

## 肝臓のチトクロム P450 3A の発現に及ぼす腸内細菌の影響

石井 敬, 戸田雄大, 五十嵐信智, 落合 和, 杉山 清\*

## Effects of Intestinal Flora on the Expression of Cytochrome P450 3A in the Liver

Makoto Ishii, Takahiro Toda, Nobutomo Ikarashi, Wataru Ochiai, and Kiyoshi Sugiyama\*

*Department of Clinical Pharmacokinetics, Hoshi University; 2-4-41 Ebara,  
Shinagawa-ku, Tokyo 142-8501, Japan.*

(Received August 31, 2011)

Living organisms eliminate foreign low-antigenic substances, such as drugs and environmental pollutants, by detoxification mediated by metabolizing cytochrome P450 (CYP). We have examined the possible regulation of CYP expression by enteric bacteria. Cyp mRNA expression levels, Cyp3a protein expression level, and the activity of Cyp3a in hepatic microsomal fractions were compared in germ-free (GF) and specific pathogen-free (SPF) mice. We evaluated hepatic Cyp3a11 mRNA expression levels and Cyp3a metabolic activity in GF and SPF mice after five days of antibiotic administration. The fecal levels of lithocholic acid (LCA)-producing bacteria and hepatic taurolithocholic acid (TLCA) were also measured. Cyp mRNA expression levels, Cyp3a protein expression level, and the activity of Cyp3a in SPF mice were higher than those in GF mice, indicating that enteric bacteria increases hepatic Cyp3a expression. The effects of enteric bacteria-reducing antibiotics on Cyp3a expression were examined. We observed that decreasing enteric bacteria with antibiotics in SPF mice caused a significant decrease in the hepatic Cyp3a11 mRNA expression, TLCA, and fecal LCA-producing bacteria compared to the group that did not receive antibiotics. No change in Cyp3a11 expression was observed in GF mice that were treated with antibiotics. Administration of LCA to GF mice showed an increase in Cyp3a11 expression similar to that of SPF mice. The enzymes of the enteric bacteria are believed to metabolize and detoxify drugs by either reduction or hydrolysis. The results of this study indicate that changes in enteric bacteria may alter the expression and activity of hepatic drug metabolizing enzymes and pharmacokinetics. Therefore, enteric bacteria should be closely monitored to ensure the safe use of drugs.

**Key words**—intestinal flora; Cyp3a; lithocholic acid; antibiotics; germ-free

## 1. はじめに

体内に異物が侵入した場合、生体は異物を処理する能力を備えている。細菌やウイルス等のように抗原性の高い異物に対しては免疫機構により対処し、薬物や環境汚染物質等のように抗原性の低い異物に対しては解毒機構により対処する。<sup>1,2)</sup> このうち、解毒機構は、主に肝臓に備わっており、酸化、還元、加水分解、抱合反応により、異物を弱毒化あるいは体外に排泄され易い水溶性物質に変換する。本研究では、この解毒機構が腸内細菌叢によって制御されていることを初めて明らかにしたので報告する。<sup>3-5)</sup>

本研究では、解毒機構のうち、薬物の酸化、還元

反応に係わる Cytochrome P450 (CYP) 分子種に主眼をおき研究を実施した。CYP は、ほとんどすべての生物種で見い出されており、ヒトでは 58 種類、マウスでは 108 種類もの分子種から構成されるスーパーファミリーを形成している。<sup>6,7)</sup> このうち、主に薬物の酸化、還元反応に係わる CYP 分子種は、CYP1A, CYP2A, CYP2C, CYP2D, CYP3A である。これらの CYP は、いずれもヘムタンパク質であり、主に肝臓に分布し、脂溶性の薬物を水溶性に変換することで排泄を促す。

これら CYP 分子種は、薬物、疾病、性差、加齢等により発現が変動すること及び個人差が大きいことが知られている。例えば、抗菌剤であるリファンピシンは CYP3A4 を誘導する。<sup>8)</sup> 炎症性腸疾患では、肝臓や小腸における CYP3A の活性が低下する。<sup>9)</sup> 男性にくらべ女性のほうが CYP3A4 の発現量が多い。<sup>10)</sup> CYP3A サブファミリーに属する分子種

星薬科大学薬動学教室 (〒142-8501 東京都品川区荏原 2-4-41)

\*e-mail: sugiyama@hoshi.ac.jp

本総説は、日本薬学会第 131 年会シンポジウム GS03 で発表したものを中心に記述したものである。

については、胎児期は CYP3A7 が高発現し、出生後は CYP3A4 が主要な CYP3A 分子種となる。<sup>11)</sup> 個人差に関しては、遺伝子多型を含む CYP の質と量の個人差の例が多くある。例えば、CYP2C19 の一塩基多型はプロトンポンプ阻害薬であるオメプラゾールの体内動態に影響を及ぼすことが明らかにされている。<sup>12)</sup>

一方、腸内細菌は、免疫系の刺激、ビタミン類（ビタミン B、ビタミン K）の合成、腸の蠕動運動の活性化や機能改善、栄養素の消化や吸収、病原菌や有害菌に対する感染防御など宿主にとって重要な役割を担っているが、薬物、疾病、性差、加齢等により腸内細菌の量や組成が変動することや、個人差が大きいことが知られている。<sup>13,14)</sup>

われわれは CYP 分子種の変動要因と腸内細菌叢の変動要因が類似していることに着目し、腸内細菌叢が CYP の量と質を制御しているのではないかと考え、本研究に着手した。

## 2. 肝臓及び小腸における CYP 分子種の発現量に及ぼす腸内細菌の影響

本研究では、腸内細菌が存在しない germ free

(GF) マウスと腸内細菌の存在する specific pathogen free (SPF) マウスを用い、両動物における解毒機構を比較することにより、解毒機構と腸内細菌叢との関連性を解明した。

まずはじめに、腸内細菌が存在しない GF マウスと SPF マウスの肝臓及び小腸における主要な Cyp 分子種の mRNA 発現量を比較した。その結果、SPF マウスの肝臓における Cyp1a2, Cyp2a4, Cyp2b9, Cyp2b13, Cyp2c37, Cyp3a11, Cyp3a16, Cyp3a25, Cyp3a41 及び Cyp3a44 の mRNA 発現量が、GF マウスに比べ、有意に高値であることがわかった (Fig. 1)。これに対して、小腸における Cyp 分子種の mRNA 発現量は両方で差異は認められなかった (Fig. 2)。

CYP3A は、肝臓に最も多く分布し、薬物の酸化、還元反応において中心的な役割を担っている。加えて、CYP3A は薬物の代謝だけではなく、内因性物質であるステロイド、胆汁酸、ホルモン、エイコサノイド等の酸化代謝にも関与する。<sup>15,16)</sup> そこで、次に、CYP3A に焦点をあて、GF マウスと SPF マウスの肝臓における Cyp3a のタンパク質発

