

一橋大学 GCOE プログラム
「日本企業のイノベーション—実証経営学の教育研究拠点」
大河内賞ケース研究プロジェクト

横河電機
高速共焦点顕微鏡の開発と事業化プロセス

久保田達也
青島矢一

2010 年 7 月

CASE#10-06

本ケースは、一橋大学グローバル COE プログラム「日本企業のイノベーション—実証経営学の教育研究拠点」から経費の支給を受けて進められている、「大河内賞ケース研究プロジェクト」の研究成果のひとつである。このプロジェクトは、大河内賞を受賞した業績について事例分析を行うもので、(財)大河内記念会と受賞企業のご協力をえながら、技術革新の概要やその開発過程、事業化の経緯や成果などを分析している。事例研究を積み重ねて、日本の主要なイノベーションのケース・データを蓄積するとともに、ケース横断的な比較分析を行い、日本企業のイノベーション活動の特徴や課題を探り出すことを目指している。なお、本プロジェクトを進めるに際して、(財)大河内記念会より多大なご支援・ご協力をいただいております、心よりお礼を申し上げます。
(プロジェクト活動の詳細については [http://www.iir.hit-u.ac.jp/iir-w3/research/GCOEokochiprize\(A\).html](http://www.iir.hit-u.ac.jp/iir-w3/research/GCOEokochiprize(A).html) を参照のこと)。

※本ケースの著作権は、筆者もしくは一橋大学イノベーション研究センターに帰属しています。本ケースに含まれる情報を、個人利用の範囲を超えて転載、もしくはコピーを行う場合には、一橋大学イノベーション研究センターによる事前の承諾が必要となりますので、以下までご連絡ください。

【連絡先】 一橋大学イノベーション研究センター研究支援室

TEL:042-580-8423 e-mail:chosa@iir.hit-u.ac.jp

横河電機株式会社
高速共焦点顕微鏡の開発と事業化プロセス

2010年7月

一橋大学大学院商学研究科
久保田達也
一橋大学イノベーション研究センター
青島矢一

本ケースは、一橋大学グローバル COE プログラム「日本企業のイノベーション—実証経営学の教育研究拠点」から経費の支給を受けて進められている、「大河内賞ケース研究プロジェクト」の研究成果のひとつである。作成にあたっては以下の方々から多大なご協力をいただいた。ここであらためて御礼申し上げたい。

一般財団法人工業所有権協力センター調査業務センター主席部員
(本調査時点:横河電機株式会社技術開発本部コア技術開発センター部長)
御厨健太氏

横河電機株式会社
常務執行役員 研究開発本部長 白井俊明氏
研究開発本部 技術戦略センター長 澤田利幸氏
センシングテクノロジーBA 創薬・バイオ Gr 課長 後藤英一氏

1. はじめに

米国のエネルギー省と厚生省によって 1990 年に発足した「ヒトゲノム計画」は、ゲノムの全塩基配列の決定をもって 2003 年に完了した。これによって我々は遺伝子の構造をあらわす「設計図」を全て手に入れることとなった。しかし設計図自体は遺伝子の「機能」を示すものではない。DNA の異なる配列が実現する機能を特定することができなければ、いくら設計図があっても、病気の診断や治療など我々の実生活に役立てることはできない。そこで遺伝子研究の焦点は自ずと機能の解明へと進んできた。

DNA の配列自体は特許とならないが、機能が解明された遺伝子は特許として認められる。それゆえ特定の遺伝子の発見は、人類の生活に貢献するだけでなく、発見者に対して莫大な経済的便益をもたらす可能性をもつ。こうした事情から、世界中の研究者や企業が遺伝子機能の特定にしのぎを削っている。その結果として、これまでに、ガン関連遺伝子やアルツハイマー病関連遺伝子など、様々な遺伝子が発見されてきた。

遺伝子の働きを解明する上では、細胞内の分子レベルの動きを観察することが大きな助けとなる。DNA の設計情報に従ってどのように RNA が発現しタンパク質が生成されるのか。核、小胞体、ゴルジ体、リソソームなどの細胞小器官はどのような応答を行うのか。神経伝達物質やホルモンなどに対して細胞内のレセプタはどのような反応を示すのか。細胞内のこうした具体的な動きを直接観察できれば、遺伝子の解読は確実に加速される。

そのためには、生きたままの細胞の中を直接に撮影する技術が必要となる。それは、細胞を壊さない非侵襲の光学技術を採用しつつ、細胞内の細かな動きを 3 次元でとらえることができるほどの超解像度技術である。さらに、細胞内の分子や細胞小器官の基本的な応答単位が 1msec (1/1,000 秒) と極めて短いため、それに対応した撮影速度も実現しなければならない。1msec の動きをとらえるには、1 秒間に 1,000 枚の画像を得る必要がある。我々が通常使うビデオカメラのフレームレートが 60fps (1 秒間に 60 画像) であることを考えれば、これがいかに高速であるかがわかるであろう。

横河電機株式会社 (以下、横河電機) の技術者たちが開発した「高速共焦点顕微鏡ユニット」は、こうした極めて困難な技術的課題の克服を経て完成した装置である。それは、細胞内の分子レベルでの現象が、「いつ」、「どこで」、「どのように」起きるのかを観察可能にする、「生きた細胞内の動きをみたい」という、生物学者にとっての長年の夢を現実とした装置である。

その一号機は 1996 年に出荷され、その後 3 年間で、世界の研究室に向けて 100 台が販売された。2006 年には累計 1,000 台が出荷され、共焦点顕微鏡市場で 20% 近くのシェアを占めるにまでいたった。本製品で撮影された画像は 2 度に渡って Nature 誌に表紙に掲載され、また、2003 年 4 月号の Science 誌では Living Cell Imaging 装置として、その原理が紹介されるなど、この分野でのデファクトスタンダードとして定着している。

