が見出される。

なお前記の充填層は使用前にスチームで充填物自体を殺菌後乾燥してから使用するが、一般に充填層型式の汚過装置は寸法が大きくなりこれらの予備操作にともなう操作費、随時充填物を新品と交換する際の努力と費用などは実際の立場から軽視できず、現用装置に伴うこれらの難点を解消するような無菌空気製造装置の研究も重要であろう。

結 言

醗酵工学と化学工学との結びつきの意義と必要性とが漸次、広くかつ深く認識され、かくしてこの結びつきが微生物利用工業の一層の合理化と発展のため具体的な成果を積み上げてゆく契機となることを切望する次第である。

醗酵学と生物化学工学の結びつき*

照 井 亮 造**

はじめに

生物化学工学の性格、その工業的な重要性、その領域の将来とくに man power の問題などについては、日本醗酵学会において3年来活発な議論が行なわれている。また二、三の著書も出ているが、その範囲や概念は決して一様ではなく、多分に柔軟性、伸縮性を持ちながら発展しつつあるように思われる。最大公約数として考えられることは、“生物学的ないし生化学的事象が主役を演ずるかまたは無視し得ない影響力を持つ因子としてその中に包含するプロセスや操作を対象とする化学工学の一領域である”ということである。したがって生命現象の科学や諸知見がその中に導入され、組み込まれているわけであるが、組み込みの程度は問題によって非常に深くあるいは非常に浅く、その両極端の間に多く解明すべき問題がよこたわっている。

私は醗酵学の立場から、醗酵学ないし応用微生物学と生物化学工学の間をつなぐのに、どのような思考が役立つか、架橋作業がどんな性格をもっているかということについて平素の考えの一端を述べてみよう。

1. 生物科学とくに微生物学の姿勢

化学工学と結びつくための生物科学の姿勢はどうかと

いう問題は、実は生物科学自身の問題でもある。すなわち生物科学がより多く論理的な科学であればある程、化学工学と結びつく姿勢がより立派にできているということである。

生物科学は歴史的にもまた対象の上からいっても、無機界（広義）の科学とは著しく異なった様相を持っていることは事実である。T. H. Waterman⁵⁾も指摘するように、この科学は今や重大な岐路に立っている。それは伝統的生物学の歩んだ道は、この学問を論理的な体系として樹立することに失敗し、強固な概念規定の欠乏と定量的所与の貧困という印象を与えているのに対し、別の方向から新しい生物学者、生物物理学者、生物統計学者、分子生物学者、生物数学者、system analyst 達が、その本来の姿として数学的、化学的、物理的あるいは工学的であった方法論を用いて生物領域に入り込んで来たことであり、これらの専門はみな論理的体系が強固である。しかしながら、この第2群の科学者達の表面輝かしい成果にもかかわらず、彼らの仕事は、細胞、生物体、集団ならびにそれらの時間空間における複雑な諸関係についての詳細な事実にかんする無知のためにしばしばその力を減殺されている。ここに従来の生物学者達がより多く理論的、数学的になろうと努力し、一方においてこの新しい科学者達がより多く生物学的であろうと努力するならば将来の革新的成果を挙げるような有効な協力の場が開けるであろうと Waterman が述べている。もちろん、このような見解は、進歩的な生物科学者達に

* 昭和41年8月18日 受理

** Gyoza Terui 大阪大学工学部 醗酵工学教室

としてはかなり普遍的なものと考えられる。

醸酵学ないし応用微生物学と生物化学工学との関係について上とよく似たものがある。私も醸酵工学にたずさわっているものがよく思うのであるが、両者が十分理解し合い協力しようとする傾向がある反面、それに水をさすような動きもないではない。微生物学が論理的科学の姿勢をとろうとして努力することと生物化学工学への結びつきということは、大綱において同じ方向の途に沿っていると信ずべき理由があるのであり、Kant のように *eigentliche Wissenschaft* は *mathematisch* な構造をもつという風に厳密に考えないまでも、上のような発展の方向は当然進むべき筋道であることは思想的白痴でない限りこれを容認するであろう。

