



TECHNOLOGY OFFERS

Bio Japan 2015

体内時計をターゲットにした機能性表示食品開発
Development of Functional foods regulating circadian clock system

培養細胞を用いた高効率スクリーニング系
High-throughput screening system with cultured cell lines

神経細胞分化促進剤
Neuronal differentiation inducer

高血糖によるエピゲノム異常の抑制剤
Drug for epigenomic disruption caused by hyperglycemia

再構成クロマチンを基質とした相同組換え反応解析系
Analytical systems of homologous recombination in the reconstituted chromatin

試験管内再構成ヌクレオソームを用いたヌクレオソーム機能の評価系
Evaluation system for nucleosome function using *in vitro* reconstituted nucleosome

新規の抗菌性ペプチド
Novel antimicrobial peptides

食肉の加熱処理評価法
Method for determining the heat treatment on meat

膜分離装置を用いたタンパク質の結晶化手法
Protein crystallization using membrane separation method

新規な界面計測技術
New interface measurement technology

共同製品開発
Joint Product Development



◆ 目 次 ◆

体内時計をターゲットにした機能性表示食品開発 Development of Functional foods regulating circadian clock system	2
培養細胞を用いた高効率スクリーニング系 High-throughput screening system with cultured cell lines	3
神経細胞分化促進剤 Neuronal differentiation inducer	4
高血糖によるエピゲノム異常の抑制剤 Drug for epigenomic disruption caused by hyperglycemia	5
再構成クロマチンを基質とした相同組換え反応解析系 Analytical systems of homologous recombination in the reconstituted chromatin	6
試験管内再構成ヌクレオソームを用いたヌクレオソーム機能の評価系 Evaluation system for nucleosome function using in vitro reconstituted nucleosome	7
新規の抗菌性ペプチド Novel antimicrobial peptides	8
食肉の加熱処理評価法 Method for determining the heat treatment on meat	9
膜分離装置を用いたタンパク質の結晶化手法 Protein crystallization using membrane separation method	10
新規な界面計測技術 New interface measurement technology	11
共同製品開発 Joint Product Development	12
共同製品開発 Joint Product Development	13



体内時計をターゲットにした機能性表示食品開発

Development of Functional foods regulating circadian clock system

背景 Background

- 体内時計システムが朝、昼、夕、夜をコントロールしている
- 体内時計の不調は、不眠、肥満、アレルギー、癌の原因となる
- 体内時計の振幅、周期、位相に影響を与える化合物がある

- Circadian rhythm controls morning and evening
- Rhythm deficit causes central and peripheral disease
- Materials affect rhythm amplitude, phase and period

概要 Summary

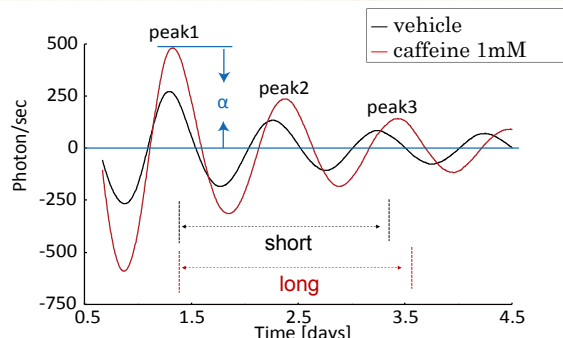
- 細胞評価系で、大規模スクリーニングを行う(fig.1)
- 振幅、位相、周期に効くものを選択
- 朝食用、夕食用の機能性食品成分のスクリーニング(fig.2)
- 動物とヒトの時計遺伝子で振幅、位相、周期を評価する(fig.3)
- Screening of food materials on rhythm in cells
- Select from materials based on Amp, Phase, Period
- Screening of food material for BF or Dinner on rhythm
- Confirmed by clock gene mRNA in mice & human

利点 Advantage

- 体内時計の視点で機能性食品ライブラリーを評価可能
- メリハリ（振幅）、朝型（位相）など用途別に評価可能
- マウス・ヒトの時計遺伝子発現を個体で評価可能
- 朝食用・夕食用の食品機能成分の時間栄養学的開発
- Screening of functional food by view of Rhythm
- Select food by Amp increase and phase advance
- In vivo monitor of clock gene mRNA by mice & human
- Development of BF or Dinner on Chrono-nutrition

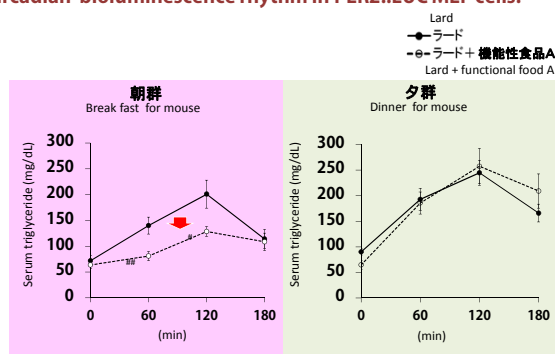
応用 Applications

- 社会的時差ボケ、体内時計後退を改善する（前進させる）食品
- 老化で減少した振幅を改善させる（振幅増大）食品
- 朝食用・夕食用の機能性表示食品開発
- 夜食に摂取しても夜型化せず肥満になりにくい食品
- Functional food for jet lag by shift work & flight
- Functional food for Amp increase in old people
- Functional food for BF or Dinner on Chrono-nutrition
- Functional food for night food without obesity & arrhythmicity



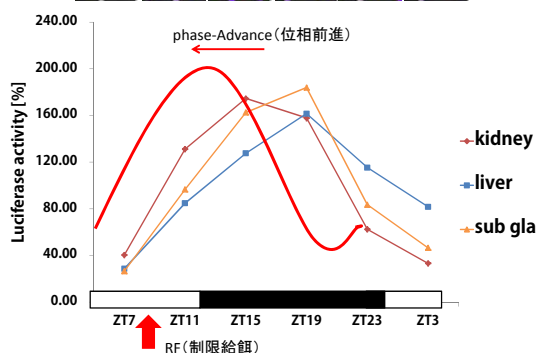
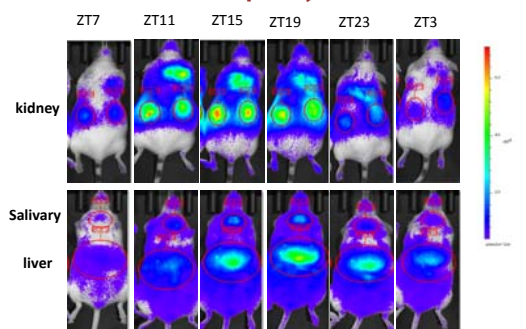
カフェインはPer2遺伝子発現リズムの振幅を増大させ、周期を延長させる

Fig.1 Caffeine increased amplitude and lengthened circadian bioluminescence rhythm in PER2::LUC MEF cells.



1日2食マウスへの機能性食品A投与による脂肪吸収抑制は朝食事投与が効果的

Fig.2 Functional food A strongly inhibited absorption of Tg in mice Under 2 meals (breakfast, dinner) per day schedule.



