

Small Radiation Doses Enhance Natural Barriers to Cancer

小線量の放射線は生体の先天性がんバリアー（防護機構）を強固にする

Bobby R. Scott

翻訳者 東京理科大学名誉教授 小島周二

Journal of American Physicians and Surgeons, 2017; 22 (4):105-110.

要旨

がんに対するバリアーは、分子、細胞、組織、器官、及び全身に備わっている。このバリアーは、大線量の放射線により弱められがん発生を容易、反対に、小線量の放射線により強化される。両作用は、がんの誘導とホルミシス作用の用量反応関係をもたらすかもしれない。これらの事実は、がん誘導に関する直線閾値無し（LNT）モデルに適合しない。地球誕生早期には、バックグラウンド射線のレベルは恐らく現在の5倍以上であったと推定される¹、この様な厳しい環境下では哺乳類はがんや他の死に拘る病気に対するバリアー無しでは生存できなかつたであろう²。

分子レベルでのがんバリアー

がんを促進する酸化的損傷に対する防護機構

活性酸素種（Radical Oxygen Species, ROS）は、生体内での通常の代謝過程を通じて細胞内で生成される。これらの過程には、呼吸、虚血/再灌流、及び脂肪酸の酸化がある。高濃度のROSは細胞防御を突破する事で、がんをはじめとする疾病を引き起こす可能性がある修復不可能なDNA-、脂質-、酵素-損傷を誘導する³。しかしながら、細胞はROS攻撃から自身を防護する巧みな分子防御システムを備えている。この防護システムには、酵素的なもの（例えば、スーパーオキシドジスマターゼ、カタラーゼ、及びグルタチオンペルオキシダーゼ）とグルタチオン（GSH）、チオレドキシン-1（Trx-1）、ビタミンC、及びビタミンE等の還元型分子を含む非酵素的なものがある³⁻⁸。

小線量のX線（0.2Gy）はC57BL/6NJcl及びBALB/cマウス脾臓における抗酸化物質のスーパーオキシドジスマターゼ（SOD）、及びグルタチオンペルオキシダーゼ（GPx）のメッセンジャーRNAを増加させたが、高線量（4·Gy）の場合にこれらの増加はみられなかった⁸。低線量放射線による酸化的損傷に対する生体に先天的に備わった分子バリアーの増強は、これまでマウス研究でもみられており⁵、中程度のγ線（0.5Gy）の全身照射後短時間内に、マウス肝臓でのGSH、グルタチオンレダクターゼ（GR）、γ-グルタミルシスティンシンテ

ターゼ (γ -GCS) 、Trx (チオレドキシン) の増加が報告されている。さらに、これらの現象は脳でもみられている。これらの知見は、低及び中程度の放射線に曝露することにより、生体が先天的に有する分子バリアー（抗酸化物質）が酸化的損傷により亢進され、それによって散発的ながん発生の防護の助長する主張を支持する。

遺伝子発現後の急速変化によるがんバリアーの制御

ヒト細胞を低線量放射線に曝露することによる生物学的影響に関する研究により、分子並びに細胞過程ががんに対する先天的な防護に関連した適応応答であることが明らかとなった⁹。この適応は、メッセンジャーRNA (mRNA) とマイクロRNA (miRNA) をはじめとする遺伝子発現の変化を介して後成的に調節されるようである。そのような防護的な後成変化は、低線量に曝された後の遺伝子変異よりもはるかに高い頻度で生ずる¹⁰⁻¹¹。細胞レベルでは、低線量放射線からの軽度ストレスにより適応反応が誘発される¹²。

後成的変化は遺伝子発現を制御する遺伝的な変化であり、DNA配列の変化なしにゲノムの構造と機能を調節するために重要である。この変化には、クロマチンの再構成、遺伝子のインプリンティング、DNAメチル化、ヒストン修飾、ランダムX染色体の不活性化、及び非コードRNA制御遺伝子発現がある。後成的変化の主なメカニズムは、DNAメチル化の改変と、DNAがコアヒストンの周りにどのようにパッケージングされるかの変化である。これら両変化が迅速な遺伝子の活性化や不活性化をもたらす可能性がある。

放射線が誘発する急速な後成的変化にはmiRNAの発現が含まれるが、低線量放射線でのmiRNAの変化はDNA修復の刺激、細胞死の抑制、及びが進行の抑制に関与する¹³。

DNA損傷修復及び関連する分子変化の増強

DNA二本鎖切断はゲノム損傷の中で最も重大なタものであり、LNT仮説に従い誘発される¹⁴。このLNT仮説は、“がんの誘導も放射線の線量に比例して生ずる”と言う誤った概念につながった。DNA二本鎖切断修復は、低線量の放射線により活性化され、後成的に変化した細胞-コミュニティ全体（エピセルコム）プロセスと呼ばれるものとして生じる細胞間の情報交換に関与する可能性がある¹⁵。エピセルコムプロセスにより、少数の細胞に対する障害が多数の細胞間のシグナル伝達（軽度のストレス応答）をもたらし、個々の細胞応答よりもむしろ細胞-コミュニティ全体に及ぶのかも知れない。

