

代謝拮抗劑가 白鼠肝臟細胞의 核酸合成에
미치는 影響에 關한 研究

서울대학교 齒科大學 口腔解剖學敎室
<指導敎授 劉 鍾 德>

孫 五 榮

A STUDY ON THE EFFECT OF ANTIMETABOLITES ON
NUCLEIC ACID SYNTHESIS OF LIVER CELLS OF MICE

Oh Young Son, D.D.S.

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

<Director: Chong Duck Yoo, D.D.S., Ph.D.>

.....> Abstract <.....

The present study was undertaken to elucidate the effect of antimetabolites like 5-fluorouracil, 6-mercaptopurine and cycloheximide on the nucleic acid synthesis by the liver cells of mice.

The DNA and RNA Phosphorus was detected with help of spectrophotometer. Sixty male white mice were divided into four groups of 15 mice each (groups a, b, c, d) and were treated with 5-fluorouracil (group a), 6-mercaptopurine (group b), cycloheximide (group c) respectively and group d was the control group.

Sixty male of white mice were used and divided into four groups of 15 animals each, a, b, c, d.

Group a was injected with 5-fluorouracil intramuscularly 50mg/kg of body weight. Group b was injected with 6-mercaptopurine 0.05mg/g of body weight, and group c was injected with cycloheximide 0.03mg/g of body weight.

Group d was the control series of animals. Next day three animals from each group were sacrificed at intervals of 1, 3, 5, 10 and 15 days with ether anaesthesia.

The results were as follows;

1. Effect on body weight;

Body weight was decreased by all the three drugs. 5-fluorouracil was seen to produce a loss of weight in the animals of 1, 3, 5 days series with gradual recovery of weight being observed in the other series.

6-mercaptapurine and cycloheximide produced lesser effect on the weight of animals.

2. Weight of liver;

5-fluorouracil had corresponding effect on weight of liver which showed a decrease in weight upto first 5 days and then recovered gradually to normal weight in later series. The other two drugs had no effect.

3. RNA-Phosphorus;

RNA-Phosphorus was inhibited by all the three drugs.

Inhibition with 5-fluorouracil⁺⁺⁺, with 6-mercaptapurine⁺⁺, with cycloheximide⁺

4. DNA-Phosphorus;

DNA-Phosphorus was also inhibited; 5-fluorouracil causing the maximum inhibition, followed by 5-mercaptapurine and cycloheximide respectively.

5. It seems to be that 6-mercaptapurine which interferes with RNA and DNA synthesis and applies in treatment of the liver cancer patient.

I. 緒 論

1957年 Heidelberg⁹⁾가 5-Fluorouracil을 合成하므로서 癌의 化學療法에 對한 關心이 높아졌고, 現在 化學療法劑는 Alkyl化劑, 代謝拮抗劑, 抗生物質, 酵素, 植物性抗癌物質 및 Hormone 등으로 區分하고, 特別 代謝拮抗劑에는 5-Fluorouracil, 6-Mercaptapurine, Arabinosylcytosine 및 Cycloheximide 등이 있다.

代謝拮抗劑는 生體의 必須인 代謝物質과 阻礙되고, 化學構造는 阻礙된 物質과 類似하고, 其 物質自身이 不活性임으로 代謝過程을 障礙하게 된다. 이러한 作用機轉은 癌細胞代謝의 障礙로 癌細胞를 死滅케 한다. 5-Fluorouracil은 Thymidylate Synthetase의 形成을 抑制하고, Uracil의 5-Position에 있는 水素가 弗素와 置換하므로서 非正常 RNA가 合成되고, Pyrimidine Nucleotide의 合成을 抑制하므로서 RNA 또는 DNA 또는 이들 兩者의 生産을 阻止하는 것으로 알려져 있고, 5-Fluorouracil은 優秀한 化學療法劑의 하나로서 實際 癌患者의 治療에 많이 使用되고 있다^{1,2,3,5,6,8,14,15,19,25}).

