

# AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

分子消化器病 (2009.06) 6巻2号:133~139.

【炎症性腸疾患の新規治療を探る】  
抗菌ペプチドによる消化管バリア療法の可能性は?

田邊裕貴, 前本篤男, 綾部時芳, 伊藤貴博, 河野 透, 蘆田  
知史, 高後 裕

## 抗菌ペプチドによる 消化管バリア療法の可能性は？

田邊裕貴\* 前本篤男\*\* 綾部時芳\*\*\* 伊藤貴博\*  
河野 透\*\*\*\* 蘆田知史\*\* 高後 裕\*

### KEY WORDS

自然免疫, 抗菌ペプチド, Paneth 細胞, ディフェンシン, HD-5

### SUMMARY

炎症性腸疾患 (IBD) において破綻した自然免疫機構が明らかになりつつある。とくに、クローン病 (CD) では、腸管における自然免疫担当細胞である Paneth 細胞が注目される。オートファジー遺伝子 *ATG16L1* が CD の疾患感受性遺伝子として発見され、その欠損により Paneth 細胞の分泌顆粒の形成異常が認められる。また、*NOD2* 蛋白が Paneth 細胞で特異的に発現し、CD 患者でその遺伝子異常が報告され、その背景に抗菌ペプチドの一つディフェンシンの発現低下がみられる。つまり、Paneth 細胞とその分泌顆粒のおもな構成成分であるディフェンシンの異常が CD の発症に関与することが示唆される。さらに最近の研究で、抗菌ペプチドと称されるディフェンシンが抗菌活性以外に免疫調節作用をもち、腸管上皮細胞を刺激して獲得免疫を誘導することが見出された。それらの活性を応用して、ディフェンシン投与による腸炎の新規治療の可能性が検討されている。

### はじめに

炎症性腸疾患 (inflammatory bowel disease : IBD) は、消化管に粘膜上皮障害と炎症細胞浸潤がみられる原因不明の病態で、クローン病 (Crohn's disease : CD) と潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis : UC) に二分される。臨床的な特徴として、比較的若年で発症し再燃と寛解をくり返す慢性の経過をたどり、治療抵抗性になることがある。臨床遺伝学、病理学的な2方向のアプローチから病因の追求が試みられている。一つは、家族歴を有する患者がいること、近親者からの発症リスクが高いことなどから、遺伝子学的に検討されてきた。ポジショナルクローニングやゲノム全領域連鎖解析などの遺伝子解析から30以上の遺伝子座にCDの疾患感受性遺伝子が同定されている<sup>1)</sup>。すでにその役割がわかっている遺伝子のいくつかは細菌抗原の認識に関与する因子をコードするもので、宿主の自然免疫がCDの病因に密に関与することが明らかとなってきた<sup>2)</sup>。

他方では、腸内細菌叢と病原細菌などの腸内環境を同

\* TANABE Hiroki, ITO Takahiro, KOHGO Yutaka/旭川医科大学内科学講座消化器・血液腫瘍制御内科学分野, \*\* MAEMOTO Atsuo, ASHIDA Toshifumi/札幌東徳洲会病院 IBD センター, \*\*\* AYABE Tokiyoshi/北海道大学大学院先端生命科学研究院先端細胞機能科学分野自然免疫研究室, \*\*\*\* KONO Toru/旭川医科大学外科学講座消化器病態外科学分野

定するアプローチがなされている。IBD の治療に抗菌療法が有効であることやプロバイオティクスの効果から、腸内細菌が病態に関与していると考えられている。しかし、特定の病原細菌が病因としては同定されていない。現在では、遺伝的に疾患感受性の高い個体において、細菌抗原と宿主の相互作用の破綻が起こることが病因の中心であろうと推定されている<sup>3)</sup>。

これら2方向からのアプローチの結果、腸内細菌を認識する自然免疫機構を解析することがIBDの病因検索への手がかりであると考えられるに至った。本稿では、IBDにおいて破綻した自然免疫研究の最近のトピックスと、自然免疫の多機能性因子である抗菌ペプチドによる治療の可能性を概説する。

