## 〈資料〉

# 国立予防衛生研究所抗生物質部の足跡: 医薬抗生物質に関する社会的・科学的概観

堀田国元·高橋佐喜子·水野左敏 元国立予防衛生研究所抗生物質部

(2020年8月3日受付)

国立予防衛生研究所(予研;現 国立感染症研究所)の創立(1947年5月)とともに誕生した抗生物質部(当初は抗菌性物質部)は、組織再編(1992年)により生物活性物質部と改称されるまで45年にわたって抗生物質に関する様々な社会的および科学的な役割を果たした。特に、梅澤濱夫初代部長の31年(1947~78)に亘る強力なリーダーシップの下、初期は国策としてのPenicillin(PC)とStreptomycin(SM)の高品質製品の大量生産と安定供給を担い、続いて独自に発見したKanamycin(KM)など重要な医薬抗生物質に関する基盤研究や開発研究を展開した。一連の活動は、各種感染症に対する医薬抗生物質を供給し、わが国の抗生物質業界を育成・発展させ、抗生物質研究を世界レベルへ押し上げることに大きく貢献した。例として、KMなどアミノグリコシド系抗生物質に関連して、耐性菌の耐性機構、生産菌(放線菌)の遺伝生化学的研究など世界をリードする研究が展開されたことを上げることができる。一方、日本抗生物質医薬品基準の策定に貢献し、医薬抗生物質の国家検定業務を担った。抗生物質以外の生物活性物質についても重要な研究が展開されたが、本稿では抗生物質を中心に予研抗生物質部の足跡を概観する。

## 1. 抗生物質部のルーツ<sup>1~4)</sup>

日本の抗生物質研究は、第二次世界大戦中に陸軍の稲垣克彦少佐によって発案・開始されたペニシリン (碧素) 委員会によるペニシリン (Penicillin; PC) 開発研究に端を発している。この特別プロジェクトは、潜水艦によってドイツより運ばれてきたキーゼ (Kiese) 博士の報告のみを頼りに1944 (昭和19) 年2月に開始され、劣悪な研究条件の中で学際的研究協力が展開され、何とその年のうち

に目標は達成された。研究上の立役者は梅澤濱夫博士(伝染病研究所)であった。神林浩陸軍省医務局長は、「従来わが国の研究体制は余りにも割拠的で、学者は狭い殻の中にとじこもり、ときには排他的の弊なきにしもあらずのきらいがありました。然るにこのペニシリン研究においては、医、薬、農、理学等関係各部門の一流の学者が渾然一体となり、知識の交流、新研究への合議を重ね、相助け相励まし、幾多の難関を突破して遂に一大成果を獲得したのであります。これはわが国研究体制の一新機軸であり、将来日本の学界に一つの

暗示を与えると確信しております」と賛辞を述べた。終戦とともに碧素委員会は消滅したが、碧素 委員会こそが日本の抗生物質および抗生物質部の ルーツであったと言える。

### 2. 抗生物質をめぐる戦後の国策 3,4)

第二次世界大戦後(1945年夏以降)の日本は、 戦禍により崩壊した社会インフラ、国民の栄養・ 健康状態や公衆衛生を改善し、人口増を図ること が国の大きな課題であった。そうした中、日本を 統治したGHQ(占領軍総司令部)は、公衆衛生が 専門のサムス准将が中心的責任を担って保健衛生 行政の大胆な改革を指示した。深刻な脅威となっ ていた伝染病の対策にPCは重要な役割を果たす と期待されたが、和製PCの品質は米国産に比べ てかなり劣ることが判明し、GHQは製造中止を命 令した。この事態に直面して厚生省は、米国のよ うに良質なPCを製造することを目指し、製造企 業に対して資金・資材・石炭・電力の割当、陸軍 の衛生材料の放出などを最優先で実施した。さら に、「製造会社の協調連絡を図る協会」と「総合研 究と技術指導に当たり、厚生省の諮問に応ずる研 究者の団体」の設立を促した。その結果、社団法 人日本ペニシリン協会(1946年8月15日)と社団 法人日本ペニシリン学術協議会(46年8月26日; 後の財団法人日本抗生物質学術協議会)が設立さ れた。こうした体制の成立に加えてGHOが招聘 したフォスター (Foster) 博士による米国の最先端 情報の開示と技術指導や生産菌株提供によって PC生産研究は飛躍的に進んだ。そして、翌47年5 月に誕生した国立予防衛生研究所の抗生物質部 (梅澤濱夫部長) と連動してPC生産研究は進めら れることとなった(図1参照)。予研にはパイロッ

