 대한 형태계측에서 선내강의 비율은 dorsolateral prostate의 경우, 대조군이 $37.3 \pm 6.0\%$, 실험군이 $44.1 \pm 7.8\%$ 였고 ventral prostate의 경우, 각각 $41.8 \pm 2.7\%$, $49.0 \pm 8.3\%$ 로 실험군에서 증가하였으나, 통계적 유의성은 없었다($p > 0.05$). 상피세포의 비율은 dorsolateral prostate의 경우, 대조군이 $20.3 \pm 2.6\%$, 실험군이 $17.7 \pm 2.1\%$ 였고 ventral prostate의 경우, 각각 $20.3 \pm 2.5\%$, $17.8 \pm 6.1\%$ 로 실험군에서 감소하였다. 간질의 비율은 dorsolateral prostate의 경우, 대조군이 $42.4 \pm 4.4\%$, 실험군이 $38.2 \pm 6.3\%$ 였고 ventral prostate의 경우, 각각 $37.9 \pm 1.2\%$, $33.2 \pm 3.8\%$ 로 실험군에서 감소하였으나, 두 군 모두에서 상피세포와 간질의 비율은 유의한 차이가 없었다($p > 0.05$).

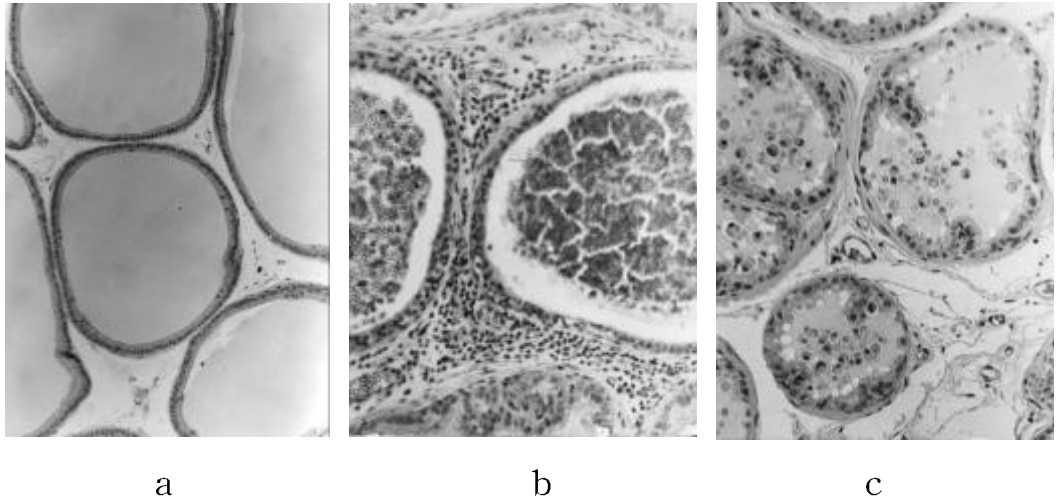


그림 4. 정상 성숙 수컷 Sprague-Dawley 백서에서 isoflavone 투여에 따른 dorsolateral prostate의 조직학적 변화. 생후 8주된 백서를 대조군과 실험군으로 나누고 대조군에는 AIN-76A만을, 실험군에는 AIN-76A와 대두에서 추출한 isoflavone 혼합물(genistein 60.0%, daidzein 19.6%)을 체중 kilogram당 330 mg을 각각 9주간 투여한 후, dorsolateral prostate를 현미경하에서 관찰하였다. a, 대조군; b, 실험군. 간질내 심한 염증성 변화; c, 실험군. 내강에서 상피세포의 탈락과 변성소견이 관찰됨(H-E 염색, a. $\times 63$, b, c. $\times 100$).

