

## **Recovery from rheumatoid arthritis following 15 months of therapy with low doses of ionizing radiation: A case report**

15ヶ月間での低線量放射線治療による関節リウマチからの回復：1例

**Kojima S<sup>1</sup>, Tsukimoto M<sup>1</sup>, Cuttler JM<sup>2</sup>, Inoguchi K<sup>3</sup>, Ootaki T<sup>4</sup>, Shimura N<sup>5</sup>, Koga H<sup>6</sup>, and Murata A<sup>6</sup>**

<sup>1</sup>Department of Radiation Biosciences, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokyo University of Science (TUS), 2641 Yamazaki, Noda-shi, Chiba 278-8510, Japan

<sup>2</sup>Cuttler and Associates Inc, Vaughan, Ontario, Canada

<sup>3</sup>Drainage Co., Ltd, 1-12-17 Funabanishi, Minoo-shi, Osaka 562-0025, Japan

<sup>4</sup>Ootaki Clinic, 2-10-33 Toshima-ku, Osaka 534-0001, Japan

<sup>5</sup>Faculty of Pharmaceutical Sciences, Ohu University, Koriyama, Japan

<sup>6</sup>Lead and Company Co., Ltd. 3-71 Hie-cho, 3-7 Minami-ku, Yokohama 232-0011, Japan

Dose-Response, 2018; 1-7. DOI: 10.1177/1559325818784719.

翻訳者 東京理科大学名誉教授 小島周二

### **要旨**

関節リウマチ（RA）は、通常老人に起こる炎症性自己免疫疾患である。RAに伴う痛から一時的な救済のために、これ迄中央ヨーロッパや日本では温泉ラドン療法が広く実施されている。本論文は、10年間RAを患つて来た患者の低線量放射線によるほぼ完全な回復について報告する。患者はラドンスパを再現した治療室で15ヶ月毎日、低線量の<sup>222</sup>Rnの吸入、γ線の全身照射、さらにラジオネブライザー治療を受けた；セラピールーム治療室に40分間入室、その後6分間のラジオネブライザーでの吸入を10回（計60分間）受けた。その結果、治療（15ヶ月）後の炎症マーカーCRP及びMMP-3は、各々正常レベルの0.07mg/dL及び48.9ng/mLに低下した。回復後はルームでの追加治療は月2回になった。患者の防護系に対する刺激が維持され、回復状態も保たれている様である。このような長期に渡る治療はこれらの低線量放射線療室を開設するクリニックでは実施されることが望ましい。なお、この治療法は患者のコンディションにより設定可能である。

### **序論**

今日迄ラドン療法は、広く中欧、ロシア、及び日本で広く実施されてきた<sup>1-8</sup>。老化に伴った疾患有する患者は、1世紀以上に渡って伝統的なラドン温泉治療を受けている<sup>9</sup>。ヨーロッパでは、トンネル、鉱山での入浴、蒸気の吸入等

で実施されている。ラドン療法には、“ラドン含有温泉水を飲泉する”方法と“ラドンガスを吸入する”方法がある。Falkenbach らは、リウマチ疾患の痛みに対するラドン療法の効果を調査し、この結果をレビュー論文として報告している<sup>9</sup>。メタ解析では、収集データは治療直後に有意差は認められなかつたが（ $P = 0.13$ ）、治療3カ月後（ $P < 0.02$ ）及び6カ月後（ $P < 0.002$ ）のラドン群では、対照群と比較して有意な痛みの低下がみられたと報告している<sup>10</sup>。しかし残念ながら、そのメカニズムは議論されていない。

イタリアの研究グループは、喘息、上鼻鬱血、およびアレルギー性鼻炎に対するラドン高濃度温泉水療法を行った<sup>11</sup>。高濃度のラドン水から遊離したラドンガスを吸入させる方法で患者を12～28日間治療し、処理前後で評価した。喘息患者では、2週間の治療後、鼻抵抗が減少、流れが増加、粘液毛細血管クリアランスが増強、線毛・粘液細胞比が増加し、強制呼吸量（1秒）が増加した。高濃度ラドンガス吸入療法は、アレルギー性鼻炎御及び慢性鼻副鼻腔炎における鼻機能の客観的指標を改善し、喘息における肺閉塞の緩和を引き起こした。

日本のミササメディカルセンター（岡山大学病院）でも、動脈硬化症、変形性関節症、気管支喘息等のROS関連疾患に対して高濃度ラドン含有水からラドンを揮発させたラドン治療が行われて来ている。これらの治療は低線量放射線が抗酸化能を誘導するという以前の報告に基づいている<sup>12-14</sup>。

