

# Cytosine Arabinoside가 白鼠唾液腺의 核酸 및 蛋白 合成에 미치는 影響에 關한 研究

서울大學校 齒科大學 口腔解剖學敎室

<指導 : 劉 鍾 德 敎授>

朴 昌 養

BIOCHEMICAL STUDY OF THE EFFECT OF CYTOSINE ARABINOSIDE  
UPON DNA AND PROTEIN SYNTHESIS OF RAT SALIVARY GLANDS.

Chang Hee Park, D.D.S.

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

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

.....»Abstract.....

A total of seventy male rats weighing 180gm were used throughout this experiment.

Experimental animals were given an intramuscular injection of cytosine arabinoside 45mg per kg of body weight.

Animals were sacrificed 1, 3, 5, 8, 12, 15 and 18 days after injection of the cytosine arabinoside.

Animals were sacrificed by ether, and both body and gland weights were made immediately after sacrifice.

In biochemical work, tissues were analyzed for DNA and protein.

The diphenylamine reaction was utilized to determine DNA content. Total proteins in the salivary gland tissues were measured by the folin phenol reagent. All biochemical results have been expressed in terms of  $\mu\text{g}$  of DNA and protein.

To establish the relative cellularity of the glands from different groups, DNA and protein content per mg of tissue were assessed.

The objectives of this study were to evaluate the effects of cytosine arabinoside on the biochemical functioning of the rat salivary gland cells.

The results were as follows;

1. The effects of cytosine arabinoside on rat body weight were produced significant decrease during the first 7th days followed by a gradual recovery

thereafter.

2. The weight of rat salivary glands was not changed after injection of cytosine arabinoside.

3. The DNA content is markedly affected in the salivary gland of drug treated rats.

4. Cytosine arabinoside had no effect in inhibitory protein synthesis of rat salivary glands.

5. Cytosine Arabinoside inhibits DNA synthesis, but not protein synthesis in rat salivary glands.

6. It seems to be that cytosine arabinoside which interferes with DNA synthesis and applies in treatment of salivary gland tumors.

## I. 緒 論

Cytosine Arabinoside는 抗癌劑의 하나이고, 一名 Cytarabine, Arabinosyl Cytosine, Ara-C이라하며, 化學名은 1-β-D Arabinofuranosyl Cytosine이다.

1963年 Tally와 Vaitkevicious<sup>41)</sup>가 처음으로 Cytosine Arabinoside가 사람에게 있어서도 Anticancer Activity가 可能하다고 報告된 以來, 그동안 많은 業績이 나왔다.

Cytosine Arabinoside는 小兒 및 成人의 急性白血病의 治療에<sup>1, 2, 10, 11, 20, 25, 26, 38)</sup>, Cultured Mammalian Cell의 DNA 및 成長의 抑制<sup>10, 42)</sup>, DNA Virus의 成長의 抑制, Malignant Tumor의 成長의 抑制<sup>27, 47)</sup>, Escherichia Coli에 있어서 DNA 및 細胞分裂의 抑制<sup>30)</sup>, DNA Polymerase Level의 抑制<sup>32)</sup>, 白鼠의 Sarcoma-180, Ehrlich Carcinoma 및 L-1210 Lymphoma의 成長의 抑制<sup>44, 45)</sup>, Ribonucleotide Reductase의 抑制와 RNA 및 DNA와의 結合<sup>7, 42)</sup>, SV<sub>40</sub> Tumor Antigen의 生産의 抑制와 Primary Immune Response의 遲延<sup>17)</sup> Eye의 Viral Infection의 治療에<sup>45)</sup>, Mouse Fibroblast의 RNA 및 DNA와 結合하고, 其 結果로 細胞에 毒性的 影響<sup>42)</sup>을 준다는 등의 業績이 있다.

著者は 先人の 業績으로 보아 唾液腺에 관한 研究는 없었고, 그동안 Cytosine Arabinoside가 白鼠唾液腺의 核酸 및 蛋白合成에 어떠한 影響을 미치는 가를 調査한 바 있어서 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 180gm內外의 雄性白鼠(Rats) 70頭

를 使用하였고, 70頭中 35頭는 實驗群에, 나머지 35頭는 對照群에, 各各 配當하였다. 實驗群의 35頭는 注射後 犧牲日期 即 1日, 3日, 5日, 7日, 9日, 11日 및 13日 때마다 5頭씩 各各 犧牲시켰다.

