薬 学 雑 誌
YAKUGAKU ZASSHI
117 (10・11)739—748(1997)

カリクレイン・キニン系の支配による生体機能制御

大石幸子

北里大学薬学部, 〒108 港区白金 5-9-1

Regulation of Biological Functions by the Kallikrein-Kinin System

Sachiko OH-ISHI

*Department of Pharmacology, School of Pharmaceutical Sciences,
Kitasato University, Minato-ku, Tokyo 108, Japan*

(Received August 11, 1997)

Research on the kallikrein-kinin system started from the discovery of urinary hypotensive substance in Germany around 1940—1950. Since then, numbers of researchers have explored this field including related inhibitors, enzymes and autacoids, from all over the world. Components of the kallikrein-kinin system have been analysed extensively, especially since the epoch of the discovery of the deficient patients in these components. Recent progress of gene techniques also enhanced the progress of the study in the kallikrein-kinin field. In this review I discuss about 1) Components and the difference of plasma kallikrein system and glandular kallikrein system; 2) Impact of the discovery of the deficient plasma in Factor XII, prekallikrein, kininogens as well as in C1INH, and consequent knowledge from the studies of these deficient; 3) Biological roles of the kallikrein-kinin system; and recent topics in this field.

Key words—bradykinin; plasma kallikrein; glandular kallikrein; kininogen; inflammation; hypertension

1. はじめに

カリクレイン・キニン系は酵素カリクレインが基質キニノゲンに働いて限定分解により活性ペプチドのキニンを産生する系であるが、酵素のカリクレインの種類によって大きく2つに分けられる。1つは血漿カリクレイン・キニン系で、もう1つが腺性カリクレイン・キニン系である。血漿カリクレインと腺性カリクレインは分子量も遺伝子も異なり、また基質特異性も異なる酵素であるが、共通点はキニンを産生する点である。歴史的に最初に発見されたのは腺性カリクレインであり、尿中の血圧下降物質が膵臓由来であると考えた Frey, Kraut らによって、膵臓を意味する語 *kallikreas* にちなんで、名付けられた。¹⁾ しかしながら、尿中の降圧酵素は、後に、腎臓由来であることが分かった。

一方、血漿カリクレイン・キニン系では、血漿中のプレカリクレインが活性化されて、血漿カリクレインとなり、血漿中の高分子キニノゲンからブラジキニンを産生する。ブラジキニンの発見は、毒蛇の毒によって、血漿中に産生される物質としてであった。発見者ブラジルの Rochae Silva はこの物質が、摘出モルモット回腸を、ゆっくり (*brady*) と収縮する (*kinos*) ことから、1949 年に、*bradykinin* と、命名した。²⁾ 後にこのペプチドの構造は英国の学者によって決

定された。³⁾ ブラジキニンとは血漿中のキニノゲンからカリクレイン以外の酵素、トリプシンや蛇毒キニノゲナーゼによっても遊離される。ブラジキニンは強い降圧（血管拡張）、血管透過性亢進、発痛作用を示し、重要なオータコイドとして認められ、現在もなお多くの研究者の興味を集めている。

ところで、少しこの分野の歴史的背景を述べると、日本でカリクレイン・キニン系について生化学的な研究実績を上げてきた諸先輩として、故鈴木友二阪大名誉教授、⁴⁾ 岩永貞昭元九大名誉教授、⁵⁾ 故守屋 寛元東京理科大学教授⁶⁾ があり、遺伝子時代の前の古典的生化学的研究で、鈴木、岩永両教授は、主としてウシのキニノゲン、カリクレインなどをタンパク化学的に精製し、同定、解析した。守屋教授らは腺性カリクレインの精製をてがけた。この間、ヒトの血漿や臓器を用いた米国やスウェーデンの研究者と競合しながら、多大な成果をあげている。米国の国立保健研究所 (NIH) ではペプチド化学者の故 Dr. J. Pisano⁷⁾ がキニンアナログの構造研究を行っており、田村善蔵東大名誉教授⁸⁾ や中島暉躬東大名誉教授⁹⁾ が留学して共同研究された。このセクションには故 Dr. J. Pierce¹⁰⁾ や故 Dr. M. Webster¹¹⁾ らが、当時の尖端的な研究をしており、幸いに著者も、1971—1973 年に NIH に留学し、Drs. Webster, Pierce, Pisano の下で研究を行うことが出来、分析教室の何人かの研究者の方々と共通の基礎を持つことが出来た。当時、日本からこの研究室に留学していた方は、故吉田久信広島大学教授、今成登志男千葉大学教授、河合 聡岐阜薬科大学名誉教授であった。これも、ひとえに石舘守三先生の御縁であろうと考える。