2. 醸造から醸酵工学へ

醸酵工学は生物化学工学の中で主要な位置を占めており、かつ将来もそうであるものと考えられる。歴史的にみれば、醸酵工学は醸造からはじまっている。人類の歴史とともに古いこの醸造は父子相伝、徒弟奉公などによって維持蓄積された経験と勘とに依存していたが、前世紀末葉 L. Pasteur が生物偶然発生説を打ち破る過程で確立した多くの企期的な方法と彼の慧眼がこの醸造法に向けられた時、醸造学の萌芽がはじまったのである。その初期には古典微生物学や記述的生物化学を主軸とし、これに機器の知見を加え、これらを勘と経験によって結びつけて、実用性を帯びるようになったが、記述的であるのはよいとしても、その概念規定が実にあいまいなものが多く、肝心なところに来ると“適度になるを要す”とか、“調和していなければならない”といった表現でお茶を濁していた。

・生命現象の解明の科学として後に生まれた生理学、とくに微生物生理学は、醸造過程の主要変化の解明に貢献するところが大きであった。これは生理学がもつ解明の科学としての性格とくに動学的性格によるものである。しかし醸酵工学が醸造だけを対象としていたならば、プロセス工学面での発展はきわめて遅々たるものであったに相違ない。

それは醸造の主目標は嗜好飲食品の生産であり、嗜好に対する数量的表現ならびにこれと生産技術との結びつきを論理的に捉えることの中に多くの困難が横たわっていたし、現在これを十分克服していないからである。ただプロセスの内容的な流れをあまり変化せずに操作的な流れを変化することによる生産の能率化が徐々に進められて来ている。これに対し、比較的単純な目標物質の生産を対象とする科学技術は活発な進展を見せ、戦前より醸酵溶剤工業、醸酵有機酸工業で多くの成果が挙げ

られていることは周知のとおりであるが、とくに戦後の抗生物質の量産への要請とその技術的な成功からプロセス工学の対象としての研究が刺激され、他の醸酵生産部門にも多大の影響を与えつつあることは周知のとおりである。

さて生物学的過程を積極的に工業生産に持ち込もうとすれば、必然的とはいわないまでも高度の蓋然性をもって微生物が主役を演ずることになる。つまり微生物学的過程が有用な生産と結びつく時、これが工場生産の対象となりやすい。というのは、生物体は一種の不安定な自働触媒系であり、これを利用するのに、この触媒の再生産の速度は、再生産の経済性に対し、したがってプロセス自体の経済性に対し重大な役割を演ずるのであり、微生物はマクロの生物に比し、その工業的な取り扱いやすさの他に、著大な自己再生産速度を持っているのである。いま数種の生物体（またはその好条件における組織培養）について比増殖率 μ ($=d\ln X/dt$, 生体量 X の増加の比速度, hr^{-1}) について比較しよう。 μ の最大値（好適条件下） μ_m が比較の index として最も意味があるのでこれを用いると、牛（ホルスタインの1例, 0~3月令）: 0.0004, ショウジョウバエ: 0.006, 馬鈴薯: 0.04, ヒマワリ（茎）: 0.04 などであるのに対し、微生物ではクロカビ: 0.3~0.4, 大腸菌の1株: 2.7, *Pseudomonas natriegens*: 4.1 などのように桁違いに高い。最後にあげた細菌はおそらく今日までの最高記録であろう²⁾。菌体は初発量の $\exp(\mu t)$ 倍になること、その触媒機能を利用するのに、その生体が μ によってつくられることなどを思えば、 μ のはなはだ低い高等生物とくにマクロ生物ではたとえ組織培養の技術を駆使しても、その生産物が格別かつ独特の重要性を持たない限り、工場生産の手段として用い難いことがわかる。*P. natriegens* では初発 1g から好条件を持続せしめる方法を適用することにより 10hr の培養で 10^{12} ton の生体を得ることになる。

一方高等生物の組織または細胞を分離培養する研究も現在活発に行なわれており、1964年の国際醸酵シンポジウムの中でも二、三の発表がみられた。現状から類推すると μ_m が 0.04 程度ならば、有用生産物を目的とする高等生物組織の工業的培養ということも可能性として考えられるわけで、現在の醸酵工学が取り扱う生物の範囲が拡大されることになる。醸酵工学は生物体の触媒的機能を工業的に利用するための技術科学であると解すれば、微生物工学というよりも将来より適切な、より包含性の高い名称となるであろう。しかし現状ならびに近い将来では、醸酵工学すなわち微生物工学とみてよいであろう。

