

Hormetic response to low-dose radiation: focus on the immune system and its clinical implications

低線量放射線に対するホルミシス応答：免疫系への作用とその臨床への拘り

Jiwei Cui¹, Guozi Yang^{1,2}, Zhenyu Pan², Yuguang Zhao¹, Xinyue Liang¹, Wei Li¹ and Lu Cai^{1,3}

¹Cancer Center, the First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China

²Department of Radiation-Oncology, the First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China

³The Pediatric Research Institute, the Departments of Pediatrics, Radiation Oncology, Pharmacology and Toxicology of the University of Louisville, Louisville, KY 40202, USA

Int. J. Mol. Sci., 2017, 280; DOI:10.3390/ijms 18020280.

翻訳者 東京理科大学 名誉教授 小島周二

要旨

電離放射線と免疫系との相互関係は複雑で多くの因子が関与し、さらに放射線の量・種類及び免疫細胞型に依存する。高線量の放射線は、通常免疫抑制をもたらすが、低線量放射線（Low-Dose Radiation = LDR）は免疫ホルミシスとして様々な免疫応答を調節する。基礎的な分子メカニズムはまだ完全に理解されていないが、LDR は自己免疫疾患や悪性腫瘍の治療に臨床的に使用されている。これらの基礎研究及び臨床研究における進歩は、LDR 媒介性の免疫調節による調和された現象は臨床に応用できる可能性を大いに示唆する。これらの LDR 媒介性免疫調節作用の臨床応用とそのホルミシス効果をより良く理解する事を目的として、本論文では最近の研究の進展を要約する。

1. 序論

低線量放射線（LDR）の生体に対する有益な作用が、過去数十年に渡っては明らかとなっていることから、これらの臨床応用が可能と言える。高線量放射線（HDR）とは対照的に、LDR は細胞の成長と発達を促進、老化プロセスを抑制、さらに免疫機能を高めことから、がんの進行を遅延させることが可能と思われる [1,2]。この興味深い LDR の有益な効果は、しばしば“放射線ホルミシス”と呼ばれる [3]。LDR の免疫系に及ぼす作用は多くの科学者の注目を集め、ヒトの健康に大きなインパクトを与える。

免疫系は環境危険因子に対する最も重要な防御系の 1 つであり、電離放射線によっても大きな影響を受ける。LDR は様々な免疫応答プロセスを調節し、免疫ホ

ルミシスの特性を示す。インビトロ及びインビボ研究により、LDR の自然免疫及後天性免疫に対する調節作用が免疫細胞の状態、免疫系の微小環境と免疫細胞の相互作用を含む多くの要因に依存することが確認されている [4-6]。前臨床試験（動物実験）では、LDR がいくつかの免疫関連疾患の治療に有効であることが示唆されている [7,8]。例えば、LDR は体の免疫機能を増強することによって、感染症や悪性腫瘍の発症を抑制する [9,10]。一方、LDR が過剰な自己免疫反応を制御することによって、関節炎や自己免疫性脳脊髄炎等の自己免疫疾患を改善することも可能である [11-13]。これらの基礎実験は LDR 介在性の免疫系調節により臨床での有効性を示唆する現象であると思われる。

2. LDRが免疫系に及ぼすホルモン作用

ヒトの免疫系には、主として先天性（自然）免疫及び後天性（獲得／適応性）免疫が存在する。先天性免疫系は、病原体の侵入に対応して直ちに作動する生体の最初の防衛系である。この系には、主にナチュラルキラー（NK）細胞、マクロファージ、及び樹状細胞（DC）が関与する。一方適応性免疫では、特定の病原体に対して先天性免疫系で記憶された病原体に対しさらに応答増強される。この過程には、細胞性免疫と体液性免疫細胞（T細胞及びB細胞が関与）が関与する。LDR はコンカナヴァリンA（Con A）等のマイトジエンに対する免疫細胞の増殖反応応答を増強し、免疫細胞集団及びサイトカイン放出を変化させるだけでなく、先天性免疫細胞及び適応性免疫細胞の相互作用を増強することによって、免疫応答を増強することが報告されている [5,14-17]。

2.1. 先天性免疫に対する LDR のホルミシス作用

先天性免疫系細胞は、侵入する病原体に対する最初の防御系統として作用する。先天性免疫に対する LDR のホルミシス作用は主として先天性免疫細胞の調節と報告されている。

2.1.1. NK細胞に対するLDRの効果

先天性免疫作用因子として、NK 細胞はウイルス、細菌、真菌、及び原虫感染に対する免疫監視において重要な役割を果たす [18]。炎症性サイトカインの分泌及び細胞傷害活性を介して、NK 細胞は感染細胞や形質転換細胞を排除することができる。インビトロ及びインビボでの私達及び他の研究者は、LDR が細胞増殖を刺激し、NK 細胞の細胞傷害性機能を促進することによって、NK 細胞の活性を増強し得ることを明らかにした [19-21]。さらに、Sonn らは、低濃度のインターロイキン-2 (IL-2) 又は外来性病原体等のサイトカインに曝露されたことがある NK 細胞では細胞傷害性が相乗的に増強されることを実証した [22]。また、LDR は内分泌系及び中枢神経系を刺激することによって間接的に NK 細胞媒介細胞傷害に影響を及ぼし得るとされている [23]。

NK 細胞の LDR 誘導性活性化に関しては既に多くの報告があるにも拘らず、この現象

の分子機序は明らかでなく、なお議論の余地がある。Sonn らは、LDR 誘発 NK 細胞傷害性の増強は NK 細胞の早期又は後期アポトーシス、又は NK 活性化受容体(NK1.1, NKG2D, CD69、及び 2B4) の変化に起因するのではないかと報告した [22]。しかし反対に、LDR が NK 細胞のアポトーシスを減少させると言う異なる研究報告もある [24]。さらに、LDR 誘導 NK 細胞活性増強の最も可能性のある機構に IL-2, IL-12、インターフェロン(IFN- γ) 及び腫瘍壞死因子(TNF- α) 等のサイトカインの分泌やグルタチオン産生の上昇が関与している事が報告されている [14,25]。私達に研究では、LDR 誘導 NK 細胞活性化に p38/MAPK (マイトイジェン活性化プロテインキナーゼ) シグナル伝達経路が関連していることを明らかにした [21]。この効果を免疫関連疾患の治療に応用する為には、LDR 誘導 NK 細胞活性化の根底にある正確な機序に関するさらなる研究が必要であろう。

