

発癌と免疫 (1) 放射性発癌

京都大学結核胸部疾患研究所病理部

教授 安 平 公 夫

1. 序

発癌の領域に、co-carcinogen という考えが Berenblum (1941)¹⁾²⁾ によって導入されて以来、発癌の過程を、initiation と promotion の二つの機序で理解しようという試みが広く行われてきた。しかし最近では、この思想は多分に色褪せてきたものと見做されることが多く、ウイルス、化学物質、放射線何れの領域でも、蓄積された夥しい報告の中には、一見この二相性の思想で律することが出来ないと思われる事実も多数にある。しかし現在でも尚、initiation を、いわゆる“transformation”を齎す細胞の遺伝学的変化として、分子生物学的レベルでこれを擱え、promotion を、従来理解されてきたような細胞増殖促進的な作用としてでなく、逆に本来の自由な細胞増殖を制禦する増殖抑制力の排除という形で、組織学的乃至は免疫学的な範疇でこれを理解するならば、この二相性の理論も新たな魅力をもって我々に迫ってくるであろう。著者の関心は、この二相性の新たな装いで、夥しく積み重ねられた発癌実験のデータの中を、どこまで歩み続けることが出来るかというところにある。茲に放射性発癌をとりあげるに当たっても、当然上述の問題に焦点が向けられて然るべきところであるが、先づこの領域に積み重ねてきた重要なデータを綜括することに重点を置いて、以下本稿の筆を進めたい。

2. 放射線発癌の臨床的経験

Schneeberg 鉱山労働者に肺癌が多発し、これが含有されている radon の吸入によるものであらうとゆう推定がなされたのが、放射性発癌の嚆矢である。Röntgen (1895) による X 線の発見、Curie 夫妻 (1898) による radium の分離によって、始めて放射線、或は放射性物質が、実験及び実用の対象となったのであるが、其後これらの取扱いが普及するにつれ、次第に放射線による人体障害が現れた。そして Friebeñ (1902)¹⁰⁾ によって放射性皮膚癌の 1 例が報ぜられるに及んで、その障害の重大さに注意が喚起されたのである。一方 Senn (1903)⁵⁷⁾ によって X 線照射の白血病に対する治療効果が発表されて以来、X 線の使用は更にその範囲を飛躍的に拡大し、それと共に放射線障害も広汎となって、Hesse (1911)¹⁹⁾ の時代には、既に 94 例の放射性癌死亡例を挙げることが出来たのである。かくして X 線障害は一つの職業病として認識され、その予防策として先づ、臨床血液学的な検査が、その取扱者に対して行われるようになった。即ち、Careman and Miller (1924)⁴⁾ は、radiologist に起る血液変化について精しく記載し、Minot and Spurling (1924)⁵²⁾ は、X 線治療の過程でおこる患者血液の変化について研究を行っている。これらによると、X 線は先づリンパ球系細胞に、次で骨髓球、赤血球系に障

害を惹起し、これらの再生増殖過程の延長として、白血病が発生するものであると示唆している。其後 Evans and Roberts (1928)⁸⁹ は、X線取扱者に発生した白血病の自験1例と、文献を精査して得た10例を報告し、更に Martland (1931)⁴⁷ はX線取扱者の骨髓検査を行って、健康者の中に白血病移行の可能性の高い血液変化を高頻度に指適して、新たな注意をこの領域で喚起した。また Warren and Dunlap (1942)⁵⁹ は、報告された文献を渉猟して、広汎な綜説を世に送った。その中で、彼は、放射線取扱者にみられた白血病の確実な24例を取りあげた。その20例は男、4例は女であり、また20例はX線の、他の4例は放射性物質の取扱者であった。またその病型分類では、7例がリンパ性、13例が骨髓性、残りの4例が分類され得なかった白血病であったと述べている。これらの白血病はその病像、経過、病理所見の総てにおいて、非放射性のものと何等異なる点が認められなかった。従って Haagensen (1931)¹⁵ にみられるように、これらを放射線に由来するものとするに疑を持つ意見も現れたが、当時の記載が主に1例報告的で統計的確かさに欠けており、ただX線障害の危険性を強調することに重点が置かれていた関係上、このような意見の対立も、また止むを得なかったものといわねばならぬ。其後 March (1944)⁴⁸ に至って、比較的信頼に値する統計を含む発表が行われた。即ち彼は、最近8年間に死亡した radiologist の白血病8例に加えて、更に世界の文献より同様の23例を集めることが出来たとし、最近15年間の統計で、radiologist の白血病は、一般医師の10倍に及ぶであろうと推定した。また Henshaw and Hawkins (1944)¹⁸ の研究は、J. Amer. Med. Assoc. 登載の医師死亡広告を材料に、これを一般人の死亡と比較したものであり、前者の白血発病率は後者の1.7倍に及ぶと算定した。其後 Ulrich (1946)⁵⁸ は同じ材料を再検討し、白血病による死亡が、radiologist 205人では3.9%、一般医では0.44%と大差があり、長期に亘るX線被曝は、白血病発生の確実な一原因をなすものであると報告した。

