



若者

醗酵プロセスの計測と制御

清水 浩*

アルコール、酢、乳製品などに代表される醗酵食品を中心に微生物を利用した工業プロセスは長年にわたり人間生活と密接に係わってきた。近年、遺伝子組み換え技術、細胞融合技術などの大きな進展により醗酵プロセスを用いた有用物質の生産は飛躍的な進歩を遂げており、バイオテクノロジーという言葉が盛んに脚光を浴びている。バイオテクノロジーに利用される生体も微生物から酵素、さらには動、植物細胞へと拡張されてきた。また、その応用分野も醗酵食品の生産はもとより、生理活性物質、医薬、臨床試薬、エネルギー資源の生産や環境浄化と多岐にわたっている。

バイオテクノロジーは従来より研究されてきた微生物学、人工的変異技術、生物化学工学、酵素工学などと最近、急速な進歩を遂げた遺伝子組み換え技術、細胞融合技術、免疫学などなどの種々の技術、工学から構成される。工業的レベルで安定に製品を生産するためには、単一技術のみの進歩ではなくこれらすべての技術が発展し、合理的に組み合わせられることが必要となる。例えば、遺伝子組み換え技術によって得られた優良な機能を持つ微生物の能力を最大限に発揮させるためには新しい培養方法やバイオリクターが必要となる場合もある。このように、新しい技術の進歩にともなって従来からある他の技術の進展や改良が望まれるケースはバイオテクノロジーに限ったことではなく、ハイテクノロジーの出現と従来技術の変遷の一例と考えられる。

さて、私の研究テーマは“醗酵プロセスの運転制御技術の開発”である。バイオテクノロジー

ーにおいて醗酵プロセスの運転制御技術がどのような位置にあり今後どのような方面に進もうとしているかについて考えてみたい。化学工学という学問が化学プロセスの工業化の際にプロセスの設計と運転技術の開発に不可欠であるように醗酵プロセスの設計と運転手法の確立を目指した生物化学工学もバイオテクノロジーの種々の技術、工学の中にあって常に重要な地位を占めてきたと言える。しかし、近年、華々しく進歩する他の技術に比して有用物質生産に関し、プロセス設計、運転技術の進歩の貢献度はそれほど大きくないと言わざるを得ない。ここでは、特に、私が学生時代より取り組んできた“微生物培養プロセスの運転技術の開発”を例に取り考えてみたい。

微生物培養プロセスでは多くの場合、培地と呼ばれる栄養成分を含んだ水溶液中に純粹に培養された微生物を植菌する。そして微生物が目的生産物を作るのに適した環境条件を保つことによって効率的な生産が行われる。従って、醗酵プロセスにおける運転、制御の目的は目的物資生産のために微生物にとって至適な環境を整えること、又は意図的に環境を変化させることとなる。目的とする生物機能の発現を高度に目指そうとすれば、精密に培地条件を制御することが必要となる。しかし、現実の醗酵プロセスでは高度な制御手法が応用されている例はきわめて少い。それは以下に述べるような醗酵プロセスの制御に関する研究例と実プロセスの現状に大きな隔りがあったからではないだろうか。

パーソナルコンピュータを含めたデジタルコンピュータの著しい機能向上、低廉化と最大原理、最適制御といったいわゆる数学的最適化手法や現代制御理論の完成があいまって製品の品質や生産性の向上を厳密に目指そうとする試

