

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 19 日現在

機関番号：32645

研究種目：基盤研究(A)

研究期間：2012～2014

課題番号：24241043

研究課題名(和文)医療用バイオナノデバイスの実用化と用途拡大に向けた基盤研究

研究課題名(英文)Basic study of a bionanodevice for medical application and expansion for its use.

研究代表者

半田 宏(hiroshi, handa)

東京医科大学・医学部・教授

研究者番号：80107432

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 35,900,000円

研究成果の概要(和文)：ウイルス粒子を構成しているサブユニットを医療用のナノデバイスとして用いるための開発を行い、様々な人工粒子をウイルス粒子サブユニットで被覆する技術の確立に成功した。その結果、人工粒子の自発的凝集が抑制され、分散性が向上した。分散性が向上したことにより、人工粒子をウイルス粒子ナノデバイスで被覆後に、標的とする細胞の結合因子を粒子表面に固定化すると、生体内でも標的細胞に結合因子高選択的に結合できることが明らかとなった。このことから、ドラッグデリバリーシステムに使用する人工粒子の分散性を向上させる上で、ウイルス粒子を構成しているタンパク質の表面構造が非常に有益な知見を提供できるものと期待される。

研究成果の概要(英文)：In this project, we aimed to develop a nano-device using a virus capsid subunit for medical application. For this purpose, we applied the virus capsid subunit for a coating material of various artificial beads. We found that the virus capsid subunit derived from VP1 pentamer of simian virus 40 could coat artificial beads without limitation of particle diameter of the beads. By VP1-pentamer coating, dispersity of the naked beads was greatly improved and the coated beads were retained dispersed in the physiological buffer or in the serum. It was also confirmed that the VP1-coated artificial beads where epidermal growth factor (EGF) was immobilized on the surface of the coated beads were selectively accumulated in the EGF receptor overexpressing cells with EGF dependent manner in vitro and in vivo. These findings should be useful in improvement of dispersity of artificial beds or retention period in the body of the beds in the use of the artificial beds for drug delivery system.

研究分野：ナノバイオサイエンス

キーワード：ポリオーマウイルス simian virus 40 VP1 自己集合化 人工粒子 被覆 分散性 ドラッグデリバリー

1. 研究開始当初の背景

ポリオマウイルス科に属する simian virus 40 (SV40) は、VP1 という 1 種類のウイルス粒子タンパク質で直径 45 nm の正二十面体型のウイルス粒子を形成する。この粒子の形成は、宿主細胞因子を必要とせず、VP1 の自己集合化能によって達成される。このために、5 つの VP1 がまず VP1 五量体と呼ばれるサブユニットを形成し、その後、VP1 のカルボキシル末端側の領域を介して 72 個の VP1 五量体が集合化して、正二十面体型のウイルス粒子の形成が達成される。これまでに我々は、SV40 VP1 タンパク質を医療材料として用いるための研究を行い、SV40 VP1 のみから成るウイルス様粒子 (VLP: virus-like particle) を高度に精製する技術、および、VP1 五量体を高度に精製する技術を確認し、続いて VP1 五量体を試験管内で VLP 形成を誘導する技術を構築して、形成した VLP 内部に DNA, RNA, 外来タンパク質を内包する技術も確立した。さらに、VLP 表面を改変して特定の細胞表面に選択的に VLP を導入させることを目的に、VLP 表面に露出する VP1 の DE ループ、および、HI ループと呼ばれる領域に外来のアミノ酸配列を挿入した VLP の構築に成功した。また、DE ループ、および、HI ループにシステイン残基を導入して、マレイミド-スクシンイミド-ヘテロクロスリンカーを介して、タンパク質リガンドである epidermal growth factor (EGF) を VLP 表面に固定化し、EGF 依存的に EGF 受容体発現細胞特異的に VLP を結合させ、細胞内に導入させる技術の開発にも成功している。

しかしながら、薬効のある物質を含んだ固体粒子などを VLP で内包する技術、VP1 五量体で被覆する技術の開発は未完成であった。また、VLP で内包することにより、改善される機能が不明確であった。

