

## バイオベンチャーの日本的経営の可能性について： 水飴製造企業からバイオ企業に転換した林原生物化学研究所の事例を基に

○藤原孝男（豊橋技術科学大）

序

米国バイオベンチャーの典型は、サンフランシスコ、ラホヤ、あるいはボストンなどに立地する大学発スタートアップで、ベンチャーキャピタルの支援を受け、株式公開で多額の研究開発資金を調達できるように、如何に研究成果の自己PRをするかに苦闘する企業というイメージが強い。その結果、米国のバイオ・クラスターをモデルにした日米のバイオベンチャー支援政策の基本哲学は、知識資本主義を基礎にしているように思われる。

しかし、現実のバイオベンチャーの日米間に基本的相違はないのであろうか。例えば、林原生物化学研究所では、なぜ、所在地がシリコンバレーや東京ではなく岡山という地方にもかかわらず、画期的発明が次々と出てくるのであろうか。社長が11時半出社・14時半退社でも、水飴製造企業から世界的バイオ企業に変換できた理由は何か。画期的成果を出しても、グループ企業の一部を除き、中核的諸企業を家業として株式非公開にし、あくまで原料メーカーとして目立たなく、しかもビジネスに加えてメセナ活動にも積極的に取り組んでいるのは、知識資本主義からすれば非合理的ではないのか。本当に、通説のごとく、米国型科学志向スタートアップの模倣だけがバイオベンチャーとして最適な選択か。基本的に、バイオベンチャーの普遍的機能とは何であろうか。

林原生物化学研究所は、長年蓄積した糖質に関する酵素を含むバイオ技術の研究開発によって、微生物・試薬・食品・医薬品などのファインケミカル製品等の製造を行っている。林原生物化学研究所を研究対象とする理由は、知識資本主義の常識から逸脱し、尚且つ、高生産性を維持しているメカニズムを理解することにある。用いる研究の枠組みは、「アイデアの事業化に関するリスク管理」の視点である。すなわち、一部の独創的熱狂者が考えたマニアックなアイデアが、開発諸段階を経て多くの専門家を巻き込み具体的な事業として変化する場合の軌跡をアイデアの相転移として考える。当該変化プロセスでは、アイデアの萌芽期にはノウハウ・ネットワークの、アイデアの成熟期には知識資本主義の各観点に適している。また、ベンチャーがアイデアの事業化を担う際には、科学技術及び組織化での両方のリスクを管理する必要がある。こうして、革新のリスク管理では、微視的变化由来の巨視的变化に関わる相転移を円滑に進めることが求められる。

研究目的は、バイオベンチャー育成における知識資本主義の妥当性を、日本のバイオ産業の課題、林原グループの経営、そして林原生物化学研究所の開発活動などに基づき再検討し、バイオベンチャーでの日本的経営の可能性を探索することにある。

### 1. 日本のバイオベンチャーの概要

#### 1. バイオベンチャー類型化の枠組み

##### (1) アイデアの普及プロセス

Gomper & Lerner (2001) による革新へのベンチャーキャピタル投資のフレームワークでは、リスク資源の長期的な需給の均衡と、特許ベースでの好循環、そしてVC投資分業の精緻化による取引コストの低下が指摘されている。しかし、VC投資家がポートフォリオ管理によってリスク分散せざるを得ない主因としての、ノウハウ的アイデアの標準化する進化プロセスが見落されているように思われる。

