

動物毒の化学

大阪大学蛋白質研究所助教授

岩 永 貞 昭

生物界における生存競争は地球上に棲息するものの宿命であって、あらゆる生物がそのための防衛手段を有することはきわめて合目的なことであろう。動物が分泌する毒の多くはそうした生物本来の本能的な産物とみなしうる。分泌毒の生体に対する作用はきわめて劇的で、従って *venom* という単語がラテン語の *venenum* 一薬、毒、魔法の魔力ーに由来することもうなずけるのである。

さて動物毒には、フグの毒やムラサキイガイの毒のように低分子性のものも多いが、一方毒ヘビ、サソリ、クモ、ハチなどがもつ高分子性の分泌毒も多く知られている(表I)。とくに近年蛋白質の分離、精製の技術やその化学の急速な進展とあいまって、蛇毒、サソリ毒などから多くの毒素が単離されつつあり、中には全構造の明らかにされたものもある。こうした毒成分のうち、*Neurotoxin* (神経毒)、*Cardiotoxin* (心臓毒)、*Hemorrhagin* (出血因子)などは生理的にも薬理的にもきわめて興味深く、その構造と機能との関連が多方面から注目されているものである。本稿では、分泌毒に含まれる高分子性の毒素を中心にその周辺の研究の進歩を概説したい。

1. 蛇毒

蛇毒の研究は、毒ヘビによる被害が社会的な問題の一つになっていた諸国(インド、ブラジル、中東など)において盛んに行なわれてきたが、一方また動物毒に対する学問的興味からも古くから医学、生物学領域における研究課題の一つであった。地球上に棲息する2,300種余りのヘビのうち約400種が毒ヘビといわれ、その大半が東南アジア諸国(230種)や南米(93種)、アフリカ(76種)に分布する。北半球での分布

はヨーロッパ、北米、本邦などを含めても50種にみえない。

表I 代表的な動物毒の毒性

動物毒	毒素の本態	分子量	致死活性 (LD ₅₀ μ g/ kg-マウス)*
ヤドクカエルの毒 (バトラコトキシン)	含窒素ステロイド	399	2
ムラサキイガイの毒 (ミチロトキシン)	グアニジン誘導体	372	10
フグの毒(テトロ ドトキシン)	グアニジン誘導体	319	8
イモリの毒(サラ マンドリン)	含窒素ステロイド	305	1,500
ヒキガエルの毒 (プフォトキシン)	含窒素ステロイド	757	400
コブラ神経毒 (コプロトキシン)	ポリペプチド	6,949	60~120
ウミヘビ神経毒 (エラプトキシン)	ポリペプチド	6,750	150
アマガサヘビの神 経毒(α -ブンガロ トキシン)	ポリペプチド	約8,000	120 ~300
マムシの毒成分 (出血因子I)	糖蛋白質	約100,000	440~ 1,000
ハブの毒成分 (出血因子I)	蛋白質	約100,000	—
ガラガラヘビの毒 成分(クロタミン)	ポリペプチド	5,450	300
サソリの神経毒 (トキシンI)	ポリペプチド	6,822	10~19
クモの毒成分	ポリペプチド	約5,000	48
ハチの神経毒 (アパミン)	ポリペプチド	約1,800	3,000
ハチの溶血毒 (メリチン)	ポリペプチド	2,846	—

*一定以上の動物数を用いて毒物あるいは薬物の作用をみた場合、毒物の使用量と反応率との間に一定の函数関係がみられるが、LD₅₀は動物を50%致死させる量として算出されたものである。

毒ヘビは一般に溝牙科(*Elapidae*)と腹蛇科(*Crotalidae*)、鎖蛇科(*Viperidae*)、海蛇科(*Hydrophiidae*)の4科に大別され、従来から常用