マウス体内時計の可視化と昼間の餌投与による末梢臓器時計の位相前進模式図

Fig.3 Visualization of mouse peripheral clock in PER2::LUC mouse, and phase advance by restricted feeding during daytime.



培養細胞を用いた高効率スクリーニング系

High-throughput screening system with cultured cell lines

背景 Background

- ◆我々は数千遺伝子の個別評価による新規癌遺伝子の同定を目的として、乳腺由来細胞株等を用いた *in vitro* 及び *in vivo* の多様な遺伝子機能アッセイ系を開発してきた。これらの手法は、多検体の迅速な解析が必要となる他分野への応用も可能であり、評価・探索に要する時間及びコストを大幅に縮小できる。
- We developed high-throughput screening system for identification of novel oncogene.
This system can also be used for other applications, which needs fast cell-based analysis.

概要 Summary

- ◆培養細胞株に評価対象遺伝子をレトロウイルスにより導入した後、様々な培養環境（増殖因子の有無、培養基質等）における細胞の挙動を観察することにより、細胞増殖・細胞運動（遊走、浸潤）・癌化などのアッセイを行う。
- ◆従来大きな培養面積を必要としていたアッセイについて、96wellプレートを用いた条件最適化に成功した。
- Cells are cultured in various conditions (growth factor, extracellular matrix, etc.) after retroviral induction of target genes, and evaluated by cell growth/migration/invasion and malignant transformation.
- Optimization for 96-well culture plates enabled high-throughput functional assays.

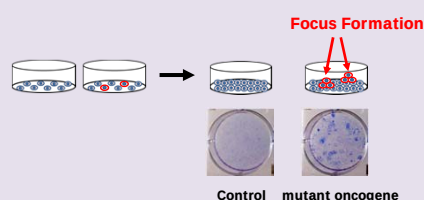
利点 Advantage

- ◆多彩な培養細胞評価系
- ◆多検体の迅速・安価な評価が可能
- Evaluation by various characteristics of the cells
- High-throughput and Low-cost analysis

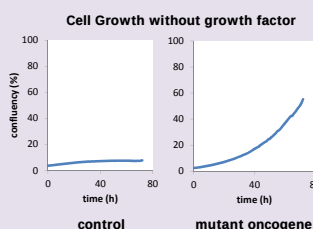
応用 Applications

- ◆薬剤・化合物の評価及び探索
- ◆薬剤感受性遺伝子のスクリーニング
- ◆細胞培養基質、培地の開発
- Evaluation of drugs and chemicals
- Screening genes for the drug susceptibility
- Development of culture medium and substrate

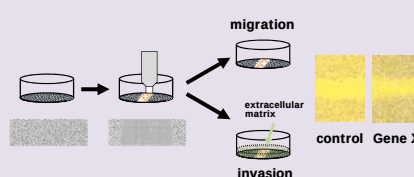
Focus Assay



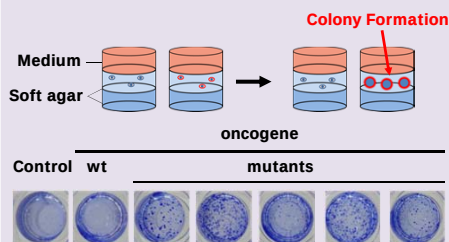
Growth/Survival Assay (Growth factor dependency Assay)



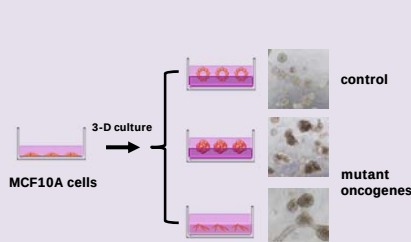
Migration/ Invasion Assay (Scratch Assay)



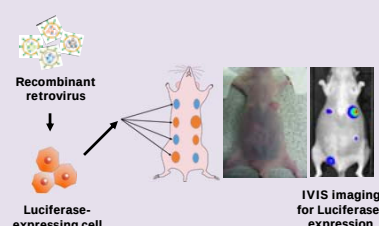
Soft-Agar Colony Assay



3-D Sphere Formation Assay



In vivo tumorigenesis Assay



培養細胞を用いた多彩なアッセイ系の構築

In vitro アッセイはすべて96-wellプレートでの培養に最適化しており、ハイスループット・ローコストな解析が可能となっている。目的に応じて最適な細胞株を用いることができる。

Examples of our assay system:

We can use appropriate cell lines for each assays. All *in vitro* assays use 96-well plates for high-throughput and low-cost analysis.



神経細胞分化促進剤

Neuronal differentiation inducer

背景 Background

- ◆ 様々な生理活性を有するイミダゾール化合物の医薬品への応用が注目されている。
- ◆ 神経幹細胞の分化・増殖・生存異常などに起因する中枢神経系疾患に対して有効な神経細胞分化促進剤の開発が求められている。
- Medicinal application of imidazole compounds, which have various bioactivities is focused.
- Neuronal differentiation inducer could be a therapeutic drug for central nervous system diseases derived from the defects of neural stem cells.

概要 Summary

- ◆ ニューロン分化に特異的な促進または阻害活性を有する ageladine A誘導体シリーズ
- A series of novel ageladine A derivatives, which has a specific activity on the neuronal differentiation

利点 Advantage

- ◆ 強力な活性 (有効濃度10 nM)
- ◆ 部分構造依存的な作用
- Strong activity (effective at 10 nM)
- Substructure-dependent function: 3c is an inhibitor of the neuronal differentiation

応用 Applications

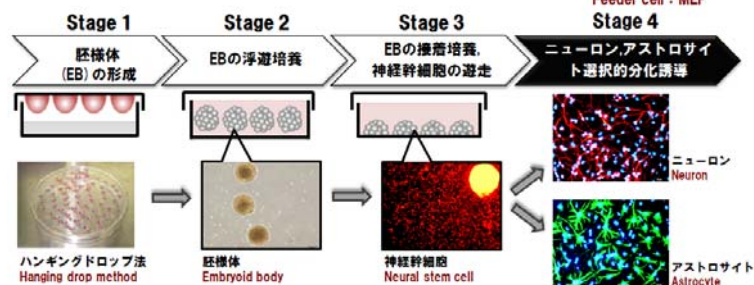
- ◆ 神経変性疾患などに対する医薬品リード化合物
- ◆ 幹細胞研究などに役立つ神経分化制御剤
- Lead compounds for neurodegenerative diseases
- Tools for stem cell biology

➢ 本成果は理化学研究所生体機能合成化学研究室との共同成果です。

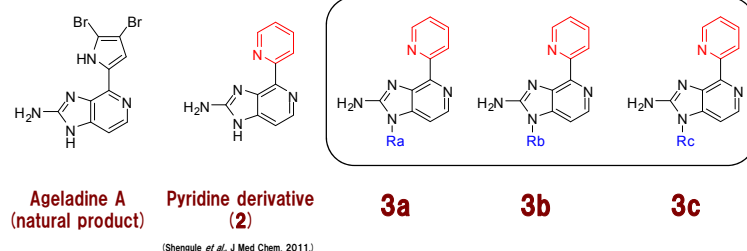
➢ This result is a joint result of Biofunctional Synthetic Chemistry Laboratory at RIKEN.

