◇◇ミニレビュー◇◇ (平成 11 年度 日本薬物動態学会年会シンポジウムより)

ヒト組織フェノール硫酸転移酵素の遺伝的多型性

小澤 正吾¹, 清水万紀子^{1,2}, 松本 宜明², 福岡 正道²
加藤 貴彦³, 大野 泰雄¹

Genetic Polymorphism of Human Tissue Phenol Sulfotransferases

Shogo OZAWA¹, Makiko SHIMIZU^{1,2}, Yoshiaki MATSUMOTO², Masamichi FUKUOKA²,
Takahiko KATO³ and Yasuo OHNO¹

¹*Division of Pharmacology, National Institute of Health Sciences, Tokyo;*

²*Department of Clinical Pharmacology and Toxicology, Showa Pharmaceutical University, Tokyo;*

³*Department of Public Health, Miyazaki Medical College, Miyazaki*

Summary: Three related forms of phenol sulfotransferase, thermostable ST1A2 and ST1A3 and a thermolabile ST1A5 are known to exist in human livers. Thermostable forms, whose activities are polymorphically distributed in human tissues, have been shown to mediate the bioactivation of carcinogenic N-hydroxy aromatic amines as well as phenolic substrates. Variant forms of ST1A3 mRNAs (i.e. Arg213His and Met223Val) have been found in human livers. In a Japanese population, allele frequencies of ²¹³Arg and ²¹³His were 0.83 and 0.17, respectively. No remarkable difference in [³⁵S]3'-phosphoadenosine 5'-phosphosulfate (PAPS)-dependent sulfation of p-nitrophenol was observed between recombinant ²¹³Arg- and ²¹³His-type ST1A3, although it was reported that ²¹³His homozygosity was associated with both lower (less than one-sevenths) p-nitrophenol sulfation and thermolability in human platelets. The recombinant ST1A3 (²¹³His) did exhibit unstability at 45° and 37°C as compared with ST1A3 (²¹³Arg). Liver cytosols from ²¹³His homozygotes did not always show low p-nitrophenol-sulfating activities. Different molecular mechanisms in sulfation polymorphism are suggested in livers and platelets of humans.

Key words: Sulfotransferase, Phenol sulfotransferase, Human, Liver, Platelet, Genetic polymorphism, cDNA expression, *E. coli*

1. はじめに

ヒト組織上清酵素である種々の硫酸転移酵素(sulfotransferase, 以下 SULT)は内因性基質, 薬物, 一般

化学物質の解毒, 排泄に重要な役割を果たすと共に, 基質によっては代謝活性化反応を触媒する¹⁾. SULT は ST1, ST2 など遺伝子スーパーファミリーを構成している^{2,3)}. ST1 ファミリーに属し, フェノール性基質の硫

——おざわ しょうご——

小澤正吾: 国立医薬品食品衛生研究所, 薬理部, 室長, 薬学博士.

昭和 61 年, 東京大学大学院薬学系研究科博士課程修了. 昭和 61 年~63 年, がん研究会癌研究所化学療法センター基礎部を経て, 昭和 63 年, 慶応義塾大学医学部薬理学教室・助手. 平成 7 年~平成 9 年, 米国 National Center for Toxicological Research, Visiting Scientist. 平成 9 年, 国立衛生試験所(現・国立医薬品食品衛生研究所)薬理部, 主任研究官. 平成 11 年より現職.

国立医薬品食品衛生研究所に来て以来, 化学物質の代謝活性化を通じた毒性発現のヒト型検出系の開発, 薬物代謝酵素の多型性の分子機構の解析の研究に従事し現在に至る. 患者個人ごとの薬物療法の至適化の方策の確立等を目標に, 薬物代謝を含め, 薬物に対する反応性を規定する遺伝子多型情報の収集・活用の研究プロジェクトの設立に関わっている.

