

Treatment of cancer and inflammation with low-dose ionizing radiation: three case reports

低線量放射線によるがんと炎症疾患治療：3臨床例

Kojima S, Tsukimoto M, Shimura N, Koga H, Murata A, Takara T

¹Department of Radiation Biosciences, Faculty of Pharmaceutical Sciences,

Tokyo University of Science (TUS), Noda-Shi, Chiba, Japan

²Faculty of Pharmaceutical Sciences, Ohu University, Koriyama, Japan

³Lead and Company Co, Ltd, Yokohama, Japan

⁴Takara Clinic, Shinagawa-ku, Tokyo, Japan

Dose-Response, 2017; 1-7. DOI: 10.1177/1559325817697531.

翻訳者 東京理科大学名誉教授 小島周二

要旨

動物を用いた基礎実験及び臨床報告から、低線量放射線によるホルミシス療法がヒトのがんや潰瘍性大腸炎の治療に有効であろうと考えられた。そこで本研究では、これらの疾患有する患者に対する低線量放射線の効果を検討した。

一人目の骨転移を有しない前立腺癌患者は外科的切除を受けた後、マーカーである PSA が再上昇したが、低線量 X 線の反復照射開始直後に減少し、その後低値を維持した。

二人目の前立腺癌患者は骨転移を有したが、低線量の X 線の反復照射後には PSA レベルは治療開始後 3 カ月以内にほぼ正常値迄低下、治療終了後も低値を維持した。また、骨転移もほとんど完全に消失した。

3 人目は潰瘍性大腸炎の患者で、ラドン含有水の飲用と低線量の X 線の反復照射後実施した。その結果、8 ケ月以内に腫れや出血が完全に消失した。また 1 年後の排便も健康時の回数になった。

臨床での放射線ホルミシス療法に対する関心が高まっており、これらの症例報告は、さらなる臨床試験を促進することを期待したい。

序文

「閾値無しの直線（LNT）」仮説によれば、如何に低線量であっても電離放射線は生体に取っては有害であるとされている。しかし最近の研究により、低線量放射線は生体に有益であり得るということが明らかになりつつある。なぜなら、程々の低線量放射線照射は細胞損傷修復や保護を高める等の適応応答を誘導するからである。

グアラパリ（ブラジル）、ケララ（インド）、ラムサール（イラン）、ヤンチヨウ（中国）等、世界中には自然放射線（能）量が非常に高いエリアがある。²⁻⁸ これらの地区住民に関して多くの研究、特に癌の発生率/死亡率が調査研究が実施された。この結果、調査前の予想に反して、これらの地域におけるがんの発症/死亡率は、平均的なバックグラウンドの住民の割合より低いものもあった。また、疫学的及他のレビュー論文でも医療によるX線被ばく、⁹ 放射性コバルト汚染マンション¹⁰ や家屋内のラドン曝露、^{11,12} さらに核物質取扱施設労働者¹³⁻¹⁶ でのがん発生率はLNT仮説からの推定値より遙かに低い事を報告している。実際、Dobrzyn'skiらは最近、「“自然放射能（バックグラウンド）レベルの増加はがんの発生や早期の小児死亡に繋がる”とのクレームは不当であり、誤解を招くと結論づけている。LNTモデルに従い推定された個人や集団に対するリスクは実際の線量や線量率でのリスクよりも大である。¹⁷ 低線量放射線が、がんや炎症性疾患に対して有効であるというエビデンスは種々の動物実験¹⁸⁻³¹、またヒトでの臨床試験でも有効性が報告されている。³²⁻³⁸

本稿では、前立腺がん（骨転移無し1例）及び（骨転移有り1例）と潰瘍性大腸炎患者（1例）に対するホルミシス療法のトライアル結果を報告する。

材料及び方法

X線照射

X線は、Winscope 2000（125kV、3mA、Toshiba メディカル、日本）にて20～50mGy/分で、計150mGy照射した。身体表面からの距離は86cmで、悪性リンパ腫の患者を治療する条件で実施した。³⁶ 一人目の患者は1週間に1回の頻度で計30回照射した。二人目患者には、週3回の頻度で計10回の照射した。

