

総 説

BCG の抗腫瘍作用の機序

徳 永 徹

国立予防衛生研究所結核部

受付 昭和 55 年 6 月 7 日

A REVIEW ON MECHANISM OF ANTI-TUMOR ACTION OF BCG

Tohru TOKUNAGA*

(Received for publication June 7, 1980)

It has been known that both the effector mechanisms against cancer and the inhibitor mechanisms against the effectors are multiple; the host responses to BCG are also multiple. The mode of antitumor action of BCG is, therefore, very intricated and dynamic depending on many variable factors. This review focusses first on the mode of action in "local immunotherapy" with BCG.

The effector mechanisms in local BCG therapy are composed of 3 different steps which arise sequentially after BCG administration. Mechanism A is an immediate-type inflammation caused by BCG. The effector cells in this mechanism are macrophages (Mp) activated directly by BCG without T cell collaboration. Mechanism B is a tuberculin-type inflammation, in which the effector cells are Mp activated by lymphokines (Lk) released from BCG-sensitized T cells. The activated Mp can destroy tumor cells nonspecifically at the site of the activation. The site of this inflammation provides an adequate place for inducing a strong cell-mediated immunity to an antigen present at the site. For instance, delayed-type skin reaction to bovine serum albumin (BSA) was easily induced in BCG-sensitized guinea pigs injected id with a mixture of small amounts of BSA and PPD. Therefore, if the tumor cells possess tumor-specific antigen, this field must be a very favorable place to induce tumor-specific immunity. Mechanism C is the induction of the tumor-specific immunity. Interaction of BCG-stimulated, polyclonally proliferating T cells with Mp which have ingested both BCG and tumor cell debris may be important for the effective induction of tumor-specific killer T cells and/or DTH T cells. In fact, however, Mechanism C is difficult to be expressed in cancer patients, because of lack of tumor-specific antigen or of reduced ability of immune response.

The anti-tumor effect of "systemic immunotherapy" with BCG is weak, because the effector cells of the Mechanisms A and B can not be activated at the tumor-site. Possible merits of systemic BCG administration, such as the activation of reticulo-endothelial system and of natural killer cells, and the dominant induction of T cells concerning delayed-type hypersensitivity rather than suppressor T cells, are discussed.

1. 研究の歴史

— 序にかえて —

結核予防ワクチンである BCG を、腫瘍の予防や治療

に用いようとする実験的試みは、ずい分古くからあつた。フランスの Halpern¹⁾ や米国の Oldra²⁾ の仕事がそれであり、日本では服部³⁾、永野⁴⁾、Inooka⁵⁾ などの報告がある。いずれも今から20年も以前の研究である。

* From Department of Tuberculosis, National Institute of Health, 10-35, 2-Chome, Kamiosaki, Shinagawa-ku, Tokyo 141 Japan.

表 1 国際癌免疫療法登録機構の癌免疫療法プロトコール集より (本文参照)

	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	No. 6	No. 7
Issued Protocols Nations	1973 50 8	1974 129 11	1975 267 15	1976 352 19	1978 361 21	1979 354 24
Viablc BCG	45	103	116	180	170	158
MER } PPD } CWS }	0	1	28	33	32 } 3 } 38 3 }	24 } 2 } 32 6 }
C. parvum	0	5	47	66	73	69
Levamisole	0	4	11	19	50	59
Transfer factor	2	3	11	10	32	9
Polynucleotides	0	3	3	3	2	3
Vitamin A	0	0	4	3	1	2
Others						

* No.5 は省略した。

そのような先駆的研究がいつたんは下火になり、人々から忘れ去られたかにみえたのには、腫瘍免疫学上の明白な理由があつた。つまり彼らの時代には、動物の近交系が確立されていなかつたために、彼らが使用した腫瘍の多くは、今日で言うところの同種腫瘍 (allogeneic tumor) であつて、彼らが増強しえたかにみえた腫瘍免疫は、実は移植免疫であることが、次第に明らかになつてきたからであつた。

