

Title	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
Author(s)	土屋, 武彦
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1976, 36(10), p. 922-929
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/17193
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

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

放射線医学総合研究所障害基礎研究部

土 屋 武 彦

(昭和51年3月24日受付)

(昭和51年4月19日最終原稿受付)

The Role of Immune Response Following Local Irradiation

I. Anti-Tumor Cell-Mediated Immunity

Takehiko Tsuchiya

Division of Radiation Hazards, National Institute of Radiological Sciences

Research Code No.: 405

Key Words: Immune response, Anti-tumor cell-mediated immunity, EL-4 tumor, C57 BL/6 mice

In radiation biology the main effect of radiation in mammals is cell killing, and it is on this basis that radiotherapy is carried out. The main factor in the curative effect of radiotherapy depends on the cell killing effect, but some part of it may be related to the immunological activity of the host in addition to the cell killing effect of radiation. In this study, specific anti-tumor immunity was examined by two methods in mice submitted to local X-irradiation of EL-4 tumors in C57BL/6 mice. One method was by retransplantation and the other by neutralization.

1) Retransplantation experiments: For these experiments mice were divided into 3 groups. Tumor cells were inoculated into the left hind legs of the mice in two groups, and the resulting tumors of the mice in two groups, and the resulting tumors of one of these groups were irradiated after several days. Tumor cells were subcutaneously injected into the right hind legs of the mice of all 3 groups.

The retransplanted mice of the first group after local irradiation of the tumors indicated suppression of tumor growth in contrast with the mice of the second group with no-irradiated tumors and the third group, which showed no suppression.

2) Neutralization experiments: The spleen cells from 3 groups of mice, one inoculated group whose tumor in the left leg had been irradiated, the second inoculated group whose tumors had not been irradiated, and the third group of untreated normal mice, were mixed with EL-4 tumor cells at the ratio of 200:1 and injected subcutaneously into the hind legs of mice one day after whole-body irradiation of 400 rads of X-ray. Tumor growth was compared among these groups and was found not to be completely inhibited but significantly suppressed in the group of mice which had been injected with the spleen cells from tumor-irradiated mice, whereas no suppression was found in the other two groups. The survival time of mice was also prolonged in the former group compared with the latter two groups.

These results suggest that specific anti-tumor cell-mediated immunity may be obtained or enhanced in host animals by local irradiation of the tumor.

生体への放射線の効果は放射線による細胞致死効果が基礎となり、放射線治療をはじめとして、放射線障害の発現もその基本の上に成立していることはいまさらいうまでもない。しかしながら個体においてはある局所が部分的に照射をうけた場合、とくに腫瘍が照射をうけたときはその治療過程においては放射線による細胞死だけでなく、個体としてもつ種々の機能たとえば免疫機能などを考慮する必要がある。大星ら^{17)~21)}は放射線治療における治療過程を病理学的に追求し、その結果放射線によつて障害をうけた癌塊死巣に組織球などのリンパ球様細胞の出現が認められ、治療過程にはその宿主の免疫機構の働きが重要であることを示唆している。また Mancini ら¹⁴⁾は家兔の肺への局所照射によつて、肺細胞への抗体が出現することを報告している。また O'Gorman ら¹⁵⁾ Einhorn ら¹⁶⁾は甲状腺機能亢進症の¹³¹I治療後の患者に抗甲状腺抗体の出現あるいは抗体価の上昇を認めている。さらに Einhorn ら⁶⁾は同様に¹³¹Iの治療後の患者に甲状腺に対する細胞性自己免疫反応の出現するもののあることを報告している。

一方、近年免疫学の進歩とともに腫瘍免疫に関する研究が急速に発展し、腫瘍特異抗原の存在、担癌生体と免疫反応、免疫異常と癌、細胞性免疫と癌、悪性腫瘍の免疫学的治療などについて幾多の知見、報告がみられている²¹⁾¹⁸⁾。これらの中には放射線により腫瘍免疫が修飾されることを示唆する報告¹²⁾²⁴⁾²⁵⁾もみられている。