図1. 予研抗生物質部の系譜と関連機関・団体

 $GHQ(1945\sim52)$ 

伝染病研究所 医科学研究所 内務省→文部省(東大) 文部省→文科省 (東大:1967~) 1892 1916 国立予防衛生研究所 国立感染症研究所 厚生省:1947~ 厚労省:1997~ 碧素委員会 抗生物質部(~92) (生物活性物質部) 陸軍·1944 微生物化学研究所 北里研究所 厚生省:1962~ 1916~ 日本ペニシ 放線菌研究会 日本放線菌学会 リン協会 1956~85 1985~ 1946 日本ペニシリン 日本抗生物質 日本感染症 学術協議会 学術協議会 医薬品協会 厚生省 1946~51 1951~2011 2011~ 日本化学療法学会 1953~01(社)~11(公社)~

トプラントが設置され (48年6月に稼働開始),得られたPCは予研の標準PCとして取り扱われた。一方,ペニシリン学術協議会の専門部会での検討に基づいてPCの規格基準・検定法・臨床使用に関する基準が定められた。こうしてPCの大量生産・供給体制が整い,3,4年のうちにPC製造業は輸出産業となるまでに発展を遂げた。

### 3. 国立予防衛生研究所の新設 5~10)

わが国における伝染病(感染症)研究を担っていたのは、文部省管轄の伝染病研究所(以下,伝研)であった。伝研は、ドイツ留学(Robert Koch研究所)から帰国した北里柴三郎博士を主任として明治25年(1892年)に設置されたが、その後内務省、文部省と管轄が移り、1916年(大正5年)には東京帝国大学(東大)附置の研究所となった。研究所の目的は、伝染病などの原因調査、予防治療の研究、治療消毒剤の検査、痘菌と治療血清などの製造を行なうことにあったが、戦争中は日本軍からの要請で中国などに研究員を派遣し、実験研究を行なった。また、戦争直後は、広島、長崎の原爆被爆者の調査も行なった。

一方,戦前の日本には伝研以外に生物学的製剤の検定と管理および公衆衛生の分野における重要問題に関する基本研究を目的とした国所管の機関は存在しなかった。伝研には二次機能として,生物学的製剤の製造や認可を担っていた。すなわち,ワクチンを製造・検定・配布する役割をもっていた。GHQはこれらの業務は厚生省が担うべきとし,以下の内容の通達を出した(1947年4月17日)。1)厚生大臣の監督の下に国立研究所を新設する,2)将来,以下の国立研究所を包含させる:国立癌研究所・国立結核研究所・国立循環器病研究所,3)傳研の建物,設備及び人員を利用する。

この通達から、日本版NIHを創ろうとしていた 意図が見える。現に予研の英語名は、The National Institute of Health of Japanとなった。この構想に基づき、サムス准将は厚生省、東大・伝研と交渉の結果、伝研は東大と厚生省で半々に分けることになった。具体的には、教官と事務官併せて134名が豫研に移り、213名が傳研に残ることになった。こうして国立豫防衛生研究所(豫研または予研)は1947年5月21日に発足し、伝研内で開所式が行われた。席上、サムス准将はGHQ総司令官マッカーサー元帥のメッセージを代読した。

「国際連合の憲章に明らかな如く人種、宗教、政治、経済、社会状態の別なく、人類に共通な根本的権利は最良の健康を保持するということである。すべての国民の健康こそ平和と安寧達成に不可欠なものである。之を実現する為には各個人と政治の協力如何によっている。国立予防衛生研究所を設立したことは新憲法の下、日本国民の健康水準向上に日本政府が積極的関心を示すものである」。他方、予研の昭和22年度年報には設立当時の状況が以下のように記述されている。

"昭和22年5月21日,政令第五十八号により豫防衛生研究所官制が制定され,豫防衛生研究所が誕生した。所長には小林六造北里研究所副所長・慶大教授,副所長には小島三郎傳研所員・東大教授が就任し,その下には傳研所員の教授や助教授の約半数が豫研所員として参加し,助手も概ね各自の指導者と行動を共にしたので,一挙に中核が出来上がった。爾来,全国より学徒が集まり,開所以来10ヶ月にして第一期計画の陣容を概ね整えることができた。あらゆる方面より第一人者を集めようと意識した。"

