

な予測法の確立は困難であるという認識が一般的になってきた。さらに、実験動物の *in vivo* の実測値と *in vitro* 付加体定量の結果からの予測値が乖離する場合も少なからずあることが認識されてきた。こうした状況において、申請者らが報告した、アデノウイルス発現系を用いた実施例は、*in vitro* の高感度で再現性の高い試験系として注目をされてきている。しかし、*in vivo* への適用については、論文発表はできたが、実際的な利用については、アデノウイルスが多量に必要であるという難点があり、一般化には少々ハードルが高いと考えられる。

薬物性肝障害における免疫学的因子の関与についてであるが、この研究分野は我々を始め、世界でも極めて少ない研究者が立ち上げ研究を行っている段階であると考えられる。そのような状況において、申請者は世界に先駆けてハロタン誘導性の肝障害にはインターロイキン(IL)-17が関与することを2008年に発表できた。この反響は小さく無く、現在はアセトアミノフェンに並んで、ハロ

## F. 健康危険情報

該当なし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表など

国内著書(分担)	3件
海外著書(分担)	1件
国内和文総説	4件
海外英文総説	3件
国内和文原著	0件
海外英文原著	34件

タンに関する論文が急増して来ている。さらに、申請者はジクロキサシリン、ジクロフェナクについて免疫学的因子の関与の結果を得た。これらは、急性肝障害の分野の解決の糸口になると考えられるが、ヒトに外挿される亜急性や慢性の毒性については、今後の研究課題であると考えられる。さらに、最近の genome wide association study から報告されている HLA の関与についても、予測試験系への適用については、今後の研究課題である。

次に、microRNAについては、薬物動態関連の研究が全くなされていない状態であった為に、基礎的な研究を平行しておこなった。基礎的な研究では大変大きな業績を挙げることができた。さらに、肝毒性の惹起する胆汁酸の生合成調節経路の解明と、毒性学的重要性などの多くの情報を発信できたことは、当初の予定を超える成果を挙げることができたと考えている。

## <和文著書>

- 1) 横井 毅. 薬物療法の個人差と薬物代謝酵素の遺伝子多型「ひらかれた小児リウマチ診療」野間剛編, セカンド社, p43-47, 2008
- 2) 横井 毅. 薬物代謝に関与する酵素とその反応機構「薬物代謝学 医療薬学・医薬品開発の基礎として 第3版」加藤隆一・山添 康・横井 毅編, 東京化学同人, p43-68, 2010

3) 横井 毅. 薬物代謝と毒性発現 「薬物代謝学 医療薬学・医薬品開発の基礎として 第3版」加藤隆一・山添康・横井 毅編, 東京化学同人, p182-192, 2010

<英文著書>

1) Tsuyoshi Yokoi. Troglitazone. Adverse Drug Reactions. In *Handbook of Experimental Pharmacology* vol.196. Ed. J. Uetrecht, pp 419-435, Springer-Verlag, 2010.

<和文総説>

1) 横井 毅. 薬物動態と医薬品の薬効・副作用：代謝を中心として, 治療学, 43: 1262-1266 (2009).

2) 横井 毅. 第II相代謝の評価と創薬化合物から医薬品にするために必要な薬物動態試験, 日本薬理学雑誌, 134: 334-337 (2009).

3) 横井 毅. 薬物動態関連遺伝子の多型と薬物相互作用, *臨床検査*, 54: 1107-1113 (2010).

4) 中島 美紀. 薬物動態と microRNA, *ファルマシア*, 47: 141-145 (2011).

<英文総説>

1) Tsuyoshi Yokoi. Essentials for starting a pediatric clinical study (1):

pharmacokinetics in children. *J. Toxicol. Sci.*, 34: SP307-SP312 (2009).

2) Miki Nakajima and Tsuyoshi Yokoi. MicroRNAs from biology to future pharmacotherapy: regulation of cytochrome P450s and nuclear receptors. *Pharmacol. Ther.*, in press.

3) Tsuyoshi Yokoi and Miki Nakajima. Toxicological implications of modulation of gene expression by microRNAs. *Toxicol. Sci.*, in press.

<海外英文原著>

1) Shingo Takagi, Miki Nakajima, Takuya Mohri, and Tsuyoshi Yokoi: Post-transcriptional regulation of human pregnane X receptor by microRNA affects the expression of cytochrome P450 3A4. *J. Biol. Chem.*, 283: 9674-9680 (2008).

2) Shiori Takahashi, Miki Katoh, Takashi Saitoh, Miki Nakajima and Tsuyoshi Yokoi: Allosteric kinetics of human carboxylesterase 1: species differences and interindividual variability. *J. Pharm. Sci.*, 97: 5434-5445 (2008).

3) Tatsuki Fukami, Miki Katoh, Tsuyoshi Yokoi, and Miki Nakajima; Human cytochrome P450 2A13 efficiently metabolizes chemicals in air pollutants: naphthalene, styrene, and toluene. *Chem.*

- Res. Toxicol.*, **21**: 720-725 (2008).
- 4) Keiichi Minami, Miki Nakajima, Yuto Fujiki, Miki Katoh, Frank J. Gonzalez, and Tsuyoshi Yokoi. Regulation of insulin-like growth factor binding protein-1 and lipoprotein lipase by aryl hydrocarbon receptor. *J. Tox. Sci.*, **33**: 405-413 (2008).
- 5) Akiko Nakamura, Miki Nakajima, Hiroyuki Yamanaka, Ryoichi Fujiwara, and Tsuyoshi Yokoi. Expression of UGT1A and UGT2B mRNA in human normal tissues and various cell lines. *Drug Metab. Dispos.*, **36**: 1461-1464 (2008).
- 6) Hirotada Shiratani, Miki Katoh, Miki Nakajima, and Tsuyoshi Yokoi. Species differences in UGT-glucuronosyltransferase activities in mice and rats. *Drug Metab. Dispos.*, **36**: 1745-1752 (2008).
- 7) Tatsuki Fukami, Miki Nakajima, Taiga Maruichi, Shiori Takahashi, Howard L. McLeod, Masataka Takamiya, Yasuhiro Aoki, and Tsuyoshi Yokoi. Structure and characterization of human carboxylesterase 1A1, 1A2, and 1A3 genes. *Pharmacogenet. Genomics*, **18**: 911-920 (2008).
- 8) Katsuhiko Mizuno, Miki Katoh, Hirotoshi Okumura, Nao Nakagawa, Toru Negishi, Takanori Hashizume, Miki Nakajima, and Tsuyoshi Yokoi. Metabolic activation of benzodiazepine by CYP3A4. *Drug Metab. Dispos.*, **37**: 345-351 (2009).
- 9) Yukitaka Yoshikawa, Mayu Morita, Hiroko Hosomi, Koichi Tsuneyama, Tatsuki Fukami, Miki Nakajima and Tsuyoshi Yokoi. Knockdown of superoxide dismutase-2 enhances acetaminophen-induced hepatotoxicity in rat. *Toxicology*, **264**: 89-95 (2009).
- 10) Eisuke Kobayashi, Masanori Kobayashi, Koichi Tsuneyama, Tatsuki Fukami, Miki Nakajima and Tsuyoshi Yokoi. Halothane-induced liver injury is mediated by interleukin-17 in mice. *Toxicol. Sci.*, **111**: 302-310 (2009).
- 11) Sayaka Komagata, Miki Nakajima, Shingo Takagi, Takuya Mohri and Tsuyoshi Yokoi. Human CYP24 catalyzing the inactivation of calcitriol is post-transcriptionally regulated by miR-125b. *Mol. Pharmacol.*, **76**: 702-709 (2009).
- 12) Yukitaka Yoshikawa, Hiroko Hosomi, Tatsuki Fukami, Miki Nakajima and Tsuyoshi Yokoi. Establishment of knockdown of superoxide dismutase 2 and expression of CYP3A4 cell system to evaluate drug-induced cytotoxicity. *Toxicol. in Vitro*, **23**: 1179-1187 (2009).
- 13) Mayu Morita, Sho Akai, Hiroko Hosomi, Koichi Tsuneyama, Miki Nakajima and Tsuyoshi Yokoi. Drug-induced hepatotoxicity test using  $\gamma$ -glutamylcysteine synthetase knockdown rat. *Toxicol. Lett.*, **189**: 159-165 (2009).

