

## FT-207 の作用機序に関する研究

戸 出 英 輝

徳島大学医学部酵素生理

采見憲男・川口安郎・多比良和基

大鷲薬品工業株式会社技術研究部

(昭和51年5月4日受付)

## はじめに

1-(2-Tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil (以下, FT-207) は HILLER ら<sup>1)</sup>(1968) により合成された新制癌剤であり, 静脈内投与, 経口投与, 直腸内投与により生体内に長時間にわたり貯留し, 徐々に活性物質としての 5-fluorouracil (以下, 5-FU) 等に変換しながら抗腫瘍効果を発揮するといわれている<sup>2)</sup>。

今回, われわれは FT-207 の生体内における動態をその作用機序を中心に種々の方向から検討したので報告する。

## 実験材料および方法

## 1. 実験腫瘍および動物

ラットはドンリュー系雄性 (体重 150g, 北山ラベス), マウスは dd-Y 系雄性 (体重 25g, 徳島実験動物研究所) を用いた。担癌動物としてはラットに AH-130, マウスに Sarcoma-180 (以下, S-180) の腹水型癌細胞 10<sup>7</sup> 個を腋窩部皮下に移植後 7 日目のものを使用した。供試動物はすべて使用前 16 時間絶食した。

2. <sup>3</sup>H 標識化合物

<sup>3</sup>H-FT-207 は HILLER らの方法<sup>1)</sup>に従って, 6 位 <sup>3</sup>H-5-FU から合成し, 放射化学的に純粋であることを確かめ実験に供した。<sup>3</sup>H-5-FU は日本アイソトープ協会から購入した。

3. FT-207 および 5-FU の生体内動態を知るため, 静脈内投与での血液, 肝臓および癌組織内の各代謝物の分離定量を行なった。

<sup>3</sup>H-FT-207, 90 mg/kg (900  $\mu$ Ci/kg), <sup>3</sup>H-5-FU 30 mg/kg (900  $\mu$ Ci/kg) を AH-130 ラットに静注し, 経時的に血液, 肝臓および癌組織を採取し生理食塩水で 25% ホモゲネートを調製した後, 7 倍量の冷メタノールを加え, 3,000 rpm で 10 分間遠心分離した上清を減圧濃縮し, 藤井らの方法<sup>3)</sup>にしたがって Dowex-1 カラムクロマトグラフィーおよびペーパークロマトグラフィーを併用して, FT-207, 5-FU,  $\alpha$ -fluoro- $\beta$ -ureidopropionic acid (以下, FUPA) および  $\alpha$ -fluoro- $\beta$ -alanine (以下 F- $\beta$ -alanine) を分離定量した。