このような種々の報告を総合して考慮すると、個体においては局所的に部分照射をうけた場合の放射線作用を解析する上には、単にその部分の組織、細胞の放射線死の面からだけでなく個体のもつ種々の機能、中でも免疫機能の関与を考慮する必要性のあることを強く示唆しているものであると思われる。そこで局所の照射による放射線作用における免疫機構の役割について検討すること

を目的として本研究を計画した。とくに腫瘍に関しては腫瘍免疫学的に種々の解析がなされていること、また移植腫瘍ではたとえ syngeneic であつても正常組織とは異なるし、免疫学的に抗原性もやや異つている故に照射後免疫学的解析が容易であることから、第1段階ではモデルとして腫瘍組織を用いてこれに対する照射とその宿主の免疫反応とを検索することとした。その結果、移植された腫瘍組織への放射線照射によつて、個体である宿主にその腫瘍に対する抗腫瘍細胞性免疫反応の増強あるいは出現が認められたので報告する。

研究方法ならびに結果

実験は大別してA再移植実験と、B中和法実験にわけられる。その両者に共通した実験材料、方法などは下記の通りである。

I. A, B 実験共通な方法

a. 動物：放医研で自家生産された C57BL/6JNrs マウスの90~120日齢の雌を用いた。各実験ではいづれも1群5~10匹のマウスを用いた。マウスは1匹用ケージに入れ、船橋農場製固型飼料、水を与え自由に食餌できるようにした。

b. 腫瘍：C57BL/6 由来の EL-4 腫瘍（がんセンター橋博士（現東北大学教授）より恵与された）を腹腔内系代移植により当研究室で維持しているものを用いた。この腫瘍を C57BL/6 マウスの後下肢皮下に移植し、固形腫瘍としたものについて、照射あるいは腫瘍の増殖率の測定などの実験を行つた。腫瘍細胞浮遊液はまず腫瘍維持マウスの腹水から腫瘍細胞をとり、これをリン酸緩衝食塩水（PBS）で2~3回洗い（500rpmで遠沈）、ステンレスのメッシュでろ過し、PBSで適当濃度の腫瘍細胞浮遊液をつくる。つづいてこれをトリパンブルー染色で死細胞を分別し、生細胞数を算定した上で必要濃度に PBS で調整した。

c. X線照射：200kV X線、H.V.L. Cu, 1.1 mm で95~100R/minの線量率で照射した。腫瘍への局所照射の場合はネプタールで麻酔し、約

5 mm の鉛で全身を遮蔽し、腫瘍移植足のみを出して固定し、これに必要な線量を照射した。

照射足の近くにラドコン線量計をおき、線量率を監視するとともに必要な線量に達したとき自動的に照射が終るようにした。中和法の場合、あらかじめ 400 R の全身照射を行うが、この場合はアクリル製円形照射ケージにマウスを入れ、その一部に線量計を入れて、照射を行つた。

d. 腫瘍の大きさの測定と表現：腫瘍の成長率などをみるために腫瘍の大きさをノギスで測定した。腫瘍の長径と短径を測定し、その積により腫瘍の大きさを表現した。なお厚さを測定するのは不正確となるので測定しなかつた。

II. 実験別による方法ならびに結果

実験 A：再移植実験

実験 A—1： 2×10^6 個/0.05ml の腫瘍細胞を左側後下肢皮下に移植し、移植 4 日後に 1,000 R、その後隔日に 1 回 500 R を 4 回の計 3,000 R の照射を腫瘍を移植した左後下肢に行い、最終照射後 7 日目（初回照射より 17 日目）に反対の右側後下肢皮下に 5×10^5 個/0.05ml の腫瘍細胞を再移植した。対照として無処置動物の右側後下肢皮下に同量の腫瘍細胞を移植した。右側後下肢の腫瘍の成長を適当な間隔で測定した。

その結果、腫瘍に照射を行い、その後再移植を行つた群では 9 匹中 4 匹が再移植後数日で死亡したので残りの 5 匹と対照群 10 匹とで腫瘍の成長率を比較すると、Fig. 1 に示すように腫瘍に照射し、反対側に再移植した群では腫瘍の成長が抑制されることが示された。しかし生存日数の延長は認められなかつた。