マウスES細胞を用いた
in vitro 神経分化誘導法

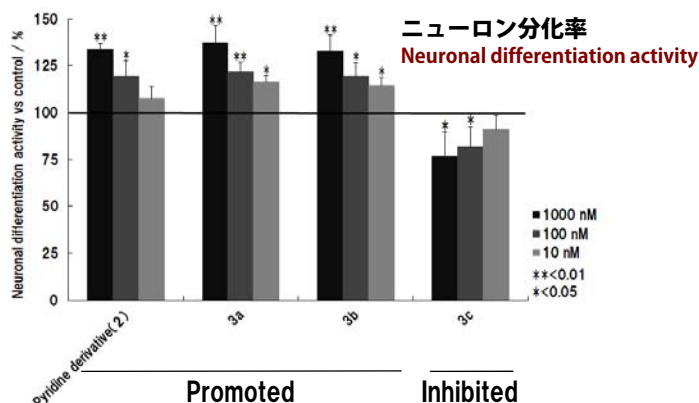
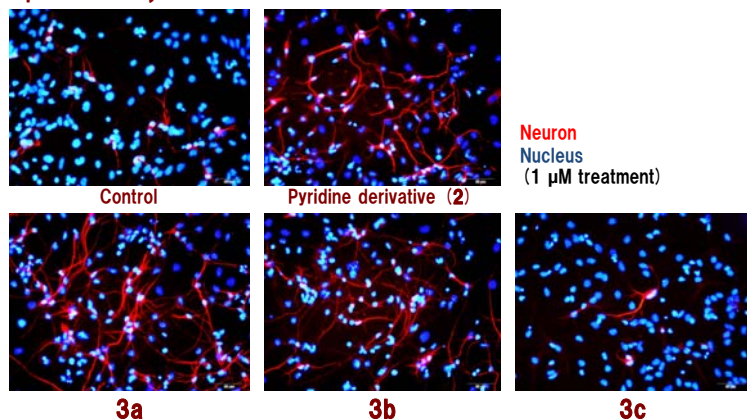
In vitro neural differentiation method
using mouse ES cell
(Nakayama T. *et al.*, Neurosci Res. 2003.)



ピリジン誘導体を基本骨格とした新規誘導体 (一部)
A series of new derivatives derived from 2



ニューロン分化特異的な分化制御活性
Specific activity on the neuronal differentiation





高血糖によるエピゲノム異常の抑制剤

Drug for epigenomic disruption caused by hyperglycemia

背景 Background

- ◆糖尿病・高血糖は様々な慢性疾患(神経疾患、高血圧、心疾患、免疫疾患およびガンなど)のリスクファクターである。エピジェネティクス系は、ゲノム安定性や修復、遺伝子発現、スプライシングなど多岐のゲノム機能の基本原理である。エピゲノム(ゲノム全域のエピジェネティクス情報総体)の破綻は細胞に異常を引き起こし、様々な慢性疾患の原因となりうる。
- Hyperglycemia caused by diabetic milieu is a risk factor for various diseases, including neuro-diseases, hypertension, stroke, immune diseases and cancer. Genome-wide epigenetic information (epigenome) is essential for proper gene function, including genome-stability, DNA repair, gene expression and splicing. Disruption of epigenome causes various types of chronic diseases.

概要 Summary

- ◆高血糖はエピゲノムの変化を起こすのだろうか? その場合、高血糖によるエピゲノム異常を抑制できる化合物は予防・治療を期待できる。
- Does hyperglycemia cause a change of epigenome? A compound which prevents hyperglycemia-induced epigenomic aberration, could be a novel drug for diabetes associated with various diseases.

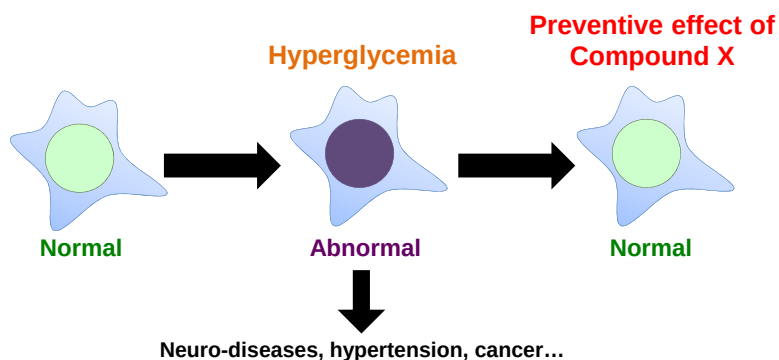
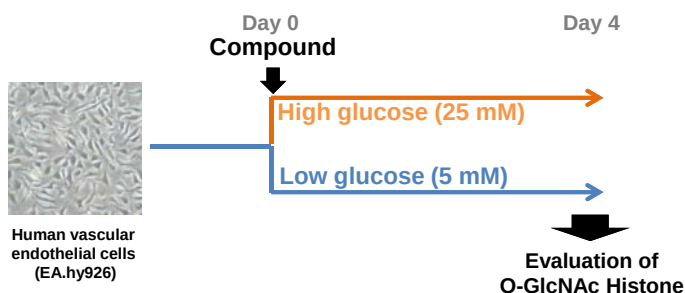
利点 Advantage

- ◆高血糖が引き起こすエピゲノム異常の抑制
- Suppression of epigenomic abnormality that hyperglycemia causes

応用 Applications

- ◆高血糖をリスクファクターとする様々な疾患(神経疾患、高血圧、心疾患、免疫疾患およびガンなど)の予防・治療法
- Prevention and treatment for Hyper-glycemia related various diseases, including neuro-diseases, hypertension, stroke, immune diseases and cancer

Experimental Scheme



Results

Glucose	Low		High							
Compound	—	—	A	B	C	D	E	F	G	X
O-GlcNAc	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→
Abnormally increased by high glucose										
Compound X prevented aberrant histone O-GlcNAc										

Compound X: food ingredient
A-G: Structurally-related compound to X

ヒト血管内皮細胞を高血糖下で培養するとゲノム広域のヒストンO-GlcNAc修飾が異常になることが明らかになった。そして化合物X(食品由来成分)の添加により正常になった。このように、私たちは化合物Xは高血糖によるエピゲノム異常を防ぐ作用を有することを発見した。

We found that hyperglycemia condition causes aberrant histone O-GlcNAc modification genome-wide in the culture of human endothelial cells. More importantly, addition of compound X (food ingredient) prevented the aberrant O-GlcNAc modification. Thus, we discovered the favorable function of compound X, which protect the genome from the hyperglycemia.

