

〔総説〕

ヒト肝チトクローム P 450 酵素

北 田 光 一\*

(平成4年11月4日受付)

**Key words:** Drug Metabolism, Human Liver, P 450 Enzyme, Inhibition of Drug Oxidations

I. はじめに

生体に取り込まれた薬物はその水溶性が高い場合には、そのままの形で尿などを介して排泄・除去されるが、脂溶性が高い場合には腎の糸球体で一度濾過されたものが尿細管で再吸収されるので体外へ排泄されにくい。しかし、われわれは脂溶性の高い薬物を水溶性の代謝物へ変換する機構(極性化機構)を獲得しているので、稀な例を除き、生体内に長く留まることはない。これら極性化に関与する酵素は一般的に薬物代謝酵素と呼ばれており、2つのグループに大別される。第1のグループは酸化・還元・加水分解に関与する酵素であり、ここで取り扱うチトクローム P450 (以下、P450)を初め、フラビン含有酸素添加酵素、アルコール脱水素酵素、エステル水解酵素、エポキシド水解酵素などが含まれ、第2グループにはグルクロン酸転移酵素、グルタチオンS-転移酵素、硫酸転移酵素、アセチル転移酵素などが含まれる。第1のグループに属する酵素は主として薬物に官能基を付ける反応(第1相)を触媒し、第2のグループに分類される酵素は第1相反応で生成した官能基に対する抱合反応(第2相)を触媒する<sup>1-4)</sup>。これらの薬物代謝酵素による生体内変化の過程で薬物の水溶性は高まり、体外への排泄が促進されるという意味ではこれら一連の反応は解毒反応と考えることができる。しかし、最近になり、ことはそう単純でないことが明らかになってきた。すなわち、生体内での代謝による薬物の化学構造の変化に伴って、薬理活性が弱まったり、消失するケースが多いが、時には薬理活性の増強が起こる場合や薬理活性が質的に変化する場合もあること、さらには、代謝の過程で化学的に不安定な反応性に富む中間体が生成(代謝的活性化と呼ばれている)され、この中間体は生体高分子、蛋白や核酸と共有結合を形成して、細胞毒

性、薬物アレルギー、催奇形性、遺伝毒性、発癌の原因となることが報告されるようになってきた。多くの化学発癌には P450 による癌原物質の代謝的活性化が必要であり、P450 が毒性学的にも重要な酵素であることが示されているが<sup>5,6)</sup>、ここでは薬物の代謝の面からヒト肝臓の P450 を中心に紹介する。

II. ヒト肝 P450 の多様性とその性質

P450 は薬物の代謝に関して特に重要な役割を演じており、その基本的な反応機構は NADPH-P450 還元酵素により還元された P450 による分子状酸素の活性化に伴う薬物の酸化反応と P450 の低い酸化還元電位に由来する薬物の還元反応である。P450 は分子多様性を示す一連の酵素蛋白の総称である。従来、精製された P450 が複数の研究室で独自に命名され、その相違が確認されないまま議論されていたことから、多くの混乱があった。最近になり、P450 の cDNA の構造が次々と明らかにされ、現在までに細菌の P450 から動植物の P450 に至るまで約150種の P450 遺伝子が解析されている。Nebert らは構造が明らかにされた遺伝子の塩基配列の相同性から P450 を27のファミリーに分類した。塩基配列の相同性が約40%以上のものを同一のファミリーとし、その中で約70%以上の相同性を示すものをサブファミリーとして分類した<sup>7)</sup>。この分類は細菌からヒトまでの P450 を対象としているので、動物種を越えて連続したサブファミリー番号が付けられている。起源が同じと考えられる P450 酵素が異なる名前と呼ばれたり、単一の遺伝子の存在が確認されていることから、異なる塩基配列をもっているにもかかわらず、異なる動物種間で同一の名前と呼ばれている点などもあり、多少、不完全なところがある。ヒト肝には現在少なくとも10種以上の異なる P450 分子種が存在し、脂溶性薬物の代謝に関

\* 千葉大学医学部附属病院薬剤部

\* Mitsukazu KITADA: Cytochrome P450 Enzymes in Human Liver Microsomes.

Division of Pharmacy, Chiba University Hospital, School of Medicine, Chiba University, Chiba 260.

Received November 4, 1992

表 1. Cytochrome P 450 enzyme in human liver microsomes

P450	Trivial name		Reaction
	cDNA	Purified enzyme	
1A1	c, P1, 6	1A1	benzo(a)pyrene 3-hydroxylation 2-acetylaminofluorene N-, 5- and 7-hydroxylation
1A2	d, P3, 4	PA	phenacetin O-deethylation, 7-ethoxyresorufin O-deethylation caffeine 3-demethylation, lidocaine 3-hydroxylation
2A6	II A3, P 450(1)	2A6	coumarine 7-hydroxylation, 7-ethoxycoumarin O-deethylation
2B6	II B1, LM2	……	7-ethoxycoumarin O-deethylation
2C8	1, II C2, mp-12 mp-20, pB8	HLx, MP-3	tolbutamide methyl hydroxylation benzo(a)pyrene 3-hydroxylation
2C9	II C1, mp-4	human-2, HM-2	tolbutamide methyl hydroxylation, R-mephenytoin 4'-hydroxylation
2C10	mp, mp-8	T B	tolbutamide methylhydroxylation, hexobarbital 3'-hydroxylation
2D6	db1	DB, db1, Buf	debrisoquine 4-hydroxylation, bufuralol 1'-hydroxylation
2E1	j	HLj, II E1, ALC	N-nitrosodimethylamine N-demethylation, ethanol oxidation, acetaminophen hydroxylation
3A4	nf-25, hPCN1	NF, pcn1	nifedipine oxidation, lidocaine N-demethylation testosterone 6 $\beta$ -hydroxylation
3A5	HLp2, hPCN3	HLp3, pcn3	nifedipine oxidation, estradiol 2-hydroxylation
3A7	HFL33	HFLa	dehydroepiandrosterone 3-sulfate 16 $\alpha$ -hydroxylation

与していることが知られている。表1に Nebert ら<sup>7)</sup>の方法によるヒト肝 P450 の分類, 各研究室でヒト肝から単離された cDNA に付けられた名前, 精製されたヒト肝 P450 に付けられた名前, 代表的な触媒活性を示した。触媒活性については, P450 酵素の基質特異性が低いことから, 一種類の P450 酵素による反応とは言えないものも多く見られ, ここでの反応はあくまでも主要な酵素として関与していることを示している。以下, この分類に添ってヒト肝 P450 の性質を解説する。

#### 1. P4501A1/2:

P4501A1 酵素はベンツピレンなどの多環炭化水素化合物を癌原物質に代謝的に活性化することが知られており, これら環境化学物質による毒性発現, 発癌との関連で注目されている。実験動物で芳香族多環炭化水素誘導性の酵素として知られている分子種と同じものであり, マウスの P4501A1 cDNA をプローブとしてヒト cDNA ライブラリーから単離され, その後, 単一の遺伝子の存在が確認された<sup>8-11)</sup>。ヒト肝ミクロゾームにラットの P4501A に対する抗体と交叉反応性を示す蛋白が発現していることは確認されているが<sup>12)</sup>, 現在までのところその精製は成功していない。最近, われわれは後述の P4501A2 とは明らかに異なり, ラット P4501A 抗体と反応する P450 酵素を精製したが<sup>13)</sup>, この酵素がヒト肝 P4501A1 であるか否か確認されていない。

