



WTLO

WASEDA Technology Licensing Organization

TECHNOLOGY OFFERS

 **BioJapan 2018**



- ★1 セルロースナノファイバーの再生医療応用 ～チキントロピー性ゲルでの細胞培養による組織作製～
Cellulose Nanofibers for Application in Regenerative Medicine ~ Fabrication of Engineered Tissues by Cell Culture in Thixotropic Gel ~

- ★2 革新的な植物増産・制御技術：原形質流動の人工制御
An innovative technology for plant size enhancement and control : Artificial control of the cytoplasmic streaming

- ★3 脳動脈瘤の再現モデル装置
Reproduction model device for cerebral aneurysm

人工臓器作製のための人工血管ユニット
Artificial blood vessel unit for fabrication of artificial organ

骨親和性の生体埋植材
Biological Implant Material with Bone Seeking

酵素反応と化学反応を組み合わせたアミド合成法
Chemo-enzymatic amide synthesis

細胞分化調節活性を有する天然有機化合物
Natural compounds affecting cell differentiation

高感度トラップ法によるレポーター細胞作製技術
A method of isolating reporter cells by a highly sensitive trap vector system

耳内型持続温度計による高体温障害予防
Ear thermometer for heat illness prevention

早稲田大学 研究推進部
産学官研究推進センター (承認 TLO)

WASEDA UNIVERSITY Research Collaboration and Promotion Center

- ★1 Presentation 10/10 15:00~15:30 C会場
★2 Presentation 10/12 13:50~14:20 D会場
★3 Presentation 10/12 15:00~15:30 B会場



目次

CONTENTS

セルロースナノファイバーの再生医療応用 ～チキソトロピー性ゲルでの細胞培養による組織作製～ Cellulose Nanofibers for Application in Regenerative Medicine ～ Fabrication of Engineered Tissues by Cell Culture in Thixotropic Gel ～	1
--	---

革新的な植物増産・制御技術：原形質流動の人工制御 An innovative technology for plant size enhancement and control : Artificial control of the cytoplasmic streaming	2
--	---

脳動脈瘤の再現モデル装置 Reproduction model device for cerebral aneurysm	3
---	---

人工臓器作製のための人工血管ユニット Artificial blood vessel unit for fabrication of artificial organ	4
--	---

骨親和性の生体埋植材 Biological Implant Material with Bone Seeking	5
---	---

酵素反応と化学反応を組み合わせたアミド合成法 Chemo-enzymatic amide synthesis	6
---	---

細胞分化調節活性を有する天然有機化合物 Natural compounds affecting cell differentiation	7
---	---

高感度トラップ法によるレポーター細胞作製技術 A method of isolating reporter cells by a highly sensitive trap vector system	8
---	---

耳内型持続温度計による高体温障害予防 Ear thermometer for heat illness prevention	9
---	---



セルロースナノファイバーの再生医療応用 ～ チキソトロピー性ゲルでの細胞培養による組織作製 ～

Cellulose Nanofibers for Application in Regenerative Medicine ～ Fabrication of Engineered Tissues by Cell Culture in Thixotropic Gel ～

課題 Problems

- ◆ 再生医療や創薬評価には細胞から作製した生体組織が有用
- ◆ 生体同様の組織を作るには細胞の三次元（3D）培養が有望
- ◆ 細胞の保持や配向制御能に優れた培養足場材料の適切な成形が必要
- Engineered tissues are useful in regenerative medicine and drug evaluation.
- 3D cell culture is promising for fabricating engineered tissues.
- Proper shaping of culture scaffold material, that is superior in cell retention and orientation control, is necessary.

解決手段 Solutions

- ◆ セルロースナノファイバー（CNF）のゲルを培養足場材料に使用（Fig.1）
- ◆ マイクロ流体デバイスで同軸二層の長大なファイバー状のゲルを作製（Fig.2,3）
- ◆ 内層のCNFゲルに細胞を包埋し3D培養して長大な筋や血管組織を作製（Fig.2,4）
- Cellulose nanofiber (CNF) hydrogel is used for cell culture scaffold (Fig. 1).
- Prepare coaxial two-layer long fibrous gel with microfluidic device (Fig. 2,3).
- Cells are embedded in the CNF gel of the core layer and 3D cultured to fabricate long muscle and vascular tissues (Fig. 2,4).

優位性 Advantages

- ◆ CNFは植物由来で生体適合性が高く細胞保持能に優れる（Fig.4）
- ◆ チキソトロピー性により、CNFはデバイス内での加圧時に流動し射出後の圧解放時にゲル化するため、足場のファイバーへの成形が容易（Fig.3）
- ◆ 加圧でCNF分子自体が配向し細胞を配向化し効率的に生体類似の組織を誘導
- CNF is plant-derived, highly biocompatible and superior in cell retention ability (Fig.4).
- Due to thixotropic property, CNF flows during pressurization in the device and gels at pressure relief after ejection, so it is easy to shape the scaffold into fibers (Fig.3).
- The CNF molecules themselves are aligned by pressure to orient the cells and induce engineered tissue formation efficiently.

