

## 【原著・基礎】

## Estrogen receptor 陽性ヒト乳癌株に対する S-1 と tamoxifen の併用効果

山田 高也<sup>1)</sup>・頓宮 美樹<sup>2)</sup>・平久 治<sup>3)</sup>・橋本 麻子<sup>1)</sup>・鈴木 達夫<sup>1)</sup>  
鈴木 幸男<sup>1)</sup>・厚田幸一郎<sup>2,4)</sup>・浅沼 史樹<sup>5)</sup>・山田 好則<sup>5)</sup>

<sup>1)</sup>北里研究所病院研究部\*, <sup>2)</sup>同 薬剤部

<sup>3)</sup>北里研究所実験動物管理センター

<sup>4)</sup>北里大学薬学部病院薬局部門

<sup>5)</sup>北里研究所病院外科

(平成 17 年 7 月 13 日受付・平成 17 年 9 月 27 日受理)

エストロゲンレセプター (ER) 陽性のヌードマウス可移植性ヒト乳癌株 (MCF-7, R-27, Br-10) を用い、S-1 と tamoxifen (TAM) の併用効果の検討を行った。初めに 5-fluorouracil (5-FU), S-1, TAM の単剤での実験を最大耐容用量で行い、次いで併用効果を検討した。推定腫瘍重量が 100 ~ 300 mg に達した時点で、5-FU は 60 mg/kg を 4 日ごと計 3 回腹腔内投与、S-1 は 20 mg/kg を週 5 日計 3 週間経口投与、TAM は 5 mg/kg を週 6 日計 3 週間経口投与して、実験期間中の薬剤投与群の対照群に対する相対腫瘍重量の比 (T/C 値) により薬剤の効果と比較した。5-FU の MCF-7, R-27 および Br-10 に対する T/C 値は、それぞれ 68.6, 80.4, 52.7% であった。S-1 の 3 株に対する T/C 値は、49.0, 60.0, 29.6% であり、いずれも 5-FU の場合よりも低値であった。一方、TAM の 3 株に対する T/C 値は、それぞれ 50.5, 62.3, 39.8% であった。次に、単剤での効果が最も小さかった R-27 を用いて、併用実験を行ったところ、T/C 値は 5-FU と TAM 併用群で 51.9%, S-1 と TAM 併用群で 28.7% であった。この併用効果に対する 5-FU の代謝経路の関与を検討する目的で、R-27 を用いて thymidylate synthase (TS) 阻害率を検討したが、S-1 単独群と S-1, TAM 併用群間に差は認められなかった。同様に、dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) 活性においても、両群間で差は認められなかった。さらに、腫瘍中および RNA 中の 5-FU 濃度の測定を行ったが、両群間で差は認められなかった。したがって、S-1 と TAM の併用効果発現には、腫瘍中 5-FU 濃度の修飾とは、別の作用機序が関与しているものと考えられた。S-1 と TAM の併用療法は、ホルモンレセプター陽性の進行再発乳癌に対する有用な治療方法であることが示唆された。

**Key words:** breast cancer, animal model, tamoxifen, combination therapy, S-1

わが国における乳癌の罹患率は欧米諸国に比し低率である。しかし近年、明らかに増加の傾向が認められている。乳癌に対する治療薬は、化学療法薬、ホルモン療法薬、分子標的薬など数多く存在する。また、消化器癌等の固形腫瘍に比して予後が良好であり、化学療法等に対する感受性も高いことが知られている反面、術後長期を経て再発する症例も多く、また当初有効であった治療法が無効になり、第二、第三の治療選択肢が求められることも多い。

Tamoxifen (TAM) はエストロゲン・レセプター (ER) 陽性の乳癌に対し、高い抗腫瘍効果を有するばかりでなく、長期にわたって投与されても副作用の発現頻度が低く、乳癌術後の補助療法としても広く用いられてきた。またフッ化ピリミジン系の薬剤は、進行再発乳癌に対する他薬剤との併用療法あるいは術後補助療法として多用されている。S-1 は、5-FU の biochemical modulation により 5-FU の抗腫瘍効果の増

強、および消化器毒性の軽減を企図したフッ化ピリミジン系経口抗癌薬である。5-FU の prodrug である tegafur (FT) と、5-FU の分解酵素である dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) 阻害活性を有する 5-chloro-2,4-dihydroxypyrimidine (CDHP) と、消化管において特異的に 5-FU の代謝活性化を阻害する potassium oxonate (Oxo) が、FT: CDHP: Oxo = 1: 0.4: 1 (モル比) の割合で配合されている。

