

株式会社林原総合研究所
辻 阪 好 夫

1. 我が社の沿革とバイオテクノロジーとの出会い。

我が社は明治16年に水飴を製造する林原商店として発足し、現在では澱粉を原料とする各種の糖製品を製造する林原株式会社を中心として、研究開発に携わる(株)林原生物化学研究所をはじめ、ホテル、観光、運輸・倉庫業を営む15社と、林原美術館など2つの公益法人から成る林原グループを構成している。

さて、水飴は通常澱粉に硫酸や蔞酸を加え、高温高圧の下で加水分解して製造されるものであるが、先代社長林原一郎は従来の水飴の製造法には飽き足らず、新しい澱粉加工技術の導入を摸索していた。

昭和33年政府は、その当時過剰生産の状態にあった甘藷澱粉を処分するため、ブドウ糖の製造を奨励した。しかしその当時のブドウ糖の製造法は水飴と同様に酸による加水分解法であったため、これを実施するためには耐酸、耐圧の反応装置を設置しなければならず、多額の設備投資が必要であり、かつ製品ブドウ糖の収率や品質が低かったために、政府の号令にもかかわらず、ブドウ糖の製造は遅々として進まなかった。

その頃大阪市立工業研究所に奉職していた演者は、昭和26年から開始した“かびのアミラーゼに関する研究”の結果、或る種のかびには澱粉を100%ブドウ糖に分解するアミラーゼの存在することを発見し、これをグルコアミラーゼと命名した。さらにこのアミラーゼを使って酵素法によるブドウ糖の製造法を開発していた。この方法は表1に示す如く、酸分解に較べて多くの利点のあることが認められていた。

<表1 ブドウ糖製造におけるい酸糖化法と酵素法の優劣>

	酸 糖 化 法	酵 素 法
原料デンプン	高度の精製を要す	精製不要
糖化デンプン濃度	約 25%	50% 以上
分 解 限 度	約 90%	98% 以上
糖 化 時 間	約 60 分	24~48 時間
設 備 (糖化)	耐酸、耐圧を要す	耐酸、耐圧の要なし
糖化液の状態	苦味強く、着色生成物多し	苦味なく、異常生成物なし
管 理	分解率を一定にするため管理が困難である、また中和を要す	保温のみ (55℃) 中和不要
収 率	結晶グルコース約 70%	結晶グルコースとして 80% 以上 粉末グルコースとすれば 100%

林原一郎はこの技術を実施することを決意し、演者ら大阪市立工業研究所の協力を得て、グルコアミラーゼの製造からブドウ糖の製造に至る工業化を図った。その結果昭和34年に世界ではじめて、酵素法によるブドウ糖の製造技術を確立し、翌35年には日産180トンのブドウ糖製造工場が稼働した。

この工業化の過程で林原は微生物の大量培養、酵素の製造及び酵素の利用に関する技術を蓄積し、同時に多くの微生物、酵素の研究者を養成することができたのである。そして、これが我が社がバイオテクノロジーと関わり合いを持つ端緒となったのである。

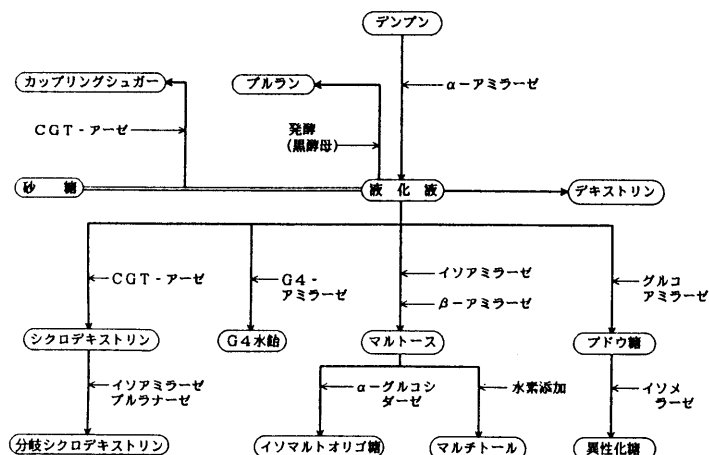
ちなみに酵素法によるブドウ糖の製造技術は2, 3年の間に我が国内で急速にひろまり、昭和30年代末には甘藷澱粉の滞貨は一掃された。その後ブドウ糖から果糖へと異性化する酵素が日本の研究者によって開発され、現在ではブドウ糖の大半はブドウ糖と果糖がほぼ1:1の組成を持つ異性化糖の製造原料となり、我が国で年間約100万トン、全世界では1500万トンのブドウ糖又は異性化糖が酵素法によって製造されている。

