

タンパク質結晶化技術の実用化体験談



技術解説

森 勇 介*

Interesting experience of starting up the
venture business by protein crystal technology

Key Words : venture business, protein crystal technology, experiences

1. はじめに

私は、工学研究科電気系分野の研究者であります。異分野の研究者仲間と一緒に、私の本来の分野とは異なるタンパク質結晶化技術を開発する創品プロジェクトを立ち上げ、その技術を基に、平成17年には製薬企業や化学メーカーからタンパク質や有機低分子材料の結晶化を受託する(株)創品を立ち上げました。その過程で様々なことを経験いたしました。例えば、研究開発プロジェクトやその成果の実用化においては、困難なテーマにでも気楽に挑戦できるようになることや、メンバー間のコミュニケーションの円滑化が重要なのですが、偶然に導入したメンタルトレーニングが大きな効果を発揮してくれました。メンタルトレーニングの導入がなければ(株)創品は存在していないと思っています。それ以外にも、本当に多くの方々に支えられ、色々な幸運にも恵まれて起業に至りました。

現在、お陰さまで起業して8年を超えました。本稿では、起業に至った経緯と、起業してから今までに学んだことをお話させて頂きたいと思います。

2. タンパク質結晶の研究を始めたキッカケ

私達が立ち上げた(株)創品は、製薬企業や化学メーカーからタンパク質や有機低分子材料の結晶化を受託する創業支援の会社です。創業にはタンパク

質や有機低分子材料の構造情報が非常に重要になりますが、その構造情報を得ようとしめすと、それらの材料を結晶化して、X線構造解析法により分析しなければなりません。しかし、この結晶化というのが非常にやっかいで、直ぐに結晶になってくれるものもありますが、何年かかっても全く結晶化しないものや、苦勞して結晶化に成功しても分子の配列が正確に整っておらず、必要な構造情報が十分得られない場合の方が遥かに多いという状況です。まず初めに、このようなタンパク質結晶化の技術開発を、工学研究科電気電子情報工学専攻という全く畑違いの分野に所属している私がどういう経緯で始めたのかについてお話したいと思います。

私は学生時代、現在と同じ専攻でダイヤモンドを半導体にする研究を、助手になってからはレーザー光の波長を短くする非線形光学結晶の研究開発に携わりました。当時、レーザー加工の分野では、将来必要となる全固体紫外レーザー光源(Nd:YAGレーザー(波長1064nm)等の固体レーザーの基本波を波長変換して第4高調波(波長266nm)や第5高調波(波長213nm)を発生させるレーザー)を実現できる非線形光学結晶の研究開発が求められていましたが、なかなか良い材料がありませんでした。そのような状況におきまして、私達は非常に運の良いことに1993年に組成がCsLiB₆O₁₀(CLBO)という新しい非線形光学材料の発見に成功しました。このCLBOは、波長変換で紫外レーザー光を発生する特性が既存の材料よりも優れていたことから、レーザー加工装置では世界トップクラスで全固体紫外レーザー光源の開発に興味を持っていた三菱電機と一緒にCLBOの実用化研究をNEDO「フォトン計測・加工技術」研究開発プロジェクトで行うことになりました。後々に述べますが、後から振り返ってみま



* Yusuke MORI

1966年4月生
大阪大学大学院工学研究科電気工学専攻
博士前期課程修了(1991年)
現在、大阪大学大学院工学研究科 電気
電子情報工学専攻 教授 博士(工学)
結晶工学
TEL: 06-6879-7707
FAX: 06-6879-7708
E-mail: mori.yusuke@eei.eng.osaka-u.ac.jp

すと、この NEDO プロジェクトに参加したことが私の研究者人生にとって大きな転機となったのです。

NEDO プロジェクトには 13 社の企業と阪大が参加しましたが、阪大の役割は、レーザー加工に必要な強力な紫外レーザー光を発生できる CLBO 結晶を開発することです。そもそも紫外レーザー光は、モノを壊すのに適しているのですから、どんな紫外レーザー光を当てても壊れない結晶を開発するというのは結構無茶な話ではあります。方針としては、CLBO 結晶の欠陥や歪を低減させることですが、ではどうすれば綺麗な結晶を育成できるのか、というのが難しいのです。従来では、種結晶を CLBO 溶液に静かに浸けて種結晶だけを回転させて育成していましたが、それでは十分でないことは分かっていましたので、一か八か溶液を積極的に攪拌しながら育成することにしました。結果的にこれが正解で、従来よりも 2.5 倍レーザー損傷耐性の強い CLBO 結晶が育成でき、世界最高出力の紫外レーザー光発生に成功したのです。