### 2) 實驗方法 :

實驗群에는 Cytosine Arabinoside(1-β-D Arabinofuranosyl Cytosine)를 白鼠體重 kg當 45mg을 筋內注射하고, 注射後 24時間이 經過한 다음부터 1日, 3日, 5日, 8日, 12日, 15日 및 18日 때마다 動物을 犧牲시켰고, 動物을 犧牲하기 前에 體重을 測定하고, 다음에 Ether로 麻醉한 後 耳下腺과 顎下腺을 떼어내고, 其의 重量을 測定하였다. 組織의 一部를 Ice Box에 넣어 冷凍시켰다. 여기서 얻은 數値의 統計의 處理는 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) DNA 含量의 測定 :

DNA含量의 測定에는 Burton(1968)<sup>33)</sup>의 Diphenylamine反應에 依하였다. 即 Tissue Grinder 속에 5 mM NaOH 5ml을 넣고, 또 여기에 組織을 50mg을 넣어 均質化하였다. 均質化된 5ml의 溶液中에서 1ml만을 Centrifuge Tube에 옮기고, 여기에 0.5N Perchloric Acid 1ml을 넣었다. 이를 70°C Shaker Bath에 15分間 處理하여 DNA가 溶解되도록 한다. Centrifuge 5,000 RPM에서 5分間 遠心沈澱하여 蛋白을 沈澱하게 한다. Supernatant만을 Centrifuge Tube에 옮기고, 여기에 2ml의 溶液(Diphenylamine Reagent 30ml/+, 2% Acetaldehyde Reagent 0.15ml)을 넣고, 25°C에서 하루저녁 놓아둔다. 이를 Test Tube에 옮기고, Spectronic 20을 利用하여 波長 600mμ에서 比色하여

Table 1. Effect of Cytosine Arabinoside Upon Body Weight (gm)

Day	Mean (S.D.)	Probability	% of Control
1	187.3 (9.3)	>0.5	98.6
3	182.0 (12.1)	<0.05	95.8
5	180.2 (8.9)	<0.05	94.8
7	176.4 (13.4)	<0.01	92.8
9	181.6 (11.7)	<0.05	95.6
11	188.9 (10.2)	>0.07	99.0
13	194.5 (9.8)	>0.9	102.3

여기에 Lowry Reagent 5ml을 넣고 15분동안 기다리고, 또 여기에 Phenol Reagent 0.5ml을 넣고 30분동안 있었다. 이를 Test Tube에 옮겨서 Spectronic 20을 이용하여 波長 750m $\mu$ 에서 比色하여 測定하였다. 이들의 結果는 Bovine Serum Albumin의 Known Dilution으로 數値를 標準化하였다.

※ Lowry Reagent:

1. Reagent A—2% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in 0.1N NaOH
2. Reagent B—0.5% CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O in 1% Potassium Tartrate
3. Mix 50ml of Reagent A with 1ml of Reagent B.

### III. 實驗成績

#### 1) Cytosine Arabinoside가 體重에 미치는 影響:

Cytosine Arabinoside가 白鼠體重에 미치는 影響은 第1表 및 第1圖에서 보는 바와 같이 Cytosine Arabinoside를 注射한지 24時間이 經過한 後 第1日이 187.3gm, 第3日이 182.0gm, 第5日이 180.2gm, 第7日이 176.4gm, 第9日이 181.6gm, 第11日이 188.9gm, 第13日이 194.5gm이고, 實驗群 對 對照群의 百分率을 보면, 第1日이 98.6%(1.4%減少), 第3日이 95.8%(4.2%減少), 第5日이 94.8%(5.2%減少), 第7日이 92.8%(7.2%減少), 第9日이 95.6%(4.4%減少), 第11日이 99.0%(1.0%減少), 第13日이 102.3%(2.3%增加)이었다. 그리하여 Cytosine Arabinoside는 體重의 減

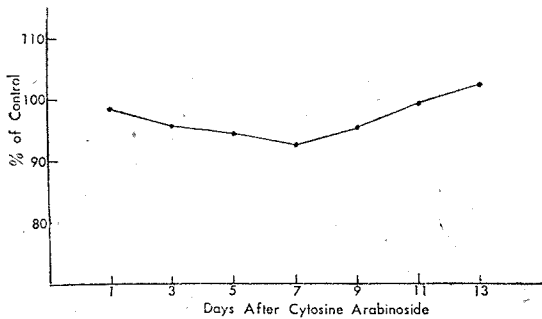


Fig. 1. Effects of Cytosine Arabinoside Upon Body Weight

測定하였다.

이들의 結果는 Calf Thymus DNA Standard에서 얻은 數値와 比較하였고,  $\mu$ g DNA로 表示하였다.

※ Diphenylamine Reagent (DPA);

- Diphenylamine—1.5gm
- Acetic acid glacial—100ml
- Concentrated Sulfuric Acid—1.5ml

#### 4) 蛋白質의 測定:

蛋白質의 測定에는 Lowry(1951)<sup>33)</sup>外3人에 依한方法(即 Folin Phenol Reagent)에 依하였다. 即 Tissue Grinder속에 蒸留水 5ml을 넣고, 여기에 組織을 50mg을 넣어서 均質化하였다.

Centrifuge Tube에 均質化된 溶液 0.1ml를 넣고, 여기에 0.9ml의 물을 넣어 모두 1ml가 되도록 하였다.

