

# “碧素アンプル”の「重要科学技術史資料」への登録

八木澤守正<sup>1)</sup>・松本 邦男<sup>2)</sup>・加藤 博之<sup>3)</sup>・岩田 敏<sup>3,4)</sup>

<sup>1)</sup> 慶應義塾大学薬学部

(旧 日本抗生物質学術協議会)

<sup>2)</sup> 神奈川工科大学

<sup>3)</sup> 日本感染症医薬品協会

<sup>4)</sup> 国立がん研究センター中央病院

受付日：2019年12月2日 受理日：2020年1月22日

“碧素”とは、第二次世界大戦の末期にわが国で独自の技術により製造されたペニシリンの和名であり、生産菌 *Penicillium* 属（アオカビ）の分生子の青緑色に由来する名称であるが、このたび、残存する唯一の“碧素アンプル”（1944年12月森永食糧工業株式会社製造；公益財団法人日本感染症医薬品協会所有）が国立科学博物館の管掌する「重要科学技術史資料」に選定され第276号として登録された。その“碧素アンプル”は、1973年に内藤記念くすり博物館が催した「ペニシリン展」において展示されて以来、同博物館に寄託され常設展示されているが、今般の選定により、わが国の医薬品研究開発の歴史の一項目の証として後世に伝えられることとなった。

本稿では、“碧素”の研究開発が、陸軍軍医学校に設けられた「ペニシリン委員会」に科学動員として召集された医学・薬学・理学・工学・農学領域の第一人者である研究者たちの協力の下に進められたことを、適切な諸情報に基づき調査・解析して記述した。さらに、同委員会が英国や米国からの情報が得られない状況下にもかかわらず、わずか9カ月という短期間で目的とする“和製ペニシリン”を得て、その2カ月後には工場生産による“碧素アンプル”の製造に成功して、戦地の傷病兵や空襲による被害者の治療に実用するという、わが国が誇るべき科学技術史上の快挙がなされたことを記述して、「温故知新」の精神でわが国の製薬産業が再活性化されることを促した。

**Key words:** penicillin, antibiotics, fermentation, strain, historical material

## はじめに

公益財団法人日本感染症医薬品協会が所有する“碧素アンプル”（図1）は、1973年5月に内藤記念くすり博物館が催した特別展「ペニシリン物語」において展示されて以来、同博物館に寄託され常設展示されているが、2019年9月10日に国立科学博物館の管掌する「重要科学技術史資料（未来技術遺

産）」台帳に第276号として登録（図2）され、わが国における医薬品の歴史の一項目として後世に伝えられることとなった。

“碧素”とは、第二次世界大戦の末期にわが国で独自の技術により製造されたペニシリンの和名であり、生産菌 *Penicillium* 属（アオカビ）の分生子の青緑色に由来する名称である。内藤記念くすり博物館の稲垣裕美学芸員は、2018年8月に東京大学で

著者連絡先：東京都目黒区八雲 2-19-13

本総説の図表につきましては、英文表記では理解が困難となる可能性があるため、和文表記にしました。



図1. “碧素アンブル” 10.C.C. 森永薬品株式会社製（1944年12月製造）  
【日本感染症医薬品協会所有，内藤記念くすり博物館に寄託，常設展示】



図2. “碧素アンブル”の「重要科学技術史資産」登録証  
【国立科学博物館発行，日本感染症医薬品協会所有】

開催された第11回日本薬史学会柴田フォーラムにおける講演において，同博物館では「近代の医薬」のコーナーに天然物から薬効成分が抽出された医薬品，天然痘ワクチン，サルバルサン，赤色プロントジルなどの化学療法剤を展示しているが，中でも貴重な資料は“碧素”であると述べており，“碧素”は陸軍軍医学校と民間の研究者がわずか8カ月で完成させたペニシリンのことであって，同博物館に展示されているものは，わが国に最後に残されたアンブルであると説明<sup>1)</sup>している。

今般の，“碧素アンブル”の「重要科学技術史資料」への登録について，2019年10月26日に奇しくも内藤記念くすり博物館で開催された日本薬史学会2019年会（森田 宏年会長）において，著者らは一般演題として『“碧素アンブル”の「重要科学技術史資料台帳」への登録<sup>2)</sup>』と題する講演を行った。本稿では，同講演内容を中心として，背景となる諸情報を整理・解析した結果に基づき，“碧素”の遺した科学技術史上の意義を著述する。

### 1. “碧素アンブル”の「重要科学技術史資料」への登録

国立科学博物館が管掌する「重要科学技術史資料台帳」は，同博物館の産業技術史資料情報センターが日本の産業技術の発展を示す資料の所在調査とと

もに，失われつつある国民的財産の保存を図る目的で「重要科学技術史資料」の選定と台帳登録を行う事業であり，2008年度の第1回登録（23品目）から毎年15～50品目が選定・登録されてきており，2019年度までに285品目が登録されている。

“科学技術史”という広い範囲の資料とされており，2019年度の登録品目を一覧すると，“碧素アンブル”，“碧素製造許可申請書（明治ホールディングス株式会社所有）”，“無菌注射器 ジンタンシリンジ 5 mL（テルモ株式会社所有）”および“自動血球計数装置 CC-1001（シスメックス株式会社所有）”の4品目は医療に関するものであるが，“発酵アルコールろみ蒸留塔”，“セルロイド圧搾用試験機”，“インバータ駆動エアコン”，“4心光ファイバケーブル”，“モーターコア打抜き金型”などの産業機材や家電機器もあり，“アサヒフレックスI型”，“ニコンF”，“電子オルガン（エレクトーン）”，“プログラマブル・リズムマシン”，“デジタルシンセサイザー”などの写真機や電子楽器などが登録されていた。

“碧素アンブル”を登録する選定理由は国立科学博物館のホームページ<sup>3)</sup>に提示されており，その内容を表1に示す。すなわち，日本のペニシリン開発の証である“碧素アンブル”は，1944年に森永食糧工業株式会社（現在の森永製菓株式会社）で製造され，森永薬品株式会社が取扱った製剤であり，当

表 1. “碧素アンブル”の「重要科学技術史資料」への登録の事由

日本のペニシリン開発の証			
登録番号	第 00276 号		
登録年月日	令和元年 9 月 10 日	登録区分	第一種
名称	碧素アンブル		
所在地	岐阜県各務原市 内藤記念くすり博物館		
所有者	公益財団法人 日本感染症医薬品協会		
製作者(社)	製造：森永食糧工業株式会社（現：森永製菓株式会社） 取扱：森永薬品株式会社（現：森永製菓株式会社）		
製作年	1944 年	初出年	1944 年
選定理由	ペニシリンは 1928 年に英国で発見され、多くの感染症に効く奇跡の薬として知られている。第二次世界大戦中も使用され多くの命を救ったが、当時ペニシリンの実用化に成功したのは英米を除くと日本だけであった。ドイツのキーゼ報告を頼りに、医、理、工、薬、農学の研究者によるペニシリン研究委員会を結成し、独学で 1 年以内にペニシリンの大量生産を開始するという一大成果を成し遂げたとされる。本資料は、ペニシリン（碧素）の開発に成功し、戦時中に実際に製造した事実を伝える資料として重要である。		
登録基準	一ーロ（国際的に見て日本の科学技術発展の独自性を示すもの）		

〔国立科学博物館ホームページより〕

時ペニシリンの実用化に成功したのは英米を除くと日本だけであったが、本資料はペニシリン（碧素）の開発に成功し、戦時中に実際に製造した事実を伝える資料として重要であると記述されており、その登録基準としては「国際的に見て日本の科学技術発展の独自性を示すもの」と評価されている。

今般，“碧素アンブル”と同時に「重要科学技術史資料」の第 277 号として登録された“碧素製造許可申請書”は、1945 年 4 月に明治産業株式会社（戦時統制の下に明治製菓株式会社と明治乳業株式会社が統合）から陸軍省医務局長宛に提出されたものであり、その選定理由としては、化学的に不安定なペニシリン（碧素）の開発に成功し、戦時中に実際に製造しようとした事実を伝える貴重な史料として重要であるとされている。