##### (2) アイデアのコンテンツ・取引形態による定常状態での企業形態

M. Porter (2000) の技術革新の競争戦略や、米国バイオ・クラスターをモデルにしたバイオベンチャー育成政策においても、資本市場での評価を基礎にした知識集約型企業を理想像としている。しかし、そのような知識資本主義は本当に能率的であろうか。なぜなら、資本市場から資金調達可能な自律した開発型企業は、一般投資家から絶えず各スポットでリアルタイムの評価を受ける、標準化されたアイデアとしての知識を生産する成熟企業である。それに対し、独創的で熱狂的な個人・集団によるマニアックなアイデアの技術的、製品市場的、財務的な評価・推進支援でのリスク対処には、熟練した各専門家のノウハウを結集したネットワークが必要となる。例えば、ベンチャー・キャピタリストも、IPO以前のベンチャー投資には、リミテッド・パートナーシップの有効期間である10年という長期的な観点から、他のVCとのシンジケートによるポートフォリオへのリスク分散の技法を用いながら、新アイデアの事業化を推進している。以上の論点を踏まえ、アイデアのコンテンツを知識・ノウハウに、アイデアの取引形態を市場・ネットワークに分け、特定時点の定常状態での企業形態を分類すれば、知識・市場には自律型研究開発企業、ノウハウ・市場には独立型サービス支援企業、知識・ネットワークには提携型専門企業、そしてノウハウ・ネットワークには開発型ベンチャー/下請企業が各々対応可能である。但し、開発型ベンチャー/下請企業では、ノウハウの種類が、科学技術対現場改善のように質的に異なる。

図表-1 アイデアのコンテンツ・取引形態による定常状態での企業形態

		アイデアのコンテンツ	
		知識	ノウハウ
アイデアの取引形態	市場	自律型研究開発企業	独立型サービス支援企業
	ネットワーク	提携型専門企業	開発型ベンチャー/下請企業

### (3) 創業形態

米欧バイオベンチャーの多くは、大学等の基礎研究成果に基づいている。例えば、スタンフォード大学の A. Kornberg (1995) は、DNAX の創業経験に基づき、基礎研究プッシュ型ベンチャーによる市場開拓の潜在能力を強調している。しかし、バイオベンチャー創業形態としては、大学発基礎研究志向スタートアップは、高リスクのポートフォリオ案といえる。すなわち、創業リスクを科学対技術の開発リスクと、スタートアップ対既存組織再編の組織化リスクとに分けた場合、高リスクの科学志向スタートアップとしての大学・公的研究所発ベンチャー、中リスクの科学志向既存組織再編型としてのコンソーシアム・ベンチャーと、技術志向スタートアップとしてのコンソーシアム・スピノフ、そして低リスクの技術志向既存組織再編型としての事業転換型ベンチャーとに分類可能である。例えば、科学志向スタートアップとしては大阪大学発アンジェス MG や理研スピノフのダナフォーム、科学志向既存組織再編型ベンチャーとしては医薬品機構コンソーシアム・ベンチャーのエイジーン研究所、技術志向スタートアップとしてはエイジーン研究所の成果管理会社としてのジーンケア研究所、そして技術志向既存組織再編型ベンチャーとしては臨床機器保全サービスから DNA 抽出装置開発に事業転換した PSS や、ここで扱う林原生物化学研究所が代表例として挙げられる。

図表—2 開発・組織化のリスクによる創業形態：

		開発リスク	
		科学	技術
組織化リスク	スタートアップ	大学・公的研究所発ベンチャー	コンソーシアム・スピノフ
	既存組織の再編	コンソーシアム・ベンチャー	事業転換型ベンチャー

本稿では、米国に対する日本のバイオベンチャーの特異性として、林原生物化学研究所を対象に、蓄積した酵素技術を基礎に、水産メーカーからバイオベンチャーへの事業転換に成功したメカニズムを検討する。

