

## Development of biomarkers in cerebral infarction

Keyword: Application from basic study of “polyamine”, Creation of new industry, University incubation

## Organizations Involved

- Kazuei Igarashi, Professor, Chiba University (Pharm. Sci.)
- Hiroshi Amano, Professor, Chiba University TLO
- Kouzou Inoue, CEO, Fudence Co., Ltd.



Prof. Igarashi



Prof. Amano Fudence co., Ltd.



## 【Abstract】

Collaboration research between Chiba university and Fudence co., Ltd. to use polyamine and acrolein as biomarkers for cerebral infarction was initiated in 2006 with the help of the NEDO funding. The ability to predict cerebral infarction is over the 90%. On April 2007, Prof. Igarashi established new venture company named “Amine Pharma Research Institute co., Ltd.” with the help of Chiba university TLO.

## 【Summary of the technology transfer】

● Technological Impact

Previously, the only method to determine the cerebral infarction was diagnostic imaging (MRI and CT). It is expensive and rather complicated method. Our new method can diagnose the cerebral infarction handily by using a simple blood sample.

● Market Impact

We can expect to find a new market for the preventive care industry because polyamine and acrolein is a new biomarker to predict the cerebral infarction, and Chiba university TLO can help to incubate the result of research. .

● Social Impact

Every year over 1 million people suffer from the cerebral infarction in Japan. Furthermore, the number of people with high risk factor is over 10 million. Therefore, the social contribution level of this result of research is high.

● Special Features of the Collaboration

Our new method for diagnosis of cerebral infarction can be expected to spread quickly. Moreover, the intellectual property can be used effectively due to the collaboration of Fudence co., Ltd. and Chiba university TLO. Chiba university TLO can obtain methods and technique of incubation.

## Project Background

Fudence co., Ltd. was interested in prof. Igarashi's research results and collaboration started with the help of Chiba university TLO. In addition, this project was adopted for NEDO funding.

## Funding History

1. NEDO “Matching Fund”
2. Chiba bank “Himawari venture promotion fund”
3. Chiba university “Nanohana venture competition”

## Intellectual property protection

“Method for diagnosing apoplectic stroke/asymptomatic brain infarction using polyamine and acrolein contents.”  
PCT/JP2005/006429

## Acrolein ELISA kit



Acrolein level was determined by using a blood of subject.

## Incubation center in Inohana area



Amine pharma research institute co., Ltd. Is moving in.

## Turning point in the Project

- Execution of research and development of method with in consideration for practical application.
- Interpersonal relationship
- Talented person to cover steps from basic research to finished application has been secured.

# 脳梗塞バイオマーカーの開発

キーワード：ポリアミン基礎研究からの応用展開・新産業創出・大学発ベンチャー起業

## 連携 機関

- 千葉大学大学院薬学研究院元教授 五十嵐 一衛
- 千葉大学産学連携・知的財産機構長 天野 洋
- (株)フューエンス社長 井上 浩三



五十嵐元教授



天野機構長



(株)フューエンス

### 【要 約】

千葉大学大学院薬学研究院五十嵐研究室の「ポリアミン」に関する基礎研究成果を基にして、2005年にNEDOから「大学発事業創出実用化研究開発事業」の支援を受け、脳梗塞バイオマーカーの実用化研究がスタートした。現在は90%を超える精度で脳梗塞予知が可能となってきた。この研究成果を広く産業界へ普及させるべく、五十嵐元教授自らが千葉大学産学連携・知的財産機構の支援を受け起業し、千葉大発ベンチャー・(株)アミンファーマ研究所を2007年4月に設立した。

### 【技術移転の概要】

#### ●技術への貢献

これまで、脳梗塞診断はMRI、CT等の画像診断に頼るのみであり、「高額な費用がかかる」、「ペースメーカー装着者は診断できない」等の問題があった。本技術は被験者の血液サンプルからの脳梗塞早期診断・予知を可能にし、上記の問題を解決した。

#### ●市場への貢献

これまでに存在しなかった脳梗塞バイオマーカーを開発し、ベンチャー起業したことで、100億円規模の新規市場の開拓、予防医療産業の活性化を促すものと期待できる。

#### ●社会への貢献

年間1千万人を超えていると言われている、脳梗塞患者及び脳梗塞リスクファクター保持者の健康への貢献度は大きいものと考えられる。

#### ●連携体制の特長・波及効果

大学発の世界に先駆けた研究シーズを千葉大学産学連携・知的財産機構が知財領域で強くサポートし、株式会社フューエンスが市場参入に協力してくれることから、社会全体への迅速な普及、大学経営における知財収入の確保が期待できる。

### 産学官連携のきっかけ

五十嵐元教授の研究シーズに(株)フューエンスが興味を持ち、千葉大学産学連携・知的財産機構へ共同研究の相談。その後、機構支援の下、NEDO「大学発実用化研究開発事業」に採択されたこと。