ターゲット市場 Targets

- ◆ 製紙産業： CNF市場のバイオ分野への拡大
- ◆ 再生医療産業： 治療用の再生組織作製
- ◆ 製薬産業： 薬剤評価用の生体モデル組織の利用
- Paper industry: Expansion of the CNF market to the biotech field.
- Medicinal industry: Production of regenerative tissues for therapy.
- Drug industry: Utilization of model tissues for drug evaluation.

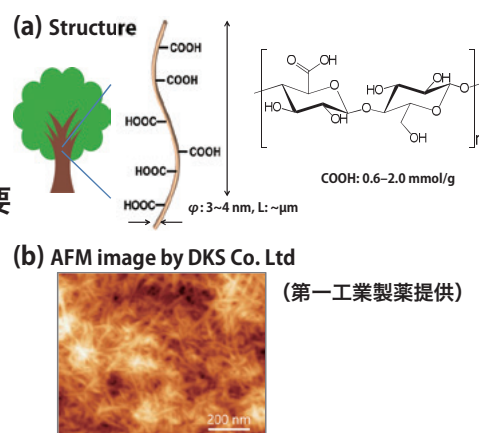


Fig.1. TEMPO-oxidized Cellulose NanoFiber (CNF)

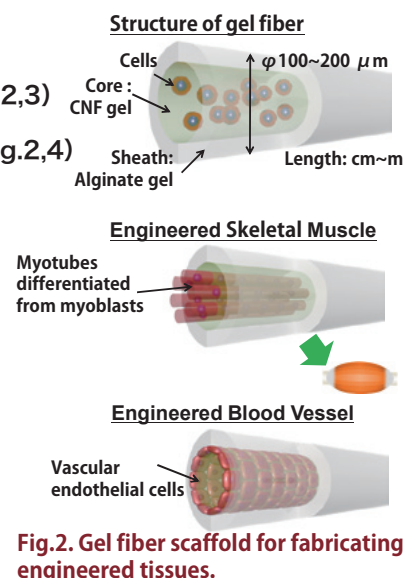


Fig.2. Gel fiber scaffold for fabricating engineered tissues.

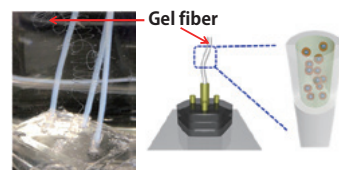


Fig.3. Microfluidic device for producing gel fiber scaffold.

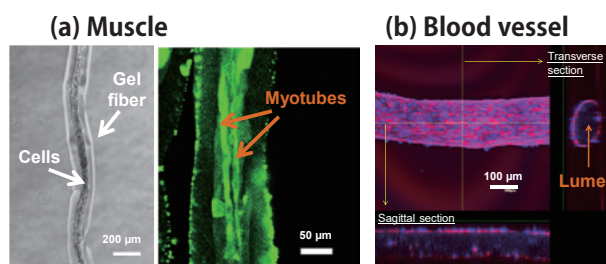


Fig.4. Microscopic images showing engineered tissues. (a) Myotubes. (b) Blood vessel.



革新的な植物増産・制御技術： 原形質流動の人工制御

An innovative technology for plant size enhancement and control:
Artificial control of the cytoplasmic streaming

課題 Problems

- ◆ 光合成機能改善は主な植物増産手法として注目
- ◆ しかし、代謝産物の蓄積により増産効果は不十分
- ◆ 新規メカニズムによる安定増産システムの必要性
- Improvement of photosynthesis is focused primarily for plant biomass enhancement.
- Positive effects on plant growth is often inhibited by local accumulation of the photosynthetic products.
- Stable and universal technology for Plant enhancement is expected.

解決手段 Solutions

- ◆ 植物共通の細胞内輸送である原形質流動の高速化の試み
- ◆ 流動を発生するモータータンパク質ミオシンXIのモーターを生物界最速シャジクモミオシンXIに置換
- Cytoplasmic streaming, the common transport system in the plant, was accelerated artificially.
- Myosin XI motor domain was genetically exchanged by that of Chara myosin XI, which is the fastest motor protein.

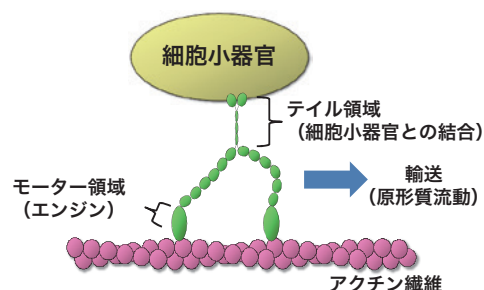
優位性 Advantages

- ◆ 独創性：輸送高速化により植物を大型化する世界で唯一の技術
- ◆ 普遍性：原形質流動はあらゆる植物で発生し、様々な植物の大型化が可能
- Originality: the only technology for plant enhancement by artificial acceleration of the transport.
- Universality: This technology can be applied to every plant, because cytoplasmic is a common system conserved among algae to angiosperm.