4. 혈청 androgen 농도 변화

각 군의 7마리에서 혈청 androgen 농도를 측정하였다. 혈청 testosterone 평균농도는 대조군에서 2.78 ± 0.53 ng/ml, 실험군에서 2.53 ± 0.64 ng/ml였으며, 혈청 DHT 평균농도는 대조군에서 0.09 ± 0.04 ng/ml, 실험군에서 0.07 ± 0.05 ng/ml로 두 군간의 유의한 차이는 없었다($p > 0.05$)(표 2).

표 2. 정상 성숙 수컷 Sprague-Dawley 백서에서 isoflavone 투여에 따른 혈청 androgen 농도¹ 변화*

구 분	실험동물 수	혈청 androgen 농도	
		T	DHT
대조군 ²	7	2.78 ± 0.53	0.09 ± 0.04
실험군 ²	7	2.53 ± 0.64	0.07 ± 0.05

¹ Isoflavone 혼합물을 9주간 투여한 후, 측정된 혈청 androgen 농도이며, 단위는 ng/ml이고 그 값은 평균±표준편차로 나타냄.

² 생후 8주된 백서를 대조군과 실험군으로 나누고 대조군에는 AIN-76A만을, 실험군에는 AIN-76A와 대두에서 추출한 isoflavone 혼합물(genistein 60.0%, daidzein 19.6%)을 체중 kilogram당 330mg을 각각 9주간 투여하였다.

* $p > 0.05$ (Mann-Whitney U test, 대조군에 대하여)

T: testosterone, DHT: dihydrotestosterone

IV. 고 찰

본 연구결과, isoflavone 투여는 정상 성숙 백서의 체중을 감소시켰으며, 매주 측정된 체중과 실험기간 동안의 총 체중 증가도 대조군에 비해 실험군에서 유의하게 낮았다. 실험동물에게 estrogen 투여시 체중 증가폭이 감소되었으며^{27,28}, 이러한 현상은 estrogen에 의한 뇌하수체에서 성장호르몬 분비 억제와²⁹ 혈장 insulin-like growth factor(IGF)-I의 감소와 연관 있는 것으로 알려져 있다³⁰. Isoflavone은 epidermal growth factor와 fibroblast growth factor, IGF-I 등의 성장인자의 작용을 매개하는 tyrosine-specific protein kinase를 억제하는 것으로 알려져 있으며³¹, Zhou 등³²은 isoflavone 투여가 혈청 IGF-I을 감소시킨다고 보고하였다. 또한, isoflavone과 아마인(flaxseed)에 존재하는 lignan 투여시 실험동물에서 체중 증가폭의 감소가 보고되고 있으며^{29,33,34}, 콩단백질 투여시 혈장 지질과 지단백질(lipoprotein)의 농도 감소와 인슐린에 대한 감수성(sensitivity) 향상이 관찰되었고 이러한 현상은 17β -estradiol 투여시와 비슷한 양상으로 알려져 있다³⁵. 따라서 본 연구에서의 체중감소는 isoflavone의 estrogenic activity와 tyrosine-specific protein kinase 억제로 인한 IGF-I의 감소, 혈장내 지질감소 효과 등과 관계 있을 것으로 생각된다.

본 연구에서의 전립선내 isoflavone 농도는 daidzein이 68.9 ng/g, genistein이 100.9 ng/g으로, 이는 각각 271.0 pmol/g, 373.4 pmol/g에 해당한다. Dalu 등²⁶은 백서에 AIN-76A 1 g당 화학적으로 합성한 genistein 1 mg을 3주간 투여했을 때, dorsolateral prostate내 genistein 농도가 약 620 pmol/g이라 보고한바 있다. 이 수치는 본 연구의 농도보다 높으나, 본 연구에서의 isoflavone은 대두에서 추출한 것으로, 합성한 isoflavone보다는 역

가(potency)가 낮기 때문인 것으로 보인다. 그러나, ventral prostate에서는 대조군보다 실험군의 isoflavone 농도가 더 낮았다. 지금까지 ventral prostate에서의 isoflavone 농도와 약력학(pharmacokinetics)에 대해서는 알려진바 없다. 따라서 이러한 결과에 대해 정확한 원인은 알 수 없었으며, 이에 대해서는 앞으로 연구가 더 요구되리라 생각된다.

