

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2021年7月1日(01.07.2021)



(10) 国際公開番号

WO 2021/131555 A1

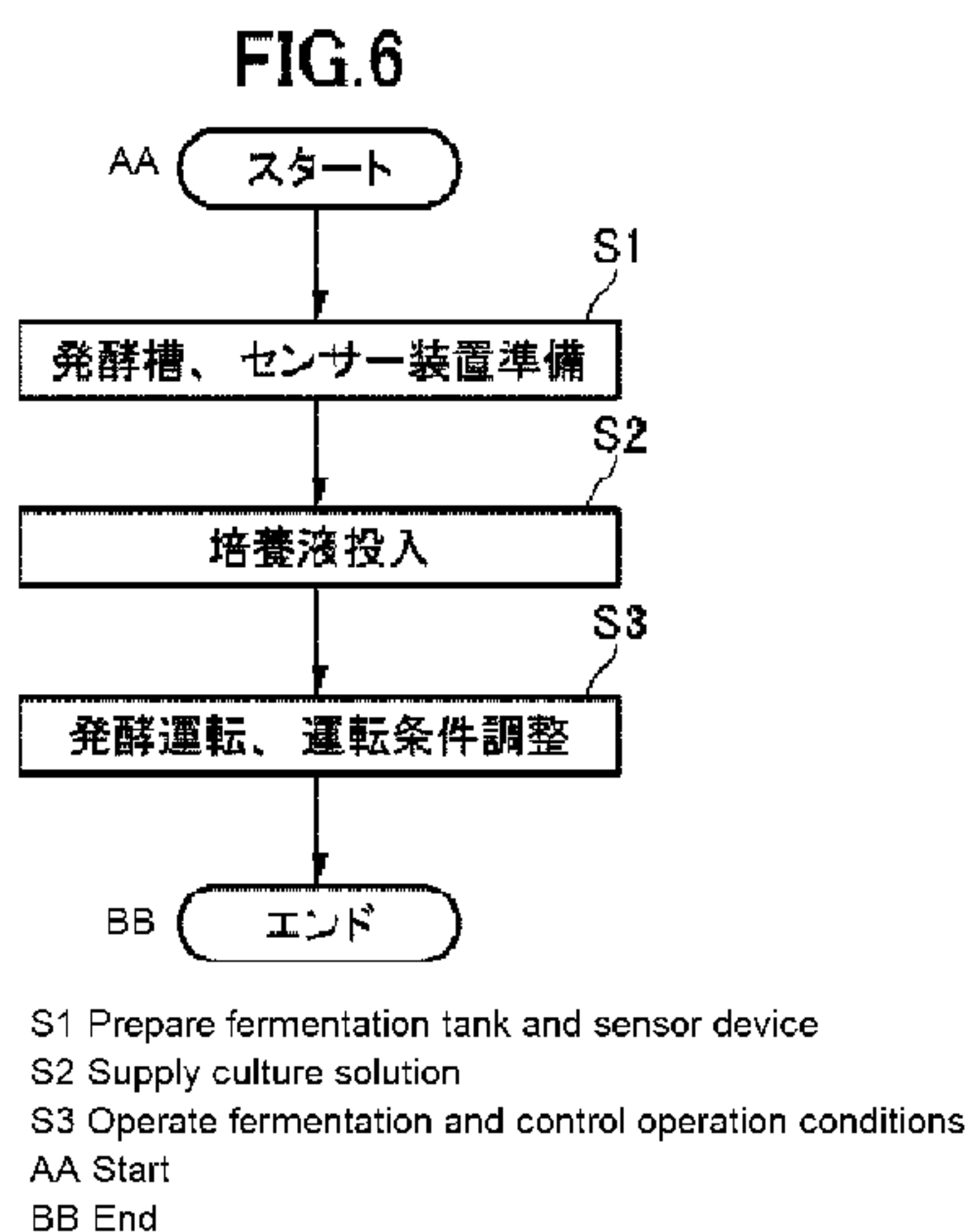
- (51) 国際特許分類:
C12P 13/12 (2006.01) G01N 21/53 (2006.01)
C12M 1/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2020/044859
- (22) 国際出願日: 2020年12月2日(02.12.2020)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2019-233846 2019年12月25日(25.12.2019) JP
- (71) 出願人: 味の素株式会社 (AJINOMOTO CO., INC.) [JP/JP]; 〒1048315 東京都中央区京橋一丁目15番1号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 竹中 元浩 (TAKENAKA Motohiro); 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP). 藤江 正明 (FUJIE Masaaki); 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP). 児玉 陽平 (KODAMA Yohei);

〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP).

- (74) 代理人: 田中 伸一郎, 外 (TANAKA Shinichiro et al.); 〒1008355 東京都千代田区丸の内3丁目3番1号 新東京ビル 中村合同特許法律事務所 Tokyo (JP).
- (81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS,

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING FERMENTATION PRODUCT AND SENSOR DEVICE TO BE USED THEREIN

(54) 発明の名称: 発酵生成物の製造方法、及びそれに使用されるセンサー装置



(57) Abstract: Provided is a method for producing a fermentation product wherein the characteristics of a liquid and a solid are measured while minimizing the effect of bubbles mixed in the liquid on the measurement results of a sensor and, at the same time, preventing the deposition of crystals formed in the liquid in the vicinity of the sensor. The method of the present invention, whereby a fermentation product is produced using a fermentation tank, comprises a step for preparing the fermentation tank and a sensor device, a step for supplying a liquid into the fermentation tank, and a step for operating fermentation in the fermentation tank while measuring the characteristics of the liquid in the fermentation tank to thereby control the operation conditions. This method is characterized in that: the sensor device is provided with a sensor for measuring the characteristics of the liquid and a cover body for the sensor; in the lower surface of the cover body, a lower permeable section through which the liquid and crystals in the liquid pass is formed; in the upper surface of the cover body, an upper permeable section through which the liquid and the crystals in the liquid pass is formed; micropores are formed both in the lower and upper permeable sections; and the micropores formed in the upper permeable section are larger than the micropores formed in the lower permeable section.



MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類：
一 国際調査報告（条約第21条(3)）

(57) 要約：液体に混入している気泡のセンサーの測定結果への影響を抑制すると共に、液体中で生成される結晶がセンサー近傍に堆積するのを防止して液体及び固体の特性を測定する発酵生成物の製造方法を提供する。本発明は、発酵槽により発酵生成物を生成する製造方法であって、発酵槽及びセンサー装置を準備する段階と、発酵槽に液体を投入する段階と、発酵槽を発酵運転すると共に、発酵槽中の液体の特性を測定して、運転条件を調整する段階と、を有し、センサー装置は、液体の特性を測定するセンサーと、センサー用のカバー本体と、を有し、カバー本体の下側の面には、液体及び液体中の結晶を通す下側透過部が設けられ、上側の面には、液体及び液体中の結晶を通す上側透過部が設けられ、下側透過部及び上側透過部には微細孔が夫々形成されており、上側透過部に設けられた微細孔は、下側透過部に設けられた微細孔以上の大きさを有することを特徴としている。

明 細 書

発明の名称：

発酵生成物の製造方法、及びそれに使用されるセンサー装置

技術分野

[0001] 本発明は、発酵生成物の製造方法に関し、特に、気泡が混入されていると共に、液中に平均粒子径 $5\ \mu\text{m}$ 以上の結晶が生成される発酵槽を発酵運転することにより発酵生成物を生成する、発酵生成物の製造方法、及びそれに使用されるセンサー装置に関する。

背景技術

[0002] 種々の発酵生成物の製造において、発酵槽内の液体の導電率や、濁度、液体中に含まれる特定成分の濃度等、種々の液体の特性を測定する必要がある。特許第 3 0 7 4 7 8 1 号（特許文献 1）には、L-リジンの製造方法が記載されている。この製造方法においては、培養液中の炭素源の濃度を $5\ \text{g/L}$ 以下に保持するように炭素源を添加している。即ち、この方法では、適時培養液をサンプリングして炭素源濃度を直接分析したり、pH や溶存酸素濃度を測定し、その変化から炭素源の欠乏状態を感知したりして炭素源濃度を測定し、培地のフィードを制御している。

[0003] 特許文献 1 記載の発明のように、製造工程から測定すべき液体の一部を取り出して、液体の特性を測定することは比較的容易であるが、製造工程から液体を取り出すことなくインラインで測定することが、製造効率の観点からは好ましい。しかしながら、測定すべき液体中に気泡が混入している場合や、液体中に結晶が生成される場合には、特にインラインで液体の特性を測定することが困難になることがある。例えば、通気培養を行っている培養液中には、供給された酸素や空気の気泡や、培養中の微生物自体の代謝産物である炭酸ガスの気泡が混入しており、これらの気泡が測定値にノイズを混入させたり、測定誤差を増大させたりする場合がある。

[0004] 特許第 4 4 2 0 1 6 8 号公報（特許文献 2）には、濁度センサーが記載さ

れている。この濁度センサーは、ステンレス製の中空半円筒の部材を有し、その下部に被検液の取り込み口と自動的に開閉するスイングバルブが設けられ、上部には泡抜き用の孔が設けられている。さらに、中空半円筒の内部の先端位置には、レーザ濁度計の接液測光部が配置されている。この濁度センサーによる測定時においては、まず、スイングバルブを開弁して中空半円筒内部の被検液を置換する。次いで、スイングバルブを閉弁し、中空半円筒内の気泡が泡抜き用の孔から排出されて、検出される濁度が安定するのを待ってから濁度の測定を実行する。特許文献2記載の発明では、このようにして被検液中の気泡の影響を低減している。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：特許第3074781号

特許文献2：特許第4420168号

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006] しかしながら、特許文献2記載の濁度センサーにおいては、スイングバルブを閉弁した後、検出値が安定するのを待つ必要があり、リアルタイムで検出を行うのが困難である。また、濁度センサーを液体中に結晶が生成される液体に適用した場合には、スイングバルブ等の可動部に結晶が堆積し、故障の原因となる虞がある。さらに、特許文献2記載の濁度センサーでは、遠隔操作により開閉されるスイングバルブ等が必要であるため構造が複雑になると共に、長期間に亘って安定動作させるためのメンテナンスにも手間がかかるという問題がある。

[0007] 一方で、また液体中に結晶が生成される液体にセンサーを適用した場合、その影響を抑制するだけでなく、発酵生成物の液相中の濃度が溶解度を超えて析出したとき、析出した固体の量も液相と同時に分析する必要がある。ここで、気泡の影響を抑制するためにセンサーにセンサーカバーを設けると、

センサーの近傍や、センサーカバー内に結晶が堆積し、生成物の濃度を正確に測定することが困難となる。このため、例えばセンサーカバー内で析出した結晶を適宜排出するなど、発酵槽内の結晶濃度とセンサー周辺の結晶濃度を同等にして堆積させない工夫が必要になる。

[0008] 従って、本発明は、シンプルな構造で、液体に混入している気泡のセンサーの測定結果への影響を抑制すると共に、液体中で生成される結晶がセンサー近傍やセンサーカバー内で堆積することを防止して、発酵槽中の液体及び固体の特性を測定し、それに基づいて発酵運転を行うことができる発酵生成物の製造方法及びそれに使用されるセンサー装置を提供することを目的としている。

課題を解決するための手段

[0009] 上述した課題を解決するために、本発明は、気泡が混入されていると共に、液中に平均粒子径 $5\ \mu\text{m}$ 以上の結晶が生成される発酵槽を発酵運転することにより発酵生成物を生成する、発酵生成物の製造方法であって、発酵槽、及びこの発酵槽中の液体の特性を測定するためのセンサー装置を準備する段階と、発酵槽に発酵させるべき液体を投入する段階と、発酵槽を発酵運転すると共に、センサー装置により、発酵槽中の液体の特性を測定し、測定結果に基づいて発酵運転の条件を調整する段階と、を有し、センサー装置は、液体の特性を測定するセンサーと、このセンサーを取り囲むように配置されたセンサー用のカバー本体と、を有し、カバー本体の下側の面の少なくとも一部には、液体及び液体中の結晶の少なくとも一部を通す下側透過部が設けられ、カバー本体の上側の面の少なくとも一部には、液体及び液体中の結晶の少なくとも一部を通す上側透過部が設けられ、下側透過部及び上側透過部には、液体を通すための多数の微細孔が夫々形成されており、上側透過部に設けられた微細孔は、下側透過部に設けられた微細孔以上の大きさを有することを特徴としている。

[0010] このように構成された本発明によれば、発酵槽内の液体の特性を測定するセンサー装置が、センサーを取り囲むように配置されるカバー本体を有する

。このカバー本体には、液体及び液体中の結晶の少なくとも一部を通す下側透過部及び上側透過部が設けられているので、測定すべき液体はカバー本体に絶えず流入、流出することができる。この結果、カバー本体内の液体は常に置換され、カバー本体内に配置されたセンサーは、リアルタイムで連続的に液体の特性を測定することができる。また、カバー本体の下側透過部及び上側透過部が、液体中の結晶の少なくとも一部を通すので、液体中で生成された結晶がカバー本体に堆積しにくく、カバー本体の清掃等のメンテナンスを行うことなく長時間発酵運転を継続することができる。また、上側透過部に設けられた微細孔は、下側透過部に設けられた微細孔以上の大きさを有するので、カバー本体の下方から浮き上がってきた気泡は、下側透過部の微細孔を通過しにくく、カバー本体内部への気泡の侵入を効果的に抑制することができる。一方、上側透過部の微細孔は下側透過部の微細孔以上の大きさに形成されているので、カバー本体内部に侵入した気泡はカバー本体内部で浮き上がり、上側透過部を通過して排出されやすい。この結果、カバー本体内部に侵入した気泡がカバー本体内部に滞留し、センサーの測定値に悪影響を及ぼすのを抑制することができる。

[0011] 本発明において、好ましくは、発酵槽の液体中に混入している気泡の平均径は $50\mu\text{m}$ 以上である。

このように構成された本発明によれば、発酵槽の液体中に混入している気泡の平均径が $50\mu\text{m}$ 以上であるので、カバー本体が、液中で生成される平均粒子径 $5\mu\text{m}$ 以上の結晶を透過させながら、気泡の侵入を抑制することができる。この結果、センサーにより安定した測定値を得ることができる。なお、本明細書において、気泡の平均径とは収束ビーム反射測定法（FBRM）にて測定して得られる重み付けされたコード長（square-weighted chord length）の平均値（mean value）であり、いわゆる体積基準の平均値に相当する。