本成果は東京大学大学院農学生命科学研究科・細胞生化学研究室(塩田邦郎教授)との共同成果です。
本研究は農研機構(革新的技術創造促進事業(異分野融合共同研究)「医学・栄養学との連携による日本食の評価」)の援助により実施されています。

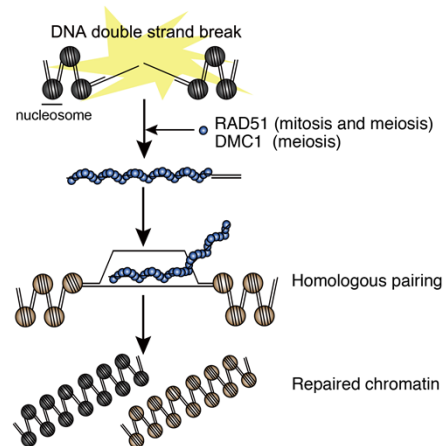


再構成クロマチンを基質とした相同組換え反応解析系

Analytical systems of homologous recombination in the reconstituted chromatin

背景 Background

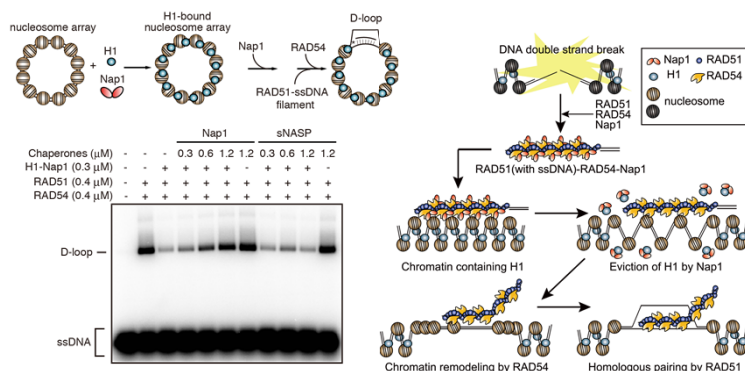
- ◆ 相同組換えは体細胞においてDNA二重鎖切断損傷の修復、減数分裂期の細胞においては相同染色体の正確な分配到に重要である。
- ◆ 相同組換えの中心的酵素であるRAD51およびDMC1は相同的対合反応を触媒する。
- ◆ RAD51は体細胞および減数分裂期の細胞で発現するのに対し、DMC1は減数分裂期特異的に機能する。
- Homologous recombination is important to repair DNA double strand breaks in mitotic cells and ensure accurate homologous chromosome segregation in meiotic cells.
- RAD51 and DMC1 are the central enzymes, which promote homologous pairing during homologous recombination.
- RAD51 is expressed in both mitotic and meiotic cells, but DMC1 is only produced in meiotic cells.



クロマチン上における相同組換え反応
Homologous recombination reaction in chromatin

概要 Summary

- ◆ RAD51およびDMC1依存性の相同組換え反応を評価する *in vitro* 解析系
- ◆ クロマチン基質を試験管内で再構成
- ◆ クロマチンを基質とした *in vitro* 相同組換え解析系の確立
- We established the *in vitro* systems to evaluate the RAD51-mediated or DMC1-mediated homologous recombination reaction using reconstituted chromatin substrates.



利点 Advantage

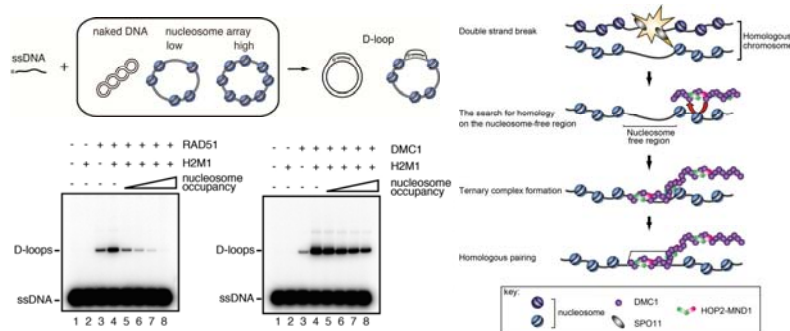
- ◆ 生体内において相同組換えが行われる場であるクロマチンを模倣した解析系
- ◆ クロマチン上での相同組換え反応の素過程を詳細に解析することが可能
- The systems established in this study enable us to analyze homologous recombination in chromatin, which is the natural target for homologous recombination in cells.

応用 Applications

- ◆ 相同組換えを利用した遺伝子治療の技術基盤
- ◆ 相同組換えの破綻による不妊症治療への応用
- The systems established in this study may provide a platform technology to develop new therapeutic ways for diseases which are caused by defective homologous recombination, such as cancer and infertility.

高次クロマチン上でのRAD51依存性の相同組換え解析系

The analytical system of the RAD51-mediated homologous recombination reaction in higher order chromatin



クロマチン上におけるDMC1依存性の組換え反応

DMC1-mediated homologous recombination reaction in chromatin



試験管内再構成ヌクレオソームを用いた ヌクレオソーム機能の評価系

Evaluation system for
nucleosome function using
in vitro reconstituted nucleosome

背景 Background

- ◆ ヒストンタンパク質-DNA複合体である“ヌクレオソーム”はゲノムDNAの使い道を、DNA配列非依存的に決定する“エピジェネティックな情報”の担い手である。
- ◆ がんなどの疾患においてヒストンの変異やヒストンの発現異常が発見されている。
- “Nucleosome” encodes epigenetic information, which regulates genomic DNA function independent of the DNA sequence.
- Aberrant expressions of histones and mutation of the histone genes are found in various cancer cells.

概要 Summary

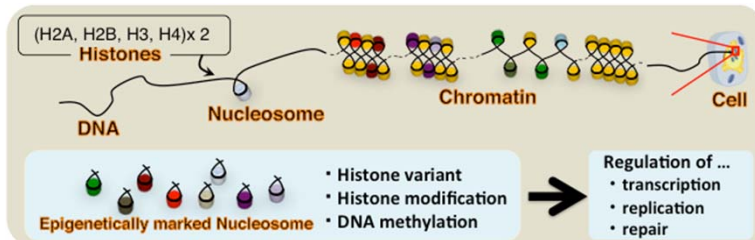
- ◆ 試験管内再構成ヌクレオソームを用いた種々の解析手法を確立済みであり、これらを応用して創薬などに貢献したい。
- We established the methods for analyzing nucleosomes using *in vitro* reconstitution system.

利点 Advantage

- ◆ 試験管内で、さまざまなエピジェネティックな情報および、疾患型の変異を含んだヌクレオソームを再構成することが可能である。
- ◆ 生化学的解析および、構造生物学的解析を行い個々のヌクレオソームの特性を解析可能。
- Nucleosomes encoding epigenetic information and/or including disease-related mutations can be reconstituted *in vitro*.
- Structural and physical properties of nucleosome can be studied with the reconstituted nucleosomes.

応用 Applications

- ◆ 生化学的解析を応用して、再構成ヌクレオソームに作用する分子をハイスループットに探索する事が可能。
- ◆ 生化学的解析および、構造生物学的解析によってスクリーニングした分子の作用機序を解析可能。
- Molecules that directly interact with nucleosomes can be screened with the reconstituted nucleosomes.
- Mechanisms how the molecules function to affect nucleosome properties can be studied by biochemical and structural analyses.