この総説では、カリクレイン・キニン系の研究について、NIH を中心に 1970 年代における研究の進展から最近の分子レベルでの研究に至る流れを概説してみたいと考える。

2. カリクレイン・キニン系とその因子

Table 1 に、血漿カリクレインと腺性カリクレインの性質について簡単にまとめた。血漿カリクレインは血漿中の不活性なプレカリクレインから血液凝固 XII 因子の活性型、XIIa によって限定分解されて活性化されて、血漿中の基質である高分子キニノゲンに働き、ブラジキニンを遊離する。¹²⁾ 血漿プレカリクレインは基質キニノゲンとともに、主として肝臓において産生され、血中に分泌される、分子量約 8—10 万の糖タンパク質である。そのアミノ酸配列や遺伝子は、ヒト、ラット、マウスについて報告されており総説にまとめられている。^{13, 14)}

Table 1. Characteristics of Factors in the Kallikrein-Kinin System

	Plasma kallikrein-kinin system	Glandular kallikrein-kinin system
Enzyme (MM)	Plasma kallikrein (ca. MM=80—100 kDa) from prekallikrein by active Factor XII	Kallikrein (MM=30—40 kDa) released with some prokallikrein
Activation	XIIa	
Presence	Plasma	Glandular tissues (kidneys, pancreas, salivary gland, sweat gland etc.)
Biosynthesis	Biosynthesis in liver	Biosynthesis at each gland tissue
Substrates	HMW-kininogen (MM=80 kDa, plasma) Synthetic substrate: Z-Phe-Arg-MCA	LMW-kininogen (MM=60 kDa, plasma) Synthetic substrate: Pro-Phe-Arg-MCA
Products	Bradykinin	Kallidin (human, bovine, swine, rabbit, guinea pig) Bradykinin (rat, mouse)
Inhibitors	SBTI (soybean trypsin inhibitor) LBTI (lima bean trypsin inhibitor)	Aprotinin Kallistatin
Related Disorders	Vascular permeability increase at inflammatory sites. Inflammatory pain	Carotinoids Allergic rheinitis

腺性カリクレインの研究は初期にはドイツで始められたが、次第に米国において、生化学的精製や循環、血圧制御に関する生物学的な研究が進んだ。最終的には遺伝子クローニング、発現へと進展した結果、その遺伝子はマルチ・ジーン・ファミリーを形成し、多種の類似した酵素が報告されている。¹⁴⁻¹⁶⁾ ラットやマウスでは10—20種以上のファミリーを形成していることが分かった。¹³⁾ 腎や膵臓では分泌顆粒中に蓄えられており、刺激に応じて活性型が分泌されるが、一部不活性のプロカリクレインも含まれている。血漿中の基質として、低分子キニノゲンに選択的に働いて、ヒト、ウシ、ブタでは、カリジン¹⁷⁾を、ラット、マウスではブラジキニンを選離する。^{18, 19)} 生体における生理的、病理的役割については、局所の血管拡張、反応性分泌、血圧制御、カルチノイド、ダンピング症候群における役割などが推定されているが、確実な証拠はまだ不足している。²⁰⁾

血漿カリクレイン・キニン系の活性化及び、他の活性物質とのクロストークの例について Fig. 1 に示した。活性化や生物活性については総説に述べた²¹⁾ が、手短にまとめたのが、Table 2 である。Fig. 1 のように、血漿カリクレイン・キニン系の活性化は、内因系血液凝固の開始反応と同時に進行する。血漿が陰電荷表面や極性分子と接触することにより、血漿中の XII 因子が活性化されて、XIIa となり、これが次に血漿中のプレカリクレインを血漿カリクレインへと活性化する。

血漿カリクレインは高分子キニノゲン (HMW-kininogen, HK) からブラジキニンを遊離する。これらのことが最終的に明らかとなったのは、1970 年代であり、それまでに、前述した多

Fig. 1. Activation of the Plasma Kallikrein-Kinin System and Interrelation to Lipid Mediators

