

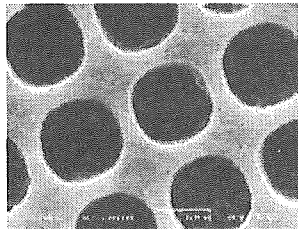
Aquamarijn Micro Filtration

ナノやマイクロテクノロジーを利用したろ過装置や分析装置の開発

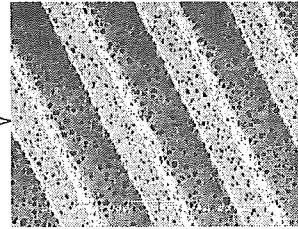
ポリマーのマイクロ成形技術

どんな種類のポリマーにおいても正確な構造を成形できる
→ 溶媒・非溶媒でのポリマー混合物を利用して、3D構造を成形できる

底が多孔性となっている
マイクロアレイ用の
ナノウェルプレート



マイクロサイズの孔を電
子顕微鏡で観察したもの

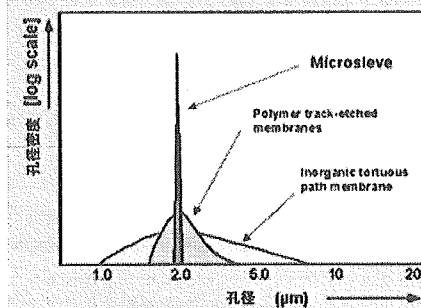
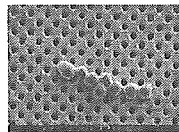
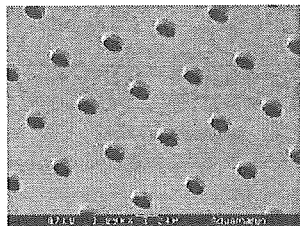


Aquamarijn Microsieve®

マイクロサイズのフィルター膜

<特徴>

- ・ サイズ: 1~150mm (円形、長方形)
- ・ 厚さ: 0.1~5 μm
- ・ 孔径: 0.1~100 μm
- ・ 材料: セラミック
- ・ 耐熱温度: -50~800°C



他のフィルター膜とAquamarijn Microsieve®
との孔径の比較

AQUAMARIJN.NAME
Four Technology. Engineered for Now

Berkelkade 11
Zutphen, Netherlands
<http://www.microfiltration.nl/index.php>

Arrowhead Research

幅広い分野で応用可能なナノテクノロジーの開発

商業化、委託研究、特許取得の3つのビジネス戦略を持つ

商業化: ナノテクノロジーを持つ子会社を経営

INSERT THERAPEUTICS

低分子や核酸などを送達する
シクロデキストリン含有ポリ
マーの開発

Calando
PHARMACEUTICALS

RNAi治療に向けたナノ
ベクターの開発

Aonex Technologies, Inc.

特許を取得した半導体ナノ物質の
製造コストの削減や性能の向上に
向けた研究

委託研究: 幹細胞など

ナノリザーバー: 幹細胞を使う医療用ナノデバイス
幹細胞に刺激を加えその変化を制御する組織工学を応用した技術
(スタンフォード大学が開発)→2007年に発売予定

その他、新薬発見、病理診断のできるラボオンチップ(カリフォルニア工科大学)、
半導体チップの開発を行っている

Arrowhead Research
CORPORATION

1118 East Green Street
Pasadena, CA, USA
<http://www.arrowres.com>

Artimplant

QOLの改善を目指した生体機能材料の開発

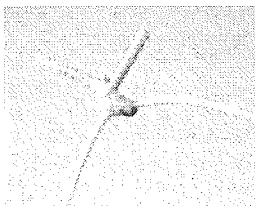
Artelon®: ポリウレタンからなる生体機能材料

ポリマーのマイクロ成形技術



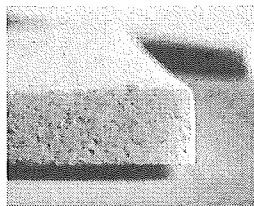
Artelon®スペーサーCMC-1

親指付け根の関節炎
患者に用いられる



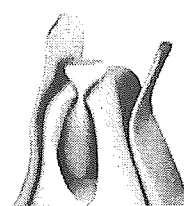
Artelon®縫合糸

扱いやすく、結びや
すい縫合糸



Artelon®膜

安全で柔らかい組織
の保護壁として口腔
外科で用られる



Artelon®骨の足場

骨の再生のための
足場として口腔外科
で用いられる

ポリマーのマイクロ成形技術

- ・ 主材料である直鎖ブロックポリマーがスウェーデン、オーストラリア、中国、アメリカ、EUで特許取得
- ・ Artelon®: EU、オーストラリア、シンガポール、アメリカで商標登録されている



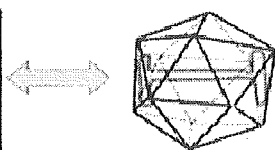
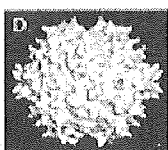
421 32 Västra Frölunda
Sweden
<http://www.artimplant.se/home.asp?lang=eng&home=true>

Asklepios BioPharmaceutical

バイオナノ技術による遺伝子治療や細胞治療

Biological Nano Particles (BNP)

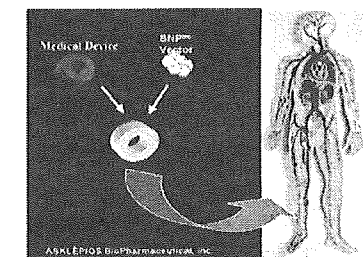
独自開発の技術で遺伝子やタンパク質を幅広く細胞内へ送達できる



組み換えアデノウイルスベクターと合成高分子ミセルを
融合させたrAAVBNPを開発

ウイルスベクターと合成高分子ミセルの
両方の長所を併せ持つ

開発中の製品



Biostrophin™: ジストロフィン遺伝子を組み込んだBNP
筋ジストロフィーの遺伝子治療
(Phase I 試験終了)

BNP-CHF: 鬱血性心不全の治療 (Phase I 試験)

BNP-FIX: 血友病Bの治療
(バイオヘルスケア社と共同研究)

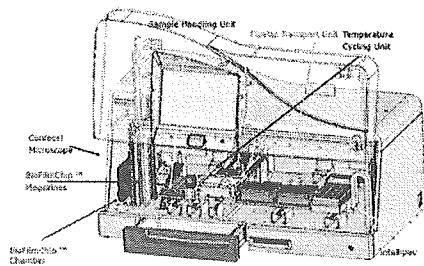
AutoGenomics

JAAME

遺伝子とタンパク質の診断が低コストで可能な全自動検査装置の開発

INFINITI System

Infiniti Analyzer Layout



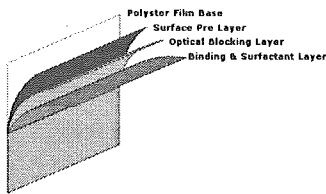
- ・ マイクロアレイや共焦点顕微鏡などを備え、遺伝子やタンパク質を全工程において自動分析できる装置
- ・ ゲノミクスとプロテオミクスを統合したもの
- ・ 低コストで検査可能



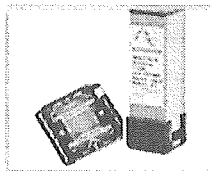
より反応性の高い臨床診断、疾患の原因タンパク質、遺伝子のスクリーニングが可能

この装置に組み込んでいるマイクロアレイ装置 **BioFilmChip™** は、現在、特許出願中

BioFilmChip™



遺伝子やタンパク質の分析を最適化するために、薄くて多層化されたポリエステルのフィルムを用いて開発されたフィルム型マイクロアレイ装置



従来のマイクロアレイ装置に比べて、性能、コストの面で優れる



2270-K, Camino Vida Roble
Carlsbad, CA, USA
<http://www.autogenomics.com/html/index.htm>

Avidimer Therapeutics

JAAME

癌治療に向けたナノ構造体の開発

NanoCure Corporation

NanoCure

2005年5月18日 会社名変更

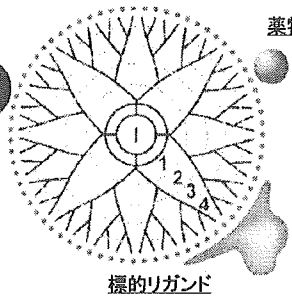
Avidimer Therapeutics

薬物送達技術、細胞標的化イメージング

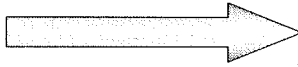
標識試薬



薬物



標的リガンド



癌細胞をターゲットとし、標的リガンドとして葉酸を、標識試薬としてFITCを選択し、マウスへ投与した

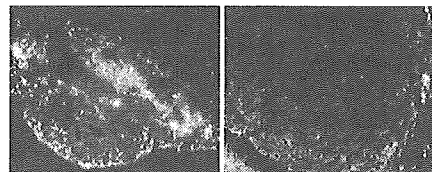
デンドリマー/葉酸

デンドリマーのみ

バックグラウンド

0 200 400 600 800 1000 1200 1400

癌組織でのFITC蛍光強度



葉酸リガンドあり

葉酸リガンドなし

ナノ構造体をマウスへ投与した際の癌組織での蛍光顕微鏡写真

デンドリマーを基本骨格としたナノ構造体

薬物、リガンド、標識物質を搭載。細胞に合わせてリガンドを選択する。また、標識物質により、細胞への導入効果を測定できる



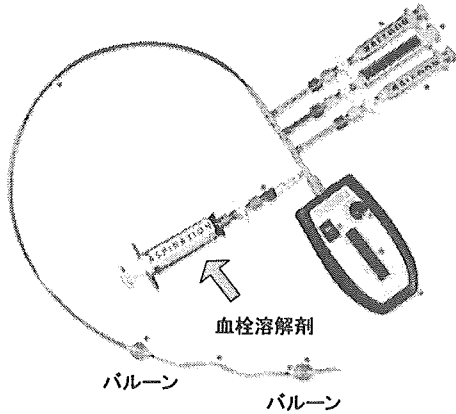
Box 8110
Arbor, MI, USA
[://www.avidimer.com/](http://www.avidimer.com/)

