

ラットにおけるエストロゲンならびにジエチルスチルベストロールのエリスロポエチン産生に対する抑制効果

堀口兵剛、小熊悦子、香山不二雄

自治医科大学保健科学講座環境免疫学・毒性学部門、CREST・JST

エストロゲンやエストロゲン作用を持つ種々の化学物質は生殖器、神経組織、免疫組織等に多彩な影響を及ぼすことはよく知られているが、造血系への影響はいまだ十分には調べられていない。そこで、我々は、女性の末梢血中赤血球数のレベルは明らかに男性のそれより少ないこと、また妊娠中の女性にはしばしば軽度の貧血が認められることなどから、エストロゲンとエストロゲン類似作用をもつ物質が、重要な造血ホルモンのひとつであるエリスロポエチン(Epo)の腎臓からの産生に与える影響を、ラットを用いて調べてみた。

ラット(5W、♀)を低気圧環境下(0.65atm)に置くか、あるいはコバルト(15mg/kg、s.c.)を投与すると腎臓からの Epo の産生が誘導され、末梢血中の Epo レベルが上昇する。これに対し、estradiol(E₂)、diethylstilbestrol(DES)、bisphenol A(BPA)、genistein をそれぞれ低気圧曝露やコバルト投与と同時に投与したところ、E₂は 10μg/kg から 100μg/kg の投与量で、DES は 100μg/kg から 1mg/kg で血漿中 Epo の上昇が抑えられたが、BPA と genistein には 1mg/kg でも Epo 上昇に対する抑制作用は見られなかった。また、E₂と DES は低気圧曝露とコバルト投与による腎臓での Epo の mRNA の発現を抑制した。さらに、E₂と DES をラットに 2 ヶ月間連続投与(1mg/kg、週 3 回)したところ、軽度の正球性正色素性貧血が惹起され、しかも血漿中 Epo の上昇は伴わなかった。

以上の結果より、E₂と DES には腎臓での Epo 産生を抑制することによって貧血を引き起こす作用のあることが判明した。また、このことは、妊娠中に発症する貧血は、従来説明されていた循環血漿量の増加による希釈性のものというより、妊娠中に大量に分泌される E₂の Epo 産生抑制によることを示唆するものである。

Inhibitory effects of estrogen and diethylstilbestrol on erythropoietin production in rats.

Hyogo Horiguchi, Etsuko Oguma, Fujio Kayama

Department of Health Science, Jichi Medical School and CREST, JST

Since females have lower levels of peripheral erythrocyte count than males and pregnant women often show slight anemia, we investigated the effects of estradiol (E₂), diethylstilbestrol (DES), bisphenol A (BPA) and genistein on erythropoietin (Epo) production, a major regulator in erythropoiesis, in rats exposed to hypoxia (0.65 atm) or cobalt (1.5mg/kg s.c.). Injection of E₂ at 10-100μg/kg or DES at 100μg/kg- 1mg/kg inhibited the increase of plasma Epo levels in rats exposed to hypoxia or cobalt, and suppressed both hypoxia- and cobalt-induced Epo mRNA induction in kidneys. Neither BPA at 1mg/kg nor genistein at 1mg/kg affect Epo production in rats exposed to hypoxia or cobalt. Continuous injection of E₂ or DES for 2 months (1mg/kg, 3 times a week) induced slight anemia in rats without the increase of plasma Epo levels. These results suggest that E₂ and DES can induce anemia through hypoproduction of Epo in kidneys, and anemia observed during pregnancy may be due to insufficient production of Epo, rather than hemodilution.