- 14) Akinobu Watanabe, Tatsuki Fukami, Miki Nakajima, Masataka Takamiya, Yasuhiro Aoki and Tsuyoshi Yokoi. Human arylacetamide deacetylase is a principle enzyme in flutamide hydrolysis. *Drug Metab. Dispos.*, **37**: 1513-1520 (2009).
- 15) Takuya Mohri, Miki Nakajima, Shingo Takagi and Tsuyoshi Yokoi; MicroRNA regulates human vitamin D receptor. *Int J Cancer*, **125**: 1328-1333 (2009).
- 16) Kenji Ishihara, Naruo Katsutani, Naoki Asai, Akira Inomata, Yuji Uemura, Akiyoshi Suganuma, Kohei Sawada, Tsuyoshi Yokoi, and Toyohiko Aoki: Identification of urinary biomarkers useful for distinguishing a difference in mechanism of toxicology in rat model of cholestasis. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.*, **105**: 156-166 (2009).
- 17) Katsuhiko Mizuno, Miki Katoh, Hirotohi Okumura, Nao Nakagawa, Toru Negishi, Takanori Hashizume, Miki Nakajima, and Tsuyoshi Yokoi. Metabolic activation of benzodiazepine by CYP3A4. *Drug Metab. Dispos.*, **37**: 345-351 (2009).
- 18) Taiga Maruichi, Tatsuki Fukami, Miki Nakajima and Tsuyoshi Yokoi. Transcriptional regulation of human carboxylesterase 1A1 by nuclear factor-erythroid 2 related factor 2 (Nrf2). *Biochem. Pharmacol.*, **79**: 288-295 (2010).
- 19) Ryoichi Fujiwara, Miki Nakajima, Shingo Oda, Hiroyuki Yamanaka, Shin-ichi Ikushiro, Toshiyuki Sakaki, and Tsuyoshi Yokoi: Interactions between human UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 2B7 and UGT1A enzymes. *J. Pharm. Sci.*, **99**: 442-454 (2010).
- 20) Shingo Takagi, Miki Nakajima, Katsuhiko Kida, Yu Yamaura, Tatsuki Fukami, and Tsuyoshi Yokoi: MicroRNAs regulate human hepatocytes nuclear factor 4 $\alpha$  modulating the expression of metabolic enzymes and cell cycle. *J. Biol. Chem.*, **285**: 4415-4422 (2010).
- 21) Hiroko Hosimi, Sho Akai, Keiichi Minami, Yukitaka Yoshikawa, Tatsuki Fukami, Miki Nakajima and Tsuyoshi Yokoi. An in vivo drug-induced hepatotoxicity screening system using CYP3A4-expressing and  $\gamma$ -glutamylcysteine synthetase knockdown cells. *Toxicol. in Vitro*, **24**: 1032-1038 (2010).
- 22) Takuya Mohri, Miki Nakajima, Tatsuki Fukami, Masataka Takamiya, Yasuhiro Aoki, and Tsuyoshi Yokoi. Human CYP2E1 is regulated by miR-378. *Biochem. Pharmacol.*, **79**: 1045-1052 (2010).
- 23) Masanori Kobayashi, Satonori Higuchi, Katsuhiko Mizuno, Koichi Tsuneyama, Tatsuki Fukami, Miki Nakajima, and Tsuyoshi Yokoi. Interleukin-17 is involved in  $\alpha$ -naphthylisothiocyanate-induced liver

