

慶應義塾大学ビジネス・スクール

創晶

2007年秋、大阪大学発のベンチャー企業である株式会社創晶は、製薬企業から次々と舞い込む困難な結晶化の依頼に対し、タンパク質で65%、有機低分子¹で80%という極めて高い成功率を叩き出していた。製薬企業からの結晶化の依頼は増え続ける一方であった。そして、第二事業年度での黒字達成を果たした。大学発ベンチャーとしては異例中の異例である。

その技術は、大阪大学大学院工学研究科の佐々木孝友研究室で培われたものであった。社長には、佐々木研究室のOBである安達宏昭が就任した。安達は、一度は大手企業に就職したもの、サラリーマン生活を辞めて、自身の原点である大阪大学に戻ってきていた。安達は、2002年に「創晶プロジェクト」に参画し、新機能結晶の開発やタンパク質の研究者との連携により、有機物やタンパク質などの結晶育成が難しい材料の新しい結晶育成技術の実用化を牽引し続けていた。

しかし、社長の安達は満足していなかった。さらなる顧客満足を得るためにどうすれば良いのか常に自問していた。「結『晶』を『創』製する」、「あらゆる化合物の結晶化は創晶へ」、「不可能へのあくなき挑戦」、それが彼の思い描く未来予想図である。

異分野との連携、「非常識」との出会い

2000年秋、大阪大学大学院工学研究科の助教授であった森勇介は、同研究科の佐々木研究室において、有機物や酸化物の結晶化技術に関し、これまで相当な成果を上げてきた。一方、それ故、今後の研究者としての人生を思い描いたとき、漠然と目標を見失いかけていた。

なんとなく雑誌のページをめくっていた森は、タンパク質の結晶化に関する記事に目が止まっ

¹ 低分子は分子量の小さい分子を指す。通常、分子量1万未満のものをいう。反対に、高分子とは分子量の大きな分子のことを指し、分子量1万以上のものをいう。また有機物、つまり有機化合物は炭素を含む化合物と定義されている。有機化合物とは、炭素原子を構造の基本骨格に持つ化合物の総称である。

本ケースは、クラス討議のため、インタビューならびに公刊資料をもとにまとめられたものであり、経営管理に関する適切なあるいは不適切な処理を示すことを意図したものではない。本ケースは、上原啓嗣、緒方是嗣、久保陽一、末永京子、高橋明子、直場俊樹、宮崎太が作成し、慶應義塾大学大学院経営管理研究科教授中村洋が監修を行った。本ケースは慶應義塾大学ビジネス・スクールが出版するものであり、複製等についての問い合わせ先は慶應義塾大学ビジネス・スクール(〒223-8523 神奈川県横浜市港北区日吉本町2丁目1番1号、電話045-564-2444、e-mail: case@kbs.keio.ac.jp)。また、注文は<http://www.kbs.keio.ac.jp/>へ。慶應義塾大学ビジネス・スクールの許可を得ずに、いかなる部分の複製、検索システムへの取り込み、スプレッドシートでの利用、またいかなる方法(電子的、機械的、写真複写、録音・録画、その他種類を問わない)による伝送も、これを禁ずる。

た。タンパク質は専門ではなかったが、結晶化というキーワードが心にひっかかった。そして森
5 かくはん
は、溶液の攪拌とレーザー照射によるタンパク質の結晶化技術の開発のアイデアを思いついた。

森は早速、思いついたアイデアを高野和文（現大阪大学大学院工学研究科生命先端工学専攻准教授、森勇介の高校の後輩）に話した。高野は当時、大阪大学蛋白質研究所に在籍し、タンパク
10 質に詳しかった。

しかしながら、高野の反応は芳しいものではなかった。森のアイデアは、タンパク質研究の常識とはかけ離れていたのである。タンパク質結晶は非常に柔らかく脆いため、攪拌による刺激や溶液の対流により、結晶の崩壊や変性などの問題が発生する。これまでのタンパク質の結晶化といえば、溶液を静置して何も手を加えず、結晶が成長するのを、何日も、下手をすれば何ヶ月も
15 ただひたすら待つしかないというのが常識であった。わずかな振動や対流さえも嫌い、無重力環境である宇宙空間で実験する場合もあるくらいだった。

それにもかかわらず、結晶化する成功率は極めて低く、時間もかかった。また、結晶化しても結晶の品質が悪いため分解能（装置などで対象を測定または識別できる能力）が低いなど、既存の技術レベルは決して十分ではなかった。こうした困難さから、タンパク質の結晶化は、タンパク質構造解析の大きなボトルネックとなっていた。

そこが森の眼の付け所だった。森は、タンパク質の研究者である高野が「常識はずれ」と指摘したこと、むしろ誰も自分と同じアイデアを試していないことを確信し喜んでいた。確かにタンパク質研究の分野では非常識と思われた溶液の攪拌、レーザー照射ではあるが、佐々木研究室における新しい結晶育成技術では決して非常識なものではなく、無機材料や有機材料で用いられていた。佐々木研究室は、レーザー核融合に使用される酸化物の結晶や有機結晶の作製とその応用研究を行っており、その中心となって研究を進めていた森は、結晶化に独自のノウハウを持っていた。

25 タンパク質の研究者にとって一見常識とはかけ離れたこの方法が、その後、見事にタンパク質の結晶化の技術革新をもたらした。この技術を基に、2005年、株式会社創晶はスタートした。

高まるタンパク質の立体構造解析のニーズと結晶化技術の重要性

人間の体内で作られているタンパク質の種類は、10万種類とも20万種類ともいわれている。その一つ一つの働きによって生命は保たれており、病気の多くはタンパク質の働きに異常が生ずることで起きる。タンパク質は、複雑な立体構造を持つ高分子であるが、「鍵と鍵穴」の関係のように、ある特定の立体構造の相手（物質）としか反応しない性質を持っている。そのため、病気に関連するタンパク質の立体構造が分かれれば、そのタンパク質と反応する物質を予測することが

可能となり、効果的な新薬開発を行うことができる。このため、タンパク質の立体構造解析に対する製薬業界のニーズは高まっている。

例えば、標的タンパク質、ならびに標的タンパク質と薬物複合体の詳細な相互作用解析に基づくリード化合物²の設計と最適化には、タンパク質の立体構造に基づく医薬分子設計（SBDD³：Structure-Based Drug Design）が不可欠である。また標的タンパク質の活性部位の立体構造情報が得られれば、これに基づく数万～数十万の低分子化合物データベースを利用したコンピューター薬物スクリーニング（*in silico* screening）によってリード化合物の抽出が可能となる。5

タンパク質の立体構造の解析法には、核磁気共鳴法（NMR）とX線結晶構造解析法が主に用いられている（資料1参照）。核磁気共鳴法は試料を溶液の状態で解析できるので、結晶化を必要としないという長所があるが、解析できるのが分子量の比較的小さいタンパク質（分子量が約5万以下）という制限がある。また、分子量5万以下という比較的分子量の小さいタンパク質の多くは既に構造解析が終了している。そのため、まだ立体構造が明らかになっていない、より分子量の大きい複雑なタンパク質の研究では、X線結晶構造解析法を採用しなければならない。X線結晶構造解析法においては、試料として良質な単結晶⁴が必要であるが、タンパク質の結晶化は困難であり、構造解析のボトルネックとなっていた。10

タンパク質の結晶化の難しさは、タンパク質の立体構造解析に不可欠であるが故に、これを利用した創薬を目指す製薬企業が抱える一番の悩みの種だった。画期的な結晶化技術の登場が待たれていた。15

タンパク質の結晶化におけるボトルネック20

以下では、タンパク質の結晶化におけるボトルネックをより詳細に説明する。

タンパク質の結晶が非常に脆く、軟らかいため取り扱いが困難

タンパク質は水がないと立体構造をとらないため、結晶は水を介在している。また、分子間力が非常に弱い。そのために、結晶は非常に脆く、軟らかい。少しでも外力が加わると結晶が壊れてしまい、非常に取り扱いが難しい。たとえ結晶が得られたとしても、操作上の困難さからX線

² リード化合物は医薬品の原石となる化合物。誘導体化することで、特異性、効果、薬物動態などの点で磨きあげられ、完成品である医薬品となりうる。通常、化学合成と誘導体化が容易で、誘導体に構造活性相関があり、反応性の高い置換基がない有機化合物をいう。

³ タンパク質の機能は、特異的に結合する分子（基質）との相互作用により制御され、この結合には立体構造的な相補性が重要な役割を果たす。一方、疾患の多くは、タンパク質の正常な活動からの逸脱に起因すると考えられている。したがって、ある疾患関連タンパク質が特定された場合、その立体構造から引き出される情報を利用することにより、合理的な薬剤設計を行うことが可能となる。SBDDは、PCクラスターなどの大規模計算機システムとの組み合わせにより、短期間・低コストでの創薬を可能とする。

