

1-Hexylcarbamoyl-5-fluorouracil を用いた温熱化学療法に関する基礎的研究

I. フィリピン, セファランチン及びベラパミルを用いた強化療法について

櫻 井 和 裕

A Basic Study on the Effects of Thermochemotherapy [1-Hexylcarbamoyl-5-fluorouracil (HCFU) Combined with Hyperthermia]

I. Increased Effects Produced by Addition of Filipin, Cepharanthin and Verapamil

Kazuhiro Sakurai

(平成4年3月31日受付)

緒 言

近年, 温熱療法は悪性腫瘍の集学的治療法の一つとして臨床に導入されてきた。臨床において, 温熱療法は多くの場合放射線療法, 化学療法と併用して各々の治療効果をさらに高める目的で用いられている。

温熱化学療法の臨床応用において, 抗腫瘍効果を高めるために化学療法剤の投与時期について, また化学療法剤の組織内動態に影響する薬剤との併用効果について検討することは重要と思われる。

1-Hexylcarbamoyl-5-fluorouracil (HCFU) は, 1975年尾崎らによって新しく合成された 5-fluorouracil (5-FU) の masked compound であり, 自然分解的に 5-FU に変換することが知られている化学療法剤である^{1,2)}。著者ら³⁾は, HCFU を用いた温熱化学療法を施行する際の HCFU の投与時期についてすでに報告した。

本研究では, 化学療法剤の組織内動態に影響を与える薬剤が併用効果にどのような影響を及ぼすかについて, 抗腫瘍効果ならびに腫瘍組織内薬剤濃度の点から検討した。

材料ならびに方法

1) 平均生存日数を指標とした抗腫瘍効果の検討
マウスは5週齢, 雄性, CD-1 マウス(日本チャールス・リバー), 体重 27-30 g を用いた。腫瘍細胞は, 当科で CD-1 マウス腹腔内に継代中のエーリッヒ腹水癌細胞を用いた。腹腔内より採取した細胞を Dulbecco's Ca^{++} , Mg^{++} free phosphate buffered saline (PBS(-)) にて洗浄後, 1×10^7 個の細胞を 5% 仔牛血清 (Hyclone Laboratories, Inc. USA) を添加した pH 7.4 に調整した Eagle's minimum essential medium (極東製薬) に浮遊させ, *in vitro* で HCFU (1×10^{-5} M) とフィリピン, セファランチンあるいはベラパミル ($10 \mu\text{g}/\text{ml}$) との併用下に恒温循環槽 (Lauda Model S-1 West Germany, 温度調節精度; $\pm 0.05^\circ\text{C}$) を用いて 42°C , 30分間加温処理した。なお薬剤 (HCFU, フィリピン, セファランチン, ベラパミル) はメタノールに溶解後, 培地に添加し終濃度を調整した。加温終了後, 直ちに冷却し 600 rpm で 3分間遠心し, 培地を吸引除去後, 冷却した PBS(-) にて洗浄後, 1×10^6 個の細胞をマウス腹腔内に移植した。抗腫瘍効果は, 平均生存日数 (mean survival time, MST) にて判定した。なお, 有意差の検討には Student's-t 検定を用いた。

広島大学歯学部口腔外科学第一講座 (主任: 高田和彰教授) 本論文の要旨は, 平成2年10月第35回日本口腔外科学会総会及び平成3年3月第9回日本口腔腫瘍学会総会において発表した。

2) セファランチンを併用した抗腫瘍効果の検討

1×10⁶個/0.05 ml のエーリッヒ腹水癌細胞をマウス右側足底部に接種し、翌日より9日目まで連日セファランチン (1 mg/kg) を腹腔内投与した。セファランチン非投与群では、同量の生理食塩水を腹腔内投与した。3, 6 及び 9 日目にペントバルビタール (Nembutal Abbott Lab. 35-40 mg/kg) 麻酔下に、HCFU 投与直後より温熱処置を行った。HCFU は、80 mg/kg を 0.5% メチルセルロースにて懸濁液とし、金属カニューレで胃内に強制経口投与した。なお対照群及び温熱単独群には、同量の 0.5% メチルセルロース水溶液を経口投与した。加温は恒温循環槽を用い、43.5°C, 45 分間腫瘍移植部を加温した。抗腫瘍効果の判定は腫瘍細胞移植後、経日的に腫瘍体積 ($\pi/6 \times L \times W \times H$) を測定し、各群の腫瘍体積を比較することで判定した。なお、接種後 22 日目より対照群のマウスの腫瘍移植部が壊死に陥り、正確な腫瘍体積の計測ができなくなるため、腫瘍体積の計測は接種後 21 日目までとした。