### ファンディングの推移

- 1.平成16年 学内「なのはなベンチャーコンペ」受賞
- 2.平成17年度～平成19年度 NEDO 大学発事業創出実用化研究開発事業
- 3.平成19年 千葉銀行「ひまわりベンチャー育成基金」

### 知的財産保護の経緯

特許出願：国内1件、海外1件  
「脳卒中・無症候性脳梗塞の診断方法」  
特願2004-255976 (国内)  
PCT/JP2005/006429 (国際)

### アクロレイン測定キット



被験者から採取した血液サンプルから、アクロレイン含有量を測定し、脳梗塞診断を行う。

### 千葉大亥鼻イノベーションプラザ



千葉大発ベンチャー 株式会社アミンファーマ研究所入居予定

### 成功・失敗の分かれ道

- 実用化の出口を意識した研究開発の実施
- 企業の方との信頼関係
- 研究→実用化→起業までを総合的に支援する人材の確保

# Creation of methionine dehydrogenase for homocystinuria diagnosis

**Keyword:** Basic studies on enzyme chemistry, A technology transfer to contribute to our society by putting the basic studies into practice

## Organizations Involved

- Yasuhisa Asano, Professor, Toyama Prefectural University
- Mr. Noriyoshi Kishimoto, President, Sapporo Immuno Diagnostic Laboratory Co. Ltd.



Prof. Asano



President Kishimoto

## 【Abstract】

Toyama Prefectural University has created a new enzyme methionine dehydrogenase, based on the basic studies on the development of new enzymes and their industrial uses, together with the experience of Sapporo Immuno Diagnostics Laboratories (Sapporo IDL), who has been producing several mass-screening kits for diagnosis of inborn errors of metabolism such as phenylketouria (PKU) and other diseases. They have enough know-how on phenylalanine dehydrogenase which has been practically used as a component of the diagnosis kit of PKU for more than 10 years, developed by Prof. Asano.

## 【Summary of the technology transfer】

### ●Technological Impact

With the new enzyme, it is possible to determine the concentration of L-methionine in the blood of neonates for the diagnosis of homocystinuria. It has been noticed that the current method tends to have false positive errors. Since the fluorometric detection of L-methionine uses the same chemistry with other enzymatic detection methods for phenylketonuria, maple syrup urine disease, and galactosemia, it would be possible to diagnose the four diseases simultaneously in the future.

### ●Social Impact

The development of the new method of diagnosis of homocystinuria will much contribute to an early treatment of neonates with the disorder, since it would cause mental retardation, dislocation of lens of eye, cataract, skeletal abnormalities, thrombosis, etc, if left uncured. It is expected that the kit will be utilized in the public experimental stations of the local Governments as one of the tools of the mass-screening of neonates for diagnosis of inborn errors of metabolism.

### ●Special Features of the Collaboration

It is expected that an integrated multi-enzyme chip, such as that with functions to diagnose homocystinuria, phenylketonuria, maple syrup urine disease, and galactosemia, will be developed. Production of enzymatic diagnosis kits and enzyme chips will be extended to the development of industries related to biotechnology, electronics, and machineries.

## Project Background

In 1992, Sapporo IDL launched a commercial kit for the diagnosis of PKU using phenylalanine dehydrogenase, discovered by Prof. Asano. Since 2003, the studies on the development of a diagnosis kit of homocystinuria has been started.

## Funding History

Since 2003, Prof. Asano has been funded by the project “ Toyama medical bio cluster” (Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology ), coordinated by Toyama New Industry Organization.

## Intellectual property protection

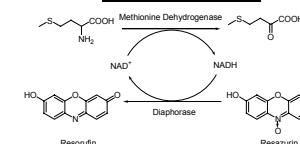
Four domestic and one PCT patents; Phenylalanine dehydrogenase with altered functions, and the analysis of amino acids in the biological samples with the enzyme (JP 2006-243967).

## A kit for detection of Homocystinuria (an image)



The blood of neonates will be spotted on a paper and dried. The extract from the blood will be analyzed by enzymatic fluorometry.

## The chemistry of L-methionine determination



Resoruzin will be reduced with NADH formed by the action of methionine dehydrogenase and diaphorase. Resorufin formed shows fluorescence.

## Turning point in the Project

Both the University and the company have strong wills to put their technologies into practice. There has been a mutual understanding between the University and the company, based on the previous success in the development of the diagnosis kit for PKU.

