

精密制御培養装置

Microcomputer Aided Fermentation System

従来、複雑で微妙な生物反応を取り扱う微生物培養プロセスへのコンピュータの適用は困難とされ遅れていたが、日立製作所は微生物増殖の数式モデル化に取り組み、マイクロコンピュータを利用したDDCによる精密制御培養装置を開発した。このシステムの特長は、菌体濃度推算式に基づく流加培養と酸素富化培養とが同時に行なえることにある。

実験はパン酵母を用いて行ない、菌体濃度 106g/l と従来値の約2倍の高濃度培養を達成し、また、菌体生産性も $6.8\text{g/l}\cdot\text{h}$ と従来値の約2倍の高収率培養が達成できる結果を得て、マイクロコンピュータ利用による精密制御培養装置の有用性を実証した。

住谷知明* Tomoaki Sumitani

西海正治* Masaharu Nishiumi

清水範夫** Norio Shimizu

1 緒言

日立製作所は1949年にペニシリン生産用培養槽を製作して以来、培養プラントや培養装置を製作するとともに培養装置のスケールアップ技術や培養プロセスの制御技術などの開発と蓄積に努めてきた。

経済低成長時代を迎えるとともに、より効率的な培養プロセスの開発が急がれ、開発に必要な合理的な開発手段の要請が一段と高まってきた。また、最近、遺伝子組換えをはじめとして生化学利用分野での研究や企業化の進展は目覚ましく、このような新分野からも微生物培養の効率化、マイクロコンピュータによる自動制御培養装置の開発が要請されている。

培養装置へのマイクロコンピュータの利用形態としては、

(1) シーケンス制御、プロセス制御への利用

(2) 培養解析への利用

(3) 記録・演算などのマンマシンコミュニケーションへの利用

が主流となっている。

そこで新しい培養装置の一例として、日立製作所が開発を推進してきたマイクロコンピュータ利用による精密制御培養装置について、その構成と培養プロセス制御、及びパン酵母を用いた培養実験の結果について報告する。

