

Treatment of Alzheimer disease with CT scans: a case report

アルツハイマー病患者への CT スキャンによる低線量の X 線照射処理

—ケースレポート—

Cuttler JM¹, Moore ER², Hosfeld VD³ and Nadolski DL⁴

¹Cuttler & Associates Inc, Ontario, Canada

²Dow Chemical Company, Midland, MI, USA

³MidMichigan Health, Midland, MI, USA

⁴Midland Internal Medicine Associates PC, Midland, MI, USA

Dose-Respons, 2016; 1–7. DOI: 10.1177/1559325816640073.

翻訳者 東京理科大学名誉教授 小島周二

要旨

アルツハイマー病（AD）は主な老人性疾患の一つである。この神経疾患は最も一般的な痴呆症であり、病的状態や死亡の主因である。AD 患者治療の為のコストは年間 20 億ドルにもなり、2040 年には 2 倍以上になるであろう。本ケースレポートはホスピスにて脳の CT スキャンで 3 ヶ月間に 40 mGy の X 線を照射した際に、顕著に病態が改善したと言うものである。この機序としては、放射線照射により患者の適応性防御システムが活性化されたことにより、認識、記憶、言葉、運動、食欲が部分的に回復したものと思われる。

1. 序論

アルツハイマー病（AD）は、元々老人で発症する原因不明の神経損傷疾患で、通常 50 % 以上は痴呆症であり、高齢者の病的状態と死亡の主な要因の一つである。AD で初期に現れる症状のうち、最も重要なのは選択的記憶障害である。記憶力が改善できる時期は対応可能であるが、進展した際には打つ手はない。そして、病状は全ての AD 患者で必ず進行する。AD が年齢と共に増加する割合は 65 歳以上の人では、その後の 5 年間で 2 倍程である [1]。なお、65 歳以前での遺伝性の発症は希れで、全患者の 1 % 以下である [2]。

米国においては、2012 年で 65 歳以上の AD 患者は約 520 万人と推定された。2050 年迄には、この数が 1,380 万にまで増えることが明らかである。65 歳とそれ以上の年齢の 2 万 2,896 人の医学調査において、死者の 77 % は 15 の疾病、19 % は心臓疾患で亡くなっている [3]。一方、AD は死亡の原因にはならないが、AD が進展することにより死に至る感染等の他の疾病にかかり易くなる [4]。これらの患者の看護には 1,570 億～2,150 億

ドルが必要であり、2040年迄にはこの経費は2倍以上に増加するものと推定されている [5]。

典型的なAD患者に於いては、認識部位の障害が記憶能の喪失として障害の発生と共に、又はその後にみられる様である。重大な機能損失や視覚機能の損傷は、しばしば比較的AD病態初期にみられ、言語や行動障害は後期に現れる。統合運動障害は、通常ADの後半に現れ、着付け、ホーク等による食事、あるいは自身のケア等ができない状態になってしまう。こうした障害はAD後期には精神状態に大きく拘ってくる。他の兆候としては臭覚の低下、睡眠障害、発作、視覚反応の低下等がある [6]。様々な異常な表現形や混合痴呆、すなわち血管性痴とパーキンソンの疾病を含む他のプロセスと共に存するADがある。

ADはいやがおうでも進行するが、80歳以上で発症した場合には、若年で発症した場合より進行が遅い。AD発症後の生存年数は3年～20年（平均予測値8年～10年）である。介護できることは、移動の際の補助、補助環境の改善、安全・リスクに関する指導等である [7]。患者は、通常脱水、偏食、感染等のターミナルステージに進行する。進行したAD患者は終末ケアとして一時のぎのホスピスに入ることになる [5]。