ただし高速共焦点顕微鏡の事業化にいたる道のりは決して平坦なものではなかった。技術的課題の克服にも当然困難は伴った。しかしそれ以上に、横河電機の中では明らかに亜

流であるこの製品の事業化と開発継続の承認を得るために技術者たちは、通常の技術開発を超えた様々な活動に腐心しなければならなかった。「計測」という点だけみれば、確かに、高速共焦点顕微鏡も横河電機の主流事業と共通している。しかし横河電機の主力事業は、大規模プラントにおけるプロセス制御と計測であり、計測の対象も規模も全く異なる。さらに、高速共焦点顕微鏡の主な顧客は大学などの研究者であり、グローバルにみても自ずと市場は限定される。横河電機の事業全体からすれば、当面は、無視しうる程度の規模にしかない。こうした状況の中で開発チームは、度々、逆風に晒されることになった。

以下では、そうした逆風を乗り越えて高速共焦点顕微鏡ユニットの事業化が実現するにいたったプロセスをみていこう。

2. 開発着手：「柔らかいものを測る」様々な技術の開発

高速共焦点顕微鏡の開発の発端は、1987-88年頃、当時社長であった横河正三と彼が懇意にしていた慶應義塾大学医学部の教授との間で交わされた会話にまで遡る。教授は横河に対して、「工場の圧力や温度の制御だけをやっていただけでは10年後、20年後は難しいのではないか。人や柔らかいものを測定できるようにしておいた方が良いだろう」とはたらきかけた。この教授の指摘を受け、横河は技術開発部門に対して指示を出した。「柔らかいものを測定できるものを作れ」という命であった。

この指示を受けた、計測系の研究開発第一部の部長であった御厨健太は、「柔らかいものを測る」数々の研究を立ち上げた。社長の命ということもあってテーマは比較的自由に設定された。それらの中には、既存事業と関連が深い石油のオクタン価の計測といったものから、メロンの熟度の測定や、おいしい水の測定、食品の鮮度の測定、吟醸度の測定、においセンサなど、これまでの事業とは一線を画したテーマも多く含まれていた。

これら様々な研究テーマの中で最終的に事業化にいたったものの1つが共焦点顕微鏡ユニットであった。御厨が当初テーマとして掲げたのは、レーザを使って脳細胞の動きや変化を観察するというものであった。1980年代中盤、脳神経の構造を解明しようとする動きが官民で盛んになっていた。例えば、電子技術総合研究所は、三菱電機などとともに脳内の細胞ネットワークの可視化を目指したプロジェクトを立ち上げていた。ただ、測定速度には限界があり、非常に速いといわれている細胞の動きを捉えきれぬものではなかった。

生きた細胞内の素早い動きをとらえるためには、光を使った測定が不可欠となる。これまで蓄積してきた光計測の技術を使えば、CTやMRIのように脳細胞の動きや変化をとらえるためのツールが開発できるのではないかと御厨は考えていた。

御厨がこのように考えたのには、光ディスクテストシステムの開発リーダーとしての経験が関係していた。光ディスクテストシステムは、1マイクロメートル以下に絞り込んだレーザを高速で回転する光ディスクに当て、反射光量の変化などから、光ディスクのキズなどの不良を測定する装置である。多くの光ディスクメーカーでこのシステムが採用されて

いた。しかし記憶装置として、ハードディスクに代わって採用されると考えられていた光ディスクが期待されていたほど伸びず、市場がなかなか拡大しなかった。また御厨には、光ディスクテストシステムで開発された技術を他の分野に応用したいという思いもあった。

ただ、まだこの時点では「ないものづくし」であった。脳細胞を測定するためには、光を使った高速計測が必要であるとは認識していたものの、製品としてどのような形で出していくか、医者や研究者が何を求めているのかといった具体的なアイデアがあるわけではなかった。また、横河電機ではそれまでバイオ関連事業を扱った経験はなく、販売チャネルも存在しなかった。まさに「ゼロからのスタート」であった。

3. 高速共焦点顕微鏡ユニットの開発

3.1 ニーズの直接探索

横河電機での分子解析に向けた研究は、1989年からスタートした。まず、御厨ら開発チームが資源と時間の半分以上を投入して力を入れたのは、ニーズの探索であった。光ディスク事業で培ったレーザやサーボの技術が応用できそうだという直感があったものの、これまで工業用の計測を行ってきた横河の開発者にとって、バイオ事業は未知の領域である。脳細胞を観察するためにはどのような製品が必要なのか、研究者が何を求めているのか、皆目見当がつかない状況であった。

開発者が営業部隊や代理店とともに客先に出向いてニーズを聞き出すということは、それ程珍しいことではない。ただ、この開発は、これまでとは大きく異なり、販売チャネルがないために、開発者が単独で顧客ニーズの探索に向かわなければならなかった。

御厨は、横河の開発者を大学や研究機関に出向かせ、そこで実際に実験に参加させることで、何が求められているのかを探索した。開発チームには工学部出身の者が多く、機械系専門の開発者がメダカを育てたり、マウスを解剖することもあった。慣れないことが多く、当初お互いの関係はぎこちないものであったが、実験をともに進め、横河の様々な計測器を提供していく中で、徐々に良好な関係が築かれていった。

開発メンバーは、解剖や細胞培養の実習から始め、そのうち、共焦点顕微鏡で蛍光を用いると生体内の3次元空間の特定分子の挙動をとらえることができることがわかってきた(田名網, 2001, p81)。高速共焦点顕微鏡ユニット開発に向けた第一歩であった。

3.2 共焦点顕微鏡の仕組み

共焦点顕微鏡とは、1953年に Marvin Minsky によってその原理が発明された顕微鏡で、共焦点という仕組みを利用して画像を得る蛍光顕微鏡である。蛍光顕微鏡は、蛍光物質(光が照射されると蛍光を発する物質)の試料にレーザなどの光(励起光)を照射し、それを受けた試料から発せられる蛍光を画像化するものである。通常の蛍光顕微鏡と比べて、共