## II. わが国におけるペニシリンの製造研究と“碧素アンブル”の経緯

### 1. 陸軍軍医学校に設置された「ペニシリン委員会」による研究

#### (1) 「ペニシリン委員会」の構成

第二次世界大戦の末期の昭和 19 年（1944 年）に、わが国において陸軍軍医学校に設置された「ペニシリン委員会」には医学・薬学・理学・工学・農学の研究領域の第一人者が科学動員として召集された。同委員会では、ドイツのベルリン大学薬理学研究所

の Manfred Kiese が 1943 年 8 月 7 日 号の「Klinische Wochenschrift（臨床週報）」に寄稿した総説“Chemotherapie mit Antibakteriellen Stoffen aus Niederen Pilzen und Bakterien”を同委員会の中心人物であった東京帝国大学（以下、東京帝大）医学部黴菌学教室の梅澤濱夫助手が翻訳した「黴及細菌より得られた抗菌性物質に依る化学療法に就いて」と題する文献中のペニシリンに関する記述を唯一の手掛かりとして、まったく独自に生産菌であるアオカビの探索からペニシリンの製造までの研究開発を繰り返した。

「ペニシリン委員会」の設置・組織・開催経緯・研究成果などの詳細は、1978 年に新潮社から刊行された『碧素・日本ペニシリン物語』（角田房子著）<sup>4)</sup>に 40 名以上の関係者のインタビューで確かめた史実に基づいた記述が遺されており、さらに、非公開資料ではあるが、陸軍軍医学校に同委員会を設置してわが国独自のペニシリン製造の旗振り役を務めた稲垣克彦軍医少佐<sup>5)</sup>が保管していた委員会の記録が内藤記念くすり博物館に寄贈・保管されているので、かなり正確な記録として確認されている。1944 年 2 月 1 日に発足した「ペニシリン委員会」を構成した委員名と関連した研究者名を表 2 に示すが、最年長は理学の柴田桂太 66 歳であり、医学の田宮猛雄 54 歳、小林六造 56 歳、都築正男 51 歳、佐々貫之 53

表 2. 陸軍軍医学校に設置された「ペニシリン委員会」

領域	委員名〔委員外の協力者〕
医学	田宮猛雄（東大医），相澤 憲（東大医），鳥居敏雄（東大医），竹内松次郎（東大医），細谷省吾（東大伝研），梅澤濱夫（東大伝研），小林六造（慶大医），黒屋政彦（東北大医）* 〔塩田時夫（都養育院），添田百枝（東大伝研），近藤師家治（東北大）*，川村太郎（東大医），都築正男（東大医），佐々貫之（東大医），大谷象平（阪大医）*〕
薬学	浅野三千三（東大伝研），石館守三（東大薬） 〔落合英二（東大薬），秋谷七郎（東大薬）〕
理学	柴田桂太（岩田研），奥貫一男（岩田研），薬師寺英次郎（岩田研），服部静夫（東大理），久保田勉之助（東大理），久保秀雄（名大理），大槻虎男（東京女高師），佐藤弘一（根津化研），増山元三郎（中央气象台），藤正政人（小林研）*，坂村 徹（北大理）* 〔林 孝三（岩田研）〕
工学	梅澤純夫（藤原工大） 〔須網哲夫（藤原工大）〕
農学	藪田貞治郎（東大農），住木諭介（東大農），坂口謹一郎（東大農），朝井勇宣（東大農），小南 清（長尾研），片桐英郎（京大農）* 〔棟方博久（東大農），玉利勤治郎（東大農），米原 弘（東大農），根平武雄（長尾研），初田勇一（長尾研）〕
陸軍	稲垣克彦少佐，三木良英中将，池田克明大尉，出月三郎大佐，小出策郎中佐，石井四郎少将，神林 浩中将，井深健次中将 〔岡田恒吉少将，石福少将，井上大佐〕

\*1944年12月23日の第7回委員会より正式参加

東大：東京帝国大学，医：医学部，伝研：伝染病研究所，慶大：慶應義塾大学，東北大：東北帝国大学，都：東京都，阪大：大阪帝国大学，薬：薬学部，岩田研：岩田植物生理化学研究所，理：理学部，名大：名古屋帝国大学，女高師：女子高等師範学校，根津化研：武蔵高等学校根津化学研究所，小林研：株式会社小林商店小林細菌研究所，北大：北海道帝国大学，工大：工業大学，農：農学部，長尾研：わかもと製薬株式会社長尾研究所，京大：京都帝国大学

歳，農学の藪田貞治郎 55 歳，理学の坂村 徹 55 歳は学会の重鎮であったが，その他の委員は 50 歳以下という年齢構成であって，工学の梅澤純夫 35 歳，その弟で医学の梅澤濱夫は 29 歳という若さであった。同委員会の設置が決定した時点では，すでに太平洋戦争（大東亜戦争）の戦局が厳しくなっており，委員には交通・宿泊の都合上から主として東京都内の大学・研究機関の研究者が選任されたが，細菌感染症に対する化学療法薬であるペニシリンを真菌の発酵生産物として製造するという目的であったため，地方からも数名の専門家を選任することとなった。

「ペニシリン委員会」の医学系委員のうち東京帝大伝染病研究所の田宮猛雄，細谷省吾および同大学医学部の竹内松次郎，梅澤濱夫ならびに慶應義塾大学医学部の小林六造の 5 委員は，ペニシリンの作用対象である病原細菌を研究する細菌学者であり，東京帝大の相澤 憲は衛生学者，鳥居敏雄は薬物動態に詳しい薬理学者であった。関連研究者のうち佐々貫之は内科，塩田時夫と都築正男は外科，川村太郎は皮膚科，添田百枝は細菌学が専門であり，大谷象平は阪大帝大微生物病研究所の細菌化学部教授であった。

薬学系では生薬学の朝比奈泰彦門下の浅野三千三（地衣類植物化学・細菌脂肪酸研究）と石館守三（薬品分析学，合成化学），薬化学の長井長義の流れを汲む落合英二（含窒素複素芳香環化合物）に加えて衛生化学の秋谷七郎（糖化学）が参画していた。薬学領域に近い理学系では植物化学の柴田桂太（フラボン系）は門下の林 孝三と服部静夫（アントシアニン），奥貫一男と薬師寺英次郎（チトクローム），大槻虎男（炭水化物）および久保秀雄（根粒菌の窒素固定）とともに参画しており，有機化学の久保田勉之助（スクアレン化学）や佐藤弘一（界面活性剤）も加わっていた。北海道帝大理学部植物生理学の坂村 徹は真菌の微量成分の研究実績があり，工学系では有機合成化学の梅澤純夫および須網哲夫は天然物の構造研究と合成研究の専門家として参画した。

ペニシリンは糸状真菌である *Penicillium* 属の発酵生産物であることから，同委員会には農学系の研究者が多数参画していた。農芸化学領域では鈴木梅太郎の流れを汲む農産製造学の藪田貞治郎と門下の住木諭介，米原 弘および玉利勤治郎，発酵学の坂口謹一郎および棟方博久，発酵生産学の朝井勇宣，森林植物学領域の菌類学専攻では小南 清と門下の