予研の業務は広範囲にわたるが、表1に示す布 陣をもって以下の運営方針に従って任務を遂行す ることになった。すなわち、"豫研は厚生大臣の 管理に属し(豫研官制第一條)、豫研所長は厚生大 臣の指揮監督を受け、所務を掌理する(豫研官制 第三條)。" 仕事の性質上、厚生省でも豫防局(濱 野規矩夫局長)、中でも豫研と同時に新設された

#### 表1. 豫防衛生研究所の発足時の組織

I. 研究部: 部長 小林六造

第一細菌(小林六造)、第二細菌(小島三郎)、濾過性病原体(矢追秀武)、リケッチャー(北岡正見)、血清免疫学(中村敬三)、寄生虫、衛生昆虫学(石井信太郎)、食品防疫(遠山祐三)、結核(柳澤謙)、抗菌性物質(梅澤濱夫)、病理(岡林篤)、獣医(田島壽雄)、原子爆弾影響調査、らい、性病、標準菌株保管、生化学(臨床化学を含む)

Ⅱ. 検定部: 部長 小島三郎

関係者: 中村敬三、北見正見、梅澤濱夫、矢追秀武、柳澤謙、福見秀雄

Ⅲ. 試験製造部: 部長 矢追秀武

関係者: 小島三郎、梅澤濱夫、北岡正見、福見秀雄、柳澤謙、安東清等

Ⅳ. 庶務課: 課長 平尾順男

係長: 小林竹七郎、小松良治、 鲁山義澄

V. 編集図書委員会: 委員長 矢追秀武

委員: 中原和郎、加藤勝治、木下良順、石井信太郎、梅澤濱夫 等

検定課(小川朝吉課長)と密接な連絡関係を保つ ことが運営方針として認識された。そして以下の 4目標に取り組むことになった。

第一は、結核、発疹チフス、流行性脳炎、疫痢等の伝染病のほか、原子爆弾の遺伝学的研究など、凡そ公衆衛生及び医学の全分野にわたる重要課題の総合研究計画を立て、且つ可能な限りその中心となって働くこと。

第二は、ワクチン、血清の如き生物学的製剤の 最低基準を設けて、一般製品の質的向上を促進 し、且つ検定の実際に当たること。これと呼応し て厚生省豫防局内に新設された検定課はその行政 的使命を果たすこと。

第三は、戦争のために後退を余儀なくされていた医学界に海外の新しい研究成果を伝達し、同時にわが国の研究成果を海外に伝えるという使命を果たすこと。

第四として試験製造がある。これはすべて標準となるべき生物学的製剤,例えば標準血清,標準毒素,標準ペニシリン,診断血清,診断液,細菌原株などを希望に応じて配布する。技術的あるいは経済的に一般業者にとって製造困難なもの充足することを目的とする。あるいは研究成果として

生まれた新しい生物学的製剤の実際的効果を知る ためにこれらを試作し、実験に供する。加えて、 この中間工業的製造はその効果や製造工程が従来 のものに優ることが確証された場合には直ちに一 般業者に委ねることを前提としている。

## 4. 抗生物質部の体制 10)

業務は、梅澤濱夫部長(発足当時33歳)の下、 菌学室(岡見吉郎室長)、生物室(竹内富雄室長)、 化学室(前田謙二室長)、製剤室(山崎正郎室長) および中間試験製造室(大里悌輔室長:79年に遺 伝生化学室に改称、岡西昌則室長)に所属する部 員総勢27名により構成された体制で行われた。 当初は、PCやSMの生産研究(試験製造と常用標 準品の作製)が主題であった。やがて、後述する ように、SM生産研究に端を発して放線菌を対象 として独自に開発したスクリーニング法により発 見した数々の抗生物質に関する研究が行われた。 また、医薬として市販される抗生物質の検定業務 を担った。

なお, 抗生物質部は当初, 抗菌性物質部として スタートしたが, 昭和27年 (1952年) に抗生物質 部と改称した。蛇足だが、抗生物質部は発足時から10数年、伝研(港区白金台町)内の庁舎にあったが、予研の新館落成(60年5月21日)に伴って目黒庁舎の新館に移転した。