[0012] 本発明において、好ましくは、発酵槽は、発酵槽内に気体を送り込むための通気管を有し、この通気管の出口の孔径は $1\mu\text{m}$ 以上である。

このように構成された本発明によれば、発酵槽内に気体を送り込む通気管の出口の孔径が $1\ \mu\text{m}$ 以上であるので、発酵槽の液体中に混入する気泡の平均径が大きくなる。このため、カバー本体が、液中で生成される平均粒子径 $5\ \mu\text{m}$ 以上の結晶を透過させながら、気泡の侵入を抑制することができる。この結果、センサーにより安定した測定値を得ることができる。

[0013] 本発明において、好ましくは、発酵槽は、発酵槽内に気体を送り込むための通気管を有し、この通気管を介して1時間当たりに発酵槽内に送り込まれる気体の体積は、発酵槽での発酵開始時における培地体積の2倍以下である。

このように構成された本発明によれば、通気管を介して1時間当たりに発酵槽内に送り込まれる気体の体積が、発酵開始時における培地体積の2倍以下であるので、発酵槽内に送り込まれる気体の気泡を過剰に細分化することなく、気体を液体中に溶け込ませることができる。この結果、カバー本体内への気泡の侵入を容易に抑制することができる。

[0014] 本発明において、好ましくは、カバー本体は略円筒形に形成され、その内部の軸線方向にセンサーが延びている。

このように構成された本発明によれば、カバー本体が略円筒形に形成されているので、カバー本体の下側から浮き上がった気泡が、カバー本体の下側表面に沿って上方に流れやすく、気泡のカバー本体内への侵入を更に抑制することができる。また、カバー本体が略円筒形に形成されているので、カバー本体内に侵入して浮き上がった気泡がカバー本体内の最も高い部分に集められ、センサーに接触しにくくなる。これにより、カバー本体内に気泡が侵入した場合でも、測定への悪影響を最低限に抑制することができる。

[0015] 本発明において、好ましくは、下側透過部は略円筒形のカバー本体の下側半円部全面に設けられ、上側透過部はカバー本体の上側半円部全面に設けられている。

このように構成された本発明によれば、下側半円部及び上側半円部の全面に、下側透過部及び上側透過部が夫々設けられているので、カバー本体の液

体及び結晶が透過する部分を極めて大きくすることができる。この結果、カバー本体内に入った結晶が外部に排出されやすくなり、カバー本体内での結晶の滞留を抑制することができる。

[0016] 本発明において、好ましくは、カバー本体は金属製の薄板から形成され、下側透過部及び上側透過部に設けられた微細孔は、金属製の薄板に設けた略円形の穴である。

このように構成された本発明によれば、金属製の薄板に設けた穴により下側透過部及び上側透過部の微細孔が形成されているので、素線を編んで形成した網状物で下側透過部や上側透過部を形成した場合に比べ、結晶が下側透過部、上側透過部に付着・堆積しにくく、センサー用カバーのメンテナンス性を向上させることができる。また、金属製の薄板に設けた穴により下側透過部及び上側透過部の微細孔を形成することにより、網状物よりも破損しにくく、耐久性の高いカバー本体を構成することができる。

[0017] 本発明において、好ましくは、上側透過部に設けられている微細孔の径は、下側透過部に設けられている微細孔の径の1倍乃至5倍である。

このように構成された本発明においては、上側透過部の微細孔の径を下側透過部の微細孔の径の1倍乃至5倍に設定することにより、カバー本体内への気泡侵入の抑制と、カバー本体内に侵入してしまった気泡の排出が適正にバランスし、センサーへの気泡の影響を効果的に抑制することができる。

[0018] 本発明において、好ましくは、下側透過部に設けられている微細孔の径は、 $540\mu\text{m}$ 乃至 $750\mu\text{m}$ である。

このように構成された本発明においては、下側透過部に設けられている微細孔の径が $540\mu\text{m}$ 乃至 $750\mu\text{m}$ に形成されているので、カバー本体内への液体及び結晶の流入を許容しながらセンサーの測定値に悪影響を与えやすい大きさの気泡の侵入を、効果的に抑制することができる。

[0019] 本発明において、好ましくは、発酵槽を発酵運転することにより生成される発酵生成物はシステインであり、このシステインの少なくとも一部が酸化することにより、発酵槽内にはシスチンが蓄積される。

このように構成された本発明においては、発酵槽内で発酵生成物としてシステインが生成され、このシステインの少なくとも一部が酸化することにより、シスチンが生成される。このため、下側透過部に設けられている微細孔の径を $540\mu\text{m}$ 乃至 $750\mu\text{m}$ に形成した場合、気泡の侵入を効果的に抑制しながら、液体中のシステイン及びシスチンの結晶を、カバー本体内へ流入、流出させることができ、センサーによりシスチンの濃度を正確に検出することができる。

[0020] 本発明において、好ましくは、カバー本体は、液体を収容した発酵槽の側壁面から斜め下方に向けて突出するように設けられ、センサーの計測部は、カバー本体の先端部近傍に配置される。

このように構成された本発明においては、カバー本体が、液体を収容した発酵槽の側壁面から斜め下方に向けて突出するので、下方から浮き上がってカバー本体に到達した気泡が、カバー本体の下側面に沿って上方に流れやすく、カバー本体内への侵入を効果的に抑制することができる。また、カバー本体内に侵入した気泡は、上方に位置するカバー本体の基端部に集まるので、カバー本体の先端部近傍に配置されたセンサーの計測部から遠ざかり、測定に与える悪影響を軽減することができる。

[0021] また、本発明は、気泡が混入されていると共に、液中に平均粒子径 $5\mu\text{m}$ 以上の結晶が生成される発酵槽内の液体の特性を測定するセンサー装置であって、液体の特性を測定するセンサーと、このセンサーを取り囲むように配置されたセンサー用のカバー本体と、を有し、カバー本体の下側の面の少なくとも一部には、液体及び液体中の結晶の少なくとも一部を通す下側透過部が設けられ、カバー本体の上側の面の少なくとも一部には、液体及び液体中の結晶の少なくとも一部を通す上側透過部が設けられ、下側透過部及び上側透過部には、液体を通すための多数の微細孔が夫々形成されており、上側透過部に設けられた微細孔は、下側透過部に設けられた微細孔以上の大きさを有することを特徴としている。

発明の効果

[0022] 本発明の発酵生成物の製造方法及びそれに使用されるセンサー装置によれば、シンプルな構造で、液体に混入している気泡のセンサーの測定結果への影響を抑制すると共に、液体中で生成される結晶がセンサー近傍やセンサーカバー内で堆積することを防止して、発酵槽中の液体及び固体の特性を測定し、それに基づいて発酵運転を行うことができる。

図面の簡単な説明

[0023] [図1]本発明の実施形態による発酵生成物の製造方法を実施するために使用されるセンサー装置を、発酵槽に適用した例を示す断面図である。

[図2]本発明の実施形態によるセンサー装置に備えられたセンサー用のカバー本体の外観を示す斜視図である。

[図3]本発明の実施形態によるセンサー装置を発酵槽の側壁面に取り付けた状態を拡大して示す断面図である。

[図4]本発明の実施形態によるセンサー装置において、カバー本体表面に設けられている微細孔の一例を拡大して示す図である。

[図5]本発明の実施形態によるセンサー装置において、センサー用カバーの作用を模式的に示す図である。

[図6]本発明の実施形態による発酵生成物の製造方法の手順を示すフローチャートである。

[図7]センサー用カバーを使用せずに測定を行った場合の一例を示す図である。

[図8]適切なセンサー用カバーを使用したセンサー装置による測定の一例を示す図である。

[図9]微細孔が細か過ぎるセンサー用カバーを使用して測定を行った場合の一例を示す図である。

[図10]種々のセンサー用カバーの使用後の状態を示す図である。

発明を実施するための形態

[0024] 次に、添付図面を参照して、本発明の好ましい実施形態を説明する。

図1は、本発明の実施形態による発酵生成物の製造方法を実施するために

使用されるセンサー装置を、発酵槽に適用した例を示す断面図である。図2は、本発明の実施形態によるセンサー装置に備えられたセンサー用のカバー本体の外観を示す斜視図である。図3は、本発明の実施形態によるセンサー装置を発酵槽の側壁面に取り付けた状態を拡大して示す断面図である。

[0025] 図1に示すように、本発明の実施形態によるセンサー装置1は、液体を収容した容器である発酵槽2の側壁面2aに設けられ、発酵槽2の中に収容されている液体である培養液L中のアミノ酸の濃度をインラインで測定するように構成されている。さらに、センサー装置1の内部には、センサーが配置されており、このセンサーによって取得された信号が測定器本体4に送信される。また、本実施形態においては、発酵槽2は概ね円筒形であり、その中心軸線に沿って培養液を攪拌するための攪拌機6が設けられている。攪拌機6には培養液Lを攪拌するための複数の羽根6aが備えられており、これらの羽根6aを回転させることにより、発酵槽2の培養液Lは均質になるように攪拌される。

[0026] また、本実施形態においては、発酵槽2内で通気培養を行うため、発酵槽2の底部に通気管であるスパージャー8が設けられており、供給装置8aからスパージャー8を介して発酵槽2内に酸素又は空気が導入される。従って、培養液L中には、供給された酸素や空気の微細な気泡や、培養している微生物が生成した炭酸ガスの微細な気泡が混入している。なお、本実施形態においては、気体を吐出させるスパージャー8の出口の孔径は約6mmであり、これにより、発酵槽2内の培養液には、平均径約250 μ mの気泡が混入される。好ましくは、スパージャー8等に設けられた気体を吐出させるための孔径は約5 μ m～約36 μ mに設定し、発酵槽2内の培養液に平均径約150 μ m～約350 μ mの気泡を混入させる。或いは、培養液に気泡を混入させるための通気管としてFAD (Fine Air Diffuser) を使用することもできる。FADには、孔径約1 μ m～約20 μ mの多数の孔が設けられており、これにより、培養液に平均径約50 μ m～約250 μ mの気泡を混入させることができる。

[0027] 次に、図2及び図3を参照して、本発明の実施形態によるセンサー装置1の構成を説明する。

図3に示すように、センサー装置1は、本発明の実施形態によるセンサー用カバー10と、このセンサー用カバー10の内部に配置されたセンサー12と、を有する。

[0028] センサー用カバー10は、略円筒形のカバー本体14と、このカバー本体14の基端に設けられ、発酵槽2の側壁面2aに固定されるフランジ部16と、を有する。

カバー本体14は、ステンレス製の薄板で形成されると共に、先端が閉塞された略円筒形に構成されており、センサー12を取り囲むように配置されている。また、後述するように、カバー本体14は、その全面に多数の微細孔が設けられており、発酵槽2内の液体及び少なくとも一部の結晶は、これらの微細孔を通してカバー本体14内に流入することができる。なお、カバー本体は、直方体等、円筒形以外の任意の形状に構成することができる。また、カバー本体は、ステンレス以外の金属や、ポリテトラフルオロエチレン等の樹脂でも形成することができ、攪拌による液体の流れにより破損しにくい材質で形成するのが良い。

[0029] フランジ部16は、ステンレス製の円板であり、その中央にカバー本体14が溶接により固定され、一体化されている。また、カバー本体14は、フランジ部16の板面に対し垂直に取り付けられている。フランジ部16にはボルト穴16aが設けられており、固定用ボルト18aによりフランジ部16が側壁面2aの外側に固定される。また、フランジ部16と側壁面2aの間にはパッキン18bが配置されており、フランジ部16と側壁面2aの間の水密性が確保されている。さらに、図3に示すように、側壁面2a外側の、フランジ部16を固定する部分は鉛直に対して傾斜するように形成されている。これにより、センサー装置1が発酵槽2の側壁面2aに取り付けられたとき、カバー本体14は容器の側壁面から内側に向けて斜め下方に突出する。カバー本体14の取り付け角度は、カバー本体14内への気泡の流入を

抑制すると共に、カバー本体 14 の近傍に液溜まりができて雑菌が繁殖するのを抑制することができる角度に設定することが好ましく、液体の性質によっては水平に近い角度に設定することもできる。本実施形態においては、カバー本体 14 の中心軸線は、水平な軸線に対して約 16 度傾斜している。

[0030] また、本実施形態においては、センサー 12 として透過反射型近赤外分光センサ（NIR センサー）が採用されており、近赤外分析により培養液 L 中のアミノ酸の濃度を測定している。しかしながら、本実施形態におけるセンサー用カバー 10 は、NIR センサーの他、紫外線や可視光を使用した分光センサー、その他の光学的センサー、結晶粒子径を測定するための収束ビーム反射測定法（FBRM）を利用したセンサー、誘電率や、導電率を測定するための電磁氣的センサー等、種々のセンサーに適用することができ、これらのセンサーと組み合わせてセンサー装置を構成することができる。

[0031] 図 3 に示すように、センサー 12 は、円形断面の棒状のセンサープローブ 12a を備えており、その先端部に計測部 12b が設けられている。センサープローブ 12a は、センサー用カバー 10 のフランジ部 16 中央に設けられた開口を通してカバー本体 14 の内部に軸線方向に延びている。また、センサープローブ 12a はカバー本体 14 の中心軸線に沿って延びており、その先端部に設けられた計測部 12b は、カバー本体 14 の先端部近傍に位置している。なお、本実施形態においては、センサープローブ 12a の外径は約 20 mm であり、その周囲を外径約 60 mm のカバー本体 14 が取り囲むように構成されている。このように、センサープローブ 12a とカバー本体 14 の内壁面との間には、約 10 mm 乃至約 30 mm 程度のクリアランスを設けることが好ましい。