6-Mercaptapurine은 Purine 拮抗物質의 하나이고, DNA 및 RNA의 Purine Base인 Adenine 또는 Guanine의 構造와 類似한 物質이고, 核酸代謝에 重要な Adenine과 Guanine이 Polynucleotide로 結合함을 抑制하여 DNA 및 RNA 合成을 抑制하는 것이다. Cycloheximide는 蛋白合成過程에 있어서 Peptide Elongation Inhibitors 即 Amino 酸이 tRNA에서 떨어지지 못하여, 結局 Peptide가 길어지는 것을 妨害하는 것이고,

이런 機轉以外에도 DNA 合成을 抑制하고, RNA 合成에는 刺戟하는 것으로 널리 알려져 있다. Cycloheximide는 그동안 白鼠肝臟細胞의 蛋白 및 核酸合成에 어떠한 影響을 미치는가를 實驗한 文獻을 볼 수가 있다^{11,16,17,21,22,23}).

1966年 Stenram²⁰⁾은 自己放射法으로 5-Fluorouracil이 肝臟細胞에 미치는 影響을 報告한 바 있다. 著者는 今般 Spectrophotometer로 代謝拮抗劑 即 5-Fluorouracil, 6-Mercaptapurine 및 Cycloheximide 등이 白鼠肝臟細胞의 核酸合成에 어떠한 影響을 미치는가를 調査한 바 있고, 其 結果를 이에 報告하는 바이다.

II. 實驗材料 및 方法

1. 實驗動物

實驗動物은 體重 20g 內外의 雄性白鼠 60 頭를 使用하였고, 60頭中 5-Fluorouracil群에 15頭, 6-Mercaptapurine 群에 15頭, Cycloheximide 群에 15頭, 對照群에 15頭씩 各各 配定하였다. 各群의 15頭는 다시 犧牲時日(1日, 3日, 5日, 10日 및 15日)에 따라서 다시 3頭式 配當하였다.

2. 研究方法

5-Fluorouracil은 體重 kg當 50mg을, 6-Mercaptapurine은 體重 g當 0.05mg을, Cycloheximide는 體重 g當 0.03mg을 各各 筋肉內注射를 하였다,

이들 代謝拮抗劑를 注射後 24時間間에 動物을 犧牲하였고 犧牲時日은 1日, 3日, 5日, 10日 및 15日로 하였다. 體重을 測定하고, Ether로 麻酔後 肝臟을 떼어냈

고, 肝臟의 重量을 測定하고, 이를 冷凍시켰다.

여기서 얻은 數值的 統計的 處理은 算術平均(M), 標準偏差(S.D.), 有意性檢査 (Student "T" Test) 및 百分比(%)를 各各 求하였다.

3. 核酸의 抽出方法

核酸의 抽出方法은 Volkin 및 Cohn (1954)²⁴⁾의 方法에 依하였고, 冷凍된 新鮮組織을 T.C.A. 溶液에 다넣어 均質한 後 이를 다시 10% T.C.A. 溶液과 混合하여 遠心分離하였다. 여기서 酸溶性 核분은 뜨고, 남어지는 沈澱되는데, 이것을 90% Ethanol, 98% Ethanol, Ethanol-Ether(3:1) 混液 및 Ether의 順位로 洗滌하였다. 그러면 Alcohol 可溶性 核분은 뜨고, 남어지는 沈澱되는데 沈澱된 物을 다시 1 N NaOH로 37°C에서 20時間 遠心分離하고, Glacial Acetic Acid로 PH 4가 되도록 調整하고, 이때에 RNA 核분을 얻고, 또 沈澱된 物을 5% T.C.A. 로 90°C에서 15時間 遠心分離하여 DNA 核분을 얻었다.

4. RNA核분 및 DNA核분의 Phosphorus定量 ;

Fiske-Subbarow法 (1925)⁷⁾에 依하였고, RNA核분 및 DNA核분을 各各 1 ml를 取하여 小型 Kjeldahl用酸化管에 넣고, 5 N H₂SO₄ 1 ml를 加하여 130°~160°C의 溫度를 維持하면서 酸化臺 위에서 加熱, 內容液이 黑變하고, 白煙이 날때까지 冷却시킨다. 6% H₂O₂ 1滴을 떨어뜨리고, 繼續 加熱하여 內容液이 透明無色할 때

까지 濕性灰한 다음 小量의 蒸留水를 加하여 沸騰溶液에서 10時間 加熱하였다. 이것을 10 ml Mess Cylinder에 定量的으로 옮기고, 2.5% Ammonium Molybdate 溶液 1 ml 및 環元試藥 (1, 2, 4-Aminonaphtho sulfonic Acid Reagent) 0.1 ml를 加하여 混合하고, 여기에 蒸留水를 넣어 10 ml가 되도록한 後 10分後에 Spectrophotometer (B&L Spectronic 20)를 使用하여 波長 660mμ에서 比色하여 測定하였다. 濃度計算은 다음 方法에 依하였다.