表3. 「ペニシリン委員会」開催などの経緯

委員会等	月 日	報告・検討事項など
【1944年】		
建議	1月18日	陸軍軍医学校研究部稲垣克彦少佐より研究の意見具申
設置	1月27日	陸軍大臣依命通牒「ペニシリン類化学療法剤の研究」を陸軍軍医学校に命じる；臨時軍事費より研究費総額15万円を計上
第1回	2月1日	委員長は軍医学校長三木良英中将、32名の委員が出席 生産菌株探索、培養条件、ペニシリン抽出、抗菌力検定の分担
第2回	3月8日	参加の全研究室で収集した菌株は約2,000株に達した
第3回	5月16日	培養液100倍希釈以上で有効な5株の発表
第4回	7月4日	梅雨期で高温・多湿のため研究は停滞
第5回	9月1日	培養液200倍希釈、抽出物40万倍希釈以上で有効 有望株を1カ所に集めて一定の方法で評価することを決定
小委員会	10月9日	東北帝大黒屋研は1,200倍希釈で有効な培養液で臨床試験 東京都養育院の臨床4例のすべてで全快。大量生産の検討
第6回	10月30日	梅澤濱夫が得た濃縮液から梅澤純夫が調製したカルシウム塩および バリウム塩の性状からペニシリンであることを確認
記者会見	11月16日	陸軍省衛生課長出月三郎大佐からペニシリン完成の発表 細谷省吾、梅澤濱夫、梅澤純夫、塩田時夫委員らの研究発表
生産依頼	11月18日	森永食糧工業（株）松崎半三郎社長にペニシリン製造を依頼
工場生産	11月29日	森永食糧工業（株）三島食品工場でペニシリン製造開始
和名命名	12月7日	陸軍省医務局長室でペニシリンの和名を“碧素”に決定
第7回	12月23日	委員会に森永より“碧素”精製液アンブル1.5L分を提出
【1945年】		
第8回	2月28日	“碧素”の力価（単位）表示法の決定、臨床例30例の報告
広報	3月末	陸軍省医務局出月三郎軍医大佐は「碧素について」のラジオ放送
疎開	4月14日	陸軍軍医学校に避難命令；山形県上ノ山に疎開
第9回	5月18日	梅澤濱夫：“碧素”は粉末状態・無酸素状態で安定である
終了	5月24日	東京空襲により陸軍軍医学校焼失

根平武雄および初田勇一が加わっていた。京都帝大農学部農林化学科の片桐英郎は鈴木梅太郎の門下であり、発酵生理および醸造学講座を担当して関西に初めて応用微生物の礎を築いた研究者であった。

## (2) 「ペニシリン委員会」の推移

「ペニシリン委員会」は、1944年1月27日に陸軍大臣より陸軍軍医学校に「ペニシリン類化学療法剤の研究」を行うよう依命通牒されたことにより設置され、2月1日に第1回委員会が開催されたが、会議の進行は陸軍軍医学校長の三木良英中将が務めており、軍陣医学としての同委員会に対する期待の大きさが推し測られる（表3）。同委員会では、参画した委員が各個にペニシリンの生産菌を探索していたが、Kieseの総説には培養液を800倍に希釈した溶液が黄色ブドウ球菌の生育を抑えることが記述されており、そのような生産能力を有する生産菌の取得が目標であった。生産菌の探索には、土壌、食

品、塵芥などから単離した真菌を、静置したツアベック・ドックス培地（無機塩と糖を組成成分とする合成培地）の表面に成育させて、培養液中に生成される抗菌性物質を検出するという方法が採用され、抗菌活性を示す最大希釈倍数により生産性を比較した。

同委員会が発足して3カ月後の5月16日の第3回委員会において、坂口謹一郎より、試験に供した900株のアオカビ中の5株が100倍希釈以上で有効であることが報告された。7月4日の第4回委員会では、すでに2,000株以上のアオカビが収集されており、200倍以上の希釈で有効である菌株も報告されたが、梅雨時期であるために微生物実験が困難となり、研究全体が停滞する状況となった。9月1日の第5回委員会において、個別の研究機関で得られた有望な菌株を1カ所に集めて生産条件を検討することが決められ、この検討手法が功を奏して研究が急速に進展した。その中核機関となったのが東京帝

大伝染病研究所の梅澤濱夫助教授(同年7月に就任)の研究室であり、同研究室における評価を受けた菌株は個別の研究室に配布され、さらに新たな検討が加えられて、再び梅澤研究室で評価されるという協同作業が進められた。

ペニシリンの製造研究が進められている傍らでは、少量ながらもすでに生産されたペニシリンの標品を実際の感染症患者の治療に使用する試みがなされ、第5回と第6回委員会の合間の10月9日に小委員会が開催されて、東京都養育院の塩田時夫(東京帝大医学部大槻外科)が実施した4例の臨床症例(蜂窩織炎など)において400単位または1,000単位の投与で有効性が認められたことを報告した。用いられたペニシリン標品は細谷省吾研究室で調製されたものであり、精製は不十分な標品であったために、静脈内に注射した1~2時間後に発熱・頭痛・悪心などの副作用が認められたが、4例すべてが全快しており、「ペニシリン委員会」における検討が正しい方向に進んでいることが確認された。

10月30日に開催された第6回委員会において、梅澤濱夫が調製した黄色のナトリウム塩の粉末(640万倍で有効)から梅澤純夫がバリウム塩とカルシウム塩を得て、その物理化学的性状がKieseの論文に記述されている英国のHeilbronらが精製したペニシリン標品(ストロンチウム塩)の性状と合致し、「ペニシリン委員会」で検討が進められている物質が目的とする“ペニシリン”であることが確認されたことが報告<sup>8)</sup>された。その折の生産菌株は藪田貞治郎が単離したY176株であり、牛乳培地に培養すると黄色の色素を生産することから、*Penicillium chrysogenum* または *P. notatum* であると推測された(その後、*P. chrysogenum* と同定された)。かくして、1944年2月1日に発足した「ペニシリン委員会」は、医学・薬学・理学・工学・農学領域の研究者の共同研究により、わずか9カ月という短期間に、わが国独自の技術によるペニシリンの製造方法を確立したのであった。

この9カ月間のペニシリン研究の進展は、「ペニシリン委員会」における各研究施設からの生産性の改善として報告されているが、“溶液は50倍で有効”とか“粉末は5万倍で有効”という希釈倍率による活性の表示が行われていた。その生物活性、すなわち力価を単位で表示することは、1945年2月28日

に行われた第8回の「ペニシリン委員会」で決定されたのであるが、希釈法による単位の測定法は英国のOxford大学の研究グループが定めた方法が採用された。50 mLのブイヨン培地に溶解されたペニシリンが被験菌として用いる黄色ブドウ球菌の生育を完全に阻止する最小量を1単位と定めたが、当時の日本にはOxford大学で使用されていた黄色ブドウ球菌 Heatley 株は存在せず、東京帝大伝染病研究所に保管されていた病原性が安定している寺島株が用いられた。「ペニシリン委員会」における報告においては、溶液の50倍希釈で有効が1単位/mLに相当し、粉末の5万倍希釈で有効が1単位/mgに相当する。第6回の「ペニシリン委員会」において報告された梅澤濱夫が調製した濃縮液から得たペニシリンカルシウム塩は160万~320万倍で有効とされており、力価表示法に従うと32~64単位/mgの粉末であった。

## 2. 森永食糧工業におけるペニシリン製造

### (1) ペニシリン大量生産への途

1944年9月末に、国外のペニシリン工場の写真で牛乳瓶のような培養器材が林立している状況がわかり、国内の牛乳工場におけるペニシリン製造が検討された。陸軍軍医学校でわが国独自のペニシリン生産研究を行うことを提案し、「ペニシリン委員会」の発足の原動力となった稲垣克彦は、親戚を通じて森永食糧工業(戦時下の企業整備令に拠り森永製菓、森永乳業株式会社など関連4社が合併)の松崎半三郎社長に相談して、静岡県三島市に所在の同社の三島食品工場<sup>7)</sup>でペニシリンの大量生産を行うこととした。森永製菓の社史には、相談を受けた松崎社長は先行きのみえない事業を始めるに際して「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。ただ潰れてしまうのでは能がなさすぎる。この際お国のために、万難を排してペニシリンをやる」と決断<sup>8,9)</sup>したと記述されている。

ペニシリンの大量生産には、近郊の中郷村大場に所在する森永薬品の工場のほうが適していると判断されたが、同工場はすでに陸軍燃料研究所に貸与されており、次善の策として三島食品工場で製造を行うこととしたが、その製造には森永薬品の高田龜太郎常務取締役が詮衡した4名の熟練技術者(高橋八十一、大橋保、利岡益男、八木茂一)が応援要員として加担することとなった。当時の森永薬品の落