Bacchus Vascular

末梢静脈血栓症治療用の新しいカテーテルの開発

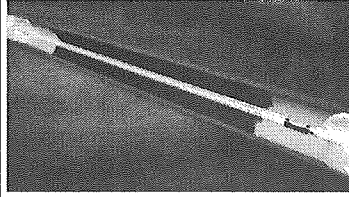
TRELLIS-8

深在性静脈血栓症 (DVT) 用に製造された新しい薬物治療装置

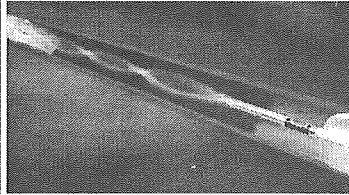


この装置のみで迅速に血栓溶解できるように設計されている

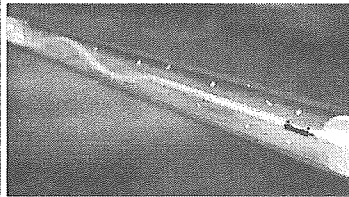
作用メカニズム



血栓の存在する場所を2つのバルーンで挟む



カテーテルに血栓溶解剤を素早く分散させ、血栓を溶解する



血栓溶解完了

BACCHUS VASCULAR 3110 Coronado Drive
Pioneering DVT Solutions Santa Clara, CA, USA
<http://www.bacchus-vascular.com>

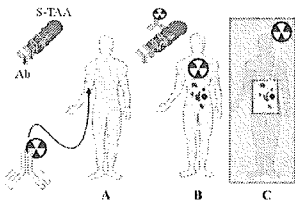
BioCrystal

癌治療、細胞培養システムなどで活躍するベンチャー



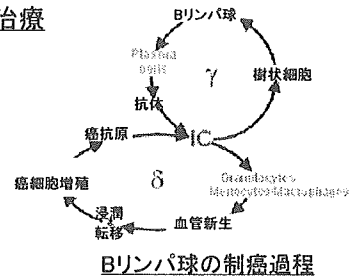
癌切除後の転移、再発を防ぐことを目的とした治療

リンパ球の産生する抗体に着目



ICS™ (Immuno Corrective Surgery)

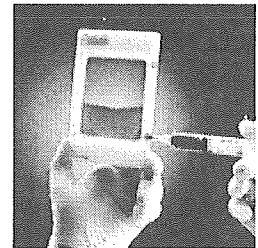
腫瘍抗原に結合する、同位体で標識した抗体を癌切除後の患者に投与し(A)、体内に残っている腫瘍に結合させ(B)、それを検出し、切除しきれていない腫瘍組織を検出する(C)



Opticell®

厚さ100 μmのガス透過膜を利用した密閉系での細胞培養技術

- <特徴>
- 自己シール型アクセスボードによるコンタミネーション防止
 - わずか10 mLの培地で100 cm²の細胞増殖面積を実現
 - コンパクトなので無駄な実験スペースが削除できる
 - 位相差、倒立型の共焦点顕微鏡や透過型、走査型顕微鏡にも対応可能
 - 通常培養状態での染色が可能
 - 低コストで高効率な磁気ビーズによる細胞分離が可能



BioCrystal 75 McCorkle Boulevard
Westerville, OH, USA
<http://www.biocrystal.com>



BioPixels™: 蛍光ナノクリスタル

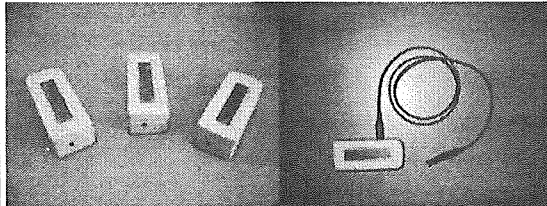
Biocrystal社の子会社であるBioPixels社により開発された蛍光マーカー(2004年11月に発売)

BioNano International Singapore Pte

JAAME

バイオ、ナノテクノロジー製品や新しいバイオナノ技術の開発

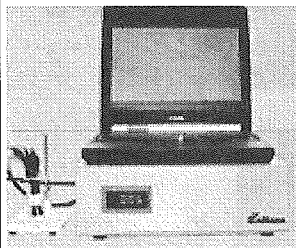
Solid-State pH Acidity Probes



- ・非常に丈夫で多機能なpHメーター
- ・この装置の電極は、ナノ粒子をベースとした物質で製造されているので壊れにくい・サンプルとの化学反応を起こしにくい

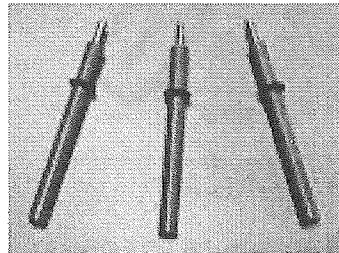
→ ポケットpHメーターと呼ばれている

BioNano Electrochemical Workstation (Model: EC-100)

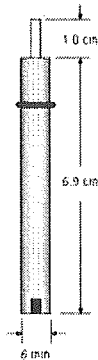


- ・万能電気化学分析器
- ・正確なモニタリングができる

電極



溶媒に耐性のテフロン製で、小さくて、扱いやすい電極



BioNano

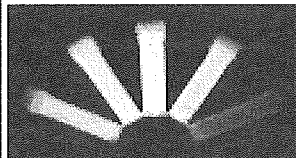
8 Prince George's Park, NUS Business Incubator
Singapore
<http://www.bionano.com.sg/index.html>

BioPixels

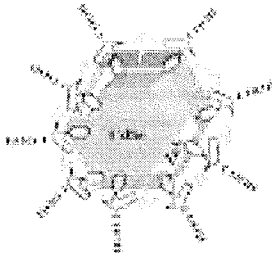
JAAME

新しい蛍光マーカーの開発

BioPixels™: 蛍光ナノクリスタル



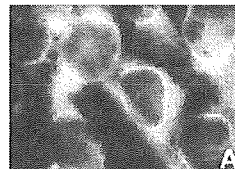
- ・単一の励起光により、同時に複数の色を発生できる
- ・水の中でも安定で明るさを維持できる
- ・15 nmと微小なので透過率が高く、高い標識効率を得ることができる
- ・4°Cで12ヶ月間機能的に安定である
- ・タンパク質、抗体、核酸などの生物学的分子に直接結合させるための粒子表面を官能基化している



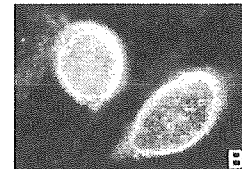
適用

- ・蛍光顕微鏡
- ・Flow cytometry
- ・免疫蛍光染色
- ・ウエスタンブロット法
- ・ELISA法

CHO細胞のCD45R/B220を免疫染色した際の蛍光顕微鏡写真



Avidin-FITC 利用



Avidin-BioPixels 利用

BioCrystal社の子会社で、BioCrystal社が開発した蛍光ナノクリスタル技術を商業化するために設立された事業部であったが、2005年10月にInvitrogen社に買収された

BioCrystal

invitrogen

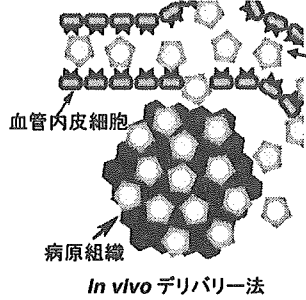
◎ BIOPIXELS

575 McCorkle Blvd
Westerville, Ohio, USA
<http://www.biopixels.com>

BMT-Biomolecular Therapeutics

炎症性疾患と自己免疫疾患の治療に関連する遺伝子の解明と治療法の確立

組み換え遺伝子などの新規*in vivo*デリバリー法の確立

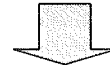


癌抑制遺伝子、幹細胞、受容体に対するagonist、antagonistを標的部位に送達するキャリアーの開発を行っている。

In vivo デリバリー法

ノックアウトマウスの作製

特定のタンパク質をコードする遺伝子を、分子生物学的手法を用いて特異的に欠失させたマウス



この技術により各種自己免疫疾患や炎症性疾患に関連する遺伝子での同定を行っている。

第Ⅷ因子の機能の解明

内因系凝固活性に関与する凝固因子



血友病Aのより詳細な第Ⅷ因子との関係を研究し、その治療法を確立することを目的としている。

新規遺伝子の同定

CD92遺伝子

白血球や樹状細胞の働きを調節している遺伝子。

別名 VIM15

Zfp36遺伝子

骨芽細胞の分化、増殖に大きく関与している遺伝子

その他に骨関連遺伝子にはCALM3, TGFB1がある。

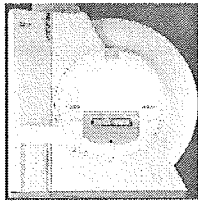
2002年 Nature、September、Vol. 419に掲載
 2002年 Immunologie Aktuell、Vol. 2(3)に掲載
 - Charakterisierung von CDw92 -
 2002年 Avebtis award 受賞