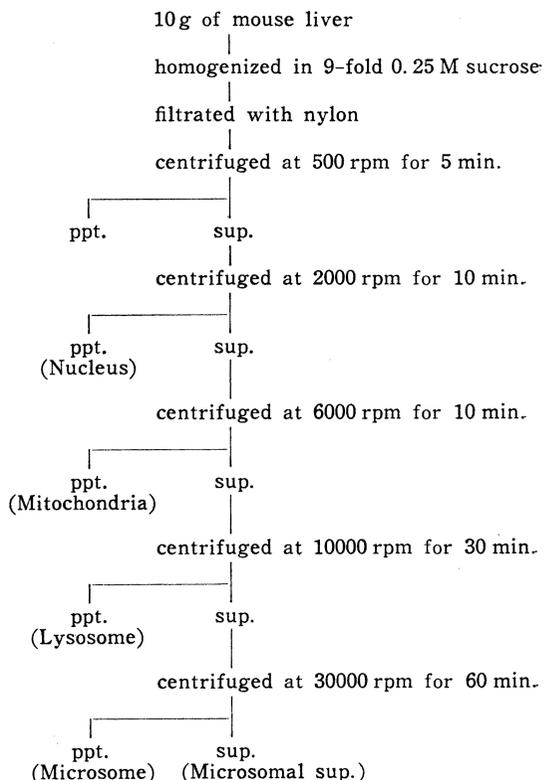
## 4. FT-207 の肝での活性化, およびその活性化がど

のような機構で行なわれるかを検討するため *in vitro* にて実験した。

ラットあるいはマウスの肝臓を, 1.15% の KCl を含む 10 mM リン酸緩衝液 (pH 7.4) で 25% のホモゲネートを調製し, 9,000 $\times$ g で 30 分間遠心分離した上清を酵素液とし, 10 mM, <sup>3</sup>H-FT-207 0.1 ml, 50 mM, NADPH 0.1 ml に上記酵素液 0.8 ml を加え, 37°C で 4 時間振とうしながら反応させた。また肝臓の各細胞顆粒での分解については, Fig. 1 に従って分画した後, 上記緩衝液にて 1 ml 中に肝臓 1g あるいは 2g 相当量を含む液を調製し酵素液とした。

反応後 7 ml の冷メタノールを加え, 3,000 rpm で 10

Fig. 1 Cell fractionation of mouse liver



分間遠心分離した上清を減圧濃縮し、その 1/10 量をペーパークロマトグラフィーにて (東洋汙紙 No. 51 A, 2 × 40 cm), 酢酸エチル:ギ酸:水 (65:5:5) の溶媒系で 20 cm 展開した。1 cm 間隔に切ったペーパーを 5% トリクロル酢酸で抽出し、ジオキサン系シンチレーター (DPO 4g, dimethyl POPOP 0.4g, Naphthalene 100g をジオキサン:トルエン:エチルセロソルブ 15:3:2 混液 1L に溶解) 10 ml を加え液体シンチレーションカウンター (ALOKA, LSC-650) で放射能を測定した。

放射能ピークの *Rf* 値を代謝物の標品と比較し、各放射性代謝物の同定ならびにその量的割合を計算して、代謝物の量比および FT-207 の分解率を算出した。

5. FT-207 の肝ミクロゾーム薬物代謝酵素系による活性化について検討した。

薬物代謝酵素誘導剤として、phenobarbital (以下, P.B.) を 80 mg/kg/day, 阻害剤として chloramphenicol<sup>4)</sup> (以下, CP) を 100 mg/kg/day, いずれも 4 日間ラットおよびマウスの腹腔内に前投与し, *in vivo* の実験では FT-207 400 mg/kg をラットに静注後の血中 FT-207 濃度の測定, *in vitro* の実験では肝ホモゲネートの 9,000 × g 上清での <sup>3</sup>H-FT-207 の活性化を測定した。酵素液中の蛋白含量は LOWRY の方法<sup>5)</sup>に従った。

6. 肝で活性化された FT-207 由来の 5-FU が再び血中に放出されるかについて検討した。100 units/ml のヘパリンを加えたマウス全血に, <sup>3</sup>H-FT-207 1 mM, NADPH 5 mM を添加したものを灌流液として用い, 37°C で 4 時間, 0.7 ml/min. の流速で灌流しながら灌流液中の代謝物を経時的に, また 4 時間灌流後の肝臓中の代謝物を分析した。

7. FT-207 の肝以外の組織による活性化について検討した。

*In vitro* ではマウスの各組織ホモゲネートの 9,000 × g 上清を用い, NADPH を加え, <sup>3</sup>H-FT-207 を 4 時間反応させ, FT-207 の活性化を肝と比較検討した。

*In vivo* では織田ら<sup>6)</sup>の方法に準じ, CCl<sub>4</sub>/olive oil (1/3, v/v) を S-180 担癌マウスに 5 ml/kg 経口投与し, 2 時間および 6 時間後の肝臓を摘出し, *in vitro* 的に肝での FT-207 の活性化が全く失なわれていることを確認した後, 同様に CCl<sub>4</sub> を経口投与し, 2 時間後に <sup>3</sup>H-FT-207, 90 mg/kg を静注し, さらに 4 時間後 (すなわち CCl<sub>4</sub> 投与 6 時間後) の癌組織中代謝物を分析した。同時にマウス血清中 GOT, GPT, および ALP 活性を測定し (日本電子製クリナライザー, JCA-N-4C6R), CCl<sub>4</sub> による肝障害が起きていることを確認した。

