

低線量放射線の適応応答に関する最近の研究動向とその意義

楠原俊昌, 花元克巳, 山岡聖典

要 約

本総説は、低線量放射線に対する生体の適応応答(以下、適応応答)に関してその効果を含む最近の研究動向、さらに放射線防護との関係についてまとめたものである。特にこの分野で最も検討が進んでいる「低線量放射線照射の生物学的影響」に関する国際研究組織(BELLE)での動向を中心に報告するものである。即ち、ヒトと自然放射線との共存などヒトの生活環境と適応応答について、適応応答の短期的・長期的効果など適応応答の効果とその生物学的意義について言及した。次に、適応応答の医療などへの応用の可能性について、また、適応応答と放射線防護との関係についても言及した。ここで、低線量放射線にはヒトへの有益な効果があるとの多くの報告例がある半面、放射線防護の面では微量放射線でも危険とする考え方がその根拠にあることがわかった。このため、今後は更なる低線量放射線の生体影響研究を進めるとともに、両者の間の隙間をなくす現実的・合理的な対応が求められている。

キーワード：低線量放射線, 低濃度化学物質, 適応応答, 放射線ホルミシス, 放射線防護

緒 言

1980年代に Olivieri らによって最初に報告された低線量放射線により誘導される適応応答は、その後の高線量放射線照射による遺伝的影響に対し抵抗性が誘導される現象であった。これまで、適応応答は

in vitro では、ヒト、ウサギ、子牛の正常あるいは腫瘍のリンパ腺から摘出したリンパ球、in vivo では、マウスの骨髄細胞、脾臓および胚細胞において見い出されてきた^{1,2)}。適応応答は、染色体異常、細胞の突然変異、細胞の寿命などに発現している(図

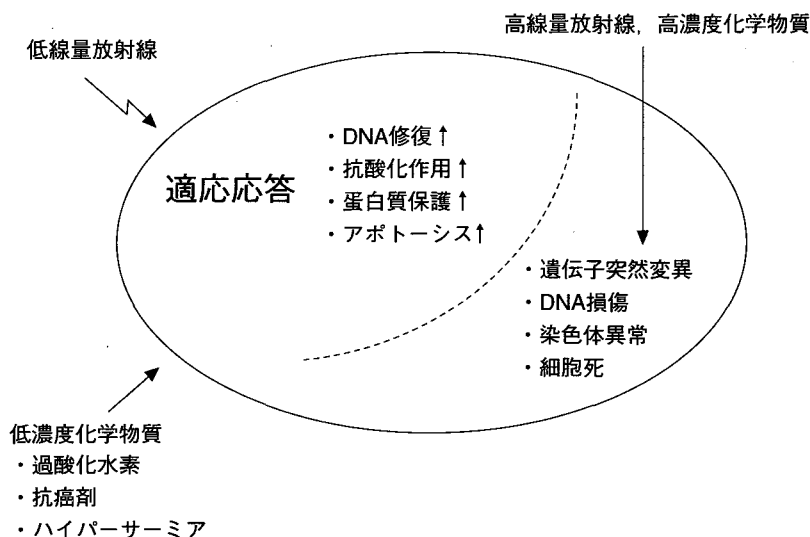


図1 高線量放射線または高濃度化学物質に対する低線量放射線または低濃度化学物質による適応応答と予測されるメカニズム

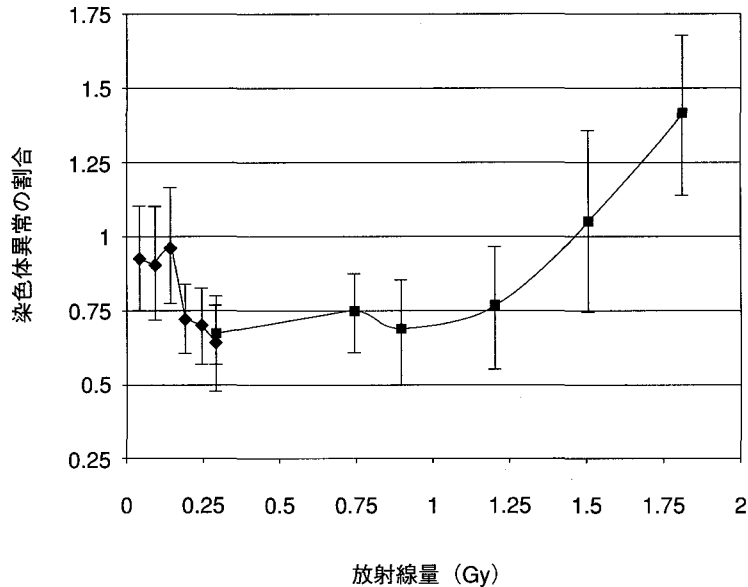


図2 適応応答の誘導のための連続照射による適応応答線量のU字型特性曲線

ウサギに低線量放射線を連続照射(0.05Gy/9h.day)した後、細胞周期のG₂期において高線量放射線(1.5Gy)を急性照射した。縦軸は低線量放射線の照射後に高線量放射線を照射したグループと高線量放射線のみを照射したグループとのリンパ球中の染色体異常の発生割合を示す。

