

講座

カリクレイン-キニン系—とくにブラジキニンの炎症における役割について—

内田 泰弘*

はじめに

カリクレインの研究は Frey (1926)¹⁾ の尿中からの血圧降下物質の発見に始まり、1930年には Kraut, Frey, Werle ら²⁾ がこれと同種のものが脾臓に多く含まれていることを見出した。この活性物質を脾のギリシア名“カリクレアス kallikreas” にちなんで“カリクレイン kallikrein” と命名した。彼らはカリクレイン自身が直接血圧を下げる作用を有するものと考えていた。更に研究を進めた結果、カリクレインは酵素として血清タンパク質に作用し、遊離される物質の“カリジン kallidin” が血圧を下げる作用を持っていることが明らかになった³⁾。今日までに歴大なカリクレインに関する研究報告はあるが、カリクレインには血漿カリクレインおよび脾臓、唾液腺などの腺性カリクレインの2種が存在する。

一方、1949年に Rocha e Silva ら⁴⁾ はグロブリン画分(30~45%の硫安画分)と蛇毒を反応させるとモルモットの摘出回腸臓器をゆっくりと収縮させる物質の“ブラジキニン bradykinin” を発見した。1960年、ブラジキニンの構造決定がなされた⁵⁾ ことにより、ブラジキニンの生理学的・薬理学的役割に対する多くの研究が行われた。

最近、血漿プレカリクレインの欠損⁶⁾ および高分子キヌノゲン^{7~10)} の欠損した患者が発見されたことにより、血漿カリクレイン-キニン系が内因系血液凝固反応の開始に重要な役割を演じている

ことが生化学的研究によって確立されつつある。

病態におけるカリクレイン-キニン系の関与を推論している論文は多くあるが、活性化されたカリクレインおよび遊離キニンは直ちに不活化されるためにこれらの測定は非常に困難であるので生体内における役割は必ずしも明確でない。ごく最近になって血漿プレカリクレイン¹¹⁾ およびキヌノゲン^{12~14)} の測定法が確立したことにより炎症および病態などにおけるブラジキニンの関与についても解明されつつある。

本論では血漿キニン、とくにブラジキニンの遊離、薬理作用、および炎症における役割を中心に述べてみたい。カリクレイン-キニン系については多くの優れた総説^{15~19)} があるので詳しく知りたい方は参照されたい。

I. 血漿カリクレイン-キニン系の活性化とキニンの遊離

生体内でキヌノゲンよりキニンを遊離する酵素としては多くの存在が知られているが、おもなものは血漿カリクレインおよび腺性カリクレインがある。図1に血漿カリクレイン-キニン系の活性化およびキニン遊離の模式図を示す。

カリクレインの基質となるキヌノゲンには高分子および低分子キヌノゲンの2種が血漿中に存在する。血漿カリクレインは高分子キヌノゲンのみ作用し、ブラジキニンを遊離する。腺性カリクレインは高分子および低分子キヌノゲン両方に作用してカリジン(リジル・ブラジキニン)を遊離する。

