

研究資料

## 酪農学園関連会社におけるペニシリン製造の歴史

田村 豊\*

History of penicillin production at an affiliated companies of Rakuno Gakuen

Yutaka TAMURA\*

(Accepted 8 December 2020)

### 1. はじめに

初めて動物分野で使用された抗菌薬はサルファ剤であるプロントジル (prontosil) と言われている<sup>1)</sup>。また、1941年にはペプチド系抗生物質であるグラミシジン (gramicidin) が牛の乳房炎の治療に初めて使われたことが報告された<sup>2)</sup>。しかし、毒性が強いことや溶血作用を示し、連鎖球菌には有効であるものの乳房炎の主な原因菌である黄色ブドウ球菌に対する作用が弱く実用化に至らなかった。以後、ペニシリン (penicillin) を始めとする各種抗菌薬が開発され、抗菌薬は家畜の細菌感染症の治療や成長促進を目的として広く使用された結果、安価で安全な畜産物の安定供給に多大な貢献をしてきた。反面、家畜に対して各種の抗菌薬が繁用されるのに伴い、薬剤耐性菌の出現という新たな問題に直面することになった。特に、家畜に対して抗菌薬が使われることにより薬剤耐性菌が選択され、新たに出現した薬剤耐性菌が食物連鎖を介してヒトへ伝播し、ヒトの感染症治療を困難にするとの潜在的な危険性に対してである。この問題の原点になったのは、1928年に英国の細菌学者であったフレミング (Fleming) により、最初の抗生物質であるペニシリンの発見<sup>3)</sup>に遡ることができる。その後、フローリー (Florey) とチェーン (Chain) によってペニシリンの精製が行われ、細菌感染症治療の特効薬として広く使用されることになった<sup>4)</sup>。なお、動物分野におけるペニシリンの応用は、1944年に黄色ブドウ球菌や連鎖球菌による牛の乳房炎の治療で著効を示したことが最初の報告である<sup>5)</sup>。

薬剤耐性菌の出現要因として重要なのは、抗菌薬

の誤用と過剰使用であると言われている。つまり、抗菌薬をヒトや動物に対して不適切に使用することであり、抗菌薬の開発・普及による使用量の増加と薬剤耐性菌の出現には密接な関連性がある<sup>6)</sup>。したがって、わが国の薬剤耐性菌問題の引き金となったのは、間違いなく日本におけるペニシリンの開発と製造の歴史に深く関わっている。

一方、酪農学園大学獣医学群では医療における薬剤耐性菌問題を背景として、積極的に抗菌薬や薬剤耐性菌に係る教育・研究活動を推進し、他大学が追従できない特徴的な獣医学教育を進める中で、薬剤耐性菌対策の直接的な担い手となる次世代の獣医師や動物看護師の育成に努力している。しかし、日本における黎明期のペニシリン製造や普及に酪農学園関連会社が深く関わっていたとの事実は、歴史の闇に深く埋もれて学内外の関係者でもほとんど知られておらず、大学の公的な記録にも残されていない。

ペニシリン事業から撤退して半世紀以上が過ぎ、当時を知る関係者がほとんどいない状況から、断片的な記録が残る今こそ歴史的事実を紡ぎ、後世の酪農学園に関連する人たちに記録として残すことは意義あることと考えた。そこで酪農学園関連会社におけるペニシリン製造の歴史を当時の国内外での状況を加えて振り返り、現在の酪農学園大学における抗菌薬や薬剤耐性菌の教育・研究活動の源流を紹介したい。

### 2. ペニシリンの基礎

#### (1) 発見の経緯

1928年にロンドン大学セント・メアリー病院医学部に勤務していたフレミングは、黄色ブドウ球菌を

\* 酪農学園大学動物薬教育研究センター  
Center for Veterinary Drug Development  
Rakuno Gakuen University, Ebetsu, Hokkaido, 069-8501 Japan.

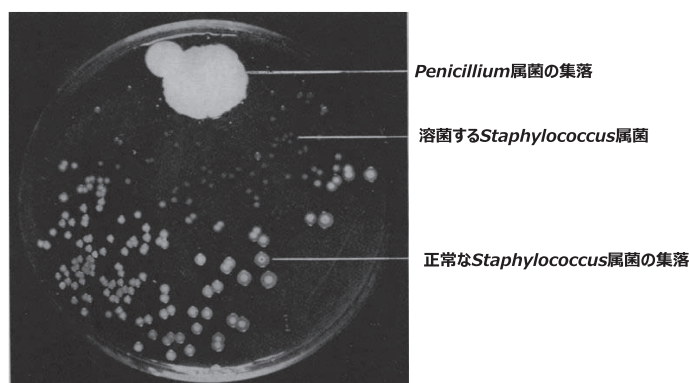


図1. *Penicillium* 属菌の集落近くで溶菌するブドウ球菌<sup>3)</sup>

接種した寒天平板に青かび (*Penicillium notatum*) が夾雑し、その集落周囲に黄色ブドウ球菌の発育阻止帯を形成する現象を発見した (図1)<sup>3)</sup>。そこでフレミングはカビが黄色ブドウ球菌を殺菌する作用のある物質を産生すると考え、カビの学名に因んでペニシリンと命名した。しかし、培地中のペニシリンの含有量は少なく、安定性にも問題があったため、臨床応用には至らなかった。その後、1940年にフローリーとチェーンによって培養液の中からペニシリンの単離に成功し、実験動物による臨床効果が確認されたことから「ペニシリンの再発見」とも呼ばれた<sup>4)</sup>。実際に人体に広く使用されたのは1942年であった。時に第二次世界大戦中であり、死に至ることも多い戦場での外傷による細菌感染症に有効な医薬品として脚光を浴びた。しかし、フローリーらは戦場同然の英国での開発を諦め、フレミングが分離したペニシリン産生株をもってアメリカで製剤開発を行った。1945年には効率よくペニシリンを産生する菌株の探索が進むとともに、培養法や製造法などが改良され、民間での大量製造が可能となった。これらのペニシリンの発見と臨床応用に対して、1945年にフレミングとフローリーとチェーンの3名にノーベル生理学・医学賞が授与された。なお、フレミングはペニシリンの発見に先立つ1922年に自らのクシャミから唾液に含まれ抗菌活性を示す酵素であるリゾチーム (lysozyme) を発見している<sup>7)</sup>。しかし、リゾチームには感染症を治療させるほどの抗菌力がなく、医薬品としての応用に至らなかった。