ホルミシスルーム

ホルミシスルーム（Lead&Company Co、横浜、日本）で患者は、壁面から放出されγ線による直接照射とラドン吸入による間接照射を受ける（図1）。ラドン(²²²Rn)ガスは壁内に含有させた天然モナザイトから室内に放出され、平均放射線量率は11mGy/hである。また、α線の平均放射能は9800Bq/m³であり、温度と湿度は、それぞれ39°C～40°C及び70%であり、患者は通常40分間ルーム内に滞留する。

ラドンシート

ラドンシートはモナザイトを含む伸縮性シリコーンシートで、サイズは44cm×93cmである。線量率は、シート表面で約37mGy/h、治療室では体の前後に装着し、家庭での夜間の睡眠時にベッドの下に設置することもできる。



図1 ホルミシスルーム

ルームの壁内には日本の山岳地帯から産出された天然モナザイト及び天然ウラン (^{238}U) 鉱石が含まれている。ルーム内の平均放射線（ γ 線）量及びラドン濃度は、其々 $11\ \mu\text{Sv}/\text{h}$ 、及び $9800\text{Bq}/\text{m}^3$ である。

ラドン含有水

ラドン含有水は、ラドンボール (Lead & Company Co) からの ^{222}Rn ガスで水道水を一晩飽和させることによって調製した。ラドン含有水の放射能は TRACERLAB GmbH (ケルン、ドイツ) で測定、約 $400\text{Bq}/\text{L}$ であった。各患者の治療の詳細は結果の項に記載した。なお、これらの治療では明らかな副作用はみられなかった。

結果

タカラクリニックを訪問する前に3人の患者は全員が他の病院で化学療法を受けていたが、なんら改善はみられなかった。そこで、当クリニックを訪れ、主治医よりホルミシス療法が提案され、トライアル治療が開始された。なおこの際、患者には坂本³⁶が過去に実施した臨床データと動物実験データ¹⁹⁻²⁹に基づき、X線を照射された。

前立腺患者の放射線(X)照射

エールリッヒ個形がん担がんマウスに低線量 γ 線（4日間隔で1回 0.5Gy 、総線量 2Gy ）を照射すると、腫瘍成長が有意に遅延される事が私達の過去の動物実験で明らかとなっている^{19,20}；照射したマウスの平均腫瘍サイズは各測定日で有意に非照射対照と比較して小さく、がん細胞移植後30日目では46%にまで減少した。

一人目の前立腺がん患者に対するホルミシス療法

患者（60歳）は某病院で骨転移を有しない前立腺癌と診断され、前立腺の摘出を

受けた。腫瘍マーカー-PSA 値は手術後に一時的に低下したが、その後再び上昇、5 以上の値を示した。患者は不安になり、高良クリニックを訪れた。放射線は、基本的には坂本の方法³⁶に準じて、低線量 X 線（150mGy/1 回）を 1 週間に 1 回、計 30 回照射した。治療開始直後より PSA 値は減少、6 週間程で 0.085 まで低下し、以降低い値が維持された（図 2）。

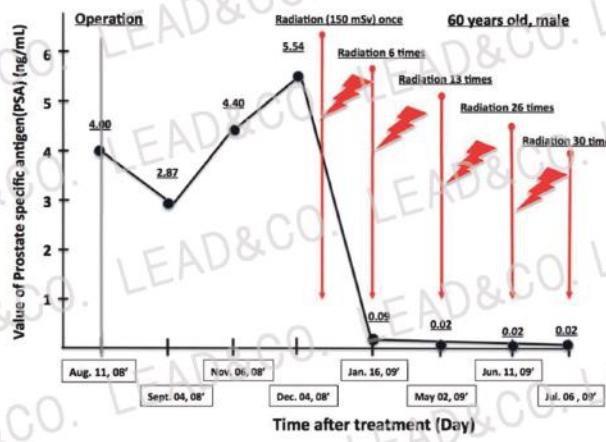


図 2 前立腺癌患者の前立腺特異抗原（PSA）の変化

患者には、体表面からの 86 cm の距離で X 線を 1 週間に 1 回 150mGy の線量で合計 30 回照射した。がんマーカーとして血清 P S A を定期的に測定した。図中には X 線照射処理期間が表示されている。