名になっているコブラ (*Naja naja*), アマガサヘビ (*Bungarus multicinctus*) などは Elapidae 科に, またマムシ (*Agkistrodon halys blomhoffii*), ハブ (*Trimeresurus flavoviridis*), ガラガラヘビ (*Crotalus adamanteus*) などは Crotalidae 科に属する。毒を貯蔵する毒腺は顎下線あるいは耳下線の分化したもので, その腺組織から毒牙を通して分泌される液を蛇毒という。採毒は写真にあるようなガラス容器に分泌させ (図1), そのままデシケーター中で乾燥したり, 凍結乾燥するが, 毒量は毒ヘビの種類ばかりでなくその年令や採毒の時期などで大きく変る。一匹あたりの分泌量は乾燥重量として 10—300mg である¹⁾。本邦周辺に棲息するマムシの分泌量は一回約 0.1ml (10mg位) で, 沖縄のハブや台湾ハブの 1—2 ml (約 2—300mg) に比べるときわめて少ない。従ってマムシに咬まれて死ぬ例は比較的少ないが, ハブの場合は大動物でも死ぬことが多く, 同じ科に属する百歩蛇 (*Agkistrodon acutus*) などは百歩あるうちに命をとられることからそうした名 (acute) がつけられたという。しかし, 一般的には Elapidae 科に属するコブラ, アマガサヘビ毒の致死作用は Crotalidae 科のものに比べ圧倒的に強く, インドコブラの 原名の *Naja naja* はインド語の “恐ろしさ” を重複して現わす語であり, ガラガラヘビの *Crotalus terrificus terrificus* も “terrible” に由来するものといわれる。



図1. 毒ヘビ (*Russell's viper*) からの採毒方法²⁴⁾

蛇毒の毒作用は²⁾ いわゆるクラーレ様作用, 呼吸痺麻作用, 出血壊死作用, 溶血作用などが知られ, 中でもコブラ毒に含まれる神経毒は全身

的には呼吸, 知覚神経系の麻痺をもたらし, 咬まれたあと殆んど1時間以内で死ぬほど毒性の強いものである。一方, マムシ, ハブの毒作用は主に出血毒であって, 全身的にはアナフィラキシー様の血圧降下を惹起するとともに咬傷局所で激しい出血や壊死をもたらす場合が多い。こうした作用を中和する治療薬は, 今日でも抗蛇毒血清が唯一のもので, 世界のどの国でもその地方々々で被害の多い毒ヘビに対する抗血清が生産されている。

さて毒ヘビに咬まれたときにみられる局所の病変からも, 蛇毒に酵素的な作用があることは今世紀の始め頃から知られていた。今日では表IIに示すような20種余りの酵素がみい出されていて, このうち L-アミノ酸々化酵素やホスホリパーゼA, ホスホジエステラーゼなどは他の動物組織よりはるかに高濃度存在する。従って蛇毒はこうした酵素の原料として今日生化学, 医学の研究領域で広く活用されており, 例えば L-アミノ酸々化酵素は α -アミノ酸からの α -ケト酸の製造³⁾, アミノ酸の立体配位の決定などに, またホスホリパーゼAはリン脂質の構造決定や細胞膜に局在する不溶性酵素の可溶化などに⁴⁾, またホスホジエステラーゼは核酸の構造研究⁵⁾ などに必須なものとなっている。蛇毒

表II 蛇毒に含まれる酵素

ひろくどの蛇毒にもみられるもの
ホスホリパーゼA, 5'-ヌクレオチダーゼ, ヒアルロニダーゼ, L-アミノ酸酸化酵素, ホスホジエステラーゼ, カタラーゼ, エンドヌクレアーゼ, ホスホモノエステラーゼ, グリセロホスファターゼ, アリルアミダーゼ, ペプチターゼ,
Crotalidae, Viperidae科の蛇毒に主にみられるもの
プロティナーゼ, プロトロンビン活性化酵素
Crotalidae, Viperidae科の蛇毒のみに存在するもの
アルギニンエステル水解酵素, プラディキニン遊離酵素, トロンビン様酵素, 第X因子活性化酵素
Elapidae 科の蛇毒に特徴的にみられるもの
コリンエステラーゼ, NAD-ヌクレオシダーゼ

酵素の中にはまた、ブラジル産の *Bothrops jararaca* 毒の血液凝固酵素のレプチラーゼのごとく止血剤として製品化され、外科的に用いられているものもある。

