

化学物質の毒性発現における種差・性差の解析：シトクロム P450 1A
サブファミリー分子種 (CYP1As) の発現変動における相違を指標として

関本 征史

Sex- and Species-differences on Xenobiotic-induced Toxicity: Differences in Constitutive and Xenobiotic-mediated Expression of Cytochrome P450 1A Subfamily Enzymes (CYP1As)

Masashi SEKIMOTO

*Department of Molecular Toxicology, School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka,
Yada 52-1, Suruga-ku, Shizuoka 422-8526, Japan*

(Received September 1, 2010)

Cytochrome P450 1A subfamily enzymes (CYP1As) are important molecules in the metabolic activation of carcinogens such as polycyclic aromatic hydrocarbons and heterocyclic amines and are induced by their substrate exposure. There are species, sex, and organ differences in the induction of CYP1As, and susceptibilities to carcinogens are closely related to the constitutive and carcinogen-induced levels of CYP1As in target organs of experimental rodents. In this study, we investigated the induction of CYP1As and their species or sex differences after treatment with various chemicals using experimental animals and cultured cell lines. We found that: 1) newly established reporter cell lines, HepG2-A10 and KanR2-XL8, can be used for determining of activation of the aryl hydrocarbon receptor (AhR), a key transcription factor in the expression of CYP1As; 2) monocyclic aromatic amine (2-methoxy-4-nitroaniline) induced hepatic CYP1As in rats but not in other rodents in an AhR-independent manner; 3) androgen suppressed the constitutive expression or heterocyclic aromatic amine (Trp-P-1)-dependent induction of these enzymes in pigs and mice; and 4) nicardipine, a dihydropyridine calcium channel blocker, increased hepatic CYP1A expression in rats and augmented 3-methylcholanthrene-mediated induction of CYP1As and DNA-adduct formation in HepG2 cells. These findings indicate that there are species or sex differences in the induction of hepatic CYP1As *via* AhR-independent and unexplained transcriptional mechanisms. The elucidation of these mechanisms will aid in finding new predictors or developing new prevention strategies for chemical-induced carcinogenesis.

Key words—Cytochrome P450 1A subfamily enzyme; species difference; sex difference; aryl hydrocarbon receptor; carcinogen

1. はじめに

哺乳類のシトクロム P450 1A サブファミリー (Cytochrome P450 1A: CYP1A) 酵素は、CYP1A1 と CYP1A2 より構成されており、CYP1A1 は主に肝外組織で、CYP1A2 は肝臓や小腸で、様々な異物の代謝に係わっている。また CYP1A 酵素は、多くの前駆型発がん物質を基質とすることが知られ、CYP1A1 は芳香族炭化水素 (polyaromatic aryl hydrocarbon: PAH) 類の代謝活性化 (エポキシ化) を、CYP1A2 は発がん性芳香族アミン類の代謝活

性化 (*N*-水酸化) をそれぞれ引き起こす。これら CYP1A 酵素は基質となる化合物の曝露により誘導されること、さらに、その誘導性は各動物の発がん感受性と密接に関連することが知られており、この誘導における種差や性差の解析が重要となる。本稿では、CYP1A 酵素誘導における種差や性差、あるいはその発現機構について、筆者らの研究成果を中心に紹介し、CYP1A 酵素を始めとした P450 分子種の発現誘導と毒性発現との係わりについて述べたい。

2. AhR 依存的転写活性化物質の検索を指向した培養肝細胞株の構築

CYP1A 酵素の代表的な誘導剤として、2,3,7,8-tetracholodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) などのダイオキシン類、benzo[*a*]pyrene (B[*a*]P) や 3-methyl-

静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野 (〒422-8526 静岡市駿河区谷田 52-1)

e-mail: sekimoto@u-shizuoka-ken.ac.jp

本総説は、平成 21 年度日本薬学会東海支部学術奨励賞の受賞を記念して記述したものである。

cholanthrene (MC) などの PAH 類が知られている [Fig. 1(A)]. これら化合物はいずれも、受容体型転写因子である芳香族炭化水素受容体 (aryl hydrocarbon receptor: AhR) を活性化する。リガンドの結合により活性化された AhR は細胞質から核

