

電力中央研究所報告

低線量率放射線長期照射による適応応答
—内因性脾コロニー形成およびDNA損傷量を指標として—

研究報告：L04003

平成17年8月

財団法人 電力中央研究所

R **CRIEPI**

The image shows a stylized logo in a light gray color. It features a large, bold, serif letter 'R' on the left. To the right of the 'R' is the word 'CRIEPI' in a smaller, bold, sans-serif font. Two thick, curved lines, resembling a stylized 'S' or a pair of wings, are positioned above and below the text, framing it.

低線量率放射線長期照射による適応応答

—内因性脾コロニー形成および DNA 損傷量を指標として—

大塚 健介^{*1}

酒井 一夫^{*2}

キーワード：低線量放射線

Key Words: : Low Dose Radiation

低線量率

Low Dose-Rate

内因性脾コロニー

Endogenous Spleen Colonies

放射線適応応答

Radiation Adaptive Response

コメットアッセイ

Comet Assay

Radiation Adaptive Response Induced by Prolonged Low Dose-Rate Irradiation

by Kensuke Ohtsuka and Kazuo Sakai

Abstract

The radiation adaptive response has been shown to be an acquired resistance induced by low dose radiation. For an estimation of radiation risk, however, the effects of prolonged low dose-rate irradiation should be more important. We evaluated the radiation adaptive response induced by low dose-rate radiation in terms of the radiosensitivity of hematopoietic stem cells and the amount of initial DNA damage induced by high dose X-rays. After the low dose-rate irradiation for 60 days the stem cells showed maximum radioresistance. Initial DNA damage in spleen cells was reduced by pre-irradiation at low dose-rate. These results indicated that the mice responded to the low dose-rate irradiation to develop certain kinds of radioresistance.

(Nuclear Technique Research Laboratory, Low Dose Radiation Research Center No. L 04003)

* 1 原子力技術研究所 低線量放射線研究センター 研究員

* 2 原子力技術研究所 低線量放射線研究センター 上席研究員

背 景

放射線適応応答は、微量の放射線を事前照射しておくことで、その後の高線量放射線に対して抵抗性を獲得する現象である。これまでに、事前照射によってマウス個体の生存率の上昇や造血幹細胞が放射線抵抗性を示すことが確認されているが、いずれも事前照射が短時間のうちに与えられたものであった。しかしながら、人と放射線との関わりを考えた場合には、低い線量率で長期間にわたる被ばくの影響を評価することが重要である。

目 的

マウスに低線量率放射線を持続して照射した場合における放射線適応応答誘導の特性を、内因性脾コロニー¹⁾形成および DNA 損傷量を指標として解析する。

主な成果

1. 1.2 mGy/hr の低線量率放射線を種々の期間照射したマウスに、6 Gy を照射した。60 日間低線量率照射した場合に、内因性脾コロニー数は有意な増加を示した。この結果から、低線量率放射線の長期照射によっても放射線適応応答を生じることが示された(図 1)。
2. 低線量率放射線を照射したマウスに高線量率放射線を照射し、脾臓細胞に誘発される DNA 損傷量を測定した。その結果、高線量放射線のみを照射した場合に比べ、DNA 損傷量が低減した。特に 0.5Gy の照射による低減は有意であった。このことから、DNA 損傷量を指標としても放射線適応応答を生じることが示された(図 2)。

今後の展開

DNA 損傷の低減に関与し、放射線の傷害に対して防護的に働く抗酸化物質の量および活性の変動、並びにその遺伝子の発現を解析することにより、放射線適応応答の機構解明を目指す。また、抵抗性の時間経過に興味深い変動が見られるため、照射がさらに長期にわたった場合の変動を解析する。

1) 内因性脾コロニー: 大線量の放射線を照射された場合に生き残った造血幹細胞が脾臓上で形成する結節のこと。脾コロニー数は放射線被ばく後の生存率に最も相関性が高いと考えられるため、幹細胞の抵抗性の指標となる。

