

ステロイドホルモン レセプターからみた免疫抑制下における SC 115 乳癌の移植発育に関する検討

川崎医科大学 内分泌外科
(指導: 妹尾亘明教授)

芝 田 努

(昭和60年8月30日受付)

Studies on Transplantabilities and Growth in Relation to Steroid Hormone Receptors of SC115 mouse Mammary Tumor under Immunosuppression

Tsutomu Shibata

Division of Endocrine Surgery, Department of Surgery
Kawasaki Medical School

(Accepted on August 30, 1985)

マウス乳癌 SC 115 を免疫抑制状態にある宿主マウスに移植し、移植率、腫瘍増殖速度および腫瘍細胞のステロイドホルモン レセプターについて検討した。

1. 免疫抑制処置 (コバルト照射群またはデキサメサゾン投与) により雌、去勢雄マウスに SC 115 は100%移植可能であり、発育を認めした。
2. 免疫抑制は発育した SC 115 腫瘍のアンドロゲンレセプター (AR) には影響を与えなかった。またエストロゲン レセプター (ER) には一定の影響がみられなかった。
3. SC 115 腫瘍にグルココルチコイド レセプター (GR) がみられた。

Mouse mammary tumor (SC 115) was inoculated into immunosuppressed host mice to determine transplantabilities, growth and steroid hormone receptors.

1. Immunosuppression (irradiation of ^{60}Co or dexamethasone) caused SC 115 to grow in all female and castrated male mice.
2. Immunosuppression exhibited no effect on the androgen receptor (AR) of the SC 115 tumor or and no trends were detected concerning the estrogen receptor (ER).
3. SC 115 possessed a glucocorticoid receptor.

Key Words ① Shionogi carcinoma 115 ② Androgen receptor
③ Immunosuppression

はじめに

SC 115 腫瘍は峰下、山口ら¹⁾によって確立されたアンドロゲン依存性、移植性マウス乳癌で、原則として正常雄 DDS マウスにのみに移

植継代が可能であり、去勢雄マウスまたは雌マウスには移植が困難な性質を示す事が知られている。

そこで SC 115 腫瘍乳癌細胞のホルモン依存性が宿主の免疫低下により、どのような影響を受

けるかを、各種のステロイドホルモン レセプターや、腫瘍発育から検討した。

I 実験材料

実験動物は当大学動物飼育センターにおいて継代した生後2~3カ月の DDS マウスを用い、SC 115 腫瘍(塩野義カルチノーマ 115)は塩野義研究所より提供を受け、当教室において雄 DDS マウスに移植継代したもので、雄 DDS マウスにのみ発育するものを選び用いた。

II 実験群と方法

腫瘍の発育および、ホルモン依存性を対象群と宿主免疫低下群の2群に大別して観察した。

対象群はさらに下記の3群に分類して正常雌マウスおよび去勢雄マウスに移植発育できない腫瘍であることを確認した。宿主免疫低下群は免疫抑制方法を ^{60}Co 照射とデキサメサゾン投与による2つの方法を用い、それぞれに性差などのホルモン環境をも観察するために細別した。

A. 対象群

- ① 正常雄マウス
- ② 正常雌マウス
- ③ 去勢雄マウス

B. 宿主免疫低下群

(1) 放射線(^{60}Co)照射群

- ① 正常雌マウス
- ② 去勢雄マウス

(2) デキサメサゾン投与群

- ① 正常雌マウス
- ② 去勢雄マウス

各群のマウスは6匹で、移植 SC 115 腫瘍は約0.5gをマウスの皮下に移植した。腫瘍の大きさ(縦径×横径 cm^2)は19日目に計測し、レセプターの測定は19日目以後に行った。

宿主の免疫抑制方法

a. コバルト 60(5Gy)照射を移植前日に1回全身照射で行った。

b. デキサメサゾン 3 mg/kg を、皮下注射により、移植3日前より連続2週間投与した。

去勢方法

腫瘍移植1週間前に、エーテル麻酔下に雄マウスの両側睪丸を外科的に摘出した。

III 免疫のパラメーターと免疫抑制成績

1. 免疫低下の判定には各群2匹のマウスにおいてつぎのパラメーターを用いた。

① 塩化ピクリルによる遅延型皮膚反応²⁾

マウスの腹部を剃毛後、7%塩化ピクリルを皮膚に塗布して前感作を行い、5日後マウスの両側耳介に1%塩化ピクリルを塗布、さらに24時間後、両側耳介厚の肥厚を測定した。

② 腫瘍リンパ球混合培養(MLTC)³⁾

標的細胞として正常雄マウスに継代された SC 115 腫瘍を用いた。すなわち、1~2gの腫瘍を採取し、シリカゾル(Percoll液)⁴⁾にて単細胞浮遊液を作り培養した。この標的細胞数は 10^7 個オーダーとしてこれを ^{51}Cr , 100 μCi でラベルした。攻撃細胞としては各群のマウスの脾臓を摘出し、Ficoll液⁵⁾で脾細胞を分離した。

