

# レーザー走査ラマン顕微鏡・開発物語

河田 聡

## Laser-scanning Raman Microscope: A Development Story

Satoshi KAWATA

A short history of campus-based started-up for the development and manufacturing of innovative laser-scanning Raman microscopes is reviewed by a university professor as the founder of company. Scientific significance and importance of Raman microscopy is also discussed.

**Key words:** Raman scattering, spectroscopy, laser scanning microscopy, start-up, nanophotonics

### 1. 会社を始めた理由

日本では自動車によほど興味のある人以外は、みなトヨタか日産の車を買う。スバルだとか三菱は買わない。大企業の社長が乗る黒塗りの車も、トヨタか日産、BMWですら社用車になることはない。「大きいことはいいことだ」ってコマーシャルが流行ったことがあった。大きくて有名な大学を卒業した学生は、大きくて有名な会社に就職を希望する。知名度のない小さな会社に就職を希望する人は、いない。一代で富を成すアメリカン・ドリーム文化は、残念ながら日本にはない。

アップルの創業者もマイクロソフトの創業者もグーグルのふたりの創業者も、大学・大学院を中退してビジネスを起こした。ホリエモンも然りである。ムラカミさんはエリート官僚のポストを捨てて、リスクの高いファンドビジネスを始めた。しかし、日本では出る杭は打たれる。ビジネスに負けるのではなく人格を批判されて、足下をすくわれる。冒険をせず無理をせず、長い物に巻かれる人が好まれる。冒険しても努力しても、格差が否定される。こんな社会から、新しい「産業」が本当に生まれるのだろうか<sup>1)</sup>。

ここまで書いてみて、「産業」を「科学」に読み替えてみた。なんだかあまり違和感がない気がする。激しい国際競争の中で勝ち抜くべく、生き馬の目を抜くような研究者は疎まれ、上下関係が守られた調和文化が日本の学会では好まれ

る。発明・発見を夢見る科学者なのに、ノーベル賞や一発屋人生よりも、安定した調和社会に生きようとする<sup>2)</sup>。

しかし科学者とは、人まね・人追いを嫌い、教科書や常識を否定し、重箱の隅を突かずに、新しい発明と発見に人生を賭ける人種である。まさに、「ベンチャー」スピリッツの持ち主であり、研究者は「ベンチャー」ビジネスを興すに相応しい冒険家なのである<sup>3,4)</sup>。

### 2. ナノフォトンの創業

ナノフォトン株式会社は国立大学の独法化前の2003年2月に創業した<sup>5)</sup>。国立大学教授が発起人・取締役として自ら立ち上げた株式会社の第2号だそうである。認められるまで半年、大学の事務や文科省人事課、人事院と闘った。文部科学省が規制緩和した同日に、人事院が実質的に兼業を禁止する「留意点」という文書を出したからである（このことはあまり知られていない）。大学の事務も私もこの通達に対する対応には大変苦労をし、結局、副学長に直訴して自らの首をかけて認めていただいた。その後、独法化したのでまだ首は繋がっている。

創業は、共焦点レーザー顕微鏡の日本のパイオニアであるレーザーテック(株)の元開発部長の大出孝博氏と、ナノフォトンクス研究で新しい科学技術を開拓する阪大教授の私のコラボレーションから始まった。せっかくこのふたり

ナノフォトン(株) 会長 (〒530-0001 大阪市北区梅田 1-1-3-267) ; 大阪大学 ; 理化学研究所  
Web: <http://www.nanophoton.jp>

で始めるのだから、全く新しいコンセプトの顕微鏡を開発し、全く新しい顕微鏡市場を創出したいと考えた。

カメラに代表される光産業は、日本企業が完全に支配している。光学顕微鏡においても、日本のニコン、オリンパスが優位にある（顕微鏡メーカーはこの2社に加えてツァイスとライカしかない）。しかし残念ながら、新しい顕微鏡コンセプトは日本からではなく、ドイツのツァイスや欧米のベンチャーから生まれる。日本企業に実力が無いのではなく、日本企業はリスクはとることができないのである。社員の雇用を守るためには、失敗は許されない。そこに、ベンチャー企業の果たす役割がある。

日本初・世界初の顕微鏡を作りたい。でも、日本の顧客は知名度のないベンチャーの製品は買わない。トヨタの車しか売れない国である。そこで、ベンチャー製品が受け入れられるアメリカから、ビジネスを始めようと考えた。しかし資金が足りない。大学発ベンチャー・ブームに乗って、ベンチャーキャピタルやファンドから投資を受けて、資本を集める手がある。否、技術者と大学教授には、ファンドを手玉にとって派手なゲームをする才覚などはない。地方自治体の最近の破綻劇をみれば、国や自治体の助成金にはあまり手を出さないほうがいい。助成や投資ではなく、本業で収入を得るべきである。