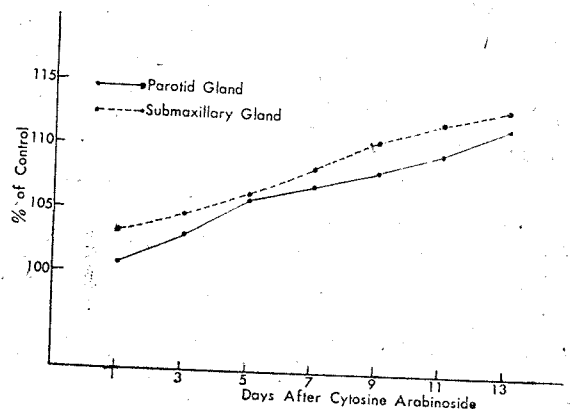


Fig. 2. Changes in Glandular Weight of Rats Injected with Cytosine Arabinoside

**Table 2.** Effects of Cytosine Arabinoside Upon Rat Salivary Gland Weight (mg)

Day	Parotid Gland		Submandibular Gland	
	Mean(S. D.)	% of Control	Mean (S. D.)	% of Control
1	161.3 (9.8)	100.8	247.5 (11.4)	103.1
3	165.1 (8.7)	103.1	251.4 (13.4)	104.8
5	169.3 (11.3)	105.8	254.8 (12.8)	106.2
7	171.2 (7.9)	107.0	260.1 (10.9)	108.4
9	173.1 (9.8)	108.2	265.4 (14.6)	110.6
11	175.8 $\bar{x}$ (10.4)	109.9	269.0 (13.8)	112.1
13	179.1 (12.1)	111.9	271.3 (12.7)	113.0

少를 惹起하고, 注射後 第7日이 제일 體重減少를 갖어 왔고, 其後부터는 回復하였다.

2) **Cytosine Arabinoside**가 唾液腺重量에 미치는 影響: Cytosine Arabinoside가 耳下腺과 顎下腺의 重量에 미치는 影響은 第2表 및 第2圖에서 보는 바와 같이 耳下腺의 重量은 注射後 第1日이 161.3mg, 第3日이 165.1mg, 第5日이 169.3mg, 第7日이 171.2mg, 第9日이 173.1mg, 第11日이 175.8mg, 第13日이 179.1mg이었고, 顎下腺의 重量은 第1日이 247.5mg, 第3日이 251.4mg, 第5日이 254.8mg, 第7日이 260.1mg, 第9日이 265.4mg, 第11日이 269.0mg, 第13日이 271.3mg 이었다.

耳下腺 및 顎下腺의 重量에 있어서 實驗群 對 對照群의 百分率을 보면 時日이 經過함에 따라서 增加하고 있

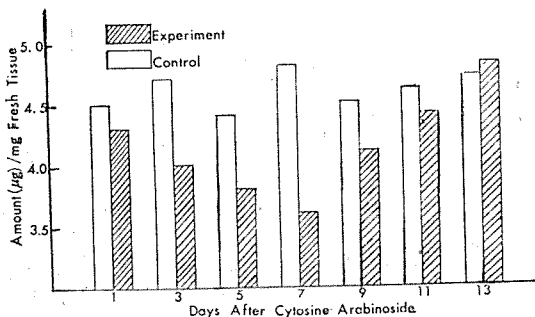
**Table 3.** Effects of Cytosine Arabinoside Upon Cellular Contents of DNA in Rat Salivary Glands. (Amount ( $\mu\text{g}$ )/mg Fresh Tissue)

Day	Parotid Gland			Submandibular Gland		
	Experiment	Control	P	Experiment	Control	P
	Mean (S. D.)	Mean (S. D.)		Mean (S. D.)	Mean (S. D.)	
1	4.3 (0.26)	4.5 (0.34)	>0.06	7.1 (0.31)	7.2 (0.36)	> 0.8
3	4.0 (0.41)	4.7 (0.27)	<0.03	6.8 (0.43)	7.1 (0.35)	<0.05
5	3.8 (0.23)	4.4 (0.31)	<0.03	6.4 (0.51)	6.9 (0.29)	<0.04
7	3.6 (0.28)	4.8 (0.29)	<0.01	6.0 (0.37)	7.2 (0.30)	<0.01
9	4.1 (0.51)	4.5 (0.23)	<0.05	6.9 (0.41)	7.3 (0.31)	<0.05
11	4.4 (0.36)	4.6 (0.20)	> 0.9	7.2 (0.37)	7.2 (0.25)	> 0.9
13	4.8 (0.31)	4.7 (0.28)	> 0.8	7.5 (0.39)	7.4 (0.40)	> 0.9

으나, 이는 白鼠가 正常的으로 成長하고 있는데에 緣由한 것이고, 重量에는 影響을 미치지 않았다.

3) **Cytosine Arabinoside**가 DNA合成에 미치는 影響:

Cytosine Arabinoside가 耳下腺과 顎下腺의 DNA合成에 미치는 影響은 第3表 및 第3,4圖에서 보는바와 같이 Wet Parotid Gland Tissue mg當 DNA의 平均含有量을 보면 實驗群의 第1日이 4.3 $\mu\text{g}$ , 第3日이 4.0 $\mu\text{g}$ , 第5日이 3.8 $\mu\text{g}$ , 第7日이 3.6 $\mu\text{g}$ , 第9日이 4.1 $\mu\text{g}$ , 第11日이 4.4 $\mu\text{g}$ , 第13日이 4.8 $\mu\text{g}$ 이었고, Wet Submandibular Gland Tissue mg當 DNA의 平均含有量은 實驗群 第1日이 7.1 $\mu\text{g}$ , 第3日이 6.8 $\mu\text{g}$ , 第5日이 6.4 $\mu\text{g}$ , 第7日이 6.0 $\mu\text{g}$ , 第9日이 6.9 $\mu\text{g}$ , 第11日이 7.2 $\mu\text{g}$ , 第13日이 7.



