

TECHNOLOGY OFFERS





目次

CONTENTS

Presentation

★10/11 13:50 ~ 14:20 Stage B

★10/12 14:25 ~ 14:55 Stage B

★10/13 14:25 ~ 14:55 Stage B

★	酵素を複合化した高分子ファイバー・センサ ～気相での保存と使用ができ、生体ガスをイメージングする～ Enzyme-based Polymer Fiber Sensors for Biogas imaging, Storable and Usable in Vapor Phase	1
★	タンパク質の極微量定量法の検査への応用 Application of ultra-trace protein quantitation to tests	2
	株式会社BioPhenoMA 早稲田大学から新規ベンチャーがスタート！ New venture company, BioPhenoMA Inc.	3
★	新奇な環状ペプチド “ジケトピペラジン(DKP)”の スマートバイオプロセスによる機能性の開発研究 Smart Bioprocessing and Functionality Development Study of Diketopiperazine (DKP), a Novel Cyclic Peptide	4
	細胞老化の制御による創薬：NASH, HCC治療薬を例として Cellular senescence regulation for the drug development: The novel therapeutic target and its inhibitor for the treatment of NASH and HCC	5
	流体制御による高効率細胞トラップデバイスの開発 Development of high-efficiency cell-trapping device by fluid control	6
	世界の動物輸血医療を変える人工赤血球 Artificial Red Blood Cells Changing Animal Transfusion Medicine Worldwide	7
	皮膚疾患の診断のための皮膚色相の解析方法 A Method for Analyzing Skin Hue for Skin Disease Diagnosis	8
	労作時の熱中症撲滅を目指した体温測定デバイスとアルゴリズム開発 Development of a device and algorithm for prevention of exertional heat stroke	9



酵素を複合化した高分子ファイバー・センサ ～気相での保存と使用ができ、生体ガスをイメージングする～

Enzyme-based Polymer Fiber Sensors for Biogas imaging, Storable and Usable in Vapor Phase

背景／課題 Background/Problems

- ◆ 生体ガス中の揮発性有機化合物（VOCs）は代謝や疾病に関係がある。
- ◆ 生体ガス中のVOCsは非侵襲的に計測し得る。
- ◆ 酵素を用いた従来のバイオ蛍光法・生体ガスセンサ：酵素・補酵素水溶液の添加など複雑な工程の用事調製が必要。基材の自家蛍光が高い。
- Volatile organic compounds (VOCs) in biogases relate to metabolism and disease.
- VOCs in biogases can be measured non-invasively.
- Previous enzyme-based fluorometric biogas sensors: Prepared in complicated multistep processes when needed. High autofluorescence.

概要／解決法 Summary/Solutions

Figs. 1, 2, 3

- ◆ 酵素を自家蛍光が低い水溶性高分子に混合して電荷紡糸のみで作製。
- ◆ ガス透過性に適したファイバー・メッシュ状センサ。
- ◆ 気相で保存しそのまま使用できる。まずエタノールガスの検出を実施。
- Fiber mesh sensor of enzyme and low autofluorescence water-soluble polymers.
- Prepared in a single step electrospinning.
- Can be stored in gas phase and used as-is. Ethanol (EtOH) gas imaging was conducted.

優位性 Advantages

- ◆ 用事調製不要でそのまま使える。応答速度が速い。低自家蛍光。
- ◆ 高いガス選択性。高感度（0.5 ppm測定を検証済み）。加熱不要で安全。
- ◆ 適切な酵素を選択すれば多様なガスや基質の検出に応用できる可能性あり。
- Can be stored in gas phase and used as-is. Fast response. Low autofluorescence.
- High selectivity. High sensitivity (0.5 ppm EtOH gas). No heating is required and safe.
- Applicable to detection of various gases and substrates by selecting appropriate enzymes.

ターゲット市場／製品 Target Areas/Products

- ◆ 製品：アルコール検知器（2018年の国内メーカー出荷実績より、国内市場規模は数十億円以上）、生体ガス検知器（2019年の世界市場規模は約25億ドル）、VOCs検知器
- ◆ 市場領域：医療、運輸、ハウジング
- Products : Alcohol detectors, Biogas detectors, VOCs detectors
- Target Areas : Medical, transportation, housing

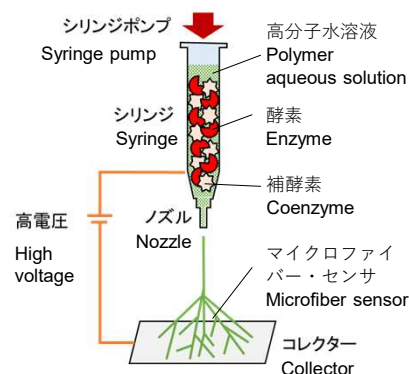


Fig. 1. Preparation of the enzyme-complexed polymer fiber sensor by a single step electrospinning.