## CDでは自然免疫機構が脱落する

CD患者を対象とした遺伝子解析の結果、30以上の遺伝子座に疾患感受性遺伝子が同定されてきた<sup>1)</sup>。その一つである *NOD2* (*CARD15* または *IBDI* と同義) は最近では詳細に検討され、欧米では終末回腸に病変を有するCDの約30%の患者に遺伝子異常が検出された<sup>4)5)</sup>。 *NOD2* 遺伝子がコードする nucleotide-binding oligomerization domain containing 2 (*NOD2*) 蛋白は細菌膜成分であるムラミルジペプチドを認識する細胞内受容体で自然免疫機構の重要な因子である。おもに単球・マクロファージに発現しているが、腸管粘膜では小腸の Paneth 細胞に特異的に発現している<sup>6)7)</sup>。Paneth 細胞は細胞質内に多数の分泌顆粒を含み、細菌暴露などの刺激により分泌顆粒を細胞外に分泌する自然免疫担当細胞である<sup>8)</sup>。 *NOD2* ノックアウトマウスでは細菌感染に対する抵抗力が減弱し、その一因として Paneth 細胞が産生する抗菌ペプチドである  $\alpha$  ディフェンシンの発現が低下していることがあげられている<sup>9)~11)</sup>。さらに、 $\alpha$  ディフェンシンの発現低下は回腸病変を有するCD患者で著明で<sup>12)</sup>、抗菌ペプチドの低下による腸内細菌の過増殖が起りその結果慢性炎症が引き起こされるという仮説がなされている<sup>13)</sup>。しかし欧米では *NOD2* 遺伝子多型を有する非罹患者も多く<sup>14)</sup>、わが国を含むアジア系人種では *NOD2* 遺伝子異常は全く認められず<sup>15)16)</sup>、その遺伝子

異常では説明がつかない。 *NOD2* 以外に *IBD5*, *IL23R*, *ATG16L1*, *OCTN1*, *OCTN2* などの遺伝子多型がCDの疾患感受性遺伝子として報告されているが、それぞれ単一の遺伝子だけでは発症のオッズ比は4倍までにとどまり、複数の遺伝子異常の組み合わせで発症リスクが増加すると考えられている<sup>1)</sup>。

*ATG16L1* 遺伝子はCDの疾患感受性遺伝子であることが報告されたが<sup>17)</sup>、当初 *ATG16L1* は酵母のオートファジーに重要な因子として同定された<sup>18)</sup>。オートファジーとは、ユビキチン・プロテアソーム系とならび、細胞の不要な構成要素を除去する系で、酵母からヒトなどのほ乳類まで広く保存されている。飢餓状態で自己成分の消化・再利用のために誘導されることが知られていたが、オートファジーは細胞質に侵入した病原細菌の除去にも作用していることが明らかとなった<sup>19)</sup>。しかし、健常者にも高頻度に見られる *ATG16L1* 遺伝子多型と、腸管の *ATG16L1* 蛋白発現は相関がなく、腸管でのオートファジーのはたらきは不明であった。2008年に Cadwell ら<sup>20)</sup>が *Atg16l1* 変異マウスを作製し、*Atg16l1* の病原体に対する役割を *Nature* 誌に報告した。このマウスでは Paneth 細胞の分泌顆粒に異常が生じることを指摘した。 *ATG16L1* 遺伝子異常を有するヒトCDにおいても同様な Paneth 細胞の分泌顆粒の形成異常がみられた。オートファジーが細胞内の細菌の除去に直接はたらくとともに、その遺伝子異常により自然免疫担当細胞である Paneth 細胞にも異常をきたすことは、新たなトピックスとして注目されている。

## CDでは $\alpha$ ディフェンシンの異常がみられる

Paneth 細胞が自然免疫にはたらくことを明らかにした最初の報告は、Ayabe ら<sup>8)</sup>が  $\alpha$  ディフェンシンを含む分泌顆粒が細菌抗原刺激により Paneth 細胞から分泌されることを証明したことにはじまる。ヒト小腸陰窩にも同様な機構がみられ、CD患者で分泌顆粒の抗菌活性が低下していることから、CDで Paneth 細胞による自然免疫機構が脱落していることが証明された<sup>21)22)</sup>。

