

# バイオプロセスにおけるアドバンスト制御の現状



技術解説

岸本通雅\*

## Advanced control in bioprocesses

**Key Words :** Bioprocess, Advanced control, Fuzzy, Control Computer control, Fermentation

### 1. はじめに

バイオプロセスを制御の対象としてみた場合、後述するように一般の化学プロセスにはない深刻な問題を有している。これまで計算機制御がバイオプロセスでほとんど成功していなかったのは、そのためであるが、最近ファジィ制御を利用するなどして急速に実用化が進み出してきた。その現状と問題点について以下に説明する。

### 2. バイオプロセス制御システム

典型的なバイオプロセス制御システムは図1に示す様なものであり、バイオリアクター、インターフェース、測定装置類とコンピュータ(ネットワークと接続)に大別される。ここでは発酵プロセスを例に取っており、温度、pH、培養液中の溶存酸素濃度等のセンサーがとりつけられている。さらに攪

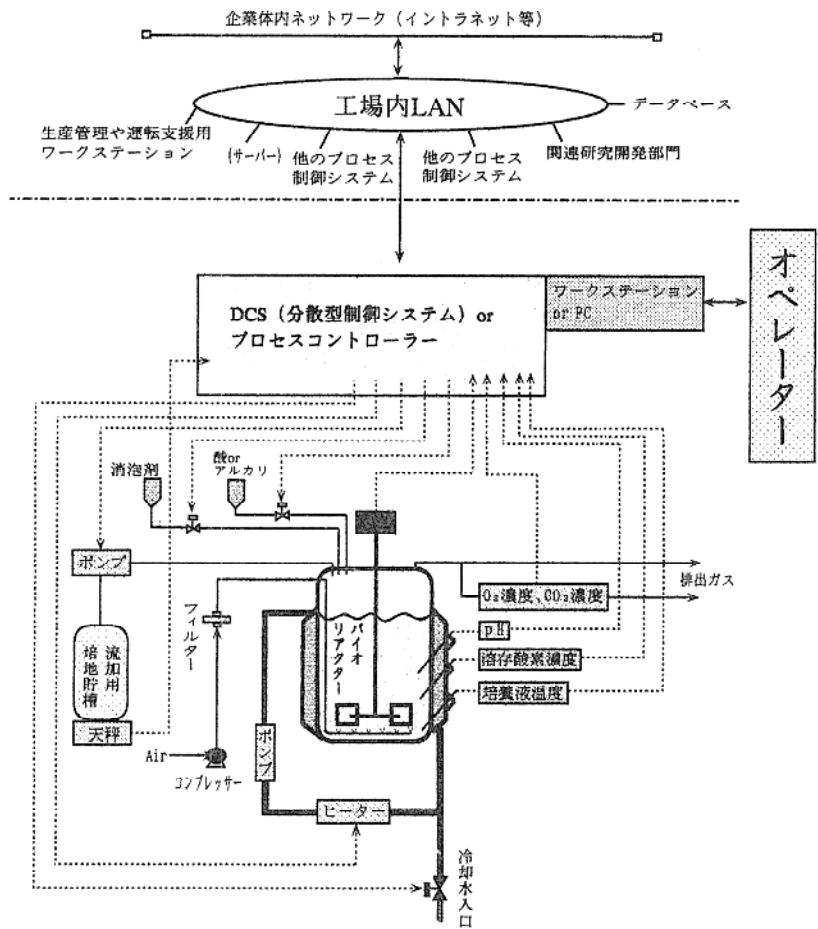


図1 バイオリアクター計測・制御システム

\*Michimasa KISHIMOTO  
 1950年3月3日生  
 1981年大阪大学工学部発酵工学科卒業  
 現在、大阪大学工学部、応用生物工学専攻、生物化学工学研究室、助教授、工学博士、生物化学工学  
 TEL 06-879-7438  
 FAX 06-879-7439  
 E-Mail kishimoto@bce.bio.en  
 g.osaka-u.ac.jp