BMT Brunner Strasse 59
 RESEARCH Vienna, Austria
<http://www.bmt-research.at>

BTG plc

生命科学や自然科学の分野での新技術の開発、商業化
 - 特許支援企業とベンチャーキャピタルの二つの顔を持つ特異的な企業 -

MRI(核磁気共鳴画像法)の商業化に成功



商業化に成功したMRI

核磁気共鳴画像法とは、核磁気共鳴(NMR)現象を利用して生体内の情報を画像化する方法

公的研究資金を複数の研究チームに与え研究させ、その開発した技術を世界中のMRIメーカーに供給しMRIを発展させてきた。

Campath®の商業化



Campath®

(一般名 alemtuzumab)

リンパ球などの細胞表面にあるCD52抗原を標的とするヒトモノクローナル抗体

リンパ球を抑制する抗体を用いて、T細胞を抑制した状態で移植することにより、GVHD (graft versus host disease) や拒絶反応を予防しながらHLA不一致の移植を可能にした。

米国では慢性リンパ性白血病に対する治療薬としてFDAから認可されているが、日本ではまだPhase 1の臨床試験段階である

BTG 10 Fleet Place Limeburner Lane
 London, UK
<http://www.btgplc.com>

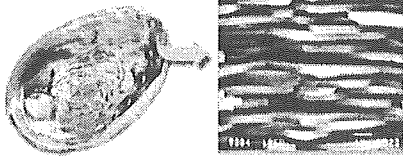
これまで、支援してきた他の特許:
 ホーパークラフト、インターフェロン、安全針

Cambrios Technologies

ファージ・ディスプレイ技術を使用したタンパク質ナノ構造物の開発

ナノスケールの構造物を形成する技術

生体材料の自己組織化現象を利用して、微小な構造物を作成する技術



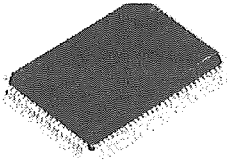
貝のシェル構造

貝が低温度で、無機化合物から整然と並べられた構造のシェル形成を行っているメカニズムを研究し、ナノ構造物を作製できる技術を開発した

- この技術の特徴 -

特定の無機物に親和性を持ったペプチドをファージ・ディスプレイ法により見出し、特定の条件下で反応させることによって無機化合物を整然と並ばせ、ナノ構造物を形成することができる。

< ナノ形成技術の半導体製造への応用 >



半導体

< 利点 >

- ① 大掛かりな機械を使用しないためコスト削減ができた
- ② 時間の短縮
- ③ 簡便な装置で作製できる



2450 Bayshore Parkway
Mountain View, CA USA
<http://www.cambrios.com/index.html>

2003年 カルフォルニア州パロアルトに設立

2004年 3社のベンチャー・キャピタルから180万ドルの資金を調達

CapitalBio

マイクロアレイ、バイオチップの開発企業で、中国の国立工学研究センターの系列企業

製品パイプライン

バイオチップ

- ・Infectious Disease Gene Chip
- ・Drug Resistance Bacterial Gene Chip
- ・Cancer Gene Chip
- ・Non-Invasive Fetus Diagnostic Gene Chip
- ・Genetic Disease Diagnostic Gene Chip
- ・Veterinary Drug Residue Detection Chip
- ・Forensic Identification Chip
- ・Drug Screen Chip
- ・Drug Toxicity Test Chip
- ・Two-dimensional Electrophoresis Chip
- ・SNP Detection Gene Chip
- ・DI-electrophoresis Travelling Pump Chip
- ・Polysaccharide Drug Screen Chip
- ・Neuron Biophysical Testing Chip
- ・Stimulant Drug Test Chip

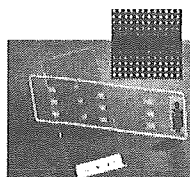
設備及びソフトウェア

- ・Veterinary Drug Extractor
- ・Stimulant Drug Preparation System
- ・Smart Microarrayer
- ・Con-focal Microarray Scanner
- ・CCD Chip Scanner

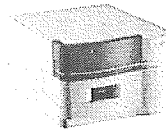
科学情報データベース

バイオマテリアル製品

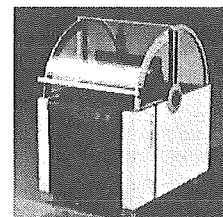
バイオチップ関連技術及び材料



CalSlide



Biochip Scanners



Biochip Spotters

以下の3つの関連企業の技術融合による成果

- ・AVIVA Biosciences (サンディエゴ、カリフォルニア)
- ・Chipscreen Biosciences (シェンチェン、中国)
- ・Wandong Medical Equipment (北京、中国)

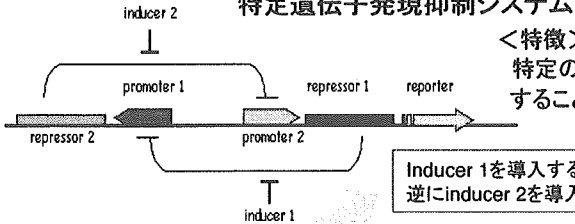


CapitalBio Corporation
18 Life Science Parkway Changping District
Beijing, China
<http://www.capitalbio.com/en/index.asp>

Cellicon Biotechnologies

細胞内で細胞を制御する生化学的集積回路の開発

Toggle Switch



特定遺伝子発現抑制システム

<特徴>

特定の物質を導入することにより可逆的に遺伝子発現を抑制することができる。

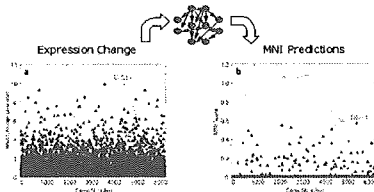
Inducer 1を導入することによりpromoter 1が抑制され遺伝子1の発現抑制される。逆にinducer 2を導入することによりpromoter 2が抑制され遺伝子2の発現が抑制される

Toggle Switch

Toggle Switchは、遺伝子ノックアウトマウスとは異なり、一時的に遺伝子発現を抑制できたり、遺伝子を交互に抑制、あるいは発現の調製が可能なシステム

MNI、NIR解析

MNI (Mode of action by Network Identification)、NIR (Network Identification by multiple Regression)は、細胞内での薬物の主作用以外の遺伝子に対する作用を解析できる。



<イトコナゾールの解析>

この解析を用いることによって、薬物の副作用、相互作用などを予測することができる

例: イトコナゾール

この物質は、ERG11を制御する事により抗菌作用を示すが、そのほかに3種類の遺伝子を制御することがこの解析で判明

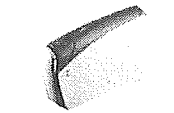
CELLICON
Cellicon Biotechnologies, Inc.™

Puretech Ventures, LLC
222 Berkeley Street, Ste. 1040
Boston, MA USA
<http://cellicon.com/index.html>

Cell Robotics International

臨床や研究のための革新的な光通信技術の開発

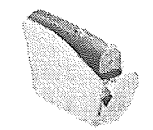
Lasette (ラゼット)



個人使用のLasette

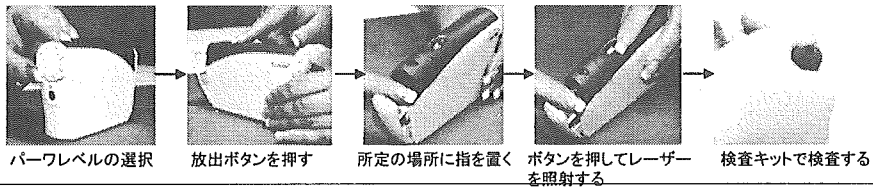
皮膚に物理的な侵入なしで毛細血管の血液採取ができる小スケールレーザー器具
注射針による血液の採取よりも、より少ない苦痛で採取することができる。
また、交差汚染問題がなく衛生的にも最適

個人用のLasetteは糖尿病患者の家での血液検査に適している

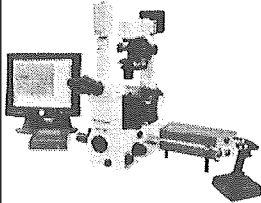


臨床用のLasette

(使用例)



Laser Tweezers (レーザー・ピンセット)



レーザーを物体に照射した際に生ずる放射圧を用いて、細胞や粒子を造影したり操作できる。

<利点>

- ・他の臓器などには障害を与えずに特定部位の細胞を剥離することができる
- ・細胞膜損傷およびその修復過程の細胞膜の観察可能
- ・細胞内のオルガネラを傷つけずに移動させることが可能