Table 2. Biological Activities of Each Component of the Kallikrein-Kinin System

Components	Molecular mass (approximately)	Activities	Comments and assay
Factor XII (Hageman factor)	100 kDa	Initiation of intrinsic blood coagulation	PF/Dil APTT
Prekallikrein (Fletcher factor)	80—100 kDa	Cofactor (contact activation)	APTT (Z-phe-Arg-MCA)
HMW-kininogen (Fitzgerald factor)	100 kDa	Cofactor (contact activation)	Kinin release RIA
LMW-kininogen	60 kDa		Kinin release RIA
Kinin			Bioassay
Bradykinin	9 amino acids	Vascular permeability, pain, hypotension,	RIA
Kallidin	10 amino acids	arachidonate release	

くの研究者の研究の積み重ねがあった。1970年までの研究は文献^{3, 12)}を含めて、この Handbook に詳しく述べられている。

3. カリクレイン・キニン系因子の欠損症

1960—1970年代には血液凝固系やカリクレイン・キニン系の因子の遺伝的欠損症が次々に発見され、その血漿を用いた研究から多くの新しい発見があった。そこで、Table 3 にカリクレイン・キニン系に関係する因子の欠損症をまとめた。

XII 因子の欠損症はこれらの因子の欠損症の最初の発見であり、アメリカの血液学者 Ratnoff が患者 Hageman の名をとって Hageman factor と名付けた。²²⁾ その後これが内因系凝固の開始因子の XII 因子であることが分かった。XII 因子欠損血漿では、カオリン活性化トロンボプラスチン時間 (APTT) の著明な延長が認められたが、出血傾向はみられなかった。現在世界中で数百人以上の XII 因子欠損者が報告されており、さらに最近の研究では、血液の供給者の 1.5—3% に緩和な欠損も含めて XII 因子欠損があり、また静脈血栓症の患者の 8% に XII 因子の欠損があるという報告もある。²³⁾ このことは、Hageman 氏の死因が静脈血栓による肺栓塞症であったことは、XII 因子を介する内因性の線溶活性が低かったためかもしれないという報告²⁴⁾ と関係があるかもしれない。

プレカリクレインの欠損症はやはり米国で、1965年に、手術時の検査で APTT の延長が認められた Fletcher 家の 4 人の家族で始めて見い出された。²⁵⁾ この血液の APTT は今までの既知の因子欠乏血漿との混合実験によってすべて正常化され、したがっていままでに報告されていない因子欠損であると考えられた。その後生化学的な検査から血漿カリクレイン活性がみられず、Fletcher factor はプレカリクレインであることが分かった。²⁶⁾

その次に見い出された欠損症はキニノゲンの欠損で、同じ頃に 3 つの異なる患者が発見された。Fitzgerald trait²⁷⁾ は高分子キニノゲンのみの欠損であり、Flaujeac trait^{28, 29)} と Williams trait³⁰⁾ では高分子、低分子キニノゲンの両者が欠損していることが分かった。その後日本でも高分子キニノゲンの欠損症 Fujiwara trait,^{31, 32)} Tachibana trait³³⁾ が見い出され、その後も数例が報告されている。これらの患者の血漿では APTT の延長がみとめられ、カオリン活性化のキニン産生がみられないが出血傾向を始め、特に臨床上的異常は観察されていない。これらの欠損症が相次いで発見されると、内因系凝固の開始の機序や血漿キニン系の因子の精製や活性化機序の研究が飛躍的に進歩することとなった。²¹⁾ この結果これらの血漿を用いて、接触活性化の最初の引き金や、補助因子の研究がなされ、プレカリクレインや高分子キニノゲンは XII 因子活性化の補助因子として、その活性化を促進することが分かった。また正常な血漿中では高分

Table 3. Congenital Deficiency or Artificial Disruption of the Factors in the Kallikrein-Kinin System

	Discovery (year)	Abnormal observation	Animal case
Factor XII (Hageman factor)	Ratnoff (1955) ²¹⁾	Prolonged APTT	Dog ³²⁾
Prekallikrein (Fletcher factor)	Hathaway (1965) ²³⁾ Wuepper (1973) ²⁴⁾	normal breeding time Prolonged APTT	Horse ³³⁾
Kininogen	Saito (1975) ²⁵⁾ Lacombe (1975) ²⁶⁾ Colman (1975) ²⁸⁾	normal breeding time Prolonged APTT	Rat ³⁴⁾
C1INH (C1-esterase inhibitor)	Donaldson (1963) ³⁶⁾	normal breeding time HAE (hereditary angioedema)	