1)。低線量放射線により誘導される適応応答は細胞に放射線に対する抵抗性をつけるだけでなく、過酸化水素(H₂O₂)などの酸化剤や抗癌剤に対する耐性をもつけさせる。この適応応答現象はハイパーサーミアのような少量の温熱効果によっても誘導する^{2,3)}。適応応答線量はX線などの low linear energy transfer (低 LET)放射線の照射1回あたり0.05~0.20Gyであることが明らかにされているが、これは国連科学委員会(UNSCEAR)によって定められた低線量放射線の許容量(0.2Gy)にあてはまる。長期的な適応応答線量の範囲は比較的広い。適応応答を発現させるためには、適応応答線量が最適な範囲であることが必要であり(図2)、線量率に依存して変化していることも考慮すべきである。

低線量放射線による適応応答の発現メカニズムは未だ明らかになっていないが、様々な仮説が検討されてきた(図1)。低線量放射線はDNA修復能力や抗酸化機能を高め、その後の高線量放射線の作用を最小限に抑える保護タンパク質を合成する^{4,6)}。アポトーシスの増加は、細胞遺伝学的な適応応答の発現とは別のメカニズムによるものとみられていた。しかし、近年の研究では、上述の現象的特長と低線量放射線により誘導される適応応答のメカニズムを共に検討することが必要とされ、適応応答の生物学的意義と影響に焦点を当てることとされている。

本総説は、これらを背景に国際的な「低線量放射線の生物学的影響」に関する研究組織(BELLE)などで検討されている低線量放射線に対する適応応答とその生物学的意義、また適応応答と放射線防護との関係を中心に最新の動向をまとめたものである。

1. ヒトの生活環境と適応応答

1) ヒトと自然放射線との共存

宇宙線、地球上の元素、我々自身の体といった自然界が供給源であったり、医療用のような人工的に作られた放射能が供給源となって低線量放射線環境下、ヒトは生活してきた。ヒトの年間総被曝量の80~90%(筆者注;因みに日本人1人当たりの年間総被曝量は3.75mSv、その内訳が医療放射線から2.25mSv、自然放射線から1.48mSvなどである⁷⁾ため他の国に比べ日本での後者の数値は40%と低い)を占める自然放射線の年間被曝量は世界平均で2.4mSvであるが、この値は地理的にかなりの違いがある。自然放射線による住民の年間被曝量はアメリカで3.0mSv、イギリスで2.6mSv、カナダで2.0mSv、そして中国の陽江で6.4mSvである。この中国の陽江のような地域は高自然放射線地域と呼ばれている⁸⁾。高自然放射線地域の住民の平均年間被曝量は17.11mSvであり、通常地域約7倍に達する。しかしながら、高自然放射線地域における被曝による生物学的な障害は見い出されていない

かりか、低自然放射線地域における被曝に比べ不都合な効果が弱められることさえ明らかにされている⁸⁻¹⁰⁾。これらのことは、ある線量以下の被曝ではヒトに有害な効果を引き起こさないばかりか、その後の高線量放射線や他の有害環境因子による障害を抑制する防御機能が亢進する可能性をも示している(図1)。

2) 適応応答とホルミシスとの関係

生命の進化の過程において、生物は様々な環境因子を受け入れるために総合的な防御機構を構築してきた。「多量の刺激は有害な効果があるが、少量の刺激では有益な効果が得られる。」という考え方はホルミシスと呼ばれる。よく知られている例は「アルコール摂取量」である。多量のアルコール摂取は明らかに有害であるが、少量かつ長期に亘る摂取ではヒトの諸機能を促進することが可能であり、結果的に心臓血管および冠状動脈の疾病による死亡の危険度を低下させる可能性がある¹¹⁾。同様に、低線量放射線もまたヒトのある生理機能を促進させることが示唆されている。これは「放射線ホルミシス」と呼ばれ、高自然放射線地域の住民、原子爆弾の被災者、放射線業務の従事者の疫学調査や動物実験などから得られた知見により報告されている^{9,12,13)}。

放射線ホルミシスは低線量放射線による有益な効果、もしくは刺激的な効果を示している。適応応答はしばしばこのホルミシスと同義語として用いられるが⁹⁾、ホルミシスは広い概念であり、適応応答はホルミシスと呼ばれるもののうち特殊な現象についての具体的概念である。適応応答発現の可能性のある全てのメカニズムは、低線量放射線によって誘導される機能促進(ホルミシス)と関係している(図1)。言い換えれば、ホルミシスは適応応答線量の被曝後最初に起こる現象であり、適応応答はその後の高線量放射線によって本来障害が与えられる照射の影響を軽減する現象である。したがって、ほとんどの場合において、適応応答線量はホルミシスを誘導する効果も併せ持っていると言える^{1,9,12)}。