1. 1. コブラ, ウミヘビ毒の本体

インド, アフリカ, 台湾などに分布するコブラや奄美, 沖縄から東南アジアにかけて分布するウミヘビなどの毒は, 主に末梢神経系に作用し, 運動神経や知覚神経の麻痺をひき起すいわゆるクラレ様作用をもつ。その本体は, かつてElapidae科の蛇毒のみが有するコリンエステラーゼ活性と結びつけて考えられていたが, 最近, 種々のコブラ, ウミヘビの毒から分子量約6,000のポリペプチド—**Neurotoxin**—が単離されるに及んで, クラレ様作用の本体も今日明らかになった。

Neurotoxin はコブラ毒中に3—6%含まれ, その精製毒素の1—3 μ gをマウスに筋肉注射するだけで死ぬほど毒性の強いものである。図2は, これまで化学構造の明らかにされた Neurotoxin のアミノ酸配列である⁶⁻⁹⁾。構造上きわめて興味深いことは, 僅か61—62残基の構成

アミノ酸の中に8個に及ぶ $\frac{1}{2}$ シスチンがあり, かつこれらが主に分子の両端でS—S結合を形成していることである。こうしたことはこれまで構造の決った9種の Neurotoxin のすべてに共通なので, その分子全体の高次構造も殆んど同一なものと考えられている。一方, アミノ酸配列上の Sequence homology (相似性) にも各 Neurotoxin の間で多くの共通点がみい出され, 図3の斜線で示した部分はすべて同じアミノ酸が位置している¹⁰⁾。こうした配列上の homology は Neurotoxin の毒性発現に不可欠なアミノ酸残基を探るのにきわめて有用で, また分子構造と機能との関連を考える上で重要な資料を提供する。事実, Neurotoxin 分子の間で共通の25番目のチロジンあるいは29番目のトリプトファン残基を化学的に修飾すると, 毒性の殆んどが消失する¹¹⁻¹³⁾。従ってこれら残基の毒性発現への関与が考えられるのである。目下のところ毒の作用点については必ずしも明確でないが, 主として神経と筋接合部におけるアセチルコリン (生理的刺激伝達物質) との拮抗による筋収縮の阻害とみなされている^{14,15)}。この点d-ツボクラリン (いわゆる南米土人が用いた矢毒であ

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	
Cobrotoxin	H ₂ N	Leu	Glu	Cys	His	Asn	Gln	Gln	Ser	Ser	Gln	Thr	Pro	Thr	Thr	Thr	Gly	Cys	Ser	Gly	Gly
Toxin α (N. h.)	H ₂ N	Leu	Glu	Cys	His	Asn	Gln	Gln	Ser	Ser	Gln	Pro	Pro	Thr	Thr	Lys	Thr	Cys	Pro	Gly	
Toxin α (N. n.)	H ₂ N	Leu	Glu	Cys	His	Asn	Gln	Gln	Ser	Ser	Gln	Pro	Pro	Thr	Thr	Lys	Thr	Cys	Pro	Gly	
Erabutoxin a	H ₂ N	Arg	Ile	Cys	Phe	Asn	Ser	Ser	Gln	Pro	Gln	His	Thr	Thr	Gln	Lys	Thr	Cys	Pro	Ser	Gly
Erabutoxin b	H ₂ N	Arg	Ile	Cys	Phe	Asn	Ser	Ser	Gln	Pro	Gln	His	Thr	Thr	Gln	Lys	Thr	Cys	Pro	Ser	Gly

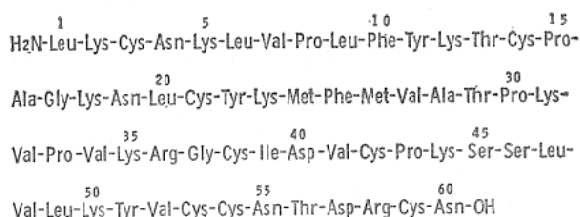
21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43
Glu	Thr	Asn	Cys	Tyr	Lys	Lys	Arg	Trp	Arg	Asp	His	Arg	Gly	Tyr	Arg	Thr	Glu	Arg	Gly	Cys	Gly	Cys
Glu	Thr	Asn	Cys	Tyr	Lys	Lys	Arg	Trp	Arg	Asp	His	Arg	Gly	Ser	Ile	Thr	Glu	Arg	Gly	Cys	Gly	Cys
Glu	Thr	Asn	Cys	Tyr	Lys	Lys	Val	Trp	Arg	Asp	His	Arg	Gly	Thr	Ile	Ile	Glu	Arg	Gly	Cys	Gly	Cys
Ser	Gln	Ser	Cys	Tyr	Asn	Lys	Gln	Trp	Ser	Asp	Phe	Arg	Gly	Thr	Ile	Ile	Glu	Arg	Gly	Cys	Gly	Cys
Ser	Gln	Ser	Cys	Tyr	His	Lys	Gln	Trp	Ser	Asp	Phe	Arg	Gly	Thr	Ile	Ile	Glu	Arg	Gly	Cys	Gly	Cys