梅澤体制は、1947~78年の31年という長きに及んだが、その間に各種の医薬抗生物質を供給し、わが国の抗生物質業界を育成・発展させ、抗生物質研究を世界レベルへ押し上げることに大きく貢献した。また、梅澤部長は豫研部長に加えて微化研所長と東大応用微生物研究所教授を同時に兼任し、大学の学生のみならず企業から多くの研究生を受け入れて指導することよって数多くの抗生物質研究者を育成した。

梅澤部長退官後は、岡本季彦第二代部長(78~83年)、赤間清人併任部長(83~85年)を経て水野左敏第三代部長が組織再編により部名が生物活性物質部に改称されるまで(85~92年)重責を担った。

## 5. 抗菌性物質部(1951年から抗生物質 部)の初期活動の評価<sup>11)</sup>

PCに続いてサムス准将は、Waksman (1952年、ノーベル生理学医学賞受賞) らが1944年に発見した SMを第2の国家プロジェクトとすることを提案し、その生産菌株を日本にもたらした。SMは、PCが無効な結核菌に対して有効性を示し、水溶性で塩基性の性質をもち、その構造はアミノグリコシド(Aminoglycoside; AG)と呼称されることになった化合物であった。白い悪魔と呼ばれるほどの国民病であった結核の治療薬として SMの導入はすばらしい福音となった。SMプロジェクトにおいても梅澤部長は研究を陣頭指揮し、大量生産という所期の目標を達成した。

こうした一連の初期活動について小島三郎副所 長は昭和26年度(1951~52年)の予研年報にお いて以下のように評価している。

#### F. 抗生物質部

イ. 当所設立の当初, 抗菌性物質部を特に設けたのは, 誠に適宜な措置であった。アメリカの如きは歴史的事情の故に, 抗菌性物質はFood and Drug Administrationに属し, 吾等の観念からは縁遠い場所に席を与えられている。このアメリカの流儀を採らなかった事は幸福であった。

昭和22年末わが国のペニシリン生産量が一躍して30倍に増加した。その主なる原因は、当所の抗菌性物質部の研究の輝かしい成果を、実際製産部門へ躊躇なく採択したのにあった。合成培地の表面培養法とか、精製収率の向上等、わが予研の担当学者のペニシリン生産量の飛躍的増大に捧げた功績は高い評価に値する。

- ロ. この功績を挙げた彼等の一団は、当然に与えられる休憩を辞退して、ストレプトマイシンに挑戦し、試験的生産工場の全機能を発揮して、その握んだS. griseusを以て、培養し精製し、以て結核撲滅の聖域に、指導的采配を手にして参加した。
- ハ. 抗生物質は、その本然の性質上、従来創製のものに加えられるべき改良の他に、全く別の新しい発見と育成がある。この二つの職場に於て、当所の当該部は、内に国内の大本山として、外に世界有数の研究室として、光輝ある存在を誇示しつつある。皮膚カビ疾患への戦果としては、既に語るべき内容をつかみ得たし、向後の目標として意義あるは純正ウイルスを処理する物質の発見と確保であろう。

## 6. 水溶性塩基性抗生物質関連研究<sup>1,12~17)</sup>

SMの生産菌はStreptomyces griseusという放線 菌であるが、日本に導入されたとき、放線菌研究 者は抗生物質研究者の中に誰もいなかった。そう した中、抗生物質部ではPCやSMの生産菌の研

表2. 予研抗生物質部が関与した主な抗生物質研究と関連出来事

1947~1956 常用標準品の製造: ペニシリン、ストレプロマイシン、ジヒドロストレプトマイシン、クロラムフェニコール 新物質の発見: オーレオスリシン(48年)、ザルコマイシン(53年)、フレオマイシン(56年) 水溶性塩基性物質—フラジオマイシン(48年)、カナマイシン(56年) カナマイシン公表(57年) → カナマイシン医薬品・認可取得(58年) 1957~1966 カナマイシンシンポジウム(日本 58 年、米国 58 年) 1967~1976 新物質ブレオマイシン発見(67年:扁平上皮癌に有効) カナマイシンシンポジウム(67年:米国) カナマイシン耐性機構解明(アセチル化、リン酸化:67年) 半合成カナマイシン誘導体: ジベカシン(71 年創製:74 年認可)、アルベカシン(73 年創製:90 年抗 MRSA 剤) 放線菌の遺伝学的研究(カスガマイシン生産菌のプラスミド、プロトプラスト再生) 抗生物質生産菌のアミノグリコシド抗生物質修飾酵素遺伝子研究 1977~1986 1987~1996 MRSA のアルベカシン非耐性化要因の解明およびアミノグリコシド耐性遺伝子の解析 放線菌ゲノム解析用ソフト FramePlot の開発