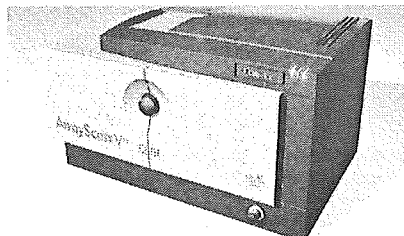
Cell Robotics International, Inc.
Enhancing the Quality of Life Through Innovation

2715 Broadbent Parkway NE
Albuquerque, NM, USA
<http://www.cellrobotics.com>

Cellomics

細胞におけるハイコンテンツ・スクリーニング(HCS)*に必要なシステムの開発

ArrayScan® VTI HCS Reader



- ・ 固定細胞をサンプルとして、細胞内の様々なターゲットを同時に解析するだけでなく、細胞全体の形態変化や細胞の運動能などを数値化する装置
- ・ 将来的には、細胞に対する薬剤候補の効果に関する情報をデータ化し、分子標的薬物の有効性評価とリード化合物の最適化に利用

KineticScan® HCS Reader

上記のArrayScan® VTI HCS Reader の上位機種であり生細胞中の複数のタンパク質の挙動を顕微鏡造影し、定量化することができる装置

将来的には、細胞間相互作用や細胞内相互作用を経時的に解析し、生細胞と固定細胞のいずれにも対応できるようにする



※ HCS (high Contents Screening) : 細胞内の複数の生体分子の挙動を同時に測定・解析する手法であり従来不可能であった生細胞での測定も可能となった



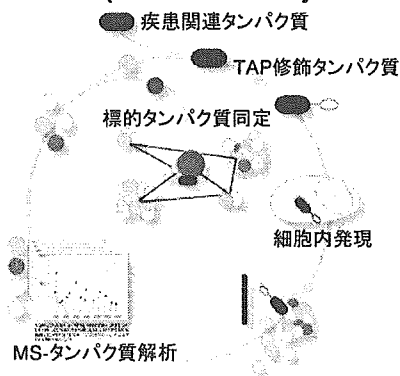
100 Technology Drive
Pittsburgh, PA, USA
<http://www.cellomics.com>

1996年 ピッツバーグにてCellomics社として設立

Cellzome

プロテオミクススペースの標的分子の同定

TAP(Tandem Affinity Purification)技術を用いた目的分子同定



TAPタグを修飾したタンパク質を細胞内に発現させ、検出すると、そのタンパク質に親和性を持つすべてのタンパク質を複合体として検出できる。

この方法により、疾患経路に関与するすべてのタンパク質を決定し、最も適切な標的分子を選定することができる。

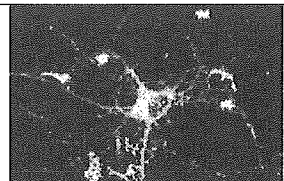
<特徴>

ファージ・ディスプレイ法は一回に一つのタンパク質しか同定出来ないが、この方法では、本来細胞内で結合するすべてのタンパク質を同定することができる。また、従来の方法に比べ特異的なタンパク質分解酵素を使用することによって標的タンパク質の精製度を高めることができる。

TAP技術のアルツハイマー病への応用

TAP技術を用いることにより、アミロイド前駆体タンパク質からアミロイドタンパク質に変わる過程のタンパク質相互作用ネットワークを解析し、標的分子を同定することができる。

<アルツハイマー原因タンパク質発現>



Meyerhofstrasse 1
Heidelberg, Germany
<http://www.cellzome.com>

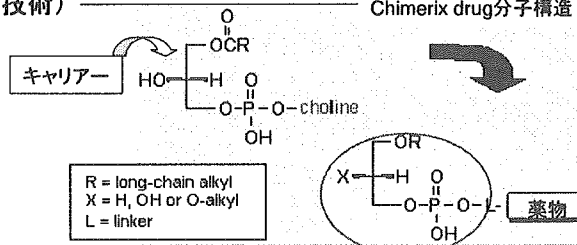
2001年 3月 Cellzome社として設立
2003年 1月 LION bioscience社からSRS技術を獲得
2003年 10月 Johnson & Johnson社と提携
2003年 12月 バイエル薬品と提携
2004年 9月 ノバルティスと提携

Chimerix

生物活性分子を用いた経口投与可能な標的薬剤の開発
天然痘感染症治療のための経口抗ウイルス薬の開発

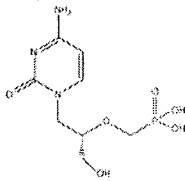
Lipid conjugate technology (脂質結合技術)

容易に小腸から吸収される脂質である
Lysophosphatidylcholine (LPC) を用い、
linker を介して薬物と結合させること
によって小腸からの吸収促進、様々な器官
への分布制御を行うことができる技術



天然痘に対する抗ウイルス薬の開発

天然痘はカテゴリーAに入る世界一危険な生物兵器である
新薬の開発のために国立衛生研究所 (NIH) から4年半で3,610万ドルの助成金が交付された。



Cidofovirの構造

- 天然痘に感染した霊長類モデルの治療に有効性を示したCidofovir*を、Chimerix社の技術を使って修正することによって、Cidofovirより効果的で毒性が少ない新しい経口薬CMX-001を得ることができる
- CMX-001はCidofovirよりも100倍の効果を示し、天然痘やサル痘など数々のボックス・ウイルスに対しても同様の有効性を示す

* Cidofovir : サイトメガロウイルス (CMV) 感染の治療に使われる承認薬



11149 North Torrey Pines Rd. Suite 200
La Jolla, CA, USA
<http://www.chimerix-inc.com>

Competitive Technologies

電子、自然化学の関連製品の開発やライセンス供与

MPEG4画像圧縮技術の開発

Moving Picture Coding Experts Group
動画データの圧縮形式の一種。再生品質やデータ量によってMPEG1からMPEG7まである。



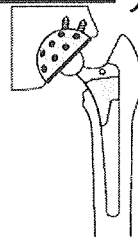
その中の、MPEG4技術を開発

携帯電話や電話回線などの通信速度の低い回線を通じた、低画質、高圧縮率の映像の配信を目的とした規格。

<使用例>

講演会中継、スポーツ中継、イベント中継

人工骨・人工関節の素材開発



人工骨関節

人工骨とは手術時などの骨の不足を補うために人間の骨に近い成分から作られた人工物で、様々な形状のものがある

- ペースト状で使用部位の形状に合わせられるもの
- 顆粒状で本人の骨と混ぜて使うものなどがある

人工骨は生体親和性が良く、機械的強度もあり、長期間機能して、信頼性が高く、のぞみの形状にできるものがベスト。

人工骨・人工関節の素材となる物質の開発を行った

<開発した素材の利点>

- ペースト状であるため様々な形状に成形できる
- 迅速に固まり、機械的な強度も市販されているものより高い
- 生体内親和性

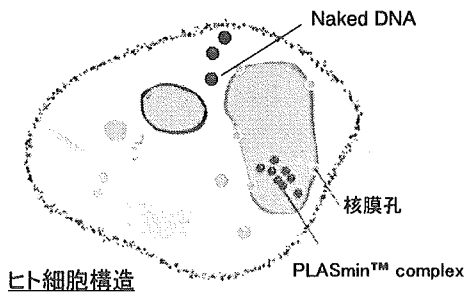


1960 Bronson Road
Fairfield, CT, USA
<http://www.competitivetech.net>

Copernicus Therapeutics

遺伝子治療に向けたDNAワクチンやベクターの開発

PLASmin™ (ベクター)



従来の細胞内導入のためのDNAとポリカチオンの複合体は、そのサイズが大きいため、核膜孔を透過できなかった。



しかし、このPLASmin™は従来の複合体よりも30~1000倍小さいサイズにDNAを圧縮し、細胞膜、核膜を透過させることができる。したがって、従来のnaked DNAより1000~10000倍の効果を有する。ウイルスを使用していない。

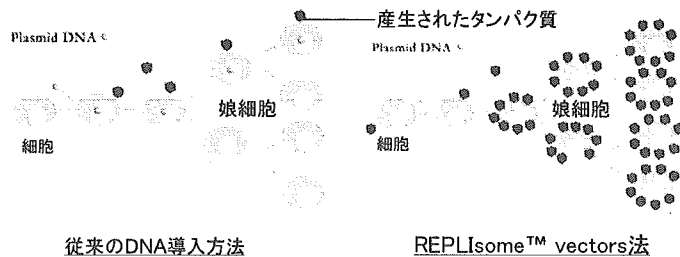
(Phase II: 嚢胞性繊維症、Phase I: 血友病B)

REPLIsome™ vectors

従来のDNA導入では娘細胞にはある程度しか受け継がれない。



この技術を用いると、DNAが染色体に組み込まれ、従来のタンパク質産生より活発になり、娘細胞にも多く受け継がれる。(Phase I: 大腸癌)

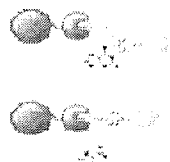


University West, Suite 145
Cleveland, OH, USA
<http://168.144.36.118/index/index.asp>

