キニンホルモン*(I)

ブラディキニンの発見から
今日まで

ロシア・エ・シルヴァ**

訳 矢野 元夫***

歴史的展望

Feldberg と Kellaway (1937~1938) ⁽¹⁻³⁾ がオーストラリアやインドの蛇の毒によるヒスタミンの遊離を、ネコ、イヌ、サルの肺灌流で発表したわずか数カ月後であったが、われわれは幾つかの蛇毒のヒスタミン遊離作用は毒のもつ強い蛋白水解活性によるだろうという考えに立った⁽⁴⁾。そのため、蛇毒のかわりに市販の豚のトリプシンを使って実験を始め⁽⁵⁾、これがモルモットの回腸、子宮、ウサギの小腸、ラットの子宮など、摘出平滑筋を強くけいれんさせることを見た。また、トリプシンがモルモットの肺から、わずかではあったが、明らかにヒスタミンを遊離することを見つけた⁽⁶⁾。つぎに、ロックフェラー研究所の J. H. Northrop 教授から結晶トリプシンを送ってもらうことにしたが、彼の言では「このトリプシンを薬理的に研究した者はまだいないと思う」ということであった。

そこで、市販のトリプシンで見られた多くの作用が、この純粋のトリプシンでも見られることを確認し、さらにネコ、ウサギ、イヌに少量注射するだけでショック性

の血圧降下を起こすことを観察した^(7,8)。最初から興味深く感じていたことは、平滑筋や血圧に対するトリプシンの作用が、オーストラリアの研究者が数種の蛇毒で得ていた結果^(1,2,9,10)とよく似ている事実である。図 1 a, b, c (p. 186) は、モルモットの回腸、子宮、ネコの血圧に対してのトリプシンの作用を示したものである。とくに興味深いことは、平滑筋や血圧が容易に脱感作されることで、この点、蛇毒を作用させたときやアナフィラキシーのときと似ていた。彼らは、脱感作の原因は蛇毒が組織から遊離されるメディエーターを介しつつ間接的に作用しているためであると考えていたが、トリプシンのときでも同じことがいえる。

われわれがトリプシンの薬理作用の研究を始めたときには、そうした反応にあずかると考えられるメディエーターとしては、2, 3 のものしかなかった。そして、上に述べたトリプシンのいずれの作用もアトロピンで抑えられなかったため、ヒスタミンがメディエーターであるかもしれないと考えた。実際に、モルモットの肺にトリプシンを灌流すると、強くはないが、明らかにヒスタミンの遊離が観察された⁽⁶⁾。さらに、トリプシンを、ヘパリン処理したウサギの血液とインキュベートすると、血小板から、あるいは白血球からも、血漿中へヒスタミンが遊離するのが測定できた^(11,12)。同じことは、抗原で感作したウサギの血液を使っても観察される^(13,14)。また、トリプシンショックのイヌでは灌流血液中にヒスタミンのピークが見られた⁽¹⁴⁾が、これは最近われわれの研究室でも確かめられている⁽¹⁵⁾。さらに、トリプシンが肺やウサギの血小板からヒスタミンを遊離することも確かめられた⁽¹⁶⁻¹⁸⁾。

合成品の抗ヒスタミン剤が現われるようになって、アナフィラキシーショックやトリプシンショックなど、いろいろのショックのときのヒスタミン遊離を、臨床的に検討することができるようになった^(19,20)。循環系へのヒスタミンの作用を抗ヒスタミン剤がどの程度抑制するかは、平滑筋 (*in vitro* および *in vivo*) で見た場合ほど明確ではなかったが、結局、蛋白水解酵素や細菌酵素によるショックやアナフィラキシーショックを、ヒスタミンだけで説明することはできなかった。モルモットの回腸やウサギの十二指腸などの平滑筋に対するトリプシンの作用は、抗ヒスタミン剤で抑えられなかった (*in vitro*)。ヒトのアレルギー反応にも、抗ヒスタミン剤で抑えられないもの (気管支喘息など) があるが、これは炎症反応とも呼ばれうるもので、熱、毒、外傷などの非特異的な傷害によって起こされるものである。

* "Kinin Hormones: Bradykinin and Related Kinins".