最大の問題は、私たちの製品が、国立研究所や大学の研究者向けの先端科学機器であることである。研究者が作った企業の製品を、同業の研究者は買いたくない。これは妬み・僻みの類の話題なので、これ以上議論はやめよう<sup>6)</sup>。

いずれにしても、起業をしてしまった。そして3年半が経つ。世界初のSHG顕微鏡「SHG-11」や世界初のレーザー走査ラマン顕微鏡「RAMAN-11」など、世にない新しい顕微鏡を発表した<sup>7,8)</sup>。分光学とレーザー走査技術を顕微鏡に組み込んだ。今後の光学顕微鏡の方向をナノフォトンが決めると、自信を持っている。光軸方向の偏光素子「z-Pol」やレーザー・スペckルを除去する装置「SK-11」などの顕微鏡関連部品も開発し、好調に売上げを上げている<sup>9)</sup>。

アイデアはどんどん生まれてくるものの、開発資金と開発スタッフさらには営業力の量的な不足により、商品化のスピードは遅い。しかしそれでも、確実に前に向かって歩んできた。社員はみな、まさに身を粉にして働いている。製品が売れなければ来月の自分たちの給与が出ないことがわかるサイズの会社である。

### 3. ふたりのポストドク

創業の最初の2年は、私は大学の研究機構の長をしてお

り、ほとんどの時間と情熱を機構の立ち上げ・運営に注ぎ込んでいた。2005年の春に機構長を退任し、ようやくナノフォトンに力を入れられるようになった。そして、3年のポストドク研究者の経験を経て、太田泰輔君が主任研究員としてナノフォトンに入社した。彼は、蛋白分子・蛋白分子間の力をレーザートラッピングと熱揺らぎから計測し、12 fNの計測精度を実現して学位を取った。

翌年06年4月には、大出社長も機構の特任教授を退任しナノフォトンの専任となった。コヒーレントアンチストークスラマン散乱と第二高調波顕微鏡で学位を取った小林実君も1年のポストドク経験の後に、やはり主任研究員としてナノフォトンに入社した。これで会社の形態が整った。取締役・管理本部長である中野昭一氏（元三洋電機研究開発本部副本部長・ニューマテリアル研究所長）と私を含め、4人が博士号を持つ高学歴の会社である。ほかに専任取締役もうひとりと社員が2名、技術顧問が3名、監査役が1名の構成である。

ふたりの元ポストドク研究者は、新製品の開発企画から始まり、設計、製造、組立、耐久試験、出荷検査などはもちろんのこと、展示会出展、デモ機を持ち歩いての各地でのデモ活動（ナノフォトンではキャラバンと呼んでいる）、日常の顧客への対応、海外への輸出業務、下請け企業との交渉、そして営業など、ほとんどすべての会社の日常業務を受け持っている。代理店契約や知財にも、かかわる。大企業のサラリーマンや大学人になるのもいいが、私はむしろ彼らに本当のサイエンティスト・スピリッツを見る。発明・発見そして実用化を目指した挑戦と冒険がそこにある。アインシュタインばかりが話題になる昨今の日本だが、私はベンジャミン・フランクリンとトーマス・エジソンのほうが好きである。

### 4. レーザー走査ラマン散乱顕微鏡

ナイフで切り出された細胞切片の電子顕微鏡写真は無機質な白黒写真であり、柔らかく穏やかな生物細胞の生命感を感じられない。顕微鏡は、やはり「光」の顕微鏡がいい。そして光の顕微鏡のいまの「はやり」は、蛍光染色法である。二重染色して見る細胞の蛍光顕微鏡写真は、絵画のごとく美しい。しかし残念ながら、その色は細胞の「色」ではない。細胞を染める色素の「色」である。色素は細胞に対して毒性があり、染色された細胞は生き続けることができない。最近では、遺伝子操作して細胞を光らせたり、やはり毒性の強い化合物半導体（色がきれい）で細胞の特定の蛋白分子を標識する。染めずに細胞を見る顕微鏡が欲しい。



図1 ナノフォトン社のレーザー走査ラマン顕微鏡, RAMAN-11.