Isoflavone 투여 후, 또 하나의 특징적인 소견은 dorsolateral prostate에서의 심한 염증반응이었다. 이러한 소견은 실험군에서 현저하였으며, 특히 dorsolateral prostate에서만 관찰되었다. Estrogen은 lateral prostate에 염증을 유발하고 여기에는 황체자극호르몬(prolactin)이 매개하며, 용량-의존적 형태로 염증을 유발하는 것으로 알려져 있다^{36,37}. 또한, estrogen은 시상하부에서 도파민(dopamine) 분비를 억제함으로써 뇌하수체에서 prolactin의 생성 및 분비를 증가시키며³⁸, dorsolateral prostate가 ventral prostate보다 prolactin의 자극에 더 민감한 것으로 알려져 있다³⁹. Harris 등⁴⁰은 estrogen 투여에 의한 염증반응은 2주 후부터 나타나기 시작하고 간질내에서 먼저 나타나며, lateral prostate, dorsal prostate의 순서로 진행되어 ventral prostate에는 투여 10주 후에나 나타난다고 보고하였다. Santell 등⁴¹은 난소를 절제한 암컷 백서에 isoflavone 투여시 prolactin의 증가를 보고한바 있다. 따라서, 본 연구에서 혈청 prolactin 농도를 측정하지는 않았지만, 전립선에서 염증세포의 출현은 isoflavone의 estrogenic activity와 이로 인한 이차적인 뇌하수체로부터의 prolactin 증가에 의한 것으로 생각된다.

본 연구결과 dorsolateral prostate의 선내강에서 상피세포의 탈락과 변성이 관찰되었으며, 이러한 소견은 지금까지의 isoflavone에 대한 연구에서는 알려진바 없었다. 대조군에 대해 실험군의 dorsolateral prostate에서만 isoflavone 농도가 증가된 것으로 볼 때, 간질의 염증반응과 선내강 상피세

포의 탈락 및 변성은 isoflavone에 의한 결과라고 생각된다. 물론, 이러한 현상을 정상에서 관찰되는 세포 생활주기(life cycle)의 한 과정으로 볼 수도 있지만, 상피세포의 탈락과 변성이 isoflavone 농도의 증가가 없는 ventral prostate에서는 관찰되지 않은 점으로 미루어 볼 때, 정상적인 세포 생활주기와는 다를 것으로 보이며, 따라서 이러한 현상에 대해 androgen이 관여할 것으로는 생각되지 않는다. 최근의 보고에 의하면 전립선 상피세포에는 β estrogen 수용체가 풍부한 것으로 보고되고 있으나⁴², 아직까지는 그 기능에 대해 정확히 알려져 있지 않다. 그러므로 isoflavone의 estrogen 성질이 상피세포의 β estrogen 수용체에 영향을 줄 수 있으며, 상피세포의 탈락과 변성이 dorsolateral prostate에 국한된 점에 대해서는 ventral, dorsolateral prostate간의 estrogen 수용체 분포 차이와 isoflavone 농도 차이 등의 regional difference를 고려해 볼 수 있다. 또한, genistein은 α estrogen 수용체보다 β estrogen 수용체에 더 높은 친화력을 보이는 것으로 알려져 있어⁴² 이러한 가능성과 연관될 수 있다고 생각된다. 그러나, 아직까지 전립선 상피세포에 대한 estrogen 효과와 전립선내 estrogen 수용체 분포, isoflavone 농도 차이에 대해서 정확히 알려진바 없어 이에 대한 연구가 필요하리라 생각된다.