## 2. 日本のバイオ産業の特徴

### (1) バイオ産業

JBA の 2001 年度バイオ産業創造基礎調査報告書によれば、回答企業 616 社による国内 2000 年度の売上総額は 6 兆 940 億円である。売上ウエイトでは、主要業種別に食品 70.1%、医薬・診断・医療用具 13.9%、化成品 7.0%、食品関係 2.5%、環境関連機器整備 2.1 の順位である。欧米と異なり、医薬ではなく食品が主流という結果になっている。業種別に、生産工程での技術利用ウエイトは、食品 85.2%、医薬・診断・医療用具 9.1%、食品関係 1.9%、化成品 1.4%、環境関連機器整備 1.0% の順位に対し、研究開発での利用ウエイトは、医薬・診断・医療用具 73.2%、化成品 19.8%、食品 3.3%、環境関連機器整備 2.0% へと変化する。次に、食品と医薬品・診断薬・医療用具との 2 大業種に注目して、業種間の利用技術タイプを比較すると、食品では、従来型の発酵・培養・変異処理技術が 99.8% とオールド・バイオテクが大半を占める。他方、医薬品・診断薬・医療用具では、オールド・バイオテクの従来型発酵・培養・変異処理技術が 39.6% と第 1 位ではあるが、組み換え DNA 21.6%、細胞融合・培養、染色体操作、組織培養、動物クローン技術 20.2%、バイオリアクター 11.4% とニュー・バイオテクの構成が計 53.2% になる。こうして、バイオ産業における技術水準を高めるには、業種として食品よりも医薬のバイオ活動ウエイトを高め、さらに医薬業種内での先進技術の一層の活用・開発が必要であるように思われる。そのためには、日米の特許統計にみられるように、日本におけるバイオベンチャーの増加と、産官学の能率的な開発分業が求められる。

### (2) ベンチャー

2002 年 5 月現在の JBA 調査によるバイオベンチャー 294 社の事業領域を企業数割合で分類すると、創薬(45 社)、治療技術(17 社)、バイオインフォマティクス(28 社)の医療基礎技術 30.6%、医療デバイス(7 社)、診断機器・試薬(21 社)、研究機器・試薬(47 社)、DNA チップ(11 社)の医療ツール 29.2%、そして、食品(27 社)、動物(26 社)、環境(48 社)、サポート(17 社)などの応用 40.1% とほぼ 3 分割できる。また、ベンチャー全体を対象とした技術力を補強するための大学・公的研究機関との共同研究に関する日経ベンチャービジネス年鑑 (2002) による意向調査では、実施済み(7.3%)、実施中(25.5%)、計画中(4.5%)を含む具体化層は 37.3% で、機会があれば希望(29.4%)、関心あり(20.1%)を含む関心層は 49.5%、そして関心なしの無関心層は 12.6% となっている。無関心層のウエイトは低いものの、他方で、まだ具体的には動かない関心層のウエイトも 50% 近くを占めている。加えて、ベンチャー全体が資金的な自律化を目指す最も一般的な方法として IPO が挙げられる。ベンチャーの株式公開意欲は、45.5% が 5 年以内に、その内の約半数にあたる 21.0% が 2 年以内に公開を目指すとしている。さらに 34.6% が時期到来時の公開意欲を持っている。しかし他方で、外部のコントロールを嫌うと思われる層も 19.8% いる。このようにバイオベンチャーの高度化の必要性が認められるものの、資金的・技術的な資源調達姿勢には多面的な取り組みパターンがうかがえる。故に米国型の知識資本主義とは異なる形態を、林原生物化学研究所の事例を踏まえ、検討する。

## II. 林原グループの経営

林原グループは、岡山県に本社を置く株式会社とし、21 社から構成される。林原は、水産製造業に端を発し、グルコース、マルトトリオース、トレハロース等の糖質を製造する食品製造業である。グループは、林原や林原生物化学研究所を含むコアグループ 8 社、京都センチュリーホテルを含むマネジメントグループ 8 社、林原自然科学博物館を含むメセナグループ 3 社、そしてハヤシバラ・インターナショナル・ホールディングズを含む海外拠点法人 2 社から構成される。