3) セファランチンの腫瘍組織内薬剤濃度に与える影響についての検討

接種後 10, 11 及び 12 日目にセファランチン (1 mg/kg) を腹腔内投与し、12 日目に HCFU (150 mg/kg) 投与後、経時的に腫瘍組織を摘出した。摘出した腫瘍組織は生理食塩水にて可及的に洗浄後、4 倍量の 0.5 N の塩酸とともに homogenize したものを試料とした。試料から森らの方法⁴⁾に従い、5-FU を抽出し高速液体クロマトグラフィー (HPLC) にて同物質の定量を行った。すなわち、5-FU 濃度は組織由来の脂溶性物質及び HCFU とその中間代謝物を除去するため、試料を 3000 rpm で 10 分間遠心して得た上清に内部標準物質 (5-CU) とクロロホルム 20 ml を加え 15 分間振盪後、3000 rpm, 10 分間遠心分離し、水層とクロロホルム層に分画した。水層を分取し XAD-2 樹脂 0.5 ml とともに 15 分間振盪後、水層を分取し、分取した水層をバキュームエバポレータにて減圧乾固の後、phosphate buffer に溶解後さらに酢酸エチル 20 ml を加えて 15 分間振盪した。遠心分離後、酢酸エチル層を分取しバキュームエバポレータにて室温下に酢酸エチルを留去した。得られた残渣を蒸留水に再溶解し、その 20 μ l を試料とし HPLC にて 5-FU を定量した。また、total 5-FU 濃度は試料に 2 N の水酸化ナトリウムを加え加温 (50°C, 10 分間) 後、2 N の塩酸で中和し、HCFU 及びその中間代謝物をすべて 5-FU に変換後、5-FU を抽出し定量した。

4) 高速液体クロマトグラフィーによる定量

HPLC は日本分光社製の UV spectrophotometer Jasco TWINCLE を使用し、カラムは Finpack SIL C₈ (4.6 mm I.D. × 250 mm) を用いた。移動相は蒸留水、流速は 1 ml/min とし 254 nm でモニターし、定量は 5-CU を標準物質とし内部標準法にて行った。

5) 併用療法における副作用に関する検討

各処置群のマウスの体重を経日的に測定し、副作用の指標とした。また摂食量、下痢の有無についても観察した。

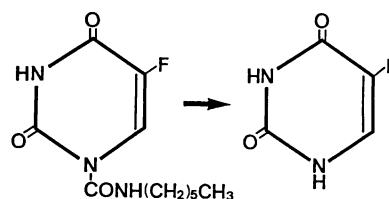
6) 試薬

HCFU は、三井製薬工業株式会社より、セファランチンは化研生薬株式会社より供与された。XAD-2 樹脂及びフィリピンは Sigma Chemical Co. (St. Louis, MO), ベラバミルは和光純薬工業株式会社を用いた。

結 果

1) 平均生存日数を指標とした抗腫瘍効果について

図 1 は HCFU と 5-FU の構造式を示す。HCFU は、代謝過程で数種類の中間代謝物を経て 5-FU となる。図 2 はポリエン系抗生物質であるフィリピン、植物性アルカロイドであるセファランチン及びカルシウム拮抗薬であるベラバミルの構造式を示す。



1-hexylcarbamoyl-5-fluorouracil (HCFU) 5-fluorouracil (5-FU)