⁴ 結晶のどこでも結晶軸の方向が同じ結晶のこと。

回析測定に至らない場合もある。

結晶化の困難性

結晶とは、分子が次元的に規則正しく配列した状態である。一般に、通常の無機物質の結晶化が起きるには、溶液は過飽和（平衡状態における濃度よりも多くの溶質を含んでいる状態）⁵していなければならない。蒸気拡散や温度変化などにより過飽和度を高くすると結晶が析出する。例えば、水に、砂糖（溶質）などを溶かした場合、水（溶媒）の温度を高くすれば高くするほど良く溶ける。そして、逆に水の温度を下げると再び砂糖の固体（この場合、結晶）が析出する。

しかし、物質は過飽和に達するように単純に温度を下げても、固体にはならない。例えば、冷蔵庫などで氷を作る場合、0度まで温度を下げても氷にならない。もっと温度を下げなければ氷はできない。この0度以下でも、液体状態であることを過冷却といい、この過冷却状態の領域を準安定領域という。そして、準安定領域で実際に水が氷になるためには、「きっかけ」が必要である。そのきっかけとは、小さな氷の粒である氷の「核」ができることがある。タンパク質などの生体材料の場合、この準安定領域が非常に大きく、過飽和度を極めて高くしなければ、なかなか核ができるない。

結晶の高品質化、大型化、結晶化の高速化が困難

さらに、高品質な結晶を得るために、準安定領域で、できるだけ過飽和度が低い状態で、結晶核を出すことが重要である。なぜならば、過飽和度が高いと、結晶が成長する上で栄養分が非常に多い状態となり、結晶が急成長してしまうからである。急成長してしまうと、分子の向きを制御する上で都合が悪い。分子がばらばらの方向を向いていても、制御できなくうちに固まってしまい、その結果品質が悪くなる。しかし、低過飽和で結晶核を発生させる技術がなかったために、高品質化は困難であった。

さらに、従来の結晶化では、溶液を攪拌せず静置してきたので、溶液の状態を十分に制御できず、結晶の高品質化、大型化ならびに結晶化の高速化が困難であった。

タンパク質の発現や精製が困難

タンパク質の発現や精製が難しいということが、試料となるタンパク質そのものを結晶化する前のボトルネックとして存在する。そのため、少量の試料で結晶化を行わなければならなかった。

⁵ 過飽和度とは、過飽和状態の溶解量と飽和状態の溶解量との比をいう。過飽和とは、溶質と溶液が2つの相に分離していたならば相平衡状態になる溶解量（飽和量）を超えた溶質濃度で单一相を維持する溶液の準安定状態のことである。言い換えると、その温度、圧力で決定される溶解度や飽和水蒸気量よりも濃度や湿度が高い場合が過飽和にあたる。過飽和溶液は不安定で、溶質の結晶や、結晶核となれるような異物質（ホコリなど）が入ると急に過剰の溶質を析出して安定な飽和溶液になる。

sample

sample

sample

sample

sample

したがって、より効率的に結晶化できる手法が求められていた。

タンパク質結晶化技術の革新～創晶のコア技術～

創晶は、このタンパク質の立体構造解析のボトルネックとなってきたタンパク質結晶化技術について、異分野連携の強みを生かし、従来の技法から見ればまさに「非常識」とも言える方法で、革新をもたらした。

まず、壊れやすい結晶の育成のために「二液法」という新たな手法を編み出した。また効率よく品質の良い大きな結晶を育成するために、攪拌により溶液の濃度や温度を均一化する「攪拌による結晶育成」を考案した。さらに、より低過飽和の溶液内で、強制的に核発生（結晶化）させる「フェムト秒レーザー照射による結晶核創出」を考え出した。また、タンパク質は結晶化してもX線結晶構造解析に適する形状の単結晶が得られにくいため、構造解析に適した結晶形状に加工する必要がある。そこで、創晶では、「紫外レーザーによるタンパク質結晶の加工」を考案した。

創晶は、この4つのコア技術を有することで、成功確率・品質・スピード全てにおいて従来の技術よりも圧倒的なアドバンテージを得たのである（資料2）。以下では、それぞれのコア技術について詳細に記述する。

二液法

従来のタンパク質の結晶化において、主に、蒸気拡散法⁶により静置という方法がとられていた。蒸気拡散法においては、Hanging Dropという方法が8割と、Sitting Dropという方法が2割という割合で使われていた。Sitting Drop法とは、窪んだところに静置させる方法である。しかし、タンパク質は非常に脆く、軟らかいため、容器の下にくつついで成長すると、取り出そうとしても壊れてしまうため、結晶は取り出せない。そのため、Hanging Drop法という溶液自身の表面張力を利用した方法が主流になっていた。溶液をガラスにくつ付けて逆さに向けて表面張力をぶら下げ、その中で結晶を育成するという方法である。しかし、Hanging Drop法は、溶液をぶら下げて成長させるという方法のため、溶液量に制限があり、結晶の大型化には限界があった。

そこで、タンパク質溶液よりも比重が大きい不溶性の液体を用い、タンパク質結晶を二液界面に浮かべて育成するという独自の技術「二液法」を開発した。2層式の界面で結晶を育成することで、結晶の大型化、結晶の取り出しを容易にすることに成功した。

⁶ 少量の沈殿剤を溶かしたタンパク質水溶液の水滴（ドロップ）と高濃度の沈殿剤水溶液を用意し、ひとつの閉鎖空間内に直接接触しないよう封入する。するとドロップからの水蒸気は高濃度の沈殿剤水溶液の方に徐々に移動する。それにともなってドロップ中のタンパク質と沈殿剤の濃度が上昇し、やがて結晶化に至る。この方法を蒸気拡散法という。さらに、タンパク質溶液の液滴をカバーガラスに吊り下げる形にする方法をHanging Drop法といい、窪んだところに静置させる方法をSitting Drop法という。

5

10

15

20

25

30

攪拌による結晶育成

家庭の冷蔵庫で作る氷が、氷屋さんの氷のように透明にならないのを不思議に思ったことがないだろうか。実は、氷屋さんの氷が大きく透明である理由は、空気で攪拌しながらゆっくりと凍らせているためである。従来の無機・有機結晶の場合、結晶は攪拌によって高品質化、大型化ができるということは知られていた。しかし、生体材料などタンパク質には当てはまらないと考えられていた。それは、タンパク質の結晶は、非常に脆く、壊れやすいためである。そのため、タンパク質の結晶化は溶液を静置してじっと待つというのが常識であった。しかし、森と安達らは、攪拌によって溶液に対流を起こすことは、溶液を制御するうえで、従来の無機・有機結晶の育成と同様にタンパク質にも有効であると考えた。そして、タンパク質においても適応に成功し、精密な過飽和度の制御を容易にし、高品質および大型結晶の作製に成功した。

フェムト秒レーザー照射による結晶核創出

先程述べたように、実際に準安定領域で水が氷になるためには、きっかけとなる、核が必要である。この「氷核」を発生させるには、エネルギーが必要となる。そのエネルギーとなる刺激を与えることにより核が発生する⁷。

高品質な結晶を得るためにには、できるだけ過飽和度が低い状態で、結晶核を出すことが重要である。創晶が開発したのは、フェムト秒レーザーという特殊なレーザーであった。ハンマーで刺激を与えるように、レーザーによって刺激を加え、より低過飽和度の状態で結晶核を出すことに成功した。

その基本的な仕組みは未解明であり、現在、原理解明に向けて研究が進められている。仮定になるが、以下の説明であれば、理解可能である。レーザーの集光点付近では、レーザーアブレーション（一種の爆発）が誘起され、バブルと衝撃波が生成される。それが核発生のトリガーとなり、結晶核が生成される。フェムト秒での作用であるため非熱的なプロセスであり、熱に弱いタンパク質の結晶化でも効果があり、低過飽和溶液での核発生が実現するため、高品質結晶の育成が可能になる。これまで有機物の結晶核生成が確認されているYAGレーザー⁸照射による結晶核

⁷ 例えば、冷たく冷やした水を、ハンマーで叩くと一瞬で氷になるという、有名な科学の実験がある。ここでは、過冷却状態の水をハンマーで叩くという物理的な刺激がエネルギーとなって氷ができる。

⁸ 非常に強力な赤外線を放出するレーザー。YAGは“イットリウム・アルミニウム・ガーネット”的略でネオジウムなどを含ませることでレーザー結晶となる。固体レーザーとしては優れ実験用から加工用まで幅広く利用されている。また、同種の固体レーザーとしてルビーレーザーなどが知られている。連続発振にはルビーよりもYAGの方が向いているようである。連続発振のためにはアークランプを使ったり、レーザーダイオードで励起したりするのが一般的なようであり、レーザーダイオード励起の場合は非常に効率が高いDPSSレーザーとして知られている。取り出せるレーザー光線の波長は1064nmであり目には見えない。1064nmの赤外線レーザーを非線形結晶と呼ばれる光学結晶に通すことにより緑色に変換することができる。最近流行のグリーンレーザーポインターもDPSSレーザーと見なすことができ、レーザーダイオードで励起したYAG(YVO₄)結晶をレーザー発振させ、半分の波長にするため非線形結晶を使い緑色のレーザー発振を得ている。緑色のレーザー光を得る方法は結晶に赤外光を通してそのまま緑に変換して出力するか、非線形結晶の両端にミラーを設けて増幅させる方法がある。