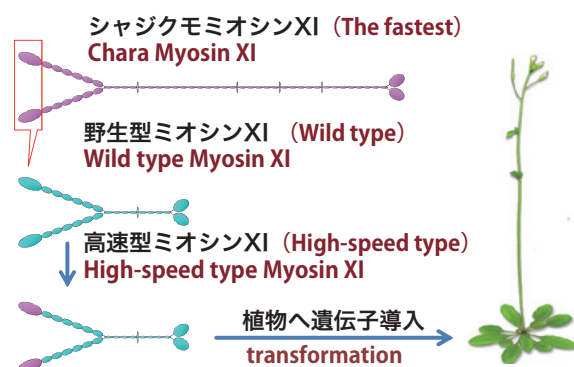
ターゲット市場 Targets

- ◆ バイオエネルギーの増産： バイオエタノール・ディーゼルなど
- ◆ 飼料や食料の増産
- ◆ 有機化合物や漢方などを産出する高付加価値植物の増産
- Enhancement of Bioenergy: Bioethanol or Biodiesel.
- Enhancement of Feed and Food.
- Enhancement of fine Plants: Chemicals or Chinese medicines.

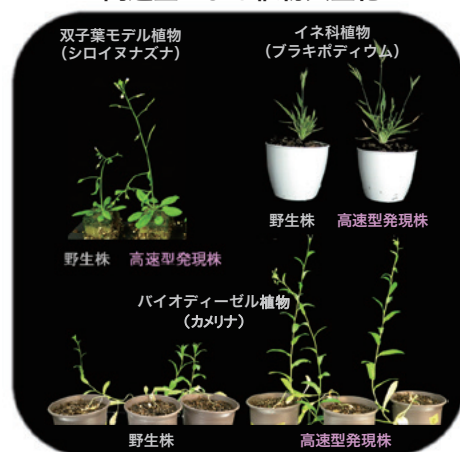
ミオシンによる細胞内輸送



高速型ミオシンの開発と遺伝子導入 Development of High-Speed Type Myosin



高速型による植物大型化



あらゆる植物の増産

高速型ミオシンXI (High-speed type myosin XI)



食糧の増産・収穫時期短縮・バイオマスエネルギーの増産！

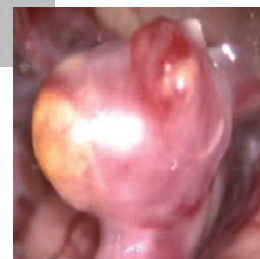


脳動脈瘤の再現モデル装置

Reproduction model device for cerebral aneurysm

課題 Problems

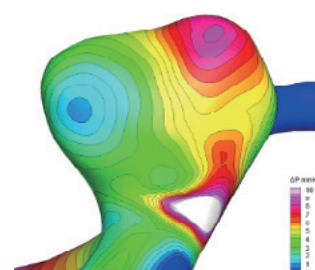
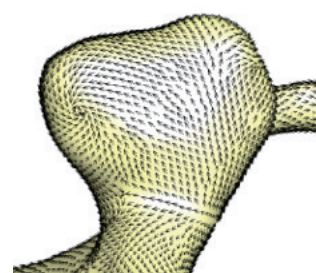
- ◆ 脳動脈瘤の発生や破裂を予防する薬はない
- ◆ 動物実験による医薬品開発では血流の影響を評価しきれない
- ◆ 血流の異常を考慮した創薬支援技術が不足
- There is no prevention method of initiation and rupture of intracranial aneurysms.
- Animal experiments for developing drugs fail to allow us to consider the effect of hemodynamics.
- Little techniques as a drug-discovery assistance, which evaluate the effect of hemodynamics.



脳動脈瘤（診断画像と術中所見）
Intracranial aneurysm

解決手段 Solutions

- ◆ 脳動脈瘤の病態を体外で再現するex vivo技術の確立
- ◆ 血流負荷を作用させることにより正常から病態への過程を再現
- ◆ 血流異常による血管の退行変性を経時的に再現・分析
- Establishment of a novel ex vivo technique of reproducing cerebral aneurysm.
- Reproduce diseased state of the arteries from healthy by hemodynamic loading.
- Reproduce degenerative change of arteries due to aberrant hemodynamics.



脳動脈瘤の血流
Aneurysmal hemodynamics

優位性 Advantages

- ◆ 動物実験にはない再現精度と経時的分析への要求に対応できる
- ◆ 動物実験にはない血流負荷の定量性と制御性への要求に対応できる
- A capability of visualizing and analyzing the progressive state of disease in a time-lapse manner.
- A capability of quantifying and controlling hemodynamics over animal experiments.