子キニノゲンはプレカリクレイン又は **XI** 因子と複合体を作って存在しており、高分子キニノゲン欠損患者の血漿中ではプレカリクレイン量が正常の 30% 程度と低いのはこの複合体を作ることができないためではないかということが推測されている。³⁴⁾

さらに、動物での欠損の報告もいくつかみられ、イヌでの **XII** 因子欠損³⁵⁾ ウマでのプレカリクレイン欠損³⁶⁾ の報告がある。また実験動物における発見として、ラットでのキニノゲン欠損が見い出され、³⁷⁾ カリクレイン・キニン系の役割を実験的に解明する手段として活用されることとなった。³⁸⁾ このラットのキニノゲン欠損は最初の報告では、キニン産生の悪いラットとして報告され、³⁷⁾ その後の研究により、高分子、低分子キニノゲンの肝臓における生合成は正常と同様であるが、肝臓から血液への分泌が異常なため、血漿濃度が、正常の 3% 以下であることが分かった。³⁹⁾ さらにその遺伝子クローニングにより、キニノゲンの **H** 鎖の 163 番目のアラニンがスレオニンに置換した 1 アミノ酸変異が認められ、これが分泌異常の原因とみられる⁴⁰⁾ が、肝細胞内でのこのタンパク質の輸送経路については現在検討中である。ちなみにヒトでの高分子キニノゲン欠損症の遺伝子解析はあまり進んでいないようである。**Williams trait** の場合は、キニノゲン遺伝子のエキソン 5 に塩基置換があり、終止コドンを形成していると報告されている。⁴¹⁾

血漿中には多数のプロテアーゼ・インヒビターが存在し、正常な動物体内では、活性の酵素が長い時間働いていることは考えにくい。**C1INH**, **C1** エステラーゼインヒビターは補体の第 1 成分、すなわち **C1** のインヒビターであるが、これが、**XIIa** の活性を強く阻害し、また血漿カリクレインも阻害することが分かってきた。この機序の解明には、**C1INH** の欠損症の発見⁴²⁾ とその症状の血管性浮腫の原因究明⁴³⁾ が深く関わっている。

これらの因子欠損血漿を用いて、キニン系の活性化が調べられたが、その 1 例を以下に示す。ヒトや動物の血漿をガラスの試験管に保存しておく、血管透過性亢進を示す物質や発痛物質が産生されることが 1950 年代に研究されていた。⁴⁴⁾ これにヒントを得て、各種因子欠損血漿を生理食塩液で、10, 20, 50, 100, 200 倍に希釈してガラス試験管に保存しておき、キニン系の活性化の最初の酵素である **XIIa** 活性を調べた。**XIIa** 活性は精製ヒト・プレカリクレインを添加して、産生されたカリクレインのアミダーゼ活性として測定した。⁴⁵⁾ **Fig. 2** に示すように、最も活性が上昇したのは **C1INH** 欠損患者の血漿であり、ほとんど活性がみられなかったのは、**XII** 因子欠損及び高分子キニノゲン欠損の血漿であった。プレカリクレイン欠損では正常に比べて希釈の少ないところでは変わらないが、希釈の高いところで著明に低下している。このことや、その他の多くの実験からプレカリクレイン又は血漿カリクレインが **XII** 因子の接触活性化の補助因子として働いていることが明らかとなった。また高分子キニノゲンにも補助因子作用があり、この欠損血漿に精製したキニノゲンを添加すると正常と同様の活性化が起

Fig. 2. Generation of Prekallikrein Activator by Contact Activation of Human Plasma in a Glass Tube

Normal plasma (●—●), plasma deficient in **C1INH** (○—○), in prekallikrein (■—■), in plasminogen (△—△), in Factor **XII** (▲—▲), in HMW-kininogen (□—□). Details are in reference (45).