焦点顕微鏡は、鮮明なイメージを得ることができる、3次元の画像を構成できるという優れた特徴を持っている。

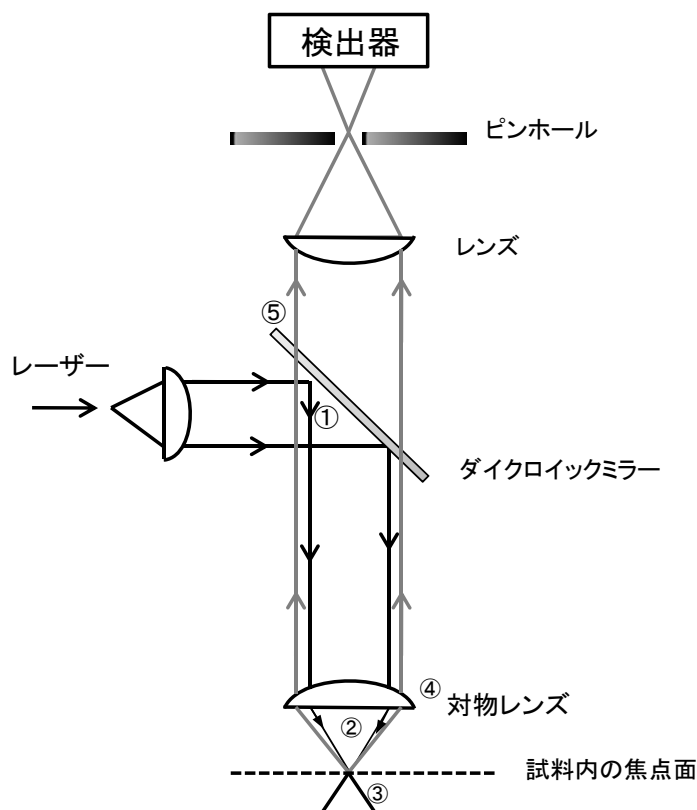
図 1 を使って共焦点顕微鏡で画像が得られる仕組みを説明しよう。まず、①レーザから出されたビームは、ダイクロイックミラー（一定の波長の光を反射して、他の光を透過させる特殊なミラー）で落射照明にされる。②この光が対物レンズを通して蛍光物質に当てられる。③対物レンズの焦点に収束した照明光は、試料の蛍光色素を励起させ、照明光とは異なる波長をもった蛍光が発せられる。④試料から発せられた蛍光とレーザの反射光の混合した光が対物レンズで集められる。⑤ダイクロイックミラーによって蛍光とレーザが分離され、蛍光のみが光検出装置で検出され、それが電気信号に変換されてコンピュータに記録される、というものである。

ピンホールがない蛍光顕微鏡では、焦点から外れた光も入ってくるため、ノイズが発生しやすい。ピンホールを用いれば、焦点に合った光のみが選択して検出され、それ以外の光が除去される。これによって鮮明な画像を得ることができるというのが共焦点顕微鏡の大きな特徴である¹。

ただし、得られるのは焦点に合った 1 点のデータであるため、これだけでは 2 次元の情報を得ることができない。そのため、一般的には 2 枚のミラーをピンホールと試料の間に配置し、光線を縦横に振って、面の情報（XY 方向）を得るという方式（ガルバノミラー方式）が使われている。さらに、焦点の位置をずらしながら走査することで、光軸方向の情報（Z 方向）も得ることができる。これらの情報をコンピュータで処理することで 3 次元の画像を構成することができる。

¹ 光源・対物レンズの焦点・ピンホールの 3ヶ所が光学的に共役な位置にあることから「共焦点」と呼ばれている

図 1：共焦点顕微鏡の仕組み



共焦点顕微鏡には、鮮明な 3 次元画像を得られるという長所がある一方で、走査に時間がかかるという問題もある。2 枚のミラーを振るため、1 枚の画面を得るために 1 秒から 2 秒程度の時間が必要とされる。生きた細胞内を観察するには、これが致命的な問題となった。

開発メンバーが送り込まれた生理学研究室では、心筋細胞内の重要な情報伝達物質であるカルシウムイオンの挙動を解明することが課題となっていた。その挙動が解明されれば心筋梗塞や心不全の原因解明につながる。ただし、カルシウムイオンの伝搬速度からすると、1 秒間に 1,000 画面の速さで画像を得る必要がある。これが研究室の先生からの要望であった。それに対して当時のミラー走査式の共焦点顕微鏡では 1 つの画像を得るために 1 秒程度の時間が必要であった。求められていたのはその 1,000 倍という、とてつもない速さであった。発想の大きな転換が必要とされていた。

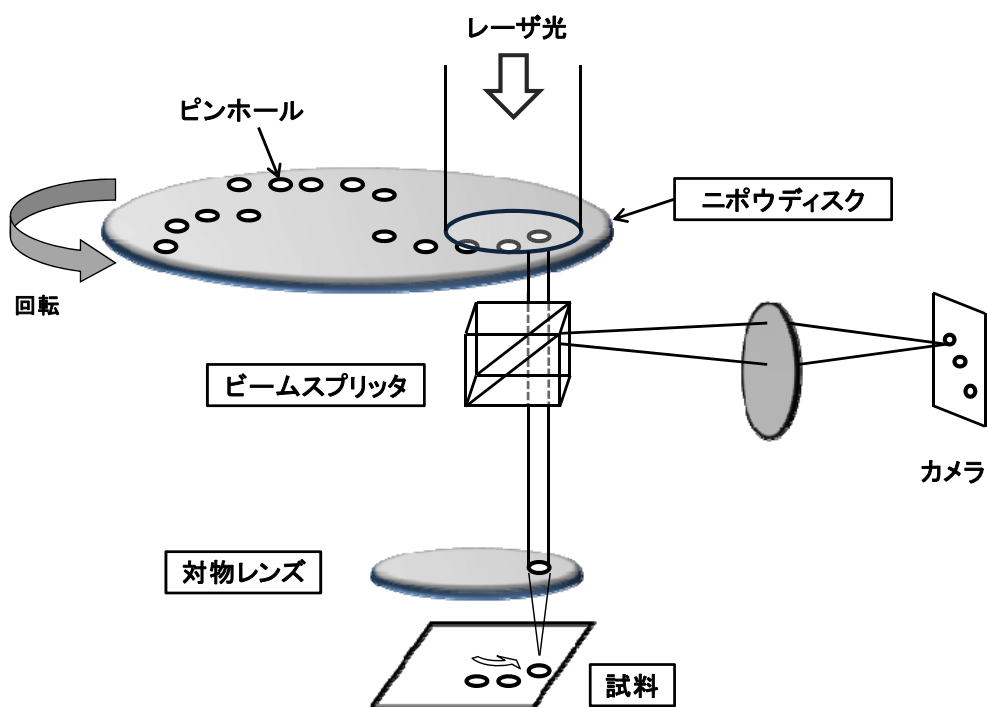
3.3 横河電機の高速度共焦点顕微鏡ユニット—ニポウディスクとマイクロレンズ・アレイ