$$\text{Concentration of Unknown} = \frac{\text{Density of Unknown} \times \text{Concentration of Standard}}{\text{Density of Standard}}$$

III. 實驗成績

1. 代謝拮抗劑가 體重에 미치는 影響

代謝拮抗劑 即 5-Fluorouracil, 6-Mercaptopurine, Cycloheximide가 白鼠體重에 미치는 影響은 第1表 및 第1圖에서 보는바와 같이 5-Fluorouracil은 第1日은 18.4g, (95.3%), 第3日이 17.1g, (88.6%), 第5日이 16.3g (84.4%), 第10日이 17.9g (92.7%), 第15日이 18.9g (97.9%)로서 第5日까지는 體重減少가 惹起되고 其 以後부터는 回復되고, 實驗最終日인 第15日에는 對照

Table 1 Body Weights of Mice Injected with Antimetabolites (g)

	1 Day		3 Days		5 Days		10 Days		15 Days	
	Mean ± (S.D.)	% of Control	Mean ± (S.D.)	% of Control	Mean ± (S.D.)	% of Control	Mean ± (S.D.)	% of Control	Mean ± (S.D.)	% of Control
5-Fluorouracil	18.4(0.9)	95.3	17.1(0.8)	88.6	16.3(1.2)	84.4	17.9(0.9)	92.7	18.9(1.1)	97.9
6-Mercaptopurine	18.8(1.2)	97.4	17.9(1.3)	92.7	17.1(0.8)	88.6	16.8(1.3)	87.0	18.1(0.8)	93.7
Cycloheximide	19.0(0.8)	98.4	18.5(1.1)	95.8	18.1(1.6)	93.7	18.8(1.6)	97.4	19.7(1.3)	102.0

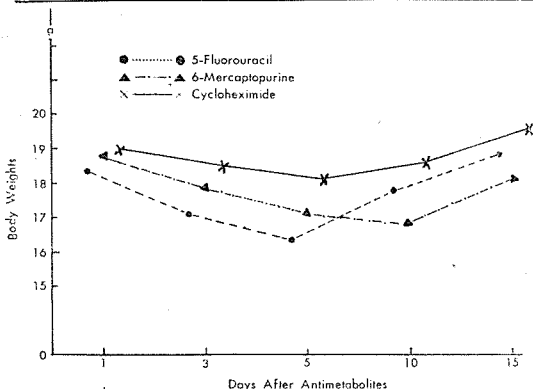


Fig. 1. Body Weights of Mice Receiving Antimetabolites

群의 97.9%에 이른다. 6-Mercaptopurine은 第1日은 18.8g (97.4%), 第3日은 17.9g (92.7%), 第5日은 17.1g (88.6%), 第10日은 16.8g (87.0%), 第15日은 18.1g (93.7%) 으로서 第10日까지 繼續體重 減少를 보이다가 其 以後부터는 回復되나, 實驗最終日인 第14日에는 對照群의 93.7%밖에 到達하지 못한다.

Cycloheximide는 第1日은 19.0g (98.4%), 第3日은 18.5g (95.8%), 第5日은 18.1g (93.7%), 第10日은 18.8g (97.4%), 第15日은 19.7g (102.0%) 으로서 第5日까지 減少하다가 其以後부터 增加하나, 5-Fluorouracil이나 6-Mercaptopurine의 例보다 變化가 적었다.

2. 代謝拮抗劑가 肝臟重量에 미치는 影響

代謝拮抗劑 即 5-Fluorouracil, 6-Mercaptopurine,

Cycloheximide가 肝臟重量에 미치는 影響은 第2表 및 第2圖에서 보는바와같이 5-Fluorouracil이 肝臟重量에 미치는 影響은 第1日은 0.82g (97.6%), 第3日은

Table 2 Liver Weights of Mice Injected with Antimetabolites (g)

	1 Day		3 Days		5 Days		10 Days		15 Days	
	Mean± (S.D.)	% of Control	Mean± (S.D.)	% of Control	Mean± (S.D.)	% of Control	Mean± (S.D.)	% of Control	Mean± (S.D.)	% of Control
5-Fluorouracil	0.82(0.07)	97.6	0.78(0.09)	92.8	0.72(0.08)	85.7	0.81(0.13)	96.4	0.86(0.07)	102.3
6-Mercaptopurine	0.83(0.14)	98.8	0.80(0.07)	95.2	0.82(0.09)	97.6	0.83(0.11)	98.8	0.89(0.09)	105.9
Cycloheximide	0.83(0.08)	98.8	0.81(0.12)	96.4	0.83(0.08)	98.8	0.85(0.08)	101.1	0.88(0.11)	104.7