この稿は、ブラディキニンの発見者であるブラジルの M. Rocha e Silva 教授が国際生化学会に招待されたのを機会に、田辺アミノ酸研究基金の主催で、ブラディキニンの発見をふりかえって、一般にわかりやすくキニン類の解説をしてもらうよう講演会を開いたときの講演の全訳である。この方面の研究の進歩は近年とくに著しく、講演中の細かい点ではすでに現在の知識と変わってしまったところもあるが、ブラディキニン発見のいきさつなどはわかりやすいし、日本でも印刷しておく価値があると考えた次第である。近年、日本でも幾つかの学術雑誌で特集としてブラディキニンが扱われてきたが、本講演での説明の不十分なところや、その後の進歩については、次回に総説を紹介しておいたので参照されたい。

** M. Rocha e Silva, Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Ribeirão Preto, U.S.P., S. Paulo, Brazil.

*** 大阪大学蛋白質研究所血液蛋白質部門。

- a. モルモットの小腸 (30 ml のタイロッド溶液中) に対するトリプシン, ヒスタミンの収縮作用. (左上)
T=結晶トリプシン, 0.5 mg, H=ヒスタミン塩酸塩.
- b. モルモットの子宮 (若い雌) に対するトリプシンの収縮作用. (右)
T=トリプシン, 0.62 mg, 2 回投与.
- c. トリプシンによるネコの血圧降下 (体重 3.1 kg のネコの冠動脈血圧). (左下)
T=トリプシン.

図 1

新しいメディエーターとしての ブラディキニンの発見

蛇毒や細菌毒素の作用を説明するために、ヒスタミン以外のメディエーターを考えようという動きが、Feldberg, Holden, Kallaway (1938) によって起こった。そして、ヒスタミン遊離作用をもつと思われる蛇毒をレシチンに働かせると溶血素が生じるので、新しいメディエーターは「リゾレシチン様物質」とされた⁽⁹⁾。この物質は、蛇毒中のある成分がヒスタミンを遊離するとき、その中間段階でメディエーターとしての役割を演じると考えられた。しかし、Rocha e Silva, Beraldo (1948) は、卵のレシチンにコブラ (*Naja naja*) の毒を作用させたときに生じる溶血素のリゾレシチンには、平滑筋収縮作用がなく、逆にヒスタミンやアセチルコリンのモルモットの回腸に対する作用を阻害することを観察した⁽²¹⁾。Feldberg, Kellaway (1937) は、生きている組織に蛇毒を働かせたとき、1つの新物質が生ずることを見つけて、これがモルモットの回腸をゆっくり収縮させる (*in vitro* でも) ことから、“slow reacting substance (SRS)” と名づけた⁽²⁾。さらにもう1つ、似てはいるが

別個のものと考えられる“slow reacting”な物質が観察されたが、これは感作したモルモットの肺に抗原を灌流するとき (すなわちアナフィラキシーのとき) 生じるものであった⁽²²⁾。また Kellaway は、上に述べた SRS とリゾシチン様物質とが別個のものであることも示した⁽¹⁰⁾。しかし、アナフィラキシーのときに組織から遊離するこの“slow reacting”な物質が、組織や卵のレシチンに蛇毒を作用させたとき生じる物質と同一であるという証拠はなかった。

卵黄や組織に蛇毒を作用させたときに生じる“SRS”の化学的な研究は、Vogt (1957)⁽²³⁾ や Schütz, Vogt (1961)⁽²⁴⁾ により行なわれ、“SRS”は生物活性をもつ一種の有機酸であろうとされた。一方、肥満細胞や SRS-A* の中に見いだされた SRS は、アナフィラキシーによって遊離される非ペプチド性の酸性の物質であるとされた⁽²⁵⁻²⁸⁾。

われわれは 1948 年、Beraldo や Rosenfeld とともに、ブラジル産の *Bothrops jararaca* の毒が強い蛋白水解活性、凝血活性、弱い溶血活性をもつことに興味をもち、

* ヒトの血漿の α -グロブリン画分に α -アミラーゼを作用させたとき生成する。(訳者註)

平滑筋や、イヌでの循環装置を用いてこの蛇毒の薬理作用を調べたところ、精製トリプシンを用いたときとよく似た現象が見られた⁽²⁹⁾。この作用がイヌの肝臓から遊離されたヒスタミンによるかどうかを調べるために、われわれはタイロッド (Tyrode) 溶液や蛇毒を加えた脱フィブリン血液を肝葉に灌流したが、驚いたことには、脱フィブリン血液から生じた物質は、モルモット回腸を強く刺激し、その作用の強さはヒスタミンよりはるかに上まわっている。これは蛇毒が直接回腸に作用したのではなく、もっと驚くべきことがわかってきた。というのは、肝臓がこの作用物質の生成にほとんど、またはまったく関与しないということで、肝臓を通さなくても、蛇毒を脱フィブリン血液に直接加えるだけで、モルモット回腸に対してさらに強い作用を示す。この活性物質は、適量のアトロピンや抗ヒスタミン剤の存在下でさえも腸管に作用しうるので、ヒスタミンやアセチルコリンでないことは確かであった。さらに、反応混合物を室温で 15~30 分間放置すると、この物質は急速に分解された。