その後 BCG が癌との関連で再び脚光を浴びるようになったのは、1970年に入つてからである。それは同系腫瘍 (syngeneic tumor) においても、更に自家腫瘍 (autochthonous tumor) においても、鋭敏な方法を用いることによつて、腫瘍に特異的な抗原を検出できるようになつたことと無縁ではない。Mathé⁶⁾は化学療法剤で寛解に導いた小児白血病に対して、また Morton⁷⁾はメラノーマに対して、BCG が有効であると報告し、また Davignon⁸⁾は、BCG が小児白血病の予防に有効であると発表した。これらセンセーショナルなヒト癌の治療と予防の報告に踵を接して、Zbar⁹⁾によるモルモットを用いての見事なモデル実験⁹⁾が紹介され、BCG による癌免疫療法の研究は、世界的に拡大することとなつた。

このような研究の歴史的な流れについて、1973年に筆者は2つの総説を書いた。一つは基礎的なものであり¹⁰⁾、他は臨床的なもの¹¹⁾である。それらには文献も多数引用したし、またその時点での将来の見通しなどについても述べているので、興味のある方は御一読願いたい。

1970年代に、BCG あるいはその菌体成分を用いてのヒト癌免疫療法の試みが、いかに爆発的に世界中で行なわれたかを示す恰好な例は、米国の国立癌研究所が1973年から毎年発行した癌免疫療法プロトコール集 (Compendium of Tumor Immunotherapy Protocols) に示され

ている。1973年秋に筆者は、NIH のオフィスを訪れて、刷り上がったばかりのプロトコール集の第1号を入手することができた。以後毎年送られてくるプロトコール集の内容を、表1にまとめてみた。この中に日本から登録された最初のプロトコールは、第3号の BCG-CWS (山村雄一教授) である。この表に載せたもの以外にも、多くの物質が免疫学的治療の目的で使用されているが、7年間を通して、BCG 生菌がもつとも多用され、BCG 菌体成分までも含めると、全体の過半を占めることが知られよう。

このような状況が、今日まで約10年続いたことになるが、研究の流れはいま再度一つの転機を迎えつつある。このような転機の前兆は、1978年春に筆者がヨーロッパ8カ国における癌免疫療法研究の現状を視察したときにもすでに感じられたが、78年と79年の秋にハワイで開かれた日米癌免疫のワークショップに出席したときには、明瞭に感得された。そして今年の4月、Bethesda で開かれた第2回の癌免疫療法国際カンファレンスで、より明確になつたと考えられる。筆者は所用のためこの会に出席できなかつたが、その抄録集から察するに、山村教授らも含む世界各国の研究者が、ヒトの癌免疫療法の現状について討議し、中間的な総括を行なつたものである。ヒト以外の動物の成績や、試験管内の研究などは一切除外したと、そのほとんどが randomized controlled study であることがこのカンファレンスの特色であつた。全体的な傾向としては、インタフェロンなど未知数のものを除いて、延命効果などにおける有意差が、多くの物質で認められず、わずかに BCG あるいはその菌体成分の場合に、生存期間に有意差ありとする報告が行なわれた。だがそれも、その投与条件や癌の種類、stage などで開きがあり、満足の域からは程遠い状況であつたよう

である。

しかし、このようなヒト癌での状況は、基礎的な腫瘍免疫学の視点からは、むしろ予想されたものであつたと言える。過去において約10年ごとに訪れた腫瘍免疫療法研究の転機は、今回もまた、腫瘍抗原の問題に起因していると、筆者は考える。つまり、動物の腫瘍、特にウイルス誘発腫瘍や化学誘発腫瘍の場合には、明確に検出できた腫瘍特異抗原が、自然発生腫瘍、特にヒトの腫瘍では、検出が極めて困難であることが、次第に明らかとなり、ヒト癌に果たして特異抗原が存在するのかといった疑問さえ提示されるに至つたからである。

以下に述べるように、BCG はヒトの細胞性免疫を強化するために、実用に供しうる最強のアジュバント活性物質である。しかし腫瘍抗原が存在しないならば、最強のアジュバントといえども、腫瘍免疫を誘導しえないことは明らかであろう。1980年代の免疫療法研究は、(1)癌抗原の強化、(2)癌抗原に対する負の免疫応答(例えば suppressor T細胞)の抑制、(3)非特異的な抗腫瘍エフェクター(例えば natural killer 細胞)の強化、といった新たな目標に向かつて進むことになるだろう。