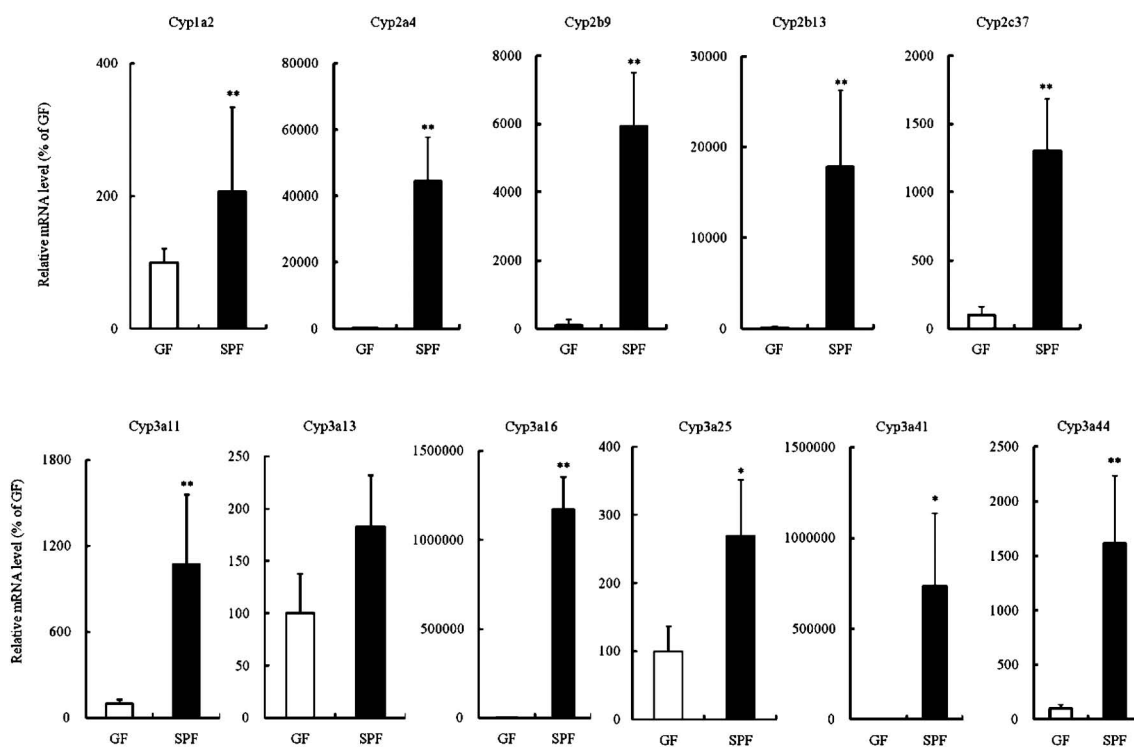


Fig. 1. Cyp mRNA Expression Level in the Livers of GF and SPF Mice

RNA was extracted from the livers of GF (open columns: □) and SPF (closed columns: ■) mice, and the mRNA expression of the isozymes belonging to the Cyp1, 2, and 3 subfamilies was measured by PCR. Expression of each gene was corrected against 18S rRNA and compared in relation to the mean value in GF mice (100%). Means  $\pm$  S.D.,  $n=5$ , \*:  $p<0.05$ , \*\*:  $p<0.01$ . Student's  $t$ -test. (modified from Ref. 5)

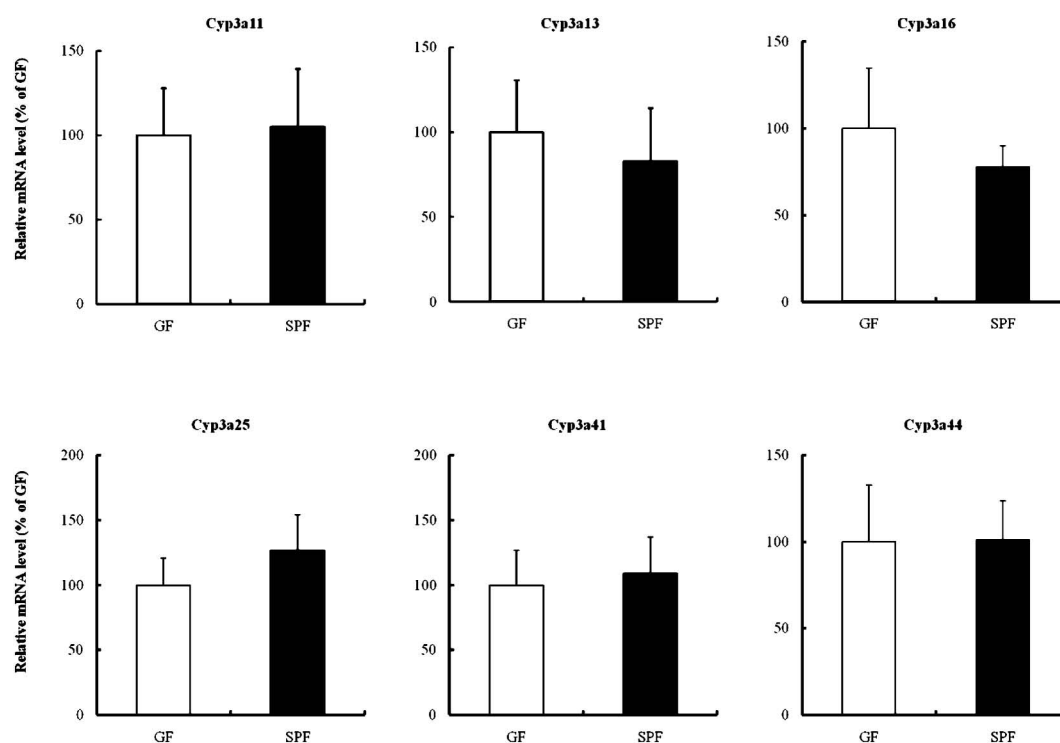


Fig. 2. Cyp3a mRNA Expression Level in the Small Intestines of GF and SPF Mice

RNA was extracted from the small intestines of GF (open columns: □) and SPF (closed columns: ■) mice, and the mRNA expression of the isozymes belonging to the Cyp3a subfamily was measured by PCR. The expression of each gene was corrected against 18S rRNA and was compared in relation to the mean value of GF mice (100%). Means±S.D.,  $n=5$ . (modified from Ref. 5)

現量を検討した。その結果、Cyp3a はタンパク質レベルでも発現量が SPF マウスにおいて有意に高いことが明らかとなった (Fig. 3)。さらに肝臓のミクロソーム画分を調製し、triazolam を基質として Cyp3a の代謝活性を比較したところ、GF マウスと比べ SPF マウスの方が有意に高い活性を示すことがわかった (Fig. 4)。

