

5-Fluorouracil이 白鼠顎下腺細胞의 蛋白合成에

미치는 影響에 關한 研究

서울대학교 齒科大學 口腔解剖學敎室

(指導 劉 鍾 德 敎授)

李 永 洙

A STUDY ON THE EFFECTS OF 5-FLUOROURACIL ON PROTEIN SYNTHESIS OF SUBMANDIBULAR GLAND CELLS OF MICE

Young Soo Lee, D.D.S.

Dept. of Oral Anatomy, College of Dentistry, Seoul National University

(Director: Chong Duck Yoo, D.D.S., Ph.D.)

Abstract

5-Fluorouracil is one of the antibiotics and has been used as ribosome synthesis inhibitors for the therapy of skin cancer patient.

The present experiment was performed by injecting 5-fluorouracil into mice to study autoradiographically its effects on protein synthesis of submandibular gland.

50 male mice, each weighed about 20gm were used, 20 mice of which were used for preliminary experiment and the rest 30 mice for main experiment, respectively. 45mg of 5-fluorouracil per kilogram of body weight was injected intramuscularly. The day after injection was set as the first day and the animals were divided into 5 groups according to the time of their sacrifice, namely the 1st, 5th, 10th, 15th and 20th days. 5 μ c of Phenylalanine-C¹⁴ per gram of body weight was injected intraperitoneally 1 hour before sacrifice and the body weight was measured, then the weight of pancreas taken out after anesthesia with ether was measured. The histologic and autoradiographic techniques were made in accordance with routine manner. The results obtained are summarized as follows:

1. In the preliminary experiment, the proper dose of 5-fluorouracil for main experiment was 45mg per kilogram of body weight.
2. The effects of 5-fluorouracil on body weight appeared with the decrease of body weight from the 1st day after injection. This phenomenon was severe on the 10th day and began to recover thereafter. It was recovered to 90.0% as against the control on the 15th day and 96.0% on the 20th day.
3. The effects of 5-fluorouracil on the weight of submandibular gland were observed

to increase slightly the weigh on the 1st day after injection. It was increased to 114.1% of the weight of the control on the 5th day and 139.1% to the maximum on the 10th day, then the recovery was proceeded again thereafter to reach 118.9% on the 15th day and 105.5% on the 20th day.

4. The effects of 5-fluorouracil with phenylalanine-C¹⁴ on protein synthesis of submandibular gland were observed to decrease the number of silver grains from the 1st day and showed the lowest numerical value on the 10th day, then the number of silver grains began to increase thereafter. It was more increased on the 20th day than that of the first day of the experiment.

I. 緒 論

5-Fluorouracil은 抗生物質의 하나이고, Ribosome Synthesis Inhibitors로서, 現在 皮膚癌患者의 治療에 使用되고 있다. Ansfield(1962)⁴⁾, Brennan(1960)⁵⁾, Cornell(1960)¹²⁾, Currei(1958)³⁾ 및 Ferguson(1960)¹⁴⁾ 등은 癌患者의 治療에 使用하고, 여기서 얻은 治驗例를 報告하였고, Dagg(1960)⁹⁾, Karnofsky(1958)³⁶⁾, Lallier(1965)³⁴⁾, Weathers(1969)⁵⁷⁾ 및 Yoshihara(1968)⁵⁴⁾ 등은 5-Fluorouracil은 胎兒의 畸形을 誘發케 한다고 하였고, Reeves(1969)⁴⁵⁾, Schumacker(1969)⁴⁹⁾ 및 Wilson(1969)⁵³⁾ 등은 5-Fluorouracil에 依하여 消化障礙, 腸出血의 副作用이 생기는데, 이런 副作用을 해소하기 爲한 研究를 하였고, Kugler(1967)³³⁾, Levin(1968)⁴³⁾, Martin(1969)³⁸⁾ 및 Stenram(1966)⁵⁰⁾ 등은 5-Fluorouracil이 各 器官에 미치는 組織學的 및 細胞學의 研究를 하였고, Caro(1964)⁷⁾, Eidinoff(1957)¹⁵⁾ 및 Kim(1972)³²⁾ 등은 5-fluorouracil이 消化腺系統의 蛋白 및 核酸의 合成에 미치는 影響을 自記放射法으로 研究하였다.

이 實驗은 抗生劑의 하나인 5-Fluorouracil을 白鼠에 投與하여 白鼠頰下腺細胞의 蛋白合成에 어떠한 影響을 미치는가를 追求하려고, Phenylalanine-C¹⁴에 依하여 定量的인 自記放射法의 實驗을 하였고, 이를 이에 報告하는 바이다.

II. 實驗材料 및 方法

1) 實驗動物 :

體重 20gm內外의 雄性白鼠 50頭를 使用하였고, 50頭中 20頭는 豫備實驗에, 나머지 30頭는 本實驗에 使用하였다.

