

東日本支部・温故知新 (15)

国産ペニシリン開発史

—深部培養の温故知新—

松本 邦男

これまで支部の研究拠点の来歴を紹介してきた「温故知新」ですが、今回は、松本邦男神奈川工科大学名誉教授に支部の学生発表討論会で講演していただいた、国産ペニシリンの開発・製造にまつわる「温故知新」をご紹介します。

はじめに

今年、国産ペニシリンが開発・製造されてから75年目にあたる。太平洋戦争末期に物資も乏しく悪環境の中で、多くの研究者たちの協力により、わずか9か月余りで国産ペニシリンは完成した。この完成は、戦後の経済復興や抗生物質をはじめとする医薬品開発、発酵工学・培養工学（通気攪拌型深部培養法の開発）などを含む生物工学分野、さらに産官学の協力体制や研究開発の進め方などに大きな影響を及ぼした。しかし、これらの事実が今、忘れ去られようとしている。

今回、戦後のペニシリン産業と大きく関わりのある深部培養の温故知新について振り返ってみたい。

国産ペニシリン開発の経緯¹⁻³⁾

第二次世界大戦勃発後、「奇跡の薬 (miracle drug)」と言われたペニシリンは、戦地における負傷兵の細菌感染症治療薬として大活躍を果たし、連合軍による勝利の影にはペニシリンが大きく寄与していたと言われている (1941年：負傷兵の治療のためにペニシリンが戦場で初めて使用された。1943年：アメリカでペニシリンの大量生産が開始された)。

一方、日本ではこれらの情報をほとんど知る由もなく、太平洋戦争の敗色濃い時代を迎えようとしていた。そんな中、総力戦研究所の研究生であった稲垣克彦軍医少佐は、総力戦研究所の実質上の解散に伴い、陸軍軍医学校に復帰後、科学動員の研究企画を行うため、研究部調査室の創設を命じられた (1943年12月15日)。稲垣 (32歳) は早々に、梅澤濱夫 (東京帝大黴菌学教室助手：30歳)、佐藤弘一 (根津化学研究所嘱託：28歳)、鳥居敏雄 (東

京帝大物療内科助手：32歳)、増山元三郎 (中央气象台技師：31歳) の4人を研究部嘱託として、科学動員の研究企画を模索し始めた (彼ら4人は研究部のブレインと呼ばれた)。

稲垣は協力を仰ぐため、12月21日に文部省へ訪れた際、長井維理科学調査官から、ドイツから唯一日本に戻った伊号第8潜水艦が運んできた「Klinische Wochenschrift (臨床週報)」を手渡された。その中に、ベルリン大学薬理学教授のキーゼ博士が記した「真菌及び細菌より得られた抗菌性物質による化学療法について」⁴⁾と題する総説を発見した。稲垣と4人のブレインは、この論文についてそれぞれの立場から検討した結果、研究部の合議として、科学動員の研究テーマを「ペニシリンの開発」と決定し (12月21日)、ドイツ語の堪能な梅澤に、総説の翻訳を依頼した (年明けの5日に翻訳物が稲垣に届けられ、関係機関に配布された⁵⁾)。

稲垣は、1944年1月18日、陸軍医務局長あてに「ペニシリン等菌類代謝産物による化学療法の研究」を、科学動員の研究テーマとしたい旨の意見具申をした。しかし、この具申は受け入れられなかったが、1月27日の朝日新聞・科学欄に、ブエノスアイレス発の今井特電として、「敵米英最近の医学界」チャーチル命拾ひ ズルフォン剤を補うペニシリン」が報じられると、一転して、陸軍大臣の依命通牒として、「ペニシリン類化学療法剤の研究」の命が下された (1月27日)。これにより、陸軍軍医学校校長三木良英中將を委員長、委員会の主宰者を稲垣として、2月1日に第1回ペニシリン委員会が陸軍軍医学校で開催された。委員としては軍関係のほか、東京近郊の医学、薬学、理学、農学などの研究者が科学動員され、総勢32名が参加した (日本における抗生物質の歴史は、このペニシリン委員会に端を発している)。

