

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 28 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25253070

研究課題名(和文) バイオイメージングによる関節リウマチの病態解析とその新規評価法としての医療応用

研究課題名(英文) Development of novel methods for evaluating RA pathogenesis and activity

研究代表者

石井 優 (ISHII, Masaru)

大阪大学・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) 34,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、研究代表者が世界的に高い技術を有する生体イメージングを駆使して、RAの病態形成における細胞動態を解明し、生物製剤の作用機序を解明し、RAの疾患活動性評価および抗体製剤の薬効評価のためのイメージングに基づく新規バイオマーカーの開発を行った。具体的には、関節炎モデルを用いた炎症細胞動態の解析や標識生物製剤のin vivo体内動態と薬理作用の動的解析を行い、新しいRAバイオマーカーの開発に道を拓いた。

研究成果の概要(英文)：In this study, by using an advanced intravital imaging technology in our hand, we have elucidated the mode of cellular dynamics of different immune and inflammatory cells in arthritic joints. In addition, we have focused on the in vivo pharmacological actions of various biological agents used in clinic, and propose a new line of drug differentiation and development for rheumatic diseases.

研究分野：免疫学・細胞生物学

キーワード：関節リウマチ イメージング

1. 研究開始当初の背景

生物学的製剤 (biologics) の登場により、関節リウマチ (RA) の臨床現場には確かに革命的な変化が訪れた。メトトレキサートなどの DMARDs にて十分なコントロールが得られない症例に対して、早期に生物学的製剤を導入することにより、「疾患のコントロール」だけでなく「寛解 (remission)」を目指すことが可能となった。今後は重度の骨変形を伴う RA 患者の数は確実に減少することが見込まれる。こういった趨勢の中で、今や RA 研究は基礎も臨床も biologics 一色である。研究開始当初、TNF α や IL-6 受容体、CTLA-4 を標的とした計 6 剤の生物学的製剤がすでに RA に対し承認されており、さらに新しい標的に対する生物製剤が現在次々と開発されている。このまま開発が進むと、将来的には RA 治療の生物製剤が 20 種類を超える見込みであり、選択の幅が益々広がると予想されている。その一方で、生物製剤が生体内でどのように運ばれて、どこで効いているのかなどの薬理作用の詳細については、その最も基本的なことも含めて、依然として情報量が限られていた。生物製剤の適切かつ合理的な選択法の確立のための、生物製剤の動態・薬効の実体的な理解は今後の RA 治療における喫緊の課題といえた。

その一方で、免疫学研究では新しい潮流が訪れていた。それは光学・レーザー技術の革新的進歩により、生きた個体・組織内における免疫・炎症細胞の動態をライブイメージングによってリアルタイムで解析できるようになってきたことにあった。従来は免疫組織の形態学的解析のためには、注目する臓器・組織を固定し、薄切して観察していたが、この状況では免疫細胞はもはや生きていないので動きはない。2 光子励起顕微鏡と呼ばれる、最近開発された近赤外線を励起光源として用いて組織の深部を低侵襲で解析する装置を用いることで、生きた組織内で動く生きた免疫細胞をそのまま解析することができる。これは免疫・炎症など細胞の動きが重要なシステムの理解のために非常に強力な解析手段として注目されている。本研究者はこれまで生体 2 光子励起イメージングを駆使して、血液・免疫系細胞の動態制御機構を積極的に解明してきた。特に、従来極めて困難であると考えられていた骨組織・骨髄腔の内部を、生きたままで非破壊的に解析する方法を世界に先駆けて開発し、これを活用して骨組織を破壊・吸収する単球・マクロファージ系細胞である破骨細胞の *in vivo* での遊走・機能の動的制御機構の全貌を明らかにしてきた。

