

ウイルス感染 glioma 細胞膜成分による 脳内移植 glioma に対する免疫効果

京都大学医学部脳神経外科学教室（主任：半田 肇教授）

弓 取 克 弘

〔原稿受付：昭和55年8月18日〕

Effect of Specific Immunization with Virus-infected Glioma Cells Against Intracerebrally Implanted Glioma

KATSUHIRO YUMITORI

Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine, Kyoto University
(Director : Prof. Dr. HAJIME HANDA)

Effect of immunization with virus-infected tumor cells and uninfected tumor cells were studied in mice with intracerebrally implanted glioma. Immunization with membranes prepared from influenza virus-infected tumor cells(MVT) showed a higher protective effect against subsequent intracerebral challenge of the same tumor cells than that with membranes prepared from uninfected tumor cells (MT). Immunization of tumor-bearing mice with MVT resulted in marked prolongation of survival time and, in some mice, in complete regression of the tumor, while immunization with MT resulted in slight prolongation of survival time. Delayed hypersensitivity test showed that the induced immunity with MVT was specific to this tumor. Killer T-cell function of mice with this tumor was less impaired than other T-cell function at an early stage. These results suggest the possibility of such an immunological treatment for the prophylaxis of tumor recurrence in surgically treated patients with brain tumor.

I. は じ め に

悪性腫瘍の特異的免疫療法において腫瘍特異抗原の抗原性が低いことは1つの大きな問題点である。した

がって、腫瘍の抗原性を高める努力が多くなされてきたが^{1,2)}、Lindenmann は Ehrlich ascite tumor に influenza virus を感染させ、それで免疫を行えば、それに続く同腫瘍の移植に対し強力な抵抗性を誘導しう

Key words : Glioma, Intracerebral injection, Influenza virus, Specific immunization T-cell function.

索引語：グリオーマ、脳内接種、インフルエンザウイルス、特異的免疫、T-cell 機能。

Present address Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine, Kyoto University Sakyo-ku, Kyoto, 606, Japan.

ることを示した⁸⁾。それ以後、他のウィルスあるいは他の皮下移植腫瘍においてもウィルス感染腫瘍細胞の方が非感染腫瘍細胞よりも、より強力な免疫を誘導しうることが、次々と発表された^{1,3,4,6,7)}。そしてウィルス感染腫瘍細胞による免疫の効果に対し、haptent-helper mechanism が提唱された。

本実験においては、免疫学的に特殊な場と考えられている脳においても同様の効果が認められるか否かを検討した。まず、ウィルス感染腫瘍細胞による免疫が非感染腫瘍細胞による免疫より、それに続く腫瘍細胞の脳内移植に対し、より強力な抵抗性を誘導しうるかを検討した。次いで、すでに脳内に腫瘍を移植されているマウスに対する、ウィルス感染腫瘍細胞による免疫の効果を検討した。同時に臨床症例と動物実験の結果を平行に論じうるか否か、すなわち臨床応用の可能性があるか否かを検討するために、腫瘍を移植したマウスの免疫能を検討した。

Ⅱ. 材 験 と 方 法

1) 動物：8～12週令の C57B1/6 および BALB/c マウスを用いた。

2) 腫瘍：C57B1/6 マウスに methylcholanthrene で誘発し、C57B1/6 マウスで皮下移植継代してきた203-glioma を群馬大学医学部病理学教室教授石田 陽一博士より恵与を受け、われわれの教室で皮下および培養継代した腫瘍を用いた。

3) ウィルス：乳飲みマウス脳内接種をくりかえすことにより、マウスに感染性をもつようになった influenza virus の WSN 株を NIH の Boone 博士より恵与を受け、われわれの教室で10日卵に接種し得られた virus を用いた。

4) WSN 株の 203-glioma に対する感染： 10^{-1} ～ 10^{-4} に10倍段階希釈したウィルスを培養 203-glioma に加え、24, 48, 72時間後に cytopathic effect (CPE), および赤血球凝集反応で感染性の有無を調べた。