内に移行し、パートナータンパク質である AhR nuclear translocator (ARNT) と複合体を形成する。この複合体が標的遺伝子プロモーター上に存在する異物応答配列 (xenobiotic response element: XRE) に結合することで、CYP1A1 や CYP1A2 を含んだ

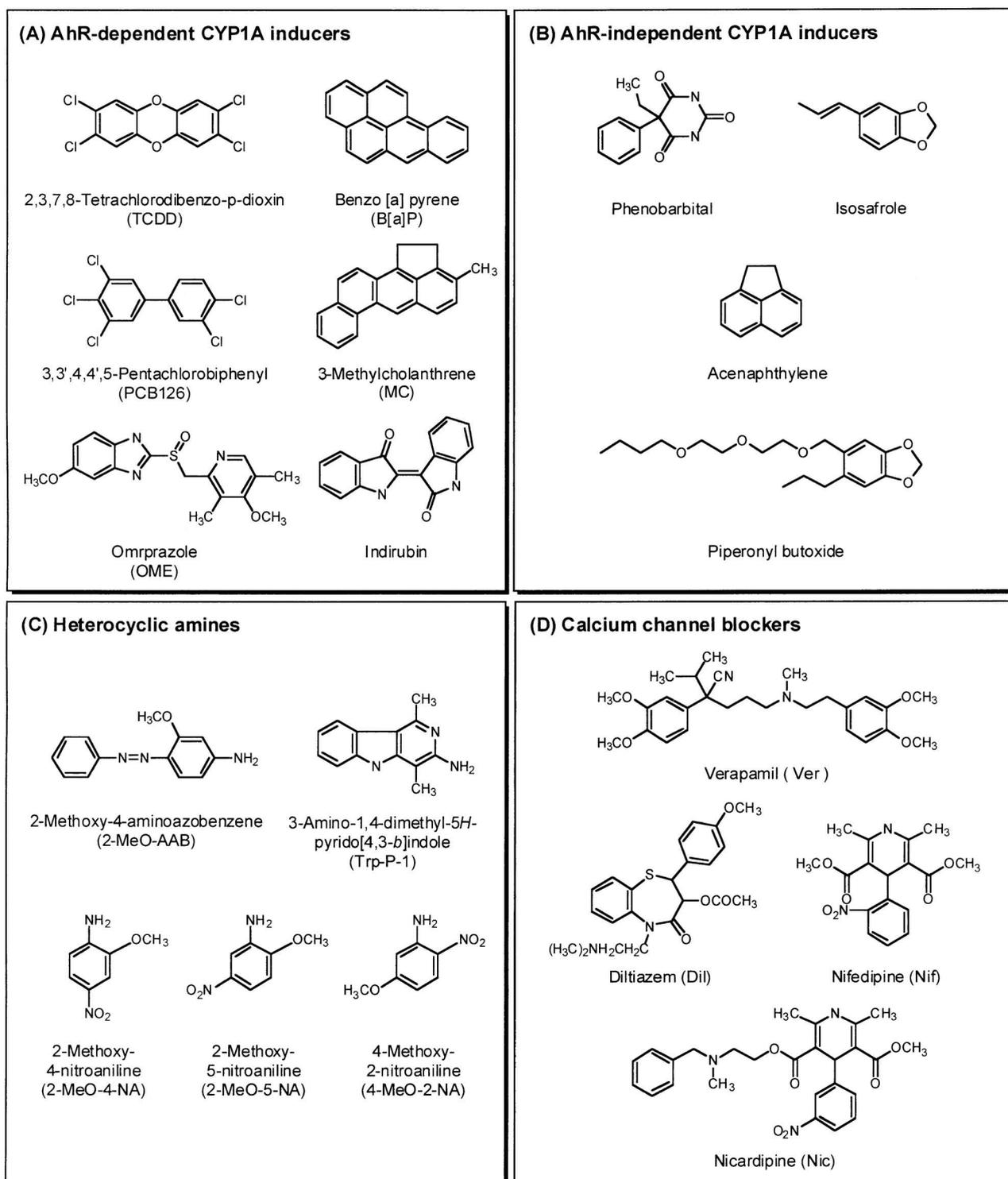


Fig. 1. Chemical Structures Described in This Review

種々標的遺伝子の転写活性化を引き起こす (Fig. 2).¹⁾ また、ヒトとげっ歯類の肝由来細胞株を用いた比較検討から、omeprazole (OME) による CYP1A 酵素誘導や AhR 活性化,²⁾ あるいは indirubin による AhR 活性化³⁾ には種差があることが知られている。

