

氏名	ふくむら たくや 福村 卓也
授与学位	博士(工学)
学位授与年月日	平成14年3月25日
学位授与の根拠法規	学位規則第4条第1項
研究科、専攻の名称	東北大学大学院工学研究科(博士課程)化学工学専攻
学位論文題目	部分循環型回転環状クロマト装置による多成分溶質の高度連続分離に関する研究
指導教官	東北大学教授 米本 年邦
論文審査委員	主査 東北大学教授 米本 年邦 東北大学教授 猪股 宏 東北大学教授 宝沢 光則

論文内容要旨

工業規模の液体クロマト分離プロセスでは、分析規模とは異なり多成分混合物の中から一つの目的物質を単離回収することがしばしば要求される。これは隣接して溶出する3成分から中間成分である目的物質をそれよりも親和力の強い夾雑成分と弱い夾雑成分の双方から同時に分離することに相当する。液体クロマトグラフィーは、連続化技術の研究も進んでおり、大量処理プロセスの構築も可能となっている。そして現在では、生産性の観点から連続クロマト装置を基盤とした高効率な3成分分離法の確立が必要とされている。

近年、上述の要求を満たす連続クロマト装置として、回転環状クロマト装置が注目されている。回転環状クロマト装置では、クロマト充填材を充填した環状カラムを一定速度で回転させ、環状充填層上方の固定点から原料混合物を、その他から溶離液をそれぞれ連続的に供給することで、充填材への親和力の弱い成分を原料供給点に近い出口から、強い成分を遠い出口からそれぞれ連続的に回収することができる。この装置は多成分分離装置としての役割に加え、異なる移動相を組み合わせることで、段階溶出法や置換展開法などの濃縮操作も行うことができる。また、分離の不完全な溶出液を装置入口へリサイクルさせる部分循環法を用いて高い分離能を実現する操作モードも提案されている。部分循環法と既存の操作モードを組み合わせることで、従来の操作では得られない3成分を対象とした高度な分離モードの開発も可能であると考えられる。

本研究では、3成分分離を対象とした部分循環型回転環状クロマト装置を用いて多成分アミノ酸の同時完全分離プロセスならびに同時分離濃縮プロセスを構築するとともに、オリゴ糖合成で得られる類似親和性多成分糖混合物からの目的オリゴ糖と未反応原料の同時分離プロセスの開発を試みる。

第1章 緒論

液体クロマトグラフィーを用いた分取プロセスにおける3成分分離法の意義や多成分連続分離装置の原理、特徴を述べると共に、回転環状クロマト装置独自の操作法を詳細に述べた。これらを背景として本研究の目的と概要を述べた。

第2章 部分循環型回転環状クロマト装置による多成分溶質の同時完全分離

通常の回転環状クロマト装置では、混合物中の各成分のクロマト充填材との親和力の差が小さい場合、各成分の出口濃度分布が重なり、目的物質を完全に単離できない場合が多い。この問題を解決すべく、分離の不完全な溶出液を装置入口へリサイクルさせる部分循環型回転環状クロマト装置が構築され、2成分アミノ酸の完全分離に適用されている。この方法は2成分のみならず多成分分離の基礎となる3成分分離への適用も可能である。

本章では、3成分分離を対象とした部分循環法を新たに構築し、グルタミン酸、バリンおよびロイシンの3成分アミノ酸の連続分離に適用した。本研究で使用した装置には、強酸性陽イオン交換樹脂を充填した環状充填層上方の固定天板に36本のノズルが等間隔毎に設置されており、そのうちの1本を原料供給ノズルに、その両側のいくつかをリサイクルノズルに、その他を溶離液供給ノズルに設定する。また、環状充填層下方には36分割された環状容器が固定されている。ここに提案する部分循環法では、リサイクルノズルを原料供給ノズルよりも小さい角度側および大きい角度側についてそれぞれ2つのグループ、すなわち計4つのグループに分類し、それらを回転方向に向かって順次I、II、III、IVと定義する。本系ではグルタミン酸、バリン、ロイシンの順に溶出し、樹脂との親和力の弱いグルタミン酸と中程度の親和力を有するバリンの分離が不完全な溶出液のうちグルタミン酸を多く含むものを入口Iへ、バリンを多く含むものを入口IIIへそれぞれリサイクルさせる。一方、バリンと強親和力成分であるロイシンの分離が不完全な溶出液のうち、バリンを多く含むものを入口IIへ、ロイシンを多く含むものを入口IVへそれぞれリサイクルさせる。これにより、入口において各成分はある程度分離された状態となり分離が促進され、目的物質であるバリンの高純度・高収率での回収が可能となる。最適リサイクルループは各解離種の解離平衡反応やイオン交換樹脂内の物質移動流束に電位勾配の寄与などを厳密に考慮した移動論数学モデルに基づく数値シミュレーションにより決定した。部分循環無しの場合の結果と比較して、部分循環法を適用すると分離の不完全な溶出液の数が減少し、バリンを高純度・高収率で回収することができた。さらに、回転速度を増加させて混合溶出液中のバリン濃度を低く抑えつつ段階溶出法により強親和力成分ロイシンの溶出幅を狭め、これに部分循環法を適用することにより、環状カラム直径の小さい装置でも3成分アミノ酸の同時完全分離を達成した。以上の議論によって、多成分分離プロセスにおける部分循環法の有効性を理論および実験の両面から実証した。