血液を分画して同じ実験をくり返し、蛇毒は血漿のブソイドグロブリン画分に働いて活性物質を遊離していることが知られた。この活性物質は、中性溶液中で煮沸しても安定であるが、強酸溶液中では分解され、また熱した 90% のエチルアルコールで抽出して粉末状にすれば保存可能である^(29,30)。新しく見つけられた活性物質とヒスタミンやアセチルコリンとを区別する、いま 1 つの性質は、平滑筋で作用を示すときの速さの違いであった。すなわち、この活性物質では、投与後しばらくしてから平滑筋が収縮し始めるが、ヒスタミンやアセチルコリンでは、よく知られているように、投与後ただちに収縮が起こる。いったん収縮した平滑筋を洗えば弛緩するが、新活性物質ではアミン類の場合に比べて筋の弛緩までに時間がかかる。

上の新物質にブラディキニン *bradykinin* (*brady*=slow, *kinesis*=movement) という名がつけられたが、平滑筋にゆっくり作用 (*in vitro*) したからで、この活性物質は、モルモットの子宮を収縮させたり、ウサギの腸を弛緩 (この場合は 2 次的な収縮を伴う) させるほか、ネコ、イヌ、ウサギなどの血圧を低下させることもわかった。この物質がポリペプチドであるという考えは、血漿中にあるこの物質の前駆体 (ブラディキニンノーゲン) と精製トリプシンをインキュベートすると、同じ活性物質を遊離するところから考えついたのである。われわれの最初の実験条件では、この物質は強い蛋白分解活性のある *Bothrops jararaca* の毒で分解され、さらに血漿

中の酵素やトリプシン自身によっても分解されてしまうことがわかった⁽²⁹⁾。しかしその後、トリプシンによる分解は、混在したキモトリプシンによることが明らかになったのである^(31,32)。上に述べてきたことから、われわれは “a new auto-pharmacological principle” についての最初の報告の中で、ポリペプチドと思われる活性物質 (ブラディキニン) は、トリプシンのような純粋な蛋白水解酵素や、*Bothrops jararaca* の毒のようなトリプシン様のプロテアーゼを含む毒の作用で、蛋白母体から遊離されることを述べた。ここで、われわれはブソイドグロブリン画分 (ハイパーテンシンノーゲン) に酵素であるレニンが働いて「ハイパーテンシン」を生成するという Braun-Menendez (1943~1946)^(33,34) の仕事をよく知っていたことが、この現象の解析におおいに役に立ったことを強調しておきたい。そして、用いられた酵素の性質によって、同じ蛋白画分 (今では別々であることがわかったが*) から、脈管収縮作用物質と、その逆の脈管弛緩作用物質とが生じることは、われわれにとって非常に驚きであったといえる⁽³¹⁾。

われわれが初めにこういう間違いをしてしまったのは、ブラディキニンとハイパーテンシン (のちにアンジオテンシンと呼ばれた⁽³⁵⁾) の運命とは関連性があったため、両者とも 1963 年には同じキニンホルモンの項に入れて考えられるようになったのである。

キニンホルモンは、急性の炎症や、蛇毒その他の毒素によるショックのときのメディエーターの問題や、アナフィラキシーの機序に密接に関係していて、また、高血圧の治療に新しい方法を与えることになったといえる。この方面の報告は数多く出ているが、すでに 5 つの国際的なシンポジウム**によってもとりあげられてきた。

いろいろの場合の生理的、病理的な現象の発現に、ブラディキニンがどう関与しているかについての最終的な解答はまだ出ていない。しかし、少なくともブラディキニンの発見によって、長い間の多くの疑問が解明されてきたことは確かであろう。そして、ブラディキニンの発見はプロテアーゼの薬理作用を解明するうえで最大の貢

* E. Habermann *et al.*: *Z. Physiol. Chem.*, 322, 121 (1963) および T. Suzuki *et al.*: *J. Biochem.*, 57, 14 (1965) 参照。(訳者註)

** 1. “Polypeptides which act on plain muscle”, Montreal, 1953.
2. 1st Internat. Pharmacol. Meeting, Stockholm, 1961.
3. New York Acad. Science, 1963.
4. Hypotensive Polypeptides, Florence, 1965.
5. Vaso-active Polypeptides, Bradykinin and Related Kinins, Ribeirão Preto, 1966.