われわれは、CYP1A 酵素誘導における種差や性差を解析してゆく上で、AhR 活性化の相違を明らかとすることが必須であると考え、ラット及びヒト由来 AhR レポーター細胞株の樹立を試みた。出川らが樹立したラット肝由来 Kan-R2 細胞⁴⁾ 及び CYP1A 酵素の発現解析に繁用されるヒト肝がん由来 HepG2 細胞に対し、ラット CYP1A1 遺伝子プロモーター上の XRE (5'-CTCTCCCTCACGCAAACTC-3') を 3 つ繰り返し配置したレポータープラスミド (XRE-Luc) を安定に導入したのち、AhR リガンドである MC に対して高い反応性を示すクローンを選別し、KanR2-XL8 及び HepG2-A10 細胞を樹立した (Fig. 3).^{5,6)} 樹立した 2 種の細胞株のうち、HepG2-A10 では MC のみならず OME に対しても反応性を示し、濃度依存的なルシフェラーゼ活性の上昇がみられた。⁶⁾

3. CYP1A 酵素誘導における種差・性差

3-1. 肝 CYP1A 酵素誘導における種差 前述したように、TCDD や B[a]P, MC などは、AhR

依存的に CYP1A 酵素を誘導する。これら代表的な AhR リガンドは、分子量が 200 以上と比較的大きく、いずれも平面構造を有している。一方で、piperonyl butoxide, acenaphthylene, isosafrole, phenobarbital といった化合物 [Fig. 1 (B)] は、AhR 欠損マウスあるいは DBA/2 マウス (低親和性 AhR を有するマウス) においても肝 CYP1A2 酵素の発現を誘導する。⁷⁻⁹⁾ これらの知見から、CYP1A2 の誘導には AhR 非依存的な機構も存在すると考えられる。

出川らは、アゾ化合物である 2-methoxy-4-aminoazobenzene (2-MeO-AAB) や、その還元分解産物である 2-amino-4-nitroaniline (2-MeO-4-NA) [Fig. 1 (C)] がラット肝で CYP1A2 を優先的に誘導することや、2-MeO-4-NA の位置異性体を処理した場合には酵素誘導の選択性 (CYP1A1/CYP1A2 誘導比) が異なることを報告した。¹⁰⁻¹²⁾ この 2-MeO-4-NA は、AhR リガンドと構造的な類似性が低いことから、その CYP1A 誘導機構に興味を持たれた。そこでわれわれは、2-MeO-4-NA の肝 CYP1A 酵素誘導性を *in vivo* 及び *in vitro* の両面から検討した。まず、ラット、マウス、モルモットに対する誘導性を比較したところ、2-MeO-4-NA 投与による肝 CYP1A 酵素の誘導はラット特異的に起こることが示された。また、この動物種差は、2-MeO-4-NA の体内動態の違いに起因するものではなかった (Table 1).¹³⁾ 次に、