2. 適応応答の効果と生物学的意義

低線量放射線による放射線耐性の誘導は、ヒトの健康と重要な関係にある。しかしながら、ヒトの疫学的研究だけではヒトの健康との関係をメカニズム的に明確に示すのに不十分であるので、動物実験の結果で補うことは重要である。

1) 適応応答の短期的効果

適応応答は高線量放射線による遺伝子突然変異、DNA 損傷、染色体異常の発生を抑制し酸化障害まで抑制することが報告されている^{1,14,15)}。同様に、低線量放射線被曝の可能性のある放射線業務従事者において、その後の高線量放射線被曝による遺伝的影響が抑制されたり、その他の有害因子に対しても同様の抑制効果のあることが示された¹⁶⁾。

体細胞に比べ、胚細胞は遺伝学的リスクの評価をする上で重要である。これは胚細胞中の DNA または染色体の損傷が次世代に伝えられ、子孫に有害な遺伝的影響を起こす可能性があるためである。これまで、高線量放射線による遺伝的影響に対し適応応答の効果として、防御機能の低下が確認されている精巣の重量や精子の数の減少、精子の異常、精巣内における脂質過酸化反応のそれぞれが抑制されることが明らかになった。ショウジョウバエやマウスにおいて高線量放射線による死亡率もまた、低線量放射線による適応応答によって一部抑制された。原子爆弾の被災者、放射線業務の従事者、そして高自然放射線地域の住民から得られた疫学データにより、低線量放射線に被曝したヒトの子孫について遺伝的影響(再生能力および先天性の異常)が認められないこともわかっている^{8,17)}。

2) 適応応答の長期的効果

低線量放射線による適応応答の効果を評価するために、被曝した本人とその子孫について、適応応答線量の寄与を検討するべきである¹⁸⁾。長期に亘る低線量放射線の被曝を受けた動物の寿命が延びることが Lorenz らによって1950年代に初めて明らかにされ、その後、数多くの研究によって追認されている¹⁹⁾。

低線量放射線を照射した動物の癌死亡率が、対照動物に比べ減少した。2~3Gy の γ 線を照射したマウスの胸腺リンパ腫は雄雌共に見られたが、これに対し事前に低線量放射線の照射(0.01Gy を1回、または0.01Gy を5回および10回)を施すと明らかにリンパ腫は低減した^{20,21)}。これは、低線量放射線が胸腺リンパ腫を抑制するという、適応応答の典型的な例を示唆している。ヒトの疫学調査においても、高自然放射線地域の住民¹⁰⁾、原子爆弾の被災者^{22,23)}、そして放射線業務の従事者²⁴⁾における癌発生率の低下が報告されている。

遺伝的影響および腫瘍形成に関して、照射した雄の若齢マウス、原子爆弾の被災者には各対照との間に有意な差は見い出されなかった。低い、あまり

高くないレベルの被曝では父系の子孫は、遺伝性影響の発生率が非常に低いことがよく知られている。これは遺伝的に異常な細胞がアポトーシスによって効果的に選択除去された可能性がある。X線に多量被曝することによってマウスの生殖細胞に突然変異を引き起こす倍加線量は0.33Gyであることが分かった²⁵⁾。Lukeらは、父親のマウスへの0.1Gyの γ 線照射が危険性を増加させないばかりか、F1世代の突然変異(ゲノムの不安定性)を減少させる効果もあることを見出した²⁶⁾。このことは、適応応答線量(<0.2Gy)を父系マウスに照射した場合、その子孫において、ゲノムの世代交代に関して危険性が著しく増加するものではないことを示唆している。1990年代の初め、Gardnerらが、若い世代の白血病や非ホジキン型リンパ腫と、父親が子供ができる以前にセラフィールドの核燃料再処理施設で仕事を通じて被曝した比較的高い線量との間に相関性があることを見出した。しかしながら、この仮説は後に、(a)カナダ、スコットランド、イングランド、ドイツ、フランスにおける放射線業務従事者²⁷⁻²⁹⁾、(b)トロトラスト造影剤による診断を介して被曝した人²⁷⁾、(c)原子爆弾の被災者²⁸⁾、およびそれぞれの子孫について調査した結果、その妥当性は認められなかった。

