

Title	Detection and control of physiological state variability in cell cultivation
Author(s)	Ricaredo, M. Matanguihan
Citation	大阪大学, 1994, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/38796">https://hdl.handle.net/11094/38796</a>
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">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</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	リカレド M マタンギハン Ricaredo M. Matanguihan
博士の専攻分野の名称	博士(工学)
学位記番号	第 11353 号
学位授与年月日	平成6年3月25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	Detection and control of physiological state variability in cell cultivation (細胞培養における生理状態可変性の検知と制御)
論文審査委員	(主査) 教授 吉田 敏臣 教授 今中 忠行 教授 卜部 格 教授 大嶋 泰治 教授 塩谷 捨明 教授 新名 惇彦 教授 菅 健一 教授 高野 光男 教授 二井 将光 教授 山田 靖宙

### 論文内容の要旨

本論文は、組換え体大腸菌を中心として細胞培養における生理状態についての知識の獲得と処理の方法ならびに連続培養などの動的システムにおける生理状態の可変性について検討し、新規に定義したパラメータによって生理状態を適切に表現することができ、得られた情報を階層化された状態推定・制御アルゴリズムで処理することによって、整理状態の遷移を正しく検知し制御できることを示した研究をまとめたもので、緒論と総括を含めて7章から構成されている。

緒論では、本研究の背景を述べるとともに、バイオリアクターを最適に制御するために必要な細胞の生理状態に関する知識の獲得法、表現法、処理法、さらにそれらを用いた制御法を開発する方針について述べている。

第1章では、生物細胞の生理状態の把握に関する理論的な背景ならびに知識工学的手法の応用について述べるとともに、必要な情報の獲得にセンサーの利用が如何に効果的であるか、細胞の生理状態を検討するのに連続培養法が優れていることについて述べている。

第2章では、培養液の誘電特性の測定が、細菌、酵母、植物、動物の細胞と、異なった種類の細胞の増殖ならびに生理状態の変化を監視するのに有効であることを実験結果をもって示している。

第3章では、細胞増殖を推定するのに必要な濁度センサーの特性を第2章で示した細胞の電気容量測定センサーと比較して検討するとともに、補助的測定の付加によって細胞の生理状態特性の変化を効果的に検出する方法を含め、バイオリアクターのオンライン計測と制御システムの開発について述べている。

第4章では、組換え体大腸菌の連続培養を検討することによって得られた観察結果を知識源として、組換え体の生理状態の遷移を示すいくつかの現象を例示するとともに、培養中制御可能なパラメータの抽出を含めたシステム解析について述べている。

第5章では、知識ベースに基づく生理状態の診断と制御の具体的方法についてのべたもので、第4章で説明した生理状態遷移を示す連続培養システムにおける実験結果を示し、さらに組換え体の培養中、状態推定操作から得られる情報を用いて、望ましい生理状態を維持できるように設計された制御システムを示すとともに、それが有効であることを実験的に明らかにしている。

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

バイオリアクターの最適制御を可能にするためには細胞集団の生理状態の変化を確実に検知することが必要である。本論文は、この観点に立って、組換え体大腸菌によるフェニールアラニン生産の連続培養について、細胞集団の生理状態を表現するために、細胞増殖の新しい監視システムを開発し、生理状態変数を新しく定義するとともに、生理状態の遷移を検知し制御する方法について研究した結果をまとめたもので、以下に要約するよういくつかの重要な知見ならびに結論を得ている。

- (1) 細胞増殖をオンラインで監視するシステムを開発するために、種々の細胞の培養液の誘電特性について検討し、培養中对数増殖期では電気容量と細胞量間に比例関係があるが、増殖遅延期、増殖減衰期、死滅期ではその関係がなくなることを見いだして、電気容量測定と濁度測定とを組み合わせることによって、細胞の生理状態をオンラインで監視する方法を提唱している。
- (2) 組換え体特有の生理状態の定義について考察し、それら生理状態変化の検知に有効な状態変数の組み合わせを提案するとともに、連続培養において希釈率より流入基質濃度が操作変数として適切であることを見いだしている。
- (3) 新しく開発した知識依拠型の生理状態推定のための診断プログラムと上述の知見に基づく制御プログラムをコンスタンチノフの開発した階層型制御システムに導入し、組換え体大腸菌の連続培養によるフェニールアラニン生産プロセスに応用して、生産能力の高い生理状態を維持できることを示している。

以上のように、本論文はバイオプロセスの知識依拠型の状態推定とその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。