

(39)

氏名(生年月日)	ワタ 渡	ナベ 辺	オサム 修
本 籍			
学 位 の 種 類	博士(医学)		
学位授与の番号	乙第1493号		
学位授与の日付	平成6年9月16日		
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当(博士の学位論文提出者)		
学位論文題目	ヌードマウス可移植性ヒト乳癌株に対する化学・内分泌療法に関する実験的研究—Tamoxifen と5-FU の併用効果について—		
論文審査委員	(主査) 教授 羽生富士夫 (副査) 教授 武田 佳彦, 橋本 葉子		

## 論 文 内 容 の 要 旨

### 〔目的〕

乳癌に対する化学・内分泌療法として tamoxifen (TAM) と 5-fluorouracil (5-FU) を用い、これらの併用による抗腫瘍効果の作用機作について estrogen receptor (ER) および DNA を解析することにより検討する。

### 〔方法〕

#### 1. 腫瘍の移植

雌ヌードマウスの背部皮下にヒト乳癌細胞株 R-27 を移植した。

#### 2. 実験的化学・内分泌療法

無処置群, TAM のみを投与した TAM 群, 5-FU のみを投与した 5-FU 群, 両者を併用した併用群の 4 群に分けた。各治療群の無処置群に対する相対平均腫瘍重量比 (RW) を求め, %RW が 50% 以下を有効とした。

#### 3. ER 値の測定および DNA 解析

治療開始後 21 日目で腫瘍を摘出し, dextran-coated charcoal 法により ER 値を測定した。また, フローサイトメトリーにより S 期の割合 (%S) を求めるとともに, proliferative cell nuclear antigen (PCNA) の免疫組織化学的染色による陽性細胞数の割合を算出し, TAM と 5-FU の併用効果の作用機作が DNA 合成阻害によるものか否かを検討した。

### 〔結果〕

#### 1. 実験的化学・内分泌療法

TAM 群は有効, 5-FU 群は無効と判定された。しかし, 併用群では TAM と 5-FU の相乗効果が認められ

た。

#### 2. ER 値

TAM 群および 5-FU 群で ER 値の低下を認めたが, 併用群でその低下がより顕著であった。

#### 3. DNA 解析

%S および PCNA 陽性細胞数の割合では, 治療群間で差を認めなかった。

### 〔考察〕

TAM と 5-FU の併用により相乗効果が得られ, 併用群で ER 値の低下が著明であったことより, 相乗効果は主に ER 陽性細胞に対してみられたと考えられる。また, DNA 合成期の細胞数の割合および DNA の複製に必要な PCNA の陽性率が各治療群間で差がなかったことから, 併用効果は, DNA 合成阻害によるものではなく, RNA 障害による可能性が考えられる。

### 〔結論〕

TAM と 5-FU の併用により相乗効果が認められた。その効果は, 主に ER 陽性細胞に対してみられ, その作用機作は, DNA 合成阻害以外によるものであると考えられる。

## 論文審査の要旨

乳癌の術後補助療法や進行・再発乳癌の治療として化学・内分泌療法が積極的に行われている。しかし化学・内分泌療法の効果やその作用機作に関する基礎的研究は十分ではない。

本研究は、ヌードマウス可移植性ヒト乳癌株に対して、代表的薬剤である tamoxifen と 5-FU を用いた化学・内分泌療法に関する実験的研究である。薬剤の投与量、投与スケジュールを実際にヒトでの血中濃度に近く設定し、各単独投与群、併用群においてエストロゲンレセプターを測定するとともにフローサイトメトリー、PCNA による DNA 解析を行い、その併用効果および作用機作を検討した。その結果、tamoxifen と 5-FU の併用効果が認められ、その作用機作は DNA 合成阻害によらないことを明らかにし、エストロゲンレセプター陽性細胞において RNA 障害をおこすことによるものであることを示唆した点で臨床上、学術上価値あるものである。

### 主論文公表誌

ヌードマウス可移植性ヒト乳癌株に対する化学・内分泌療法に関する実験的研究—Tamoxifen と 5-FU の併用効果について—

日本外科学会雑誌 第95巻 第4号 263-270  
頁（平成6年4月1日発行）渡辺 修

### 副論文公表誌

- 1) 嚢胞内乳頭腫を共存した男子嚢胞内非浸潤性乳管癌の1例。日臨外医学会誌 47(10)：1225-1258 (1986) 渡辺 修，芳賀駿介，清水忠夫，飯田富雄，芳賀陽子，小川健治
- 2) 乳頭部表皮内進展のみられた乳癌の臨床病理学的検討。乳癌の臨 3(4)：579-583 (1988) 渡辺 修，芳賀駿介，木下 淳，遠藤俊吾，今村 洋，飯田富雄，清水忠夫，熊沢健一，成高義彦，芳賀陽子，梶原哲郎
- 3) 乳癌肝転移に対する塞栓化学療法の実験。乳癌の臨 4(4)：633-638 (1989) 渡辺 修，芳賀駿介，清水忠夫，飯田富雄，今村 洋，遠藤俊吾，熊沢健一，大谷洋一，菊池友允，梶原哲郎
- 4) 術前に診断しえた原発性空腸癌，早期胃癌の同時性重複癌の1例。日臨外医学会誌 51(4)：704-709(1990) 渡辺 修，芳賀駿介，吉松和彦，塩沢俊一，渡辺俊彦，島川 武，大東誠司，清水忠夫，熊沢健一，菊池友允，矢川裕一，梶原哲郎
- 5) 乳癌に対する Digital Subtraction Angiography の検討—Time Density Curve による解析—。乳癌の臨 7(4)：582-586 (1992) 渡辺 修，芳賀駿介，小林浩司，石橋敬一郎，木下 淳，今村 洋，飯田富雄，清水忠夫，熊沢健一，梶原哲郎，山田隆之
- 6) The clinical value of tissue carcinoembryonic antigen in breast cancer (乳癌における組織 CEA の臨床的意義)。Jpn J Surg 21(3)：278-283 (1991) Haga S, Watanabe O, Shimizu T, Imamura H, Iida T, Makita M, Kajiwarat T