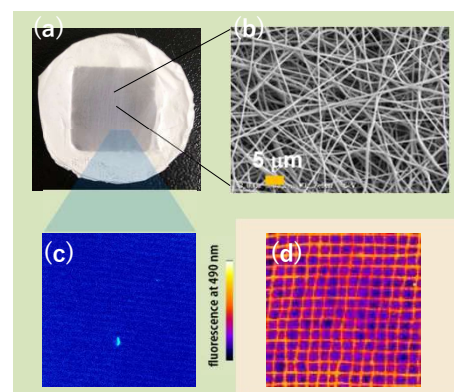


Fig. 2. (a-c) Electrospun microfiber mesh sensor containing enzyme and coenzyme for EtOH gas imaging. (a) Whole picture. (b) SEM image. (c) Low autofluorescence image. (d) High autofluorescence image of cotton mesh as a substrate for enzyme immobilization of the previous sensor.

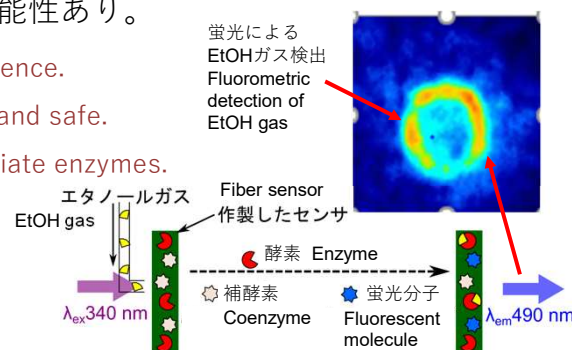


Fig. 3. (Upper) Fluorometric imaging of EtOH gas in vapor phase using electrospun microfiber mesh sensor containing enzyme and coenzyme. (Lower) Mechanistic diagram of EtOH gas imaging.

Ref. 1. K. Iitani, N. Takeda, et al., Biosens. Bioelectron. 2022, 213: 114453.
2. 特願2021-122143
3. PCT/JP2022/ 28692



タンパク質の極微量定量法の検査への応用

Application of ultra-trace protein quantitation to tests

背景／課題 Background/Problems

- ◆ DNAやRNAなどの核酸はPCR法で増幅することで限りなく少ないコピー数まで検出できる。しかし、タンパク質は増幅できないので、極微量のタンパク質は検出は難しい。
- ◆ 体内で働くのはタンパク質であり核酸ではないため、医学・生物学では必ずタンパク質の量的変化を調べる必要がある。
- ◆ 極微量タンパク質を定量する方法を新規開発しなければならない。
- Nucleic acids such as DNA and RNA can be detected at infinitesimal copies by amplifying them using PCR. However, because proteins cannot be amplified, it is very difficult to detect extremely trace amounts of proteins.
- It is proteins, not nucleic acids, that work in the organisms. Thus, it is always necessary to examine quantitative changes in proteins in medicine and biology.
- A new method for quantifying ultra-trace proteins must be developed.

概要／解決法 Summary/Solutions

- ◆ タンパク質を検出するシグナルを増幅すれば極微量のタンパク質も定量できる。
- ◆ サンドイッチELISA法とthio-NADサイクリング法とを組み合わせた「酵素サイクリング改良法」を用いると極微量のタンパク質も定量できる。

- By amplifying the signal that detects the protein, even a trace amount can be determined.

- By using the “Modified Enzyme Cycling” that combines sandwich ELISA and thio-NAD cycling, it is possible to determine trace amounts of protein.

ターゲット市場／製品 Target Areas/Products

- ◆ (株) BioPhenoMA社を起業した。
- BioPhenoMA Inc. was established by us.

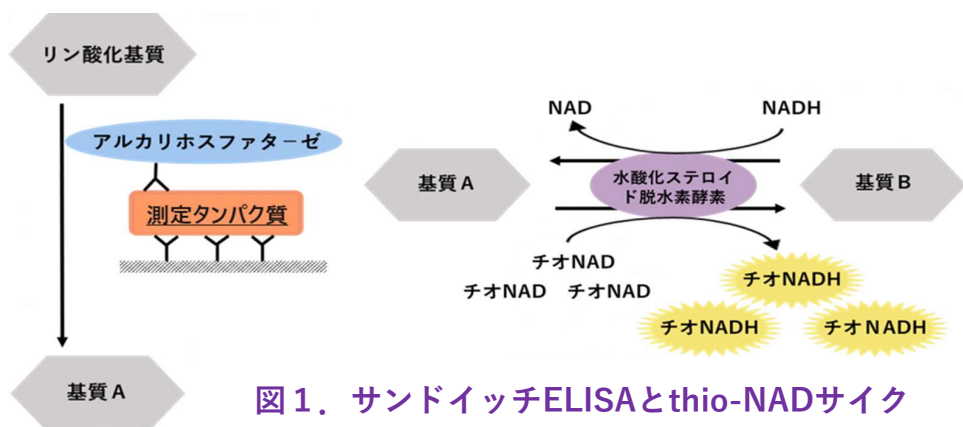


図1. サンドイッチELISAとthio-NADサイクリングの組み合わせでシグナルを増幅

表1. 検査応用への可能性

項目	検出感度	検体	特徴
結核菌 (MPT64)	確定診断の培養検査と同程度	喀痰	わずか5時間で診断可。NAAT法と異なり死菌と生菌とを区別可
尿内のアディポネクチン	RIAと同程度	尿	CKD分類を再現
デング熱ウイルス (NS1)	確定診断のNAAT法と同程度	血清	感度・特異度はほぼ100%
がん細胞のエクソソーム (GRP78)	比較対象無し	血清	エクソソームを膜と小胞内部とを分画して測定可
子宮頸がん患者の尿含有HPV (HPV16E7)	比較対象無し	尿	尿を用いて子宮頸がん検査ができる可能性



株式会社BioPhenoMA

早稲田大学から新規ベンチャーがスタート！

New venture company, BioPhenoMA Inc.