- a. モルモットの回腸 (10 ml のタイロッド浴槽中) に対する諸種薬剤の収縮作用の比較
1. ヒスタミン, 濃塩酸と煮沸した 200 万倍稀釈液 (0.3 ml)
 2. ブラディキニン, 濃塩酸と煮沸した溶液 (100 μ g ブラディキニン)
 3. ネオアンテルガン (1 μ g)
 4. 2 と同じ
 5. ネオアンテルガン (1 μ g)
 6. 1 と同じ
 7. 2 と同じ
 8. ブラディキニン, 煮沸してないもの (100 μ g)

- b. ヒスタミン, ブラディキニンによるモルモットの回腸 (10 ml のタイロッド浴槽中) 収縮作用の比較
1. ヒスタミン, 200 万倍稀釈液 (0.3 ml)
 2. ブラディキニン, 煮沸しないもの (25 μ g)
 3. ブラディキニン, 濃塩酸と煮沸したもの (20 μ g)
 4. ヒスタミン, 濃塩酸と煮沸した 200 万倍稀釈液 (0.3 ml)

図 2

献をしたし、炎症やアナフィラキシーにはプロテアーゼが関与しているであろうと考える根拠になった。さらに、長い間ヒスタミンで起こされるとされていた一群の現象を、強力な抗ヒスタミン剤でも抑えることができなかったことが、ブラディキニンの発見の端緒となったともいえる。*Bothrops jararaca* の毒を加えた全血を灌流したイヌの肝臓から、ヒスタミンが遊離することを明らかにしようとした実験からブラディキニンが発見されたことは、単なる偶然ではなかったのである。

ベンゾイルアルギニンメチルエステル (BAME) やトリアルギニンメチルエステル (TAME) のような、合成基質を水解する蛇毒中のトリプシン様酵素 (のちにブラディキニン遊離酵素と判明した*) を、正常血漿のグロブリン画分とインキュベートすると、脈管系および平滑筋に作用する物質が遊離することはわかっていたが、これがどんな物質なのかは、ブラディキニンが発見されるまで明らかでなかったのである^(31,36,37)。

部分的に性質があうものとしては、“Früh” and “Spät” gift, スロンボシチン (thrombocytin), SNC, DK 因子などがあったが、いずれも、われわれが最初に観察した生理活性物質の特異性と完全には一致しなかった。すなわち、低分子のポリペプチド性物質であること、トリプシンや *Bothrops jararaca* の毒の作用でプソイ

ドグロブリン画分中の不活性前駆体 (ブラディキノーゲン) から遊離されること、平滑筋を刺激すること、哺乳動物の動脈血圧を低下させること、モルモット回腸への作用がヒスタミンやアセチルコリンと比べてゆっくりしていること、などの諸性質が完全には一致しなかったのである。ブラディキニンはグロブリン画分から遊離されてのちは、蛇毒や新鮮な血漿中に含まれる酵素によってすばやく分解される。したがって、生物活性はこの活性物質の遊離と分解という相反する2つのことから観察される。この活性物質の作用は、アトロピンや抗ヒスタミン剤で阻害されないが、水酸化ナトリウムの稀釈液中で煮沸するとただちに失活する。また、酸稀釈液中では長時間安定であるが、濃塩酸中でさらに煮沸すると分解する (図 2 a, b)。氷酢酸には溶けるが、これに数倍容のエチルエーテルを加えると沈殿し、かつ 10% のトリクロル酢酸溶液 (TCA) を加えても沈殿しないで、セロファン膜を通過した。

これらの事実は、1949 年 2 月の “American Journal of Pharmacology”, 第 19 回国際薬理学会、また 1950 年 8 月のコペンハーゲンでの薬理学会にも発表した。その前後、ヨーロッパの各地 (マドリッド、バーゼル、パリ、ロンドン) でも講演し、なんら反証も出なかったが、1950 年の半ばになって Werle 一派が、かれらの “DK 因子” (のちにカリジンと命名された) がブラディキニンとは別のものであるとした^(38,39)。

つづいて、*Bothrops jararaca* の毒の作用でウシの血漿から遊離される物質の単離のため、まず Pool I (1 unit/mg)**から出発して、氷酢酸で抽出、エチルエーテ

* 蛇毒中のアルギニンエステル水解酵素と呼ばれていたものは、血液凝固酵素と毛細血管透過性亢進酵素とブラディキニン遊離酵素の 3 つに分けられた。T. Sato et al.: *J. Biochem.*, 57, 380 (1965) 参照。(訳者註)