* 北里大学医学部薬理学教室

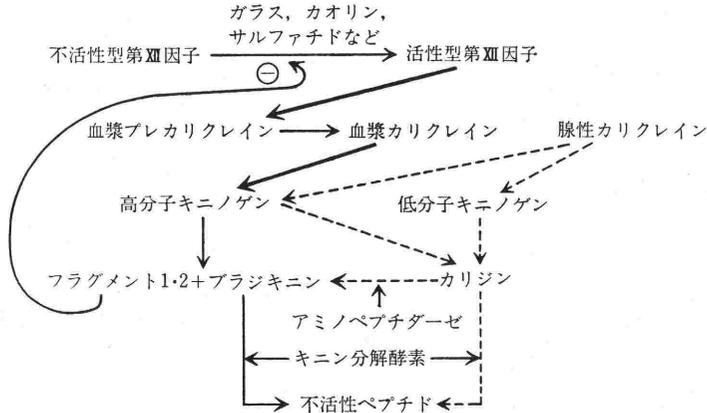


図 1. 血漿カリクレイン-キニン系の活性化およびキニンの生成

このカリジンは直ちにアミノペプチダーゼにより N 端のリジン基が切れブラジキニンとなる。実際に生体内で活性を示すのはブラジキニンと考へても差し支えない。血漿カリクレインは通常、不活性型の血漿プレカリクレインとして血中に存在するが、負に荷電された異種表面（ガラス、カオリン、およびウシ脳より抽出されたサルファチドなどがある。しかし、生体内物質についてはいまだはっきりと同定されてない。）に接触すると血液凝固系第 XII 因子（第 XII 因子、Hageman 因子）が活性型の第 XII 因子となり、この作用により血漿プレカリクレインは血漿カリクレインとなる。この活性化された血漿カリクレインは高分子キノゲンにのみ作用し、ブラジキニンとともにヒスチジン分子を多く含んだフラグメント（フラグメント 1・2）を遊離する。この遊離されたフラグメント 1・2 は第 XII 因子の活性化に対して負のフィードバック作用を持ち、第 XII 因子の接触活性化を抑制する²⁰⁾。遊離したブラジキニンはキニン分解酵素により直ちに分解され活性を失う。ブラジキニンの血中での半減期は約 17 秒と非常に不安定であり、かつ、肺を 1 回通過するとその約 70~80% が分解される。活性化された血漿カリクレインも生体内に多く存在するプロテアーゼインヒビターによ

り直ちに不活化されるので遊離の血漿カリクレインおよびブラジキニンの測定は不可能である。

内因系血液凝固系とキニン生成系はともに第 XII 因子により開始されるが、この両系は互いに関係がないと考えられていた。しかし、血漿プレカリクレインの欠損⁹⁾、高分子キノゲンの欠損⁷⁻¹⁰⁾した患者が発見されたことを契機にして、これらの因子が第 XII 因子の接触活性化に必須であることが明らかにされた^{21, 22)}。すなわち、第 XII 因子の活性化に始まる内因系血液凝固系の開始には第 XII 因子、第 XI 因子、血漿プレカリクレインのほかにも高分子キノゲンおよび負に荷電した異種表面を cofactor として必要とする。このように、キニン生成系と内因系血液凝固系が密接に関連していることが見出された。

腺性カリクレインは生体内の唾液腺^{23, 24)}、膵臓²⁵⁾、胃²⁶⁾、腎臓²⁷⁾、尿²⁸⁾などの組織に含まれており、その酵素学的性質は比較的明らかにされているが、生理学的役割については今後の研究によって解明されることと思う。

II. ブラジキニンの薬理作用

血漿キニンにはブラジキニン、カリジン、メチオニル・リジル・ブラジキニンの 3 種があり、これ

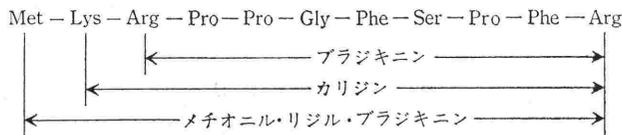


図 2. 3 種の血漿キニンの構造式

らの構造式を図2に示す。

ブラジキニンは血漿カリクレイン、トリプシン、蛇毒 (*Bothrops jararaca*) により、カリジンは腺性カリクレインなどにより遊離される。メチオニル・リジル・ブラジキニンは Elliot と Lewis²⁹⁾ によって見いだされたもので、ウシのブソイドグロブリン画分を塩酸性処理した後にえられた物質である。これ以外にも多くの降圧ペプチドが種々の動物 (カエル, タコなど) より見いだされているが詳しくは他の総説¹⁸⁾を参照されたい。

ブラジキニンの薬理作用については歴大な報告があるが、ここでは、おもに炎症反応に関連した薬理作用について記す。ブラジキニンは Rocha e Silva ら⁴⁾ によって発見され、摘出平滑筋臓器のモルモット回腸を“ゆっくり”“動かす”物質という“bradys”“kinein”から命名された。モルモット回腸、ラット子宮などの摘出平滑筋臓器を収縮 (ラット十二指腸は弛緩) する。この作用を利用してブラジキニンの生物検定が行われている。ブラジキニンを静脈内注射すると強い全身血圧下降作用を示すが、動脈内注射にするとこの作用は5~10倍活性は上昇する。これはブラジキニンが肺通過により分解されるためである。また、ブラジキニンは副腎髄質よりカテコールアミン遊離を起こす作用もある。

炎症反応での発赤・浮腫などと非常に関係深い

作用としてブラジキニンは血管拡張作用とともに強力な血管透過性亢進作用を有する (図3)。ウサギにあらかじめ色素のポンタミン スカイブルーを静脈内注射し、腹部皮膚の毛を刈った後に各種の chemical mediators を皮内注射した。60分後に放血致死させた後、局所の皮膚を切り取って漏出色素量を抽出・測定した³⁰⁾。ブラジキニンは他の chemical mediators のヒスタミン、プロスタグランジン (PG) にくらべ強い血管透過性亢進作用を示した。ブラジキニンの血管透過性亢進作用は PGE₂ およびアラキドン酸 (PGの前駆体)³⁰⁾、PGI₂³¹⁾により強く増強された。アラキドン酸によるブラジキニンの血管透過性亢進増強作用はインドメタシン (アラキドン酸からPGへの生合成阻害薬)の前投与により抑制されたが、PGE₂のこの増強作用には著明な影響を及ぼさなかった。