1,000 倍のスピードを実現するために開発チームが最初に考えたことは、1 画面で 1,000 個のビームを同時に照射するというものであった。具体的に考えられた機構は、多数のピ

ンホールをもつ円板（ニポウディスク²）を使い、それを高速回転させることで、試料を観察するというものであった。穴が空いた円板にレーザを多数照射することで、一気に画像を得ようと考えたのである。レーザと回転する機構を使えば、軸ぶれもなく、安定して観察できるというアイデアは光ディスクテストシステムの経験から比較的馴染みがあるものであった。この方式であればピンホールと対物レンズの間にミラーやリレー光学系が必要なく、収差特性や装置のコンパクトさでも有利となる。

図2は、ニポウディスクを使った顕微鏡の仕組みを説明したものである。①2万個のピンホールが空いたニポウディスクの一部（1,000個）にレーザを照射する。②試料には、同時に1,000個の光が当てられ、それぞれの光が同じ経路を通過してカメラで像を結ぶ。③ニポウディスクを30度回転させることで観察領域全てをカバーし、1つの画像（つまり、1回転で12画像）が構成される。つまりディスクを1分間に5,000回転させることができれば、1秒間に1,000枚の画像を構成することができる。

図2：ニポウディスクを使った共焦点顕微鏡



² ニポウディスクの歴史は古く、1884年にドイツの Paul Nipkow によって発明された。もともとは機械式テレビの走査に使われており、世界初の電子式ブラウン管テレビにもこのディスクが使われていた。

ただ、ニポウディスクを使うことには大きな問題があった。開口率の関係で、ひとつひとつのピンホールを通過する光量が少なく、画像全体が暗くなってしまったのである³。実際にニポウディスクを使った場合、ピンホールを通過した光は、光源からの光の1%不足と非常に低いものであった。また、ピンホールを通過できなかった残りの99%の光がピンホール板上で反射し、カメラに迷光として混入してしまうという問題があった。

この問題に対し、田名網が考案したのは、それぞれのピンホールの前にマイクロレンズを配置するというものであった。マイクロレンズを使うことで、光源からのレーザはピンホールへと集光する。また、迷光として混入していた光も信号として活用することが期待できる。このアイデアをもとに、ピンホールと同一のパターンをもったマイクロレンズを集積させた円板（マイクロレンズ・アレイ）を光源とピンホール・アレイの間に配置するという基本構造が考え出された。この構造によって、ピンホールを通過する光は40%にまで増加し、高い光利用効率を実現することができた。

ピンホールの配置にも工夫を凝らした（図3参照）。従来のピンホールは、円の中心に対して角度を一定にピンホールを配置する等角螺旋と呼ばれる配置方法が使われていた（図3-a）。しかし、この配置は、外周側で周方向のピッチが広がってしまうため、内周側と外周側との間に照度ムラが発生する。また、照度を一定にするためピンホール間の位置を一定とすると（図3-b）、今度はスキヤムラが生じてしまう。そこで、ピンホールの螺旋に沿ったピッチと、螺旋同士のピッチの距離を等しくした等ピッチ螺旋配置（図3-c）が考えられた。この構造をとることで、照度が内側と外側で変化せず、むらの発生しないパターンを実現させることができた。

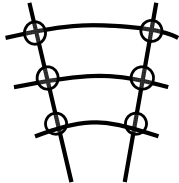
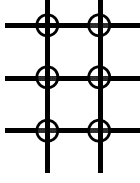
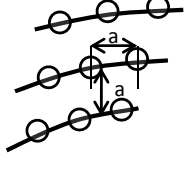
マイクロレンズを2万枚配置するという一見実現が困難だと思われる発想が可能であったのは、横河電機がそれまでもっていた製造技術、生産技術の蓄積によるところが大きい。御厨は、次のように語っている。

ICのところも、たくさんのを一度に露光してというのは、わりとどこの装置をどういうふうにやればいいのかというイメージがあるので、1,000個とか、実際には1枚に2万個なんですけれども、うまく集積させるというのは十分できそうだなとか、そういうイメージで。だから半導体系の知識が入っていないと、発想しなかったかもしれません⁴。

³ 例えば、ピンホールの直径とピンホール間の距離の比が1対10である場合、開口率は1%となり、非常に暗い画像しか得ることができない。共焦点顕微鏡は、共焦点の効果を得るためにピンホール同士を離さなければならず、この問題を避けることはできなかった。

⁴ 筆者による御厨氏に対するインタビューより。2009年7月15日、横河電機本社にて。

図 3：ピンホールの配置法

	(a)等角螺旋配置	(b)正方配置	(c)等ピッチ螺旋配置
方式			
照度むら (内外周)	×ある	○ない	○ない
スキャンムラ	○ない	×ある	○ない

4. 事業化機会の探索

4.1 事業化に向けた課題

4年間の研究開発活動の末、高速共焦点顕微鏡ユニットの試作機が1993年に完成した。これにより、脳細胞や心筋細胞などの高速で動く生体の計測が初めて可能となった。しかしながら、生産技術はまだ確立しておらず、機構は研究者の手組みで何とか構成できるというものであった。生産技術を確立させ、製品化にまで漕ぎ着けるためには、さらなる資金が必要となる。そのためには、この技術を引き受けてもらう事業部を探す必要があった。もし引き受け手がみつからなければ、いずれ開発が終結する可能性が高い。開発者の数年にわたる苦勞を考えると、御厨にとってこうした事態は何としてでも避けたかった。

