
 話 題

急性膵炎とライソゾーム酵素

大 塩 学 而

急性膵炎の原因として膵より分泌される消化酵素が、膵管内あるいは十二指腸内において活性化され、活性化された消化酵素が逆流などにより膵組織に入り、組織破壊をおこすことが考えられてきた。しかし、最近になり膵腺胞細胞内において消化酵素の活性化がおり、膵組織の障害をきたす機序が考えられている。この膵腺胞細胞内での消化酵素の活性化にライソゾーム酵素の一つである Cathepsin B が重要な役割をはたしていることが知られてきた。

消化酵素であるトリプシンは、トリプシノーゲンとして分泌され、膵腺胞細胞外で活性化され、トリプシンとなる。しかし、急性膵炎ではこのようなトリプシンの活性化が、膵腺胞細胞内で起こり、さらに他の消化酵素をトリプシンが活性化し、膵腺胞細胞障害から膵腺胞細胞壊死を引き起こす機序が考えられる。Cathepsin B は主にライソゾームに含まれる加水分解酵素の1つであり、トリプシノーゲンをトリプシンに活性化することが知られている。このようなことから膵炎発症に Cathepsin B が関与している可能性が考えられる。しかし、正常な膵腺胞細胞内では Cathepsin B はライソゾーム内にあり、分泌顆粒内のトリプシノーゲンとは分離されており、活性化は引きおこされない。また、痕跡程度に分泌顆粒内に混じた Cathepsin B によって、あるいは何らかの原因によりわずかに活性化されたトリプシンは生体内のトリプシンインヒビターで不活化され急性膵炎の発症を予防する。一方、急性膵炎ではこのような生体の防御機構の障害が考えられ、急性膵炎モデルを使った研究で、急性膵炎発症機序が徐々に明らかになってきた。ラットの膵管を結紮し、浮腫性急性膵炎を作成し、subcellular fractionation を施行し、分泌顆粒分画、ライソゾーム分画、マイクロゾーム分画、上清分画に分画する。Cathepsin B 活性は、正常膵では主にライソゾーム分画に認められるが、結紮後、ライソゾーム分画の活性は減少し、分泌顆粒分画の活性は増加する。このような現象はライソゾームから分泌顆粒への re-distribution と呼ばれており、免疫組織化学的にも膵炎により形成される空胞に Cathepsin B と消化酵素が Colocalize することが確認されている。この空胞内において Cathepsin B と消化酵素が Colocalize し、さらに何らかの誘因が加わり、トリプシノーゲンがトリプシンに活性化されることが急性膵炎発症の first step と思われる。このような変化は、膵管結紮膵炎のみでなく、他の浮腫性セルレイン膵炎、壊死性出血性のエチオニン (CDE) 膵炎においても認められている。この Cathepsin B と消化酵素の Colocalization の機序として2つの機序が考えられている (図1)。1つは、分泌顆粒とライソゾーム顆粒との融合 (crinophagy) とよばれる現象により空胞が形成される機序であり、他の1つは消化酵素とライソゾーム酵素の分離不全 (sorting error)

 GAKUJI OHSHIO: Acute pancreatitis and lysosomal enzyme

Assistant of First Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kyoto University

Key words: Acute pancreatitis, Lysosomal Enzyme, Cathepsin B

索引語: 急性膵炎, ライソゾーム酵素, カテプシンB

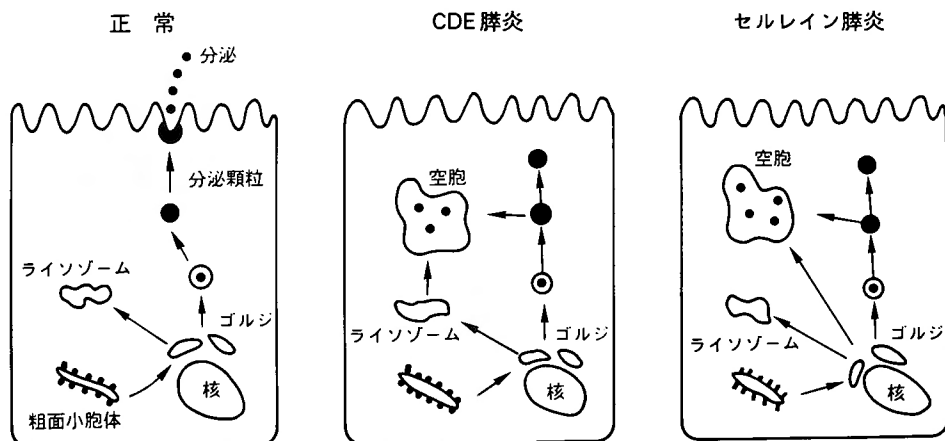


図1 正常, エチオニン (CDE) 膵炎, セルレイン膵炎におけるライソゾーム酵素および消化酵素の膵腺胞細胞内の動態

(M. L. Steer, J. Meldolesi. N. Engl. J. Med. 316: 144, 1987 より一部改変)

によるものである。膵炎治療薬剤の影響を見ると、プロテアーゼインヒビター (FOY 等) を予防的に投与すると、高アミラーゼ血症、膵浮腫、死亡率などが改善されるとともに、Cathepsin B のライソゾーム分画から、分泌顆粒分画への re-distribution も抑制される。

急性膵炎の発症の原因についてはまだ不明な点が多いが、ライソゾーム酵素と膵炎発症との関連を手がかりに、今後さらに急速に原因解明が進むと思われる。

文 献

- 1) M.L. Steer, J. Meldolesi. The cell biology of experimental pancreatitis. N. Engl. J. Med. 316:144-150, 1987.
- 2) Ohshio G, Saluja A.K., Leli U, Sengaputa A, Steer M.L., Esterase inhibitors prevent lysosomal enzyme redistribution in two noninvasive models of experimental pancreatitis Gastroenterology 96:853-859, 1989.
- 3) Ohshio G, Saluja A, Steer M.L. Effects of short-term pancreatic duct obstruction in rats. Gastroenterology. 100:196-202. 1991.