拌回転数や炭酸ガスモニター、流加液量、排ガス中の溶存酸素濃度等の信号がDCSないしは制御用コンピュータに送られる。従ってハード面の計装システムの基本構造は化学プロセス等で用いられているシステムとあまり異ならない。

またこのような制御について研究するためには筆者等は図2に示すような実験装置を用いて

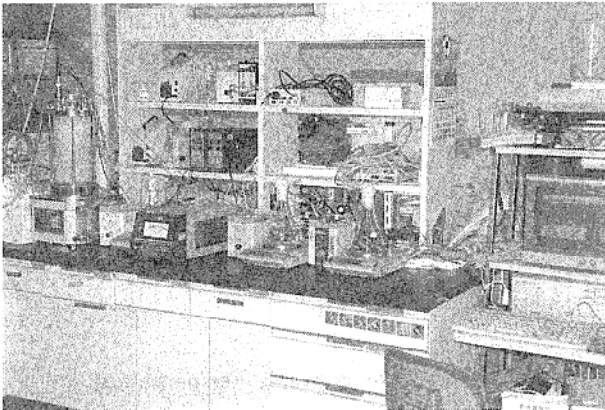


図2 バイオプロセス実験システム例

いる。発酵槽や各種計測器からの信号はすべてコンピューターにリアルタイムで取り込まれ、各種操作もコンピューターからの命令により行われている。生体反応速度は遅く、あまり計算速度は速くなくてもよいからパソコンと Basic 言語による簡単なプログラミングによって制御実験は可能である。

しかしこのような計算機を活用した制御システムがバイオプロセスで実用化されてきたのは最近であり、その原因としては以下に述べるバイオプロセスの特徴が災いしてきたと言える。

### 3. バイオプロセスの特徴

一般にバイオプロセスは、生体細胞を含むため、非常に多くの反応が互いに関連し合って進行している。また生体内の反応をつかさどる各酵素の構造は遺伝子の塩基配列としてコードされており、この遺伝情報は基本的には図3に示すようなセントラルドグマに従って流れ、決められた構造を持つ酵素(タンパク)が幾世代にもわたって自己生成される<sup>1)</sup>。この遺伝子の発現の程度も別の遺伝子の構造によって制御されている。従って発酵プロセスにおける反応速度論的パラメータは、DNA上にコードされた膨大な遺伝情報の産物とも考えられる。

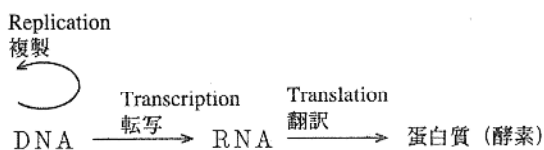


図3 セントラルドグマ

このように複雑な生体内反応機構の様子を念頭においた上で、発酵プロセスを最適化ないしは制御の対象としてみた場合、以下のような特徴が挙げられる。

- i) 生体反応は非常に複雑でありその反応機構はまだ不明なところが多く、したがって反応機構を逐一解明してモデルを組み立てることは困難である。
- ii) 生体内の反応機構は生物種によって多かれ少なかれ食い違いがあり、特に反応速度論に関するパラメータの値は他の生物種や他の菌株の値をそのまま用いることはできない。すなわち生物反応に関する限り化学反応プロセスの設計などでよく用いられるハンドブックに相当する資料はない。
- iii) 一般的に生物はその特性をまったく変えずに長期間保存することが困難な場合が多く、プロセスモデルを組み立ててもその有効性を保持できる期間には限度がある。
- iv) バイオプロセスでは雑菌汚染を完全に防止する必要があることから、使用可能なセンサーの種類が限られており On-line で測定できる項目はきわめて少ない。

これらの特徴を有する発酵プロセスに対し、生体内の生化学反応を考慮にいれた詳細な数式モデルにより、最適化や制御を行おうとしたのが現在までの主要なアプローチであったといえる。しかし、複雑なモデルに含まれる多くのパラメータを推定するには多くの実験と菌体内の様々な物質濃度の定量といった非常に困難な測定が必要となる。その上実際の生産現場でのプロセスにおいては、生物の反応特性は変化し易く、また育種や原料の変更などが常におこなわれているので、複雑な数式モデルに基づく計算機制御へのアプローチはほとんど実用化されていない。それに対し、最近ではファジィ制御を始めとするアドバンスド制御が着目され成功しつつあるが、その原因について以下に説明する。

