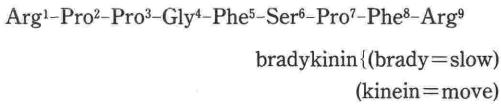


講座

カリクレイン-キニン系

鹿取 信*

Bradykinin (BK) は、アンギオテンシン II とは異なり、降圧性ペプチドである。1949年 M. Rocha Silva により蛇毒の降圧作用の研究から発見され、モルモット摘出回腸をゆっくり (brady) 収縮させる (kinein) ことからこの名がつけられた。図 1 のように 9 つのアミノ酸からなり



薬理作用

- 平滑筋収縮 (気管支収縮)
- 細動脈拡張
- 全身血圧下降
- 血管透過性亢進 (血漿滲出)
- 発痛
- 副腎髄質からのカテコールアミン遊離

C 端, N 端のアルギニンは何れも活性に必須である。BK を遊離する酵素 kallikrein はドイツのミュンヘンのグループより発見され、膵臓 (kallikreas) 由来と考えられこの様に命名された。

血漿から遊離される血漿キニン (kinin) としては BK の他に, lysyl-BK (kallidin), methionyl lysyl-BK の 3 つがある。何れも回腸, 気管支などの平滑筋収縮作用, 細動脈拡張作用, 血管透性亢進 (血漿滲出) 作用, 発痛作用 (図 1) が強いので, 炎症反応, ショックなどに関与すると考えられているが, 今までその証拠が充分でなく, 1970~1980年代頃から次第に研究者の数も少なくなってきた。しかし最近になって BK 分解物の酵素免疫測定法の開発及び BK 拮抗薬の登場と共に再び脚光を浴びようとしている。キニン系に関する詳細は文献^{1~5)}にある。

図 1 プラジキニンの構造と薬理作用

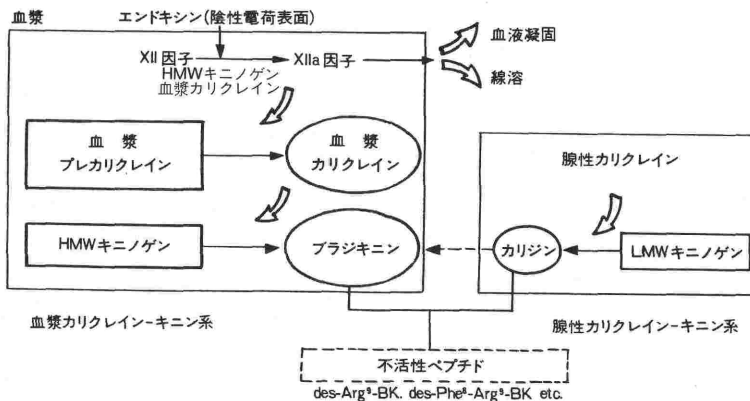


図 2 血漿カリクレイン-キニン系および腺性カリクレイン-キニン系のキニン遊離の模式図。
HMW:高分子, LMW:低分子

*北里大学医学部薬理学教室

1. キニン遊離機構

BK はヒスタミンの様に細胞内に貯えられているわけではない。酵素の kallikrein が血漿中にある kininogen に働いて初めて BK が産生される。しかし図2の様に酵素も血漿 kallikrein と腺性(組織) kallikrein と二種類あり、基質も高分子 (high molecular weight, HMW) kininogen と低分子 (low molecular weight, LMW) kininogen の二種あり、血漿 kallikrein+HMW kininogen →BK, 腺性 kallikrein+LMW kininogen → kallidin と二種類が生体内で全く独立して作用している。

腺性 kallikrein は膵臓、唾液腺、汗腺、涙腺や気管や腸管の外分泌腺に存在し、分泌液中に分泌される。腎尿細管遠位部からも分泌され尿中にも存在する。

血漿 kallikrein は勿論血漿中に存在するが、不活性型の prekallikrein として存在(図2)するので、常時 BK が遊離することはない。血漿はエンドトキシン、ガラス表面など陰性電荷表面に接触すると、内因系血液凝固系 XII 因子の活性化を介して血液が凝固する。活性化型 XII 因子によって血漿 prekallikrein も活性化されるので、BK が産生遊離される。さらに XII 因子の活性化には HMW kininogen と血漿 kallikrein が必須であり、後者が先天性に欠損している患者では内因系血液凝固はおこらない。この様に血漿がエンドトキシンなど陰性電荷表面に接すると血液凝固と共に BK 産生がおこる。