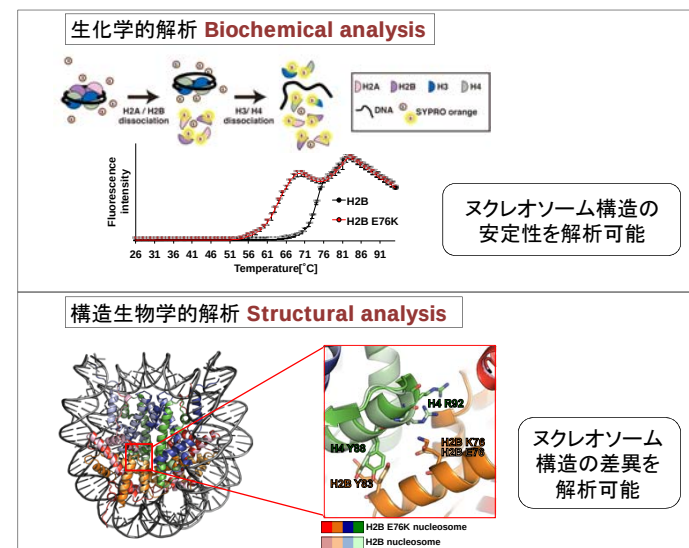


H2A.Z	Overexpression	Breast cancer, Colorectal cancer, Melanoma, ...etc
CENP-A	Overexpression	Colorectal cancer, Breast cancer, ...etc
macroH2A	Reduced protein levels	Melanoma, Ovarian cancer, Testicular cancer ...etc
H2A.Bbd	Overexpression	Hodgkin's lymphoma
H3.3	Mutation (K27M, G34V/R)	Glioblastoma
	Mutation (K36M)	Chondroblastoma
	Mutation (G34W/L)	Giant cell tumors of bone
H2B	Mutation (E76K/Q...etc)	Lung Squamous Cell Carcinoma ...etc
H3.1	Mutation (E97K/Q...etc)	Bladder cancer ...etc

Vardabasso, et al., Cell. Mol. Life Sci. (2014), Dunican, et al., Oncogene (2002), Tomonaga, et al., Cancer Res., (2003), Kapoor, et al., Nature (2010), Winkler, et al., Cancer Immunol. Immunother. (2012), Schwartzentruber, et al., Nature (2012), Behjati, et al., Nat. Genet. (2013), Wu, et al., Nat. Genet. (2012), Kandath, et al., Nature (2013)

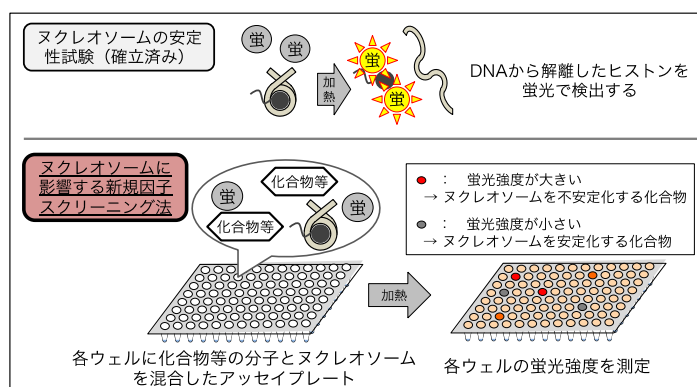
がんにおけるヒストンの異常

Aberrants of histones in human cancer cells



再構成ヌクレオソームを用いた解析の例

Representative analyses using *in vitro* reconstituted nucleosomes



再構成ヌクレオソーム解析系の応用例

Application for the *in vitro* reconstituted nucleosome to drug screening system



新規の抗菌性ペプチド

Novel antimicrobial peptides

背景 Background

- ◆多剤耐性菌の脅威からくる、新規抗菌薬開発の必要性
- ◆従来の抗菌ペプチドはプロテアーゼによって分解され易い
- The development of new antibacterial agents was demanded because of increasing threat of multi-drug resistant bacteria.
- Conventional antimicrobial peptides are readily degraded by proteases.

概要 Summary

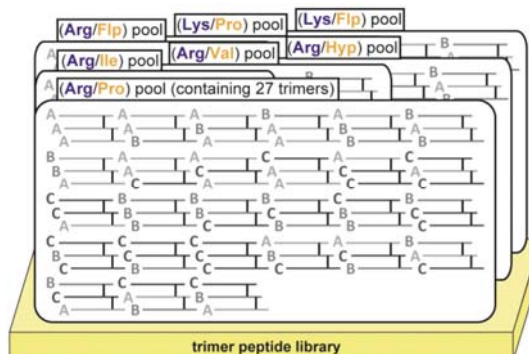
- ◆3重らせん構造で、かつ、N末付近にArgクラスター、C末にジスルフィド架橋を有する新規の抗菌活性ペプチド
- Novel antimicrobial peptides which form triple-helical structure and contain Arg cluster in the N-terminal region and disulfide bonds in the C-terminal region.

利点 Advantage

- ◆従来の低分子量の抗菌物質とは異なる作用機序
- ◆プロテアーゼに分解されことなく血清中で安定に存在
- ◆既知の天然抗菌ペプチドマガニン2より強い抗菌活性
- ◆溶血性や細胞毒性が低い
- This peptide inhibited *E. coli* growth by a different mechanism from that of low molecular-weight antibiotics.
- Remarkably stability in human serum.
- More potent antimicrobial activity than magainin 2.
- Low hemolytic and cytotoxic activities.

応用 Applications

- ◆経口投与による腸管除菌、血中投与による尿路感染症、点眼抗菌剤など
- Orally administration for treating intestinal tract, intravenous administration for urinary tract infection, and antibacterial eye lotion, etc.



生体内で安定に存在する3重らせんペプチドに、天然の抗菌ペプチドによく見られる両親媒性を導入

塩基性アミノ酸や疎水性アミノ酸を様々な位置に配置した3重らせんペプチドをデザインした。

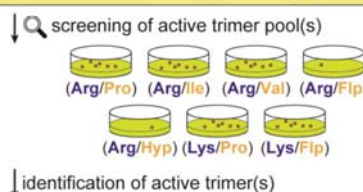


図1:3重らせんペプチドライブラリを構築し、抗菌活性をスクリーニングした。

Fig 1. Selection of antimicrobial peptides from collagen-like peptide library.