形成手法に比べ、フェムト秒レーザーは単位時間あたりのエネルギーが強く、低い過飽和度で結晶核を発生させることができる。

森、安達らは、大阪大学大学院工学研究科精密科学・応用物理学専攻の増原宏研究室との共同研究をスタートさせ、同研究室より借りたフェムト秒レーザーによる実験を繰り返し、レーザー照射によるタンパク質の結晶核形成に成功した。その結果、高品質な結晶育成が可能となった。

5

紫外レーザーによるタンパク質結晶の加工

従来タンパク質の加工方法は、人が顕微鏡で覗きながら、メスや針を用いて行われてきた。しかし、タンパク質は非常に脆いため、人の手による加工方法は非常に再現性の低い方法であった。そのため、貴重なタンパク質結晶が、育成後の操作上の理由で、X線回析にかけられないという問題がしばしばあった。そこで、創晶がニコンと共同開発したのが紫外レーザーによるタンパク質結晶の加工技術である。

従来、市販されているレーザー装置でタンパク質にレーザーを当てても、このような加工は吸収性の問題から不可能であった。それを、何とか作用させようとレーザーのパワーを上げても、熱が発生して、タンパク質が変性してしまい、やはり不可能であった。

10

レーザー、波長変換という分野は、もともと安達らの専門領域である。そのため、タンパク質の加工に最適である波長を発生させる紫外レーザー装置の開発に成功し、従来では不可能であったタンパク質の加工が可能となった。

15

圧倒的なアドバンテージ～構造解析を加速する～

20

高スピード、高確率化によるアドバンテージ

今まででは、結晶を得るためにには、とにかく数ヶ月や半年といった非常に長い期間、静置するという方法が採られていた。しかも、従来技術では結晶ができる確率が低いので、結晶ができるか分からない状態で待たなければならなかった。また、創晶の新しい技術では、結晶を高確率で出すことができるので、結晶化条件の設定数を少なくできる。そのため、少ない試料での結晶化が可能になった。タンパク質の発現・精製は困難であることから、非常にメリットが大きい。

25

圧倒的なスピード、確率で結晶化できるメリットはそれだけに留まらない。クライアントである製薬企業は、開発の候補物質に対して、開発をどこまで進めるか、いつ諦めるか日々悩んでいる。世界最高水準の技術であるため、創晶で結晶化が不可能であるならば、開発を諦めるきっかけになる。そのため、今では開発のクロージング（closing）の判定のために、創晶に結晶化のコンサルティングを依頼するというサービスが生まれている。

30

高品質化によるアドバンテージ

X線による構造解析において、最も重要なのは結晶の品質である。結晶の質が高ければ高いほど、分解能が高くなり、分子の立体構造デザインに直結する。現在、膜タンパクなど高品質な結晶を得ることが難しいものは、創晶を持ってこないと品質の良い結晶が作れないという状態である。⁵他社では、静置という育成方法しか採られていないので、高品質化技術というのを持たない。

大型化によるアドバンテージ

X線の構造解析で必要とされる、タンパク質の大きさは、放射光施設の性能による。現在の放射光施設で、おおよそ20~50ミクロン⁹の結晶が必要である。放射光施設の性能の向上とともに、必要とされる結晶サイズはどんどんと小さくなっている。しかし、解析のニーズは膜タンパクなど構造が複雑で、結晶の大型化が困難なものに移っているため、創晶が確立した大型化技術へのニーズは尽きない。¹⁰

さらに、今後X線と相補的な役割を果たすものとして、中性子線による構造解析も行われようとしている。中性子線による構造解析は、X線では困難な水素原子の位置が特定可能であり、注目が高まっている。タンパク質の機能を解析する上では、構造や化学反応に寄与する水素原子の位置、水和構造を解明することが不可欠なのである。ただ中性子線による回析には、現在では3mmという非常に大きな結晶が必要とされ、大きさなどの問題により、現状ではほとんど行われていない。¹⁵

しかし、日本では、国家プロジェクト「サイエンスフロンティア21構想」の一環として、2008年稼動を目指し茨城県東海村に中性子ビーム実験施設J-PARCを建設中である。この世界最高の性能を誇る施設が完成すると、0.1~1mmで中性子線による回析ができるようになる。

必要とされる大きさはX線よりも大きくなるが、既に創晶では、必要とされる大きさまで大型化する技術を持っている。また、現在はX線回析のために結晶化しているが、それぞれのタンパク質の結晶化条件を蓄積している。タンパク質には多様性があり、結晶化条件がタンパク質によって異なるため、中性子線回析のために同一タンパク質の依頼が来たとき、容易に結晶化・大型化できるという圧倒的なアドバンテージが存在する。²⁰

⁹ 1ミクロン=1000分の1mm(ミリメートル)。

結晶化ビジネスへの挑戦～創晶設立～

結晶化技術の開発

森勇介、高野和文がスタートした異分野連携によるタンパク質結晶化に関する研究は、2001年3月、民間企業を退職し大阪大学に戻った安達宏昭の参加を得て本格化した。まず、タンパク質結晶育成に関する「二液法」が完成した。そして、安達が作成した「新薬開発に必要な高品質タンパク質結晶の育成技術」というビジネスプランは、2002年1月、「キャンパスベンチャーグランプリ OSAKA」でハイテク技術部門優秀賞を受賞した。安達は事業家だった父の影響もあり、起業家のイメージ自体は持っていたが、この受賞により、自らの起業がにわかに現実味を帯びることになった。5

2002年4月、タンパク質安定性研究のために渡米していた高野が帰国した。そして、この異分野連携に本格的に参画することで、安達、森らの研究は加速はじめた。2002年秋、当初高野が「非常識」と絶句した溶液攪拌による結晶化手法が完成し、従前行われていた結晶育成溶液を静置する手法に比べ結晶化の格段の高速化を可能にした。さらに、フェムト秒レーザー照射による結晶核創出に成功した。10

2002年9月、安達が作成したタンパク質結晶化をコア技術とするベンチャー起業プランは、文部科学省「大学等発ベンチャー創出支援制度」に採択された。その結果、3年で1億5000万円という資金を得た森、高野、安達らは、同年10月、3年後の大阪大学発ベンチャーの起業を目指し、異分野連携の手法である「創晶工学プロジェクト」(2003年10月「創晶プロジェクト」と改定)を発足させた。15

2003年12月、創晶プロジェクトは、产学研連携を利用し、謙徳産業と結晶化ロボット「TASCAL」の製品化に成功、2004年9月にはキノテックとの共同開発により、複数温度でのタンパク質結晶育成同時実験ツールである「TAON」の製品化に成功した。さらに、2003年12月にスタートしたニコンとの共同研究によって、4つ目のコア技術となるレーザー加工技術が完成した。このタンパク質結晶の加工技術の完成により、タンパク質結晶化に特化した分野での「創晶プロジェクト」の地位はゆるぎないものとなった。20

機能性材料創製を研究テーマとする電気電子情報工学専攻の森、安達らと、生物機能の中心的役割を担うタンパク質の構造構築メカニズムを研究テーマとする物質・生命工学専攻の高野という異色の顔合わせによるプロジェクトは、ブレークスルーとなったコア技術の優位性と相まって世間の耳目を集めることになった。25

ベンチャー企業「創晶」設立に向けた課題

「大学等発ベンチャー創出支援制度」採択後から、「創晶プロジェクト」は、大阪大学 TLO¹⁰の協力を得て、大学発ベンチャー企業「創晶」の設立に向けたスケジュールをたて、行動をスタートさせていた。

5 確かに、創晶プロジェクトの擁するタンパク質結晶化に関するコア技術は、平均1ヶ月以内の期間における結晶化成功率約7割（2005年3月時点）と、既存技術に対する圧倒的な優位性を誇っていた。ただ、数々のバイオ関連の賞を受賞した創晶のコア技術ではあるが、そもそもタンパク質結晶化技術がビジネスとして成り立つか分からなかった。市場性は未知数であり、明確なビジネスプランの確立が求められた。

10 また、ビジネスが成功し大きな展開を見せれば、直ちに他社の追随が始まる可能性がある。万一、大手企業が総力を挙げて参入してきたならば、企業体力の違いから創業間もないベンチャー企業は、戦う術もなく消えていくことも容易に想定される。このような事態を避けるには、コア技術の権利化あるいは流出・模倣の阻止を緊急の課題として検討し、起業に先立ち特許戦略に取り組む必要があった。さらに、どのベンチャー企業でもそうであるように、株式会社という形態で起業をするにあたって避けては通れない、資本構成の問題にも頭を悩まされることとなった。

ビジネスプランの確立

いかに優れた技術であっても、それを生かすビジネスプランが市場にマッチしていないければビジネスとしての成功はない。完璧なビジネスプランを描くことこそ成功への架け橋であると確信していた安達らは、タンパク質結晶化技術の市場性についての調査を開始した。

20 安達らの考えたビジネスプランは、製薬企業などのメーカー、大学、研究所などからサンプルを預かり大型で高品質の結晶を提供するという、タンパク質結晶化の受託ビジネスであった。創薬や医学の進歩・生命現象の解明に不可欠なタンパク質の構造解析においてボトルネックとなっているタンパク質の結晶化について、創晶の技術的優位性を生かし、結晶化受託事業に特化した企業を創成しようというものである（資料3参照）。