図 1 HCFU 及び 5-FU の化学構造式。

表 1 は 37°C におけるエーリッヒ腹水癌細胞のフィリピン、セファランチン及びベラバミルに対する濃度感受性を示す。0.1, 1, 10, 100 μ g/ml の濃度における MST は、フィリピンではそれぞれ 14.0 日, 14.1 日, 14.5 日, 16.0 日, セファランチンでは 14.6 日, 14.0 日, 14.4 日, 15.5 日, ベラバミルでは 13.8 日, 14.5 日, 14.8 日, 15.0 日であった。100 μ g/ml の濃度では、MST がやや延長する傾向にあった。エーリッヒ腹水癌細胞のフィリピン、セファランチン及びベラ

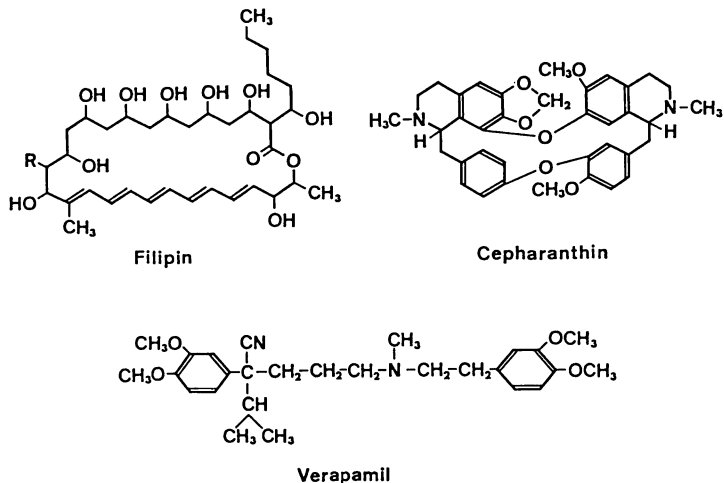


図2 Filipin, Cepharanthin 及び Verapamil の化学構造式。

表1 エーリッヒ腹水癌細胞の Filipin, Cepharanthin 及び Verapamil に対する濃度感受性

Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	0.1	1	10	100
Filipin	14.0 \pm 1.8	14.1 \pm 2.3	14.5 \pm 1.5	16.0 \pm 2.5
Cepharanthin	14.6 \pm 1.5	14.0 \pm 1.5	14.4 \pm 1.1	15.5 \pm 2.7
Verapamil	13.8 \pm 1.9	14.5 \pm 2.3	14.8 \pm 2.8	15.0 \pm 2.1