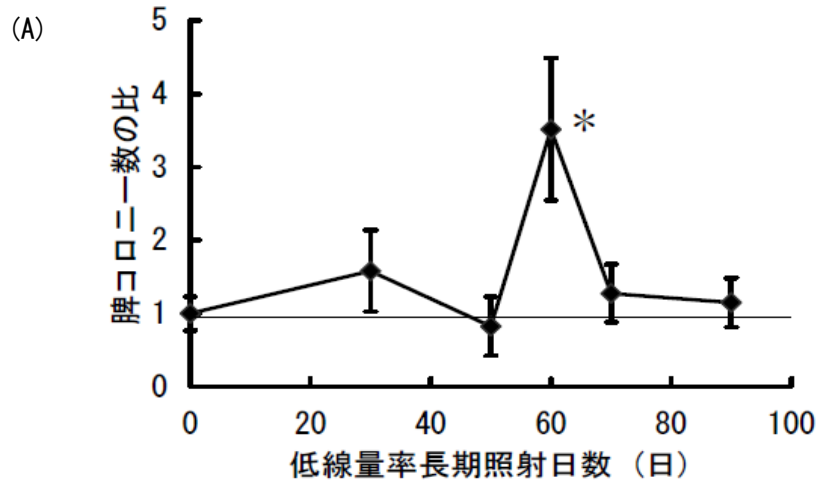


図 1 : 低線量率事前照射による骨髓幹細胞の抵抗性の誘導

(A) X線のみ照射した群に対する低線量率照射群における内因性脾コロニー数の比の変動 (* : $P < 0.05$)
 (B) 60日における脾臓の低線量率事前照射の有無による比較(白く見えるのが脾コロニー)

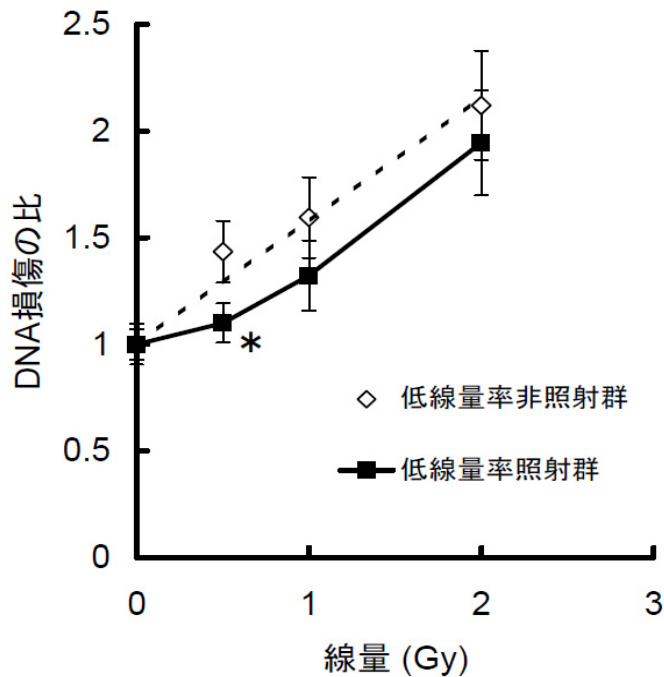


図 2 : 低線量率長期照射直後の X 線誘発 DNA 損傷量

※低線量率照射群は、1.2mGy/hr で 0.5Gy 照射した群。縦軸は DNA 損傷の度合いを示す。(* : $P < 0.05$)

目 次

1. 序 論	1
2. 材料と方法	1
2.1 動 物	1
2.2 低線量率 γ 線長期照射	1
2.3 高線量率X線照射	2
2.4 内因性脾コロニー形成試験	2
2.5 DNA 損傷量の評価	2
2.6 統計学的処理	2
3. 結 果	2
3.1 内因性脾コロニー数の線量依存性	2
3.2 低線量率長期照射による脾コロニー数の変動	2
3.3 事前照射によるX線誘発DNA損傷量への影響	3
4. 考 察	5
4.1 内因性脾コロニー形成試験の妥当性	5
4.2 内因性脾コロニーを指標とした放射線適応応答	5
4.3 DNA 損傷を指標とした放射線適応応答	6
5. 結 論	7
謝 辞	7
参考文献	7

1. 序 論

放射線適応応答は、予め微量の放射線を照射することによって、その後の大線量照射に対して抵抗性が獲得される現象を指す。これまでに動物個体の生存率や造血能を指標とした放射線適応応答が報告されている¹⁻³⁾。実験的に放射線適応応答を確認する方法は、まず予め低線量の放射線を単発照射し(事前照射)、一定時間経過後に大線量の放射線を照射する(試験照射)。その後、様々な指標から解析するというのが定法である。これまで事前照射に低線量率放射線を用いた放射線適応応答の研究は限られていた^{4,5)}。しかしながらヒトへの影響の評価を考えると、放射線作業員や公衆にとって、現実的に低線量率の長期被ばくを受けることを想定しなければならない。

本研究では特に、個体レベルの適応応答現象について、造血系への影響という観点から検討した。なぜなら、造血系の放射線被ばくは致死に関わるために、事前照射によって放射線抵抗性獲得がなされれば、試験照射後の生存に関わる応答に差が見られると考えられるからだ。事前照射に低線量率放射線を用いた造血幹細胞の適応応答に関する研究はなされていないため、重要な知見が得られるものと考えられる。