低線量の放射線によるDNA損傷修復活性化に関する有益な情報は、放射線誘発突然変異の研究から導き出されている。高線量(0.5Gy/分)又は低線量(0.05Gy/分)のX線に曝露された未成熟精母細胞及び精原細胞を用いて、ショウジョウバエメラノガスターで性交関連の劣性致死突然変異アッセイが実施された¹⁶。低線量率で照射された低線量のX線で照射された精子での突然変異頻度は、対照(非照射群)のそれより有意に低かった。反対に、高線量率で高線量のX線照射では突然変異頻度が有意に増加した。これはホルミシス応答である：即ち、低線量のX線での照射は先天性変異バリアー増強し、高線量のX線ではこのバリアーを抑制する。野生型細胞の代わりにDNA損傷修復欠損細胞を用いた場合には、低線量率で照射された低線量の放射線では照射による突然変異頻度は低下しなかった。また、突然変異バリアーが増強されたという証拠はなかった。これらの知見は、間違いの無いDNA修復がエピセルコムプロセスとして低線量/低線量率の放射線照射によって活性化(増強)されこと、且つ標的細胞集団全体にわたるこの自然に生ずるDNA損傷と放射線関連DNA障害を修復されることが一致する可能性がある。この結果、突然変異に関連する障害(例えば、突然変異が誘導するがん)に対する防護バリアーが惹起されることになる。この知見は、防護バリアー克服するための線量閾値が予想されるため、突然変異とがんの発生は線量依存的であるとするLNT仮説は矛盾する。LNT仮説では、如何なる低線量でも生体には有益な効果をもたらさず、常に害を与える(例えば、がんを引き起こす)。

LNT仮説は、Mullerの実験で使用された非常に高いX線線量に基づいて、LNT仮説(直線閾値無し仮説)であると解釈されたショウジョウバエの生殖細胞における突然変異誘発の用量応答曲線に基づいて最初に正当化された¹⁷。しかしながら極最近、より緻密な実験計画と信頼性の高いがんγ線を用いた実験により(より低い放射線 0.0224Gy/hの低線量で照射)¹⁸、強度の適応応答(突然変異バリアーが増強、p < 0.01)が得られ、突然変異の頻度がバックグラウンド・レベルよりも遥かに低下したことが示された。しかも、この適応応答はわずか 0.0005Gy (0.5mGy) の線量で観察された。

示された放射線量は平均1照射線以下(電子線から電離線まで)の所与の細胞に照射されるため、これは適応応答遺伝子の急速な後成的活性化(エピ化)に関連する防護バイスタンダー効果である可能性が高い¹⁵。したがって、がん誘導にLNTリスクモデル使用のための誘導突然変異の根拠は理に適わない¹⁹。興味深

いことに、0.0005Gyの線量は防護的軽度ストレス応答遺伝子をアップレギュレートした。しかし、DNA修復関連遺伝子はこの非常に低い線量ではアップレギュレーションされなかった¹⁸。DNA修復遺伝子の活性化調節にはさらに高い線量が必要であるようである²⁰。突然変異及びがん回避のために、DNA損傷修復のみに頼るのではなく、異常な細胞は選択的アポトーシス（別の先天性がんバリアー）を介して軽度ストレス応答として排除することができる²⁰。これらの適応応答はおそらく後成的に制御され、細胞内及び細胞内シグナル伝達を伴うであろう。

アデノシン一三-リン酸（ATP）シグナル伝達経路が放射線適応応答において重要な役割を果たすようになってきている。この伝達経路の下流には、DNA損傷修復、内因性抗酸化物質の産生、細胞性免疫応答、及び制御性T細胞の分化等の存在が明らかになっている。

細胞、組織、及び器官レベルでのがんバリアー

ヒト及び他の生物では低線量の放射線によって増強される細胞、組織及び臓器/器官レベルでがんに対する先天性バリアーが備わっている。

細胞の老化

不可逆的な成長停止の代謝的活性形態である細胞老化は、がん発生に対するバリアーを提供することができる²²⁻²³。老化は、様々な内因性及び外因性刺激（例えば、低線量放射線）²⁴⁻²⁷に応答し、がん抑制シグナルを介して誘導される。重要なことに、老化により不安定な細胞の分裂が停止され、これにより娘細胞へのがん促進不安定性の伝達を防ぐことができる。従って、細胞の老化は腫瘍形成に対する先天性細胞バリアーであり³⁰、低線量放射線によってこのバリアーが高められる。

異常細胞の選択的除去

正常細胞を破壊することなくアポトーシスによる異常細胞の選択的死もまた、がんに対する重要なバリアーであり³¹⁻³⁷、p53非依存性である場合もある（例えば、新生仔細胞の場合）³⁵。アポトーシス、オートファジー、又は壞死による細胞死は、ストレスに対する基本的な細胞応答である。異常に細胞を選択的に排除することができるアポトーシスは、細胞環境からのシグナルに応答する制御細胞死過程であり、細胞内で機械的に実効される^{34,38-40}。一方壞死は、強度なストレス（例えば、高線量放射線等）により惹起される非制御的細胞死であ

る。オートファジーは、貪食小包による細胞質内物質の貪食とオートファジ液胞への物質の隔離から始まり、最終的には自己破壊する⁴¹。刺激形態と強度、組織形態、組織の発育段階、生理学的細胞の微小環境により細胞死のプロセスが決定される³⁹。

前がん細胞が隣接する細胞と微小環境からの先天性抗がんシグナルを回避する活性能は、腫瘍形成に向けた重要なステップである⁴²。非形質転換細胞と新形質転換細胞が混在する培養細胞中で後者のみを認識・刺激し選択的に除去するアポトーシス誘導システムが既に明らかになっている。本システムは、サイトカイン、活性酸素種（ROS）、及び活性窒素種（RNS）伝達形を介して行われる。