値は、1群8匹の平均生存日数 \pm S.D. で表した。

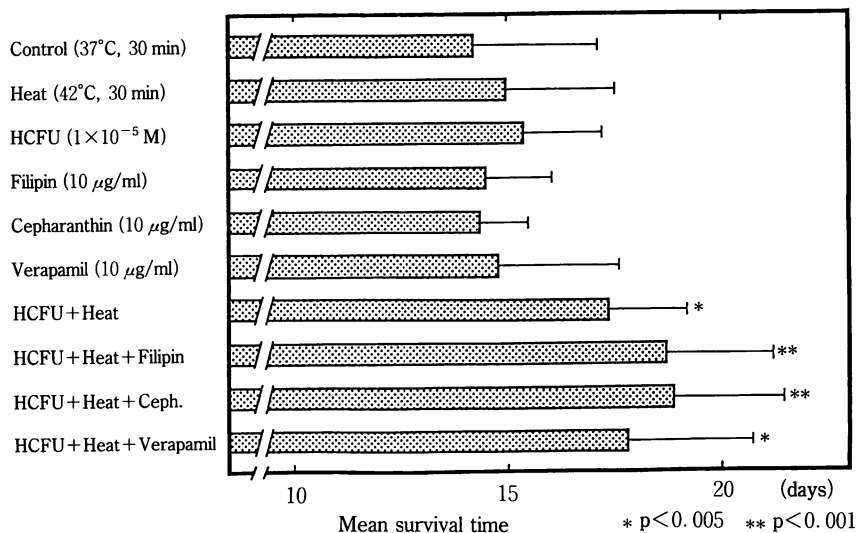


図3 Filipin, Cepharanthin 及び Verapamil を併用した抗腫瘍効果。

なお、値は1群8匹の平均生存日数 \pm S.D. で表した。

パミルの濃度感受性の結果から、フィリピン、セファランチン及びベラパミルは10 $\mu\text{g/ml}$ を実験条件とした。

また、津村ら⁵⁾のNF-sarcoma細胞の温度感受性及

びHCFU濃度感受性の結果より、加温は42°C、30分、HCFU濃度は 1×10^{-5} Mとした。

図3は各処置群のMSTを示す。HCFUと温熱併用群では対照群、温熱単独群及びHCFU単独群に比較

し、有意 ($p < 0.05$) に MST の延長が認められた。HCFU と温熱にペラパミルを併用した群の MST は 17.8 日で、HCFU と温熱併用群の 17.3 日に比較し、ほとんど MST の延長は認められなかったが、フィリピンあるいはセファランチンを併用することによりそれぞれ 18.7 日、18.8 日とさらに MST の延長が認められた。なお MST は、1 群 8 匹の平均値を示す。

2) セファランチンを併用した抗腫瘍効果について

図 4 は腫瘍体積の経日的変化を示す。HCFU と温熱併用群及びセファランチンを加えた三者併用群では、対照群や他の処置群に比較し、接種後 18 日目には有意の ($p < 0.001$) 差をもって抗腫瘍効果増強が認められた。また HCFU、温熱及びセファランチンの三者併用群では、HCFU と温熱併用群に比較し接種後 21 日目には有意の差 ($p < 0.01$) をもって抗腫瘍効果増強が認められた。

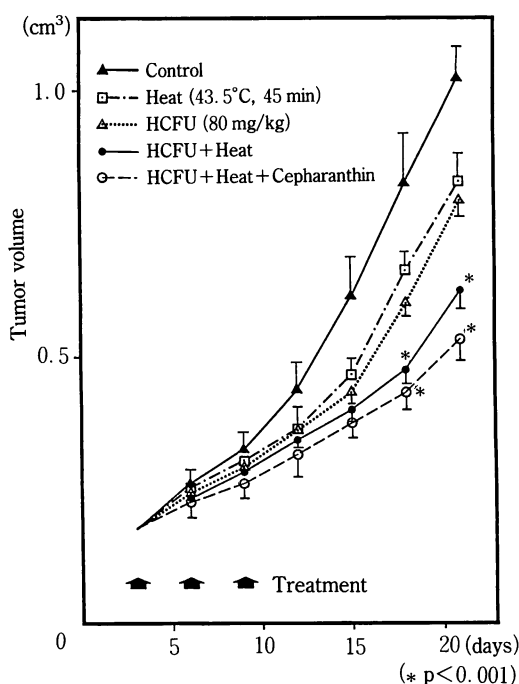


図 4 Cepharanthin を併用した抗腫瘍効果。
なお、値は 1 群 8 匹で 3 回の assay の平均体積 ± S.D. で表した。

3) 腫瘍組織内の薬剤濃度の経時的変化について

図 5 は HCFU 単独投与群及び HCFU とセファランチン併用群の 5-FU 濃度の、図 6 は total 5-FU 濃度の経時的変化を示す。HCFU 投与 5 ~ 6 時間後の 5-FU 及び total 5-FU 濃度は、HCFU 単独投与群では最高濃度の約 50% で、HCFU とセファランチン併用群で

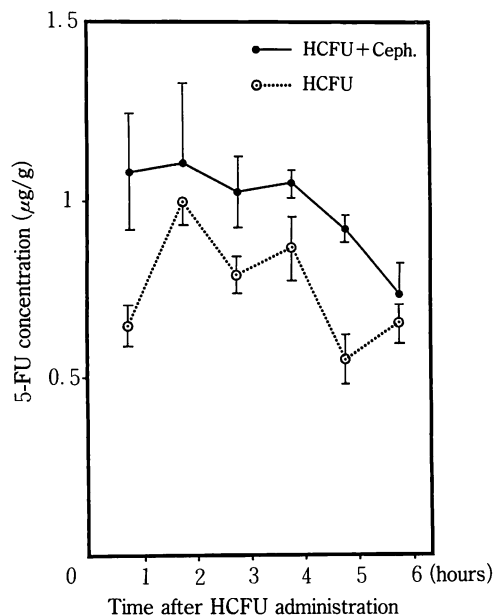


図 5 HCFU と Cepharanthin 併用群及び HCFU 単独投与群の腫瘍組織内 5-FU 濃度の経時的変化。
なお、値は 3 回の assay の平均濃度 ± S.E. で表した。