ターゲット市場 Targets

- ◆ 脳動脈瘤等の血管病の医薬品市場
- ◆ 脳動脈瘤は50歳以上で5%が有しており、内科的治療のインパクトは高い
- ◆ 脳動脈瘤の治療は外科的に限定されており、内科的治療は確立されていない
- Pharmaceutical market of vascular diseases such as intracranial aneurysms.
- Its prevalence reaches 5% of the people 50 years old or older.
- No medical therapy developed, and only surgical procedures available.

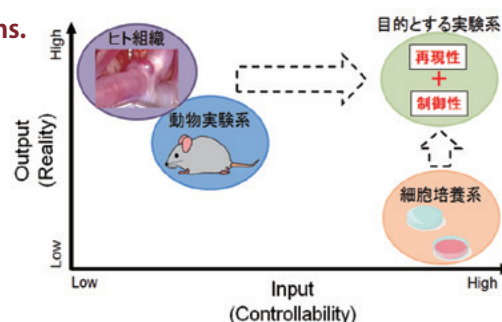
摘出組織の固定



培養装置



脳動脈瘤の再現モデル装置
Reproduction device of aneurysm



当技術の位置付け
Positioning of the present technique



人工臓器作製のための人工血管ユニット

Artificial blood vessel unit for fabrication of artificial organ

課題 Problems

- ◆ 薬効評価試験を行うための生体を模擬した立体組織が必要
- ◆ 厚い細胞組織を作製するためには血管構造が必要
- ◆ 細胞組織内部作製可能な血管のサイズは限られている
- For conducting drug evaluation test, three dimensional cellular tissue similar to *in vivo* is needed.
- Vascular structures are required to create thick cellular tissue.
- Creating a vascular structure with arbitral diameter inside of a tissue is difficult.

解決手段 Solutions

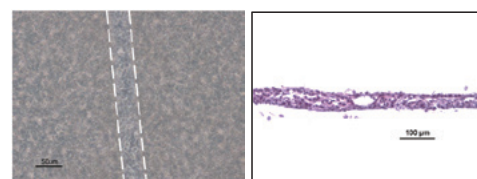
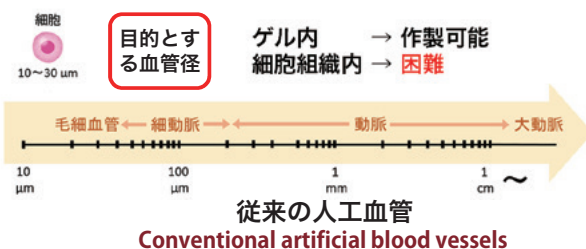
- ◆ チタン線やハイドロゲルを用いて管腔構造を作製
- ◆ 血管内皮細胞を接着させたチタン線を用いることで人工血管構造を作製
- ◆ 作製した人工血管内へ灌流を行う
- Lunal structure was fabricated by using titanium wire and hydrogel.
- Artificial vascular structures are created by using vascular endothelial cells adhered titanium wire.
- Artificial vascular structures were perfused with culture medium.

優位性 Advantages

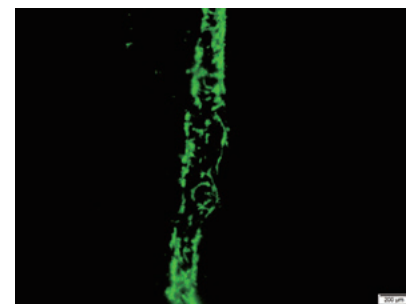
- ◆ 複雑な手法を用いずに容易に任意の太さの血管構造が作製可能
- ◆ 従来は困難であった細い血管が作製可能
- ◆ 灌流が可能のため組織内部へ培養液を供給
- Vascular structure of arbitral diameter can be fabricated easily without complicated method.
- Narrow blood vessel which was difficult to create can be fabricated.
- Culture medium can be supplied within the tissue because perfusion can be performed.

ターゲット市場 Targets

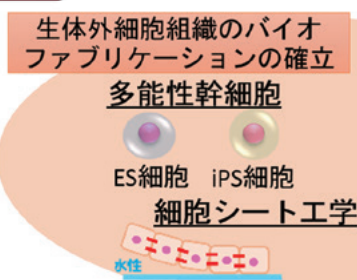
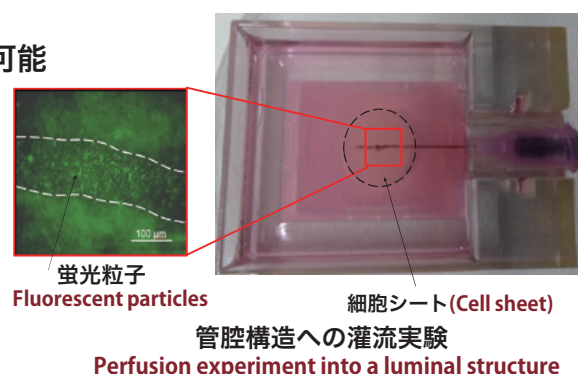
- ◆ 薬効評価試験モデル
- ◆ 人工臓器、サイボーグ
- Drug evaluation model
- Artificial organ, cyborg



