

機能性食品としての納豆：血栓溶解酵素ナットウキナーゼとその投与効果

須見 洋行*

1. はじめに

著者らは、これまで約10年にわたり、ウロキナーゼ(UK)¹⁾とか漢方薬である地龍(ミミズ酵素)²⁾等の経口投与で血液中の線溶酵素活性を高め、血栓症の治療のみならず予防にも働く“経口線溶療法”の開発を行ってきた³⁾⁻⁶⁾。経口化された酵素の一部は腸管吸収されるとともに、二次的に血管内皮由来と思われる組織プラスミノゲン・アクチベーター(TPA)の産生量を高め、マイルドながら持続的な血液中の線溶亢進を引き起こすことが判った³⁾⁻⁸⁾。しかし、それらの酵素はいずれも極めて高価であるとか、副作用として腸管出血を起こすなどの問題点もあった。そこで、我々は投与方法と併行して、経口化により適した酵素の検索を約200種類の食品素材を対象に行い、ナットウキナーゼ(NK)を発見するに至った⁹⁾⁻¹²⁾。NKが優れているのは容易に且つ安価にそれが得られ、また経口化で持続的な効果があるということ、また納豆が我が国で約2,000年間も食べられてきただけに、経口化にあたってその安全性が保障されているということである。

以下、この強力な血栓溶解酵素NKを中心に、その性質並びに投与(薬餌)効果を概説する。また、最近行われているより実用性の高いビタミンK含量の低い納豆あるいはNK含量の高い新しいドライ納豆開発の現況についても紹介してみよう。

2. ナットウキナーゼの分離と構造解析

図1は納豆が持つ血栓溶解酵素発見のきっかけになった写真である。人工血栓(フィブリン平板法)にのせた納豆のまわりが丸く溶けているのがわかる。試みに、市販納豆300gより生理的食塩水220mlで抽出した酵素液(N)を人工血栓(フィブリン平板)に1滴(30 μ l)のせ、これまで使われている酵素と比較してみた¹³⁾。同じ線溶酵素であるプラスミン(40CU/ml)

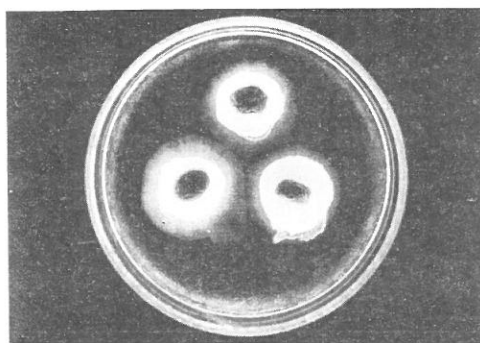


図1 納豆による血栓溶解

フィブリン平板(人工血栓)上の納豆のまわりが丸く溶けているのがわかる。
(0.3% 牛フィブリン, pH 7.8, 37 $^{\circ}$ C, 18時間インキュベーション)

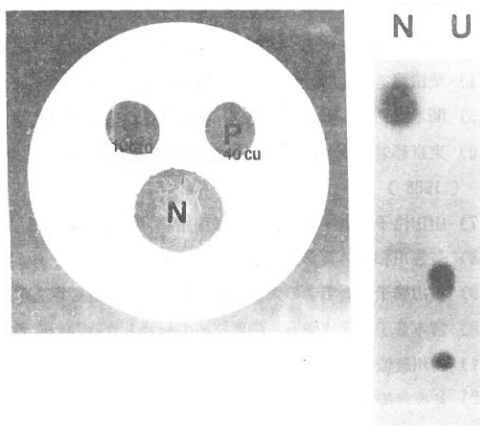


図2 ナットウキナーゼの人工血栓溶解能

納豆抽出液(N)の人工血栓(フィブリン平板)溶解とZymographyの成績、各々ウロキナーゼ(U)及びプラスミン(P)を線溶酵素の対照として用いた。

* 岡山県立短期大学, 食物科

機能的食品としての納豆：血栓溶解酵素ナットウキナーゼとその投与効果

とかUK (100 IU/ml)に比べてはるかに強力であるとともに、まわりが独特のギザギザ模様で溶解しているのがわかる(図2)。なお、図の右側は、同酵素液(N)のZymographyの結果である。これらの溶解活性はフィブリン平板中にプラスミノゲンが含まれていても含まれていなくても変化はなく、NKの線溶解能がUK, TPAのようなプラスミノゲン・アクチベーター活