2. 研究の目的

SV40 VP1 VLP で人工的な粒子を内包、および、被覆する技術を開発する。内包物質としては、まず、直径 8-, 20-, 27-nm のクエン酸被覆マグネタイト (CMNP: citrate-coated magnetic nanoparticle) を用いる。内包していることを解析する方法としては、電子顕微鏡観察と粒子表面のゼータ電位を用いる。そして、人工粒子の内包方法を構築した後、物性評価として、溶媒中での CMNPs 内包 VLP の分散性を検討する。また、CMNPs 内包 VLP が核磁気共鳴法で検出できることを確認する。さらに、CMNPs 内包 VLP の体内での血中滞留性評価を行う。加えて、VP1 の DE ループ領域にシステイン残基を導入した VP1 五量体で CMNPs を内包し、そのシステイン残基を介して、研究開始当初の背景で述べた方法で、EGF を固定化し、EGF 受容体を高発現細胞に対して、EGF 固定化依存的に結合することを解析する。さらに、核磁気共鳴法

を用いた magnetic resonance imaging (MRI) でマウス体内でも EGF 受容体を高発現細胞に対して高選択的に EGF 固定化 CMNPs 内包 VLP が導入されることを解析する。これによって、VLP が生体内で標的細胞をターゲティング可能であることを示すことができると考えられる。

さらに、ポリスチレンビーズ、シリカビーズ、立方体マグネタイトビーズ、生分解性ポリ乳酸-グリコール酸共重合体ビーズ、リポソーム、を SV40 VP1 五量体で被覆する技術の開発を試みる。被覆後の試料は電子顕微鏡観察、および、ゼータ電位測定により、人工粒子表面が VP1 五量体で被覆されていることを確認する。また、VP1 タンパク質を金標識して電子顕微鏡観察することで、実際に VP1 五量体で人工粒子が被覆されていることを確認する。さらに、水中粒径を測定して、VP1 五量体での被覆によってこれらの人工粒子の分散性が上昇していることを確認する。これらの解析によって、我々が目的としている、固体粒子などを VLP で内包する技術、VP1 五量体で被覆する技術が開発され、また、VLP で内包することにより、改善される機能が明確になるものと期待される。

3. 研究の方法

我々が開発した直径 8-, 20-, 27-nm の CMNPs を VP1 五量体と混合し、20 mM MOPS-NaOH (pH 7.0), 150 mM NaCl, and 2 mM CaCl₂ の溶媒で透析した。透析した試料を透過型電子顕微鏡 (H-7500, Hitachi) で電子顕微鏡観察を行い、また、粒子表面のゼータ電位を解析し、VP1 五量体による CMNP の被覆を解析した。さらに、透析した溶媒中での水中粒径を計測した (Zeta-potential & Particle size Analyzer, ELSZ-2, Otsuka Electronics Co. Ltd., Osaka, Japan)。また、VP1 五量体中の VP1 のカルボキシル末端側が CMNPs の被覆に重要であることを示すため、VP1 のカルボキシル末端側が 58 アミノ酸欠失した VP1 五量体、C58VP1 五量体、を調製し、CMNPs と混合し、20 mM MOPS-NaOH (pH 7.0), 150 mM NaCl, and 2 mM CaCl₂ の溶媒で透析した。透析した試料を透過型電子顕微鏡 (H-7500, Hitachi) で電子顕微鏡観察、および、ショ糖密度勾配遠心を行って粒子の大きさおよび分散状態を CMNPs 内包 VLP と比較した。さらに、様々な溶媒中での VP1 被覆 CMNPs の分散性を解析するために、PBS(-) 溶媒、および、fetal bovine serum (FBS) 中での水中粒径を計測した (Zeta-potential & Particle size Analyzer, ELSZ-2, Otsuka Electronics Co. Ltd., Osaka, Japan)。また、動物体内での血中滞留性を解析するために、直径 27 nm の CMNPs を内包した VLP をマウスの尾静脈から導入し、様々な時点で血液を回収し、CMNPs に由来する Fe²⁺ の量を解析することで、血中の CMNPs の量を定量し

