

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 5 月 30 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H05671

研究課題名(和文) 蛍光生体イメージング技術による関節リウマチの病態解明と新規薬効評価系の開発

研究課題名(英文) Elucidation of the pathogenesis of rheumatoid arthritis and evaluation of drug mechanism and efficacy by intravital imaging techniques

研究代表者

菊田 順一 (Kikuta, Junichi)

大阪大学・医学系研究科・助教

研究者番号：60710069

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 18,300,000円

研究成果の概要(和文)：関節リウマチは、炎症性骨破壊を来す難治性の自己免疫疾患である。近年、様々な生物学的製剤が関節リウマチ治療において臨床応用され、その骨破壊抑制効果が示されているが、生体内における各種薬剤の作用機序の差異についてはよく分かっていない。本研究では、骨・関節破壊の現場をin vivoで可視化する蛍光生体イメージング系を確立し、炎症性骨破壊における生きた細胞の動態を明らかにした。さらに、本技術を用いて、各種生物学的製剤が炎症によって誘導された破骨細胞に及ぼす効果を解析し、薬剤間の薬効の差異を解明した。

研究成果の概要(英文)：Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic autoimmune disease characterized by synovial joint inflammation and progressive bone destruction. Arthritic bone destruction is considered to be mediated mainly by enhanced activation of osteoclasts at inflammatory sites. To prevent RA-associated bone destruction, it is important to understand the cellular dynamics in inflammatory bone destruction in vivo. In this study, we established an intravital imaging system for visualizing the in vivo behavior of bone-resorbing osteoclasts and their precursors during inflammatory bone destruction. By means of this system, we revealed that various biologics acted at specific therapeutic points during osteoclastic bone destruction, with different efficacies. These results enable us to grasp the real modes of action of drugs, optimizing the usage of drug regimens.

研究分野：免疫学

キーワード：生体イメージング 二光子励起顕微鏡 破骨細胞 炎症性骨破壊 生物学的製剤

1. 研究開始当初の背景

関節リウマチ (RA) は、炎症性骨破壊を来す難治性の自己免疫疾患である。近年、生物学的製剤の登場により、従来の治療法 (メトトレキサートなどの抗リウマチ薬や抗炎症薬) では疾患活動性を十分にコントロールできなかった RA 症例においても、関節破壊の進行を強力に阻止し、病状を寛解に持ち込むことが可能となった。現在、抗 TNF α 抗体、抗 IL-6 受容体抗体、T 細胞選択的共刺激調節剤 (CTLA4-Ig) など様々な生物学的製剤が本邦の RA 治療において臨床応用され、その骨破壊抑制効果が示されている。RA 治療の現場は、「早期の診断と治療介入により寛解を目指す」というのが主な指針となっており、開発中の製剤も含めて生物学的製剤の需要は今後ますます広がると予想される。その一方で、患者によって薬剤の効果にはばらつきがあり、「どの薬剤を選択して使えばいいのか」を判断する明確な基準がない。また、生体内に投与した生物学的製剤が実際に炎症局所に運ばれて効いていることを確認した報告はなく、「生物学的製剤が生体内でどのようにして効果を発揮するのか」、その薬理作用の詳細についても未解明な点が多い。

本研究者はこれまで、二光子励起顕微鏡を活用して、動物個体を生かしたまま骨破壊が起きている骨の表面部分を詳細に可視化する系を独自に開発してきた。その結果、生きた破骨細胞による骨破壊過程をリアルタイムで観察することに世界に先駆けて成功し、成熟破骨細胞には骨吸収期だけでなく休止期も存在し、両者を繰り返すこと、さらには RA における骨破壊に深く関与していると示唆されてきた Th17 細胞が休止期の破骨細胞に直接作用して、骨吸収期へと移行させることにより、骨吸収を誘導することを発見した (Kikuta, et al., *J Clin Invest*, 2013)。また本技術を発展させ、臨床現場で汎用されている各種骨粗鬆症治療薬 (ビスホスホネート製剤、活性型ビタミン D 製剤) が、生体内において異なる作用機序で破骨細胞の骨吸収を制御していることを明らかにした (Kikuta, et al., *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013)。