44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	
Pro	Ser	Val	Lys	Asn	Gly	Ile	Glu	Ile	Asn	Cys	Cys	Thr	Thr	Asp	Arg	Cys	Asn	Asn	OH
Pro	Ser	Val	Lys	Lys	Gly	Ile	Glu	Ile	Asn	Cys	Cys	Thr	Thr	Asp	Lys	Cys	Asn	Asn	OH
Pro	Thr	Val	Lys	Pro	Gly	Ile	Lys	Leu	Asn	Cys	Cys	Thr	Thr	Asp	Lys	Cys	Asn	Asn	OH
Pro	Thr	Val	Lys	Pro	Gly	Ile	Lys	Leu	Ser	Cys	Gln	Ser	Gln	Val	Cys	Cys	Asn	Asn	OH
Pro	Thr	Val	Lys	Pro	Gly	Ile	Lys	Leu	Ser	Cys	Gln	Ser	Gln	Val	Cys	Cys	Asn	Asn	OH

図2. コブラ, ウミヘビ毒から分離された神経毒 (Neurotoxin) のアミノ酸配列
 Cobrotoxin (N. naja atra 毒)⁸⁾ Toxin α (N. haje haje 毒)⁶⁾ Toxin α (N. nigricollis 毒)⁹⁾
 Erabutoxin a, b (ウミヘビ *Laticauda semifasciata* 毒)⁷⁾



コブラ毒にはまた、古くから心臓血管に作用しかつ局所的細胞壊死をもたらす因子が知られていた。今日 Cardiotoxin と呼ばれ、かつて Hemolysin (溶血毒) や Cobramine といわれていたものと同一物質であることも明らかにされている¹⁶⁾。またごく最近その一次構造も Narita と *L*¹⁷⁾ によって決定され (図4), 上記の Neurotoxin と同一の構造部分がかなりあることがみい出されている。例えば Cardiotoxin の8個の $\frac{1}{2}$ シスチン残基の位置は Neurotoxin にみられるものと同一であり、また合計60の構成アミノ酸のうち20残基は Neurotoxin の場合と同じ位置に配列されている。このように Cardiotoxin と Neurotoxin は構造的に親戚関係にあるものの、生体での作用点は全く異なっていて前者は神経毒として、また後者は細胞壊死や溶血毒として作用する。このように永い間正体不明であったコブラやウミヘビの毒の本体が今日ようや



く分子のレベルで究明されつつある.

前にも述べたごとくマムシ、ハブの毒作用は、咬傷局所での激しい出血や壊死、浮腫などであり、また全身的にはショック症状を惹起する。こうした症状はコブラ毒には殆んどみられず、また Neurotoxin や Cardiotoxin などマムシ、ハブ毒には含まれていない。古くから Crotalidae 科の蛇毒はエラスチンやヘモグロビンなどを分解する酵素活性の著しいことが知られ、これがマムシ、ハブ毒の毒性因子と考えられていた。その後、酵素や蛋白質の分離、精製技術の開発とともに蛇毒から多数の酵素が分画されるに及んで、プロテアーゼ活性が必ずしも致死毒の本体でないことが分った。今日ではマムシ、ハブ毒から、それぞれ2種の出血因子が分離され¹⁸⁻²¹⁾、いずれも強い致死作用(表I参照)をもつことが明らかにされている。マムシ毒の出血因子の一つ HR-I は、分子量約100,000の糖蛋白質で、これはプロテアーゼなど毒に含まれる酵素活性を全く示さない。もう一方の出血因子(HR-II)も分子量約100,000の糖蛋白質であるが、このものは強いプロテアーゼ活性をもつ。このようにマムシ毒中にはタイプの異なる2種の出血因子が存在し、これらが毒作用の本体と考えられている。一方、ハブ毒の場合も致死作用の強い出血因子が2種存在する点は、マムシ毒と同じであるが、両者ともプロテアーゼ活性を示さない²⁰⁾。いずれにしてもハブ、マムシ毒ともにこうした出血因子が毒成分の本体であることは殆んど疑いない。現在のところこれら出血因子の化学的実体や生体に対する作用機作は明らかでないが、マウスに投与したあとの出血病変は局所をはじめとして、胃の幽門部から、小腸全体、肺、腎などに及び、いたるところで出血がみられる。

