

企業における研究開発

山中 幹宏



はじめに

本コーナーへの寄稿のお話を頂戴したときには、正直「自分のキャリアがこの企画にふさわしいのだろうか」とも思いましたが、これも何かのご縁ということで、お引き受けいたしました。下記思いつくまま書かせていただきましたが、何か少しでも、本シリーズ企画の趣旨に沿っていれば幸いです。

さて私が学生時代、遺伝子工学技術がとても盛んで、米国ではバイオベンチャーが次々と誕生していました。そのため、バイオテクノロジーは花形の技術として、製薬や食品業界以外にも、それまでバイオテクノロジー技術の開発に積極的には取り組んでいなかった鉄鋼、造船、建設、自動車といった異分野異業種の企業にも広まっていました。その時代のバイオ技術者のなかには、そのような産業界における需要により、異業種異分野へ飛び込んでいかれた方もおられるのではないのでしょうか。その後、2003年には、米国を中心としたプロジェクトにより、ヒトの全DNA配列の読み取りについて、2003年には全塩基配列が決定しました。このころには、バイオテクノロジーは情報工学も含めたバイオインフォマティクステクノロジーとして、世の中に広く認識されました。膨大な情報の中から、生物学的に意味のある情報を抽出するだけでなく、さらには足りない情報を補って予測まで行えるこの領域は、従来のバイオテクノロジー技術に対して、コンピュータを積極的に利用することで生まれた新しい技術であり、その将来性には大変ワクワクさせられている産業の一つだと感じています。

学生時代

そのような時代背景のなかで、広島大学に在学中、故岡田正和先生、八瀬清志先生の研究室が、有機分子・バイオエレクトロニクス分科会の事務局をされていた縁もあり、私自身も、漫然と卒業後のエレクトロニクスメー

カーでの研究者人生をイメージしていました。当時の研究室では、バイオミメティクス、バイオエレクトロニクス、バイオ材料・有機分子の薄膜成長、配列制御といったテーマが、他大学とも一緒になって、活発に討論されていました。この背景には、1981年、1983年の二度にわたってF. L. Carterが中心となって開催したMolecular Electronic Devicesというワークショップでの、分子計算機の提案、さらには分子素子という概念に対する期待があったかと思います。当時はよく、シリコンを中心とする無機材料デバイスに対して、有機分子の持つ固有性、柔軟性、機能性に着目したポストシリコンデバイスとしての可能性が議論されていました。シリコンなどの無機半導体は、バンド構造で説明されるように電子の状態が系全体に広がっていますが、有機分子は局在化する傾向が大きいという特徴があります。比較的、対称性の高い無機結晶とは異なり、有機分子結晶では分子の持つ異方性や非線形性が、電気的・光学的特性として利用されていました。言い方を変えれば、シリコンのような半導体材料は、インゴットを作った後、スライスしてリソグラフィによりデバイス化していくことから、トップダウン型のデバイス作製となりますが、分子素子は分子自体の持つ特性を利用しながら積み上げていくボトムアップ型のデバイス作製となるところが大きな違いでした。そのため、有機分子デバイスの創出には、分子の充填や配向が面内で均一であること、さらに三次元でも均一性が保たれていること、欠陥がなく完全性が高いこと、これらの完全性が数ミリメートルの大きさまで保証されることといった作製技術の確立と評価方法が重要でした。

研究室に配属されてからは、直鎖の脂肪酸を材料として、脂肪酸を真空中で昇華する際のプロセス条件を変えることで、固体薄膜の制御技術を研究していました。今振り返れば、ゴールを分子素子の作製とした際の、現在の研究テーマからの、あまりの道のりの遠さが気になって、今自分のやっている研究の意義について、よく先生、

先輩方を交えて、夜な夜な議論したことを思い出します。不思議と議論は夜にだけ行われていたように思います。日々の実験において、薄膜作製装置は、ほぼ専用で使用できていましたが、薄膜の評価に透過型電子顕微鏡を利用しており、そのマシンタイムの兼ね合いから、夜中に観察することがほとんどでした。また、当時は今のデジタル画像ではなく、銀塩フィルムを用いた写真撮影でした。有機分子からなる薄膜は、電子顕微鏡の電子線照射にも弱いので、じっくりと観察して画像を取得することはできず、データにならないような視野の端っこでフォーカスなどを調整した後、ステージを動かしながら、ある意味、運を天に任せた写真撮影を行わざるを得ず、自分の目で見たイメージがちゃんと写真として使えるものになっているのかは、真夜中に行う暗室での現像後にしか分かりませんでした。酢酸臭い暗室に籠って、まずネガを作成後、そのネガを印画紙へ引き延ばして、ようやく議論できる写真データとなるのですが、印画紙に焼き付ける白黒写真のコントラストの好みも、人それぞれで、コントラストの微妙に違う三種類の写真を用意する必要もありました。フォーカスがジャストだと、コントラストのない有機薄膜のイメージは、あまり鮮明ではなく、「微妙にアンダーフォーカス」「さらにアンダーフォーカス」「多分使えないだろうと思われるアンダーフォーカス」の三点一セットの連続写真を撮るようにしていました。一つのデータを提出するのに、今では考えられないほど長い時間を要していました。学会予稿集提出前の時間のない時には、このデータを得る時間の長さに閉口した記憶がとても鮮明に残っています。とはいえ、薄膜というモノを作って、自分で作ったモノの評価方法を確立しながら研究を進めるといったスタイルは、ここで養われたのだと思います。最終的には、薄膜結晶成長に関して、計7報の論文投稿に携われ、非常に良い経験となりました¹⁻⁷⁾。