2. 研究の目的

本研究では、これまでノウハウを蓄積してきた生体骨・関節の二光子励起イメージング系を駆使して、関節リウマチの病態に関わる炎症細胞の動態を解析する。さらに、生体二光子励起イメージング系を薬効評価系として活用し、現在 RA 治療の現場で使用されている各種生物学的製剤が炎症によって誘導された破骨細胞に及ぼす効果を解析し、薬剤間の薬効の差異を解明する。

3. 研究の方法

(1) 生体関節イメージングによる炎症細胞の動態解析

成熟破骨細胞および破骨前駆細胞を特異

的に蛍光標識したマウス (C57B6/J 背景) を、関節炎に感受性が高い DBA/1J と戻し交配した。これらの蛍光標識レポーターマウスにコラーゲン誘導関節炎を作製した後、吸入麻酔管理下で手指の関節内部を生体二光子励起顕微鏡で経時的に観察し、細胞動態を解析した。

(2) 生物学的製剤の *in vivo* 作用機序の解明

成熟破骨細胞及び破骨前駆細胞を特異的に蛍光標識したマウス頭頂骨の骨膜下に LPS (20 mg/kg) を投与し、炎症性骨破壊を誘導した。また、LPS 投与当日に、抗 TNF α 抗体 (5 mg/kg)、抗 IL-6 受容体抗体 (10 mg/kg)、CTLA4-Ig (10 mg/kg) または vehicle を腹腔内投与し、5 日後に生体骨組織内を二光子励起顕微鏡で観察した。得られたイメージング画像データは、画像解析ソフトウェアを用いて定量化し、細胞動態 (細胞の形態変化や移動速度) を統計学的に評価した。

4. 研究成果

(1) 生体関節イメージングによる炎症細胞の動態解析

関節破壊の現場を *in vivo* で可視化するべく技術開発を行い、生きたままの状態のマウスの手指の関節内部をリアルタイムで可視化するライブイメージング系を確立した。さらに、本技術を用いて、成熟破骨細胞を特異的に蛍光標識したマウスの生体関節内部を経時的に観察した。その結果、健常なマウスでは関節内に成熟破骨細胞が認められなかったのに対し、関節炎誘導 1 ヶ月後のマウスでは、関節腔の骨表面上にたくさんの破骨細胞が認められ、そのほとんどが骨吸収期の細胞であることが分かった。

次に、破骨前駆細胞を特異的に蛍光標識したマウスを用いて、生体関節内部を経時的に観察した。その結果、関節炎発症早期に、体内を循環する破骨前駆細胞が関節内に遊走してることが明らかとなった。

(2) 生物学的製剤の *in vivo* 作用機序の解明

まず、成熟破骨細胞を特異的に蛍光標識したマウス頭頂骨の骨膜下に LPS を投与し、炎症性骨破壊を誘導した。また、LPS 投与当日に各種生物学的製剤を腹腔内投与し、5 日後に生体骨組織内を二光子励起顕微鏡で観察した。その結果、炎症性骨破壊を誘導した群では、健常群と比較して、骨表面上にたくさんの骨吸収期の成熟破骨細胞が認められた。さらに、抗 TNF α 抗体治療群および抗 IL-6 受容体抗体治療群では、成熟破骨細胞の骨吸収能が低下し、休止期の成熟破骨細胞が増加していることが分かった。一方、CTLA4-Ig 治療群では成熟破骨細胞の骨吸収活性に変化を認めなかった。