本研究では、進行再発乳癌に対する治療法として S-1 と TAM の併用効果を検討する目的で、ER 陽性のヌードマウス可移植性ヒト乳癌株を用いて、5-FU, S-1 および TAM の単剤および併用での実験を行った。また、腫瘍中の thymidylate synthase (TS) 阻害率、DPD 活性、5-FU 濃度を検討した。

## I. 材料と方法

### 1. 腫瘍

ER 陽性の可移植性ヒト乳癌株である MCF-7, R-27 お

よび Br-10 を用いた。いずれの腫瘍もヌードマウス皮下にて維持継代されている。

## 2. 薬剤

S-1 (大鵬薬品工業(株)), 5-fluorouracil (協和発酵(株)), tamoxifen (アストラゼネカ(株))を使用した。

## 3. 実験動物

マウスは SPF 環境下で飼育した BALB/c ヌードマウス雌 (日本クレア(株)) 6~8 週齢を用いた。

## 4. 抗腫瘍実験

無菌的に採取した腫瘍を 3 mm 角に細切り, トロカー針を用いてマウスの両側背部皮下に移植した。推定腫瘍重量が 100~300mg となった時点で, 1 群 5~7 匹にて治療試験を開始した。腫瘍の推定重量 (tumor volume = TV (mg)) の算出は, 皮下に移植された腫瘍の長径 (L) と短径 (W) をノギスで実測し, 以下の式から算出した。

$$TV = (L \times W^2) / 2$$

S-1 は 20 mg/kg を週 5 日計 3 週間経口投与, 5-FU は 60 mg/kg を 4 日ごと計 3 回腹腔内投与, TAM は 5 mg/kg を週 6 日計 3 週間経口投与した。併用群は, それぞれ S-1 20 mg/kg と TAM 5 mg/kg, 5-FU 60 mg/kg と TAM 5 mg/kg を組み合わせ, 単剤と同様のスケジュールで投与した。S-1 と 5-FU の投与量, スケジュールは過去の実験から得られている最大耐用量である<sup>1,2)</sup>。

治療効果の判定は, 治療開始後, 治療群 (T) と対照群 (C) について, それぞれ腫瘍の推定重量を測定し, その各時点における各群の推定平均腫瘍重量を求め, さらにそれぞれの測定日ごとに治療開始日の推定平均腫瘍重量に対する推定重量比 (相対腫瘍重量;  $T_{RW}$  および  $C_{RW}$ ) を算出したうえ, 相対腫瘍重量比 ( $T_{RW}/C_{RW}$ ) の値によって行った。すなわち, 治療開始後より実験終了までの期間における最小の  $T_{RW}/C_{RW}$  ( $T/C$  %) をもって抗腫瘍効果とした。 $T/C$  値のカットオフを 50% とし, 50% 以下を有効と判定した。

## 5. 腫瘍組織中 TS 阻害率, DPD 活性, 5-FU 濃度の測定

ヌードマウスの両側背部皮下に R-27 を移植後, 推定腫瘍重量が 100~300 mg に達した時点で S-1 は 20 mg/kg を週 5 日計 3 週間経口投与, TAM は 5 mg/kg を週 6 日計 3 週間経口投与した。投与終了後翌日腫瘍を取り出し, TS 阻害率を測定した。TS 阻害率は Spears らの方法<sup>3)</sup>の変法<sup>4)</sup>にて TS total, TS free 値を求め以下の式にて求めた。

$$TS \text{ inhibition} (\%) = (TS \text{ total} - TS \text{ free} / TS \text{ total}) \times 100$$

DPD 活性は [ $6\text{-}^3\text{H}$ ] 5-FU を基質として Ikenaka ら<sup>5)</sup>の方法に準じて測定した。5-FU 濃度は Matsushima らの方法に準じて測定した<sup>6)</sup>。

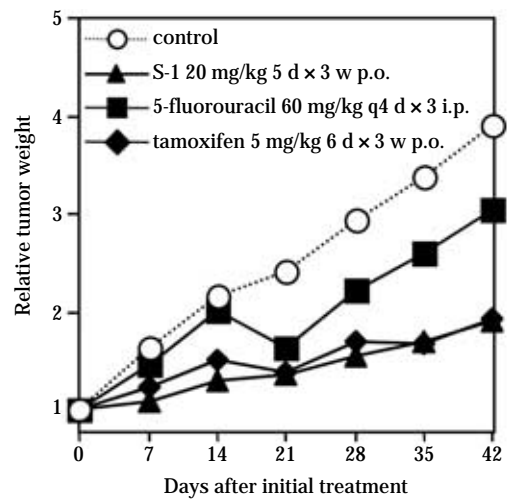


Fig. 1. Antitumor effect of S-1, tamoxifen, and 5-fluorouracil against MCF-7 transplanted into nude mice.