¹国立医薬品食品衛生研・薬理 〒158-8501 東京都世田谷区上用賀 1-18-1

²昭和薬大・薬物動態 〒194-8543 東京都町田市東玉川学園 3-3165

³宮崎医大・公衆衛生 〒889-1692 宮崎県宮崎郡清武町大字木原 5200

酸抱合反応を触媒する酵素 (PSULT) の活性には遺伝的多型に基づく個体差が認められた^{4,5)}。実際、血小板など、比較的少ない侵襲で得られる組織を用いて、典型的基質 p-ニトロフェノールについて、著しい個体差、および酵素活性の熱安定性が異なる酵素を有する亜集団の存在が報告された⁶⁾。本酵素は癌原性アリルアミンの代謝活性化反応を触媒することも知られており⁷⁻⁹⁾、遺伝多型による個体差の分子機構を知ることは重要である。著者らは、以上の基質特異性を有する PSULT 分子種について、米国人肝組織を検索することによりアミノ酸置換を伴う遺伝子多型を 2 ヶ所見出した¹⁰⁾。それらのうち、特に日本人にも認められる多型に着目し、多型の酵素分子種の性質を大腸菌内発現系を用いて解析した¹¹⁾。本ミニレビューでは、著者らが得た PSULT の多型酵素の性質に関する結果を中心に紹介するとともに、肝および血小板における PSULT 多型について考察を加える。

2. ヒト組織 PSULT 活性の個体差

ヒト組織における硫酸抱合酵素の研究は、当初、ドパミン等、神経伝達物質の硫酸抱合活性の検索に着目して展開された¹²⁾。本活性を触媒するフェノール硫酸転移酵素 (EC2.8.2.1) の活性は比較的少ない侵襲で得られる組織である血小板に検出され、酵素学的性質がよく調べられた¹³⁾。その結果、クロマトグラフィー上での挙動や熱安定性、基質特異性、阻害剤に対する感受性を異にする少なくとも 2 種の PSULT が存在することが明らかにされた。その後これら PSULT は肝、脳、小腸粘膜等に存在することが示された¹⁴⁾。また、これら分子種は、免疫交差性はあるが、酵素学的には際立った性質の差異が認められ、たとえば基質特異性の差異に基づいて、p-ニトロフェノールを代表的基質とする P-PST (P はフェノールの頭文字に因む)、ドパミンなど、フェノール性水酸基と共にモノアミンを有する基質を代表的基質とする M-PST (M はモノアミンの頭文字に因む) と呼ばれた¹³⁾。また一方、熱安定性の差異に着目して、P-PST はより熱安定であることから TS-PST (TS は “thermostable”), M-PST はより熱不安定であることから TL-PST (TL は “thermolabile”) と呼ばれた¹³⁾。本稿では以後、統一して前者を TS-PSULT、後者を TL-PSULT と称する。分子生物学的方法により、ヒト肝 cDNA ライブラリー等を用いて、2 分子種の TS-PSULT (本稿では Yamazoe らの命名法²⁾ による ST1A2, ST1A3¹⁵⁾ と称する) をコードする cDNA (ST1A3 cDNA を単離した別の研究室は P-PST-1¹⁶⁾ HAST1¹⁷⁾ および HAST2¹⁸⁾ などと命名した), TL-PSULT (本稿では Yamazoe らの命名法による ST1A5 と称する) をコードする cDNA (HAST3¹⁸⁾, TL PST¹⁹⁾)

A

Km	p-Nitrophenol	Dopamine
~1 μ M	ST1A3 (TS-PSULT)	ST1A5 (TL-PSULT)
~10 μ M	ST1A2 (TS-PSULT)	
~1 mM	ST1A5	ST1A3

B

ST1A5	130	RNPKDVAVSYYHFHRMEKAHP
ST1A3	130	--A-----Y--A-V--

Fig. 1 Properties of human thermostable (TS)- and thermolabile (TL)-phenol sulfotransferases (PSULTs)
A: values of human TS- and TL-PSULTs for sulfations of p-nitrophenol and dopamine
B: The ¹⁴⁶Glutamate (¹⁴⁶E), which governs the specificity of ST1A5 to dopamine and is found only in ST1A5²¹⁾, is emphasized in a bold letter.

