

ไอโซฟลาโวนจากถั่วเหลือง: ชีวเคมี กลไกการออกฤทธิ์ และความเกี่ยวข้องในการป้องกันมะเร็งเต้านม

Soy isoflavones: Biochemistry, mechanism of action and implication for breast cancer preventions

ชรินทร์ ถาวรคุณุณ

Charin Thawornkuno

ภาควิชาชีวโมเลกุลและพันธุศาสตร์โรคเขตร้อน คณะเวชศาสตร์เขตร้อน มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพฯ 10400

Department of Molecular Tropical Medicine and Genetics, Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University, Bangkok 10400, Thailand

E-mail: charin.tha@mahidol.ac.th

บทคัดย่อ

มะเร็งเป็นปัญหาหลักของสาธารณสุขทั่วโลกไม่เว้นแม้แต่ในประเทศไทย ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2541 เป็นต้นมา มะเร็งเป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับ 1 ของไทยมาโดยตลอด และยังพบว่าอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งเพิ่มสูงขึ้น มะเร็งเป็นโรคร้ายแรงและเป็นอันตรายถึงชีวิต สาเหตุของการเกิดมะเร็งมีหลากหลายและซับซ้อน โดยมีหลายปัจจัยที่เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดมะเร็ง เช่น ปัจจัยทางด้านอาหาร การติดเชื้อ การได้รับรังสี และปัจจัยอื่นๆ ที่เกี่ยวเนื่องกับมลภาวะทางสิ่งแวดล้อม ซึ่งขณะนี้เป็นที่ทราบโดยทั่วไปว่าอาหารหรือพฤติกรรมกินมีส่วนช่วยในการลดความเสี่ยงที่ทำให้เกิดมะเร็ง ดังนั้นการป้องกันการเกิดมะเร็งจากอาหารจึงได้รับความสนใจอย่างแพร่หลาย โดยเฉพาะในปี พ.ศ. 2533 เมื่อผู้เข้าร่วมการประชุมเชิงปฏิบัติการที่จัดขึ้นด้วยการสนับสนุนจากสถาบันมะเร็งแห่งชาติของสหรัฐอเมริกาได้เสนอความเป็นไปได้ของไอโซฟลาโวน (สารจำพวก polyphenol ที่ไม่ใช่สเตอรอยด์ที่พบมากในถั่วเหลือง) ในการลดความเสี่ยงในการเกิดมะเร็ง หลังจากนั้นได้มีงานวิจัยจำนวนมากกล่าวถึงความเป็นไปได้ของการใช้ไอโซฟลาโวนในการป้องกันการเกิดมะเร็ง โดยเฉพาะอย่างยิ่งในมะเร็งเต้านม ดังนั้นในบทความนี้จึงมุ่งเน้นไปที่การศึกษาสารไอโซฟลาโวนที่ได้จากถั่วเหลือง กิจกรรมทางชีวเคมีต่างๆ ที่เกี่ยวข้อง กลไกการออกฤทธิ์และความเป็นไปได้ของไอโซฟลาโวนในการป้องกันมะเร็งเต้านม

ABSTRACT

Cancer is a main problem of the current public health worldwide. In Thailand, this disease is in the highest rank of the cause of death since 1988, and the incidence rates of cancers are also rising. Cancer is a serious disease and can be fatal. Causes of cancer are diverse and complex. Several factors increase cancer risk such as diets, infections, radioactive exposures and environmental pollutants. It is currently accepted that consumptions some diet and certain eating habits can reduce the risk of cancer. Therefore, cancer preventive compounds from foods have been of great interest. Especially in 1990, when participants at a workshop supported by the National Cancer Institute proposed the possibility of isoflavones (polyphenolic non-steroidal found mostly in soy) in the prevention of several types of cancers. Since, many studies have mentioned the possibility of using isoflavones in the prevention of cancer particularly in breast cancer. In this article, the biochemistry, mechanism of action and implications for breast cancer preventions of the isoflavones, which was isolated form soy, are reviewed.

คำสำคัญ: ไอโซฟลาโวน; เอสโตรเจน; มะเร็งเต้านม

Keywords: isoflavone; estrogen; breast cancer

บทนำ

ความเป็นไปได้ของถั่วเหลืองและผลิตภัณฑ์ที่มา จากถั่วเหลืองในการลดความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งได้รับ ความสนใจอย่างกว้างขวางโดยในปี พ.ศ. 2533 เมื่อผู้เข้าร่วม การประชุมเชิงปฏิบัติการที่จัดขึ้นจากการสนับสนุนของ สถาบันมะเร็งแห่งชาติสหรัฐอเมริกาได้มีข้อเสนอแนะว่า ควรมีการระดมทุนและมุ่งเน้นงานวิจัยเพื่อค้นหา สารอาหารที่ใช้ในป้องกันมะเร็ง (Chemoprevention) ของ ถั่วเหลืองและผลิตภัณฑ์ที่มาจากถั่วเหลือง (Messina and Barnes, 1991) จากสารประกอบทั้งหมดที่มีในถั่วเหลือง พบว่าไอโซฟลาโวนเป็นสารที่ได้รับความนิยมมากที่สุด เนื่องจากมีการศึกษาว่าสารดังกล่าวเกี่ยวข้องกับการ ยับยั้งและป้องกันมะเร็งเป็นจำนวนมาก โดยในปัจจุบันมี การยอมรับอย่างแพร่หลายว่าไอโซฟลาโวนมีแนวโน้มที่จะ ใช้เป็นสารอาหารเพื่อป้องกันมะเร็งเต้านมและมะเร็ง ชนิดต่างๆ (Sarkar and Li, 2003) ในบทนี้จึงนำเสนอ ความเป็นไปได้ของสารไอโซฟลาโวนในการป้องกันมะเร็ง เต้านม โดยจะมุ่งเน้นเกี่ยวกับชีวเคมีต่างๆ ที่เกี่ยวข้อง กับ สารไอโซฟลาโวน กลไกการออกฤทธิ์และความเป็นไปได้ ของไอโซฟลาโวนในการป้องกันมะเร็งเต้านม