腫瘍細胞数とリンパ球数の比を1:10に調整して、24時間 CO_2 インクベーターで混合培養した。24時間後腫瘍細胞とリンパ球を遠沈し、その上清1mlを取り、放射性クロームを γ 線カウンタで測定した。判定は標的細胞が全て崩壊した場合の上清における ^{51}Cr の放射活性を100%、リンパ球を全く加えず腫瘍細胞より自然遊離した場合の放射活性を0%とし、百分率にて示した。

2. 免疫抑制成績

1) 塩化ピクリルによる遅延型皮膚反応

耳介厚の肥厚($\times 10^{-2}\text{mm}$)程度は対象群の正常雄マウスで $9.13(\times 10^{-2}\text{mm})$ 、正常雌マウスで $13.3(\times 10^{-2}\text{mm})$ 、去勢雄マウスで $12.4(\times 10^{-2}\text{mm})$ である。一方コバルト照射群では雌マウスで $1.28(\times 10^{-2}\text{mm})$ 、去勢雄マウスで $1.83(\times 10^{-2}\text{mm})$ 、またデキサメサゾン投与群では雌マウスが $1.30(\times 10^{-2}\text{mm})$ 、去勢雄マウスが $0.675(\times 10^{-2}\text{mm})$ であり、全く前感作し

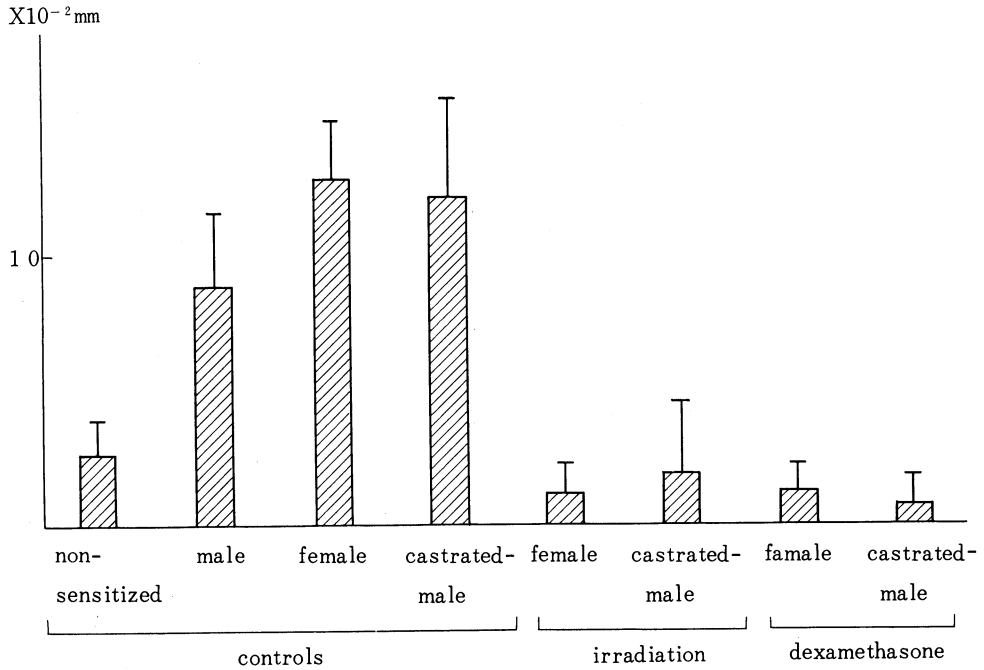


Fig. 1. Contact hypersensitivity to picryl chloride.

なかった無感作正常雄マウスでは $2.80(\times 10^{-2}\text{mm})$ であった。したがって、対象群の雄、雌マウスおよび去勢雄マウスに比較し、放射線照射またはデキサメサゾン投与群では明らかに遅延型皮膚反応が低下して、免疫抑制状態が示された (Fig. 1)。

2) リンパ球混合培養(MLTC)
対象群 正常雄 マウス では62%で、これに対しコバルト照射の雌マウスは0%, 去勢雄 マウスは12%, デキサメサゾン投与雌マウスは24%, 去勢雄マウスは0%であり、対象群雄マウスに比較しコバルト照射群やデキサメサゾン投与群では宿主の細胞性免疫が低下していた (Fig. 2)。

