

番号	影響 006
大項目	発がん
中項目	修飾因子
小項目	カロリー
タイトル	カロリー制限による放射線誘発白血病発症の抑制 Calorie restriction reduces the incidence of leukemia radiation-induced
キーワード	カロリー制限、放射線誘発骨髄性白血病、寿命延長

概要

C3H/He マウスでは、骨髄性白血病の自然発症率は約 1~2%であるが、3 Gy の全身一回照射による発症率は約 24%である。このマウスに、放射線照射を行う前のみ摂取カロリーの制限を行うと、白血病の発症率は約 16%に減少したが、放射線照射前から、あるいは照射後からカロリー制限を行うと、白血病の発症率は約 8~10%に減少した。骨髄性白血病発症の抑制効果は、放射線照射前のカロリー制限（発がんイニシエーションの標的となる細胞の減少）よりは、放射線照射後（発がんプロモーションの時期）におけるカロリー制限の影響の方が大きいと考えられた。また、照射マウスでも非照射マウスでも、カロリー制限により腫瘍を持たないマウスの割合が増え、生存期間の延長も見られた。

詳細

C3H/He 雄マウスは骨髄性白血病の自然発症率は約 1~2%であるが、放射線を全身に 1 回照射すると、線量に比例して骨髄性白血病の発症率は増加し、3 Gy 照射による発症率は約 24%であることが分かっている。

C3H/He 雄マウスを用い、カロリー制限による骨髄性白血病発症の抑制作用を調べた。マウスは非照射群と照射群に分け、それぞれに ① 6 週齢~終生：コントロール食 (95 kcal)、② 6~10 週齢：制限食 (65 kcal/週) + 10 週齢~終生：コントロール食 (95 kcal/週)、③ 6~10 週齢：コントロール食 (95 kcal/週) + 10 週齢~終生：制限食 (約 75 kcal/週)、④ 6~10 週齢：制限食 (65 kcal/週) + 10 週齢~終生：制限食 (約 75 kcal/週) の 4 群を設定した (図 1)。照射群マウスは 10 週齢時に 10 Gy 全身 1 回照射を行った。カロリー制限に当たっては 5 種類 33.1、33.5、33.8、34.2、34.8 kcal/g) の飼料を用意し、6~10 週齢の間のカロリー制限に当たっては 65 kcal/週の投与を行った。また、10 週齢以降のカロリー制限に当たってはマウスの体重を毎週測定し、25~27 g に維持するよう 5 種類の飼料を用いて調整した。これらの飼料はタンパク質、脂肪、ビタミン等は一定とし、カロリーを糖と炭水化物で調節した。10 週齢以降の制限飼料投与群の平均摂取カロリーは 75 kcal/週であった。

放射線誘発骨髄性白血病発症に対するカロリー制限の効果

3 Gy 照射群における骨髄性白血病の発症率は、コントロール食群では 22.2%であったが、6~10 週齢の間、制限食を投与した群では 16.3%、10 週齢から投与した群では 9.5%、6 週齢から投与した群では 8.0%に減少した。骨髄性白血病の発症率はコントロール食群と 6~10 週齢投与群の間では有意差はなかったが、10 週齢あるいは 6 週齢か

ら制限食を投与した群ではコントロール食に比べて有意な減少であった。非照射群における骨髓性白血病の発症率は、コントロール食群では 1.2%、6~10 週齢の間、制限食を投与した群では 2.2%であったが、10 週齢あるいは 6 週齢から制限食を投与した 2 群では全く発症しなかった（表 1）。

発症し始めた時期はコントロール食群と 6~10 週齢投与群はほぼ等しく、当初は同様の経過をたどった。また、10 週齢からの制限食群では発症し始めた時期はコントロール食群とほぼ一緒であったが、その後の経過は遅延し、6 週齢からの制限食群ではさらに発症が遅くなった（図 2）。

カロリー制限による白血病の減少機構として造血幹細胞の変動が考えられたため、コントロール食投与マウスと 6 週齢から制限食投与マウスの 10 週齢時、各制限食群のマウスの 14 週齢時の骨髓と脾臓の中の多分化能幹細胞（CFU-S）と顆粒球・単球系の前駆細胞（GM-CFU）の数を調べた。この結果、骨髓中の CFU-S と GM-CFU の数は制限食の投与により減少傾向は見られたが有意ではなかった。一方、脾臓中の CFU-S と GM-CFU の数は制限食ではコントロール食に比べて有意に減少したが、制限食をコントロール食に戻した群（OGy-CalR(pre)）では造血幹細胞の減少は非照射群レベル近くまでもどった（図 3）。

