

低線量 X 線照射による放射線抵抗性の誘導

米澤 司郎

Induction of Radio-resistance by Low Dose X-irradiation

Morio YONEZAWA

Formerly, Research Institute for Advanced Science and Technology, Osaka Prefecture University,
1-2 Gakuen-cho, Naka-ku, Sakai City 599-8570, Japan

(Received May 3, 2006)

A priming X-ray exposure to 0.05—0.10 Gy or 0.3—0.5 Gy imparts radioresistance (decrease in bone marrow death rate after high-dose X-rays) in mice 2—2.5 months or 9—17 days postexposure, respectively. This radiation-adaptive response in whole animals differs from that in cells observed several hours to several days (at most) later. An adaptive response was observed in ICR and C57BL/6 strains of mice, but not in BALB/c and C3H strains. The biological mechanisms of an acquired radioresistance induced by a priming exposure to 0.45 Gy in C57BL/6 mice have been studied. The recovery of blood-forming stem cells, determined as endogenous spleen colonies, was markedly stimulated by priming irradiation. The reduction in bone marrow death seems chiefly due to the stimulated recovery of blood-forming stem cells. But mice pretreated at this priming dose did not show a marked recovery of peripheral blood cell counts after challenging irradiation with mid- or sublethal X-ray doses (a significant, albeit slight, increase in the blood cell counts in the preirradiated group was observed after a lower challenging exposure to 5.0 Gy). The adaptive response depends on *p53*, as observed in cell experiments. The stem cells might produce an unknown factor(s) that contributes to acquired radioresistance. In a preliminary experiment, the life span of C57BL/6 mice after ascertaining their 30-day survival rates was not shortened by preirradiation.

Key words—adaptive response; hematopoietic stem cell; radiation; mouse; radioresistance

1. はじめに

電離放射線は「どんなに微量でもリスクがある」として社会から怖がられている。この原因は「放射線による発がんや遺伝的影響は総線量に直線比例する」と仮定して放射線が管理されていることや、毎日自然放射線に取り囲まれて（体内でも放射線が出ている）生活をしていることが知られていないことなどが挙げられている。WHO チェルノブイリ報告でも、事故の最も大きな影響は心理的・精神的影響であることが記されている。

さて、多量の電離放射線を被曝すると、造血機能・免疫機能の低下や各種組織の障害が発生し、がんの発生率が増える。一方、500 mSv 以下の小線量

又は 200 mSv 以下の低線量では、高線量から類推した放射線影響の「常識」に合わない生物影響があるという調査結果や実験結果が認識されてきた。ここで述べる放射線適応応答（低又は小線量を照射しておく、放射線抵抗性が誘導される）はその事例の 1 つで、まず細胞レベルで報告された。

筆者らは、丸ごとの生き物（マウス個体）でも適応応答が存在することを明らかにし、その発現メカニズムを調べてきたので、その概要を報告する。

2. 細胞レベルの放射線適応応答

1984 年、Wolf ら（アメリカ・カリフォルニア大学）は培養液にトリチウムで標識したチミジン（³H-dThd, DNA の構成成分）を加えてヒトのリンパ球を培養しておく、大線量（1.5 Gy）の X 線を照射したときに生じる染色体異常の発生頻度が低下することを報告した。¹⁾

トリチウムで標識したチミジン濃度を 0.37 kBq/ml 又は 3.7 kBq/ml に加えてヒトのリンパ球を培養すると、それぞれ 2% 及び 5% の頻度で染色体異常

元・大阪府立大学先端科学研究所（〒599-8570 堺市中区学園町 1-2）

Present address: 1-19-5 Niwashiro-dai, Minami-ku, Sakai City 590-0133, Japan

e-mail: yonezawake@nifty.com

本総説は、日本薬学会第 126 年会シンポジウム S27 で発表したものを中心に記述したものである。

(染色分体欠失)が発生する。X線 1.5 Gy をリンパ球に照射して6時間後の染色体異常の頻度を調べると、36%の高頻度で異常が観察されるが、あらかじめトリチウムで β 線照射した場合には染色体異常の頻度は0.37 kBq/mlの場合には23%に、3.7 kBq/mlの場合は13%に減少し、期待(予測)値よりもずっと低くなった(Table 1)。この現象はほかの研究者们によって確認実験が行われた。例えば、ヒトのリンパ球やチャイニーズハムスターの卵巣細胞、あるいはマウス胎児の皮膚細胞にX線又は γ 線を0.01—0.02 Gy 事前照射しておく、その5—18時間後に細胞が放射線抵抗性になり、大線量(2.0—7.5 Gy)のX線又は γ 線を照射したときの突然変異頻度が低下する²⁾など、抵抗性誘導には一般性があることが確認された。³⁾

