

メタボリック症候群の発症予防における脾臓の役割

大分大学 医学部 内分泌代謝・膠原病・腎臓内科学講座

後藤 孔郎

1. 目的・背景

メタボリックシンドローム (MetS) の本態は、余剰エネルギー貯留による内臓脂肪の過剰蓄積であり、糖尿病、高血圧症、脂質異常症など種々の生体機能の異常を誘導する。また、MetSは心筋梗塞や脳梗塞といった動脈硬化性疾患をもたらすことが明らかになっている。しかし、臨床的には、同様な肥満度でも、MetSが発症する場合と、発症しない場合があり、これに関しては不明な点が多い。また近年、肥満者には全身性の慢性軽度炎症性変化がみられることが指摘されている。事実、MetS患者では、肝臓、内臓脂肪、膵臓、腎臓の各臓器に、炎症性サイトカインの発現が増加すると数多く報告されている。全身のサイトカイン産生調節に重要な臓器の1つとして脾臓が挙げられるが、肥満と脾臓との関連に関する研究や検討はほとんど行われていないのが現状である。現在、MetS発症予防の1つに、摂取カロリーの是正が推奨されている。今回、高脂肪食誘導性肥満モデル動物を用いて、摂取カロリー是正によるMetS由来の全身性炎症性変化の改善に、サイトカイン産生調節に重要である脾臓がどのように関与しているかを解明し、脾臓の機能からみたMetSに対する食事指導のあり方について検討する。

2. 方法

今回我々は、摂取カロリー是正による MetS 由来の全身性炎症性病態の改善に、脾臓由来液性因子の1つである IL-10 の分泌能が強く関与していることを証明したいと考えている。具体的には、①高脂肪食から通常食に変更することにより、脾臓由来のサイトカイン、特に IL-10 の発現が改善する、②高脂肪食から低脂肪食への変更により肥満由来の各臓器の炎症性変化や糖脂質代謝および血圧を改善させるためには、脾臓の機能とくに脾臓由来の IL-10 分泌能が保たれていることが重要である、ということを明らかにしたい。今回、“脾臓摘出”を脾臓の機能が保たれていないモデルケースとした。

[1]肥満モデル動物の作成：雄野生マウスに高脂肪食を2ヶ月摂取させ、脾臓摘出（脾摘）群と非摘出（非脾摘）群に分ける。また各群を高脂肪食続行（高脂肪食）群と低脂肪食変更（変更食）群に分ける。従って非脾摘高脂肪食群、非脾摘変更食群、脾摘高脂肪食群、脾摘変更食群の4群を作成する。

[2]脾臓、肝臓、内臓脂肪の評価：

- 脾臓機能の1つであるフィルタリング作用を評価目的で、末梢血中の破碎赤血球を測定する。
- 腹部CTにより内臓脂肪や皮下脂肪の分布を検討する。肝臓および内臓脂肪内の中性脂肪やサイトカイン含有量および脾臓内のサイトカイン含有量を測定する。
- 肝臓、内臓脂肪のHE染色、オイルレッドO染色、マクロファージの臓器内浸潤を評価する。

[3]膵臓、腎臓の評価：

- ブドウ糖負荷試験やインスリン負荷試験により、インスリン抵抗性および感受性を評価する。
- 腎臓のPAS染色で糸球体の面積やメサングウム細胞の増殖を評価、腎機能の評価として血中シスタチンC濃度、腎臓内ネフリン蛋白発現を評価する。また各群の血圧を測定する。

[4]肥満モデル IL-10 欠損マウスにおける各臓器の評価：

雄IL-10欠損マウスに高脂肪食を摂取させた後、[2]および[3]と同様の評価を行う。

3. 結果 研究成果

a) 高脂肪食の摂取による脾臓への影響

まず、高脂肪食の摂取が脾臓にどのような変化をもたらすか検討を行った。高脂肪食摂取により、末梢血中の破碎赤血球の割合が増加していた。このことは、高脂肪食により、脾臓のフィルタリング作用が低下したことを意味している。また高脂肪食摂取により、IL-10 の合成に大きく関与している B 細胞のマーカーである CD20 の脾臓内での発現が認められた。さらに高脂肪食により、脾臓内の IL-10 のみならず炎症性サイトカイン [TNF- α 、IL-1 β 、MCP-1] の発現が低下するが、末梢血では IL-10 濃度のみが低下していた。このようなことは、血中 IL-10 濃度は、脾臓由来のものが大きく関与していることを推測させる¹⁾。