8. FT-207 代謝物の癌細胞 RNA 画分への取り込みについて *in vivo* にて実験した。

Table 1 Distribution of metabolites of FT-207 and 5-FU in AH-130 bearing rat

	Time (hours)	Metabolites $\mu\text{g/g}$ or ml			
		FT-207	5-FU	FUPA	$\alpha\text{-F-}\beta\text{-alanine}$
FT-207 90 mg (900 $\mu\text{Ci}$ )/kg i. v.					
Blood	1	88.90	0.76	0.39	3.18
	4	63.69	0.42	0.26	0.65
	12	4.55	0.05	0.12	0.24
Liver	1	14.95	0.08	0.10	46.59
	4	15.21	0.16	0.09	52.14
	12	1.09	0.04	0.05	15.50
Tumor	1	90.01	0.99	0.06	3.05
	4	53.52	0.68	0.02	6.14
	12	6.37	0.38	0.04	1.17
5-FU 30 mg (900 $\mu\text{Ci}$ )/kg i. v.					
Blood	1	—	0.35	0.65	3.60
	4	—	0.06	0.06	0.21
	12	—	0.02	0.01	0.01
Liver	1	—	1.29	0.11	38.20
	4	—	0.53	0.03	8.65
	12	—	0.22	0.01	3.59
Tumor	1	—	10.18	0.23	7.15
	4	—	5.01	0.03	0.91
	12	—	1.72	0.01	0.12

S-180 担癌マウスに <sup>3</sup>H-FT-207 90 mg/kg を静脈内投与し, 4 時間後の癌組織ホモゲネートを SCHMIDT-THANNHAUSER-SCHNEIDER 法<sup>7)</sup>に従い分画し, 各画分への放射能のとり込みを測定した後, マーカーとして CMP, AMP, GMP, UMP および FUMP を添加し, Dowex-1 カラムクロマトグラフィーにてギ酸を用いた Gradient 法<sup>8)</sup>で分画し, 紫外線吸収および放射活性を測定した。

ペーパークロマトグラフィーの展開溶媒は tert-BuOH:6 NHCl:H<sub>2</sub>O (700:132:168) を用いた<sup>9)</sup>。

#### 実験結果

1. FT-207 および 5FU 静注後の血液, 肝臓および癌組織内代謝物

FT-207 90 mg/kg, 5-FU 30 mg/kg 静注後 1, 4 および 12 時間の血中, 肝および癌組織内代謝物を定量した結果を Table 1 に示した。FT-207 静注の場合, 血液の中では各時間とも FT-207 が代謝物のほとんどを占めているのに対し, 肝では時間とともに FT-207 の割合が低下し F- $\beta$ -alanine が増加する。これは肝が代謝臓器であり, 5-FU からの分解が活発であることを示している。これに対し癌組織では長時間にわたり高い FT-

Fig. 2 NADPH requirement for degradation of FT-207

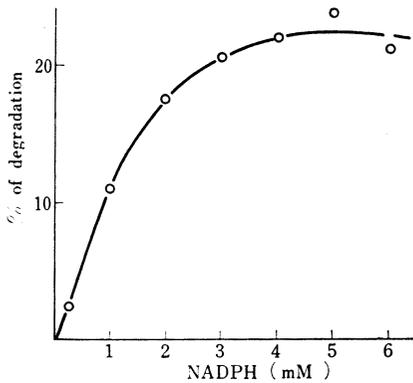
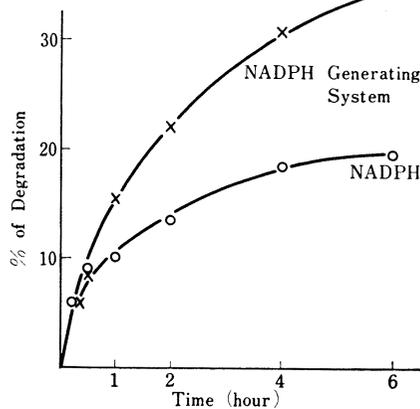


