

# 生 理 活 性 ペ プ チ ド

—とくにブラディキニンおよびその関連化合物について—

大阪大学蛋白質研究所 林 恭 三

## はじめに

微量の物質を天然物から分離精製する方法や、その構造を決定する方法は近年に至り著しく進歩したが、これと相まって今迄正体のわからなかった多くの強い生理活性をもつ物質が相次いで見出されつつある。その結果発見者によっていろいろな名前と呼ばれてきた生理活性ペプチド類も化学的に再検討され、整理される段階に入っており、生理活性ペプチドという言葉もあまり漠然としすぎておりそれぞれ必要に応じてポリペプチド性抗生物質、ホルモン性生理活性ペプチド、血中の生理活性ペプチドなどと分けて呼ぶようになってきた。ここでは現在見出されているおもに血圧降下作用をもつブラディキニンとその関連化合物(表1)についてその概略を紹介することにする。

トリプシンやカリクレイン、蛇毒の酵素などの働きで血中に生理活性物質が遊離されることが見られているのは今世紀のはじめであるがそれらが血圧降下作用をもつペプチド性組織ホルモンのブラディキニンやカリジンであることが発見され、構造が明らかになったのは1960～1962年である。近時多くの研究者の目がこのような活性ペプチドに集まってきたのは、ブラディキニンが災症時に白血球凝集を促したり、外傷時に疼痛を感じさせたりする作用物質であり、腺組織の血流調整にもあずかるらしいことがわかってきたからである。現在こうした一群の活性ペプチドの生理的意義や遊離機構を解明し病態時におけるキニン類の異常な生成や働きを明らかにすることは生理学、薬理学、臨床医学などの大きな課題であると思われる。

キニンと呼ばれる活性ペプチドは一般に腸管、子宮、気管支などの平滑筋組織を強く収縮し、また血中に注入されると血圧を降下させ毛細血管の透過性を亢進させる。キニンという名は Rocha e Silva のブラディキニンの発見に始まる。すなわちブラディキニン(=slow move)という名は摘出モルモット腸管を収縮さす作用が、ヒスタミンやアセチルコリンなどに比べてゆっくりおこる

ことからつけられた。ブラディキニンやカリジンなどは血漿中でグロブリン蛋白から酵素的に遊離され血漿中で生成されるブラディキニン様作用物質は一般にプラスマキニンの名で呼ばれる。偏頭痛のときの血管拡張や痛みの原因になる可能性の考えられるノイロキニンも、偏頭痛患者の脳脊髄液をウシのグロブリンと保温したとき生成される。一方遊離状に存在しているキニン様物質もあり腸壁からの substance P, ハチ毒中のキニン, タコの唾液腺からのエレドイシン, カエルの皮膚からのフィサラミンなどはこうした例である。

これら一群の生理活性ペプチドは構造上似た点が多く、いずれも10個前後のアミノ酸残基が直鎖状にペプチド結合し、特異的な立体構造をもちつつ平滑筋の受容体との接触において生理活性をあらわすものと考えられるがこうした生理的、物理化学的な面からの研究も従来の酵素化学的な面をはっきり解明するためにすすめられている。一方ペプチド合成の技術も急速に進歩し自動合成法などの進展と相まって多くの構造類似体が合成されている。その結果化学構造と生理活性との関係についての研究も盛んになってきている。

## 〔I〕 哺乳動物の血中から見出されている作用ペプチド

### 1. ブラディキニン

1908年 Abelous および Bardier が尿中に血圧降下作用物質の存在することを見出した。これがキニン研究の端緒となった。1926年に Fray らはこの物質に注目して研究を始めたが、1937年に至り Werle らによってこのものの起源や生体内での意義について積極的な注意がはられるようになり、尿中のカリクレインがイヌの摘出腸管を収縮させる作用は、血漿を加えることによって著しく増すことが見出された。そして1948年には、カリクレインは血漿蛋白  $\alpha_2$ -グロブリンのキニノーゲンに作用してカリジンという活性ペプチドを遊離するという機構が明らかにされた。その後カリクレインは尿、膵臓、血液、唾液などにも存在することがわかり合成基質で調べた結果からアルギニンエステルを水解して、酵素とし