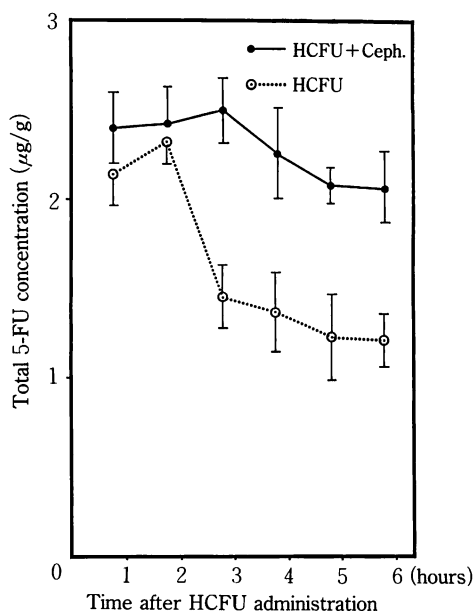


図 6 HCFU と Cepharanthin 併用群及び HCFU 単独投与群の腫瘍組織内 Total 5-FU 濃度の経時的変化。
なお、値は 3 回の assay の平均濃度 ± S.E. で表した。

はそれぞれ約 65%、85%であった。つまり HCFU とセファランチン併用群では、HCFU 単独投与群に比較し薬剤濃度の減少率が低かった。

4) 併用療法における副作用について

図7はマウスの体重変化の経時的変化を示す。HCFUと温熱併用群及びセファランチンを加えた三者併用群は、対照群や単独処置群に比較しほとんど体重変化の差は認められなかった。また下痢、摂食量の低下などもなく併用による副作用の増強は認められなかった。

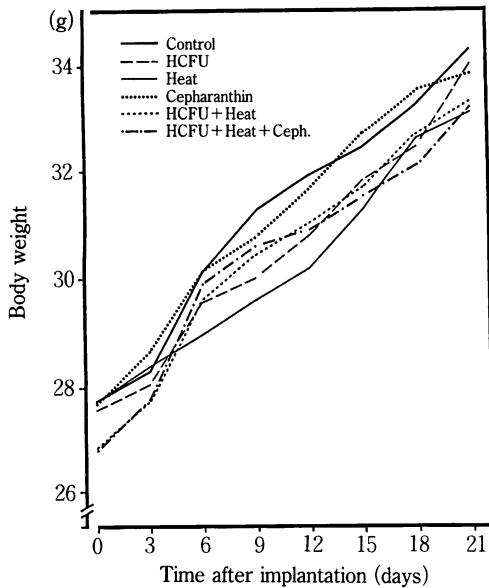


図7 各処置群のマウス体重変化。
なお、値は1群8匹の平均体重で表した。

考 察

HCFUは強い抗腫瘍効果と広い抗腫瘍スペクトルを示すことが報告されており⁶⁻⁸⁾、臨床において広く用いられている化学療法剤の一つである^{9,10)}。Hahnらによると、フッ化ピリミジン系薬剤である5-FUは温熱と併用効果を示さない薬剤として分類されていた¹¹⁻¹³⁾。しかし、その後5-FUのmasked compoundであるHCFUと温熱療法との併用により、抗腫瘍効果増強を示すことが報告されている^{5,14)}。著者らも、HCFUを用いた温熱化学療法を施行する際のHCFUの投与時期について報告した³⁾。

本研究では、化学療法剤の組織内動態に作用すると考えられる薬剤が、HCFUと温熱との併用効果に如何なる影響を及ぼすかについて抗腫瘍効果、腫瘍組織内薬剤濃度の点から検討した。