- injury in mice. *Toxicology*, **275**: 50-57 (2010).
- 24) Katsuhiko Mizuno, Tatsuki Fukami, Yasuyuki Toyoda, Miki Nakajima, and Tsuyoshi Yokoi. Terbinafine stimulates the pro-inflammatory responses in human monocytic THP-1 cells through an ERK signaling pathway. *Life. Sci.*, **87**: 537-544 (2010).
- 25) Taiga Maruichi, Tatsuki Fukami, Miki Nakajima, and Tsuyoshi Yokoi. Transcriptional regulation of human carboxylesterase 1A1 by nuclear factor-erythroid 2 related factor 2 (Nrf2). *Biochem. Pharmacol.*, **79**: 288-295 (2010).
- 26) Ryoichi Fujiwara, Miki Nakajima, Shingo Oda, Hiroyuki Yamanaka, Shin-ichi Ikushiro, Toshiyuki Sakaki, and Tsuyoshi Yokoi. Interactions between human UDP-glucuronosyltransferase (UGT)2B7 and UGT1A enzymes. *J. Pharm. Sci.*, **99**: 442-454 (2010).
- 27) Shingo Takagi, Miki Nakajima, Katsuhiko Kida, Yu Yamaura, Tatsuki Fukami, and Tsuyoshi Yokoi. MicroRNAs regulate human hepatocyte nuclear factor 4 $\alpha$  modulating the expression of metabolic enzymes and cellular cycle. *J. Biol. Chem.*, **285**: 4415-4422 (2010).
- 28) Katsuhiko Mizuno, Yasuyuki Toyoda, Tatsuki Fukami, Miki Nakajima, and Tsuyoshi Yokoi. Stimulation of pro-inflammatory responses by mebendazole in human monocytic THP-1 cells through an ERK signaling pathway. *Arch. Toxicol.*, **85**: 199-207 (2011).
- 29) Shin-ichi Yokota, Eriko Higashi, Tatsuki Fukami, Tsuyoshi Yokoi, and Miki Nakajima. Human CYP2A6 is regulated by nuclear factor-erythroid 2 related factor 2. *Biochem. Pharmacol.*, **81**: 289-294 (2011).
- 30) Toshihisa Koga, Ryoichi Fujiwara, Miki Nakajima, and Tsuyoshi Yokoi. Toxicological evaluation of acyl glucuronides of NSAIDs using HEK293 cells stably expressing human UGT and human hepatocytes. *Drug Metab. Dispos.*, **39**: 54-60 (2011).
- 31) Satonori Higuchi, Masanori Kobayashi, Yukitaka Yoshikawa, Koichi Tsuneyama, Tatsuki Fukami, Miki Nakajima, and Tsuyoshi Yokoi. IL-4 mediates dicloxacillin-induced liver injury in mice. *Toxicol. Lett.*, **200**: 139-145 (2011).
- 32) Atsushi Iwamura, Tatsuki Fukami, Hiroko Hosomi, Miki Nakajima, and Tsuyoshi Yokoi. CYP2C9-mediated metabolic activation of losartan detected by a highly sensitive cell-based screening assay. *Drug Metab. Dispos.*, **39**: 838-846 (2011).
- 33) Yasuyuki Toyoda, Taishi Miyashita, Shinya Endo, Koichi Tsuneyama, Tatsuki Fukami, Miki Nakajima, and Tsuyoshi Yokoi.

Yokoi. Estradiol and progesterone modulate halothane-induced liver injury in mice. *Toxicol. Lett.*, in press.

34) Hiroko Hosomi, Tatsuki Fukami, Atsushi Iwamura, Miki Nakajima, and Tsuyoshi Yokoi. Development of a highly sensitive cytotoxicity assay system for CYP3A4-mediated metabolic activation. *Drug Metab. Dispos.*, in press.

## 2. 学会発表

国内学会発表 53 件

国際学会発表 17 件

その他

(国内招聘講演) 32 件

(海外招聘講演) 7 件

### 【国内学会発表 53 件】

1. 中島美紀、駒形小夜香、高木信伍、加藤美紀、横井 毅：ヒト CYP24 の発現調節における microRNA の役割、日本薬学会第 128 年会 2008.3.26-28 ポスター 横浜

2. 白谷博忠、加藤美紀、中島美紀、横井 毅：グルクロン酸抱合酵素活性の動物種差と臓器差に関する検討、日本薬学会第 128 年会 2008.3.26-28 ポスター 横浜

3. 水野克彦、加藤美紀、中島美紀、横井 毅：ベンゾジアゼピン系薬物による代謝的活性化、第 35 回日本トキシコロジー

学会学術年会 2008.6.26-28 口頭&ポスター 東京

4. 森田麻友、赤井 翔、細見浩子、加藤美紀、中島美紀、横井 毅：グルタチオン合成酵素ノックダウンラットを用いた薬物誘導性肝障害の検討、第 35 回日本トキシコロジー学会学術年会 2008.6.26-28 口頭&ポスター 東京

5. 吉川幸孝、細見浩子、加藤美紀、中島美紀、横井 毅：SOD2 ノックダウンおよび CYP3A4 発現アデノウイルスを用いた薬物毒性試験系の構築、第 35 回日本トキシコロジー学会学術年会 2008.6.26-28 口頭&ポスター 東京

6. 水野克彦、加藤美紀、中島美紀、横井 毅：CYP3A4 によるベンゾジアゼピン系薬物の肝細胞障害性の検討、日本薬学会北陸支部第 118 回例会 2008.7.5 口頭 金沢

7. 森田麻友、赤井 翔、細見浩子、中島美紀、横井 毅：ラットを用いたグルタチオン合成酵素ノックダウンによる薬物誘導性肝障害の検討、日本薬学会北陸支部第 118 回例会 2008.7.5 口頭 金沢

8. 吉川幸孝、細見浩子、中島美紀、横井 毅：SOD2 ノックダウンおよび CYP3A4 発現アデノウイルスを用いた薬物誘導性細胞障害試験系の構築、日本薬学会北陸支部第 118 回例会 2008.7.5 口頭 金沢

9. 茂利拓也、中島美紀、高木信伍、横井毅、microRNA によるヒト VDR の発現制御、第 23 回日本薬物動態学会年会、ポスター、10.30-11.1, 熊本 (2008)
10. 高橋志織、加藤美紀、斉藤敬志、中島美紀、横井毅、カルボキシエステラーゼ酵素活性阻害におけるラットとヒトの種差、第 23 回日本薬物動態学会年会、口頭、10.30-11.1, 熊本 (2008)
11. 吉川幸孝、細見浩子、森田麻友、常山幸一、中島美紀、横井毅、SOD2 ノックダウンによる薬物誘導性肝障害試験系の構築、第 23 回日本薬物動態学会年会、ポスター、10.30-11.1, 熊本 (2008)
12. 細見浩子、赤井翔、吉川幸孝、中島美紀、横井毅、CYP3A4 発現アデノウイルスを用いた薬物誘導性肝障害メカニズムの検討、第 23 回日本薬物動態学会年会、口頭、10.30-11.1, 熊本 (2008)
13. 丸一泰雅、加藤美紀、高橋志織、深見達基、中島美紀、横井毅、ヒト肝カルボキシエステラーゼの発現量および酵素活性の個体差、第 23 回日本薬物動態学会年会、ポスター、10.30-11.1, 熊本 (2008)
14. 泉川 健、中島美紀、藤原亮一、山中洋幸、深見達基、高宮正隆、青木康博、生城真一、榊 利之、横井毅：ヒト肝における UGT1A および UGT2B 各分子種の発現量の定量的評価 日本薬学会第 129 年会 2009.3.26-28 ポスター 京都
15. 吉川幸孝、細見浩子、森田麻友、常山幸一、深見達基、中島美紀、横井毅：SOD2 ノックダウン試験系を用いた薬物誘導性肝障害の評価、第 36 回日本トキシコロジー学会学術年会 2009.7.6-8 口頭&ポスター 盛岡
16. 細見浩子、赤井 翔、吉川幸孝、南圭一、深見達基、中島美紀、横井毅：CYP3A4 発現アデノウイルスを用いた高感度な薬物誘導性細胞障害試験系の構築、第 36 回日本トキシコロジー学会学術年会 2009.7.6-8 口頭&ポスター 盛岡
17. 豊田泰之、深見達基、中島美紀、横井毅：CYP1A2 および CYP2E1 発現アデノウイルスを用いた薬物誘導性肝障害の評価、第 36 回日本トキシコロジー学会学術年会 2009.7.6-8 口頭&ポスター 盛岡
18. 岩村 篤、深見達基、細見浩子、中島美紀、横井毅：CYP2C9 発現アデノウイルスを用いた薬物誘導性肝障害の評価、第 36 回日本トキシコロジー学会学術年会 2009.7.6-8 口頭&ポスター 盛岡
19. Katsuhiko Mizuno, Tatsuki Fukami, Miki Nakajima, and Tsuyoshi Yokoi. Terbinafine stimulates inflammatory cytokines release in human monocytic leukemia THP-1 cells. 第 24 回日本薬物動態学会年会 2009.11.27-29 口頭 京都

