

N⁴-Behenoyl-1-β-D-Arabinofuranosyl Cytosine (BH-AC) の体内分布と活性化

藤田 浩・小川カツイ・木村藤代二*

鶴見大学歯学部細菌学教室

* 国立名古屋病院

(昭和 58 年 3 月 18 日受付)

BH-AC は Ara-C の masked compound である。実験動物およびヒト剖検材料を用いて、BH-AC および産生された Ara-C の血中、組織内濃度、排泄、代謝について検討した。その結果、BH-AC は長時間組織内に留まり、徐々に Ara-C を放出すること、BH-AC と Ara-C の代謝は動物種、組織の種類、腫瘍の種類により差違があることが観察された。

cytosine arabinoside (Ara-C) は、急性白血病に薬効を示す投与スケジュール依存性の薬剤であり¹⁾、また、本剤は消化器癌などの固型癌に、MFC など、多剤併用療法に組み入れられ、重要な位置を占めている¹⁰⁾。

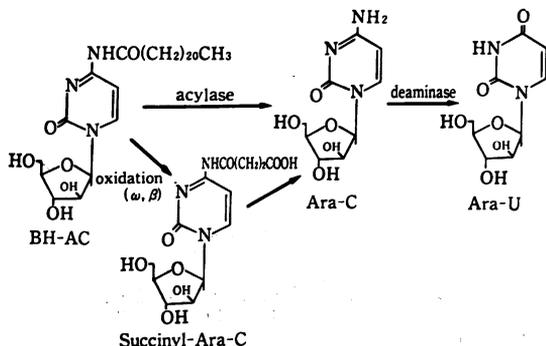
しかし、Ara-C は体内で容易に脱アミノ作用 (deamination) を受け失活する⁹⁾。

そこで、Ara-C の類縁物質で、deamination を受けたい化合物が探索され、cycloctidine や anhydroara-5-fluorocytidine などが開発された。cycloctidine は既に臨床で用いられているが、尿への強い排泄のため、薬剤の体内持続時間が短い。

N⁴-behenoyl-1-β-D-arabinofuranosyl cytosine (BH-AC) は Ara-C の N⁴ 位に behenoyl を付着させたもので、旭化成工業(株)で約 50 種の N⁴-acyl-Ara C が合成され¹⁾、その中から選定されたものである²⁾。

Fig. 1 は BH-AC の構造とその代謝課程を示している。当初は BH-AC は直接 Ara-C に脱アシルされる徑

Fig. 1 Structure and metabolic pathways of BH-AC



路が考えられたが、動物体液中の代謝物の検討から、中間産物の N⁴-succinyl Ara-C を経て、Ara-C を生じる経路が存在することが認められている⁹⁾。

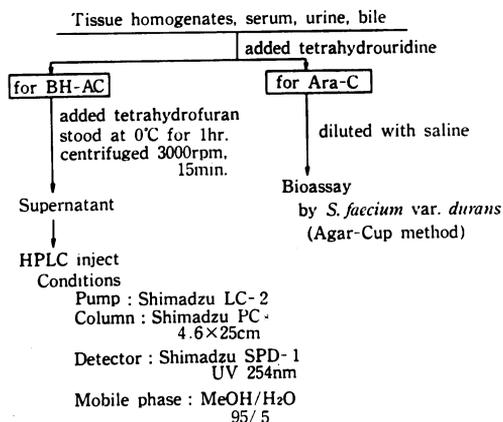
青島ら³⁾によれば、BH-AC は L1210 に対し、Ara-C 誘導体の中で高い抗腫瘍性と優れた治療係数を示し、しかも本剤自身は deaminase に抵抗性で、投与スケジュールに依存せず、長時間にわたり持続性の効果を示すことを挙げている^{2,11)}。

われわれはウサギ、マウスを用いて BH-AC およびその活性物質 Ara-C の血中、組織内濃度を測定し、また実験動物やヒト剖検材料を用い、組織乳汁中での BH-AC の Ara-C への活性化と、Ara-C の Ara-U への不活性化を検討したので報告する。

I. 実験方法

Fig. 2 は体液および組織中の BH-AC およびこれから産生された Ara-C の定量法を示している。

Fig. 2 Assay methods



血液、尿、胆汁の希釈物および組織乳剤中に、最終濃度 $25 \mu\text{g/ml}$ の tetrahyouridine を加えて、Ara-C の Ara-U への変化 (deamination) を阻止する。その後、検体を 2 分して一方は BH-AC の定量に、一方は Ara-C の定量に用いる。

BH-AC の定量は 3 倍量の tetrahydrofuran を加え、1 時間冷所に保ち、その後 3,000 回転、15 分遠心し、その遠沈上清を図に示す条件にて、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) にて定量する。

Ara-C の定量は MENTA[®] の用いた Ara-C に高感受性の菌株, *Streptococcus faecium* var. *durans* resistant to methotrexate and 6-mercaptopurine を旭化成を通じて分与を受け、これを用いた bioassay 法にて定量した。

日水の葉酸定量用培地に上記の菌を混釈し、大型寒天平板を作成し、その上にカップを立て、その中に試料の適切な 2 段階の希釈物および標準薬剤溶液を満ちし、一夜 37°C に培養して、細菌発育阻止円の直径を測定す

る。

本法において、標準 Ara-C 溶液 ($0.025\sim 5.0 \mu\text{g/ml}$) の値を横軸の対数目盛に、細菌発育阻止円の直径の値 ($10\sim 35 \text{ mm}$) を縦軸にとって、半対数グラフ上にプロットすると、この濃度範囲で直線となる。