治療不能な前立腺がん末期患者に対するホルミシス療法

Ohshima らは、マウス皮膚がん細胞 B16 メラノーマ肺転移マウスモデルに 0.5Gy の γ 線を全身照射（総線量で 2Gy）を繰り返し行うと肺に転移するがんコロニーが有意に抑制されることを示した。²⁹

二人目のトライア例

二人目は骨転移を有する 54 歳の治療不能な前立腺がん末期患者であり、股関節痛を訴えていた。X 線検査で骨への転移があり、PSA 値は 860 であることから転移性前立腺がんと診断された。それまでの数病院での治療により PSA 値は一時的に 5.8、さらに 1.0 に迄低下したが、再び 4.8 に上昇した。2006 年 7 月 28 日に高良クリニックを訪れ、免疫療法と放射線ホルミシス療法が開始された。彼は 1 回 150mSv で 1 週間に 3 回の X 線を照射（計 10 回）し、さらに就寝時（6 時間）にはラドンシートを使用した。その結果、PSA 値は 2006 年 8 月 28 日に 1.0、その後 9 月 26 日には 0.5、10 月 16 日には 0.1 に迄低下した。2007 年 5 月 29 日のホルミシス療法終了後には 0.02 を示

し、以降低値を維持した（図3）。また、2008年の骨シンチグラフィーでは、全身に明らかながん細胞の蓄積がないことから、患者には骨転移前立腺がんが良好に治療されたことが報告された（図4）。

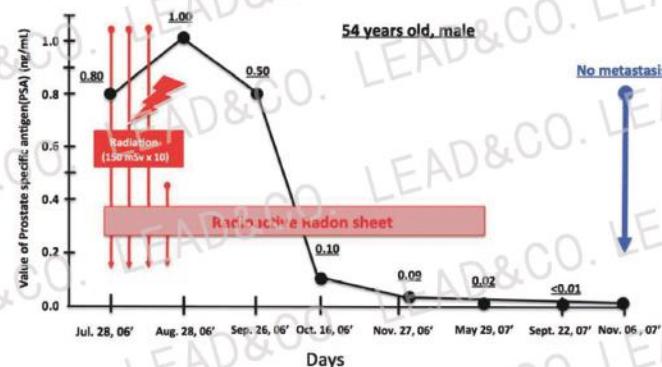


図3 患者の前立腺特異抗原（PSA）の変化

患者には、体表面からの86cmの距離でX線を1週間に1回150mGyの線量で合計10回照射した。がんマーカーとして血清PSAを定期的に測定した。さらに、患者は就寝時にラドンシートを使用した。



図4 $^{99m}\text{Tc}\text{-ヒドロキシメチレンジホスホネート$ を用いた骨シンチグラフィー

低線量X線によるホルミシス治療前後の骨転移を伴う前立腺癌患者の($^{99m}\text{Tc}\text{-HMDP}$)シンチ画像。

潰瘍性大腸炎患者に対する放射線ホルミシス治療

私たちは以前、肝炎を含む炎症実験モデルでの炎症を低線量放射線照射が軽減させることを報告している。^{39,40}さらに、放射線照射によってリウマチ、全身性エリテマトーデス、コラーゲン誘発関節炎等のマウス自己免疫疾患が顕著に改善されることも報

告している。^{23,24,26-28,41}

三人目のトライアル例

患者は31歳の男性で、15歳から難治性の潰瘍性大腸炎を呈した。彼が私たちの診療所を訪れた際に頻繁な下痢を訴えた。彼は腰椎の圧迫骨折と深刻なうつ病を有し、17年間プレドニゾロンを服用していた。そこで、包括的な免疫療法と共にホルミシスルーム治療が開始された。ルームの使用は1回40分間で週2回、同時に約200mLのラドン含有水(330Bq/L)を毎食摂取、さらに就寝の間にはラドンシートを使用した。治療開始後2ヶ月目(2007年10月)には内視鏡検査での結腸粘膜の軽微な出血がみられたが、8ヶ月後には出血及び腫脹が完全に消失した(図5A~C)。さらに、排便も規則的になり、トイレ駆け込み回数も徐々に減少した。治療開始から1年後には、排便回数も健常時の3~4回/1日になった(図6)。また、骨密度もプレドニゾロンの停止により、ホルミシスルーム治療前の50%から60%に増加した。それ以降現在まで、明らかな炎症はみられず、健康体が維持されている。