図3. 学徒動員の三島高等女学校生  
【静岡県立三島北高等学校『70年の歩み  
(1972年)』より】



図4. シロップ瓶中の培地へのアオカビの植菌  
【『森永製菓 100年史 (2000年)』より：森永製菓株式  
会社提供】

合勝一郎支配人の回顧録<sup>10-15)</sup>には、「隠れた戦中医学史。ペニシリン秘話」との表題の下に、森永におけるペニシリン製造の背景などが記述されている。

## (2) ペニシリン製造の実際

森永食糧工業における試作研究は11月21日から開始され、「ペニシリン委員会」の相澤 憲および梅澤濱夫が直接指導に当たっており、29日には実際の製造に着手したが、製造の総括責任者である稲生平八企画部長の指揮下<sup>16)</sup>に遠藤寅男三島食品工場長、石川忠雄三島乳業工場長、応援要員の技術者など12名ほどが従事した。それらの陣容に加えて、静岡県立三島高等女学校から学徒動員された約20名の女

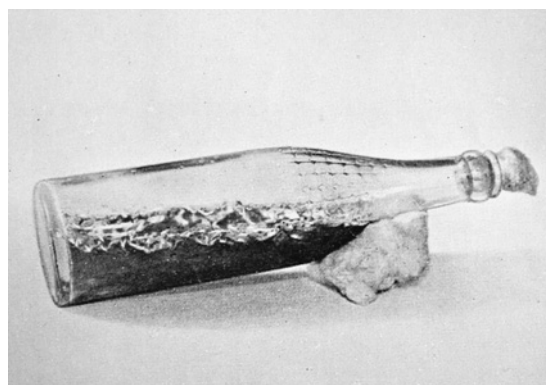


図5. シロップ瓶中のアオカビの静置培養  
【日本ペニシリン協会『ペニシリンの歩み 1946-1961  
(1961年)』より】

子挺身隊員(図3)が実際の製造に携わった<sup>17-20)</sup>。培養容器としては350 mL容のシロップ瓶を用い、1本に200 mLの培地を注入して滅菌した後に女子挺身隊員たちが植菌(図4)し、植菌されたシロップ瓶は斜めに静置して27℃で7~10日間の培養によりペニシリンの発酵生産を行った(図5)。培地組成は、ホエイ(乳清：牛乳からバターとカゼインを取った後の廃液)にペプトンまたは森永薬品製の酵母スタウトを0.1~1%加えたものであり、pHは無修正(おおよそpH 4.5)でオートクレーブによる滅菌を行っていたが、ブドウ糖を添加したブイヨン培地に匹敵する生産性が得られていた。

静置培養により表面にアオカビが密集した培養液を集めて濾過後の濾液(pH 5.5~6.5に調整)からペニシリンを活性炭(約1%)に吸着し、アセトンで抽出の後に濃縮し、得られたペニシリン濃縮液をpH 2.0に調整してエーテル抽出の後に、炭酸カルシウム処理によりペニシリンカルシウム塩を得て、その溶液または乾固した粉末をペニシリン製剤とした(図6)。精製作業にはアセトン抽出およびエーテル抽出や濃縮・蒸発乾固の工程があり、工場生産のスケールでは爆発の恐れがあったので、抽出・精製作業は熟練した技術者が担当(図7)したが、作業中に爆発事故があったという記録が残されている。

上述の森永食糧工業の製造プロセスによると、培養液100 L(シロップ瓶500本)からペニシリンカルシウム塩3 gを得たとされており、その粉末の力価は160万倍で有効、すなわち32単位/mgであった。戦後の1947年5月に米国より入手したペニシ

アオカビ培養液濾液 (pH 5.5 ~ 6.5)  
 ↓ 活性炭処理  
 ペニシリン吸着活性炭  
 ↓ アセトン抽出  
 アセトン層  
 ↓ 濃縮  
 ペニシリン濃縮液  
 ↓ エーテル抽出  
 ↓ CaCO<sub>3</sub>  
 ペニシリン Ca 塩溶液  
 ↓ 濃縮/蒸発乾固  
 ペニシリン製剤 (溶液/粉末)

図 6. ペニシリンの抽出・精製工程

リンカルシウム標準品の力価が 858 単位/mg であったことから換算すると、その純度は 3.7% 以下であったのである。しかしながら、寺島株は Heatley 株に比してペニシリン感受性が 4~10 倍低く、試験に供されたペニシリンの活性は英米に比して低めに表示されていたことが認められている。低純度ながら、安定した生産性が維持される製造方法が開発され、得られる標品の臨床的な効果も確認されたことで、わが国独自のペニシリン製造プロセスが確立したが、次の段階は大量生産に拠る実用化であった。

### (3) “碧素” の命名と生産

その一方で、“ペニシリン (penicillin)” は“英語名”すなわち敵性用語であると判断され、1944 年 12 月 7 日に陸軍省医務局長が招集した会議において、生産菌である *Penicillium* 属真菌の分生子の青緑色に因んで“碧素”という和名を使用することが決定された。それ故に、森永食糧工業の三島食品工場において製造され、12 月 23 日の第 7 回「ペニシリン委員会」に提出された精製ペニシリン溶液 1.5 L 分のアンブル (10 mL 封入アンブル 150 本) には、“碧素 10.C.C. 森永薬品株式会社”と記述されたラベルが貼付されているのである。“碧素アンブル”には 10 cc の溶液が封入されており、その含有力価は 500 単位とされているので、上述の 32 単位/mg のペニシリンカルシウム塩は 1.56 mg/mL の溶液として 10 mL がアンブルに封入されたと考えられる。

森永食糧工業の三島食品工場において実際にどの程度の量の“碧素”が製造されたかの記録は残されていないが、第 7 回「ペニシリン委員会」において

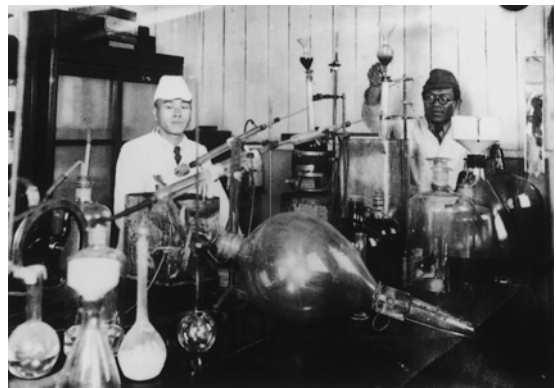


図 7. ペニシリンの抽出・精製作業  
 【『森永製菓 100 年史 (2000 年)』より：森永製菓株式会社提供】

田宮猛雄が報告したところによると、1日に 100~200 L の培養液が得られており、女子挺身隊員 1 名が 1 日にシロップ瓶 1,000 本に植菌することが可能であるので、1日の生産量を 10 倍に上げてペニシリンカルシウム塩を月産 1 kg まで到達することが可能であると予測された。森永における目標がペニシリンカルシウム塩の月産 1 kg であり、毎日、掻き集めるようにして陸軍に納入するという生産体制であったので製造記録はつけられていなかったが、陸軍軍医学校から試作研究費という名目で 25 万円 (現在の 1 億円以上に相当) が配分されたとのことである。

### 3. “碧素” 製造技術の拡散

#### (1) 東北帝大におけるペニシリン生産と臨床応用

東北帝大医学部の黒屋政彦の細菌学教室は、当初は「ペニシリン委員会」に参画しておらず、Kiese の総説とその翻訳文は入手していなかったが、1929 年の Alexander Fleming のペニシリン発見の論文を手掛かりにして、300 株を超える真菌を土中や食品・塵芥などから収集して探索研究を行い、同教室の近藤師家治は試験管内で強い抗菌力を示す *P. notatum* クロヤ・コンドウ株を単離した。マウスを用いた感染実験により有効性と安全性を確認した後、1944 年 4~6 月の間に他の治療法がない絶望的な感染症患者数名にザイツ濾過器により無菌化した培養液を投与して著しい効果を認めた。正式な臨床試験は、同大学病院の桂 重次外科において、7 月 19 日に若い女性の敗血症に投与を開始し、約 2 週間で治癒したことを第 1 例として 8 月までに 5 例が追加さ



