

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。この蛋白成分を除くアルカリ性の膵液のほとんどは末梢の膵管（小葉内膵管と小葉間膵管）の導管細胞から分泌されると考えられている。

膵の導管系は膵組織全体の数%をしめるにすぎず、単離が困難なため、膵導管細胞機能の研究は遅れていたが、我々は、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た。モルモットの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100-150 μm の小葉間膵管が単離できる。注意深く観察すると、管腔の上皮が敷石様に見えるので、小血管と区別することができる。

この単離小葉間膵管を一晩培養すると、両端が閉じて分泌液が貯留した状態となる。我々は、この性質を利用し、閉鎖腔となった管腔内の容積と pH を連続的に測定することによって水と HCO_3^- の分泌を評価した。膵管を、倒立顕微鏡のステージ上で37 $^{\circ}\text{C}$ にて表層灌流し、先端径10-12 μm の二重管マイクロピペットで穿刺する。ピペットの周囲の漏れはオイルでブロックする。管腔内 pH を測定するために、まず二重管の一方で分泌液を排除し、その代わりに、もう一方の管を使って BCECF-dextran (20 μM) を含む溶液を管腔内に注入する。BCECF-dextran は、pH 感受性色素の BCECF に、分子量70,000 の dextran が付いており、細胞膜透過性は無い。管腔内 pH は、顕微蛍光測光によって測定し、 HCO_3^- 分泌の指標とする。また、同時に並行して、BCECF-dextran による管腔の蛍光画像を CCD カメラで1分毎に取得する。この画像を2値化処理して管腔の面積を測定し、管腔内容積を算出し、その変化率から1分毎の水分泌量を求め膵管上皮の単位表面積当たりで表した。その結果、このモルモット単離小葉管膵管は、セクレチンの刺激により、約 $3 \text{ nl mm}^{-2} \text{ min}^{-1}$ の速度で水を分泌し、管腔内 pH は8.2以上 (HCO_3^- 濃度として140 mM 以上) に達することが示された。これ

は、膵導管細胞が、高濃度の HCO_3^- を含む膵液を分泌するという直接的な証拠である。さらに、我々の用いたモルモット単離小葉間膵管が、膵導管細胞の極性が保たれており、分泌上皮膜として機能を見ることのできる有用な実験モデルであることを示している。

膵臓は肺とともに嚢胞性線維症の主な障害臓器であり、膵導管細胞と気管上皮細胞からのイオンと水の分泌が障害される。嚢胞性線維症は本邦では極めて稀な疾患であるが、最近、慢性膵炎患者で嚢胞性線維症の原因遺伝子である CFTR の変異が報告された。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それよりも先行する。特発性慢性膵炎の原因が膵導管細胞膜のイオン輸送担体にある可能性、慢性膵炎の主な原因であるアルコールがそのイオン輸送担体に直接影響を及ぼしている可能性も十分に考えられる。これからの膵導管細胞機能の研究が、慢性膵炎の発症メカニズムの解明に役立つことが期待される。