25 「我々の強みは結晶化にしかないし、大企業と同じことをやっても討ち死にするだけ」と、安達らの判断に迷いはなかった。多額の投資が必要な新薬開発に自ら参入するのではなく、製薬企業から結晶化を受託することで技術力を發揮する道を選んだ。2000万円程度のレーザー装置などを使うものの、設備投資の規模は比較的小さい。受託事業が成功すれば、確実に日銭を稼げるう

30 ¹⁰ Technology Licensing Organization（技術移転機関）の略称。大学の研究者の研究成果を特許化し、それを民間企業などへ技術移転（Technology Licensing）する法人であり、産と学の「仲介役」の役割を果たす組織を指す。技術移転により新規事業を創出し、それにより得られた収益の一部を新たな研究資金として大学に還元することで、大学の研究のさらなる活性化をもたらすという「知的創造サイクル」の原動力として産学連携の中核を形成する。

sample

sample

sample

sample

sample

え、在庫などのリスクもない。株式上場を目指す他の大学発ベンチャーとは一線を画するビジネスプランであった。

安達らは、かねてより技術移転やビジネス展開のため佐々木研究室に出入りしていた三菱商事株式会社の担当者と共に、同社の有するネットワークを活用し、タンパク質結晶化受託サービスのニーズ、料金などについて、マーケットリサーチを開始した。

5

大手製薬企業を10社程度訪問してヒアリングした結果、大手製薬企業は大学との本格的な共同研究には消極的であることが分かった。安達は、創晶のコア技術をビジネスとして展開するためには会社の立ち上げが不可欠であることを痛感した。大学は、研究、教育の場であり、その成果を公表することを当然の前提としている。しかも研究室には、常時、教員、学生、企業が出入りするなど、秘密保持の意識が企業に比較すると薄い。この点が、大手製薬企業が大学との共同研究に消極的原因になる理由であった。また、受託に関しては、開発中のタンパク質のサンプルを社外に持ち出すこと自体についても大手製薬企業が慎重であることが分かった。

10

そこで安達らは、大手製薬企業の秘密情報の流出に対する不安感を払拭するため、創晶においては、「タンパク質の種類や名称などサンプルの詳細情報を非開示で結晶化を請け負う」、「受託業務より生じた成果物に対する権利を主張しない」、「結晶化されたタンパク質の構造解析には手を広げない」など、結晶化のみの受託に徹することで、顧客の秘密情報を極力取得しないこととした。

15

競合企業

世界にはタンパク質の構造解析を手がける会社は他にもある。例えば、大きなところで、米国のSyrrx社がある。Syrrx社は2005年2月武田薬品が280億円で買収し、現在Takeda San Diego社となった。他にも、Structural GenomiX社（米国）、Plexxikon（米国）、Astex Technology社（英国）、三菱化学の子会社であるゾイジーン（2007年4月に株式会社モレキュエンスへ社名変更）などがある。いずれも新薬開発を目指した会社であり、結晶化を新薬開発の一業務として行っており、結晶化のみに特化した業務を行っていない。また、ロボットによるハイスループット型の結晶化であり、結晶化の成功率は10～30%と低い。

20

一方、創晶のビジネスモデルは、強みである結晶化だけに特化したものである。顧客である製薬企業などから、結晶化を受託して、それを納品するというモデルである。それも、クライアントがサンプルの情報を開示することなく、溶液などのサンプルを受け取り、それを結晶化して納品する。そして、その成果物に対して権利を求める。創薬ビジネスが成功した場合に比べ、リターンは下がるが、リスクは非常に小さいビジネスモデルとなっている。

25

30

特許戦略

安達らは特許戦略にも非常に頭を悩ませた。発明は特許の取得により権利化が可能であるが、その代償として技術内容の詳細の公開を伴うことになる。コア技術の特許化により、コア技術の流出、場合によっては模倣の危険性も生じる。

5 創晶のコア技術の革新性を考えれば、権利化せず全てをノウハウとしてブラックボックス化してしまう戦略の方が有効であったかも知れない。しかし、大学の研究室からスタートし国助成金を得て大学発ベンチャー企業を目指した創晶には、「完全に技術公開しない」という選択肢はなく、コア技術の一部についてやむを得ず特許出願することになった。

幸い、実際の結晶化には、コア技術のそれぞれの過程で人の手による様々な操作が必要であった。安達らは、特許出願により権利化する技術を限定し、結晶化に不可欠な周辺技術はノウハウとして物的、人的に徹底して管理することで技術の流出を防止することにした。M&A の増加などにより、創薬分野でもボーダレス化が加速していた。そのため、特許出願する以上はワールドワイドな権利確保を目指す必要があった。これにかかる多額の費用負担は、大学 TLO を活用し回避することとした¹¹。なお、創晶設立後に開発された基本特許の周辺技術については、ノウハウとしてブラックボックス化するため、特許出願は行っていない。

資本構成の確定と起業

当初起業予定の2005年4月が間近に迫る時期になり、安達は、起業に向けての最後のスケジュール調整と、資本構成の調整に取り組むこととなった。

20 大阪大学には、学内教官は株式会社の発起人となることはできない旨の兼業禁止規定があったため、法的な設立手続の開始は、安達が退官する2005年3月以降にせざるを得なくなった。

設立資金については、ベンチャー企業「創晶」の場合、起業後2年は受注がなくても事業継続できるように、設立時に約3000万円を準備した。もっとも数々のバイオ関連の賞を受賞し、異分野連携の新手法として鳴り物入りで立ち上げられた「創晶プロジェクト」を経ての起業だったこともあり、周囲に出資希望者は多く、資金調達のためにベンチャーキャピタルからの投資を検討する必要はなかった。逆に、出資の申し出の全てを受け入れれば、設立当初から迅速な意思決定が困難になり、責任体制も不明確な「仲良しベンチャー」的な起業に陥ってしまう出資比率になる懸念が生じた。これについてベンチャービジネスに詳しい鈴木寛（旧通商産業省出身の参議院議員で創晶の顧問）からは「誰かが多く出資して責任の所在を明確化しないと、ベンチャーとはいえない」と指摘を受けた。そこで安達は、当初出資を依頼した関係者や、出資の申し出をした人に礼をしたうえで当面の出資を断ってまわり、代表権を有することになる安達と森がこれまで

¹¹ 大阪大学 TLO を通して出願した特許は成立後に TLO から買い戻す予定である。

でに貯めた「なけなしの財産」を創晶につぎ込んだ。

最終的に、「創晶」の設立時の資本構成は、設立時発行株式数 661 株とし、そのうち安達が 201 株、森が 200 株を保有し、残りの 260 株については起業までの貢献度に応じて出資枠を設定し、出資を募った。迅速な意思決定は可能となったが、安達の責任が増したことはいうまでもない。

2005 年 7 月 1 日、創晶は会社設立を果たした（資料 4）。5

「創晶」における結晶化ビジネスの状況

会社設立 2 年を経過した 2007 年秋において、創晶は、経営プランの予想を凌ぐ勢いで成長していた。設立 1 期目こそは、売上が 2800 万円に留まり、520 万円の損失を計上したものの、2007 年 6 月決算の 2 期目には早くも黒字転換に成功した。黒字化の時期は、当初の予想より大幅に早まっている。10

創晶の結晶化業務は、受託したサンプルに対し、レーザー照射、二液法、攪拌など、様々な条件を検討し、結晶化・結晶育成最適条件を見つけ出すことである。2007 年初めの時点で、受託結晶化業務は 1 週間 1000 条件が上限であり、既にこれに近い仕事量となっている。需要も供給の上限を上回っており、ビジネスの急拡大も望める状況にあるが、安達は全く焦っていない。安達は最大限の顧客サービス、高品質な結晶育成を第一に考えていた。安達は次のように語った。15

「急に成長する組織はこわれやすく、品質の低下も起こりやすい。創晶の技術は従業員一人一人の確かなノウハウとチームワークに裏付けられているため、自分が父親となり家庭を作っていくようにゆっくりと成長していきたい。」20

卓越した結晶化の成績に伴うサービスの拡大

創晶は革新技術による結晶化技術により結晶受託に特化したビジネスを開拓している。従来技術によるタンパク質の結晶化成功率は 10~30% といわれているが、創晶では現在（2007 年秋）、65% という驚異的な成功率を達成している。また、受託期間（サンプルを顧客から預かっている期間）は 1 ヶ月に限定しているため、その迅速性の面でも信頼を得ている。しかも、これまで数年かけても低品質の結晶しか得られないことがしばしばあったが、通常 1 週間程度で高品質の結晶が完成する。25