II. 成績

1. 血中濃度

Fig. 3 はマウスとウサギに BH-AC をそれぞれ 100 mg/kg , 50 mg/kg 静注した場合の BH-AC の血中濃度を HPLC にて測定した値を示している。

BH-AC の血中濃度は注射初期は高値を示しているが、組織への移行、代謝、排泄 (胆汁) などのため次第に減少する。

その pharmacokinetics を 3 compartment model で計算すると、マウス血中濃度の $t_{1/2 \alpha, \beta, \gamma}$ はそれぞれ 2.71 分、0.43 時間、1.51 時間であり、約 2 時間で $1/10$ に、約 6 時間で $1/100$ の値となっている。AUC は

Fig. 3 Plasma level of BH-AC after intravenous injection to mice or rabbits by HPLC method

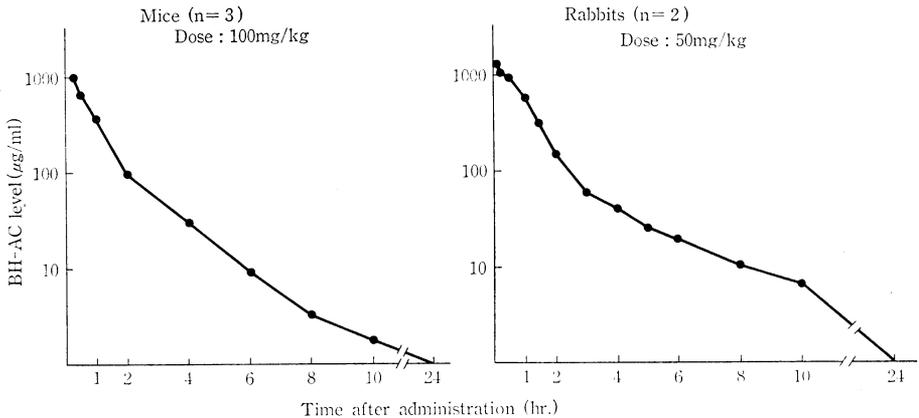
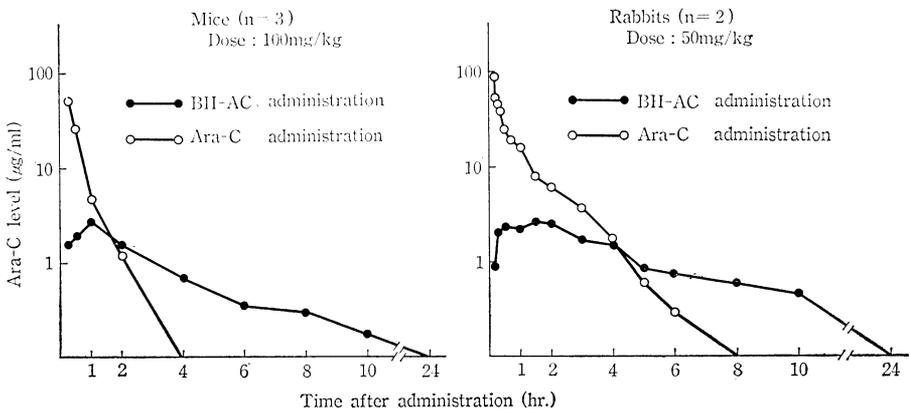


Fig. 4 Plasma level of Ara-C after intravenous injection of BH-AC and Ara-C to mice or rabbits



1271.1 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$, クリアランスは 0.0787 l/hr/kg である。

ウサギもマウスと同様のパターンであるが、血中濃度の下降はやや遅く、 $t_{1/2\alpha, \beta, \gamma}$ はそれぞれ 0.28 分, 0.59 時間, 2.22 時間であって、約 2.5 時間で 1/10 に、約 7 時間で 1/100 の値となっている。AUC は 1510.5 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$, クリアランスは 0.0331 l/hr/kg である。

Fig. 4 は Fig. 3 と同じマウスとウサギの検体について、BH-AC から活性化され産生された Ara-C の濃度を bioassay 法で測定したものである。比較のために、Ara-C を BH-AC と同量に静注した場合の Ara-C の濃度を同じ図の上にプロットした。

その結果、BH-AC より産生された Ara-C は最高血中濃度は低いが生後 10 時間にわたり、持続的に観察されている。

これに対し、Ara-C を静注した場合は投与初期の Ara-C 濃度は高値であるが、速やかに下降し、マウスでは投与後 1.6 時間で、ウサギでは投与後 4 時間で、BH-AC 投与群の Ara-C の血中濃度と交叉し、それ以後は低値となり急速に血中より消失している。

BH-AC 投与群の Ara-C 濃度も、Ara-C 投与群の Ara-C 濃度も、ウサギはマウスより薬剤回転がおそく、血中濃度の下降がよりゆるやかであった。

2. 組織内濃度

Table 1 Tissue level of BH-AC after intravenous injection of BH-AC (200 mg/kg) to S.180 bearing mice (n=5) (by HPLC)

	Time after injection (Hours)				
	0.5	1	2	4	6
Brain	19	10	31	19	—
Heart	171	317	238	148	160
Lung	534	506	580	259	115
Liver	494	692	912	460	316
Spleen	203	432	555	354	323
Kidney	342	264	188	113	77
Pancreas	47	nd	47	30	12
Stomach	41	45	42	22	18
Intestine	53	nd	49	21	11
Testis	17	nd	18	12	—
Muscle	21	18	28	20	16
Skin	21	22	—	20	—
Tumor	72	85	152	93	98
Plasma	2,170	1,780	664	192	63
Urine	—	—	—	—	—
Bile	—	—	95	54	—

