

令和 6 年 6 月 11 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(S)

研究期間：2019～2023

課題番号：19H05657

研究課題名(和文) 炎症性骨破壊に関与する病原性破骨細胞の同定とその制御による新規治療法の開発

研究課題名(英文) Identification and control of pathogenic osteoclasts

研究代表者

石井 優 (Ishii, Masaru)

大阪大学・大学院生命機能研究科・教授

研究者番号：10324758

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 153,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では独自に開発した生体イメージング系やシングルセル解析を駆使して、関節炎局所では通常の骨代謝を維持する破骨細胞ではない異常な破骨細胞が形成されていることを発見し、さらにこの異常な破骨細胞の前駆体のマクロファージであるAtoMやこれを誘導する別のマクロファージAM1などの同定に成功した。AtoMの誘導には転写因子FoxM1が重要であることも示し、またヒト検体を用いた解析でヒトAtoMの同定にも成功した。これらにより、通常の骨代謝には影響せず、関節炎による異常な骨破壊を特異的に抑制する新規治療法開発へとつながる成果を得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

破骨細胞は一種類ではなく、正常の骨代謝を担う「善玉」と病的骨破壊を起こす「悪玉」が存在することが明らかになったことで、「悪玉」だけを選択的かつ強力に抑制する治療の開発につながり、その社会的意義は大きい。また病理組織における特徴的な病原性マクロファージの同定は、組織におけるマクロファージの多様性の解明につながり、関節腔以外にも肺や肝臓など多くの組織・臓器における多様な病原性マクロファージの同定につながる学術的意義もたらされた。

研究成果の概要(英文)：In this study, we demonstrated that pathogenic osteoclasts, which are different from those maintaining normal bone metabolism, are formed in the arthritic joints, by means of our originally developed intravital imaging system accompanied with single cell analysis, and we succeeded in identifying an arthritic osteoclastogenic macrophage (AtoM) and another pathogenic macrophage AM1, which can induce AtoM in local inflammatory loci. We also showed that a transcription factor FoxM1 is important for the induction of AtoM, and we could also identify human AtoM by analyzing human samples. These results lead to the development of new therapies that can specifically inhibit pathological bone destruction caused by arthritis without affecting normal bone homeostasis.

研究分野：免疫学、リウマチ学

キーワード：関節リウマチ 炎症性骨破壊 マクロファージ 生体イメージング

1. 研究開始当初の背景

破骨細胞は単球・マクロファージから特殊に分化し、骨を破壊・吸収する細胞である。生理的環境下では破骨細胞は傷んだ骨を吸収して骨芽細胞による骨新生を促す正常な骨の新陳代謝のために必須の細胞であるが、一方では関節リウマチなどの骨吸収性疾患ではこの同じ細胞が過剰に働くことで異常な骨破壊をきたすと考えられてきた。しかし「これは本当に正しいのでしょうか」というのが本研究者の当初の疑問であった。本研究者は世界に先駆けて生きた骨組織内部を観察する系を確立し、破骨細胞による骨破壊の様子をリアルタイムで可視化して解析することに成功してきた。当初は頭頂骨や長管骨における正常な骨代謝における破骨細胞を解析してきたが、最近では関節炎における破骨細胞の観察系を立ち上げ、世界で初めて炎症関節での骨破壊の様子を捉えることに成功してきた。その結果、関節破壊における炎症性破骨細胞 (inflammatory osteoclast: 以下 iOC) は、その形態や機能などから正常な骨代謝を維持する恒常性破骨細胞 (homeostatic osteoclast: 以下 hOC) とは明らかに異なることに気が付いた。そこから本研究者が抱いた疑問は、これら正常と病態の破骨細胞は、単に活性化状態の違いだけでなく、そもそも異なる細胞種ではないか、というものであった (図1)。