温熱による化学療法剤の抗腫瘍効果増強の機序については、薬剤の組織内蓄積の増大、温熱による薬剤の

活性化、薬剤による障害の修復が温熱により阻害されるなど様々な因子が考えられ極めて複雑である¹⁵⁻²⁰⁾。一般に化学療法剤の効果は、標的組織に到達した薬剤の量とその停滞時間に大きく依存することが知られている。

本研究においてエーリッヒ腹水癌担癌マウスの延命効果を指標とした実験では、フィリピンあるいはセファランチンを併用することにより併用効果が認められた。しかし、フィリピンは細胞膜のステロールと強く結合し、生体の種々の細胞にも障害を与えると考えられている²¹⁾。また、ベラパミルはほとんど併用効果がみられず、しかも血圧低下などの副作用がある²²⁾。このため、フィリピン及びベラパミルは臨床応用が困難と思われる。

セファランチンは、タマサキツラフジの根茎から抽出されたbiscoclaurin型アルカロイドで白血球減少症、まむし咬傷、アレルギー性疾患などの治療薬として広く臨床に用いられている²³⁾。腫瘍体積を指標とした実験では、HCFU、温熱、セファランチンの三者併用群では、対照群、他の処置群及びHCFUと温熱併用群に比較し、抗腫瘍効果増強が認められた。セファランチンには、薬剤の細胞内取り込みの促進及び細胞外排出の抑制作用^{24,25)}、あるいは細胞外排出の抑制作用のみ^{26,27)}があることが報告されている。この作用機序についてははっきりしていないが、現在なされている推論には次のようなものがある。秋山²⁸⁾は、P-glycoproteinの細胞質側にある結合部位に抗癌剤が結合して細胞外へと排出されるが、この結合部位にセファランチンが競合的に結合し抗癌剤の細胞外排出を抑制するとしている。また、Shiraishiら²⁷⁾、小野²⁹⁾は、セファランチンが細胞膜の脂質二重層の細胞質側に偏在するフォスファチジルセリンと特異的に結合して、脂質二重層の秩序を乱し間接的にP-glycoproteinの活性を阻害することにより、細胞外への薬剤の排出を抑制するとしている。

腫瘍組織内の薬剤濃度の実験では、HCFUとセファランチン併用群ではHCFU単独投与群に比較し、最高濃度はほとんど差はなく薬剤濃度の減少率が低かった。この結果から、セファランチンは薬剤の組織内流入を促進するよりはむしろ、排出の抑制の可能性が高いことが推測された。

一方HCFU投与1時間後に温熱処置を行う温熱後処置1時間群では、腫瘍組織内の5-FU及びtotal 5-FUの最高濃度はそれぞれ $1.85 \pm 0.15 \mu\text{g/g}$ 、 $3.00 \pm 0.20 \mu\text{g/g}$ であった。HCFU単独投与群ではそれぞれ $1.22 \pm 0.05 \mu\text{g/g}$ 、 $2.33 \pm 0.36 \mu\text{g/g}$ であった。HCFU投与5時間45分後の薬剤の残存率はそれぞれの最高濃

度を100とすると、温熱後処置1時間群では約80%、HCFU 単独投与群では約50%であった。以上より、温熱後処置1時間群では HCFU 単独投与群に比較し最高濃度が高く、しかも薬剤の減少率が低かった（未発表）。これらの結果から、温熱は薬剤の腫瘍組織内の流入の促進及び排出の抑制により、薬剤の腫瘍組織内の蓄積性を促進したと考えられた。

HCFU と温熱との併用下に現在臨床において使用されているセファランチンを加えることにより、さらに抗腫瘍効果増強が認められ、また副作用の増強は認められなかったことから、臨床への応用が可能であると考えられた。

総 括

化学療法剤の組織内動態に影響を与える薬剤が、HCFU と温熱との併用効果にどのような影響を及ぼすかについて検討し、以下の結果を得た。

1) 平均生存日数を指標とした実験において、HCFU と温熱との併用により対照群、HCFU 単独群及び温熱単独群に比較し MST は有意に延長した。またフィリピンあるいはセファランチンを加えることにより MST はさらに延長した。