**Fig. 3.** Effects of Cytosine Arabinoside on DNA in Rat Parotid Glands.

Table 4. Effects of Cytosine Arabinoside on Protein in Rat Salivary Glands. (Amount ( $\mu\text{g}$ )/mg Fresh Tissue)

Day	Parotid Gland		Submandibular Gland	
	Experiment	Control	Experiment	ontrol
	Mean(S. D.)	Mean(S. D.)	Mean(S. D.)	Mean(S. D.)
1	163.1 (8.3)	164.1(12.3)	168.7(10.2)	162.9 (9.3)
3	160.3(11.2)	161.8 (8.7)	165.1 (9.7)	168.1 (7.8)
5	168.6(10.8)	164.7 (9.3)	159.8(11.3)	160.3(10.6)
7	161.3 $\bar{2}$ (9.3)	163.4(11.0)	160.3 (8.7)	159.9 (9.8)
9	165.1(12.1)	163.2 (9.8)	167.3 (9.8)	164.3(11.7)
11	162.8(10.3)	163.1 (8.4)	161.8(11.3)	160.2 (8.8)
13	164.1(13.2)	163.7 (9.2)	164.7(10.5)	162.3(10.8)

5 $\mu\text{g}$ 이었다.

以上과 같이 耳下腺과 顎下腺은 Cytosine Arabinoside에 의하여 DNA合成이 抑制되고, 注射後 第7日이 가장 極甚하였다. 有意性檢査에서 보면 第3日, 第5日, 第7日 및 第9日 등이 有意性하였다.

#### 4) Cytosine Arabinoside가 蛋白合成에 미치는 影響 :

Cytosine Arabinoside가 蛋白合成에 미치는 影響은 第4表에서 보는 바와 같이 Fresh Parotid Gland Tissue mg當 蛋白의 平均 含有量은 實驗群이 Cytosine Arabinoside 注射後 第1日이 163.1 $\mu\text{g}$ , 第3日이 160.3 $\mu\text{g}$ , 第5日이 168.6 $\mu\text{g}$ , 第7日이 161.3 $\mu\text{g}$ , 第9日이 165.1 $\mu\text{g}$ , 第11日이 162.8 $\mu\text{g}$ , 第13日이 164.1 $\mu\text{g}$ 이었고 Fresh Submandibular Gland Tissue mg當 蛋白의 平均含有量은 實驗群이 第1日이 168.7 $\mu\text{g}$ , 第3日 165.1 $\mu\text{g}$ , 第5日 159.8 $\mu\text{g}$ , 第7日이 160.3 $\mu\text{g}$ , 第9日이 167.3 $\mu\text{g}$ , 第11日이 161.8 $\mu\text{g}$  第13日이 164.7 $\mu\text{g}$ 이었다. 耳下腺과 顎下腺은 有意性檢査에서 보면 Cytosine Arabinoside에 의하여 蛋白合成의 影響을 받지 않았다.

#### IV. 總括 및 考察

癌의 三大主要治療方法인 手術, 放射線治療 및 化學療法外에 免疫學的治療法이 最近에 脚光을 받고, 많은 發展을 이룩하고 있다, 이는 補助療法으로 더욱 價値가 있다고 한다. 最近에 알려진 癌免疫療法濟인 OK 432는 우리나라에도 醫藥界에 供給할 계획이라한다. 요

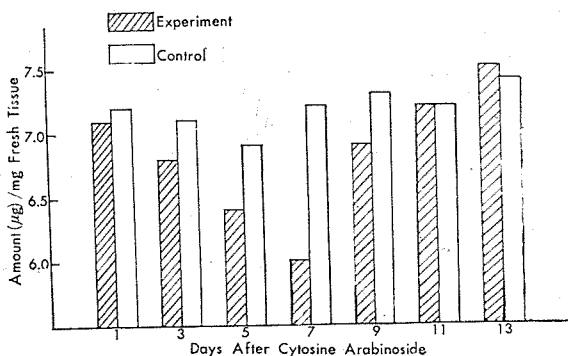


Fig. 4. Effects of Cytosine Arabinoside on DNA in Rat Submandibular Glands.