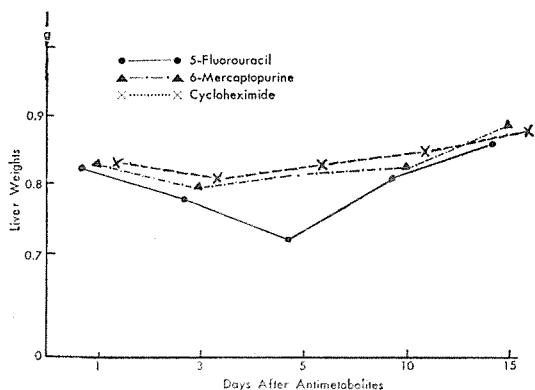


Fig. 2. Liver Weights of Mice Following an Injection of Antimetabolites.

0.78g (92.8%), 第5日은 0.72g (85.7%), 第10日은 0.81g (96.4%), 第15日은 0.86g (102.3%) 으로서 第5日까지는 肝臟重量이 減少되고, 其以後부터는 回復되고, 6-Mercaptopurine이 肝臟重量에 미치는 影響은 第1日은 0.83g (98.8%), 第3日은 0.80g (95.2%), 第5日은 0.82 (97.6%), 第10日은 0.83g (98.8%), 第3日은 0.89g (105.9%) 로서 거의 重量에 變化가 없고, Cycloheximide는 第1日은 0.83g (98.8%), 第3日은 0.81g (96.4%), 第5日은 0.83g (98.8%), 第10日은 0.85g (101.1%), 第15日은 0.88g (104.7%) 로서 有意性檢査로는 거의 重量에는 影響은 미치지 않는다.

3. 代謝拮抗劑가 肝臟細胞의 RNA 合成에 미치는 影響

代謝拮抗劑 即 5-Fluorouracil, 6-Mercaptopurine, Cycloheximide가 肝臟細胞의 RNA 合成에 미치는 影響은 第3表 第3圖에서 보는바와 같이 5-Fluorouracil은

Table 3 Effect of Antimetabolites on Nucleic Acid Synthesis of Liver Cells in Mice (x 10⁻³mg)

		1 Day		3 Days		5 Days		10 Days		15 Days	
		Mean± (S.D.)	% of Control	Mean± (S.D.)	% of Control	Mean± (S.D.)	% of Control	Mean± (S.D.)	% of Control	Mean± (S.D.)	% of Control
RNA-Phosphorus	5-Fluorouracil	129.1 (11.3)	89.5	121.3 (12.6)	84.0	105.3 (12.1)	72.9	126.3 (14.0)	87.5	136.0 (12.8)	94.4
	6-Mercaptopurine	140.3 (14.8)	97.2	131.0 (11.9)	90.9	119.0 (11.9)	82.6	115.1 (13.1)	79.8	140.3 (15.0)	97.2
	Cycloheximide	141.4 (13.3)	97.9	138.2 (14.7)	95.8	134.2 (13.1)	93.9	141.0 (12.9)	97.9	151.0 (14.3)	104.8
DNA-Phosphorus	5-Fluorouracil	52.0 (7.6)	86.6	43.0 (4.8)	71.6	35.1 (3.7)	58.3	46.3 (4.8)	76.6	50.1 (4.6)	83.3
	6-Mercaptopurine	54.1 (4.7)	90.0	47.2 (6.2)	78.3	45.0 (4.2)	74.3	42.0 (3.9)	70.0	49.1 (5.1)	81.6
	Cycloheximide	55.4 (5.9)	91.6	49.0 (4.8)	81.6	43.2 (5.0)	71.6	50.1 (4.2)	83.3	58.0 (6.2)	96.6

Mean : x 10⁻³mg of Delipidated Tissue Standard Deviation: × 10⁻³

第1日은 對照群第의 89.5%, 第3日은 84.0%, 第5日은 72.9%, 第10日은 87.5%, 第15日은 94.4% 로서 第5日까지는 RNA의 合成을 抑制하다가 其以後부터는 回復하였고, 6-Mercaptopurine은 第1日은 97.2%, 第