เอสโตรเจนกับการเกิดมะเร็งเต้านม

เอสโตรเจนเป็นสารที่จัดอยู่ในกลุ่มสเตอรอยด์ ซึ่งเป็นฮอร์โมนเพศที่เกี่ยวข้องกับการเจริญของลักษณะ เพศและการเจริญพันธุ์ของเพศหญิง (Heldring *et al.*, 2007) ในธรรมชาติเอสโตรเจนสร้างจากคอเลสเตอรอล สามชนิด ได้แก่ 17 β -estradiol เป็นคอเลสเตอรอลชนิด แรกที่มีความสำคัญมาก โดยเป็นเอสโตรเจนที่มีปริมาณ มากที่สุด ซึ่งผลิตได้จากรังไข่ของมนุษย์ โดยปกติระดับของ 17 β -estradiol จะขึ้นสูงที่สุดก่อนไข่ตก (ประมาณ 250 – 500 พิโคกรัมต่อมิลลิลิตร) และจะลดลงต่ำสุดในช่วงก่อนมี ประจำเดือน (5 – 25 พิโคกรัมต่อมิลลิลิตร) แต่ในหญิงวัย หมดประจำเดือนระดับของ 17 β -estradiol จะลดลงต่ำกว่า 20 พิโคกรัมต่อมิลลิลิตร (Gruber *et al.*, 2002) ส่วน ชนิดที่สองคือ estriol ซึ่งเป็นเอสโตรเจนหลักที่ถูกสร้างขึ้นระหว่างตั้งครรภ์ และชนิดสุดท้ายคือ estrone เป็น

เอสโตรเจนหลักที่หมุนเวียนอยู่ในกระแสโลหิตในหญิงวัย หมดประจำเดือน โดยเอสโตรเจนชนิดนี้สร้างในเนื้อเยื่อ เช่น ตับ กล้ามเนื้อ และเนื้อเยื่อไขมัน จากปฏิกิริยา aromatization ของ androgen ชนิดต่างๆ ที่ได้จากต่อม หมวกไตและรังไข่ อย่างไรก็ตามกลไกการควบคุมการ สร้างเอสโตรเจนในหญิงวัยหมดประจำเดือนยังไม่มี ความชัดเจน

กลไกการออกฤทธิ์ของเอสโตรเจนจะผ่านทาง เอสโตรเจนรีเซพเตอร์ (estrogen receptors; ERs) ซึ่ง ประกอบไปด้วย ER α และ ER β เอสโตรเจนรีเซพเตอร์ ซึ่งอยู่ ในกลุ่มของ nuclear receptor superfamily โดยเป็น ligand-regulated transcription factor ชนิดหนึ่ง (Somponpun and Sladek, 2002) โมเลกุลของเอสโตรเจนรีเซพเตอร์ เองมีหน้าที่แตกต่างกันไป เช่น ในส่วนของ N-terminal domain เกี่ยวข้องกับ protein-protein interaction และ transcriptional activation ของยีนเป้าหมาย (McInerney *et al.*, 1996; Onate *et al.*, 1998; Webb *et al.*, 1998) ส่วนของ DNA-binding domain เกี่ยวข้องกับ receptor dimerization และจับกับลำดับนิวคลีโอไทด์ที่จำเพาะเจาะจง (Umesono and Evans, 1989; Schwabe *et al.*, 1993) และท้ายที่สุด ligand-binding domain หรือ C-terminal domain เกี่ยวข้องกับ ligand-binding และ transcriptional activation ของยีนเป้าหมาย (Evans, 1988) โดยพบว่า ลำดับกรดอะมิโนของทั้ง ER α และ ER β มีความคล้ายคลึง ในระดับต่ำ (ประมาณ 55%) อย่างไรก็ตามในส่วนของ DNA-binding domain นั้นมีความคล้ายคลึงกันค่อนข้าง สูง (Witkowska *et al.*, 1997) ทำให้สารต่างๆ หรือ ligand สามารถจับกับเอสโตรเจนรีเซพเตอร์ได้ด้วยแรงดึงดูด (affinity) ที่แตกต่างกันดังแสดงใน Table 1

จากการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้น ของเอสโตรเจนในซีรัมกับความเสี่ยงของโรคมะเร็งเต้านม ในหญิงวัยก่อนหมดประจำเดือน พบว่ามีความขัดแย้งกัน อยู่มากเนื่องจากการวัดปริมาณของเอสโตรเจนได้ตรวจสอบ ในช่วงเวลาที่แตกต่างกันในระหว่างรอบประจำเดือน ทำให้ระดับความเข้มข้นของเอสโตรเจนที่ได้มีค่าไม่แน่นอน อย่างไรก็ตามจากการศึกษาทางระบาดวิทยาพบว่าระดับ ของเอสโตรเจนในซีรัมที่มีความเข้มข้นต่ำแปรผันตรงกับ ความเสี่ยงที่ทำให้เกิดมะเร็งเต้านมที่ลดลง ส่วนระดับ เอสโตรเจนในซีรัมที่มีความเข้มข้นสูงมีความเสี่ยงที่ทำให้

Table 1 Relative Binding Affinities of Different Ligands for Estrogen Receptors.

