

## 審査結果の要旨

氏名 小松 孝美

本研究は哺乳類動物循環系において重要な役割を演じていると考えられているアンジオテンシン変換酵素 (ACE) の機能を明らかにするため、新規 ACE 様遺伝子として ACE2 のヒトおよびマウス cDNA の単離を行い、酵素としての活性を含めた機能解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

- 1) オリゴキャッピング法を用いた cDNA の作製、およびその 5' 端のシーケンス解析により、膜分泌タンパク質と思われ、既存のタンパク質に相同性があるが、未知な候補遺伝子が幾つかクローニングされた。
- 2) そのなかから ACE に対して 33~41% と高い相同性を示す新規 ACE 様遺伝子 ACE2 のヒト cDNA を得た。
- 3) ACE2 の発現を調べたところ、心臓、腎臓と言った循環に深く関わる臓器での発現が強く見られた。さらに生殖機能に関連する睾丸でも強く発現していた。
- 4) ヒトおよびマウス ACE2 遺伝子はそれぞれ Xp22 と X 70.5cM 領域にマッピングされ、相互にシンタニーのある領域であることが示された。ヒトとマウスでは発現に違いがあり、またアイソフォームもマウスでは発見出来たが、ヒトでは存在しなかった。
- 5) チャイニーズハムスター CHO-K1 細胞へ ACE2 を強制発現させたところ、細胞形態の変化は見られなかった。ACE2 に対する抗体と発現細胞を用いた

Western blot の結果、分子量は約 110kDa であることが示された。

- 6) 酵素活性は ACE と同じとは言えず、その基質も文献的には一部明らかにされたが機能も含めて不明なところがあると思われた。

以上、本論文では新規 ACE 様遺伝子 ACE2 をクローニングし、その解析により、ACE family に属する遺伝子であることが示された。循環系のみならず、多種の臓器で多彩な作用を示す ACE の機能解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。