2 精密制御培養装置の構成

コンピュータ利用での培養装置の自動制御については、1970年代初頭から研究開発が本格化し、1978年には国内でも相当

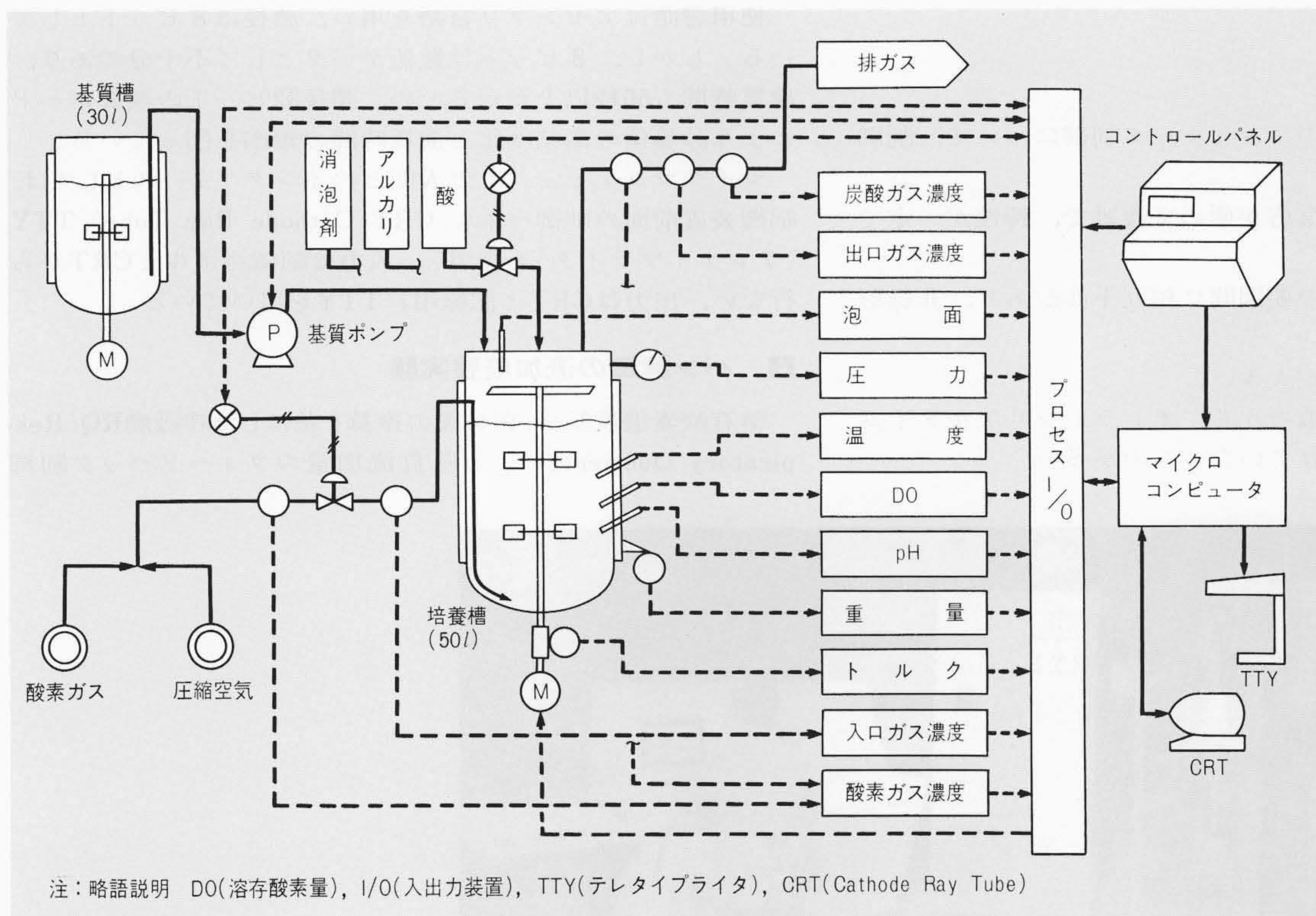


図1 精密制御培養装置の構成 流加培養及び酸素富化培養が行なえることを基本としたシステム構成である。

* 日立製作所笠戸工場 ** 日立製作所日立研究所

のレベルに達している^{1)~3)}。
しかし、マイクロコンピュータを利用したDDC(Direct Digital Control)システムの具現化はあまりなく、そのほとんどがアナログ計装とデータログを主とした汎用ミニコンピュータの組合せによるDSC(Digital Sequence Control)と呼ばれる形式であった。しかし、近年マイクロコンピュータの性能が向上し、ミニコンピュータと置換えが可能となってきたので、培養の自動制御専用のマイクロコンピュータを製作し、完全なDDCを行なうことができるシステムを開発した。

図1に精密制御培養装置の構成を示す。本システムでは流加培養(Fed-Batch Culture)と酸素富化培養とが行なえることを基本としている。また、各種センサ類は従来の培養装置で信頼性が実証されているものを採用し、マイクロコンピュータ及び培養システム全体の信頼性を確認できるようにした。菌体濃度などの直接測定が困難な状態変数については、他の直接測定が可能な状態変数から計算により推定し、オンライン処理を行なった。

次に本システムでは、使用目的に応じて培養全工程の自動運転、各工程ごとの個別自動運転及び手動運転の三つのモードをスイッチで選択できるようにした。これは研究設備、生産設備などによって操作が異なることを考慮しているためであり、手動運転についてはシステムに異常が発生した場合のバックアップ手段として備えている。研究設備用として開発した精密制御培養装置の外観を図2に示す。

その構成は培養槽と基質槽とを組み合わせ、その間で基質を移送するポンプから成る培養ユニットと、pH、溶存酸素濃度などの状態変数を計測する機器から成る計測ユニット、計測値を基に演算制御を行なう制御ユニットの三つから成り立っている。培養槽の容量は50l、基質槽は30lとした。また移送ポンプは、0~50cc/minの吐出し能力を備えている。培養システムの状態変数検出用センサとしては、表1に示すものを用いた。

3 培養プロセス制御

- 微生物培養の環境条件のコンピュータ制御について、制御工学の面から見た場合、
- (1) 生物を取り扱うため反応が極めて複雑で、特性が一定でない。
 - (2) 環境を決定する条件の要因間に相互干渉があり、非線形となる。
 - (3) 無駄時間及び時定数が大きい。
 - (4) 制御に必要な状態変数のうち、オンラインリアルタイムに計測する手段が確立されていないものが多い。

表1 測定対象とセンサの種類 各種センサ類は、従来の培養装置でその信頼性が実証されているものを使用した。

測定対象	センサの種類
pH	pH複合電極
溶存酸素濃度	隔膜ガルバニ電極
泡面位置	静電容量式電極
培養液温度	测温抵抗体ダブルエレメント
槽内圧力	ダイヤフラム式圧力計
通気量	サーマルマスフローメータ
培養液重量	ロードセル
通気及び排気中のO ₂ 濃度	磁気力式ダンベル形分析計
通気及び排気中のCO ₂ 濃度	赤外線吸収式分析計
攪拌トルク	ストレインゲージ
攪拌回転数	タコゼネレータ
基質流加量	電気式ストローク調整