($\mu\text{g}/\text{g}$ or ml)

Table 1 は Sarcoma 180 担癌 (背部皮下) マウスに BH-AC を静注し、投与後 0.5, 1, 2, 4, 6 時間後の各種組織中の BH-AC の濃度を表わしている。

BH-AC は肝、脾、肺に最も高濃度を示し、6 時間にわたり持続的に分布している。これらの臓器においては、4, 6 時間後には血中濃度より高値であった。BH-AC は脂溶性であり、網内系細胞への取り込みと、上記組織内分布が関係があるかもしれない。

BH-AC は腎、心にも比較的高値を示し、腫瘍組織にもこれに次ぐ分布が持続的に観察されている。

脳、睾丸、筋肉、皮膚の BH-AC の濃度は低い。

尿中には各時間とも BH-AC は全く検出されず、本剤は腎からは排泄されない特性を有すると考えられる。

胆汁中には 2 時間以降に BH-AC の中等度量が検出されている。

Fig. 5 は Table 1 の実験と同じ Sarcoma 180 担癌マウスについて、BH-AC 投与後産生された Ara-C の組織内濃度を示したものである。

その結果、Ara-C 濃度は脾>肝>腎>睾丸の順に高値で、6 時間にわたりかなり持続的に認められている。これらの臓器において、BH-AC から Ara-C への代謝が進行しているのではないかと推測せしめる成績である。

腫瘍組織には血中濃度より幾分高い Ara-C が長時間、持続的に認められている。

脳の Ara-C 濃度は最低で、測定限界以下であった。

Fig. 6 は Sarcoma 180 担癌マウスに Ara-C を静注し

Fig. 5 Tissue level of Ara-C after intravenous injection of BH-AC to S.180 bearing mice. BH-AC : 200 mg/kg, Mice : ICR δ (n=5)

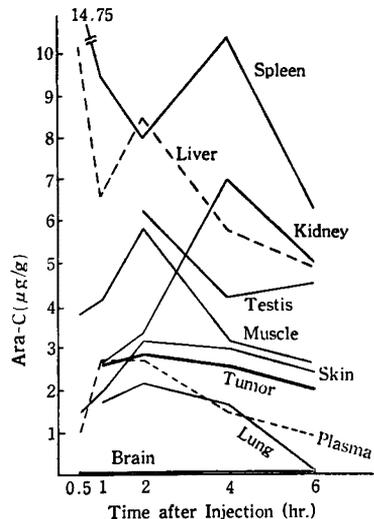


Fig. 6 Tissue level of Ara-C after intravenous injection of 100 mg/kg of Ara-C to mice (ICR) (n=5)

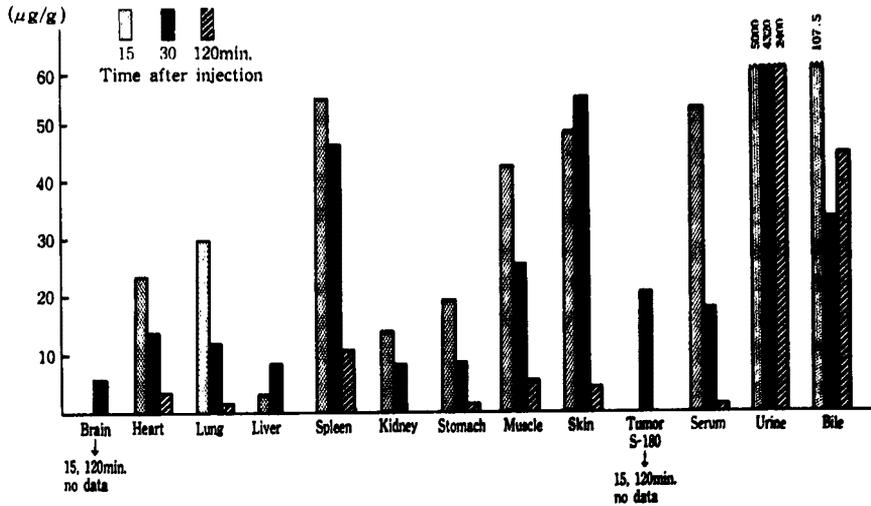
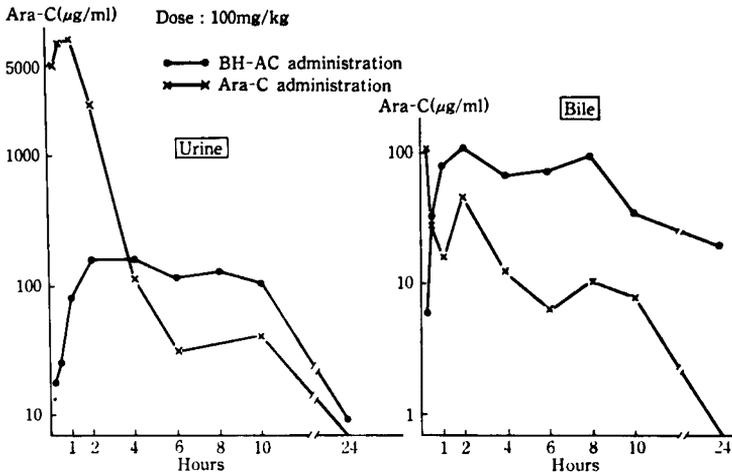