私達も欧州にあるラドンスパに近い条件で設計された治療室を有する東京都内のクリニックで重度の炎症を患っていた二名の進行性乳がん患者にラドン療法を施し、有効例を既に報告している<sup>15, 16</sup>。本論文では、10年間関節リウマチ（RA）に苦しんでいた女性患者を大阪のセラピールームで毎日、15カ月間治療した後、ほぼ完全に回復した治験を報告、さらに、そのメカニズムを動物実験から得られた結果から考察した。

## ラドンルーム及び器具 ルーム

患者の訪問期間セラピールームは、バドガスタンスパ（オーストリア）に近い放射線線量、温度及び湿度に設計されている。通常、ルームの使用期間は数日から数週間に制限されるため、得られる効果は比較的少なく、又一時的である。しかしながら、大阪のクリニックでは、近隣に居住する患者は、慎重に管理された条件の下で、改善に有意義であり、又長期間の改善を得る為に、毎

日の治療を受けることができる。さらに、治療後の時間経過による疾患の治療前病態への回帰に対する改善を維持するために、1日治療を定期的に受けることも可能である。

リード&カンパニー（横浜、日本）が供給するセラピールーム壁には天然のモナザイトが含まれる。日本の山岳地帯から発掘されたこの放射能性鉱物はトリウムと希土類元素のリン酸塩を含んでいる。Alpha-Scint-1 モニタ（TRACERLAB GmbH, Koeln, Germany）を用いて測定した場合の室内のラドン放射能の平均濃度は200,000Bq/m<sup>3</sup>であり、γ線線による線量率は11μGy/hであった。

#### ラジオネブライザー

ウラン鉱石（150g）を8Lステンレススチール容器に入れる。次に、4Lの水を添加し、水に溶解した鉱石から放出されるラドンガスとして、約12時間放置する。15mLのラドン水を超音波ネブライザーのカップに注ぐ。患者には、すべての蒸気をカップから吸入させた（約6分間×10回）。

### 症例報告：15ヶ月の放射線療法後による慢性関節リウマチ患者の回復

患者は63歳で、大手病院でリウマチと診断された。2006年9月から2016年1月までの約10年間、ブシラミン、ロキソプロフェン、メトトレキセートでの治療の間、症状は悪化する一方で改善はみられず、ますます痛みを伴う症状から有意な治療効果も得られなかった。彼女の右膝には水が蓄積し、歩くことも非常に辛く、疲労を感じた。腫れた足から靴を脱ぐ事も非常に困難な動作であった。結局、彼女は肩の上に腕を上げることができず、両手首に痛みがあり、料理などの家事はほとんど出来なかった。

彼女が73歳になった2016年に、低線量の放射線による治療が助けになる事を知り、大阪の大滝クリニックを訪ねた。セラピールーム（ホルミシリーム）で低線量放射線療法を試み、その後ラジオネブライザー治療を受けるという臨床医の勧告を受け入れ、これらの治療を無期限に継続して受けることを決心した。2016年2月8日から、一回40分で週5日間治療を受けた。なお、ルームの温度と湿度は、各々約40°C及び70%に維持されている。また、ICRPの式<sup>16</sup>を用い、Bq/m<sup>3</sup>あたりの有効線量=  $6.7 \times 10^{-6}$ mSvとして、各40分間の暴露の有効線量は約0.4mSvと計算された。治療室から退出約30分後、

彼女は、更に放射性ネブライザーで10回（6分/1回、計60分）の連続治療を受けた。なお、これらの治療の間/後でも如何なる副作用もみられなかった。

2016年7月（5ヶ月後）迄には炎症が治まり、体全体の痛みは殆ど消失した。連日治療は2017年5月13日に終了した。その後は、以前の状態への退行を防ぐために、彼女は月2回のルーム治療と10回のネブライザーティラムを受けています。75歳での2018年2月迄に、彼女の食欲は正常に戻り、さらに、筋力、足、及び右膝も回復した。幸せな笑顔が彼女の顔にみられた。

図1から明らかな様に、RAマーカーは明らかに有意な改善を示した。治療が2016年2月8日に開始された時には劇的な改善が期待できなかつたことから、マーカーを測定していないが、同年7月7日では炎症マーカーであるCRP（C反応性タンパク質）値は4.03mg/dLであった。この値は2017年1月28日には0.69 mg/dL、同年5月13日には正常値0.07 mg/dL迄に低下した。また、リウマチ性関節炎のマーカーであるMMP-3（MatrixMetalloproteinase-3）の値は2016年6月7日に1,680ng/mLであったが、2017年1月28日では61.8 ng/mL、そして同年5月13日には、ほぼ正常値48.9 ng/mL迄に低下した。