AD患者の脳の変化としては、アミロイドB（Aβ）沈着と終まり（タウ呼ばれる蛋白質がリン酸化されたものの集合体から構成されている）で示されるびまん性・神経性斑として特徴付けられる。AD病態を推測する新規バイオマーカーテクニックの開発は進歩しつつある。最たる臨床での試みとしては、画像や他の体液中のバイオマーカーを用いたADや他の病態の評価がある。AD病態にはなお不明な点が多くあるものの、共通して言える事はAβの過剰産生／排泄の低下と言うことである。しかしながら、検死データを用いたADは必ずしもAβ沈着患者で発症するとは限らない様である [1]。

ADに関する研究は、主として以下の3仮説に着目して実施されているが、これらは相互に関与していると思われる [4]。

- 1) アミロイド斑は若年で遺伝的にハイリスクな人でAβ42が増加すること、又代謝や除去能の低下に起因するユニークな遺伝性の生活習慣病である。
- 2) 循環障害のみならず、Aβの沈着と神経損傷は血管性痴呆症の決定的な要因にはならない。
- 3) 痴呆症は元来加齢と神経損傷に起因し、Aβの沈着循環障害には無関係である。

CT や MRI を用いた脳構造のイメージは AD が疑われる人の診断に有用であり、AD の確定診断と進行状態を知ることができる。AD 脳に見出される所見としては、白質障害と萎縮である。最も特徴的なものは海馬容積/内側側頭葉の萎縮である。海馬容積は正常な加齢によっても減少することから、年齢に相当する補正が必要であろう。FDG-PET、MRI、あるいは SPECT を用いた脳の機能診断により AD 脳内での低下した代謝部位や血流部位が明らかにされる。FDG-PET と SPECT は、何れも脳の機能診断法であり、今日臨床で広く用いられている。FDG-PET は AD と他の疾患との最も有用な診断法である [1,4,8]。AD の初期過程は臨床病態前から始まっており、この前駆期が特定された場合には、治療開始の最適ポイントとなろう。

2. ケースレポート：脳への CT スキャン実施後の進行性 AD 患者の部分的回復

患者は 81 歳の女性である。彼女は初期 AD と診断された 10 年程前より痴呆の徵候が現れ、ゆっくりと最終ステージの進行性 AD に進展した。患者は 2015 年 4 月 8 日以降、数ヶ月間ホスピスに入所した。なお、平均寿命が 6 か月未満である場合のみ、ホスピス・ケアは許可される。5 月に神経心理学者が彼女を検査し、間違いなく反応が無いと診断した。患者は度々彼女の指導を拒否し、完全に意志の疎通を欠いた。患者は一言、極めて言葉を発するが、その内容は意味不明なものであった。彼女は殆ど歩行できず、入所期間中車椅子から立上がりうともしなかった。

彼女の配偶者は低線量の放射線が患者の疾患や老化による機能低下に対する防御系を刺激すると言う知識を有していたことから [9]、担当医に中枢神経防護系に刺激を与え、何らかの形態学変化が生ずることを期待して、CT スキャンを用いた低線量照射を御願いした。2013 年に 2 回の照射を実施した。照射 2 日後、この処置を知らない介護士が著しい患者の改善状況を報告した。介護士は、“患者は本当に良くなった。驚きだ！”と言った。私はこれ迄、これほど良くなった患者をみたことはない。患者は筋の通った話をし、自身で食事を取るようになった。



図1 アルツハイマー病(AD)患者の食欲回復と写真撮影に対する応答

8月6日、更にCTによる照射が行なわれた。8月11日の患者の親友の姉から配偶者当て携帯電話メモリーには、以下の様な会話が内容が残されていた。

“私はただただ言いたいのよ！私が彼女のお見舞に行った日は何と素晴らしいのかしら！彼女と話したのよ！何という事！二三日前は知らないけど、今日はとにかく、彼女は本当にリラックスしていたわ！満月じゃないわよね？何のかしら？皆自分が知らないけど！とにかく、貴男の奥様が良くなって本当に嬉しいわよ！”