## (2) 抗菌作用

ペニシリンは化学構造から $\beta$ -ラクタム系抗生物質に分類されている。 $\beta$ -ラクタムとは窒素原子がカルボニルの $\beta$ 炭素に結合したもので、この基本構造を保有するペニシリン系やセファロスポリン系な

ど多数の抗生物質が知られている。そもそもフレミングの発見したペニシリンは、いろいろな種類のペニシリンの混合物であったが、収量、活性、安定性の面でペニシリンG (ベンジルペニシリン) が抗菌薬として最も優れており、現在も臨床に応用されている。

ペニシリンの作用は真正細菌の細胞壁の主成分であるペプチドグリカン合成を阻害する酵素 (penicillin binding protein: PBP) と結合し、その活性を阻害することである。その結果、細菌はペプチドグリカンを合成できなくなり、その分裂に伴って細胞壁も薄くなって外液との浸透圧の差によって細胞内に外液が流入し、最終的に殺菌作用を示す。ヒトを含めた真核細胞にはペプチドグリカンが存在しないため、ペニシリンは真正細菌に対する選択毒性が高く、ヒトに対する毒性は低い。初期のペニシリンはブドウ球菌を代表とするグラム陽性菌と一部のグラム陰性球菌に対して強い殺菌作用を示すものの、大腸菌を代表とするグラム陰性桿菌に対しての作用が弱い。当初日本では戦場での外傷による黄色ブドウ球菌感染症に利用しようとした。しかし、実際には部隊営内居住の下士官や補充兵などの一般患者の細菌感染症発生状況<sup>8)</sup>を見ると、新患総数の5.3%は性病患者であり、特にその内の60%が淋病に罹患していたことから、皮肉にも初期には戦場での利用よりは淋病治療に用いられたようである。

## (3) 有効性と安全性

現在、人体用の「注射用ペニシリンGカリウム」はほとんど使われておらず、2018年の統計を見ると $\beta$ -ラクタマーゼ感受性ペニシリンとして1.3t程度である<sup>9)</sup>。その適応菌種はブドウ球菌、連鎖球菌、肺炎球菌、腸球菌、淋菌、髄膜炎菌、ジフテリア菌、炭疽菌、放線菌、破傷風菌、ガス壊疽菌群、回帰熱

ボレリア、ワイル病レプトスピラ、鼠咬症スピリルム、梅毒トレポネーマと多種にわたり、適応症として、敗血症、感染性心内膜炎、表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、乳腺炎、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、膿胸、慢性呼吸器病変の二次感染、淋菌感染症、化膿性髄膜炎、中耳炎、副鼻腔炎、猩紅熱、炭疽、ジフテリア、鼠咬症、破傷風、ガス壊疽、放線菌症、回帰熱、ワイル病、梅毒となっている。しかし、今はこれらの感染症に対して薬剤耐性菌の問題もあり、主に他の有効な抗菌薬が使われている。一方、動物用としては人体用とほぼ同じく1951年に注射用ペニシリンGが承認され<sup>10)</sup>、動物の細菌感染症の治療に広く用いられている。2018年度の統計<sup>9)</sup>によれば全動物用抗菌薬の販売量は原末換算量として827.1tで、動物用ペニシリン系薬の販売量は107.3t(13.0%)であった。その内、ベンジルペニシリンカリウムの販売量は49.7kgで、ベンジルペニシリンプロカインで20.4tであり、今なお重要な抗菌薬として使用されている。現在の「動物用懸濁水性プロカインペニシリンG」の有効菌種は、ブドウ球菌、連鎖球菌、コリネバクテリウム、豚丹毒菌、ヘモフィルス、パスツレラとなっており、適応症も牛：肺炎、気腫疽、放線菌症、乳房炎、術後感染症の予防で、馬：腺疫、精のう炎、骨膜骨髄炎で、豚：肺炎、豚丹毒、創傷感染となっている。

ペニシリンは安全性の高い抗菌薬であるが、副作用として人体で下痢、吐き気、食欲不振などの消化器症状が現れることがある。また、希にアナフィラキシー・ショックや偽膜性大腸炎が知られている。動物では、希にアナフィラキシー・ショックを起こし、馬でプロカインによる中枢神経系の副作用が起こることが知られている。

#### (4) 耐性菌

薬剤耐性菌とは、細菌が突然変異や他の細菌から遺伝情報を獲得することにより、感染症治療のための抗菌薬に抵抗性を示す細菌のことをいう。初期に出現したペニシリン耐性菌は、ペニシリナーゼという $\beta$ -ラクタム環を加水分解し、開裂させる酵素を産生することでペニシリンに耐性となった。ペニシリナーゼをコードする遺伝子は、染色体とは別に独立して存在するプラスミド上にあり、バクテリオファージを介して菌株間に拡散した。ペニシリン耐性菌はペニシリンが汎用されるようになって臨床現場からしばしば分離されるようになった。1941年に初めて人体での臨床効果が確認され、1942年には

ヒトの細菌感染症の治療に汎用された。ところが興味深いことに、最初のペニシリン耐性黄色ブドウ球菌が分離されたのは1940年といわれ、ペニシリンが盛んに細菌感染症の治療に使われる以前であった。この理由は後年薬剤耐性遺伝子の由来が抗生物質産生菌のゲノム上にあるとの報告から明らかにされた<sup>11)</sup>。つまり、抗生物質産生菌は自ら産生する抗生物質から生残する機構を本来保持して生命を維持している。新規の抗生物質が臨床応用される以前の、抗生物質産生菌が地球上に出現した時にはすでに少数ながら薬剤耐性菌が地球上に生息していることを示している。抗生物質の乱用は、薬剤耐性菌の選択・増殖を促進し容易に蔓延へと進展する。フレミングは1945年のノーベル賞受賞講演の中で、「ペニシリンが商店で誰でも買うことができる時代が来るかもしれない。そのとき、無知な人が必要量以下の用量で内服して、体内の微生物に非致死量の薬剤を暴露させることで、薬剤耐性菌を生み出してしまう恐れがある。」と述べ、ペニシリン耐性菌の蔓延を予言した<sup>12)</sup>。抗菌薬の適正使用の重要性を述べたのは、実は最初の抗生物質の発見者であるフレミング自身であった。