Fig. 7 Urinary and biliary level of Ara-C after intravenous injection of BH-AC or Ara-C to mice (n=5)



た場合の Ara-C の組織内濃度を示している。

棒グラフはそれぞれ、投与後 15 分、30 分、2 時間の薬剤濃度を表わしている。各臓器とも、15 分、30 分の値は高いが、持続時間が短く、2 時間後には極めて低値となっている。

Ara-C はマウスの各臓器に比較的平等に分布するが、脾、皮膚、筋肉に高く、脳、肝、腎が低値であった。腎の低濃度はマウス腎に高い deaminase 活性を有することと関係があると思われる。ヒト、サルでは各臓器に広く deaminase が分布するので、Ara-C の組織内濃度はマウスとは異なったパターンを呈することが予測される。

Ara-C は尿に極めて高濃度が、胆汁にも高濃度が排泄されるが、詳細については次の項で述べる。

3. 排泄

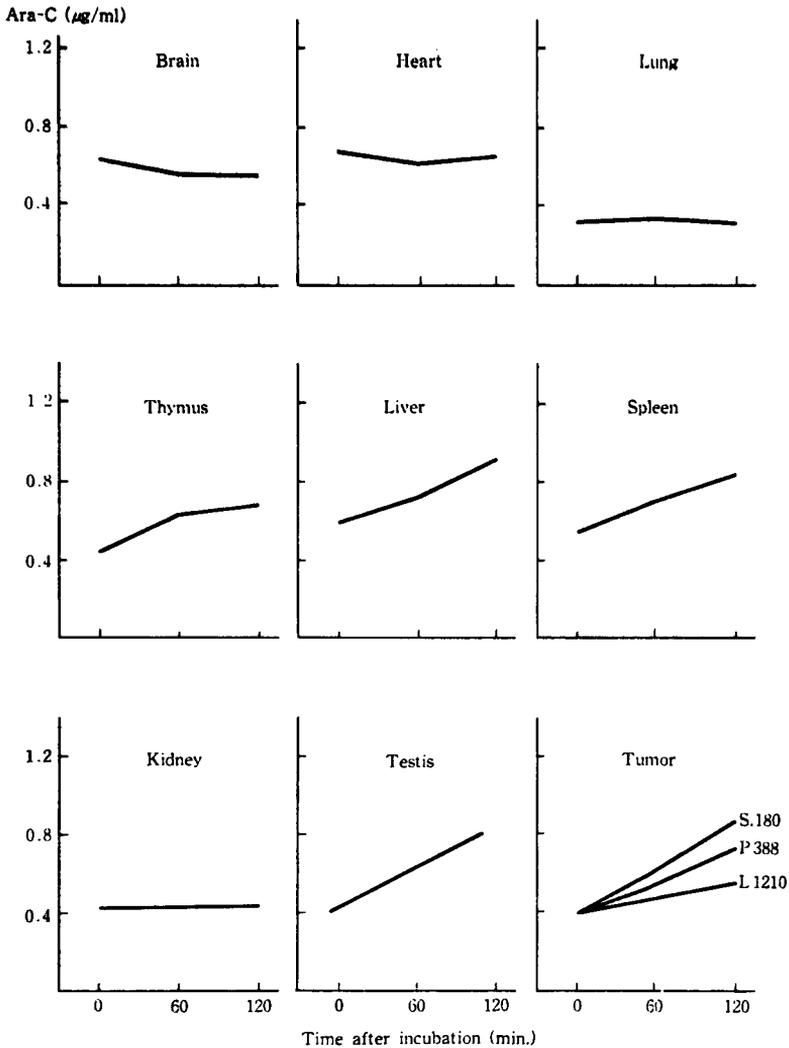
BH-AC はマウスやラットの尿中に全く検出されず、本剤は腎より排泄されない性質を有する。

BH-AC は胆汁中へ中等度量が排泄されるが、anthracycline 系薬剤や Vinca alkaloids のような優先的な高濃度の胆汁排泄はみられない。

Fig. 7 は ICR 系マウスに 100 mg/kg の BH-AC あるいは 100 mg/kg の Ara-C を静注し、尿中および胆汁中の Ara-C の濃度を検討したものである。

その結果、BH-AC 投与群の尿中 Ara-C 濃度は 100 µg/ml 前後のかなりの高濃度が 10 時間におわたって持続的に排泄されている。一方、Ara-C 投与群の尿中 Ara-C 濃度は投与後 4 時間までは極めて高値を示すが、比較

Fig. 8 Activation of BH-AC by mouse tissue homogenates
 BH-AC : 100 $\mu\text{g/ml}$, NADPH : 1.67 mM, THU : 25 $\mu\text{g/ml}$, Tissue homo.: 10%



的速く減少し、消失した。この尿中排泄動態からも、BH-AC は Ara-C の depot 型の薬剤として、長時間にわたり Ara-C を放出していることを示していると考えられる。

BH-AC 投与群の胆汁中 Ara-C 濃度は 50~100 $\mu\text{g/ml}$ の高濃度が 10 時間にわたり観察され、Ara-C 投与群の胆汁中 Ara-C 濃度よりも、1 時間以降は常に高濃度に検出されている。このことは、肝における BH-AC の Ara-C への活性化の進行と、マウス肝は deaminase の分布が比較的少ないことを反映している。

4. 代謝

Fig. 8 はマウスの各種組織乳剤と BH-AC を混合し、

NADPH 存在下に 2 時間 incubate して、BH-AC の活性化すなわち Ara-C の産生を検討したものである。

本実験で注意すべきことは、BH-AC の標品が 0.5~1% の割合に Ara-C を contamination していることと、BH-AC から発生した Ara-C が組織中の deaminase により不活性化されることである。

