

# 新規多機能性エチルヌクレオシド類の抗腫瘍性と作用機序

著者	佐々木 琢磨
著者別表示	Sasaki Takuma
雑誌名	平成8(1996)年度 科学研究費補助金 重点領域研究 研究概要
巻	1996
ページ	2p.
発行年	1996-03-31
URL	<a href="http://doi.org/10.24517/00066071">http://doi.org/10.24517/00066071</a>



# 新規多機能性エチルヌクレオシド類の抗腫瘍性と作用機序

Research Project

All

## Project/Area Number

08266223

## Research Category

Grant-in-Aid for Scientific Research on Priority Areas

## Allocation Type

Single-year Grants

## Research Institution

Kanazawa University

## Principal Investigator

佐々木 琢磨 金沢大学, がん研究所, 教授 (90109976)

## Co-Investigator(Kenkyū-buntansha)

松田 彰 北海道大学, 薬学部, 教授 (90157313)

田中 基裕 金沢大学, がん研究所, 助教授 (60197481)

## Project Period (FY)

1996

## Project Status

Completed (Fiscal Year 1996)

## Budget Amount \*help

¥3,200,000 (Direct Cost: ¥3,200,000)

Fiscal Year 1996: ¥3,200,000 (Direct Cost: ¥3,200,000)

## Keywords

多機能性ヌクレオシド / エチルウリジン / エチルシチジン / 核酸代謝拮抗剤 / DNA合成阻 / RNA合成阻害 / 抗腫瘍性 / 固形腫瘍

## Research Abstract

核酸代謝拮抗剤はがん化学療法剤の中でも重要な位置を占め,そのほとんどはDNA合成阻害作用を主たる作用機構としている.しかし臨床における難治がんの大部分は固形腫瘍であり,静止期にある固形腫瘍に対して核酸代謝拮抗剤が十分な効果を発揮するためには,DNA合成阻害作用以外の作用機構も有する化合物の創製が必須

と考えられる。本研究では、細胞の増殖に必要な核酸の代謝に関する酵素反応を複数の点で阻害するような「化学反応性を付与した多機能化構造」を念願に入れ、リボヌクレオシドの糖部の3'-β位水素原子の反応性に着目し、3'-β位に種々のアルキニル基を導入した化合物を新たに分子設計・合成し、構造活性相関を検討した。リボヌクレオシドの3'-β位に各種置換基を導入したシチジンおよびウリジン誘導体の細胞増殖抑制作用は置換基の炭素鎖長が長くなるほど、また飽和度が高くなるほど減弱する傾向が見られ、エチニル基を導入した化合物に最も強い細胞増殖抑制作用が見られた。今回見いだされた3'-エチニルシチジン(ECyd)および3'-エチニルウリジン(EUrd)は、従来の核酸代謝拮抗剤には見られない強い細胞増殖阻害作用を示すと共に、実験腫瘍に対しても優れたin vivoにおける抗腫瘍効果を示した。作用機構については検討中であるが、ECyd, EUrdの細胞増殖抑制効果は、ウリジンまたはシチジンを添加することにより競合的に阻害されたことから、ウリジン・シチジンキナーゼによるリン酸化が抗腫瘍効果発現に必須であり、ECyd, EUrdの5'-トリリン酸体がRNAポリメラーゼを直接阻害することを明らかにした。このような既存の核酸代謝拮抗剤とは異なった作用機構を持つ新規多機能性ヌクレオシドのECyd, EUrdは、抗ガン剤として今後の臨床開発が期待される化合物である。

## Report (1 results)

1996 Annual Research Report

## Research Products (2 results)

All Other

All Publications (2 results)

[Publications] Tabata, S., Tanaka, M., Matsuda, A. and Sasaki, T.: "Antitumor effect of a novel multifunctional antitumor nucleoside, 3'-ethynylcytidine (ECyd), on human cancers." *Oncology Reports*. 3. 1029-1034 (1996) ▼

[Publications] Miura, S., Tanaka, M., Yoshimura, Y., Satoh, H., Sakata, S., Machida, H., Matsuda, A. and Sasaki, T.: "In vitro and in vivo antitumor activity of a novel nucleoside, 4'-thio-2'-deoxy-2'-methylidenecytidine." *Biol. Pharm. Bull.* 19. 1311-1315 (1996) ▼

URL: <https://kaken.nii.ac.jp/grant/KAKENHI-PROJECT-08266223/>

Published: 1996-03-31 Modified: 2016-04-21