性によるものではなく、主に直接のフィブリン分解によることがわかった。

図3は納豆の抽出液をSephacryl S-200によるゲル濾過にかけた場合の溶出パターンである。納豆中の粘質物(主成分:ポリグルタミン酸)の影響で溶出位置がずれてくるが、夾雑タンパクのほとんどはこの1回の操作で除かれ、単一のピークとして得られるNKの

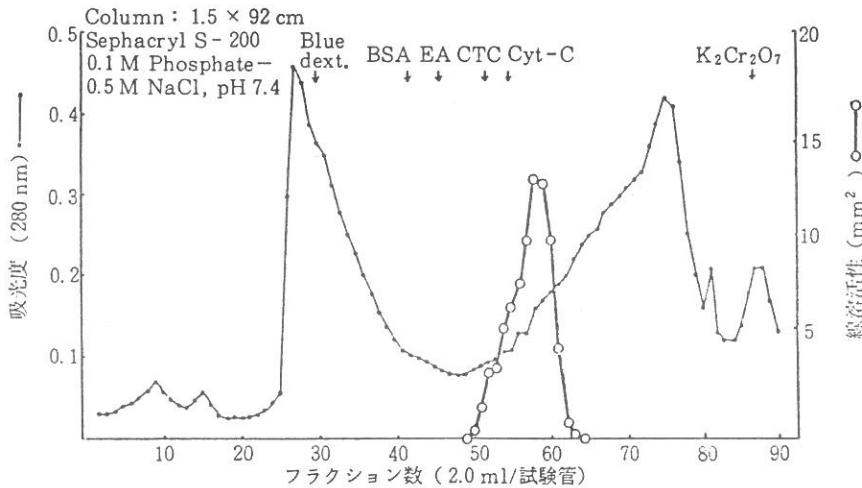


図3 納豆抽出液(N)のSephacryl S-200ゲル濾過パターン

線溶解活性の主ピークは1つしかないことがわかる。

	10	20	30	40	50	60	70
Carlsberg	AQTVPYGIPLIKADKVAQGFKGANVYKAVLDTG OASHPDLNIVYGGASFVAGEAYNT-DGNGHGTHVAG						
BFN ¹	AQSVPYG SQIKAPALHSQGYTGSNVKVAVIDSG DSSHPDLKVGAGSHVPSE PNFODDNSHGTHVAG						
mesentericus	AQSVPYG SQIKAPALHSQGYTGSNVKVAVIDSG DSSHPDLNVRGGASFVPSE TNPYODGSSHGTHVAG						
amylosacchariticus	AQSVPYG SQIKAPALHSQGYTGSNVKVAVIDSG DSSHPDLNVRGGASFVPSE TNPYODGSSHGTHVAG						
strain 1168	AQSVPYG SQIKAPALHSQGYTGSNVKVAVIDSG DSSHPDLNVRGGASFVPSE TNPYODGSSHGTHVAG						
"nattokinase"	AQSVPYG SQIKAPALHSQGYTGSNVKVAVIDSG DSSHPDLNVRGGASFVPSE TNPYODGSSHGTHVAG						
	80	90	100	110	120	130	140
Carlsberg	TVAALDNTIGVLGVAPSVSLYAVKVLNSGSGSYSGIYVSG EWATTNGMDV INMSLGGASGSTAMKQAVD						
BFN ¹	TVAALNNSIGVLGVAPSSALYAVKVLDSGSGQYSWII ING EWA I SNM DV INMSLGGPSSAALKAADV						
mesentericus	TVAALNNSIGVLGVAPSSALYAVKVLDSGSGQYSWII ING EWA I SNM DV INMSLGGPSSAALKAADV						
amylosacchariticus	TVAALNNSIGVLGVAPSSALYAVKVLDSGSGQYSWII ING EWA I SNM DV INMSLGGPSSAALKAADV						
strain 1168	TVAALNNSIGVLGVAPSSALYAVKVLDSGSGQYSWII ING EWA I SNM DV INMSLGGPSSAALKAADV						
"nattokinase"	TVAALNNSIGVLGVAPSSALYAVKVLDSGSGQYSWII ING EWA I SNM DV INMSLGGPSSAALKAADV						
	150	160	170	180	190	200	210
Carlsberg	NAYARGVVVVAAAGNSGSGSTNT IGYPYAKYDSV I AVGAVDSSNSNRASF SSVGAELVMAFGAGVYSTYP						
BFN ¹	KAVASGVVVVVAAAGNEGSSGSGSTVGYGPKYPSV I AVGAVDSSNSNRASF SSVGAELVMAFGAGVYSTYP						