2.1.2. マクロファージへの LDR の影響

マクロファージは病原体の排除や組織の恒常性維持に重要な役割を果たす先天性免疫細胞である [26-28]。特定の組織及び微環境情報はマクロファージの分化及び特化した活性型である“古典的”(M1 型) 又は“代替”(M2) 表現型のいずれかに誘導する。M1 マクロファージは免疫応答を増強するために T ヘルパー1 型(Th1) 細胞を活性化することができ [29]、一方 M2 マクロファージは血管新生のような組織再修飾過程を促進するために、T ヘルパー2 型細胞(Th2) を介して抗炎症応答を媒介する [30]。また一方で、M2 マクロファージは腫瘍関連マクロファージ(TAMs) として知られており、腫瘍細胞の増殖、血管新生、浸潤、さらに転移を促進する [31-34]。

LDR は細胞傷害性 T 細胞の動員を制御し、固形腫瘍内で破壊させる誘導性一酸化窒素シンターゼ(iNOS +) 產生する M1 マクロファージの分化をプログラムすることが報告されている [9,12,35]。また、LDR は異なるマクロファージ細胞型の形質転換に影響を及ぼす。Prakash らは、LDR が TAM 分化を促進し、M1 表現型へ変換させることを見出した; この分化は、M1 產生サイトカインの誘導並びに前腫瘍形成及び M2 関連ターサイトカインの減少によって特徴づけられる [35]。反対に、LDR は M2 表現型を M1 マクロファージに誘導することもできる [36]。機構上、LDR 誘導マクロファージの分化は内皮細胞の活性化、Th1 ケモカインの発現並びに血管新生、免疫抑制及び腫瘍増殖因子の產生の抑制と部分的に関連している [35]。iNOS 経路と一酸化窒素(NO) 產生の阻害、連続的な酸化ストレス誘導及びスーパーオキシド產生の減少、及びプロテインキナーゼ-B(AKT) と p38/MAPK リン酸化の阻害もまた、マクロファージ機能に対する LDR の効果に関与している [37-40]。これらの *in vivo* 及び *in vitro* の知見は、マクロファージの分極化(M1 と M2 化) 機能に対する LDR の影響を強く示唆している。

2.1.3. LDR の樹枝細胞に対する効果

樹状細胞(DCs) は後天性免疫反応を開始する先天性免疫系で最も効果的で、且つ特異的抗原を提示する抗原提示細胞(APC) である [41]。DCs の免疫活性は DC の分化と成熟状態に依存する。免疫系での DCs の機能の特異性と複雑性により、LDR の本細胞に対する作用についての報告はまちまちである。Jahns らは初めて、ヒトの DC 細胞に対する LDR の直接作用を解析、*in vitro* での 0.5Gy の DC 前駆細胞への照射は未成熟 DCs あるいはリボ多糖類処理の成熟 DCs でのサイトカイン発現やプロファイルに何ら作用しない

ことを示した [42]。反対に、Shigematsu らは、0.05Gy の放射線の前照射を受けた DCs は T 細胞の増殖を高め、IL-2、IL-12、及び IFN- γ の生産を増加させることを報告した [43]。同様に、LDR が DCs 膜上の MHCs や CD1a、CD40、CD80、CD86 等の協刺激分子、さらに細胞内接着分子 (ICAMs) の発現を増強しないことを見出した [43]。しかしながら、これらの機序はまだ充分に明らかにされていない。

ここまで、LDR が先天性免疫細胞を刺激→後天性獲得免疫の活性化→免疫能の増強、に至るであろうと言うことを示した。今後は研究室間の線量、線量率、照射時間等から生ずるこれらの報告での矛盾点に着目し、DCs に対する LDR の作用機序を検討することが求められる。

2.2. 適応免疫に対する LDR ホルミシス作用

先天性免疫系と共に、後天性（適応／獲得）免疫は特定の病原体に対する初期応答後に免疫学的記憶が誘導される重要な免疫系であり、その後の病原体との遭遇に対する応答の増強に繋がる。後天性免疫には T 細胞及び B 細胞が関与する細胞性免疫成分と体液性免疫成分の二つがある。

2.2.1. LDR の T 細胞に対する作用

T 細胞は細胞性免疫で中心的な役割を演じ、三つの幅広いカテゴリーがある。In vitro 及び in vivo での実験で、LDR が母集団を増やすことができ、また CD4+ T 細胞 [44–47] の反応を増強させることができることを確認した。同様に、LDR 照射後に増強された CD8+ 細胞障害性 T 細胞 (CTL) 反応も観察された [17,48]。LDR の T 細胞免疫調節作用の分子機構には、活性化生存／情報伝達タンパク質（例えば、核転写因子 NF- κ B、p38/MAPK、c-ジュン N 末端キナーゼ JNK）、さらには免疫増強サイトカイン (IL-2 や IL-4) 産生を介した T 細胞活性の増強、反対に免疫抑制サイトカインである TGF- β 1 産生の抑制が関わっているかもしれない [49]。LDR によるこれらの情報伝達ネットワークの変化は、高められた T 細胞免疫を担うため、幾つかの CD マーカーとケモカインレベルの高めることにより示される特徴あるパターンから構成されている [50]。例えば、LDR により発現上昇すると報告されている CD マーカーには T 細胞受容体 TCR/CD3 [51]、CD2 [52]、CD4 [6]、さらに CD28 [53] がある。さらに、LDR は APC や T 細胞膜表面のマーカーを増強させることができ、この結果腫瘍細胞が誘導する自己抵抗性や抗腫瘍免疫が誘導される。

LDR 照射により制御性 T 細胞 (Tregs) の数や機能が顕著に低下したと言うマウスやラットでの幾つかの報告（最終的には抗腫瘍免疫を上げることになる）がある [54]。この LDR による Treg 低下の機序は明らかでないが、Wang らは、細胞障害性リンパ球関連抗原-4 (CTLA-4) が Treg 発現マウスで程々に低下することを報告している [55]。一方では、Treg 抑制作用を有する IL-10 が LDR により低下すると言う機序も報告されている [56,57]。これらの現象は、LDR による Treg を介した免疫応答の増強の主な駆動となるかも知れない。

反対に、LDR により Treg が増加することにより自己免疫疾患が抑制されることも動物実験で報告されている [58]。明らかに、LDR の Tregs に対する効果が両者で異なる（全く反対）が、この違いは各病態での微小環境が異なる、あるいは照射線量や照射方法が異なる事に起因する結果であろうと思われる。

2.2.2. B 細胞に対する LDR の効果

B 細胞は血漿やリンパ中を循環する抗体の産生に関与する主要な細胞であり、この過程は体液性免疫として知られている。報告によると、LDR は B 細胞の動態に種々の観点から影響を与える。同時に、B 細胞に対する LDR 作用の分子メカニズムも検討されている。