(47)

れている²⁴⁾。とくにキニン遊離酵素は、哺乳動物すべての血液中に存在するキニノーゲンに特異的に作用し血圧降下ペプチド—ブラディキニン—を遊離するが^{22~25)}、こうした酵素がマムシによる咬傷時に働いてショックを起させるのである。

2. サソリ毒

従来、サソリ毒の研究は原料の入手の困難さから前項の蛇毒ほど広くなされてなかったが、採毒方法の改善とともに市販されるようになり今日ようやく、その本体が明らかになりつつある。サソリ (*Androctonus australis*) の分泌毒も蛇毒に存在するホスホリパーゼ A や 5'-ヌクレオチダーゼ、プロティナーゼ、ヒアルロニダーゼ、ホスホジエステラーゼなどの酵素を含んでいるが (表 II)、とくに毒作用と関連するものではない。毒の本体は主に中枢神経系の麻痺作用をもつ神経毒で、最近きわめて致死作用の強いポリペプチドが 2 種単離された²⁶⁾。これらは乾燥サソリ毒の約 6% をしめるという。分子量は両者とも約 7,000 で、先のコブラ神経毒の分子量に近いが、アミノ酸組成は 2 種とも蛇毒のものとはかなり異なる。しかし、神経毒中に 8 個の $\frac{1}{2}$ シスチンがあることや塩基性アミノ酸含量の高いことなどはコブラ Neurotoxin と共通する点である。まだ N 末端近傍の構造が部分的に明らかにされた程度で全構造は不明であるが²⁷⁾、コブラ Neurotoxin が主に末梢神経系の麻痺であり、サソリの毒が中枢神経系の麻痺であるので、こうした作用の相違と分子構造との関連は今後の興味ある問題であろう。

3. クモ毒

クモ毒の毒作用は局所的なもので、少なくとも大動物が神経性の麻痺で死ぬことは知られてない。マウスなどに分泌毒を皮下注射すると局所で激しい出血、壊死、溶血をとともなう病変がみられるという。毒の本体はまだ不明であるが、8 種余りの蛋白質を含み、ヒアルロニダーゼやフィブリンを分解するプロテアーゼの存在も知られている。ごく最近北米に分布するクモ

(*Latrodectus mactans mactans*) 毒から分子量約 5,000 の致死因子が分離されたが²⁸⁾、その化学組成や毒作用の性質などはまだ明らかにされていない。

4. ハチ毒

ハチ毒の毒作用は主として溶血とクラール様作用であって、最近その毒成分が Habermann らのグループによって明らかにされた²⁹⁾。ハチ (*Aspis mellifica*, ミツバチの 1 種) 毒にも蛇毒に含まれるヒアルロニダーゼやホスホリパーゼ A などがみい出されているが、毒の約 50% は直接溶血因子のメリチンと MCD-ペプチド (肥満細胞破壊因子) でしめられており、また神経毒アパミンを約 2% 含んでいる。メリチン²⁹⁾は、12 種類のアミノ酸を含む強塩基性のポリペプチドで、分子量 2,846.26 残基のアミノ酸からなる (図 5)。メリチンの著しい特徴は、N 末グリシンから 20 番目のイソロイシンまで疎水性アミノ酸が集中し、かつ後半の 21 番目から C 末端までに塩基性アミノ酸が cluster をつくっていることである。従ってメリチンの強い溶血作用はこうした逆性石けんのような性質にあると考えられており³¹⁾、またこのものの表面張力の低下作用もジギトニンやリゾレシチンより強力であるという。こうした性質の生体に及ぼす影響としては、溶血や白血球、血小板の破壊に結びつくもので、ハチの刺傷局所で激しい浮腫がみられることとよく一致する³⁰⁾。もう一方の強塩基性物質の MCD-ペプチドの一次構造 (図 5) も昨年決定されたが³²⁾、このものはとくに肥満細胞 (mast cell) に親和性をもつ点メリチンと異なっていて、細胞破壊とともに大量のヒスタミンを遊離し、全身的には著しい一過性の血圧降下を惹起する。また構造的にもメリチンときわめて異なり、分子量 2,593 の中に 4 個の $\frac{1}{2}$ シスチンを含む。目下のところ S-S 結合の位置は決っていないが、N 末端がシスチンで始まり、C 末端が酸アミドになっているなど異常な構造をもつものである。