そこで、マウス個体に低線量率放射線を長期照射し、さまざまな経過時間後に試験照射を行った。試験照射による造血機能への影響を調べるために、内因性脾コロニー形成試験⁶⁾を行い、その変動を調べた。これは、マウスに大線量(4-6Gy 程度)の放射線を照射すると大部分の骨髓幹細胞が失われるが、生き残った骨髓造血幹細胞に由来する細胞が脾臓上で著しく増加し、結節(コロニー)が観察される現象に基づくもので、コロニー数が多いほど造血の回復が早いと考えられている。そこで、低線量率放射線を様々な期間長期照射し、試験照射後の脾コロニ

一数の変動を調べた。

また、造血能と関連して、幹細胞が正常に増殖・分化するためには、遺伝子上に生じる損傷を効率的に修復あるいは防御する仕組みが備わっていると考えられる⁷⁾。そこで、前回の報告書⁸⁾で確立したコメットアッセイ法を用いて、低線量率長期照射したマウスに高線量率照射し、DNA 初期損傷量を指標とした適応応答についても検討した。

2. 材料と方法

2.1 動物

日本チャールス・リバー株式会社より C57BL/6N マウス(5-6 週齢・雌)を購入した。マウスは室温約 25 °C、湿度 50-60 %に調整した室内で飼育した。マウスの取扱は、「動物実験および実験動物取扱規則」(平成 13 年 3 月制定)に則って行った。

2.2 低線量率 γ 線長期照射

低線量放射線研究センターに設置されている低線量率長期照射施設において ¹³⁷Cs- γ 線(370GBq)の線源から 5 m の距離(空間線量率 1.2 mGy/hr)に 1 群 5 匹のマウスを入れたケージを設置し、照射を行った。ただし、1 週間のうち 5 日、朝 9 時より 10 時までは照射を中断し、必要に応じてケージ交換、エサの補充、給水ビンの交換を行った。エサ、水は自由摂取とし、照明は 7 時に点灯し、19 時に消灯するサイクルで行った。

照射群のマウスは 6-7 週齢から照射を開始した。非照射群としてマウスを線源の背後、厚さ 60cm のコンクリート壁を隔てた位置で飼育した。非照射群の飼育場所の線量率はバックグラウンドレベルであった⁹⁾。

2.3 高線量率 X 線照射

マウスの照射には日立メディコ株式会社製 X 線照射装置 MBR-320R を用いた。照射群のマウスは専用のホルダーに入れて全身照射を行った。非照射群のマウスは照射群と同様にホルダーに入れ、偽照射を行った。内因性脾コロニー形成のための試験照射は、管電圧 260 kV、管電流 3.3 mA、0.5 mm Al + 0.3 mm Cu フィルタの条件下で行い、X 線管と照射台の間隔は 550 mm とした。被照射体位置の空間線量率は 0.46 Gy/min であった。X 線誘発 DNA 損傷実験のための照射は、管電圧 300 kV、管電流 10 mA、1 mm Al + 0.5 mm Cu フィルタの条件下で行い、X 線管と照射台の間隔は 550 mm とした。被照射体位置の空間線量率は 1.6 Gy/min であった。

2.4 内因性脾コロニー形成試験

内因性脾コロニー形成試験は米澤らの報告⁶⁾に準じて行った。低線量率放射線を照射したマウス(低線量率照射群)および非照射対照群のマウスを上述の条件で X 線照射し、その後、照射せずに飼育した。照射から 12 日目に屠殺して体重を測定した。その後、脾臓を摘出し、湿重量を測定した。脾臓は直ちにブアン液中で固定することで、脾臓表面上に観察されるコロニーを可視化させた。固定の翌日に、表面のコロニー数を 3 回計数し、脾臓あたりのコロニーの平均値を求めた。全てのマウスで同様の計数を行い、処理群ごとに脾コロニー数の平均値と標準偏差を算出した。

2.5 DNA 損傷量の評価

DNA 損傷の程度は、以前我々が用いた comet assay を用いて評価した⁸⁾。簡単に述べると、脾臓細胞懸濁液 100 μ l と 40 $^{\circ}$ C の低融点

アガロースゲル 100 μ l を混和し、CometSlide (TREVIGEN) 上で固化させ、スライドを細胞溶解後に洗浄液で洗浄した。次に、15 V、40 mA で 25 分間の電気泳動を行い、泳動後、スライドを超純水で中和し、固定後、SYBR Green I (Molecular Probe) で染色した。盲検的にスライドを落射蛍光顕微鏡(オリンパス)で画像として保存し、comet 像毎に tail moment を解析した。1 個体 1 スライドの標本を作製し、スライド中 200 個の像を解析した。

2.6 統計学的処理

処理群間の有意差検定は Welch の t 検定を用いて評価した。

3. 結果

3.1 内因性脾コロニー数の線量依存性

内因性脾コロニーを計数する上で、最適な線量を調べた(図 1 A, B)。17 週齢のマウスに X 線を 5.0, 5.5, 5.75, 6.0, 6.25, 6.5, 7.0 Gy 照射し(各々で n=5)、解剖時の体重と脾臓の湿重量の比を調べたところ、照射線量が増加するに従い体重あたりの脾臓重量が減少した(図 1 A)。その時の脾コロニー数は線量依存的に減少した(図 1 B)。コロニーの変動を計数する基準として適当な、脾臓あたり約 10 個が期待される線量は、図の近似曲線から、ほぼ 6 Gy であった。従って、以後の試験照射は全て 6 Gy とした。