このような研究の歴史の過去と現在と未来を踏まえつつ、BCG のもつ抗腫瘍作用の機構について、70年代の私たちの仕事を中心に、解説を試みることにしたい。

2. BCG の局所投与とその作用機序

BCG はヒト癌の免疫療法において様々の方法で投与されるが、筆者はそれらを大別して、局所的投与方法と全身的投与方法に分けて考察してみたい。この両者は作用機構をも大きく異にすると考えられるからである。

局所投与とは、BCG を腫瘍内や、あるいは癌性胸膜炎の胸膜腔内に注射する場合のように、BCG を癌の存在する部位ないし近傍に投与する場合で、Zbar らの言う local immunotherapy や、Baldwin の言う adjuvant contact immunotherapy がそれに当たる。一方、全身的投与とは、局所投与以外の投与の総称で、非局所的投与と言う方がよいかもしれない。通常の皮内接種や経口投

与などもこれに含まれ、理念としては systemic な効果をねらうものである。

今日まで臨床的にはつきりした効果が示されているのは、局所的投与の場合である。全身投与の場合に効果を認めたとする報告もあるが、はつきりしない場合も多く、少なくとも BCG 単独で明らかな効果を示したとする報告はほとんどない。

局所投与の最も典型的な例は、BCG をメラノーマなどの固型腫瘍中に直接注入する場合であるので、その場合について、その作用機序を説明しよう。

(a) 接種局所での一次反応

BCG を注射すると、速やかに多形核白血球、次いでマクロファージが局所に浸出し、BCG を貪食する。非特異的な急性炎症反応である。しかし、BCG はそれら食細胞の中でも容易に殺菌を受けず、やがてリンパ流中に入り、所属リンパ節へ到達する。モルモットでは、 10^7 の BCG を皮内注射した場合、20分後にすでにその1%の生菌が所属腋窩リンパ節中に到達すると言う。

この局所の急性炎症反応によって、その場に存在する腫瘍細胞は幾らかの損傷を受ける。もし腫瘍細胞の数が少なく、それに対し炎症反応が十分に強い場合には、完全に制圧することも可能である。腫瘍細胞と BCG との混液を皮内注射した場合に、局所での生着が阻止される現象は suppression と呼ばれるが、このような場合には上述の非特異的機構が主役を演じている可能性が大きい¹²⁾。

この場合のエフェクターは、マクロファージである¹²⁾。マクロファージは BCG によつて直接刺激され、腫瘍細胞を破壊しようようになる。ただし、この直接的な活性化作用は、BCG 生菌では必ずしも強力ではなく、Mycobacterium smegmatis, Nocardia, 嫌気性コリネ (Propionibacterium) などに比べかなり弱い。BCG の本領は、むしろ次の二次反応の方である。

(b) 接種局所での二次反応

図1をご覧ください。前述のように、腫瘍局所に接種された BCG はマクロファージによつて貪食され、

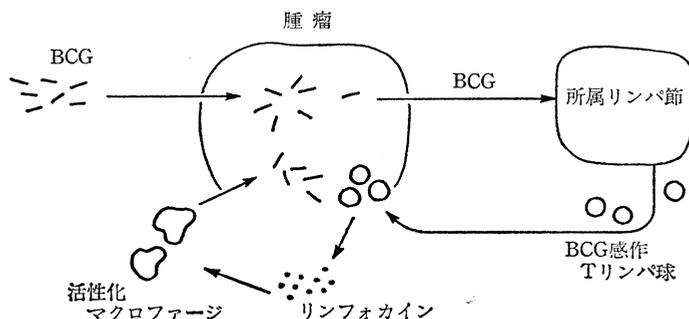


図1 BCG 腫瘍内注射後の二次反応による巻き込み効果(本文参照)

やがて所属リンパ節に到達する。これらはリンパ節中の胸腺依存領域のリンパ球、つまりTリンパ球の増殖を促す。このTリンパ球増殖は、注射するBCGの量、菌株、菌の生死、などの差によつて影響を受けるが、通常14日ごろにピークに達し、その後かなり長期間持続する。