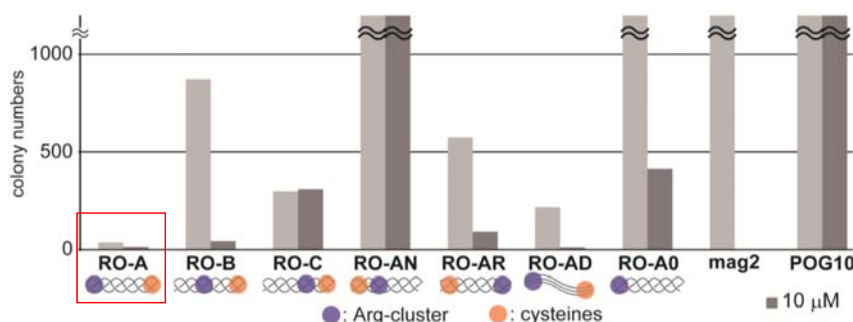


図2:大腸菌に対する抗菌活性の評価

Fig 2. Antimicrobial activity of peptides against *E. coli*

構造的要件	強い活性を示す条件
三重らせん構造の有無	三重らせん構造を有する
Cys 残基の有無	Cys 残基を有する
ジスルフィド結合の有無	ジスルフィド結合を有する
Arg 残基と Cys 残基の距離	15 残基程度の距離
Arg 残基と Cys 残基の位置	Arg 残基が N 末端側半分内に配置、Cys 残基が C 末端側半分内に配置
Arg 残基の数	3 つ以上
繰り返し配列中での Arg 残基の位置	Xaa, Yaa 位の両方に配置
ペプチドの鎖長	25 残基程度

表1:ペプチド構造と抗菌活性の相関関係

Table 1. Relationship between peptide structure and antimicrobial activity

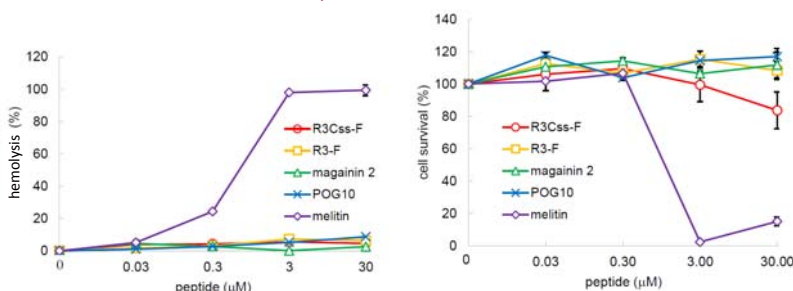


図3:(左)ヒト赤血球に対する溶血性試験、(右)HDF細胞を用いた細胞毒性実験

Fig 3. (left) Hemolysis of human red blood cells. (right) Cytotoxicity to HDF cells.



食肉の加熱処理評価法

Method for determining the heat treatment on meat

背景 Background

◆鳥インフルエンザ等の危険に備え、輸入鶏肉の一部には一定の加熱処理が義務付けられている。しかし、現行の生化学的手法（SDS-PAGE）による検査は労力と時間を要する。

● Some imported chicken requires heating process for possibility of bird influenza viruses. But the conventional method is biochemical SDS-PAGE, which takes a lot of time and effort.

概要 Summary

◆加熱処理によって起こるタンパク質の変性を、ラマン分光分析法を用いて観測し、試料の加熱処理状態を判定する。

● To determine the heat treatment on meat by evaluation of heat denaturation of protein using Raman spectroscopic analysis.

利点 Advantage

◆非破壊・非標識、短時間（5秒程度）で精度よく加熱状況を判定できる。

◆本発明による判定プロトコルを解析ソフトに導入すれば、ポータブルラマンを用いて判定操作を簡便に行うことができる。

● The rapid and reliable technique to evaluate the heat treatment on meat with non-destructive and non-labeled manner by a portable Raman spectrometer with evaluating software.

応用 Applications

◆食品の安全性、品質の向上、家畜伝染病の侵入防止。

● Improvement of food safety and food quality.

● Prevention of domestic animal infectious diseases.



鶏肉サンプルとポータブルラマン
Chicken meat and a portable Raman spectrometer

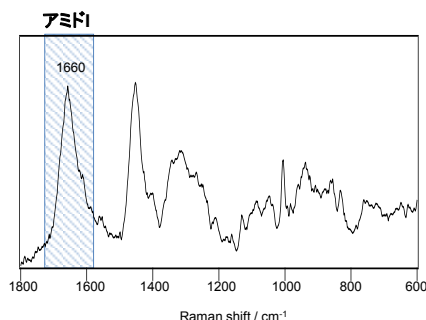


図1：鶏肉のラマンスペクトル例。1660cm⁻¹にタンパク質に由来するアミドIのバンドが見られる。

Fig 1: Raman spectrum of chicken meat, which shows amide I band at around 1660cm⁻¹ corresponding to proteins.

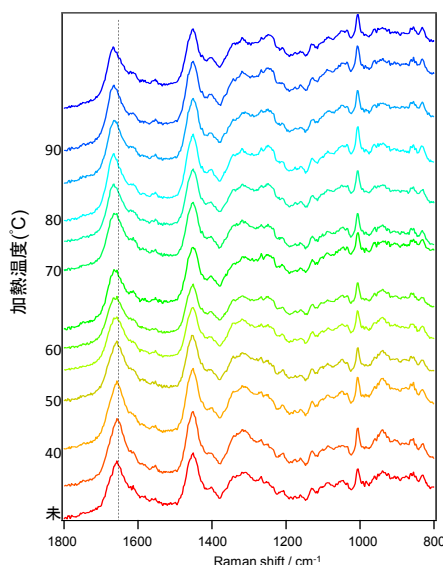


図2：鶏肉の加熱温度条件（45°C-90°C、1分間）に伴うアミドIバンドの変化

Fig 2: Raman spectra of chicken meat heated at different temperatures (45-90°C, for 1 min)

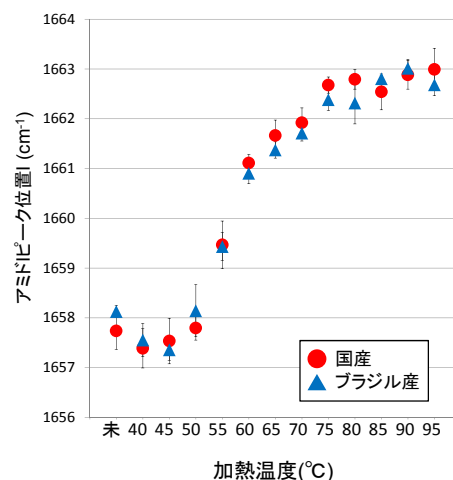


図3：横軸一加熱温度と縦軸アミドIピーク位置。ピーク位置の変化により加熱状態を判別可能。

Fig 3: Change of peak position of amide I due to heat temperature.

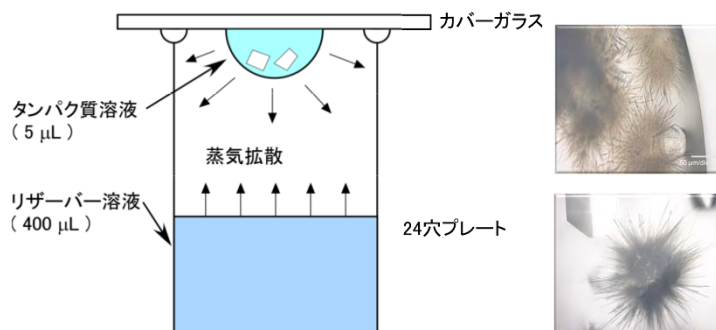


膜分離装置を用いたタンパク質の結晶化手法

Protein crystallization using membrane separation method

背景 Background

- ◆タンパク質の分離精製に迅速で安価な結晶化手法が必要
- ◆タンパク質のX線構造解析における律速段階は結晶化
- ◆再現性があり短期間で結晶を得られる手法が望まれている
- New crystallization technique of protein is needed with fast and low cost
- Rate-determining point in X-ray structure analysis of protein is a crystallization step
- Reproducible and short-time procedures are needed for protein crystallization