Ligand	Binding Affinities*	
	ER α	ER β
17 β -estradiol [†]	100.00	100.00
Estrone [†]	2.00	0.20
Estriol [†]	29.00	80.00
Daidzein [†]	0.10	0.50
Genistein [‡]	3.10	18.13
Glycitein	ND	ND
O-desmethylangolensin [‡]	0.06	0.37
Dihydrodaidzein [‡]	ND	0.12
Equol [‡]	0.28	1.87

*Values range from 0 to 100, with higher values indicating greater binding affinity. [†]Data are from (Kuiper *et al.*, 1998). [‡]Data is from (Hwang *et al.*, 2006). ND is not determining.

เกิดมะเร็งเต้านมสูงตามไปด้วย (Key *et al.*, 1990) ขณะที่ ในหญิงวัยหมดประจำเดือนระดับของเอสโตรเจนที่สูงขึ้น มีผลต่อการเกิดมะเร็งเต้านมมากกว่าในหญิงที่มีระดับ ความเข้มข้นของเอสโตรเจนที่ต่ำ (Toniolo *et al.*, 1995; Cauley *et al.*, 1999)

ไอโซฟลาโวนและแหล่งที่มา

ไอโซฟลาโวน (isoflavones) เป็นสารจำพวก polyphenol ที่ไม่ใช่สเตอรอยด์ (steroid) พบปริมาณสูงใน ถั่วเหลืองและผลิตภัณฑ์ที่มาจากถั่วเหลือง โดยปกติจะ พบปริมาณไอโซฟลาโวนอยู่ระหว่าง 1.2 – 3.3 มิลลิกรัม ต่อน้ำหนักแห้งของถั่วเหลืองหนึ่งกรัม (Wang and Murphy, 1994b) ปริมาณของสารไอโซฟลาโวนสามารถแปรผันได้ จากหลากหลายปัจจัยเช่น ความหลากหลายของสถานที่ หรือปีที่เก็บเกี่ยวในถั่วเหลือง หรืออาจเกิดจากชนิดของ ผลิตภัณฑ์อาหารที่มาจากแปรรูปของถั่วเหลือง (Wang and Murphy, 1994a) ไอโซฟลาโวนที่อยู่ในถั่วเหลืองมีอยู่ ด้วยกันสองรูปแบบคือ aglycone (เป็นไอโซฟลาโวน รูปแบบที่ไม่มีโมเลกุลของน้ำตาลมาเชื่อมต่อ) มีสามชนิด คือ 1) daidzein 2) genistein และ 3) glycitein ส่วนใน รูปแบบที่สองเป็นไอโซฟลาโวนที่มีโมเลกุลของน้ำตาล เชื่อมต่ออยู่เรียกว่า isoflavone β -glucoside ประกอบไปด้วย

6"-O-malonylglucoside 6"-O-acetylglucoside และ β - glucoside (Figure 1a) (Song *et al.*, 1998) ซึ่งเกือบ ทั้งหมดของไอโซฟลาโวนที่พบในถั่วเหลืองจะอยู่ใน รูปแบบนี้ (Coward *et al.*, 1998) โดยมีอัตราส่วนของ daidzein: genistein: glycitein อยู่ที่ประมาณร้อยละ 40: 50: 10 ของปริมาณไอโซฟลาโวนทั้งหมดที่มีอยู่ในถั่ว เหลือง (Murphy *et al.*, 1999) และเนื่องด้วยโมเลกุลของ น้ำตาลที่เชื่อมต่อกับไอโซฟลาโวนที่อยู่ในรูปของ 6"-O- malonylglucoside หรือ 6"-O-acetylglucoside มีความ อ่อนไหวต่อความร้อนสูง ดังนั้นหลังจากผ่านกระบวนการผลิต ทางอุตสาหกรรมในอาหาร โมเลกุลของน้ำตาลที่เชื่อมต่อกับ สารไอโซฟลาโวนจะเปลี่ยนมาอยู่ในรูปของ β -glucoside (Kudou *et al.*, 1991; Barnes *et al.*, 1994) และในบางกรณี กระบวนการหมักในผลิตภัณฑ์อาหารที่มาจากถั่วเหลือง บางประเภทส่งผลให้น้ำตาลที่เชื่อมต่อกับโมเลกุลของไอ โซฟลาโวนหลุดออกไป (Setchell, 1998; Manach *et al.*, 2004) จากโครงสร้างทางเคมีของไอโซฟลาโวนมีความ คล้ายคลึงกับฮอร์โมนเพศหญิง 17 β -estradiol ซึ่งเป็น ฮอร์โมนชนิดที่พบได้ทั่วไปและมีมากในหญิงที่อยู่ในวัย เจริญพันธุ์ (Figure 1b) ดังนั้นสารนี้จึงถูกจัดอยู่ในกลุ่มของ ไฟโตเอสโตรเจน (สารที่สร้างโดยพืชซึ่งมีฤทธิ์เหมือนกับ ฮอร์โมนเอสโตรเจน)