Covalys Biosciences

タンパク質研究における新しい技術の開発

SNAP-tag™



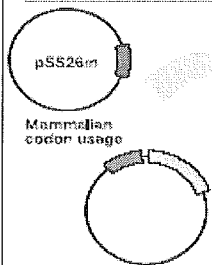
蛍光基質との特異的結合
SNAP-tag(金)を融合したタンパク質(青)、蛍光基質(BG、緑)

- Human O6-alkylguanine-DNA alkyltransferase (hAGT)を遺伝子工学的手法により改良した標識酵素
- この標識により基質となるBG(ベンジルグアニン)に対する反応性が向上し、天然基質に対する反応性は消失する
- これによって、目的タンパク質特異的な発光が確認できる

In vivo イメージング、バイディングアッセイ、タンパク質の蛍光ラベリングなどにも使用可能

- 実施例 -

約20kDaのSNAP-tag™ 配列を目的タンパク質のN、C末端に融合させたタンパク質を発現させ、基質となるBGを加え、発光させる



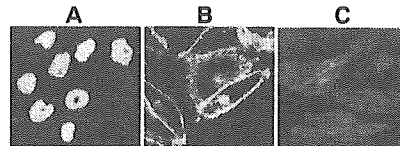
SNAP-tag発現ベクター

① 目的タンパク質に融合させる



③ BGを加え目的タンパク質を発光させる

② トランスフェクション



A 核局在タンパク質の検出
B 細胞膜局在タンパク質の検出
C 局在タンパク質の検出とDNA染色



Benkenstrasse 254
Witterswil, SO, Switzerland
<http://www.covalys.com>

Crystalplex

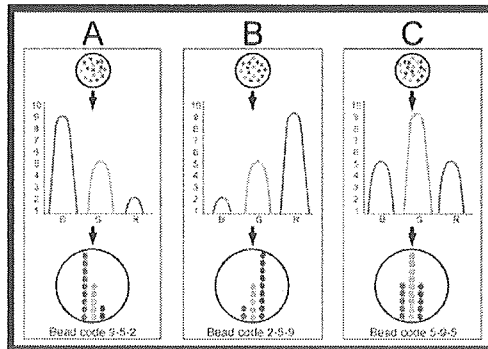
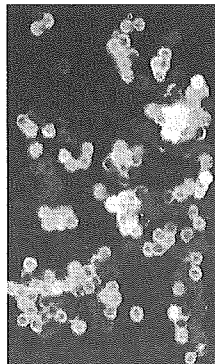
生物医学研究における革新的なナノテクノロジーを開発

PLxBeads™

- ・ポリスチレンビーズに蛍光を発する半導体ナノクリスタルを組み合わせたもの
- ・ポリスチレンビーズには 50 nm~5 μmまでのサイズがあり、それぞれのサイズによって、異なる血球、細胞、薬物に吸着する
- ・色とサイズを組み合わせたことができ、ビーズの吸着の仕方によって、バーコードを読み取るように様々な疾患を同時に診断することができる

<応用例>

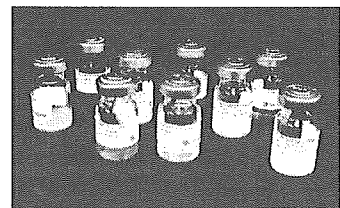
- ・細胞診断
- ・疾患の診断
血液、尿、体液中の粒子の同定
HIV、癌の診断
- ・薬物のスクリーニング
- ・生物学的研究



それぞれのナノクリスタルに異なる波長の励起光を照射することで様々な色の蛍光を作り出し、これらの組み合わせおよび量の増減によって、様々な色と強弱をつけることができる

TriLite™

ナノクリスタルを合金化したもので、サイズは 6 nm前後合金化することによって、要求に応じた色を利用可能



- ・Biocrystal 社とナノクリスタルの特許を相互使用する契約を結ぶ



890 William Pitt Way
Pittsburgh, PA, USA
<http://www.crystalplex.com>

CuraGen

ヒトゲノムを解析することにより、分子レベルでの診断を可能とし
それを基にして低分子薬物や抗体などを用いた治療を目指す

Oncology

癌の初期発生および転移性など癌の進行に関わる遺伝子を特定し、それを標的とした低分子薬物や抗体医薬を作成



PXD101

選択的ヒストン脱アセチル化酵素阻害薬 (HDAC)。癌細胞の成長抑制、アポトーシス、分化の促進を誘導する

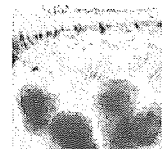
National Cancer Instituteと提携し研究開発

CR011

転移性悪性黒色腫に対する human antibody-drug conjugated (ADC) (前臨床試験中)

Inflammation

関節炎とその他の炎症性疾患の二領域に分割動物モデルを用いて、目的とする炎症性疾患の遺伝子発現プロファイルを特定し、それをもとにして薬剤を作成



Velafermin (CG5315)

(組み換え型ヒト繊維芽細胞成長因子-20)

上皮・間葉細胞を増殖させ、癌患者の口腔粘膜炎を治療する
FDAから口腔粘膜炎予防薬のfast track 薬剤として指定される

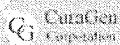
CR002

(腎メサンギウム細胞の増殖を促進し、IgA腎症の病因に関わる PDGF-Dをターゲットにしたモノクローナル抗体)

FDAからオーファンドラッグに指定される
Abgenix社によりPhase I 試験開始

454 LIFE SCIENCES

- ・CuraGen社の子会社
- ・ゲノム解析操作にナノテクノロジーを応用
- ・Roche 社とナノテクノロジーを利用した genome sequencing system の世界的な独占契約を締結



555 Long Wharf Drive
New Haven, CT USA
<http://www.curagen.com/>

- ・小野薬品が toxic genomics の分野で提携
- ・Seattle Genetics 社とADC (Antibody-Drug Conjugated) 技術を共同研究
- ・Abgenics 社と癌と炎症領域でヒトモノクローナル抗体を共同研究
- ・Bayer 社と糖尿病の低分子薬物を共同開発

Cytokinetics

細胞骨格をターゲットとした低分子薬物の発見、開発、商業化を行う

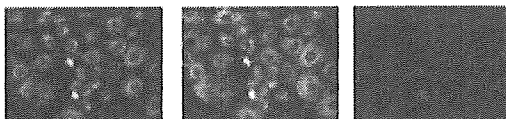
Cytometrix™

- 細胞分裂時の表現型を分析し、それを基にして薬物のスクリーニングを行う技術
- 細胞分裂時の表現型はコンピューター内のデジタル表現型プロファイルを利用して解析
- AstraZeneca 社との共同研究により開発

—解析方法—

1. サンプルを細胞に投与し、処理する
2. コンピューターを用いてイメージングを行う
3. コンピューターに取り込み画像解析を行う

—細胞の表現型のイメージング画像—



青：核
緑：重合管
赤：アクチン



青：核
緑：重合管
赤：アクチン

青：核
緑：重合管
赤：ゴルジ体



280 East Grand Avenue
South San Francisco USA
<http://www.cytokinetics.com/>

- 心臓ミオシンの活性化剤 CK-1827452 はPhase I 試験を開始
- NASDAQに上場 (2004/4)

Ispinesib(SB-715992)

- Kinesin spindle protein (KSP) * として知られる細胞骨格タンパク質の機能を阻害して、癌細胞の増殖を抑制し癌細胞を死滅させる

9種の癌でPhase II 試験中
5種の癌でPhase I 試験中

SB-743921

- Ispinesibに次ぐ、第2のKSP阻害剤
- 固形腫瘍患者を対象とし、Phase I 試験を開始



* Kinesin spindle protein (KSP) とは？

細胞増殖の際に必要な蛋白質
細胞内の微小管に強く結合し、微小管を解体して細胞分裂させる

このため、KSP阻害剤は増殖細胞以外では作用せず、他の細胞機能も阻害する
他の抗癌剤より毒性が低い

Deerac Fluidics

病気の原因の分析、バイオテクノロジーなどのライフサイエンス分野において少量の液体で処理できる器具の開発

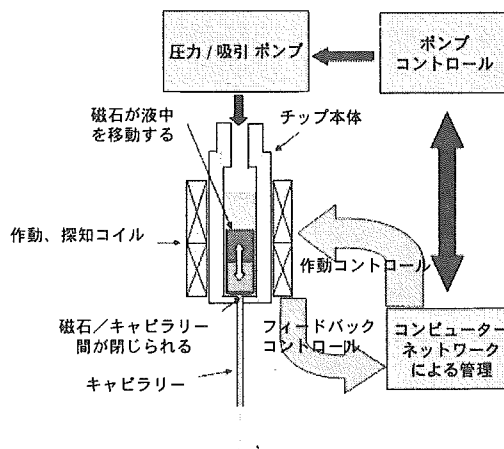
Allegro



・2004/2/1に「ALLEGRO TECHNOLOGIES」から「Deerac Fluidics」に社名変更

Spot-on™

- 電磁コイルを使って磁場を起こすことにより、チップの高さ・スピードを調節
- コンピューターによって管理されているため、試料を正確に分配することが可能
- コイルと液体流路は切り離すことが可能なので、試料同士がコンタミネーションしにくい
- 50 nL~20 μLの液体のインジェクションが可能 (精度±10%)
- 米国で特許取得