れて、9月15日の東北医学会で発表された。陸軍軍医学校の「ペニシリン委員会」による最初の臨床試験は、上述のように10月9日に開催された小委員会で報告された、細谷省吾と塩田時夫が東京都養育院において9月に行った4例の治療例であるので、わが国初のペニシリンの臨床試験は東北帝大医学部附属病院で行われたのである。黒屋政彦の細菌学教室の学生であった石田名香雄（後に東北大学医学部長および学長）は、「ペニシリン委員会」に参画していた真菌学者の多くは植物学専攻であり、培養にツァベック・ドックス培地を用いていたが、医学系の同細菌学教室では同培地に少量のペプトンを添加することによりペニシリンの生産性を640~1,280倍で有効であるほど、著しく上昇させることができたことを語って<sup>21)</sup>いる。なお、黒屋政彦は同年11月より「ペニシリン委員会」の正式な委員として参画し、ペニシリンの検定に関して多大な貢献をした。

### (2) 萬有製薬株式会社における“碧素”生産

1944年11月末に、萬有製薬（現在のMSD株式会社）社長の岩垂 亨は、長男孝一の学友であった梅澤濱夫を通じて陸軍軍医学校からの打診を受け、ペニシリンの工場生産に着手した。同社は1943年11月に満州萬有製薬株式会社を設立し、注射薬、錠剤、軟膏等の医薬品の小分け事業を行っていたが、朝鮮海峡の輸送が危うくなり、京城に小工場を設けて自活を図ろうとしたが営業開始にいたらない状況となり、国内の岡崎市の遊休製糸工場を買収して医薬品製造を行っていた。同社としても、何らかの新しい事業に着手する必要がある状況下の陸軍軍医学校からの打診であり、岩垂 亨社長の英断により、先行きを見通すことができないことを覚悟のうえで、ペニシリンの試験製造に着手したのである。同社には、梅澤濱夫より生産菌株 Y176 他が分与されたが、1945年2月には“碧素カルシウム塩”1,000単位が封入されたアンブルを提供するほどの製造技術に達しており、同年春には日産数10本~200本内外の製造能力<sup>22)</sup>であった。

### (3) 国内のペニシリン製造拠点の拡張

陸軍軍医学校からは、山形県合同食品株式会社（明治製菓と明治乳業が統制により設立した会社）や株式会社北海道興農公社（戦後に北海道酪農協同株式会社を経て雪印乳業株式会社）へも“碧素”の生産菌株が譲渡され、技術指導と工場生産の委託が行わ

れた<sup>23)</sup>。その他に、国内では海軍の依頼に応じた株式会社小林商店（後のライオン歯磨株式会社）小林細菌研究所の藤正政人が独自の生産菌株を用いて、培養液1,280倍希釈で有効という成績を10月30日の第6回「ペニシリン委員会」において発表しており、後に、陸軍と海軍の軍医学校長の連名で“碧素”の製造法に係る特許を申請することが論議されるなど、海軍においても“碧素”の製造と実際の治療への応用が検討されていたのである。12月28日には、「ペニシリン委員会」で育種された生産菌株が海軍軍医学校に渡されている。しかしながら、小林細菌研究所は1945年3月の空襲で製造設備一切が全焼し、海軍関係の“碧素”製造は終了した。

陸軍軍医学校では、牛乳工場におけるペニシリンの瓶培養生産を企画する以前に、宇治化学株式会社、三共株式会社、株式会社帝國社臓器薬研究所、わかもと製薬株式会社、参松工業株式会社などからペニシリンの大量生産の申し出を受けており、瓶培養に代えてタンク培養を試みることの提案を受けて昭和農産化工株式会社のクエン酸発酵装置の下見なども行われた。しかしながら、培養中の雑菌の混入などの技術的な問題が解決できず、研究の主力は瓶培養による生産性の向上に注がれた。

第7回「ペニシリン委員会」に出席した片桐英郎は、関西で進められている“碧素”の大量生産研究について報告した。それによると、関西には遊休工場が多く、冷凍や加温装置もあり、酒造会社が多いので酒瓶も豊富で大量生産に適していた。また、大谷象平は窒素源としての人尿の利用も研究しており、5日間培養液900倍希釈で有効の成果を得ているとの報告であった。12月末には、相澤 憲の指導による森永食糧工業の三島食品工場と梅澤濱夫の指導による萬有製薬の岡崎第二工場における“碧素”の製造は順調に進んでいたが、製品の輸送などの面からも、国内での製造工場の数を増やす必要があり、中国の各地に展開している部隊への製品供給は著しく困難な状況であるので、精製の程度は低いことを承知のうえで、現地での“碧素”製造を検討する必要があった。

1945年3月20日には、東京女子高等師範学校の植物学教室が陸軍衛生材料本廠の指定する「碧素工場」となり、大槻虎男が工場長として4名の助手と19名の勤労働員生徒により製造を開始した。大槻

虎男は、自らが探索して得た生産菌 P1 株を用い、専門としていた蒟蒻（コンニャク）の粉がブドウ糖よりも“碧素”の生産に適していることを確認して、試験製造では蒟蒻粉を用いていたが、大量生産の段階では、蒟蒻粉が“風船爆弾”の糊として使用されるために十分量の入手ができず、代わりに澱粉（デンプン）を用いて、月間に 15 万単位程度を製造し陸軍に納入していた。製品の一部は、実兄の大槻菊男が主宰する東京帝大医学部大槻外科に提供して、臨床成績に関する詳しい報告を得ていた。

#### (4) 満州・中国におけるペニシリン製造

陸軍軍医学校に設置された「ペニシリン委員会」には、第 1 回会議の時点から関東軍防疫給水部の石井四郎少将が参画しており、満州においても製造研究を進めていた。当初より「ペニシリン研究は軍医学校研究部で行うよりも、防疫給水部で行う方が適当である」との理由で、研究組織の引き渡しを求めている経緯もあり、9 月 1 日の第 5 回委員会で東京帝大伝染病研究所を中核機関とする集中評価方式が決定された以後も、満州においては独自に菌株と抽出・精製法の改良研究が進められ、ペニシリン製造と実際の治療が行われていた可能性がある。

1945 年 1 月に、中国の北支山西省臨汾にあった第 163 兵站病院の平井寅吉陸軍薬剤中尉は、義弟で「ペニシリン委員会」に所属する岩田植物生理化学研究所の奥貫一男から生産菌株 50 番および P1 株と製造方法に関する資料の分与を受けて、培養濾液で 86 倍、炭末吸着およびエーテル抽出法による精製物では 8,000 倍希釈で有効である標品を得て、若松徹雄軍医大尉とともに傷病兵に対して実際の治療を行った。平井寅吉は東京薬学専門学校で柴田桂太の指導を受けた経歴を有しており、真菌の代謝産物に興味を有していたことから、北支の病院で“碧素”を製造し実用することが可能であったのであるが、その功績により第一軍司令官澄田暎四郎中将より表彰を受けて、製造工場の建築が許されたものの、実現にはいたらなかった。なお、平井寅吉の所有していた P1 株と製造方法の資料を流用して、北京の軍医たちが天津の「わかもと」の工場で“碧素”の製造の準備をしていたが、実際に製造され傷病兵の治療に使用されたかについての記録は残されていない。