この現象は、低線量放射線が高線量放射線とは異質の作用を細胞に対して示す事例として広く知られるようになった。

3. 哺乳類(マウス)個体における放射線適応応答

3-1. マウス個体でも放射線適応応答が存在するか 筆者らは以前、原爆の核分裂生成物の中で最も悪性度が高い¹³⁷Csと⁹⁰Srを飲み水に混ぜて常時投与したマウスがX線抵抗性を獲得するという実験結果を得ていた。^{4,5)}しかし、昭和43年当時は、実験に用いるマウスがSPF(Specific Pathogen Free, 特定病原体不含、特に緑膿菌を持たないもの)でなかったため、高線量放射線で免疫活性が低下した際に骨髓死(後述)よりも早期に観察される「感染死」が起こったために、メカニズムの解明ができなかった。しかしその後、照射後投与によって骨髓死を減らせる生薬抽出物の実験を進める上で感

Table 1. Suppression of X-Ray-induced Chromatid Aberration by Pretreatment with ³H-dThd in Human Lymphocytes

Treatment	Chromatid aberration	Expected aberration
None (without ³ H-dThd)	0%	
³ H-dThd (0.37 kBq/ml)	2%	
³ H-dThd (3.7 kBq/ml)	5%	
X-rays (1.5 Gy)	36%	
³ H-dThd (0.37 kBq/ml) + X-rays (1.5 Gy)	23%	2% + 36% = 38%
³ H-dThd (3.7 kBq/ml) + X-rays (1.5 Gy)	13%	5% + 36% = 41%

染死のない条件でマウスを取り扱うことができるようになった。

実験を始めるに当たり、ベルギーの研究者メザン(Maisin)らの報告を参考にした。彼らは、ラットにX線5Rを照射し、2ヵ月半後に500Rを再照射したときの30日後生存率が、事前照射をしなかった場合に比較して高いことを報告した。⁶⁾データの統計検定(カイ自乗検定)では有意差がなかったが、この事例を参考にした。

実験動物には緑膿菌を持たないSPFマウスを購入して使用した。まず、ICR系マウスを6週齢で低線量のX線を照射して、2ヵ月後に高線量を再照射し、事前照射の効果を調べた。結果の一例をFig. 1に示す。

マウスに高線量X線を全身照射すると、骨髓死(照射後約10—20日の間に観察される死、通常は30日後生存率で比較)によって30日後に14%しか生き残らなかった。事前照射線量が0.025 Gyの場

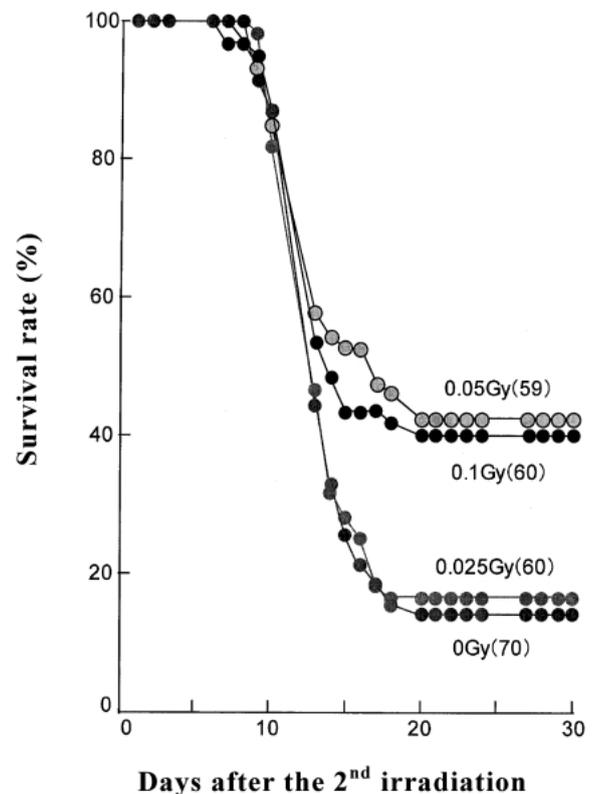


Fig. 1. Acquired Radioresistance (Decrease in Bone-marrow Death) by Preirradiation with a Low Dose X-Rays in ICR Mice

The animals were preirradiated with various low doses 2 months before the 2nd exposure to a high dose of 7.75 Gy. Numbers in the parentheses represent the number of animals used.

合には、生存率は増えなかったが、0.05—0.10 Gy の場合には、有意に増えた。⁷⁾ 別の実験で、0.15 Gy の場合は効果がなかった。⁷⁾ このことから、マウスにあらかじめ0.05—0.10 Gy を照射すると2ヵ月後に放射線抵抗性が誘導されること、この線量域よりも低い場合でもまた高い場合にも抵抗性は誘導されず、有効な線量域があることが判明した。

0.5 Gy 以上の事前照射によってマウスに放射線抵抗性が現れるという報告がいくつかあった。⁸⁻¹⁰⁾ それらの論文で示された平均生存日数から、マウスは骨髄死ではなく、感染死によって死んでいたことが分かった。しかし、骨髄死の解析ができず、研究が行き止まっていた。⁹⁾ そこで、骨髄死が観察できる系で確認実験をした。その結果、X線0.3—0.5 Gy の事前照射によって、2週間後に高線量照射したマウスの骨髄死が減ることが判明した。¹¹⁾