(a) 豫備實驗 :

20頭中 對照群에 4頭, 5-Fluorouracil의 濃도에 따라

서(體重 kg當 15mg, 30mg, 45mg, 65mg) 4群에 各各 4頭式配定하였다.

(b) 本實驗 :

本實驗에는 30頭中 對照群에 15頭, 實驗群에 15頭式配定하고, 兩群은 다시 動物犧牲時間(1日, 5日, 10日, 15日, 20日)에 따라서 5群으로 區分하고 各群에 3頭式配定하였다.

2) 放射性同位元素 :

L-Phenylalanine-C¹⁴을 追跡子로 使用하였고, Specific Activity는 250mc/mM이다.

3) 研究方法 :

(a) 豫備實驗 :

5-Fluorouracil의 濃도에 따라서 4群(體重 kg當 15mg, 30mg, 45mg, 65mg)으로 區分하고, 注射完了 다음날을 第1日로하여 1日, 5日, 10日, 15日 및 20日等 다섯번에 걸쳐서 體重을 測定하였다.

(b) 本實驗 :

5-Fluorouracil을 體重 kg當 45mg을 筋肉內注射하고, 注射後 다음날을 第1日로하여 動物犧牲時間(第1日, 第5日, 第6日, 第15日 및 第20日)에 따라서 5群으로 區分하고, 犧牲 1時間前에 Phenylalanine-C¹⁴을 體重 g當 5 μ C를 腹腔內注射하고, 體重을 測定하고, Ether로 麻醉한 後 臍臟을 떼어내고, 其의 重量을 測定하였다.

(c) 組織標本製作 및 自記放射法 :

組織標本製作은 떼어낸 舌下腺을 2% Paraformaldehyde in Cacodylate Buffer에 3時間 固定하고, 固定된 組織은 1%, 3% Parlodion in Benzoate 및 Paraffin 二重包埋를 眞空包埋法으로 하였다. Rotary Microtome을 使用하여 4 μ 의 切片을 만들고, 1 \times 3 Micro Slide를 Subbing Solution(Distilled Water 300ml, Pure Gelatin 1.5mg., Chromium Potassium 0.15gm)에 處理하여 完全히 乾燥시킨 後 여기에 組織

Table 1. Changes in Body Weights(g) of Mic After Different Doses of 5-Fluorouracil injection

Day	15mg/kg		30mg/kg		45mg/kg		65mg/kg	
	Mean±(S. D.)	% of Control	Mean±(S. D.)	% of Control	Mean±(S. D.)	% of Control	Mean±(S. D.)	% of Control
1	23.1(1.9)	96.2	23.4(2.1)	97.5	24.2(2.5)	98.7	23.6(2.1)	98.3
5	22.0(2.3)	91.6	21.8(1.9)	90.8	21.1(2.4)	86.1	21.2(1.8)	88.3
10	23.3(2.1)	97.0	20.0(2.4)	83.3	19.2(2.1)	78.3	19.0(1.4)	79.1
15	24.8(1.8)	103.3	23.6(2.2)	98.3	21.3(2.3)	86.9	17.6(1.6)	73.3
20	25.7(2.4)	107.0	24.2(1.8)	100.8	23.0(2.0)	93.8	15.8(1.7)	65.8

切片을 올려 놓았다. 自記放射法에 있어서 露出時間의 差異에 依하여 必要되는 組織을 考慮하여 4組를 만들었다. 이것을 Xylene, Serial Grade Alcohol을 通過시켜 蒸溜水에 保管하였다.

Radioautography는 標本을 Staining Dish에 넣어 完全 暗室로 옮기고 Kodak NTB-3 Nuclear Track Emulsion을 45°C의 Oven에 넣어 溶解토록하고, 이를 Oven으로 부터 꺼내 400ml의 Beaker에 넣는다. 이 Beaker를 45°C의 Water Bath에 담고, 標本을 核乳液에 3~4秒間 沈積시킨後 約 60度 傾斜의 木溝板(Drying Rack)에 꽂아 約 15~30分間 45°C의 Drying Oven에서 完全히 乾燥시킨다. 이를 25枚入 ฟู라스틱製 標本箱子에 防濕劑인 Drierite의 少量을 Gauge에 넣어 이를 附着시키고, 19枚의 標本을 집어 넣고서 箱子뚜껑과의 틈사이를 Black Electric Tape로 감고 鉛板으로 縱橫 二重으로 罩蓋後, Light-tight Paper로 다시 감는다. 또 이를 Plastic Bag에 넣고, 最終으로 a Sheet of Plain Wrapping Paper로 싸서 4°C의 冷藏庫에 保管하였다가 露出時間에 따라서 即 2週, 1個月, 1個月半

및 2個月이 經過한 標本을 冷藏庫에서 꺼내어 暗室內에서 現像 및 固定을 하였다.