# ホモシスチン尿症検出用メチオニン脱水素酵素の開発

キーワード： 酵素化学に関する基礎研究の結実・実用化によって社会に貢献したいという信念による技術移転

## 連携 機関

- 富山県立大学工学部教授
- (株)札幌イムノダイアグノスティックラボラトリー取締役

浅野 泰久  
岸本 憲宜



浅野教授



岸本取締役

## 【要 約】

富山県立大学では、新規酵素の開発と産業利用の基礎研究により、自然界には存在が確認されていない新規酵素メチオニン脱水素酵素を進化分子工学により創製した。札幌イムノダイアグノスティックラボラトリー（札幌IDL）社のフェニルケトン尿症の新生児マススクリーニングのキット実用化の10数年間のノウハウ、新規酵素反応の開発と産業利用に関する基礎研究の成果を踏まえて、共同でホモシスチン尿症検出キットの製品化を推進する成果を挙げている。

## 【技術移転の概要】

### ●技術への貢献

・血中のメチオニンの定量が可能であり、新生児のホモシスチン尿症の検出に使うことができる。従来の方法では、擬陽性が出やすい。フェニルケトン尿症、メープルシロップ尿症、ガラクトース血症などの検出と同種類の酵素反応であるので、これらの疾病の同時診断が可能になる。

### ●社会への貢献

- ・ホモシスチン尿症を放置すると、年齢とともに、知能障害、眼の白内障、水晶体脱臼、骨格異常、血栓症などが起こる。新生児の先天性代謝異常症の検出によって、これらの疾病予防への貢献が期待される。
- ・信頼性高いホモシスチン尿症の検出キットによる新生児の診断への利用が期待される。各地方自治体の公的担当機関で、新生児の先天性代謝異常のマススクリーニング試験の一環として利用が期待される。

### ●連携体制の特長・波及効果

・上記4項目、あるいはさらに多種類の項目を効率よく測定するために、集積した酵素チップの開発に拍車がかかる。それに伴い、生物工学、電子機器、機械技術分野の周辺メーカーの連携による、バイオテクノロジー関連生化学産業や、関連機器開発産業へ波及効果が期待される。

## 産学官連携のきっかけ

浅野教授が開発した酵素を用いて札幌IDLがフェニルケトン尿症検出のキットを実用化（平成4年）。その後、知的クラスター創成事業への参加を契機に、ホモシスチン尿症検出の研究を開始した。

## ファンディングの推移

平成15年度より開始された、文部科学省、知的クラスター創成事業「とやま医薬バイオクラスター」（（財）富山県新世紀産業機構）に参加した。

## 知的財産保護の経緯

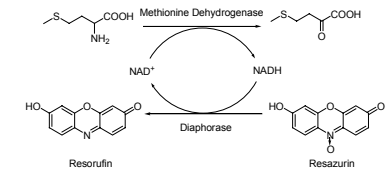
特許出願：国内4件、海外1件  
「機能改変フェニルアラニン脱水素酵素、およびこの酵素を用いた生体試料中のアミノ酸の分析方法」（基本）（特願2006-243967）

## メチオニン定量用キット (イメージ)



新生児の血液を採取し、ろ紙上に塗布して乾燥。ろ紙抽出液について酵素反応を行い、蛍光を検出。

## メチオニン発色の原理



メチオニン脱水素酵素とジアフォラーゼを用い、Resazurinを発色させる。

## 成功・失敗の分かれ道

- 大学と会社の双方に、実用化により社会貢献したいという信念が存在する。
- フェニルケトン尿症診断キットの実用化の経験を踏まえて会社からの助言を得る。

**Keyword:** Protein engineering of IgM antibody, Prolapse the ready-made ideas for a product development, Rapid and reliable diagnosis kit for a bedside diagnosis

**Organizations Involved**

- Takeshi Sanekata, Associate Professor, Faculty of Agriculture, Tottori University
- Yasuharu Namba, Director, Research & Development, BL Co., Ltd.



T. Sanekata



Y. Namba

**[Abstract]**

High performance immunochromatography using anti-CPV IgM monoclonal antibodies labeled with gold particles for the detection of the canine parvovirus (CPV) was developed in collaboration with the Faculty of Agriculture, Tottori University and BL Co., Ltd. , which is the world's first. Tottori University has a licensing agreement with BL Co., Ltd. and commercialization of the kit has been a success.

**[Summary of the technology transfer]**

**●Technological Impact**

- Establishment of anti-CPV IgM monoclonal antibodies with high reactivity against CPV
- Establishment of labeling techniques of gold particles to IgM monoclonal antibody
- Safety in testing (closed system)
- Shorted time (within 15 minutes)
- Higher sensitivity compared with available commercial kit (about 50 times)
- Contribution for the proper treatment and prevention of infection

**●Market Impact**

This diagnosis kit has a very high quality compared with foreign kits, so we are doing marketing research to sale this kit in Japan and foreign countries.

**●Social Impact**

This licensing agreement is the first case for Tottori University since becoming a national university corporation. It was published in Nihon Keizai Shimbun and Nihonkai Shimbun in 11. May, 2006.

**●Special Features of the Collaboration**

We developed a high performance diagnoses kit for CPV using anti CPV IgM monoclonal antibodies labeled with gold particles for the first time in the world. In the future, it is expected that various clinical diagnosis kits will be developed with high reactive IgM monoclonal antibodies.