表 I ブラディキニンならびにそれに関連した血圧降下作用ペプチド

種類	構造	由来
I. 血中の母体蛋白から酵素的に生成するもの		
a. ブラディキニン	H·Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe-Arg·OH	キノーゲンとトリプシン, 蛇毒, 血漿カリクレインとの反応
b. カリジン	H·Lys-Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Phe-Arg·OH	キノーゲンと膵, 唾液カリクレインとの反応
c. メチオニルリジル ブラディキニン	H·Met-Lys-Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe-Arg·OH	プソイドグロブリン画分を酸性処理したのち中性で保温
d. キニンE, F, S	不明	ヒトのオイグロブリン画分から内因的な遊離系により生成
e. クロストリジン	不明	ウシの血漿グロブリンとクロストリジウム属の微生物のプロテアーゼとの反応
f. ノイロキニン	不明	ウシの血漿グロブリンとヒトの脳脊髄液との反応
g. Substance V	不明	ウシの血漿グロブリンとブタのレニンとの反応
h. オルニトキニン	不明	鳥類の血液と膵カリクレインとの反応
II. 遊離状に存在するもの		
i. エレドイシン	Pyr-Pro-Ser-Lys-Asp-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met·NH <sub>2</sub>	タコの唾液腺
j. フィサラミン	Pyr-Ala-Asp-Pro-Asp(HN <sub>2</sub> )-Lys-Phe-Tyr-Gly-Leu-Met·NH <sub>2</sub>	カエルの皮膚
k. フィロキニン	H·Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe-Arg-Tyr(SO <sub>3</sub> H)-Ile·OH	カエルの皮膚
l. Polistes Kinin	Pyr-Thr-Asp(NH <sub>2</sub> )-Lys-Lys-Lys-Leu-Arg-Gly-Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe-Arg·OH	ハチ毒中, 他に未定決のものがある
m. Val <sup>1</sup> -Thr <sup>6</sup> - ブラディキニン	H·Val-Pro-Pro-Gly-Phe-Thr-Pro-Phe-Arg·OH	カエルの皮膚
n. カエルリン	Pyr-Glu(NH <sub>2</sub> )-Asp-Tyr(SO <sub>3</sub> H)-Thr-Gly-Try-Met-Asp-Phe·NH <sub>2</sub>	カエルの皮膚
o. Uperolein	不明	
p. メリチン	H·Gly-Ile-Gly-Ala-Val-Leu-Lys-Val-Leu-Thr-Thr-Gly-Leu-Pro-Ala-Leu-Ile-Ser-Try-Ile-Lys-Arg-Lys-Arg-Glu(NH <sub>2</sub> )-Glu(NH <sub>2</sub> )·NH <sub>2</sub>	ミツバチの毒液
q. アパミン	$\frac{1}{2}$ Cys-Asp(NH <sub>2</sub> )- $\frac{1}{2}$ Cys-Lys-Ala-Pro-Glu-Thr-Ala-Leu- $\frac{1}{2}$ Cys-Ala-Arg-Arg- $\frac{1}{2}$ Cys-Glu(NH <sub>2</sub> )-Glu(NH <sub>2</sub> )-His·OH	ミツバチの毒液
r. Substance P	不明	腸, 神経組織
s. Substance U, Z	不明	ヒトの尿
III. その他		
t. コロストロキニン	不明	初乳と膵カリクレインとの反応

での働きをもつ蛋白質であることが知られた。

A. 遊離機構—ブラディキニンの遊離機構の研究は蛇毒やトリプシンやカリクレインの注射によるショック性血圧降下の観察から始まった。のちにカリクレインや蛇毒中の作用物質が蛋白水解酵素であることがわかってブラディキニンの母体蛋白はブラディキノーゲンと呼ばれ、キニン遊離能をもつこうした母体蛋白質を総称して

キノーゲンの名がつけられた。さらにカリクレインは血漿中で不活性なカリクレイノーゲンとして存在し、トリプシンで活性化されることも知られ、トリプシンによる血圧降下、膵炎時のショック性血圧降下などを血中で活性なカリクレインの異常な増量で説明する実験も行なわれた。一方血液をガラス粉に接触させたリアセトン、クロロホルムで処理すると生理活性物質を生じ、これを