## II. 結 果

### 1. 抗腫瘍効果の検討

MCF-7 に対する各単剤投与実験において, S-1 単剤投与群は, 投与開始時からコントロール群よりも増殖速度が遅く (Fig. 1), 実験期間中における最小相対推定腫瘍重量比 ( $T/C$  値) は 49.0% であった (Table 1)。TAM 投与群では投与開始時からコントロール群よりも増殖速度が遅いが,  $T/C$  値は 50.5% であった。5-FU 投与群においては, 21 日目に腫瘍の縮小を示すが, その後は増殖し  $T/C$  値は 68.6% であった。

R-27 に対する S-1, 5-FU, TAM 単剤投与では, S-1 および TAM 投与群が, 投与開始時からコントロール群よりも増殖速度がやや遅く,  $T/C$  値は 60.0%, 62.3% であった (Fig. 2)。5-FU は, コントロール群とほぼ同様な増殖曲線を示した。 $T/C$  値は S-1, 5-FU, TAM のいずれも 50% 以上であり抗腫瘍効果は認められなかった。

Br-10 に対する S-1, 5-FU, TAM 単剤投与では, S-1 および TAM は, 投与開始時から腫瘍の増殖が抑制され,  $T/C$  値は 29.6%, 39.8% であった (Fig. 3)。5-FU は, コントロール群よりも増殖速度はやや遅いものの,  $T/C$  値は 52.7% にとどまった。

次に S-1, 5-FU, TAM 単剤投与において,  $T/C$  値が 50% 以上と抗腫瘍効果を示さなかった R-27 に対して, S-1 と TAM 併用および 5-FU と TAM 併用投与と実験を行った (Fig. 4)。S-1 と TAM 併用投与群は, 投与開始時から腫瘍の増殖が抑制され, 実験期間中における最小  $T/C$  値も 28.7% と抗腫瘍効果が認められた (Table 2)。一方, 5-FU と TAM 併用投与群は, コントロール群よりも増殖速度は遅いものの,  $T/C$  値は 51.9% となった。

### 2. 腫瘍内 TS 阻害率, DPD 活性, 5-FU 濃度の測定

S-1 単独と S-1 + TAM 併用群について, 3 週間投与終了

Table 1. Antitumor activity of agents against human breast carcinoma xenografts

| Anticancer agent | Dose, schedule, route <sup>a)</sup>   | MCF-7 (%)          | R-27 (%) | Br-10 (%) |
|------------------|---------------------------------------|--------------------|----------|-----------|
| tamoxifen        | 5 mg/kg 6 d × 3 w, p.o. <sup>b)</sup> | 50.5 <sup>d)</sup> | 62.3     | 39.8      |
| S-1              | 20 mg/kg 5 d × 3 w, p.o.              | 49.0               | 60.0     | 29.6      |
| 5-fluorouracil   | 60 mg/kg q4 d × 3, i.p. <sup>c)</sup> | 68.6               | 80.4     | 52.7      |

<sup>a)</sup> Dose, schedule, and route of administration were based on maximum tolerated doses determined by experiments.

<sup>b)</sup> Oral administration.

<sup>c)</sup> Intraperitoneal administration.

<sup>d)</sup> Data are shown as T/C of relative mean tumor weight during experiments.

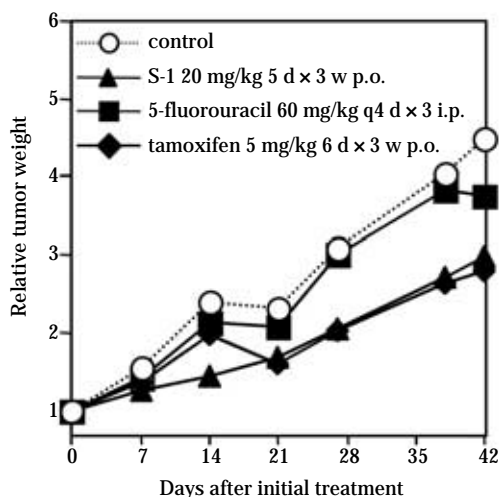


Fig. 2. Antitumor effect of S-1, tamoxifen, and 5-fluorouracil against R-27 transplanted into nude mice.