チタン線を用いて作製した管腔構造
Fabricated luminal structure using titanium wire



細胞組織内部に作製した人工血管
Fabricated artificial vascular



バイオセンサシステムとの融合
Integration with biosensor system



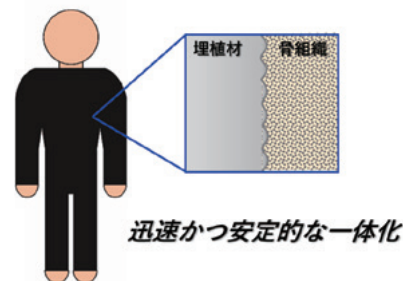


骨親和性の生体埋植材

Biological Implant Material with Bone Seeking

課題 Problems

- ◆ 骨組織周りの埋植材はインプラント等で広範に利用
- ◆ 骨組織と埋植材の一体化は時間を要し、しばしば不安定
- ◆ QOLの向上には信頼性の保持と一体化促進が必要
- Biological implants for bone tissue, such as dental implants, are widely used in medical field.
- Integration of bone tissue and implants needs a long time, and sometimes they are not stable.
- Faster osseointegration while keeping reliability is required to improve QOL.



骨組織周りの埋植材への要求
Requirement for implants for bone tissue

解決手段 Solutions

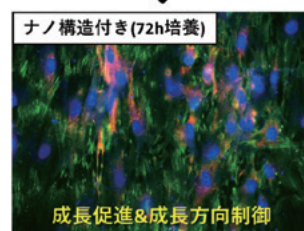
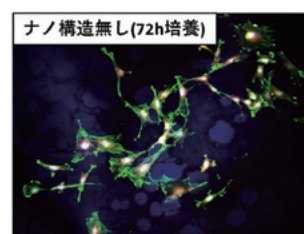
- ◆ 埋植材料の表面状態をナノレベルで精密に制御
- ◆ 機能の異なる大きなナノ構造と小さなナノ構造の組み合わせ
- ◆ 曲面にも応用可能な構造形成技術
- Control surface morphology of implant in nanoscale.
- Combination of large and small nanostructures which has different functionalities, respectively.
- Nanostructure formation process applicable for curved surfaces.

優位性 Advantages

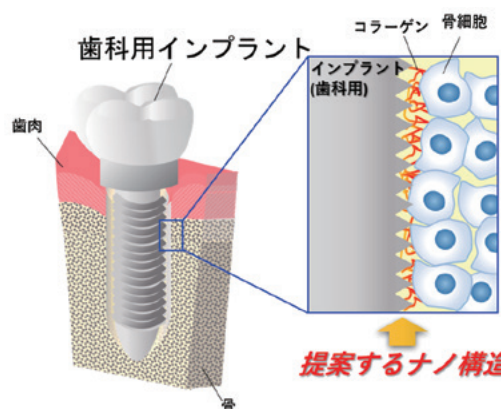
- ◆ 骨組織と埋植材の一体化速度を促進
- ◆ サイズの異なるナノ構造により骨組織の成長の促進および制御を同時に達成
- ◆ 生体内に多い曲面でも同様な効果を付与することが可能
- Improve integration speed of bone tissue and implant.
- Faster and well-controlled osseointegration resulting from the combined nanostructure.
- Possible to impart the same effect on curved surfaces of our body.

ターゲット市場 Targets

- ◆ 炎症レスで自分の歯と同様に使える丈夫なインプラント
- ◆ 高齢化社会における骨関連の疾患の治療
- ◆ 生体埋め込み医療デバイスの外装
- Inflammation-less dental implant, which can use as same as own teeth.
- Treatment of bone diseases in aging society.
- Exterior structure for implant medical devices.



ナノ構造による骨組織成長の向上
Improvement of osseointegration by the proposed nanostructure



提案するナノ構造を用いたインプラント
Dental implant with using the proposed nanostructure



酵素反応と化学反応を組み合わせた アミド合成法

Chemo-enzymatic amide synthesis

課題 Problems

- ◆ アミド化合物は様々な産業で広く利用される重要な物質
- ◆ 化学合成法は多段階反応で、精製、廃棄物の問題も
- ◆ 酵素合成法で合成可能なアミドの種類は限定的
- Amide compounds are useful material for food, cosmetics, pharmaceuticals.
- Chemical method requires multi-step reaction and generates a lot of waste.
- Enzymatic method limits the kinds of amide to synthesize.

解決手段 Solutions

- ◆ 酵素反応と化学反応をハイブリッドさせた画期的なアミド合成法
 - 酵素反応：活性化酵素による基質のカルボン酸の活性化
 - 化学反応：求核置換反応によるアミド結合形成
- A novel chemo-enzymatic reaction for the amide synthesis.
 - Enzymatic reaction: activation of the carboxyl group of the substrate.
 - Chemical reaction: nucleophilic substitution reaction to be various amides.

