

SARS-CoV-2 感染症と循環器疾患におけるACE2 の役割と治療応用

久場, 敬司
九州大学大学院医学研究院薬理学分野

<https://doi.org/10.15017/7343651>

出版情報：福岡医学雑誌. 114 (4), pp.123-130, 2025-03-25. Fukuoka Medical Association
バージョン：
権利関係：



総 説

SARS-CoV-2 感染症と循環器疾患における ACE2 の役割と治療応用

九州大学大学院医学研究院 薬理学分野

久 場 敬 司

はじめに

アンジオテンシン変換酵素 2 (ACE2) は新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) ならびに 2003 年の SARS コロナウイルスの感染に不可欠な受容体である一方で、アンジオテンシン変換酵素 (ACE) の相同分子であり細胞膜表面でアンジオテンシン II ペプチドを分解する酵素として機能する。ACE2 の酵素活性は、循環器疾患のみならず急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) に対して RAS 系を抑制することにより病態改善の作用をもたらす。そのため、組換え ACE2 蛋白の呼吸循環器疾患や SARS-CoV2 感染症の治療薬への応用開発が試みられてきた。2003 年の SARS コロナウイルスは感染するとほとんどの症例で肺の激しい炎症を引き起こし、ARDS を高率に発症するため感染者の同定が容易であった。これに対し、今回の新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) は感染性が高い一方で、多くの無症状者、軽症者から一部の中等症、重症者に至るまで症状の幅が広い。そのため、SARS コロナウイルスの時のような隔離、封じ込めが困難である。SARS-CoV-2 感染から COVID-19 の発症、重症化や後遺症発症の分子機序には未だに不明な点が多いのが現状である。本稿では、ACE2 の酵素とウイルス受容体の二機能性について概説し、COVID-19 や呼吸循環器疾患における ACE2 の役割と治療応用の可能性について私達の研究成果を中心に紹介したい。

1. SARS-CoV-2 受容体としての ACE2

SARS-CoV-2 はエンベロープを持つ一本鎖 RNA ウイルスであり、ベータコロナウイルスに属する¹⁾²⁾。2003 年の SARS コロナウイルスは SARS-CoV-2 と構造的にも遺伝学的にも非常に似通っており、いずれもウイルス粒子表面に膜貫通の Spike 蛋白を持ち、Spike 蛋白と宿主の細胞表面の ACE2 との結合によって細胞内に侵入し感染が成立する³⁾⁴⁾。SARS-CoV-2 の Spike 蛋白は SARS コロナウイルスよりもヒト ACE2 蛋白への親和性が高いため、SARS-CoV-2 は感染性が高いことが知られている。一方で、SARS-CoV-2 の Spike 蛋白はマウスの ACE2 蛋白には結合しないため、動物の感染実験に野生型マウスを使うことができず、ヒト ACE2 トランスジェニックマウスあるいはハムスターやサルなどを用いることが必要となった。SARS-CoV-2 のその他の受容体としてニューロピリン-1 が報告されたが感染増強に寄与する因子であり⁵⁾、ACE2 が唯一の感染受容体である。したがって、可溶性の ACE2 組換え蛋白は、ウイルスを吸着するデコイとしてウイルスの細胞内侵入を強く抑制し感染を抑えることから (図 1)⁶⁾、現在、抗ウイルス薬として臨床試験が進められている。また、ACE2 はペプチドを分解する酵素として機能するが、Spike 蛋白の ACE2 結合部位は酵素活性中心とは離れており、試験管内での ACE2 組換え蛋白の酵素活性そのものに対して Spike 蛋白の結合は影響を及ぼさない。

およそ 20 年前の 2003 年の SARS コロナウイルスについて、当時 *in vitro* の生化学的解析から ACE2 が SARS コロナウイルスの受容体として報告され、私達は ACE2 欠損マウスを用いた SARS 感染実験により、ACE2 は *in vivo* の SARS 感染においても不可欠な受容体であることを証明したが、同時に SARS 感染で