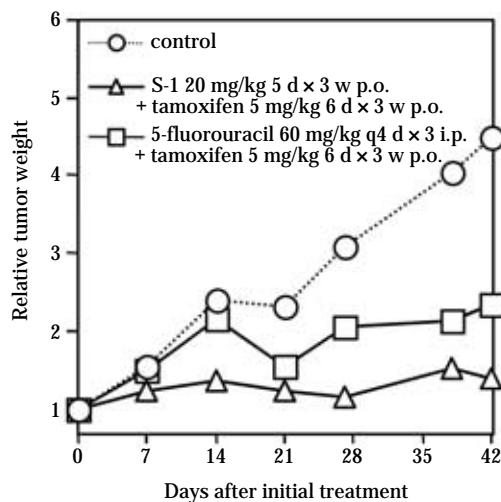


Fig. 4. Effect of combination therapy of S-1 and tamoxifen, or 5-fluorouracil and tamoxifen against R-27 transplanted into nude mice.

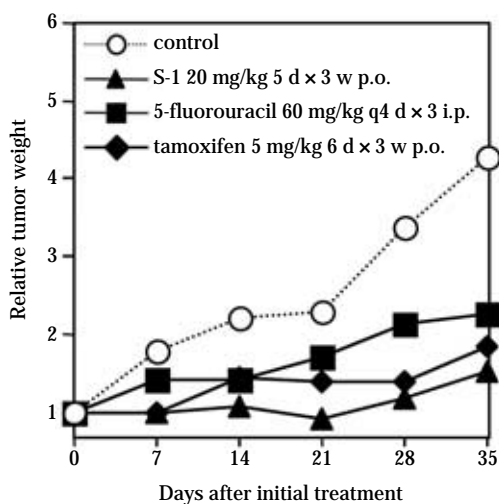


Fig. 3. Antitumor effect of S-1, tamoxifen, and 5-fluorouracil against Br-10 transplanted into nude mice.

後の腫瘍中の TS 阻害率は両群間に差が認められなかった (Fig. 5)。DPD 活性はマウス肝臓中に検出されたが、両群とも腫瘍中には認められなかった (Fig. 6)。腫瘍中および RNA 中の 5-FU 濃度も、両群間に差は認められなかった (Fig. 7)。

### III. 考 察

原発乳癌の約 60~70% はホルモン依存性であり、TAM は ER 陽性ないしホルモン依存性乳癌に対して抗腫瘍効果を示し、補助療法として広く用いられてきた。一方、フッ化ピリミジン系薬剤である 5-FU は、乳癌に対する治療薬としても長い歴史をもち、進行再発乳癌治療の併用薬あるいは術後の補助療法薬として用いられてきた。S-1 はわが国で開発されたフッ化ピリミジン系薬剤であり、胃癌、大腸癌、非小細胞肺癌、頭頸部癌、食道癌に対して効果が認められ<sup>7-15)</sup>、最近では最も難治性と考えられる膵癌にも有効性が報告されている<sup>16,17)</sup>。

われわれは、1978 年より臨床応用を目的とした手術時摘出腫瘍のヌードマウスへの移植と、移植腫瘍を用いた癌化学療法の基礎的検討を行い、乳癌を含む固形癌に対する薬物療法の実験系を確立してきた<sup>1,2,18-25)</sup>。今回の薬剤投与実験はこれまでの実験結果から得られたヌードマ

Table 2. Antitumor effects of combined therapy against R-27

| Anticancer agent           | Dose, schedule, route <sup>a)</sup>    | T/C (%) |
|----------------------------|--|---------|
| S-1 + tamoxifen            | 20 mg/kg 5 d × 3 w, p.o. <sup>b)</sup> | 28.7    |
|                            | 5 mg/kg 6 d × 3 w, p.o. <sup>b)</sup>  |         |
| 5-fluorouracil + tamoxifen | 60 mg/kg q 4 d × 3, i.p. <sup>c)</sup> | 51.9    |
|                            | 5 mg/kg 6 d × 3 w, p.o. <sup>b)</sup>  |         |

<sup>a)</sup> Dose, schedule, and route of administration were based on maximum tolerated doses determined by experiments.

<sup>b)</sup> Oral administration.

<sup>c)</sup> Intraperitoneal administration.