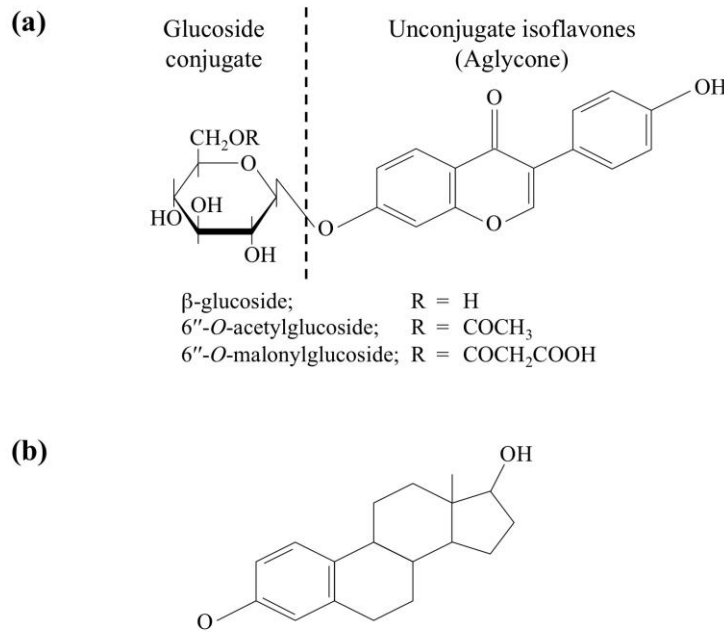


Figure 1 Chemical structure of isoflavones and its conjugate (a) and female sex hormone 17 β -estradiol (b).

การดูดซึมเข้าสู่ร่างกายของสารไอโซฟลาโวน

ขั้นตอนที่จำเป็นก่อนการดูดซึมสารไอโซฟลาโวนเข้าสู่ร่างกายคือการนำน้ำตาลที่เชื่อมต่อกับโมเลกุลของสารไอโซฟลาโวนออกก่อน โดยมีสมมุติฐานที่เชื่อว่าแบคทีเรียในลำไส้มีส่วนสำคัญต่อกระบวนการดังกล่าว แต่ในปัจจุบันนี้พบว่ากระบวนการดูดซึมสารไอโซฟลาโวนเกิดจากเอนไซม์ lactase phlorizin hydrolase (LPH) ในลำไส้เล็ก (Day *et al.*, 2000) โดยเมื่ออยู่ในรูปของ aglycone ไอโซฟลาโวนจะซึมผ่านผนังของลำไส้เล็ก (King and Bursill, 1998) ส่วนไอโซฟลาโวนที่ไม่ได้ซึมจะเคลื่อนผ่านไปยังลำไส้ใหญ่ซึ่งเป็นที่อยู่ของแบคทีเรียจำนวนมากส่งผลให้ไอโซฟลาโวนถูกย่อยด้วยเอนไซม์ของแบคทีเรียดังกล่าวเปลี่ยนเป็นอนุพันธ์ต่างๆ ก่อนที่จะเกิดการดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย (ดังแสดงใน Figure 2) โดย daidzein ถูกเปลี่ยนเป็น equol หรือ O-desmethylangolensin (O-DMA) ผ่านทาง dihydrodaidzein (Hur *et al.*, 2002; Schoefer *et al.*, 2002; Matthies *et al.*, 2008; Thawornkuno *et al.*, 2009) genistein ถูกเปลี่ยนเป็น 6'-hydroxy-O-DMA หรือ 5-hydroxyequol ผ่านทาง dihydrogenistein (Coldham *et al.*, 2002; Schoefer *et al.*, 2002; Matthies *et al.*, 2008) หรือท้ายที่สุด glycitein ถูกเปลี่ยนเป็น 5'-methoxy-O-DMA หรือ 6-methoxyequol ผ่านทาง dihydroglycitein (Simons

et al., 2005) เมื่อดูดซึมเข้าสู่ตับ ไอโซฟลาโวนจะเชื่อมต่อกับกับซัลเฟตหรืออาจเชื่อมต่อกับกรด glucuronic (Setchell and Cassidy, 1999) เพื่อเพิ่มความสามารถในการละลายน้ำของไอโซฟลาโวนหลังจากนั้นจะส่งออกไปกับน้ำเลือด โดยไอโซฟลาโวนเมื่ออยู่ในร่างกายของมนุษย์มีค่าครึ่งชีวิต (half-life) อยู่ที่ประมาณ 7.9 ชั่วโมง (Setchell, 1998) แต่ไม่มีการรายงานการศึกษาในมนุษย์ว่าหลังจากไอโซฟลาโวนถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสโลหิตแล้วไปสะสมที่เนื้อเยื่อใดเป็นพิเศษ

ความเข้มข้นของไอโซฟลาโวนในซีรัมและปัสสาวะที่มีผลต่อฤทธิ์

การศึกษาเพื่อวัดระดับของไอโซฟลาโวนในซีรัมระหว่างบุคคลที่รับประทานทั้งพืชและสัตว์เป็นอาหาร (omnivore) กับบุคคลที่รับประทานอาหารมังสวิรัต (vegetarian) ในชาวตะวันตกพบว่าปริมาณไอโซฟลาโวนของบุคคลที่รับประทานทั้งพืชและสัตว์เป็นอาหารต่ำกว่าบุคคลที่รับประทานมังสวิรัต แต่ทั้งนี้ปริมาณไอโซฟลาโวนในซีรัมของทั้งสองกลุ่มก็ยังคงต่ำกว่า 10 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร หากแต่ในชาวญี่ปุ่นซึ่งเป็นประเทศที่มีการรับประทานถั่วเหลืองและผลิตภัณฑ์ที่มาจากถั่วเหลืองค่อนข้างมากพบว่าปริมาณของไอโซฟลาโวนมากกว่าชาวตะวันตก