3-2. 放射線抵抗性誘導における事前照射線量と照射間隔の影響 事前照射線量と照射間隔を変えて、マウスが放射線抵抗性を獲得する条件の吟味をした。数年間の試行錯誤の後に Fig. 2 に示す結果

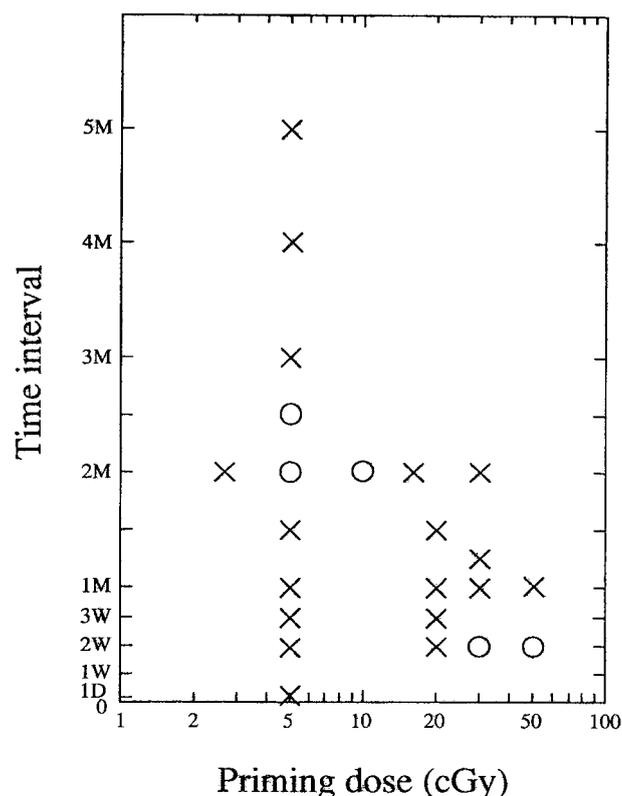


Fig. 2. Effect of Time-interval and Dose of Preirradiation on the Induction of Radioresistance in ICR Mice

O: radioresistance was acquired, ●: not acquired.

を得た。すなわち、1) 事前照射線量が0.25 Gy 以下の場合には2ヵ月後の放射線抵抗性獲得はみられない。2) 0.05 Gy の場合には翌日から1ヵ月半後までは抵抗性にはならないが、2ヵ月から2ヵ月半までの半月間抵抗性になり、その後3ヵ月後から5ヵ月後までの観察では抵抗性が再度表れることはない。0.10 Gy では上で述べたように2ヵ月後に抵抗性が獲得される。3) 0.15 Gy では2ヵ月後の抵抗性獲得はない。0.20 Gy では、2週間後から1ヵ月後までに抵抗性が観察されることはない。4) 0.30 Gy では2週間後に抵抗性が獲得されるが、1ヵ月後、1.5ヵ月後あるいは2ヵ月後では抵抗性は観察されない。0.50 Gy では2週間後に抵抗性が観察される。¹¹⁾

3-3. マウスのどこに0.05 Gy 事前照射すれば放射線抵抗性になるか 財団法人電力中央研究所の宮地らによって、マウスの頭部に低線量のX線を照射すると行動が変化するという、興味深い現象が発見された。¹²⁾ この研究結果に触発されて、0.05 Gy 照射の2ヵ月後に誘導される放射線抵抗性で、マウスのどの部分に照射する必要があるかを調べた。遮蔽には6 mm 鉛板を用いた。実験結果を Fig. 3 に示す。全身照射の場合には骨髄死が統計的に有意に減ったが、頭部や胴体だけの部分照射では骨髄死は有意に減らなかった。¹¹⁾ これにより、抵抗性の誘導には頭部(神経中枢)と胴体(造血系、免疫系、消化器系など)が同時に低線量照射されることが明らかになった。

3-4. 0.5 Gy 事前照射の場合にはマウスのどこに照射する必要があるか 0.5 Gy 照射の2週間後に誘導される放射線抵抗性の場合についても、上と同様の実験を行った。結果は Fig. 4 に示すように、0.05 Gy の場合とは全く異なったものであった。頭部の部分照射では、高線量照射後の生存率が増える傾向があったとはいうものの、有意差はなかった。一方、胴体照射と全身照射では、抵抗性の誘導が認められた。¹¹⁾ 胴体照射の方が全身照射よりも高線量照射後の生存率が高い傾向があり(両群には有意差がないが)、きれいな再現性があった。この現象の理由はまだ不明のままである。頭部を事前照射しなくてもよいことから、この線量での抵抗性誘導には“照射された中枢神経”が関与していないと考えられた。