無機材料である CLBO 以外にも、研究室では DAST と呼ばれる有機非線形光学材料の結晶化研究も実施していました。有機材料と無機材料の結晶化の大きな違いは、有機材料の結晶化では大型化が困難なので、次の育成のための種結晶が準備できず、自然核発生（溶液から結晶を析出させる方法）により結晶核を得て、それを種としなければならないところです。しかし、この方法では、何時、どれだけ、どこに結晶核が発生するか全く分かりませんし、その後の育成も容易ではありません。こんな要因が有機材料の結晶化を無機材料より遥かに難しくしており、光電子デバイス分野で実用化された材料はその当時無いという状況でした。結晶の高品質化には、結晶核発生と結晶成長の 2 つのプロセスをそれぞれ制御することが重要なので、私は結晶核発生をレーザー照射で出来ないかと考え、実施してみたところ、溶液へのレーザー照射は結晶核発生を促し、通常は結晶核が発生しない条件でも無理やりに発生させるような面白い効果があることが分かってきました。

先に述べましたように、高品質結晶化には、結晶

核発生と結晶成長の 2 つのプロセス制御が重要ですが、私自身、このレーザー照射と溶液攪拌が、CLBO や DAST 以外の材料でも有効な制御方法になるかどうか、非常に興味が湧きました。そのためには、様々な難結晶化材料の高品質化を試みる必要がありますが、どのような材料が適当か分かりません。また一方で、そのころバイオ分野が華々しくなっており、エレクトロニクスの研究者からも DNA デバイスなどの研究成果が有名雑誌に発表されているのを見て、私もそのような展開ができれば格好良いのになあと思いながらも、でも今更バイオの勉強するのは嫌だなあ、というような複雑な気持ちでおりました。

そんなある日、一般読者向けの科学雑誌を読んでいますと、これからはタンパク質の研究が重要であるとの記事が目に残りました。タンパク質はプロテインと呼ばれ、飲めば筋肉が付くという程度の知識しかありませんので、私には関係無いと思っていましたら、タンパク質の研究では結晶化が重要であり、それが難しく困っていると書いてあるではありませんか。それなら、レーザー核発生と溶液攪拌を試すにはタンパク質結晶化がピッタリではないかと思ったのです。早速、教授にお願いして研究室のテーマに取り上げて貰い、学生さんと簡単に入手できるリゾチームを購入し、結晶化の練習を始めました。

参考書を見ながら結晶化の実験をしても、所詮素人です。やはり専門家の意見を聞かないとやりにくいなあ、ということになりました。しかし周りを見てもタンパク質の専門家なんて居ませんし、どうしようかと困っていた時、母校である四条畷高校のバスケット部の後輩の高野和文くん（現京都府立大学教授）が阪大理学部高分子学科に入っていることを思い出し、自宅に電話しました。上手い具合に彼は阪大タンパク研でタンパク質結晶化に関わるポスドクをしていましたので、私の考えていることを話したら、彼の反応は、素人がやっても無理ですよという、かなり冷たいものでした。電話で結論を出すより現場を見て貰いながら話を続けた方が良さだろうと思い、後日、研究室に来てもらうことにしましたが、結果的に、この対応が良かったようです。

3. 若手異分野連携・創晶プロジェクトがスタート

研究室に来た高野くんは、自作のリゾチームの育成装置を見せたところ、「タンパク質は少量しか精製できないのでこんな大きな装置は非常識」、「育成中はそっと静置しておくのが基本で対流を防ぐために無重力の宇宙にまで行く時代なのに攪拌なんかとんでもない」、「レーザー照射なんかしたらタンパク質が壊れる」など、とにかくアホなことは止めなさいというコメントで、ちゃんと話を聞いてくれません。そこで実際に研究が上手くいっている CLBO 結晶と DAST 結晶の育成を見せることにしました。すると、「百聞は一見にしかず」の諺通り、実物を見ると高野くんは、自分の世界とは全く異なる結晶育成技術に「目から鱗が取れた」ように興味を示し、新しいタンパク質結晶育成技術の開発と一緒に取り組むことになりました。