しかし、安達は結晶化の成功率だけにこだわっているわけではない。安達は「創晶は世界最高水準の技術で結晶が『できない』ことも判定している」と述べている。創晶で結晶化できないということは現時点の技術では結晶化不可能であることを意味する。このことに顧客が納得し出すと、やがて製薬企業などは開発続行の可否を創晶に持ってきて判定するまでになった。これは安30

sample

sample

sample

sample

sample

達自身も当初は想定していなかったニーズであった。

一方、結晶化のニーズはタンパク質だけにとどまらない。創晶では、当初、タンパク質に特化して結晶化を受託していたものの、新薬候補である低分子有機化合物¹²においても結晶化のニーズが旺盛であることから、2006年5月の増資を機に「低分子有機化合物結晶化事業」も本格的に展開した。創晶の結晶化技術は、有機低分子にも応用が可能であり、しかも有機低分子については、80%という高い確率で結晶化が可能である。現在（2007年秋）では、有機低分子の結晶化の方が好調であり、2007年度では、売上ベースで60:40とタンパク質を上回っている。なお受託サンプル数は35:65でタンパク質が多い。製薬企業のリピーターも増加している。

sample

sample

sample

sample

sample

顧客層の拡大

創晶では、これまで積極的な営業活動は行ってこなかったが、創晶立ち上げの支援を行った三菱商事のネットワークを介して接触した製薬企業を中心に、現在、国内でサンプルのやり取りができる二十数社と契約している。顧客に対する最大限のサービスをモットーとし、顧客の要求は可能な限り聞き入れるようにしている。

sample

sample

sample

sample

sample

料金体系

創晶における結晶化受託の課金システムは、基本的には成功報酬ではなく実働報酬となっている。実際の料金体系は大きく分け、実施条件数に応じた回数券方式と期間販売（タイムチャージ）方式の2種類をとっている。

sample

sample

sample

sample

sample

回数券方式は、予め一定の条件数をセットにして割安な価格で販売するものであり、例えば、100条件購入後、あるサンプルについて10条件目で結晶化に成功した場合は、残りの90条件は別のサンプルの結晶化に利用することができる。また、購入条件数内に結晶化しなくても、創晶において、あと20~30条件で結晶化が見込まれると判断した場合は、サービスで追加条件を実施することもある。なお、何条件実施しても、1ヶ月以内にサンプルが結晶化しなかった場合は、サンプルを返却している。

sample

sample

sample

sample

sample

表1 回数券方式（2007年8月1日時点：タンパク質結晶化の場合）

回数券の種類	価格
100 条件	45 万円
300 条件	130 万円

sample

sample

sample

sample

sample

¹² 一般的には原子の数が千個程度以下、あるいは分子量が1万程度以下であれば低分子有機化合物とみなす。具体的には天然物化合物、核酸、ペプチドも含まれる。現在、医薬品候補の低分子有機化合物を標的のタンパクとバインディングした状態で結晶化し、解析するという方法が多く採られている。

期間販売（タイムチャージ）方式は、いわゆる VIP 契約であり、1ヶ月の受託期間内に、「創晶」が有する技術ノウハウの全てをつぎ込み結晶化を目指す。このタイムチャージ方式は1サンプル限定であるが、途中で結晶が得られた場合、次のサンプルを依頼できる。もっとも、受託期間1ヶ月という短い期間では、顧客が数種類のタンパク質を生産・精製して、創晶へ持ち込むことは困難である。よって、現在、タイムチャージ方式の受託は少ない。同じ1ヶ月の受託期限であるならば回数券方式を選ぶ顧客が多い。

5

表 2 タイムチャージ方式（2007年8月1日時点：タンパク質結晶化の場合）

受託期間（3物質まで）	価格
1ヶ月	480万円

10

有機低分子に関しては、タンパク質と結晶化プロセスが異なる。有機低分子の方が、結晶化工程の負荷が大きく、また、使用する消耗品も高価であることから、1条件 25,000 円とタンパク質に比べて料金を高めに設定している。

いずれにせよ、現状需要に対して供給が追いつかなくなりつつある状況であるため、よりサービスを充実させるためにも価格の引き上げが検討されている。

15

秘密保持体制の徹底

創晶では、事務所・実験室内での入退室の管理を徹底するとともに、結晶化を担当する従業員（結晶化チーム）には、サンプルの物質名、その発注元の顧客名がわからないよう ID によるサンプル管理の手法を採用している。その中で、サンプルの受入時と業務終了時においてサンプル量を測定してサンプル流出防止を図っている。顧客とのやり取りは、社長である安達の担当になる。顧客となる大手製薬企業の秘密保持の要請に応えることにより、顧客が安心してサンプルを持ち込めるようにするための工夫である。

20

25

従業員のマネジメント

創晶の従業員は8名（総務2名）全員女性である。これは女性の母性本能が結晶を生成する作業に適しているという安達の独自の考えに基づいている。

30

ロボティクスよりも人のノウハウ

創晶の搅拌、レーザー照射などのコア技術による、高効率での結晶化成功の秘訣は、公開され

sample

sample

sample

sample

sample

ていない職的なノウハウによるものが大きい。というのは、溶液のにごり方などの溶液状態を細かく観察しながら、逐次状況を判断し作業しなければならないからである。対して、ロボティクス技術のボトルネックは、主状態、従状態の「0」か「1」を判断し、次のプログラムを実行するところにある。より、きめ細かく溶液の状態を検出し、判定することは現在のロボティクス技術では限界がある。そのために、人によるノウハウが重要なのである。

逆に、人によるノウハウに頼る部分が大きいので都合の良くないことも多い。依頼サンプルに対して、作業する人によってサービスのクオリティが異なるといった、人的なムラが出る懸念がある。会社として、サービスを提供する上で、当り外れがあっては良くない。結晶化にはその過程で、どうしても観察といった主観的な要素が必要であり、また職的なノウハウが必要であることから、サービスのムラができるないように、安達はスタンダード化に努めている。

そこで、サンプルごとに担当者を決めずに、色々な角度から検証できるように、全員で作業するマルチ担当制を採用している。結晶化チームの新人に対しては、3ヶ月以上の期間をかけて、教育トレーニングとして難易度の異なる課題を実施している。用意した全ての課題がクリアできるようになって初めて依頼サンプルを取り扱えるようになる。

現在結晶化が困難なものは創晶でないと、結晶化ができないという状態である。そのため、結晶化の難しいタンパク質は、創晶に依頼するという流れが形成されてきている。そして、創晶では、常に難しいものを取り扱っているので、ますますノウハウが積まれている。つまり、ますます、他社を引き離すアドバンテージとなっている。

「一番のリスクは、従業員に辞められること」と、安達は言う。人のノウハウを重視している部分が大きいので、従業員による情報流出、引き抜きなどのリスクは最も恐れていることである。ただ、結晶化に必要な搅拌装置を市販していないので、仮に人が流出しても簡単に真似できない。しかし、ノウハウが重要であるため、従業員が辞めたときの作業量の低下、新たな社員への教育など負担はやはり大きい。

心理学的アプローチによるマネジメント

従業員のマネジメントにおいて、創晶は心理学的手法である「POMR¹³」（Process Oriented

¹³ POMR (Process Oriented Memory Resolution) は、1999年に田中万里子心理学博士が考案した、イメージを用いてトラウマ体験を解消するエンパワメントを基調にした心理療法である。人は、過去の傷ついた体験と似たような状況に遭遇したとき、前回の体験によって味わった情動記憶（体験された感情や感覚を覚えている無意識的な記憶）がよみがえり、本人の意思とは無関係に新しく体験する事柄に影響を及ぼすことがある。また多くの場合、自分が情動記憶の影響を受けて、トラウマ体験や失敗を重ねてしまったとは気づかず、問題を繰り返すため、「自分はばかだ」「自分は価値のない人間だ」といった『信じ込み（ビリーフシステム）』ができてしまうこともある。このように、否定的な信じ込みができることにより、成功したい思いよりも失敗してしまう自己イメージが潜在的に強化されてしまい、本人の希望とは裏腹に、心地良い体験や成功を妨げ、将来に影響を与えてしまうことも考えられる。POMRは、トラウマ体験による情動記憶の解消と否定的な信じ込みの修正を行い、これらのプロセス（過程）を通して、自分が本来持っている力の再確認や自己理解を深め、自己実現の可能性を広げ、人生を主体的に歩むことを目的とした療法となっている。

Memory Resolution) を取り入れている。プロジェクト発足当初より、サンフランシスコ州立大学名誉教授である田中万里子を顧問とし、社員の採用、採用後のカウンセリングなど、従業員のメンタルケアに力を入れている。

POMR は、幼少時の体験に起因し、その人の行動を阻害している広義の「トラウマ(心的外傷)」に注目し、その解消を図る手法である。2002 年、安達は、大阪大学フロンティア研究機構において田中を迎えて開催された「心理学的アプローチによるベンチャー起業創成」プロジェクトに被験者として参加し、POMR のカウンセリングによって自らの起業に対する不安を取り除くことに成功した。

創晶ではこの POMR の心理アプローチの手法をコミュニケーション手法として導入した。さらに、異分野の研究者間にある意識のギャップを取り除くなど、異分野連携や事業化の過程における相互理解に活用した。実際、安達自らも全従業員に対し 3 ヶ月に 1 度の割合で個人面談を実施し、この手法をモチベーションの維持、問題点の改良に活用している。「会社で最も大切なのは人である」と言い切る安達の目に迷いはない。