現像液은 Dolmi液(2,4-Diaminophenol Dihydrochloride 0.9gm, Sodium Sulfite-10.0gm, Potassium Bromide-0.2gm, Water-200ml)이고, 固定液은 Kodak Rapid Fixer을 使用하였다. 그리고 標本은 Toluidine Blue O로 染色하여 檢鏡하였다. Radioautograph에서 還元된 銀粒자의 判讀에는 20個의 Acinar Cells을 選擇하였으며, 여기에서 얻은 數値의 統計的處理로는 算術平均(M), 標準偏差(S. D.), 有意性檢査(P) 및 百分比(%)를 各各 算出하였다.

III. 實驗成績

1) 用量에 對한 反應 :

5-Fluorouracil의 諸濃度가 白鼠體重에 미치는 影響은 第1表 및 第1圖에서 보느냐와 같이 體重 kg當 15mg은 注射後 第5日이 가장 낮은 數値를 보이고, 其以後부터는 回復하기 始作하여 第10日에 實驗初日의 數値에 達하고, 體重 kg當 30mg을 注射한 例는 第10日까지 繼續 體重減少를 보이다가 其以後부터는 回復하고, 第15日에는 實驗初日의 例에 達하고, 體重 kg當 45mg은 第10日까지 體重減少를 보이고, 其以後부터는 回復되나 第20日이 되어도 實驗初日의 數値에 未及되고 있다. 體重 kg當 65mg을 注射한 例는 注射後 實驗初일부터 實驗終日까지 繼續 體重減少를 보이고, 第20日에는 對照群에 對하여 65.8%까지 體重減少를 보였다.

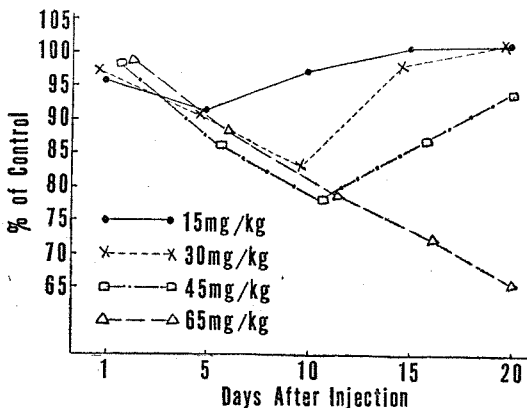


Fig. 1. Body Weights(g) Mice Receiving Different Doses of 5-Fluorouracil Injection

Table 2. Body Weights of Mice Injected with 5-Fluorouracil(g)

Day	Mean±(S. D.)	Probability	% of Control
1	23.4(1.4)	>0.3	101.7
5	20.6(1.1)	<0.01	89.5
10	18.2(1.3)	<0.001	79.1
15	20.7(1.5)	<0.01	90.0
20	22.1(1.1)	>0.1	96.0

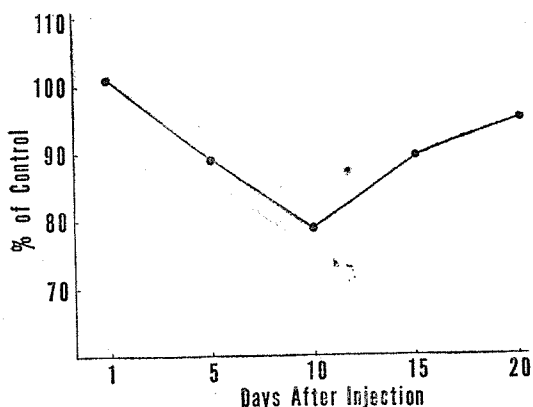


Fig. 2. Percent Change in Body Weight of Mice Following an Injection of 5-Fluorouracil

2) 實驗動物體重的變動:

5-Fluorouracil이 體重에 미치는 影響은 第2表 및 第2圖에서 보는 바와같이 注射後 第1日부터 體重減少를 보이고, 第10日이 가장 極甚하고, 其以後부터는 回復하기 始作하여 第15日에는 對照群에 對하여 90.0%, 第20日에는 對照群에 對하여 96.0%에 이르고 있다.

Table 3. Weights of Submandibular Gland of Mice Following an Injection of 5-Fluorouracil (mg)

Day	Mean ± (S.D.)	% of Control	Probability
1	85.6(5.1)	100.7	>0.5
5	97.0(7.4)	114.1	<0.003
10	118.3(8.4)	139.1	<0.001
15	101.1(7.6)	118.9	<0.001
20	89.7(9.2)	105.5	>0.4

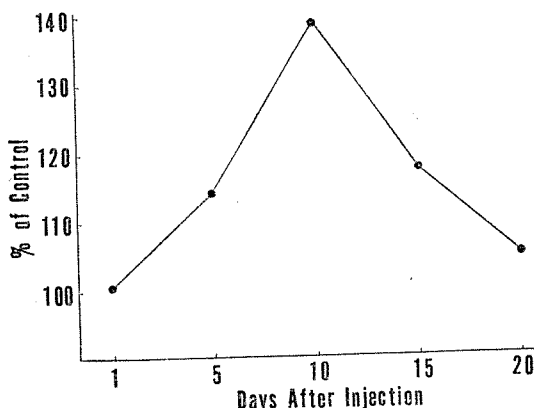


Fig. 3. Percent Change in Weight of Submandibular Gland of Mice Following an Injection of 5-Fluorouracil

3) 顎下腺重量的變動:

5-Fluorouracil이 顎下腺重量에 미치는 影響은 第3表 및 第3圖에서 보는 바와같이 注射後 第1日은 若干의 增加를 보이고, 第5日에는 對照群의 重量의 114.1% 第10日에는 139.1%에 이르고, 其以後부터는 다시 回復하기 始作하여 第15日에는 對照群의 重量의 118.9%, 第20日에는 105.5%에 이르게 된다.

