

## 東日本支部・温故知新 (3) 醱酵装置基本技術の変遷

佐久間英雄

株式会社丸菱バイオエンジは、1954年(昭和29年)に、わが国で勃興しつつあった小型発酵槽(ジャーフェーマンター)需要に応える企業として誕生しました。ジャーとは小さな容器のことで、生産用の大型発酵槽(フェーマンター)に対して試験研究目的で必要とされる時代になっていました。その背景としては、1954年にローマで発行された報告集(“Special number on pilot plant techniques of submerged fermentation”)において、今日のジャーフェーマンター、シェーカー、溶存酸素測定などの原型となるものが掲載されており、わが国の研究者も、国産品でできないものか? との思いが強くあったものと思われます。本稿では、醱酵槽基本技術の変遷として紹介します。

### 醱酵槽本体、攪拌、温度制御

**1955年(昭和30年)製作、第一号機** 醱酵槽本体はガラス円筒、ステンレス鋼製上部蓋板、底部板から構成され、攪拌翼にはラシュトタービンが使用されています。前年のローマでの報告集で発表された醱酵槽と同水準の醱酵槽が、この分野の研究者、先生方のご指導を得て国産第一号のジャーフェーマンターとして誕生しました(写真1)。

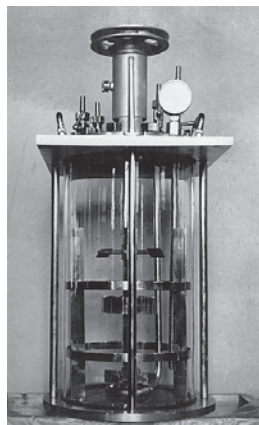


写真1

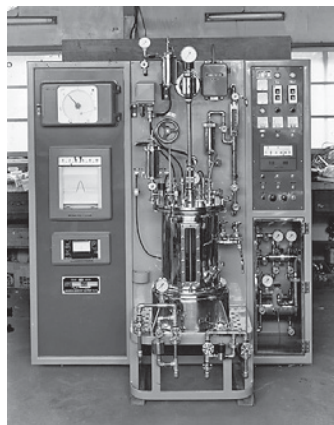


写真2

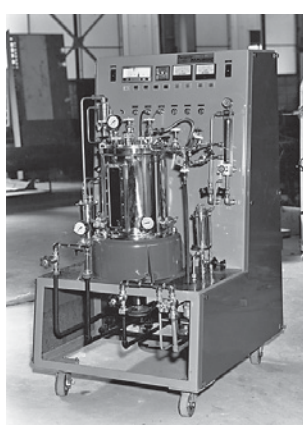


写真3



写真4

攪拌軸のシールにオイルシールが用いられています。醱酵槽は恒温水槽に浸漬され、醱酵槽の底部板を通した伝熱により温度制御が行われていました。

**1960年(昭和35年)ステンレス鋼製槽本体(ジャケット付き)登場** 醱酵槽本体はステンレス鋼で製作され、内部が観察できるように縦長の覗き窓ガラスが設けられました。さらに醱酵槽本体の下部周辺にはアルミ鋳物でできたジャケットが取り付けられ恒温水槽なしで温度制御ができ、蒸気滅菌が可能な現代にも通じる原型となりました。攪拌速度を表示する回転計も伝動腕の頂に取り付けられました。

攪拌軸のシールは醱酵槽運転時の無菌性を維持するための重要な技術であり、試行錯誤を重ねた後に、メカニカルシールを軸封装置として使用できるようになりました(写真2)。

**1972年(昭和47年)下部攪拌登場** 醱酵槽の底部から攪拌軸を装着する下部攪拌型を試作し、ユーザーに1年間ご試用いただき本格採用されるようになりました。この方式の採用により上部蓋が軽量化され空間にもゆとりができました。しかし、「底に穴が空いて攪拌軸が回っているのにどうして漏れないのか、コンタミするのではないか?」というユーザーからの質問にきちんと説明できなければ、ユーザーの納得を得ることは困難でした(写真3)。

**1974年(昭和49年)マグネット攪拌ミニジャー登場** 大学や企業の研究室の卓上で手軽に小規模で実験ができる装置としてマグネットカップリングにより攪拌動力の伝達を行うミニジャーが上市されました。販売価格は

30万円で、ニクソンショック後の1米ドルが298円くらいでしたので、「1000ドルファーメンター」と呼んでいました。その当時は、「いわしや」さんのマグネットスターラーでガラス製の1L槽本体を恒温水槽に浸漬した装置が使われており、「ミニジャー」という呼称は、「いわしや」さんが草分けです(写真4)。