将来への布石

創薬バリューチェーンへの参加

創晶は、2005 年 7 月、NPO 法人バイオグリッドセンター関西が構築する「創薬バリューチェーン」(資料 5) に参加した。「創薬バリューチェーン」とは、関西を中心とする、新薬開発を目的とする産学官ネットワークであり、国内のベンチャーから生み出された候補化合物を創薬へと結びつける新たな流れを作るのが狙いである。このネットワークに参加しているのは、創晶をはじめ大阪大学、京都大学、大阪府立大学、産業技術総合研究所、富士通、NEC、製薬企業などであり、SPring-8 や地球シミュレータを活用している。

この連携によって、創薬候補遺伝子や、標的タンパク質の同定・選択から、タンパク質の生産・精製、結晶化、X 線回析、構造解析、ADME (吸収・分布・代謝・排泄) 予測・評価、化合物最適化、候補物質の同定など、お互いの強みの技術を持ち合うことができる。創薬バリューチェーンに参加する会社は、それぞれ強みを持ち合い、創薬につなげることを試行している。創晶は、強みである結晶化の工程で、この創薬バリューチェーンに参加している。

X 線結晶構造解析受託のファルマ・アクセス社と業務提携

創晶は、2007 年 3 月より、X 線結晶構造解析受託のファルマ・アクセス社と業務提携し、受託窓口を担当することになった。創晶の結晶化技術とファルマ・アクセスの X 線構造解析技術を融

合することで、結晶化から構造解析までのワンストップ・サービスを実現し、タンパク質構造をもとにする新薬開発を支援するものである（資料6参照）。構造解析までのサービスは、本来の結晶化業務に対する、オプションサービスであるが、これにより、顧客にとって時間短縮や手間の軽減につながる。

5 一方で、結晶化とX線結晶構造解析の融合は様々な利点がある。第一に、X線結晶構造解析でさらに良質なデータを得ることができる。タンパク質は生ものであり、結晶化しても状態は時間とともに変化するので、X線結晶構造解析に合わせて結晶化すれば、さらに良いデータが得られる。第二に、輸送による結晶品質の劣化を防ぐことが可能である。結晶を成果物とすれば、それを発注した企業に輸送して納品しなければならない。その輸送が長時間になると、結晶の品質の10 劣化が危惧される。しかし、X線結晶構造解析したデータを成果物とすれば、その懸念は払拭される。

課題

15 他のバイオベンチャーの苦戦を尻目に、創晶は、国内の製薬企業を中心に順調に顧客を獲得し、2期目にして早くも黒字化を達成するなど、順風満帆の船出を果たした。しかし、いくつかの課題もある。

海外展開

20 起業後3年間は国内企業のみを対象にビジネスを展開する予定であるが、今後は海外の製薬企業もターゲットになる。ただ、海外で結晶化作業を行うことは、技術・ノウハウの流出防止の面から危険がある。創晶の結晶化技術は、現在のところ、公開されている技術は最低限で、その多くはノウハウによって成り立っている。したがって、人材の流動性が高い海外で作業を行えば、人材引き抜きなどによる技術者の流出によるノウハウの漏洩がより懸念される。

業務拡大に伴う人員拡大

2007年9月現在、結晶化チームは、リーダーを含む6人構成の1チーム制である。結晶化の受託ビジネスの性格上、受託数が多くなれば、人数はそれに応じて必要になる。そのため今後も受注が増えるようであれば、人数を増やすなければならない。創晶の技術力の高さゆえに、顧客や30 出資者から拡大を求める声は大きい。

そこで、2006年5月の増資の際に、実験室を2倍、設備を3倍にするなど業務拡張に備えている。しかし、ノウハウに重きを置く分、従業員の教育に期間を要するので、受注量の急拡大は

sample

sample

sample

sample

sample

難しい。安易に人員を増すと、品質の低下は免れない。また、リーダーを含め、社長自身、これ以上の人数をまとめることは困難であると思っている。既に有機低分子の結晶化については、別チームを構成することも検討しているが、複数のチームを作り、どのように運営するのが良いのか、組織の構成については悩むところである。

また、新しく加わった社員と古参の社員とのモチベーションの違いも、運用をするにあたり問題があると感じている。また、女性が多い職場なので、結婚による退職や産休といったことも、考慮に入れなければならない。

さらに、現在、顧客対応を全て安達自らが行っている点も、今後変えていかなければならぬ。情報漏洩防止のために、社員に顧客の名前を明かさないという現在の方法では、全て安達が顧客対応をする必要があり、負担が大きい。

安達の理想の経営者像は、「社員にとって父親のような存在であること」であった。大きくすることは良いことなのか。いずれにせよ家庭的な経営には自ずと限界がある。

創薬ビジネスへの展開

結晶化の受託ビジネスは日銭を稼ぐ手段であり、安達には、いざれは創薬という夢を追うビジネスを立ち上げたいとの思いもある。創晶の結晶化受託ビジネスは、大きな資金を必要としないため、現在も、そしておそらく今後も、ベンチャーキャピタルからさらなる外部資金を入れる必要が無い。そのため、創晶自体の上場も考えていなかった。

しかしながら、もし、創晶が受託という枠組みを外れ、創薬を目指すのであれば、多額の資金を必要とするため、外部資金の導入も考えなければならないだろう。その際には創晶そのものではなくとも、何らか別の組織で上場が必要になることもあるだろう。

また顧客との利益相反の問題も立ちはだかる。創晶のビジネスモデルは、「受け入れるサンプルの素性を一切知ることなく、顧客に結晶化したものを返す」というものである。受け入れたサンプルが何であるかを知らない仕組みを徹底して作ったことにより、国内の多くの製薬企業から、依頼を受けることができている。創晶が、創薬を目指したとき、製薬企業は創晶を競合会社と見ることは無いだろうか。

結晶化が必要なくなる懸念

結晶化に特化した受託ビジネスは、今後も中性子線回析が始まることから、しばらくはニーズが尽きないだろうと考える。しかし、技術革新の著しい現代社会において、将来的には結晶化が必要なくなるという懸念がある¹⁴。

¹⁴ 創薬においては、結晶そのものが重要とされているわけではない。タンパク質や低分子化合物の結晶から読み取れる情報が重要なのであり、そこに価値がある。

5

10

15

20

25

30

sample sample sample sample

例えば、2006年6月に独立行政法人理化学研究所と財団法人高輝度光科学研究中心は、「X線自由電子レーザー（XFEL）試験加速器からレーザー光の発振に成功－XFELのための電子ビーム生成技術の完成－」と発表した。X線自由電子レーザー（XFEL）とは、波長がX線（可視光よりも波長がとても短い）領域のレーザーであり、放射光（強力なX線）とレーザー（波の揃った高品質な光）の両方の特長をもった光である。XFELは、物質を原子レベルの大きさで、かつ瞬時の動きを観察することができると考えられているレーザーである。X線自由電子レーザーでは、SPring-8など従来の放射光とは違い、「その高い輝度と干渉性から結晶化をせずにタンパク質1分子からでも構造を明らかにできるのではないか」と注目されている¹⁵ ¹⁶。

sample sample sample sample

10 エピローグ

順調にみえる創晶の船出であったが、これまで述べたとおり課題も多く、舵取りの誤りはゆるされない。後発企業の後追いが始まれば、現在の独占的な事業展開が困難となり、厳しい競争に晒される危険もあるだろう。人的管理を誤れば、足下からビジネスモデルが崩壊しかねない。

15 安達には、次のような強い信念がある。

「結晶は、ゆっくりと成長するのは品質がよい。それは企業にも当てはまる。大学発ベンチャーで、継続性があり、長く生きる。それが我々の使命。」

急成長後に立ち行かなくなったベンチャーは数多く存在してきた。失敗した事例、成功している事例は歴史に残り後世まで受け継がれる。創晶は「大学発ベンチャーの成功例として生き残る使命がある」と、自ら安易な急拡大を律している。安達の悩みは尽きない。そのような中、舵取りを任せられた安達は、日々あらゆるリスクを想定し、ビジネスプランを修正し続けている。

sample sample sample sample

30 ¹⁵ http://www.spring8.or.jp/ja/current_result/press_release/2006/060622 【2007年12月確認】

¹⁶ 政府の第3期科学技術基本計画において『国家基幹技術』に指定されており、兵庫県播磨科学公園都市にXFEL施設を2010年の完成に向けて建設中である。場所はSPring-8のすぐ隣である。諸外国に目を向けると、米国や欧州（ドイツ）においても、同様の計画が進行中であり、日米欧の間で熾烈な競争が行われている。

資料1：タンパク質の構造解析法

1) 核磁気共鳴法（NMR）

様々なタンパク質は、溶液中においても固有の立体構造を維持しているが、結晶中とは異なり、運動性に富む揺らぎやすい状態で存在する。核磁気共鳴法は、濃度の高いタンパク質の溶液に強い磁気のパルスを与え、その応答時間を計測することで原子と原子の距離の情報を得ることができる。この情報を組み合わせることで、原子3次元座標を推定することができる。核磁気共鳴法は結晶構造の必要はなく、結晶化できないタンパク質の構造解析に適しているが、比較的分子量の小さいタンパク質しか解析できないという制限がある。