試験管内の in vitro で血漿をエンドトキシンとインキュベートすると図3(下)のように血漿 prekallikrein と HMW kininogen の減少(消費)に伴って血漿 kallikrein と BK の産生がおこる。しかし LMW kininogen 量は全く変わらない。血漿 prekallikrein, HMW kininogen の消費は in vivo でもおこる。これらの代転回数は遅く、ラットでは一度枯渇すると72時間まで回復しない。

一方腺性 kallikrein が遊離され、働くと、LMM kininogen のレベルのみが減少する。従って血漿中あるいは滲出液中の血漿 prekallikrein, 両 kininogen の残存量を測定することによりどちらの kallikrein-kinin 系が生体内で活性化されたかを間接的に知ることが出来る。

血漿 kallikrein は大豆トリプシンインヒビター (soy bean trypsin inhibitor, SBTI) で阻害される。しかし、腺性 kallikrein は阻害されない。両 kallikrein は共にアミノ酸58の aprotinin (トラジロール) で阻害される。

2. キニンの分解

BK は体液中で直ちに分解される。血中での半減期は BK も kallidin も約17秒である。kininase と呼ばれる分解酵素により分解されるが、図4のように kininase I により9位の Arg が切れて des-Arg⁹-BK となる。kininase II により des-

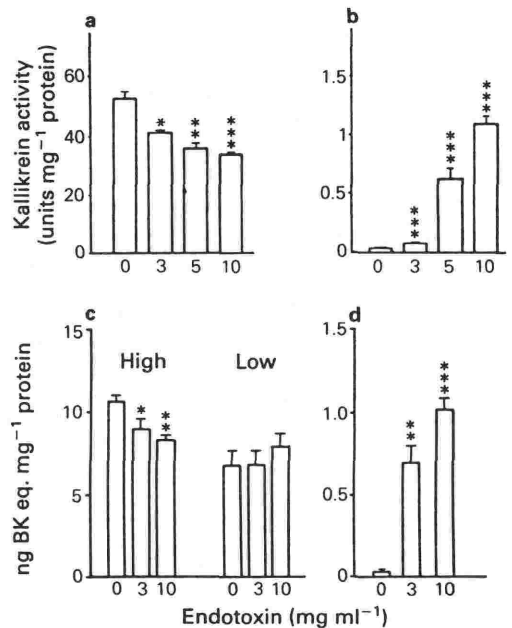


図3 血漿をエンドトキシンと in vitro でインキュベートしたときの kallikrein-kinin 系の変化。

a: 残存血漿 prekallikrein 量, b: 活性化 kallikrein 量. c: 残存高分子 (high) 及び低分子 (low) kininogen 量. d: 産生 bradykinin 量. a の縦軸は prekallikrein を活性化させ kallikrein として測定し、仮の単位/mg 血漿蛋白質量として表現した. c の縦軸は kininogen を kinin に変換し、ng bradykinin equivalent/mg 血漿蛋白質量として表わした. 産生 bradykinin 量は kininase を阻害して測定した。エンドトキシンは最終濃度、45例の平均値±標準誤差。生理的食塩水添加(エンドトキシン0)と比較した。
*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001(文献⁶より引用)