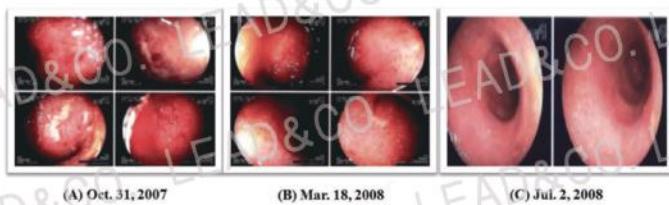


図5. 治療開始後の内視鏡検査による結腸表面の変化

(A) 2007年10月31日、(B) 2008年3月18日、及び(C) 2008年7月2日。

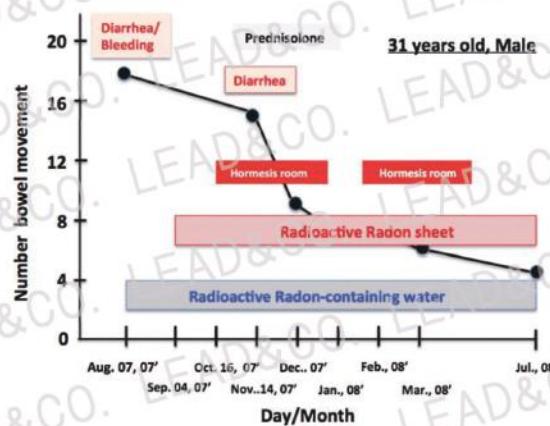


図6. 患者の排便回数の変化

患者は週に2回、ホルミシスルームで40分間治療、食後には約200mLのラドン含有水、就寝時にラドンシートを使用した。

考察

ヒト疾患治療のための自然放射線源の使用はオーストリアの Bad Gastein Clinic で確立されている。この医療施設は室温 37.0°C～41.5 °Cで、相対湿度 70%～100%であり、天然ラドン濃度は 44kBq /m³である。今回のトライアルで用いたホルミシスルームも可能な限り Bad Gastein Clinic と同様の条件になる様調整した。高濃度ラドン吸入法はオーストリアで医療法として承認されており、医療行為、吸入線量及び滞留時間等は個々の患者により設定されている。治療はラドン濃度が高い旧金鉱山（約 50K Bq/m³）で実施され、強直性脊椎関節症、リウマチ性慢性多発性関節炎、変形性関節症、喘息、アトピー性皮膚炎等の罹患者に有効であると報告されている。^{42,43}

この療法の作用メカニズムについてはいくつかの説明がある。^{34,44,45} ラドンガスは体内から呼吸器または消化器系が血液に到達し、その後全身に運ばれる。最終的に標的組織/細胞は、ラドンから放出された α 線によって障害を受ける。加えて、温泉や医療ギャラリーの温熱による末梢血管の拡張により皮膚、関節、腱、筋肉等への血液循環が高められる。

私達の以前の動物実験では、低線量の全身照射によって生体の免疫学的活性が著しく増加することを確認した。そこで、放射線自体の直接作用よりむしろ細胞性免疫を高めることによってがん細胞を破壊する機構を期待して、これまでの基礎データを確認するための臨床トライアルを実施した。本症例報告で示した様に、前立腺がんのみの罹患者及び骨転移を有する前立腺がん患者に対してホルミシス療法は良好な結果を示した。