8月12日には患者の配偶者は介護士から次の様なメールを受けた。

「今日は！奥様は以前は殆ど話さなかったのに、このところ随分話す様になりましたね。本を読んで、質問して、の人たちは誰なのと聞きます。彼女は周囲の環境を良く理解している様ですね。時々ですが、何かしたいことがある様で車椅子から立ち上がりうとします。さらに、自身で出されたものも全部食べようとします。気分も良さそうですし、私がいる間も疲れない様ですね？」

その後8月20日にさらにCTによる低線量の放射線照射が実施され、患者の体調は改善され続けた。9月14日の週には、次の様な行動が観察された。

- 彼女の娘の昔のルームメイトの名前を呼ぶと、“ルームメイト”と答え、昔の記憶回復の徴候がみられた。

- エキササイズの中で、彼女は脚を上げ、他の患者と共に首を何度も回転する等、運動能の改善がみられた。
- 彼女はしばしば、“はい”、“いいえ”、“たぶん”、“などなど”等の短い返事しながら、3～5つの単語文を話した。会話の中での応答はいつも適切なものでした。

CTスキャン後の患者の改善状態は彼女の循環介護士、二人の介護士及び家族一同、さらに見舞いに来た友人、誰もが皆認めた。照射後の3週間は、ゆっくりであったが、確実に改善した。

10月1日には追加の照射が実施された。ほぼ同時に、改善された項目の80%を失う程の顕著な後退もみられた。この現象により当初は落胆させられたが、その後再び認知能は改善し始めた。10月20日には神経心理学者が患者を診断し、彼女は6月21日に尋ねたよりも多少ではあるが、複雑と思われる幾つか回答が出来たと報告している。

患者のゆっくりとした改善過程は11月20日まで継続し、4月8日から始まったホスピス・ケアの、もはや対象者ではないと判断された。何とホスピスでのケアは、たった6ヶ月であった。ホスピス・ケア撤退か否かの判断は、認知能と身体的改善によりなされる。彼女は18ヶ月前にお世話になった痴呆に対するデイケアで充分な迄に回復した（図1）。4回のCTによる照射による各回の線量（CDDIVol）は、以下の通りである。なお、単位はmGyである。

7月23日：82.34 (39.49 + 42.85) mGy、8月06日：38.74 mGy

8月20日：46.94 mGy

10月01日：38.54 mGy

なお、7月23日には必要な脳画像を得る為に、X線を2回照射した。従って、患者は全部で5回CTスキャン（平均40mGy/1回）を実施されたことになる。また、総線量は168mGyとなるが、この線量は電離放射線と生体の線量効果モデル曲線内の“生体に有益な効果”がみられる線量域である。なお、総線量がモデル曲線の最適レベルを超えた場合には、認知能や運動能の低下がみられたと思われる。しかしながら、2016年1月には、患者は先の8月の状態より遙かに回復し、今日なお、さらに改善しつつある。

3. 電離放射線の生体に対する有益な効果

電離放射線の生体に対する有益な効果は 120 年前に X 線と放射能が発見された後、直ちに医学学者と医師により確認された。彼らは当初、骨折診断のために放射線を用い、一方で大線量の放射線は人体に害があることを発見していた。しかしながら、低線量の放射線は顕著にプラスの効果を誘導する [10]。Murphy & Morton は 1915 年に、低線量の放射線をマウスに全身照射するとリンパ球の過剰増殖が抑制され、がん増殖を顕著に押さえることを見出した。なお、1900 年代初めには、既にがん以外の他の多くのものに放射線を利用する重要性が確認されていた。多くの患者が低線量の放射線照射を受け、その後長い年月がんの発症や遺伝的障害が増えたと言うことはない。低線量放射線の利用としては、傷の治療、ガス壊疽、吹出物、副鼻腔感染、肺炎等の感染症の治療、リュウマチ治療、その他の炎症治療がある [11~13]。ごく最近の論文には、気管支喘息治療への利用が記載されている [14]。さらに、低線量率 γ 線全身照射による動物での寿命延長（平均 10% ~ 30% の延長）も報告されている [15]。これら有益効果の機序としては、低線量の放射線による複数回/慢性的照射に対して生物に備わった適応性防御システムの活性化によるものと思われる [16~17]。