なぜ染めるのか。細胞はほとんどが水からなっており、それ以外は蛋白と脂質が占める。これらは可視や近赤外域において、透明である。生きた細胞の正しい観察方法は、透明な試料を観察する位相差顕微鏡である。位相差顕微鏡は細胞を色素で痛めることなく、その密度分布を見せてく

れる。しかしその像は白黒写真であり、異なる物質・分子を識別することはできない。

ナノフォトン(株)は、色素で染めることなく、試料の物質(分子)の分布をカラーで見る顕微鏡を開発した。透明な分子にレーザー光を当てると、ほとんどの光は透過・回折するが、わずかに散乱成分を含む。散乱光のほとんどはレイリー散乱光であり、粒子の大きさと屈折率によってその量が決まる。このレイリー散乱光に、さらにわずかにラマン散乱光が含まれる。インド人のラマンさんが発見した光である。この発見によって彼はアジア人で最初のノーベル賞を受賞した。ラマン散乱断面積は  $10^{-30} \text{ cm}^2$  程度であり、これは蛍光の  $10^{14}$  分の1、赤外吸収の  $10^{10}$  分の1である。要するにほとんど検出不能である。レイリー散乱光や蛍光の中に埋もれたこのわずかな散乱光を検出するためには、3段直列の分光器と超高感度の検出器を用いて長時間もかけて信号を得る。天体観測に通じる辛抱が必要である。

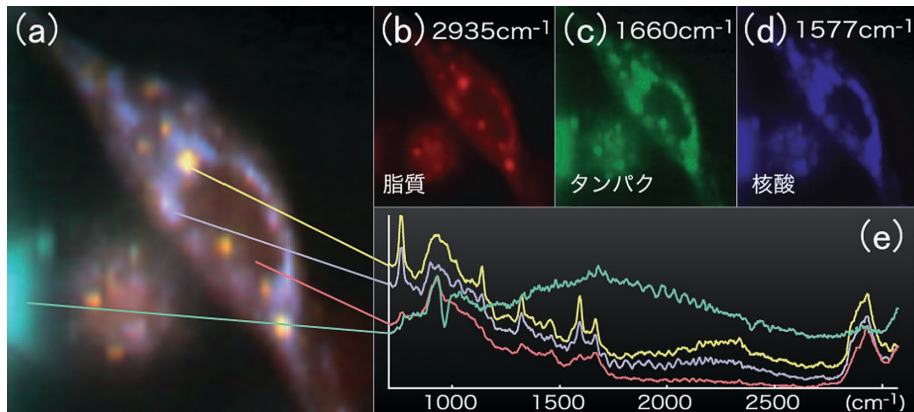


図2 心筋細胞のラマン顕微鏡画像 (a) とラマン散乱スペクトル (e)。脂質 (b)、タンパク質 (c)、核酸 (d) を示すラマンピークを RGB に割り当てて画像化した。細胞内小器官や、生体分子の分布を確認できる。

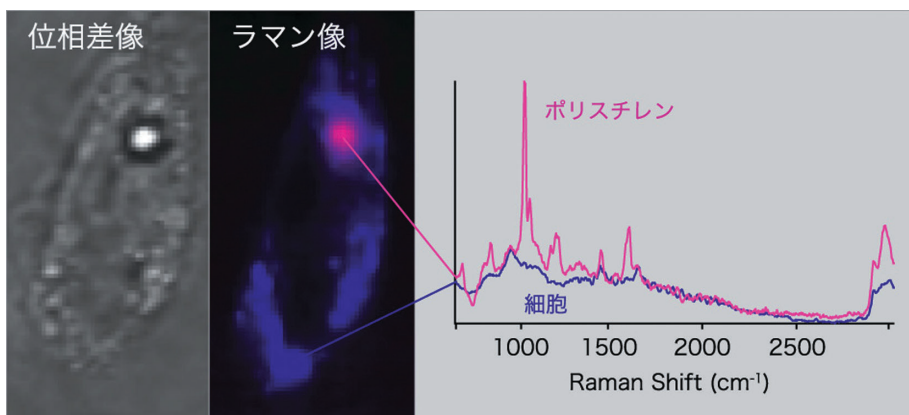


図3 ポリスチレンビーズを捕食したヒト白血球の位相差顕微鏡とラマン顕微鏡画像。ポリスチレンと細胞とを完全に分離できる。

ナノフォトン(株)では、二次元高感度 CCD とノッチフィルターと独自設計のライン走査機構などを用い、数秒から数分で細胞のカラーラマン散乱画像を構築する技術を開拓した。顕微鏡ユーザーにフレンドリーな光学系として、試料ステージの両側はユーザーに開放し、装置のパッケージを最小ボリュームに抑え、その中に光学系をレイアウトした。またユーザー・フレンドリーなソフトウェアを開発し、装置の操作性と計測データの評価・解析能力を高める工夫をしている。図1に装置の写真を示す。