何れの患者も PSA 値は、ホルミシス療法で低下、処理終了後でも低値を維持した。また骨転移を伴う患者では転移がんがほぼ完全に消失したことは特に注目に値する。使用した照射線量は、阪本の報告に基づき 150mGy とした。³⁶ これは、マウス及び動物細胞を用いた動物実験において、100～500mGy の線量範囲で電離放射線に対する適応応答が観察されたことから妥当と思われる。^{46～48} ヒトの放射線に対する感受性はマウスの感受性の約 2 倍であるため、本トライアルで使用した線量 150mGy は、適応応答を誘導線量であると思える。しかし、応答は一時的であり、通常 48 時間以内に消滅する。従って、繰り返しの照射（反復照射）が必要であり、骨転移を有するがん患者のラドンシートによる 6 時間の暴露が改善に寄与した可能性もある。私達の低線量放射線によるがん増殖抑制に関する動物実験では、Y 線の反復照射後にナチュラルキラー（NK）や細胞

傷害性Tリンパ球(CTL)の細胞傷害活性が増強され、低用量放射線の有効性が示唆された;0.5Gyの γ 線の照射により、ヘルパーT細胞バランス(Th1 / Th2)が細胞性免疫優位(Th1へ傾斜)となる。この結果、サイトカインIL-12産生やマクロファージのグルタチオン(細胞抗酸化剤)レベルも増加した。²⁹ なお、細胞内抗酸化物質の上昇はNKやCTLsを含む細胞性免疫を活性化することは既に明らかになっている。^{46,50-52} 従って、Th1への免疫バランスの変化、ひいては抗腫瘍活性の増強は、今回の臨床効果での低線量放射線の有効性メカニズムの1つであろう。さらに、私達はマトリックスメタロプロテイナーゼ(MMP)2タンパク質のレベル及び活性が、低線量放射線に曝露されたB16-メラノーマ転移マウスモデルの肺組織において有意に低下することを見出しており、MMPのタンパク量及び活性の低下はヒトのがん転移の抑制にも関与するであろう。

低線量放射線の潰瘍性大腸炎に対する効果については、ホルミシス療法とラドンシートの使用に加え、ラドン含有水を摂取した。ラドン含有水の摂取によりアトピー、高尿酸血症等のマウスモデルが200~300Bq/L程度に改善されたものの、どのようにラドンが病理の改善に寄与したのかは明らかではない。なお、最適な放射線量と照射計画の確立は今後の課題である。

私達のこれまでの低線量放射線による自己免疫性リウマチの抑制に関する一連の実験により、これまで不明であったヘルパーT細胞活性を正常化する制御性T細胞(Treg)の誘導が明らかになった。さらに、炎症にマイトジエン活性化タンパク質キナーゼ(MAPK)シグナル伝達経路が関与し、MAPKホスファターゼ-1(MKP-1)がMAPK経路の活性化を阻害することは既に良く知られているが、0.5Gyの γ 線に曝露されたRAW26.7細胞では細胞外シグナル調節キナーゼ1/2(ERK1/2)及びp38MAPKの活性が短期間で低下するにも拘らず、MKP-1活性が増加することも明らかになった。そこで、低線量 γ 線のp38MAPK活性化及び炎症性サイトカイン腫瘍壞死因子 α (TNF- α)産生に対する作用を検討した。²⁸ その結果、p38MAPK活性及びTNF- α 産生は γ 線の照射により何れも抑制され、MKP-1の活性化が低線量 γ 線の抗炎症作用のシグナル伝達経路に関与していることを示唆し、これらの機構がヒトでも働いている可能性がある。

臨床現場での放射線ホルミシス療法への関心が高まり、またデータも蓄積されつつある。^{9,43,54-58} 本臨床トライアル報告がさらなる臨床研究を促進することを期待する。

