



Title	プラバスタチンナトリウム生産に関する培養工学的研究
Author(s)	細渕, 雅彦
Citation	大阪大学, 1994, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/38618
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	ほそ 細	ぶち 淵	まさ 雅	ひこ 彦
博士の専攻分野の名称	博 士 (工 学)			
学 位 記 番 号	第 1 1 1 3 8 号			
学 位 授 与 年 月 日	平成 6 年 2 月 28 日			
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 2 項該当			
学 位 論 文 名	プラバスタチンナトリウム生産に関する培養工学的研究			
論 文 審 査 委 員	(主査)			
	教 授 吉田 敏臣			
	教 授 今中 忠行	教 授 ト部 格	教 授 大嶋 泰治	
	教 授 塩谷 捨明	教 授 菅 健一	教 授 高野 光男	
	教 授 二井 将光			

論 文 内 容 の 要 旨

本論文は、高脂血症治療薬プラバスタチンナトリウム（以下プラバスタチン Na と記す）の生産について、培地および培養法の改良、培養中の菌の増殖形態を制御することによるスケールアップ、および流加培養におけるコンピューター制御について検討した結果をまとめたもので緒論と総論を含めて 8 章からなっている。

緒論では、本研究の背景を述べるとともに、プラバスタチン Na の生産における特徴が、2 段発酵により生産される点にあり、第 1 段は、プラバスタチン Na 生産の前駆物質である ML-236B の *Penicillium citrinum* による発酵生産、第 2 段は、ラクトン体である ML-236B を NaOH により開環した物質、ML-236B ナトリウム塩（以下 ML-236B Na と記す）を基質として、*Streptomyces carbophilus* により 6 β 位を水酸化する微生物変換反応であることを述べている。

I-1 章では、*P. citrinum* の菌株および培地、培養法の改良による生産性向上および界面活性剤の添加が菌体に付着したオイル状の ML-236B を除去する効果について述べている。

I-2 章では、培養中の菌の増殖形態（パルプ状増殖およびペレット状増殖）が ML-236B 生産および培養液物性に与える影響、また、菌の増殖形態に影響を与える因子として、前培養中の菌糸片数が重要であることを示している。

I-3 章では、前培養培地および培養条件を検討することによって、本培養に接種する片数をほぼ一定に制御する手法を開発した結果について述べている。

I-4 章では、糖流加による pH 制御培養にファジィ制御を応用し、安定した pH 制御が可能になったことを示している。

II-1 章では、*S. carbophilus* の菌株改良および変換基質である ML-236B Na の培養液中の濃度が変換速度に大きな影響を与えることを示している。

II-2 章では、培養液中の ML-236B Na 濃度を連続ろ過装置、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) とコンピューターを組み合わせた装置を用いて、オンラインで測定し、ML-236B Na 流加速度の制御を行い、培養液中の ML-236B Na 濃度を一定に制御できることを示している。

総括では、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

本論文は、糸状菌 *Penicillium citrinum* および放射菌 *Streptomyces carbophilus* を用いる微生物プロセスによるプラバスタチンナトリウム生産を対象として、糸状菌を用いる培養のスケールアップと培養制御に関するいくつかの問題解決についての研究結果をまとめたもので、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えている。

- (1) *P. citrinum* によるプラバスタチンの前駆体, ML-236B, の生産は菌の増殖形態によって影響されること、適切なサイズのペレットを形成するように培養管理を行うことによって、高い生産性が得られることを見いだしている。さらに、ペレット形成の核となる菌糸状片の数を接種時に調節することによってペレットサイズを的確に制御することができ、ML-236B 生産量を調節し得ることを見いだしている。
- (2) *P. citrinum* 培養における pH 制御にファジィ理論を応用した制御法を開発している。すなわち培養フェイズをファジィ推論によって同定し、培養基質グルコースの供給速度をファジィ制御法を用いて制御することによって ML-236B 生産量を顕著に高め得ることを認め、経験的知識を容易に生かすことができる微生物培養にファジィ制御が有効であることを示している。
- (3) *S. carbophilus* を用いて ML-236B Na からプラバスタチンナトリウムに変換するプロセスにおける最適変換速度を統計的手法によって予測し、それに応じて ML-236B Na 流加速度を決定する方法を開発するとともに、新しく開発した HPLC による生産物自動測定システムを導入した計算機制御システムを構築し、生産規模の発酵槽でマニュアル制御に比べて 3 倍の生産性を得ている。

以上のように、本論文は発酵プロセスのスケールアップと制御について価値ある知見を得ており、発酵工学、特に培養工学ならびに生物プロセス制御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。