Fig. 3 Degradation of FT-207 by rat liver homogenate



○ : NADPH 5 mM

× : NADP 5mM, G-6-P 50 mM, G-6-P dehydrogenase 30 units

207 濃度を維持しており、さらに 5-FU 濃度も持続的であり、F-β-alanine は少い。これは 5-FU からの分解が小さく、必然的に 5-FU が蓄積したためと考えられる。

5-FU 投与でも、同様な傾向が認められた。

## 2. 肝での FT-207 の活性化

NADPH の濃度による FT-207 の分解率の変化は Fig. 2 のように FT-207 の分解率は NADPH 濃度按比例して大きくなり、5 mM で maximum に達する。また 5 mM の NADPH を用い、反応時間を変えてみると Fig. 3 のように 4 時間で maximum に達する。NADPH の代わりに NADPH Generating System (NADP 5mM, Glucose-6-Phosphate 50 mM, G-6-P Dehydrogenase 30 units) を用いても同様に分解され、分解率はむしろ高い値を示した。

また、マウス肝の各細胞顆粒にて FT-207 を分解させると Fig. 4 のようにミクロゾーム画分で最も大きな

Fig. 4 Cell distribution of the degradative enzyme of FT-207 and 5-FU

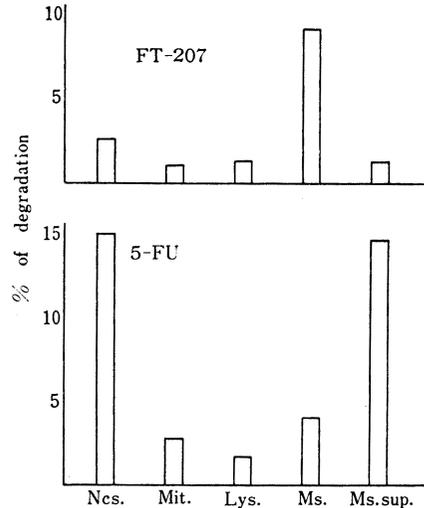


Table 2 Effects of some inhibitors on degradation of FT-207 in mouse liver microsomal fraction

Inhibitor	Rate of degradation (%)	Inhibition (%)
None	100	0
+KCN 5 mM	96.5	3.5
+PCMB 1 mM	43.5	56.5
+PHMB 1 mM	43.5	56.5
+Cytochrome C 0.1 mM	24.7	75.3
+CO	76.5	23.5

Table 3 Hydrolysates of FT-207 and 5-FU in each cell fraction

Substrates	Enzyme sources	Radioactivities (%)			
		FT-207	5-FU	FUR	F-β-alanine
FT-207	Ms.	90.8	8.5	0.3	0.1
5-FU	Ncs.	—	84.9	13.5	1.0
	Ms. sup.	—	85.5	4.3	9.2

分解率が得られた。さらにこの分解は *p*-Chloromercuribenzoic acid (PCMB), *p*-Hydroxymercuribenzoic acid (PHMB) で強く阻害された (Table 2)。

FT-207 の肝ミクロゾームでの分解により生成する代謝産物のほとんどは 5-FU であり、F-β-alanine はほとんど認められなかったため、5-FU の分解を FT-207 と同様にしてマウス肝の各細胞顆粒で検討してみると、5-FU は核画分および細胞上清画分でそれぞれ 5-fluo-

Table 4 The effect of phenobarbital and chloramphenicol on levels of FT-207 in blood of rat

Group	Time after injection	
	2 hrs μg/ml	4 hrs μg/ml
Control	441±24	309±44
phenobarbital	401±49	237±21
chloramphenicol	460±21	343±49

(FT-207 400 mg/kg i. v.)