4) 自記放射法的定量分析:

5-Fluorouracil이 白鼠顎下腺細胞의 蛋白質合成에 어떠한 影響을 미치는가를 放射線炭素로 標識된 Amino酸 即 Phenylalanine-C¹⁴에 依하여 自記放射法的定量分析을 하였고, 이들의 成績은 第4表 및 第4圖에서 보는 바와같이 對照群에 있어서 銀粒子的 平均値는 第1日에는 25.3이고, 第5日에는 24.6, 第10日에는 25.6, 第15日에는 25.2, 第20日에는 24.4로서 全期間을 通하여 큰 變化가 없었으나, 實驗群에 있어서는 第1日이 23.1,

Table 4. Incorporation of Phenylalanine-C¹⁴ by Submandibular Acinar Cells of Mice Receiving 5-Fluorouracil(45mg/kg)

Day	Experiment		Control		% of Control	Probability
	Mean Grain No.	S.D.	Mean Grain No.	S.D.		
1	23.1	3.0	25.3	2.7	92.4	<0.05
5	18.6	1.9	24.6	3.2	74.4	<0.001
10	12.4	1.7	25.6	2.4	49.6	<0.001
15	17.8	1.8	25.2	2.8	71.2	<0.001
20	24.0	2.7	24.4	2.9	96.0	>0.5

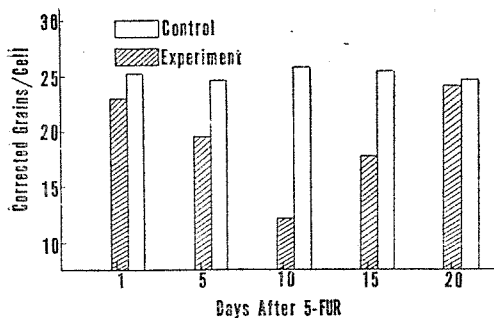


Fig. 4. Protein Synthesis in Mice Receiving 5-Fluorouracil

第5일이 18.6, 第10일이 12.4, 第15일이 17.8, 第20일이 24.0으로서 第1일부터 銀粒子的의 數가 줄어들기 始作하여 第10일이 가장 낮은 數値를 보이고, 其以後부터는 다시 銀粒子的의 數가 增加되기 始作하고, 第20일에는 實驗初日보다 增加하였다.

實驗群과 對照群의 百分比는 實驗群은 注射後 第1일에는 對照群보다 7.6% ($P < 0.05$) 銀粒자가 少었고, 第5일에는 25.6% ($P < 0.001$), 第10일에는 50.4% ($P < 0.001$) 第15일에는 29.8% ($P < 0.001$), 第20일에는 4.0% ($P < 0.5$) 各各 減少를 보였다.

IV. 總括 및 考案

5-Fluorouracil은 抗生物質中에서도 抗腫瘍性物質로서 蛋白質과 核酸의 合成을 抑制하는 Nucleotide Analogue이다.

이러한 作用機轉을 究明하려고, 그동안蛋白質合成에 關하여 많은 研究者가 從事하였는데, 特히 肝細胞나 消化腺細胞의 蛋白質合成抑制, 癌患者의 治療 및 副作用의 解消等의 報告를 接見할 수 있다.

本實驗의 成績을 綜合하여 보면 5-fluorouracil의 濃度는 體重 kg當 45mg가 適當하였고, 5-fluorouracil이 體重에 미치는 影響은 注射後 第1일부터 體重減少가 나타나고, 第10일이 가장 極甚하며 其以後부터는 回復하였고, 5-fluorouracil이 顎下腺의 重量에 미치는 影響은 注射後 第1일부터 增加를 보이고, 第10일이 가장 增加하고, 其以後부터는 回復하였고, 蛋白質의 合成關係를 보기 爲하여 Phenylalanine- C^{14} 에 依한 自記放射法的인 定量分析에 있어서 銀粒자의 平均値는 注射後 第1일부터 減少하고, 第10일이 가장 銀粒子數가 적고, 其以後부터는 回復되었다.

