

## 薬学博士鈴木友二君の「キニン系の蛋白化学とその制御 に関する研究」に対する授賞審査要旨

心臓血管の疾患による死亡は死亡率の第一位を占め、その原因の究明のため、カテコールアミン、レニン—アンジオテンシン、キニン、プロスタグランジン等の諸系について生化学的研究が行われている。鈴木友二君はキニン系の生化学の概要を明らかにすることに成功し、その研究は国際的に極めて高く評価されている。

ブラジキニン (bradykinin) は  $10^{-9}$ /kg という微量で末梢血管拡張、血圧降下、血管透過性亢進、平滑筋収縮等の作用を有し、人、動物の恒常性維持に関与するペプチドである。ブラジキニン及びそれと同じ作用を有する人、動物界のペプチドはキニン (kinin) と総称される。炎症時にみられる発赤、腫張、疼痛はキニンの生成によるものである。キニンはその母蛋白が蛋白分解酵素で水解されることによって生成するが、この母蛋白をキニノーゲン (kininogen) との酵素をカリクレイン (kallikrein) とする。

一九四三年頃から蛇毒成分の研究を行っていた鈴木君は、マムシ毒から精製した一つの蛋白分解酵素を精製した母蛋白に作用させることによりブラジキニンを単離し、一九六一年にその構造 (Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe-Arg) を決定した。この結果、その頃 Elliott が血漿蛋白にトリプシンを作用させてつくり、数群の合成化学者によって構造が決定されたトリプシン—ブラジキニンと同じであることが明らかにされた。鈴木君は一九

六二年には腓カリクレインで生成するキニンはリジルブノミキニン (Lys-Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe-Arg) であることも確認した。以来鈴木君は、キニンの生成系と制御に関する研究を続け、以下述べるようにこれを明らかにした。

一九六五年までに鈴木君は、独特な研究方法で牛血漿から二種のキニノーゲンを同時に単離することに成功し、それらはそれぞれ一本鎖の糖蛋白 (図1及び図2) であることを明らかにした。キニノーゲンが明らかな物質として発見されたのは、鈴木君によるということができる。その後これらは、国際命名委員会によって低分子性キニノーゲン (low molecular weight kininogen)、高分子性キニノーゲン (high molecular weight kininogen) と命名された。図1のように、低分子性キニノーゲンから蛇毒カリクレイン、腓カリクレインによって、ブラジキニン、あるいはリジルブラジキニンが生成する。血漿カリクレインは、低分子性キニノーゲンには作用しない。血漿カリクレインは高分子性キニノーゲンをブラジキニン、断片I<sub>12</sub>及びH—L鎖に水解する (図2)。なお、鈴木君とその協力者は図1の Ser から末端 Ala までの、及び図2の断片I<sub>12</sub>とL鎖のアミノ酸配列を決定している。

一九七二年に、鈴木君は血漿カリクレインの母蛋白であるプレカリクレイン (prekallikrein) の精製に成功した (牛血漿四〇立から四・六 mg)。またプレカリクレインを活性のカリクレインにかえる活性化因子の精製にも成功した (四〇立から一 mg)。またこの活性化因子は血液凝固の最初にはたらく活性ハーゲマン因子 (Hageman factor) であることも明らかにした。活性ハーゲマン因子 (分子量九〇,〇〇〇) は鈴木君によって初めて純粋に単離されたわけである。カリクレインの精製にも成功し、プレカリクレインからの活性化機構も明らかにした。プラスミンも