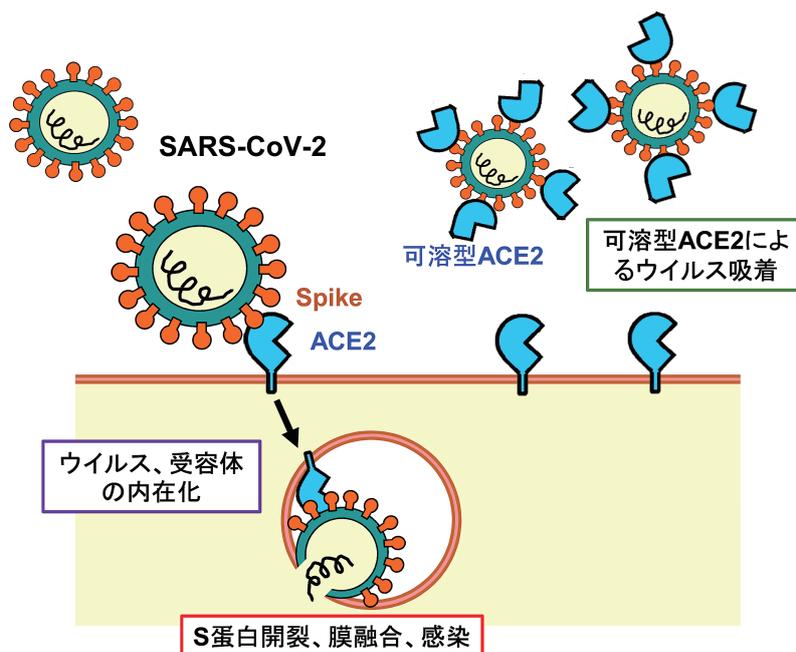


図1 ACE2を介したSARS-CoV-2感染と可溶性ACE2によるウイルス侵入阻害

はACE2の発現が強く抑制されることを見出した⁷⁾。その分子機構としては、後期エンドソームを介したウイルス感染における受容体内在化といった翻訳後制御(図1)あるいはNF- κ B活性化によるmicroRNA発現誘導を介した転写後制御などが報告されている⁸⁾。さらに私達はSARS-CoV-2感染のハムスターの肺でも同様にACE2蛋白の発現が低下することを見出した⁹⁾。したがって、COVID-19肺炎患者の肺組織においてもACE2蛋白の発現が低下していることが推定され、後述のようにACE2およびRAS系がCOVID-19の病態に関与している可能性が考えられる。

2. ACE2の酵素活性と循環器系における役割

ACE2は元来アンジオテンシンII(Ang II)を分解する酵素である。レニン-アンジオテンシン系(RAS系)は、昇圧因子であるAng IIの産生を介して、生体内における血圧調節や腎機能、水、電解質バランスの調節に寄与する。RAS系において、ACEは、亜鉛(Zn)が配位されるメタロプロテアーゼ構造を持つことにより、アンジオテンシンIのC末端の2個のアミノ酸を切断して活性型のAng IIを産生する。これに対し、ACE2は同様なメタロプロテアーゼ構造を1つ有するが、Ang IIを基質として分解しアンジオテンシン1-7(Ang 1-7)を産生する(図2)¹⁰⁾¹¹⁾。ACEがヒト17番常染色体上にあるのに対し、ACE2はX染色体上にコードされる異なる遺伝子である。ACE2は、Ang IIのみならず、アペリン(APJ受容体アゴニスト)やdes-Arg9-Bradykinin(1-8)(B1受容体選択的アゴニスト)などのペプチドも基質として分解する。

アンジオテンシノーゲン、ACE、ならびにアンジオテンシン1型受容体(AT1受容体)は、RASの正の調節因子として血圧を上昇させる。これらの遺伝子欠損マウスではいずれも著明な血圧低下を認める。これに対し、ACE2はAng IIを分解することから降圧作用を持つと当初考えられ、ACE2欠損マウスでは血圧が上昇することが予想されたが、実際には血圧に大きな異常を認めなかった。一方で、ACE2欠損マウスは加齢に伴う進行性の心機能低下を示すことが分かり、心不全や腎不全の病態モデルではAng II上昇によりRAS系が亢進して病態が悪化することが分かった。つまり、ACE2はRAS系を負に調節することで、心収縮能の維持や組織リモデリングの抑制などの作用により循環系の恒常性を保つ¹⁰⁾¹¹⁾。また、