醸酵プロセス工学は、醸酵工学が取り扱う問題の中で

図1 微生物代謝の概念図

最も重要な地位を占めるものと思われる。広義にとれば殺菌（私共は数年来殺菌工学なる名称のもとにこの過程を取り扱いつつある）も包含され、また副産物を利用すると否にかかわらず、廃液の微生物学的処理は立派に醗酵プロセス工学の一部門であって、広義の価値生産に対し著大な貢献をなすものである。

醗酵プロセスそのものは反応工学的研究の対象として取り上げられ、プロセスの解析、生化学的制御、物理的制御、プロセス設計などに必要な諸元の把握が行なわれ、一方前処理および後処理にかんする操作の諸問題はまさに化学工学の導入のために開かれた広い門戸である。食糧工業をも包含する生化学工業の広い領域の中で醗酵工業こそは生物化学工学にとって最も好適な活躍の場であり、また発展の温床であるといえることができる。

3. 醗酵動力学におけるミクロとマクロの間

醗酵プロセス工学の基礎としての醗酵動力学ないし微生物集団の動力学は万全の体系を整えるまでになおかなりの時間を要するものと考えられる。微生物群に与えられた培養環境と微生物群が新たに作り出す環境、したがって経時的に変化する環境が、変化の原因となった微生物群の活性変化の原因となり、かくして培養系は交互作用の場として複雑な展開を示すのである。その変化率を定式化しようとすれば、生体のもつ特有の歴史性を取り入れた複雑な微分積分方程式となるであろうことは古く Donnan の指摘したところである。その速度方程式の中に含まれる歴史項の内容は、当時としては概念的なものに止まっていたが、近年細胞学、遺伝生化学などの進歩により、しだいに具体的な内容が盛られるようになっていく。とくに遺伝子組成によって基本的に特性づけられた細胞の諸性質の展開の様相は分子水準においてかな

りの程度まで説明し得る段階になっているが、培養においてはその展開は環境条件因子との交互作用のもとに行なわれる。

培養水準での観察は、いわばマクロの観察であり、変化の主体である個々の細胞の活性にその変化の責任を割当てるため活性分布とその推移を検討するのは、よりミクロの観察によるものであり、さらに細胞内酵素生成系、細胞内の諸機関の動向など内部系の研究やそれらを構成する諸要素の分子水準での観察へとミクロの方向へ掘り下げる作業が生化学の領域で活発に進められている。

かくして Donnan の歴史項の内容はしだいに解明され、結局は現在状態を示す項として変形されるという方向をとるであろう。しかし現状ではミクロ水準からする一意的なマクロ水準の解明は不可能であり、ただ単純化された体系で、律速段階が一つであるかあるいは限られた数のものの交代として現われるような場合、比較的簡単な数式によってかなり正確にその動態を表現することができる。このような研究結果を積み重ねることは、この諸結果に対応するミクロ状態への省察および掘り下げの態度を相まって醗酵動力学を強固な体系として育成することを可能にするであろう。この動力学こそは醗酵（微生物）生理学の大半を担うと共に、生物化学工学の中の基礎工学として重要な位置を占めるものである。図1は微生物細胞の代謝を示す概念図であって、細胞壁（cell wall）に囲まれた原質形（protoplast）内の力源代謝系（energy-yielding system）と構成代謝系（biosynthetic system）の関係や物質摂取ならびに全体の代謝系に対し制御機構が働くこと、また外部基質が内部系に入る状態や生産物排出についても図示してある。

いま大腸菌（*Es. coli*）の一株を例にとり、1個の細胞は乾量 2.5×10^{-13} g であり、概算されたタンパク分子数は 2×10^6 /cell としよう。タンパクの種類が 10^3 ぐらいと推定されるから平均的に1種のタンパクの分子数は 2×10^3 くらいとなるが、実際は種類により著しく異なり、 $1 \sim 10^5$ の間に分布しているといわれる。このタンパクの中で酵素が主要な部分を占めているといわれる。さて個々のタンパクは、その1次構造を決定する遺伝子（構造遺伝子）DNA を鋳型として4種のヌクレオチドから作られた messenger RNA（m-RNA, $M = 10^5 \sim 1.6 \times 10^6$ ）を鋳型としてアミノ酸から合成される。一方において細胞の分裂増殖において遺伝子の再生産による倍加（duplication）が行なわれる。各種のタンパクに対応する m-RNA の種類は、各種 m-RNA 合成の鋳型すなわち DNA の特異的な領域の数に対応するから、こ