カンタリジンでつくらせた水泡の底部に塗ると痛みを感じることから pain producing substance の名がつけられた。生理活性からみてこのものはブラディキニンと同一物質と考えられるに至ったが、このときもカリクレイノーゲンの活性化がおきており上記の処理でハーゲマン因子が活性化され、この活性化されたハーゲマン因子がカリクレイノーゲンを活性化ナカリクレインとすると考えられた。また蛇毒中にはブラディキニン遊離酵素はすでに活性化状態で存在するが、哺乳動物の唾液中のカリクレインも活性化状態で存在しこれが血中にはいるとキニノーゲンからキニンを遊離する。さらにまたトリプシンはカリクレインの活性化に働くほか、直接キニノーゲンに働いてブラディキニンを遊離する作用も強い。これらキニンの遊離機構を図1に要略した。

キニン部分はこのキニノーゲンのポリペプチド鎖の中央部にあつて、この点アンジオテンシンのアンジオテン

これらキニン遊離酵素が Arg-Ser 結合を切断するのは、これらの酵素がアルギニンエステルを水解する活性をもつことと関係づけられよう。血漿カリクレインや蛇毒のブラディキニン遊離酵素が Lys-Arg 結合を、一方腺などのカリクレインが Met-Lys 結合を切断するという特異性については今後の検討に待たねばならないが、カリジン、ブラディキニンのN末端付近の立体構造が酵素が働くために必要なことが知られてきている。血中で遊離したカリジンはアミノペプチターゼで Lys-Arg 結合が切断されてブラディキニンになる。他方血中にはカルボキシペプチダーゼB型の酵素カルボキシペプチダーゼNがあり、プラスマキニンのC末端 Phe-Arg 結合を切断してキニン活性を消失させる。

ウシのキニノーゲンは、N末端セリン、C末端ロイシンの一本鎖のポリペプチドからなり、6~7個の S-S 結合によって特定の高次構造が形づくられていて、キニ

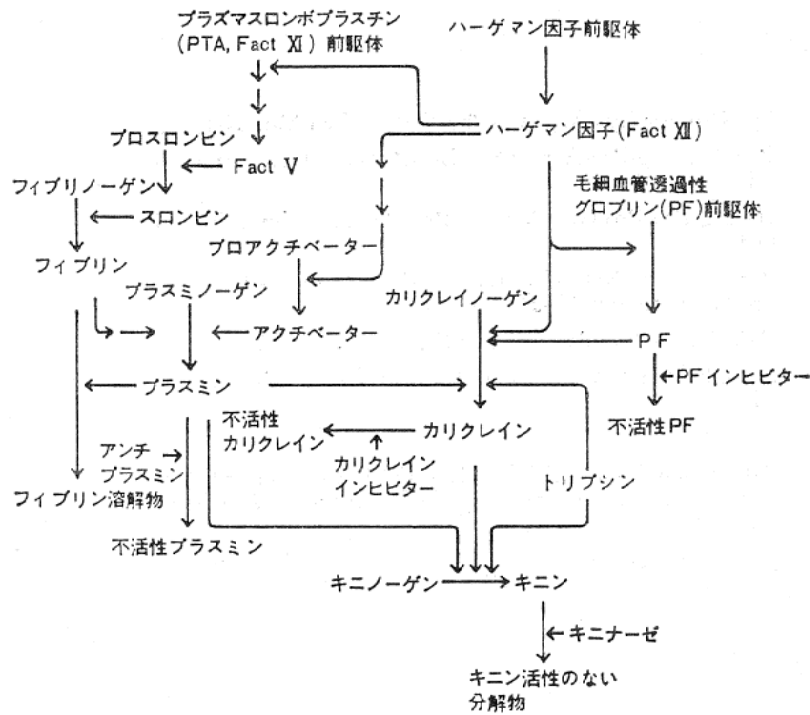


図1 血中でのプラスマキニンの生成機構

シノーゲン中での存在位置と様子がちがっている。蛇毒、トリプシンはキニノーゲン中の Lys-Arg と Arg-Ser の 2ヶ所のペプチド結合を切断してブラディキニンを、一方腺、尿、顎下腺のカリクレインは Met-Lys と Arg-Ser とを切断してカリジンを遊離する(図2)。なお血漿からアセトンやカゼインを用いて活性化されたカリクレインはトリプシンと同様にブラディキニンを遊離するという報告もあるが、その点では腺などのカリクレインとは異なる。

