

創立 60 周年記念講演会講演要旨

アミノ酸醸酵工業——その生い立ちと現況

木下 祝郎

協和醸酵工業株式会社相談役、前会長、

前社長

日本農芸化学会元副会長



日本農芸化学会 60 周年の記念すべきこの日に皆々様にお話する機会を与えられましたことは誠に光栄に存じます。

私は一産業人の立場から日本で始まり、日本で育ち、断然世界をリードするまでに育ったアミノ酸醸酵工業の生い立ちを振り返り、今日の発展に至るまでの経過を個人的体験を交えお話し御参考になればと存じます。

私は昭和 21 年 5 月大陸戦線より復帰し協和醸酵の前身の会社に務めることになりましたが、その会社の創業者である加藤辨三郎社長は三つの大きなテーマを私に与えました。

その一つは日本の亡国病といわれた肺結核撲滅のため、米国で開発中といわれたストレプトマイシンの生産、第二は奇蹟の薬ペニシリンの生産、第三は日本人栄養改善のため、良質の蛋白質の生産技術の開発でありました。思いもよらぬ大テーマに途方に暮れたというのが偽らぬ実感でした。

ペニシリンのほうは昭和 21 年 11 月に米国より Foster 博士の来日により、日本のペニシリン工業は燎原の火のごとき勢いで発展しましたが、一方、ストレプトマイシンの国産化はなかなかはかばかしくなく、結局昭和 26 年米国のメルク社より技術導入することとなり、明治製菓社と 2 社でこの工業化を行うこととなりました。また、一方、アセトン・ブタノール醸酵の工業化等に忙殺されて約 10 年が経ち、今一つのテーマすなわち蛋白の問題が棚上げになっていました。種々な問題が一段落し、そろそろこの問題をと考えていましたがむしろ蛋白の素材であるアミノ酸の生産のほうへと問題を拡大解釈してみることにしました。

現実に味の素社がグルタミン酸ソーダの販売で高収益を挙げておられたことも大きな魅力となったことは否めません。

当時の研究の主流は、二段法と呼ばれるものであって

α -ケトグルタル酸に他のアミノ酸のアミノ基をトランスマニナーゼの作用でアミノ基導入する方法がありました。

しかし、この方法はグルタミン酸生産のため別のアミノ酸を用意せねばならぬといった矛盾に突き当ります。

さて、微生物は糖と NH₃ から自己増殖しているわけでこのことはアミノ酸の生合成能を本来持っていることに外なりません。

しかし、ある特定のアミノ酸のみを過剰生産しつつ菌体外に分泌するかどうかという問題になりますと、そのような不利なことを菌はやりそうもないと考えられたのです。

ちょうどそのころ（昭和 30 年の暮）鶴高重三君が米国留学より帰国してまいり何か夢のある研究をということでこの問題に取り組んでもらうこととしました。彼は米国で学んだ知識をフルに活用し効率のよいスクリーニング法を考案し短時日にグルタミン酸生産菌の第一号菌 No. 534 の存在を発見しました。本菌は液体振盪培養で 10.4 mg/ml の生産が確認され、これはまさに驚くべき著量でありました。

これに力を得て工業化の可否を探るため、培養の基礎研究を行うグループを編成し田中勝宣君をリーダーにしました。

51 ジャーによる田中君らの研究により培地をエンリッチさせる必要を認め、エンリッチしますと菌の生育は改善されますが肝心なグルタミン酸の生産がきわめて不良であるという困った問題がきました。そこで改めて菌の栄養要求性を試験しましたところ、ビオチン要求株であることが判明し、グルタミン酸の生産は強くビオチン濃度に依存性を示すことが判明しました。

このビオチンの役割はグルタミン酸醸酵の工業化のうえできわめて重要な発見であります多数のグルタミン

酸生産菌の共通な性格の一つであることが後ほど判明しました。続いて工場におけるパイロットテストに入ることになり、2 ton, 10 ton 等のタンクを用いて各種の培養条件や精製法の検討に移り約半年が経過しました。どうやら工業化の目途を得て昭和 31 年 9 月中旬に新聞発表が行われましたところ、学・産両方向に大きな反響が巻き起こりました。

学界関係では「アミノ酸醸酵に関する基礎的研究」というテーマで坂口謹一郎、朝井勇宜両教授を代表とする全国的研究が推進されることになり、この研究組織のお陰でアミノ酸醸酵は幅の広いかつ質の高い研究が続々と始めました。

また、学界と産業界の研究者間の連繋を密にし基礎応用両面の開発を促進するため「アミノ酸集談会」が発足し、機関誌 “Amino Acids, 発酵と代謝” が発刊される運びとなりました。日本農芸化学会では「アミノ酸醸酵」のシンポジウムを長年開催し非常な盛会を続けました。