究を通じて確立したスクリーニングシステムを基に、放線菌から新抗生物質の探索を開始し、いろいろな新抗生物質を発見した(表2参照)。中でもSMと同様に水溶性で塩基性の新しい抗生物質を探索標的とした研究において新抗生物質カナマイシン(Kanamycin; KM)が発見され、1957年に発表された。KMは、SM耐性の結核菌にも著効を示し、翌年には抗結核薬として認可され発売された。そして、日本医師会主催によるKMシンポジウムが組まれた。KMは黄色ブドウ球菌に著効を示したことから米国でもニューヨーク科学アカデミー主催のKM特別シンポジウムが開かれ、日本生まれの最初の国際医薬としてのステータスを獲得するに至った。KMは世界各国で感染症治療に使用され、数知れないほど多くの命を救った。

KMは膨大な特許料をもたらした。当時の橋本 龍吾厚生大臣は特許料が梅澤部長個人に入るとい う異例の裁量を行った。そこで、梅澤部長はKM 開発研究の関係者たちと特許料の社会還元につい て話し合い、抗生物質研究のために財団法人微生 物化学研究会を設立した。そして、1962年(昭和37年)に同財団附属の微生物化学研究所(微化研)が開設され、梅澤部長は微化研所長を兼任することとなった。微化研設立以降、抗生物質部の研究は微化研と密接に連携して展開されることになった。新抗生物質の探索や創製は主として微化研が担い、抗生物質部は基礎研究を担った。

やがてKM耐性菌が出現した (1967年) が、その耐性機構 (アセチル化とリン酸化) をはじめ各種AG 抗生物質耐性菌の耐性機構の解明、耐性機構に基づく理論的半合成 AG (Dibekacin や Arbekacin など) の創製、Kasugamycin (KSM: 農薬抗生物質) の発見・開発、そして KSM生産菌など AG生産菌のプラスミドおよび AG耐性機構研究など世界に先駆けた研究が梅澤部長の指揮のもと微化研と予研抗生物質部の協力によって展開された。その他にも抗がん抗生物質 (Bleomycin) や酵素阻害剤の発見・開発など数多くの重要な功績が積み上げられた。梅澤部長は、抗生物質研究の功績により文化勲章を受章 (1962年) し、また1970年代

半ばから逝去(1986年)されるまでノーベル賞候補にノミネートされていた。

### 7. 抗生物質医薬品の品質管理 18,19)

抗生物質医薬品の品質管理は、国の薬務行政や 化学療法の質を左右する重要な要素であり、日本 抗生物質医薬品基準に定められている。予研抗生 物質部は、抗生物質の国家検定や常用標準抗生物 質と試験菌の保管と交付という重要な業務を担っ ていた。梅澤濱夫部長の時代から検定業務担当者 であった高橋佐喜子元抗生物質製剤室長の備忘録 を基に業務内容を概略して紹介する。

#### 1) 日本抗生物質医薬品基準(日抗基)

抗生物質に関する基準はペニシリンの検定のた めに昭和22年(1947年)に「ペニシリン基準」が 定められ、昭和27年(1952年)に「抗菌性物質製 剤基準 | として統一された。昭和44年(1969年) に全面改正が行われ、「日本抗生物質医薬品基準 (日抗基) | が制定された。その後数回の一部改正 を経て昭和57年(1982年)と平成2年(1990年) に大改正が行われ, 技術革新など時代の変化に 沿った内容に改正された。その結果、日抗基に収 載する抗生物質は構造式に従って系と類に整理さ れ、医薬品総則と各条が統合された。1990年版の 収載品目は、531品目(原薬170,製剤330,配合 剤31)である。日抗基は、薬事法第42条により 「保健衛生上の注意を要する医薬品」を収載の対象 として、それらの最低必要条件を規定しており、 市販の抗生物質医薬品すべてを収載している。