わずか9か月後の第6回ペニシリン委員会 (10月30日) で、これまでの探索で得た約2,000株のカビから、優良株として3株を選択した。梅澤純夫・濱夫兄弟は、*Penicillium* 属由来から得た抗菌性物質を精製して抗菌力測定 (Ca塩) や化学分析 (Ba塩) などを行った。その結果、160~320万倍希釈でブドウ球菌を阻止すること、化学式 $C_{24}H_{35}O_{11}NBa$ が、キーゼ博士の総説中に記載のハイルブロン博士の化学式 $C_{24}H_{34}O_{11}NSr$ とほぼ一致することなどから、得られた抗菌性物質を化学的にペニシリンであると確認した⁶⁾。これにより、国産ペニシリン開発の完成をみるに至った。当時、ペニシリン開発に成功した国は、イギリス、アメリカ、日本の3か国のみであった。

その後、ペニシリンの大量生産に向けて、森永食糧工

業（現、森永製菓）などに、陸軍軍医学校より生産委託・指導が行われた。その結果、早くも12月10日、静岡県三島市の森永食糧工業三島食品工場で、表面培養による国産ペニシリン（碧素）の液体抽出に初めて成功し⁷⁾、23日開催の第7回ペニシリン委員会で、精製ペニシリン溶液1.5 Lが陸軍軍医学校に納められた（戦前にペニシリンを生産していたのは、森永以外に萬有製菓のみであった）。

深部培養によるペニシリン生産

戦前は、シロップ瓶などを用いる表面培養によりペニシリンは生産されたが、この方式では大量の瓶を使用するため、大量生産には不向きであった。

戦前における発酵生産物としては、日本古来の伝統ある清酒、醤油、味噌などに加えて、クエン酸や*n*-ブタノールなどがあつた。しかし、当時の発酵法や培養法は、大部分が空気と接触するような方式（表面培養、固体培養、および密閉型液内培養）であり、今日のような、完全無菌化における通気攪拌型深部培養法は開発されていなかった。

戦後になり、GHQと厚生省の指導により、ペニシリン産業の発展を期すことを目的として、製造業者の団体である日本ペニシリン協会（1946年8月15日：設立当初39社）が、また、ペニシリン生産を促進するための基礎研究と技術的指導を担当する研究団体として、日本ペニシリン学術協議会（8月26日）が設立された。さらに、GHQサムス准将の指令により、ペニシリン産業化推進指令が発せられ（11月1日）、ペニシリン産業に関する開発研究のための中央研究所が設置された。

GHQは、ペニシリン産業化推進の指導者として、テキサス大学のフォスター博士を招聘した。フォスターは早々に、ペニシリン生産のための講演「Three Day's Symposium on Penicillin Production」（11月13～15日）を行い、ペニシリン生産における深部培養法の採用を中心に、アメリカが6年間に2,000万ドルの研究費を注いだペニシリン生産上の秘話をすべて公開した。この講演では、ペニシリンの大量生産としての深部培養装置をはじめ、生産菌の問題から培養、精製、製品化、製品の検査などの各項におけるアメリカの現状が説明され、日本の採るべき生産方法についての示唆を示した。さらに、戦後の日本におけるペニシリン産業の発展には、「Organizational, 組織」「Cooperation, 協力」「Action, 実行」が欠かせないことを力説した⁸⁾（戦後のペニシリン生産の経緯については、武田敬一⁹⁾、八木澤守正¹⁰⁾により詳細にまとめられているので、参照されたい）。