## 1. グループ経営

### (1) 沿革

1883年に創業し、1935年に酸麦2段階精化による水飴の新製造法、1959年に酵素糖化法によるブドウ糖工業化にそれぞれ成功した。1961年に、父親の前社長死去に伴い、林原健氏が社長に就任した。食品関係の主要技術として、1968年に酵素法による高純度(99%)マルトースの新製造法、1973年にプルランをそれぞれ開発した。また、1994年にトレハロースの安価・大量生産技術の開発、翌年、国内発売を、そして2000年にカーギルに米国内製造・販売権のライセンスアウトを行なった。ユニークな開発例としては、1978年に虫歯になりにくい糖「カップリング・シュガー」の製造技術、1990年に新規安定型ビタミンCの大量生産法及びビフィズス菌を増殖させる乳オリゴ糖の各開発を行なった。医薬関係については、1979年にIFNなど各種生理活性物質の工業的生産技術を開発し、1988年にIFN- $\alpha$ 及び1996年にIFN- $\gamma$ の各製造承認を旧厚生省から取得し、大塚製薬・持田製薬から発売した。また1998年にサイクロデキストリン製造用酵素に関する特許をノボルディスクに、1999年にはヒト疾患の医薬品を対象としたIL-18に関する特許をスミスクリライン・ビーチャムにそれぞれ供与した。こうして、水飴由来の糖に関する酵素ノウハウを通じて、医薬品開発にも成功しているが、その背後には、1970年の林原生物化学研究所、1981年の藤崎研究所、1985年の藤崎細胞センター、1987年の吉備製薬工場・研究所の各設立という研究開発重視の姿勢がうかがえる。

### (2) コアグループの主要事業

コアグループの主要4事業には、食品素材、医薬・化粧品素材、機能性色素及び不動産開発が含まれる。食品素材では、創業以来蓄積した酵素ノウハウによって、デンブ等からトレハロース、マルクトース、マルチトールなどの高付加価値糖質を開発・製造している。医薬・化粧品素材では、IFN、安定型ビタミンC、点滴液用糖質などを製造している。機能性色素では、光・熱などに感応する化学変化を情報記録・表示分野及び医学・薬学分野へ応用している。不動産開発では、岡山、大阪、瀬戸内などに関する企画を持っている。諸事業を支援する本社機能として、統括・販売・財務の各管理機能を林原、林原商事、林原ファイナンスの各社が分担している。また、事業支援の研究開発には、新技術の探索を目指す太陽生命科学研究所、記録材料を扱うエヌ・ケイ・アール、そして生命科学と光学色素を扱う林原生物化学研究所が存在する。資本として、中堅企業グループではあるが、一部の公開企業を除き、家業による非公開株式会社の形態をとっている。その結果、独創的な研究開発が可能となっている。

## 2. 林原生物化学研究所の経営

林原生物化学研究所には、吉備製薬工場の他に、各種糖質の研究開発を行う天瀬研究所、感光色素の研究製造を行う感光色素研究所、そして生理活性物質の研究開発を行う藤崎研究所の3研究所と、ヒト血球由来の細胞を貯蔵する藤崎細胞センターがある。ここではバイオに直接関連する藤崎細胞センターと藤崎研究所を検討する。

### (1) 藤崎細胞センター

センターの目的は、細胞の基本的・増殖のメカニズムの基礎研究を行うことである。テーマとして、細胞膜表面抗原の解析、細胞の分化誘導の研究、各種生理活性物質の生産に関する研究、そして遺伝子レベルでの細胞の解析などがある。内部の細胞バンクには、白血病細胞を中心に、600種類以上のヒト細胞が約2万個のカプセルに納められ、ヒト血球由来の細胞としては、世界一の規模を誇るという。また、細胞バンクを活用した「林原国際薬学研究フェロウシップ奨学制度」では、白血病リン腫の基礎研究分野等の博士号取得者をフェローとして受け入れている。このような細胞・研究者の移動を通じて、研究ネットワークのハブの一つになることを考えている。

### (2) 藤崎研究所

IFN量産の企画当時、既存方法に対し、天然の生理活性物質、能率の観点から、新たにハムスター体内を活用するヒト細胞in vivo増殖法を独自に開発した。生体内の酵素・ホルモン・サイトカインなどの生理活性物質の内、林原法によって、IFN- $\alpha$ 、 $\gamma$ 、TNF等の生理活性物質の発見・量産が可能となっている。林原法の利点としては、糖鎖付き生理活性物質の抽出、生産量のハムスター数による管理、遺伝子組換え法に対する補完的な生理活性物質の発見・研究が挙げられる。例えば、新たな可能性として、IFN錠剤化による苦痛・コストの低減化、スギ花粉症などのアレルギー疾患の治療研究などが試みられている。藤崎研究所の人員は約80名で男性比率は60%である。