### 3. 日本におけるペニシリン開発の歴史

#### (1) ペニシリン開発の黎明期

陸軍当局は傷病兵に対する有効な治療薬として期待される海外でのペニシリンの開発研究に強い関心を寄せていた。そこで同盟国であったドイツにおいて学術情報の収集に当たっていた文部省科学局の事務官である犬丸秀雄から、ペニシリンに関する詳細な情報(キーゼ(Kiese)の総説)<sup>13)</sup>が1943年秋に潜水艦により極秘に日本へもたらされた<sup>14)</sup>。日本に運んだのは当時ドイツ軍に占領されたフランス領のブレスト軍港を出港した遣独潜水艦作戦で、戦略物資や人材を輸送した伊号第八潜水艦(内野信二艦長)ともいわれている<sup>15)</sup>。文部省からドイツ語で書かれたキーゼの総説を受け取ったのは、たまたま訪問していた陸軍軍医学校の稲垣克彦軍医少佐であった。当時、稲垣克彦は陸軍軍医学校に研究部を創設し、旧制第一高等学校(一高)や東京大学を卒業した同年代の基礎医学の梅澤浜夫(東京大学医学部助手)、コロイド化学の佐藤弘一(根津化学研究所)、臨床医学の鳥居敏雄(東京大学医学部助手)、推計学の増山元三郎(中央气象台技師)の4名と自由闊達に意見を交換する研究会を開催しており、1943年12月21日の研究会でキーゼの総説を紹介した。ペニシリンは参加者の興味を引き、今後、研究会のテーマとす

ることが決まり、微生物の産生する抗菌性物質に多大な関心を持っていた梅澤浜夫が翻訳することになった。翌年1月5日に翻訳を受け取った稲垣克彦は研究の必要性について陸軍医務局に意見を具申した。折しも1943年は中東訪問中の英国首相のチャーチルが重度の肺炎に罹患し、生死の境をさまよったところ、ペニシリンにより一命を取り留めたとのニュースが世界中を駆け巡った（朝日新聞、1944年1月27日）。しかし、実際には誤報でペニシリンではなくサルファ剤であったものの、このニュースがペニシリンの有効性を世界に広く知らしめることとなった。戦争の継続を模索する日本軍大本営もこの情報入手し、奇しくも同じ1944年1月27日に大本営は陸軍大臣依通牒「ペニシリン類化学療法剤の研究」により、戦略上の重要な医薬品として陸軍省の岡田恒吉少将に指示して6か月以内に完成品を製造することを陸軍軍医学校に命令した。戦争で緊縮財政であったにも関わらず、陸軍はペニシリンの開発費として150,000円を拠出した<sup>15)</sup>。内訳は、器具機械及び材料費50,000円、雑給及び雑費90,000円、内国旅費10,000円であった。今の貨幣価値に換算すると途轍もない高額になり、いかに陸軍がペニシリンに期待していたかを窺い知ることができる。

## (2) ペニシリン委員会の設立

1944年2月1日に稲垣克彦を中心に、先の4名を幹事としてペニシリン委員会が組織化され、第一回委員会が開催された。委員長は陸軍軍医学校長三木良英中将であり、ペニシリン開発のために32名の様々な分野を専門とする超一流の学者が委員として出席した。委員会はほぼ毎月開催され、梅澤浜夫の強力なリーダーシップの下、効率的にペニシリンを産生する株を見出し、キーゼの総説に記載された精製ペニシリンの性状と合致するペニシリンが短期間で得られた。第六回委員会終了後の11月16日に記者会見が行われ、陸軍省医務局衛生課長の出月三郎大佐からペニシリンが完成したことを発表した<sup>16)</sup>。短期間で開発に成功したのは、挙国一致体制で医、薬、農、理学等の学際的な関係者が団結して、利害関係を無視して知識の交流や新研究への討論により、難関を突破した成果と言える。ペニシリン委員会では、参加者が得た新たな情報を共有化し、製剤開発に邁進した。委員会の円滑な運営における影の功労者として、稲垣克彦の類まれな調整能力を称賛する声が多い。

基礎試験が終わったことから、次に大量生産のた



図2. 国産第一号となった「碧素アンプル」<sup>16)</sup>

めの研究に移行した。エジプトで発刊された写真雑誌の「パレード」に、ある国のペニシリン工場が掲載（科学朝日に転載）され、大きな牛乳瓶のようなものが林立してミルクプラントに似ていたことから乳業会社に白羽の矢が立った<sup>14)</sup>。また培養に用いる乳糖が容易に入手できるということも理由であった。1944年11月16日に陸軍は森永食糧工業株式会社（現森永製菓株式会社）松崎半三郎社長にペニシリン製造を依頼した。敗戦を意識していた松崎半三郎は、「どうせ経営困難になる。ことによると会社は潰れるかもしれない。ただ潰されてしまうのは能がなさすぎる。この際お国のために万難を排してペニシリンをやろう。」と即座に全面協力を約束した<sup>15)</sup>。11月29日に三島食品工場で試作が開始され、約1ヶ月間でペニシリン精製液を作ることに成功した。なお、その時に製造され現存する唯一の「碧素アンプル」（日本感染症医薬品協会所有）が2019年度重要科学技術史資料（未来科学遺産）に登録された（図2）<sup>16)</sup>。12月7日に陸軍省医務局長が招集した会議において、ペニシリンの和名を“碧素”とすることが決定された。碧素という名称は学徒動員で作業を手伝っていた一高生であった後藤寛によって名付けられた。賞品は当時貴重であった羊羹1本だったという。命名理由としてペニシリンが敵性語であるとともに、フレミングの発見した産生株が入手できない状況にあり、産生されたものがペニシリンと同一物質か確定できないことであった。碧素とはペニシリン産生株を固形培地で培養した時に発する緑色の集落に由来している。1945年5月18日にペニシリン委員会の第九回委員会が開催され、梅澤浜夫から、碧素は粉末状態と無酸素状態で安定であるとの発表があり、基礎的な開発研究がほぼ終了した。ペニシリン委員会は第一回から第九回までの1年4か月間という短期間の活動ながら、ペニシリン