が単離された。さらに cDNA の異種細胞発現系を用いることにより、蛋白化学的および酵素学的方法で明らかにされた結果と分子生物学的方法で得られた結果とが統一的理解された²⁰⁾。これら PSULT の性質の顕著な差異につき **Fig. 1** にまとめた。TL-PSULT (ST1A5), TS-PSULT (ST1A3) のアミノ酸の差異から、ドパミン等のモノアミンを有する基質に対する特異性がコドン 146 のグルタミン酸で規定されることが明確に示された²¹⁾。

TS-PSULT と TL-PSULT 依存的活性について、血小板の酵素活性と肝の酵素活性が相関しているかどうかについて知ることは、血小板の酵素活性によって PSULT 活性形質の判定 (phenotyping) が可能かどうかを知る上で重要である。これを明らかにするには同一のヒトからさまざまな組織を採取しなければならず簡単なことではないが、血小板-肝、血小板-脳、血小板-小腸の間に、p-ニトロフェノールの硫酸抱合活性の有意な相関が認められた¹⁴⁾。それに対して、ドパミンの硫酸抱合活性については前記の組織間に良好な相関が得られなかったとされた。このように TS-PSULT, TL-PSULT の発現調節の機構は異なると思われる。これらのことから、少なくとも TS-PSULT 活性の個体差には遺伝因子が関係すると考えられ、著者らはヒト肝について、TS-PSULT の遺伝的多型の機構を調べる研究に着手した。

3. ヒト組織 TS-PSULT 活性の個体差の機構

1) ヒト肝における TS-PSULT 分子種の発現と異型分子種をコードする mRNA の存在

ヒト肝組織は、米国 J. L. McClellan Memorial Veterans' Administration Medical Center, または米国 National Institute of Health, National Cancer Institute の

Variant #2 AA		Val	
Variant #1 AA	His		
ST1A3 AA	ValGlyArgSerLeuProGluGluThrValAspPheMetValGln	225	
ST1A3 cDNA	GTGGGGCGCTCCCTGCCAGAGGAGACTGTGGACTTCATGGTTTCAG	675	
	HaeII	NlaIII	
Variant #1 cDNA	-----A-----		
Variant #2 cDNA	-----G-----		

Fig. 2 Allele variants of ST1A3 (²¹³Arg/His and ²²³Met/Val)

AA represents amino acids. Numbers for nucleotides begin with the "A" in the initiation codon, ATG. Underlined nucleotide sequences represent restriction enzyme recognition sites for *HaeII* (GCGC) and *NlaIII* (CATG).

Cooperative Human Tissue Network より得られた材料を用いた。Poly(A)+RNA を抽出後、cDNA を逆転写酵素(reverse transcriptase; RT)を用いて調製した。ST1A2, ST1A3, ST1A5 cDNA に特異的な制限酵素認識部位を用いた解析から、肝における主な PSULT mRNA 分子種は ST1A3 mRNA であると考えられた¹⁰⁾。検索した 26 検体の肝組織の中には、PCR 産物について予想された長さである 699 bp を示さない検体は見い出されなかった。また、内部標準 DNA 断片を用いた競合 RT-PCR 法によって測定された ST1A3 mRNA のレベルと、p-ニトロフェノール硫酸抱合活性との間に統計的な有意な相関が認められた¹⁰⁾。さらに、ST1A3 cDNA のみを特異的に増幅しうる 3'-非翻訳領域のプライマーを用いることにより、各検体由来の ST1A3 cDNA の塩基配列を調べた¹⁰⁾。その結果、Fig. 2 に示すように、ST1A3 に異型酵素(Arg213His および Met223Val)をコードする mRNA の存在をはじめて示した¹⁰⁾。さらに Arg213His および Met223Val 多型を判定しうるように、ST1A3 に特異的なイントロンプライマーを用いてゲノム遺伝子を鋳型とした遺伝子型判定法を確立し、52 検体のヒト肝組織を用いコドン 213 の Arg/His、コドン 223 の Met/Val の多型の出現頻度を調べた¹⁰⁾。他の研究室でも Arg213His や Met223Val の異型対立遺伝子の存在頻度が調べられた (Table I)^{22,23)}。日本人では、検索した 143 検体のなかには ²²³Val 型異型は認められず、対立遺伝子の存在率で見ると ²¹³Arg 型は 0.87、²¹³His 型は 0.13 であった¹¹⁾。²¹³Arg/His 多型と肝の酵素活性の高低との関連は興味深いところであるが、Table II に示したように、必ずしも両者は明瞭に関連していなかった。一方、Raftogianis らは 905 検体ものヒト血小板の TS-PSULT 活性と、²¹³Arg/His 多型との相関を調べ、²¹³His 型ホモのヒトの血小板の TS-PSULT 活性は他の遺伝子型をもつヒトの血小板の酵素活性に比べて 7 分の 1 以下の活性しか示さなかったこと、および酵素活性の熱安定性が低かったと報告した²²⁾。これらの結果より、異型酵素の機能の差異を知る必要があると思われたので、cDNA の大腸菌内発現系を構築した。

