The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Effect of Neurotropin R on the activation of the plasma kallikrein-kinin system
Author(s)	西川, 勝巳
Citation	大阪大学, 1993, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/38293
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【 82 】

氏　　名	西川勝巳（にしかわかつみ）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学位記番号	第　10525　号
学位授与年月日	平成5年2月5日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文名	Effect of Neurotropin® on the activation of the plasma kallikrein-kinin system （血漿カリクレイン・キニン系活性化に対するノイロトロピン®の効果）
論文審査委員	（主査） 教授　中川　八郎 （副査） 教授　矢内原千鶴子　　教授　三木　直正

論文内容の要旨

〔目　的〕

血漿カリクレイン・キニン系では，血漿が，ガラス，カオリン，デキストラン硫酸等の表面に陰性電荷を有する物質と接触することによって，血液凝固第X因子（FX）および血漿プレカリクレイン等の接触系蛋白質の活性化が惹起され，産生された血漿カリクレインにより，高分子キニノーゲンからブラジキニンが遊離される。ブラジキニンは，その多岐にわたる生理活性（血管透過性亢進，平滑筋収縮，発痛等）より疼痛，炎症，アレルギー反応における重要なメディエーターの一つであると考えられている。一方ノイロトロピンは鎮痛・抗アレルギー作用を持ち，その鎮痛作用機序の一つとして下行性セロトニン作動性神経機能の低下抑制が示唆されているが，作用機序については未だ不明な点が多い。そこで申請者は，ノイロトロピンの鎮痛・抗アレルギー作用の機序を明確にするため，ブラジキニン及びその産生系に対する作用を検討した。

〔方法ならびに成績〕

1. デキストラン硫酸活性化血漿における血漿カリクレイン・キニン系諸反応に対するノイロトロピンによる作用

ヒトのクエン酸添加正常血漿にデキストラン硫酸を加えて血漿カリクレイン・キニン系を活性化し，惹起されるブラジキニン産生，高分子キニノーゲンの開裂，血漿カリクレイン－C1インヒビター複合体，およびFXⅡ-C1インヒビター複合体形成等の諸反応に対するノイロトロピンの作用を，RIA，イムノブロッティング，およびELISA等の方法を用いて検討した。その結果，これらの反応は全てノイロトロピンの添加により抑制された。

2. 精製した血漿カリクレイン・キニン系構成因子を用いた，血漿カリクレイン・キニン系諸反応の再構成系に対するノイロトロピンの作用

上記の結果は，ノイロトロピンの作用点が，血漿カリクレイン産生段階以前に存在することを示唆するものである。そこで，次に精製した血漿カリクレイン・キニンカスケード構成因子を用いて各段階の酵素反応の再構成系を作成し，ノイロトロピンの作用点がどの段階にあるのかについて検討した。その結果ノイロトロピンは，血漿カリクレインによる高分子キニノーゲンの開裂，C1インヒビターによる酵素複合体形成，プレカリクレイン-高分子キ

ニノーゲン複合体形成等の個々の反応を阻害しなかったが，FXⅡaによるプレカリクレインの活性化や，FXⅡaの自己活性化反応等の陰性電荷介在性の反応を抑制した。さらに高分子キニノーゲン，FXⅡおよびFXⅡaが陰性電荷表面へ結合する反応に対するノイロトロピンの作用をそれぞれの蛋白質の放射ラベル化および非ラベル化体を用いて調べたところ，ノイロトロピンが陰性電荷表面よりもむしろ蛋白質側に作用することにより，これらのカスケード構成蛋白質が陰性電荷表面に結合する反応を抑制することが判明した。この結果から，上記のFXⅡaによるプレカリクレインの活性化や，FXⅡaの自己活性化反応等の阻害が，カスケード構成因子の陰性電荷表面へのノイロトロピンによる結合阻害を介して起こることが示唆された。

〔総　括〕

高分子キニノーゲンは，血漿カリクレインの基質であるばかりか，そのL鎖を介してプレカリクレインと結合していることから，プレカリクレインをカスケード活性化の反応の場に配置させるためのアンカーとしての役割を持つ。またFXⅡの場合は，その自己活性化がカスケード全体の初発反応である。上記の結果より，カスケード構成蛋白質の陰性電荷表面へ結合することをノイロトロピンが抑制することが明らかとなった。これらの結合反応は系全体の中で非常に初期の段階に位置し，その阻害は，血漿中においては，①FXⅡの自己活性化や，②それに引き続くFXⅡaによる血漿プレカリクレインから血漿カリクレインへの活性化，さらに，③正のフィードバック機構である血漿カリクレインによるFXⅡの活性化という，それ以後の段階を結果的に阻害することにつながるものと考えられる。以上の血漿カリクレインの産生阻害が，生理活性ペプチドであるブラジキニンの産生を最終的に抑制するものと考えられ，ノイロトロピンの鎮痛および抗アレルギー作用の少なくとも一部は，この機序によって引き起こされるものと考えられる。

論文審査の結果の要旨

本論文は，疼痛・アレルギー反応に重要な役割を果たすことが示唆されているカリクレイン・キニン系の活性化に対するノイロトロピンの効果を解析したものである。

その結果，当該薬剤は，血漿カリクレイン・キニンカスケードの活性化に対して重要な役割を担う高分子キニノーゲンや，血液凝固第XⅡ因子（FXⅡ）などのカスケードを構成する蛋白質が，活性化反応の場を与える陰性荷電表面上に結合することを阻害して，活性化反応の初期段階を抑制し，その活性化阻害が，引き続いて起こるFXⅡの自己活性化や血漿プレカリクレインの活性化を二次的に抑制して，最終生成物であるブラジキニンの産生を阻害することを示唆する実験成績を得た。

これらの知見は，疼痛・アレルギー性疾患におけるカリクレイン・キニン系の役割の解明に貢献する価値ある業績である。また，現在までに血漿カリクレイン・キニン系の活性化に対して作用する薬剤が，殆ど知られていないので，当該薬剤の作用点の解明は，今後の疼痛・アレルギー性疾患治療剤の開発を行なう上で重要であり，学位論文として充分価するものであると認められる。