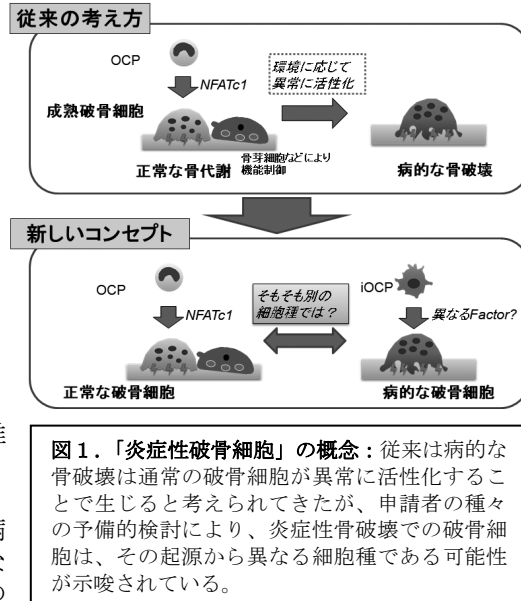


図1. 「炎症性破骨細胞」の概念：従来は病的な骨破壊は通常の破骨細胞が異常に活性化することで生じると考えられてきたが、申請者の種々の予備的検討により、炎症性骨破壊での破骨細胞は、その起源から異なる細胞種である可能性が示唆されている。

2. 研究の目的

そこで本研究の当初の大きな目的は、

- ・炎症病態における病的破骨細胞 (iOC)、およびその前駆細胞 (iOCP) を同定し、その性質を総合的に明らかにすること
- ・iOC および iOCP を特異的に抑制することで、正常の骨代謝への副作用がなく、かつ強力に骨破壊を抑制する新たな治療法を開発すること

であった。より具体的には、本研究者が当時すでに予備的に捉えていた「炎症性破骨細胞前駆細胞 (iOCP)」の詳細な解析を進め、この特徴的な細胞種の分化・機能・動態を統合的に解明するとともに、この細胞種を標的とした全く新しい骨破壊抑制薬を開発することである。既存の骨破壊抑制薬は、病的な骨破壊を担う破骨細胞だけでなく、通常の生理的骨代謝を維持する破骨細胞の機能も抑制してしまうので、あまり強力な治療はできない。今回の研究で、病的状態で骨破壊を誘導する異常な破骨細胞やその前駆細胞を同定し、それらを特異的に抑制する（正常の破骨細胞には影響を与えない）治療法ができれば、関節リウマチを始めとする炎症性骨破壊疾患や、病態が類似する癌転移による骨破壊に対する画期的な治療法の開発へとつながることが強く期待されていた。

3. 研究の方法

本研究者は、研究開始当初に、炎症関節局所から細胞を回収し解析することで、通常の破骨前駆細胞のマーカー表面分子 CX₃CR1 を発現しつつも、炎症性マクロファージのマーカー分子 Ly-6C を中程度発現する特徴的な細胞集団 (CX₃CR1^{hi} Ly-6C^{int}) が存在し、これが破骨細胞分化に必須のサイトカイン RANKL の受容体である RANK を高発現し、さらには in vitro で破骨細胞に分化し得ることを見いだしていた。このため、この細胞集団を炎症性破骨前駆細胞 (iOCP) と名付けていた。本研究ではこれらの予備的知見をもとに、以下の研究方法を策定してきた。

(1) iOCP の細胞特性の基礎的解析

炎症性破骨前駆細胞 (iOCP) のソーティング法を確立し、表面マーカーの網羅的解析のみならず、網羅的 RNA シークエンシングや、iOCP の ontogeny や分化ニッチを検討するため、iOCP を含む滑膜内細胞集団のシングルセル RNAseq 解析を行った。なかでも、滑膜に存在する iOCP を含むマクロファージ系分画に注目し、そのサブクラスターリングを行い、iOCP やそれに関連する細胞分画の同定と機能解析を行う。

さらに、iOCP に高発現すると同定していた転写因子である FoxM1 に注目し、この阻害剤の効果や、遺伝子欠損マウスを作成し、炎症性関節破壊の変化について検証した。