という点があり、複雑で微妙な生物反応を取り扱うため微生物培養を自動制御することは困難とされ、他のプロセスがコンピュータ制御化される一方で、なかなか実現されなかった。そこで今回、微生物増殖の数式モデルの開発、炭素及び酸素収支と菌体増殖量の関係、排気中の炭酸ガス濃度と菌体増殖量の関係、及び微生物の呼吸活性と栄養成分の供給速度などの関係を把握した上で、マイクロコンピュータを導入することにより自動制御をできるようにした。これはアナログ計装では不十分であった複雑な演算機能や指示記録機能といったコミュニケーション機能を、マイクロコンピュータが備えているがために可能となったものである。

本装置のマイクロコンピュータの構成を図3に示す。日立製作所製の6800系シングルボードコンピュータを用いている。メモリ容量はRAM(Random Access Memory)とROM(Read Only Memory)を合わせて48kバイトあり、一般の制御用の汎用マイクロコンピュータと比較しても大きなものを備えている。使用言語はアセンブリ言語を用い、語長は8ビットとしている。しかし、8ビットは数値データとして不十分であり、演算時間も60秒以上かかるため、語長32ビットの演算ボードにより計算値の高精度化と演算時間の短縮を図っている。

マイクロコンピュータと人間とのインタフェースとしては、制御装置前面の制御パネル、CRT(Cathode Ray Tube)、TTY(テレタイプライタ)を採用し、入力制御パネルとCRTから行ない、出力はCRTと記録用にTTYを用いている。

