

1. 目的

わが国では、アルコール（エタノール）の多飲は急性膵炎および慢性膵炎の最も多い成因である。また、エタノールにして1日100 g、日本酒換算1日4合の飲酒は慢性膵炎を発症する危険を10倍以上に高めると報告されている。しかし、アルコール性膵炎の発症機序には様々あるが、一定の見解にはいたっていない。エタノールは30 mM以上の高濃度で膵腺房細胞からのアミラーゼ分泌を抑制し、腺房細胞内でトリプシノーゲンを活性化すると報告されている。しかし、飲酒後の血中エタノール濃度は通常30 mM以下であり（約20 mMで酩酊）、飲酒が膵障害を起こす経路は実証されていない。本研究では、モルモットの膵臓から単離した小葉間膵管を用いて、膵導管細胞からの水分分泌に対するエタノールの影響を検討した。

2. 方法

1) 単離小葉間膵管からの水分分泌量の測定方法

体重300–350 gのHartley系雌性モルモットから膵臓を摘出し、コラゲナーゼで処理した後、実体顕微鏡下で径100–150 μ mの小葉間膵管を単離した。数時間培養すると両端が閉じ、1層の導管細胞上皮に取り囲まれた閉鎖腔となる。この膵管を、倒立顕微鏡下で37℃にて表層灌流し、CCDカメラを用いて1分間隔で明視野像を取得した。管腔の容積の変化から、1分毎の水分分泌量を求め、単位膵管上皮面積当たりで表した ($\text{nl min}^{-1} \text{mm}^{-2}$)。

3. 結果

1) 単離小葉間膵管の水分分泌に及ぼすエタノールの影響

膵導管細胞では $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ 共輸送体やCFTRなどの働きにより HCO_3^- が能動輸送され、これに伴って水が水チャネルを通ることにより、等張液が分泌される。セクレチンは細胞内cAMPの増加を介して水分分泌を増加させる。エタノール（1 mM）は、セクレチン（0.3 nM）刺激による水分分泌を可逆的に $76 \pm 13\%$ 増加させたが、基礎分泌による水分分泌には、エタノール（1 mM）は影響しなかった。セクレチンは細胞内cAMPの産生を介して水分分泌を刺激するので、細胞内情報伝達系におけるエタノールの作用部位を検討するために、細胞膜透過性のcAMPアナログであるdibutyl cAMP (dbcAMP)を用いた。dbcAMP（0.5 mM）で刺激して安定

した水分分泌が得られたあとにエタノール（1 mM）を加えると、水分分泌は可逆的に約50%増加した。エタノールは、cAMP産生以降に作用して水分分泌亢進を引き起こすと考えられた。

2) セクレチンによる水分分泌刺激時の濃度反応曲線に対するエタノールの影響

エタノール非存在下では、基礎分泌に比較して、セクレチン濃度10 pM以上で有意に水分分泌の増加を認め、1–10 nMで最大となった。エタノール（1 mM）存在下では、セクレチン1 pMから有意に水分分泌の増加を認めた。また、エタノール（1 mM）は、1 pMから10 nM（最大刺激）までの全ての濃度のセクレチンによる水分分泌を増加させた。

3) セクレチン刺激による水分分泌に対する各濃度のエタノールの効果

通常飲酒時の血中濃度に相当する0.3 mMから30 mMまでのエタノールは、セクレチン刺激による水分分泌を有意に増加させた。1 nMのセクレチンで刺激した場合には、1 mMのエタノールは水分分泌を約50%増加させ、致死量であるエタノール100 mMは水分分泌に影響しなかった。また、生理学的濃度である1 pMのセクレチンで刺激した場合には、1 mMのエタノールは水分分泌を約50%増加させたが、100 mMのエタノールは水分分泌を抑制した。

4. まとめおよび考察

膵臓の外分泌腺は消化酵素を分泌する腺房細胞と、重炭酸イオンおよび水を分泌する導管細胞から構成される。膵導管細胞からの水分分泌に対するエタノールの効果を検討した。エタノールは通常の飲酒後の血中エタノール濃度に相当する1 mM以下の低濃度から、膵導管細胞に直接作用して、生理的濃度のセクレチン刺激による水分分泌を亢進させた。

通常の飲酒後にも、血中のセクレチンとエタノールが膵導管細胞からの水分分泌を亢進させ、膵液の過分泌が起きていると推察される。

慢性膵炎では、膵液が粘稠になり、膵管内に蛋白栓や膵石がしばしば見られる。このような膵液がうっ滞する状態で、エタノールにより膵導管細胞からの水の過分泌が起こると、膵管内圧が上昇し、腺房細胞および導管細胞の破壊、慢性膵炎の進行につながる可能性があることを示した。