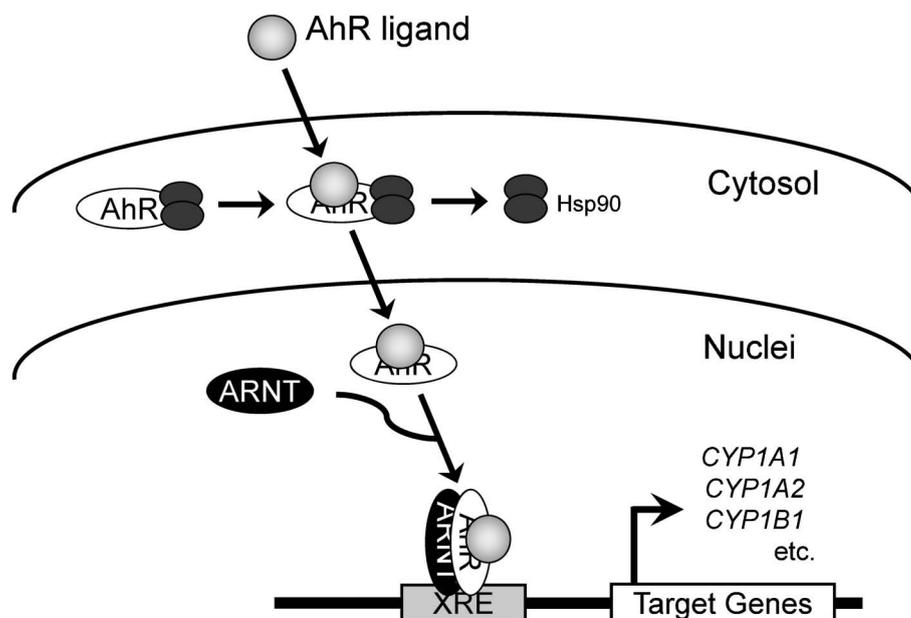


Fig. 2. Activation Mechanism of Aryl Hydrocarbon Receptor

AhR, aryl hydrocarbon receptor; ARNT, AhR nuclear translocator; Hsp90, heat shock protein 90; XRE, xenobiotic responsible element.

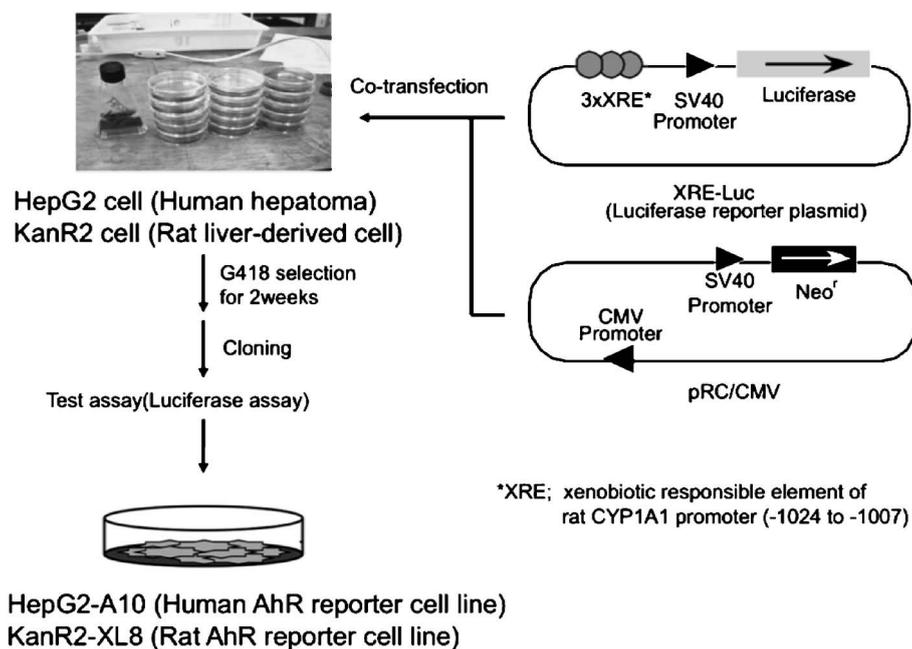


Fig. 3. Establishment of AhR Reporter Cell Line, KanR2-XL8 and HepG2-A10

2-MeO-4-NA の位置異性体を用いて同様の検討を行い、いずれもがラット特異的に CYP1A 酵素を誘導することを明らかとした。¹⁴⁾そこで、2-MeO-4-NA の AhR 活性化能を KanR2-XL8 細胞を用いて検討したところ、AhR 活性化は認められなかった。¹³⁾したがって、2-MeO-4-NA 及びその異性体による CYP1A 誘導は、ラット *in vivo* 肝に特異的に、かつ、AhR 非依存的な機構で起こるものと考えられた。