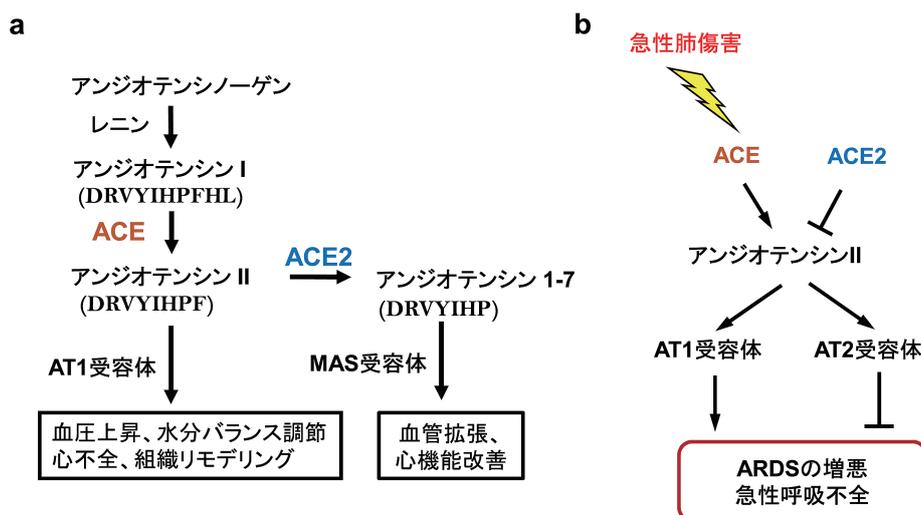


図2 レニン-アンジオテンシン系と ACE2 (a) と ACE-アンジオテンシン II-AT1 受容体の経路を介した急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) の増悪と ACE2 や AT2 受容体による ARDS の改善作用 (b)

ACE2 が Ang II を代謝することによって産生される Ang 1-7 は MAS 受容体を介して、血管拡張、心機能改善などの作用を有することから、Ang 1-7/MAS 経路の活性化も ACE2 の循環改善作用に重要であると考えられている。

3. COVID-19 の ARDS における RAS/ACE2 の役割

ACE の活性や発現が肺において非常に高いことは古くから知られており、ARDS 患者の臨床サンプルを用いた解析から ACE I/D 遺伝子多型で ACE の発現が高いほど ARDS の発症や重症化の頻度が増加することが示されてきた¹²⁾。2000 年代前半の筆者らの研究から、急性期の ARDS において ACE2 が肺保護作用を持つことが明らかになった¹³⁾。マウスの ARDS (急性肺傷害) モデルで、ACE2 欠損マウスは野生型マウスに比較して、著しい呼吸機能の増悪、血管透過性の亢進、著明な肺浮腫、好中球浸潤、肺胞構造の破壊を認めた¹³⁾。さらに組換え ACE2 蛋白を肺傷害のマウスに投与すると、急性肺傷害の症状を顕著に改善した。すなわち、ACE2 は ARDS において肺保護因子として機能していることがわかった。また一方で、ACE2 欠損マウスに AT1 受容体拮抗薬 (ARB) の投与や ACE 遺伝子欠損を導入すると、重篤な肺傷害が改善され、血管の透過性が抑制された。さらに ACE 欠損マウス、AT1 受容体欠損マウスにおいても急性肺傷害の改善を認めた¹³⁾。一方で興味深いことに、アンジオテンシン 2 型受容体 (AT2 受容体) の欠損により急性肺傷害が悪化した。したがって、急性肺傷害において、ACE、Ang II ならびに AT1 受容体は増悪因子として機能し、ACE2 と AT2 受容体は肺保護因子として機能する (図 2)。さらに筆者ら以外の他の研究グループからも、ACE2 は RAS 系を抑制する酵素活性により、高病原性インフルエンザや敗血症などによる ARDS の呼吸不全を改善する作用を持つことが報告された⁷⁾¹⁴⁾。

