



Title	腫瘍への局所X線照射による抗腫瘍効果に対する免疫賦活剤の効果-1. OK-432-
Author(s)	迎, 史郎; 法村, 俊之; 土屋, 武彦
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1987, 47(6), p. 838-844
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/16080">https://hdl.handle.net/11094/16080</a>
rights	
Note	

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

## 腫瘍への局所X線照射による抗腫瘍効果に対する免疫賦活剤の効果

### —1. OK-432—

産業医科大学医学部放射線衛生学教室

迎 史郎 法村 俊之 土屋 武彦

（昭和61年7月7日受付）

（昭和61年11月4日最終原稿受付）

### Effect of Immunomodifier on Radiation-Induced Antitumor Immunity Following Local Irradiation to Tumor

#### —1. OK-432—

Shiro Mukae, Toshiyuki Norimura and Takehiko Tsuchiya

Department of Radiation Biology and Health, University of Occupational and Environmental Health, Japan

---

Research Code No. : 407

---

Key Words : OK-432, Local irradiation, radiation induced immunity

---

We have previously shown that specific antitumor cell-mediated immunity in host mouse with transplanted tumor is induced following local irradiation to tumor. This study was carried out to clarify whether or not the antitumor cell-mediated immunity of host is more effectively induced by the combined use of an immunomodifier with local irradiation than by simple local irradiation to tumor.

C3H/He female mice, MM46 tumor cells and OK-432 as immunostimulator were used in the experiments. OK-432 was peritoneally administered to the mice at various times before and/or after local irradiation.

Antitumor activity in mice was observed by the inhibition of tumor growth in vitro and in vivo.

Tumor growth inhibition in mice was most effective when the initial administration was immediately after irradiation. However, the antitumor activity of spleen cells of these mice was similar to that of spleen cells obtained from mice treated with irradiation only in in vitro study.

The inhibition of tumor growth in mice which were administered a drug 24 or 48 hrs after local irradiation was lower than that in mice with simple irradiation. And also the antitumor activity of spleen cells in administered mice was lower than that of spleen cells from mice treated with irradiation only.

The antitumor activity of mice administered a drug 24 hrs before irradiation did not differ from that of mice treated with irradiation only in in vivo and in vitro experiments. These results suggest that the time interval between local irradiation and administration of drug is very important in combination therapy.

#### 緒 言

放射線治療の本質は放射線による細胞の致死効果である。

しかし、治療患者の中には放射線の細胞致死効果だけでは説明できないような治癒がみられることがある。このような場合、照射により腫瘍部位

へのリンパ球の浸潤があること<sup>1)</sup>をはじめとして、宿主の免疫機能が予後に重要な意味をもつことなどが示されている<sup>2)3)</sup>。

また動物実験でも腫瘍照射における宿主の免疫系の関与についての報告がみられている<sup>4)~8)</sup>。

著者らの教室ではX線の局所照射による特異的抗腫瘍性細胞性免疫の effector mechanism の解析を行ない macrophage と cytostatic T cell が重要な役割をはたしており、その T cell が遅延型過敏症 (delayed type hypersensitivity, 以下 DTH) に関する細胞らしいことを明らかにした<sup>9)</sup>。

したがって放射線による宿主での抗腫瘍性免疫の誘導に際して何らかの形でその誘導効果を上げることが可能であれば、より効果的な放射線の効果が期待されることになる。

そこで放射線照射に際して非特異的免疫賦活剤を併用することによって放射線の効果の増強が得られるかを検討することとした。

本研究においてはマクロファージ、細胞障害性T細胞、ナチュラルキラー細胞の活性化、LAK細胞の誘導、インターフェロンγの産生賦活などの能力を有すると言われているOK-432<sup>10)~13)</sup>を用い、X線照射との組合せの効果を検討し、irradiation-drug interval の違いによって抗腫瘍効果が大きく異なることを見出し得たので報告する。

### 材料および方法

#### (1) 実験動物および腫瘍

C3H/He マウス（雌、10~12週齢）を用いた。in vivo 実験用マウスはプラスチック製一匹飼用ケージ、in vitro 実験用マウスはアルミ製十匹飼用ケージに各群ごとに分けた。