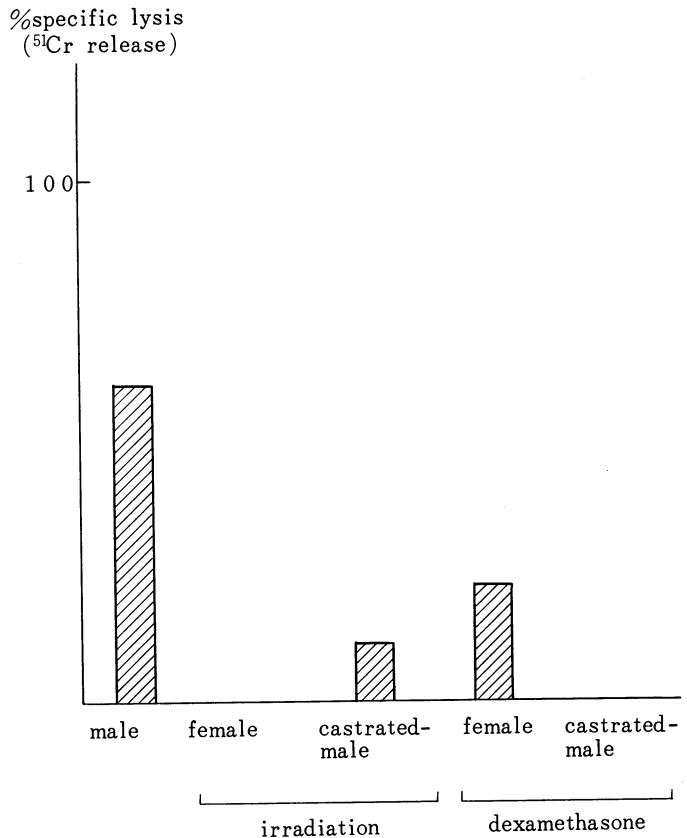


Fig. 2. Mixed lymphocyte culture (MLC).

IV 各種ステロイドホルモン レセプターの測定方法

アンドロゲン レセプター (AR), エストロゲン レセプター (ER), グルココルチコイド レセプター (GR) の3種類を測定した。これらは DCC 法 (Dextran Coated Charcoal 法) により結合部位数, 結合親和性をもとめた。

AR の測定には ^3H -R1881 (NEN NET 590, 17α -methyl- ^3H , R-1881: 最終濃度 0.03~0.4 nM) と腫瘍細胞サイトゾール 200 μl をインクベートし, 500倍濃度の Cold DHT (Dihydrotestosterone) を加えたものを非特異的結合量とし, 加えないものを総結合量として, その差をレセプターによる結合として Scatchard-plot 分析⁶⁾ によって結合部位数 (fmol/mg

protein) と解離定数 (Kd) を求めた。また free ステロイドホルモンの除去には 1% DCC を用いた。

同様の方法で ER, GR でも hot (NEN NET-317, ^3H estradiol- 17β , Amersham TRK 645, 1, 2, 4, 6, 7- ^3H -] dexamethasone) または cold の Estradiol, Dexamethasone をそれぞれ用いた。hot のステロイドホルモン濃度は AR の場合と同じく最終濃度 0.03~0.4 nM, cold は 500倍濃度とした。またインクベーションの条件は全て 4°C, 16時間にて行った。

V 成 績

1. 各実験群における SC 115 腫瘍の移植率

各実験群における SC 115 腫瘍の移植成立状態は **Figure 3** に示すように, 対象群では正常

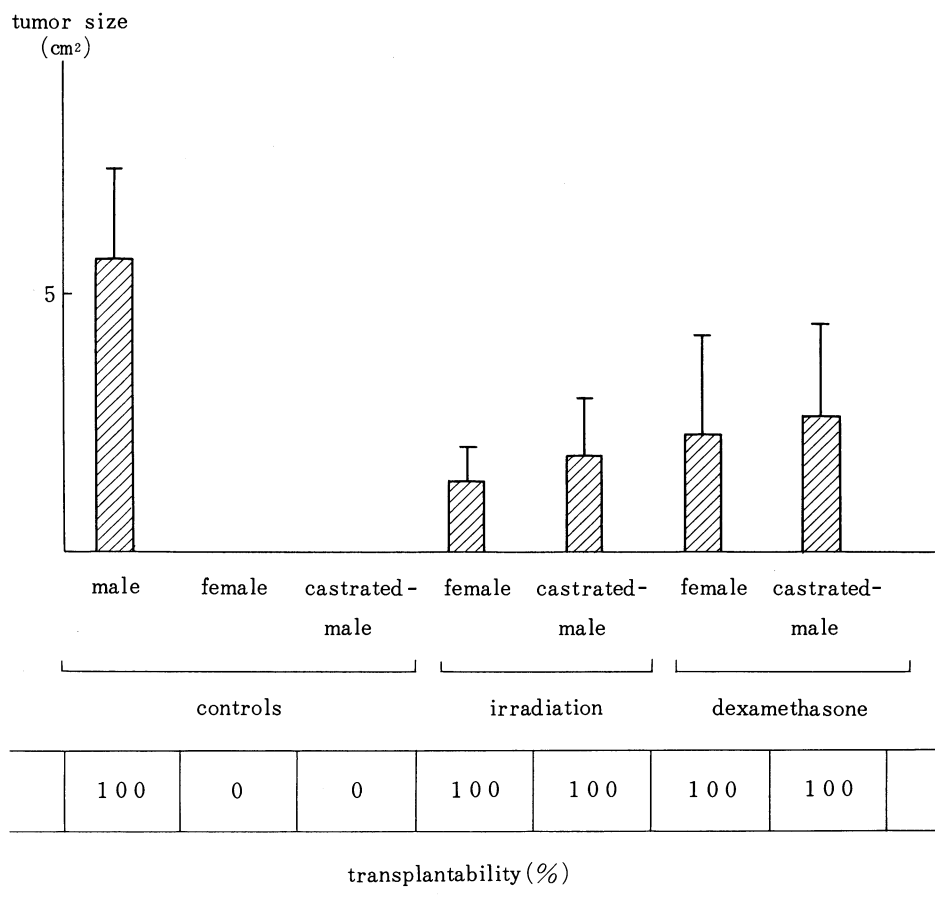


Fig. 3. Growth of inoculated SC115 tumor.