2. 研究の目的

本研究では、日本が世界に誇るバイオイメージング技術を活かし、本研究者の研究室でこれまで蓄積した技術とノウハウを駆使して、関節炎における炎症細胞 (単球・リンパ

球・破骨細胞・滑膜細胞) の動態を解析し、RA の病態生理を時系列をもって具体的に解明するとともに、TNF α や IL-6 受容体の阻害による各種免疫細胞の動態を観察することで、薬効発現部位やドラッグデリバリー、標的とする細胞種など、薬効発現のための作動様式を解明することを目的としていた。

3. 研究の方法

生体イメージングを駆使して RA の病態形成における細胞動態を解明し、生物製剤の作用機序を解明し、RA の疾患活動性評価および抗体製剤の薬効評価をのためのイメージングに基づく新規バイオマーカーの開発を目指す本研究は、具体的には以下の計画・方法によって遂行した。

(1) 関節炎モデルマウスを用いた炎症細胞動態の解析：本研究者が独自に開発した骨・関節の生体 2 光子蛍光イメージング系を駆使して、関節炎発症・増悪機序を動的に解明した。

(2) 標識生物製剤の *in vivo* 体内動態と薬理作用の動的解析：蛍光および放射性核種で標識した生物製剤の関節炎マウス体内での動態を解析し、薬効との相関を評価した。

(3) イメージングを用いた RA の生物製剤治療の新規バイオマーカーの開発：核種標識した生物製剤の体内動態をイメージング解析し、新規の薬効評価・薬剤評価系の開発をおこなった。

4. 研究成果

(1) 関節炎モデルマウスを用いた炎症細胞動態の解析：本研究者がもつマクロファージ・破骨細胞や各種炎症細胞が蛍光標識されたリポーターマウス (主には B6 背景) を、コラーゲン誘導関節炎に感受性が高く、炎症性骨破壊が顕著に観察できる DBA/1J と戻し交配し、関節炎および骨破壊を観察するリポーター系の構築を行った。また、長期間に渡り関節炎を可視化する実験系の技術開発も行った。これらを活用して、研究代表者が有する生体 2 光子励起イメージング実験系を駆使して、関節炎の発症・骨破壊のライブイメージング系を確立した。特にコラーゲン誘導関節炎 (CIA) モデルマウスを用いて手指の炎症関節における破骨細胞の活性化を可視化することに成功し、これを定量的・統計的に解析する実験系を確立した。また、各種の免疫細胞蛍光リポーターマウスを用いた関節炎モデルの作成についてもさらに進め、各種炎症細胞の動態や破骨細胞による骨破壊について、時系列を追って解析する方法論を確立した。

(2) 標識生物製剤の *in vivo* 体内動態と薬理作用の動的解析：本研究では、現在の関節リウマチ治療を大きく変革させている種々のバイオ抗体製剤の *in vivo* 体内動態・薬効発現の機構についてイメージング解析を進

めた。特に、抗マウス IL-6 受容体抗体や抗マウス TNF α 抗体、さらには CTLA-4-Ig について in vivo での作用機序を詳細に検討し、各薬剤の炎症細胞・破骨細胞への時空間的動態制御について詳細な解析を行った。その結果、TNF α や IL-6 受容体の阻害や CTLA-4 は、それぞれに成熟破骨細胞による骨破壊の抑制において直接・間接的に特徴的な効果を発揮することが分かった。

(3) イメージングを用いた RA の生物製剤治療の新規バイオマーカーの開発：現状ではバイオイメージング技術はその応用がモデル動物に限定されているが、ヒト炎症関節（特に手関節などの小関節）での蛍光 2 光子励起イメージングを目指す必要があった。本年度は非標識の動物の小関節において、2 次高調波発生や種々の細胞が発する自家蛍光を利用して関節間隙を可視化することに成功した。これらは将来的に、新規の RA 病態・活動性評価系として有用となることが期待される。

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 28 件)