増殖するTリンパ球の大部分は、BCGに特異的な感作リンパ球である。しかし、一部にはヘルパーTリンパ球の多クローンの増殖も認められる¹²⁾。

増殖したリンパ球は、BCG注射の4～5日目ごろから血中に入り、2週以降にピークとなつて、全身を環流する。一方BCGは、極めて長時間生体的に存続しうるので、腫瘍内に注射した場合は腫瘍中に多数残留しているので、体内を循環したリンパ球は、腫瘍部位でBCGと結合し、その場にリンフォカインを産生放出する。この因子は、マクロファージをその場に集積せしめ、かつそれを強く活性化作用があるから、そこには多数のマクロファージが浸出し、盛んにBCGを貪食、殺菌する。つまりそれは、典型的な遅延型アレルギー反応であり、結核に対する細胞性免疫の発現である。

このようにして、リンフォカインにより活性化したマクロファージは、BCGだけでなく腫瘍細胞をも強く破壊する。リンフォカインの産生まではBCG特異的の反応であるが、それ以後の反応は非特異的であつて、腫瘍細胞はBCGに対する反応の余波を受けて壊される形なので、Rappはこれをinnocent bystander effectと呼び¹³⁾、筆者は「捲き込み効果」と表現した¹⁴⁾。この「捲き込み効果」という日本語は、その後広く用いられるようになり、一般に通用するようになった。

局所の捲き込み反応は、上述の一次反応と二次反応の総和であるが、BCGの場合は二次反応の方がはるかに強い。またBCG生菌は死菌に比べ、はるかに強力である。したがつてBCG注射によりツベルクリン反応が陽転しない患者では、局所効果は極めて弱いことになる。

(c) 腫瘍特異免疫の誘導

このようにBCGに対する生体の反応によつて、その場に存在する腫瘍細胞が非特異的に破壊された場合、もしこの腫瘍細胞が細胞膜表面に正常細胞とは異なる抗原、つまり腫瘍特異抗原を持つていれば、この遅延型アレルギー反応の場合は、腫瘍特異的な細胞性免疫を誘導するのに極めて好都合な場となるであろう。

なぜならばこの場所には、表2に示したような多数の因子が混在しており、それらのすべてが、腫瘍抗原に対する免疫応答の誘導強化にプラスとなると考えられるからである。

そしてこのような遅延型アレルギー反応の場の全体が、その場に存在する抗原に対する遅延型アレルギーを誘導するのに好適な場を提供することが、次のような筆者らのモデル実験によつても示される¹⁵⁾。すなわち、表3に

表2 BCGに対する遅延型アレルギー反応の場の解析

存在するもの	作用
a) BCG菌体成分*	
(i) ツベルクリン蛋白	DTHの抗原となる
(ii) 細胞壁成分、特にCWS, P3, MDPなど	アジュバント活性が強い
b) 多数のTリンパ球	ほとんどがBCG感作リンパ球であるが、所属リンパ節では多クローンの増殖もある
c) リンフォカイン	マクロファージの集積と活性化
d) 多数の活性化マクロファージ	(i) 細胞傷害性 (ii) 抗原の捕捉とリンパ球への抗原情報の提供
e) モノカイン	(i) 細胞傷害性 (ii) Tリンパ球の活性化