2. 新しい澱粉加工技術の確立を目ざして

ー 林原生物化学研究所の設立ー

ブドウ糖の製造に酵素を利用することの有利性が林原の工業化によって立証された後我が国内では多くのブドウ糖製造工場が設立され、昭和38年頃からブドウ糖業界は激烈な過当競争に陥った。

先代社長の後を継いだ現社長林原健は、ブドウ糖の製造を漸次縮小すると共に、曾ってブドウ糖の製造時代に培われた微生物酵素に関する研究力と人材を活用して、新しい高付加価値の澱粉加工製品の開発へと方向転換する事を決意した。



(図1 微生物及び酵素による澱粉加工の概要)

このため研究部門を独立させ、林原生物化学研究所を設立し、多角的に微生物及び酵素の研究を推進した。同時に多くの研究者を大学や研究機関に派遣し、基礎的な研究技術の習得にあたらせた。

その結果、昭和45年頃には純度99.5%以上の医薬用マルトース、また純度90%前後の食品用マルトースの製造法を確立し、その工業化を果たした。次いで微生物多糖プルラン、虫歯にかかり難い水飴カップリングシュガー、低カロリー甘味料マルチトール等の製造に成功した。

図1は現在澱粉を原料としてバイオテクノロジーによって製造されている製品の製造工程の概要を示したものであるが、これらはすべて我が社によって開発されたものである。しかもこれらの製造に用いられる酵素の生産菌のほとんどすべては、我が社の研究員によって自然界から分離されたものであり、酵素もまた自社で製造しているのが、他のメーカーに見られない特徴である。

3. ハムスター法による動物細胞の大量培養法の確立と生理活性物質の生産研究

我が社が微生物を大量に培養して酵素を製造する技術を持っていることが広く知られた結果、インターフェロンの薬理作用の研究を行っている研究者から、ヒト細胞由来のインターフェロンの製造をするよう要請された。これが我が社におけるヒト細胞の培養と生理活性物質の生産研究に入る端緒となったのである。

一般にヒト細胞はその培養のためには高価な培地を必要とし、その上細胞の増殖力は微生物に較べるとはるかに低い。そこで長年の試行錯誤の結果、ハムスターにヒト細胞を移植して効率よく細胞を培養する技術を確立した。この方法によって得られた幾種類かの細胞からヒト α -インターフェロン、 γ -インターフェロン、TNF- α などの生理活性物質の製造方法を確立した。

現在ヒト細胞由来の多くの生理活性物質が遺伝子組換え技術によって製造されようとしている。我が社が敢えてハムスター法で増殖させた細胞を用いて生理活性物質を製造しようとする理由は次のような事実に基づいている。

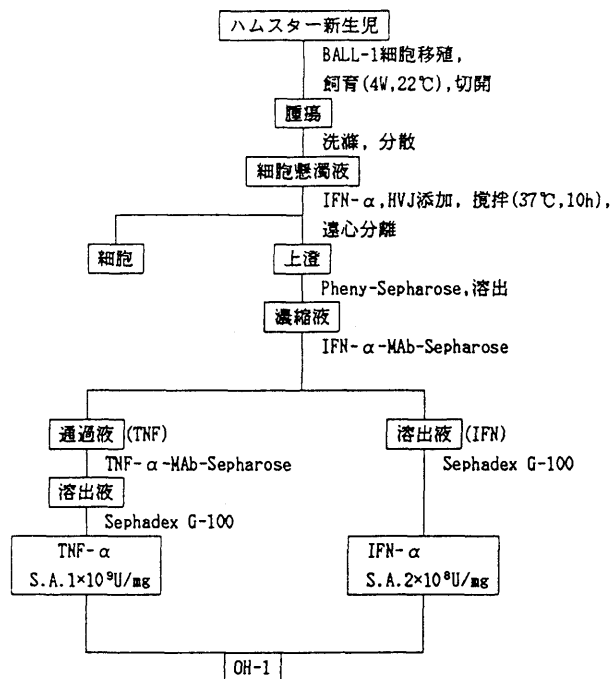
(1) ヒト細胞由来の多くの生理活性物質は糖蛋白質であるが、遺伝子組換えによって得られる物質には糖が結合していない。従って、天然型の物質を得るためには、現時点ではヒト細胞より製造しなければならない。(表2参照)