背景／課題 Background/Problems

- ◆ 2023年4月に超高感度ELISA技術を基盤として用いる（株）BioPhenoMAを起業。
- ◆ 遺伝子、細胞解析技術は充足しつつあるものの、タンパク質検出は未踏領域であるため、極微量タンパク質を簡便・迅速・低価格・高感度で定量可能な新システム「酵素サイクリング改良法」を開発する。
- BioPhenoMA Inc, which uses Ultrasensitive ELISA technology as a foundation, was established in April 2023.
- Gene and cell analysis technologies have been well developed, but protein detection is still an undeveloped area. Therefore, we are developing a new system, Modified Enzyme Cycling, which can determine trace amounts of proteins easily and rapidly at a reasonable cost and with high sensitivity.

優位性 Advantages

- ◆ 質量分析法などに比べて、圧倒的に簡便で迅速。前処理はほぼ不要。低価格も実現。
- ◆ PCRによる核酸検出（NAAT）法と比べて、死菌・生菌などの区別が容易。
- ◆ 創薬開発の効率化・個別化医療のほか、作用機序の解明により、新たな創薬・治療ターゲットの創出や、生物医学分野の更なる進歩に貢献。
- Compared to methods such as mass spectrometry, Modified Enzyme Cycling is overwhelmingly simpler and faster. Pretreatment is virtually useless. A low price is also achieved.
- Compared with PCR-based nucleic acid amplification tests, dead bacteria and viable bacteria can be easily distinguished.
- Our system contributes to the creation of new drug discovery and treatment targets and further progress in the biomedical field by elucidating the action mechanism in addition to streamlining drug discovery and personalized medicine.

ターゲット市場／製品 Target Areas/Products

- ◆ 製薬企業・アカデミア向けに試薬キットと小型測定システムを提供。
- ◆ 研究用システムの早期開発、海外展開、測定項目パイプライン拡充により売上を増大。
- We provide reagent kits and compact measurement systems for pharmaceutical companies and academia.
- Our business grows through early development of research systems, expanding overseas, and expanding the measurement item pipeline.

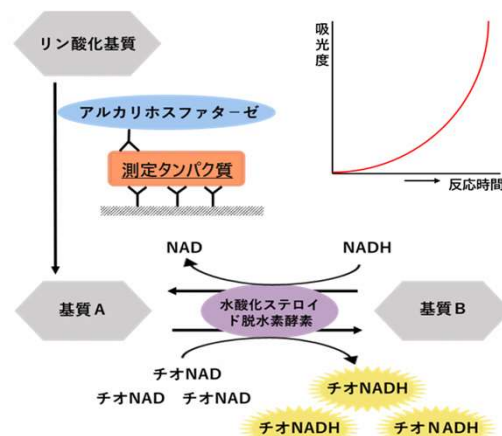


図1. 酵素サイクリング改良法の基本原理

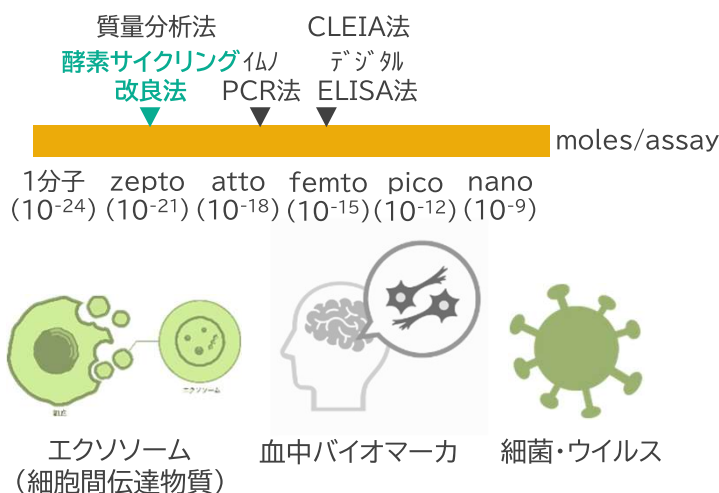


図2. 測定感度と測定対象



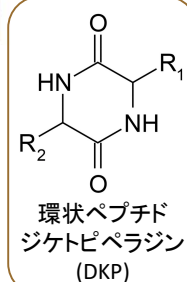
新奇的な環状ペプチド“ジケトピペラジン(DKP)”の スマートバイオプロセスによる機能性の開発研究

Smart Bioprocessing and Functionality Development Study of Diketopiperazine (DKP), a Novel Cyclic Peptide

背景／課題 Background/Problems

- ◆ 超高齢社会のわが国では、高齢者の健康増進や生活の質 (QOL) の向上は喫緊の課題。
- ◆ 食品からジケトピペラジン (DKP) が発見され、有用成分と考えられるが、希少価値が高い。
- ◆ 効果の低い直鎖状ペプチドと異なり、生体内で分解されにくいDKPは機能性を発揮しやすい。

- In Japan's super-aging society, improving the health and quality of life (QOL) of the elderly is a pressing issue.
- Diketopiperazine (DKP) is found in foods and is a useful, but rare ingredient.
- DKPs which are different from linear peptides, are less to be degraded in vivo, making them easier to exhibit functionality.



