



Title	固定化ペニシリンアシラーゼによるペニシリンGからの6-アミノペニシラン酸の生産
Author(s)	石村, 文宏
Citation	大阪大学, 1996, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/39689
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	いしむらふみひろ
博士の専攻分野の名称	博 士 (工 学)
学 位 記 番 号	第 1 2 2 6 8 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 8 年 3 月 5 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	固定化ペニシリンアシラーゼによるペニシリンGからの6-アミノペニシラン酸の生産
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 菅 健一 教 授 吉田 敏臣 教 授 塩谷 捨明 教 授 ト部 格

論 文 内 容 の 要 旨

本論文は、固定化ペニシリンアシラーゼを用いる Pen-G から 6-APA への工業的生産法について、固定化酵素の開発から、製品の結晶化工程に至るまで、総合的に検討したものであり、緒論、本論4章および総括で構成されている。緒論では、Pen-G から 6-APA への加水分解反応の特徴から考察したそれぞれの反応操作および単位操作が具備すべき重要因子と本論文の構成について述べている。

第1章では、ペニシリンアシラーゼを収率よく、かつ、解媒有効係数が高い状態で多孔性ポリアクリルニトリル繊維に固定化するため、繊維製造時の heat - relaxation の温度条件を検討することによって、繊維の孔径分布を調節した後固定化する方法についての結果を示している。また、従来のペニシリンアシラーゼの固定化法と比較して、新規に開発した固定化法が、活性および固定化収率の両面から、秀でていることを明らかにしている。

第2章では、新規に開発した繊維状固定化酵素を、従来型の充填カラムで使用したときに生じる通過液圧の分布を、Cozeny - Carman の式を用い解析し、固定化酵素の圧密化が有効係数に及ぼす影響を明らかにしている。さらに、圧密化を防ぐために新型のカラムを開発し、新規に開発したカラムを、従来型の充填カラムと比較した結果、固定化酵素の有効係数が約1.8倍に増加することを確認している。

第3章では、加水分解反応を著しく阻害する反応副生物であるフェニル酢酸を電気透析法により反応系外へ連続的に除去するシステムを開発し、その操作条件の検討から、電気透析法が Pen-G の加水分解反応の効率を高めるのに有効であることを明らかにしている。第4章では、凝集結晶である 6-APA の結晶生成機構を、過飽和時の結晶核生成・結晶成長・微結晶凝集の面から解析し、Pen-G の加水分解反応液から、微細、かつ、均一な粒度分布を有する 6-APA の結晶を高収率に得る結晶化方法を開発した結果を示している。総括では、本論文の第1章から第4章までの結果を総括すると共に、工業的生産法で残された課題と今後の研究開発の方向性を示している。

論文審査の結果の要旨

6-APA は医薬品である抗生物質の中間原料として重要な化合物であり、また、ペニシリニアシラーゼは工業規模の物質生産に使用されている数少ない固定化酵素の一つである。医薬品の生産技術の開発の観点のみならず、固定化酵素の工業的利用の観点からも、固定化ペニシリニアシラーゼによる Pen-G からの 6-APA の生産技術の開発は重要な課題である。本論文は固定化ペニシリニアシラーゼを用いる Pen-G から 6-APA への工業的生産法について、固定化酵素の開発から、製品の結晶化過程の確立に至るまで、Pen-G から 6-APA への加水分解反応の特徴から、それぞれの反応操作および単位操作について、それぞれが具備すべき重要因子を抽出し、その解決策を工業化可能なレベルにまで総合的に追求したものであり、得られた結果を要約すると次のようである。

- (1) 収率よく、かつ、解媒有効係数が高い状態でペニシリニアシラーゼを多孔性ポリアクリルニトリル繊維に固定化する方法を開発している。
- (2) 新規に開発した繊維状固定化酵素を、従来型の充填カラムにより反応させた時に生じる通過液圧の分布を、Cozeny-Carman の式を用いて解析し、固定化酵素の圧密化が有効係数に及ぼす影響を明らかにしている。
- (2) 圧縮化を防ぐために新型のカラムを開発し、新規に開発したカラムを、従来型の充填カラムと比較し、固定化酵素の有効係数が約 1.8 倍に増加することを確認している。
- (4) 反応を阻害する反応副生物であるフェニル酢酸を反応系外へ連続的に除去するため、電気透析と固定化酵素と組み合わせた反応システムを開発している。
- (5) Pen-G の酵素的加水分解反応液から、微細、かつ、均一な粒度分布を有する 6-APA の結晶を高収率に得るための結晶化方法を開発している。

以上のように本論文は、固定化ペニシリニアシラーゼを用いる Pen-G から 6-APA への工業的生産法について、固定化酵素の開発から、製品の結晶化工程の確立に至るまで、総合的に検討したものであり、固定化酵素の工業的利用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のあるものと認める。