$\alpha$  ディフェンシンの発現低下は *NOD2* 遺伝子異常を



図1 抗菌ペプチドの立体構造

ディフェンシンとカセリジンは抗菌ペプチドの2大グループで、前者はヒトではαとβディフェンシンがある。矢印で示されるβシート構造が細胞内ジスルフィド結合で保たれている。カセリジンファミリーはヒトでLL-37が発見されている。直鎖上のペプチドで、円柱矢印で示されるαヘリックス構造が特徴である。左からHD-5, HBD-2, LL-37。構造はNCBI structure group database (www.ncbi.nlm.nih.gov/Structure/index.shtml) から引用した。

有する回腸CDでみられる。ヒトαディフェンシンのプロモーターにはT-cell factor 4 (TCF4) 認識配列がありその発現調節は転写レベルでWnt/TCF4シグナルを介して調節される<sup>23)</sup>。Wnt/TCF4はPaneth細胞の分化に必須な系で、その遺伝子欠損により幹細胞からPaneth細胞や神経内分泌細胞などの上皮細胞の分化異常が引き起こされる<sup>24)</sup>。さらに、CDではディフェンシン蛋白の構造異常<sup>25)</sup>やトリプシン・キモトリプシン・ディフェンシン複合体の異常などの翻訳後修飾の異常も報告された<sup>26)</sup>。したがって、CDでは遺伝子レベル、転写レベル、蛋白レベルでαディフェンシンは調節され自然免疫機能が脆弱する。

### CDでβディフェンシンのコピー数が低下する

ヒトのディフェンシンにはαとβの2つのファミリーがあり、分子内の3つのジスルフィド結合の組み合わせが異なっている(図1)。立体構造の差でαとβと命名された。αとβディフェンシンの遺伝子の多くは8番染色体に位置し、ディフェンシン遺伝子クラスターを形成している。最近ではβディフェンシンのコピー数にバリエーションがあることがわかり、疾患との関係が報告されている<sup>27)</sup>。大腸に病変を有するCDではβディフェンシン遺伝子の低コピーバリエーションがみられ、蛋白発現の低下と相関することが報告された<sup>28)</sup>。大腸粘

膜に発現するβディフェンシンと大腸CDの関係は、小腸Paneth細胞に特異的に発現するαディフェンシンの発現低下と回腸CDの関係と同様に、ディフェンシンとCDの病態が関連することを示すものである。

### UCではカセリジンとβディフェンシンが増加する

UCは直腸から連続するおもに大腸が侵されるIBDで、CDと同様に腸管のバリア機能の破綻がみられ自然免疫が病因に結びついていると考えられる。しかし、UCはCDと比較して、意外にも解明されていないことが多く、疾患感受性遺伝子の同定や遺伝子発現の解析は進んではいない<sup>2)</sup>。抗菌ペプチドの発現については、UCとCDとを比較するようにして検討されている<sup>29)</sup>。正常大腸ではβディフェンシンの一つヒトβディフェンシン(HBD)-2とカセリジンファミリーのLL-37が、分化した腸管上皮細胞に発現していることが報告されている<sup>30)31)</sup>。両者ともにUCでは発現が増加している<sup>32)33)</sup>。炎症により発現が誘導されるが、バリア機能としてはたらいっているかどうかは明らかではない。

カセリジンファミリーはプロペプチドにカセリン様ドメインをもつ抗菌ペプチドの総称で、ヒトではLL-37が、マウスではcathelin-related antimicrobial peptide (CRAMP) が同定されている<sup>34)</sup>(図1)。CRAMP遺伝子のノックアウトマウスがGalloら<sup>35)</sup>のグループにより

作製され、皮膚での A 群連鎖球菌の感染に対して重要なはたらきをしていることが証明された。その後の検討で大腸粘膜でのカセリシジン発現低下が腸内細菌の調節に関与していることも示され、消化管での作用が *in vivo* で証明された<sup>36)37)</sup>。カセリシジンが腸管での自然免疫に貢献するという興味深い報告である。

## 腸管粘膜において抗菌ペプチドは多機能性因子としてはたらく

抗菌ペプチドの抗菌活性は、細菌だけでなく真菌、原虫、ウイルスなどの微生物に広くスペクトラムを有している<sup>38)</sup>。抗菌活性以外のはたらきがあることが示され、それが生体内で作用しているか最近検討されている。抗菌ペプチドは、上皮細胞や単球系細胞に直接作用して炎症性サイトカインの分泌を引き起こし、獲得免疫への橋渡しをしていることが想定されている。リンパ球や多核白血球を活性化することで、抗菌作用を増幅する免疫調節作用が示されている<sup>38)</sup>。