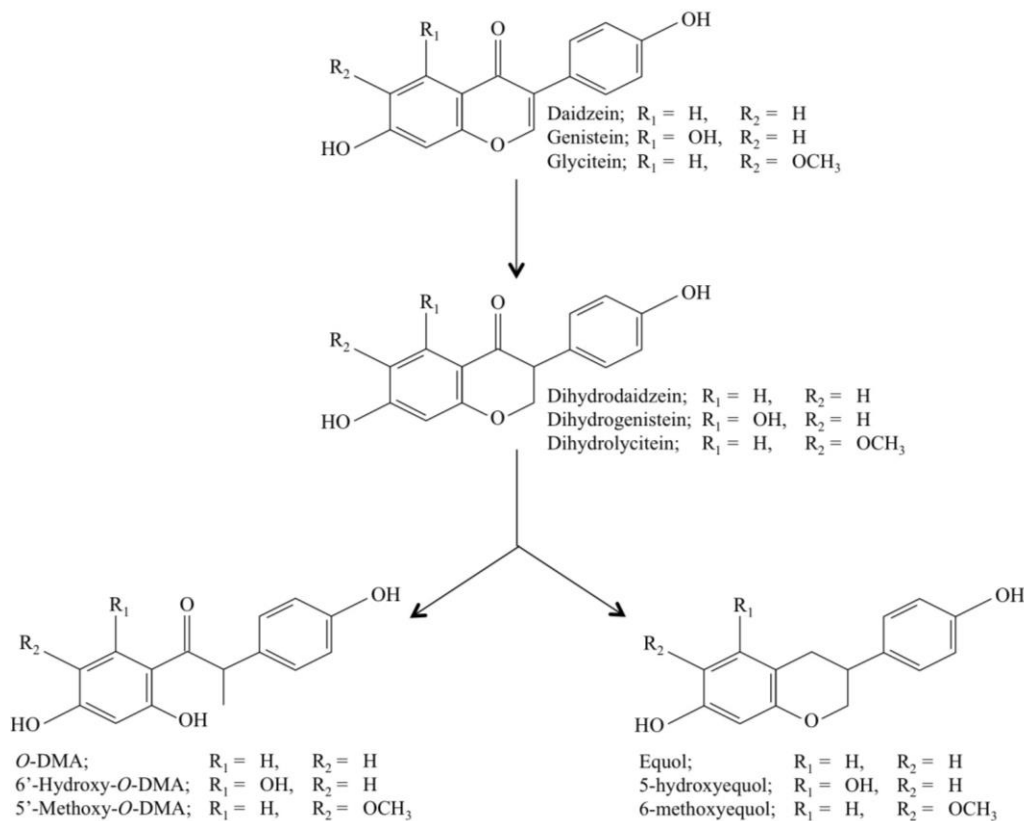


Figure 2 Chemical structure of isoflavones and its derivatives after metabolized by intestinal bacteria.

อยู่ที่ประมาณ 7 – 110 เท่า ซึ่งในบางรายอาจสูงถึง 600 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร (Adlercreutz *et al.*, 1993)

จากการศึกษาทางด้านเภสัชจลนศาสตร์พบว่า ปริมาณ ความถี่ของการได้รับไอโซฟลาโวน อายุ เพศ และพฤติกรรมการกินไม่มีผลต่อฤทธิ์ของสารไอโซฟลาโวนในร่างกาย (Nielsen and Williamson, 2007) หากแต่เกิดจากความหลากหลายของแบคทีเรียในลำไส้ เช่น ประชากรประมาณร้อยละ 40 เท่านั้นที่มีแบคทีเรียในลำไส้ใหญ่ที่สามารถเปลี่ยน daidzein ไปเป็น equol ได้ (Setchell *et al.*, 2002) ดังนั้นความหลากหลายของไอโซฟลาโวนที่ร่างกายได้รับไม่ได้ขึ้นอยู่กับถั่วเหลืองหรือผลิตภัณฑ์ที่มาจากถั่วเหลืองเพียงอย่างเดียว

การป้องกันการเกิดมะเร็งเต้านมด้วยสารไอโซฟลาโวน

จากการศึกษาทางระบาดวิทยาบ่งชี้ว่าอัตราการเกิดมะเร็งเต้านมค่อนข้างต่ำในประเทศที่นิยมบริโภคถั่วเหลืองและผลิตภัณฑ์ที่มาจากถั่วเหลืองเช่น ใน จีนและญี่ปุ่น (Rose *et al.*, 1986; Parkin, 1989) โดยเฉพาะ

อย่างยิ่งเมื่อเปรียบเทียบกับประเทศในแถบตะวันตก พบว่าอัตราการเกิดของมะเร็งเต้านมต่างกันประมาณ 6 เท่า ซึ่งความแตกต่างดังกล่าวอาจไม่เกี่ยวข้องจากความแตกต่างทางพันธุกรรมของชนชาติ แต่อาจเกิดขึ้นเนื่องจากอาหารหรือปัจจัยการดำรงชีวิตที่แตกต่างกัน เพราะเมื่อชาวจีนและชาวญี่ปุ่นได้อพยพย้ายถิ่นไปยังประเทศที่มีการบริโภคถั่วเหลืองค่อนข้างต่ำ เช่น ในสหรัฐอเมริกา พบว่าผู้อพยพมีอัตราการเพิ่มขึ้นของมะเร็งเต้านมภายในไม่กี่ชั่วอายุคน อีกทั้งได้มีการศึกษาเพิ่มเติมพบว่า การบริโภคถั่วเหลืองและผลิตภัณฑ์ที่มาจากถั่วเหลืองมีความสัมพันธ์แบบผกผันกับการพัฒนาของมะเร็งเต้านม โดยประเทศที่บริโภคถั่วเหลืองและผลิตภัณฑ์ที่มาจากถั่วเหลืองสูงจะส่งผลให้เกิดอุบัติการณ์ของโรคมะเร็งเต้านมที่ต่ำ (Wu *et al.*, 1998)