こることも分かった。また C1INH 欠損血漿の活性が高いことから、血漿中のインヒビターの重要性も明らかとなった。

4. 炎症とカリクレイン・キニン系

炎症反応の腫脹、熱感、発赤にはカリクレイン・キニン系の活性化の結果生じたキニンの血管透過性亢進作用、血管拡張作用が密接に関係しており、また炎症性疼痛には、ブラジキニンが微小血管周辺の痛覚受容体を刺激することが、提唱されてきた。ヒトの二の腕におけるカンタリジン水泡底を用いた痛みの実験で、ブラジキニンの末梢における発痛作用は、試したいろいろの物質の中で、最も強かったと報告されている。⁴⁶⁾ その後の研究で、ブラジキニンはそれ自身の発痛作用の他に、プロスタグランジン産生を刺激し、プロスタグランジンによる痛覚受容体の感作と相まって強い痛みを生じることが分かってきた。²¹⁾

炎症時の血管透過性亢進におけるキニンの関与について、キニノゲン欠損ラットを用いた実験の例を述べる。Fig. 3 には、ラットのカラゲニン足浮腫の時間経過を示す。⁴⁷⁾ 正常ラット B/N-Ki と比較してキニノゲン欠損ラット B/N-Ka では足の腫れが有意に低下しており、足浮腫の腫脹にキニンの関与が推定された。またキナーゼ II (アンギオテンシン変換酵素) に対する抑制薬のカプトプリルを投与した正常ラットでは、キニンの分解を抑制したことにより、1—5 時間の腫脹が増強されたことから、明らかにキニンの遊離があることが示された。一方欠損ラットではキニンの分解を抑制しても腫脹は影響されず、キニン遊離がないことが裏づけられた。

次にラット胸膜炎の例を示す。ラット胸膜炎は炎症モデルとして異なる起炎物質の投与により、いろいろなメディエーターの関与するモデルを作成することが出来る。^{48, 49)}

Fig. 4 にはカオリン胸膜炎の 3 時間、カラゲニン胸膜炎の 3 時間、ホルボルミリステートアセテート (PMA) 胸膜炎の 30 分、ザイモサン胸膜炎の 5 時間での胸腔滲出液量を示した。それぞれの胸膜炎の実験法の詳細は省略するが、正常ラット (Ki) と比較してキニノゲン欠損ラット (Ka) では、滲出液貯留がカオリンとカラゲニン胸膜炎の場合には明らかに低値を示しているが、PMA とザイモサン胸膜炎ではほと

Fig. 3. Time Course of the Swelling of Rat Paw Edema Induced by Carrageenin

Captopril, 10 mg/kg was intravenously injected 20 min before the carrageenin injection. B/N-Ki; normal Brown Norway rats, B/N-Ka; kininogen-deficient rats, B/N-Katholiek. Each value expresses the mean with SEM from 5—7 rats.

Fig. 4. Pleural Exudate Accumulation of Pleuritis Induced by Various Stimulants in Normal (Ki) and Kininogen-deficient (Ka) Rats

Kaolin, carrageenin, phorbol myristate acetate (PMA) or zymosan was injected into pleural cavity of rats. Pleural exudates were collected at 3, 3, 0.5 and 5 h, respectively. Figures on the columns indicate number of rats used. Details are shown in reference (48).

んど差がみられていない。また、これらの滲出液の Western blotting を行ってキニノゲンの変化を調べると、正常ラットのカオリンとカラゲニン胸膜炎の滲出液中の高分子キニノゲンはキニンを遊離して2本鎖となっていることが示されたが、PMAとザイモサン胸膜炎では、インタクトの形の高分子キニノゲンが検出され、キニン遊離がなかったことが推定された。⁴⁸⁾ したがってPMAとザイモサン胸膜炎ではキニンの関与がないと考えられた。

それではキニンの関与のなかった胸膜炎のメディエーターとしては何が関与しているのかを検討した。その結果、PMAではヒスタミンと血小板活性化因子(PAF)、 PGI_2 の関与が、またザイモサン胸膜炎では、ヒスタミン、補体、PAF^{50, 51)}の関与が推定された。カラゲニン胸膜炎においてもキニン以外に、 PGI_2 、 PGE_2 が滲出液の貯留に関与していることが分かった。カラゲニンとザイモサン胸膜炎では滲出液貯留や白血球浸潤にほぼ同様の経過をたどるが、検出されたメディエーターは異なっていた。一方滲出液中のケモカインを調べると、両者共に、TNF(腫瘍壊死因子)、IL-1(インターロイキン-1)、IL-6(インターロイキン-6)、CINC(cytokine-induced neutrophil chemo attractant)が検出されて、白血球浸潤に役割を果たしていることが推定された。⁵²⁾ したがって、キニンは多くのオータコイドの中の1つとして、炎症反応の特に、血管透過性亢進に寄与していると考えられ、その証拠も見い出されている。しかしこの作用は他のメディエーターによっても代ることができることが分かり、生体機能の重複性が炎症反応においても発揮されていることが示された。

