

## レニンアンジオテンシン系と老化 —多機能分子 ACE2 が司る新規老化制御機構—

大阪大学大学院医学系研究科 老年・総合内科学 竹下ひかり、山本浩一、楽木宏実

COVID-19の原因コロナウイルスSARS-COV2の受容体として注目されるアンジオテンシン変換酵素2 (ACE2) は、今から20年前に特発性拡張型心筋症患者の左心室サンプルのcDNAライブラリーからレニン-アンジオテンシン系 (RAS) の構成酵素であるアンジオテンシン変換酵素 (ACE) のホモログとして同定された分子である。ACE2はRASにおける機能の他に、上述のSARS受容体としての役割、腸管における中性アミノ酸の再吸収への関与等、多彩な生理機能を持つ分子である。RASにおいてACE2はACEにより産生される昇圧ペプチドであるアンジオテンシンII (AII) の一つのアミノ酸を切り離し、アンジオテンシン1-7 (A1-7) を産生すること、そしてA1-7とその受容体Masの結合はRASの活性化を負に制御し、循環システムの機能調整に寄与することがわかっている (図1)。RASの活性化は高血圧の原因となるだけでなく、老化を促進することが最近の研究により明らかになり<sup>1</sup>、RAS活性化の抑制は抗老化に寄与すると考えられる。

RASの局在は骨格筋においても確認されており、これまでにAIIがTGF $\beta$ 下流のシグナルを惹起して筋委縮を促進させることや<sup>2</sup>、A1-7が実験的にマウスに導入された筋委縮モデルで筋障害の促進を抑制すること<sup>3,4</sup>などAIIと相反する機能を持つことが報告されてきた。観察研究においてACE阻害薬が高齢女性で骨格筋機能低下を抑制することが報告されており<sup>5</sup>、RASの活性化の阻害によるサルコペニア (老化に伴う筋力低下) の病態進行の抑止効果が期待できる。

我々の研究グループは以前よりACE2の機能解析に従事しており、ACE2がマウスで心肥大誘導時に心不全発症の抑制に寄与すること<sup>6</sup>や、ACE2がA1-7を産生することにより糖輸送タンパクのGLUT4の発現調節を介して耐糖能に寄与すること<sup>7</sup>などを報告してきた。本検討において我々はACE2が骨格筋において抗老化機能を持つという仮説を立て、野生型マウスとACE2全身欠損 (ACE2KO) マウスを老齢期にあたる24ヶ月齢まで飼育し経時的な筋力の変化を握力測定にてモニタリングした。また、24ヶ月齢時よりVehicle (生理食塩水) もしくはA1-7を浸透圧ポンプにて4週間皮下投与した後、骨格筋を採材しマイクロアレイ解析や構造評価を行った。加えて皮下投与の前後で握力の測定を行った。その結果、ACE2KOマウスは①若年 (6ヶ月齢) より握力が低下している事、骨格筋で②老化に伴って増加する現象である中心核が有意に多く、③加齢で増加する*p16* 遺伝子の発現がACE2KOマウスで増強することがわかった (図3)。24ヶ月齢時におけるA1-7の投与によって握力は野生型マウスとACE2KOマウスともに増強したものの、*p16*の発現や中心核に影響しなかった<sup>8</sup>。

上述のように、ACE2はRASにおいてAIIの分解とA1-7の産生の二つの役割を同時に担っている。我々はACE2KOマウスで見られる早期からの老化促進形質がAIIの分解不全によるRAS活性化によるものか、もしくはA1-7の産生不全によるMas下流シグナルの欠失によるかを検討するために、二種類のモデルマウスを用いて検討を行った (図2)。RAS活性化モデルとして、AIIの過剰産生を来すツクバ高血圧マウス (THM) を用いて骨格筋の機能や形質を評価したところ、THMはACE2KOマウスと同様に6・15ヶ月齢で握力の低下を認めたがACE2KOマウスで見られた*p16* 遺伝子の有意な発現増強や、

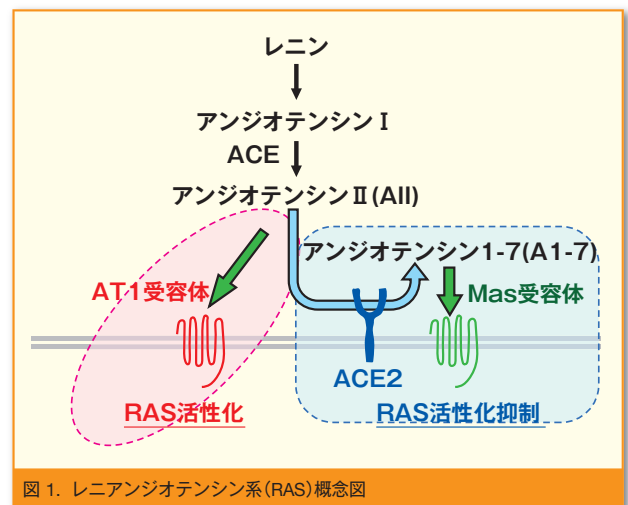


図1. レニンアンジオテンシン系(RAS)概念図

中心核の有意な増加は認めなかった<sup>9</sup> (図3)。この結果からRAS活性化とACE2欠損は共に早期筋力低下を誘導するが、骨格筋に及ぼす影響は異なることが示唆された。Mas受容体の全身欠損 (MasKO) マウスを用いた検討では、MasKOマウスは24ヶ月齢時に至るまで野生型マウスとほぼ同程度の握力を保持し、骨格筋における*p16*の発現増強や中心核の増加を認めなかった (図3)。高齢の野生型マウスとACE2KOマウスへのA1-7の投与が握力を増強する一方で、MasKOマウスではそれらの効果を認めなかった<sup>10</sup>。これらの結果から、A1-7は高齢マウスにおいてMas受容体依存性に筋機能改善作用を発揮するものの、ACE2はA1-7の産生能を介さず抗老化に寄与する可能性が示唆された。