3.2 低線量率長期照射による脾コロニー数の変動

表 1 は 1.2 mGy/hr の γ 線を 7-8 週齢から 30, 50, 60, 70, 90 日間照射し、それぞれ 6.0 Gy の X 線を照射した場合の脾コロニー数を示す。

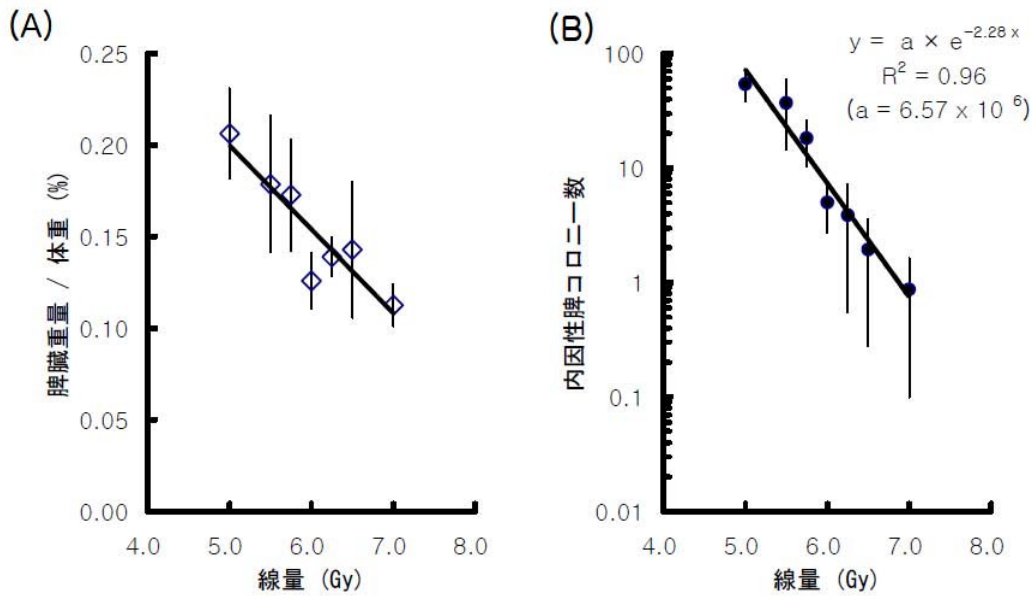


図1 脾臓重量の体重あたりの百分率および内因性脾コロニー形成の検量線

Fig.1 A percentage of spleen weight per body and a standard curve for endogenous CFU-S assay
17週齢時にX線を照射して、(A) 12日経過後に解剖したときの体重あたりの脾臓重量 (%)
と (B) 脾臓あたりの内因性脾コロニー数 (平均値±標準偏差)

表1 低線量率長期照射で事前照射した場合の内因性脾コロニー数の変動 (単位: 個)

Table. 1 A variation of endogenous spleen colonies by various low dose-rate pre-irradiation period.

低線量率 照射日数 (日)	高線量率 6 Gy のみ					平均±標準偏差	低線量率照射 + 高線量率 6 Gy					平均±標準偏差
	マウス個体No.						マウス個体No.					
	1	2	3	4	5		1	2	3	4	5	
30	2	15	11	15		11 ± 5	25	11	22	10		17 ± 7
50	10	17	7	25		15 ± 7	8	4	9	27		12 ± 10
60	1	13	9	6		7 ± 4	49	48	61	57		54 ± 6
60※	28	26	25			26 ± 1	35	64	61			53 ± 16
70	32	52	20	46		37 ± 13	63	73	9	0		36 ± 37
70※	16	57	7	32		28 ± 19	64	60	19	45		47 ± 20
90	8	22	21	12	12	15 ± 6	12	23	7	9	48	20 ± 17
90※	10	16	4	11	25	13 ± 8	24	6	11	11	11	13 ± 7

※ 同じ照射日数で2つあるデータは、独立の実験結果を示す

30日照射群で若干のコロニー増加が観察された。その後、50日照射群では低線量率非照射群と同程度に戻ったものの、60日照射群は試験照射のみと比較して有意に増加した。このときの脾臓標本を図2に示す。60日照射群で増加のピークが見られたものの、70日照射群で減少し、90日照射群になると対照群と同程度を示した。低線量率照射後に試験照射をした群の脾コロニー数から、同期間偽照射した後、試験照射のみ