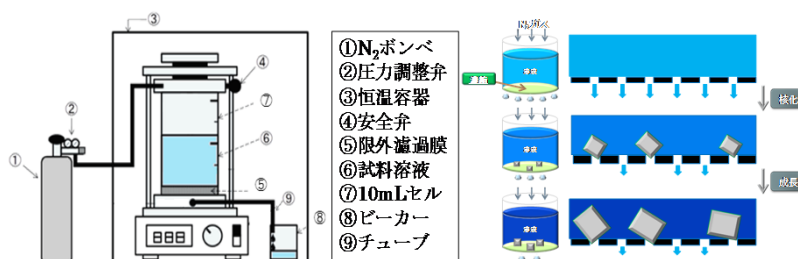


従来のタンパク質作製手法（ハンギングドロップ法）
結晶析出までに数日かかり、安定した結晶形を得ることが難しい。

Conventional method of protein crystallization (Hanging drop method)
It takes a few days or more. Controlled crystallization is not easy.

概要 Summary

- ◆限外濾過膜を用いることでタンパク質溶液を濃縮
- ◆圧力制御により濃縮速度を任意に制御
- ◆タンパク質結晶を容易に分離回収が可能
- Protein solution is concentrated by using ultrafilter
- Concentration speed is controlled optionally by pressure control
- Separation and collection of proteins are very easy



限外濾過装置と結晶化の模式図
膜面上でタンパク質結晶が成長する。

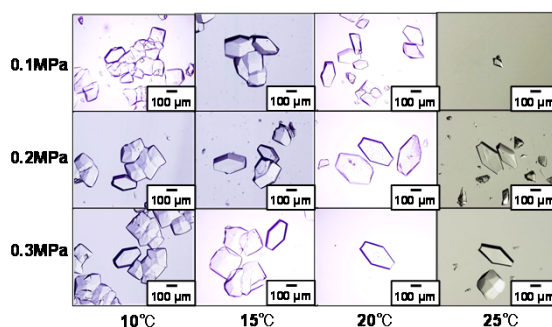
Schematic diagram of ultrafiltration membrane separator
Protein crystals reveal on an ultrafiltration membrane.

利点 Advantage

- ◆既存の膜分離装置を転用することで容易に行える
- ◆再現性および期間の短縮化が望める
- ◆広く様々なタンパク質に応用が可能である
- Easy protein crystallization by converting an existing membrane separator
- Plasticity and shortening are expected
- Application is possible for various proteins widely

応用 Applications

- ◆タンパク質製薬の迅速なスクリーニング
- ◆タンパク質製剤のクロマトグラフィーに代わる分離精製
- ◆生体内で起こる結晶化の体外での再現実験
- Quick screening of proteins for medicine manufacturer
- Replacement of chromatography for preparations of protein medicines
- In vitro experiment of bio-crystallization



圧力および温度を制御した結果
得られるタンパク質結晶（リゾチーム）

Protein crystals of lysozyme obtained
by controlling pressure and temperature.



新規な界面計測技術

New interface measurement technology

背景 Background

- ◆ 分析プローブが届かない界面は深さ方向の分析が困難
- ◆ 測定機器が大型で操作が煩雑
- Non-destructive depth profile analysis is difficult
- Measuring equipment is huge, and complicated operation

概要 Summary

- ◆ 表面プラズモンセンサと表面増強ラマン散乱を応用したラマン分光法による界面計測技術
- ◆ 新規なナノ構造の「反射型プラズモンセンサ」
- ◆ 測定物に対応した自由なセンサ部の設計が可能
- ◆ 固液界面を深さ分解能0.1nm以下、非破壊での観察
- New interface measurement technology with a surface plasmon sensor and surface enhanced Raman scattering
- "Reflection-type plasmon sensor" with a novel nano structure was developed
- Versatile design of sensor corresponding measurement samples
- Sensor can nondestructively observe phenomenon at liquid /solid interfaces in-situ with a depth-resolution of 0.1nm or less

利点 Advantage

- ◆ ナノスケールで埋もれた固液界面の分子状態を簡便に計測
- ◆ 深さ分解能 0.1nm以下、現状の10倍以上の感度
- ◆ 高精度、非破壊、安価、その場で観察可能
- Molecular configuration at buried interface, i.e. solid /liquid, is simply measured in nanometer scale
- High depth-resolution 0.1nm, sensitivity of 10 times or more compared with the previous method
- High precision, and nondestructive measurement, low cost and in-situ measurement

応用 Applications

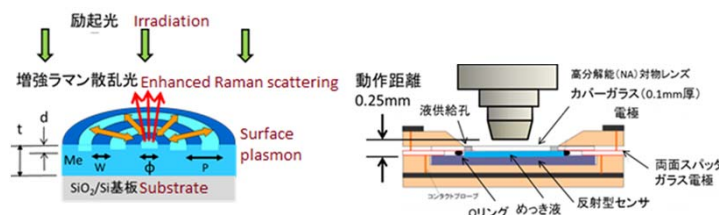
- ◆ 細胞膜表面の分子構造や代謝の動的観察
生体反応、有機ガス(VOC、爆薬、麻薬など)検出など
様々なもの
- Dynamic observation of molecular structure, metabolism of cell membrane surface, Vital reaction, Organic gas (e.g. VOC, explosives, drug) and so on

	深さ分解能 Depth-resolution	分子構造解析 Molecular structure analysis	固液界面観察 Observation of solid/liquid interface	その場観察 In-situ observation
XRR・NDA*	○ (0.1nm)	▲	○	○
Spectroscopic Ellipsometry	▲ (1nm)	▲	○	○
TOF-SIMS	▲ (1nm) 破壊destructive measurement	○	—	—
SFG spectroscopy	▲ (1nm)	○	○	○
IRRAS	▲ (10nm)	○	○、水の妨害大 interference of the water	○
Microscopic raman spectroscopy	▲ (100nm)	▲	○	○
Angle-resolved XPS	○ (0.1nm)	▲	—	▲
TEM	▲ (1nm) 破壊destructive measurement	▲	—	—
本提案手法 Our proposal technique	○ (0.1nm)	○ 高感度 High precision	○	○

* Reflection X-rays, neutron line analysis

各種分析法との比較

Comparison of analytical methods for buried interface

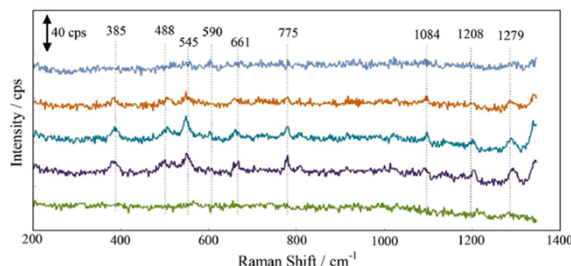


反射型プラズモンセンサの原理

Schematic diagram of the sensor

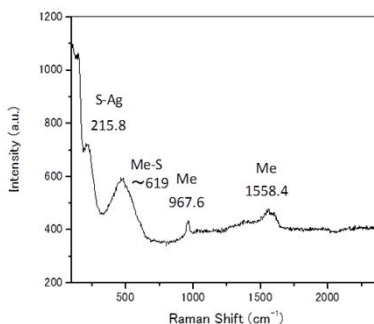
セルの断面構造図

Cross section structure



銅の反射型プラズモンセンサとヒドラジン水溶液の界面におけるスペクトル。銅表面からの距離0.5nm毎にスペクトル変化を観察。

Raman spectra of hydrazine adsorbed on the Cu sensor from the water solution as a function of the distance from the sensor surface with a step of 0.5nm.