この部分はこの S-S 結合には含まれたループ上の部分にある。この S-S 結合で保持されている高次構造を、S-S 結合を還元したり、酸化的に切断することによって乱すと、もはや腺カリクレインの作用をうけなくなり、カリジンの遊離はみられない。

一方キニノーゲンからペプシン消化やブロムシアンによる化学的切断法によってキニンを含んだ活性フラグメントが分離されキニノーゲンの近辺の構造がかなり明らかになってきた。Habermann らはキニノーゲンをペプ

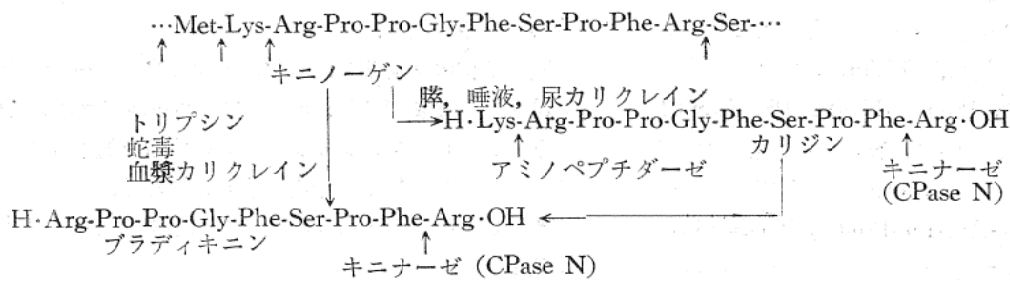


図2 ブラディキニンとカリジンの遊離機構

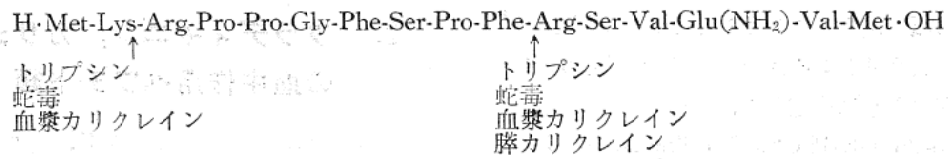


図3 ペプシトシンの構造とキニン遊離

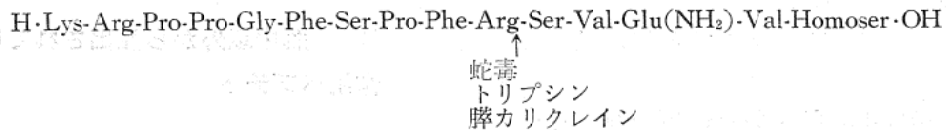


図4 ブロムシアンペプチドの構造とキニン遊離

シン消化することによってペプシトシンと称するフラグメントを分離し、このペプシトシン自体には活性がないが各種のキニン遊離酵素の作用でキニンが遊離してくることを報告し、ペプシトシンの構造を図3のものと考えた。膵カリクレインはペプシトシンの Arg-Ser 結合のみを切断してメチオニルリジルブラディキニンを遊離し、N末端の Met-Lys 結合は切断しない。一方著者らの研究室ではキナーゼをブロムシアンで処理しメチオン残基のC末端側を切断することにより、図4の構造をもつフラグメントを分離した。このフラグメントからは蛇毒、トリプシン、膵カリクレインの作用でキニンが遊離するが、いずれも Arg-Ser 結合のみを切断して、カリジンを遊離している。したがってキナーゼ中の Arg-Ser 結合をカリクレインが切断するにはキナーゼの特定の 高次構造は必要でなく、Met-Lys, Lys-Arg のペプチド結合の切断にキナーゼの構次構造が寄与しているものと考えられる。