以上の結果より、腸内細菌が存在する SPF マウスにおいては、GF マウスに比べ解毒機構が亢進していることが明らかとなった。

### 3. 腸内細菌による CYP の発現変動メカニズム

腸内細菌が存在する SPF マウスでは、なぜ解毒機構が亢進しているのだろうか。

腸内細菌は宿主にとって有害な物質を産生する。例えば、高アンモニア血症の原因となるアンモニア<sup>17)</sup> 発がん作用を有するニトロソアミン<sup>18)</sup> 及び硫化水素<sup>19)</sup> 肝障害の原因物質となる二次胆汁酸 (リトコール酸 (LCA)、デオキシコール酸 (DCA))<sup>20)</sup> などが挙げられる。生体は腸内細菌と共生するために、腸内細菌の産生するこれらの有害物質に対して、特異な防御機構を備えている。アンモニアを無

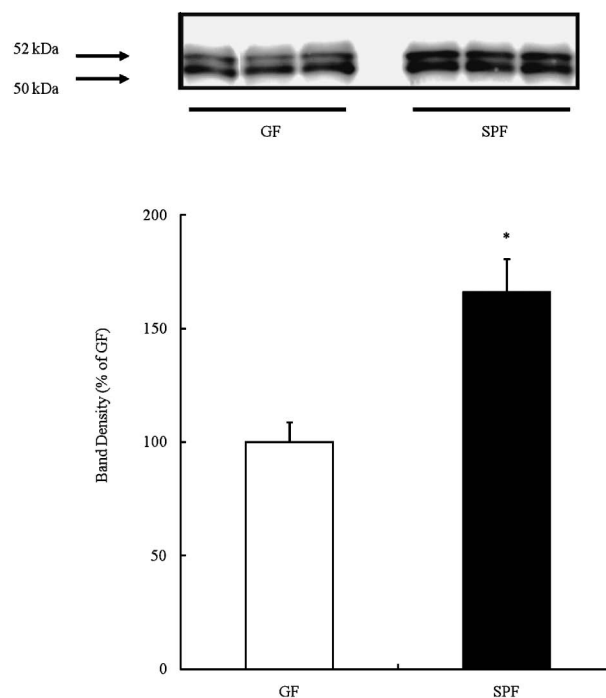


Fig. 3. Expression of Cyp3a Protein Level in the Livers of GF and SPF Mice

After extracting the microsome fraction from the livers of GF (open column: □) and SPF (closed column: ■) mice, Cyp3a protein expression level was measured by western blotting. The total concentrations of the two bands were compared in relation to the mean value in GF mice (100%). Means±S.D.,  $n=3$ , \*:  $p<0.05$ . Student's  $t$ -test. (modified from Ref. 5)

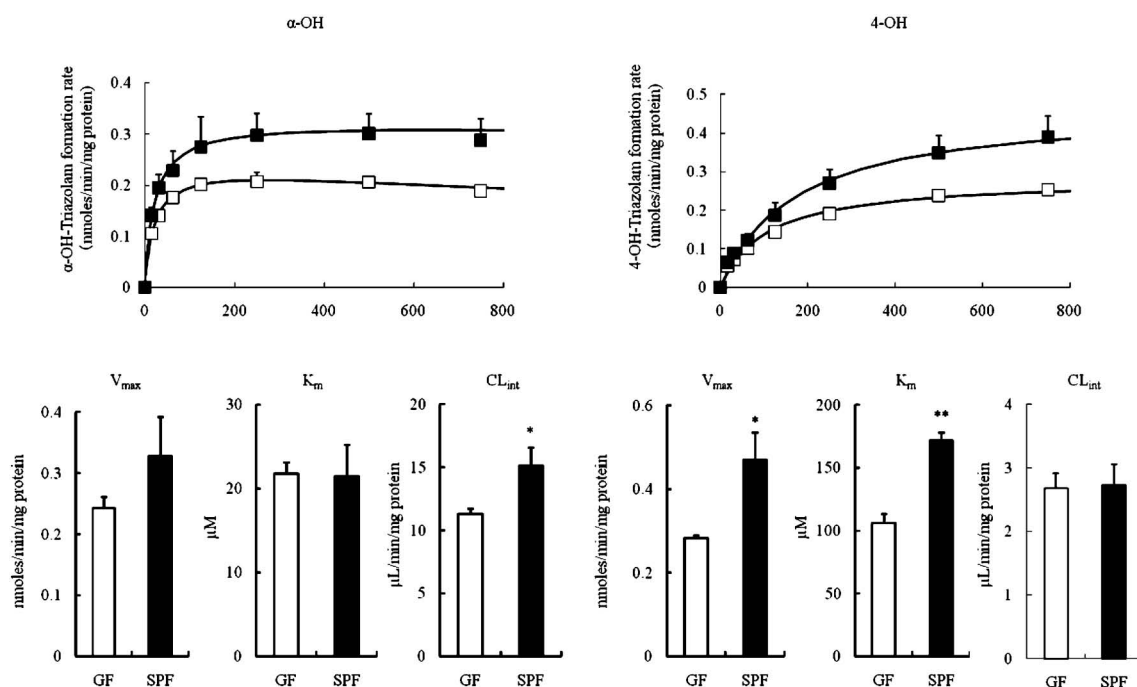


Fig. 4. Metabolic Activity of Triazolam in the Livers of GF and SPF Mice

The microsomal fraction was extracted from the livers of GF (open columns: □) and SPF (closed columns: ■) mice in order to measure the  $\alpha$ -hydroxylation ( $\alpha$ -OH) and 4-hydroxylation (4-OH) activities of triazolam. Means  $\pm$  S.D.,  $n=3$ , \*:  $p<0.05$ , \*\*:  $p<0.01$ . Student's  $t$ -test. (modified from Ref. 5)