広島及び長崎に投下された原爆の生物学的影響に関する報告は、原子爆弾災害調査報告(1953⁴⁴, 1956⁶²)で公けにされた。それによると原爆症には急性、亜急性、慢性に現れる放射線障害があり、早期には骨髓及びリンパ臓器が障害され、先づ末梢血のリンパ球が、次いで顆粒球が減少する。1ヶ月後には骨髓に強い形成障害が現れて、為に強い白血球減少と貧血が齎される。其後骨髓は回復期に入り、軽い増殖過剰が認められ、或る場合には尚も低形成が遷延する。この状態で2年を経過した後に、これらの患者に白血病が現れる。その白血病例の報告は、小宮(1947)、操(1953)等の1例報告他があり、山脇(1953)⁶⁰は原爆後6年間に発生した広島近辺での白血病71例(被爆53, 非被爆18)を収集した。また Finch (1963)⁹ はアメリカ癌学会で、広島、長崎地区での被爆後腫瘍発生について総括し、大きな関心を喚び起した。

3. 動物実験による放射性発癌

放射線による実験的発癌の最初の試みとして、Heineke (1904)¹⁶ を挙げることが出来る。彼はマウス、ラット、モルモット等の小動物を用い、X線照射後早期にみられるリンパ組織障害について記載した。其後 Krebs et al. (1930)³⁸、Haepfer (1934)²⁰ 等の報告に引続き、Furth (1934,¹¹ 1936¹²) もマウスで実験を行って、照射動物に発癌増加がみられることを報じている。しかし何れも、未だ純系動物の使用が一般化していなかった当時のこと故、その成績のとりまとめに苦心の跡が伺える。以上の実験では、X線の1時的或は間歇的な大量照射が行われたが、其後職業的放射線障害の基礎的研究として、1941年以来 NIH で大規模の実験が開始され、1944年以後 Lorenz⁴³⁻⁴⁶ 其他により、その成果が逐次発表されてきた。γ線の長期微量照射の目的でラジウムを使用し、1日10 r以下の照射を数年に及んで継続する。実験はマウス、モルモット、兎を使用して行われ、そのうちマウスにおいてのみ照射効果がみられており照射群では明らかに白血病の発生が増加した。その照射効果は、主として1回照射量の大小に

関係するものようであり、照射総量が数千 r に及んでも、1 回量が少いと、殆んど照射効果が現れない。この白血病は、胸腺に原発する lymphoma が多く、A系マウスの成獣では、約10%前後に発症した。幼若動物は成獣に比し感受性が高く、生下時 400r の照射により、その25%に白血病が現れた。以上述べた白血病の他に、照射動物では肺癌、乳癌の増加がみられ、卵巣腫瘍も頻発し、睪丸にも重大な基質的障害が現れた。

放射性発癌の研究は、C57BL の使用によって飛躍的に進展したが、この動物の使用は、Henslow (1944)¹⁷⁾ に始まるものようである。彼は生後 3～4 月の成獣を使用し、200r の全身照射を 4 週おきに 5 回繰返し、その30%に白血病を認めたと、その多くが胸腺腫の形をとるリンパ性の白血病であったとゆう。Kaplan (1947a)²¹⁾ も同様の実験を A 系マウスで行って、1 年以内に最高30%に及ぶ lymphoma 発生を確認した。Kaplan の第 2 の報告 (1947b)²²⁾ では、生後 1 ヶ月の C57BL が使用され、12 日間に亘って 1000r の X 線を照射された動物の、54% にリンパ性腫瘍を見出した。動物は総て照射後 30—135 日で剖検され、腫瘍は 57 日以後の剖検例にみられている。この発見を契機として、Kaplan は其後放射性胸腺腫に関する広汎な研究を行った。以下 Kaplan の業績を中心に放射性発癌実験の変遷を追ってみることとする。