ヒト  $\alpha$  ディフェンシン (HD) について、腸管上皮細胞からのサイトカインの分泌誘導能を確認したところ、HD-5 はインターロイキン (IL)-8 を分泌誘導することが示された (図 2)。IL8 mRNA の発現誘導もみられた。その作用は、前駆体プロディフェンシン (proHD-5) から切り出された成熟型ディフェンシン (HD-5) でみられた。Paneth 細胞内の分泌顆粒に proHD-5 として貯蔵され、分泌後に腸管内トリプシンによって活性化型蛋白となりサイトカイン誘導にはたらく。ディフェンシンの活性プロセスが生理的に重要な意味をもつことが示された (図 3)。ディフェンシンが腸管上皮細胞に作用し獲得免疫への橋渡しをしていることが考えられるが、生体内での貢献については更なる検討が待たれる。

## DSS 腸炎モデルに対して抗菌ペプチド療法は有用である

腸内細菌叢をコントロールする調節因子と病原微生物の侵入を防ぐバリアとして、内因性の抗菌ペプチドが生体内で重要な役割を果たしていることは、マウスの検討

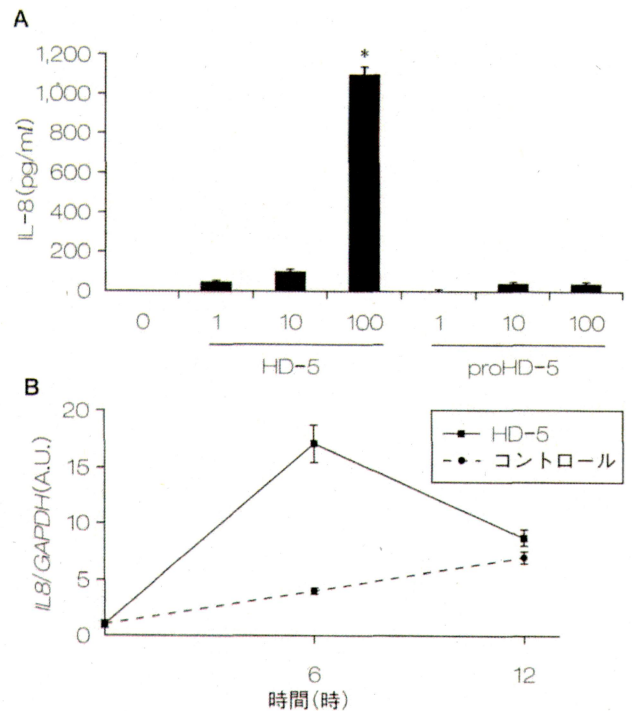
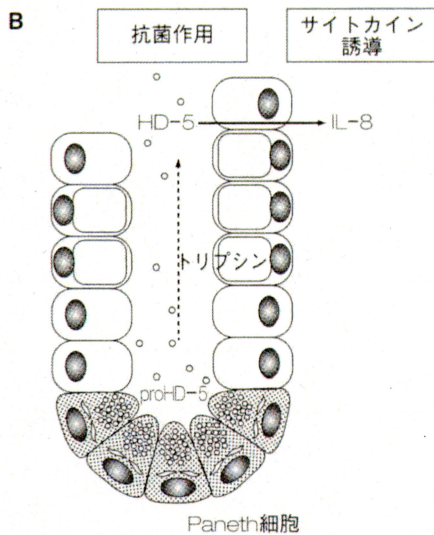
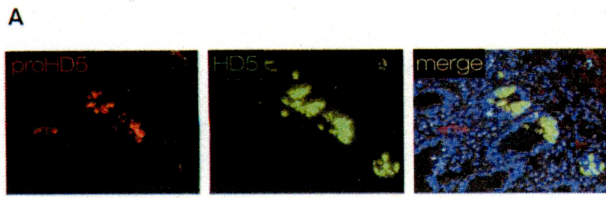