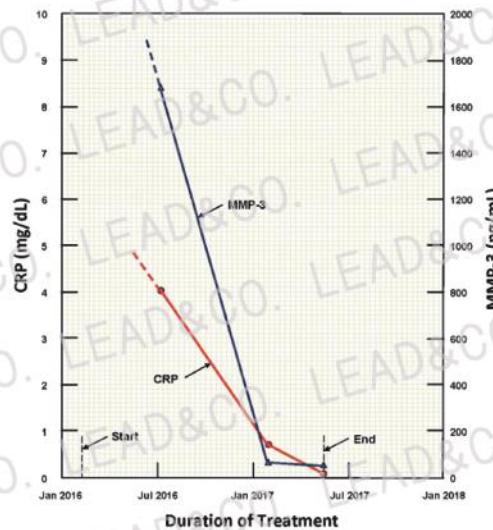


図1 低線量放射線治療中の炎症性リウマチマーカー、CRP及びMMP-3の変化

患者は1日40分、週5日間連日治療室に滞留した。さらに、ルーム治療終了約30後から10分間隔で10回ラドン含有蒸気をラジオネブライザーで吸入した。

## 考察

RAは典型的なコラーゲン疾患の1つである。自己免疫が主に腕や脚の関節に影響を及ぼし、関節痛及び関節変形を引き起こす炎症性自己免疫疾患である。RA患者の痛みに対するラドン温泉治療の有効性は、Falkenbachらの統計分析に示されている<sup>9</sup>。日本の三朝メディカルセンターでは、患者は入浴することなく高濃度のラドン室に留まる。室温は42°C、ラドン濃度は2,0808 Bq/m<sup>3</sup>（平均自然放射線バックグラウンドレベルの100倍）である。2日おきに温泉からの蒸気を高湿度（90%）の条件下で、40分間吸入している。吸収線量は50~67 μSvとのことである。当センターではこれまでROS関連病態に対するラドン吸入の改善効果が報告されており、抗炎症や疼痛軽減効果を有することがヒトでの治験で実証されている<sup>11,12</sup>。さらに、これらの効果はカラギーナン惹起炎症性浮腫及びホルマリン惹起刺激痛の動物モデルにおいてさらに確認されている<sup>13,17,18</sup>。これらの報告書では、RA罹患者に対してバドガスタインスパに近似した条件での長期間の治療が実施されており、重度のRA疾患での病態が著しく改善されたことを明らかにしている。しかしながら、病的状態の改善に関するメカニズムの解明に関しては残念ながら十分とはいえない。本治験では、バドガスタインスパに近似した条件で長期間の治療を行った後、重度のRA患者の健康状態が著しく改善されたことが見出された。この回復は、病理学的状態及びRA関連マーカーの変化からも期待できる。MMP-3はRA患者の全身の様々な関節の内側を覆う滑膜細胞で産生され、次第に滑膜から軟骨、骨へと波及し、やがて関節自体を破壊し、関節変形をもたらす。このタンパク質はRAでの増殖した滑膜細胞から産生されることから、軟骨破壊に際して直接的に重要な役割を果たすと考えられている。したがって、RA患者で血中MMP-3濃度が高い値を示した、又は上昇した際には関節破壊の進行が早いことが予測される。逆に、疾患状態が治療により改善されることにより低下・安定する。血清MMP-3濃度は骨関節炎、痛風、および多くのコラーゲン病などの関節疾患で増加しないが、全身性エリテマトーデス、糸球体腎炎等では増加することから、RAの診断におけるMMP-3の特異性は必ずしも高いとは限らない。こうした背景から、RAの臨床診断は通常CRPテストと組み合わせて実施することで<sup>19</sup>、臨床医は患者の骨破壊、炎症、及び病状をより正確に知ることができる。先に記載した患者での炎症性マーカーCRP及びMMP-3の健康状態への回復から、以前の我々の動物実験から得られている炎症性サイトカインTNF-α、INF-γ及びIL-6

に関しても低下している事が容易に推定される。また、治療後のマーカーの減少は、患者の動きや顔の表現によく反映されている様である。しかしながら、この改善効果に関する細胞および分子レベルでのメカニズムは動物実験によって得られた結果から推測することができる。