を行った群の脾コロニー数との比をとり、低線量率照射期間に対してプロットしたものを図3に表す。60日照射群は、非照射群に比べて統計学的に有意な増加を示した ($p < 0.05$)。

3.3 事前照射によるX線誘発DNA損傷量への影響

図4は、1.2 mGy/hr で0.5 Gyまで照射した

マウスに前述の条件でX線を0.5, 1, 2 Gy照射した場合の、マウス脾臓細胞におけるDNA初期損傷量を表す。ここで、脾コロニー形成試験の場合の試験照射とこの場合のX線の照射条件が異なるのは、DNA初期損傷の量を比較するためであり、照射時間中におけるDNAの修復を考慮

し、照射時間をより短く出来る高線量率の条件を適用した理由による。図4の結果から、低線量率長期照射を行っているにも関わらず、X線照射後の初期損傷量は、どの線量においても、X線のみを照射したマウス脾臓細胞のDNA損傷量よりも相対的に小さくなった。



図2 低線量率60日間照射群の内因性脾コロニー写真
 Fig.2 An example exhibited endogenous colonies at 60-day low dose-rate irradiation.
 写真で白く見える個々の結節がコロニー。全表面上に観察されるコロニーを計数した。

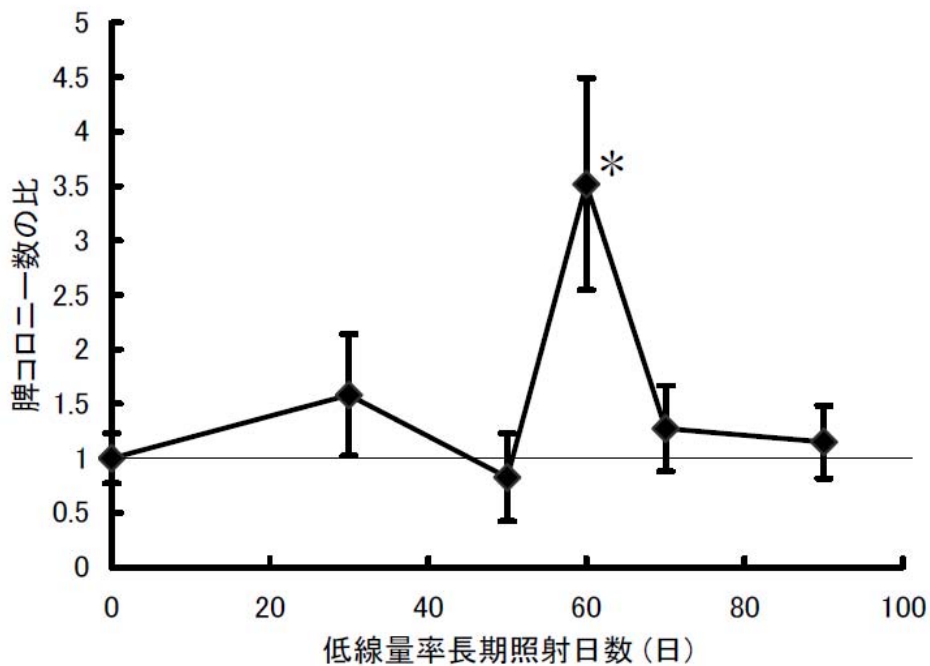


図3 低線量率照射期間に対する内因性脾コロニー数平均値の比の関係
 Fig.3 A ration of mean value of endogenous spleen colonies among low dose-rate irradiation period.
 (*:p<0.05, Welchのt検定)

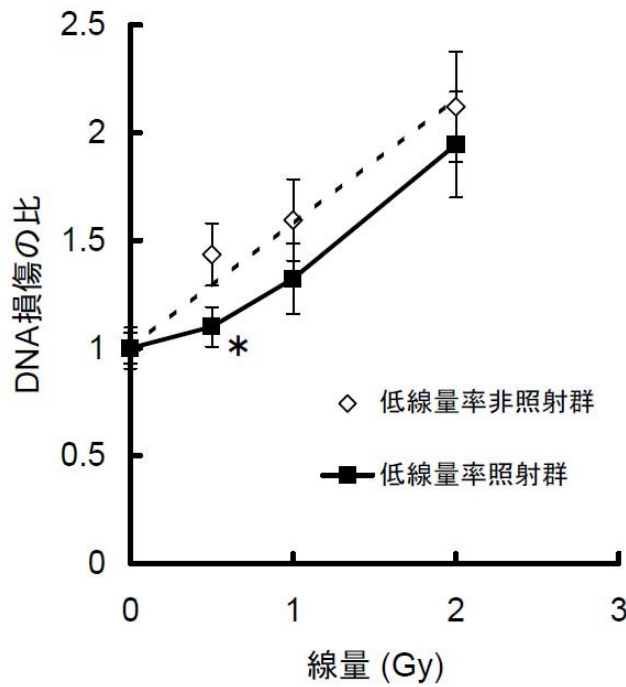


図4 低線量率前照射したマウス脾臓細胞における高線量率放射線が誘発する DNA 初期損傷量
 Fig.4 DNA initial damage induced by high dose-rate irradiation on spleen of low dose-rate irradiated mice.
 (*: P<0.05, Welch の t 検定)

