



Title	Loss of ACE 2 Exaggerates High-Calorie Diet-Induced Insulin Resistance by Reduction of GLUT4 in Mice
Author(s)	武田, 昌生
Citation	大阪大学, 2013, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/59810">https://hdl.handle.net/11094/59810</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">大阪大学の博士論文について</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	武田昌生
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第25746号
学位授与年月日	平成25年2月19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 ACE 2 Exaggerates High-Calorie Diet-Induced Insulin Resistance by Reduction of GLUT4 in Mice (アンジオテンシン変換酵素2欠損はマウスにおいて糖輸送蛋白(GLUT4)発現低下を伴うインスリン抵抗性増悪を誘発する)
論文審査委員	(主査) 教授 楽木 宏実 (副査) 教授 宮崎 純一 教授 下村 伊一郎

## 論文内容の要旨

## 〔目的(Purpose)〕

アンジオテンシン1-7 (A1-7) はアンジオテンシンII (AII) への拮抗作用を有する生理活性ペプチドであり、近年AIIをA1-7に分解する酵素アンジオテンシン変換酵素2(ACE2)が発見され、protooncogeneと考えられていたMasがA1-7の受容体であることが同定されたことから、ACE2-A1-7-Mas軸の有するアンジオテンシン変換酵素-AII-AII型受容体(AT1)軸への拮抗作用が注目されている。これまで我々の研究室においては、1. ACE2欠損マウスに胸部大動脈縮窄による圧負荷を加えると野生型マウスと比較して、心拡大、心収縮能低下を伴う心不全による死亡率の上昇を認めること (Yamamoto K, Ohishi M, *Hypertension* 2006)、2. ACE2欠損マウスにストレプトゾトシンによる糖尿病性腎症を誘発すると野生型マウスと比較して、尿中アルブミン量の増加、糸球体障害の増悪を認めること (Shiota A. et al, *Hypertension Research* 2009) を報告してきた。一方、インスリン感受性に与えるRAS系の影響は、これまでの多くの検討の中でAIIがインスリン抵抗性を悪化させることが知られている。また、近年A1-7がインスリン抵抗性に対して保護的に作用する事が報告されており、インスリン抵抗性に関してもA1-7がAIIに対する拮抗作用を有する事が示唆されている。

本研究ではACE2-A1-7-Mas軸がインスリン抵抗性に及ぼす影響とその機序についてマウスを用いて検討した。

## 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

普通食で飼育した12週齢のオスACE2欠損マウスにグルコース又はインスリン負荷試験により耐糖能やインスリン感受性を評価すると同週齢の野生型マウスと同等の耐糖能やインスリン感受性を有していた。普通食を投与したマウスの10週齢時から2週間のAII投与や8週齢時より4週間の高カロリー食負荷はACE2欠損マウスで野生型マウスより強い耐糖能及びインスリン抵抗性の悪化が認められた。AT1拮抗薬(ARB)投与は高カロリー食負荷後のACE2欠損、野生型マウスの耐糖能及びインスリン抵抗性を同等度改善したが両マウス間の差は残存した。一方、AT1拮抗薬とA1-7の同時投与は両マウスの耐糖能とインスリン感受性を正常化させ、AT1拮抗薬とMas拮抗薬の同時投与は野生型マウスの耐糖能をACE2欠損マウスと同程度まで悪化させた。一方、骨格筋や脂肪組織での主な糖輸送蛋白(GLUT4)とGLUT4発現を制御するMEF-2Aの蛋白発現は普通食下でACE2欠損マウスのヒラメ筋において著明な低下を認めた。普通食下10週齢時から2週間のA1-7投与によりACE2欠損マウスの骨格筋においてGLUT4およびMEF-2Aの蛋白発現は増加し、Mas拮抗薬の投与によ

り野生型マウスの骨格筋でGLUT4やMEF2Aの蛋白発現低下を認めた。これらにより骨格筋におけるGLUT4やMEF2Aの蛋白発現に対してA1-7-Mas依存性の制御機構があることが示された。また培養骨格筋芽細胞(C2C12)を筋管細胞に分化誘導する低血清下でA1-7を投与するとMEF2AおよびGLUT4のmRNA、蛋白発現の亢進を認め、インスリン刺激後のグルコースの取り込みはA1-7投与により増加した。

## 〔総括(Conclusion)〕

マウスにおけるACE2欠損は高カロリー負荷によるインスリン抵抗性を悪化させた。ACE2によるインスリン感受性の制御には、A1-7によるGLUT4発現調節を介した細胞内糖輸送能の改善作用が関与することが示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

アンジオテンシン(A)1-7 はAIIのACE2による分解で産生されるペプチドであり、A1-7はAIIへの拮抗作用を有することが知られている。我々はA1-7が耐糖能に与える影響とそのメカニズムについてACE2欠損マウスを用い検討した。普通食投与ではACE2欠損マウスと野生型マウスの耐糖能は同等であったが、AII投与や高カロリー(HC)食はACE2欠損マウスの耐糖能を野生型マウスに比し顕著に悪化させた。AII受容体拮抗薬はHC食による両群の耐糖能を改善したもの依然両群間で差を認め、A1-7阻害薬の同時投与あるいはA1-7の単独投与により両群の差は消失した。骨格筋の糖輸送蛋白(GLUT4)とそれを制御するMEF2Aの蛋白発現はACE2欠損マウスにおいて顕著に低下しており、その発現はA1-7により制御されることがA1-7又はA1-7阻害薬投与により示された。また骨格筋芽細胞の筋管細胞への分化誘導下にAng 1-7を投与するとMEF2AとGLUT4の発現亢進を認めた。これらよりA1-7はGLUT4の発現調節を介した糖代謝改善作用を有することが示唆された。

博士(医学)の学位授与に値する。