

Title	Deletion of ACE2 accelerates pressure-overload-induced cardiac dysfunction by increasing local angiotensin II
Author(s)	山本, 浩一
Citation	大阪大学, 2006, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/46295
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名	山本 浩一
博士の専攻分野の名称	博士 (医学)
学位記番号	第 19906 号
学位授与年月日	平成 18 年 2 月 15 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科生体制御医学専攻
学位論文名	Deletion of ACE2 accelerates pressure-overload-induced cardiac dysfunction by increasing local angiotensin II (ACE2 の欠損は心臓中アンジオテンシン 2 濃度を上昇させることにより圧負荷による心機能障害を加速させる。)
論文審査委員	(主査) 教授 荻原 俊男 (副査) 教授 奥山 明彦 教授 岡本 光弘

論文内容の要旨

【目的】

Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) は ACE の相同体として同定された X 染色体上に存在する遺伝子でその主要な機能は angiotensinII (AII) を angiotensin1-7 に分解することにある。近年 ACE2 欠損マウスが自然経過で心収縮力低下と心拡大を呈することが報告された。また人の心不全の心臓において ACE2 が angiotensin1-7 を増加させることが報告されており ACE2 が心不全に対して防御的に働いている可能性が示唆されている。一方心臓への圧負荷は局所レニンアンジオテンシン系の活性化により局所 AII 濃度を増加させることが知られている。今回我々は ACE2 欠損マウスに対し圧負荷モデルを作成し ACE2 の欠損が圧負荷に伴う心肥大と心不全の形成過程に与える影響を検討した。

【方法ならびに成績】

ACE2 欠損マウスは既報と同様に C57BL6J マウスを用いて作成し圧負荷モデルは大動脈縮窄法 (transverse aortic constriction (TAC)) を用いて作成した。12 週齢の野生型マウスと ACE2 欠損マウス各々に TAC もしくは偽手術 (sham operation) を施行した。2 週間後に心エコー、マイクロカテーテルを用いた pressure study を行った後解剖し心臓を摘出し各種検討に用いた。また TAC 群の一部に AII 受容体拮抗薬であるカンデサルタンの飲水投与を行った。

(1) ACE2 欠損が TAC 後の心機能に与える影響

Sham 群においては野生型、ACE2 欠損マウスの心体重比は同等であった。TAC により野生型、ACE2 欠損マウス共に心体重比の増加を認めたが ACE2 欠損マウスでの増加がより顕著であった。心エコー、pressure study では sham 群では野生型、ACE2 欠損マウス間で計測値に差違を認めなかった。TAC により野生型、ACE2 欠損マウス共に左心室壁厚の増加を認めたが左室径の拡大、左室収縮率の低下は ACE2 欠損マウスのみ認められた。心室短軸切片の HE 染色、Masson-trichrome 染色による観察では TAC 後の ACE2 欠損マウスで左室腔の著明な拡大と間質、血管周囲の線維化を認めた。カンデサルタン投与群では TAC 後の野生型、ACE2 欠損マウス間での計測値の相違は認めなかった。

(2)ACE2 欠損による TAC 後の心不全発症

肺うっ血の指標である肺体重比は TAC により ACE2 欠損マウスのみで有意な増加を認めた。カンデサルタン投与により ACE2 欠損マウスの TAC による肺体重比の増加は抑制された。Kaplan-Meyer 解析のため TAC 後のマウスを一ヶ月飼育したところ肺うっ血を伴う死亡の発生率は ACE2 欠損マウスで野生型マウスに比し高かった。

(3)ACE2 欠損マウスにおける TAC 後の遺伝子発現の変化 (Real time PCR method)

左心室の BNP、ANP の RNA 発現は TAC により野生型 ACE2 欠損マウス間で共に上昇を認め、左室不全をより強く反映する BNP の発現の上昇は ACE2 欠損マウスでより顕著であった。カンデサルタン投与群では ACE2 欠損マウスの TAC による BNP の発現は野生型マウスと同等まで抑制された。ACE の発現は野生型、ACE2 欠損マウス共に TAC により上昇した。