第3章 回転環状クロマト装置の環状流路有効利用による多成分溶質からの目的物質の同時分離濃縮

回転環状クロマト装置では、単一の溶離液を用いる通常の実験操作を適用した場合、目的物質は混合試料中の濃度よりも希釈された状態で回収されるという問題がある。回転環状クロマト装置は多成分分離装置としての利用のみならず、段階溶出法や置換展開法の適用により濃縮装置としても利用可能である。これまでに、目的物質が混合物中で最も親和力の強い系を対象として、目的物質の高濃度回収を試みた研究がいくつか行われている。しかし、目的物質とそれよりも親和力の強い夾雑成分を分離しつつ、同時に目的物質の濃縮も行う高効率な同時分離濃縮プロセスは未だに確立されていない。

本章では、第2章で確立した部分循環法と段階溶出法を併用し、単一装置内に多成分混合物の分離を行う領域と目的物質の濃縮を行う領域を設けることで、多成分混合物の中から目的物質を同時分離濃縮する方法論を確立した。そして本法をグルタミン酸、バリンおよびロイシンの3成分アミノ酸からのバリンの単離濃縮に適用した。まず原料供給ノズルを3本とし、部分循環法による3成分アミノ酸からのバリンの完全単離を行った。この条件では、バリンの濃縮を行うために必要となるアミノ酸の未溶出領域を確保するために、ロイシンの溶出位置上方のノズルから脱離液を供給することでロイシンの溶出幅

を狭めた。このようにして確保された環状充填層未使用領域の入口すなわち第2供給口へ単離されたバリリンを送り、それらの供給口よりも大きい角度側に隣接したノズルから脱離液を供給することで、バリリンの単離濃縮を達成した。さらに、バリリンの第2供給口よりも小さい角度側に隣接したノズルから、バリリンの樹脂への親和力を強める溶液、ここでは脱離液よりも pH の低い溶液を供給することで、バリリンの出口濃度分布を鋭くすると共に濃縮度も高めることができた。

第4章 回転環状クロマト装置を利用した類似親和性多成分溶質からの有用オリゴ糖の回収プロセスの構築

機能性甘味料として注目されているケストースは、スクロースにフラクトシル基が複数結合したフラクトオリゴ糖と呼ばれるオリゴ糖の一種であり、基質スクロースに糖転移酵素 β -フラクトフラノシダーゼを作用させて合成される。この酵素はスクロース自身がフラクトシル基供与体および受容体として働く糖転移反応と、スクロースの加水分解反応を触媒し、その粗反応生成物中には目的オリゴ糖であるケストース、未反応スクロースおよび副生成物であるグルコースとフラクトースが含まれる。これらの糖は物理化学的性質が類似しているため分離が難しく、高純度のケストースを獲得するためには効率的な分離プロセスの構築が求められる。

本章では、オリゴ糖ケストース、原料スクロース、副生成物グルコース、フラクトースの4成分からなる類似親和性多成分糖混合物を分離対象系としてとりあげる。まずこれらの糖とクロマト樹脂を用いた平衡実験を行い、樹脂への親和力の強さを表す分配係数の大きさとしてケストース<スクロース<グルコース<フラクトースを得た。この結果に基づき部分循環型回転環状クロマト装置を用いてケストースのみを回収するプロセスと、未反応原料有効利用の観点からケストースとスクロースを同時に分離するプロセスの構築を試みた。