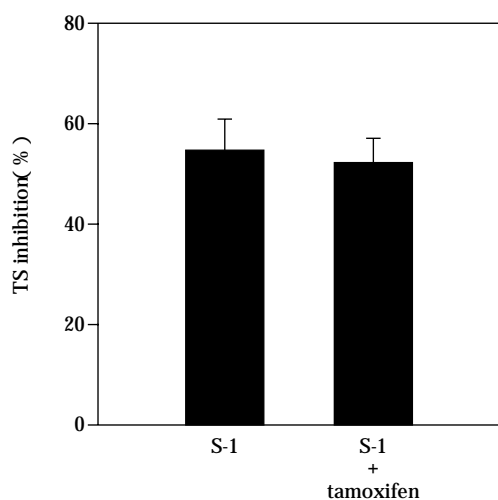


Fig. 5. Tumor thymidylate synthase inhibition in S-1 (20 mg/kg 5 d × 3 w p.o.) alone group and in combination of S-1 and tamoxifen (5 mg/kg 6 d × 3 w p.o.) group on day 21. Values are means and SD (n = 3)

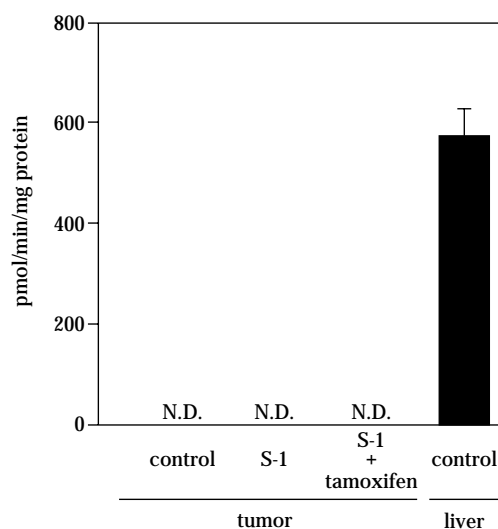


Fig. 6. Dihydropyrimidine dehydrogenase activity of tumor and liver in control (nontreated) group, S-1 (20 mg/kg 5 d × 3 w p.o.) alone group, tamoxifen (5 mg/kg 6 d × 3 w p.o.) alone group, and in combination of S-1 and tamoxifen group on day 21. Values are means and SD (n = 3). N.D.: not detected (less than 5 pmol/min/mg protein)

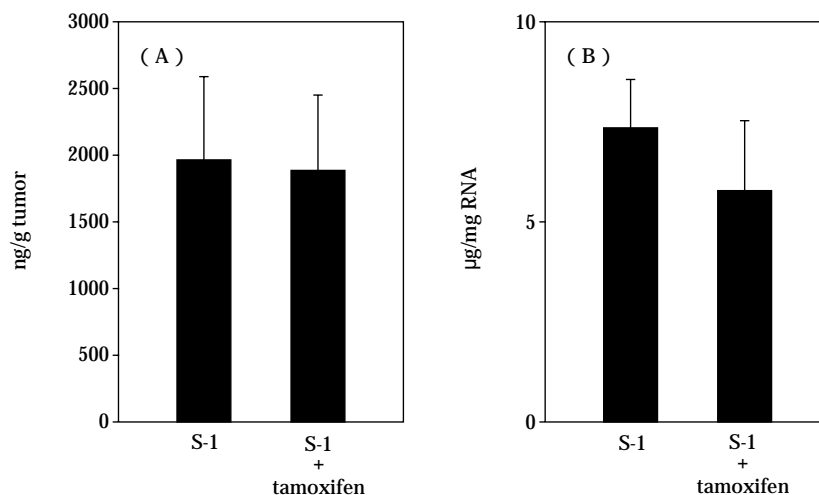


Fig. 7. 5-fluorouracil in the tumor (A) and RNA (B). Two groups of mice were treated by S-1 (20 mg/kg 5 d × 3 w p.o.) alone and by combination of S-1 and tamoxifen (5 mg/kg 6 d × 3 w p.o.). Concentration of 5-FU in tumor and RNA were measured on day 21. Values are means and SD (n = 3)

ウスに対する最大耐用量 (maximum tolerated dose, MTD) で行い, S-1 は 20 mg/kg, 5-FU は 60 mg/kg を投与した。その結果, S-1 単剤投与は, MCF-7, R-27, Br-10 において, 5-FU 単剤投与よりも高い抗腫瘍効果を示した。S-1 は 5-FU の biochemical modulation を企図したフッ化ピリミジン系抗癌薬である。S-1 に含まれる CDHP の高い DPD 阻害活性が, 5-FU の高い腫瘍中濃度を維持したことが, 抗腫瘍効果増強の要因であると推測される<sup>26)</sup>。

一方, *in vitro* で MCF-7 の TAM 耐性 subline として樹立された R-27 に対して, S-1 は 5-FU よりも良好な効果があるものの, 実験期間中の最小 T/C 値が 60.0% と, 十分な抗腫瘍効果を示さなかった。そこで, この R-27 を用いて S-1 と TAM の併用実験を行ったところ, 実験期間中の最小 T/C 値が 28.7% と高い抗腫瘍効果が認められた。

