血漿および腺性カリクレイン・キニン系の最近の話題

ミュンヘン国際キニン会議，阪大蛋白研セミナー，日本血栓止血学会より

大石幸子*

— medical topics —

Recent topics in researches on the plasma and the glandular kallikrein—kinin systems
Sachiko Oh-ishi

この秋のキニン関係の学会を通して，いくつかの話題をひろって御紹介すると，まず，ドイツ，ミュンヘン市での国際キニンシンポジウムがあげられる．ミュンヘン大学 Fritz 教授主催で11月2日～5日まで朝8:30より夜の10時までというハードスケジュールでシエラトンホテルで行われ，世界各国から300人以上の参加者が集まり，lecture 90題，ポスターセッション170題が発表された．また，日本では大阪大学蛋白質研究所セミナーで血液凝固の内因系の活性化，また日本血栓止血学会での血液凝固と血漿キニン系に関連した lecture や発表があった．

キニン系活性化の端緒は，キニン系研究の歴史の流れのなかで常に話題にのぼりながら，いまだに確固たる結論がみいだされていないが，生体でのキニン系の役割に関連して多くの研究者の興味を集めている問題であり，一方，血液学者も，血液凝固の内因系の発端から興味をそそられている話題の一つである．近年XII因子，プレカリクレイン，XI因子，高分子キニノゲンの純化が進められ，とりだされたこれらの因子を用いた厳密な研究がなされている．アメリカワシントン大学の Davie，Fujikawa，Kurachi ら，また九大の岩永，加藤らは，おのおのウシ血漿より純化したこれら因子を用いて活性化機構の分子の相互反応に迫り，XII因子の活性化の開始は，XII因子によってプレカリクレインの活性化がまず起こるのであらうと考えた．アメリカ派がXII因子の auto-activation を提唱したが，岩永らはこれがアプロチニンによって抑制されることから，血漿カリクレインの contamination であることを指摘した．また，生体成分によってXII因子の活性化を起こす可能性のある物質についての論議では collagen よりも sulfatide は強い活性化能があり，また生体内にも存在することから，*in vivo* でも重要であらうと思われている．

物質の純化が進んだと同時に抗体がつくられ，いろいろな因子の immunoassay が発達してきた．特に kininogen について高分子と低分子キニノゲンおのおののラジオイムノアッセイによる測定法が試みられているが，そ

の値について機能的な測定法または生物学的意義との関連づけが，いま一步不足の感があった．

腺性または組織性カリクレインについても精製が進み，純品が得られるようになって，酵素化学的にトリプシンと比較して活性基の立体構造がインヒビターを用いた複合体のX線解析法によって研究されている．また，生物学的には腺性カリクレインの抗体が作製されたため，これを用いて組織のどの細胞でつくられるか，または存在するかといった方向の研究が多くなされるようになった．脾臓のカリクレインがどこに存在するかを組織化学的方法で研究しているグループ（ノルウェーとフランス）によれば，ascinar cell 中に zymogen の存在を認めたが，一方，Harvard のグループは標本をトリプシン処理してから染めると β -cell 中に抗原がみいだされるという結果をだし，標本の固定法や抗体の特異性の違いも絡んでさらに問題が残っていると思われた．

腎におけるキニン系の関与に関しては，多くの発表があったが，腎不全やアルドステロン尿症，バーター症候群などでキニンと PGE_2 またはトロンボキサンなどが血流調節に役割を果たしている可能性が示されている．この点に関して，Pisano の review 講演で，血中に免疫的に反応する腺性カリクレインが証明されていることは，腎由来の可能性があり，また，尿中にキニノゲンが見いだされている点や，腎での局在が免疫的組織化学的方法でかなりわかってきている点などから，血流調節やその他の生理的調節物質として役割を果たしている可能性を示す証拠がしだいに増加しているのが現状であらうと思われる．

さて，日本でのキニン系の研究も盛んで，研究者の数も増加の傾向にあると思われるが，日本血栓止血学会で産婦人科領域でのキニンの関与に関して，妊娠経過とともに血中プレカリクレインの増加が起こり，分娩の開始とともに減少すること，また性周期と関連し，排卵前に一過性の低下が起こること，妊娠ラットにカリクレイン・インヒビター（FOY）を投与すると出産が2日延長したというおもしろい報告があったことをつけ加えておく．

* Department of Pharmacology School of Pharmaceutical Sciences Kitasato University 北里大学薬学部薬理学教室