5. その他の生体制御とカリクレイン・キニン系

カリクレイン・キニン系特に腺性キニン系が血圧の制御に関係している可能性は古くから提唱されていたが、きちんとした証拠がなかった。最近キニノゲン欠損ラットを用いて、少なくとも高血圧の発症を抑制する機序に関係していることが分かった。すなわち、deoxycorticosterone(DOCA)-salt 負荷による高血圧の発症実験において、キニノゲン欠損ラットは正常ラットに比べて、有意に早く高血圧を発症することが示された。⁵³⁾ さらに、この時作用しているキニンは腺性カリクレインによって低分子キニノゲンから産生されるブラジキニンであることが分かっている。^{54, 55)}

腺性カリクレインと血圧制御については、米国のChaoらが腺性カリクレインのトランスジェニックマウスを作成したところ、このマウスは低血圧傾向を示していることが報告されている。⁵⁶⁾ また彼らの発見したカリクレイン結合タンパク、カリスタチンはセリンプロテアーゼのインヒビターでもあり、このトランスジェニックマウスではエンドトキシンショックにとって有利であることが調べられている。⁵⁷⁾

6. ブラジキニン受容体とアンタゴニスト

ブラジキニンは生体内の半減期が短く、ほとんどが分解されて、特にキナーゼIの作用により、C端のアルギニンがはずれたdes-Arg-bradykinin(des-Arg-BK, dA-BK)となるが、これはブラジキニンの活性をほとんど示さないことが知られている。しかし唯一の活性が、摘出ウサギ動脈の収縮作用で、Regoliらがある条件下でのみ、この反応が起こることを報告した。⁵⁸⁾ 彼らは、なぜか従来からのブラジキニンの生物活性に関係した受容体をB2、dA-BKが反応する受容体を、B1受容体と命名した。⁵⁹⁾ 最近これらの2つの受容体が、次々に、ヒト、マウス、ウサギ、ラットにおいてクローニングされ、存在が明らかとなった。⁶⁰⁻⁶²⁾ しかしB1-受容体の実体とその役割については依然としてはっきりしていない。いくつかの活性が報告されてきており、我々も、エンドトキシン処理したラットにおいて、正常では全く反応しないdA-BKが血圧下降を示すことを見い出した。⁶³⁾ この受容体の発現は慢性の病態との関係が考えられるが、研

究はこれからであろうと期待される。

また、最近ペプチド性,⁶⁴⁾ 非ペプチド性⁶⁵⁾ の強力なブラジキニンアンタゴニストが開発されていろいろなモデルにおいて検討されつつある。これらの研究からキニンの生体における役割が更に解明されることが期待される。