mesentericus	KAVSSG IVVAAAAGNEGSSGSGSTVGYGPKYPSV I AVGAVDSSNSNRASF SSVGAELVMAFGAGVYSTYP						
amylosacchariticus	KAVSSG IVVAAAAGNEGSSGSGSTVGYGPKYPSV I AVGAVDSSNSNRASF SSVGAELVMAFGAGVYSTYP						
strain 1168	KAVSSG IVVAAAAGNEGSSGSGSTVGYGPKYPSV I AVGAVDSSNSNRASF SSVGAELVMAFGAGVYSTYP						
"nattokinase"	KAVSSG IVVAAAAGNEGSSGSGSTVGYGPKYPSV I AVGAVDSSNSNRASF SSVGAELVMAFGAGVYSTYP						
	220	230	240	250	260	270	ホモロジー (%)
Carlsberg	TNTYATLNGTSMASPHVAGAAAL ILSKHPNLSASQVRNRLSSTATYLGSSFFYYGKGL INVQAAAQ						70.2
BFN ¹	GNKYGAYNGTSMASPHVAGAAAL ILSKHPNLTNTQVRSLENTTKLGDFFYYGKGL INVQAAAQ						85.5
mesentericus	GGTYGAYNGTSMATPHVAGAAAL ILSKHPTWTNAQVRDRLESTATYLGSSFFYYGKGL INVQAAAQ						98.2
amylosacchariticus	GGTYGAYNGTSMATPHVAGAAAL ILSKHPTWTNAQVRDRLESTATYLGSSFFYYGKGL INVQAAAQ						98.5
strain 1168	GGTYGAYNGTSMATPHVAGAAAL ILSKHPTWTNAQVRDRLESTATYLGSSFFYYGKGL INVQAAAQ						99.3
"nattokinase"	GGTYGAYNGTSMATPHVAGAAAL ILSKHPTWTNAQVRDRLESTATYLGSSFFYYGKGL INVQAAAQ						

図4 ナットウキナーゼ(NK)のアミノ酸配列

NKは分子内S-S結合のない一本鎖ポリペプチド構造のセリン酵素であった。数字は5種のB. subtilisプロテアーゼとのホモロジー(%)を示した。

比活性はもとの抽出液の12倍以上に高まった。NKはこの後さらにイオン交換クロマトグラフィー、アフィニティークロマトグラフィーを用いて精製できた。

純化された最終標品は白色結晶粉末で、においもなく水溶液は無色透明であった。図4はそれを用いて決定したNK分子の全一次構造である¹⁴⁾。特徴的なのは他の線溶酵素(分子量3万~8万)に比べて分子量が小さく(約3.5万)、また1本鎖構造のポリペプチドであることである。等電点(pI)はSvenssonのカラム法で8.6±0.3であった。これまで納豆菌と同属の*B. subtilis*から分離されている種々のプロテアーゼとのホモロジーは高かったが、明らかに異なるアミノ酸配列を持った新しい酵素であった。また別の実験でカゼイン分解に対するフィブリン分解活性の比率のはるかに高いこと、さらに抗原性も他の酵素とは全く異なることが確認された。納豆に含まれているNK量は、湿重量1g当たりの活性にするとUK換算では約1,600国際単位(IU)、またプラスミン換算では約40カゼイン単位(CU)であった。臨床で使われているUKが普通血栓症の患者1人に1回約20万IU静注されているので、単純計算すると、それと同等の効果を得