ラット拳擧筋を用いてブラジキニンによる血漿蛋白質の血管外への漏出部位を観察した³²⁾。ラットにあらかじめ炭素粒子を静脈内注射し、ブラジキニン0.5 μ gを拳擧筋に注射すると炭素粒子の沈着部位は細静脈のみであった。これはブラジキニンが細静脈においてのみ血漿成分を血管外に漏出させることを示している。Majno³³⁾はすでにヒスタミンを用いた実験において同様な結果を報告している。

ブラジキニンの発痛作用を詳しく報告したのは

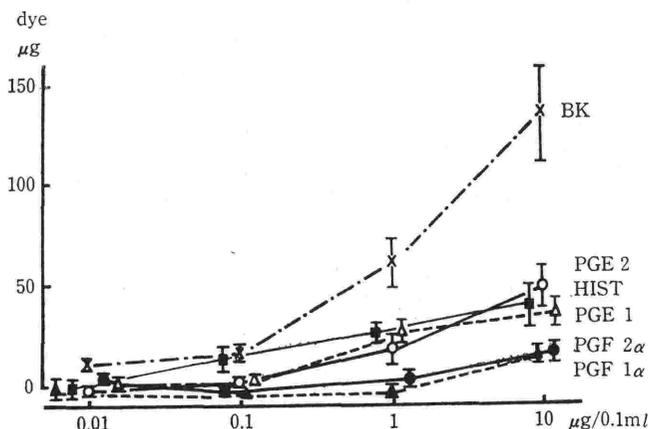


図3. ブラジキニン、プロスタグランジン (PG)、ヒスタミンによる家兎腹部皮膚における血管透過性亢進作用

縦軸：注射部位の漏出色素量 (μ g)

横軸：注射薬物量 (μ g/0.1ml)

各点は5~10匹の平均値と標準誤差である。

(文献30より引用)

Armstrong³⁴⁾である。彼女らの方法はヒトの前腕内側の皮膚にカンタリジン水疱を作成し、その露出底部の痛みの程度を0～4段階に分け、この水疱底部に種々の物質(ブラジキニン, セロトニン, アセチルコリンなど)を滴下し発痛作用の測定を行った。ブラジキニンは0.1～1 $\mu\text{g/ml}$ に発痛作用を示し, substance P とほぼ同程度であった。ヒスタミンは10 $\mu\text{g/ml}$ で“かゆみ”を示すが高濃度の1 mg/ml にて発痛作用を示した。Lim³⁵⁾らはブラジキニンをヒトの腹腔内に注射した時は“痛み”を起こすが、皮下・筋肉内注射では何の作用も示さないと報告している。ヒトの血漿をガラス粉と接触した後この水疱底部に適用すると発痛物質の生成があり、この生成は, hexadimethrine bromide (第Ⅻ因子の活性化阻害薬)で抑制された。これはガラス粉によって血漿中の第Ⅻ因子の活性化を介し、血漿カリクレインが活性化され、キヌゲンから発痛物質(ブラジキニン)が生成されたことを示している(図1を参照)。カリジン, メチオニル・リジル・ブラジキニンも同様に強い発痛作用を有するが Des-Arg⁹-ブラジキニン, D-Arg⁹-ブラジキニンなどのブラジキニン誘導体にはほとんど発痛作用はない。ブラジキニン誘導体の薬理作用については Schröder³⁶⁾が詳細に報告している。

III. 炎症におけるブラジキニンの関与

1. ラットカラゲニン胸膜炎³⁷⁾

ラットの右胸腔内に2% λ -カラゲニン0.1mlを注射すると胸膜炎が惹起される(図4)。胸水量はカラゲニン注射後3時間まで急速に増加し、この増加は19時間後まで続いた。放血20分前に5%ポンタミンスカイブルー(60mg/kg)を静脈内注射し、血漿蛋白質と結合して胸腔内に漏出した色素量から各時間における血漿蛋白質の漏出速度を求めた。漏出色素量はカラゲニン注射後5時間まで急激に増加し、以後速やかに減少した。

胸水中のカリクレイン活性および遊離ブラジキニンは直ちに不活化されるため測定不可能であるので、これら前駆体の血漿プレカリクレイン、高分子および低分子キヌゲンの残存量を測定した。カラゲニン注射後3時間の胸水中の血漿プレカリクレイン量および高分子キヌゲン量は血漿中の