4. 考 察

4.1 内因性脾コロニー形成試験の妥当性

C57BL マウスに 6.5 Gy の X 線を照射すると、80%が 20 日以内に死亡する¹⁰⁾。これは高線量の放射線によって造血幹細胞が失われるために起こる死で、骨髄死あるいは造血死として知られている¹¹⁾。ところが線量がこれより低い場合、死を免れた造血幹細胞の数と造血刺激の程度に依存して、骨髄から血液を経て移動した幹細胞(正確には CFU-S 細胞)が、脾臓上でコロニーを形成し、造血を行うようになる^{6, 12, 13)}。すなわち、脾コロニーはそれぞれが 1 つの骨髄幹細胞から生じたものである¹⁴⁾。脾コロニーの発見の経緯は、致死線量を照射したマウスに、別のマウスから採取した骨髄を移植した際に観察されたのが最初¹⁴⁾であり、それは骨髄細胞の由来から外因性の脾コロニーと呼ばれる。これに対し、

本研究で観察しているのは、内因性の脾コロニーと呼ばれる。内因性の脾コロニーは、自己の幹細胞に由来し、それ自身も試験照射されているため、骨髄幹細胞の感受性、すなわち DNA 損傷の防護能や修復能の影響をも反映していると考えられる。そのため、外因性の脾コロニー形成試験では得られない、個体レベルの生物応答現象として検出できるという大きな利点がある。

4.2 内因性脾コロニーを指標とした放射線適応応答

本研究では、照射期間が 60 日(積算線量で約 1.3 Gy)の時に脾コロニー数が増加した(図 3)。この脾コロニー数の増加すなわち放射線抵抗性の誘導を規定しているのが、積算線量なのかあるいは照射日数なのか、あるいはその両者なのかについては今後線量率と照射期間を変えた条件で検討することにより明らかになるであろう。米澤ら³⁾は C57BL マウスに 0.05 Gy の X 線事前

照射で見られる抵抗性の獲得(大線量照射後の生存率の上昇)が約 60 日後であることを報告している。また、6 週令の ICR マウスに 0.05-0.1Gy の低線量 X 線を照射した場合、60 日後に放射線抵抗性が獲得される報告もある¹⁵⁾。そのため、この 60 日間というのは、微量の放射線を感じ、抵抗性を獲得する何らかの機構が生じるまでに必要な時間であるとも考えられる。一方で、図 3 の変動パターンから、程度の大きさはあるものの、低線量率照射から 30, 60 日に抵抗性を獲得する時期が生じるようにも見える。このことは、低線量率の照射期間中に骨髄幹細胞の感受性が変化することを示唆している。Smirnova らは、低線量率長期照射期間とマウスの放射線感受性の関係をモデル計算から評価し、造血系の放射線感受性は細胞の機能・分化状態(成熟度)によって異なり、細胞数が変動することを報告した¹⁶⁾。細胞の機能・分化による変動は、骨髄幹細胞の変動を反映しているものと考えられるため、本研究の結果と関連があると思われる。これに関しては、低線量放射線によって造血幹細胞の回復が早くなるが造血幹細胞は増加しない¹⁵⁾ことから、低線量率放射線による幹細胞の変動は感受性の変動であると考えられよう。加えて興味深いことは、図 3 の変動が、さらに照射を続けた場合にどのような変動を示すかであり、生体内の骨髄幹細胞の感受性変動に端を発する現象の解明について、今後検討していく必要がある。また、図 3 が示すもう一つ重要な点は、試験した 90 日までの長期照射期間を通して、脾コロニー数が低線量率を照射しない群に比べてほぼ増加の傾向が見られ、低線量率を長期照射しても、造血能の極端な低下が見られなかったことであろう。このことは、1.2 mGy/hr の低線量率では、造血機能に本質的な悪影響がないことを示し、線量率効果のひとつの表れであると考えられる。これに関しては、長期照射を行ったマウスから骨髄細胞を採取し、機能的な障