図 2 HD-5 による IL-8 誘導

- A) リコンビナントペプチドを添加した Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM) 中で大腸癌細胞株 HT-29 を 24 時間培養し、分泌された IL-8 濃度を ELISA キットにて測定した。HD-5 100  $\mu\text{g/ml}$  で IL-8 分泌が誘導された ( $*p < 0.0001$ ) が、proHD-5 では分泌誘導はみられなかった。
- B) ペプチド刺激後に RNA を TRIzol reagent にて抽出し、リアルタイム PCR にて IL8 と GAPDH の mRNA を定量し、その比を求めた。HD-5 刺激後 6 時間で IL8 mRNA は増加し、12 時間後にはコントロール値まで低下した。

から明らかになっている<sup>8)</sup>。しかし、抗菌ペプチドを消化管病原菌のクリアランスとして用いた検討は少なく、筆者の知る限りデキストラン硫酸ナトリウム (DSS) 腸炎モデルに対して CRAMP の注腸投与が有効であったという報告<sup>36)</sup>のみである。われわれの検討では HD-5 の注腸投与は DSS 腸炎モデルに対して治療効果を示さなかった。しかし、HD-5 経口投与で DSS 腸炎モデルによる生存期間が延長し、治療応用の可能性が示された (図 4)。注腸投与と経口投与での結果の解離には、腸管内で抗菌ペプチドの活性化の過程でさらに有効な構造変化をきたす可能性を考察している。また、サイトカイン分泌能などの抗菌活性以外の作用の関与を示すものと考えられる。

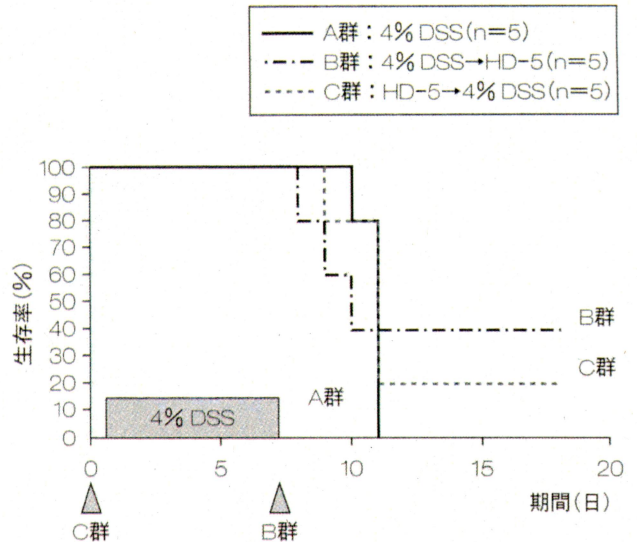


図③ Paneth細胞HD-5の貯蔵、分泌と活性化

- A) ヒト小腸組織のHD-5発現を蛍光免疫染色にて検討した。抗proHD-5モノクローナル抗体はAlexa Fluor 594標識2次抗体で反応させた(赤色)。抗HD-5ポリクローナル抗体をAlexa Fluor 488標識抗体で反応させた(緑色)。Paneth細胞で局在が一致し、proHD-5として分泌顆粒内に貯蔵されていることが示された。(倍率:×400)
- B) 小腸陰窩の底部に位置するPaneth細胞にproHD-5として貯蔵され、分泌刺激後にトリプシンにてプロ配列は切断され活性型蛋白となる。HD-5は抗菌作用だけでなく腸管上皮細胞にサイトカイン合成と分泌を誘導する。

## おわりに

IBDにおける自然免疫機構について、最近の研究の進歩を概説した。自然免疫担当細胞であるPaneth細胞の新たな役割が発見され、抗菌ペプチドも抗菌活性以外の作用を有する多機能性因子として認識されつつある。われわれのDSS腸炎モデルを用いた検討で、ディフェンシンの投与によりマウス腸炎の生存期間が延長した。詳細なメカニズムの検討が必要であるが、抗菌ペプチドに



図④ DSS腸炎におけるディフェンシンの効果

致死的な急性腸管障害を起こす濃度の4% DSSをC57BL/6マウスに7日間自由飲水させた。その前(C群)と後(B群)に50μgのHD-5をゾンデにて経口投与した。HD-5投与群で生存期間の延長するマウスがみられた。