目的オリゴ糖であるケストースのみの分離回収では、親和力の最も弱いケストースとその他の糖のグループとの2成分分離系と見なして、Henry型の平衡関係を考慮し樹脂内の物質移動抵抗を無視した簡略化モデルによる数値シミュレーションにより最適リサイクルループを探索・決定した。部分循環法の適用により、ケストースを純度91%、収率92%で回収することができた。

ケストースとスクロースの同時分離プロセスでは、1段目で部分循環法によりケストースとスクロースのグループを副生成物であるグルコースとフラクトースのグループから分離した後、2段目としてケストースとスクロースを環状充填層未使用領域において部分循環法により分別回収する方法を試みた。直径31 cm、長さ30 cmの装置を想定した理論解析では、ケストースの純度および収率は89.7%、92.6%、スクロースの純度および収率は91.3%、72.8%となり、本法の有効性が示された。そして各段の分離実験を、直径15.5 cm、長さ30 cmの装置を用いて個別に行い、計算結果と定量的に一致する純度と収率を得た。

さらに本法を応用して、実際の酵素反応で得られた粗反応生成物の分離を可能とする装置の設計を試みた。数値シミュレーションにより、環状カラム直径を大きくしてケストースの精製領域を新たに設けることで、ケストースとスクロースを同時に分離できることを示した。

第5章 総括

前章までの内容を各章ごとにまとめ、本論文を総括した。

論文審査結果の要旨

工業規模の液体クロマト分離プロセスでは、分析規模とは異なり多成分混合物の中から一つの目的物質を単離回収することがしばしば要求される。このプロセスの実現には、隣接して溶出する3成分から中間成分である目的物質をそれよりも親和力の強い夾雑成分と弱い夾雑成分の双方から同時に分離する方法論を確立する必要がある。回転環状クロマト装置はこのような系に供しうる連続分離装置として注目されているが、目的物質を完全に単離できない場合が多い。

この問題点を解決すべく著者は、分離の不完全な溶出液を環状充填層入口ヘリサイクルさせる部分循環型回転環状クロマト装置を構築し、本装置の工業プロセスへの実用性を検証するため、多成分アミノ酸の同時完全分離、多成分アミノ酸からの目的物質の同時分離濃縮、類似親和性多成分溶質からの目的オリゴ糖と未反応原料の同時分離をそれぞれ行った。本論文はこれらの成果を纏めたもので、全編5章からなる。

第1章は緒論である。

第2章では、多成分分離の基礎となる3成分分離を対象とした部分循環法を新たに構築し、グルタミン酸、バリンおよびロイシンの3成分アミノ酸の連続分離に適用した。移動論数学モデルに基づく数値シミュレーションにより最適リサイクルループを探索・決定し、部分循環法と段階溶出法を併用することで、円周の短い装置でも3成分アミノ酸の同時完全分離を達成した。

第3章では、第2章で確立した方法論を展開させ、単一装置内で目的物質の完全単離に利用する領域と濃縮に利用する領域を同時に確保することにより、多成分の中から目的物質を同時分離濃縮するプロセスを構築した。本法を3成分アミノ酸の連続分離に適用し、目的物質であるバリンを同時分離濃縮することができた。

第4章では、部分循環型回転環状クロマト装置をオリゴ糖の合成反応で得られる粗反応生成物の分離に適用し、部分循環法を2段階用いることで、類似親和性多成分糖混合物から目的オリゴ糖と未反応原料を同時に分離するプロセスを構築した。本研究ではスクロースを出発原料として得られるケストースをオリゴ糖としてとりあげ、樹脂内物質移動抵抗を無視した数学モデルを構築し、モデルに基づく数値シミュレーションに基づき、ケストース、未反応スクロースおよび副生成物であるグルコース、フラクトースの4成分糖混合物から、ケストースと未反応スクロースを同時に分離できる装置を設計した。この際、各段の分離過程の妥当性も実験的に実証した。

第5章は本論文の総括である。

以上要するに本論文は、分離の不完全な溶出液を環状充填層入口ヘリサイクルさせる部分循環型回転環状クロマト装置を独自に構築して、多成分混合物から目的物質を高効率で単離回収する方法論を新たに提案したものであり、高コストが懸案とされてきた工業規模の分離プロセスの高効率化を実現し、分離工学および化学工学の発展に寄与するところは少なくない。

よって、本論文は博士(工学)の学位論文として合格と認める。