Isoflavone이 전립선 무게에 미치는 영향은 아직까지 확실치 않다. Schleicher 등⁴³은 백서에게 대두에서 추출한 genistein을 피하주사로 투여했을 때, 부속성선(accessory sex glands)의 무게 감소가 관찰되었지만, 이를 genistein의 estrogen 효과로는 볼 수 없다고 하였다. Strauss 등²¹은 쥐에게 genistein을 투여했을 경우, ventral prostate 무게가 감소한다고 보고 하였다. 또한, Weber 등⁴⁴은 백서에게 isoflavone을 투여했을 때, ventral prostate 무게에는 변화가 없다고 하였고 Mäkelä 등⁴⁵은 쥐에게 콩단백질이

포함된 사료 투여시, 전립선 무게가 대조군에 비해 의미 있게 높다고 보고한바 있다. 본 연구에서는 isoflavone 투여군의 경우, ventral prostate의 무게 감소가 있었으나, 통계적으로 유의하지는 않았다. Isoflavone이 전립선 무게에 미치는 영향이 이와 같이 다른 것에 대해 다음과 같은 가능성을 생각해볼 수 있다. 첫째, 각 연구에서 사용된 isoflavone 형태에 의한 영향이다. Aglycone형태의 genistein과 daidzein이 glycoside conjugate형태의 genistin과 daidzin보다 더 높은 생체이용률(bioavailability)을 갖는 것으로 알려져 있다⁴⁶. 둘째, 장내 세균총의 효소에 의한 aglycone형태로의 분해와 장벽을 통한 흡수에 영향을 미치는 요인에 의해 장내 isoflavone 흡수가 영향을 받을 수 있다⁴⁷. 셋째, genistein은 경구로 투여하는 것 보다 피하주사로 투여할 경우, 일시적으로 조직내 농도가 높아진다. 또한, 콩단백질이나 혼합물형태의 isoflavone을 투여할 경우, isoflavone의 효과를 억제하는 다른 물질이 있을 수 있다²¹. 그밖에, 실험 동물의 종(species), 계통(strain)의 차이와⁴⁸ isoflavone 투여량과 투여기간, 역가의 차이를 생각해 볼 수 있다. 본 연구에 사용된 isoflavone은 대두에서 추출한 것으로 genistein과 daidzein이 전체 조성의 약 80%를 차지하지만, 나머지 조성이 isoflavone의 효과에 미치는 영향과 화학적으로 합성한 isoflavone에 대한 역가 등에 대해서는 정확히 알 수 없었다. 전립선 성장에 대한 isoflavone의 직접적인 효과에 대해서는 아직까지 정확하게 알려져 있지 않다. 다만, 전립선비대증 조직배양에서 isoflavone은 5 α -reductase에 대해 억제효과와²⁴ 전립선암 조직배양에서 세포의 성장을 억제하며²⁵, 동물실험에서 isoflavone의 estrogen 성질에 의해 시상하부-뇌하수체-고환 축에 대한 억제효과를 보임으로써 testosterone 분비를 감소시켜 전립선 성장을 억제하는 것으로 알려져 있을 뿐, 이에 대한 정확한 기전은 알려져 있지 않다^{21,43}. 따라서, 생체내에서 전

립선 성장에 대한 isoflavone의 효과에 대해서는 아직 많은 연구가 요구된다.

본 연구에서 isoflavone 투여에 의한 혈청 androgen 농도 변화는 관찰할 수 없었다. Dalu 등²⁶은 백서에 genistein 투여시 혈청 testosterone 농도는 변화가 없다고 하였으며, Schleicher 등⁴³은 혈청 testosterone 감소는 관찰되었으나 이는 isoflavone의 효과보다는 스트레스에 의한 이차적인 현상일 가능성을 제시하였다. 반면, Strauss 등²¹은 isoflavone에 의해 혈청 및 고환 내 testosterone 농도의 감소가 있었으며, 이와 함께 혈청 및 뇌하수체 황체 형성호르몬(luteinizing hormone) 감소가 동반된 것으로 보아 isoflavone의 estrogen 성질이 시상하부-뇌하수체-고환 축에 억제적인 되먹임(inhibitory feedback) 작용을 나타낼 것이라고 보고하였다. 그러나, 본 연구에서 혈청 androgen 농도는 변화가 없었고 조직학적 소견을 함께 고려해 볼 때, isoflavone이 생체내에서 조직학적 변화를 나타낼만한 시상하부-뇌하수체-고환 축에 대한 억제적인 되먹임 작용을 나타낼 것으로는 생각되지 않는다.