Table 5 The effect of phenobarbital and chloramphenicol on degradation of FT-207 by liver

Group	Rat	Mouse
	% of Degradation (protein mg/g liver)	% of Degradation
Control	7.6±1.27 (177±22.5)	32.6±6.67
phenobarbital	16.5±0.30 (191±17.6)	39.5±7.51
chloramphenicol	5.3±1.05 (141±13.4)	21.8±6.90

rouridine (以下, FUR) (*Rf* 0.23), F-β-alanine に代謝されていた (Fig. 4, Table 3)。

3. 肝ミクロゾーム薬物代謝酵素系の誘導, 阻害実験  
P.B. および CP で前処置したラットに FT-207 静注後 2 および 4 時間の血中 FT-207 濃度は Table 4 のとおり, 対照群にくらべ P.B. 群で低く, CP 群で高い傾向にある。

また P.B., CP で前処置したラットおよびマウス肝ホモゲネートの 9,000×g 上清での FT-207 の分解率は Table 5 のとおり, 対照群にくらべ P.B. 群で上昇し, CP 群で低下し, 肝臓中蛋白含量にも影響がみられた。

これら P.B., CP の効果は制癌実験でも認められ, FT-207 単独投与群 (90 mg/kg/day, 7 日間腹腔内投与) にくらべ, P.B. 前処置群で若干の効果増強, CP 前処置群で低下がみられた (Table 6)。

4. マウス肝灌流実験による FT-207 の代謝

Table 6 The influence of phenobarbital and chloramphenicol on antitumor activity of FT-207

Group	(AH-130 solid type)		
	Body weight change (g)	Tumor weight (g)	T/C
Control	+6.0±3.3	4.23±0.92	—
phenobarbital	+5.7±1.8	4.35±0.91	1.03
chloramphenicol	+5.8±2.1	4.41±1.07	1.04
FT-207	+2.7±2.3	1.99±0.74	0.47
pre phenobarbital +FT-207	+2.7±2.3	1.84±0.61	0.44
pre chloramphenicol +FT-207	+3.1±2.0	2.97±0.67	0.70

Table 7 Analysis of degradation products of FT-207 in liver and perfusate at 4 hours

Metabolites	Liver	Perfusate	Total
FT-207	13.0%	69.4%	82.4%
5-FU	0.5	2.5	3.0
FUPA	1.1	4.6	5.7
α-F-β-alanine	1.6	5.1	6.7

<sup>3</sup>H-FT-207 をマウス全血を用い, 4 時間灌流すると, Fig. 5 のとおり灌流液中の総放射活性は時間とともに低下し肝組織中にとり込まれるいっぽう, 灌流液中の FT-207 の減少につれ, 5-FU を含めた代謝物の増加が認められた。

4 時間灌流後の肝組織および灌流液中の代謝物を分析したところ, 総放射活性の 3.0% に相当する 5-FU のうち 2.5% が灌流液中に認められた (Table 7)。

5. 肝以外の組織での FT-207 の活性化

CCl<sub>4</sub> 投与 2 および 6 時間後のマウス肝ホモゲネートの 9,000×g 上清で FT-207 を分解し, 対照群 (正常肝) にくらべ CCl<sub>4</sub> 投与群ではいずれも分解率が自然分解と同レベルまで低下していることを確認したのち (Table 8), S-180 担癌マウスに CCl<sub>4</sub> を投与し 2 時間後にさらに FT-207 90 mg/kg を静注し 4 時間後 (CCl<sub>4</sub> 投与 6 時間後) の癌組織中の代謝産物を分析したとこ

Table 8 The effect of CCl<sub>4</sub> treatment on degradation of FT-207 by mouse liver

Group	Enzyme activity (mIU/ml plasma)			Degradation (%)	
	GOT	GPT	ALP		
CCl <sub>4</sub> treated	2 hrs	18.6±6.0	14.1±2.3	64.2±22.6	0.87±0.28
	6 hrs	44.7±8.7	58.7±16.7	82.2±13.7	0.55±0.31
Control		13.4±2.2	11.3±1.4	42.9±5.7	24.67±12.16
Spontaneous					0.60

Fig. 5 Change of the radioactivity of perfusate in mouse liver on perfusion with blood containing FT-207