#### 2. P4501A2:

フェナセチン O-脱エチル化反応を触媒する酵素として精製されたことから, P-450PA と呼ばれた<sup>14)</sup>。その後, クローニングされて 1 次構造が明らかにされ, 遺伝子の構造解析が進んでいる<sup>9,15-17)</sup>。本酵素はフェナセチン O-脱エチル化反応以外に, 7-エトキシレゾルヒン, カフェイン, リドカイン, テオフィリンの代謝にも関与する<sup>18-20)</sup>。ラットの P4501A に対する抗体を用いたイムノブロット分析の結果から, ヒト P4501A2 は常在性の酵素として発現しているが, その含量には個体差のあることが示されている<sup>21)</sup>。さらに, 本酵素は実験動物の P4501A2 と同様に食品の加熱によって生成するヘテロサイクリックアミンやタバコの煙中に存在するアリルアミンなどを変異原物質へ代謝的に活性化することが示されている<sup>22-25)</sup>。喫煙や炭火焼き食品の摂取により本酵素は誘導され, フェナセチンのクリアランスが増大することが知られている<sup>26-28)</sup>。

#### 3. P4502A6:

ヒト肝 P4502A6 はその cDNA の解析からラット肝の P4502A1 に対応する酵素であることが明らかとされているが<sup>29-31)</sup>, テストステロン 7 $\alpha$ -水酸化酵素活性を持たない点でラット肝 P4502A1 とは異なっている。本酵素はクマリン 7-水酸化反応に特異的であり, これ以外に 7-エトキシクマリン O-脱エチル化反応を触媒する<sup>32-35)</sup>。

#### 4. P4502B6:

P4502B6 をコードする遺伝子がクローニングされ,

その推定アミノ酸の配列からラットのフェノバルビタール誘導性の P450 酵素に対応するものと考えられている<sup>36)</sup>。ヒト肝からの本酵素の精製は成功していないが、発現 P4502B6 は7-エトキシマリンO-脱エチル化反応を触媒する<sup>36)</sup>。ラット P4502B1 に対する抗体を用いたイムノブロット分析から、ヒト肝における本酵素の発現が示唆され、また、その含量には個体差のあることが示されている<sup>36,37)</sup>。

#### 5. P4502C:

S-メフェニトイン4-水酸化活性を指標に2種類の P450 酵素 (P-450MP-1, P-450MP-2) が精製された<sup>38)</sup>。両酵素は分子量に差が認められたが、メフェニトイン代謝活性、スペクトルの性質、免疫化学的性質には差がなかった<sup>38)</sup>。本酵素はN-末端アミノ酸配列からラット肝の性特異的 P450 酵素 (P4502C11, P4502C12) のものと類似のファミリーに分類される P450 酵素と考えられた<sup>39-43)</sup>。ヒト肝マイクロゾームのイムノブロット分析から本酵素は主要な P450 酵素であることが示されているが<sup>44)</sup>、その生理的な機能についてはよくわかっていない<sup>45,46)</sup>。その後、ヒト肝 cDNA ライブラリーから P4502C をコードすると考えられる遺伝子が単離され、解析されている<sup>47-53)</sup> が、S-メフェニトイン4-水酸化酵素をコードする遺伝子としての確証には至っていない<sup>54-56)</sup>。即ち、P450 human-2に対応する酵素の cDNA を用いて酵母で発現させた P450 酵素はS-メフェニトイン4-水酸化活性が低かったこと<sup>54)</sup>、P-4502C8, 2C9 および 2C10cDNA の発現酵素はR-メフェニトイン、トルブタミドを基質とするが、S-メフェニトインを基質としなかった<sup>55,56)</sup>。上述の活性以外に P4502C9/10 はヘキサバルビタール3'-水酸化活性を示し<sup>57-59)</sup>、P4502C8 はベンツピレン3-水酸化活性を示すこと<sup>60)</sup> が、発現蛋白を用いた研究から明らかにされている。本酵素は上述の反応以外にジアゼパムN-脱メチル化、S-ニルバノール4'-水酸化、プロプラノロール側鎖酸化などを触媒することがわかっている程度であり、その発現量を充分に説明できるものとはなっていない。

S-メフェニトイン4-水酸化酵素には遺伝的多型のあることが知られている<sup>61,62)</sup>。本酵素活性を欠いているヒトの割合には人種差があり、欧米人と比較して日本人で高いことが知られている<sup>61,63)</sup>。

#### 6. P4502D6:

デブリソキンを服用したヒトの尿中の代謝物を測定することにより、デブリソキン4-水酸化酵素に遺伝的多型のあることが明らかにされた<sup>64)</sup>。デブリソキン4-水酸化を触媒する P450 酵素が P4502D6 であり、ヒト肝

マイクロゾームから精製されている<sup>65-67)</sup>。表2に示すように、本酵素はデブリソキン以外にスバルテイン<sup>68)</sup>、デキストロメトルファン<sup>69)</sup>、プフラロール<sup>65,67)</sup>、コデイン<sup>70)</sup>など多くの薬物を基質とする。遺伝的分子多型の成因については、プフラロール1'-水酸化酵素活性が P4502D6 の発現と相関を示すことからデブリソキン代謝に見られる多型は P450 酵素の機能が失われたためではなく、酵素蛋白の欠損によると考えられた<sup>71)</sup>。そこで、酵素活性を欠損したヒトから得られた cDNA を解析したところ、pre-mRNA の正常なスプライシングが行われていないことを示す結果が得られ、この異常が酵素蛋白が発現しない要因の一つと考えられている<sup>72-74)</sup>。これらの異常はヒト末梢血 DNA の制限酵素断片長多型 (RFLP) を調べることで検出できる<sup>75-76)</sup>。本酵素の欠損者の発現頻度にも人種差があり、欧米人では5-10%であるのに対し、日本人にはほとんど認められない<sup>77)</sup>。また、デブリソキン多型と癌、パーキンソン病、全身性紅斑性狼瘡との関連が示唆されているが<sup>78-82)</sup>、今までのところその関連性の原因については明らかではない。

#### 7. P4502E1:

ヒト肝 P4502E1 は構造および機能面でラット、ウサギなどの実験動物でエタノールにより誘導される P450 酵素に対応するものである<sup>83-87)</sup>。cDNA もクローニングされており、ラットとヒトの遺伝子の翻訳領域の配列は75%の相同性が認められている<sup>83,84)</sup>。本酵素はエタノール、短鎖のN-アルキルニトロソアミン類、アセトン、アセトアミノフェンの酸化を触媒する<sup>85-98)</sup>。本酵素はエタノール以外にアセトン、イソニアジド、ピラゾール投与で誘導されるが、この誘導は mRNA の増加を伴わない点で他の P450 酵素の誘導機構と異なることが動物実験で示されている<sup>84,90,91)</sup>。糖尿病、絶食によっても誘導されるが、この場合には転写段階は促進されていないにもかかわらず mRNA の増加が観察されている<sup>92,93)</sup>。ヒトではアルコール中毒患者で酵素誘導が示唆されている<sup>85)</sup>。また、ニトロソアミンなどの癌原物質の代謝的活性化に関与することから、本酵素の発現は発癌との関連でも研究が進められている<sup>94,95)</sup>。

#### 8. P450 3A4/5/7:

成人肝から精製され、ニフェジピンの酸化的代謝を触媒したことから P450NF と呼ばれた<sup>96)</sup>。その後、cDNA がクローニングされて複数種の P450 3A 酵素がヒト肝で発現していることが知られるようになった<sup>97-100)</sup>。P450 3A 酵素はヒト肝の主要な P450 酵素の一つであるが、その存在量には著しい個体差のあることがわかっている<sup>96,98,101,102)</sup>。P450 3A ファミリーに分類され