** Pool I 画分 1 mg に含まれるブラディキニンの活性を 1 unit とした。(訳者註)

ルで沈殿、酸化アルミニウムカラムでの精製とすすめて、比活性を 30 units/mg に上げた⁽⁴⁰⁾。さらに濾紙パルプのカラムを通して、1,160 units/mg の標品を得⁽⁴¹⁾、最後に、Amberlite IRC-50 カラムでクロマトグラフィーを行ない、比活性を 5,000 units/mg にまで上げた⁽⁴²⁾。この比活性は、純粋なブラディキニン、すなわち合成ブラディキニンのそれに劣らないもので、Hamborg らも 5,000 units/mg のブラディキニン標品は純粋なものであることを指摘した⁽⁴³⁾。その後、ブラディキニンは Elliott によってアミノ酸配列も決められ⁽⁴⁴⁻⁴⁷⁾、Boissonas らによって合成された⁽⁴⁸⁾。

以上、ブラディキニン発見の歴史について簡単に述べた。蛋白水解酵素、動物（蛇）の毒素および細菌の毒素などによるショックや、感作された動物に抗原が作用して起こるアナフィラキシーショックの機構を追求していくうちに、ブラディキニンが発見されたことがわかっていただけたと思う。活性物質はポリペプチドであって、トリプシン様の特異性をもったプロテアーゼの作用によって、血漿のプソイドグロブリン画分から酵素的に遊離されることが明らかになったために、同種のプロテアーゼが血液に見られるということや、さらに脾や唾液腺からも分泌されているという事実が脚光をあびることになった。

私は体内のプロテアーゼのうちで、ブラディキニン遊離作用をもつものをすべて「カリクレイン」と呼ぶのは、命名法の常識からはずれているように思う。なぜなら、「カリクレイン」という名称は、脾* に由来し、脾から分泌される物質であることを意味するからである。ただし、脾から分泌されたものが尿中で見いだされることもあるであろうが、この点については Beraldo ら(1956)⁽⁴⁹⁾も論じているように、尿中に見いだされたキニン遊離酵素がはたして脾にあったものかどうかは、はっきりさせられなかったのである。カリクレインという命名を広く使うことになると、ブラディキニンを遊離しうる酵素のプラスミン、トリプシン、キモトリプシンなどの名称についても問題が起きてこよう。それで、キニン遊離能をもつ酵素の一般名としては、キニンの母体蛋白を「キニノーゲン」と呼ぶところから、「キニノゲナーゼ」または「キニノゲニン」という名が提唱されている⁽⁵⁰⁻⁵²⁾。この命名は、またキニンを分解しうる酵素を「キニナーゼ」と呼ぶこともよく合ってくる。しかし、キニノゲナー

ゼという名もまったく誤解をまねかない名ではないことは、後に述べる。

ブラディキニンを遊離しうる酵素は哺乳類に広く分布し⁽⁵³⁾、また *Bothrops jararaca*, *Aghistrodon piscivorus*, *Crotalus adamanteus*, *Crotalus atrox*, *Aghistrodon halys blomhoffii* などの蛇の毒にも見られる^(30,36,54-61)。そのほか、*Clostridium oedematiens*^(62,63), *Bacillus subtilis* などの細菌の細胞にも含まれている。枯草菌の一種である *Biotecus A* から結晶化された強力な酵素ナガーゼは、ブラディキニンを遊離して⁽⁶⁴⁾ 激しいショックを起こし、イヌの血流中のブラディキニンノーゲン含量を著しく低下させる^(65,66)。脾、唾液、尿から得られるキニノゲナーゼ（カリクレイン）は、強力かつ特異的なキニン遊離酵素で、おもにデカペプチド（カリジン＝リジルブラディキニン）を遊離する^(38,67,68,59)。さらに、*Streptomyces griseus* から得られた酵素標品プロナーゼ⁽⁶⁹⁾が、適当な条件下で新鮮血漿からブラディキニンを遊離することが見つけられている⁽⁷⁰⁾。

命 名

われわれは「キニンホルモン」に関して次のような命名法に従うことにしたい。すなわち、キニンホルモンの代表的なものとしてアンジオテンシン、ブラディキニン、エレドイシン、**substance P** などがあるが、これらの類縁物質については、ポリペプチドの命名法⁽⁷¹⁾に従って、1-リジル-ブラディキニン（カリジン、キニン-10）、1-メチオニル-リジル-ブラディキニン（キニン-11）などと呼びたい〔（ ）内は一般名である〕。また、ブラディキニン中のアミノ酸を置換したもの、たとえば6位のセリンをグリシンで、1位のアルギニンをリジンで代えたものは、それぞれ、6-グリシン-ブラディキニン（Gly⁶-bradykinin）、1-リジン-ブラディキニン（Lys¹-bradykinin）などと呼ぶことになる。