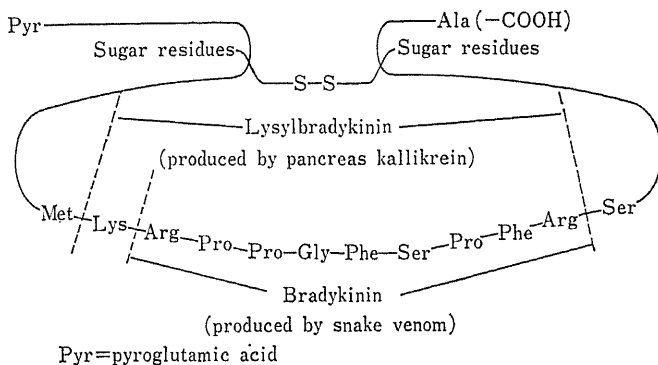
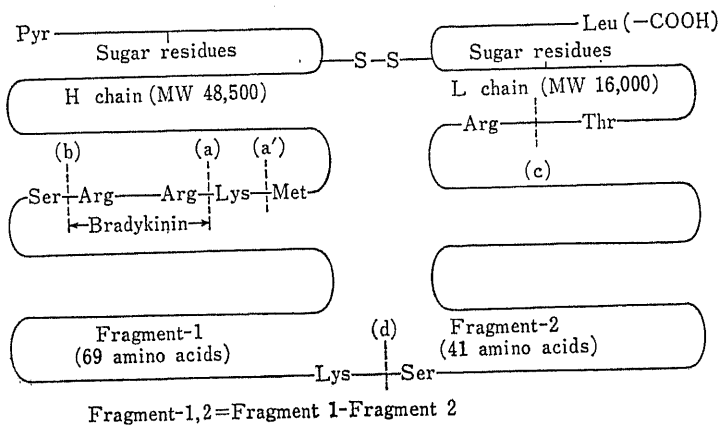


図 1 低分子性キノーゲン (MW 48,000)



血漿カリクレインは a, b, c のところを水解する。かくして生成した断片 1, 2 は血漿カリクレインの長時間の作用では更に d のところで水解される。膵カリクレイン, 蛇毒カリクレインは a', b または a, b を水解する。

図 2 高分子性キノーゲン (MW 76,000)

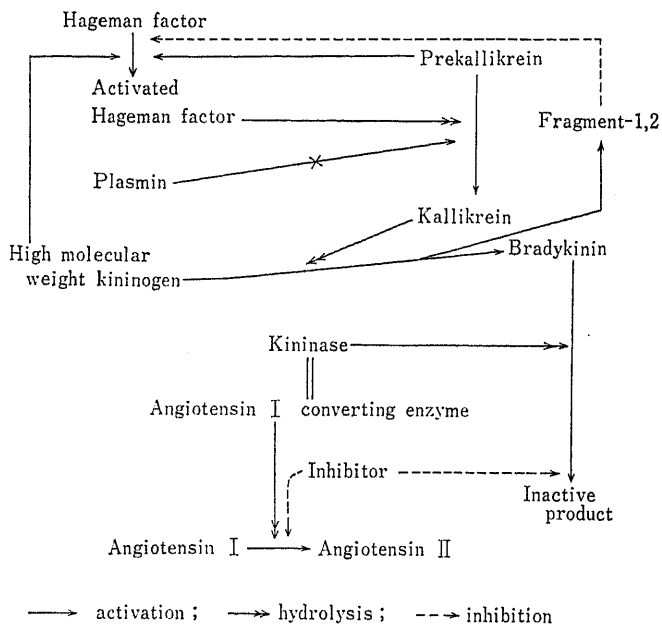


図 3 ブラジキニンの生成と制御

- (A) Pyr-Gly-Arg-Pro-Pro-Gly-Pro-Pro-Ile-Pro
  - (B) Pyr-Gly-Leu-Pro-Pro-Arg-Pro-Lys-Ile-Pro-Pro
  - (C) Pyr-Gly-Leu-Pro-Pro-Gly-Pro-Pro-Ile-Pro-Pro
  - (D) Pyr-Gly-(Arg 1, Ile 1, Leu 1, Pro 6)
  - (E) Pyr-Lys-Trp-Asp-Pro-Pro-Pro-Val-Ser-Pro-Pro
- Pyr=pyroglutamyl

図 4 キニナーゼの阻害物質の構造

活性化に関与すると言われていたが、これも初めて精製され、活性化に関与しないことを明らかにした。高分子性キニノーゲン、並びに断片I<sub>2</sub>とL鎖を含む蛋白部分及びプレカリクレインがハーゲマン因子の活性化に関与し、既述の断片I<sub>2</sub>のみではこの活性化を阻止することも明らかにした。断片I<sub>2</sub>は、異常に大量のブラジキニンの生成を制御するわけである。ブラジキニンを水解して不活化する酵素をキナーゼ (kininase) というが、鈴木君はこれを阻止する五種のペプチドを蛇毒中に発見して、構造を決定し (図4)、それらがアンジオテンシンIを水解してIIにかえる転換酵素も阻止することから、両酵素は同一であることが証明され、キニン系とアンジオテンシン系が連結してはたらくことも明らかにされた (図3)。これら鈴木君によって明らかにされた血液中のブラジキニンの生成系とその制御機構、アンジオテンシン系との関係は図3のようにまとめることができる。