4. ACE2 様酵素 B38-CAP の同定

ACE2 の ARDS の急性呼吸不全を改善する作用に基づき、可溶化型のヒト ACE2 組換え蛋白の開発が大手製薬会社である GlaxoSmithKline 社を中心に進められた。これまでにパイロットの ACE2 組換え蛋白による ARDS 治療の臨床試験が行われたが¹⁵⁾、ACE2 蛋白は糖鎖構造を持つことから培養細胞の蛋白生産系を必要とし、治療薬として大量に取得することが時間と費用の面においてボトルネックとなっていた。私達は、大腸菌タンパク質生産系で大量に生産でき、ACE2 のジェネリック蛋白製剤として応用可

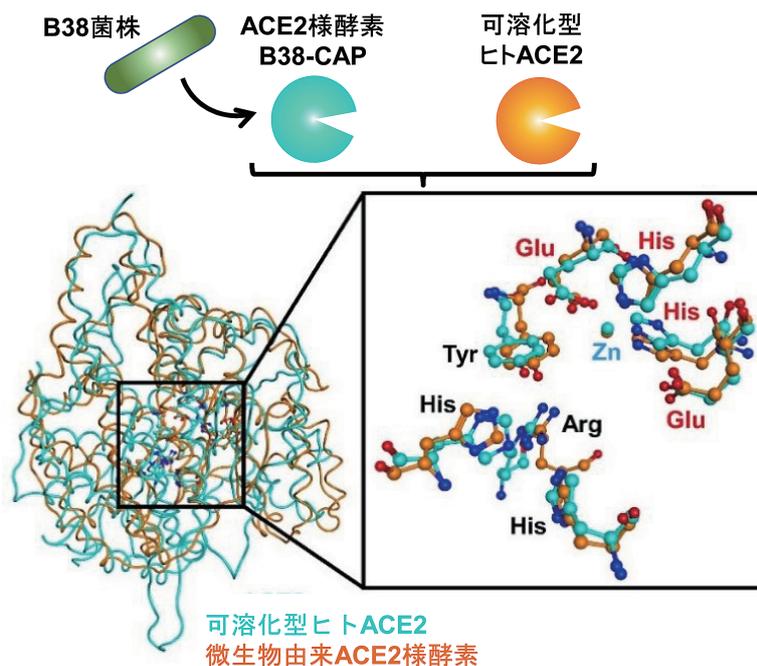


図3 B38-CAPはACE2とアミノ酸配列は異なるが、立体構造解析で活性中心のアミノ酸残基の配置が一致し、ACE2と同等なアンジオテンシンII分解活性を示す(文献9)より転載。

能な、微生物由来のACE2様酵素の探索を行った¹⁶⁾。まず私達は蛋白質の立体構造のデータベースでACE2と立体構造が類似する酵素を探索することにより、枯草菌(*Bacillus subtilis*)由来のカルボキシペプチダーゼBS-CAPを同定した。ACE2とBS-CAPの活性中心の構造が似通っており、活性中心のアミノ酸残基の配置は完全に一致していた(図3)。次に、BS-CAPとアミノ酸配列の近い微生物由来のM32型のカルボキシペプチダーゼを調べたところ、白神山地の土壌から発見された枯草菌の類縁種である*Paenibacillus* sp. B38(B38菌株)の全ゲノム解析から、ACE2様の活性中心の配列を持つB38-CAPを見出した。これらの酵素の組換え蛋白を大腸菌に発現させて調製したところ、いずれの酵素もACE2の基質ペプチドを分解することがわかった。また、ACE2の酵素活性はCl⁻依存性であることからNaCl存在下での酵素活性を調べたところ、B38-CAPのみがCl⁻依存性にAng IIを分解し、Ang 1-7に分解することが分かった。さらに、B38-CAPはACE2の基質ではないAng 1-9に対してもAng 1-7へと分解する作用を持つことがわかった。つまり、B38-CAPはAng IとAng IIの両方をAng 1-7に変換するのである。さらに、これらの酵素は大腸菌タンパク質発現系を用いることにより、ACE2と比較して少ない時間で大量に産生することが分かった。