表 2. Drug oxidation catalyzed by P4502D6 in human

Substrate	Reaction	Reference
alprenolol	aromatic hydroxylation	120
amiflavine	N-demethylation	121
amitriptyline	10-hydroxylation	122
amphetamine	4-hydroxylation	123
bufuralol	1'-hydroxylation	65,67
clomipramine	aromatic hydroxylation	124
codeine	O-demethylation	70
debrisoquine	4-hydroxylation	65-67
desipramine	2-hydroxylation	125
dextromethorphan	O-demethylation	69
dihydro-haloperidol	oxidation	126
encainide	O-demethylation	127
flecainide	O-dealkylation	128
guanoxan	aromatic hydroxylation	129
imipramine	2-hydroxylation	130
indolamin	aromatic hydroxylation	131
methoxyamphetamine	O-demethylation	132
methoxyphenamine	aromatic hydroxylation and O-demethylation	133
metoprolol	$\alpha$ -hydroxylation and aliphatic O-demethylation	134
nortriptyline	10-hydroxylation	135
perhexiline	4-hydroxylation	136
phenformin	4-hydroxylation	137
propafenone	5-hydroxylation	138
propranolol	4-hydroxylation	139
sparteine	oxidation	68

る成人肝 P450 酵素の中で最も多く存在する酵素は P450 3A4である。P450 3A4 は成人肝でのみ発現し、胎児には存在しない P450 酵素である<sup>103)</sup>。一方、P450 3A5 は限られた成人肝に発現している P450 酵素<sup>104-106)</sup>であり、P450 3A7 は胎児肝の主要な P450 酵素で胎児期にのみ発現していることが知られている<sup>103)</sup>。P450 3A7 は P450 3A4 と同様に癌原物質の代謝的活性化に関与することから、毒性学的に重要な酵素であることが知られている<sup>107-110)</sup>。P450 3A 酵素は表 3 に示したようにニフェジピン以外に内在性化合物を初め、多くの薬物の代謝を触媒する<sup>111-117)</sup>。また、P450 3A 酵素はリファンピシンやデキサメサゾンなどの投与で誘導増加することが知られている<sup>102,118,119)</sup>。

本酵素が機能的にも多様で、多くの薬物の代謝に関わっていること、薬物などの投与で誘導されることから薬物相互作用を考える上で重要な酵素であると言える。

### III. P450酵素が関わる薬物相互作用

P450 酵素の特徴の一つはフェノバルビタールを初め、

多くの薬物の投与で酵素が誘導され、その活性が増大することである。代謝を受けることにより薬効・毒性が増強される薬物の場合を除いて、その薬物自身または併用薬物の代謝が促進されて生体内半減期が著しく短縮される結果、その作用時間は短くなる。フェノバルビタール以外にフェニトイン、カルバマゼピン、フェニルブタゾン、リファンピシン、グリセオフルビンなど多くの薬物がヒト肝 P450 酵素の誘導薬となることが知られている。また、P450 酵素は基質特異性が非常に低いので、多剤を併用すると薬物相互作用が起こることがある。すなわち、1つの酵素が複数の薬物を代謝するので、共通の P450 酵素で代謝される2つ以上の薬物が共存すると相互に代謝を阻害することになる。

#### 1. 可逆的な阻害:

一般的に同一の P450 酵素の基質になる薬物の代謝は相互に影響を受けるが、比較的、非特異的に P450 酵素を阻害するものに、一部の H<sub>2</sub> 受容体拮抗剤や抗真菌剤が知られている。イミダゾール骨格を持つ薬物は、そのイミダゾール核の窒素原子が P450 酵素のヘムに直接

表 3. Reaction catalyzed by human P4503A

Substrate	Reaction	Reference
aldrin	epoxidation	96
androsterone	6 $\beta$ -hydroxylation	96,101
benzphetamine	N-demethylation	96
cortisol	6 $\beta$ -hydroxylation	96,101,106
cyclosporin	hydroxylation	113
dehydroepiandrosterone 3-sulfate	16 $\alpha$ -hydroxylation	115
erythromycin	N-demethylation	102
17 $\beta$ -estradiol	2- and 4-hydroxylation	96,106
17 $\alpha$ -ethynylestradiol	2-hydroxylation	106,114
midazolam	1'- and 4'-hydroxylation	117
nifedipine and other 1,4-dihydropyridine	dehydrogenation	96,111
progesterone	6 $\beta$ -hydroxylation	96,101
quinidine	N-oxygenation and 3-hydroxylation	106,112
testosterone	6 $\beta$ -hydroxylation	96,101,106,116

配位し、酸素の活性化や P450 還元酵素からの電子の供給を阻害する<sup>140)</sup>。シメチジンと併用される薬物の動態については比較的詳細に検討されており、ワルファリン、フェニトイン、ジアゼパム、プロプラノロールなど多くの薬物の消失が影響されることが知られている。シメチジンの阻害作用は H<sub>2</sub> 受容体拮抗作用とは無関係であり、イミダゾールをフラン環に置換した構造のラニチジンは P450 酵素を阻害しない。抗真菌剤のケトコナゾールの阻害作用はシメチジンよりも強く、特に、ラノステロールのような内存性の基質の代謝を強く阻害する。しかし、ケトコナゾールは内服として使用されることは少ないので相互作用は起こりにくいと考えられている。いずれにしても、阻害は可逆的であり、これらの薬物が生体内から消失すると P450 酵素は正常の機能を回復する。

#### 2. 代謝中間体-P450複合体形成による阻害：

アルキルアミン系の薬物は P450 酵素により酸化され、ニトロソ代謝物を生成する。この代謝物は還元型の P450 に対して親和性が高く、安定な複合体 (MI 複合体) を形成し、P450 酵素の触媒活性を消失させることが知られている<sup>141)</sup>。マクロライド系の抗生物質には P4503A の触媒する反応を阻害するものが多い。トリアセチルオレアンドマイシンは P4503A4 と MI 複合体を形成し、活性を消失させることが知られている。また、エリスロマイシンはテオフィリン、ワルファリンの代謝を阻害する。MI 複合体を形成し、P450 酵素の活性を阻害するものにメチレンジオキシフェニル化合物やヒドララジン化合物が知られている。前述の可逆的阻害と異なり、MI 複合体形成に伴う相互作用はその安定性から比較的長く持続するので、ワルファリンのような治療域

の狭い薬物で起こる場合には臨床的に問題となる。

#### 3. P450 酵素の不活性化による阻害：

P450 酵素の基質となる薬物の中には、その代謝の過程で生成する中間体が P450 酵素と不可逆的に結合して酵素を不活性化する、いわゆる自殺基質のあることが知られている。この場合、P450 酵素の活性低下は持続する。すなわち、P450 酵素が代謝物によりアルキル化され、ヘムの分解またはアポ蛋白の修飾によって酵素活性を失うので活性・機能の回復には新しい P450 酵素の合成が必要となる。エチニルエストラジオールは P4503A4 の自殺基質となることが知られているが<sup>142)</sup>、それ以外にクロラムフェニコール、シクロフォスファミド、セコバルビタールなどが P450 酵素の自殺基質となることが知られている。

#### IV. おわりに

ヒトの P450 酵素についての研究が本格的に進められるようになったのは、ここ数年のことであるが、その間の進歩には目を見張るものがある。個々の P450 酵素の特徴が明らかにされるにつれて代謝過程での薬物相互作用の予測がある程度可能になってきている。また、まだ一般的ではないが、遺伝的な多型を示す P4502D 酵素や P4502C 酵素の典型的な基質を用いたり、DNA を解析することにより、フェノタイプ、ジェノタイプを予め知ることができ、薬の効き過ぎによる副作用を未然に防ぐことが近い将来には可能になるように思われる。安全かつ有効な薬物療法を行う上で今後、病態や加齢に伴う P450 酵素の質的、量的変化が明らかにされる必要があるであろう。