軍陣医学・薬学研究の一端として始められた「ペニシリン委員会」であったので、戦地における傷病

兵の細菌感染症の治療が主たる目的であったが、国内の特定の製薬工場で製造される“碧素”を主戦場である中国各地に展開する部隊およびその後方支援に当たる国内各地の部隊に配給するには、製剤の数量が著しく不足しており、安全な輸送手段も絶たれていた状況下に、中国および国内各地の部隊の薬剤官・衛生官に“碧素”の製造法を伝授して、現地における“碧素”の製造を行わせることとなり、陸軍軍医学校において「碧素講習会」を開催することが決定された。1945 年 4 月 25 日から 1 週間にわたって 9 名の講習生に対して第 1 回の「碧素講習会」が行われ、そのうち 3 名の中支那からの薬剤士官および衛生士官は生産菌株と碧素製造法に関する資料を分与され南京などの勤務地へ戻っていった。第 2 回の「碧素講習会」は 5 月 23 日から行われたが、第 2 日目の夜の空襲で陸軍軍医学校が焼失し講習会は中止となった。しかしながら、生産菌株と碧素製造法に関する資料は講習会第 1 日目に講習生に配布されており、中支、南支、満州からの講習生も含めておのおの勤務地へ持ち帰った。第 3 回の講習会は、8 月 15 日に 10 名の薬剤官を講習生として行うことが予定されていたが、終戦当日であり講習会は行われなかった。「碧素講習会」開催以後の中国の戦地において、“碧素”が実際に製造されたことに関する記録はないが、上述の山西省臨汾の第 163 兵站病院のような“碧素”の自給自足が行われていた可能性はあったようである。

### III. “碧素”の臨床使用と治療効果

#### 1. “碧素”の臨床効果の検討

「ペニシリン委員会」により試作されたペニシリン標品の最初の臨床試験は、上述したように 1944 年 10 月 9 日の小委員会において細谷省吾と協力者の塩田時夫から報告された東京都養育院における蜂窩織炎などの 4 例の治療例であった。12 月 23 日の第 7 回「ペニシリン委員会」には、東京帝大医学部外科の都築正男から“碧素”の臨床効果について、蜂窩織炎のような急性症状に対しては投与 1 日にして疼痛や腫脹が軽快し 1~2 日で炎症が限局するが、膿瘍が形成される症例では切開排膿が必要であり、“碧素”の併用で治療日数が著しく短縮したことが報告された。また、“碧素”の注射により悪寒戦慄の発生が認められ軽度の白血球増多などの副作用があったことが報告された。都築外科からは、1945

年2月28日の第8回「ペニシリン委員会」において臨床例30例（癰疽10例、蜂窩織炎7例、面疔3例、その他急性乳腺炎、化膿性脳膜炎、膿胸、アキレス腱炎、急性化膿性耳下腺炎、敗血症、趾骨骨端炎、凍瘡、術後化膿創、術後化膿予防各1例）が報告<sup>10-15)</sup>されたが、1日1回100単位の投与が標準的な治療法であった。敗血症などの重症例では400～1,000単位の投与で効果を認めており、この投与量は文献で知った英米の投与量の100分の1から数100分の1にすぎないが、顕著な効果が認められていることが報告された。この相違は、戦後に黄色ブドウ球菌 Heatley 株と寺島株を被験菌とした比較試験で、寺島株はペニシリンに対して Heatley 株の4～10倍の低い感受性を示すことで説明されたが、当時の“碧素”の純度が低く、投与後の体内への残留時間が長かったことにより、臨床効果が高められていたという解釈もなされている。

“碧素”の最小有効量を推測するために、東京帝大医学部物療内科の鳥居敏雄は2,000単位を健康人の筋肉内に注射し、1時間後の血液の抗菌力を測定したところ、黄色ブドウ球菌に対してほとんど完全な発育阻止が認められ、さらに2,000単位を4時間ごとに投与すると完全に発育を阻止することを確認<sup>24)</sup>した。したがって、敗血症に対しては、最初に1日20,000～40,000単位を分割投与し、下熱後に10,000単位程度の投与を続ければ治療可能であることが確かめられた。同学部の佐々内科においては、肺炎症例に対して初回に500単位/mLの溶液10mLを筋肉内投与し、次いで250単位/mLの溶液20mLを静脈内に4時間ごとに6回投与し、次に同じ溶液を10mL投与とし、さらに投与を6時間ごととし、その後は同じ溶液を5mL投与とするという漸減投与法により治療に成功していた。この投与法によると、肺炎1症例の治療に“碧素”を65,000～100,000単位投与することとなり、上述の森永食糧工業三島食品工場における“碧素”の製造プロセスに拠るならば培養液67～104L、すなわちシロップ瓶335～520本分が必要であったこととなり、女子挺身隊員1名が1日に1,000本の植菌が可能であったとしても、肺炎の2～3症例分に相当したことにしかならず、“碧素”の製造は正に人海戦術に頼っていたことを思われるのである。

「ペニシリン委員会」では、精製された碧素製剤

の臨床使用暫定案<sup>24)</sup>が検討されており、例えばクルップ性肺炎に対しては1日1回1,000単位の投与、重症のブドウ球菌性敗血症に対しては1日30,000単位を1～2回に分けて投与することとされていたが、この暫定案が臨床使用指針として決定されるにはいたらなかった。

## 2. “碧素”の臨床症例への実用

森永薬品により抽出・精製および製剤化が行われた“碧素”は実際に戦場における傷病兵の治療や、民間の特別な症例の治療に用いられた。1945年3月10日の東京大空襲の折に、第一救護班の軍医久保田重則大尉が陸軍軍医学校長の井深健次中将の命令により、陸軍軍医学校にあった50本ほどの“碧素”の瓶を空襲による傷病者約10名に対して使用したことが、公式には“碧素”が民間人に使用された最初であった。

萬有製薬の岡崎第二工場では蛹（さなぎ）の浸出液を用いる培地で製造した“碧素”を第7回の「ペニシリン委員会」に提出した後に、1945年4月頃には毎日数10本～200本内外の製品が供給可能となっていた。慶應義塾大学工学部（1944年8月に藤原工業大学が慶應義塾に統合された）の梅澤純夫は弟の梅澤濱夫とともに萬有製薬の“碧素”製造の指導をしていたが、5月25日の山手大空襲により慶應義塾の小泉信三塾長が第三度の大火傷を負った際に、入院先の慶應病院へ“碧素”を届けたことにより、小泉信三は火傷後の敗血症や破傷風などの併発がなく、無事に退院したことは、初期の注目すべき臨床例の一つであるとされている。なお、萬有製薬は、同年5月頃には“碧素”の培養液や活性炭に吸着させたものを「内服用碧素液」や「内服用碧素末」として、厚生省より認可を得て安価な民生用の治療薬として提供したという話も伝えられている。

また、8月6日の広島への原爆投下の時に、都築正男は森永薬品が納入した“碧素”を持参して広島に飛び、被爆者の治療に当たったことが記録に遺されている。萬有製薬の50年史<sup>22)</sup>には、広島・長崎の原爆投下による負傷者の治療に同社の“碧素”が役立てられ、また、宮中にも万一に備えて50本が献納されたことが記述されている。

## IV. 「ペニシリン委員会」が遺したもの

### 1. 「ペニシリン委員会」の継承

戦時中の“碧素”の製造は陸軍による軍陣医学・

軍陣薬学の成果であり、戦後に連合国軍最高司令官総司令部 (General Headquarters, the Supreme Commander for the Allied Powers ; GHQ) による占領政策の一つの平和産業として始められたペニシリンの国産化事業とは一線が画されているが、陸軍軍医学校の「ペニシリン委員会」の研究開発活動と戦後のペニシリン産業との繋がりについて解説<sup>23~28)</sup>がなされている。

「ペニシリン委員会」の委員の中で戦後のわが国におけるペニシリンの製造および臨床应用到に携わった者は多く、1946年8月26日に開催された日本ペニシリン学術協議会の設立審議会<sup>29)</sup>には東京帝大伝染病研究所の田宮猛雄、細谷省吾、梅澤濱夫、添田百枝、同医学部の相澤 憲、佐々貫之、鳥居敏雄、秋谷七郎、同農学部朝井勇宣、住木諭介、玉利勤治郎、慶應義塾大学医学部の小林六造、同工学部の梅澤純夫、東京女子高等師範学校の大槻虎男、岩田植物生理化学研究所の柴田桂太、奥貫一男、薬師寺英次郎、長尾研究所の小南 清、根津化学研究所の佐藤弘一が出席しており、選任された理事7名の中には田宮猛雄 (10月25日の第2回理事会において常務理事に就任)、細谷省吾、藪田貞治郎の3名、監事2名の中には柴田桂太1名が就任していた。さらに、理事会における審議の結果、評議員および専門委員として石館守三、坂口謹一郎、片桐英郎および坂村 徹の4名が加わり、「ペニシリン委員会」において培われた培養・検定・抽出・精製・製剤化・臨床応用などの知識・技術が引き継がれた。