### 4. 数式モデルに基づかないアプローチについて

バイオプロセス制御の検討を行う前に、基本となる培養の操作条件を決定する段階でどのよ

うな種類の情報が使われるかに着目すると、次の3項目に大別される。

- 1) 種々の条件で数多くの培養実験を行い、その培養経過を通じて測定され数値化されたデータまたはそれを加工して得られた比増殖速度等のデータ。
- 2) 培養経過中に得られた、測定値など数値化されたデータではない、培養のノウハウといった情報。
- 3) 対象とする培養に関する文献や、報告書、データベース等から得られた培養に関する一般的知識、および生物学、生化学、遺伝学等から得られる基礎的分野からの知見。

制御方法の検討も操作条件の決定操作の延長線上にあると考えられるから、これらの情報は有効に活用されるべきである。

もし系の動きを的確に捉える変数があってそれが速やかに測定されるなら、項目1の数値化されたデータに依拠すればよいが、前述のバイオプロセスの特性からそれはとても期待できない。一般に複雑な生体反応を完全に記述することは不可能であるから、培養状態の推移を完全にシミュレーションできる情報を定量的に得ることも不可能である。従って曖昧な情報や、定性的な情報にも頼らざるを得ず、それらは素直に用いただけでは、うまくいかない難点がある。

この点ファジー制御の考え方は項目2の情報をも有効に活用する道筋を与え、曖昧な情報や定性的な情報の取り扱いを可能にしたので、まさにバイオプロセス制御の分野では画期的な方法であったといえる。

最近のバイオプロセスの最適化ないしは制御へのアプローチを概観すると、上述の3種類の情報の内どれを主として活用するかで表1のよ

表1 最近のバイオプロセス制御へのアプローチ

No.	利用される情報	提案されたアプローチ
1	数値化された生データ	統計を用いた方法 ニューラルネットワーク (学習アルゴリズム)
2	数値化しにくい情報	ファジー制御 ニューラルネットワーク
3	関連する基礎分野および培養操作に関する断片的情報	エキスパートシステム メタボリックエンジニアリング

うに大別出来ると思われる。

この分類は少し粗く、例えばメタボリックエンジニアリングではモニタリングされたデータ等も使い、ファジー制御でもメンバーシップ関数の設定などで実データから学習する方法なども提案されている。統計を用いた方法でも最初の独立変数を設定する際は関連する情報を活用しているのである。さらにフラスコ等を用いて得られた培養実験のデータも、数値化されたデータといえるが、実プロセスの操作条件設定には参考データとした使われる程度で、実プロセスデータとは異なった取り扱い方をすべきである。しかしバイオプロセス分野で行われた各アプローチが、どのような形態の情報を重視し、うまく使おうとしたかを考えると、表1の分類となる。

## 5. ファジー制御

近年バイオプロセス分野ではファジー理論<sup>2)</sup>の応用が盛んになってきたが、この理論の利用はバイオプロセス制御の発展にとって画期的であったと思われる。なぜならこの理論がなければ経験やノウハウと言った情報、また曖昧だが非常に有用な情報でさえ、計算機制御に用いることは全く出来なかったからである。バイオプロセスは、すべての反応を考慮に入れて操作等を決定することは不可能であり、大まかに培養状況を把握したり、重要な因子(例えば増殖や生産の律速因子、さらにそれらの状態をうまく反映する測定項目)を経験などから選定し、それに着目して操作や制御方針を決定する必要がある。一般に人間の記憶には限度があるから、多くの経験を通じて比較的重要な情報のみが記憶に残り、操作のポイントといった形で優秀なオペレーターは培養状況に対応して少ない情報で的確に運転ないしは制御操作を行う。さらにそのような情報を活用するには、記憶と記憶の狭間を埋めるような操作、例えば中間の状況に対しては中間の操作を行うといった折衷操作や、情報の優先度や信頼性といった概念をうまく取り扱う必要が生じる。従って曖昧かつ定性的な情報を活用する方法が重要であるが、最近Zadeh等によって提案されたファジー理論はまさにそういった情報を取り扱う道筋を開いたも