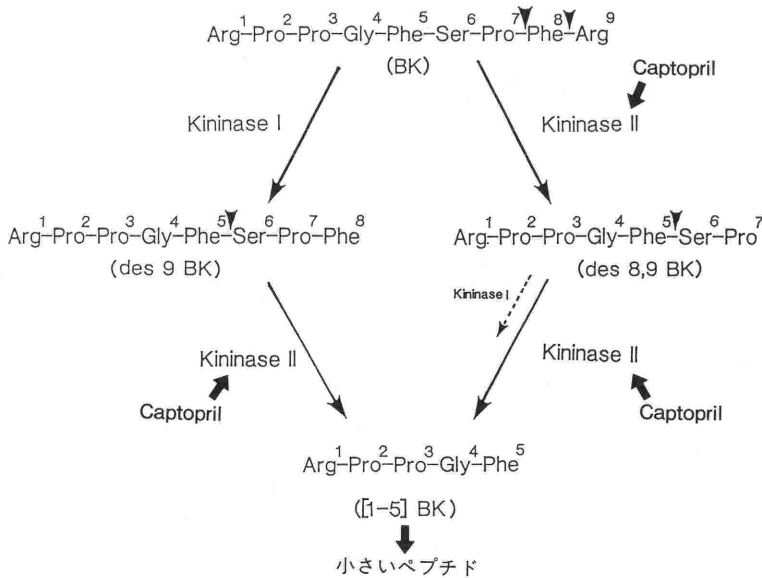


図4 二種の kininase (キニン分解酵素) による bradykinin の分解経路. captopril により kininase II の分解が抑制される.

Phe⁸-Arg⁹-BK となるが, kininase II はアンギオテンシン変換酵素と同一で, captopril で阻害される. des-Arg⁹-BK も des-Phe⁸-Arg⁹-BK も再び kininase II で分解され [1-5]BK となり, 次いで小ペプチドに分解される. ヒトでは kininase I の活性が強い. BK は分解が早いので, 体液中で検出すること難しいが代わりに des-Phe⁸-Arg⁹-BK あるいは [1-5]BK を検出するとあとで述べる様に BK 遊離を証明することが出来る. 我々は BK の他, des-Phe⁸-Arg⁹-BK, [1-5]BK の酵素免疫法を確立した.

3. 血漿 kallikrein-kinin 系

血漿が陰性電荷表面例えば E. coli のエンドトキシンと「血管内」で接触すると全身血圧下降をおこし, 滲出した血漿蛋白質が「血管外」でエンドトキシンに接触すると炎症がおこる. 従って血漿 kallikrein-kinin 系はショックや炎症に関与する.

図5はラットに E. coli のエンドトキシン (3~30 mg/kg) を静注した結果を示してある. エンドトキシン静注1分後の頸動脈血中には, 活性型血漿 kallikrein と遊離 kinin が検出できる. しかし15分後の動脈血中では両者とも注射前値に戻っている. 血漿 kallikrein は血漿中の inhibitor

により直ちに阻害され, 遊離 kinin は分解されるためである. しかしそれぞれの前駆体の血漿 prekallikrein 及び HMW kininogen の残存量は減少し, 減少は長く続く. この際 LMW kininogen 量は変化しない (図5). 血漿中 BK の代わりに des-Phe⁸-Arg⁹-BK を測ると少くとも5分までは検出可能である.

エンドトキシン静注後の一過性の全身血圧下降は SBTI を接続投与すると消失することから, 血漿 kallikrein の作用で遊離された BK により全身血圧下降がおこったことがわかる.

なお, BK の静注により血管内皮細胞よりプロスタグランジン (PG) I₂ が産生され血圧下降の持続を延長する⁷⁾. また全身血圧下降の一部に EDRF (内皮細胞由来弛緩因子) とくに NO が関与すると報告されている.

エンドトキシンと同様に XII 因子の活性化をおこすカラゲニンをラット右胸腔内に注射すると胸膜炎がおこる⁸⁾. 図6のように滲出液中の BK を測定しても検出限界以下である. captopril を投与して BK の分解を抑制すると検出可能であるが, 滲出液中の des-Phe⁸-Arg⁹-BK を測定すると captopril なしでも24時間まで検出される. des-Phe⁸-Arg⁹-BK 値はどの時間帯に SBTI を投与して血漿 kallikrein を阻害しても減少する