[0032] 次に、図 4 及び図 5 を新たに参照して、本発明の実施形態のセンサー用カバー 10 に備えられているカバー本体 14 の構成を詳細に説明する。

図 4 は、カバー本体 14 表面に設けられている微細孔の一例を拡大して示す図である。図 5 は、センサー用カバーの作用を模式的に示す図である。

[0033] 上述したように、本発明の実施形態によるセンサー装置 1 のカバー本体 1

4には、その全面に多数の微細孔が形成されており、周囲の液体及び結晶の少なくとも一部がカバー本体14の内側に流入できるようになっている。ここで、本実施形態のセンサー装置1においては、カバー本体14の上側の面に設けられた各微細孔の大きさを、下側の面に設けられた各微細孔の大きさ以上に設定するのが良い。即ち、カバー本体14の下側の面には液体を通す下側透過部14aが設けられ、上側の面には液体を通す上側透過部14bが設けられており、上側透過部14bに設けられた微細孔は、下側透過部14aに設けられた微細孔と同じ、又はそれよりも大きく形成される。

[0034] 図2に示すように、下側透過部14aは、円形断面を有するカバー本体14の下側の半円に対応する下側半円部全面に形成され、上側透過部14bは、カバー本体14の上側の半円に対応する上側半円部全面に形成されている。また、カバー本体14の先端面14cにも、全面に下側透過部14aと同一の微細孔が多数形成されている。

[0035] なお、本明細書において、カバー本体14の「下側の面」とは、使用状態に設置したセンサー用カバー10に鉛直下方から光を投射したときに光が当たる面を意味し、「上側の面」とは、鉛直上方から光を投射したときに光が当たる面を意味している。また、本実施形態においては、カバー本体14の「下側の面」及び「上側の面」全体に多数の微細孔が形成されているが、微細孔は必ずしも全面に形成される必要はなく、一部に形成されていれば良い。さらに、本実施形態においては、カバー本体14の先端面14cにも微細孔が設けられているが、先端面14cには微細孔を設けなくても良い。

[0036] 次に、図4に示すように、下側透過部14a及び上側透過部14bには、千鳥状に略円形の微細孔が配列されている。即ち、各微細孔は、隣接する3つの微細孔の中心を結ぶ線が正三角形を形成するように配列されている。本実施形態においては、下側透過部14a及び上側透過部14bは、ステンレス製の薄板にエッチング加工を施して多数の微細孔を形成することにより構成されている。また、一例として、本実施形態においては、直径 $D = \text{約 } 750 \mu\text{m}$ の円形の穴を、ピッチ $P = \text{約 } 1070 \mu\text{m}$ （円の中心を結ぶ正三角形

の辺の長さ)で配列することにより下側透過部14aが形成されている。また、本実施形態においては、上側透過部14bも同様に、直径 $D = \text{約} 750 \mu\text{m}$ の円形の穴を、ピッチ $P = \text{約} 1070 \mu\text{m}$ で配列したものから構成されている。

[0037] ここで、直径 $D = \text{約} 750 \mu\text{m}$ の円形の穴を、ピッチ $P = \text{約} 1070 \mu\text{m}$ で配列した下側透過部14a、上側透過部14bは、開口率約44.4%となり、概ね20#の網(20メッシュ:1インチの間に20本の素線を縦横に配置して形成した網)に相当する。なお、本明細書において、下側透過部14a、上側透過部14bの「微細孔の大きさ」とは、円形の穴の直径を意味するものとする。

[0038] なお、一例として、直径 $D = \text{約} 540 \mu\text{m}$ の円形の穴を、ピッチ $P = \text{約} 770 \mu\text{m}$ で配列した場合、開口率は約44.5%となり、概ね30#の網に相当する。また、直径 $D = \text{約} 350 \mu\text{m}$ の円形の穴を、ピッチ $P = \text{約} 630 \mu\text{m}$ で配列した場合、開口率は約28%となり、概ね40#の網に相当する。直径 $D = \text{約} 250 \mu\text{m}$ の円形の穴を、ピッチ $P = \text{約} 360 \mu\text{m}$ で配列した場合、開口率は約43.6%となり、概ね60#の網に相当する。直径 $D = \text{約} 180 \mu\text{m}$ の円形の穴を、ピッチ $P = \text{約} 320 \mu\text{m}$ で配列した場合、開口率は約28.7%となり、概ね80#の網に相当する。直径 $D = \text{約} 150 \mu\text{m}$ の円形の穴を、ピッチ $P = \text{約} 250 \mu\text{m}$ で配列した場合、開口率は約32.5%となり、概ね100#の網に相当し、直径 $D = \text{約} 100 \mu\text{m}$ の円形の穴を、ピッチ $P = \text{約} 210 \mu\text{m}$ で配列した場合、開口率は約20.5%となり、概ね150#の網に相当する。

[0039] なお、本実施形態においては、薄板に多数の微細孔を形成したもので下側透過部14a及び上側透過部14bを構成しているが、細い素線を織る、編む等して組み合わせて形成した網状物で下側透過部14aや上側透過部14bを構成することもできる。この場合には「微細孔」は、網状物を構成する素線間の空間として形成され、「微細孔の大きさ」は隣接する素線間の距離を意味するものとする。好ましくは、下側透過部14aに設ける微細孔の径

は約 180 μm 乃至約 750 μm に設定する。より好ましくは、下側透過部 14 a に設ける微細孔の径は約 250 μm 乃至約 750 μm に設定する。さらに好ましくは、下側透過部 14 a に設ける微細孔の径は約 350 μm 乃至約 750 μm に設定する。さらに好ましくは、下側透過部 14 a に設ける微細孔の径は約 540 μm 乃至約 750 μm に設定する。即ち、下側透過部 14 a に設ける微細孔の径は、培養液 L 中の気泡の侵入を抑制すると共に、培養液 L の結晶の少なくとも一部を通す大きさに設定することが好ましい。また、薄板に多数の微細孔を形成した下側透過部 14 a 及び上側透過部 14 b は、結晶が付着・堆積しにくく、センサー用カバーのメンテナンス性を向上させることができる。

[0040] また、カバー本体内に入った気泡を排出しやすくするため、上側透過部 14 b に設ける微細孔は下側透過部の微細孔の大きさ以上の大きさに形成することが好ましい。しかしながら、上側透過部 14 b の微細孔の径は、下方へ向かう液体の流れにより気泡が上側透過部 14 b を通って流入するのを十分に抑制できる径に設定するのが良い。好ましくは、上側透過部 14 b に設ける微細孔の径は、下側透過部 14 a に設ける微細孔の径の約 1 倍乃至約 5 倍に設定する。これにより、カバー本体 14 内への気泡侵入の抑制と、カバー本体 14 内に侵入してしまった気泡の排出を適正にバランスさせることができる。

[0041] 次に、図 5 を参照して、センサー用カバーの作用を模式的に説明する。

まず、気泡が混入した液体の特性を測定する場合において、センサーを網状のストレーナでカバーして気泡の影響を低減することは従来から知られている。しかしながら、図 5 (a) に示すように、培養液 L 中に結晶が混入している場合には、気泡の侵入を阻止すべくカバー本体 14 (下側透過部 14 a、上側透過部 14 b) の微細孔の大きさを細かく設定しすぎると、気泡 B も、結晶 C もストレーナの内部に侵入できなくなる。このような場合には、センサーにより結晶の成分を測定することができず、正確な測定を行うことができない。

[0042] 一方、図5（b）に示すように、センサーを覆うカバー本体14の微細孔の大きさを適切な大きさに設定しておくこと、気泡Bの侵入を抑制することができる一方、結晶Cの少なくとも一部は、カバー本体14の内部に侵入することができ、センサーにより結晶の成分を測定することが可能になる。

[0043] より好ましくは、図5（c）に示すように、カバー本体14の下側透過部14aには直径の小さな微細孔を形成し、上側透過部14bには下側透過部14aよりも大きな微細孔を形成する。このようにカバー本体14を形成することにより、下方から浮き上がってきた大きな気泡のカバー本体14内への侵入が阻止される。また、培養液L中の結晶の少なくとも一部は、下側透過部14aを通してカバー本体14内に侵入し、センサーによって検出される。加えて、図5（c）に示すように、カバー本体14を、発酵槽2の側壁面2aから斜め下方に向けて突出するように設けることにより、カバー本体14により侵入を阻止された気泡が、カバー本体14の下面に沿って斜め上方に移動しやすく、多くの気泡Bはセンサー用カバー10を容易に迂回しながら上方に移動する。

[0044] 一方、下方から近づいた気泡であっても小さなものは、下側透過部14aを通してカバー本体14内へ侵入する。しかしながら、上側透過部14bに直径の大きな微細孔を形成しておくことにより、下側透過部14aを通して侵入した小さな気泡はカバー本体14内で浮き上がり、上側透過部14bを通して容易にカバー本体14の外へ排出される。このため、侵入した気泡がカバー本体14内に長時間滞留し、そこで大きな気泡に成長するのを防止することができる。

[0045] また、センサー用カバー10に接近する気泡は、全てが下側から接近するものではないが、気泡には常に液体による浮力が作用するため、下側からセンサー用カバー10に接近する気泡の割合が多く、これらの侵入が下側透過部14aによって大幅に抑制される。さらに、上側透過部14bによっても、発酵槽内の攪拌による液の流れによって、上方や側方等からセンサー用カバー10に接近する一部の気泡の侵入がカバーの上部を完全に開口部とした

場合よりも効果的に阻止される。また、上側透過部 14 b の微細孔を大きく形成しておくことにより、結晶 C は、より容易にセンサー用カバー 10 の内部に侵入することができ、結晶成分をより正確に検出することができる。

[0046] また、カバー本体 14 を、斜め下方に向けて突出するように設けておくことにより、カバー本体 14 内に侵入した気泡はカバー本体 14 の基端部の方へ、上方に移動する。一方、カバー本体 14 内に配置されているセンサープローブ 12 a の計測部 12 b は、カバー本体 14 の先端部近傍に配置されているため、カバー本体 14 内の気泡はセンサー 12 の計測部 12 b から遠ざかるように移動される。このため、カバー本体 14 内に侵入した気泡の測定への影響を更に軽減することができる。

これらの作用により、本実施形態のセンサー用カバー 10 によれば、測定に対する気泡の影響が効果的に低減される。

[0047] 次に、図 6 乃至図 10 を参照して、本発明の実施形態によるセンサー装置 1 を使用した発酵生成物の製造方法を説明する。

図 6 は、本発明の実施形態による発酵生成物の製造方法の手順を示すフローチャートである。図 7 は、センサー用カバー 10 を使用せずに測定を行った場合の一例を示す図である。図 8 は、適切なセンサー用カバー 10 を使用したセンサー装置 1 による測定の一例を示す図である。図 9 は、微細孔が細か過ぎるセンサー用カバー 10 を使用して測定を行った場合の一例を示す図である。さらに、図 10 は、種々のセンサー用カバー 10 の使用後の状態を示す図である。

[0048] まず、図 6 のステップ S1 においては、発酵槽 2、及びこの発酵槽 2 中の液体の特性を測定するためのセンサー装置 1 が準備される。また、本実施形態においては、発酵槽 2 内にスパージャー 8 が設けられており、スパージャー 8 には空気の供給装置 8 a が接続されている。ここで、適用するセンサー装置 1 に使用されるセンサー用カバー 10 には、発酵槽 2 内で生成される結晶の平均的な粒径に応じて、適切な大きさの微細孔を有するものを選択する。また、必要な測定項目に応じて、1 つの発酵槽 2 に対し、複数のセンサー

装置 1 を設けることもできる。

[0049] 次に、ステップ S 2 においては、発酵槽 2 内で発酵させるべき液体が、発酵槽 2 に投入される。ここに示す例では、発酵槽 2 に投入した培養液 L を発酵させることにより、発酵生成物としてシステインが生成され、このシステインの少なくとも一部が培養液中で酸化されて、最終的な発酵生成物としてシスチン (C y s 2) が生成される。一例として、培養液 L には、炭素源、窒素源、硫黄源、無機イオンが含まれている。

[0050] なお、炭素源としては、グルコース、フラクトース、シュクロース、糖蜜やでんぷんの加水分解物などの糖類、フマル酸、クエン酸、コハク酸等の有機酸類を用いることができる。

窒素源としては、硫酸アンモニウム、塩化アンモニウム、リン酸アンモニウム等の無機アンモニウム塩、大豆加水分解物などの有機窒素、アンモニアガス、アンモニア水等を用いることができる。

イオウ源としては、硫酸塩、亜硫酸塩、硫化物、次亜硫酸塩、チオ硫酸塩等の無機硫黄化合物が挙げられる。

有機微量栄養源としては、ビタミン B 1 などの要求物質または酵母エキス等を適量含有させることが望ましい。これらの他に、必要に応じてリン酸カリウム、硫酸マグネシウム、鉄イオン、マンガンイオン等を少量添加しても良い。

[0051] ステップ S 3 においては、培養液 L が投入された発酵槽 2 が発酵運転され、センサー装置 1 により、発酵槽 2 中の液体の特性が測定される。なお、発酵運転中においては、攪拌機 6 を作動させることにより、発酵槽 2 内の培養液 L が攪拌され、供給装置 8 a を作動させることにより、スパージャー 8 を介して培養液 L に気泡が混入される。本実施形態においては、スパージャー 8 によって培養液 L 内に混入される気泡の平均径は約 250 μ m である。この 1 時間あたりに導入される空気の体積は、発酵槽 2 の発酵開始時における培地体積の約 0.1 ~ 1.2 倍に相当する。好ましくは、1 時間あたりに発酵槽 2 内に送り込む空気の体積を、発酵槽 2 の発酵開始時における培地体積

の1～1.2倍以下にすることにより、気泡を過剰に細分化することなく、空気を液体中に溶け込ませることができる。

[0052] さらに、センサー装置1による測定結果に基づいて発酵運転の条件が調整される。本実施形態においては、発酵運転によりシスチンが生成され、培養液Lに溶解しているシスチンが増加すると、これが析出し、シスチンの結晶が生成される。発酵運転中の培養液Lの特性は、センサー装置1によって随時測定される。本実施形態において、センサー装置1によって測定される培養液Lの特性としては、シスチンの濃度[g/L]の他、糖濃度[g/L] (R. S.)、アンモニア態窒素濃度(AN)、S₂O₃の各濃度[g/L]、培養液Lの濁度(OD)等が挙げられる。