3-2. 肝 CYP1A 酵素誘導における性差 アミノ酸の熱分解産物に由来する発がん性芳香族アミンとして見いだされた 3-amino-1,4-dimethyl-5*H*-pyrido [4,3-*b*] indole (Trp-P-1) や 3-amino-1-methyl-5*H*-pyrido [4,3-*b*] indole (Trp-P-2) [Fig. 1(C)] は、主に CYP1A2 酵素により *N*-水酸化をうけて活性代謝物となる。¹⁵⁾この Trp-P-1 や Trp-P-2 投与マウスでの肝発がんには性差 (雌>雄) があることが知られていた。¹⁶⁾出川らは、これら化合物によるマウス肝発がんの初期過程において、発がん感受性に相応した CYP1A2 酵素の発現誘導がみられることや、この誘導が男性ホルモン (androgen) により抑制されることを報告した。^{17,18)}さらに、雄マウスにおける肝 CYP1A2 酵素が、Trp-P-1 の短期間 (1 週間) 投与群では変化しないものの、長期間 (2 週間以上) 投与群で誘導されることを見出した。Trp-P-1 の

Table 1. Effect of 2-MeO-4-NA on Hepatic CYP1A Enzyme Induction in Experimental Rodents

	Rat	Mouse	Guinea Pig
Dose (mg/kg)	0.22 0.44	0.44	0.44
Pharmacokinetic parameters			
AUC _{0-24h} (μg·h/ml)	2.08 5.44	2.13	5.08
Hepatic CYP1A induction			
mRNA level	↑ ↑↑	→	→
Protein level	↑ ↑↑	→	→
AhR activation*	→ →	N.D.	N.D.

The number of upward arrows indicate the magnitudes of induction/reduction levels of each parameters. Right arrow reflects no significant difference between control and chemical treatment group. * Hepatic AhR activation was anticipated from the data using AhR reporter cell line KanR2-XL8. N.D.: Not determined.

長期投与により、雄マウスにおいても肝 CYP1A2 酵素の発現誘導が観察されたことから、肝臓内環境が雄型から雌型へ変化していることが示唆された。

そこでわれわれは、雄性 CDF₁ マウスに対して Trp-P-1 (20 mg/kg/day) を 1 あるいは 2 週間経口投与し、血清及び精巣内の androgen 量を測定したところ、2 週間投与でそれぞれに有意な減少が認められた。また、これらのマウスでは、精巣内の androgen 合成酵素 (CYP11A, 3β-hydroxysteroid dehydrogenase 及び CYP17) の遺伝子発現の低下や、肝 CYP1A 酵素の発現量の増加がみられた (Table

肝 CYP 分子種の発現に及ぼす影響を検討したところ、DHP 系 Ca 拮抗薬である Nif, Nic に種々 CYP 分子種の誘導作用があることを示した。これら化合物による CYP 分子種の誘導には選択性があり、Nif は CYP2B 酵素の、Nic は CYP1A 及び CYP3A 酵素の発現を強く誘導した。²⁹⁾ そこでわれわれは、Nif 及び Nic を雌雄ラットに高用量で単回経口投与し、その肝 CYP2B 酵素及び CYP3A 酵素誘導における性差について検討した。その結果、Nic 投与により、雄優位に CYP2B1 酵素の、雄特異的に CYP3A9 酵素の、また雌特異的に CYP3A18 酵素の遺伝子発現誘導がみられた。一方、Nif 投与による CYP2B 及び CYP3A 酵素の誘導に性差は認められなかった。³⁰⁾ さらに、両化合物をマウスに投与し、同様の検討を行ったところ、Nif 及び Nic の投与により雄特異的に CYP2B10 酵素の、Nic 投与により雄雌両方において CYP3A11 酵素の遺伝子発現誘導がそれぞれ観察された。³¹⁾ これらの結果から、DHP 系 Ca 拮抗薬による肝 CYP 分子種の誘導性は化合物毎に異なり、それぞれの誘導における性差にも相違がみられること、また、その誘導はマウスよりもラットでより強くみられることが明らかとなった (Table 4)。

さらにわれわれは、よりヒト臨床に近いモデルとして、高血圧及び脳卒中のモデル動物である脳卒中易発症性高血圧自然発症ラット (SHRSP) を用いた検討を行った。雄性 SHRSP に対し治療用量 (1-10 $\mu\text{mol}/\text{kg}/\text{day}$) の Nic を 2 週間連続経口投与したところ、CYP1A 酵素を始めとした種々肝 CYP 分子種の誘導がみられた。また、投与後 10 日目以