最初は、大学院生1名が担当する小さなプロジェクトでしたが、翌年に研究室OBの安達宏昭くん（現（株）創晶代表取締役社長）が就職した会社を辞めて、博士課程の学生として戻ってくれました。リゾチームでは、レーザー核発生と溶液攪拌は有効であるという結果が得られたのですが、高野くん曰く、既に結晶が出来ているリゾチームで何をしようともタンパク質の専門家は興味を示さない、とのこと。やはり、タンパク質専門家の誰もが難しいと思っているタンパク質の高品質結晶化を実現しないと支持は得られないようです、でもそんなタンパク質は簡単には入手できません。なぜなら、タンパク質は大量に作製する精製プロセスが難しいので、苦労して精製したタンパク質は自分で結晶化したいと思うからです。なので、タンパク質結晶化には素人の私に、貴重なタンパク質を託すような研究者は居るはずありません。

どうしたものかとキャンパスを歩いていましたら、同級生で応用化学専攻の井上豪さん（現阪大院工教授）に、10数年ぶりにバッタリと生協の前で出会いました。お互いの現状を話していると、井上さんはプロスタグランジンというタンパク質の結晶化で苦労しているとのこと。私もタンパク質結晶化の研究を最近始めたと言うと、「電気系で何でそんな

ことしているの？」という反応。でも面白そうということで、早速、うちの新技术で結晶化を試したところ、従来では数ヶ月から半年静置しておいても1%以下の成功率だったのが、新技术では2日後に結晶化に成功しました。これは凄いかもしれない、ということになり、井上さんの知り合いの村上聡さん（現東工大教授）を紹介して貰う事になりました。村上さんは、タンパク質の中でも結晶化が非常に難しい膜タンパク質の専門家で、多剤排出トランスポーターのAcrBという膜タンパク質を世界で初めて結晶化と構造解析に成功し、Natureの表紙を飾ったその道のプロです。でも従来法での結晶化では品質が良くなりず、その後で苦労されていました。

そして、新技术で村上さんのAcrBを結晶化すると、村上さんの予想を遥かに超えるほど結晶の品質が向上したのです。これは、創薬等で今後一番の主演となる膜タンパク質の高品質結晶化に新技术が有効である可能性が高まったということで非常に大きな成果でした。井上さんと同じ甲斐研究室の松村浩由さん（現阪大院工准教授）も加わり、我々のプロジェクトを創晶プロジェクトと呼ぶようになりました。35歳前後の私と井上さんが最年長の若手異分野連携プロジェクトがスタートしました。

4. 心理学者との出会いからメンタルトレーニングのプロジェクトへ

創晶プロジェクトでは、心理学的なカウンセリング手法をメンタルトレーニングとして活用しています。研究とカウンセリングの組み合わせなんか聞いたことが無い、とおっしゃる方々もいらっしゃるかと思いますが、スポーツ選手がメンタルトレーニングを受けて、不安を取り除いたり、プレッシャーを克服したりして試合に挑むのと同じだと思います。研究でもスポーツでも、失敗や敗戦の辛さは同じです。違う点は、スポーツの場合は試合をしないわけにはいきませんが、研究の場合は安全なテーマを選ぶことで失敗を回避できるので、無意識に安全な方を選択してしまう可能性があります。ここでは、私がこのメンタルトレーニングを導入するキッカケやどのような効果があったのかについてお話させていただきます。

平成13年1月にサンフランシスコでの国際会議に出席したのですが、帰路で不思議な雰囲気を持つ初老の女性（サンフランシスコ州立大学カウンセリング学部名誉教授・田中万里子先生）と座席が隣同士になりました。最初、英語の分厚い本を持っておられたので日本人かどうか分からなかったのですが、日本語でノートになにやら書き始めました。好奇心につられ、「どういうご職業ですか」という不躰な質問をすると、「心理学者です」という返答。昔から心理学には興味があったので、「なぜ、日本では産学連携やベンチャー起業が成功しにくいのか」、「なぜ、学級崩壊が起こるのか」、「アメリカと日本の違いは何か」、「心理学って何を研究するのか」等々、質問を繰り返しました。すると、「日本の問題はトラウマが原因である」、と言われたのです。「トラウマが原因だったらどうしようもないのでは?」、と聞くと、「最近、トラウマを取る方法を開発した」とのこと。「トラウマがなぜ出来るのか」、「どうやったら取れるのか」、「原理はどうなっているのか」等々、質問を続けているうちに、あっという間に大阪に到着しました。