引 用 文 献

- 1) Frey E. K., Kraut H., Werle E., "Das Kallikrein-Kinin System und Seine Inhibitoren," Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, 1968, p. 1.
- 2) Rocha e Silva M., Beraldo W. T., Rosenfeld G., *Am. J. Physiol.*, **156**, 261 (1949).
- 3) Elliott D. F., "Bradykinin, kallidin and kallikrein, Handbook of Experimental Pharmacology XXV," ed. by Erdös E. G., Wilde A. F., Springer-Verlag, Berlin, 1970, p. 7.
- 4) 鈴木友二, 鹿取 信, "キニンとその周辺," 中外医学社, 1972, p. 1.
- 5) Kato H., Nagasawa S., Iwanaga S., "HMW and LMW kininogens," *Methods in Enzymology*, **80**, pt C: 172 (1981).
- 6) 守屋 寛, 阿部圭志, "カリクレイン・キニン," 講談社サイエンティフィク, 東京, 1982, p. 1.
- 7) Pisano J. J., "Bradykinin, Kallidin and Kallikrein, Handbook of Experimental Pharmacology XXV Suppl," ed. by Erdös E. G. Springer-Verlag, Berlin, 1979, p. 273.
- 8) Tamura Z., Nakajima T., Nakayama T., Pisano J. J., Udenfriend S., *Anal. Biochem.*, **52**, 595 (1973).
- 9) Nakajima T., Yasuhara T., Horikawa R., Pisano J. J., Erspamer V., *Adv. Exp. Med. Biol.*, **247A**, 215 (1989).
- 10) Nustad K., Orstavik T. B., Pierce J. V., *General Pharmacol.*, **9**, 1 (1978).
- 11) Webster M. E., *Fed. Proc.*, **27**, 84 (1968).
- 12) Eisen V., Vogt W., "Bradykinin, Kallidin and Kallikrein, Handbook of Experimental Pharmacology XXV," ed. by Erdos E. G., Wilde A. F., Springer-Verlag, Berlin, 1970, p. 88.
- 13) McMullen B. A., Fujikawa K., Davie E. W., *Biochemistry*, **30**, 2050 (1991).
- 14) 加藤久雄, "キニンとアンギオテンシン 生体調節の分子機構," 大石幸子, 加藤久雄, 三宅可浩, 講談社サイエンティフィク, 東京, 1994, p. 38.
- 15) Beaubien G., Rosinski-Chupin I., Mattei M. G., Mbikay M., Chretien M., Seidah N. G., *Biochemistry*, **30**, 1628 (1991).
- 16) van Leeuwen B. H., Evans B. A., Tregear G. W., Richards R. I., *J. Biol. Chem.*, **261**, 5529 (1986).
- 17) Kato H., Enjyoji K., Miyata T., Hayashi I., Oh-ishi S., Iwanaga S., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **127**, 289 (1985).
- 18) Sueyoshi T., Uwai M., Itoh N., Okamoto H., Muta T., Tokunaga F., Takada K., Iwanaga S., *J. Biol. Chem.*, **265**, 10030 (1990).
- 19) Webster M. E., Pierce J. V., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **104**, 91 (1963).
- 20) Colman R., Wong P. Y., "Bradykinin, Kallidin and Kallikrein, Handbook of Experimental Pharmacology XXV Suppl," ed. by Erdös E. G., Springer-Verlag, Berlin, 1979, p. 569.
- 21) 大石幸子, "キニンとアンギオテンシン 生体調節の分子機構," 大石幸子, 加藤久雄,

- 三宅可浩, 講談社サイエンティフィク, 東京, 1994, p. 11.
- 22) Ratnoff O. D., *J. Clin. Invest.*, **34**, 602 (1955).
 - 23) Halbmayer W-M., Haushofer A., Schon R., Mannhalter C., Strohmer E., Baumgarten K., Fischer M., *Thrombosis Haemost.*, **71**, 68 (1994).
 - 24) Ratnoff O. D., Colopy J. E., *Progr. Hematol.*, **5**, 204 (1966).
 - 25) Hathaway W. E., Belhasen L. P., Hathaway H. S., *Blood*, **26**, 521 (1965).
 - 26) Wuepper K. D., *J. Exp. Med.*, **138**, 1345 (1973).
 - 27) Saito H., Ratnoff O. D., Waldmann R., Abraham J. P., *J. Clin. Invest.*, **55**, 1082 (1975).
 - 28) Lacombe M-J., Varet B., Levy J-P., *Blood*, **46**, 761 (1975).
 - 29) Wuepper K. D., Miller D. R., Lacombe M-J., *J. Clin. Invest.*, **56**, 1663 (1975).
 - 30) Colman R. W., Bagdasarian A., Talamo R. C., Scott C. F., Seavey M., Guimaraes J. A., Pierce J. V., Kaplam A. P., *J. Clin. Invest.*, **56**, 1650 (1975).
 - 31) Hayashi H., Koya H., Kitajima K., Kimura I., *Acta Med. Okayama*, **32**, 81 (1978).
 - 32) Oh-ishi S., Ueno A., Uchida Y., Katori M., Hisatomo H., Koya K., Kitajima K., Kimura I., *Tohoku J. Exp. Med.*, **133**, 67 (1981).
 - 33) Nakamura K., Iijima K., Fukuda C., Kadowaki H., Ikoma H., Oh-ishi S., Uchida Y., Katori M., *Acta Haemat. Jpn.*, **48**, 1473 (1985).
 - 34) Mandle R. J., Colma R. W., Kaplan A., *Proc Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **73**, 4179 (1976).
 - 35) Randolph J. F., Center S. A., Dodds W. J., *Cornell Vet.*, **76**, 3 (1986).
 - 36) Geor R. J., Jackson M. L., Lewis K. D., Fretz P. B., *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **197**, 741 (1990).
 - 37) Damas J., Adam A., *Experientia*, **36**, 586 (1980).
 - 38) 大石幸子, 日薬理誌, **101**, 209 (1993).
 - 39) Hayashi I., Oh-ishi S., *J. Biochem. (Tokyo)*, **113**, 531 (1993).
 - 40) Hayashi I., Hoshiko S., Makabe O., Oh-ishi S., *J. Biol. Chem.*, **268**, 17219 (1993).
 - 41) Cheung P. P., Kunapuli S. P., Watchfogel Y. T., Scott C. F., Colman R. W., *Blood*, **78**, Suppl. 1, 391a (1991).
 - 42) Donaldson V. H., Evans R. R., *Am. J. Med.*, **35**, 37 (1963).
 - 43) Landerman N. S., Webster M. E., Becker E. L., Ratcliff H. E., *J. Allergy*, **33**, 316 (1962).
 - 44) MacKay M. E., Miles A. A., Schachter M., Wilhelm D. L., *Nature (London)*, **172**, 714 (1953).
 - 45) Oh-ishi S., Webster M. E., *Biochem. Pharmacol.*, **24**, 591 (1975).
 - 46) Armstrong D., "Bradykinin, Kallidin and Kallikrein, Handbook of Experimental Pharmacology XXV," ed. by Erdos E. G., Wilde A. F., Springer-Verlag, Berlin, 1970, p. 441.
 - 47) Oh-ishi S., Hayashi I., Utsunomiya I., Hayashi M., Yamaki K., Yamasu A., Nakano T., *Agent. Action.*, **21**, 384 (1987).
 - 48) 大石幸子, 日薬理誌, **110**, 59 (1997).
 - 49) Oh-ishi S., Hayashi I., Hayashi M., Yamaki K., Yamasu A., Nakano T., Utsunomiya I., Nagashima Y., *Agent. Action*, **18**, 450 (1986).
 - 50) Hayashi M., Imai Y., Naraba H., Tomoda H., Omura S., Oh-ishi S., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **188**, 1280 (1992).