実験 A—2： 2×10^6 個/0.05ml の腫瘍細胞を左後下肢皮下に移植し、7 日後より 1 回 600 R で隔日で 5 回計 3,000 R の照射を行つた。最終照射 2 日後（初回照射後 11 日目）に 5×10^5 個の腫瘍細胞を反対側の右後下肢皮下に移植した。A—1 の実験と同様に無処置動物の右側後下肢皮下に同数の腫瘍細胞を移植しこれを対照群とし、任意の間隔で経日的に腫瘍の大きさを測定した。腫瘍に照射して反対側に再移植した群の 7 匹と対照群 7

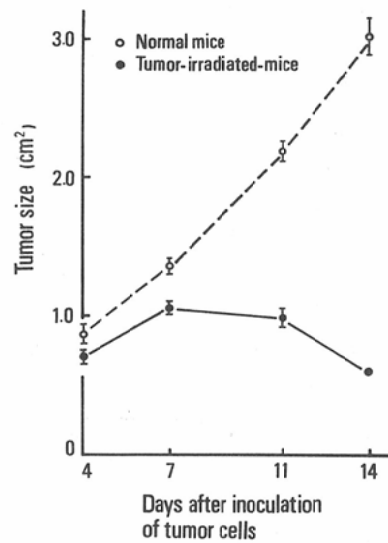


Fig. 1. Comparison of tumor growth in untreated normal mice and mice with previously irradiated tumors

匹とで腫瘍の成長率を比較すると Fig. 2 に示すように再移植群では腫瘍の成長が抑制されたが生存期間の延長は認められなかつた。

A—1, A—2 の実験において、問題の一つとして考えられるのは移植担癌生体においては抗腫瘍性免疫を有する場合があるので⁸⁾¹⁶⁾²²⁾、本実験の場合も腫瘍への照射如何に拘らず一度腫瘍を移植されたことによつて、再移植された群においては腫瘍の成長を抑制するような抗腫瘍免疫が存在していたことも予想される。そこで腫瘍を移植しただけの非照射動物に腫瘍を再移植した場合の実験 A—3 を行つた。

実験 A—3： 1×10^5 個の腫瘍細胞を左後下肢皮下に移植し、10 日目に反対側の右後下肢に 5×10^4 個の腫瘍細胞を移植した。この時同時に無処置動物の右後下肢皮下に同数の 5×10^4 個の腫瘍細胞を移植し対照群とした。その結果腫瘍の成長率は Fig. 3 に示すように担腫瘍動物に再移植したものと無処置動物に移植したもので腫瘍の成長率に差異は認められず、担癌であることによる再移植腫瘍の抑制は認められなかつた。

この 3 つの実験において、A—1, A—2 の無

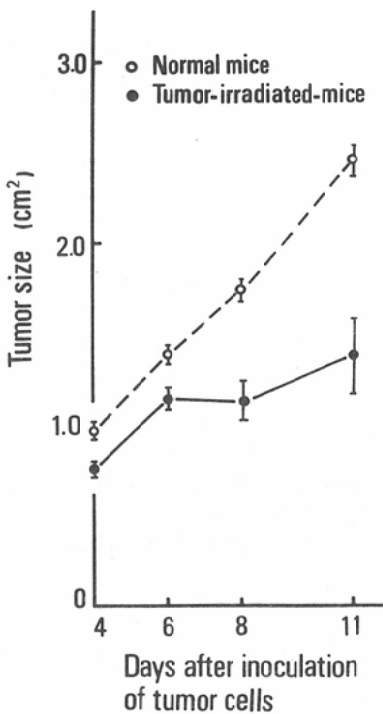


Fig. 2. Comparison of tumor growth in untreated normal mice and mice with previously irradiated tumors

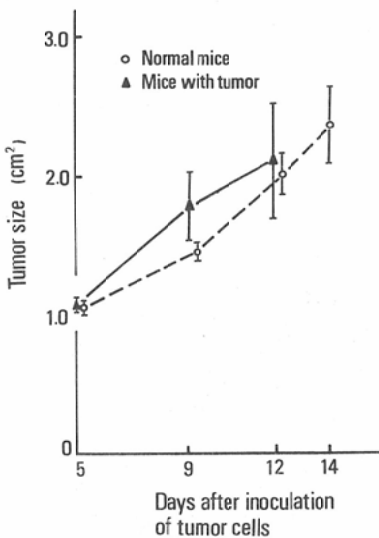


Fig. 3. Comparison of tumor growth in untreated normal mice and mice with unirradiated tumor