アパミン (図 5) はクラール様作用を示すハチ毒中の唯一の神経毒で、その毒性もかなり強

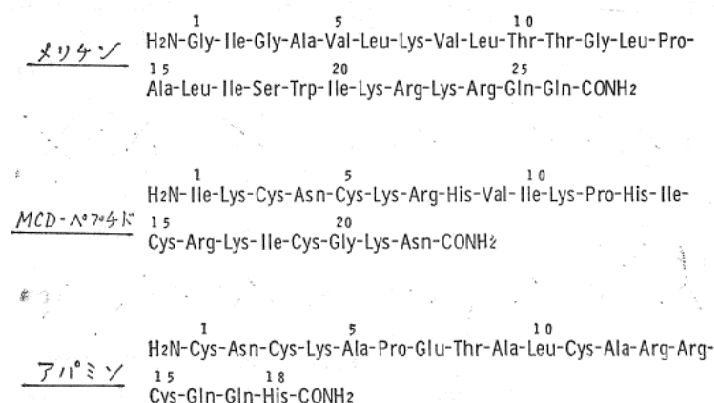


図 5. ハチ (*Aspis mellifica*) 毒から分離された神経毒 (アパミン) と溶血毒 (メリチン), MCD-ペプチドのアミノ酸配列^{29,30,32}

い (表 I)。最近 Haux らによって一次構造が決定されたが³²⁾, 全体のアミノ酸配列は, 先の MCD-ペプチドとかなり似ていて, 18個のアミノ酸残基中 4 個の $\frac{1}{2}$ シスチンを含んでいる。しかし MCD-ペプチドのような細胞破壊作用はなく, 薬理的にも完全に区別しうるものという。

ハチ毒の毒成分はこうにアパミン, メリチン, MCD-ペプチドなどが本体であるが, 一方アシナガバチ (*Polistes annularis*) やスズメバチ (*Nespa vulgaris*) の分泌毒中にはキニン様物質が含まれ, その一つは 図 6 のペプチド構造をもつ。ペプチド分子の後半 (10—18番目) は, 先に述べた血圧降下ペプチド—ブラディキニン—そのものを含んでいて, これがハチにさされたときの疼痛発現の本体といわれている。

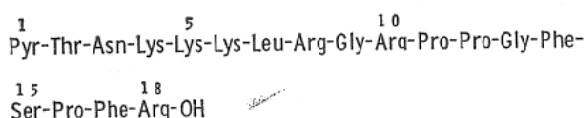


図 6. アシナガバチ (*Polistes*) から分離されたキニンペプチドのアミノ酸配列³⁴⁾

5. まとめ

動物毒の中でもとくに高分子性のものだけに目をむけて最近の研究を紹介した。蛇毒をはじめとして多くの動物毒には実に多種多様の成分が含まれており, かつては神秘的とさえ思われていた毒作用の本体も今日ようやくその化学的実体が解明されつつある。ここに述べた毒素の多くはきわめて異常な分子構造をもち, 蛋白質

化学的にも興味深いものである。今後はなお多くの研究が残されている毒成分の生体との反応が明らかにされようが, こうした研究を通じて, 生体のもつ神経伝達や筋収縮の真の姿があるいは毒素の活用によって, 一層解明されるかも知れない。

