

要 旨

高齢化の急速な進行とともに複数臓器の傷害を併発している患者が増加している。この 20 年の研究によって、慢性炎症が生活習慣病とがんに共通する基盤病態となっていることが明らかとなった。また、老化も慢性炎症を起こしやすくすること（炎症老化、inflammaging）も分かってきた⁽¹⁾。従って、複数組織で同時に進行する慢性炎症が、高齢者に見られる複数疾患合併の背景にあることが考えられる。一方で、肥満や糖尿病も様々な生活習慣病やがんのリスクを高める。その一つの要因として慢性炎症を誘導・拡大することが挙げられるが、その機序として代謝系と免疫系の密接な連結（免疫代謝、immunometabolism）が重要である⁽²⁻⁵⁾。さらに、神経系による免疫系や代謝系の制御も明らかとなっており、このように恒常性の維持と、病態の進行・拡大の両面におけるシステム間の連携機序の理解が進んできている。

マクロファージは極めて多彩な機能を示す。生活習慣病やがんの背景にある慢性炎症でも、その時間的な経過の中で多様な働きをする⁽⁶⁾。また最近の研究はマクロファージが恒常性の維持においても主要な役割を担っていることを明らかにしつつある。我々は最近、心臓のストレスへの適切な応答に、心臓に常在するマクロファージが鍵となる役割を果たしていることを見いだした⁽⁷⁾。重要なことに心臓マクロファージの活性化は、心臓-脳-腎臓のネットワークによって制御されている⁽⁸⁾。

最近急激に心不全が増加しているが、他の加齢関連疾患と同様に、複数臓器の傷害を併発していることが多い。特に、慢性腎臓病が心疾患リスクを高くすることが知られており、心疾患と腎疾患の相互作用による病態の進行は心腎連関という概念で捉えられている。我々の研究成果は、心腎連関のあらたなメカニズムとして、循環系・神経系・免疫系の連携による恒常性維持機構の破綻を明らかにした。

このように恒常性と病態の両面で働くマクロファージであるが、老化によってその性質が変わることも分かってきた。マクロファージの加齢に伴う変化は、加齢関連疾患に寄与している可能性が高い。

参考文献

1. Oishi Y, *Manabe I. Macrophages in age-related chronic inflammatory diseases. *Aging Mech Dis* 2:16018, 2016.
2. Eguchi K, *Manabe I, Oishi-Tanaka Y, Ohsugi M, Kono N, Ogata F, Yagi N, Ohto U, Kimoto M, Miyake K, Tobe K, Arai H, Kadowaki T, Nagai R. Saturated fatty acid and TLR signaling link β cell dysfunction and islet inflammation. *Cell Metab* 15:518-533, 2012.
3. Shen H, Eguchi K, Kono N, Fujiu K, Matsumoto S, Shibata M, Oishi-Tanaka Y, Komuro I, Arai H, Nagai R, *Manabe I. Saturated fatty acid palmitate aggravates neointima formation by promoting smooth muscle phenotypic modulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 33:2596-2607, 2013.
4. *Manabe I. Chronic inflammation links cardiovascular, metabolic and renal diseases. *Circ J* 75:2739-2748, 2011.
5. Oishi Y, *Manabe I. Integrated regulation of the cellular metabolism and function of immune cells in adipose tissue. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 43:294-303, 2016.
6. Fujiu K, *Manabe I, Nagai R. Renal collecting duct epithelial cells regulate inflammation in tubulointerstitial damage in mice. *J Clin Invest* 121:3425-3441, 2011.
7. Fujiu K, Shibata M, Nakayama Y, Ogata F, Matsumoto S, Noshita K, Iwami S, Nakae S, Komuro I, Nagai R, *Manabe I. A heart-brain-kidney network controls adaptation to cardiac stress through tissue macrophage activation. *Nat Med* 23:611-622, 2017.

*corresponding author