前者に関しては、incubation 前後の Ara-C 濃度の変動（上昇）を指標とし、後者に関しては tetrahydrouridine を添加して deamination の進行を阻止し、対処した。

実験の結果、BH-AC はマウスの肝、脾、胸腺、睪丸の組織乳剤中や Sarcoma 180, P-388, L 1210 などの

Table 2 Activation of BH-AC and inactivation of Ara-C by rabbit tissue homogenates

BH-AC : 50 $\mu\text{g/ml}$
 Ara-C : 25 $\mu\text{g/ml}$
 THU (tetrahydrouridine) : 50 $\mu\text{g/ml}$
 NADPH : 1.67 mmol
 Tissue homo. : 10%

Incubation time	Ara-C from BH-AC			Inactivation of Ara-C		
	0 min.	60 min.	120 min.	0 min.	60 min.	120 min.
Liver	1.03	0.46	0.29	22.50	0.93	—
Liver+THU	0.83	0.96	1.14	19.25	19.25	21.75
Liver+THU+NADPH	0.83	1.01	1.54			
Kidney	1.03	1.23	1.30	24.50	18.13	17.13
Kidney+THU	0.98	1.23	1.54	18.25	21.75	21.25
Spleen	0.93	1.25	1.65	23.00	21.50	20.50
Brain	1.20	1.15	1.18	24.00	22.00	22.50
Heart	1.15	1.04	1.04			
Lung	0.88	1.10	0.79			
Muscle	0.81	0.89	0.96			
Muscle+THU	1.64	1.32	1.05	19.85	21.50	23.50
Bone marrow	1.00	0.95	0.98			

(μg/ml)

腫瘍組織乳剤中で活性化され、Ara-C の増量を来した。マウス肝をあらかじめ 100°C に煮沸し、酵素活性を止めると、Ara-C の上昇はみられなかった。

Ara-C の定量は bioassay 法で行なっているが、この抗菌性を与える物質が Ara-C であることを確認するため、臓器乳剤と BH-AC の反応液を Amicon で濾過し、TLC plate にスポットし、水飽和 n-butanol 系で展開し、これを写し取って、寒天平板上に bioautogram を作成し、Rf 0.35 に明確な阻止円を与えること、この阻止円は Ara-C の Rf に一致することを確認し、活性化のみられる臓器乳剤の場合は incubation の時間の経過とともに阻止円が増大することを観察している。

次に、図には示さなかったが、Ara-C とマウスの各種組織乳剤を混合し、37°C に incubate して、Ara-C の不活性化を検討した。その結果、Ara-C はマウス腎で最も強く、小腸で中等度に、肝で軽度の不活性化されたが、その他の臓器や腫瘍組織では不活性化されなかった。

Table 2 はウサギの正常組織を使って、BH-AC の活性化と Ara-C の不活性化を検討したものである。

BH-AC はウサギの肝、脾、腎乳剤中で活性化され、Ara-C の増量を来した。

一方、Ara-C はウサギの肝乳剤中でのみ強く不活性化された。

ウサギ肝は BH-AC を活性化し Ara-C の産生を来すが、強い deaminase 活性を有するので、tetrahydrouri-

dine を添加しないとその活性化は観察できない。

NADPH は BH-AC の代謝を促進した。BH-AC から Ara-C への反応が ω および β 酸化の経路を経て進行する場合、NADPH あるいは NADH は coenzyme として必須であるため、促進効果ができると考えられる。

Fig. 9 はヒト剖検材料の乳剤を用いて、BH-AC の活性化を検討したものである。

tetrahydrouridine と NADPH 存在下において、BH-AC はヒトの肝、脾、腎乳剤中とある種の腫瘍たとえば大腸癌、急性リンパ性白血病細胞の乳剤中で活性化され、Ara-C の増量を来した。

ヒトの場合は剖検材料の質的差により個体差が大きく、肝、脾、腎などにおける BH-AC の活性化の強さにかんがりの変動がある。

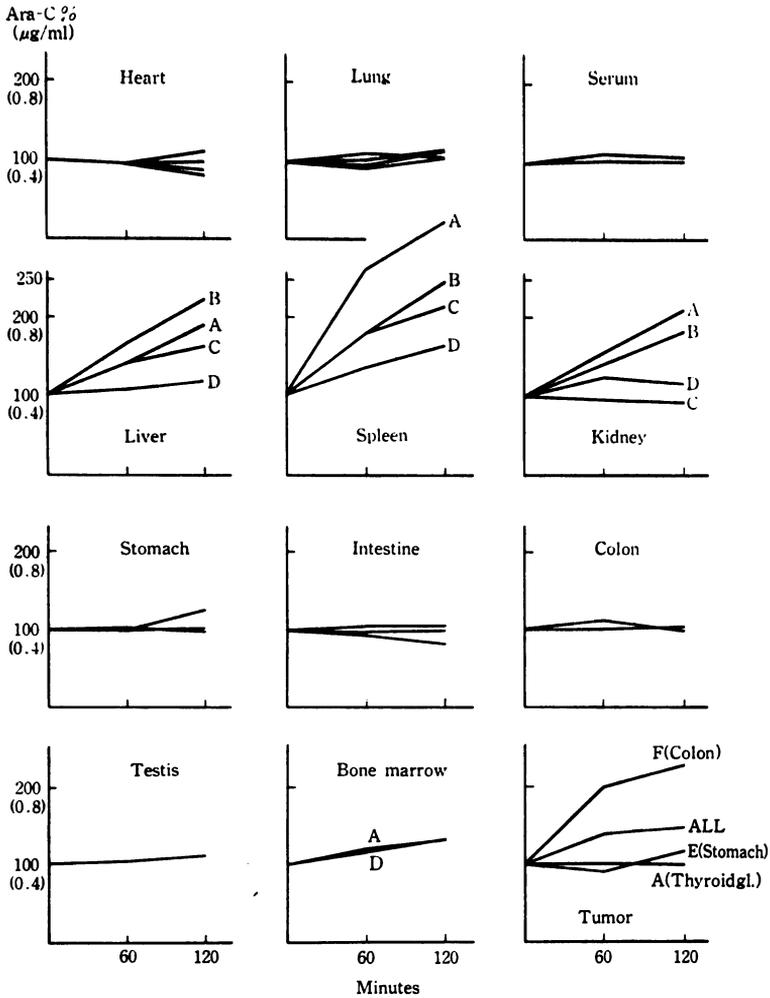
Fig. 10 はヒト剖検材料を用いて、Ara-C の不活性化を検討したものである。