また、iOCP に相当する病原性マクロファージ分画が、炎症性破骨細胞の前駆体としての病的役割以外に、他の組織において生理的・病理的機能があるかについて検討するために、種々の生体組織におけるマクロファージ分画を網羅的に解析した。さらには、関節破壊とはまた異なる病的骨破壊である、がんの骨転移における骨破壊においても、同様の細胞が存在し得るのかについて

て解析を進めた。

(2) iOCP を標的とした炎症性骨破壊に対する新しい治療法の開発

正常な骨代謝を担う破骨細胞に影響しない、病的骨破壊のみを抑制する新たな治療法開発のため、iOCP を標的とした治療法のスクリーニングを行った。具体的には、本研究者が予備的に見出していた iOCP のマスター転写因子 FoxM1 に注目し、この既存の阻害剤の効果を検証し、さらに大阪大学 BINDS 事業によるスクリーニング拠点との連携で、この分子を標的としたより特異的な阻害剤のスクリーニングに取り組んだ。さらには、研究分担者の蛭名博士により、ヒト関節滑膜からの細胞解析を進めて、iOCP に相当する細胞分画の同定・解析、および、その治療標的としての妥当性について検証した。

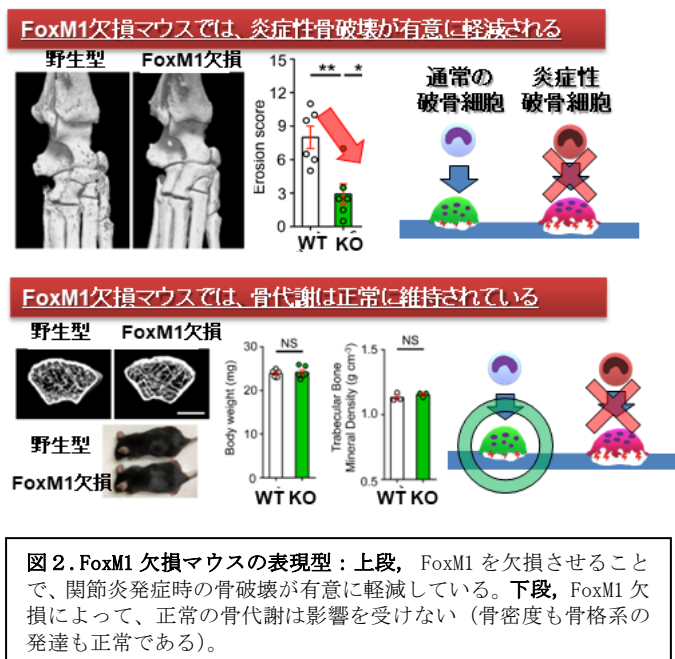
4. 研究成果

本研究ではまず、研究開始前に予備的に見出していた、関節滑膜内の炎症性破骨前駆細胞 (iOCP: $CX_3CR1^{hi}Ly-6C^{int}CD11b^{+}RANK^{+}$) について、詳細な解析を行った。まず、iOCP 上に発現する表面マーカーの解析を行った結果、iOCP には $CX_3CR1^{hi}Ly-6C^{int}CD11b$ 以外にも、CD11c や、MHC-Class II 分子、また CD80/86 といった抗原提示に関係する分子が高発現していることが分かった。また、iOCP を含む、炎症滑膜に存在する細胞群の RNAseq 解析の実施により、iOCP が関節滑膜に含まれるマクロファージのうちの特定のサブセットであることが分かり、マクロファージの中でも Acp5 (TRAP) やカタレプシン K などの発現が漸増しており、すでに破骨細胞分化にコミットしつつある細胞集団であることが明らかになった。なお、本研究申請時にすでに iOCP に発現していることを確認していた特徴的な転写因子 FoxM1 が、この分画に濃縮して発現していることも確認した。FoxM1 を特異的に欠損させることにより、関節炎症性骨破壊を有意に抑制する一方で、正常の骨代謝には影響しないことを明らかにした。

