

肥満に伴う食塩感受性高血圧における、小腸内の鉱質コルチコイド受容体 発現と脾臓由来 IL-10 との関連

後藤 孔郎

大分大学医学部

概要

【目的】 肥満による食塩感受性高血圧に対して脾臓および小腸がどのように関与しているかを検討する。

【方法】 雄野生マウスに高脂肪食を2ヶ月摂取させた後、それぞれ2群に分け、脾臓摘出(脾摘)群と脾臓非摘出(非摘出)群とする。また各群に対して、IL-10 投与(IL-10)群と生理食塩水(生食)群分け、それぞれ2週間慢性投与する。従って、非摘出生食群、脾摘生食群、脾摘 IL-10 群の3群を作成する。さらに、通常食を2ヶ月摂取させた後、生食群とし、合計4群で検討する。雄 IL-10 欠損マウスに通常食あるいは高脂肪食を2ヶ月摂取させた後、それぞれ2群に分け、脾臓摘出群と非摘出群とする。したがって、通常食非摘出群、通常食脾摘群、高脂肪食非摘出群、高脂肪食脾摘群の4群で検討する。検討項目としては、収縮期血圧、尿中および便中ナトリウム排泄、血中アルドステロン濃度、免疫組織による小腸内のミネラルコルチコイド受容体発現程度、である。

【結果】

- 1) 脾臓由来 IL-10 の低下が収縮期血圧を上昇させる。
- 2) 脾臓由来 IL-10 の低下は尿中および便中ナトリウム排泄を低下させる。
- 3) 脾臓由来 IL-10 の低下は血中アルドステロン濃度を上昇させる。
- 4) 小腸内ミネラルコルチコイド受容体発現と脾臓由来 IL-10 には関連性がみられない。

【結論】 脾臓由来 IL-10 の低下は、収縮期血圧の上昇をもたらし、それには腎臓及び腸管からのナトリウム吸収を促進させ、さらにそれにはミネラルコルチコイド受容体発現は関与していないことが推測される。

1. 研究目的

肥満・高血圧患者は非肥満・高血圧患者に比べて食塩制限・低食塩食による降圧効果がより高い。また、メタボリックシンドローム患者は、非メタボリックシンドローム患者に比べ、低食塩食による降圧効果がより大きく、高食塩食による昇圧効果がより高いことが知られている。このような肥満における食塩感受性高血圧の形成には、レニン・アンギオテンシンの活性増大、そして血中アルドステロンの増加が報告されている。以前まで、鉱質コルチコイド受容体(MR)は、遠位尿細管および集合管のみに発現し、Na・水の再吸収を伴う単機能的な受容体であると考えられてきたが、MRは心・血管・脳・腎糸球体などを含む広範な臓

器に発現し、種々の作用を有することが判明されてきた。最近では、酸化ストレスが、MR シグナルの亢進に関与しているという報告がみられる。

肥満は、全身性炎症性疾患と位置付けられており、肝臓や内臓脂肪のみならず小腸にも炎症性変化がみられるとされている。これまで、我々は肥満によって脾臓由来の炎症性サイトカインである IL-10 が低下し、これによって、視床下部、肝臓、内臓脂肪、脾臓、腎臓で炎症性変化、さらに脂質異常、耐糖能障害、血圧上昇といったメタボリックシンドロームとよく似た表現型が認められ、これらの変化は IL-10 を補充することによって可逆性に改善することを明らかにしている。したがって、メタボリックシンドロームの発症

には、脾臓の機能特に IL-10 合成能が関与していることが推測される。

今回、①肥満により小腸内の MR 発現が増加することで、小腸からの Na・水の再吸収が促進され、食塩感受性高血圧が引き起こされる、②肥満による脾臓由来 IL-10 の合成低下が、小腸内の MR 発現亢進をもたらす、といった仮説を立て、食塩感受性高血圧に対して脾臓および小腸がどのように関与しているかを検討する。