5. B38-CAPによる高血圧と心不全の病態改善

生体内においてB38-CAPがACE2様の生理活性を発揮するかを検討した。マウスにおけるB38-CAPの血中半減期は約3時間半でACE2組換え蛋白とほぼ同等であった。次に、Ang IIによるマウスの血圧上昇に対するB38-CAPの効果を調べたところ、B38-CAP投与は血漿中のAng II濃度を低下させ降圧作用を示した。同様にB38-CAPをAng IIと同時に2週間投与すると、Ang IIによる心肥大、線維化はB38-CAPによって抑制された。さらに、大動脈縮窄(TAC)手術による圧負荷心不全モデルマウスに対するB38-CAPの効果を調べたところ、B38-CAPの持続投与によりTAC後2週間の心肥大、心機能低下、線維化が顕著に抑制されることがわかった。また、高血圧や心不全の病態が完成した後から投与しても、B38-CAPは治療効果を示した(図4)。重要なことに、B38-CAPは微生物由来の異種蛋白であるにもか

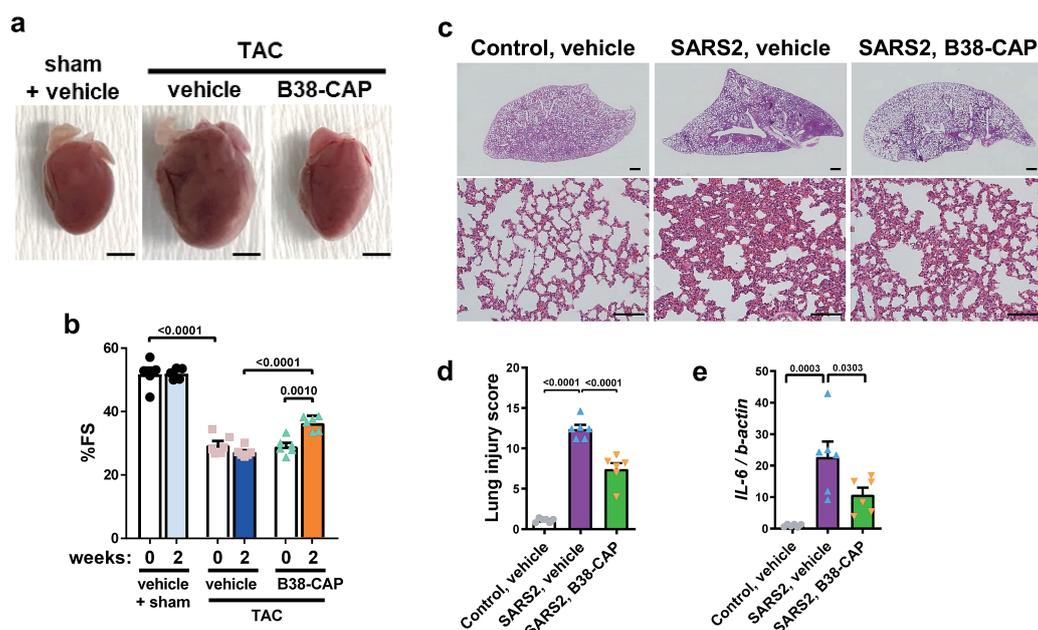


図4 ACE2 様酵素 B38-CAP の治療効果. B38-CAP は TAC 心圧負荷モデルにおける心肥大 (a) ならびに心機能低下 (b) を改善する治療因子として働く (文献 16) より転載). また, B38-CAP は SARS-CoV-2 感染ハムスターにおける急性肺傷害の病理像 (c) を改善し, 肺水腫 (d) ならびにサイトカイン IL-6 の発現上昇 (e) を抑制する (文献 9) より転載).

らず, 肝機能や腎機能に異常を認めず, 4 週間投与でも抗体は産生されず ACE2 活性は保たれていた. 以上の結果から, B38-CAP はマウスの生体内でも Ang II や TAC による高血圧, 心不全の症状を改善することが明らかになった¹⁶⁾.

