

多機能化ヌクレオシドの抗腫瘍活性の解析と応用

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2022-06-20 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Sasaki, Takuma メールアドレス: 所属:
URL	https://doi.org/10.24517/00066386

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



多機能化ヌクレオシドの抗腫瘍活性の解析と応用

Research Project

All

Project/Area Number

06282222

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)

1994

Project Status

Completed (Fiscal Year 1994)

Budget Amount *help

¥3,500,000 (Direct Cost: ¥3,500,000)

Fiscal Year 1994: ¥3,500,000 (Direct Cost: ¥3,500,000)

Keywords

核酸代謝拮抗剤 / がん化学療法剤 / 多機能化ヌクレオシド / DMDC / CNDAC / deoxycytidine kinase / ヒト線維肉腫細胞HT-1080 / CTP合成酵素阻害剤

Research Abstract

ヌクレオシドを基本骨格とする核酸代謝拮抗剤は、がん化学療法剤の中で臨床で用いられている重要な抗がん剤である。これらの薬剤は正常ヌクレオシドと競合しDNA, RNAに取り込まれ細胞分裂などの正常な機能を異常化したり、核酸代謝系の酵素と反応して酵素活性の発現を阻害して細胞分裂を阻害することが知られてい

る。我々は、ヌクレオシドとしての型を維持しながら、これに新しい反応性を付加したヌクレオシドの分子設計を行い、多機能化ヌクレオシドとしてDMDC(2'-deoxy-2'-methylidenecytidine)やさらに反応性に富んだ化合物としてCNDAC(2'-C-cyano-2'-deoxy-1-D-arabino-furanosylcytosine)を開発した。今年度はヒト固形腫瘍に対して経口投与でも顕著な抗腫瘍性を示したCNDACの作用機構の解析を行った。CNDACの主たる抗腫瘍作用は細胞内で代謝(リン酸化)され、活性体すなわチトリリン酸体となったCNDACTPのDNA合成阻害作用によると考えられる。このリン酸化過程の律速酵素がdeoxycytidine kinase(dCK)であると考えられるので、ヒト線維肉腫細胞HT-1080のCNDAC耐性細胞を新たに作成し、その耐性機構にdCKの関与が認められるかどうかを酵素レベルおよび遺伝子レベルで検討した。その結果、dCKmRNAの著減と異常mRNAの発現がdCKの酵素活性の欠損を引き起こし、耐性獲得の主因となっていることを明らかにした。さらに、de novoのCTP合成酵素の阻害剤と併用することによりCNDACの抗腫瘍効果の増強とその耐性の一部克服が得られることを見いだした。

Report (1 results)

1994 Annual Research Report

URL: <https://kaken.nii.ac.jp/grant/KAKENHI-PROJECT-06282222/>

Published: 1994-03-31 Modified: 2016-04-21