b) 脾臓摘出による生体への影響

これまでの結果から、脾臓からの IL-10 合成能と肥満の間に関連性があることが示唆される。そこで脾臓を摘出すると、生体にどのような変化がみられるか検討した。脾臓摘出により、体重減少、血中中性脂肪、遊離脂肪酸濃度の高値、血中シスタチン C 濃度の高値、さらには血圧上昇が認められた。脳内では、肥満による軽度の脾臓 IL-10 合成能の低下は、軽度な視床下部内炎症を引き起こし、摂食量の増加に伴う体重増加を助長するが、脾臓摘出による高度な脾臓 IL-10 合成能の低下は、高度な視床下部内炎症がおこり、摂食量の低下や体重減少がもたらされる。したがって、視床下部内の炎症の程度は、体重に関して二相性変化をもたらす¹⁾。肝臓では体重減少を認めるにもかかわらず脂肪肝の増悪所見がみられ、肝臓内のマクロファージ浸潤を認める一方、内臓脂肪では、脂肪細胞が縮小するにも関わらず、肝臓と同様にマクロファージの浸潤所見が認められた。腹部 CT では脾臓摘出による内臓脂肪蓄積の低下がみられた。皮下脂肪には有意な変化がなかった。このような結果は、脂肪の蓄積と炎症反応は必ずしも一致しないということを示唆しており、非常に興味深い²⁾。腎臓については、血中シスタチン C 濃度の高値、脾臓摘出により糸球体が肥大化およびメサンギウム細胞が増加し、糸球体の構築に重要なネフリン蛋白の発現が低下しており、尿細管領域でも炎症性変化が惹起され、異所性脂肪沈着が認められた³⁾。さらに脾臓についても、脾臓摘出により脾島や脾房領域で線維化が増悪し、脾外分泌領域を中心に異所性脂肪沈着が認められた⁴⁾。またブドウ糖負荷試験では、脾臓摘出はインスリン抵抗性を惹起させた²⁾。