低線量放射線によるRA病態改善効果のメカニズムに関しては、Calabrese らの 2013 年に論文に以下の様な 8 つが報告されている<sup>20</sup>；NO/iNOs の低下<sup>21,22</sup>、Reactive oxygen species (ROS) の低下<sup>23</sup>、Heme-oxygenase (HO-1) の増加<sup>24</sup>、アポトーシスの誘導<sup>25</sup>、TNF- $\alpha$ とTGF- $\beta$ 1 の増加<sup>26</sup>、転写因子 (NF- $\kappa$ B) と活性化蛋白質 (AP-1) の活性化<sup>27</sup>、ロイコサイトとPNM の内皮細胞 (EC) への接着低下<sup>28,29</sup>、及び制御生T 細胞 (Treg) の増加である<sup>30,31</sup>。これらの機序のうち、制御生T 細胞 (Treg) は私達の研究グループにより提案されたものであり、この基礎実験データに基づきヒト RA 疾患に対する改善効果を試みた。本報告ではこの詳細を記載したい。なお、他の機序の詳細については引用文献を参照頂きたい。

動物モデルを用いて、0.5Gy の $\gamma$  線の幾つかの自己免疫疾患に対する効果を検討した。なお私達の用いた線量は高線量よりもはるかに低いが、低線量の定義よりもわずかに高いものである。RA モデル等の全身性エリテマトーデスモデル (MRL-lpr/lpr) マウスでは、 $\gamma$  線照射により炎症性サイトカインや自己抗体産生が抑制され、病態改善効果が顕著であった。Treg 細胞はそのメカニズムに関与することが示唆された<sup>32,33</sup>；Treg 細胞は放射線照射による自己免疫疾患の改善に関与していることが推定された。Treg 細胞は、病原性T 細胞の一つである Th17 細胞の抑制を介して免疫病変を予防する明確なサブセットを構成している<sup>33,34</sup>。Treg 細胞は RA やコラーゲン誘発性関節炎 (CIA) を含む自己免疫疾患の調節において重要な機能、一方病原性T 細胞の一つである Th17 細胞は悪化させる機能を有する<sup>35-36</sup>。Treg 細胞は CD4、IL-2 受容体 $\alpha$ 鎖、及び転写因子 Foxp3 を発現している<sup>39</sup>。Th17 細胞と Treg 細胞は何れもナイーブ CD4 + T 細胞から分化し、Treg 細胞対 Th17 細胞への分化は相互に排他的であることが明らかになっている。ナイーブ CD4 + T 細胞は TGF- $\beta$  及び IL-6 の存在下で Th17 細胞に、又 TGF- $\beta$  及び IL-2 の存在下で Treg 細胞に分化する<sup>40-43</sup>。これらの報告に基づいて、低線量 $\gamma$  線照射の CIA 改善効果のメカニズムへの Treg の関与を CIA モデルマウスで検討した<sup>29,44</sup>。CIA はヒト関節リウマチモデルとして最も広く使用され、滑膜炎、パンヌス形成、骨破壊などのヒト RA に類似した

病態を示す。炎症性サイトカインであるTNF- $\alpha$ 、INF- $\gamma$  及びIL-6 は、T 細胞の活性化と自己抗体の產生に関わる重要なトリガー（誘導因子）であることが判明している<sup>45-47</sup>。関節炎は、雄性DBA/1J マウスに、尾静脈を介してCFA（完全フロイントアジュバント）を含むエマルジョンとしてウシII 型コラーゲンを投与することで感作した。このモデルマウスに感作3日目から週に1回の頻度で0.5Gy の $\gamma$ 線を8週間全身照射した。その結果、CIA 疾患群ではコラーゲン感作後4週間後に関節炎が発症し、病態スコアは約8週間で最大値に達した。照射群では、足の腫脹や骨破壊の抑制に加えて、病理学的状態の発症も約2週間遅延、又CIA の発生率も低下した。関節炎によって惹起される腫瘍及び炎症性サイトカイン（TNF- $\alpha$ 、INF- $\gamma$ 、及びIL-6）、又抗II コラーゲン抗体の產生の増加も $\gamma$ 線照射によって著しく抑制された。さらに、T 細胞の集団を分析すると、CIA 疾患モデル群と比較して、放射線照射群ではTreg の有意な増加を引き起こすことが明らかになった。IL-6 はナイーブCD4 $^{+}$ T 細胞のTreg 細胞への分化抑制に関与し、 $\gamma$ 線照射誘発TregアップレギュレーションはIL-6 產生の低下によって引き起こされたものと推定された。CIA マウスマルク用いた基礎実験結果より、低線量 $\gamma$ 線照射によるTreg の誘導を介したRA病態の改善が可能であると思われた。

