



Title	LOSS OF ACE2 ACCELERATES TIME-DEPENDENT GLOMERULAR AND TUBULOINTERSTITIAL DAMAGE IN STREPTOZOTOCIN-INDUCED DIABETIC MICE
Author(s)	塩田, 敦
Citation	大阪大学, 2010, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/54068">https://hdl.handle.net/11094/54068</a>
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">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

氏名	しお た あつし 塩 田 敦
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学位記番号	第 23641 号
学位授与年月日	平成22年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科内科系臨床医学専攻
学位論文名	LOSS OF ACE2 ACCELERATES TIME-DEPENDENT GLOMERULAR AND TUBULOINTERSTITIAL DAMAGE IN STREPTOZOTOCIN-INDUCED DIABETIC MICE (アンジオテンシン変換酵素2欠損はストレプトゾトシン投与糖尿病マウスにおける糸球体・尿細管障害の経時的な亢進をきたす)
論文審査委員	(主査) 教 授 柴木 宏実 (副査) 教 授 下村伊一郎 教 授 奥山 明彦

## 論文内容の要旨

## 〔 目 的 〕

Angiotensin converting enzyme 2 (ACE2)はACEのhomologueとして同定され、angiotensin IIを分解しangiotensin 1-7を産生することによってACEに対し拮抗的に作用していると考えられているが腎臓における機能については不明の点も多い。またレニン・アンジオテンシン系が賦活化される病態においてACE2の病態意義がより鮮明となることが心不全モデルで報告されている。そこで今回我々はACE2ノックアウト(KO)マウス(ACE2<sup>-/-</sup>)にストレプトゾトシン(STZ)を負荷することにより糖尿病性腎症モデルを作成し腎障害の発症・進展におけるACE2の働きについて検討した。

## 〔 方法ならびに成績 〕

STZ 55mg/kgの5日間連続腹腔内投与によってC57BL6Nベースのwild type (ACE2<sup>+/+</sup>)およびACE2-KOマウスに糖尿病を発症させ、1日尿中アルブミン排泄量を経時的にELISA法にて測定した。また4、18週後に屠殺しPAS染色及び免疫染色(α-SMA, collagen IV, F4/80, nephrin, VEGF)を行い糸球体および尿細管・間質の組織学的変化を評価した。またアンジオテンシン受容体拮抗薬オルメサルタン混餌投与の効果についても検討した。

STZ投与後18週後の血糖値はwildtype, KO群共に投与前に比べ有意に上昇していたが、群間での差は認めなかった。また平均血圧、体重のいずれも両群間で差を認めなかったが、血清クレアチニン、尿素窒素は糖尿病KOマウスでは有意に高値であった。1日尿中アルブミン排泄量はSTZ投与前に両群とも低値であったがKO群では投与4週間後から増加を認め(wildtype=24.8 ± 11.7 μg/day; KO=48.9 ± 12.6 μg/day; p<0.05)。

18週後もwildtype群に比して高値であった(wildtype= 49.3 ± 16.3 μg/day; KO= 87.7 ± 21.9 μg/day; p < 0.05)。また組織学的検討でも糖尿病ACE2-KOマウスにおいては、糸球体及び尿細管・間質障害が同週齢の糖尿病wildtypeに比して亢進していた。また早期腎症においてアルブミン尿発症に関与するとされるnephrinの発現低下、さらにそれを制御するとされるVEGFの発現亢進が糖尿病ACE2-KOマウスではより高度に認められた。一方オルメサルタン(4mg/kg/day)投与下ではこれらの糖尿病に伴う変化はwildtype、KO両群において非投与時に比べて有意に抑制されたものの、両群間には依然有意差がみられた。

#### [ 総 括 ]

ACE2-KOマウスにおいてはnephrin発現低下、アルブミン尿発症から糸球体・尿細管間質障害、腎機能低下にいたるまでの糖尿病性腎症の各段階において早期発症・悪化が認められた。以上の結果からACE2が糖尿病性腎症の発症・進展において腎保護的に働いていること、またオルメサルタンを用いた検討の結果から、ACE2の働きは従来のアンジオテンシンII-AT1受容体経路の抑制にとどまらず、新たな治療のターゲットとなる可能性が示唆された。

#### 論文審査の結果の要旨

Angiotensin converting enzyme 2 (ACE2)はangiotensin IIを分解しangiotensin 1-7を産生することでACEに拮抗的に作用すると考えられているが腎臓での機能については不明の点も多い。そこで我々はACE2ノックアウトマウスにストレプトゾチン(STZ)を投与して糖尿病性腎症モデルを作成し腎障害の発症・進展におけるACE2の働きについて検討した。糖尿病ACE2ノックアウトマウスでは尿中アルブミン排泄量、腎機能障害が野生型に比べ優位に亢進しており、その変化はアンジオテンシン受容体拮抗薬投与によっても完全には抑制されなかった。以上の結果よりACE2は糖尿病性腎症の発症・進展において腎保護的に働いており、今後の新たな治療ターゲットとなる可能性が示された。

本研究はACE2が糖尿病性腎症において、従来のレニン-アンジオテンシン系に拮抗して働くことを詳細に検討しており、学位授与に値すると考えられる。