アンジオテンシノーゲン、ブラディキニンノーゲンは、それぞれに相当するキニンの前駆体（ノーゲン）を示し、血漿中にある。ブラディキニンの場合でいえば、キニンノーゲンとしての作用をもつ蛋白にはブラディキニン配列が必須であり、「ブラディキニンノーゲン」と「キニンノーゲン」とは同じ意味になる。○

キニンを遊離する酵素の一般名としては、キニノゲナーゼよりもキニノゲニンのほうが好ましい。われわれが問題にするのは活性キニンの“生成(genesis)”であって、「キニノゲナーゼ」ではむしろキニンノーゲンの分解のみを意味するからである。キニノゲニン (kininogenins)

*ギリシア名で kallikreas.

という名称にすると、レニンや *converting enzyme* と同じような *reforming enzymes* を示すことが明確になる。トリプシン、キモトリプシン、*Bothrops*-プロテアーゼ、プラスミン、パパイン、ナガーゼ、プロナーゼ、およびカリクレインなど、固有の名称をもつものはそのままで用いばよいであろう。

キニナーゼは、キニンの活性を分解する酵素を示す名として国際的に認められている。またブラディキニンの場合なら、ブラディキニナーゼという呼称もよいであろう。これは、アンジオテンシンナーゼのときも同様である。

エステル水解酵素、ベンゾイル-L-アルギニンメチルエステル (**BAME**)-エステラーゼ、トシル-L-アルギニンエチルエステル (**TAME**)-エステラーゼなどは、エステル結合をもつアミノ酸残基を含む合成基質に対してのエステラーゼ活性を示す酵素であることを示しているが、実際はむしろ蛋白分解酵素 (*proteolytic enzyme*) である。これらのエステラーゼおよび蛋白分解酵素を含めて、一般にプロテアーゼと呼ぶべきで、その下の分け方としてプロテイナーゼを使い、トリプシン、キモトリプシン、カテプシンナーゼなどがこれに入る。これらの命名は、1965 年フローレンス⁽⁷²⁾におけるキニンに関連した物質や酵素の命名委員会で提唱されたものと、多少のくいちがいはある。(つづく)