この初期のころの研究の動向はアミノ酸生産菌株の分離や分類学的研究、アミノ酸蓄積と分泌のメカニズム、ビオチンの生理学的意義といった研究とともに新しい手法としてアミノ酸生合成上の分路を遮断する目的で各種のアミノ酸要求変異株の造成が行われこれがしばしば成功をもたらしました。

例をあげると、中山 清君は No. 534 に変異を与えるモセリン要求株を造成しますとこれがリシンの生産株となること、また鶴高君は同じく No. 534 菌のアルギニン要求株を造成しオルニチンの生産株を得ました。

このように栄養要求株を造成し、その栄養素を制限することにより菌の代謝の流れを望む方向に誘導できる事実が次々と判明しこのような手法は「代謝制御の醸酵」と呼ばれるようになりました。変異株もさまざまな変異株が造成されるようになり、芸の細い研究が展開されてきました。

さてグルタミン酸製造の工業化のほうの話を申し上げますと、パイロットの目途もついて昭和 31 年の暮 120 kl の大型タンクを用い実生産に着手しました。菌の発見以後わずか 10 カ月という超スピードでした。

ところが、それから苦難の連続でして、パイロットと現場生産とはこれほど違うかとその差の大きいに戸惑った次第です。

最大の問題は物量の大きさでした。パイロットではちょっとしたミスでも修正ができますが、物量が大きくなるとそれはゆきません。さまざまなトラブルを経験し生産全工程を再検討する必要が生じた苦い経験を味わいま

した。

この経験に鑑みやり直しが効かぬという辛い立場の生産現場の技術者諸氏に対し研究者諸氏の深い御理解をお願いしたいと思います。

さて、程なく技術輸出を望む会社が現れ始め、私どもはメルク社と契約することとなりました。私どもはストレプトマイシンの国産化に敗れ高い技術料を支払わされた苦い思いがありました。今回はそれを見事に跳ね返したというわけで溜飲の下がる思いがいたしました。しかし残念ながらと申しますかあるいはさすがメルクだと感心させられ一本取られたことが発生しました。

それはビオチンの問題がありました。メルクの人たちはペニシリンを添加することによりビオチン依存性を解除できることを発見しました。この発見により糖蜜という安価な工業原料が使えるようになり、グルタミン酸の生産量は飛躍的に伸びることとなりました。

このような技術輸出の場合、相手会社は特許権の保護を条件とするのが一般であり、微生物を発明の要件としている場合一番頭の痛い問題です。ところが、この問題がまもなく起きた米国で二社が醸酵法でこの製造を開始しました。私どもは止むを得ずこの二社に対し特許侵害による生産中止命令を米国法廷に申請しました。

私どもはメルク社と相談のうえ、特許弁護士を依頼しました。そのなかの一人が私どもの発明の予備調査のため来日されたのですが、驚いたことにこの方は醸酵には全く素人の方でしたがこの方の猛勉強振りには舌を巻くものがあり、程なく私どもの膨大な研究記録を記憶してしまわれたのです。

ここで日米特許法の基本的な相違を紹介しますと、日本の発明は「先願主義」と呼ばれ米国は「先発明主義」と呼ばれる相異があり、裁判上では侵害の事実の証明すなわち举証責任は日本では原告側にありとするに対し、米国では一種の予審制度があり原告も被告も自己の発明を実証する全資料を相互に交換するというやり方で大変公平なやり方です。

私は発明の当事者として相手側の弁護士から尋問を受ける訳で初めは背筋が寒くなる思いがしました。尋問は巧妙に仕組まれておりしばしば、窮地に立つ思いがしました。もちろん当方も相手側を尋問いたしました。紛争は 4 年間続き、結局私どもの主張が通り損害賠償をもらうことで決着ましたが、このために費した努力と経費は馬鹿にならぬものでした。

発明を守ることは発明をすることよりも難しいというのが実感でした。

今後、皆々様の技術が海外にゆく場合の何かの御参考

までにと経験の一部を申し述べた次第です。

アミノ酸の中で現在世界で最も多く生産されているのがグルタミン酸ソーダであり、約 30 万 ton と推定されその全部が醸酵法であるといってよいと思われます。次に多いのがリジンで 5~6 万 ton で現在急速に伸びつつあります。アルギニン、スレオニン、トリプトファン、フェニールアラニン、アスパラギン酸等も年々需要が増えていますが、それぞれ約百 ton 程度と思われます。

近年のバイオテクノロジーの進歩によるアミノ酸醸酵

の進歩につきましては田辺製薬、味の素社、ならびに私どもの会社の研究動向につきましては講演会場では述べましたが、本稿では誌面の関係上割愛させていただきます。

最後に日本のアミノ酸工業の今日の隆昌の基は、学界先達の先見の明による全国的研究活動の発掘と産業界の懸命な努力の結果の賜であり、この研究や開発に従事された延数千人にも及ぶ方々の汗の結晶であることに思いをいたし、厚く感謝の意を表したく思います。