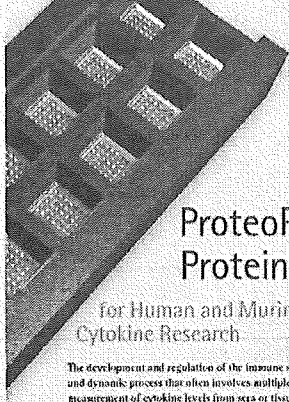


Unit 8, Enterprise Centre, Pearse Street
Dublin, Ireland
<http://www.deerac.com/home/default.asp>

Digital Genomics

延世大学からのスピノフ・ベンチャーでバイオチップの開発や診断法研究を行う。

タンパク質マイクロアレイ



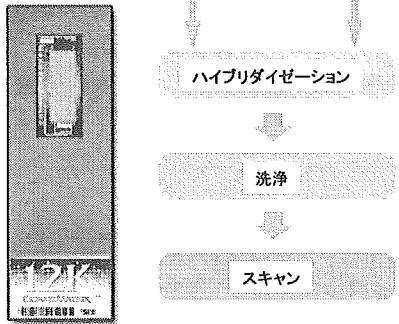
ProteoPlex™ Protein Arrays
for Human and Murine Cytokine Research

The development and regulation of the immune system is a complex and dynamic process that often involves multiple cytokines. Multiplex measurement of cytokine levels from sera or tissue culture supernatants provides a powerful method of monitoring both up- and down-regulation of cytokine expression and provides a snapshot of the status of the immune response.

インフルエンザマイクロアレイ分析評価

Array Design and Synthesis

Target Amplification by PCR





ハイブリダイゼーション
↓
洗浄
↓
スキャン

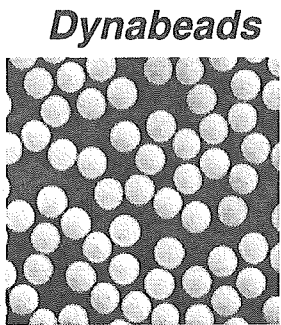
Digital Genomics Room 805, Namsung Plaza, 345-30 Gasan-dong
 디지털지노믹스(주) Geumcheon-gu, Seoul, Korea
<http://www.digital-genomics.co.kr/>

Dynal Biotech

同じ大きさ、形状、表面特性を持つDynabeadsを開発


➔


・ 2005/4/1にinvitrogen 社に買収され、「DYNAL Invitrogen Corporation」に社名変更



- ・ 大きさ、形状、表面特性が一定 (CV < 3%)
- ・ 磁場に置くと磁気を帯び、磁場から移動させると磁気を帯びなくなる

～使用方法～

1. Dynabeadsに目標物と親和性の高いリガンドを付けて投与し、目標物との複合体を作る
2. 外部から磁石(Dynal MPC)を使用し、複合体を分離させ、回収する
3. 遠心やカラムによる分離操作は不要で、容易に洗浄・分離・濃縮を行う事が可能

<適用例>

- ・ HLA疾患の診断
- ・ IVD(in vitro diagnostic)
- ・ mRNAやDNAの分離、精製
- ・ 微生物、寄生虫の分離
- ・ 血中や骨髄からの癌細胞検出
- ・ タンパク質の精製
- ・ 細胞の分離

DYNAL Ullernschauseen 52
Oslo, Norway
<http://www.dynalbiotech.com>

・ Dynabeads のキットとTecan 社の自動化装置「Freedom EVO」の共同マーケティング契約を締結 (2004/11)

Eksigent Technologies

ナノリットル単位の流量を正確に制御する技術を開発

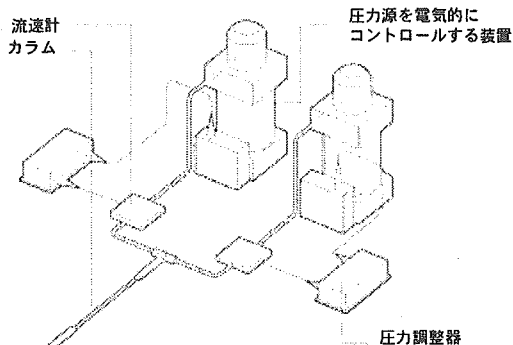
Microfluidic Flow Control (MFC)

<従来のポンプの問題点>

毎分ナノリットル単位の流量を得るのに、flow split (流量分岐) 法を使用するため、流量を正確に制御することが出来なかった

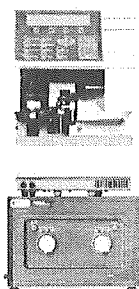
<MFC法>

微小流路の作成に flow split の無い構造を作成
実際の流量を測定しながらフィードバック制御をかけるため、正確で再現性が高い。



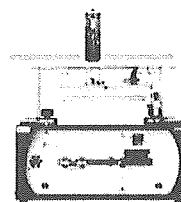
nanoLC・1D

- ・MFC法を利用しナノスケールでの gradient を正確に行う事ができる
- ・質量分析計の感度が向上しており、タンパク質の識別が少量で可能
- ・流速を20~200nl/minで可変



expressLC・100

- ・分析速度が従来のHPLCの約5倍。移動相を99%カット
- ・インジェクション量の調節、UV検出、gradient、PCによる制御装置があるシングル・チャンネルHPLC
- ・流速を0.2~30 µl/minで可変



eksigent

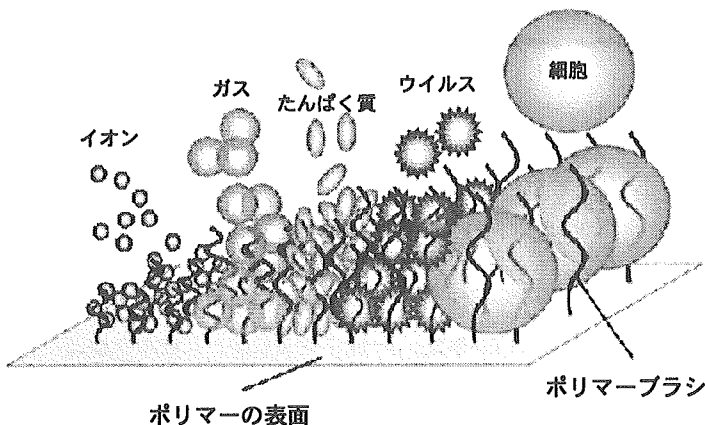
2021 Las Positas Ct., Suite 161
Livermore, CA, USA
<http://www.eksigent.com>

eMembrane

化学的・生物学的に応用できる多機能ポリマーの開発

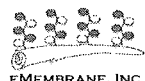
Polymer brush

- ・既存の材料と膜に新しく複数の機能を付け加える技術
- ・マイクロサイズの孔が開いている膜に、有毒金属イオンや可溶性タンパク質などを吸着する機能的なナノ・マイクロサイズのブラシを取り付けることにより、分子サイズによる分離だけでなく、同時に様々なものを取り除くことができる



～応用例～

- Ion (イオン)**
 - ・溶液からの重金属イオンの除去
 - ・超純水の生産
- Gas (ガス)**
 - ・悪臭・有毒ガスの除去
- Protein (タンパク質)**
 - ・プロテオミクスのための装置
 - ・タンパク質の分離
 - ・生物学的な浄化
- Virus (ウイルス)**
 - ・混合溶液からのウイルスの除去
 - ・ウイルスの濃縮
- Cell (細胞)**
 - ・細胞の固定
 - ・細菌の除去
 - ・人工臓器



4 Richmond Square, Suite 500
Providence, RI, USA
<http://www.emembrane.com/index.html>

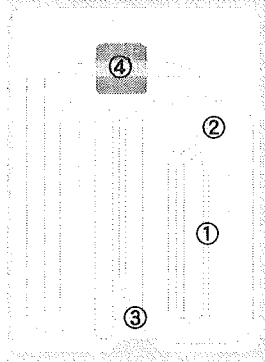
- ・ライセンス特許を80以上持つ
- ・日本イーメンブレン社設立を目指す

Epocal

Flex Card™ によって「チップ上の実験室」で血液診断を行う

Flex Card™

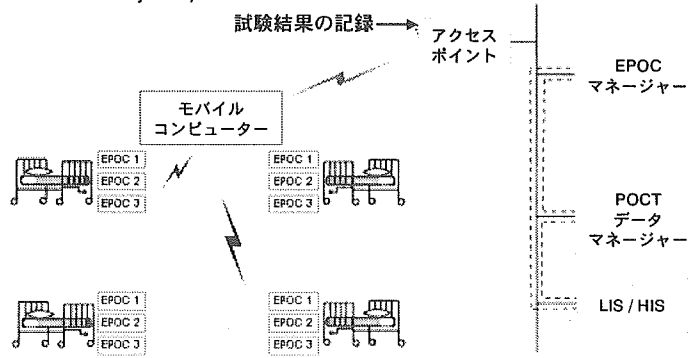
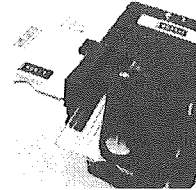
- ・小切手やテレホンカードのサイズで、血液診断を行う事が出来るシステム
- ・独自の技術でバイオセンサーと流体工学を駆使して開発