低線量の放射線はどれ程の害を生体にもたらすのであろうか？通常の生活の中で生ずる DNA 障害ははかり知れない程大である [18]。細胞 1 個当たりの DNA 損傷は平均して約 100 万個であり、その 10 分の 1 は二重鎖切断 (DSBs) である。主なトリガーは生体の代謝過程で產生される ROS 分子である。驚くべきことに、低線量放射線により產生される DNA 障害率は無視できる。私達の自然放射線から受ける 1 年当たりの被ばく線量が 1mSv 以下と言う規制値は、細胞 1 個当たり 1 日約 0.01 個の DNA 障害を惹起する。その内、0.0001 個が DSBs である。生体内で生じる DNA 障害は自然放射線によるものの約 1 億倍となる。DSBs については、1mGy により生ずるもの約 1000 倍となる [19]。

DNA 障害が生体内代謝過程によるものか、放射線等の外部からの毒物によるものかに拘らず、防御システムが働くことにより、DNA 損傷の発生が防がれ、生じた損傷は修復、除去さ、そして置き換えられる。免疫システムをはじめとする防護システムが働くことにより、生き物が健康に生きる為に必要な全ての生体機能が修復・維持される。全ての生き物は環境に適応し、環境中の自然放射線が多少増加した場合でも、防護システムを上げることにより、この放射線

により増加したストレスに適応できる。

低線量率の放射線照射による寿命の延長は、正に有益な健康効果の一つである [10,15,20~22]。一方、非常に高く、且つ急性（短時間）の放射線照射は、がんの放射線治療でみられるように、殺細胞効果により組織傷害を惹起する。長期に渡る高線量率の放射線照射は生体に有害である。この理由は、照射により防御系が抑制され DNA を障害するからである。有益な健康効果がみられる線量には閾値と線量率が存在する [23]。この有益な効果は害が現れる “No observed adverse effects level (NOAEL)” と称される点に移行する。この NOAEL ポイントは患者の遺伝的背景、年齢、あるいは罹患している病態により異なる。この現象は、何も放射線に限ったことではなく、他の物理的、あるいは化学的ストレスサーについてもみられることである。

防衛能が低下した患者には、細胞や組織の機能を乱さない範囲での適当なストレスが必要である。代謝、即ち動的な防護能には、

- (1) 軽度の傷害（150 遺伝子異常を含む DNA 修復程の）後直ちに開始されもの。
- (2) 長期に継続する為の繰返される適応応答に繋がる遅延性のもの

がある。これらの適応性防御システムは繰返しの短期間のストレスに続き、一生涯継続される完全防護に貢献することであろう。そして、本防御システムは 150mGy 程の短時間の照射により最も活性化される。

低線量の放射線により適応性防護システムは繰返される放射線のみならず他の種々の毒物性物質による障害にも作用するであろう [16~17]。このシステムには、例えば、がん細胞に対する抗腫瘍免疫や寿命の延長による障害因子の低下、障害の修復、障害の除去が含まれる。また、最適な低線量の放射線が照射された後には、本システムが働き、グリア細胞を介した AB の沈着が抑制、又沈着した AB が排除されることであろう。

4. AD 患者に対する電離放射線治療の提案

Bistolfi は血管脳アミロイド症は AD のホールマーク（指標）であると述べている [24]。気管支沈着アミロイド（TBA）は 2 週間で 20Gy (2 Gy/ 1 回 X 10 回) の放射線照射によりうまく除去されている。しかし、20Gy という高線量で