- 1) Nishikawa K, Iwamoto Y, Ishii M. (2014) Development of an in vitro culture method for stepwise differentiation of mouse embryonic stem cells and induced pluripotent stem cells into mature osteoclasts. *J. Bone Miner. Metab.*, 32(3): 331-336.
- 2) Cuia G, Hara T, Simmons S, Wagatsuma K, Abe A, Miyachi H, Kitano S, Ishii M, Tani-ichi S, Ikuta K. (2014) Characterization of the Interleukin-15 niche in primary and secondary lymphoid organs in vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 111(5):1915-20.
- 3) David M, Machuca-Gayet I, Kikuta J, Ottewill P, Mima F, Leblanc R, Bonnelye E, Ribeiro J, Holen I, Lopez Vales R, Jurdic P, Chun J, Clézardin P, Ishii M, Peyruchaud O. (2014) Lysophosphatidic acid receptor type 1 (LPA1) plays a functional role in osteoclast differentiation and bone resorption activity. *J. Biol. Chem.*, 289(10):6551-64.
- 4) Ito K, Morimoto J, Kihara A, Matsui Y, Kurotaki D, Kanayama M, Simmons S, Ishii M, Sheppard D, Takaoka A, Uede T. (2014) Integrin α 9 on lymphatic endothelial cell regulates lymphocyte egress. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 118(8): 3080-3085.
- 5) Matsumoto S, Fujii S, Sato A, Ibuka S, Kagawa Y, Ishii M, Kikuchi A. (2014) A combination of Wnt and growth factor signaling induces Arl4c expression to form epithelial tubular structures. *EMBO J.*, 33(7): 702-18.
- 6) Rattanapak T, Birchall JC, Young K, Kubo

A, Fujimori S, Ishii M, Hook S. (2014) Dynamic visualization of dendritic cell-antigen interactions in the skin following transcutaneous immunization. *PLoS One*, 9(2):e89503.

7) Matsui S, Murota H, Ono E, Kikuta J, Ishii M, Katayama I. (2014) Olopatadine hydrochloride restores histamine-induced impaired sweating. *J. Dermatol. Sci.*, 74(3): 260-1.

8) Masahata K, Umamoto E, Kayama H, Kotani M, Nakamura S, Kurakawa T, Kikuta J, Gotoh K, Motooka D, Sato S, Higuchi T, Baba Y, Kurosaki T, Kinoshita M, Shimada Y, Kimura T, Okumura R, Takeda A, Tajima M, Yoshie O, Fukuzawa M, Kiyono H, Fagarasan S, Iida T, Ishii M, Takeda K. (2014) Generation of colonic IgA-secreting cells in the cecal patch. *Nat. Commun.*, 5: 3704.

9) Hatori R, Ando T, Sasamura T, Nakazawa N, Nakamura M, Taniguchi K, Hozumi S, Kikuta J, Ishii M, Matsuno K. (2014) Left-right asymmetry is formed in individual cells by intrinsic cell chirality. *Mech Dev.*, 133:146-62.

10) Kajita M, Sugimura K, Ohoka A, Burden J, Sukanuma H, Ikegawa M, Shimada T, Kitamura T, Shindoh M, Ishikawa S, Yamamoto S, Saitoh S, Yako Y, Takahashi R, Okajima T, Kikuta J, Maijima Y, Ishii M, Tada M, Fujita Y. (2014) Filamin acts as a key regulator in epithelial defence against transformed cells. *Nat. Commun.*, 5: 4428.

11) Maeda S, Wada H, Naito Y, Nagano H, Simmons S, Kagawa Y, Naito A, Kikuta J, Ishii T, Tomimaru Y, Hama N, Kawamoto K, Kobayashi S, Eguchi H, Umeshita K, Ishii H, Doki Y, Mori M, Ishii M. (2014) Interferon- α acts on the S/G2/M phases to induce apoptosis in the G1 phase of an IFNAR2-expressing hepatocellular carcinoma cell line. *J. Biol. Chem.*, 289(34): 23786-23795.

12) Liu X, Yang T, Suzuki K, Tsukita S, Ishii M, Taylor S, Oh M-J, Levitan I, Wang G, Qian F, Ye RD, Carnegie GK, Zhao Y, Xu J. (2015) Moesin provides global inhibition for neutrophil chemotaxis. *J. Exp. Med.*, 212(2):267-80.