講演後、フォスターはペニシリン生産の指導を担うと

ともに、ペニシリン生産を始めようとする企業を訪問し、技術指導を行った。

戦前から戦後にかけて、化学繊維事業が中心であった東洋レーヨン（現、東レ）の田代茂樹社長は、戦地から引き揚げてくる社員のことを考え、新しくペニシリン事業を興すことを考えていた。そこで田代は、フォスターに滋賀工場訪問を依頼した。フォスターとGHQ一行は12月14日、滋賀工場を視察し、「深部培養によるペニシリン生産」を慫慂した¹¹⁾。これを受けて、田代の迅速な決断により、新規事業としてペニシリン事業に乗り出すことになった。幸い、東洋レーヨンは終戦直後でありながら、ペニシリンの深部培養に適した建物のほかに、当時、入手が困難であったタンク、パイプ、冷凍機、空気圧縮機などの設備に余裕があることと、化学・機械関係の技術者がそろっていた。さらに、原料の入手もほぼ見通しがたち、1946年末にペニシリンの生産を決定し（12月19日、日本ペニシリン協会に加入）、フォスターの指導により試験工場を建設することになった。

1947年1月にはペニシリン研究部を発足させ、実験室規模で研究を開始した。2月末に、滋賀第3工場内に300 Lのタンク2基によるパイロットプラントが設置され、3月11日に、フォスターとGHQ一行の立会いの下で、深部培養による第1回のペニシリン生産が開始された¹²⁾。これは、日本における深部培養による微生物生産の最初であった。この出来事は、中央研究所の機械部会（部会長：東京工業大学 大山義年教授、化学工学）において、深部培養装置を備えたペニシリン生産用のパイロットプラントが検討されていた最中のことであった。

使用された培養タンクは、自社で設計・製造されたと記録^{13,14)}されており、当時の東洋レーヨン技術陣の優秀性がうかがえる（GHQの評価¹⁵⁾：The engineering proficiency of the Toyo Rayon people in regard to this project is clearly superior to all others so far contacted.）。

東洋レーヨンで設計・製造された深部培養用タンクの設計図は行方不明となっていたが、八木澤守正氏の情報（私信）に基づいて調査した結果、その設計図は八木澤守正氏（日本ペニシリン学術協議会幹事：故人）所蔵で、八木澤守正氏により東レに寄贈され、東レ総合研修センター（静岡県三島市）に保管されていた。この深部培養用タンクの設計図は、日本における最初のものであろうと思われる。

以下、東洋レーヨンで最初に使用された深部培養用タンクの主な内容について説明する^{13,14)}。

- (1) 培養タンク：タンク容量300 L（実働容量：200 L）、高さ1.7 m × 横φ0.5 m（設計図より）、材質は鋳鋼製5 kg 耐圧、タンク内部観察用サイトグラス2個設

置. タンクの外側にジャケットを設置. 邪魔板は設置なし.

- (2) タンク内攪拌器: 攪拌翼は4枚羽のプロペラ上下2段 (スパージャー直上に0.4 mの翼, 0.5 m上方に0.3 mの翼) を取り付け. 攪拌数150 rpm.
- (3) スパージャー: タンクの基底部にパイプ (径0.25 mの環状の管) を導入し, これに細孔を有する噴出器 (8個) を上向きに連結. それぞれに3/32インチの小孔11を開け, 環状管の下方には所々径4~5 mmの孔を空けてある.
- (4) 排気パイプ: 本パイプの管壁よりの雑菌侵入防止のため, パイプの中途にジャケットを附し, 常にスチームを通して加熱殺菌する. 本パイプの枝分かれに流量計 (硝子製オリフィス型) を設置.
- (5) 接種槽 (消泡剤添加槽): 全容量2 L (ジャケット付). 接種操作後は, 消泡剤添加槽として使用.
- (6) 空気滅菌器: 空気滅菌器はジャケット付で大小2種 (大は高さ1 m, 12インチのガス管, 綿50 kg, 岩綿7 kgを使用. 小は高さ0.75 m, 6インチのガス管, 綿3 kgを使用) を連結して使用 (大→小へ). 綿の殺菌はスチームにより行う. 殺菌後の綿は, スチームをジャケットに通して乾燥させる (当時, 硝子ウールは取扱不便とある).