は炎症反応が生じると思われる為、実際の AD 治療には用いられない。この線量を AD 患者に用いる前には、長期間での分割照射治療と比較する為に TBA 患者には計画したスケジュールで試みるべきである。理想的な照射方法は、非常にゆっくりとしたアミロイド処理となるであろうが、1 週間に 0.5~1.0 Gy の分割照射であろう。長期に渡る分割照射が有効となれば、AD 患者に対しても安全で、且つ効果的な放射線照射方法となろう。

Doss は、“思考” や “運動” 等の活動が DNA 障害を増加させることを危惧している [24]。この DNA 障害は過剰な ROS 産生により生ずる。抗酸化物や DNA 修復系等の生体内防御系の誘導が生じれば DNA 障害も少なくなり、この結果 “思考” や “運動” 等の活動により生ずる不健康状態も改善されるであろう。低線量の放射線は酸化ストレスを生じ、DNA 障害を惹起させるが、一方で適応性防御システムを活性化し、病態を改善する。最近 2 つの諮問委員会が、低線量の発がん性に関して、反対の結論を出している。それ以降に公表されている報告では、低線量放射線の発がん性は記載されてなく、病気軽減への使用に対する警告のみを与えていた。低線量放射線による適応性防御システムの活性化は中枢神経細胞障害を制御することは確かで、この方法以外に予防・治療する手段はみあたらない。AD や中枢神経障害に対する低線量放射線による臨床研究を閉ざすことは倫理上極めて重大な問題であると言わざるおう得ない [25]。

超音波を用いて AD マウスマodelで A_B の除去と記憶の維持に成功したと言うオーストラリアの研究報告がある [26]。機械的なストレスも適応性防御システムを高める方法の一つであることから、本法に対して異を唱える必要は無い。彼らは抗 A_B 抗体を使用する等の処理もせず、マウス脳に反復スキャンニング超音波処理 (SUS) のみを行った。その結果、スピニングディスク共焦点顕微鏡法と高分解脳 3 次元再構成法で解析すると、A_B がマウス脳活性化ミクログリアのライゾームに取込まれているのが明らかとなった。また、SUS 処理 AD マウスで約 75% もの A_B 斑除去がみられている。これらのマウスは 3 ウエイ記憶タスク行動試験も改善したことから、ヒトとマウス脳には大きな違いがあるものの、反復 SUS 処理が強力なヒトでの AD 治療法になりうることを示唆する [26]。

2013 年 6 月 17 日には、“AD に対する放射線療法” と言うタイトルで特許が公開された [27]。この内容は、AD 患者を臨床治療する為の必要な 14 項目をマウスで実施した結果に基づいた作成したものである。即ち、本法は異な

る線源で比較的大線量の電離放射線を患者の脳に照射（1日 0.5～3 Gy の分割照射で、総線量 3 Gy～18 Gy）、患者脳でのアミロイド斑の数またはサイズを減らすことによって AD を治療するというものである。

5. 考察

CT スキャンによる患者脳への電離放射線の照射は AD 患者に有益な効果をもたらしたであろうか？薬物治療等無しで、AD 徴候を少しではあるが、改善した。一般に、進行性の AD 患者はほとんど死に至る。今回のトライアルの様な改善みられたのは極めて希である。この結果を単なる逸話にすぎないと言う人もいるかもしれないが、総線量 82 mGy 照射後 2 日以内で顕著な改善がみられたのは事実である。さらに 3 回目及び 4 回目の照射後、直ちに改善がみられ、その後一時的に改善前の AD 病態に逆戻りしたが、2016 年の 1 月 30 日には再び改善した。10 月 1 日にも照射し、以降今日迄改善状態が継続している。