の DNA site の数はやはり 10^3 程度とみなされる。また m-RNA の細胞 1 個あたりの分子数は 500~1000 と いわれるが、後者を採用する。m-RNA は一般に寿命が 短く、この大腸菌の培養で世代時間（細胞数倍加所要時 間）50min. の場合、平均寿命が 2min. としてよいであ ろう（以上は McQuillen の論文による⁴⁾）。上の関係か ら、定常状態での分子当りのくり返し反応回数（turn- over number: TON, min.⁻¹）を概算すると、平均値 として、

DNA → DNA (replication): 0.02

DNA → m-RNA (transcription): 0.5

m-RNA → タンパク (translation): 40

つぎにタンパクとして酵素を考え、それと基質との間 の TON を調べると最も低いものでも 6×10^3 、高いも ので (acetylcholine esterase) 6×10^7 であって、ほと んどの酵素はこの中間にあり、たとえば α -amylase で は 1.9×10^4 である。このことから特異性の決定の根源 のところでバランスが変化すると酵素作用による物質の 流れのバランスが拡大鏡的に大きく変化する傾向を示す ことがわかる。

このような傾向を利用して細胞の代謝方向を目的生 産物蓄積に向かって有利に導く方法が、たんなる試行錯誤 より脱却して計画性をもって樹立されるように進みつつ ある。これを生産と結びつけて考えると、まず (1) 遺 伝子系にあらかじめ変化を与える（とくに遺伝子組成を 変化せしめる）方法は本培養以前に施すもので、菌株の 改良のために用いられ、つぎに (2) 培養過程において、 遺伝子の作用に合目的な影響を与える（特定基質を与え て目的の生産に適する酵素を誘導するなど）、さらに (3) 酵素系の作用の場における feed-forward の促進とか feedback の阻害などの知見を活用して培養制御に役立 て、また (4) 律速段階とその動特性をよく認識して外的 条件を合目的に設定するという順序になる。(1) の遺 伝子的手法によって得られた菌株は (2) の段階で、い わゆる epigenetic system の知見を利用しなければなら ないが、これにかんする動学的、定量的知見は Good- win¹⁾ らの努力にもかかわらず未だ個々の問題に活用し 得るほど蓄積されていない。System analyst 達は構造 遺伝子、調節遺伝子の交互作用について二、三のモデル を提出している。また DNA-酵素タンパク間の体系に かんする制御方程式も提出されているが、今後多くの試 練にあいながら磨き上げられるであろう。酵素の誘導や 生産阻害にかんする定性的知見は現に醸酵工業において 活用されている。(3) については、いわゆる allosteric 効果を含む動力学的ということになるが、近年とくに進展 し¹⁾、また一部醸酵生産に応用されつつある。(4) につ いてはすでに多数の基礎的定量的知見が与えられてい

図 2 酵素合成機構の模型

図 3 パスツール効果の概念図

て、醸酵動力学にかんする著述の大半（ものによってはほとんど全部）がこれによって占められているといっ てよい。しかし私は、醸酵動力学は少なくとも (2) の epigenetic system から出発して十分説かれなければなら ないと思っている。図 2 は system analysis のための epigenetic system のモデルの一例である。

図 3 は、(3) に相当する細胞内体系の一例であって、 酵母などの半嫌気性菌でみられる酸素呼吸による醸酵阻 害現象（いわゆる Pasteur 効果）を feedback や feed- forward の効果として捉えたところの細胞内調節機構 の一様相を表わしている。ジグザグ線の長さは抵抗体の 長さを表わすと思ってもらいたい。力源代謝系と構成代 謝系の相関の一例としてみても面白いものである。