よるIBDの新規治療の可能性について紹介した。



## 文献

- 1) Barrett JC, Hansoul S, Nicolae DL *et al*: Genome-wide association defines more than 30 distinct susceptibility loci for Crohn's disease. *Nat Genet* **40**: 955-962, 2008
- 2) Dubois PC, van Heel DA: New susceptibility genes for ulcerative colitis. *Nat Genet* **40**: 686-688, 2008
- 3) Marks DJ, Segal AW: Innate immunity in inflammatory bowel disease: a disease hypothesis. *J Pathol* **214**: 260-266, 2008
- 4) Economou M, Trikalinos TA, Loizou KT *et al*: Differential effects of NOD2 variants on Crohn's disease risk and phenotype in diverse populations: a metaanalysis. *Am J Gastroenterol* **99**: 2393-2404, 2004
- 5) Hampe J, Grebe J, Nikolaus S *et al*: Association of NOD2 (CARD 15) genotype with clinical course of Crohn's disease: a cohort study. *Lancet* **359**: 1661-1665, 2002
- 6) Ogura Y, Lala S, Xin W *et al*: Expression of NOD2 in Paneth cells: a possible link to Crohn's ileitis. *Gut* **52**: 1591-1597, 2003
- 7) Lala S, Ogura Y, Osborne C *et al*: Crohn's disease and the NOD2 gene: a role for paneth cells. *Gastroenterology* **125**:

- 47-57, 2003
- 8) Ayabe T, Satchell DP, Wilson CL *et al* : Secretion of microbicidal  $\alpha$ -defensins by intestinal Paneth cells in response to bacteria. *Nat Immunol* **1** : 113-118, 2000
  - 9) Wehkamp J, Harder J, Weichenthal M *et al* : NOD2 (CARD15) mutations in Crohn's disease are associated with diminished mucosal  $\alpha$ -defensin expression. *Gut* **53** : 1658-1664, 2004
  - 10) Aldhous MC, Nimmo ER, Satsangi J : NOD2/CARD15 and the Paneth cell : another piece in the genetic jigsaw of inflammatory bowel disease. *Gut* **52** : 1533-1535, 2003
  - 11) Kobayashi KS, Chamaillard M, Ogura Y *et al* : Nod2-dependent regulation of innate and adaptive immunity in the intestinal tract. *Science* **307** : 731-734, 2005
  - 12) Wehkamp J, Schmid M, Fellermann K *et al* : Defensin deficiency, intestinal microbes, and the clinical phenotypes of Crohn's disease. *J Leukoc Biol* **77** : 460-465, 2005
  - 13) Wehkamp J, Stange EF : A new look at Crohn's disease : breakdown of the mucosal antibacterial defense. *Ann NY Acad Sci* **1072** : 321-331, 2006
  - 14) Hugot JP : CARD15/NOD2 mutations in Crohn's disease. *Ann NY Acad Sci* **1072** : 9-18, 2006
  - 15) Inoue N, Tamura K, Kinouchi Y *et al* : Lack of common NOD2 variants in Japanese patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* **123** : 86-91, 2002
  - 16) Sugimura M, Kinouchi Y, Takahashi S *et al* : CARD15/NOD2 mutational analysis in Japanese patients with Crohn's disease. *Clin Genet* **63** : 160-162, 2003
  - 17) Hampe J, Franke A, Rosenstiel P *et al* : A genome-wide association scan of nonsynonymous SNPs identifies a susceptibility variant for Crohn disease in *ATG16L1*. *Nat Genet* **39** : 207-211, 2007
  - 18) Kuma A, Mizushima N, Ishihara N *et al* : Formation of the ~350-kDa Apg12-Apg5-Apg16 multimeric complex, mediated by Apg16 oligomerization, is essential for autophagy in yeast. *J Biol Chem* **277** : 18619-18625, 2002
  - 19) Levine B, Kroemer G : Autophagy in the pathogenesis of disease. *Cell* **132** : 27-42, 2008
  - 20) Cadwell K, Liu JY, Brown SL *et al* : A key role for autophagy and the autophagy gene *Atg16l1* in mouse and human intestinal Paneth cells. *Nature* **456** : 259-263, 2008
  - 21) Maemoto A : Natural immunologic function of Paneth cells in small intestine of patients with Crohn's disease. *Hokkaido Igaku Zasshi* **79** : 129-136, 2004
  - 22) Nuding S, Fellermann K, Wehkamp J *et al* : Reduced mucosal antimicrobial activity in Crohn's disease of the colon. *Gut* **56** : 1240-1247, 2007
  - 23) Wehkamp J, Wang G, Kübler I *et al* : The Paneth cell  $\alpha$ -defensin deficiency of ileal Crohn's disease is linked to Wnt/Tcf-4. *J Immunol* **179** : 3109-3118, 2007
  - 24) Battle E, Henderson JT, Beghtel H *et al* :  $\beta$ -catenin and TCF mediate cell positioning in the intestinal epithelium by controlling the expression of EphB/ephrinB. *Cell* **111** : 251-263, 2002
  - 25) Tanabe H, Ayabe T, Maemoto A *et al* : Denatured human  $\alpha$ -defensin attenuates the bactericidal activity and the stability against enzymatic digestion. *Biochem Biophys Res Commun* **358** : 349-355, 2007
  - 26) Elphick D, Liddell S, Mahida YR : Impaired luminal processing of human defensin-5 in Crohn's disease : persistence in a complex with chymotrypsinogen and trypsin. *Am J Pathol* **172** : 702-713, 2008
  - 27) Hollox EJ, Armour JA, Barber JC : Extensive normal copy number variation of a  $\beta$ -defensin antimicrobial-gene cluster. *Am J Hum Genet* **73** : 591-600, 2003
  - 28) Fellermann K, Stange DE, Schaeffeler E *et al* : A chromosome 8 gene-cluster polymorphism with low human beta-defensin 2 gene copy number predisposes to Crohn disease of the colon. *Am J Hum Genet* **79** : 439-448, 2006
  - 29) Wehkamp J, Harder J, Weichenthal M *et al* : Inducible and constitutive  $\beta$ -defensins are differentially expressed in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* **9** : 215-223, 2003
  - 30) Schaubert J, Rieger D, Weiler F *et al* : Heterogeneous expression of human cathelicidin hCAP18/LL-37 in inflammatory bowel diseases. *Eur J Gastroenterol Hepatol* **18** : 615-621, 2006
  - 31) Hase K, Eckmann L, Leopard JD *et al* : Cell differentiation is a key determinant of cathelicidin LL-37/human cationic antimicrobial protein 18 expression by human colon epithelium. *Infect Immun* **70** : 953-963, 2002
  - 32) Fahlgren A, Hammarstrom S, Danielsson A *et al* :  $\beta$ -Defensin-3 and -4 in intestinal epithelial cells display increased mRNA expression in ulcerative colitis. *Clin Exp Immunol* **137** : 379-385, 2004
  - 33) Voss E, Wehkamp J, Wehkamp K *et al* : NOD2/CARD15 mediates induction of the antimicrobial peptide human beta-defensin-2. *J Biol Chem* **281** : 2005-2011, 2006
  - 34) Gallo RL, Kim KJ, Bernfield M *et al* : Identification of CRAMP, a cathelin-related antimicrobial peptide expressed in the embryonic and adult mouse. *J Biol Chem* **272** : 13088-13093, 1997

- 35) Nizet V, Ohtake T, Lauth X *et al* : Innate antimicrobial peptide protects the skin from invasive bacterial infection. *Nature* **414** : 454-457, 2001
- 36) Iimura M, Gallo RL, Hase K *et al* : Cathelicidin mediates innate intestinal defense against colonization with epithelial adherent bacterial pathogens. *J Immunol* **174** : 4901-4907, 2005
- 37) Overhage J, Campisano A, Bains M *et al* : Human host defense peptide LL-37 prevents bacterial biofilm formation. *Infect Immun* **76** : 4176-4182, 2008
- 38) Ayabe T, Ashida T, Kohgo Y *et al* : The role of Paneth cells

and their antimicrobial peptides in innate host defense. *Trends Microbiol* **12** : 394-398, 2004

たなべ・ひろき

---

田邊裕貴 旭川医科大学内科学講座消化器・血液腫瘍制御内科学分野

青森県生まれ。  
専門は消化器内科。  
研究テーマは消化管免疫。  
趣味はゴルフ、スノーボード。

---