20. Eisuke Kobayashi, Masanori Kobayashi, Koichi Tsuneyama, Tatuski Fukami, Miki Eisuke Kobayashi, Masanori Kobayashi, Koichi Tsuneyama, Tatuski Fukami, Miki Nakajima, and Tsuyoshi Yokoi. Interleukin-17 is involved in halothane-induced liver injury. 第24回日本薬物動態学会年会 2009.11.27-29 口頭 京都
21. Shin-ichi Yokota, Miki Nakajima, Eriko Higashi, Tatuski Fukami, and Tsuyoshi Yokoi. Human CYP2A6 is regulated by nuclear factor-erythroid 2 related factor 2(Nrf2). 第24回日本薬物動態学会年会 2009.11.27-29 口頭 京都
22. Shingo Takagi, Miki Nakajima, Katsuhiko Kida, Yu Yamaura, Tatuski Fukami, and Tsuyoshi Yokoi. Human hepatocyte nuclear factor 4 $\alpha$  is regulated by stress-induced micro-RNAs. 第24回日本薬物動態学会年会 2009.11.27-29 口頭 京都
23. Toshihisa Koga, Ryoichi Fujiwara, Tatuski Fukami, Miki Nakajima, Eiji Kashiyama, and Tsuyoshi Yokoi. Quantitative evaluation of cytotoxicities caused by acyl glucuronides. 第24回日本薬物動態学会年会 2009.11.27-29 口頭 京都
24. 樋口悟法、小林雅典、吉川幸孝、常山幸一、深見達基、中島美紀、横井 毅 : ジクロキサシリン誘導性肝障害における免疫学的因子の関与、第37回日本トキシコロジー学会学術年会 2010.6.16-18 口頭&ポスター 沖縄
25. 山浦 優、中島美紀、高木信伍、深見達基、常山幸一、横井 毅 : 肝障害のバイオマーカーとなる血中microRNAの探索、第37回日本トキシコロジー学会学術年会 2010.6.16-18 口頭&ポスター 沖縄
26. 水野克彦、深見達基、中島美紀、横井 毅 : テルビナフィン<sup>®</sup>はERKシグナル伝達経路を介してヒト単球性THP-1細胞の炎症性サイトカイン産生を刺激する、第37回日本トキシコロジー学会学術年会 2010.6.16-18 口頭&ポスター 沖縄
27. 吉川幸孝、豊田泰之、津久井通、常山幸一、深見達基、中島美紀、横井 毅 : 薬物誘導性肝障害に対するTamoxifenによる肝保護作用、第37回日本トキシコロジー学会学術年会 2010.6.16-18 口頭&ポスター 沖縄
28. 小林雅典、樋口悟法、常山幸一、深見達基、中島美紀、横井 毅 :  $\alpha$ -Naphthylisothiocyanate (ANIT) 誘導性肝障害へのinterleukin-17 (IL-17) の関与、第37回日本トキシコロジー学会学術年会 2010.6.16-18 口頭&ポスター 沖縄
29. 樋口悟法、小林雅典、吉川幸孝、常山幸一、深見達基、中島美紀、横井 毅 : ジクロキサシリン誘導性肝障害における



- る免疫学的因子の関与、第 37 回日本トキシコロジー学会学術年会  
2010.6.16-18 口頭&ポスター 沖縄
30. 山浦 優、中島美紀、高木信伍、深見達基、常山幸一、横井 毅：肝障害のバイオマーカーとなる血中 microRNA の探索、第 37 回日本トキシコロジー学会学術年会 2010.6.16-18 ポスター 沖縄
31. 水野克彦、深見達基、中島美紀、横井 毅：テルビナフィン は ERK シグナル伝達経路を介してヒト単球性 THP-1 細胞の炎症性サイトカイン産生を刺激する、第 37 回日本トキシコロジー学会学術年会 2010.6.16-18 口頭&ポスター 沖縄
32. 吉川幸孝、豊田泰之、津久井通、常山幸一、深見達基、中島美紀、横井 毅：薬物誘導性肝障害に対する Tamoxifen による肝保護作用、第 37 回日本トキシコロジー学会学術年会 2010.6.16-18 口頭&ポスター 沖縄
33. 小林雅典、樋口悟法、常山幸一、深見達基、中島美紀、横井 毅：  
a-Naphthylisothiocyanate (ANIT) 誘導性肝障害への interleukin-17 (IL-17) の関与、第 37 回日本トキシコロジー学会学術年会 2010.6.16-18 口頭&ポスター 沖縄
34. 古賀利久、藤原亮一、深見達基、中島美紀、横井 毅：アシルグルクロニドの細胞毒性および遺伝毒性に関する検討、第 37 回日本トキシコロジー学会学術年会 2010.6.16-18 口頭&ポスター 沖縄
35. 横井 毅：代謝物を考慮した薬物誘導性肝障害の予測試験系の検討、第 37 回日本トキシコロジー学会学術年会 2010.6.16-18 シンポジウム 沖縄
36. Theerada Taesotikul, Vichien Navinpipatana, Wichitra Tassaneeyakul, Miki Nakajima, and Tsuyoshi Yokoi. Inhibitory effects of Thai medicinal plants on human cytochrome P450 and UDP-glucuronosyltransferase activities. 第 25 回日本薬物動態学会年会 2010.10.7-9 ポスター 東京
37. Katsuhiko Mizuno, Tatsuki Fukami, Miki Nakajima, and Tsuyoshi Yokoi. In vitro study of the mechanisms of terbinafine associated hepatic injury. 第 25 回日本薬物動態学会年会 2010.10.7-9 ポスター 東京
38. Tatsuki Fukami, Akinobu Watanabe, Shiori Takahashi, Yuki Kobayashi, Nao Nakagawa, Miki Nakajima, and Tsuyoshi Yokoi. Difference in phenacetin and acetaminophene toxicities is due to substrate specificity of human arylacetamide deacetylase. 第 25 回日本薬物動態学会年会 2010.10.7-9 ポスター 東京
39. Satonori Higuchi, Masanori Kobayashi, Yukitaka Yoshikawa, Koichi Tsuneyama, Tatsuki Fukami, Miki Nakajima, and