5) 203-glioma の membrane preparation, および腫瘍特異抗原抽出液の作製：ウィルス感染腫瘍細胞の membrane preparation (MVT), および非感染腫瘍細胞の membrane preparation (MT) は Boone の方法に従って作製した⁹⁾。MVT は紫外線ランプで残存ウィルスの非活性化を行った。MVT および MT はマウスの免疫に用いた。腫瘍特異抗原抽出液は McCoyらの方法に従い、3モル塩化カリウムで抽出した⁹⁾。これは遅延型過敏テストに用いた。

6) 腫瘍細胞脳内移植：pentobarbital で麻酔したマウスに、Hamilton の microinjector と矢追針を用い、右眼と右耳の中間点を穿孔し 0.01 ml の 203-glioma 細胞浮遊液を注入した。

7) 遅延型過敏テスト：50倍、100倍希釈した腫瘍特異抗原抽出液 0.04 ml を、免疫マウス、担癌マウス、および非処置マウスの足趾に注入し、注入前と注入48時間後の足趾の厚さを計測し比較した。

8) 脾臓細胞の Con A に対する反応：担癌および非処置マウスの脾臓細胞を取り出し、Con A の存在下あるいは非存在下で、37°C 3日間培養し、次いで ^3H -thymidine を加えさらに8時間培養した後、脾臓細胞の ^3H -thymidine の取りこみを測定した。結果は stimulation index (SI) で表わした。

$$\text{SI} = \frac{\text{cpm of spleen cells cultured with Con A}}{\text{cpm of spleen cells cultured without Con A}}$$

9) リンパ球混合培養 (MLR) : mitomycinC (MMC) 処理を行った BALB/c 脾臓細胞を stimulator cell, 非処理の BALB/c および C57B1/6 脾臓細胞を responder cell とした。同数の stimulator cell と responder cell を 37°C 3日間培養し、 ^3H -thymidine を加え8時間後 responder cell による ^3H -thymidine の取りこみを測定した。結果は以下のごとく response ratio (RR) で表わした。

$$\text{RR} = \frac{\text{cpm of test MLR (MMC-treated BALB/c} \\ \text{+ C57B1/6)}}{\text{cpm of control MLR (MMC-treated BALB/c} \\ \text{+ BALB/c)}}$$

10) Con A 活性化 killer T-cell 機能テスト：担癌マウス、非処置マウスの脾臓細胞を Con A で活性化し、それらを ^{51}Cr で標識した他系統マウス由来の標的細胞に加え37°C 4時間培養した後、培養上清液中への ^{51}Cr の遊出を測定した。結果は以下のごとく % cytotoxicity で表わした。

$$\% \text{ cytotoxicity} = \frac{\text{maximum release} - \text{test release}}{\text{maximum release} - \text{spontaneous release}} \times 100$$

11) Con A 活性化 suppressor T-cell 機能テスト：担癌マウス、非処置マウスの脾臓細胞を Con A で活性化し、次いで MMC 処理した。このような脾臓細胞を MLR に加え、responder cell による ^3H -thymidine 取りこみの抑制を調べることにより suppressor T-cell の機能をみた。MLR は MMC 処理した C57B1/6 脾臓細胞を stimulator cell, 非処理 BALB/c 脾臓細胞を responder cell としたものを用いた。結

果は responder cell の ³H-thymidine 取りこみで表わした。

Ⅲ. 結 果

1) WSN 株の 203-glioma に対する感染：ウイルスにより腫瘍の抗原性が高められるためには腫瘍細胞に感染がおこなうことが必要である。そこで感染の有無を CPE, 赤血球凝集反応で調べた。Table 1 に示すごとくすべての希釈ウイルスで感染が認められた。24時間後に感染が認められたのは10倍希釈したウイルスを加えた場合だけであったので、MVT を作るのには10倍希釈したウイルスを使うことにした。Fig. 1 はウイルス感染 203-glioma 細胞の表面に凝集した赤血球を示している。