### 計測・制御システム

ジャーファーメンターの使用は、初期には温度制御、攪拌変速、通気ができればよかったです。やはりフラスコを振るのは違い、培養条件を明確にするという重要な役割があります。しかし、当時のジャーファーメンター分野は、今日ほどには需要は多くなく、専用の計測機器、制御機器の開発については、汎用の計器メーカーは消極的であったという背景もあり、ジャーファーメンターメーカーが独自あるいは、専門メーカーとタイアップして開発を進めていく必要がありました。

**1964年(昭和39年)記録計、消泡装置搭載** 記録紙幅200mmのペン型記録計(温度のみ)と消泡装置が搭載されるようになりました。pH電極などの取り付け口はありません(写真5)。

**1970年(昭和45年)インゴールド型pH電極登場** ガラス電極と参照電極が一体化された複合電極と呼ばれる、蒸気滅菌可能なpH電極が登場しました。もともとは、スイスのインゴールド博士により開発され、電極口の直径は25mmで、これが今日でも世界標準となりインゴールド電極口と呼ばれることとなります。わが国においても、東亜電波、電気化学計器(いずれも当時の社名)も蒸気滅菌可能な電極を開発するようになりました。イン

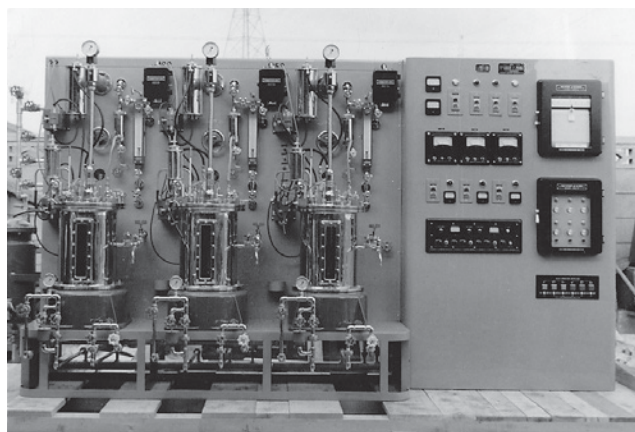


写真5

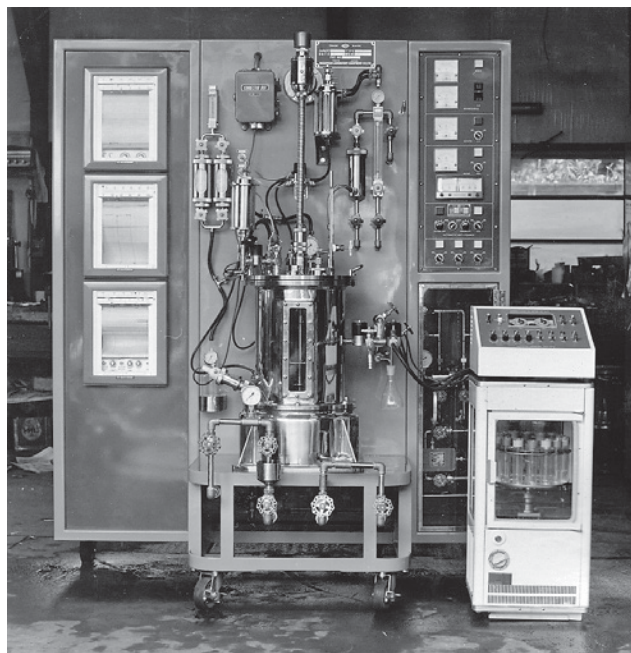


写真6

ゴールド社の電極関係は、変遷を経て現在のメトラートレド社の製品になっています(写真6)。

**1970年(昭和45年)pH、DO、消泡制御搭載がフル装備となる** pH電極、DO電極が次第に普及し始め、pH、DO、消泡制御が普及し始めました。専用のコントローラー製作には、記録計のケースのみを購入して自社製作も含めて、市販計器なども組み合わせ組み込まれていました。

**1973年(昭和48年)ミニコンピューターによる制御システム登場** この当時、普及し始めたミニコンピューターによる醗酵槽制御を開発する気運が高まりUSAではペンシルバニア大学においてデジタルリサーチ社のPDP11、弊社では富士電機製造(株)のPACK10という機種が使われました。

計算機制御により何ができるようになるのかということで開発競争が始まりました(写真7)。

**1977年(昭和52年)醗酵プロセス制御装置登場** デジタル技術が発達し、表示器にもデジタルメーターが登場してきます。また、表示器は一つでスイッチにより切替えて温度やpHを表示する多チャンネル切替方式のコントローラーが登場します。しかし、まだまだ図体が大きく普及するにはいたりません。そこで、当時急速に発達