[0053] さらに、センサー装置1によって測定された培養液Lの特性に基づいて、発酵運転の条件が調整される。調整される発酵運転の条件としては、培養液Lの温度、培養液LのpH、スパージャー8を介して送り込まれる通気量、添加される糖液の量、添加されるリンなど培地成分等を挙げることができる。この測定された培養液Lの特性に基づく発酵運転条件の調整は、発酵運転中に随時実行される。

[0054] 次に、センサー装置1によるシスチン濃度の測定について説明する。

上述したように、センサー装置1にはセンサー12が備えられている(図3)。本実施形態においては、センサー12はNIRセンサーであり、センサープローブ12aにおいて受光された光が光ファイバを介して測定器本体4(図1)に導かれる。測定器本体4においては、導かれた光のNIRスペクトルが取得される。このセンサープローブ12aからの光に対して求められたNIRスペクトルに、予め作成しておいた検量モデルを当てはめることにより、培養液L中に含まれるシスチン等の濃度を推定することができる。図7乃至図9は、このようにして推定されたシスチン濃度の時間的変化を示すグラフである。

[0055] 図7は、発酵槽2内の培養液L内のシスチン濃度を、センサー用カバー10を取り付けることなく、センサー12を使用して測定(推定)した例であ

る。図7に示すように、センサー用カバー10を用いない測定では、時間の経過と共に発酵槽2内で生成されているシスチンの濃度が上昇するという傾向はみられるものの、測定ごとに推定値が大きく変動している。これは、培養液L中に混入している気泡がセンサープローブ12aにおいて受光される光に影響を与え、推定値がばらついているものと考えられる。

[0056] 図8は、図7に示す例で測定した培養液L中のシスチンの濃度を、センサー用カバー10を備えたセンサー装置1を使用して測定した場合の推定値の一例を示している。図8に示す例では、下側透過部14a及び上側透過部14bに、夫々20 μ m相当の微細孔が形成されたセンサー用カバー10が使用されている。図8に示すように、20 μ m相当の微細孔を設けたセンサー用カバー10を使用した場合、推定されたシスチンの濃度は、センサー用カバー10を用いていない場合と同一の傾向を示している。

[0057] 加えて、図8に示す例では、図7に示す例と比較して、シスチンの濃度の推定値の変動が小さく、シスチンの濃度が安定して測定されていることがわかる。これは、センサー12を取り囲むようにセンサー用カバー10を設けることにより、培養液L中に混入している気泡の影響が抑制され、測定値が安定したものと考えられる。また、シスチンは培養液Lに対する溶解度が低く、発酵槽2内で生成されたシスチンの多くは析出し、結晶化する。この結晶化したシスチンの平均粒子径は5 μ m以上となるが、センサー12にセンサー用カバー10を取り付けた状態でも、結晶化したシスチンが検出されていることがわかる。即ち、センサー用カバー10の下側透過部14a及び上側透過部14bは、培養液L、及び培養液L中の結晶の少なくとも一部を通していていることがわかる。

[0058] 図9は、図8に示す例で測定した培養液Lのシスチンの濃度を、図8の場合よりも微細孔が小さいセンサー用カバー10を使用して測定した場合の一例である。図9に示す例では、下側透過部14a及び上側透過部14bに、夫々60 μ m相当の微細孔が形成されたセンサー用カバー10が使用されている。図9に示す例においては、発酵運転開始直後は、図8に示す例と同様に

安定したシスチン濃度の推定値が得られているものの、時間の経過と共に推定値の変動が大きくなっている。そして更に時間が経過すると、推定値に異常値が現れ、最終的にはシスチンの濃度が推定不能となっている。これは、発酵運転中において、センサー用カバー 10 の外側にシスチンの結晶のスケーリングが発生すると共に、センサー用カバー 10 の内側に結晶が溜まったためである。

[0059] 即ち、発酵槽 2 内の培養液 L 中でシスチンを生成する発酵運転に対しては、60 # 相当の微細孔を有するセンサー用カバー 10 では、微細孔が細かすぎ、液相から析出した結晶をカバーから排出することができず、結晶の堆積、滞留が発生したものと考えられる。これに対して、図 8 に示した例では、長時間発酵運転を行った後もセンサー用カバー 10 への結晶の堆積が実質的に発生しておらず、シスチンを生成する発酵運転に対して、20 # 相当の微細孔を有するセンサー用カバー 10 が適切であるといえることができる。

[0060] また、図 8 及び図 9 に示す例では、センサー用カバー 10 の下側透過部 14 a 及び上側透過部 14 b に、同一の大きさの微細孔が設けられていたが、上側透過部 14 b の微細孔の大きさを、下側透過部 14 a の微細孔の大きさよりも大きく形成することもできる。この場合には、センサー用カバー 10 の内部に侵入した気泡が、上側透過部 14 b を通って排出されやすくなるため、侵入した気泡による測定値への悪影響を、より低減することが期待できる。例えば、図 8 に示す測定に使用したセンサー用カバー 10 の、上側透過部 14 b の微細孔を、下側透過部 14 a の微細孔よりも大きい 10 # ~ 15 # 相当に変更しても良い。

[0061] 次に、図 10 を参照して、種々のセンサー用カバー 10 を使用して測定を行った場合における結晶の堆積状態を説明する。

図 10 は、種々のセンサー用カバー 10 を使用した場合における、結晶の堆積状態、及び得られた測定データの安定性について実験を行った結果を表にまとめたものである。

[0062] 図 10 に示すように、実験は、条件(1)として、センサー用カバー 10 を使

用しない場合、条件(2)～(5)として、20＃相当、30＃相当、40＃相当、60＃相当のセンサー用カバー10を夫々使用した場合について行った。さらに、条件(6)として、センサー用カバー10の下側透過部14aを80＃相当、上側透過部14bを40＃相当とした場合についても実験を行った。実験では、夫々の条件について所定時間発酵運転を行った後の、センサー12、及びセンサー用カバー10への結晶の堆積状態が観察された。

[0063] まず、図10に示すように、条件(1)のセンサー用カバー10を使用しない場合においては、センサー12への結晶の付着（結晶スケーリング）は認められなかったものの、シスチン濃度の推定値には変動が多く、安定したデータを測定することはできなかった。即ち、センサー用カバー10が設けられていない場合には、結晶化したシスチンもセンサー12により測定することが可能であるが、培養液L中に混入している気泡の影響により、シスチン濃度の推定値に大きなノイズが混入し、推定値に大きな変動（ハンチング）が発生している。

[0064] 次に、条件(2)の20＃相当、及び条件(3)の30＃相当のセンサー用カバー10を使用した場合には、センサー12及びセンサー用カバー10の外面への結晶の付着も、センサー用カバー10内の結晶の滞留（結晶溜まり）も認められなかった。さらに、シスチン濃度の推定値にも大きな変動はなく、安定したデータを測定することができた。即ち、センサー用カバー10を20＃相当、30＃相当とした場合には、微細孔の大きさが、シスチンの結晶の平均粒子径よりも十分に大きく、シスチンの結晶はセンサー用カバー10内に十分に侵入することができる。また、センサー用カバー10内に侵入したシスチンの結晶はセンサー12によって検出されて信頼度の高いシスチン濃度の推定値が得られると共に、センサー用カバー10内に侵入した結晶は、容易にセンサー用カバー10の外へ流出する。一方、培養液L中に混入している気泡の多くは、センサー用カバー10内への侵入が阻止され、気泡によるセンサー12への悪影響が抑制される。

[0065] 次に、条件(4)の40＃相当のセンサー用カバー10を使用した場合には、

センサー 12 及びセンサー用カバー 10 の外面への結晶の付着は認められなかったが、センサー用カバー 10 内に僅かに結晶の滞留が認められた。また、実験期間中においては、シスチン濃度の推定値に大きな変動はなく、安定したデータを測定することができた。しかしながら、この条件では、さらに長時間発酵運転を行った場合に、センサー用カバー 10 内に滞留する結晶が増加して、適正な測定値が得られなくなる虞がある。このように、センサー用カバー 10 に設けた微細孔が小さい場合には、センサー用カバー 10 内への気泡の侵入を、より強く抑制することができ、気泡による悪影響を排除するには有利である。一方、微細孔が小さい場合には、センサー用カバー 10 内に入ったシスチンの結晶やカバー内で生成した結晶が、外へ排出されにくく、センサー用カバー 10 内に結晶が溜まりやすくなる。

[0066] さらに、条件(5)の 60 # 相当のセンサー用カバー 10 を使用した場合には、センサー 12 及びセンサー用カバー 10 の外面への結晶の付着が認められ、センサー用カバー 10 内にも多量の結晶の滞留が認められた。また、センサー用カバー 10 内に滞留した結晶の影響により、実験期間の途中で適正なデータを得ることができなくなった。このように、条件(4)よりも更に微細孔の細かいセンサー用カバー 10 を使用すると、気泡の侵入を抑制する効果はより強くなるが、センサー用カバー 10 内に滞留するシスチンの結晶が著しく多くなる。このようにセンサー用カバー 10 内に多くのシスチンの結晶が滞留すると、センサー用カバー 10 内のシスチン濃度が著しく高くなってしまい、発酵槽 2 内の培養液 L の正確なシスチン濃度を測定することが困難になる。

[0067] 最後に、条件(6)のセンサー用カバー 10 の下側透過部 14 a を 80 # 相当、上側透過部 14 b を 40 # 相当とした場合には、センサー 12 及びセンサー用カバー 10 の外面への結晶の付着は認められなかったが、センサー用カバー 10 内に僅かに結晶の滞留が認められた。また、実験期間中においては、シスチン濃度の推定値に大きな変動はなく、安定したデータを測定することができた。しかしながら、この条件では、さらに長時間発酵運転を行った

場合に、センサー用カバー 10 内に滞留する結晶が増加して、適正な測定値が得られなくなる虞がある。また、条件(6)では、下側透過部 14 a の微細孔が、条件(5)よりも細かい 80 # 相当に設定されているにも関わらず、条件(5)よりも良好な結果が得られている。即ち、条件(6)では、上側透過部 14 b の微細孔が、条件(5)の場合よりも大きいため、センサー用カバー 10 内の結晶の滞留が起こりにくくなっているものと考えられる。従って、条件(6)のセンサー用カバー 10 の微細孔の大きさを微調整することにより、細かい微細孔の下側透過部 14 a を使用して、気泡による悪影響を更に低減しながら、長時間に亘って安定したデータを測定可能なセンサー用カバー 10 が構成できる可能性がある。

[0068] 以上、図 10 に示す結果から、発酵槽 2 内の培養液 L 中でシスチンを生成する発酵運転に対しては、センサー用カバー 10 として、20 # 相当、及び 30 # 相当の微細孔を有するものが適切であることが見出された。図 10 は、発酵槽 2 内で、発酵生成物としてシスチンを生成した場合の結果であるが、結晶が生成される他の発酵生成物を製造する場合には、生成される結晶の平均粒子径、及び培養液 L に混入している気泡の平均径に応じて、適切な大きさの微細孔を備えたセンサー用カバー 10 を設計すれば良い。

[0069] 本発明の実施形態の発酵生成物の製造方法によれば、発酵槽 2 内の液体である培養液 L の特性を測定するセンサー装置 1 が、センサー 12 を取り囲むように配置されるカバー本体 14 を有している（図 3）。このカバー本体 14 には、培養液 L 及び培養液 L 中の結晶の少なくとも一部を通す下側透過部 14 a 及び上側透過部 14 b が設けられているので、測定すべき培養液 L はカバー本体 14 に絶えず流入、流出することができる。この結果、カバー本体 14 内の培養液 L は常に置換され、カバー本体 14 内に配置されたセンサー 12 は、リアルタイムで連続的に結晶を含む培養液 L の特性を測定することができる。

[0070] また、カバー本体 14 の下側透過部 14 a 及び上側透過部 14 b が、培養液 L 中の結晶の少なくとも一部を通すので、培養液 L 中で生成された結晶が

カバー本体 14 に堆積しにくく、カバー本体 14 の清掃等のメンテナンスを行うことなく長時間発酵運転を継続することができる。また、上側透過部 14 b に設けられた微細孔は、下側透過部 14 a に設けられた微細孔以上の大きさを有するので、カバー本体 14 の下方から浮き上がってきた気泡は、下側透過部 14 a の微細孔を通過しにくく、カバー本体 14 内への気泡の侵入を効果的に抑制することができる。一方、上側透過部 14 b の微細孔は下側透過部 14 a の微細孔以上の大きさに形成されているので、カバー本体 14 内に侵入した気泡はカバー本体 14 内で浮き上がり、上側透過部 14 b を通って排出されやすい。この結果、カバー本体 14 内に侵入した気泡がカバー本体 14 内に滞留し、センサー 12 の測定値に悪影響を及ぼすのを抑制することができる。

[0071] また、本実施形態の発酵生成物の製造方法によれば、発酵槽 2 の培養液 L に混入している気泡の平均径が $250\ \mu\text{m}$ であるので、カバー本体 14 が、液中で生成される平均粒子径 $5\ \mu\text{m}$ 以上の結晶を透過させながら、気泡の侵入を抑制することができる。この結果、センサー 12 により安定した測定値を得ることができる。

[0072] さらに、本実施形態の発酵生成物の製造方法によれば、発酵槽 2 内に気体を送り込む通気管の出口の孔径が $6\ \text{mm}$ であるので、発酵槽 2 の培養液 L 中に混入する気泡の平均径が大きくなる。このため、カバー本体 14 が、培養液 L 中で生成される平均粒子径 $5\ \mu\text{m}$ 以上の結晶を透過させながら、気泡の侵入を抑制することができる。この結果、センサー 12 により安定した測定値を得ることができる。

[0073] また、本実施形態の発酵生成物の製造方法によれば、通気管であるスパージャー 8 を介して 1 時間あたりに発酵槽 2 内に送り込まれる気体である空気の体積が、発酵開始時における培地体積の $0.1 \sim 1.2$ 倍であるので、発酵槽 2 内に送り込まれる空気の気泡を過剰に細分化することなく、空気を培養液 L 中に溶け込ませることができる。この結果、カバー本体 14 内への気泡の侵入を容易に抑制することができる。