るには納豆を1パック(約100g)を食べたらよいということになる。

NKはフィブリン以外にも各種の合成基質に働く。表Iは合成アミドに対する反応性を示したもので、NK

表I ナットウキナーゼの基質特異性

基 質	水 解 量 (nmoles/min/ml)
H-D-Val-Leu-Lys-pNA (Plasmin sub.)	68.5
Bz-DL-Arg-pNA (Trypsin sub.)	18.0
H-D-Phe-Pip-Arg-pNA (Thrombin sub.)	14.0
H-D-Val-Leu-Arg-pNA (Tissue kallikrein sub.)	13.5
H-D-Pro-Phe-Arg-pNA (Plasma kallikrein sub.)	11.5
pyro-Glu-Gly-Arg-pNA (Urokinase sub.)	0
pyro-Glu-Pro-Val-pNA (Leukocyte elastase sub.)	0

数字は納豆抽出物(21mg蛋白/ml)で3回測定した結果の平均値である。

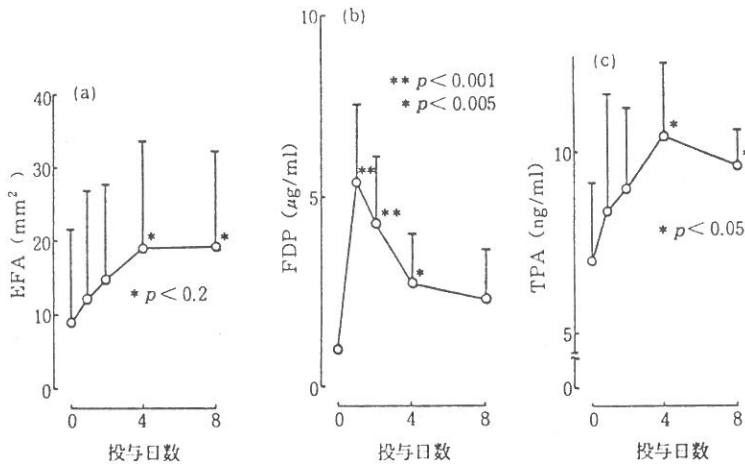
表II ナットウキナーゼに対する各種阻害剤の影響

	濃 度	% 阻 害
DFP (Diisopropylfluorophosphate)	1X 10 ⁻⁵ M	0
	1X 10 ⁻⁴ M	38
	1X 10 ⁻³ M	100
Neguvon (2, 2, 2-Trichloro-1-hydroxyethyl-0, 0-dimethylphosphate)	1X 10 ⁻⁴ M	0
	1X 10 ⁻³ M	20
	1X 10 ⁻² M	100
Aprotinin (Bovine pancreatic trypsin inhibitor, Kunitz)	5 mg/ml	0
	7.5 mg/ml	20
	15 mg/ml	40
Mercuric chloride	1X 10 ⁻³ M	- 3
	5X 10 ⁻³ M	100
NPGB (p-Nitrohenyl-guanidino-benzoate)	5X 10 ⁻³ M	0
TLCK (Tosylsulfonyl-lysyl chloromethyl ketone)	5X 10 ⁻³ M	0
PMSF (Phenylmethylsulfonyl fluoride)	1X 10 ⁻³ M	0
TPCK (Tosylsulfonyl-phenyl-alanyl chloromethyl ketone)	5X 10 ⁻³ M	0
PCMB (p-Chloromercuribenzoic acid)	2.5X 10 ⁻⁴ M	0
ε-ACA (ε-Aminocaproic acid)	5X 10 ⁻² M	0
t-AMCHA (Trans-4-aminomethyl-cyclohexanecarboxylic acid)	5X 10 ⁻² M	0
EDTA (Ethylenediaminetetraacetic acid)	5X 10 ⁻² M	0
SBTI (Soybean trypsin inhibitor)	5 mg/ml	0
UTI (Urinary trypsin inhibitor)	5 mg/ml	0
L-Cysteine	5X 10 ⁻³ M	0

がプラスミンの特異的基質とされる H-D-Val-Leu-Lys-pNA (Kabi社 Chromozyme S-2251) に対して特に強い反応性を示すことを示す。NKはdiisopropyl-fluorophosphate (DFP) および 2, 2, 2-trichloro-1-hydroxyethyl-*o*, *o*-dimethylphosphate (ネグボン) で強く阻害されるセリン酵素ではあったが、代表的な抗プラスミン剤である ϵ -aminocaproic acid とか trans-4-aminomethyl-cyclohexane carboxylic acid (トランサミン) では阻害されないことがわかった (表 II)。