## 文 献

- 1) "Enzymatic basis of detoxication" ed. by W. B. Jakoby, Academic Press, 1980
- 2) 加藤隆一, 鎌滝哲也 (編) "薬物代謝の比較生化学" 清至書院, 丸善, 東京, 1982
- 3) 北川晴雄, 花野 学 (編) "薬物代謝・薬物速度論" 南江堂, 東京, 1985,
- 4) 加藤隆一 "臨床薬物動態学" 南江堂, 東京, 1992
- 5) Guengerich F P: Characterization of roles of human cytochrome P-450 enzymes in carcinogen metabolism. *Asia Pac J Pharmacol* 5 : 327-345, 1990.
- 6) Soucek S and Gut I: Cytochromes P-450 in rats: structures, functions, properties and related human forms. *Xenobiotica* 22 : 83-103, 1992.
- 7) Nebert D W, Nelson D R, Coon M J, Estabrook R W, Feyereisen R, Fujii-Kuriyama Y, Gonzalez F J, Guengerich E P, Gunsalus I C, Johnson E F, Loper J C and Sato R: The P450 superfamily: update on new sequences, gene mapping, and recommended nomenclature. *DNA Cell Biol* 10 : 1-14, 1991.
- 8) Jaiswal A K, Nebert D W and Gonzalez F J: Human P3-450: cDNA and complete amino acid sequence. *Nucleic Acids Res* 14 : 6773-6774, 1986.
- 9) Quattrochi L C, Okino S T, Pendurthi U R and Tukey R H: Cloning and isolation of human cytochrome P-450 cDNAs homologous to dioxin-inducible rabbit mRNAs encoding P-450 4 and P-450 6. *DNA* 4 : 395-400, 1985.
- 10) Jaiswal A K, Gonzalez F J and Nebert D W: Human P1-450 gene sequence and correlation of mRNA with genetic differences in benzo (a) pyrene metabolism. *Nucleic Acids Res* 13 : 4503-4520, 1985.
- 11) Kawajiri K, Watanabe J, Gotoh O, Tagashira Y, Sogawa K and Fujii-Kuriyama Y: Structure and drug inducibility of the human cytochrome P-450c gene. *Eur J Biochem* 159 : 219-225, 1986.
- 12) Adams D J, Seilman S, Amelizad Z, Oesch F and Wolf C R: Identification of human cytochrome P-450 analogous to forms induced by phenobarbital and 3-methylcholanthrene in the rat. *Biochem J* 232 : 869-976, 1985.
- 13) Ubutaka K, Ohi H, Kitada M and Kamataki T: A new form of cytochrome P-450 responsible for mutagenic activation of 2-amino-3-methylimidazo [4,5-f] quinoline in human livers. *Cancer Res* 52 : 758-763, 1992.
- 14) Distlerath L M, Reilly P E B, Martin M V, Davis G G, Wilkinson G R and Guengerich F P: Purification and characterization of the human liver cytochrome P-450 involved in debrisoquine 4-hydroxylation and phenacetin O-deethylation, two prototypes for genetic-polymorphism in oxidative drug metabolism. *J Biol Chem* 260 : 9057-9067, 1985.
- 15) Ja. swall A K, Nebert D W, McBride O W and Gonzalez F J: Human P3-450: cDNA and complete protein sequence, repetitive Alu sequences in the 3' nontranslated region, and localization of gene to chromosomes 15. *J Exp Pathol* 3 : 1-17, 1987.
- 16) Ikeda K, Jaiswall A K, Owens R A, Jones J E, Nebert D W and Kimura S: Human CYP1A2: Sequence, gene structure, comparison with the mouse and rat orthologous gene, and differences in liver 1A2 mRNA expression. *Mol Endocrinol* 3 : 1399-1408, 1989.
- 17) Quattrochi L C, and Turkey R H: The human cytochrome CYP1A2 gene contains regulatory elements responsive to 3-methylcholanthrene. *Mol Pharmacol* 36 : 61-71, 1989.
- 18) Butler M A, Iwasaki M, Guengerich F P and Kadlubar F F: Human cytochrome P-450PA (P-450IA2), the phenacetin O-deethylase, is primarily responsible for the hepatic 3-demethylation of caffeine and N-oxidation of carcinogenic arylamines. *Proc Natl Acad Sci USA* 86 : 7696-7700, 1989.
- 19) Imaoka S, Enomoto K, Oda Y, Asada A, Fujimori M, Shimada T, Fujita S, Guengerich F P and Funae Y: Lidocaine metabolism by human cytochrome P-450s purified from hepatic microsomes: comparison of those with rat hepatic cytochrome P-450s. *J Pharmacol Exp Ther* 225 : 1385-1391, 1990.
- 20) Robson R A, Miners J O, Matthews A P, Stupans I, Meller D, McManus M E and Birkett D J: Characterization of theophylline metabolism by human liver microsomes: inhibition and immunochemical studies. *Biochem Pharmacol* 37 : 1651-1659, 1988.
- 21) Wrighton S A, Campanile C, Thomas P E, Maines S L, Watkins P B, Paker G, Mendez-Picon G, Haniu M, Shively J E, Levin W and Guzelian P S: Identification of a human liver cytochrome p-450 homologous to the major isosafrole-inducible cytochrome P-450 in the rat. *Mol Pharmacol* 29 : 405-410, 1986.
- 22) Shimada T, Nakamura S, Martin M V and Guengerich F P: Human liver microsomal cytochrome P-450 enzymes involved in the