Table I Allele frequencies of ST1A3 (²¹³Arg/His) gene in Japanese, Caucasian and Nigerian populations

	Allele frequency	
	ST1A3 (²¹³ Arg)	ST1A3 (²¹³ His)
Japanese	0.83	0.17
Caucasian	0.68	0.32
Nigerian	0.73	0.27

Table II Range of hepatic p-nitrophenol-sulfating activities of individuals with ²¹³Arg- and ²¹³His-alleles of ST1A3 genes

	(pmol/min/mg cytosolic protein)
²¹³ Arg/Arg (n=28)	280-2670
²¹³ Arg/His (n=15)	590-2280
²¹³ His/His (n=9)	680-2100

p-Nitrophenol sulfations in human liver cytosols were determined using [³⁵S]3'-phosphoadenosine 5'-phosphosulfate as a sulfate donor.

2) 大腸菌内に発現させた野生型(²¹³Arg 型)および異型(²¹³His 型) ST1A3 のアミノ酸配列¹¹⁾

前述のように、ST1A3 をコードする cDNA や遺伝子の配列はいくつかの研究室から報告された。それらの報告にはコドン 213 について Arg, His をコードするものが両方とも含まれており、SWISS-PROT のデータベースでは「多型」としてリストされている。データベース上、少数の例外があるが、²¹³Arg/His 型分子種はコドン 213 を除き同じアミノ酸配列を示した cDNA がもっとも多く収載されていた。今回著者らが単離した ²¹³His 型酵素をコードする cDNA も、コドン 213 以外は ²¹³Arg 型のアミノ酸と同一であり、ヒトに存在する ²¹³His 型 ST1A3 のもっとも一般的な分子種と考えられた。

3) 大腸菌内に発現させた ²¹³Arg 型および ²¹³His 型 ST1A3 の酵素学的性質の比較¹¹⁾

²¹³Arg 型および ²¹³His 型 ST1A3 は共に Table III に示す基質を効率良く硫酸抱合した。その結果、PSULT の代表的基質 p-ニトロフェノールや 2-ナフトールの

Table III Sulfating activities toward substrates with phenolic and other structures by partially purified ST1A3 (²¹³Arg) and (²¹³His) expressed in *Escherichia coli*

	ST1A3 (²¹³ Arg)	ST1A3 (²¹³ His)
p-Nitrophenol	10.2 ± 1.2	7.5 ± 2.0
2-Naphthol/ PAPS ^a	3.8 ± 1.9	2.5 ± 1.4
Bisphenol A	1.6 ± 0.5	1.5 ± 0.1
Acetaminophen	6.2 ± 0.6	6.9 ± 0.1
(+)-Isoproterenol	8.1 ± 0.1	9.4 ± 0.3 ^b
(-)-Isoproterenol	4.0 ± 0.4	4.1 ± 0.3
Minoxidil	5.8 ± 0.3	8.5 ± 0.2 ^b

In order to compare sulfating capacities of ST1A3 (²¹³Arg) and (²¹³His), sulfating activities were expressed as nmol/min/nmol ST1A3 after the determination of the amount of the allozymes used by Western blot analyses.

^a [³⁵S]PAPS was used as a sulfate donor.

^b $p < 0.001$

Fig. 3 Stability of bacterially expressed ST1A3 (²¹³Arg) and ST1A3 (²¹³His) after preincubation at 45°C for various time periods using [³⁵S]3'-phosphoadenosine 5'-phosphosulfate (PAPS)-dependent p-nitrophenol sulfation as marker activities.

Closed and open symbols represent data for ST1A3 (²¹³Arg) and ST1A3 (²¹³His), respectively. # implies p values ($p < 0.01$) for statistically significant difference between data for ST1A3 (²¹³Arg) and ST1A3 (²¹³His) at the corresponding time period.