LDR は、サイクリン E、サイクリン依存性キナーゼ 2 (CDK2)、及びジンクフィンガーを含む転写因子ファミリーのメンバーである Ikaros タンパクのリン酸化レベルを上昇させることによって B リンパ芽球の増殖を増強する [59]。また、LDR は NF- κ B の活性化及び細胞分化因子 CD23 発現の誘導を介して、B 細胞分化を調節する [60]。さらに、LDR が全ゲノム DNA メチル化を増加させ、細胞外運動性失調症拡張失調症 (ATM) の放出を誘導し、酸化的リン酸化から好気性解糖への代謝シフトを促進することで、ヒト B 細胞の放射線耐性を増加させるとする報告が幾つかある [61,62]。これらの知見は、従来の放射線療法の前に LDR が B 細胞免疫応答を増強する可能性を有することを示唆している。とりわけ、LDR 誘発免疫ホルミシスは、主として先天性及び後天性免疫細胞の変化を介して起こる [63]。これらの影響は、少なくとも部分的には、自然高バックグラウンド放射線または放射線レベルの増加した職業環境を有する地域で LDR に曝された一部の人々において、特定の癌発生率の低下、又は寿命の延長を説明できるのかも知れない。しかし、相反する結果を示す研究も幾つかある [64,65]。これらの不一致は、職業的、環境的、および臨床的曝露の健康影響を正確に予測するためにはより制御されたモデルが必要であることを示唆する。

3. 免疫系に対する LDR 効果の臨床的意義

多くのヒトの疾患の原因は免疫機能不全に関連する。免疫機能の低下とは、免疫系が正常レベル以下した状態であり、この結果悪性腫瘍や生命を脅かす程の感染症を引き起こす。反対に、自己免疫疾患は正常組織を攻撃する程に免疫機能が高められることにより発症する。現在、これらの免疫関連疾患の治療薬は限られており、これらの薬物の殆どは免疫応答の過程に関わる多くの過程の一つを調節するが、場合によって免疫障害に関連する他の有害反応を引き起こすこともある。

これまで使用されて來たら治療薬とは対照的に、免疫系に対する LDR の調節効果は体の免疫微小環境に依存する。異なる免疫関連疾患での LDR による免疫系に対する調節は、何れかに傾斜した免疫系バランスを正常に維持させる事で疾患が治療できるのであろう。近年、これらの疾患動物モデルに対する LDR 作用が系統的に検討されてきており、これらの結果は LDR 療法の臨床への応用のための理論的基礎に寄与している。

3.1. 自己免疫疾患に対する LDR の応用

近年、インビトロ及びインビボでの多くの研究により、LDR が自己免疫疾患の臨床治療に使用できる可能性が実証されつつある。例えば、リウマチ性関節炎の患者では、LDR の反復照射により破骨細胞活性及びその後の骨吸収が有意に抑制されることが報告されている [66-68]。自己免疫性脳脊髄炎又は喘息のマウスでは、LDR 治療は症状を改善し、これらの病態発症を抑制することが報告されていり [13,69]。LDR によってもたらされる癌リスクは議論の余地があるものの、免疫制御に対する LDR の有用性の理解が深まることは、自己免疫疾患治療のための代替

療法の確立の助けになるであろう。

炎症は自己免疫疾患の重要な病態生理学的過程であるため、LDR の抗炎症効果は LDR が自己免疫疾患を治療する機序に関して重要な役割を果たすことになる [70–72]。LDR は炎症誘発性サイトカインの誘導を抑制し、Treg の割合を高め、抗炎症効果を達成する自己抗体産生を減少させ、これらの作用によって自己免疫の進展が制御される [11, 13, 67, 71, 73–75]。

しかしながら一方で、LDR は担がんマウスで抗腫瘍免疫に関連する Treg を減少させる可能性がある [55, 76]。担がんマウスと自己免疫疾患マウスでは LDR の作用が異なるのかも知れない。さらに、自己免疫疾患病態惹起因子が外部抗原である場合には、LDR は反対に自己抗体産生を増強させるものの、低下させることがないことから、病態を悪化させる可能性がある [77]。

総括として、LDR は免疫細胞に多様なホルミシス作用を及ぼす様である。ヒト免疫系は複雑であるため、特定の自己免疫疾患に対して LDR 効果が免疫細胞に作用するかは明らかでない。自己免疫疾患治療として LDR を効果的に使用するためには、免疫系に対する LDR の影響の根底にある分子機序に関するさらなる検討が必要であろう。さらに、高線量又は中線量の放射線の影響から外挿される放射線発がんリスクに関する現在の直線—閾値無し仮説 (LNT) に基づいて、LDR が本リスクを増加させるか否かが議論されるが、LDR に曝露された原子力プラント労働者に対して行われたほとんどの疫学研究は、がんのリスク上昇に関する十分なエビデンスはない [78, 79]。従って、LDR は良性／軽度の自己免疫疾患の患者にとって最適な放射線療法の一つになるであろう。

3.2. 悪性腫瘍に対する LDR の応用

体内で腫瘍細胞が進展・樹立されると免疫系が抑制されることから、先天性免疫及び後天性免疫の両免疫を活性化させることにより抗癌活性が高められることが報告されている。従来の放射線療法及び化学療法は、すでに確立された癌治療法である。しかしながら、これらの療法の副作用として、免疫機能の阻害を含む全身及び正常組織に対する障害毒性がある。従って、LDR による免疫監視のアップリギュレーションは新たな抗癌治療戦略を提案することになる。

疫学的調査結果では、LDR が免疫反応を強化することによって、腫瘍の成長と転移が抑制されることが示唆されている [80]。例えば、高線量放射線 (HDR) によって誘発される胸腺リンパ腫モデルにおいて、6 ~ 4 時間前に LDR 照射 (0.05 ~ 0.2Gy) すると、リンパ腫の発生率を顕著に低下した；この効果では、LDR により抗癌免疫が増強されたのであろうと考えられている [81]。異種マウスでも低線量 X 線と Y 線は腫瘍の成長と転移が抑制し、この効果は免疫能と相關した [38, 89, 82]。動物での基礎的実験に加えて、ヒトでの疫学的調査では、高放射能バックグラウンドの住民の方が平均的放射能環境住民より低いガン死亡率であることが示されている。また、この結果は住民の免疫能と良く相關したと報告されている [83–86]。いくつかの最近の調査では、LDR が従来の放射線療法よりもがん治療に効果的であること、その理由としては、HDR とは反対に、LDR は免疫系を刺