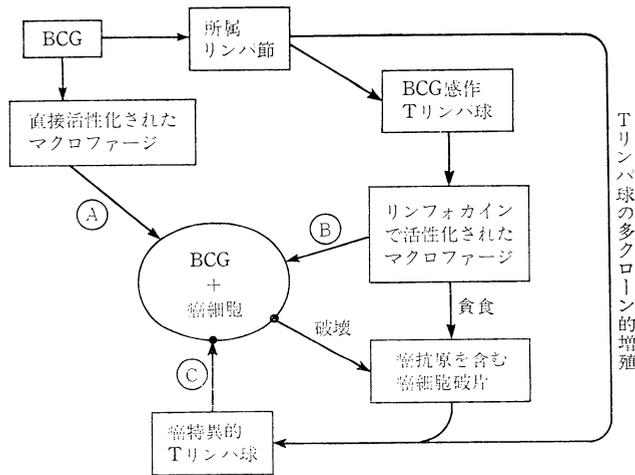
* 生菌であるため作用はいつそう強い。

表3 PPDに対する遅延型アレルギー反応(DTH)の場がBSA(牛血清アルブミン)に対するDTHの誘導に有効に働くことを示す実験例¹³⁾

BCG感作モルモットに対する皮内注射	翌日の反応(発赤径mm)	2週間後のBSAに対する皮内反応(mm)
BSA 100 μ g	0	0
BSA 100 μ g+PPD 2 μ g	23.5 \pm 0.8	9.3 \pm 7.9
BSA 100 μ g+PPD 0.2 μ g	20.1 \pm 1.1	17.9 \pm 4.6

示すように、BCG感作モルモットを3群用意し、第1群には牛血清アルブミン(BSA)の100 μ gだけを、第2群にはBSAと2 μ gのPPDとを混じて、第3群にはBSAと0.2 μ gのPPDを混じて、それぞれ皮内注射した。翌日その注射局所には、第2群と第3群では明瞭な遅延型アレルギー反応が観察されたが、第1群には何も生じなかつた。これはPPDに対する皮内反応を見たことになるわけであるから、当然のことである。ところが、これらモルモットに、2週間後5 μ gのBSA単独で皮内反応を試みると、表2の右欄のように、第1群では何の反応も示さないのに、2群、3群では、BSAに対する遅延型アレルギー反応が明らかに認められた。このようにPPDに対する反応の場がBSAに対する細胞性免疫の誘導に好都合な場を提供したことになる。

同様なことは、次のような実験からも示される。マウスの足蹠にBCGを注射し、8～14日後に同じ場所に、K5という弱い抗原性をもつ肉腫細胞をコバルトで照射して注射した。照射細胞を注射しただけの対照群では、



ステップ	反応の性質	特異性	エフェクター
A	局所の急性炎症	なし	マクロファージ
B	コッホ現象	BCG	マクロファージ
C	腫瘍免疫	癌抗原	Tリンパ球

図2 BCGの腫瘍内注射の場合の作用機構

2週後に腫瘍生細胞を背部に移植すると、それを拒絶できないが、上述のように BCG であらかじめ処置した足蹠に照射腫瘍細胞を注射した群では、再移植片を完全に拒絶した。おもしろいことに、照射腫瘍細胞と BCG を混ぜて、あるいは同時に同じ部位に注射したのでは、この効果は極めて弱く、両者の間には8日間以上の間隔が必要であった。このことは次のように説明できよう。つまり、BCG を注射した足蹠に、BCG 特異的な遅延型アレルギー反応が発現するのに、8日間必要である。そしてこのような反応が発現している場に、癌抗原が存在すると、癌抗原に対する遅延型アレルギー反応を有効に誘導できるようになる。

以上のようなプロセスを図示したものが、図2である。前述のように、この図のステップAとステップBとは、共に癌に対する反応ではなく、BCG に対する反応であり、Aは局所における一次応答、Bは二次応答に相当する。BCG に対するこれらの炎症性応答が癌細胞の存在する局所で惹起すると、癌細胞はその副次的作用により捲き込まれて破壊される。マクロファージにより破壊食された癌抗原が多クローンの増殖をしているTリンパ球の中から癌抗原特異的Tリンパ球を選択し、キラーTリンパ球あるいは遅延型アレルギーのTリンパ球へと分化させると、はじめて癌免疫が成立することになる。そのためは第1に、そこに癌抗原が存在していなくてはならず、第2に癌患者のTリンパ球がその抗原に反応するものでなくてはならない。しかし実際には、癌患者の

多くが BCG には反応しえても、癌抗原に対する応答性を失っているから、反応はステップBで終結してしまい、Cが成立することは少ないということになるのである。

BCG がヒト癌に対して有効性を示す場合は、(1)その患者がツ反応陽性者であるか、BCG 接種の結果ツ反が陽転する者であること、(2)ほとんどが BCG を局所に用いた場合であること、(3) BCG 注射局所以外の腫瘍が消失する例は極めてまれであること、が一般である。そのことは、上述の理解の正当性を支持するものと考えられる。