に関する情報も不十分で産生株もない中での研究により、完成品を得るまでに到達したことは、研究参加者の寝食を忘れた努力を考慮しても驚異という以外にない。

(3) ペニシリン生産の工業化と日本ペニシリン協会  
当初のペニシリンの目的であった傷病兵の治療に威力を発揮することなく、1945年9月2日に無条件降伏の調印式が行われ戦争は終結した。しかし、ペニシリンは戦後の医療においても重要な医薬品になるとのことで、ペニシリンの製剤研究は継続された。1946年1月18日に厚生省告示でペニシリンの公定価格が500単位30円と決定し、5月18日に国産ペニシリンの第一号として万有製薬(株)に、第2号として森永食糧工業(株)に厚生省から製造承認が与えられた。戦後日本を占領した連合国軍最高司令官総司令部(GHQ)のマッカーサー(MacArther)最高司令官は、良質のペニシリンを日本が自力生産することを支援するという考えを持っていた。そこで、ペニシリン産業化支援を積極的に進めることを決定し、1946年11月にペニシリン産業化推進指令が発出された<sup>14)</sup>。GHQの政策を実行するに当たって、ペニシリン生産指導のために、米国Merck社のフォスター(Foster)博士を招聘した。フォスターはペニシリン開発に関係している医師・研究者・企業の経営者や技術者と精力的に会議を重ねて指導し、また工場を視察して具体的な技術指導を行った。ペニシリンに関する最先端の知識や技術がGHQの計らいでフォスターにより日本へもたらされた。

1946年7月10日に厚生省主催のペニシリン生産対策協議会において、ペニシリン製造会社の協調連絡を図るために、日本ペニシリン協会の設立が提案された。8月15日にペニシリンの生産及び品質の改善並びに普及を図りペニシリン工業の発展を期すことを目的に社団法人日本ペニシリン協会(現公益財団法人日本感染症医薬品協会)が設立された。また、ペニシリンの研究および製造技術の向上を図ることを目的に、8月26日に日本ペニシリン学術協議会(後の日本抗生物質学術協議会)が設立され、年末には協議会が運営する中央研究所が開設された。なお、中央研究所は建物を新築せず、東京大学農学部農芸化学科や伝染病研究所の既存の研究室を利用するものであった。日本ペニシリン協会の開設時の会員会社は31社であり(表1)<sup>14)</sup>、大量のペニシリン供給体制が整備され、1947年から病院を介してペニシリンは日本中に広まった。つまり、知識も製造用株もないにも係らず英国における人への臨床

表1. 日本ペニシリン協会設立時の会員会社<sup>14)</sup>

万有製薬(株)	ライオン製薬(株)
第一製薬(株)	理研栄養薬品(株)
大日本製薬(株)	三共(株)
郡是製糸(株)	三洋油脂(株)
星製薬(株)	匂坂酵素産業(株)
(株)北海道興農公社	新日本興業(株)
藤沢薬品工業(株)	塩野義製薬(株)
協和産業(株)	昭和製薬(株)
森永薬品(株)	品川電機(株)
三井化学工業(株)	東洋酵母工業(株)
明治産業(株)	多摩川化学(株)
明治乳業(株)	武田薬品工業(株)
中島化学工業(株)	玉屋産業(株)
日新化学工業(株)	鳥居製薬(株)
日本新薬(株)	帝国社農芸化学(株)
大沢乳工業(株)	(合計 31社)

応用に遅れること約5年で追いついたことになる。その後、日本では新規の抗生物質の開発及び生産が著しく発展することになり、細菌感染症の治療法が格段の進歩を遂げ、乳児から高齢者までの全ての年齢層で細菌感染症による死亡率が著しく減少した。

1946年度のペニシリンを製造する企業会社はわずか7社に過ぎなかったが、1947年度には製薬企業のほか繊維、化学工業、醸造などの会社がペニシリン製造に参入し、ペニシリン協会所属企業は75社に及んだ。1947年度上半期の全国生産量は1,068,8830万単位で、前年同期と比較すると60倍に上昇した。隆盛を極めたペニシリン産業も1949年に入るころから製薬業界の情勢は激変し、とりわけペニシリン業界は整理期に直面することになった。一時は医療界の花形としてもはやされたペニシリンも、戦争が終わり各社の生産競争で製造過多となり、1949年4月から小売公定価格が引き下げられた上、ダンピングする会社も続出し、ついに事業を閉鎖する会社も続出した。最盛期であった1948年3月の日本ペニシリン協会の会員会社は75社あったものが、1949年末には32社に減少した。約6割の会社が原価以下で投げ売りするありさまで、利益を上げているのはわずか10社に過ぎないとまで言われた。当然ながら乱立したペニシリン会社は自然淘汰されることになり、ペニシリン産業の隆盛期は終焉を迎えた。この過当競争に生き残った製薬会社が現在のわが国の製薬業界の基盤を担っている。

#### 4. 酪農学園関連会社とペニシリン製造

##### (1) 酪農学園と雪印乳業の沿革<sup>17)</sup>

1923年9月に関東大震災が発生し、日本経済は多

大な打撃を受けた。そのあおりを受けて北海道の酪農農民はまたたく間に窮地に追い込まれていくことになった。その窮状を目の当たりにした黒澤西蔵を中心に、バラバラだった酪農民を協同の力で自らを発展させようと、北海道製酪販売組合を設立した。また、今後の酪農業の発展を担う人材育成を考え、1934年に現在の酪農学園大学のルーツである農村中堅人材と職員養成を目的とした北海道酪農義塾を設立した。その後、機農学校（後の機農高等学校）、酪農学園大学短期大学部を経て酪農学園大学となり、現在の獣医学群と農食環境学群の2学群と獣医学類、獣医保健看護学類、循環農学類、食と健康学類、環境共生学類の5学類の組織に発展した。