- bioactivation of procarcinogens detected by umu gene response in *Salmonella typhimurium* TA 1535/pSK 1002. *Cancer Res* **49**: 3218-3228, 1989.
- 23) Aoyama T, Gelboin H V and Gonzalez F J: Mutagenic activation of 2-amino-3-methyl-imidazo [4,5-f] quinoline by complementary DNA-expressed human liver P-450. *Cancer Res* **50**: 2060-2063, 1990.
- 24) Aoyama T, Gonzalez F J and Gelboin H V: Human cDNA-expressed cytochrome P4501A2: Mutagen activation and substrate specificity. *Mol Carcinog* **2**: 192-198, 1989.
- 25) Shimada T and Guengerich F P: Activation of amino-a-carboline, 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo [4,5-f] pyridine, and a copper phthalocyanine cellulose extract of cigarette smoke condensate by cytochrome P-450 enzymes in rat and human liver microsomes. *Cancer Res* **51**: 5284-5291, 1991.
- 26) Pantuck E J, Hsiao K-C, Maggiog A, Nakamura K, Kuntzman R and Conney A H: Effect of cigarette smoking on phenacetin metabolism. *Clin Pharmacol Ther* **15**: 9-17, 1974.
- 27) Pantuck E J, Hsiao K-C, Conney A H, Garland W A, Kappas A, Anderson K E and Alvares A P, Effect of charcoal-boiled beef on phenacetin metabolism in man. *Science* **194**: 1055-1057, 1976.
- 28) Conney A H, Pantuck E J, Hsiao K -C, Garland W A and anderson K E, Enhanced phenacetin metabolism in human subjects fed charcoal-broiled beef. *Clin Pharmacol Ther* **20**: 633-642, 1976.
- 29) Crespi C L, Penman B W, Leakey J A E, Arlotto M P, Stark A, Parkinson A, Turner T, Steimel D T, Rudo K, Davies R L, Langenbach R: Human cytochrome P450-IIA3: cDNA sequence, role of the enzyme in the metabolic activation of promutagens, comparison to mitrosamine activation by human cytochrome P450II E1. *Carcinogenesis* **11**: 1293-1300, 1990.
- 30) Miles J S, Spurr N K, Gough A C, Jowett T, McLaren A W, Brook J D and Wolf C R: A novel human cytochrome P450 gene (P450II B): chromosomal lcalization and evidence for alternate splicing. *Nucleic Acids Res* **16**: 5783-5795, 1988.
- 31) Yamano S, Tatsuno J and Gonzalez F J: The CYP2A3 gene product catalyzes coumarin 7-hydroxylation in human liver microsomes. *Biochemistry* **29**: 1322-1329, 1990.
- 32) Yun C H, Shimada T and Guengerich F P: Purification and characterization of human liver microsomal cytochrome P-450 2A6. *Mol Pharmacol* **40**: 679-685, 1991.
- 33) Maurice M, Emiliani S, Dalet Beluche I, Derancourt J and Lanre R: Isolation and characterization of a cytochrome P450 of the II A subfamily from human liver microsomes. *Eur J Biochem* **200**: 511-517, 1991.
- 34) Yun C H, Shimada T and Guengerich F P: Contribution of human liver cytochrome P450 enzymes to the N-oxidation of 4,4'-methylene-bis (2-chloroaniline). *Carcinogenesis* **13**: 217-222, 1992.
- 35) Miles J S, McLaren A W, Forrester L M, Glancey M J, Lang M A and Wolf C R: Identification of the human liver cytochrome P-450 responsible for coumarin 7-hydroxylase activity. *Biochem J* **267**: 365-371, 1990.
- 36) Yamano S, Nhamburo P T, Aoyama T, Meyer U A, Inaba T, Kalow W, Gelboin H V, McBride O W and Gonzalez F J: cDNA cloning and sequence and cDNA-directed experssion of human P450II B1: identification of a normal and two variant cDNAs derived from the CYP2B locus on chromosome 19 and differential expression of the CYP IIB mRNAs in human liver. *Biochemistry* **28**: 7340-7348, 1989.
- 37) Raunio H, Syngelma T, Pasanen, M, Juvonen R, Honkakoski P, Kairaluoma M A, Sotaniemi E, Lang M A and Pelkonen O, Immunochemical and catalytical studies on hepatic coumarin 7-hydroxylase in man, rat, and mouse. *Biochem Pharmacol* **37**: 3889-3895, 1988.
- 38) Shimada T, Misono K S and Guengerich F P: Human liver microsomal cytochrome P-450 mephenytoin 4-hydroxylase a prototype of genetic polymorphism in oxidative drug metabolism: purification and characterization of two similar forms involved in the reaction. *J Biol Chem* **261**: 909-921, 1986.
- 39) Kamataki T, Maeda K, Yamazoe Y, Nagai T and Kato R: Partial purification and charactererization of cytochrome P-450 responsible for the occurence of sex defference in drug metabolism in rat. *Arch Biochem Biophys* **225**: 758-770, 1983.
- 40) Zaphiropoulos P G, Mode A, Strom A, Moller C, Fernandez C and Gustafsson JA: cDNA cloning, sequence, and regulation of a major female-specific and growth hormone-inducible rat liver cytochrome P-450 active in 15 $\beta$ -hydroxylation of steroid sulfates. *Proc Natl Acad Sci USA* **85**: 4214-

- 4217, 1988.
- 41) Wilkinson G R, Guengerich F P and Branch R A: Genetic polymorphism of S-mephenytoin hydroxylation. *Pharmacol Ther* **43**: 53-76, 1989.
  - 42) Morishima N, Yoshioka H, Higashi Y, Sogawa K and Fujii-Kuriyama Y: Gene structure of cytochrome P-450 (M-1) specifically expressed in male rat liver. *Biochemistry* **26**: 8279-8285, 1987.
  - 43) Gut J, Meier U T, Catin T and Meyer U A: Mephenytoin-type polymorphism of drug oxidation: purification and characterization of a human liver cytochrome P-450 isozyme catalyzing microsomal mephenytoin hydroxylation. *Biochim Biophys Acta* **884**: 435-437, 1986.
  - 44) Shimada T, Iwasaki M, Martin M V and Guengerich F P: Human liver microsomal cytochrome P-450 enzymes involved in the bioactivation of procarcinogens detected by *umu* gene response in *Salmonella typhimurium* TA 1535/pSK1002. *Cancer Res* **49**: 3218-3228, 1989.
  - 45) Leo M A and Lieber C S: New pathway for retinol metabolism in liver microsomes. *J Biol Chem* **260**: 5228-5231, 1985.
  - 46) Leo M A, Lasker J M, Raucy J L, Kim C I, Black M and Lieber C S: Metabolism of retinol and retinoic acids by human liver cytochrome P450 IIC8. *Arch Biochem Biophys* **269**: 305-312, 1989.
  - 47) Umbenhauer D R, Martin M V, Lloyd R S and Guengerich F P: Cloning and sequence determination of a complementary DNA related to human liver microsomal cytochrome P-450 S-mephenytoin 4-hydroxylase. *Biochemistry* **26**: 1094-1099, 1987.
  - 48) Okino S T, Quattrochi L C, Pendurthi U R, McBride O W and Tukey R H: Characterization of multiple human cytochrome P450 cDNAs. *J Biol Chem* **262**: 16072-16079, 1987.
  - 49) Ged C, Umbenhauer D R, Bellew T M, Bork R W, Srivastava P K, Shinriki N, Lloyd R S and Guengerich F P: Characterization of cDNAs, mRNAs, and proteins related to human liver microsomal cytochrome P-450 (S)-mephenytoin 4'-hydroxylase. *Biochemistry* **27**: 6929-6940, 1988.
  - 50) Kimura S, Pastewka J, Gelboin H V and Gonzalez F J: cDNA and amino acid sequence of two members of the human P450 IIC gene subfamily. *Nucleic Acids Res* **15**: 10053-10054, 1987.
  - 51) Ged C and Beaune P: Isolation of the human cytochrome P-450 IIC8 gene: multiple glucocorticoid responsive elements in the 5' region. *Biochim Biophys Acta* **1088**: 433-435, 1991.
  - 52) Kolyada A Y: Sequence of a human liver cytochrome P-450 cDNA clone. *Nucleic Acids Res* **18**: 5550, 1990.
  - 53) Romkes M, Faletto M B, Blaisdell J A, Raucy J L and Goldstein J A: Cloning and expression of complementary DNAs for multiple members of the human cytochrome P450 IIC subfamily. *Biochemistry* **30**: 3247-3255, 1991.
  - 54) Yasumori T, Murayama N, Yamazoe Y, Nogi Y, Fukasawa T and Kato R: Expression of a human P-450 IIC gene in yeast cells using galactose-inducible expression system. *Mol Pharmacol* **35**: 443-449, 1989.
  - 55) Relling M V, Aoyama T, Gonzalez F J and Meyer U A: Tolbutamide and mephenytoin hydroxylation by human cytochrome P450s in the CYP2C subfamily. *J Pharmacol Exp Ther* **252**: 442-447, 1990.
  - 56) Srivastava P K, Yun C H, Beaune P H, Ged C and Guengerich F P: Separation of human liver microsomal tolbutamide hydroxylase and (S)-mephenytoin 4'-hydroxylase cytochrome P-450 enzymes. *Mol Pharmacol* **40**: 69-79, 1991.
  - 57) Knodell R G, Dubey R K, Wilkinson G R and Guengerich F P: Oxidative metabolism of hexobarbital in human liver: relationship to polymorphic S-mephenytoin 4-hydroxylation. *J Pharmacol Exp Ther* **245**: 845-849, 1988.
  - 58) Veronese M E, Mackenzie P I, Doecke C J, McManis M E, Miners J O and Birkett D J: Tolbutamide and phenytoin hydroxylations by cDNA-expressed human liver cytochrome P4502C9. *Biochem Biophys Res Commun* **175**: 1112-1118, 1991.
  - 59) Yasumori T, Yamazoe Y and Kato R.: Cytochrome P-450 human,2 (P-450 IIC9) in mephenytoin hydroxylation polymorphism in human livers: differences in substrate and stereoselectivities among microheterogeneous P-450 IIC species expressed in Yeasts. *J Biochem (Tokyo)* **109**: 711-717, 1991.
  - 60) Yun C H, Shimada T and Guengerich F P: Roles of human liver cytochrome P4502C and 3A enzymes in the 3-hydroxylation of benzo(a)pyrene. *Cancer Res* **52**: 1868-1874, 1992.
  - 61) Kalow W: The genetic defect of mephenytoin hydroxylation. *Xenobiotica* **16**: 379-389, 1986.