東洋レーヨンにおける深部培養によるペニシリン製造の成功は, 我が国における深部培養の先駆をなし, これを契機に, 森永薬品, 萬有製薬, 明治製菓などを含む多くの企業が, 表面培養から深部培養方式に切り替えることになった (深部培養によるペニシリン生産は, 1947年3月から始まったが, 1950年を境に表面培養による生産は姿を消し, すべて深部培養に移行した¹⁰⁾).

表面培養と深部培養について, 梅澤 (濱)^{16,17)} は, 工程図や写真を含む詳細な内容を記している. 本稿と併せて参照されたい.

おわりに

戦後の荒廃した環境の中で, ペニシリン産業は, わずか3, 4年で輸出産業までに成長し, 戦後復興の一役を担うまでになった³⁾. 本稿では割愛したが, その背景には, 深部培養の開発のみならず, 梅澤 (濱)¹⁸⁾, 有馬¹⁹⁾などによる生産菌株の改良や培養条件の改善²⁰⁾があったことを忘れてはならない.

戦後のペニシリン産業から生まれた深部培養は, その後, ストレプトマイシンをはじめとする抗生物質の生産,

アミノ酸・核酸の生産, 各種の酵素生産, 微生物由来の医薬品生産など, 微生物工業の発展に多大な影響を及ぼした.

先人たちの業績を振り返ることは, これから何事においても挑戦しようとする人たち, 特に若い方々に大きなヒントや刺激となるに違いない (温故知新).

謝 辞

本稿をまとめるにあたり, 貴重な資料のご提供やご助言を賜りました. 堀田国元氏 (元国立感染症研究所生物活性物質部第四研究室室長), 八木澤守正氏 (元慶應義塾大学薬学部教授), ならびに武山高之氏 (元東レ (株)) に大変お世話になりました. ここに感謝の意を表します.

文 献

- 1) 角田房子: 碧素・日本ペニシリン物語, 新潮社 (1978).
- 2) 稲垣晴彦 (編著): 碧素 国産ペニシリン開発の旗振 稲垣軍医少佐と一高生学徒動員, 日経事業出版センター (2005).
- 3) 堀田国元: Jpn. J. Antibiot., **63**, 179 (2010).
- 4) Kiese, M.: *Klin. Wochenschr.*, **22**, 505 (1943).
- 5) 文部省科学局調査課: 科学, **14**, 256 (1944).
- 6) 出月三郎: 大東亜戦争陸軍衛生史/2/戦傷外科総論, p. 273, 陸上自衛隊衛生学校 (1969).
- 7) 森永製菓編: 森永製菓 100年史, 年表 p. 9, 森永製菓 (2000).
- 8) 鈴木文亮 (発行): ペニシリンの歩み, p. 13, 日本ペニシリン協会 (1961).
- 9) 武田敬一 (武田晴人 監修): ペニシリン産業事始, 丸善プラネット (2007).
- 10) Yagisawa, M. *et al.*: Jpn. J. History Pharm., **51**, 18 (2016).
- 11) 社史編集委員会: 東洋レーヨン社史, p. 440, 東洋レーヨン (1954).
- 12) 日本経済史研究所: 東レ70年史, p. 229, 東レ (1997).
- 13) 日本ペニシリン學術協議會記事 (VI): ペニシリン, **I**, 406 (1947).
- 14) 吉田皆藏, 青木俊和: ペニシリン, **I**, 487 (1947).
- 15) GHQ: Public Health and Welfare Weekly Bulletin 復刻資料, wb4701.pdf, p. 38. <http://www.rekishow.org/GHQ-PHW/material.html> (2018/8/10).
- 16) 梅澤濱夫: 自然, **3**(1), 2 (1948).
- 17) 梅澤濱夫: 自然, **3**(2), 2 (1948).
- 18) 梅沢浜夫*, 竹内富雄: J. Penicillin, **1**, 467 (1947).
- 19) 有馬 啓, 小笠原長宏: J. Antibiot., **4**, 281 (1951).
- 20) 梅澤濱夫: ペニシリンとストレプトマイシン, p. 39, 中央公論社 (1949).

* 出版された表記に合わせて記載しています.