われわれは, すでに UFT と TAM の併用により, 今回の結果と類似の併用効果が得られることを報告している。そして, その際 R-27 腫瘍組織中の ER は, 対照群の 454.1 fmol/mg, TAM 単独群の 286 fmol/mg に比し, 併用群では 89.7 fmol/mg と低下が認められ, UFT による TAM のホルモン拮抗作用の増強であると推測された。本実験においても同様の機作が関与している可能性がある<sup>27)</sup>。一方, TAM の 5-FU の作用増強への関与を検討する目的で, 腫瘍中の TS 阻害率の測定を行ったが, 単剤と併用群間の差は認められなかった。また DPD 活性についても, 両群間の差は認められなかった。さらに, TAM 誘導体の toremifene (TOR) を, *in vitro* で adriamycin や paclitaxel と併用すると, 癌細胞内のそれぞれの抗癌薬濃度が上昇したとの報告<sup>28,29)</sup>があることから, 腫瘍中の 5-FU 濃度, RNA 中の 5-FU 濃度の測定を行ったが, いずれも単剤と併用の間の差は認められなかった。

フッ化ピリミジン系薬剤と TAM の併用効果に関しては, これまでにいくつかの検討がなされている。TAM 投与により, G<sub>0</sub>G<sub>1</sub> 期の蓄積が起こる<sup>28,30)</sup>ことから, 植木は 5-FU 投与によって得られる S 期の減少に, G<sub>1</sub> 期から S 期への移行抑制を起こす TAM との併用が, 腫瘍細胞の S 期への再侵入を防ぎ持続的効果を増強すると推測している<sup>31)</sup>。また, TAM は乳癌細胞に対して, apoptosis を誘導することが確認されており<sup>32,33)</sup>, S-1 により惹起される apoptosis に相加的あるいは相乗的に作用することが考えられる。さらに, TAM による Na<sup>+</sup> 依存性ヌクレオシド・トランスポーター (NT) の発現亢進が, 細胞内への uridine transport の上昇を起こして抗腫瘍効果を増強するとの指摘もある<sup>34)</sup>。今後さらなる詳細な増強メカニズムの解析が必要である。

多くの使用可能な薬剤がある乳癌治療ではあるが, 有効薬剤の奏効期間が短期間に終わることもなくなく, 長期にわたる担癌生存例に対して, 有用な薬剤はいっそ

う多く必要とされている。このような状況のなかで, S-1 と TAM はいずれも経口薬であり, 外来通院において比較的安全に投与可能であることから本併用療法は患者に対するメリットは非常に大きいといえる。今回の実験結果から, 本併用療法が有用な治療方法であることが示唆され, 今後臨床試験等の実応用が重ねられることが期待される。

#### 文 献

- 1) 頓宮美樹, 山田高也, 橋本麻子, 他: 乳癌に対する 5-fluorouracil 系経口薬剤 S-1 と cisplatin による実験的併用化学療法。日化療会誌 52: 176 ~ 181, 2004
- 2) 山田好則, 浅沼史樹, 山田高也, 他: Vinorelbine のヒト乳癌株に対する抗腫瘍効果。日化療会誌 51: 71 ~ 75, 2003
- 3) Spears C P, Shahinian A H, Moran R G, et al: In vitro kinetics of thymidylate synthetase inhibition in 5-fluorouracil-sensitive and -resistant murine colon adenocarcinomas. Cancer Res 42: 450 ~ 456, 1982
- 4) 武田節夫, 内田淳二, 山田雄次, 他: フッ化ピリミジン系抗癌剤における Thymidylate Synthase 阻害と抗腫瘍効果の関連性について。癌と化学療法 15: 2125 ~ 2130, 1988
- 5) Ikenaka K, Shirasaka T, Kitano S, et al: Effect of uracil on metabolism of 5-fluorouracil in vitro. Jap J Cancer Res 70: 353 ~ 359, 1979
- 6) Matsushima E, Yoshida K, Kitamura R, et al: Determination of S-1 (combined drug of tegafur, 5-chloro-2, 4-dihydroxypyridine and potassium oxonate) and 5-fluorouracil in human plasma and urine using high-performance liquid chromatography and gas chromatography-negative ion chemical ionization mass spectrometry. J Chromatogr B Biomed Sci 691: 95 ~ 104, 1997
- 7) 山田好則, 宮川 健, 豊田 元, 他: TS-1 投与により CR を 30 週以上継続中の胃癌リンパ節再発の 1 例。癌と化学療法 27: 2139 ~ 2143, 2000
- 8) 前原喜彦, 杉町圭蔵, 栗原 稔, 他: 新規経口抗癌剤 S-1 の進行消化器癌に対する実際。癌と化学療法 26: 476 ~ 485, 1999
- 9) 河原正明: 「新規の抗癌剤」S-1。肺癌の臨床 3: 301 ~ 307, 2001
- 10) 中澤光博, 大西徹郎, 千足浩久, 他: TS-1 と低用量 Cisplatin による口腔扁平上皮癌に対する術前化学療法 Preliminary Study。癌と化学療法 32: 625 ~ 629, 2005
- 11) 藤井正人, 小澤宏之, 松永達雄, 他: 頭頸部に対するドキタキセル, シスプラチン, TS-1 併用療法の検討。耳鼻と臨床 50: 14 ~ 18, 2004
- 12) 永橋立望, 鈴木章之, 樋口栄作, 他: 頭頸部癌再発症例, 肺転移症例に対する外来化学療法としての TS-1 使用効果。頭頸部腫瘍 30: 111 ~ 115, 2004
- 13) 岩瀬弘明, 印藤敏彦, 島田昌明, 他: TS-1/CDDP 併用放射線療法にて完治した頸部・胸部上部進行食道癌の 1 例。癌と化学療法 7: 1075 ~ 1077, 2004
- 14) 若林和彦, 林 成興, 増田英樹, 他: 進行食道癌と進行胃癌の同時性重複癌症例に対して著効した TS-1 (5 投 2 休)/CDDP (隔週投与) 併用化学療法の 1 例。癌と化学療法 9: 1337 ~ 1347, 2003
- 15) 平木将紹, 湯ノ谷誠二, 野口 亮, 他: TS-1/CDDP

