

氏名	佐 竹 弘 靖		
授与した学位	博 士		
専攻分野の名称	薬 学		
学位授与番号	博 甲 第 1255 号		
学位授与の日付	平成 6 年 3 月 25 日		
学位授与の要件	自然科学研究科生体調節科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)		
学位論文題目	5-Trifluoromethyl-2'-deoxyuridineのDNA合成に及ぼす影響		
論文審査委員	教授 早津 彦哉	教授 篠田 純男	教授 土屋 友房
	教授 山本 啓司	教授 小林 昭雄	

### 学 位 論 文 内 容 の 要 旨

5-Trifluoromethyl-2'-deoxyuridine (CF<sub>3</sub>dUrd) は抗腫瘍活性を有する thymidine アナログである。CF<sub>3</sub>dUrd のリン酸化代謝物である CF<sub>3</sub>dUMP はチミジル酸合成酵素を阻害し、細胞内ヌクレオチドプールの不均衡を引き起こす。CF<sub>3</sub>dUMP は、さらにリン酸化され CF<sub>3</sub>dUTP となり DNA に取り込まれる。しかし、DNA に取り込まれた CF<sub>3</sub>dUrd の DNA 合成に及ぼす影響については不明であった。細胞内ヌクレオチドプールの不均衡による DNA 合成阻害と、DNA に取り込まれた CF<sub>3</sub>dUrd の DNA 合成に及ぼす影響を区別するため、合成オリゴヌクレオチドを用いた *in vitro* DNA 鎖伸長反応実験を行ない、CF<sub>3</sub>dUTP の取り込みと、トリフルオロメチルウラシル残基が DNA 合成に及ぼす影響をヒト由来 DNA polymerase  $\alpha$  (pol  $\alpha$ ) を用い検討した。CF<sub>3</sub>dUTP の取り込み速度は正常ヌクレオチドである dTTP に比べ 1/3 であったが、取り込まれた後の鎖伸長反応は阻害されなかった。一方、トリフルオロメチルウラシル残基を含むオリゴヌクレオチドを鋳型鎖として用いたところ、プライマーの伸長反応は阻害された。これらのことより、トリフルオロメチルウラシル残基による DNA 複製阻害が抗腫瘍効果発現機序のひとつであると考えられた。

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

5-Trifluoromethyl-2'-deoxyuridine (CF<sub>3</sub>dUrd) は抗腫瘍活性を有する thymidine アナログである。CF<sub>3</sub>dUrd のリン酸化代謝物である CF<sub>3</sub>dUMP はチミジル酸合成酵素を阻

害し、細胞内ヌクレオチドプールの不均衡を引き起こす。CF<sub>3</sub>dUMPは、さらにリン酸化されCF<sub>3</sub>dUTPとなりDNAに取り込まれる。しかし、DNAに取り込まれたCF<sub>3</sub>dUrdのDNA合成に及ぼす影響については不明であった。細胞内ヌクレオチドプールの不均衡によるDNA合成阻害と、DNAに取り込まれたCF<sub>3</sub>dUrdのDNA合成に及ぼす影響を区別するため、合成オリゴヌクレオチドを用いたin vitro DNA鎖伸長反応実験を行い、CF<sub>3</sub>dUTPの取り込みと、トリフルオロメチルウラシル残基がDNA合成に及ぼす影響をヒト由来DNA polymerase  $\alpha$  (pol $\alpha$ ) を用い検討した。CF<sub>3</sub>dUTPの取り込み速度は正常ヌクレオチドであるdTTPに比べ1/3であったが、取り込まれた後の鎖伸長反応は阻害されなかった。一方、トリフルオロメチルウラシル残基を含むオリゴヌクレオチドを鋳型鎖として用いたところ、プライマーの伸長反応は阻害された。これらのことより、トリフルオロメチルウラシル残基によるDNA複製阻害が抗腫瘍効果発現機序の一つであると考えられた。

以上の結果は抗腫瘍剤CF<sub>3</sub>dUrdの作用機構につき新しい知見をもたらしたものとして評価できる。従ってこの内容は博士の学位を授与するのに値すると判定する。