

総説

細胞内のデオキシヌクレオシド三リン酸濃度の制御と抗癌治療への応用

松本吉博

中部大学応用生物学部

要 旨

細胞の遺伝情報を正確に伝えていくために、第一に DNA 複製の機構が正しく働くことが必須である。そのために複製に関わる主要な DNA ポリメラーゼは、非常に高い精度を持って DNA 合成反応を行なっている。しかしながら、その精度は DNA 合成酵素の特質だけで担保されるのではなく、合成反応の基質であるデオキシヌクレオシド三リン酸 (dNTP) が適切な濃度で存在することが前提である。本総説では、主に哺乳類細胞内における dNTP 濃度の調節の機構、個々のヌクレオチド間の不均衡が惹き起こす障害およびその応用としての癌治療薬、そしてそれらの研究における細胞内の dNTP の測定法について解説する。

キーワード: dNTP, 抗癌剤, ヌクレオシドアナログ, ヌクレオチド合成

1. はじめに

細胞の DNA 複製と修復のために、4つのデオキシヌクレオシド三リン酸 (dNTP), すなわち dATP, dCTP, dGTP, dTTP は基質として必須である。細胞の dNTP の含有量 (dNTP プール) とその構成比を適切な状態に保つことが、正確な DNA 複製と修復に必要であることが知られている。たとえば 1979 年には, CHO (Chinese Hamster Ovary) 細胞の dTTP 合成欠損株が高い頻度で突然変異を起こすことが報告されており (Meuth et al. 1979), 同様に dNTP の生合成を乱す変異を持つ細胞において高頻度の突然変異が観察される報告が相次いだ (Weinberg et al.

1981; Meuth 1983)。また in vitro DNA 合成系を用いた研究では, dNTP の過剰あるいは欠乏による間違ったヌクレオチドの取り込み, dNTP の過剰による校正機能の阻害やフレームシフトを惹き起こすことが示された (Mathews 2006)。これらの観察から, 正常状態の細胞では dNTP プールはかなり厳密に管理されていることが判る。ここで注意すべきは, 真核生物の DNA 複製と修復は, 核とミトコンドリアで別々に起こるため, それぞれで dNTP プールを調節すること, また核における DNA 複製は S 期でのみ起こるため, 核 DNA のために使われる細胞質の dNTP プールは細胞周期によるコントロールを受けることである。実際に細胞における dNTP の代謝の調節はどのように行なわれているかを次章で概説する。

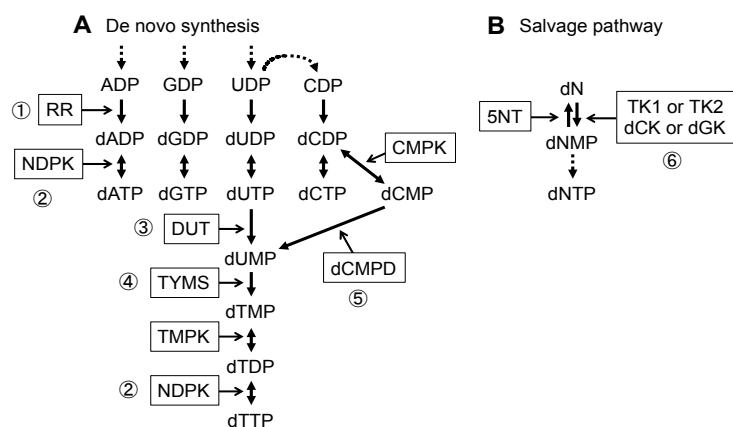


図 1 細胞内における dNTP の代謝経路。

A 新規合成経路, B 再利用経路。各々の反応を触媒する酵素は枠で囲ってある。本文に説明のある反応は番号で示してある。

2. dNTP の生合成の調節

哺乳類細胞において dNTP の合成が新規合成 (de novo synthesis) と再利用経路 (salvation pathway) の2通りの経路で行われていることは, よく知られている (図 1)。

新規合成経路は, 細胞周期 S 期において必要とされる大量の dNTP 合成を担っている。この経路では, 細胞内に豊富に存在するリボ

ヌクレオシド二リン酸 (NDP) をリボヌクレオチドレダクターゼ (ribonucleotide reductase, RR) によりデオキシヌクレオシド二リン酸 (dNDP) に還元した後(図 1 反応①), NDP キナーゼ (NDPK; 図 1 反応②) により dNTP が合成される. この経路の律速段階はリボヌクレオチドレダクターゼによる還元反応であり, この酵素活性をアロステリック的に制御することにより個々の dNTP の量を調整している.