雄群が100%、雌群と去勢雄群は0%であり、雄マウスのみに移植可能な性状をしめした。一方、免疫抑制群ではコバルト照射群の雌マウスや、去勢雄マウスはともにすべて100%であり、またデキサメサゾン投与群の雌マウスや去勢雄マウスもすべて100%であった。すなわち、SC 115 腫瘍は正常雌マウスや去勢雄マウスでは移植が不可能であるが、宿主免疫能を低下させるとこれらのマウスにも100%移植が可能となった。

2. 各実験群における移植 SC 115 腫瘍の発育速度

各群の腫瘍における大きさの平均値をみると対象群の正常雄マウスでは5.6 cm²、免疫抑制群ではコバルト照射群の雌マウスで1.3 cm²、去勢雄マウスで1.9 cm²であり、デキサメサゾン投与群では雌マウスが2.3 cm²、去勢雄マウスが2.7 cm²であった (Fig. 3)。

すなわち、対象群のうち SC 115 が100%移

植の成立した正常雄マウスにおける腫瘍の発育は最も速く大きい。一方、免疫抑制群では雌マウスおよび去勢雄マウスに腫瘍の移植が可能となったが、発育程度は対象群の正常雄マウスと比較して遅く小さい。免疫抑制方法別にみると、デキサメサゾン投与群の去勢雄マウスが最も大きく発育し、ついでデキサメサゾン投与群の雌マウス、コバルト照射群の去勢雄マウス、コバルト照射群の雌マウスの順であり、コバルト照射群よりもデキサメサゾン投与群の方がやや強い腫瘍増大傾向がみられ、また同じ免疫抑制群においては、それぞれ雌マウスより去勢雄マウスがやや大きい。

SC 115 腫瘍の移植発育は正常雌マウスおよび去勢雄マウスではみられないにもかかわらず、放射線照射やデキサメサゾン投与による免疫抑制下では発育は弱い、移植発育する能力が与えられ、腫瘍の性状変化が推定される。

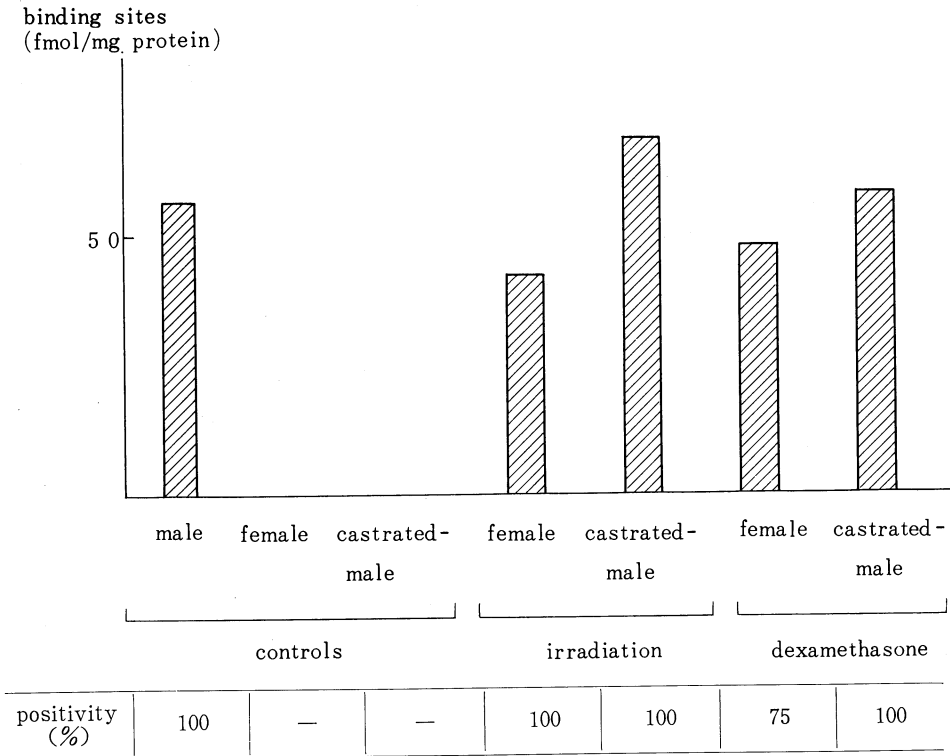


Fig. 4. Positivity and quantity of AR.