激することでがんの抑制効果を惹起するのであろうということである。

これらの結果はがん抑制の方法と臨床治療としての LDR の利用を支持するが、LDR ががん細胞で同様なホルミシス効果を誘発するか否かに関しては、なお議論の余地がある。私達の研究グループは、インビトロとインビボで白血病及び固形腫瘍を含むがん細胞では LDR による増殖効果が存在しないことを初めて実証した [87]。この効果が誘導されない機構としては、LDR による MAPK/ERK (細胞外シグナル調節キナーゼ)、ホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ (PI3K/AKT、及び ATM シグナル伝達経路の活性化が正常細胞とがん細胞では異なることに起因していたという事である [88,89]。

さらに、がん細胞では LDR によるホルミシス効果が誘導されなかったと言う報告が他にも幾つかある [90-92]。一方で、ラット腫瘍での増殖に関して、LDR 照射群の増殖が非照射群よりも速かったと言う報告もある [93]。2 つの乳がん細胞株においても LDR 誘発性ホルミシスが照射 2~24 時間後に観察された [94]。LDR ががん細胞でホルミシスを誘導できないというのはがん細胞に共通した現象ではないことは明らかである。これらの議論は、正常な免疫細胞においてホルミシス誘導が容易に誘導される線量及び線量率が腫瘍での場合と異なるか否かを早急に検討する事を提案している；さらに、線量、線量率、及び継続時間等が腫瘍間で異なるかどうかを決定する必要がある。従って、これらの差異の根底にある分子メカニズムをさらに解明することは、これらが抗がん治療における LDR の臨床応用の理論的根拠となることから、喫緊の研究課題であろう。

4. 結論と展望

昨今のレポートは、LDR が先天性免疫及び後天性免疫を含む様々な免疫応答を調節することを明らかにしている。また同時に、LDR は免疫系の微小環境及び免疫細胞の相互作用に依存して、免疫ホルミシスの調節に二重の効果を示している（図 1）。しかし、根底にある正確な分子メカニズムは曖昧である。免疫系に対

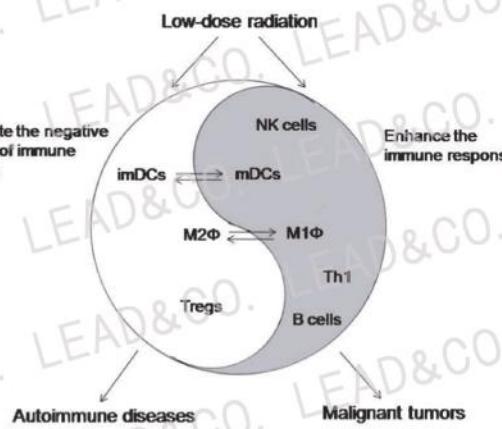


図 1 免疫細胞に対するLDR 誘導ホルミシス効果モデルとこれらの臨床応用

する LDR の特徴的な作用に関する前臨床（基礎）及び臨床（第Ⅰ相～第Ⅲ相試験研究により、いくつかの免疫関連疾患、特に自己免疫疾患及び悪性腫瘍の治療における潜在的な有効性が示された。

まずははじめに、がんと自己免疫疾患は根本的に異なることを理解する必要がある。自己免疫疾患では免疫応答は自己抗原に対して過度に活性化されることで、正常組織が損傷をうける。一方、がんでは免疫応答が抑制され、形質転換された自己細胞を排除することができない。従って、免疫系に対する LDR の影響をさらに詳細に検討する必要がある。適切な線量の電離放射線を使用することは、軽度/良性の自己免疫疾患や悪性腫瘍、何れもその後の免疫療法に深く拘ってくる。これらの 2 つの疾患に対する従来の治療法と比較して、LDR 療法は多くの医療機関で簡単で、容易に実施できる。

しかし、未解決の問題、例えば LDR 治療での異なる病態での最適線量及びタイミング等に関してさらなる研究が求められる。加えて、種々の疾患の病因は多様で又複雑である。インビトロでの免疫細胞に対する LDR の効果は、体内的免疫細胞に対するものとは異なるであろう。疾患に対する LDR の治療効果は、疾患自体と体内的微小環境の両方によって影響を受ける。

従って、LDR に対する免疫応答の有効性を最大限発揮させるには、適切な設計と統計解析による臨床試験が必要である。最適なプロトコールを確立するためには照射部位を減少させることにより骨髄への照射線量を少なくすると併に、免疫応答の大きさと持続時間を最大限にする必要がある。また、他の疾患関連の免疫反応を有する患者における LDR 作用の有効性を確認するために適切な臨床試験が必要であろう。

引用文献

1. Luckey, T.D. Physiological benefits from low levels of ionizing radiation. *Health Phys.* **1982**, *43*, 771–789. [CrossRef] [PubMed]
2. Yang, L.W.; Jiang, H.; Liang, X.; Zhao, Y.; Yu, D.; Zhou, L.; Wang, G.; Tian, H.; Han, F.; Cai, L.; et al. Low-dose radiation may be a novel approach to enhance the effectiveness of cancer therapeutics. *Int. J. Cancer* **2016**, *139*, 2157–2168. [CrossRef] [PubMed]
3. Macklis, R.M. Radithor and the era of mild radium therapy. *JAMA* **1990**, *264*, 614–618. [CrossRef] [PubMed]
4. Anderson, R.E.; Lefkovits, I. In vitro evaluation of radiation-induced augmentation of the immune response. *Am. J. Pathol.* **1979**, *97*, 456–472. [PubMed]
5. Kojima, S.; Matsumori, S.; Ishida, H.; Yamaoka, K. Possible role of elevation of glutathione in the acquisition of enhanced proliferation of mouse splenocytes exposed to small-dose gamma-rays. *Int. J. Radiat. Biol.* **2000**, *76*, 1641–1647. [CrossRef] [PubMed]
6. Liu, S.Z.; Jin, S.Z.; Liu, X.D.; Sun, Y.M. Role of CD28/B7 costimulation and IL-12/IL-10 interaction in the radiation-induced immune changes. *BMC Immunol.* **2001**, *2*, 8. [CrossRef]
7. Berk, L.B.; Hodes, P.J. Roentgen therapy for infections: An historical review. *Yale J. Biol. Med.* **1991**, *64*, 155–165. [PubMed]
8. Scott, S.G. Method of Treating Asthma by Radiation. *Br. Med. J.* **1926**, *1*, 939–941. [CrossRef] [PubMed]
9. Nowosielska, E.M.; Wrembel-Wargocka, J.; Cheda, A.; Lisiak, E.; Janiak, M.K. Enhanced cytotoxic activity of macrophages and suppressed tumor metastases in mice irradiated with low doses of X-rays. *J. Radiat. Res.* **2006**, *47*, 229–236. [CrossRef] [PubMed]
10. Seong, K.M.; Kim, C.S.; Lee, B.S.; Nam, S.Y.; Yang, K.H.; Kim, J.Y.; Park, J.J.; Min, K.J.; Jin, Y.W. Low-dose radiation induces Drosophila innate immunity through Toll pathway activation. *J. Radiat. Res.* **2012**, *53*, 242–249. [CrossRef] [PubMed]
11. Nakatsukasa, H.; Tsukimoto, M.; Tokunaga, A.; Kojima, S. Repeated gamma irradiation attenuates collagen-induced arthritis via up-regulation of regulatory T cells but not by damaging lymphocytes directly. *Radiat. Res.* **2010**, *174*, 313–324. [CrossRef] [PubMed]
12. Tanaka, T.; Tago, F.; Fang, S.P.; Shimura, N.; Kojima, S. Repeated 0.5-Gy gamma-ray irradiation attenuates autoimmune manifestations in MRL-lpr/lpr mice. *Int. J. Radiat. Biol.* **2005**, *81*, 731–740. [CrossRef] [PubMed]