害の有無について調べることも重要である。

4.3 DNA 損傷を指標とした放射線適応応答

前回の報告書で、低線量率放射線照射によってマウス脾臓細胞における DNA 損傷量に放射線抵抗性が見られる傾向があることを述べた⁸⁾。同じ手法を用いて、X 線の線量を変えたところ、X 線によって誘発される DNA 初期損傷の量が、X 線照射のみと比べて相対的に減少することが示された(図 4)。放射線による DNA の直接的な切断数は線量に比例して増えることは知られている^{17, 18)}。しかし、DNA を損傷させる他の要因、例えば放射線が誘発した活性酸素種などによる間接(二次)的な損傷は、抗酸化物質などによって低減しうると考えられる。従って、初期損傷量の減少は、このような抗酸化物質の活性化に伴って生じた可能性がある。Takahashi らは、低線量率で事前照射をすることによりマウス脾臓のアポトーシスを抑制させることを報告している⁴⁾。本研究の結果が、低線量率の事前照射に試験照射直後の DNA 損傷量を低減する効果を誘導していることから、初期損傷量の低下が結果的にアポトーシスの抑制を誘導していることが考えられる。

また、分子生物学的手法によって、放射線適応応答に関与する分子が数多く特定され¹⁹⁻²⁴⁾、抗酸化物質など、様々な遺伝子が活性化(発現量の変化)することも分かってきた^{25, 26)}。抗酸化物質の遺伝子もそのひとつであり、事前照射の刺激によって発現量変化が見られた報告がある²⁶⁾。しかし、それらは事前照射として高線量率の放射線を照射した結果である。遺伝子の発現量は、線量率によって異なるということが我々の研究によって明らかにされた²⁷⁾ため、適応応答の機構解明には線量率という要素も重要である。現在、抗酸化物質を中心に発現量に及ぼす線量率

効果の研究も進めており、今後は、さまざまな線量率から活性化される遺伝子を特定し、どの程度までDNA損傷量を低減させるかを明らかにする。

5. 結 論

低線量率放射線の連続照射によっても、骨髄幹細胞の感受性という指標から放射線適応応答が生じることが明らかとなった。この現象の背景には、放射線によるDNA損傷を防護する機構が活性化していることが示唆され、抗酸化機能の増強や、種々の遺伝子の活性化が考えられた。それらが線量率に応じてどのような機構で相互作用するかについて、特に遺伝子の活性度の点から解明することが必要である。一方で、前照射が一回照射の場合でも見られたように、適応応答には応答の強さや発現する時期に特異性があることが分かった。これが、総線量によるものか、あるいは照射の時間に依存するものか、あるいはその両者であるかが明らかになれば、適応応答の機構解明につながるものとなろう。

謝 辞

内因性脾コロニー実験にあたり技術的な指導を賜りました大阪府立大学の米澤司郎氏に感謝の意を表します。また、本研究を遂行するにあたって動物の飼育および実験補助の技術的な協力を頂いた株式会社メルシャンクリンテックの小田武志、伊藤和志の両氏に感謝の意を表します。

参考文献

1) Dacquist MP “Acquired radio-resistance. A review of the literature and report of a confirmatory

experiment.” *Radiation Research* 10, 118-129(1959)

- 2) Yonezawa M, Takeda A, Misonoh J. “Acquired radioresistance after low dose X-irradiation in mice.” *Journal of Radiation Research* 31, 256-262(1991)
- 3) 米澤 司郎. 「低線量放射線によるマウスの放射線抵抗性獲得-放射線に対する個体の複雑な応答-」 *放射線生物研究* 30, 225-240(1995)
- 4) Takahashi A, Ohnishi K, Asakawa I, Kondo N, Nakagawa H, Yonezawa M, Tachibana A, Matsumoto H, Ohnishi T. “Radiation response of apoptosis in C57BL/6N mouse spleen after whole-body irradiation.” *International Journal of Radiation Biology* 77, 939-945(2001)
- 5) Takahashi A, Asakawa I, Yuki K, Matsumoto T, Kumamoto M, Kondo N, Ohnishi K, Tachibana A, Ohnishi T. “Radiation-induced apoptosis in the scid mouse spleen after low dose-rate irradiation.” *International Journal of Radiation Biology* 78, 689-693 (2002)
- 6) Yonezawa M, Horie K, Kondo H, Kubo K. “Increase in endogenous spleen colonies without recovery of blood cell counts in radioadaptive survival responses in C57BL/6 mice” *Radiation Research* 161, 161-167(2004)
- 7) Saretzki G, Armstrong L, Leake A, Lako M, von Zglinicki T. “Stress defense in murine embryonic stem cells is superior to that of various differentiated murine cells.” *Stem Cells* 22, 962-971 (2004)
- 8) 大塚 健介、酒井 一夫. 「マウス組織細胞において低線量・低線量率放射線が誘