血液をガラスと接触させたり、アセトンや酸と処理すればキニンが遊離してくる。しかし、最近ガラス接触によって活性化されたカリクレインはアセトン処理によって活性化されたカリクレインとは特異性のちがうことや、また血中にはキニン遊離酵素に対する特異性の点で区別される2種のキナーゼの存在することが証明される

など、血中でのキニン遊離系の多様性が示されてきた。一方生体内でのブラディキニン遊離をより高次の立場から、たとえば炎症のときなどブラディキニンを2相性の作用物質とする考え方も強くなってきている。すなわちヒスタミン遊離に伴ってまず毛細血管の透過性が亢進しそのため血漿蛋白が組織にはいり込み損傷をうけた細胞で生成されたカリクレインがブラディキニンを遊離するとするものである。このキニン類の遊離機構の研究から消炎作用物質をはじめ解熱剤などの作用発現機構が解明されることも期待される。

B. プラズマキニンの分離—蛇毒やトリプシンによるヒスタミンの遊離を研究していた Rocha e Silva は1949年マムシ科の蛇毒やトリプシンをウシのグロブリン画分(0.3~0.5硫酸飽和)に働かせると、モルモットの摘出回腸を収縮させる物質(ブラディキニン)が遊離してくることをみとめた。血漿中に遊離してきたブラディキニンは微量なためとこれを分解する酵素が含まれていたため分離製精は困難であった。しかしペプチド化学の進展に伴って微量物質の分離、分析法もすみブラディキニンはその強い生理活性を目安に分離製精が行なわれた。1960年 Elliott らは酸性処理して分解酵素を失活させたウシのグロブリン画分にトリプシンを働かせてブラディキニンを遊離させさらにエタノー

ルで除蛋白し、向流分配法、CM-セルローズクロマトグラフィー、電気泳動法を組み合わせることによりブラディキニンを経製した。最初に、Elliott らはブラディキニンの構造を H·Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Phe-ArgOH としたが、Boissonas らによって合成された前記の構造のペプチドは生理活性がなく構造類似体として合成されたもののうちの1つで H·Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe-ArgOH の構造をもつものが天然のブラディキニンと同じ生理活性を示した。かくしてブラディキニンの構造は合成的に決定された。

Webster らは尿カリクレインとヒトの血漿と反応させ、Werle らは顎下腺カリクレインとウシの血漿とを反応させてそれぞれカリジンを遊離させて分離し、1961年その構造をつぎのように決定した。

H·Lys-Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe-Arg·OH

さらに1963年 Elliott らはウシのプロソイドグロブリン画分を PH2 で酸性処理したのち中性で保温すると新しいプラスマキニンが生成することを見とめそれが下に示したメチオニルリジルブラディキニンであることを証明した。

H·Met-Lys-Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe-Arg·OH

これはウシのプロソイドグロブリン画分中にあるカリクレイノーゲンが酸性処理によって活性化されキニノーゲンに働いて上のキニンを遊離したものと考えられる。

上にのべてきた3種のキニン類は薬理的には同じ活性を示しその作用は一般にはブラディキニンで代表される。しかし、*in vivo* での生理活性の強さを比較するとブラディキニンよりもカリジンの方が強く、逆に *in vitro* での活性、たとえばモルモットの摘出回腸の収縮では3者の中ブラディキニンがもっとも強くカリジンの2倍の活性を示している。ブラディキニンのおもな生理活性と最少有効量はつぎのとおりである。

摘出モルモット回腸の収縮	: 0.1 $\mu$ g/ml
摘出ラット子宮の収縮	: 0.1~0.2 $\mu$ g/ml
血圧降下	: 0.4 $\mu$ g/kg
毛細血管の透過性亢進	: 1~10 $\mu$ g/ml

C. ブラディキニンの構造と活性との関係—ブラディキニンは前にもふれたように合成面からその構造が決定されたもので、そののちまだ数年を経たのみであるが、すでに数多くの同族体が合成されている。これらの合成品をつかいその構造と活性との関係が明らかになりつつあるがそれらを要略するとつぎのようになる。