2. 研究方法

2.1 肥満モデルマウスの作成

雄野生マウスに高脂肪食を2ヶ月摂取させた後、それぞれ2群に分け、脾臓摘出(脾摘)群と脾臓非摘出(非摘出)群とする。今回、“脾臓摘出”を脾臓由来 IL-10 合成能が保たれていないケースとする。また各群に対して、浸透圧ポンプを利用して、IL-10 投与(IL-10)群と生理食塩水(生食)群分け、それぞれ2週間慢性投与する。従って、非摘出生食群、脾摘生食群、脾摘IL-10群の4群を作成する。さらに、通常食を2ヶ月摂取させた後、生食群とし、合計4群で検討する。

2.2 脾臓、小腸の評価

- 1) 脾臓内および末梢血 TNF- α 、IL-10 濃度を評価する。

- 2) 末梢血および尿中 Na、K、アルドステロン濃度を測定する。

- 3) 免疫染色により、小腸内の MR 発現を評価する。

- 4) 各群の収縮期血圧を測定する。

2.3 IL-10 欠損マウスの肥満モデル作成

雄 IL-10 欠損マウスに通常食あるいは高脂肪食を2ヶ月摂取させた後、それぞれ2群に分け、脾臓摘出群と非摘出群とする。したがって、通常食非摘出群、通常食脾摘群、高脂肪食非摘出群、高脂肪食脾摘群の4群で検討する。

2.4 脾臓、小腸の評価

- 1) 脾臓内の TNF- α 、IL-10 発現を評価する。

- 2) 末梢血 Na、K、アルドステロン濃度、尿中 Na、K、アルドステロン濃度を測定する。

- 3) 免疫染色により小腸内の MR 発現を評価する。

- 4) 各群の収縮期血圧を測定する。

3. 結果

3.1 脾臓由来IL-10と血圧との関連

肥満による収縮期血圧の高値が脾臓摘出によってさらに上昇し、IL-10 を補充するとその上昇が抑制された。IL-10 欠損動物では、そのような変化はみられなかった(図1)。

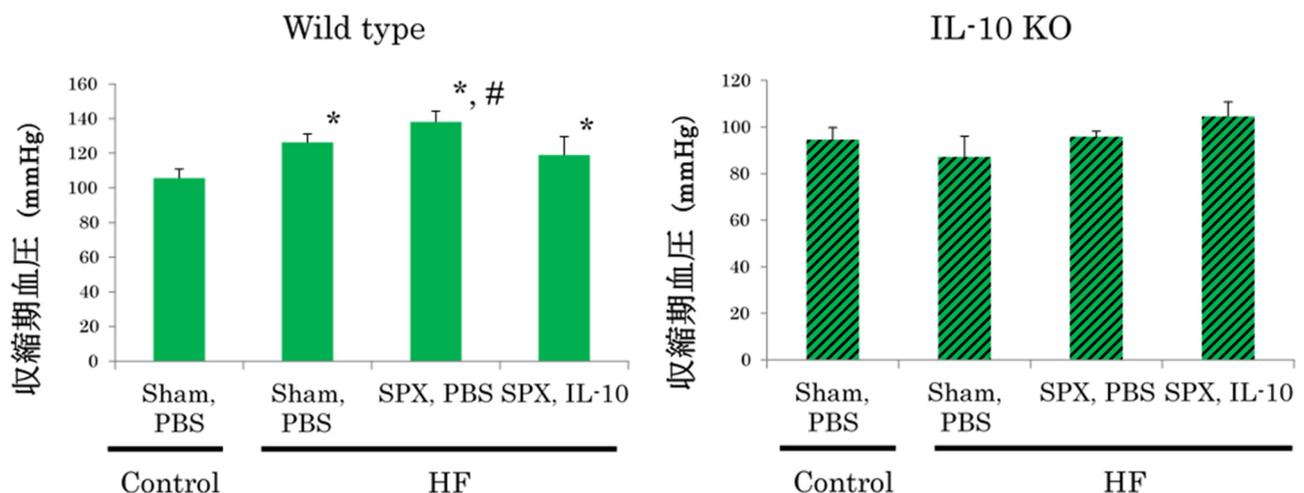


図1. 脾臓と収縮期血圧との関連

3. 2 脾臓由来 IL-10 と尿中ナトリウム排泄との関連

肥満による尿中ナトリウム排泄の低下が脾臓摘出によってさらに低下させ、IL-10 を補充するとその低下が抑制された。一方、IL-10 欠損動物では、肥満や脾臓摘出によってナトリウム排泄は変化しないが、IL-10 を補充すると尿中ナトリウム排泄が促進する(図 2)。