4つの dNTP の合成経路のうち, dTTP の合成経路が他の 3 つにくらべ複雑になっている. これは, チミン塩基を直接合成せず, dUMP のウラシルをメチル化して(図 1 反応④)利用するためである. この反応は通常 dTTP 合成の律速段階ではないが, チミジル酸シンターゼ (TYMS) は dTTP の新規合成に必須であり, S 期に発現が増加する.

チミジル酸シンターゼの基質, dUMP の生成は, dCMP から dCMP デアミナーゼ (dCMPD; 図 1 反応⑤) によって作られる経路と dUTP が dUTP 脱ピロリン酸化酵素 (DUT; 図 1 反応③) によって分解されて作られる経路があるが, 通常は 80%以上が dCMP デアミナーゼの経路で生成される (Bianchi et al. 1987). dCMP デアミナーゼの酵素活性もアロステリック的に制御されている.

再利用経路は, 細胞内で核酸が分解されて生じたり, あるいは細胞外から取り込まれたヌクレオシドや核酸塩基を材料として dNTP の合成を行なう経路であり, 後述する抗癌剤として使われる化合物の多くも再利用経路によって活性化される. この経路ではデオキシヌクレオシドの一リン酸化反応(図 1 反応⑥)が律速段階となっている. この反応は, 細胞質ではチミジンキナーゼ 1 (TK1; チミジンを担当) とデオキシシチジンキナーゼ (dCK; A, C, G を担当) が働き, ミトコンドリアではチミジンキナーゼ 2 (TK2; チミジンを担当) とデオキシグアノシンキナーゼ (dGK; A, C, G を担当) が働く.

これらの dNTP 合成経路の中で, dNTP プールの保全のために特に重要な酵素についてそのメカニズムなどを個々に概説する.

2-1. リボヌクレオチドレダクターゼ酵素活性のアロステリック制御

リボヌクレオチドレダクターゼは, 4つの NDP すべてを

基質としてそれぞれの dNDP を生成することができる酵素である (Ahmad & Dealwis 2013). その構造は, α サブユニットと β サブユニットからなるヘテロ複合体を形成し, $\alpha_2\beta_2$ や $\alpha_n(\beta_2)_m$ ($n=4$ または 6 , $m=1, 2$ または 3) のような形をとる(図 2).

α サブユニットは, アロステリック制御のためのエフェクター結合部位が2種類あり, 全体的な活性を制御する A 部位と基質特異的な制御を行なう S 部位が存在する. A 部位には, ATP か dATP のどちらかが結合し, ATP が結合するとリボヌクレオチドレダクターゼを活性化し, dATP が結合すると不活化する. ATP と dATP の濃度比は増殖中の細胞で数百倍, 休止中の細胞では千倍以上の差になるが, A 部位への結合性は dATP の方が ATP より 10~100 倍強い. 最近のリボヌクレオチドレダクターゼの構造研究 (Fairman et al. 2011) から, A 部位への ATP の結合は α サブユニットの二量体形成を促進し, dATP の結合は六量体形成を促すというモデルが提出されている. リボヌクレオチドレダクターゼの活性部位は α サブユニットと β サブユニットの結合面にあり, α サブユニットの二量体と β サブユニットの二量体は活性のある結合ができるが, α サブユニットの六量体とは活性の出るように β サブユニットが結合できないと考えられる.

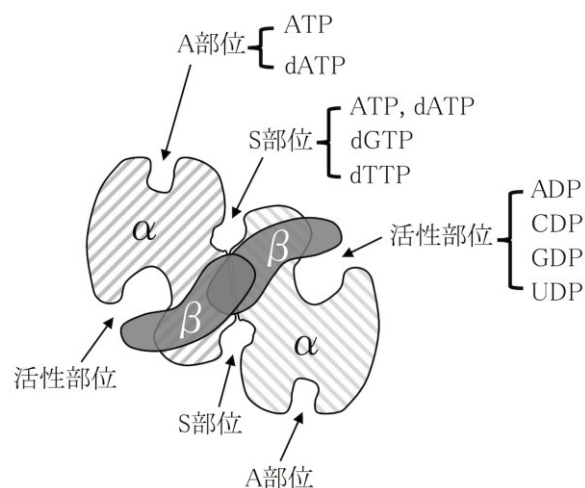


図 2 リボヌクレオチドレダクターゼ $\alpha_2\beta_2$ の構造の模式図.