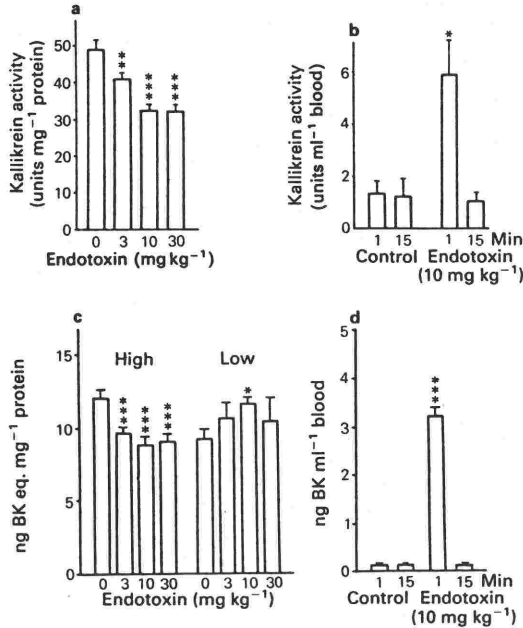


図5 ラットにエンドトキシン静脈内注射後の血中の血漿 kallikrein-kinin 系の変動。
 a: エンドトキシン (3~30 mg/kg) 注射15分後の血中の残存 prekallikrein 量. b: 生理的食塩水 (control) またはエンドトキシン (10 mg/kg) 静脈内注射1または15分後の血漿 kallikrein 量. c: 同15分後の血中の残存高分子 (high) 及び低分子 (low) kininogen 量. d: 同遊離 kinin 量. b, d は1分後のみ認められる. 縦軸は図3参照. 4~8例の平均値±標準誤差. control と比較. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ (文献⁶) より引用

ので滲出した血漿蛋白質が血管外カラゲニンに接触し XII 因子を活性化させて常に BK を遊離させていることがわかる. SBTI を胸腔内に投与するとどの時間帯でも血漿滲出の抑制がおこるので BK により24時間にわたって血漿蛋白質の滲出がおこることがわかる.

4. 腺性 kallikrein

腺性 kallikrein は外分泌腺組織中にあり分泌刺激により分泌液中及び周囲の結合組織中に分泌される. 例えば唾液腺ではコリン性刺激で低濃度の腺性 kallikrein が, 交感刺激では高濃度のものが分泌されるが, 前者では液量が多いので総量は変わらない. 生理的機能としては, 遊離された kinin が腺組織の機能的血管拡張をおこしている. 腎で

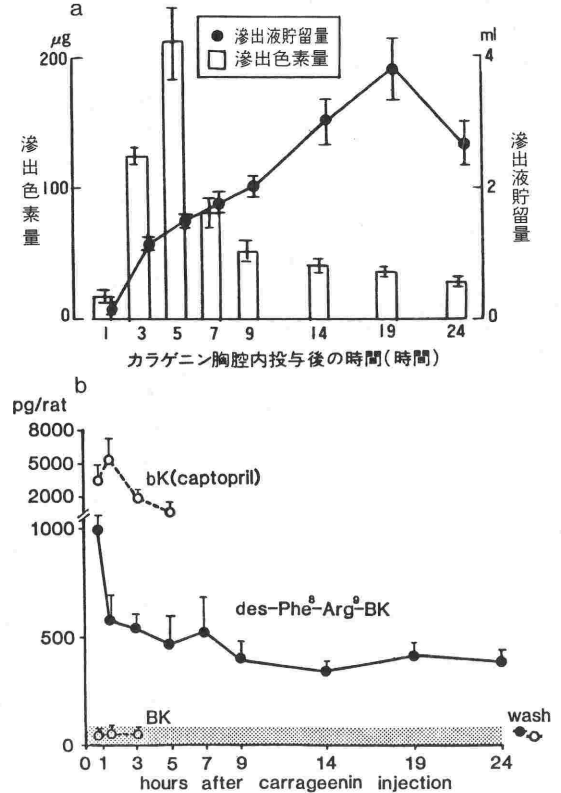


図6 ラット・カラゲニン胸膜炎の胸腔の滲出液量と血漿蛋白滲出の時間経過 (a) 及び滲出液中のブラジキニン (BK) およびその分解物の des-Phe⁸-Arg⁹-BK の時間経過 (b) 血漿蛋白滲出速度は静注した色素の20分間の滲出量として測定した. 1匹当りの滲出液中の BK は測定限界 (下の点の領域) 以下であるが, captopril (10 mg/kg, i. p.) を予め投与すると検出可能となる. captopril の前処置がなくとも, des-Phe⁸-Arg⁹-BK は滲出液中で常に比較的高い値を保ち, キニン生成のあったことを示す. 右端に示すように正常ラット胸腔洗滌液 (wash) には BK も des-Phe⁸-Arg⁹-BK も検出されない. (文献⁸) より引用

は腺性 kallikrein は遠位尿細管から分泌され, 腎皮質及び髓質の集合尿細管にある BK 受容体に結合する. 恐らく抗利尿ホルモン刺激による水再吸を PG を介して抑制するか, 鈣質コルチコイドまたは抗利尿ホルモン刺激時のナトリウム及び塩素イオンの再吸収を抑制しているのであろう⁹.