我々の一連の研究結果から、①ACE2がRASに非依存的な抗老化形質を持つこと、②A1-7がMas依存的に加齢による筋力低下の回復に寄与することが示唆された。更に我々はACE2KO

マウスにおいて、骨格筋のみならず皮膚や骨における老化形質が顕れるという結果も得ている。今後の展開として、ACE2KOマウスで認めたRAS非依存性の老化形質の原因メカニズムの解明のため、ACE2の既知のRAS以外の機能に着目し検討を行う予定である。また、我々はACE2以外のRASの構成因子が老化に及ぼす影響についても研究を継続しており、今後の研究成果がACE2やその他の高血圧関連因子が老化に及ぼす影響とその機序を明らかにすることにより、既に迎えている高齢化社会の様々な問題を解決する一助になることを目指している。

謝辞：愛媛大学大学院医学系研究科 薬理学講座 茂木正樹先生の尊い御指導、御助力に厚く御礼申し上げます。

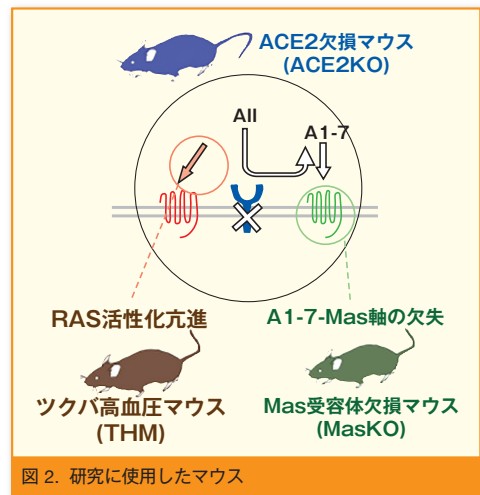


図2. 研究に使用したマウス

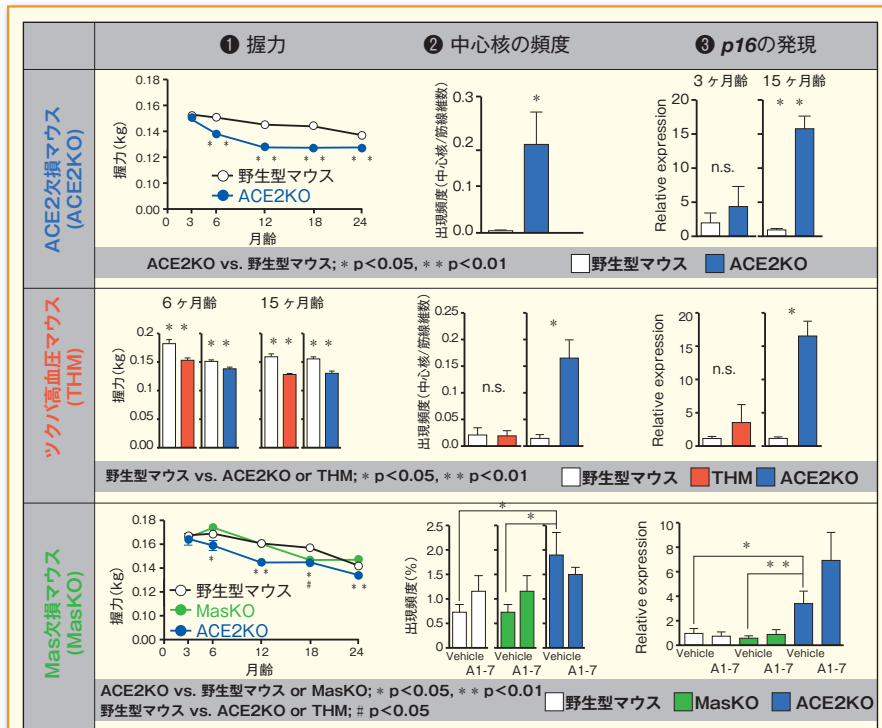


図3. ACE2欠損マウス(ACE2KO)、ツクバ高血圧マウス(THM)、Mas欠損マウス(MasKO)の握力や骨格筋における中心核の発現頻度、*p16*遺伝子の発現評価の比較  
ACE2KO, THM : Student's t-test  
MasKO : one-way ANOVA using the Bonferroni post-hoc test

参 考 文 献

1. Yabumoto C, et al. Sci Rep. 2015, 25;5:14453.
2. Morales MG, et al. Int J Biochem Cell Biol. 2012, 44(11):1993-2002.
3. Morales MG, et al. Dis Model Mech. 2016, 9(4):441-9.
4. Acuña MJ, et al. Hum Mol Genet. 2014, 1;23(5):1237-49.
5. Onder G, et al. Lancet. 2002, 359:926-930.
6. Yamamoto K, et al. Hypertension. 2006, 47(4):718-26.
7. Takeda M, et al. Diabetes. 2013, 62(1):223-33.
8. Takeshita H, et al. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2018, 9(5):975-986.
9. Takeshita H, et al. Hypertens Res. 2020,43(4):296-304.
10. Nozato S, et al. Clin Sci (Lond). 2019, 24;133(18):2005-2018.