(4)ACE2 欠損マウスにおける AII 濃度

Sham 群における血中、心臓中の AII 濃度は野生型、ACE2 欠損マウス間で差を認めなかった。TAC により心臓中 AII 濃度は野生型、ACE2 欠損マウス共に上昇を認めたが ACE2 欠損マウスでより顕著であり野生型マウスに比し大であった。血中 AII 濃度は ACE2 欠損マウスで TAC により上昇を認めたが野生型マウスの血中濃度と統計学的な差を認めなかった。

(5)ACE2 欠損マウスにおける TAC 後の MAP kinase 活性

AT1 receptor を介した細胞内シグナルを検討するため MAP kinase family である ERK 1/2 と JNK1/2 の活性を Western blotting を用いて評価した。Sham 群における ERK、JNK 活性は野生型、ACE2 欠損マウス間で差を経めなかった。TAC により ERK、JNK 活性は野生型、ACE2 欠損マウス共に増加したが ACE2 欠損マウスでより顕著であり野生型マウスに比し活性は大であった。カンデサルタン投与により野生型、ACE2 欠損マウス共に ERK、JNK 活性は抑制され野生型、ACE2 欠損マウス間の活性の差は認めなかった。

(6)ACE2 欠損マウスの培養心筋細胞における AII 刺激後の MAP kinase 活性

Primary culture により培養した心筋細胞に AII 刺激を加え MAP kinase 活性を測定した。30 分の AII 刺激により野生型、ACE2 欠損マウス共に ERK、JNK 活性は濃度依存性に上昇したが ACE2 欠損マウスでの上昇がより顕著であり野生型マウスに比し大であった。

【総括】

既報と異なり自然経過での ACE2 欠損マウスの心機能は正常であった。圧負荷により ACE2 欠損マウスでは肺うっ血を伴う心拡大と心収縮力低下を認めカンデサルタン投与により野生型マウスと同等まで改善した。また TAC による心臓中 AII 濃度と MAP kinase 活性の上昇は ACE2 欠損マウスでより顕著でありカンデサルタン投与により MAP kinase 活性の上昇は野生型マウスと同等まで抑制された。以上の結果より局所 AII 上昇に対する分解能力の欠如に起因した AT1 受容体を介したシグナルの活性化が ACE2 欠損に伴う変化の機序であることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

Angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) は血管収縮や心肥大などを促進するアンジオテンシン 2 を血管拡張物質とされるアンジオテンシン 1-7 に分解する酵素である。ACE2 の欠損マウスが自然経過で心機能低下を呈することが報告された。申請者らは圧負荷状態における心臓での ACE2 の役割を検討するために ACE2 欠損マウスと野生型マウスに対し横行大動脈結紮術を施行し 2 週間後に評価を行った。またアンジオテンシン II の受容体拮抗薬であるカンデサルタンを投与した群も作成した。その結果、既報と異なり TAC を施行していない ACE2 欠損マウスの心機能は正常であった。ACE2 欠損マウスに TAC を施行した群では野生型マウスに比し有意な心拡大と心収縮力低下、それに伴う肺重量の増加を認めカンデサルタン投与によりその差は消失した。心臓中アンジオテンシン II 濃度は TAC 後の ACE2 欠損マウスでより顕著な上昇を認めた。アンジオテンシン II の細胞内シグナルである MAP kinase 活性は ACE2 欠損マウスの心臓でより顕著な上昇を認めカンデサルタン投与で野生型マウスと同等となった。以上より圧負荷状態で ACE2 がアンジオテンシン II 濃度を制御することにより心保護的に働いていることが示唆された。申請者らの報告は ACE2 の機能に対して新たな知見を加えるものであり学位の授与に値すると考えられる。