これらの結果から、摂取カロリー制限による骨髓性白血病発症の抑制効果は、放射線照射前の制限による発がんイニシエーションの標的となる細胞の減少よりは、放射線照射後の発がんプロモーションの時期における制限の影響の方が大きいと考えられた。

カロリー制限による寿命延長効果

平均生存期間は、3 Gy 照射群のコントロール食群では 697 日、6~10 週齢投与群では 722 日、10 週齢からの制限食群では 805 日、6 週齢からの制限食群では 731 日、非照射群のコントロール食群では 839 日、6~10 週齢投与群では 885 日、10 週齢からの制限食群では 896 日、6 週齢からの制限食群では 874 日で、カロリー制限により寿命の延長が見られた（表 1）。

腫瘍フリーマウス

死亡時に白血病、肝腫瘍、その他（肺腫瘍、ハーダー腺腫瘍、副腎腫瘍、等）の腫瘍を持っていなかった腫瘍フリーマウスの数は、3 Gy 照射群においては、コントロール食群では 7.4%であったが、6~10 週齢の間、制限食を投与した群では 7.1%、10 週齢から投与した群では 17.5%、6 週齢から投与した群では 20.0%に増加した。また、非照射群においては、コントロール食群では 10.1%、6~10 週齢投与群では 10.8%であったが、10 週齢から制限食を投与した群では 35.7%、6 週齢から制限食を投与した群では 46.4%に増加し、腫瘍発症抑制効果が著明に見られた。また、非照射群でも照射群でも、制限食投与群では平均生存期間がコントロール食群より延長した（表 1）。

図表

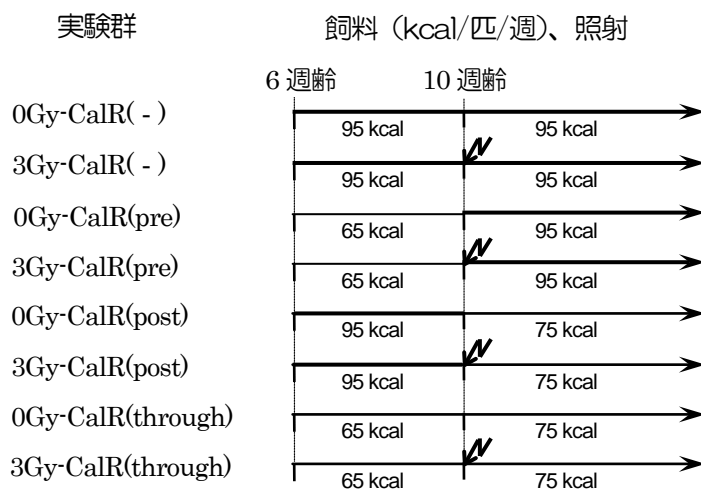


図 1. 各実験群とその飼料投与方法

(Yoshida et al: Exp Hematol. 34 (2006) より)

表 1. 各実験群における平均生存期間と骨髄性白血病、他の腫瘍、腫瘍フリーマウスの割合

実験群	マウス匹数	生存日数中央値	骨髄性白血病		他の腫瘍		腫瘍フリーマウス	
			症例数	(%)	症例数	(%)	症例数	(%)
0Gy-CalR(-)	258	839(805-865)	3	1.2	299	115.9	26	10.1 ^{cd}
3Gy-CalR(-)	270	697(678-730)	60	22.2 ^{ab}	308	114.1	20	7.4 ^{ef}
0Gy-CalR(pre)	93	885(846-924)	2	2.2	111	119.4	10	10.8
3Gy-CalR(pre)	98	722(697-772)	16	16.3	119	121.4	7	7.1
0Gy-CalR(post)	263	896(874-925)	0	0	213	81	94	35.7 ^c
3Gy-CalR(post)	274	805(768-833)	26	9.5 ^a	315	115	48	17.5 ^e
0Gy-CalR(through)	69	874(798-898)	0	0	49	71	32	46.4 ^f
3Gy-CalR(through)	75	731(690-845)	6	8 ^b	76	101.3	15	20

a: 3Gy-CalR(-)と3Gy-CalR(post)の比較 (p<0.0001), b: 3Gy-CalR(-)と3Gy-CalR(thru)の比較 (p<0.01), c: 0Gy-CalR(-)と0Gy-CalR(post)の比較 (p<0.001), d: 0Gy-CalR(-)と3Gy-CalR(thru)の比較 (p<0.0001), e: 3Gy-CalR(-)と3Gy-CalR(post)の比較 (p<0.001), f: 3Gy-CalR(-)と3Gy-CalR(thru)の比較 (p<0.01)

(Yoshida et al: Exp Hematol. 34 (2006) より)