2) X線結晶構造解析

X線が物質の中に入射されると、物質を構成している原子を取り巻く電子によってX線が四方八方へ散乱する。X線回析とは、結晶中に原子が規則正しくならんでいる場合、それぞれの原子からの散乱X線が干渉して特定の方向に強くX線が散乱されることをいう。タンパク質分子が規則正しくならんだけれいな結晶を作れば、その結晶にX線を当て、散乱パターンを写真フィルムに記録するとそのタンパク固有の斑点模様（ラウエ斑点）がレントゲン写真のように得られ、斑点模様をコンピューターによって計算することによって立体構造を知ることができる。

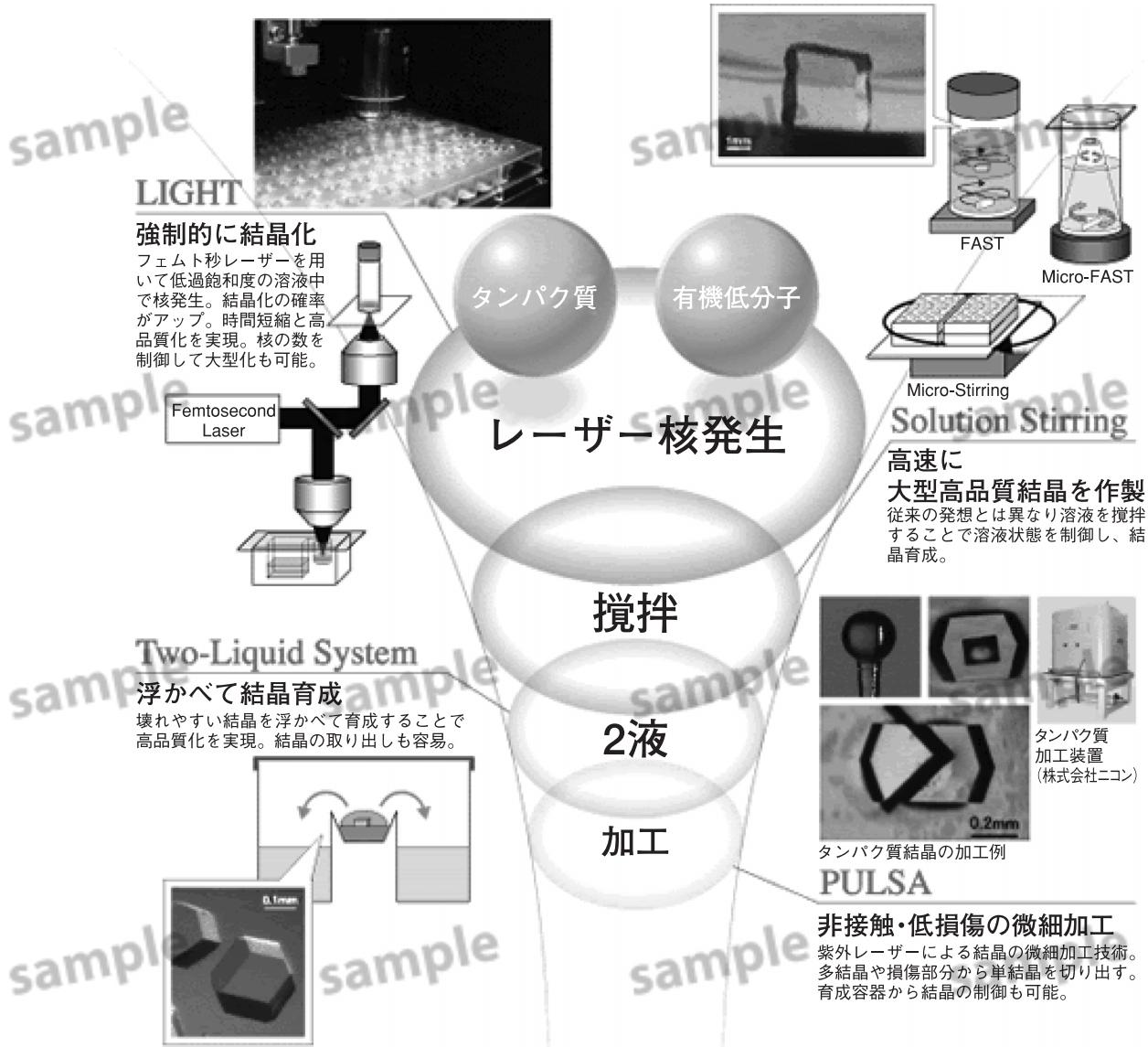
ただし、X線構造解析では、タンパク質の結晶が必要となるが、サンプル（試料）にするタンパク質の結晶作るのが困難という、大きなボトルネックが存在する。

5

10

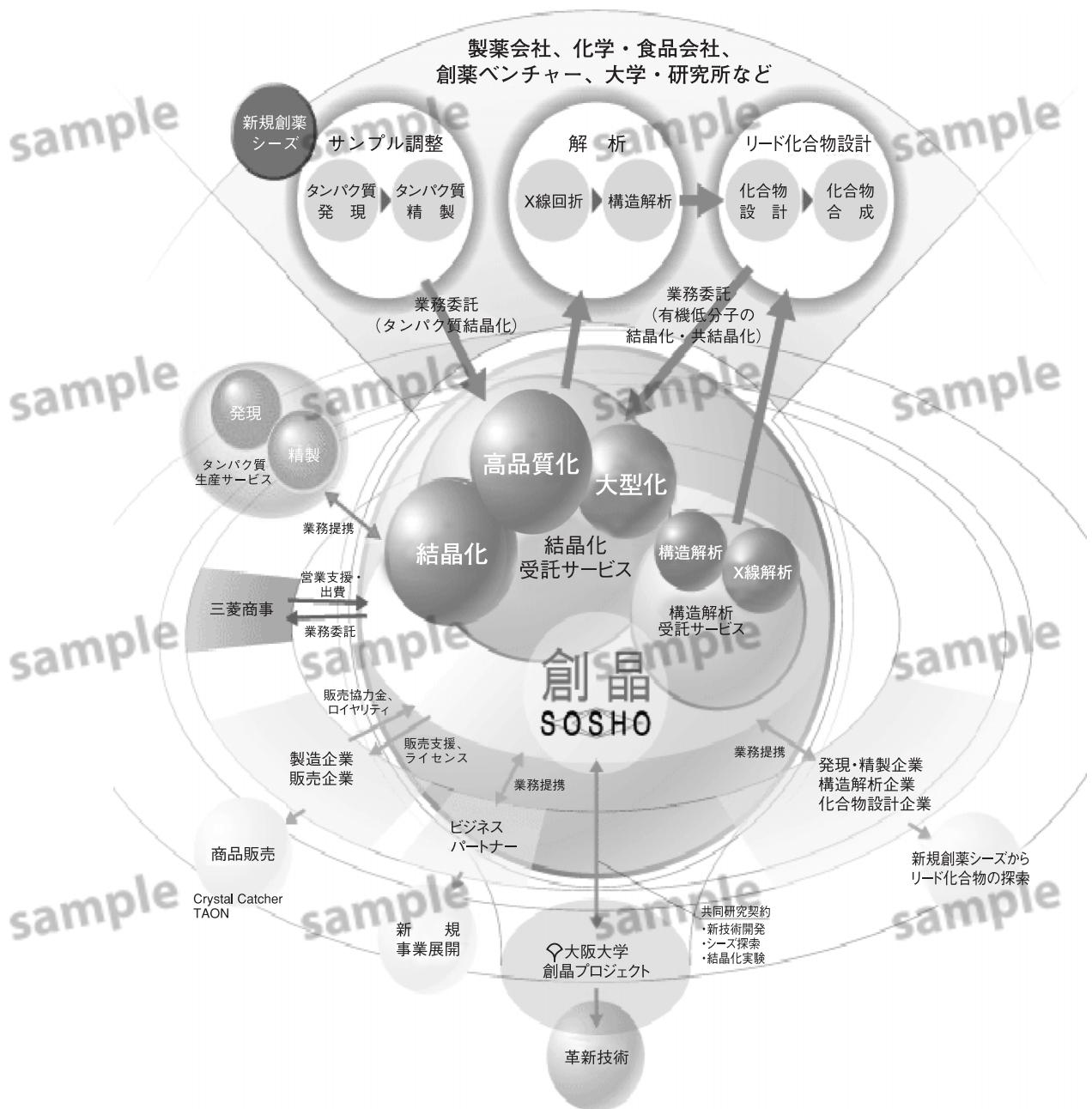
15

資料2：創晶のコア技術



(出所) 創晶のHP

資料3：創晶のビジネススキーム



(出所) 創晶のHP

資料 4：会社概要

会社名	株式会社創晶 (SOSHO、Inc.)
設立年月日	2005 年（平成 17 年） 7 月 1 日
本社所在地	〒541-0053 大阪市中央区本町 1-16-18 丸武本町ビル 3F
実験棟所在地	〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-1 大阪大学先端科学イノベーションセンター A207 号
役員	代表取締役社長 安達 宏昭 (大阪大学特任准教授) 代表取締役 森 勇介 (大阪大学教授) 取締役 佐々木 孝友 (大阪大学客員教授) 監査役 瀬川 武生 (弁護士 梅新法律事務所)
顧問	鈴木 寛 (大阪大学非常勤講師) 辻丸光一郎 (弁理士 辻丸国際特許事務所) 田中 万里子 (サンフランシスコ州立大学名誉教授)
技術顧問	井上 豪 (大阪大学准教授) 村上 聰 (大阪大学准教授) 高野 和文 (大阪大学准教授) 松村 浩由 (大阪大学准教授)
資本金	5530 万円 (発行済み株式数： 750 株)
決算	6 月 30 日 (年 1 回)
取引銀行	池田銀行 千里中央支店
社員数	8 名
事業内容	医薬候補化合物やタンパク質の結晶化受託、タンパク質の X 線結晶構造解析受託