13) Nishikawa K, Iwamoto Y, Kobayashi Y, Katsuoka F, Kawaguchi S, Tsujita T, Nakamura T, Kato S, Yamamoto M, Takayanagi H, Ishii M. (2015) Dnmt3a regulates osteoclast differentiation by coupling to an S-adenosyl methionine-producing metabolic pathway. *Nat. Med.*, 21(3):281-7.

14) Iinuma S, Aikawa E, Tamai K, Fujita R, Kikuchi Y, Chino T, Kikuta J, McGrath J, Uitto J, Ishii M, Iizuka H, Kaneda Y. (2015)

Transplanted bone marrow-derived circulating PDGFR α + cells restore type VII collagen in recessive dystrophic epidermolysis bullosa mouse skin graft. *J. Immunol.*, 194(4):1996-2003.

15) Naito A, Yamamoto H, Kagawa Y, Naito Y, Okuzaki D, Otani K, Iwamoto Y, Maeda S, Kikuta J, Nishikawa K, Uemura M, Nishimura J, Hata T, Takemasa I, Mizushima T, Ishii H, Doki Y, Mori M, Ishii M. (2015) RFPL4A increases the G1 population and decreases sensitivity to chemotherapy in human colorectal cancer cells. *J. Biol. Chem.*, 290(10):6326-37.

16) Sano H, Kikuta J, Furuya M, Kondo N, Endo N, Ishii M. (2015) Intravital bone imaging by two-photon excitation microscopy to identify osteocytic osteolysis in vivo. *Bone*, 74:134-9.

17) Sekimoto R, Fukuda S, Maeda N*, Tsushima Y, Matsuda K, Mori T, Nakatsuji H, Nishizawa H, Kishida K, Kikuta J, Majima Y, Funahashi T, Ishii M*, Shimomura I. (2015) Visualized macrophage dynamics and significance of S100A8 in obese fat. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 112(16): E2058-66.

18) Takahashi H, Nishimura J, Kagawa Y, Kano Y, Takahashi Y, Wu X, Hiraki M, Hamabe A, Konno M, Haraguchi N, Takemasa I, Mizushima T, Ishii M, Mimori K, Ishii H, Doki Y, Mori M, Yamamoto H. (2015) Significance of polypyrimidine tract binding protein 1 expression in colorectal cancer. *Mol. Cancer Ther.*, 14(7): 1705-1716, 2015.

19) Manes NP, Angermann BR1, Koppenol-Raab M, An E, Sjoelund VH, Sun J, Ishii M, Germain RN, Meier-Schellersheim M, Nita-Lazar A. (2015) Targeted proteomics-driven computational modeling of macrophage S1P chemosensing. *Mol. Cell. Proteomics*, 14(10): 2661-81.

20) Nevius E, Pinho F, Dhodapkar M, Jin H, Nadrah K, Horowitz MC, Kikuta J, Ishii M, Pereira JP. (2015) Oxysterols and EBI2 promote osteoclast precursor migration to bone surfaces and regulate bone mass homeostasis. *J. Exp. Med.* 212(11):1931-46.

21) Onodera T, Fukuhara A, Jang MH, Shin J, Aoi K, Kikuta J, Otsuki M, Ishii M, Shimomura I (2015) Adipose tissue macrophages induce PPAR γ -high FOXP3+ regulatory T cells. *Sci. Rep.* 5:16801.

22) Ueta M, Koga A, Kikuta J, Yamada K, Kojima S, Ishii M, Kinoshita S. (2015) Intravital imaging of the cellular dynamics of LysM-positive cells in a corneal suture mouse model. *Br. J. Ophthalmol.*, 100: 432-5.

23) 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. (2015) Intravital imaging of Ca $^{2+}$ signals in lymphocytes of Ca $^{2+}$ biosensor transgenic mice: indication of autoimmune diseases before the pathological onset. *Sci Rep.*, 6:18738.