ただ、事業化にはいくつもの困難が予想された。まず、「細胞の動きを観察する」という技術を理解し、興味をもつ事業部が存在するかが不透明であった。横河電機の事業は、制御（生産制御システム・流量計など）、計測器（オシロスコープ・LSIテストシステムなど）、航空宇宙機器（ジャイロスコープ・航空機器用ディスプレイなど）から構成されており、バイオ関連事業を直接扱う事業部は存在しない。プラントや半導体デバイスメーカーなどを顧客とする事業部にとって、医者や研究者を相手にするバイオ事業は、あまりにも異質なものであった。

加えて、事業部長を納得させるためのシーズやニーズに関する説得材料があるわけでもなかった。撮影された画像もまだ十分にきれいなものではなく、複雑な機構を安定して生産できるかどうかも定かではなかった。特に、営業・販売チャンネルが存在せず、市場に関する情報がないことには大きな懸念があった。既存事業であれば、これまでの販売実績のデータや主力顧客の要求から、新製品の将来ニーズや経済成果の見通しを予測することは可能である。顕微鏡ユニットは、共同で研究を行っていた医者や研究者からの評価は上々

であったものの、将来の市場見通しを予測できる客観的なデータがあるわけではなかった。

これらの問題に対処すべく、開発グループはトップや事業部長の説得に工夫を重ねた。説得する際には、専門的な技術の説明はなるべく避け、顕微鏡を使って撮影された画像を見せることで興味を抱かせるようにした。また、研究者が自ら信頼できる市場データを収集し、説得を行った。信頼できるデータがどこにあるのかもわからず、苦労は絶えなかった。このときのことを御厨は次のように語っている。

マーケティングデータの中でどれが良いのかについても社内に蓄積が無かったんです。だから日経の『バイオ年鑑』なども買いましたし、学会にもたくさん入りました。海外のデータもたくさん見て、どのデータが信用できるか探していましたし、かたや足を運び、先生と話し合ったりしながらどれが信用できるのかを探していくしかなかったんです⁵。

最初の事業化の提案は、意外なところからであった。センサ事業部が、半導体回路の欠陥を確認するための検査用レーザ顕微鏡としての事業化を提案してきたのである。センサ事業部であれば、既存の営業チャネルをそのまま活用することができる。当初の目的とは違っていても引き受けてくれるのであれば良いのではないかと御厨は考え提案を受け入れた。

だが、半導体検査と細胞の動きの観察とでは、求められる機能が大きく異なる。半導体の検査は、表面を確認することが目的であるため、1秒間に1,000枚の速さは必要とされない。また、細胞観察用は蛍光を利用して観察を行うのに対して、半導体観察はレーザの反射を利用して観察するなど観察原理も異なっていた。

御厨らは半導体検査用途に合わせ、試作機を組み替えるなどした。しかし、必要とされる機能の違いに対処することは難しく、最終的に技術開発部へと研究は戻されることとなった。

4.2 航空特機事業部での受け入れ

次に事業化の提案をしてきたのは、全社の技術担当 兼 航空宇宙特機事業部担当の常務取締役山崎弘郎であった。幸いなことに、本来の開発の主旨を活かして事業化を行いたい、という提案であった。航空宇宙特機事業部とは、航空機のエンジン計器や指示計器など、主に防衛産業機器を扱う事業体である。横河電機全体に占める売上高は5%程度であるが、数年先までの受注が決まっている分野であり、長年安定した売上げを維持していた。

一見、バイオとは関係もありそうにない航空宇宙特機事業部が共焦点ユニットの技術を受け入れたのにはいくつかの理由がある。ひとつは、常務取締役の山崎が新たな収益源を獲得したいと考えていたということである。防衛産業機器は、安定した売上げが確保で

⁵ 前掲、御厨氏に対するインタビューより。

きるものの、技術分野が限られているため、他の製品へと技術を転用することは難しい。そのため、新たに売り上げをのばすためには、他の分野から新しい技術を持ち込んでくる必要がある。山崎の専門がたまたま画像関係の計測であったこともあり、顕微鏡ユニットの事業化に興味を抱いていた。

また、航空宇宙特機事業部には、事業部名にある「特機（＝特別機械）」という名の通り、他の事業部の枠には当てはまらない異質な事業を受け入れる土壌があった。主要顧客から受けたテーマやトップから直接指示を受けたテーマなどを事業化した経験も過去にあり、一般に見られる「新事業開発室」のような役割をこの事業部は担っていた。

山崎は、売り上げの10%程度で新しい分野にチャレンジさせて欲しい、とトップへ申し出た。事業部の規模が小さかったことも幸いし、航空宇宙特機事業部での事業化が1993年に決定した。

5. 事業化プロセス

5.1 苦労した2年間

航空宇宙特機事業部での事業化決定とともに、5人ほどいた研究所内の開発チームの内、数人が事業部へ異動して、研究所に残ったメンバーとともに課題解決に取り組むこととなった。

目下の課題は、これまで手組みで作っていた機構を安定して作ることができるような生産技術を確立することであった。先に説明したとおり、共焦点ユニットは、2万個のマイクロレンズが配置されている上部のマイクロレンズ・アレイと、それと同一のパターンでホールが形成されている下部のピンホール・アレイが離れて構成されている。光源から出されたレーザ光を試料に当てるためには、それぞれのアレイに配置されている穴を垂直方向にぴたりと合わせる必要がある。もしも穴の位置が上下でずれている、各アレイの傾きが異なる、回転中にずれや傾きが生じるなどすれば、光の経路がずれ、対象を観察することができなくなる。そのため、縦方向、横方向、光軸方向の3次元で正確に合わせ込む生産技術が必要とされた。2万個の穴が空いた円板、それも1分間に数千回転する2つの円板をずれなく正確に合わせこむのは非常に困難なことであった。2年にもわたる試行錯誤の結果、ようやく生産技術を確立することに成功した。苦労を重ねたものの、ここでの生産技術とノウハウの蓄積が他社の参入を防ぐ障壁となった。

5.2 顕微鏡メーカーとの協力関係の構築

生産技術の確立に加え、販売チャネルの構築も問題となっていた。国内外の研究者との関係を一から築くのは困難である。顕微鏡メーカーとしての知名度が横河電機にあるわけでもない。広く販売するためには、オリンパスやツァイスなど既存の顕微鏡メーカーから