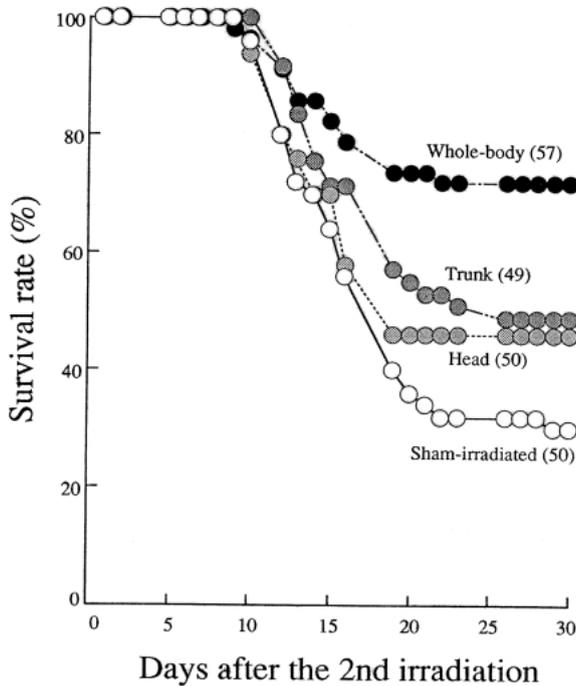


Fig. 3. Survival Rates of Mice Partially Irradiated with the Priming Dose of 0.05 Gy of X-Rays 2 Months prior to the Second Irradiation with 8.0 Gy
Numbers in the parentheses represent the number of animals used.

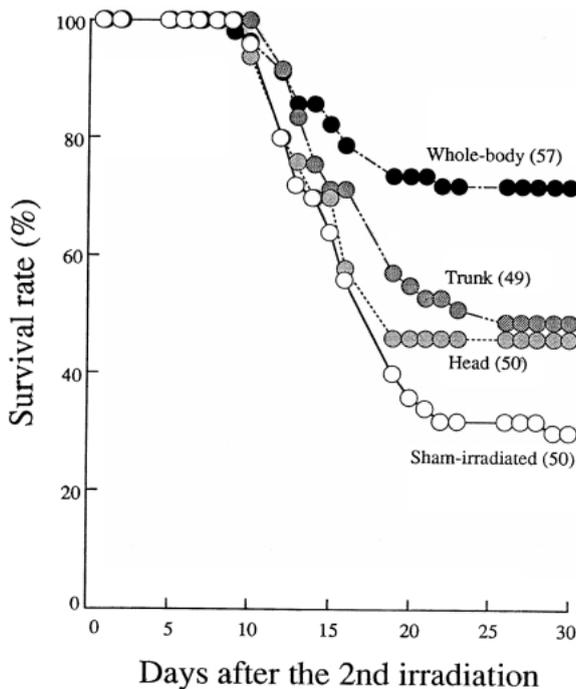


Fig. 4. Survival Rates of Mice Partially Irradiated with the Priming Dose of 0.5 Gy of X-Rays 2 Weeks prior to the Second Irradiation with 7.35 Gy
Numbers in the parentheses represent the number of animals used.

3-5. 放射線抵抗性誘導の系統差 こうして、哺乳類個体でも放射線適応応答が存在している事例があることが判明した。言い換えると、集積線量が単独線量より大きいのに死亡率が少ないという一連の実験結果は、放射線障害の修復メカニズムでは説明できず、また従来の放射線の生物影響の常識とは一致しない。0.5 Gy以下の放射線には高線量放射線とは異質の作用があることが哺乳類の個体で示唆された。

次に、ほかの系統のマウスでも同じ現象がみられるかどうか調べた。実験結果を Fig. 5 に示す。C57BL 系では上記 2 種類の放射線抵抗性誘導が観察されたが、BALB/c 系や C3H 系では認められなかった。C57BL 系を母とし、抵抗性発現がない DBA2 系を父とした雑種 1 代の BDF1 では、中程度の抵抗性誘導が観察され、この現象には系統依存性があることが判明した¹³⁾ (腸内細菌の影響を配慮して、BALB/c 系マウスの飼育ケージに ICR 系マウスの糞便を加えて飼育したが、変化はなかった)。

3-6. 細胞レベルと個体レベルの放射線適応応答の違い 細胞レベルの適応応答の持続期間は、照射の数時間後から、1 日間、せいぜい数日間である³⁾のに比較して、マウス個体では、照射線量が 0.05—0.1 Gy では 2 ヶ月後から 2 ヶ月半後までの半月間、のちの実験で 0.3—0.5 Gy では照射の 9 日後から 17 日後までの 9 日間持続する (Table 2) ことが判明した。¹⁴⁾ また、照射部位の特異性もあった。¹¹⁾ こうした結果から、細胞レベルの実験結果から個体の適応応答メカニズムを直接類推することは困難であることが判明した。

3-7. 放射線抵抗性が誘導される時期には特異的免疫活性が上昇 上記の 2 種類の放射線抵抗性が 2 系統のマウスで誘導されるという実験結果は、松原純子博士 (当時東京大学医学部、元原子力安全委員会委員長代理、放射線影響協会) のグループによって追試確認された。松原博士らはさらに、免疫活性に着目し、ヒツジ赤血球を抗原とした抗体産生能 (脾臓 PFC) が、2 種類の放射線抵抗性の誘導される時期と一致して増加することを明らかにした。¹⁵⁾