**Project Background**

Clinical veterinarians desired an instant and rapid diagnosis kit for infectious diseases. We have techniques for the preparation of highly reactive monoclonal antibodies and gold particle labeling techniques. We collaborated to develop an instant kit.



**Viral extraction kit:** Sample was mixed with viral extraction buffer, then filtrated with filter .

**Funding History**

1. Selected for collaboration project from BL.Co.,Ltd.
2. JST: Research for Promoting Technological Seeds

Positive band      Sample



**Reaction plate:** Place one drop of a sample in a well, then let stand for 15 minutes. If the CPV exists in a sample, CPV will react with the gold labeled IgM monoclonal antibodies, anti-CPV antibodies and anti-mouse IgM antibody, then observe a red line with naked eyes.

**Intellectual property protection**

Patent application  
「Detection of canine parvovirus」  
Publication Number JP2007-57495

**Turning point in the Project**

- Do not become twisted around someone's little finger.
- Cooperative development with a venture company which has technical capabilities is very desirable
- Do not give up until success.

# 金粒子標識IgMモノクローナル抗体を用いたウイルスの迅速診断法の開発

キーワード：IgM抗体の蛋白工学・脱既成概念からの商品開発・医療現場での迅速、確実な診断、治療

## 連携 機関

○ 鳥取大学農学部獣医感染症学 准教授

實方 剛



實方准教授

○ (株)ビーエル

取締役開発本部本部長

難波 靖治



難波本部長

## 【要 約】

鳥取大学農学部と(株)ビーエルは「ウイルス性疾患の迅速診断法の研究」において、世界初の金粒子標識IgMモノクローナル抗体を用いたイムノクロマト法による高感度なイヌパルボウイルスの検出法を開発した。鳥取大学は(株)ビーエルとライセンス契約を行い、「イヌパルボウイルスの検出キットの商品化」にも成功した。

## 【技術移転の概要】

### ●技術への貢献

- ・イヌパルボウイルスとの反応性の高い抗イヌパルボウイルスIgMモノクローナル抗体の作製技術
- ・IgMモノクローナル抗体への金粒子の標識法の確立
- ・安全な検査（閉鎖系でのウイルスの検査が可能）
- ・検査時間の短縮（15分以内）
- ・高い検出感度（市販検査試薬の約50倍）
- ・正確な診断が可能
- ・適確な治療・感染予防対策が可能

### ●市場への貢献

イヌパルボウイルスの検査試薬としてキット化に成功し、検出感度は外国製品よりも優れているため、外国での販売を含めた本キットの市場調査および野外試験を実施中。

鳥取大学で法人化後初めてのライセンス契約事例。

（2006年5月11日付日本経済新聞、日本海新聞に掲載）

### ●社会への貢献

国内外で初めてのIgM抗体を用いた高感度なウイルス検出試薬。今後、反応性の高いIgMモノクローナル抗体を用いた各種の臨床検査試薬の開発が期待される。

## 産学官連携のきっかけ

臨床獣医師からのウイルス感染症診断技術の改善要望をきっかけとして、モノクローナル抗体作製のノウハウを持つ大学とイムノクロマト法の開発実績をもつ企業とが連携して商品開発を行った。

## ファンディングの推移

1. 平成17年度(株)ビーエルとの共同研究特許の申請後、以下の応用開発の支援を受けている。
2. 平成18年度(株)ビーエルとの共同研究
3. 平成18年度JST「シーズ発掘試験」

## 知的財産保護の経緯

特許出願：国内1件  
「パルボウイルス抗原検出用キット、特開 2007-57495」

## イムノクロマト法によるウイルスの検出キット



ウイルス抽出キット：検査材料を吸入後、攪拌し、その一滴を反応板のウエルに滴下する。



反応板：ウイルス検査試料をウエルに滴下し、15分間静置すると金粒子標識IgMモノクローナル抗体の沈降線が出現し、肉眼でウイルス感染症の迅速診断が可能。診断後、即、治療および感染予防措置を実施することができるようになった。

## 成功・失敗の分かれ道

- 既成概念に振り回されないこと
- 商品開発は小回りが効き、技術力を備えた中小企業との連携も魅力
- 商品開発の意図を説明し、企業の方々にも積極的に参加できる環境を設定すること



- Masahiro Goto, Professor, Faculty of Engineering, Kyushu University
- Takeru Fujii, Ph. D. President, ASPION Co., Ltd.
- Megumi Takata, Director, IMAQ & Kyushu TLO Co., Ltd.



Prof. Goto



President Fujii



Mr. Takata

**[Abstract]**

Prof. Goto found that pharmaceutical compounds show the enhanced permeation through the biomembrane when nano-dispersed into oily base after included in the reversed micelles, based on the basic research of enzymatic reaction under the hydrophobic condition. ASPION Co., Ltd. has the exclusive right for commercialization through Kyushu University's TLO (Kyushu TLO Co., Ltd.), and develops the business in the field of pharmaceuticals, cosmetics, and health foods.