사이 癌의 化學療法에 있어서 混合處方(Combination Therapy) 即 抗癌劑를 混合 投與할때에 抗癌作用이 상승한다든가 상가되어 나타난다는 것이다. 1974年度 第11回 國際癌學會에서 報告한 內容을 보면 化學療法の 有效性을 強調하고, 特히 BCG나 PPD 또는 Corynebacterium Parvum 등을 使用하는 非特異性能動免疫療法, 治療癌患者의 白血球를 注射하여 주는 受動免疫療法와 患者의 自家癌이나 同種癌細胞를 放射線照射 등으로 處理한 後에 注射하여주는 特異性免疫療法 등이 有效하다고 하였다. 또 化學療法와 免疫療法를 겸용할 때에는 化學療法를 먼저하고, 免疫療法는 10日의 間隔을 두고 施行하는 것이 좋다고 하였다. 또 最近 美國立癌協會에서는 이탈리아의 파르미탈리아 製藥社에서 乳房癌과 骨髓癌에 效果가 있는 “아드라마이신”이 開發되었다고 하였다.

本實驗의 結果를 總括하여 보면 Cytosine Arabinoside는 白鼠體重의 減少를 惹起하고, 唾液腺組織의 重量에는 影響을 주지 않았고, DNA合成의 抑制는 나타났으나, 蛋白合成의 抑制는 없었다.

Freireich (1967)<sup>20)</sup>는 Cytosine Arabinoside는 人體의 肝臟이나 血流에 이 抗癌劑를 非活性化하는 Enzyme이 多量存在하므로, 이 非活性化를 克服하기 위하여 간헐적 투여보다 계속적인 투여가 效果가 있다고 하였고, Cytosine Arabinoside는 癌細胞가 갖는 Cell Cycle의 特性을 考慮하여 Cell Cycle中 S Phase(DNA合成時期)에 作用하여야 效果가 있다고 하였고,

Prusoff外 1人(1973)<sup>40)</sup>은 Cytosine Arabinoside는

Nonantibiotic Viral Inhibitors에 屬한다고 하였고, Chu外 1人(1965)<sup>7)</sup>은 Cytosine Arabinoside는 作用 機轉에 있어서 제일먼저 Cytidine Diphosphate Reductase를 抑制한다고 하였고, Silagi(1965)<sup>42)</sup>는 Cytosine Arabinoside는 Lethal濃度에서는 RNA와 蛋白合成을 抑制한다고 하였고, Furth外 1人(1968)<sup>31)</sup>은 DNA Polymerase는 Cytidine Triphosphate Arabinoside에 依하여 抑制되고, Purified Calf Thymus DNA Polymerase를 抑制한다고 하였고, Graham外 1人(1970)<sup>23)</sup>은 Cytosine Arabinoside의 濃度에 따라서 DNA合成의 抑制程度가 다르고, DNA合成이 抑制되면 Cell Death의 原因이 된다고 하였고, Creasey外 4人(1966)<sup>9)</sup>은 Cytosine Arabinoside는 Human Leukemic Cell의 DNA및 RNA와 結合한다고 하였고, Estensen外 1人(1966)<sup>13)</sup>은 Cytosine Arabinoside는 Small Intestine Mouse의 Crypt Cell Damage를 찾아온다고 하였고, 其 損傷의 程度는 Puromycin의 例보다 弱하다고 하였고, Evans(1961)外 4人<sup>15)</sup>은 Cytosine Arabinoside는 Mice의 Sarcoma-180, Ehrlich Carcinoma, L-1210 Lymphoma等에 對하여 抑制效果가 있다고 하였고, Evans(1964)<sup>14)</sup>는 Cytosine Arabinoside는 Mouse Tumor의 成長의 抑制 및 Leukemias의 治療에 效果가 있다고 하였고, Buthala(1964)<sup>5)</sup>, Kaufman外 1人(1963)<sup>30)</sup>, Renis外 1人(1962)<sup>41)</sup>, 및 Underwood(1962)<sup>45)</sup>는 Cytosine Arabinoside는 DNA Viruses의 Multiplication을 抑制한다고 하였고, Talley外 1人(1963)<sup>44)</sup>은 Human Neoplasms 即 淋巴肉腫의 Possible Anticancer Activity를 한다고 하였고, Fischer外 1人(1962)<sup>18)</sup>은 Cytosine Arabinoside는 Mammalian Cells에 있어서 DNA合成의 抑制는 뚜렷하나, RNA合成의 抑制의 影響은 뚜렷하지 않다고 하였고, Chu外 1人(1968)<sup>8)</sup>은 Murine Leukemic Cell은 Cytosine Arabinoside의 Low Level에도 抑制되고, 細胞分裂을 遲延케 한다고 하였고, Momparler外 2人(1968)<sup>34)</sup>은 Cytosine Arabinoside는 Eye의 Viral Infection Treatment에 有效하다고 하였고, Fischer外 2人(1966)<sup>17)</sup>은 Cytosine Arabinoside는 Mice의 Bone Marrow의 再生을 抑制하고, Primary Immune Response를 遲延한다고 하였고, Momparler(1969)<sup>35)</sup>는 Cytosine Arabinoside가 DNA合成을 抑制함은 Newly Synthesized Strand의 3'-Hydroxyl Terminal과의 結合때문이라 하였고, York外 1人(1966)<sup>48)</sup>은 Ara-ATP는 Ascites Tumor Cells의 DNA Polymerase를 抑制한다고 하였고, Doering外 2人(1966)<sup>10)</sup>은 Cultured Mammalian Cells