(a) 1, 9位のアルギニンは必須でこれを除くかD型にすると活性は著しく低下する。

(b) 2, 3, 4, 6 - 位のアミノ酸は活性とそれほど関

係がない。しかし3位のプロリンはこれをD型にすると著しく作用を失う。

(c) 7位のプロリン, 5位, 8位のフェニールアラニンは活性に必要である。8位のフェニールアラニンをO-メトキシチロジンかロイシンで置換すると低濃度ではブラディキニンに拮抗作用を示すものになる。

(d) C末を延長するか酸アミド体とすると活性は著しく低下する。

(e) N末アミノ基をアセチル基で保護しても、N末側のペプチド鎖を延長しても活性はそれほど減少しない。

## 2. ブラディキニン, カリジン以外の血中作用ペプチド類

これらのものの中にはキニンF, キニンE, キニンS, クロストリジン, ノイロキニン, Substance V, オルニトキニンなどがあるが構造もわかっていないので表Iの由来のみにとどめる。

### 〔II〕 血中以外から見出されている血圧降下作用ペプチド

#### 1. エレドイシン (Eledoisin)

1962年に Erspamer は *Eledone moschata*, *Eledone aldrovandi* などのタコ類の唾液腺からメタノール抽出、向流分配などによって血圧降下作用をもつペプチド性生理活性物質を分離し、その構造を表1のごとくきめこのものにエレドイシンと命名した。

その構造からみてわかるようにカルボキシペプチダーゼやアミノペプチダーゼによっては分解されずトリプシンやキモトリプシンにより分解される。この点ブラディキニン, カリジンなどのプラスマキニン類と区別される。薬理作用の面でもニワトリの盲腸, シロネズミの十二指腸に対する作用が下記のように異なっておりこの点からも区別される。

#### ブラディキニンとエレドイシンの薬理作用の比較

	ブラディキニン	エレドイシン
哺乳類の血圧	下降	下降
ニワトリの血圧	上昇	上昇
疼痛	強	強
毛細血管透過性	増大	増大
子宮筋および大部分の平滑筋	収縮	収縮
ニワトリの盲腸	弛緩	収縮
シロネズミの十二指腸	弛緩	収縮

エレドイシンの平滑筋収縮作用, 血圧降下作用は極めて強くイヌを例にとると 0.5~2ng/kg (ナノグラム,

ng, とは mg の 10 万分の 1 の注射でも血圧降下がみられ血圧降下の程度や持続は薬物量と比例する。イヌに 10~15ng/kg を皮下注射すると 6~16 時間にわたって血圧降下がつづく。また 10~20 $\mu$ g のエレドイシンは 100 $\mu$ g のノルアドレナリンと同程度の、また 1~2 $\mu$ g のエレドイシンは 3~10 $\mu$ g のアンジオテンシンの血圧上昇作用に拮抗する。

エレドイシンの合成はブラディキニンよりも容易なので 200 種以上の構造類似体が合成され、その結果化学構造と構造の関係も明らかにされつつある。

## 2. フィサラミン (Physalaemin)

古くから日本でもカエルの神経筋標本をつくる時にカエルの皮膚を切ったハサミは別にしようという話が伝えられていた。Erspamer は 1962 年中南米のカエルの皮膚にブラディキニン様の作用ペプチドが存在することを見出しフィサラミンと名づけた。1964 年に至って南米産カエル (*Physalaemus fuscumculatum*) の皮膚の 80% メタノール抽出物を酸化アルミナ、向流分配法などで精製しクロマト的にも電気泳動的にも単一なものとして分離することに成功した。その構造は常法にしたがって酸部分水解法と酵素水解法によって決定され Bernardi らにより合成的にも確認されている。

フィサラミンの最も著明な薬理作用は強力な血圧降下作用と平滑筋の収縮作用でイヌやウサギではエレドイシンの 3~4 倍強い。フィサラミンはエレドイシンほど作用持続時間は長くなく血中あるいは心臓および肝臓のホモジネートで速かに分解される。