4. Kaplan の実験

年令素因：X線照射によるマウス白血病の発生は、年令による感受性の差が著しい。このことは、A系マウスを使用して行われた Kaplan (1947a)²¹⁾ の最初の実験で知られたが、其後行われた C57BL を使用する実験 (1948)²³⁾ でも、同様の成績が得られている。即ちこの腫瘍は、生後 1 ヶ月目に照射をうけた動物に最も高率に出現し、幼若動物及び高年令の成獣では、その発癌率が低かった。周知のように胸腺は、生後 1 ヶ月でその発育が最盛で、それ以後次第に退縮する。従って放射線で誘発されるマウスのこの胸腺腫の発生を、生理的な胸腺の発育状態に関係づけて理解しようとする試みは、充分意味

を持っている。しかし単に 1 臓器の X 線感受性のみをもって、この種の白血病全般に及ぶその発生機作を説明するのはむづかしい。

照射線量：生後 1 ヶ月の C57BL マウス 1753 匹を使用して行った Kaplan (1952a)²⁷⁾ の実験で、胸腺腫発生と X 線量との関係に関する成績が示された。これによると胸腺腫発生には、4～8 日間隔で 4 回位の全身照射を繰返すのが最適で、1 回の線量としては 500～1000 r が、最も好ましい結果を齎すとゆう。

胸腺切除：X線照射による C57BL の発癌が、胸腺を発生源とする lymphoid tumor であるならば、予め胸腺を切除しておくことにより、その腫瘍の発生率が大いに減少することが予想され、これによってまた腫瘍の胸腺原発であることも更に明らかとなるであろう。Kaplan の 1950 年²⁴⁾ の実験はこのような意図のもとに行われ、胸腺切除によって腫瘍の発生が 48% より 4% に低下することが報ぜられた。同時に脾切除実験も行ったが、その切除効果は殆んどみられなかった。この実験結果は 1947a の報告と多少矛盾する。即ち後者では A 系マウスで実験が行われ、胸腺切除で腫瘍の発生は 4.2% にまで減少したが、脾切除動物での腫瘍発生は 1.7% と、更に低い成績が得られている。

ホルモン：testosterone の投与がリンパ組織の発育に障害を及ぼすことは、Meger (1959)⁵⁰⁾ 其他の実験に明らかである。またこのホルモンが、或種の腫瘍の発生及び発育を抑制することも知られている。Kaplan (1951a)²⁵⁾ もこのホルモンの使用で、睪丸摘出の如何に拘らず、放射性胸腺腫の発生が、著明に抑制されることを報告した。元来この腫瘍の発生が、雌よりも雄に僅かながら高率であること (1950)²⁴⁾ も、本ホルモンの存在と関連して考えられることである。脳下垂体の切除によっては、本腫瘍の発生に殊異なる変化がない。X線によるリンパ組織障害も、切除動物と対照動物との間で著しい差異が認められなかった。

骨髓被覆：前述のように Kaplan の実験では、X線全身照射がマウスに対して行われた。従って X 線による障害は、リンパ組織、骨髓等

を中心に、全身の各臓器に及んでいる。この場合、骨髄の障害は大切な意味を有している。即ち、致死量のX線を照射しても、骨髄の一部を照射より保護すると、動物を死より免れさせることが出来る。Kaplan (1951b²⁶⁾, 1952b²⁸⁾, 1952c²⁹⁾) は、照射に当り骨の一部を被覆することにより、問題となっている lymphoma の発生を、強く抑制することが出来たのである。この際、一旦障害をうけた胸腺組織の修復が、骨被覆動物では全身照射の対照動物に比べて極めて速かで、これは被覆部の骨髄より、健全細胞が障害胸腺に移行し、増殖して、胸腺組織の再生に与る為である。このような成績より、彼はX線によって障害された胸腺の修復遅延が、腫瘍発生の本質的な機作であろうと論じている。Lorenz et al. (1953)⁴⁷⁾ もこの実験を追試して、脾臓の被覆によっても胸腺腫瘍の発生が強く抑制されることを明らかにした。