3-8. 事前照射は高線量照射後の造血幹細胞の回復を促進 放射線による骨髓死は、造血幹細胞 (血液を造る元になる細胞で、増殖分化によって赤血球、白血球、血小板が造られる) 数の推移と密接

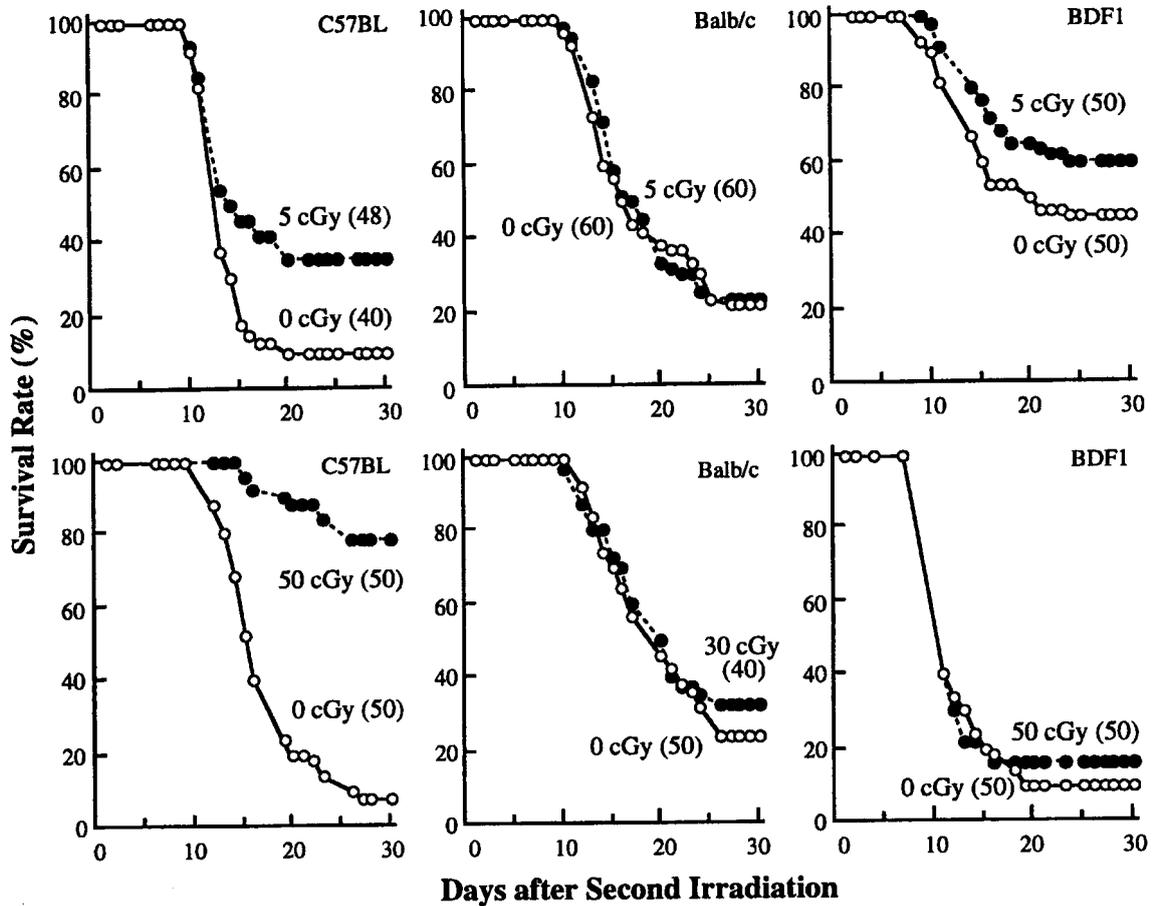


Fig. 5. Strain Dependency of the Acquired Radioresistance
The upper figures represent survivals in case of preirradiation with 0.05 Gy, and the lower in case with 0.5 Gy.

Table 2. Effect of Time-interval on the Induction of Acquired Radioresistance in C57BL-6N Mice

Interval (days)	30-day survival rate		Significance (p^*)
	Control group	Preirradiated group	
7	0.0% (0/30)	0.0% (0/30)	N.S.
8	0.0% (0/30)	3.3% (1/30)	N.S.
9	0.0% (0/30)	33.3% (10/30)	$<10^{-3}$
12	10.0% (3/30)	83.3% (25/30)	$<10^{-6}$
14	10.0% (3/30)	76.7% (23/30)	$<10^{-6}$
17	3.3% (1/30)	30.0% (9/30)	$<10^{-6}$
21	3.3% (1/30)	10.0% (3/30)	N.S.

The interval indicates the number of days between the 0.45 Gy preirradiation and the 6.75 Gy challenge dose. * p value indicates the Fisher's exact probability. N.S.: not significant.