[³⁵S] PAPS を硫酸基のドナーとした場合の硫酸抱合能に関して ²¹³Arg/His 型 ST1A3 の間には統計的に有意な差異が認められなかった。他の基質について、Table III に示すように有意差が認められたものもあるが、今回測定した基質濃度では大きな差異ではなかった。それに対し Fig. 3 に示すように、²¹³His 型 ST1A3 は

Arg 型に比し 45°C で速やかに酵素活性を失う熱不安定な酵素タンパクであった。ごく最近、Raftogianis らは肝の酵素活性と ²¹³Arg/His 遺伝子型との関連を調べ、²¹³His 型ホモの遺伝子型を有するヒト由来の肝の酵素は血小板の場合と異なり、必ずしも酵素活性が低いとはいえなかった²⁴⁾。この点、著者らが肝について得た結果と同様であった。ただし、²¹³His 型ホモ遺伝子型を有するヒト由来の肝の酵素は熱不安定ではあった²⁴⁾。これらの結果より、²¹³Arg/His は本酵素 ST1A3 分子種の熱安定性を規定する多型であることが明らかになった。また肝と血小板とでは、TS-PSULT の遺伝的多型の機構に相違があることが強く示唆された。

4. ヒト TS-PSULT の遺伝的多型性と疾病感受性との関連

TS-PSULT の発現レベルがもっとも高いと考えられる肝組織に発現している主な分子種は、mRNA および酵素分子種のレベルで ST1A3 であることが示された^{10,24)}。ST1A3 分子種は 2-アミノ-1-メチル-6-フェニルイミダゾ[4,5-*b*]キノリン(PhIP)や、4-アミノビフェニルの N-水酸化体の代謝活性化能が高い⁸⁾。PhIP は実験動物に結腸癌を誘発し、加熱食品中の含量が最も高い物質であることと、食生活習慣から特に欧米人の大腸癌との関連が考えられている。また、4-ABP はタバコの煙に含まれ、膀胱癌の原因物質の一つではないかと疑われている。バーベキューの機会を通じ肉類の焼け焦げの摂取量が多く、大腸癌発生率の高い米国において、PhIP の発癌リスク評価は大きな関心事である。PhIP の N-水酸化酵素で、ヒト肝で主に発現している CYP1A2 と、次いで起こる O-アセチル抱合反応や O-硫酸抱合反応による代謝活性化の形質と大腸癌感受性の関連は特にアセチル抱合反応についてよく調べられており、アセチル化能の高いヒト(主にアリルアミンアセチル転移酵素 2(NAT2)活性の高いヒト)は、大腸癌感受性が高いと考えられている²⁵⁾。また、硫酸抱合酵素活性については、Frame らにより TS-PSULT 活性が低いヒトのほうが大腸癌感受性が高かったと報告された²⁶⁾。NAT2 と TS-PSULT の役割の差異の理由の一つは、肝 NAT2 により生成した N-アセトキシ-PhIP が循環血中에서도安定に標的組織に運ばれうるのに対し、肝 TS-PSULT により生成した N-スルフォキシ-PhIP は非常に反応性に富むため不安定で標的組織に到達しえず²⁷⁾、本酵素の活性が高いほど防御的に働くからではないかと提唱されている²⁶⁾。

5. おわりに

フェノール性水酸基を有する基質の硫酸抱合反応や、ある種の癌原性アリルアミンの N-水酸化体、発毛促進

を目的に最近注目され、用いられているミノキシジルの代謝活性化反応を触媒する TS-PSULT のうち、肝での主要分子種 ST1A3 について、アミノ酸置換を伴う多型酵素分子種 ($^{213}\text{Arg}/\text{His}$, および $^{223}\text{Met}/\text{Val}$) の存在を DNA および mRNA レベルで明らかにした¹⁰⁾。著者らは次いで ^{213}Arg 型, ^{213}His 型 ST1A3 の大腸菌内発現酵素を用い, ^{213}Arg . His 型 ST1A3 の間にはその典型的基質 p-ニトロフェノールの硫酸抱合能に顕著な差異は認められなかったこと, および ^{213}His 型 ST1A3 は不安定な酵素分子種であることを明らかにした¹¹⁾。これらの結果と, ^{213}His ホモと血小板 TS-PSULT 低活性との関連が報告されたこと²²⁾, および肝の TS-PSULT 活性は $^{213}\text{Arg}/\text{His}$ とは明確な関連を示さなかったことから, 肝と血小板との間では TS-PSULT の遺伝的多型性の機構は異なることが強く示唆された。このことは, TS-PSULT の肝主要分子種 ST1A3 の癌原性芳香族アミンの代謝活性能と臓器癌の発癌感受性との関連づける新しい遺伝多型の検索が必要であることを示しているかもしれない。