3. 各実験群における SC 115 腫瘍細胞の各種ホルモンのレセプターの性状

腫瘍移植後3週目での腫瘍細胞の AR, ER, GR 3種のステロイドホルモンレセプター (fmol/mg protein) をみると AR が対象群の雄マウスで 57.5 fmol/mg protein, 免疫抑制群のコバルト照射群雌マウスが 43.0 fmol/mg protein, 去勢雄マウスが 68.5 fmol/mg protein であり, デキサメサゾン投与雌マウスが 48.0 fmol/mg protein, 去勢雄マウス 58.5 fmol/mg protein であった (Fig. 4).

すなわち AR は免疫抑制群では, コバルト照射やデキサメサゾン投与によるものであっても, また雌マウス, 去勢雄マウス何れにおいても大差なく, また対象群の雄マウスとも大差を示さなかった. ER の結合部位数は対象群正常雄マウスの腫瘍細胞は 9.6 fmol/mg protein, 免疫抑制群ではコバルト照射群雌マウスが 61.0 fmol/mg protein, また去勢雄マウスが 30.0 fmol/mg protein を示し, またデキサメサ

ゾン投与雌マウスの腫瘍細胞では 22 fmol/mg protein, 去勢雄マウスが 24.1 fmol/mg protein であった.

また AR, ER および GR の Kd は全実験群において 10^{-9} M のオーダーであった.

ER 値は対象群の正常雄マウス腫瘍細胞よりもコバルト照射群やデキサメサゾン投与群の免疫抑制群の方が高値を示している. また免疫抑制群中では雌マウスの方が去勢雄マウスより ER の出現率が高い (Fig. 5).

GR は対象群正常雄マウスの腫瘍で 32.8 fmol/mg protein, 免疫抑制群のコバルト照射群雌マウスが 52.8 fmol/mg protein, 去勢雄マウスが 3.9 fmol/mg protein で, 他のデキサメサゾン投与群では雌マウスが 32.0 fmol/mg protein, 去勢雄マウスが 21.5 fmol/mg protein の平均結合部位数であった (Fig. 6).

ステロイドレセプターのうち, AR は免疫抑制下で発育した腫瘍においては雌マウスでも去勢雄マウスでもほぼ同じ値であった. またこ

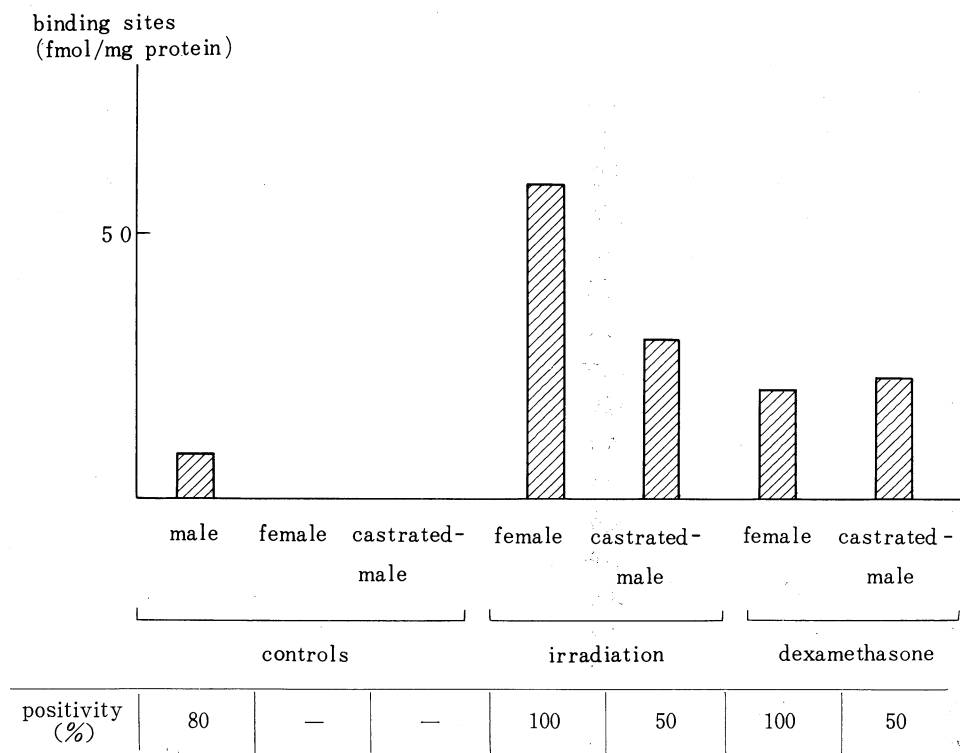


Fig. 5. Positivity and quantity of ER.