なお、鈴木君による高分子性キニノーゲンとプレカリクレインの精製によって、二種の遺伝性の血液凝固遅延病の原因はこれらの欠損によることも明らかにした。

鈴木君は、一九六五年以来キニンの国際学会に毎回 (八回に及ぶ)、特別講演に招待され、一九六六年及び七二年の国際薬理学会にも特別講演に招待され、その研究は国際的に極めて高く評価されているといえることができる。現在キニン系の研究は鈴木君の既述の研究の結果に基づいて進められ、心臓血管病、炎症の研究の進歩並びに血圧降下剤の開発等に貢献している。

なお、鈴木君は著名なペプチド化学者で既述の研究の外に、生物活性ペプチドの発見及び構造決定、作用機作に多くの業績をあげ、その報文は一五〇報以上に及ぶ (キニンに関するもの約五〇報)。日本薬学会賞 (昭三六)、紫綬褒

書 (昭和11) 及び「キニンノリキナーゼの性質と精製法」(昭和11)。

1' 牛豚心臓大田藏

1. Tomoji Suzuki, Yukio Mizushima, Tadashi Sato and Sadaaki Iwanaga, Purification of Bovine Bradykininogen. *J. Biochem.* **57**, 14-21 (1965)
2. Hisao Kato, Shigeharu Nagasawa and Tomoji Suzuki, Relationship between Tertiary Structure and Kinin Yielding Ability of Bovine Kininogen. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **27**, 163-168 (1967)
3. Hisao Kato, Tomoji Suzuki, Kiyoshi Ikeda and Kozo Hamaguchi, Physicochemical Properties of Bovine Kininogen-II\*. *J. Biochem.* **62**, 591-598 (1967)
4. Mitsuo Yano, Shigeharu Nagasawa, Kunisuke Horinuchi and Tomoji Suzuki, Separation of a New Substrate Kininogen-I\*\*, for Plasma Kallikrein in Bovine Plasma. *J. Biochem.* **62**, 504-506 (1967)
5. Mitsuo Yano, Shigeharu Nagasawa and Tomoji Suzuki, Partial Purification and Some Properties of High Molecular Weight Kininogen, Bovine Kininogen-I. *J. Biochem.* **69**, 471-481 (1971)
6. Masanobu Komiya, Hisao Kato and Tomoji Suzuki, Bovine Plasma kininogens. I. Further Purification of High Molecular Weight Kininogen and Its Physicochemical Properties. *J. Biochem.* **76**, 811-822 (1974)
7. Masanobu Komiya, Hisao Kato and Tomoji Suzuki, Bovine Plasma Kininogens, III. Structural Comparison of High Molecular Weight and Low Molecular Weight Kininogens. *J. Biochem.* **76**, 833-845 (1974)

---

\* Kininogen-II was later named low molecular weight kininogen.

\*\* Kininogen-I was later named high molecular weight kininogen.