**[Summary of the technology transfer]**

**●Technological Impact**

Hydrophilic compounds generally show lower absorption rate through biomembrane compared to hydrophobic compounds. But, it was discovered that hydrophilic compounds show the enhanced oral absorption or transdermal absorption when nano-dispersed into oily base after included in the reversed micelles. Moreover, biomembrane is protected from the irritation damage due to the bio-coat structure of S/O (pseudo-membrane). And then, drug compounds show the enhanced stability because of the decrease in hydrolysis.

**●Market Impact**

The technique is applied to the screening of the new chemical entity, but also to the renewal of the dosage form or additional dosage form for the extended market life. Therefore, we are now planning to contract the FS tests with many pharmaceutical companies and cosmetic companies.

**●Social Impact**

Using the technique, injection could be changed to oral dosage form or transdermal dosage form, and the elaborated QOL will be expected. While, hydrophilic compounds having better pharmaco-kinetic profile could be screened when the technique will be applied to the drug candidate.

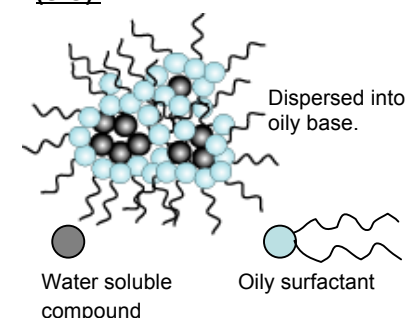
**●Special Features of the Collaboration**

The research collaboration with Kyushu University helps ASPION's commercialization process and creating the good relationship with pharmaceutical companies.

**Project Background**

When Takeru Fujii, the president of ASPION, visited the laboratory of Prof. Goto, he was deeply impressed that the appearance of proteins clearly dissolved in vegetable oil and decided to apply this technology for pharmaceutical products.

**Schematic graph of Solid in Oil (S/O).**

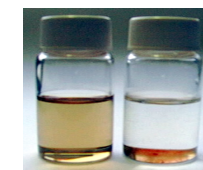


**Funding History**

1. 2001-2003  
-Consortium R&D project
2. 2001-2004  
-Sakigake 21 by JST
3. 2004-2006  
-Regional R&D project by JST

**Intellectual property protection**

Patent Filed : JP 1, International 2 "O/W emulsion dosage form (JP2004-043355)", etc.



Solubilization of protein (HRP) into oil phase.  
Left: HRP included in S/O was dissolved in oil phase.  
Right : HRP was precipitated.

**Turning point in the Project**

ASPION Co., Ltd. and Kyushu TLO Co., Ltd. smoothly signed an exclusive licensing agreement with an equity scheme in early stage. Now, ASPION Co., Ltd. is commercializing and offering the proposal of S/O technology to companies in pharmaceutical, cosmetic, health food, and other relevant field.

# Solid-in-Oil(S/O)を利用した医薬品の吸収促進技術の開発

キーワード： 水溶性薬物のS/Oによる油性基材へのナノ分散・吸収促進と粘膜障害防止・製剤化可能性（FS）試験

## 連携 機関

- 九州大学工学部教授 後藤 雅宏
- ASPION(株) 社長 藤井 尊
- 九州大学知財本部 兼 九大TLO 高田 仁



後藤教授



藤井社長



高田

### 【要 約】

九州大学工学部は疎水性環境下での酵素反応の基礎研究を元に、逆ミセルに封入した薬物を油性基材にナノ分散する方法で、薬物の生体膜透過性が向上することを見出した。ASPION(株)は九大TLOである(株)産学連携機構九州よりこの技術の実施権を取得し、また、継続して九州大学と共同研究を行うことで、医薬品、医薬部外品、化粧品、健康食品分野での実用展開を図っている。

### 【技術移転の概要】

#### ●技術への貢献

水溶性の薬物は一般に生体膜透過性が低いが、脂溶性の界面活性剤に封入し、これを油性基材にナノ分散することにより、経口吸収性、経皮吸収性等が向上する。更に、薬物の生体膜への直接作用を防止することができるために、粘膜障害性が抑制される。薬物の加水分解を防止することができる等のメリットがある。

#### ●市場への貢献

新薬のスクリーニングのためのツールとして有用であるだけでなく、既存薬の剤型追加や剤型変更などライフエクステンションのための製剤技術として有用である。このため、今後多くの製薬会社、更には化粧品会社等からのFS試験が予定されている。

#### ●社会への貢献

従来は注射剤であった薬物について、経口剤や経皮剤への変更が可能になり、QOLの向上に貢献できる。また、従来は吸収されなくてドロップアウトしていた水溶性の薬物を本技術を用いれば製品化できるようになり、体内動態が改善された薬物を臨床使用できるようになる。