処置動物の成長率には差異はなく、A-3は移植細胞数を減じたため立ち上りがおこなわれているが以後の成長率は前2者と変らなかつた。したがって、これらの結果から腫瘍が放射線照射を受けたことによつて、その宿主の抗腫瘍免疫活性の増加ないしは獲得があると考えられる。抗腫瘍免疫については液性免疫あるいは細胞性免疫のいずれもが考えられるが、腫瘍免疫に関して細胞性免疫の重要性が示唆されていることなどを考慮してまず細胞性免疫の観点からつぎの中和法の実験を行つた。

実験B：中和法実験

中和法は腫瘍に対する宿主の細胞性免疫反応の特異性を検討するための方法で⁽¹⁰⁾⁽¹⁵⁾⁽²⁸⁾、Fig. 4の模式図に示すような順序で実験した。

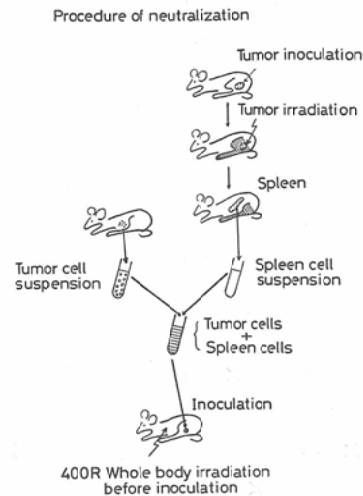


Fig. 4. Scheme of the procedure of neutralization method

すなわち、皮下に移植した腫瘍にX線の局所照射を行い、腫瘍の増殖を抑制したマウスの脾臓をとり、その脾臓細胞と腫瘍細胞とを約 200～600：1の比率で混合し、これを前日に400Rの全身照射を行つたマウスの後下肢皮下に移植する。もし脾細胞に抗腫瘍細胞性免疫活性があれば腫瘍の成長は抑制される。対照としては無処置の正常マウスまたは腫瘍移植後の非照射マウスの脾細胞を用いた。脾細胞浮遊液は次のようにして作成し

た. まずシャーレを碎氷上におき, これに0°C PBS 2ml を入れる. 目的とするマウスの脾をとり出しシャーレに入れる. 注射器でシャーレ中のPBS を用いて脾から細胞をきれいに流し出す. この浮遊液の細胞を注射器のピストン運動でさらに十分バラバラにした上で, ステンレス網でこし, ついでPBS で2回洗滌 (700rpm) した後1~2ml の浮遊液とし, 細胞数を算定した後に必要に応じた細胞濃度になるようにPBS で調整した. PBS は実験を通して0°Cに保つた.

実験B-1: 2×10^6 の腫瘍細胞を左後下肢皮下に移植し, 移植後7日目より1回600Rで5回隔日で計3000Rの照射を腫瘍に行つた. 初回照射より23日目 (照射終了後14日後) に腫瘍成長の抑制されているマウスの脾をとり, 前述の中和法の方法で記したように 1.8×10^6 /個/0.05ml の脾細胞浮遊液を作成した. 対照として正常マウスの脾細胞の浮遊液を同濃度で作成した. 腫瘍細胞浮遊液は 1×10^4 /0.05ml になるように調整した. このそれぞれの脾細胞液と腫瘍細胞液を混和し約10分室温に放置した. 前日に400R全身照射されたマウスを3群にわけ, その右後下肢皮下に脾細胞と腫瘍細胞との混液0.1ml を注射した. 第1群は腫瘍に照射されたマウスの脾細胞を用いたもの, 第2群は正常マウスの脾細胞を用いたもの, 第3群は腫瘍細胞のみ 1×10^4 /0.1ml を注射したものとした. したがって第1群, 2群は脾細胞がそれぞれ 1.8×10^6 /マウス に対し腫瘍細胞 1×10^4 /マウスで第3群は 1×10^4 /マウスの腫瘍細胞のみが注射されたことになる. これら3群の腫瘍の大きさを経日的に測定した. その結果は Fig. 5 に示すように第1群の腫瘍に照射されたマウスの脾細胞を一緒に入れたものでは腫瘍の成長を抑制することが認められた. また平均生存日数は正常脾細胞を用いた第2群は21日, 腫瘍のみの第3群でも21日と両者に差がなかつたのに対し, 第1群では30日と生存期間が延長し, 前二者との間には5%の危険率で有意差が認められた.