林原生物化学研究所は、こうして蓄積してきた酵素技術を用いて地道ではあるがユニークな研究開発を行なっている。

## III. 林原生物化学研究所での開発

林原生物化学研究所内でのバイオ関係の研究開発としては、吉備製薬工場では医薬品原料の製造、製剤量産技術の研究、ハムスターの大量飼育を、藤崎細胞センターでは培養細胞を用いた基礎研究、共同研究、ヒト細胞株の収集・維持・他機関への供給を、そして藤崎研究所では生理活性物質の臨床試験用生産、量産技術研究、新規探索や、中でも医薬品としてのタンパク質の開発をしている。

### 1. IFN生産方法の開発

サイトカインは約30種類発見されているが、岡村が発見し同社が同定した新規物質にIL-18があり、感染症、癌、自己免疫疾患などの医薬品として期待され、米国企業にライセンスアウトされている。また、IFNは、1954年にウイルス抑制因子として長野らによって発見され、1970年代の遺伝子組換え法によって量産が可能となっているが、同社では副作用を少なくするために取って天然型IFN- $\alpha$ ・ $\beta$ を開発した。すなわち、IFNは、坑ウイルス、細胞管癌抑制、免疫賦活化等の作用を持つと考えられてお

り、同社では腎細胞がん・肝炎等の治療薬として認可された。また、IFNの $\alpha \cdot \beta \cdot \gamma$ の3タイプには、タンパク質の1次構造に相違があり、抗原性が異なる。加えて、遺伝子組み換え大腸菌を用いた方法では、糖鎖部分ができないのに対して、ヒト細胞 in vivo 増殖法では可能であり、EPO 等のように糖鎖が生体内活性にとって重要なサイトカインでは不可欠な方法といえる。同社がIFN用に開発した、ハムスターを用いたヒト細胞 in vivo 増殖法の特徴として、ヒト生体内で同じ構造の多種サイトカインの同時生産可能性、ヒト細胞の大量且つ容易な生産可能性、細胞株増殖の汎用性、細胞の増殖高効率、細胞増殖用に高価な牛胎仔血清・タンクの不要性、スケールアップの容易性、国家技術などが挙げられる。中でも、ヒト細胞 in vivo 増殖法における細胞株増殖の際の汎用性としては、同時に多種類のサイトカインを得ることができる。例えば、BALL-1というリンパ球B細胞の一種を用いると、IFN- $\alpha$ とTNF- $\alpha$ を同時に生産できる。さらに、モノクローナル抗体活用のアフィニティ・クロマトグラフィーを採用すると純度を高めることもできる。日本のIFN製剤では、慢性肝炎のB・C型で顕著な効果があり、悪性腫瘍の有毛状細胞性白血病、慢性骨髄性白血病などの臨床応用も行われている。IFNは、胃腸で分解されるタンパク質のため、筋肉・静脈注射されているが、経口投与や用量低減による患者への負担緩和が研究されている。