な関係があることが知られている。そこで、造血幹細胞数の指標の1つである内因性造血幹細胞数の推移を調べた。0.5 Gy 事前照射の14日後に高線量(4.25—6.75 Gy)を再照射し、その12日後(外因

性造血幹細胞を調べるときの日数と同じ)に脾臓を採取してブアン氏液に浸漬し、表面に生じたコロニー数をカウントして内因性造血幹細胞数を調べると、再照射線量4.25—6.75 Gyのどの線量でも、事前照射群の方が事前照射しなかった群の約5倍に増えていた(Fig. 6)。事前照射は高線量照射後の造血幹細胞数の増加回復を強く促進するという結果が得られた。¹⁴⁾

3-9. 血球数の回復は促進されていなかった
骨髄死を防ぐには、造血幹細胞の移植や放射線障害回復促進物質を投与^{16,17)}して血球産生を促進させ、あるいは新鮮な血小板を輸血する¹⁸⁾ことが有効であることが知られている。そこで、事前照射によって高線量照射後の血球数の回復が促進されているだろうと予想して実験を行った。ところが予想に反して、ICR系マウスを用いた実験で、血球数の回復は全く促進されなかった。¹⁹⁾放射線医学総合研究所の大山ハルミ博士らも、C57BL系マウスを用いた実験

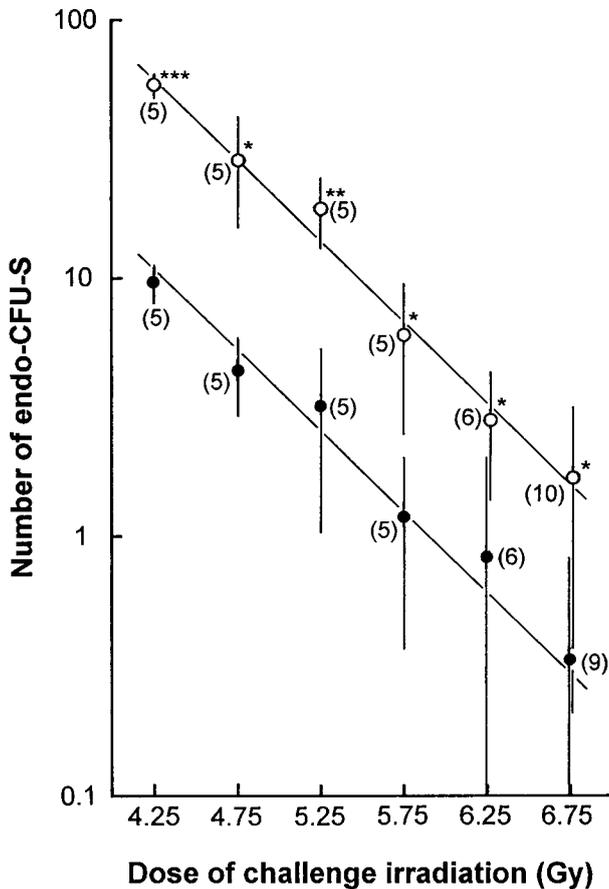


Fig. 6. Increase in Endo-CFU-S by Preirradiation with 0.45 Gy 14 Days prior to Various Challenge Doses of X-Rays

The numbers of colonies were counted on day 12 after the challenge irradiation. ●: non preirradiated group, ○: preirradiated with 0.45 Gy. Numbers in parentheses represent the number of animals used. The error bars represent standard deviations. Analysis of variance showed that the two slopes are parallel. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

で、事前照射による血球数の回復促進が全く認められないという、同様の結果を得た。²⁰⁾

事前照射は造血幹細胞数の回復を顕著に促進し、また出血傾向を抑制したのに、それは血球数の増加回復によってではなかった。造血幹細胞は血球ではなく、いったい何を生産したのか？これは、造血幹細胞の定義にも及ぶ新たな謎であり、造血幹細胞が血球産生以外に働いて骨髓死を抑制する未知の（あるいは既知の）因子を誘導している可能性があると考えられる。この因子の解明は、がんの放射線治療や化学療法を進めるために有効な手段の開発につながると思われる。

3-10. 事前照射は高線量照射後の出血傾向を抑制した マウスに高線量照射したときに観察される骨髓死（造血機能の損傷による死）は、脳の生命

Table 3. Suppression of Hemorrhage in Feces after Sublethal X-Irradiation by Preirradiation with Small Dose in ICR Mice

X-ray dose (Gy)	Hemoglobin content ($\mu\text{g}/10 \text{ mg dry feces}$)		Significance
	Without preirradiation	Preirradiated with 0.5 Gy*	
6.12	3.57 ± 0.22	2.49 ± 0.10	$p < 0.05$
6.66	7.42 ± 0.64	4.03 ± 0.63	$p < 0.05$

* The animals were irradiated with X-rays 14 days after preirradiation with 0.5 Gy. The hemoglobin content in feces of untreated group was $0.44 \pm 0.21 \mu\text{g}/10 \text{ mg}$.

中枢における出血と深く係わっていることと、出血傾向は糞便中のヘモグロビンを定量することによって判別できることが、放射線医学総合研究所の中村弥博士らによって報告されている。²¹⁾ 筆者らはそれを参考にして実験し、事前照射には出血傾向を抑制する作用がある¹⁹⁾という結果を得た (Table 3).