10% 組織乳剤中に一定量の Ara-C を加え、2時間 incubate して、Ara-C の抗菌性の減弱について検討した。

その結果、ヒトでは殆どの組織で Ara-C を不活性化するが、肝で最も強く、脾、腎、胃、小腸、肺、心、腫瘍組織の乳剤中でも、かなり強く不活性化することが判明した。この場合も、個体差による変動がみられている。

Table 3 は以上のヒトとマウスの組織乳剤を用いた薬

Fig. 9 Activation of BH-AC by human tissue homogenates
 Tissue homo. : 10%, BH-AC : 100 $\mu\text{g/ml}$, NADPH : 1.67 mM, THU : 25 $\mu\text{g/ml}$



物代謝の実験を総括したものである。

その結果、BH-ACの活性化はヒトもマウスもほぼ同様の傾向を示し、肝、脾、腫瘍組織などで生じ、Ara-Cの増量を生じた。

一方、Ara-Cの不活性化すなわちAra-Cを脱アミノし、Ara-Uへ変換するdeaminaseの分布と強さはヒトとマウスにおいて大きな種差がみられ、マウスでは腎に最も強く、小腸、肝に軽度の活性がみられたのみであるのに対し、ヒトでは殆どの組織にdeaminaseは広く分布し、かつ強い活性がみられた。

III. 考 案

BH-ACはAra-Cのmarked compoundとして開発

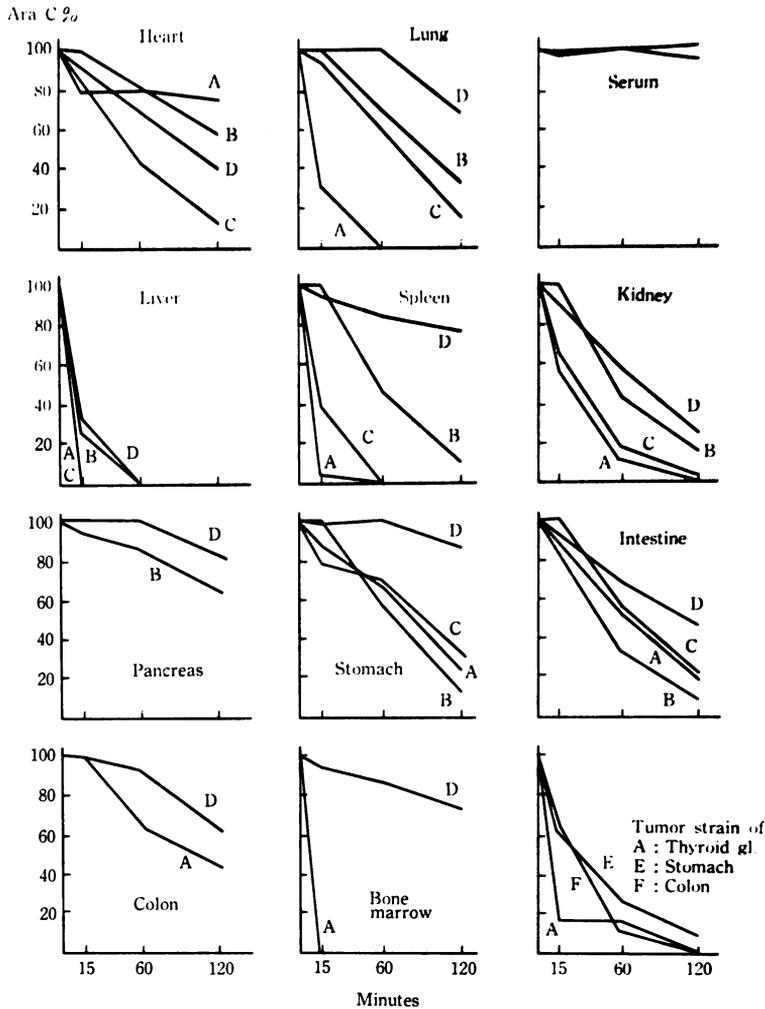
された薬剤であるので、その薬理動態は次の項目が重要である。

- (1) BH-AC自身の生体内動態
- (2) BH-ACのAra-Cへの活性化
- (3) 産生されたAra-Cの生体内動態
- (4) Ara-CのAra-CTPへの同化
- (5) Ara-CのAra-Uへの不活性化