た。

さらに、CMNPs を VP1 五量体で内包した利点をさらに明確にするため、CMNPs 内包 VLP の表面に EGF を固定化し、EGF 受容体を発現している細胞に特異的に結合することのできる選択性を解析するために、VP1 の DE ループ内の 138 番目のアスパラギンをシステインに置換した VP1^{N138C} 五量体を調製し、この五量体で直径 27 nm の CMNPs を内包することで CMNPs 内包 VLP^{N138C} を作成した。この CMNPs 内包 VLP^{N138C} 表面をマレイミド-スクシンイミド-ヘテロクロスリンカーである、SM(PEG)2 crosslinker (ThermoScientific)、を用いて EGF の第 1 級アミンと crosslinker のスクシンイミドを反応させ、CMNPs 内包 VLP^{N138C} 表面のシステインと crosslinker のマレイミドを反応させることで、CMNPs 内包 VLP^{N138C} 表面に EGF を固定化させることに成功した (EGF-CMNPs-VLP^{N138C})。まず、培養細胞系において、EGF-CMNPs-VLP^{N138C} が EGF 受容体を高発現している細胞に高選択的に結合することを解析した。そのために、EGF 受容体を高発現している A431 細胞 (ヒト扁平上皮がん由来)、および、EGF 受容体を低発現している WiDr 細胞 (ヒト大腸がん由来) と EGF-CMNPs-VLP^{N138C} とを混合し、細胞を洗浄して非結合 EGF-CMNPs-VLP^{N138C} を除いた後、細胞を回収した。細胞に付着している EGF-CMNPs-VLP^{N138C} は、ウェスタンブロッティングを用いた VP1 のシグナル、および、CMNPs 由来の Fe²⁺ の量を定量することで解析した。

次に、EGF-CMNPs-VLP^{N138C} が *in vivo* においても EGF 受容体を発現している細胞に特異的に結合することのできる選択性を有することを解析するために、まず EGF-CMNPs-VLP^{N138C} が核磁気共鳴法で検出できることを確認するため、緩和時間を解析すると共に T1 強調画像、および、T2 強調画像を解析した。そして、この結果を基にして、A431 細胞と WiDr 細胞を移植した担がんマウスの尾静脈から EGF-CMNPs-VLP^{N138C} を導入し、T2 強調 MRI 画像を取得した (Figure)。

さらに、直径 8-, 20-, 27-nm の CMNPs 以外の人工粒子でも VP1 五量体で内包、被覆することが可能であることを示すため、平均直径 100-, 200-, 500-nm のポリスチレンビーズ、平均直径 110 nm のシリカビーズ、一片が約 30 nm の立方体マグネタイトビーズ、平均直径が約 200 nm の生分解性ポリ乳酸-グリコール酸共重合体ビーズ、細孔径が 100 nm のフィルターを用いて作成したリポソーム、を SV40 VP1 五量体で被覆するために、これらの人工粒子と SV40 VP1 五量体を混合し、20 mM MOPS-NaOH (pH 7.0), 150 mM NaCl, and 2 mM CaCl₂ の溶媒で透析した。透析した試料を透過型電子顕微鏡 (H-7500, Hitachi) で電子顕微鏡観察を行い、また、ポ

リスチレンビーズ、および、シリカビーズに関しては粒子表面のゼータ電位を測定することで、VP1 五量体による被覆を解析した。さらに抗 VP1 抗体を金標識することで、電子顕微鏡観察により人工粒子表面が確かに VP1 によって被覆されていることを解析した。被覆粒子の分散性に関しては、立方体マグネタイトビーズにおいて、SV40 VP1 五量体による被覆によって分散性が改善されることを、透析した溶媒中での水中粒径を計測することで解析した (Zeta-potential & Particle size Analyzer, ELSZ-2, Otsuka Electronics Co. Ltd., Osaka, Japan)。