3) 適応応答とその生物学的意義

ヒトのリンパ球などを用いて検討した結果、適応応答による細胞死の抑制がDNA損傷など致命的なゲノム損傷の減少によるものであることが示唆された。また、短期間での適応応答はある状況下では有益なものとなる。例えばWangらはマウスにおいて、高線量放射線照射による造血機能の低下を事前の適応応答線量のX線照射により抑え、結果的にマウスの生存率を高めることを確認している。この知見は、正常な組織を癌の放射線治療に伴う障害から防護できる可能性を示唆している。他方、長期的な効果を見ると、Boothmanらは分子レベルにおいて、適応応答が照射後の細胞周期のG₁期で発生する不安定な応答であることを示し、生存量の増加が必ずしも治療に有益であるものではないと仮定した³⁰⁾。したがって適応応答は細胞生存に有益なのかもしれないが、細胞生成過程において異常ゲノムが入り込み、結果として発癌に至る可能性がある。しかし、この点について、適応応答線量が自発的な悪性形質転換を抑制するという、2つのin vitro研究^{14,15)}によって支持されていない。以上のように、マウスへの低

線量放射線照射は腫瘍発生率を低減させ、その後の高線量照射による腫瘍の発生を抑制している^{20,21)}。これらは全て適応応答線量照射による有益な効果が長期的であることを強く示唆している。さらに、0.1~0.3Gyの低い線量での細胞死の原因となる極度の過敏性の存在に関する広範囲の研究がJoinerらから示された³¹⁾。この線量下において、細胞死は主にアポトーシスにより起こっている可能性がある³²⁻³⁴⁾。しかも、低線量放射線やハイパーサーミアによる細胞の前処理は、その後の高線量放射線に対しアポトーシスを誘導する³⁵⁾。アポトーシスによる細胞死は、遺伝的損傷を受けた細胞を取り除くことで適応応答となっている可能性がある。これは、発癌抑制につながるかもしれない遅延型のゲノムの不安定性を抑制することを含んでいる。また、1998年Mitchelは、低線量放射線がその後の高線量放射線が引き起こす白血病を抑制し、またその主要な機構がアポトーシスの増加に関与している可能性を報告した。

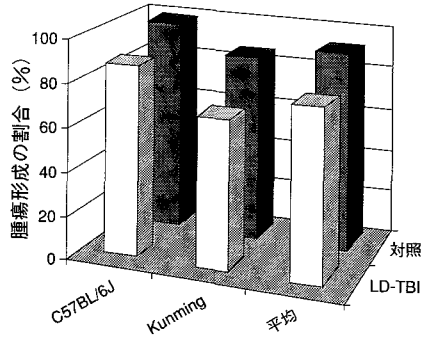
3. 適応応答の医療などへの応用の可能性

低線量放射線による抗酸化機能、DNA修復能力、免疫機能などの亢進が示されて以来、これを医療などに利用することの可能性について検討されている。腫瘍細胞の適応応答の発現は薬物や放射線に対する耐性に寄与することから、正常組織と腫瘍組織の応答の違いを見分けなければならない。免疫機能や造血機能を促す方法を見出し、腫瘍組織の適応応答発現なしに正常組織の薬物、放射線に対する耐性を高めていく必要があると言える。

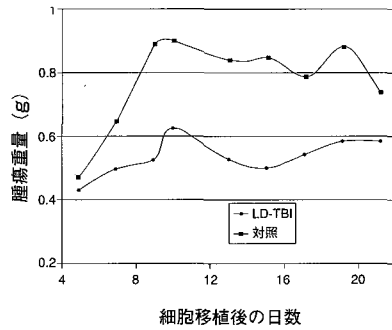
マウスが腫瘍細胞を移植する前に低線量全身照射を受けた場合、腫瘍が対照に比べて明らかに抑制されるという報告例がある。Caiらは図3のように、マウスの腫瘍細胞移植前の低線量全身照射によって、(1)腫瘍の形成の抑制、40日間での死亡率の66.7%への抑制(図3A, B);(2)静脈注射された腫瘍細胞の転移の減少(図3C);(3)放射線治療の効果の増大(図3D)、とする結果を示した。

臨床上の意義において、低線量全身照射を非ホジキン型リンパ腫患者に対して使用することが約20年間に亘り検討されてきた。しかしながら、明確な有益性は見いだされていなかった。これは、症例数が少ない上に各患者の状況が異なっていたことによる。放射線治療と化学療法の前に低線量全身照射を使用しなかった主な原因は、低線量全身照射を放射線治療あるいは化学療法と合わせて患者に対して使用す

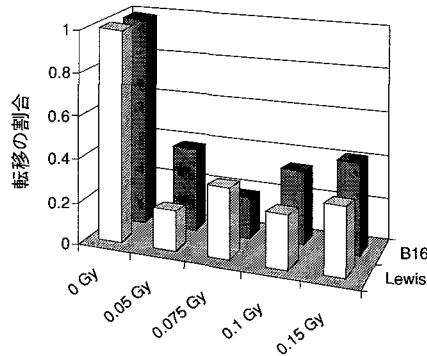
放射線の適応応答に関する研究動向



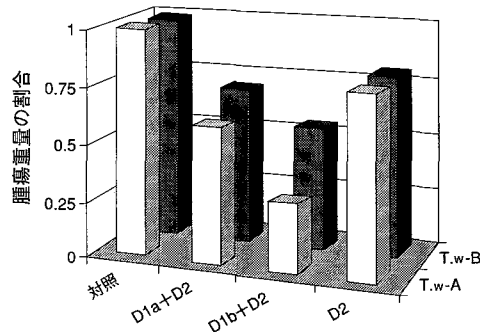
A：低線量全身照射(0.05Gy)した C57BL/6J マウスと Kunming マウスそれぞれに腫瘍細胞を移植した。移植後12日目に低線量全身照射したマウスと対照マウスの腫瘍形成の割合を比較した。