P53非依存性アポトーシスは防護的アポトーシス介在（protective apoptosis mediated, PAM）過程と呼ばれている。非形質転換細胞（正常細胞）を低線量の α 線や γ 線で照射すると、アポトーシスが誘導されることが明らかにされている。特定の抗酸化剤（スカベンジャー）と阻害剤を使用することにより、ROS/RNSシグナル伝達の関与と、形質転換細胞の選択的除去における形質転換細胞分泌型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（NADPH）オキシダーゼの重要性が明らかになっている。また、中和抗体アッセイを用いた研究により、放射線誘発細胞間シグナル伝達でのTGF（transforming growth factor- β ）の重要性が確認されている。先に提示した防護系は先天性抗がんバリアーであり、地球上のバックグラウンド放射線レベルが今日よりもはるかに高い時代でさえ、生体を防護したものと思われる。

細胞培養を用いたPAM過程の研究により、低線量 γ 線が発がん性形質転換細胞と腫瘍細胞、何れにおいてもスーパーオキシドアニオン（O $^{·2}$ ）産生が上昇するが、非形質転換細胞ではこの増加が見られない事が明らかになっている⁴³。なお、このO $^{·2}$ の増加は0.02~0.2Gy（20~200mGy）の範囲で線量依存的であった。この観察は、軽度のストレスに対するエピセルコム応答の概念を支持する。

他の研究者らは細胞培養を用いて、低線量の電離放射線（X線、ガンマ線）が新生物形質転換頻度を自然発生レベル以下に低下させる可能性がある、一方線量が増加するにつれて（すなわち、ホルミシス応答）減少することを示した^{46~49}。ホルミシス的利益の低下は形質転換細胞の選択的除去に繋がる形質転換細胞と非形質転換細胞間の細胞間シグナル伝達に関連するかも知れない。

組織の相互作用

腫瘍抑制と制御には、組織レベルの相互作用（細胞増殖の接触阻害、細胞間接合を介したシグナル伝達と制御分子の交換、隣接する細胞や間質による調節因子の分泌）が重要である⁵⁵。従って、これらの相互作用は発がん過程に対するバリアーの役割を果たすことになる。

がんを促進する炎症の抑制

全身に1 Gyを超える大量の放射線を照射した場合には炎症反応が引き起こされる可能性があり、この場合にはがんが促進される可能性がある⁵²。多くの基礎的実験により、少線量の放射線はいくつかの炎症過程を抑制できることが示されている⁵²⁻⁵⁴。この抑制には内皮細胞への白血球接着の阻止、誘導性一酸化窒素シンターゼ (iNOS) 活性の低下、およびマクロファージ中の酸化バーストの減少が関与している。

タバコの煙には化学物質ベンゾ[a]ピレン (BaP) が含まれ、体内で代謝されると炎症を促進する発癌物質BaPジオールエポキシド(BPDE)が生成される。この代謝産物が高い免疫抑制レベルで動物に投与された場合には、肺がんが惹起される。さらに、タバコの煙構成物質はヒトにおいて炎症や関連肺がんを引き起こす。重要なことに、ヒトにおける肺がん（喫煙関連がんを含む）は、家庭内のラドンに長期間、低～中程度の曝露で抑制されていることが判明しており、又動物実験でもラドン投与により抑制されていることが示されている⁸。

BPDEは潜在的ながんを引き起こす肺上皮細胞（新生物形成した場合）の微小環境（例えば間質細胞）を修飾することから、低線量 γ 線のBPDE暴露に対する間質細胞変化に対する効果を培養細胞で検討した研究がある⁵⁸。この研究はタバコ喫煙者の肺癌発症の必須過程であるヒト気管支上皮細胞 (HBEC) の新生物形質転換に着目したものである。本研究では細胞培養/培地移入手技を用いている。はじめに、BPDEがヒト肺線維芽細胞からの前炎症性サイトカイン（インターロイキン-6 (IL-6)、その他）の分泌を誘発し、本化学物質が新生物形質転換を促進することを示した。さらに重要なことに、1回の低線量 0.09Gy (90mGy) の γ 線照射は IL-6 分泌を抑制し、この結果HBECの新生物形質転換に対するバリアーが増強された。LNT仮説に従えば、喫煙に関連する障害が増強されるはずであるが、反対にこの障害は抑制された。従って 喫煙者の肺がんに対する低線量放射線の防護効果は、がん惹起に関するLNTリスクモデルを支持しない事になる。

全身でのがんバリアー

がん発生に対する先天性バリアーのいくつかは全身レベルで作用し、低線量放射線によっても強化される。

抗がん免疫

全身での細胞性と体液性が協調した抗腫瘍免疫によりがん細胞を排除することができる。残念なことに、腫瘍は増殖を可能にすべく微小環境を変化させことで生体内免疫系を局所的に抑制する。この抑制方法としては、免疫抑制能を有する制御性T細胞 (Tregs) の補充である。

高線量の放射線が抗がん免疫を抑制し、癌の発生を促進する一方、低線量・線量率の放射線は抗がん免疫学バリアーを増強する事が現在認められている⁵⁹⁻⁶⁴。この見解を支持する生態学的研究に、ブラジル、中国、インド(ケララ州)、米国、日本の三朝・ラドン温泉地区等、高バックグラウンド地域居住者は、低バックグラウンド住民住に比べてがん死亡率が低いと言うものがある⁶⁵⁻⁶⁸。中国広東省居住者のうち、高バックグラウンド地域の者はがん死亡率が有意に低くなっている^{59,69}。さらに、同様の結果が他の住民や動物実験研究でも報告されている⁷⁰⁻⁷²。