#### ●連携体制の特長・波及効果

九州大学との連携は、製薬会社への高い信頼性を与え、ASPION(株)にとってFS試験受託に大変有利に働いている。

### 産学官連携のきっかけ

ASPION(株)が九大TLOより独占実施権を受け、技術移転による医薬品産業への展開と本技術を用いての健康福祉への貢献を決定したこと。

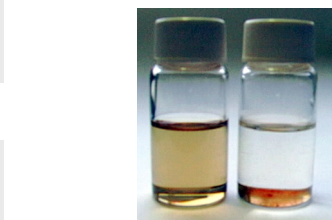
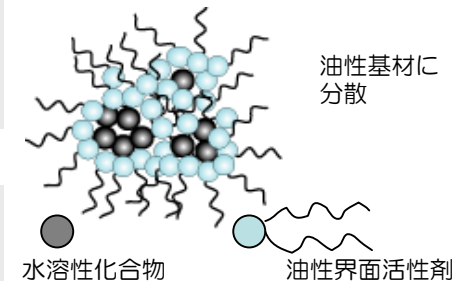
### ファンディングの推移

- 1.平成13-15年 地域新生コンソーシアム事業
- 2.平成13-16年 JST 若手個人研究推進事業 さきがけ研究21
- 3.平成16-18年 JST 重点地域研究開発推進プログラム事業

### 知的財産保護の経緯

特許出願：国内 1件、海外 2件  
「O/W型エマルジョン製剤  
(特開2004-043355)」他

### 水溶性化合物を封入したSolid in Oilサスペンションの模式図



タンパク質(HRP)の油層への可溶化  
左(S/O製剤)：均一にナノ分散  
右(タンパク質原料)：下層に沈殿

### 成功・失敗の分かれ道

初期に、九大TLOとの間でエクイティを対価とした技術移転契約をスムーズに締結出来たこと。ならびに、医薬品会社、化粧品会社、健康食品会社、他関連業界会社との密接な連携を元に、化合物毎に本技術を適用した場合のメリットを提案し、市場導入をして信頼感を獲得すること。



# GMP production of Plasmid DNA Vector

Keyword: Plasmid DNA for Genetherapy, Clinical trial Phase 2, Collaboration with BioVenture company

## Organizations Involved

- Masaru Nagamine, Associate Professor, Center of Molecular Bioscience (COMB), University of the Ryukyus
- Masanao Kikukawa, CEO, Institute of Advanced Medical Biological Science
- Kiichi Teruya, Professor, Center for Cooperative Research, University of the Ryukyus,

### 【Abstract】

Local joint center of the University of the Ryukyus does a matching of company and researcher.  
Technological Seed of COMB University of the Ryukyus and industrialization Technology of AMBiS developed a plasmid DNA simple and easy extraction method for industry use, and have acquired a patent. Using this method, production of plasmid DNA for clinical use was achieved.

### 【Summary of the technology transfer】

#### ●Technological Impact

It is possible to easily perform large-capacity solid-liquid separation/ buffer solution exchange / concentration by getting rid of centrifugal separation operation in the closed system, which utilizes TFF membrane, decreasing the burden on environment in pharmaceuticals factories.

It reduces environmental burden on factories, and will lead to reduced operational costs of gene-recombination technology application pharmaceuticals factories.

#### ●Market Impact

Dozens of mg purified Non-GMP plasmid DNA vectors were able to be marketed at decreased prices while maintaining high quality.

#### ●Social Impact

The aim is to further spread clinical studies and clinical trials, to develop a plant where GMP production of plasmid DNA is possible, which can be used up to clinical trial phase II.

To support clinical trials as contract based production of drugs  
In the "Post Genome" age, research and development of molecular target medicine is very active and early stage non-clinical and clinical tests (phase I and phase II) are sought. It is necessary to enhance the efforts to support new drug discovery.

#### ●Special Features of the Collaboration

Stimulate and motivate researchers to collaborate with venture companies.

### Project Background

AMBiS and the COMB University of the Ryukyus which grouped for a new business development are given a grant by New Energy and Industrial Technology Development Organization (NEDO) Regional Consortium Technology

### Funding History

1. Year 2000 NEDO "A venture company that supports regional consortium technology business"
2. 2002 Small business corporation "Provide grants to new businesses for start-up"
3. 2004-2006 Okinawa Prefecture "Bio-Venture company Research and Development support business"

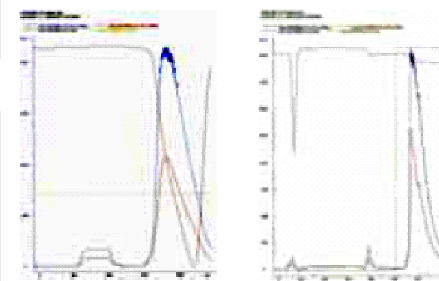
### Intellectual property protection

Device and process for purifying Vectors  
US6773913B2 Japan No3547715  
Hetero-Pentamer recombinant vaccine  
Patent application No2003-412053  
PCT/JP2004/010459 EU4,747,848,2

### GMP vector production facility



Plasmid DNA production at AMBiS



### Turning point in the Project

- Industrialization of seeds utilizes the venture company support measure that each ministry and government office carry out.
- Experts who can strategically raise funds and government support are sought.