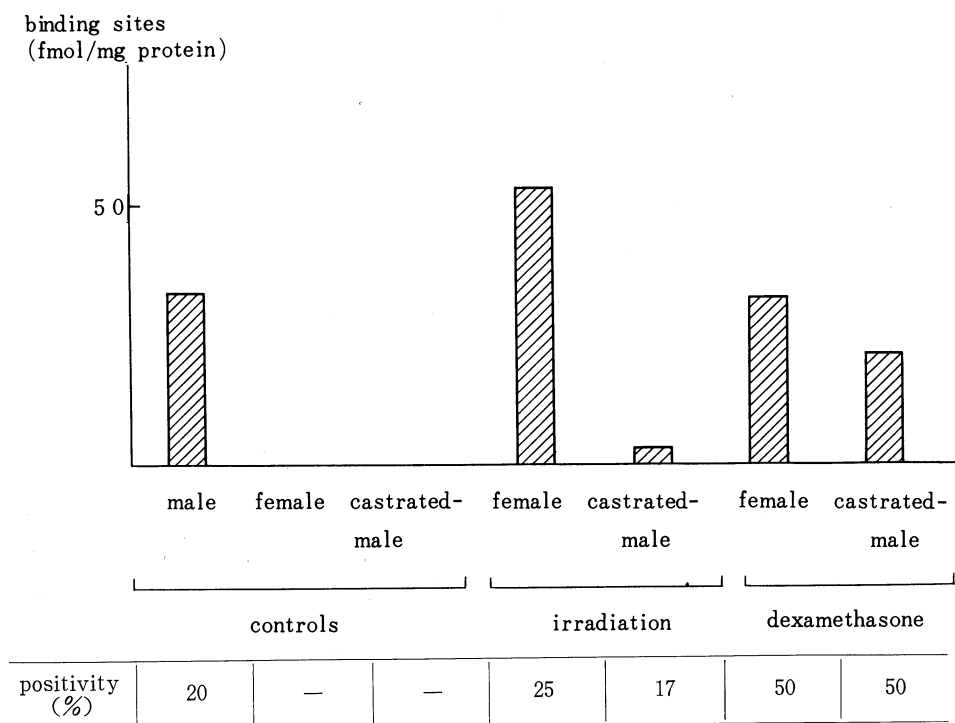


Fig. 6. Positivity and quantity of GR.

の値は正常雄マウスの腫瘍のAR値と大差ない。したがって、免疫抑制下ではARはほとんど変化がみられていない。これらの成績からSC 115腫瘍の移植発育は、免疫低下状態においては宿主が変わってもよく適合して移植が可能となって発育し得ることをしめしている。しかし、免疫抑制下でのSC 115腫瘍の発育の程度はアンドロゲンレセプターが不変であっても正常雄マウスに劣る現象がみられるが、雌マウスや去勢雄マウスではTestosteronが低いことが一つの原因であると考えられる。エストロゲンレセプターの値については正常雄マウスが最も低く、免疫抑制状態では雌マウス、去勢雄マウスいずれも高い。また免疫抑制方法からみたときは、コバルト照射群の方がデキサメサゾン投与群よりもやや高値であった。これは両群中の雌マウスと去勢雄マウスのER値からみて性差とは関係がない。一方エストロゲンレセプターと腫瘍発育程度とは必ずしも一致していない。

これらの点から宿主の免疫活性の低下がSC 115腫瘍性状とくにARに与える影響はなかったが免疫抑制下では雌、去勢雄マウスにSC 115腫瘍の移植発育が可能であり、これは免疫抑制因子による影響が考えられる。一方ERに関しては腫瘍の増殖との間に一定の傾向は見出せなかった。

また本腫瘍がグルココルチコイドレセプターを有する点については新しい知見であった。

考 察

ヒト乳癌におけるERはホルモン療法の指標として近年重視され、またER(+)乳癌は一般にER(-)乳癌よりも予後が良好であるとされている。またER(+)が乳癌末期の転移巣でER(-)に、またホルモン療法により同様にER(-)となることがあるとされ、予後との関係が注目されている。⁷⁾ 一方乳癌はじめ消化器癌の末期では宿主の免疫抑制がおこり、^{8),9)} 予後が下良であると言われている。

そこで著者は乳癌のホルモン レセプターと免疫抑制との関係を検討するためにアンドロゲン依存性マウス乳癌 SC 115 腫瘍を用いて実験的に観察した。SC 115 腫瘍は正常雄マウスに100%移植が可能で、継代移植の確立された乳癌である。しかし頻度は低いが雌マウスにも生着する報告がある。すなわち脇坂ら¹⁰⁾は正常雄マウスに100%、雌マウスに75%移植可能なサブラインを認めている。著者も雌マウスに約25%生着するサブラインを認めているがアンドロゲン依存性の一つの目標として、本実験では雌マウスに生着しない SC 115 腫瘍を選別するために、対象群で雌マウス、去勢雄マウス群を設定して確かめる方法を用いた。