降で薬理作用 (血圧降下作用) の減弱がみられ、この理由として Nic の長期投与による肝 CYP 分子種の誘導が示唆された。³²⁾ これらの結果から、DHP 系 Ca 拮抗薬を長期服用した患者においても、肝 CYP 分子種の誘導が起こり、薬物の治療効果に影響を及ぼしている可能性が考えられた。

4-2. CYP1A 誘導におけるカルシウム拮抗薬と芳香族炭化水素化合物の相互作用 最後に、上記研究を踏まえて行った最近の研究成果を紹介したい。Nic は典型的な AhR リガンドとは大きく異なった分子構造を持つが、ラット肝では CYP1A 酵素の発現を誘導する。^{29,32)} このことから Nic は、AhR 非依存的な機構で CYP1A 酵素を誘導している可能性が考えられる。われわれは、AhR リガンドと Nic との間では CYP1A 酵素の誘導機構が異なるため、その誘導において相互作用が起こる可能性を考えた。そこで、ヒト肝がん細胞 HepG2 及び AhR レポーター細胞株である HepG2-A10 細胞に MC と Nic を複合曝露し、CYP1A 酵素の誘導や DNA 付加体生成に及ぼす影響を検討した。その結果、Nic の単独処理は HepG2 細胞においても CYP1A 酵素誘導とわずかな AhR 活性化を引き起こすが、低濃度の MC と複合曝露させることで、MC による CYP1A 酵素誘導、AhR の活性化、あるいは DNA 付加体形成をそれぞれ相乗的に増強した。この原因を追究したところ、Nic は MC の細胞内濃度を顕著に増加させることが明らかとなった (Table 5)。³³⁾ 以上の結果から、Nic を始めとした DHP 系 Ca 拮抗薬は、CYP 分子種の阻害だけでなく、CYP1A 酵素誘導を介して異物-薬物間相互作用 (DNA 付加体形成の

Table 4. Effect of Nicardipine and Nifedipine on Induction of Hepatic CYP2B and CYP3A mRNA Expression in F344 Rats and C57BL/6 Mice

	F344 rats		C57BL/6 mice	
	Male	Female	Male	Female
CYP2B1 (CYP2B10) mRNA induction				
Nicardipine	↑↑	↑	↑	→
Nifedipine	↑↑↑	↑↑↑	↑	→
CYP3A1 (CYP3A11) mRNA induction				
Nicardipine	↑↑↑	↑↑↑	↑↑	↑↑
Nifedipine	↑	↑	→	→

The number of upward arrows indicate the magnitudes of induction/reduction levels of each parameters. Right arrow reflects no significant difference between control and chemical treatment group. Rat CYP2B1 and CYP3A1 correspond to mouse CYP2B10 and CYP3A11, respectively.

Table 5. Effect of Nicardipine on MC-mediated CYP1A Induction and Bioactivation in HepG2 Cells

	Time	Vehicle	Nic (10 μ M)	MC (30 nM)	Nic+MC
CYP1A1 mRNA (fold)	12 h	1.0	4.4	2.2	20.4
EROD activity (pmol/mg/min)	24 h	2.1	15.1	5.4	76.4
AhR activation (fold)*	24 h	1.0	1.6	2.6	5.7
Intracellular [3 H] MC level (dpm/ μ g protein)	12 h	—	—	33.2	112.9
[3 H] MC-DNA adduct level (dpm/ μ g DNA)	24 h	—	—	1.24	2.43

* AhR activation was determined using AhR reporter cell line HepG2-A10.

増加)を引き起こす可能性が示された。Ca拮抗薬を服用者する高血圧患者では発がんリスクが増加する可能性も実際に指摘されており、³⁴⁻³⁶⁾本研究との関連性に興味を持たれる。

5. おわりに

本研究でわれわれは、①芳香族アミンなどがAhR非依存的な機構によってCYP1A酵素を誘導すること、②CYP1A酵素の構成的発現又は誘導においてandrogenが抑制的に働くこと、③Ca拮抗薬により種々の肝CYP分子種が誘導され、またCYP1A酵素の相乗的誘導を惹起すること、などを明らかとした。最近では、CYP1A酵素はPAH類や芳香族アミン類の代謝活性化において重要である一方で、様々な異物による毒性に対しては保護的に働く、二面性を持った分子であることが明らかとなってきている。^{37,38)}したがって、本研究で見出した、化合物によるCYP1A酵素誘導の分子種選択性や、その性差・種差、あるいは臓器差などが生じる機構を考え、実際の毒性発現に及ぼす影響を評価することが重要となる。