B：低線量全身照射(0.05Gy)をした C57BL/6J マウスに腫瘍細胞を移植し、5日後に腫瘍の重量を測定し、比較した。



C：マウスに異なる線量の低線量全身照射を行い、24時間後に静脈に2種類の腫瘍細胞を注入した (Lewis 肺癌および B16 黒色腫)。注入後14日目にマウスをと殺し、肺腫瘍の小結節転移の割合を比較した。低線量全身照射をしたマウスと対照マウスの小結節数の割合は有意なものであった。



D：腫瘍を移植されるマウスに、1)1Gy/day 照射を5回(D2), 2)0.05Gy 1回照射後、1Gy/day 照射を5回(D1a + D2), 3)1Gy/day 照射ごとに0.05Gyの事前照射を5回(D1b + D2)の前処置をそれぞれ行った。腫瘍重量はマウスをと殺した後に直接測定したもの(T.w-A)と、と殺前のサイズから算出(T.w-B)したものである。放射線治療群と対照群の腫瘍重量の割合は有意であった。

図3 腫瘍の形成(A), 腫瘍の重量(B), 腫瘍の転移(C), および放射線治療の効果(腫瘍重量)(D)に見る低線量放射線の効果

ることで二次的に骨髄増殖性症候群が発生する危険性が増加することにある。これに対し、低線量全身照射と臨床許容範囲を超える放射線治療との併用による二次的白血病の危険性の増加がないとする報告^{36,37)}がなされた。即ち、大半の患者、とりわけリンパ腫の患者については有効性のある結果であった。88ヶ月³⁶⁾あるいは56.2ヶ月³⁷⁾の追跡調査において、誰も急性リンパ性以外の白血病あるいは骨髄異形成症候群を発症することなく生活していた。これらの調査では、この有益な効果の機構として、低線量放射線が誘導する適応応答またはホルミシスについて検討されていないが、免疫的な放射線ホルミシス効果、あるいは適応応答の役割が示唆される。

低線量放射線による適応応答は、図1に示すように他の酸化損傷に対して広義の交差抵抗性を示した^{2,3)}。適応機構として、メタロチオネインの誘導は、酸化力のある有害因子からDNAあるいは細胞膜を保護する重要な役割を担う⁶⁾。酸化障害の一因として知られている虚血性再灌流障害は、適応応答の一種として虚血準備状態において抑制することが示唆されている³⁸⁾。メタロチオネイン、スーパーオキシド・ジスムターゼ(SOD)、カタラーゼ、グルタチオン(GSH)などの抗酸化物質は、in vivoでは心筋、in vitroでは培養された心筋細胞を、虚血、またはその他の酸化ストレスから保護する上で非常に重要であることが明らかにされている。低線量放射線によるこれらの抗酸化酵素の誘導合成は動物実験によって示されたので^{4,5)}、低線量放射線が抗酸化機能を充進し酸化による損傷から心臓を防護する可能性が示唆される。また、アルツハイマー病仮説として、酸化損傷による脳細胞の減少が立てられている。もし低線量放射線が脳内の抗酸化機能を充進させ⁴⁾、脳細胞を酸化損傷から保護することになれば、治療のひとつとして検討されるべき新しい分野となるかもしれない。ヒトの疫学的研究では、高自然放射線地域におけるアルツハイマー病の発生率(4.39%, 25/570)が対照群の発生率(4.95%, 25/505)と比較して低いことが示されている。また、ウェクスラー児童知能検査が行われ、高自然放射線地域の子供が対照群の子供より良い成績であった⁸⁾。さらにYamaokaらはラットを用い、アロキサン誘導の糖尿病に対し、低線量放射線による症状改善の効果を実証している^{39,40)}。

4. 適応応答と放射線防護の関係

1) 従来の放射線防護の確立の経緯

「放射線はどんなに微量でも、ガンや遺伝障害のような健康影響をもたらす」とする考え、いわゆる“しきい値のない直線型の線量応答モデル”は、放射線防護上の安全側の仮定として、国際放射線防護委員会(ICRP)などで長く採用されてきた概念である。この直線型のモデルの科学的根拠となったのは、1927年におけるMullerによるショウジョウバエのX線照射実験といわれているが、これが放射線防護上の概念として取り上げられるようになったのは、1950年代に入ってからである。直線型のモデルが放射線防護関連法令に採用されるようになったのは、ICRPによって1958年に採択されたPubl.6のALAP(実行可能な限り低く)の精神に端を発し、1977年のPubl.26及び1990年のPubl.60では、ALARA(合理的に達成し得る限り低く)の精神として受け継がれ、直線型のモデルに基づいた放射線防護体系が確立されてきた。