- 発する DNA 損傷の解析」 電力中央研究所報告, G03012 (2004)
- 9) Hoshi Y, Nomura T, Oda T, Iwasaki T, Fujita K, Ishikawa T, Kato A, Ikegami T, Sakai K, Tanooka H, Yamada T “Application of a newly developed photoluminescence glass dosimeter for measuring the absorbed dose in individual mice exposed to low-dose rate ¹³⁷Cs gamma-rays.” *Journal of Radiation Research* 41, 129-137 (2000)
- 10) Nose M, Wang B, Itsukaichi H, Yukawa O, Hayata I, Yamada T, Ohyama H. “Rescue of lethally irradiated mice from hematopoietic death by pre-exposure to 0.5 Gy X rays without recovery from peripheral blood cell depletion and its modification by OK432” *Radiation Research* 156, 195-204(2001)
- 11) 坂本 澄彦. 「放射線生物学」 秀潤社
- 12) Necas E, Znojil V. “Bone marrow response to single small doses of irradiation: implications for stem cell functional organization.” *Experimental Hematology* 16, 871-875(1988)
- 13) Marsh JC, Boggs DR, Bishop CR, Chervenick PA, Cartwright GE, Wintrobe MM. “Factors influencing hematopoietic spleen colony formation in irradiated mice. I. The normal pattern of endogenous colony formation.” *Journal of Experimental Medicine*, 126, 833-849 (1967)
- 14) Till JE, McCulloch EA. “A direct measurement of the radiation sensitivity of normal mouse bone marrow cells.” *Radiation Research* 14, 213-222 (1961)
- 15) 御園生 淳、米澤 司郎. 「低線量 X 線の事前照射によるマウスの放射線抵抗性の誘導」 電力中央研究所報告, T91004 (1991)
- 16) Smirnova OA, Yonezawa M. “Radioresistance in mammals induced by low-level chronic irradiation: modeling and experimental investigations.” *Health Physics* 87, 366-374 (2004)
- 17) Ikushima T, Aritomi H, Morisita J. “Radioadaptive response: efficient repair of radiation-induced DNA damage in adapted cells.” *Mutation Research* 358, 193-198 (1996)
- 18) Rothkamm K, Lobrich M. “Evidence for a lack of DNA double-strand break repair in human cells exposed to very low x-ray doses.” *Proceedings of the National Academy of Science of the U S A* 100, 5057-5062 (2003)
- 19) Wolff S. “The adaptive response in radiobiology – Evolving insights and implications.” *Environmental Health Perspectives* 106, 277-283 (1998)
- 20) Bravard A, Luccioni C, Moustacchi E, Rigaud O. “Contribution of antioxidant enzymes to the adaptive response to ionizing radiation of human lymphoblasts.” *International Journal of Radiation Biology* 75, 639-645 (1999)
- 21) Cong XL, Wang XL, Su Q, Yan S, Cai L “Protective effects of extracted human liver RNA, a known interferon inducer, against radiation-induced cytogenetic damage in male mice.” *Toxicology Letters* 94, 189-198 (1998)
- 22) Robson T, Price ME, Moore ML, Joiner MC, McKelvey-Martin VJ, McKeown SR, Hirst DG “Increased repair and cell survival

- in cells treated with DIR1 antisense oligonucleotides: implications for induced radioresistance.” *International Journal of Radiation Biology* 76, 617-623 (2000)
- 23) Kojima S, Matsumori S, Ono H, Yamaoka K. “Elevation of glutathione in RAW 264.7 cells by low-dose γ -ray irradiation and its responsibility for the appearance of radioresistance.” *Anticancer Research* 19, 5271-5275 (1999)
- 24) Park SH, Lee SJ, Chung HY, Kim TH, Cho CK, Yoo SY, Lee YS. “Inducible heat-shock protein 70 is involved in the radioadaptive response.” *Radiation Research* 153, 318-326 (2000)
- 25) Zhou PK, Rigaud O. “Down-regulation of the human CDC16 gene after exposure to ionizing radiation: a possible role in the radioadaptive response.” *Radiation Research* 155, 43-49(2001)
- 26) Guo G, Yan-Sanders Y, Lyn-Cook BD, Wang T, Tamae D, Ogi J, Khaletskiy A, Li Z, Weydert C, Longmate JA, Huang TT, Spitz DR, Oberley LW, Li JJ. “Manganese superoxide dismutase-mediated gene expression in radiation-induced adaptive responses.” *Molecular Cell Biology* 23, 2362-2378 (2003)
- 27) 岩崎 利泰、酒井 一夫. 「低線量率放射線が遺伝子発現量の変動に与える影響-放射線応答性遺伝子群の解析-」 電力中央研究所報告, G03013, (2004)

電力中央研究所報告

[不許複製]

編集・発行人

財団法人 電力中央研究所
原子力技術研究所



東京都狛江市岩戸北 2-11-1
電話 03 (3480) 2111 (代)

e-mail ntrl-rr-ml@criepi.denken.or.jp

発行所

財団法人 電力中央研究所
東京都千代田区大手町 1-6-1
電話 03 (3201) 6601 (代)

印刷所

株式会社 ユウワビジネス
東京都千代田区神田須田町 1-1
電話 03 (3258) 9380

ISBN: 4-86216-081-6