概要／解決法 Summary/Solutions

- ◆ 細胞内の品質管理を担うオートファジーを活性化することで、健康増進に寄与する可能性がある。
- ◆ 開発研究によって、ある種のDKPに細胞内のオートファジーを活性化する作用を見出している。
- ◆ オートファジーの活性化は、美容や妊活などにも機能することから、DKPの新奇の健康機能性を開拓できる。

- Activation of autophagy, which is responsible for quality control in cells, might contribute to improved health.
- Our research has found that DKP has the potency of activating autophagy in the cells.
- Activation of autophagy has beneficial effects on beauty and fertility, and we can discover novel health function possessed by DKP.

優位性 Advantages

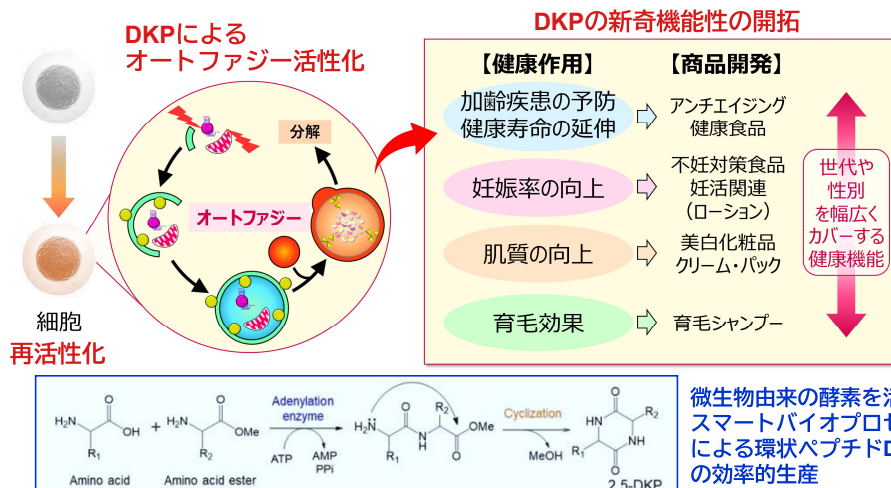
- ◆ 細胞でのオートファジー研究のノウハウがあり、多様な美容や機能性の評価解析アプローチをもっている。
- ◆ オートファジー活性化を見出したDKPは、機能性の報告はほとんどなく、新規性と独自性が非常に高い。
- ◆ DKPの合成酵素を微生物から発見しており、環状ペプチドDKPの効率的な物質生産を可能にしている。

- We have a high-level technique to study autophagy, and we also have a variety of cosmetic and functional evaluation analyses.
- DKPs, which found autophagy activation, are a novelty and originality in research findings, because its function is unknown.
- Synthetic enzymes for DKP have been discovered in microorganisms, enabling efficient material production of DKP.

ターゲット市場／製品 Target Areas/Products

- ◆ 健康・機能性サプリメント産業
- ◆ 食品産業・コスメ産業など
- ◆ バイオ産業関連

- Health and functional supplement industry
- Food industry, cosmetic industry, etc.
- Biotechnology industry





細胞老化の制御による創薬：NASH, HCC治療薬を例として

Cellular senescence regulation of the drug development: The novel therapeutic target and its inhibitor for the treatment of NASH and HCC

背景／課題 Background/Problems

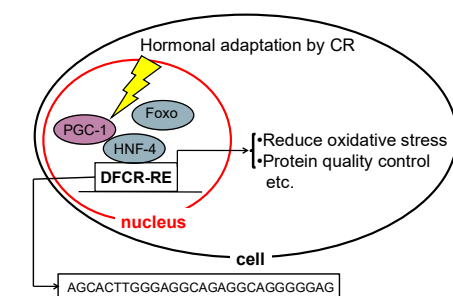
◆ 老化は生活習慣病やがんの主要な危険因子であり、その制御法の開発は疾患の治療薬や健康補助食品の開発等に応用可能である。レポーターアッセイ技術を利用したアンチエイジング作用の簡便な解析方法をもちいることで評価および探索に必要な時間と費用を大幅に縮小できる。

● Aging is one of the major risk factors for the development of metabolic diseases and cancer. CR delays the onset of these disorders. CR mimetic compounds could be an elixir for these various age-related diseases. Our method can be utilized both in vitro and in vivo with high cost-effectiveness. Cell- and animal-based screens enable simultaneous evaluation of drug metabolism or toxicity with biological activity.

概要／解決法 Summary/Solutions

◆ スクリーニングの結果、非アルコール性脂肪性肝疾患／非アルコール性脂肪及び肝がんの予防・治療剤候補を同定した

● Drug candidates for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, and hepatocellular carcinoma.