มีหลักฐานทางวิทยาศาสตร์บางประการที่สนับสนุนว่าไอโซฟลาโวนแสดงให้เห็นถึงสัญญาณไปในทิศทางที่สามารถป้องกันมะเร็งเต้านมได้ เช่น การได้รับไอโซฟลาโวนไม่ส่งผลให้เกิดการเพิ่มความหนาแน่นของเนื้อเยื่อเต้านม

(Atkinson *et al.*, 2004) หรือพบว่ามีการบริโภคถั่วเหลือง ส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของฮอร์โมนเพศอยู่ในเกณฑ์ที่ดี (Brown *et al.*, 2002) และส่งผลให้ระยะเวลาของการมีรอบเดือนที่ยาวขึ้น (Kurzer, 2002) ซึ่งผลของการเปลี่ยนแปลงเหล่านี้ช่วยบ่งชี้ถึงความสามารถในการป้องกันมะเร็งเต้านมของไอโซฟลาโวน

ได้มีความพยายามเพื่อที่จะค้นหากลไกการออกฤทธิ์ของไอโซฟลาโวนในการป้องกันมะเร็งเต้านม แต่อย่างไรก็ตาม กลไกที่แน่นอนของไอโซฟลาโวนในการยับยั้งการเกิดมะเร็งเต้านมยังมีความคลุมเคลือ มีเพียงสมมุติฐานที่ว่าไอโซฟลาโวนมีผลต่อฮอร์โมนหรืออนุพันธ์ของฮอร์โมนที่เกี่ยวข้องกับการเจริญพันธุ์ (Kurzer, 2000; Xu *et al.*, 2000) ยับยั้งการสร้างสเตอรอยด์ฮอร์โมน เช่น aromatase และ 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase (Brooks and Thompson, 2005) โดยเอนไซม์เหล่านี้มีหน้าที่ในการสังเคราะห์เอสโตรเจน ดังนั้นการสังเคราะห์เอสโตรเจนที่ลดลงจึงอาจทำให้โอกาสการเกิดมะเร็งเต้านมลดตามไปด้วย ยิ่งไปกว่านั้นไอโซฟลาโวนยังสามารถยับยั้งการเจริญของเส้นเลือดใหม่ (Fotsis *et al.*, 1993; Yu, *et al.*, 2012) และยังสามารถกระตุ้นการตายของเซลล์แบบ apoptosis ได้เช่นกัน (Li *et al.*, 1999; Prietsch *et al.*, 2014) ไม่เพียงแค่มะเร็งเท่านั้นไอโซฟลาโวนยังมีฤทธิ์ในการลดอัตราการเกิดโรคได้อีกหลายชนิดเช่น โรคหลอดเลือดหัวใจ (Clarkson, 2002) โรคกระดูกพรุน (Erdman *et al.*, 2000) ตลอดจนการบรรเทาอาการของหญิงวัยหมดประจำเดือน (Wilcox *et al.*, 1990) ซึ่งสาเหตุที่สารเหล่านี้สามารถลดหรือบรรเทาอาการต่างๆ ได้ อาจเป็นเพราะไอโซฟลาโวนมีโครงสร้างที่คล้ายคลึงกับฮอร์โมนเอสโตรเจน และเนื่องจากเอสโตรเจนทำหน้าที่ในการควบคุมกลไกทางชีวภาพผ่านทางเอสโตรเจนรีเซพเตอร์ที่อยู่ภายในเซลล์ต่างๆ ดังนั้นสารที่มีโครงสร้างคล้ายคลึงกับเอสโตรเจนจึงสามารถแย่งจับกับเอสโตรเจนรีเซพเตอร์ ส่งผลให้ไอโซฟลาโวนมีฤทธิ์ส่งเสริมหรือต่อต้านการทำงานของฮอร์โมนเอสโตรเจน (Barnes and Peterson, 1995)

บทสรุป

ถึงแม้ว่าจะมีหลักฐานทางวิทยาศาสตร์จำนวนมากที่แสดงถึงความสามารถของไอโซฟลาโวนในการยับยั้ง

มะเร็งเต้านม และผลการศึกษาทางระบาดวิทยาที่สนับสนุนการใช้ไอโซฟลาโวนในการป้องกันมะเร็งเต้านม อย่างไรก็ตามก็ ตามทฤษฎีต่างๆ ที่อธิบายถึงความสามารถของไอโซฟลาโวนในการยับยั้งมะเร็งผนวกกับข้อมูลทางระบาดวิทยายังไม่อาจบ่งชี้ว่าไอโซฟลาโวนมีผลในการป้องกันหรือรักษามะเร็งเต้านม เนื่องจากยังไม่มีผลงานวิจัยที่สามารถชี้ชัดถึงผลข้างเคียงจากการได้รับไอโซฟลาโวนในปริมาณมากและเป็นเวลานาน ดังนั้นจึงควรมีการศึกษาข้อมูลเพิ่มเติมของการใช้ไอโซฟลาโวนในการป้องกันมะเร็งเต้านมเพิ่มเติม ก่อนที่จะนำมาใช้จริง

