

氏 名	上野 麻美
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博 甲第 7213 号
学位授与の日付	2025 年 3 月 25 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)
学位論文題目	Plasma angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) is a marker for renal outcome of diabetic kidney disease (DKD) (U-CARE study 3) (血漿アンギオテンシン変換酵素 2 (ACE2) は糖尿病関連腎臓病 (DKD) の腎予後予測因子となり得る (U-CARE study 3))
論文審査委員	教授 湯浅慎介 教授 大塚文男 教授 森田 宏

学位論文内容の要旨

【背景】アンギオテンシン変換酵素 2(ACE2)はアンジオテンシンⅡ(AngⅡ)を Ang(1-7)に切断し、Mas 受容体に作用して血管拡張を引き起こす。糖尿病関連腎臓病(DKD)において、血漿中および尿中の ACE2 濃度と腎転帰との関連は未だ明らかではない。【方法】U-CARE 研究に登録された 777 例の糖尿病患者のうち、9 年間追跡可能であった 296 例を調査した。血漿中および尿中の ACE2 濃度は ELISA 法により測定した。主要エンドポイントは、ベースラインからの eGFR30%以上の低下、または血液透析・腹膜透析の開始とした。副次的エンドポイントは、ベースラインから 1 年後までの尿中アルブミンクレアチニン比(UACR)の 30%増加または 30%減少とした。【結果】腎複合アウトカムの累積発生率は、血漿中 ACE2 を三分位に分類した最低値群で有意に高かった ($P=0.040$)。年齢と性別で調整した Cox 回帰モデルでは、三分位中の中間群および最高値群を含む第 2 群においてより良好な腎転帰と関連していた ($HR: 0.56, 95\%CI: 0.31-0.99, P=0.047$)。また血漿中 ACE2 は、年齢、性別、SBP、HbA1c、eGFR で調整した後、UACR の 30%低下と有意な関連を示した ($OR: 1.46, 95\%CI: 1.044\sim 2.035, P=0.027$)。【結語】DKD においてベースラインの血漿中 ACE2 濃度高値は、アルブミン尿の発症および進行に対して保護的に働き、腎エンドポイントの減少に関連することが示唆された。

論文審査結果の要旨

アンギオテンシン変換酵素 2(ACE2)はアンジオテンシンⅡを Ang(1-7)に切断し、Ang(1-7)は Mas 受容体を介して臓器保護効果を呈することが知られている。ACE2 は膜蛋白として知られているが、一部は切断され可溶性 ACE2 として血漿中で検出される。糖尿病関連腎臓病(DKD)において、血漿中および尿中の ACE2 濃度と腎転帰との関連を検討した。777 例の糖尿病患者のうち、9 年間追跡可能であった 296 例を調査し、血漿中および尿中の ACE2 濃度とベースラインからの eGFR30%以上の低下、または血液透析・腹膜透析の開始などを検討した。腎複合アウトカムの累積発生率は、血漿中 ACE2 低値群で有意に高かった。また血漿中 ACE2 は、年齢、性別、SBP、HbA1c、eGFR で調整した後、UACR の 30%低下と有意な関連を示した。DKD においてベースラインの血漿中 ACE2 濃度高値は、アルブミン尿の発症および進行に対して保護的に働き、腎エンドポイントの減少に関連することが示唆された。貴重な検体を用いた検討であり、他のホルモンなども含めてさらなる検討が期待されるなどの議論があった。

本研究は、DKDにおけるACE2濃度による腎予後推定等について、重要な知見を得たものとして価値ある業績と認める。

よって、本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。