さきにも述べたが担癌であることによつて新たに移植されたその腫瘍の増殖を抑制する効果があ

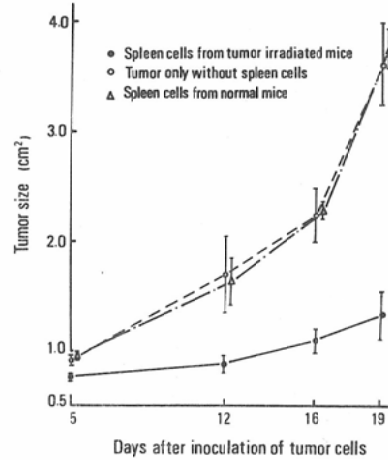


Fig. 5. Comparison of tumor growth in mice treated with spleen cells from normal or tumor irradiated mice and mice injected with tumor cells only

ることが考えられる. また照射後どの位の期間で脾細胞が抗腫瘍性をもつかを検討するためにつぎの各実験B-2, -a, -b, を行つた.

実験B-2-a: 1×10^5 個の腫瘍細胞をマウス左側後下肢皮下に移植し, 移植1週間後に2,000Rを腫瘍に1回で照射し, 照射2週間後にこのマウスより脾をとり出し, 中和法に用いた. また対照の対照の脾として, 腫瘍細胞を左側後下肢皮下に 5×10^4 個を移植し, 照射せずに移植後12日目のマウスの脾細胞を同様に中和法に用いた. 前日に400R全身照射したマウスを3群にわけ, 第1群には腫瘍を移植し照射したマウスの脾を用いたもの, 第2群は腫瘍を移植しただけの脾を用いたもの, 第3群は脾細胞を混ぜず腫瘍細胞のみを移植したものとした. 第1, 2群に用いた脾細胞数はそれぞれ 4×10^6 個/マウスで腫瘍細胞はいづれの群も 1×10^4 個/マウスを右後下肢皮下に移植した. これらの各群について腫瘍の成長を適当な間隔で測定した. その結果は Fig. 6 に示すように腫瘍をもち照射を行わなかつた第2群でやや成長が抑制されているようにみられるが3群の間に差異はなく, 平均生存日数も第1群21日, 第2群23.5日, 第3群24.8日と各群の間に差は認められなかつた.

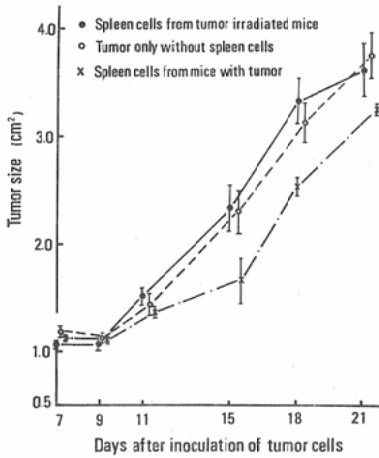


Fig. 6. Comparison of tumor growth in mice treated with spleen cells from tumor-irradiated mice or tumor unirradiated mice, and mice injected with tumor cells only