DFCR-RE: Dwarfism and Calorie Restriction-Response Element

酸化ストレス耐性など長寿に関わるDFCR-RE配列の活性化をSEAPの活性化としてモニターすることでスクリーニングを行う
Increased SEAP activity might correlate with anti-aging effects

優位性 Advantages

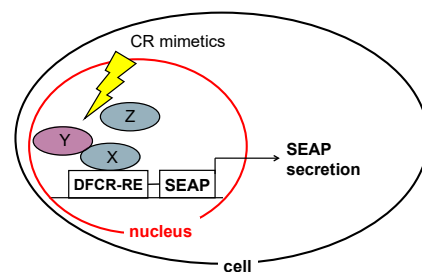
◆ 従来と異なる新規メカニズムによるNASH及びHCCに対する予防・治療効果
◆ 他の疾患治療薬への展開の可能性

● Novel mechanism of action for the treatment of NASH and HCC.
● Potential opportunity for other diseases.

ターゲット市場／製品 Target Areas/Products

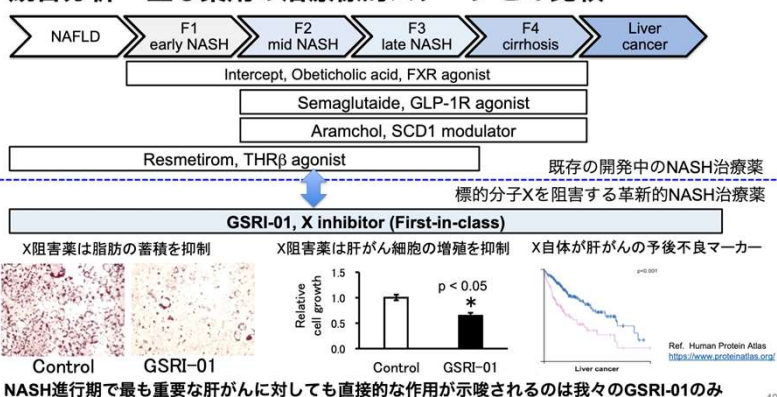
◆ 老年病治療薬・アンチエイジング・化粧品・食品の開発

● Drugs for age-related diseases, anti-aging drugs, cosmetics, phytochemicals and pet foods. Evaluation and screening of anti-aging candidate molecules.



SEAP: Secreted Alkaline Phosphatase

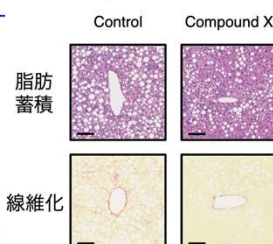
競合分析 – 主な薬剤の治療標的ステージとの比較



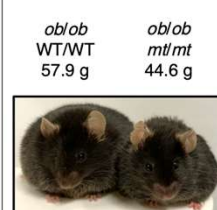
新規メカニズムでNASH病態を改善する

3つの異なるモデルマウスで有用性を検証済み

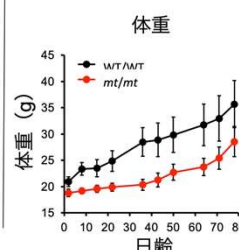
1. NASH誘導飼料給餌
脂肪肝と線維化を抑制
(Compound X投与)



2. ob/obマウス
体重増加を抑制
(標的遺伝子の改変)



3. 高脂肪飼料給餌
体重増加を抑制
(標的遺伝子の改変)





流体制御による高効率細胞トラップデバイスの開発

Development of high-efficiency cell-trapping device by fluid control

背景／課題 Background/Problems

- ◆ マイクロ流体デバイスのバイオ応用の研究は多いが細胞自体を傷つけず効率的に観察できたり、細胞集団を単離したり、デバイスから特定の液滴を取り出せる機能等が求められるようになってきた

- Growing demand for functions such as efficient observation without damaging the cells themselves, isolation of cell populations, and extraction of specific droplets from the device.

概要／解決法 Summary/Solutions

- ◆ 独自流路構造によって細胞の単離や

任意の細胞の取り出しに成功

- Succeeded in isolating cells and extracting arbitrary cells with a unique channel structure

優位性 Advantages

- ◆ 効率的な細菌の格納が可能
- ◆ 作製プロセスはシンプルで大量生産が可能
- ◆ 様々なサイズの細菌やカビ類の培養実験可能
- ◆ 誘電泳動を利用で任意の一細胞の取り出しに成功

- Enables efficient bacterial storage
- Manufacturing process is simple and mass production is possible
- Culturing experiments of bacteria and fungi of various sizes are possible
- Succeeded in extracting any single cell by using dielectrophoresis