- Tsuyoshi Yokoi. Th2 immune response mediates dicloxacillin-induced liver injury in mice. 第 25 回日本薬物動態学会年会 2010.10.7-9 ポスター 東京
40. Masanori Kobayashi, Satonori Higuchi, Mika Ide, Satomi Nishikawa, Tatsuki Fukami, Miki Nakajima, and Tsuyoshi Yokoi. Th2 cell mediated immune response was involved in methimazole-induced liver injury mice. 第 25 回日本薬物動態学会年会 2010.10.7-9 ポスター 東京
41. Atsushi Iwamura, Tatsuki Fukami, Miki Nakajima, and Tsuyoshi Yokoi. Human alpha/beta hydrolase domain containing 10 (ABHD10) is a responsible enzyme for hydrolysis of mycophenolic acid acyl glucuronide. 第 25 回日本薬物動態学会年会 2010.10.7-9 口頭 東京
42. Yuki Kobayashi, Tatsuki Fukami, Akinori Nakajima, Akinobu Watanabe, Miki Nakajima, and Tsuyoshi Yokoi. Species differences in localization and activities of arylacetamide deacetylase in mouse, rat, and human. 第 25 回日本薬物動態学会年会 2010.10.7-9 口頭 東京
43. Akinori Nakajima, Tatsuki Fukami, Akinobu Watanabe, Yuki Kobayashi, Miki Nakajima, and Tsuyoshi Yokoi. Human arylacetamide deacetylase is the enzyme responsible for the hydrolysis of rifamycins: rifampicin, rifabutin, and rifapentine. 第 25 回日本薬物動態学会年会 2010.10.7-9 口頭 東京
44. Shingo Oda, Miki Nakajima, Tatsuki Fukami, and Tsuyoshi Yokoi. PGRMC1 modulates activities of human drug-metabolizing cytochrome P450s in an isoform-dependent manner. 第 25 回日本薬物動態学会年会 2010.10.7-9 口頭 東京
45. Yuki Oda, Miki Nakajima, Takuya Mohri, Tatsuki Fukami, and Tsuyoshi Yokoi. Role of miR-24 in regulation of human ARNT and its downstream genes. 第 25 回日本薬物動態学会年会 2010.10.7-9 口頭 東京
46. Katsuhiko Kida, Miki Nakajima, Takuya Mohri, Yuki Oda, Tatsuki Fukami, and Tsuyoshi Yokoi. MiR-21 is a negative regulator of human PPARα. 第 25 回日本薬物動態学会年会 2010.10.7-9 口頭 東京
47. Tomomi Hioki, Tatsuki Fukami, Miki Nakajima, and Tsuyoshi Yokoi. Characterization of simvastatin hydrolases in human and rat. 第 25 回日本薬物動態学会年会 2010.10.7-9 口頭 東京
48. Yu Yamaura, Miki Nakajima, Shingo Takagi, Tatsuki Fukami, Koichi Tsuneyama, Kazuto Tajiri, Masami Minemura and Tsuyoshi Yokoi. Circulating micro-RNAs as a biomarker of liver injury. 第 25 回日本薬物動態学会年会 2010.10.7-9 口頭 東京

49. 細見浩子、深見達基、岩村 篤、中島美紀、横井 毅：CYP3A4 による代謝的活性化を考慮した薬物誘導性肝障害の高感度試験系 日本動物実験代替法学会第 23 回大会 2010.12-3-5 口頭&ポスター 東京

50. 岩村 篤、深見達基、細見浩子、中島美紀、横井 毅：アデノウイルスベクターを用いた CYP2C9 による代謝的活性化の高感度評価系の構築 日本動物実験代替法学会第 23 回大会 2010.12-3-5 口頭&ポスター 東京

51. 横田真一、中島美紀、高橋 圭、深見達基、横井 毅：喫煙は血中 microRNA の発現プロファイルを変化させる 日本薬学会第 131 年会 2011.3.29-31 ポスター 静岡

52. 山浦 優、中島美紀、高木信伍、深見達基、常山幸一、田尻和人、峯村正実、横井 毅：肝障害バイオマーカーとしての血中 microRNA の有用性 日本薬学会第 131 年会 2011.3.29-31 シンポジウム 静岡

53. 横井 毅：薬物性肝障害の予測試験系とバイオマーカー 日本薬学会第 131 年会 2011.3.29-31 シンポジウム 静岡

【国際学会発表 17 件】

1. Miki Nakajima, Akiko Nakamura,

Eriko Higashi, Hiroyuki Yamanaka, and Tsuyoshi Yokoi. Genetic polymorphisms in the 5'-flanking region of human UGT2B7 affect the Nrf2-dependent transcriptional regulation. 17th International Symposium on Microsomes and Drug Oxidations. 2008.7.6-10, Saratoga Springs, NY, USA.

2. Miki Nakajima, Haruko Sakai, Hiroyuki Yamanaka, Ryoichi Fujiwara, and Tsuyoshi Yokoi. N-Glycosylation is required to exert full enzyme activity for human UGT1A9. 12th International Glucuronidation and UDP-Glucuronosyltransferases (UGTs) Workshop. 2008.7.24-27, Québec City, Canada.

3. Ryoichi Fujiwara, Miki Nakajima, Tetsunori Yamamoto, Hidemi Nagao, and Tsuyoshi Yokoi. Homology-modeling and molecular dynamics simulations of human UGT1A9 and UGT1A8. 12th International Glucuronidation and UDP-Glucuronosyltransferases (UGTs) Workshop. 2008.7.24-27, Québec City, Canada.

4. Ryoichi Fujiwara, Miki Nakajima, Hiroyuki Yamanaka, and Tsuyoshi Yokoi. Key amino acid residues that are responsible for the difference in the substrate binding affinity of human UGT1A9 and UGT1A8. 12th International Glucuronidation and UDP-Glucuronosyltransferases (UGTs) Workshop. 2008.7.24-27, Québec City,

Canada.