引用文献

1. Valentin J. Low-dose extrapolation of radiation-related cancer risk. *Ann ICRP.* 2005; 35(4):1-140.
2. Aliyu AS, Ramli AT. The world's high background natural radiation areas (HBNRAs) revisited: a broad overview of the dosimetric, epidemiological and radiological issues. *Radiat Measurements.* 2015; 73(3):51-59.
3. Attar M, Kondolousy YM, Khansari N. Effect of high dose natural ionizing radiation on the immune system of the exposed residents of Ramsar town, Iran. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2007; 6(2):73-78.
4. Fornalski KW, Dobrzyn'ski L. The cancer mortality in high natural radiation areas in Poland. *Dose Response.* 2012; 10(4):541-561.
5. Ghiassi-Nejad M, Zakeri F, Gh. Assaei M, Kariminia A. Long-term immune cytogenetic effects of high level natural radiation on Ramsar inhabitants in Iran. *J Environ Radioact.* 2014; 74(1-3):107-116.
6. Hendry JH, Simon SL, Wojcik A, et al. Human exposure to high natural background radiation: what can it teach us about radiation risks? *J Radiol Prot.* 2009; 29(2A):A29-A42.
7. Koya PK, Chougaonkar MP, Predeep P, et al. Effect of low and chronic radiation exposure: a case-control study of mental retardation and cleft lip/palate in monazite-bearing coastal areas of Southern Kerala. *Radiat Res.* 2012; 177(1):109-116.
8. Vaiserman AM. Radiation hormesis: historical perspective and implications for low-dose cancer risk assessment. *Dose Response.* 2010; 8(2):172-191.
9. Cuttler JM, Moore ER, Hosfeld VD, Nadolski DL. Treatment of Alzheimer disease with CT scans: a case report. *Dose Response.* 2016; 14(2):1-7. doi:10.1177/1559325816640073.
10. Chen WL, Luan YC, Shieh MC, et al. Effects of cobalt-60 exposure on health of Taiwan residents suggest new approach needed in radiation protection. *Dose Response.* 2007; 5(1): 63-75.
11. Scott BR. Residential radon appears to prevent lung cancer. *Dose Response.* 2011; 9(4): 444-464.
12. Thompson RE. Epidemiological evidence for possible radiation hormesis from radon exposure: a case-control study conducted in Worcester, MA. *Dose Response.* 2011; 9(4): 59-75.
13. Sponsler R, Cameron JR. Nuclear shipyard worker study (1980-1988): a large cohort exposed to low-dose-rate gamma radiation. *Int Low Radiat.* 2005; 1(4):463-478.

14. Luckey TD. The health effects of low-dose ionizing radiation. *J Am Phys Surg.* 2008; 13(2): 39-42.
15. Cuttler JM, Polycove M. Nuclear energy and health. *Dose Response.* 2009; 7(1):52-89.
16. Galva'n I, Bonisoli-Alquati A, Jenkinson S, et al. Chronic exposure to low-dose radiation at Chernobyl favors adaptation to oxidative stress in birds. *Func Ecol.* 2014; 28(6):1311-1555.
17. Dobrzyn'ski L, Fornalski KW, Feinendegen LE. Cancer mortality among people living in areas with various levels of natural background radiation. *Dose Response.* 2015; 13(3): 1559325815592391.
18. Hosoi Y, Sakamoto K. Suppressive effect of low dose total body irradiation on lung metastasis: dose dependency and effective period. *Radiother Oncol.* 1993; 26(2):177-179.
19. Kojima S, Nakayama K, Ishida H. Low dose gamma-rays activate immune functions via induction of glutathione and delay tumor growth. *J Radiat Res.* 2004; 45(1):33-39.
20. Kojima S. Induction of glutathione and activation of immune functions by low-dose, whole body irradiation with γ -rays [in Japanese]. *Yakugaku Zasshi.* 2006; 126(10):849-857.
21. Takahashi M, Kojima S. Suppression of atopic dermatitis and tumor metastasis in mice by small amounts of radon. *Radiat Res.* 2006; 165(3):337-342.
22. Hayase H, Ohshima Y, Takahashi M, et al. The enhancement of Th1 immunity and the suppression of tumour growth by low-dose γ -radiation. *Int J Low Radiat.* 2008;5(4):2 75-289.
23. Nakatsukasa H, Tsukimoto M, Ohshima Y, et al. Suppressing effect of low-dose gamma-ray irradiation on collagen-induced arthritis. *J Radiat Res.* 2008; 49(4):381-389.
24. Nakatsukasa H, Tsukimoto M, Tokunaga A, et al. Repeated gamma-ray irradiation attenuates collagen-induced arthritis via up-regulation of regulatory T cells, but not by damaging lymphocytes directly. *Radiat Res.* 2010; 174(3):313-324.
25. Nakatsuksa H, Tsukimoto M, Harada H, Kojima S. Adenosine A2B receptor antagonist suppresses differentiation to regulatory T cells without suppressing activation of T cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2011; 409(1):114-119.
26. Tago F, Tsukimoto M, Nakatsukasa H, Kojima S. Repeated 0.5-Gy gamma irradiation attenuates autoimmune disease in MRL $/pr/pr$ mice with suppression of CD3.CD4-CD8-B220. T-Cell proliferation and with up-regulation of CD4.CD25.Foxp3. regulatory T cells. *Radiat Res.* 2008; 169(1):59-66.
27. Tsukimoto M, Nakatsukasa K, Sugawara K, Yamashita K, Kojima S. Repeated 0.5-Gy γ -irradiation attenuates experimental autoimmune encephalomyelitis with up-regulation of