13. Tsukimoto, M.; Nakatsukasa, H.; Sugawara, K.; Yamashita, K.; Kojima, S. Repeated 0.5-Gy gamma irradiation attenuates experimental autoimmune encephalomyelitis with up-regulation of regulatory T cells and suppression of IL17 production. *Radiat. Res.* **2008**, *170*, 429–436. [CrossRef] [PubMed]
14. Cheda, A.; Nowosielska, E.M.; Wrembel-Wargocka, J.; Janiak, M.K. Production of cytokines by peritoneal macrophages and splenocytes after exposures of mice to low doses of X-rays. *Radiat. Environ. Biophys.* **2008**, *47*, 275–283. [CrossRef] [PubMed]
15. Ina, Y.; Sakai, K. Activation of immunological network by chronic low-dose-rate irradiation in wild-type mouse strains: Analysis of immune cell populations and surface molecules. *Int. J. Radiat. Biol.* **2005**, *81*, 721–729. [CrossRef] [PubMed]
16. Liu, X.D.; Ma, S.M.; Liu, S.Z. Effects of 0.075 Gy X-ray irradiation on the expression of IL-10 and IL-12 in mice. *Phys. Med. Biol.* **2003**, *48*, 2041–2049. [CrossRef] [PubMed]
17. Pandey, R.; Shankar, B.S.; Sharma, D.; Sainis, K.B. Low dose radiation induced immunomodulation: Effect on macrophages and CD8+ T cells. *Int. J. Radiat. Biol.* **2005**, *81*, 801–812. [CrossRef] [PubMed]
18. Lodoen, M.B.; Lanier, L.L. Natural killer cells as an initial defense against pathogens. *Curr. Opin. Immunol.* **2006**, *18*, 391–398. [CrossRef] [PubMed]
19. Cheda, A.; Wrembel-Wargocka, J.; Lisiak, E.; Nowosielska, E.M.; Marciniak, M.; Janiak, M.K. Single low doses of X rays inhibit the development of experimental tumor metastases and trigger the activities of NK cells in mice. *Radiat. Res.* **2004**, *161*, 335–340. [CrossRef] [PubMed]
20. Hashimoto, S.; Shirato, H.; Hosokawa, M.; Nishioka, T.; Kuramitsu, Y.; Matushita, K.; Kobayashi, M.; Miyasaka, K. The suppression of metastases and the change in host immune response after low-dose total-body irradiation in tumor-bearing rats. *Radiat. Res.* **1999**, *151*, 717–724. [CrossRef] [PubMed]
21. Yang, G.; Kong, Q.; Wang, G.; Jin, H.; Zhou, L.; Yu, D.; Niu, C.; Han, W.; Li, W.; Cui, J. Low-dose ionizing radiation induces direct activation of natural killer cells and provides a novel approach for adoptive cellular immunotherapy. *Cancer Biother. Radiopharm.* **2014**, *29*, 428–434. [CrossRef] [PubMed]
22. Sonn, C.H.; Choi, J.R.; Kim, T.J.; Yu, Y.B.; Kim, K.; Shin, S.C.; Park, G.H.; Shirakawa, T.; Kim, H.S.; Lee, K.M. Augmentation of natural cytotoxicity by chronic low-dose ionizing radiation in murine natural killer cells primed by IL-2. *J. Radiat. Res.* **2012**, *53*, 823–829. [CrossRef] [PubMed]

23. Liu, S.Z.; Jin, S.Z.; Liu, X.D. Radiation-induced bystander effect in immune response. *Biomed. Environ. Sci.* **2004**, *17*, 40–46. [PubMed]
24. Bogdandi, E.N.; Balogh, A.; Felgyinszki, N.; Szatmari, T.; Persa, E.; Hildebrandt, G.; Safrany, G.; Lumniczky, K. Effects of low-dose radiation on the immune system of mice after total-body irradiation. *Radiat. Res.* **2010**, *174*, 480–489. [CrossRef] [PubMed]
25. 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*, 33–39. [CrossRef] [PubMed]
26. Gordon, S.; Pluddemann, A. Tissue macrophage heterogeneity: Issues and prospects. *Semin. Immunopathol.* **2013**, *35*, 533–540. [CrossRef] [PubMed]
27. Gordon, S.; Pluddemann, A.; Martinez Estrada, F. Macrophage heterogeneity in tissues: Phenotypic diversity and functions. *Immunol. Rev.* **2014**, *262*, 36–55. [CrossRef] [PubMed]
28. Gordon, S.; Taylor, P.R. Monocyte and macrophage heterogeneity. *Nat. Rev. Immunol.* **2005**, *5*, 953–964. [CrossRef] [PubMed]
29. Joshi, S.; Singh, A.R.; Zulcic, M.; Bao, L.; Messer, K.; Ideker, T.; Dutkowski, J.; Durden, D.L. Rac2 controls tumor growth, metastasis and M1-M2 macrophage differentiation in vivo. *PLoS ONE* **2014**, *9*, 95893. [CrossRef] [PubMed]
30. Martinez, F.O.; Gordon, S. The M1 and M2 paradigm of macrophage activation: time for reassessment. *F1000Prime Rep.* **2014**, *6*, 13. [CrossRef] [PubMed]
31. Biswas, S.K.; Mantovani, A. Macrophage plasticity and interaction with lymphocyte subsets: Cancer as a paradigm. *Nat. Immunol.* **2010**, *11*, 889–896. [CrossRef] [PubMed]
32. Gordon, S.; Martinez, F.O. Alternative activation of macrophages: mechanism and functions. *Immunity* **2010**, *32*, 593–604. [CrossRef] [PubMed]
33. Qian, B.Z.; Pollard, J.W. Macrophage diversity enhances tumor progression and metastasis. *Cell* **2010**, *141*, 39–51. [CrossRef] [PubMed]
34. Ye, S.; Yuan, D.; Xie, Y.; Pan, Y.; Shao, C. Role of DNA methylation in long-term low-dose -rays induced adaptive response in human B lymphoblast cells. *Int. J. Radiat. Biol.* **2013**, *89*, 898–906. [CrossRef] [PubMed]
35. Klug, F.; Prakash, H.; Huber, P.E.; Seibel, T.; Bender, N.; Halama, N.; Pfirschke, C.; Voss, R.H.; Timke, C.; Umansky, L.; et al. Low-dose irradiation programs macrophage differentiation to an iNOS(+)/M1 phenotype that orchestrates effective T cell immunotherapy. *Cancer Cell* **2013**, *24*, 589–602. [CrossRef] [PubMed]
36. Kojima, S. Induction of glutathione and activation of immune functions by low-dose, whole-body irradiation with gamma-rays. *Yakugaku Zasshi* **2006**, *126*, 849–857. [CrossRef] [PubMed]