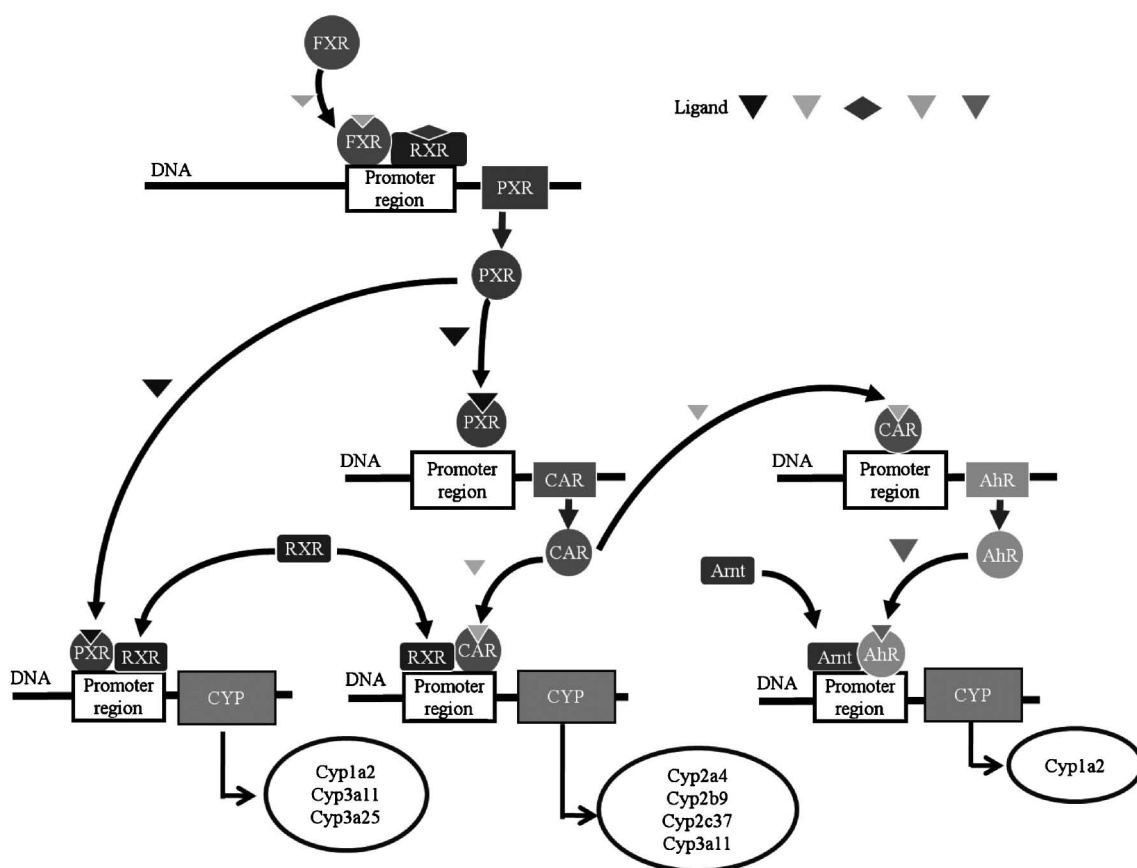


Fig. 5. Expression Regulation Mechanism of Various CYP Isozyme

毒化する尿素回路や二次胆汁酸を弱毒化する種々の抱合反応及び CYP による酸化、還元反応はこの例である。一見、有害物質を産生する側（腸内細菌）と、その有害物質を処理（解毒）する生体側には密接な関係があるようには思われないが、有害物質が増加すると解毒能力も亢進することは周知の事実である。しかしながら、両者の関与を結ぶメカニズムについては解明されていなかった。

腸内細菌によって特異的に産生される二次胆汁酸 LCA は、核内受容体 farnesoid X receptor (FXR) や pregnane X receptor (PXR) の強力なリガンドとなる。<sup>21,22)</sup> また、FXR の増加により PXR が増加すること、<sup>23)</sup> PXR の増加により constitutive androstane receptor (CAR) が増加すること、<sup>24,25)</sup> CAR の増加により aryl hydrocarbon receptor (AhR) が増加すること<sup>24,25)</sup>が明らかとなっている。さらに、PXR の活性化により Cyp1a2, Cyp3a11 及び Cyp3a25 が増加すること、<sup>26,27)</sup> CAR の活性化により Cyp2a4, Cyp2b9, Cyp2c37 及び Cyp3a11 が増加するこ

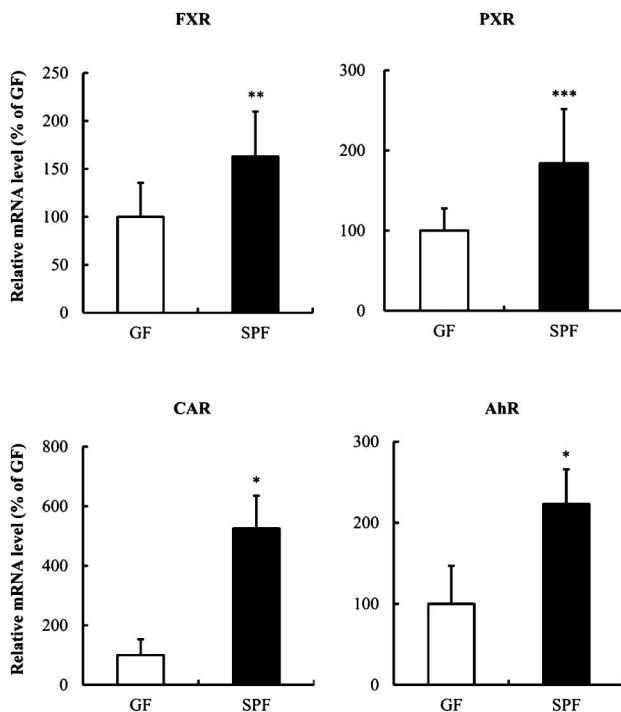


Fig. 6. Nuclear Receptor mRNA Expression Levels in the Livers of GF and SPF Mice

RNA was extracted from the livers of GF (open columns: □) and SPF (closed columns: ■) mice, and the mRNA expression of nuclear receptor was measured by PCR. The expression of each gene was corrected against 18S rRNA and was compared in relation to the mean value of GF mice (100%). Means  $\pm$  S.D.,  $n=5$ , \*:  $p<0.05$ , \*\*:  $p<0.01$  and \*\*\*:  $p<0.001$ . Student's *t*-test. (modified from Ref. 5)

と、<sup>28,29)</sup> AhR の活性化により Cyp1a2 が増加すること<sup>24,26)</sup>などが明らかとなっている (Fig. 5). そこで、CYP 発現調節に関与する核内受容体に着目し、その発現について SPF マウスと GF マウスとで比較した。その結果、SPF マウスの肝臓において GF マウスと比較して FXR, PXR, CAR, AhR の mRNA 発現量の増加がみられた (Fig. 6). これらのことから、腸内細菌が存在する場合には、FXR, PXR, CAR, AhR の活性化を介して、Cyp3a を含む種々の Cyp 分子種を増加させている可能性が示唆された。

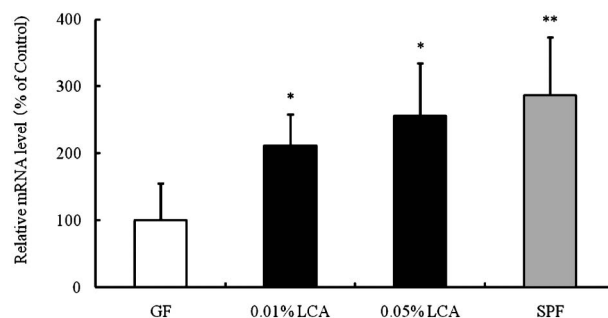


Fig. 7. Effects of LCA Administration to GF Mice on the Expression Level of Cyp3a11 in the Liver