続いて、マイトジエン活性化蛋白質キナーゼ（MAPK）ホスファターゼ-1（MKP-1）発現を介した炎症性サイトカイン產生の阻害機構を検討した。MAPK である細胞外シグナル調節キナーゼ1/2（ERK1/2）の活性化は電離放射線の細胞への作用として報告されている<sup>48,49</sup>。一方、私達はMAPK を脱リン酸化して不活性化するMKP-1 が $\gamma$ 線照射により活性化されるERK1/2 やp38MAPK の不活性化を誘導する事を明らかにした。p38 MAPK は炎症性サイトカイン（TNF- $\alpha$ 、IL-6）の产生に関与していることから、低線量放射線の抗炎症作用の分子メカニズムを明らかにするために、p38 MAPK 活性化誘導TNF- $\alpha$  产生に対する $\gamma$ 線照射の影響をマクロファージを用いて検討した<sup>50</sup>。その結果、 $\gamma$ 線照射15分後にはERK1/2 とp38MAPK のリン酸化（活性化）が減少し、 $\gamma$ 線照射によるMKP-1 活性の上昇が示唆された。また期待した通り、遺伝子（MKP-1mRNA）発現增加も照射15分後に観察された。これらの結果に基づいて、0.5Gy の $\gamma$ 線照射はMKP-1 発現の増加によるp38 MAPK 活性化を阻害することが明らかになった。p38 MAPK の活性化は炎症性サイトカインの一つであるTNF- $\alpha$  产生に関与することが知られていることから、次にLPS 刺

激後のp38MAPK活性化に対する $\gamma$ 線の作用を検討した。この結果、LPSによるp38MAPK活性化が $\gamma$ 線の照射により抑制されたことが示された。引き続き、 $\gamma$ 線照射によるTNF- $\alpha$ 産生抑制効果を検討した結果、TNF- $\alpha$ 産生は照射により予想通り抑制された。これらの結果から、 $\gamma$ 線の照射によりMKP-1活性が上昇することにより、p38 MAPKの脱リン酸化が生じ、最終的にTNF- $\alpha$ 産生が抑制される可能性が示唆された。最後に、siRNAによるMKP-1ノックダウン細胞を用いて、TNF- $\alpha$ 産生におけるMKP-1の関与を確認した。この結果、TNF- $\alpha$ 産生はMKP-1ノックダウン細胞において増加した。以上、 $\gamma$ 線照射によるMKP-1活性が上昇することでLPS下流にあるp38 MAPK活性化が抑制、その結果、TNF- $\alpha$ 産生が低下したと思われる。

私達のこれまでの動物モデルでの実験結果から、 $\gamma$ 線を含む放射線の自己免疫疾患の改善のメカニズムが推測された。 $\gamma$ 線照射によるIL-6産生の減少はTh17細胞に傾いたバランスをTreg分化方向へ補正するものと推定され、図2の様なスキームが描写される。

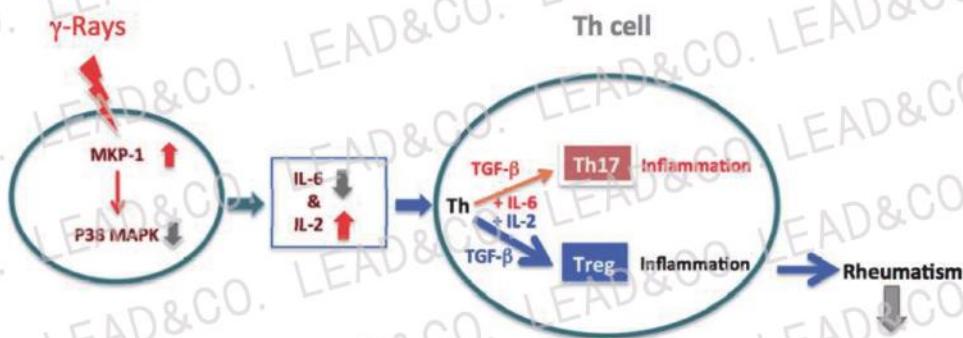


図2 低線量放射線による自己免疫疾患改善に関する推定メカニズム

自己免疫疾患に対する全身電離放射線照射 → マクロファージにおけるMKP-1発現の増加 → 炎症性サイトカイン（TNF- $\alpha$ 、IL-6など）の産生の抑制 → Th17の減少及びTregの増加 → 炎症性サイトカインおよび自己抗体産生の低下 → 自己免疫病態及び炎症性リウマチマーカーの改善。

また、私達は既に実験的自己免疫性脳脊髄炎（EAE）モデルのような他の自己免疫疾患モデルマウスで、Tregの増加を介した自己免疫疾患の改善効果を明らかにしている<sup>51</sup>。低線量放射線による自己免疫疾患改善効果ではTregの増加が共通してみられることから、病態改善効果での重要な役割が多いに示唆され