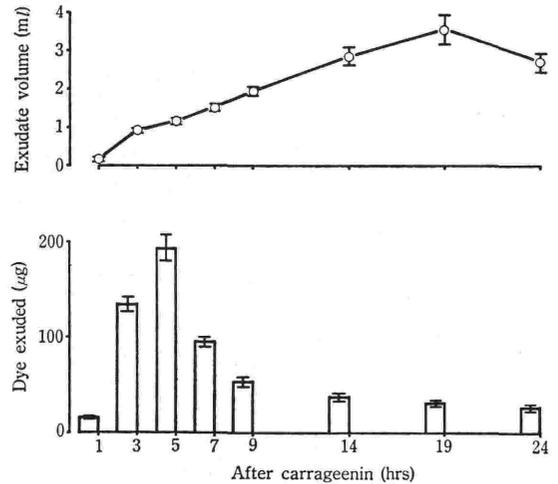


図4. 胸水貯留量および漏出色素量の変化

上図にカラゲニン注射後各時間における胸水量、
下図には20分間での漏出色素量を示してある。各点
は8匹の平均値と標準誤差である。

(文献37より引用)

これらにくらべ著しく減少していたが、低分子キヌゲン量は血漿中とほぼ同値であった。胸膜炎ラットの血漿中の血漿プレカリクレイン量、高分子および低分子キヌゲン量は正常ラットの血漿中のこれらとほぼ同値を示した³⁸⁾。これは血漿プレカリクレインの活性化が炎症局所の胸腔内でのみ起こったことを生化学的に示している。そこで、血漿プレカリクレインの活性化の時間帯を知るためにカラゲニン注射後24時間までの血漿プレカリクレイン量、高分子および低分子キヌゲン量を測定した(図5)。カラゲニン注射後24時間までの胸水中のmg蛋白質量当りの血漿プレカリクレイン量および高分子キヌゲン量は血漿中にくらべ著しい減少を示したが、低分子キヌゲン量は血漿中とほとんど同値であった。これは血漿プレカリクレインの活性化が24時間後までのすべての時間帯において胸腔内でのみ活性化されていること示す。

次に、血漿漏出におけるブラジキニンの役割を検討した(図6, 7)。第1の方法(図6)はキナーゼⅡ(アンジオテンⅠ変換酵素と同じであり、ブラジキニンのC端より2番目の prope 結合を切る。)の阻害薬のカプトプリル(10 mg/kg)をラットに腹腔内注射した。30分後にカラゲニン胸膜炎を惹起するとカラゲニン注射後5

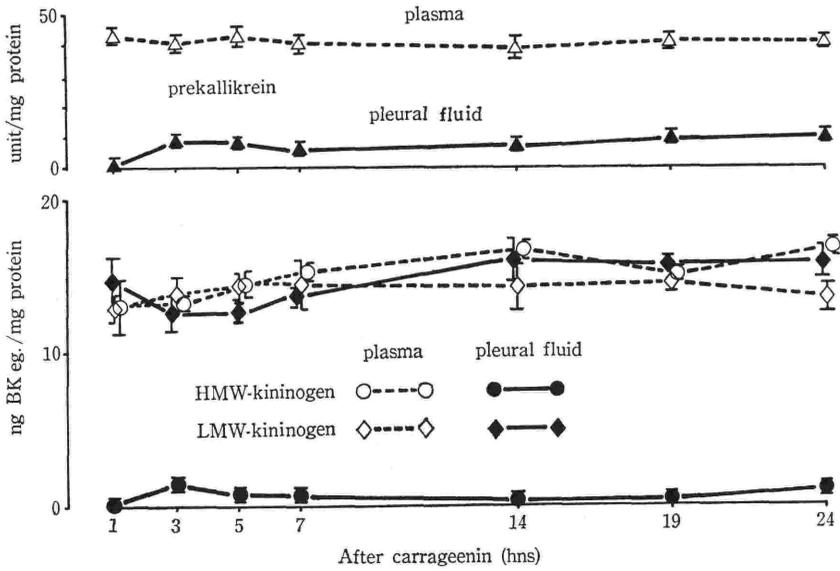


図 5. 胸水中および血漿中のプレカリクレイン量およびキニンゲン量の変化
 上図は mg 蛋白質量当りのプレカリクレイン量 (1 unit = 10^{-7} M AMC 量) を示し、下図には mg 蛋白質量当りのキニンゲン量を示す。横軸はカラゲニン胸腔内注射後の時間。各点は 5 匹の平均値と標準誤差である。
 (文献 37 より引用)