骨髄移植：上述の実験結果の当然の帰結として Kaplan (1953a)³⁰⁾ は全身照射後の動物に、健全骨髄の移植を行った。即ち同種動物の骨髄を静脈内に移植すると、障害をうけて一旦萎縮した胸腺の重量回復が速かで、時に対照非照射動物のそれを凌駕する。この場合、同種骨髄の移植経路並びに時間的關係が重要であって、腫瘍発生の移植による抑制は、細胞の腹腔内注入では殆んど効果がなく、また照射後12時間を経ればその効果は半減し、4日を経れば効果は殆んど認め難いものとなる (1955)³³⁾。尚胸腺腫の骨髄移植による抑制は、radiation chimera でも認められた (1958)³⁷⁾。即ち致死量のX線照射を受けた動物は、当然その胸腺に強い障害を被るが、同種或は組織適合性の骨髄移植で生き延びた動物には、この腫瘍の発生が抑制される結果を得た。

胸腺移植：予め胸腺を切除された動物で、X線の全身照射を行うと、胸腺腫の発生が著しく減少することは、上述したところである。この動物に同種胸腺の移植を行うと、lymphoma の発生が再び高頻度にみられるようになる。(1953a³⁰⁾, 1953b³¹⁾, 1956a³⁴⁾)。このとき腫瘍は、その移植片より発生する。発癌過程を組織学的に検

べると (1954)³²⁾、移植された胸腺は、移植後直ちに変性を起こして、皮質が極めて薄くなる。移植片は、10日目前後より再生し始め、14日でおおよそ旧に復するのであるが、100日を超すと、この移植片より腫瘍が発生する。このときみられる腫瘍の発生率は、移植片を与えた donor の年齢に関係し、若年動物程腫瘍の発生率が高かった (1956c)³⁶⁾。尚此の場合、骨髄被覆または骨髄移植とゆう手段で、腫瘍の発生が減少することも、先に述べた成績と軌を一にするものがある (1956b)³⁵⁾。また Kaplan (1956c)³⁶⁾ は F₁ (C57BL × C3Hb) で実験を行った。即ち胸腺摘出とX線全身照射を行ったこの動物に、同種或はその親系統の胸腺の移植を行うと、hybrid 及び C57BL 系の胸腺移植群より lymphoma の多発をみ、C3H(b) 胸腺移植群のそれは、非移植対照群と同じ発癌率を示すに過ぎなかった。以上の成績をもとに Kaplan は、C57BL に内在するX線感受性の遺伝因子が、その発癌に関係するものであると結論した。尚これらの移植に際しては、移植部位として皮下が用いられている。もし移植を脾臓内に行うと、上述したような腫瘍発生の抑制作用はみられない (O'Gara and Ards, 1961)⁵⁴⁾。即ち、移植の部位如何でその成績に、大きな差異が現れるのであって、この点更に今後の検討を必要とするところである。

5. 放射線誘発腫瘍の発癌機作

放射線による発癌の第1歩は、照射後現れる組織の障害である。よく知られているように、リンパ組織、骨髄、上皮組織等、細胞増殖の旺盛な組織に被爆障害が強く現われる。またその障害の度は、放射線と細胞との双方の条件に従って変動する。障害の発生機作に関しては、古くは“Treffer Theorie”に始る分子生物学的な研究また、最近では培養組織で行われている微細胞形態学的な研究等、各種の説が行われ、またこれらを与える実験的事実も明らかにされている。しかし結局のところ、実際発癌実験に使用されている条件下で、細胞障害が何処に如何にして起り、しかもそれが遺伝的に、細胞機能、構造の中に組みこまれてゆくかという中心問題

