



| | |
|--------------|--|
| Title | 酵母の宿主・ベクター系によるイネ α -アミラーゼ生産の最適化 |
| Author(s) | 内山, 圭司 |
| Citation | 大阪大学, 1997, 博士論文 |
| Version Type | |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/40178 |
| 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 | 内山圭司 |
| 博士の専攻分野の名称 | 博士(工学) |
| 学位記番号 | 第13108号 |
| 学位授与年月日 | 平成9年3月25日 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第4条第1項該当 工学研究科醸酵工学専攻 |
| 学位論文名 | 酵母の宿主・ベクター系によるイネα-アミラーゼ生産の最適化 |
| 論文審査委員 | (主査) 教授 塩谷 捨明 教授 山田 靖宙 教授 菅 健一 教授 吉田 敏臣 教授 室岡 義勝 教授 関 達治 教授 今中 忠行 教授 ト部 格 教授 小林 昭雄 教授 金谷 茂則 教授 二井 将光 |

論文内容の要旨

本論文は、酵母の宿主・ベクター系を用いたイネα-アミラーゼ生産について、培養終了時で最大の生産量を与える最適政策について検討したものであり、緒論、本文5章および総括より構成される。

緒論では、本研究の背景、現状および意義について述べるとともに、本研究の概略について述べている。

第1章では、実際の操作量uに対して1対1対応で与えられる比増殖速度(μ)および比生産速度(ρ)を、 μ と ρ の関係と表し、uに代わり μ を操作変数として扱うことで、培養終了時における生産物量を最大とする最適制御方策を一般化して与えている。また、操作の切換えは、(μ , ρ)の関係より与えられることを示している。

第2章では、低リン酸濃度下で温度により発現調節が行われるイネα-アミラーゼ生産株を構築し、第1章で示した最適化手法により最適制御方策を決定している。この最適制御方策を回分培養により実現し、その評価を行っている。また、この生産系ではリン酸濃度が物質生産に対する制限となることを示している。

第3章では、第2章で問題となった、無機リン酸の枯渇が生産にとって必須であるという制限を生産系から取り除くため、高リン酸濃度下で温度により発現調節が行われるイネα-アミラーゼ生産株を構築し、ここでも、第1章で示した最適化手法により最適制御方策を決定し、回分培養により実現し、その評価を行っている。

第4章では、イネα-アミラーゼ分泌生産に対して、比生産速度は細胞周期を通して一定ではなく、M期で比生産速度が最も高くなっていることを明らかにしている。また、比生産速度の細胞周期依存性に基づき、生産量の向上がはかれる음을示すとともに、この様な比生産速度の細胞周期依存性の原因についても考察している。

第5章では、細胞周期分布制御に基づく最適化について検討するために、細胞周期モデルを構築している。細胞周期分布を考慮する場合でも、balanced growthを仮定できれば、第1章で一般化した最適化手法を用いる場合と同様の最適解を得ることができるが、balanced growthを仮定できない場合は、一般化した理論をそのまま適用できないことを示している。

総括では、本研究の成果をまとめるとともに、今後の課題について述べている。

論文審査の結果の要旨

酵母の宿主・ベクター系を用いたイネ α -アミラーゼ生産について、培養終了時に最大の生産量を与える最適政策について検討したものであり、さらに、酵母による異種蛋白質生産に関して、ほとんど考慮されていない細胞周期の影響についても検討しており、主な結果は以下の通りである。

- (1) 実際の操作量に代わり比増殖速度を操作変数として扱うことで、培養終了時における生産物量を最大とする最適制御方策を一般化して与え、操作の切換え時間は、比増殖速度と比生産速度の関係より与えられることを示している。
- (2) 低リン酸濃度下で温度により発現調節が行われるイネ α -アミラーゼ生産株を構築し、一般化した最適化手法により最適制御方策を決定し、さらに、この最適制御方策を回分培養により実現し、その評価を行っている。また、この生産系ではリン酸濃度が物質生産に対する制限となることを示している。
- (3) 高リン酸濃度下で温度により発現調節が行われるイネ α -アミラーゼ生産株を構築することにより、先に問題となっていた無機リン酸の枯渇が生産にとって必須であるという制限を克服している。この生産系についても、最適制御方策を決定し、さらにその最適制御を回分培養により実現し、その評価を行っている。
- (4) イネ α -アミラーゼ分泌生産に関して、比生産速度は細胞周期を通して一定ではなく、M期でも最も高くなっていることを明らかにし、さらに、比生産速度の細胞周期依存性に基づき、生産量の向上がはかれるこことを示すとともに、この様な比生産速度の細胞周期依存性の原因についても検討している。
- (5) 細胞周期モデルを構築し、培養環境操作による細胞周期分布制御および最適化について検討している。

以上のように、本論文は酵母の宿主・ベクター系によるイネ α -アミラーゼ生産を対象として最適化を行ったものである。最適化に関しては、比増殖速度と比生産速度の関係を基に最適政策を一般化して与えている。さらに、細胞周期と比生産速度の依存性を明らかにしており、異種蛋白質生産に関して新たな知見を与えている。これらの成果は、生物プロセス工学ならびに培養工学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。