2) 腫瘍体積を指標とした抗腫瘍効果の実験では、HCFU、温熱及びセファランチンの三者併用群において HCFU と温熱併用群に比較し、さらに高い抗腫瘍効果が認められた。

3) 腫瘍組織内の薬剤濃度の検討では、HCFU とセファランチン併用群において HCFU 単独投与群に比較し、腫瘍組織内 5-FU 及び total 5-FU 濃度の減少率が低かった。

4) HCFU と温熱併用群及びセファランチンを加えた三者併用群において、併用による副作用の増強は認められなかった。

以上よりセファランチンは、HCFU と温熱との併用効果をさらに増強する可能性が示唆された。

謝 辞

稿を終わるに臨み、始終御懇篤なる御指導ならびに御校閲を賜った本学口腔外科学第一講座高田和彰教授に心より謝意を表します。また御助言、御校閲を頂いた本学歯科薬理学講座辻本 明前教授ならびに本学歯科放射線学講座和田卓郎教授に心からお礼申し上げます。なお、本研究を進めるに際し、多大の御配慮、御指導を賜った本学口腔外科学第一講座吉賀浩二助教授に深謝致します。最後に本学口腔外科学第一講座の諸先生方に感謝致します。

文 献

- Ozaki, S., Ike, Y., Mizuno, H., Ishikawa, K. and Mori, H.: 5-Fluorouracil derivatives. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **50**, 2406-2412, 1977.
- Kobari, T., Iguro, Y., Ujiie, A. and Namekawa, H.: Metabolism of 1-hexylcarbamoyl-5-fluorouracil (HCFU), a new antitumor agent, in rats, rabbits and dogs. *Xenobiotica* **11**, 57-62, 1981.
- 桜井和裕, 津村政則, 吉賀浩二, 高田和彰: HCFU を用いた温熱化学療法; *in vivo* における加温と HCFU 投与時期についての検討. *医学のあゆみ* **156**, 541-542, 1991.
- 森 研二, 小部秀行, 滑川 宏, 御園 等, 横山昌鶴, 小針孝司: 高速液体クロマトグラフィー (HPLC) およびガスクロマトグラフィー (ECD-GLC) による 1-hexylcarbamoyl-5-fluorouracil (HCFU) および代謝物の体液中濃度測定法. *Chemotherapy* **29**, 314-321, 1981.
- Tsumura, M., Yoshiga, K. and Takada, K.: Enhancement of antitumor effects of 1-hexylcarbamoyl-5-fluorouracil combined with hyperthermia on Ehrlich ascites tumor *in vivo* and Nakahara-Fukuoka sarcoma cell *in vitro*. *Cancer Res.* **48**, 3977-3980, 1988.
- Hoshi, A., Iigo, M., Nakamura, A., Yoshida, M. and Kuretani, K.: Antitumor activity of 1-hexylcarbamoyl-5-fluorouracil in a variety of experimental tumors. *Jpn. J. Cancer Res. (GANN)* **67**, 725-731, 1976.
- Tokuzen, R., Iigo, M., Hoshi, A. and Kuretani, K.: Effect of 1-hexylcarbamoyl-5-fluorouracil on spontaneous mammary adenocarcinoma of mice. *Jpn. J. Cancer Res. (GANN)* **71**, 724-728, 1980.
- Iigo, M., Hoshi, A., Nakamura, A. and Kuretani, K.: Antitumor activity of 1-alkylcarbamoyl derivatives of 5-fluorouracil in a variety of mouse tumours. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **1**, 203-208, 1978.
- Okabayashi, K., Koyama, Y., Maruyama, K., Okazaki, N., Sakano, T. and Ise, T.: Clinical trials of a new anticancer drug, 1-hexylcarbamoyl-5-fluorouracil. *Jpn. J. Clin. Oncol.* **9**, 35-40, 1979.
- Koyama, Y. and Koyama, Y.: Phase I study of a new antitumor drug, 1-hexylcarbamoyl-5-fluorouracil (HCFU), administered orally: an HCFU clinical study group report. *Cancer Treat. Rep.* **64**, 861-867, 1980.
- Hahn, G.M.: Hyperthermia and cancer. Plenum Publishing Corp. New York 74-82, 1982.
- Steffler, C.: Recent results in cancer research (hyperthermia and the therapy of malignant tumors). Springer-Verlag Publishing Corp. New York 173-174, 1987.