協力を得ることが不可欠であった。そこで考えられたのが、比較的簡単な手順で顕微鏡と接合することができるアダプターを作り、顕微鏡とセットで顕微鏡メーカーの一部を販売してもらうという方法であった。

顕微鏡メーカーごと、顕微鏡のタイプごとに接合部分が異なるため、それぞれのタイプに対してアダプターを作成した。顕微鏡メーカーと直接競合するものでないため⁶、協力関係は比較的スムーズに築くことができた。海外では主にユニットを販売し、国内ではユニット販売と顕微鏡システムとしての販売の両方をてがけることになった。

この新製品を販売する上で、横河電機のチームは、展示会での出展を通じたプル型の営業に力を入れた。プッシュ型の営業を仕掛けようと思っても、世界のどこに、どのような要望をもった研究者がいるのか、横河電機の開発チームにはほとんど見当がつかなかった。またプラントの計測では高いプレゼンスを誇る横河ブランドも、顕微鏡の世界では全く通用しない。研究室をいきなり訪ねても相手にしてはもらえない。そこで、顕微鏡メーカーと協力しつつ、展示会でユーザーを引き込むという、横河電機のこれまでの方法とは全く異なる営業スタイルをとることとなった。

5.3 販売開始と開発成果

1996年、共焦点顕微鏡スキャナユニット「CSU-10」の販売が開始された。「CSU-10」は、1秒間に360画像と従来の顕微鏡よりも数百倍の速度でとらえることができる顕微鏡で、この顕微鏡を使って研究者はこれまで見たことのない生体现象を確認することができた。例えば、心筋細胞のCa²⁺がスパークする動画を世界で初めてとらえることに成功し、心臓の細胞はひとつの細胞に単離しても拍動することが明らかとなった。

偶然にも、ちょうどこの頃、あるひとつの発見をもとにした観察方法の確立が、この顕微鏡の可能性を大きく広げていた。その発見とは、2008年にノーベル化学賞を受賞した下村脩氏による緑色蛍光タンパク質（GFP）の発見である。それまで、細胞内のタンパク質の動きを調べるためには、生体から目的とするタンパク質のみを取り出した（精製）後に、蛍光色素で標識し、細胞内に注入するというプロセスがとられていた。このプロセスは非常に複雑なものであり、組織や細胞にダメージを与えやすいことから、観察できる対象が限られていた。

GFPはオワンクラゲ由来のタンパク質で、励起光のみで自らが緑色の蛍光を発する物質である。1990年代には、GFP遺伝子を他のタンパク質に導入し発現させることで、GFPを「標識」として様々なタンパク質の動きを容易に追うことが可能となっていた。

当初御厨たちの開発チームが観察対象として想定していたのは、脳と循環器のみであった。しかし、この発見によりあらゆる細胞を観察対象とすることが可能となった。

これまで見ることでできなかった生体现象の動態を確認できるこの顕微鏡は、バイオ研

⁶ 顕微鏡メーカーは各社とも様々な機能をもつユニットを開発していたが、どれも1ビームで観察するものであった。計測や生産の難しさから、横河電機のようにマルチビームで高速観察できるユニットを開発できる顕微鏡メーカーはいなかった。

究を大きく進歩させた。観察された画像は、2002年、2003年の2回に渡って Nature 誌の表紙を飾り、2003年の Science 誌においても生きた細胞を観察する代表的な方法として、横河電機の観察方式が紹介された。日本国内でも優れた開発成果が評価され、2000年には市村産業賞貢献賞、弁理士会会長賞、2001年には文部科学大臣賞を受賞した。こうした成果が宣伝ともなり、海外の研究所を中心に好調に売り上げは加速していった。

6. NEDO プロジェクトへの参加

6.1 開発継続の危機

販売開始後、売上は順調に伸び、受賞も相次いだ。御厨らはこの勢いに乗って、研究開発体制を拡充させ、さらなる開発を行いたいと考えていた。いくつかの点で改良を行えば、これまで観察できなかった現象を観察することが可能となる。例えば、緑色の一色であった蛍光色を複数色にすることができれば、分子間の相互作用を詳細に確認することができる。また、測定速度を2倍に高めることができれば、細胞内のカルシウムの動きをより細かく観察することができる。これらを実現するためには、会社からの人員面、金銭面でのさらなる支援が必要であった。

だが、周囲の反応は期待外れのものであった。「これからは儲けるだけで新たな投資は必要ない」「技術者をこの分野で使い続けるのはもう止めた方がよい」という声の一部から聞こえ始めた。営業担当は必要だとしても、純粋な研究開発のための開発メンバーは必要ないのではないかと思われていた。販売の好調、賞の受賞が、逆に既に終わった研究だと認識させることになってしまったのである。

航空宇宙特機事業部で事業化された後、共焦点顕微鏡事業は1999年から2000年にかけてM&M (Motion and Measurement) 事業部へと移管されていた。M&M 事業部は、新設された事業部であり、利益を創出することが喫緊の課題となっていた。航空機事業部において既に黒字化していた共焦点顕微鏡事業を取り込んだのもそうした事情ゆえであったと考えられる。こうした中、共焦点顕微鏡事業にも当然のように利益を生み出すことが求められた。コスト削減のため、航空機事業部で事業化したときには10人程度いた開発メンバーも、M&M 事業部では4-5人にまで減らされた。御厨は当時の様子を次のように振り返る。

M&M 事業部では回収だけしかやらないというか、利益が出たときには、利益が出るやつを集めたような事業部でしたので、やはり（共焦点顕微鏡では）4-5人くらいしか食べさせられないね、ということになって。しかも、4人が（既存製品の）フォローにまわって、新しい開発は実質上1人しかできないとか、そういうような時代があつて・・・⁷。