전립선 조직의 형태계측 결과, 두 군간에 있어 선내강, 상피세포, 간질 모두에서 유의한 차이는 없었다. 조직학적 소견에서 실험군의 ventral prostate내 간질이 대조군에 비해 감소하였으나, 실제 형태계측 결과, 두 군간에 유의한 차이는 없었다. Isoflavone의 전립선에 대한 형태계측학적 영향에 대해서는 아직 알려진바 없으나, 본 연구의 결과로 미루어 볼 때, 경구로 isoflavone을 투여할 경우 전립선 조직에 대해 형태적인 변화를 유도하지는 못할 것으로 보인다.

본 연구결과 정상 성숙 백서에서 isoflavone은 체중 감소와 전립선 조직에서 염증반응을 유발시켰으며, 이는 isoflavone이 생체내에서 estrogenic activity를 나타낸 것으로 보인다. 또한, dorsolateral prostate에서 정상적인

세포 생활주기와는 다른 상피세포의 탈락 및 변성은 isoflavone의 estrogenic activity와 관계된 것으로 추정되며, 이러한 소견은 동양인에서 isoflavone 섭취에 의한 전립선 질환의 낮은 유병률과 관련이 있을 것으로 생각된다. 그러나, 실험군의 ventral prostate에서 isoflavone 농도가 대조군과 비교시 차이가 없었던 점에 대해서는 정확한 원인을 알 수 없었다. 또한, 전립선 조직의 형태계측학적 변화와 전립선 무게 감소, 혈청 androgen 농도 감소와 같은 전립선 성장에 대한 직접적인 억제소견은 관찰할 수 없었다. 따라서, 생체내 전립선 성장에 대한 isoflavone의 구체적인 효과를 확인하기 위해서는 전립선 상피세포에 대한 estrogen의 작용 및 isoflavone의 전립선내 약력학, isoflavone 투여 기간의 연장과 투여량에 대한 용량-의존적인 변화 등의 추가적인 연구가 요구되리라 생각된다.

V. 결 론

생후 8주된 정상 Sprague-Dawley 백서에 대두에서 추출한 고용량의 isoflavone 혼합물을 투여하였으나, 정상 상태에서는 이로 인한 전립선내의 측정할 수 있는 형태적 변화가 유도되지 못함을 알 수 있었다. 실험군의 dorsolateral prostate에서 보인 염증성 변화는 isoflavone에 의해 강화된 estrogenic activity로 판단되며, ventral prostate의 결과에 대해서는 isoflavone과 estrogen 수용체 등에 대한 조직간 분포와 활성화 차이와 같은 regional difference가 전립선내에 존재할 것으로 추정된다.

참 고 문 헌

1. World Health Organization. Trends in prostate cancer 1980-1988. *Wkly Epidemiol Rec* 1992;67:281-8.
2. Boyle P. The evolution of an epidemic of unknown origin. In: Denis L, editor. *Prostate cancer 2000. European School of Oncology Monographs*. New York: Springer-Verlag; 1994. p.5-11.
3. Birkhoff JD. Natural history of benign prostatic hypertrophy. In: Himman F, Boyarski S, editors. *Benign prostatic hypertrophy*. New York: Springer-Verlag; 1983. p.5-9.
4. Armstrong BE, Doll R. Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries with special reference to dietary practices. *Int J Cancer* 1975;15:617-31.
5. Slavin JL. Epidemiological evidence for the impact of whole grains on health. *Crit Rev Food Sci Nutr* 1994;34:427-34.
6. Haenzel W, Kurihara M. Studies of Japanese migrants. Mortality from cancer and other diseases among Japanese in the United States. *J Natl Cancer Inst* 1968;40:43-68.
7. Buell P. Changing incidence of breast cancer in Japanese-American