3. 3 脾臓由来 IL-10 と便中ナトリウム排泄との関連

肥満による便中ナトリウム排泄の低下が脾臓摘出によってさらに低下させ、IL-10 を補充するとその低下が抑制された。一方、尿中排泄と同様に、IL-10 欠損動物では、肥

満や脾臓摘出によって便中ナトリウム排泄は変化しないが、IL-10 を慢性投与すると便中ナトリウム排泄が促進する(図 3)。

3. 4 脾臓由来 IL-10 と血中アルドステロン濃度との関連

肥満により血中アルドステロン濃度が高値となり、脾臓摘出するとさらにその濃度が上昇する。ところがIL-10を補充するとその上昇が抑制される。一方、IL-10 欠損動物では、野生動物と同様に肥満により血中アルドステロン濃度が上昇するが、脾臓摘出によるさらなる上昇がみられない。しかし、IL-10 を慢性投与すると血中アルドステロン

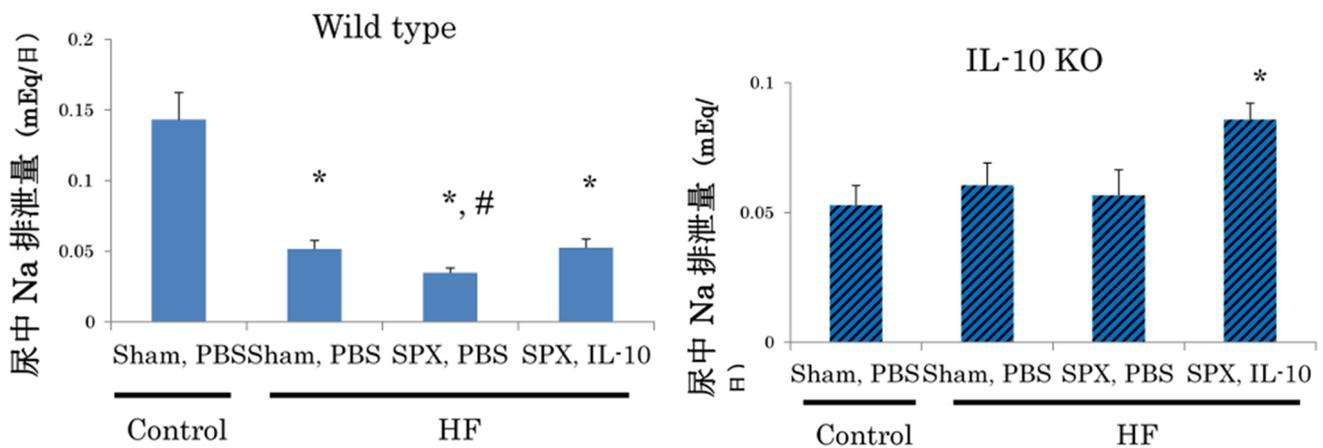