- ① 試験液の充填
- ② バルブ - 試験液の送達
- ③ サンプル注入口 - サンプルの送達
- ④ 試験液とサンプルの合流点

EPOC™

- ・クレジットカード読取装置のような装置で Flex Card™ を読み取り診断する
- ・個人のデータを、無線でモバイルコンピューターに送信して、電子カルテとして管理
- ・EPOC管理者は無線を通して、診療・看護などの医療現場での臨床検査 (point - of - care - testing POCT) と、研究室および病院の情報システム (laboratory and hospital information system) を統合



2935 Conroy Rd.
Ottawa, ON, Canada
<http://www.epocal.com/>

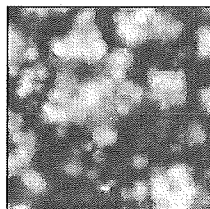
「チップ上の実験室」・・・数十年前に独自の観点から開発されたシステム
サンプルを注入するという動作だけで測定可能
これまでは、バイオセンサーや読取装置に問題
があり正確で定量的な分析に欠陥があった

Excellin Life Sciences

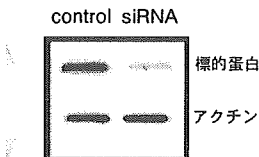
細胞研究における新開地を切り開くための最先端技術を開発

CellPort™

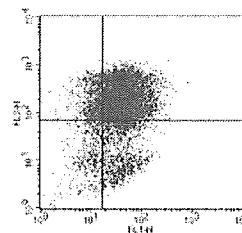
- ・初代培養細胞に効率よく低分子化合物やDNA、siRNAなどの輸送を行う技術
- ・細胞に対して輸送を行う際、生物活性の補助因子が無くても迅速に目的物を細胞内に送り込み、測定ができる。また、その際に標的細胞への細胞毒性は無い
- ・どんな細胞でも、リアルタイムで送達の制御が可能



siRNAを肺癌細胞株へ送達



標的蛋白のノックダウン



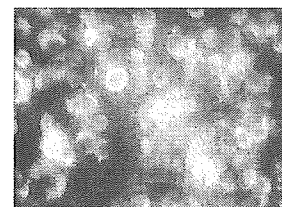
大量の細胞のアポトーシス

CellPort-SE™

- ・数百万個の細胞に短時間で分子を送達することが可能
- ・コントロールユニットと使い捨ての送達カートリッジで構成される

< 適応 >

- | | |
|-------|--------|
| 薬物 | 細胞 |
| 低分子 | 初代培養細胞 |
| siRNA | 上皮細胞 |
| DNA | 癌細胞 |
| ペプチド | 幹細胞 |
| タンパク質 | 生殖細胞 |
| 抗体 | |



幹細胞へGFPを輸送



1455 Adams Dr., Suite 2050
Milpitas, CA, USA
<http://www.excellin.com>

Foster-Miller

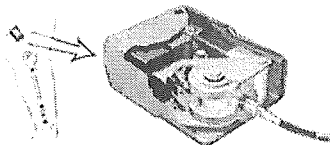
ロボットからナノテクノロジーまで様々な装置を開発

Bone Marrow Harvesting Device (骨髄採取装置)

- ・骨の中の海綿骨を大量に回収できるシステム
- ・現在、海綿骨は骨髄移植のゴールドスタンダードであるため、アメリカでは1年間に50万件も使用されている
- ・海綿骨を取り出すには相当の労力が必要だが、皮膚に小さな穴をあけ、その穴を通じて大量の海綿骨を集めることができる、
- ・一度に10 ml 回収することが可能



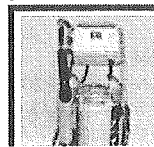
Orthopaedic Bone Growth Device (整形用骨成長装置)



- ・手足の骨が短い奇形などの骨を伸ばすためのシステム
- ・デバイスを埋め込み、デバイスの振動により仮骨延長術を施すことによって骨の成長を促す
- ・痛みや感染症、骨が縮むなどのリスクの心配がない
- ・Cleveland Clinic 財団との共同研究

Electrically Charged Aerosol Decontamination System (ECADS)

- ・空気中に静電気を帯びたクリーナーや殺菌剤を、細い液滴にして分散させる装置
- ・液滴は室内の壁や物、または空気中のホコリや汚染物質などの表面に吸着して、洗浄・殺菌する
- ・病院内や航空機内、飲食店のキッチンなどで使用されている
- ・携帯用もあり、移動可能



350 Second Avenue
Waltham, MA USA
<http://www.foster-miller.com/index.htm>

- ・ Carbon Nanotechnologies 社とカーボンナノチューブの共同研究を行う
- ・遠隔操縦するマシンガン装備のロボット車両を米陸軍に納入

Gatan

TEM/SEM 電子顕微鏡アクセサリーを製造する先端ベンチャー

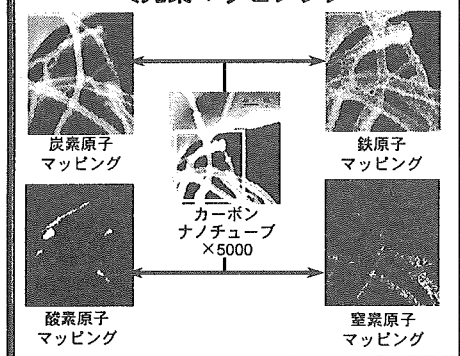
GIF Tridiem



- ・ Gatan 社における第3世代のイメージングフィルター
- ・ Gatan 社製の Ultrascan 2K×2K センサーを搭載し、効率的に元素分析、電子の状態分析を行う。軽元素の分析も可能
- ・ EELS*の特性を活かし、元素マッピング像の作成可能
- ・ 付属のソフトウェアによって、3次元的にデータを解析

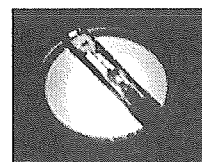
EELS: energy loss spectrum の略。入射電子が試料を構成する原子に衝突するとき、結晶中の電子や結晶格子と相互作用してそのエネルギーを一部失い速度が遅くなって散乱される電子が存在する。この電子を分光して微小領域から元素の定性・定量分析や電子状態を解析する手法

<元素マッピング>



In-situ Probing Holders

- ・ TEM 試料を入れるための容器
- ・ 特許の piezo micropositioning system を使用し、容器の中のわずかな空間の中でも3Dで顕微鏡観察を行うことが可能



673 Wide Angle TV Camera for TEM



- ・ TEMから得られたイメージング画像を電子的にフォーマットし、テレビのモニターに映し出す
- ・ 観察視野をタイムラグ無く映し出すことが可能



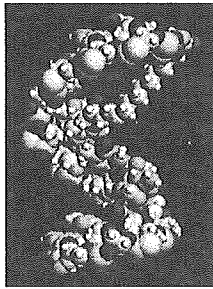
5933 Coronado Lane
Pleasanton, CA, USA
<http://www.gatan.com>

- ・ 他に画像解析用ソフトウェア、CCDカメラ、試料の加温・冷却可能なホルダーなど、様々なアクセサリーを製造

Geron

ヒト胚性幹細胞を利用し様々な疾患の治療を目指す

制癌プログラム



GRN163L Molecule

- ・テロメアは染色体の端に存在し、細胞分裂の際に徐々に短くなる。ある程度の長さになると細胞分裂が停止し細胞は死滅する。約30以上の癌細胞でテロメアの存在を確認
- ・Geron社は癌細胞でもテロメアが短くなると細胞分裂が停止することに着目、抗癌剤の開発を行っている

GRN163L

- ・テロメアの長さを維持する酵素テロメラーゼを阻害することにより、癌細胞のテロメアを短くし、癌細胞の増殖を抑制する
- ・Merck社と共同開発
- ・慢性リンパ球性白血病でPhase I / II 試験を開始 (2005 / 7)

ヒト胚性幹細胞プログラム

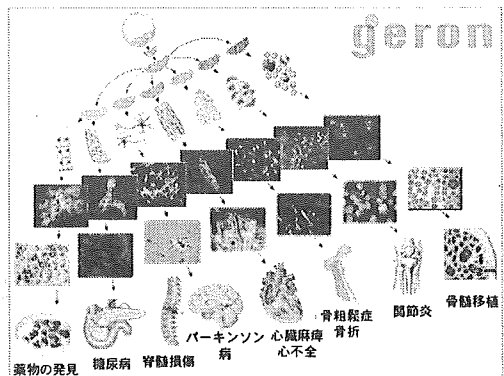
- ・ヒトES細胞由来細胞を用いて、目的の細胞に分化させ、治療および診断することを可能にした
- ・現在、脊髄損傷、心臓病、糖尿病、骨関節炎、骨粗鬆症、血液疾患などの治療に適応されている
- ・2004年12月21日、ヒト胚性幹細胞を神経細胞に分化させる方法をアメリカで特許取得