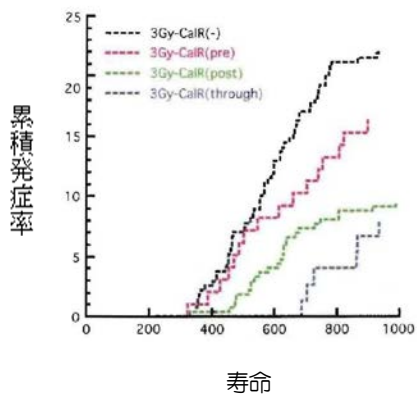


図2. 骨髄性白血病の累積発症率

(Yoshida et al: Exp Hematol. 34 (2006) より)

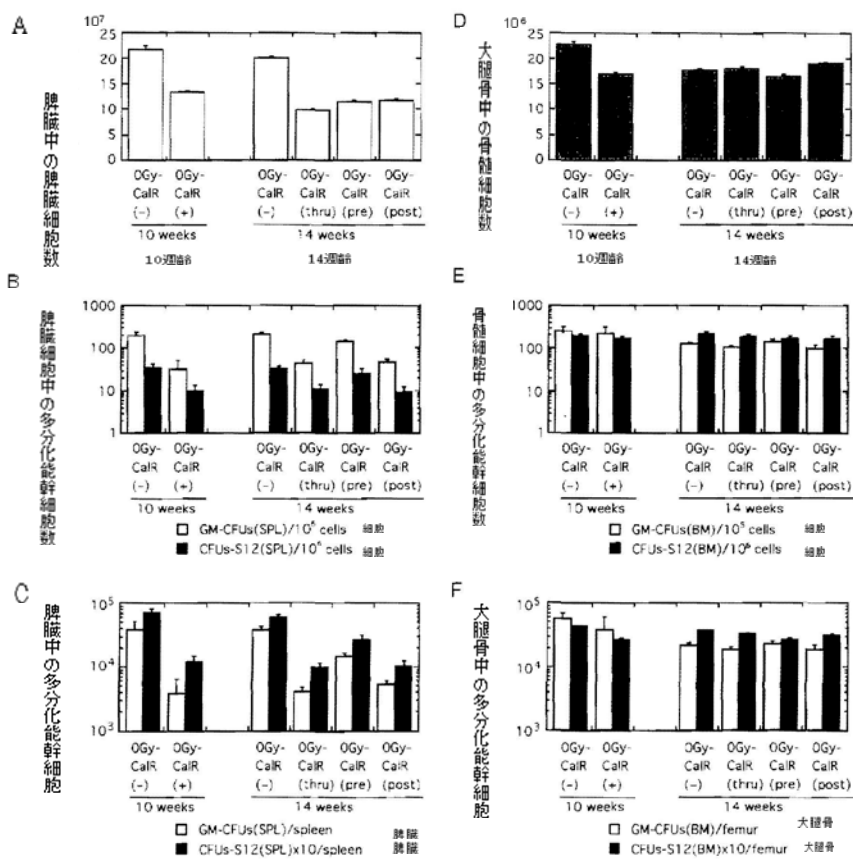


図3. 造血細胞数 (A, D)、単位細胞数当たりの造血幹細胞数 (B, E)、臓器当たりの造血幹細胞数 (C, F)

(Yoshida et al: Exp Hematol. 34 (2006) より)

文献

1. Yoshida K, Inoue T, Nojima K, Hirabayashi Y, Sado T : Calorie restriction reduces the incidence of myeloid leukemia induced by a single whole-body radiation in C3H/He mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 94(6):2615-2619, 1997.
2. Yoshida K, Inoue T, Hirabayashi Y, Matsumura T, Nemoto K, Sado T: Radiation-induced myeloid leukemia in mice under calorie restriction. *Leukemia*, 11 Suppl 3:410-412, 1997.
3. Yoshida K, Inoue T, Hirabayashi Y, Nojima K, Sado T: Calorie restriction and spontaneous hepatic tumors in C3H/He mice. *J Nutr Health Aging*, 3(2):121-126, 1999.
4. 吉田和子：カロリー制限による白血病と肝腫瘍発症の抑制。放射線科学 42 (Suppl) : 162-168、1999.
5. 吉田和子、井上 達、野島久美恵、石原 弘、早田 勇：マウス骨髄性白血病の発症とその修飾因子に関する研究。特別研究「放射線被ばくのデトリメントとその修飾因子に関する生物学的調査研究」最終報告書、pp.32-34、1999.
6. Yoshida K, Hirabayashi Y, Watanabe F, Sado T, Inoue T: Caloric restriction prevents radiation-induced myeloid leukemia in C3H/HeMs mice and inversely increases incidence of tumor-free death: implications in changes in number of hemopoietic progenitor cells. *Exp Hematol*, 34(3):274-83, 2006.