社会人になってからの研究活動

先にも述べたように、学生時代の研究があまりにも基礎的な研究だったので、広島大学生物圏科学研究科の修士課程を卒業後、シャープ株式会社に入社してからは、知らず知らずのうちに、もう少し商品像をイメージしやすい研究テーマに携わることを望んでいました。最初に所属した部署は解析技術センター（当時）というところで、学生時代に行っていた分析技術の知識を生かせるのは幸いでした。入社後、しばらくすると、各種半導体材料の話の話をベースに、色んな人と議論することが増えまし

た。半導体デバイスを扱うエレクトロニクスメーカーでは、「半導体集積回路の密度が2年ごとに倍増する」という半導体のイノベーションの成長速度を予測した「ムーアの法則」というものがありました。ある意味、企業での研究開発において、1~2年先を予測することは非常に大切であり、たとえば、プロジェクトを提案する側と会議参加者の共通認識となる明確な指針の存在は、事業のロードマップを描く際に大変役立ちました。ところが、バイオ技術者が、エレクトロニクスメーカーにおいてバイオ関連の新製品開発の企画提案を行う場合、将来像におけるビジョンの共有化がとても困難であるように思われます。たとえば、皆さんが会社においてバジェットを獲得される際に、最初を感じる関門は、このイメージの共有化ができるかどうかではないでしょうか。その後、分析化学を軸とした研究テーマを検討していた際、Liという軽元素のイメージングが可能であったエネルギー分解型透過型電子顕微鏡に大変魅力を感じました。先にも書きましたが、透過電子顕微鏡のイメージングにおいて、有機分子は、比較的軽い元素である炭素を中心とした材料で構成されており、コントラストがなかなかつかないのですが、炭素よりもさらに軽いLiのイメージングができた際は、とても斬新に感じました。当時の低分子を用いた有機ELデバイスにおいては、陰極と有機EL層の間に、低仕事関数を有するLiを利用して、陰極からの電子の注入効率を高めていたのですが、その構造はそもそも連続膜なのか、アイランドなのかなど、今一つはっきりしていませんでした。新しい分析手法を確立することで、電子をいかに効率よく有機材料に注入するか、その材料設計や製膜条件の評価方法に基づいた、有機EL材料のバンド構造解析にも取り組み、その結果を論文にまとめることができた際には、再度、評価方法を確立することの重要性を体感できました⁸⁾。実は、当時面倒を見ていた旧式の透過型電子顕微鏡は、実際に観察に使える時間より修理に要する時間の方が長く、大変閉口してしていました。新規電子顕微鏡導入の本当のモチベーションは、これを何とかしたかったことが原因だったのかもしれない。

半導体から有機分子材料を扱ったテーマへ舵を切った後、ようやくバイオとよべるテーマに行きつきました。それは、細菌に対するAgイオンの抗菌メカニズムの解明でした。当時シャープが製品化していたAgイオン洗濯機の抗菌作用の効果効能について、自社データではなく、著名な化学論文にその効果を掲載することで、技術の確からしさを世の中に公表する必要性がありました。さ

すがにエネルギーフィルター型電子顕微鏡だけで報告できることは限られてしまうので、大至急で微生物実験ができる実験室の整備、菌の前処理装置、コンタミしないよう工夫した二次元電気泳動技術、マトリックス支援、MALDI-TOF MS装置を準備し、エネルギーフィルター型電子顕微鏡による構造観察から、一連のプロテオーム解析まで含めた抗菌作用の評価系の立ち上げを行いました。その結果、2年ほどで、細菌におけるエネルギー代謝が、Agイオンにより阻害されているメカニズムを確認することができました⁹⁾。その後、色んな細菌種により、その抗菌作用が異なっていることを確認しつつ、ヒト細胞を使った使用濃度の上限を確認するための、安全性試験を行いました。この研究開発を行ったあたりから、生体というターゲットを社内で提案することに対して、自分自身、自信も出てきました。その後は、ヒトの呼気ガスを分析することで、運動負荷を変えた際、もっとも脂肪が燃焼する運動負荷を見いだせる呼気ガス分析システムの開発を行い、さらにはもっと直接的にヒトの健康につながるAGEsセンサの開発へとシフトしていきました¹⁰⁻¹⁵⁾ (図1)。研究開発もこの段階まで来ると、共同研究者の東海大学の永井竜児先生をはじめとした、社外の色々な方々を巻き込んだネットワークが構築されていきました。その結果、糖尿病合併症の進展を、非侵襲的に指尖蛍光を用いてスクリーニングできる可能性についての学位取得につながる研究報告ができたのも、そのようなネットワークのおかげであり、さらにAGEsセンサという商品として、研究開発の成果を世の中に還元できたことは、学生時代からの長年の夢でもありました。応用研究に携われたことの喜びでもありました。