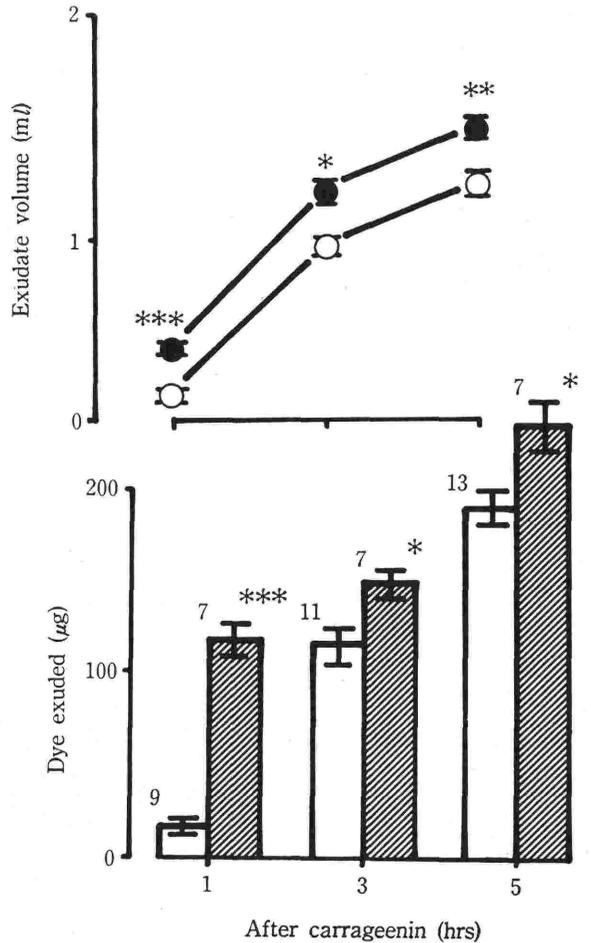


図 6. 胸水貯留量および漏出色素量に対するカプトプリルの影響

胸水量 (ml) は上図に、20 分間の漏出色素量 (μ g) を下図に示す。横軸はカラゲニン胸腔内注射後の時間。カラゲニン注射 30 分前にカプトプリル (10mg/kg) 腹腔内注射群の胸水量 (○) および漏出色素量 (■) は各時間ごとの未処置群と比較した。

* : $P < 0.05$ ** : $P < 0.01$ *** : $P < 0.001$.

(文献 37 より引用)

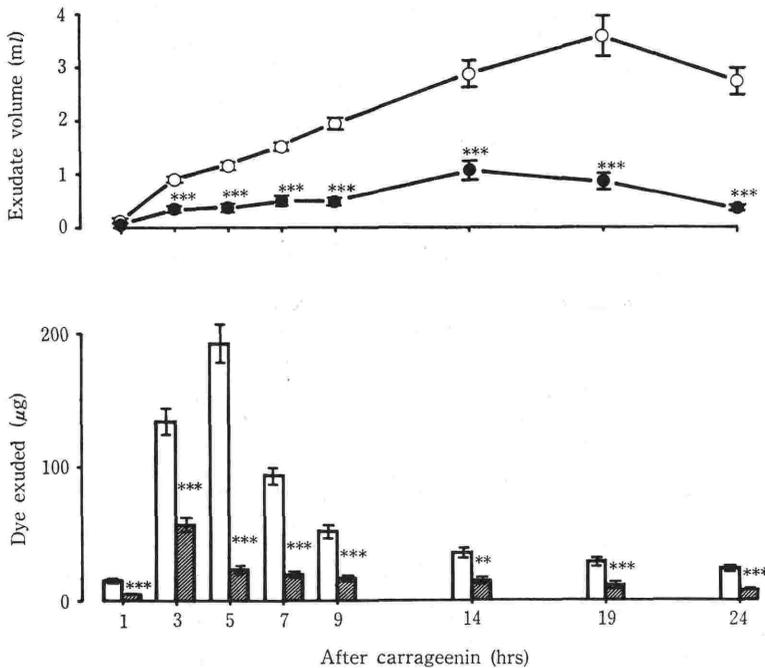


図 7. 胸水貯留量および漏出色素量に対するプロメラインの影響
 胸水量 (ml) は上図に, 20分間の漏出色素量 (μg) は下図に示す. 横軸はカラゲニン胸腔内注射後の時間. カラゲニン注射30分前にプロメライン (10mg/kg) を静脈内注射した群の胸水量 (○) および漏出色素量 (■) は各時間ごとの未処置と比較した.
 ***: P<0.001 (文献 37より引用)

時間までの漏出色素量および胸水量は有意に増加した. このことはキニンの分解が抑制され, 遊離キニンの血漿蛋白質漏出への関与を示す. 第2の方法 (図 7) はパイナップルの茎よりえられるSH 酵素のプロメライン (10mg/kg) を静脈内注射し, 血漿中の血漿プレカリクレインおよび高分子キノゲンを消失させた. しかし, 低分子キノゲンは変化しない³⁹⁾. このプロメラインを前処置し, 血漿プレカリクレインおよび高分子キノゲンを消失したラットにカラゲニン胸膜炎を惹起すると漏出色素量および胸水量ともに24時間後まで有意に抑制されたが完全には抑制されなかった. これは血漿プレカリクレインおよび高分子キノゲンの消失のためにブラジキニンの遊離が起こらないために炎症反応が抑制されたと考えられる.