文 献

- 1) W. Feldberg and C. H. Kellaway : *Aust. J. Exptl. Biol. Med. Sci.*, 15, 81 (1937).
- 2) *Idem* : *ibid.*, 15, 441 (1937).
- 3) *Idem* : *J. Physiol. (Lond.)*, 94, 187 (1938).
- 4) M. Rocha e Silva : *Compt. Rend. Soc. Biol.*, 130, 186 (1939).
- 5) *Idem* : *Folia Clin. Biol.*, 11, 70 (1939).
- 6) *Idem* : *Arch. Exptl. Pathol. Pharmacol.*, 194, 335 (1940).
- 7) *Idem* : *ibid.*, 194, 351 (1940).
- 8) *Idem* : *J. Immunol.*, 40, 399 (1941).
- 9) W. Feldberg, H. F. Holden and C. H. Kellaway : *J. Physiol. (Lond.)*, 94, 232 (1938).
- 10) C. H. Kellaway : *Edinburgh Med. J.*, 54, 333 (1947).
- 11) C. A. Dragstedt and M. Rocha e Silva : *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 47, 420 (1941).
- 12) C. A. Dragstedt *et al.* : *ibid.*, 51, 191 (1942).
- 13) G. Katz : *Science*, 91, 221 (1940).
- 14) C. A. Dragstedt *et al.* : *ibid.*, 91, 617 (1940).
- 15) A. P. Corrado *et al.* : *Biochem. Pharmacol.*, 15, 959 (1966).
- 16) E. R. Trethewie : *Aust. J. Exptl. Biol. Med. Sci.*, 20, 49 (1942).
- 17) E. R. Trethewie and J. A. Day : *ibid.*, 26, 323 (1948).
- 18) J. H. Humphrey and R. Jaques : *J. Physiol. (Lond.)*, 128, 9 (1955).
- 19) D. Bovet and E. Walthert : *Ann. Pharm. Franc.*, II, suppl. n. 4 (1944).
- 20) J. A. Wells, H. C. Morris, H. B. Bull and C. A. Dragstedt : *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, 85, 122 (1945).
- 21) M. Rocha e Silva *et al.* : *Science*, 108, 162 (1948).
- 22) C. H. Kellaway and E. R. Trethewie : *Quart. J. Exptl. Physiol.*, 30, 121 (1940).
- 23) W. Vogt : *Nature (Lond.)*, 179, 300 (1957).
- 24) R. M. Schütz and W. Vogt : *Arch. Exptl. Pathol. Pharmacol.*, 240, 504 (1961).
- 25) N. Chakravarty *et al.* : *Acta Physiol. Scand.*, 45, 255 (1959).
- 26) N. Chakravarty : *ibid.*, 48, 167 (1960).
- 27) E. Anggard *et al.* : *ibid.*, 59, 97 (1963).
- 28) W. E. Brocklehurst : Intern. Symp. on Vaso-active Polypeptides, Bradykinin and Related Kinins (Rib. Prêto, 1966), p. 189 (1967).
- 29) M. Rocha e Silva *et al.* : *Am. J. Physiol.*, 156, 261 (1949).
- 30) M. Rocha e Silva *et al.* : *Ciência e Cultura*, 1, 32 (1949).
- 31) M. Rocha e Silva : Thesis, Rio de Janeiro (1951).
- 32) *Idem* : Proc. XXI Intern. Congr. Physiol. Sci. Buenos Aires, Simp. 50 (1959).
- 33) E. Braun-Menendez *et al.* : "Hipertension Arterial Nefrôgena", El Ateneo Edit., Buenos Aires (1943).
- 34) E. Braun-Menendez *et al.* : "Renal Hypertension", C. C. Thomas, Springfield, Illinois (1946).
- 35) E. Braun-Menendez *et al.* : *Science*, 127, 242 (1958).
- 36) H. F. Deutsch *et al.* : *J. Biol. Chem.*, 216, 17 (1955).
- 37) U. Hamberg and M. Rocha e Silva : Proc. XX Internat. Physiol. Congress, Brussels, 390 (1956).
- 38) E. Werle *et al.* : *Biochem. Z.*, 320, 136 (1950).
- 39) E. Werle *et al.* : *ibid.*, 320, 372 (1950).
- 40) E. S. Prado, W. T. Beraldo and M. Rocha e Silva : *Arch. Biochem.*, 27, 410 (1950).
- 41) S. O. Andrade, C. R. Diniz and M. Rocha e Silva : *Arch. Internat. Pharmacodyn.*, 95, 100 (1956).
- 42) S. O. Andrade and M. Rocha e Silva : Proc. XX Internat. Physiol. Congress, Brussels, 28 (1956).
- 43) U. Hamberg *et al.* : *Biochim. Biophys. Acta*, 52, 533 (1961).
- 44) D. F. Elliott, E. W. Horton and C. P. Lewis : *J. Physiol. (Lond.)*, 150, 6 P (1959).
- 45) *Idem* : *ibid.*, 153, 473 (1960).
- 46) *Idem* : *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 3, 87 (1960).
- 47) *Idem* : *Biochem. J.*, 74, 15 P (1960).
- 48) R. A. Boissonnas *et al.* : *Helv. Chim. Acta*, 43, 1349 (1960).
- 49) W. T. Beraldo *et al.* : *J. Physiol. (Lond.)*, 133, 558 (1956).
- 50) M. Rocha e Silva : *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 104, 190 (1963).
- 51) A. A. Miles : *ibid.*, 116, 855 (1964).
- 52) J. L. Prado : *Acta Physiol. Latinoam.*, 14, 215 (1964).
- 53) G. P. Lewis : *J. Physiol. (Lond.)*, 147, 458 (1959).
- 54) U. Hamberg and M. Rocha e Silva : *Experientia (Basel)*, 13, 489 (1957).
- 55) P. Holtz, H. W. Raudonat and C. Contzen : *Arch. Exptl. Pathol. Pharmacol.*, 239, 54 (1960).
- 56) E. Habermann : *ibid.*, 240, 552 (1961).
- 57) O. B. Henriques *et al.* : *Nature (Lond.)*, 187, 414 (1960).
- 58) O. B. Henriques *et al.* : *Biochem. Pharmacol.*, 11, 707 (1962).
- 59) E. Habermann and G. Blennemann : *Arch. Exptl. Pathol. Pharmacol.*, 249, 357 (1964).
- 60) J. Margolis *et al.* : *Aust. J. Exptl. Biol. Med. Sci.*,