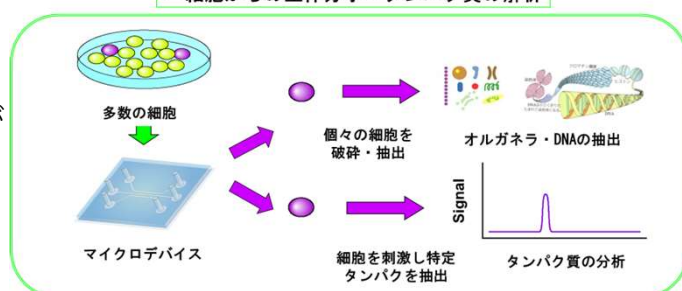
ターゲット市場／製品 Target Areas/Products

- ◆ 流体デバイスの多チャンネル化、大型化
- ◆ 抗菌薬を開発中の製薬企業など、

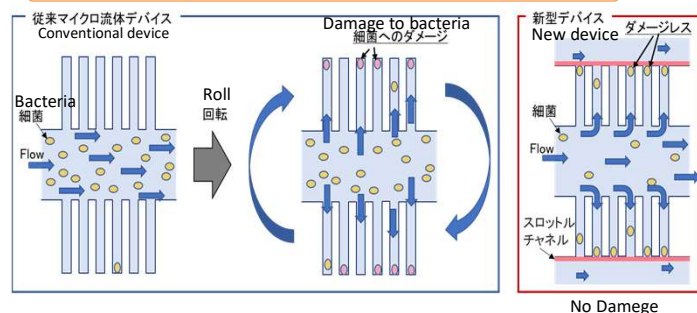
医薬品分野への応用展開

- Multi-channel, larger size
 - Expanding application to the pharmaceutical field
- Pharmaceutical companies developing antibacterial drugs, etc.

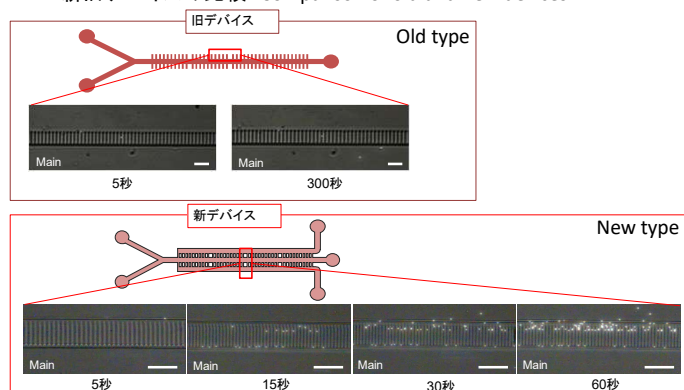
一細胞からの生体分子・タンパク質の解析



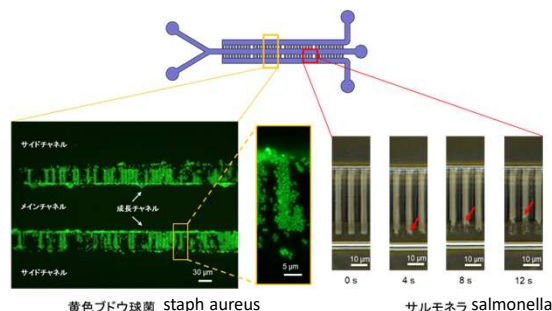
従来技術の問題点 Problems of conventional technology



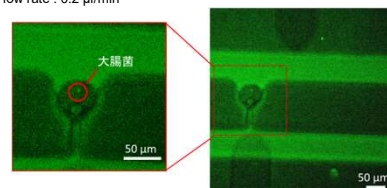
新旧デバイスの比較 Comparison of old and new devices



バクテリアを用いた流体実験 Fluid experiment using bacteria



Voltage : 500 V Flow rate : 0.2 μ l/min



単一の大腸菌が含まれた液滴の取り出しに成功！ダメージなし
Succeeded in extracting a droplet containing a single E. coli!
No damage.



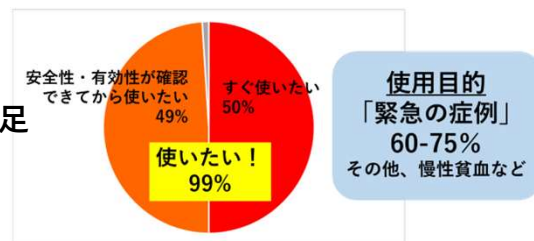
世界の動物輸血医療を変える人工赤血球

Artificial Red Blood Cells Changing Animal Transfusion Medicine Worldwide

背景／課題 Background/Problems

- ◆ 動物医療での献血体制の未整備と世界的な輸血用血液の絶対的不足
- ◆ 臨床獣医師の99%が血液に代わる人工製剤への高い要望
- ◆ ヘモグロビン (Hb) 原料となる血液の安定的確保が課題

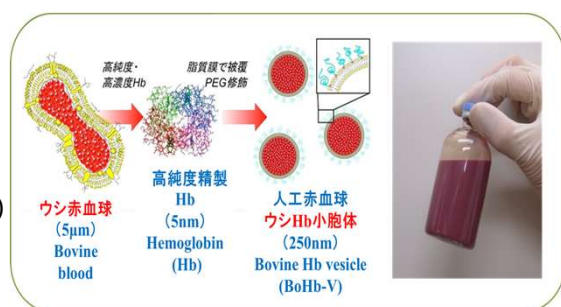
- Inadequate blood donation system in veterinary medicine and absolute shortage of blood for transfusion worldwide
- 99% of clinical veterinarians have a strong demand for artificial alternatives to blood
- Stable supply of blood as a raw material for hemoglobin (Hb) is a challenge.