- women. *J Natl Cancer Inst* 1973;51:1479-83.
8. Shimazu H, Ross RK, Bernstein L, Yatani R, Henderson BE, Mack TM. Cancers of the breast and prostate among Japanese and white immigrants in Los Angeles County. *Br J Cancer* 1991;63:963-6.
 9. Steinmetz K, Potter J. Vegetables, fruits and cancer. I. Epidemiology. *Cancer Causes Control* 1991;2:325-7.
 10. Steinmetz K, Potter J. Vegetables, fruits and cancer. II. Mechanisms. *Cancer Causes Control* 1991;2:427-42.
 11. Adlercreutz H. Western diet and Western diseases: some hormonal and biochemical mechanism and associations. *Scand J Clin Lab Invest* 1990;50 Suppl 201:3-23.
 12. Griffiths K, Adlercreutz H, Boyle P, Denis L, Nicholson RI, Morton MS. *Nutrition and Cancer*. Oxford: ISIS Medical Media. 1996.
 13. Setchell KDL, Adlercreutz H. Mammalian lignans and phytoestrogen. Recent studies on their formation, metabolism and biological role in health and disease. In: Roland IR editor. *Role of Gut Flora in Toxicity and Cancer*. London: Academic Press; 1988. p.315-45.
 14. Barnes S, Peterson TG, Coward L. Rationale for the use of genistein-containing soy matrices in chemoprevention trials for

- breast and prostate cancer. *J Cell Biochem* 1995; 22 Suppl:181-7.
15. Ekman P. BPH epidemiology and risk factors. *Prostate* 1989;2 Suppl: 23-33.
 16. Carter HB, Piantadosi S, Isaacs JT. Clinical evidence for the implications of the multistep development of prostate cancer. *J Urol* 1990;143:742-6.
 17. Isaacs JT, Coffey D. Etiology and disease process of benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 1989;2 Suppl:33-50.
 18. Masumore N, Tsukamoto T, Kumamoto Y, Miyake H, Rhodes T, Girman CJ, et al. Japanese men have smaller prostate volume but comparable urinary flow rate relative to American men: Results of community based studies in 2 countries. *J Urol* 1996;155:1324-7.
 19. Ross RK, Bernstein L, Lobo RA, Shimizu H, Stanczyk FZ, Pike MC, et al. 5-Alpha-reductase activity and risk of prostate cancer among Japanese and US white and black males. *Lancet* 1992;339:887-9.
 20. De Jong FH, Oishi K, Hayes RB, Bogdanowicz JFAT, Raatgever JW, Van Der Maas PJ, et al. Peripheral hormonal levels in controls and patients with prostatic cancer or benign prostatic hyperplasia: Results from the Dutch-Japanese case-control study. *Cancer Res* 1991;51:3445-50.

21. Strauss L, Mäkelä S, Joshi S, Huhtaniemi I, Santti R. Genistein exerts estrogen-like effects in male mouse reproductive tract. *Mol Cell Endocrinol* 1998;144:83-93.
22. Adlercreutz H, Markkanen H, Watanabe S. Plasma concentration of phyto-estrogens in Japanese men. *Lancet* 1993;342:1209-10.
23. Adlercreutz H, Honjo H, Higashi A, Fotsis T, Hämäläinen E, Hasegawa T, et al. Urinary excretion of lignans and isoflavonoid phytoestrogens in Japanese men and women consuming a traditional Japanese diet. *Am J Clin Nutr* 1991;54:1093-100.
24. Evans BAJ, Griffiths K, Morton MS. Inhibition of 5 α -reductase in genital skin fibroblasts and prostate tissue by dietary lignans and isoflavonoids. *J Endocrinol* 1995;147:295-302.
25. Geller J, Sionit L, Partido C, Li L, Tan X, Youngkin T, et al. Genistein inhibits the growth of human-patient BPH and prostate cancer in histoculture. *Prostate* 1998;34:75-9.
26. Dalu A, Haskell JF, Coward L, Lamartiniere CA. Genistein, a component of soy, inhibits the expression of the EGF and ErbB2/Neu receptors in the rat dorsolateral prostate. *Prostate* 1998;37:36-43.
27. Biegel LB, Flaws JA, Hirshfield AN, O'Connor JC, Elliott GS,