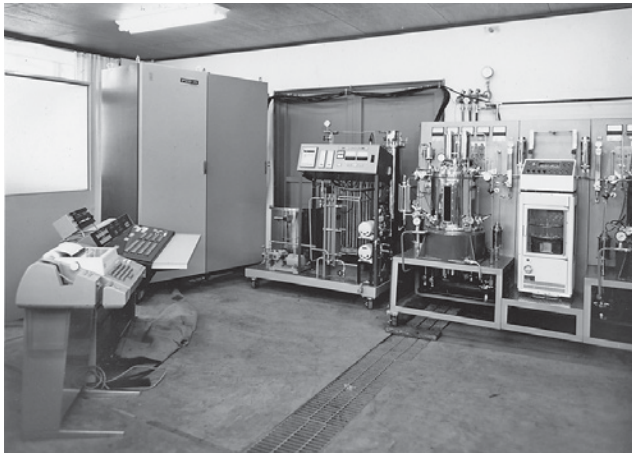


写真7

しつづつあったマイクロプロセッサを活用するという流れが始まります。そのきっかけとなったのは武田薬品工業(株)醗酵生産研究所の河野竹彦先生の提案になるコントローラーです。1981年に河野先生はエイブルさんと弊社に引合を出されましたが、エイブルさんが受注し、後のパックコントローラとなり、その後独自の発展を遂げています。弊社は1年後に「バイオプロセスコントローラー」と称し、12チャンネルの計測、制御を行い、8ビットから16ビットへと発達しつづつあったPCと通信を行うインテリジェントな階層制御システムを構築し登場させ、卓上型コンピューターによる醗酵装置の監視制御システム普及の端緒となりました(写真8)。ボストンで開催された全米微生物学会において展示したところ、欧米のシステムは、ワンループコントローラーのモジュールを組み合わせるシステムであり、国際市場においても、多チャンネル切換方式が注目を集めました。その1年後には、欧米の各社も同じ方式のコントローラーを登場させ、その後の流れができ種々進化しながら今日まで続いています。まさに河野先生は今日の培養装置コントローラーの生みの親ということができると思います。

**1982年(昭和57年)運転工程の自動化が始まる** 培養装置(この頃から、こう呼ぶようになった)の運転には、培地調整、滅菌、接種、培養、払出、洗浄などいくつかの運転工程があり、バルブ操作などにおいてオペレーターの熟練を要しておりました。従来から大規模なプラントを制御するプログラマブルなシステムは活用されていましたが、培養装置のように小規模なシステムには適したものではありませんでした。マイクロコンピューターの発達とともに小規模にも適したプログラマブルコ

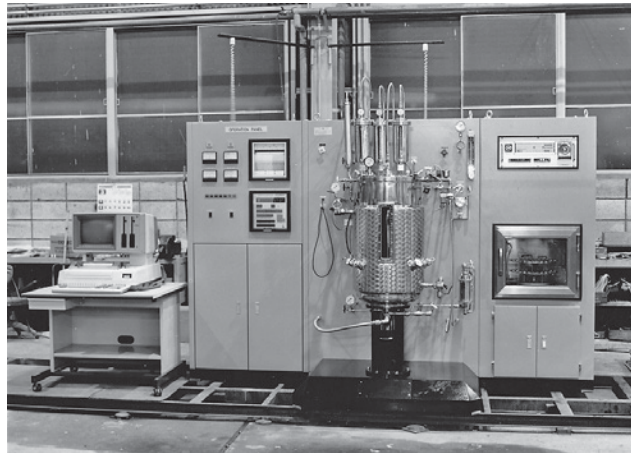


写真8

ントローラー(PLC)が、どんどん進歩し培養装置の運転工程自動化に活用できる環境が整いつつあり装置への組込が始まりました。当初はバルブ数30個程度のシステムから始まり、3年後には、十数基の機器、バルブ数700個以上から構成されるプラントの制御にまで発展しました。

#### 今日から明日に向かって

1980年代にできた基本的な流れ(マルチチャンネル切換、デジタル制御、PCによる階層制御)は、現在までも続いています。その後のPC、PLC、GTP(グラフィックタッチパネル)など、汎用の産業機器の発達により、表示機能、プログラマブル機能は格段に向上しており、各メーカーは、バイオプロセス制御におけるソフトパッケージの蓄積が重要になってきています。また、培養槽のハードウェアの面では、試験装置の小型化(1リットル以下の容量)、非接触型のセンサーの発達、シングルユーリアクター(プラスチックバッグ)の発達、普及などにより大きな変化がすでに現れています。バイオプロセスによる物質生産の役割が大きくなることにより、産業界の専門メーカー(制御機器、バルブ、継手、センサーなど)は、重化学工業に比して小規模なバイオプロセスプラントにも注目し、開発を進めてきており、これは、ユーザーにとっても、私どものようにサプライヤーにとってもよい環境ができてきていると思われれますので、各社切磋琢磨して、より発達したハード、ソフト両面のシステムを提供して、バイオプロセス工業の成果を享受する人々の生活向上に貢献していきたいと思っております。