次に、破骨前駆細胞を特異的に蛍光標識したマウスを用いて、生物学的製剤が破骨前駆細胞に及ぼす効果を検討した。上記と同様に、

マウス頭頂骨の骨膜下に LPS を投与し、炎症性骨破壊を誘導した後、各種生物学的製剤を腹腔内投与し、5 日後に生体骨組織内を二光子励起顕微鏡で観察した。その結果、炎症性骨破壊を誘導した群では、健常群と比較して、破骨前駆細胞の運動能が低下し、骨表面に留まっていた。一方、CTLA4-Ig 治療群では、抗 TNF α 抗体治療群や抗 IL-6 受容体抗体治療群と比較して、破骨前駆細胞の運動能が亢進し、骨髓腔から血中へ還流していく様子が観察された。さらに、CTLA4-Ig の標的分子 CD80/86 は、成熟破骨細胞よりも破骨前駆細胞に強く発現していることが明らかとなった。

以上の結果から、抗 TNF α 抗体および抗 IL-6 受容体抗体は主に成熟破骨細胞、CTLA4-Ig は破骨前駆細胞に強く作用し、それぞれ異なる作用機序で骨破壊を抑制していることが明らかとなった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 19 件)【全て査読有】

- 1) Matsuura Y, Kikuta J, Kishi Y, Hasegawa T, Okuzaki D, Hirano T, Minoshima M, Kikuchi K, Kumanogoh A, Ishii M. *In vivo* visualisation of different modes of action of biological DMARDs inhibiting osteoclastic bone resorption. *Ann Rheum Dis*, 2018, online.
- 2) Kikuta J, Shirazaki M, Sudo T, Mizuno H, Morimoto A, Suehara R, Minoshima M, Kikuchi K, Ishii M. Dynamic analyses of the short term effects of different bisphosphonates using intravital two photon microscopy. *JBMR Plus*, 2018, online.
- 3) Furuya M, Kikuta J, Fujimori S, Seno S, Maeda H, Shirazaki M, Uenaka M, Mizuno H, Iwamoto Y, Morimoto A, Hashimoto K, Ito T, Isogai Y, Kashii M, Kaito T, Ohba S, Chung UI, Lichtler AC, Kikuchi K, Matsuda H, Yoshikawa H, Ishii M. Direct cell-cell contact between mature osteoblasts and osteoclasts dynamically controls their functions *in vivo*. *Nat Commun*, 9(1): 300, 2018.
- 4) Nagatake T, Shiogama Y, Inoue A, Kikuta J, Honda T, Tiwari P, Kishi T, Yanagisawa A, Isobe Y, Matsumoto N, Shimojou M, Morimoto S, Suzuki H, Hirata SI, Steneberg P, Edlund H, Aoki J, Arita M, Kiyono H, Yasutomi Y, Ishii M, Kabashima K, Kunisawa J. The 17,18-epoxyeicosatetraenoic acid-G protein-coupled receptor 40 axis ameliorates contact hypersensitivity by inhibiting neutrophil mobility in mice and cynomolgus macaques. *J Allergy Clin Immunol*, in press.
- 5) Ueda Y, Ishiwata T, Shinji S, Arai T, Matsuda Y, Aida J, Sugimoto N, Okazaki T, Kikuta J, Ishii M, Sato M. *In vivo* imaging of T cell lymphoma infiltration process at the colon. *Sci Rep*, 8(1):3978, 2018.
- 6) Yamaga K, Murota H, Tamura A, Miyata H, Ohmi M, Kikuta J, Ishii M, Tsukita S, Katayama I. Claudin-3 loss causes leakage of sweat from the sweat gland to contribute to the pathogenesis of atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*, 138(6):1279-1287, 2018.
- 7) Kon S, Ishibashi K, Katoh H, Kitamoto S, Shirai T, Tanaka S, Kajita M, Ishikawa S, Yamauchi H, Yako Y, Kamasaki T, Matsumoto T, Watanabe H, Egami R, Sasaki A, Nishikawa A, Kameda I, Maruyama T, Narumi R, Morita T, Sasaki Y, Enoki R, Honma S, Imamura H, Oshima M, Soga T, Miyazaki JI, Duchon MR, Nam JM, Onodera Y, Yoshioka S, Kikuta J, Ishii M, Imajo M, Nishida E, Fujioka Y, Ohba Y, Sato T, Fujita Y. Cell competition with normal epithelial cells promotes apical extrusion of transformed cells through metabolic changes. *Nat Cell Biol*, 19(5):530-541, 2017.
- 8) Matsui T, Mizuno H, Sudo T, Kikuta J, Haraguchi N, Ikeda JI, Mizushima T, Yamamoto H, Morii E, Mori M, Ishii M. Non-labeling multiphoton excitation microscopy as a novel diagnostic tool for discriminating normal tissue and colorectal cancer lesions. *Sci Rep*, 7(1):6959, 2017.
- 9) Miyachi Y, Tsuchiya K, Komiya C, Shiba K, Shimazu N, Yamaguchi S, Deushi M, Osaka M, Inoue K, Sato Y, Matsumoto S, Kikuta J, Wake K, Yoshida M, Ishii M, Ogawa Y. Roles for Cell-cell adhesion and contact in obesity-induced hepatic myeloid cell accumulation and glucose intolerance. *Cell Rep*, 18(11):2766-2779, 2017.
- 10) Shigeta H, Mashita T, Kikuta J, Seno S, Takemura H, Ishii M, Matsuda H. Bone marrow cavity segmentation using graph-cuts with wavelet-based texture feature. *J Bioinform Comput Biol*, 15(5):1740004, 2017.
- 11) Otani K, Naito Y, Sakaguchi Y, Seo Y, Takahashi Y, Kikuta J, Ogawa K, Ishii