- Silbergeld EK, et al. 90-day feeding and one-generation reproduction study in Crl:CD BR rats with 17 beta-estradiol. *Toxicol Sci* 1998;44:116-42.
28. Wu-Peng S, Rosenbaum M, Nicolson M, Chua SC, Leibel RL. Effects of exogenous gonadal steroids on leptin homeostasis in rats. *Obes Res* 1999;7:586-92.
29. Wiedemann E. Adrenal and gonadal steroids. In: Daughaday WH editor. *Endocrine Control of Growth*. New York: Elsevier; 1981. p.67-119.
30. Fisher JS, Kohrt WM, Brown M. Food restriction suppresses muscle growth and augments osteopenia in ovariectomized rats. *J Appl Physiol* 2000;88:265-71.
31. Akiyama T, Ishida J, Nakagawa S, Ogawara H, Watanabe S, Itoh N, et al. Genistein, a specific inhibitor of tyrosine-specific protein kinases. *J Biol Chem* 1987;262:5592-5.
32. Zhou J-R, Gugger ET, Tanaka T, Gou Y, Blackburn GL, Clinton SK. Soybean phytochemicals inhibit the growth of transplantable human prostate carcinoma and tumor angiogenesis in mice. *J Nutr* 1999;129:1628-35.
33. Casanova M, You L, Ganado KW, Archibeque-Engle S, Janszen DB,

- Heck HA. Developmental effects of dietary phytoestrogens in Sprague-Dawley rats and interactions of genistein and daidzein with rat estrogen receptors α and β in vitro. *Toxicol Sci* 1999;51:236-44.
34. Birt DF, Markin RS, Blackwood D, Harvell DM, Shull JD, Pennington KL. Dietary lignan, and insoluble fiber, enhance uterine cancer but did not influence mammary cancer induced N-methyl-N-nitrosourea in rats. *Nutr & Cancer* 1998;31:24-30.
35. Wagner JD, Cefalu WT, Anthony MS, Litwak KN, Zhang L, Clarkson TB. Dietary soy protein and estrogen replacement therapy improve cardiovascular risk factors and decrease aortic cholesterol ester content in ovariectomized cynomolgus monkeys. *Metabolism* 1997;46:698-705.
36. Tangbanluekal L, Robinette CL. Prolactin mediates estradiol-induced inflammation in the lateral prostate of Wistar rats. *Endocrinology* 1993;132:2407-16.
37. Robinette CL. Sex-hormone-induced inflammation and fibromuscular proliferation in the rat lateral prostate. *Prostate* 1988;12:271-86.
38. Shull JD, Gorski J. Regulation of prolactin gene transcription in vivo: interactions between estrogen, pimozone, and alpha-ergocryptine. *Mol Pharmacol* 1990;37:215-21.