図 2. 脾臓と尿中ナトリウム排泄との関連

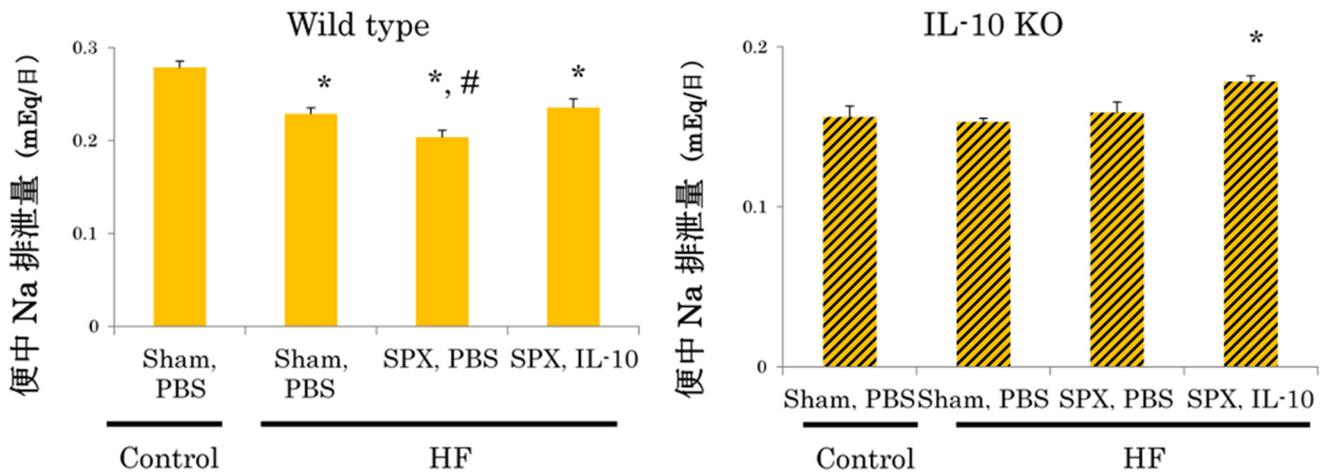


図 3. 脾臓と便中ナトリウム排泄との関連

濃度が低下する(図4)。

3.5 脾臓由来 IL-10 と小腸内ミネラルコルチコイド(MR) 発現との関連

肥満によって小腸内の MR 発現が低下したが、脾臓摘

出による変化はみられなかった。また、IL-10 を慢性に投与しても有意な変化は認められなかった。一方、IL-10 欠損動物でも肥満によって MR 発現が低下したが、脾臓摘出や IL-10 補充によっても変化がなかった(図5)。

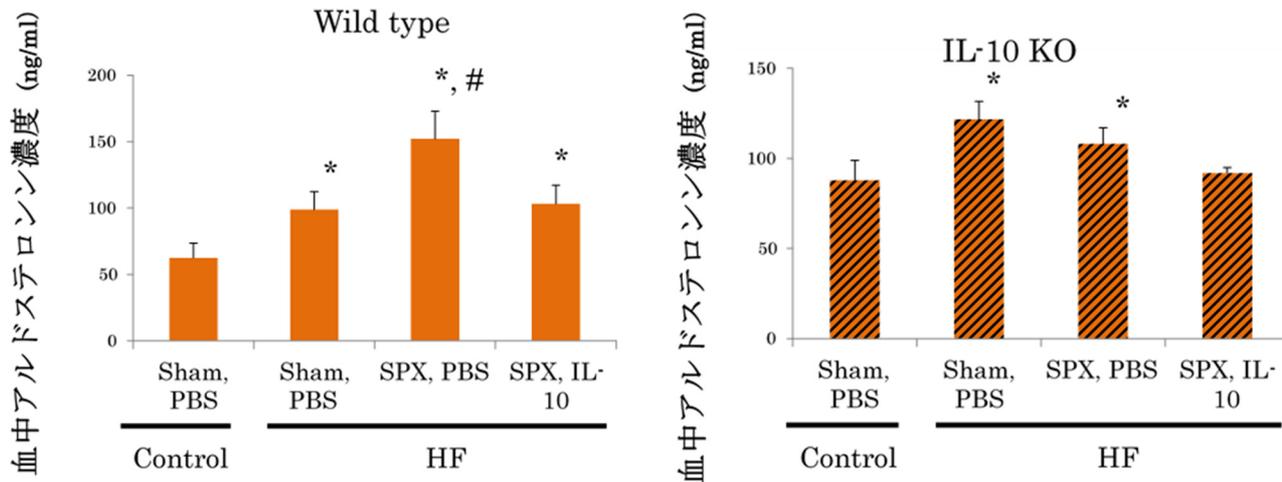
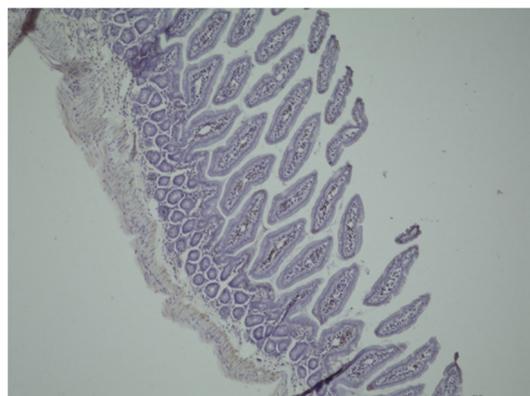
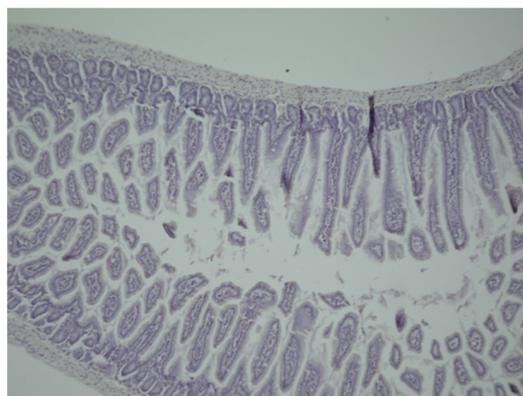