アスピリン (PG の生合成阻害薬, 100mg/kg, i. p.) でラットを前処置した後にカラゲニン胸膜炎を惹起するとプロメライン前処置による抑制率よりも軽度であるが, 5時間後までの漏出色素量および胸水量を有意に抑制したことから PG は最

初の5時間までの血漿漏出に関与したと考えられる. 更に, プロメラインで血漿プレカリクレインと高分子キノゲンを消失させ, アスピリンでPGの生合成を抑制したラットに胸膜炎を起こすと, 最初の3時間までの胸水の貯留は完全に抑制された (図 8).

これらの結果から, ブラジキニンの遊離とともにPG, とくに PGE₂ が出現すると胸水貯留が開始されることが明らかで, 初期 (3時間まで) の胸水貯留はブラジキニンとPGの両者のみに行われていると考えられる.

2. 慢性関節リウマチ

慢性関節リウマチにおけるブラジキニンの関与については沢井⁴⁰⁾の報告がある. 慢性関節リウマチ患者の関節液中の mg 蛋白質量当りの高分子キノゲン量のみが血漿中に比べ有意 (P<0.05) な減少を示し, 低分子キノゲン量は血漿中とに有意差を示さなかった. 変形性膝関節症患者の関節液中の高分子および低分子キノゲン量は血漿中のこれらとほぼ同値であった. これは炎症性疾

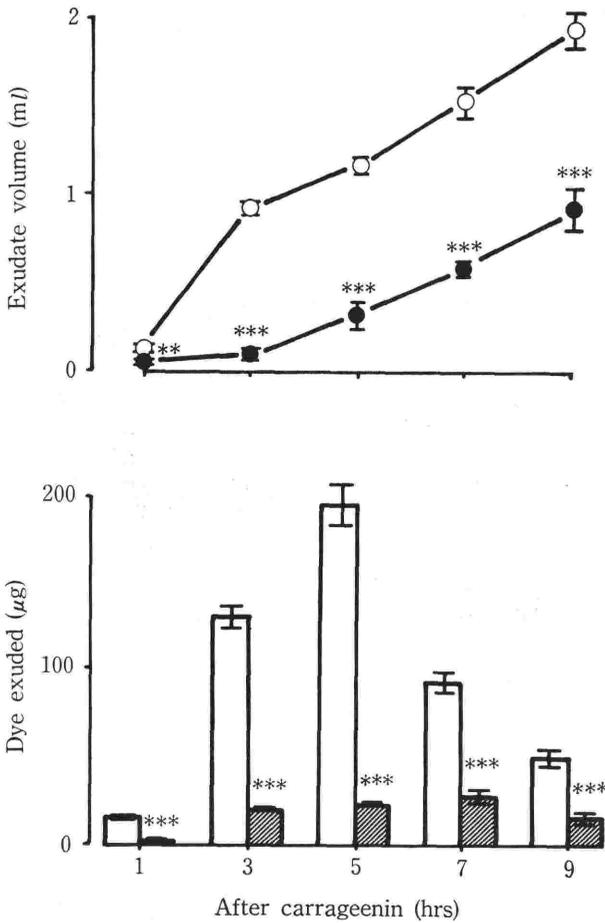


図 8. 胸水貯留量および漏出色素量に対するプロメラインおよびアスピリンの影響

胸水量 (ml) は上図に、20 分間の漏出色素量 (μg) を下図に示す。カラゲニン注射 30 分前にプロメライン (10mg/kg, i. v.) およびアスピリン (100mg/kg, i. p.) 投与群の胸水量 (○) および漏出色素量 (▨) は各時間ごとの未処置群と比較した。

***: $P < 0.001$ (文献 37 より引用)

患患者の関節腔内においてのみブラジキニンの遊離があることを示す。

おわりに

炎症は形態学的ならびに生化学的な生体の局所反応であるので、ブラジキニンの炎症における関与を示すには炎症局所でのブラジキニンをいかに測定するかであるが、直ちに不活化されるので不可能である。そこで、局所に残存する血漿プレカリクレイン量、高分子および低分子キニノゲン量

を確実に測定することが非常に重要であると考えられる。現在ではこれらに血漿プレカリクレイン量、高分子および低分子キニノゲン量の簡便な測定法が確立したために、今後の研究の進展がとくに期待される。