アロステリック制御のための A 部位と S 部位および活性部位とそれぞれの部位に結合しうるエフェクターあるいは基質のリストを示してある.

S 部位での制御については、ATP または dATP が結合した場合 CDP あるいは UDP が活性部位に結合することが促進され、dTTP が S 部位に結合した時は GDP が、同様に dGTP が S 部位に結合した時は ADP が、それぞれ活性部位に結合する。しかしながら dCTP が S 部位に結合することはない。

ヒトのリボヌクレオチドレダクターゼでは、 α サブユニットは RRM1 タンパク質 (90 kDa) だけだが、 β サブユニットとして RRM2 (51 kDa) と RRM2B (41 kDa) の 2 種がある。RRM2 は増殖中の細胞の S 期で発現しており、核の DNA 複製に必要な dNTP の新規合成にたずさわっている。これに対し RRM2B は、休止中の細胞でも構成的に発現しており、また p53 によって誘発され、DNA 修復やミトコンドリア DNA 複製に必要な dNTP 新規合成のために働いていると考えられる。

リボヌクレオチドレダクターゼの遺伝子に変異を持ったマウスの培養細胞の dNTP の量比を調べた研究が報告されている (Weinberg et al. 1981)。RRM1 の S 部位に起きた変異のために dGTP と dTTP によるフィードバック制御が働かなくなった細胞では、dCTP が約 2 倍、dGTP が約 3 倍に増加していた。これに対し A 部位に変異を持つ細胞では、dCTP と dTTP が約 3 倍、dATP が約 10 倍、dGTP は約 7 倍に増加していた。またどちらの細胞株も、突然変異の発生率が顕著に上昇しているのが観察された。

以上のようにリボヌクレオチドレダクターゼは dNTP の生合成に重要な役割を果たしているため、これを癌治療のターゲットとしてその阻害剤の開発研究が行われてきた (Chapman & Kinsella 2012) (図 3)。ヒドロキシウレア (hydroxyurea) はその最初期の薬剤の 1 つで、細胞周期

を S 期で止めるために培養細胞の研究でもよく使われているが、これは RRM2 サブユニットを不活化して dNTP 合成を阻害する。ヒドロキシウレアを放射線治療の増感薬として組み合わせる臨床試験がいろいろな条件で行なわれてきたが、骨髄抑制や白血球減少などの副作用の強さや体内での半減期の短さ、リボヌクレオチドレダクターゼへの結合性の低さなどから実用化には至っていない。

しかしながらヒドロキシウレアが放射線の効果を増強することは確実であるので、抗癌剤の候補としてのより良いリボヌクレオチドレダクターゼの阻害剤の探索が行われた (Chapman & Kinsella 2012)。トリアピン (triapine) は、ヒドロキシウレアと同様にリボヌクレオチドレダクターゼの β サブユニットをターゲットとしている。ヒドロキシウレアが RRM2B には RRM2 に比べ 1/3 の阻害活性しかないのに対し、トリアピンはどちらの β サブユニットに対しても同程度に強く阻害する。細胞レベルの研究では、トリアピンはヒドロキシウレア耐性あるいはゲムシタビン (後述) 耐性細胞にも効果があつたと報告されており、放射線治療との組み合わせで現在、臨床試験中である。

リボヌクレオチドレダクターゼの α サブユニットをターゲットとする薬剤の 1 つとして、ゲムシタビン (gemcitabine) がある。ゲムシタビンは、膵臓癌への効果が認められた数少ない薬剤の 1 つであるが、その作用機序は二リン酸に変換された後 α サブユニットの活性部位に結合してリボヌクレオチドレダクターゼの六量体の形成を促すことによる。他に、 α サブユニットの A 部位をターゲットとするフルダラビン (Fludarabine)、クラドリビン (Cladribine)、クロファラビン (Clofarabine) は、癌治療薬として承認されているが、いずれも体内で三リン酸に代謝さ