また、この iOCP の分化・形質変化の機構について検討した結果、iOCP の分化には M-CSF シグナルが関与することが示唆され、関節滑膜の微小環境 (ニッチ) が産生する M-CSF の機能が iOCP の生成に重要であることが示唆された (図 2)。これらの成果をまとめて、炎症性 (病的) 破骨細胞の発見の第一報として *Nature Immunology* 誌に発表し、大きな反響を得ることができた。即ち、正常の骨代謝を維持する破骨細胞と、炎症部位で働く異常な破骨細胞は本質的に異なる細胞集団であることが分かり、病的骨破壊の治療に関して大きなパラダイムシフトをもたらすものとなった (図 3)。なお、論文文化の過程で炎症性破骨前駆細胞の名称 iOCP については、他の細胞と混同する可能性について指摘があり、関節炎下破骨細胞誘導マクロファージ (Arthritic Osteoclastogenic Macrophage: AtoM) と変更することになった。

ところで、AtoM は特徴的な分子発現パターンを示しているが、中でも通常の破骨細胞では発現が低下している CD80/86 などの抗原提示系の表面分子が高発現している。CD80/86 は抗原提示の際の共刺激因子であるが、破骨細胞上の機能は不明である。一方で、関節炎治療のバイオ製剤として近年用いられている abatacept は CD80/86 を負に制御する分子 CTLA-4 のリコンビナント蛋白質であり、関節破壊抑制効果が実証されていたが (AMPLE study など)、その作用機序は不明であった。本研究では abatacept の骨破壊抑制のターゲットが AtoM ではないかと考え、蛍光標識した abatacept と AtoM の関連について解析した。この結果、abatacept は生体内で特に炎症関節に集積し、さらにその中でも AtoM に結合することが分かった。これは、abatacept の薬効作用機序を検証するために重要な知見である (Hasegawa *et al.*, *Sci Rep*, 2020)。

なお、本研究では AtoM やその関連細胞の同定、およびその遺伝子発現・細胞機能を網羅的・統合的に解析するために、炎症関節において AtoM を含む単球・マクロファージ分画のシングルセル・トランスクリプトーム解析を行った。その結果、関節炎部位には様々な単球・マクロファージ系細胞が存在することを確認できたが、中でも破骨前駆細胞に関しては、NF-ATc1 が陽性の通常の破骨前駆細胞と、FoxM1 を発現



する AtoM とを明確に区別して同定することが可能となった。さらに興味深いことに、シングルセル発現データを元に、細胞周期解析を行ったところ、FoxM1 陽性の AtoM 前駆細胞のみが S 期や G2/M 期にあり、Ki67 などの細胞増殖マーカーも陽性であった。このため、AtoM は関節炎局所で実際に細胞分裂を行って増殖していることが示唆された。一般に細胞は分化に伴い G1 期に留まり分裂しなくなるが（通常の破骨前駆細胞を含め他のマクロファージは全て G1 期）、AtoM のみ細胞分裂を行っている点は特筆すべき性質である（未発表データ）。

さらに本研究では AtoM の増殖性について検討するために FoxM1 に注目した。FoxM1 は増殖関連転写因子・Proto-oncogene として知られており、多くのがん細胞に高発現しその増殖に関与していることが知られていた。そこで AtoM における FoxM1 発現機構を解析した結果、TNF α が関与していることを見出した。さらには関節滑膜に存在するマクロファージの中で TNF α を高発現し、AtoM に FoxM1 を誘導する特定のマクロファージ分画を発見した（予備的に Arthritis Macrophage 1: AM1 の仮称を付与）。この AM1 は AtoM とは異なり関節炎の初期から滑膜組織に登場し、TNF α のみならず、組織の虚血状態に反応して（HIF が陽性）、VEGF などの血管新生因子も発現しており、関節炎の重症化・遷延化に伴う組織リモデリングに関与していることが示唆された。これら AtoM や AM1 は、本研究において初めて発見することができた、関節炎の病態を特徴づける病原性マクロファージであり、新規の治療標的として有望である。また国際的にも独自性の高い研究成果として注目されている。