Martin外 2人(1968)³⁸은 5-Fluorouracil이 白鼠脾臟에 어떠한 影響을 미치는가를 光學顯微鏡의 및 電子顯微鏡의으로 研究한 結果는 脾臟이 長大하여지고 監基性染色度가 減少되고, 分泌顆粒이 蓄積되고, Endoplasmic Reticulum의 Rough Surface에 變化가 있음을 指摘하였고, 特히 Endoplasmic Reticulum의 變化는 蛋白質合成에 影響을 미치는 要因이 된다고 強調한바 있다.

또 Kugler外 3人(1967)³⁹은 5-Fluorouracil이 脾臟細胞의 分泌顆粒과 Pancreatic Lipase의 蓄積에 미치는 影響을 調査하였는데 5-Fluorouracil은 脾臟細胞에 적어도 두가지의 作用 이첨체는 正常보다 Lipase Activity가 적어서 分泌顆粒의 生産的 役割을 하고, 들깨는 細胞內의 分泌顆粒이 밖으로 放出되는것을 阻止한다고 主張하였다.

그리고 Stenram(1966)⁵⁰은 5-Fluorouracil이 白鼠脾臟에 미치는 影響을 細胞學的, 自記放射法의 및 電子顯微鏡的 調査에서 核對 核小體의 百分率에 있어서 核小體의 容量이 增加하고, 電子顯微鏡의으로는 核小體의 크기가 增大되고, 核小體와 核質과의 境界가 不明瞭하고, Mitochondria의 形態가 不規則하다고 論述하였으며, 그리고 5-Fluorouracil의 代謝는 제일먼저 RNA가 豊富한 核小體에 影響을 미치고, 다음에 Glycogen의 減少가 惹起됨을 檢索하였다. 또한 Levin(1968)⁴³은 5-Fluorouracil이 小腸에 어떠한 解剖學的 및 機能的變化가 오는가를 調査한바, Crypt Mitosis의 抑制로 因하여 細胞의 數가 減少되고, 腸의 機能이 低下된다고 報告하였으며, Reeves外 1人(1969)⁴⁵은 5-Fluorouracil에 依하여 惹起된 細胞毒성을 解消하기 爲하여 5-Fluorouracil로 處理한 Ehrlich Ascites Tumor Cell에 있어서 Uridine, Orotic acid, Thymidine이 어떠한 影響을 미치는 가를 調査하였는데, Uridine, Orotic Acid는 아무런 影響을 미치지 않고, 다만 Thymidine만이 5-Fluorouracil에 依한 細胞毒성을 緩和케 한다하였고, 5-Fluorouracil의 높은 濃度에는 아무런 效果가 없다고 發表하였다.

그러므로 5-Fluorouracil은 正常 RNA 및 DNA의 合成을 障碍하여 蛋白質合成에 影響을 주는것 같다.

V. 結 論

本實驗은 5-fluorouracil을 白鼠에 注射하여 顎下腺細胞의 蛋白質合成에 어떠한 影響을 미치는가를 自記放射法으로 研究한 것이다. 體重 20g內외의 雄性白鼠 50頭를 使用하고, 50頭中 20頭는 豫備實驗에, 나머지 30頭는 主實驗에 使用하였다.

5-fluorouracil을 體重 kg當 45mg을 筋肉內注射하고, 注射後 다음날을 第1日로하여 1, 5, 10, 15 및 20日 間隔으로 犠牲시켰고, 犠牲 1時間前에 Phenylalanine-C¹⁴을 體重 g當 5 μ c를 腹腔內注射하고, 體重을 測定한後 Ether로 麻醉하여 脾臟을 떼어냈다.

組織標本製作 및 自記放射法은 通法에 依하였고, Toluidine Blue O로 染色하였다.

其 結果는 다음과 같다.

1. 豫備實驗에 있어서 本實驗에 使用될 5-fluorouracil의 濃度는 體重 kg當 45mg가 適當하였다.

2. 5-fluorouracil이 體重에 미치는 影響은 注射後 第1日부터 體重的 減少가 惹起되고, 第10日이 가장 極甚하고, 其以後부터는 回復되고, 第15日에는 對照群에 對하여 90.0%, 第20日에는 對照群에 對하여 96.0%에 이른다.

3. 5-fluorouracil이 顎下腺의 重量에 미치는 影響은 注射後 第1日은 若干의 增加를 보이고, 第5日에는 對照群에 對하여 114.1%, 第10日에는 139.1%로서 最大의 增加를 나타내고, 其以後부터는 回復되어 第15日에는 對照群에 對하여 118.9%, 第20日에는 105.5%에 이르렀다.

4. Phenylalanine-C¹⁴에 依한 5-fluorouracil이 顎下腺細胞의 蛋白合成에 미치는 影響은 第1日부터 銀粒子의 數가 減少하여 第10日에는 가장 낮은 數值를 보이고, 其以後부터는 回復되어 銀粒子의 數가 增加하고, 實驗 最終日인 第20日에는 實驗初日의 例보다 增加되었다.