\*日抗基 (Minimum Requirements for Antibiotic Products of Japan) の数次にわたる改正に当たっては、日抗基改正検討会などに抗生物質部長 (座長) と抗生物質製剤室長が出席して論議に加わり、改正案の取りまとめに貢献し

た。日抗基はその後、1998年に第三次大改正 が行われ、さらに「日局」への統合の検討が 進められた。その結果、日抗基に収載されて いた73品目が第十四改正「日局」第一補 (2002年12月告示)に、残りの7品目が「局 外規第四部(抗生物質医薬品)」に移行収載さ れ、「日抗基」は廃止された。

#### 2) 抗生物質の検定

抗生物質医薬品の検定には国家検査、収去検査、特別審査、一般検査の4種類があり、予研の業務課検定係を通して抗生物質製剤室に運ばれ、実施された。抗生物質医薬品の原薬と製剤には日抗基の医薬品各条にそれぞれ必要な試験が規定されている。その内容は、性状、確認試験、規格に分けられている。規格には力価、pH、吸光度、施光度、融点、無菌、発熱性物質、ヒスタミン、含湿度、重金属、強熱残分、含量等が含まれる。

国家検査は、製造所で新たに製造を始めた製品または輸入した製品について注射剤は50ロット、経口剤は30ロット検査する。製造の少ない製品は2年間を限度とする。

収去検査は、各都道府県の薬事監視員により全国の製造所から、年1回ずつ注射剤と経口剤が抜き取られ、日抗基の各条に従って全項目を試験する。

特別審査は、新規抗生物質医薬品の承認申請が あった時に行う。日抗基(案)に基づいて、原薬 及び製剤のすべての試験項目を試験する。

一般検査は、種々の試験項目があるが、臨床試験に用いる医薬品の力価測定と常用標準抗生物質としての厳密な力価測定の依頼が大部分を占める。

#### 3) 常用標準抗生物質と試験菌の交付

力価試験に必要な標準抗生物質と試験菌株の保持と交付は、予研の重要な仕事である。日抗基には 「標準品には標準抗生物質と常用標準抗生物質とが あり、国立予防衛生研究所長が指定する。」と規定 されている。標準抗生物質は常用標準抗生物質の 力価を定めるためにあり、常用標準抗生物質は医薬品の力価を定めるために用いる。交付は全国で 生産される各種抗生物質医薬品の力価の統一をは かるため、製造所に向けたものであるが、食品中の 残留抗生物質の検出の標準品等としても交付して いる。常用標準抗生物質は、現在(90年)150種類、 試験菌は10数種類ある。それらの入手、保持等を 含めてたいへん手間のかかる仕事である。

#### 4) 検定業務

現在(90年), 抗生物質部では製剤室に所属する10名が検定業務を担い, 力価, pH, 無菌, 発熱性物質, ヒスタミン及び理化学試験を実施している。含湿度試験は化学部, 旋光度試験は技術部が担当し, 実験用の兎は獣疫部の協力で行っている。全ロット検定の時は殆ど毎日検定をしなければ間に合わず, 特に力価試験はその様な状態が続いた。

品質管理は厚生行政の一環であり、業務は部長をはじめ、予研業務課や厚生省の担当課との密な連絡が必要であった。また、常用標準抗生物質及び試験菌株の交付、日抗基の整備について予研が受け持つ最低限の品質管理を果たしてきた。しかし、時には厚生省や海外機関からの要請への対応、いろいろな方面から抗生物質に関する質問に応えなければならず、そのためには、どこにでも通用する技術と知識及び公正さが必要であった。

こうした中、昭和58年 (1983年)7月初旬,抗生物質注射剤の一部において一項目の検定が終っていないまま合格通知が出されていた事が発覚し、毎日新聞にスクープされた。この不正は、当該検定の業務が遅れていたことが誘因となったための行為(一部未試験合格,検定見切り合格)で、実際に未試験項目について予研内の第三者による試験が行われた結果、不合格に相当する品質のものに対して行ったものではなかったことが確かめ