その年の5月に、再び日本に来られた際に、阪大で講演会とトラウマ除去のカウンセリングを実施していただきました。工学部で心理学の講演会を開催しても人が集まるのか非常に不安でしたが、会場は満員となり、さらに講演後の質疑応答が1時間以上も続きました。大学の研究者にはトラウマが多い、と実感した次第です。そして、詳細は省きますが、私もカウンセリングを1時間30分受けました。このカウンセリング方法は、トラウマとは過去の嫌な体験を潜在意識が覚えていることが原因で、その時の、自分が駄目だから怒られたのだ、というような思い込みを、そうではない、とイメージの中で修正するものです。最初は、こんなことで取れるのか、というような感想でしたが、後日、私の家内が、「トラウマが取れている」、と驚いた時に効果を認識しました。

このカウンセリングを皆が受ければ、産学連携やベンチャー創出をはじめ、多くの日本の問題点は解決できるのではないかと考えるに至りました。そんな時に、阪大工学部で「フロンティア研究プロジェ

クト」という組織改革を目的とした大きなプロジェクトがスタートし、従来の研究とは全く異なる研究テーマの募集が始まりました。これは良いチャンスだと思い、「心理学的アプローチによるベンチャー企業創成」というテーマで申請したところ、上手い具合に採択され、工学部で心理学のプロジェクトが始まりました。

プロジェクトでは、まずは40名弱の被験者（学生、教授、社会人）を募り、カウンセリングを受けたらどうなるか、というのを定性的、定量的に評価し、効果を確認しました。評判を聞きつけて、企業の方やプロ野球選手、プロゴルファーなどもカウンセリングを受けに阪大に来られるようになりました。現在、大阪大学工学研究では、教職員から学生まで、誰でもこのカウンセリングが受けられるよう、田中万里子先生のお弟子さんの根岸和政先生をカウンセラーとする「心の窓口」を設立しています。また、カウンセリングの需要拡大に伴って、カウンセラーの養成が急務になりましたので、(株)創晶ではカウンセリングやメンタルトレーニング、セミナーを生業とする(株)創晶應心を平成25年4月1日に設立しています。

5. トラウマを取るとコミュニケーションが円滑に

創晶プロジェクトメンバーもこのカウンセリングを受けましたが、その後のプロジェクト推進と(株)創晶の設立において、非常に良い効果がありましたのでご紹介いたします。

プロジェクトではメンバーが良いコミュニケーションを取って、気持ち良く役割分担し、同じ目標に向かって効率良く進むことが重要です。コミュニケーションは、言葉だけでなく、表情や雰囲気などの非言語的な部分、そして慣習や常識など共有された知識などで行われます。異分野連携が難しいのは、共有された慣習や常識が非常に少なく、言わなくても分かっているはずだということが通用しないことがあげられます。ですから、同じ分野の人と話すよりも丁寧に多くのことを説明する必要があります。また相手の話を聞いていても、頻繁に良く分からない言葉や単語に出くわし、理解できないことが沢山出てきます。そんな時に、自分が駄目だという思い

込み（トラウマ）が強いと、相手が言っていることが分からない場合でも、何度も聞いたら怒られるのでは、というような遠慮も出てきますし、こんなことを聞いたらバカにされるのでは、という思いから、分からないと言えないケースが増えてきます。こうなると会話が続けば続くほどお互いの理解度は低下し、だんだんと話をするのが嫌になります。こうなると悪循環で、あの人と話すのは疲れるし、面白くない、となって疎遠になってしまいます。ここで、自分の専門で無い話なので知らなくて当然だ、聞くのは恥でも何でもない、と本心から思えば、理解度を高く保ったままコミュニケーションが続き、お互い知らないことが分るようになって楽しかった、また話をしたい、という良い循環になります。

多くの方々も、このような話は、当たり前で良く分かっている、と言われることでしょう。でもトラウマがあると無意識のうちに自分に楽な方を選んでしまいます。右に行けば100%で左に行けば0%というような大きな差があれば、頭で考えて100%を選べますが、右に行けば101%で左に行けば99%というような場合、右にいけないトラウマがあると自然と左を選びます。その差はわずかのようですが、例えば(1.01)の n 乗と(0.99)の n 乗では、 n が大きくなるとその差は無限大とゼロに近づきます。コミュニケーションでは、この僅かな差が重要となるように思います。あと、重要なのは、カウンセリングを受けるとトラウマが形成される原理が分かり、会話や仕草から、相手のトラウマは何か、ということは何となく感じるようになります。そうしますと、相手にトラウマを造る確率がかなり減りますし、相手のトラウマを刺激して、会話がシャットダウンしてしまわないように、会話を続けられるようになってきます。プロジェクトだけでなく、教育現場、家庭、職場においても、メンバーがトラウマの原理を知るだけで、コミュニケーションが円滑になるかと思えます。