謝 辞：本研究は、慶應義塾大学医学部薬理学教室の加藤隆一教授（現・名誉教授）、山添 康助教授（現・東北大学教授）の癌原物質の代謝活性化の研究に端を発しています。加藤先生、山添先生、永田 清先生（現・東北大学助教授）の各先生方のご指導により、本稿の筆頭著者である小澤正吾は TS-PSULT をコードする ST1A2 および ST1A3 cDNA の単離を行いえたのであり、深く感謝します。また、米国人肝組織の入手、およびそれらを用いて TS-PSULT の遺伝的多型性の研究の機会を米国アーカンソー州 National Center for Toxicological Research (NCTR)において小澤正吾に与え、常に激励下さった Dr. Fred F. Kadlubar (NCTR) および Dr. Nicholas P. Lang (J. L. McClellan Memorial Veterans' Administration Medical Center, Arkansas Cancer Research Center)に深謝致します。

文 献

- 1) Falany, C. N.: Molecular enzymology of human liver cytosolic sulfotransferases. *Trends Pharmacol. Sci.* **12**: 255-259 (1991).
- 2) Yamazoe, Y., Nagata, K., Ozawa, S. and Kato, R.: Structural similarity and diversity of sulfotransferases. *Chem.-Biol. Interact.* **92**: 107-117 (1994).
- 3) Weinshilboum, R. M., Otterness, D. M., Aksoy, I. A., Wood, T. C., Her, C. and Raftogianis, R. B.: Sulfotransferase molecular biology: cDNAs and genes. *FASEB. J.* **11**: 3-14 (1997).
- 4) Pacifici, G. M., Temellini, A., Castiglioni, M., D'Alessandro, C., Ducci, A. and Giuliani, L.: Interindividual variability of the human hepatic sulphotransferases. *Chem.-Biol. Interact.* **92**: 219-231 (1994).
- 5) Weinshilboum, R. and Aksoy, I.: Sulfation pharmacogenetics in humans. *Chem.-Biol. Interact.* **92**: 233-246 (1994).
- 6) Van Loon, J. A. and Weinshilboum, R. M.: Human platelet phenol sulfotransferase: Familial variation in thermal stability of the TS form. *Biochem. Genet.* **22**: 997-1014 (1984).
- 7) Kato, R. and Yamazoe, Y.: Metabolic activation and covalent binding to nucleic acids of carcinogenic heterocyclic amines from cooked foods and amino acid pyrolysates. *Jpn. J. Cancer Res.* **78**: 297-311 (1987).
- 8) Ozawa, S., Chou, H.-C., Kadlubar, F. F., Nagata, K., Yamazoe, Y. and Kato, R.: Activation of 2-hydroxyamino-1-methyl-6-phenylimidazo [4,5-b] pyridine by cDNA-expressed human and rat arylsulfotransferases. *Jpn. J. Cancer Res.* **85**: 1220-1228 (1994).
- 9) Chou, H.-C., Lang, N. P., Kadlubar, F. F.: Metabolic activation of the N-hydroxy arylamines and N-hydroxy heterocyclic amines by human sulfotransferase(s). *Cancer Res.* **55**: 525-529 (1995).
- 10) Ozawa, S., Tang, Y.-M., Yamazoe, Y., Kato, R., Lang, N. P., and Kadlubar, F. F.: Genetic polymorphisms in human liver phenol sulfotransferases involved in the bioactivation of N-hydroxy derivatives of carcinogenic arylamines and heterocyclic amines. *Chem.-Biol. Interact.* **109**: 237-248 (1998).
- 11) Ozawa, S., Shimizu, M., Katoh, T., Miyajima, A., Ohno, Y., Matsumoto, Y., Fukuoka, M., Tang, Y.-M., Lang, N. P. and Kadlubar, F. F.: Sulfating-activity and stability of cDNA-expressed allozymes of human phenol sulfotransferase, ST1A3*1 (^{213}Arg) and ST1A3*2 (^{213}His), both of which exist in Japanese as well as Caucasians. *J. Biochem.* **126**: 271-277 (1999).
- 12) Young, W. F., Jr., Okazaki, H., Laws, R. R., Jr. and Weinshilboum, R. M.: Human brain phenol sulfotransferase: Biochemical properties and regional localization. *J. Neurochem.* **43**: 706-715 (1984).
- 13) Campbell, N. R. C., Van Loon, J. A. and Weinshilboum, R. M.: Human liver phenol sulfotransferase: Assay conditions, biochemical properties and partial purification of isozymes of the thermostable form. *Biochem. Pharmacol.* **36**: 1435-1446 (1987).
- 14) Weinshilboum, R. M.: Sulfotransferase pharmacogenetics. *Pharmacol. Ther.* **45**: 93-107 (1990).
- 15) Ozawa, S., Nagata, K., Shimada, M., Ueda, M., Tsuzuki, T., Yamazoe, Y. and Kato, R.: Primary structures and properties of two related forms of aryl sulfotransferases in human liver. *Pharmacogenetics* **5**: S135-S140 (1995).
- 16) Wilborn, T. W., Comer, K. A., Dooley, T. P., Reardon, I. M., Reardon, R. L., Heinrikson, R. L., and Falany, C. N.: Sequence analysis and expression of the cDNA for the phenol-sulfating form of human liver phenol sulfotransferase. *Mol. Pharmacol.* **43**: 70-77 (1993).
- 17) Zhu, X., Veronese, M. E., Sansom, L. N., and McManus, M. E.: Molecular characterization of a human aryl sulfotransferase cDNA. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **192**: 671-676 (1993).
- 18) Zhu, X., Veronese, M. E., Bernard, C. C. A., Sansom, L. N., and McManus, M. E.: Identification of two human brain aryl sulfotransferase cDNAs. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **195**: 120-127 (1993).
- 19) Wood, T. C., Aksoy, I. A., Aksoy, S. and Weinshilboum, R. M.: Human liver thermolabile phenol sulfotransferase: cDNA cloning, expression and characterization. *Biochem.*