腫瘍は同系腫瘍である C3H マウス自然発生乳癌由来の MM46 細胞を用いた。MM46 細胞は免疫学的には腫瘍関連移植抗原である MM 抗原をもった抗原性の高い腫瘍である。

in vivo 実験では腹腔内にて継代培養したもの用い、これをマウス左大腿部に  $2 \times 10^6$  個/mouse の細胞を皮下移植した。in vitro 実験では 10% fetal cow serum (FCS) 加 RPMI 1640 を用い継

代培養した MM46 細胞を target cell として用いた。

#### (2) X線照射法

管電圧 250KVp, 管電流 12mA, 0.5mmCu + 1.0 mmAl フィルターを用い、線量率 42.7R/min の条件で照射した。照射は、腫瘍移植後 9 日目としたが、照射時の腫瘍のサイズは Exp. 1 では  $179.2 \pm 19.6$  (縦径 × 横径) であり Exp. 2 では  $172.3 \pm 18.2$  であり両実験間で腫瘍サイズに有意の差はみられなかった。Pentobarbital (0.01mg/g) の腹腔内投与にて麻酔し、鉛製の照射用ボックスに固定し、左下肢以外を鉛で完全に覆い照射を行った。

線量は予備実験で 15Gy, 20Gy, 30Gy の照射を行ない 15Gy では腫瘍抑制は顕著でなく 20Gy, 30Gy では良好な抑制効果が得られ両者に差はみられなかったため 20Gy とした。

#### (3) 薬剤投与法

OK-432 は生理食塩水にて溶解し 2KE/ml の濃度としたものを用いた。

すべて腹腔内投与とし 1KE/mouse を Fig. 1 に示したスケジュールにしたがって投与を行った。Exp. 1 で R+2P は X 線照射と OK-432 の併用の場合で OK-432 投与は X 線照射直後と 48 時間後の 2 回である。R+3P では直後、24 時間後、48 時間後の 3 回である。2P, 3P は OK-432 の単独使用を示しそれぞれ R+2P, R+3P の OK-432 投与と同時に単独投与をした群である。Exp. 2 で Pb+R は X 線照射 24 時間前の OK-432 の投与、R+Pa は

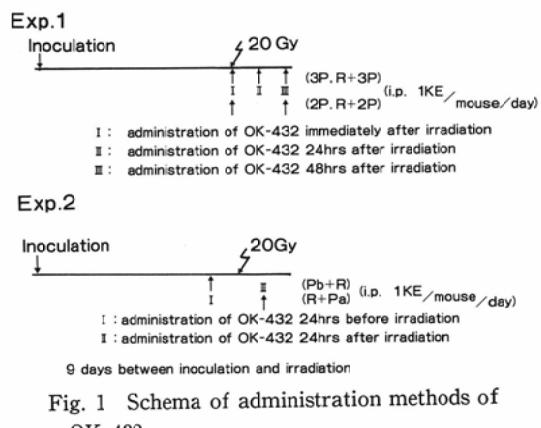


Fig. 1 Schema of administration methods of OK-432

照射24時間後の投与を示す。またOK-432非投与群には生理食塩水を投与した。

#### (4) 腫瘍増殖抑制実験

マウスは1群8~10匹として、各マウスについて腫瘍移植後経時にキャリパーにて腫瘍の縦径と横径を測定しその積を求め、X線照射日の値で徐々に値をrelative sizeとし、腫瘍増殖の程度を推測した。

#### (5) in vitro 中和実験

24穴 multi-well plate を用い、第1列目にtarget cellとしてMM46細胞( $5 \times 10^4$ 個/ml)1mlを加え、effector cellとして各群マウスの脾臓を摘出し、10% FCS 加 RPMI 1640中でピンセットにより細胞を取り出し、ステンレスメッシュを通して得た脾細胞を $1 \times 10^7$ 個/mlに調整し1mlを上記のtarget cellに加え(E:T=200:1), 5% CO<sub>2</sub>, 37°Cにて48時間培養し、3, 4列目にあらかじめ加えておいた10% FCS 加 RPMI 1640 2ml中に1列目の混合培養浮遊液0.2mlを加えさらに72時間培養した後、法村が開発した方法<sup>14)</sup>により、腫瘍細胞と脾細胞を大きさで区別し、target cell(腫瘍細胞)数をセルカウンターで計数し次式のようにRelative spleen cell activityを求めた。

$$\frac{\text{target cell number with normal mice spleen cells}}{\text{target cell number with normal mice spleen cells}} - \frac{\text{target cell number with immune mice spleen cells}}{\text{target cell number with control mice spleen cells}}$$

target cell: MM46 tumor cell

このrelative spleen cell activityはコントロール群(腫瘍移植のみで未処置群)の脾細胞活性を1とした場合の比活性で1より値が大きくなればなるほど抗腫瘍活性が高いことを示す。