一方、北海道製酪販売組合は1941年4月に国策第一主義・公益優先、北方農業建設を理念とした(株)北海道興農公社（興農社）に発展的に移行された。興農社は、食肉加工・皮革事業の強化をはじめ、新たに農産加工・農地改良・種苗、医薬品などの関連事業を推進していくことになった。興農社は1944年12月に陸軍当局の要請によりペニシリン製造を開始した。終戦を迎え国内が混乱する中、1947年に酪農民を中心とする3万人の株主の北海道酪農協同(株)（北酪社）に組織変更し、ペニシリン製造も引き継がれた。これからは酪農民が落ち着いて酪農の経営合理化に精進できるという矢先に、北酪社は1948年2月に「過度経済力集中排除法（排除法）」の指定を受けることになった。そもそも排除法は、財閥解体を実施するための法律で、巨大独占企業を分割するための手続きを定めていた。全くの見当違いと思われるが、乳製品を独占する企業と見られたためと考えられる。排除法の解除を求めた活動の中、1950年に雪印乳業(株)と北海道バター(株)に分割し、医薬品、種苗、皮革、食肉事業の別会社への分離を受け入れた。

ペニシリン製剤を中心とした医薬品部門は300万円の赤字となっており、12月15日付けで資本金1,000万円の雪印薬品工業(株)に分社化して再建を図ることになった<sup>18)</sup>。しかし、ペニシリン製造会社は乱立し、供給過多になるとともに販売価格が急落することにより業績はさらに低迷し、先行きは望めないとの経営判断で1954年に廃業するに至った。

1958年に雪印乳業(株)とクローバー乳業(株)が合併し、雪印乳業(株)となった。2000年に食品衛生史上類を見ない大規模な牛乳による食中毒事件の発生や、2002年の関連会社の牛肉偽装事件の発覚により消費者の反感を招き、長年の実績から築き上げてきた雪印ブランドの信用失墜により、2003年に雪印乳業

(株)から市乳事業が「日本ミルクコミュニティ(株)」へ移行した。その後、2009年に日本ミルクコミュニティ(株)と雪印乳業(株)が経営統合して、共同持株会社の「雪印メグミルク(株)」となった。2011年に雪印メグミルク(株)が日本ミルクコミュニティ(株)および雪印乳業(株)を吸収し、新生「雪印メグミルク(株)」が誕生し現在に至っている。

## (2) 酪農学園関連会社におけるペニシリン製造史

1944年12月に陸軍当局は牛乳を製造する興農社にペニシリンの生産を依頼した。1945年1月にペニシリン委員会の梅澤浜夫、梅澤純夫（梅澤浜夫の兄で有機合成化学者）、稲垣克彦の3名がペニシリンの生産を北海道で実施するため、委員会構成員で北海道大学農学部で遺伝学者である坂村徹教授を訪ねている<sup>15)</sup>。雪印社内報<sup>18)</sup>によれば、その折に興農社を訪問し、梅澤浜夫の直々の指導によりペニシリンの試作が開始されたようである。梅澤浜夫は福井県小浜市生まれであるものの、父親が札幌鉄道病院の院長であり、札幌市立北九条小学校に通われていたことから、北海道に造詣が深かったようである。

1945年11月12日の興農社取締役会において積極的にペニシリン事業を推進することが決定した<sup>19)</sup>。1946年4月に社内に製薬課が設置され、5月には札幌製酪工場の一部と札幌練乳工場の全てをペニシリン製造工場に設備を切り替えている。7月には北海道大学医学部の協力で完全製品の生産に成功している。製品は直ちに厚生省に提出し、日本ペニシリン検定委員会の抗菌力試験で力価10万単位\*と認定された。9月には培地成分である乳糖の精製施設を奈井江工場として本格的に稼働した。11月4日には厚生省から製造承認が下り、ペニシリンの本格的な生産を開始した。

ペニシリンを効率的に生産するため、1946年8月15日に日本ペニシリン協会が設立された。設立当初の会員会社である31社（表1）に、万有製薬(株)や明治乳業(株)とともに興農社が入っている<sup>14,16)</sup>。つまり、わが国でペニシリンの大量生産が開始された時から、間接的ながら酪農学園が製造販売に係っていたことになる。その後、ペニシリンの製造は北酪社に継承された。1948年5月18日に開催された日本

\* ペニシリンの力価は単位で示されている。当初はオックスフォード単位といって、50mlの液体培地に溶かされたペニシリンが、黄色ブドウ球菌の特定の株（日本では寺島株）の発育を完全に阻止する最小量を1単位とした。その後の国際単位はベンジルペニシリンのナトリウム塩の結晶0.6μgを1単位とした。

ペニシリン協会総会において北酪社社長の黒沢西蔵が監事に選任されている<sup>20)</sup>。しかし、医薬品部門は赤字経営となり、1950年12月15日にペニシリン製造は雪印薬品工業(株)に分社化とともに移行されたが、ペニシリン価格が暴落したことなどにより、1954年3月31日に協会を脱会し、会社も廃業した。

### (3) 研究製造指導者 半澤啓二

本格的にペニシリン製造に当たった北酪社において、研究と製造の中心的な役割を演じたのは、当時の技術部長であった半澤啓二であった<sup>21)</sup>。半澤啓二の父は納豆菌の研究で有名な半澤洵（北海道帝国大学名誉教授）であり、長兄の半澤道郎は木材化学を専門とする北海道大学教授という学者一家で育った。自身も1936年に北海道大学農学部農芸化学科を卒業している。同じく農芸化学科出身の先輩で北海道大学農学部教授になられた応用菌学で有名な佐々木西二も北農社の前身である北海道製酪販売組合に一時勤務していたことから、半澤啓二の入社に影響したものと思われる。半澤啓二は家族の影響と考えられるが研究者肌の技術者で、在職中に森山昭と共著の「食品工業の自動制御」(光琳書院)<sup>22)</sup>や、自ら編集を行った「技術史 バター編」(雪印乳業)<sup>23)</sup>や「アイスクリーム・ハンドブック」(光琳書院)<sup>24)</sup>を出版している。また、北海道大学医学部との繋がりも深いものがあり、1948年に北海道大学医学部第3外科教授の奥田義正を代表とする楡林会が編集した「ペニシリンと其の応用」(白都書房)<sup>25)</sup>という専門書の「青黴の培養」という章を執筆しており、ペニシリン製造で得た経験を背景にペニシリン産生株の性状や培養方法を解説している。北海道大学医学部の中でも医学部長で細菌学の教授であった中村豊が早い時期からペニシリンの臨床応用に興味を持っており、興農社でのペニシリンの製造に全面的に協力したようである。

