



Title	A Knowledge-Based Approach for Diagnosis and Control of Fermentation Processes as Variable Structure Plants : Application to Fed-Batch Cultivation of Recombinant <i>Escherichia coli</i> for Phenylalanine Production
Author(s)	Konstantin, B. Konstantinov
Citation	大阪大学, 1991, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/37284
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏名・(本籍)	コンスタンチン B. コンスタンチノフ KONSTANTIN B. KONSTANTINOV	
学位の種類	工学博士	
学位記番号	第 9727 号	
学位授与の日付	平成 3 年 3 月 26 日	
学位授与の要件	工学研究科 酵素工学専攻	
学位規則第 5 条第 1 項該当		
学位論文題目	A Knowledge-Based Approach for Diagnosis and Control of Fermentation Processes as Variable Structure Plants: Application to Fed-Batch Cultivation of Recombinant <i>Escherichia coli</i> for Phenylalanine Production (構造可変プラントである発酵プロセスの診断と制御のための知識型方法: フェニルアラニン生産のための組み換え体大腸菌の流加培養への応用)	
論文審査委員	(主査) 教授 吉田 敏臣 教授 高野 光男 教授 大嶋 泰治 教授 今中 忠行 教授 山田 靖宙 教授 二井 将光 教授 菅 健一	

論文内容の要旨

本論文は、発酵プロセスを構造可変プラントであると考え、プロセスの構造変化の診断と制御のため開発した知識型方法、ならびに遺伝子操作により得られた組み換え体大腸菌の流加培養によるフェニルアラニン生産への応用に関する研究をまとめたもので、緒論と総括を含めて 6 章から構成されている。

第 1 章では、本研究の背景を述べるとともに、発酵プロセスの制御における従来法の問題点を概説し、これらの問題点を克服することを目的として開発したリアルタイム診断と制御のための知識型システムの概念について述べている。

第 2 章では、提案する知識型方法の理論的基盤について述べている。すなわち、上部構造に微生物集団の生理的状態をリアルタイムで診断するための知識型モジュールを組み込んだ階層構造を有する制御システムを考案し、知識データの管理と利用、不確実かつファジィな情報の取扱い、動的変化を考慮した推論、学習機能など、システムにおける重要な要件・機能について検討した結果を述べている。

第 3 章では、考案した制御システムのソフトウェアについて述べている。採用したソフトウェアは知識型モジュールと従来型制御モジュールの協同的動作を可能にするものであり、さらにオンライン制御が確実に行えかつ状況変化に的確に対応できるようにしたマンマシン通信が行える構造になっていることを示している。

第 4 章では、制御システムの開発に必要なエキスパート的知識の蓄積を行うため、フェニルアラニン生産のための組み換え体大腸菌の流加培養を行い、酢酸の分泌、細胞の酸化的代謝活性の減衰、炭酸ガス生成のグルコース添加への依存性などプロセスの制御に関連する特異な現象を見いだしそれらを解析した結果について述べている。

第5章では、制御システムのフェニルアラニン生産プロセスへの応用について記述している。まず、知識型モジュールならびに制御アルゴリズムモジュールの具体的な動作について詳論し、さらに開発した制御システムを用いて培養実験を行い最終フェニルアラニン濃度が従来法で培養した場合の約2.5倍の46 g/lに達する結果を得て、応用した制御方法により生産効率が顕著に向向上することを実験的に確認したことを述べている。

第6章では、以上の結果を要約し本研究で得られた主たる結論を総括している。

論文審査の結果の要旨

発酵プロセスはほとんど回分プロセスであり、複雑な微生物反応の非定常変化のため、最適運転が非常に困難である。これまで微生物反応速度論ならびにモデル化について多くの研究が行われたにも拘らず、モデルが不完全であるかあるいは複雑すぎて、モデル規範型制御による最適化制御はほとんど実用化されていない。本論文は、これまで提案してきた機構論的モデルに基盤をおく制御システムを構築する方法を用い、発酵プロセスに関する経験的知識を直接生かす方法として、知識型方法を用いて複雑な発酵プロセスの診断と制御を行う方法を開発し、今後生物生産プロセスで特に重要な組み換え体大腸菌の培養に応用してその有効性を確認した研究であり、以下に要約するようにいくつかの重要な知見ならびに結論を得ている。

- 1) 回分培養中における細胞集団の生理的変化をシステムの構造変化として捉え、パターン認識の手法を応用した構造変化の的確な診断によって構造に対応した制御政策を選択し実行する階層構造型の総合制御システムの理論的検討を行い、複雑な発酵プロセスの適応制御に有効な汎用的方法の基盤を与えている。
- 2) ファジィ推論の数値アルゴリズム化の検討を行い、重要度の異なる多数の情報から小規模の計算で推論の確からしさを合理的に求め得る新しいタイプの計算法を開発し、さらに学習機能を賦与することによって、不確実でファジィな情報が蓄積されつつある発酵プロセスのシステム構造の診断を可能にしている。
- 3) 組み換え体大腸菌の培養についてオンラインで得られる情報を整理しつつ新しいパラメータを定義するとともに、炭素源基質の細胞内濃度を推定し得る方法を開発するなどして、その生理的状態の的確な検知を可能ならしめている。
- 4) 組み換え体大腸菌を用いる培養で問題となっておりこれまで有効な解決法のなかった不用副産物である酢酸の蓄積を避けるためのグルコース供給の要件を見いだし、バランスドDOスタートと名付けたグルコース流加の新しい制御方法を開発している。
- 5) 組み換え体大腸菌を用いるフェニルアラニン生産の完全な自動制御システムを構築し、従来の方法では得られなかった高濃度の生産物を得、提案する知識型方法による発酵プロセスの制御システムの有効性を具体的に確認している。

以上のように、本論文は複雑な発酵プロセスの制御の新しいあり方を示すものであり、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のあるものと認める。