에 있어서 DNA 및 Multiplication을 抑制한다고 하였고, Howard外 2人(1966)<sup>26)</sup>와 Wodinsky外 1人(1965)<sup>47)</sup>은 Cytosine Arabinoside는 Malignant Tumor의 成長을 抑制한다고 하였고, Kimball外 1人(1968)<sup>32)</sup>은 Cytosine Arabinoside가 DNA合成을 抑制함은 DNA Polymerase Level의 抑制의 結果이라 하였고, Momparler外 1人(1968)<sup>36)</sup>은 Deoxycytidine Kinase는 Deoxycytidine 및 Cytosine Arabinoside의 Phosphorylation을 觸媒한다고 하였고, 이런 Cytosine Arabinoside의 Phosphorylated Derivative는 細胞의 Active Inhibitor가 된다고 하였고, Moore外 1人(1967)<sup>37)</sup>은 Cytosine Arabinoside는 Ribonucleotide Reductase를 抑制한다고 하였고, Lark(1964)<sup>50)</sup>外 1人은 Escherichia Coli에 있어서 DNA 및 細胞分裂을 抑制한다고 하였다.

Cytosine Arabinoside는 白鼠의 體重減少의 影響이 적고, 唾液腺의 DNA合成을 抑制하고, 副作用이 적은 點으로 보아, 唾液腺의 癌腫治療에 有效 할 것으로 보며, 앞으로 이보다 더욱 副作用이 없으면서 癌細胞에 選擇的으로 毒性을 줄 수 있는 抗癌劑가 開發되기를 期待하는 바이다.

## V. 結 論

體重 180gm內외의 雄性白鼠(Rats) 70頭를 使用하였고, 70頭中 35頭는 實驗群에 使用하였다. 實驗群에는 Cytosine Arabinoside를 體重 kg當 45mg을 筋內注射하고, 注射後 24時間이 經過한 다음에 1日, 3日, 5日, 8日, 12日, 15日 및 18日 毎마다 動物을 5頭씩 犧牲시켰다. 體重을 測定하고, 耳下腺과 顎下腺의 重量도 調査하였다.

本實驗은 Spectrophotometer를 利用하여 Cytosine Arabinoside가 白鼠唾液腺의 DNA 및 蛋白合成에 어떠한 影響을 미치는 가를 調査하였고, DNA의 測定에는 Burton의 Diphenylamine 反應에 依하여, 蛋白의 測定에는 Lowry外 3人의 Folin Phenol Reagent에 依하였다. 其 結果는 다음과 같다.

1. Cytosine Arabinoside가 白鼠體重에 미치는 影響은 一般的으로 甚한 것은 아니나, 注射後 第7日이 體重減少가 제일 極甚하고, 其後부터는 回復하였다.

2. Cytosine Arabinoside는 白鼠唾液腺의 重量에 影響을 주지 않았다.

3. Cytosine Arabinoside가 白鼠耳下腺과 顎下腺의 DNA合成에 미치는 影響은 모두 DNA合成의 抑制的現

像이 일어나고, 注射後 第7日이 가장 極甚하고, 其後 부터는 回復하였다.

4. Cytosine Arabinoside는 白鼠耳下腺 및 顎下腺의 蛋白合成에는 影響을 주지 않았다.

5. 以上の 結果로 보아 Cytosine Arabinoside는 다른 抗癌劑보다 體重의 減少가 甚하지 않았고, 副作用이 거의 없고, 白鼠唾液腺의 DNA合成을 抑制한다는 點으로 보아, 앞으로 唾液腺腫瘍의 治療의 應用에 可能하지 않나 본다.

