



Title	生産阻害のある増殖必須物質の流加に関する研究 : リジン培養をモデルとして
Author(s)	多田, 清志
Citation	大阪大学, 2001, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/43420">https://hdl.handle.net/11094/43420</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">大阪大学の博士論文について</a>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	多 田 清 志
博士の専攻分野の名称	博 士 (工 学)
学 位 記 番 号	第 1 6 4 3 1 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 13 年 5 月 24 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 工学研究科応用生物工学専攻
学 位 論 文 名	生産阻害のある増殖必須物質の流加に関する研究 ～リジン培養をモデルとして～
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 塩 谷 捨 明
	(副査) 教 授 吉 田 敏 臣    教 授 室 岡 義 勝    教 授 原 島 俊 教 授 卜 部 格    教 授 福 井 希 一    教 授 小 林 昭 雄 教 授 関 達 治    教 授 金 谷 茂 則    助 教 授 岸 本 通 雅

## 論 文 内 容 の 要 旨

本論文は、*Brevibacterium Flavum* (ホモセリン要求性) によるリジン生産をモデルとし、その生産量を最大にすることを目的として、生産阻害のある増殖必須物質の流加制御についての結果をまとめたもので、緒論、研究結果の4章および総括より構成されている。

緒論では、目的物質生産を最大にするための増殖必須物質の流加培養における最適化の事例を述べ、さらに実際のプロセスでは避けることができない制約付き最適化問題の必要性について述べている。また、従来法とは異なるソフトコンピューティングの適用性についても述べている。

第1章では、スレオニンの指数的流加の増殖およびリジン生産に及ぼす影響について検討している。その結果、リジン生産に関与する酵素活性におよぼすスレオニンの影響を明らかにし、さらにスレオニン流加速度とリジン生産速度との関係を定量的に示している。さらに、代謝反応モデルを構築し、菌体内代謝フラックスの分布を推定している。

第2章では、反応器容量、菌体濃度などの制約した条件下でのリジン生産問題における最適化および制約条件の影響を検討している。制約付きリジン生産問題の解法においては、時系列を離散化した数理計画問題を適用し、逐次2次計画法 (SQP 法) により最適化をおこなっている。さらに実験的に検証した結果、最終リジン濃度は約75.3 (g/l) に達し、スレオニンを流加しない場合と比較して約3.8倍のリジン濃度を得ている。また、リジン生産における制約条件の影響をシミュレーションで解析し、リジン生産量の増加の可能性を示している。

第3章では、最適化手法としてより簡便な遺伝的アルゴリズム (GA) を用いてこの制約付きリジン生産問題における最適化について検討している。この手法において、特異的に突然変異を発生させることで、制約条件が多い最適化問題に適用できる GA を構築している。その結果を SQP 法と比較した結果、GA による解法では、操作変数が一定に収束しない場合があることがわかり、実際の培養による確認が必要であることが示唆している。

第4章では、オンラインで得られる実測値から菌体の状態パラメータ変動の認識について検討している。その結果、オンラインで菌体内の代謝フラックス分布の推定が可能となり、SQP 法によりあらかじめ求めた最適代謝フラックス分布との比較により、モデルのパラメータ変動の認識をおこなっている。

最後に総括として研究成果を要約し、今後の展望について述べている。

## 論文審査の結果の要旨

微生物による物質生産の最適化は、実際の実験あるいは運転を試行錯誤的に繰り返して、直接最適条件を見いだしていることが多い。本研究は、*Brevibacterium flavum*（ホモセリン要求性）によるリジン生産をモデルとし、その生産量を最大にすることを目的として、生産阻害のある増殖必須物質の流加制御について研究を行い、微生物培養における制約付き最適化問題の解法を提案し、最適条件を理論的に求めたもので、得られた主な成果は以下の通りである。

- (1) リジン生産に関与する酵素活性におよぼすスレオニンの影響を明らかにし、さらにスレオニン流加速度とリジン生産速度との関係を定量的に明らかにしている。
- (2) 制約条件付きリジン生産問題の解法において、時系列を離散化した数理計画問題を適用し、逐次2次計画法（SQP法）により最適化を行えることを示している。。さらに、実験的に検証した結果、最終リジン濃度は約75.3 (g/l) に達することを確認している。また、リジン生産における制約条件の影響をシミュレーションで解析し、リジン生産量の増加の可能性を明らかにしている。
- (3) 特異的に突然変異を発生させることで、等式および不等式制約条件が多い最適化問題に適用できるGAを構築している。また、GAによる解法では、近似解であるため、実際の培養による確認が必要であることを示している。
- (4) オンラインで菌体内の代謝フラックス分布の推定を可能とし、SQP法によりあらかじめ求めた最適代謝フラックス分布との比較により、モデルのパラメータ変動の認識を行えることを明らかにしている。

以上のように、本論文は生産阻害のある増殖必須物質の流加及び、微生物培養における制約付き最適化問題の理論的な解法に関して新しい知見を含んでおり、微生物による物質生産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。