これと関連して, 腎 kallikrein は高血圧発症初期の血圧上昇に対し抑制的役割を果している証拠

がある¹⁰。先天的に血中 kininogen の欠損したラット (B/N-Kalholiek) と同系の正常ラット (B/K-Kitasato) の片腎を生後7週令で摘出後、1%食塩水を飲用水としてのまし、DOCA (5 mg/kg) を毎週皮下注射すると図7のように正常 B/N-Kitasato では処置18週後までに徐々に全身血圧が 180 ± 10 mmHg まで上昇する。しかし kininogen の欠損した B/N-Katholiek では図7のように処置開始2週間で 158 ± 6 mmHg となりその後 181 ± 7 mmHg に達する。DOCA-食塩処置により正常ラットの尿量、ナトリウム量と共に尿の kallikrein 及び不活性の prokallikrein 量も

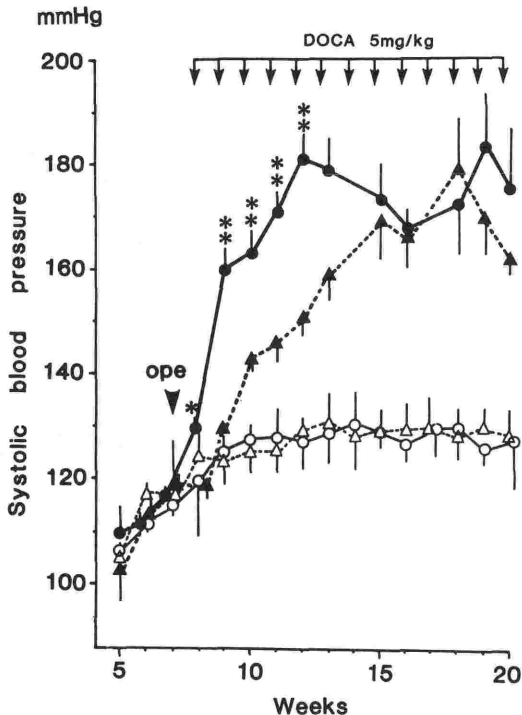


図7 正常 B/N-Ki 及びキニノゲン欠損 B/N-Ka ラットの無処置あるいは DOCA-食塩処置中の収縮期血圧の年令変化。

縦軸は収縮期血圧 (mmHg), 横軸は生後の週令をあらわす。値は5~16匹の平均値±標準誤差, 白印は無処置群の年令による血圧変化 (白三角: B/N-Ki, 白丸: B/N-Ka), 7週令で左腎摘出し (Ope), 1%食塩水+DOG 毎週注射をすると, 正常 B/N-Ki (黒三角) では血圧は徐々に上昇するが欠損 B/N-Ka (黒丸) では処置開始2週目で収縮期血圧がほぼ最高まで上昇する。血圧を各週で比較した。

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

4.9及び3.9倍に増大するが, kininogen 欠損ラットでは何れも増大はわずかである。また正常ラットでは血中 LMW kininogen の低下が認められるが HMW kininogen 及び血漿 prekallikrein 値は不変である。このことは生体内で腺性 kallikrein の活性が高まったことを示す。このことから正常ラットでは DOCA-食塩による高血圧の初期血圧上昇に尿 kallikrein が重要な抑制作用をしていることがわかる。因みに当然ながら欠損ラットでは尿中キニン生成は認められない。また DOCA-食塩未処置では両者の血圧に差は認められない。

病的な他の例として, エタノール摂取後の顔面紅潮がある^{11,12}。アセトアルデヒド脱水素酵素欠損者は日本人に特に多いが, これらの患者はエタノール摂取後血中アセトアルデヒド濃度がエタノール濃度より高く, 拡張期血圧低下及び頻脈が認められる。血中 kininogen を測定すると LMW kininogen のみが有意に低下し, 消費がおこったことを示している。ラットにアセトアルデヒド脱水素酵素阻害薬の disulfiram を投与し, エタノールを経口投与するかアセトアルデヒドを静脈内継続投与するとやはり, 血中の LMW kininogen レベルのみが減少する (図8)。この様に腺性 kallikrein-kinin 系は, 血漿 kallikrein-kinin 系と独立して生体内で作用することが明らかである。