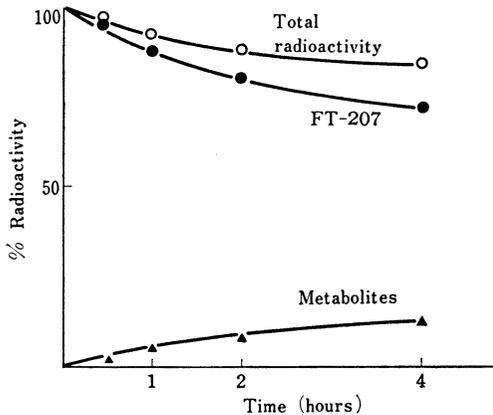


Table 9 The distribution of degradation products of FT-207 in tumor of CCl<sub>4</sub> treated mouse (S-180)

Group	Metabolites ( $\mu\text{g/g}$ Tumor)			
	FT-207	5-FU	FUPA	$\alpha$ -F- $\beta$ -alanine
CCl <sub>4</sub> treated	53.75	0.53	0.02	1.10
Control	2.37	2.06	0.09	1.69

ろ、対照群の FT-207 含量 2.37  $\mu\text{g/g}$  にくらべ、CCl<sub>4</sub> 処置群 53.75  $\mu\text{g/g}$  と肝の障害を裏付ける。しかし 5-FU 含量では対照群で 2.06  $\mu\text{g/g}$  に対し、CCl<sub>4</sub> 処置群でも 0.53  $\mu\text{g/g}$  が認められ、肝が FT-207 の活性化を行っていないにもかかわらず、かなり大量の 5-FU が認められた (Table 9)。

また、*in vitro* にて正常マウス各組織ホモゲネートの 9,000 $\times$ g 上清を用い、FT-207 を分解させたところ、肝が最も高い分解を示したが、肺および腎臓においても若干の分解が認められた (Table 10)。

#### 6. S-180 癌細胞へのとり込み

<sup>3</sup>H-FT-207 静注後の S-180 癌細胞各画分への放射能のとり込みは Table 11 に示したとおり、ほとんどが Acid Soluble Fraction にありその他 RNA Fraction に 2.2% 認められたが DNA Fraction には認められなかった。

RNA Fraction にとり込まれた代謝物を検討するため、Dowex 1 カラムクロマトグラフィーにかけたところ、2つの放射性ピークが検出され (P-I, P-II)、P-II は 5-fluorouridylic acid (以下、FUMP) と同じ位置に溶出され (Fig. 6)、ペーパークロマトグラフィーにおいても、FUMP の *R<sub>f</sub>* 値 (0.80) と一致し、FUMP と同定した (Fig. 7)。

Table 10 Degradation of FT-207 by various tissues of mouse

Tissue	NADPH	% of the metabolites			% Degradation
		FT-207	5-FU etc.	$\alpha$ -F- $\beta$ -alanine	
Liver	+	75.1	10.5	14.1	24.9
"	-	98.5	1.4	0.1	1.5
Lung	+	95.8	4.1	0.1	4.2
"	-	98.9	1.1	0	1.1
Kidney	+	97.5	2.4	0.1	2.5
"	-	99.8	0.2	0	0.2
Brain	+	99.7	0.2	0.1	0.3
Heart	+	99.7	0.3	0	0.3
Stomach	+	99.5	0.5	0	0.5
Small intestine	+	99.7	0.2	0.1	0.3
Large intestine	+	99.7	0.2	0.1	0.3
Rectum	+	99.5	0.4	0.1	0.5
Pancreas	+	99.7	0.1	0.2	0.3
Spleen	+	99.8	0.1	0.1	0.2
Testis	+	99.4	0.6	0	0.6
Muscle	+	99.5	0.5	0	0.5
Lymph node	+	99.8	0.2	0	0.2
Blood	+	99.6	0.4	0	0.4
Tumor (S-180)	+	99.1	0.9	0	0.9
Spontaneous	+	99.5	0.3	0.2	0.5

Table 11 Distribution of radioactivity of <sup>3</sup>H-FT-207 in various fraction of S-180

Fraction	Radioactivity ( $\times 10^6$ dpm)	Recovery (%)
Tumor homogenate	103.2	100
Acid soluble fraction	101.2	98.02
Lipid fraction	0	0
RNA fraction	2.27	2.20
DNA fraction	0	0
Protein fraction	0.12	0.11