一方で、AtoM を標的とした治療法についても様々な研究を行ってきた。具体的には、AtoM の分化・機能に重要であることが示された転写因子 FoxM1 を標的とした治療の可能性について研究を行った。Streptomyces 属の細菌によって産生される抗生物質であるチオストレプトンが FoxM1 阻害活性を有することが知られていることから、この薬剤を用いて AtoM 機能阻害の解析を行った。その結果、チオストレプトンが AtoM から炎症性破骨細胞の分化を抑制し、関節炎による骨破壊を抑制し得ることが明らかとなり、基本的な POC を得ることができた（特願 2020-554985）。

さらに本研究では、分担研究者の蛭名との共同で、AtoM がヒト関節炎破壊部位に存在するかについて解析を進めた。

ヒトとマウスではマクロファージ上の表面マーカーが異なり、マウス AtoM を分離する際のマーカー Ly-6C はヒトには存在しない。このため surrogate のマーカーを検索した結果、HLA-DR および CD86 で分離できることを確認し、解析の結果、ヒト関節リウマチ患者の滑膜組織から AtoM 様細胞の同定に成功し、これが FoxM1 阻害効果のあるチオストレプトンで機能が抑制されることを発見した（図 4）。さらにはこのヒト AtoM 細胞分画と関節炎の臨床的特徴や血清学的特性との相関解析を行い、ヒト AtoM の病態生理的意義について解明を進めている。

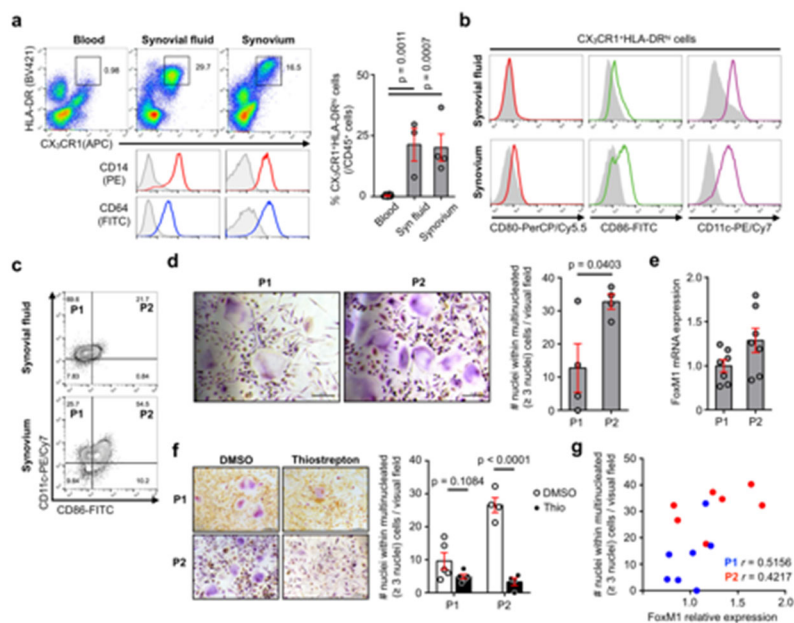


図 4. ヒト関節リウマチ (RA) 滑膜の細胞解析: a, RA 患者の血液、関節液、関節滑膜組織の解析. b, 各種表面マーカー解析. c, CD86 発現パターンによる P1・P2 分画. d, P1・P2 の in vitro 破骨細胞分化. e, FoxM1 発現. f, チオストレプトンによる阻害効果. g, FoxM1 発現と破骨細胞分化能の正の相関