## 2. スギ花粉治療薬SBP-プルランの開発

I型アレルギーは、アレルゲンが細胞に付き、細胞内にあるヒスタミンが外に出て喘息・アトピー性湿疹等を引き起こす。他方、アレルギー免疫療法は、IgE抗体の関与する花粉症・喘息の患者に対し症状を軽減させる方法として知られていたが、仕組みが不明であった。ところが、1979年に、臼井・松橋は、多糖体プルランに、アレルゲンを結合させマウスを免疫すると、IgE抗体は生産されるが、IgE抗体は生産されないことを発見した。また、スギ花粉症の主要アレルゲンタンパク質は、安枝らによって、SBP (Sugi basic protein) として精製法も確立されていた。こうしてT細胞は、サイトカインによる免疫調整作用の結果、IL-18やIFN- $\gamma$ によってTh1に、IL-4やIL-1によってTh2に変換することが分かってきた。しかし、バランスが崩れると、Th1ではリウマチ、器官特定の自己免疫疾患、Th2ではアレルギー、全身的な自己免疫疾患になる。また、Th1は、IL-2、IFN- $\gamma$ などを、他方、Th2は、IL-4、IL-5などを分泌することが分かっている。故に、SBPに多糖体プルランを結合したSBP-プルランは、IgEに関与するTh2を抑制し、IgEに関与しているTh1を増強するため、アレルギー誘発能力が低いと考えられる。この実験で使われたプルランは、3個のグルコースからなるマルトリオースが鎖状に結合した中性単純多糖で、同社が製造する食品・医薬品の添加物として用いられている。このように民間療法の問題意識に対し、身近な素材を用いて独創的且つ科学的な解明が行われている。

## 結び

林原生物化学研究所は、蓄積した酵素ノウハウを基礎に、食品から医薬・健康事業に開発を深化させている。そのことは、天然型IFN開発におけるヒト細胞 in vivo 増殖法の開発やSBP-プルランを通じたアレルギー研究における糖・酵素ノウハウの重要性からもうかがえる。すなわち、学問的に画期的な新しい知見だけでなく、伝統的な糖・酵素のノウハウの地道な蓄積が同社の競争力の源泉になっている。

日米のバイオペンチャー比較の際、林原生物化学研究所の事例では、立地の観点からは、細胞センターにおける外部との関係も含め、林原の午睡として、絶えず最先端の異種情報が流入するネットワーク形成に日頃から努力している。また、同社の不動産開発事業では、岡山市内開発計画などで立地の魅力向上の必要性を意識している。社長の機能として、外部に向けたPRよりも、画期的な成果が連続的に出てくる仕組みづくりに背後から腐心している。例えば、プロジェクトの責任は社長が負うとして、社員が一層高リスクの試みに挑戦できる社内風土に心がけている。同様に、株式非公開は、外部の投資家と左右されず、独自の試み遂行の自主裁量を維持するためとしている。これは、コーポレート・ガバナンスとしても、企業所有者の意向が生産性に直接反映できる合理的形態の一つといえる。しかも、目立つIRよりもメセナや独自の発想を追求することで一層、他社とは異なる不思議な魅力を醸し出しているように思われる。知識資本主義は、米国型科学志向スタートアップのような高リスクの形態を支援するには不適切かもしれない。むしろ、画期的な新アイデアは、確立された常識的評価に適した市場原理ではなく、専門家の独自ネットワークによる発掘・評価・支援に委ねる方が適している。その際、VCだけでなく、蓄積したノウハウを科学的知見に昇華させる媒介が必要である。

すなわち、バイオペンチャーの普遍的機能として、大学での学問的知見だけでなく、伝統的中小企業の製造現場ノウハウをも含めた独自の画期的アイデアを、事業化に向けリスク資源の果敢な管理ができる合理的な意思決定機能の重要性が挙げられる。このような視点は、新産業創出クラスターや、大学発ベンチャー支援などの計画の際にも考慮されるべきであると思われる。

## 参考文献

- 財バリオインダストリー協会『平成12年度バリオ産業創造基礎調査報告書』2001年。
- Gomper, P.A. et al., The Money of Invention, Harvard Business School Press, 2001.
- 池田雅夫稿「バリオ技術による医薬品の開発」高分子学会編『高分子化学とバイオテクノロジーとのキャッチボール』NTS, 2001年, 第65-86頁。
- Kornberg, A., The Golden Helix, University Science Books, 1995.
- 日本経済新聞社他編『日経ベンチャービジネス年鑑2002』2002年。
- ポーター (Porter, M.) 外著『日本の競争戦略 (Can Japan Compete?)』ダイヤモンド社, 2000年。