



農芸化学からバイオテクノロジーに至る道 ～学ぶ機会を大切に～



平井 輝生

抗生物質の製造

私が農芸化学を卒業して製糖会社に就職したのは1951年、勤務先は神戸のペニシリン工場の培養課であった。ペニシリンは戦時中にアメリカで開発され、終戦直後にその技術が日本にも導入されたものであるが、当時、政府の呼びかけを受けて製造を始めたのは、主として乳業、製菓、醸造、繊維などの企業で、製薬会社の参入はむしろ遅かったのである。その理由は、抗生物質は化学合成が主体だった従来の医薬品と異なり、発酵で生産する物質であったからである。私が入社した製糖会社も、当時砂糖が統制品で、生産量がわずかであったので、副業のアルコール発酵の技術を生かしてペニシリンの製造を行っていた。しかしペニシリンの製造はアルコール発酵とはまったく異なる。学生時代に醸造学を学んだ私も、文字通りゼロからの出発であった。

ペニシリンの生産菌である青カビは好気性なので、開発当初はビンを使う平面培養であったが、アメリカでタンクを使う深部培養が開発され、生産量は大幅に改善された。これには液体培地を入れた攪拌機付きのタンクに無菌空気を送り込む必要がある。そのため圧搾空気の完全無菌ろ過や長時間無菌培養、さらに培養温度や培養液のpHの管理、前駆物質のフェニール酢酸の添加などいろいろな新しい技術が必要になった。製造現場は縦横に走るパイプラインに蒸気、水、空気、電気が送り込まれてくるダイナミックな環境であった。

タンクの稼働は昼夜連続で行われるので、勤務は三交代制で、夜勤では培養の技術者が電気、機械、ボイラーの職場も担当した。私はこれらを回って培養以外の職場の基礎的な技術や仕事の内容についても学ぶことができた。

ペニシリンに続くストレプトマイシンの発見は、医薬品の開発方法を一変させた。ペニシリンはA. Flemingによって偶然発見されたものであるが、ストレプトマイシンは、同じような抗菌物質を分泌する微生物が土壌ににいるに違いないと考えたS. A. Waksmanが結核菌を培養したシャーレを使って土壌菌をスクリーニングして発見したものである。この成功は1950年代の抗生物質の発見ブームを生むことになるが、これは製薬企業の新薬開発の手法を一変させた。すなわち、化学合成法と異なり化学構造が解らなくても、目的とする有効成分を自然界か

ら発見できるようになったからである。しかも、それに要する機器と技術は微生物の培養であり、薬理作用の検定は試験菌に対する抗菌作用なので、小さな実験室でも大量の土壌菌をスクリーニングすることが可能である。製薬企業がこれに力を入れたのは当然であった。

講演会で学ぶ新時代の息吹

1950年代初期までのペニシリンの生産は、各社ともまだ手探り状態の面があり、各社の技術者が集まって研鑽する協議会もあり、雑誌も作られていた。私は夜勤でよく専門誌を読んだ。この雑誌や英文誌のChemical Engineeringには現場の仕事にも役立つ記事があった。

製薬部門の長は仕事熱心で厳しい人だったが、学位もあり大学の非常勤講師なども勤めていたアカデミックな性格で、月に一度、技術者を集めて文献の抄読や研究成果などを報告させ、著名な研究者を招いての講演会も開いた。出身校の大阪大学の発酵工学の教室とは親密で、この教室が開催する勉強会には私達も出席が認められた。夜勤の担当者との引き継ぎを早めに済ませ、大阪に急行して、夕方から開かれる勉強会に駆けつけることが多かった。ここでは英文誌で読んだ空気ろ過の理論をフォローアップした実験例やスケールアップの数式を基にした実測値、或いは当時はまだ珍しかった出芽酵母の分裂時の電子顕微鏡写真など興味深くまた実用的な発表が多くあった。

工場では有名人の見学も多かった。1951年には東京大学から坂口謹一郎教授が教室のスタッフと共に来場され、見学の後、当時助手であった有馬啓博士からアメリカの抗生物質メーカーの工場の視察の報告を聴くことができた。1955年、会社は新しい抗生物質を導入するためアメリカの大手製薬会社と合併会社を設立し、製薬部門はこちらに移ったが、その後も1960年には日本に初めてペニシリンの製造技術を伝えたJ. Foster博士が来場して微生物による物質変換について講演し、また、アメリカの親会社からはオキシテトラサイクリンの発見者、A. C. Finley博士が、1966年にはChemical Engineering誌に毎年発酵に関する世界の主要な研究報告についての総説を書いていたBeesh博士が来場しそれぞれ貴重な講演を行った。また、1967年には東京大学から池田庸之介教授が来場され、細胞の変異と遺伝子コードについての講演を