臨床でのがんの放射線治療での低線量放射線の使用後に、ナチュラルキラー (NK) 細胞、樹状細胞、マクロファージ、及び T細胞などのいくつかの免疫関連細胞の活性化や肥満細胞活性の上昇が観察されている^{63,74}。Tregの減少、サイトカイン応答の変化（例えば、IL-2やIFN-γ分泌の増加、及びTGF-βレベルの低下）、及び抗体産生の増加も観察されている⁶⁴。

低線量のX線又はγ線による腫瘍増殖速度の遅延や転移の抑制が系統の異なる種々のマウスを用いた基礎実験で示されており、これら結果は抗がん免疫の増強と相關していた^{64,75,76}。低線量放射線による抗腫瘍免疫の増強は、抗原提示細胞 (APC) とTリンパ球の誘導を少なくとも部分的に惹起し、免疫学的シナプス内の細胞間反応を促進することが報告されている⁶¹。CTLA-4、サイトカイン (IL-10、IL-4 等)、c-AMP、プロテインキナーゼA等の免疫抑制に関与する分子の発現は低線量照射後に減少し、抗腫瘍免疫バリアーの強化に繋がる⁶¹。低線量放射線の照射はNK活性、脾細胞の抗体依存性細胞傷害 (ADCC) 活性、さらにCD25 (IL-2 受容体) 等の細胞表面分子や免疫系シグナル伝達分子等のいくつかの他の抗がん因子を増加させる。しかし、低線量放射線照射に対する免疫系の応答は、細胞、線量域、線量率、および照射後の経過時間と共に変化する⁵⁹。

低線量 γ 線によって誘導される内因性抗酸化物質であるグルタチオン濃度とNK活性/ADCC（抗体依存性細胞傷害性）活性に相関性を検討した研究があり、ICR正常マウスから得られた培養脾細胞に還元グルタチオンを添加すると、用量依存的にNK及びADCC活性は何れも上昇した；ICRマウス脾細胞のNK細胞活性は、0.5Gy (500mGy) のが γ 線照射後4～6時間に増加、その後低下、24時間後に照射前の活性に戻った。ADCC活性についても同様の経時変化がみられた。これら細胞性免疫能の上昇によりエーリッヒ固体がん担がんマウスでの増殖の遅延が得られたものと思われる⁷⁷。これらの結果は、低線量の放射線照射がグルタチオンの誘導を介して体内で抗腫瘍免疫を活性化できるという見解を支持している。同一研究グループでは、エーリッヒ固体腫瘍を有するマウスにおけるTh1/Th2免疫バランスに対する0.5Gy (500mGy) の反復（分画） γ 線照射の影響についても検討した⁷⁸。その結果、分割照射により正常組織に対する重篤な損傷を軽減し、又腫瘍の成長を遅延させた。さらに、NK 及び ADCC 活性が増強された。担がんマウス脾細胞培養系での放射線照射はTh2サイトカインであるIL-4産生には変化がみられなかったが、Th1サイトカインであるIFN- γ 産生が増加させた事から、結果としてTh1シフトの指標であるIFN- γ /IL-4 比を上昇させた。放射線照射はまた、マクロファージにおけるIL-12産生と低下したグルタチオンのレベルを増加させた。これらの知見は、中程度の放射線照射の分画照射による先天性がんバリアーの増強を反映している。

低線量の放射線照射が有効なT細胞免疫を調整する表現型 (iNOS +/M1と呼ばれる) へのマクロファージ分化を引き起こすことも実証されている⁷⁹。即ち、局所の低線 γ 線照射が、異常な血管系の正常化とヒト肺臓がんにおける腫瘍特異的T細胞の効率的な動員を引き起こし、又自発的及び異種移植（異種組織移植）マウスモデルにおけるT 細胞媒介性腫瘍拒絶を誘導する事が示されている。

腫瘍細胞をマウスに注射した人工腫瘍転移モデルを用いて、低線量放射線による抗がんバリアを高めることにより転移抑制の研究を行った研究が有る^{80,81}。この研究では、0.1 又は 0.2Gy (100又は200mGy) のX線は肺への人工腫瘍転移の発症を阻害し、その効果はNK活性上昇が部分的に関与していた。同研究グループはまた、0.1又は0.2Gy (100または200mGy) のX線のマウスへの単回照射による肺への腫瘍転移阻害が、一酸化窒素を多量に産生するマクロファージの細胞分裂活性の刺激によるものである事を他の実験で明らかにしている。

ラドンの摂取と吸入

ラドンが炎症を抑制し、免疫系を刺激するという見解は多くの研究結果から支持される。炎症の抑制は、炎症関連疾患の抑制から間接的に推測することができる。抗腫瘍免疫の刺激はがん転移の抑制から推測することができる。研究者らは、先天性がんバリアーを増強することにより、ラドン（ α 線源）の経口摂取によるがん転移に及ぼす影響について検討した研究がある⁸³。マウスB16メラノーマ細胞（ 5×10^4 細胞）を尾静脈より投与した6週齢雄C57BL/6マウスでの肺転移病巣の数はラドン摂取（飲料水中）群で、対照群と比較して有意に減少した。