4. 研究成果

VP1 五量体と CMNPs を混合し、20 mM MOPS-NaOH (pH 7.0), 150 mM NaCl, and 2 mM CaCl₂ の溶媒で透析することで、直径 8-, 20-, 27-nm の CMNPs を VLP で内包することに成功した。このことは、電子顕微鏡観察、および、ゼータ電位の測定によって解明した。この内包に必要な領域が VP1 のカルボキシル末端領域の 58 アミノ酸が関与していることを明らかにし、VP1 の自己集合化能がこの CMNPs の内包機構に関与していることが示唆された。さらに、水中粒径の解析により、CMNPs 内包 VLP は、CMNPs の非特異的凝集を抑制し、水中での分散性が保たれることが明らかになった。この非特異的凝集の抑制効果は、PBS(-)溶媒や FBS でも観察され、このことから、体内の血中でも凝集を抑制し、血中における CMNPs 内包 VLP の滞留性を上昇させることが期待され、実際、マウス血中体内に CMNPs 内包 VLP が滞留する時間は CMNPs そのものに比べ大幅に上昇することが明らかになった。このことから、生体内における標的細胞への選択的結合が可能である期待が持たれたことから、我々は次に、VP1 の DE ループ内の 138 番目のアスパラギンをシステインに置換した VP1^{N138C} を用いて CMNPs 内包 VLP^{N138C} を作成し、crosslinker を用いて EGF を CMNPs 内包 VLP^{N138C} 表面に固定化した EGF-CMNPs-VLP^{N138C} を作成した。我々の期待通り、この EGF-CMNPs-VLP^{N138C} は、EGF 受容体を低発現している WiDr 細胞 (ヒト大腸がん由来) と比べて、EGF 受容体を高発現している A431 細胞 (ヒト扁平上皮がん由来) に高選択的に結合し、その結合は EGF の競合阻害実験から、EGF 依存的事であることが明らかとなった。この傾向は *in vivo* においても同様で、まず、核磁気共鳴法における緩和時間を解析した結果、EGF-CMNPs-VLP^{N138C} が MRI における T2 強調画像で検出可能であること示した後、EGF 受容体を低発現している WiDr 細胞、および、EGF 受容体を高発現している A431 細胞を移植した担がんマウスの尾静脈から EGF-CMNPs-VLP^{N138C} を投入し、MRI 解析を行ったところ、EGF-CMNPs-VLP^{N138C} 由

来のシグナルの低減を、EGF 受容体を高発現している A431 細胞において選択的に検出することに成功した。EGF 受容体を低発現している WiDr 細胞ではこのようなシグナルの低減は観察されなかった。このことから、EGF-CMNPs-VLP^{N138C} の標的細胞への選択的導入が *in vivo* でも可能であることが示された。CMNPs の様々な溶液中での分散性を著しく改善し、その結果、血中滞留性が上昇し、この改善も寄与したと思われる *in vivo* での標的細胞への CMNPs の導入にも成功し、その導入を MRI でも検出することが示されたことから、これらの結果は、将来の drug delivery system の次世代担体を構築する上で非常に有益な情報を提供できたと考えられる。

加えて、我々は、ポリスチレンビーズ、シリカビーズ、立方体マグネタイトビーズ、生分解性ポリ乳酸-グリコール酸共重合体ビーズ、リポソームを VP1 五量体で内包、被覆を試みる中で、驚くべきことに SV40 VP1 五量体は、実際のウイルスゲノムを用いて内包する直径 45 nm の正二十面体構造の大きさを遥かに超えた、直径 100, 200, 500 nm のポリスチレンビーズや、平均直径が 110 nm のシリカビーズを被覆することが明らかになり、さらに、ウイルス粒子のように正二十面体でなくとも、立方体構造のマグネタイト、表面がいびつなりポソームなど様々な人工粒子の表面をきれいに被覆することが電子顕微鏡観察によって明らかになった。このことから VP1 五量体には、大きさや形状に関わらず、様々な人工粒子を被覆することができる柔軟性を有することが明らかとなった。被覆することによって、これらの人工粒子の分散性、安定性が上昇し、将来的な効率的なドラッグデリバリー担体の構築に際し、有益な情報になるものと期待される。これらの結果は、将来に向けたタンパク質型の担体開発の汎用性、応用性を非常に広げる基礎的な成果であり、非常に有意義な研究成果であると考えられる。

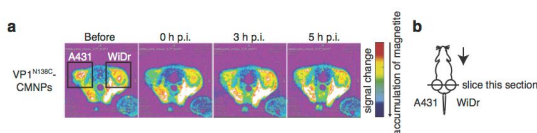


Figure 1 | MR imaging of *in vivo* tumor-targeting. a, Each of nude mice was xenografted intradermally with A431 and WiDr cells into the right and left glutei, respectively. Tumor-bearing mice were then injected intravenously with EGF-conjugated VP1N138C-CMNPs. T2-weighted MR images were obtained at various time points before and after the injection. h.p.i., hour(s) post injection. Data shown are from one representative of six mice with similar results. b, Schematic drawing of the cross section in MR imaging.