概要／解決法 Summary/Solutions

- ◆ ウシHbを脂質膜で被覆したリポソーム型人工酸素運搬体
- ◆ 特許技術による製造方法の確立 (特許6061343号、早稲田大学)
- ◆ と畜牛の廃棄血液の有効活用による安定的確保

- Liposomal artificial oxygen carriers coated with lipid membranes of bovine Hb
- Establishment of manufacturing method using patented technology (Patent No. 6061343, Waseda University)
- Effective utilization of waste blood from slaughter cattle to secure stable supply



優位性 Advantages

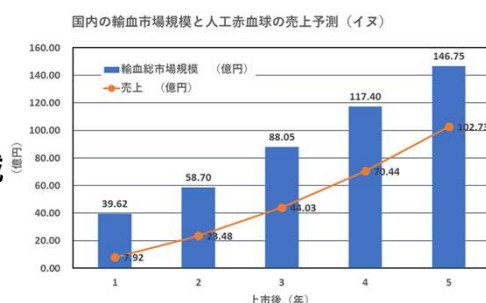
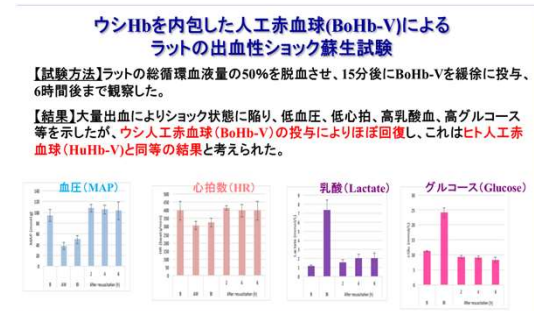
- ◆ ウシHbのリポソーム化による異種動物での高い血液適合性
- ◆ 血液と同等の酸素運搬能 (ラット出血性ショックモデル)
- ◆ 世界的に競合品なし

- Liposomalization of bovine Hb for blood compatibility in heterologous animals
- Oxygen carrying capacity equivalent to blood (rat hemorrhagic shock model)
- No global competition

ターゲット市場／製品 Target Areas/Products

- ◆ 上市：2028年動物用医薬品 (生物学的製剤)
- ◆ 市場：対象は事故・手術時の緊急輸血、慢性貧血、など動物輸血領域
- ◆ 戦略：潜在市場の掘り起し (市場規模拡大) と売上増大の両立

- Launch: 2028 Veterinary drugs (biological products)
- Markets: Targets are emergency transfusions for accidents and surgery, chronic anemia, and other animal transfusion areas.
- Strategy: To both develop potential markets (expand market size) and increase sales





皮膚疾患の診断のための皮膚色相の解析方法

A Method for Analyzing Skin Hue for Skin Disease Diagnosis

課題 Problems

- ◆ JPEG画像における色バランスの標準化
- ◆ 撮影条件・機材に関する情報が乏しい
- ◆ 肉眼による所見と大きく異なる場合あり
- Standardization of color balance in JPEG images
- Little information on photographing equipment and photographic conditions
- Difference from observation with naked eye

●市販カメラ(commercial camera)
蛍光灯下にて、カメラ搭載ホワイトバランス
機能を変更して撮影
晴天と白熱灯とで見え方が異なる



●本発明(this technology)
照明にかかわらず同じように見えるよう
に調整出来る



解決手段 Solutions

- ◆ 絶対的な色再現を放棄し、相対的な正しさの再現を目指す
- ◆ (用途に応じた) 基準色度座標を設定
- ◆ 色画像の安定したホワイトバランスを実現
- Renunciation of perfect color reproduction
- Custom setting of reference chromaticity coordinates
- Realization of stable white balance

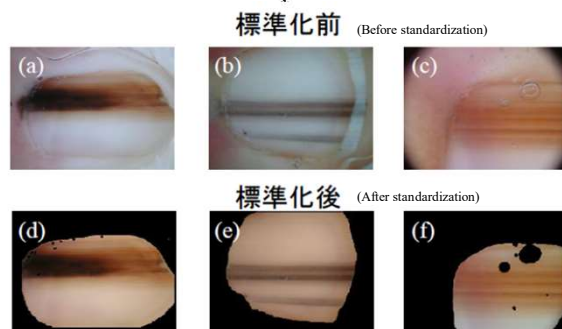
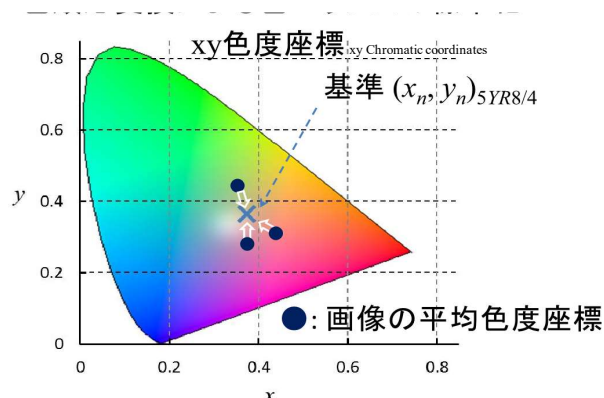
優位性 Advantages