CYP1A酵素の誘導機構については、AhRを介した機構が提唱されている。しかし、AhR欠損マウスを用いた研究や本研究の結果から、AhR非依存的なCYP1A酵素の誘導機構が存在する可能性が示唆される。最近では、CAR (constitutive androstane receptor) やPPAR (peroxisome proliferator activate receptor) などの核内受容体がCYP1A酵素の誘導に係わることが報告され、^{39,40)}芳香族アミン類やCa拮抗薬が核内受容体を活性化する例も明らかとなってきた。^{41,42)}このような、新たに見い出された誘導機構が、CYP1A酵素誘導における種差・性差の原因となっている可能性も考えられる。したがって、これら受容体の活性化における種差・性差やCYP1A酵素誘導との係わりについて解析してゆく

必要がある。今後、これら研究の進展が、新たなCYP1A酵素誘導性の予測法、さらには、発がんの予防法や治療法の開発につながることを期待したい。

謝辞 これら一連の研究を遂行するにあたり、終始心温かいご指導並びにご鞭撻を賜りました、静岡県立大学薬学部・衛生分子毒性分野、出川雅邦教授に深く感謝いたします。また、共同研究者であります、小島美咲博士(農業生物研究所)並びに根本清光准教授、今野芳浩博士、相馬晋司博士、宮島省治博士、保坂卓臣氏(以上、本学薬学部・衛生分子毒性分野)に心より感謝いたします。また、これら研究成果は静岡県立大学薬学部・衛生分子毒性学分野に所属した教室員、学部生、大学院生の協力を得て挙げられたものであり、関係したすべての皆様に御礼を申し上げます。なお、本研究の一部は日本学術振興会の科学研究費補助金(若手研究(B))により行われたものであり、ここに感謝申し上げます。

REFERENCES

- 1) Kawajiri K., Fujii-Kuriyama Y., *Arch. Biochem. Biophys.*, **464**, 207-212 (2007).
- 2) Kikuchi H., Kato H., Mizuno M., Hossain A., Ikawa S., Miyazaki J., Watanabe M., *Arch. Biochem. Biophys.*, **334**, 235-240 (1996).
- 3) Kawanishi M., Sakamoto M., Ito A., Kishi K., Yagi T., *Mutat. Res.*, **540**, 99-105 (2003).
- 4) Degawa M., Namiki M., Yoshimoto N., Makino M., Iwamoto M., Nemoto K., Hashimoto Y., *J. Biochem.*, **133**, 825-831 (2003).
- 5) Sekimoto M., Iwamoto M., Miyajima S., Nemoto K., Degawa M., *J. Health Sci.*, **50**, 530-536 (2004).
- 6) Sekimoto M., Kawamagari H., Nakatani S., Nemoto K., Degawa M., *Genes Environ.*, **29**,