# プラスミドDNAベクターGMP生産

キーワード：プラスミドDNA簡便抽出法の開発・治験フェーズⅡ後半まで対応・創薬支援バイオベンチャーとのコラボ

## 連携 機関

- 琉球大学遺伝子実験センター 准教授 長嶺 勝
- (株)先端医学生物科学研究所 社長 喜久川 政直
- 琉球大学地域共同研究センター長 教授 照屋 輝一



長嶺准教授



喜久川社長



照屋教授

### 【要 約】

琉球大学は地域共同研究センターを中心に企業と研究者とのマッチングを行っている。遺伝子実験センターの技術シーズと(株)先端医学生物科学研究所(AMBiS)の有する工業化、産業化の技術で開発を行い特許を取得した。この特許を基にプラスミドDNAのGMP生産ができるパイロットプラントを構築する事ができ、遺伝子組換え技術応用医薬品の製造プラントの設置となり新事業の創出につながった。

### 【技術移転の概要】

#### ●技術への貢献

- ・ TFF膜を使用した閉鎖系で、遠心分離操作を無くす事で大容量の固液分離・緩衝液交換・濃縮が簡単に行えるようになり医薬品製造所内環境への負担を減少する事ができる。
- ・ 製造所内の環境への負担が削減され、遺伝子組換え技術応用医薬品製造所の施設の設定、運用コストが低減した。

#### ●市場への貢献

- ・ Non GMPプラスミドDNAベクターを数十mg精製し低価格、高品質で市場に出す事ができた。
- ・ 治験フェーズⅡ後半まで対応できるプラスミドDNAのGMP生産が可能なプラントの開発により臨床研究、臨床治験の一層の普及を目指す。
- ・ 現在、遺伝子組換え技術応用医薬品の臨床治験申請数は米国で400件/年、国内ではその10%程度と言われている。臨床治験の実施に創薬支援ベンチャーとして貢献する。
- ・ 「ポストゲノム」時代で分子標的医薬の研究開発が盛んとなり早期の非臨床試験・臨床試験(PhaseⅠ及びPhaseⅡ)が求められており創薬支援事業の充実が必要とされている。

### 産学官連携のきっかけ

新たな事業展開を模索していた(株)先端医学生物科学研究所と琉球大学遺伝子実験センターがNEDOのベンチャー企業支援地域コンソーシアム事業を受託し長嶺准教授がプロジェクトリーダーとして実施。

### ファンディングの推移

- 1.平成12年 NEDO「ベンチャー企業支援地域コンソーシアム事業」
- 2.平成14年 中小企業総合事業団「新事業開拓助成金交付事業」
- 3.平成16年～18年 沖縄県「バイオベンチャー企業研究開発支援事業」

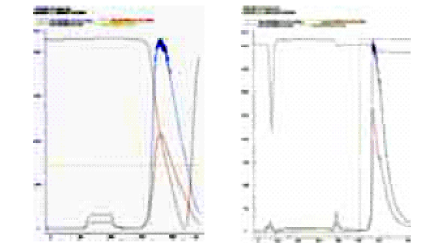
### 知的財産保護の経緯

特許取得：国内1件、海外1件  
「ベクター製造装置及び方法、特許第3547715 US6,773,913B2」  
特許出願：国内2件、海外1件  
「ヘテロ型5量体組換えワクチン PCT/JP2004/010459 EU04,747,848.2」

### GMP準拠ベクター製造装置



完全閉鎖系(特許)で環境への負担を激減しクリーンハザード室で稼働中のプラスミドDNA製造装置(AMBiS内プラスミド製造所)



### 成功・失敗の分かれ道

- シーズの事業化は各省庁が実施しているベンチャー企業支援施策を活用し(複数年は必要)、創業期の研究開発資金を確保する。
- バイオベンチャー企業はアーリーステージ期間が数年と長く資金に困窮している。資金調達を戦略的に行える専門家、行政の支援が望まれる。

# Hydrogel Wound Dressing

**Keyword:** Hydrogel containing 80% water, Electron beam synthesized, Revolution for wound healing

**Organizations Involved**

- Fumio Yoshii, Industrial Collaboration Coordinator, Japan Atomic Energy Agency
- Kazuki Isobe, Manager, Dept. of Research Development, Nichiban Co., LTD.
- Kazutoshi Haraguchi, Assistant manager, Dept. of Research Development, Nichiban Co., LTD.

**【Abstract】**

Hydrogel wound dressing for moist healing has been achieved by harmonized technologies of radiation processing in Japan Atomic Energy Agency (JAEA) and coating/adhesive tape technology in Nichiban Co. Ltd. This hydrogel dressing has some advantages such as painless fixing on the wound area, complete removal from wound without remaining material on the wound and faster healing. This is a useful new product for application in medical field.