39. Grayhack JT, Lebowitz JM. Effect of prolactin on citric acid of lateral lobe of prostate. *Investig Urol (Berl)* 1967;5:87-94.
40. Harris MT, Feldberg RS, Lau K-M, Lazarus NH, Cochrane DE. Expression of proinflammatory gene during estrogen-induced inflammation of the rat prostate. *Prostate* 2000;44:19-25.
41. Santell RC, Chang YC, Nair MG, Helferich WG. Dietary genistein exerts estrogenic effects upon the uterus, mammary gland and the hypothalamic/pituitary axis in rats. *J Nutr* 1997;127:263-9.
42. Kuiper GGJM, Carlsson B, Grandien K, Enmark E, Haggblad J, Nilsson S, et al. Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors α and β . *Endocrinology* 1997;138:863-70.
43. Schleicher RL, Lamartiniere CA, Zheng M, Zhang M. The inhibitory effect of isoflavone on the growth and metastasis of a transplantable rat accessory sex gland carcinoma. *Cancer Lett* 1999;136:195-201.
44. Weber KS, Jacobson NA, Setchell KD, Lephart ED. Brain aromatase and 5α -reductase, regulatory behaviors and testosterone levels in adult rats on phytoestrogen diets. *Proc Soc Exp Biol Med* 1999;221:131-5.
45. Mäkelä SI, Pylkkänen LH, Santti RSS, Adlercreutz H. Dietary

- soybean may be antiestrogenic in male mice. *J Nutr* 1995;125:437-45.
46. King RA, Broadbent JL, Head RJ. Absorption and excretion of the soy isoflavone genistein in rats. *J Nutr* 1996;126:176-82.
47. King RA. Daidzein conjugates are more bioavailable than genistein conjugates in rats. *Am J Clin Nutr* 1998;68(suppl):1496-9.
48. Adams NR. Phytoestrogens. In: Cheeke PR. editor. *Toxicants of plant origin*. Boca Raton, FL: CRC Press; 1989. p.23-51.

Abstract

The effects of isoflavones in prostate of normal adult rat

Dong Chan Chun

Department of Medicine

The Graduate School, Yonsei University

(Directed by Professor Sung Joon Hong)

Isoflavones(diphenolic phytoestrogens) are reported to have weak estrogenic activities and inhibit abnormal cellular proliferation by 5 α -reductase. However, reports on its in vivo effect are rare. The object of this study is to determine the functional and morphologic changes of the prostate of normal rats after administration of high dose isoflavones.

Sprague-Dawley rats, 8 weeks old, were divided into two groups. The experimental group was fed with AIN(American Institute of Nutrition)-76A containing no detectable phytoestrogens and soy-extracted isoflavones mixture(genistein 60.0%, daidzein 19.6%) 330 mg/kg body weight and the control group was fed with AIN-76A for 9 weeks, respectively. Intraprostatic concentrations of isoflavones were measured by GC-MS(gas chromatography-mass spectrometer). The body weight was measured serially and the weight of the prostate was measured at the end of the experiment. Histologic and morphometric changes by isoflavones were assessed under microscopy and serum

concentrations of androgens were measured to evaluate the endocrinologic effects on the prostate.

Weekly and total body weight gain were significantly lower in experimental group than control group ($p < 0.05$). The daidzein and genistein concentrations in the dorsolateral prostate were 68.9 ± 28.6 ng/g and 100.9 ± 42.5 ng/g in experimental group, and 30.0 ± 10.6 ng/g and 39.3 ± 7.9 ng/g in control group, respectively. In ventral prostate of experimental group, the daidzein and genistein concentrations were 16.9 ± 11.0 ng/g, 23.7 ± 5.6 ng/g and 27.7 ± 6.4 ng/g, 28.8 ± 2.7 ng/g in control, respectively. The concentrations of daidzein and genistein in dorsolateral prostate were significantly higher in experimental group than control ($p < 0.05$). In the experimental group, severe inflammatory change of stroma and epithelial detachment and degeneration within glandular lumen at the dorsolateral prostate were significant compared to control. In morphometric studies, prostate weight and serum concentrations of androgens, there were no significant changes between control and experimental group.

These results suggest that high dose isoflavones do not induce measurable morphologic changes within rat normal prostate. Inflammatory changes in the dorsolateral prostate was thought to be due to estrogenic activity amplified by isoflavones and different results in ventral prostate suggest that regional differences in the distribution and activities of isoflavones and estrogenic receptors may exist in the rat prostate.

Key Words: isoflavone, prostate, genistein, daidzein, estrogen