

氏 名	せん じゅん 洗 洵
本籍（国籍）	東京 都
学位の種類	博士(工学)
学位記番号	工博 第279号
学位授与年月日	平成29年 9月25日
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当 課程博士
研究科及び専攻	工学研究科 フロンティア物質機能工学専攻
学位論文 題目	L-バリン結晶への添加剤の吸着と結晶成長に対する 影響
学位審査委員	主査 教授 横田 政晶 副査 教授 大石 好之 副査 教授 平原 英俊 副査 准教授 土岐 規仁

論 文 内 容 の 要 旨

L-Valine(Val)は飼料用、医薬用、食添用と幅広い用途で用いられ、産業上重要なアミノ酸の1つである。Val 結晶は六角形の薄い板状結晶でかつ表面が疎水性であるため浮遊しやすい。それによって、Val は結晶の溶解混合時において混合しにくく溶解に時間がかかり、また浮遊した結晶が気液界面で泡層を形成することで、製造プロセスや製品使用時の操作性に対して大きな課題となる。対策として、界面活性剤や Val 類縁体を添加すると結晶形が変化することが知られているが、界面活性剤の構造と結晶成長阻害の関係についての体系的な議論は殆どされていない。本研究では界面活性剤や Val 類縁体の化学構造と、Val の結晶形への影響との相関について検討を行った。

第1章では、Val の工業的生産の現状と課題、既往の研究、および本研究の目的について記述した。

第2章では、Val に対して様々な添加剤を添加して晶析させ、添加剤の構造と結晶形の関係を明らかにした。スルホン酸系添加剤は *a* 軸、*b* 軸といった水平方向への変化が顕著であり、特に、ドデシルベンゼンスルホン酸 (DBS) は正六角形に近い Val 結晶を細長い柱状の六角形結晶にし、ベンゼンスルホン酸 (BS) は Val 結晶をひし形の結晶にした。一方、4 級アンモニウム系界面活性剤は水平方向の変化はスルホン酸系添加剤と比較すると小さいが、厚み方向である *c* 軸方向に寄与する傾向が観察された。類縁アミノ酸である L-Leucine (L-Leu)は Val 結晶の輪郭に凹凸を発生させる影響が観察されたが、エナンチオマーである D-Leucine (D-Leu)は Val 結晶に殆ど影響を及ぼさなかった。

第3章では主に DBS に着目し、結晶形の変化は添加剤の吸着量と相関があると考え、DBS の構造と吸着の関係について検討した。DBS の Val 結晶に対する吸着等温線を取得し、Langmuir モデルや Freundlich 式での近似を試みたが、特に高濃度の範囲で実測値と乖離した。一方、多層吸着モデルの式（ヘミミセルモデルと呼ぶ）で近似すると広い濃度範囲で一致するため、DBS はヘミミセルと呼ばれる会合体を形成し、吸着していることが示された。次に、DBS 誘導体を用いて吸着等温線を取り、ヘミミセルモデルを用いて比較した。その結果、DBS が持つ長鎖アルキル基、およびベンゼン環の存在が吸着に大きく寄与することが明らかとなった。

第4章では、結晶成長速度比を指標として添加剤の各結晶面への効果を明らかにし、DBS を添加することで Val 結晶が細長くなる根拠を示した。DBS は a 軸方向である(100)面方向の結晶成長阻害を完全に阻害した。一方、 b 軸方向に成長する(110)、 $(1\bar{1}0)$ 面方向は一旦成長が停止するが、すぐに新しい面が露出し、多層化しながら成長し続けるため細長い結晶となった。また、結晶成長阻害と添加剤吸着の関係を示す Kubota-Mullin モデルに対してヘミミセルモデルを用いて拡張し、パラメーターを算出した。算出したパラメーターおよび結晶表面の吸着量測定実験から、DBS は a 軸方向の両面と b 軸方向の片側の面に局在していることを確認し、添加剤の局在と結晶成長阻害に相関があることを示した。また、DBS の a 軸方向への吸着はアルキル基が大きく寄与しており、アルキル基を持たない BS は a 軸方向へ殆ど吸着しないため、 a 軸方向が成長したひし形のような結晶が生成したことが示唆された。更に、4 級アンモニウム塩であるベンジルトリエチルアンモニウムクロリド (BTEAC) を添加すると結晶の厚みが増加する傾向が観察された。厚み方向の(001)面に多数のマクロステップ様の段差が確認され、水平方向の輪郭が崩れていることから、水平方向の結晶成長が阻害され、結晶成長の駆動力が厚み方向に向かった可能性が考えられた。