P-I については Dowex 1 の溶出位置から、5-fluorocytidylic acid と推定されるが、現在詳細に検討中である。

#### 考 察

生体内に投与された FT-207 は従来 藤田<sup>2)</sup>らにより主に肝臓で活性化され 5-FU を生ずるとされているが、今回我々は肝臓の細胞顆粒を用いてより詳細に検討したところ、FT-207 は肝ミクロゾーム画分の NADPH dependent な薬物代謝酵素系により活性化を受け、脱フランされて 5-FU となり、その後核画分あるいは細胞上清画分でそれぞれ FUR, F- $\beta$ -alanine に代謝される

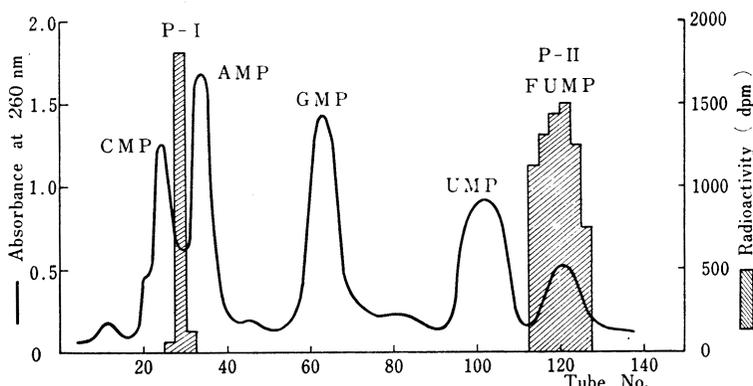
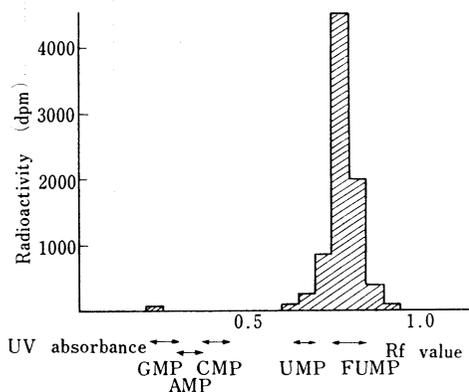
Fig. 6 Incorporation of  $^3\text{H}$ -FT-207 into RNA

Fig. 7 Paperchromatogram of P-II on Dowex 1  
Solvents ; tert-BuOH : 6 NHCl : H<sub>2</sub>O  
700 : 132 : 168



ことが認められた。

また肝臓を FT-207 を含む血液で灌流したところ、灌流液中に多量の 5-FU が検出されたことから、FT-207 投与後癌組織中に大量に認められる 5-FU は杉山、藤田ら<sup>10)</sup>がイヌでの実験で述べていると同様、肝クリアランスの結果 FT-207 が肝臓で酵素分解を受け 5-FU に活性化され一部 F- $\beta$ -alanine 等に分解されるいっぽう、大部分は再び血液中に放出されて癌組織に移行したものと考えられる。

しかしながら肝以外の組織についても、*in vitro* の組織ホモゲネートを用いた実験にて、肝臓での活性化に比較してわずかではあるが肺臓および腎臓での活性化も認められ、さらに CCl<sub>4</sub> 処置による実験から癌組織を含めた全身での自然分解により生じた 5-FU も重要なものであると考えられる。

また FT-207 静注後の癌組織における代謝物を調べてみると血液中、肝臓中に比べて、とくに 5-FU 濃度が長時間高い値を維持していることが認められ、癌組織で

は肝臓とは異なり、5-FU より先の分解系 (F- $\beta$ -alanine 等の生成) が小さいために 5-FU の蓄積が生じたものと考えられる。

FT-207 は以上のような過程を経て 5-FU に徐々に変換しながら癌組織内に取り込まれた後、さらに HEIDERBERGER<sup>11)</sup>らにより言われている核酸合成系に取り込まれ、FUMP 等に変化を受けながら RNA および DNA 合成系を阻害し、制癌作用を発揮するものと考えられる。