5 . 主な発表論文等

(雑誌論文)(計13件)

Kawano, M., Doi, K., Fukuda, H., Kita, Y., Imai, K., Inoue, T., Enomoto, T., Matsui, M., Hatakeyama, M., Yamaguchi, Y. and Handa, H. SV40 VP1 major capsid protein in its self-assembled form allows VP1 pentamers to coat various types of artificial beads *in vitro* regardless of their sizes and shapes. *Biotechnology Reports*, 5, 105-111, 2015. 査読有

②Chamberlain, P., Lopez-Girona, A., Miller, K., Carmel, G., Pagarigan, B., Chie-Leon, B., Rychak, E., Corral, L., Ren, Y., Wang, M., Riley, M., Delker, S., Ito, T., Ando, H., Mori, T., Hirano, Y., Handa, H., Hakoshima, T., Daniel, T. and Cathers, B. Structure of the human cereblon-DDB1-lenalidomide complex reveals basis for responsiveness to thalidomide analogs. *Nat. Struct. Mol. Biol.*, 21, 803-809, 2014. 査読有

Pérez-Perarnau, A., Preciado, S., Palmeri, CM., Moncunill-Massaguer, C., Iglesias-Serret, D., González-Gironès, DM., Miguel, M., Karasawa, S., Sakamoto, S., Cosialls, AM., Rubio-Patiño, C., Saura-Esteller, J., Ramón, R., Caja, L., Fabregat, I., Pons, G., Handa, H., Albericio, F., Gil, J. and Lavilla, R. Novel trifluorinated thiazoline scaffold leading to proapoptotic agents targeting prohibitins. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 53, 10150-10154, 2014. 査読有

④ Yamamoto, J., Hagiwara, Y., Chiba, K., Isobe, T., Narita, T., Handa, H. and Yamaguchi, Y. DSIF and NELF interact with Integrator to specify the correct post-transcriptional fate of snRNA genes. *Nat. Commun.*, 5, 4263, 2014. 査読有

⑤ Sakamoto, S., Omagari, K., Kita, Y., Mochizuki, Y., Naito, Y., Kawata, S., Matsuda, S., Itano, O., Jinno, H., Takeuchi, H., Yamaguchi, Y., Kitagawa, Y. and Handa, H. Magnetically Promoted Rapid Immunoreactions Using Functionalized Fluorescent Magnetic Beads: A Proof of Principle. *Clin. Chem.*, 60, 610-620, 2014. 査読有

⑥ Gandhi, A. K., Kang, J., Havens, C. G., Conklin, T., Ning, Y., Wu, L., Ito, T., Ando, H., Waldman, M. F., Thankurta, A., Klippel, A., Handa, H., Daniel, T. O., Schafer, P. H. and Chopra, R. Immunomodulatory agents lenalidomide and pomalidomide co-stimulate T cells by inducing degradation of T cell repressors Ikaros and Aiolos via modulation of the E3 ubiquitin ligase complex CRL4CRBN. *Br. J. Haematol.*, 164, 811-821, 2014. 査読有

⑦Takemoto, M., Kawamura, Y., Hirohama, M., Yamaguchi, Y., Handa, H., Saitoh, H., Nakao, Y., Kawada, M., Khalid, K., Koshino, H., Kimura, K., Ito, A., and Yoshida, M. Inhibition of protein SUMOylation by davidiin, an ellagitannin from *Davidia involucrata*. *J.Antibio.*, 67, 335-338, 2014 査読有

⑧ Kawano, M., Matsui, M. and Handa, H. SV40 virus-like particles as an effective delivery system and a vaccine platform. (review) *Future Medicine*, 86-100, 2014. 査読有

⑨ Kawano, M., Morikawa, K., Suda, T., Ohno, N., Matsushita, S., Akatsuka, T., Handa, H. and Matsui, M. Chimeric SV40 virus-like particles induce specific cytotoxicity and protective immunity against influenza A virus without the need of adjuvants. *Virology*, 448, 159-167, 2014. 査読有

⑩ Enomoto, T., Kawano, M., Fukuda, H., Sawada, W., Inoue, T., Haw, K. C., Kita, Y., Sakamoto, S., Yamaguchi, Y., Imai, T., Hatakeyama, M., Saito, S., Sandhu, A., Matsui, M., Aoki, I. and Handa, H. Viral protein-coating of magnetic nanoparticles using simian virus 40 VP1. *J. Biotechnol.*, 167, 8-15, 2013. 査読有

⑪ Kawano, M., Matsui, M. and Handa, H. SV40 virus-like particles as an effective delivery system and its application to a vaccine carrier. *Expert Rev. Vaccines*, 12, 199-210, 2013. 査読有