このように、私の場合の企業研究は、必ずしも入社直後からバイオというテーマに携われたわけでは決してありませんでした。しかし、いろんなテーマに携わっていくなかで、関連する部門は勿論、社外とのコミュニケーションが成熟してくると、自分のやりたいテーマを提案、推進していくことも比較的容易となってきたように感じています。



図1. AGEsセンサ

おわりに

多くの企業研究がそうであると思いますが、研究開発費という投資に対する、売上というリターンが説明しにくいケースは、テーマを継続するのは非常に困難な場合が多いと思います。どうしても、そのテーマに携われる時間は限られてくるし、かといって、勤務時間は大学の時のように好き勝手に調整することはできません。それも含めてコストであり、いかに短時間で成果をあげるか、がテーマを続けるうえでは大変重要だと思います。当然ながら、受け手である世の中が、その商品を必要とするタイミングに合わせた提案が必要となってきますので、これもまた実際の商品化においては、大変重要な課題となります。勿論、提案が早すぎると、知的財産権の確保、エビデンスの蓄積が追いつかず、遅すぎると、そもそも商品化ができない可能性もあります。新規に市場に投入された商品は、いくら上市前に、試作機を通じたマーケティング活動を行ってきていたとしても、実際のビジネスとして、ユーザーメリットがどのような仕組みで成り立つのかといったところまで提案しない限り、受け入れてもらえないことにも気づかされました。そのため、都度の販売計画、販売戦略の見直しも必要となってきます。また、すでに商流・物流・販売方法が確立されているような商品では、社内分業も明確となるのですが、新規商品においては、開発者が中心となって、基礎研究を通じたエビデンスの蓄積、その結果を通じて、事業・商品企画提案、商品デザインの提案、売価設定、製造工程、販売チャネルの開拓、サービスフォロー、そこからまたさらなるマーケティングの深堀といった、商品化の上流から下流までに携わる機会が圧倒的に多いと感じます。2017年8月に商品化したAGEsセンサの商品化においては、これらのことを学ぶ大変貴重な機会に恵まれたと感じています。これは、企業におけるバイオ技術者に限ったことではないと思いますが、プロジェクトを結実するためには、①社内外を問わず、周りの人たちとのコミュニケーションを円滑に保つこと、②自分のテリトリーを決めず何でもやってみること、③簡単に諦めないこと、この三点は皆さんが必ず意識されていることではないでしょうか。これからも、日本発の新しいバイオ産業がもっともっと盛り上がっていくことを切に願っています。

文 献

- 1) Yase, K. et al.: *Thin Solid Films*, **243**, 389 (1994).
- 2) Yase, K. et al.: *Appl. Surf. Sci.*, **75**, 228 (1994).

-
- 3) Yase, K. *et al.*: *J. Cryst. Growth*, **121**, 449 (1992).
 - 4) Yase, K. *et al.*: *Appl. Surf. Sci.*, **60**, 326 (1992).
 - 5) Yamanaka, M. *et al.*: *Jpn. J. Appl. Phys.*, **31**, L1632 (1992).
 - 6) Yase, K. *et al.*: *J. Cryst. Growth*, **118**, 348 (1992).
 - 7) Yase, K. *et al.*: *Jpn. J. Appl. Phys.*, **31**, 731 (1992).
 - 8) Yamanaka, M. and Kudo, J.: *Appl. Phys. Lett.*, **83**, 5044 (2003).
 - 9) Yamanaka, M. *et al.*: *Appl. Environ. Microbiol.*, **71**, 7589 (2005).
 - 10) Ohno, R. *et al.*: *J. Clin. Biochem. Nutr.*, **57**, 27 (2015).
 - 11) Yamanaka, M. *et al.*: *J. Clin. Biochem. Nutr.*, **58**, 130 (2016).
 - 12) Yamanaka, M. *et al.*: *J. Clin. Biochem. Nutr.*, **58**, 135 (2016).
 - 13) Shirakawa, J. *et al.*: *Food Funct.*, **15**, 2508 (2016).
 - 14) 山中幹宏ら：アンチ・エイジング医学, **14**, 621 (2018).
 - 15) Tabara, Y. *et al.*: *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*, DOI: 10.1093/gerona/gly233 (2018).

＜略歴＞ 1993年 広島大学生物圏科学研究科（修士課程）卒業。同年 シャープ株式会社に入社。現在はシャープ
ライフサイエンス株式会社に在籍。2016年 東海大学大学院博士課程修了，博士（農学）。

＜趣味＞ 球技全般