- regulatory T cells and suppression of IL-17 production by Th17 cells. *Radiat Res.* 2008; 170(4):429-436.
28. Tsukimoto M, Homma T, Mutou Y, Kojima S. 0.5-Gy γ -ray irradiation suppresses production of TNF- α through up-regulation of MKP-1 in mouse macrophage RAW264.7 cells. *Radiat Res.* 2009; 171(2):219-224.
29. Ohshima Y, Tsukimoto M, Kojima S. The novel mechanism of metastasis inhibition by low-dose whole-body irradiation with gamma-rays. *Int J Low Radiat.* 2008; 5(2):156-167.
30. Nowosielska EM, Cheda A, Wrembel-Wargocka J, Janiak MK. Immunological mechanism of the low-dose radiation-induced suppression of cancer metastases in a mouse model. *Dose Response.* 2010; 8(2):209-226.
31. Yu HS, Liu ZM, Yu XY, Song AQ, Liu N, Wang H. Low-dose radiation induces antitumor effects and erythrocyte system hormesis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013; 14(7):4121-4126.
32. Yamaoka K, Mifune T, Mitsunobu F, et al. Basic study on radon effects and thermal effects on humans in radon therapy. *Physiol Chem Phys Med NMR.* 2001; 33(2):133-138.
33. Yamaoka K, Mitsunobu F, Kojima S, et al. The elevation of p53 protein level and SOD activity in the resident blood of the Misasa radon hot spring district. *J Radiat Res.* 2005; 46(1):21-24.
34. Falkenbach A, Kovacs J, Franke A, Jo"rgens K, Ammer K. Radon therapy for the treatment of rheumatic diseases—review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Rheumatol Int Clin Exp Invest.* 2005; 25(3):205-210.
35. Mitsunobu F, Yamaoka K, Hanamoto K, et al. Elevation of antioxidant enzymes in the clinical effects of radon therapy for bronchial asthma. *J Radiat Res.* 2003; 44(2):95-99.
36. Sakamoto K. Radiobiological basis for cancer therapy by total or half-body irradiation. *Nonlinearity Biol Toxicol Med.* 2004; 2(4):293-316.
37. Arens M, Sabater S, Herna'ndez V, et al. Anti-inflammatory effects of low-dose radiotherapy: indications, dose, and radiobiological mechanisms involved. *Strahlenther Onkol.* 2012; 188(11):975-981.
38. Ro"del F, Frey B, Gaip U, et al. Modulation of inflammatory immune reactions by low-dose ionizing radiation: molecular mechanisms and clinical application. *Curr Med Chem.* 2012; 19(12):1741-1750.
39. Kojima S, Matsuki O, Nomura TA, Kubodera A, Yamaoka K. Elevation of mouse liver glutathione level by low-dose of γ -ray irradiation and its effect on CCl4-induced liver damage. *Anticancer Res.* 1998; 18(4A):2471-2476.