2) Membrane preparation による免疫の脳内移植腫瘍に対する効果：LD₁₀₀ を求めるために細胞数を変

え脳内移植を行った。Table 2 に示すごとく、 5×10^5 以上の腫瘍細胞を脳内移植することによりマウスは全例死亡した。MVT と MT の免疫効果を比較するために、免疫後14日目に 5×10^5 , 1×10^6 , 2×10^6 の 203-glioma 細胞を脳内に移植したが、MVT と MT との間には著明な効果の差は認められなかった (Table 3)。 2×10^6 以上の細胞をマウス脳内に移植することは技術

Table 1 Infectivity of WSN to 203-glioma

Dilution	C. P. E.				Hemoadsorption			
	0	24	48	72	0	24	48	72
10^{-1}	—	+			—	+		
10^{-2}	—	—	+		—	—	+	
10^{-3}	—	—	—	+	—	—	+	
10^{-4}	—	—	—	+	—	—	+	

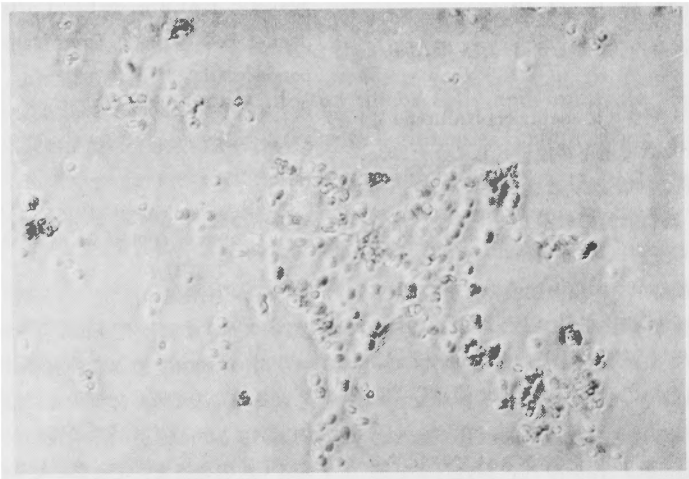


Fig. 1 Hemoadsorption of RBC in the surface of 203-glioma cells. 10^{-1} diluted WSN strain of influenza virus was added to 203-glioma cells cultured in vitro. Hemoadsorption of RBC was observed in the surface of 203-glioma cells 24 hours after addition of virus.

Table 2 Survival of mice implanted intracerebrally 203-glioma.

No. of tumor cells implanted	2×10^6	1×10^6	5×10^5	2×10^5	1×10^5
Survival	0/5 ¹⁾²⁾	0/5 ²⁾	0/5 ²⁾	3/5 ³⁾	2/5 ³⁾

1) No. of mice survived / No. of mice tested.
2) All mice died within 3 weeks.
3) Mice survived throughout the present experiment of 8 weeks.

Table 3 Effect of immunization with virus-infected 203-glioma cells on subsequent intracerebral implantation of 203-glioma.

Treatment	Survival on week 8		
	No. of tumor cells implanted		
	5×10^5	1×10^6	2×10^6
Untreated	0/10 ²⁾	0/10	0/10
Immunized with M. T. ¹⁾	10/10	9/10	7/10
Immunized with M. V. T.	10/10	10/10	10/10

1) Mice were immunized 14 days before intracerebral implantation of tumor cells.

2) No. of mice survived / No. of mice tested.

Table 4 Effect of immunization with varied amount of membrane preparations on the survival of mice intracerebrally implanted with 203-glioma cells.

Treatment	Survival on week 8					
	Dilution of membrane preparations					
	× 2	× 5	× 10	× 50	× 100	
Untreated						0/10
Immunized with M. T.	3/10	0/10	0/10	0/10	0/10	
Immunizad with M. V. T.	10/10	10/10	7/10	2/10	2/10	

1) Mice were immunized 14 days before intracerebral implantation with 2×10^6 of 203-glioma cells.