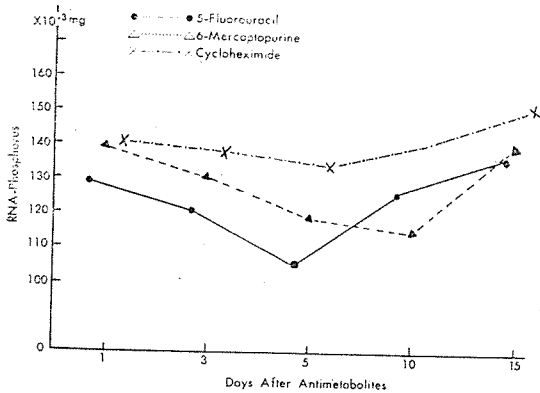


Fig. 3 RNA Synthesis in Mice Receiving Antimetabolites

3日是90.9%, 第5日是82.6%, 第10日是79.8%, 第15日是97.2%로서 第10일까지 繼續 RNA의 合成을抑制하다가 其 以後부터는 回復하고 있고, Cycloheximide는 第1日에는 97.9%, 第3日에는 95.8%, 第5日에는 93.0%, 第10日에는 97.9%, 第15日에는 104.8%로서, 第5日까지는 RNA 合成을 抑制하다가 其 以後부터는 回復하나, 5-Fluorouracil 이나 6-Mercaptopurine의 例보다 RNA 合成의 抑制가 微弱하였다.

4. 代謝拮抗劑가 肝臟細胞의 DNA合成에 미치는 影響

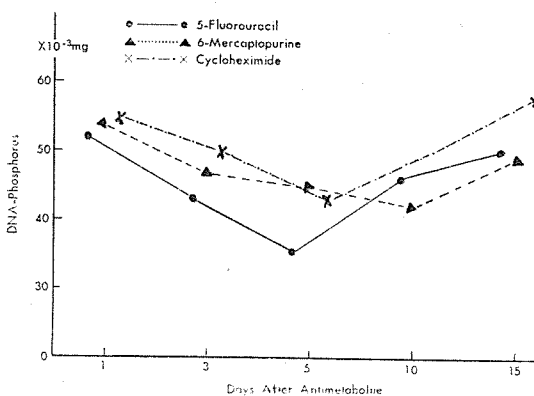


Fig. 4 DNA Synthesis in Mice Receiving Antimetabolites

代謝拮抗劑 即 5-Fluorouracil, 6-Mercaptopurine, Cycloheximide가 肝臟細胞의 DNA 合成에 미치는 影響은 第3表 및 第4圖에서 보는바와같이 5-Fluorouracil은 第1日은 對照群의 86.6%, 第3日은 71.6%, 第

5日은 58.3%, 第10日은 76.6%, 第15日은 83.3%로서 第5日까지는 繼續 DNA 合成을 抑制하다가 其 以後부터는 回復되나 實驗最終日인 第15日에도 對照群의 83.3% 밖에 되지 않는다.

6-Mercaptopurine은 第1日은 對照群의 90.0%, 第3日은 78.3%, 第5日은 74.3%, 第10日은 70.0%, 第15日은 81.6%로서 第10日까지 繼續 DNA 合成을 抑制하다가 其 以後부터는 回復하나 實驗最終日인 第15日에도 對照群의 81.6%밖에 안된다. Cycloheximide는 第1日은 對照群의 91.6%, 第3日에는 81.6%, 第5日에는 71.6%, 第10日에는 83.3%, 第15日에는 96.6%로서 第5日까지는 DNA 合成을 抑制하다가 其 以後부터는 回復하고, 實驗最終日인 第15日에는 對照群의 96.6%에 이르고 5-Fluorouracil이나 6-Mercaptopurine의 例보다 DNA 合成의 抑制度가 微弱하였다.

IV. 總括 및 考察

發癌物質群中에서 比較的體系化된 芳香族炭化水素系와 芳香族 Aminoazo Dye 및 Amide의 癌發生機轉에 있어서 發癌物質自身이 體內에서 發癌作用을 하는 것이 아니라 中間代謝物이 最終的發癌作用을 하며, 體內的 標的은 蛋白質 또는 核酸代謝에 있음을 알수 있었으나, 한편으로는 發癌機轉이 遺傳機構과 關聯되느냐 아니면 遺傳機構外機轉과 關連되느냐를 究明할 段階에 있다.