*清水 浩(Hiroshi SHIMIZU), 大阪大学工学部, 醗酵工学科, 菅研究室, 助手

みが各分野で多くなされてきた。電気、機械、通信工学などの分野では制御技術が大きな貢献を果している。このような制御技術、最適化手法を適用するためには対象プロセスの動特性を表すモデルが必要となる。醗酵プロセスでは従来よりプロセスのモデル化においては、微生物の増殖活性、生産物生成活性を表すパラメータ（それぞれ比増殖速度、比生産物生成速度と呼ぶ。）を環境条件（たとえば制限基質濃度）の関数として表すものが最も一般的に用いられてきた。そして、目的に合うよう環境因子を制御するという手法が多くとられてきた。しかし、微生物の動特性は現実的には複雑である。菌体外ではpH、温度、培地成分濃度、溶存酸素濃度など数多くの因子が影響を及ぼし、菌体内では何千、何万という酵素反応に支配され菌体の動特性は変化する。従って、モデルから求められた制御方策を行ってもプロセスはモデルどおり運転できないことが多い。また、そのようにプロセスの状態量が最適軌道からずれた場合、これをもとに戻すためのフィードバック制御系が必要となるが、鍵となる基質濃度、生産物濃度をオンラインで測定できるセンサがない。このような問題点があるため、結局、現実のプロセスでは測定可能な環境因子を適当な値に保つという手法のみが採用されてきた。

私の研究室では、これらの問題点を踏まえ、微生物の動特性を表す比増殖速度、生産物比生成速度の推定制御システムの開発を行ってきた。比増殖速度は、単位菌体量当りの増殖速度として定義され、直接観測することのできない量であった。しかし、濁度計から得られる菌体濃度などの値から、拡張カルマンフィルターと呼ばれる状態推定機構を用いることにより、オンラインで比増殖速度を得ることができる。拡張カルマンフィルターとはノイズを含んだシステムの状態推定器であり、これを用いればノイズを除去して正確な比増殖速度が得られる。また醗酵プロセスの形態が回分、半回分系であることからこの形態のプロセスの制御を行い易い制御系の開発を行ってきた。これにより、比増殖速度という菌体の増殖活性を表す状態量を基質濃度の関数として表現したり、モデルを用いた

りすることなく任意の値や、矩形的パターンに追従制御することがある程度可能となってきた。

菌体の比速度を監視したり制御したりすることができれば、醗酵プロセスの最適化の方法も従来のようなやり方とは異った手法が適用可能になると考えられる。すなわちモデル化においては比速度を環境因子の複雑な関数として表すのではなく、比速度間の関係（たとえば比増殖速度と生産物比生成速度の関係）を求め、最適化においては、目的物質生産の為の最適な比速度（例えば比増殖速度）のパターンを求めることにより最適方策を探索する。さらに、最適性の実現においては、求められたパターンに比速度を追従制御する。このよおに、微生物の生物活性を直接制御することにより、今まで現実的には行われることの少かった醗酵プロセスの最適化や高度な制御が行えるようになるのではないかと考え、酵母を用いたグルタチオン醗酵に応用し、有効性の検討を重ねてきた。又、他の微生物、動物細胞培養システムへの応用も行えると考えられる。

現代制御理論を中心としたいわゆるアドバンスドな制御理論を醗酵プロセスへ適用する際に直面する問題点は多い。これは、現代制御理論が制御対象プロセスのモデルをもとにその理論体系が整えられているところに原因がある。現象のより精密な解析を行うことによりシステムが明確に把握され、高度な制御が行えるようになることもあれば、複雑なモデルを必要としない制御方策の開発によって今まで行えなかった制御が行えるようになることもあろう。そのケース、ケースに応じていずれのアプローチを選択すべきかは、技術者のエンジニアリングセンスに依存することになるが後者の方が適用し易い場合、特に微生物培養系では複雑なモデルの代わりに生物機能を表すパラメータ間の関係を明らかにする手法は最適化のための有力な手段になるのではないと思われる。

また、定量化しにくい因果関係や現在まで経験的に培われてきた情報を生かした知識工学やファジィ制御の応用も今後大いに検討されていくべきであろう。

バイオテクノロジーによってもたらされる生

生産と技術

産物は種々の技術や工学の統合により質，量ともにレベルアップすると考えられる。プロセス制御が他のテクノロジーとともに発展し，有用物質生産が効率良く行えることが益々期待され

る。

最後に，本稿を執筆することをすすめて頂いた醸酵工学科教授菅健一先生に感謝致します。