文 献

- 1) Frey, E. K. : Zusammenhänge zwischen herzarbeit und nierentätigkeit. *Langenbecks Arch. Klin. Chir.* **142**:663, 1926.
- 2) Kraut, H., Frey, E. K. und Werle, E. : Der nachweis eines kreislaufhormons in der pankreasdrüse. *Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem.* **189**: 97, 1930.
- 3) Werle, E., Götze, W. und Keppler, A. : Über die wirkung des kallikreins auf den isolierten darm und über eine neue darmkontrahierende substanz. *Biochem. Z.* **286**:213, 1936.
- 4) Rocha e Silva, M., Berald, W. T. and Rosenfeld, G. : Bradykinin, a hypotensive and smooth muscle stimulating factor released from plasma globulin by snake venoms and by trypsin. *Amer. J. Physiol.* **156**:261~273, 1949.
- 5) Elliott, D. F., Lewis, G. P. and Horton, E. W. : The structure of bradykinin—a plasma kinin from ox blood. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **3**:87~91, 1960.
- 6) Wuepper, K. D. : Prekallikrein deficiency in man. *J. Exp. Med.* **138**: 1345~1355, 1973.
- 7) Saito, H., Ratnoff, O. D., Waldmann, R. and Abraham, J. P. : Fitzgerald trait: Deficiency of a hitherto unrecognized agent, Fitzgerald factor, participating in surface-mediated reactions of clotting, fibrinolysis, generation of kinins, and the property of diluted plasma enhancing vascular permeability (PF/dil). *J. Clin. Invest.* **55**: 1082~1089, 1975.
- 8) Colman, R. W., Bagdsarian, A., Talamo, R. C., Scott, C. F., Seavey, M., Guimaraes, J. A., Pierce, J. V. and Kaplan, A. P. : Williams trait: Human kininogen deficiency with diminished levels of plasminogen proactivator and prekallikrein associated with abnormalities of the Hageman factor-dependent pathways. *J. Clin. Invest.* **56**: 1650~1662, 1975.
- 9) Wuepper, K. D., Miller, D. R. and Lacombe, M. J. : Flaujeac trait: Deficiency of human plasma kininogen. *J. Clin. Invest.* **56**: 1663~1672, 1975.
- 10) Oh-ishi, S., Ueno, A., Uchida, Y., Katori, M., Hayashi, H., Koya, H., Kitajima, K. and Kimura, I. : Abnormalities in the contact activation through factor XII in Fujiwara trait: A deficiency in both high and low molecular weight kininogens with low level of prekallikrein. *Tohoku J. exp. Med.* **133**: 67~80, 1981.
- 11) Oh-ishi, S. and Katori, M. : Fluorogenic assay for plasma prekallikrein using peptidylmethyl-