5. Yukitaka Yoshikawa, Hiroko Hosomi, Mayu Morita, Miki Nakajima, and Tsuyoshi Yokoi. Knockdown of superoxide dismutase 2 in BRL3 cell and rat to evaluate the drug-induced hepatotoxicity. SOT 48th Annual Meeting, 2009.3.15-29 Baltimore-USA. Poster
6. Katsuhiko Mizuno, Miki Katoh, Hirotoshi Okumura, Nao Nakagawa, Miki Nakajima, and Tsuyoshi Yokoi. Metabolic activation of benzodiazepines by CYP3A4. 3rd Asia Pacific ISSX Meeting, 2009.5.10-12, Bangkok, Thailand.
7. Shingo Takagi, Miki Nakajima, Katsuhiko Kida, Tatsuki Fukami, and Tsuyoshi Yokoi. Human hepatocyte nuclear factor 4a is regulated by miR-24. 3rd Asia Pacific ISSX Meeting, 2009.5.10-12, Bangkok, Thailand.
8. Shingo Takagi, Miki Nakajima, Katsuhiko Kida, Tatsuki Fukami, and Tsuyoshi Yokoi. miR-24 regulates human HNF4a expression. 16th International Conference on Cytochrome P450, 2009.6-24-25, Nago, Japan. Oral & Poster
9. Tsuyoshi Yokoi, Eisuke Kobayashi, Tatsuki Fukami, and Miki Nakajima. Halothane-induced liver injury is mediated by interleukin-17 in mice. 16<sup>th</sup> North American Regional ISSX Meeting, 2009. 10.18-22, Baltimore, USA.
10. Eisuke Kobayashi, Masanori Kobayashi, Tatsuki Fukami, Miki Nakajima, and Tsuyoshi Yokoi. Involvement of interleukin-17 in drug-induced liver injury in mice. SOT 49th Annual Meeting, 2010.3.7-11 Salt Lake City-USA. Poster&Oral
11. Miki Nakajima, Toshihisa Koga, Haruko Sakai, Hiroyuki Yamanaka, Ryoichi Fujiwara, and Tsuyoshi Yokoi N-Glycosylation plays a role in protein folding of human UGT1A9. 18<sup>th</sup> International Symposium on Microsomes and Drug Oxidations, 2010, 5.16-20 Beijing-China
12. Katsuhiko Kida, Miki Nakajima, Takuya Mohri, Yuki Oda, Shingo Tagagi, Tatsuki Fukami, and Tsuyoshi Yokoi. Human PPAR $\alpha$  is regulated by miR-21. 9th International ISSX Meeting. 2010.9.4-8 Istanbul-Tukey
13. Akinobu Watanabe, Tatsuki Fukami, Shiori Takahashi, Yuki Kobayashi, Nao Nakagawa, Miki Nakajima, and Tsuyoshi Yokoi. Arylacetamide deacetylase is a determinant enzyme for the difference in hydrolyase activities of phenacetin and acetaminophen. 9th International ISSX Meeting. 2010.9.4-8 Istanbul-Tukey
14. Yukitaka Yoshikawa, Yasuyuki Toyoda, Satonori Higuchi, Tohru Tsuku, Koichi Tsuneyama, Tatsuki Fukami, Miki

Nakajima, and Tsuyoshi Yokoi. Mechanism of hepatoprotective effect of tamoxifen against drug-induced liver injury. 9th International ISSX Meeting. 2010.9.4-8 Istanbul-Tukey

15. Tsuyoshi Yokoi, Yukitaka Yoshikawa, Yasuyuki Toyoda, Satonori Higuchi, Tohru Tsukui, Koichi Tsuneyama, Tatsuki Fukami, and Miki Nakajima. Monocyte to macrophase differentiation-associated 2 (MMD2) is a new candidate gene for hepatoprotective effect of tamoxifen against drug-induced liver injury. SOT 50th Annual Meeting, 2011.3.6-11 Washington

D.C.-USA. Poster

16. Masakazu Kakuni, Mayu Morita, Yumiko Katoh, Miki Nakajima, Chise Tateno, Tsuyoshi Yokoi. Troglitazone-induced liver injury in chimeric mice with humanized liver. SOT 50th Annual Meeting, 2011.3.6-11 Washington D.C.-USA. Poster.

17. Kornphimol Kulthong, Yuki Kobayashi, Tatsuki Fukami, Tsuyoshi Yokoi, and Rawiwan Maniratanachote. SOT 50th Annual Meeting, 2011.3.6-11 Washington D.C.-USA. Poster

#### 【招聘講演など】

年 8 月 20-22 日、筑波。

#### <国内招聘講演> 3 2 件

- 1) 横井 毅: 反応性代謝物を考慮した肝障害性予測試験系. 日本薬物動態学会第 22 回ワークショップ. 2008 年 4 月 17, 18 日、東京.
- 2) 横井 毅. 薬物相互作用と薬物動態. 福井大学医学部特別講義. 2008 年 4 月 25 日、福井.
- 3) 横井 毅: 薬物動態からみた小児. 子どもシンポジウム「子どもの臨床試験に入る前に理解すること」日本トキシコロジー学会学術年会. 2008 年 6 月 26-28 日、東京.
- 4) 横井 毅: 薬物毒性研究の新展開. 第 12 回薬物動態談話会セミナー. 2008

- 5) 中島美紀、高木信吾、駒形小夜香、茂利拓也、土屋祐樹、横井 毅: 薬物代謝酵素の核内レセプターの microRNA による発現調節. 第 23 回日本薬物動態学会年会. 2008 年 10 月 30 日~11 月 1 日、熊本.
- 6) 横井毅: 薬物動態関連遺伝子の多型と薬物相互作用. 日本 DNA 多型学会第 17 回学術集会. 2008 年 11 月 20~21 日、東京.
- 7) 中島美紀: 抗がん薬のファーマコジェネティクス. 第 45 回日本婦人科腫瘍学会学術集会. 2008. 11. 22-23 シンポジウム 金沢.
- 8) 横井 毅. 薬物相互作用と薬物動態. 名古屋大学医学部特別講義. 2008 年 11

月 26 日、名古屋.