このようにして直線型のモデルは、現在、放射線業務従事者および公衆の放射線防護基準に採用されている。ここで直線型のモデルについては次の3つの考え方が基本になっている。即ち、(1)癌は重要な細胞が一度、イオン化することにより発生するかもしれない、即ち、どんなに微量な放射線でも有害である可能性がある。(2)吸収線量に比例して健康に害を及ぼす可能性がある。(3)放射線による損傷は修復不可能である。要するに、生物学的に不説明部分の多い低線量域についてもより安全側に立った考えで従来の放射線防護の基準作りがなされている。

2) 適応応答と放射線防護の関係

これらの考えに対し、最近の研究例により放射線によるDNA損傷は修復可能であり、特に低線量放射線はDNAの修復機構を促進することが分かっている。また、低線量放射線は異常ゲノムを除去するために、アポトーシスを促すことも明らかにされつつある(図1)。Lutzは、低線量放射線により自発的腫瘍発生率が減少することなどの知見から、放射線量とその障害の関係がJ型曲線になるはずであると主張している⁴¹⁾。また、Stromらは従来の放射線防護の考え方の基になっている直線型モデルは再考されるべきとしている^{42,43)}。さらに低線量放射線レベルでの原子爆弾被災者や放射線業務従事者に対する数々の疫学的研究結果を基にすると、直線型モデルから評価された癌発生率は、実際の癌発生率を超えると考えられている。直線型の考え方による推定値は実際の結果の値を超えるものであり、低

線量放射線の危険性は一般的に考えられているより少ない可能性を指摘している^{22,23,44,45)}。

このように、前述した放射線ホルミシスに関する研究は、1980年に Luckey がその可能性を紹介して以来、精力的に実施されている。また、適応応答の存在が近年、指摘されており、UNSCEAR の1994年報告の中でも、この適応応答が取り上げられている。ICRP が2005年公表に向けて新しい放射線防護体系の作成作業を進めている一方で、非営利団体である米国放射線・科学・健康協会(RSH)や、世界原子力作業従事者審議会(WONUC)は、直線型のモデルに基づいて放射線防護体系を考えるのではなく、自然放射線の高い地域及び被曝線量の高い集団の疫学データならびに多くの研究データをレビューして、防護体系を検討すべきと主張し、ディベートや啓蒙的な活動を実施してきている。

結 言

上述したように、低線量放射線が有害でないばかりか、ヒトの健康に有益であるという科学的証拠が多く報告されつつある。他方、直線型モデルは単純で堅実な放射線リスク評価の考え方であり、現状の放射線防護上の根拠となっている。この両者の間の隙間をなくす努力が求められている。即ち、低線量放射線による適応応答あるいはホルミシスの機構についてなお一層の研究が求められている。他方、ラドン療法など低線量放射線の医療への応用についてもみられるように適応応答により生じる有益性の内容について、「利益と危険」の観点から検討されるべきものと考えられる。現実的・合理的な放射線防護基準作りが求められているのである。