実験B-2-b: 実験B-2-aと同時期に腫瘍を移植した同様の照射を行ったものすなわち照射後3週間目のマウスの脾細胞, ならびに腫瘍を移植し非照射のマウス(移植後19日目)の脾細胞を用いてそれぞれ中和法を行った. 実験R-2-aと同様に前日400R照射したマウスを3群にわけ, 第1群は腫瘍に照射したマウスの脾細胞を用いたもの, 第2群は腫瘍に非照射のマウスの脾細胞を用いたもの, 第3群は腫瘍細胞のみを移植したものとした. 脾細胞数は第1, 2群とも 6×10^6 個/マウスで腫瘍細胞はいずれも 1×10^4 個/マウスを用い, 各群とも右後下肢皮下に移植した. また適当な間隔で腫瘍の大きさを測定しその成長を比較した. その結果はFig. 7に示すように腫瘍に照射したマウスの脾細胞を用いて中和法を行った第1群では明らかに腫瘍の成長の抑制が認めその平均生存日数も31.0日であった. これに対し第2, 第3群は同じような成長曲線を示し, その平均生存日数も第2群では19.4日, 第3群では20.5日でこの両者と第1群とでは1%の危険率で有意差が認められ第1群の平均生存日数は延長を示した.

B-2-a, B-2-bの両実験から照射後3週でその脾細胞に抗腫瘍細胞性免疫が認められる

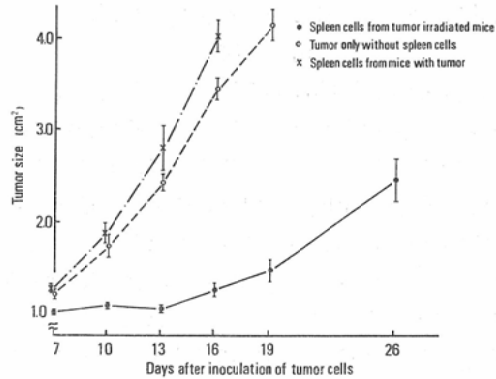


Fig. 7. Comparison of tumor growth in mice treated with spleen cells from tumor-irradiated mice or tumor unirradiated mice, and mice injected with tumor cells only

こと, 単に腫瘍を移植しただけのマウスの脾細胞では明らかな腫瘍成長を抑制するような現象は認められないことが示された. そこで, 腹腔内移植による中和法と, 前述のような皮下移植による中和法との比較を行った.

実験B-3: 1.5×10^6 の腫瘍細胞を左後下肢皮下に移植し, 移植1週間後に移植腫瘍に1回2,500Rの照射を行い, 照射3週間後に脾をとりその脾細胞を中和法に用いた. 前日に400Rの全身照射が行われたマウスを4群にわけた. 第1群には腫瘍に照射したマウスの脾細胞 2×10^6 マウスと腫瘍細胞 5×10^3 /マウスを混合したものを腹腔内に注射した. 第2群は正常マウス脾細胞 2×10^6 と腫瘍細胞 5×10^3 とを同様に腹腔内に注射した. 第3群は第1群と同様のものを, 第4群は第2群と同様のものを右後下肢皮下に移植した. 第3, 4群での細胞数もマウス当り第1, 2群と同様とした. 第1, 2群では腫瘍の生着率を, 第3, 4群では腫瘍の成長率を比較した.

その結果, 第1群では4匹中1匹だけが腫瘍の生着があり18日で死亡したが他の3匹は腫瘍の生着は認められず1年間生存した. 第2群は4匹すべて生着し18日で2匹, 19日で2匹が死亡した. 第3群と第4群とでは実験B-1, B-2と同じように腫瘍照射した脾を用いた第3群で腫瘍の抑制が認められ, 平均生存日数も第4群24.5日に対