เอกสารอ้างอิง

- Adlercreutz H, Markkanen H, Watanabe S (1993) Plasma concentrations of phyto-oestrogens in Japanese men. *Lancet* 342: 1209–1210.
- Atkinson C, Warren R, Sala E, Dowsett M, Dunning A, Healey C, Runswick S, Day N, Bingham S (2004) Red-clover-derived isoflavones and mammographic breast density: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial [ISRCTN42940165]. *Breast Cancer Res* 6: R170–R179.
- Barnes S, Peterson TG (1995) Biochemical Targets of the Isoflavone Genistein in Tumor Cell Lines. *Exp Biol Med* (Maywood) 208: 103–108.
- Barnes S, Kirk M, Coward L (1994) Isoflavones and their conjugates in soy foods: extraction conditions and analysis by HPLC-mass spectrometry. *J Agric Food Chem* 42: 2466–2474.
- Brooks JD, Thompson LU (2005) Mammalian lignans and genistein decrease the activities of aromatase and 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase in MCF-7 cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 94: 461–467.
- Brown BD, Thomas W, Hutchins A, Martini MC, Slavin JL (2002) Types of dietary fat and soy minimally affect hormones and biomarkers associated with breast cancer risk in premenopausal women. *Nutr Cancer* 43: 22–30.
- Cauley J, Lucas F, Kuller L, Stone K, Browner W, Cummings S (1999) Elevated serum estradiol

- and testosterone concentrations are associated with a high risk for breast cancer. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med* 130: 270–277.
- Clarkson TB (2002) Soy, soy phytoestrogens and cardiovascular disease. *J Nutr* 132: 566S–569S.
- Coldham NG, Darby C, Hows M, King LJ, Zhang AQ, Sauer MJ (2002) Comparative metabolism of genistin by human and rat gut microflora: detection and identification of the end-products of metabolism. *Xenobiotica* 32: 45–62.
- Coward L, Smith M, Kirk M, Barnes S (1998) Chemical modification of isoflavones in soyfoods during cooking and processing. *Am J Clin Nutr* 68: 1486S–1491S.
- Day AJ, Canada FJ, Diaz JC, Kroon PA, McLauchlan R, Faulds CB, Plumb GW, Morgan MR, Williamson G (2000) Dietary flavonoid and isoflavone glycosides are hydrolysed by the lactase site of lactase phlorizin hydrolase. *FEBS Lett* 468: 166–170.
- Erdman JW, Jr, Stillman RJ, Boileau RA (2000) Provocative relation between soy and bone maintenance. *Am J Clin Nutr* 72: 679–680.
- Evans R (1988) The steroid and thyroid hormone receptor superfamily. *Science* 240: 889–895.
- Fotsis T, Pepper M, Adlercreutz H, Fleischmann G, Hase T, Montesano R, Schweigerer L (1993) Genistein, a dietary-derived inhibitor of in vitro angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 90: 2690–2694.
- Gruber C, Tschugguel W, Schneeberger C, Huber J (2002) Production and actions of estrogens. *N Engl J Med* 346: 340–352.
- Heldring N, Pike A, Andersson S, Matthews J, Cheng G, Hartman J, Tujague M, Strom A, Treuter E, Warner M, Gustafsson J-A (2007) Estrogen Receptors: How Do They Signal and What Are Their Targets. *Physiol Rev* 87: 905–931.
- Hur HG, Beger RD, Heinze TM, Lay JO, Jr., Freeman JP, Dore J, Rafii F (2002) Isolation of an anaerobic intestinal bacterium capable of cleaving the C-ring of the isoflavonoid daidzein. *Arch Microbiol* 178: 8–12.
- Hwang CS, Kwak HS, Lim HJ, Lee SH, Kang YS, Choe TB, Hur HG, Han KO (2006) Isoflavone metabolites and their in vitro dual functions: they can act as an estrogenic agonist or antagonist depending on the estrogen concentration. *J Steroid Biochem Mol Biol* 101: 246–253.
- Key T, Chen J, Wang D, Pike M, Boreham J (1990) Sex hormones in women in rural China and in Britain. *Br J Cancer* 62: 631–636.
- King RA, Bursill DB (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.
- Kudou S, Tsuzaki I, Uchida T, Okubo K (1991) Purification and some properties of soybean saponin hydrolase from *Aspergillus oryzae* KO-2. *Agric Biol Chem* 55: 31–36.
- Kuiper GG, Lemmen JG, Carlsson B, Corton JC, Safe SH, van der Saag PT, van der Burg B, Gustafsson JA (1998) Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta. *Endocrinol* 139: 4252–4263.
- Kurzer MS (2000) Hormonal effects of soy isoflavones: studies in premenopausal and postmenopausal women. *J Nutr* 130: 660S–661S.
- Kurzer MS (2002) Hormonal effects of soy in premenopausal women and men. *J Nutr* 132: 570S–573S.
- Li Y, Upadhyay S, Bhuiyan M and Sarkar FH (1999) Induction of apoptosis in breast cancer cells MDA-MB-231 by genistein. *Oncogene* 18: 3166–3172.
- Manach C, Scalbert A, Morand C, Remesy C, Jimenez L (2004) Polyphenols: food sources and bioavailability. *Am J Clin Nutr* 79: 727–747.