2) No. of mice survived / No. of mice tested.

的に困難であるので、希釈した MVT および MT で免疫を行い両者の効果の差を検討した。Table 4 に示すごとく、脳内移植腫瘍に対しても皮下移植腫瘍において認められたごとく、MVT による免疫は MT による免疫よりはるかに有効であることが明らかになった。このような免疫の効果がウイルス自体、あるいは感染の結果生じる物質（例えば interferon）などによるという可能性を否定するために、非活性化したウイルス、あるいはウイルス感染 203-glioma 細胞の培養上清液の接種を行い腫瘍を脳内移植したが、両者ともに効果は認められなかった (Fig. 2).

3) 203-glioma 細胞脳内移植後免疫の効果： 5×10^5 , 1×10^6 の 203-glioma 細胞を脳内に移植し、5 日後、あるいは10日後に MVT あるいは MT で免疫を行った。Table 5 に示すごとく生存率のうえで効果が認められたのは、 5×10^5 の腫瘍細胞を脳内に移植し5日後 MVT で免疫したマウスにおいてのみであった。Fig. 3 は MVT による免疫の効果を生存期間で示したもの

だが、MT による免疫が生存期間をやや延長させたのみであるのに比較し、MVT による免疫は著明な生存期間の延長をもたらした。しかも10匹中3匹のマウスにおいては、腫瘍の完全なる退縮が認められた。

4) 遅延型過敏テスト：MVT による免疫が 203-glioma に特異的か否か、あるいは担癌マウスにおいて腫瘍に対して免疫応答が起っているか否かを調べるために、203-glioma 細胞より3モル塩化カリウムで抽出した腫瘍特異抗原を含む抽出液で、MVT 免疫マウス、担癌マウスに遅延型過敏テストを行った。Table 6 に示されるごとく、MVT による免疫は 203-glioma に対する特異的免疫を誘導することが明らかにされた。担癌マウスにおいては、免疫マウスよりは弱いが腫瘍特異抗原に対する反応が認められ、またその反応は腫瘍が大きくなると弱くなることも明らかになった。