加齢に伴いヒトの防御システムは低下する為、体内で生ずる細胞や組織障害が防護・排除できず、又交換することも出来ない。AD が進行すると考えると、低線量の放射線照射等による軽いストレスを刺激として用いて、この防御システムを活性化することで、これらの障害のいくつかを防ぎ、止め、そして元に戻せるであろう。より高い適応性防御システムを誘導する為には、連続した、あるいは分割したストレスを与える必要があるのかもしれない。また、毎年又は AD の兆候が再び現れた際に、ブースター（追加）治療をするのが良いのかもしれない。

AD は臨床症状が現れる以前に始まることから、進行する兆しが確認され場合には、直ちに予防治療を始めることが賢明であろう。

Bistolfi は、Aβ 斑を除去するための 2Gy の放射線 10 回照射は AD 患者には非常に厳しいと指摘している。彼は 0.5～1Gy の 1 週間での長期間の低線量照射を提案している。なお、我々の症例報告での最適線量は 160～180mGy である [24]。また、公開特許での我々の症例トライアルで確認された最適線量は 3～18Gy であるが、この線量域は最適線量をはるかに越えている [27]。

6. 結論

AD は痴呆症の最も一般的な原因で、高齢者の病的状態と死亡の主因の一つである。残念ながら、AD に対する治療又は遅らせるための治療法は未だ開発さ

れていない。アメリカでのAD患者の治療・介護経費は非常に高く、2040年迄には現在の2倍にまで増加すると予測される。

いくつかのCTスキャンで明らかになった様に、脳への放射線の低線量照射がAD患者病態の改善をもたらすことができるという臨床例を本論文で紹介した。

電離放射線をはじめとする他のストレッサーでの低線量/用量刺激による適応性防御システムの活性化の最適条件を見出す為に、更なる臨床研究が必要であろう。高齢者でのこれら防御システムの活性化は細胞や組織損害を回復、止め、遅らせ、そしてADを抑制・改善させることであろう。

引用文献

1. Wolk DA, Dickerson BC. Clinical features and diagnosis of Alzheimer disease. Up To Date. 2015. Web site. <http://www.uptodate.com/>. Accessed February 2, 2016.
2. Sherva R, Kowall NW. Genetics of Alzheimer disease. Up To Date. 2015. Web site. <http://www.uptodate.com/>. Accessed February 2, 2016.
3. Keene CD, Montine TJ, Kuller LH. Epidemiology, pathology, and pathogenesis of Alzheimer disease. UpToDate. 2015. Web site. <http://www.uptodate.com/>. Accessed February 2, 2016.
4. Relkin N. Neuroimaging studies in the evaluation of dementia. Up to Date. 2015. Web site. <http://www.uptodate.com/>. Accessed February 2, 2016.
5. Mitchell SL. Palliative care of patients with advanced dementia. Up To Date. 2015. Web site. <http://www.uptodate.com/>. Accessed February 2, 2016.
6. Boggs JG. Seizures and epilepsy in the elderly patient: Etiology, clinical presentation, and diagnosis. UpToDate. 2015. Web site. <http://www.uptodate.com/>. Accessed February 2, 2016.
7. Press D, Alexander M. Treatment of dementia. UpToDate. 2015. Web site. <http://www.uptodate.com/>. Accessed February 2, 2016.
8. Johnson KA, Minoshima S, Bohnen NI, et al. Appropriate use criteria for amyloid PET: a report of the Amyloid Imaging Task Force, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the Alzheimer's Association. J NuclMed. 2013;54(3):476-490.
9. Cuttler JM, Pollicove M. Can cancer be treated with low doses of radiation? J Am Phys Surg. 2003;8(4):108-111. Web site. <http://www.jpands.org/vol8no4/cuttler.pdf>. Accessed March 16, 2016.

