



醗酵プロセスのオンライン制御

吉 田 敏 臣*

醗酵プロセスにおける計算機を用いる制御の実用化について公表されたものでは、1966年に味の素㈱が YODIC-500 をグルタミン酸生産のパイロットプラントに応用した事例¹⁾が最も古い。その後、米国の Dista Co. のペニシリン醗酵における計算機制御の利用(1969年²⁾)が発表され、基礎的研究については東大の合葉ら³⁾および MIT の Wang ら⁴⁾のパン酵母製造の流加培養の計算機制御の報告のほか、醗酵プロセスの動特性および速度論の研究が数多く蓄積されてきた。

計算機制御の醗酵プロセスへの応用の有効性について考えるとき、まず醗酵プロセスの制御の目的は何であるかを問うことから始まる。実際、コンピューター技術を醗酵プロセスに応用することによって何が達成されるのだろうか。ここで改めて計算機制御システムの有利性を整理するとつぎのごとくであろう。

1. 個々のループ毎にアナログ調節器を用いる制御方式にかえて、計算機によって多数のループを制御することになるので経済的である。
2. データの集録、整理ならびに結果の表示を即時に行うことができ、プロセスの状態を種々の角度から観察することができる。
3. 測定困難な状態変数を計算により間接的に推定し、オンラインで追跡することができる。
4. 従来のアナログ計装では不可能であった高度な制御を行うことができる。
5. 省力化、省エネルギーが可能である。

以上は一般に DDC システムの利点として認められるものであるが、3, 4の項は醗酵プロセスの場合、特に注目し値するものである。す

なわち醗酵プロセスの制御でその発展の隘路となっているのは、プラント規模の醗酵槽で実際に利用できる検知器に限りがあることで、菌体量等醗酵プロセスにおける重要な因子として監視および制御が必要であるにもかかわらず、直接測定が不可能あるいは非常に困難な状態変数がある。これをガス分析等によってえられる他の変数の測定値から計算によって求めうる場合があり、計算機の導入は極めて有効で、例えば菌体量の推定法について数多くの報告がある。

4の項については、まず醗酵プロセスのプロセス伝達関数が複雑であることおよび培養の経過とともに関数形とパラメーター値が変化するため、通常のアナログ計装では制御が困難であるが、計算機を付設することによって複雑なシステムの制御を容易に行うことができ、さらに適応制御の実施は計算機制御システム以外では不可能であると考えられる。

最適化の目的として、単位装置容積当りの生産速度すなわち生産性、培養液あたりの生産物濃度、原料に対する生産物収率やプロセスの最現性などの向上があげられる。これらのパラメーターは運転の経済性に直接影響をおよぼすものである。計算機制御醗酵について現在研究者の最も注目しているところはこの最適制御である。その実現のためには、プロセスの性質、特に環境変化に対するプロセスの応答を把握しなければならず、プロセスを定量的に表現する数式モデルが必須である。

醗酵プロセスのモデル化に当って、最適化の目的に応じて、考慮の対称となる物質の量、例えば、菌体濃度、基質濃度あるいは生産物濃度などがモデルに組み込まれる。これらの量の変化速度、すなわち細胞の増殖速度や死滅速度、基質消費速度、生産物生成速度や分解速度等の速度式が必要である。これらは微生物の性質に

*吉田敏臣 (Toshiomi YOSHIDA), 大阪大学工学部, 附属微生物工学国際交流センター, 助教授, 工学博士, 生物化学工学

依存するもので、それらの相互関係や環境因子との関係あるいは生物に特有な細胞内代謝反応制御機構を組み込んだ数式表現を検討した非常に数多くの研究が報告されてきた。しかしながら、抗生物質等の二次代謝産物の数多くの醗酵についてはいまだ基礎的研究の段階にあり、制御系への応用には数式の簡単化等、さらに研究を深める必要がある。また各種の醗酵について原則的な数式モデル化の方式が確立されたとしても、個々のプロセスについてそれぞれモデルの選択あるいは同定化が必要であり、注意深い研究計画と正確な多量の実験データの収集が必要である。その結果は状態変数および外部環境因子の関数である速度式としてまとめられる。それらはいわゆる決定論的モデル式であり、しばしば高次でかつ非線形の式となり、最適化計算における数値的取り扱いが困難となる。さらに注目すべきことは、このようなモデル式を用いて最適化計算を行い、その効果を実験によって確認されたものはほとんど報告されていない。それはモデル式中の状態変数が菌体内成分など測定できないもので実験的に確認しがたいとか、状態変数が測定できる場合でもモデルによる予測が正確でなく実験と一致しないなどの理由による。

ここで醗酵プロセスの動的制御のための最適化計算を容易ならしめる1つの試みとして筆者らの研究グループが最近検討した方法⁵⁻⁷⁾を紹介する。それは流加培養法によるグルタミン酸醗酵のオンライン最適化に関するもので、まず基質(原料)であるエタノールの濃度の細胞増殖およびグルタミン酸生産に対する影響を検討するためのいくつかの実験を行い、生物反応パラメーターである比増殖速度、比グルタミン酸生産速度、比基質消費速度と状態変数である菌体濃度、エタノール濃度および比炭酸ガス発生速度の関係を回帰方程式によって示した。これを用いて上記の生物反応パラメーターを推定し、簡単な収支式からえられる状態方程式を解くことによってシミュレーションを行った。本

流加培養のシミュレーション法の特徴は細胞の代謝等に関する複雑な機構の解明にまで立入ることなく、比較的簡単な実験からえられるデータの処理に統計的手法を応用したことである。

このシミュレーション系はパラメーター時変系であるので、動的計画法と組合せて最適化計算のアルゴリズムを開発した。また、この手法はオンライン最適化に適用され、培養中実測される状態に応じて最適化計算を繰り返す方法を採用して、MELCOM 70/30を付設したオンライン制御用醗酵槽を用いて実験的にその有効性を確めた。このオンライン最適化法は非常に簡便な方法であるが、記憶容量の点でオンライン制御用のミニコンピューターに対する負担が大きいため、我々が実行した系では、最適化計算のうち回帰分析の計算の部分を含む大部分は別の大型計算機で予め計算する方法を採用した。したがって培養の状態が予測と異なる時の回帰係数の修正を行うことができず、適応制御としていまだ不十分である。しかしながら、上述のように統計的手法を導入したシミュレーション法が簡単であり、速度論係数の推定が同一の方法で行えるので種々の醗酵プロセスの応用が容易であるなど実用的価値が高いと考えている。特に培養のデータは豊富にあるが数式モデル化のための高度な実験的理論的検討を行いにくい生産現場でのプロセスにおいて、特に有効であろう。

参考文献

- 1) S. Yamashita, H. Hoshi, and T. Inagaki: *Fermentation Advances* (D. Perlman ed.), Academic Press, New York (1969).
- 2) P. Grayson: *Proc. Biochem.*, **3**, 43 (1969).
- 3) S. Aida, S. Nagai, Y. Nishizawa: *Biotechnol. Bioeng.*, **19**, 1001 (1976).
- 4) H. Y. Wang, C. L. Cooney, and D. I. C. Wang: *Biotechnol. Bioeng.*, **19**, 69 (1977).
- 5) M. Kishimoto, T. Yoshida, H. Taguchi: *Biotech. Letters* **2**, 403 (1980).
- 6) M. Kishimoto, T. Yoshida, H. Taguchi: *J. Ferment. Technol.* No. 1 (in Press) (1981).
- 7) M. Kishimoto, T. Yoshida, H. Taguchi: *J. Ferment. Technol.* No. 2 (in Press) (1981).