[0074] さらに、本実施形態の発酵生成物の製造方法によれば、カバー本体 1 4 が略円筒形に形成されている（図 2）ので、カバー本体 1 4 の下側から浮き上がった気泡が、カバー本体 1 4 の下側表面に沿って上方に流れやすく、気泡のカバー本体 1 4 内への侵入を更に抑制することができる。また、カバー本体 1 4 が略円筒形に形成されているので、カバー本体 1 4 内に侵入して浮き上がった気泡がカバー本体 1 4 内の最も高い部分に集められ、センサー 1 2 に接触しにくくなる。これにより、カバー本体 1 4 内に気泡が侵入した場合でも、測定への悪影響を最低限に抑制することができる。

[0075] また、本実施形態の発酵生成物の製造方法によれば、下側半円部及び上側半円部の全面に、下側透過部 1 4 a 及び上側透過部 1 4 b が夫々設けられているので、カバー本体 1 4 の培養液 L 及び結晶が透過する部分を極めて大きくすることができる。この結果、カバー本体 1 4 内に入った結晶が外部に排出されやすくなり、カバー本体 1 4 内での結晶の滞留を抑制することができる。

[0076] さらに、本実施形態の発酵生成物の製造方法によれば、金属製の薄板に設けた穴により下側透過部 1 4 a 及び上側透過部 1 4 b の微細孔が形成されている（図 4）ので、素線を編んで形成した網状物で下側透過部 1 4 a や上側透過部 1 4 b を形成した場合に比べ、結晶が下側透過部 1 4 a、上側透過部 1 4 b に付着・堆積しにくく、センサー用カバー 1 0 のメンテナンス性を向上させることができる。また、金属製の薄板に設けた穴により下側透過部 1 4 a 及び上側透過部 1 4 b の微細孔を形成することにより、網状物よりも破損しにくく、耐久性の高いカバー本体 1 4 を構成することができる。

[0077] また、本実施形態の発酵生成物の製造方法において、上側透過部 1 4 b の微細孔の径を下側透過部 1 4 a の微細孔の径よりも大きく設定した場合には、カバー本体 1 4 内への気泡侵入を効果的に抑制しながら、カバー本体内の結晶及び気泡の排出を促進することができ、滞留した結晶及び気泡のセンサー 1 2 への影響を効果的に抑制することができる。

[0078] さらに、本実施形態の発酵生成物の製造方法によれば、下側透過部 1 4 a

に設けられている微細孔の径が $180\mu\text{m}$ 乃至 $750\mu\text{m}$ に形成されているので、カバー本体14内への液体及び結晶の流入を許容しながらセンサー12の測定値に悪影響を与えやすい大きさの気泡の侵入を、効果的に抑制することができる。

[0079] また、本実施形態の発酵生成物の製造方法によれば、カバー本体14が、培養液Lを収容した発酵槽2の側壁面2aから斜め下方に向けて突出する（図3）ので、下方から浮き上がってカバー本体14に到達した気泡が、カバー本体14の下側面に沿って上方に流れやすく、カバー本体14内への侵入を効果的に抑制することができる。また、カバー本体14内に侵入した気泡は、上方に位置するカバー本体14の基端部に集まるので、カバー本体14の先端部近傍に配置されたセンサー12の計測部12bから遠ざかり、測定に与える悪影響を軽減することができる。

[0080] 以上、本発明の好ましい実施形態を説明したが、上述した実施形態に種々の変更を加えることができる。特に、上述した本発明の実施形態においては、気泡が混入している培養液L中で、発酵生成物としてシスチンが生成されていたが、本発明は、気泡が混入していると共に、液中に結晶が生成される他の任意の発酵生成物の製造に適用することができる。例えば、発酵生成物、発酵炭素源、窒素源、リン源、酸素源、及び／又は、硫黄源等が溶解している培養液L中で、溶解度が比較的低く、結晶が析出しやすいアミノ酸、核酸又はペプチドが生成される発酵槽に、本発明を適用することができる。

[0081] ここで、発酵生成物としては、例えばアミノ酸が挙げられる、発酵炭素源としては、例えば糖、単糖、二糖、多糖が挙げられる、窒素源としては、例えばアンモニア、硫安が挙げられる、リン源としては、例えばリン酸イオンが挙げられる、硫黄源としては、例えばチオ硫酸イオンが挙げられる。結晶が発酵中に比較的析出しやすいアミノ酸、核酸、ペプチドとしては、例えば、グルタミン酸（G l u）、トリプトファン（T r p）、フェニルアラニン（P h e）、スレオニン（T h r）、チロシン（T y r）、システイン（C y s）、シスチン（C y s 2）、グルタミン（G l n）、アスパラギン酸（A s p）、ロ

イシン(L e u)、イソロイシン(I l l e)、バリン(V a l)、イノシン、グアニシン、アデニン等が挙げられる。

[0082] また、上述した実施形態においては、液体中に析出する成分の濃度が測定されていたが、液体の誘電率や、導電率等、液体自体の特性を測定したり、液体中の菌体を測定したりすることもできる。

[0083] さらに、上述した本発明の実施形態においては、発酵槽 2 にセンサー装置 1 が 1 つ設けられ、液体の種々の特性が測定されていたが、1 つの発酵槽 2 に複数のセンサー装置 1 を設けることもできる。この場合には、各センサー装置の測定する特性に応じて、各センサー装置に異なるセンサー用カバーを適用することもできる。例えば、1 つのセンサー装置 1 で析出する結晶の特性を測定し、別のセンサー装置 1 で液相に溶解している成分の特性を測定することもできる。

符号の説明

[0084] 1 センサー装置
 2 発酵槽
 2 a 側壁面
 4 測定器本体
 6 攪拌機
 6 a 羽根
 8 スパージャー（通気管）
 8 a 供給装置
 1 0 センサー用カバー
 1 2 センサー
 1 2 a センサープローブ
 1 2 b 計測部
 1 4 カバー本体
 1 4 a 下側透過部
 1 4 b 上側透過部

- 1 4 c 先端面
- 1 6 フランジ部
- 1 8 a 固定用ボルト
- 1 8 b パッキン

請求の範囲

- [請求項1] 気泡が混入されていると共に、液中に平均粒子径 $5\ \mu\text{m}$ 以上の結晶が生成される発酵槽を発酵運転することにより発酵生成物を生成する、発酵生成物の製造方法であって、
- 発酵槽、及びこの発酵槽中の液体の特性を測定するためのセンサー装置を準備する段階と、
- 上記発酵槽に発酵させるべき液体を投入する段階と、
- 上記発酵槽を発酵運転すると共に、上記センサー装置により、上記発酵槽中の液体の特性を測定し、測定結果に基づいて発酵運転の条件を調整する段階と、を有し、
- 上記センサー装置は、液体の特性を測定するセンサーと、このセンサーを取り囲むように配置されたセンサー用のカバー本体と、を有し、
- 上記カバー本体の下側の面の少なくとも一部には、液体及び液体中の結晶の少なくとも一部を通す下側透過部が設けられ、上記カバー本体の上側の面の少なくとも一部には、液体及び液体中の結晶の少なくとも一部を通す上側透過部が設けられ、
- 上記下側透過部及び上記上側透過部には、液体を通すための多数の微細孔が夫々形成されており、上記上側透過部に設けられた微細孔は、上記下側透過部に設けられた微細孔以上の大きさを有することを特徴とする発酵生成物の製造方法。
- [請求項2] 上記発酵槽の液体中に混入している気泡の平均径は $50\ \mu\text{m}$ 以上である請求項1記載の発酵生成物の製造方法。
- [請求項3] 上記発酵槽は、発酵槽内に気体を送り込むための通気管を有し、この通気管の出口の孔径は $1\ \mu\text{m}$ 以上である請求項1又は2に記載の発酵生成物の製造方法。
- [請求項4] 上記発酵槽は、発酵槽内に気体を送り込むための通気管を有し、この通気管を介して1時間あたりに上記発酵槽内に送り込まれる気体の

体積は、上記発酵槽での発酵開始時における培地体積の2倍以下である請求項1乃至3の何れか1項に記載の発酵生成物の製造方法。

【請求項5】 上記カバー本体は略円筒形に形成され、その内部の軸線方向に上記センサーが延びている請求項1乃至4の何れか1項に記載の発酵生成物の製造方法。

【請求項6】 上記下側透過部は略円筒形の上記カバー本体の下側半円部全面に設けられ、上記上側透過部は上記カバー本体の上側半円部全面に設けられている請求項5に記載の発酵生成物の製造方法。

【請求項7】 上記カバー本体は金属製の薄板から形成され、上記下側透過部及び上記上側透過部に設けられた微細孔は、金属製の薄板に設けた略円形の穴である請求項1乃至6の何れか1項に記載の発酵生成物の製造方法。

【請求項8】 上記上側透過部に設けられている微細孔の径は、上記下側透過部に設けられている微細孔の径の1倍乃至5倍である請求項1乃至7の何れか1項に記載の発酵生成物の製造方法。

【請求項9】 上記下側透過部に設けられている微細孔の径は、 $540\mu\text{m}$ 乃至 $750\mu\text{m}$ である請求項1乃至8の何れか1項に記載の発酵生成物の製造方法。

【請求項10】 上記発酵槽を発酵運転することにより生成される発酵生成物はシステインであり、このシステインの少なくとも一部が酸化することにより、上記発酵槽内にはシスチンが蓄積される請求項1乃至9の何れか1項に記載の発酵生成物の製造方法。

【請求項11】 上記カバー本体は、液体を収容した発酵槽の側壁面から斜め下方に向けて突出するように設けられ、上記センサーの計測部は、上記カバー本体の先端部近傍に配置される請求項1乃至10の何れか1項に記載の発酵生成物の製造方法。

【請求項12】 気泡が混入されていると共に、液中に平均粒子径 $5\mu\text{m}$ 以上の結晶が生成される発酵槽内の液体の特性を測定するセンサー装置であって

、

液体の特性を測定するセンサーと、

このセンサーを取り囲むように配置されたセンサー用のカバー本体と、

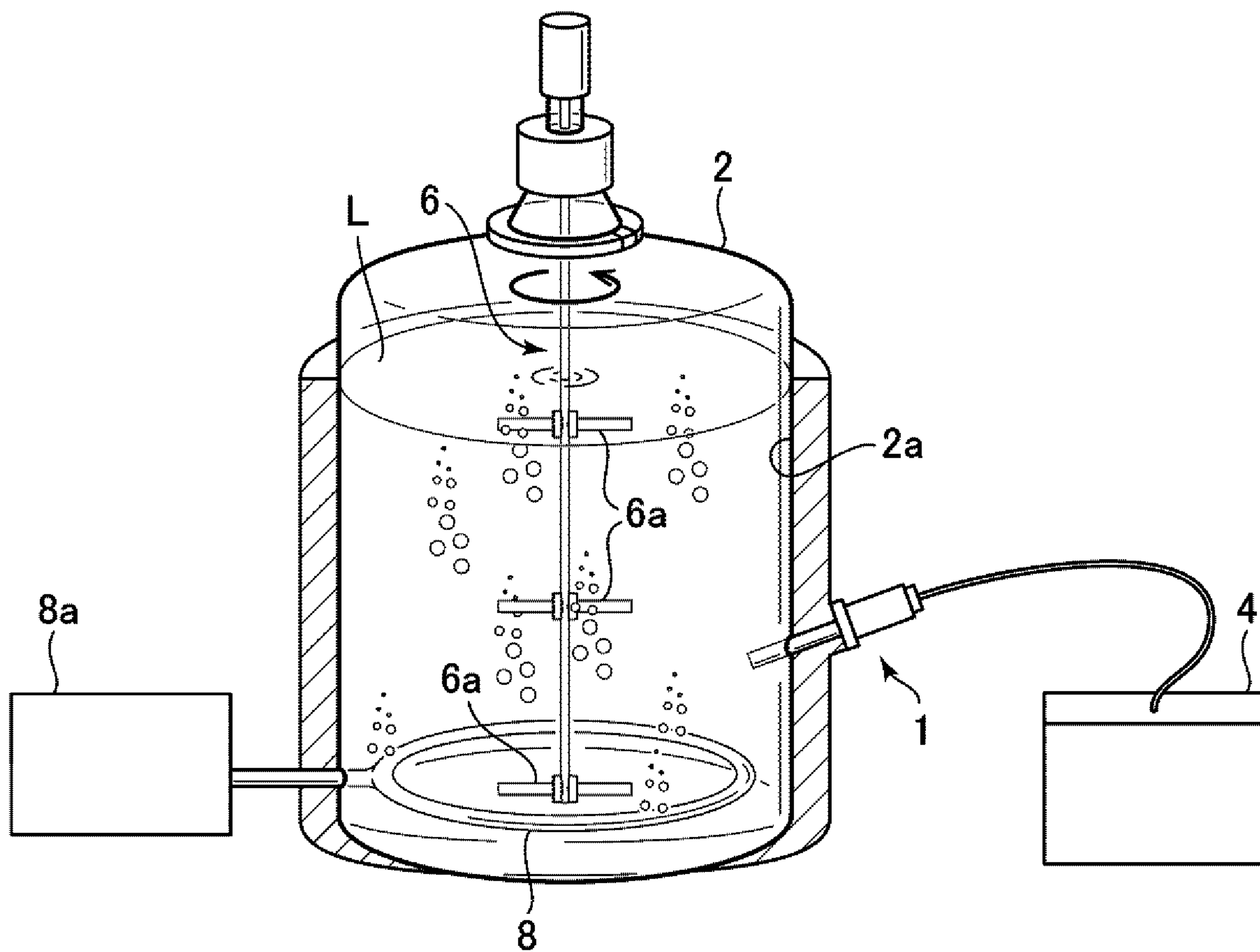
を有し、

上記カバー本体の下側の面の少なくとも一部には、液体及び液体中の結晶の少なくとも一部を通す下側透過部が設けられ、上記カバー本体の上側の面の少なくとも一部には、液体及び液体中の結晶の少なくとも一部を通す上側透過部が設けられ、

上記下側透過部及び上記上側透過部には、液体を通すための多数の微細孔が夫々形成されており、上記上側透過部に設けられた微細孔は、上記下側透過部に設けられた微細孔以上の大きさを有することを特徴とするセンサー装置。