10. Murphy JB, Morton JJ. The effect of roentgen rays on the rate of growth of spontaneous tumors in mice. *J Exper Med.* 1915;22(6):800-803. Web site. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2125377/pdf/800.pdf>. Accessed March 16, 2016.
11. Cuttler JM. Commentary on Fukushima and beneficial effects of low radiation. *Dose Response.* 2013;11(4):432-443. Web site. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3834738/>. Accessed March 16, 2016.
12. Cuttler JM. Remedy for radiation fear—discard the politicized science. *Dose Response.* 2014;12(2):170-184. Web site. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4036393/>. Accessed March 16, 2016.
13. Calabrese EJ, Dhawan G, Kapoor R. Use of X-rays to treat shoulder tendonitis/bursitis: a historical assessment. *Arch Toxicol.* 2014;88(8):1503-1517.
14. Calabrese EJ, Dhawan G, Kapoor R. The use of X-rays in the treatment of bronchial asthma: a historical assessment. *Radiat Res.* 2015;184(2):180-192.
15. Calabrese EJ, Baldwin LA. The effects of gamma rays on longevity. *Biogerontology.* 2000; 1(4):309-319.
16. Feinendegen LE, Brooks AL, Morgan WF. Biological consequences and health risks of low-level exposure to ionizing radiation: commentary on the workshop. *Health Phys.* 2011; 100(3):247-259.
17. Feinendegen LE, Polycove M, Neumann RD, ed. Hormesis by low dose radiation effects: low-dose cancer risk modeling must recognize up-regulation of protection. In: Baum RP Therapeutic Nuclear Medicine. Berlin, Germany: Springer; 2012:789-805. ISBN 973-3-540-36718-5.
18. Billen D. Spontaneous DNA damage and its significance for the “negligible dose” controversy in radiation protection. *Radiat Res.* 1990;124(2):242-245. Web site. http://radiationeffects.org/wpcontent/uploads/2014/08/Billen-1990_SpontaneousDNA_damage-RadProt.pdf.
19. Polycove M, Feinendegen LE. Radiation-induced versus endogenous DNA damage: possible effect of inducible protective responses in mitigating endogenous damage. *Hum Exp Toxicol.* 2003;22(6):290-306.
20. Cameron JR. Longevity is the most appropriate measure of health effects of radiation. *Radiology.* 2003;229(1):14-15. Web site. <http://pubs.rsna.org/doi/full/10.1148/radiol.2291030291>. Accessed March 16, 2016.

21. Cuttler JM, Feinendegen LE. Commentary on inhaled $^{239}\text{PuO}_2$ in dogs—a prophylaxis against lung cancer? *Dose Response*. 2015;13(1):1-8. Web site. <http://dos.sagepub.com/content/13/1/dose-response.15-003.Cuttler.full>. Accessed March 16, 2016.
22. Fliedner TM, Graessle DH, Meineke V, Feinendegen LE. Hemopoietic response to low dose-rates of ionizing radiation shows stem cell tolerance and adaptation. *Dose Response*. 2012;10(4):644-663. Web site. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3526333/>. Accessed March 16, 2016.
23. Mitchel RE, Burchart P, Wyatt H. A lower dose threshold for the *in vivo* protective adaptive response to radiation. Tumorigenesis in chronically exposed normal and *Trp53* heterozygous C57BL/6 mice. *Radiat Res*. 2008;170(6):765-775.
24. Bistolfi F. Localized amyloidosis and Alzheimer's disease: the rationale for weekly long-term low dose amyloid-based fractionated radiotherapy. *Neuroradiol J*. 2008;21(5):683-692.
25. Doss M. Low dose radiation adaptive protection to control neurodegenerative diseases. *Dose Response*. 2014;12(2):277-287. Web site. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4036399/>. Accessed March 16, 2016.
26. Leinenga G, Gotz J. Scanning ultrasound removes amyloid- β and restores memory in an Alzheimer's disease mouse model. *Sci Transl Med*. 2015;7(278):1-11.
27. Martinez A, Marples B, Wilson G, Fontanesi J. Radiation therapy for treating Alzheimer's disease (Patent Publication EP2613849 A1, Application No. EP20110824177). 2013. Web site. <http://www.google.com/patents/EP2613849A1?Cl=en>