5) 担癌マウスの T-cell 機能テスト：担癌マウスの免疫能を検討するために、脾臓細胞の T-cell 機能を

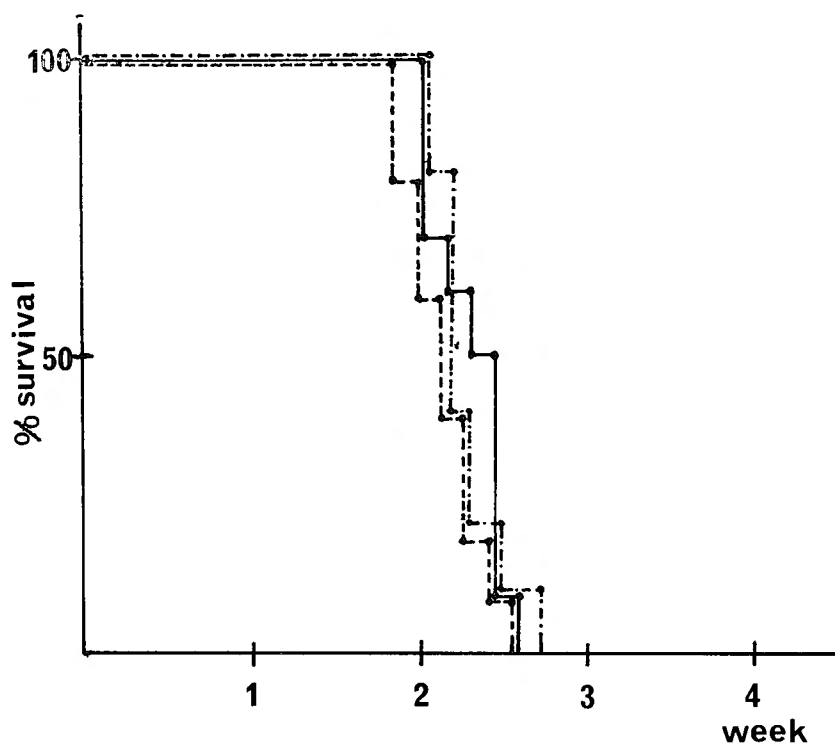


Fig. 2 Effect of injection of inactivated virus or supernatant from virus-infected 203-glioma cells. Mice were injected with inactivated virus (●---●) or supernatant from virus-infected 203-glioma cells (●---●) and 1×10^6 of 203-glioma cells were implanted intracerebrally 14 days after injection. One group of mice were injected with saline before challenge of 203-glioma cells as control (●—●). Survivors were counted everyday.

Table 5 Effect of immunization on the survival of 203-glioma-bearing mice.

	Challenge dose of glioma cells	No. of survivors on week 8	
		Days after implantation	
		5	10
Immunized with M. V. T.	5×10^5	3/10	0/10
Immunized with M. V. T.	1×10^6	0/10	0/10
Immunized with M. T.	5×10^5	0/10	0/10
Immunized with M. T.	1×10^6	0/10	0/10

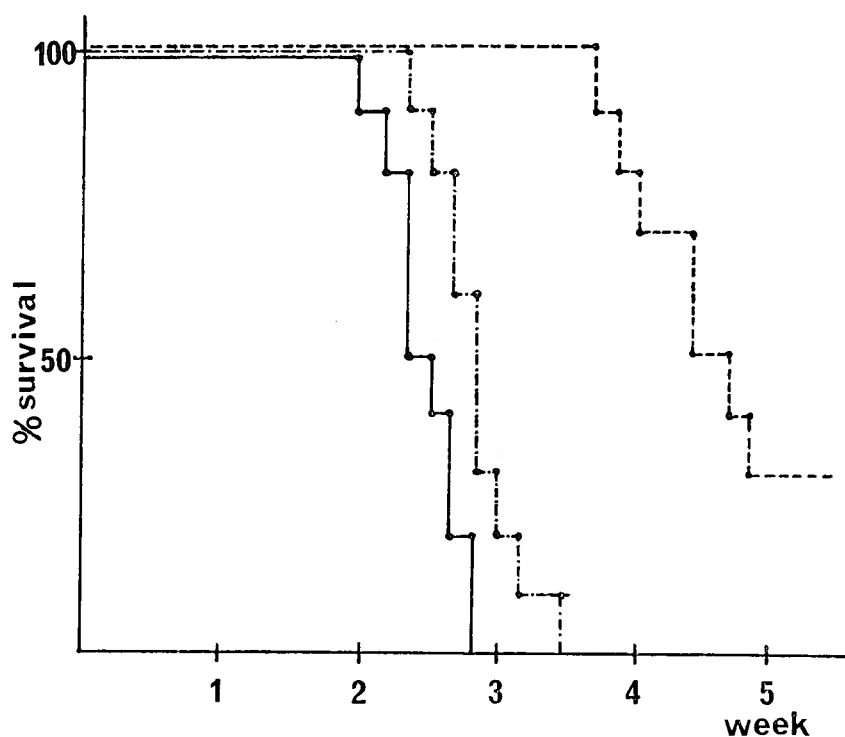


Fig. 3 The effect of immunization on the survival of 203-glioma-bearing mice. 5×10^5 of 203-glioma cells were implanted intracerebrally and 5 days later mice were immunized with membranes prepared from virus-infected 203-glioma cells (●---●) or membranes prepared from uninfected 203-glioma cells (●-.-●). One group of mice were injected with saline as control (●—●).