REFERENCES

- 1) Aronson, A. I.: The Effect of 5-fluorouracil on Bacterial Protein and Ribonucleic Acid Synthesis. *Biophys. Acta* 49, 98—107. 1961.
- 2) Bosch, L., Harbers, E. & Heidelberger, D.: Studies on Fluorinated Pyrimidines. V. Effects on Nucleic Acid Metabolism in Vitro. *Cancer Research* 18, 335—334. 1958.
- 3) Ansfield, F. J. & Curreri, A.R.: Further Clinical Studies with 5-Fluorouracil. *J. Nat. Cancer Inst.* 22, 497—507. 1959.
- 4) Ansfield, F.J., Schroeder, J.M., Curreri, A.R.: Five Years Clinical Experience with 5-Fluorouracil. *J. A.M.A.* 181, 259—299. 1962.
- 5) Burchenal, J.H., Holmberg, E.A.D. et 3: The Effects of 5-Fluorodeoxycytidine, 5-Fluorodeoxyuridine, and Related Compounds on Transplanted Mouse Leukemias. *Canc. Res.* 19, 494—

500. 1959.
- 6) Brennan, M.T. & Vaitkevicius, V.K.: 5-Fluorouracil in Clinical Cancer Chemother. *Rep.* 6, 8—11. 1960.
- 7) Caro, L.G. & Palade, G.E.: Protein Synthesis, Storage, and Discharge in the Pancreatic Exocrine Cell. An Autoradiographic Study. *J. Cell Biol* 20, 473—495. 1964.
- 8) Curren, A.R., Ansfield, F.J., McIver, F.A. et 2: Clinical Studies with 5-Fluorouracil. *Cancer Res.* 18, 478—484. 1958.
- 9) Dagg, C.P.: Sensitive Stages for the Production of Developmental Abnormalities in Mice with 5-Fluorouracil. *Am. J. Anat.* 106, 189—96. 1960.
- 10) Dagg, C.P. & Kallia, E.: Teratogenic Interaction of Fluorodeoxyuridine and Thymidine. *Anat. Rec.* 142, 301—302. 1962.
- 11) Cherry, J.H. & Huystee, R.V.: Effects of 5-Fluorouracil on Photoperiodic Induction and Nucleic Acid Metabolism of Xanthium Plant. *Physiology* 40, 987—993. 1965.
- 12) Cornell, G.N., Cahow, C.E., Frey, C. et 2: Clinical Experience with 5-Fluorouracil in Treatment of Malignant Disease. *Cancer Chemother. Rep.* 9, 23—30. 1960.
- 13) Champe, S.P. & Benzer, S.: Reversal of Mutant Phenotypes by 5-Fluorouracil. *Proc. Natn. Acad. Sci.* 48, 532—546. 1962.
- 14) Ferguson, D. & Humphrey, E.: Preliminary Clinical Notes of 5-Fluorouracil. *Cancer Chemother. Rep.* 8, 153—154. 1960.
- 15) Eidinoff, M.L., Knoll, J.E. & Klein, D.: Effect of 5-Fluorouracil on the Incorporation of Precursors into Nucleic Acid Pyrimidines. *Biochim. Biophys. Acta* 71, 245—275. 1957.
- 16) Danneberg, P. B., Montag, B. J. & Heidelberger, C.: Studies on Fluorinated Pyrimidines. IV. Effects on Nucleic Acid Metabolism in Vivo. *Cancer Research* 18, 329—334. 1958.
- 17) Dillaha, C.J., Janson, G.T., Honeycutt, W. & Bradford, A.C.: Selective Cytotoxic Effect of Topical 5-Fluorouracil. *Arch. Derm.* 88, 247—256. 1963.
- 18) Dillaha, C.J., & Janson, G.T.: Further