- M. Cell-cycle-controlled radiation therapy was effective for treating a murine malignant melanoma cell line *in vitro* and *in vivo*. *Sci Rep*, 6:30689, 2016.
- 12) Lim BC, Matsumoto S, Yamamoto H, Mizuno H, Kikuta J, Ishii M, Kikuchi A. Prickle1 promotes focal adhesion disassembly in cooperation with CLASP-LL58 complex in migrating cells. *J Cell Sci*, 129(16):3115-29, 2016.
 - 13) Maeda H, Kowada T, Kikuta J, Furuya M, Shirazaki M, Mizukami S, Ishii M, Kikuchi K. Real-time intravital imaging of pH variation associated with osteoclast activity. *Nat Chem Biol*, 12(8):579-85, 2016.
 - 14) Ueta M, Koga A, Kikuta J, Yamada K, Kojima S, Shinomiya K, Ishii M, Kinoshita S. Intravital imaging of the cellular dynamics of LysM-positive cells in a murine corneal suture model. *Br J Ophthalmol*, 100(3):432-5, 2016.
 - 15) Yoshikawa S, Usami T, Kikuta J, Ishii M, Sasano T, Sugiyama K, Furukawa T, Nakasho E, Takayanagi H, Tedder TF, Karasuyama H, Miyawaki A, Adachi T. Intravital imaging of Ca²⁺ signals in lymphocytes of Ca²⁺ biosensor transgenic mice: indication of autoimmune diseases before the pathological onset. *Sci Rep*, 6:18738, 2016.
 - 16) Takeda A, Kobayashi D, Aoi K, Sasaki N, Sugiura Y, Igarashi H, Tohya K, Inoue A, Hata E, Akahoshi N, Hayasaka H, Kikuta J, Scandella E, Ludewig B, Ishii S, Aoki J, Suematsu M, Ishii M, Takeda K, Jalkanen S, Miyasaka M, Umemoto E. Fibroblastic reticular cell-derived lysophosphatidic acid regulates confined intranodal T-cell motility. *Elife*, 5: e10561, 2016.
 - 17) Kojima S, Inoue T, Kikuta J, Furuya M, Koga A, Fujimoto T, Ueta M, Kinoshita S, Ishii M, Tanihara H. Visualization of Intravital Immune cell dynamics after conjunctival surgery using multiphoton microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 57(3):1207-12, 2016.
 - 18) Nevius E, Pinho F, Dhodapkar M, Jin H, Nadrah K, Horowitz MC, Kikuta J, Ishii M, Pereira JP. Oxysterols and EBI2 promote osteoclast precursor migration to bone surfaces and regulate bone mass homeostasis. *J Exp Med*, 212(11):1931-46, 2015.
 - 19) Onodera T, Fukuhara A, Jang MH, Shin J, Aoi K, Kikuta J, Otsuki M, Ishii M, Shimomura I. Adipose tissue macrophages induce PPAR γ -high FOXP3⁺ regulatory T cells. *Sci Rep*, 5:16801, 2015.
- [学会発表] (計 48 件)
- 1) 菊田順一: 蛍光生体イメージングでみる骨破壊の実体と分子標的治療薬の *in vivo* 作用機序、第 15 回関西 RA 治療セミナー、スイスホテル南海、大阪、2018 年 3 月 9 日
 - 2) 菊田順一: 生体骨イメージングによる生物学的製剤の薬効評価、第 10 回大阪免疫塾、大阪大学医学部附属病院、大阪、2018 年 2 月 13 日
 - 3) 菊田順一: 骨・関節炎症の生体イメージング、第 45 回日本臨床免疫学会総会、京王プラザホテル、東京、2017 年 9 月 29 日
 - 4) 菊田順一: 生体イメージングで解く骨代謝調節機構、第 59 回歯科基礎医学会学術大会、松本歯科大学キャンパス、長野、2017 年 9 月 16 日
 - 5) 菊田順一: 骨・関節の生体二光子励起イメージング、第 3 回日本骨免疫学会、ANA インターコンチネンタル石垣リゾート、沖縄、2017 年 6 月 28 日
 - 6) 菊田順一: 二光子励起顕微鏡で観る骨組織内の細胞動態ネットワーク、第 37 回日本骨形態計測学会、大阪国際会議場、大阪、2017 年 6 月 23 日
 - 7) 菊田順一: 蛍光生体イメージングで解く骨髄・免疫細胞の動的ネットワーク、第 122 回日本解剖学会総会・学術集会、長崎大学坂本キャンパス、長崎、2017 年 3 月 28 日
 - 8) 菊田順一: 蛍光生体イメージングで解く破骨細胞・骨芽細胞のクロストーク、第 31 回日本整形外科学会基礎学術集会、福岡国際会議場、福岡、2016 年 10 月 13 日
 - 9) 菊田順一: 骨関節破壊のイメージング、第 44 回日本臨床免疫学会総会、京王プラザホテル、東京、2016 年 9 月 8 日
 - 10) 菊田順一: 蛍光生体イメージングで解く免疫・血液細胞の動的ネットワーク、第 26 回日本サイトメトリー学会、九州大学医学部 百年講堂、福岡、2016 年 7 月 24 日
 - 11) 菊田順一: 骨免疫イメージング、第 34 回日本骨代謝学会学術集会、大阪国際会議場、大阪、2016 年 7 月 21 日
 - 12) 菊田順一: 生体二光子励起イメージングによる骨髄血管透過性の制御機構解明と DDS 研究への応用、第 32 回日本 DDS 学会学術集会、グランシップ (静岡県コンベンションアーツセンター)、静岡、2016 年 7 月 1 日
 - 13) 菊田順一: 骨の炎症・再生の生体イメージング、第 37 回日本炎症・再生医学会、