参 考 文 献

- 1) 逢坂 昭, 近藤 久: 医学生物学最近の展望, 第 1 集, 269 頁 (1960)
- 2) K. H. Slotta: Progress in the Chemistry of Organic Natural Product, **12**, 406 (1955)
- 3) A. Meister: J. Biol. Chem., **197**, 309 (1952)
- 4) E. Condrea & A. De Vries: Toxicon, **2**, 261 (1965)
- 5) 鈴木友二, 岩永貞昭: 蛋白質, 核酸, 酵素, **6**, 268 (1961)
- 6) D. P. Botes & D. J. Strydom: J. Biol. Chem., **244**, 4147 (1969)
- 7) S. Sato & N. Tamiya: 第 16 回毒素シンポジウム予講集, 13 (1969)
- 8) C. C. Yang, H. J. Yang & J. S. Huang: Biochim. Biophys. Acta, **188**, 65 (1969)
- 9) D. Eaker & J. Porath: 7th Int. Congr. Biochem., Tokyo, Col. VIII-3, Suppl. I, 1087 (1967)
- 10) C. C. Yang, H. J. Yang & R. H. C. Chiu: Biochim. Biophys. Acta, **214**, 355 (1970)
- 11) C. C. Chang & K. Hayashi: Biochem. Biophys. Res. Commun. **37**, 841 (1969)
- 12) 張 均昌, 中井賢治, 林 恭三: 第 16 回毒素シンポジウム予講集, 9-1 (1969)
- 13) A. Seto, S. Sato & N. Tamiya: Biochim. Biophys. Acta, **214**, 483 (1970)
- 14) C. C. Chang & C. Y. Lee: Arch. Intern. Pharmacodyn. **144**, 241 (1963)
- 15) K. E. Chan & S. L. Gen: Nature, **213**, 1147 (1967)
- 16) K. H. Slotta & J. A. Vick: Toxicon, **6**, 167 (1969)
- 17) K. Narita & C. Y. Lee: Biochem. Biophys. Res. Commun., **41**, 339 (1970)
- 18) T. Omori, S. Iwanaga & T. Suzuki: Toxicon, **2**, 1 (1964)
- 19) S. Iwanaga, T. Omori, G. Oshima & T. Suzuki: J. Biochem. **57**, 392 (1965)

- 20) T. Takahashi & A. Ohsaka: *Biochim. Biophys. Acta*, **207**, 65 (1970)
- 21) T. Omori-Satoh & A. Ohsaka: *Biochim. Biophys. Acta*, **207**, 432 (1970)
- 22) 鈴木友二: 蛋白質, 核酸, 酵素, **9**, 623 (1964)
- 23) 鈴木友二, 長沢滋治: 蛋白質, 核酸, 酵素, **12**, 201 (1967)
- 24) 岩永貞昭, 鈴木友二: 生化学, **39**, 137 (1967)
- 25) 林 恭三: 生産と技術, **20**, 7-2 (1968)
- 26) C. Rochat, H. Rochat, F. Miranda, S. Lissitzky: *Biochemistry*, **6**, 578 (1967)
- 27) H. Rochat, C. Rochat, C. Kupeyan, F. Miranda, S. Lissitzky & P. Edman: *FEBS Letters*, **10**, 349 (1970)
- 28) J. D. McCrone & R. J. Hatala: *Animal Toxins* (ed. by F. R. Russell & P. R. Saunders, Pergamon Press) **29**, (1967)
- 29) E. Habermann: *Ergebn. Physiol., biol. Chem. exp. Pharmacol.*, **60**, 220 (1968)
- 30) E. Habermann & J. Jentsch: *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.*, **348**, 37 (1967)
- 31) G. Sessa, J. H. Ereer, G. Colacicco & G. Weissmann: *J. Biol. Chem.*, **244**, 3575 (1969)
- 32) P. Haux: *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.*, **350**, 536 (1969)
- 33) P. Haux, H. Sawerthal & E. Habermann: *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.*, **348**, 737 (1967)
- 34) J. J. Pisano: *Fed. Proc.*, **27**, 58 (1968)
- 35) R. G. Macfarlane: *Brit. J. Haemat.*, **13**, 437 (1967)