る。このTregの増加は低線量の電離放射線を用いた自己免疫病態改善効果の新しいパラダイムであると、私達は考えている。また、Treg の増加は先にCalabreseら<sup>20</sup>によりレビューに記載されている低線量放射線によるRA病態の改善のメカニズムと相互に関与しているものと考えている。

以上、難治性自己免疫疾患の治療としての低線量放射線療法を検討することは極めて重要であると確信する。

## 結論

RAは多くの高齢者の健康に種々の影響を与える痛みを伴う衰弱性疾患である。一時の改善効果を得るために、遠路遙々ラドンス温泉スパを訪れる患者もいる。しかし、ほとんどの患者は症状を和らげるために薬物治療を受けるが、その病態に変化はない。この症例報告は、疾患の病態が低線量放射線治療により驚く程改善したことを記載している。特別なセラピールームでの連日のラドン曝露と追加のラジオネブライザー治療は、15ヶ月後に大きな回復をもたらした。さらに、その後の毎月2回の定期的な維持管理によって改善を維持する可能にする様である。この極めて重大な発見は、他の患者に対しても本療法を試みると共に、定期的（例えば、治療開始日から毎月）にRAマーカーを測定することによって確認されるべきである。本療法が多く重要な疾患に対する永続的治癒につながる可能性があるため、世界各地の保健科学センターがこの代替治療法の調査を開始し、適切な臨床試験を実施する必要があると思われる。世界各地の診療所に本論文で紹介した様な低線量放射線療法室が設置された際には、全ての患者が手頃な価格での長期治療が可能となるであろう。

## 引用文献

1. Franke A, Reiner L, Resch KL. Long-term benefit of radon spa therapy in the rehabilitation of rheumatoid arthritis: a randomised, double-blinded trial. *Rheumatol Int.* 2007; 27(8):703-713.
2. Verhagen AP, Bierma-Zeinstra SM, Boers M, Cardoso JR, Lambeck J, De Bie R, De Vet HC. Balneotherapy (or spa therapy) for rheumatoid arthritis. An abridged version of Cochrane Systematic Review. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2015; 51(6):833-847.
3. Franke A, Reiner L, Pratzel HG, Franke T, Resch KL. Long-term efficacy of radon spa therapy in rheumatoid arthritis—a randomized, sham-controlled study and follow-up. *Rheumatology (Oxford).* 2000; 39(8):894-902.
4. Franke A, Franke T. Long-term benefits of radon spa therapy in rheumatic diseases: results of the randomised, multi-centre ImuRa trial. *Rheumatol Int.* 2013; 33(11):2839-2850.

5. Forestier R, Françon A. Crenobalneotherapy for limb osteoarthritis: Systematic literature review and methodological analysis. *Joint Bone Spine.* 2008; 75(2):138-148.
6. Forestier R, Erol Forestier FB, Françon A. Current role for spa therapy in rheumatology. *Joint Bone Spine.* 2017; 84(1):9-13.
7. van Tubergen A, Landewé R, van der Heijde D, Hidding A, Wolter N, Asscher M, Falkenbach A, Genth E, Thè HG, van der Linden S. Combined spa-exercise therapy is effective in patients with ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2001; 45(5):430-438.
8. Becker K. Health effects of high radon environments in Central Europe: Another test for the LNT hypothesis. *Nonlinearity Bio Tox Med.* 2003; 1(1):3-35.
9. Becker K. One century of radon therapy. *Int J Low Radiation.* 2004; 1(3):334-357.
10. Falkenbach A, Kovacs J, Franke A, Jörgens K, Ammer K. Radon therapy for the treatment of rheumatic diseases—review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Rheumatol Int.* 2005; 25(3):205-210.
11. Passali D, Gabelli G, Passali CP, Mösges R, Bellussi LM. Radon-enriched hot spring water therapy for upper and lower respiratory tract inflammation. *Otolaryngol Pol.* 2017; 71(4):6-12.
12. Yamaoka K, Mitsunobu F, Hanamoto K, Mori S, Tanizaki Y, Sugita K. Study on biologic effects of radon and thermal therapy on osteoarthritis. *J Pain.* 2004; 5(1):20-25.
13. Mitsunobu F, Yamaoka K, Hanamoto K, Kojima S, Hosaki Y, Ashida K, Sugita K, Tanizak Y. Elevation of antioxidant enzymes in the clinical effects of radon and thermal therapy for bronchial asthma. *J Radiat Res.* 2003; 44(2):95-99.
14. Kataoka T. Study of antioxidative effects and anti-inflammatory effects in mice due to low-dose Xirradiation or radon inhalation. *J Radiat Res.* 2013; 54(4):587-596.
15. Kojima S, Tsukimoto M, Shimura N, Koga H, Murata A, Takara T. Treatment of cancer and inflammation with low-dose ionizing radiation: three case reports. *Dose-Response.* 2017; 15(1):1-7. DOI:10.1177/1559325817697531
16. Kojima S, Cuttler JM, Shimura N, Koga H, Murata A, Kawashima A. Present and Future Prospects of Radiation Therapy Using  $\alpha$ -Emitting Nuclides. *Dose-Response.* 2018; 16(1): 1-8. DOI:10.1177/1559325817747387
17. Kataoka T, Teraoka J, Sakoda A, Nishiyama Y, Yamato K, Monden M, Ishimori Y, Nomura T, Taguchi T, Yamaoka K. Protective effects of radon inhalation on carrageenan-induced inflammatory paw edema in mice. *Inflammation.* 2012; 35(2):713-722.
18. Yamato K, Kataoka T, Nishiyama Y, Taguchi T, Yamaoka K. Antinociceptive effects of radon inhalation on formalin-induced inflammatory pain in mice. *Inflammation.* 2013;