24) Takegahara N, Kim H, Mizuno H, Sakaue-Sawano A, Miyawaki A, Tomura M, Kanagawa O, Ishii M, Choi Y. (2016) Involvement of receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand-induced incomplete cytokinesis in polyploidization of osteoclasts. *J. Biol. Chem.*, 291: 3439-54.

25) 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. (2016) Fibroblastic reticular cell-derived lysophosphatidic acid regulates confined intranodal T-cell motility. *eLife*, 5, e10561.

26) Kojima S, Inoue T, Kikuta J, Furuya M, Koga A, Fujimoto T, Ueta M, Kinoshita S, Ishii M, Tanihara H. (2016) Visualization of intravital immune cell dynamics after conjunctival surgery using multiphoton microscopy, *Invest. Ophthalmol. Vis. Res.*, 57: 1207-12.

27) Iwamoto Y, Nishikawa K, Imai R, Furuya M, Uenaka M, Ohta Y, Morihana T, Ochi S, Penninger JM, Katayama I, Inohara I, Ishii M. (2016) Intercellular communication between keratinocytes and fibroblasts induces local osteoclast differentiation: a mechanism underlying cholesteatoma-induced bone destruction. *Mol Cell Biol*, ePub.

28) Maeda H, Kowada T, Kikuta J, Furuya M, Shirazaki M, Mizukami S, Ishii M*, Kikuchi K*. (2016) Real-time intravital imaging of pH variation associated with cell osteoclast activity and motility using designed small molecular probe. *Nat Chem Biol.*, in press.

〔学会発表〕(計46件)

1) 石井 優, 生体蛍光イメージングによるスフィンゴシン1リン酸の細胞動態制御機構の解析, 日本農芸化学会 2014 年度大会, シンポジウム, 明治大学生田キャンパス, 2014 年 3 月 30 日

2) Masaru Ishii, Dynamic bone system visualized by intravital multiphoton microscopy. The Annual Meeting of Korean Society of Osteoporosis, Asan Medical Center (Seoul), Korea, April 4, 2014.

3) 石井 優, ここまで見えた、分かった、動く免疫細胞が織りなす生体内の小宇宙, 第 21 回分子皮膚科学フォーラム, 京都国際ホテル, 2014 年 4 月 11 日

4) 石井 優, Intravital multiphoton imaging revealing cellular dynamics in inflammation, bone destruction and cancer invasion in vivo, 名古屋大学キャンサーサイエンスコース講演, 2014年5月15日

5) Masaru Ishii, Intravital imaging analysis of different macrophages, bone-destroying osteoclasts and inflammatory macrophages in obese adipose tissues. MNCB2014, Kobe, June 3, 2014.

6) 石井 優, 生体イメージングで見えてきた慢性炎症の初期トリガー~マクロファージ遊走・活性化因子の同定, 第14回日本抗加齢医学会総会, シンポジウム, 大阪国際会議場, 2014年6月8日

7) 石井 優, 蛍光生体イメージングによる「動的」細胞生物学研究の最前線, 第66回日本細胞生物学会, 奈良県新公会堂, 2014年6月13日

8) 石井 優, Intravital multiphoton imaging revealing immune cell dynamics in inflammation and bone destruction in vivo, 熊本大学医学・生命科学セミナー, 2014年6月18日

9) 石井 優, 最新の蛍光生体イメージングで可視化する破骨細胞のダイナミクス, 第1回日本骨免疫会議, プセナテラス(沖縄), 2014年7月5日

10) 石井 優, 骨髓腔内イメージングの世界, 第47回日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会, 大阪国際会議場, 2014年7月17日

11) 石井 優, The Dynamic Bone World~蛍光生体イメージング技術で捉えた、動きのある生きた骨代謝の世界~, 第32回日本骨代謝学会学術集会・イブニングセミナー, 2014年7月24日

12) 石井 優, 蛍光生体イメージングによる生命動態の in vivo 解析, 第36回光医学・光生物学会, シンポジウム, 大阪大学, 2014年7月26日

13) 石井 優, 蛍光生体イメージングによる生きた細胞動態の解析, 分子イメージングサマースクール2014, 招待講演, 理化学研究所ライフサイエンス技術基盤研究センター, 2014年8月7日