- 9) 横井 毅: 薬物代謝酵素の新規発現調節機構と蛋白質間相互作用 岐阜薬科大学大学院特別講演 2008 年 12 月 1 日、岐阜
- 10) 横井 毅, 遺伝子診断による薬の副作用予防. 第 1 回金沢大学未来開拓研究公開シンポジウム-医薬保健研究域-, 2009 年 1 月 24 日、金沢.
- 11) 横井 毅: 薬物相互作用と薬物動態. 金沢医科大学特別講義. 2009 年 1 月 26 日、金沢.
- 12) 横井 毅、臨床に役立つ薬物相互作用と薬物動態の知識. 福井大学医学部特別講義. 2009 年 5 月 1 日、福井.
- 13) 横井 毅. 臨床に役立つ薬物相互作用と薬物動態の知識. 金沢医科大学特別講義. 2009 年 6 月 1 日、金沢.
- 14) 横井 毅. TDM と薬物代謝研究. 日本 TDM 学会第 26 回学術大会・教育講演. 2009 年 6 月 13~14 日、新潟.
- 15) 横井 毅, 薬物代謝酵素と microRNA 制御. CBI 学会研究講演会. 2009 年 6 月 26 日、東京.
- 16) 横井 毅, マイクロ RNA による遺伝子制御, 第 2 回博多シンポジウム「内外環境と生物応答」2009 年 10 月 10 日、博多.
- 17) 横井 毅, ミクロゾームの生化学と薬物代謝, 金沢大学医学部特別講義, 2009 年 11 月 17 日、金沢
- 18) 横井 毅, 個別化医療の新展開; overview, 2009 年度薬物動態学会特別例会シンポジウム, 2009 年 11 月 19-20 日、浜松.
- 19) 横井 毅. ミクロゾームの生化学と薬物代謝, 名古屋大学医学部特別講義, 2009 年 11 月 17 日、金沢.
- 20) 横井 毅. Pharmacogenomics studies to facilitate the understanding of drug metabolizing enzymes. 日本薬物動態学会学会賞受賞講演, 2009 年 11 月 17 日、京都.
- 21) 横井 毅. 薬物性肝障害の予測試験系の開発研究. 医薬基盤研究所・特別講演. 2010 年 4 月 8 日 大阪.
- 22) 横井 毅. 臨床で役立つ薬物相互作用と薬物代謝酵素の遺伝子多型の知識. 福井大学医学部特別講義. 2010 年 4 月 28 日 福井.
- 23) 横井 毅. (1) 薬物代謝酵素の発現調節と機能解析. (2) 薬物性肝障害の発症機序と予測試験系の開発. 岐阜薬科大学大学院特別講演. 2010 年 5 月 10 日 岐阜.
- 24) 横井 毅. 肝毒性評価: 発現メカニズム解明へのアプローチ. HAB 学術年会

シンポジウム, 2010年5月21-22日 東京.

25) 横井 毅. 代謝物と考慮した薬物誘導性肝障害の予測試験系の検討. 第37回日本トキシコロジー学会学術年会 シンポジウム. 2010年6月16-18日、那覇、沖縄.

26) 横井 毅. 薬物代謝酵素の発現調節と薬物性肝障害. 第26回日本薬学会 創薬セミナー. 2010年7月28-30日、八ヶ岳、山梨.

27) 横井 毅. 薬物性肝障害の予測試験系とバイオマーカー. 第14回薬物動態談話会セミナー、特別講演, 2010年8月18-20日、三島.

28) 横井 毅. 肝毒性試験系の構築と評価、第4回応用トキシコロジー リカレント講座. 2010年9月30日-10月1日、金沢.

29) Tsuyoshi Yokoi. Approaches to predict idiosyncratic and immune-mediated drug-induced liver injury. Symposium (Chemically reactive metabolites in drug discovery and development) 25<sup>th</sup> JSSX Annual Meeting, 2010年10月7-9日 大宮.

30) 横井 毅. くすりを創る 石川県立二水高等学校特別講義 2010年10月20日、金沢.

31) 横井 毅. ミクロソームの生化学、金

沢大学医学部特別講義、2010年11月9日、金沢.

32) 横井 毅. 薬物性肝障害の予測試験系とバイオマーカー. 特別シンポジウム「代謝物の安全性評価：日本の動向」日本薬学会第131年会、2011年3月28-31日、静岡

### 【海外招聘講演】 7件

1) Tsuyoshi Yokoi, Shingo Takagi, Yuki Tsuchiya, Takuya Mohri, and Miki Nakajima: MicroRNAs regulate the expression of human cytochrome P450 1B1 and P450 3A4. Plenary Session on 17<sup>th</sup> International Symposium on Microsomes and Drug Oxidations. July 6-10, 2008. Saratoga Springs, New York, USA

2) Tsuyoshi Yokoi, Ryo Fujiwara, Hiroyuki Ymanaka, Akiko Nakamura, Eriko Higashi, Tomohito Matsui, Miki Katoh, and Miki Nakajima. UGT enzymes: Drug interactions, protein-protein interactions and regulation. 3<sup>rd</sup> Asican Pacific ISSX Meeting. May 10-12, 2009, Bangkok, Thailand

3) Miki Nakajima, Shingo Takagi, Takuya Mohri, Sayaka Komagata, Yuki Tsuchiya and Tsuyoshi Yokoi: MicroRNA as a regulator of human cytochrome P450s and nuclear receptors. 16<sup>th</sup> International Conference on Cytochrome P450. Jun 21-25, 2009 Okinawa, Japan

4) Tsuyoshi Yokoi. Metabolism  
The 5<sup>th</sup> International Cogress of Asican  
Society of Toxicology. Sep 10-13, 2009  
Taipei, Taiwan

5) Tsuyoshi Yokoi. Approaches for  
prediction of drug induced liver injury.  
Sepecial Seminar for Pharmacology and  
Toxicology, University of Toronto. Tronto,  
Canada, Oct 16, 2009.

6) Tsuyoshi Yokoi. Regulation of human  
cytochrome P450s and nuclear receptors by  
microRNAs. 18<sup>th</sup> International Sympoiium  
on Microsomes and Drug Oxidations.  
Plenary lecture, May 17-20, 2010, Beijing,  
China

7) Miki Nakajima. MicroRNA regulation  
of nuclear receptors and drug metabolizing  
cytochrome P450s. 9<sup>th</sup> International ISSX  
Meeting, Symposium, September 4-8, 2010,  
Istanbul, Turkey

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許出願 3 件 ;

(1) 発明人：横井 毅、吉川幸孝。  
特願 2008-243131. 出願日：2008 年 9 月  
22 日. 発明の名称：アデノウィルスベ  
クターによる SOD2 酵素ノックダウンの  
系を用いた薬物誘導性肝障害ラットモ  
デル.

(2) 発明人：横井 毅、小林鋭祐. 特  
願 2009-075280. 出願日：2009 年 3 月  
25 日.  
発明の名称：哺乳動物の薬物誘導性肝障  
害の抑制薬.

(3) 発明人：横井 毅、吉川幸孝. 特  
願 2010-065172. 出願日：2010 年 3 月  
19 日. 発明の名称：肝保護作用を有す  
るタンパク質、肝障害予防・保護用化合  
物のスクリーニング方法.