- Biophys. Res. Commun.* **198**: 1119–1127 (1994).
- 20) Veronese, M. E., Burgess, W., Zhu, X. and McManus, M. E.: Functional characterization of two human sulphotransferase cDNAs that encode monoamine- and phenol-sulphating forms of phenol sulphotransferase: Substrate kinetics, thermal-stability and inhibitor-sensitivity studies. *Biochem. J.* **302**: 497–502 (1994).
- 21) Dajani, R., Hood, A. M. and Coughtrie, M. W. H.: A single amino acid, Glu146, governs the substrate specificity of a human dopamine sulfotransferase, SULT1A3. *Mol. Pharmacol.* **54**: 942–948 (1998).
- 22) Raftogianis, R. B., Wood, T. C., Otterness, D. M., Van Loon, J. A., and Weinshilboum, R. M.: Phenol sulfotransferase pharmacogenetics in humans: Association of common *SULTA1* alleles with TS PST phenotype. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **239**: 298–304 (1997).
- 23) Coughtrie, M. W. H., Gilissen, R. A. H. J., Shek, B., Strange, R. C., Fryer, A. A., Jones, P. W. and Bamber, D. E.: Phenol sulphotransferase *SULT1A1* polymorphism: molecular diagnosis and allele frequencies in Caucasians and African populations. *Biochem. J.* **337**: 45–49 (1999).
- 24) Raftogianis, R. B., Wood, T. C. and Weinshilboum, R. M.: Human phenol sulfotransferase SULT1A2 and SULT1A1: Genetic polymorphisms, allozyme properties, and human liver genotype-phenotype correlations. *Biochem. Pharmacol.* **58**: 605–616 (1999).
- 25) Lang, N. P., Butler, M. A., Massengill, J., Lawson, M., Stotts, R. C., Hauer-Jensen, M. and Kadlubar, F. F.: Rapid metabolic phenotypes for acetyltransferase and cytochrome P450IA2 and putative exposure to food-borne heterocyclic amines increase the risk for colorectal cancer or polyps. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **3**: 675–682 (1994).
- 26) Frame, L. T., Gatlin, T. L., Kadlubar, F. F. and Lang, N. P.: Metabolic differences and their impact on human disease sulfotransferase and colorectal cancer. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* **4**: 277–281 (1997).
- 27) Kaderlik, K. R., Minchin, R. F., Mulder, G. J., Ilett, K. F., Daugaard-Jensen M., Teitel, C. H. and Kadlubar, F. F.: Metabolic activation pathway for the formation of DNA adducts of the carcinogen 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo [4,5-*b*] pyridine (PhIP) in rat extrahepatic tissues. *Carcinogenesis* **15**: 1703–1709 (1994).