第5章では、Val 類縁体の L-Leu と D-Leu を添加した際の結晶化の挙動を明らかにした。L-Leu を添加すると Val 結晶に単純に吸着するだけでなく、任意の濃度で結晶格子に取り込まれて固溶体を形成するため、輪郭が直線的ではない結晶が得られた。一方、D-Leu は共通溶解度未満では取り込まれず、溶解度を超えると D-Leu : Val = 1:1 の共結晶が微細な柱状結晶として析出した。分子動力学計算ソフトウェアで算出した L-Leu 分子と Val 結晶との相互作用エネルギーは D-Leu と比較して低く、この挙動の差は、取り込まれた時の系の安定性に起因するものであることが示唆された。

以上の様に、様々な構造の添加剤について Val の結晶形への影響を検討した。また、吸着に着目することで、どの化学構造によって吸着挙動が変化し、結晶形に影響を与えたかを定量的に評価する手法を提案した。Val は勿論のこと、結晶形の改善が求められている他のアミノ酸についても、本研究の手法を応用することで、誘導化による最適な添加剤構造の推定、決定に貢献できると考える。

論文審査結果の要旨

本論文は、添加剤の化学構造と L-Valine(Val)の結晶形に対する影響との関係を明らかにすることを目的とし、添加剤の構造と吸着挙動、および結晶成長への影響についての検討を報告している。

Val は必須アミノ酸の1つであり、飼料用、医薬用、食添用と幅広く用いられているアミノ酸である。Val は発酵法で製造され、最後に晶析工程を経て結晶として出荷されるが、結晶の物性に課題がある。晶析工程中に結晶が浮遊することで微細な結晶が固い泡の層を形成して結晶が成長できず、下流の分離工程の生産性等に影響を与える。また、使用者観点においても気液界面に浮遊してしまう Val 結晶は溶解に時間がかかり、操作性に課題がある。本課題の解決は Val の製造プロセス、使用者の操作性の観点において非常に大きな意義を持つ。そこで、本論文では Val の結晶形改善のための基礎的知見として、添加剤の化学構造と結晶形の変化の関係について体系的な検討を行った。

第1章では、研究背景および課題、目的について記述されていた。第2章では、Val に対して網羅的に添加剤を評価していた。その中で、スルホン酸系、4級アンモニウム系、類縁アミノ酸系でそれぞれ異なる変化を示すことを明らかにした。第3章では主にスルホン酸系添加剤であるドデシルベンゼンスルホン酸 (DBS) に着目し、吸着パラメーターを算出した。その際、従来添加剤の評価で主に使用されてきた Langmuir モデルではなく、界面活性剤のヘミミセルを考慮したヘミミセルモデルを提案し、吸着等温線のデータを良く再現することを示した。また、添加剤の誘導体の吸着パラメーターとの比較から、構造と吸着挙動の関係について定量的に議論し、DBS の吸着にはドデシル基とベンゼン環が大きく寄与していることを明らかにした。第4章では、結晶成長速度比を指標として添加剤の各結晶面への効果を明らかにし、第2章で DBS を添加することで Val 結晶が細長くなり、ベンゼンスルホン酸 (BS) を添加するとひし形になった結果に対する根拠を示した。更に、4級アンモニウム塩であるベンジルトリエチルアンモニウムクロリド (BTEAC) が厚み方向の成長に寄与していることを示し、その機構を提案した。第5章では、L体の類縁体とD体の類縁体が Val の結晶成長に与える影響が大きく異なることに対して、取り込みの観点から明らかにした。類縁体として L-Leu、D-Leu を選択し、それぞれ Val 結晶への取り込まれた時に L-Leu は任意の割合で置換される固溶体を形成し、D-Leu は 1:1 の規則正しい共結晶を形成することを明らかにした。その理由について類縁体分子と Val 結晶間の相互作用エネルギーを計算し、比較することで説明できることを示した。

以上の様に、本論文では様々な構造の添加剤について Val の結晶形への影響を検討した。添加剤の化学構造を変えることで Val の結晶形が六角形やひし形に変化した理由について、吸着パラメーターを算出、比較することで説明できることを示し

た。更に、結晶成長速度比から各結晶面への吸着挙動を評価することで結晶全体だけではなく、各面に対する結晶成長阻害を細かく議論することで、添加剤を加えることによる結晶形の変化を説明できることを示した。Val 結晶は沈降性が改善する結晶形にすることが望まれており、最適な添加剤構造の決定に際して本研究で得られた知見が大きく貢献することが期待され、晶析工学における学術的意義は大きい。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。

原著論文名（1編を記載）

Study of incorporation behavior of L-Leu and D-Leu in L-Val Crystallization.

Jun Sen, Norimoto Kokubun, Toshimichi Kamei, Kazushige Ohmori, Mitsuhiro Kishino, Tatsuki Kashiwagi, Masaaki Yokota and Norihito Doki.,

Advances in Chemical Engineering and Science, **2017**, 6, 262-268.