3-11. 放射線適応応答には、p53 遺伝子が必要 細胞レベルで、放射線適応応答にはがん抑制遺伝子と呼ばれる p53 遺伝子が必要で、これを欠損した細胞では適応応答が観察されないという報告²³⁾がある。この遺伝子を欠損した（ヘテロ）C57BL 系マウス（京都大学放射線生物研究センター丹羽太貴教授から分与）を交配・繁殖し、造血幹細胞数の回復促進効果などを指標にした実験を行い、p53 遺伝子を欠損（ホモ欠損）したマウスでは適応応答がないという結果を得た。²²⁾ 細胞の場合と同様の結果であった。

3-12. 適応応答で生き延びたマウスの余命 奈良県立医科大学大西武雄教授らとの共同研究で、3.0 Gy 照射 4 時間後の脾臓で、p53 タンパク質の量が 0.45 Gy 事前照射で抑制されるという予備的な結果が得られた（データは省略）。がん抑制遺伝子の発現が抑制されたのであれば、適応応答で生き延びたマウスにがんが多発して短命になる可能性があると考えられたので、骨髓死を観察したのちのマウスの余命を調べた。

C57BL 系マウス 100 匹を 2 群に分け、1 群には 0.45 Gy を事前照射し、もう 1 群には空操作した。14 日後に 6.0 Gy を再照射したとき、30 日を生き延びたマウスの数は、事前照射群で 48 匹（すなわち 2 匹死亡）、対照群は 29 匹（すなわち 21 匹死亡）であった。骨髓死を観察したのちの 30 日目を改め

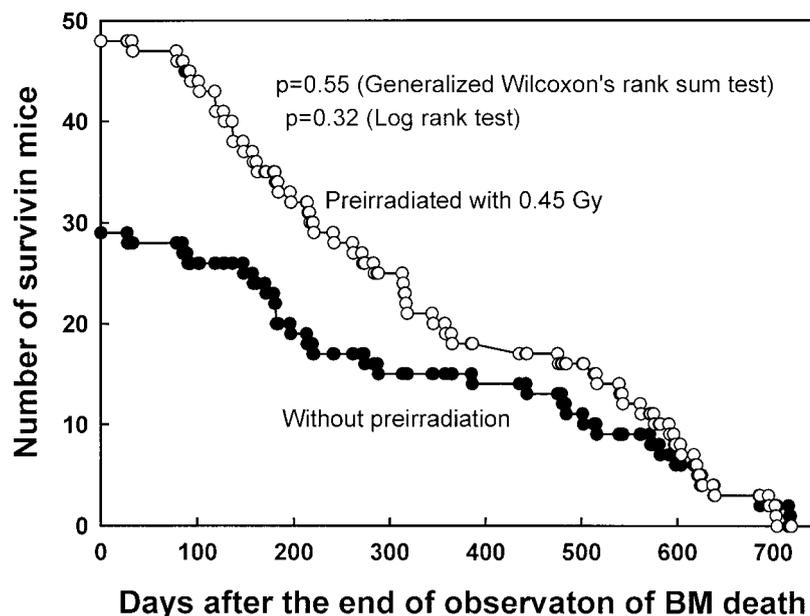


Fig. 7. Life Span of Mice Survived the Bone-marrow Death after Adaptive Survival Response

The vertical axis represents the number of surviving animals, and the abscissa represents days after the observation of bone-marrow death (for 30 days after exposure to 6.0 Gy of X-rays).

てゼロ日目として、生き延びた全部のマウスが死ぬまで 700 日余り、生存日数を観察した (Fig. 7)。両群の余命を generalized Wilcoxon's rank sum test (主に生存日数の前半を検定) と log rank test (主に生存日数の後半を検定) の両方を用いて統計検定した結果、2 種類の検定とも有意差がなく ($p=0.55$ 及び $p=0.32$)、事前照射群と対照群の余命には有意差が認められなかった。用いたマウスの匹数が少なく、また死因の病理解析をしていないので、結果は予備的なものになるが、適応応答によって生き延びたマウスが短命であるとの結果にはならなかった。

3-13. 低線量率事前照射による突然変異リスクに対する適応応答 低線量率放射線を持続してマウス個体に照射した場合にも脾臓細胞の生残率に適応応答があった。奈良県立医科大学の高橋らは、X線 3 Gy を急照射して 12 時間後に観察される脾臓細胞の p53 や Bax タンパク質の蓄積とアポトーシスが、 ^{137}Cs のガンマ線を 0.001 Gy/min の低線量率で総線量 1.5 Gy をあらかじめ照射しておく、著明に抑制されることを報告した。²⁴⁾ 高橋らはさらに、大線量の X 線急照射による遺伝子突然変異が、事前の低線量率慢性照射によって抑制されることを示した。すなわち、1—3 Gy 急照射は脾臓における T リンパ球中の TcR 遺伝子突然変異を線量依

存的に増加するが、あらかじめ上述の低線量率照射をしておく、TcR 遺伝子突然変異は約半分に抑制された。一方、上述の低線量率照射単独による TcR 遺伝子突然変異は、増えず対照レベルに留まった。²⁴⁾