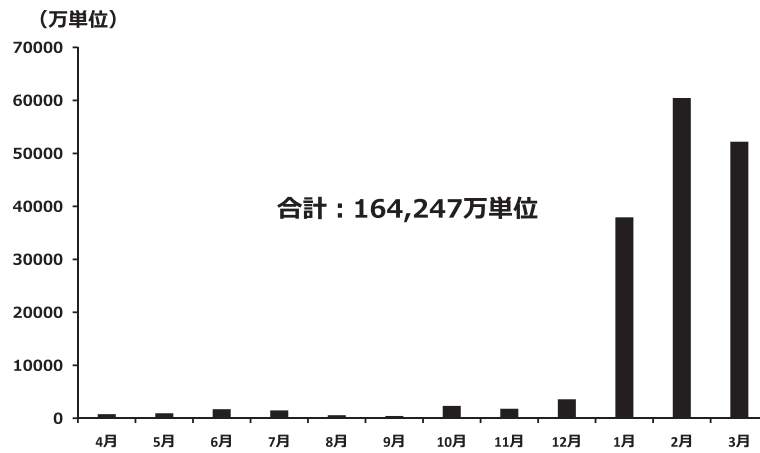
北海道の一乳業会社において、未知である先端の医薬品製造を成し得た原動力を考えた時、半澤啓二を取り巻く多彩な人材に恵まれたことに加えて、自身の研究心にも要因があったものと思われる。新たな技術的な壁に向かって、自身の知的好奇心を満たすことと、製品の社会的な影響を考えて日夜奮闘した姿が思い浮かぶ。並々ならぬ努力によりペニシリン製造を軌道に乗せたものの、実質8年間の稼働で終焉したことは誠に残念に思われる。

### (4) ペニシリン製造の実際

乳製品を製造するときに固形物と分離された副産

物としてホエイ（乳清）が大量に作られ、その中に乳糖が豊富に含まれている。そこで陸軍当局は日本で最大の牛乳生産を誇る北海道で最大の乳業会社に注目したことは容易に想像できる。当初はホエイそのものを培地に混入したものと思われるが、乳糖量が一定せず、ペニシリンの産生量に影響したことも考えられる。その後はホエイから精製した乳糖の一定量を培地に含有させることで安定した生産が可能となった。また、液体培地による大量培養が技術的に困難な状況から、固形培地を使用した培養を考える必要があった。そこで物資不足の中、固形培養が可能な牛乳瓶などのガラス製品が豊富な乳業会社に白羽の矢が立ったものと思われる。ただ、実際には進駐軍用のサイダー瓶（350 ml）で斜面培地を作製し培養を行っていたようで、その後、平型無色培養瓶に変更した<sup>19)</sup>。さらに効率的な生産のためにタンクによる深部（液体）培養に移行し、最終的に5tタンクを使用していた。精製方法についても間接法（炭末法）から力価の非常に高い直接法（溶剤法）に移行した。包装器材ははじめ着色瓶にワクチンの折り返しゴム栓であったものが、医薬品で通常用いられている無色瓶にアルミニウムのシーマー栓となった。

1948年度に入ると製造各社がペニシリンの良質化に向かった。各社の研究の焦点は着色したペニシリンから不純物を取り除き、白色にすることであった。北酪社もいち早くこの研究に着手し、5月末にはペニシリンGの真白い結晶析出に成功している<sup>18)</sup>。8月には体内の血液中に有効濃度を長く維持できる油蠟ペニシリンG（晒蜜蠟を分散させた清製油に懸濁したもの）の試作に成功している。9月には油性ペニシリンGと無定形ペニシリンナトリウム塩（結晶化していない粉末状のもの）、結晶ペニシリンG、ナトリウム塩油蠟ペニシリンも成功した。このころペニシリンの製品規格に、婦人科用座薬、歯科用デンタルポイントおよびペニシリン軟膏も追加されたので、北酪社は秋からペニシリン軟膏の試験製造に入った。ペニシリン生産量は、1946年度に1,860万単位であったものが、1947年度には164,247万単位、1948年度には914,000万単位と急上昇した<sup>18)</sup>。1947年度の月間生産量を見ても、1948年に入ってから安定的に大量生産されている実態がわかる（図3と表2）<sup>19)</sup>。なお、北酪社で製造販売する他の医薬品としては、牛乳を原料とする局方乳糖、ビオレトン、アルブミン、ラクタミン、パンナミンがあった（表2）。分社後にペニシリンの穴埋めにペニシリン軟膏や他の牛乳由来製品に生産が移行し

図3. 1947年度ペニシリン生産実績<sup>19)</sup>表2. 北海道酪農協同(株)の薬品生産実績<sup>19)</sup>

品目	単位	1948年度	1949年度	1950年度*
ペニシリン	億単位	91	199	118
プロカイン塩	億単位	-	306	41
ペニシリン軟膏	Kg	-	1,419	2,188
精製乳糖	Kg	15,726	-	27,000
粗製乳糖	Kg	53,938	52,516	56,784
ピオトレン	Kg	15,046	-	-
アルブミン	Kg	17,199	12,974	13,982
ラクトミン	Kg	-	-	9,000
パンナミン	L	-	-	2,454