3. ナットウキナーゼ及び納豆の投与効果

図5は精製したNK標品(2.13CU/mgタンパク)を腸溶カプセル(1.3g)として健常人に飲ませ、血液酵素系への影響を調べてみたものである¹⁵⁾、血漿EFA (euglobulin fibrinolytic activity)あるいは血清FDP (fibrin degradation product) の有意な増加より線溶亢進の起こっていることがわかるが、特に興味深いのはその効果が長く続くことである。現在臨床で使われている血栓溶解剤であるUKあるいはTPAが静注しても血中では不安定で、半減期は3~20分であるの



(a) EFA (血漿のユーグロブリン分画が持つフィブリン平板溶解能)
 (b) FDP (血中のフィブリン分解産物の抗原量)
 (c) TPA (組織プラスミノゲン・アクチベーターの抗原量)

図5 ナットウキナーゼの投与効果

に比べて(したがって長時間の点滴が必須), NKの効果はマイルドながら非常に長時間持続していることがわかる。また、興味深いのは、その際血中のTPA抗原量の増加することである(TPAは現在各種企業がバイオ技術を競って開発しようとしている第2世代の血栓溶解剤といわれるもの)。NKそのものにはTPAの抗原性はないので、つまり経口化によって血中にendogenousな、恐らく血管内皮由来と考えられる線溶酵素(プラスミノゲン・アクチベーター)の産生、あるいは血中への放出量が高まるためと考えられる。

経口化による血中の線溶亢進は市販納豆を1~2パック食べても同様に認められた^{16), 17)}(表 III)。バイオリズムから考えると夜中から朝方に血中線溶系は低下し、また臨床上も心筋梗塞、脳梗塞で倒れる人が夜間に多いことを考えると、つまり、納豆は朝食よりも夜食に食べたほうが効果的といえよう。

ただし、納豆を血栓溶解剤として使う場合、患者の

表 III 納豆摂取による血中線溶酵素の変化

	ELT (hr)	EFA (mm ²)
納豆摂取後の時間		
0 hr	31.5 ± 6.2	0
2 hr	16.4 ± 8.6*	8.4 ± 5.1*
4 hr	16.7 ± 6.6*	5.2 ± 3.0*
8 hr	19.3 ± 12.0*	5.8 ± 4.1*
12 hr	27.4 ± 10.3	1.9 ± 5.2*
24 hr	31.9 ± 8.9	0.8 ± 0.6
蒸煮大豆摂取後の時間		
0 hr	32.2 ± 6.3	0
2 hr	33.4 ± 9.0	0
4 hr	35.2 ± 4.8	0
8 hr	36.1 ± 5.5	0
12 hr	34.6 ± 7.3	0
24 hr	34.6 ± 7.7	0.4 ± 0.2

健常人に200gの納豆あるいは等量の蒸煮大豆を摂取させた後、採血し、ELT(血漿のユーグロブリン分画が持つ凝塊溶解時間)及びEFA(血漿のユーグロブリン分画が持つフィブリン平板溶解能)を測定。数値は12人で得た平均値である。 *p<0.005

場合に注意しなくてはならないのが、同時に納豆に高単位量含まれるビタミンKの問題である。心臓の弁置換術後などでワーファリンを投与中の患者はそれがビタミンKへの拮抗剤であるためビタミンK含量の多い納豆はよくないということである¹⁸⁾。

ただし誤解してはならないのは、決してビタミンKが直接血栓症を起こすのではないということである。ビタミンK剤は最近メレナの予防のためほとんどの新生児にシロップ剤としての投与が行われているが、未だ血栓症を起こしたという報告はない。最近行った我々の動物への投与実験でもビタミンKの線溶系に対する影響は全く認められなかった¹⁹⁾したがって、そうした特殊な薬を飲んでいない者は大いに納豆を食べてよいと思われる。むしろ最近骨粗鬆症と深く関係するオステオカルシンなどを代表とする種々のGlaを含むタンパクが発見されており、またそれらの合成にビタミンKは必須の因子であることからその摂取の重要性が指摘され始めている²⁰⁾。