⑫ Ito, Y., Ito, T., Karasawa, S., Enomoto, T., Nashimoto, A., Hase, Y., Sakamoto, S., Mimori, T., Matsumoto, Y., Yamaguchi, Y. and Handa, H. ; Identification of DNA-dependent protein kinase catalytic subunit (DNA-PKcs) as a novel target of Bisphenol A. *Plos ONE*, 7.e50481.2012. 査読有

⑬ Wada, T., Hara, M., Taneda, T., Qingfu, C., Takara, R., Moro, K., Takeda, K., Kishimoto, T. and Handa, H. Antisense morpholino targeting just upstream from a poly(A) tail junction of maternal mRNA removes the tail and inhibits translation. *Nucleic Acids Research*, 40, e173, 2012. 査読有

〔学会発表〕(計 20 件)

① 2015.3.25-28 坂本 聡、山口雄輝、半田 宏「アフィニティビーズを利用した生物活性物質標的タンパク質の単離・同定・評価」日本薬学会第 135 年会(神戸学院大学)

② 2015.2.28 半田宏「セレブロン - IMiDs 標的分子研究の最前線 -」セルジーン講演会(横浜ランドインターコンチネンタル)

③ 2015.2.4 半田宏「ケミカルで知り、ケミカルで動かす - サリドマイド催奇性のター

ゲットの発見から創薬への展開 -」サトリ-生命科学財団セミナー(サトリ-生命科学財団・大阪) 2015.1.23 半田宏「ケミカルで知り、ケミカルで動かす-サリドマイド催奇性のターゲットの発見から創薬への展開」(埼玉医科大学 ゲルム医学研究センター)

2014.12.9 Hiroshi Handa, Masaaki Kawano "Medical application of functionalized SV40 virus-like particles", ICSS MEETING OAHOST (HongKong)

⑥ 2014.11.26 Takumi Ito, Hideki Ando, Yuki Yamaguchi, Hiroshi Handa "Cereblon is a substrate receptor of the Cul4 ubiquitin ligase whose substrate recognition is modulated by IMiDs", 第 37 回日本分子生物学会年会(パシフィコ横浜)

2014.11.25 片山美樹、伊藤拓水、安藤秀樹、山口雄輝、半田宏「ユビキチンリガーゼの基質認識レセプター-CRBN とぼまり度毎度依存的な基質 Aiolos の生化学的解析」第 37 回日本分子生物学会年会(パシフィコ横浜)

2014.11.1 半田宏「IMiDs の多彩な薬理作用 - 標的分子探索研究の進歩 -」第 76 回日本血液学会学術集会(大阪国際会議場)

2014.9.24 半田宏「第 48 回 医科学フォーラム - ケガで生命の謎を知る! -」(東京医科大学 教育研究棟・維持会記念講堂)

2014.9.13 半田宏「セレブロン - サリドマイド催奇性から創薬への展開 -」セルジーン血液腫瘍フォーラム(京都国際ホテル)

2014.9.9 半田宏「大学のシーズ研究から実用化に向けて - 大学における基礎研究の重要性 -」メディカル・ヘルスイノベーション講座第 8 回定例講演会、(信州地域技術メディカル展開センター)

2014.7.24 半田宏「IMiDs のセレブロンを介した多様な薬理作用」Sinnjuku Myeloma Conference (国際医療研究センター、東京)

2014.6.16-20 Takumi Ito, Hideki Ando, Yuki Yamaguchi, Hiroshi Handa, "Celeblon is a substrate receptor of the CUL4-DDB1 ubiquitin ligase whose activity is directly controlled by thalidomide and its analogs", *Protein Modification & Homeostasis (China)*

⑭ 2014.6.14 Hiroshi Handa, Identification of a primary target of thalidomide teratogenicity: towards the development of new drugs", *RNA Biology (Boston, 米国)*

2014.6.11-13 坂本 聡、Vipul Gupta、劉舒捷、安藤秀樹、館野峻平、金子裕生 湯上真人、石井亮平、濡木 理、山口雄輝、半田 宏「抗炎症薬サリチル酸の生体内作用機構の解明」第 9 回日本ケミカルバイオロジー学会(大阪大学会館)

2014.5.29 半田宏、坂本聡「分子標的探索と生物学的評価」新学術領域研究「天然物ケミカルバイオロジー - 分子標的と活性制御 -」第 6 回公開シンポジウム(名古屋大学、坂田・平田ホール)