られた。しかし、有印虚偽公文書作成であった。 当時は注射剤が全ロット検定で、年間5000~6000ロット来ており、試験項目別にすると注射剤だけでも3万位の結果が集まった。それを一人の担当者が抗生物質別の約100冊の帳簿に手書きで記入していたのであるが、任せきりだったのでチェック出来なかった。

抗生物質部は勿論,所を挙げて後始末をしたが,厚生省と検察庁に徹底的に調べられて,関係者は処罰を受け,宍戸亮所長と岡本季彦部長は後始末後,引責辞職された。総てが片づいたのは,翌年4月頃であったが,検定の遅れは更に1年間ほど続いた。この事件により検定業務改善委員会が設置され,検定業務について多くの反省と改革がなされた。検定業務必携が編集されて,毎年新人に検定業務の説明が行われるようになった。同時に,業務の正確性を期するためにコンピューター管理が導入されることになった。私達は検体の受付と受け渡し等について指導を受け,業務に関連した法律を熟知し遵守することと印鑑の重要性を骨身に沁みて感じたことであった。

この不正事件に対処するために厚生省では、公 衆衛生局長の私的懇談会として「国立予防衛生研 究所の在り方に関する協議会」を設置し、改善策 を検討した。その結果、業務の在り方として、研 究への最先端技術の導入、サーベイランスシステ ムの整備、状況変化に対応した検定業務活動が改 善策として示された。また、組織の在り方では、研 究部門と検定部門の分離、研究主幹制度の設置、 研究成果の評価組織の設置などが指摘された。

予研自らも、83年8月4日に「検定業務改善推進委員会」を発足させ、検定業務の見直しと改善を検討した。その結果、84年4月に予研内部組織の一部改正が行われ、一般検定部は生物製剤管理部に改称した。

# 写真1. 予研抗生物質部関係者の集い(梅澤濱夫先生生誕100年記念会)

2014年10月2日 高輪プリンスホテル







### 8. 抗生物質部の改編 20)

80年代になると予研では、疾病構造の変化という共通認識が強まった。感染症よりも難病や長寿の研究が重視されるようになり、分子遺伝部やエイズ研究センターが新設されるなど組織再編が進められた。抗生物質部(水野左敏部長)では、がん制御物質(上原至雅室長)やインターロイキンなど免疫賦活物質(鈴木和男室長)の研究が盛んとなった。抗生物質に関しては生産菌の遺伝生化学研究(抗生物質室:赤川久義室長、遺伝生化学室:堀田国元室長)が主なテーマとなり、製剤室は上述のように改編が進められた。

このような状況の中で進められていた目黒庁舎から戸山新庁舎と村山庁舎への移転が曲折を経て91年に実施の運びとなった。そして、翌92年(平成4年)7月の組織再編で、抗生物質部は生物活性物質部(定員15名)と改称して新出発することになった。上記の4研究室(うち抗生物質室は真菌研究室:新見昌一室長に引継ぎ)は戸山庁舎、抗生物質製剤の品質管理業務は村山庁舎の生物製剤試験研究センターの細菌・血液製剤部抗生物質製剤室および安全性研究部で行われることになった。

予研設立以来, 我が国の抗生物質研究および抗 生物資医薬品に関する薬務行政に大きく貢献して きた抗生物質部は、こうして45年の歴史を経て 部名が消えることとなった。新組織では抗生物質 に関する研究は主として遺伝生化学室で引き継が れることとなった。

### おわりに

新世紀 (2000年) を記念して読売新聞が有識者を対象に実施した「20世紀において国民を幸せにしたもの」に関するアンケート調査で飛行機や車,コンピューターなどを抑えて抗生物質が第一位にランクされた。この結果は,細菌感染症の効果的治療薬がほとんどなかったために,国民病といわれた結核をはじめ各種感染症(伝染病)に対して抱いていた国民の恐怖心を抗生物質が解放したことへの評価であろう。

この評価の陰に予研抗生物質部の大きな貢献, すなわち戦後ホップ,ステップ,ジャンプのよう に続いたPC,SM,KMの開発研究と産業界の育 成,そこから派生した創造的先端研究,そして抗 生物質医薬品の品質管理,さらには関連学会設立 (図1参照)などがあることは誰しもが認めること であろう。本稿を通じて高品質の医薬抗生物質の 供給や抗生物質研究の発展のために予研抗生物質 部が刻んだ活動の一端を理解・記憶していただけ れば幸いである。 写真1は、梅澤濱夫部長の生誕100年を記念して2014年に開かれた予研抗生物質部縁の人たちの集いである。梅澤先生はじめこの写真の中で他界された方々のご冥福を祈りつつ、予研の抗生物質部を思い出す縁としてここに掲載することをお許しいただきたい。