4 パン酵母の流加培養実験

溶存酸素濃度制御、菌体量の推算を基にした呼吸商RQ(Respiratory Quotient)による基質流加量のフィードバック制御

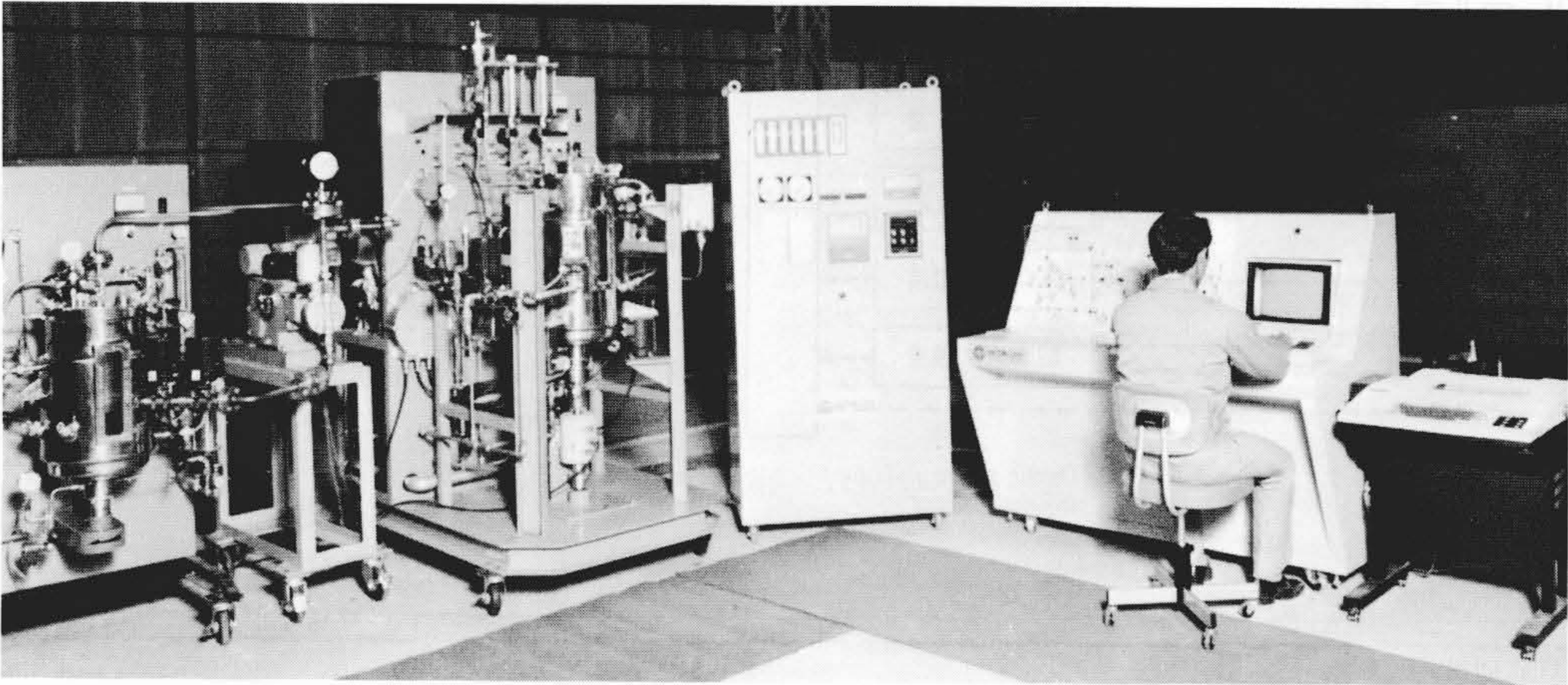


図2 精密制御培養装置の外観 研究開発用のシステムで、基質槽、培養槽、計器盤、オペレーションパネル及びテレタイプライタから構成される。

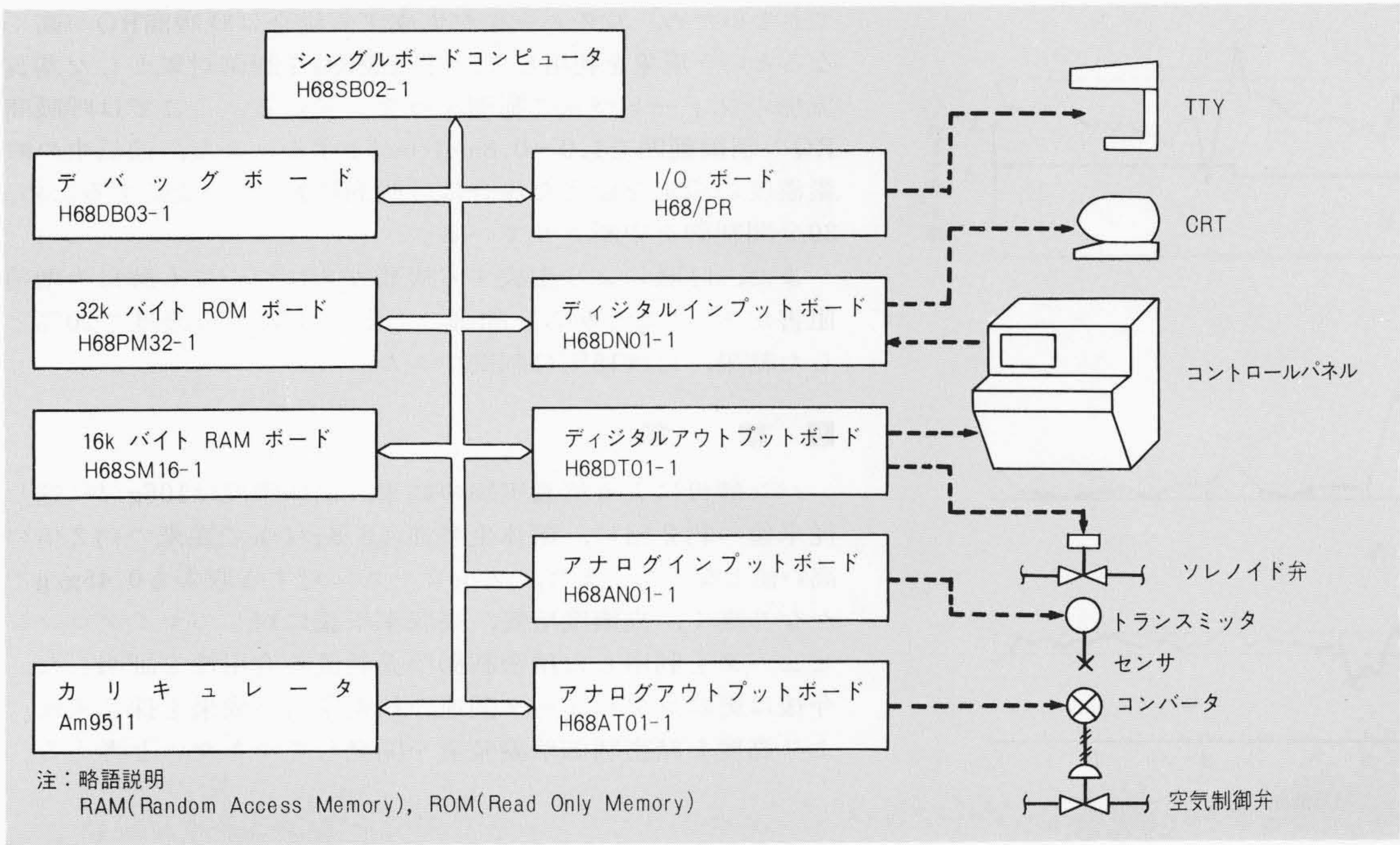


図3 マイクロコンピュータの構成 システム全体は日立製作所製6800系シングルボードコンピュータで構成したが、演算用には3Cビットシングルボードコンピュータを採用した。メモリはROM, RAM合わせて48kバイトである。