Table 6 Delayed hypersensitivity test in immunized and tumor-bearing mice

Mice	Response ratio ¹⁾	
	Dilution of soluble extracts ²⁾	
	× 50	× 100
Mice immunized with 1 : 10 dilution of MVT	204 ± 12.2	189 ± 9.30
Mice immunized with 1 : 50 dilution of MVT	201 ± 16.5	174 ± 11.5
Mice immunized with 1 : 100 dilution of MVT	199 ± 12.0	168 ± 9.94
Mice with early tumor ³⁾	163 ± 7.30	N.T. ⁵⁾
Mice with advanced tumor ⁴⁾	138 ± 9.29	N.T.
Untreated mice	106 ± 2.37	106 ± 2.37

1) (Thickness of footpad 48 hours after injection / thickness of footpad before injection) × 100

2) Prepared from 203-glioma cells with 3M KCl as described in Materials and Methods.

3) 2 weeks after implantation of 203-glioma cells.

4) 4 weeks after implantation of 203-glioma cells.

5) Not tested.

Table 7 T-cell Function in 203-Glioma-Bearing Mice

	2 weeks		4 weeks	
	control	tumor-bearing ¹	control	tumor-bearing
Con A response	9.9 ± 4.6	4.5 ± 0.79 (45%) ²	22.5 ± 6.9	7.0 ± 2.7 (31%)
M. L. R.	2.3 ± 0.5	1.6 ± 0.1 (61%)	3.3 ± 0.6	1.8 ± 0.1 (55%)
Killer T-cell	12.3 ± 2.5	10 ± 0.9 (81%)	28.5 ± 6.9	15.3 ± 4.0 (54%)
Suppressor T-cell	1467 ± 404	2937 ± 416 (50%)	N.T. ³⁾	N.T

1) 1×10^3 of 203-glioma cells were injected intracerebrally

2) (tumor-bearing/control) $\times 100$

3) not tested

調べた。Table 7 に示されるごとく、担癌マウスの T-cell 機能の低下は認められた。また腫瘍移植 4 週間後の方が 2 週間後よりもその程度は著しいことがわかった。しかし、移植 2 週間後において、殺細胞性に働く killer T-cell の機能は他の機能をもつ T-cell すなわち、suppressor T-cell, helper T-cell に比較して有意には低下していないことも明らかになった。

Ⅶ. 考 察

本実験において、203-glioma 細胞より作った membrane preparation による免疫は、脳内移植された同腫瘍に対し、皮下移植にみられるごとく特異的な免疫効果を誘導することが示された。さらに、このような効果はウイルスが感染した 203-glioma 細胞より作った membrane preparation で免疫すると著しく増強されることも示された。

脳腫瘍の免疫療法を考えるうえで、脳の免疫学的特殊性を考慮することは必要なことである。脳は immunologically privileged site であるという概念が Medawar により提唱され¹⁰⁾。それは脳におけるリンパ系の欠損、脳血液関門の存在で説明されている。しかし、Scheinberg は一連の実験により、腫瘍細胞で免疫することにより、脳内に移植された同腫瘍の増殖を抑制し得る力を誘導し得ることを示した^{13,14)}。また本実験においても、同様の効果が示された。ここで問題となるのは移植という操作である。本実験あるいは Scheinberg の実験で示された効果は、脳が完全な immunologically privileged site でないからではなく、むしろ移植という操作により脳血液関門が破壊された結果によるものであるという可能性も考えられる。しかしながら、脳腫瘍の組織には通常リンパ球の浸潤が認められ、またその程度と脳腫瘍患者の予後との間に

は相関が認められている⁵⁾。このような点から見れば、脳腫瘍組織においては脳血液関門は破壊されており免疫応答が起っていると考えられる。したがって本実験において移植という操作により脳血液関門が破壊されたとしても、脳腫瘍組織においては既に脳血液関門が破壊された状態であるので、本実験で示された免疫の効果は脳腫瘍に対する特異的免疫療法の可能性を十分に示唆するものと考えられる。