し、第3群は39.8日と延長が認められた。

考 察

本実験結果は腫瘍に局部照射された宿主の動物に放射線が照射されたことによつてその腫瘍に対する抗腫瘍免疫が認められるようになることを示した。移植腫瘍を用いた場合、腫瘍を移植後これを切除したり、あるいは結さつしたりすることによつて抗腫瘍免疫とくに腫瘍特異抗体の出現するものがあることはすでによく知られている¹³⁾。また腫瘍を移植後適当な時期に切除することにより抗腫瘍細胞性免疫の出現があることも報告されている¹⁵⁾²³⁾。さらに移植腫瘍の場合単に腫瘍が移植され、その腫瘍の成長によつてその宿主に抗腫瘍性細胞性免疫が出現すること、さらにはそれらの抗腫瘍性の程度が腫瘍の成長によつて異なることなどが認められてきている¹⁾⁸⁾¹¹⁾¹²⁾²²⁾²⁵⁾。これらの報告からすると移植された宿主での抗腫瘍免疫が腫瘍がある程度以上成長すると低下するとの共通の結果が示されている。またこれらの抗腫瘍性の低下した宿主から腫瘍を切除するか放射線の局所照射によつて¹⁶⁾²⁵⁾²⁹⁾、あるいはまた *in vitro* でその腫瘍に放射線照射したものを注射することによつて¹⁾¹¹⁾、宿主の抗腫瘍細胞性免疫が再び上昇することが *in vitro* の試験で示されている。このような抗腫瘍細胞性免疫がその腫瘍に特異的であるとの報告³⁾²²⁾ もあり、本実験での抗腫瘍細胞免疫も用いた腫瘍に特異的である可能性もある。人での肺癌患者の末梢リンパ球に肺癌特異的な細胞性免疫が *in vitro* 試験で示されるものがあることが指摘されている²⁷⁾。著書が用いた同じ EL-4 腫瘍を用い、これに *in vitro* で 3,000 R 照射したもので免疫し、3 週後に同様 *in vitro* で 3,000 R 照射したもので追加免疫を行つたマウスについて、*in vitro* 試験によつて細胞性免疫の出現が認められている²⁶⁾。このことは本実験での *in vivo* 照射によつて宿主に抗腫瘍細胞性免疫が得られる可能性のあることを示唆しているものと考えられる。

一方、人での乳癌手術前あるいは後における放射線治療を行つた患者と照射を行わなかつた患者について、末梢リンパ球の *in vitro* での PHA な

どの刺激に対する反応性をみて、照射された患者では反応性が低下し、非特異的細胞性免疫能が照射により低下することを示した報告⁹⁾がある。また一例報告ではあるがホジキン氏病で照射された患者でやはり *in vitro* での細胞性免疫能の低下を示している例⁹⁾もある。これらのことは照射により非特異的細胞性免疫能が低下するのに、局所照射により抗腫瘍細胞性免疫の増強ないしは獲得があるとする本実験とは一見矛盾しているように思える。しかしこれらの例は照射が広範であること、胸腺あるいは大量のリンパ節が照射されている可能性があり、本実験結果を否定することにはならないと思われる。

Vagge ら²⁵⁾、LeFrancois ら¹²⁾をはじめとして種々の報告からみて、本実験において腫瘍への局所照射によつて、その宿主に抗腫瘍細胞性免疫の増強ないしは出現することは明らかであると考えられる。したがつて本結果は次の2つの問題に示唆をあたえるものであろう。すなわち、1) 腫瘍の放射線治療を解析する場合、とくに最近問題となつてきている免疫治療との併用をどう行うか、2) 甲状腺のような正常組織においても Einhorn ら⁶⁾が示すように照射によりある組織に特異的な細胞性免疫の出現の可能性を示すものであり、このことは放射線の正常組織に対する照射による障害を解析する上にも重要であると考えられる。

しかしながら本実験からは何故照射によつて抗腫瘍細胞性免疫が増強ないしは出現するかの機構を説明することはできない。ただ現在の細胞性免疫の考え方からすれば次の2つが推定される。1) 照射によつて障害をうけたりあるいは死んだ腫瘍細胞がマクロファージに貪食され、その情報がリンパ球に伝達され抗腫瘍性をもつたりリンパ球が出現したことによるか、2) 腫瘍の存在のため出現すると考えられる抗腫瘍 Killer T-cell ならびにそれに対する Suppressor T-cell⁷⁾が存在し、照射により腫瘍が縮少することにより Killer T-cell も減少するが寿命の短い Suppressor T-cell の方の減少が大きく相対的に Killer-T-cell が残ることによつて抗腫瘍免疫が増強されることなどであ

ろう。

また一方このような現象がどの腫瘍系にも出現するか疑問である。予備的実験で他の腫瘍系を用いたがこの場合に液性免疫の増強が示唆される結果を得ている。したがって今後は他の腫瘍系を用いてどのような免疫学的変化があるかを検討することともに、照射により生ずる抗腫瘍特異免疫の出現の機構の解明を行いたいと考えている。