- Studies with Topical 5-Fluorouracil. Arch. Derm. 92, 410-417. 1965.
- 19) Edlin, G.: Phenotype Reversion of T Amber Mutants by 5-Fluorouracil. J. Mol. Biol. 12, 363-374. 1965.
 - 20) Gray, P.N. & Rachemeler, M.: The Effects of 5-Fluorouracil and 6-Thioguanine Incorporation on the Amino Acid Acceptor Activity of Escherichia Coli TRNA. Biochim. Biophys. Acta 138, 432-435. 1967.
 - 21) Gold, G.L., Hall, T.C. Shnider, B.I. et 7: Clinical Study of 5-Fluorouracil. Cancer Res. 19, 935-939, 1959.
 - 22) Jones, H.M. & Bruce, W.R.: On the Mechanism of the Lethal Action of 5-Fluorouracil on Mouse. Cancer. Research 28, 1976-1981, 1968.
 - 23) Galum, E. & Gressel, J.: Morphogenesis in Trichoderma. Suppression of Photoinduction by 5-Fluorouracil. Science 151, 696-698. 1968.
 - 24) Horowitz, J., Saukkonen, J.J., & Chargaff, E.: Effect of 5-Fluorouracil on Uracil-Requiring Mutant of Escherichia Coli. Biochim. Biophys. Acta 29, 222-223. 1958.
 - 25) Jacobs, E.M., Luge, J.K. & Wood, B.A.: Treatment of Cancer with Weekly Intravenous 5-Fluorouracil. Cancer 22, 1233-1238. 1968.
 - 26) Hills, D.C. & Horowitz, J.: Ribosome Synthesis in Escherichia Coli Treated with 5-Fluorouracil. Biochemistry 5, 1625-1932. 1966.
 - 27) Heidelberger C., Chaudhuri, N.K., Danneberg, D., Mooren, D. et 5: Fluorinated Pyrimidines. New Class of Tumor Inhibitory Compounds. Nature 179, 663-666. 1957.
 - 28) Hignett, R.C.: Interference of 5-Fluorouracil in the Biosynthesis of Ribosomes in Staphylococcus Aureus. Biochim Biophys. Acta 114, 559-564. 1966.
 - 29) Hignett, R.C.: The Incorporation of 5-Fluorouracil by Staphylococcus Aureus. Biochim. Acta 95, 538-543. 1965.
 - 30) Heidelberger, C, Griesbach, L., Montag, B. J. et 4: Studies on Fluorinated Pyrimidines. II. Effects on Tumors. Cancer Research 18, 305-317. 1958.
 - 31) Hignett, R.C.: The Incorporation of 5-Fluorouracil by Staphylococcus Aureus II Biochim. Biophys. Acta 91, 584-591, 1964.
 - 32) Kim, M.K.: Incorporation of Uridine-H³ and Leucine-C¹⁴ by Digestive Gland Cells of Mice Treated with 5-Fluorouracil. A Quantitative Double Emulsion Autoradiography. Seoul University Journal 22, 19-29, 1972.
 - 33) Kugler, J.H., Levin R.T., Martin, B.F. & Sneddon. V.: The Effect of 5-Fluorouracil on the Storage and Secretion of Pancreatic Lipase and Zymogen Granules. J. Physiol. Lond. 190, 42-44, 1967.
 - 34) Lallier, R.: The Effects of 5-Fluorouracil and of 6-Methylpurine on the Development of the Egg of Paracentrotus Lividus. J. Embryol. Exp. Morph. 14, 181-189, 1965.
 - 35) Kennedy, B.J. & Theologides, A.: The Role of 5-Fluorouracil in Malignant Disease. Ann. Intern. Med. 55, 719-730, 1961.
 - 36) Karnofsky, D.A. & Murphy, M.L. & Calon, C.R.: Comparative Toxicologic & Teratogenic Effects of 5-Fluorinated Pyrimidines in the Chick Embryos and Pregnant Rat. Proc. Ann. Ass. Canc. Res. 2, 312, 1958.
 - 37) Karnofsky, D.A. & Bosch, R.S.: Effects of 5-Fluorodeoxyuridine and Related Halogenated Pyrimidines on the Sand-Dollac Embryo. J. Biophys. Biochem. Cyt. 7, 61-71, 1969.
 - 38) Martin, B.F., Levin, R.J. & Kugler, J.H.: A Light and Electron Microscope Study of the Exocrine Pancreas Following Administration of 5-Fluorouracil. J. Anat. 104, 93-107, 1969.
 - 39) Lowrie, R.T. & Bergquist, P.L.: Transfer Ribonucleic Acid from Escherichia Coli Tested with 5-Fluorouracil. Biochemistry 70, 1761-1770, 1968.
 - 40) Olson, K.B. & Grenne, J.R.: Evaluation of 5-Fluorouracil in Treatment of Cancer. J. Nat. Cancer Inst. 25, 133-140, 1960.
 - 41) Nadler, S.H., Moore, G.E.: A Clinical Study of 5-Fluorouracil. Surg. Gynec. Obstet. 127, 1210, 1968.
 - 42) Nirenberg, M.W. & Mutthaei, H.: The Dependence of Cell Free Protein Synthesis in