37. Coussens, L.M.; Werb, Z. Inflammation and cancer. *Nature* **2002**, *420*, 860–867. [CrossRef] [PubMed]
38. Li, X.Y.; Chen, Y.B.; Xia, F.Q. Effect of low dose radiation on growth of implanted tumor and cancer induction in mice. *Chin. J. Radiol. Health* **1996**, *5*, 21–23.
39. Zhang, Y.; Liu, S.Z. Effect of low dose radiation on immune functions of tumor-bearing mice. *Chin. J. Radiol. Health* **1996**, *5*, 235–237.
40. Schaeu, D.; Marples, B.; Trott, K.R. The effects of low-dose X-irradiation on the oxidative burst in stimulated macrophages. *Int. J. Radiat. Biol.* **2002**, *78*, 567–576. [CrossRef] [PubMed]
41. Banchereau, J.; Briere, F.; Caux, C.; Davoust, J.; Lebecque, S.; Liu, Y.J.; Pulendran, B.; Palucka, K. Immunobiology of dendritic cells. *Ann. Rev. Immunol.* **2000**, *18*, 767–811. [CrossRef] [PubMed]
42. Jahns, J.; Anderegg, U.; Saalbach, A.; Rosin, B.; Patties, I.; Glasow, A.; Kamprad, M.; Scholz, M.; Hildebrandt, G. Influence of low dose irradiation on differentiation, maturation and T-cell activation of human dendritic cells. *Mutat. Res.* **2011**, *710*, 32–39. [CrossRef] [PubMed]
43. Shigematsu, A.; Adachi, Y.; Koike-Kiriyama, N.; Suzuki, Y.; Iwasaki, M.; Koike, Y.; Nakano, K.; Mukaike, H.; Imamura, M.; Ikebara, S. Effects of low-dose irradiation on enhancement of immunity by dendritic cells. *J. Radiat. Res.* **2007**, *48*, 51–55. [CrossRef] [PubMed]
44. Ishii, K.; Yamaoka, K.; Hosoi, Y.; Ono, T.; Sakamoto, K. Enhanced mitogen-induced proliferation of rat splenocytes by low-dose whole-body X-irradiation. *Physiol. Chem. Phys. Med. NMR* **1995**, *27*, 17–23. [PubMed]
45. Liu, S.Z.; Han, Z.B.; Liu, W.H. Changes in lymphocyte reactivity to modulatory factors following low dose ionizing radiation. *Biomed. Environ. Sci.* **1994**, *7*, 130–135. [PubMed]
46. Liu, S.Z.; Su, X.; Zhang, Y.C.; Zhao, Y. Signal transduction in lymphocytes after low dose radiation. *Chin. Med. J.* **1994**, *107*, 431–436. [PubMed]
47. Song, K.H.; Kim, M.H.; Kang, S.M.; Jung, S.Y.; Ahn, J.; Woo, H.J.; Nam, S.Y.; Hwang, S.G.; Ryu, S.Y.; Song, J.Y. Analysis of immune cell populations and cytokine profiles in murine splenocytes exposed to whole-body low-dose irradiation. *Int. J. Radiat. Biol.* **2015**, *91*, 795–803. [CrossRef] [PubMed]
48. Shankar, B.; Pandey, R.; Sainis, K. Radiation-induced bystander effects and adaptive response in murine lymphocytes. *Int. J. Radiat. Biol.* **2006**, *82*, 537–548. [CrossRef] [PubMed]