銀の反射型センサに吸着した濃度10ppbのメチルメルカプタンのスペクトル。揮発性有機化合物 (VOC) ガスセンサとしての応用。
極めて微量な有機ガスの検出が可能。

Raman spectrum of methyl mercaptane, concentration of 10ppm, adsorbed on Ag sensor.

Applied to gas sensor for volatile organic compounds (VOC).

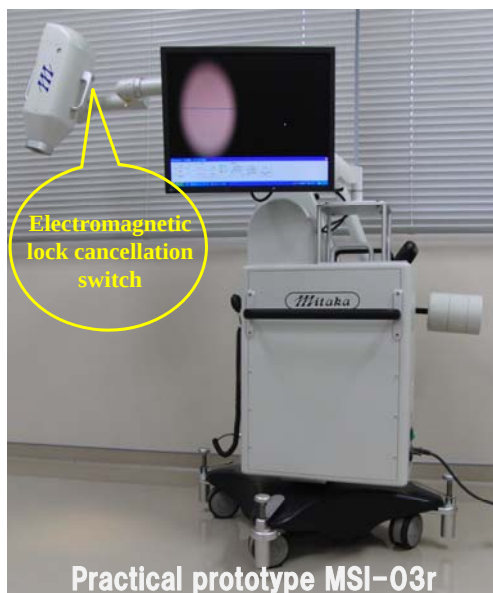
Potential to detect ultra-small amount of organic gases.



共同製品開発

Joint Product Development

非侵襲的メラノーマのスクリーニングシステム Noninvasive Automated Melanoma Screening System



- System to disseminate from a melanoma from other pigmented skin lesions
- Objective index based on the information of the pigment molecules
- Complete automatic diagnosis support system

Clinical test (on going):

Dermatology division, Shizuoka Cancer Center Hospital; Department of dermatology, Shinshu University Hospital; Department of Dermatology, Lund University Hospital

Near future schedule:

Dermatologic Oncology Clinic, National Cancer Center

捜査支援スペクトルイメージング装置 Forensic Investigation Support System

Hyperspectral Imager unit

Control unit and white-light source



眼底用近赤外 HSI

Nir-Hyperspectral imager for ocular fundus diseases



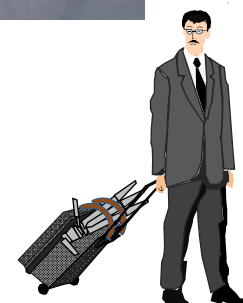
The equipment can support of diagnose about the arteriovenous vascular status of the fundus of the retina, choroid in a noninvasive.

Clinical test (finished):

Ophthalmic clinic, Tokyo Medical University Hospital

Near future schedule:

Ophthalmic Oncology Clinic, National Cancer Center



- 100% detection/identification of latent forensic traces
- Use Hyperspectral imaging(HSI)
- Rapid/non-destructive/non-contact Inspection

Human origin traces* in crime scenes is multilaterally analyzed by nondestructive/noncontact. Data compatibility with an existing equipment.

Excellent in the portability to scenes.

* fat, protein (amino acids) included in finger palm print/the body fluid



共同製品開発

Joint Product Development

高性能コンプトンカメラ Powerful Compton Camera

**Weight
1.9 kg!**



Portable Compton Camera

Development of small, light, high performance Compton camera
High sensitivity by scintillator / MPPC
Imaging by Back projection / MLEM method
※ MPPC : semiconductor light detecting element
(Multi-Pixel Photon Counter)

炭酸ガスを利用した植物栽培

CO₂ capture · supply technology for Greenhouse



Zeo Collect: CO₂ capture·supply system

PERF: CO₂ is concentrated to 4000ppm or more./recovery·supply

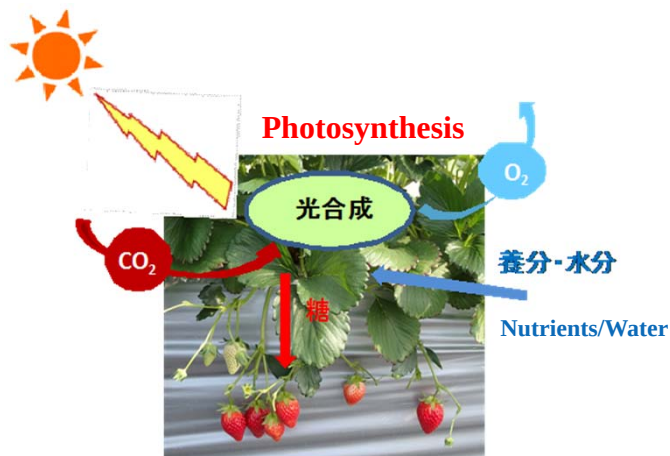
携帯型放射線検出器 Portable Radiation Detector



Portable Radiation Detector (GANMMASPOTTER)

性能: Performance

検出放射線 Detection radiation	γ 線 γ - ray
測定範囲 Measurement range	0.00~19.99 μSv/h (放射線量率: radiation dose)
指示誤差 Indication error	±10%以内(within ±10%) Cs137基準値に対する誤差範囲 Error range for the Cs137 standard value
エネルギー範囲 Energy range	60keV以上 more than 60keV
重量 weight	165g(電池などを含む) 165 g (including batteries)



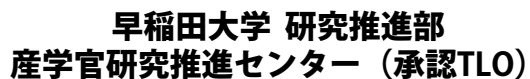
CO₂ enrichment



No enrichment

Farm product promotion with the recovered CO₂

In the strawberry cultivation, a yield is increased by 30% to 40% with the enrichment. Sweetness was also increased.



The map shows the location of the TLO building (承認TLO) in relation to the Tama River and surrounding infrastructure. The Tama River flows through the area, with the Tama University Library (Tama University Library) located on the opposite bank. The TLO building is situated near the Tama University Research Center (Tama University Research Center 120-4号館) and the Tama University Library. The map also shows the Tama University Library (Tama University Library) and the Tama University Research Center (Tama University Research Center 120-4号館). The TLO building is located near the Tama University Library (Tama University Library) and the Tama University Research Center (Tama University Research Center 120-4号館). The TLO building is located near the Tama University Library (Tama University Library) and the Tama University Research Center (Tama University Research Center 120-4号館).

東京メトロ東西線 早稲田駅3a出口より徒歩5分
都電荒川線 早稲田駅より徒歩10分
JR高田馬場駅より徒歩20分

早稲田大学 研究推進部
産学官研究推進センター（承認TLO）

© 2015 WTLO