- Matthies A, Clavel T, Gutschow M, Engst W, Haller D, Blaut M, Braune A (2008) Conversion of daidzein and genistein by an anaerobic bacterium newly isolated from the mouse intestine. *Appl Environ Microbiol* 74: 4847–4852.
- McInerney EM, Tsai M-J, O'Malley BW, Katzenellenbogen BS (1996) Analysis of estrogen receptor transcriptional enhancement by a nuclear hormone receptor coactivator. *Proc Natl Acad Sci USA* 93: 10069–10073.
- Messina M, Barnes S (1991) The Role of Soy Products in Reducing Risk of Cancer. *J Natl Cancer Inst* 83: 541–546.
- Murphy PA, Song T, Buseman G, Barua K, Beecher GR, Trainer D, Holden J (1999) Isoflavones in retail and institutional soy foods. *J Agric Food Chem* 47: 2697–2704.
- Nielsen IL, Williamson G (2007) Review of the factors affecting bioavailability of soy isoflavones in humans. *Nutr Cancer* 57: 1–10.
- Oate SA, Boonyaratanakornkit V, Spencer TE, Tsai SY, Tsai M-J, Edwards DP, O'Malley BW (1998) The Steroid Receptor Coactivator-1 Contains Multiple Receptor Interacting and Activation Domains That Cooperatively Enhance the Activation Function 1 (AF1) and AF2 Domains of Steroid Receptors. *J Biol Chem* 273: 12101–12108.
- Parkin D (1989) Cancers of the breast, endometrium and ovary: geographic correlations. *Eur J Cancer Clin Oncol* 25: 1917–1925.
- Prietsch RF, Monte LG, da Silva FA, Beira FT, Del Pino FA, Campos VF, Collares T, Pinto LS, Spanevello RM, Gamaro GD, Braganhol E (2014) Genistein induces apoptosis and autophagy in human breast MCF-7 cells by modulating the expression of proapoptotic factors and oxidative stress enzymes. *Mol Cell Biochem* 390: 235–242.
- Rose D, Boyar A, Wynder E (1986) International comparisons of mortality rates for cancer of the breast, ovary, prostate, and colon, and per capita food consumption. *Cancer* 58: 2363–2371.
- Sarkar FH, Li Y (2003) Soy isoflavones and cancer prevention. *Cancer Invest* 21: 744–757.
- Schoefer L, Mohan R, Braune A, Birringer M, Blaut M (2002) Anaerobic C-ring cleavage of genistein and daidzein by *Eubacterium ramulus*. *FEMS Microbiol Lett* 208: 197–202.
- Schwabe J, Chapman L, Finch J, Rhodes D (1993) The crystal structure of the estrogen receptor DNA-binding domain bound to DNA: how receptors discriminate between their response elements. *Cell* 75: 567–578.
- Setchell KD (1998) Phytoestrogens: the biochemistry, physiology, and implications for human health of soy isoflavones. *Am J Clin Nutr* 68: 1333S–1346S.
- Setchell KD, Cassidy A (1999) Dietary isoflavones: biological effects and relevance to human health. *J Nutr* 129: 758S–767S.
- Setchell KD, Brown NM, Lydeking-Olsen E (2002) The clinical importance of the metabolite equol—a clue to the effectiveness of soy and its isoflavones. *J Nutr* 132: 3577–3584.
- Simons AL, Renouf M, Hendrich S, Murphy PA (2005) Metabolism of glycitein (7,4'-dihydroxy-6-methoxy-isoflavone) by human gut microflora. *J Agric Food Chem* 53: 8519–8525.
- Somponpun S, Sladek CD (2002) Role of estrogen receptor-beta in regulation of vasopressin and oxytocin release in vitro. *Endocrinol* 143: 2899–2904.
- Song T, Barua K, Buseman G, Murphy PA (1998) Soy isoflavone analysis: quality control and a new internal standard. *Am J Clin Nutr* 68: 1474S–1479S.
- Thawornkuno C, Tanaka M, Sone T, Asano K (2009) Biotransformation of daidzein to equol by crude enzyme from *Asaccharobacter celatus* AHU1763

- required an anaerobic environment. *Biosci Biotechnol Biochem* 73: 1435–1438.
- Toniolo PG, Levitz M, Zeleniuch-Jacquotte A, Banerjee S, Koenig KL, Shore RE, Strax P, Pasternack BS (1995) A Prospective Study of Endogenous Estrogens and Breast Cancer in Postmenopausal Women. *J Natl Cancer Inst* 87: 190–197.
- Umesono K, Evans R (1989) Determinants of target gene specificity for steroid/thyroid hormone receptors. *Cell* 57: 1139–1146.
- Wang H, Murphy PA (1994a) Isoflavone Composition of American and Japanese Soybeans in Iowa: Effects of Variety, Crop Year, and Location. *J Agric Food Chem* 42: 1674–1677.
- Wang H, Murphy PA (1994b) Isoflavone Content in Commercial Soybean Foods. *J Agric Food Chem* 42: 1666–1673.
- Webb P, Nguyen P, Shinsako J, Anderson C, Feng W, Nguyen MP, Chen D, Huang S-M, Subramanian S, McKinerney E, Katzenellenbogen BS, Stallcup MR, Kushner PJ (1998) Estrogen Receptor Activation Function 1 Works by Binding p160 Coactivator Proteins. *Mol Endocrinol* 12: 1605–1618.
- Wilcox G, Wahlqvist ML, Burger HG, Medley G (1990) Oestrogenic effects of plant foods in postmenopausal women. *BMJ* 301: 905–906.
- Witkowska HE, Carlquist M, Engstrom O, Carlsson B, Bonn T, Gustafsson JA, Shackleton CH (1997) Characterization of bacterially expressed rat estrogen receptor beta ligand binding domain by mass spectrometry: structural comparison with estrogen receptor alpha. *Steroids* 62: 621–631.
- Wu A, Ziegler R, Nomura A, West D, Kolonel L, Horn-Ross P, Hoover R, Pike M (1998) Soy intake and risk of breast cancer in Asians and Asian Americans. *Am J Clin Nutr* 68: 1437–1443S.
- Xu X, Duncan AM, Wangen KE, Kurzer MS (2000) Soy consumption alters endogenous estrogen metabolism in postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 9: 781–786.
- Yu X, Zhu J, Mi M, Chen W, Pan Q, Wei M (2012) Anti-angiogenic genistein inhibits VEGF-induced endothelial cell activation by decreasing PTK activity and MAPK activation. *Med Oncol* 29: 349–357.