⁷ 前掲、御厨氏に対するインタビューより。

これではもう共焦点顕微鏡の開発は続けられない。御厨は強く危機感を覚えた。ちょうどこの頃、通商産業省所管の NEDO（新エネルギー・産業技術総合開発機構）から 2002 年から始まる「細胞内ネットワークのダイナミズム解析技術開発」というプロジェクトの委託先の公募が始まった。2000 年には公的機関やセセラ社などが中心となって進めてきたヒトゲノムのドラフトが米国で発表され、細胞・遺伝子レベルでの生命現象の解明への期待が高まりつつあった。ただ、ヒトゲノム計画は、DNA の配列特定が主眼にあり、それ自体では、生命現象の解明にとって必要な細胞間の相互作用や動的な変化はとらえることができない。この NEDO プロジェクトは、タンパク質分子の間の相互作用とその相互作用の動的な変化を解明することを目的とし、タンパク質間の構造解析やそれに必要なバイオツールの開発を目指したものであった。

NEDO のプロジェクトであれば、純粋に開発に専念することが可能となる。御厨はこのプロジェクトに手を挙げることに決め、事業部長に何度も相談した。事業部長はこれを快諾し、事業部長提案として申請が行われた。審査の結果、横河電機の参加が認められ、2002 年からプロジェクトが開始された。参加団体は、これまでのバイオ研究をリードしてきた理化学研究所、産業技術総合研究所、東京都臨床医学総合研究所など錚々たるものであった。

NEDO からの予算がついたことで、事業部でも文句をいわれることなく開発に取り組むことができるようになった。もちろん全てが国の費用でまかなえるわけではないので、経営陣からの厳しい査定は常に受けた。それでも開発を継続できたことは大きかった。

6.2 NHK 技研と共同による高感度顕微鏡の開発

プロジェクトの中で理化学研究所主任研究員の中野明彦から提案されたのは、横河電機と NHK 放送技術研究所などとの高感度顕微鏡の共同開発である。NHK 技研が放送用に開発した高感度の HARP（High-gain Avalanche Rushing amorphous Photoconductor）カメラと共焦点ユニットを組み合わせることで、高感度で高速な撮影ができる顕微鏡を開発するという提案であった。HARP カメラはオーロラ撮影やハイジャック事件の夜間中継を目的に開発されたカメラで、被写体を高感度で撮影することができる。この高感度カメラを顕微鏡に付けることによって、わずかな光であっても画像を構成することができ、高速で回転させても、分解能の高い画像を得ることが期待された。

このプロジェクトは 5 年間のプロジェクトであったけれども、NEDO 側からは、2-3 年で試作品を導入し、研究者からのフィードバックと受けて改良を進め、5 年目にはデビューできるようにと要請された。そこでチームは理化学総合研究所と産業総合研究所にいち早く試作機を入れるための開発を急いだ。2 年目には不十分ながらも両研究所に試作機を導入し、その後、不足した性能を徐々に追加する形で、完成へと向かった。

プロジェクトにおいて横河電機の開発チームは、細胞内の分子間の相互作用を観察するために分子の色分けをする技術や、従来の 10 倍以上高速で 3 次元画像をとらえる技術の開

発を行った。

教科書的というなら光の回折限界を超えてモノを測定することはできない。しかしハーブ管の感度がよくなったこともあり、横河電機の開発チームは、アルゴリズムを工夫することによって回折限界を超えたレベルでの撮像に成功した。そのためには、高速のデータ処理を行うための専用画像入力ボードや複数色を同時に観察することが可能な分光フィルタ・分光識別ソフトウェアの開発も行われた。

NEDOでの開発の結果、従来と比較して、2桁高い感度と、10倍速い現象を観察することができる顕微鏡を開発することに成功した。また、3色の蛍光体で3次元画像を立体的に構成することができるようになった。

ここでの開発成果は、生物学の世界で十数年にわたって繰り返されてきた細胞内のゴルジ体のタンパク質移動プロセスを解明することにもつながった。この結果はNature電子版にも掲載され、華々しい業績をまたひとつ加えることができた。

7. 創薬支援技術の開発と事業化

横河電機が開発した高速共焦点顕微鏡がもし将来莫大な便益をもたらすとすれば、それは創薬の領域においてであろう。医薬産業では、伝統的な製薬企業だけでなく、多くのバイオベンチャー企業を巻き込んだ、新薬開発の激しい競争が繰り返されている。そこでしばしば問題となるのが、臨床段階での開発資金不足である。創薬に投資する側からすれば、臨床試験が進み十分にリスクが軽減された薬を投資ターゲットとしたい。しかし創薬ベンチャーからすると、臨床試験を行う資金を集めること自体が難しい。ここに両者の溝があり、多くのシーズが新薬となる前に世の中から消えていかざるを得ない現状がある。

しかしもし、臨床試験に入る前に新薬の働きを細胞のレベルで確認することができれば、大幅なリスク軽減につながり、創薬業界は多くの資金を動員できるに違いない。横河電機が開発した高速共焦点顕微鏡を利用すれば、細胞内部のタンパク質の挙動を直接に観察することができる。この顕微鏡を使えば、臨床試験を行うことなく検証できる項目が大幅に増大するに違いない。

こうした期待をもって横河電機の開発チームは、2005年から共焦点ユニットを組み込んだ創薬支援装置の開発を行ってきた。開発は、2005年11月に金沢に新たに創設されたライフサイエンス事業部で行われた。支援装置の基本的な仕組みは、まずヒト由来の病原菌細胞を培養した上で、濃度を変えた薬の候補を各細胞に滴下する。その上で、細胞の反応や挙動などを測定し、画像や様々なパラメータ値として出力し、薬の影響を測定するというものである。動物や人体を使った臨床試験を行うことなく、薬に対する反応や薬効のメカニズムを時系列のデータを使って把握できることが、大きな特長である。ヒト由来の細胞の反応を早期に確認することで、莫大な費用がかかる臨床試験の前に見込みのない候補を除外できることや、逆に臨床試験前の動物試験では不適合と判定されるが、ヒトに対し