のであった。特にメンバーシップ関数の概念は図3のように可能性の概念を集合に取り入れたものでバイオプロセスの制御にはまさにぴったりであった。

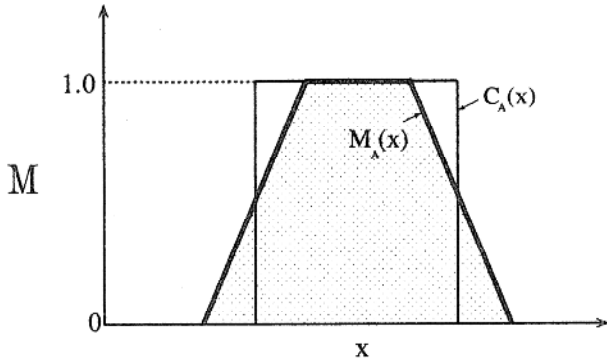


図4 ファジィ集合におけるメンバーシップ関数  $M_A(x)$  と通常の集合における特性関数  $C_A(x)$

これまでにバイオプロセスの分野で実用化されてきたファジィ制御は、直接制御策ないしは操作そのものを推論する場合(直接推論法)と、ファジィ推論は培養状態を識別するのに用いられ、その各状態に対応して制御策が割り当てられている場合など、ファジィ推論が制御策決定に間接的役割を果たす場合(間接推論法)に大別される。

### 5.1 直接推論法

この制御方法を用いた例として、清酒の生産、特にもろみ工程にファジィ制御法を適用した例が、最近発酵の分野で話題となっている。最初広島食品工業技術研究所の土屋等<sup>3)</sup>から報告され、月桂冠(株)の大石等<sup>4)</sup>も報告しており、一部のもろみ発酵工程で実用化されている。いずれももろみの品温管理をファジィ制御で行い、アルコール濃度や日本酒度、及び官能検査の結果から、専門技術者による手動操作と同程度の品質が得られたと報告している。

さらに製麴工程でもファジィ制御が実用化されつつある。また三共(株)の岡田等<sup>5)</sup>は抗生物質の生産において生産菌が攪拌による影響を受けやすいことから、通気攪拌を培養の状況に応じて制御するファジィ制御を構築し、実生産に用いられている。他にもこの種のファジィ制御は数例報告されているが、誌面の都合で割愛する。

### 5.2 間接推論法

これは、主としてファジィ推論が現時点の培養状態を識別するのに用いられ、その各状態に対して制御策が割り当てられている場合を指す。筆者等は、グルタミン酸発酵において、ファジィ推論により培養フェーズ(この場合、ラグ期、増殖期、遷移期、生産後期)の推定を計算機に行わせ、各フェーズに対応した制御を行わせることを試みた<sup>6)</sup>。ファジィ推論におけるプロダクションルールの後件部は制御策ではなく、各培養フェーズの可能性である。従って各フェーズの可能性が決定された後、その可能性を各フェーズに対応する制御策の重みとして平均を取ることによって、制御策を決定する。この考え方は東洋エンジニアリング(株)の堀内等により、酵素生産などを通じて実用的なレベルに改良・発展させられ<sup>7)</sup>、日本ロッシュ(株)でのビタミン2の工場生産に用いられている。さらに培養フェーズの推定を利用した考え方は三共(株)の細淵等<sup>8)</sup>によっても検討され、メバロチンの中間生産物の生産において実用化レベルで成功していることが報告されている。以上の例では、培養経過を大まかに解釈する際に経験的に用いられてきた培養フェーズの概念を制御に利用したのであるが、Konstantine や吉田等の提案した、physiological state といった菌体の生理状態を基準にして培養状態を分類し、対応した制御をとることも有効な手段である<sup>9)</sup>。いずれにしても、バイオプロセスを遂行していくと様々な培養状態に変化していくので、それらをうまく分類して、適切な制御を行っていくことが有効なケースが多い。