4. より優れたヘルシー納豆の開発

筆者らは線溶活性が高く且つビタミンK含量の低い、どんな患者でも安心して食べられ、血栓予防に働く納豆の開発も続けている。まず、日本各地から30種類の市販納豆を集め、そのNK活性を調べたが、数倍程度の差はあっても、いずれもよく似た血栓溶解活性であった。そこで、各地から1,700の稲わらを集め、そこ

から得られた2,700種の天然株(納豆菌)が持つNKとビタミンKの産生能をスクリーニングしてみた²¹⁾。図6はそのようにして得られたビタミンK低産生株の1つであるNG-124でつくられた納豆のHPLCによる分析結果である。この納豆のK含量は代表的な市販品(三浦菌)の約1/5以下で、それは我々が普段食べている野菜や海藻に近いレベルである。また、NG-124はNK量も市販品の約2倍高いことから、血栓予防食品としてより適していると思われた。

さらに、ビタミンK生産性の低い納豆菌を開発するために、ニトロソグアニジンによるミュートーションをも試みた。すなわち納豆菌は細胞膜中に存在するビタミンK含量が低くなるとアミノグルコシド系抗生物質(ParomomycinやKanamycin)の菌体内への取り込み量が低下するため、結果としてこれらの抗生物質に対する耐性を獲得することを利用して、1次スクリーニングでParomomycinとKanamycinの耐性株を選択し、次いでそれらの菌をMenadion sodium bisulfite(ビタミンK₃)を含むTryptose blood寒天培地(TBAB)とK₃を含まない培地に植え換え、K₃を含む培地で生育の増大した菌株を2次スクリーニングパス菌株とし、次いでK₃を含む最小培地でのみ生育する菌株を第3次スクリーニングパスとした。この方法により7株の第3次スクリーニングパス菌株が得られたが、それらの菌株で納豆をつくり、ビタミンK₃含量を測定したところ、すべて3μg/g以下で野生株NG-124より低く、

前培養: *Bacillus natto* N593, TB 培地, 37°C overnight
 ↓ 2% 植菌
 本培養: 37°C × 1.5 hr
 ↓
 NTG mutation: 300 μg/ml, 37°C × 20 min
 ↓
 形質発現のための培養: 37°C × 5 hr
 ↓
 1次スクリーニング: TBAB 培地 (2 μg/ml Paromomycin/Kanamycin)
 ↓ 低濃度耐性 small colony を選択
 2次スクリーニング: TBAB 培地 (5 μg/ml Menadion sodium bisulfite)
 ↓ 生育増大株を選択
 3次スクリーニング: Spizizen 最小培地 (5 μg/ml Menadion sodium bisulfite)
 ↓ 栄養要求性株を選択
 納豆製造
 ↓
 ビタミンK抽出精製
 ↓
 HPLC
 ↓
 ビタミンK低産生株

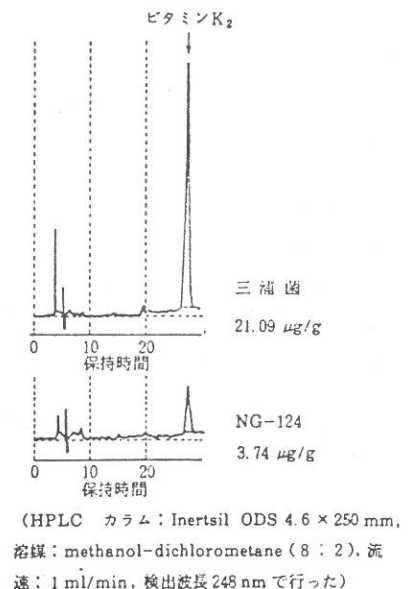


図6 ビタミンK低産生納豆菌のスクリーニングとHPLC 溶出パターン

最も産生の低い株は $1.75 \mu\text{g/g}$ とNG-124の半分以下であった。しかしながら、これらの変異株は不思議なことにいずれも粘質物（ポリグルタミン酸）の産生能を失っており、納豆をつくった場合の糸曳性はほとんどなかった。