2014.4.12 半田宏「IMiDs の作用機序 - 近

年の報告から - 」 Therapeutic strategies for Multiple Myeloma 2014 (株日航福岡)

2013.7.12 半田宏「Identification of a target of thalidomide teratogenicity」第35回内藤カンファレンス(札幌サトルセキングダムサポロ)

2012.12.7 半田宏「イノベーション創出に資する知財マネジメント：今後のあり方」日本産業を元気にするための産学官連携プロジェクト(株グランドアーク半蔵門)

2012.10.31 - 2012.11.1 半田宏「Expansion from chemical target identification to drug discovery」The 1st International Symposium of Chemimcal Biology of Natural Products:Target ID and Regulation of Bioactivity(京都セナリホール)

〔図書〕(計11件)

①伊藤拓水、安藤秀樹、半田宏「IMiDs(免疫調節薬)基礎と臨床2015 IMiDs とセレブロン」(株)メディカルビュー社、26-34、2015

坂本聡、伊藤拓水、半田宏「生物活性分子の標的同一と機能解明[CSJ カレントレビュー第19号]」(株)化学同人、86-93、2015

③伊藤拓水、半田宏「日本臨牀(特集：多発性骨髄腫の病態と最新治療 - 基礎と臨床の最新情報 -)」(株)日本臨牀社、143-148、2015

川野雅章、半田宏「マイクロ/ナノカプセルの調整、徐放性制御と応用事例」(株)技術情報協会、250-256、2014

坂本聡、半田宏「マイクロ/ナノカプセルの調整、徐放性制御と応用事例」(株)技術情報協、277-284、2014

伊藤拓水、安藤秀樹、半田宏「Organ Biology」(株)日本医学館、134-140、2014

寺田孝太郎、田中俊行、羽生尚広、本田孝行、半田宏「蛍光性ビーズを用いた迅速・高感度免疫測定法における洗浄工程の簡便化・高効率化検討」多摩川精機(株)、13-18、2014

加部泰明、末松誠、半田宏「実験医学増刊「驚愕の代謝システム」」羊土社、142 - 149、2014

半田宏「化学工業」(株)化学工業社、55-60、2013

坂本聡、半田宏「光アライアンス」日本工業出版、56-60、2013

川野雅章、半田宏「メディカル・サイエンス・ダイジェスト」ニューサイエンス社、418-419、2012

〔産業財産権〕

出願状況(計5件)

名称：相乗的抗糖尿病治療薬剤

発明者：半田宏 他

権利者：東京工業大学

種類：特許

番号：特願 2012-108729

出願年月日：平成 24 年 5 月 10 日

国内外の別：国内・国外

名称：遺伝子導入用担体及び遺伝子導入剤並びにそれらの製造方法、及び細胞への遺伝子導入方法

発明者：半田宏 他

権利者：(独)科学技術振興機構、東京工業大学

種類：特許

番号：特願 2012-123305

出願年月日：平成 24 年 5 月 30 日

国内外の別：国内・国外

名称：骨、関節または歯異常症の治療物質のスクリーニング方法

発明者：半田宏 他

権利者：東京工業大学

種類：特許

番号：特願 2012-140671

出願年月日：平成 24 年 6 月 22 日

国内外の別：国内・国外

名称：被検物質の検出システム

発明者：半田宏 他

権利者：東京工業大学、凸版印刷株式会社

種類：特許

番号：特願 2014-523750

出願年月日：平成 24 年 7 月 6 日

国内外の別：国内・国外

名称：ポリマー微粒子の製造方法

発明者：半田宏 他

権利者：東京工業大学・多摩川精機

種類：特許

番号：特願 2013-071029

出願年月日：平成 25 年 3 月 29 日

国内外の別：国内・国外

取得状況(計0件)

6. 研究組織

(1)研究代表者

半田 宏 (HANDA, Hiroshi)

東京医科大学・医学部・教授

研究者番号：80107432

(2)研究分担者

青木 伊知男 (AOKI, Ichio)

独立行政法人放射線医学総合研究所・分子イメージング研究センター・チームリーダー

研究者番号：10319519

川野 雅章 (KAWANO, Masaaki)

埼玉医科大学・医学部・助教

研究者番号：30447528

松井 政則 (MATSUI, Masanori)

埼玉医科大学・医学部・准教授

研究者番号：50199741