さらに、ジニトロフルオロベンゼン(DNP)-アスカリスで免疫したB ALB/cマウス由来の脾細胞におけるIFN- γ /IL-4 比(Th1/Th2バランス)はラドン含有水の摂取によって有意に増加した。この結果は、摂取したラドンによる免疫系の有益な制御（抗腫瘍免疫）を示すと解釈されている。私達は常に、室内のラドンに暴露されている。実際、室内のラドン水準は厳しく規制されており、新しい住宅購入の際に考慮される。居住室内ラドン曝露に関連した肺がんの疫学的研究と米国環境保護庁の家庭内肺がん低下(治療)ラドン濃度として約4 pCi/Lを見出している。曝露-応答関係はホルミシス関係にあり室内のラドンを減らすことはある場合、特に喫煙者の肺がんリスクを高める事になるかも知れない¹⁵。

考察

本稿では、低線量の放射線による軽度のストレスによって増強される先天性がんのバリアーに関する分子、細胞、組織、器官、全身レベルでの現況をレビューした。低線量放射線の有益な効果は、エピレギュレート（遺伝子発現後に制御）されたDNA修復・抗酸化産生、異常細胞（新規形質転換細胞）の選択性的p-53非依存的アポトーシス、炎症の抑制、及びがん抑制シグナルの抑制とともに抗腫瘍免疫等が挙げられる。がん抑制に関するこれらの効果は、何れも低線量の電離放射線によって刺激され、いくつかの化学的ストレスや運動を含む軽度のストレスによっても刺激されるであろう。低線量放射線によるがん抑制メカニズムとその増強は、放射線誘発がんのLNTリスクモデルには科学的根拠がないという以前の結論と一致する。

低線量や中線量の放射線による炎症の抑制は、炎症性疾患の重篤度を低下させる可能性があり、又がん抑制にも役立つであろう。実際、住居内ラドンは

ヘビースモーカーでみられる肺がんの予防に役立っているのであろう。そうであれば、室内のラドン濃度を下げた場合には、喫煙により惹起される肺がんリスクが上昇する事があるかも知れない⁸⁷。

がん抑制に関する低線量放射線の保護効果の存在は、放射性発がんに関するLNTリスクモデルを本質的に無効にする。従って、低線量による障害ではなく、健康上の利益に関する多くの証拠があるにも拘らず、何故、世界中の規制機関や他の政府機関によって LNT がんリスクモデルが使用され続けられているのか？と、私達は問いたい。本モデルに準拠することにより、1986年の切尔ノブイリ原子力事故後には妊婦での非常に多くの不必要的放射線恐怖症関連の流産が発生、又2011年の福島原発事故後には、避難に伴うストレスにより1,000人を超える人が亡くなったという極めて遺憾な事実がある。死亡者がたことを考えると、脆弱な高齢者）^{88,90} 先の疑問に対する回答は、“LNT 仮説は今日、その信頼性と妥当性の試みと思われるデータの調整と帰無仮説として LNT 仮説の不適切な使用を含む LNT 結果を優先する他の手順を使用した信頼性が低く、ひどく欠陥のある疫学の研究に基づいて正当化されたものである”ということである⁸⁸。

信頼性の低い疫学研究の結果に依拠し、一方でこれまでの基礎的及び臨床結果を無視し続けることは、私達社会にとっては実際非常にコストが掛かる事である。LNT 仮説に準拠した放射線の規制は、がん・他の疾患の予防及び疾患治療での低線量放射線の使用を制限している。今正に、低線量放射線がんリスクアセスメントのためのLNTモデルを廃止し、科学的に有効な理論に依拠する時が来たと思われる。この見解は、他の多くの出版物でも支持されている
9,10,14,15,19, 43,44,51,54,57,84-88,91。

結論

低線量の電離放射線は有害ではなく寧ろ有益である様である。高線量の放射線は生体に備わった先天性がんバリアーを減弱するが、低線量の放射線は増強する。多くの基礎実験結果とこれらの機序の解明により、LNT モデルは不合理、且つ有害である事から、廃止すべきであると考える。

引用文献

1. Karam PA, Leslie SA. Calculation of background beta-gamma radiation dose through geologic time. *Health Phys* 1999; 77:662-667.

2. Seong KI, Seo S, Lee D, et al. Is the linear no-threshold dose-response paradigm still necessary for the assessment of health effects of low dose radiation? *J Korean Med Sci* 2016; 31:S10-S23.
3. Kojima S, Takai E, Tsukimoto M. ATP released from low-dose gamma ray-irradiated cells activates intracellular antioxidant systems via purine receptors. *J Anti Aging Med* 2011; 8(7):108-113.
4. Yamaoka K, Kojima S, Takahashi M, Nomura T, Iriyama K. Change in glutathione peroxidase synthesis along with that of superoxide dismutase synthesis in mice spleens after low-dose x-ray irradiation. *Biochem Biophys Acta* 1998; 1381(2):265-270.
5. Kojima S, Matsuki O, Nomura T, et al. Induction of mRNAs for glutathione synthesis-related proteins in mouse liver by low doses of γ -rays. *Biochem Biophys Acta* 1998; 1381:312-318.
6. Kojima S, Matsuki O, Nomura T, et al. Localization of glutathione and induction of glutathione synthesis-related proteins in mouse brain by low doses of γ rays. *Brain Res* 1998; 808:262-269.
7. Kojima S, Ishida H, Takahashi M, Yamaoka K. Elevation of glutathione induced by low-dose gamma rays and its involvement in increased natural killer activity. *Radiat Res* 2002; 157:275-280.
8. Kataoka T. Study of the antioxidative effects and anti-inflammatory effects in mice due to low-dose X-irradiation or radon inhalation. *J Radiat Res* 2013;54(4):587-596.
9. Scott BR, Di Palma, J. Sparsely ionizing diagnostic natural background radiations are likely preventing cancer and other genomic-instability- associated diseases. *Dose Response* 2007; 5:230-255.
10. Vaiserman AM. Hormesis, adaptive epigenetic reorganization, and implications for human health and longevity. *Dose Response* 2010; 8(1): 16-21.
11. Scott BR. Modeling DNA double-strand break repair kinetics as an epiregulated cell-community-wide (epicellcom) response to radiation stress. *Dose Response* 2011;9:579-601.
12. Vojta A, Zoldos V. Adaptation or malignant transformation: The two faces of epigenetically mediated response to stress. *Biomed Res Int* 2013; Article ID 954060, <http://dx.doi.org/10.1155/2013/954060>.
13. Pan D, Du Y, Hu B. The role of epigenetic modulation in the cellular response to ionizing radiation. *Int J Radiat* 2015; 2(1):7-14.