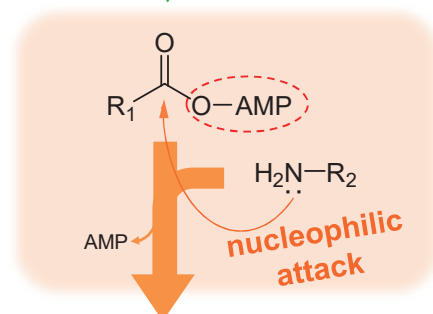
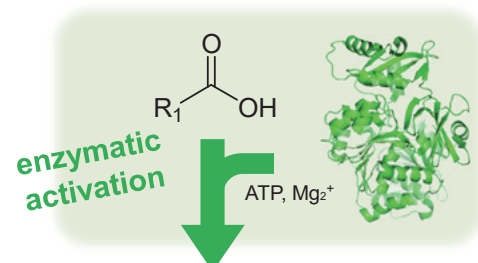
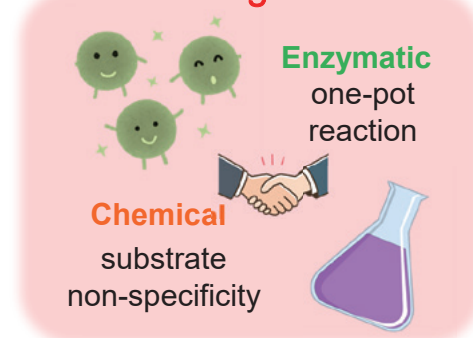
優位性 Advantages

- ◆ 保護・脱保護が不要、縮合剤も有機溶媒も不要、一段階反応で合成可能
- ◆ 特別な装置も不要、常温・常圧の温和な条件で合成可能
- ◆ 合成可能なアミドの種類が飛躍的に増加
- Hybrid reaction produces amide compounds by one-pot reaction.
- Reaction proceeds under mild condition without special equipment.
- More amides can be synthesized compared to conventional method.

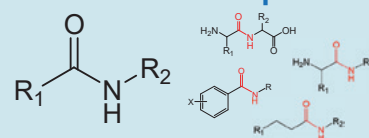
ターゲット市場 Targets

- ◆ アミド化合物全般：医薬品・医薬品前駆体・化成品
- ◆ ジペプチド：機能性食品・医薬品原料・機能性素材
- ◆ 脂肪酸アミド：界面活性剤
- Amide compounds for pharmaceuticals, prodrugs or chemicals.
- Dipeptides for functional food, supplements or materials.
- Fatty acid amides for surfactants.

Strong Point



various amide compounds



Industrial Usage





細胞分化調節活性を有する天然有機化合物

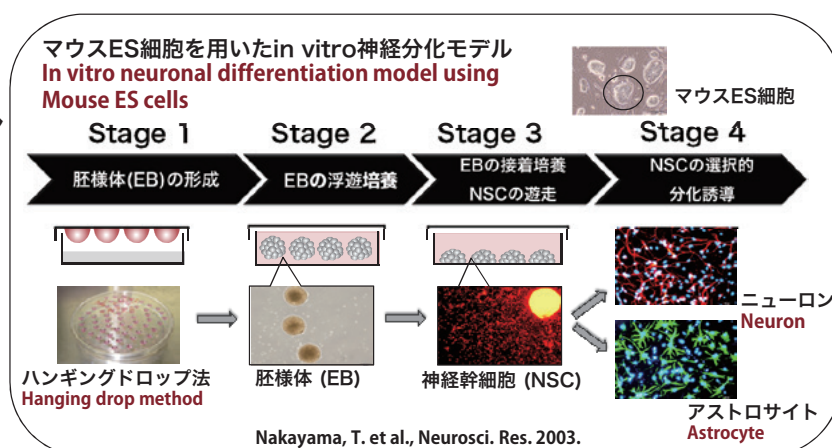
Natural compounds affecting cell differentiation

課題 Problems

- ◆ 幹細胞は再生医療の中心的な存在として注目されているが、その未分化維持・分化能の調節の作用メカニズムおよびそのコスト面に未だ多くの問題点が残されている
- Stem cells are attracting attention as the central existence of regenerative medicine. However many problems still remain in the mechanism of regulation of differentiation and its cost.