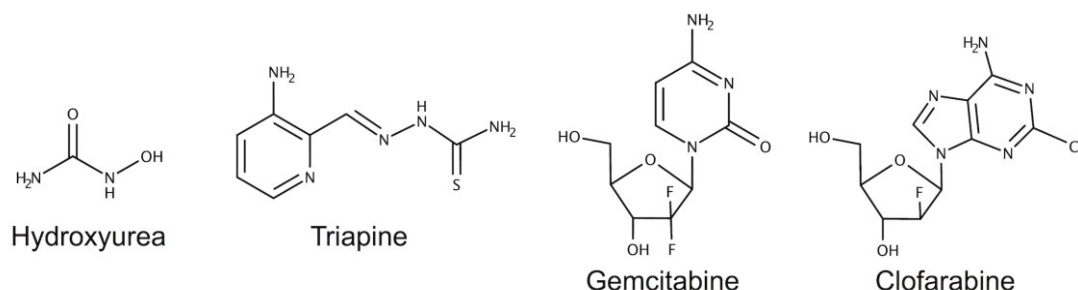


図 3 リボヌクレオチドレダクターゼの阻害剤の構造

れた後 A 部位に結合しリボヌクレオチドレダクターゼの六量体形成を促進する (Ahmad & Dealwis 2013). これら A 部位をターゲットとする薬剤の代謝物はしばしば S 部位にも結合しうるため、この結合によるリボヌクレオチドレダクターゼの基質特異性の変化も dNTP 合成に影響すると考えられる。

2-2. チミジル酸シンターゼによる dTMP 生成反応

チミジル酸シンターゼは、dTTP の新規合成反応経路の要に位置する酵素である。dUMP にメチル基を付加して dTMP を生成する際、5,10-メチレンテトラヒドロ葉酸をメチル基供与体として利用し、ジヒドロ葉酸を生成する。チミジル酸シンターゼを癌の治療のターゲットとするのは、1957 年に開発されたフルオロウラシル (fluorouracil) で、現在も抗癌剤として広く使われている。チミンの類似体であるフルオロウラシルは、細胞内で FdUMP に変換された後、dUMP の代りにチミジル酸シンターゼと 5,10-メチレンテトラヒドロ葉酸に結合して強固な複合体を形成し、チミジル酸シンターゼを不活化する。その結果、細胞内の dTTP の量が減少するとともに他の dNTP との量比のバランスが崩れ、DNA 合成が阻害され細胞死に至る。フルオロウラシルはこのままの形で使われる以外に、いろいろなプロドラッグや様々な派生物が開発されている。代表的なものを図 4 に示す。これらは体内の代謝経路で活性化される。

フルオロウラシルによってチミジル酸シンターゼを効果的に不活化するには充分量の 5,10-メチレンテトラヒドロ葉酸が必要なので、葉酸のリサイクルを活発にするためロイコボリン (leucovorin) が組み合わされることが多い。また逆に、5,10-メチレンテトラヒドロ葉酸を枯渇させて直接チミジル酸シンターゼを不活化する目的で、葉酸のリサイクルを阻害するメトトレキサート (methotrexate)

やラルチトレキセド (raltitrexed) が抗癌剤として使われる場合もある。これらはすべて葉酸類縁化合物である (O' Connor 2005)。

2-3. dCMP デアミナーゼのアロステリック制御

dCMP デアミナーゼの酵素活性は、アロステリック制御を受け、dCTP によって活性化され、dTTP によって阻害される (Maley & Maley 1990). dCMP デアミナーゼはホモ六量体として機能し、dCTP が制御部位へ結合する時は六量体を安定化するのに対し、dTTP の同じ場所への結合は六量体構造を不安定にする。このような dCMP デアミナーゼの活性制御が、細胞内の dCTP と dTTP の量と構成比を調整しているのである。

dCMP デアミナーゼの活性を失った細胞は、すぐに死に至るわけではないが、過剰量の dCTP と極端に減少した dTTP というアンバランスな構成比になり、突然変異の発生率が非常に高くなる (Weinberg et al. 1981). この場合、細胞の培地にデオキシシチジンとデオキシチミジンを加えることにより変異の発生率の上昇を抑えられた。別の dCMP デアミナーゼ変異細胞株を使った研究では、G1 期が短くなりその分 S 期が長くなるのが観察され、培地にデオキシチミジンを添加すると G1 期が長くなり S 期が短くなった (Eriksson et al. 1984) .