#### References;

- 1) Bodey, G.P.: Cytosine Arabinoside Therapy for Acute Leukemia in Adults. *Cancer Chemother. Rep.* 53 : 59~72, 1969.
- 2) Burke, P.J.: A Clinical Evaluation of Dose and Schedule of Administration of Cytosine Arabinoside. *Cancer Res.* 28 : 274~286, 1968.
- 3) Burton, K.: A Study of the Conditions and Mechanism of the Diphenylamine Reaction for the Colorimetric Estimation of Deoxyribonucleic Acid. *Bioch. J.* 62 : 315~322, 1956.
- 4) Burton, K.: Determination of D.N.A Concentration with Diphenylamine. *Methods in Enzymology Volume III Nucleic Acids*:163~168, Academic Press, 1968.
- 5) Buthala, D.A.: Cell Culture Studies on Antiviral Agents: I. Action of Cytosine Arabinoside and Some Comparisons with 5-Iodo-2-Deoxyuridine. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* 115 : 69~77, 1964.
- 6) Cardeilhac, P.T. and Cohen, S.S.: Some Metabolic Properties of Nucleotides of 1- $\beta$ -D-Arabinofuranosylcytosine. *Cancer Res.* 24 : 1593~1603, 1964.
- 7) Chu, M.Y. & Fisher, G.A.: Comparative Studies of Leukemic Cells Sensitive and Resistant to Cytosine Arabinoside. *Biochem. Pharmacology* 14 : 333~341, 1965.
- 8) Chu, M.Y. & Fisher, G.A.: The Incorporation of  $^3$ H-Cytosine Arabinoside and its Effect on Murine Leukemic Cells. *Biochem. Pharmacology* 17 : 753~767, 1968.
- 9) Creasey, W.A., Papic, R.J., Markiw, M.E., Calabresi, P., and Welch, A.D.: Biochemical and Pharmacological Studies with 1- $\beta$ -D-Arabinofuranosylcytosine in Man. *Biochem. Pharmacology.* 15 : 1417~1428, 1966.
- 10) Doering, A., Keller, J. and Cohen, S.S.: Some Effects of D-Arabinosides on Polymer Synthesis in Mouse Fibroblasts. *Cancer Res.* 26 : 2444~2450, 1966.
- 11) Ellison, R.R.: Arabinosyl Cytosine: A Useful Agent in the Treatment of Acute Leukemia in Adults. *Blood.* 32 : 507~511, 1968.
- 12) Ellison, R.R., Carey, R.W. and Holland, J. F.: Continuous Infusions of Arabinosyl Cytosine in Patients with Neoplastic Disease. *Clin. Pharm. Ther.* 8 : 800~812, 1967.
- 13) Estensen, R.D. & Baserga, R.: Puromycin-Induced Necrosis of Crypt Cells of the Small Intestine of Mouse. *J. Cell Biol.* 30 : 13~22, 1966.
- 14) Evans, J.S., Musser, E.A., Bostwick, L. and Mengel, G.D.: The Effect of 1- $\beta$ -D-Arabinofuranosylcytosine Hydrochloride on Murine Neoplasms. *Cancer Res.* 24 : 1285~1293, 1964.
- 15) Evans, J.S., Musser, E.A., Mengel, C.D., Forsblad, K.R. and Hunter, J.H.: Antitumor Activity of 1- $\beta$ -D-Arabinofuranosylcytosine Hydrochloride. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 106 : 350~353, 1961.
- 16) Evans, J.S. and Mengel, G.D.: The Reversal of Cytosine Arabinoside Activity in Vivo by Deoxycytidine. *Biochem. Pharmacol.* 13 : 989~994, 1964.
- 17) Fischer, D.S., Cassidy, E.P. & Welch, A. D.: *Biochem. Pharmacology.* 15 : 105~112, 1966.
- 18) Fischer, G.A.A. & Chu, M.Y.: A Proposed Mechanism of Action of 1- $\beta$ -D-Arabinofuranosylcytosine as an Inhibitor of Leukemic Cells. *Biochem. Pharmacology.* 11 : 423~430, 1962.
- 19) Fiske, C.H. & Subbarow, Y.: The Colorimetric Determination of Phosphorus. *J. Biol. Chem.* 66 : 375-400, 1925.
- 20) Freireich, E.J.: Therapy for Acute Granulo-