さて、細胞以下の水準における複雑巧妙さをうまく simulate することすら十分成功せず、定式化も至難であるという現状において、どうして培養水準の満足な理解ができ、かつこの理解に基づいた制御ができるであろうかという疑問が当然起こって来るであろう。われわれは無知を補間する方法について、かなりの定見をもっている、あるいは持つことができるというのが私の答えである。それは、もちろん無知を放任するとか、知見の現状で満足するという意味ではない。生産は現に進行し改良は急務である。試行錯誤の諸結果によってこれを行なうといったのでは全く芸のない話であるが、細胞下水準の諸知見に基づく有効な（試みるに値する）作業仮説によって試行したところの実験結果によるということである。

ここで研究者は有機的結合体としての細胞の動きを見、個々の subsystem の作用は、上位、下位のあらゆる水準における調節機能によって歸にかけられ、あるいは止揚された上で現われた諸結果としてこれを検討することにより、subsystem の詳細な知見の欠乏を補間して実際に有効な方法に結びつけることが必要となる。したがってマクロの系はマクロの系自体として、その動特性は十分研究に値するものである。

4. 定式化され易いマクロ挙動の側面

培養水準において細胞集団の挙動を overall として観察する時、種々の面において明確な規則性を示すのを見るのである。個々の細胞内で起こる反応は微小体系の支配下に立っていることは前述の例でもわかることで、Donnan は、このような微小体系の変化は熱力学的化学的法則の対象とするにはあまりにも偏差が大であろうと述べている。Donnan の式を変形すれば、最後の式のようになる。まず一つの単純な化学平衡を考え、この平衡からのズレ Δ の起こる相対的 確率 W_f は次式で示される。

$$\ln W_f = -\frac{1}{2} N \Delta^2 \frac{(1+K)^2}{K}$$

ただし K は平衡定数、 N は関与する分子の数である。 N が小なるほど一定 Δ に対する W_f は増々大となり、また N, Δ 一定ならば、 K が 1 なる時に W_f は最大となる。 $K \gg 1$ または $K \ll 1$ ならば、

$$\ln W_f \doteq -\frac{1}{2} N \Delta^2 \cdot \exp\left(\frac{|\Delta F^0|}{RT}\right)$$

と書きかえることができる。

すなわち $|\Delta F^0|$ の大なる反応ほど偏差の相対的 確率は増々低くなる。 $\text{DNA} \rightarrow \text{DNA}$, $\text{DNA} \rightarrow \text{m-RNA}$, $\text{m-RNA} \rightarrow \text{タンパク}$ の各段階は微小体系であっても ATP 関与の

もとに行なわれる著大な $-\Delta F^0$ 値を示す反応とみなされている。したがって案外偏差が小さいとみられ Donnan の心配は必ずしも当たらないように思われる。つぎに反応速度を支配する活性化複合体生成に関する K^* を考えてみよう。上式はつぎのように書きかえられる。

$$\ln W_f^* \doteq -\frac{1}{2} N \Delta^2 \cdot \exp\left(\frac{|\Delta F^*|}{RT}\right)$$

多くの酵素反応は ΔH^* が 15~20 kcal で活性化エントロピーが負の値を示している多数の結果が報告されている。したがって普通 $|\Delta F^*|/RT$ は 30 前後の反応を取り扱っている。 N が小でも目立った偏差の起こる確率というのは、実験誤差をはるかに下まわることになる。胞子の熱殺菌では、蛋白変性の活性化エントロピーから類推すると ΔS^* 値がかなり大である。しかし ΔH^* が著大であって上の例よりもはるかに W_f^* が小さくなる。したがって、この点では、微小体系の変化が支配的であるにせよマクロ挙動の面に W_f^* が反映して観察を乱すようなことはあまり心配にならない。むしろ実験技術的なもの、あるいは体系の均一性にかんするものの方が偏差の原因として大きいと考えられる。

著大な菌数を含む培養系を取り扱うということもこの意味では有利な条件である。呼吸速度、増殖速度などにおける律速段階を露呈せしめるような条件下の測定は、化学反応速度としての規則性を示し、 N があまり小でない限り $\Delta > 1/100$ なることも原理的には希少であると思われる。ただし生体の取り扱いについての技術が磨かれ、かつ相当の知見をもってこれに当たらなければ、前述の拡大鏡が再現性を抹消する作用をしないとも限らない。