## II. 研究成果の刊行に関する一覧表

## 研究成果の刊行に関する一覧表

## 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
横井 毅	薬物療法の個人差と薬物代謝酵素の遺伝子多型	野間剛	ひらかれた小児リウマチ診療	セカンド社	東京	2008	43-47
Tsuyoshi Yokoi	Troglitazone	Jack Utrecht	Adverse Drug Reactions	Springer-Verlag	Berlin	2010	419-435
横井 毅	薬物代謝に関与する酵素とその反応機構	加藤隆一 山添 康 横井 毅	薬物代謝学第3版	東京化学同人	東京	2010	43-68
横井 毅	薬物代謝と毒性発現	加藤隆一 山添 康 横井 毅	薬物代謝学第3版	東京化学同人	東京	2010	182-192

## 総説

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tsuyoshi Yokoi	Essentials for a pediatric clinical study (1): Pharmacokinetics in children	The Journal of Toxicological Sciences	34	SP307-SP312	2009
横井 毅	薬物動態と医薬品の薬効・副作用-代謝を中心として-	治療学	43	1262-1266	2009
横井 毅	第II相代謝の評価と創薬	日本薬理学会雑誌	134	334-337	2009
横井 毅	薬物動態関連遺伝子の多型と薬物相互作用	臨床検査	54	1107-1113	2010
中島美紀	薬物動態とmicroRNA	ファルマシア	47	141-145	2011
Miki Nakajima and Tsuyoshi Yokoi	MicroRNAs from biology to future pharmacotherapy: Regulation of cytochromes P450s and nuclear receptors	Pharmacology and Therapeutics		in press	2011
Tsuyoshi Yokoi and Miki Nakajima	Toxicological implications of modulation of gene expression by microRNAs	Toxicological Sciences		in press	2011

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Shingo Takagi, Miki Nakajima, Takuya Mohri, and Tsuyoshi Yokoi	Post-transcriptional regulation of human pregnane X receptor by microRNA affects the expression of cytochrome P450 3A4	<i>Journal of Biological Chemistry</i>	283	9674-9680	2008
Shiori Takahashi, Miki Katoh, Takashi Saitoh, Miki Nakajima and Tsuyoshi Yokoi	Allosteric kinetics of human carboxylesterase 1: species differences and interindividual variability.	<i>Journal of Pharmaceutical Science</i>	97	5434-5445	2008
Tatsuki Fukami, Miki Katoh, Tsuyoshi Yokoi, and Miki Nakajima	Human cytochrome P450 2A13 efficiently metabolizes chemicals in air pollutants: naphthalene, styrene, and toluene.	<i>Chemical Research in Toxicology</i>	21	720-725	2008
Keiichi Minami, Miki Nakajima, Yuto Fujiki, Miki Katoh, Frank J. Gonzalez, and Tsuyoshi Yokoi	Regulation of insulin-like growth factor binding protein-1 and lipoprotein lipase by aryl hydrocarbon receptor.	<i>Journal of Toxicological Science</i>	33	405-413	2008
Akiko Nakamura, Miki Nakajima, Hiroyuki Yamanaka, Ryoichi Fujiwara, and Tsuyoshi Yokoi	Expression of UGT1A and UGT2B mRNA in human normal tissues and various cell lines.	<i>Drug Metabolism and Disposition</i>	36	1461-1464	2008
Hirotsugu Shiratani, Miki Katoh, Miki Nakajima, and Tsuyoshi Yokoi	Species differences in UGT-glucuronosyltransferase activities in mice and rats.	<i>Drug Metabolism and Disposition</i>	36	1745-1752	2008
Tatsuki Fukami, Miki Nakajima, Taiga Maruichi, Shiori Takahashi, Howard L. McLeod, Masataka Takamiya, Yasuhiro Aoki, and Tsuyoshi Yokoi	Structure and characterization of human carboxylesterase 1A1, 1A2, and 1A3 genes.	<i>Pharmacogenetics and Genomics</i>	18	911-920	2008
Katsuhiko Mizuno, Miki Katoh, Hirotsugu Okumura, Nao Nakagawa, Toru Negishi, Takanori Hashizume, Miki Nakajima, and Tsuyoshi Yokoi	Mitabolic activation of benzodiazepine by CYP3A4.	<i>Drug Metabolism and Disposition</i>	37	345-351	2008

Shiori Takahashi, Miki Katoh, Takashi Saitoh, Miki Nakajima, and Tsuyoshi Yokoi	Different inhibitory effects in rat and human carboxylesterase.	<i>Drug Metabolism and Disposition</i>	37	956-961	2009
Takuya Mohri, Miki Nakajima, Shingo Takagi and Tsuyoshi Yokoi	MicroRNA regulates human vitamin D receptor.	<i>International Journal of Cancer</i>	37	1328-1333	2009
Yukitaka Yoshikawa, Mayu Morita, Hiroko Hosomi, Koichi Tsuneyama, Tatsuki Fukami, Miki Nakajima and Tsuyoshi Yokoi	Knockdown of superoxide dismutase-2 enhances acetaminophen-induced hepatotoxicity in rat.	<i>Toxicology</i>	264	89-95	2009
Eisuke Kobayashi, Masanori Kobayashi, Koichi Tsuneyama, Tatsuki Fukami, Miki Nakajima and Tsuyoshi Yokoi	Halothane-induced liver injury is mediated by interleukin-17 in mice.	<i>Toxicological Sciences</i>	111	302-310	2009
Sayaka Komagata, Miki Nakajima, Shingo Takagi, Takuya Mohri and Tsuyoshi Yokoi	Human CYP24 catalyzing the inactivation of calcitriol is post-transcriptionally regulated by miR-125b.	<i>Molecular Pharmacology</i>	76	702-709	2009
Yukitaka Yoshikawa, Hiroko Hosomi, Tatsuki Fukami, Miki Nakajima and Tsuyoshi Yokoi	Establishment of knockdown of superoxide dismutase 2 and expression of CYP3A4 cell system to evaluate drug-induced cytotoxicity.	<i>Toxicology in Vitro</i>	23	1179-1187	2009
Mayu Morita, Sho Akai, Hiroko Hosomi, Koichi Tsuneyama, Miki Nakajima and Tsuyoshi Yokoi	Drug-induced hepatotoxicity test using $\gamma$ -glutamylcysteine synthetase knockdown rat.	<i>Toxicology Letters</i>	189	159-165	2009
Kenji Ishihara, Naruo Katsutani, Naoki Asakura, Akira Inomata, Yuji Uemura, Akiyoshi Suganuma, Kohei Sawada, Tsuyoshi Yokoi, Toyohiko Aoki	Identification of urinary biomarkers useful for distinguishing a difference in mechanism of toxicity in rat model of cholestasis.	<i>Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology</i>	105	156-166	2009
Akinobu Watanabe, Tatsuki Fukami, Miki Nakajima, Masataka Takamiya, Yasuhiro Aoki and Tsuyoshi Yokoi	Human arylacetamide deacetylase is a principle enzyme in flutamide hydrolysis.	<i>Drug Metabolism and Disposition</i>	37	1513-1520	2009