- cytic Leukemia. *Cancer Res.* 27 : 2573, 1967.
- 21) Furth, J.J. & Cohen, S.S. : Inhibition of Mammalian DNA Polymerase by the 5'-Triphosphate of 1- $\beta$ -D-Arabinofuranosylcytosine and the 5'-Triphosphate of 9- $\beta$ -D-Arabinofuranosyladenine. *Cancer Res.* 28 : 2061~2067, 1968.
  - 22) Furth, J.J. and Ho, P. : The Enzymatic Synthesis of Ribonucleic Acid in Animal Tissue. 1. The Deoxyribonucleic Acid. Directed Synthesis of Ribonucleic Acid as Catalyzed by an Enzyme Obtained from Bovine Lymphosarcoma Tissue. *J. Biol. Chem.* 240 : 2602~2606, 1965.
  - 23) Graham, F.L. and Whitmore, G.F. : Studies in Mouse L-Cells on the Incorporation of 1- $\beta$ -D-Arabinofuranosylcytosine into DNA and on Inhibition of DNA Polymerase by 1- $\beta$ -D-Arabinofuranosylcytosine 5' Triphosphate. *Cancer Res.* 30 : 2636~2644, 1970.
  - 24) Greenwald, E.S. : *Cancer Chemotherapy.* 2nd Edit. : 213~217, 1973.
  - 25) Henderson, E. : Cytosine Arabinoside Infusions in Adult and Childhood Acute Myelogenous Leukemia. *Proc. Am. Assn. Cancer Res.* 9 : 29~36, 1968.
  - 26) Howard, J.P., Albo, V. and Newton, W.A. : Cytosine Arabinoside, Results of a Cooperative Study in Acute Childhood Leukemia. *Cancer* 21 : 341~349, 1968.
  - 27) Howard, J.P., Cevik, N. & Murphy, M.L. : Cytosine Arabinoside in Acute Leukemia in Children. *Cancer Chemotherapy Rept.* 50 : 287~291, 1966.
  - 28) Kaplan, A.S., Brown, M. and Benport, T. : Effect of 1- $\beta$ -D-Arabinofuranosylcytosine on DNA Synthesis. I. In Normal Rabbit Kidney Cell Cultures. *Mol. Pharmacol.* 4 : 131~138, 1968.
  - 29) Karon, M. and Shirakawa, S. : The Locus of Action of 1- $\beta$ -D-Arabinofuranosylcytosine in the Cell Cycle. *Cancer Res.* 29 : 687~696, 1969.
  - 30) Kaufman, H.E. and Maloney, E.D. : Cytosine Arabinoside in Experimental Herpes Keratitis. *Arch. Ophthalmol.* 69 : 626~629, 1963.
  - 31) Kessel, D. : Some Observations on the Phosphorylation of Cytosine Arabinoside. *Mol. Pharmacol.* 4 : 402~410, 1968.
  - 32) Kimball, A.P. & Wilson, M.J. : Inhibition of DNA Polymerase by 1- $\beta$ -D-Arabinosylcytosine and Reversal of Inhibition by Deoxycytidine 5'-Triphosphate. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* 127 : 429~432, 1968.
  - 33) Lowry, O.H., Rosebrough, N.J., Farr, A.L. & Randall, R. J. : Protein Measurement with the Folin Phenol Reagent. *J. Biol. Chem.* 193 : 265~275, 1951.
  - 34) Momparler, R.L., Chu, M.Y. and Fischer, G.A. : A Studies on a New Mechanism of Resistance of L5178Y Murine Leukemia Cells to Cytosine Arabinoside. *Biochem. Biophys. Acta.* 161 : 481~493, 1968.
  - 35) Momparler, R.L. : Effect of Cytosine Arabinoside 5'-Triphosphate on Mammalian DNA Polymerase. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 34 : 465~471, 1969.
  - 36) Momparler, R.L. & Fischer, G.A. : Mammalian Deoxynucleoside Kinases (Kinetic Studies with Cytosine Arabinoside). *J. Biol. Chem.* 213 : 4293~4304, 1968.
  - 37) Moore, E.C. & Cohen, S.S. : Effect of Arabinonucleotides on Ribonucleotide Reduction by an Enzyme System from Rat Tumor. *J. Biol. Chem.* 242 : 2116~2118, 1967.
  - 38) Nesbit, M. & Hartmann, J. : Cytosine Arabinoside Treatment of Acute Leukemia in Childhood. *Proc. Am. Assn. Cancer Res.* 8 : 50~58, 1967.
  - 39) Nichols, W.W. : In Vitro Chromosome Breakage Induced by Arabinosyladenine in Human Leukocytes. *Cancer Res.* 24 : 1502~1505, 1964.
  - 40) Prusoff, W.H. & Goz, B. : Potential Mechanism of Action of Antiviral Agents. *Federation Proceedings* 32 : 1679~1683, 1973.
  - 41) Renis, H.E. and Johnson, H.G. : Inhibition of Plaque Formation of Vaccinia Virus by Cyto-



- sine Arabinoside Hydrochloride. Bacteriol. Proc. 45 : 140-146, 1962.
- 42) Silagi, S. : Metabolism of 1- $\beta$ -D-Arabinofuranosylcytosine in L Cells. Cancer Res. 25 : 1446~1453, 1965.
- 43) Slechta, L. : Effect of Arabinonucleosides on Growth and Metabolism of E. Coli. Federation Proc. 20 : 357~365, 1961.
- 44) Talley, R.W. and Vaitkevicius, V.K. : Megaloblastosis Produced by a Cytosine Antagonist 1- $\beta$ -D-Arabinofuranosylcytosine. Blood 21 : 352~361, 1963.
- 45) Underwood, G.E. : Activity of 1- $\beta$ -D-Arabinofuranosylcytosine Hydrochloride Against Herpes Simplex Keratitis. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 111 : 660-664, 1962.
- 46) Volkin, E. & Cohn, W.E. : Nucleic Acid. II. Separation of Compounds. Methods of Biochem. Analysis. 1 : 290~301, 1954.
- 47) Wodinsky, I. & Kensler, C.J. : Activity of Cytosine Arabinoside in a Spectrum of Rodent Tumors. Cancer Chemotherapy Rept. 47 : 65~68, 1965.
- 48) York, J.L. & Cepage, G.A. : A Proposed Mechanism for the Action of 9- $\beta$ -D-Arabinofuranosyladenine as an Inhibitor of the Growth of Some Ascites Cells. Can. J. Biochem. Physiol. 44 : 19~26, 1966.
- 49) Young, R.S.K. and Fischer, G.A. : The Action of Arabinosylcytosine on Synchronously Growing Populations of Mammalian Cells. Biochem. Biophys. Commun. 32 : 23~29, 1969.
- 50) Lark, K.G. & Lark, C.L. : Evidence for Two Distinct Aspects of the Mechanism Regulating Chromosome Replication in Escherichia Coli. J. Mol. Biol. 10 : 120~136, 1964.

정밀기공 · 시간업수 · 성실근면

## 보 성 치 과 기 공 소

대표 박 윤 삼

서울특별시 동대문구 창신동 465

Tel. (54) 9 0 1 8

□ 齒科機械 賣買 · 修理 □

## 이 경 재

서울 中區 南大門路 5街 63

Tel (53) 9 3 6 4