- 36(2):355-363.
19. Ally M, Hodkinson B, Meyer B, Musenge E, Tikly M, Anderson R. Mediators of Inflammation. 2013; Volume 2013:ID 183653, 6 pages.
  20. Calabrese EJ, Calabrese V. Reduction of arthritic symptoms by low dose radiation therapy (LD-RT) is associated with an anti-inflammatory phenotype. *Int J Radiat Biol.* 2005; 89 (4):278-286.
  21. Calabrese EJ. Nitric oxide: Biphasic dose responses. *Crit Rev Toxicol.* 2001; 31(4-5): 489-502.
  22. Hildebrandt G, Loppnow G, Jahns J, Hindemith M, Anderegg U, Saalbach A, Kamprad F. Inhibition of the iNOS pathway in inflammatory macrophages by low-dose x-irradiation in vitro. *Strahlentherapie und Onkologie.* 2003; 179(3):158-166.
  23. Schae D, Marples B, Trott KR. The effects of low-dose X-irradiation on the oxidative burst in stimulated macrophages. *Int J Radiat Biol.* 2002; 78(7):567-576.
  24. Hildebrandt G, Radlingmayr A, Rosenthal S, Rothe R, Jahns J, Hindemith M, Rödel F, Kamprad F. Low-dose radiotherapy (LD-RT) and the modulation of iNOS expression in adjuvant induced arthritis in rats. *Int J Radiat Biol.* 2003; 79(12):993-1001.
  25. Kern P, Keilholz L, Forster C, Seegenschmiedt MH, Sauer R. In vitro apoptosis in peripheral blood mononuclear cells induced by low-dose radiotherapy displays a discontinuous dose-dependence. *Int J Radiat Biol.* 1999; 75(8):995-1003.
  26. Schae D, Jahns J, Hildebrandt G, Trott KR. Radiation treatment of acute inflammation in mice. *Int J Radiat Biol.* 2005; 81(9): 657-667.
  27. Rödel F, Keilholz L, Herrmann M, Weiss C, Frey B, Voll R, Gaipl U, Rödel C. Activator protein 1 shows a biphasic induction and transcriptional activity after low dose X-irradiation in EA.hy.926 endothelial cells. *Autoimmunity.* 2009; 42(4):343-345.
  28. Kern PM, Keilholz L, Forster C, Hallmann R, Herrmann M, Seegenschmiedt MH. Low-dose radiotherapy selectively reduces adhesion of peripheral blood mononuclear cells to endothelium in vitro . *Radiother Oncol.* 2000; 54(3):273-282.
  29. Rödel F, Schaller U, Schultze-Mosgau S, Beuscher HU, Keilholz L ,Herrmann M, Voll R, Sauer R, Hildebrandt G. The induction of TGF- $\beta$  1 and NF- $\kappa$  B parallels a biphasic time course of leukocyte/endothelial cell adhesion following low-dose X-irradiation. *Strahlentherapie und Onkologie.* 2004; 180(4):194-200.
  30. Nakatsukasa H, Tsukimoto M, Tokunaga A, Kojima S. Repeated 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.