は、尚未解決のままに残されている。

発癌に関する第2の問題は、細胞の“transformation”である。ウイルスによる試験管内発癌に際してみられるこの現象は、細胞の癌化過程を示す形態学上の重要な特徴と見做されている。同様の変化が、放射性発癌に際しても、生体内で起るものと想定すれば、この変化が放射線の直接作用で齎されるのか、或は組織の再生過程のうちに起るのであるか。これに関する直接的な証明は未だ容易でなく、この問題への approach は、胸腺腫瘍を指標として、胸腺摘出と移植とゆう手段で間接的に行われてきた。

先づ Law (1952)⁴⁰⁾ は、白血病高発系の RIL, 嫌発系の C3H (亦は C3Hb), 及びそれらの F₁ hybrid を使用して次の実験を行った。即ち、胸腺摘出をうけた F₁ hybrid に、RIL の胸腺を移植すると、腫瘍の自然発生は、28%より61%に増加する。このことは、移植胸腺より腫瘍が発生してくることを示している。この移植片は、F₁ hybrid に再移植するときのみ、progressive に増殖して腫瘍を発生する。しかし RIL, C3H 何れに再移植しても増殖しなかった。即ち移植胸腺中に増殖している細胞は、donor 由来のものでなく、意外にも recipient のものであり、従ってこの腫瘍は、宿主細胞が移植片に repopulation されて後に、そこで増殖したものであるとゆう結果である。このことは、放射線の直接作用による細胞の癌化を、間接的に支持する材料となっている。これに対して Kaplan (1954)³²⁾, (1956c)³⁶⁾ は、移植された非照射胸腺そのものが再生する過程のうちに、発癌が起るものであるとしたことは、先に述べたところである。即ち彼によれば、発癌にとって本質的な変質は、障害組織の再生過程のうちに惹起されるものであり、従って放射線の発癌効果は、間接的であると見做される。この相反する2つの考え方に決着をつけようとして、Law (1958)⁴²⁾ は更に新たな実験を行った。即ち彼は C57BL, A, 更にその hybrid を使用して実験を繰返し、hybrid 中の移植片に発した腫瘍の同種移植により、その origin を定めようと企てた。案に相違して、その結果の示すところでは、腫瘍は

C57BL 或は hybrid, 何れより発生すると考えても、その仮定が可能であった。このことは Kaplan の説が優先することを示すものと解してよいであろう。

放射線障害の recovery の過程の中に癌細胞が発生し、修復の遅延がその重要な factor であるとするならば、細胞の自由な増殖を阻害している因子の除去とゆう発癌機作の第3の問題が、この過程の中で役割を演じ得る可能性はどうかであろうか。具体的には、免疫機構が発癌過程の中で働くものとの想定が可能であるかどうかとゆうことである。

発癌の第1段階が放射線の直接作用によるものか否かは別としても、一旦 transform した細胞が、その宿主個体の中では異質であり、従って特異な抗原性を発揮することはあり得ることである。もしこの仮定が正しいものであるならば、当然担癌宿主に抗体が産生され、為に抗原保有の癌細胞が抗原抗体反応の場となる可能性を含んでいる。最近ウイルス性発癌に関係して行われた Pope and Rowe (1964)⁵⁵⁾, Rapp et al. (1964)⁵⁶⁾ 等の研究、また人の消化器癌による Gold and Freedman (1965)⁷⁾ の成績は、腫瘍特異抗原の存在を示すものと解してよい。放射性発癌に際しても、癌化した細胞がこの特異抗体を担うものであるとすれば、抗体産生を抑止する手段の総てが、発癌に好結果を齎す筈である。最近明らかになってきたリンパ組織、特に胸腺のもつ免疫学的な役割より推して、放射線によるこれらの組織の重篤な障害と、その修復の遅延とゆう事実は、当然被照射動物を発癌に至らせる契機を含んでいる。

一方胸腺を切除することが、自然発生のマウス白血病を減少させることが McEndy (1944)⁵¹⁾ や Furth (1946)¹³⁾ によって発表され、Law (1950a, 1950b)³⁹⁾ は自然発生ばかりでなく、化学発癌による白血病をも、胸腺切除で減少させることが出来ることを報告した。これらの実験は白血病多発系の動物を使用して行われ、以上の結果はその白血病が胸腺原発である為に得られたものと解することが出来る。従って C3H/Fg のような白血病多発系のマウスでも、その

