



Title	放線菌 <i>Streptomyces virginiae</i> の回分培養による virginiamycin 生産の最適化
Author(s)	梁, 榮國
Citation	大阪大学, 1995, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/39774">https://hdl.handle.net/11094/39774</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">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

氏 名	染 榮 國
博士の専攻分野の名称	博 士 (工 学)
学 位 記 番 号	第 1 2 0 1 8 号
学位授与年月日	平成 7 年 5 月 31 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 酿酵工学専攻
学 位 論 文 名	放線菌 <i>Streptomyces virginiae</i> の回分培養による virginiamycin 生産の最適化
(主査) 論 文 審 査 委 員	教授 塩谷 捨明 教授 今中 忠行 教授 ト部 格 教授 大嶋 泰治 教授 菅 健一 教授 二井 將光 教授 山田 靖宙 教授 吉田 敏臣

### 論 文 内 容 の 要 旨

本論文は放線菌 *Sreptomyces virginiae* による抗生物質 virginiamycin の工業的生産に寄与するとの視点に立ち、最大生産速度、すなわち、生産菌濃度の増大と生産活性向上のための培養条件の最適化や、画像解析による放線菌の形態変化とその生産の関係についての一連の研究成果をまとめたもので、以下の5章から構成されている。

第1章では、本研究の背景を述べ、本研究の意義とその概要について述べている。

第2章では、本菌株における autoregulator という生産開始調節物質、virginiae butanolides (VBs) の一つである virginiae butanolide - C (VB - C) の最適添加法について述べている。フラスコ培養で VB - C を添加することにより、virginiamycin M・S (VM・VS) の、より早期の生産が誘導されるだけではなく、無添加に比べ生産量が増加すること、そして、生産量が最大になる最適添加濃度と時間が存在することが示されている。求められた最適添加法はジャーファーメンタによる培養においても実現でき、増殖期での排ガス中の CO<sub>2</sub> 濃度の急激な減少が最適添加時間のよい指標となることが示されている。

第3章では、VM・VS 生産の最適化のために、生産菌濃度増大と生産活性向上という二つの視点から検討している。第一の菌体濃度の増大については培地中の酵母エキス濃度を高めることによって達成でき、生産期での最大菌体量を与える酵母エキス濃度が存在している。第二の生産活性の向上については VB - C 最適添加を考え、DO 制御を行なう本章の場合と前章の結果を含めて、最大生産ができる VB - C の最適添加時間と濃度の関係が、VBs 量に対する VM・VS の生産量との関係から集約化、一般化されている。そして、これらの最適培養条件において、標準培養条件に比べ約9倍の生産量増大が達成されている。

第4章では、菌体の形態を画像解析により、三つの形態に分類し追跡した結果、酵母エキスのある種の制限物質の枯渴によって entangled filament への形態変化が起こり、形態変化を引き起こし始めた菌体への VB - C 添加は、VBs 生産開始や生産量に影響を与え、VM・VS 生産開始や生産量にも影響を与えていていることが示されている。しかし、菌体の形態と生産速度には明確な対応関係がなく、VB - C の添加や生産が菌体の形態変化を引き起こしてはいないことが示されている。

第5章では以上の結果を要約し、本研究で得られた結論を総括している。

## 論文審査の結果の要旨

*Streptomyces virginiae*が生産する *virginiamycin* を一つの例として選び、抗生物質生産培養プロセスの最適化に、生産菌濃度の増大と生産活性の増大という視点から、実験データの積み重ねによる求解という実験的アプローチで臨んでおり、そのアプローチの一般化を計っている。また、画像解析による放線菌の形態変化と生産の関係を検討したものである。その主な成果を要約すると以下の通りである。

- (1) *Virginiae butanolides* (VBs) 類中、合成された *virginiae butanolide - C* (VB - C) をフラスコ培養中に添加し、最適添加濃度と時間を検討することにより、生産量が最大になる最適条件が存在することを示している。その際、増殖後期（培養 8 – 10 時間目）に添加した実験では菌体当たりの総 VBs 量と VM・VS 生産量には負の傾きを持つ直線関係があることを示している。さらに、求められた最適添加法はジャーファーメンタでも排ガス中の CO<sub>2</sub> 濃度監視によって実現できることを示唆している。
  - (2) 生産菌濃度増大と生産活性向上という二つの観点から最適化を行なっている。第一の観点では、酵母エキス初期濃度を変えた実験（高菌体濃度になる場合は DO 制御を伴う）から、生産活性を持ったまま、菌体濃度の増加ができるなどを、第 2 の観点では、DO 制御下での VB - C 最適添加法を、(1) で得られた VB 量と VM・VS 生産量の関係を基にして、新たに開発し、生産活性向上を実現できている。また、DO 制御あり、なし両者での VB - C 最適添加法を集約化、一般化している。また、この最適化によって約 9 倍の生産量増大が達成できている。
  - (3) 画像解析により菌体形態を調べ、三つの形態分類による検討から、この形態変化は酵母エキスのある種の制限物質の枯渢によって起こることを示している。さらに、菌体の形態と生産速度には明確な対応関係がなく、VB - C 添加や生成が菌体の形態変化を引き起こさないが、形態変化を起こし始めた菌体への VB - C 添加は VBs 產生及び VM・VS 生産に影響を与えることを示している。
- 以上のように、本論文は autoregulator 添加と培養条件変更による放線菌による抗生物質の最大生産を試みるというユニークな研究であり、また、飛躍的な成果をえている。その成果は、かなりの数の放線菌で autoregulator の存在が知られ始めている現在、それらの培養系への適用可能性を秘めており、培養工学および生物プロセスシステム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。