解決手段 Solutions

- ◆ ES細胞を用いたin vitro神経分化モデル
- ◆ 海洋生物・食品からの活性成分の探索
- In vitro neural differentiation model using embryonic stem cell
- Search for active compounds from marine organisms and foods

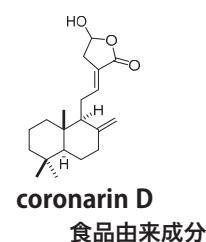
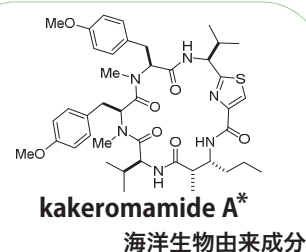
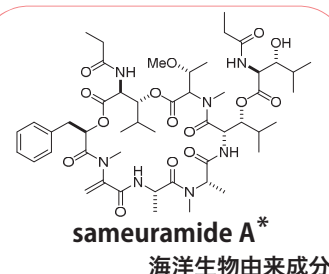
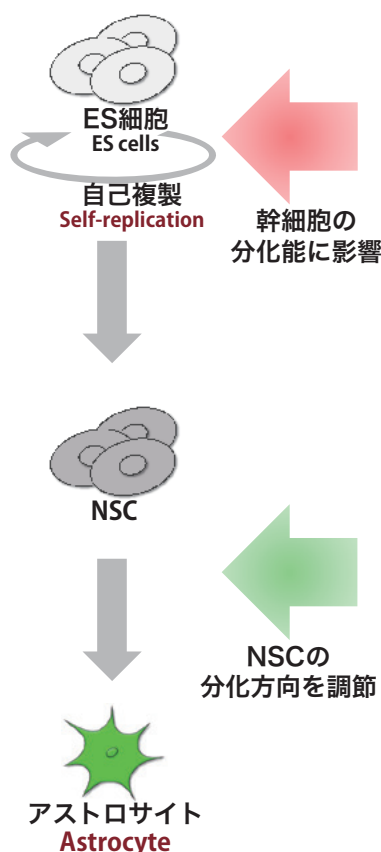


優位性 Advantages

- ◆ 多種多様な抽出物ライブラリー
- ◆ 分化段階特異的な活性
- Unique library
- Differentiation stage-specific activity

ターゲット市場 Targets

- ◆ 再生医療
- ◆ 製薬
- ◆ 機能性食品
- Regenerative medicine
- Drug Discovery
- Functional food



* 新規化合物

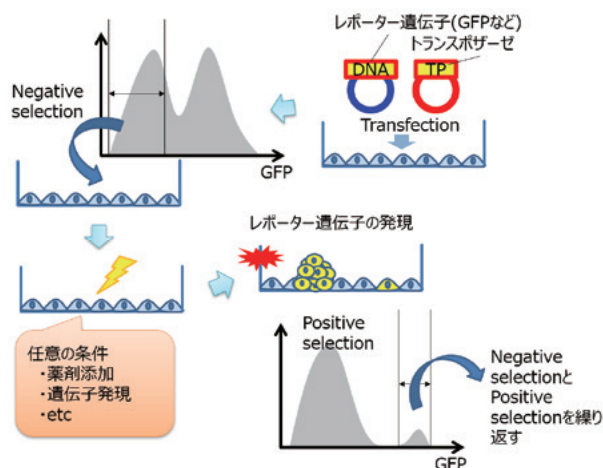


高感度トラップ法による レポーター細胞作製技術

A method of isolating reporter cells by a highly sensitive trap vector system

課題 Problems

- ◆ 薬剤や遺伝子機能評価のためにレポーター細胞が有用
- ◆ トランスポゾンベクターシステムを用いたトラップ法で作製可能
- ◆ 従来のベクター系はレポーター遺伝子の発現が低く、単離も低効率
- For evaluation of some drug activities or gene functions, reporter cells are useful.
- Reporter cells can be directly isolated by a trap method using transposon vector systems.
- However, conventional vector systems had low efficiency of isolating reporter cells due to low expression of reporter genes.



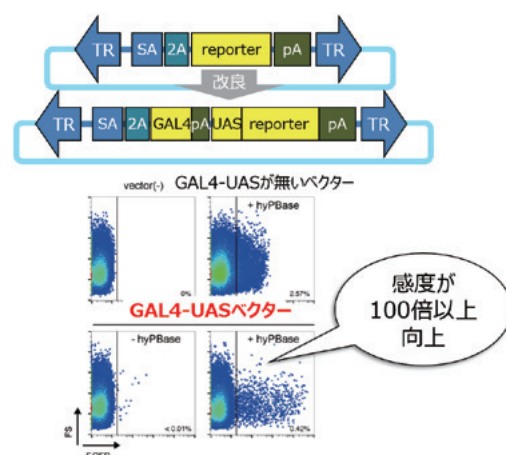
レポーター細胞の単離方法

解決手段 Solutions

- ◆ レポーター蛍光蛋白質の発現を増幅させるGAL4-UASシステムを導入
- To highly express the fluorescent reporter protein in isolation, GAL4-UAS system was employed.

優位性 Advantages

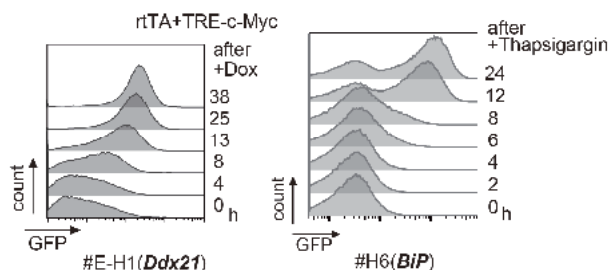
- ◆ 従来のトラップベクターの100倍以上の感度を実現
- ◆ 単離効率が飛躍的に改善
- Our developed trap vector has over 100-fold sensitivity compared to conventional vector systems.
- New vector system isolates reporter cells dramatically improve isolation of reporter cells.