これらの操作は腫瘍へのX線照射1週間後より4週間後まで1週間毎に行ない、各群の脾細胞活性の推移を観察した。なおET比は、あらかじめ10から400まで5種の比を用いて腫瘍抑制度を検討した結果、ET比200の場合、それ以下の比率に対して良好な抑制を示し400の場合と差がみられなかったため200とした。

#### (6) cytostatic study

<sup>3</sup>H-thymidineの腫瘍細胞への取り込み量を計

測する方法を用いた。in vitro 中和実験と同様にtarget cellとしてMM46細胞を、effector cellとしては各群脾細胞を用い、96穴 multi-well plateにMM46細胞を $2 \times 10^4$ 個/ml、各群脾細胞を $1 \times 10^6$ 個/mlそれぞれ0.1mlずつwellにtriplicateで加えて混和(E:T=50:1), 5% CO<sub>2</sub>, 37°Cにて24時間培養した後、 $1\mu\text{Ci}/\text{ml}$ の<sup>3</sup>H-thymidineを各wellに0.1mlずつ加えさらに24時間培養した後にセルハーベスターにて細胞を汎紙に吸着し、シンチレーションカウンターにて<sup>3</sup>H吸収量をカウントした。

Cytostatic activityは次式にて計算した。

#### % Inhibition of tumor growth

$$= \left[ 1 - \frac{\text{cpm of tumor cells with immune spleen cells}}{\text{cpm of tumor cells with normal spleen cells}} \right] \times 100$$

$$= \frac{\text{cpm of immune spleen cells alone} - \text{cpm of normal spleen cells alone}}{\text{cpm of normal spleen cells alone}}$$

この実験もin vitro 中和実験と同様X線照射後1週目より4週目まで1週間毎に行った。

またET比もin vitro 中和実験の場合と同様予備実験でET比50で良好な抑制を得たためにET比50とした。

## 結 果

#### (1) 腫瘍増殖抑制実験

Exp. 1の結果はFig. 2に示した。OK-432の単独投与(2P, 3P)でもコントロール(C)に比べ腫瘍のrelative sizeは有意に小さくなったが(2P)と(3P)の間には有意差はみられなかった。併用群(R+2P, R+3P)ではいずれも強い腫瘍縮小効果がみられ、X線照射単独(R)に比べて腫瘍縮小効果は有意に強かった。(R+2P)と(R+3P)を比べた場合むしろ(R+2P)の方が腫瘍抑制は強かったが有意差はなかった。Exp. 2の結果をFig. 3に示した。X線照射24時間後にOK-432を投与した場合(R+Pa)は、X線照射単独に比べて腫瘍はむしろ増大することが認められた。X線照射24時間前に投与した群(Pb+R)では照射単独群と比べて腫瘍径に差はみられなかった。

なお有意差検定はt検定によった。

#### (2) in vitro 中和実験

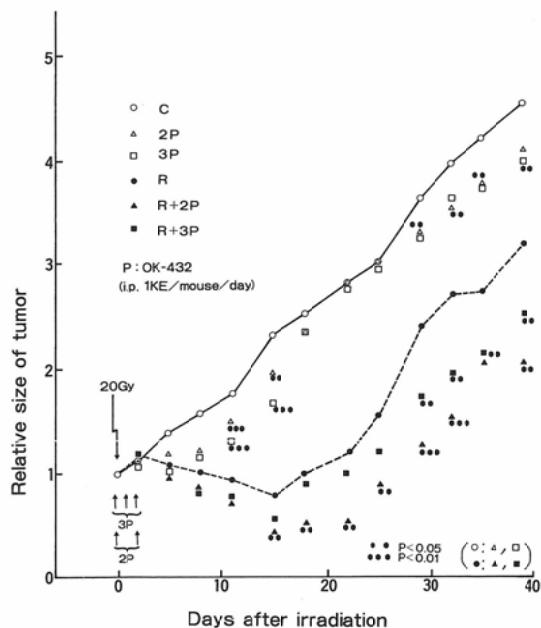


Fig. 2 Comparison of tumor growth in mice treated with OK-432 and mice treated with radiation and OK-432 (Exp. 1)