本腫瘍の雄マウスへの移植や発育にアンドロゲン レセプターが大きい生物学的活性を有することが報告されている。

このアンドロゲン レセプターの作用機序については Liao らの総説¹¹⁾があるが、SC 115 について山口ら¹²⁾は、SC 115 腫瘍がアンドロゲン レセプターを有するにもかかわらず Testosterone を DHT (Dihydrotestosterone) に変換する 5 α -還元酵素が低く、腫瘍増殖に作用するのはアンドロゲンのうちの Testosterone であると言う。また SC 115 腫瘍は AR のほかに ER を有することは山口、¹²⁾ 大向¹³⁾ らが報告している。しかし ER の作用は弱く、むしろエストラジオールは抑制的に作用するという。¹³⁾ 一方、エストラジオールが SC 115 腫瘍の ER を介して増殖的に作用するという報告も有るが、¹⁴⁾ これは SC 115 腫瘍が確立されたのち19年間にその性質が変化したためといわれており、今回著者が用いた SC 115 腫瘍は雌マウスに生着し増殖したものは無く、このことは対象群の移植実験でしめされている。

SC 115 の増殖についてはこのほか北村ら¹⁵⁾は、コルチコステロイド、プロラクチンの投与と実験で増殖促進はみられないと報告している。

著者は SC 115 腫瘍の GR の存在を発見したが、北村らの実験でグルココルチコイドによる増殖促進が見られなかったことを考えると GR の作用が SC 115 腫瘍でどのような役目を演じ

ているか不明である。

したがって SC 115 腫瘍の移植増殖は Testosterone と AR 系によるものである。放射線照射や、デキサメサゾン投与という異なる2つの方法で宿主の免疫抑制をおこし観察したが、2つの免疫抑制群とも AR については各群の間に量、性状において大きな変化をしめさず ER、GR では各群において一定傾向が見られなかったためレセプター機序による影響はないと考えられる。

また本実験の宿主の免疫抑制のパラメーターについては、黒須⁸⁾ 武市⁹⁾ らは末期悪性腫瘍患者においてリンパ球混合培養法を用い、癌の進行と免疫パラメーターの抑制が比例したと報告しているが、本実験ではコバルト60照射やデキサメサゾン投与による宿主免疫抑制状態をこのパラメーターを用いて調べ、また塩化ビクリル遅延型皮膚反応も併用し確実に免疫抑制状態にあったことがしめされた。著者が用いた免疫抑制法としての放射線照射法¹⁶⁾⁻¹⁹⁾は Lin, M. S. ら¹⁶⁾によると、BN 系ラットに5Gyの1回全身照射を行った場合は、レアギン反応(1gE)、ヘモアグルチニン反応(1gM)が低下すると言い、さらにこの免疫低下は骨髄細胞(B cell)移入では回復せず、胸腺細胞(T cell)移入によって回復するので、細胞性免疫が低下しているという。またデキサメサゾン投与²⁰⁾は INF, MAF とともにインターロイキン2(IL-2)の抑制を起こし、細胞性免疫の低下を起こすことが知られている。²¹⁾ 免疫抑制下の雌マウスや去勢雄マウスでの腫瘍の発育速度が正常雄マウスよりも劣る点については、これらの AR が変化がなくても宿主が雌、去勢雄マウスであることから内因性 Testosterone が乏しいことによるのであろう。SC 115 腫瘍が正常雌マウスおよび去勢雄マウスに移植発育しえないが、免疫抑制下では移植、発育が可能であることは、アンドロゲン依存性よりもむしろ免疫抑制状態が腫瘍の発育を容易にしたと考えられる。大向ら²²⁾は SC 115 腫瘍に対し異種の宿主である ICR マウスを用いデキサメサゾン投与により50~25%の移植率を得たといい、北村ら²³⁾は SC 115

腫瘍移植を T 細胞機能を欠く雌ヌードマウス (BALB/c-nu/nu) に行うと100%近い移植率を得たといひ、また継代移植中にアンドロゲンレセプターが消失したという。このように免疫抑制下では、SC 115 腫瘍はアンドロゲン依存性と関係なく発育している。ヌードマウスの継代移植によるアンドロゲンレセプターはこのような環境下における腫瘍性状の変化をもたらすサブラインができることを示し興味深い。

著者の成績によれば放射線照射、デキサメサゾン投与による免疫抑制下にあっても腫瘍の AR を始め他のステロイドレセプターの性状

を急変させるものではなく正常雄マウスのそれとほぼ同じであった。したがって、乳癌にみられるエストロゲンレセプターは免疫抑制によって性状を急変させるものではないが、このような状態下において長期にわたり存続する場合は腫瘍性状が変化してくる可能性があろう。

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲をいただいた妹尾亘明教授に深甚なる謝意を捧げるとともに、直接御指導いただいた元講師大向良和先生、講師園尾博司先生に心より御礼申し上げます。