c) 食事変更による生体の影響と脾臓との関係

脾臓がある場合、高脂肪食から低脂肪食に変更することにより、上記の臓器病変は全て改善したが脾臓が摘出された場合、食事変更による臓器への改善効果は認められなかった。

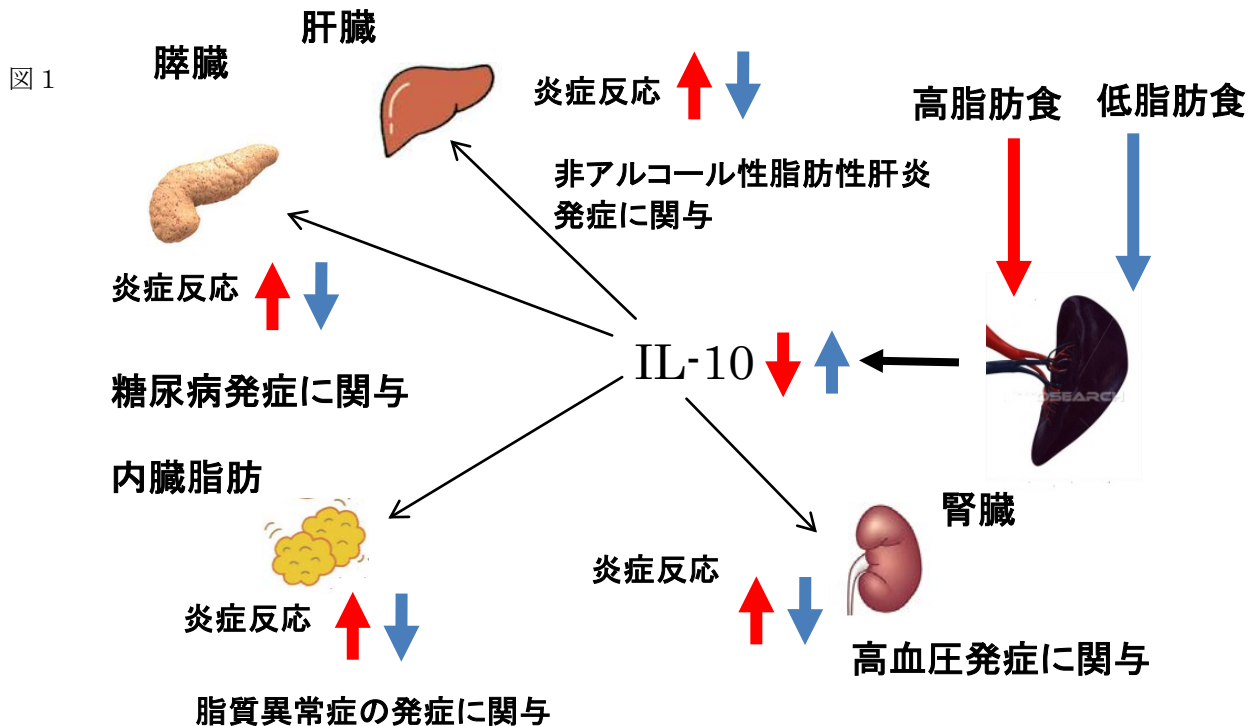
d) 脾臓由来 IL-10 合成能の臨床的意義

以上のことから、肥満によって脾臓由来 IL-10 が減少することが、MetS の表現型に影響を及ぼす可能性が示唆される。しかしながら、IL-10 は脾臓だけでなく、骨髄や他のリンパ節からも生成されている。したがって、脾臓由来 IL-10 の重要性を証明するために、IL-10 欠損マウスを用いた。IL-10 欠損マウスに脾臓摘出を行った場合、脂肪肝などの表現型に変化がみられるかどうか検討を行った。まず、IL-10 欠損マウスの特徴として、野生マウスと比較して摂食量は低下しており成長が遅いことが知られている¹⁾。また興味深いことに、IL-10 欠損マウスでは野生マウスと比べて脾臓が大きいことが認められているが、そのメカニズムなどの詳細は不明である。肝臓については、IL-10 欠損マウスに脾臓摘出を施行しても、野生マウスでみられた脂肪蓄積やマクロファージ浸潤の増悪所見はみられなかった。内臓脂肪についても、IL-10 欠損マウスでは脾臓を摘出しても脂肪蓄積や炎症所見に変化がみられな

った。さらに野生マウスでは脾臓摘出はインスリン抵抗性をもたらすが、IL-10 欠損マウスでは脾臓摘出してもインスリン抵抗性は惹起されなかった。また膵臓や腎臓に対しても検討したところ、脾臓由来 IL-10 の低下は膵臓や腎臓でも炎症反応の亢進をもたらすことが確認された^{3, 4)}。さらに IL-10 欠損マウスでは、肥満による臓器障害と脾臓の有無や、高脂肪食から低脂肪食への変更に関連性がないことが認められた。

4. 考察 まとめ

以上のように、高脂肪食による脾臓由来 IL-10 の低下が、臓器内炎症、異所性脂肪沈着さらには糖脂質代謝異常や高血圧を引き起こし、このような変化は低脂肪食に変更することにより、脾臓から IL-10 合成が回復し、それに伴い上記のような臓器障害が改善することが推測された(図1)。臨床的には、MetS 発症予防の1つに、摂取カロリーの是正が推奨されている。しかしながら、このような摂取カロリーの是正を効果的にするためには、脾臓由来 IL-10 合成能の保持が重要であり、今後、“脾臓機能”を MetS の治療戦略に組み入れる必要があると考える。



5. 発表論文、参考文献

- 1) Gotoh K., Inoue M., Masaki T., Chiba S., Shimasaki T., Ando H., Fujiwara K., Katsuragi I., Kakuma T., Seike M., Sakata T. and Yoshimatsu H. A novel anti-inflammatory role for spleen-derived interleukin-10 in obesity-induced hypothalamic inflammation. *J Neurochem.* 120(5):752-764. 2012
- 2) Gotoh K., Inoue M., Masaki T., Chiba S., Shimasaki T., Ando H., Fujiwara K., Katsuragi I., Kakuma T., Seike M., Sakata T. and Yoshimatsu H. A novel anti-inflammatory role for spleen-derived interleukin-10 in obesity-induced inflammation in white adipose tissue and liver. *Diabetes.* 61(8):1994-2003. 2012
- 3) Gotoh K., Inoue M., Masaki T., Chiba S., Shiraishi K., Shimasaki T., Matsuoka K., Ando H., Fujiwara K., Fukunaga N., Aoki K., Nawata T., Katsuragi I., Kakuma T., Sakata T. and Yoshimatsu H. Obesity-related chronic kidney disease is associated with spleen-derived IL-10. *Nephrol Dial Transplant.* 28(5):1120-1130. 2013
- 4) Gotoh K., Inoue M., Shiraishi K., Masaki T., Chiba S., Mitsutomi K., Shimasaki T., Ando H., Fujiwara K., Katsuragi I., Kakuma T., Seike M., Sakata T. and Yoshimatsu H. Spleen-derived interleukin-10 downregulates the severity of high-fat diet-induced non-alcoholic fatty pancreas disease. *PLoS One.* 7(12):e53154. 2012