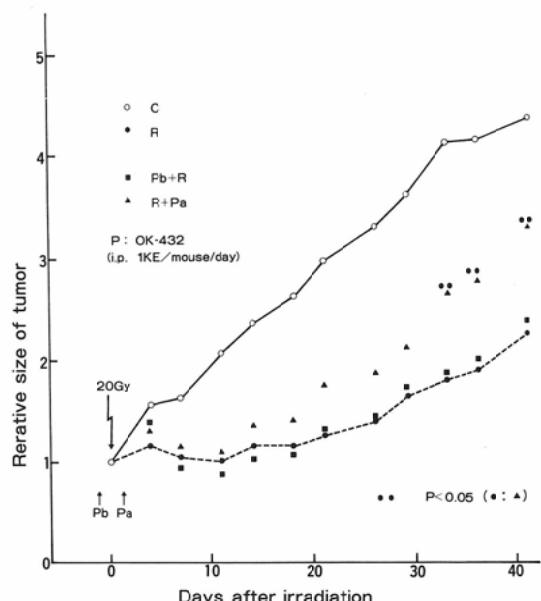


Fig. 3 Comparison of tumor growth in mice treated with OK-432 and mice treated with radiation and OK-432 (Exp. 2)

各群の spleen cell activity を Table 1 に示した。X線照射単独群 (R) はコントロール (C) に

Table 1 Effect of OK-432 on spleen cell activity

Treatment	Relative spleen cell activity			
	7	14	21	28
R	1.43	1.26	0.65	0.94
2P	1.32	1.79	1.03	1.50
3P	1.52	1.75	0.86	1.33
R+Pa	0.59	0.99	0.94	1.22
R+2P	1.38	1.49	0.82	0.75
R+3P	1.43	0.98	0.89	0.77

R: X-irradiation only 2P, 3P: OK-432 only

R+Pa: administration of OK-432 24-hours after irradiation

Table 2 Cytostatic activity of spleen cell

Treatment	days after irradiation			
	7	14	21	28
C	9.9	19.5	28.7	13.7
R	31.9	11.7	21.6	12.6
2P	20.8	17.8	12.5	10.1
R+Pa	9.7	21.4	14.9	26.2
R+2P	24.0	23.9	15.8	15.8

比べ照射後 1 ~ 2 週間まで activity が高く、2 ~ 3 週間後には低下し 4 週間後には再びコントロールと同程度まで回復した。OK-432単独使用群 (2P, 3P) ではコントロールに比べ高い水準を維持した。

併用群では OK-432 の初回投与が X 線照射直後の群と 24 時間後の群では活性の推移に大きな違いがみられた。X 線照射 24 時間後 1 回投与群 (R+Pa) では X 線照射後 7 日目では活性が 0.59 と非常に低い値を示したが、以後コントロールと同程度まで回復した。X 線照射直後に投与した群 (R+2P, R+3P) では照射 7 ~ 14 日後には高い活性を示したが以後次第に低下した。

### (3) cytostatic study

各群の cytostatic activity の推移を Table 2 に示した。X 線照射単独群 (R) は X 線照射後 7 日目にはコントロール (C) に比べ activity は高いが 14 ~ 21 日後には低下し 28 日後にはコントロールと同程度まで回復した。OK-432 単独投与群 (2P) は 7 日目はコントロールに比べ activity は高いが以後次第に低下した。

X線照射とOK-432の併用群ではOK-432の初回投与がX線照射直後か24時間後かによってcytostatic activityに大きな差がみられた。特にX線照射後の比較的早い時期である7日目にはactivityの差は顕著で、X線照射24時間後にOK-432を1回投与した群(R+Pa)ではcytostatic activityはコントロールより低い9.7%であるが、照射直後にOK-432を投与した群(R+2P)ではactivityはコントロールに比べて高い値を示した。