### 6. ファジィ制御以外の実用化例

ファジィ制御以外に工業化が成功している例として、パン酵母生産と酵素生産がある。パン酵母生産の場合は、合葉・永井等の研究<sup>10)</sup>に基づき炭酸ガスの排出速度と酸素の消費速度の比である呼吸商RQを指標とした糖の流加制御やエタノール濃度を指標とした方法が実用化されてきた。さらに花王(株)の田中らによると<sup>11)</sup>では酵素生産量を発酵の排ガス分析によって行っており、制御へと結びつけている。これらはい

ずれも物質収支により考察されており、比較的簡単に測定できる排ガス中の炭酸ガス濃度・酸素濃度またはエタノール濃度を指標として用いることができる特徴を持っている。ファジィ制御が利用されるまでは、このように明確な関係と有力な指標を持つプロセス以外、実用化し得た計算機制御はバイオプロセスではほとんど見いだせなかった。これは前述のバイオプロセスの特徴に由来すると考えられる。

## 7. 終わりに

各種センサーの開発が最近盛んであるが、それにどのように対応していくかといった問題がある。例えば自動サンプリング操作やバイオセンサーの信頼性の向上、ニューラルネットワークとの組み合わせによる味覚センサー等、今後のバイオプロセスの計測や制御に利用できそうな新たな情報の獲得手段が開発されてくるものと期待される。これらの情報は確かにバイオプロセスの自動化を進展させるものであるが、生体反応の複雑さからみてそれらの情報を有効に処理する方法が開発できなければ、大幅な進展は期待できないであろう。従って当分野ではこの複雑性を克服し、熟練操作に遜色ない制御を可能とするような方法論の研究が必要なのである。昨今、杜氏をはじめとする熟練技能者の不足が叫ばれつつあり、その熟練技能の伝承、およびその背後にある因果関係をより詳しく解明し、それらの情報に見合った制御方法を進展させることは、今後ますます必要になってくると思われる。

一方、オペレータに対し、わかりやすく、操作しやすい環境を提供しなくては安定した運転は困難であると考えられる。以上のような方向

性を踏まえて、さらなる制御方法の探求がバイオ産業の発展には重要である。

## 参考文献

- 1) Crick, F.H.C. : "On Protein Synthesis." Symp. Soc. Exp. Biol., 12, p.548 (1958)
- 2) Zadeh L. A. : Information and Control 18, 338 (1965)
- 3) 土屋義信, 小泉淳一, 末成和夫, 手島義春, 永井史郎 : 発酵工学会誌, 68, 123 (1990)
- 4) Oishi, K., Tominaga, M., Kawato, A., Abe, Y., Imayasu, S., and Nanba, A., : J. Ferment. Bioeng. 72, 115 (1991)
- 5) 岡田茂稔 : 平成7年度日本生物工学会大会講演要旨集, p15 (1998)
- 6) Kishimoto, M., Kitta, Y., Takeuchi, S., Nakajima, M., and Yoshida, T. : Journal of Ferment. and Bioeng. 72, 110 (1991)
- 7) Horiuchi, J., Kamasawa, M., Miyakawa, H., and Kishimoto, M. : J. Ferment. Bioeng. 76, 207 (1993)
- 8) Hosobuchi, M., Fukui, F., Suzuki, T., and Yoshikawa, H. : J. Ferment. Bioeng., 76, 482 (1993)
- 9) Konstantinov, K. B., Yoshida, T. : Biotechnol. Bioeng. 33, 1145 (1989)
- 10) Aiba, S., Nakai, S., and Nishizawa, Y. : Biotechnol. Bioeng. 18, 1001 (1976)
- 11) 田中猛訓 : 化学工学, 57, 678 (1993)