などを組み合わせ、酸素富化条件下でパン酵母の培養実験を行ない、本システムの性能確認を行なった。

実験条件は、

- (1) 初期仕込量：15l
- (2) 最終液量：24～25l
- (3) グルコース濃度：500g/l
- (4) 最大基質流加速度：2.2l/h
- (5) 培養液温度：30℃
- (6) 槽内圧力：0.5atg
- (7) pH：4.8～4.9
- (8) 培養時間：12h

で、パン酵母は市販生パン酵母を水道水に懸濁させて用いた。また実験開始前に消泡剤としてレオコン1705W(ライオン株式会社製)を4ml添加した。

制御サイクルは基質流加量制御について15分ごとに、通気量は5分ごとに、通気中のO₂濃度は2分ごとに、それぞれ制御対象に応じて時間を設定した。

図4は、本実験で得られた菌体濃度を炭素、酸素収支から求めた計算値とサンプリングによって得た値との比較を示したもので、よく一致している。

図5は、同じく菌体量についてみたもので、実線で示す計算値と●印で示す測定値はよく一致している。このように、適切な菌体推算式によって菌体の増殖量を間接的な測定値により把握できる。

ここでの菌体量の分析は次の方法で行なった。サンプリングした培養液10mlを遠心分離機で3,500rpm、5分間で分離し、上澄み液を除き沈殿した菌体を蒸留水に懸濁したあと再度遠心分離した。ここで得た菌体を乾燥器で110℃、7時間以上恒量に達するまで乾燥させて菌体量を求めた。

次に図6に呼吸商RQとCO₂ガスの制御結果の一実験例を示す。この実験例は培養実験開始後から3時間経過時点まで、菌体に対するグルコースの流加速度を定値制御し、その後から呼吸商RQ制御を働かせた。

