

平成15年度第1回7月30日

演題：アルコールによる膵臓の病気

演者：石黒 洋（保健科学部）

膵臓は外分泌腺と内分泌腺からなり、外分泌腺は腺房細胞と導管細胞から構成されている。腺房細胞は膵の大部分を占め、コレシストキニンやアセチルコリンなどの刺激により消化酵素を分泌する。一方、導管系は膵組織全体の約4-5%をしめるにすぎないが、腺房から分泌された消化酵素を十二指腸へ運ぶルートであるだけでなく、セクレチンやアセチルコリンなどの刺激により重炭酸イオン (HCO_3^-) と水を分泌する。膵炎には、膵臓内でのトリプシンの活性化によって急性に実質の浮腫、浸出液の貯留、腺房の破壊などを来す“急性膵炎”と、進行性に腺房の脱落と小葉間の線維化を来す“慢性膵炎”がある。ともにアルコールの多飲が最も頻度の多い成因であるが、アルコールが膵臓の障害を起こす機序は未だに不明である。

アルコール（エタノール）の膵臓における作用部位を検討するために、まず、モルモットの膵臓をコラゲナーゼで処理して単離膵腺房を作成し、エタノールが膵腺房細胞からのアミラーゼ分泌に及ぼす影響を調べた。通常飲酒～酩酊状態における血中エタノール濃度は、1-30 mM 程度であるが、この濃度ではアミラーゼ分泌は変化せず、致死量である100 mM 以上の濃度ではじめてアミラーゼ分泌が抑制された。

次に、導管細胞からの重炭酸イオン (HCO_3^-) および水の分泌に対するエタノールの影響を調べた。我々のグループは、モルモットの膵臓から小葉間膵管を単離して、膵導管細胞からの水と HCO_3^- 分泌を連続的に測定することに成功している。膵臓をコラゲナーゼで処理した後、実体顕微鏡下で腺房を取り除いていくと、径約100 μm の小葉間膵管を単離することができ、一晚培養すると両端が閉じて内腔に分泌液が貯留した状態となる。この膵管を倒立顕微鏡のステージ上で37°Cにて表層灌流し、先端径約10 μm のマイクロピペットで穿刺し、分泌液を BCECF-dextran (pH 感受性蛍光色素) あるいは ABQ-dextran (Cl^- 感受性蛍光色素) を含む溶液に入れ替える。管腔内 pH (HCO_3^- 濃度) あるいは Cl^- 濃度を microfluorometry によってモニターすると同時に、管腔内容積の変化率から1分毎の水分泌量（膵管上皮の単位表面積当たり）を測定する。セクレチンで刺激すると、約3 $\text{nl mm}^{-2} \text{min}^{-1}$ の速度で130 mM 以上の濃度の HCO_3^- を含む等張液を分泌する。この状態で、エタノールを灌流液に加えると、ビール150 ml（コップ1杯）程度の血中エタノール濃

度に相当する0.3~1 mM という低濃度で、水分泌量を可逆的に約50%増加させた。この時、管腔内 pH は逆にわずかに低下した。管腔内の Cl^- 濃度の変化の解析から、水分泌の増加は Cl^- 分泌の増加に伴うものであることが判明した。

以上の結果から、飲酒による膵臓障害におけるエタノールの作用部位は腺房細胞ではなく導管細胞であると考えられる。慢性膵炎は、腺房の脱落と小葉間の線維化を来す進行性の疾患であるが、臨床経過において HCO_3^- 分泌の障害が酵素分泌の障害よりも先行する。エタノールは脂溶性の小分子で、細胞膜を構成する脂質およびタンパク分子内に入り込むと考えられ、膵導管細胞においては HCO_3^- 分泌を担うイオン輸送担体に直接作用している可能性がある。