この他, モルモット気管支洗滌液中にも腺性 kallikrein が分泌され, またモルモット鼻腔洗滌液中にも種々の刺激で腺性 kallikrein が分泌される。ヒトの鼻アレルギーにおいても抗原刺激で腺性 kallikrein が産生されるので, 今後, アレルギー性炎症との関係で種々明らかになるであろう。

5. あとがき

半減期の短い BK が生体内で検出出来ないために, BK の生体内での役割は極めて不明であった。しかし BK 分解物を測定することにより, また前駆体の消費を調べることによりこの系の生理的あるいは病態における役割が次第に明らかにされつつある。今後種々な臨床の病態において確実な証拠が得られ, その役割が明らかになることを切に望む次第である。

文 献

1) 鹿取 信: 生体の科学 21: 446, 1970, 22: 22,

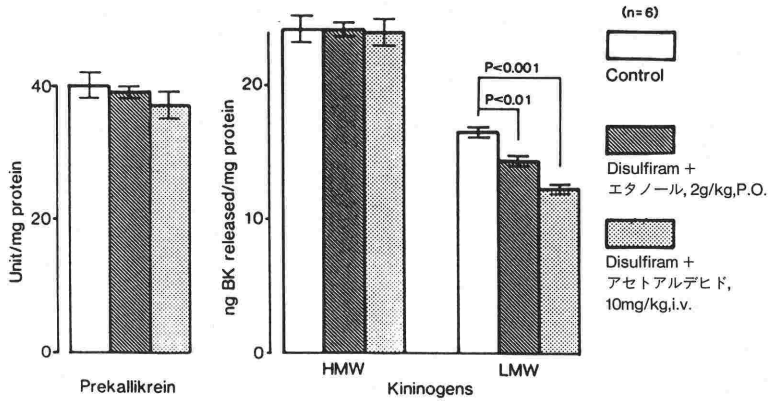


図8 エタノールの経口投与あるいはアセトアルデヒドの静脈内注射によりおこるラット血漿中の低分子キニノゲンの減少。

ラットには実験の24時間前に disulfiram を投与してアセトアルデヒド脱水素酵素を阻害した。左図は残存血漿 prekallikrein 量で縦軸は mg 血漿蛋白質当りの任意単位 (合成基質の AMC 遊離量) で表わす。右図は血漿中の残存 kininogen 量で、血漿蛋白質 mg 当りの ng bradykinin 遊離量で示してある。

各カラムは6例の平均値±標準誤差。HMW:高分子, LMW:低分子。低分子 kininogen のみが消費されている。(文献12)より引用)

1971, 22: 102, 1971.

- 2) 大石幸子, 鹿取 信: 凝固・線溶, キニン (青木延雄, 岩永貞昭編) p. 417, 中外医学社 1979.
- 3) 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 1982.
- 4) E. G. Erdős and A. F. Wilde: Bradykinin, Kallidin and Kallikrein: Handbook of Experimental Pharmacology. Vol. 25. Springer-Verlag, Berlin 1970 and Vol. 25, Suppl, 1979.
- 5) 鹿取 信: 新生理学大系(16) 循環の生理学. p. 458, 医学書院 (印刷中)
- 6) M. Katori et al: Br. J. Pharmacol, 98:1383, 1989.
- 7) K. M. Mullane, S. Moncada: Prostaglandins, 25:

25, 1980.

- 8) M. Katori et al.: Kinin V, Part A. (ed. K. Ab., H. Moriya and S. Fujii) Adv. Exp. Med. Biol, Vol. 247A, p. 137, Plenum Press 1989.
- 9) 富田公夫, 椎見達夫: 日本臨床 45 (増刊):165, 1987.
- 10) M. Majima et al.: Hypertension (印刷中)
- 11) 羽竹勝彦: アルコール研究と薬物依存 19: 32, 1984.
- 12) Y. Uchida and M. Katori: Kinin IV, Part A (ed. L. M. Greenbaum and H. S. Margolius) Adv. Exp. Med. Biol. Vol. 198A. p. 113, Plenum Press 1986.