- 京都市勧業館 みやこめっせ、京都、2016年6月16日
- 14) 菊田順一：破骨細胞動態イメージング、第60回日本リウマチ学会総会・学術集会、パシフィコ横浜、神奈川、2016年4月21日
 - 15) 菊田順一：骨の蛍光生体イメージング～骨代謝・免疫研究の新展開～、第23回OMMC Talk with the expert、独立行政法人国立病院機構大阪南医療センター、大阪、2016年4月15日
 - 16) 菊田順一：骨の蛍光生体イメージング技術による病態解析と薬効評価、第10回京阪神バイオメディクス研究会、ブリーゼプラザ、大阪、2016年3月18日
 - 17) 菊田順一：蛍光生体イメージングでみる骨の炎症・再生、第15回日本再生医療学会総会、大阪国際会議場、大阪、2016年3月18日
 - 18) 菊田順一：血管透過性ゲートによる免疫・炎症細胞の動態制御機構、第6回産と学をつなぐSENRIの会、千里ライフサイエンスセンター、大阪、2016年1月13日
 - 19) 菊田順一：生体イメージング研究の基本原則と実際、第1回免疫疾患イメージングワークショップ、慶應義塾大学医学部、2015年10月28日
 - 20) 菊田順一：丸ごとのイメージング～免疫細胞の動く世界の解析～、第49回日本実験動物技術者協会総会、グランシップ（静岡県コンベンションアーツセンター）、静岡、2015年10月10日
 - 21) 菊田順一：In vivo バイオイメージングを用いた骨粗鬆症治療薬の薬効評価、第24回硬組織再生生物学会学術大会・総会、大阪歯科大学創立100周年記念館、大阪、2015年8月22日
- 〔図書〕（計37件）
- 1) Kikuta J, Ishii M. Bone imaging: Osteoclast and osteoblast dynamics. *Methods Mol Biol*, 1763:1-9, 2018.
 - 2) Matsumoto S, Kikuta J, Ishii M. Intravital imaging of liver cell dynamics. *Methods Mol Biol*, 1763:137-143, 2018.
 - 3) Matsuura R, Miyagawa S, Kikuta J, Ishii M, Sawa Y. Intravital imaging of the heart at the cellular level using two-photon microscopy. *Methods Mol Biol*, 1763:145-151, 2018.
 - 4) Mizuno H, Kikuta J, Ishii M. In vivo live imaging of bone cells. *Histochem Cell Biol*, 149(4):417-422, 2018.
 - 5) 菊田順一, 石井優. 可視化技術による運動器系組織のダイナミズム. *Clinical Calcium* 28(3):367-371, 2018.
 - 6) 菊田順一, 石井優. S1P と骨病態. 月刊細胞 50(3):136-139, 2018.
 - 7) 菊田順一, 石井優. 生体イメージングで関節リウマチの病態を可視化する. 分子リウマチ治療 11(1):25-28, 2018.