14) 石井 優, 蛍光生体イメージングで解く免疫細胞動的ネットワーク, 第29回日本乾癬学会学術大会, 高知市文化プラザかるぼーと, 2014年9月19日

15) 石井 優, Cancer cell dynamics analyzed by intravital imaging technique, 第73回日本癌学会学術総会, International Session, パシフィコ横浜, 2014年9月26日

16) 石井 優, 最新の蛍光生体イメージングで解析する骨ダイナミクス, 第29回日本整形外科学会基礎学術集会, 招待講演, 城山観光ホテル(鹿児島), 2014年10月9日

ルホテル, 2014年10月10日

17) 石井 優, 蛍光生体イメージングで解

く免疫細胞動態ネットワーク, 第3回川島腎カンファレンス, 内藤記念くすり博物館(岐阜県一宮市), 2014年10月12日

18) 石井 優, 生体イメージングによる「動態学」研究の最前線, 東京大学医科学研究所, 学友会セミナー, 2014年10月23日

19) 石井 優, Intravital multiphoton imaging of live bone tissues revealing hematopoietic cell dynamics in vivo, 第76回日本血液学会学術集会, Presidential Symposium, 大阪国際会議場, 2014年10月31日

20) Masaru Ishii, Intravital multiphoton imaging revealing immune cell dynamics in bone destruction in vivo. 2014 CSHA Conference on Bone and Cartilage: from Development to Human Diseases, Suzhou (China), November 4-7, 2014

21) 石井 優, 蛍光生体イメージングで追う生きた免疫細胞の動態と機能, 第1回六甲医学研究会(六甲山ホテル), 2014年11月7-8日

22) Masaru Ishii, Intravital multiphoton imaging revealing immune cell dynamics in inflammation and bone destruction in vivo, Japan-Germany Cancer Workshop, Berlin, Germany, November 15-16, 2014.

23) 石井 優, Intravital imaging revealing a dynamic cell system linking bone and immune systems in vivo, 第37回日本分子生物学会年会, シンポジウム, パシフィコ横浜, 2014年11月25日

24) 石井 優, Intravital multiphoton microscopy visualizing an 'invisible hand' controlling immune and bone cell dynamics in vivo, 第62回国際歯科学研究学会日本部会(JADR)学術大会, 特別講演, KKRホテル大阪, 2014年12月4日

25) 石井 優, Advanced Chemical Imaging - Molecular Imaging Probes & BioPhotonics, 第14回日米先端科学シンポジウム(JAFoS), ホテルニューオータニ東京, 2014年12月4-7日

26) 石井 優, Intravital multiphoton imaging revealing immune cell dynamics in live bone tissues in vivo, 第43回日本免疫学会総会, シンポジウム, 京都国際会館, 2014年12月11日

27) 石井 優, Intravital multiphoton microscopy visualizing an 'invisible hand' controlling immune cell dynamics in vivo, 第39回日本研究皮膚科学会年次学術大会, JSID-Asia-Oceania Forum, ホテル阪急エキスポパーク, 2014年12月14日

28) 石井 優, 蛍光生体イメージングで見る、生きた細胞動態の世界~次世代がん研究への応用, 日本癌学会シンポジウム・共同利用共同研究拠点シンポジウム, 金沢, 2015年1月21~22日

29) 石井 優, 骨の生体イメージングで明

らかになった骨代謝ダイナミクス研究の新展開, 第 17 回骨とリウマチ研究会, 京王プラザホテル(東京), 2015 年 1 月 29 日

3 0) 石井 優, 蛍光生体イメージングによる免疫炎症・骨破壊の動態解析~その基礎と応用~, 慶應義塾大学病院免疫統括医療センター・免疫疾患イメージングシンポジウム, 慶應義塾大学, 2015 年 2 月 12 日

3 1) Masaru Ishii, Osteoclastic bone destruction revisited - Novel imaging techniques open a new era with 'bone histodynametry'. Advances in Targeted Therapies Meeting 2015, March 18-22, 2015, Nice/France.