聴くことができ、新しい時代の到来を感じさせた。

微生物の遺伝からバイオテクノロジーへ

私は1963年に研究室に移り生産菌の改良を担当した。当時は紫外線照射によって得られた変異株から優良株を選び出す方法が一般に用いられていたが、私は、なぜこの方法が一般的に用いられているのかを原点に帰って考え、一つの仮説を立てて効率よく優良株を取得する条件を見いだした。

1968年私は東京本社に転勤になり、新製品の開発を担当するようになった。最初手がけたのは動物用医薬品だったが、ここで、動物種による生理の違いを学ぶことができた。当時動物用医薬品は製造コストが下がった医薬品が使われることが多かったが、人の治療で有効であった医薬品も免疫機構や代謝のシステムが異なるさまざまな動物種や植物に適用することはできなかった。このことは実験動物の成績を基に人での効果や安全性を類推するときにも役立った。

この頃から日本の医薬品産業は大きく成長したが、サリドマイド事件のような深刻な被害も発生した。製薬工業会も医薬品の安全性確保に力を注ぐようになり、各社が協力して情報の収集や対策の協議を行うようになった。私も委員の一人となり文献による副作用情報の収集や製薬企業の社員教育に利用できるGCP（臨床試験の実施基準）のマニュアル作成などに参加した。

抗生物質の多用は医療分野で深刻な耐性菌問題を引き起こした。伝達性プラスミドによる異種微生物間での薬剤耐性の移動は、当時R因子と呼ばれ大きな話題となった。R因子の名付け親である群馬大学の三橋進教授の呼びかけで1972年薬剤耐性菌研究会が設立されたので、私も入会し、企業を退職した後も在籍して薬剤耐性に関連した遺伝子の動態や薬剤排出機構などを学ぶことができた。やがてプラスミドはベクターとして利用されるようになった。このほかにもいくつかの学会に出席したが、帰国間のない岡崎令治博士が岡崎フラグメントの発見の経緯とその証明を物静かな口調で淡々と話されたことが、印象に残っている。

1973年CohenとBoyerが作製したプラスミドの遺伝形質が大腸菌で発現し、バイオテクノロジーの時代の到来を告げたが、薬剤耐性の遺伝子の細胞間の移動を見てきた私には当然のように思えた。1980年代になるとバイオテクノロジーは実用化の段階に入り、組換えDNA、キメラ動物、ノックアウト動植物、受精卵分割、細胞融合、除草剤耐性作物、クローン動物など身近な環境にバイオテクノロジーの産物を見るようになった。特に1996年、イギリスのロスリン研究所で、体細胞クローンのヒツジが誕生した時は新聞紙上も賑わす話題となった。この成功はたちまちウシに応用され、わが国でも見るこ



GHQの要請で日本にペニシリン技術を伝授に来た人J. Foster博士の2度目の来日（1960年）の貴重な写真。ペニシリンでチャーチルの肺炎を治したという報道（実際には他の薬も使ったらしい）は戦時中日本にも入ってきて、日本でも「碧素委員会」が作られ、黄色い色の「碧素」を作るところまではできたらしい。終戦で、アメリカの占領下になり、GHQからこの研究の中止が指示され、代わって良質のペニシリン技術をアメリカから導入することが通達されたのだという。このときに*P. chrysogenum* Q176株を持ってJ. Foster博士が来日し、碧素委員会のメンバーを中心にして、その生産技術を学んだとのことである。

ができるようになった。

微生物の育種は元来農芸化学の技術の一つであったが、変異の解析が分子レベルで行われるようになってからは、物質生産への応用も微生物の領域に留まらず、動物、植物にも適用されるようになった。人類が自然界の創造に挑戦して有用産物を人工的に作製したバイオテクノロジーは人工衛星とともに20世紀の特記すべき技術であったと云えるであろう。

私は1973年に農業部門、1990年に生物工学部門の技術士の資格を得て、現在は、生物関連産業の技術指導や評価を業務としているが、専門書の共同執筆の呼びかけも多くなり、幾冊かの専門書¹⁻⁴⁾を執筆し出版させて頂くことができた。これは抗生物質に始まりバイオテクノロジーに至る日本のバイオの歴史ともなった。人は日常業務の中からも学べることが沢山ある。技術者は学ぶ機会を大切にして、自己研鑽の糧とし、技術を通じていささかでも社会に貢献したいものである。

- 1) 二宮幾代治編著：家畜の抗生物質と化学療法、養賢堂（1976）。
- 2) 太田隆久監修：バイオテクノロジーの流れ 過去から未来へ、改訂第2版、化学工業日報（2002）。
- 3) 日本能率協会総合研究所編集：バイオテクノロジー総覧、通産資料出版（2005）。
- 4) 高木正道監修、平井輝生編：もう少し深く理解したい人のためのバイオテクノロジー、地人書館（2007）。