フィサラミンの化学構造はエレドイシンとよく似ており、1, 7, 9, 10, 11 位のアミノ酸が同じで構成アミノ酸の数もともに 11 個である。両者の薬理作用が類似しているのはこのような構造類似性によるものと思われる。

## 3. フィロキニン (Phyllokinin)

1966 年 Erspamer は南アメリカ産の樹上に生棲するカエル (*Phyllomedusa rohdei*) の皮膚に 3 種の活性ペプチドの存在することをみとめ、その中の 1 種の構造を決定しフィロキニンと命名した。この構造には 2 つの特徴がある。その 1 つはフィブリノペプチド B, ガストリン-II, カエルリンなどと同じくチロジンの水酸基が  $-OSO_3H$  となっていることで他の 1 つはブラディキニンの C 末に 2 個のアミノ酸が付加していることでブラディキニンの同族体として C 末にアミノ酸が付加した同族体が天然から分離されたのはこれがはじめてである。

イヌの血圧降下作用に関してはブラディキニンより強

力で、この血圧降下作用は一般に持続的であるが、平滑筋に対する作用は弱いようである。

## 4. ハチ毒のキニン (Polistes Kinin)

1954 年 Jaques らはクロスズメバチ *Vespa vulgaris* の毒中にカリジン, ブラディキニン様作用物質が存在することを見出した。またモンズズメバチ *Vespa crabro* からは大量のヒスタミン, セロトニン以外にアセチルコリンと別種のブラディキニン様活性ペプチドが存在することが知られている。しかしこれらの構造はわかっていない。アメリカ産アシナガバチの *Polistes annularis*, *P. fuscatus*, *P. exclamans* 毒も続いて研究され、そのうちの主なペプチドの全構造が決定され *olistes Kinin 3* と命名された。このペプチドは 18 個のアミノ酸からなり C 末端の 9 個のアミノ酸はブラディキニンからなっている。活性の本体はブラディキニン部分によるといわれている。一方 *Polistes Kinin* のキニノーゲンの検討も行なわれているが現在のところその存在は証明されていない。

## 5. Val<sup>1</sup>-Thr<sup>6</sup>-ブラディキニン

日本産のトノサマガエル *Rana nigromaculata* の皮膚中の活性ペプチドが中島らにより検索され新しいブラディキニン様物質が単離されて構造がきめられた。このものはブラディキニンの 1 番目のアルギニンがバリンに、6 番目のセリンがスレオニンに置換された特異的な構造をもっている。慣用名はつけられていない。

## 6. カエルリン (Caerlein)

Erspamer および Anastasi はオーストラリア産のカエル *Hyla caerulea* の皮膚中にイヌの血圧を降下させる作用ペプチドがあることをみつけこれにカエルリンと命名した。1 匹のカエルに約 3,000 $\mu$ g 含まれているといわれている。このペプチドは 10 個のアミノ酸からなり両末端とも保護されているがエレドイシンと共通のアミノ酸配列はない。フィロキニンのごとくチロシン-O-スルフェートをふくみ強酸性である。最も大きな特徴は C 末端の 6 個のアミノ酸の配列がガストリン, コレチストキニン (=パンクレオザイミン?) と共通なことである。

イヌに対して 0.01~0.1ng/kg で持続性の低血圧をおこさせるほか、ガストリン様作用をもち胆嚢, 膵, 消化管に対する作用が強く同時に肝からの胆汁排泄増加もみとめられる。無麻酔犬に対して 0.5 $\mu$ g/kg の静脈注射で嘔吐をおこさせ、そのガストリン様作用はヒトのガストリンの 10~50 倍強力である。このような作用物質が皮膚

中にあるのはおもしろい。このほか数種のものがカエルの皮膚中に存在することが確認されているが構造はまだ決定していない。

## 7. メリチン (Melittin)

ヨーロッパ産ミツバチ *Apis mellifera* の毒液から2種類の生理活性ペプチドが単離され、その主成分のメリチンの構造が決定された。メリチンは26個のアミノ酸からなりその血圧降下作用は強くないが表面張力を低下させる作用をもち、このために血液中では強い溶血毒として働くと考えられている。これは構造式からわかるように1番目のアミノ酸から20番目のアミノ酸までは脂溶性の大きいものが多いのに反し、21から26番目までは逆に水溶性の大きい塩基性のアミノ酸があるためと考えられる。