また実験にあたり Shionogi Carcinoma 115 を提供いただいた塩野義研究所に深謝致します。

文 献

- 1) Minesita, T. and Yamaguchi, K.: Androgen-dependent tumor derived from a hormone-independent spontaneous tumor of female mouse. *Steroids* 4: 815-830, 1964
- 2) Anderson, G. L. and Ptak, W.: Contact and delayed hypersensitivity in the mouse I. Active sensitization and passive transfer. *Immunology* 15: 405-416, 1968
- 3) Akiyama, M., Bean, M. A., Sadamoto, K., Takahashi, Y. and Brankovan, V.: Suppression of the responsiveness of lymphocytes from cancer patients triggered by co-culture with autologous tumor-derived cells. *J. Immunol.* 131(6): 3085-3090, 1983
- 4) Singh, B., Borrebaek, B. and Osmundsen, H.: Separation of different cell populations of rat liver by density gradient centrifugation in a vertical rotor with self-generated Percoll gradients. *Acta physiol. Scand.* 117: 497-505, 1983
- 5) Tse, H. and Dutton, R. W.: Separation of helper and suppressor T lymphocytes on Ficoll velocity sedimentation gradient. *J. exp. Med.* 143: 1199-1210, 1976
- 6) Scatchard, G.: The attractions of proteins for small molecules and ions. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 51: 660-672, 1949
- 7) Leak, R. E., Laing, L., Calman, K. C., Macbeth, F. R., Crawford, D. and Smith, D. C.: Oestrogen-receptor status and endocrine therapy of breast cancer: Response rates and status stability. *Br. J. Cancer* 43: 59-66, 1981
- 8) 黒須康彦, 森田 建: ヒト固形がん患者における, がん特異的細胞免疫能. とくにリンパ球腫瘍細胞混合培養反応 (MLTR) を中心として. *臨床免疫* 13(8): 603-613, 1981
- 9) 武市紀年, 小林 博: 免疫抑制と発癌. *臨床免疫* 14(7): 614-623, 1982
- 10) Wakisaka, M., Ohwada, H., Nozumi, K. and Shimazaki, J.: Cell kinetic studies on androgen-dependent mouse mammary tumor and subline with altered dependency. *Gann.* 71: 1-7, 1980
- 11) Liao, S., Tymoczko, J. L., Castaneda, E. and Liang, T.: Androgen receptor and androgen-dependent initiation of protein synthesis in the prostate. *Vitam. Horm.* 33: 297-317, 1975
- 12) Yamaguchi, K., Sato, B., Okamoto, S., Kitamura, Y. and Matsumoto, K.: In Vitro and In Vivo studies in androgen-dependent Shionogi-carcinoma. *Hormones, Receptors and Breast cancer* 115. 10: 281-300, 1978
- 13) Nohno, T., Omukai, Y., Watanabe, S., Saito, T. and Senoo, T.: Effect of estrogens and anti-

- estrogens on androgen dependent growth of Shionogi Carcinoma 115: role of estrogen receptor. *Cancer Lett.* 15: 237—244, 1982
- 14) Noguchi, S., Kitamura, Y., Uchida, N., Yamaguchi, K., Sato, B. and Matsumoto, K.: Growth stimulative effect of estrogen on androgen-dependent Shionogi carcinoma 115. *Cancer Res.* 44: 5644—5649, 1984
 - 15) Kitamura, Y., Uchida, N., Odaguchi, K., Yamaguchi, K., Okamoto, S. and Matsumoto, K.: Insignificance of pituitary for growth of androgen-dependent mouse mammary tumor. *J. Steroid Biochem.* 13: 333—337, 1980
 - 16) Lin, M. S., White, C., Fireman, P., Pan, S. and Wald, N.: Partial reversal of radiation induced immuno-suppression by T-lymphocyte lysate. *Immunology* 47: 489—498, 1982
 - 17) Anderson, R. E. and Warner, N. L.: Radiation sensitivity of T and B lymphocytes. III. Effect of radiation on immunoglobulin production by B cells. *J. Immunol.* 115: 161—169, 1975
 - 18) Schmidtke, J. R. and Dixon, F. J.: The functional capacity of X-irradiated macrophages. *J. Immunol.* 108: 1624—1630, 1972
 - 19) Janeway, C. A. Jr.: Cellular cooperation during In Vivo anti-hapten antibody responses. II. The effect of in vivo and in vitro X-irradiation on T and B cells. *J. Immunol.* 114: 1402—1407, 1975
 - 20) Gillis, S., Crabtree, G. R. and Smith, K. A.: Glucocorticoid-induced inhibition of T cell growth factor production. II. The effect on the in vitro generation of cytolytic T cells. *J. Immunol.* 123: 1632—1638, 1979
 - 21) Kelso, A. and Munck, A.: Glucocorticoid inhibition of lymphokine secretion by alloreactive T lymphocyte clones. *J. Immunol.* 133: 784—791, 1984
 - 22) Watanabe, S., Nohno, T., Omukai, Y., Saito, T. and Senoo, T.: Stimulatory effects of dexamethasone and indomethacin on growth of androgen-dependent Shionogi Carcinoma 115 in the mouse. *Cancer Lett.* 16: 261—266, 1982
 - 23) Kitamura, Y., Uchida, N., Hayata, I., Yamaguchi, K., Okamoto, S., Narita, N. and Matsumoto, K.: Effect of serial passage in female nude athymic mice on androgen dependency of Shionogi Carcinoma 115. *Cancer Res.* 40: 4781—4785, 1980