パン酵母は好氣的条件下でも糖の供給が過剰になると、グルコース効果と呼ばれる現象が生じ、グルコースの一部がアルコール発酵経路で代謝されエタノールが生成し、菌体収率

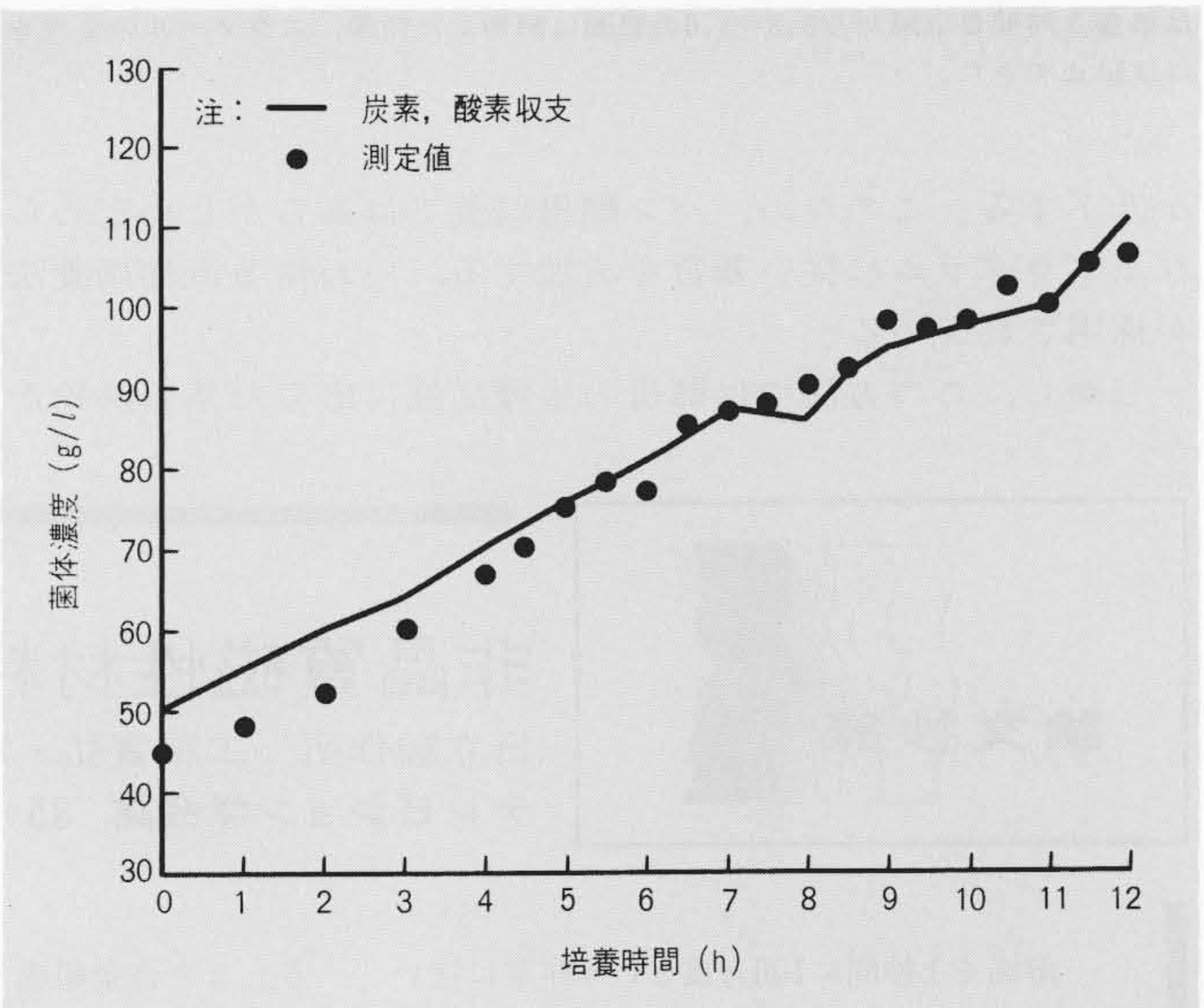


図4 培養中の菌体濃度変化 菌体増殖の数式モデルによる菌体濃度の計算結果とサンプリングによる測定結果は、よく一致している。

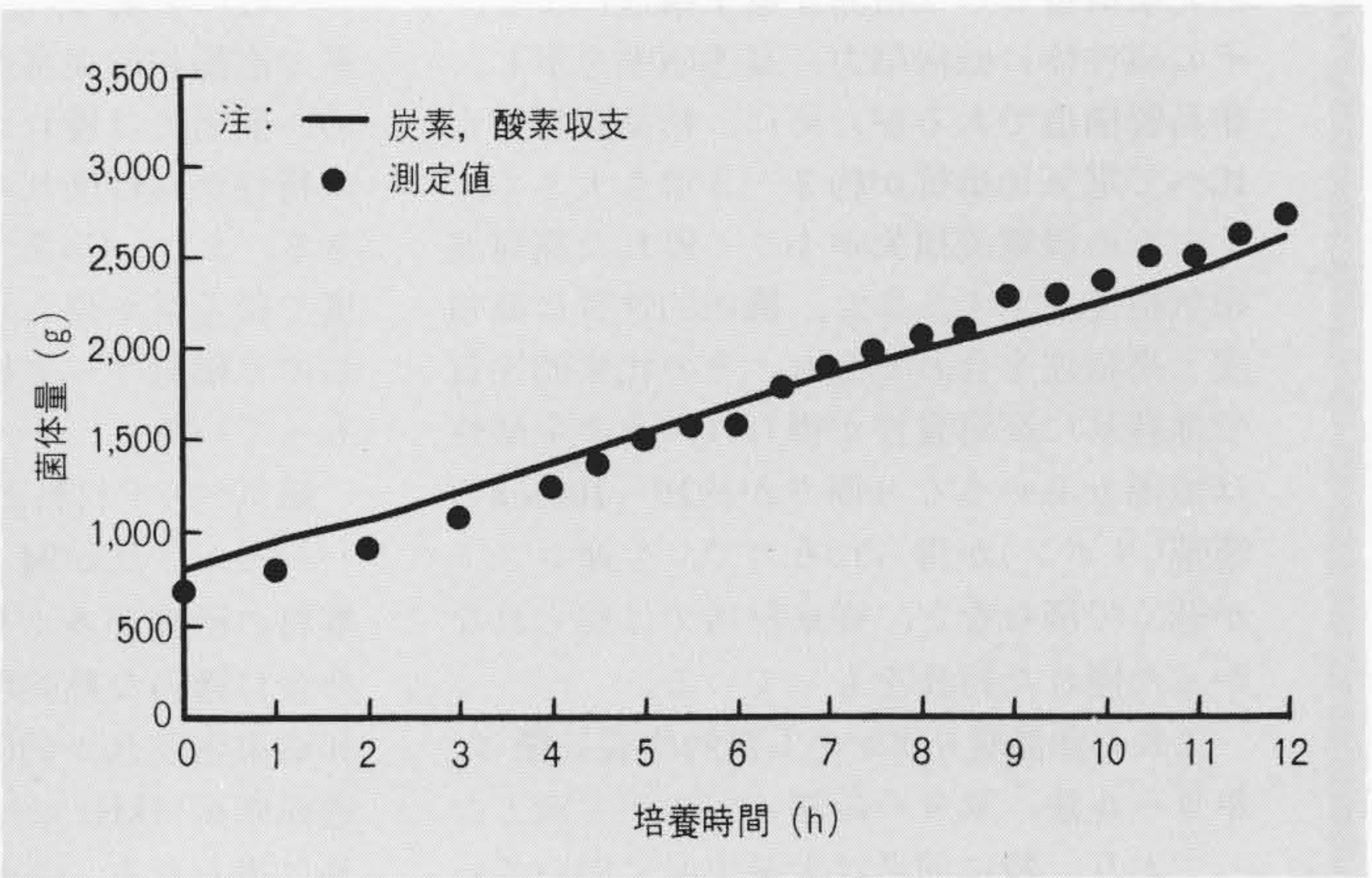


図5 パン酵母の増殖パターン 菌体量についても数式モデルによる計算結果とサンプリングによる測定結果はよく一致し、菌体量について適切な推算式によりシミュレーションできる。