本実験においてはさらに、ウイルス感染腫瘍細胞での免疫は既に存在している脳内腫瘍に対しても、その増殖を抑制しうることも示された。現在までのところ、腫瘍に対する特異的免疫療法において著明な効果の報告はないように思われる。それは腫瘍特異抗原の抗原性の低いこと、担癌患者の免疫能が低下していることなどによるものと考えられる。担癌状態における免疫能の低下は、本実験において示されたように、203-glioma に対する特異的反応性においても、非特異的な T-cell の機能においても、腫瘍が小さい時よりも大きくなった時の方が免疫能低下の程度は著しい。臨床症例においても著明な免疫能の低下は進行癌、とくに末期癌において認めうるのみで、早期癌患者においては一般に検出しない。このような観点から見れば、担癌状態における免疫能の低下の一因として腫瘍が存在すること自体による影響が考えうる。癌化した細胞が腫瘍として確立され増殖し続けうるような状況を許す免疫能の低下も、もちろん考慮すべきであろう。しかしながら、癌化した細胞の抗原性が宿主細胞の抗原性と著しく異なっていれば、たとえ宿主の免疫能が微妙な抗原性の差異を認識しえない程度に低下していても、癌化した細胞が宿主が非自己として認識し、それらが増殖することを許さない状況を生みだすかもしれないという可能性が考えられなくもない。ま

た既に増殖し続けている癌化細胞に対しても、抗原性が高められた癌細胞で免疫を行えば、交差免疫反応によりたとえ癌細胞の抗原性が低くともそれらを破壊に導く可能性も考えられなくない。中尾らは killer T-cell の 203-glioma に対する特異的な cytotoxicity は 203-glioma 移植後 2 週間目のマウス脾臓細胞が最も強かったと報告している¹¹⁾。

以上のようなことは、本実験により示された免疫の有効性、すなわちウィルス感染により抗原性が高められた腫瘍細胞で腫瘍が小さい間に免疫を行えば、腫瘍の増殖を抑制するという結果の臨床応用の可能性を示唆するものと考えられる。

203-glioma 細胞を脳内に移植されたマウスは 3 週以内に死亡したが、皮下に移植されたマウスが死亡するのは 8 週以後であった。これはこの腫瘍が脳に発生した腫瘍だから脳内の方が皮下よりも増殖しやすいという可能性も考えられなくはないが、やはりマウスは脳圧亢進により皮下移植の場合より早期に死亡したと考える方が妥当かと思われる。臨床症例においても、脳腫瘍患者は他の癌患者と異り免疫能が極度に低下している悪液質の状態に至るまでに、脳圧亢進あるいは vital center に対する直接の影響で死亡する。また、腫瘍の存在する場所によっては早期より局所症状を呈し、早期に腫瘍の存在を発見しうることもある。すなわち、脳腫瘍においては腫瘍がまだ小さく患者の免疫能の低下が著明でない時期より加療を始める可能性がある。

以上のようなことは、脳腫瘍に対するウィルス感染腫瘍細胞による特異的免疫療法の、術後における補助的療法としての可能性を充分示唆するものと思われる。

V. 総 括

1) ウィルス感染 203-glioma 細胞膜成分による免疫は非感染 203-glioma 細胞膜成分による免疫よりも同腫瘍の脳内移植に対し、より強力な免疫を誘導した。

2) 脳内に 203-glioma を既に移植されたマウスに、早期にウィルス感染 203-glioma 細胞膜成分で免疫を行ったところ、生存期間の著明な延長と、一部のマウスにおいては腫瘍の退縮が認められた。

3) これらの効果は 203-glioma に対し特異的なものであり、ウィルス自体あるいはウィルス感染により生じた物質によるものではないことが明らかにされ

た。

4) 203-glioma 移植マウスの T-cell 機能は全体的に低下し、また腫瘍が大きくなればその程度は強くなった。しかし、殺細胞性に働く killer T-cell 機能は、移植後早期においては他の T-cell 機能に比べて有意には低下していなかった。