- coumarinyl-amide as a substrate. *Thromb. Res.* **14**: 551~559, 1979.
- 12) Uchida, Y. and Katori, M. : Differential assay method for high molecular weight and low molecular weight kininogens. *Thromb. Res.* **15**: 127~134, 1979.
 - 13) Proud, D., Pierce, J. V. and Pisano, J. J. : Radioimmunoassay of human high molecular weight kininogen in normal and deficient plasmas. *J. Lab. Clin. Med.* **95**: 563~574, 1980.
 - 14) 内田泰弘, 鹿取 信 : キニノゲン. 日本臨床 **40** (秋季臨時増刊号): 772~775, 1982.
 - 15) Erdős, E. G. and Wilde, A. A. : Handbook of Experimental Pharmacology, vol. 25, Bradykinin, Kallidin and Kallikrein. Springer-Verlag, 1970.
 - 16) Erdős, E. G. : Handbook of Experimental Pharmacology, vol. 25, Supplement, Bradykinin, Kallidin and Kallikrein. Springer-Verlag, 1979.
 - 17) 鈴木友二, 鹿取 信 : キニンとその周辺. 中外医学社, 東京, 1972.
 - 18) 鹿取 信 : キニンの薬理とその生体における意義. 生体の科学 **21**: 446~478, 1970 ; **22**: 21~55, 1971 ; **22**: 102~133, 1971.
 - 19) 守屋 寛, 阿部圭志, 編 : カリクレイン・キニン. 講談社サイエンティフィック, 東京, 1982.
 - 20) Oh-ishi, S., Katori, M., Han, Y. N., Iwanaga, S., Kato, H. and Suzuki, T. : Possible physiological role of new peptide fragments released from bovine high molecular weight kininogen by plasma kallikrein. *Biochem. Pharmacol.* **26**: 115~120, 1977.
 - 21) Saito, H. : Purification of high molecular weight kininogen and the role of this agent in blood coagulation. *J. Clin. Invest.* **60**: 584~594, 1977.
 - 22) Sugo, T., Ikari, N., Kato, H., Iwanaga, I. and Fujii, S. : Functional sites of bovine high molecular weight kininogen as a cofactor in kaolin-mediated activation of factor XII (Hageman factor). *Biochemistry* **19**: 3215~3220, 1980.
 - 23) Fujimoto, Y., Moriya, H. and Moriaki, C. : Studies on human salivary kallikrein. I. Isolation of human salivary kallikrein. *J. Biochem.* **74**: 239~246, 1973.
 - 24) Fujimoto, Y., Moriaki, C. and Moriya, H. : Studies on human salivary kallikrein. II. Properties of purified salivary kallikrein. *J. Biochem.* **74**: 247~252, 1973.
 - 25) Moriya, H., Fukuoka, Y., Hojima, Y. and Moriwaki, C. : Measurement of the sugar contents and their effect on the electrophoretic behaviors of multiple forms of hog pancreatic kallikrein. *Chem. Pharm. Bull.* **26**: 3178~3185, 1978.
 - 26) Uchida, K., Ninobe, M., Kato, H. and Fujii, S. : Purification and properties of rat stomach kallikrein. *Biochim. Biophys. Acta* **614**: 501~510, 1980.
 - 27) Moriaki, C., Miyazaki, K., Matsuda, Y., Moriya, H., Fujimoto, Y. and Ueki, H. : Dog renal kallikrein : Purification and some properties. *J. Biochem.* **80**: 1277~1285, 1976.
 - 28) Matsuda, Y., Miyazaki, K., Moriya, H., Fujimoto, Y., Hojima, Y. and Moriwaki, C. : Studies on urinary kallikreins. I. Purification and characterization of human urinary kallikreins. *J. Biochem.* **80**: 671~679, 1976.
 - 29) Elliott, D. F. and Lewis, G. P. : Methionyl-lysyl-bradykinin, a new kinin from ox blood. *Biochem. J.* **95**: 437~447, 1965.
 - 30) Ikeda, K., Tanaka, K. and Katori, M. : Potentiation of bradykinin-induced vascular permeability increase by prostaglandin E₂ and arachidonic acid in rabbit skin. *Prostaglandins* **10**: 747~758, 1975.
 - 31) Williams, T. J. : Prostaglandin E₂, prostaglandin I₂ and the vascular changes of inflammation. *Br. J. Pharmacol.* **65**: 517~524, 1979.
 - 32) Hirose, R. and Katori, M. : Difference in sensitivity to bradykinin of venules along the vascular trees as revealed by changes in vascular permeability. *Microcirculation* (in press).
 - 33) Majno, G. : Mechanism of abnormal vascular permeability in acute inflammation, In Injury, Inflammation and Immunity. Thomas, L., Uhr, L. W. and Grant, L., editors. Williams & Wilkins, Baltimore, 58~93, 1964.
 - 34) Armstrong, D. : Pain. In Handbook of Experimental Pharmacology, vol. 25, Bradykinin, Kallidin and Kallikrein. Erdős, E. G. and Wilde, A. A., editors. Springer-Verlag, 434~481, 1970.
 - 35) Lim, R. K. S., Miller, D. G., Guzman, F., Rogers, D. W., Wang, S. K., Chao, P. Y. and Smith, T. Y. : Pain and analgesia evaluated by the intraperitoneal bradykinin-evoked pain method in man. *Clin. Pharmacol. Ther.* **8**: 521, 1967.
 - 36) Schröder, E. : Structure-activity relationships of kinins, In Handbook of Experimental Pharmacology, vol. 25, Bradykinin, Kallidin and Kallikrein. Erdős, E. G. and Wilde, A. A., editors. Springer-Verlag, 324~350, 1970.
 - 37) Uchida, Y., Tanaka, K., Harada, Y., Ueno, A. and Katori, M. : Activation of plasma kallikrein-kinin system and its significant role in pleural fluid accumulation of rat carrageenin-induced pleurisy. *Inflammation* **7**: 121~131, 1983.
 - 38) Katori, M., Uchida, Y., Oh-ishi, S., Harada, Y., Ueno, A. and Tanaka, K. : Involvement of plasma kallikrein-kinin system in rat carrageenin-induced pleurisy. *Eur. J. Rheumatol. Inflammation* **2**: 217~219, 1979.
 - 39) Oh-ishi, S., Uchida, Y., Ueno, A. and Katori, M. : Bromelain, a thiolprotease from pineapple stem, depletes high molecular weight kininogen by activation of Hageman factor (factor XII). *Thromb. Res.* **14**: 665~672, 1979.
 - 40) 沢井一彦 : 慢性関節リウマチ患者関節液における血漿カリクレイン-キニン系の検索. 名市大医誌 **30** : 419~437, 1980.