(2) ヒト細胞によって作られる生理活性物質のうち現在知られているものは極くわずかであり、未知の有用な物質が存在する可能性は無限にある。この未知の物質を探索するためには異なった種類の細胞を大量に入手する必要があるが、ハムスター法はヒト細胞を容易に増殖させる手段として勝れている。

<表2 ヒト α -IFNの製造法と問題点>

製造法	利点	問題点
● ヒト白血球と センダイウイルス	天然型	大量の血液を要し 量産に不適
● 培養ヒトBリンパ球 とセンダイウイルス	タンク培養 天然型	高価な培地が必要 量産困難
	林原法 (ハムスター法) 天然型 大量生産に適す	ハムスターの飼育 が必要
● 遺伝子組替	大量生産が容易	微生物由来の 不純物の混入

(3) 我が社では α -インターフェロンを製造する過程で、インターフェロンを産成する細胞が同時にTNFを生産することを見出した。このように細胞を使えば一種の細胞から複数の有用物質を生産することも可能である。(図2参照)



(図2 林原におけるヒト α インターフェロンの製造法)

4. 細胞センターの設立

昭和60年にヒト細胞の収集とその維持、保存を行うために細胞センターを設

立した。現在500種類の細胞を保有し、そのうち血液由来の細胞は約300種類に及ぶが、これは現時点では世界一のコレクションである。

ここではヒト細胞の免疫、分子生物学、ウイルス学の立場から基礎的な研究を進めている。研究は広く内外の研究機関と協同研究を行い、毎年2名の海外からの研究者を受入れている。

5. 学官との共同と人材の育成

我が社がはじめてバイオテクノロジーを導入するきっかけとなったブドウ糖の製造は、大阪市立工業研究所からの技術移転であった。その後も先端的な研究を行っている国公立研究機関や、国内、国外の大学にも研究員を派遣し、常に最新の研究技術を修得させると共に人材の養成に資している。これらの研究者が修得した技術又は派遣先の機関と共同で行った研究のいくつかは後に工業化に結びついている。またカップリングシュガーの虫歯に成り難い原因を究明するために、国公立研究機関や大学歯学部、歯科大学など10数ヶ所の機関と6年に亘ってカップリングシュガー研究会と命名した協同研究を行った。最近機能性食品という言葉が用いられるようになってきたが、カップリングシュガー研究会は食品の特殊な機能を実証するために行なわれた、最初の大がかりな協同研究であった。

我が社は原則として人材の確保は社内から養生する立場を貫いており、既成の研究者を導入することは殆どない。因に我が社の研究員は細胞センターを含め約200名（研究助手を含む）であるが、これは林原グループ全職員の1/3に相当する。

6. 他の企業との提携

我が社の研究陳によって得られた成果は、すでに4000件近い特許として保有されているが、この特許の使用を通じて提携している企業はかなりの数に上る。また生理活性物質の開発にあたっては、特定の製薬会社と緊密な協調を進めている。

バイオテクノロジーはそれ自体は微生物学、醗酵化学、酵素化学、分子生物学、遺伝学免疫化学などの基礎学問に支えられている技術であるが、それを工業化するためには、分離精製、コンピューター制御、無菌やバイオハザード対策など、様々な化学工学、エレクトロニクス、システム技術の支援がなければならない。従って上記のような技術を持った異業種との交流は特に重要と考えられる。