6. B38-CAP による SARS-CoV-2 急性肺傷害の病態改善

SARS-CoV-2 を感染させたハムスターあるいはヒト ACE2 トランスジェニックマウスの肺では, 内因性 ACE2 の発現が有意に低下し, AngII ペプチドが有意に上昇した⁹⁾¹⁷⁾. SARS-CoV-2 の Spike 三量体の組換え蛋白を調製し, 塩酸吸引による急性肺傷害のハムスターに投与したところ, 同様に ACE2 の発現が低下し, Ang II が上昇し, 急性肺損傷の症状が顕著に悪化した⁹⁾. B38-CAP は ACE2 ホモログとして ACE2 様の触媒活性部位を持つ一方で, SARS-CoV-2 の Spike には結合せず, SARS-CoV-2 の細胞侵入を抑制しなかった. B38-CAP を Spike 蛋白投与により重症化した塩酸誘発性の急性肺傷害を改善した⁹⁾. 次に, SARS-CoV-2 を感染させたハムスターに B38-CAP を投与したところ, ウイルス RNA 量には影響を与えることなく, 肺水腫と肺損傷の病態を大幅に改善し, IL-6 レベルも低下した. さらに, ヒト ACE2 トランスジェニックマウスにおいても, B38-CAP は SARS-CoV-2 誘発性の肺水腫と肺損傷の病態を軽減し, 肺機能の測定でも呼吸不全が改善していた⁹⁾ (図 4). したがって, SARS-CoV-2 感染による ARDS でも, ACE2 の酵素活性の上昇や RAS 系の阻害が症状の改善に有効であることが想定される¹⁸⁾. 実際, 200 万人を対象とした大規模な臨床研究から ARB や ACEi の投与は COVID-19 の予後改善の方向に作用することが示されている¹⁹⁾. また, アンジオテンシンの 2 型受容体の低分子アゴニストが COVID-19 患者の重症化を抑制したことも最近報告されている²⁰⁾. したがって, レニン-アンジオテンシン系の阻害は抗ウイルス薬やステロイドとの併用で有効な可能性が考えられる.