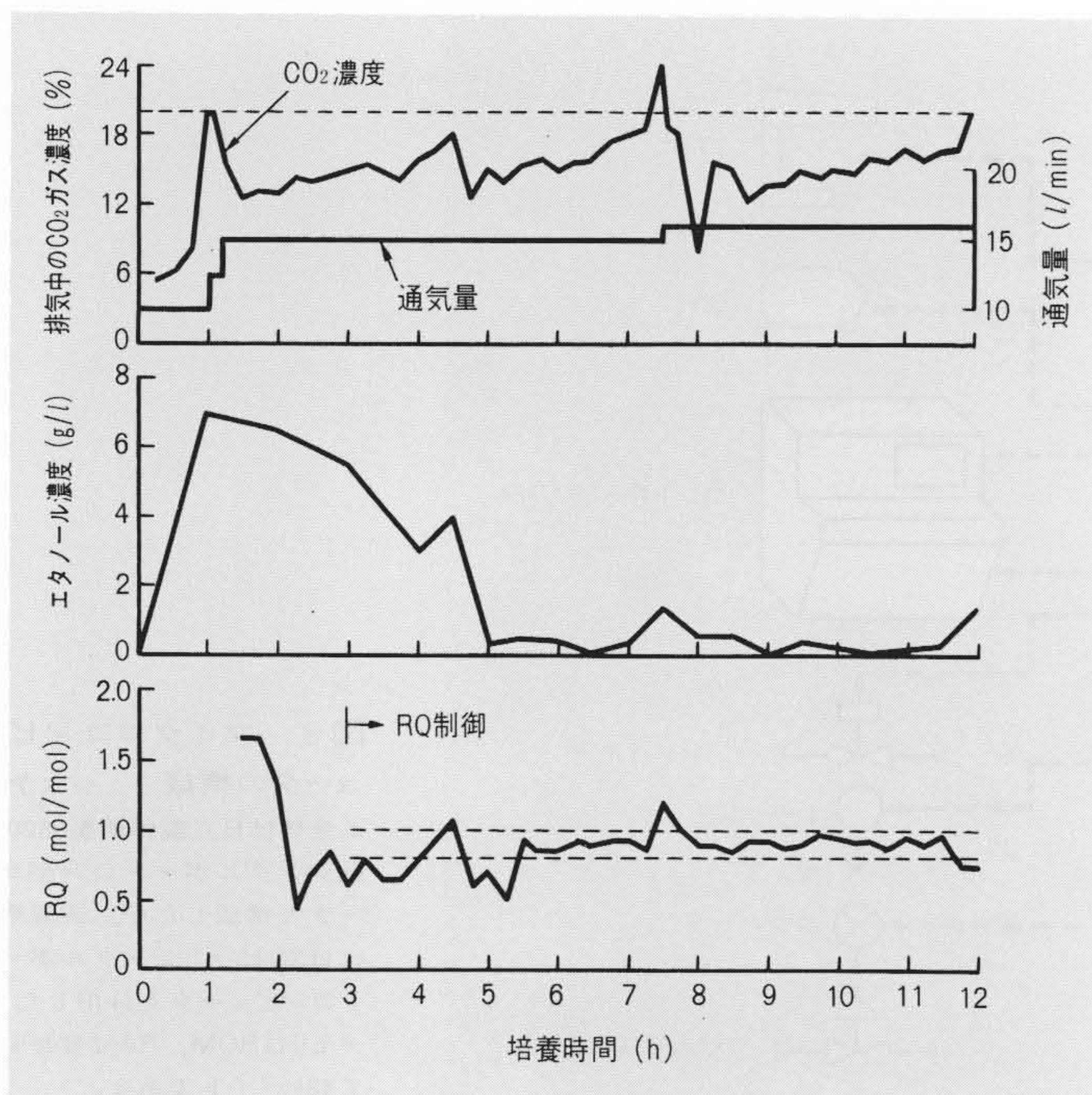


図6 RQ制御とCO₂制御の結果 排気中のCO₂濃度を20%以下に、RQは培養3時間目以降から0.8～1.0の範囲に制御した結果、エタノールの生成をほぼ阻止できた。