図2は、ラットの心筋細胞の観察例である。透明な細胞からも色づいたラマン散乱光が散乱されており、このスペクトルを検出して、イメージングをする。ミトコンドリアや膜、脂質などがカラーでイメージングされている(写真に表示されている色は、それぞれ色変換している)。これまで誰も細胞のラマン散乱画像など見たことがなかったので、その画像を解釈するにはまだ時間がかかりそうである。超音波エコーやX線CTが世に登場したとき、得られる画像が医学診断にただちに役立つことはなく、像から情報を「読む」テクニックの確立が必要であったのと同じことが、いまラマン顕微鏡の世界に起きている。図3は、ヒトの白血球の顕微鏡写真である。図の左は位相差顕微鏡で見た写真であり、色素標識することなく、密度分布情報が(白黒ではあるが)得られている。白血球の中の上方位置に小さな白いスポット(密度の高さを表す)がみられる。しかし、これが何であるかわからない。右の画像は、ラマン11で得られた画像である。位相差顕微鏡の白いスポットだけが他と大きく異なる色(スペクトル)を示している。スポットの位置のスペクトルから、これはポリスチレンであることがわかる。白血球は異物を中に取り込む。この白血球はポリスチレンビーズを血液内の異物だと認識して、これを自らの中に取り込んだのである。ラマン顕微鏡の応用の一例である。

## 5. 会社の終わらせ方

この原稿の締切は06年8月10日であり、その日にこの原稿は提出された。出版されるのは約半年後であり、その時には会社の状況や新製品の開発の状況、ラマン顕微鏡の科学・応用は、相当に変わってしまっていると想像される。科学とビジネスはまさに生きており、毎日のように新しい変化が生まれる。特に最先端の科学技術とベンチャービジネスはそうである。もしかしたら出版される半年後には、会社は倒産してもう存在していないかもしれないし、

あまりの売れ行きに会社の経営や開発の方針・方向が大きく異なってしまっているかもしれない。ここに記したのは、あくまで06年の8月10日現在のナノフォトンとレーザー走査ラマン顕微鏡、そして私の見方・立場であると理解いただきたい。07年の1月には全く違う状況にあるかもしれないし、そうありたいと思う。

私は、会社の寿命はせいぜい50年から100年までであろうと思っている。ヒトの寿命と同じぐらいと考えている。実はサイエンスについてもそう考える<sup>10)</sup>。会社も科学も、人がつくる物だからである。例外的に100年以上続くこともあるかもしれないが、そのときには、会社の名前だけは同じでも、その業務内容はすっかり変わってしまっていることだろう。エジソンが作ったGEはいまや金融会社であるし、IBMはビジネスマシンからパソコン事業を経て、ソリューションズ会社となった。カネボウは紡績会社ではなく化粧品会社である。富士写真フイルムは社名から写真という2文字を抜いた。京セラはセラミックスよりも通信事業が中心である。

だから、ベンチャービジネスも常に、その終わらせ方を考えながら経営をすることになる。上場を目指して投資家たちに会社を譲るのか、大手の企業の傘下に入り開発専門会社の道を選ぶのか、個人商店として創業者や社員の家族が続けるのか、あるいは創業者や社員が年老いたときにどこかで清算するのか。どの場合であっても、この会社があって良かったと言ってもらえるようになりたいと願う。

## 文 献

- 1) 河田 聡：“点数より「人」を見る時代へ”，未踏科学技術，385 (2003) 2.
- 2) 河田 聡：“ヒトはなぜ論文を書くのか”，Laser Focus World Japan, 6 (2006) 72.
- 3) 河田 聡：“科学は自由にお洒落に華やかに”，分光研究，55 (2006) 1-2.
- 4) 河田 聡：“ガリレオの中指”，オプトロニクス，26 (2007) 120.
- 5) “生きた細胞見る顕微鏡開発 学者・技術者協力し起業”，“ナノ顕微鏡ベンチャー「独立自主」へ挑戦”，朝日新聞，2003年1月24日.
- 6) 河田 聡：“もうベンチャーと呼ばないで”，Laser Focus World Japan, 9 (2005) 72.
- 7) “染色いらず 新型顕微鏡 阪大ベンチャー自然な姿カラー化”，朝日新聞，2005年9月3日.
- 8) “中小企業庁長官賞 レーザーラマン顕微鏡 RAMAN-11 ナノフォトン”，日刊工業新聞，2006年3月29日.
- 9) “生きた細胞を3次元観察 ラマン散乱光で実現”，日刊工業新聞，2006年4月18日.
- 10) 河田 聡：“学問の誕生・成長・老化”，社会と大学は連携から「融合」へ，阪大FRC編(大阪大学出版社，2003).

(2006年8月22日受理)