では有効な新薬候補が看過されてしまうことを防ぐことが期待された。

支援装置を構成する主な技術は、細胞の反応を測定する共焦点ユニット、高スループットでの分析を可能にする搬送機構、反応の解析を行うソフトウェアである。共焦点ユニットの技術は既に確立されていたが、搬送機構やソフトウェアは新たな開発が必要であった。特に、薬の効果を判断するソフトウェア開発には、画像解析の技術だけでなく、バイオ・製薬に関する幅広い知識が求められた。新薬が有効であるかどうかを判断するためには、いくつかのパラメータを設定し、その値がどのように変化するかを確認する必要がある。ただ、細胞の種類ごとに、効果を評価するパラメータや観察すべきポイントが異なっており、ある細胞に対してどの部分をどのように観察するのかは、プログラムに組み込まれている必要がある。細胞の反応自体の測定を目的とする共焦点顕微鏡とは、この点で大きく異なっていた。

御厨らは、製薬会社の開発者や大学の研究者のもとに足繁く通い、新薬の評価手法に関して議論を交わした。この動きと並行して、バイオやソフトウェアを専門とする開発者の採用も行った。金沢に研究拠点を構えたことで、地元への U ターンを希望する優秀な開発者を途中で採用したり、金沢大学をはじめとする周辺の大学を卒業した者を新卒で迎えることができた。金沢には研究所の数が相対的に少なく、良質な人材を獲得することが可能であった。

また、NEDO の開発で一定の成果を上げていたことに加え、その頃横河電機の業績が回復しつつあったこともあり、会社からは毎年 10 億から 20 億程度の開発費の支援を継続的に受けることができた。

3 年にわたる開発の末、創薬支援装置「Cell Voyager」が完成し、2009 年から発売が開始された。創薬支援装置産業には、横河の他に GE、セロミックスなどの競合企業が存在するが、横河の装置は細胞へのダメージの小ささという点で顧客に高く評価された。1,000 本のビームを同時に当てる方式を用いているため、1 ビーム当たりのレーザー強度が非常に弱く、一般的な蛍光顕微鏡に比べて、光毒性や蛍光退色を抑えることができたのである。

現在、国内外の製薬会社や研究所で支援装置が採用されており、新薬の探索・開発が進められている。臨床試験の手続きは厳格に定められており、この装置を使って有効と判断された候補が、そのまま新薬として承認されるわけではない。ただ、ヒト由来の細胞を使い、薬が作用するメカニズムを把握することができるこの装置は、新薬創出に大きく貢献する可能性を秘めている。

しかしその後、2008 年のリーマンショックを受けて本業の業績が悪化するすると、ライフサイエンス事業部は、新規事業を営む独立した事業部から、既存の通信・計測事業部内の研究センターとしての位置づけへ変わった。バイオ関連事業に将来性は認められるものの、本業が厳しい状況では、不確実性の高い新規事業への投資を継続するのは容易いことではない。実際、御厨も本業に関わる研究開発も並行して行っており、新技術開発に専念できる状況にはない。

8. おわりに

「生きた細胞の動きを見たい」という生物学者の長年の夢を誰よりも忠実に叶えたのは、バイオ関連の経験の全くない、横河電機の研究者・技術者であった。研究者のニーズも顕微鏡に求められる要件もわからない、「ゼロからのスタート」であったが、彼らは徹底的に顧客に密着することによってニーズと要求機能を解き明かし、それらを1つ1つ技術へと翻訳していった。

バイオ事業という点で彼らは全くの素人ではあったが、それがかえって、独創的な技術の確立につながっていたのかもしれない。顕微鏡の常識にとらわれることなく、光ディスクテストシステム開発で培ったレーザやサーボ技術をいかす方向で課題解決に取り組んだことが、結果として、他社とは異なった技術開発を可能にただけでなく、他社には真似できない確固たる優位性の確立にもつながっていた。

ただし一方で、本業とは関係ない全くの新規事業であったことは社内における正当性確保を難しくしていた面もあった。横河電機には伝統的に自由な研究を許容する組織文化があり、それが共焦点顕微鏡ユニット開発を後押ししていたものの、営利企業として一定の採算性は常に求められた。特に研究開発が事業部に移管されてからは、採算性の重視から、研究資源の確保がままならない状況が続いた。まだ十分に発展の余地がある技術であるにもかかわらず、技術開発に従事する研究者は徐々に減らされていった。NEDO プロジェクトからの支援を得ることができなかつたら、その後の高速共焦点顕微鏡の改良も、創薬支援装置の開発も実現しなかったであろう。

グローバル競争が激しくなり、またリーマンショックという特異な事象も重なり、日本の製造業の業績は急速に低下し、その状態からいまだ回復できずにいる。横河電機もその例外ではない。2008年度には当期純利益で384億円の赤字を計上している。こうした中、他社と同様に、「本業への回帰」や「選択と集中」という動きが出てくることは、ごく自然なことである。営利企業が合理的な経営をしようと思えば、当然、そうした施策は必要となる。しかしその一方で過度な合理化は将来に向けたイノベーションを阻害する危険性を常にはらんでいる。高速共焦点顕微鏡ユニットを使った創薬支援装置は、誰もが認識できる、大きな可能性を秘めている。しかしその開発が、プラント制御と計測を主体とした横河電機において、今後どこまで継続的に発展させられることができるのか。

様々な逆風を乗り越えて事業化までたどりついた高速共焦点顕微鏡事業。しかし乗り越えなければならない逆風はまだ消えてはいないようだ。

(敬称略)

参考資料

高田邦昭（2004）『初めてでもできる共焦点顕微鏡活用プロトコール：観察の基本からサンプル調製法,学会・論文発表のための画像処理まで』羊土社.

高田邦昭・斎藤尚亮・川上速人（2006）『染色・バイオイメージング実験ハンドブック』羊土社.

田名網健雄（2001）「私の発明手法」『発明』第 98 卷 3 号, pp.81-83.

新エネルギー・産業技術総合開発機構「細胞内ネットワークのダイナミズム解析技術開発」基本計画」<http://www.nedo.go.jp/activities/portal/gaiyou/p02024/h18kihon.pdf>

新エネルギー産業技術総合開発機構・理化学研究所「細胞小器官ゴルジ体のタンパク質輸送の大論争に決着」<http://www.nedo.go.jp/informations/press/kaiken/180515/shiryuu.pdf>