実験を行うに当り動物供給、X線照射に協力された本研究所技術部の諸氏、本研究米川敬子、荒武邦子の両嬢の研究への助力を感謝致します。

なお本研究の一部は文部省科学研究費昭和48年度801047、49年度901043の援助を受けたことを附記する。

文 献

- 1) Belehradck, J. Jr., Barski, G. and Thonier, M.: *Int. J. Cancer*, 9 (1972), 461—469.
- 2) Cerottini, J.-C. and Brunner, K.T.: *Advanc. Immunol.*, 18 (1974), 67—123.
- 3) Deckers, P.J., Davis, R.C., Parker, G.A. and Mannick, J.A.: *Cancer Res.* 33 (1973), 33—39.
- 4) Einhorn, J., Fagraeus, A. and Jonsson, J.: *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 25 (1965), 1218—1224.
- 5) Einhorn, J., Fagraeus, A. and Jonsson, J.: *Radiat. Res.*, 28 (1966), 296—301.
- 6) Einhorn, N. Wasserman, J. and Packalen, T.: *Acta Radiol. Ther. Phys. Biol.*, 9 (1970), 225—232.
- 7) 藤本重義：千葉医学, 52 (1976), 45—47.
- 8) Glas, U. and Wasserman, J.: *Acta Radiol. Ther. Phys. Biol.*, 13 (1974), 83—94.
- 9) Gowland, G., Stone, J., Roberts, B.E., Wilson, J. and Cook, L.: *Acta Radiol. Ther. Phys. Biol.*, 13 (1974), 313—318.
- 10) 石館 基：免疫実操作法Ⅱ。日本免疫学会編（昭和47年）日本免疫学会方法小委員会, 453—458.
- 11) Le Francois, D., Youn, J.K., Belehradck, J. Jr. and Barski, G.: *J. Nat. Cancer Inst.*, 46 (1971), 981—987.
- 12) Le Francois, D., Troise, G.D., Chavaudra, N., Malaise, E.P. and Barski, G.: *Int. J. Cancer*, 13 (1974), 629—639.
- 13) 小林 博, 橋武彦編集：腫瘍免疫学（昭和49年）, 朝倉書店。
- 14) Mancini, A.M., Corinaldesi, A., Tison, V., Rimondi, C., Ferracini, R.: *Lancet I.* (1965), 1397—1398.
- 15) Mikulska, Z.B., Smith, C. and Alexander, P.: *J. Nat. Cancer Inst.*, 36 (1966), 29—35.
- 16) O'Gorman, P., Staffurth, J.S. and Ballentyne, M.R.: *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 24 (1964), 1072—1075.
- 17) 大星章一, 下里幸雄, 板倉克明, 梅垣洋一郎：医学のあゆみ, 61巻（昭和42年）, 618—625.
- 18) 大星章一, 下里幸雄, 板倉克明, 梅垣洋一郎：医学のあゆみ, 61巻（昭和42年）, 665—671.
- 19) 大星章一, 下里幸雄, 板倉克明, 梅垣洋一郎：医学のあゆみ, 61巻（昭和42年）, 725—735.
- 20) 大星章一：癌の臨床, 13巻（1967年）, 600—605.
- 21) 大星章一：癌の臨床, 16巻（1970年）, 651—657.
- 22) Paranjpe, M.S. and Boone, C.W.: *Int. J. Cancer*, 13 (1974), 179—186.
- 23) Rosenau, W. and Morton, D.L.: *J. Nat. Cancer Inst.*, 36 (1966), 825—836.
- 24) 佐藤一英, 仁尾 裕：癌の臨床, 20巻（1974年）, 77—83.
- 25) Vaage, J.: *Cancer Res.*, 33 (1973), 493—503.
- 26) Vasudevan, D.M., Brunner, K.T. and Cerottini, J.-C.: *Int. J. Cancer*, 14 (1974), 301—313.
- 27) Vose, B.M., Moore, M. and Jack, G.D.: *Int. J. Cancer*, 15 (1975), 308—320.
- 28) 吉田孝人：免疫化学, 山村雄一監修（1972）, 294—301.
- 29) Youn, J.K., Le Francois, D. and Barski, G.: *J. Nat. Cancer Inst.*, 50 (1973), 921—926.