4. おわりに

低線量放射線の事前照射による細胞と哺乳類個体の放射線抵抗性の獲得現象は「適応応答 (adaptive response)」として 1994 年の国連科学委員会レポート (UNSCEAR 1994 REPORT) に収載されたが、この現象は直ちに放射線管理基準に影響を与えるものではなく、引き続き注目すべき事項とされている。その後の同レポートでも放射線適応応答現象は紹介されているが、メカニズムがまだ解明されていないこともあり、基調としては依然として管理基準の変更を迫るものとの評価は与えられていない。

これまでに行ったメカニズム研究のほとんどは、事前照射線量が高い場合 (0.5 Gy) に限定されている。低い線量 (0.05 Gy) による放射線抵抗性の誘導メカニズム研究は、脳が関与していると考えられることもあり、まだ全く進んでおらず、今後の課題として残されている。

謝辞 実験を進めるにあたり、松平寛通先生 (放射線医学総合研究所所長、当時、以下同じ)、菅

原 努先生（体質研究会理事長・京都大学名誉教授）、佐渡敏彦先生（放射線医学総合研究所部長）から貴重なご助言を頂いた。また、近藤宗平先生（大阪大学名誉教授）からご鞭撻を頂戴した。記して謝意を表す。

REFERENCES

- 1) Olivieri G., Bodycote J., Wolff S., *Science*, **223**, 594–597 (1984).
- 2) Ikushima J., *Mutat. Res.*, **227**, 241–246 (1989).
- 3) Rigaud O., Moustacchi E., *Mutat. Res.*, **358**, 127–134 (1996).
- 4) Megumi T., Yonezawa M., Nishio K., *Ann. Rep. Radiat., Center Osaka Pref.*, **9**, 94–97 (1968).
- 5) Yonezawa M., “Biological Effects of Low Dose Radiation,” eds. by Yamada T., Mothresill C., Michael B. D., Potten C. S., Proceedings of an Excerpta Medica International Congress Series 1211. Elsevier Science Publishers, Amsterdam, 2000, pp. 93–99.
- 6) Maisin J., Van Duyce E., Dunjic A., Van der Merckt J., Wanbersie A., Werbrouck D., “Immediate and Low Level Effects of Ionizing Radiations,” ed. by Buzzati-Travelso A. A., Taylor and Francis, London, 1960, pp. 183–194.
- 7) Yonezawa M., Takeda A., Misonoh J., *J. Radiat. Res.*, **31**, 256–262 (1990).
- 8) Betz H., *Compt. Rend. Soc. Biol.*, **144**, 1439–1442 (1950).
- 9) Daquisto M. P., *Radiat. Res.*, **10**, 118–129 (1959).
- 10) Nuzhdin N. I., Pomeranzeba M. D., Kuznezo-ba N. N., *Dokl. Akad. Nauk SSSR*, **130**, 1359–1361 (1960).
- 11) Yonezawa M., Misonoh J., Hosokawa Y., *Mutat. Res.*, **358**, 237–243 (1966).
- 12) Miyachi Y., Koizumi T., Yamada T., *Neurosci. Lett.*, **177**, 32–34 (1994).
- 13) Misonoh J., Yonezawa M., “Proc. of the Health Effects of Low Dose Radiation – Challenge of 21st Century,” 1997, pp. 196–200.
- 14) Yonezawa M., Horie K., Kondo H., Kubo K., *Radiat. Res.*, **161**, 161–167 (2004).
- 15) Matsubara J., Turcanu V., Poindron P., Ina Y., *Radiat. Res.*, **153**, 332–338 (2000).
- 16) Yonezawa M., Katoh N., Takeda A., *J. Radiat. Res.*, **26**, 436–442 (1985).
- 17) Yonezawa M., *Shoyakugaku Zasshi*, **47**, 338–341 (1993).
- 18) Nakamura W., *Radiat. Res.*, **55**, 118–128 (1973).
- 19) Yonezawa M., Misonoh J., Hosokawa Y., Asano T., *Jpn. J. Health Phys.*, **34**, 375–380 (1999).
- 20) Nose M., Wang B., Itsukaichi H., Yukawa H., Hayata I., Yamada T., Ohyama H., *Radiat. Res.*, **156**, 195–204 (2001).
- 21) Nakamura W., Kankura T., Eto H., *Radiat. Res.*, **48**, 169–178 (1971).
- 22) Horie K., Kubo K., Yonezawa M., *J. Radiat. Res.*, **43**, 353–360 (2002).
- 23) Sasaki M. S., Ejima Y., Tachibana A., Yamada T., Ishida K., Ishizaki K., Shimizu T., Nomura T., *Mutat. Res.*, **504**, 101–118 (2002).
- 24) Takahashi A., Ohnishi K., Asakawa I., Kondo N., Nagasawa H., Yonezawa M., Tachibana A., Masumoto H., Ohnishi T., *Int. J. Radiat. Biol.*, **77**, 939–945 (2001).