日本ペニシリン学術協議会は、1947年5月20日に厚生省予防局が管掌する財団法人の設立認可を得たが、その翌日に東京帝大伝染病研究所から独立して設置された予防衛生研究所の研究部の「抗菌性物質部」(梅澤濱夫部長)、検定部の「ペニシリン部」および試験製造部の「ペニシリン部」と協力してわが国のペニシリン製造および臨床応用の研究開発に関して中心的な活動を行うこととなった。なお、同財団の基本金は1946年8月15日にペニシリン製造を志向する製薬企業39社が加盟して設立した社団法人日本ペニシリン協会が拠出した5万円であり、1947年以後は委託研究費として毎年20万円が同協会より拠出された。

同財団の臨床部会は、同協会の会員企業が製造した限られた数量のペニシリン製剤の配布先(大学病

院、国公立病院)の選定や、適応疾患の決定を行うことにより同協会との協力を推進した。一方、同財団の専門部会は、文部省試験研究費10万円を受領し、菌株・培養・精製・乾燥・合成・検定・外科・内科の各部会に所属する全国46教室に1,000~3,000円の研究費を分配し、研究成果は毎月の研究会にて報告を行わせるとともに、それらの成果を一括して文部省に報告する業務を行うことにより、ペニシリンの製造から臨床使用にいたる広範な領域で、技術と品質管理の確立ならびに有効性と安全性の確保に関する推進と啓発に努めた。

同財団の活動の対象がペニシリンからストレプトマイシンやクロラムフェニコール等の抗生物質全般に拡大されたことに伴い、その名称は1951年1月1日に財団法人日本抗生物質学術協議会に改称され、さらに、2011年11月1日には対象がワクチンにも拡大され、現在の公益財団法人日本感染症医薬品協会に改称された。

## 2. 「ペニシリン委員会」の史料

1943年12月15日に陸軍軍医学校学校長三木良英中將の命により研究部を創立した稲垣克彦軍医少佐は、「ペニシリン委員会」を設置して“碧素”の研究開発の旗振り役を務めたが、1年8カ月後の1945年8月15日の終戦をもってすべての任務が終了した。陸軍軍医学校は、空襲による東京の戦火を逃れて1945年4月中旬に山形に疎開したが、その折に「ペニシリン委員会」の諸記録や陸軍軍医学校研究部の「研究部年鑑」および「業務日誌」などが山形に運ばれ、5月下旬の空襲により陸軍軍医学校が全焼したにもかかわらず、“碧素”の研究開発に係る諸記録は奇跡的に残存した。それらの諸記録は、終戦後は稲垣克彦により自宅に保管されていたが、1972年に財団法人日本抗生物質学術協議会と内藤記念科学振興財団よりの申し出に応じて、すべての資料が内藤記念くすり博物館に寄託された。

稲垣克彦は、終戦後は“[軍服を着てした仕事からは全て身を引く]”との信念から抗生物質産業に関することなく、頑ななまでに沈黙していた<sup>3)</sup>のであるが、1975年のNHKの特集に「碧素誕生」が取り上げられ、1978年に刊行された角田房子の『碧素・日本ペニシリン物語』の著述時のインタビューに依る<sup>4)</sup>など、“碧素”の開発について語り始めるようになった。そして、1996年12月に岐阜で開催され

た日本化学療法学会第44回西日本支部総会の特別企画学術集会「ペニシリンの半世紀」<sup>30)</sup>において、稲垣克彦は「開発の経緯」と題して戦時中の「ペニシリン委員会」による研究開発の経緯を講演したが、その詳細は同人の没後に子息の稲垣晴彦が編集した『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』<sup>5)</sup>に、後述の新田和男を含む当時の第一高等学校生徒20名が寄稿した随筆とともに記述されている。

本稿の著述に際しては、『碧素・日本ペニシリン物語』<sup>4)</sup>が最も適当な資料であり、随所に同書中の記載事項を引用したが、同書の「あとがき」に記されているように、著者であるノンフィクション作家の角田房子は43名に上る関係者にインタビューして、不確実な事柄は複数の人たちの記憶を合わせて確認するなど、きわめて正確な史実が著述されている。さらに、同書の草稿の全文は、戦時中に梅澤濱夫の研究室で“碧素”製造の助手を務めた新田和男（当時は第一高等学校からの勤労報国隊員、後に東京大学医学部を経て国立予防衛生研究所抗生物質部および国立がんセンター研究所で癌の化学療法および免疫療法の研究を行った）による校閲を得ており、科学的な検証も行われている。同書の著作に際してインタビューに応じた人たちのほとんどが死去している今日では、同書に記述された関係者の証言は貴重な史料となっている。

一方、筑波大学大学院人文社会科学科博士後期課程の小松明子は、“碧素”の開発研究が未知の分野であったにもかかわらず、学・官（軍）・産の協力により短期間で工場における大量生産に到達しえた要因を「技術と文化」の相互性に関連付けて探ることを目的とする研究<sup>31)</sup>を行っており、内藤記念くすり博物館に寄託された「ペニシリン委員会」の関連資料や陸軍軍医学校研究部の年鑑および稲垣克彦軍医少佐の業務日誌などを参照して研究ノートを著述するとともに、2016年4月に新田和男にインタビューを行い史実の確認を行っている。同研究ノートの結論に、「戦時下の科学動員であったから学者の共同研究が可能であったのであり、現在ではそのような共同研究はあり得ない」という一般の意見に対して異議を感じることを述べており、「ペニシリン委員会」で実現したような科学動員研究体制が現在でも可能であるかを考察したいと結んでいる。

## おわりに

今般、国立科学博物館が管掌する「重要科学技術史資料（未来技術遺産）」の台帳に第276号資料として内藤記念くすり博物館に常設展示されている“碧素アンブル”が登録された。同台帳には、わが国で開発されたあらゆる科学技術領域の創作品が、2008年からの12年間に登録されており、今般の“碧素アンブル”の登録は遅すぎた感はあるものの、その所在を国立科学博物館の産業技術史資料情報センターが認識したことは幸運であったと思われる。内藤記念くすり博物館では、今般の登録を記念して、常設展示されている“碧素アンブル”の展示ブースに登録証と記念盾の写真を追加展示した。

陸軍軍医学校における軍事研究として行われた“碧素”の製造・応用研究は、当時の医学・薬学・理学・工学・農学領域の第一人者と考えられた研究者を科学動員として網羅・召集して行われた共同研究であり、自然科学史においても希な研究体制であった。そして、その研究が遂行された時点の社会情勢が、敗戦間近で孤独無縁の資材不足の緊迫した状況下であったことを考えると、わずか9カ月の期間で“独自技術によるペニシリンの製造”という所期の目的を達成し、わずか11カ月で工場生産の実績を遺すという大きな成果を挙げたことは、戦後の平和産業発展の礎を築き技術立国に導いた、わが国の科学技術史上の輝かしい快挙であったと考えられる。

自然科学において、先人の功績を解析して新たな研究の遂行上の参考とすることを「温故知新」という言葉で表現するが、本稿に記述したわが国における“碧素創製”の経緯は現在の抗感染症薬の研究開発に対して示唆するところが大きく、「温故知新」の心構えの下に辿るべき史実であると思われる。戦後のペニシリン国産化に始まり、米国からのストレプトマイシン、クロラムフェニコール、テトラサイクリン、エリスロマイシン等の製造技術や製品の導入で実力を培い、カナマイシン、セファゾリン、アミカシン、ピペラシリン、オフロキサシン、クラリスロマイシン、メロペネム等の新規抗菌薬を世界に供給するまでに成長<sup>32)</sup>したわが国の製薬産業が、昨今は、生命に対する危機が警告されている抗菌薬耐性菌（AMR）感染症に対応すべき新規抗菌薬の開発