発生源が extra-thymic であるものでは、胸腺切除もこれに延命効果を及ぼすことがない (Law, 1957)⁴¹⁾。即ち自然発癌でも放射性発癌でも、白血病の場合には胸腺はその標的臓器である関係上、胸腺切除とゆう手段で、発癌に及ぼす免疫効果をみることは、当を得ないものである。

先にも述べたように、X線の全身照射により、リンパ組織が強く障害される。その結果当然抗体産生能が低下するものと考えられ、これは低下した免疫状態作成の一つの手段となっている。Reckers (1948) によって始められた radiation chimera の実験は、ここにその根拠を置いて行われているのである。しかし不適合骨髄の移植では、“delayed death,” “secondary disease” として知られている後期の rejection が、移植免疫として現れる。これはX線の致死量照射も、その動物の免疫発現を完全には阻止し得ないことを示している。殊に発癌に使用する量のX線では、免疫低下は不十分で、Kaplan et al. (1958)³⁷⁾ の実験も、これを支持する結果を与えている。即ち照射をうけた高発癌系の動物は、組織適合性の骨髄移植により、その発癌率（白血病）は非照射群のそれと同じ程度に低下する。しかし否適合性の骨髄移植では、骨髄非投与群と同様の高率の発病を示していた。

以上の事実より、この種の発癌に関与する免疫は次のように考えられる。即ち、照射動物では、免疫状態の低下はあるが皆無ではない。従って発生した癌特異抗原に対しても抗体を産生する力があり、これによって癌細胞の増殖を阻止する作用を営むが、その抗原が微弱であるか、或は抗体産生が弱い為に、一旦癌細胞の増殖が限度を越すと、終には免疫機作の及ばぬところとなって発病に到るものと考えることが出来るであろう。

以上放射性発癌の発癌機作の問題を、1) 細胞障害の発生、2) 障害組織の修復過程の中の細胞の癌化、3) 変質した細胞の増殖を抑制する免疫機構の脱落の三方面に関心して研究を進めるべきことを記述した。勿論著者の最も関心する領域は免疫に関する事項であり、従って

他の方面についてはいささか問題をおろそかにした感がある。元来発癌とゆう問題を、単に放射線に限って論ずることは道を失うおそれがある。稿を改め、他の発癌との関連のもとに論ぜられるであろう。

(1964年3月脱稿, 1967年8月加筆)

参 考 文 献

- 1) Berenblum, I.: *Cancer Res.* 1: 44 (1941).
- 2) Berenblum, I.: *Cancer Res.* 1: 807 (1941).
- 3) Brown, M.B. *et al.*: *J. Nat. Cancer Inst.*, 15: 949 (1955).
- 4) Carman, R.D. & Miller, A.: *Radiology*, 3: 408 (1924).
- 5) Carnes, W.H. *et al.*: *Cancer Res.*, 16: 429 (1956).
- 6) Committee for Compilation of Report on Research in the Effects of Radioactivity: Research in the Effects and Influences of the Nuclear Bomb Test Explosions. I., Japan Society for the Promotion of Science, Tokyo (1956).
- 7) Gold, P. & Freedman, S.O.: *J. Exp. Med.*, 121: 439 (1965).
- 8) Evans, W.H. & Roberts, R.E.: *Lancet*, 2: 748 (1928).
- 9) Finch, S.C.: Lecture in the 54th Annual Meeting of the Am. Assoc. for Cancer Res., May 23, (1963).
- 10) Friebe.: *Deut. med. Wschr.* 28, Suppl.: 334 (1902).
- 11) Furth, J.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 31: 923 (1934).
- 12) Furth, J. & Furth, O.B.: *Am. J. Cancer*, 28: 54 (1936).
- 13) Furth, J.: *J. Gerontol.*, 1: 46 (1946).
- 14) 学術振興会: 原子爆弾災害調査報告 (1953).
- 15) Haagensen, C.D.: *Am. J. Cancer*, 15: 641 (1931).
- 16) Heineke, H.: *München. med. Wschr.*, 51: 785 (1904).
- 17) Henshaw, P.S.: *Radiology*, 43: 279 (1944).
- 18) Henshaw, P.S. & Hawkins, J.W.: *J. Nat. Cancer Inst.*, 4: 339 (1944).
- 19) Hesse, O.: *Fortschr. Ges. Röntgenstrahlen*, 15: 82 (1911).