先の第Ⅱ次大戦時にナチスドイツ軍は完全食品である我が国の納豆に注目し、当時の満州より30万トンもの大豆を輸入、燻製品としてギリシア戦線で自軍の兵士の食糧にしたという記録のあることが最近明らかにされている²²⁾。その他、当時は我が国の海軍を中心に多くの納豆に関する栄養学的、あるいは抗菌性を利用しようとした投与実験がある^{23), 24)}。また、その後納豆の血圧降下作用あるいは制癌効果に関する研究などもみられる²⁵⁾。我々は最新の技術を駆使して、できるだけNK等の有効成分の多い凍結乾燥納豆（ドライ納豆）を試作している。凍結乾燥することで、納豆の臭いの元になるアンモニアのほか、アセトンとかブタンジオールなども減少し、外国人でも容易に食べられるようになる。アメリカ、ヨーロッパの大学生に食べてもらった著者の経験では、特にビールの肴として好評であった。こうして得られたドライ納豆は重量当たりのNK活性も普通の市販品の10倍以上高く、またそのまま保存した場合、あるいはさらに粉末化してヘルシー食品のベースにした場合の安定性も非常に良かった。

図7は、平成2年6月に来日したソ連の宇宙飛行士アレクサンドル・セレブロフ氏が我々の作ったドライ納豆に挑戦した際の写真である²⁶⁾。宇宙空間での滞在日数が長くなると、そこで起こってくる生体の生理機能面での変化、そして宇宙船で食べ物をどう確保する

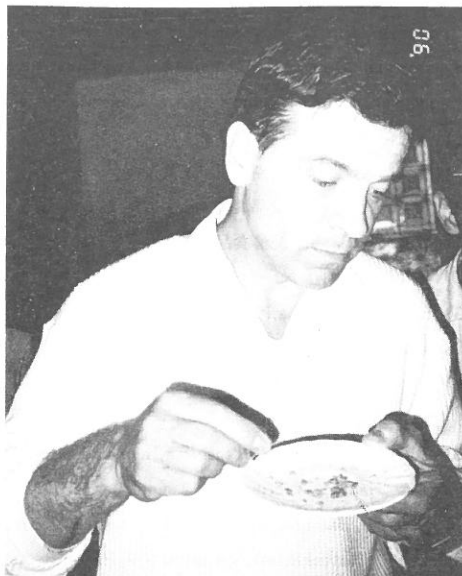


図7 ドライ納豆の開発

かは重要な課題となってくるが、完全食である納豆はいずれにも優れた性質を示すということである。そこでアフリカでの食糧問題の解決から食文化の面を含めた世界納豆大会の開催も近々東京で予定されている。“Natto”は我が国の伝統食品から、世界の、さらには宇宙にまで発展しようなのである。

本研究において、ナットウキナーゼの構造解析とビタミンK低産生納豆の開発は、文部省科学研究費（試験研究B）及び第17回日本農芸化学会研究奨励費をもとに行われたので附記しておく。

文 献

- 1) 須見洋行：第3部 繊維素溶解因子タンパク質ウロキナーゼ。続生化学実験講座，8巻，血液，下，東京 p. 406-425，1987
- 2) Mihara, H., Sumi, H., Akazawa, K., Yoneta, T. and Mizumoto, H. : Fibrinolytic enzyme extracted from the earthworm. *Thromb. Haemostas.* 50 : 258, 1983
- 3) Sumi, H. and Sasaki, K. : Oral administration of urokinase. 17th Int. Congress of Haematology, Paris (Abstract p. 327), 1978
- 4) Sumi, H., Toki, N., Sasaki, K. and Robbins, K.C. : Oral administration of urokinase. *Thromb. Res.* 20 : 711-714, 1980
- 5) Sasaki, K., Moriyama, S., Tanaka, Y., Sumi, H., Toki, N. and Robbins, K.C. : Transport of ^{125}I -labeled human high molecular weight urokinase across the intestinal tract in a dog model with stimulation of synthesis and/or release of plasminogen activation. *Blood* 66 : 69-75, 1985
- 6) Toki, N., Sumi, H., Sasaki, K., Boreisha, L. and Robbins, K.C. : Transport of urokinase across the intestinal tract of normal human subjects with stimulation of synthesis and/or release of urokinase-type proteins. *J. Clin. Invest.* 75 : 1212-1220, 1985