- 併用療法が奏功した食道癌再発1例。癌と化学療法 32: 219 ~ 221, 2005
- 16) 齊藤拓朗, 土屋貴男, 佐藤佳宏, 他: Gemcitabine/TS-1 併用療法が奏功した膵癌術後肺転移再発の1例。東北医誌 115: 171, 2003
- 17) 三宅講太郎, 居村 暁, 藤井正彦, 他: INF- $\alpha$  は膵臓癌に対する TS-1 の抗腫瘍効果を増強する。日外会誌 106: 478, 2005
- 18) Kawamura E, Suzuki T, Kubota T, et al: Transplantability of human carcinomas into nude mice. Immune-deficient Animals (Sordat B ed) p. 276 ~ 282, Karger, Basel, 1984
- 19) Yamada T, Yamada Y, Asanuma F, et al: Clinical Aspects of Transplantability of Human Gastric and Colorectal Carcinomas in Nude Mice. Folia Microbiol 43: 551 ~ 552, 1998
- 20) Yamada Y, Kubota T, Kawamura E, et al: Human tumor cell clonogenic assay with reference to the clinical effect of chemotherapy. Surg Res Comm 4: 41 ~ 51, 1988
- 21) Yamada T, Fujinaga S, Suzuki T, et al: Antitumor activity of chemotherapeutic drugs against human carcinomas as assayed on nude mouse system and by *in vitro*, clonogenic, ATP and MTT assays. Immune-deficient Animals in Experimental Medicine (Wu B-q, Zheng J eds) p. 295 ~ 300, Karger, Basel, 1989
- 22) 浅沼史樹, 山田好則, 河村栄二, 他: 固形腫瘍の抗癌剤感受性試験としての SDI 法 (succinic dehydrogenase inhibition test) の検討 酵素処理と抗癌剤の濃度反応曲線の意義。日癌治療会誌 26: 1095 ~ 1103, 1991
- 23) 浅沼史樹, 山田好則, 河村栄二, 他: 固形腫瘍の抗癌剤感受性試験としての SDI 法 (succinic dehydrogenase inhibition test) の検討 抗癌剤の 50% 抑制濃度と臨床効果との比較。癌と化学療法 19: 95 ~ 101, 1992
- 24) 山田好則, 山田高也, 浅沼史樹, 他: ノードマウス可移植性ヒト癌株を用いた抗癌剤感受性試験の基礎的検討。HUMAN CELL 8: 179 ~ 184, 1995
- 25) 山田高也, 山田好則, 浅沼史樹, 他: 可移植性ヒト乳癌株を用いた UFT と Docetaxel の併用療法の基礎的検討。癌と化学療法 27: 1725 ~ 1730, 2000
- 26) Tatsumi K, Fukushima M, Shirasaka T, et al: Inhibitory effects of pyrimidine, barbituric acid and pyridine derivatives on 5-fluorouracil degradation in rat liver extracts. Jpn J Cancer Res 78: 748 ~ 755, 1987
- 27) 久保田哲朗, 如水和也, 石引久弥, 他: ノードマウス可移植性ヒト乳癌株に対する実験的・内分泌療法 UFT と TAMOXIFEN の併用効果。日癌治療会誌 25: 2767 ~ 2773, 1990
- 28) Baker W J, Wiebe V J, Koester S K, et al: Monitoring the chemosensitizing effects of toremifene with flow cytometry in estrogen receptor negative multidrug resistant human breast cancer cells. Breast Cancer Res Treat 24: 43 ~ 49, 1992
- 29) 丸山佐起子, 黒岩敏介, 税本敦也, 他: ヒト乳癌細胞に対する Toremifene と Paclitaxel の併用効果。癌と化学療法 30: 669 ~ 675, 2003
- 30) Osborne C K, Boldt D H, Estrada P: Human breast cancer cell cycle synchronization by estrogens and antiestrogens in culture. Cancer Res 44: 1433 ~ 1439, 1984
- 31) 植木浜一: 細胞動態の変化にもとづいた化学内分泌療法の増強効果に関する実験的研究。日外会誌 11: 1576 ~ 1583, 1987
- 32) Perry R R, Kang Y, Greaves B: Effects of tamoxifen on growth and apoptosis of estrogen-dependent and -independent human breast cancer cells. Ann Surg Oncol 2: 238 ~ 245, 1995
- 33) Kang Y, Cortina R, Perry R R: Role of c-myc in tamoxifen-induced apoptosis estrogen-independent breast cancer cells. J Natl Cancer Inst 88: 279 ~ 284, 1996
- 34) Liu M P, Handschumacher R E: Tamoxifen Induces Na<sup>+</sup>-Dependent Uridine Transport and Dome Formation in a Human Breast Tumor Cell Line. Cancer J Sci Am 1: 210 ~ 214, 1995

