



Title	セファロスポリンC醗酵における生産機構とモデル化
Author(s)	松村, 正純
Citation	大阪大学, 1984, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/34777
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

【69】

氏名・（本籍）	まつ 松	むら 村	まさ 正	ずみ 純
学位の種類	工	学	博	士
学位記番号	第	6682	号	
学位授与の日付	昭和59年12月27日			
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当			
学位論文題目	セファロsporinC 醗酵における生産機構とモデル化			
論文審査委員	(主査) 教授 田口 久治			
	教授 合葉 修一	教授 岡田 弘輔	教授 大嶋 泰治	

論文内容の要旨

本論文は、*Cephalosporium acremonium* によるセファロsporinC生産の培養特性、すなわちグルコースによる生産の抑制、メチオニンによる生産の促進ならびに回分培養における細胞形態の変化について定量的な解析を行いそれらの結果に基づきセファロsporinC 醗酵の動力学モデル式を作成し、醗酵プロセスのシミュレーションを行うとともに流加培養法による生産向上の操作について論じたものであり、緒論、本文4章と総括からなっている。

第1章では、グルコースとメチオニンのセファロsporinC生産に及ぼす影響を速度論的に解析し、メチオニンは増殖中期までに添加されねば生産を促進しないこと、ならびにセファロsporinC生産速度はグルコース消費速度に対し強い負の相関を示すことから、グルコースの速い消費は生産を抑制することを明らかにしている。

第2章では、培養中の細胞形態の変化とセファロsporinC生産との関係をメチオニン添加の有無、および高生産株と低生産株を対比しつつ追究した結果、メチオニンは形態変化と生産を同時に促進し、セファロsporinCは著しく膨潤した菌糸が多数存在する時期に生産され、この膨潤菌糸が高い生産活性を有することを示している。

第3章では、セファロsporinCの生産直前に細胞内メチオニン濃度が一時的に増大する現象を見出し、無機硫酸非資化性変異株を用いて、生産は細胞内メチオン濃度に依存していることを明らかにしている。また、細胞内メチオニン濃度の増大が生産に関与する酵素系発現の引き金になることを認めている。

第4章では、上述の培養特性に基づき回分培養によるセファロsporinC生産の動力学モデル式を作

成するとともに、モデル式を流加培養系に応用し、グルコースとメチオニンの同時供給によって従来の回分培養に比べて約30%生産を増大させ得ることを示している。さらに、広範囲の流加速度での生産を予測できる修正モデル式によって最適な流加速度の存在することを明らかにしている。

総括では、本研究で得られた結論をまとめている。

論文の審査結果の要旨

抗生物質で代表される二次代謝産物生産の発酵プロセスをモデル化することは生合成経路とその調節機構の複雑さのため従来困難とされていたが、本論文では *Cephalosporium acremonium* のセファロsporin C 醗酵における細胞の形態変化並びにグルコースとメチオニンの生産に及ぼす影響を速度論的に検討し、本質的な生産機構を解明するとともに発酵プロセスの特徴を的確に表現できるモデルを作成している。モデル作成の基礎となった主な事象は次の通りである。

- (1) 本菌はメチオニン含有培地での培養経過中、糸状性の菌糸、膨潤菌糸、アースロスポアと顕著な形態的变化を示し、セファロsporin C は膨潤菌糸が多数存在する時期に生産される。
- (2) セファロsporin C 生産は生産直前の細胞内メチオニン濃度に対し飽和曲線状の関係を示し、細胞内メチオニン濃度が最大となる時期から十数時間後に抗生物質生産関連酵素系の活性が最大となる。
- (3) グルコースはセファロsporin C 生産を抑制し、グルコースを制限基質とする連続培養、流加培養において、みかけ上菌体増殖がおこらない速度でのグルコース供給がセファロsporin C 生産の抑制を最小にする。

次に、このモデルを流加培養に適用し、メチオニンとグルコースの適当な流速の同時流加により、グルコースの生産抑制を最小に抑えつつ、膨潤菌糸の増加と細胞内メチオニンを高濃度に長期にわたって保存することによってセファロsporin C の生産を向上させている。

さらに基質の流加速度を増した場合には、培養後期にグルコース消費を阻害する物質が蓄積し、セファロsporin C 生産が低下することをみだし、この点を考慮した修正モデルを用いて広範囲の流加速度でのセファロsporin C 生産を予測している。その結果、 $1.4 \text{ g/l} \cdot \text{hr}$ のグルコース、 $0.07 \text{ g/l} \cdot \text{hr}$ のメチオニンの同時供給により200時間の流加培養で回分培養に比して約3倍に生産を増加させている。

以上のように本論文はセファロsporin C 生産の向上や培養管理に有効な発酵プロセスのモデルを確立し、ひいては二次代謝産物生産に対する重要な工学的指針を示したもので、生物化学工学の進歩に寄与するところが大きい。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。