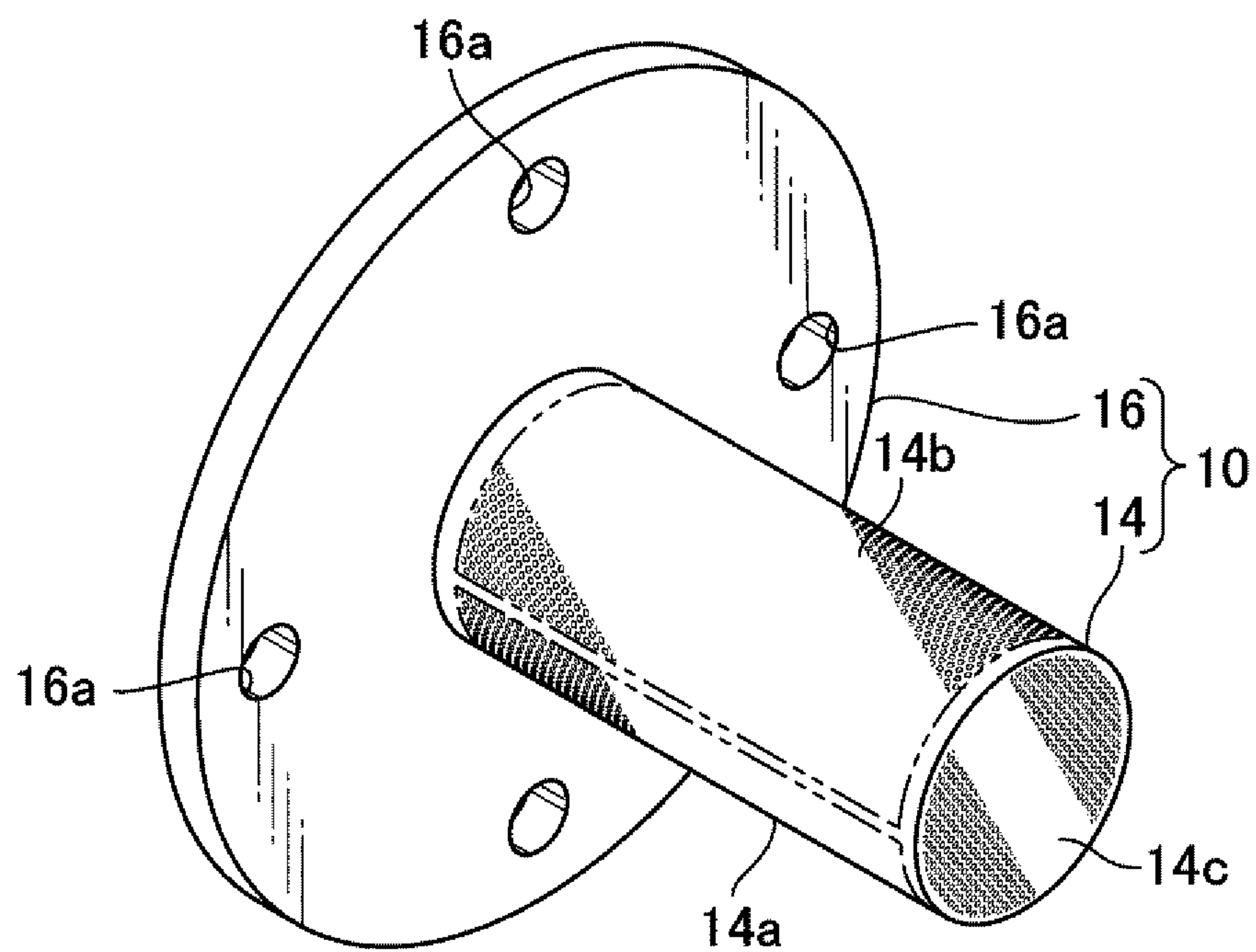
[図1]

FIG.1



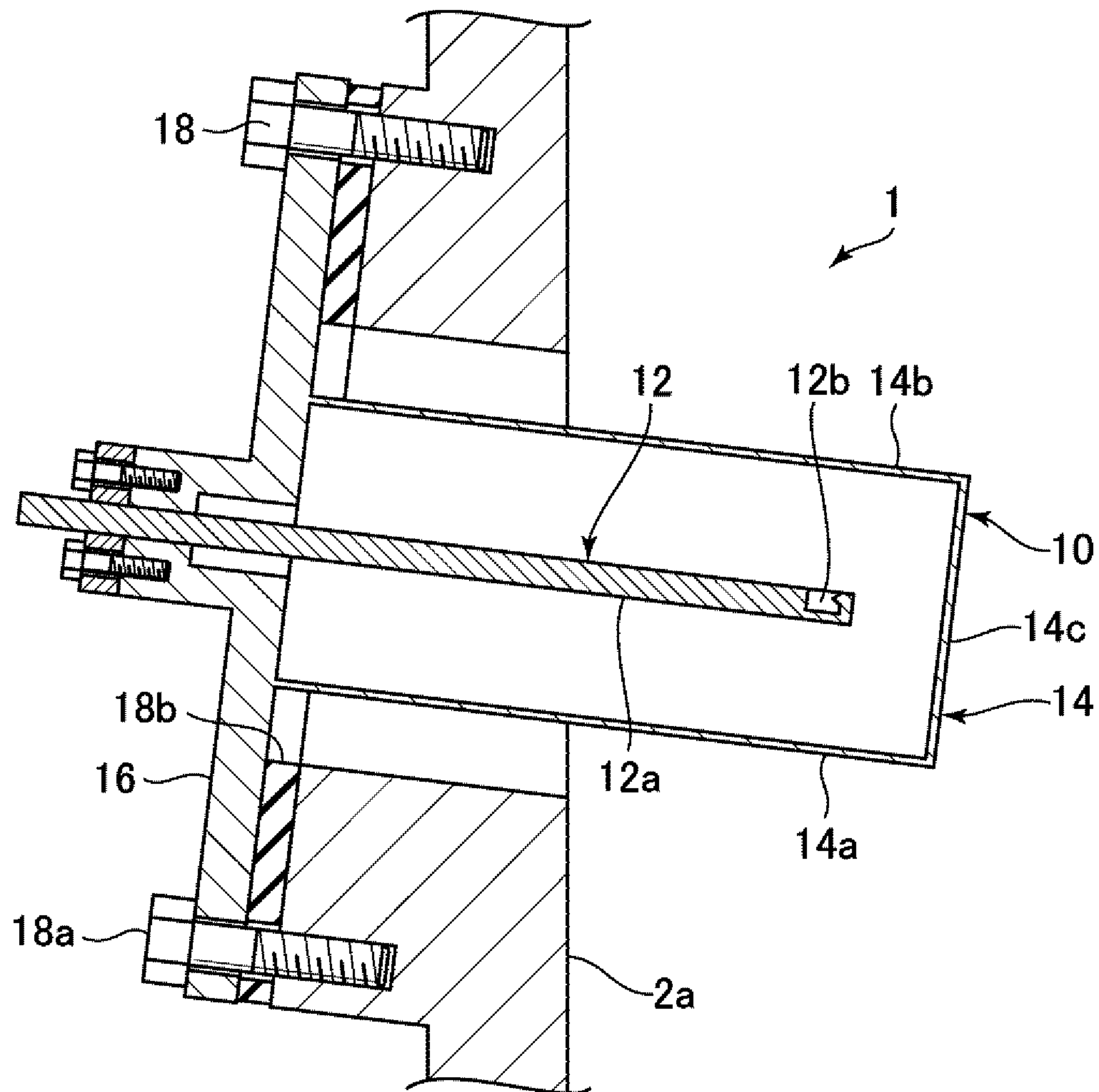
[図2]

FIG.2



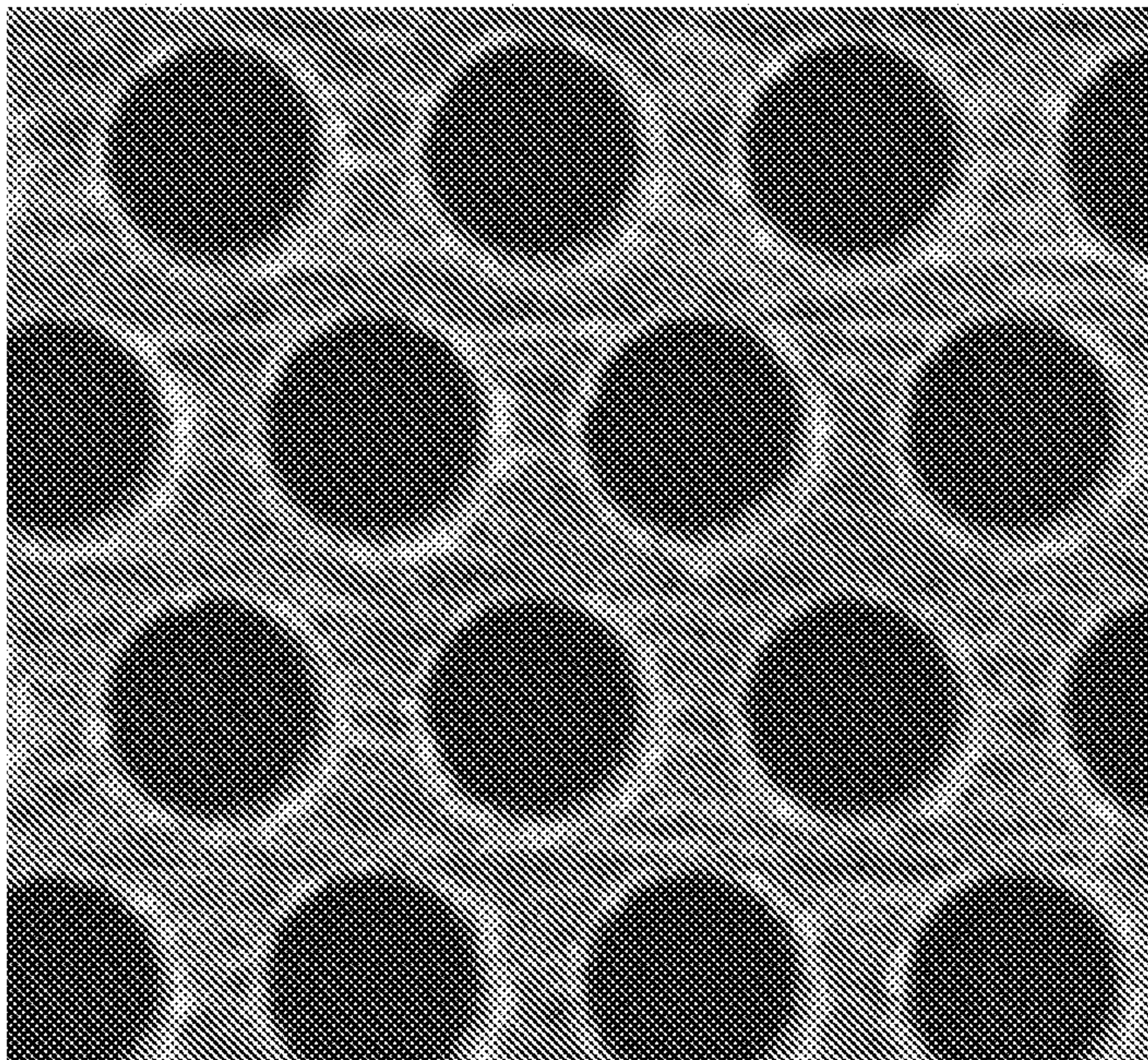
[図3]

FIG.3



[図4]