한편 過去 30餘年間の 化學療法의 開發로서 癌을 征服할 수 있지 않을까 하는 期待下에 우리 周圍環境에서의 廣範한 抗癌物質의 發掘作業과 併行하여 各種誘導體의 合成으로 人工的抗癌物質開發에 沒頭하여 왔다. 그러나 實際로 臨床에 使用된 것은 極少數이며, 이들 抗癌劑는 大部分 細胞의 根源의 生命機構인 核酸代謝를 抑制하는 物質이며, 正常細胞에 對한 副作用을 除去하지 못하는 限 癌의 完治는 期待하기 困難할 것으로 생각된다. 그러나 廣範圍하고도 急激하게 發達되어온 分子生物學의 分野는 앞으로 더욱 發展될 것이 豫想된다. 本實驗의 目的은 動物에서 5-Fluorouracil, 6-Mercaptopurine, Cycloheximide를 實驗하여, 장차 癌患者의 治療의 可能如否를 알아 보고자 하였다.

本實驗의 結果를 綜合하여 보면, 代謝拮抗劑가 體重에 미치는 影響은 5-Fluorouracil이 가장 極甚한 體重減少를 보였고, 다음이 6-Mercaptopurine이고, Cycloheximide는 이들中 體重變動에 큰 影響을 주지 못하는 것 같았다. 代謝拮抗劑가 肝臟重量에 미치는 影響은 5-Fluorouracil은 重量의 減少를 보이나, 5-Mercaptopurine이나 Cycloheximide는 重量의 變化에는 別로 變

화가있었다.

代謝拮抗劑가 肝臟細胞의 RNA 合成에 미치는 影響은 모두 RNA 合成의 抑制을 招來하나, 5-Fluorouracil이 가장 極甚하고, 다음이 6-Mercaptopurine, Cycloheximide의 順位였고, 代謝拮抗劑가 肝臟細胞의 DNA 合成에 미치는 影響은 역시 5-Fluorouracil이 肝臟細胞의 DNA 合成의 抑制에 가장 큰 影響을 주었고, 다음이 6-Mercaptopurine, Cycloheximide의 順位였다.

Stenram (1966)²⁰⁾은 5-Fluorouracil은 肝臟細胞의 RNA Labelling의 減少를 갖어 온다고 하였고, Verbin (1969)²³⁾은 Cycloheximide는 再生되는 白鼠肝에 있어서 細胞分裂의 障礙를 갖어온다고 하였고, 조용호 (1970)²⁷⁾는 Cycloheximide가 白鼠肝臟의 NAD 生合成에 미치는 影響에 關하여 研究하였고, 其 結果 Cycloheximide를 體重 100 μ g/100g을 注射한 例는 肝內의 NAD 生合成의 抑制이 있었으나, Cycloheximide와 Nicotinamide를 同時에 投與한 例는 NAD 生合成이 35.0% 以上の 低害를 招來하였다고 하였다.

Harris (1969)¹⁴⁾는 Cycloheximide가 白鼠肝臟細胞의 RNA 및 蛋白合成의 抑制을 惹起한다고 하였고, Korner (1966)¹⁶⁾도 Cycloheximide는 白鼠肝臟의 蛋白合成에 影響을 미친다고하였고, Kuehl (1969)¹⁷⁾은 代謝拮抗劑가 Rat Liver의 Nuclear Protein Synthesis에 影響을 준다고 하였고, Trakatellis (1965)²¹⁾는 Cycloheximide가 Mouse Liver의 Polysomes 및 Protein Synthesis의 抑制을 招來케 한다고 하였고, Torheim (1969)²²⁾은 Cycloheximide는 Rat Liver의 DNA 및 Protein Synthesis의 抑制을 갖어 온다고 하였다.

先進國에서 每年 數千種의 化合物을 合成 또는 分離하여 癌의 根治을 試圖하고 있으나 이들의 強力한 副作用 即 中毒性, 一時的인 效率 및 制癌物質에 對한 癌의 低抵抗力發生 등으로 長期間의 投與가 不可能하며, 이들 缺點이 除去될수 있는 抗癌劑의 開發이 緊要한 實情에 놓여있다.

이러한 問題點을 생각할때에, 5-Fluorouracil은 比較的 癌治療에 많이 使用 되고있으나 本實驗의 結果로는 副作用이 甚할 것으로 豫想되며, Cycloheximide는 副作用은 적으나, 藥効果가 弱할 것으로 생각되고, 이들 兩者의 中間인 6-Mercaptopurine이 肝臟癌患者의 治療에 適當하지 않음가 생각된다.