- 13) Bull, J.M.C.: An update on the anticancer effects of a combination of chemotherapy and hyperthermia. *Cancer Res.* **44** (Suppl.), 4853-4856, 1984.
- 14) Kusumoto, T., Maehara, Y., Sakaguchi, Y. and Sugimachi, K.: Hyperthermia enhances the *in vitro* activity of 1-hexylcarbamoyl-5-fluorouracil compared to that of 5-fluorouracil. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* **25**, 477-481, 1989.
- 15) Hahn, G.H. and Strande, D.P.: Cytotoxic effects of hyperthermia and adriamycin on chinese hamster cells. *J. Natl. Cancer Inst.* **57**, 1063-1067, 1976.
- 16) Barlogie, B., Corry, P.M. and Drewinko, B.: *In vitro* thermochemotherapy of human colon cancer cells with cis-dichlorodiammineplatinum and mitomycin C. *Cancer Res.* **40**, 1165-1168, 1980.
- 17) 山根歳章：温熱療法時における併用制癌剤の癌細胞内取り込みに関する基礎的研究—5-FU の Ehrlich 癌細胞内取り込みにおよぼす *in vitro* および *in vivo* 加温の影響—。日外会誌 **87**, 254-265, 1986.
- 18) Nagaoka, S., Kawasaki, S., Sasaki, Y. and Nakanishi, T.: Intercellular uptake, retention and cytotoxic effect of adriamycin combined with hyperthermia *in vitro*. *Jpn. J. Cancer Res. (GANN)* **78**, 205-211, 1986.
- 19) Braun, J. and Hahn, G.M.: Enhanced cell killing by bleomycin and 43°C hyperthermia and the inhibition of recovery from potentially lethal damage. *Cancer Res.* **35**, 2921-2927, 1975.
- 20) Kubota, Y., Nishimura, R., Takai, S. and Umeda, M.: Effect of hyperthermia on DNA single-strand breaks induced by bleomycin in hela cells. *Jpn. J. Cancer Res. (GANN)* **70**, 681-685, 1979.
- 21) 藤田尚男：膜一般に作用するもの。生体の科学 **35**, 495-496, 1984.
- 22) 鈴木日出夫：耐性克服を目的とした抗癌剤および効果増強剤。癌と化学療法 **17**, 335-341, 1990.
- 23) 海老名卓三郎, 石川慶子, 村田和子：植物性アルカロイド製剤セファランチンの二重移植腫瘍系における抗腫瘍効果。癌と化学療法 **17**, 1165-1171, 1990.
- 24) Nagaoka, S., Kawasaki, S., Karino, Y., Sasaki, K. and Nakanishi, T.: Modification of cellular efflux and cytotoxicity of adriamycin by biscoclaurin alkaloid *in vitro*. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* **23**, 1297-1302, 1987.
- 25) Kato, T. and Suzumura, Y.: Potentiation of anti-tumor activity of vincristine by the biscoclaurine alkaloid cepharanthine. *J. Natl. Cancer Inst.* **79**, 527-532, 1987.
- 26) 長岡 栄, 川崎祥二, 佐々木功典, 中西 敬：アルカロイド(セファランチン)によるアドリアマイシンの細胞内取り込みおよび排泄の修飾。医学のあゆみ **133**, 260-261, 1985.
- 27) Shiraishi, N., Akiyama, S., Nagaoka, M., Kobayashi, M. and Kuwano, M.: Effect of bisbenzylisoquinoline (biscoclaurine) alkaloids on multi-drug resistance in KB human cancer cell. *Cancer Res.* **47**, 2413-2416, 1987.
- 28) 秋山伸一：変わりゆく癌化学療法。Mebio **6**, 120-125, 1989.
- 29) 小野 稔：FT-207 の抗腫瘍活性におよぼす cepharanthine の併用効果—腫瘍組織内への 5-FU 移行性—。日癌治誌 **24**, 1379-1392, 1989.