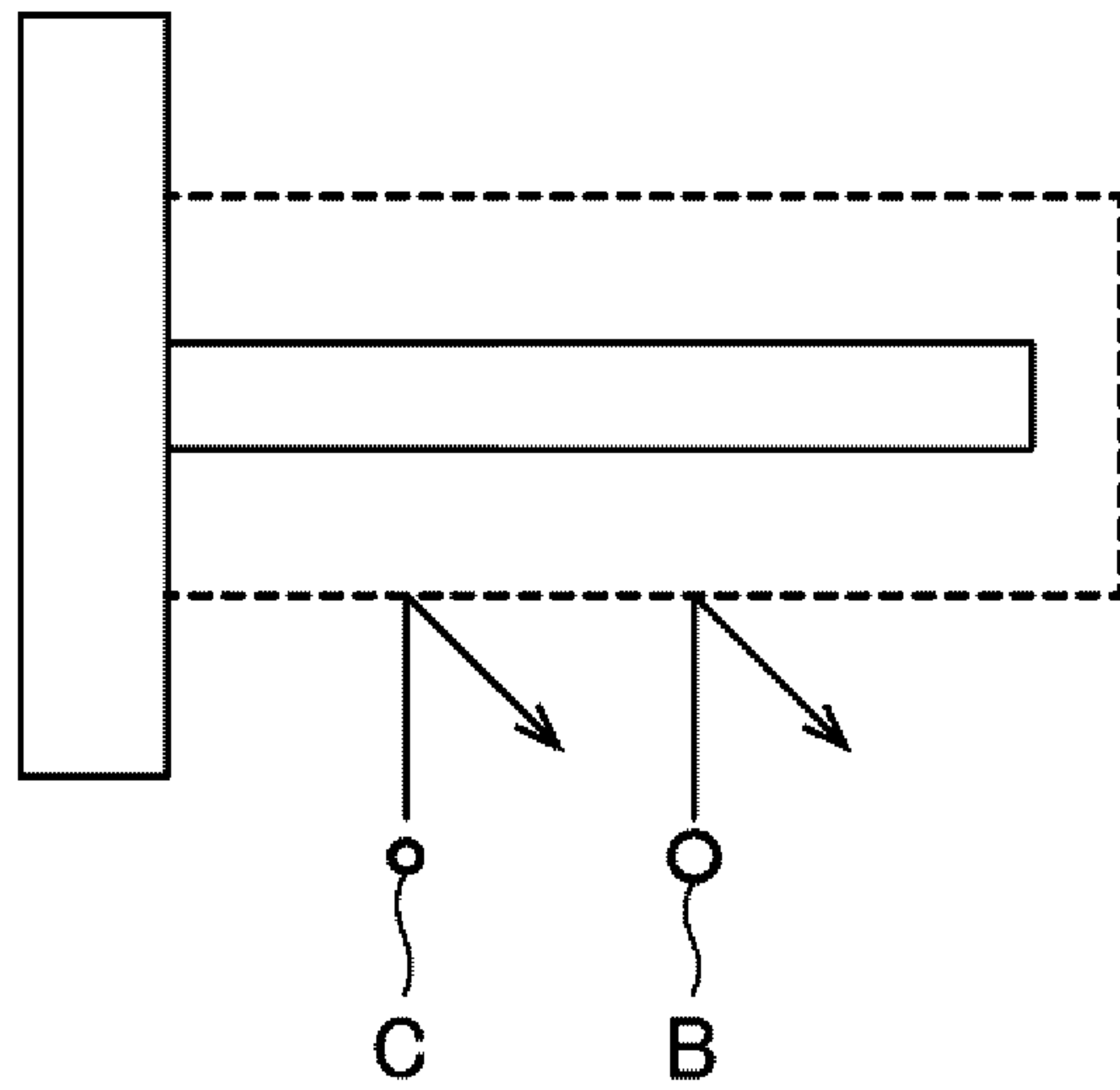
FIG.4



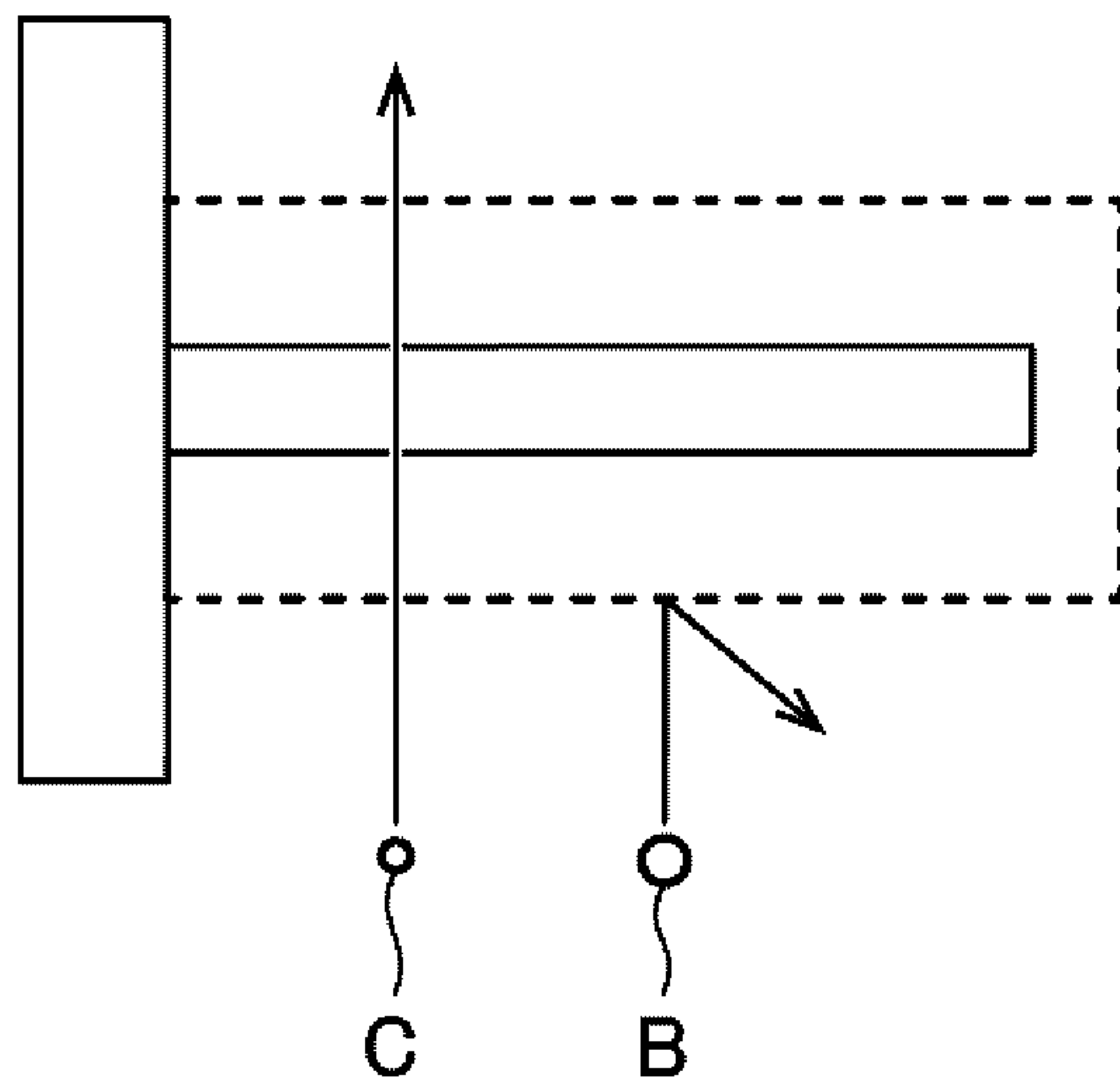
[図5]

FIG.5

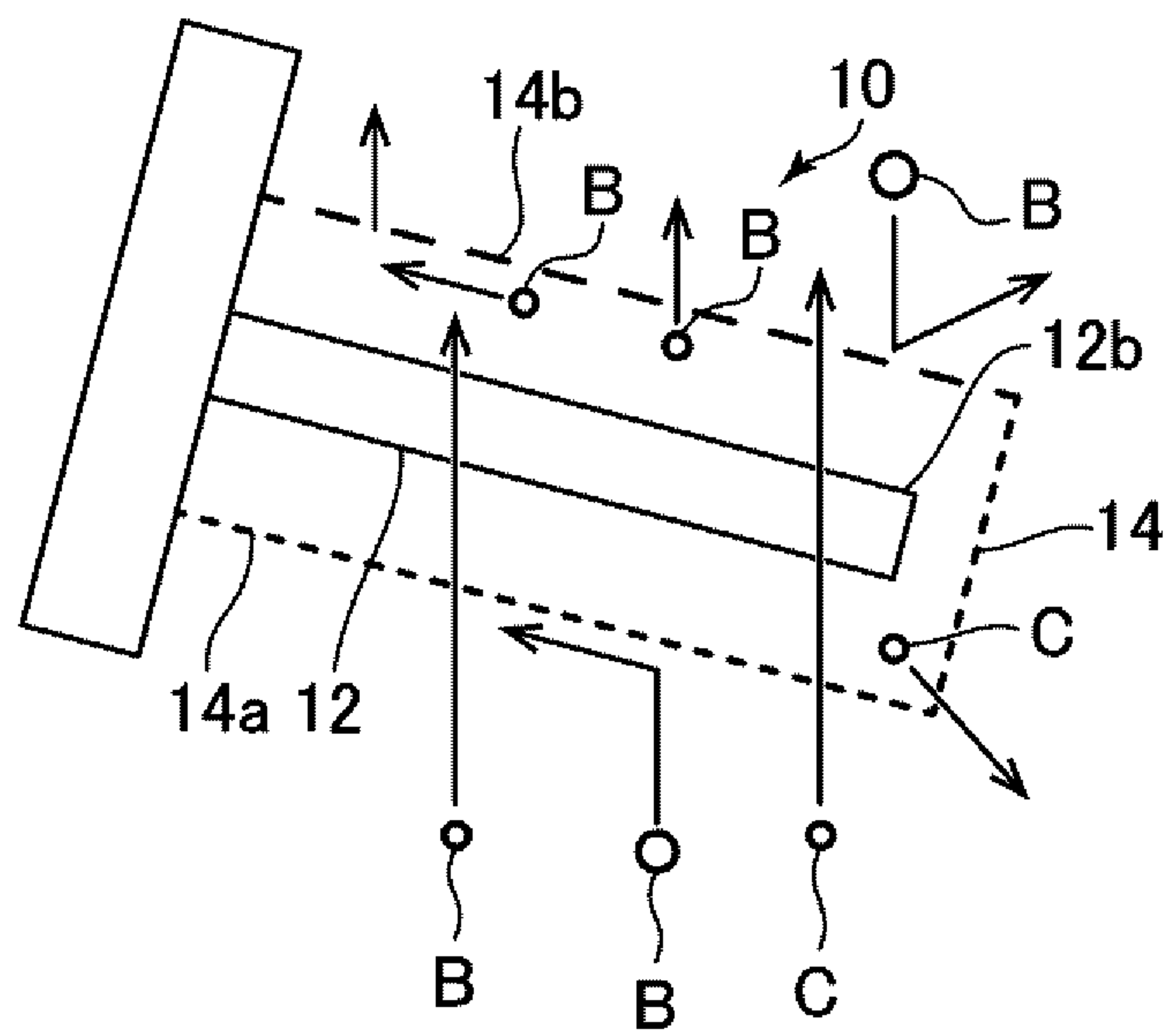
(a)



(b)

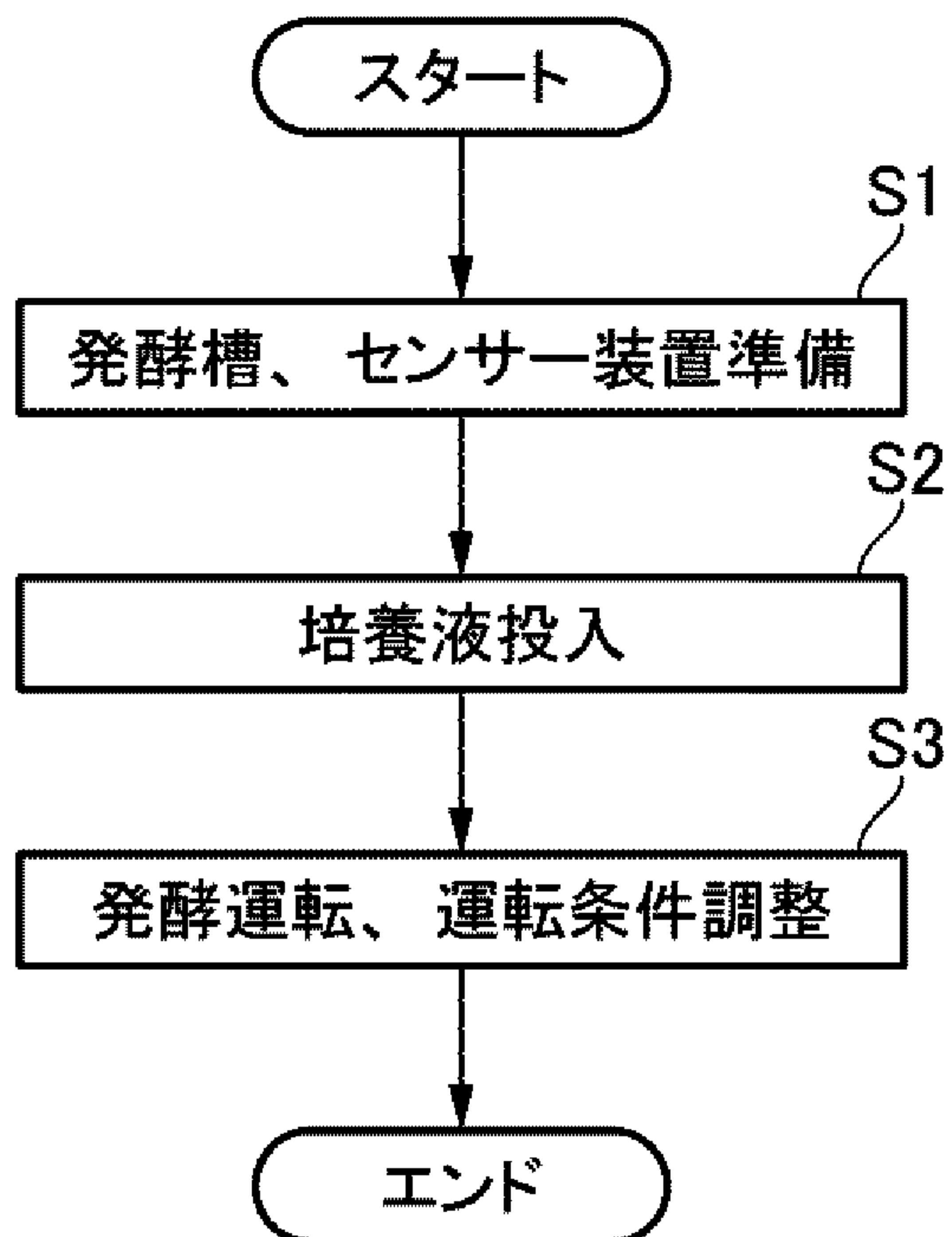


(c)