14. Feinendegen LE. 2010 Marie Curie prize lecture: low-dose induced protection invalidates the linear-no-threshold model in mammalian bodies—a system-biology approach. *Int J Low Radiation* 2011; 8(2):78-95.
15. Scott BR, Belinsky SA, Leng S, et al. Radiation-stimulated epigenetic reprogramming of adaptive-response genes in the lung: an evolutionary gift for mounting adaptive protection against lung cancer. *Dose Response* 2009;7:104-131.
16. Koana T, Okada MO, Ogura K, Tsujimura H, Sakai K. Reduction of background mutations by low-dose X irradiation of *Drosophila* spermatocytes at a low dose rate. *Radiat Res* 2007; 167:217-221.
17. Muller HJ. Artificial transmutation of the gene. *Science* 1927; 46:84-87.
18. Ogura K, Magae J, Kawakami Y, Koana T. Reduction in mutation frequency by very low-dose gamma irradiation of *Drosophila melanogaster* germ cells. *Radiat Res* 2009; 171:1-8.
19. Calabrese EJ. On the origins of the linear no-threshold (LNT) dogma by means of untruths, artful dodges and blind faith. *Environ Res* 2015; 142:432-442.
20. Rothkamm K, Löbrich M. Evidence for a lack of DNA double-strand break repair in human cells exposed to very low x-ray doses. *PNAS* 2003; 100(9):5057-5062.
21. Kojima S, Oshima Y, Nakatsukasa H, Tsukimoto M. Role of ATP as a key signaling molecule mediating radiation-induced biological effects. *Dose Response* January-March 2017. Published online Feb 15, 2017. doi: 10.1177/1559325817690638 journals.sagepub.com/home/dos.
22. Jackson SP, Bartek J. The DNA-damage response in human biology and disease. *Nature* 2009; 461:1071-1078.
23. Sokolov M, Neumann R. Global gene expression alterations as a crucial constituent of human cell response to low doses of ionizing radiation exposure. *Int J Mol Sci* 2016; 17(1):55. doi:10.3390/ijms17010055.
24. Campisi J. Cellular senescence as a tumor-suppressor mechanism. *Trends Cell Biol* 2001; 11(11):S27-S31. doi: 10.1016/S0962-8924(01)02151-1.
25. Wright WE, Shay JW. Cellular senescence as a tumor-protection mechanism: the essential role of counting. *Curr Opin Genet Dev* 2001; 11(1):98-103. doi: 10.1016/S0959-437X(00)00163-5.
26. Ben-Porath I, Weinberg RA. The signals and pathways activating cellular senescence. *Int J Biochem Cell Biol* 2005; 37(5):961-976. doi: 10.1016/j.biocel.2004.10.013.

27. Davalos AR, Coppe JP, Campisi J, Desprez P. Senescent cells as a source of inflammatory factors for tumor progression. *Cancer Metastasis Rev* 2010; 29:273-283. doi: 10.1007/s10555-010-9220-9.
28. Kulju KS, Lehman JM. Increased p53 protein associated with aging in human diploid fibroblasts. *Exp Cell Res* 1995; 217(2):336-345. doi: 10.1006/excr.1995.1095.
29. Narita M, Nunez S, Heard E, et al. Rb-mediated heterochromatin formation and silencing of E2F target genes during cellular senescence. *Cell* 2003; 113(6):703-716. doi: 10.1016/S0092-8674(03)00401-X.
30. Sabin RJ, Anderson RM. Cellular senescence--its role in cancer and the response to ionizing radiation. *Genome Integr* 2011; 2(1):7. doi: 10.1186/2041-9414-2-7.
31. Panse J, Hipp M-L, Bauer G. Fibroblasts transformed by chemical carcinogens are sensitive for intercellular induction of apoptosis: implications for the control of oncogenesis. *Carcinogenesis* 1997; 18(2):259-264.
32. Herdener M, Heigold S, Saran M, Bauer G. Target cell-derived superoxide anions cause efficiency and selectivity of intercellular induction of apoptosis. *Free Radic Biol Med* 2000; 29:1260-1271.
33. Bauer G. Reactive oxygen and nitrogen species: efficient, selective, and interactive signals during inter-cellular induction of apoptosis. *Anticancer Res* 2000; 20:4115-4139.
34. Bauer G. Low dose radiation and intercellular induction of apoptosis: potential implications for control of oncogenesis. *Int J Radiat Biol* 2007; 83:873-888.
35. Hipp M-L, Bauer G. Intercellular induction of apoptosis in transformed cells does not depend on p53. *Oncogene* 1997; 15(7):791-797.
36. Kundrát P, Bauer G, Jacob P, Friedland W. Mechanistic modelling suggests that the size of preneoplastic lesions is limited by intercellular induction of apoptosis in oncogenically transformed cells. *Carcinogenesis* 2012; 33:253-259.
37. Kundrát P, Friedl W. Impact of intercellular induction of apoptosis on low-dose radiation carcinogenesis. *Radiat Prot Dosimetry* 2015; 166(1-4):170-173. doi:10.1093/rpd/ncv169.
38. Chittenden T, Harrington EA, O'Connor R, et al. Induction of apoptosis by the Bcl-2 homologue Bak. *Nature* 1995; 374:733-736.
39. Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicol Pathol* 2007; 35:495-451.
40. Abdelrazzak AB, Stevens DL, Bauer G, O'Neill P, Hill MA. The role of radiation