- 62) Meier U T, Dayer P, Male P -J, Kronbach T and Meyer U A: Mephenytoin hydroxylation polymorphism: characterization of the enzymatic deficiency in liver microsomes of poor metabolizers phenotyped in vivo. *Clin Pharmacol Ther* **38**: 488-494, 1985
- 63) Ward S A, Goto F, Nakamura K, Jacqz E, Wilkinson G R and Branch R A: S-mephenytoin 4-hydroxylase is inherited as an autosomal-recessive trait in Japanese families. *Clin Pharmacol Ther* **42**: 96-99, 1987.
- 64) Mahgoub A, Idle J R, Dring L G, Lancaster R and Smith R L: Polymorphic hydroxylation of debrisoquine in man. *Lancet* **2**: 584-586, 1977.
- 65) Birgersson C, Morgan E T, Hornvall H and Von Bahr C: Purification of a desmethylinipramine and debrisoquine hydroxylating cytochrome P-450 from human liver. *Biochem Pharmacol* **35**: 3156-3166, 1986.
- 66) Distlerath L M, Reilly P E B, Martin M V, Wilkinson G G and Guengerich F P: Purification and characterization of the human liver cytochrome P-450 involved in debrisoquine 4-hydroxylation and phenacetin O-deethylation, two prototype for genetic polymorphism in oxidative drug metabolism. *J Biol Chem* **260**: 9057-9067, 1985.
- 67) Gut J, Catin T, Dayer P, Kronbach T, Zanger U and Meyer U: Debrisoquine/spartein-type polymorphism of drug oxidation: purification and characterization of two functionally different human liver cytochrome P-450 isozymes involved in impaired hydroxylation of the prototype substrate-bufuralol. *J Biol Chem* **261**: 11734-11743, 1986.
- 68) Eichelbaum M, Spannbrucker N, Steinke B and Dengler H J: Defective N-oxidation of sparteine in man: a new pharmacogenetic defect. *Eur J Clin Pharmacol* **16**: 183-187, 1979.
- 69) Kupfer A, Schmid B, Preisig R and Pfaff G: Dextromethorphan as a safe probe for debrisoquine polymorphism. *Lancet* **2**: 517-518, 1984.
- 70) Dayer P, Desmeules J, Leeman T and Striberni R: Bioactivation of the narcotic drug codeine in human liver is mediated by the polymorphic monooxygenase catalyzing debrisoquine 4-hydroxylation (cytochrome P-450db1/buf I). *Biochem Biophys Res Commun* **152**: 411-416, 1988.
- 71) Zanger V M, Vilbois F, Hardwick J and Meyer U A: Absence of hepatic cytochrome P450buf I causes genetically deficient debrisoquine oxidation in man. *Biochemistry* **27**: 5447-5454, 1988.
- 72) Gonzalez F J, Sokoda R, Kimura S, Umeno M, Zanger U M, Nebert D W, Gelboin H V, Hardwick J P and Meyer V A: Characterization of the common genetic defect in humans deficient in debrisoquine metabolism. *Nature (London)* **331**: 442-446, 1988.
- 73) Gough A C, Miles J S, Spurr N K, Moss J E, Gaedigk A, Eichelbaum M and Wolf C R: Identification of the primary gene defect at the cytochrome P450 CYP2D locus. *Nature* **347**: 773-776, 1990
- 74) Meyer U A, Skoda R C and Zanger U M: The genetic polymorphism of debrisoquine/spartein metabolism-molecular mechanisms. *Pharmac Ther* **46**: 297-308, 1990.
- 75) Skoda R C, Gonzalez F J, Demierre A and Meyer U A: Two mutant alleles of the human cytochrome P450db1 gene (P-450C2D1) associated with genetically deficient metabolism of debrisoquine and other drugs. *Proc Natl Acad Sci USA* **85**: 5240-5243, 1988.
- 76) Evans W E and Relling M V: XbaI 16-plus 9-kilobase DNA restriction fragments identify a mutant allele for debrisoquin hydroxylase: report of a family study. *Mol Pharmacol* **37**: 639-642, 1990.
- 77) Nakamura K, Goto F, Ray W A, McAllister C B, Jacqz E, Wilkinson G R and Branch R A: Interethnic differences in genetic polymorphism of debrisoquin and mephenytoin hydroxylation between Japanese man and caucasian populations. *Clin Pharmacol Ther* **38**: 402-408, 1985.
- 78) Roots I, Drakoulis N, Ploch M, Heinemeyer G, Luddenkemper R, Minks T, Nitz M, Otte F and Koch M: Debrisoquine hydroxylation phenotype, acetylation phenotype, and ABO blood groups as genetic host factors of lung cancer risk. *Klin Wochenschr* **66**: (Suppl. XI) 87-97, 1988.
- 79) Kaisary A, Smith P, Jacqz E, McAllister C B, Wilkinson G R, Ray W A and Branch R A: Genetic predisposition to bladder cancer: ability to hydroxylate debrisoquine and mephenytoin as risk factors. *Cancer Res* **47**: 5988-5993, 1987.
- 80) Fonne-Pfister R, Bargetzi M J and Meyer U A: MPTP, the neurotoxin inducing Parkinson's disease is a potent competitive inhibitor of human and rat cytochrome P450 isozymes (P450buf I, P450db1) catalyzing debrisoquine 4-hydroxylation. *Biochem Biophys Res Commun* **148**: 1144-1150, 1987.
- 81) Poirier J, Roy M, Campanella G, Cloutier