 - 8) 菊田順一, 石井優. 生体骨イメージングの基礎. *Clinical Calcium* 28(2):175-179, 2018.
 - 9) 菊田順一, 石井優. 生体骨イメージングの実際～破骨細胞. *Clinical Calcium* 28(2):211-216, 2018.
 - 10) 菊田順一, 石井優. 生体骨イメージングによる骨吸収抑制薬の作用解析. *Clinical Calcium* 28(2):237-242, 2018.
 - 11) 森本彬人, 菊田順一, 古家雅之, 石井優. 生体骨イメージングによる骨形成促進薬の作用解析. *Clinical Calcium* 28(2):243-248, 2018.
 - 12) 粟生智香, 菊田順一, 石井優. 自己免疫疾患におけるビタミン D ～基礎研究から臨床応用まで～. *Clinical Calcium* 27(11):1551-1559, 2017.
 - 13) 菊田順一, 石井優. 骨関節破壊のイメージング. 日本臨床免疫学会誌 40(5):344-351, 2017.
 - 14) 菊田順一, 石井優. 生体イメージング技術による骨・関節疾患の病態解明. アレルギーの臨床 37(5):487-489, 2017.
 - 15) 菊田順一, 石井優. 免疫細胞による骨代謝制御：生体イメージング. *The Bone* 31(2):151-156, 2017.
 - 16) 菊田順一, 古家雅之, 石井優. 生体骨イメージングで捉える骨代謝. 骨粗鬆症治療 16(1): 52-57 2017.
 - 17) 菊田順一, 石井優. 免疫細胞の生体イメージング. 医学のあゆみ 257(6):727-731, 2016.
 - 18) 菊田順一, 石井優. 生体イメージング. 骨粗鬆症治療 15(1):59-63, 2016.
 - 19) 菊田順一, 石井優. 慢性炎症時のマクロファージ動態のイメージング解析. 最新医学 71(5):1026-1030, 2016.
 - 20) 菊田順一, 石井優. 生体イメージングで捉える免疫炎症・骨破壊の動的な実体. 日本臨床免疫学会誌 39(2):124-129, 2016.
 - 21) 菊田順一, 古家雅之, 石井優. 骨芽細胞と破骨細胞の生体イメージング観察. *THE BONE* 30(2):141-144, 2016.
 - 22) 菊田順一, 松浦良信, 岡田良香, 柳澤篤, 石井優. 膠原病・アレルギー疾患の可視化. 別冊 BIO Clinica 5(2):1-4, 2016.
 - 23) 菊田順一, 石井優. 破骨細胞. 医学のあゆみ 259(5):446-452, 2016.
 - 24) 菊田順一, 松浦良信, 石井優. 骨代謝と慢性炎症. 最新医学 71(11): 2257-2262, 2016.
 - 25) 菊田順一, 石井優. 血管生物学におけるイメージング技術. 血管医学 17(1):41-45, 2016.
 - 26) Kikuta J, Nevius E, Ishii M, Pereira JP. Trafficking of osteoclast precursors.