- quality in the stimulation of intercellular induction of apoptosis in transformed cells at very low doses. *Radiat Res* 2011; 176:346-355.
41. Degenhardt K, Mathew R, Beaudoin B, et al. Autophagy promotes tumor cell survival and restricts necrosis, inflammation, and tumorigenesis. *Cancer Cell* 2006; 10:51-64.
 42. Portess DI, Bauer G, Hill M, Hill MA, O'Neill P. Low-dose irradiation of nontransformed cells stimulates the selective removal of precancerous cells via intercellular induction of apoptosis. *Cancer Res* 2007; 67:1246-1253.
 43. Scott BR. It's time for a new low-dose-radiation risk assessment paradigm—one that acknowledges hormesis. *Dose Response* 2008; 6:333- 351.
 44. Scott BR. Low-dose risk extrapolation fallacy associated with the linear- no-threshold model. *Hum Exp Toxicol* 2008; 27:163-168.
 45. Tremme J, Bauer G. Low-dose gamma irradiation enhances superoxide anion production by nonirradiated cells through TGF- β 1-dependent bystander signaling. *Radiat Res* 2013; 179:422-432.
 46. Azzam EI, de Toledo SM, Raaphorst GP, Mitchel RE. Low-dose ionizing radiation decreases the frequency of neoplastic transformation to a level below the spontaneous rate in C3H 10T1/2 cells. *Radiat Res* 1996;146:369- 373.
 47. Redpath JL, Antoniono RJ. Induction of an adaptive response against spontaneous neoplastic transformation in vitro by low-dose gamma radiation. *Radiat Res* 1998; 149(5):517-520.
 48. Redpath JL, Liang D, Taylor TH, et al. The shape of the dose-response curve for radiation-induced neoplastic transformation in vitro: evidence for an adaptive response against neoplastic transformation at low doses of low-LET radiation. *Radiat Res* 2001;156:700-707.
 49. Redpath JL, Short SC, Woodcock M, Johnston PJ. Low-dose reduction in transformation frequency compared to unirradiated controls: the role of hyper-radiosensitivity to cell death. *Radiat Res* 2003; 159(3):433-436.
 50. Liu SZ. On radiation hormesis expressed in the immune system. *Crit Rev Toxicol* 2003; 33(3&4):431-441.
 51. Aurengo A, Averbeck D, Bonnin A, et al. Dose-effect Relationships and Estimation of the Carcinogenic Effects of Low Doses of Ionizing Radiation. French Academy of Sciences—French National Academy of Medicine; Mar 30, 2005.
 52. Frey B, Hehlgans S, Rödel F, Gaapl US. Modulation of inflammation by low and high

- doses of ionizing radiation: implications for benign and malign diseases. *Cancer Lett* 2015 Nov 28; 368(2):230-237. doi: 10.1016/j.canlet.2015.04.010.
53. Rödel F, Frey B, Gaipl U, et al. Modulation of inflammatory immune reactions by low-dose radiation: molecular mechanisms and clinical application. *Curr Med Chem* 2012; 19:1741-1750.
54. Scott BR. Radiation-hormesis phenotypes, the related mechanisms and implications for disease prevention and therapy. *J Cell Commun Signal* 2014; 8:341-352. doi: 10.1007/s12079-014-0250-x.
55. Bruce V, Belinsky SA, Gott K, et al. Low-dose gamma-radiation inhibits benzo[a]pyrene-induced lung adenoma development in A/J mice. *Dose Response* 2012; 10:516-526.
56. Thompson RE, Nelson DF, Popkin JH, Popkin Z. Case-control study of lung cancer risk from residential radon exposure in Worcester County, Massachusetts. *Health Phys* 2008; 94:228-241.
57. Scott BR. Residential radon appears to prevent lung cancer. *Dose Response*. 2011; 9:444-464.
58. 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; 33:1368-1374.
59. Farooque A, Mathur R, Verma A, et al. Low-dose radiation therapy of cancer: role of immune enhancement. *Expert Rev Anticancer Ther* 2011; 11:791-802.
60. 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.
61. Liu SZ. Nonlinear dose-response relationship in the immune system following exposure to ionizing radiation: mechanisms and implications. *Nonlinearity Biol Toxicol Med* 2003; 1(1):71-92.
62. Ren H, Shen J, Tomiyama-Miyaji C, et al. Augmentation of innate immunity by low-dose irradiation. *Cell Immunol* 2006; 244(1):50-56.
63. Zhang Y, Liu SZ. Effect of low dose radiation on immune functions of tumor-bearing mice. *Chin J Radiol Health* 1996; 5:235-237.
64. Liu SZ. Cancer control related to stimulation of immunity by low-dose radiation. *Dose Response* 2007; 5(1):39-47.