6. 起業して実感したこと

以上のような活動が続け、平成17年7月1日に(株)創晶を設立しました。(株)創晶は8期目が終わりましたが、通年黒字を継続できました。我々の技術では、従来法では20%程度であった結晶化の

成功確率が70%程度まで向上します。起業前は、これだけの技術優位性があればもっと余裕で黒字化するだろうと思っていたのですが、実際は余裕など無く、固定費を出来るだけ抑え、無駄な出費を無くし、徹底した合理化を図って、やっと黒字を維持できる状況です。ビジネスは本当に大変だなあと実感します。ビジネスに素人の研究者が、技術が良いから何とかなるだろうと思うのはとても危険です。素晴らしい技術に合理的なビジネスモデルが組み合わさり、良いメンバーの参加と協力的なパートナーの支援があって、はじめて大学発ベンチャーが成功できるのだと思います。

また、読者の方々には、「社長は元気だ」、という言葉聞かれた方が多くいらっしゃると思います。これに関しましては、最近、私は、元々元気な人が社長になったというよりも、社長をするから元気になったのではないかと考えています。比叡山延暦寺では、千日回峰行という荒行が有名ですが、これは10年ほどかけて、山の中をひたすら歩く修行法だそうです。その途中で、9日間、食事や水を断ち、不眠不休で不動真言を10万回唱え続けるという、普通の人間では到底出来ないことを実行されます。また、(株)創晶の株主総会でお話を伺った高野山大阿闍梨は水だけで55日断食をされています。千日回峰行や断食といった荒行をする意義は一体どこにあるのでしょうか？直接お話を伺い、また、書き物を読んでいる中で、私なりの解釈が何となくできました。それは、生死の境目に身を置くことで、個々の細胞が個体維持のために潜在能力を発揮させるようにしているのではないか、という仮説です。例えば、55日の断食をすると、感性が研ぎ澄まされ、線香の燃える音や灰の落ちる音が聞こえるそうです。また、山の中を歩いていると、動物としての本能が研ぎ澄まされ、普通の人間が歩けない獣道を素早く移動できるとともに、「一木一草の姿が日々違う（1日分だけ草が伸びている）こと」にさえ気づくそうです。

リーマンショックの時に、(株)創晶は赤字を出しました。来年度が黒字になる保障は全くありません。その時の、「このまま赤字が何年も続いたら倒産する」という恐怖は理屈では消せません。結局、覚悟を決めて、目の前の事業を前向きに一生懸命す

るしか方法はないのです。現在、その赤字も解消しています。その過程で、我々の潜在能力も活性化されたのではないかと考えています。その後、以前だったら躊躇していたと思われる難題に対しても、気楽に挑戦している自分に気付きました。結局、人間は、危機とその解決の繰り返しで成長していくように思います。パナソニックやソニー、ホンダといった大企業も創業間もない頃は、何度か倒産の危機があったようですが、その度に、創業者が感性を研ぎ澄ませて、何とか危機を乗り切ったと思います。一方、一旦大企業になってしまい、皆が倒産しないだろうと思ってしまうと危機感を感じなくなり、所謂大企業病に陥ってしまうように思います。

このような経験から、私は、このような危機感を味わえるベンチャー起業は、それ自体が能力活性化法だと思うに至りました。高野山大阿闍梨から、「起こったことは全て必然なので、どんなことでも楽しんでやりなさい」とも教えて頂きました。今では、

ベンチャー起業というのは、どんな危機でも楽しんで前向きに出来るための訓練と思っています。

「参考資料」

多士済々「研究成果で社会貢献」

<http://osaka21-blog.cocolog-nifty.com/person/028/>
産学連携の失敗リスクを排除 「心理療法」で異分野連携促進

<http://itpro.nikkeibp.co.jp/article/COLUMN/>

20070110/258351/?ST=enterprise

ベンチャー起業には「道草的指向」が重要

<http://www.nikkeibp.co.jp/archives/249/>

249054.html

心理学的アプローチによるプロジェクト活性化

異分野連携・ベンチャー起業がうまくいく、とっておきの方法

応用物理 第82巻 第10号 (2013) p880-881