dCMP デアミナーゼの阻害薬としてテトラヒドロデオキシウリジン (thUdR) が詳しく研究されてきた。培地に thUdR に加えることにより、dCMP デアミナーゼはほぼ完全に阻害される。その際 dCTP 量が約 8 倍まで増加するが、他の 3 つの dNTP については殆ど影響がなかった (Heinemann & Plunkett 1989). 今までのところ dCMP デアミナーゼを直接ターゲットにする抗癌剤は開発されていない。これは dCMP デアミナーゼがなくても、dUTP の脱ピロリン酸化酵素による分解からある程度 dUMP が

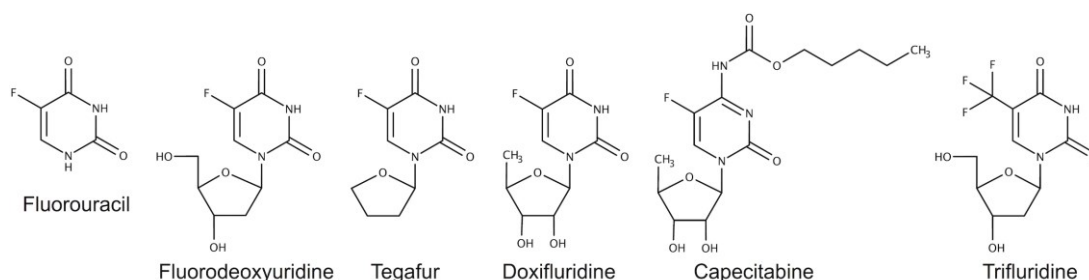


図 4 フルオロウラシルおよびその派生物の構造

供給されるからと考えられる。興味深いことに、リボヌクレオチドレダクターゼの阻害薬で抗癌治療に使われているゲムシタビンは dCMP デアミナーゼによって不活化される (Heinemann et al. 1992)。このことは、dCMP デアミナーゼの阻害薬たとえば thUdR を組み合わせることによりゲムシタビンの抗癌効果を高められる可能性を示唆する。

3. 細胞内 dNTP 量の測定

3-1. dNTP 量の測定の方法

細胞内で dNTP プールがどのように維持されているか、あるいはその生合成に関わる遺伝子の変異や阻害因子によってどのように変動を受けるかを調べるには、実際に細胞内にある dNTP の量を直接定量する必要がある。その方法として、(1) HPLC を用いてそれぞれの dNTP を分離して解析する; (2) DNA ポリメラーゼを使ってプライマーの延長効率により個別の dNTP を定量する; の主に 2 つの手法が使われている。だが、一般に DNA ポリメラーゼを使った方法が HPLC を用いる方法より感度が高く、少量にサンプルの解析に向いている。最近 LC-MS/MS を使った高感度の方法も開発されたが、dGTP の検出に問題があり 4 つの dNTP のバランスを検証するには不適當である (Chen et al. 2009)。したがってここでは、DNA ポリメラーゼを用いた測定について詳しく見ていく。

典型的な DNA ポリメラーゼによるアッセイでは、合成オリゴヌクレオチドのプライマー: 鋳型鎖を用いる。鋳型鎖としては、A, C, G, T のそれぞれの測定に適したオリゴヌクレオチド、すなわち測定したいヌクレオチドに相補的なヌクレオチドを多く含む鋳型鎖を 4 種用意する。そしてこのプライマー: 鋳型鎖上で、細胞から抽出したヌクレオチドプールと、測定したいヌクレオチド以外の充分量の dNTP とその中の 1 種の放射性三リン酸を基質として、エキソヌクレアーゼ活性を持たない DNA ポリメラーゼで

DNA 合成を行う。ヌクレオチドプール内の個々の dNTP の量は、DNA に取り込まれた放射活性を計測することにより、求められる。この方法では、20 万個の細胞から抽出されたヌクレオチドプールでも充分定量することができる (Sherman & Fyfe 1989)。