\* 1950年度は12月15日に分社化するまでの9か月分の合計



図4. 「雪印ペニシリン目薬」の新聞広告

ている。また、1952年にはペニシリン目薬（図4）を販売するも業績が改善することはなかった。

北酪社の概要（表3）について日本ペニシリン協会会員工場実態録<sup>21)</sup>から見てみると、資本金3,000

表3. 北海道酪農協同(株)でのペニシリン製造<sup>21)</sup>

・資本金：3,000万円
・従業員数：総数625名（工場：80名）
・ペニシリン製造設備資金：500万円
・社長：黒澤西蔵
・重役：塩野谷平蔵，佐藤貢，瀬尾俊三，青山永，板垣信之，佐治正，鈴木博
・研究製造指導者：半澤啓二
・工場：札幌製酪工場（札幌市北7条東11丁目393） 600坪，300Lタンク 3基
・研究開始：1944年12月
・製造許可：1946年11月4日
・製造開始：1947年1月1日
・生産量：1947年度 164,247万単位 1948年度 914,000万単位

万円で社長が黒澤西蔵であり、重役として塩野谷平蔵，佐藤貢，瀬尾俊三，青山永，板垣信之，佐治正，鈴木博の名前が連なっている。所在地は本社と工場が現在のJR苗穂駅北側のすぐ前にあった。従業員



総数は625名で80名がペニシリン工場に勤務しており25名が技術者であった。ペニシリンは札幌製酪工場で製造しており、研究製造指導者は先に述べた半澤啓二であった。工場は1948年3月現在で仕込室(80坪)、培養室(84坪)、精製室(40坪)、乾燥室(20坪)、検定室(20坪)、その他(351坪)となっており、9月末までに培養室(80坪)を増設した。平板培養量は1日500Lで1か月(25日稼働)12,500Lの培養規模であった。業界に占める地位は、1947年度の製造量によると27社中13位の中堅企業であった<sup>18)</sup>。1949年3月に米国式5tタンクを4基新設し、平板培養から液体培養に変更することにより大量生産に乗り出したものの、8月になると主要原料の輸入が途絶え、折角の量産設備も十分に機能を発揮できず、操業の短縮を迫られた。それでも1949年度のペニシリン生産量は1,987,000万単位となった。生産されたペニシリンを効率的に販売するため、1949年9月13日には東京支店に薬品課を設けて積極的に販売を強化した。また、11月4日と5日に能力協会による精細な製薬工場診断の実態調査を実施し、診断により指摘された欠陥の改善に努めた。この他、1947年から研究開発を進めてきた栄養注射剤のパンナミンが1949年に完成した。パンナミンはカゼインを主成分とし、脱脂粉乳の高度利用という点で期待された。しかし、いずれの医薬品の販売業績は期待通りに向上せず、1950年12月に分社化により誕生した雪印薬品工業(株)は1954年3月に短期間で廃業となった。ここで酪農学園関連会社によるペニシリン製造の歴史を終えた。

## 5. おわりに

製造株も無く製造方法も分からないままに、短期間で欧米と遜色がない医薬品の開発に成功した日本のペニシリン開発の歴史に興味を持ち、関係者の聞き取りや歴史資料を調べていた。その時偶然に見た日本ペニシリン協会加盟会社の一覧表(表1)に興農社の名前を見た時の興奮を忘れることができない。当時、私自身が抗菌薬や薬剤耐性菌の教育・研究に力を注いでいた時期とも一致し、この発見を契機に酪農学園関連会社におけるペニシリン製造の歴史を詳しく調べることになった。この歴史的な事実は、現在の雪印メグミルク(株)でも僅かな記録が残されているに過ぎない。その最大の理由は、ペニシリン製造を担った最後の関連会社である雪印薬品工業(株)が短期間で廃業したことで歴史的な資料が散逸したことである。またペニシリン製造から70年以上経過し、直接的に係わった関係者から話を聞けない

ことも残念であった。

今、8年間に亘った酪農学園関連会社におけるペニシリン製造の歴史を振り返ってみると、全くの新規事業で挑戦とも思えるペニシリン製造に至った理由として先ず思い浮かぶのは、戦時下の陸軍当局の直々の要請であったことである。日本の将来の存亡に深く関係するという依頼に対して、国益を重んじる興農社は無碍に断るという選択肢は無かったものと考えられる。また、ペニシリン産生株の培養に必要な乳糖が容易に入手できる環境であったことも決断の後押しをしたのだろう。当時、興農社は組合組織から民間企業に移行した直後であり、企業経営を安定化させるために乳業以外の様々な関連分野に多角的に取り組んでいる最中であり、国策ともいえるペニシリン製造に社運を賭けたとも考えられる。さらにペニシリン開発を決断させた理由としては、伝統的に醗酵分野で人材の豊富な応用菌学と、ペニシリンの臨床応用に熱心な医学者を擁する北海道大学の全面的な協力を得たことも見逃せない。いずれにしても、いくつかの偶然が重なり酪農学園関連会社におけるペニシリン製造を強力に推進したことは間違いない。短期間であったものの食品専門会社が異分野で全く経験のない先端的な医薬品の開発や改良に取り組んだペニシリン事業は、以後の雪印関連企業における技術的な基盤を形成し、その精神は今も新製品の開発や既存製品の製造の効率化に生き続けていると思われる。

一方、2015年に世界保健機関(WHO)が提唱し、その後、世界各国の薬剤耐性菌対策の基本的な考えとなったものにOne Healthがある<sup>26)</sup>。One Healthとは、ヒト、動物、環境の健康は密接に関連しており、それぞれの健康を維持していくには、どの一つの健康も欠くことができないとの認識に立ち、それぞれの健康を担う関係者が緊密な協力関係を構築することにより、これらの3者の健康を維持・推進していこうとする考えである。薬剤耐性菌もヒト、動物、環境の間で循環しており、伝播経路を明らかにして経路を遮断することを念頭に各種対策が検討されている。ところで、酪農学園大学の創設者である黒澤西蔵は、農業は天地人の合作によって人間の生命の糧を生み出す聖業であることから、ヒトと自然が共生し、物質やエネルギーが循環するシステムである循環農法を提唱し循環農法図に表した<sup>17)</sup>。これはまさしくOne Healthの思想そのもので、現在考えられている薬剤耐性菌の伝播経路そのものであり、80年以上前に創案された先見性と普遍性にただただ驚かされる。