#### 利益相反自己申告

申告すべきものなし

### 参考文献

- 1) 梅沢浜夫著: 抗生物質を求めて。文藝春秋, 1987年
- 2) 稲垣晴彦編著:碧素―国産ペニシリン開発の 旗振り 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年
- 3) 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—。Jpn J Antibiot. 2010;63 (2):179-204.
- 4) 八木澤守正, 松本邦男, 加藤博之, 岩田 敏: "碧素アンプル"の「重要科学技術史資料」への登録。日本化学療法学会雑誌2020;68: 330-44.
- 5) 岩本愛吉: 傳染病研究所の系譜から見た日本 の感染症対策略史。モダンメディア 2008; 65: 95-103.
- 6) 朝日新聞:東京伝染病研究所小島研究室によ る調査報告。1945年11月25日
- 7) 日本医事新報:豫防衛生研究所開所式。1947 年6月11日
- 8) 国立感染症研究所ホームページ:沿革。2020 年1月23日

- 9) 豫防衛生研究所:昭和22年度年報。昭和23年 (1948)
- 10) 国立予防衛生研究所:予研四十年の歩み。昭 和63年(1988)
- 11) 国立予防衛生研究所:昭和26年度国立予防生成研究所年報V。昭和27年(1952)
- 12) 梅沢浜夫: カナマイシンとブレオマイシンの 発見―抗生物質の化学―。化学教育1978; 26: 434-42.
- 13) 堀田国元, 八木澤守正, 山本治夫, 近藤信一: 梅澤濱夫先生のカナマイシン発見から日本学 士院賞・文化勲章まで。Jpn J Antibiot. 2017; 70(4): 201-10.
- 14) 近藤信一:カナマイシンの発見とその耐性機構, そして耐性菌に有効な誘導体。Jpn J Antibiot. 2017;70(3):169-78.
- 15) 堀田国元:カナマイシン発見への道程とポストカナマイシン研究の展開。Jpn J Antibiot. 2017;70(3):179–84.
- 16) 岡西昌則: 放線菌の宿主・ベクター系の開発。化学と生物1982; 20: 335-44.
- 17) 堀田国元:日本における放線菌遺伝学—抗生物質生産を中心として—。放線菌と生きる(日本放線菌学会)2011;82-104.
- 18) 国立予防衛生研究所総務部業務課:検定業務 必携(昭和62年度版)。
- 19) 八木澤守正, P. J. Foster, 黒川達夫: 我が国に おいて抗生物質医薬品の品質基準の果たした 役割に関する薬史学的・公衆衛生学的考察: 第8報「日本抗生物質医薬品基準」の制定と改 正の経緯。Jpn J Antibiot. 2019; 72(1): 55– 79.
- 20) 水野左敏: 抗生物質部。国立予防衛生研究所平成3年度年報1992; 251-76.

# A mini-review on public and scientific activities performed at the Department of Antibiotics, the National Institute of Health of Japan

Kunimoto Hotta, Sakiko Takahashi and Satoshi Mizuno

Former National Institute of Health of Japan

The Department of Antibiotics that was established accompanying the birth of the National Institute of Health of Japan (NIHJ) in 1947 after the 2<sup>nd</sup> world war, had performed its public and scientific roles for 45 years until its reformation in 1992. Dr. Hamao Umezawa, the first director of the department, showed the excellent leadership in order to complete the stable supply to Japanese people of highly qualitative penicillin (PC) followed by streptomycin (SM). Subsequently, he run varieties of projects successively resulting in the discovery of the epoch-making antibiotic kanamycin (KM) and other important antibiotics as well as the establishment of Japanese Antibiotics Standard. Furthermore, his contribution over 30 years brought the outstanding development in Japan of antibiotic industry as well as antibiotic research. We will outline these historical achievements performed at the department of Antibiotics, NIHJ in this article.

Correspondence to K. Hotta with the following e-mail address: khotta@fwf.or.jp Conflict of interest: Nothing to declare