しかし最近、この方法で注意すべき点があることが報告された (Ferraro et al. 2010)。それまで DNA ポリメラーゼによるアッセイには、Klenow 酵素が用いられることが多かったが、この酵素はある程度リボヌクレシド三リン酸も基質として取り込むことが示された。通常の方法で抽出したヌクレオチドプールには、dNTP の数百倍もの NTP が含まれているため、Klenow 酵素を用いた場合には dNTP 量を過大評価する恐れがある。Ferraro らは、Taq DNA ポリメラーゼと Thermo Sequenase が NTP の影響が少ない酵素として dNTP 濃度測定アッセイに使うことを勧めている。これに対し、筆者の研究室では、Sequenase Ver.2 も NTP の取り込みが低く、dNTP 濃度測定アッセイに使えることを確認している (未発表データ)。

これまでに発表された DNA ポリメラーゼによるアッセイの殆どは放射性 dNTP の取り込みを測ることにより高い感度を達成している。これに対し Wilson らは、Taqman プローブを応用して蛍光色素で高い感度を得る測定法を開発している (Wilson et al. 2011)。

3-2. dNTP 濃度の実測例

実際に細胞内の dNTP 濃度を測定した場合、その値は細胞の種類、培養条件、アッセイの方法によってある程度変化することが予想される。ただ一般的な傾向として細胞内に存在する dNTP の量の目安として、これまでに報告されたデータから代表的なものを表 1 に挙げておく。また抗癌剤による dNTP 量への影響の一例として、フルオロウラシル、フルオロデオキシウリジンによる dTTP の量の変化を表 2 に示す。

表 1 増殖中の培養細胞中の各 dNTP の量 (pmol/10⁶ cells)

文献	細胞	測定法	dTTP	dCTP	dATP	dGTP
Sherman et al. 1989	RPMI-8402	DNA pol.	84	25	95	50
		HPLC	97	25	84	56
Ferraro et al. 2009	Human fibroblasts	DNA pol.	92	44	47	18
		HPLC	103	44	45	18

表 2 フルオロウラシルあるいはフルオロデオキシウリジンによる細胞内 dTTP 量の変化 (pmol/10⁶ cells)

文献	細胞	測定法	無処理時のdTTP	FU/FUdRで24時間 処理後のdTTP
Grogan et al. 2011	HT-29	DNA pol.	49	32 (7.5 μ M FUdR)
	HeLa	DNA pol.	32	17 (7.5 μ M FUdR)
Guo et al. 2015	HepG2	LC/MS/MS	47	21 (50 μ M FU)

FU, フルオロウラシル; FUdR, フルオロデオキシウリジン

4. おわりに

以上、細胞内における dNTP 濃度の調整とこれをターゲットとする抗癌剤について概説してきたが、抗癌剤の作用はここで述べたメカニズムだけが起こるわけではない。たとえばフルオロウラシルは、チミジル酸シンターゼを阻害する以外に、デオキシ三リン酸として DNA ポリメラーゼにより DNA に取り込まれた結果、DNA 修復酵素によりダメージと認識され修復反応を誘導する。またリボ三リン酸として RNA ポリメラーゼにより RNA に取り込まれ、RNA のプロセッシングや翻訳に障害を起こす。ゲムシタビンの場合も同様に、デオキシ三リン酸に変換されてから DNA に取り込まれ DNA 合成を阻害することが知られている。このように核酸塩基やヌクレオシドの類縁化合物の場合は、正常なヌクレオチドの代謝経路によって様々な派生物に変換されながら、それぞれを認識する酵素の活性にも影響を及ぼすと考えられる。したがってこのような薬剤の作用を評価する際には、もともと考えられていたターゲット以外への影響も合わせて検証することが必要である。