BH-ACはcytidine deaminaseに抵抗性であり、また尿へ排泄されないため、生体内に長時間留まり、depot型の薬剤として体内に保持される。

BH-ACは長鎖の脂肪酸を含む脂溶性薬剤であるので、脾、肝、肺、骨髄(ラット)などの網内系の多い臓

Fig. 10 Distribution of cytidine nucleoside deaminase in human tissue homogenates
Tissue homo. : 10%, Ara-C : 25 μ g/ml



器にとくに高濃度に、また細胞内では脂質含量の高い細胞膜、ミトコンドリア、ミクロソームに高濃度に分布し⁶⁾。長く組織細胞内に存在し、徐々に代謝、解離されていく。

しかし、BH-AC自身は非活性であり、まずAra-Cに分解され、さらにkinaseによってAra-CTPに同化されなければならない。

BH-ACからAra-Cへの分解は直接的にあるいはsuccinyl-Ara-Cを経て行なわれる⁹⁾。

BH-ACからAra-Cの産生はすべての組織で行なわれるのではなく、肝、脾、腎およびある種の腫瘍組織で徐々に行なわれる。産生されたAra-Cはその組織に分

布すると同時に血液循環中に流入し、長時間血中濃度を保ち、これがまた腫瘍組織など全身の組織へ分布していく。

Ara-Cは腫瘍組織などでAra-CTP(Ara-C triphosphate)にリン酸化される。これはdeoxycytidine kinase, deoxycytidine monophosphate kinase, deoxycytidine diphosphate kinaseによりATPをco-factorとしてなされる。

このkinaseの活性の減少は実験動物腫瘍においてAra-C抵抗性の原因となるといわれている⁸⁾。

Ara-CTPはDNAポリメラーゼに作用し正常の前駆物質であるdeoxycytidine triphosphateのDNAへの取

Table 3 Activation of BH-AC (BH-AC→Ara-C) and inactivation of Ara-C (Ara-C→Ara-U) by human and mouse tissue homogenates
Tissue homogenates: 10%
BH-AC: 100 µg/ml
Ara-C: 25 µg/ml

	BH-AC→Ara-C		Ara-C→Ara-U	
	Man	Mouse	Man	Mouse
Brain		—		—
Heart	—	—	+	—
Lung	—	—	+	—
Thymus		+		—
Liver	+	+	+	+
Spleen	+	+	+	—
Kidney	+	—	+	+
Pancreas	—	—	—	—
Stomach	—	—	+	—
Intestine	—	—	+	+
Colon	—	—	±	
Testis	—	+	—	—
Muscle		—		—
Skin		—		—
Serum	—	—	—	—
Bone marrow	±		+	
Tumor	—	+	+	—
	+	+	+	—
	+	+	+	—

り込みを競合的に抑制し、DNA 合成阻害を招来する。RNA や蛋白質の合成は全く阻害しない。

一方、Ara-C は cytidine deaminase によって、アミノ基がはずれて、arabinosyl uracil (Ara-U) となり不活性化される。

deaminase の分布と活性は動物種差が大きい⁷⁾。ラットでは活性が少なく、マウス、モルモットでは腎に活性が強く、ウサギ、イヌは肝に、ヒト、サルでは肝、腎、脾、消化管、肺、心など殆どの臓器に広く分布し、強い活性がみられる⁸⁾。

このような動物種差による deaminase 分布の変動を反映して、BH-AC 投与後の Ara-C の血中濃度はラットは高く、サルでは低い。

白血病細胞の Ara-C に対する感受性はその同化作用 (Ara-CTP への変化) と不活性化作用 (Ara-U への変化) との函数であるといわれている^{7,8)}。

ヒト白血病において、血清中の deaminase 活性は Ara-C の臨床効果と逆相関し、また Ara-C 投与後の無効症例は白血病細胞の deaminase 活性が上昇してくる

症例が多いと報告されている^{7,8)}。

本研究より、BH-AC は Ara-C の depot 型の誘導体として、体内組織中に deaminase に抵抗して長時間留まり、これが masked compound として、生体内で徐々に活性化され、長時間にわたり Ara-C を放出することが判明した。

Ara-C は DNA 合成阻害剤すなわち S 期特異的薬剤であり⁹⁾、time dependent の抗細胞性を示すので、BH-AC からの Ara-C の放出動態はこの性質に適合したものと考えられる。

IV. 総 括

BH-AC は Ara-C の masked compound である。BH-AC と産生された Ara-C の生体内動態を HPLC (BH-AC) と bioassay (Ara-C) にて検討した。

1) 血中濃度; マウスとウサギに BH-AC 静注後の BH-AC の血中濃度の $t_{1/2 \beta}$ はそれぞれ 0.43 時間、0.59 時間であった。BH-AC から産生された Ara-C の血中濃度は最高濃度は高くないが、数時間にわたり持続的に観察された。一方、Ara-C 投与後の Ara-C 血中濃度は最高濃度は高いが、持続時間は短い。

2) 組織内濃度; BH-AC は Sarcoma 180 担瘤マウスの肝、脾、肺、腎、腫瘍組織に高濃度に長時間分布し、産生された Ara-C は脾、肝、腎、睪丸に高濃度に、腫瘍組織に中等度濃度に、長時間観察された。

BH-AC は尿に排泄されず、胆汁中に中等度量が排泄された。

3) 代謝; BH-AC はヒトの肝、脾、腎、腫瘍組織乳剤中で、マウスの肝、脾、胸腺、睪丸、腫瘍組織の乳剤中で Ara-C に活性化された。一方、Ara-C はヒトの肝、脾、肺、胃、小腸の乳剤中で強く Ara-U に不活性化され、マウスの腎、小腸で中等度に不活性化された。