49. Rizvi, A.; Pecaut, M.J.; Slater, J.M.; Subramaniam, S.; Gridley, D.S. Low-dose gamma-rays modify CD4(+) T cell signalling response to simulated solar particle event protons in a mouse model. *Int. J. Radiat. Biol.* **2011**, *87*, 24–35. [CrossRef] [PubMed]
50. Gridley, D.S.; Pecaut, M.J.; Rizvi, A.; Coutrakon, G.B.; Luo-Owen, X.; Makinde, A.Y.; Slater, J.M. Low-dose, low-dose-rate proton radiation modulates CD4(+) T cell gene expression. *Int. J. Radiat. Biol.* **2009**, *85*, 250–261. [CrossRef] [PubMed]
51. Liu, S.Z.; Zhang, Y.C.; Su, X. Effect of low dose radiation on the expression of TCR/CD3 and CD25 on mouse thymocyte plasma membrane. *Chin. J. Pathophysiol.* **1995**, *11*, 2–5.
52. Sambani, C. Stimulatory effect of low dose X-irradiation on the expression of the human T lymphocyte CD2 surface antigen. *Int. J. Radiat. Biol.* **1996**, *70*, 711–717. [CrossRef] [PubMed]
53. Lankford, K.V.; Mosunjac, M.; Hillyer, C.D. Effects of UVB radiation on cytokine generation, cell adhesion molecules, and cell activation markers in T-lymphocytes and peripheral blood HPCs. *Transfusion* **2000**, *40*, 361–367. [CrossRef] [PubMed]
54. Liu, R.; Xiong, S.; Zhang, L.; Chu, Y. Enhancement of antitumor immunity by low-dose total body irradiation is associated with selectively decreasing the proportion and number of T regulatory cells. *Cell. Mol. Immunol.* **2010**, *7*, 157–162. [CrossRef] [PubMed]
55. Wang, B.; Li, B.; Dai, Z.; Ren, S.; Bai, M.; Wang, Z.; Li, Z.; Lin, S.; Wang, Z.; Huang, N.; et al. Low-dose splenic radiation inhibits liver tumor development of rats through functional changes in CD4+CD25+Treg cells. *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* **2014**, *55*, 98–108. [CrossRef] [PubMed]
56. Liu, S.Z. Nonlinear dose-response relationship in the immune system following exposure to ionizing radiation: Mechanisms and implications. *Nonlinearity Biol. Toxicol. Med.* **2003**, *1*, 71–92. [CrossRef] [PubMed]
57. Liu, X.D.; Liu, S.Z.; Ma, S.M.; Liu, Y. Expression of IL-10 in mouse spleen at mRNA and protein level after whole-body X-irradiation. *Chin. J. Radiol. Med. Prot.* **2001**, *22*, 10–12.
58. Weng, L.; Williams, R.O.; Vieira, P.L.; Screamton, G.; Feldmann, M.; Dazzi, F. The therapeutic activity of low-dose irradiation on experimental arthritis depends on the induction of endogenous regulatory T cell activity. *Ann. Rheum. Dis.* **2010**, *69*, 1519–1526. [CrossRef] [PubMed]

59. Cho, S.J.; Kang, H.; Kim, M.Y.; Lee, J.E.; Kim, S.J.; Nam, S.Y.; Kim, J.Y.; Kim, H.S.; Pyo, S.; Yang, K.H. Site-specific phosphorylation of Ikaros induced by low-dose ionizing radiation regulates cell cycle progression of B lymphoblast through CK2 and AKT activation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **2016**, *94*, 1207–1218. [CrossRef] [PubMed]
60. Rho, H.S.; Park, S.S.; Lee, C.E. Gamma irradiation up-regulates expression of B cell differentiation molecule CD23 by NF- κ B activation. *J. Biochem. Mol. Biol.* **2004**, *37*, 507–514. [PubMed]
61. Ohshima, Y.; Kitami, A.; Kawano, A.; Tsukimoto, M.; Kojima, S. Induction of extracellular ATP mediates increase in intracellular thioredoxin in RAW264.7 cells exposed to low-dose γ -rays. *Free Radic. Biol. Med.* **2011**, *51*, 1240–1248. [CrossRef] [PubMed]
62. Lall, R.; Ganapathy, S.; Yang, M.; Xiao, S.; Xu, T.; Su, H.; Shadfan, M.; Asara, J.M.; Ha, C.S.; Ben-Sahra, I.; et al. Low-dose radiation exposure induces a HIF-1-mediated adaptive and protective metabolic response. *Cell Death Differ.* **2014**, *21*, 836–844. [CrossRef] [PubMed]
63. Farooque, A.; Mathur, R.; Verma, A.; Kaul, V.; Bhatt, A.N.; Adhikari, J.S.; Afrin, F.; Singh, S.; Dwarakanath, B.S. Low-dose radiation therapy of cancer: Role of immune enhancement. *Expert Rev. Anticancer Ther.* **2011**, *11*, 791–802. [CrossRef] [PubMed]
64. Gyuleva, I.M.; Penkova, K.I.; Rupova, I.T.; Panova, D.Y.; Djounova, J.N. Assessment of some immune parameters in occupationally exposed nuclear power plant workers: Flow cytometry measurements of T lymphocyte subpopulations and immunoglobulin determination. *Dose Response* **2015**, *13*. [CrossRef] [PubMed]
65. Zablotska, L.B.; Bazyka, D.; Lubin, J.H.; Gudzenko, N.; Little, M.P.; Hatch, M.; Finch, S.; Dyagil, I.; Reiss, R.F.; Chumak, V.V.; et al. Radiation and the risk of chronic lymphocytic and other leukemias among chernobyl cleanup workers. *Environ. Health Perspect.* **2013**, *121*, 59–65. [PubMed]
66. Abdel Meguid, M.H.; Hamad, Y.H.; Swilam, R.S.; Barakat, M.S. Relation of interleukin-6 in rheumatoid arthritis patients to systemic bone loss and structural bone damage. *Rheumatol. Int.* **2013**, *33*, 697–703. [CrossRef] [PubMed]
67. Nakatsukasa, H.; Tsukimoto, M.; Ohshima, Y.; Tago, F.; Masada, A.; Kojima, S. Suppressing effect of low-dose gamma-ray irradiation on collagen-induced arthritis. *J. Radiat. Res.* **2008**, *49*, 381–389. [CrossRef] [PubMed]
68. 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*, 993–1001. [CrossRef] [PubMed]
69. Kim, J.S.; Son, Y.; Bae, M.J.; Lee, S.S.; Park, S.H.; Lee, H.J.; Lee, S.I.; Lee, C.G.; Kim, S.D.; Jo, W.S.; et al. Continuous exposure to low-dose-rate gamma irradiation reduces airway inflammation in ovalbumin-induced asthma. *PLoS ONE* **2015**, *10*, e0143403. [CrossRef] [PubMed]
70. Seegenschmiedt, M.H.; Micke, O. Radiotherapy of non-malignant diseases: Past, present and future. *Strahlenther Onkol.* **2012**, *188*, 272–290. [CrossRef] [PubMed]
71. Rödel, F.; Frey, B.; Manda, K.; Hildebrandt, G.; Hehlgans, S.; Keilholz, L.; Seegenschmiedt, M.H.; Gaipl, U.S.; Rödel, C. Immunomodulatory properties and molecular effects in inflammatory diseases of low-dose X-irradiation. *Front. Oncol.* **2012**, *2*, 120. [CrossRef] [PubMed]
72. Leer, J.W.; van Houtte, P.; Seegenschmiedt, H. Radiotherapy of non-malignant disorders: Where do we stand? *Radiother. Oncol.* **2007**, *83*, 175–177. [CrossRef] [PubMed]
73. Artukovic □, M.; Ikic □, M.; Kustelega, J.; Artukovic □, I.N.; Kaliterna, D.M. Influence of UV radiation on immunological system and occurrence of autoimmune diseases. *Coll. Antropol.* **2010**, *34*, 175–178. [PubMed]
74. 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+CD4CD8B220+ T-cell proliferation and with up-regulation of CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells. *Radiat. Res.* **2008**, *169*, 59–66. [CrossRef] [PubMed]
75. Valledor, A.F.; Comalada, M.; Santamaría-Babi, L.F.; Lloberas, J.; Celada, A. Macrophage proinflammatory activation and deactivation: A question of balance. *Adv. Immunol.* **2010**, *108*, 1–20. [PubMed]
76. Liu, S.; Sun, X.; Luo, J.; Zhu, H.; Yang, X.; Guo, Q.; Song, Y.; Sun, X. Effects of radiation on T regulatory cells in normal states and cancer: Mechanisms and clinical implications. *Am. J. Cancer Res.* **2015**, *5*, 3276–3285. [PubMed]
77. Fang, S.; Muto, Y.; Tago, F.; Shimura, N.; Kojima, S. Effect of repeated small-dose -ray irradiation on atopic dermatitis in NC/Nga mice. *J. Health Sci.* **2006**, *52*, 406–411. [CrossRef]
78. Cardis, E.; Vijheid, M.; Blettner, M.; Gilbert, E.; Hakama, M.; Hill, C.; Howe, G.; Kaldor, J.; Muirhead, C.R.; Schubauer-Berigan, M.; et al. Risk of cancer after low