- 11–16 (2007).
- 7) Adams N. H., Levi P. E., Hodgson E., *Chem. Biol. Interact.*, **86**, 255–274 (1993).
- 8) Ryu D. Y., Levi P. E., Fernandez-Salguero P., Gonzalez F. J., Hodgson E., *Mol. Pharmacol.*, **50**, 443–446 (1996).
- 9) Sakuma S., Ohtake M., Katsurayama Y., Jarukamjorn K., Nemoto N., *Drug Metab. Dispos.*, **27**, 379–384 (1999).
- 10) Degawa M., Kojima M., Masuko T., Hishinuma T., Hashimoto Y., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **133**, 1072–1077 (1985).
- 11) Degawa M., Nakayama M., Yoshinari K., Yamazoe Y., *Cancer Lett.*, **96**, 95–98 (1995).
- 12) Degawa M., Nakayama M., Konno Y., Masubuchi K., Yamazoe Y., *Biochim. Biophys. Acta*, **1379**, 391–398 (1998).
- 13) Souma S., Sekimoto M., Degawa M., *Arch. Toxicol.*, **80**, 739–747 (2006).
- 14) Souma S., Sekimoto M., Degawa M., *J. Health Sci.*, **52**, 469–474 (2006).
- 15) Kim D., Guengerich F. P., *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **45**, 27–49 (2005).
- 16) Matsukura N., Kawachi T., Morino K., Ohgaki H., Sugimura T., Takayama S., *Science*, **213**, 346–347 (1981).
- 17) Hashimoto Y., Degawa M., Kojima M., Hishinuma T., *Gann*, **73**, 508–510 (1983).
- 18) Degawa M., Kojima M., Hishinuma T., Hashimoto Y., *Cancer Res.*, **45**, 96–102 (1985).
- 19) Degawa M., Hanaki K., Sekimoto M., *Cancer Sci.*, **97**, 32–37 (2006).
- 20) Kleman M. I., Overvik E., Mason G. G., Gustafsson J. A., *Carcinogenesis*, **13**, 1619–1624 (1992).
- 21) Degawa M., Yamaya C., Hashimoto Y., *Carcinogenesis*, **9**, 567–571 (1988).
- 22) Sanada N., Gotoh Y., Shimazawa R., Klinge C. M., Kizu R., *J. Pharmacol. Sci.*, **109**, 380–387 (2009).
- 23) Kojima M., Sekimoto M., Degawa M., *Biochem. Pharmacol.*, **75**, 1076–1082 (2008).
- 24) Scandlyn M. J., Stuart E. S., Rosengren R. J., *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.*, **4**, 413–424 (2008).
- 25) Bebia Z., Buch S. C., Wilson J. W., Frye R. F., Romkes M., Cecchetti A., Chaves-Gnecco D., Branch R. A., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **76**, 618–627 (2004).
- 26) Mollerup S., Ryberg D., Hewer A., Phillips D. H., Haugen A., *Cancer Res.*, **59**, 3317–3320 (1999).
- 27) Mollerup S., Berge G., Baera R., Skaug V., Hewer A., Phillips D. H., Stangeland L., Haugen A., *Int. J. Cancer*, **119**, 741–744 (2006).
- 28) Zhou S., *Curr. Drug Metab.*, **9**, 310–322 (2008).
- 29) Konno Y., Nemoto K., Degawa M., *Xenobiotica*, **33**, 119–129 (2003).
- 30) Konno Y., Sekimoto M., Nemoto K., Degawa M., *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **196**, 20–28 (2004).
- 31) Konno Y., Sekimoto M., Nemoto K., Degawa M., *Xenobiotica*, **34**, 607–618 (2004).
- 32) Miyajima S., Nemoto K., Sekimoto M., Kinai Y., Kasahara T., Souma S., Degawa M., *J. Toxicol. Sci.*, **32**, 79–90 (2007).
- 33) Hosaka T., Sekimoto M., Nemoto K., Degawa M., *Cancer Sci.*, **101**, 652–657 (2010).
- 34) Pahor M., Guralnik J. M., Ferrucci L., Corti M., Salive M. E., Cerhan J. R., Wallace R. B., Havlik R. J., *Lancet*, **348**, 493–497 (1996).
- 35) Fitzpatrick A. L., Daling J. R., Furberg C. D., Kronmal R. A., Weissfeld J. L., *Cancer*, **80**, 1438–1447 (1997).
- 36) Davis S., Mirick D. K., *Eur. J. Epidemiol.*, **22**, 319–325 (2007).
- 37) Lu M., *Drug Metab. Dispos.*, **35**, 1009–1016 (2007).
- 38) Androutsopoulos V., Tsatsakis A., Spandidos D., *BMC Cancer*, **9**, 187 (2009).
- 39) Yoshinari K., Yoda N., Toriyabe T., Yamazoe Y., *Biochem. Pharmacol.*, **79**, 261–269 (2010).
- 40) Kim H. G., Han E. H., Jeong H. G., *Toxicology*, **246**, 166–171 (2008).
- 41) Lauber S. N., Gooderham N. J., *Cancer Res.*, **67**, 9597–9602 (2007).
- 42) Drocourt L., Pascussi J. M., Assenat E., Fabre J. M., Maurel P., Vilarem M. J., *Drug Metab. Dispos.*, **29**, 1325–1331 (2001).