- E. Coli upon Naturally Occurring or Synthetic Polyribonucleotide. Proc. Nat. Acad. Sci. U. S., 47, 1588-1596, 1961.
- 43) Levin, R.J.: Anatomical and Functional Changes of the Small Intestine Induced by 5-Fluorouracil. J. Physiol. Lond. 197, 73-74, 1968.
 - 44) Rogers, H.J. & Perkins, H.R.: 5-Fluorouracil and Mucoprotein Biosynthesis by Staphylococcus Aureus. Biochem. J. 77, 448-459, 1960.
 - 45) Reeves, W.J. & Cailleu, R.: Mechanism of Growth Inhibition by 5-Fluorouracil. Reversal Studies with Pyrimidine Metabolites in Vitro. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 131, 1068-1072, 1969.
 - 46) Littman, M.L. & Miwatani, T.: Reversal of Toxicity of 5-Fluorouracil and 5-Fluorodeoxyuridine for Candida Albicans by Pyridoxine and Pyridoxamine. Nature. 192, 1155-1159, 1961.
 - 47) Perkins, H.R.: The Effect of 5-Fluorouracil and other Pyrimidine and Purine Analogues on Cell-Wall Synthesis and the Accumulation of Amino Sugar in Staphylococcus Aureus. Biochem. J. 74, 6-7, 1960.
 - 48) Schoelf, G.I.: The Effect of Actinomycin D on the Fine Structure of the Nucleolus. J. Ultrastr. Res. 10, 224-245, 1964.
 - 49) Schumacher, H.J., Wilson, J.G. & Jordan, R.L.: Potentiation of the Teratogenic Effects of 5-Fluorouracil by Natural Pyrimidines. II. Biochemical Aspects. Teratology. 2, 99-105, 1959.
 - 50) Stenram, U.: Cytological, Radioautographic and Ultrastructural Studies on the Effect of 5-Fluorouracil on Rat Liver. Z. Zellforsch. Mikrosk. Anat. 71, 207-216, 1966.
 - 51) Tencer, R.: The Effects of 5-Fluorodeoxyuridine on Amphibian Embryos. Exp. Cell Res. 13, 418-419, 1961.
 - 52) Zubrod, C.G.: Effects of 5-Fluorouracil and 5-Fluorodeoxyuridine on Gastrointestinal Cancer. J.A.M.A. 178, 832-834, 1961.
 - 53) Wilson J.E., Jordan, R.L. & Schumacher, H.: Potentiation of the Teratogenic Effects of 5-Fluorouracil by Natural Pyrimidines. I. Biological Aspects. Teratology. 2, 91-98, 1969.
 - 54) Yoshihara, H.: The Effect of 5-Fluorouracil on the Development of Tail Vertebrae of Mice in Organ Culture. Teratology. I. 291-298, 1968.
 - 55) Weiss, A.J., Jackson, L.G., & Carabasi, R.: An Evaluation of 5-Fluorouracil in Malignant Disease. Ann. Intern. Med. 55, 731-741, 1961.
 - 56) Wagner, N.J. & Heidelberger, C.: Some Effects of 5-Fluorouracil and 5-Fluorouracil on the Soluble Ribonucleic Acid of Rat Liver. Biochim. Biophys. Acta. 61, 373-379, 1962.
 - 57) Weathers, C.R. & Halstead, C.L.: Histologic Study of the Effect of 5-Fluorouracil on Chemically Induced Early Dysplasia of the Hamster Cheek Pouch. J. Dent. Res. 48, 517, 1969.

—EXPLANATION OF FIGURES—

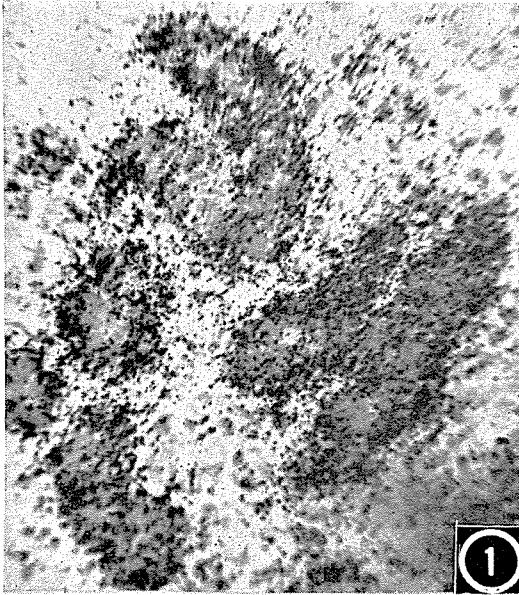
Fig. 1. Control animal sacrificed on day 10 after injection. The number of grains are more than Figure 2.

Fig. 2. Experimental animals sacrificed on day 10. Only a few grains are seen.

Fig. 3. Experimental pancreas on day 15

Fig. 4. Experimental pancreas on day 20. A large number of grains are visible.

一李永洙 論文 寫真附圖一



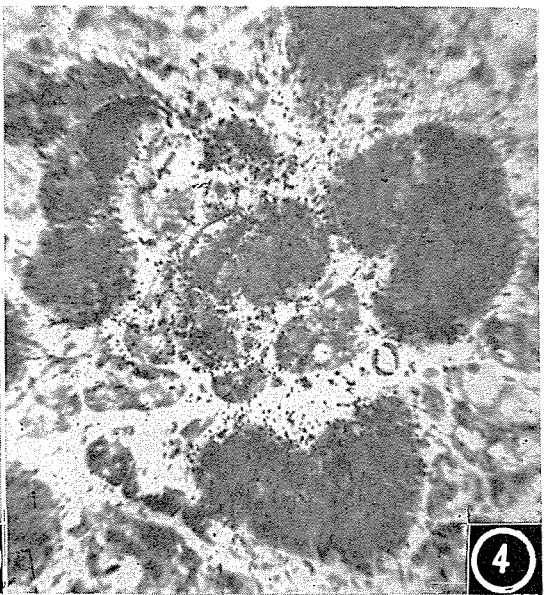
1



2



3



4