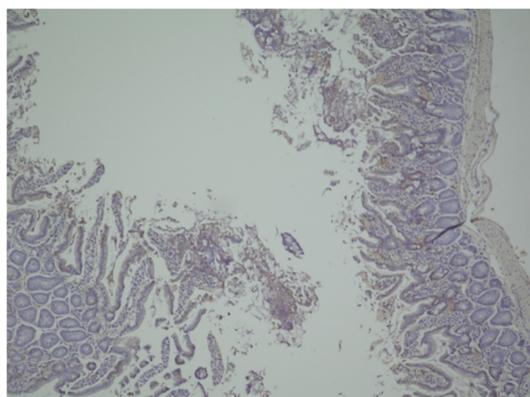
図4. 脾臓と血中アルドステロン濃度との関連



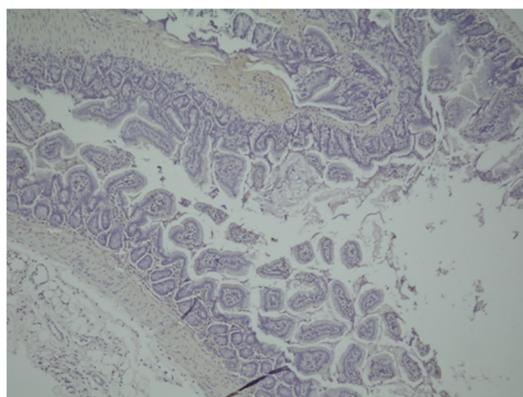
野生マウス(通常食)



野生マウス(高脂肪食)



IL-10 欠損マウス(通常食)



IL-10 欠損マウス(高脂肪)

図5. 野生および IL-10 欠損マウスにおける、肥満による MR 発現

4. 考 察

交感神経系の活動亢進は肥満患者に一般的な特徴であり、メタボリックシンドロームにおける高血圧合併に重要に関与すると考えられる。痩せた人に比べて肥満者では、血漿ノルエピネフリン濃度の上昇、末梢組織におけるノルエピネフリン代謝回転の亢進、筋肉交換神経活動の増加が観察されている¹⁾。また、交換神経活動の亢進は皮下脂肪型肥満よりも内臓脂肪型肥満で顕著である²⁾。メタボリックシンドロームにおける長期にわたる交換神経活動の亢進は、腎尿細管におけるナトリウムの再吸収亢進、全身血管の収縮、血管柔軟性の低下を招く動脈のリモデリングを介して血圧を上昇させることが考えられている。しかし、メタボリックシンドロームにおいてなぜ交換神経活動が亢進するのかについては十分に解明されてはおらず、多因子の関連が推測されている。