謝 辞

本総説を作成するにあたり、価値ある資料と情報をお与え戴いた白求恩医科大学教授の Lu Cai 博士をはじめ、関係各位に感謝します。

文 献

- 1) Cai, L. & Liu, S. Z.: Induction of cytogenetic adaptive response of somatic and germ cells in vivo and in vitro by low dose X-irradiation. *Int. J. Radiat. Biol.* 58: 187-194, 1990.
- 2) Wolff, S.: The adaptive response in radiobiology: evolving insights and implications. *Environ. Health Perspect.* 106 (Suppl. 1): 277-283, 1998.
- 3) Cai, L. & Jiang, J.: Mild hyperthermia can induce adaptation to cytogenetic damage caused by subsequent X irradiation. *Radiat. Res.* 143: 26-33, 1995.
- 4) Yamaoka, K., Edamatsu, R., Ito, T. & Mori, A.: Effects of low-dose X-ray irradiation on biomembrane in brain cortex of aged rats. *Free Radic. Biol. Med.* 16: 529-534, 1994.
- 5) Yamaoka, K., Kojima, S., Takahashi, M., Nomura, T. & Iriyama, K.: Change of glutathione peroxidase synthesis along with that of superoxide dismutase synthesis in mice spleens after low-dose X-ray irradiation. *Bioch. Biophys. Acta* 1381: 265-270, 1998.
- 6) Cai, L., Satoh, M., Tohyama, C. & Cherian, M.G.: Metallothionein in radiation exposure: Its induction and protective role. *Toxicology*, 1999.
- 7) 原子力安全研究会編, 生活環境放射線, 1992.
- 8) Wei L., Zha, Y., Tao, Z., He, W., Chen, D., Yuan, Y. & Zhao, R.: High Background Radiation Research in Yangjiang, China, Beijing, Atomic Energy Press, 1996.
- 9) Luckey, T.D.: Live in harmony with ionizing radiation. In Gong, S.L. (Ed), *Biological Effects of Low Level Ionizing Radiation and Molecular Biology Research*, Norman Bethune University of Medical Sciences, Changchun, : 40-71, 1996.
- 10) Jagger, J.: Natural background radiation and cancer death in rocky mountain states and gulf coast states. *Health Phys.* 75: 428-430, 1998.
- 11) Gaziano, J.M.: Alcohol and Coronary Heart Disease. *BELLE Newsletter* 4: 1-8, 1995.
- 12) Liu, S.Z.: Radiation hormesis: a new concept in radiological science. *Chin. Med. J.* 102: 750-755, 1989.
- 13) Hattori, S.: State of research and perspective on radiation hormesis in Japan. *BELLE Newsletter* 3: 1-21, 1994.
- 14) Azzam, E.I., de Toledo, S.M., Raaphorst, G.P. & Mitchell, R.E.J.: Low-dose ionizing radiation decreases the frequency of neoplastic transformation to a level below the spontaneous rate in C3H 10T1/2 cells. *Radiat. Res.* 146: 369-373, 1996.
- 15) Redpath, J.L. & Antoniono, R.J.: Induction of an adaptive response against spontaneous neoplastic transformation in vitro by low-dose radiation. *Radiat. Res.* 149: 517-520, 1998.
- 16) Gourabi, H. & Mozdarani, H.: A cytokinesis-blocked micronucleus study of the radioadaptive response of lymphocytes of individuals occupationally exposed to chronic doses of radiation. *Mutagenesis* 13: 475-480, 1998.
- 17) Green, L.M., Dodds, L., Miller, A.B., Tomkins, D.J., Li, J. & Escobar, M.: Risk of congenital anomalies in children of parents occupationally exposed to low level ionising radiation. *Occup. Environ. Med.* 54: 629-635, 1997.
- 18) Cai, L. & Wang, P.: Induction of cytogenetic adaptive response in germ cells of irradiated mice with very low-dose rate of chronic gamma-irradiation and its biological influence on radiation-induced DNA or chromosomal damage and cell killing in their male offspring. *Mutagenesis* 10: 95-100, 1995.
- 19) Caratero, A., Courtade, M., Bonnet, L., Planel, H. & Caratero, C.: Effect of a continuous gamma irradiation at a very low dose on the life span of mice. *Gerontology* 44: 272-276, 1998.
- 20) Bhattacharjee, D.: Role of radioadaptation on radiation-induced thymic lymphoma in mice. *Mutat. Res.* 358:

- 231-235, 1996.
- 21) Ishii, K., Hosoi, Y., Yamada, S., Ono, T. & Sakamoto, K.: Decreased incidence of thymic lymphoma in AKR mice as results of chronic, fractionated low-dose total body X irradiation. *Radiat. Res.* 146: 582-585, 1996.
 - 22) Hoel, D.G. & Li, P.: Threshold models in radiation carcinogenesis. *Health phys.* 75: 241-250, 1998.
 - 23) Mossman, K.L.: The linear no-threshold debate: Where do we go from here? *Med. Phys.* 25: 279-284, 1998.
 - 24) Forastiere, F., Sperati, A., Cherubini, G., Miceli, M., Biggeri, A. & Axelson, O.: Adult myeloid leukaemia: geology, and domestic exposure to radon and gamma radiation: a case control study in central Italy. *Occup. Environ. Med.* 55: 106-110, 1998.
 - 25) Dubrova, Y.E., Plumb, M., Brown, J., Fennelly, J., Bois, P., Goodhead, D. & Jeffreys, A.J.: Stage specificity, dose response, and doubling dose for mouse minisatellite germ-line mutation induced by acute radiation. *Proc. Natl. Acad. USA* 95: 6251-6255, 1998.
 - 26) Luke, G.A., Riches, A.C. & Bryant, P.E.: Genomic instability in hematopoietic cells of F1 generation mice of irradiated male parents. *Mutagenesis* 12: 147-152, 1997.
 - 27) Zadeh, H.G. & Briggs, T.W.: Ionizing radiation: are ortho-paedic surgeons' offspring at risk? *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* 79: 214-220, 1997.
 - 28) Draper, G.J., Little, M.P., Sorahan, T., Kinlen, L.J., Bunch, K.J., Conquest, A.J., Kendall, G.M., Kneale, G.W., Lancashire, R.J., Muirhead, C.R., O'Connor, C.M., & Vincent, T.J.: Cancer in the offspring of radiation workers: a record linkage study. *BMJ* 315: 1181-1188, 1997.
 - 29) Michaelis, J.: Recent epidemiological studies on ionizing radiation and childhood cancer in Germany. *Int. J. Radiat. Biol.* 73: 377-81, 1998.
 - 30) Bootham, D.A., Odegaard, E., Yang, C.R., Hosley, K. & Mendonca, M.S.: molecular analysis of adaptive survival responses (ASRs): role of ASRs in radiotherapy. *Human Exptl. Toxicol.* 17, 448-453, 1998.
 - 31) Short, S.C. & Joiner, M.C.: Cellular response to low-dose irradiation. *Clinical Oncol.* 10: 73-77, 1998.
 - 32) Normura, T., Kinuta, M., Hongyo, T., Nakajima, H. and Hatanak, T.: Programmed cell death in whole body and organ system by low dose radiation. *J. Radiat. Res.* 33. (Suppl.): 109-123, 1992.
 - 33) Pottern, C.S., Merritt, A., Hickman, J., Hall, P. & Faranda, A.: Characterization of radiation-induced apoptosis in the small intestine and its biological implications. *Int. J. Radiat. Biol.* 65: 71-78, 1994.
 - 34) Mothersill, C., Harne, J., Lyng, F., Cottell, D., Parsons, K., Murphy D.M. and Seymour, C.B.: Primary explants of human urothelium show an unusual response to low-dose irradiation with cobalt-60 gamma rays. *Radiation Res.* 142: 181-187, 1995.
 - 35) Cregan, S.P., Boreham, D.R., Walker, Brown, D.L. and Mitchel, R.E.J.: Modification of radiation-induced apoptosis in radiation- or hyperthermia-adapted human lymphocytes. *Biochem Cell Biol.* 72: 475-482, 1994.
 - 36) Travis, L.B., Weeks, J., Curtis, R.E.: Chaffey, J.T., Stovall, M., Banks, P.M. & Boice, Jr.J.D.: Leukemia following low-dose total body irradiation and chemotherapy for Non-Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 14: 565-571, 1996.
 - 37) Richaud, P.M., Soubeyran, P., Eghbali, H., Chacon, B., Marit, G., Broustet, A. & Hoerni, B.: Place of low-dose total body Irradiation in the treatment of localized follicular non-Hodgkin's lymphoma: Results of pilot study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 16: 165-170, 1998.
 - 38) Hawaleshka, A. & Jacobsohn, E.: Ischaemic preconditioning: mechanisms and potential clinical applications. *Can J. Anaesth.* 45: 670-682, 1998.
 - 39) Takehara, Y., Yamaoka, K., Hiraki, Y., Yoshioka, T. & Utsumi, K.: Protection against alloxan diabetes by low-dose irradiation before alloxan administration. *Physiol Chem. Phys. Med. NMR* 27: 149-159, 1995.
 - 40) Yamaoka, K. & Komoto, Y.: Experimental study of alleviation of hypertension, diabetes and pain by radon inhalation. *Physiol. Chem. Phys. Med. NMR.* 28: 1-5, 1996.
 - 41) Lutz, W.K.: Dose-response relationships in chemical carcinogenesis: superposition of different mechanisms of action, resulting in linear-nonlinear curves, practical thresholds, j-shape. *Mutat. Res.* 405: 117-124, 1998.
 - 42) Strom, D.J., Cameron, J.R. & Cohen, B.L.: Controversial issues: The linear no-threshold (LNT) debate. *Med. Phys.* 25: 273-278, 1998.
 - 43) Webster, E.W.: The linear no-threshold debate: a summary. *Med. Phys.* 25: 300, 1998.
 - 44) Sinclair, W.K.: The linear no-threshold response: Why not linearity? *Med. Phys.* 25: 285-290, 1998.
 - 45) Nussbaum, R.H.: The linear no-threshold dose-effect relation: is it relevant to radiation protection regulation? *Med. Phys.* 25: 291-299, 1998.

Recent trend of research on the adaptive response induced by low dose radiation and its significance

Toshimasa KUSUHARA, Katsumi HANAMOTO and Kiyonori YAMAOKA

Abstract

We reviewed the recent trend of research on the adaptive response induced by low dose radiation and its significance. The following view were obtained. Risk assessment is fundamental to the protection of public health from radiation exposure, but any estimate of risk is subject to numerous major uncertainties. In view of the uncertainties surrounding the shape of dose-response curves at low doses of ionizing radiation, the linear nonthreshold dose-response model is now widely accepted as a paradigm in radiation protection practice and risk analysis. However, interest among scientists in obtaining a more conclusive understanding of the effects of low dose radiation has been evident in recent initiatives, such as adaptive response of low dose radiation, in part to help verify or disprove the linear model. A vigorous worldwide effort is now apparently underway to understand the basic mechanisms underlying the biological effects of low dose radiation. This review presents a series of papers representing the progress going on, which will undoubtedly make an important contribution to this field of research.

Key Words : low dose radiation, low dose chemicals, adaptive response, radiation hormesis, radiation protection

Faculty of Health Sciences, Okayama University Medical School