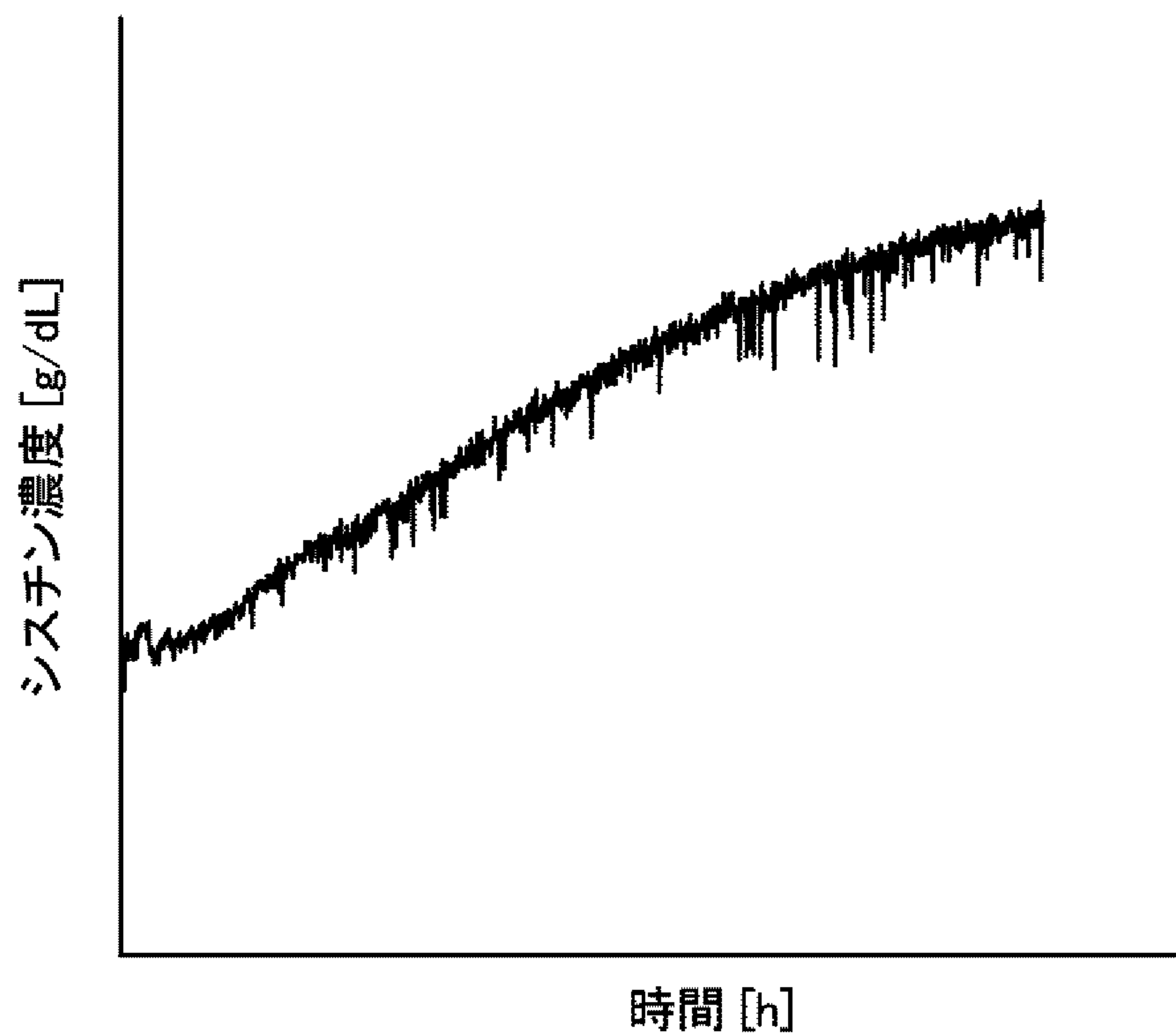
[図6]

FIG.6



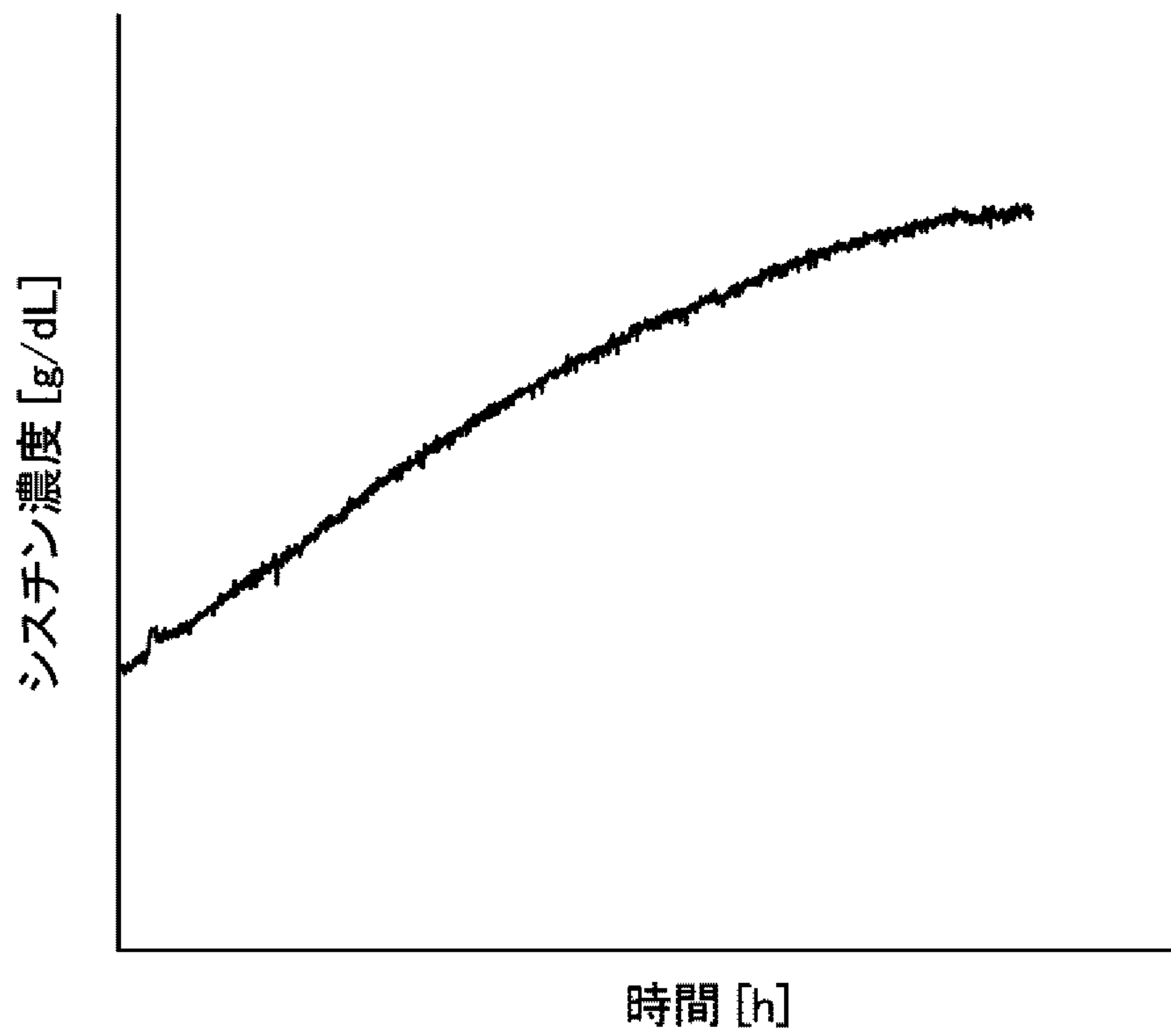
[図7]

FIG.7



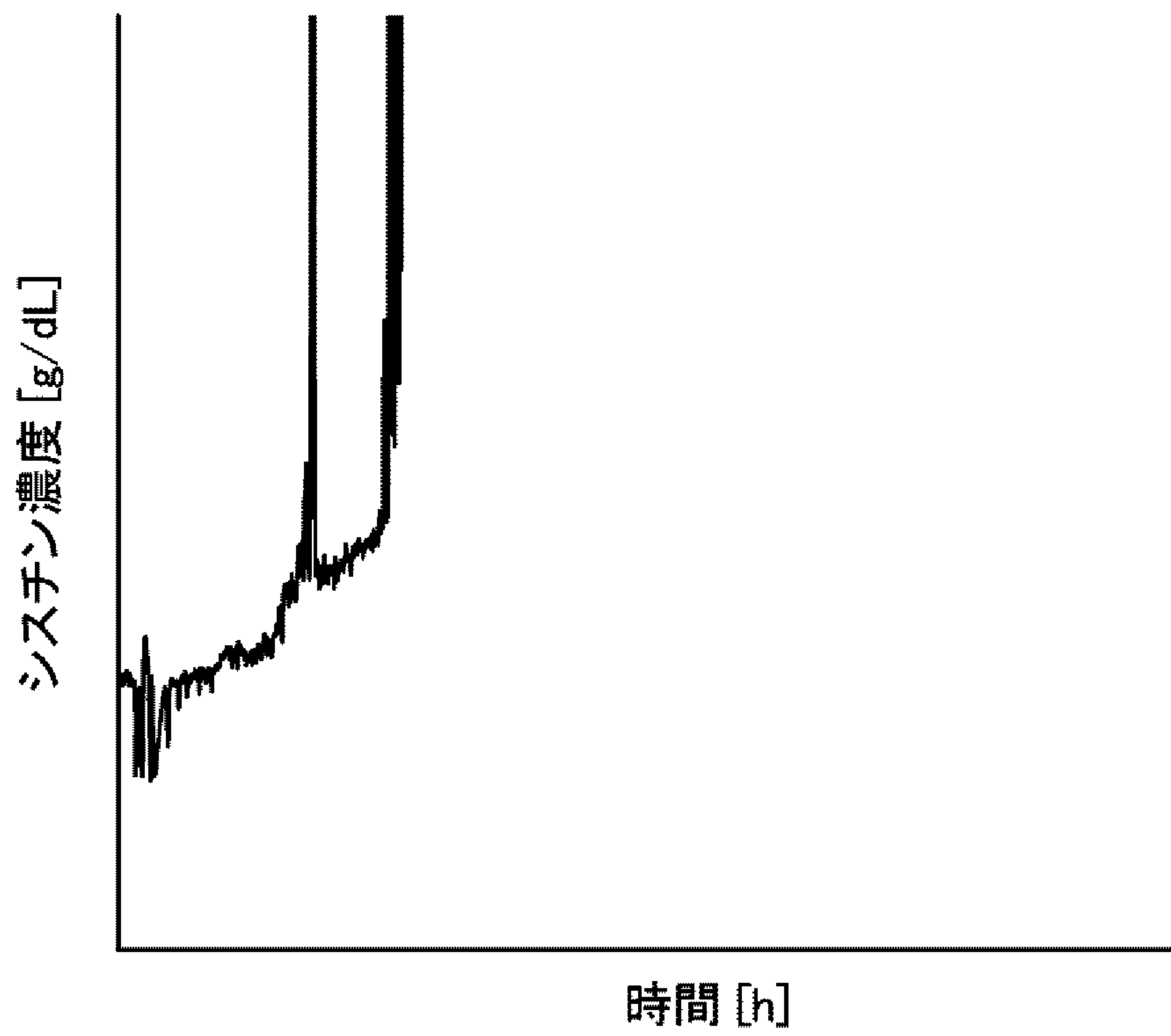
[図8]

FIG.8



[図9]

FIG.9



[図10]

FIG.10

	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
センサー用 カバー仕様	無し	20#	30#	40#	60#	80#+40#
結晶スケーリング	○	○	○	○	×	○
結晶溜まり	－	○	○	△	×	△
データ安定性 (気泡抑制効果)	×	○	○	○	－	○

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2020/044859

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl. C12P13/12(2006.01)i, C12M1/00(2006.01)i, G01N21/53(2006.01)i
 FI: C12P13/12B, C12M1/00D, G01N21/53Z

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl. C12P13/12, C12M1/00, G01N21/53

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Published examined utility model applications of Japan 1922-1996

Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2020

Registered utility model specifications of Japan 1996-2020

Published registered utility model applications of Japan 1994-2020

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2012/127650 A1 (ABLE CORP.) 27 September 2012 (2012-09-27), claims, paragraphs [0081]-[0088], fig. 3	1-12
A	JP 2006-507823 A (UNIVERSITAT AUTONOMA DE BARCELONA) 09 March 2006 (2006-03-09), claims	1-12
A	JP 2019-180404 A (SCHOTT AG) 24 October 2019 (2019-10-24), claims, fig. 1	1-12
A	JP 2009-509559 A (ARTELIS) 12 March 2009 (2009-03-12), claims, paragraphs [0073]-[0075], fig. 1	1-12
A	JP 2012-200258 A (FINESSE SOLUTIONS INC.) 22 October 2012 (2012-10-22), claims	1-12



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 December 2020

Date of mailing of the international search report

12 January 2021

Name and mailing address of the ISA/

Japan Patent Office

3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,

Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/JP2020/044859

WO 2012/127650 A1	27 September 2012	(Family: none)
JP 2006-507823 A	09 March 2006	US 2005/0255587 A1 claims EP 1580261 A1
JP 2019-180404 A	24 October 2019	US 2019/0309255 A1 claims, fig. 1 EP 3553160 A1
JP 2009-509559 A	12 March 2009	US 2008/0248552 A1 claims, paragraphs [0081]-[0083], fig. 1 EP 1931761 A1
JP 2012-200258 A	22 October 2012	US 2008/0032389 A1 claims EP 2046941 A1

国際調査報告		国際出願番号 PCT/JP2020/044859
A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） C12P 13/12(2006.01)i; C12M 1/00(2006.01)i; G01N 21/53(2006.01)i FI: C12P13/12 B; C12M1/00 D; G01N21/53 Z		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC）） C12P13/12; C12M1/00; G01N21/53		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922 - 1996年 日本国公開実用新案公報 1971 - 2020年 日本国実用新案登録公報 1996 - 2020年 日本国登録実用新案公報 1994 - 2020年		
国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語） JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	W0 2012/127650 A1 (エイブル株式会社) 27.09.2012 (2012 - 09 - 27) 請求の範囲、[0081]-[0088]、図3	1-12
A	JP 2006-507823 A (ユニヴェルシタート アウトノーマ デ バルセロナ) 09.03.2006 (2006 - 03 - 09) 特許請求の範囲	1-12
A	JP 2019-180404 A (ショット アクチエンゲゼルシャフト) 24.10.2019 (2019 - 10 - 24) 特許請求の範囲、図 1	1-12
A	JP 2009-509559 A (アルテリス) 12.03.2009 (2009 - 03 - 12) 特許請求の範囲、[0073]-[0075]、図1	1-12
A	JP 2012-200258 A (フィネス・ソリューションズ・インコーポレイテッド) 22.10.2012 (2012 - 10 - 22) 特許請求の範囲	1-12
☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。 ☒ パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー “A” 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの “E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの “L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す） “O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 “P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献		“T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの “X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの “Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の 1 以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの “&” 同一パテントファミリー文献
国際調査を完了した日 24. 12. 2020		国際調査報告の発送日 12. 01. 2021
名称及びあて先 日本国特許庁(ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号		権限のある職員（特許庁審査官） 西垣 歩美 4N 1190 電話番号 03-3581-1101 内線 3488

引用文献			公表日	パテントファミリー文献	公表日
WO	2012/127650	A1	27.09.2012	(ファミリーなし)	
JP	2006-507823	A	09.03.2006	US 2005/0255587 A1 Claims EP 1580261 A1	
JP	2019-180404	A	24.10.2019	US 2019/0309255 A1 Claims, Fig.1 EP 3553160 A1	
JP	2009-509559	A	12.03.2009	US 2008/0248552 A1 Claims, [0081]-[0083], Fig.1 EP 1931761 A1	
JP	2012-200258	A	22.10.2012	US 2008/0032389 A1 Claims EP 2046941 A1	