おわりに

ACE2 組換え蛋白のように医薬開発が滞るような蛋白製剤が存在する中で, 私達の取り組みのような種

を超えて保存された微生物由来の代替蛋白を立体構造の情報をもとに探索する方法は今後のジェネリック医薬品開発において有力な方法論の一つであると考えられる。

参 考 文 献

- 1) Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, Wang W, Song H, Huang B, Zhu N, Bi Y, Ma X, Zhan F, Wang L, Hu T, Zhou H, Hu Z, Zhou W, Zhao L, Chen J, Meng Y, Wang J, Lin Y, Yuan J, Xie Z, Ma J, Liu WJ, Wang D, Xu W, Holmes EC, Gao GF, Wu G, Chen W, Shi W and Tan W : Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus : implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 395 : 565-574, 2020.
- 2) Ye ZW, Yuan S, Yuen KS, Fung SY, Chan CP and Jin DY : Zoonotic origins of human coronaviruses. *Int J Biol Sci*. 16 : 1686-1697, 2020.
- 3) Petrosillo N, Viceconte G, Ergonul O, Ippolito G and Petersen E : COVID-19, SARS and MERS : are they closely related? *Clin Microbiol Infect*. 26 : 729-734, 2020.
- 4) Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT and Veesler D : Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell*. 181 : 281-292, 2020.
- 5) Daly JL, Simonetti B, Klein K, Chen KE, Williamson MK, Antón-Plágaro C, Shoemark DK, Simón-Gracia L, Bauer M, Hollandi R, Greber UF, Horvath P, Sessions RB, Helenius A, Hiscox JA, Teesalu T, Matthews DA, Davidson AD, Collins BM, Cullen PJ and Yamauchi Y : Neuropilin-1 is a host factor for SARS-CoV-2 infection. *Science*. 370 : 861-865, 2020.
- 6) Monteil V, Kwon H, Prado P, Hagelkrüys A, Wimmer RA, Stahl M, Leopoldi A, Garreta E, Hurtado Del Pozo C, Prosper F, Romero JP, Wirnsberger G, Zhang H, Slutsky AS, Conder R, Montserrat N, Mirazimi A and Penninger JM : Inhibition of SARS-CoV-2 Infections in Engineered Human Tissues Using Clinical-Grade Soluble Human ACE2. *Cell*. 181 : 905-913, 2020.
- 7) Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, Huan Y, Yang P, Zhang Y, Deng W, Bao L, Zhang B, Liu G, Wang Z, Chappell M, Liu Y, Zheng D, Leibbrandt A, Wada T, Slutsky AS, Liu D, Qin C, Jiang C and Penninger JM : A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med*. 11 : 875-879, 2005.
- 8) Liu Q, Du J, Yu X, Xu J, Huang F, Li X, Zhang C, Li X, Chang J, Shang D, Zhao Y, Tian M, Lu H, Xu J, Li C, Zhu H, Jin N and Jiang C : miRNA-200c-3p is crucial in acute respiratory distress syndrome. *Cell Discov*. 3 : 17021, 2017.
- 9) Yamaguchi T, Hoshizaki M, Minato T, Nirasawa S, Asaka MN, Niiyama M, Imai M, Uda A, Chan JF, Takahashi S, An J, Saku A, Nukiwa R, Utsumi D, Kiso M, Yasuhara A, Poon VK, Chan CC, Fujino Y, Motoyama S, Nagata S, Penninger JM, Kamada H, Yuen KY, Kamitani W, Maeda K, Kawaoka Y, Yasutomi Y, Imai Y and Kuba K : ACE2-like carboxypeptidase B38-CAP protects from SARS-CoV-2-induced lung injury. *Nat Commun*. 12 : 6791, 2021.
- 10) Kuba K, Imai Y and Penninger JM : Multiple functions of angiotensin-converting enzyme 2 and its relevance in cardiovascular diseases. *Circ J*. 77 : 301-308, 2013.
- 11) Kuba K, Yamaguchi T and Penninger JM : Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) in the Pathogenesis of ARDS in COVID-19. *Front Immunol*. 12 : 732690, 2021.
- 12) Marshall RP, Webb S, Bellingan GJ, Montgomery HE, Chaudhari B, McAnulty RJ, Humphries SE, Hill MR and Laurent GJ : Angiotensin converting enzyme insertion/deletion polymorphism is associated with susceptibility and outcome in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 166 : 646-650, 2002.
- 13) Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B, Yang P, Sarao R, Wada T, Leong-Poi H, Crackower MA, Fukamizu A, Hui CC, Hein L, Uhlig S, Slutsky AS, Jiang C and Penninger JM : Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature*. 436 : 112-116, 2005.
- 14) Zou Z, Yan Y, Shu Y, Gao R, Sun Y, Li X, Ju X, Liang Z, Liu Q, Zhao Y, Guo F, Bai T, Han Z, Zhu J, Zhou H, Huang F, Li C, Lu H, Li N, Li D, Jin N, Penninger JM and Jiang C : Angiotensin-converting enzyme 2 protects from lethal avian influenza A H5N1 infections. *Nat Commun*. 5 : 3594, 2014.
- 15) Khan A, Benthin C, Zeno B, Albertson TE, Boyd J, Christie JD, Hall R, Poirier G, Ronco JJ, Tidswell M, Hardses K, Powley WM, Wright TJ, Siederer SK, Fairman DA, Lipson DA, Bayliffe AI and Lazaar AL : A pilot clinical trial of recombinant human angiotensin-converting enzyme 2 in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*. 21 : 234, 2017.
- 16) Minato T, Nirasawa S, Sato T, Yamaguchi T, Hoshizaki M, Inagaki T, Nakahara K, Yoshihashi T, Ozawa R,