8. Yong Nam Han, Masanobu Komiya, Sadaaki Iwanaga and Tomoji Suzuki, Studies on the Primary Structure of Bovine High Molecular Weight Kininogen. Amino Acid Sequence of a Fragment (Histidine-rich peptide) Released by Plasma Kallikrein. *J. Biochem.* **77**, 55-68 (1975)
9. Yong Nam Han, Hisao Kato, Sadaaki Iwanaga and Tomoji Suzuki, Bovine Plasma High Molecular Weight Kininogen: The Amino Acid Sequence of Fragment 1 (Glycopeptide) Released by the Action of Plasma Kallikrein and Its Location in the Precursor Protein. *FEBS Letters* **63**, 197-200 (1976)
10. Yong Nam Han, Hisao Kato, Sadaaki Iwanaga and Tomoji Suzuki, Primary Structure of Bovine Plasma High Molecular Weight Kininogen. The Amino Acid Sequence of a Glycopeptide Portion (Fragment 1) Following the C-Terminus of the Bradykinin Moiety. *J. Biochem.* **79**, 1201-1222 (1976)
11. Hisao Kato, Yong Nam Han, Sadaaki Iwanaga, Tomoji Suzuki and Masanobu Komiya, Bovine Plasma High Molecular Weight and Low Molecular Weight Kininogens: Structural Differences between Heavy and Light Chains Derived from the Kinin-free Proteins. *J. Biochem.* **80**, 1299-1311 (1976)
12. Sachiko Oh-ishi, Makoto Katori, Yong Nam Han, Sadaaki Iwanaga, Hisao Kato and Tomoji Suzuki, Possible Physiological Role of New Peptide Fragments Released from Bovine High Molecular Weight Kininogen by Plasma Kallikrein. *Biochem. Pharmacol.* **26**, 115-120 (1977)
13. Shigeharu Nagasawa, Hidenobu Takahashi, Masao Koide, Tomoji Suzuki and J. G. G. Schoenmakers, Partial Purification of Bovine Plasma Kallikreinogen, Its Activation by the Hageman Factor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **32**, 644-649 (1968)
14. Hidenobu Takahashi, Shigeharu Nagasawa and Tomoji Suzuki, Studies on Prekallikrein of Bovine

- Plasma. I. Purification and Properties. *J. Biochem.* **71**, 471-483 (1972)
15. Masanobu Komiya, Shigeharu Nagasawa and Tomoji Suzuki, Bovine Prekallikrein Activator with Functional Activity as Hageman Factor. *J. Biochem.* **72**, 1205-1218 (1972)
  16. Hidenobu Takahashi, Shigeharu Nagasawa and Tomoji Suzuki, Conversion of Bovine Prekallikrein to Kallikrein. Evidence of Limited Proteolysis of Prekallikrein by Bovine Hageman Factor (Factor XII). *FEBS Letters* **24**, 98-100 (1972)
  17. Shigeharu Nagasawa and Tomoji Suzuki, A Simple Method for Purification of Bovine Plasminogen. *J. Biochem.* **66**, 273-275 (1969)
  18. Shigeharu Nagasawa and Tomoji Suzuki, The N-Terminal Sequence of the Light Chain Derivative of Bovine Plasmin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **41**, 562-567 (1970)
- 原典英訳集

1. "Purification and properties of bradykininogen and of the bradykinin-releasing and -destroying enzymes in snake venom" in "Hypotensive Peptides", *Proc. Internat. Symposium*, October, 1965, Florence, Italy.
2. "Separation methods of animal venoms constituents" in *Mem. Inst. Butantan Symposium*, July, 1966, San Paulo, Brazil.
3. "Biochemical properties of kininogens and kinin releasing enzymes" in *III. Internat. Pharmacol. Congress*, July, 1966, San Paulo, Brazil.
4. "Liberation mechanisms of kinins in bovine plasma" in "Advances in Experimental Medicine and Biology" in "Bradykinin and Related Kinins" *Internat. Symposium*, July, 1969, Florence, Italy.
5. "Synthesis of bradykinin-potentiating peptides isolated from the venom of *Atractodes halys*



6. "Protein components which relate to the kinin releasing system in bovine plasma" in "Vasopeptides: Chemistry, Pharmacology and Pathophysiology", July, 1971, München, Fed. Rep. Germany.
7. "Biochemical properties of kininogens in plasma" in 5th Int. Congr. Pharmacology, July, 1972, San Francisco, U. S. A.
8. "Novel proteinase inhibitors in snake venoms: Distribution, isolation and amino acid sequence" in "Bayer-Symposium V, Proteinase Inhibitors" (2nd International Research Conference of Proteinase Inhibitors), October, 1973, Grosse Ledder, Fed. Rep. Germany.
9. "Protein components of the bovine kallikrein-kinin system" in "Chemistry and Biology of the Kallikrein-Kinin System in Health and Disease, Forgarty International Center Proceeding No. 27", October, 1974, NIH, U. S. A.
10. "Bovine plasma HMMW and LMW kininogens: Isolation and characterization of the polypeptide fragments produced by plasma and tissue kallikreins" in Internat. Kinin Symposium, October, 1975, Florence, Italy.
11. "Mammalian plasma kininogens: Their structures and functions" in Academy of Sciences, April, 1977, Mainz, Fed. Rep. Germany.