現在、薬剤耐性菌がヒトのみならず動物にも蔓延しており、その制御が国際的にも国内的にも精力的に進められている。酪農学園大学獣医学群では、精力的に薬剤耐性菌に係る調査・研究を推進し、その制御法を開発することを最終目標に、教員、大学院生、ゼミ所属学生が心を一つにして熱心に取り組んでいる。抗菌薬を製造・販売することは間違いなく薬剤耐性菌の蔓延に積極的に加担したことは疑いのない事実である。その歴史的背景から薬剤耐性菌対策に深くかかわり、薬剤耐性菌制御法を教育・研究することは、One Healthとも通じる循環農法を実践することを建学の精神とする酪農学園大学の関係者としての宿命であり使命であると考えている。

### 謝 辞

本文作成に当たり貴重な情報と資料を惜しみなくご提供いただいた元財団法人日本抗生物質学術協会専務理事の八木澤守正先生(現北里大学客員教授)と一般財団法人機能水研究振興財団理事長の堀田国元先生および雪印メグミルク(株)酪農と乳の歴史館の増田大輔館長に深甚の謝意を表します。特に八木澤先生と堀田先生はわが国の抗生物質製剤の開発研究に直接的あるいは間接的に関わった先生であり、当事者でしか知り得ない貴重な情報も沢山ご提供いただいたことを心から感謝申し上げたい。

### 引用文献

- [1] Kirchhelle C: Pharming animals: a global history of antibiotics in food production (1935-2017), Palgrave Communications, 4: 1-13, 2018.
- [2] Little RB, Dubos RJ, Hotchkiss RD: Gramicidin, novoxil and acriflavine for the treatment of the chronic form streptococcic mastitis, J Am Vet Med Ass, 98: 189, 1941.
- [3] Alexander Fleming: On the antibacterial action of cultures of a *Penicillium*, with special reference to their use in the isolation of *B. influenza*, Br J Exp Pathol, 10: 226-236, 1929.
- [4] Salyer AA, Whitt DD: Penicillin is discovered. p. 19-22, Revenge of the microbes, ASM press, Washington, D.C., USA, 2005.
- [5] Kakavas JC: Penicillin in the treatment of bovine mastitis, North Am Vet, 25: 408-412, 1944.
- [6] Asai T, Kojima A, Harada K, Ishihara K, Takahashi T, Tamura Y: Correlation between the usage volume of veterinary therapeutic antimicrobials and resistance in *Escherichia coli* isolated from the feces of food-producing animals in Japan, Jpn J Infect Dis, 58: 369-372, 2005.
- [7] Tan SY, Tatsumura Y: Alexander Fleming (1881-1955): Discoverer of penicillin, 56: 366-367, 2015.
- [8] 清水勝嘉: 太平洋戦争末期の陸群衛生事情(第二報 患者発生状況について), p. 112-114 <http://jsmh.umin.jp/journal/31-2/272-274.pdf>
- [9] 厚生労働省: 薬剤耐性ワンヘルス動向調査年次報告書 2019, 2019年11月27日. <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000571551.pdf>
- [10] 小野浩臣: 産業動物用抗菌薬特に抗生物質の発展の歴史と規制問題, 動物用抗菌剤研究会報, 20: 7-21, 2004.
- [11] Marshall CG, Lessard IAD, Park IS, Wright GD: Glycopeptide antibiotics genes in glycopeptide-producing organisms, Antimicrob Agents Chemthr, 42: 2215-2220, 1998.
- [12] Yap MF: The double life of antibiotics. Missouri Medicine, 110-4: 320-324, 2013.
- [13] Kiese M: Chemotherapie mit antibakteriellen stoffen aus niedren pilzen und bakterien, Klinische Wochenschrift, 32/33, August 7, 1943.
- [14] 堀田国元: 日本における抗生物質の源流—ペニシリンの開発—, Japanese J Antibiotics, 63-2: 179-204, 2010.
- [15] 角田房子: 碧素・ペニシリン物語, 新潮社, 1978年.
- [16] 八木澤守正, 松本邦男, 加藤博之, 岩田 敏: “碧素アンブル”の「重要科学技術史資料」への登録, 化学療法学誌, 63: 330-344, 2020.
- [17] 仙北富志和: “健土と健民”に虹を架けた農思想, 酪農学園大学, 2015. <https://s3-ap-northeast-1.amazonaws.com/www.rakuno.ac.jp/wp-content/uploads/2018/01/23174923/967f84abc242a049d052a4e42ba57c8e.pdf>
- [18] 雪印乳業株式会社: “世紀の薬”登場, ゆきじりし, 18: 34-35, 1968.
- [19] 雪印乳業史編纂委員会: 14. 製薬事業, p. 567-569, 雪印乳業史 第一巻, 雪印乳業株式会社, 1960年.
- [20] 日本ペニシリン協会: 3. ペニシリン協会の構成と運営, ペニシリンの歩み 1946-1961,

1961年.

- [21] 日本ペニシリン協会：日本ペニシリン協会会員工場実態録, p.14, 1948年.
- [22] 半澤啓二, 森山昭：食品工業の自動制御, 光琳全書, 1966年.
- [23] 半澤啓二編：技術史 バター編, 雪印乳業, 1978年.
- [24] 半澤啓二編：アイスクリーム・ハンドブック, 光琳書院, 1972年.
- [25] 楡林会編：ペニシリンと其の応用, 白都書房, 1948年.
- [26] 内閣府：薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン 2016-2020, 2016年.

### Summary

Penicillin was discovered in 1928 by Scottish scientist Alexander Fleming. People began using it widely to treat bacterial infections in 1942. Fleming shared the 1945 Nobel Prize in Physiology or

Medicine for his discovery, along Howard Florey and Ernst Boris Chain who developed improved ways to produce and concentrate the drug and prove its antibacterial effects. On the other hand, Japan carried out research and development of penicillin during the Second World War. It was an achievement that the Penicillin Committee succeeded in producing penicillin within only 16 months of getting the information related to penicillin production. Following this, industrial production of the penicillin was accomplished within 2 months with the support of the Japanese Army authorities. Historically, Rakuno Gakuen affiliates were deeply involved in the first penicillin production. However, this fact is generally unknown to Rakuno Gakuen officials. Therefore, at this time, I will introduce the history of penicillin production at Rakuno Gakuen affiliated companies.