### 考 察

OK-432は免疫賦活剤として単独、他剤との併用、放射線療法との併用など広く使用されている薬剤である。その生物内活性の機序については多くの研究がなされ直接効果として腫瘍細胞の核酸合成抑制が証明されている<sup>15)</sup>。しかし宿主介在性の効果である間接効果としての非特異的免疫賦活作用が抗腫瘍効果としてだけでなく、放射線・抗癌剤等で低下した宿主免疫能を是正し、転移・再発のリスクを下げるのではないかと期待されている。抗腫瘍作用の機序としてマクロファージの非特異的活性化があげられているが<sup>16)</sup>、それは本質的なものではなく、活性化されたマクロファージによるキラーT細胞の活性化が重要とする意見もみられる<sup>17)</sup>。

北條ら<sup>18)</sup>は担癌マウスにOK-432を投与するとSpecific cytolytic T cellとnon-specific non T cellの誘導があることを示し、Kaiらは腫瘍を用いない実験系でOK-432がマウス脾細胞活性を増すことを示している。また最近ではimmunosurveillanceの本質を担うとされるナチュラルキラー細胞がOK-432により活性化されるという報告が多い。

DTHに関しては南條ら<sup>19)</sup>がマクロファージ・DTH系を活性化することを示している。

また臨床的にOK-432による効果がみられる場合、PPD反応<sup>20)</sup>、SU-PS反応等のDTHを示す反応が陽転化することからもDTHの活性化が起こることが考えられる。

一方、腫瘍への放射線照射と宿主免疫能の関係の研究も進んでおり、局所照射による宿主の抗腫

瘍性免疫能の獲得が証明されている。

その機序として腫瘍細胞表面抗原の変化による抗原提示能の上昇<sup>22)</sup>、cell-mediated cytotoxicityを阻害する腫瘍特異抗原の解放の減少<sup>23)</sup>等が報告されている。

以前我々の教室も局所照射による抗腫瘍免疫能のeffector mechanismの解析を行ない、局所X線照射によって活性化されるのは特異的な抗腫瘍性細胞性免疫であり、cytostatic activityを持つマクロファージ・DTH系T細胞が重要な役割をはたし、cytotoxic cellの活性化ではないことを示した<sup>9)</sup>。腫瘍の種類、大きさによっては大星<sup>11)</sup>が示したような放射線照射による癌細胞の膨化、変性、融解、消失という直接作用に加え、残った癌細胞に対してのリンパ球浸潤という細胞性免疫の賦活化により治癒せしめることも可能であるが、癌が進行增大した段階では必ずしも容易ではない。

そこで著者らは局所X線照射と免疫賦活剤としてOK-432を用いることにより宿主の抗腫瘍免疫能が高められないかを検討したわけである。

一般に行なわれている免疫賦活剤の使用は宿主免疫の全体的な活性化が目的でattacker cellの活性化のみならずsuppressor cellの活性化も起こっている可能性がある。

一方、放射線局所照射による宿主免疫能の賦活化は前述のようにcytostatic cellの賦活化で主としてDTHに関係する細胞が主な役割をはたしていると考えられる。

もし放射線局所照射による免疫系の賦活化が起こっている時期に、免疫賦活剤の投与を行なった場合、suppressor cellの活性化も起こしてしまい、結果として放射線による抗腫瘍性免疫能の低下をまねくことがあれば、放射線照射と免疫賦活剤投与のタイミングがむずかしくなる。

今回の我々の研究の目的の1つはirradiation-drug intervalを変えることによって抗腫瘍効果がどのように変わるかを検討することであった。

Table 1に示したように局所X線照射のみでも照射後早い時期に抗腫瘍活性の上昇をみており、照射後抗腫瘍性免疫の賦活化の発現まで7日を要

する<sup>3)5)</sup>という成績と一致した。

OK-432もFig. 2, 3に示したように単独投与でもコントロールに比べて腫瘍サイズは小さく脾細胞活性も高いレベルを維持した。

併用の場合 Fig. 2 に示したように R+2P, R+3P では OK-432 単独あるいは X 線照射単独に比べ有意な腫瘍の縮小を示している。しかし、Table 1 の spleen cell activity は併用群と OK-432 あるいは X 線の単独使用群を比べると併用群は必ずしも高くなく、むしろ OK-432 単独投与群が高いレベルを維持している。このデーターは OK-432 によって活性化された細胞レベルでの抗腫瘍効果と個体レベルでの抗腫瘍効果が必ずしも相関しないことを示しており、今後抗腫瘍効果の評価に注意を要する。