- T and Parid S: Debrisoquine metabolism in Parkinsonian patient treated with antihistamine drugs. *Lancet* ii: 386, 1987.
- 82) Baer A N, McAllinter C B, Wilkinson G R, Woosley R L and Pincus T: Altered distribution of debrisoquine oxidation phenotypes in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 29: 843-850, 1986.
- 83) Umeno M, McBride O W, Yang C S, Gelboin H V and Gonzalez F J: Human ethanol-inducible P450II E1: complete gene sequence, promoter characterization, chromosome mapping, and cDNA-directed expression. *Biochemistry* 27: 9006-9013, 1988.
- 84) Song B -J, Gelboin H V, Park S S, Yang C S and Gonzalez F J: Complementary DNA and protein sequences of ethanol-inducible rat and human cytochrome P-450s: transcriptional and post-transcriptional regulation of the rat enzyme. *J Biol Chem* 261: 16689-16697, 1986.
- 85) Wrighton S A, Thomas P E, Molowa D T, Haniu M, Shively J E, Maines S L, Watmins P B, Parker G, Mendez-Picon G, Levin W and Guzelian P S: Characterization of ethanol-inducible human liver N-nitrosodimethylamine demethylase. *Biochemistry* 25: 6731-6735, 1986.
- 86) Wrighton S A, Thomas P E, Ryan D E and Levin W: Purification and characterization of ethanol-inducible human hepatic cytochrome P-450j. *Arch Biochem Biophys* 258: 292-297, 1987.
- 87) Robinson R C, Shorr R G L, Varrichio A, Park S S, Gelboin H V, Miller H and Friedman F K: Human liver cytochrome P-450 related to a rat acetone-inducible, nitrosamine-metabolizing cytochrome P-450: identification and isolation. *Pharmacology* 39: 137-144, 1989.
- 88) Yoo J SH, Guengerich F P and Yang C S: Metabolism of N-nitrosodialkylamines in human liver microsomes. *Cancer Res* 88: 1499-1504, 1988.
- 89) Lee M, Ishizaki H, Brady J F and Yang C S: Substrate specificity and alkyl group specificity in the metabolism of N-nitrosodialkylamines. *Cancer Res* 49: 1470-1474, 1989.
- 90) Khani S C, Zaphiropoulos P G, Fujita V S, Porter T D, Koop D R and Coon M J: cDNA and derived amino acid sequence of ethanol-inducible rabbit liver cytochrome P-450 isozyme 3a (P-450ALC). *Proc Natl Acad Sci USA* 84: 638-642, 1987.
- 91) Song B J, Veech R L, Park S P, Gelboin H V and Gonzalez F J: Induction of rat hepatic N-nitrosodimethylamine demethylase by acetone is due to protein stabilization. *J Biol Chem* 264: 3568-3572, 1989.
- 92) Hong J, Pan J, Gonzalez F J, Gelboin H V and Yang C S: The induction of a specific form of cytochrome P-450 (P-450j) by fasting. *Biochem Biophys Res Commun* 142: 1077-1083, 1987.
- 93) Song B J, Matsunaga T, Hardwick J P, Park S S, Veech R L, Yang C S, Gelboin H V and Gonzalez F J: Stabilization of cytochrome P-450j messenger ribonucleic acid in the diabetic rat. *Mol Endocrinol* 1: 542-547, 1987.
- 94) Hayashi S, Watanabe J, Kawajiri K: Genetic polymorphism in the 5'-flanking region change transcriptional regulation of the human cytochrome P450II E1 gene. *J Biochem (Tokyo)* 110: 559-565, 1991.
- 95) Uematsu F, Kikuchi H, Motomiya M, Abe T, Sagami I, Ohmachi T, Wakui A, Kanamaru R and Watanabe M: Association between restriction fragment length polymorphism of the human cytochrome P450II E1 gene and susceptibility to lung cancer. *Jpn J Cancer Res (Gann)* 82: 254-256, 1991.
- 96) Guengerich F P, Martin M V, Beaune P H, Kremmers P, Wolff T and Waxman D J: Characterization of rat and human liver microsomal cytochrome P-450 forms involved in nifedipine oxidation, a prototype for genetic polymorphism in oxidative drug metabolism. *J Biol Chem* 261: 5051-5060, 1986.
- 97) Beaune R H, Umbenhauer D R, Bork R W, Lloyd R S and Guengerich F P: Isolation and sequence determination of a cDNA clone related to human cytochrome P-450 nifedipine oxidase. *Proc Natl Acad Sci USA* 83: 8064-8068, 1986.
- 98) Molowa D T, Schuetz E G, Wrighton S A, Watkins P B, Kremers P, Mendez-Picon G, Parker G A and Guzelian P S: Complete cDNA sequence of a cytochrome P-450 inducible by glucocorticoids in human liver. *Proc Natl Acad Sci USA* 83: 5311-5315, 1986.
- 99) Gonzalez F J, Schmid B J, Umeno M, McBride O W, Hardwick J P, Meyer U A, Gelboin H V and Idle J R: Human P450 PCN1: sequence, chromosomal location, and direct evidence through cDNA expression that P450 PCN1 is nifedipine oxidase. *DNA* 7: 79-86, 1988.

- 100) Bork R W, Muto T, Beaune P H, Strivata P K, Lloyd R S and Guengerich F P: Characterization of mRNA species related to human liver cytochrome P-450 nifedipine oxidase and the regulation of catalytic activity. *J Biol Chem* **264**: 910-919, 1989.
- 101) Waxman D J, Hisano C A, Guengerich F P and Lapenson D P: Human liver microsomal steroid metabolism: identification of the major microsomal steroid hormone 6 $\beta$ -hydroxylase cytochrome P-450 enzyme. *Arch Biochem Biophys* **263**: 424-436, 1988.
- 102) Watkins P B, Wrighton S A, Maurel P, Schuetz E G, Mendez-Picon G, Parker G A and Guzelian P S: Identification of an inducible form of cytochrome P-450 in human liver. *Proc Natl Acad Sci USA* **82**: 6310-6314, 1985.
- 103) Komori M, Nishio K, Kitada M, Shiramatsu K, Muroya K, Soma M, Nagashima K and Kamataki T: Fetus-specific expression of a form of cytochrome P-450 in human livers. *Biochemistry* **29**: 4430-4433, 1990.
- 104) Wrighton S A, Ring B J, Watkins P B and Vandenbranden M: Identification of a polymorphically expressed member of the human cytochrome P-450 III family. *Mol Pharmacol* **36**: 97-105, 1989.
- 105) Wrighton S A and Vandenbranden M: Isolation and characterization of human fetal liver cytochrome P-450 HLP2: a third member of the P-450 III gene family. *Arch Biochem Biophys* **268**: 144-151, 1989.
- 106) Wrighton S A, Brian W R, Sari M A, Iwasaki M, Guengerich F P, Raucy J L, Molowa D T and Vandenbranden M: Studies on the expression and metabolic capabilities of human liver cytochrome P450 IIIA5 (HLP3). *Mol Pharmacol* **38**: 207-213, 1990.
- 107) Shimada T, Martin M V, Pruess-Schwarz D, Marnett L J and Guengerich F P: Roles of individual human cytochrome P-450 enzymes in the bioactivation of benzo (a)-pyrene, 7,8-dihydroxy-7,8-dihydrobenzo (a) pyrene, and other dihydrodiol derivatives of polycyclic aromatic hydrocarbons. *Cancer Res* **49**: 6304-6312, 1989.
- 108) Kitada M, Taneda M, Ohi H, Komori M, Itahashi K, Nagao K and Kamataki T: Mutagenic activation of aflatoxin B1 by P-450 HFLA in human fetal livers. *Mutation Res* **227**: 53-58, 1989.
- 109) Kitada M, Taneda M, Ohta K, Nagasima K, Itahashi K and Kamataki T: Metabolic activation of aflatoxin B1 and 2-amino-3-methylimidazo [4,5-f] quinoline by human adult and fetal livers. *Cancer Res* **50**: 2641-2645, 1990.
- 110) Kitada M, Taneda M, Itahashi K and Kimataki T: Four forms of cytochrome P-450 in human fetal livers: purification and their capacity to activate promutagens. *Jpn J Cancer Res* **82**: 426-432, 1991.
- 111) Guengerich F P and Bocker R H: Cytochrome P-450-catalyzed dehydrogenation of 1,4-dihydropyridines. *J Biol Chem* **263**: 8168-8175, 1988.
- 112) Guengerich F P, Muller-Enoch D and Blair I A: Oxidation of quinidine by human liver cytochrome P-450. *Mol Pharmacol* **30**: 287-295, 1986.
- 113) Combalvert J, Fabre I, Gabre G, Dalet I, Derancourt J, Cano J P and Maurel P: Metabolism of cyclosporin A: IV. purification and identification of the rifampicin-inducible human liver cytochrome P-450 (cyclosporin A oxidase) as a product of P-450 IIIA gene subfamily. *Drug Metab Dispos* **17**: 197-207, 1989.
- 114) Guengerich F P: Oxidation of 17 $\alpha$ -ethynylestradiol by human liver cytochrome P-450. *Mol Pharmacol* **33**: 500-508, 1988.
- 115) Kitada M, Kamataki T, Itahashi K, Rikihisa T and Kanakubo Y: P-450 HFLA, a form of cytochrome P-450 purified from human fetal livers, is the 16 $\alpha$ -hydroxylase of dehydroepiandrosterone 3-sulfate. *J Biol Chem* **262**: 13534-13537, 1987.
- 116) Bolt H M, Kappas H and Bolt M: Effect of rifampicin treatment on the metabolism of oestradiol and 17 $\alpha$ -oestradiol by human liver microsomes. *Eur J Clin Pharmacol* **8**: 301-307, 1975.
- 117) Kronbach T, Mathys D, Umeno M, Gonzalez F J and Meyer U A: Oxidation of midazolam and triazolam by human liver cytochrome P450 IIIA4. *Mol Pharmacol* **36**: 89-96, 1989.
- 118) Pichard L, Fabre I, Fabre G, Domergue J, Aubert B S, Mourad G and Maurel P: Cyclosporin A drug interaction-screening for inducers and inhibitors of cytochrome P-450 (cyclosporin A oxidase) in primary cultures of human hepatocytes and in liver microsomes. *Drug Metab Dispos* **18**: 595-606, 1990.
- 119) Pichard L, Fabre I, Daujat M, Domergue J, Joyeux H and Maurel P: Effect of corticosteroids on the expression of cytochromes P450 and on cyclosporin A oxidase activity in primary cultures of human hepatocytes.