V. 結 論

體重 20g 內外의 雄性白鼠 60頭를 使用하였고, 60頭中 5-Fluorouracil 群에 15頭, 6-Mercaptopurine 群에

15頭, Cycloheximide 群에 15頭, 對照群에 15頭씩 各 各 配定하였고, 各群의 15頭는 다시 犧牲時日 (1日, 3日, 5日 10日 및 15日)에 따라서 다시 3頭씩 나누었다. 5-Fluorouracil은 體重 kg當 50mg을, 6-Mercaptopurine은 體重 g當 0.05mg을, Cycloheximide는 體重 g當 0.03 mg을 各 各 筋肉內注射하고, 代謝拮抗劑를 注射한後 24時間이 經過한다음에 1日, 3日, 5日, 10日 및 15日 마다動物을 犧牲시켰다. 體重을 測定하고, 肝臟을 떼어낸後, 아울러 肝臟의 重量도 調査 하였다.

本實驗은 Spectrophotometer를 利用하여 代謝拮抗劑 即 5-Fluorouracil, 6-Mercaptopurine 및 Cycloheximide가 白鼠肝臟細胞의 RNA 및 DNA 合成에 어떠한 影響을 미치는가를 調査한것이고, 其 結果는 다음과 같다.

1. 代謝拮抗劑가 白鼠體重에 미치는 影響은 모두 體重減少를 갖어오나, 其 程度는 5-Fluorouracil이 가장 極甚하고, 다음이 6-Mercaptopurine이고, Cycloheximide는 比較的 弱한 作用을 나타냈다.

2. 代謝拮抗劑가 白鼠肝臟의 重量에 미치는 影響은 5-Fluorouracil은 肝臟重量의 減少를 招來하나, 6-Mercaptopurine과 Cycloheximide는 影響을 주지 않았다.

3. 代謝拮抗劑가 白鼠肝臟細胞의 RNA 合成에 미치는 影響은 5-Fluorouracil과 Cycloheximide는 第5日이, 6-Mercaptopurine은 第10日이 가장 甚하였고, 抑制의 程度는 5-Fluorouracil이 가장 極甚하고, 다음이 6-Mercaptopurine, Cycloheximide의 順位였다.

4. 代謝拮抗劑가 白鼠肝臟細胞의 DNA 合成에 미치는 影響은 모두 DNA 合成의 抑制의 現像이 惹起되고, 其 程度의 差異는 RNA 合成의 影響과같이 5-Fluorouracil이 가장 極甚하고, 다음이 6-Mercaptopurine, Cycloheximide의 順位였다.

5. 以上の 結果로 보아 代謝拮抗劑가 肝臟癌의 治療에 應用될 경우, 藥効果는 中等度이면서 副作用이 적은 6-Mercaptopurine이 좋지 않음가 생각된다.

(器具를 使用할수 있도록 도와주신 鄭泰英助教와 技術의인 面을 도와주신 崔根培先生에게 深謝한다.)

References

- 1) Ansfield, F. J. & Curreri, A. R.: Further Clinical Studies with 5-Fluorouracil. J. Nat. Cancer Inst. 22: 497~507. 1959.
- 2) Ansfield, F. J., Schroeder, J. M. & Curreri, A. R.: Five Years Clinical Experience with 5-F-

