

Title	Optimization and its realization for the production of glutathione in fed-batch culture of <i>Saccharomyces cerevisiae</i>
Author(s)	Catalino, G. Alfafara
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/38206
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

氏 名	カタリノ Catalino G. アルファファラ Alfafara
博士の専攻分野の名称	博 士 (工 学)
学 位 記 番 号	第 1 0 4 2 4 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 4 年 9 月 28 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 工学研究科 醗酵工学専攻
学 位 論 文 名	Optimization and its realization for the production of glutathione in fed-batch culture of <i>Saccharomyces cerevisiae</i> (<i>Saccharomyces cerevisiae</i> の流加培養におけるグルタチオン 生産の最適化とその実現)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 菅 健一 教 授 大嶋 泰治 教 授 山田 靖宙 教 授 吉田 敏臣 教 授 今中 忠行 教 授 二井 将光

論 文 内 容 の 要 旨

本論文は、酵母 *Saccharomyces cerevisiae* を用いたグルタチオン生産に関するものであり、流加培養系における物質生産速度向上のための各種因子の添加効果の検討、炭素源供給の最適化、さらに、これを実現するためのフェジイ制御系の開発に関する研究をまとめたものである。本論文は緒論、本論（3章）及び総括よりなる。緒論では、本研究の背景をなす知見、特に流加培養系における最適化、制御およびグルタチオン生産に関する生化学、生物化学工学的知見を総括し、つづいて本研究の目的とその内容の概略を述べた。

第1章では、酵母を用いたグルタチオン生産において、グルタチオン構成アミノ酸のひとつであるシステインを添加することによって菌体グルタチオン生産活性が著しく上昇することを見だした。さらに、放射能ラベル実験によって、添加システインがグルタチオンとして細胞内に取り込まれていることを確認し、システインの前駆体としての役割を明らかにした。

第2章では、システイン添加方法について検討し、グルタチオン生産において比増殖速度を低下させずにグルタチオン比生産速度を上昇させる方法として、適量のシステイン間欠添加が有効であることを見だした。また、2回以上の添加は効果がなかった。さらに、最大グルタチオン生産について、比増殖速度とグルタチオン比生産速度の関係を表したモデルを用いて検討し、比増殖速度を Bang-Bang 型に制御し、比増殖速度を切り換える際にシステインを添加するという培養方法が最適であることを理論的に導き出した。

第3章では、第2章で求められた最適なグルタチオン生産の実現について検討し、比増殖速度を Bang-Bang 型に制御する際に、初期の区間ではフィードフォワード制御、比増殖速度切り換え後の培養後半においてはフィードフォワード制御に加えてフェジイ制御を行う制御方法が有効であることを見だし、最適なグルタチオン生産を実現した。

総括においては、以上の成果を要約し、また今後の課題について展望した。

論文審査の結果の要旨

本論文は、酵母 *Saccharomyces cerevisiae* を用いたグルタチオン生産に関するものであり、流加培養系における物質生産速度向上のための各種因子の添加効果の検討、炭素源供給の最適化、さらに、これを実現するためのファジイ制御系の開発に関する研究をまとめたものであって、その主な成果を要約すると次のとおりである。

- (1) 酵母を用いたグルタチオン生産において、グルタチオン構成アミノ酸のひとつであるシステインを添加することによって菌体グルタチオン生産活性が著しく上昇することを見だしている。さらに、放射能ラベル実験によって、添加システインがグルタチオンとして細胞内に取り込まれていることを確認し、システインの前駆体としての役割を明らかにしている。
- (2) システイン添加方法について検討し、グルタチオン生産において比増殖速度を低下させずにグルタチオン比生産速度を上昇させる方法として、適量のシステイン間欠添加が有効であることを見だしている。さらに、最大グルタチオン生産について、比増殖速度とグルタチオン比生産速度の関係を表したモデルを用いて検討し、比増殖速度を Bang-Bang 型に制御し、比増殖速度を切り換える際にシステインを添加するという培養方法が最適であることを理論的に導き出している。
- (3) (2) で求められた最適なグルタチオン生産の実現について検討し、比増殖速度を Bang-Bang 型に制御する際に、初期の区間ではフィードフォワード制御、比増殖速度切り換え後の培養後半においてはフィードフォワード制御に加えてファジイ制御を行う制御方法が有効であることを見だし、最適なグルタチオン生産を実現している。

以上の様に、本論文は、流加培養系における物質生産速度向上のための各種因子の添加効果の検討、炭素源供給の最適化、さらに、これを実現するためのファジイ制御系の開発について検討し、実験および理論的な解析によって多くの知見を得るとともに今後の生物化学工学の進歩に有用な基礎的資料を与えており、その成果は、生物化学工学、応用生物工学の発展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。