- ◆ JPEG画像が持つ不可避免的な色合いの不確かさを抑制
- ◆ 肉眼による所見に近い色合いの実現
- ◆ JPEG画像ベースの機械診断性能の向上と診断結果の堅牢性
- Suppression of indispensable uncertainty of hue
- Reproduction of observation with the naked eye
- Robust assurance of and improvement of diagnostic performance of machine diagnosis based on JPEG images

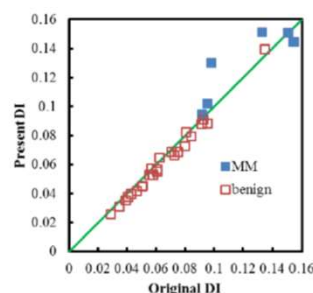
ターゲット市場 Targets

- ◆ 未だ診断基準が確定していない、生検が高い侵襲性を示す爪部悪性黒色腫
- ◆ 当該疾患の診断は、国際的な臨床現場のニーズが高い
- Nail apparatus melanoma, whose diagnostic criteria have not been established even though a biopsy on nail matrix is highly invasive
- International needs of automatic clinical examination system are high for nail apparatus melanoma

例えば、
標準光源の下での白色人種の肌
反射スペクトルを基準とする



爪甲色素線条のダーモスコピーJPEG画像に対して
本手法を適用した場合の画像所見変化
Changes in image findings.



爪甲色素線条のダーモスコピーJPEG画像に対して
本手法を適用した場合の色のばらつき指標の変化
Changes in color variability indices



労作時の熱中症撲滅を目指した 体温測定デバイスとアルゴリズム開発

Development of a device and algorithm for prevention of exertional heat stroke

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
- ◆ 個人の熱中症リスクを予知、判断する明確な基準はない
- ◆ 個人リスク予知、判断のために正確かつ簡便な方法が必要

- Health risks associated with hot climate during labor and sports are increasing.
- However, there are no effective way to predict or judge such personal risk.
- We need to find accurate and simple methods for this purpose.

50年前と今			
オリンピック 期間中 (7/24~8/9)			
	平均気温 (日)	最高気温 の平均	最低気温 の平均
50年前 (1964-1973)	27.3℃	31.3℃	23.9℃
今 (2007-2016)	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

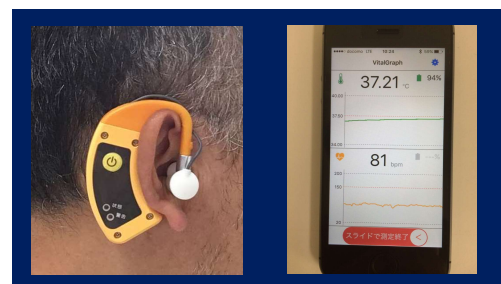
暑さ指数 (WBGT) =

	:		:	
1	:	7	:	2
温度の効果		湿度の効果		輻射熱の効果

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

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
- ◆ 心拍数と深部体温の連続測定に基づく危険予測アルゴリズム
- ◆ 生体データの蓄積や個人ログによる早期の異常察知
- We have developed devices monitoring deep body temperature on fields,
- the algorithm predicting the risks, using heart rates and body temperature data.
- Collecting the data and personal log will give us more accurate information.



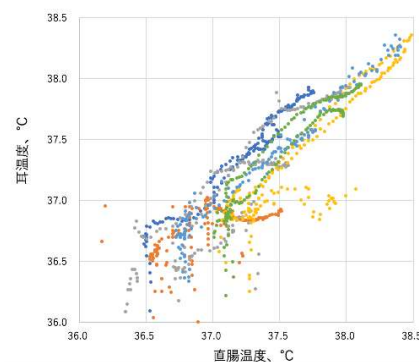
開発した耳掛け型体温計とスマホへのデータ表示

優位性 Advantages

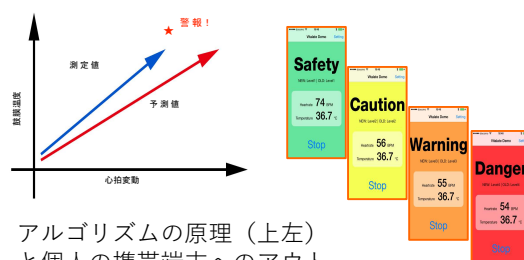
- ◆ 深部体温とよく相関するウェアラブル鼓膜温度デバイス提供
- ◆ 生理学実験によって実証した危険予測アルゴリズム
- ◆ 携帯端末を用いた生体信号ログの利用、中央管理の可能性
- The device detects tympanic temperature, reflecting well rectal temperature.
- The accuracy of the algorithm was verified by physiological experiments.
- In the future, we will develop a system analyzing personal 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.



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



アルゴリズムの原理（上左）
と個人の携帯端末へのアウト
プット（右）



発行元

早稲田大学リサーチイノベーションセンター
知財・研究連携支援セクション(承認 T L O)

WASEDA UNIVERSITY
Research Innovation Center
Intellectual Property and Research Collaboration Support Section

TEL +81-3-5286-9867 FAX +81-3-5286-8374

E-mail contact-tlo@list.waseda.jp

U R L <https://www.waseda.jp/inst/research/tlo/collaboration>

U R L <https://www.waseda.jp/inst/research/en/tlo>