BH-AC は組織内に貯留し、長時間にわたり Ara-C を放出するが、BH-AC と Ara-C の代謝は動物種により、組織の種類により、あるいは腫瘍の種類により大きな差があることを注意しなければならない。

<謝辞>本研究を行なうに当たり、ヌードマウス移植ヒト ALL 細胞 (市川株)¹¹⁾を提供賜った国立がんセンター病院北原武志医長、薬剤の提供および実験の一部に協力された旭化成工業(株)の関係者の各位に対し心から謝意を表す。

なお、本研究の要旨は第 28 回日本化学療法学会総会 (昭和 55 年 6 月、東京)、第 18 回日本癌治療学会総会 (昭和 55 年 9 月、東京)、第 12 回国際化学療法学会 (昭和 56 年 7 月、フローレンス) にて逐次発表した。

文 献

- 1) AKIYAMA, M.; J. OH-ISHI, T. SHIRAI, etc.: The

- synthesis of new derivatives of 1- β -D-arabinofuranosylcytosine. Chem. Pharm. Bull. 26 (3) : 981~984, 1978
- 2) AOSHIMA, M.; S. TSUKAGOSHI, Y. SAKURAI, etc.: Antitumor activity of newly synthesized N⁴-acyl-1- β -D-arabinofuranosylcytosine. Cancer Res. 36 : 2726~2732, 1976
 - 3) MEHTA, B. M.; M. B. MEYERS & D. J. HUTCHINSON: Microbiologic assay for cytosine arabinoside. Cancer Chemotherapy Rep. 59 : 515~522, 1975
 - 4) CAMIENER, G. W.; C. G. SMITH: Studies of enzymatic deamination of cytosine arabinoside. 1 Enzyme distribution and species specificity. Biochem. Pharmacol. 14 : 1405~1416, 1965
 - 5) SKIPPER, H. E.; F. M. SCHABEL & W. S. WILCOX: Experimental evaluation of potential anticancer agents. XXI Scheduling of arabinosyl cytosine to take advantage of its S-phase specificity against leukemia cells. Cancer Chemother. Rept. 51 : 123~165, 1967
 - 6) HOSHI, A.; M. IGO, K. KURETANI etc.: Autoradiographic study on the distribution of cyclocytidine in mice. Chem. Pharm. Bull. 22 : 2311~2317, 1975
 - 7) NAKAMURA, T.: Chemotherapy of acute leukemia from the viewpoint of the action mechanism of antitumor agents. Acta Hematologica Japonica 43 : 1022~1033, 1980
 - 8) 中村 徹, 上田 孝典: ara-C およびその誘導体. 癌と化学療法 9 (8) : 1339~1351, 1982
 - 9) OH-ISHI, J.; T. KATAOKA, S. TSUKAGOSHI, etc.: Production of N⁴-succinyl-1- β -D-arabinofuranosylcytosine, a novel metabolite of N⁴-behenoyl-1- β -D-arabinofuranosylcytosine, in mice and its biological significance. Cancer Res. 41 : 2501~2506, 1981
 - 10) 太田和雄, 他: 癌化学療法の基礎と臨床, 癌と化学療法社, 東京, 1977
 - 11) 北原武志, 下山正徳, 湊 啓輔, 他: ヌードマクス移植ヒト白血病による研究—in vivo 感受性試験による抗白血病剤スクリーニングへの応用。癌と化学療法 7 (6) : 957~965, 1980

IN VIVO DISTRIBUTION AND ACTIVATION OF N⁴-BEHENOYL-1- β -D-ARABINOFURANOSYL CYTOSINE(BH-AC)

HIROSHI FUJITA, KATSUI OGAWA and KIYOJI KIMURA*

Dept. of Bacteriology, School of Dental Medicine, Tsurumi University
National Nagoya Hospital*

BH-AC is a masked compound of Ara-C. The pharmacokinetics of BH-AC and produced Ara-C were studied by HPLC (BH-AC) and bioassay (Ara-C).

1) Blood level; $T_{1/2\beta}$ of BH-AC in the blood in mice and rabbits was 0.43 hr. and 0.59 hr., respectively after iv injection. The blood level of Ara-C produced from BH-AC was not so high, but persisted for several hours. While, the blood level of Ara-C after Ara-C injection showed high maximum level but very short duration.

2) Tissue level; BH-AC was distributed highly in the liver, spleen, lung, kidney and tumor tissues, and Ara-C from BH-AC was continuously found in the spleen, liver, kidney, testis and tumors in Sarcoma 180 bearing mice. BH-AC was moderately excreted in the bile, but not in the urine.

3) Metabolism; BH-AC was activated to Ara-C in the homogenates of the liver, spleen, kidney and tumor tissues (colon cancer, ALL) from man, and in the liver, spleen, thymus, testis and tumor tissues (S.180, P-388, L-1210) from mice.

Ara-C was inactivated to Ara-U strongly in the homogenates of the liver, spleen, lung, stomach, intestine, etc. from man, while moderately in the kidney and intestine from mice.

BH-AC persisted in the tissues and released Ara-C for a long time. It must be cared that the strength of the metabolism of BH-AC and Ara-C has a wide variation among animals, organs and various tumors.

Key words: Behenoyl-Ara-C (BH-AC), Blood and Tissue levels, Metabolism