65. Mifune M, Sobue T, Arimoto H, et al. Cancer mortality survey in a spa area (Misasa, Japan) with a high radon background. *Jpn J Cancer Res* 1992; 83(1):1-5.
66. Wei LX, Zha YR, Tao ZF, et al. Epidemiological investigation of radiological effects in high background radiation areas of Yangjiang, China. *J Radiat Res (Tokyo)* 1990; 31(1):119-136.
67. Nambi KS, Soman SD. Environmental radiation and cancer in India. *Health Phys* 1987;52:653-657.
68. Kojima S, Tsukimoto M, Shimura N, et al. Treatment of cancer and inflammation with low-dose ionizing radiation: three case reports. *Dose Response* 2017; 15(1).doi: 10.1177/1559325817697531.
69. Liu SZ, Xu GZ, Li XY. A restudy of the immune functions of inhabitants in an area of high natural radioactivity in Guangdong. *Chin J Radiol Med Prot* 1985; 5:124-127.
70. Miller AB, Howe GR, Sherman GJ, et al. Mortality from breast cancer after irradiation during fluoroscopic examinations in patients being treated for tuberculosis. *N Engl J Med* 1989; 321:1285-1289.
71. Kendall GM, Muirhead CR, MacGibbon BH, et al. Mortality and occupational exposure to radiation: first analysis of the National Registry for Radiation Workers. *BMJ* 1992; 304:220-225.
72. Liu SZ, Cai L, Sun SQ. Induction of a cytogenetic adaptive response by exposure of rabbits to very low dose-rate γ -radiation. *Int J Radiat Biol* 1992; 62(2):187-190.
73. Safwat A. The role of low-dose total body irradiation in treatment of non-Hodgkin's lymphoma: a new look at an old method. *Radiother Oncol* 2000; 56(1):1-8.
74. Liu R, Xiong S, Zhang L, Chu Y. Enhancement of antitumor immunity by low-dose total body irradiations associated with selectively decreasing the proportion and number of T regulatory cells. *Cell Mol Immunol* 2010; 7:157-162.
75. Li XY, Chen YB, Xia FQ. Effect of low dose radiation on growth of implanted tumor and cancer induction in mice. *Chin J Radiol Health* 1996;5:21-23.
76. Jin AX, Wang SY, Wei DY. Mechanism of low level ionizing radiation in inhibiting B16 melanoma blood-born pulmonary metastasis. *Chin J Radiol Med Prot* 1997; 17: 236-239.
77. Kojima S, Nakayama K, Ishida H. Low dose γ -rays activate immune function via induction of glutathione and delay tumor growth. *J Radiat Res* 2004; 45:33-39.
78. Hayase H, Ohshima Y, Takahashi M, Kojima S. The enhancement of Th1 immunity and

- the suppression tumor growth by low-dose γ -radiation. *Int J Low Radiation* 2013; 5: 275-298.
79. Klug F, Prakash H, Huber PE, et al. Low-dose irradiation programs macrophage differentiation to an iNOS+/M1 phenotype that orchestrates effective T cell immunotherapy. *Cancer Cell* 2013; 24(5):589-602. <http://dx.doi.org/10.1101/j.ccr.2013.09.014>.
80. Cheda A, Wrembel-Wargocka J, Lisiak E, et al. Single low doses of x-rays inhibit development of experimental tumor metastases and trigger the activities of NK cells in mice. *Radiat Res* 2004; 161:335-340.
81. Cheda A, Wrembel-Wargocka J, Lisiak E, et al. Inhibition of the development of pulmonary tumor nodules and stimulation of the activity of NK cells and macrophages in mice by single low doses of low- LET radiation. *Int J Low Radiation* 2004; 1:171-179.
82. Nowosielska EM, Wrembel-Wargocka J, Cheda A, Lisiak E, Janiak MK. Enhanced cytotoxic activity of macrophages and suppressed tumor metastases in mice irradiated with low dose x-rays. *J Radiat Res* 2006; 47:229-236.
83. Takahashi M, Kojima S. Suppression of atopic dermatitis and tumor metastasis in mice by small amounts of radon. *Radiat Res* 2006; 165:337-342.
84. Tubiana M. Dose-effect relationships and estimation of the carcinogenic effects of low doses of ionizing radiation: the joint report of the Academy of Sciences (Paris) and the National Academy of Medicine. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63(2):317-319.
85. Tubiana M, Feinendegen LE, Yang C, Kaminski JM. The linear no-threshold relationship is inconsistent with radiation biologic and experimental data. *Radiology* 2009; 251(1):13-22.
86. Jaworowski A. The paradigm that failed. *Int J Low Radiat* 2008;5(2):151-155. 87. Chen WL, Luan YC, Shieh MC, et al. Is chronic radiation an effective prophylaxis against cancer? *J Am Phys Surg* 2004; 9:6-10.
88. Scott BR. Avoiding diagnostic imaging may be the real health risk, not imaging. *J Am Phys Surg* 2016; 21(3):74-80.
89. Tricholoulos, D. The victims of Chernobyl in Greece: induced abortions after the accident. *Brit Med J* 1987;295:1100. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.295.6606.1100>.
90. Knudsen LB. Legally induced abortions in Denmark after Chernobyl. *Biomed*

Pharmacother 1991; 45:229-231.

91. Cohen BL. The linear no-threshold theory of radiation carcinogenesis should be rejected. *J Am Phys Surg* 2008; 13:70-76.