

Title	A Bioengineering Approach for Maximum Histidine Production in Fed-Batch Culture
Author(s)	Patoomporn, Chim-Anage
Citation	大阪大学, 1991, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/37259
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。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名・(本籍)	バトウンボン PATOOMPORN CHIM-ANAGE
学位の種類	工 学 博 士
学位記番号	第 9 4 6 7 号
学位授与の日付	平成 3 年 1 月 31 日
学位授与の要件	工学研究科醗酵工学専攻 学位規則第5条第1項該当
学位論文題目	A Bioengineering Approach for Maximum Histidine Production in Fed-Batch Culture (生物工学的アプローチによる流加培養系でのヒスチジン 最大生産)
論文審査委員	(主査) 教授 菅 健一 教授 高野 光男 教授 二井 将光 教授 大嶋 泰治 教授 今中 忠行 教授 山田 靖宙 教授 吉田 敏臣

論 文 内 容 の 要 旨

本論文は、*Brevibacterium flavum* FERM1564 によるヒスチジン発酵に関するものであり、流加培養系におけるヒスチジン最大生産のための培養条件、培養方法等の最適化について研究したものである。

緒論では本研究の背景をなす知見、特に培養条件、培養方法等の最適化のための生物化学工学的アプローチ、及びヒスチジンの発酵生産、生成に関する知見を総括し、つづいて本研究の目的とその内容の概略を述べている。

第1章ではウラシル要求、ヒスチジンアナログ耐性である *Brevibacterium flavum* FERM1564 の性質及び培養特性、即ち、炭素源の種類、ウラシル濃度、溶存酸素濃度の菌体増殖及びヒスチジン生産に及ぼす影響を調べ、炭素源としてグルコースのみならず酢酸を要求することを見いだしている。また ^{13}C ラベルしたグルコース、および酢酸の取り込みについてNMRにより実測した結果、両者ともヒスチジン構成炭素として用いられていることを明らかにしている。

第2章では指数流加培養実験を重ねることにより、炭素源である酢酸とグルコースの比(A/G比)の増殖及びヒスチジン生産に及ぼす影響を調べ、A/G比は2.3が良いことを明らかにしている。また、指数流加における希釈率(比増殖速度)の比ヒスチジン生産速度におよぼす影響を検討し、比生産速度を最大にする希釈率が存在することを示している。

第3章では第2章の結果にもとづき流加培養系における最大ヒスチジン生産を達成できる基質流加方法について検討している。比増殖速度と比生産速度の関係をもとに最大原理を用いて最大生産のための操作法を検討し、理論的な最適解は境界操作(bang-bang制御)となることを明らかにしている。さらに、

この流加方法で最大生産が得られることを実験的に確かめている。
最後に、これらの研究により得られた成果を要約し、総括としている。

論文審査の結果の要旨

ヒスチジンは動物および人の成長に必須なアミノ酸であり、また新しい培養技術ならびに制御技術のアミノ酸生産への応用は工業的に非常に重要である。本論文はヒスチジン生産について培養工学的に解析することによってその生産を最大とする制御法を確立することを目的としている。

その結果を要約すると次の通りである。

- 1) ウラシル要求、ヒスチジンアナログ耐性株 *Brevibacterium flavum* FERM1564 株の性質および培養特性を調べた結果、炭素源としてグルコースのみならず酢酸を要求することを見だし、さらに代謝経路に関する酵素活性実験より両炭素源が増殖において必要な理由を明らかにしている。
- 2) ^{13}C ラベルしたグルコースおよび酢酸の取り込みについてNMRにより実測した結果、両者ともヒスチジン構成炭素として用いられていることを確認している。
- 3) 炭素源である酢酸とグルコースの比 (A/G比) の増殖およびヒスチジン生産に及ぼす影響を調べ、その比が2.3においてヒスチジン生産が最大になることを明らかにし、また、指数流加培養における希釈率 (比増殖速度) の比ヒスチジン生産速度に及ぼす影響を検討し、比生産速度を最大にする希釈率が存在することを明らかにしている。
- 4) 比増殖速度と比生産速度の関係に基づいてヒスチジン最大生産のための基質流加法を最大原理を用いて検討し、最適解として境界操作 (bang-bang制御) となることを見いだしている。またこの流加法により最大生産が得られることを実験的に確かめている。

以上のように本論文は生物化学工学、特に培養工学の分野に貢献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。