独占的権利:
神経細胞、心筋細胞、膵島細胞

非独占的権利:
造血細胞、軟骨細胞、骨芽細胞



230 Constitution Drive
Menlo Park, CA 94025 USA
<http://www.geron.com/default.asp>



IatroQuest

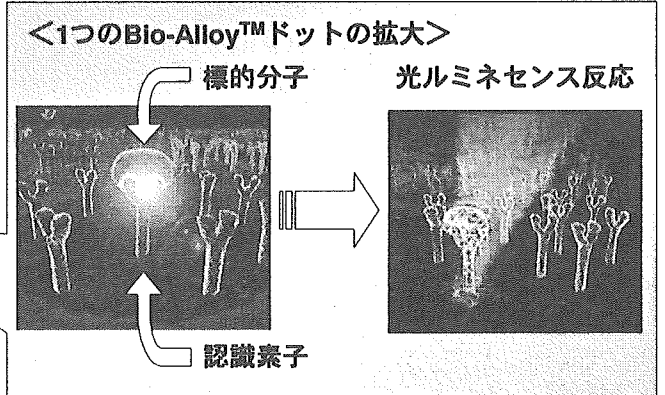
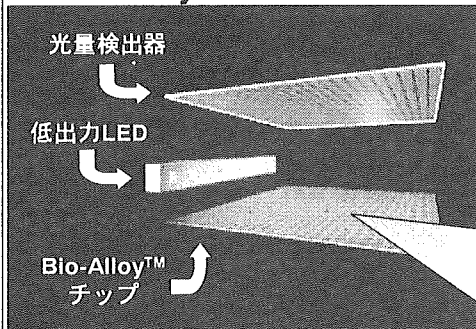
バイオセンシングの基礎技術

Bio-Alloy™

幅広い生理活性物質を、標識することなく高い感度と識別性でリアルタイムに同定、定量することができる。

抗体、酵素、核酸などの多くの分子を認識し結合するために、化学修飾とナノ構造化されたシリコン材からできている。その検出原理は物質が低出力の青いLED光で励起されたとき、量子を閉じ込め、表面のエネルギー状態が変化する光ルミネセンス反応に基づいている。標的分子と認識素子との結合親和性がBio-Alloy™表面にリンクされているので、表面エネルギーの摂動は光ルミネセンス反応に急激な変化を生じさせる。この反応は緑色光の増加として容易に検出できる。

<Bio-Alloy™のイメージ>



1000 Chemin du Golf
Verdun QC H3E 1H4 Canada
<http://www.iatroquest.com/En.htm>

ibidi

細胞解析、生体分子解析のための μ -Slide (Lab-on-a-Slide?) の開発

μ -Slide

一枚のスライド上で、細胞培養と高解像度顕微鏡観察が可能

<特徴>

- ・従来のガラス製カバースリップと同じ厚さのスライドは高い光学的品質を持つ
- ・倒立顕微鏡に最適で、すべてのレンズ、倍率に対応
- ・接着細胞を見るためにさまざまなコーティングが可能
- ・細胞を移し替えることなく *in situ* の実験が可能
- ・高い O_2 と CO_2 の透過性を持つ
- ・すべての μ -スライドは一般的な顕微鏡ガラススライドと同じ品質を持つ

<操作法>

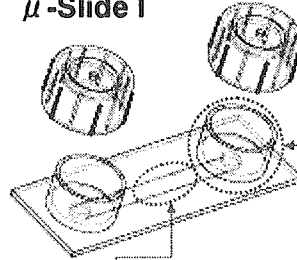


Step 1:
100 μ L の細胞懸濁液で液路を満たす

Step 2:
一方のリザーバーを培地で満たす；表面張力により液路からの細胞流出が防がれる

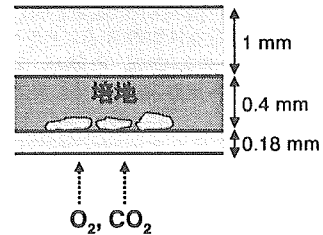
Step 3:
もう一方のリザーバーを同量の培地で満たす

μ -Slide I



100 μ L 液路：細胞培養膜でコーティング顕微鏡観察部

2 mL リザーバー：連通管により迅速な培地、試料交換が可能



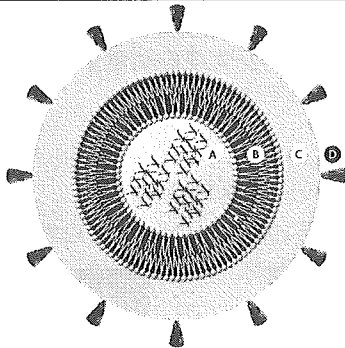
Schellingstrasse 4
Mnchen, Germany
<http://www.ibidi.de>

・ミュンヘン工科大学とミュンヘン・ルートヴィヒ・マクシミリアン大学により設立

IC-VEC

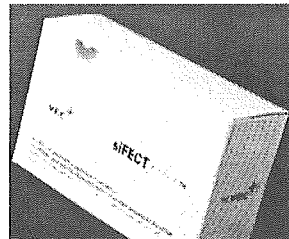
インペリアル・カレッジからスピナウトした企業。リポソームナノ粒子技術による siRNA 治療の研究開発を行う。

ABCD核酸送達ナノ粒子技術
商品名 CONZENTRx



- A: 核酸 (siRNA, mRNA, pDNA)
- B: 脂質外層
- C: ステルス/生体適合性層
- D: 生物学的認識層

siFECTamine



遺伝子機能の研究のための *in vitro* での siRNA の輸送を目的として開発した陽イオンリポソーム
・低濃度の siRNA で、タンパク質発現に対して、特異的な Down-Regulation。
・遺伝子機能研究の実験で問題となる細胞毒性を、極めて低く抑えて設計。



13 Prince's Gardens
London, UK
<http://www.icvec.com/>

illumina

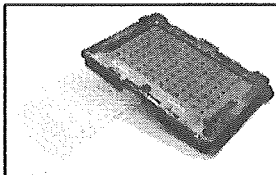
遺伝子の機能や変異の大規模解析ツールを開発

BeadArray[®] 技術を用いて、Sentix[®] Array MatrixとSentix[®] BeadChipを開発

ハイスループット、柔軟性、経済性の優れた特徴を持ち、3主要領域（SNPジェノタイピング、遺伝子発現解析、プロテオミクス解析）の次世代研究を支援する

BeadArray[®] テクノロジー

- ・アレイ基盤のエッチング処理で形成されたマイクロウェルに対し、専用に調整されたビーズをランダムに固定
- ・アレイの微小化が達成され、新しいスケールの実験法を可能とした

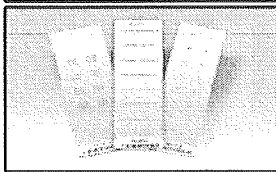


Sentix[®] Array Matrix

光ファイバー技術を採用

大量にサンプルを扱うハイスループット遺伝子発現解析に最適

1枚のアレイで96サンプルを同時に処理



Sentix[®] BeadChip

シリコンウェハー微細加工技術を採用

中程度のサンプル処理量あるいは広範囲の遺伝子発現解析に最適化

個々のアレイ領域またはアレイ全体の構成を、柔軟に設計することが可能

illumina
www.illumina.com

9885 Towne Centre Drive
San Diego, CA, USA
http://www.illumina.com

1998年4月	1999年12月	2000年7月末	2003年2月1日
設立	2800万ドルの資金調達を完了	IPOを完了して1億ドル以上に達する	日本法人イルミナ株式会社が操業を開始

ImaRx Therapeutics

ナノベースの治療法の開発

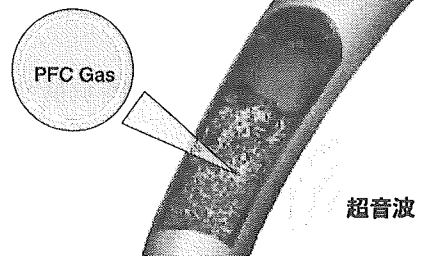
SonoLysis[™]：血栓、凝血塊を溶かす新しい方法

- ・SonoLysis[™]は赤血球よりも小さいナノバブルを使用
- ・カテーテルや静脈注射により投与されたナノバブルは血栓症の領域に集まる性質を持つ
- ・その後、外部から超音波を当てることによりナノバブルは空洞を作り、侵襲的治療法や危険な血栓溶解剤を使用することなく凝血塊をマイクロサイズ以下に分解する
- ・SonoLysis[™]は現在臨床試験中

Phase II：急性虚血性脳卒中

Phase I/II：末梢動脈閉塞症

MRX-815：パーフルオロカーボンガス充填ナノバブル



<共同研究>

Guerbet 社

ImaRx社は国際的な造影剤の会社であるGuerbet社と提携して、MRIなどに使用できる核磁気共鳴造影剤を開発している。分子レベルで癌の発見、診断、モニターに有用。

製剤の開発にはImaRx社の特許であるナノドロップ技術とGuerbet社の特許であるターゲットリガンドや核磁気共鳴造影剤が利用されている。

Nebraska大学 医療センター

心臓病学のThomas Porter教授と共同で、SonoLysis[™]により塞がった血管が再開通した後の影響を動物モデルで研究している。



1635 East 18th Street
Tucson, AZ, USA
http://www.imarx.com

ImaRx社は現在、110以上の特許と25以上の特許出願を持つ