- 51) Imai Y., Hayashi M., Oh-ishi S., *Jpn. J. Pharmacol.*, **57**, 225 (1991).
- 52) Utsunomiya I., Nagai S., Oh-ishi S., *J. Immunol.*, **147**, 1803 (1991).
- 53) Majima M., Katori M., Hanazuka M., Mizogami S., Nakano T., Nakao Y., Mikami R., Uryu H., Okamura R., Mohsin S. S. J., Oh-ishi S., *Hypertension*, **17**, 806 (1991).
- 54) Hagiwara Y., Kojima M., Hayashi I., Oh-ishi S., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **204**, 1219 (1994).
- 55) Hagiwara Y., Kojima M., Kuraishi T., Hayashi I., Miyata T., Oh-ishi S., *Life Sci.*, **57**, 997 (1995).
- 56) Song Q., Chao J., Chao L., *Exp. Hypertension*, **18**, 975 (1996).
- 57) Chao J., Chai K. X., Chen L-M., Xiong W., Chao S., Woodley-Miller C., Wang L., Lu H. S., Chao L., *J. Biol. Chem.*, **265**, 16394 (1990).
- 58) Regoli D., Marceau F., Barabe J., *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, **56**, 674 (1978).
- 59) Marceau F., *Immunopharmacol.*, **30**, 1 (1995).
- 60) McEachern A. E., Shelton E. R., Bhakta S., Obernolte R., Bach C., Zuppan P., Fujisaki J., Aldrich R. W., Jarnagin K., *Proc Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **88**, 7724 (1991).
- 61) Webb M., McIntyre P. E., *J. Neurochem.*, **62**, 1247 (1994).
- 62) Bachvarov D. R., Saint-Jacques E., Larrivee J-F., Levesque L., Rioux F., Drapeau G., Marceau F., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **275**, 1623 (1995).
- 63) Tokumasu T., Ueno A., Oh-ishi S., *Eur. J. Pharmacol.*, **274**, 225 (1995).
- 64) Bathon J. M., Proud D., *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **31**, 129 (1991).
- 65) Asano M., Inamura N., Hatori C., Fujiwara T., Katayama A., Kayakiri H., Satoh S., Abe Y., Inoue T., Sawada Y., Nakahara K., Oku T., Okuhara M., *Br. J. Pharmacol.*, **120**, 617 (1997).