GAL4-UASシステムによる感度向上

ターゲット市場 Targets

- ◆ 薬剤や遺伝子機能を評価
- ◆ 刺激に応答する遺伝子の同定
- For evaluation of some drug activities or gene functions.
- Identification of genes responsive to any stimulations without using microarray.



レポーター細胞の単離例

左：遺伝子(c-Myc)発現応答細胞

右：薬剤(Thapsigargin)応答細胞



耳内型持続温度計による高体温障害予防

Ear thermometer for heat illness prevention

課題 Problems

- ◆ 労働や運動中の熱中症対策は今後大きな問題となる
- ◆ 個人の高温障害を判断するための生体モニタリング手段はない
- ◆ リスク予知、判断のためのフィールド用深部体温計の開発が必要
- Health risks associated with hot climate during labor and sports are increasing.
- However, there are no effective bio-sensing devices to predict or judge such personal risk.
- We need to develop an accurate and simple device evaluating deep body temperature for this purpose.

解決手段 Solutions

- ◆ フィールドでの深部体温測定を可能とするデバイス作成
- ◆ 環境温度や生体の状態(過剰な発汗や意識レベル、活動)に影響されにくいデバイス開発
- ◆ 個人の連続測定が可能なデバイス作成
- We have developed devices monitoring deep body temperature on fields.
- The device provides accurate data with less influence of sweating, consciousness level, and physical activity, etc.
- Collecting continuous personal data with BLE and/or Wifi device.

優位性 Advantages

- ◆ 深部体温(直腸温)と相関する耳内型鼓膜温度センサー提供
- ◆ 生理学実験によって実証された正確性と再現性
- ◆ 携帯端末を用いた生体信号ログの利用、中央管理の可能性
- The ear-piece sensor detects tympanic temperature, reflecting well deep body temperature (rectal temperature).
- The device provides accuracy and repeatability, verified by physiological experiments.
- In the future, we will develop a system analyzing personal log and mass data.

ターゲット市場 Targets

- ◆ 極限暑熱環境での労働安全管理システム
- ◆ 学校現場でのスポーツ時の安全管理
- ◆ 体力づくり、暑熱順化の指標など個人スポーツアイテム
- Work environment in extreme heat and needing protective clothes, etc.
- Sports safety during activities in school.
- Personal health development and indices for heat acclimation.

50年前と今

オリンピック
期間中(7/24~8/9)

50年前
(1964-1973)

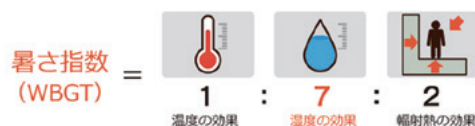
今
(2007-2016)

平均気温 (日)	最高気温 の平均	最低気温 の平均
27.3℃	31.3℃	23.9℃
28.3℃↑	32.2℃↑	25.2℃↑

出典: 気象庁ホームページより

平均気温の上昇と夏期の長期化

暑さ指数
(WBGT)



暑さ指数は熱中症予防に有用であるが個人のリスクは教えてくれない。



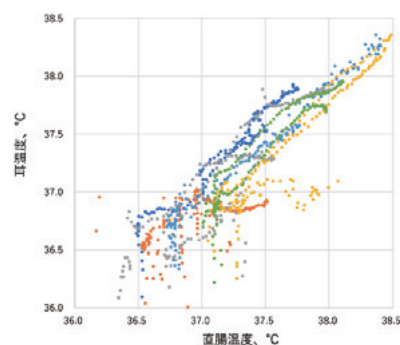
人の深部体温(赤)は体表近くの温度(黒)とは異なる。正確な判断には深部体温の測定が必須である。

イアピース型の鼓膜温度センサー。



モニター型デバイス

Bluetooth連動型デバイス(中央とセンサー)
左は脈拍センサー、右のipodを使用してデータ通信、同時解析を可能とする。



耳掛け型体温計で採取したデータは、同時に測定した直腸温度(深部体温)によく相関した。



早稲田大学 研究推進部
産学官研究推進センター (承認 TLO)

WASEDA UNIVERSITY Research Collaboration and Promotion Center

発行元

早稲田大学 研究推進部
産学官研究推進センター (承認 TLO)
WASEDA UNIVERSITY
Research Collaboration and Promotion Center
(WASEDA Technology Licensing Organization)

TEL +81-3-5286-9867 FAX +81-3-5286-8374
E-mail contact-tlo@list.waseda.jp
U R L <http://www.waseda.jp/top/research/tlo>
U R L <https://www.waseda.jp/top/en/research/tlo>

発行日 2018年10月10日



© 2018 WTLO