- luorouracil. *J. A. M. A.* 18: 295~299, 1962.
- 3) Brennan, M. T. & Vaitkevicius, V. K.: 5-Fluorouracil in Clinical Cancer. *Chemother. Rep.* 6: 8-11, 1960.
 - 4) 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.
 - 5) Cornell, G. N. Cahow, C. E., Frey, C. et al: Clinical Experience with 5-Fluorouracil in Treatment of Malignant Disease. *Cancer Chemother. Rep.* 9: 23-30, 1960.
 - 6) Ferguson, D. & Humphrey, E.: Preliminary Clinical Notes of 5-Fluorouracil. *Cancer Chemother. Rep* 8:153-154, 1960.
 - 7) Fiske, C. H. and Subbarow, Y.: The Colorimetric Determination of Phosphorus. *J. Biol. Chem.* 66 : 357, 1925.
 - 8) Gold, G. L., Hall, T. C., Schneider, B. I. et al: Clinical Study of 5-Fluorouracil. *Cancer Res.* 19:939, 1959.
 - 9) Heidelberger, C., Chaudhuri, N. K., Danneberg, D., Mooren, D. et al: Fluorinated Pyrimidines. New Class of Tumor-Inhibitory Compounds. *Nature* 179: 663-666, 1957.
 - 10) Heidelberger, C., Griesbach, L., Montag, B. J. et al: Studies on Fluorinated Pyrimidines. II. Effects on Transplanted Tumors. *Cancer Research* 18: 305-317, 1958.
 - 11) Harris, C. et al.: The Effect of Cycloheximide on Ribonucleic Acid Protein Synthesis in Rat Liver. *Biochem. Pharmacol.* 18: 951-954, 1969.
 - 12) Hill, M. F.: Actions of Cycloheximide on the Submandibular Glands in Normal and Castrate Mice. *Europ. J. Pharmacol.* 1: 434~437, 1967.
 - 13) Hendricks, D. V. et al: Effects of Cycloheximide and 5-Fluorouracil on Formation of Low Molecular-Weight Ribonucleic Acid in Yeast. *J. Bact.* 97:743-748, 1969.
 - 14) Jacobs, E. M., Luge, J. K., & Wood, B. A.: Treatment of Cancer with Weekly Intravenous 5-Fluorouracil. *Cancer.* 22:1233-1238, 1968.
 - 15) Kennedy, B. J. & Theologides, A.: The Role of 5-Fluorouracil in Malignant Disease. *Ann. Intern. Med.* 55: 719~730, 1961.
 - 16) Korner, A.: Effect of Cycloheximide on Protein Biosynthesis in Rat Liver. *Biochem J.* 101: 627~634, 1966.
 - 17) Kuehl, L.: Effect of Various Inhibitors on Nuclear Protein Synthesis in Rat Liver. *J. Cell Biol.* 41: 660~668, 1969.
 - 18) Mayo, V. S. et al: Effect of Cycloheximide and 5-Fluorouracil on the Synthesis of Ribonucleic Acid in Yeast. *Biochim. Biophys. Acta* 169 : 297~305, 1968.
 - 19) Olson, K. B. & Grenne, J. R.: Evaluation of 5-Fluorouracil in Treatment of Cancer. *J. Nat. Cancer Inst.* 25: 133-140, 1960.
 - 20) Stenram, U.: Cytological, Radioautographic and Ultrastructural Studies on the Effect of 5-Fluorouracil on Rat Liver. 2. *Zellforsch. Mikrosk. Anat.* 71: 207~216, 1966.
 - 21) Trakatellis, A. C., Montjar, M., & Axelrod, A. E.: Effect of Cycloheximide on Polysomes and Protein Synthesis in the Mouse Liver. *Biochem.* 4: 2065~2071, 1965.
 - 22) Tornheim, K., O'Dell, R. G., Prosky, L.: Effect of Cycloheximide on DNA and Protein Synthesis in Rat Liver. *Pro. Soc. Exp. Biol. Med.* 131: 605-611, 1969.
 - 23) Verbin, R. S., Sullivan, R. J., & Farber, E.: The Effects of Cycloheximide on the Cell Cycle of the Regeneration Rat Liver. *Laboratory Investigation* 21: 179~182, 1969.
 - 24) Volkin, E. and Cohn, W. E.: *Method of Biochemical Analysis* 1:290, Interscience Publ. Inc., New York. 1954.
 - 25) Weiss, A. J., Jackson, L. G., & Carabasi, R.: An Evaluation of 5-Fluorouracil in Malignant Disease. *Ann. Intern. Med.* 55: 731~741, 1967.
 - 26) Young, C. W. et al: Inhibition of the Synthesis of Protein in Intact Animals by Acetoxycycloheximide and a Metabolic Derangement Concomitant with this Blockade. *Biochem. Pharmacol.* 12: 855~863, 1963.
 - 27) 조용호 외 2인 : Cycloheximide가 Nicotinamide Adenine Dinucleotide 생합성에 미치는 영향. *한국생화학학회지* 제 3 권 제 2 호 : 8, 1970.
 28. 生化學實際 : 大韓生化學會發行 1970.
 29. 李根培外 6人 : 生化學, 博愛出版社, 1973.
 30. 李基寧外 3人 : 生化學, 文運堂, 1967.
 31. 赤松茂 : 生化學, 共立出版, 1970.
 32. 荒谷眞平外 : 齒學生化學, 第 4 版, 醫齒藥出版, 1971.