が低下する。このため、パン酵母培養ではあらかじめ定められたプログラムに従い基質を流加する、いわゆる流加培養法が採用されている。

しかし、この方法では酵母の生理活性に応じた基質供給が

できないため、エタノールが生成する場合は呼吸商RQが高くなるという現象を利用して、呼吸商RQを制御対象とした基質流加のフィードバック制御を行なっている。ここでは呼吸商RQの制御範囲を1.0～0.8mol/molとする。また、通気中の酸素濃度の設定を変えた場合は呼吸商RQの値が変動するため、30分間制御を中断させている。

また、呼吸により生成する炭酸ガスについても酵母の増殖阻害がある⁴⁾ことから、制御の上限を排気中の濃度で20%とした結果、ほぼ15%に制御できた。

5 結 言

パン酵母による培養実験の結果、菌体濃度は106g/lに達し従来値の約2倍に、菌体生産性は6.8g/l・hで従来の約2倍の高い値となった。また、グルコースに対する収率も0.45g/gでかなり高く、高濃度培養、高収率培養に対してマイクロコンピュータを利用した精密制御培養装置の有用性を証明した。今後は更にコンピュータ関連の技術革新の成果を採り入れ、より高度な精密制御培養装置を開発してゆきたいと考える。

参考文献

- 1) 吉田, 外: 発酵プロセスの計算機制御, 発酵と工業, 36, 385～395(1978-5)
- 2) 山県, 外: 発酵におけるプロセスコントロール, 発酵と工業, 36, 460～468(1978-6)
- 3) 飯田, 外: 発酵における計測と制御の最近の動向, 発酵と工業, 36, 469～485(1978-6)
- 4) 清水, 外: 昭和55年度日本醸造工学会講演要旨集, p. 251 (1980-11)

論文抄録

非晶質磁性材料とその応用

日立製作所 工藤實弘・高山新司

テレビジョン学会誌 35—10, 791～801 (昭56-10)

溶湯を1秒間に100万度という非常に速い速度で超急冷することにより誕生した非晶質合金は、従来の結晶質材料の域を脱した優れた物理特性を示し、新しい実用材として多くの注目を集めている。その無秩序稠密充填構造という特異な原子構造により、その磁性体は低保磁力、高透磁率を示し、非晶質構造であるがために、結晶質材料と比べて電気抵抗が約2～3倍も大きく、そのため渦電流損失が小さく優れた高周波磁気特性を示す。また、機械的性質は高強度・高靱性を合わせもち、その化学的性質では容易に高耐食性が得られ、その生産性は溶湯からいきなり厚さが約10～100μmの薄帯(リボン)が得られるので、生産コストが低くて済むなど、従来材料では得られなかった優れた特長をもっている。

これら非晶質リボンの工業的作製技術は、単ロール法、双ロール法の二つが主流となっており、特に前者は大量生産に向いてい

る。また合金組成としては、主に磁性金属元素(Fe, Ni, Co)とガラス化元素が、非金属元素(B, Si, Cなど)の金属-非金属系と、ガラス化元素が、金属元素(Zr, Ti, Hf)の金属-金属系が存在する。

一般に金属-非金属系非晶質合金では、Fe系で高飽和磁束密度・高磁歪が得られるため、前者では優れたトランス材料が、後者の特性からは優れた磁歪応用材料が期待できる。また、Co系では比較的高飽和磁束密度で磁歪零が得られることから、従来材をしのぐ磁気ヘッド材料が生まれる可能性をもっている。

磁気ヘッド材料としては、Co対Feの原子パーセント比が94:6のCo-Fe-Si-B系磁歪零材の研究が多くなされている。これらの合金に適当な熱処理を施すことにより、飽和磁束密度 B_s が約0.9T以上で、しかも初期透磁率 μ_i (1kHz)が1万以上の高透磁率が容易に得られる。これら非晶質磁性合金を用

いて磁気ヘッドを実際に試作した場合、オーディオヘッドでは高周波数域のMOL値が大きく、また摺動ノイズが全く出ないという特徴を示す。またVTRヘッド試作では、汎用のMn-Znフェライトと酸化物磁性粉テープの組み合わせとを比較して、非晶質合金-メタルテープの組み合わせは約7～8dBの出力向上が得られ、既存材料よりも優れた特性を示す。

一方、トランス材料としては B_s が約1.6TのFe-B-Si-C系が多く研究されており、適当な熱処理を施すとその鉄損は従来のケイ素鋼板のそれよりも約一桁小さく、それを用いた電力用トランス試作でも市販トランスと比べて全損失が約半分と小さい。そのため、現在省エネルギー用トランス材料として実用化が進められている。また、Fe系非晶質合金でCr添加により、耐食性を付加することにより、磁気フィルタとしての応用も考えられている。