須見洋行

- 7) Sumi,H., Maruyama,M., Yoneta,T., Toki,N. and Mihara,H. : Activation of plasma fibrinolysis after intrarectal administration of high molecular weight urokinase and its derivative. *Acta Haematol.* 70 : 289-295, 1983
- 8) Sumi,H., Seiki,M., Morimoto,N., Tsushima,H., Maruyama,M. and Mihara,H. : Plasma fibrinolysis after intraduodenal administration of urokinase in rats. *Enzyme* 33 : 121-127, 1985
- 9) 須見洋行：血栓溶解酵素：ナットウキナーゼの性質とその経口線溶療法への応用。（機能制食品素材。食品由来の生理活性物質における研究と開発）工業技術会，東京，p. 88-96，1989
- 10) 須見洋行：機能性食品素材マニュアル 第6章 納豆カイネース。p. 287-289. CMC東京，1990
- 11) 須見洋行：酒類，発酵食品の機能性（納豆の機能性）。日本醸協誌。85 : 518-524，1990
- 12) 須見洋行：納豆キナーゼと線溶系。化学と生物，29 : 119-123，1991
- 13) Sumi,H., Hamada,H., Tsushima,H., Mihara,H. and Muraki,H. : A novel fibrinolytic enzyme (Nattokinase) in the vegetable cheese Natto, a typical and popular soybean food of the Japanese diet. *Experientia* 43 : 1110-1111, 1987
- 14) 中西晃一郎，田嶋京子，野村啓一，平谷 一，加藤和夫，須見洋行，今田一郎：ナットウキナーゼの全一次構造，日本農化誌，64，2，1990
- 15) Sumi,H., Hamada,H., Tsushima,H. and Mihara,H. : A novel strong fibrinolytic enzyme (Nattokinase) in the vegetable cheese "Natto". *Fibrinolysis*, 2 suppl. 1 : 67, 1988
- 16) Sumi,H., Hamada,H., Mihara,H., Nakanishi,K. and Hiratani,H. : Fibrinolytic effect of the Japanese traditional food "Natto" (Nattokinase). *Thrombosis & Haemostasis* 62 : 549, 1989
- 17) Sumi,H., Hamada,H., Nakanishi,K. and Hiratani,H. : Enhancement of the fibrinolytic activity in plasma by oral administration of nattokinase. *Acta Haematol.* 84 : 139-143, 1990
- 18) 工藤龍彦，内堀陽二，渥美和彦，沼尾嘉時，川守英夫，三浦 勇，設楽正登，北村信夫，石井 潔，橋本明政：納豆の Warfarin拮抗作用について，心臓，10，595-598，1978
- 19) Sumi,H., Kawabe,K., Nakajima,N., Hamada,H. and Mihara,H. : Effect of vitamin K and Japanese traditional food natto on plasma fibrinolytic system. *Jpn. J. Physiol.* 40 : S-68, 1990
- 20) Price,P.A. : Vitamin K dependent proteins. *Kyoto Satellite Symp. X 11th Cong. ISTH. Abst p.18*, 1989
- 21) 荒木 伸，田村正紀，須見洋行：ビタミンK低生産性納豆菌の開発。第44回日本栄養食糧学会総会，仙台，1990
- 22) 木村榮一：第三帝国と納豆，*Whole Natto J.* 1 : 2-9, 1990
- 23) 有馬 玄：納豆菌と赤痢菌との拮抗作用ニ関スル実験的研究。海軍医誌，25 : 509-527。1936
- 24) 松村 勉：細菌ノ拮抗作用ヲ応用セル保菌者治療ニ関スル実験的研究。第一編。細菌ノ研究。京都府医大誌 12 : 38-89, 1934
- 25) 亀田幸雄：細菌の Ehrlich 癌細胞に対する抗癌活性。薬学研究 39 : 21-24，1968
- 26) ソ連宇宙飛行士アレクサンダー・セレブロフ氏歓迎パーティー（湘南アバン・フォーラム）東京 6/3，1990

平成3年2月14日受付

平成3年5月16日受理