3. BCG の非局所投与とその作用機序

腫瘍内注射の場合のような局所性投与でなしに、例えば胃癌患者の正常皮膚に BCG を接種するような場合には、どのような効果を期待できるであろうか。

この場合には前述の捲き込み反応を期待できぬから、効果はずつと弱くなる。動物実験などでもこのことは明瞭に示されている。

しかし、化学療法などと併用することによつて、実際に延命効果を認めたとという幾つかの臨床報告もある。したがつてこの場合、全身効果として考えられる可能性を列挙し、表4にまとめてみた。

第1に考えられることは、非局所的な投与であつても、BCG は全身に散布されるから、種々の臓器でマイクロの局所反応が起きる可能性がある。例えば腫瘍細胞を静注して肺に散在性の腫瘍を作るという転移モデル系に、大

表4 BCGの全身効果の可能性*

- i) 全身にミクロの局所反応を起こす
- ii) Tリンパ球の多クローンの増加
- iii) 網内系の活性化
- iv) Natural killer細胞の活性化
- v) リンフォカイン, モノカインの産生と環流
- vi) 細胞性免疫に対するサブレッサーT細胞の抑制
- vii) BCGと腫瘍の共通抗原性

* これらの要因は、癌腫細胞に働くだけでなく、微生物感染や、あるいは体内の癌性毒性物質の除去などに働く可能性もある(本文参照)。

量 BCG の皮下注射が延命効果をもたらすというような例では、肺に生じたミクロの炎症反応が捲き込み効果を多数引き起こしている可能性がある。

表4に示したその他の可能性については、いずれも実験事実として認められているが、それが抗腫瘍的に働くという明らかな証拠は少ない。むしろこれらの中のあるものは、感染防御に働いたり、あるいは担癌体における種々の癌性有害物質の除去などに有効に働く場合が考えられ、それが結局は延命効果をもたらしている場合もあると思われる。

(v) の natural killer については、マウスなどで BCG 注射後著しく活性化されるという報告がある¹⁶⁾。興味ある問題として、今後検討が活発化するだろう。

(vi) については若干説明の要がある。マウスにヒツジ赤血球 (SRBC) を静注し、4日後に SRBC に対する遅延型足蹠反応を測定すると、静注する SRBC の量が少なれば強い足蹠反応が認められるが、その量を増すと消失してしまうという、一見矛盾した現象がある。SRBC に対する体液性抗体は、抗原量を増すとそれだけ上昇するので、足蹠反応の抑制は、液性抗体ないし抗原抗体複合物によるものと考えられていた¹⁷⁾。しかし筆者らは、それが SRBC に特異的なサブレッサー T 細胞の誘導のためであることを確かめた¹⁸⁾。

興味あることに、BCG 生菌を SRBC 注射の2週前に静注したマウスでは、SRBC を大量に静注しても、SRBC に対する足蹠反応は立派に成立する。つまり、BCG 感作生体においては、強い遅延型アレルギー反応と高い体液性抗体とが同一個体に共存するようになる。今日までの我々の実験では、このような BCG 感作生体においては、SRBC に対する遅延型アレルギーに関与する T 細胞が、それを抑制する T 細胞に比べ、より選択的に誘導されているらしい¹⁸⁾。一方このような現象は、BCG 死菌を静注した場合にはみられない。この現象に関して、これ以上の機序はいまだ不明であるが、このような安定した遅延型アレルギーが、もしも癌抗原に対して成立するのであれば、それは大きなメリットのの一つとして数えられることであろう。

(vii) の BCG と腫瘍の共通抗原性に関しては、Minden 一派がその可能性を繰り返し指摘している¹⁹⁾²⁰⁾。興味あるアプローチであるが、このことの一般性や、抗腫瘍作用における意義については、更に今後の検討に待たなくてはならない。

このほかに、BCG の経口投与の問題や²¹⁾、BCG 特異的サブレッサー T リンパ球の問題など、種々の重要な課題があるが、今回は割愛することとしたい。

おわりに

少なくとも動物腫瘍の免疫療法のモデル実験でみる限り、BCG 生菌が今日知られる最も有力な agent の一つであることは明らかである。そのような実験事実を踏まえて、筆者らは永年にわたり、BCG の抗腫瘍作用の機序を中心として研究を行なってきた。