今回 irradiation-drug interval の差によって抗腫瘍効果にもっとも著明な相異を認めた群は X 線照射 24 時間後に OK-432 を投与した場合で Fig. 3, Table 1 で R+Pa で示した群であり、これらは X 線照射単独に比べてかえって有意な腫瘍増殖を示している。

Preliminary study で X 線照射 48 時間後に OK-432 を初回投与した場合もやはり X 線照射単独に比べ腫瘍は増大した。

Spleen cell activity も Table 1 に示すように R+Pa では 7 日目の値が 0.59 と著しく低下しており、cytostatic study でも R+Pa は他の群に比べて抑制率が低く in vivo の結果と一致した。この結果は X 線照射と OK-432 投与の間隔を延長すると抗腫瘍効果を相殺することを示している。

根住ら<sup>24)</sup>は in vitro でのヒト末梢単核球への放射線照射後に OK-432 を加えてナチュラルキラー活性を測定した場合、照射 48 時間後に OK-432 を加えた場合は直後に加えた場合に比べてナチュラルキラー活性の低下が著明であることを示しており放射線照射直後の OK-432 投与が宿主免疫能の維持のために望ましいことを示している。この irradiation-drug interual の差による宿主免疫能の違いの機序は現在のところ明らかではないが次のようなことが考えられる。X 線照射後時間をあけて OK-432 を投与した場合には spleen cell

activity は低下し腫瘍径も増大していることから照射後に腫瘍ヘリンパ球の浸潤を阻むような現象、つまりサプレッサー T 細胞の活性化が起きていることが考えられる。

放射線による腫瘍治療の際には宿主の免疫系の関与が深くかかわっていることが明らかになった現在、薬剤を併用する場合、これによってサプレッサー T 細胞の活性化が起こるとすれば、これは絶対に避けなければならない。この意味からも irradiation-drug interval は非常に重要な意味をもつ。

なお本研究において OK-432 の照射直後 1 回投与群が設けられていない点に難点があるが、別の実験において X 線照射単独に比べて照射直後 1 回投与群の方が強い抗腫瘍効果を持つことを確認している。

放射線による抗腫瘍性免疫の誘導を高めるためには照射と薬剤投与の時間的関係が極めて重要であり、また薬剤投与によるサプレッサー T 細胞の活性化が起こらないようにすることを考える必要がある。したがって免疫相当細胞の選択性賦活化についても、今後は検討すべきであろう。

### 結 論

X 線照射による抗腫瘍性免疫の誘導をより高めるために腫瘍への局所 X 線照射と OK-432 の投与間隔 (irradiation-drug interval) を変え、その抗腫瘍効果を判定した。

OK-432 を X 線照射直後に初回投与した場合、X 線照射単独に比べて有意な腫瘍増殖の抑制を示したが、脾細胞活性には差を認めなかった。一方、X 線照射 24 時間後に OK-432 を投与した場合は X 線による腫瘍抑制を低下させ、むしろ X 線照射単独に比べて抗腫瘍効果は低下する傾向を示し、脾細胞活性も著しく低下した。X 線照射前に OK-432 を投与した場合は X 線単独と差はみられなかった。