40. Kojima S, Matsumori S, Ishida H, Yamamoto A. Possible role of elevation of glutathione in the acquisition of enhanced proliferation of mouse splenocytes exposed to small-dose γ -rays. *Int J Radiat Biol.* 2000; 76(12):1641-1647.
41. Tanaka T, Tago F, Fang S, Shimura N, Kojima S. Repeated 0.5-Gy γ -ray irradiation attenuates autoimmune manifestation in MRL-*lpr/lpr* mice. *Int J Radiat Biol.* 2005; 80(10): 731-740.
42. Erickson BE. The therapeutic use of radiation treatment in Europe: an "alternative" remedy in the United States. *Dose Response.* 2007; 5(1):48-62.
43. Scott BR. Radiation-hormesis phenotypes, the related mechanisms and implications for disease prevention and therapy. *J Cell Commun Signal.* 2014; 8(4): 341-352.
44. Liu SZ. Nonlinear dose-response relationship in the immune system following exposure to ionizing radiation: mechanisms and implication. *Nonlinearity in Biol Toxicol Med.* 2003; 1(1):71-
45. Jin SZ, Pan XN, Wu N, Jin GH, Liu SZ. Whole-body low-dose irradiation promotes the efficacy of conventional radiotherapy for cancer and possible mechanisms. *Dose Response.* 2007; 5(4):349-358.
46. Kojima S, Matsuki O, Kinoshita I, Gonzalez TV, Shimura N, Kubodera A. Dose small-dose γ -ray induce endogenous antioxidant potential in vivo? *Biol Pharm Bull.* 1997; 20(6):601-604.
47. Tsukimoto M, Tamaishi N, Homma T, Kojima S. Low-dose gamma-ray irradiation induces translocation of Nrf2 into nuclear in mouse macrophage RAW264.7 cells. *J Radiat Res.* 2010; 51(3):349-353.
48. Tamaishi N, Tsukimoto M, Kitami A, et al. P2Y6 receptors and ADAM17 mediate low-dose gamma-ray irradiation-induced focus formation (activation) of EGF receptor. *Radiat Res.* 2011; 174(2):193-200.
49. UNSCEAR (United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation) Sources, Effects and Risks of Ionizing Radiation, Annex G. 1988. Early effects in man of high doses of radiation; II Dose-Response Relationship in Man. Paragraph 111&112 pp. 570.
50. Kojima S, Matsuki O, Kubodera A, et al. Induction of mRNAs for glutathione synthesis-related proteins in mouse liver by low doses of γ -rays. *Biochim Biophys Acta.* 1998; 1381(3):312-318.
51. Kojima S, Shimomura H, Matsumori S. Effect of preirradiation with low-dose γ -rays on

- chemically induced hepatotoxicity and glutathione depletion. *Anticancer Res.* 2000; 20(3A):1583-1588.
52. Kojima S, Ishida H, Takahashi M, Yamaoka K. Elevation of glutathione induced by low-dose γ rays and its involvement in increased natural killer activity. *Radiat Res.* 2002; 157(3):275-280.
53. Ohshima Y, Kitami A, Kawano M, Tsukimoto M, Kojima S. Induction of extracellular ATP mediates increase of intracellular thioredoxin in RWA264.7 cells exposed to low-dose γ -rays. *Free Radic Biol Med.* 2011; 51(6):1240-1248.
54. Etani R, Kataoka T, Kanzaki N, et al. Difference in the action mechanism of radon inhalation and radon hot spring water drinking in suppression of hyperuricemia in mice. *J Radiat Res.* 2016; 57(3):250-257.
55. Chen W, Xu X, Bai L, et al. Low-dose gamma-irradiation inhibits IL-6 secretion from human lung fibroblasts that promotes bronchial epithelial cell transformation by cigarette-smoke carcinogen. *Carcinogenesis.* 2012; 33(7):1368-74.
56. Doss M. Low dose radiation adaptive protection to control neurodegenerative diseases. *Dose Response.* 2014; 12(2):277-287.
57. Oakley PA. Is use of radiation hormesis the missing link to a better cancer treatment? *J Cancer Ther.* 2015; 6(7):601-605.
58. Yang G, Li W, Jiang H, et al. Low-dose radiation may be a novel approach to enhance the effectiveness of cancer therapeutics. *Int J Cancer.* 2016; 139(10):2157-2168.