- Mol Pharmacol **41**: 1047-1055, 1992.
- 120) Alvan G, von Bahr C, Seideman P and Sjoqvist F: High plasma concentrations of  $\beta$ -receptor blocking drugs and deficient debrisoquine hydroxylation. *Lancet* **i**: 333, 1982.
- 121) Alvan G, Grind M, Graffner C and Sjoqvist F: Relationship of N-demethylation of amiflamine and its metabolite to debrisoquine hydroxylation polymorphism. *Clin Pharmacol Ther* **36**: 515-519, 1984.
- 122) Mellstrom B, Bertilsson L, Lou Y C, Sawe J and Sjoqvist F: Amitriptyline metabolism; relationship to polymorphic debrisoquine hydroxylation. *Clin Pharmacol Ther* **34**: 516-520, 1983.
- 123) Smith R L: Human genetic variations in oxidative drug metabolism. *Xenobiotica* **16**: 361-365, 1986.
- 124) Balant-Gogia A E, Balant L P, Genet C, Dayer P, Aeschlimann J M and Garrone G: Importance of oxidative polymorphism and levomepromazine treatment on the steady-state blood concentrations of clomipramine and its major metabolites. *Eur J Clin Pharmacol* **31**: 449-455, 1986.
- 125) Brosen K, Otton S V and Gram L F: Imipramine demethylation and hydroxylation: impact of the spartaine oxidation phenotype. *Clin Pharmacol Ther* **40**: 543-549, 1986.
- 126) Tyndale R F, Kalow W and Inaba T: Oxidation of reduced haloperidol to haloperidol; involvement of human P450IID6 (spartaine/debrisoquine monooxygenase). *Br J Clin Pharmacol* **31**: 655-660, 1991.
- 127) Wang T, Roden D M, Wolfenden H T, Woosley R L, Wood A J J and Wilkinsson G R: Influence of genetic polymorphism on the metabolism and disposition of encainide. *J Pharmacol Exp Ther* **228**: 605-611, 1984.
- 128) Beckmann J, Hertrampf R, Gundert-Reny U, Likus G, Gross A S and Eichelbaum M: Is there a genetic factors in flecainide toxicity? *Br Med J* **297**: 1326, 1988.
- 129) Sloan T P, Mahgoub A, Laucaster P, Idle J R and Smith R L: Polymorphism of carbon oxidation of drugs and clinical implications. *Br Med J* **2**: 655-657, 1978.
- 130) Brosen K, Zeuglin T and Meyer U A: Role of P450IID6, the target of the spartaine/debrisoquine polymorphism, in the metabolism of imipramine. *Clin Pharmacol Ther* **49**: 609-617, 1991.
- 131) Pierce D M, Smith S E and Franklin R A: The pharmacokinetics of indolamin and 6-hydroxyindolamin in poor and extensive hydroxylators of debrisoquine. *Eur J Clin Pharmacol* **33**: 59-65, 1987.
- 132) Kitchen I, Tremblay J, Anders J, Dring L G, Idle J R, Smith R L and Williams R T: Interindividual and inter-species variation in the metabolism of the hallucinogen 4-methoxyamphetamine *Xenobiotica* **9**: 397-404, 1979.
- 133) Roy S S, Hawes E M, MacKay G, Korchinski ED and Midha K K: Metabolism of methoxyphenamine in extensive and poor metabolizers of debrisoquine. *Clin Pharmacol Ther* **38**: 128-133, 1985.
- 134) McGourty J C, Silas J H, Fleming J J, McBurney A and Ward J W: Pharmacokinetics and beta-blocking effects of timolol in poor and extensive metabolisers of debrisoquine. *Clin Pharmacol Ther* **38**: 409-413, 1985.
- 135) Nordin C, Siwers B, Benitez J and Bertilsson L: Plasma concentrations of nortriptyline and its 10-hydroxy metabolite in dersed patients-relationship to the debrisoquine hydroxylation ratio. *Br J Clin Pharmacol* **19**: 832-835, 1985.
- 136) Cooper R G, Evans D A P and Whibley E J: Polymorphic hydroxylation of perhexiline maleate in man. *J Med Genet* **21**: 27-33, 1984.
- 137) Oates N S, Shah R R, Idle J R and Smith R L: Genetic polymorphism of phenformin 4-hydroxylation. *Clin Pharmacol Ther* **32**: 81-89, 1982.
- 138) Kretmer H K, Mikus G, Kronbach T and Meyer U A: In vitro characterization of the human cytochrome P-450 involved in the polymorphic oxidation of propafenone. *Clin Pharmacol Ther* **45**: 28-33, 1989.
- 139) Lennard M S, Tucker G T, Silas J H and Woods H F: Debrisoquine polymorphism and the metabolism and action of metoprolol, timolol, propranolol and atenolol. *Xenobiotica* **16**: 435-447, 1986.
- 140) Wilkinson C F, Hetnarski K and Yellin T O: Imidazole derivatives a new class of microsomal enzyme inhibitors. *Biochem Pharmacol* **21**: 3187-3192, 1972.
- 141) Murray M and Reidy G F: Selectivity in the inhibition of mammalian cytochrome P-450 by chemical agents. *Pharmacol Rev* **42**: 85-101, 1990.
- 142) Guengerich F P: Oxidation of 17 $\alpha$ -ethynylestradiol by human liver cytochrome P-450. *Mol Pharmacol* **33**: 500-508, 1988.