GF mice treated with LCA (0.01% or 0.05%) for 4 days. After the administration, RNA was extracted from the liver, and the mRNA expression of Cyp3a11 was measured by PCR. Expression of Cyp3a11 was corrected against 18S rRNA and compared in relation to the mean value for GF control (100%). Means  $\pm$  S.D.,  $n=3$ , \*:  $p<0.05$ , \*\*:  $p<0.01$  vs. GF control by Student's *t*-test. (modified from Ref. 3)

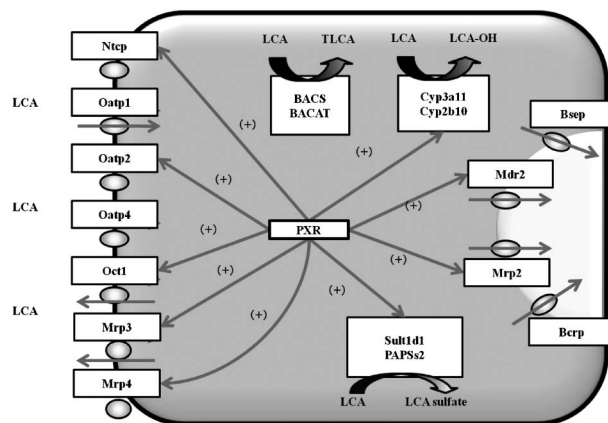


Fig. 8. Detoxification Pathway of LCA in the Mouse Liver

Ntcp: Na<sup>+</sup>/taurocholate cotransporting polypeptide, Oatp: organic anion-transporting polypeptide, Oct1: organic cation transporter 1, Mrp: multidrug resistance associated protein, BACS: bile acid-CoA synthetase, BACAT: Bile acid-CoA:amino acid N-acyltransferase, Bsep: bile salt export pump, Mdr2: multidrug resistance protein 2, Bcrp: breast cancer resistance protein, Sult1d1: Sulfotransferase family 1D, member 1, PAPSS2: 3'-phosphoadenosine 5'-phosphosulfate synthase 2.

そこで次に、GF マウスに LCA を投与した場合に、肝臓における Cyp3a11 の mRNA 発現量が SPF マウスのそれと同程度にまで増加するかどうかを調べた。その結果、LCA 投与により、Cyp3a が増加することがわかった (Fig. 7)。このことより、GF マウスと SPF マウスにおける Cyp3a11 発現量の相違は、肝臓における LCA の有無に起因する可能性が示された。加えて、PXR により発現調節を受けているトランスポーターや抱合酵素 (Fig. 8)<sup>21,30-32)</sup> の mRNA 発現量についても、GF マウスに比べ SPF マウスで増加していることがわかった。Figure 9 に示すように、LCA を肝臓へ取り込むトランスポーターである organic anion-transporting polypeptide 2 (Oatp2), sodium-taurocholate transporting polypeptide (Ntcp), 及び肝臓から血管中へ LCA を排泄するための排出トランスポーターである multidrug resistance associated protein (Mrp3) が SPF マウスでは GF マウスに比べ発現量が増加してい

た。また、LCA を抱合するための酵素である 3'-phosphoadenosine 5'-phosphosulfate synthase 2 (PAPSs2) 及び sulfotransferase family 1D, member 1 (Sult1d1) の mRNA 発現量が、いずれも GF マウスと比べて SPF マウスの肝臓において高いことが明らかとなった (Fig. 9)。

以上の結果から、腸内細菌が存在する場合には、腸内細菌が産生する有害物質 (LCA) が、それ自身の毒性を減弱するためにリガンドとして機能し、PXR や CAR の活性化を介して、Cyp3a を含む各種代謝酵素及びトランスポーターの発現を増加させている可能性が示唆された。

#### 4. LCA 産生菌を減少させた場合の Cyp3a の発現量に及ぼす影響

ニューキノロン系抗菌薬であるシプロフロキサシン (CPX) は、*Bacteroides* 属 (*B. fragilis*), *Clostridium* 属 (*C. scindens*, *C. sordelli*) などの LCA 産生菌を含む様々なグラム陽性菌、グラム陰性菌及び真

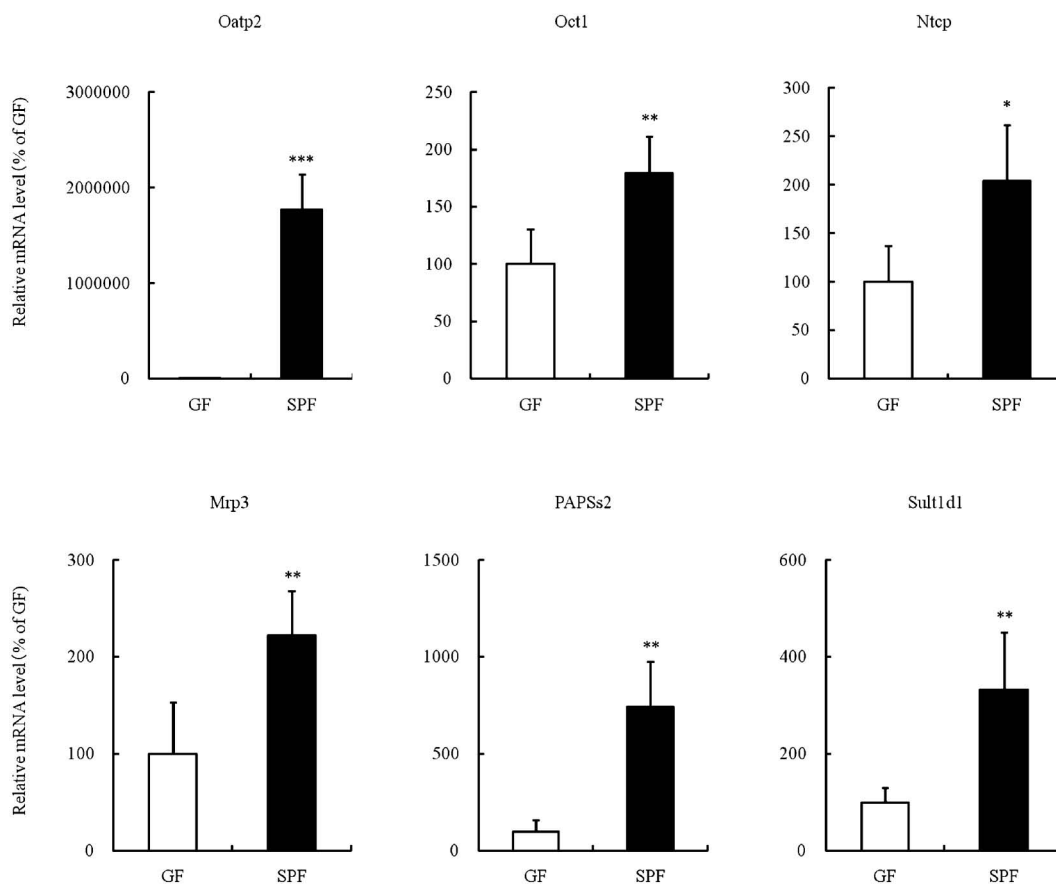


Fig. 9. mRNA Expression of PXR Target Gene in the Livers of GF and SPF Mice

RNA was extracted from the livers of GF (open columns: □) and SPF (closed columns: ■) mice, and the mRNA expression of PXR target genes was measured by PCR. The expression of each gene was corrected against 18S rRNA and was compared in relation to the mean value of GF mice (100%). Means ± S.D.,  $n=5$ , \*:  $p<0.05$ , \*\*:  $p<0.01$ , and \*\*\*:  $p<0.001$ . Student's  $t$ -test. (modified from Ref. 5)

正細菌に対して幅広い抗菌スペクトルを有する.<sup>33,34</sup>そこで, CPX を投与し, LCA 産生菌を減少させた場合に Cyp3a の発現量が減少するかどうかを調べた.