**【Summary of the technology transfer】**

**●Technological Impact**

Hydrogel wound dressing was developed by irradiation technology using low energy accelerator. This product is capital product for changing to moist healing from dry healing.

**●Market Impact**

View gel produced by Nichiban Co. Ltd. is provided for hospital by Taiho Medicine Co. Ltd. since 2004. Further, gel protector to prevent shoe sore was commercialized.

**●Social Impact**

Hitherto method for wound healing was achieved by forming scab at dry condition. It is suggested that recent spread of moist healing in wet condition is due to big contribution of View gel.

**●Special Features of the Collaboration**

JAEA carried out hydrogel synthesis using low energy accelerator, evaluation of its gel and clinical test using animal. Nichiban Co. Ltd. developed continuous system to produce hydrogel sheet base on JAEA technology and confirmed safety of obtained gel.

**Project Background**

JAEA introduced hydrogel wound dressing developed by electron beam technology in the seminar sponsored by Japan Science and Technology Agency (JST). JAEA met with Nichiban Co. Ltd. in this time.

**Funding History**

Development and Installation of low energy accelerator, gel processing equipment and gel production line with support of JST.

**Intellectual property protection**

US patent : No. 5,846,214  
 Date of patent : Dec. 8, 1,998  
 PVA Hydrogel, Hydrogel Laminate Using The Same And Hydrogel Wound-Dressing Material Using The Same

**Hydrogel Wound Dressing (View Gel)**



**Gel protector to prevent shoe sore**



**Turning point in the Project**

- Institute responds exactly to society needs
- Company technology can be applied for gel sheet product.
- Company has highly zeal for commercialization as a main product.

# 傷に貼るハイドロゲル創傷被覆材

キーワード： 水を80%含んだハイドロゲル・電子線照射で合成・傷の治療法の革命

連携  
機関

- (独) 日本原子力研究開発機構 産学連携コーディネータ 吉井 文男
- ニチバン(株) 研究開発部 マネジャー 磯部 一樹
- 研究開発部 係長 原口 和俊



吉井



磯部



原口

【要 約】

創傷被覆材は、(独)日本原子力研究開発機構(原子力機構)の電子線加工によるハイドロゲル合成技術とニチバン(株)のコーティング技術・粘着テープ製造技術とを組み合わせ、医療分野におけるニーズ(モイストヒーリング=湿潤環境下での創傷治癒促進)を的確に捉え事業化を成功させたものである。本製品は、傷に固着しないため、剥がすときに痛くない、透明であるため治癒の経過が観察できる、治癒が促進できるという特長があり、傷の治療に適した新しい製品である。

【技術移転の概要】

●技術への貢献

積層塗工照射方法を開発し、低エネルギー電子線照射により医療用ハイドロゲル創傷被覆材を日本で最初に実用化した。本製品は、ドライヒーリングからモイストヒーリングへと傷の治療法を変える画期的製品である。

●市場への貢献

本製品はニチバン(株)が製造し「ビューゲル」の商品名で医科向けに大鵬薬品(株)が平成16年7月から販売を開始。ニチバン(株)は同じ材料を用い靴ずれ防止用として「ジェルプロテクター」を平成16年2月から一般向けに販売を開始。3年間の総売り上げ実績は3.5億円である。

●社会への貢献

医学分野において、従来傷の治療法は、乾燥させ「かさぶた」をつくり治す方法がとられていたが、最近のモイストヒーリングの高まりは、ビューゲルなどの普及によるところが大である。

●連携体制の特長・波及効果

原子力機構は、電子線によるハイドロゲル合成とその物性の評価と動物による臨床試験、ニチバン(株)はゲルの安全性の確認、低エネルギー加速器を用いたゲルの積層・連続生産技術の開発を連携して行った。この研究は、セルロースのような植物由来のハイドロゲル合成に繋がり、実用化を目指した研究に進展してきた。

産学官連携のきっかけ

原子力機構が、電子線合成ハイドロゲル創傷被覆材についてJSTの斡旋により技術説明会を行ったときに、同じ目的で研究を行っていたニチバン(株)と出会い、製品化へと発展した。

ファンディングの推移

JSTの独創的シーズ展開事業 委託開発により、低エネルギー加速器、ゲル加工装置を設置し、製造ラインを構築した。

知的財産保護の経緯

特許取得：国内1件、海外1件  
「PVAハイドロゲル積層体及びその製造方法、登録No.3612138(H16.10.29)」  
特許出願：国内4件、海外1件  
「粘着性ハイドロゲルの製造方法」他  
商標登録：「ビューゲル」

傷当てハイドロゲル創傷被覆材



透明ゲル



靴ずれ防止ゲル

成功・失敗の分かれ道

- 社会のニーズを良く捉える。
- 電子線照射技術による連続生産システムの構築に企業の技術が応用できた。
- 企業が主要品目に取り上げ商品化への多大な熱意を持っていた。