Schröder らにより1番目から20番目までは天然のメリチンと同じアミノ酸配列をもつが21番目から27番目までが  $-Ser-Arg-Lys-Lys-Arg-Glu(NH_2)-Glu(NH_2)-OH$  のアミノ酸配列をもつメリチン同族体が合成されているがこのものの溶血作用は天然の約 $\frac{1}{2}$ である。

## 8. アパミン (Apamin)

メリチンと同じく Habermann によりミツバチの毒から分離された中枢神経に特異的に作用する一種の活性ペプチドである。18個のアミノ酸残基からなり、その中に半シスチン残基が4分子ふくまれている。構造は種々の蛋白分解酵素による消化法でえられたペプチドの組合わせて表Iのように決定されたが、 $-S-S-$ 結合を切断すると活性は失われるといわれている。この点サソリ毒、コブラ毒中の神経毒とよく似ている。

## 9. Substance P

Substance P の研究は今から約37年前に小腸や脳組織のエタノール抽出液がウサギの血圧をさげ摘出空腸を収縮することが von Euler と Gaddum により見出されたことにはじまる。そののち多くの研究者によって研究が進められているが、その平滑筋収縮作用、血圧降下作用とあわせて神経活動に深い関係をもつことが注目されている。その分布はひろく、魚類、両棲類をはじめ哺乳動物にいたるほとんどの動物の腸管と神経系にみられ神経系に関係ある作用[物質と考えられている。また、Lembeck は脳中より結合型 Substance P を分離しているが、このものはそれ自身では不活性であるが酸処理によって活性化される。

Substance P の精製は①脳、小腸にのみ存在し、その含量が100kg中1mgときわめて低く②イオン交換樹

脂、アルミナ、セルローズ粉末などに吸着して溶離しにくい。③抽出の際に類似の挙動をするペプチドが臓器中に多い。④ Substance P は一種ではなく数種の混合物で相互の分離はむずかしい。⑤不安定である、などの理由により容易ではない。最近 Zuber は硫酸分画、Sephadex G-25, CM-Sephadex, ペーパークロマトグラフ法で順次精製しクロマト的に単一と思われるものの分離に成功しているという。

一方薬理作用の発現、持続、酵素による活性の消失の様子およびアミノ酸組成がエレドイシンとにていることから Substance P はその活性部分としてエレドイシンを分子中に含むものとする考えも出てきている。

## 10. 尿キニン (Substance U, Z)

尿中に新しい血圧降下作用をもつペプチドが存在することが Werle らおよび Gomes により見出されて Substance Z と命名された。さらにこの物質はその後 Substance Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub> の2種に分離されているが詳細な報告はない。またイヌの尿中からも同じような生理活性物質が分離されこれは Substance U と呼ばれているがこれらの化学的性質は明らかではない。

## 11. その他

Werle はウシの初乳の中にキニンの母体があるとした。この母体は血清で処理することによりキニンを遊離するがここに遊離されたキニンをコロストロキニンと呼ぶ。ブラディキニンはヒトの血清で処理すると30分後にはほとんど活性を失うがコロストロキニンは同じ条件で活性を失わない。しかしその化学的性質は明らかではない。

このほか新鮮な羊水および新生児の初尿の中にブラディキニン様作用物質が存在することやブラディキニンよりもはるかに高分子量の生理活性物質がヒトの血漿を酸性処理すると生成することが知られているがこれらキニンの分離の研究は進んでいない。

おわりに

現在キニン類の研究は(i)キニン類似体の化学的合成による構造と活性との関係およびキニン拮抗物質の合成(ii)キニンの生理的役割および病的状態における役割に関する生理学的研究(iii)血中および組織からのキニンの酵素的遊離機構に関する研究に分けられる。

このようにしてえられた知識をもとにして従来その存在がわかっていなかった新しいキニン様物質、およびその遊離機構もつぎつぎと解明されその生体内での生理的役割も明らかになる日も近いことと思う。