#### 結 論

1. FT-207 は肝臓のミクロゾームの薬物代謝酵素系により活性化され 5-FU に変化するがその一部は細胞上清画分で F- $\beta$ -alanine に、また核画分で FUR に代謝される。
2. FT-207 は肝臓で 5-FU に活性化された後、その大部分は血液中に再放出されて癌組織等に移行する。
3. しかしながら FT-207 は肝臓以外にも肺および腎臓で酵素的に、または全身において自然分解的にそれぞれ活性化を受ける。
4. FT-207 投与における癌組織内の 5-FU は長時間にわたり高い濃度を維持し、核酸合成系を阻害することにより制癌作用を発揮する。

#### 文 献

- 1) HILLER, S. A.; R. A. ZHUK, M. J. LIDAK & A. A. ZIDERMANE: Patent Specification 1, 168, -391
- 2) 藤田 浩: Bioassay 法による抗癌剤の体内分布、排泄、不活性化の特性について。総合臨床 20: 1350~1359, 1971
- 3) 藤井節郎, 他: 新制癌剤 1-(2-Tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil (FT-207) の生体内動態 (2) ラットでの尿中代謝物。応用薬理 8: 597~604, 1974
- 4) DIXON, R. L.: Effect of chloramphenicol on the metabolism and lethality of cyclophosphamide in rats. Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 127:

- 1151~1155, 1968
- 5) LOWRY, O. H.; N. J. ROSEBROUGH, A. L. FARR, & R. J. RANDALL: Protein measurement with folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.* 193: 265~275, 1951
- 6) 織田敏次, 他: 肝生検組織の酵素活性測定法と臨床的意義。日本臨床 18: 2523, 1960
- 7) SCHNEIDER, W. C.: Phosphorus compounds in animal tissues. III. Comparison of methods for the estimation of nucleic acids. *J. Biol. Chem.* 164: 747~751, 1946
- 8) OSAWA, S.; K. TAKATA & Y. HOTTA: Nuclear and cytoplasmic ribonucleic acids of calf thymus. *Biochem. et Biophys. Acta* 28: 271~277, 1958
- 9) WYATT, G. R.: Nucleic acids (ed. by CHARGAFF, E. & DAVIDSON, J. N.), Vol. 1, Academic Press, New York, p. 243, 1955
- 10) 杉山 貢・藤田 浩, 他: *In vivo* での制癌剤の肝臓における活性化について—特に FT-207—。診断と治療 63: 1200~1206, 1975.
- 11) CHATDHURI, N. K.; MONTAG BETTY JO & C. HEIDERBERGER: Studies on fluorinated pyrimidines. III. The metabolism of 5-fluorouracil-2-<sup>14</sup>C and 5-fluorouracil-2-<sup>14</sup>C acid *in vivo*. *Cancer Research* 18: 318~328, 1958

## STUDIES ON THE MECHANISM OF ACTION OF FT-207

HIDEKI TOIDE

Department of Enzyme Physiology, Institute for Enzyme Research,  
School of Medicine, Tokushima University, Tokushima  
NORIO UNEMI, YASURO KAWAGUCHI and KAZUKI TAIRA  
Research Laboratory, Taiho Pharmaceutical Co., Ltd., Tokushima

FT-207 was activated to 5-FU by microsomal drug-metabolizing enzyme in the liver, and 5-FU was converted to F- $\beta$ -alanine *etc.* in the microsomal supernatants or to FuR *etc.* in the nucleus.

After administration of FT-207, 5-FU activated in the liver was released into the blood and then transferred to the tumor tissues.

On the other hand, in experiment of the rat treated with CCl<sub>4</sub> *in vivo* and of the activation of FT-207 by several tissues *in vivo*, it was observed that FT-207 was activated in the lung, the kidney and spontaneously besides the liver.

After administration of <sup>3</sup>H-FT-207, the radioactivities were incorporated as FUMP into the RNA fraction of tumor cells.

Based on these results, we postulated that FT-207 was activated to 5-FU mainly in the liver, partially in the lung, the kidney enzymatically and in whole bodies spontaneously, was transferred to the tumor tissues and remarkably inhibited the RNA and DNA synthesis.