しかしそのことは、筆者が、BCG 生菌を理想的に確立した免疫療法剤であると考えてきたということではない。むしろ筆者は、生体のもつ免疫を含む多様な抵抗性を、癌治療のために有効に動員し、あるいは合理的に制御するために、更に飛躍的な幾つもの工夫が必要であると考えている。

BCG の作用機序についても今日なお不明の点が少なくない。特に研究者として気になるのは、メリットの面が強調されて、マイナスに働くかも知れぬ要因が見逃されていないかという点である。日本の BCG は各国の BCG に比べ明らかに毒性が低く、したがってその副作用も相対的に少ないと考えられるし、また仮に BCG 感染症があつたとしても、それに対しては抗生物質などによるコントロールも可能であつて、比較的問題をとらえやすい。しかしいまだ明確になつていない問題、例えば投与のタイミングによつて enhancement が起こることではないか、自己免疫に対する影響はどうか、などについては、(BCG 生菌に限つた問題ではないが)、基礎の立場からも、正の方向の免疫応答の強化の問題と共に、将来更に検討を深める必要があると思われる。

謝 辞

一連の研究は、予研結核部の片岡哲朗、中村玲子、山本三郎、赤川清子博士らとの共同研究によるものである。これら研究は、厚生省癌研究助成金、日米医学結核部会研究費、文部省がん特別研究費の援助を受けた。また本稿の作成に当たり、勝紀子技官の支援を得た。記して謝意を表す。

文 献

(著者ら自身のもの以外の文献は主要なものにとどめた)

- 1) Halpern, B. et al.: C. R. Soc. Biol. 153 : 919, 1959.
- 2) Old, L. J. et al.: Cancer Res. 21 : 1281, 1961.

- 3) 服部正次他：結核, 37 : 41, 1962.
- 4) 永野琴子：京大結研紀要, 13 : 99, 1964.
- 5) Inooka, S.: Sci. Rep. Resp. Inst. Tohoku Univ., 12 : 240, 1965.
- 6) Mathé, G. et al.: Lancet, 1 : 697, 1969.
- 7) Morton, D. L. et al.: Surgery, 68 : 158, 1970.
- 8) Davignon, L. et al.: Lancet, 2 : 638, 1970.
- 9) Zbar, B. et al.: J. Natl. Cancer Inst., 49 : 119, 1972.
- 10) 徳永 徹：医学のあゆみ, 84 : 603, 1973.
- 11) 徳永 徹：日本医事新報, No. 2609 : 43, 1974.
- 12) Tokunaga, T. et al.: Cancer Immunotherapy and Its Immunological Basis., ed. Y. Yamamura, et al. Gann Monograph on Cancer Res., Vol. 21, Japan Scientific Soc. Press, Tokyo, p. 59, 1978.
- 13) Rapp, H. J.: Current Research on Oncology., ed. C. B. Anfinsen, et al.: Acad. Press, N. Y., p. 143, 1973.
- 14) 徳永 徹：第33回日本癌学会総会記事, p. 145, 1979.
- 15) 片岡哲朗他：結核, 54 : 413, 1979.
- 16) Herberman, R. B. et al.: Int. J. Cancer, 16 : 216, 1975.
- 17) Lagrange, P. H. et al.: J. Exptl. Med., 141 : 82, 1975.
- 18) Akagawa, K. et al.: Microbiol. Immunol., 23 : 403, 1979.
- 19) Borsos, T. et al.: J. Natl. Cancer Inst., 51 : 1085, 1973.
- 20) Minden, P. et al.: J. Immunol., 116 : 1407, 1976.
- 21) Tokunaga, T. et al.: Jap. J. Med. Sci. Biol., 32 : 1, 1979.
- 22) Tokunaga, T. et al.: Jap. J. Med. Sci. Biol., 31 : 143, 1978.
- 23) Nakamura, R. M. et al.: Infec. Immun., 22 : 657, 1978.
- 24) Nakamura, R. M. et al.: Infec. Immun., 27 : 263, 1980.