本研究の一部は文部省科学研究費課題番号 59408447 によった。なお中外製薬より OK-432 を供与されたことを感謝します。

### 文 献

- 1) 大星章一：放射線治療によるヒト癌組織の治療過

- 程一宿主反応の立場から一、癌の臨床, 16: 651—657, 1970
- 2) 木村 修: 癌の放射線治療に関する 2, 3 の宿主側因子, 日本医学会誌, 41: 559—573, 1981
  - 3) 御厨修一, 此枝紘一, 三上明彦, 藤野和男, 藤井恭一, 古賀一誠, 木村 正, 安達秀治, 上村志伸, 相良正彦, 加藤利雄, 大西雅彦, 大網 弘, 日高靖二, 工藤哲也, 松村健三: 進行乳癌に対する 1 回大量照射法による術前照射の照射効果, 日本癌会誌, 166: 1468—1480, 1981
  - 4) LeFrancois D, Troise GD, Chavaudra N, Malaise EP, Braski G: Comparative effect of local radiotherapy and surgery on cell mediated immunity against a mouse transplantable mammary tumor. Int J Cancer 13: 629—639, 1974
  - 5) 土屋武彦: 局所照射における免疫作用の役割. 1. 抗腫瘍細胞性免疫について, 日本医学会誌, 36: 922—929, 1976
  - 6) 山下 孝: マウスにおける細胞性腫瘍免疫能に対する放射線の効果, 日本医学会誌, 41: 887—893, 1981
  - 7) Tsuchiya T, Norimura T, Okamoto M: Cell mediated immunity in host after tumor irradiation. J Radiat Res 24: 345—355, 1983
  - 8) 土屋武彦: 放射線治療における免疫機能の関与, 癌の臨床, 29: 1499—1505, 1983
  - 9) Kurata S, Tsuchiya T, Norimura T, Yamashita U: Evidence for cytostatic T cell activity in the effector mechanism against syngenic TMT mammary cells in mice. J Immunol 130: 496—500, 1983
  - 10) 南條正季, 斎藤元男, 青沼悦子, 藤村浩子, 中村武彦, 麻生 久, 義江 修, 海老名卓三郎, 石田名香雄: OK-432の抗腫瘍効果(3)—抗腫瘍性マクロファージの作用機序一, 癌と化学療法, 12: 887—893, 1985
  - 11) 斎藤元男, 山口高弘, 青沼悦子, 野田哲生, 海老名卓三郎, 石田名香雄: OK-432の抗腫瘍効果(1)—OK-432誘起インターフェロンγ(IFNγ)の抗腫瘍効果一, 癌と化学療法, 9: 2031—2037, 1982
  - 12) Saito M, Nanjo M, Aonuma E, Noda T, Nakadate I, Ebina T, Ishida N: Activated macrophages are responsible for the tumor inhibitory effect in mice receiving intravenous injection of OK-432. Int J Cancer 33: 271—276, 1984
  - 13) 石田名香雄, 斎藤元男, 南條正季: OK-432の制癌性—LAK細胞の誘導—, 癌と化学療法, 11: 2681—2690, 1984
  - 14) 法村俊之: 抗腫瘍免疫能の in vitro assay. 第18回放射線影響懇話会(長崎大)にて発表, 1981(not published)
  - 15) Ono T, Kurata S, Wakabayashi K, Sugawara Y, Saito M, Ogawa H: Inhibitory effect of a streptococcal preparation (OK-432) on the nucleic acid synthesis in tumor cells in vitro. Gann 64: 59—69, 1973
  - 16) Ishii Y, Yamaoka H, Toh K, Kikuchi K: Inhibition of tumor growth in vivo and in vitro by macrophages from rats treated with a streptococcal preparation, OK-432. Gann 67: 115—119, 1976
  - 17) 石田名香雄, 斎藤元男, 南條正季: 活性化マクロファージの出現から LAK の誘導, Therapeutic Res 2: 43—49, 1985
  - 18) Hojo H, Hashimoto Y: Cytotoxic cells induced in tumor bearing rats by a streptococcal preparation (OK-432). Gann 72: 692—699, 1981
  - 19) Kai S, Tanaka J, Nomoto K, Torisu MM: Studies on the immunopotentiating effects of a streptococcal preparation, OK-432. Clin Exp Immunol 37: 98—105, 1979
  - 20) Uchida A, Hoshino T: Clinical studies on cell mediated immunity in patients with malignant disease. 1. Effect of immunotherapy with OK-432 on lymphocyte subpopulation and phytomitogen responsiveness in vitro. Cancer 45: 476—483, 1980
  - 21) 春日正己, 咲田雅一, 土井正樹, 下間正隆, 鈴木源一, 玉井政材, 薮山典男, 今城茂良, 藤田佳宏, 間島 進: OK-432に対する宿主反応性とその効果について. SU-PS 反応を用いた検討, 日本消外会誌, 17: 1587—1594, 1984
  - 22) Hellström KE, Hellström I, Kant JA, Tamerius JD: Regression and inhibition of sarcoma growth by interference with a radiosensitive T cell population. J Exp Med 148: 799—804, 1978
  - 23) Moroson H, Nowakowski J, Schechter M: Enhanced lymphocyte-mediated killing of tumor cells after tumor irradiation in vivo. Int J Radiat Biol 33: 473—482, 1978
  - 24) 根住直史, 小西淳二, 御前 隆, 小野公二, 阿部光幸, 鳥塚莞爾: In vitro X線照射による NK活性の変動と OK-432による NK活性増強作用について, 日本医学会誌, 45: 752—763, 1985