- Yokota S, Natsui M, Koyota S, Yoshiya T, Yoshizawa-Kumagaya K, Motoyama S, Gotoh T, Nakaoka Y, Penninger JM, Watanabe H, Imai Y, Takahashi S and Kuba K. B38-CAP is a bacteria-derived ACE2-like enzyme that suppresses hypertension and cardiac dysfunction. *Nat Commun.* 11 : 1058, 2020.
- 17) Asaka MN, Utsumi D, Kamada H, Nagata S, Nakachi Y, Yamaguchi T, Kawaoka Y, Kuba K and Yasutomi Y : Highly susceptible SARS-CoV-2 model in CAG promoter-driven hACE2-transgenic mice. *JCI Insight.* 6 : e152529, 2021.
- 18) Mancia G, Rea F, Ludergnani M, Apolone G and Corrao G : Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19. *N Engl J Med.* 382 : 2431-2440, 2020.
- 19) Semenzato L, Botton J, Drouin J, Baricault B, Vabre C, Cuenot F, Penso L, Herlemont P, Sbidian E, Weill A, Dray-Spira R and Zureik M : Antihypertensive Drugs and COVID-19 Risk : A Cohort Study of 2 Million Hypertensive Patients. *Hypertension.* 77 : 833-842, 2021.
- 20) Tornling G, Batta R, Porter JC, Williams B, Bengtsson T, Parmar K, Kashiva R, Hallberg A, Cohrt AK, Westergaard K, Dalsgaard CJ and Raud J : Seven days treatment with the angiotensin II type 2 receptor agonist C21 in hospitalized COVID-19 patients ; a placebo-controlled randomised multi-centre double-blind phase 2 trial. *EClinicalMedicine.* 41 : 101152, 2021.

(特に重要な文献については、番号をごシック体で表記している.)

著者プロフィール

久場 敬司 (くば けいじ)

九州大学教授 (大学院医学研究院), 医学博士

◆**略歴** 1970年福岡県福岡市に生まれる。1995年九州大学医学部卒業後、第一外科にて研修。2001年同大学院博士課程修了。2001年大阪大学にて日本学術振興会特別研究員。2002年トロント大学オンタリオ癌研究所、オーストリア分子生物学研究所(IMBA)にて研究員。2007年東京医科歯科大学難治疾患研究所特任講師。2008年秋田大学医学部情報制御学・実験治療学講座(薬理学)准教授。2014年同分子機能学・代謝機能学講座(生化学)教授。2022年10月より現職。

◆**研究テーマと抱負** 心不全や呼吸不全の病態生理におけるRNAリモデリングとシグナル伝達の解明と新たな創薬ターゲットの探索。疾患モデル動物や細胞の解析を入り口に病気の分子メカニズムと未知の生命動作原理の解明を目指します。学生教育と後進の育成に力を尽くしてまいります。

◆**趣味** スポーツジム通い、音楽・絵画の鑑賞

The Roles and Therapeutic Application of ACE2 in SARS-CoV-2 Infection and Cardiovascular Diseases

Keiji KUBA

Department of Pharmacology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

Abstract

Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) is an essential receptor for infection by the novel coronavirus (SARS-CoV-2) and the 2003 SARS coronavirus, but is also a homologue of angiotensin-converting enzyme (ACE), which degrades angiotensin II peptide at the cell membrane surface. The enzymatic activity of ACE2 has an anti-pathogenic effect by suppressing the RAS system in acute respiratory distress syndrome (ARDS) as well as in cardiovascular diseases. The 2003 SARS coronavirus caused severe lung inflammation in most cases of infection and a high frequency of ARDS, making it easy to identify infected individuals. In contrast, the new coronavirus (SARS-CoV-2), while highly infectious, is difficult to isolate and contain as was the case with the SARS coronavirus because of the wide range of COVID-19 symptoms, from many asymptomatic and mildly ill individuals to some moderately and severely ill individuals. The molecular mechanisms underlying the onset of COVID-19 from infection to severe illness and sequelae are still largely unknown. In this paper, we will outline the bifunctional nature of the ACE2 enzyme and viral receptor and present the role of ACE2 in COVID-19 and respiratory cardiovascular diseases and its potential therapeutic application, focusing on our research results.

Key words : ACE2, ARDS, COVID-19, heart failure, SARS-CoV-2