肥満に伴う糖尿病、高血圧、脂質異常症、心血管疾患および様々な悪性腫瘍の罹患率、死亡率の増加や医療費の増大は社会的な問題になっている。近年、肥満や糖尿病、動脈硬化性疾患に共通する基盤病態として、非常に低いレベルの慢性炎症が注目されている。事実、肥満患者では、肝臓、内臓脂肪、膵臓、腎臓などの臓器に炎症性変化がみられることが数多く報告されている。軽度炎症病態の持続が、長期にわたるストレス応答のために組織に存在する細胞の適応の破綻により不可逆的な「組織の再構築(リモデリング)」を生じて臓器の機能障害が発症し、上記のような生活習慣病の原因になっていると考えられている。しかし、肥満による炎症の発症メカニズムの詳細は不明である。また、全身のサイトカイン制御に重要な臓器の1つとして脾臓が挙げられる。これまで我々は、肥満によって脾臓内のB細胞発現が低下し、それが脾臓由来IL-10合成を低下させることで、肝臓や内臓脂肪³⁾、腎

臓⁴⁾、および膵臓⁵⁾内で炎症性病変をもたらすことを明らかにしている。本研究では脾臓に注目し、肥満による高血圧における脾臓の役割、とくに抗炎症作用をもつ脾臓由来IL-10の意義について検討を試みた。

今回の研究で、肥満に伴う脾臓由来IL-10の低下が、収縮期血圧の上昇、腎臓のみならず腸管からのナトリウム排泄の低下、血中アルドステロン濃度の高値をもたらすことが明らかになった。一方、ミネラルコルチコイド受容体の発現は、脾臓由来IL-10合成能との関連性はみられなかった。以上より、肥満による血圧には腸管からのナトリウム吸収の促進が関与しているが、そのメカニズムについてはさらなる検討が必要であると考ええる。

参考文献

- 1) Teff KL, et al. Visceral nerves; vagal and sympathetic innervation. **J Parenter Enteral Nutr.** 32, 569-571, 2008
- 2) Grassi G et al. Sympathetic activation in cardiovascular and renal disease. **J Nephrol.** 22, 190-195, 2009
- 3) Gotoh K, et al. A novel anti-inflammatory role for spleen-derived interleukin-10 in obesity-induced inflammation in white adipose tissue and liver. **Diabetes** 61, 1994-2003, 2012
- 4) Gotoh K, et al. Obesity-related chronic kidney disease is associated with spleen-derived IL-10. **Nephrol Dial Transplant.** 28, 1120-1130, 2013
- 5) Gotoh K, et al. Spleen-derived interleukin-10 downregulates the severity of high-fat diet-induced non-alcoholic fatty pancreas disease. **PLoS One.** 7, e53154, 2012

Association between Mineralocorticoid Receptor Expression in the Small Intestine and IL-10 Derived from Spleen in the Salt-Sensitive Hypertension with the Obesity

Koro Gotoh

Oita University, Faculty of Medicine, Department of Endocrinology and Metabolism

Summary

Objective; We investigate whether spleen and small intestine influence obesity-induced hypertension.

Method; Both wild type and IL-10 knockout mice were divided into four groups, standard (ST)-fed + saline, high fat (HF)-fed + saline, HF-fed + splenectomy (SPX) treatment, HF-fed + SPX + IL-10 treatment groups. We examined systolic pressure, urine and feces sodium excretion, plasma aldosterone concentration, and expression of mineralocorticoid receptor (MR) in small intestine with immunohistochemistry.

Results; 1) Reduction of spleen-induced IL-10 by obesity elevates systolic pressure, 2) Reduction of spleen-induced IL-10 decreases sodium and feces sodium excretion, 3) Reduction of spleen-induced IL-10 increases plasma aldosterone concentration, 4) obesity reduces MR expression in small intestine, but obesity-induced decrease of splenic IL-10 is not associated with MR expression in small intestine.

Conclusion; Obesity-induced reduction of splenic IL-10 induces elevation of systolic pressure, promotes sodium absorption from small intestine as well as kidney, although it is not involved with expression of MR in small intestine.