31. Weng L, Williams RU, Vieira PL, Scretton G, Feldmann M, Dazzi F. The therapeutic activity of lowdose irradiation on experimental arthritis depends on the induction of endogenous regulatory T cell activity. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69(8):1519-1526.
32. Tanaka T, Tago F, Fang SP, Shimura N, Kojima S. Repeated 0.5 Gy gamma-ray irradiation attenuates autoimmune manifestation in MRL-*lpr/lpr* mice. *Int J Radiat Biol.* 2005; 81(10): 731-740.
33. Tago F, Tsukimoto M, Nakatsukasa H, Kojima S. Repeated 0.5-Gy gamma irradiation attenuates autoimmune disease in MRL-*lpr/lpr* mice with suppression of CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup>B220<sup>+</sup> T-Cell proliferation and with up-regulation of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells. *Radiat Res.* 2008; 169(1):59-66.
34. Sakaguchi S. Naturally arising CD4+ regulatory T cells for immunologic self-tolerance and negative control of immune response. *Ann Rev Immunol.* 2004; 22:531-562.
35. Baecher-Allen C, Hafler DA. Human regulatory T cells and their role in autoimmune disease. *Immunol Rev.* 2006; 212(1):203-216.
36. Morgan ME, Sutmuller RP, van Duivenvoorde LM, Melief CJ, Snijders A, Offringa R, de Vries RR, Toes RE. CD25<sup>+</sup> cell depletion hastens the onset of severe disease in collagen-induced arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003; 48(5):1452-1460.
37. Londei M. Role of regulatory T cells in experimental arthritis and implication for clinical use. *Arthritis Res Ther.* 2005; 7(3):118-120.
38. Sato K, Suematsu A, Okamoto K, Yamaguchi A, Morishita Y, Kadon Y, Tanaka S, Kodama T, Akira S, Iwakura Y, Cua DJ, Takayanagi H. Th17 Functions as an osteoclastogenic helper T cell subset that links T cell activation and bone destruction. *J Exp Med.* 2006; 203(12):2673-2682.
39. Fontenot JD, Gavin MA, Rudensky AY. Foxp3 programs the development and function of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T cells. *Nat Immunol.* 2003; 4(3):330-336.
40. Chen W, Jin W, Hardegen N, Lei K, Li L, Marinos N, McGrady G, Wahl S. Conversion of peripheral CD4<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup> naïve T cells to CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory by TGF-beta induction of transcription factor Foxp3. *J Exp Med.* 2003; 198(12):1875-1886.
41. Nelson BH. IL-2, regulatory T cells, and tolerance. *J Immunol.* 2004; 172(7):3983-3988.
42. Bettelli E, Carrier Y, Gao W, Korn T, Strom TB, Oukka M, Weiner HL, Kuchroo VK. Reciprocal development pathways of the generation of pathogenic effector Th17 and regulatory T cells. *Nature.* 2006; 441(7090):235-238.

43. Veldhoen M, Hocking RJ, Atkins C, Locksley RM, Stockinger B. TGF $\beta$  in the context of an inflammatory cytokine milieu supports de novo differentiation of IL-17-producing T cells. *Immunity*. 2006; 24(2):179-189.
44. Nakatsukasa H, Tsukimoto M, Ohshima Y, Tago F, Masada A, Kojima S. Suppressing effect of lowdose gamma-ray irradiation on collagen-induced arthritis. *J Radiat Res*. 2008; 49(4):381-389.
45. Firestein GS. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature*. 2003; 85(6937):356-361.
46. Feldmann M, Brennan FM, Maini RN. Rheumatoid arthritis. *Cell*. 1996; 85(3):307-310.
47. Gravallese EM. Bone destruction in arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2002; 61(2):ii84-86.
48. Schmidt-Ullrich RK, Mikkelsen RB, Dent P, Todd DG, Valerie K, Kabanagh BD, Contessa JN, Rorrer WK, Chen PB. Radiation-induced proliferation of the human A431 squamous carcinoma cells is dependent on EGFR tyrosine phosphorylation. *Oncogene*. 1997; 15(10):1191-1197.
49. Nyati MK, Feng FY, Maheshwari D, Varambally S, Zielske SP, Ahsan A, Chun PY, Arora VA, Davis MA, Jung M, Ljungman M, Canman CE, Chinaiyan AM, Lawrence TS. Ataxia telangiectasia mutated down-regulates phospho-extracellular signal-regulated kinase1/2 via activation of MKP-1 in response to radiation. *Cancer Res*. 2006; 66(22): 11554-11559.
50. Tsukimoto M, Homma T, Mutou Y, Kojima S. 0.5 Gy  $\gamma$ -ray irradiation suppresses production of TNF- $\alpha$  through up-regulation of MKP-1 in mouse macrophage RAW264.7 cells. *Radiat Res*. 2009; 171(2):219-224.
51. Tsukimoto M, Nakatsukasa K, Sugawara K, Yamashita Y, Kojima S. Repeated 0.5-Gy  $\gamma$  irradiation attenuates experimental autoimmune encephalomyelitis with up-regulation of regulatory T cells and suppression of IL-17 production. *Radiat Res*. 2008; 170(4):429-436.