CPX を 5 日間投与したところ, SPF マウスの肝臓における Cyp3a11 の mRNA 発現量は, 有意に低

下した (Fig. 10). しかし, GF マウスに CPX を投与しても Cyp3a11 の発現量に変化は認められなかった (Fig. 10). さらに, CPX 投与群の Cyp3a の代謝活性も, コントロール群と比較して有意に低い値を示した (Fig. 11). この際, CPX を投与した SPF マウスでは糞中の LCA 産生菌の減少及び, LCA の抱合体であるタウロリトコール酸 (TLCA) の肝臓中濃度の低下がみられた (Fig. 12).

さらに, *Bacteroides* 属や *Clostridium* 属等の LCA 産生菌に対して抗菌スペクトルを有する CPX 以外の抗生物質であるアンピシリン (ABPC), レボフロキサシン (LVX), バンコマイシン (VCM) とイミペネム (IPM) の混合剤を投与した場合にも, CPX 投与時と同様の結果が得られた (Fig. 13).

これらのことから, 抗菌薬を投与し, LCA 産生菌を減少させると, 肝臓における Cyp3a11 の発現量が低下することが確認できた.

## 5. おわりに

本研究の結果から, 腸内細菌が肝臓における CYP の発現量や活性に影響を及ぼしていることが明らかになった. 本研究において発現量に変動がみられた核内受容体 (FXR, PXR, CAR 及び AhR) は, 異物センサーとしての役割を担っており,

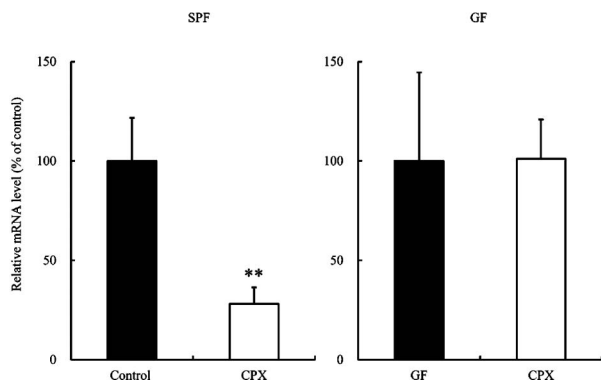


Fig. 10. Effects of CPX Administration on the Expression Level of Cyp3a11 in the Liver

GF and SPF mice were provided with ad libitum access to normal diet (closed columns: ■) or normal diet containing CPX (200 mg/kg) (open columns: □) for 5 days. After the administration, RNA was extracted from the livers, and the mRNA expression of Cyp3a11 was measured by PCR. Expression of Cyp3a11 was corrected against 18S rRNA and compared in relation to the mean value in control mice (100%). Means  $\pm$  S.D.,  $n=3-5$ , \*\*:  $p < 0.01$  by Student's  $t$ -test. (modified from Ref. 5)

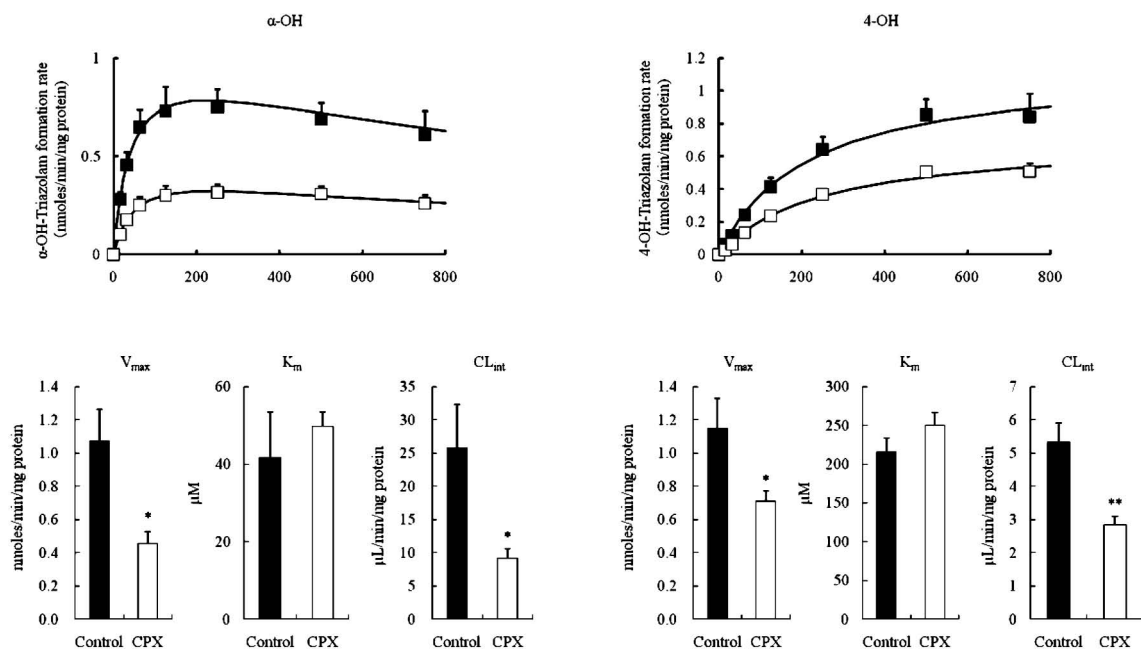


Fig. 11. Effects of CPX Administration on Triazolam Metabolic Activity in the Liver

GF and SPF mice were provided with ad libitum access to normal diet (closed columns: ■) or normal diet containing CPX (200 mg/kg) (open columns: □) for 5 days. After the administration, the microsomal fraction was extracted from the livers, and the  $\alpha$ -hydroxylation ( $\alpha$ -OH) and 4-hydroxylation (4-OH) activities of triazolam were measured by HPLC. Means  $\pm$  S.D.,  $n=3$ , \*:  $p < 0.05$ ; \*\*:  $p < 0.01$  by Student's  $t$ -test. (modified from Ref. 3)