5) 以上のことより、脳腫瘍に対するウィルス感染腫瘍細胞による特異的免疫療法の術後における補助的療法としての可能性が示唆された。

謝 辞

稿を終るに臨み、ウィルス学的実験において御指導、御指示、御校閲を賜りました京都大学医学部微生物学教室の伊藤洋平教授、ならびに御指導、御校閲を賜りました恩師、半田肇教授に衷心より感謝の意を表します。なお本研究を行うに際して京都大学医学部微生物学教室の設備、機器を利用させて頂いたことを感謝します。NIH, Dr Boone よりの WSN 株インフルエンザウィルスの恵与に謝意を表します。

References

- 1) Beverly PCL, Lowenthal RM, Tyrell DAJ : Immune response in mice to tumor challenge after immunization with Newcastle disease virus-infected or X-irradiated tumor cells or cell fraction. *Int J Cancer* **11** : 212-223, 1973.
- 2) Bluestone JA, Lopez C : Suppression of immune responses in tumorbearing mice. 1. Response to virus-producing tumor cells and nonvirus-producing tumor cells. *J Nat Cancer Inst* **63** : 1215-1220, 1979.
- 3) Boone CW, Blackman K : Augmented immunogenicity of tumor cells homogenates infected with influenza virus. *Cancer Res* **32** : 1018-1022, 1972.
- 4) Boone CW, Paranjpe MS, Orme T, Gilletts R : Virus-augmented tumor transplantation antigen. *Int J Cancer* **13** : 543-551 1974.
- 5) Di Lorenzo N, Palma L, Nicole S : Lymphocytic infiltration in long survival glioblastoma ; Possible host resistance. *Acta Neurochir* **39** : 27-33, 1977.
- 6) Griffith IP, Crook NE, White DO : Protection of mice against cancer by immunization with membrane but not purified virion from virus-infected cancer cells. *Brit J Cancer* **31** : 603-613, 1975.
- 7) Kobayashi H, Sendo F, Kaji H, Shirai T, Saito H, Kakeichi N, Hosoka M, Kodama T : Inhibition of transplanted rat tumor by immunization with identical tumor cells infected

- with Friend virus. *J Int Cancer Inst* **44** : 11-19, 1970.
- 8) Lindenmann J, Klein PA : Viral oncolysis ; Increased immunogenicity of host cell antigen associated with influenza virus. *J Exp Med* **126** : 93-108, 1967.
- 9) McCoy JL, Lerome LF, Dean JH, Cannon GB, Alford TC, Doering T, Heberman RB. : Inhibition of leukocyte migration of tumorassociated antigen in soluble extracts of human breast cancer. *J Nat Cancer Inst* **53** : 11-17, 1974.
- 10) Medawar PB. : Immunity to homologous grafted skin ; 3. Fate of skin homograft transplanted to brain, subcutaneous tissue and to anterior chamber of eye. *Brit J Exp Path* **29** : 58-69, 1948.
- 11) Nakao S, Namba Y, Hanaoka M, Yamashita S, Oda Y, Handa H. : In vitro and in vivo demonstration of specific killer T-lymphocytes to transplanted glioma. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. **18** : 393-400, 1978.
- 12) Prager MD, Baechtel FS. : Method for modification of cancer cell to enhance their antigenicity. In : *Method in Cancer Research* 9. p 339 (New York : Academic Press)
- 13) Scheinberg LC, Edelman F, Levy WA. : Is the brain an "immunologically privileged site?" 1. Studies based on intracerebral tumor homotransplantation and isotransplantation to sensitized host. *Arch Neurol* **11** : 248-264, 1964.
- 14) Scheinberg LC, Edelman F, Levy WA : Is the brain an "immunologically privileged site?". 2. Studies in induced host resistance to transplantable mouse glioma following irradiation of prior implants. *Arch Neurol* **13** : 283-286, 1965.