- 43, 237 (1965).
- 61) T. Sato *et al.* : *J. Biochem.*, 57, 380 (1965).
- 62) J. L. Prado *et al.* : *Biochim. Biophys. Acta*, 22, 87 (1956).
- 63) J. L. Prado *et al.* : *An. Acad. Bras. Ci.*, 34, 51 (1962).
- 64) J. L. Prado *et al.* : *Arch. Intern. Pharmacodyn.*, 147, 63 (1964).
- 65) A. P. Corrado : Thesis. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (1964).
- 66) M. I. Reis *et al.* : *Ciência e Cultura*, 15, 260 (1963).
- 67) M. E. Webster and J. V. Pierce : *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 107, 186 (1961).
- 68) *Idem* : *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 104, 91 (1963).
- 69) A. Hiramatzu and T. Ouchi : *J. Biochem. (Tokyo)*, 54, 462 (1963).
- 70) M. L. Reis, M. C. Medeiros and M. Rocha e Silva : Abstr. 485, III Intern. Pharmacol. Congr., São Paulo, Brazil (1966).
- 71) E. Schröder and K. Lübke : "The Peptides", Vol. II, Academic Press, New York and London (1966).
- 72) M. E. Webster : "Hypotensive Peptides", ed. E. G. Erdös, N. Back and F. Sicuteri (Florence, 1965), Springer-Verlag, New York, p. 648 (1966).

<寄稿>

放射線生物学への期待

名古屋大学農学部 小川正巳
(生化学制御研究施設)

林 建 樹
(農産製造学研究室)

私たちは、大学院における研究テーマとして、放射線の生物学および化学的作用に関する研究を選び、研究生活を送っている。私たちがこのテーマに取りくんでから月日が浅く、経験も浅いが、生物学、化学および物理学を基盤として、放射線照射によって生物が示す種々の反応を取り扱う放射線生物学に強く魅力を感じている。

このたび、名古屋大学大学院農学研究科農芸化学専攻課程の特別輪講テーマとして“紫外線および放射線に対する微生物の傷害とその回復現象”を選び、調査する機会を持った。これを機会に、ここで放射線生物学の現状と今後の進む方向について、私たちが考えていることを述べてみたいと思う。

生物は、この地球上における誕生およびその後の過程で、絶えず紫外線および放射線と密接な相互作用を持ち続けてきた。今世紀になり“放射線生物学”が誕生し、現在では、紫外線の生物作用に関する研究は、分子レベルで論じられる段階にまで至っている。すなわち、DNA 分子内のピリミジンダイマーの形成による遺伝子活性の失活とその回復機構の解明は、放射線生物学と分子生物学あるいは生物物理学などの、諸学問分野の領域を明確に区別できないものにした。他方、X線や γ 線などの電離放射線の生物作用に関する研究は、紫外線作用に比べ生体構成物に対する影響がより複雑であるため、その詳細についてはまだ明確な説明が与えられていない。

19世紀末のRöntgenによるX線の発見以来、放射線と生物との相互作用については多くの研究がなされてき

た。しかし、放射線生物学を“生物に対する放射線的作用を研究する学問”であるとするならば、物理学者、化学者の協同のもとに、放射線生物学者が今後解明しなければならない問題は山積されているといえよう。ここで、放射線生物学とは、いったい何であるのか、その存在意義について考えてみたい。放射線生物学は、現状から考えて、次の2点に大別して考えていったらよいであろう。

第1は、生物が放射線的作用を受けて生じる変化や過程、すなわち、放射線の障害作用が引き起こす初期過程と、それに続くその後の過程の機構について研究することである。このことは、さらに、放射線という手段を用いて、生物学本来の目的である生命現象の解明への研究に導かれるであろう。

第2は、近年、人類が核エネルギーを制御できるようになったことに伴って、生物に対する放射線照射の平和利用の可能性が多大の注目を集めていることである。

前者は、今世紀に入ってから、基礎生物学および放射線生物学の発展により、生物に対する放射線的作用を研究することは、生命の本質の解明に直接つながるものであることが明らかになったことである。正常な過程をもつ生命現象を対象とする基礎生物学に対して、異常な過程をもつ生命現象を対象とする放射線生物学というように考えた場合、その両者の相補った進歩が複雑な生命現象の解明に役立つものであることは、過去の遺伝子の構造と機能に関する研究の例を上げるまでもなく明らかなことであろう。現在、放射線照射による一次的損傷部位として、遺伝子の本体であるDNA分子に多くの注目がはらわれている。放射線の細胞内標的としてDNAを考え、損傷を受けたDNAによる誤った情報がDNA→RNA→タンパク質の順序で伝達（または情報の不伝達）され、その結果、生体内に生じた激しい代謝変動を、生化学的、生理学的に観察するという立場がとられてきた。

しかし、これだけでは放射線の生物作用の種々の現象は完全に説明されない。後に述べるジャガイモの発芽抑