おわりに

題名は大きく掲げたが、私の稿では内在的な問題点を多少とも浮かび上がらせた方がかえってよいのではないかと考え、これに焦点をしばった。cybernetics, game theory, communication theory などが今後より多く私共の領域に導入されるとともに、微生物の分類、検索、遺伝子解析、有効因子の検索同定など基本的に地味な仕事を通じての素材の蓄積がより豊かになって、しだいに実り多い学問の形態が整えられるであろう。生物化学工学なるアイノコ学問が円満な生長を遂げるには、生物科学の側により多くの問題、正すべき姿勢があるというのが、工学畑の中で醗酵を多年手がけた私の感想である。

参考文献

- 1) Changeux, J.: Brookhaven Symposium in Biology, 232 (1964)
- 2) Eagon, R. G.: *J. Bact.*, **83**, 736 (1962)

- 3) Goodwin, B. C.: Temporal Organization in Cells (Academic Press, 1963)
- 4) McQuillen, K.: Structure and Function in Microorganisms, 134 (Cambridge, 1965)
- 5) Waterman, T. H. and H. J. Morowitz: Theoretical and Mathematical Biology (Blaisdell Publ. Co., 1965)

第 1 回生物化学工学講演討論会*

編集 菅 沼 彰**

去る 5 月 24 日, 化学工学協会関西支部, 日本醸酵工学会の共催で生物化学工学講演討論会が開かれた。

期 日 昭和41年 5 月 24 日 (火)
 会 場 大阪科学技術センター 401 号室
 主 催 化学工学協会関西支部, 日本醸酵工学会
 参加者 約 170 名
 司 会 桐 栄 良三 (京都大学工学部教授)
 講 師 照 井 堯造 (大阪大学工学部教授)
 小林 達吉 (東京教育大学農学部教授)
 本多 久吉 (サントリー(株)常務取締役)
 外国出張のため代理, 三満田 弘 (同社工務課)
 本 庄 太彦 (塩野義製薬(株)取締役)
 合 業 修一 (東京大学応用微生物研究所教授)

●今回はその第 1 回ということで, 細かい具体的な問題と論じることとはせず, 総合的な立場からの講演, 討論を主眼とし, 各論についての掘り下げた議論は第 2 回以降に行なう予定であるときく。当日は各方面から多数の参加者があり, 桐栄氏の巧みな司会のもとに熱心な討論が行なわれた。以下はその概要である (あとがき参照)。

生物化学工学教育のカリキュラムについて

小 林 達 吉***

生物化学工学教育は, 現在アメリカの Wisconsin 大

学 (Professor Lightfoot), Pennsylvania 大学 (Professor Humphrey), イギリスの London 大学 (Professor Webb), Birmingham 大学 (Professor Blakebrough) らの各大学における修士コースで, わが国では東京教育大学, 大阪大学において学部ならびに修士コースで行なわれている。

学部のカリキュラムは, Wisconsin 大学が最も化学工学の基礎が充実しており, 大阪大学は生物化学や微生物学とその応用の面が一番強く具体的であり, 教育大学は中間位であると思う。教育大学の学部カリキュラムを表 1 に示す****。

修士のカリキュラムは, 学部が生物化学系であるか工学系であるかによって教育方針のちがいがみとめられる。前者に対しては単位操作, 化工熱力学, 反応速度論, 反応工学などに, 後者に対しては生物化学・微生物関係の科目などに約半分の単位 (約 15 単位) をふりむけて残りの単位を専攻専門科目の特論・ゼミ・関連科目にあてるようにし, 各大学とも学部で修得しなかった科目を Post-graduate の段階で取らせるように指導している。Pennsylvania 大学の修士のカリキュラムを表 2 に示す****。ここでは 1 年間に約 20 単位を, 残りの 1 年でさらに約 20 単位をとるように指導している。

一般に米・英では順序として学部において化学工学の教育を行なう方が生物化学工学の勉強には効果的とされている。しかし, 教育大の経験ではこの種の教育方式についてはまだいろいろな問題が残っているように考えられる。

化学工学側からすれば, 生物化学は工業プロセスの教

* 昭和 41 年 8 月 18 日 受理

** Akira Suganuma 東京大学工学部化学工学科

*** 東京教育大学農学部

**** 紙面の都合上, 全部の大学に関する資料を掲載することができなかったが, 詳しくは醸工, **43**, 198 (1965) を参照されたい。