引用文献

- Ahmad MF, Dealwis CG. The structural basis for the allosteric regulation of ribonucleotide reductase. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 117: 389-410, 2013.
- Bianchi V, Pontis E, Reichard P. Regulation of pyrimidine deoxyribonucleotide metabolism by substrate cycles in dCMP deaminase-deficient V79 hamster cells. *Mol Cell Biol*. 7: 4218-24, 1987.
- Chapman TR, Kinsella TJ. Ribonucleotide reductase inhibitors: a new look at an old target for radiosensitization. *Front Oncol*. 1: 56, 2012.
- Chen P, Liu Z, Liu S, Xie Z, Aimuwwu J, Pang J, Klisovic R, Blum W, Grever MR, Marcucci G, Chan KK. A LC-MS/MS method for the analysis of intracellular nucleoside triphosphate levels. *Pharm Res*. 26: 1504-15, 2009.
- Eriksson S, Skog S, Tribukait B, Jäderberg K. Deoxyribonucleoside triphosphate metabolism and the mammalian cell cycle. Effects of thymidine on wild-type and dCMP deaminase-deficient mouse S49 T-lymphoma cells. *Exp Cell Res*. 155: 129-40, 1984.
- Fairman JW, Wijerathna SR, Ahmad MF, Xu H, Nakano R, Jha S, Prendergast J, Welin RM, Flodin S, Roos A, Nordlund P, Li Z, Walz T, Dealwis CG. Structural basis for allosteric regulation of human ribonucleotide reductase by nucleotide-induced oligomerization. *Nat Struct Mol Biol*. 18: 316-22, 2011.
- Ferraro P, Franzolin E, Pontarin G, Reichard P, Bianchi V. Quantitation of cellular deoxynucleoside triphosphates. *Nucleic Acids Res*. 38: e85, 2010.
- Grogan BC, Parker JB, Guminski AF, Stivers JT.

- Effect of the thymidylate synthase inhibitors on dUTP and TTP pool levels and the activities of DNA repair glycosylases on uracil and 5-fluorouracil in DNA. *Biochemistry*. 50: 618-27, 2011.
- Guo J, Chen Q, Lam CW, Wang C, Wong VK, Xu F, Jiang Z, Zhang W. Application of artificial neural network to investigate the effects of 5-fluorouracil on ribonucleotides and deoxyribonucleotides in HepG2 cells. *Sci Rep*. 5:16861, 2015.
- Heinemann V, Plunkett W. Modulation of deoxynucleotide metabolism by the deoxycytidylate deaminase inhibitor 3,4,5,6-tetrahydrodeoxyuridine. *Biochem Pharmacol*. 38: 4115-21, 1989.
- Heinemann V, Xu YZ, Chubb S, Sen A, Hertel LW, Grindey GB, Plunkett W. Cellular elimination of 2',2'-difluorodeoxycytidine 5'-triphosphate: a mechanism of self-potential. *Cancer Res*. 52: 533-9, 1992.
- Maley F, Maley GF. A tale of two enzymes, deoxycytidylate deaminase and thymidylate synthase. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol*. 39: 49-80, 1990.
- Mathews CK. DNA precursor metabolism and genomic stability. *FASEB J*. 20: 1300-14, 2006.
- Meuth M, L'Heureux-Huard N, Trudel M. Characterization of a mutator gene in Chinese hamster ovary cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 76: 6505-9, 1979.
- by deoxyribonucleoside triphosphate pool imbalances in mammalian cells. *Exp Cell Res*. 181: 305-16, 1989.
- O'Connor OA. Pharmacological Modulation of Fluoropyrimidines: Building on the Lessons of the Past. in *Cancer Drug Discovery and Development: Combination Cancer Therapy: Modulators and Potentiators*. ed. Schwartz GK. Humana Press, Totowa NJ. pp 133-174, 2005
- Sherman PA, Fyfe JA. Enzymatic assay for deoxyribonucleoside triphosphates using synthetic oligonucleotides as template primers. *Anal Biochem*. 180: 222-6, 1989.
- Weinberg G, Ullman B, Martin DW Jr. Mutator phenotypes in mammalian cell mutants with distinct biochemical defects and abnormal deoxyribonucleoside triphosphate pools. *Proc Natl Acad Sci USA*. 78: 2447-51, 1981.
- Wilson PM, Labonte MJ, Russell J, Louie S, Ghobrial AA, Ladner RD. A novel fluorescence-based assay for the rapid detection and quantification of cellular deoxyribonucleoside triphosphates. *Nucleic Acids Res*. 39: e112, 2011.

Title : Control of cellular dNTP levels and its application to anti-cancer chemotherapy

Author : Yoshihiro Matsumoto

Address : College of Bioscience and Biotechnology, Chubu University, 1200 Matsumoto-cho, Kasugai, Aichi 487-8501, Japan

Keywords : anti-cancer drug, dNTP, nucleoside analog, nucleotide biosynthesis

Meuth M. The molecular basis of mutations induced