- Osteoimmunology, 25-40, 2015.
- 27) 菊田順一, 石井優. 破骨細胞の生体イメージング. *Clinical Calcium* 25(6):815-822, 2015.
 - 28) 菊田順一, 石井優. 骨の 4D イメージング. *O.li.v.e. - 骨代謝と生活習慣病の連関 -* 5(2):64-67, 2015.
 - 29) 菊田順一, 石井優. スフィンゴシン 1 リン酸. *骨ペディア 骨疾患・骨代謝キーワード事典* 122-123, 2015.
 - 30) 菊田順一, 石井優. 骨の生体イメージング. *骨ペディア 骨疾患・骨代謝キーワード事典* 316-318, 2015.
 - 31) 水野紘樹, 菊田順一, 古家雅之, 石井優. 生体骨組織を用いた多光子励起イメージングによる *in vivo* 造血細胞の動態解析. *臨床血液*. 56(6):594-600, 2015.
 - 32) 菊田順一, 石井優. S1P. *骨粗鬆症治療*. 14(2):151-154, 2015.
 - 33) 菊田順一, 石井優. 多光子励起顕微鏡を用いた骨組織細胞動態イメージング. *臨床免疫・アレルギー科* 64(2):194-199, 2015.
 - 34) 菊田順一, 水野紘樹, 古家雅之, 石井優. 骨のライブイメージング最前線. *O.li.v.e. - 骨代謝と生活習慣病の連関 -* 5(3):208-211, 2015.
 - 35) 松浦良信, 菊田順一, 石井優. 骨破壊と IL-6. *Keynote R・A* 3(4):160-161, 2015.
 - 36) 菊田順一, 石井優. *In vivo* イメージング: 骨関節疾患評価の新たな取り組み. *Rheumatology Clinical Research* 4(3):180-185, 2015.
 - 37) 菊田順一, 石井優. ビタミン D の骨吸収抑制機序. *臨床整形外科* 50(11):1114-1117, 2015.

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

菊田 順一 (Junichi Kikuta)
大阪大学・医学系研究科・助教
研究者番号: 60710069

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

なし