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13件／うち国際共著 3件／うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Taniguchi S, Matsui T, Kimura K, Funaki S, Miyamoto Y, Uchida Y, Sudo T, Kikuta J, Hara T, Motooka D, Liu Y-C, Okuzaki D, Morii E, Emoto N, Shintani Y, Ishii M.	4. 巻 14
2. 論文標題 In vivo induction of activin A-producing alveolar macrophages supports the progression of lung cell carcinoma	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 143
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41467-022-35701-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 —

1. 著者名 Yari S, Kikuta J, Shigyo H, Miyamoto Y, Okuzaki D, Furusawa Y, Minoshima M, Kikuchi K, Ishii M.	4. 巻 43
2. 論文標題 JAK inhibition ameliorates bone destruction by simultaneously targeting mature osteoclasts and their precursors	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Inflammation and Regeneration	6. 最初と最後の頁 18
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s41232-023-00268-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 —

1. 著者名 Uenaka M, Yamashita E, Kikuta J, Morimoto A, Ao T, Mizuno H, Furuya M, Hasegawa T, Tsukazaki H, Sudo T, Nishikawa K, Okuzaki D, Motooka D, Kosaka N, Sugihara F, Boettger T, Braun T, Ochiya T, Ishii M.	4. 巻 13
2. 論文標題 Osteoblast-derived vesicles induce a switch from bone-formation to bone-resorption in vivo	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 1066
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41467-022-28673-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 —

1. 著者名 Nishikawa K, Seno S, Yoshihara T, Narazaki A, Sugiura Y, Shimizu R, Kikuta J, Sakaguchi R, Suzuki N, Takeda N, Semba H, Yamamoto M, Okuzaki D, Motooka D, Kobayashi Y, Suematsu M, Koseki H, Matsuda H, Yamamoto M, Tobita S, Mori Y, Ishii M.	4. 巻 22
2. 論文標題 Osteoclasts adapt to physioxia perturbation through DNA demethylation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 EMBO Reports	6. 最初と最後の頁 e53035
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.15252/embr.202153035	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 —

1. 著者名 Morimoto A, Kikuta J, Nishikawa K, Sudo T, Uenaka M, Furuya M, Hasegawa T, Hashimoto K, Tsukazaki H, Seno S, Nakamura A, Okuzaki D, Sugihara F, Ninomiya A, Yoshimura T, Takao-Kawabata R, Matsuda H, Ishii M.	4. 巻 12
2. 論文標題 SLPI is a critical mediator that controls PTH-induced bone formation.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 2136
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-22402-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 —

1. 著者名 Sudo T, Motomura Y, Okuzaki D, Hasegawa T, Yokota T, Kikuta J, Ao T, Mizuno H, Matsui T, Motooka D, Yoshizawa R, Nagasawa T, Kanakura Y, Moro K, Ishii M.	4. 巻 218
2. 論文標題 Group 2 innate lymphoid cells support hematopoietic recovery under stress conditions.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Experimental Medicine	6. 最初と最後の頁 e20200817
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1084/jem.20200817	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 —

1. 著者名 Hasegawa T, Kikuta J, Sudo T, Yamashita E, Seno S, Takeuchi T, Ishii M.	4. 巻 10
2. 論文標題 Development of an intravital imaging system for the synovial tissue reveals the dynamics of CTLA-4 Ig in vivo	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 13480
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-70488-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 —

1. 著者名 Matsui T, Tamoto R, Iwasa A, Mimura M, Taniguchi S, Hasegawa T, Sudo T, Mizuno H, Kikuta J, Onoyama I, Okugawa K, Shiomi M, Matsuzaki S, Morii E, Kimura T, Kato K, Kiyota Y, Ishii M.	4. 巻 80
2. 論文標題 Nonlinear Optics with Near-Infrared Excitation Enable Real-Time Quantitative Diagnosis of Human Cervical Cancers	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Research	6. 最初と最後の頁 3745-3754
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/0008-5472.CAN-20-0348	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 —