- doses of ionising radiation: Retrospective cohort study in 15 countries. *BMJ* **2005**, *331*, 77. [CrossRef] [PubMed]
79. Cardis, E.; Vrijheid, M.; Blettner, M.; Gilbert, E.; Hakama, M.; Hill, C.; Howe, G.; Kaldor, J.; Muirhead, C.R.; Schubauer-Berigan, M.; et al. The 15-country collaborative study of cancer risk among radiation workers in the nuclear industry: Estimates of radiation-related cancer risks. *Radiat. Res.* **2007**, *167*, 396–416. [CrossRef] [PubMed]
80. Feinendegen, L.E. Evidence for beneficial low level radiation effects and radiation hormesis. *Br. J. Radiol.* **2005**, *78*, 3–7. [CrossRef] [PubMed]
81. Li, X.J.; Yang, Y.; Li, X.Y.; Liu, S.Z. Immunologic mechanisms of reduction of radiation-induced thymic lymphoma by low dose radiation. *J. Radat. Res. Radiat. Pros.* **1999**, *17*, 125–128.
82. Jin, A.X.; Wang, S.; Wei, D.Y. Mechanism of low level ionizing radiation in inhibiting B16 melanoma blood-born pulmonary metastasis. *Chin. J. Radiol. Med. Prot.* **1997**, *17*, 236–239.
83. Kendall, G.M.; Muirhead, C.R.; MacGibbon, B.H.; O'Hagan, J.A.; Conquest, A.J.; Goodill, A.A.; Butland, B.K.; Fell, T.P.; Jackson, D.A.; Webb, M.A.; et al. Mortality and occupational exposure to radiation: First analysis of the National Registry for Radiation Workers. *BMJ* **1992**, *304*, 220–225. [CrossRef] [PubMed]
84. Mifune, M.; Sobue, T.; Arimoto, H.; Komoto, Y.; Kondo, S.; Tanooka, H. Cancer mortality survey in a spa area (Misasa, Japan) with a high radon background. *Jpn. J. Cancer Res.* **1992**, *83*, 1–5. [CrossRef] [PubMed]
85. Miller, A.B.; Howe, G.R.; Sherman, G.J.; Lindsay, J.P.; Yaffe, M.J.; Dinner, P.J.; Risch, H.A.; Preston, D.L. Mortality from breast cancer after irradiation during fluoroscopic examinations in patients being treated for tuberculosis. *N. Engl. J. Med.* **1989**, *321*, 1285–1289. [CrossRef] [PubMed]
86. Nambi, K.S.; Soman, S.D. Environmental radiation and cancer in India. *Health Phys.* **1987**, *52*, 653–657. [CrossRef] [PubMed]
87. Jiang, H.; Xu, Y.; Li, W.; Ma, K.; Cai, L.; Wang, G. Low-dose radiation does not induce proliferation in tumor cells in vitro and in vivo. *Radiat. Res.* **2008**, *170*, 477–487. [CrossRef] [PubMed]
88. Liang, X.; Gu, J.; Yu, D.; Wang, G.; Zhou, L.; Zhang, X.; Zhao, Y.; Chen, X.; Zheng, S.; Liu, Q.; et al. Low-dose radiation induces cell proliferation in human

- embryonic lung fibroblasts but not in lung cancer cells: Importance of ERK1/2 and AKT signaling pathways. *Dose Response* **2016**, *14*. [CrossRef] [PubMed]
89. Yang, G.; Yu, D.; Li, W.; Zhao, Y.; Wen, X.; Liang, X.; Zhang, X.; Zhou, L.; Hu, J.; Niu, C.; et al. Distinct biological effects of low-dose radiation on normal and cancerous human lung cells are mediated by ATM signaling. *Oncotarget* **2016**. [CrossRef] [PubMed]
90. Park, S.H.; Lee, Y.; Jeong, K.; Yoo, S.Y.; Cho, C.K.; Lee, Y.S. Different induction of adaptive response to ionizing radiation in normal and neoplastic cells. *Cell. Biol. Toxicol.* **1999**, *15*, 111–119. [CrossRef] [PubMed]
91. Lee, S.J.; Choi, S.A.; Cho, C.K.; Kim, T.H.; Jeong, K.S.; Yoo, S.Y.; Lee, Y.S. Adaptive response is differently induced depending on the sensitivity to radiation-induced cell death in mouse epidermal cells. *Cell. Biol. Toxicol.* **2000**, *16*, 175–184. [CrossRef] [PubMed]
92. Chen, Z.; Sakai, K. Enhancement of radiation-induced apoptosis by preirradiation with low-dose X-rays in human leukemia MOLT-4 cells. *J. Radiat. Res.* **2004**, *45*, 239–243. [CrossRef] [PubMed]
93. Gerashchenko, B.I.; Ryabchenko, N.M.; Glavin, O.A.; Rodionova, N.K.; Makovetska, L.I.; Ganzha, O.B.; Druzhyna, M.O.; Mikhailenko, V.M. Fractionated low-dose radiation exposure potentiates proliferation of implanted tumor cells. *Exp. Oncol.* **2013**, *35*, 69–71. [PubMed]
94. Raaphorst, G.P.; Boyden, S. Adaptive response and its variation in human normal and tumour cells. *Int. J. Radiat. Biol.* **1999**, *75*, 865–873. [PubMed]