## Experimental chemoendocrine therapy using S-1 and tamoxifen on human breast carcinoma xenografts

Takaya Yamada<sup>1)</sup>, Miki Tongu<sup>2)</sup>, Osamu Hiraku<sup>3)</sup>, Asako Hashimoto<sup>1)</sup>,  
Koichiro Atsuda<sup>2,4)</sup>, Tatsuo Suzuki<sup>1)</sup>, Yukio Suzuki<sup>1)</sup>,  
Fumiki Asanuma<sup>5)</sup> and Yoshinori Yamada<sup>5)</sup>

<sup>1)</sup>Biomedical Laboratory, Kitasato Institute Hospital, 5 9 1 Shirokane, Minato-ku, Tokyo, Japan

<sup>2)</sup>Department of Pharmacy, Kitasato Institute Hospital

<sup>3)</sup>Laboratory Animal Center, Center for Basic Research, Kitasato Institute

<sup>4)</sup>College of Pharmacy, Kitasato University

<sup>5)</sup>Department of Surgery, Kitasato Institute Hospital

The antitumor activity of combined chemoendocrine therapy, fluoropyrimidine derivatives and tamoxifen (TAM), was examined with three human breast carcinoma xenografts, MCF-7, R-27, and Br-10, which are estrogen receptor (ER) positive tumors. Treatments based on maximum tolerated doses were initiated in four groups: control, 5-fluorouracil (5-FU) 60 mg/kg i.p. every four days for a total of three times, S-1 20 mg/kg (as tegafur) p.o. five times a week for three weeks, and TAM 5 mg/kg p.o. six times a week for three weeks. The antitumor activity of each agent were assessed by the T/C (treated/control) ratio of relative mean tumor weight. Values for 5-FU with MCF-7, R-27 and Br-10 were 68.6, 80.4, and 52.7%, and those for S-1 were 49.0, 60.0, and 29.6%, showing higher antitumor activity than 5-FU. For TAM, values were 50.5, 62.3, and 39.8%. The activity of combination therapy, 5-FU + TAM and S-1 + TAM, was tested with R-27 which showed the lowest sensitivity to each of the three agents. Values were 51.9% for 5-FU + TAM and 28.7% for S-1 + TAM. Determination in thymidylate synthase (TS) inhibition and dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) activity then measured to examine the role of 5-FU metabolism in the antitumor effect enhancement, which showed no statistically significant difference between treatment groups, S-1 alone and S-1 + TAM. 5-FU concentrations in the tumor also showed no statistically significant differences between groups. It is negative that 5-FU in the tumor is modified by TAM and another mechanism might contribute to the enhancement of antitumor effect with this combination. S-1 + TAM appears to be a promising combination against advanced or recurrent hormone receptor positive breast cancer.