

アンジオテンシン変換酵素－あの頃と最近－

四元秀毅 国立病院機構東京病院長

サルコイドーシスにおける血清アンジオテンシン変換酵素 (angiotensin converting enzyme-ACE-peptidyl dipeptidase EC 3.4.15.1) 活性の上昇は、本症の「活動性」を血液検査で追跡できる可能性を示した点で画期的であった。ここではこの酵素の臨床検討を行った頃感じたことと、本酵素をめぐるその後の話題を紹介したい。

臨床検討の際に問題になったのは、まず健常者血清での活性値の個体差が大きい点であった。またいくつかの他疾患も高値を示し、これが特異性の点での限界となった。このような感度・特異性の問題の他に、活性値が測定毎にバラツクという悩ましい問題もあった。

まず、健常者の間での酵素活性の幅に関しては、なんらかの先天的理由で活性の高い群・低い群があるのではないかと想像した。これは、後に本酵素の遺伝子の多型性解析でイントロン部の繰り返し配列の挿入・欠失の組み合わせから活性の高い群・中程度の群・低い群に大別されることがわかり、ある程度説明が可能になった。一方、疾患特異性は本酵素活性をサルコイドーシスの補助診断に用いる際の検査能力という点で大きな問題であった。体内に存在する酵素である以上、酵素活性が種々の因子の影響を受けるのは止むを得ないこととしても、もしこの酵素が肉芽腫病変由来でそれに特異的なアイソザイムであれば、はなはだ都合と考えた。精子由来のACEが肺のそれより低分子量であったことから、ACEにアイソザイムがあることは判明していたからである。この説をかつてWASOGの会長であったDr. Siltzbachに話したことがあるが、共感は得られなかった。

ところで測定毎に活性値にかなりのバラツキがある点は酵素活性の動きで疾患の活動性を追跡する際に大きな問題であった。長期間保存した検体で活性が低下するのなら迅速に測定すればよいが、時間が経過した検体でかえって高値を得ることもあり、ことは簡単でなかった。このような活性の変動は酵素蛋白の微妙な変化(変性)によるものではないかと想像したりしたが、これは的外れではなかったよう

である。というのは、類縁のcarboxypeptidase A (EC 3.4.17.1) について検討した今堀和友らは同酵素が部分的に変性すると高い活性を示すことを認め、これは基質がこの酵素に結合するときに立体構造に若干の変化が起り、構造が少しゆるめの方が有利であることによるものと説明しているからである。これらはその後のX線解析を含む検討の結果と一致しており、同様のことがACEの場合にも起こっているように思われる。

その後、ACEはその阻害薬が降圧剤の第一選択薬として位置付けられただけでなく心不全・冠不全の治療にも用いられ、さらに糖尿病性腎症の進展予防にも有用であることが示され、循環系のキー・エンザイムの位置を与えられた。ところが最近、ACEの類縁酵素がsevere acute respiratory syndrome (SARS) に関連して注目されるに至った。

2002年から2003年にかけて東南アジアなどでSARSが猛威をふるいその原因微生物がコロナウイルスの変異株であることがあきらかになったのは周知のとおりであるが、当時、肺に高い親和性を示すこのウイルスの結合部位はどこだろうか興味もたれた。そして、じつはその受容体がACE関連酵素のACE2であることが判明したのである^{1,2)} (ACEがアンジオテンシンIからアミノ酸2個を切断して昇圧性物質のアンジオテンシンIIを産生するのに対してACE2は基質のC末端からアミノ酸1個を切断するので、ACEに対して拮抗的に働く)。その後、ACE2と結合するコロナウイルスのスパイク部分の解明もすすんでおり、この部分を抗原とするワクチンの開発も行われている。

サルコイドーシスとは離れた話題であるが、ACEという文字をみると興味がわき起こされるのである。

1. Li W, Moore MJ, Vasiileva M, et al: Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 2003; 426: 450-454.
2. Li F, Farzan M, Harrison SC: Structure of SARS coronavirus spike receptor-binding domain complexed with receptor. *Science* 2005; 309: 1864-1868.