に遅れを取っており、ペニシリン製造技術の廃絶のためにペニシリンを原料とする関連抗菌薬の生産と供給に支障を来している。そのような状況を見聞きすると、わが国の科学技術史上の栄光が忘れ去られているように思われ、抗感染症薬の研究開発におけるわが国の製薬産業の再活性化を望む次第である。

本稿は、2019年10月26日に岐阜の内藤記念くすり博物館で開催された日本薬史学会2019年会における口頭発表を基にして、解説を加えたものである。

#### 謝 辞

1973年に「ペニシリン展」を開催された内藤記念くすり博物館長の青木允夫先生には、2019年9月8日に逝去(91歳)されました。“碧素アンブル”の薬史的な価値を認めて同博物館に常設展示された青木先生の慧眼に感謝し、ご冥福をお祈りいたします。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

#### 文献

- 1) 稲垣裕美：内藤記念くすり博物館の資料および図書収集・保存・活用。薬史学誌 2018; 53: 85-90
- 2) 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台帳」への登録。日本薬史学会2019年会岐阜講演要旨集 2019; 32-3
- 3) 国立科学博物館産業技術史資料情報センター：重要科学技術史資料；2019年度登録「重要科学技術史資料（未来技術遺産）」；第00276号 碧素アンブル — 日本のペニシリン開発の証 — <http://sts.kahaku.go.jp/material/2019pdf/no276.pdf>
- 4) 角田房子：碧素・日本ペニシリン物語，新潮社，東京，1978; 238
- 5) 稲垣晴彦 編：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，東京，2005; 179-285
- 6) 梅澤濱夫：抗生物質を求めて，文芸春秋，東京，1987; 7-49
- 7) 森永五十五年史編輯委員会 編：森永五十五年史，森永製菓，東京，1954
- 8) 森永製菓 編：森永製菓100年史—はばたくエンゼル—世紀—，森永製菓，東京，2000
- 9) 日本ペニシリン協会 編：ペニシリンの歩み1946-1961，日本ペニシリン協会，東京，1961
- 10) 落合勝一郎：ペニシリン黎明期。病院 1986; 45: 66-8
- 11) 落合勝一郎：日本製ペニシリン第1号。病院 1986; 45: 142-4
- 12) 落合勝一郎：ペニシリン委員会議事録から。病院 1986; 45: 234-5
- 13) 落合勝一郎：森永薬品三島工場でのペニシリン生産。病院 1986; 45: 322-3
- 14) 落合勝一郎：ペニシリンの改名と臨床効果。病院 1986; 45: 498-500
- 15) 落合勝一郎：戦中のペニシリン生産量。病院 1986; 45: 592-4
- 16) 稲生平八：|社長室から|ペニシリン物語。森永乳業社内報；MORINYU AGE 1978; 148: 2-6
- 17) 奥田嘖子：戦時下女学生だった私。小田原史談会々報 1989; 136: 5-8
- 18) 奥田嘖子：戦時中，日本でも短期間のうちにペニシリンが開発されていた。小田原史談会々報 1990; 139: 15-6
- 19) 持田美幸：「碧素の生産地」を訪ねて。なごみ（共立薬科大学同窓会誌）1989; 40: 75-8
- 20) 静岡県立三島北高等学校 編：70年の歩み—静岡県立三島北高等学校一，静岡県立三島北高等学校，静岡，1972
- 21) 田中信男，石田名香雄，市川篤二，永津俊治，秦 藤樹，八木澤守正：梅澤濱夫先生と抗生物質の発展—追悼座談会—。Prog Med 1987; 7: 691-719
- 22) 萬有製薬 編：ペニシリン（碧素）生産への大英断。五十年の歩み，萬有製薬，東京，1964; 62-7
- 23) 武田敬一：敗戦までの略史。武田敬一 監，ペニシリン産業事始，丸善プラネット，東京，2007; 1-14
- 24) 碧素研究会 編：本邦に於けるペニシリン研究及び碧素について。ペニシリン—他の抗菌性物質，河出書房，東京，1946; 55-67
- 25) 梅沢浜夫：それはペニシリンから始まった—抗生物質の研究を顧みて。科学朝日 1961; 21: 151-9
- 26) 梅澤濱夫：ペニシリン工業I。自然 1948; 21: 2-10
- 27) 梅澤濱夫：ペニシリン工業II。自然 1948; 22: 2-15
- 28) 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: 179-204
- 29) 日本ペニシリン学術協議会記事（I）（昭和21年8月26日～10月31日）。ペニシリン 1947; 1: 57-8
- 30) 稲垣克彦：①開発の経緯。日化療会誌 1997; 45: 320-3
- 31) 小松明子：日本の戦時ペニシリン開発研究にみる「技術と文化」の相互性—複合的な「出来事」としてのペニシリンものづくり—。筑波大学大学院人文社会科学研究所『国際日本研究』第10号オンライン 2018; 203-20 [http://japan.tsukuba.ac.jp/research/JIAJS10\\_ONLINE05\\_Komatsu.pdf](http://japan.tsukuba.ac.jp/research/JIAJS10_ONLINE05_Komatsu.pdf)
- 32) 八木澤守正, Foster P J, 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的・公衆衛生的考察：第1報 抗生物質医薬品の発展。薬史学誌 2015; 50: 119-30

## Registration of the “*Hekiso* (Penicillin) Ampule” into the “Essential Historical Materials for Science and Technology” designated by the National Museum of Nature and Science, Tokyo\*

Morimasa Yagisawa<sup>1)</sup>, Kunio Matsumoto<sup>2)</sup>, Hiroyuki Kato<sup>3)</sup> and Satoshi Iwata<sup>3,4)</sup>

<sup>1)</sup> Keio University Faculty of Pharmacy  
(Past: Japan Antibiotics Research Association)

<sup>2)</sup> Kanagawa Institute of Technology

<sup>3)</sup> Japan Antibiotics Research Association

<sup>4)</sup> National Cancer Center Hospital

“*Hekiso*” is the Japanese name of penicillin manufactured via a unique domestic technology during the Second World War. The name “*Hekiso*” was derived from the bluish-green color of the conidia of the producer fungus, *Penicillium* species. Recently, the sole remaining “*Hekiso* ampule” still in existence, prepared by Morinaga Pharmaceutical Co. Ltd, in December of 1944 and owned by the Japan Antibiotics Research Association (JARA), was registered, under the registration No. 276, into the “Essential Historical Materials for Science and Technology”. The selection and designation was granted by the National Museum of Nature and Science, in Tokyo.

The “*Hekiso* ampule”, deposited by the JARA, has been on exhibit at the Naito Museum of Pharmaceutical Science and Industry since 1973. This was the same year the “Penicillin Exhibition” was held at the museum. The formal designation made it possible to preserve the “*Hekiso* ampule” for posterity as a piece of physical evidence representing a historical event in pharmaceutical research and development in Japan.

We describe, via investigation and analysis based on appropriate documents, the research and development of “*Hekiso*” that was conducted under the cooperation among principal multidisciplinary scientists (from medicine, pharmacy, science, engineering, and agriculture) all of whom had been summoned to join the “Penicillin Committee” as established by The Army Medical School. Furthermore, we describe, with the hope to encourage renewed interest in Japanese pharmaceutical industries under the spirit of “*Onko Chisin* (developing new ideas based on study of the past)”, the proud historical achievement of science and technology in Japan. It was a brilliant achievement that the Committee succeeded in producing “Japanese Penicillin” within only 9 months, despite a lack of information from the United Kingdom or the United States of America. Following this, industrial production of the “*Hekiso* ampule” was accomplished within 2 months and practical therapeutic application was instituted for sick and wounded soldiers on the front lines, as well as victims of air-raids in downtown Tokyo.

\*Part of this subject was presented at the 2019 Annual Meeting of the Japanese Society for the History of Pharmacy held in Gifu on October 26, 2019