共同開発・提携先

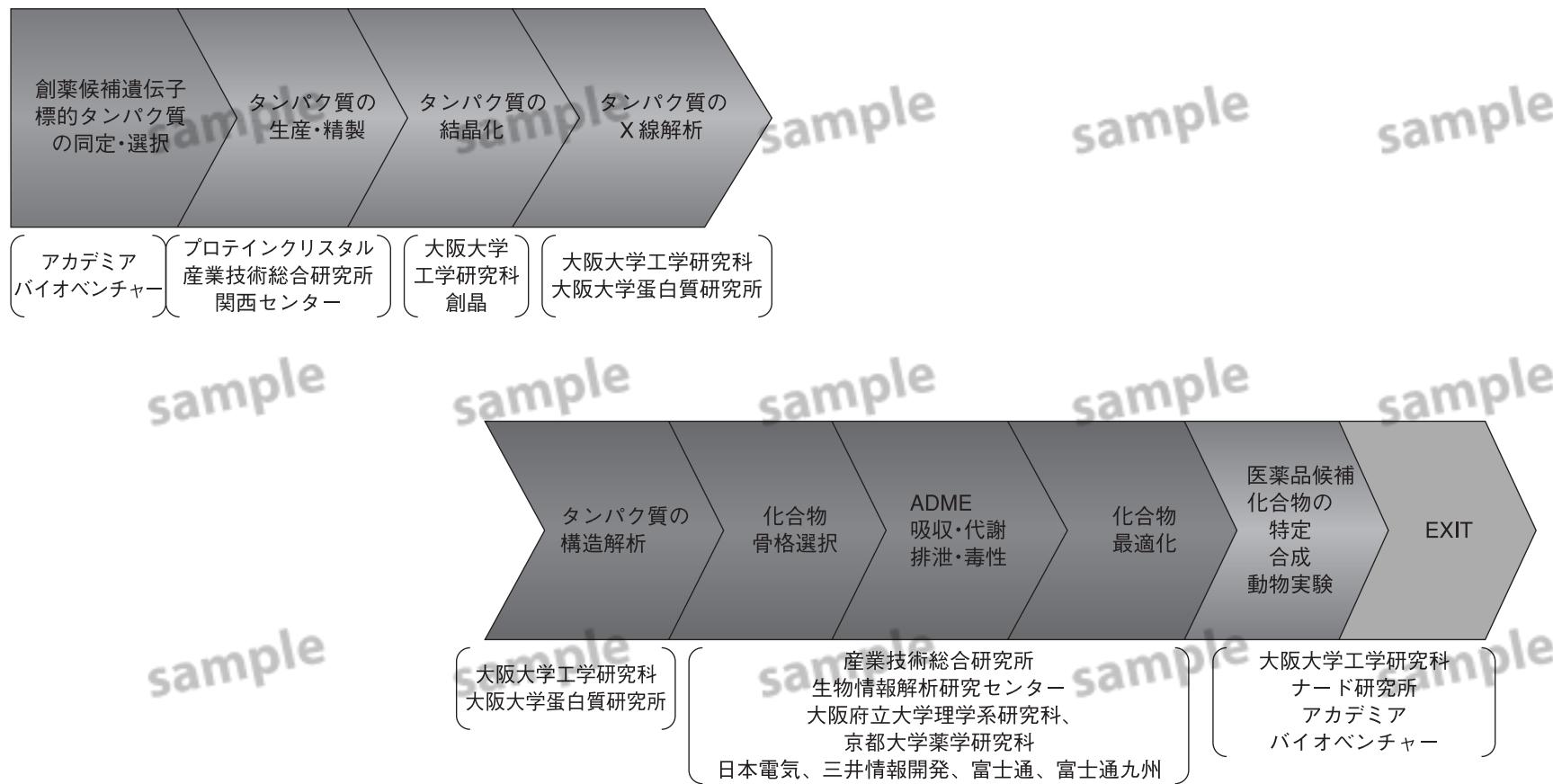
1. 大阪大学 (共同研究；新規結晶育成技術の開発)
2. 三菱商事 (営業支援；新規顧客開拓と海外展開)
3. ファルマ・アクセス (業務提携；タンパク質結晶構造解析)

主要な特許

1. 有機単結晶の形成方法 (特許 3502905・成立)
2. 結晶育成方法 (特許 3893102・成立)

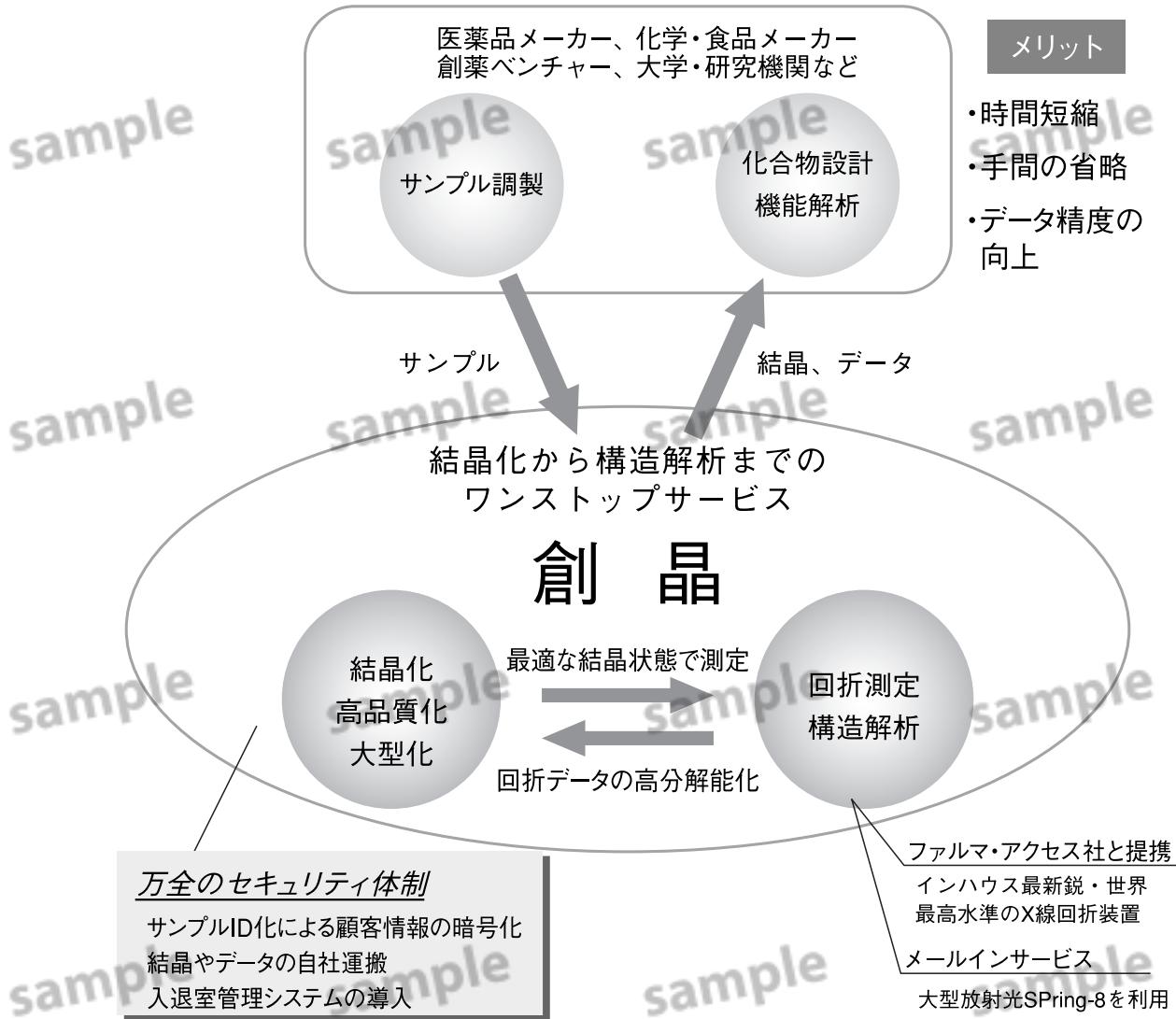
(出所) 創晶の HP より作成

資料5：創薬バリューチェーンの概念図



(出所) バイオグリッドセンター関西のHP

資料 6：構造解析サービス



(出所) 創晶の HP

sample

sample

sample

sample

sam

不 許 複 製

慶應義塾大学ビジネス・スクール

三美印刷 2008.100