- 20) Hueper, W. C. : Folia Hematol., 52: 167 (1934).
- 21) Kaplan, H. S. : Cancer Res., 7: 141 (1947a).
- 22) Kaplan, H.S. : J. Nat. Cancer Inst., 8: 191 (1947b).
- 23) Kaplan, H. S. : J. Nat. Cancer Inst., 9: 55 (1948).
- 24) Kaplan, H. S. : J. Nat. Cancer Inst., 11: 83 (1950).
- 25) Kaplan, H.S. & Brown, M.B. : Cancer Res., 11: 706 (1951a).
- 26) Kaplan, H. S. & Brown, M. B. : J. Nat. Cancer Inst., 12: 327 (1951b).
- 27) Kaplan, H. S. & Brown, M. B. : J. Nat. Cancer Inst., 13: 185 (1952a).
- 28) Kaplan, H.S. & Brown, M.B. : Cancer Res., 12: 441 (1952b).
- 29) Kaplan, H. S. & Brown, M.B.: Science, 116: 195 (1952c).
- 30) Kaplan, H. S. *et al.*: J. Nat. Cancer Inst., 14: 303 (1953a).
- 31) Kaplan, H. S. *et al.*: Cancer Res., 13: 677 (1953b).
- 32) Kaplan, H.S. & Brown, M.B. : Science, 119: 439 (1954).
- 33) Kaplan, H. S. *et al.*: J. Nat. Cancer Inst., 15: 975 (1955).
- 34) Kaplan, H. S. *et al.*: Cancer Res., 16: 422 (1956a).
- 35) Kaplan, H.S. *et al.*: Cancer Res., 16: 426 (1956b).
- 36) Kaplan, H. S. *et al.*: Cancer Res., 16: 434 (1956c).
- 37) Kaplan, H. S. *et al.*: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 98: 384 (1958).
- 38) Krebs, K. *et al.*: Acta. Radiol. Suppl., 10: 1 (1930).
- 39) Law, L. W. & Miller, J.H.: J. Nat. Cancer Inst., 11: 253 & 425 (1950).
- 40) Law, L. W. : J. Nat. Cancer Inst., 12: 789 (1952).
- 41) Law, L.W. : Ann. N.Y. Acad. Sci., 68: 616 (1957).
- 42) Law, L.W. & Potter, M.: J. Nat. Cancer Inst., 20: 489 (1958).
- 43) Lorenz, E.: J. Nat. Cancer Inst., 5: 1 (1944).
- 44) Lorenz, *et al.*: J. Nat. Cancer Inst., 6: 349 (1946).
- 45) Lorenz, E. *et al.*: Radiology, 49: 274 (1947).
- 46) Lorenz, E.: Am. J. Roentgenology & Radium Therapy, 63: 176 (1950).
- 47) Lorenz, E. *et al.*: J. Nat. Cancer Inst., 14: 291 (1953).
- 48) March, H.C.: Radiology, 43: 275 (1944).
- 49) Martland, H.S.: Am. J. Cancer, 15: 2436 (1931).
- 50) Mayer, R.K. *et al.*: Endocrinology, 64: 890 (1959).
- 51) McEndy, D. P. *et al.*: Cancer, Res., 4: 377 (1944).
- 52) Minot, G.R. & Spurling, R.G.: Am. J. Med. Sci., 168: 215 (1924).
- 53) Nagareda, C. S. & Kaplan, H. S. : J. Nat. Cancer Inst., 16: 139 (1955).
- 54) O'Gara, R. W. & Ards, J.: J. Nat. Cancer Inst., 27: 277 & 299 (1961).
- 55) Pope, J. H. & Rowe, W. P.: J. Exp. Med., 120: 121 (1964).
- 56) Rapp, F. *et al.*: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 116: 1131 (1964).
- 57) Senn, N.: Med. Rec., 44: 281 (1903)
- 58) Urlich, H. : New England J. Med., 234; 45 (1946).
- 59) Warren, S. & Dunlap, C.F.: Arch. Path., 34: 562 (1942).
- 60) 山脇卓壯: 血液学討議会報告, 5: 387 (1953).