3 2) 石井 優, バイオイメージングで迫る Bio 製剤の作用メカニズム, 第 59 回日本リウマチ学会総会・ランチョンセミナー, 名古屋国際会議場, 2015 年 4 月 23 日

3 3) 石井 優, 生体骨イメージングで捉える、骨吸収抑制薬の本当の作用, 第 59 回日本リウマチ学会総会・イブニングセミナー, 名古屋国際会議場, 2015 年 4 月 23 日

3 4) Masaru Ishii, Dynamic live imaging of bones: opening a new era with 'bone histodynametry'. (Symposium). 13th Congress of the International Society of Bone Morphometry, April 27-29, 2015, Tokyo Garden Palace (Tokyo)

3 5) 石井 優, 生体骨イメージングで解く骨吸収抑制剤の新たな作用機序, 第 88 回日本整形外科学会学術総会・ランチョンセミナー, 2015 年 5 月 23 日, 神戸

3 6) 石井 優, 生体 2 光子励起イメージングによる in vivo 細胞動態の定量的解析, 第 67 回日本細胞生物学会大会シンポジウム, 2015 年 7 月 1 日, タワーホール船堀(東京)

3 7) 石井 優, 生体骨イメージングで読み解く骨免疫細胞ダイナミクス, 第 1 回日本骨免疫学会シンポジウム, 2015 年 7 月 2 日, 宮古島(沖縄)

3 8) 石井 優, 生体 4D イメージングで捉える、免疫炎症・骨破壊の動的な実体, 第 33 回日本骨代謝学会学術集会・シンポジウム, 2015 年 7 月 25 日, 京王プラザホテル(東京)

3 9) 石井 優, 生体骨イメージングで捉える骨疾患治療薬の in vivo での作用機序, 第 33 回日本骨代謝学会学術集会・ランチョンセミナー, 2015 年 7 月 25 日, 京王プラザホテル(東京)

4 0) 石井 優, Dynamic live imaging of bones: opening a new era of bone biology, 第 12 回 Bone Biology Forum, 2015 年 8 月 22 日, 幕張

4 1) Masaru Ishii, Sphingosine 1-phosphate and bone development, 2015 FASEB Science Research Conferences, August 23-28, 2015, Banff (Canada)

4 2) 石井 優, 生体骨イメージングで解く骨吸収抑制剤の新たな作用機序, 第 57 回歯科基礎医学会学術大会・サテライトシンポジ

ウム, 2015 年 9 月 11 日, 新潟

4 3) 石井 優, 蛍光生体イメージングで解く細胞動態ネットワークの世界, 第 57 回歯科基礎医学会学術大会・メインシンポジウム, 2015 年 9 月 12 日, 新潟

4 4) 石井 優, 骨の生体イメージングによる骨代謝ダイナミクス研究, 大阪透析研究会・特別講演, 2015 年 9 月 13 日, 大阪国際会議場, 大阪

4 5) 石井 優, 生体イメージングが切り拓く、免疫炎症疾患への新たな創薬研究の時代, 第 23 回創薬薬理フォーラム, 2015 年 9 月 16 日, 日本薬学会長井記念館, 渋谷(東京)

4 6) Masaru Ishii, In vivo imaging of bone cells, 2015 Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research, Meet-the-Professor session, October 9-12, 2015, Seattle, USA

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 1 件)

名称: 脂肪慢性炎症疾患のトリガー因子
発明者: 石井優, 下村伊一郎, 船橋徹, 前田法一

権利者: 国立大学法人大阪大学

番号: PCT/JP2015/67248 号

出願年月日: 2015 年 6 月 16 日

国内外の別: 国内・国外

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

研究室ホームページ

<http://www.icb.med.osaka-u.ac.jp/>

6. 研究組織

(1) 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: 1 0 3 2 4 7 5 8