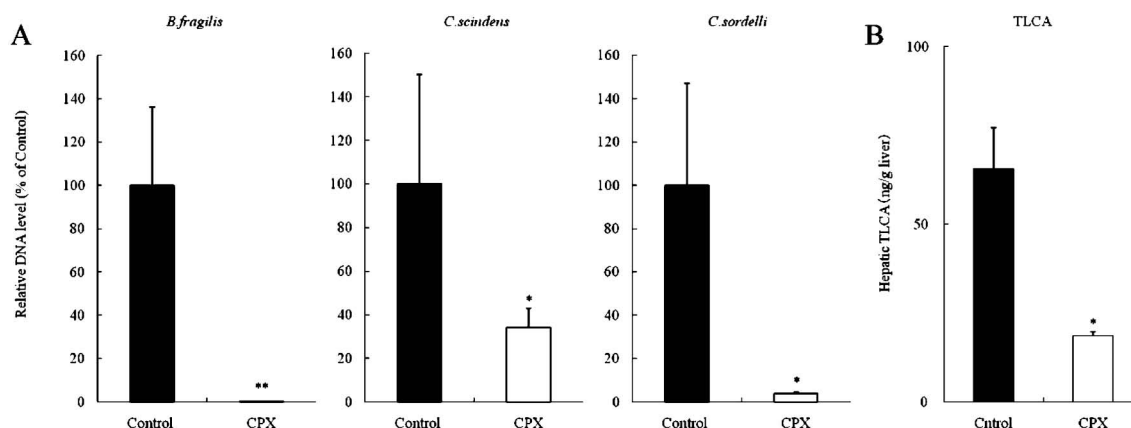


Fig. 12. Effects of CPX Administration on the Bacterial Content in the Feces and the TLCA Content in the Liver

A: The feces from the SPF mice treated with daily doses of CPX (200 mg/kg) for 5 days were analyzed for the bacterial DNA by real-time PCR, and compared with control (100%). B: The TLCA content in the livers from SPF mice treated with daily doses of CPX (200 mg/kg) for 5 days was analyzed by HPLC and compared with control. Means  $\pm$  S.D.,  $n=5$ , \*:  $p<0.05$ , \*\*:  $p<0.01$  by Student's  $t$ -test. (modified from Ref. 3)

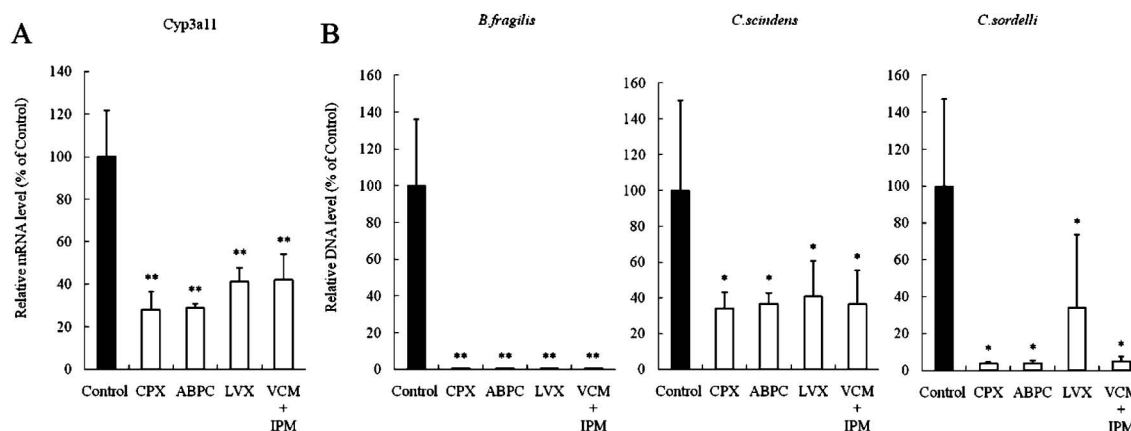


Fig. 13. Effects of Antibiotics Administration on the Expression of Cyp3a11 in the Liver and the Bacterial Content in the Feces

SPF mice were provided with ad libitum access to normal diet (closed columns: ■) or normal diet containing CPX (200 mg/kg), ABPC (100 mg/kg), LVX (200 mg/kg), or VCM + IPM (50 mg/kg each) (open columns: □) for 5 days. A: RNA was extracted from the livers, and the mRNA expression of Cyp3a11 was measured by PCR. Expression of Cyp3a11 was corrected against 18S rRNA and compared in relation to the mean value in control mice (100%). B: The feces from the SPF mice treated with daily doses of antibiotics for 5 days were analyzed for the bacterial DNA by real-time PCR, and compared with control (100%). Means  $\pm$  S.D.,  $n=5$ , \*:  $p<0.05$ , \*\*:  $p<0.01$  by Student's  $t$ -test. (modified from Ref. 4)

CYPやトランスポーターを含む様々な遺伝子の発現を調節することで、異物や有毒物質による毒性及び障害から生体を防御している可能性が考えられている。LCAは毒性が高く、肝臓に障害を与える物質であり、LCAの増加は、胆汁うっ滞をまねく。<sup>35)</sup> そのため、SPFマウスにおいては、LCAをより効率よく解毒するために、LCAの代謝・輸送に関与する酵素やトランスポーターの発現が増加しているのではないかと考えられる (Fig. 14)。すなわち、本研究でみられた核内受容体の発現量の変動は、腸内細菌が産生するLCA等の毒性物質に対する生体防御反応の一部である可能性も考えられる。

抗生物質等の薬物だけでなく、ストレス、炎症性腸疾患、胃切除、加齢等によっても腸内細菌が変動することが知られている。<sup>13,14,36)</sup> これまで、腸内細菌は、消化管内において、自らが有する酵素によって、薬物を還元あるいは加水分解することにより、解毒(代謝)機構の一翼を担っているものと考えられていた。しかし、本研究の結果は、腸内細菌の変動が肝臓における薬物代謝酵素の発現及び活性の変動をきたし、その結果として、薬物動態の変動の一因となり得る可能性を示唆するものである。今後、薬物を安全に使用する上でも、腸内細菌の変動に関しても注視していく必要があるものと考えられる。