1. 著者名 Hasegawa T, Kikuta J, Sudo T, Matsuura Y, Simmons S, Ebina K, Hirao M, Okuzaki D, Yoshida Y, Hirao A, Kalinichenko, VV, Yamaoka K, Takeuchi T, Ishii M.	4. 巻 20
2. 論文標題 Identification of a Novel Arthritis-Associated Osteoclast Precursor Macrophage Regulated by FoxM1	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Immunology	6. 最初と最後の頁 1631-1643
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41590-019-0526-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Simmons S, Sasaki N, Umemoto E, Uchida Y, Fukuhara S, Kitazawa Y, Okudaira M, Inoue A, Tohya K, Aoi K, Aoki J, Mochizuki N, Matsuno K, Takeda K, Miyasaka M, Ishii M.	4. 巻 8
2. 論文標題 High-endothelial cell-derived SIP regulates dendritic cell localization and vascular integrity in the lymph node.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 eLife	6. 最初と最後の頁 e41239
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7554/eLife.41239	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Hashimoto K, Kaito T, Furuya M, Seno S, Okuzaki D, Kikuta J, Tsukazaki H, Matsuda H, Yoshikawa H, Ishii M.	4. 巻 10
2. 論文標題 In vivo dynamic analysis of BMP-2-induced ectopic bone formation.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 4751
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-61825-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 —

1. 著者名 Miyamoto Y, Kikuta J, Matsui T, Hasegawa T, Fujii K, Okuzaki D, Liu Y-C, Yoshioka T, Seno S, Motoooka D, Uchida Y, Yamashita E, Kobayashi S, Eguchi H, Morii E, Tryggvason K, Shichita T, Kayama H, Atarashi K, Kunisawa J, Honda K, Takeda K, Ishii M.	4. 巻 629
2. 論文標題 Periportal macrophages protect against commensal-driven liver inflammation.	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Nature	6. 最初と最後の頁 901-909
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41586-024-07372-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Shimizu K, Kikuta J, Ohta Y, Uchida Y, Miyamoto Y, Morimoto A, Yari S, Sato T, Kamakura T, Oshima K, Imai R, Liu Y-C, Okuzaki D, Hara T, Motooka D, Emoto N, Inohara H, Ishii M.	4. 巻 14
2. 論文標題 Single-cell transcriptomics of human cholesteatoma identifies an activin A-producing osteoclastogenic fibroblast subset inducing bone destruction.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 4417
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-023-40094-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 —

[学会発表] 計6件 (うち招待講演 6件/うち国際学会 6件)

1. 発表者名 Masaru Ishii
2. 発表標題 Intravital Imaging of live bone cells in vivo
3. 学会等名 The 49th International Musculoskeletal Biology Workshop (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Masaru Ishii
2. 発表標題 Arthritic osteoclastogenic macrophages
3. 学会等名 Annual Meeting of the American College of Rheumatology 2022 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Masaru Ishii
2. 発表標題 Function of ILC2 in bone marrow
3. 学会等名 VIB-conference on Type 2 Immunity in Homeostasis and Disease (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Masaru Ishii
2. 発表標題 Intravital imaging dissecting pathogenic macrophages in vivo
3. 学会等名 Cambridge Immunology Seminar (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Masaru Ishii
2. 発表標題 Dynamics of immune cell migration and interaction visualized by intravital microscopy.
3. 学会等名 Annual Congress of European Calcified Tissue Society (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Masaru Ishii
2. 発表標題 Dynamics of immune cell migration and interaction visualized by intravital microscopy.
3. 学会等名 14th World Congress of Inflammation (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

大阪大学医学系研究科生命機能研究科免疫細胞生物学 ホーム http://www.icb.med.osaka-u.ac.jp/
--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	蛭名 耕介 (Ebina Kosuke) (70612076)	大阪大学・大学院医学系研究科・特任准教授（常勤） (14401)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------