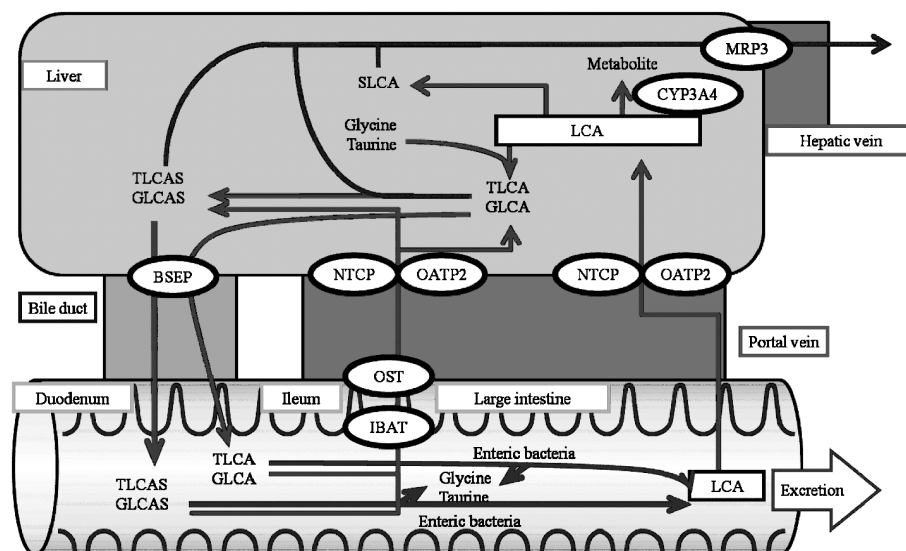


Fig. 14. Metabolism of the LCA

## REFERENCES

- Masuyama H., Hiramatsu Y., Kunitomi M., Kudo T., MacDonald P. N., *Mol. Endocrinol.*, **14**, 421–428 (2000).
- Takeshita A., Koibuchi N., Oka J., Taguchi M., Shishiba Y., Ozawa Y., *Eur. J. Endocrinol.*, **145**, 513–517 (2001).
- Toda T., Ohi K., Kudo T., Yoshida T., Ikarashi N., Ito K., Sugiyama K., *Drug Metab. Pharmacokinet.*, **24**, 201–208 (2009).
- Toda T., Ohi K., Kudo T., Yoshida T., Ikarashi N., Ito K., Sugiyama K., *Yakugaku Zasshi*, **129**, 601–608 (2009).
- Toda T., Saito N., Ikarashi N., Ito K., Yamamoto M., Ishige A., Watanabe K., Sugiyama K., *Xenobiotica*, **39**, 323–334 (2009).
- McLaughlin L. A., Dickmann L. J., Wolf C. R., Henderson C. J., *Drug Metab. Dispos.*, **36**, 1322–1331 (2008).
- Nelson D. R., Zeldin D. C., Hoffman S. M., Maltais L. J., Wain H. M., Nebert D. W., *Pharmacogenetics*, **14**, 1–18 (2004).
- Pichard L., Fabre I., Fabre G., Domergue J., Saint Aubert B., Mourad G., Maurel P., *Drug Metab. Dispos.*, **18**, 595–606 (1990).
- Masubuchi Y., Horie T., *Drug Metab. Dispos.*, **32**, 437–441 (2004).
- Wolbold R., Klein K., Burk O., Nussler A. K., Neuhaus P., Eichelbaum M., Schwab M., Zanger U. M., *Hepatology*, **38**, 978–988 (2003).
- Stevens J. C., Hines R. N., Gu C., Koukouritaki S. B., Manro J. R., Tandler P. J., Zaya M. J., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **307**, 573–582 (2003).
- Ishizaki T., Horai Y., *Aliment. Pharmacol. Ther.*, **13** (Suppl. 3), 27–36 (1999).
- Hawrelak J. A., Myers S. P., *Altern. Med. Rev.*, **9**, 180–197 (2004).
- Hayashi H., Sakamoto M., Benno Y., *Microbiol. Immunol.*, **46**, 819–831 (2002).
- Paine M. F., Khalighi M., Fisher J. M., Shen D. D., Kunze K. L., Marsh C. L., Perkins J. D., Thummel K. E., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **283**, 1552–1562 (1997).
- Sakuma T., Takai M., Endo Y., Kuroiwa M., Ohara A., Jarukamjorn K., Honma R., Nemoto N., *Arch. Biochem. Biophys.*, **377**, 153–162 (2000).
- Varel V. H., Bryant M. P., Holdeman L. V., Moore W. E., *Appl. Microbiol.*, **28**, 594–599 (1974).
- Ward F. W., Coates M. E., Cole C. B., Fuller R., *Food Addit. Contam.*, **7**, 597–604 (1990).
- O’Keefe S. J., *Curr. Opin. Gastroenterol.*, **24**, 51–58 (2008).
- Madsen D., Beaver M., Chang L., Bruckner-Kardoss E., Wostmann B., *J. Lipid. Res.*, **17**, 107–111 (1976).

- 21) Staudinger J. L., Goodwin B., Jones S. A., Hawkins-Brown D., MacKenzie K. I., LaTour A., Liu Y., Klaassen C. D., Brown K. K., Reinhard J., Willson T. M., Koller B. H., Kliever S. A., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **98**, 3369–3374 (2001).
- 22) Zhang J., Huang W., Qatanani M., Evans R. M., Moore D. D., *J. Biol. Chem.*, **279**, 49517–49522 (2004).
- 23) Jung D., Mangelsdorf D. J., Meyer U. A., *J. Biol. Chem.*, **281**, 19081–19091 (2006).
- 24) Lim Y. P., Huang J. D., *Drug Metab. Pharmacokinet.*, **23**, 14–21 (2008).
- 25) Maglich J. M., Stoltz C. M., Goodwin B., Hawkins-Brown D., Moore J. T., Kliever S. A., *Mol. Pharmacol.*, **62**, 638–646 (2002).
- 26) Lee I. J., Jeong K. S., Roberts B. J., Kallarakal A. T., Fernandez-Salguero P., Gonzalez F. J., Song B. J., *Mol. Pharmacol.*, **49**, 980–988 (1996).
- 27) Xie W., Radomska-Pandya A., Shi Y., Simon C. M., Nelson M. C., Ong E. S., Waxman D. J., Evans R. M., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **98**, 3375–3380 (2001).
- 28) Hernandez J. P., Chapman L. M., Kretschmer X. C., Baldwin W. S., *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **216**, 186–196 (2006).
- 29) Jackson J. P., Ferguson S. S., Negishi M., Goldstein J. A., *Drug Metab. Dispos.*, **34**, 2003–2010 (2006).
- 30) Muller M., Jansen P. L., *Am. J. Physiol.*, **272**, G1285–G1303 (1997).
- 31) Sonoda J., Xie W., Rosenfeld J. M., Barwick J. L., Guzelian P. S., Evans R. M., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **99**, 13801–13806 (2002).
- 32) Teng S., Piquette-Miller M., *Br. J. Pharmacol.*, **151**, 367–376 (2007).
- 33) Chin N. X., Neu H. C., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **25**, 319–326 (1984).
- 34) Prabhala R. H., Rao B., Marshall R., Bansal M. B., Thadepalli H., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **26**, 785–786 (1984).
- 35) Radomska A., Treat S., Little J., *Semin. Liver Dis.*, **13**, 219–234 (1993).
- 36) Suzuki K., Harasawa R., Yoshitake Y., Mitsuoka T., *Nihon Juigaku Zasshi*, **45**, 331–338 (1983).